KRN23

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

協和キリン株式会社

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
FGF23	Fibroblast growth factor 23（線維芽細胞増殖因子 23）
Ig	Immunoglobulin（免疫グロブリン）
IV	Intravenous（静脈内）
rhFGF23	Recombinant human fibroblast growth factor 23（遺伝子組換えヒト線維芽細胞増殖因子 23）
SC	Subcutaneous（皮下）
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_{0-t}	投与後 t 時間までの血清中薬物濃度―時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	無限大時間までの血清中薬物濃度―時間曲線下面積
C_{max}	最高血清中薬物濃度
ECL	電気化学発光測定法
ELISA	固相酵素結合免疫測定法
F	バイオアベイラビリティ
$t_{1/2}$	血清中消失半減期
t_{max}	最高血清中薬物濃度到達時間

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
1 背景及び概観 4
1.1 製剤 4
1.2 生物薬剤学試験 5
1.3 分析法の概観 5
1.3.1 血清中 KRN23 濃度 6
1.3.2 抗 KRN23 抗体 7
1.3.3 抗 KRN23 中和抗体 8
2 個々の試験結果の要約 9
2.1 KRN23-US-02 試験（海外）（5.3.4.2-2） 9
3 全試験を通しての結果の比較と解析 9
3.1 バイオアベイラビリティ 9
3.2 異なる濃度の製剤間の薬物動態の比較 9
4 付録 9

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

1 背景及び概観

1.1 製剤

KRN23 はヒト線維芽細胞増殖因子 23（FGF23）を標的とするヒト型免疫グロブリン（Ig）G1 モノクローナル抗体である。本申請に関する臨床試験においては KRN23 濃度が 2、10、20 及び 30 mg/mL の製剤が使用された（Table 1.1-1）。最初に使用した 2 mg/mL 製剤の組成は [redacted] であった。KRN23-US-02 試験実施中に製剤の組成が 10 mmol/L L-histidine、252 mmol/L D-sorbitol、10 mmol/L L-methionine、0.5 mg/mL polysorbate 80、pH 6.25 に変更され、それ以降はこの組成の 2、10、20 及び 30 mg/mL 製剤が使用された。このうち、10、20 及び 30 mg/mL の製剤を市販する予定である。なお、KRN23 濃度が異なる製剤間の同質性が確認されている（2.3.P.2.3.2）。

Table 1.1-1 臨床試験に使用した製剤

組成	KRN23 濃度	臨床試験番号
[redacted]	2 mg/mL	KRN23-US-02
10 mmol/L L-histidine 252 mmol/L D-sorbitol 10 mmol/L L-methionine 0.5 mg/mL polysorbate 80 pH 6.25	2 mg/mL	KRN23-US-02
	10 mg/mL	KRN23-US-02 KRN23-INT-001 KRN23-INT-002 UX023-CL203 UX023-CL201 UX023-CL205 UX023-CL301
	20 mg/mL	KRN23-003
	30 mg/mL	KRN23-INT-002 UX023-CL203 UX023-CL201 UX023-CL205 UX023-CL301 UX023-CL303 UX023-CL304 UX023T-CL201 KRN23-001 KRN23-002 KRN23-003

1.2 生物薬剤学試験

KRN23 を成人の X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症（XLH）患者に単回で静脈内（IV）又は皮下（SC）に投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを KRN23-US-02 試験で検討した（Table 1.2-1）。

Table 1.2-1 バイオアベイラビリティを評価した臨床試験

試験番号 試験の種類 実施国	目的 試験デザイン 対象	薬剤、用量 （計画時）	投与被験者数	資料番号
KRN23-US-02 第 I 相 米国	目的：安全性、忍容性、薬物動態、薬力学 試験デザイン：二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、単回投与 対象：成人 XLH 患者（18 歳以上）	KRN23 • IV 投与：0.003、0.01、0.03、0.1、0.3 mg/kg • SC 投与：0.1、0.3、0.6、1.0 mg/kg プラセボ	KRN23 • IV 投与：17 名 • SC 投与：12 名 プラセボ：9 名	5.3.4.2-2

1.3 分析法の概観

本申請に関する臨床試験におけるヒト血清中 KRN23 濃度、抗 KRN23 抗体及び抗 KRN23 中和抗体の分析法に関する概観をTable 1.3-1に示した。

Table 1.3-1 KRN23、抗 KRN23 抗体及び抗 KRN23 中和抗体の分析法の概観

測定対象	分析法	測定施設	当分析法を使用した臨床試験	資料番号
血清中 KRN23 濃度	ELISA	Kyowa Kirin Pharmaceutical Research, Inc.[a]	KRN23-US-02 KRN23-INT-001 KRN23-INT-002	5.3.1.4-1
		協和キリン株式会社	凍結保存安定性のみのため、該当しない	5.3.1.4-2
	ECL	[redacted]	KRN23-001 KRN23-002 KRN23-003 UX023-CL201	5.3.1.4-3
		[redacted]	UX023-CL203 UX023-CL303 UX023-CL304 UX023-CL301 UX023-CL205 UX023T-CL201	5.3.1.4-4

Table 1.3-1 KRN23、抗 KRN23 抗体及び抗 KRN23 中和抗体の分析法の概観 (Continued)

測定対象	分析法	測定施設	当分析法を使用した臨床試験	資料番号
抗 KRN23 抗体	ELISA	Kyowa Kirin Pharmaceutical Research, Inc.[a]	KRN23-US-02	5.3.1.4-5
	ECL	Kyowa Kirin Pharmaceutical Research, Inc.[a]	KRN23-INT-001 KRN23-INT-002	5.3.1.4-6
		[redacted]	KRN23-001 KRN23-002 KRN23-003 UX023-CL201	5.3.1.4-7 5.3.1.4-8
		[redacted]	UX023-CL303 UX023-CL304 UX023-CL301 UX023-CL205 UX023-CL203 UX023T-CL201	5.3.1.4-9
	酸解離 - ECL	[redacted]	UX023-CL201 UX023-CL303 UX023-CL304 UX023-CL301 UX023-CL205 UX023-CL203 UX023T-CL201	5.3.1.4-10
抗 KRN23 中和抗体	酸解離 - ECL	[redacted]	KRN23-001 KRN23-002 KRN23-003 UX023-CL201 UX023-CL303 UX023-CL304 UX023-CL301 UX023-CL205 UX023-CL203 UX023T-CL201	5.3.1.4-11

a：旧社名は Kirin Pharma USA, Inc. 又は Kyowa Hakko Kirin California, Inc.
b：旧社名は協和発酵キリン株式会社

1.3.1 血清中 KRN23 濃度

ヒト血清中 KRN23 濃度は、2 種類の抗 KRN23 抗体を用いた ELISA 又は ECL にて測定した。

ELISA では、抗 KRN23 イディオタイプ抗体が固相化されたマイクロプレートに測定試料を添加して KRN23 を捕捉し、ビオチン標識抗 KRN23 抗体、更にストレプトアビジン - アルカリホスファターゼを結合させた後に化学発光基質と反応させ、化学発光強度を測定した。ECL では、抗 KRN23 イディオタイプ抗体が固相化されたマイクロプレートに測定試料を添加して KRN23 を捕捉し、ルテニウム標識抗 KRN23 抗体と結合させた後、電気化学発光強度を測定した。なお、ELISA 及び ECL で固相化に用いた抗 KRN23 イディオタイプ抗体と標識に用いた抗 KRN23 抗体は、それぞれ同一のものである。

本分析法のバリデーション試験の概要をTable 1.3.1-1に示した。

Table 1.3.1-1　血清中 KRN23 濃度測定法バリデーション試験の概要

分析法		ELISA	ECL	ECL
測定施設		Kyowa Kirin Pharmaceutical Research, Inc.[a]	[redacted]	[redacted]
定量範囲（ng/mL）		50～3000	50～10000	36～9500
アッセイ内再現性	真度[b]（%）	−2.3～4.7	96.3～108.3	92.8～122.4（36～4000 ng/mL） 103.5～128.9（7500 ng/mL） 108.1～138.4（9500 ng/mL）
	精度（%）	≤7.7	≤3.4	≤8.5
アッセイ間再現性	真度[b]（%）	−2.8～4.7	100.1～106.5	98.5～119.7
	精度（%）	≤11.6	≤8.2	≤10.0
凍結保存安定性		NT	NT	18 ヵ月間（−80°C）
資料番号		5.3.1.4-1	5.3.1.4-3	5.3.1.4-4

a：旧名称は Kirin Pharma USA, Inc. 又は Kyowa Hakko Kirin California, Inc.
b：Kyowa Kirin Pharmaceutical Research, Inc.は相対誤差を、その他の施設は理論値を 100%としたときの百分率を示す。
NT＝実施せず

1.3.2　抗 KRN23 抗体

ヒト血清中抗 KRN23 抗体は、KRN23 を用いた ELISA 又は ECL にて測定した。3 種類の測定法を開発し、陽性対照にはサル抗 KRN23 抗体を使用した。

最初に開発した測定法は ELISA であった。スクリーニング試験では、KRN23 が固相化されたマイクロプレートに測定試料を添加して抗 KRN23 抗体を捕捉し、ビオチン標識 KRN23、更にストレプトアビジン - 西洋わさびペルオキシダーゼを結合させた後に基質と反応させ、吸光度を測定した。確認試験は、あらかじめ KRN23 を添加した測定試料をマイクロプレートに添加し、スクリーニング試験と同じ方法で実施した。

次に ECL を用いた測定法を開発した。スクリーニング試験では、測定試料をビオチン標識 KRN23 及びルテニウム標識 KRN23 とともに反応させた後にストレプトアビジンが固相化されたマイクロプレートに添加し、ビオチン標識 KRN23 - 抗 KRN23 抗体 - ルテニウム標識 KRN23 の複合体を捕捉して電気化学発光強度を測定した。確認試験は、あらかじめ KRN23 を添加した測定試料をビオチン標識 KRN23 及びルテニウム標識 KRN23 とともに反応させ、スクリーニング試験と同じ方法で実施した。

更に、ECL を用いた測定法の drug tolerance を改善するため、酸解離法による前処理を実施し、中和した後にストレプトアビジンが固相化されたマイクロプレートに添加し、上記と同様にビオチン標識 KRN23 - 抗 KRN23 抗体 - ルテニウム標識 KRN23 の複合体を捕捉して電気化学発光強度を測定する方法を開発した。

本分析法のバリデーション試験の概要をTable 1.3.2-1に示した。

Table 1.3.2-1　抗 KRN23 抗体測定法バリデーション試験の概要

分析法	ELISA	ECL	ECL	ECL	酸解離 - ECL
測定施設	Kyowa Kirin Pharmaceutical Research, Inc.[a]	Kyowa Kirin Pharmaceutical Research, Inc.[a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
感度（ng/mL）	NT	42.8	19.2	20.6	54.0
アッセイ内精度（%）	≤22.3	≤4.2	≤8.2	≤6.7	≤6.4
アッセイ間精度（%）	≤23.7	≤12.5	≤7.6	≤9.0	≤20.6
Drug tolerance（陽性対照の濃度）	NT	0.5 µg/mL（500 ng/mL）	0.5 µg/mL（500 ng/mL） 4 µg/mL（2000 ng/mL）	0.47 µg/mL（100 ng/mL） 3.75 µg/mL（2000 ng/mL）	13.3 µg/mL（100 ng/mL） 80 µg/mL（2000 ng/mL）
資料番号	5.3.1.4-5	5.3.1.4-6	5.3.1.4-7	5.3.1.4-9	5.3.1.4-10

a：旧名称は Kirin Pharma USA, Inc. 又は Kyowa Hakko Kirin California, Inc.
NT＝実施せず

1.3.3　抗 KRN23 中和抗体

ヒト血清中抗 KRN23 中和抗体は、酸解離法による前処理を実施した後に ECL にて測定した。陽性対照には抗 KRN23 イディオタイプ抗体を使用した。

まず、測定試料をビオチン標識 KRN23 及び抗 FGF23 抗体と反応させた後、ストレプトアビジンプレートに抗 KRN23 中和抗体－ビオチン標識 KRN23 の複合体を捕捉した。なお、抗 FGF23 抗体は、内因性 FGF23 とビオチン標識 KRN23 の結合を阻害するために添加した。次に、抗 KRN23 中和抗体を酸により解離した後に中和し、ルテニウム標識 KRN23 と反応させた。この溶液を遺伝子組換えヒト FGF23（rhFGF23）が固相化されたマイクロプレートに添加し、rhFGF23 と結合したルテニウム標識 KRN23 からの電気化学発光を測定した。抗 KRN23 中和抗体の存在下では、rhFGF23 とルテニウム標識 KRN23 の結合が阻害され、電気化学発光強度が低下する。

本分析法のバリデーション試験の概要を Table 1.3.3-1 に示した。

Table 1.3.3-1　抗 KRN23 中和抗体測定法バリデーション試験の概要

分析法	酸解離 - ECL
測定施設	[redacted]
感度（ng/mL）	133
アッセイ内精度（%）	≤4.8
アッセイ間精度（%）	≤19.2
Drug tolerance（陽性対照の濃度）	32 µg/mL（1000 ng/mL）
資料番号	5.3.1.4-11

2 個々の試験結果の要約

2.1 KRN23-US-02 試験（海外）（5.3.4.2-2）

米国の成人 XLH 患者を対象として KRN23 を単回 IV 投与又は単回 SC 投与した試験で、バイオアベイラビリティ（F）を評価した。

KRN23 の投与量は IV 投与で 0.003、0.01、0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg、SC 投与で 0.1、0.3、0.6 及び 1.0 mg/kg であり、そのうち両投与経路に共通する 0.1 及び 0.3 mg/kg を投与したときの薬物動態パラメータをTable 2.1-1に示した。同一用量の IV 及び SC 投与後の $AUC_{0-\infty}$の平均値を用いて算出した結果、0.1 及び 0.3 mg/kg の KRN23 を SC 投与したときの F はそれぞれ 90%及び 128%であった。

Table 2.1-1 KRN23 を単回 IV 又は SC 投与したときの薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	n	t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	F (%)
IV	0.1	5	NA	NA	620 ±131	666 ±144	296 ±65.9	NA
	0.3	3	NA	NA	2050 ±331	2170 ±312	273 ±29.1	NA
SC	0.1	3	311 (167, 336)	0.755 ±0.266	503 ±121	599 ±157	423 ±119	90
	0.3	3	168 (96.0, 311)	3.00 ±1.01	2180 ±418	2780[a]	362[a]	128

平均値±標準偏差、ただし t_{max} は中央値（最小値, 最大値）
a：n=2
NA＝適応外
Source: 5.3.4.2-2 Pharmacokinetic Study Report Table 7-6 to Table 7-9, and Table 7-11

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 バイオアベイラビリティ

KRN23-US-02 試験の結果を2.1に記載した。

3.2 異なる濃度の製剤間の薬物動態の比較

10 又は 30 mg/mL の製剤を反復 SC 投与した KRN23-INT-002 試験の血清中 KRN23 のトラフ濃度を比較し、2.7.2-3.4 に記載した。

4 付録

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

KRN23

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.2　臨床薬理試験

協和キリン株式会社

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
%CI	% confidence interval（%信頼区間）
1,25(OH)$_2$D	1,25-dihydoxy vitamin D（1,25-ジヒドロキシビタミン D）
AUC_{last}	Day 0 から 4 回投与後最終評価時点までの AUC
AUC_{last2}	Day 0 から 12 回投与後又は最終評価時点までの AUC
AUC_n	n 回目投与後の $AUC_{0\text{-}28days}$
$AUEC_{last2}$	Day 0 から 12 回投与後又は最終評価時点までの血清リン濃度のベースラインからの変化量の AUC
$C_{max,n}$	n 回目投与後の C_{max}
$C_{min,n}$	n 回目投与後の C_{min}（トラフ濃度）
CV	Coefficient of variation（変動係数）
E_{max}	Maximum effect（最大効果）
FGF23	Fibroblast growth factor 23（繊維芽細胞増殖因子 23）
ENS	Epidermal nevus syndrome（表皮母斑症候群）
Ig	Immunoglobulin（免疫グロブリン）
PPK	Population pharmacokinetics（母集団薬物動態）
Q2W	Once every 2 weeks（2 週に 1 回）
Q4W	Once every 4 weeks（4 週に 1 回）
SC	Subcutaneous（皮下）
SD	Standard deviation（標準偏差）
SE	Standard Error（標準誤差）
TIO	Tumor-induced osteomalacia（腫瘍性骨軟化症）
$t_{max,n}$	n 回目投与後の t_{max}
TmP/GFR	Ratio of renal tubular maximum reabsorption rate of phosphate to glomerular filtration rate（腎近位尿細管リン再吸収閾値）
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）
PHEX	Phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases on the X Chromosome

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-t}	投与後 t 時間までの血清中薬物濃度—時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$ 又は AUC_{0-inf}	無限大時間までの血清中薬物濃度—時間曲線下面積
BLQ	定量下限未満
C_{avg}	平均血清中薬物濃度
C_{max}	最高血清中薬物濃度
CL_{IV}	全身クリアランス
CL/F	みかけのクリアランス
F	バイオアベイラビリティ
k_a	吸収速度定数
MRT	平均滞留時間
QTc 間隔（QTcB、QTcF）	心拍数で補正した QT 間隔（Bazett 法で補正された QTcB、Fridericia 法で補正された QTcF）
$t_{1/2}$	血清中消失半減期
t_{max}	最高血清中薬物濃度到達時間
V_{ss}	定常状態における分布容積
V_z/F	消失相におけるみかけの分布容積

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 4
2.7.2 臨床薬理試験 6
1 背景及び概観 6
1.1 ヒト生体試料を用いた試験 6
1.2 臨床薬理試験 6
2 個々の試験結果の要約 13
2.1 成人 X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症（XLH）患者を対象とした試験 13
2.1.1 KRN23-001 試験（日韓・単回投与）（5.3.4.2-1） 13
2.1.1.1 薬物動態 13
2.1.1.2 薬力学 14
2.1.2 UX023-CL303（国際共同・反復投与）（5.3.5.1-2） 15
2.1.2.1 薬物動態 15
2.1.2.2 薬力学 16
2.1.3 KRN23-US-02 試験（海外・単回投与）（5.3.4.2-2） 17
2.1.3.1 薬物動態 18
2.1.3.2 薬力学 22
2.1.4 KRN23-INT-001（海外・反復投与）（5.3.5.2-1） 23
2.1.4.1 薬物動態 24
2.1.4.2 薬力学 26
2.1.4.3 薬物動態／薬力学解析 27
2.1.5 KRN23-INT-002（海外・反復投与）（5.3.5.2-2） 28
2.1.5.1 薬物動態 29
2.1.5.2 薬力学 31
2.1.5.3 薬物動態／薬力学解析 31
2.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 33
2.2.1 KRN23-003（国内）（5.3.5.2-7） 33
2.2.1.1 薬物動態 33
2.2.1.2 薬力学 33
2.2.2 UX023-CL301（国際共同）（5.3.5.1-3） 34
2.2.2.1 薬物動態 34
2.2.2.2 薬力学 35
2.2.3 UX023-CL201（海外・反復投与）（5.3.5.2-5） 36
2.2.3.1 薬物動態 36
2.2.3.2 薬力学 37
2.2.4 UX023-CL205（海外・反復投与）（5.3.5.2-6） 38
2.2.4.1 薬物動態 38

2.2.4.2 薬力学 39
2.3 腫瘍性骨軟化症（TIO）又は表皮母斑症候群（ENS）患者を対象とした試験 40
2.3.1 KRN23-002（日韓、反復投与）（5.3.5.2-8） 40
2.3.1.1 薬物動態 40
2.3.1.2 薬力学 40
3 全試験を通しての結果の比較と解析 42
3.1 薬物動態の線形性 42
3.2 薬物動態及び薬力学に関する日本人及び外国人の類似性（5.3.3.3-1） 42
3.2.1 成人 XLH 患者における比較 42
3.2.1.1 単回投与 42
3.2.1.2 反復投与 45
3.2.2 小児 XLH 患者における比較 46
3.3 母集団薬物動態解析、薬物動態／薬力学解析 48
3.3.1 成人及び小児 XLH 患者を対象とした海外試験、並びに成人 XLH 患者を対象とした日本を含む国際共同治験におけるデータを用いた母集団薬物動態解析、薬物動態／薬力学解析（5.3.3.5-1） 48
3.3.1.1 母集団薬物動態解析 50
3.3.1.2 薬物動態／薬力学解析 51
3.3.2 青少年 XLH 患者の薬物動態／薬力学シミュレーション（5.3.3.5-1） 53
3.3.3 成人及び小児 XLH 患者並びに成人 TIO 患者を対象とした日韓及び国内試験を併合した母集団薬物動態解析（5.3.3.5-2） 55
3.3.3.1 母集団薬物動態解析 55
3.3.3.2 XLH 患者と TIO 患者における KRN23 の曝露比較 56
3.4 製剤濃度の影響（5.3.3.5-1） 56
3.5 薬物相互作用 58
4 特別な試験 59
4.1 免疫原性 59
4.2 QT／QTc 間隔に対する影響 59
5 付録 59

2.7.2 臨床薬理試験

1 背景及び概観

1.1 ヒト生体試料を用いた試験

本承認申請においては、ヒト生体試料を用いた試験は実施していない。

1.2 臨床薬理試験

本承認申請に用いた薬物動態を検討した国内外の臨床試験の一覧を Table 1.2-1 に示した。

Table 1.2-1 薬物動態を検討した臨床試験一覧

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

Table 1.2-1　薬物動態を検討した臨床試験一覧 (Continued)

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

Table 1.2-1　薬物動態を検討した臨床試験一覧 (Continued)

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

Table 1.2-1　薬物動態を検討した臨床試験一覧 (Continued)

試験番号 試験の種類 実施国	目的	試験デザイン及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類	試験報告書の添付場所
UX023-CL203 後期第 II 相 米国	安全性 薬力学 有効性	非盲検 長期継続投与	KRN23-INT-001/002 試験を完了した成人 XLH 患者	KRN23：0.3、0.6、1.0 mg/kg を Q4W で SC 投与 初回投与量は KRN23-INT-001 試験又は KRN23-INT-002 試験の最終投与量と同用量。 血清リン濃度が基準下限値（2.5 mg/dL）を下回った場合、増量（0.3 mg/kg から 0.6 mg/kg 及び 0.6 mg/kg から 1.0 mg/kg）可。増量は 4 週間ごと、Week 12 まで可。 血清リン濃度が基準上限値（4.5 mg/dL）を超えた場合、減量（1.0 mg/kg から 0.6 mg/kg 及び 0.6 mg/kg から 0.3 mg/kg）可。 最大投与用量は 1.0 mg/kg。	20 名	144 週間	実施中 （2016 年 8 月 18 日データカットオフ） 中間報告書	5.3.5.2-3

Table 1.2-1　薬物動態を検討した臨床試験一覧 (Continued)

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

Table 1.2-1　薬物動態を検討した臨床試験一覧 (Continued)

試験番号 試験の種類 実施国	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間	試験の進行状況・ 報告書の種類	試験報告書の添付場所
KRN23-002 第 II 相 日本、韓国	有効性 安全性 薬物動態	非盲検 個体内用量調整 多施設共同	手術が適応とならない TIO 及び ENS 患者 （18 歳以上）	KRN23：0.3 mg/kg より投与開始、Q4W で SC 投与 血清リン濃度をもとに最大 2.0 mg/kg まで増量可。	TIO：13 名	144 週間	実施中 （2018 年 5 月 3 日データカットオフ） 中間報告書	5.3.5.2-8

XLH: X 染色体遺伝性低リン血症性くる病・骨軟化症
TIO: 腫瘍性骨軟化症
ENS: 表皮母斑症候群

2 個々の試験結果の要約

2.1 成人 X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症（XLH）患者を対象とした試験

2.1.1 KRN23-001 試験（日韓・単回投与）（5.3.4.2-1）

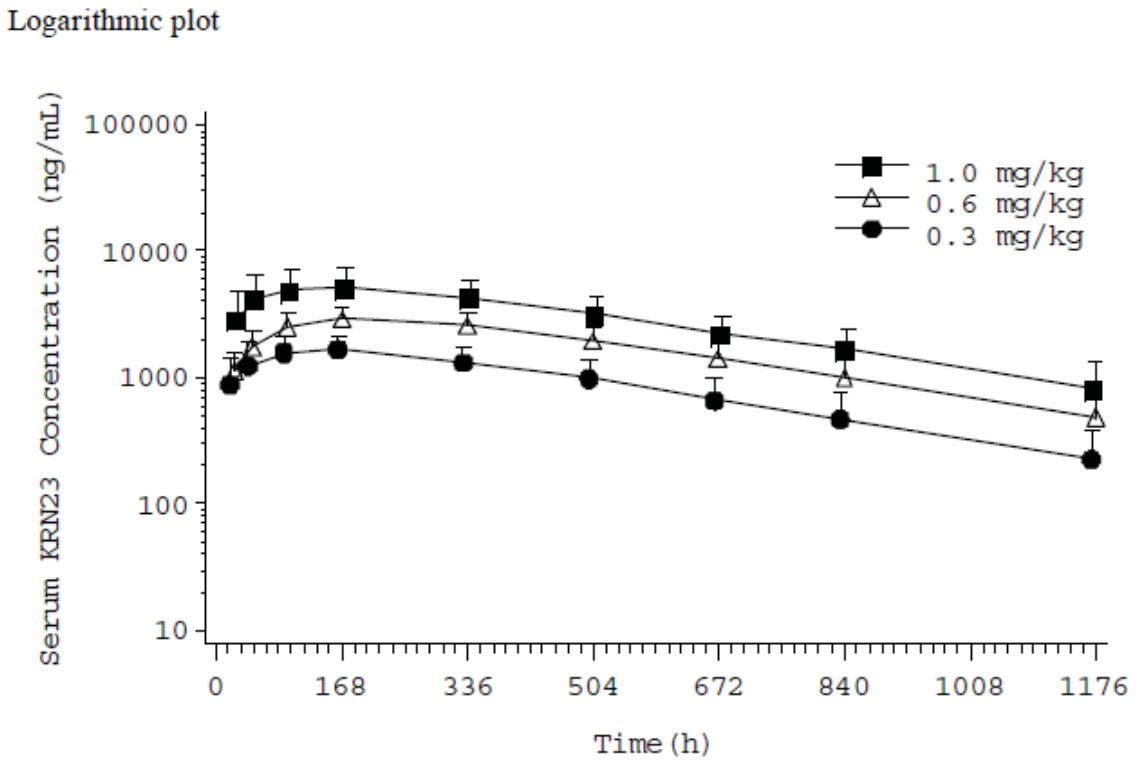
日本及び韓国において成人 XLH 患者を対象として、KRN23 0.3、0.6 及び 1.0 mg/kg を単回 SC 投与したときの薬物動態及び薬力学を検討した。

2.1.1.1 薬物動態

KRN23 を単回 SC 投与したときの血清中 KRN23 濃度推移を Figure 2.1.1.1-1 に、薬物動態パラメータを Table 2.1.1.1-1 に示した。

KRN23 を 0.3、0.6、1.0 mg/kg の投与量で単回 SC 投与したときの t_{max} の中央値は 166～167 時間（約 7 日）であった。KRN23 は 1 相性に消失し、$t_{1/2}$ は約 289～336 時間（12～14 日、平均値）であった（Table 2.1.1.1-1）。C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、投与量に比例して増加した（Figure 2.1.1.1-2）。0.3～1.0 mg/kg の用量範囲において、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F は同程度であった（Table 2.1.1.1-1）。

Figure 2.1.1.1-1 KRN23 を単回 SC 投与したときの血清中 KRN23 濃度推移（平均値+標準偏差）



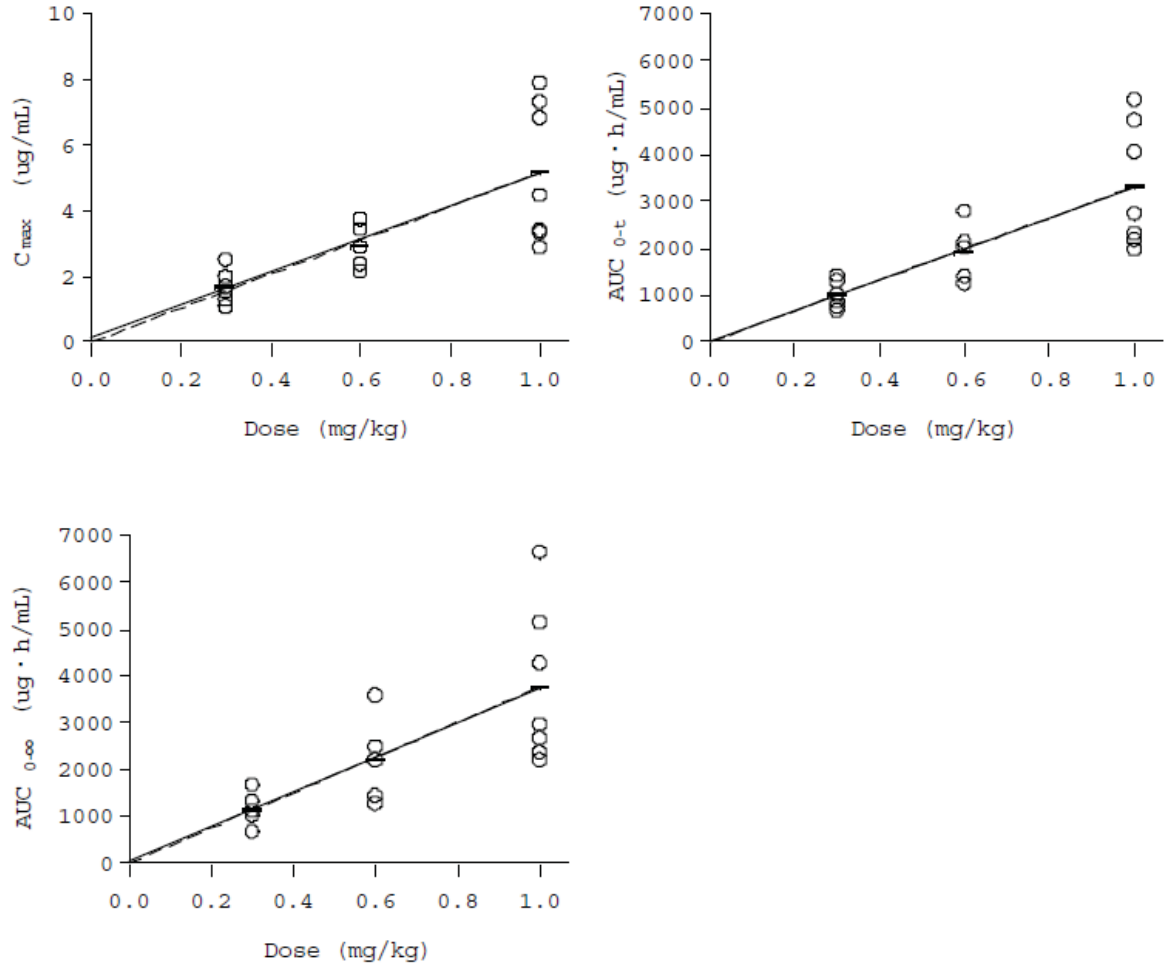
SD: 標準偏差
Source: 5.3.4.2-1 Figure 14.2-1.1

Table 2.1.1.1-1　KRN23 を単回 SC 投与したときの薬物動態パラメータ

Cohort	Dose (mg/kg)	n	t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h/kg)	V_z/F (mL/kg)	MRT (h)
1	0.3	6	166	1.71	1020	1180	289	0.277	107	499
			(46.5-168)	(0.51)	(300)	(370)[a]	(121)[a]	(0.096)[a]	(38)[a]	(176)[a]
2	0.6	5	167	2.95	1940	2220	315	0.309	122	567
			(165-334)	(0.67)	(620)	(920)	(131)	(0.123)	(8)	(159)
3	1.0	7	166	5.19	3330	3770	336	0.307	143	564
			(93.5-168)	(2.12)	(1320)	(1670)	(85)	(0.116)	(49)	(118)

n: The number of subjects used for descriptive statistics of each pharmacokinetic parameter
t_{max} is shown as median (min - max) and other pharmacokinetic parameters are shown as mean (SD).
a: n=5
Source: 5.3.4.2-1 Table 14.2-1.7

Figure 2.1.1.1-2　C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の用量比例性



○: Individual subject values, −: Mean
Solid line: Linear regression line with intercept, Broken line: Linear regression line without intercept
Source: 5.3.4.2-1 Figure 14.2-1.3

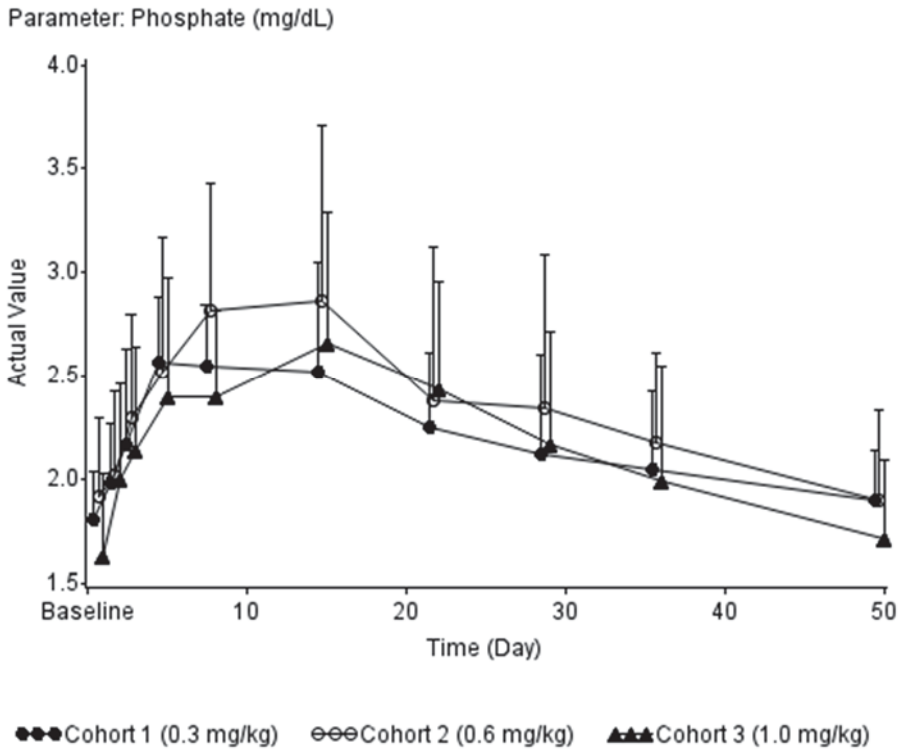
2.1.1.2　薬力学

KRN23 を単回 SC 投与したときの血清リン濃度推移を Figure 2.1.1.2-1 に示した。

血清リン濃度はすべてのコホートにおいてベースライン値から上昇した。0.3 mg/kg 投与群においては Day 5 に、0.6 及び 1.0 mg/kg 投与群においては Day 15 に最大となり、そのときの血清

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

Figure 2.1.1.2-1　KRN23 を単回 SC 投与したときの血清リン濃度推移（平均値+標準偏差）



Source: 5.3.4.2-1 Figure 14.2-2.1

2.1.2　UX023-CL303（国際共同・反復投与）（5.3.5.1-2）

日本を含む 7 ヵ国で成人 XLH 患者を対象として KRN23 の有効性及び安全性を評価するランダム化二重盲検プラセボ対照第 III 相臨床試験及び非盲検継続投与試験を実施した。被験者は 1：1 でプラセボを投与する群と KRN23 を投与する群にランダム化され、プラセボ又は KRN23 1.0 mg/kg を 4 週に 1 回 SC 投与したときの薬物動態及び薬力学を評価した。Week 24 までがプラセボ対照期間であり、それ以降はすべての被験者に KRN23 1.0 mg/kg を Q4W で SC 投与した。すべての被験者が Week 48 までの検査・評価を完了又は治験を中止した時点（2017 年 6 月 8 日）でデータカットオフし、中間解析を実施した。

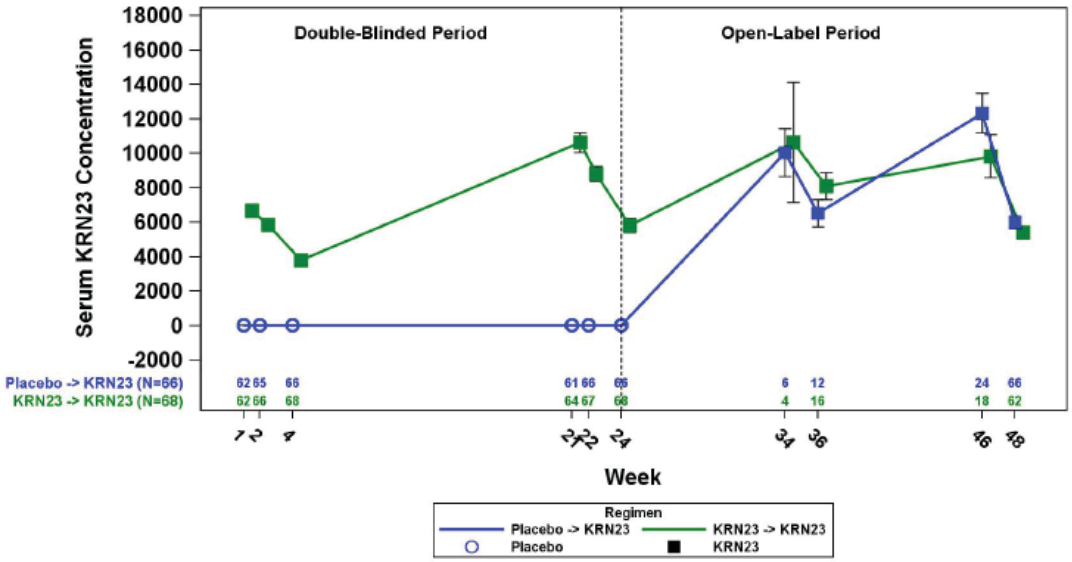
2.1.2.1　薬物動態

血清中 KRN23 濃度は、投与期間中、およそピークと予測される時点（Week 1、2、21、22、34、46）及びトラフ時点（Week 4、24、36、48）で測定した（Figure 2.1.2.1-1）。初回投与サイクル（Week 0～4）では、KRN23 投与群の血清中 KRN23 濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は、ピーク時（Week 1）で 6683±2974.7 ng/mL、トラフ時（Week 4）で 3804±1621.6 ng/mL であった。6 回目の投与サイクル（Week 20～24）における KRN23 投与群の血清中 KRN23 濃度は、ピーク時（Week 21）で 10633±4587.5 ng/mL、トラフ時（Week 24）で 5832±3434.2 ng/mL であった。

Week 48 における血清中 KRN23 濃度は、KRN23/KRN23 投与群（プラセボ対照期で KRN23、投与継続期で KRN23 投与）では 12 回目の投与サイクルのトラフ時で 5394±2882.6 ng/mL、プラ

セボ/KRN23 投与群（プラセボ対照期でプラセボ、投与継続期で KRN23 投与）では KRN23 として 6 回目の投与サイクルのトラフ時で 5995±2974.2 ng/mL であった。KRN23/KRN23 投与群では 6 回目の投与サイクル以降、曝露はおおむね一定であった。

Figure 2.1.2.1-1　血清中 KRN23 濃度（ng/mL）推移（平均値±標準誤差）



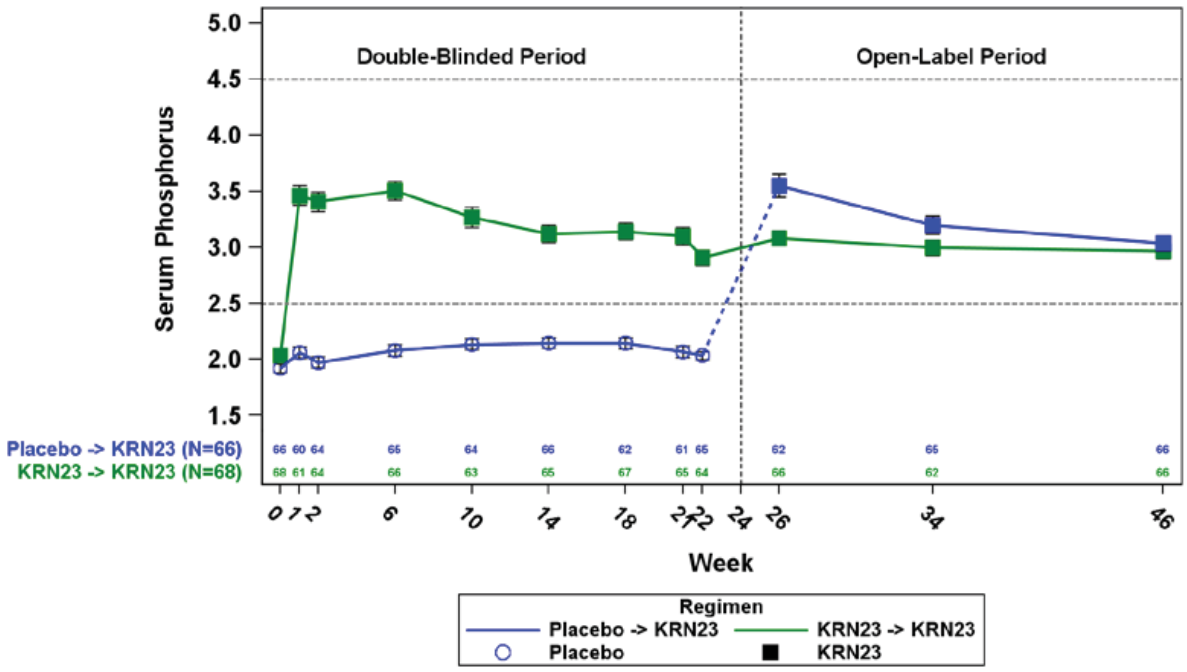
Note: All subjects received KRN23 beginning at the Week 24 visit; however, they remained blinded to their previous treatment assignment.
Source: 5.3.5.1-2 Figure 14.2.2

2.1.2.2　薬力学

各投与サイクルの中間時点及び終了時点における血清リン濃度を評価した。各投与サイクルの中間時点の血清リン濃度推移を Figure 2.1.2.2-1 に、各投与サイクルの終了時点における血清リン濃度推移を Figure 2.1.2.2-2 に示した。

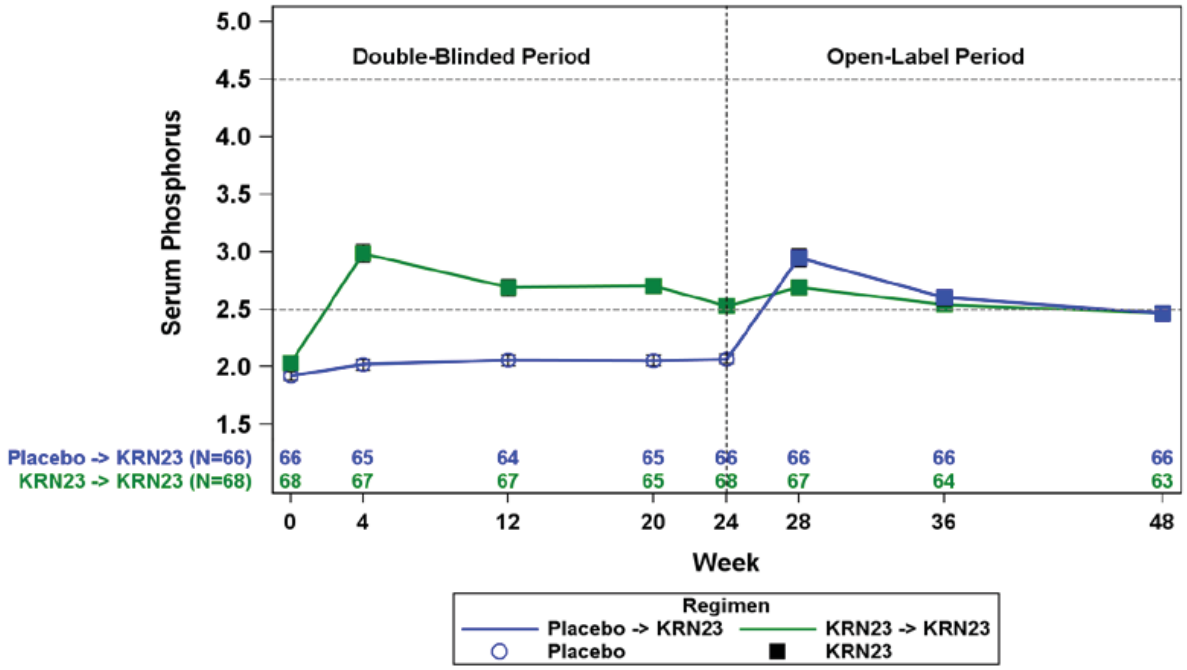
ベースラインでの血清リン濃度は KRN23 投与群で 2.03±0.304 mg/dL、プラセボ投与群で 1.92±0.316 mg/dL であり、両群ともに基準範囲下限（2.5 mg/dL）を下回っていた。血清リン濃度は KRN23 投与により上昇し、各投与サイクルの終了時点においても基準範囲下限を上回った。ベースラインから Week 24 までの各投与サイクルの中間時点において、ベースラインからの平均変化量は、KRN23 投与群で 1.21±0.510 mg/dL であったのに対し、プラセボ投与群では 0.16±0.272 mg/dL であった。ベースラインから Week 24 までの各投与サイクルの最終時点において、ベースラインからの平均変化量は、KRN23 投与群で 0.69±0.392 mg/dL であったのに対し、プラセボ投与群では 0.13±0.265 mg/dL であった。投与継続期である Week 24 から Week 48 までの各投与サイクルの中間時点において、ベースラインからの平均変化量は、KRN23/KRN23 投与群（N=68）で 0.99±0.465 mg/dL、プラセボ/KRN23 投与群（N=66）で 1.32±0.511 mg/dL であった。Week 24 から Week 48 までの各投与サイクルの最終時点において、ベースラインからの平均変化量は、KRN23/KRN23 投与群（N=68）で 0.54±0.420 mg/dL、プラセボ/KRN23 投与群（N=66）で 0.75±0.437 mg/dL であった。

Figure 2.1.2.2-1　各投与サイクル中間時点の血清リン濃度（mg/dL）推移（平均値±標準誤差）



Broken line: Lower limit of normal serum phosphorus concentration
Placebo subjects cross over to KRN23 treatment at week 24 and all subjects receive open-label KRN23 after week 24.
Source: 5.3.5.1-2 Figure 14.2.3.1.1.1.99.1

Figure 2.1.2.2-2　各投与サイクル終了時点の血清リン濃度（mg/dL）推移（平均値±標準誤差）



Broken line: Lower limit of normal serum phosphorus concentration.
Placebo subjects cross over to KRN23 treatment at week 24 and all subjects receive open-label KRN23 after week 24.
Source: 5.3.5.1-2 Figure 14.2.3.1.1.1.99.2

2.1.3　KRN23-US-02 試験（海外・単回投与）（5.3.4.2-2）

米国において成人 XLH 患者を対象として、第 I 相ランダム化プラセボ対照二重盲検用量漸増単回投与試験を実施し、KRN23 0.003、0.01、0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg を単回 IV 投与又は KRN23 0.1、0.3、0.6 及び 1.0 mg/kg を単回 SC 投与したときの薬物動態及び薬力学を検討した。

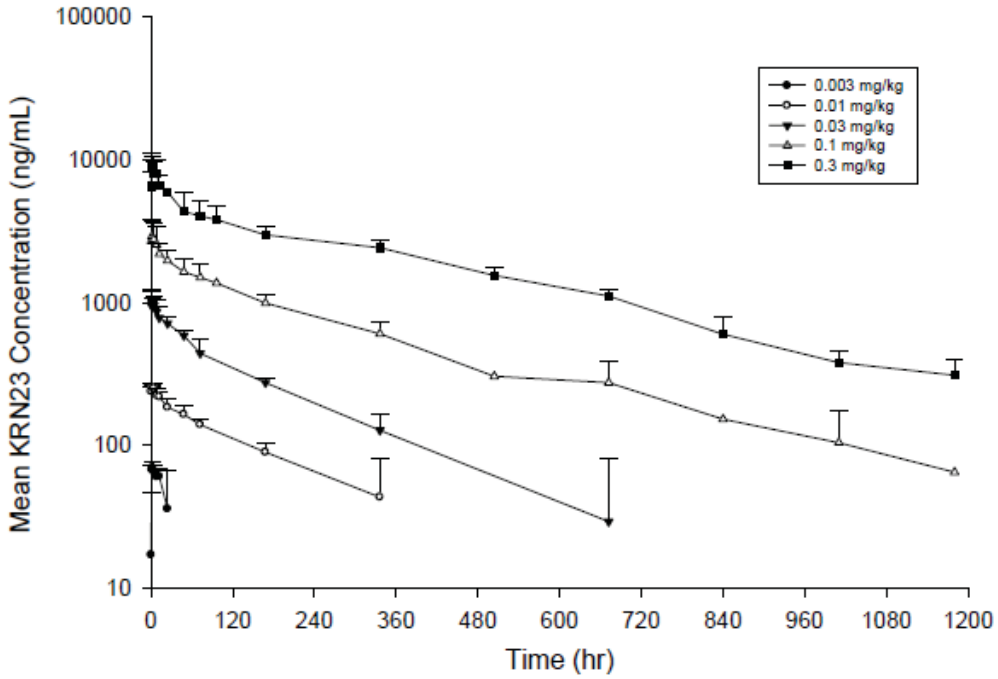
2.1.3.1 薬物動態

KRN23 0.003、0.01、0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg を 10 分間の定速 IV 投与により単回投与したときの血清中 KRN23 濃度推移を Figure 2.1.3.1-1 に、薬物動態パラメータの要約を Table 2.1.3.1-1 に示した。IV 投与後の $t_{1/2}$ の平均値は、0.01、0.03、0.1、0.3 mg/kg コホートにおいて、それぞれ、199、180、296、273 時間であり、CL_{IV} の平均値は 0.206、0.196、0.156、0.140 mL/h/kg であった。IV 投与後の C_{max} 及び AUC（$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-t}）の平均値は、0.003～0.3 mg/kg の範囲で投与量の増加とともに上昇した（Figure 2.1.3.1-2）。

KRN23 0.1、0.3、0.6 及び 1.0 mg/kg を単回 SC 投与したときの血清中 KRN23 濃度推移を Figure 2.1.3.1-3 に、薬物動態パラメータの要約を Table 2.1.3.1-2 に示した。SC 投与後の t_{max} の平均値は、192 ～272 時間（8～11 日）の範囲であった。また、$t_{1/2}$ の平均値は 322～448 時間（13 ～19 日）であった。SC 投与後の C_{max} 及び AUC（$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-t}）の平均値は、0.1～1.0 mg/kg の範囲で投与量の増加とともに上昇した（Figure 2.1.3.1-4）。

SC 投与後の F を同一用量の IV 及び SC 投与後の $AUC_{0-\infty}$の平均値を用いて算出した。0.1 及び 0.3 mg/kg 投与後の F は、それぞれ 90%及び 128%であった。

Figure 2.1.3.1-1 KRN23 を単回 IV 投与したときの血清中 KRN23 濃度推移（平均値+標準偏差）



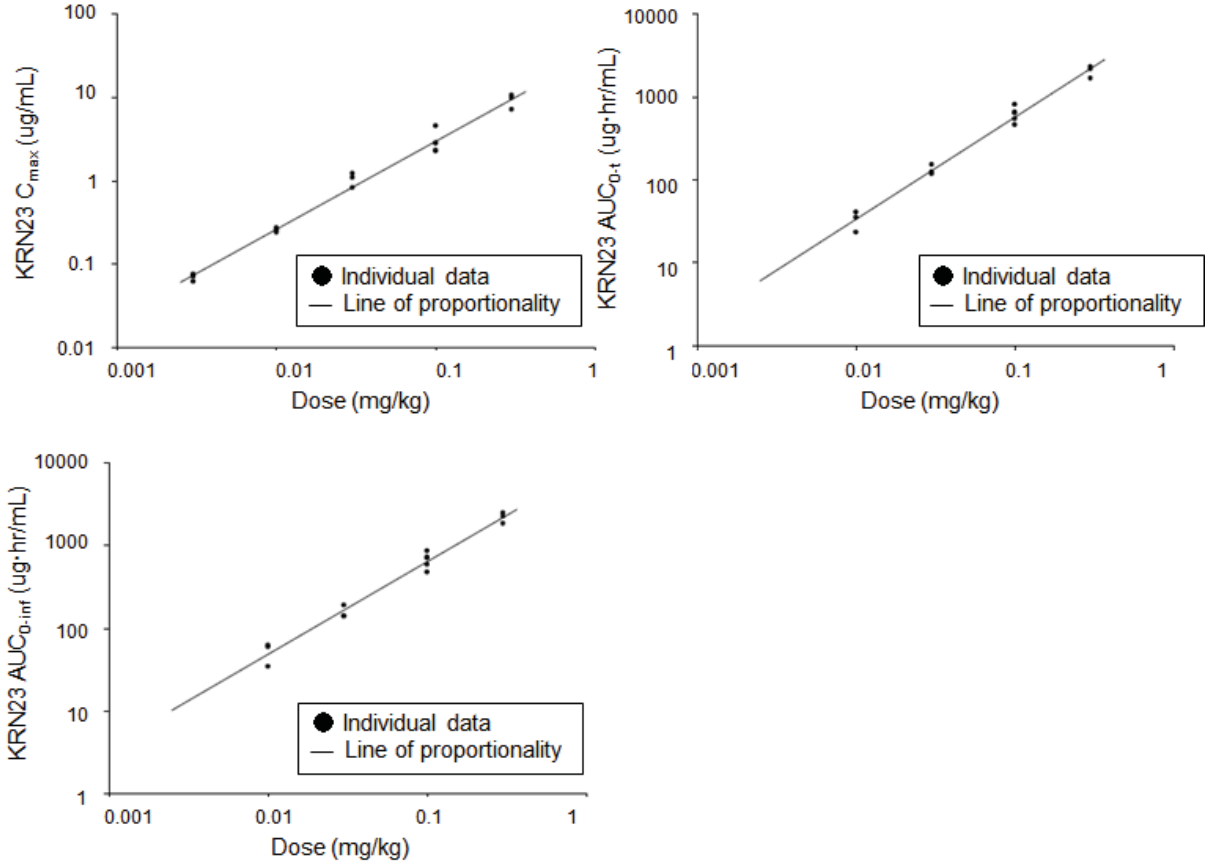
Source: 5.3.4.2-2 Pharmacokinetic study report Figure 7-1

Table 2.1.3.1-1 KRN23 を単回 IV 投与したときの薬物動態パラメータ

Dose (mg/kg)		t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL_{IV} (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)
0.003	n	3	3	3	-	-	-	-
	Mean	1.84	0.0693	1.19	-	-	-	-
	SD	0.577	0.00712	0.441	-	-	-	-
	Min	1.17	0.0617	0.686	-	-	-	-
	Median	2.17	0.0705	1.35	-	-	-	-
	Max	2.17	0.0758	1.52	-	-	-	-
	CV%	31	10	37	-	-	-	-
0.01	n	3	3	3	3	3	3	3
	Mean	1.50	0.256	33.1	52.0	199	0.206	51.7
	SD	0.577	0.016	8.93	15.3	83.9	0.0727	10.1
	Min	1.17	0.240	23.3	34.5	105	0.161	42.7
	Median	1.17	0.255	35.2	59.4	225	0.168	49.8
	Max	2.17	0.272	40.8	62.2	267	0.290	62.6
	CV%	38	6	27	29	42	35	20
0.03	n	3	3	3	3	3	3	3
	Mean	1.19	1.04	131	156	180	0.196	43.6
	SD	0.970	0.202	18.4	28.7	98.8	0.0326	15.8
	Min	0.230	0.824	118	139	118	0.158	33.3
	Median	1.17	1.09	124	140	129	0.214	35.8
	Max	2.17	1.22	152	189	294	0.216	61.7
	CV%	82	19	14	18	55	17	36
0.1	n	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	1.19	2.95	620	666	296	0.156	56.4
	SD	0.736	0.927	131	144	65.9	0.0362	12.0
	Min	0.170	2.27	460	474	185	0.117	42.5
	Median	1.17	2.82	637	700	307	0.143	64.5
	Max	2.25	4.54	808	854	351	0.211	65.6
	CV%	62	31	21	22	22	23	21
0.3	n	3	3	3	3	3	3	3
	Mean	1.19	9.20	2050	2170	273	0.140	57.2
	SD	0.0321	1.83	331	312	29.1	0.0212	14.5
	Min	1.17	7.13	1670	1830	241	0.123	46.5
	Median	1.18	9.86	2160	2230	278	0.135	51.5
	Max	1.23	10.6	2300	2450	299	0.164	73.7
	CV%	3	20	16	14	11	15	25

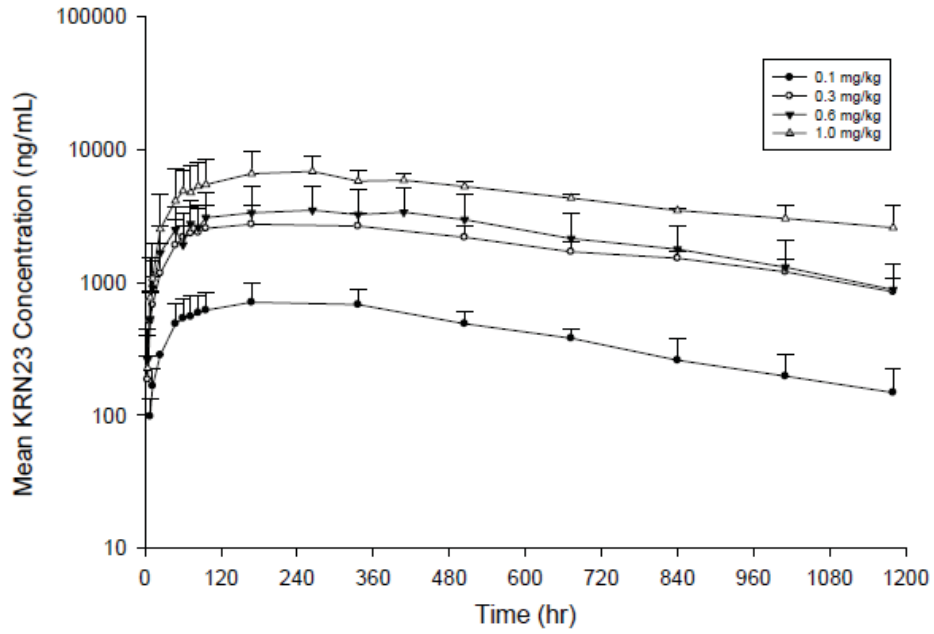
CV% = coefficient of variance, expressed in percent; "-" Not calculated because $t_{1/2}$ could not be estimated.
Source: 5.3.4.2-2 Table 11.4.5-1

Figure 2.1.3.1-2　KRN23 を単回 IV 投与したときの C_{max}、AUC_{0-t}及び $AUC_{0-\infty}$の用量比例性



AUC_{0-inf}=$AUC_{0-\infty}$
Source: 5.3.4.2-2 Pharmacokinetic report Figure 7-3

Figure 2.1.3.1-3　KRN23 を単回 SC 投与したときの血清中 KRN23 濃度推移（平均値+標準偏差）



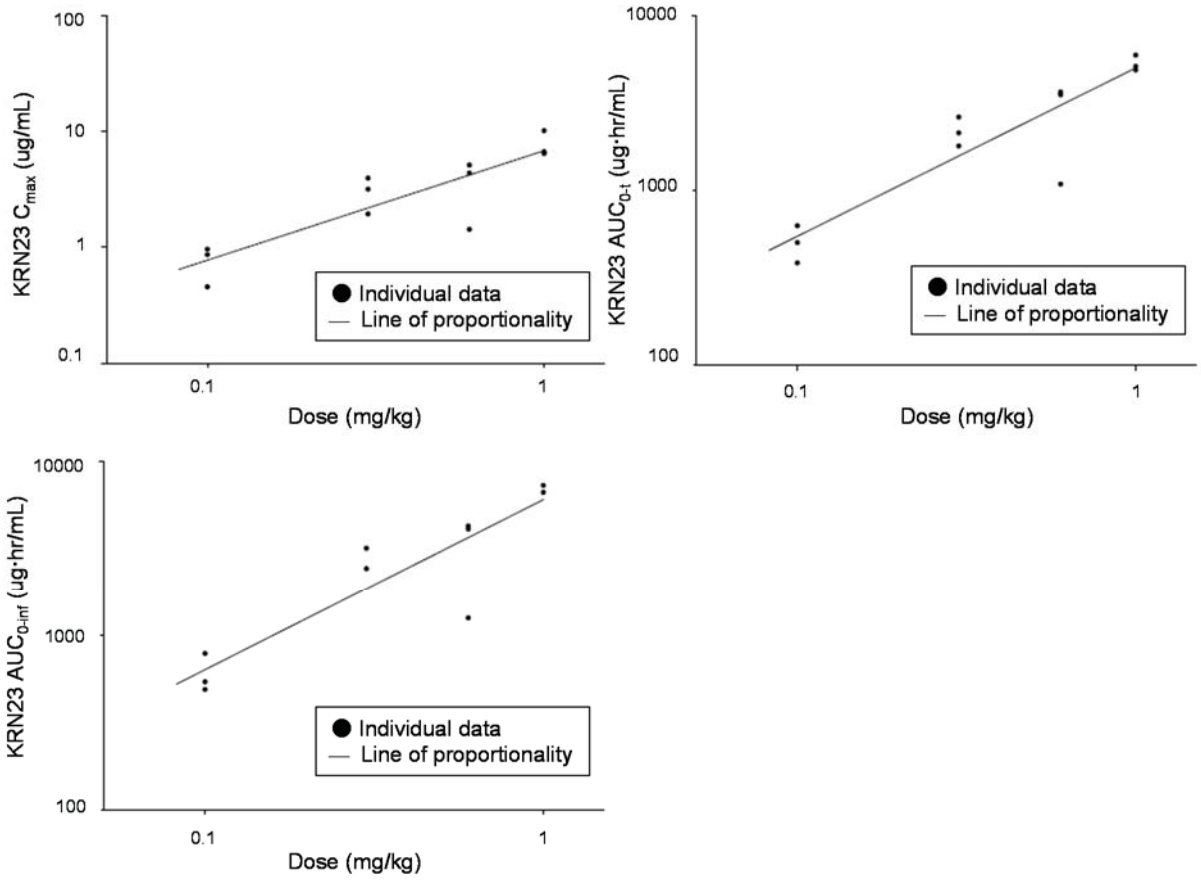
Source: 5.3.4.2-2 Pharmacokinetic study report Figure 7-2

Table 2.1.3.1-2　KRN23 を単回 SC 投与したときの薬物動態パラメータ

Dose (mg/kg)		t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
0.1	n	3	3	3	3	3
	Mean	271	0.755	503	599	423
	SD	91.0	0.266	121	157	119
	Min	167	0.453	383	483	294
	Median	311	0.858	501	535	448
	Max	336	0.955	625	777	529
	CV%	34	35	24	26	28
0.3	n	3	3	3	2	2
	Mean	192	3.00	2180	2780	362
	SD	110	1.01	418	-	-
	Min	96.0	1.93	1790	2400	304
	Median	168	3.15	2130	2780	362
	Max	311	3.93	2620	3150	420
	CV%	57	34	19	-	-
0.6	n	3	3	3	3	3
	Mean	216	3.62	2750	3180	322
	SD	42.2	1.94	1450	1680	40.8
	Min	167	1.42	1080	1240	294
	Median	239	4.35	3520	4060	303
	Max	241	5.10	3650	4230	369
	CV%	20	54	53	53	13
1.0	n	3	3	3	2	2
	Mean	272	7.71	5310	6900	448
	SD	124	2.07	556	-	-
	Min	167	6.40	4880	6590	296
	Median	242	6.64	5120	6900	448
	Max	409	10.1	5940	7210	601
	CV%	46	27	10	-	-

"-" Not calculated for sample size of ≤ 2.
Source: 5.3.4.2-2 Table 11.4.5-2

Figure 2.1.3.1-4　KRN23 を単回 SC 投与したときの C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の用量比例性



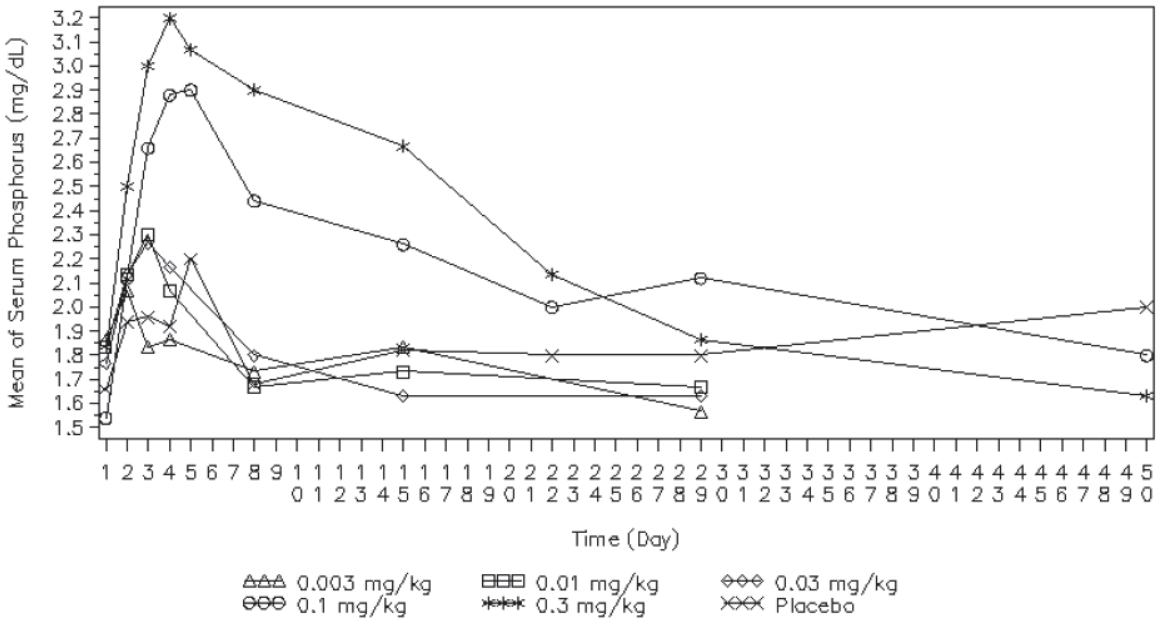
AUC_{0-inf}=$AUC_{0-\infty}$
Source: 5.3.4.2-2 Pharmacokinetic study report Figure 7-4

2.1.3.2　薬力学

KRN23 又はプラセボを単回IV投与したときの血清リン濃度推移を Figure 2.1.3.2-1 に示した。ベースラインにおける血清リン濃度は KRN23 投与群で 1.74±0.28 mg/dL、プラセボ投与群で 1.66±0.36 mg/dL であり、両群ともに基準範囲下限（2.5 mg/dL）を下回っていた。KRN23 0.1 及び 0.3 mg/kg IV 投与により血清リン濃度の顕著な上昇が認められた。血清リン濃度は Day 4 に最大となり、それぞれ 2.88±0.44 mg/dL（0.1 mg/kg）及び 3.20±0.76 mg/dL（0.3 mg/kg）であった。血清リン濃度はその後 Day 50 までにベースライン値付近にまで低下した（Figure 2.1.3.2-1）。

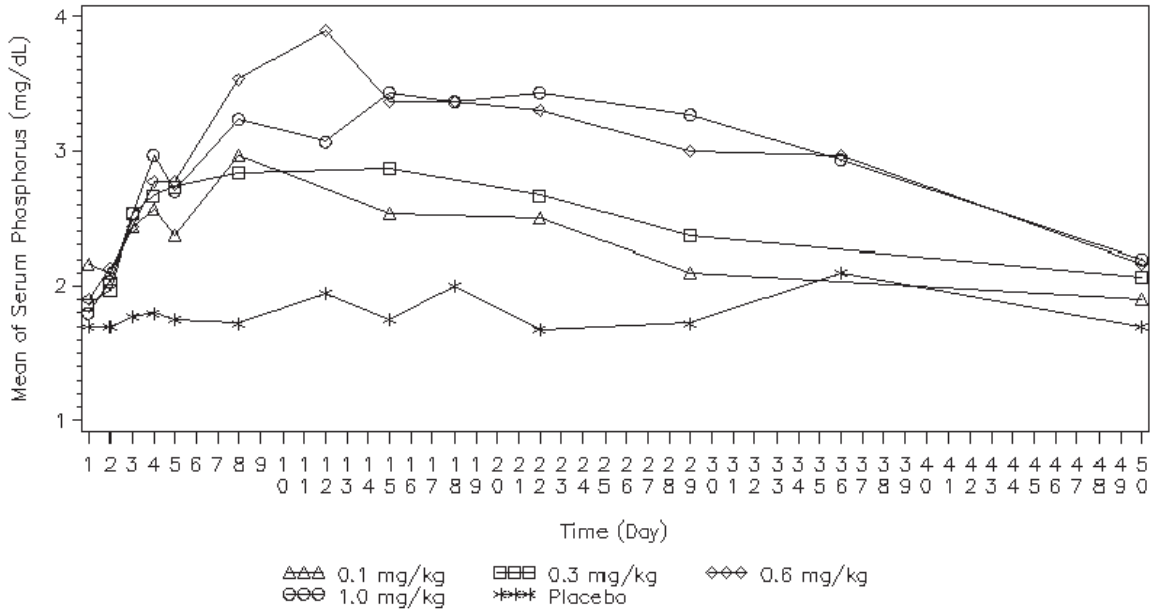
KRN23 又はプラセボを単回 SC 投与したときの血清リン濃度の推移を Figure 2.1.3.2-2 に示した。ベースラインにおける血清リン濃度は KRN23 投与群で 1.93±0.45 mg/dL、プラセボ投与群で 1.70±0.18 mg/dL であり、両群ともに基準範囲下限を下回っていた。KRN23 0.1～1.0 mg/kg SC 投与により血清リン濃度の上昇が認められた。0.1 mg/kg 投与群では Day 8 に、0.3～1.0 mg/kg 投与群では Day 12～15 に血清リン濃度は最大となり、0.1、0.3、0.6 及び 1.0 mg/kg コホートで、それぞれ 2.97±0.35、2.87±0.29、3.90±1.18、3.43±0.12 mg/dL であった。すべてのコホートにおいて、Day 50 までにベースライン値付近まで低下した（Figure 2.1.3.2-2）。

Figure 2.1.3.2-1　KRN23 又はプラセボを単回 IV 投与したときの血清リン濃度推移（平均値）



Note: Only pre-dose values are presented on Day 1.
Source: 5.3.4.2-2 Figure 14.2.2.1.a

Figure 2.1.3.2-2　KRN23 又はプラセボを単回 SC 投与したときの血清リン濃度推移（平均値）



Note: Only pre-dose values are presented on Day 1.
Source: 5.3.4.2-2 Figure 14.2.5.1.a

2.1.4　KRN23-INT-001（海外・反復投与）（5.3.5.2-1）

成人 XLH 患者を対象として第 I/II 相非盲検用量漸増試験を実施し、KRN23 を個体内漸増法により反復 SC 投与したときの薬物動態及び薬力学を評価した。KRN23 は 0.05 mg/kg から投与を開始し、個体内漸増法により段階的に増量（0.05→0.1→0.3→0.6 mg/kg）し、Q4W で SC 投与した。投与量の漸増の可否は血清リン濃度及び安全性評価結果より判断した。

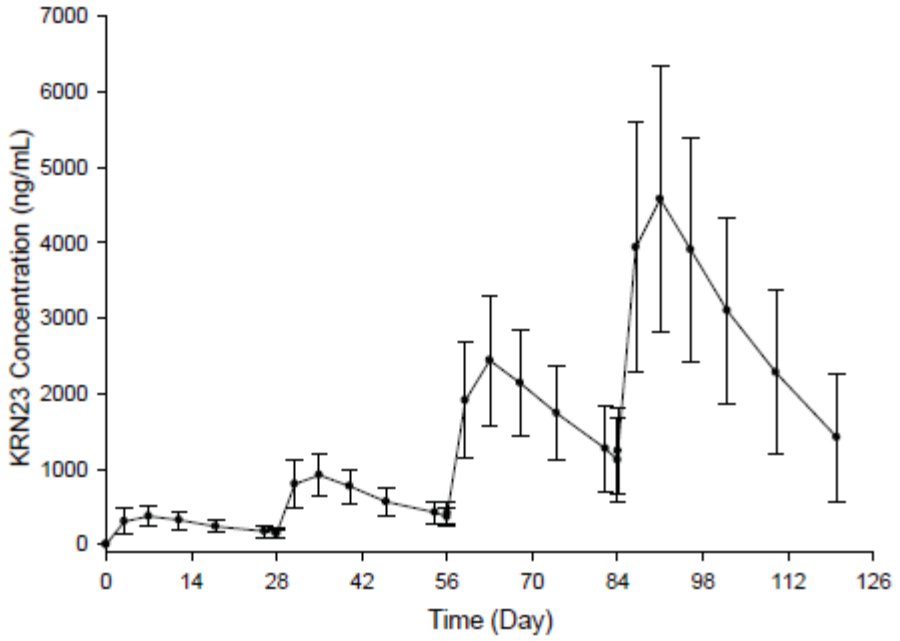
KRN23 の投与量の平均値は、投与回数が 1、2、3、4 回の順にそれぞれ 0.05±0.00（n=27）、0.10±0.01（n=26）、0.28±0.06（n=26）、0.48±0.16（n=25） mg/kg であった。

2.1.4.1 薬物動態

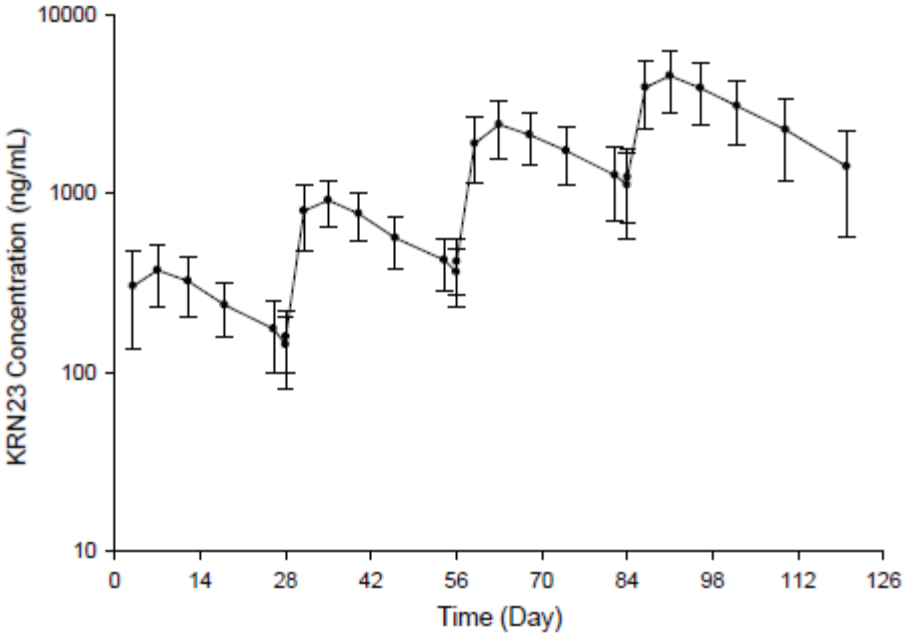
KRN23 を個体内漸増法により 4 回反復投与したときの血清中 KRN23 濃度推移を Figure 2.1.4.1-1 に、投与回ごとの薬物動態パラメータの要約を Table 2.1.4.1-1 に示した。n 回目投与後の t_{max}（$t_{max,n}$）の平均値はほぼ一定であり、7.00～8.50 日であった。n 回目投与後の C_{max}（$C_{max,n}$）、n 回目投与後の C_{min}（$C_{min,n}$）及び n 回目投与後の $AUC_{0\text{-}28days}$（AUC_n）は、投与量の増加とともに上昇した（Table 2.1.4.1-1）。4 回目投与後の $t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F はそれぞれ 16.4±5.8 日、0.186±0.078 mL/h/kg、98.3±34.6 mL/kg であった。

Figure 2.1.4.1-1 個体内漸増法により反復 SC 投与したときの血清中 KRN23 濃度推移（平均値±標準偏差）

Linear:Linear



Log:Linear



Note: Upper panel: Linear: Linear, Lower panel: Log: Linear
Source: 5.3.5.2-1 pharmacokinetic/pharmacodynamic study report Figure 6-1

Table 2.1.4.1-1 個体内漸増法により KRN23 を反復 SC 投与したときの投与回ごとの薬物動態パラメータ

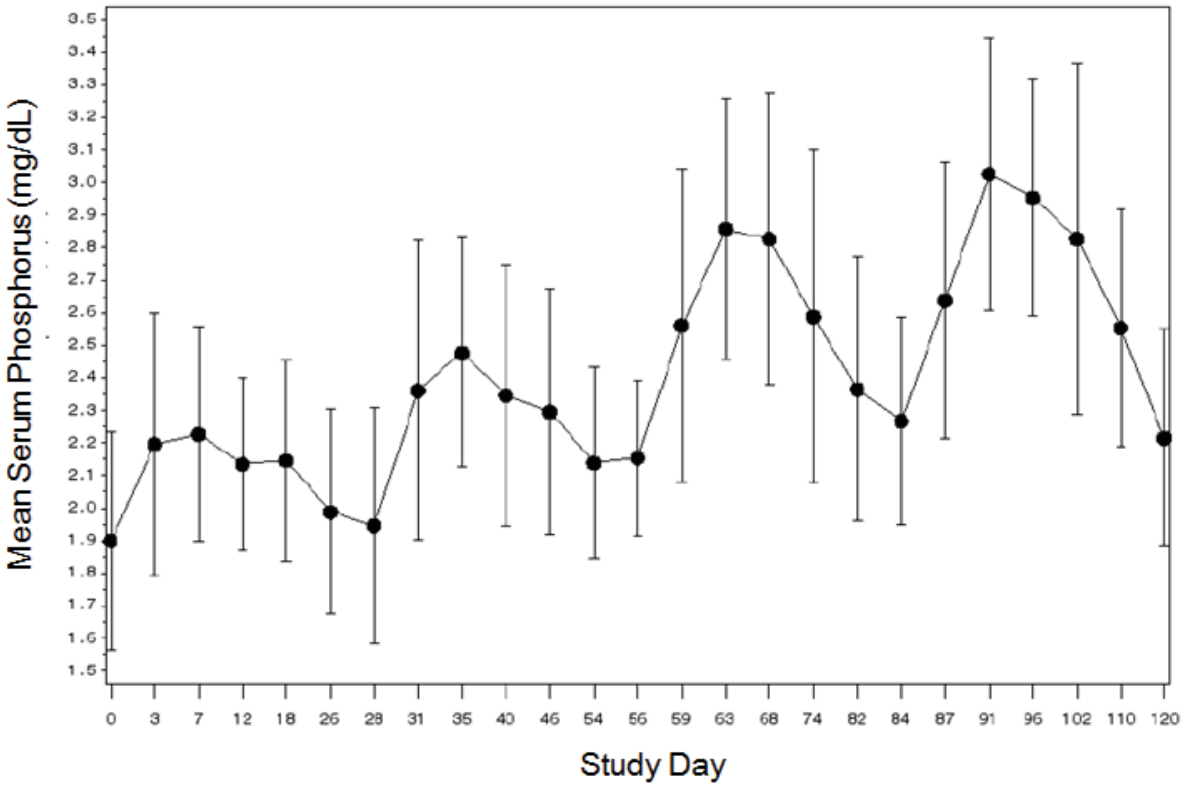
Dosing Cycle	Statistic	$t_{max,n}$ (d)	$C_{max,n}$ (ng/mL)	$C_{min,n}$ (ng/mL)	AUC_n (ng·d/mL)
1	N	27	27	27	27
	Mean (SD)	8.50 (2.90)	386 (145)	147 (53.4)	7260 (2630)
	Min, Max	2.98, 14.9	193, 688	60.7, 253	2980, 13200
	Median	7.94	374	139	6560
	CV%	34	38	36	36
2	N	27	27	27	27
	Mean (SD)	7.04 (1.71)	947 (307)	364 (130)	17900 (5310)
	Min, Max	3.95, 11.9	356, 1710	119, 662	6500, 28600
	Median	6.96	870	373	16900
	CV%	24	32	36	30
3	N	27	27	27	27
	Mean (SD)	7.45 (3.83)	2490 (843)	1080 (587)	50900 (18000)
	Min, Max	1.96, 19.9	421, 3950	104, 2560	9500, 98000
	Median	6.95	2540	1080	48300
	CV%	51	34	54	35
4	N	26	26	26	26
	Mean (SD)	7.00 (3.22)	4750 (1800)	1470 (827)	109000 (40600)
	Min, Max	2.87, 15.0	1030, 8110	166, 2890	23800, 178000
	Median	6.89	5030	1310	103000
	CV%	46	38	56	37

Source: 5.3.5.2-1 pharmacokinetic/pharmacodynamic study report Table 6-2

2.1.4.2 薬力学

KRN23 を個体内漸増法により 4 回反復投与したときの血清リン濃度推移を Figure 2.1.4.2-1 に示した。各投与において血清リン濃度は投与 7 日後に最大値となった。KRN23 投与前の血清リン濃度は、初回投与前の 1.89±0.33 mg/dL から 4 回目投与前の 2.27±0.32 mg/dL に上昇し、投与後の血清リン濃度の最大値は、初回投与後の 2.21±0.33 mg/dL から 4 回目投与後の 3.03±0.42 mg/dL まで上昇した。

Figure 2.1.4.2-1　個体内漸増法により反復 SC 投与したときの血清リン濃度推移（平均値±標準偏差）

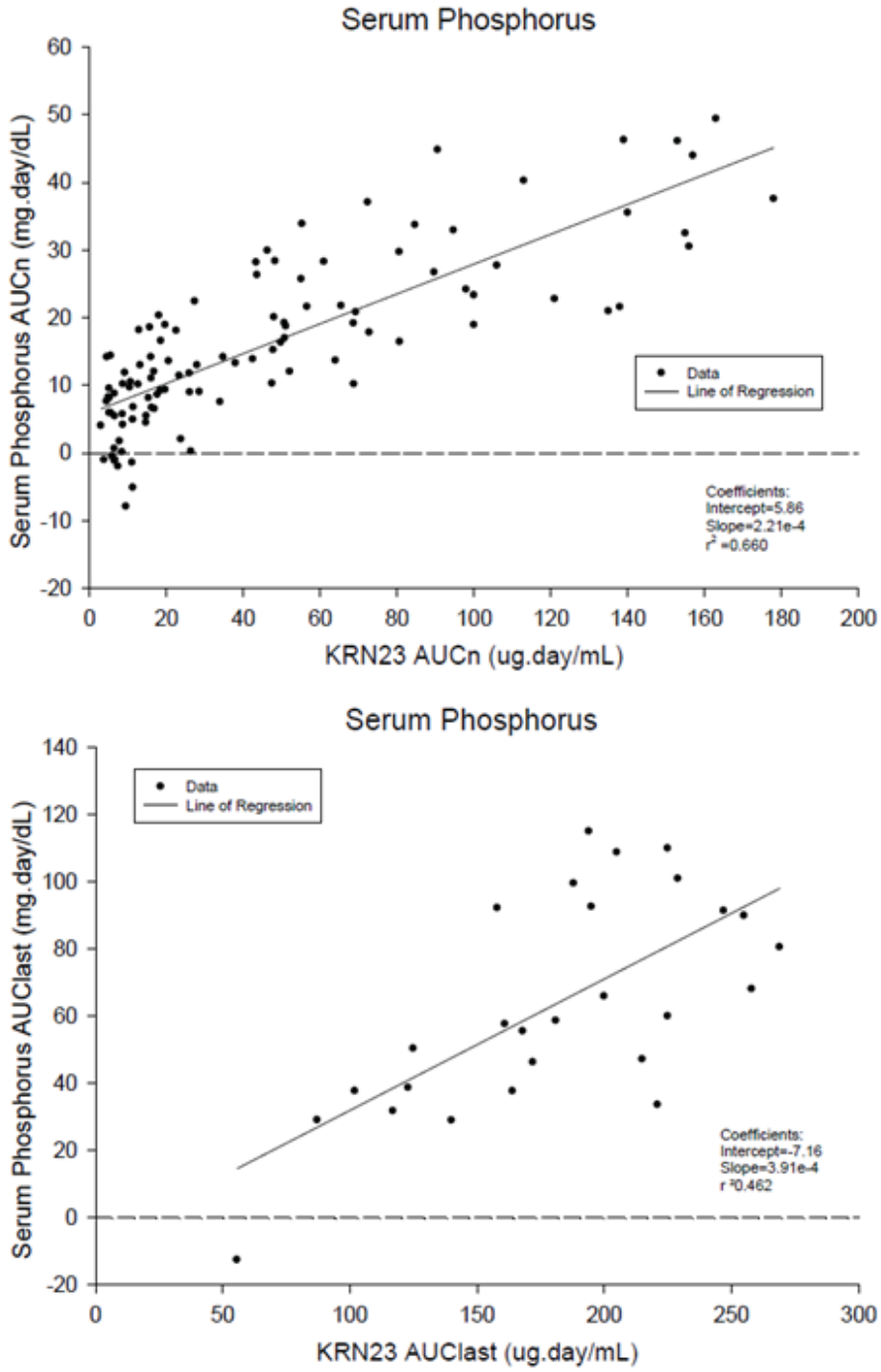


Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1.1

2.1.4.3　薬物動態／薬力学解析

血清リン濃度のベースラインからの変化量の AUC と血清中 KRN23 濃度の AUC に相関が認められ、その相関係数はそれぞれ r=0.812（AUC_n）及び r=0.680（Day 0 から 4 回投与後最終評価時点までの AUC（AUC_{last}））であった（Figure 2.1.4.3-1）。

Figure 2.1.4.3-1　血清リン濃度のベースラインからの変化量の AUC と血清中 KRN23 濃度の AUC の関係



Upper panel: AUC_n represents AUC for n-th dosing cycle.
Lower panel: AUC_{last} represents the area under the curve for the time 0 to the time of last measurable concentration over all the dosing period.
Source: 5.3.5.2-1 pharmacokinetic/pharmacodynamic study report Figure 6-3

2.1.5　KRN23-INT-002（海外・反復投与）（5.3.5.2-2）

KRN23-INT-001 試験を完了した成人 XLH 患者を対象として実施した長期継続投与試験において、KRN23 を反復 SC 投与したときの薬物動態及び薬力学を評価した。初回投与量は KRN23-INT-001 試験の Day 84 の投与量と同じ用量とした。本治験のベースライン時の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 超の場合又は KRN23-INT-001 試験の投与開始から 110 日目までの血清リン濃

度の最大値が 4.2 mg/dL 以上の場合は、1 段階減量して投与した。2 回目以降の投与については、各投与 25 日目の血清リン濃度及び安全性評価に基づき、適宜増減した。

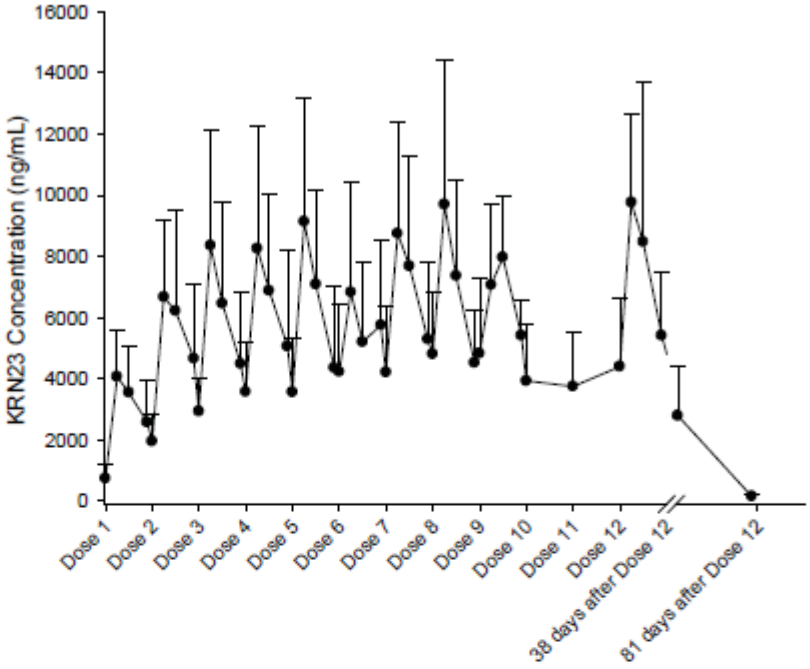
KRN23 の初回投与量は 0.54±0.20 mg/kg であった。2 回目及び 3 回目の投与量はそれぞれ 0.77±0.27 mg/kg、0.73±0.28 mg/kg であり、4～12 回目の投与量の平均値は 0.81～0.88 mg/kg の間で安定していた。また、4～12 回目投与における個々の被験者の投与量も安定しており、85%以上の被験者は 0.6 又は 1.0 mg/kg を投与された。

2.1.5.1 薬物動態

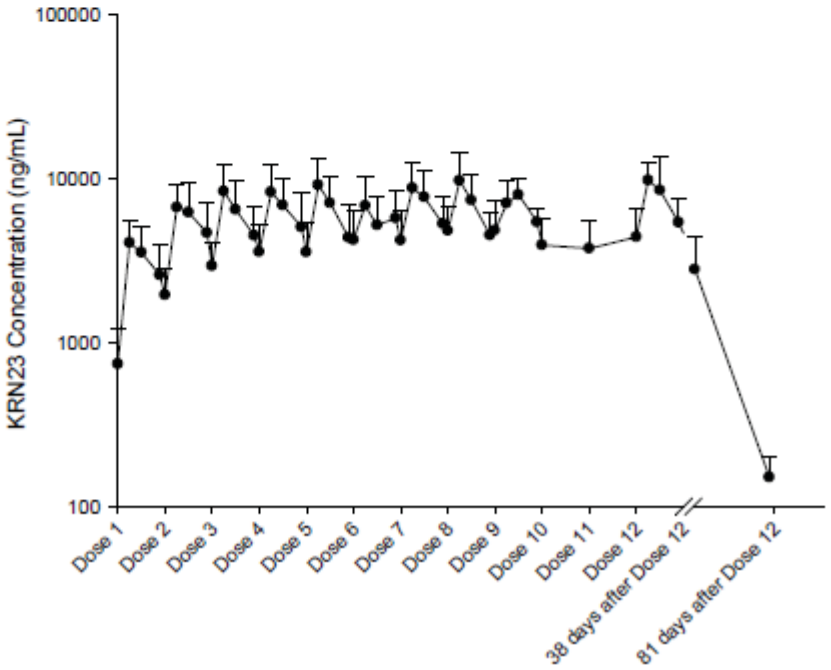
KRN23 を Q4W で反復 SC 投与したときの血清中 KRN23 濃度推移を Figure 2.1.5.1-1 に示した。KRN23-INT-002 試験の初回投与前の血清中 KRN23 濃度は 0.00～1800 ng/mL の範囲であり、4～12 回目投与までの各投与前濃度（トラフ濃度）の平均値は 3560～4830 ng/mL の範囲であった。3 回目投与以降の曝露はほぼ一定となり、3～9 回目投与において、投与 7 日後、投与 14 日後、投与 25 日後における血清中 KRN23 濃度の平均値はそれぞれ 6830～9700 ng/mL、5200～7970 ng/mL、4360～5750 ng/mL の範囲であった。いずれの投与においても投与 7 日後に最高血清中濃度に達した。

Figure 2.1.5.1-1 KRN23 を反復 SC 投与したときの血清中 KRN23 濃度推移（平均値+標準偏差）

Linear:Linear



Log:Linear

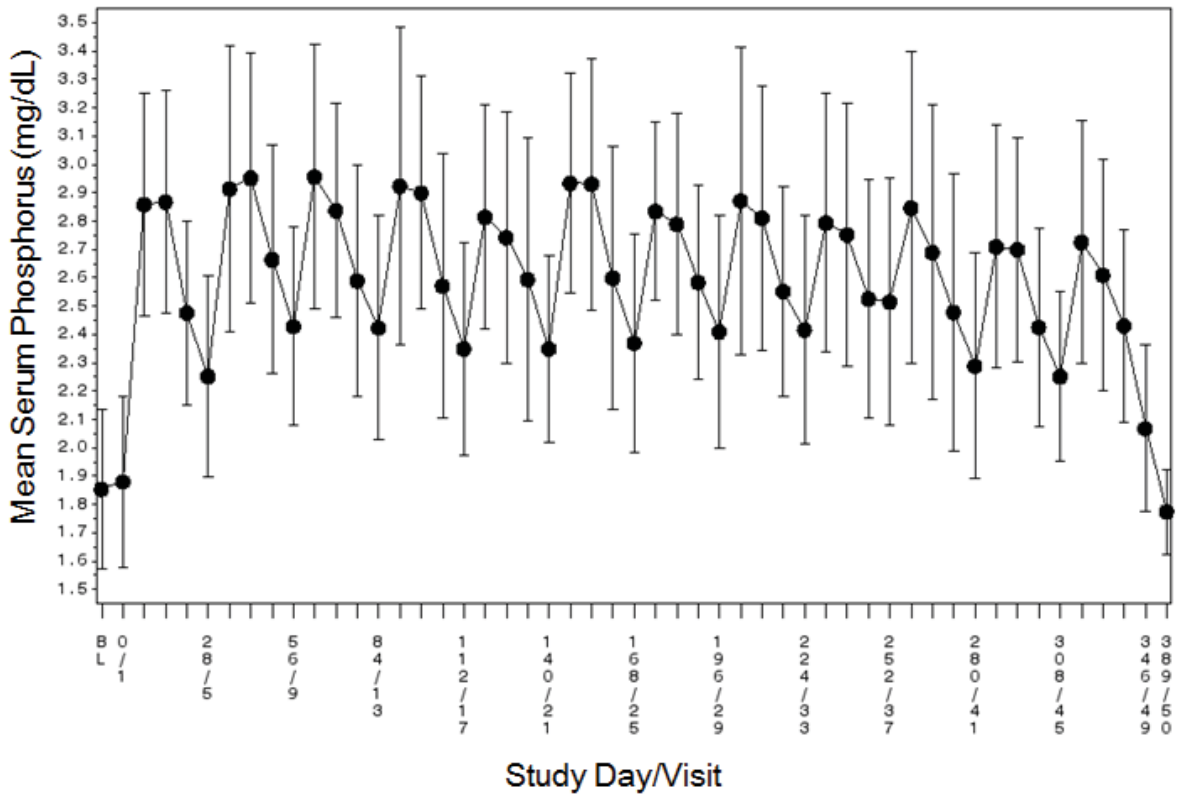


Note: Upper panel: Linear: Linear, Lower panel: Log: Linear
Note: KRN23 doses administered every 28-days; samples collected predose and 7, 14, 25 days after dose, at end-of-study and follow-up visits
Source: 5.3.5.2-2 pharmacokinetic/pharmacodynamic study report Figure 7-1

2.1.5.2 薬力学

KRN23 を Q4W で反復 SC 投与したときの血清リン濃度推移を Figure 2.1.5.2-1 に示した。各投与において、血清リン濃度の平均値は投与 7 日後又は投与 14 日後に最大レベルとなり、2 回目投与以降は、次の投与までに各回の投与前値付近まで低下した。KRN23 の血清リン濃度は、ベースライン（KRN23-INT-002 試験の Day 0）の 1.88±0.303 mg/dL から 1 回目投与の 7 日後及び 14 日後ではそれぞれ 2.86±0.392 mg/dL 及び 2.87±0.392 mg/dL に上昇した。投与後の血清リン濃度の最大レベルは 2.71±0.428 mg/dL から 2.96±0.468 mg/dL の範囲であり、試験期間を通じておおむね一定であった。血清リンのトラフ濃度は 2.25±0.353 mg/dL から 2.52±0.436 mg/dL の範囲であり、血清リン濃度の最大レベルからトラフまでの変動は小さかった。

Figure 2.1.5.2-1 KRN23 を反復 SC 投与したときの血清リン濃度推移（平均値±標準偏差）

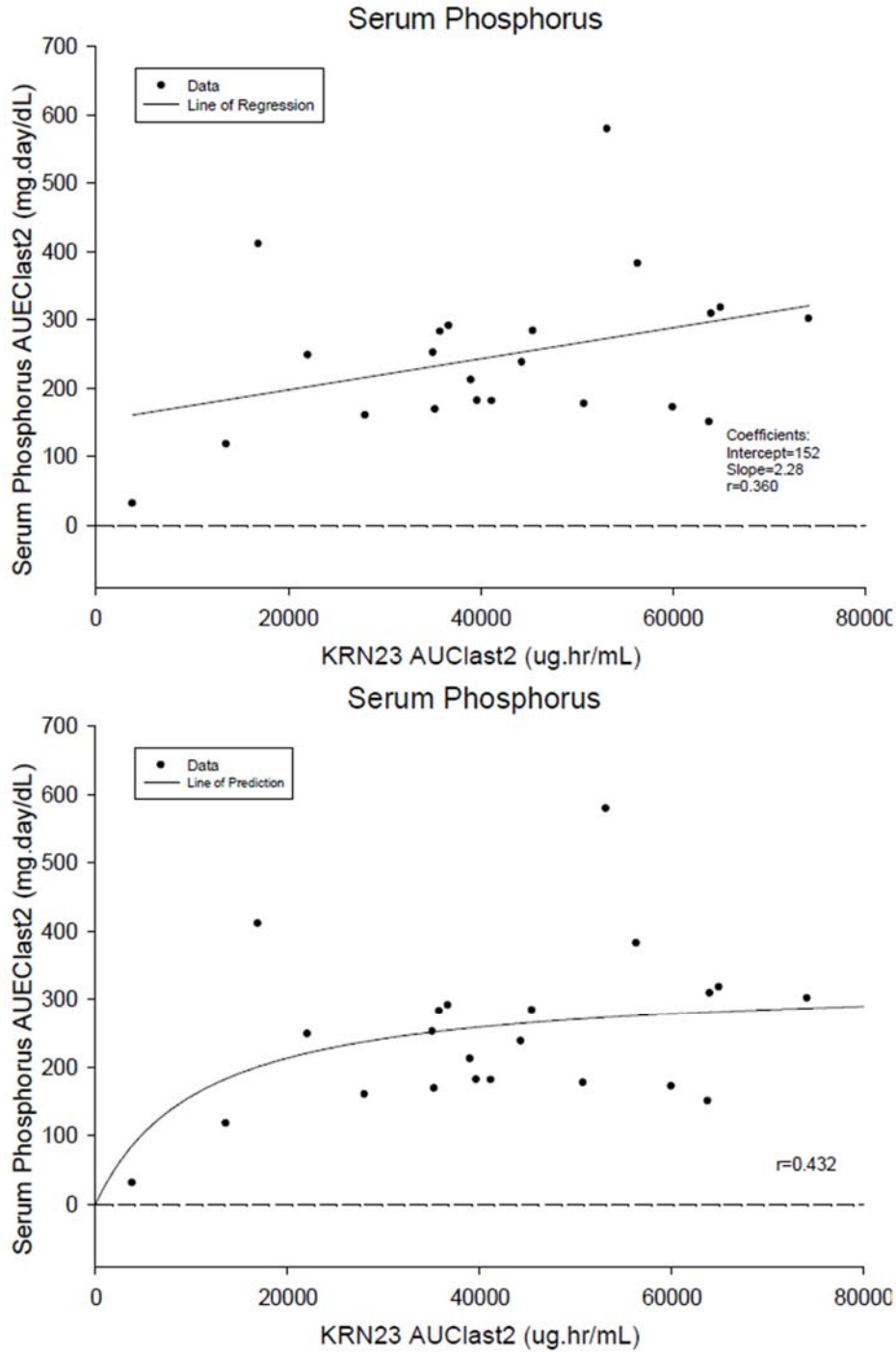


BL: Baseline value is from Visit 2, Day 0 of study KRN23-INT-002.
Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.1.1

2.1.5.3 薬物動態／薬力学解析

Day 0 から 12 回投与後又は最終評価時点までの AUC（AUC_{last2}）と Day 0 から 12 回投与後又は最終評価時点までの血清リン濃度のベースラインからの変化量の AUC（$AUEC_{last2}$）の関係を Figure 2.1.5.3-1 に示した。KRN23 の AUC_{last2} の上昇に伴い、血清リンの $AUEC_{last2}$ は上昇した。直線回帰及び単純な最大効果（E_{max}）モデルへの非線形回帰を実施したときの相関係数はそれぞれ r=0.360 及び r=0.432 と算出された。

Figure 2.1.5.3-1 血清リン濃度のベースラインからの変化量の AUC と血清中 KRN23 濃度の AUC の関係



Note: Upper panel shows linear regression of data and lower panel shows fitting to simple E_{max} model.

Note: AUC_{last2} and $AUEC_{last2}$ represent the area under the curve for the 12 dosing intervals or up to the last measured time point before earlywithdrawal for the PK and PD data, respectively.

Source: 5.3.5.2-2 pharmacokinetic/pharmacodynamic study report Figure 7-2

2.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

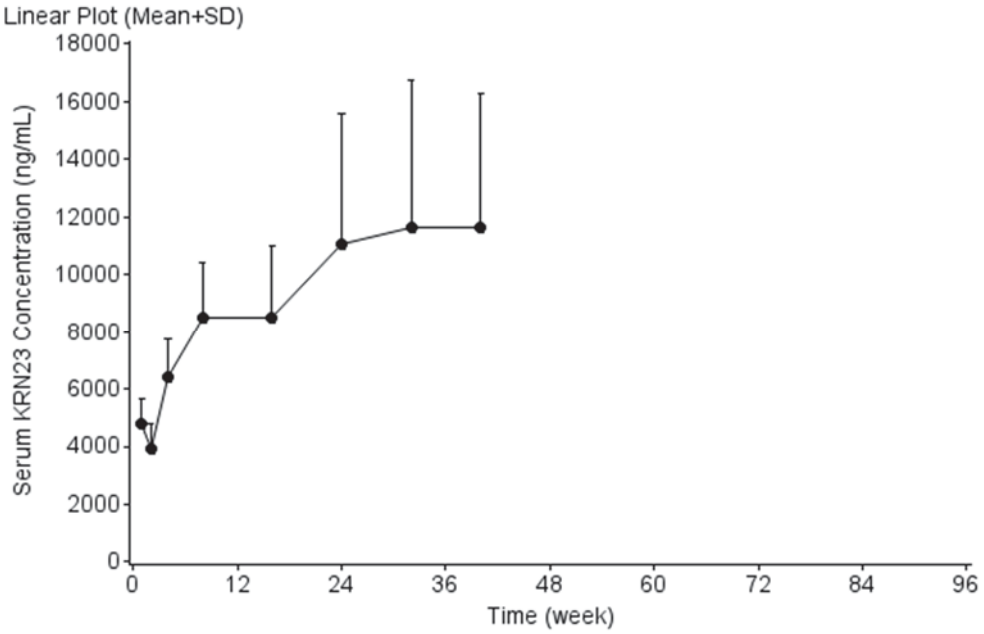
2.2.1 KRN23-003（国内）（5.3.5.2-7）

日本人小児（1～12 歳）XLH 患者を対象として KRN23 の有効性及び安全性を評価する非盲検第 III 相臨床試験を実施し、KRN23 を反復 SC 投与したときの薬物動態及び薬力学を評価した。KRN23 の初回投与量は 0.8 mg/kg とし、Q2W で投与した。被験者が用量調整基準を満たした場合にはいつでも 1.2 mg/kg への増量を可とした。KRN23 の投与期間は Week 0～Week 86（Week 40 以降は延長投与期であり、希望者のみ投与を継続）であるが、すべての被験者が Week 40 までの検査・評価を完了した時点（2018 年 6 月 25 日）でデータカットオフし、カットオフ時に得られたデータを用いて中間解析を実施した。

2.2.1.1 薬物動態

小児 XLH 患者に KRN23 を反復 SC 投与したときの血清中 KRN23 濃度推移を Figure 2.2.1.1-1 に示した。血清中 KRN23 濃度は Week 1 の t_{max} 付近、その他の時点では KRN23 の投与前に評価した。血清中 KRN23 濃度は Week 1 では 4797±841 ng/mL（平均値±標準偏差、以下同様）となった。Week 24 以降はほぼ一定の濃度で推移し、Week 40 では 11650±4610 ng/mL であった。

Figure 2.2.1.1-1 KRN23 を反復 SC 投与したときの血清中 KRN23 濃度推移（平均値+標準偏差）

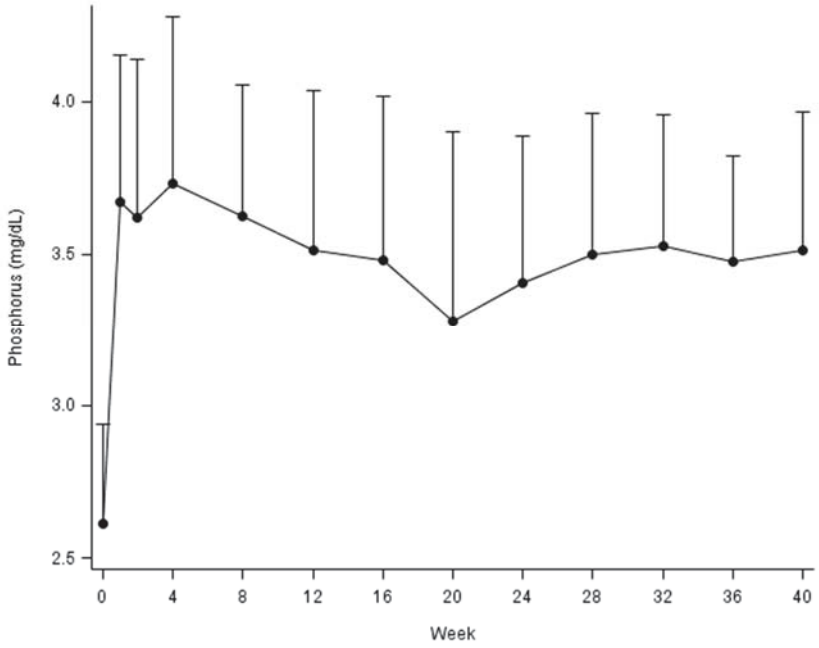


Source: 5.3.5.2-7 Figure 14.2.2-1

2.2.1.2 薬力学

KRN23 を反復 SC 投与したときの血清リン濃度推移を Figure 2.2.1.2-1 に示した。血清リン濃度は初回投与後にベースラインから上昇した。血清リン濃度は、ベースラインでは 2.61±0.32 mg/dL であったのに対し、Week 4 では最高値の 3.73±0.54 mg/dL に達した。このときのベースラインからの変化量は 1.12±0.41 mg/dL であった。その後血清リン濃度に大きな変動はなく、Week 40 では 3.51±0.45 mg/dL であった。

Figure 2.2.1.2-1　KRN23 を反復 SC 投与したときの血清リン濃度推移（平均値+標準偏差）



Source: 5.3.5.2-7 Figure 14.2.1-1.1.1

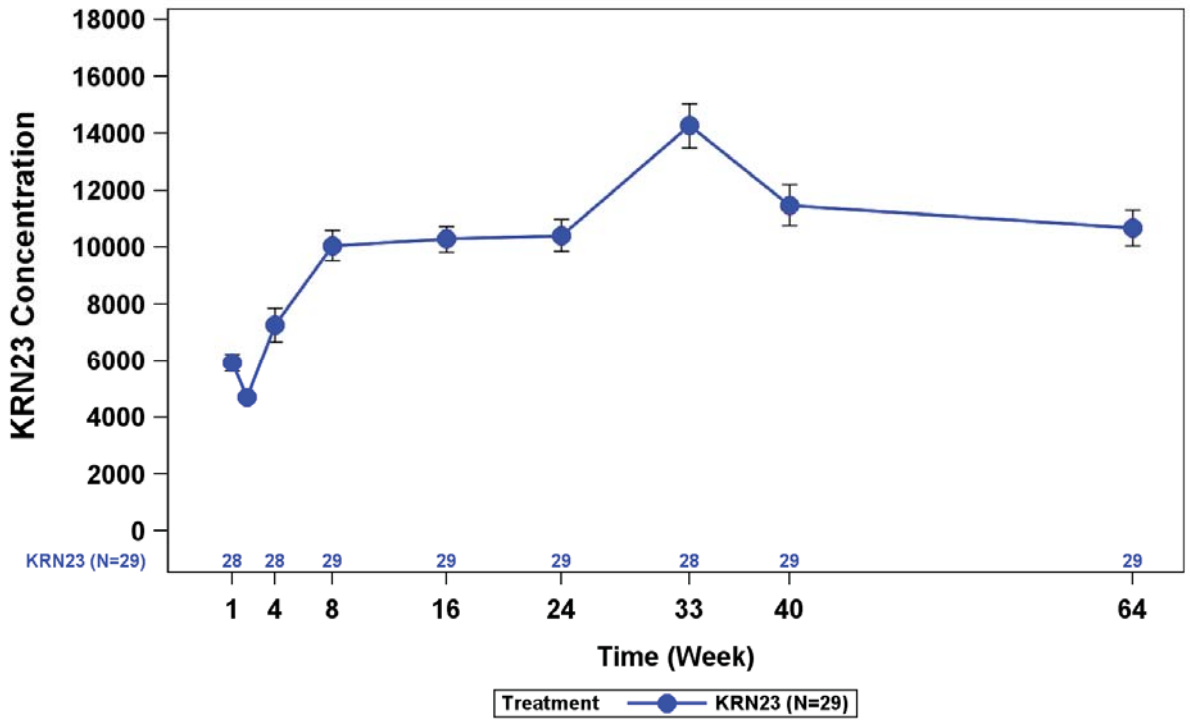
2.2.2　UX023-CL301（国際共同）（5.3.5.1-3）

日本を含む 7 ヵ国で小児（1～12 歳）XLH 患者を対象として KRN23 の有効性及び安全性を評価するランダム化非盲検第 III 相臨床試験を実施し、KRN23 を反復 SC 投与したときの薬物動態及び薬力学を評価した。被験者は経口リン酸製剤及びビタミン D 製剤投与群と KRN23 投与群に 1：1 の比で割り付けられた。KRN23 の初回投与量は 0.8 mg/kg とし、Q2W で投与した。被験者が用量調整基準を満たした場合にはいつでも 1.2 mg/kg への増量を可とした。KRN23 の投与期間（治験薬投与期）は Week 0～Week 64 であり、すべての被験者が Week 64 までの検査・評価を完了した時点（2018 年 7 月 30 日）でデータカットオフし、カットオフ時に得られたデータを用いて中間解析を実施した。

2.2.2.1　薬物動態

小児 XLH 患者に KRN23 を反復 SC 投与したときの血清中 KRN23 濃度推移を Figure 2.2.2.1-1 に示した。血清中 KRN23 濃度は Week 1 及び Week 33 の t_{max} 付近、その他の時点では KRN23 の投与前に評価した。血清中 KRN23 濃度は経時的に増加し、Week 8 でほぼ定常状態に達した。Week 40 では 11483±3879 ng/mL、Week 64 では 10683±3363 ng/mL であった。

Figure 2.2.2.1-1 KRN23 を反復 SC 投与したときの血清中 KRN23 濃度（ng/mL）推移（平均値±標準誤差）

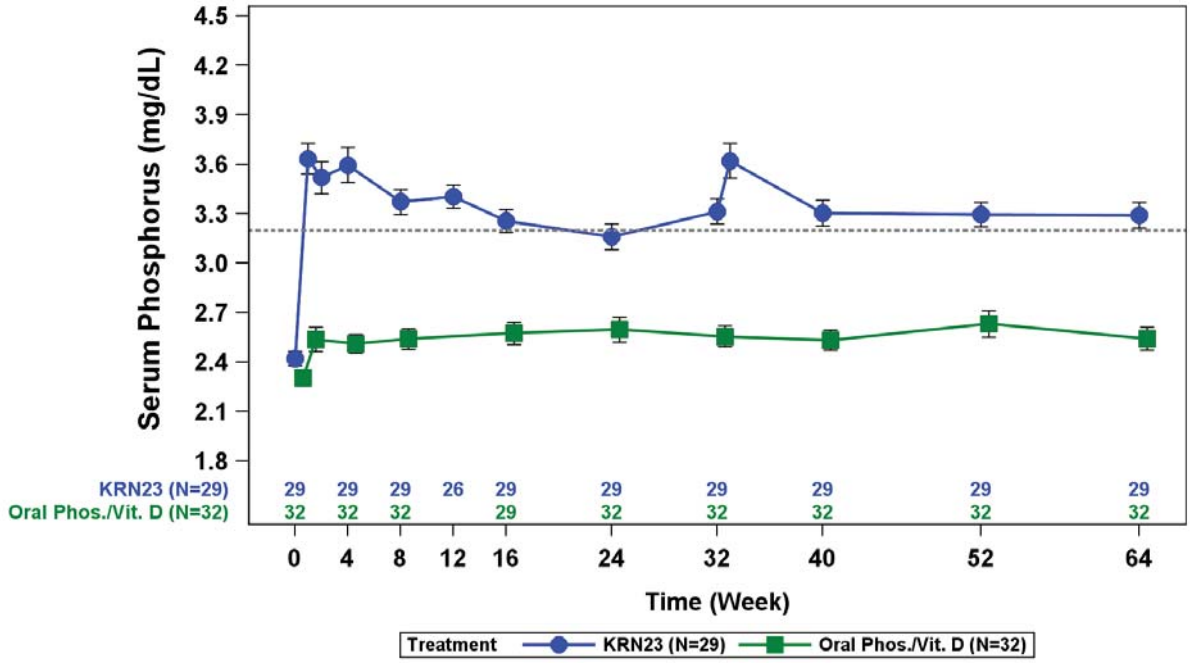


Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.2.2.1

2.2.2.2 薬力学

KRN23 を反復 SC 投与したときの血清リン濃度推移を Figure 2.2.2.2-1 に示した。血清リン濃度は初回投与後にベースラインから上昇した。血清リン濃度は、ベースラインでは 2.42±0.244 mg/dL であり、基準範囲（3.2～6.1 mg/dL）の下限を下回っていた。血清リン濃度は、投与開始後の評価時点 1 時点を除いたすべての時点で基準範囲の下限を上回った。Week 40 では 3.30±0.426 mg/dL、Week 64 では 3.29±0.419 mg/dL であり、ベースラインからの変化量は Week 40 では 0.88±0.416 mg/dL、Week 64 では 0.87±0.426 mg/dL であった。経口リン酸製剤及びビタミン D 製剤を投与後の血清リン濃度は、ベースライン時に 2.30±0.257 mg/dL、Week 40 では 2.53±0.339 mg/dL、Week 64 では 2.54±0.391 mg/dL であった。

Figure 2.2.2.2-1　KRN23 又は経口リン酸製剤及びビタミン D 製剤を反復投与したときの血清リン濃度推移（平均値±標準誤差）



Broken line: Lower limit of normal serum phosphorus concentration (3.2 mg/dL)
Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.2.3.1.1

2.2.3　UX023-CL201（海外・反復投与）（5.3.5.2-5）

小児（5～12 歳）XLH 患者を対象としてランダム化非盲検用量設定第 II 相臨床試験を実施し、KRN23 を反復 SC 投与したときの薬物動態及び薬力学を評価した。KRN23 の投与は 16 週間の用量漸増期、48 週間の投与期、96 週間の延長投与期からなっており、登録されたすべての被験者が 48 週間の投与期が完了する Week 64 までの検査・評価を完了（それ以前の中止を含む）した時点（2016 年 12 月 1 日）でデータカットオフし、中間解析を実施した。

用量漸増期において、被験者は、初回投与量ごとのコホートへ順番に登録され、コホート内で Q2W 群と Q4W 群に 1：1 にランダム化された。各コホートの Q2W 群と Q4W 群では 1 ヵ月間に投与される KRN23 の投与量は同一となるように設定した。4 週ごとに用量調節を実施し、投与 2 週間後の血清リン濃度に基づき、必要に応じて Q2W 群では 0.3 mg/kg ずつ、Q4W 群では 0.4 mg/kg ずつ、最大 2.0 mg/kg まで増加させた。

- コホート 1：初回投与量 0.1 mg/kg（Q2W 群）又は 0.2 mg/kg 群（Q4W 群）
- コホート 2：初回投与量 0.2 mg/kg（Q2W 群）又は 0.4 mg/kg 群（Q4W 群）
- コホート 3：初回投与量 0.3 mg/kg（Q2W 群）又は 0.6 mg/kg 群（Q4W 群）

投与期において、被験者は、ランダム化された用法（Q2W 投与又は Q4W 投与）及び用量漸増期に決まった各自の用量で投与を継続した。必要に応じて、投与期に用量漸増の継続を可とした。

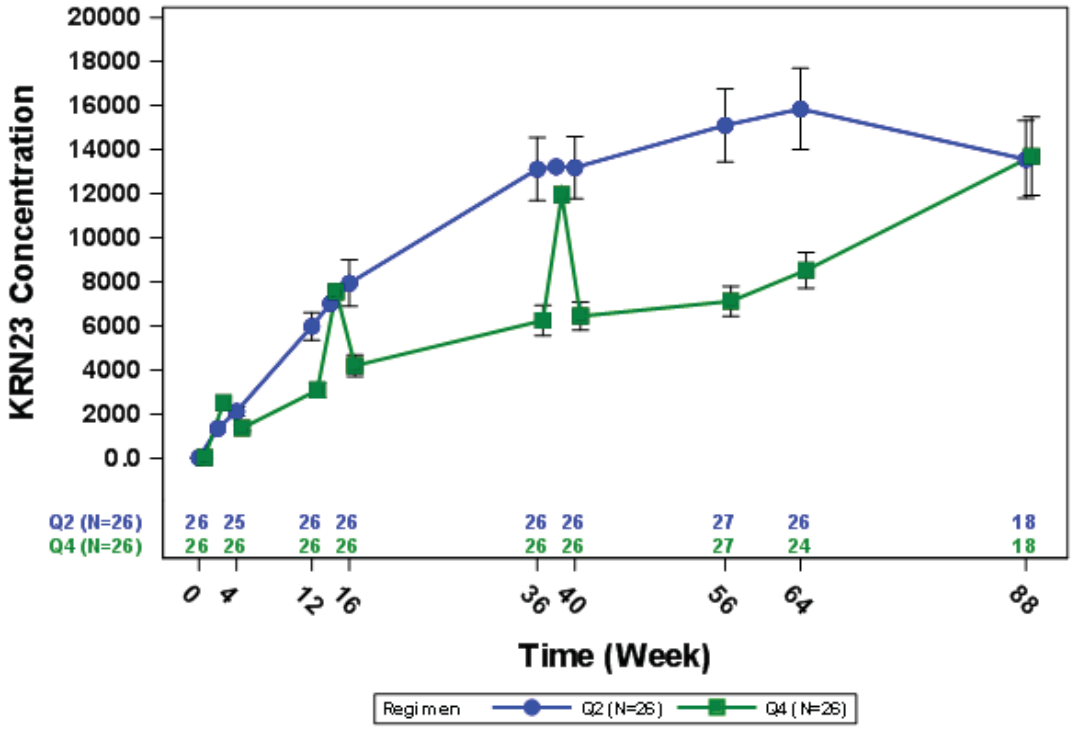
2.2.3.1　薬物動態

小児 XLH 患者に KRN23 を反復 SC 投与したときの血清中 KRN23 濃度推移を Figure 2.2.3.1-1 に示した。推移は Q2W 群及び Q4W 群でまとめて集計したものを示した。Q2W 群では、すべて

投与直前に採血しており、トラフ濃度の推移を示した。Q4W 群では、投与間隔の中間時点である投与 2 週後（Week 2、14、38）に採血した血清中濃度も併せて示した。

血清中 KRN23 のトラフ濃度は、Q2W 群、Q4W 群のいずれも時間とともに増加した。Week 64 における血清中 KRN23 濃度は Q2W 群で 15847±9385 ng/mL、Q4W 群で 8526±3969 ng/mL であった。Q4W 群の被験者は、Week 64 で 2 週に 1 回投与に変更しており、Week 88 では両群とも同程度の血清中 KRN23 濃度を示した。

Figure 2.2.3.1-1　KRN23 を反復 SC 投与したときの血清中 KRN23 濃度（ng/mL）推移（平均値±標準誤差）



Per Protocol Amendment 5, subjects in Q4W were to switch to Q2W at the beginning of Treatment Extension Period (Week 64).
Source: 5.3.5.2-5 Figure 14.2.2

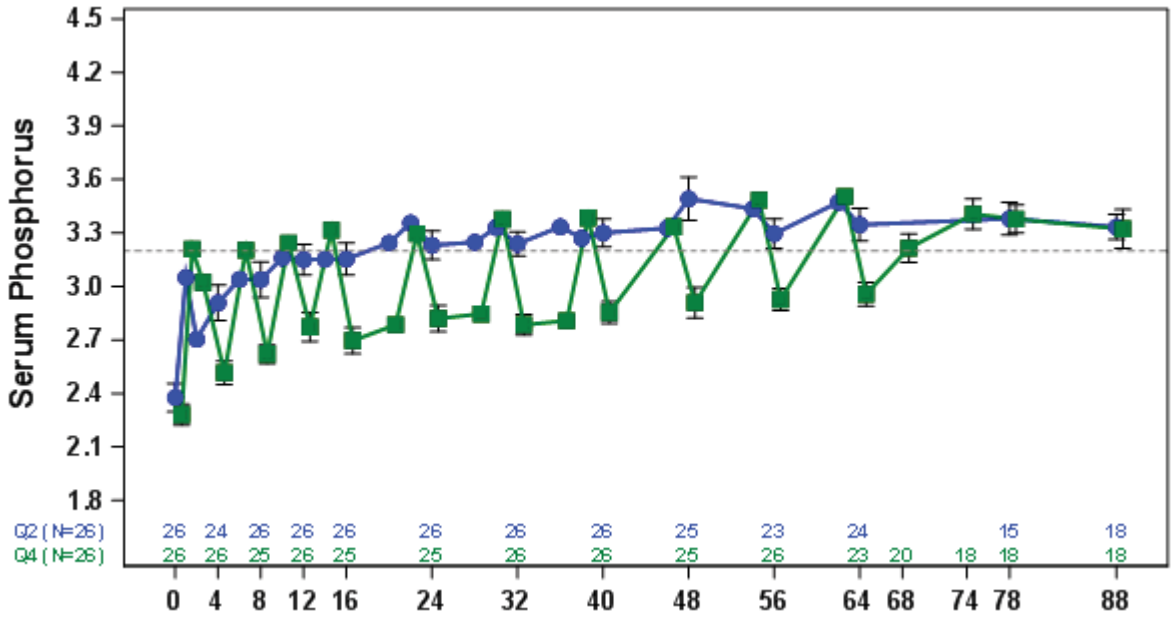
2.2.3.2　薬力学

KRN23 反復 SC 投与したときの血清リン濃度推移を Figure 2.2.3.2-1 に示した。血清リン濃度は、両群とも KRN23 投与後にベースラインから上昇した。

血清リン濃度の推移は、血清中 KRN23 濃度の推移（Figure 2.2.3.1-1）と同様に、Q2W 群と Q4W 群で異なった。Q2W 群の血清リン濃度は、ベースライン時に 2.38±0.405 mg/dL であったのに対し、Week 40 では 3.30±0.396 mg/dL、Week 64 では 3.35±0.445 mg/dL に上昇し、血清リン濃度は基準範囲（3.2～6.1 mg/dL）の下限を上回った。一方、Q4W 群では、ベースライン時に 2.28±0.299 mg/dL、各投与サイクルの終了時点である Week 40 では 2.85±0.310 mg/dL、Week 64 では 2.96±0.320 mg/dL であり基準範囲下限を下回った。一方、各投与サイクルの中間時点である Week 38 及び Week 62 において、血清リン濃度はそれぞれ 3.38±0.398 mg/dL 及び 3.50±0.367 mg/dL であり、基準範囲下限を上回った。

以上のとおり、Q2W 投与では持続的にリン濃度が基準範囲下限を上回ったのに対し、Q4W 投与ではトラフ時の血清リン濃度が基準範囲下限を下回っていた。

Figure 2.2.3.2-1　KRN23 を反復 SC 投与したときの血清リン濃度（mg/dL）推移（平均値±標準誤差）



Per Protocol Amendment 5, subjects in Q4W were to switch to Q2W at the beginning of Treatment Extension Period (Week 64).
Broken line: Lower limit of normal serum phosphorus concentration (3.2 mg/dL)
Note: Standard error bars are only displayed at the selected visits.
Source: 5.3.5.2-5 Figure 14.2.3.1.1

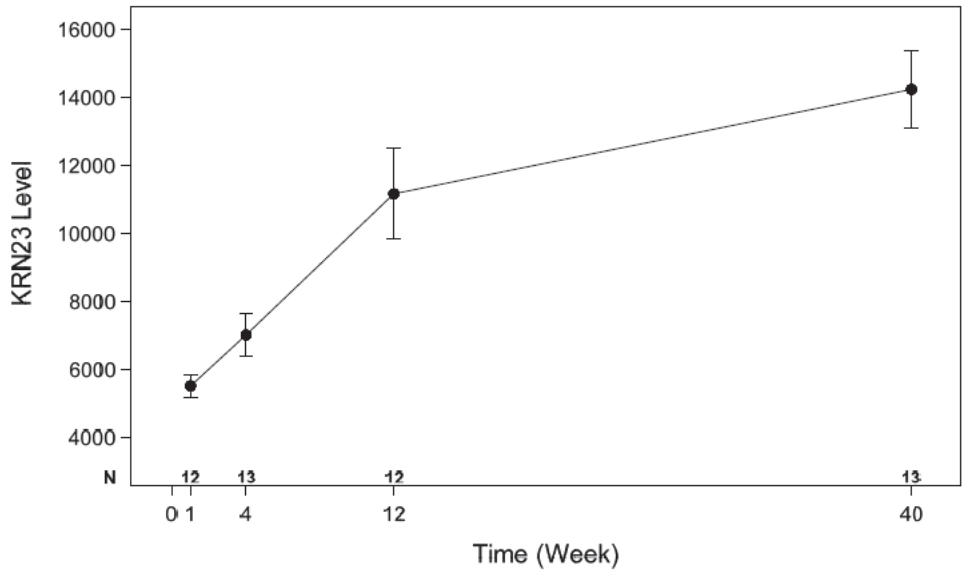
2.2.4　UX023-CL205（海外・反復投与）（5.3.5.2-6）

小児（1～4 歳）XLH 患者を対象として第 II 相臨床試験を実施し、KRN23 を反復 SC 投与したときの薬物動態及び薬力学を評価した。初回投与量は 0.8 mg/kg とし、Q2W で投与した。被験者が用量調整基準を満たした場合にはいつでも 1.2 mg/kg への増量を可とした。KRN23 の投与期間は 64 週であるが、すべての被験者が Week 40 までの検査・評価を完了した時点（2017 年 4 月 20 日）でデータカットオフし、カットオフ時に得られたデータを用いて中間解析を実施した。本項では中間解析時の結果を示した。

2.2.4.1　薬物動態

小児 XLH 患者に KRN23 を反復 SC 投与したときの血清中 KRN23 濃度推移を Figure 2.2.4.1-1 に示した。血清中 KRN23 濃度は Week 1 の t_{max} 付近、Week 4、12 及び 40 における KRN23 の投与前に評価した。血清中 KRN23 濃度は経時的に増加し、Week 40 では 14237±4043.3 ng/mL であった。

Figure 2.2.4.1-1 KRN23 を反復 SC 投与したときの血清中 KRN23 濃度（ng/mL）推移（平均値±標準誤差）

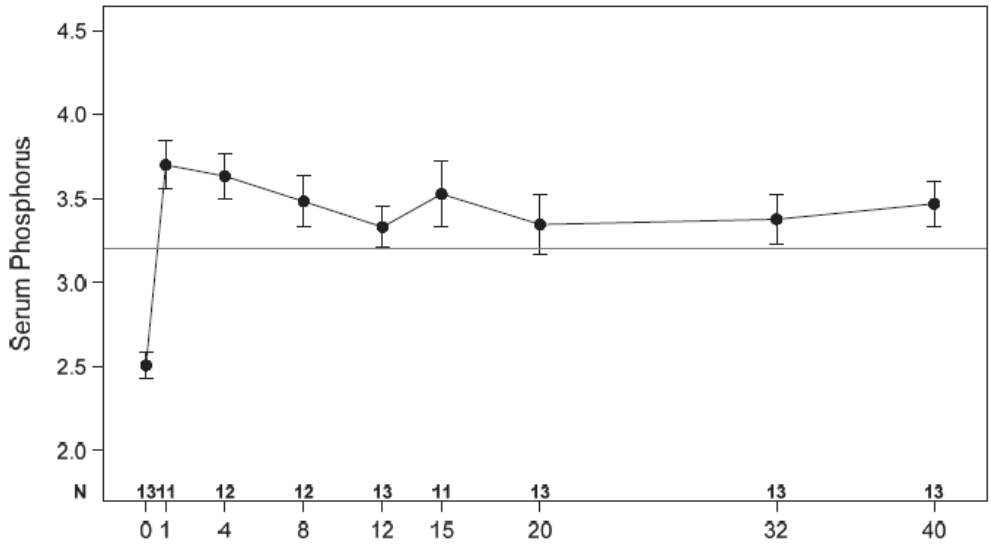


Source: 5.3.5.2-6 Figure 14.2.2.1

2.2.4.2 薬力学

KRN23 を反復 SC 投与したときの血清リン濃度推移を Figure 2.2.4.2-1 に示した。血清リン濃度は初回投与後にベースラインから上昇した。血清リン濃度は、ベースライン時に 2.51±0.284 mg/dL であり、基準範囲（3.2～6.1 mg/dL）の下限を下回っていた。血清リン濃度は、投与開始後のすべての時点で基準範囲下限を上回った。Week 40 では 3.47±0.485 mg/dL であり、ベースラインからの変化量は 0.96±0.439 mg/dL であった。

Figure 2.2.4.2-1 KRN23 を反復 SC 投与したときの血清リン濃度（mg/dL）推移（平均値±標準誤差）



Reference line: Lower limit of normal serum phosphorus concentration (3.2 mg/dL)
Source: 5.3.5.2-6 Figure 14.2.3.1.1

2.3 腫瘍性骨軟化症（TIO）又は表皮母斑症候群（ENS）患者を対象とした試験

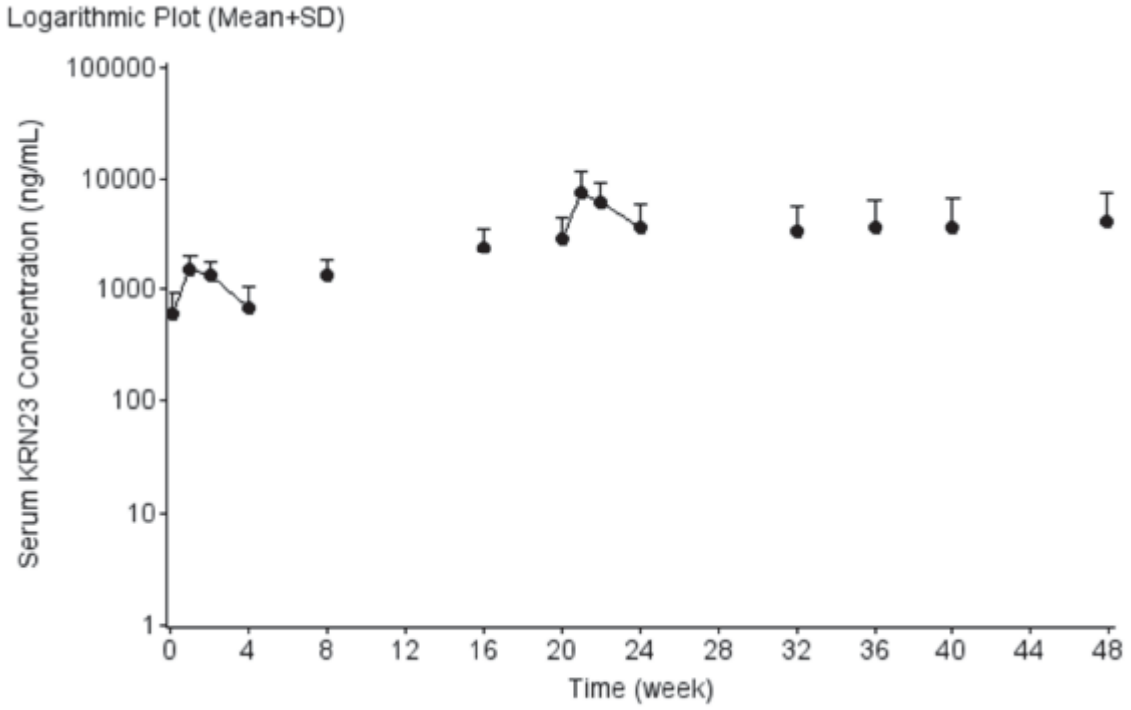
2.3.1 KRN23-002（日韓、反復投与）（5.3.5.2-8）

日本及び韓国において、手術が適応とならない成人 TIO 又は ENS 患者を対象として第 II 相臨床試験を実施し、KRN23 を反復 SC 投与したときの薬物動態及び薬力学を評価した。初回投与量は 0.3 mg/kg とし、Q4W で投与した。被験者が用量調整基準を満たした場合には最大 2.0 mg/kg まで増量した。KRN23-002 試験では KRN23 が投与された 13 名すべてが TIO 患者であった。KRN23 の投与期間は 144 週であるが、すべての被験者が Week 88 までの検査・評価を完了又は治験を中止した時点（2018 年 5 月 3 日）でデータカットオフし、中間解析を実施した。

2.3.1.1 薬物動態

TIO 患者に KRN23 を反復 SC 投与したときの血清中 KRN23 濃度推移を Figure 2.3.1.1-1 に示した。血清中 KRN23 濃度は経時的に増加し、Week 24 以降におおむね一定となった。Week 0 及び Week 20 の投与において薬物動態パラメータを算出した。各投与後の t_{max} の中央値はほぼ一定であり、167～178 時間であった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$（平均値±標準偏差、以下同様）は、Week 0 の投与においてそれぞれ 1.49±0.43 µg/mL 及び 730±234 µg·h/mL、Week 20 の投与において 7.81±4.31 µg/mL 及び 3620±1860 µg·h/mL であった。Week 20 から Week 44 の投与量の平均値は 0.71～0.89 mg/kg であった。

Figure 2.3.1.1-1 TIO 患者に KRN23 を反復 SC 投与したときの血清中 KRN23 濃度推移（平均値+標準偏差）



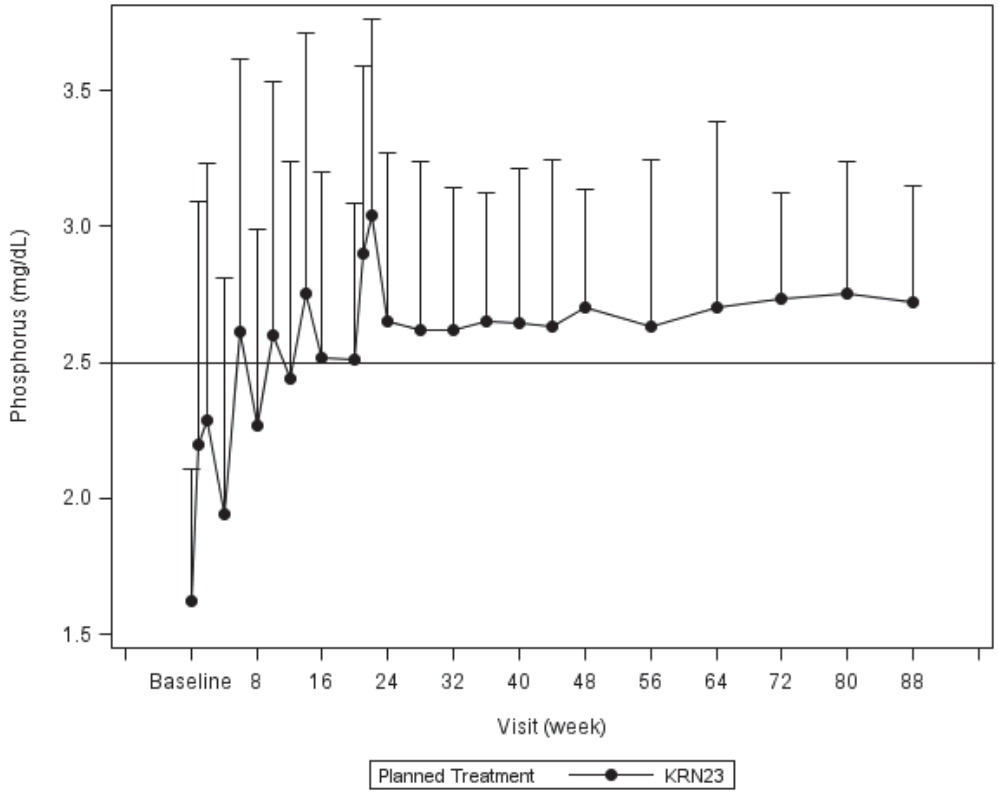
Source: 5.3.5.2-8 Figure 14.2.2-1

2.3.1.2 薬力学

TIO 患者に KRN23 を反復 SC 投与したときの血清リン濃度推移を Figure 2.3.1.2-1 に示した。血清リン濃度は、ベースライン時に 1.62±0.49 mg/dL であり、基準範囲下限（2.5 mg/dL）を下回

っていた。初回投与後、血清リン濃度は上昇し、投与後 2 週間で 2.28±0.95 mg/dL となった。反復投与により血清リン濃度は経時的に増加し、Week 24、Week 48、Week 72、Week 88 の投与前の血清リン濃度はそれぞれ 2.65±0.62、2.70±0.44、2.73±0.39、2.72±0.43 mg/dL とおおむね一定となり、基準範囲下限を上回る濃度を維持した。

Figure 2.3.1.2-1　TIO 患者に KRN23 を反復 SC 投与したときの血清リン濃度推移（平均値+標準偏差）



Reference line: Lower limit of normal serum phosphorus concentration (2.5 mg/dL)
Source: 5.3.5.2-8 Figure 14.2.1-1

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 薬物動態の線形性

KRN23-001 試験において、成人 XLH 患者に KRN23 を 0.3～1.0 mg/kg の範囲で単回 SC 投与したとき、C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、投与量に比例して増加した（2.1.1.1）。

KRN23-US-02 試験において、成人 XLH 患者に KRN23 を単回 SC 投与（0.1～1.0 mg/kg）したとき、C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、投与量に比例して増加した（2.1.3.1）。

したがって、KRN23 を SC 投与したときの薬物動態は 0.1～1.0 mg/kg の用量範囲でほぼ線形であると考えられた。

3.2 薬物動態及び薬力学に関する日本人及び外国人の類似性（5.3.3.3-1）

3.2.1 成人 XLH 患者における比較

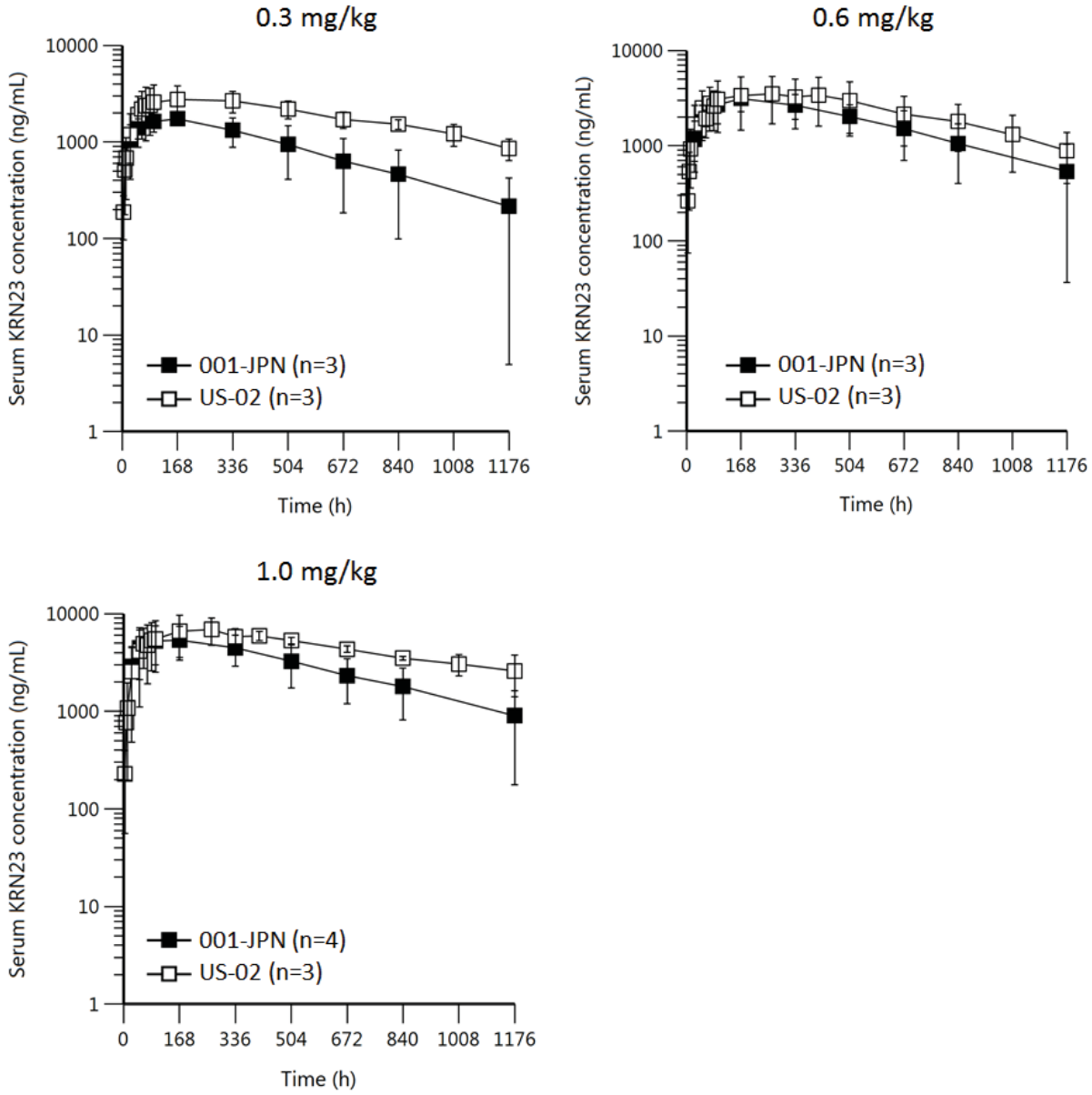
3.2.1.1 単回投与

成人 XLH 患者を対象とした国内外の第 I 相臨床試験（KRN23-001 及び KRN23-US-02 試験）の結果を用いて、KRN23 を単回 SC 投与したときの民族差を検討した。KRN23-001 試験は日本人及び韓国人を対象として実施した試験であり、日本人データのみを対象とした。本解析では KRN23-001 試験の日本人データ及び KRN23-US-02 試験のデータを用いて解析を実施した。

成人 XLH 患者に KRN23 0.3、0.6 及び 1.0 mg/kg を単回 SC 投与したときの血清中 KRN23 濃度推移及び薬物動態パラメータをそれぞれ Figure 3.2.1.1-1 及び Table 3.2.1.1-1 に示した。すべての投与量において KRN23 を単回 SC 投与したときの血清中 KRN23 濃度推移及び薬物動態パラメータは日本人と外国人で顕著な差は認められなかった。

薬力学の類似性を検討するため、成人 XLH 患者に KRN23 0.3、0.6 及び 1.0 mg/kg を単回 SC 投与したときの血清リン濃度、血清中 1,25-dihydroxy vitamin D（$1,25(OH)_2D$）濃度及び腎近位尿細管リン再吸収閾値（TmP/GFR）の推移を Figure 3.2.1.1-2 に示した。すべての投与量において、血清リン濃度、血清中 $1,25(OH)_2D$ 濃度及び TmP/GFR の推移は日本人と外国人で顕著な差は認められなかった。

Figure 3.2.1.1-1　日本人及び外国人成人 XLH 患者に KRN23 を単回 SC 投与したときの血清中 KRN23 濃度推移（平均値±標準偏差）



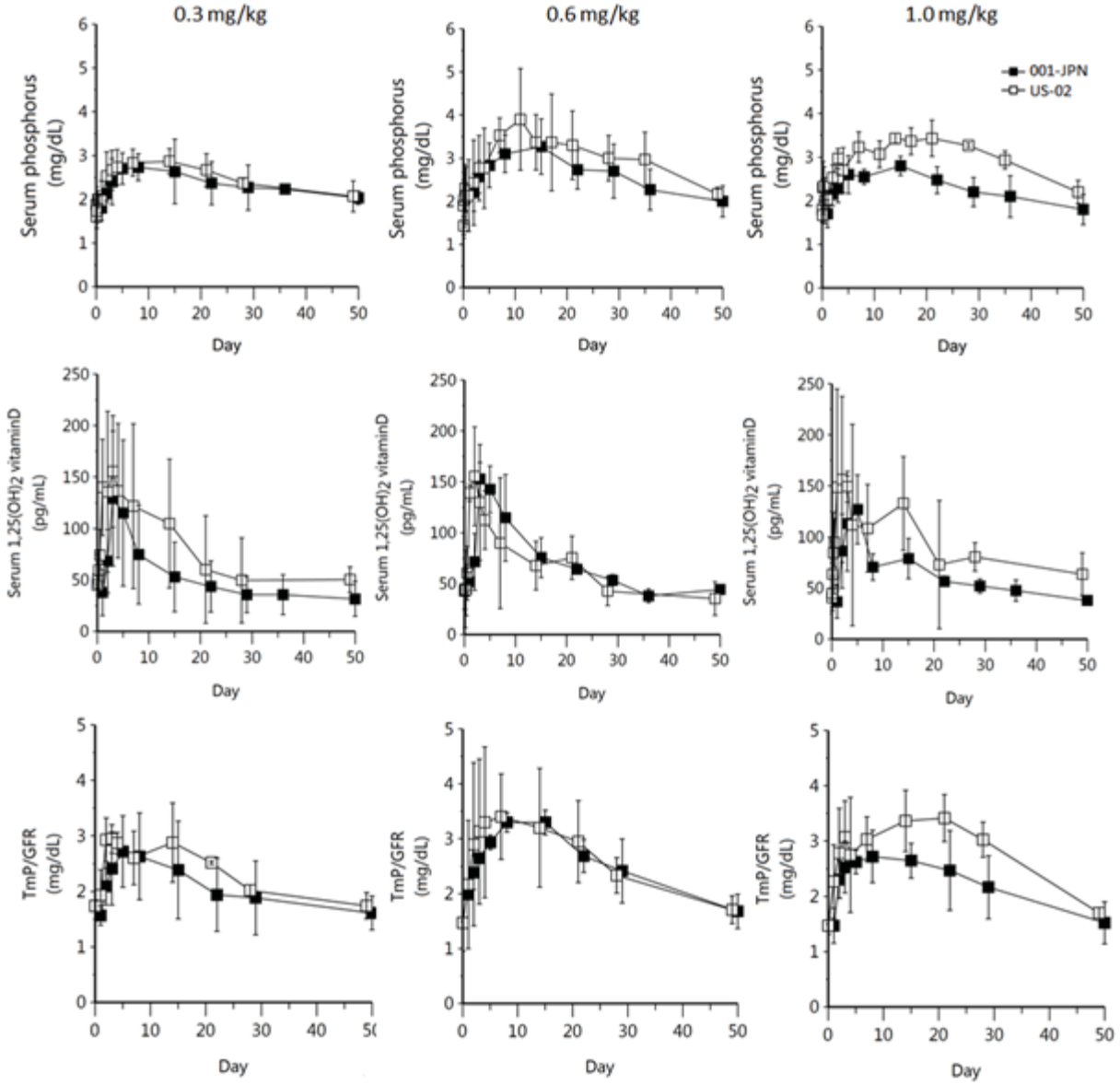
001-JPN: Japanese
US-02: non-Japanese
Source: 5.3.3.3-1 Figure 4.2.1.1-1

Table 3.2.1.1-1 日本人及び外国人成人 XLH 患者に KRN23 を単回 SC 投与したときの薬物動態パラメータ

Dose (mg/kg)	Study	n	t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
0.3	001 (JPN)	3	167 (46.5-168)	1.77 (0.22)	1050 (380)	1180 (500)	295 (140)
	US-02	3	168 (96.0-311)	3.00 (1.01)	2180 (418)	2780 -[a]	362 -[a]
0.6	001 (JPN)	3	167 (166-167)	3.13 (0.84)	2040 (780)	2370 (1160)	340 (154)
	US-02	3	239 (167-241)	3.62 (1.94)	2750 (1450)	3180 (1680)	322 (40.8)
1.0	001 (JPN)	4	131 (93.5-167)	5.41 (2.07)	3510 (1420)	4040 (1950)	342 (115)
	US-02	3	242 (167-409)	7.71 (2.07)	5310 (556)	6900 -[a]	448 -[a]

n: The number of subjects used for descriptive statistics of each pharmacokinetic parameter.
t_{max} is shown as median (min - max) and other pharmacokinetic parameters are shown as mean (sd).
a: Not calculated for sample size of ≤2.
001 (JPN): Japanese
US-02: non-Japanese
Source: 5.3.3.3-1 Table 4.2.1.1-1

Figure 3.2.1.1-2 日本人及び外国人成人 XLH 患者に KRN23 を単回 SC 投与したときの血清リン濃度、血清中 1,25(OH)$_2$D 濃度及び TmP/GFR の推移（平均値±標準偏差）



n=3 or 4 (001-JPN), n=3 (US-02)
001-JPN: Japanese
US-02: non-Japanese
Source: 5.3.3.3-1 Figuure 4.2.1.1-2

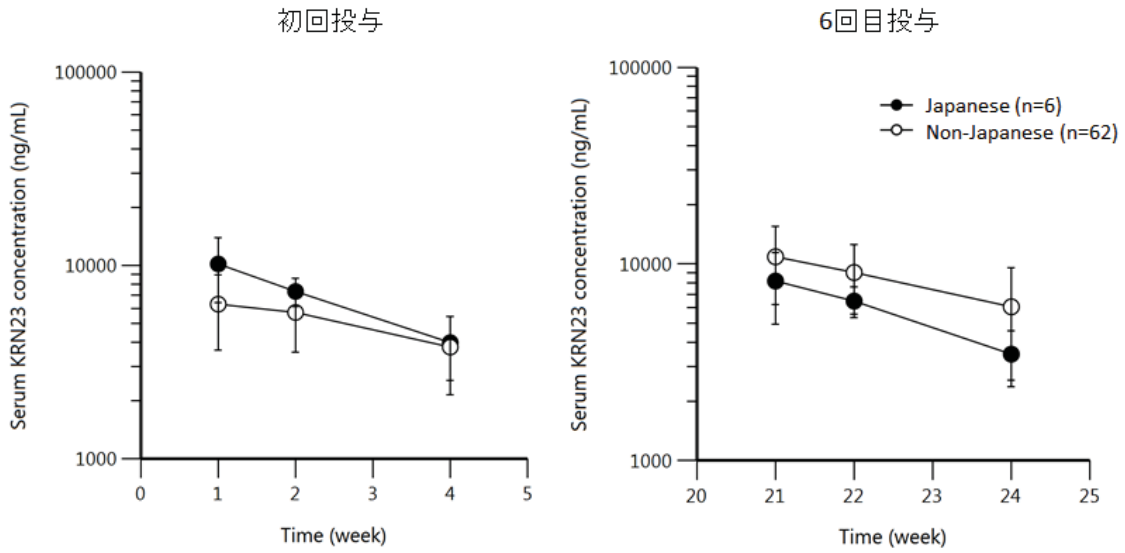
3.2.1.2 反復投与

成人 XLH 患者を対象とした第 III 相国際共同治験（UX023-CL303）の結果を用いて、KRN23 1.0 mg/kg を Q4W で反復 SC 投与したときの薬物動態及び薬力学の類似性を検討した。UX023-CL303 については、プラセボ対照期に KRN23 を投与された被験者を対象に、日本人（n=6）及び外国人（n=62）の被験者に分けて検討を行った。

初回投与（Week 1～Week 4）及び 6 回目投与（Week 21～Week 24）後の血清中 KRN23 濃度推移を Figure 3.2.1.2-1 に、初回投与（Week 0（投与前）～Week 4）及び 6 回目投与（Week 20（6 回目投与前）～Week 24）後の血清リン濃度推移を Figure 3.2.1.2-2 に示した。初回及び 6 回

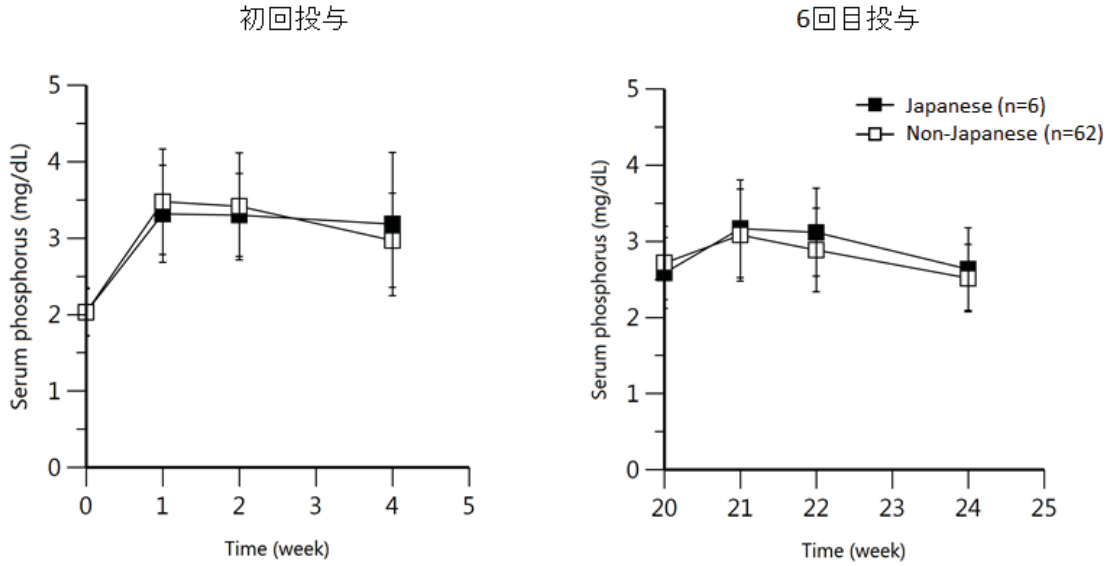
目投与後の血清中 KRN23 濃度推移及び血清リン濃度推移は日本人と外国人で顕著な差は認められなかった。初回投与時の投与量（平均値±標準偏差、以下同様）は日本人及び外国人でそれぞれ 0.98±0.06（n=6）及び 0.99±0.07 mg/kg（n=62）、6 回目投与時はそれぞれ 0.88±0.31（n=6）及び 0.95±0.15 mg/kg（n=62）であり、投与量についても日本人と外国人で同程度であった。

Figure 3.2.1.2-1　成人 XLH 患者に KRN23 を反復 SC 投与したときの血清中 KRN23 濃度推移（平均値±標準偏差）



Source: 5.3.3.3-1 Figure 4.2.1.2-1

Figure 3.2.1.2-2　成人 XLH 患者に KRN23 を反復 SC 投与したときの血清リン濃度推移（平均値±標準偏差）



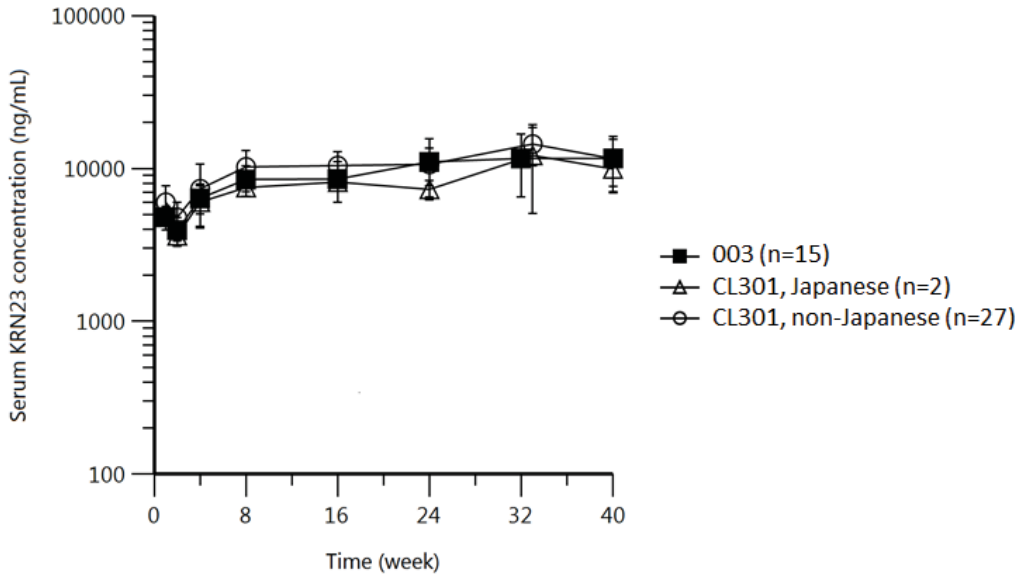
Source: 5.3.3.3-1 Figure 4.2.1.2-2

3.2.2　小児 XLH 患者における比較

小児 XLH 患者を対象とした国内第 III 相試験（KRN23-003）及び国際共同治験（UX023-CL301）の結果を用いて、KRN23 を反復 SC 投与したときの薬物動態及び薬力学の類似性を検討した。UX023-CL301 については KRN23 を投与された被験者を対象に、日本人（n=2）及び外国人（n=27）

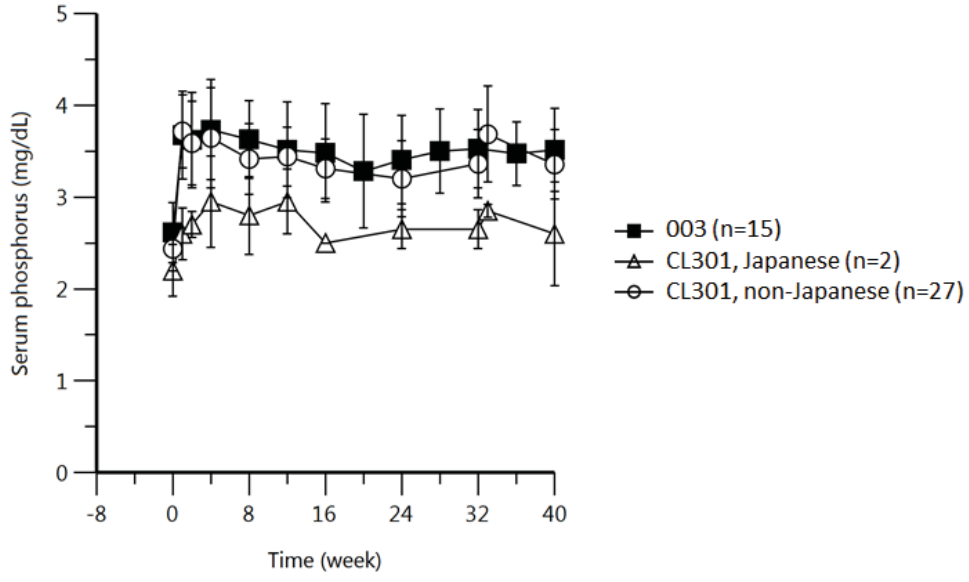
の被験者に分けて検討を行った。Week 1～Week 40 までの血清中 KRN23 濃度推移を Figure 3.2.2-1 に示した。KRN23 を反復 SC 投与したときの血清中 KRN23 濃度推移は日本人と外国人で顕著な差は認められなかった。Week 1（投与前）～Week 40 までの血清リン濃度推移を Figure 3.2.2-2 に示した。UX023-CL301 試験の日本人において血清リン濃度が低値の傾向が認められたが、KRN23-003 の日本人及び UX023-CL301 試験の外国人では血清リン濃度の推移は同様であった。

Figure 3.2.2-1　小児 XLH 患者に KRN23 を反復 SC 投与したときの血清中 KRN23 濃度推移（平均値±標準偏差）



003: Japanese
Source: 5.3.3.3-1 Figure 4.2.2-1

Figure 3.2.2-2　小児 XLH 患者に KRN23 を反復 SC 投与したときの血清リン濃度推移（平均値±標準偏差）



003: Japanese
Source: 5.3.3.3-1 Figure 4.2.2-2

3.3 母集団薬物動態解析、薬物動態／薬力学解析

成人及び小児 XLH 患者を対象とした海外試験、並びに成人 XLH 患者を対象とした日本を含む国際共同治験で得られた血清中 KRN23 濃度データを併合し、Nonlinear mixed-effect modeling を用いた母集団薬物動態（PPK）解析及び薬物動態／薬力学解析を実施した（5.3.3.5-1）。また、KRN23 の薬物動態に及ぼす民族差及び疾患の影響を評価するために、成人 XLH 患者及び成人 TIO 患者を対象とした日韓試験並びに小児 XLH 患者を対象とした国内試験を併合して PPK 解析を実施した（5.3.3.5-2）。

3.3.1 成人及び小児 XLH 患者を対象とした海外試験、並びに成人 XLH 患者を対象とした日本を含む国際共同治験におけるデータを用いた母集団薬物動態解析、薬物動態／薬力学解析（5.3.3.5-1）

成人 XLH 患者を対象とした海外試験（KRN23-US-02、KRN23-INT-001、KRN23-INT-002 及び UX023-CL203）、小児 XLH 患者を対象とした海外試験（UX023-CL201 及び UX023-CL205）及び成人 XLH 患者を対象とした日本を含む国際共同治験（UX023-CL303）で得られた血清中 KRN23 濃度及び血清リン濃度データを用いて解析を実施した（Table 3.3.1-1）。解析に用いた被験者数は小児 65 名（1～12 歳、体重の中央値は 26.4 kg）及び成人 115 名（19～68 歳、体重の中央値は 70.2 kg）であった。解析には 0.05～2.0 mg/kg SC 投与（Q2W 又は Q4W 投与）のデータを用いた。血清中 KRN23 濃度の採血時点数は 2262、血清リン濃度の採血時点数は 4909 であった。

Table 3.3.1-1 母集団薬物動態解析、薬物動態／薬力学解析に用いたデータ

Protocol Number	Study Title	Dosing Route & Dose Regimens	Subjects and Number	Planned PK/PD Sampling
KRN23-US-02	A phase I, double-blind, randomized, placebo-controlled, single-dose, dose-escalation study of KRN23 in XLH Patients	Single SC doses (0.1, 0.3, 0.6 and 1.0 mg/kg)[a]	12 adult subjects	For all SC treatment on Day -1 (1 day prior to dose); and days 1 to 50 at 4, 8, 12, 24, 48, 60, 72, 84, 96, 168, 336, 504, 672, 840, 1008, 1176 h post dose. Two additional samples for 0.6 and 1.0 mg/kg SC at 264 (Day 12) and 408 (Day 18) h post-dose
KRN23-INT-001	A phase I/II, open-label, repeat-dose, dose-escalation study of KRN23 in adult subjects with XLH	Starting SC dose of 0.05 mg/kg followed by escalating SC doses 0.10, 0.30 and 0.60 mg/kg Q4W (up to 4 doses), dose adjustment was based on serum phosphorus level and safety evaluations.[c]	28 adult subjects	Pre-dose and post-dose at Days 0, 3, 7, 12, 18, 26, 28, 31, 35, 40, 46, 54, 56, 59, 63, 68, 74, 82, 84, 87, 91, 96, 102, 110 and at the end of study (Day 120) or early withdrawal (~6-7 samples/dose)

Table 3.3.1-1 母集団薬物動態解析、薬物動態／薬力学解析に用いたデータ (Continued)

Protocol Number	Study Title	Dosing Route & Dose Regimens	Subjects and Number	Planned PK/PD Sampling
KRN23-INT-002	An open-label, long-term, extension study to evaluate the safety and efficacy of KRN23 in adult subjects with XLH.[b]	Subjects received SC dose of 0.05, 0.1, 0.3, 0.6 and 1.0 mg/kg Q4W (up to 12 doses), dose adjustment based on serum phosphorus level and safety evaluations.[c]	22 adult subjects who participated in KRN23-INT-001 study	Pre-dose for each Dose Visit; Post dose at Visits 46, 47, 48, 49, 50 (follow up visit) and at early withdrawal
UX023-CL203	A phase 2b, open-label, long-term extension study to evaluate the safety and pharmacodynamics of KRN23 in adult subjects with X-linked hypophosphatemia (XLH)	SC dose of KRN23 Q4W, from Week 0 through Week 140 of the study. The starting dose of KRN23 at Baseline (Week 0) (0.30, 0.60, or 1.0 mg/kg)	20 subjects who participated in Study KRN23-INT-001 or KRN23-INT-002	PK: Weeks 24, 36, 48, 72 PD:D-1, Weeks 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 26, 28, 36, 38, 40,48, 50, 52, 60, 72
UX023-CL303	A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study with Open-label extension to assess the efficacy and safety of KRN23 in adults with X-linked hypophosphatemia (XLH)	Randomized 1:1 to receive KRN23 1 mg/kg (rounded to the nearest 10 mg) or placebo administered SC Q4W for 24 weeks (subjects in placebo arm crossed over to KRN23 treatment after Week 24)	134 adult subjects (68 randomized to KRN23 treatment)	PK: Weeks 1, 2, 4, 21, 22, 24, 34, 36, 46 and 48 PD: Week -4, Predose, Weeks 0, 1, 2, 4, 6, 10, 12, 14, 18, 20, 21, 22, 24, 26, 28, 34, 36, 46 and 48
UX023-CL201	A randomized, open-label, dose finding, phase 2 study to assess the pharmacodynamics and safety of the anti-FGF23 antibody, KRN23, in pediatric (5-12 years) patients with X-linked hypophosphatemia (XLH)	SC dosing Q2W or Q4W, during titration and treatment period: Q2W for all subjects during the extension period for a total of 160 weeks. Dose adjusted based on phosphorus levels, if required The starting dose of KRN23 at Baseline (Week 0): (Q2W group: 0.1, 0.2 and 0.3 mg/kg, Q4W group: 0.2, 0.4 and 0.6 mg/kg)	52 pediatric subjects aged 5-12 inclusive	PK: Predose at Baseline, Weeks 1, 2, 4, 12, 14, 16, 36, 38 and 40 PD: Predose at Screening, Baseline, Weeks 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 22, 24, 28, 30, 32, 36, 38, 40 and 46

Table 3.3.1-1 母集団薬物動態解析、薬物動態／薬力学解析に用いたデータ (Continued)

Protocol Number	Study Title	Dosing Route & Dose Regimens	Subjects and Number	Planned PK/PD Sampling
UX023-CL205	A randomized, open-label, dose finding, phase 2 study to assess the pharmacodynamics and safety of the anti-FGF23 antibody, KRN23, in pediatric (1-4 years) patients with X-linked hypophosphatemia (XLH)	Starting dose of 0.8 mg/kg Q2W SC for a total of 64 weeks. The dose may be increased to 1.2 mg/kg at any time during the study if a subject meets the following dose-adjustment criteria: 1) two consecutive serum phosphorus measurements are below the normal range; 2) serum phosphorus has increased by <0.5 mg/dL from baseline; and 3) the subject has not missed a dose of study drug that would account for the decrease in serum phosphorus.	13 pediatric subjects aged 1-4 inclusive	PK: Predose at Weeks 1, 2, 4, 12 and 40 PD: Predose at Screening, Weeks 1, 4, 8, 12, 15, 20, 26, 32, 40, 48, 56, 64 and 76

FGF23= Fibroblast growth factor 23
a: Intravenous treatments and placebo group were not considered in the analysis.
b: Subjects who satisfactorily completed KRN23-INT-001 study were eligible to be treated in KRN23-INT-002 study.
c: A placebo group was included in the bone sub study but was excluded from analysis.
Source: 5.3.3.5-1 Table 1（一部改変）

3.3.1.1 母集団薬物動態解析

PPK 解析には一次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルを採用し、薬物動態 パラメータとして k_a、V/F 及び CL/F を推定した。V/F 及び CL/F の個体間変動には指数誤差モデルを、k_a の個体間変動は考慮しないモデルを用いた。また、個体内誤差モデルには比例誤差モデルを用いた。体重が KRN23 の薬物動態に影響すると考えられたため、V/F 及び CL/F に体重を固定効果として組み込んだ。共変量として、疾患、年齢、年齢区分（成人及び小児）、性別、民族及び人種、試験実施国、試験、抗 KRN23 抗体の有無、FGF23 のベースライン値及び経時変化、各種臨床検査のベースライン値（アルブミン、アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、クレアチニン及びクレアチニンクリアランス）及び Phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome（*PHEX*）遺伝子変異のタイプについて検討したが、いずれも有意な共変量にはならなかった。以上の検討より得られた最終モデルから推定されたパラメータを Table 3.3.1.1-1 に示した。

Table 3.3.1.1-1　最終モデルから推定された成人及び小児XLH患者におけるPPKパラメータ

Parameters		Typical Values (RSE%)	BSV	IOV
PK Parameters	k_a (day^{-1})	0.380 (7.18)	0 (fixed)	NA
	V/F (L)	8.027 (2.81)	25.3%	23.3%
	CL/F (L/day)	0.290 (3.23)	29.5%	12.7%
Covariate on CL/F	$(WT/70)^{effect}$	0.893 (4.43)		
Covariate on V/F	$(WT/70)^{effect}$	1 (fixed)		
Error Model	Proportional Error (%)	20.2 (3.60)		

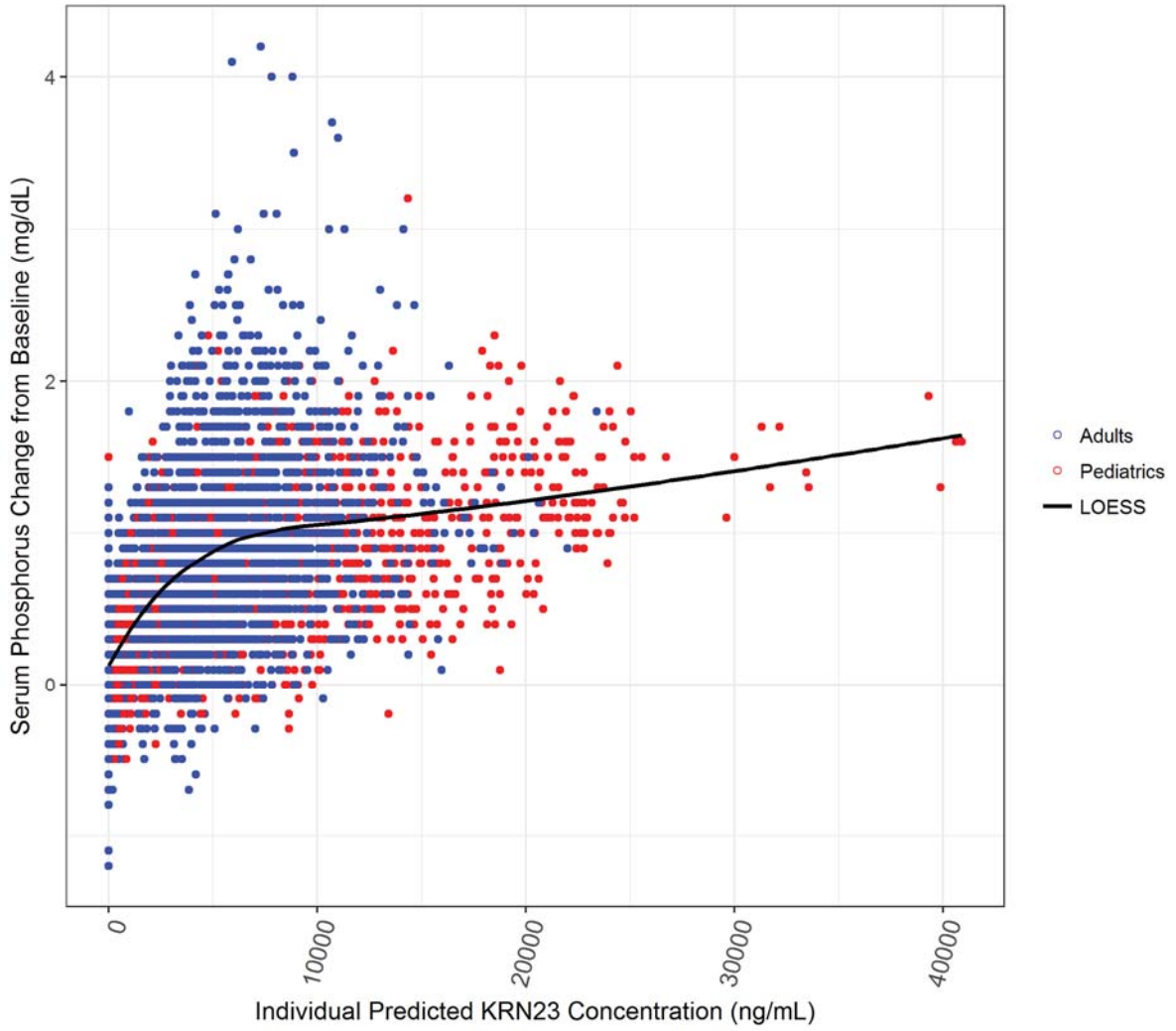
Parameter values are based on body weight of 70 kg.
BSV= Between-subject variability; IOV=Inter-Occasion Variability; RSE = Relative standard error; WT= Body weight (kg);
NA = Not available
Shrinkage of individual random effects: CL/F: 22.0%; V/F: 39.5%
Source: 5.3.3.5-1 Table 8

3.3.1.2　薬物動態／薬力学解析

血清リン濃度のベースラインからの変化量（実測値）と構築したPPKモデルより予測される被験者ごとの血清中KRN23濃度の関係をFigure 3.3.1.2-1に示した。血清中KRN23濃度と血清リン濃度のベースラインからの変化量の関係より、薬力学モデルにはシグモイドE_{max}モデルを仮定し解析した。体重がベースラインの血清中リン濃度及びE_{max}に影響していると考えられたため、体重を固定効果としてモデルに組み込んだ。得られた薬物動態／薬力学モデルから推定された薬力学パラメータの推定値をTable 3.3.1.2-1に示した。

PPK解析により得られた薬物動態パラメータのベイズ推定値より、小児XLH患者を対象としたUX023-CL201試験における各被験者の定常状態におけるKRN23の曝露を推定し、最終投与時のC_{max}及びC_{min}の中央値を算出するとそれぞれ20935及び15732 ng/mLとなった。このときの血清リン濃度のベースラインからの変化量（推定値）はそれぞれE_{max}の77%及び72%と算出された。小児においてKRN23をQ2Wで投与することにより、血清中KRN23濃度のピークからトラフまで基準範囲内でおおむね一定の血清リン濃度を維持できることが示唆された。成人XLH患者を対象としたUX023-CL303試験について同様にC_{max}及びC_{min}の中央値を算出するとそれぞれ10955及び5265 ng/mLとなり、このときの血清リン濃度のベースラインからの変化量（推定値）はそれぞれE_{max}の64%及び48%と算出された。成人においてKRN23をQ4Wで投与した場合でも血清リン濃度の変動幅は小さく、基準範囲内に血清リン濃度を維持できることが示唆された。本モデルを用いて算出された変化量（推定値）は治験で認められた変化量（実測値）ともよく合致していた。

Figure 3.3.1.2-1 成人及び小児 XLH 患者における血清リンのベースラインからの変化値と PPK モデルより予測される血清中 KRN23 濃度の関係



LOESS= Locally weighted scatter plot smoothing
Source: 5.3.3.5-1 Figure 12

Table 3.3.1.2-1 薬物動態／薬力学モデルから推定された成人及び小児 XLH 患者における薬物動態／薬力学パラメータ

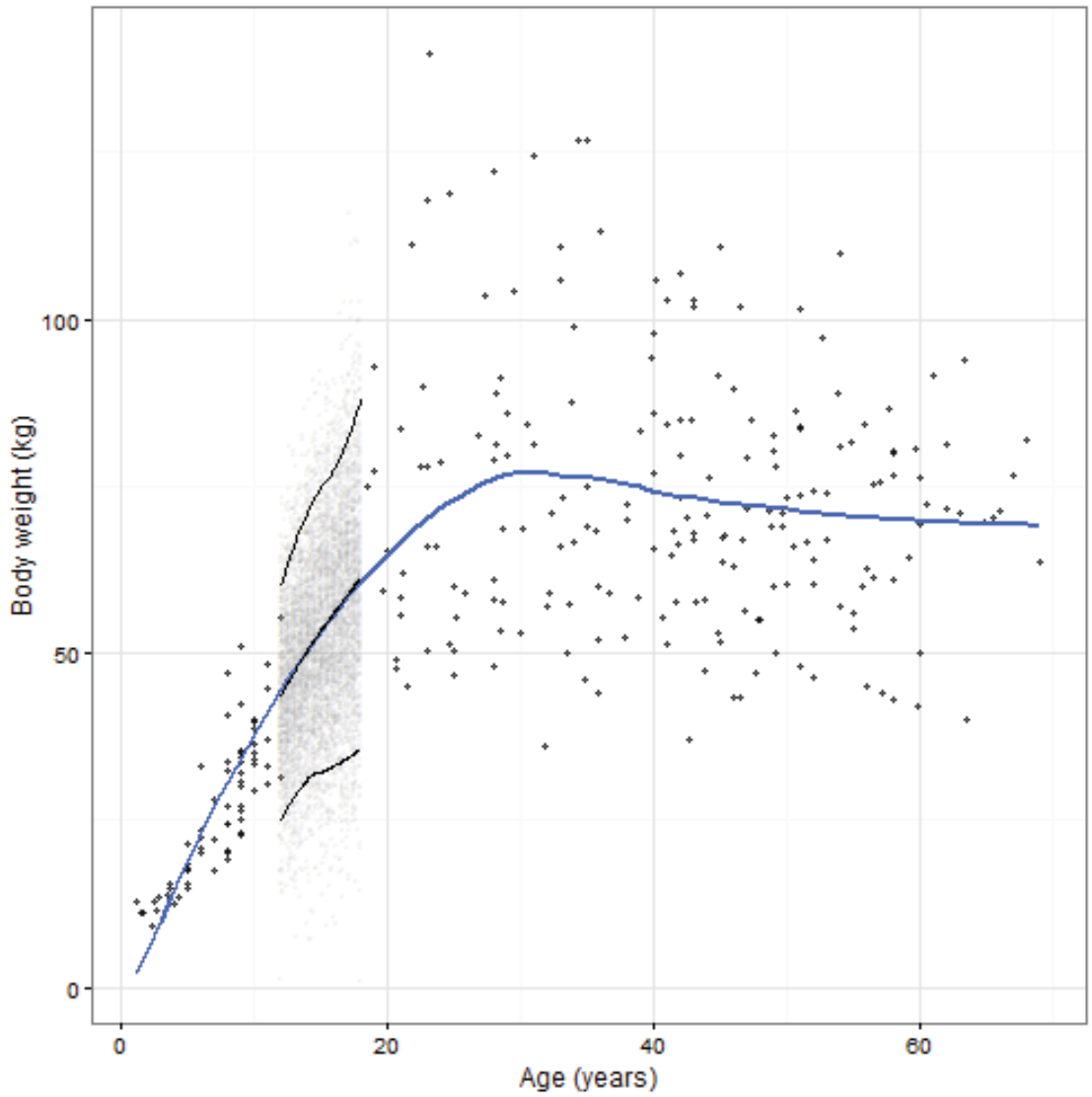
Parameters		Typical Values (RSE%)	BSV	Shrinkage
PD Parameters	E0 (mg/dL)	2.05 (1.1)	12.1%	16.0%
	EC_{50} (ng/mL)	5783.2 (10.5)	NA	
	Gam	0.925 (6.9)	50.0%	40.6%
	E_{max} ([mg/dL]/[ng/mL])	1.92 (5.9)	37.6%	16.3%
Covariate on E0	$(WT/70)^{effect}$	-0.14 (-11.3)		
Covariate on E_{max}	$(WT/70)^{effect}$	0.28 (23.7)		
Error Model	Additive error (mg/dL)	0.345 (2.0)		

BSV= Between subject variability; E0= Baseline serum phosphorus; EC_{50}= Simulated serum KRN23 concentration to reach 50% of maximal effect; E_{max}= Maximum effect; RSE= Relative standard error; $simC_{KRN23}$= Simulated KRN23 concentration; Gam = Hill coefficient (Gamma); NA = Not available
Note: The model equation is: $Phos=E0+(E_{max}\times simC_{KRN23}^{Gam})/(EC_{50}^{Gam}+ simC_{KRN23}^{Gam})$
Source: 5.3.3.5-1 Table 14

3.3.2 青少年 XLH 患者の薬物動態／薬力学シミュレーション（5.3.3.5-1）

小児 XLH 患者を対象とした臨床試験における被験者の対象年齢は、それぞれ KRN23-003（1～12 歳）、UX023-CL301（1～12 歳）、UX023-CL201（5～12 歳）及び UX023-CL205（1～4 歳）、成人 XLH 患者を対象とした臨床試験における被験者の対象年齢は 18 歳以上であり、青少年 XLH 患者（13～17 歳）を対象とした試験を実施していない。PPK 解析において、小児から成人まで体重のみを共変量としたモデルを構築しており、本モデルを用いたシミュレーションにより、青少年期における用法用量を検討することが可能であると考えられた。成人 XLH 患者（18 歳以上）及び小児 XLH 患者（1～12 歳）の体重のベースライン値をもとに、General Additive Model for Location, Scale and Shape（GAMLSS）により青少年 XLH 患者の体重をモデル化した。仮想 [redacted] 名の青少年 XLH 患者（12～17 歳）について体重をランダムに発生させ、90%CI に含まれる体重を青少年 XLH 患者の仮想集団としてシミュレーションに使用した。体重の分布を Figure 3.3.2-1 に示した。小児 XLH 患者及び成人 XLH 患者における推奨用法・用量（小児：0.8 mg/kg を Q2W で SC 投与、成人：1.0 mg/kg を Q4W で SC 投与、シミュレーションでは用量を 10 mg 単位に丸めたものを使用し、最大 90 mg とした）を青少年 XLH 患者に適用したときの薬物動態／薬力学をシミュレーションした。各用法・用量について [redacted] 例の仮想青少年 XLH 患者を仮定して血清中 KRN23 濃度及び血清リン濃度推移をシミュレーションし、4 週間の投与により定常状態に達した時点における薬物動態／薬力学の予測値の基本統計量を Table 3.3.2-1 に示した。0.8 mg/kg を Q2W で SC 投与及び 1.0 mg/kg を Q4W で SC 投与したときに、定常状態における血清リン濃度の最高濃度（中央値）は、それぞれ 3.34 及び 3.30 mg/dL と算出され、基準範囲下限（3.2 mg/dL）を超えることが推定された。これらの投与条件で、定常状態における血清リン濃度の最低濃度（中央値）は、それぞれ 3.18 及び 2.93 mg/dL と算出された。0.8 mg/kg を Q2W で SC 投与及び 1.0 mg/kg を Q4W で SC 投与したときに、血清リン濃度の最高濃度が基準範囲上限（5.0 mg/dL）を上回ることが推定された患者の割合は、それぞれ 2.9%及び 3.3%であった。

Figure 3.3.2-1　PPK 解析に用いた XLH 患者の体重及び仮想青少年 XLH 患者の体重分布



GAMLSS= Generalized additive model for location, scale and shape; LOESS= Locally weighted, scatter plot smoothing;
Note: Black dots represent the observed body weight in the population included in the analyses, the blue line represent the LOESS line on observed body weights.
Gray dots represent the distribution of body weights generated using GAMLSS model (virtual patients), black lines represent LOESS on the overall and the 5th and 95th percentile intervals.
Source: 5.3.3.5-1 Figure 16

Table 3.3.2-1　青少年 XLH 患者における薬物動態／薬力学予測値の基本統計量

Analyte	Concentration	Geometric Mean (Geometric CV%) Median [5th-95th percentiles]	
		0.8 mg/kg Q2W	1.0 mg/kg Q4W
Serum KRN23	C_{min} (ng/mL)	8959 (14%) 9691 [1085-58733]	3710 (21%) 5058 [203-31180]
	C_{avg} (ng/mL)	12344 (11%) 12388 [2258-66180]	8361 (11%) 8781 [1634-38011]
	C_{max} (ng/mL)	14329 (10%) 14287 [2961-69062]	11857 (9%) 12057 [2752-48641]
Serum Phosphorus	C_{min} (mg/dL)	3.21 (18%) 3.18 [2.29-4.54]	2.95 (21%) 2.93 [2.07-4.27]
	C_{avg} (mg/dL)	3.32 (16%) 3.29 [2.48-4.65]	3.17 (17%) 3.12 [2.33-4.52]
	C_{max} (mg/dL)	3.38 (16%) 3.34 [2.57-4.72]	3.33 (16%) 3.30 [2.51-4.70]
Serum Phosphorus Change from Baseline	C_{min} (mg/dL)	0.903 (−812%) 1.03 [0.215-2.37]	0.535 (−241%) 0.755 [0.0395-2.12]
	C_{avg} (mg/dL)	1.07 (776%) 1.11 [0.406-2.46]	0.905 (−629%) 0.941 [0.325-2.32]
	C_{max} (mg/dL)	1.15 (354%) 1.17 [0.509-2.53]	1.09 (630%) 1.10 [0.477-2.49]

Source: 5.3.3.5-1 Table 15

3.3.3　成人及び小児 XLH 患者並びに成人 TIO 患者を対象とした日韓及び国内試験を併合した母集団薬物動態解析（5.3.3.5-2）

3.3.3.1　母集団薬物動態解析

3.3.1 で実施した PPK 解析に、成人 XLH 患者を対象とした日韓試験（KRN23-001）、成人 TIO 又は ENS 患者を対象とした日韓試験（KRN23-002）及び小児 XLH 患者を対象とした国内試験（KRN23-003）のデータを追加し、KRN23 の薬物動態に及ぼす国及び疾患の影響を PPK 解析により検討した。追加した被験者数は 46 名で、このうち日本人は 34 名、韓国人 12 名であり、XLH 患者 33 名、TIO 患者 13 名が含まれる。解析に用いた採血時点数は 454 時点であった。

構造モデルには 3.3.1.1 と同様に一次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルを採用し、推定する薬物動態パラメータは k_a、V/F 及び CL/F とした。体重が KRN23 の PK に影響するため、V/F 及び CL/F に体重を固定効果として組み込んだ。V/F 及び CL/F の個体間変動には指数誤差モデルを用いて共分散を仮定し、k_a の個体間変動は考慮しないこととした。個体内誤差モデルには比例誤差モデルを用いた。更に時期間変動を V/F 及び CL/F に含め、得られたモデルを基本モデルとした。

KRN23 の薬物動態に及ぼす国と疾患の影響を評価するため、基本モデルの V/F 及び CL/F に国（日本及び外国）と疾患（XLH 及び TIO）を共変量として組み込む必要性をステップワイズ法により検討した結果、CL/F に対して国が共変量として変数増加法により組み込まれたが（$p<0.05$）、変数減少法により除外された（$p>0.005$）。したがって、日本人と外国人における KRN23 の薬物動態に差はなく、XLH と TIO においても差がないと考えられ、基本モデルを最終モデルとした。最終モデルの推定値（Table 3.3.3.1-1）は、3.3.1.1 で得られた推定値と類似していた。

Table 3.3.3.1-1　PPK モデルのパラメータ推定値

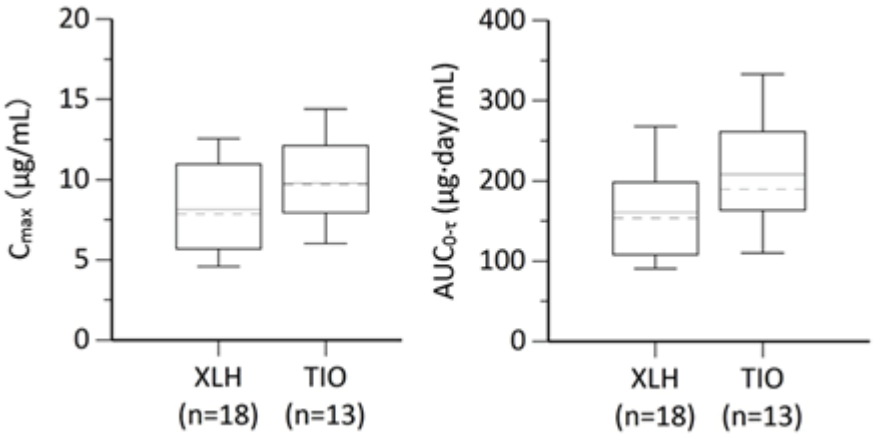
Parameters		Typical Values (RSE%)	BSV	IOV
PK Parameters	k_a (day^{-1})	0.375 (5.7)	0 (fixed)	NA
	V/F (L)	8.34 (2.5)	24.6%	24.9%
	CL/F (L/day)	0.310 (3.0)	32.2%	12.0%
Covariate on CL/F	$(WT/70)^{effect}$	0.919 (3.6)	NA	NA
Covariate on V/F	$(WT/70)^{effect}$	1 (fixed)	NA	NA
Error model	Proportional Error (%)	19.8 (3.2)	NA	NA

Parameter values are based on body weight of 70 kg.
BSV= Between-subject variability; IOV=Inter-Occasion Variability; RSE = Relative standard error; WT= Body weight (kg);
NA = Not available
Shrinkage of individual random effects: 28.8% (V/F), 8.8% (CL/F)
Source: 5.3.3.5-2 Table 4.3-1

3.3.3.2　XLH 患者と TIO 患者における KRN23 の曝露比較

XLH 患者と TIO 患者における KRN23 の曝露を比較するため、成人 XLH 患者 18 名（KRN23-001 試験）及び TIO 患者 13 名（KRN23-002 試験）から得られた薬物動態パラメータのベイズ推定値を用いて、1 mg/kg の KRN23 を Q4W で SC 投与したときの定常状態における C_{max} 及び AUC を推定した結果、XLH 患者と TIO 患者の曝露に顕著な差は認められなかった（Figure 3.3.3.2-1）。

Figure 3.3.3.2-1　PPK 解析による XLH 及び TIO の曝露量の比較（1 mg/kg 反復 SC 投与）



体重（平均±標準偏差）：59±12 kg（XLH）、61±13 kg（TIO）
Source: 5.3.3.5-2 Figure 4.5-1

3.4　製剤濃度の影響（5.3.3.5-1）

これまでの臨床試験においては、2、10、20 及び 30 mg/mL の製剤が使用されている。Table 3.4-1 に海外試験及び国際共同治験で使用した製剤についてまとめた。製造販売用の製剤として 10、20、30 mg/mL の製剤を使用することを予定しており、10 及び 30 mg/mL の製剤を用いた試験のデータを用いて薬物動態に対する製剤濃度の影響を検討した。KRN23-INT-002 試験では 0.05～1.0 mg/kg の範囲で用量調整しながら Q4W で KRN23 を SC 投与しており、途中で製剤濃度を 10 mg/mL から 30 mg/mL に変更している。同じ濃度の製剤を 2 回以上連続して投与された被験者について、用量補正した KRN23 のトラフ濃度を製剤間で比較した。10 mg/mL 製剤を基準としたときの 30 mg/mL 製剤の幾何平均値の比（%）とその 90%CI は 104.7（92.86～118.01%）であり、生物学的同等性の判定基準を満たす結果となった（Table 3.4-2）。用量調整した個別の KRN23 のトラフ濃度とその幾何平均値（n=12）を Figure 3.4-1 に示した。用量調整した KRN23

のトラフ濃度は製剤濃度によらず同程度であった。これらの結果より、10 及び 30 mg/mL の製剤について、KRN23 の薬物動態に対する製剤濃度の影響は小さく、10～30 mg/mL の製剤を使用した場合に同等の薬物動態プロファイルを示すと考えられた。

Table 3.4-1 海外試験及び国際共同治験で使用した製剤

XLH Subject Population	Study	Number of Administration (% of total within study) Product Strength		
		2 mg/mL	10 mg/mL	30 mg/mL
Adult	KRN23-US-02	3 (25%)	9 (75%)	
	KRN23-INT-001		115 (100%)	
	KRN23-INT-002		156 (65%)	85 (35%)
	UX023-CL203			328 (100%)
	UX023-CL303			836 (100%)
Pediatrics	UX023-CL201		129 (6%)	2002 (94%)
	UX023-CL205		37 (19%)	159 (81%)
Overall		3 (0.1%)	446 (12%)	3410 (88%)

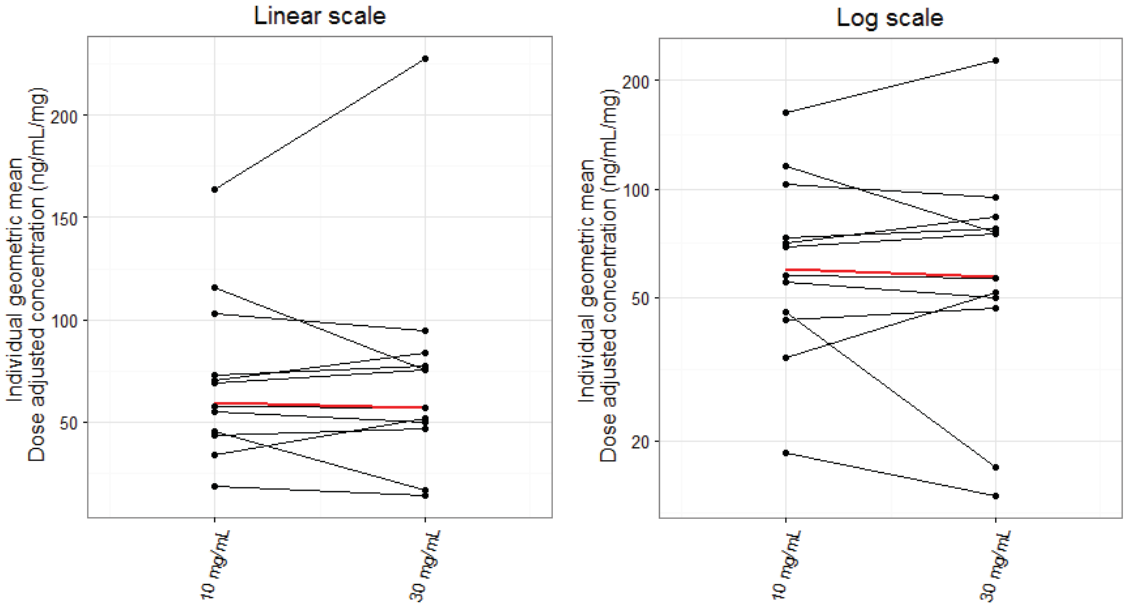
Source: 5.3.3.5-1 Table 11

Table 3.4-2 KRN23 のトラフ濃度に対する製剤の影響

Parameter	Geometric LSMean (SE)		Geometric Mean (CV%)		Ratio of LSMean (90% CI)	Intra-Subject CV%
	Test (10 mg/mL)	Reference (30 mg/mL)	Test (10 mg/mL)	Reference (30 mg/mL)		
Dose-Adjusted Trough Concentrations	59.7 (11.2)	57.0 (10.8)	72.2 (62.7)	50.9 (77.6)	104.7 (92.86-118.01)	29.1

LSMean= Least square mean;
Note: There were 52 PK samples related to 10 mg/mL formulation and 35 PK samples related to 30 mg/mL formulation.
Source: 5.3.3.5-1 Table 13

Figure 3.4-1　製剤濃度の KRN23 のトラフ濃度に対する影響



Note: Red line represents the geometric LSMeans for each formulation.
Source: 5.3.3.5-1 Figure 11

3.5　薬物相互作用

KRN23 に関して、*in vitro* 及び *in vivo* の薬物相互作用試験は実施していない。

KRN23 はヒト型免疫グロブリン（Ig）G1 モノクローナル抗体であり、主な消失経路はタンパク質代謝であると推察されるため、低分子薬物の薬物動態に関わる代謝酵素やトランスポーターに影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。また、一般的に低分子薬物の薬物相互作用の要因となる代謝酵素、トランスポーター及びタンパク結合は KRN23 の薬物動態に関与していないと考えられるため、低分子薬物が KRN23 の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

4 特別な試験

4.1 免疫原性

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

4.2 QT／QTc 間隔に対する影響

本申請において「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価（平成 21 年 10 月 23 日薬食審査発 1023 第 1 号）」ガイドラインに基づく QT/QTc 評価試験は実施しなかった。KRN23 は FGF23 に結合しその活性を阻害する、ヒト型 IgG1 モノクローナル抗体であり、標的分子への特異性が高く分子量が大きいため、QT 間隔の延長を引き起こすイオンチャネルには作用しないと考えられる。TIO 又は ENS 患者を対象とした第 II 相臨床試験（KRN23-002 試験）において QTcF と血清中 KRN23 濃度の関連性は認められなかった（2.7.6-12.4）。心電図を評価したその他の試験（UX023-CL303、UX023-CL304、UX023-CL301 及び KRN23-003 試験）においても、臨床的に問題となる異常な心電図所見は認められなかった（2.7.4-4.1.2）。以上より、KRN23 は心電図への影響や QT 間隔の延長作用は示さないと考えられた。

5 付録

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

KRN23

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性

協和キリン株式会社

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
$1,25(OH)_2D$	1,25-dihydroxyvitamin D（1,25-ジヒドロキシビタミン D）
25(OH)D	25-hydroxyvitamin D（25-ヒドロキシビタミン D）
6MWT	Six Minute Walk Test（6 分間歩行テスト）
ANCOVA	Analysis of Covariance（共分散分析）
BALP	Bone-specific alkaline phosphatase（骨特異的アルカリホスファターゼ）
BFI	Brief Fatigue Inventory
BFI-Q3	Brief Fatigue Inventory Question 3：過去 24 時間で最も強いだるさ
BFR	Bone formation rate（骨形成速度）
BPI	Brief Pain Inventory
BPI-Q3	Brief Pain Inventory Question 3：過去 24 時間で最も強い痛み
CTx	Carboxy-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen（1 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド）
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry
EOS	End of Study (Visit)（治験終了（来院））
FGF23	Fibroblast growth factor 23（線維芽細胞増殖因子 23）
GEE	Generalized estimating equations（一般化推定方程式）
HHD	Hand held dynamometer（等尺性筋力測定）
MAR	Mineral apposition rate（骨石灰化速度）
MS/BS	Mineralizing surface/bone surface（骨石灰化面）
O.Th	Osteoid thickness（類骨幅）
OS/BS	Osteoid surface/bone surface（類骨面）
OV/BV	Osteoid volume/Bone volume（類骨量）
P1NP	procollagen type 1 N-propeptide（1 型プロコラーゲン N プロペプチド）
PGI-I	Patient Global Impression of Improvement（患者の総合所見改善度）
PHEX	Phosphate regulating gene with homology to endopeptidases located on the X chromosome
PRO	Patient-reported outcome（患者報告アウトカム）
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PTH	Parathyroid hormone（副甲状腺ホルモン）
Q2W	Once every 2 weeks（2 週に 1 回）
Q4W	Once every 4 weeks（4 週に 1 回）
RGI-C	Radiographic Global Impression of Change
RSS	Rickets Severity Score
SC	Subcutaneous（皮下）
STS	Sit-to-stand（椅子立ち上がり）
TIO	Tumor-induced osteomalacia（腫瘍性骨軟化症）
TmP/GFR	Ratio of renal tubular maximum reabsorption rate of phosphate to glomerular filtration rate（腎近位尿細管リン再吸収閾値）
TRP	Tubular reabsorption of phosphate（尿細管リン再吸収率）
TUG	Timed up and go
v2	Version 2
WAL	Weighted arm lift（荷重腕上げ）
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

略号	略していない用語
XLH	X-linked hypophosphatemic rickets/osteomalacia（X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症）

用語の定義

用語	定義
ALP	Alkaline phosphatase（アルカリホスファターゼ）
AUC	Area under the curve（濃度－時間曲線下面積）
GFR	Glomerular filtration rate（糸球体濾過量）
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
QOL	Quality of life（生活の質）
SF-36	36-item Short Form Health Survey

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 4
2.7.3 臨床的有効性 9
1 背景及び概観 9
1.1 試験デザイン 17
1.1.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 17
1.1.1.1 KRN23-INT-001 試験（5.3.5.2-1） 17
1.1.1.2 KRN23-INT-002 試験（5.3.5.2-2） 18
1.1.1.3 UX023-CL303 試験（5.3.5.1-1, 5.3.5.1-2） 18
1.1.1.4 UX023-CL304 試験（5.3.5.2-4） 19
1.1.1.5 UX023-CL203 試験（参考 5.3.5.2-3） 20
1.1.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 20
1.1.2.1 UX023-CL201 試験（5.3.5.2-5） 20
1.1.2.2 UX023-CL205 試験（5.3.5.2-6） 21
1.1.2.3 UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3） 21
1.1.2.4 KRN23-003 試験（5.3.5.2-7） 23
1.1.3 TIO 患者を対象とした試験 24
1.1.3.1 KRN23-002 試験（5.3.5.2-8） 24
1.1.3.2 UX023T-CL201 試験（参考 5.3.5.2-9） 25
1.2 有効性評価項目 26
1.2.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 26
1.2.1.1 海外第 I/II 相臨床試験及び国際共同第 III 相臨床試験 26
1.2.1.2 UX023-CL203 試験（参考 5.3.5.2-3） 28
1.2.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 29
1.2.3 TIO 患者を対象とした試験 30
1.2.3.1 KRN23-002 試験（5.3.5.2-8） 30
1.2.3.2 UX023T-CL201（参考 5.3.5.2-9） 31
1.2.4 評価項目 31
1.2.4.1 RGI-C スコア 31
1.2.4.2 RSS スコア 32
1.2.4.3 Brief Pain Inventory（BPI） 32
1.2.4.4 Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index（WOMAC） 32
1.2.4.5 Six-Minute Walk Test（6MWT） 32
1.2.4.6 Osteoid volume/Bone volume（OV/BV） 32
1.2.4.7 Patient-Reported Outcomes Measurement Information System（PROMIS） 32
1.2.4.8 Pediatric Orthopedic Society of North America-Pediatric Outcomes Data Collection Instrument（POSNA-PODCI） 33
1.3 有効性の解析方法 33

1.3.1 事前に計画した有効性の解析方法 33
1.3.1.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 34
1.3.1.1.1 海外第 I/II 相臨床試験（KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験） 34
1.3.1.1.2 国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験） 35
1.3.1.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 37
1.3.1.2.1 海外第 II 相臨床試験（UX023-CL201 試験及び UX023-CL205 試験）、国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL301 試験）、国内第 III 相臨床試験（KRN23-003 試験） 37
1.3.1.3 TIO 患者を対象とした試験 39
1.3.1.3.1 KRN23-002 試験（5.3.5.2-8） 39
2 個々の試験結果の要約 40
2.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 40
2.1.1 KRN23-INT-001 試験（5.3.5.2-1） 40
2.1.1.1 被験者の内訳 40
2.1.1.2 人口統計学的及び基準値の特性 40
2.1.1.3 有効性の評価 40
2.1.2 KRN23-INT-002 試験（5.3.5.2-2） 41
2.1.2.1 被験者の内訳 41
2.1.2.2 人口統計学的及び基準値の特性 41
2.1.2.3 有効性の評価 42
2.1.3 UX023-CL203 試験（参考 5.3.5.2-3） 43
2.1.3.1 被験者の内訳 43
2.1.3.2 人口統計学的及び基準値の特性 43
2.1.3.3 有効性の評価 43
2.1.4 UX023-CL303 試験（5.3.5.1-1, 5.3.5.1-2） 44
2.1.4.1 被験者の内訳 44
2.1.4.2 人口統計学的及び基準値の特性 44
2.1.4.3 有効性の評価 45
2.1.5 UX023-CL304 試験（5.3.5.2-4） 46
2.1.5.1 被験者の内訳 46
2.1.5.2 人口統計学的及び基準値の特性 46
2.1.5.3 有効性の評価 47
2.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 48
2.2.1 UX023-CL201 試験（5.3.5.2-5） 48
2.2.1.1 被験者の内訳 48
2.2.1.2 人口統計学的及び基準値の特性 48
2.2.1.3 有効性の評価 49
2.2.2 UX023-CL205 試験（5.3.5.2-6） 50
2.2.2.1 被験者の内訳 50
2.2.2.2 人口統計学的及び基準値の特性 51
2.2.2.3 有効性の評価 51

2.2.3 UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3） 52
2.2.3.1 被験者の内訳 52
2.2.3.2 人口統計学的及び基準値の特性 52
2.2.3.3 有効性の評価 52
2.2.4 KRN23-003 試験（5.3.5.2-7） 55
2.2.4.1 被験者の内訳 55
2.2.4.2 人口統計学的及び基準値の特性 55
2.2.4.3 有効性の評価 55
2.3 TIO 患者を対象とした試験 56
2.3.1 KRN23-002 試験（5.3.5.2-8） 56
2.3.1.1 被験者の内訳 56
2.3.1.2 人口統計学的及び基準値の特性 56
2.3.1.3 有効性の評価 57
2.3.2 UX023T-CL201 試験（参考 5.3.5.2-9） 59
2.3.2.1 被験者の内訳 59
2.3.2.2 人口統計学的及び基準値の特性 59
2.3.2.3 有効性の評価 59
3 全試験を通しての結果の比較と解析 61
3.1 試験対象集団 81
3.1.1 成人 XLH 患者を対象とした第 III 相臨床試験 81
3.1.1.1 UX023-CL303 試験（5.3.5.1-1, 5.3.5.1-2）及び UX023-CL304 試験（5.3.5.2-4） 81
3.1.1.1.1 選択基準及び除外基準 81
3.1.1.1.2 被験者の内訳 83
3.1.1.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 85
3.1.2 小児 XLH 患者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験 92
3.1.2.1 UX023-CL205 試験（5.3.5.2-6）、UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）、KRN23-003 試験（5.3.5.2-7） 92
3.1.2.1.1 選択基準及び除外基準 92
3.1.2.1.2 被験者の内訳 94
3.1.2.1.3 人口統計学的及び基準値の特性 96
3.1.3 TIO 患者を対象とした試験 104
3.1.3.1 KRN23-002 試験（5.3.5.2-8） 104
3.1.3.1.1 選択基準及び除外基準 104
3.1.3.1.2 被験者の内訳 104
3.1.3.1.3 人口統計学的及び基準値の特性 105
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 107
3.2.1 成人 XLH 患者 107
3.2.1.1 UX023-CL303 試験（5.3.5.1-1, 5.3.5.1-2）及び UX023-CL304 試験（5.3.5.2-4） 107
3.2.1.1.1 リン恒常性 107
3.2.1.1.2 骨の評価 116
3.2.1.1.3 PRO 及び運動機能 119

3.2.2 小児 XLH 患者 121
3.2.2.1 くる病及び成長の評価 121
3.2.2.1.1 RGI-C スコア 121
3.2.2.1.2 RSS スコア 125
3.2.2.1.3 成長 129
3.2.2.2 リン恒常性 134
3.2.2.2.1 血清リン濃度 134
3.2.2.2.2 TmP/GFR 136
3.2.2.2.3 血清 1,25(OH)$_2$D 濃度 138
3.2.2.3 PRO 及び運動機能 141
3.2.2.3.1 PROMIS（疼痛関連障害、身体機能／運動能、疲労）スコア 141
3.2.2.3.2 6MWT 142
3.2.3 TIO 患者 144
3.2.3.1 リン恒常性 144
3.2.3.1.1 血清リン濃度 144
3.2.3.1.2 TmP/GFR 145
3.2.3.1.3 血清 1,25(OH)$_2$D 濃度 146
3.2.3.2 骨の評価 147
3.2.3.2.1 組織形態的指標（O.Th、OS/BS、OV/BV、MLt） 147
3.2.3.2.2 骨代謝マーカー 148
3.2.3.2.3 ^{99m}Tc 標識骨スキャン 148
3.2.3.2.4 X 線検査 148
3.2.3.3 PRO 及び運動機能 148
3.2.3.3.1 BPI 148
3.2.3.3.2 SF-36（痛み、社会生活機能） 148
3.2.3.3.3 6MWT 149
3.3 部分集団での有効性の比較 149
3.3.1 全体集団 149
3.3.1.1 成人 XLH 患者 149
3.3.1.2 小児 XLH 患者 150
3.3.2 日本人被験者集団 150
3.3.2.1 成人 XLH 患者（UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験） 151
3.3.2.1.1 人口統計学的及び他の基準値の特性 151
3.3.2.1.2 各投与サイクルの中間時点での血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った被験者の割合（UX023-CL303 試験：主要評価項目） 152
3.3.2.1.3 BPI-Q3 スコア、WOMAC の身体機能スコア、WOMAC のこわばりスコア 152
3.3.2.1.4 血清リン濃度（UX023-CL303 試験） 154
3.3.2.1.5 血清 1,25(OH)$_2$D 濃度（UX023-CL303 試験） 155
3.3.2.1.6 TmP/GFR（UX023-CL303 試験） 155
3.3.2.1.7 全体集団と日本人被験者の結果の一貫性 156
3.3.2.2 小児 XLH 患者（UX023-CL301 試験） 157
3.3.2.2.1 人口統計学的及び他の基準値の特性 157

3.3.2.2.2 RGI-C グローバルスコア及び長下肢スコア 159
3.3.2.2.3 RSS スコア 161
3.3.2.2.4 成長 165
3.3.2.2.5 血清リン濃度 165
3.3.2.2.6 血清 1,25(OH)$_2$D 濃度 165
3.3.2.2.7 TmP/GFR 166
3.3.2.2.8 全体集団と日本人被験者の結果の一貫性 166
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 167
4.1 XLH 及び TIO 患者 167
4.1.1 成人 XLH 患者 167
4.1.1.1 第 III 相臨床試験の用量選択 167
4.1.1.2 第 III 相臨床試験における有効性 168
4.1.2 小児 XLH 患者 169
4.1.3 TIO 患者 171
4.2 XLH 及び TIO 以外の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症 172
4.3 13～17 歳の青少年 XLH 患者 173
4.4 承認時の用法・用量に関する設定根拠 175
5 効果の持続、耐薬性 176
5.1 成人 XLH 患者 176
5.2 小児 XLH 患者 176
5.3 TIO 患者 177
6 付録 179

2.7.3 臨床的有効性

1 背景及び概観

KRN23（一般名：Burosumab）は、協和キリン株式会社が創製した線維芽細胞増殖因子23（FGF23）を標的とするヒト型IgG1モノクローナル抗体である。

FGF23はホルモンとして体内のリン恒常性において重要な働きを担っている。その主な作用は、近位尿細管での2a型及び2c型ナトリウム／リン共輸送担体（NaPiIIa/c）の発現低下によるリン再吸収の抑制及び1,25-水酸化ビタミンD（$1,25(OH)_2D$）の産生を担う1α-水酸化酵素の発現低下等による$1,25(OH)_2D$濃度の低下を介した腸管からのリン吸収の抑制であり、血清リン濃度を低下させることである。

「FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症」は、遺伝子変異やFGF23産生腫瘍等によるFGF23の過剰産生を根本病態とする希少な疾患群である。FGF23の作用過剰は、慢性の低リン血症を引き起こし、小児期では成長障害や骨変形を主徴とするくる病、成人期では骨痛や骨折、偽骨折等の臨床症状を呈する骨軟化症を惹起し、罹患患者の生活の質（QOL）に重大な影響を及ぼす。本疾患に対する現行治療は、尿中へと過剰排泄されるリンを補充するためのリン酸製剤や活性型ビタミンD製剤の服用であるが、これらの治療では副作用や服薬コンプライアンス等の問題により、十分な効果が期待できないことが多い。

KRN23は、FGF23に結合しその作用を中和することで、血清リン濃度を安定的に上昇させる。また、FGF23の作用を阻害することで近位尿細管でのリン再吸収を回復させるとともに、リンの腸管吸収を促進する$1,25(OH)_2D$の産生も増加させる（Razzaque and Lanske, 2007; Fukumoto, 2008; Yamazaki et al, 2008）。その結果、血清リン濃度が回復し、骨石灰化が改善されるとともに、骨軟化症、並びに低リン血症に伴うその他の骨症状及びその他の症状を緩和させるなど、これらの疾患の病態に基づく高い有効性及び安全性が期待される薬剤である。

KRN23の臨床開発は、FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症が希少疾病であり、本邦での患者数が極めて少ないことから、欧米で初期開発を先行させ、本疾患群に属する疾患のうち、遺伝性疾患の代表例であるX染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症（XLH）及び後天性疾患の代表例である腫瘍性骨軟化症（TIO）を対象に臨床試験を実施してきた。

欧米開発は、米国で20[redacted]年に成人XLH患者を対象とした第I相単回投与試験（KRN23-US-02試験）より開始した。その後、成人XLH患者を対象とした第I/II相臨床試験（KRN23-INT-001試験及びKRN23-INT-002試験）を開始した。小児XLH患者に対しては、第II相臨床試験として、20[redacted]年に5～12歳の患者を対象としたUX023-CL201試験を開始し、20[redacted]年には1～4歳の患者を対象としたUX023-CL205試験を開始した。更に、20[redacted]年には成人XLH患者を対象とした国際共同第III相臨床試験（UX023-CL303試験及びUX023-CL304試験）を開始した。これら臨床試験で、KRN23はいずれも血清リン濃度を持続的に上昇させ、骨代謝異常を改善させるとともに、高い安全性を有することが確認された。そこで、欧米で画期的新薬に対する早期開発促進制度の利用可否について規制当局と協議した結果、小児XLH患者に関しては、第II相臨床試験（UX023-CL201試験及びUX023-CL205試験）に基づくベネフィット・リスクの評価は可能との見解が得られた。このため、米国では小児XLH患者を対象とした第II相臨床試験（UX023-CL201試験及びUX023-CL205試験）及び成人XLH患者を対象とした国際共同第III相臨床試験（UX023-CL303試験及びUX023-CL304試験）をピボタル試験として、承認申請を

行い、欧州では小児 XLH 患者を対象とした第 II 相臨床試験（UX023-CL201 試験及び UX023-CL205 試験）をピボタル試験として、承認申請を行った。米国では 2018 年 4 月に、成人及び 1 歳以上の小児 XLH 患者の治療薬として、欧州では 2018 年 2 月に、X 線画像で骨疾患を認める 1 歳以上の小児及び成長期にある青年期の XLH 患者の治療薬として、「Crysvita®」の販売名で承認されている。なお、現在 XLH 患者に対しては、成人を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験）及び小児を対象とした国際共同 III 相臨床試験（UX023-CL301 試験）を実施中であり、TIO 患者を対象とした開発に関しても、米国で 20[redacted] 年に第 II 相臨床試験（UX023T-CL201 試験）を開始し、現在実施中である。

一方、国内開発は、海外で実施した第 I/II 相臨床試験（KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験）で Proof of Concept が確認されたことを踏まえ、欧米人との民族差を確認する目的で、20[redacted] 年より日韓における成人 XLH 患者を対象とした単回投与試験（KRN23-001 試験）を開始した。本治験の中間成績において、欧米人との顕著な民族差が認められなかったことから、20[redacted] 年に医薬品第 II 相臨床試験終了後相談（#P3470）を実施した。その結果、小児 XLH 患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL301 試験）に参画することは受け入れ可能との見解が得られたことから、成人及び小児 XLH 患者を対象としたそれぞれの国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL303 試験及び UX023-CL301 試験）に参画した。TIO 患者に対しては、米国で実施中の第 II 相臨床試験と同様のデザインである KRN23-002 試験を日韓で実施中である。

成人 XLH 患者に対する国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL303 試験）では、日本人での部分集団解析で全体の結果と同一の傾向が認められ、日本人でも KRN23 の臨床的有用性が示された。また、TIO 患者に対する日韓第 II 相臨床試験（KRN23-002 試験）では、血清リン濃度の改善に加えて、骨折・偽骨折の改善、並びに運動機能及び QOL の改善が示された。一方、海外臨床試験の利用に関して民族的要因を検討した結果、日本人と欧米人との間に顕著な民族差は認められず、小児 XLH 患者を対象とした海外第 II 相臨床試験（UX023-CL201 試験及び UX023-CL205 試験）の成績を日本人のベネフィット・リスク評価に用いることは可能と考えた。また、本邦及び韓国における XLH 患者数は極めて少なく、TIO に関しても現在実施中の第 II 相臨床試験を上回る規模の第 III 相臨床試験の実施には長期間を要すると考えられ、更に、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症は、日本骨代謝学会及び日本小児内分泌学会より早期承認の要望書が提出されている。以上を踏まえ、小児 XLH 患者を対象とした海外第 II 相臨床試験（UX023-CL201 試験及び UX023-CL205 試験）、成人 XLH 患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL303 試験）、TIO 患者を対象とした日韓第 II 相臨床試験（KRN23-002 試験）をピボタル試験として臨床データパッケージを構成し、承認申請を実施することの可否について、20[redacted] 年に医薬品申請前相談（#P[redacted]）を実施した。その結果を踏まえ、臨床データパッケージに小児 XLH 患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL301 試験）及び国内第 III 相臨床試験（KRN23-003 試験）の臨床試験成績を含めた。

KRN23 の臨床的有効性の評価に用いた臨床試験一覧を Table 1-1 に示した。

Table 1-1　KRN23 の有効性評価に用いた臨床試験一覧

試験番号 試験の種類 実施国	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間	試験の進行状況・ 報告書の種類	試験報告 書の添付 場所
成人 XLH 患者を対象とした試験								
KRN23-INT-001 第 I/II 相 米国、カナダ	非盲検試験 安全性 有効性 薬物動態 薬力学 骨のサブ試験 骨密度及び骨の質をプラセボ群と比較する。	非盲検試験 非盲検 用量漸増 骨のサブ試験 単盲検 ランダム化 プラセボ対照 用量漸増	非盲検試験 成人 XLH 患者（18 歳以上） 骨のサブ試験 成人 XLH 患者（18 歳以上 35 歳以下）	非盲検試験 KRN23：0.05 mg/kg より投与を開始し、個体内漸増法により段階的に増量（0.05→0.1→0.3→0.6 mg/kg）し、4 週に 1 回（Q4W）で各用量 1 回、合計 4 回 SC 投与 骨のサブ試験 プラセボ KRN23：0.05 mg/kg より投与を開始し、個体内漸増法により段階的に増量（0.05→0.1→0.3→0.6 mg/kg）し、Q4W で各用量 1 回、合計 4 回 SC 投与	非盲検試験 KRN23：27 名 骨のサブ試験 KRN23：1 名 プラセボ：1 名	110 日間	完了 完全な報告書	5.3.5.2-1

Table 1-1 KRN23 の有効性評価に用いた臨床試験一覧 (Continued)

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

Table 1-1 KRN23 の有効性評価に用いた臨床試験一覧 (Continued)

試験番号 試験の種類 実施国	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間	試験の進行状況・ 報告書の種類	試験報告書 の添付場所
UX023-CL203 後期第 II 相 米国	安全性 薬力学 有効性	非盲検 長期継続投与	KRN23-INT-001/002 試験を完了した成人 XLH 患者	KRN23：0.3、0.6、1.0 mg/kg を Q4W で SC 投与 初回投与量は KRN23-INT-001 試験又は KRN23-INT-002 試験の最終投与量と同用量。 血清リン濃度が基準下限値（2.5 mg/dL）を下回った場合、増量（0.3 mg/kg から 0.6 mg/kg 及び 0.6 mg/kg から 1.0 mg/kg）可。増量は 4 週間ごと、Week 12 まで可。血清リン濃度が基準上限値（4.5 mg/dL）を超えた場合、減量（1.0 mg/kg から 0.6 mg/kg 及び 0.6 mg/kg から 0.3 mg/kg）可。 最大投与用量は 1.0 mg/kg。	20 名	144 週間	実施中 （2016 年 8 月 18 日データカットオフ） 中間報告書	参考 5.3.5.2-3
UX023-CL303 第 III 相 国際共同（米国、英国、フランス、イタリア、アイルランド、日本、韓国）	有効性 安全性 薬物動態	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 多施設共同	成人 XLH 患者 （18～65 歳）	プラセボ（Week 24 に KRN23 に切り替え） KRN23 : 1.0 mg/kg を Q4W で SC 投与 血清リン濃度が一度でも 5.0 mg/dL を超えた場合、投与量を半量とする。血清リン濃度が 4.5 mg/dL 超、5.0 mg/dL 以下となった場合、2 回目の血清リン濃度が 4.5 mg/dL を超えた場合のみ投与量を半量とする。最高投与量は 90 mg。	KRN23：68 名 プラセボ：66 名	プラセボ対照期：24 週間 投与継続期：24 週間 延長投与期 I：48 週間 延長投与期 II：最長 53 週間（米国のみ）	実施中 （2017 年 6 月 8 日データカットオフ） 中間報告書	5.3.5.1-1 5.3.5.1-2

Table 1-1 KRN23 の有効性評価に用いた臨床試験一覧 (Continued)

試験番号 試験の種類 実施国	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 (計画時)	投与被験者数	投与期間	試験の進行状況・ 報告書の種類	試験報告書の添付場所
UX023-CL304 第 III 相 国際共同(米国、フランス、日本)	有効性 薬物動態 安全性	非盲検 単群 固定用量 多施設共同	成人 XLH 患者 (18～65 歳)	KRN23 : 1.0 mg/kg を Q4W で SC 投与 血清リン濃度が一度でも 5.0 mg/dL を超えた場合、投与量を半量とする。血清リン濃度が 4.5 mg/dL 超、5.0 mg/dL 以下となった場合、2 回目の血清リン濃度が 4.5 mg/dL を超えた場合のみ投与量を半量とする。最高投与量は 90 mg。	14 名	非盲検投与期 : 48 週間 延長投与期 I : 48 週間 延長投与期 II : 最長 45 週間 (米国のみ)	実施中 (2017 年 8 月 30 日データカットオフ) 中間報告書	5.3.5.2-4
小児 XLH 患者を対象とした試験								
UX023-CL201 第 II 相 米国、英国、フランス、オランダ	薬力学 安全性 有効性 薬物動態	ランダム化 非盲検 コホート別開始用量漸増 個体内用量調整 多施設共同	小児 XLH 患者 (5～12 歳)	KRN23 : Q2W 群 : 0.1、0.2、0.3 mg/kg より投与開始、0.1～2.0 mg/kg を 2 週に 1 回 (Q2W) SC 投与 Q4W 群 : 0.2、0.4、0.6 mg/kg より投与開始、0.2～2.0 mg/kg を Q4W で SC 投与 投与量は 4 週ごとに調整することとし、投与後 2 週時点の血清リン濃度に基づき、必要に応じて Q2W 群では 0.3 mg/kg ずつ、Q4W 群では 0.4 mg/kg ずつ、最高 2.0 mg/kg まで増量可。Week 18 以降、投与量が 15 mg 未満の場合は 15 mg を投与し、15 mg 以上の場合は 10 mg 単位に四捨五入。最高投与量は 90 mg。	52 名 Q2W : 26 名 コホート 1 : 5 名 コホート 2 : 5 名 コホート 3 : 16 名 Q4W : 26 名 コホート 1 : 5 名 コホート 2 : 5 名 コホート 3 : 16 名	用量漸増期 : 16 週間 投与期 : 48 週間 延長投与期 : 96 週間	実施中 (2016 年 12 月 1 日データカットオフ) 中間報告書	5.3.5.2-5

Table 1-1 KRN23 の有効性評価に用いた臨床試験一覧 (Continued)

試験番号 試験の種類 実施国	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 (計画時)	投与被験者数	投与期間	試験の進行状況・ 報告書の種類	試験報告書の添付場所
UX023-CL205 第 II 相 米国	安全性 薬力学 薬物動態 有効性	非盲検 単群 個体内用量調整 多施設共同	小児 XLH 患者 (1～4 歳)	KRN23 : 0.8 mg/kg より投与開始、Q2W で SC 投与 血清リン濃度をもとに最大 1.2 mg/kg まで増量可。	13 名	64 週間	実施中 (2017 年 4 月 20 日データカットオフ) 中間報告書	5.3.5.2-6
UX023-CL301 第 III 相 国際共同 (米国、カナダ、英国、スウェーデン、豪州、日本、韓国)	有効性 安全性 薬物動態	非盲検 現行治療対照 ランダム化 個体内用量調整 多施設共同	小児 XLH 患者 (1～12 歳)	KRN23 : 0.8 mg/kg より投与開始、Q2W で SC 投与 血清リン濃度をもとに最大 1.2 mg/kg まで増量可。 対照薬 : 経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤を 1 日複数回、連日経口投与	KRN23 : 29 名 対照薬 : 32 名	日本及び韓国 : 64 週間 米国、カナダ、英国、スウェーデン、豪州 : 140 週間	実施中 (2018 年 7 月 30 日データカットオフ) 中間報告書	5.3.5.1-3
KRN23-003 第 III 相 日本	有効性 安全性 薬物動態	非盲検 個体内用量調整 多施設共同	小児 XLH 患者 (1～12 歳)	KRN23 : 0.8 mg/kg より投与開始、Q2W で SC 投与 血清リン濃度をもとに最大 1.2 mg/kg まで増量可。	15 名	投与期 : 40 週間 延長投与期 : 48 週間	実施中 (2018 年 6 月 25 日データカットオフ) 中間報告書	5.3.5.2-7
TIO/ENS による骨軟化症患者を対象とした試験								
KRN23-002 第 II 相 日本、韓国	有効性 安全性 薬物動態	非盲検 個体内用量調整 多施設共同	手術が適応とならない TIO 及び ENS 患者 (18 歳以上)	KRN23 : 0.3 mg/kg より投与開始、Q4W で SC 投与 血清リン濃度をもとに最大 2.0 mg/kg まで増量可。	TIO : 13 名	144 週間	実施中 (2018 年 5 月 3 日データカットオフ) 中間報告書	5.3.5.2-8
UX023T-CL201 第 II 相 米国	有効性 薬力学 薬物動態 安全性	非盲検 個体内用量調整 多施設共同	手術が適応とならない TIO 及び ENS 患者 (18 歳以上)	KRN23 : 0.3 mg/kg より投与開始、Q4W で SC 投与 血清リン濃度をもとに最大 2.0 mg/kg まで増量可。	17 名 TIO : 14 名 ENS : 1 名 XLH : 2 名	投与期 : 48 週間 延長投与期 : 168 週間	実施中 (2018 年 1 月 10 日データカットオフ) 中間報告書	参考 5.3.5.2-9

成人 XLH 患者に対する KRN23 の有効性の評価では、海外第 I/II 相臨床試験（KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験）、国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験）の 4 試験を評価資料とした。また、海外後期第 II 相臨床試験である UX023-CL203 試験を参考資料とした。

小児 XLH 患者に対する KRN23 の有効性の評価では、海外第 II 相臨床試験（UX023-CL201 試験及び UX023-CL205 試験）、国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL301 試験）、国内 III 相臨床試験（KRN23-003 試験）の 4 試験を評価資料とした。

TIO 患者に対する KRN23 の有効性の評価では、日韓第 II 相臨床試験（KRN23-002 試験）を評価資料とし、海外第 II 相臨床試験（UX023T-CL201 試験）を参考資料とした。

日本人の成人及び小児 XLH 患者に対する KRN23 の有効性は、国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL303 試験、UX023-CL304 試験、UX023-CL301 試験）及び国内 III 相臨床試験（KRN23-003 試験）により評価した。

1.1 試験デザイン

1.1.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

成人 XLH 患者に対する KRN23 の有効性は、成人 XLH 患者を対象に実施した計 4 試験（KRN23-INT-001 試験、KRN23-INT-002 試験、UX023-CL303 試験、UX023-CL304 試験）で評価した。各試験のデザインの要約を以下に示した。詳細は 2.7.6 及び 5.3.5 に添付した各治験総括報告書のとおりである。

1.1.1.1 KRN23-INT-001 試験（5.3.5.2-1）

本治験のデザインを Figure 1.1.1.1-1 に示した。

非盲検試験：

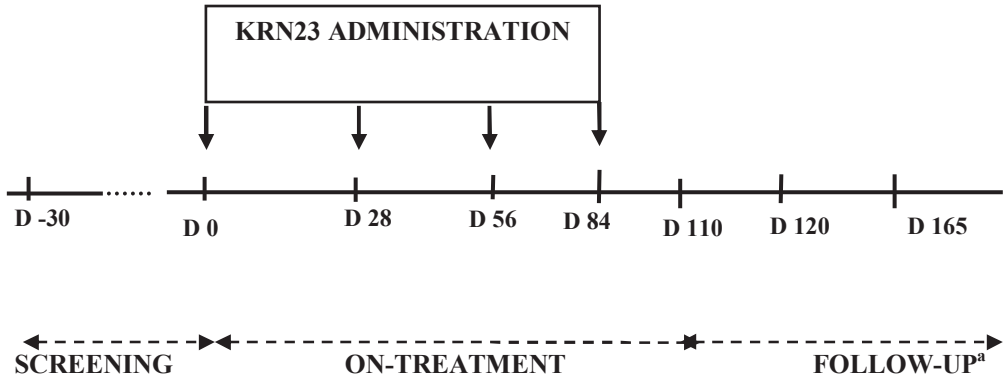
本治験は、成人 XLH 患者を対象に、第 I/II 相、多施設共同、非盲検、用量漸増試験として実施し、KRN23 を反復 SC 投与したときの安全性、有効性、薬力学、薬物動態、免疫原性、QOL を評価することを目的とした。

本治験は、3 つの期間（事前検査期間、投与期間、追跡期間）から構成された。事前検査期間（最大 30 日）に来院後、適格性が確認された被験者は投与期間に移行し、Day 0 より KRN23 の投与を開始した。KRN23 は 0.05 mg/kg より投与を開始し、個体内漸増法により段階的に増量して（0.05→0.1→0.3→0.6 mg/kg）Q4W で各用量 1 回の合計 4 回 SC 投与した。なお、血清リン濃度と安全性評価（有害事象、臨床検査値、免疫原性、身体所見）結果より増量を決定し、投与期間終了後、追跡期間（最大 10 日）に最終検査を実施した。

骨のサブ試験：

骨のサブ試験は、プラセボ対照単盲検試験として実施し、KRN23 群とプラセボ群間で、骨密度及び骨の質を比較することを目的とした。また、上記非盲検比較試験の内容に加えて、末梢定量的 CT（pQCT）及び Dual-energy X-ray absorptiometry（DXA）によりベースライン検査と試験終了時検査（Day 120）を実施した。なお、被験者登録に時間を要したため、2 名がランダム化された後、登録者数不足により、治験依頼者の判断で試験が中止された。

Figure 1.1.1.1-1 KRN23-INT-001 試験のデザイン



a: Subjects not participating in the extension study were to have an additional home or clinic visit (Visit 27, Day 165) during the Follow-up period.

1.1.1.2 KRN23-INT-002 試験（5.3.5.2-2）

本治験のデザインを Figure 1.1.1.2-1 に示した。

非盲検試験：

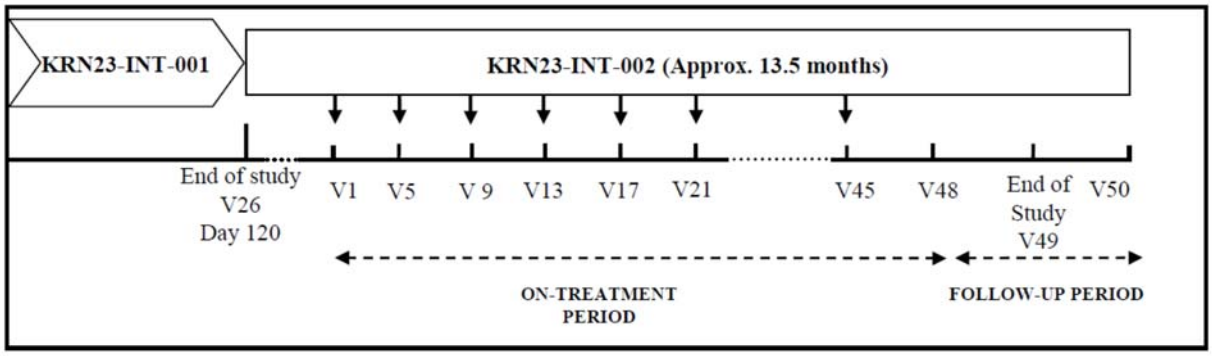
本治験は、KRN23-INT-001 試験を完了した成人 XLH 患者を対象に、第 I/II 相、非盲検、反復投与、多施設共同、長期継続投与試験として実施し、KRN23 を反復 SC 投与したときの安全性、有効性、薬力学、薬物動態、QOL を評価することを目的とした。

本治験は 2 つの期間（投与期間、追跡期間）から構成された。適格と判断された被験者は、非盲検下で KRN23 投与を開始した。初回投与量は KRN23-INT-001 試験の Day 84（Visit 20）の投与量と同じとした。ただし、本治験のベースライン時の血清リン濃度が 3.5 mg/dL（1.13 mmol/L）超の場合又は KRN23-INT-001 試験の投与開始から 110 日目までの血清リン濃度の最大値が 4.2 mg/dL（1.35 mmol/L）以上の場合は、1 段階減量して投与した。初回投与後、投与量は各投与 25 日目の血清リン濃度及び安全性評価に基づいて適宜調整し、0.05、0.1、0.3、0.6、1.0 mg/kg（Q4W）を反復投与し、投与回数は最大 12 回とした。投与期間中、計 48 回の臨床評価のうち少なくとも 12 回は来院による評価を実施し、36 回は来院又は往診による評価を実施した。また、投与期間終了後、被験者は追跡期間として治験終了時来院（Visit 49）及び来院又は往診（Visit 50）を受けた。

骨のサブ試験：

KRN23-INT-001 試験における骨のサブ試験を完了した被験者を対象に実施し、KRN23 群の骨密度、骨の質、組織形態的指標をプラセボ群と比較することを目的とした。被験者は KRN23-INT-001 試験と同じ割付（KRN23 又はプラセボ）を継続した。初回投与量及び 2 回以降の投与量は非盲検試験と同様に決定し、来院回数及び治験期間は、非盲検試験と同様とした。なお、KRN23-INT-001 の骨のサブ試験は、被験者登録に時間を要したため、2 名がランダム化された後、登録者数不足により、治験依頼者の判断で試験が中止された。2 名の被験者はいずれも本治験の骨のサブ試験に組み入れられ、投与継続中に試験が中止となった。

Figure 1.1.1.2-1 KRN23-INT-002 試験のデザイン



1.1.1.3 UX023-CL303 試験（5.3.5.1-1, 5.3.5.1-2）

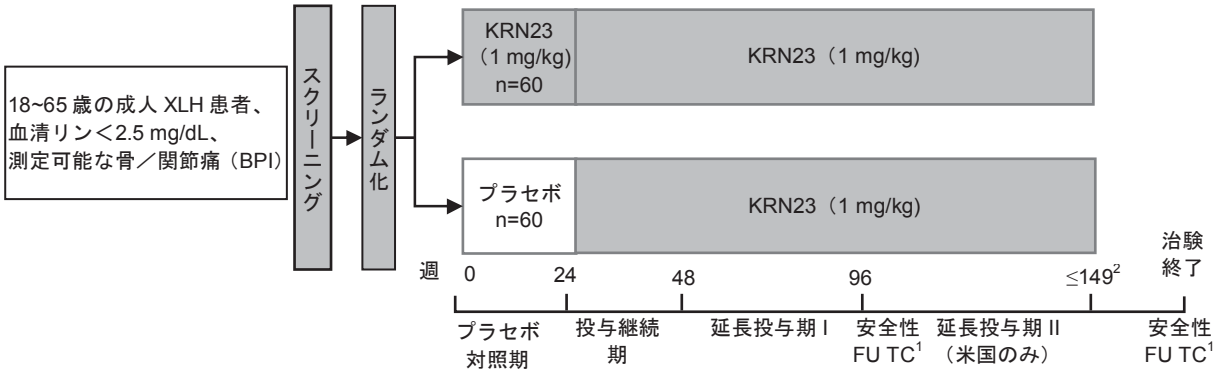
本治験のデザインを Figure 1.1.1.3-1 に示した。

本治験は、成人 XLH 患者を対象に、第 III 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照臨床試験として実施し、KRN23 を反復 SC 投与したときの有効性、安全性、薬物動態を評価することを目的とした。

本治験は、プラセボ対照期（24 週間）、投与継続期（24 週間）、延長投与期 I（48 週間）、延長投与期 II（米国及び欧州の被験者のみ、最長 53 週間）で構成された。適格性が確認された被験者は KRN23：プラセボに 1：1 の比でランダムに割付けられ、1.0 mg/kg（10 mg の単位に四捨五入）の KRN23 又はプラセボを Q4W で投与された。プラセボ対照期は二重盲検下で KRN23 又はプラセボが Q4W で 24 週間投与された。プラセボに割り付けられた被験者は、Week 24 に非盲検の KRN23 投与に切り替えた。全被験者に投与継続期として追加で 24 週間（Week 48 まで）の KRN23 投与を継続し、この期間中に有効性の結果及び長期安全性の変化を評価した。なお、投与継続期終了後、延長投与期 I として追加で 48 週間（Week 96 まで）、KRN23 の投与を継続することとした。日本又は韓国の被験者は、Week 96 の最終来院を治験終了（EOS）有効性来院（以下 EOS I）とし、米国の被験者は、延長投与期 II として KRN23 が他の方法によって投与可能となるまで（ただし 20[redacted] 年 [redacted] 月末まで）、最長 53 週間投与を継続し、その時点で EOS 有効性来院（以下 EOS II）を行うこととした。

本申請では、中止被験者を除くすべての被験者が Week 48 の評価を終了した時点でデータカットオフし、成績をまとめた（データカットオフ日：2017 年 6 月 8 日）。

Figure 1.1.1.3-1　UX023-CL303 試験のデザイン



1　電話（TC）等による安全性フォローアップ（FU）は、その他のプログラムによる KRN23 投与を継続しない場合に、治験薬投与終了後又は早期中止後に実施する。
2　延長投与期 II（米国のみ）の期間は被験者ごとに異なり、最長期間は 53 週間である。

1.1.1.4　UX023-CL304 試験（5.3.5.2-4）

本治験は、成人 XLH 患者を対象に、第 III 相、多施設共同、非盲検、固定用量試験として実施し、KRN23 を反復 SC 投与したときの有効性、安全性、薬物動態、免疫原性を評価し、XLH に関連する骨質及び骨軟化症に対する KRN23 の効果を確立することを目的とした。

本治験は、48 週間の非盲検期及び 48 週間の延長投与期から構成された。米国では更に 45 週間の延長投与期 II が設定された。適格性が確認された被験者は、非盲検期に 1.0 mg/kg（10 mg の単位に四捨五入）の KRN23 を Q4W で 48 週間 SC 投与された。腸骨稜骨生検はベースライン時及び Week 48 に実施した。非盲検期終了後、被験者は延長投与期として 48 週間（米国では 96 週間）、KRN23 を Q4W で投与することとした。

本申請では、中止被験者を除くすべての被験者が Week 48 の評価を終了した時点でデータカットオフし、成績をまとめた（データカットオフ日：2017 年 8 月 30 日）。

1.1.1.5 UX023-CL203 試験（参考 5.3.5.2-3）

本治験は、KRN23-INT-001 試験又は KRN23-INT-002 試験を 1 年以上前に完了した成人 XLH 患者を対象に、後期第 II 相、非盲検、長期継続投与試験として実施し、KRN23 を長期投与した際の安全性、免疫原性、薬力学、有効性を評価することを目的とした。投与期間は 144 週間とした。初回投与量は、KRN23-INT-001 試験又は KRN23-INT-002 試験の最終投与量（0.3、0.6 又は 1.0 mg/kg を Q4W）と同用量とした。血清リン濃度に基づき、Week 12 まで増量（0.3 mg/kg から 0.6 mg/kg 及び 0.6 mg/kg から 1.0 mg/kg）を可とし、血清リン濃度が基準上限値（4.5 mg/dL）を超えた場合、減量（1.0 mg/kg から 0.6 mg/kg 及び 0.6 mg/kg から 0.3 mg/kg）を可とした。

本申請では、2016 年 8 月 18 日にデータカットオフし、成績をまとめた。

1.1.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

小児 XLH 患者に対する KRN23 の有効性は、小児 XLH 患者を対象に実施した計 4 試験（UX023-CL201 試験、UX023-CL205 試験、UX023-CL301 試験、KRN23-003 試験）で評価した。各試験のデザインの要約を以下に示した。詳細は 2.7.6 及び 5.3.5 に添付した各治験総括報告書のとおりである。

1.1.2.1 UX023-CL201 試験（5.3.5.2-5）

本治験のデザインを Figure 1.1.2.1-1 に示した。

本治験は、5～12 歳の小児 XLH 患者を対象に、第 II 相、多施設共同、非盲検、ランダム化、用量設定試験として実施し、KRN23 を投与したときの薬力学、有効性、安全性の結果に基づき、小児 XLH 患者での KRN23 の用量及び用法を検討することを目的とした。本治験は、2 回の事前検査来院、16 週間の用量漸増期、48 週間の投与期、96 週間の延長投与期から構成された。被験者はランダム化前から試験期間中、リン代謝に影響のある薬剤（例：経口リン酸製剤、ビタミン D 代謝物製剤）の投与を中止した。被験者は初回投与量ごとのコホートへ順番に登録され、コホート内で Q2W 群と Q4W 群に 1：1 にランダム化された。各コホートの Q2W 群と Q4W 群では 1 ヵ月間に投与される KRN23 の投与量が同一となるように設定した。

- コホート 1：初回投与量 0.1 mg/kg（Q2W 群）又は 0.2 mg/kg（Q4W 群）
- コホート 2：初回投与量 0.2 mg/kg（Q2W 群）又は 0.4 mg/kg（Q4W 群）
- コホート 3：初回投与量 0.3 mg/kg（Q2W 群）又は 0.6 mg/kg（Q4W 群）

用量漸増期（16 週間）

ピーク時点の PD マーカーが目標範囲内（空腹時血清リン濃度が 3.5～5.0 mg/dL（1.13～1.62 mmol/L））となるように、KRN23 の用量を調整した。用量調整は 4 週ごとに行い、投与 2 週間後の空腹時血清リン濃度（ピーク濃度）に基づき、必要に応じて Q2W 群では 0.3 mg/kg ずつ、Q4W 群では 0.4 mg/kg ずつ増加させた。

投与期（48 週間）

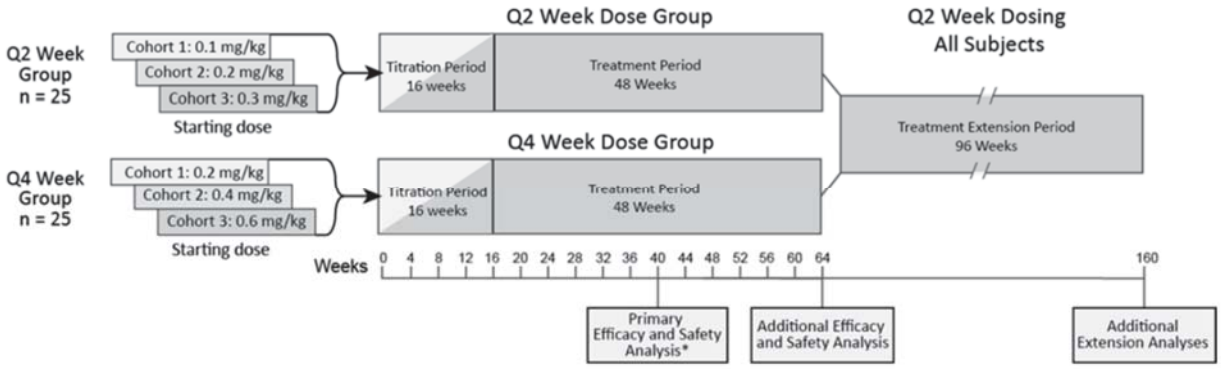
各被験者は、ランダム化された用法（Q2W 又は Q4W）及び用量漸増期に決まった各自の用量で、投与を継続した。必要であれば、投与期に用量漸増の継続を可とした。

延長投与期（96 週間）

すべての被験者は Q2W で KRN23 の投与を受けることとした。Q2W 群に割り付けられた被験者は用量漸増期及び投与期に決定した各自の用量で投与を継続することとした。Q4W 群に割り付けられた被験者は Q2W に移行し、KRN23 の用量は血清リン濃度が目標範囲内となるように調整することとした。

本申請では、中止被験者を除くすべての被験者が Week 64 の評価を終了した時点でデータカットオフし、成績をまとめた（データカットオフ日：2016 年 12 月 1 日）。

Figure 1.1.2.1-1　UX023-CL201 試験のデザイン



※Interim analyses conducted for pre-expansion subjects at Week 16 and Week 24
Q2=every 2 weeks; Q4=monthly

1.1.2.2　UX023-CL205 試験（5.3.5.2-6）

本治験は、1～4 歳の小児 XLH 患者を対象に、第 II 相、多施設共同、非盲検、単群試験として実施し、KRN23 を Q2W で合計 64 週間 SC 投与したときの安全性、薬力学、薬物動態、有効性を検討することを目的とした。初期用法用量は 0.8 mg/kg（Q2W）とし、用量調整基準※を満たした場合には、1.2 mg/kg（Q2W）への増量を可とした。

※用量調整基準

1）　2 回の連続した血清リン濃度が基準範囲を下回っている
2）　血清リン濃度のベースラインからの上昇が 0.5 mg/dL 未満
3）　KRN23 の未投与がない場合（未投与の場合は血清リン濃度が低下しうる）

本申請では、中止被験者を除くすべての被験者が Week 40 の評価を終了した時点でデータカットオフし、成績をまとめた（データカットオフ日：2017 年 4 月 20 日）。

1.1.2.3　UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）

本治験のデザインを Figure 1.1.2.3-1 に示した。

本治験は、1～12 歳の小児 XLH 患者を対象に、第 III 相、多施設共同、ランダム化、非盲検試験として実施し、KRN23 を Q2W で SC 投与したときの有効性及び安全性を対照群（経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤）と比較することを目的とした。本治験は、スクリーニング期、投与期（Week 0～64）、継続投与期（欧州、米国、カナダ、豪州の被験者のみ、Week 66～140）から構成された。適格性が確認された被験者は、ベースライン時のくる病の重症度（Rickets Severity Score（RSS）総スコア）、年齢、地域を層別因子とし、KRN23：経口リン酸製剤及び

活性型ビタミン D 製剤（対照群）に 1：1 の割合でランダムに割り付けられた。KRN23 群は初回用法用量を 0.8 mg/kg Q2W とし、用量調整基準※を満たしている場合は、1.2 mg/kg への増量を可とした（最大投与量は 90 mg）。対照群は 1 日複数回、経口投与することとした。

※用量調整基準

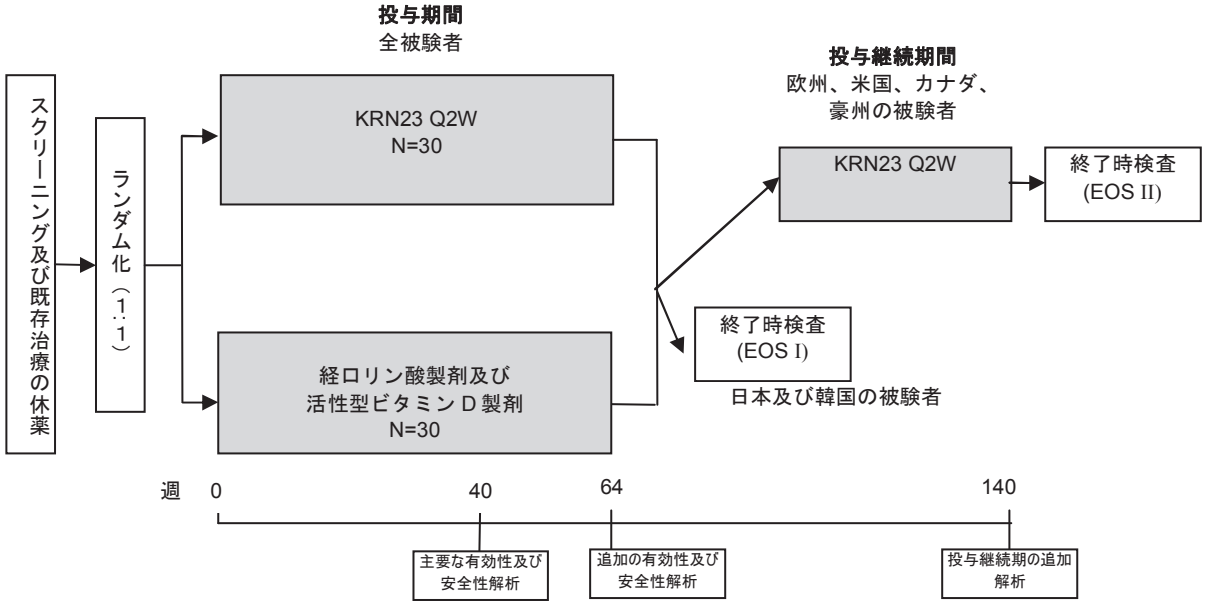
1） 血清リン濃度が連続 2 回、基準下限値未満

2） 血清リン濃度のベースラインからの上昇が 0.5 mg/dL 以下

3） KRN23 の投与機会を逃したことによる血清リン濃度の低下ではない

本申請では、中止被験者を除くすべての被験者が Week 64 の評価を終了した時点でデータカットオフし、成績をまとめた（データカットオフ日：2018 年 7 月 30 日）。なお、Week 140 の解析では、欧州、米国、カナダ、豪州の被験者での治療効果の持続性、有効性の追加項目、長期安全性を評価する予定である。

Figure 1.1.2.3-1 UX023-CL301 試験のデザイン



EOS = End of Study, Q2W = every 2 weeks

1.1.2.4 KRN23-003 試験（5.3.5.2-7）

本治験のデザインを Figure 1.1.2.4-1 に示した。

本治験は、1～12 歳の小児 XLH 患者を対象に、第 III 相、多施設共同、非盲検試験として実施し、KRN23 を Q2W で最長 88 週間 SC 投与したときの有効性、安全性、薬物動態、免疫原性を評価することを目的とした。本治験は、スクリーニング期、40 週間の投与期、その後に続く延長投与期、フォローアップ期で構成された。初回用法用量は 0.8 mg/kg Q2W とし、Week 6 以降は用量調整基準※に従い、1.2 mg/kg への増量を可とした。有害事象による安全上の懸念がある場合は、0.2 mg/kg ごとの減量を可とし、減量後に下記の用量調整基準をすべて満たした場合は 0.2 mg/kg 単位の増量を可とした。投与期は Week 40 までとし、Week 40 以降に投与の継続を希望する被験者に対しては、延長投与期で投与を継続することができることとした。

※用量調整基準

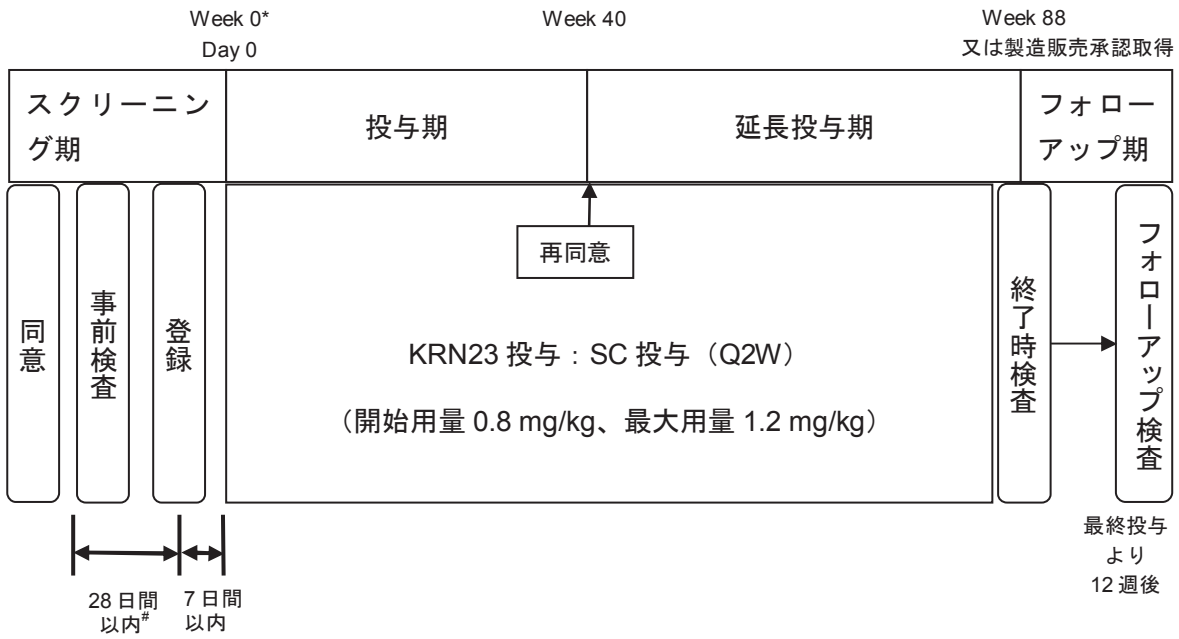
1） 血清リン濃度が連続 2 回して測定時の年齢に応じた基準下限値未満

2） 血清リン濃度のベースラインからの上昇が 0.5 mg/dL 以下

3） 血清リン濃度の低値の原因が KRN23 未投与によるものではない

本申請では、中止被験者を除くすべての被験者が Week 40 の評価を終了した時点でデータカットオフし、成績をまとめた（データカットオフ日：2018 年 6 月 25 日）。

Figure 1.1.2.4-1 KRN23-003 試験のデザイン



#： 25(OH)D が選択基準を満たさない場合は、サプリメントの投与及び再検査を考慮し、49 日間以内を許容する。
*： 適格性の確認後、KRN23 投与開始の 7 日間以上前から経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤による治療のウォッシュアウトを行う。ただし、適格性を全項目確認できていない場合でも、治験責任医師又は治験分担医師の判断でウォッシュアウトの開始を可とした。

1.1.3 TIO 患者を対象とした試験

TIO 患者に対する KRN23 の有効性は、TIO 患者を対象に実施した KRN23-002 試験で評価した。本治験のデザインの要約を以下に示した。詳細は 2.7.6 及び 5.3.5 に添付した治験総括報告書のとおりである。なお、UX023T-CL201 試験は、KRN23 の有効性の評価対象に含めなかったが、KRN23-002 試験と結果を比較するため記載した。

1.1.3.1 KRN23-002 試験（5.3.5.2-8）

本治験のデザインを Figure 1.1.3.1-1 に示した。

本治験は、日本及び韓国の成人 TIO 患者又は ENS 患者を対象に、第 II 相、多施設共同、非盲検、個体内用量調整試験として実施し、KRN23 を Q4W で 144 週間反復 SC 投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的とした。

初回用法用量は 0.3 mg/kg Q4W とし、Week 4、8、12、16 の用量は投与日の 2 週間前（Week 2、6、10、14）の血清リン濃度の結果に基づき用量調整基準（Table 1.1.3.1-1）に従って調整した。Week 20 以降は Week 16 と同用量としたが、安全上の懸念がある場合、又は 4 週間前の血清リン濃度より十分な有効性が期待できないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合は、用量調整することを可とした。増量する場合は、前回投与時からの増量幅を 0.2 mg/kg としたが、0.3 mg/kg で初めて増量する場合に限り 0.6 mg/kg に増量した（最大用量は 2.0 mg/kg）。なお、

Week 92 以降は、投与直近の体重及び KRN23 の用量に基づいて算出された値（mg）を 10 mg の単位に四捨五入して投与することとした。

骨生検を実施する被験者では、KRN23 投与の 1 週間前及び 3 週間前にテトラサイクリン塩酸塩（TC）を投与し、ベースライン検査時及び Week 48 に骨生検を実施した。

KRN23 の最終投与は Week 140 とした。治験期間中に治験実施国で製造販売承認を取得した場合は、承認取得日の翌日以降、当該国での投与は実施せず、Week 144 又は最終投与 4 週間後（製造販売承認取得の場合）に終了時検査を実施することとした。

本申請では、中止被験者を除くすべての被験者が Week 88 の評価を終了した時点でデータカットオフし、成績をまとめた（データカットオフ日：2018 年 5 月 3 日）。

Figure 1.1.3.1-1　KRN23-002 試験のデザイン

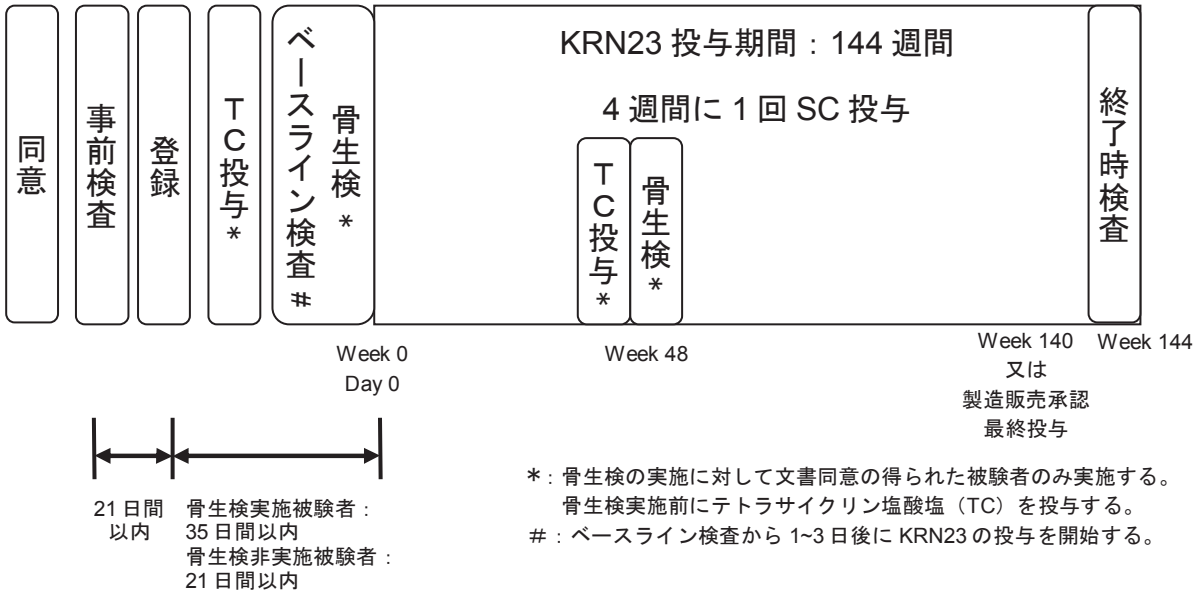


Table 1.1.3.1-1　用量調整基準

用量調整 2 週間前の血清リン濃度	用量調整
2.5 mg/dL 以下 [a]	0.2 mg/kg 増量する [a]
2.5 mg/dL 超 4.0 mg/dL 以下	前回と同用量を投与する
4.0 mg/dL 超 4.5 mg/dL 以下	0.2 mg/kg 減量する
4.5 mg/dL 超	休薬する

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

1.1.3.2　UX023T-CL201 試験（参考 5.3.5.2-9）

本治験は、米国の成人 TIO 患者又は ENS 患者を対象に、第 II 相、非盲検、多施設、個体内用量漸増試験として実施し、KRN23 を SC 投与したときの有効性、安全性、薬物動態、薬力学を検討することを目的とした。

本治験は、48 週間の投与期、168 週間の延長投与期、8 週間の追跡期間から構成された。適格性が確認された被験者は、事前検査の少なくとも 2 週間前からリン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤の投与を中止した。ベースライン時に腸骨稜骨生検を実施し、翌日から KRN23 の投与を開始した。初回用法用量は 0.3 mg/kg Q4W とし、その後は血清リン濃度が目標範囲内となるように調整することとした。Week 2 の血清リン濃度が基準下限値を下回った場合、Week 4 に 0.6 mg/kg に増量することとし、Week 8、12、16 は目標範囲内となるように 0.2 mg/kg ずつ増量

することとした。なお、安全上の懸念がある場合又は有効性が期待できない場合は、用量調整を可とした。

本申請では、中止被験者を除くすべての被験者が Week 72 の評価を終了した時点でデータカットオフし、成績をまとめた（データカットオフ日：2018 年 1 月 10 日）。

1.2 有効性評価項目

KRN23 の有効性を評価した主な評価項目の詳細を 1.2.4 項に示した。また、すべての有効性評価項目の詳細は各試験の 2.7.6 及び 5.3.5 に添付した治験総括報告書又は中間報告書に記載した。

1.2.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

1.2.1.1 海外第 I/II 相臨床試験及び国際共同第 III 相臨床試験

成人 XLH 患者を対象とした海外第 I/II 相臨床試験（KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験）及び国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験）の主な有効性評価項目を Table 1.2.1.1-1 に示した。

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

Table 1.2.1.1-1 成人 XLH 患者に実施した海外第 I/II 相臨床試験及び国際共同第 III 相臨床試験の主な有効性評価項目

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

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

KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験では、Table 1.2.1.1-1 に示した有効性評価項目のほか、副次評価項目として以下を設定した。

副次評価項目

- 以下の項目のベースラインからの変化量
  - 血清リン濃度の AUC、血清リン濃度が 2.5 mg/dL 超となる期間
  - 25(OH)D、総カルシウム、イオン化カルシウム、カルシトニン、intact 副甲状腺ホルモン（intact PTH）
  - 2 時間蓄尿検査：尿細管無機リン再吸収率（TRP）、カルシウム／クレアチニン比、尿中カルシウム排泄画分（FECa）
  - 24 時間蓄尿検査：尿中リン、カルシウム、クレアチニン、カルシウム／クレアチニン比
  - 性ホルモン：エストラジオール、テストステロン、非結合型テストステロン、性ホルモン結合グロブリン（SHBG）
  - オステオカルシン、尿中 amino terminal cross-linked telopeptide of type 1 collagen（NTx）

UX023-CL303 試験では、Table 1.2.1.1-1 に示した有効性評価項目のほか、その他の副次評価項目として以下を設定した。

その他の副次評価項目

- ベースラインから Week 24 までの血清リン濃度を評価する以下の項目
  - 各投与サイクル終了時（投与後 4 週）の血清リン濃度について、投与サイクル全体での平均値が基準下限値を上回った被験者の割合
  - 投与サイクル全体で平均した各投与サイクルの中間時のベースラインからの変化量及び変化率（%）
  - 投与サイクル全体で平均した各投与サイクルの終了時のベースラインからの変化量及び変化率（%）
  - 時間補正した濃度－時間曲線下面積（AUC）
- 以下のベースラインからベースライン後の来院時の変化
  - 尿中リン、TmP/GFR、TRP、BFI スコア

UX023-CL304 試験では、Table 1.2.1.1-1 に示した有効性評価項目のほか、その他の副次評価項目として以下を設定した。

その他の副次評価項目

- 骨石灰化速度（MAR）、骨石灰化面（MS/BS）、骨形成速度（BFR）並びに骨形成及び骨リモデリングに関する追加的な測定項目のベースラインからの変化率（%）
- ベースラインから Week 24 までの血清リン濃度を評価する以下の項目
  - 各投与サイクル終了時（投与後 4 週）の血清リン濃度について、投与サイクル全体での平均値が基準下限値を上回った被験者の割合
  - 投与サイクルの中間時点：投与サイクル全体で平均した、ベースラインからの変化量及び変化率（%）
  - 投与サイクルの終了時点：投与サイクル全体で平均した、ベースラインからの変化量及び変化率（%）
  - 累積曝露量：濃度－時間曲線下面積（AUC）
- 尿中リン、TRP のベースラインからの経時的変化

1.2.1.2 UX023-CL203 試験（参考 5.3.5.2-3）

UX023-CL203 試験では、主要薬力学評価項目として以下を設定した。

主要薬力学評価項目

- 血清リン濃度が基準範囲（2.5～4.5 mg/dL）に到達した被験者数及び被験者割合、血清リン濃度が基準範囲外であった被験者数及び被験者割合
- 以下のベースラインからの変化量
  - 血清リン濃度、intact PTH、total FGF23、free FGF23、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度
  - 2 時間蓄尿検査：TmP/GFR、TRP、カルシウム、クレアチニン、リン
  - 24 時間蓄尿検査：尿中リン、カルシウム、クレアチニン、カルシウム／クレアチニン比
  - ALP、BALP、CTx、P1NP

1.2.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

小児 XLH 患者を対象とした海外第 II 相臨床試験（UX023-CL201 試験及び UX023-CL205 試験）、国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL301 試験）、国内第 III 相臨床試験（KRN23-003 試験）の主な有効性評価項目を Table 1.2.2-1 に示した。

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

Table 1.2.2-1 小児 XLH 患者を対象に実施した海外第 II 相臨床試験、国際共同第 III 相臨床試験、国内第 III 相臨床試験の主な有効性評価項目

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

◎：主要評価項目、●：主な副次評価項目、○：副次評価項目、□：その他の副次評価項目、△：薬力学評価項目

TmP/GFR= ratio of renal tubular maximum reabsorption rate of phosphate to glomerular filtration rate, RSS= Rickets Severity Score, RGI-C= Radiographic Global Impression of Change, PRO= patient-reported outcome, 6MWT= Six-Minute Walk Test, POSNA-PODCI= Pediatric Orthopedic Society of North America-Pediatric Outcomes Data Collection Instrument, PROMIS= Patient-Reported Outcomes Measurement Information System

a: UX023-CL201 試験では立位身長を指標とした。

b: KRN23-003 試験の有効性評価項目はいずれも副次評価項目として設定した。

UX023-CL205 試験では、Table 1.2.2-1 に示した有効性評価項目のほか、副次評価項目として、ALP のベースラインからの経時的変化及び変化率を設定した。また、その他の評価項目として以下を設定した。

その他の評価項目

- 血清 1,25(OH)$_2$D 濃度及び尿中リン濃度のベースラインからの経時的変化
- Week 40 及び Week 64 における手首及び膝の RGI-C スコアによるくる病の変化

- Week 40 及び Week 64 における手首及び膝の RSS スコアのベースラインからの変化

UX023-CL301 試験では、Table 1.2.2-1 に示した有効性評価項目のほか、主な副次評価項目として、ALP のベースラインからの変化を設定した。また、その他の評価項目として以下を設定した。

その他の副次評価項目

以下の項目を KRN23 群と対照群で比較する。

- くる病関連
  - RGI-C グローバルスコアの平均が+2.0 以上（顕著な治癒）である被験者の割合
  - 手首及び膝の RGI-C スコアで評価したくる病の変化
- 薬力学関連
  - 血清リン濃度のベースラインからの変化
  - 血清リン濃度が基準範囲（3.2～6.1 mg/dL）に到達した被験者数の変化
  - 尿中リン排泄量、TRP のベースラインからの変化
- 痛み、疲労、身体機能関連
  - Faces Pain Scale-Revised（FPS-R）のベースラインからの変化

1.2.3 TIO 患者を対象とした試験

1.2.3.1 KRN23-002 試験（5.3.5.2-8）

主要評価項目

- 各検査時点での血清リン濃度

副次評価項目

- 血清リン濃度による以下の評価
  - ベースラインから Week 24 の各投与サイクルの中間時点（Week 2、6、10、14、22）での血清リン濃度の平均値が基準下限値（2.5 mg/dL（0.81 mmol/L））を上回ったか否か
  - Week 48 までの各投与サイクル終了時（投与後 4 週）の血清リン濃度について、投与サイクル全体での平均値が基準下限値（2.5 mg/dL（0.81 mmol/L））を上回ったか否か
  - 投与サイクルの中間時点：投与サイクルの中間時点（Week 2、6、10、14、22）全体で平均した、ベースラインからの変化量及び変化率
  - Week 48 までの投与サイクルの終了時点：Week 48 までの投与サイクル全体で平均した、ベースラインからの変化量及び変化率
  - 各検査時点での血清リン濃度のベースラインからの変化量
- 以下の組織形態的指標のベースラインからの変化率（Week 48）
  - O.Th
  - OS/BS
  - OV/BV
  - MLt
- 血清中 FGF23 濃度、ALP、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度、尿中リン、TRP、TmP/GFR のベースラインからの変化量
- 骨代謝マーカー（CTx、P1NP、BALP、オステオカルシン）のベースラインからの変化量

- 運動機能（等尺性筋力測定（HHD）、椅子立ち上がり（STS）、荷重腕上げ（WAL）、6MWT）のベースラインからの変化量
- PRO（BPI、BFI、SF-36）のベースラインからの変化量

探索的評価項目

- ^{99m}Tc 標識骨スキャン
- DXA
- 標準 X 線検査

1.2.3.2 UX023T-CL201（参考 5.3.5.2-9）

主要評価項目

- ベースラインから Week 24 の各投与サイクルの中間時点（Week 2、6、10、14、22）の血清リン濃度の平均値が基準下限値（2.5 mg/dL（0.81 mmol/L））を上回った被験者の割合
- KRN23 投与 48 週後の組織形態的指標（O.Th、OS/BS、OV/BV、MLt）のベースラインからの変化

副次評価項目

- 以下を含む血清リン濃度の経時的評価
  - 各投与サイクル（投与後 4 週）の血清リン濃度の平均値が 2.5 mg/dL（0.81 mmol/L）を上回った被験者の割合
  - 投与サイクルの中間時点：ベースラインから Week 24 までの投与サイクルで平均した、ベースラインからの平均変化量及び平均変化率
  - 投与サイクルの終了時点：ベースラインから Week 24 までの投与サイクルで平均した、ベースラインからの平均変化量及び平均変化率
  - 累積曝露量：ベースラインから Week 24 までの時間調整 AUC
- 以下のベースラインからの変化
  - 血清中 FGF23 濃度、ALP、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度、尿中リン、TRP、TmP/GFR、FEP
  - 骨代謝マーカー（BALP、CTx、P1NP、オステオカルシン）
  - 運動機能（HHD、STS、WAL、6MWT）
  - 患者報告アウトカム（BPI、BFI、SF-36version 2（v2））

1.2.4 評価項目

KRN23 の有効性を評価した主な評価項目の詳細を以下に示した。

1.2.4.1 RGI-C スコア

くる病の重症度の変化は、RGI-C を用いて評価した。

RGI-C は、−3 点（くる病又は弯曲が非常に大きく悪化したか重症化した）から+3 点（非常に大きく改善した。くる病が完全又はほぼ完全に治癒したか、弯曲が著しく改善したことを示す）までの 7 点制の順序尺度を用い、治療前後の X 線検査における治癒の程度を評価する。RGI-C グローバルスコアは膝及び手首の X 線画像の変化に基づく総合スコアである。+（プラス）はくる病の治癒を示し、−（マイナス）はくる病の悪化を示す。

RGI-C のスコア付けは、本治験の実施に関係しない小児放射線専門医 3 名が実施した。この 3 名の評価者は、被験者番号及び投与の割付けを盲検化され、手首、膝、長下肢の X 線画像について評価した。

1.2.4.2 RSS スコア

くる病の重症度スコアとして、RSS を用いた。

RSS は、骨端線の毛羽立ちと盃状陥凹の度合い及び影響を受ける成長板の比率に基づいて、手首及び膝の栄養性くる病の重症度を評価するために開発された X 線評価法である（Thacher et al, 2000）。スコアが低いほど、くる病の重症度が低いことを示す。RSS は被験者番号及び投与の割付けを盲検化された中央評価者が、手首及び膝の X 線画像を個別にスコア付けした。

1.2.4.3 Brief Pain Inventory（BPI）

BPI は、がんによる骨痛、筋骨格痛、及び変形性関節症等の非常に多くの疾患及び状態における疼痛評価に用いられ（Keller et al, 2004）、患者自らが 24 時間前までを思い出して報告する、疼痛に特化した PRO である。

BPI は、24 時間前からの疼痛の状態すべてを評価し、疼痛の重症度（最悪、最小、平均、現在）、及び機能に及ぼす影響（一般活動、歩行、仕事、気分、生活の楽しみ、ほかの人々との関係、睡眠に及ぼす疼痛の障害）の 2 側面を測定する。BPI-Q3 では、被験者の 24 時間前からの疼痛で最悪のものを、0（痛くない）から 10（これ以上の痛みは考えられない）までの尺度上で採点した。

1.2.4.4 Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index（WOMAC）

WOMAC（Bellamy et al, 2011）は、24 項目からなる患者が報告する質問票として作成され、変形性股関節症及び／又は変形性膝関節症の患者を対象とした臨床試験に用いられた。48 時間前からのこわばり感（質問 2 問）及び身体機能（質問 17 問）の 2 種の領域に対する回答を有効性の評価項目の指標とした。WOMAC は、0 から 4 の順序尺度に対応する記述である「なし、軽度、中等度、重度、極度」を用いた 5 段階のリッカート尺度様式で実施した。WOMAC スコアが高いほど、より悪化したこわばり感及び機能制限を示す。

1.2.4.5 Six-Minute Walk Test（6MWT）

6MWT は、トレーニングを受けた臨床医が、米国胸部学会ガイドラインに規定する一般原則に従って実行する（ATS/ERS, 2002）。被験者は、あらかじめ計測されたコースの端から端までの長さを継続的に 6 分間歩行するように指示され、6 分間終了時に歩行した総距離をメートル単位で記録する。

1.2.4.6 Osteoid volume/Bone volume（OV/BV）

OV（総骨量に対する割合（%）として測定する）は、骨軟化症の特徴である類骨組織の蓄積量を定量化する上で最も一貫性のある組織形態的指標である。OV/BV の減少は、骨軟化症の改善を示す。

1.2.4.7 Patient-Reported Outcomes Measurement Information System（PROMIS）

米国国立衛生研究所により開発された PROMIS は、ドメイン特異的評価方法を用いて、患者の幸福感を評価するためのものである（Broderick et al, 2013; Northwestern University, 2018）。こ

のドメイン特異的アプローチは、疼痛及び身体機能等の健康関連の属性は特定の疾患に特異的なものではないとの考えに基づいている。PROMIS には、関連項目を抽出してカスタムフォーム作成が可能となるような質問集が含まれている。PROMIS 疼痛関連障害、身体機能／運動能及び疲労のドメインスコアは、UX023-CL301 試験において、スクリーニング来院時年齢が 5 歳以上の被験者に実施した。これらの健康関連ドメインを評価するため、小児疼痛関連障害、身体機能／運動能及び疲労に関する項目集（2.0 版）から項目を抽出し、スクリーニング来院時年齢が 8 歳以上の小児を対象とした自記式フォームを作成した。スクリーニング来院時年齢が 5 歳以上 8 歳未満の小児については、親又は保護者を対象とした親向けの代理回答項目集（2.0 版）から同一の項目を抽出した。スクリーニング来院時年齢が 8 歳未満の被験者には、治験中に年齢が 8 歳に達しても、親又は保護者向けフォームを使用した。スクリーニング時に 8 歳超の被験者で、PROMIS 自記式フォームへの記入が難しい場合は、訓練を受けた医療機関スタッフが PROMIS について質問を行うか、又は親が PROMIS 親／保護者版の記入をすることを治験責任医師により認められる場合もある。理由は丁寧に記録し、ベースラインから各来院時に、一貫して評価できるようにした。

1.2.4.8 Pediatric Orthopedic Society of North America-Pediatric Outcomes Data Collection Instrument（POSNA-PODCI）

UX023-CL201 試験では、POSNA-PODCI の質問票（Daltroy et al, 1998）を用いて、小児 XLH 患者の日常活動及び健康関連 QOL に対する骨及び筋肉の状態を評価した。POSNA-PODCI は、様々な筋骨格障害を有する小児及び青年患者の機能的健康を評価するために開発され、健康状態、疼痛、通常の日常活動に参加する能力を評価する。質問票は、全体的な機能スコア、幸福スコア、4 つの機能評価スコア（上肢機能、移動及び基本的な可動性、スポーツ／身体機能、疼痛／安楽）より構成され、各尺度のスコアを算出する。スコアは 0 から 100 の範囲であり、スコアが高いほど良好であることを示す。UX023-CL201 試験では、保護者又は法定後見人が質問票に記入した。なお、10 歳未満の被験者には小児質問票を用い、10 歳以上の被験者には青年質問票を用いた。

1.3 有効性の解析方法

成人 XLH 患者、小児 XLH 患者、TIO 患者に対する KRN23 の有効性の評価に用いた各試験の解析方法をそれぞれ 1.3.1.1 項、1.3.1.2 項、1.3.1.3 項に示した。なお、成人 XLH 患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験）は、治験デザインが異なることから、本申請では有効性併合解析は実施しなかった。また、小児 XLH 患者を対象とした海外第 II 相臨床試験（UX023-CL205 試験）、国際共同第 III 臨床試験（UX023-CL301 試験）、国内第 III 相臨床試験（KRN23-003 試験）においても、治験デザインが異なることから、本申請では有効性併合解析は実施しなかった。

1.3.1 事前に計画した有効性の解析方法

有効性評価に用いた各試験の統計解析方法の詳細は、各試験の治験総括報告書又は中間報告書に添付した統計解析計画書（SAP）に記載した。

1.3.1.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

1.3.1.1.1 海外第 I/II 相臨床試験（KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験）

1）解析対象集団

以下を対象に有効性を解析した。

有効性解析対象集団：治験薬の投与を 1 回以上受け、治験薬投与 28 日後の評価を 1 回以上受けた被験者

2）評価項目

KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験ともに、連続尺度の項目は、実数及びベースラインからの変化量を実測数、平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値の基本統計量で要約し、カテゴリカルデータは、頻度及び割合を示した。すべてのデータは、非盲検（KRN23）群、骨のサブ試験の単盲検（KRN23 及びプラセボ）群、すべての KRN23 群に分けて要約した。

【主要評価項目】

投与群ごとに、投与後の血清リン濃度カテゴリー（2.5 mg/dL 以下、2.5 mg/dL 超 3.5 mg/dL 以下、3.5 mg/dL 超）ごとの被験者数及び割合を投与群及び来院ごとに要約した。血清リン濃度が 3.5 mg/dL 超のカテゴリーは、4.5 mg/dL 以下及び 4.5 mg/dL 超のカテゴリーの被験者数及び割合を合算した。

【副次評価項目】

TmP/GFR は、ノモグラムを用いて評価し、式を用いて算出した。特に断りのない限り、算出値を用いて解析した。血清リン濃度の実測値及びベースラインからの変化量を要約し、投与群及び来院ごとに平均値を標準偏差と共に示した。

KRN23-INT-001 試験では、薬力学パラメータ（血清リン濃度、TmP/GFR、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度）のベースラインからの変化の AUC は、120 日間の投与期間又は中止前（AUC_{last}）及び各投与サイクル（AUC_1、AUC_2、AUC_3、AUC_4）の最終測定時点まで算出した。AUC_n はベースライン（初回投与前）から投与 n 回までの AUC の積算を示した。

KRN23-INT-002 試験では、薬力学パラメータ（血清リン濃度、TmP/GFR、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度）のベースラインからの変化の AUC は、16 ヵ月の投与期間又は中止前（$AUEC_{last}$）の最終測定時点まで算出した。$AUEC_n$ はベースライン（初回投与前）から投与 n 回までの AUC の積算を示した。ベースライン値は KRN23-INT-001 試験の Visit 2 Day 0 の値とした。

投与群及び来院ごとに、すべての薬力学パラメータを要約し、平均値を標準偏差と共に示した。投与群及び来院ごとに、ベースラインからの変化量及び変化率を要約した。骨代謝パラメータ（BALP、P1NP、Ctx、NTx、オステオカルシン）も同様に、投与群及び来院ごとに、平均値を標準偏差と共に示し、投与群及び来院ごとに、ベースラインからの変化量及び変化率を要約した。

3）欠測値の取扱い

KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験ともに、特に記載しない限り、欠測値の補完はしなかった。規定外のデータ又は試験を完了していない被験者のデータの取扱いは、被験者ごとに決定した。KRN23-INT-002 試験では、定量下限未満のすべての血清濃度は 0 として扱った。

1.3.1.1.2 国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験）

1）解析対象集団

以下を対象に有効性を解析した。なお、UX023-CL304 試験では、主要な有効性の解析及び他の骨生検の解析（MAR、MS/BS、BFR 等）は、主要解析対象集団を対象とし、他のすべての有効性の解析は FAS を対象として実施した。

UX023-CL303 試験

主要解析対象集団：ランダム化されプラセボ対照期中に治験薬を 1 回以上投与された全被験者

UX023-CL304 試験

主要解析対象集団：本治験に組み入れられ、ベースライン時及びフォローアップ時（Week 48 又は早期中止）の骨生検データがある被験者

Full Analysis Set（FAS）：本治験に組み入れられ、1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者

2）評価項目

UX023-CL303 試験では、連続量は、平均値、標準誤差、標準偏差、中央値、4 分位値（Q1、Q3）、最小値、最大値を算出した。カテゴリカルデータは、頻度及び割合を算出した。統計的検定は 5%有意水準で行う両側検定とした。特に断らない限り、信頼区間（CI）は両側 95%CI とした。通常、初回の治験薬投与と同日に実施する予定のパラメータ／評価について、ベースライン値は、治験薬の初回投与前に測定した最後の数値とした。治験薬の初回投与と同日には実施しない（又は予定したが、実施しなかった）パラメータ／評価については、スクリーニング期間に得られた、治験薬の初回投与日の直近に測定された値とした。有効性パラメータは、ベースライン及び各時点で要約した。主要解析は、すべての被験者がプラセボ対照期を完了した後に実施した（Week 24）。投与継続期での追加解析は、Week 48 に実施した。

UX023-CL304 試験では、統計的検定は 5%有意水準で行う両側検定とした。また、両側 95%CI を用いた。すべての p 値を nominal p 値として示した。 多重性の調整は実施しなかった。

連続変数は被験者数、平均値、標準偏差、標準誤差、中央値、4 分位値（Q1、Q3）、最小値、最大値で要約した。カテゴリー変数は、被験者数及び被験者割合から要約した。

被験者数及び観測数が十分得られている場合、時間経過に伴うベースラインからの変化量は、時間をカテゴリー変数として含み、ベースライン測定値で調整された一般化推定式（GEE）モデルを用いて解析した。GEE モデルに用いられた共分散構造は、複合対称性であった。GEE モデルを用いた解析に観測数が十分でなかった場合、連続変数については t 検定を行い、2 値変数については割合の 95%CI を求めた。

【主要評価項目】

UX023-CL303 試験

各投与サイクルの中間時点の血清リン濃度の平均値（ベースラインから Week 24 までの間の濃度の平均）が基準下限値（2.5 mg/dL（0.81 mmol/L））を上回った KRN23 群とプラセボ群の被験者の割合の比較には、ランダム化に用いた層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析し、両側有意水準 5%で検定した。主要評価項目が統計的に有意な場合（KRN23 群がプラセボ群よりも優れている（両側検定で $p<0.05$））、3 つの主な副次評価項目はグルー

プとしてGEE反復測定解析を実施し、Hochbergの方法で検定の多重性を調整した。GEEモデルは投与群とランダム化層別因子である疼痛強度（該当する場合）、地域、来院時期及び投与群と来院時期の交互作用を固定効果とし、ベースライン値で調整した。

UX023-CL304 試験

ベースライン時及びWeek 48のOV/BV並びにWeek 48でのOV/BVのベースラインからの変化率を要約した。正規性の仮定が成立した場合、Week 48 でのベースラインからの変化率は t 検定を用いて検定した。正規性の仮定が成立しなかった場合、符号検定を行った。統計的検定からのp値を示した。

【主な副次評価項目】

UX023-CL303 試験

BPI-Q3スコア、WOMACのこわばりスコア、WOMACの身体機能スコアは、ベースラインからWeek 24の変化量を用いて累積分布関数を計算した。また、これら3つの指標のベースラインからWeek 24の変化によってレスポンダーを定義し、探索的なレスポンダー解析を実施した。KRN23群とプラセボ群のレスポンダーの割合の比較には、ランダム化に用いた層別因子で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析した。

UX023-CL304 試験

ベースラインからWeek 24の各投与サイクルの中間時点で、血清リン濃度の平均値が下限値（2.5 mg/dL（0.81 mmol/L））を上回った被験者数及び被験者割合を要約し、両側95%CIを算出した。CIの推定にはWilsonスコア法を用いた。平均血清リン濃度が下限値を上回った被験者割合について二項検定を行い、p値を算出した。

【その他の副次評価項目】

UX023-CL303 試験

有効性に関する付加的副次的評価項目は、投与期間24週間の変化量を評価した。Week 48及びWeek 96で、同様の解析が実施できる場合は評価を行うこととした。適用できる限り、主要評価項目及び主な副次評価項目と同様の方法を解析に用いることとした。

UX023-CL304 試験

骨軟化症に関連した追加の組織形態的指標（O.Th、OS/BS、MLt）について、主要評価項目と同様の解析を行った。MAR、MS/BS、BFR並びに骨形成及び骨リモデリングに関する追加的な測定項目のベースラインからの変化量及び経時的変化率を要約した。

血清リン濃度、血清$1,25(OH)_2D$濃度、尿中リン、TRP、TmP/GFRのベースラインからの変化率を要約した。ベースラインからWeek 24までの血清リン濃度を評価する項目について、ベースラインからの経時的変化量は、GEEモデルを用いて解析した。骨代謝マーカー（BALP、CTx、P1NP）の測定値並びにベースラインからの経時的変化量及び変化率を要約した。これらのバイオマーカーのベースラインからの経時的変化量は、GEEモデルを用いて解析した。

ベースライン時に活動性骨折／偽骨折を認めた被験者数、骨折／偽骨折がベースラインから治癒、部分的に治癒、不変、悪化した被験者数を経時的に要約した。

BPIの測定値及びベースラインからの経時的変化量を要約した。ベースラインからの変化量の経時的変化は、GEEモデルを用いて解析した。

3）欠測値の取扱い

UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験ともに、すべての解析について、特に記載のない限り、欠測値の補完はしなかった。ベースラインからの変化を評価する際、ベースライン及び少なくとも 1 回のベースライン後の測定値を有する被験者のみを解析に含めた。UX023-CL303 試験の有効性評価項目について感度解析を実施する場合、欠測値は LOCF、BOCF、mBOCF により補完した。

1.3.1.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

1.3.1.2.1 海外第 II 相臨床試験（UX023-CL201 試験及び UX023-CL205 試験）、国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL301 試験）、国内第 III 相臨床試験（KRN23-003 試験）

1）解析対象集団

以下を対象に有効性を解析した。

UX023-CL201 試験

ITT 解析対象集団 : 治験薬の投与を 1 回以上受け、治験薬投与後の評価を 1 回以上受けた被験者

UX023-CL205 試験

有効性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与され、治験薬投与後の測定が 1 回以上実施された全被験者

UX023-CL301 試験

FAS：本治験に組み入れられ、割り付けられた治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者

KRN23-003 試験

以下の条件のいずれかに該当した被験者を除外した FAS を対象に解析した。

- 治験薬の投与を一度も受けていない被験者
- 治験薬投与後の有効性データが 1 つも得られていない被験者

2）評価項目

UX023-CL201 試験、UX023-CL205 試験、UX023-CL301 試験では、連続変数は被験者数、平均値、標準偏差、標準誤差、中央値、4 分位値（Q1、Q3）、最小値、最大値で要約した。カテゴリー変数は、被験者数及び被験者割合から要約した。検定を実施する場合は、有意水準を両側 5%とした。また、両側 95%CI を用いた。すべての p 値を nominal p 値として示した。多重性の調整は実施しなかった。

KRN23-003 試験では、連続変数は被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値で要約し、カテゴリー変数は頻度と割合で要約した。

UX023-CL201 試験

複数回測定する項目については、GEE を用いて時間経過による変化を評価した。GEE モデルは、投与群及び来院並びに投与群と来院の交互作用をカテゴリー変数として使用した。モデルに基づくベースラインからの変化量の推定値及び 95%CI は、統計的な有意差を評価する p 値とともに示した。探索的な解析では、ベースラインの測定値、性別、年齢等の共変量は GEE モデル内の調整因子として考慮した。

主要評価項目である RSS 総スコアのベースラインからの変化について、支持解析として 1 標本 t 検定を行った。正規性の仮定が成立しなかった場合、符号検定を行った。目的変数として RSS 総スコアのベースラインからの変化、共変量として RSS 総スコアを含めた共分散分析（ANCOVA）モデルを適用し、支持解析を実施した。

副次評価項目である RSS（膝及び手首）のベースラインからの変化は、RSS 総スコアと同様の解析を行った。RGI-C スコア（グローバル、膝、手首、長下肢）のベースラインからの変化は、t 検定を用いて検定した。正規性の仮定が成立しなかった場合、符号検定を行った。目的変数としてベースラインの RGI-C スコア（グローバル、膝、手首、長下肢）、共変量として RSS 総スコア、カテゴリー別独立変数として投与群を含めた、ANCOVA モデルを適用し、支持解析を実施した。身長の Z スコアの実測値及びベースラインからの変化を経時的に要約した。成長速度は、治験開始前後で被験者ごとにそれぞれ推定した。6MWT の結果は、ベースラインの予測値との比（abnormal=80%未満、normal range=80%以上）とした。また、POSNA-PODCI の質問票は、ベースラインの Global Functioning scale score（abnormal=40%未満、normal range=40%以上）とした。

UX023-CL205 試験

主要評価項目である血清リン濃度のベースラインからの変化について、各来院日の実測値、ベースラインからの変化及び変化率を示した。

副次評価項目である、各 RGI-C スコア（手首、膝、グローバルスコア、下肢変形）及び各 RSS スコア（手首、膝、総スコア）のベースラインからの変化に ANCOVA モデルを適用した。RSS スコアの ANCOVA モデルには、目的変数として RSS スコアのベースラインからの変化、共変量としてベースラインの年齢及び RSS スコアを含めた。RGI-C スコアの ANCOVA モデルには、目的変数として RGI-C スコア、共変量としてベースラインの年齢及び RSS スコアを含めた。また、GEE モデルを用いた来院ごとの解析をすべての薬力学パラメータに適用した。GEE モデルはベースラインからの変化を目的変数、時点をカテゴリー変数として含め、交換可能な共分散構造を用いてベースライン値で調整した。

副次評価項目である、臥位身長又は立位身長のベースラインからの変化に対しても、GEE モデルを用いた。GEE モデルはベースラインからの変化を目的変数、来院及び性別を因子、年齢及びベースラインの臥位身長又は立位身長 Z スコアを共変量として含め、交換可能な共分散構造を用いた。

UX023-CL301 試験

主要評価項目の解析では、主要仮説として KRN23 投与群と対照群との間で、Week 40 の平均 RGI-C 全体スコアに差がみられるか否かを検討した。この仮説の有意水準両側 5%の検定には、ベースラインのくる病重症度と年齢の影響を調整して投与群の影響を評価する ANCOVA モデルを用いた。

副次的評価項目の解析では、投与群、来院、投与群と来院の交互作用を説明変数、ベースライン時のくる病重症度と年齢を共変量として調整する反復測定モデルを用いて、RGI-C 全体スコアの経時解析を行った。RSS 総スコアのベースラインからの経時的変化は、RGI-C 全体スコアと同一の方法を用いて解析した。

その他の有効性の解析では、投与群ごとに要約し記述した。投与群、来院、投与群と来院の交互作用を説明変数、ベースライン時のくる病重症度と年齢を共変量として調整する反復測定

モデルを用いて、投与群間の比較を実施した。その他のベースラインの共変量を調整に用いるか検討することとした。

KRN23-003 試験

血清リン濃度、1,25(OH)$_2$D、ALP、尿中リン、TRP、TmP/GFR、RSS 総スコア、運動機能（6MWT）は検査時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量の基本統計量を示した。RGI-C グローバルスコアにより評価したくる病所見の改善について基本統計量を示した。身長の Z スコアについて検査時点ごとのスコア及びベースラインからの変化量の基本統計量を示した。

3）欠測値の取扱い

特に記載しない限り、欠測値の補完はしなかった。UX023-CL201 試験ではベースラインからの変化を評価する際、ベースライン及び少なくとも 1 回のベースライン後の測定値を有する被験者のみを解析に含めた。UX023-CL301 試験では RSS 及び RGI-C について、欠測値に対する主要解析結果の頑健性を評価するための感度分析を行った。

1.3.1.3　TIO 患者を対象とした試験

1.3.1.3.1　KRN23-002 試験（5.3.5.2-8）

1）解析対象集団

以下の条件のいずれかに該当した被験者を除外した有効性解析対象集団を対象に解析した。

- 治験薬の投与を 1 回も受けていない被験者
- 治験薬投与後の血清リン濃度が 1 つも得られていない被験者

2）評価項目

原則としてカテゴリカルデータは度数及び割合を算出し、連続量は被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値の基本統計量で要約した。血清リン濃度は、観測時点ごとの基本統計量を算出した。ベースラインから Week 24 の各投与サイクルの中間時点での血清リン濃度の平均値が基準下限値（2.5 mg/dL（0.81 mmol/L））を上回った被験者数及び被験者割合を示した。Week 48 までの各投与サイクル終了時（投与後 4 週）の血清リン濃度は、投与サイクル全体での平均値が基準下限値を上回った被験者数及び被験者割合を示した。投与サイクルの中間時点全体で平均した、ベースラインからの変化量及び変化率の基本統計量を示した。Week 48 までの投与サイクル全体で平均した、ベースラインからの変化量及び変化率の基本統計量を示した。各検査時点での血清リン濃度のベースラインからの変化量の基本統計量を示すとともに、各検査時点の推移を図示した。KRN23 投与 48 週後の組織形態的指標のベースラインからの変化率の基本統計量を示した。血清中 FGF23、ALP、1,25(OH)$_2$D、尿中リン、TRP、TmP/GFR、骨代謝マーカー（CTx、P1NP、BALP、オステオカルシン）、運動機能（HHD、STS、WAL、6MWT）、PRO（BPI、BFI、SF-36）のベースラインからの変化量の基本統計量を示した。

3）欠測値の取扱い

欠測が発生した場合には欠測値として取り扱い、統計的な手法による特別な補完処理は行わなかった。個々の被験者について治験開始時には予想されなかった事象により、取扱いの検討が必要な場合は、その取扱いをデータベース固定までに決定することとした。

2 個々の試験結果の要約

KRN23 の臨床的有効性の評価に用いた臨床試験一覧を Table 1-1 に示し、各試験の有効性に関する結果の要約を以下に示した。なお、各試験の詳細は 2.7.6 に示した。

2.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

2.1.1 KRN23-INT-001 試験（5.3.5.2-1）

2.1.1.1 被験者の内訳

本治験では、33 名（非盲検試験：30 名、骨のサブ試験：3 名）から同意を得た。このうち骨のサブ試験に同意した 1 名が事前検査で不適格と判断され、32 名（非盲検試験：30 名、骨のサブ試験：2 名（KRN23 群：1 名、プラセボ群：1 名））が治験に適格と判断された。

KRN23 群 31 名のうち 3 名は治験薬投与開始前に治験を中止したため、28 名の被験者（非盲検試験：27 名、骨のサブ試験：1 名）に KRN23 が投与された。治験薬投与開始後、非盲検試験の 2 名が有害事象により治験を中止したため、非盲検試験の 25 名及び骨のサブ試験の 2 名（うち 1 名はプラセボ群）が治験を完了した。

治験薬が投与された 29 名（KRN23 群：28 名、プラセボ群：1 名）のうち、治験薬投与 28 日後の評価を少なくとも 1 回受けた 28 名（KRN23 群：27 名、プラセボ群：1 名）を有効性解析対象集団とした。

2.1.1.2 人口統計学的及び基準値の特性

KRN23 が投与された被験者のうち、治験薬投与 28 日後の評価を少なくとも 1 回受けた 27 名の年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は 41.5±14.0 歳であり、身長は 150.15±12.46 cm、体重は 76.90±20.25kg であった。性別は男性が 9 名（33.3%）、女性が 18 名（66.7%）であり、女性が多かった。

ベースラインの血清リン濃度及び TmP/GFR の平均値は基準下限値を下回った。すべての被験者でベースラインの血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度は基準範囲内であった。

2.1.1.3 有効性の評価

【主要評価項目】

血清リン濃度カテゴリーごとの被験者数及び割合について、ベースライン時点では、多くの KRN23 群（26 名、96.3%）の血清リン濃度が 2.5 mg/dL 以下であった。KRN23 投与開始後、血清リン濃度は上昇し、いずれの治験薬投与回においても、投与 7 日後に最大となった。投与 7 日後に血清リン濃度が 2.5 mg/dL 超 3.5 mg/dL 以下を示した被験者の割合は、投与回数が 1、2、3、4 回の順に増加傾向であった。4 回目投与の 7 日後である Day 91 では、血清リン濃度が 2.5 mg/dL 超 3.5 mg/dL 以下は 19 名（70.4%）、2.5 mg/dL 以下は 3 名（11.1%）、3.5 mg/dL 超 4.5 mg/dL 以下は 4 名（14.8%）に認められた。Day 110（4 回目投与の 26 日後）では、12 名（44.4%）の被験者の血清リン濃度が 2.5 mg/dL 超 3.5 mg/dL 以下であり、14 名（51.9%）が 2.5 mg/dL 以下であった。投与期間中に血清リン濃度が 4.5 mg/dL を超えた被験者はいなかった。

【副次評価項目】

1）血清リン濃度

各投与において、血清リン濃度は投与 7 日後に最大値となり、次の投与までに各回の投与前値付近まで低下した。各投与において、血清リン濃度の最大値と最小値の変動は小さかった。4 回目投与では、血清リン濃度は投与前の 2.27±0.32 mg/dL から最大 3.03±0.42 mg/dL まで 0.76 mg/dL（33%）上昇した。また、血清リン濃度の被験者間変動は小さかった。

2）TmP/GFR

各投与において、TmP/GFR は投与 7 日後に最大値となり、次の投与までに各回の投与前値付近まで低下した。

3）血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度

各投与において、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度は投与 3 日後又は投与 7 日後までに最大値となり、次の投与までに投与前値付近まで低下した。

4）骨代謝マーカー

骨形成パラメータ

KRN23 群の P1NP は 64.1±30.67 ng/mL（Day 0）から 123.0±75.05 ng/mL（Day 120）に上昇し、BALP は 28.29±12.77 µg/L（Day 0）から 38.12±23.33 µg /L（Day 120）に上昇した。

骨吸収パラメータ

KRN23 群の CTx は 752.0±389.45 pg/mL（Day 0）から 947.3±504.73 pg/mL（Day 120）に増加した。

5）PRO

WOMAC の疼痛スコア、こわばりスコア、身体機能スコアはいずれもベースラインと比較して投与終了後に改善した。

【有効性の結論】

成人 XLH 患者を対象に、KRN23 を用量漸増法により Q4W で 4 回 SC 投与した結果、血清リン濃度、TmP/GFR、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度は上昇し、持続的な効果を示した。

2.1.2 KRN23-INT-002 試験（5.3.5.2-2）

2.1.2.1 被験者の内訳

本治験では、KRN23-INT-001 試験を完了し、本治験の参加に同意した被験者 23 名（非盲検試験：21 名、骨のサブ試験：2 名）が事前検査を受けた。このうち 22 名（非盲検試験 21 名、骨のサブ試験 1 名）に KRN23 が、骨のサブ試験の 1 名にプラセボが投与され、これらの被験者を有効性解析対象集団とした。非盲検試験では KRN23 が投与された 21 名のうち 2 名が有害事象のため治験を中止し、19 名が本治験を完了した。また、骨のサブ試験の 2 名は、治験登録者数が不足したため、治験依頼者の判断（サブ試験の中止）により、試験を中止された。

2.1.2.2 人口統計学的及び基準値の特性

KRN23 を投与された有効性解析対象集団の被験者 22 名の年齢は 42.0±14.59 歳であった。性別は男性が 9 名（40.9%）、女性が 13 名（59.1%）であり、半数以上が女性であった。また、身長は 150.92±12.66 cm、体重は 79.88±21.24 kg であった。ベースライン（Visit 2、KRN23-INT-001

試験の Day 0）の血清リン濃度及び TmP/GFR は基準下限値（ともに 2.5 mg/dL）を下回っていた。ベースラインの血清 1,25(OH)$_2$D 濃度の平均値は基準範囲（15～75 pg/mL）であった。

2.1.2.3 有効性の評価

【主要評価項目】

血清リン濃度カテゴリーごとの被験者数及び割合について、すべての被験者で治験薬投与前の血清リン濃度は 2.5 mg/dL 以下であった。KRN23 群の血清リン濃度は、いずれの治験薬投与回においても、投与 7 日後又は投与 14 日後に最大となり、KRN23 の初回投与 7 日後では、17 名（77.3%）の被験者で、投与 14 日後では 18 名（81.8%）の被験者で血清リン濃度が目標範囲内である 2.5 mg/dL 超 3.5 mg/dL 以下まで上昇した。この効果は 12 ヵ月の投与期間中持続した。いずれの時点においても血清リン濃度が基準値上限である 4.5 mg/dL を上回った被験者はいなかった。

【副次評価項目】

1）血清リン濃度

各投与において、血清リン濃度は投与 7 日後又は投与 14 日後に最大値となり、2 回目投与以降は、次の投与までに各回の投与前値付近まで低下した。KRN23 投与後、血清リン濃度の平均値の最大値は 2.71±0.43 mg/dL から 2.96±0.47 mg/dL の範囲であり、1 回目投与から 6 回目投与までは安定し、7 回目投与から 12 回目投与まではわずかに減少した。投与 7 日後又は投与 14 日後の血清リン濃度の平均値の最大値から次の投与開始日の最小値までのピーク及びトラフ変動は治験期間を通して小さかった。また、各投与における血清リン濃度の被験者間変動も小さかった。

2）TmP/GFR

各投与において、TmP/GFR は投与 14 日後までに最大値となり、次の投与までに投与前値付近まで減少した。TmP/GFR はベースライン（Visit 2、KRN23-INT-001 試験の Day 0）の 1.56±0.30 mg/dL から投与 14 日後には 2.41±0.72 から 2.92±0.60 mg/dL まで上昇した。

3）血清 1,25(OH)$_2$D 濃度

各投与において、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は投与 7 日後に最大値となり、次の投与までに投与前値付近まで低下した。血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は、初回投与から最終投与まで経時的に減少する傾向がみられた。血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は、ベースライン（Visit 2、KRN23-INT-001 試験の Day 0）の 36.4±12.64 pg/mL から投与 7 日後には 53.1±20.28 pg/mL から 92.0±43.21 pg/mL まで上昇した。

4）骨代謝マーカー

骨形成パラメータ

すべての KRN23 群の P1NP は、ベースライン（Visit 2、KRN23-INT-001 試験の Day 0）の 71.0±29.85 ng/mL から本治験の投与 4 回（Visit 17）及び投与 8 回（Visit 33）後にそれぞれ 169.1±98.29 ng/mL 及び 155.2±75.95 ng/mL まで上昇した。BALP はベースラインの 31.10±12.3 µg/mL から本治験の投与 4 回（Visit 17）及び投与 8 回（Visit 33）後にそれぞれ 39.79±19.71 µg/mL 及び 36.27±17.20 µg/mL と上昇した。

骨吸収パラメータ

すべての KRN23 群の CTx はベースラインの 842.9±376.09 pg/mL から本治験の投与 4 回（Visit 17）及び投与 8 回（Visit 33）後にそれぞれ 1090.5±570.55 pg/mL 及び 1157.2±542.25 pg/mL まで上昇した。

5）PRO

KRN23 群 22 名のうち治験を完了した 17 名を対象に、WOMAC を指標として QOL を評価した。骨のサブ試験に参加したプラセボ群の 1 名はデータが限定的であったため、解析対象に含めなかった。

WOMAC スコアは KRN23-INT-001 試験の Visit 2 と Visit 26 の間で「身体機能」及び「こわばり」が緩やかな改善を示した後、本治験の Visit 17 までにすべてのスコアが悪化した。その後は本治験の Visit 33 に改善を示したものの、Visit 49 までに悪化した。

【有効性の結論】

KRN23-INT-001 試験の長期継続投与試験として、成人 XLH 患者を対象に、KRN23 を Q4W で 48 週間投与した結果、血清リン濃度、TmP/GFR、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度は上昇し、持続的な効果を示した。

2.1.3 UX023-CL203 試験（参考 5.3.5.2-3）

2.1.3.1 被験者の内訳

本治験に登録された 20 名すべての被験者は KRN23 が投与され、48 週間の投与を完了した。

2.1.3.2 人口統計学的及び基準値の特性

本治験に登録された 20 名すべての被験者を有効性解析対象集団とした。有効性解析対象集団の年齢は 49.8±12.9 歳であり、被験者の多くは女性であった（14 名、70.0%）。初回診断からの期間は 40.74±16.18 年であり、XLH 発症後の経過期間は 47.86±13.53 年であった。20 名中 14 名（70.0%）では、少なくとも 1 名の家族が XLH 患者であった。すべての被験者は、少なくとも 1 回、KRN23 を除く XLH の治療を受けていた。

2.1.3.3 有効性の評価

【主要薬力学評価項目】

1）血清リン濃度

血清リン濃度は、ベースラインの 1.89±0.30 mg/dL から上昇し、すべての被験者は、KRN23 の投与期間中に少なくとも 1 回、血清リン濃度が基準範囲に到達した。また、KRN23 投与 2 週間後の各時点で、85.0～100.0%の被験者が基準範囲内であった。血清リン濃度の平均値は、ベースラインでは基準下限値（2.5 mg/dL）未満であったが、KRN23 投与後は Week 36（2.46 mg/dL）を除くすべての評価時点で基準範囲まで上昇した。

2）血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度

血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度は、ベースラインの 31.7±12.61 pg/mL から Week 12、Week 24 では、それぞれ 42.5±12.37 pg/mL、39.7±13.14 pg/mL に上昇した。また、Week 36、Week 48 では、それぞれ 34.1±11.13 pg/mL、34.2±13.52 pg/mL であった。

3）TmP/GFR

TmP/GFR は、トラフ値のみの測定であったものの、Week 12、24、36、48 では、ほとんどの被験者でベースラインから上昇した。

4）骨代謝マーカー

P1NP、CTx は、Week 24 及び Week 48 では、いずれもベースラインからの上昇を認め、KRN23 投与により骨リモデリングが増加したことが示された。また、BALP は Week 48 でベースラインからの低下を認めた。

5）BPI

Week 48 では、BPI-SF の全 3 項目がベースラインから低下したことから、KRN23 投与中の BPI-SF スコアの持続的な低下が示された。

6）WOMAC

Week 48 では、痛み、こわばり、身体機能のいずれのスコアも、ベースラインから低下した。

7）SF-36v2

Week 48 では、身体機能及び体の痛みのスコアはベースラインから増加を示した。心の健康のスコアは、ベースラインから Week 48 まで顕著な変化は認められなかった。

8）6MWT

6MWT の平均値は、Week 48 ではベースラインからの増加を認めた。

【有効性の結論】

KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験に参加した被験者を対象とした長期継続投与試験として、成人 XLH 患者を対象に KRN23 を Q4W で 48 週間以上、投与した結果、血清リン濃度、TmP/GFR、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度、骨のリモデリングの増加が認められた。

2.1.4 UX023-CL303 試験（5.3.5.1-1, 5.3.5.1-2）

2.1.4.1 被験者の内訳

本治験では 163 名の被験者がスクリーニングされ、そのうち適格となった 134 名が 1：1 でランダム化された（プラセボ群：66 名、KRN23 群：68 名）。ランダム化された 134 名のうち、KRN23 群の被験者 1 名を除き、すべての被験者が 24 週間の二重盲検期を完了した。134 名のうち 133 名は非盲検下で 1 回以上 KRN23 の投与を受け、126 名（94.0%）が投与継続期を完了した。投与継続期を完了した 126 名は、すべて延長投与期に移行した。データカットオフ日までの間に、1 名がその他の理由で治験を中止した。なお、ランダム化された 134 名すべてを主要解析対象集団とした。

2.1.4.2 人口統計学的及び基準値の特性

主要解析対象集団 134 名における、被験者全体の年齢は 39.99±12.20 歳であった。性別は男性が 47 名（35.1%）、女性が 87 名（64.9%）で、女性が多かった。被験者全体の体重は 70.65±18.89 kg、身長は 152.42±10.67 cm であった。また、被験者全体のベースライン時の血清リン濃度は 1.98±0.31 mg/dL、血清 $1.25(OH)_2D$ 濃度は 33.0±14.28 pg/mL、TmP/GFR は 1.64±0.39 mg/dL であった。

2.1.4.3 有効性の評価

【主要評価項目】

ベースラインから Week 24 まで、各投与サイクルの中間時点での血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った被験者の割合

ベースラインから Week 24 まで、各投与サイクルの中間時点（Week 2、6、10、14、18、22）での血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った被験者の割合（95%CI、以下同様）は、プラセボ群では 66 名中 5 名で 7.6%（3.3, 16.5%）であったのに対し、KRN23 群では 68 名中 64 名で 94.1%（85.8, 97.7%）であり、プラセボ群よりも KRN23 群の方が有意に高かった（$p<0.0001$）。

【主な副次評価項目】

1）BPI-Q3（最も強い痛み）スコア

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

2）WOMAC のこわばりスコア

ベースラインから Week 24 までの WOMAC のこわばりスコアの変化の最小二乗平均値の差(±標準誤差）（KRN23 群−プラセボ群）は−8.31±3.25（$p=0.0106$、有意水準 0.0167 で検定）であり、KRN23 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に良好な変化を示した。

3）WOMAC の身体機能スコア

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

【その他の副次評価項目】

1）血清リン濃度

ベースラインから Week 24 までの各投与サイクルの中間時点及び終了時点でのベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較し、KRN23 群で高かった。

ベースラインから Week 24 まで、各投与サイクルの終了時点での血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った被験者の割合は、プラセボ群と比較して KRN23 群で顕著に高かった。

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

2）血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度

治験薬投与開始後、KRN23 群では血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度が上昇した。一方、プラセボ群では Week 24 までベースラインからの変化はなかった。

3）TmP/GFR

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

4）骨代謝マーカー

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

【探索的評価項目】

骨折／偽骨折の治癒

進行中の骨折／偽骨折を、「不変」、「部分的に治癒」、「治癒」、又は「悪化」のいずれかにグレード化し、新規に発見されたものも記録した。その結果、KRN23 投与により、進行中の骨折／偽骨折は治癒が増え、悪化が減少した。

【有効性の結論】

成人 XLH 患者に KRN23 を Q4W で投与した結果、ベースラインから Week 24 まで、KRN23 群ではプラセボ群と比較して血清リン濃度、TmP/GFR、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度が上昇した。また、KRN23 群では骨折／偽骨折の治癒、骨代謝マーカーの改善、身体機能の改善傾向が認められた。これらの効果は Week 24 以降も認められ、KRN23 を最大 48 週間投与したときの有効性が示された。

2.1.5 UX023-CL304 試験（5.3.5.2-4）

2.1.5.1 被験者の内訳

スクリーニングした 25 名のうち 14 名が登録された。被験者 1 名（7.1%）が同意撤回により Week 48 前に治験を中止され、13 名（92.9%）が 48 週間の非盲検期を完了した。データカットオフ時点（2017 年 8 月 30 日時点）で、13 名が治験を継続している。なお、登録された 14 名のうち、ベースライン時及び Week 48 の骨生検の結果が得られた 11 名を主要解析対象集団とした。

2.1.5.2 人口統計学的及び基準値の特性

主要解析対象集団 11 名の年齢は 39.01±9.15 歳であり、性別は男性が 4 名（36.4%）、女性が 7 名（63.6%）であり、やや女性が多かった。また、体重は 72.21±24.05 kg、身長は 151.92±7.68 cm であった。ベースラインの血清リン濃度は 2.36±0.27 mg/dL、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度は 35.70±12.28 pg/mL、TmP/GFR は 1.94±0.18 mg/dL であった。Phosphate regulating gene with homology to endopeptidases located on the X chromosome（*PHEX*）遺伝子の病因性変異が認められた被験者は 6 名（54.5%）であり、病因となる可能性のある変異が認められた被験者は 5 名（35.7%）であった。

2.1.5.3 有効性の評価

【主要評価項目】

骨生検による OV/BV のベースラインからの変化率を主要評価項目とした。ベースラインでは、主要解析対象集団の 11 名すべての被験者が腸骨稜骨生検の評価で決定される骨軟化症を呈し、11 名中 5 名（45.5%）は重度の骨軟化症を示した。これらベースラインで重度の骨軟化症を示した被験者 5 名のうち 4 名は、Week 48 では軽度へ改善した。

ベースラインの OV/BV は 26.12±12.36%であり、Week 48 の OV/BV は 11.85±6.60%であった。2 回の骨生検の結果が得られた 10 名の被験者では、OV/BV のベースラインからの変化量の平均値は−14.94±10.97%であり、変化率は−54.18±20.21%であった。KRN23 を 48 週間投与した結果、11 名すべての被験者で OV/BV が低下し、Week 48 でのベースラインからの変化率は−31.2〜−83.6%であった。

【主な副次評価項目】

ベースラインから Week 24 の各投与サイクルの中間時点（Week 2、6、14、22）で、血清リン濃度の平均値が基準下限値（2.5 mg/dL（0.81 mmol/L））を上回った被験者の割合を主な副次評価項目とした。14 名中 13 名（92.9%）の被験者が、Week 24 までの投与サイクルの中間時点で、血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った。

【その他の副次評価項目】

1）血清リン濃度

ベースラインから Week 24 までの各投与サイクルの中間時点及び終了時点では、血清リン濃度はベースラインから上昇した。各投与サイクルの終了時点での血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った被験者の割合は、78.6%（52.4, 92.4%）であった。

2）血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度

血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度は、ベースラインの 37.25±11.69 pg/mL から Week 22 では 48.46±9.05 pg/mL まで上昇し、Week 24 及び Week 48 では、37.33±10.34 pg/mL 及び 33.92±8.98 pg/mL であった。

3）TmP/GFR

TmP/GFR は、ベースラインの 1.87±0.31 mg/dL から Week 22 では 2.73±0.43 mg/dL に改善し、Week 24 及び Week 48 では、2.31±0.42 mg/dL 及び 2.09±0.36 mg/dL に上昇した。

4）組織形態的指標（O.Th、OS/BS、MLt）のベースラインのからの変化率

O.Th はベースラインでは 17.21±4.11 μm、Week 48 では 11.55±3.11 μm であり、32.21±11.97%低下した。OS/BS はベースラインでは 91.73±3.44%、Week 48 では 67.82±13.67%であり、26.00±15.01%低下した。更に、MLt はベースラインでは 1539.81±1587.09 日、Week 48 では 195.50±77.71 日であり、52.24±58.49%低下した。

5）骨代謝マーカー

BALP 濃度はベースラインに 20.43±9.29 μg/L、Week 12 にピークの 32.38±20.48 μg/L、Week 48 に 22.77±14.97 μg/L であった。P1NP 濃度はベースラインに 77.00±33.27 ng/mL、Week 48 に 127.31±57.88 ng/mL であった。CTx 濃度はベースラインに 646.93±401.64 pg/mL、Week 48 に 828.69±420.48 pg/mL であった。

【探索的評価項目】

1）骨折／偽骨折の治癒

ベースラインでは、4 名の被験者に進行中の偽骨折を認め、このうち Week 12 までに 2 名は完全に治癒し、2 名は部分的に治癒した。KRN23 を 48 週間投与した後、X 線画像が得られた 3 名すべての進行中の偽骨折は完全に治癒し、進行中の偽骨折の悪化、改善を認めない活動性偽骨折、新規の偽骨折は認められなかった。

2）BPI スコア

KRN23 を 48 週間投与した結果、BPI スコアが減少し、痛みが改善したことが示唆された。BPI-Q3 スコアは、7 名（53.8%）の被験者では、痛みの最悪値がベースラインから 30%以上減少した。BPI 疼痛重症度スコア及び疼痛障害スコアもベースラインから改善した。

【有効性の結論】

成人 XLH 患者に KRN23 を Q4W で 48 週間 SC 投与した結果、類骨量の減少及び骨石灰化の改善に示されるように、骨軟化症の組織学的な改善が認められた。また、リン恒常性の改善、骨リモデリングの増加が認められ、骨吸収と骨形成のバランスは骨形成の方へシフトした。

2.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

2.2.1 UX023-CL201 試験（5.3.5.2-5）

2.2.1.1 被験者の内訳

本治験では、52 名の被験者が登録され、Q2W 群及び Q4W 群に各 26 名が登録された。コホートごとの内訳は、Q2W 群は、コホート 1（0.1 mg/kg）、コホート 2（0.2 mg/kg）、コホート 3（0.3 mg/kg）の順に、それぞれ 5 名、5 名、16 名であった。また、Q4W 群は、コホート 1（0.2 mg/kg）、コホート 2（0.4 mg/kg）、コホート 3（0.6 mg/kg）の順に、それぞれ 5 名、5 名、16 名であった。データカットオフ時点（2016 年 12 月 1 日）で、すべての被験者が Week 64 まで投与を受け、治験を継続している。KRN23 が投与されたすべての被験者を ITT 解析対象集団とした。一部の被験者が Week 88 の検査まで終了している。

2.2.1.2 人口統計学的及び基準値の特性

ITT 解析対象集団において、年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は Q2W 群及び Q4W 群とも 5～12 歳の範囲であり、被験者全体の年齢は 8.5±1.87 歳であった。性別は男性が 24 名（46.2%）、女性が 28 名（53.8%）であり、ほぼ同数であった。身長は 121.35±11.58 cm、体重は 30.49±9.40 kg であった。

Q2W 群の 2 名を除いた被験者は、事前に現行治療を受けており、治療期間は 2.2～11.7 年であった。現行治療を開始した年齢は 0.0～5.7 歳であった。ベースライン時の RSS 総スコアは 1.80±1.09（手首：0.60±0.58、膝：1.20±0.64）であった。Q4W 群と Q2W 群で差はなかった。

ベースライン時の血清リン濃度は 2.33±0.36 mg/dL、TmP/GFR は 2.08±0.43 mg/dL、血清 $1.25(OH)_2D$ 濃度は 41.33±18.74 pg/mL であった。*PHEX* 遺伝子の病因性変異が認められた被験者は 45 名（86.5%）であった。

2.2.1.3 有効性の評価

【主要評価項目】

RSS 総スコアによる、くる病重症度のベースラインからの変化を主要評価項目とした。

両群ともベースラインに比べて、Week 40 及び Week 64 で RSS 総スコアの低下が認められた。Q2W 群では、ベースラインでの RSS 総スコアが 1.92±1.17 であったのに対し、Week 40 では 0.75±0.55、Week 64 では 0.81±0.60 であった。GEE モデルを用いて算出した変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、それぞれ−1.06±0.11 及び−1.00±0.11 であり、いずれも低下を示した。また、Q4W 群では、ベースラインでの RSS 総スコアが 1.67±1.00 であったのに対し、Week 40 では 1.06±0.54、Week 64 では 0.94±0.52 であった。GEE モデルを用いて算出した変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、それぞれ−0.73±0.10 及び−0.84±0.10 であり、いずれも低下を示した。

【副次評価項目】

1）RSS 膝及び手首スコア

両群ともに RSS 膝及び手首スコアは Week 40 及び Week 64 で、ベースラインからの低下が認められた。

2）RGI-C スコア

投与群全体での RGI-C グローバルスコアは、Week 40 及び Week 64 でそれぞれ 1.56±0.75 及び 1.57±0.78 であり、くる病所見は改善が認められた。膝スコア、手首スコア、長下肢スコアも同様に改善が認められた。

3）成長

成長に関する検討では、立位身長を指標とした。投与群全体での Week 64 での成長速度の推定値は 5.91±1.35 cm/year であり、ベースライン（5.35±1.28 cm/year）と比較して、増加が認められた。Q2W 群は、ベースラインでは 5.45±1.17 cm/year、Week 64 では 6.14±1.47 cm/year、Q4W 群は、ベースラインでは 5.24±1.40 cm/year、Week 64 では 5.67±1.22 cm/year であり、Q4W 群よりも Q2W 群の方がより増加した。

4）6MWT

被験者全体で、6MWT の結果はベースラインでは平均値で 483 m であったのに対し、Week 64 では 530 m に延長した。Week 64 でのベースラインからの変化量は、Q4W 群に比べて Q2W 群の方が大きかった。

5）POSNA-PODCI

各尺度のうち、スポーツ／身体機能の尺度及び疼痛／安楽の尺度で、投与後に大きな改善が認められた。スポーツ／身体機能の尺度はベースラインでは 33.4 であったのに対し、Week 64 では 42.2 であった。また、疼痛／安楽の尺度はベースラインでは 35.0 であったのに対し、Week 64 では 42.0 であった。Week 64 では、いずれのスコアも健康な小児と同程度のスコアであった。

【薬力学評価項目】

1）血清リン濃度

血清リン濃度は、両群とも KRN23 投与後にベースラインから上昇したが、Q2W 投与では、持続的に血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回ったのに対し、Q4W 投与では、ピークとトラフの差が大きく、ピーク時では基準下限値を上回ったものの、トラフ時では基準下限値を下

回っていた。Q2W 群の血清リン濃度は、ベースライン時に 2.38±0.41 mg/dL であったのに対し、Week 40 では 3.30±0.40 mg/dL、Week 64 では 3.35±0.45 mg/dL であった。血清リン濃度は Week 24 以降ほぼ一定の値を示し、基準範囲（3.2～6.1 mg/dL）の下限を上回った。一方、Q4W 群では、ベースライン時に 2.28±0.30 mg/dL であったのに対し、Week 40 では 2.85±0.31 mg/dL、Week 64 では 2.96±0.32 mg/dL であった。これらの時点は各投与サイクルの終了時点であり、この時点では、基準下限値を下回ることが示された。一方、各投与サイクルの中間時点である Week 38 及び Week 62 では、それぞれ、3.38±0.40 mg/dL 及び 3.50±0.37 mg/dL であり、基準下限値を上回った。

2）TmP/GFR

TmP/GFR の平均値は Q2W 群では Week 6 までに、Q4W 群では Week 2 までに基準範囲（2.6～4.4 mg/dL）の下限を上回った。血清リン濃度と同様に、TmP/GFR の推移は Q2W 群と Q4W 群で異なるものであった。Q2W 群の TmP/GFR は、ベースラインでは 2.18±0.49 mg/dL であったが、Week 4 以降はほぼ一定の推移を示し、Week 40 及び Week 64 ではそれぞれ 3.32±0.60 mg/dL 及び 3.35±0.53 mg/dL であった。一方、Q4W 群では、各投与サイクルの中間時点でピークを示し、各投与サイクルの終了時点でトラフを示した。

3）血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度

いずれの投与群でも、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度はベースラインから上昇した。血清リン濃度と同様に、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度の推移は Q2W 群と Q4W 群で異なるものであった。Q2W 群の血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度は、ベースラインでは 41.28±21.97 pg/dL であったが、Week 4 以降はほぼ一定の推移を示し、Week 40 及び Week 64 ではそれぞれ 69.56±15.14 pg/dL 及び 64.87±16.36 pg/dL であった。一方、Q4W 群では、各投与サイクルの中間時点でピークを示し、各投与サイクルの終了時点ではトラフを示した。

4）骨代謝マーカー

P1NP 及び CTx はいずれも投与後に上昇した。P1NP 濃度は、ベースラインの 791±216 ng/mL から Week 40 及び Week 64 ではそれぞれ 1033±282 ng/mL 及び 931±312 ng/mL まで上昇した。また、CTx 濃度は、ベースラインの 2.16±0.66 ng/mL から Week 40 及び Week 64 ではそれぞれ 2.98±0.85 ng/mL 及び 3.09±0.94 ng/mL まで上昇した。

【有効性の結論】

5～12 歳の小児 XLH 患者を対象に、KRN23 を Q2W 又は Q4W で投与したとき、血清リン濃度を基準範囲に維持することが可能であった。また、RSS スコア及び RGI-C スコアで評価したくる病の臨床所見が改善し、その結果、成長速度、運動機能といった指標でも改善を認めた。これらの有効性は Week 40 で認められ、Week 64 まで効果が持続した。また、Q2W 群と Q4W 群を比較したところ、Q2W 群で血清リン濃度や臨床所見のより良い改善が認められた。

2.2.2 UX023-CL205 試験（5.3.5.2-6）

2.2.2.1 被験者の内訳

本治験には 13 名が登録された。データカットオフ時点（2017 年 4 月 20 日）で、すべての被験者が Week 40 まで投与を受け、治験を継続している。一部の被験者が Week 46 の検査まで終了している。

2.2.2.2 人口統計学的及び基準値の特性

KRN23 が投与された 13 名すべての被験者を有効性解析対象集団とした。

年齢は 1.2～4.9 歳の範囲であった。被験者全体で、性別は男性が 9 名（69.2%）、女性が 4 名（30.8%）であり、男性の方が多かった。臥位身長又は立位身長は 89.15±7.60 cm であり、体重は 12.92±1.82 kg であった。12 名が事前に現行治療を受けており、治療期間は 1.1～40.3 ヵ月であった。現行治療を開始した年齢は生後 1.4～53.9 ヵ月であった。ベースライン時の RSS 総スコアは 2.92±1.37（手首：1.27±0.70、膝：1.65±0.80）であった。また、ベースライン時の血清リン濃度は 2.51±0.28 mg/dL、血清 1.25$(OH)_2$D 濃度は 44.83±17.62 pg/mL であった。*PHEX* 遺伝子の病因性変異が認められた被験者は 11 名（84.6%）であり、病因となる可能性のある変異が認められた被験者は 1 名（7.7%）であった。

2.2.2.3 有効性の評価

【主要評価項目】

血清リン濃度のベースラインからの変化を主要評価項目とした。

血清リン濃度は KRN23 投与開始後にベースラインから上昇した。血清リン濃度は、ベースライン時に 2.51±0.28 mg/dL であり、Week 40 では 3.47±0.49 mg/dL であった。Week 40 でのベースラインからの変化量は 0.96±0.44 mg/dL であった。血清リン濃度は、投与開始後のすべての時点でベースラインから統計学的に有意な上昇を示した（$p<0.0001$）。

【副次評価項目】

1）RGI-C スコア

Week 40 での RGI-C グローバルスコアは、すべての被験者で+2 以上改善した。ANCOVA モデルで算出した最小二乗平均値（±標準誤差）は、グローバルスコアが+2.33±0.08、手首スコアが+2.26±0.11、膝スコアが+2.21±0.15 であった。また、すべての被験者は Week 40 で RGI-C 長下肢スコアが改善した。ANCOVA モデルで算出した RGI-C 長下肢スコアの Week 40 での最小二乗平均値（±標準誤差）は+1.26±0.14（$p<0.0001$）であり、13 名中 10 名は、スコアが+1 以上改善し、2 名では+2 以上改善した。

2）RSS スコア

ベースラインでの RSS 総スコアが 2.92±1.37 であったのに対し、Week 40 では 1.19±0.52 であり、RSS スコアの顕著な低下が認められた。RSS 膝及び手首スコアも、Week 40 でベースラインからの低下が認められた。

3）成長

成長に関する検討では、臥位身長又は立位身長（適切な場合）を指標とした。臥位身長又は立位身長は、ベースラインでは 89.15±7.60 cm であったのに対し、Week 40 では 93.44±7.05 cm であり、増加が認められた。臥位身長又は立位身長の Z スコアは、ベースラインでは−1.38±1.19、Week 40 では−1.65±1.12 であった。本治験では KRN23 による成長への影響を明確にすることはできなかったが、低年齢の患者を対象としたこと及び KRN23 の曝露期間が短かったことが原因と考えられる。

【その他の副次評価項目】

血清 1,25(OH)$_2$D 濃度

血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は、ベースライン時に 44.83±17.62 pg/mL であり、Week 40 では 56.75±10.34 pg/mL であった。血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は、投与開始後 Week 40 までのすべての時点でベースラインから上昇した。

【有効性の結論】

1～4 歳の小児 XLH 患者に、KRN23 を Q2W で投与したとき、Week 40 時点の評価では、RSS 総スコア及び RGI-C グローバルスコアで評価したくる病の臨床所見が改善され、下肢変形、血清リン濃度、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度も改善が認められた。

2.2.3 UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）

2.2.3.1 被験者の内訳

本治験では、適格性が確認された 61 名が KRN23 群 29 名及び対照群 32 名にランダムに割り付けられた。ランダム化された 61 名すべてを FAS とし、KRN23 群 15 名及び対照群 20 名の 35 名を FAS（5 歳以上）とした。データカットオフ時点（2018 年 7 月 30 日）で、すべての被験者が治験薬投与期の Week 64 の評価を終了し、それ以前に中止した被験者は認められなかった。韓国及び日本の被験者 7 名（KRN23 群 2 名及び対照群 5 名）は、Week 64 の評価を終了し、治験実施計画書に基づき、本治験を終了した。その他に 3 名（KRN23 群 2 名及び対照群 1 名）が継続投与期に移行せず、本治験を中止したため、KRN23 群 25 名及び対照群 26 名が継続投与期に移行した。

2.2.3.2 人口統計学的及び基準値の特性

本治験では 0.8～12.8 歳の被験者がランダム化され、年齢は 6.1±3.3 歳であった。そのうち、5 歳未満の被験者は 26 名（KRN23 群：14 名、対照群：12 名）であった。性別は男性が 27 名（44.3%）、女性が 34 名（55.7%）であり、女性の方が多かった。また、身長は 104.67±19.81 cm、体重は 20.62±8.93 kg であった。

すべての被験者が事前に現行治療を受けており、現行治療を開始した年齢は 0.0～11.3 歳、治療期間は 3.8±3.1 年（範囲 0.5~12.2 年）であった。

ベースライン時の RSS 総スコアは 3.18±1.06（手首：1.47±0.74、膝：1.71±0.55）であり、すべての被験者で RSS 総スコアは 2.0 以上であった。ベースライン時の血清リン濃度は 2.36±0.26 mg/dL、TmP/GFR は 2.09±0.36 mg/dL、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は 43.0±17.7 pg/mL であった。*PHEX* 遺伝子の病因性変異が認められた被験者は 55 名（90.2%）であり、病因となる可能性のある変異が認められた被験者は 3 名（4.9%）であった。

2.2.3.3 有効性の評価

【主要評価項目】

1）RGI-C スコア

RGI-C グローバルスコアにより評価した Week 40 及び Week 64 でのくる病の変化を KRN23 群と対照群で比較した。

Week 40 において、KRN23 群では対照群と比較して顕著なくる病の改善が認められた。本治験の有効性の主要評価項目である Week 40 の RGI-C グローバルスコアの最小二乗平均値（±標準誤差）は、KRN23 群では+1.92±0.11、対照群では+0.77±0.11 であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は 1.14（95%CI: 0.83, 1.45、p<0.0001、ANCOVA モデル）であった。また、RGI-C 膝スコア及び手首スコアも KRN23 群では対照群と比較して顕著な改善が認められた。

Week 64 においても Week 40 と同様に、KRN23 群では対照群と比較して顕著なくる病の改善が認められた。Week 64 の RGI-C グローバルスコアの最小二乗平均値（±標準誤差）は、2.06±0.07、対照群では 1.03±0.14 であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は、1.02（95%CI: 0.72, 1.33、p<0.0001、GEE モデル）であった。また、RGI-C 膝スコア及び手首スコアも KRN23 群では対照群と比較して顕著な改善が認められた。

【重要な副次評価項目】

1）RGI-C 長下肢スコア

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

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

2）RSS スコア

ベースラインでの KRN23 群の RSS 総スコアは、Week 40 の ANCOVA 解析に用いた 28 名で、3.16±0.99、Week 64 の GEE 解析に用いた 29 名で 3.17±0.98 であった。対照群の RSS 総スコアは 3.19±1.14 であり、KRN23 群と同様であった。Week 40 では、KRN23 群は 1.13±0.72、対照群は 2.47±1.09 に低下した。KRN23 群及び対照群の Week 40 でのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差、ANCOVA モデル）は、それぞれ−2.04±0.15 及び−0.71±0.14 であり、KRN23 群は対照群の 2 倍以上であった。

Week 64 の RSS 総スコアは、KRN23 群では 0.95±0.72、対照群では 2.17±0.95 に低下した。KRN23 群及び対照群の Week 64 でのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差、GEE モデル）は、それぞれ−2.23±0.12 及び−1.01±0.15 であり、KRN23 群で Week 64 でも対照群の 2 倍以上であった。

KRN23 群における RSS 膝及び手首スコアのベースラインから Week 40 及び Week 64 までの変化量は、総スコアと同様に対照群の 2 倍以上であった。

3）成長

臥位身長又は立位身長の Z スコアは、KRN23 群ではベースラインで−2.32±1.17、Week 40 で−2.12±1.22 であり、対照群ではベースラインで−2.05±0.87、Week 40 で−2.02±0.85 であった。また、臥位身長又は立位身長の Z スコアのベースラインから Week 40 の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、KRN23 群で 0.16±0.05、対照群で 0.03±0.03 であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は 0.12（95%CI: 0.01, 0.24、p=0.0408 GEE モデル）であった。

Week 64 の臥位身長又は立位身長の Z スコアは、KRN23 群では−2.11±1.11、対照群では−2.03±0.83 であった。臥位身長又は立位身長の Z スコアのベースラインから Week 64 の変化量

（最小二乗平均値±標準誤差）は、KRN23 群で 0.17±0.07、対照群で 0.02±0.04 であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は 0.14（95%CI: 0.00, 0.29、p=0.0490、GEE モデル）であった。

4）血清リン濃度

KRN23 群では、投与開始後、血清リン濃度は急激に上昇し、平均値はほとんどの時点で基準下限値（3.2 mg/dL）を超えた。一方、対照群では、投与開始後、血清リン濃度はわずかに上昇したが、平均値は基準下限値を超えなかった。KRN23 群及び対照群のベースラインから Week 40 の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、0.92±0.08 mg/dL 及び 0.20±0.06 mg/dL であった。また、KRN23 群及び対照群のベースラインから Week 64 の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、0.91±0.08 mg/dL 及び 0.21±0.06 mg/dL であった。

【その他の副次評価項目】

1）血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度

血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度の平均値は、KRN23 群、対照群ともに投与開始後に上昇し、試験期間中、ベースラインを超えて推移した。KRN23 群及び対照群のベースラインから Week 40 までの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は 29.53±3.78 pg/mL 及び 18.58±3.70 pg/mL であった。血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度のベースラインから Week 40 までの変化率は、KRN23 群では+96.06±91.27%、対照群では+78.63±96.47%であった。また、KRN23 群及び対照群のベースラインから Week 64 までの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、9.89±2.24 pg/mL 及び 1.19±2.79 pg/mL であり、ベースラインから Week 64 までの変化率は、KRN23 群では+38.12±69.08%、対照群では+30.00±71.96%であった。

2）TmP/GFR

TmP/GFR の平均値は KRN23 投与開始後に急激に上昇し、すべての時点で基準範囲に到達した。KRN23 群及び対照群のベースラインから Week 40 までの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は 1.19±0.11 mg/dL 及び−0.16±0.05 mg/dL であった。また、KRN23 群及び対照群のベースラインから Week 64 までの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、1.16±0.13 mg/dL 及び−0.09±0.07 mg/dL であった。

3）PROMIS（疼痛関連障害、身体機能／運動能、疲労）スコア

スクリーニング時の年齢が 5 歳以上の被験者を対象に、疼痛関連障害、身体機能／運動能、疲労に関する調査を行った。

疼痛関連障害の T スコアのベースラインから Week 40 及び Week 64 までの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、KRN23 群で−5.31±1.71 及び−3.55±1.87、対照群で−0.29±1.54 及び−1.29±1.27 であった。

身体機能／運動能の T スコアのベースラインから Week 40 及び Week 64 までの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、KRN23 群で 2.78±1.34 及び 2.82±1.65、対照群で 0.10±0.97 及び 0.92±0.96 であった。

疲労の T スコアのベースラインから Week 40 及び Week 64 までの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、KRN23 群で−4.29±1.71 及び−3.65±2.12、対照群で−1.05±1.75 及び−2.57±1.55 であった。

4）6MWT

6MWT の Week 40 でのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、KRN23 群では+52.08±16.21 m、対照群では+10.56±14.11 m であった。

Week 64 のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、KRN23 群では +78.95±11.41 m、対照群では+35.75±16.71 m であった。

Week 40 では、対照群で歩行能力の改善は認められなかったが、KRN23 群では歩行能力の臨床的に意味のある改善が認められた。また、Week 64 でも KRN23 群では歩行能力の臨床的に意味のある改善が認められた。

【有効性の結論】

1～12 歳の小児 XL 患者に、KRN23 を Q2W で 64 週間投与したとき、KRN23 群では対照群と比較して、RGI-C グローバルスコア及び RSS 総スコアで評価したくる病の臨床所見並びに運動能の改善が認められた。また、KRN23 投与により血清リン濃度が急激かつ継続的に上昇し、リン恒常性が回復した。

2.2.4 KRN23-003 試験（5.3.5.2-7）

2.2.4.1 被験者の内訳

本治験では、登録された 15 名すべてに治験薬が投与され、すべての被験者が中止することなく Week 40 を終了した。また、15 名すべてを FAS として採用し有効性を評価した。

2.2.4.2 人口統計学的及び基準値の特性

FAS 5 名の年齢は 6.7±3.2 歳であった。性別は男性が 2 名（13.3%）、女性が 13 名（86.7%）であり、女性が多かった。身長は 113.79±20.16 cm、体重は 20.91±6.96 kg であった。ベースライン時の血清リン濃度は 2.61±0.32 mg/dL、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は 24.65±12.70 pg/mL、TmP/GFR は 2.44±0.49 mg/dL であった。*PHEX* 遺伝子の病因性変異が認められた被験者は 13 名（86.7%）であった。

2.2.4.3 有効性の評価

【有効性評価項目】

1）血清リン濃度

血清リン濃度は、ベースライン時の 2.61±0.32 mg/dL から投与開始後に上昇した。Week 4 ではピークの 3.73±0.54 mg/dL に達し、ベースラインからの変化量は 1.12±0.41 mg/dL であった。

2）血清 1,25(OH)$_2$D 濃度

血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は、ベースライン時の 24.65±12.70 pg/mL から投与開始後に上昇した。Week 1 ではピークの 70.81±21.49 pg/mL に達し、ベースラインからの変化量は 46.16±15.55 pg/mL であった。その後、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度に大きな変動はなく、Week 40 では 62.19±12.50 pg/mL であった。

3）TmP/GFR

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

4）RGI-C スコア

手首及び膝の画像変化の一般的な印象に基づく総合的なスコアである RGI-C グローバルスコアは、Week 40 では 1.51±0.80 であり、改善傾向を示した。また、長下肢スコアは Week 40 では 0.73±0.85 であった。

5）RSS スコア

RSS 総スコアはベースラインの 1.29±1.17 から投与開始後に減少し、Week 40 では 0.62±0.58 であった。Week 40 でのベースラインからの変化量は−0.77±0.99 であった。また、RSS 手首スコア及び膝スコアも KRN23 投与開始後に減少した。

6）身長の Z スコア

身長の Z スコアはベースラインから明らかな変化は認められなかった。Week 24 及び Week 40 でのベースラインからの変化量はそれぞれ−0.06±0.15 及び−0.04±0.23 であった。

7）6MWT

6MWT はベースラインの 425.0±81.3 m から投与開始後に延長し、Week 24 では 461.1±58.2 m、Week 40 では 437.6±77.3 m であった。Week 24 及び Week 40 のベースラインからの変化量はそれぞれ 24.1±60.7 m 及び 12.6±75.5 m であった。

【有効性の結論】

1～12 歳の小児 XLH 患者に、KRN23 を Q2W で投与したとき、血清リン濃度、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度、TmP/GFR の改善効果が示された。Week 40 時点の評価では、身長の Z スコアを指標とした成長に関する効果が認められていないものの、RGI-C グローバルスコア及び RSS 総スコアを指標としたくる病の臨床所見の改善が認められた。

2.3 TIO 患者を対象とした試験

2.3.1 KRN23-002 試験（5.3.5.2-8）

2.3.1.1 被験者の内訳

本治験では 14 名から同意が得られ、このうち 4 名では骨生検の同意が得られた。登録された 14 名のうち 1 名が治験薬投与開始前に治験を中止したため、13 名が KRN23 を投与された。このうち 1 名が治験を中止したため、データカットオフ時点（2018 年 5 月 3 日）で、12 名が Week 88 までの評価を完了した。

2.3.1.2 人口統計学的及び基準値の特性

KRN23 が投与された 13 名すべての被験者を有効性解析対象集団とした。KRN23 が投与された 13 名すべてが TIO 患者であった。

年齢は 60.5±10.8 歳であった。性別は男性が 6 名（46.2%）、女性が 7 名（53.8%）であり、ほぼ同数であった。また、身長は 151.45±10.43 cm、体重は 61.38±13.02 kg であった。すべての被験者は事前に現行治療を受けていた。ベースライン時の血清リン濃度は 1.62±0.49 mg/dL、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度は 22.58±11.87 pg/dL、TmP/GFR は 1.15±0.43 mg/dL であった。

2.3.1.3 有効性の評価

【主要評価項目】

各検査時点における血清リン濃度を主要評価項目とした。

KRN23 は Q4W で投与した。血清リン濃度は KRN23 投与後にベースラインから上昇した。血清リン濃度はベースラインの 1.62±0.49 mg/dL から、Week 1、2、4 ではそれぞれ 2.20±0.89 mg/dL、2.28±0.95 mg/dL、1.94±0.87 mg/dL に上昇し、投与後 2 週にピークを示した。Week 20、21、22、24 の血清リン濃度は、それぞれ 2.51±0.58 mg/dL、2.90±0.69 mg/dL、3.04±0.72 mg/dL、2.65±0.62 mg/dL であった。また、Week 48、72、88 の血清リン濃度は、それぞれ 2.70±0.44 mg/dL、2.73±0.39 mg/dL、2.72±0.43 mg/dL であり、基準下限値を上回った。

【副次評価項目】

1）血清リン濃度のベースラインからの変化

血清リン濃度のベースラインからの変化量は、Week 24、48、72、88 でそれぞれ 0.97±0.68 mg/dL、0.99±0.48 mg/dL、1.05±0.48 mg/dL、1.03±0.51 mg/dL であり、Week 24 以降、ほぼ一定であった。

2）各投与サイクルの中間時点（ベースラインから Week 24 まで）の血清リン濃度

13 名中 9 名（69.2%）が、ベースラインから Week 24 の各投与サイクルの中間時点での血清リン濃度の平均値が基準下限値（2.5 mg/dL）を上回り、投与サイクルの中間時点全体で平均した、ベースラインからの変化量及び変化率は 1.01±0.64 mg/dL 及び 62.92%であった。

3）各投与サイクルの終了時点（ベースラインから Week 48 まで）の血清リン濃度

13 名中 6 名（46.2%）が、ベースラインから Week 48 の各投与サイクルの終了時点での血清リン濃度の平均値が基準下限値（2.5 mg/dL）を上回り、投与サイクルの終了時点全体で平均した、ベースラインからの変化量及び変化率は 0.81±0.49 mg/dL 及び 53.15%であった。

4）組織形態的指標（O.Th、OS/BS、OV/BV、MLt）

骨生検試料の評価の結果、3 名すべてが、ベースラインでの骨軟化症は重症と診断された。このうち 2 名では Week 48 では軽症と診断された。Week 48 で軽症と診断された被験者では、ベースラインでは算出されなかった MLt が算出可能であった。

5）血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度

KRN23 投与開始後、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度はベースラインの 22.58±11.87 pg/mL から上昇した。血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度は Week 24、48、72 でそれぞれ 45.29±12.83 pg/mL、49.29±10.89 pg/mL、41.34±8.53 pg/mL であり、Week 16 以降、各投与サイクルの終了時点におけるベースラインからの変化量はほぼ一定であった。

6）TmP/GFR

KRN23 投与開始後、TmP/GFR はベースラインの 1.15±0.43 mg/dL から上昇した。TmP/GFR は、Week 24、48、72 で、それぞれ 2.30±0.71 mg/dL、2.30±0.48 mg/dL、2.29±0.50 mg/dL であり、Week 24 以降、各投与サイクルの終了時点におけるベースラインからの変化量はほぼ一定であった。

7）ALP

KRN23 投与開始後、ALP はベースラインの 424.7±184.8 U/L から Week 12 まで上昇した。その後は徐々に低下し、Week 48 ではベースラインを下回った。ALP は Week 12、24、48、72 で、それぞれ 511.1±317.5 U/L、454.0±249.2 U/L、374.5±152.2 U/L、365.1±142.8 U/L であった。

8）骨代謝マーカー（CTx、P1NP、BALP、オステオカルシン）

すべての骨代謝マーカーは、KRN23 投与開始後に上昇し、Week 16 又は 24 にピークとなり、その後は徐々に低下した。CTx 濃度は、ベースラインの 0.61±0.57 ng/mL から上昇し、Week 24 でピークの 0.89±0.80 ng/mL を示した。Week 72 では 0.69±0.43 ng/mL であった。

P1NP 濃度は、ベースラインの 72.34±72.87 ng/mL から上昇し、Week 24 でピークの 112.89±105.43 ng/mL を示した。Week 72 では 83.63±40.22 ng/mL であった。

BALP 濃度は、ベースラインの 36.21±21.66 µg/L から上昇し、Week 16 でピークの 43.97±31.68 µg/L を示した。Week 72 では 30.38±19.50 µg/dL であった。

オステオカルシンは、ベースラインの 27.81±28.85 ng/mL から上昇し、Week 24 でピークの 37.48±37.88 ng/mL を示した。Week 72 では 32.67±31.81 ng/mL であった。

9）運動機能

STS は KRN23 投与開始後わずかに増加した。STS は、ベースラインの 9.9±4.5 から、Week 24 及び Week 48 で、それぞれ 13.3±4.0 及び 14.1±4.0 に増加した。6MWT の歩行距離はベースラインの 295.8±96.0 m から増加し、Week 24 及び Week 48 で、それぞれ 329.2±115.0 m 及び 353.7±115.8 m であった。WAL（右上肢）及び WAL（左上肢）は、KRN23 投与開始後、わずかに増加した。WAL（右上肢）は、ベースラインの 20.5±8.9 から、Week 24 及び Week 48 で、それぞれ 24.9±11.6 及び 26.3±10.5 であった。また、WAL（左上肢）は、ベースラインの 21.2±11.1 から、Week 24 及び Week 48 で、それぞれ 23.8±10.1 及び 26.7±11.7 であった。HHD に明らかな変化は認められなかった。

10）PRO

BPI の最も強い痛みスコア並びに SF-36 の体の痛みスコア及び社会生活機能スコアは、改善傾向が認められた。その他の BPI、BFI、SF-36 スコアに明らかな変化は認められなかった。BPI（最も強い痛み）は、ベースライン、Week 24、48、72 で、それぞれ 4.4±2.6、3.0±2.7、2.9±2.9、2.9±2.7 であった。SF-36 スコア（体の痛み）の T スコアは、ベースライン、Week 24、48、72 で、それぞれ 35.89±7.71、45.22±10.72、41.28±11.83、43.30±11.17 であった。SF-36 スコア（社会生活機能）の T スコアは、ベースライン、Week 24、48、72 で、それぞれ 32.30±11.43、43.40±14.68、43.38±13.59、42.30±14.86 であった。

【探索的評価項目】

^{99m}Tc 標識骨スキャンの結果、ベースライン時点で骨折又は偽骨折の所見が全被験者の合計で 164 ヵ所認められた。この 164 ヵ所を対象に Week 48 時点で評価した結果、治癒と判断された所見は骨折及び偽骨折で合計 24 ヵ所、部分的な治癒と判断された所見は骨折及び偽骨折で合計 28 ヵ所であった。悪化又は新たな所見は認められなかった。

X 線検査の結果、スクリーニング時点で、4 ヵ所の進行中の骨折を認めたが、進行中の偽骨折は認められなかった。Week 12 に 2 ヵ所の新たな骨折を認めた。Week 48 に 3 ヵ所の進行中の骨折は継続しており、1 ヵ所は部分的に治癒、2 ヵ所は悪化と評価された。

【有効性の結論】

TIO 患者に、KRN23 を Q4W で投与したとき、Week 40 時点の評価では、リン恒常性及び骨代謝の改善が認められた。また、骨生検の結果から骨軟化症の改善傾向が示され、^{99m}Tc 標識骨スキャン及び X 線検査の結果から骨折／偽骨折の治癒傾向が示された。更に、運動機能及び PRO の改善傾向が認められた。

2.3.2 UX023T-CL201 試験（参考 5.3.5.2-9）

2.3.2.1 被験者の内訳

本治験に登録された 17 名のうち、14 名が TIO 患者、1 名が ENS 患者、2 名が XLH 患者であった。16 名（TIO：13 名、ENS：1 名、XLH：2 名）の被験者が Week 48 の評価を完了し、15 名（TIO：12 名、ENS：1 名、XLH：2 名）の被験者が Week 72 の評価を完了した。データカットオフ時点（2018 年 1 月 10 日）で 14 名の被験者（TIO：11 名、ENS：1 名、XLH：2 名）が治験を継続している。

2.3.2.2 人口統計学的及び基準値の特性

登録された 17 名すべての被験者を FAS とし、XLH と診断された 2 名を除く 15 名の被験者を TIO/ENS 解析対象集団とした。また、ベースライン及び Week 48 に骨生検を実施した 13 名を骨生検解析対象集団とした。なお、XLH 患者の 2 名は、本治験の開始時に TIO と考えられていたが、後に実施した *PHEX* 検査の結果、*PHEX* 遺伝子の病因性変異が認められたため、XLH と診断された。年齢は 53.1±13.86 歳であり、性別は男性が 9 名（52.9%）、女性が 8 名（47.1%）であった。ベースラインの血清リン濃度は 1.59±0.43 mg/dL、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度は 25.29±8.18 pg/mL、TmP/GFR は 1.15±0.52 mg/dL であった。すべての被験者は事前に現行治療を受けていた。

2.3.2.3 有効性の評価

【主要評価項目】

各投与サイクルの中間時点（ベースラインから Week 24 まで）の血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った被験者の割合

FAS では、ベースラインから Week 24 まで、各投与サイクルの中間時点での血清リン濃度の平均値が基準下限値（2.5 mg/dL）を上回った被験者の割合（95%CI、以下同様）は、17 名中 9 名で 52.9%（30.96, 73.83%）であった。なお、本治験では、KRN23 は 0.3 mg/kg の低用量から投与を開始し、その後用量を漸増したが、平均投与量である約 0.8 mg/kg に到達するまで 20 週を要した。投与サイクルの中間時点である Week 22 では、82.4%の被験者で血清リン濃度が 2.5 mg/dL を超えた。

KRN23 投与 48 週後の組織形態的指標のベースラインからの変化

骨生検解析対象集団の 13 名すべての被験者で、OV/BV、O.Th、MLt はベースラインから減少し、MLt は統計学的に有意に減少した。ベースライン時に骨軟化症を認めた 11 名では、OV/BV、O.Th、OS/BS、MLt はいずれも Week 48 でベースラインからの減少が認められ、OV/BV 及び O.Th は統計学的に有意に減少した。また、ベースライン時に重度の骨軟化症が認められた 7 名では、OV/BV、O.Th、OS/BS、MLt はいずれもベースラインから減少し、OV/BV 及び O.Th は統計学的に有意に減少した。

【副次評価項目】

1）血清リン濃度のベースラインからの変化

KRN23 投与後、血清リン濃度はベースラインから顕著に上昇した。血清リン濃度はベースラインの 1.59±0.43 mg/dL から、Week 24、Week 48、Week 72 ではそれぞれ 2.41±0.56 mg/dL、2.50±0.58 mg/dL、2.59±0.51 mg/dL に上昇した。

2）血清 1,25(OH)$_2$D 濃度

KRN23 投与後、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度はベースラインから顕著に上昇した。血清 1,25(OH)$_2$D 濃度はベースラインの 25.2±8.53 pg/mL から、Week 24、Week 48、Week 72 ではそれぞれ 42.6±16.30 pg/mL、45.7±21.37 pg/mL、43.5±18.82 pg/mL であった。

3）TmP/GFR

KRN23 投与後、TmP/GFR はベースラインから顕著に上昇した。TmP/GFR はベースラインのの 1.15±0.52 mg/dL から、Week 24、Week 48、Week 72 ではそれぞれ 1.98±0.69 mg/dL、2.09±0.60 mg/dL、2.16±0.38 mg/dL であった。

4）ALP

ALP は投与初期に上昇したものの、Week 24 以降は減少した。ALP はベースライン、Week 24、Week 48 ではそれぞれ 155.12±49.50 U/L、151.82±53.29 U/L、132.27±58.73 U/L であり、Week 48 ではベースラインからの顕著な減少を示した。

5）骨代謝マーカー（CTx、P1NP、BALP、オステオカルシン）

P1NP 及び CTx は KRN23 投与後に上昇し、Week 16、48、72 いずれの時点でもベースラインからの上昇を認めた。オステオカルシンは Week 24 時点でベースラインから顕著に上昇し、その後は同程度で推移した。一方、BALP は Week 48 及び Week 72 ともにベースラインから減少した。

6）運動機能

STS は Week 24 及び Week 48 いずれの時点でもベースラインから増加した。6MWT の歩行距離はベースラインの 276.1±188.07 m から投与開始後に増加し、Week 24 では 299.3±178.26 m、Week 48 では、301.1±167.82 m であった。Week 24 及び Week 40 のベースラインからの変化量はそれぞれ 23.1±38.94 m 及び 19.8±46.01 m であった。WAL 及び HHD に明らかな変化は認められなかった。

7）PRO

BFI スコアは Week 24、48、72 いずれの時点でも改善した。BPI スコアも同様に改善し、Week 24 では「疼痛の影響」が改善し、Week 72 では「疼痛の影響」及び「疼痛の重症度」が改善した。

【有効性の結論】

TIO/ENS 患者に KRN23 を Q4W で投与したとき、リン恒常性及び骨代謝マーカーの改善が認められた。また、骨生検の結果から骨軟化症の改善傾向が示された。更に、運動機能及び PRO の改善傾向も認められた。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、KRN23 の効能・効果及び用法・用量を検討するため、成人 XLH 患者、小児 XLH 患者、TIO 患者を対象に実施した試験の結果を対象患者別に示した。効能・効果及び用法・用量の検討に先立ち、外国臨床データの利用について ICH E5 ガイドラインに基づき作成された「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」（平成 10 年 8 月 11 日、医薬審第 672 号）に基づき、日韓第 I 相臨床試験（KRN23-001 試験）、海外第 I 相臨床試験（KRN23-US-02 試験）、国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL303 試験及び UX023-CL301 試験）、国内第 III 相臨床試験（KRN23-003 試験）で検討した。

成人 XLH 患者に対する KRN23 の有効性に関し、海外第 I/II 相臨床試験（KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験）で KRN23 の用量を設定し（3 項 3））、国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験）で、設定された KRN23 の用量を検証した（3.2.1 項）。

小児 XLH 患者に対する KRN23 の有効性に関し、海外第 II 相臨床試験（UX023-CL201 試験）で用量を設定し（3 項 3））、海外第 II 相臨床試験（UX023-CL205 試験）、国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL301 試験）、国内第 III 相臨床試験（KRN23-003 試験）で設定された KRN23 の用量を検証した（3.2.2 項）。

TIO 患者に対する有効性は、韓国及び日本で実施中の第 II 相臨床試験（KRN23-002 試験）で評価した（3.2.3 項）。

外国臨床データの利用可能性の評価

外国臨床データの利用可能性を評価するため、先述の「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」（平成 10 年 8 月 11 日、医薬審第 672 号）に基づき、内因性及び外因性民族的要因の類似性を検討し、以下に要約を示した。検討の結果、KRN23 は内因性及び外因性民族的要因による影響は受けにくいこと、国際共同第 III 相臨床試験で、有効性及び安全性に民族間で特徴的な差異を認めなかったことから、外国臨床データを国内申請の臨床データパッケージに含めることは可能と考えた。

1）内因性民族的要因について

（1）薬物動態の線形性

日韓第 I 相臨床試験（KRN23-001 試験）（5.3.4.2-1）で、成人 XLH 患者に KRN23 を 0.3～1.0 mg/kg の範囲で単回 SC 投与したとき、C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$は投与量に比例して増加した（2.7.2-3.1）。海外第 I 相臨床試験（KRN23-US-02 試験）（5.3.4.2-2）で成人 XLH 患者に KRN23 を単回 SC 投与（0.1～1.0 mg/kg）したとき C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$は投与量に比例して増加した。したがって、KRN23 を SC 投与したときの薬物動態は 0.1～1.0 mg/kg の用量範囲で線形であると考えられた。

（2）単回投与時の薬物動態及び薬力学作用の比較（成人 XLH 患者）

国内外単回投与試験（KRN23-001 試験及び KRN23-US-02 試験）の結果を用いて、KRN23 を単回 SC 投与した際の日本人と外国人の薬物動態及び薬力学を比較し、民族差を検討した。なお、KRN23-001 試験は日本及び韓国で実施した試験であり、日本データのみを対象として解析した。

成人 XLH 患者に KRN23 0.3、0.6、1.0 mg/kg を単回 SC 投与した際、いずれの投与量でも、血清中 KRN23 濃度及び薬物動態パラメータは、日本人と外国人で類似していた。また、血清リン

濃度、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度、TmP/GFR の推移も日本人と外国人で顕著な差は認められなかった（2.7.2-3.2.1.1）。

（3）反復投与時の薬物動態及び薬力学作用の比較（成人 XLH 患者）

国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL303 試験）で成人 XLH 患者に、KRN23 1.0 mg/kg を Q4W で反復 SC 投与した際の Week 1～4（初回投与）及び Week 21～24（6 回目投与）における日本人及び外国人の薬物動態及び薬力学を比較し、民族差を検討した。

初回投与後及び 6 回目投与後の血清中 KRN23 濃度推移及び血清リン濃度推移は、日本人と外国人で類似していた（2.7.2-3.2.1.2）。投与量を個体内で調整した結果、6 回目投与時の KRN23 の投与量も日本人と外国人で同程度であった。

（4）反復投与時の薬物動態及び薬力学作用の比較（小児 XLH 患者）

国内第 III 相臨床試験（KRN23-003 試験）及び国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL301 試験）で、小児 XLH 患者に KRN23 を反復 SC 投与した際の日本人及び外国人の薬物動態及び薬力学を比較し、民族差を検討した。なお、UX023-CL301 試験は、KRN23 群を日本人（2 名）及び外国人（27 名）の被験者に分けて検討した。

血清中 KRN23 濃度推移は日本人と外国人で類似していた（2.7.2-3.2.2）。UX023-CL301 試験の日本人被験者では、ベースラインから血清リン濃度が低い傾向が認められたが、KRN23-003 試験の日本人及び UX023-CL301 試験の外国人では、血清リン濃度の推移は同様であり、KRN23 の投与量も日本人と外国人で同程度であった。

2）外因性民族的要因について

（1）XLH 診断基準

XLH の診断は、国内外ともに、臨床検査値（血清リン濃度、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度、TmP/GFR 等）、臨床所見（骨病変、弯脚、痛みの自覚症状等）、家族歴に基づき実施される。XLH の病態を示す所見としては、骨格の変形や成長の遅延等の臨床所見、単純 X 線検査における骨幹端の杯状変化や骨端線の毛羽立ち等のくる病所見、臨床検査での低リン血症及び尿中へのリンの過剰排泄の所見、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度が基準範囲又は低値、血清カルシウム濃度、血清 PTH 濃度が基準範囲にあること、血清中 FGF23 濃度高値が挙げられる（Ruppe et al, 2014; 堀川 and 安達, 2007; 大薗, 2008）。なお、遺伝子解析による *PHEX* 遺伝子の変異の同定は、重要な診断根拠の一つであるが *PHEX* 遺伝子は多数のエクソンを有し、変異が発生する位置及び種類が多岐にわたることから（Razali et al, 2015）、確実な変異の同定は困難とされる点も国内外で同様である。

（2）XLH 治療実態

小児 XLH 患者に対しては、低リン血症に対するリン補充を目的とする対症療法として、リン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤の経口投与が米国のガイドライン及び日本の教科書で推奨されており、用法・用量も顕著な差異は認められない（Carpenter et al, 2011; 堀川 and 安達, 2007）。また、成人 XLH 患者に対する治療方針は、骨軟化症に伴う骨痛、関節痛及びこわばりや偽骨折、骨折等の症状を有する患者に対し、症状の緩和を目的に小児期と同様の対症療法を実施することであり、国内外で差異はない。

上述のように、KRN23 投与により得られる結果は、内因性及び外因性民族的要因の影響を受けにくいと考えられた。また、成人 XLH 患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験である UX023-CL303 試験のすべての地域の被験者（全体集団、以下同様）と日本人被験者集団で、主要評価項目、主な副次評価項目、その他の副次評価項目を比較した結果、日本人被験者集団は全体集団と同様に、プラセボ群と比較して KRN23 群で良好な結果が認められた（3.3.2.1 項）。更に、成人 XLH 患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験である UX023-CL304 試験でも全体集団と日本人被験者集団で探索的評価項目である BPI-Q3 スコアを比較した結果、日本人被験者集団では全体集団と同様の結果が得られた。一方、小児 XLH 患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験である UX023-CL301 試験の全体集団と日本人被験者集団で、主要評価項目、重要な副次評価項目、その他の副次評価項目を比較した結果、日本人被験者集団はベースラインから血清リン濃度が低い傾向が認められたが、全体集団と同様に、プラセボ群と比較して KRN23 群で良好な結果が認められた（3.3.2.2 項）。

以上のように、全体集団と日本人被験者集団との間で、有効性プロファイルの一貫性が確認された。安全性では、全体集団と日本人被験者集団で有害事象及び副作用の発現状況に顕著な差は認められなかった（2.7.4-2.3.9.1, 2.7.4-2.3.9.2）。このことから、外国臨床データを国内申請の臨床データパッケージに含めることは可能と考えた。なお、TIO 患者に関しては、日韓第 II 相臨床試験である KRN23-002 試験に基づき有効性を評価したため、外国臨床データの利用可能性について考察していない。

3）用量設定試験

成人 XLH 患者

成人 XLH 患者を対象に、用量設定試験として実施した KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-001 試験を完了した被験者を対象に実施した KRN23-INT-002 試験の試験対象集団及び有効性の結果を以下に示した。

（1）選択基準及び除外基準

KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験の主な選択基準を Table 3-1 に示した。

Table 3-1　KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験の主な選択基準

	KRN23-INT-001 試験	KRN23-INT-002 試験
年齢	18 歳以上の患者	－
血清中 intact FGF23 濃度	事前検査時に血清中 intact FGF23 濃度が 30 pg/mL 超の患者	－
TmP/GFR	事前検査時に TmP/GFR が 2.0 mg/dL 未満である患者	－
糸球体濾過率（eGFR）	事前検査時に eGFR が 60 mL/min 以上である患者（Cockcroft-Gault 式により算出）	
補正血清カルシウム濃度	事前検査時に補正血清カルシウム濃度が 10.8 mg/dL 未満である患者 血清アルブミン濃度が 4.0 g/dL 未満である場合には以下の式に従って算出する；補正血清カルシウム濃度=血清カルシウム（mg/dL）+0.8（mg/dL）×（4−血清アルブミン濃度）（g/dL）	

KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験の主な除外基準を Table 3-2 に示した。

Table 3-2 KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験の主な除外基準

	KRN23-INT-001 試験	KRN23-INT-002 試験
感染症	• ヒト免疫不全ウイルス抗体陽性、B 型肝炎表面抗原陽性及び／又はC型肝炎ウイルス抗体陽性である患者 • 事前検査前 3 週以内に活動性の感染症の兆候がみられた又は抗生物質を必要とする感染症に罹患した患者 • 反復性の感染症の既往歴又は感染症の素因を有する患者	－
既往歴・合併症	• モノクローナル抗体に対するアレルギー又はアナフィラキシーの既往を有する患者 • 免疫不全の既往歴を有する患者 • 事前検査前 5 年以内にアルコール依存又は薬物依存の既往を有する患者	－
前治療歴	• 事前検査前 90 日以内にモノクローナル抗体による治療を受けた患者 • 事前検査来院前及びベースライン検査来院前 10 日以内に、薬理作用を持つビタミン D 代謝物又はその類似物、リン製剤、カルシミメティックス製剤、経口水酸化アルミニウム制酸剤を使用した患者 • 事前検査来院前及びベースライン検査来院前 10 日以内及び投与中にリン酸塩、カルシウム及び／又はビタミンDを含むサプリメントを使用した患者	－
妊娠	授乳中の女性、妊娠中の女性、治験期間中に妊娠を希望する女性	
その他	• 事前検査前 3 ヵ月以内及び／又は試験中に生（弱毒化）ワクチン（インフルエンザワクチンを除く）を接種した患者 • ベースライン検査前 90 日以内に大きな手術を受けた患者 • 事前検査前 30 日以内又は以前に投与した治験薬の半減期（$t_{1/2}$）の 5 倍の期間以内（いずれか長いほう）に、薬物又は医療機器の治験に参加した患者 • 事前検査前 60 日以内に献血又は血液成分を提供した患者	• KRN23-INT-001 試験及び／又は KRN23-INT-002 試験中に生（弱毒化）ワクチン（インフルエンザワクチンを除く）を接種した患者 • KRN23-INT-001 試験中及び／又は KRN23-INT-002 試験中に大きな手術を受けた患者 • KRN23-INT-001 試験中及び／又は本治験期間中に薬物又は医療機器の治験に参加した患者 • KRN23-INT-001 試験で以下に示す安全性に関連したイベントのあった患者 a）以下で定義される用量制限毒性（DLT） i） 投与期間中又は追跡期間中、KRN23 との因果関係が「関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」と判定された Grade 3 以上の有害事象の発現 ii） Grade 2 以上の注入反応 iii） 血清リン濃度が 6.5 mg/dL 以上 b）治験責任医師、医学専門家及び治験依頼者の意見により、KRN23 の継続投与を妨げる何らかの有害事象

（2）被験者の内訳

KRN23-INT-001 試験

KRN23-INT-001 試験の被験者の内訳を Table 3-3 に示した。

KRN23-INT-001 試験では、33 名（非盲検試験：30 名、骨のサブ試験：3 名）から同意を得た。このうち骨のサブ試験に同意した 1 名が事前検査で不適格と判断され、32 名（非盲検試験：30 名、骨のサブ試験：2 名（KRN23 群：1 名、プラセボ群：1 名））が治験に適格と判断された。

KRN23 群 31 名のうち 3 名は治験薬投与開始前に治験を中止したため、28 名の被験者（非盲検試験：27 名、骨のサブ試験：1 名）に KRN23 が投与された。非盲検試験の 2 名が有害事象により治験を中止したため、非盲検試験の 25 名及び骨のサブ試験の 2 名（うち 1 名はプラセボ群）が治験を完了した。

治験薬が投与された 29 名（KRN23 群：28 名、プラセボ群：1 名）のうち、治験薬投与 28 日後の評価を少なくとも 1 回受けた 28 名（KRN23 群：27 名、プラセボ群：1 名）を対象に有効性を評価した。

Table 3-3　被験者の内訳（KRN23-INT-001 試験）

	Open Label	Bone Substudy		Total
	KRN23	KRN23	Placebo	KRN23
Enrolled	30	1	1	31
Safety Analysis Set[a]	27 (90.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	28 (90.3)
Efficacy Analysis Set[b]	26 (86.7)	1 (100.0)	1 (100.0)	27 (87.1)
Completion of Therapy	25 (83.3)	1 (100.0)	1 (100.0)	26 (83.9)
Primary Reason for Withdrawal				
Subject Withdrawal of Consent[c]	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)
Adverse Event	2 (6.7)[d]	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)
Subject Did Not Meet Inclusion/Exclusion Criteria[e]	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)

a: All subjects who received at least one dose of KRN23 or placebo.
b: All subjects who received at least one dose of KRN23 or placebo and have completed at least one 28-day postdose evaluation.
c: Subject 0207 and 0212 withdrew consent prior to the first dose of KRN23.
d: Subject 0105 discontinued due to an adverse event that began prior to dosing and Subject 0206 discontinued due to an TEAE (injection site urticaria).
e: This subject is a screen failure.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1.1

KRN23-INT-002 試験

KRN23-INT-002 試験の被験者の内訳を Table 3-4 に示した。

KRN23-INT-002 試験では、KRN23-INT-001 試験を完了し、本治験の参加に同意した被験者 23 名（非盲検試験：21 名、骨のサブ試験：2 名）が事前検査を受けた。このうち 22 名（非盲検試験：21 名、骨のサブ試験：1 名）に KRN23 が、骨のサブ試験の 1 名にプラセボが投与された。

非盲検試験で KRN23 が投与された 21 名のうち 2 名が有害事象のため治験を中止し、19 名が本治験を完了した。また、骨のサブ試験の 2 名（KRN23 群及びプラセボ群各 1 名）は、治験登録者数が不足したため、治験依頼者の判断（サブ試験の中止）により、試験が中止された。なお、安全性解析対象集団は有効性解析対象集団と同一である。

Table 3-4　被験者の内訳（KRN23-INT-002 試験）

	Open-label	Bone Substudy		Total
	KRN23	KRN23	Placebo	KRN23
Enrolled	21	1	1	22
Safety Analysis Set[a] (n, %)	21 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	22 (100.0)
Efficacy Analysis Set[b] (n, %)	21 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	22 (100.0)
Completion of Therapy	19 (90.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (86.4)
Primary Reason for Withdrawal				
Adverse Event (n, %)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
Study Terminated by Kyowa Hakko Kirin Pharma, Inc. (n, %)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (4.5)

a: All subjects who received at least one dose of KRN23 or placebo.
b: All subjects who received at least one dose of KRN23 or placebo and completed at least one 28-day post-dose evaluation.
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.1.1

（3）人口統計学的及び他の基準値の特性

KRN23-INT-001 試験

KRN23-INT-001 試験の人口統計学的及び身体的特性を Table 3-5 に示し、ベースラインにおける疾患の特性を Table 3-6 に示した。

KRN23 が投与された被験者のうち、治験薬投与 28 日後の評価を少なくとも 1 回受けた 27 名の年齢（平均値±標準偏差、特に断りがない限り以下同様）は 41.5±14.0 歳であり、身長は 150.15±12.46 cm、体重は 76.90±20.25 kg であった。性別は男性が 9 名（33.3%）、女性が 18 名（66.7%）であり、女性が多かった。

Table 3-5　人口統計学的及び身体的特性（KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験）（有効性解析対象集団）

Parameter (unit)		KRN23 N = 27
Age (years)	n	27
	Mean	41.5
	SD	14.0
	Min	19
	Median	41.0
	Max	66
	>=18 to <=50	17 (63.0)
	>50	10 (37.0)
Sex	Male	9 (33.3)
	Female	18 (66.7)
Height (cm)	n	27
	Mean	150.15
	SD	12.46
	Min	121.9
	Median	149.50
	Max	170.2
Weight (kg)	n	27
	Mean	76.90
	SD	20.25
	Min	51.3
	Median	71.60
	Max	124.3
Body Mass Index (kg/m^2)	n	27
	Mean	34.689
	SD	10.787
	Min	20.70
	Median	31.900
	Max	68.20

Includes subjects who participated in KRN23-INT-001 only, and subjects who participated in both KRN23-INT-001 and KRN23-INT-002.
Source: Table 535312-2.3

有効性解析対象集団のベースラインにおける疾患特性について、KRN23 を投与された被験者 27 名のベースラインの血清リン濃度は 1.89±0.33 mg/dL、TmP/GFR は 1.60±0.36 mg/dL、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度は 36.6±14.25 pg/mL であった。

Table 3-6　ベースラインにおける疾患の特性（KRN23-INT-001 試験）（有効性解析対象集団）

Characteristic	Open-label Treatment KRN23 N=26	Bone Substudy		Total KRN23 N=27
		KRN23 N=1	Placebo N=1	
Intact FGF23 (pg/mL)				
n	25	1	1	26
Mean (SD)	102.3 (50.86)	53.6 (NA)	62.7 (NA)	100.4 (57.68)
Min, Max	(46, 268)	(54, 54)	(63, 63)	(46, 268)
Serum phosphorus (mg/dL)				
n	26	1	1	27
Mean (SD)	1.89 (0.337)	2.00 (NA)	1.60 (NA)	1.89 (0.332)
Min, Max	(1.2, 2.8)	(2.0, 2.0)	(1.6, 1.6)	(1.2, 2.8)
TmP/GFR (mg/dL)				
n	26	1	1	27
Mean (SD)	1.608 (0.3636)	1.450 (NA)	1.250 (NA)	1.602 (0.3579)
Min, Max	(0.84, 2.26)	(1.45, 1.45)	(1.25, 1.25)	(0.84, 2.26)
Serum $1,25(OH)_2D$ (pg/mL)				
n	23	1	1	24
Mean (SD)	36.3 (14.52)	42.0 (NA)	67.0 (NA)	36.6 (14.25)
Min, Max	(10, 62)	(42, 42)	(67, 67)	(10, 62)
Serum total calcium (mg/dL)				
n	26	1	1	27
Mean (SD)	9.10 (0.381)	9.30 (NA)	9.30 (NA)	9.11 (0.375)
Min, Max	(8.5, 10.2)	(9.3, 9.3)	(9.3, 9.3)	(8.5, 10.2)
Serum intact PTH (pg/mL)				
n	26	1	1	27
Mean (SD)	82.2 (32.74)	74.0 (NA)	77.0 (NA)	81.9 (32.15)
Min, Max	(38, 143)	(74, 74)	(77, 77)	(38, 143)
BALP (µg/L)				
n	26	1	1	27
Mean (SD)	28.05 (12.962)	34.40 (NA)	20.70 (NA)	28.29 (12.768)
Min, Max	(8.2, 52.4)	(34.4, 34.4)	(20.7, 20.7)	(8.2, 52.4)
24-hr urine calcium (mg/24 hr)				
n	26	1	1	27
Mean (SD)	91.4 (65.66)	30.0 (NA)	54.0 (NA)	89.1 (65.46)
Min, Max	(11, 253)	(30, 30)	(54, 54)	(11, 253)
24-hr urine creatinine (g/24 hr)				
n	26	1	1	27
Mean (SD)	1.313 (0.6214)	1.230 (NA)	1.040 (NA)	1.310 (0.6095)
Min, Max	(0.54, 3.01)	(1.23, 1.23)	(1.04, 1.04)	(0.54, 3.01)
2-hr calcium/creatinine ratio(mg/g creatinine)				
n	26	1	1	27
Mean (SD)	49.4 (38.59)	7.0 (NA)	36.0 (NA)	47.8 (38.71)
Min, Max	(11, 192)	(7,7)	(36, 36)	(7, 192)

$1,25(OH)_2D$ = 1,25-dihydroxyvitamin D; BALP = bone alkaline phosphatase; FGF23 = fibroblast growth factor 23; hr = hour; Max = maximum; Min = minimum; NA = not applicable; SD = standard deviation; TmP/GFR = renal tubular maximum reabsorption rate of phosphate to glomerular filtration rate.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1.1, Table 14.2.2.1, Table 14.2.4.1, Table 14.2.7.1, Table 14.2.8.2, Table 14.2.9.1, Table 14.2.11.1, Table 14.2.14.1, Table 14.2.15.1, Table 14.2.17.1

KRN23-INT-002 試験

有効性解析対象集団の人口統計学的及び身体的特性を Table 3-7 に示し、ベースラインにおける疾患の特性を Table 3-8 に示した。なお、Table 3-7 及び Table 3-8 はいずれも KRN23-INT-001 試験のスクリーニング時の値を示した。

KRN23を投与された被験者22名の年齢は42.0±14.59歳であった。性別は男性が9名（40.9%）、女性が13名（59.1%）であり、半数以上が女性であった。また、身長は150.92±12.66 cm、体重は79.88±21.24 kgであった。

Table 3-7　人口統計学的及び身体的特性（KRN23-INT-002試験）（有効性解析対象集団）

Characteristic[a]	Open-label KRN23 (N=21)	Bone Substudy KRN23 (N=1)	Bone Substudy Placebo (N=1)	Total KRN23 (N=22)
Age (years)				
Mean (SD)	43.0 (14.24)	22.0 (NA)	28.0 (NA)	42.0 (14.59)
Median	42.0	22.0	28.0	41.0
Range	(19, 66)	(22, 22)	(28, 28)	(19, 66)
Sex, n (%)				
Male	9 (42.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (40.9)
Female	12 (57.1)	1 (100.0)	1 (100.0)	13 (59.1)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
Not Hispanic or Latino	20 (95.2)	0 (0.0)	1 (100.0)	20 (90.9)
Not Reported	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
Race, n (%)				
White/Caucasian	20 (95.2)	1 (100.0)	1 (100.0)	21 (95.5)
Black or African American or African Caribbean	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
Height (cm)				
Mean (SD)	150.38 (12.717)	162.10 (NA)	154.60 (NA)	150.92 (12.659)
Median	147.13	162.10	154.60	148.79
Range	(121.9, 170.2)	(162.1, 162.1)	(154.6, 154.6)	(121.9, 170.2)
Weight (kg)				
Mean (SD)	80.92 (21.193)	58.20 (NA)	122.00 (NA)	79.88 (21.242)
Median	76.70	58.20	122.00	75.30
Range	(51.3, 124.3)	(58.2, 58.2)	(122.0, 122.0)	(51.3, 124.3)
Body Mass Index (kg/m^2)				
Mean (SD)	36.420 (11.3848)	22.150 (NA)	51.040 (NA)	35.772 (11.5195)
Median	35.510	22.150	51.040	33.725
Range	(20.68, 68.19)	(22.15, 22.15)	(51.04, 51.04)	(20.68, 68.19)

NA=not applicable; SD=standard deviation.
a: Values are from Screening (Visit 1) in study KRN23-INT-001.
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.1.3

有効性解析対象集団のベースラインにおける疾患特性について、KRN23を投与された被験者22名のベースラインの血清リン濃度は1.85±0.28 mg/dL、血清1,25$(OH)_2$D濃度は36.4±12.64 pg/mL、TmP/GFRは1.56±0.30 mg/dLであった。

Table 3-8　ベースラインにおける疾患の特性（KRN23-INT-002 試験）（有効性解析対象集団）

Baseline[a] Characteristic	Open-label KRN23 (N=21)	Bone Substudy KRN23 (N=1)	Bone Substudy Placebo (N=1)	Total KRN23 (N=22)
Unbound intact FGF23 (pg/mL)				
n	20	1	1	21
Mean	106.0	53.6	62.7	103.5
Min, Max	(56, 268)	(54, 54)	(63, 63)	(54, 268)
Serum phosphorus (mg/dL)[a]				
n	21	1	1	22
Mean (SD)	1.85 (0.287)	2.00 (NA)	1.60 (NA)	1.85 (0.282)
Min, Max	(1.2, 2.3)	(2.0, 2.0)	(1.6, 1.6)	(1.2, 2.3)
TmP/GFR (mg/dL)				
n	21	1	1	22
Mean (SD)	1.570 (0.3076)	1.450 (NA)	1.250 (NA)	1.564 (0.3012)
Min, Max	(0.85, 2.03)	(1.45, 1.45)	(1.25, 1.25)	(0.85, 2.03)
Serum 1,25(OH)$_2$D (pg/mL)[a]				
n	18	1	1	19
Mean (SD)	36.1 (12.93)	42.0 (NA)	67.0 (NA)	36.4 (12.64)
Min, Max	(10, 61)	(42, 42)	(67, 67)	(10, 61)
Serum total calcium (mg/dL)				
n	21	1	1	22
Mean (SD)	9.11 (0.407)	9.30 (NA)	9.30 (NA)	9.12 (0.399)
Min, Max	(8.5, 10.2)	(9.3, 9.3)	(9.3, 9.3)	(8.5, 10.2)
Serum intact PTH (pg/mL)				
n	21	1	1	22
Mean (SD)	84.2 (35.07)	74.0 (NA)	77.0 (NA)	83.7 (34.29)
Min, Max	(40, 143)	(74, 74)	(77, 77)	(40, 143)
BALP (μg/L)				
n	21	1	1	22
Mean (SD)	30.94 (12.583)	34.40 (NA)	20.70 (NA)	31.10 (12.302)
Min, Max	(13.2, 52.4)	(34.4, 34.4)	(20.7, 20.7)	(13.2, 52.4)
24-hour urine calcium (mg/24 h)				
n	21	1	1	22
Mean (SD)	100.5 (69.27)	30.0 (NA)	54.0 (NA)	97.3 (69.25)
Min, Max	(11, 253)	(30, 30)	(54, 54)	(11, 253)
24-hour urine creatinine (g/24 h)				
n	21	1	1	22
Mean (SD)	1.383 (0.6689)	1.230 (NA)	1.040 (NA)	1.376 (0.6536)
Min, Max	(0.54, 3.01)	(1.23, 1.23)	(1.04, 1.04)	(0.54, 3.01)
2-hour calcium/creatinine ratio, (mg/g creatinine)				
n	21	1	1	22
Mean (SD)	53.1 (39.83)	7.0 (NA)	36.0 (NA)	51.0 (40.09)
Min, Max	(11, 192)	(7, 7)	(36, 36)	(7, 192)

1,25(OH)$_2$D=1,25-dihydroxyvitamin D; BALP=bone alkaline phosphatase; FGF23=fibroblast growth factor 23; Max=maximum; Min=minimum; NA=not applicable; SD=standard deviation; TmP/GFR=ratio of renal tubular maximum reabsorption rate of phosphate to glomerular filtration rate.

a: Baseline values are from Visit 2, Day 0 of study KRN23-INT-001.

Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1.1, 14.2.2.1, 14.2.4.1, 14.2.7.1, 14.2.8.2, 14.2.9.1, 14.2.11.1, 14.2.14.1, 14.2.15.1, 14.2.17.1

（4）主要評価項目（血清リン濃度カテゴリーごとの被験者数及び割合）

KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験では、治験薬投与後の血清リン濃度の最大値を以下のように分類し、検査日ごとの各カテゴリーの被験者数及び割合を主要評価項目とした。各試験の結果を以下に記載した。

- 血清リン濃度（mg/dL）：2.5 以下、2.5 超 3.5 以下、3.5 超 4.5 以下、4.5 超

KRN23-INT-001 試験

ベースライン時点では、KRN23 群のほとんどの被験者（26 名、96.3%）の血清リン濃度が 2.5 mg/dL 以下であり、1 名は 2.5 mg/dL 超 3.5 mg/dL 以下であった（5.3.5.2-1 Table 14.2.1.2）。

KRN23 投与開始後、血清リン濃度は上昇し、各投与において血清リン濃度は投与 7 日後に最大値となった。投与 7 日後に血清リン濃度が 2.5 mg/dL 超 3.5 mg/dL 以下を示した被験者の割合は、投与回数が 1、2、3、4 回の順に、それぞれ 14.8%、37.0%、74.1%、70.4%と増加した。4 回目投与の 7 日後である Day 91 では、血清リン濃度が 2.5 mg/dL 超 3.5 mg/dL 以下は 19 名（70.4%）、2.5 mg/dL 以下は 3 名（11.1%）、3.5 mg/dL 超 4.5 mg/dL 以下は 4 名（14.8%）であった。Day 110（4 回目投与の 26 日後）では、12 名（44.4%）の被験者の血清リン濃度が 2.5 mg/dL 超 3.5 mg/dL 以下であり、14 名（51.9%）が 2.5 mg/dL 以下であった。Day 110 までの投与期間中、どの時点においても血清リン濃度が基準値上限である 4.5 mg/dL を超えた被験者はいなかった。120 日間の試験期間中、血清リン濃度の平均値が 2.5 mg/dL を超えた平均累積期間は、KRN23 群では 27.77±17.88 日であった（5.3.5.2-1 Table 14.2.1.5）。

なお、KRN23-INT-001 試験では、KRN23 の投与量は投与回数が 1、2、3、4 回の順にそれぞれ 0.05±0.00、0.10±0.01、0.28±0.06、0.48±0.16 mg/kg であった（5.3.5.2-1 Table 14.1.9）。

KRN23-INT-002 試験

治験薬投与前、すべての被験者の血清リン濃度が 2.5 mg/dL 以下であった（5.3.5.2-2 Listing 16.2.6.1）。KRN23 群の血清リン濃度は投与 7 日後又は投与 14 日後に最大となり、KRN23 の初回投与 7 日後では、17 名（77.3%）の被験者で、投与 14 日後では 18 名（81.8%）の被験者で血清リン濃度が目標範囲内である 2.5 mg/dL 超 3.5 mg/dL 以下まで上昇した。この効果は 12 ヵ月の投与期間中持続した。投与期間中、どの時点においても血清リン濃度が基準値上限である 4.5 mg/dL を超えた被験者はいなかった。血清リン濃度の平均値が 2.5 mg/dL を超えた平均累積期間は、KRN23 群のうちデータが得られた 20 名で 194.40±113.85 日（中央値 207 日）であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1.4）。

KRN23-INT-002 試験では、KRN23 は初回投与量として 0.3～1.0 mg/kg が投与され、平均投与量は 0.54±0.20 mg/kg であった（5.3.5.2-2 Table 14.1.9）。なお、本治験の初回投与量は最大 0.6 mg/kg であったが、治験実施計画書から逸脱し、1.0 mg/kg へ増量して投与された被験者が 2 名に認められた（5.3.5.2-2 Listing 16.2.5）。2 回目及び 3 回目の平均投与量はそれぞれ 0.77±0.27 mg/kg、0.73±0.28 mg/kg であり、4～12 回目投与の平均投与量は 0.81～0.88 mg/kg の間で安定していた。また、4～12 回目投与における個々の被験者の投与量も安定しており、85%以上の被験者は 0.6 又は 1.0 mg/kg を、60～74%の被験者は 1.0 mg/kg を投与された。

（5）副次評価項目（血清リン濃度の推移）

KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験の KRN23 群の血清リン濃度の推移をそれぞれ Figure 3-1 及び Figure 3-2 に示した。

KRN23-INT-001 試験

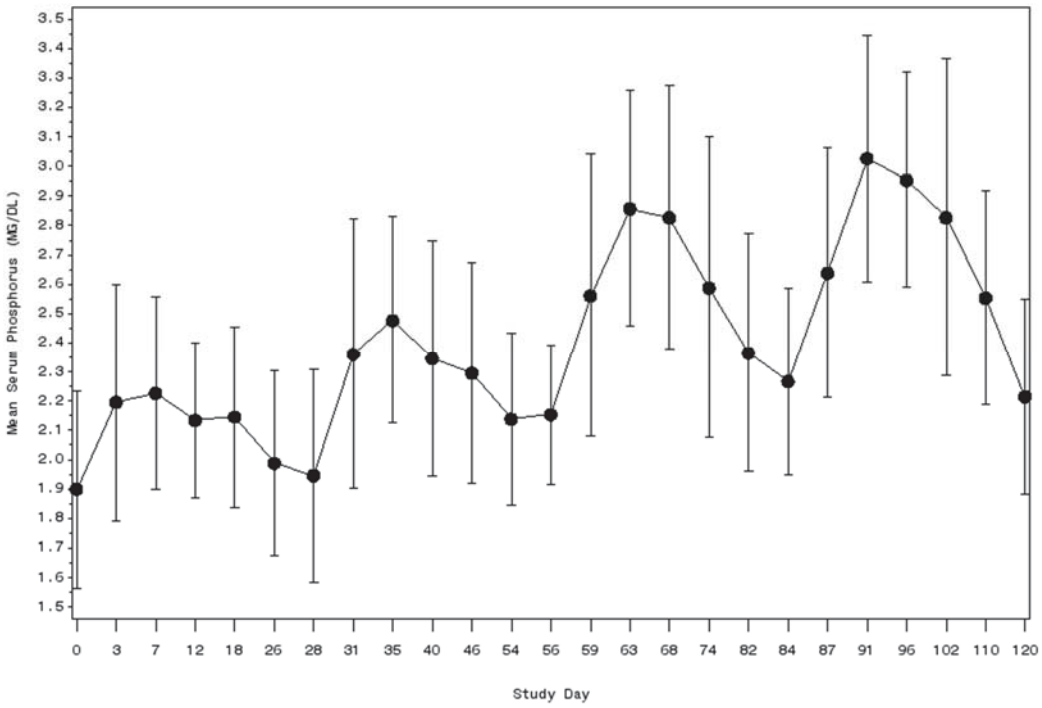
各投与において血清リン濃度は投与 7 日後に最大値となり、次の投与までに各回の投与前値付近まで低下した。KRN23 投与前の血清リン濃度は、初回投与前の 1.89±0.33 mg/dL から 4 回目投与前の 2.27±0.32 mg/dL に上昇し（5.3.5.2-1 Table 14.2.1.1）、投与後の血清リン濃度の最大値は、初回投与後の 2.21±0.33 mg/dL から 4 回目投与後の 3.03±0.42 mg/dL まで上昇した。

KRN23-INT-002 試験

各投与において、血清リン濃度は投与 7 日後又は投与 14 日後に最大値となり、2 回目投与以降は、次の投与までに各回の投与前値付近まで低下した。KRN23 投与前の血清リン濃度は、ベースライン（Visit 1、KRN23-INT-002 試験の Day 0）の 1.88±0.30 mg/dL から 1 回目投与の 7 日

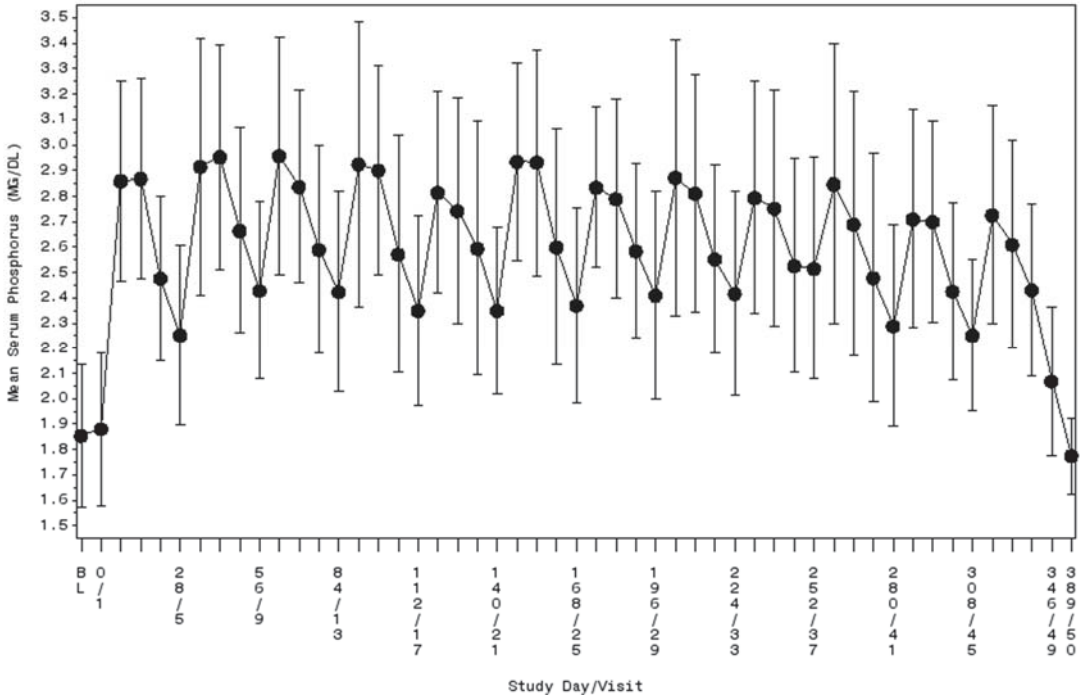
後及び 14 日後ではそれぞれ 2.86±0.39 mg/dL 及び 2.87±0.39 mg/dL に上昇した（5.3.5.2-2 Table 14.2.1.1）。投与後の平均血清リン濃度の最大値は 2.71±0.43 mg/dL から 2.96±0.47 mg/dL の範囲であり、1 回目投与から 6 回目投与までは安定し、7 回目投与から 12 回目投与まではわずかに減少した。

Figure 3-1　血清リン濃度（mg/dL）の推移（平均値±標準偏差）（有効性解析対象集団）（KRN23-INT-001 試験）



Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1.1

Figure 3-2 血清リン濃度（mg/dL）の推移（平均値±標準偏差）（有効性解析対象集団）（KRN23-INT-002 試験）



BL: Baseline value is from Visit 2, Day 0 of study KRN23-INT-001.
Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.1.1

（6）まとめ

KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験を通し、投与量を漸増するにしたがって血清リン濃度が上昇した。血清リン濃度は各投与サイクルの終了時点に近づくにつれ低下したものの、各投与サイクルの大部分を通して血清リン濃度の上昇は持続した。適正な投与量まで増量した後、血清リン濃度は 28 日間の投与間隔の 25 日目まで基準下限値を超えて推移した。また、4 回目投与以降、個々の被験者の投与量は安定し、60～74%の被験者では 1.0 mg/kg が投与された結果、血清リン濃度が基準範囲に維持された。以上より、成人 XLH 患者に対する用法・用量は、1.0 mg/kg Q4W が適切と考え、国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験）で 1.0 mg/kg Q4W で投与を開始した。

小児 XLH 患者

小児 XLH 患者を対象に、用量設定試験として実施した UX023-CL201 試験の結果を以下に示した。本治験では、成人 XLH 患者で実施した Q4W に加え、Q2W の用法を検討した。開始用量は、Q4W 群では 0.2、0.4、0.6 mg/kg のいずれか、Q2W 群では 0.1、0.2、0.3 mg/kg のいずれかとし、その後適宜用量を調整した。

（1）選択基準及び除外基準

主な選択基準を Table 3-9 に示した。

Table 3-9　主な選択基準（UX023-CL201 試験）

	UX023-CL201 試験
年齢	5～12 歳の患者
診断	以下のいずれかによって、XLH の診断が支持される患者 • 本人又は X 連鎖遺伝関係を有する血縁家族のいずれかに *PHEX* 遺伝子変異が確認されている患者 • FGF23 濃度が 30 pg/mL 以上
血清リン濃度	血清リン濃度が 2.8 mg/dL（0.904 mmol/L）以下（4 時間以上の絶食下）
血清クレアチニン濃度	血清クレアチニンが年齢に応じた基準範囲（4 時間以上の絶食下）
くる病所見	手首及び／又は膝のくる病所見を含む活動性の骨の病変や、大腿骨又は腓骨の弯曲といった、X 線画像所見を有する患者 又は、試験拡張後では、中央測定での膝の RSS が 1.5 以上である患者
その他	立位身長が年齢及び性別ごとに算出された登録地域の標準値に対して 50 パーセンタイル未満である患者

主な除外基準は、以下の治療歴がある患者とした。

- 事前検査 2 来院前 14 日以内に、ビタミン D の薬理学的代謝物又はその類似物を使用した患者
- 事前検査 2 来院前 7 日以内に、経口リン酸製剤を使用した患者
- 事前検査 1 来院前 7 日以内に、カルシミメティクス製剤、水酸化アルミニウム制酸剤、全身性コルチコステロイド、サイアザイド化合物を使用した患者

（2）被験者の内訳

被験者の内訳を Table 3-10 に示した。

本治験では 52 名の被験者が登録され、Q2W 群（26 名）及び Q4W 群（26 名）に 1：1 でランダム化された。コホートごとの内訳は、Q2W 群は、コホート 1（0.1 mg/kg）、コホート 2（0.2 mg/kg）、コホート 3（0.3 mg/kg）の順に、それぞれ 5 名、5 名、16 名であった（5.3.5.2-5 Table 14.1.3.1.4）。また、Q4W 群は、コホート 1（0.2 mg/kg）、コホート 2（0.4 mg/kg）、コホート 3（0.6 mg/kg）の順に、それぞれ 5 名、5 名、16 名であった。データカットオフ時点（2016 年 12 月 1 日）で、すべての被験者が Week 64 まで投与を受け、治験を継続している。KRN23 が投与されたすべての被験者を ITT 解析対象集団とした。なお、薬物動態／薬力学解析対象集団は ITT 解析対象集団と同一である。

Table 3-10　被験者の内訳（UX023-CL201 試験）

	Q2W (N=26) n (%)	Q4W (N=26) n (%)	Overall (N=52) n (%)
Subjects Randomized	26 (100)	26 (100)	52 (100)
Subjects in ITT Analysis Set	26 (100)	26 (100)	52 (100)
Subjects in PK/PD Analysis Set	26 (100)	26 (100)	52 (100)
Subjects in Safety Analysis Set	26 (100)	26 (100)	52 (100)
Subjects Completed Week 40	26 (100)	26 (100)	52 (100)
Subjects Discontinued Early Prior to Week 40	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects Completed Week 64	26 (100)	26 (100)	52 (100)
Subjects Discontinued Early between Week 40 and Week 64	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects Continuing on Study as of Data Cut-off	26 (100)	26 (100)	52 (100)
Reasons for Early Discontinuation:			
Adverse Event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol Deviation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject Withdrew Consent	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Table 3-10 被験者の内訳（UX023-CL201 試験） (Continued)

	Q2W (N=26) n (%)	Q4W (N=26) n (%)	Overall (N=52) n (%)
Subject Non-Compliance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinuation of Study by Sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Principal Investigator Decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

The percentage is based on the N.
Source: 5.3.5.2-5 Table 14.1.1

（3）人口統計学的及び他の基準値の特性

ITT 解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 3-11 に示した。

被験者全体の年齢は 8.5±1.87 歳であった。性別は男性が 24 名（46.2%）、女性が 28 名（53.8%）であり、ほぼ同数であった。身長は 121.35±11.58 cm、体重は 30.49±9.40 kg であった。Q2W 群の 2 名を除いた被験者は、事前に現行治療を受けており、治療期間は 2.2～11.7 年であった。現行治療を開始した年齢は 0.0～5.7 歳であった。ベースライン時の RSS 総スコアは 1.80±1.09（手首：0.60±0.58、膝：1.20±0.64）であった。

被験者全体のベースライン時の血清リン濃度は 2.33±0.36 mg/dL、TmP/GFR は 2.08±0.43 mg/dL、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は 41.33±18.740 pg/mL であった。*PHEX* 遺伝子の病因性変異が認められた被験者は 45 名（86.5%）であった。

Table 3-11 人口統計学的及び他の基準値の特性（UX023-CL201 試験）（ITT 解析対象集団）

	Q2W (N=26)	Q4W (N=26)	Overall (N=52)
Age (years)			
n	26	26	52
Mean	8.7	8.3	8.5
SD, SE	1.72, 0.34	2.04, 0.40	1.87, 0.26
Median	9.0	8.5	9.0
Q1, Q3	8.0, 10.0	7.0, 10.0	7.5, 10.0
Min, Max	5, 12	5, 12	5, 12
Gender - n (%)			
Male	12 (46.2)	12 (46.2)	24 (46.2)
Female	14 (53.8)	14 (53.8)	28 (53.8)
Race - n (%)			
Black or African American	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (3.8)
White	23 (88.5)	23 (88.5)	46 (88.5)
Other	1 (3.8)	3 (11.5)	4 (7.7)
Ethnicity - n (%)			
Hispanic or Latino	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (3.8)
Not Hispanic or Latino	26 (100.0)	24 (92.3)	50 (96.2)
Ever treated with SOC - n (%)			
Yes	24 (92.3)	26 (100.0)	50 (96.2)
No	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (3.8)
SOC Duration (years)[a]			
n	24	26	50
Mean	7.02	6.70	6.86
SD, SE	2.138, 0.436	2.615, 0.513	2.379, 0.336
Median	7.06	7.39	7.16
Q1, Q3	5.37, 8.84	4.14, 8.76	5.01, 8.76
Min, Max	3.1, 10.9	2.2, 11.7	2.2, 11.7

Table 3-11 人口統計学的及び他の基準値の特性（UX023-CL201 試験）（ITT 解析対象集団）
(Continued)

	Q2W (N=26)	Q4W (N=26)	Overall (N=52)
Age when SOC Initiated			
n	24	26	50
Mean	2.21	1.92	2.06
SD, SE	1.458, 0.298	1.213, 0.238	1.331, 0.188
Median	2.15	1.75	2.10
Q1, Q3	0.80, 2.90	1.20, 2.90	1.10, 2.90
Min, Max	0.0, 5.7	0.0, 5.0	0.0, 5.7
Rickets Severity Score (RSS) at Baseline			
Wrist Score			
n	26	26	52
Mean	0.71	0.48	0.60
SD, SE	0.619, 0.121	0.519, 0.102	0.578, 0.080
Median	0.50	0.50	0.50
Q1, Q3	0.50, 1.00	0.00, 1.00	0.00, 1.00
Min, Max	0.0, 2.5	0.0, 1.5	0.0, 2.5
Knee Score			
n	26	26	52
Mean	1.21	1.19	1.20
SD, SE	0.681, 0.134	0.601, 0.118	0.636, 0.088
Median	1.50	1.50	1.50
Q1, Q3	0.50, 2.00	0.50, 1.50	0.50, 1.50
Min, Max	0.0, 2.0	0.0, 2.0	0.0, 2.0
Knee score ≥ 1.5 - n (%)	15 (57.7)	15 (57.7)	30 (57.7)
Total Score			
n	26	26	52
Mean	1.92	1.67	1.80
SD, SE	1.172, 0.230	0.999, 0.196	1.086, 0.151
Median	2.00	1.75	2.00
Q1, Q3	1.00, 2.50	0.50, 2.50	0.75, 2.50
Min, Max	0.0, 4.5	0.0, 3.0	0.0, 4.5
Renal Ultrasound Score - n (%)			
0	17 (65.4)	17 (65.4)	34 (65.4)
1	6 (23.1)	5 (19.2)	11 (21.2)
2	3 (11.5)	4 (15.4)	7 (13.5)
Weight (kg)			
n	26	26	52
Mean	31.87	29.12	30.49
SD, SE	7.918, 1.553	10.657, 2.090	9.398, 1.303
Median	33.05	26.15	30.50
Q1, Q3	26.40, 35.50	20.60, 35.20	22.55, 35.35
Min, Max	17.6, 48.4	14.7, 55.2	14.7, 55.2
Standing Height (cm)			
n	26	26	52
Mean	123.28	119.42	121.35
SD, SE	10.326, 2.025	12.623, 2.476	11.584, 1.606
Median	125.20	119.60	121.65
Q1, Q3	115.40, 130.60	109.00, 130.30	113.35, 130.45
Min, Max	98.3, 139.7	98.6, 143.8	98.3, 143.8
Standing Height (Z score)			
n	26	26	52
Mean	-1.72	-2.05	-1.89
SD, SE	1.026, 0.201	0.957, 0.188	0.996, 0.138
Median	-1.72	-1.98	-1.83
Q1, Q3	-2.35, -0.76	-2.56, -1.32	-2.39, -1.06
Min, Max	-4.0, -0.1	-4.1, -0.6	-4.1, -0.1

Table 3-11 人口統計学的及び他の基準値の特性（UX023-CL201 試験）（ITT 解析対象集団）
(Continued)

	Q2W (N=26)	Q4W (N=26)	Overall (N=52)
Standing Height (Percentiles)			
n	26	26	52
Mean	11.13	6.21	8.67
SD, SE	13.798, 2.706	8.219, 1.612	11.516, 1.597
Median	4.28	2.40	3.39
Q1, Q3	0.93, 22.42	0.52, 9.39	0.85, 14.67
Min, Max	0.0, 47.7	0.0, 27.3	0.0, 47.7
BMI (kg/m^2)			
n	26	26	52
Mean	20.72	19.89	20.31
SD, SE	3.551, 0.696	4.628, 0.908	4.106, 0.569
Median	20.24	19.18	19.48
Q1, Q3	18.00, 21.96	16.59, 22.12	17.23, 22.04
Min, Max	16.3, 30.2	14.8, 34.5	14.8, 34.5
Serum Phosphorus (mg/dL)			
n	26	26	52
Mean	2.38	2.28	2.33
SD, SE	0.405, 0.079	0.299, 0.059	0.356, 0.049
Median	2.30	2.20	2.20
Q1, Q3	2.10, 2.50	2.10, 2.50	2.10, 2.50
Min, Max	2.0, 3.5	1.8, 3.0	1.8, 3.5
TmP/GFR (mg/dL)			
n	25	25	50
Mean	2.176	1.978	2.077
SD, SE	0.4925, 0.0985	0.3474, 0.0695	0.4335, 0.0613
Median	2.230	1.870	1.955
Q1, Q3	1.780, 2.500	1.730, 2.160	1.770, 2.390
Min, Max	1.52, 3.51	1.55, 2.94	1.52, 3.51
1, 25-Dihydroxyvitamin D (pg/mL)			
n	26	26	52
Mean	41.28	41.37	41.33
SD, SE	21.967, 4.308	15.293, 2.999	18.740, 2.599
Median	34.85	43.75	41.10
Q1, Q3	24.50, 51.40	29.00, 52.70	27.50, 52.20
Min, Max	16.2, 99.7	6.2, 64.5	6.2, 99.7
Alkaline Phosphatase (U/L)			
n	26	26	52
Mean	461.9	456.1	459.0
SD, SE	110.21, 21.61	101.16, 19.84	104.78, 14.53
Median	469.5	463.5	467.5
Q1, Q3	371.0, 547.0	375.0, 532.0	373.0, 539.5
Min, Max	280, 706	237, 655	237, 706
PHEX Mutation - n (%)			
Positive	23 (88.5)	22 (84.6)	45 (86.5)
Negative	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)
Likely Pathogenic	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
Variant of Unknown Significance	1 (3.8)	3 (11.5)	4 (7.7)
Zygosity - n (%)			
Hemizygous	11 (42.3)	11 (42.3)	22 (42.3)
Heterozygous	14 (53.8)	14 (53.8)	28 (53.8)
Missing	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)

a: SOC is defined as any of the following standardized medication name: 'ALFACALCIDOL', 'CALCITRIOL', 'CALCIFEDIOL', 'COLECALCIFEROL', 'ERGOCALCIFEROL', 'K-PHOS NEUTRAL', 'NEUTRA-PHOS-K /00599901/', 'NEUTRA-PHOS /00555301/', 'PHOS-NAK', 'PHOSPHONEUROL', 'PHOSPHORUS', 'POLYFUSOR PHOSPHAT', 'VITAMIN D NOS', 'SODIUM PHOSPHATE', 'SODIUM PHOSPHATE DIBASIC'. Duration of SOC = (End date of the latest SOC taken - start date of earliest SOC taken)/365.25

The percentage is based on the N.

SD=standard deviation; SE=standard error

Source: 5.3.5.2-5 Table 14.1.2.1.1.1

（4）血清リン濃度（薬力学評価項目）

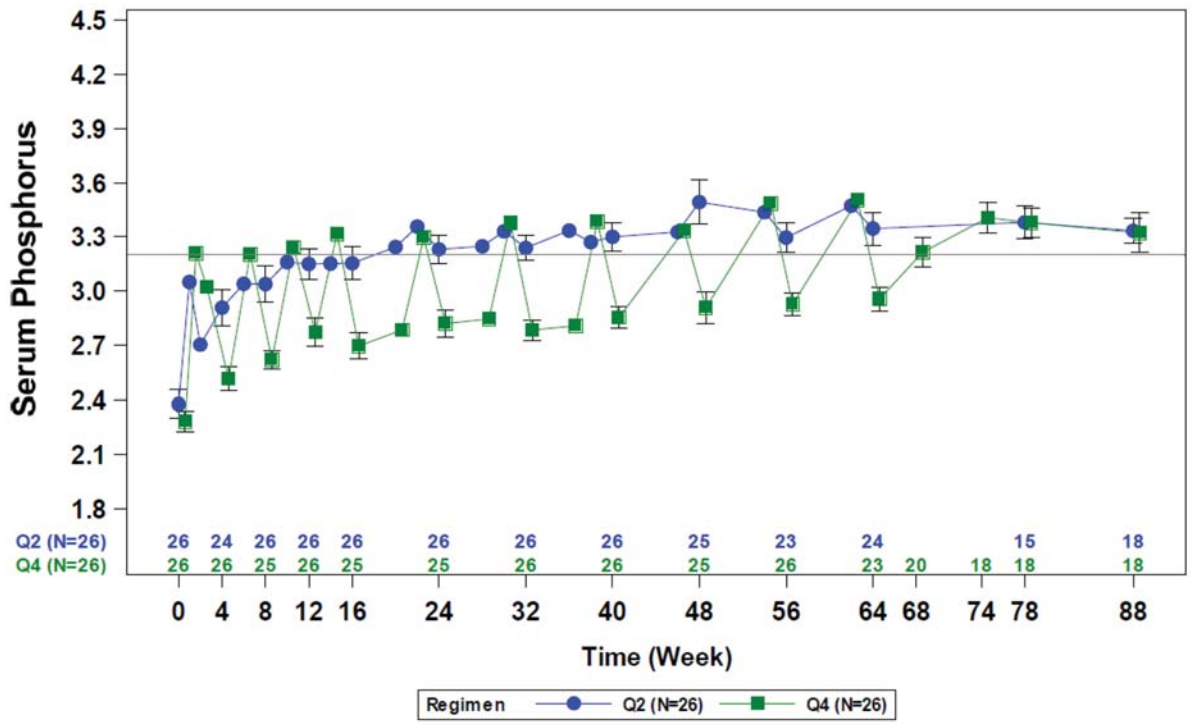
血清リン濃度の推移を Figure 3-3 に示した。

血清リン濃度は、Q2W 群、Q4W 群ともに KRN23 投与後にベースラインから上昇した。血清リン濃度の推移は、Q2W 群と Q4W 群で異なった。Q2W 群の血清リン濃度は、ベースライン時に 2.38±0.41 mg/dL であったのに対し、Week 40 では 3.30±0.40 mg/dL 及び Week 64 では 3.35±0.45 mg/dL であった（5.3.5.2-5 Table 14.2.3.1.1）。血清リン濃度の平均値は、Week 24 以降ほぼ一定の値を示し、基準範囲（3.2～6.1 mg/dL）の下限を上回った。一方、Q4W 群の血清リン濃度は、ベースライン時に 2.28±0.30 mg/dL であったのに対し、Week 40 では 2.85±0.31 mg/dL 及び Week 64 では 2.96±0.32 mg/dL であった（5.3.5.2-5 Table 14.2.3.1.1）。これらの時点は各投与サイクルの終了時点であり、この時点では、基準下限値を下回ることが示された。一方、各投与サイクルの中間時点である Week 38 及び Week 62 では、それぞれ、3.38±0.40 mg/dL 及び 3.50±0.37 mg/dL であり、基準下限値を上回った。

以上のとおり、Q2W 群では、持続的に血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回ったのに対し、Q4W 群では、ピークとトラフの差が大きく、ピーク時は基準下限値を上回ったものの、トラフ時では基準下限値を下回っていた。

なお、KRN23 の投与量は、Q2W 群ではベースライン時に 0.24±0.08 mg/kg、Week 40 に 0.98±0.45 mg/kg、Week 64 に 0.89±0.43 mg/kg であった。投与量は Week 24 頃にプラトーに達した後は約 0.8 mg/kg で、Week 40～64 では約 1.0 mg/kg で推移した（5.3.5.2-5 Figure 14.1.3.2.1）。一方、Q4W 群では、KRN23 の投与量はベースライン時に 0.48±0.16 mg/kg、Week 40 に 1.50±0.41 mg/kg、Week 64 に 0.94±0.33 mg/kg であった。

Figure 3-3 血清リン濃度の推移（mg/dL）（平均値±標準誤差）（UX023-CL201 試験）（ITT 解析対象集団）



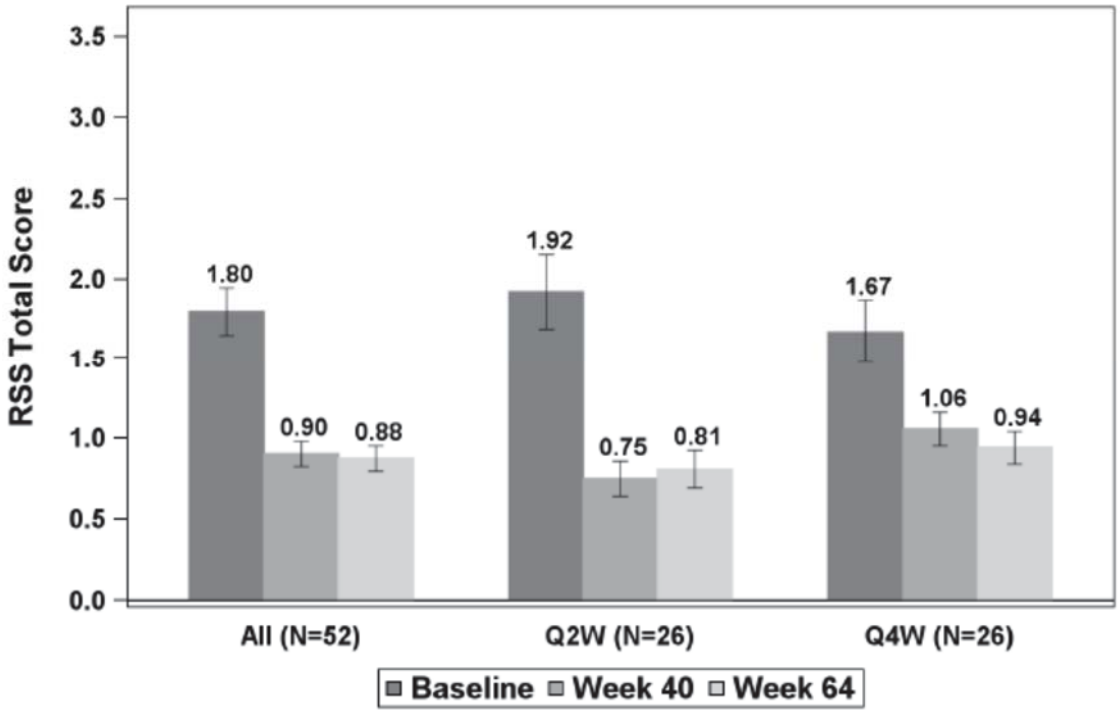
Per Protocol Amendment 5, subjects in Q4W were to switch to Q2W beginning with Week 64 dosing.
Note: Standard error bars are only displayed at the selected visits.
Source: 5.3.5.2-5 Figure 14.2.3.1.1

（5）RSS 総スコア（主要評価項目）

RSS 総スコアの変化を Figure 3-4 に示し、Week 40 及び Week 64 での RSS スコアの要約を Table 3-12 に示した。

Q2W 群及び Q4W 群ともにベースラインと比較し、Week 40 及び Week 64 で RSS 総スコアの低下が認められた。Q2W 群では、ベースラインでの RSS 総スコアが 1.92±1.17 であったのに対し、Week 40 では 0.75±0.55、Week 64 では 0.81±0.60 であった。GEE モデルを用いて算出した変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、それぞれ−1.06±0.11 及び−1.00±0.11 であり、いずれも低下を示した。また、Q4W 群では、ベースラインでの RSS 総スコアが 1.67±1.00 であったのに対し、Week 40 では 1.06±0.54、Week 64 では 0.94±0.52 であった。GEE モデルを用いて算出した変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、それぞれ−0.73±0.10 及び−0.84±0.10 であり、いずれも低下を示した。RSS 膝スコア及び手首スコアも Week 40 及び Week 64 で、ベースラインからの統計学的に有意な低下が認められた。

Figure 3-4 RSS 総スコアの変化（平均値±標準誤差）（UX023-CL201 試験）（ITT 解析対象集団）



Source: 5.3.5.2-5 Figure 14.2.1.1.1.1

Table 3-12 Week 40 及び Week 64 での RSS スコアの要約（UX023-CL201 試験）（ITT 解析対象集団）

RSS	KRN23 Regimen Q2W (N=26)	KRN23 Regimen Q4W (N=26)	Overall (N=52)
RSS Wrist Score			
Baseline, mean (SD)	0.71 (0.619)	0.48 (0.519)	0.60 (0.578)
Week 40, mean (SD)	0.17 (0.243)	0.40 (0.317)	0.29 (0.303)
Change to Week 40, LS mean (SE)	−0.44 (0.046)	−0.18 (0.058)	−0.31 (0.037)
p value[a]	< 0.0001	0.0022	< 0.0001
Week 64, mean (SD)	0.31 (0.319)	0.35 (0.275)	0.33 (0.295)
Change to Week 64, LS mean (SE)	−0.30 (0.057)	−0.24 (0.051)	−0.27 (0.039)
p value[a]	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
RSS Knee Score			
Baseline, mean (SD)	1.21 (0.681)	1.19 (0.601)	1.20 (0.636)
Week 40, mean (SD)	0.58 (0.504)	0.65 (0.340)	0.62 (0.427)
Change to Week 40, LS mean (SE)	−0.63 (0.099)	−0.55 (0.065)	−0.59 (0.059)
p value[a]	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Week 64, mean (SD)	0.50 (0.469)	0.60 (0.375)	0.55 (0.423)
Change to Week 64, LS mean (SE)	-0.70 (0.087)	-0.61 (0.072)	-0.65 (0.057)
p value[a]	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
RSS Total Score			
Baseline, mean (SD)	1.92 (1.172)	1.67 (0.999)	1.80 (1.086)
Week 40, mean (SD)	0.75 (0.552)	1.06 (0.535)	0.90 (0.560)
Change to Week 40,[b] LS mean (SE)	−1.06 (0.110)	−0.73 (0.100)	−0.89 (0.073)
p value[a]	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Week 64, mean (SD)	0.81 (0.601)	0.94 (0.516)	0.88 (0.559)
Change to Week 64, LS mean (SE)	−1.00 (0.110)	−0.84 (0.098)	−0.92 (0.073)
p value[a]	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

[a] LS mean and p value per GEE model, which included visit, regimen, visit by regimen as factors, and RSS total score at baseline as a covariate, with exchangeable covariance structure.
[b] Primary efficacy endpoint
Source: 5.3.5.2-5 Table 14.2.1.1.1.1

（6）RGI-C スコア（副次評価項目）

RGI-C グローバルスコア

Week 40 及び Week 64 の RGI-C グローバルスコアの要約を Table 3-13 に示した。

投与群全体での RGI-C グローバルスコアは、Week 40 及び Week 64 でそれぞれ 1.56±0.75 及び 1.57±0.78 であり、くる病所見は改善傾向を示した（5.3.5.2-5 Table 14.2.1.2.1.1）。GEE モデルで算出した最小二乗平均値（±標準誤差）は、Week 40 及び Week 64 でそれぞれ+1.56±0.08 及び +1.57±0.08 であった。膝スコア、手首スコアも同様に改善が認められた。

Table 3-13 Week 40 及び Week 64 の RGI-C スコア（UX023-CL201 試験）（ITT 解析対象集団）

RGI-C Scores[a]	KRN23 Regimen Q2W (N=26)	KRN23 Regimen Q4W (N=26)	Overall (N=52)
RGI-C Wrist Score			
Week 40, LS mean (SE)	+1.63 (0.145)	+1.46 (0.129)	+1.54 (0.096)
p value[b]	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Week 64, LS mean (SE)	+1.65 (0.153)	+1.55 (0.124)	+1.60 (0.098)
p value[b]	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
RGI-C Knee Score			
Week 40, LS mean (SE)	+1.60 (0.105)	+1.34 (0.146)	+1.47 (0.090)
p value[b]	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Week 64, LS mean (SE)	+1.57 (0.104)	+1.53 (0.099)	+1.55 (0.072)
p value[b]	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
RGI-C Global Score			
Week 40, LS mean (SE)	+1.66 (0.091)	+1.47 (0.135)	+1.56 (0.082)
p value[b]	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Difference in change to Week 40 (Q2W – Q4W) (95% CI)[b]	+0.19 (-0.12, 0.51)		
Week 64, LS mean (SE)	+1.56 (0.112)	+1.58 (0.112)	+1.57 (0.079)
p value[b]	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Difference in change to Week 64 (Q2W – Q4W) (95% CI)[b]	-0.02 (-0.34, 0.29)		

a The RGI-C score was based on a 7-point ordinal scale ranging from −3 (very much worse, or severe worsening of rickets) to +3 (very much better, or complete or near complete healing of rickets).
b LS mean and two-sided p value per GEE model, which included visit, regimen, visit by regimen as factors, and RSS score at baseline as a covariate, with exchangeable covariance structure.
Source: 5.3.5.2-5 Table 14.2.1.2.1.1

RGI-C 長下肢スコア

ANCOVA モデルで算出した RGI-C 長下肢スコアの Week 64 での最小二乗平均値(±標準誤差)は、投与群全体で+0.47±0.07 であり、改善傾向が認められた（5.3.5.2-5 Table 14.2.1.2.7.1）。

（7）成長（副次評価項目）

成長に関する検討では、立位身長を指標とした。

投与群全体での Week 64 の成長速度の推定値は 5.91±1.35 cm/year であり、ベースライン（5.35±1.28 cm/year）と比較して、増加が認められた（増加量 0.55；one sample t test p=0.0376）（5.3.5.2-5 Table 14.2.1.3.1.1）。Q2W 群は、ベースラインでは 5.45±1.17 cm/year、Week 64 では 6.14±1.47 cm/year、Q4W 群は、ベースラインでは 5.24±1.40 cm/year、Week 64 では 5.67±1.22 cm/year であり、Q4W 群よりも Q2W 群の方がより増加した。身長の Z スコアは、Q2W 群ではベースライン及び Week 64 でそれぞれ−1.72±1.03 及び−1.54±1.13、Q4W 群ではベースライン及び Week 64 でそれぞれ−2.05±0.96 及び−1.92±0.84 であり、両群ともに、ベースラインから増加する傾向を示した（5.3.5.2-5 Table 14.2.1.3.4.1）。

（8）まとめ

5～12 歳の小児 XLH 患者に KRN23 を投与した結果、血清リン濃度は Q4W 群と比較して Q2W 群では変動が少なく、より安定して上昇した。くる病の評価指標である RGI-C スコア及び RSS スコア、成長速度、身長の Z スコアはいずれの群でも改善したが、Q4W 群と比較して Q2W 群

の方がより良い改善を示した。Q2W 群では、KRN23 の投与量は血清リン濃度に基づいて漸増した。投与量は Week 24 頃にプラトーに達した後は約 0.8 mg/kg で、Week 40～64 では約 1.0 mg/kg で推移したが、高用量の投与による更なる有用性は示唆されなかった。このことから、小児 XLH 患者に対する KRN23 の用法・用量は、0.8 mg/kg Q2W で投与を開始することが適切と考え、1～4 歳の小児 XLH 患者を対象とした海外第 II 相臨床試験（UX023-CL205 試験）及び国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL301 試験）では、0.8 mg/kg Q2W より投与を開始した。

3.1 試験対象集団

3.1.1 成人 XLH 患者を対象とした第 III 相臨床試験

3.1.1.1 UX023-CL303 試験（5.3.5.1-1, 5.3.5.1-2）及び UX023-CL304 試験（5.3.5.2-4）

3.1.1.1.1 選択基準及び除外基準

UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験の主な選択基準を Table 3.1.1.1.1-1 に示した。
両試験では、ほぼ共通の選択基準を設けた。

Table 3.1.1.1.1-1 UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験の主な選択基準

	UX023-CL303 試験	UX023-CL304 試験
年齢	18～65 歳の患者（男女）	
診断	成人 XLH の典型的臨床像（低身長や下肢弯曲等）の裏付けによって XLH と診断されており、スクリーニング時に以下の 1 つ以上が該当する患者 • 本人又は適切な X 連鎖遺伝を有する血縁関係にある家族のいずれかに *PHEX* 遺伝子変異が認められている患者 • 血清中 intact FGF23 濃度が 30 pg/mL 超の患者	
血清リン濃度	夜間絶食（8 時間以上）後のスクリーニング時の血清リン濃度が 2.5 mg/dL（0.81 mmol/L）未満の患者（UX023-CL303 試験は、2 回目のスクリーニング時）	
TmP/GFR	夜間絶食（8 時間以上）後のスクリーニング時の TmP/GFR が 2.5 mg/dL 未満の患者（UX023-CL303 試験は、2 回目のスクリーニング時）	
BPI-Q3（最も強い痛み）	スクリーニング時に BPI-Q3 でスコア 4 以上と定義される XLH／骨軟化症に起因する骨痛が認められる患者（UX023-CL303 試験は、1 回目のスクリーニング時）	
eGFR	eGFR が 60 mL/min 以上、又はスクリーニング時（UX023-CL303 試験は、2 回目のスクリーニング時）の eGFR が 45 mL/min 以上 60 mL/min 未満で腎機能不全が腎石灰沈着症に起因しないことが確認されている患者	
治療歴	－	慢性疼痛に対する薬物投与（麻酔薬／オピオイドを含む）を受けている場合は、1 回目のスクリーニング前 21 日間以上レジメンを変更しておらず、本治験のプラセボ対照期中に同一の用量及びスケジュールで投薬を継続する意思がある患者。なお、用量は経口モルヒネ換算で 60 mg/日を超えないものとする。

UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験の主な除外基準を Table 3.1.1.1.1-2 に示した。
両試験では、ほぼ共通の除外基準を設けた。

Table 3.1.1.1.1-2 UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験の主な除外基準

	UX023-CL303 試験	UX023-CL304 試験
治療歴	• ビタミン D 代謝物又は類似体（カルシトリオール、ドキセルカルシフェロール、パリカルシトール等）を使用している患者（UX023-CL303 試験は 2 回目のスクリーニング前 14 日以内、UX023-CL304 試験はスクリーニング前 2 年以内） • 経口リン酸製剤を使用している患者（UX023-CL303 試験は 2 回目のスクリーニング前 14 日以内、UX023-CL304 試験はスクリーニング前 2 年以内） • スクリーニング前 7 日以内に水酸化アルミニウム制酸薬、アセタゾラミド、サイアザイドを使用している患者（UX023-CL303 試験は 2 回目のスクリーニング） • スクリーニング前 2 年以内にビスホスホネートを使用している患者（UX023-CL303 試験は 1 回目のスクリーニング） • スクリーニング前 6 ヵ月以内にデノスマブを使用している患者（UX023-CL303 試験は 1 回目のスクリーニング） • スクリーニング前 2 ヵ月以内にテリパラチドを使用している患者（UX023-CL303 試験は 1 回目のスクリーニング） • スクリーニング前 2 ヵ月間に 11 日間以上、全身コルチコステロイドを長期使用している患者（UX023-CL303 試験は 1 回目のスクリーニング） • スクリーニング前 60 日以内に PTH を抑制する薬剤（シナカルセト等）を使用している患者（UX023-CL303 試験は 1 回目のスクリーニング） • スクリーニング前 90 日以内に KRN23 又は他のモノクローナル抗体製剤を使用している患者（UX023-CL303 試験は 1 回目のスクリーニング） • スクリーニング前 30 日以内に何らかの治験薬又は治験医療機器を使用、又は本治験で予定されている試験評価がすべて終了する前に何らかの治験薬投与を受ける必要がある患者（UX023-CL303 試験は 1 回目のスクリーニング。日本の場合、スクリーニング前 4 ヵ月以内に何らかの治験薬又は治験医療機器を使用、又は本治験で予定されている評価がすべて終了する前に何らかの治験薬投与を受ける必要がある患者）	
血清補正カルシウム濃度	スクリーニング時の血清補正カルシウム濃度が 10.8 mg/dL（2.7 mmol/L）以上の患者（UX023-CL303 試験は 2 回目のスクリーニング）	
血清 intact PTH	スクリーニング時の血清 intact PTH が基準上限値の 2.5 倍以上の患者（UX023-CL303 試験は 1 回目のスクリーニング）	
既往歴・合併症	• 治験責任医師又は治験分担医師が副作用のリスク増加につながると判断したモノクローナル抗体や KRN23 の添加剤に過敏性反応、アレルギー反応、又はアナフィラキシー反応を有する、又はその既往歴を有する患者 • 再発性の感染（XLH との関連が知られている歯膿瘍を除く）、感染しやすい素因、又は免疫不全の病歴を有する患者 • 悪性新生物（基底細胞癌を除く）を有する患者 • （UX023-CL304 試験のみ）テトラサイクリン又はデメチルクロルテトラサイクリンに対するアレルギー反応や副作用の既往を有する患者	
感染症	ヒト免疫不全ウイルス抗体、B 型肝炎表面抗原、及び／又は C 型肝炎抗体検査で過去に陽性であった患者	
妊娠	スクリーニング又はベースライン時点で妊娠中又は授乳中の患者、又は治験実施中に本人又はパートナーが妊娠を予定している患者	
その他	• 治験期間開始から 24 週間以内に整形外科手術を予定又は推奨されている患者 • 1 回目のスクリーニング来院前 6 ヵ月以内に外傷性骨折又は整形外科手術歴がある患者	• スクリーニング時にプロトロンビン時間／部分トロンボプラスチン時間が異常値を示した患者 • 出血リスクを増加させる可能性のある疾患の所見又は抗凝固薬の使用が認められる患者

3.1.1.1.2 被験者の内訳

1）UX023-CL303 試験（5.3.5.1-1, 5.3.5.1-2）

UX023-CL303 試験の被験者の内訳を Table 3.1.1.1.2-1 に示した。

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

KRN23 群の被験者 1 名（186-309）を除き、ランダム化されたすべての被験者は 24 週間の二重盲検期を完了した。被験者番号 186-309 は投与開始約 6 ヵ月後に治験参加への同意を撤回したため、Week 24 の評価は実施しなかった（5.3.5.1-1 Listing 16.2.1.1, Table 14.1.1.1）。

134 名の被験者のうち、133 名は非盲検下で 1 回以上 KRN23 の投与を受けており、そのうち、投与継続期を完了した 126 名（94.0%）を投与継続期解析対象集団とした。投与継続期に治験を中止した理由は、同意の撤回が 1 名（0.7%）、その他の理由が 6 名（4.5%）であった。その他の理由の詳細は、治験期間中の妊娠が 1 名、治験実施計画書変更時に中止又は再同意の拒否が 5 名であった（5.3.5.1-1 Listing 16.2.1.1）。投与継続期を完了した 126 名は、すべて延長投与期に移行した。データカットオフまでの間に、1 名がその他の理由で治験を中止した（5.3.5.1-1 Listing 16.2.1.1）。なお、安全性解析対象集団は主要解析対象集団と同一である。

Table 3.1.1.1.2-1 被験者の内訳（UX023-CL303 試験）

	Placebo n (%)	KRN23 n (%)	Total n (%)
Subjects Screened			163
Subjects Randomized	66	68	134
Primary Analysis Set	66 (100.0)	68 (100.0)	134 (100.0)
Safety Analysis Set	66 (100.0)	68 (100.0)	134 (100.0)
Pharmacokinetics Analysis Set	66 (100.0)	68 (100.0)	134 (100.0)
Treatment Continuation Analysis Set	66 (100.0)	67 (98.5)	133 (99.3)
Treatment Extension Analysis Set	63 (95.5)	63 (92.6)	126 (94.0)
Double-Blind Period			
Subjects who Completed	66 (100.0)	67 (98.5)	133 (99.3)
Subjects who Discontinued	0	1 (1.5)	1 (0.7)
Reasons for Discontinuation			
Adverse Event	0	0	0
Protocol Violation	0	0	0
Subject Withdrew Consent	0	1 (1.5)	1 (0.7)
Subject Non-Compliance	0	0	0
Death	0	0	0
Sponsor Decision	0	0	0
Physician Decision	0	0	0
Lost to Follow-up	0	0	0
Other	0	0	0
Treatment Continuation Period			
Subjects who Completed	63 (95.5)	63 (92.6)	126 (94.0)
Subjects who Discontinued	3 (4.5)	4 (5.9)	7 (5.2)
Reasons for Discontinuation			
Adverse Event	0	0	0
Protocol Violation	0	0	0
Subject Withdrew Consent	0	1 (1.5)	1 (0.7)
Subject Non-Compliance	0	0	0
Death	0	0	0
Sponsor Decision	0	0	0
Physician Decision	0	0	0

Table 3.1.1.1.2-1 被験者の内訳（UX023-CL303 試験） (Continued)

	Placebo n (%)	KRN23 n (%)	Total n (%)
Lost to Follow-up	0	0	0
Other	3 (4.5)	3 (4.4)	6 (4.5)
Treatment Extension Period Prior to the Cutoff Date			
Subjects who Discontinued	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Reasons for Discontinuation			
Adverse Event	0	0	0
Protocol Violation	0	0	0
Subject Withdrew Consent	0	0	0
Subject Non-Compliance	0	0	0
Death	0	0	0
Sponsor Decision	0	0	0
Physician Decision	0	0	0
Lost to Follow-up	0	0	0
Other	1 (1.5)	0	1 (0.7)

Primary Analysis Set includes all randomized subjects who received at least one dose of IP during the Placebo-Controlled Treatment Period.
The safety analysis set consists of all randomized subjects who received at least one dose of IP.
The pharmacokinetics analysis set is the subset of subjects in the Safety analysis set who have at least 1 evaluable KRN23 concentration.
The Treatment Continuation Analysis Set is the subset of randomized subjects and continued after the 24-week placebo-controlled treatment period and received at least one dose of study drug during the treatment continuation period.
The Treatment Extension Analysis Set is the subset of randomized subjects and continued after the open-label Treatment Continuation Period and received at least one dose of study drug during the treatment extension period.
Source: 5.3.5.1-2 Table 14.1.1.1

2）UX023-CL304 試験（5.3.5.2-4）

UX023-CL304 試験の被験者の内訳を Table 3.1.1.1.2-2 に示した。

UX023-CL304 試験では、スクリーニングした 25 名のうち 14 名が登録された。被験者 1 名（7.1%）が同意撤回により Week 48 前に治験を中止され、13 名（92.9%）が 48 週間の非盲検期を完了した。データカットオフ時点（2017 年 8 月 30 日）で、13 名が治験を継続している。なお、登録された 14 名のうち、ベースライン時及び Week 48 の骨生検の結果が得られた 11 名を主要解析対象集団とした。

Table 3.1.1.1.2-2 被験者の内訳（UX023-CL304 試験）

	KRN23 n（%）
Subjects Screened	25
Subjects with At Least One Dose [a]	14 (56.0)
Primary Analysis Set	11 (78.6)
Full Analysis Set	14 (100.0)
Safety Analysis Set	14 (100.0)
Pharmacokinetics Analysis Set	14 (100.0)
Treatment Extension Analysis Set	13 (92.9)
Subjects who Completed Open-Label Period (Week 0 - Week 48)	13 (92.9)
Subjects who Discontinued During Open-Label Period (Week 0 - Week 48)	1 (7.1)
Reasons for Discontinuation	
Adverse Event	0
Protocol Violation	0
Subject Withdrew Consent	1（7.1）
Subject Non-Compliance	0
Death	0
Sponsor Decision	0
Physician Decision	0
Lost to Follow-up	0
Other	0

a: Percentages are based on subjects screened. All other percentages are based on the subjects with at least one dose.
Source: 5.3.5.2-4 Table 14.1.1.1

3.1.1.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

1）UX023-CL303 試験（5.3.5.1-1, 5.3.5.1-2）

主要解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 3.1.1.1.3-1 に示した。

年齢（平均値±標準偏差、特に断りがない限り以下同様）は、全体が 39.99±12.20 歳、KRN23 群が 41.29±11.58 歳、プラセボ群が 38.65±12.76 歳であった。性別は、全体で 87 名（64.9%）、KRN23 群で 44 名（64.7%）、プラセボ群で 43 名（65.2%）が女性であった。体重は全体では 70.65±18.89 kg、KRN23 群では 70.06±19.00 kg、プラセボ群では 71.27±18.89 kg であり、身長は全体では 152.42±10.67 cm、KRN23 群では 152.15±9.49 cm、プラセボ群では 152.69±11.84 cm であった。また、ベースライン時の血清リン濃度は全体では 1.98±0.31 mg/dL、KRN23 群では 2.03±0.30 mg/dL、プラセボ群では 1.92±0.32 mg/dL、血清 $1.25(OH)_2D$ 濃度は全体では 33.0±14.28 pg/mL、KRN23 群では 32.4±12.96 pg/mL、プラセボ群では 33.5±15.61 pg/mL、TmP/GFR は全体では 1.64±0.39 mg/dL、KRN23 群では 1.68±0.40 mg/dL、プラセボ群では 1.60±0.37 mg/dL であった。

Table 3.1.1.1.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（UX023-CL303 試験）（主要解析対象集団）

	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age (years)			
n	66	68	134
Mean	38.65	41.29	39.99
SD, SE	12.756, 1.570	11.582, 1.404	12.201, 1.054
Median	35.35	41.85	41.15
Q1, Q3	28.50, 48.80	33.65, 49.40	29.00, 48.90
Min, Max	18.5, 65.5	20.0, 63.4	18.5, 65.5
Age Group (years) - n(%)			
<18	0	0	0
18 to 50	56 (84.8)	52 (76.5)	108 (80.6)
>50 to 65	10 (15.2)	16 (23.5)	26 (19.4)
>65	0	0	0
Sex - n(%)			
Male	23 (34.8)	24 (35.3)	47 (35.1)
Female	43 (65.2)	44 (64.7)	87 (64.9)
Primary Race - n(%)			
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	9 (13.6)	12 (17.6)	21 (15.7)
Black or African American	3 (4.5)	0	3 (2.2)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
White	53 (80.3)	55 (80.9)	108 (80.6)
Other	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
Ethnicity - n(%)			
Hispanic or Latino	5 (7.6)	7 (10.3)	12 (9.0)
Not Hispanic or Latino	61 (92.4)	61 (89.7)	122 (91.0)
Weight (kg)			
n	66	68	134
Mean	71.27	70.06	70.65
SD, SE	18.892, 2.325	19.004, 2.305	18.887, 1.632
Median	69.55	66.85	68.50
Q1, Q3	55.20, 81.50	57.90, 83.55	57.40, 83.50
Min, Max	36.1, 126.6	37.1, 139.6	36.1, 139.6

Table 3.1.1.1.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（UX023-CL303 試験）（主要解析対象集団） (Continued)

	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Height (cm)			
n	65	67	132
Mean	152.69	152.15	152.42
SD, SE	11.836, 1.468	9.491, 1.159	10.672, 0.929
Median	150.80	152.00	151.00
Q1, Q3	147.00, 162.00	146.00, 158.00	146.55, 158.20
Min, Max	120.6, 175.0	126.2, 176.0	120.6, 176.0
Body Mass Index ($kg/m^{2)}$			
n	65	67	132
Mean	30.60	29.98	30.28
SD, SE	7.789, 0.966	7.485, 0.914	7.614, 0.663
Median	30.18	29.49	29.77
Q1, Q3	25.54, 33.97	24.88, 33.09	25.16, 33.21
Min, Max	17.4, 58.6	19.7, 64.6	17.4, 64.6
Region – n(%)			
North America/EU	58 (87.9)	58 (85.3)	116 (86.6)
Japan	5 (7.6)	6 (8.8)	11 (8.2)
South Korea	3 (4.5)	4 (5.9)	7 (5.2)
Serum phosphorus (mg/dL)			
n	66	68	134
Mean	1.92	2.03	1.98
SD, SE	0.316, 0.039	0.304, 0.037	0.314, 0.027
Median	1.90	2.00	2.00
Q1, Q3	1.70, 2.20	1.90, 2.20	1.80, 2.20
Min, Max	1.3, 2.6	1.3, 3.0	1.3, 3.0
Serum 1, $25(OH)_2D$ (pg/mL)			
n	64	66	130
Mean	33.5	32.4	33.0
SD, SE	15.61, 1.95	12.96, 1.60	14.28, 1.25
Median	30.0	32.5	31.0
Q1, Q3	22.0, 45.0	24.0, 40.0	23.0, 42.0
Min, Max	4, 80	4, 76	4, 80
TmP/GFR (mg/dL)			
n	64	66	130
Mean	1.598	1.678	1.639
SD, SE	0.3693, 0.0462	0.4004, 0.0493	0.3860, 0.0339
Median	1.605	1.625	1.620
Q1, Q3	1.370, 1.785	1.460, 1.800	1.410, 1.790
Min, Max	0.71, 2.62	0.95, 3.41	0.71, 3.41

Q1=the first quartile, Q3=the third quartile.
The percentage is based on the N.
Per the protocol, the planned randomization stratification was BPI pain intensity based on the mean of the 7 days of BPI Worst Pain diary scores prior to baseline visit. The actual randomization stratification was based on the mean of the BPI Average Pain scores prior to baseline.
The baseline BPI Worst Pain and BPI Average Pain are defined as the mean of the BPI Worst Pain and BPI Average Pain for 8 days including the 7 days of diary scores prior to baseline visit and the baseline visit score, respectively. Pain medication use is based on the subject's diary for 7 days prior to the baseline visit in which oral pain medication use is collected. Non-Opioid Pain Medication is defined as NSAIDs and acetaminophen/paracetamol.
Source: 5.3.5.1-2 Table 14.1.2.1

ベースラインにおける疾患の特性を Table 3.1.1.1.3-2 に示した。

初回診断からの期間は全体が 37.22±12.77 年、KRN23 群が 35.83±12.39 年、プラセボ群が 38.44±13.17 年であり、XLH 発症後の経過期間は全体が 31.41±15.60 年、KRN23 群が 31.47±15.59 年、プラセボ群が 31.36±15.79 年であった。

Table 3.1.1.1.3-2 ベースラインにおける疾患の特性（UX023-CL303 試験）（主要解析対象集団）

XLH Medical History Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Time since first XLH symptoms (years)			
n	32	28	60
Mean	38.44	35.83	37.22
SD, SE	13.168, 2.328	12.392, 2.342	12.771, 1.649
Median	38.26	33.92	35.76
Q1, Q3	28.77, 46.50	28.02, 42.96	28.77, 45.58
Min, Max	17.8, 65.6	6.0, 57.9	6.0, 65.6
Time since XLH diagnosis (years)			
n	42	39	81
Mean	31.36	31.47	31.41
SD, SE	15.791, 2.437	15.592, 2.497	15.597, 1.733
Median	29.65	32.94	31.88
Q1, Q3	19.76, 43.99	24.99, 41.99	23.35, 42.62
Min, Max	0.5, 64.7	0.5, 55.8	0.5, 64.7
Has ever experienced Osteoarthritis? – n (%)			
Yes	38 (57.6)	47 (69.1)	85 (63.4)
No	28 (42.4)	21 (30.9)	49 (36.6)
Has ever experienced any conditions of Renal? – n (%)			
Yes	12 (18.2)	19 (27.9)	31 (23.1)
Nephrocalcinosis (calcium deposits in kidneys)	5 (7.6)	11 (16.2)	16 (11.9)
Nephrolithiasis (kidney stones)	8 (12.1)	10 (14.7)	18 (13.4)
No	54 (81.8)	49 (72.1)	103 (76.9)
Has ever experienced any conditions of DENTAL/ORAL? – n (%)			
Yes	55 (83.3)	60 (88.2)	115 (85.8)
Dental implant surgery (to replace missing teeth)	12 (18.2)	9 (13.2)	21 (15.7)
Excessive cavities (caries)	32 (48.5)	42 (61.8)	74 (55.2)
Extractions of adult teeth	35 (53.0)	43 (63.2)	78 (58.2)
Root canal surgery	32 (48.5)	42 (61.8)	74 (55.2)
Tooth abscess	41 (62.1)	44 (64.7)	85 (63.4)
No	11 (16.7)	8 (11.8)	19 (14.2)
Has ever experienced any Orthopedic Surgeries? – n (%)			
Yes	47 (71.2)	45 (66.2)	92 (68.7)
No	19 (28.8)	23 (33.8)	42 (31.3)

Q1=the first quartile, Q3=the third quartile.
The end date for the Time since first XLH symptoms and Time since XLH diagnosis (years) is the date of the first dose.
Source: 5.3.5.1-2 Table 14.1.2.2.1.99

ベースラインにおける遺伝子特性を Table 3.1.1.1.3-3 に示した。

PHEX 遺伝子の病因性変異が認められた被験者は、KRN23 群で 62 名（91.2%）、プラセボ群で 65 名（98.5%）であり、両群で同様であったが KRN23 群で若干少なかった。

PHEX 遺伝子の変異が認められなかった被験者又は変異が不確定であった被験者に対し、追加の遺伝子検査を実施した（同意が得られた被験者のみ）。その結果、2 名では *FAM20C* 遺伝子に、他の 2 名では *ENPP1* 遺伝子にヘテロ接合体の変異が認められた。

Table 3.1.1.1.3-3 ベースラインにおける遺伝子特性（UX023-CL303 試験）（主要解析対象集団）

	Placebo (N = 66)	KRN23 (N = 68)	Total (N = 134)
PHEX Mutation			
PHEX Mutation Result – n(%)			
Pathogenic	50 (75.8)	45 (66.2)	95 (70.9)
Likely Pathogenic	7 (10.6)	8 (11.8)	15 (11.2)
Variant of Uncertain Significance	8 (12.1)	9 (13.2)	17 (12.7)
Likely Benign	0	0	0
No Mutation	1 (1.5)	6 (8.8)	7 (5.2)
Zygosity – n(%)			
Heterozygous	42 (63.6)	41 (60.3)	83 (61.9)
Mosaic	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Hemizygous	22 (33.3)	21 (30.9)	43 (32.1)
No Mutation	1 (1.5)	6 (8.8)	7 (5.2)

N = The number of subjects in the each treatment group; The percentage is based on the N.
Source: 5.3.5.1-2 Table 14.1.2.2.5.1

2）UX023-CL304 試験（5.3.5.2-4）

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 3.1.1.1.3-4 に示した。

年齢は 40.13±8.73 歳であり、性別は男性が 6 名（42.9%）、女性が 8 名（57.1%）であり、やや女性が多かった。また、体重は 70.26±22.00 kg、身長は 150.42±8.98 cm であった。

ベースラインの血清リン濃度は 2.24±0.40 mg/dL、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度は 37.25±11.69 pg/mL、TmP/GFR は 1.87±0.31 mg/dL であった。*PHEX* 遺伝子の病因性変異が認められた被験者は 9 名（64.3%）であり、病因となる可能性のある変異が認められた被験者は 5 名（35.7%）であった。

Table 3.1.1.1.3-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（UX023-CL304 試験）（FAS）

	KRN23 (N = 14)
Age (years)	
n	14
Mean	40.13
SD, SE	8.725, 2.332
Median	39.40
Q1, Q3	32.30, 49.60
Min, Max	24.6, 51.7
Age Group - n (%)	
<18	0
18 to 50	12 (85.7%)
>50 to 65	2 (14.3%)
>65	0
Sex - n (%)	
Male	6 (42.9%)
Female	8 (57.1%)
Primary Race - n (%)	
American Indian or Alaska Native	0
Asian	4 (28.6%)
Black or African American	1 (7.1%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0
White	9 (64.3%)
Other	0

Table 3.1.1.1.3-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（UX023-CL304 試験）（FAS）
(Continued)

	KRN23 (N = 14)
Ethnicity - n (%)	
Hispanic or Latino	1 (7.1%)
Not Hispanic or Latino	13 (92.9%)
Unknown	0
Weight (kg)	
n	14
Mean	70.26
SD, SE	21.995, 5.878
Median	66.60
Q1, Q3	52.30, 76.80
Min, Max	46.5, 120.3
Height (cm)	
n	14
Mean	150.42
SD, SE	8.981, 2.400
Median	149.25
Q1, Q3	144.00, 157.60
Min, Max	135.0, 165.0
Body Mass Index (kg/m^2)	
n	14
Mean	30.80
SD, SE	8.470, 2.264
Median	30.04
Q1, Q3	23.56, 33.09
Min, Max	22.0, 53.8
Region – n (%)	
North America/EU	10 (71.4%)
Japan	4 (28.6%)
Baseline BPI Worst Pain - n (%)	
n	14
Mean	6.64
SD, SE	1.985, 0.530
Median	7.00
Q1, Q3	6.00, 8.00
Min, Max	3.0, 10.0
<=6.0	5 (35.7%)
>6.0	9 (64.3%)
Serum phosphorus (mg/dL)	
n	14
Mean	2.24
SD, SE	0.396, 0.106
Median	2.30
Q1, Q3	2.10, 2.40
Min, Max	1.2, 2.8
Serum Total FGF23 (pg/mL)	
n	14
Mean	117.52
SD, SE	130.721, 34.937
Median	68.50
Q1, Q3	51.50, 93.40
Min, Max	42.2, 480.6

Table 3.1.1.1.3-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（UX023-CL304 試験）（FAS）(Continued)

	KRN23 (N = 14)
1,25(OH) $_2$D (pg/mL)	
n	12
Mean	37.25
SD, SE	11.686, 3.374
Median	34.50
Q1, Q3	31.00, 45.00
Min, Max	18.0, 64.0
24-Hour Urinary Phosphorus (g/24hr)	
n	12
Mean	0.82
SD, SE	0.237, 0.068
Median	0.70
Q1, Q3	0.60, 1.00
Min, Max	0.6, 1.3
2-Hour Urinary Phosphorus (mg/dL)	
n	14
Mean	39.99
SD, SE	40.099, 10.717
Median	21.40
Q1, Q3	8.70, 60.70
Min, Max	3.7, 130.2
TRP	
n	14
Mean	0.84
SD, SE	0.048, 0.013
Median	0.86
Q1, Q3	0.82, 0.87
Min, Max	0.7, 0.9
TmP/GFR (mg/dL)	
n	14
Mean	1.87
SD, SE	0.307, 0.082
Median	1.95
Q1, Q3	1.72, 2.07
Min, Max	1.0, 2.3
FEP (%)	
n	14
Mean	16.01
SD, SE	4.813, 1.286
Median	14.70
Q1, Q3	13.48, 17.60
Min, Max	9.7, 30.2
Baseline renal ultrasound nephrocalcinosis score	
n	14
Mean	0.64
SD, SE	0.633, 0.169
Median	1.00
Q1, Q3	0.00, 1.00
Min, Max	0.0, 2.0
Phosphate/Vitamin D metabolites or analogs ever – n (%)	
Phosphate only	0
Vitamin D metabolites or analogs only	1 (7.1%)
Phosphate and Vitamin D metabolites or analogs	12 (85.7%)
No Phosphate/Vitamin D metabolites or analogs	1 (7.1%)

Table 3.1.1.1.3-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（UX023-CL304 試験）（FAS）(Continued)

	KRN23 (N = 14)
Phosphate (Years)	
n	12
Mean	13.25
SD, SE	6.717, 1.939
Median	14.00
Q1, Q3	9.50, 15.50
Min, Max	1.0, 24.0
Vitamin D metabolites or analogs (Years)	
n	13
Mean	14.77
SD, SE	5.052, 1.401
Median	14.00
Q1, Q3	13.00, 16.00
Min, Max	4.0, 24.0
Phosphate/Vitamin D metabolites or analogs before the age of 18– n (%)	
Phosphate only	0
Vitamin D metabolites or analogs only	2 (14.3%)
Phosphate and Vitamin D metabolites or analogs	11 (78.6%)
No Phosphate/Vitamin D metabolites or analogs	1 (7.1%)
Phosphate (Years)	
n	11
Mean	12.82
SD, SE	5.173, 1.560
Median	14.00
Q1, Q3	13.00, 16.00
Min, Max	1.0, 18.0
Vitamin D metabolites or analogs (Years)	
n	13
Mean	12.31
SD, SE	5.202, 1.443
Median	14.00
Q1, Q3	13.00, 15.00
Min, Max	2.0, 18.0
Phosphate/Vitamin D after the age of 18- n (%)	
Phosphate only	0
Vitamin D metabolites or analogs only	2 (14.3%)
Phosphate and Vitamin D metabolites or analogs	3 (21.4%)
No Phosphate/Vitamin D metabolites or analogs	9 (64.3%)
Phosphate (Years)	
n	3
Mean	6.00
SD, SE	1.000, 0.577
Median	6.00
Q1, Q3	5.00, 7.00
Min, Max	5.0, 7.0
Vitamin D metabolites or analogs (Years)	
n	5
Mean	6.40
SD, SE	3.715, 1.661
Median	7.00
Q1, Q3	5.00, 8.00
Min, Max	1.0, 11.0

Table 3.1.1.1.3-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（UX023-CL304 試験）（FAS）(Continued)

	KRN23 (N = 14)
PHEX Mutation	
PHEX Mutation Result – n (%)	
Pathogenic Mutation	9 (64.3%)
Likely Pathogenic	5 (35.7%)
Variant of Uncertain Significance	0
Likely Benign	0
No mutation	0
Zygosity – n (%)	
Homozygous	0
Heterozygous	8 (57.1%)
Mosiac	0
Hemizygous	6 (42.9%)
No mutation	0

Source: 5.3.5.2-4 Table 14.1.2.1

3.1.2 小児 XLH 患者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験

3.1.2.1 UX023-CL205 試験（5.3.5.2-6）、UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）、KRN23-003 試験（5.3.5.2-7）

3.1.2.1.1 選択基準及び除外基準

UX023-CL205 試験、UX023-CL301 試験、KRN23-003 試験の主な選択基準を Table 3.1.2.1.1-1 に示した。

Table 3.1.2.1.1-1 UX023-CL205 試験、UX023-CL301 試験、KRN23-003 試験の主な選択基準

	UX023-CL205 試験	UX023-CL301 試験	KRN23-003 試験
年齢	1～4 歳の患者	1～12 歳の患者	1～12 歳の患者
診断	両親又は X 連鎖遺伝関係を有する血縁家族のいずれかに *PHEX* 遺伝子変異又は意義が不明確な変異が確認されている患者	*PHEX* 遺伝子変異又は意義が不明確な変異が本人又は X 連鎖遺伝を有する血縁関係にある家族に認められる患者	• 事前検査時に成長板が閉じていない患者 • 以下のいずれかによって、XLH の診断が支持される患者 – 本人又は X 連鎖遺伝関係を有する血縁家族のいずれかに *PHEX* 遺伝子変異が確認されている患者 – 事前検査時の血清中 intact FGF23 濃度が 30 pg/mL 以上の患者
血清リン濃度	血清リン濃度が 3.0 mg/dL（0.97 mmol/L）未満（4 時間以上の絶食下）		血清リン濃度が 3.0 mg/dL 未満
血清クレアチニン濃度	血清クレアチニンが年齢に応じた基準範囲（4 時間以上の絶食下）	血清クレアチニンが年齢に応じた基準上限値未満（4 時間以上の絶食下）	血清クレアチニンが年齢に応じた基準範囲

Table 3.1.2.1.1-1 UX023-CL205 試験、UX023-CL301 試験、KRN23-003 試験の主な選択基準 (Continued)

	UX023-CL205 試験	UX023-CL301 試験	KRN23-003 試験
血清 25(OH)D 濃度	－	血清 25(OH)D 濃度が 16 ng/mL 以上	
くる病所見	X 線画像所見でくる病であることが確認されている患者（中央で読影された膝の RSS が 1.5 以上である患者を 5 名以上含む）	中央判定により、RSS の総スコアが 2.0 以上であるくる病の X 線による画像所見を有する患者	単純 X 線画像評価で、くる病変化（骨幹端の杯状陥凹、骨端線の拡大や毛羽立ち等）又はくる病臨床症状（X 脚、O 脚等）が認められると治験責任医師により判断された患者
その他	－	ランダム化来院の 7 日前に、経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤の両剤の投与を連続して 12 ヵ月以上（3 歳以上の患者）又は連続して 6 ヵ月以上（3 歳未満の患者）受けている患者	－

UX023-CL205 試験、UX023-CL301 試験、KRN23-003 試験の主な除外基準を Table 3.1.2.1.1-2 に示した。

Table 3.1.2.1.1-2 UX023-CL205 試験、UX023-CL301 試験及び KRN23-003 試験の主な除外基準

	UX023-CL205 試験	UX023-CL301 試験	KRN23-003 試験
治療歴	経口リン製剤及び／又はビタミン D の薬理学的代謝物若しくはその類似物の使用を、スクリーニング期及び治験期間に中止できない患者	• スクリーニング来院前 7 日以内に水酸化アルミニウム制酸薬、全身性コルチコステロイド、アセタゾラミド、サイアザイドの投与を受けた患者 • リュープロレリン、トリプトレリン、ゴセレリン、又は思春期の開始を遅延させることが明らかになっているその他の薬剤を投与中である、又は投与されたことがある患者 • スクリーニング来院前 12 ヵ月以内に成長ホルモンの投与を受けた患者 • スクリーニング来院前 2 ヵ月以内に PTH 分泌抑制薬を使用した患者	• 事前検査前 7 日以内に水酸化アルミニウムを含む制酸薬、全身性副腎皮質ステロイド製剤、アセタゾラミド、サイアザイド系利尿薬の投与を受けた患者 • リュープロレリン、トリプトレリン、ゴセレリン等、思春期の開始を遅延させることが明らかとなっているその他の薬剤を投与中、又は投与されたことがある患者 • 事前検査前 12 ヵ月以内に成長ホルモンの投与を受けた患者 • 事前検査前 60 日以内に、副甲状腺ホルモン抑制を目的とする薬剤を使用した患者 • 事前検査前 60 日以内に輸血又は血液製剤の投与を受けた患者
腎超音波検査	腎超音波検査で Grade 4 の腎石灰沈着症を有する患者		

Table 3.1.2.1.1-2 UX023-CL205 試験、UX023-CL301 試験及び KRN23-003 試験の主な除外基準 (Continued)

	UX023-CL205 試験	UX023-CL301 試験	KRN23-003 試験
整形外科手術	治験期間中に、ステープル、8 プレート、骨切断術等の整形外科手術が予定又は推奨されている患者	治験開始から 40 週の間に骨切り術、又はステープル、8 プレート等の金属の植込み又は除去を含む整形外科手術を受けることを予定している患者	治験期間中に、ステープル、8 プレート、骨切り術を含む整形外科手術を受けることを予定している又は推奨されている患者
感染症	—	—	HIV 抗体、HBs 抗原、HCV 抗体のいずれかに対する陽性歴を有する患者
既往歴・合併症	—	再発性の感染、感染しやすい素因又は免疫不全の病歴を有する患者	
その他	—	• スクリーニング来院前 90 日以内にモノクローナル抗体製剤を使用、又はモノクローナル抗体製剤に対するアレルギー若しくはアナフィラキシー反応の既往歴がある患者 • 副甲状腺機能亢進症の所見（intact PTH 値 : 2.5×基準上限値）を有する患者	• 事前検査前 90 日以内に KRN23 以外のモノクローナル抗体の投与を受けた患者 • KRN23 の成分又は他のモノクローナル抗体に対して、アレルギー反応又はアナフィラキシー反応の既往を有する患者 • 副甲状腺機能亢進症の所見として intact PTH 値が 163 pg/mL 以上である患者

3.1.2.1.2 被験者の内訳

1）UX023-CL205 試験（5.3.5.2-6）

UX023-CL205 試験の被験者の内訳を Table 3.1.2.1.2-1 に示した。本治験には 13 名が登録され、データカットオフ時点（2017 年 4 月 20 日）で、すべての被験者が Week 40 まで投与を受け、治験を継続している。なお、薬物動態／薬力学解析対象集団は有効性解析対象集団と同一である。

Table 3.1.2.1.2-1 被験者の内訳（UX023-CL205 試験）

	Total (N=13) n (%)
Subjects Enrolled	13 (100)
Subjects in Efficacy Analysis Set	13 (100)
Subjects in PK/PD Analysis Set	13 (100)
Subjects in Safety Analysis Set	13 (100)
Subjects Completed Week 40	13 (100)
Subjects Discontinued Early Prior to Week 40	0 (0.0)
Subjects Continuing on Study as of Data Cut-off	13 (100)
Reasons for Early Discontinuation	
Adverse Event	0 (0.0)
Protocol Deviation	0 (0.0)
Subject Withdrew Consent	0 (0.0)
Subject Non-Compliance	0 (0.0)
Death	0 (0.0)
Discontinuation of Study by Sponsor	0 (0.0)
Principal Investigator Decision	0 (0.0)
Other	0 (0.0)

The percentage is based on the N.
Source: 5.3.5.2-6 Table 14.1.1

2）UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）

UX023-CL301 試験の被験者の内訳を Table 3.1.2.1.2-2 に示した。本治験では、122 名をスクリーニングし、このうち適格性が確認された 61 名の被験者が KRN23 群（29 名）及び対照群（32 名）に 1 : 1 でランダムに割り付けられた。なお、同意取得後、61 名の患者が脱落した。主な脱落理由は、RSS 総スコア 2 未満が 55 名、血清リン濃度 3.0 mg/mL（0.97 nmol/L）以上が 13 名、血清カルシウム濃度の基準範囲外が 6 名であった（5.3.5.1-3 Listing 16.2.1.2）。ランダム化された 61 名すべてを FAS とし、KRN23 群 15 名及び対照群 20 名の 35 名を FAS（5 歳以上）とした。データカットオフ時点（2018 年 7 月 30 日）で、すべての被験者が中止することなく、治験薬投与期の Week 64 の評価を完了した。韓国及び日本の被験者 7 名（KRN23 群 2 名及び対照群 5 名）は、Week 64 の評価を終了し、治験実施計画書に基づき、本治験を終了した。その他に 3 名（KRN23 群 2 名及び対照群 1 名）が継続投与期に移行せず、本治験を中止したため、KRN23 群 25 名及び対照群 26 名が継続投与期に移行した。なお、薬物動態／薬力学解析対象集団は FAS と同一である。

Table 3.1.2.1.2-2　被験者の内訳（UX023-CL301 試験）

	KRN23 (N = 29) n (%)	Oral Phosphate/ Active Vitamin D (N = 32) n (%)	Overall (N = 61) n (%)
Subjects Randomized	29 (100.0)	32 (100.0)	61 (100.0)
Subjects in Full Analysis Set	29 (100.0)	32 (100.0)	61 (100.0)
Subjects in Full Analysis Subset (Baseline Age >= 5 yrs)	15 (51.7)	20 (62.5)	35 (57.4)
Subjects in PK Analysis Set	29 (100.0)	19 (59.4)	48 (78.7)
Subjects in PD Analysis Set	29 (100.0)	32 (100.0)	61 (100.0)
Subjects in Safety Analysis Set	29 (100.0)	32 (100.0)	61 (100.0)
Subjects Completed Week 40	29 (100.0)	32 (100.0)	61 (100.0)
Subjects Discontinued Early Prior to Week 40	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects Completed Week 64	29 (100.0)	32 (100.0)	61 (100.0)
Subjects Discontinued Early Prior to Week 64	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

The percentage is based on the N.
PK = pharmacokinetics
PD = pharmacodynamics
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.1.1

3）KRN23-003 試験（5.3.5.2-7）

KRN23-003 試験の被験者の内訳を Table 3.1.2.1.2-3 に示した。本治験では、登録不適格と判定された 1 名を除く 15 名が登録された。登録された 15 名すべての被験者に治験薬が投与され、これらすべての被験者が中止することなく Week 40 の評価を完了した。

Table 3.1.2.1.2-3　被験者の内訳（KRN23-003 試験）

	Total	
	n	(%)
Consented	16	
Ineligible/dropout	1	
Enrolled	15	
Removed before first investigational product	0	
Received investigational product	15	(100.0)
Conducted at least 1 self-administration of IP (in hospital)	15	(100.0)
Conducted at least 1 self-administration of IP (at home)	15	(100.0)
Discontinued	0	
Completed (Week 40)	15	(100.0)
Re-Consented	0	
Completed	15	(100.0)

Source: 5.3.5.2-7 Table 14.1-1.1

3.1.2.1.3 人口統計学的及び基準値の特性

1）UX023-CL205 試験（5.3.5.2-6）

有効性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 3.1.2.1.3-1 に示した。

年齢は 2.94±1.15 歳であった。性別は男性が 9 名（69.2%）、女性が 4 名（30.8%）であり、男性の方が多かった。臥位身長又は立位身長は 89.15±7.60 cm であり、体重は 12.92±1.82 kg であった。立位身長の Z スコアの平均値は−1.38±1.19 であり、成長が不十分であった。

ベースラインの RSS 総スコアは 2.92±1.37（手首 : 1.27±0.70、膝 : 1.65±0.80）であった。また、12 名が事前に現行治療を受けており、治療期間は 1.1～40.3 ヵ月、現行治療を開始した年齢は生後 1.4～53.9 ヵ月であった。ベースライン時の血清リン濃度は 2.51±0.28 mg/dL、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度は 44.83±17.62 pg/mL であった。*PHEX* 遺伝子の病因性変異が認められた被験者は 11 名（84.6%）であり、病因となる可能性のある変異が認められた被験者は 1 名（7.7%）であった。

Table 3.1.2.1.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（UX023-CL205 試験）（有効性解析対象集団）

	Total (N = 13)
Age (years)	
n	13
Mean	2.94
SD, SE	1.146, 0.318
Median	2.80
Q1, Q3	2.30, 3.70
Min, Max	1.2, 4.9
Sex - n(%)	
Male	9 (69.2)
Female	4 (30.8)
Race - n(%)	
White	12 (92.3)
Black or African American	1 (7.7)
Ethnicity - n(%)	
Hispanic or Latino	2 (15.4)
Not Hispanic or Latino	11 (84.6)
SOC Duration (months)[a]	
n	12
Mean	16.69
SD, SE	14.392, 4.155
Median	12.91
Q1, Q3	5.22, 27.84
Min, Max	1.1, 40.3
Age when SOC Initiated (months)	
n	12
Mean	20.85
SD, SE	18.166, 5.244
Median	12.55
Q1, Q3	5.65, 35.15
Min, Max	1.4, 53.9

Table 3.1.2.1.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（UX023-CL205 試験）（有効性解析対象集団） (Continued)

	Total (N = 13)
Rickets Severity Score (RSS) at Baseline	
Wrist Score	
n	13
Mean	1.27
SD, SE	0.696, 0.193
Median	1.50
Q1, Q3	0.50, 1.50
Min, Max	0.5, 2.5
Knee Score	
n	13
Mean	1.65
SD, SE	0.801, 0.222
Median	1.50
Q1, Q3	1.50, 1.50
Min, Max	0.5, 4.0
Total Score	
n	13
Mean	2.92
SD, SE	1.367, 0.379
Median	3.00
Q1, Q3	2.00, 3.50
Min, Max	1.0, 6.5
Weight (kg)	
n	13
Mean	12.92
SD, SE	1.816, 0.504
Median	13.00
Q1, Q3	11.70, 13.70
Min, Max	9.2, 15.6
Weight (Z score)	
n	13
Mean	-0.973
SD, SE	1.1573, 0.3210
Median	-0.926
Q1, Q3	-1.623, -0.278
Min, Max	-3.54, 1.17
Weight (Percentile)	
n	13
Mean	25.620
SD, SE	24.8695, 6.8975
Median	17.728
Q1, Q3	5.233, 39.069
Min, Max	0.02, 87.87
Recumbent Length/Standing Height (cm)	
n	13
Mean	89.15
SD, SE	7.597, 2.107
Median	90.20
Q1, Q3	84.40, 94.00
Min, Max	77.5, 101.5

Table 3.1.2.1.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（UX023-CL205 試験）（有効性解析対象集団） (Continued)

	Total (N = 13)
Recumbent Length/Standing Height (Z score)	
n	13
Mean	-1.378
SD, SE	1.1947, 0.3313
Median	-1.371
Q1, Q3	-1.706, -1.209
Min, Max	-3.66, 0.97
Recumbent Length/Standing Height (Percentile)	
n	13
Mean	18.044
SD, SE	25.2644, 7.0071
Median	8.519
Q1, Q3	4.401, 11.328
Min, Max	0.01, 83.29
BMI (kg/m^2)	
n	13
Mean	16.27
SD, SE	1.574, 0.436
Median	15.50
Q1, Q3	15.39, 17.21
Min, Max	14.2, 20.1
Serum Phosphorus (mg/dL)	
n	13
Mean	2.51
SD, SE	0.284, 0.079
Median	2.50
Q1, Q3	2.40, 2.70
Min, Max	2.0, 2.9
1, 25-Dihydroxyvitamin D (pg/mL)	
n	12
Mean	44.83
SD, SE	17.621, 5.087
Median	41.65
Q1, Q3	30.75, 54.70
Min, Max	23.0, 81.1
Alkaline Phosphatase (U/L)	
n	13
Mean	548.5
SD, SE	193.80, 53.75
Median	506.0
Q1, Q3	466.0, 626.0
Min, Max	286, 980
PHEX Mutation	
PHEX Mutation Result - n(%)	
Pathogenic Mutation	11 (84.6)
Likely Pathogenic	1 (7.7)
Variant of Uncertain Significance	1 (7.7)
Zygosity - n(%)	
Heterozygous	4 (30.8)
Hemizygous	9 (69.2)
Renal Ultrasound Score - n(%)	
0	13 (100)

a: SOC is defined as any of the following standardized medication name: "ALFACALCIDOL", "CALCITRIOL", "CALCIFEDIOL", "K-PHOS NEUTRAL", "NEUTRA-PHOS-K/00599901/", "NEUTRA-PHOS /00555301/", "PHOS-NAK", "PHOSPHONEUROL", "PHOSPHORUS", "POLYFUSOR PHOSPHAT", "SODIUM PHOSPHATE", "SODIUMPHOSPHATE DIBASIC".
Growth is measured by recumbent length for subjects < 2 years old or unwilling to stand for the measurement and by standing height for other subjects.
Source: 5.3.5.2-6 Table 14.1.2.1.1

2）UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 3.1.2.1.3-2 に示した。

FAS 全体の年齢は 6.10±3.31 歳であり、5 歳未満の被験者は 26 名（KRN23 群：14 名、対照群：12 名）であった（5.3.5.1-3 Table 14.1.2.1.3.1）。性別は男性が 27 名（44.3%）、女性が 34 名（55.7%）であり、女性の方が多かった。また、身長は 104.67±19.81 cm、体重は 20.62±8.93 kg であった。立位身長の Z スコアは−2.17±1.02（範囲−5.0～−0.1）であり、成長が不十分であった。

すべての被験者が事前に現行治療を受けており、現行治療を開始した年齢は 0.0～11.3 歳、治療期間は 3.84±3.09 年（範囲 0.5~12.2 年）であった。

ベースラインの RSS 総スコアは 3.18±1.06（手首：1.47±0.74、膝：1.71±0.55）であり、すべての被験者で 2.0 以上であった。なお、KRN23 群と対照群で RSS 総スコアの平均値に差は認められなかった。ベースライン時の血清リン濃度は 2.36±0.26 mg/dL、TmP/GFR は 2.09±0.36 mg/dL、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は 42.99±17.66 pg/mL であった。*PHEX* 遺伝子の変異が認められた被験者は 55 名（90.2%）であり、病因となる可能性のある変異が認められた被験者は 3 名（4.9%）であった。

Table 3.1.2.1.3-2　人口統計学的及び他の基準値の特性（UX023-CL301 試験）（FAS）

	KRN23 (N = 29)	Oral Phosphate/Active Vitamin D (N = 32)	Overall (N = 61)
Age (years)			
n	29	32	61
Mean	5.83	6.34	6.10
SD, SE	3.426, 0.636	3.244, 0.573	3.314, 0.424
Median	5.80	6.20	5.80
Q1, Q3	3.20, 7.80	3.55, 9.00	3.40, 8.80
Min, Max	0.8, 12.8	1.2, 11.9	0.8, 12.8
Gender - n (%)			
Male	13 (44.8%)	14 (43.8%)	27 (44.3%)
Female	16 (55.2%)	18 (56.3%)	34 (55.7%)
Region - n (%)			
Japan	2 (6.9%)	3 (9.4%)	5 (8.2%)
ROW	27 (93.1%)	29 (90.6%)	56 (91.8%)
Race - n (%)			
Asian	2 (6.9%)	6 (18.8%)	8 (13.1%)
White	25 (86.2%)	25 (78.1%)	50 (82.0%)
Other	2 (6.9%)	1 (3.1%)	3 (4.9%)
Ethnicity - n (%)			
Hispanic or Latino	3 (10.3%)	3 (9.4%)	6 (9.8%)
Not Hispanic or Latino	26 (89.7%)	29 (90.6%)	55 (90.2%)
Weight (kg)			
n	29	32	61
Mean	19.59	21.55	20.62
SD, SE	8.984, 1.668	8.910, 1.575	8.925, 1.143
Median	17.00	20.15	19.00
Q1, Q3	12.90, 22.90	13.55, 27.73	13.40, 26.55
Min, Max	9.0, 43.5	9.0, 41.5	9.0, 43.5

Table 3.1.2.1.3-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（UX023-CL301 試験）（FAS）(Continued)

	KRN23 (N = 29)	Oral Phosphate/Active Vitamin D (N = 32)	Overall (N = 61)
Standing Height (cm)			
n	28	32	60
Mean	102.60	106.48	104.67
SD, SE	20.013, 3.782	19.762, 3.493	19.806, 2.557
Median	98.35	108.00	104.15
Q1, Q3	85.95, 119.40	89.30, 122.55	88.00, 121.05
Min, Max	72.5, 146.2	71.3, 144.3	71.3, 146.2
Standing Height (Z score)			
n	28	32	60
Mean	-2.32	-2.05	-2.17
SD, SE	1.167, 0.221	0.868, 0.153	1.018, 0.131
Median	-2.30	-2.12	-2.18
Q1, Q3	-3.05, -1.45	-2.51, -1.44	-2.74, -1.44
Min, Max	-5.0, -0.3	-4.7, -0.1	-5.0, -0.1
Standing Height (Percentiles)			
n	28	32	60
Mean	5.87	5.74	5.80
SD, SE	9.976, 1.885	9.505, 1.680	9.645, 1.245
Median	1.08	1.72	1.48
Q1, Q3	0.12, 7.36	0.61, 7.45	0.31, 7.45
Min, Max	0.0, 40.1	0.0, 45.0	0.0, 45.0
BMI (kg/m^2)			
n	28	32	60
Mean	18.00	18.22	18.12
SD, SE	2.450, 0.463	2.157, 0.381	2.281, 0.295
Median	17.50	17.52	17.50
Q1, Q3	16.78, 19.10	16.85, 19.32	16.83, 19.16
Min, Max	14.7, 26.2	15.5, 26.1	14.7, 26.2
Ever treated with SOC - n (%)			
Yes	29 (100%)	32 (100%)	61 (100%)
SOC Duration (years)			
n	29	32	61
Mean	3.32	4.31	3.84
SD, SE	3.118, 0.579	3.031, 0.536	3.088, 0.395
Median	2.19	3.45	2.58
Q1, Q3	1.56, 3.47	1.88, 6.33	1.61, 5.39
Min, Max	0.5, 12.2	0.8, 12.0	0.5, 12.2
Age when SOC Initiated (years)			
n	29	32	61
Mean	2.61	2.07	2.33
SD, SE	2.555, 0.474	2.032, 0.359	2.292, 0.293
Median	1.90	1.50	1.90
Q1, Q3	1.20, 2.60	0.55, 2.85	0.70, 2.70
Min, Max	0.1, 11.3	0.0, 6.5	0.0, 11.3
Rickets Severity Score (RSS) at Baseline			
Wrist Score			
n	29	32	61
Mean	1.48	1.45	1.47
SD, SE	0.661, 0.123	0.807, 0.143	0.735, 0.094
Median	1.50	1.25	1.50
Q1, Q3	1.00, 2.00	1.00, 2.00	1.00, 2.00
Min, Max	0.5, 3.5	0.0, 3.5	0.0, 3.5

Table 3.1.2.1.3-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（UX023-CL301 試験）（FAS）(Continued)

	KRN23 (N = 29)	Oral Phosphate/Active Vitamin D (N = 32)	Overall (N = 61)
Knee Score			
n	29	32	61
Mean	1.69	1.73	1.71
SD, SE	0.507, 0.094	0.595, 0.105	0.551, 0.071
Median	1.50	1.50	1.50
Q1, Q3	1.50, 2.00	1.50, 2.00	1.50, 2.00
Min, Max	1.0, 3.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0
Total Score			
n	29	32	61
Mean	3.17	3.19	3.18
SD, SE	0.975, 0.181	1.141, 0.202	1.057, 0.135
Median	3.00	3.00	3.00
Q1, Q3	2.50, 3.50	2.50, 4.00	2.50, 3.50
Min, Max	2.0, 6.5	2.0, 6.5	2.0, 6.5
Alkaline Phosphatase (U/L)			
n	29	32	61
Mean	510.8	523.4	517.4
SD, SE	124.90, 23.19	154.42, 27.30	140.15, 17.94
Median	481.0	508.5	502.0
Q1, Q3	430.0, 570.0	414.0, 555.5	418.0, 566.0
Min, Max	295, 768	365, 1179	295, 1179
Serum Phosphorus (mg/dL)			
n	29	32	61
Mean	2.42	2.30	2.36
SD, SE	0.244, 0.045	0.257, 0.045	0.256, 0.033
Median	2.40	2.30	2.40
Q1, Q3	2.30, 2.60	2.15, 2.45	2.20, 2.50
Min, Max	2.0, 2.9	1.8, 2.8	1.8, 2.9
TmP/GFR (mg/dL)			
n	24	30	54
Mean	2.193	2.008	2.091
SD, SE	0.3733, 0.0762	0.3300, 0.0603	0.3587, 0.0488
Median	2.160	2.000	2.070
Q1, Q3	2.000, 2.410	1.800, 2.230	1.850, 2.320
Min, Max	1.37, 2.94	1.10, 2.71	1.10, 2.94
1, 25-Dihydroxyvitamin D (pg/mL)			
n	28	30	58
Mean	46.00	40.18	42.99
SD, SE	20.060, 3.791	14.886, 2.718	17.663, 2.319
Median	39.45	39.25	39.35
Q1, Q3	29.35, 61.20	29.80, 47.30	29.80, 54.90
Min, Max	15.4, 82.8	13.0, 76.9	13.0, 82.8
PHEX Mutation - n (%)			
Positive	27 (93.1%)	28 (87.5%)	55 (90.2%)
Negative	0 (0.0%)	1 (3.1%)	1 (1.6%)
Likely Pathogenic	2 (6.9%)	1 (3.1%)	3 (4.9%)
Variant of Unknown Significance	0 (0.0%)	2 (6.3%)	2 (3.3%)
Zygosity - n (%)			
Hemizygous	12 (41.4%)	14 (43.8%)	26 (42.6%)
Heterozygous	15 (51.7%)	16 (50.0%)	31 (50.8%)
Mosaic	2 (6.9%)	1 (3.1%)	3 (4.9%)
Missing	0 (0.0%)	1 (3.1%)	1 (1.6%)

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.; SE = standard error
SOC is defined as any of the following standardized medication name: 'ALFACALCIDOL', 'CALCITRIOL', 'CALCIFEDIOL', 'K-PHOS NEUTRAL', 'NEUTRA-PHOS-K /00599901/', 'NEUTRA-PHOS /00555301/', 'PHOS-NAK', 'PHOSPHONEUROL', 'PHOSPHORUS', 'POLYFUSOR PHOSPHAT', 'SODIUM PHOSPHATE', 'SODIUM PHOSPHATE DIBASIC'. Duration of SOC = (End date of the latest SOC taken - start date of earliest SOC taken)/365.25.
The percentage is based on the N.
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.1.2.1.1.1

3）KRN23-003 試験（5.3.5.2-7）

有効性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 3.1.2.1.3-3 に示した。

年齢は 6.7±3.2 歳であった。性別は男性が 2 名（13.3%）、女性が 13 名（86.7%）であり、女性の方が多かった。また、身長は 113.79±20.16 cm、体重は 20.91±6.96 kg であった。立位身長の Z スコアは−1.65±0.87 であり、成長が不十分であった（5.3.5.2-7 Table 14.2.1-1.5）。

ベースラインの RSS 総スコアは 1.29±1.17（手首 : 0.37±0.52、膝 : 0.93±0.68）であった。また、血清リン濃度は、2.61±0.32 mg/dL、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は 24.65±12.70 pg/mL、TmP/GFR は 2.44±0.49 mg/dL であった。*PHEX* 遺伝子の病因性変異が認められた被験者は 13 名（86.7%）であった。

Table 3.1.2.1.3-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（KRN23-003 試験）（FAS）

Parameter (unit)		KRN23 N = 15
Sex	Female	13 (86.7)
	Male	2 (13.3)
Age (yrs)	n	15
	Mean	6.7
	SD	3.2
	Min	1
	Median	6.0
	Max	12
	<5	4 (26.7)
	>=5	11 (73.3)
Weight (kg)	n	15
	Mean	20.91
	SD	6.96
	Min	9.4
	Median	21.60
	Max	35.3
Height (cm)	n	15
	Mean	113.79
	SD	20.16
	Min	72.7
	Median	112.30
	Max	147.4
PHEX mutation	Positive	13 (86.7)
	Undone	2 (13.3)
	Other	0
Phosphorus (mg/dL)	n	15
	Mean	2.61
	SD	0.32
	Min	2.0
	Median	2.70
	Max	3.0
Calcium Corrected (mg/dL)	n	15
	Mean	9.68
	SD	0.24
	Min	9.3
	Median	9.70
	Max	10.0

Table 3.1.2.1.3-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（KRN23-003 試験）（FAS）(Continued)

Parameter (unit)		KRN23 N = 15
1, 25-Dihydroxyvitamin D (pg/mL)	n	15
	Mean	24.65
	SD	12.70
	Min	5.1
	Median	24.50
	Max	45.8
25-Hydroxyvitamin D (ng/mL)	n	15
	Mean	27.1
	SD	4.3
	Min	21
	Median	26.0
	Max	34
Parathyroid Hormone, Intact (pg/mL)	n	15
	Mean	36.1
	SD	11.1
	Min	19
	Median	37.0
	Max	60
intact Fibroblast Growth Factor 23 (pg/mL)	n	14
	Mean	182.6
	SD	67.3
	Min	77
	Median	180.5
	Max	353
TmP/GFR (2-HOUR URINE) (mg/dL)	n	15
	Mean	2.4369
	SD	0.4908
	Min	1.653
	Median	2.3110
	Max	3.341
Alkaline Phosphatase (U/L)	n	15
	Mean	1589.3
	SD	366.9
	Min	1216
	Median	1534.0
	Max	2610
RSS (Wrist)	n	15
	Mean	0.37
	SD	0.52
	Min	0.0
	Median	0.50
	Max	2.0
RSS (Knee)	n	14
	Mean	0.93
	SD	0.68
	Min	0.0
	Median	1.00
	Max	2.5
RSS (Total)	n	14
	Mean	1.29
	SD	1.17
	Min	0.0
	Median	1.25
	Max	4.5

Source: 5.3.5.2-7 Table 14.1-3

3.1.3 TIO 患者を対象とした試験

3.1.3.1 KRN23-002 試験（5.3.5.2-8）

3.1.3.1.1 選択基準及び除外基準

KRN23-002 試験の主な組入れ基準を Table 3.1.3.1.1-1 に示した。

Table 3.1.3.1.1-1 主な組入れ基準（KRN23-002 試験）

【選択基準】
18 歳以上の患者
FGF23 過剰に基づき TIO 又は ENS と診断されている患者のうち、腫瘍／病変の外科的切除ができない患者
事前検査時の血清リン濃度が 2.5 mg/dL 未満の患者
事前検査時の血清中 FGF23 濃度が 100 pg/mL 以上である患者
事前検査時の TmP/GFR が 2.5 mg/dL 未満の患者
事前検査時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上の患者、又は腎石灰化症による腎不全が認められないことが確認された eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満の患者
事前検査時の補正血清カルシウム濃度が 10.8 mg/dL 未満の患者
【除外基準】
事前検査前 14 日以内に、ビタミン D の薬理学的代謝物又はその類似物、TIO/ENS の治療を目的とした経口リン酸塩製剤、水酸化アルミニウムを含む制酸剤、アセタゾラミド、サイアザイド系利尿薬を使用した患者
事前検査前 60 日以内に、PTH 抑制を目的とする薬剤（例：シナカルセト塩酸塩）を使用した患者
事前検査前 60 日以内に輸血又は血液製剤の投与を受けた患者
登録前 5 年以内に悪性腫瘍の既往を有する患者（ただし、リン酸塩尿性間葉系腫瘍、基底細胞皮膚癌等、悪性黒色腫以外の皮膚癌は可とする）
HIV 抗体、HBs 抗原、HCV 抗体のいずれかが陽性となったことのある患者
感染しやすい素因、再発性の感染又は免疫不全の病歴を有する患者

3.1.3.1.2 被験者の内訳

KRN23-002 試験の被験者の内訳を Table 3.1.3.1.2-2 に示した。

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

Table 3.1.3.1.2-2 被験者の内訳（KRN23-002 試験）

	Total N = 14	
	n	(%)
Consented	14	
Consented (Bone Biopsy)	4	
Ineligible/dropout	0	
Enrolled	14	
Removed before first investigational product	1	(7.1)
Received investigational product	13	(92.9)
Conducted at least 1 self-administration of IP (in hospital)	4	(28.6)
Conducted at least 1 self-administration of IP (at home)	2	(14.3)
Discontinued after first investigational products	1	(7.1)
Reason for discontinuation		
Withdrawal by Subject	1	
Adverse Event or Disease Progression	1	
Discontinuation by period		
Week 0 - Week 11		
Week 12 - Week 23	1	
Week 24 - Week 35		
Week 36 -		
Completed	12	(85.7)

N: Number of subjects enrolled.
Percentages are based on the number of subjects enrolled.
Consented (Bone Biopsy): Number of subjects who consent the conduct of the bone biopsy.
Source: 5.3.5.2-8 Table 14.1-1.1

3.1.3.1.3 人口統計学的及び基準値の特性

KRN23 が投与され、投与後の血清リン濃度が得られたすべての被験者を有効性解析対象集団とした。有効性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 3.1.3.1.3-1 に示した。

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

Table 3.1.3.1.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（KRN23-002 試験）（有効性解析対象集団）

Parameter (unit)		KRN23 N = 13
Country	Japan	9 (69.2)
	Korea	4 (30.8)
Sex	Female	7 (53.8)
	Male	6 (46.2)
Age (yrs)	n	13
	Mean	60.5
	SD	10.8
	Min	41
	Median	58.0
	Max	73
	<65	8 (61.5)
	>=65	5 (38.5)
Height (cm)	n	13
	Mean	151.45
	SD	10.43
	Min	124.5
	Median	153.30
	Max	165.4

Table 3.1.3.1.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（KRN23-002 試験）（有効性解析対象集団） (Continued)

Parameter (unit)		KRN23 N = 13
Weight (kg)	n	13
	Mean	61.38
	SD	13.02
	Min	36.4
	Median	62.50
	Max	82.2
Underlying disease	TIO	13 (100.0)
	ENS	0
Detailed treatment of underlying disease	Phosphate	12 (92.3)
	Active Vitamin D	13 (100.0)
	Calcimimetics	2 (15.4)
	Octreotide	1 (7.7)
	Radiation	2 (15.4)
	Chemotherapy	0
	Other	0
Surgery history	N	6 (46.2)
	Y	7 (53.8)
Phosphorus (mg/dL)	n	13
	Mean	1.62
	SD	0.49
	Min	0.9
	Median	1.60
	Max	2.7
Calcium Corrected (mg/dL)	n	13
	Mean	9.02
	SD	0.33
	Min	8.3
	Median	9.00
	Max	9.6
1, 25-Dihydroxyvitamin D (pg/mL)	n	13
	Mean	22.58
	SD	11.87
	Min	9.6
	Median	18.20
	Max	50.1
25-Hydroxyvitamin D (ng/mL)	n	13
	Mean	26.8
	SD	13.2
	Min	12
	Median	24.0
	Max	62
Parathyroid Hormone, Intact (pg/mL)	n	13
	Mean	112.5
	SD	45.4
	Min	58
	Median	106.0
	Max	200
intact Fibroblast Growth Factor 23 (pg/mL)	n	13
	Mean	1018.8
	SD	1668.8
	Min	106
	Median	320.0
	Max	5150

Table 3.1.3.1.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（KRN23-002 試験）（有効性解析対象集団） (Continued)

Parameter (unit)		KRN23 N = 13
TmP/GFR (2-HOUR URINE) (mg/dL)	n	12
	Mean	1.1478
	SD	0.4259
	Min	0.543
	Median	1.0650
	Max	2.167

The percentage is shown in the parenthesis.
Source: 5.3.5.2-8 Table 14.1-3

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 成人 XLH 患者

3.2.1.1 UX023-CL303 試験（5.3.5.1-1, 5.3.5.1-2）及び UX023-CL304 試験（5.3.5.2-4）

UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験では、1.0 mg/kg Q4W で投与を開始し、その後適宜用量を調整した。UX023-CL303 試験では、リン恒常性及び骨代謝マーカーの改善、骨折／偽骨折の治癒、身体機能の改善傾向が認められ、KRN23 を最大 48 週間投与したときの有効性が示された。UX023-CL304 試験でも、リン恒常性、骨の健康、身体機能の改善が認められ、KRN23 を最大 48 週間投与したときの有効性が示された。各試験から得られた結果の詳細を以下に示す。

3.2.1.1.1 リン恒常性

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

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

（1）UX023-CL303 試験

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

ベースラインから Week 24 まで、各投与サイクルの終了時点（Week 4、8、12、16、20、24）での血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った被験者の割合（95%CI）は、プラセボ群では 6.1%（2.4, 14.6%）であったのに対し、KRN23 群では 67.6%（55.8, 77.6%）と顕著に高かった（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.1.6）。

Table 3.2.1.1.1-1 血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った被験者の割合（UX023-CL303 試験）（主要解析対象集団）

Region	Achieving Mean Serum Phosphorus Levels above the Lower Limit of Normal	Statistics	Placebo (N = 66)	KRN23 (N = 68)
Total		N_1	66	68
	Yes	n (%)	5 (7.6)	64 (94.1)
	No	n (%)	61 (92.4)	4 (5.9)
		95% CI for Yes Response	(3.3, 16.5)	(85.8, 97.7)
		CMH p-value		<.0001

N_1 = number of subjects in the analysis population of each stratification.
The percentage is based on the N_1. P-value is from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) testing for association between achieving mean serum phosphorus levels above the lower limit of normal and treatment group, adjusting for the actual randomization stratification and region.
The 95% CI for the proportion of subjects who achieve mean serum phosphorus levels above the LLN are calculated using Wilson score method.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.3.1.1

（2）UX023-CL304 試験

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

ベースラインから Week 24 まで、各投与サイクルの終了時点での血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った被験者の割合（95%CI）は、78.6%（52.4, 92.4%）であった（5.3.5.2-4 Table 14.2.3.1.2）。

Table 3.2.1.1.1-2 血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った被験者の割合（UX023-304 試験）（FAS）

Achieving Mean Serum Phosphorus Levels above the Lower Limit of Normal	Statistics	Total (N=14)
Yes	n (%)	13 (92.9)
No	n (%)	1 (7.1)
	95% CI for Yes Response	(68.5, 98.7)
	p-value	<.0001

The percentage is based on the N.
The 95% CI for the proportion of subjects who achieve mean serum phosphorus levels above the LLN are calculated using Wilson score method.
The p-value is for testing the proportion of subjects achieving the mean serum phosphorus levels above the LLN (2.5 mg/dL [0.81 mmol/L]) against 0% from the binomial test.
Source: 5.3.5.2-4 Table 14.2.3.1.1

2）血清リン濃度

（1）UX023-CL303 試験

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

ベースラインから Week 24 までの各投与サイクルの中間時点における、ベースラインからの変化量は、KRN23 群で 1.21±0.51 mg/dL であったのに対し、プラセボ群では 0.16±0.27 mg/dL であった（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.1.7）。投与継続期である Week 24 から Week 48 までの各投与サイクルの中間時点において、ベースラインからの変化量は、KRN23/KRN23（プラセボ対照期で KRN23、投与継続期で KRN23 投与）群の 68 名で 0.99±0.47 mg/dL、プラセボ/KRN23（プラセボ対照期でプラセボ、投与継続期で KRN23 投与）群の 66 名で 1.32±0.51 mg/dL であった。プラセボ/KRN23 群の 59 名（89.4%）は、Week 24 から Week 48 までの各投与サイクルの中間時点において、血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った。

ベースラインから Week 24 までの各投与サイクル終了時点でのベースラインからの変化量は、KRN23 群では 0.69±0.39 mg/dL であったのに対し、プラセボ群では 0.13±0.27 mg/dL であった。投与継続期である Week 24 から Week 48 までの各投与サイクルの終了時点において、ベースラインからの変化量は、プラセボ/KRN23 群で 0.75±0.44 mg/dL であった（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.1.7）。

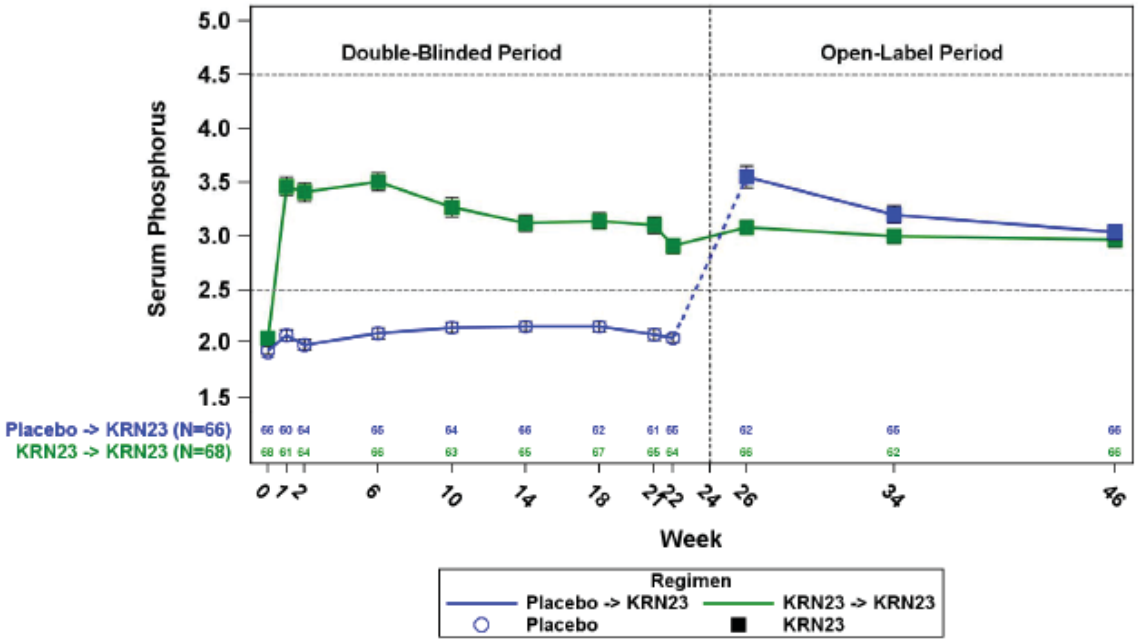
プラセボ対照期の最終来院である Week 24 における血清リン濃度は、プラセボ群で 2.07±0.34 mg/dL であったのに対し、KRN23 群で 2.53±0.45 mg/dL であった。Week 24 のベースラインからの変化量における両群の最小二乗平均値の差（±標準誤差）（95%CI）（KRN23 群−プラセボ群）は 0.40±0.06 mg/dL（0.28, 0.51）であった。また、Week 24 のベースラインからの変化率における両群の最小二乗平均値の差（±標準誤差）（95%CI）（KRN23 群−プラセボ群）も 20.79±3.12%（14.68, 26.91）であった（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.1.10）。

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

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

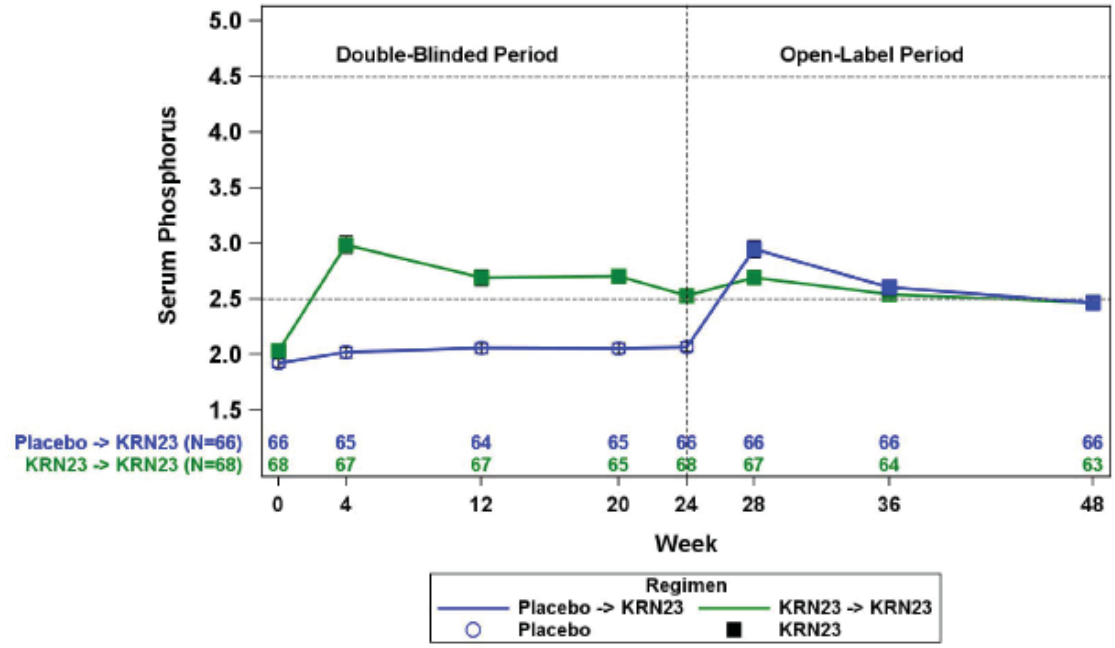
血清リン濃度のトラフ値は、KRN23 投与期間中にベースラインから上昇し、その大部分のトラフ濃度は基準下限値を上回っていた。

Figure 3.2.1.1.1-1 血清リン濃度のピーク値（mg/dL）の推移（平均値±標準誤差）
（UX023-CL303 試験）（主要解析対象集団）



Placebo subjects cross over to KRN23 treatment at week 24 and all subjects receive open-label KRN23 after week 24.
Source: 5.3.5.1-2 Figure 14.2.3.1.1.1.99.1

Figure 3.2.1.1.1-2 血清リン濃度のトラフ値（mg/dL）の推移（平均値±標準誤差）
（UX023-CL303 試験）（主要解析対象集団）



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

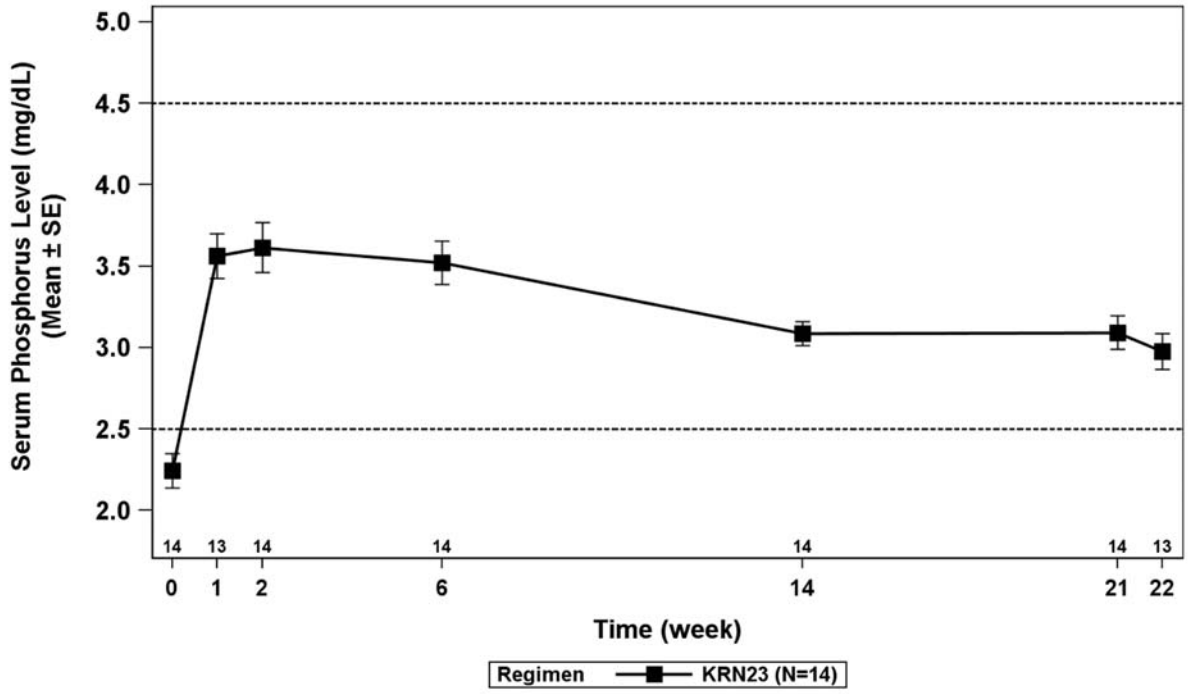
（2）UX023-CL304 試験

各投与サイクルの中間時点及び終了時点の血清リン濃度の変化を評価した。Week 24 までの血清リン濃度のピーク値の推移を Figure 3.2.1.1.1-3 に、血清リン濃度のトラフ値の推移を Figure 3.2.1.1.1-4 に示した。

ベースラインから Week 24 までの各投与サイクルの中間時点における、ベースラインからの変化量は、1.07±0.30 mg/dL であり、変化率は 50.39±19.94%であった（5.3.5.2-4 Table 14.2.3.1.3）。

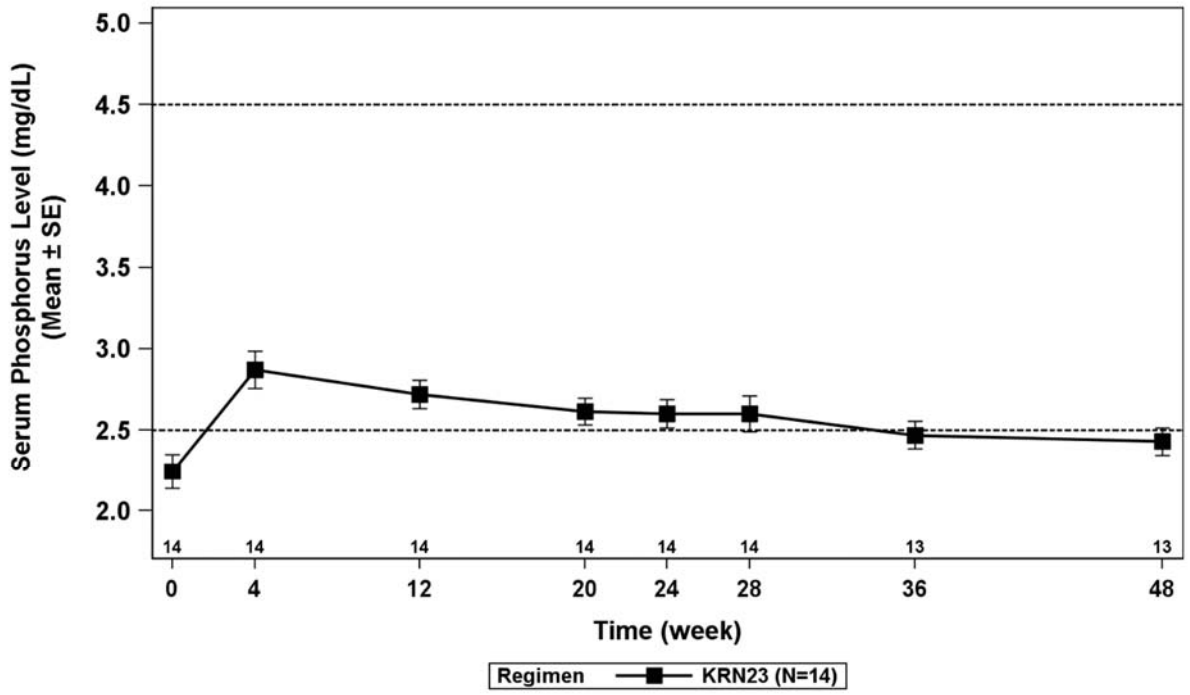
ベースラインから Week 24 までの各投与サイクルの終了時点でのベースラインからの変化量は、0.46±0.30 mg/dL であり、変化率は 23.32±19.84%であった（5.3.5.2-4 Table 14.2.3.1.4）。Week 24 及び Week 48 での血清リン濃度は、それぞれ 2.60±0.33 mg/dL、2.43±0.30 mg/dL であった（5.3.5.2-4 Table 14.2.3.1.6）。

Figure 3.2.1.1.1-3 血清リン濃度（mg/dL）のピーク値の推移（平均値±標準誤差）（UX023-CL304 試験）（FAS）



Source: 5.3.5.2-4 Figure 14.2.3.1.1.3

Figure 3.2.1.1.1-4　血清リン濃度（mg/dL）のトラフ値の推移（平均値±標準誤差）（UX023-CL304 試験）（FAS）



Source: 5.3.5.2-4 Figure 14.2.3.1.1.4

3）TmP/GFR

（1）UX023-CL303 試験

TmP/GFR の推移を Figure 3.2.1.1.1-5 に示した。

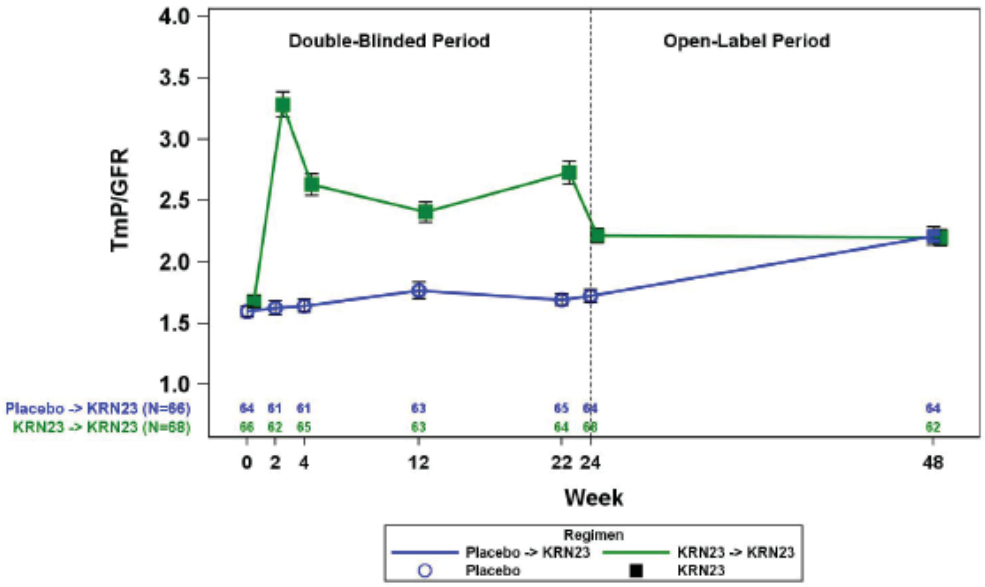
TmP/GFR は KRN23 投与により顕著に改善した。この推移は KRN23 投与による血清リン濃度の推移と同様の傾向を示した。プラセボ群では、ベースラインから Week 24 までに TmP/GFR の顕著な変化は認められなかった。

ベースラインにおける TmP/GFR は、KRN23 群で 1.68±0.40（範囲：0.95～3.41） mg/dL、プラセボ群で 1.60±0.37（範囲：0.71～2.62） mg/dL であった。

Week 24 では、TmP/GFR は KRN23 群で 2.22±0.49 mg/dL、プラセボ群で 1.73±0.42 mg/dL であった。ベースラインからの変化の最小二乗平均値（±標準誤差）は KRN23 群で 0.56±0.10 mg/dL、プラセボ群で 0.13±0.08 mg/dL であり、ベースラインからの変化率の最小二乗平均値（±標準誤差）は KRN23 群で 35.94±5.81%、プラセボ群で 7.08±4.81%であった。両群の変化の最小二乗平均値の差（±標準誤差）（KRN23 群−プラセボ群）は 0.43±0.07 mg/dL、変化率の最小二乗平均値の差（±標準誤差）（KRN23 群−プラセボ群）は 28.87±4.34%であり、いずれも意味のある差が認められた。

Week 48 では、TmP/GFR は、KRN23/KRN23 群で 2.20±0.52 mg/dL、プラセボ/KRN23 群で 2.21±0.59 mg/dL であった。ベースラインからの変化の最小二乗平均値（±標準誤差）は KRN23/KRN23 群で 0.52±0.10 mg/dL、プラセボ/KRN23 群で 0.61±0.10 mg/dL、ベースラインからの変化率の最小二乗平均値（±標準誤差）は、KRN23/KRN23 群で 33.63±5.88%、プラセボ/KRN23 群で 38.92±5.82%であった（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.3）。

Figure 3.2.1.1.1-5 TmP/GFR（mg/dL）の推移（平均値±標準誤差）（UX023-CL303 試験）（主要解析対象集団）



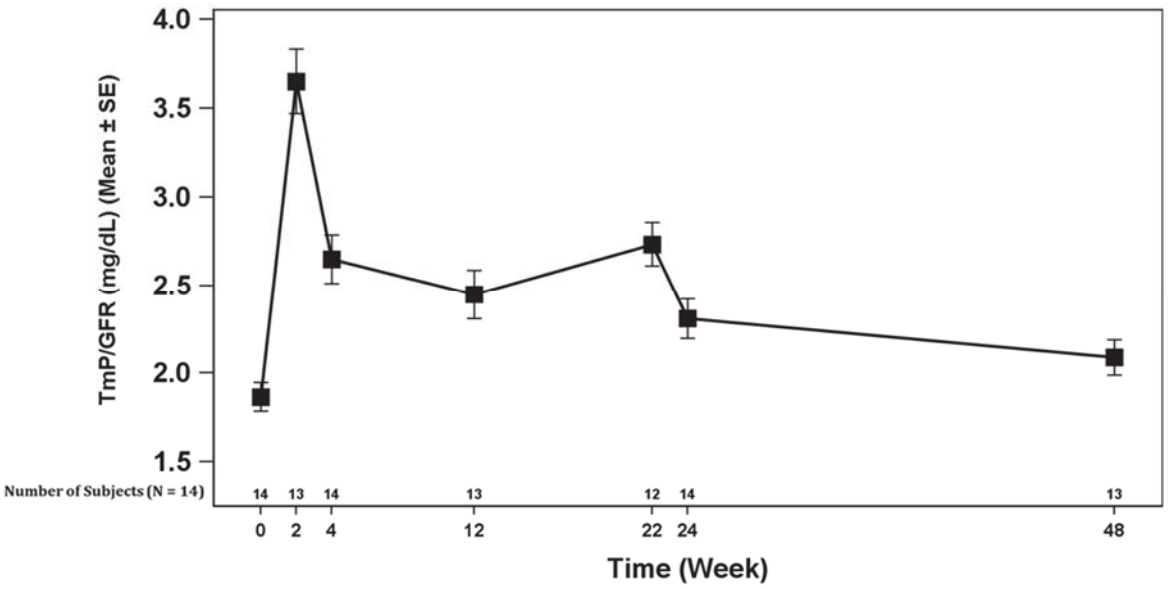
Source: 5.3.5.1-2 Figure 14.2.3.3.1

（2）UX023-CL304 試験

TmP/GFR の推移を Figure 3.2.1.1.1-6 に示した。

TmP/GFR は、ベースラインの 1.87±0.31 mg/dL から Week 24 及び Week 48 では、2.31±0.42 mg/dL 及び 2.09±0.36 mg/dL に上昇した（5.3.5.2-4 Table 14.2.3.3）。Week 24 及び Week 48 でのベースラインからの変化率の最小二乗平均値（±標準誤差）は、それぞれ 26.18±5.30%及び 13.12±4.29%であった。

Figure 3.2.1.1.1-6 TmP/GFR（mg/dL）の推移（平均値±標準誤差）（UX023-CL304 試験）（FAS）



Source: 5.3.5.2-4 Figure 14.2.3.3.1

4）血清 1,25(OH)$_2$D 濃度

（1）UX023-CL303 試験

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

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

ベースラインにおける血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は、KRN23 群で 32.4±12.96 pg/mL、プラセボ群で 33.5±15.61 pg/mL であった。

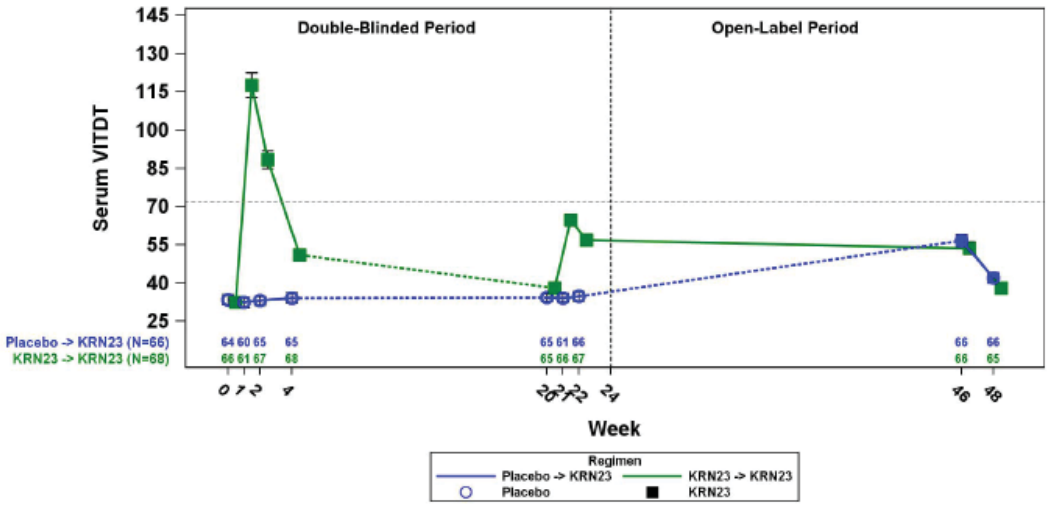
投与サイクルの中間である Week 22 において、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は KRN23 群で 57.0±18.02 pg/mL に上昇し、ベースラインからの変化の最小二乗平均値（±標準誤差）は 25.85±3.38 pg/mL、ベースラインからの変化率の最小二乗平均値（±標準誤差）は 102.36±16.75%であった。一方、プラセボ群では Week 22 において血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は 34.9±14.52 pg/mL、ベースラインからの変化の最小二乗平均値（±標準誤差）は 3.12±2.64 pg/mL、ベースラインからの変化率の最小二乗平均値（±標準誤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

Week 20 の投与直前では、KRN23 群の血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は 38.1±11.58 pg/mL、ベースラインからの変化の最小二乗平均値（±標準誤差）は 7.77±2.92 pg/mL、ベースラインからの変化率の最小二乗平均値（±標準誤差）は 40.8±14.83%であった。一方、プラセボ群では Week 20 において血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は 34.4±13.47 pg/mL、ベースラインからの変化の最小二乗平均値（±標準誤差）は 2.12±2.71 pg/mL、ベースラインからの変化率の最小二乗平均値（±標準誤差）は 19.5±14.49%であった。両群の変化の最小二乗平均値の差（±標準誤差）（KRN23 群−プラセボ群）は 5.66±1.85 pg/mL、変化率の最小二乗平均値の差（±標準誤差）（KRN23 群−プラセボ群）は 21.2±9.43%であり、意味のある差が認められた（それぞれ p=0.0022、p=0.0243）。

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

Week 48 の投与直前では、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は KRN23/KRN23 群で 38.0±13.62 pg/mL、プラセボ/KRN23 群で 41.9±13.42 pg/mL であった。ベースラインからの変化率の最小二乗平均値（±標準誤差）は KRN23/KRN23 群で 34.91±14.68%、プラセボ/KRN23 群で 69.35±19.60%であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.3.2）。

Figure 3.2.1.1.1-7 血清 1,25(OH)$_2$D 濃度（pg/mL）の推移（平均値±標準誤差）（UX023-CL303 試験）（主要解析対象集団）



VITDT = 1, 25-Dihydroxyvitamin D
The horizontal line represents the upper limit of normal.
Source: 5.3.5.1-2 Figure 14.2.3.2.1

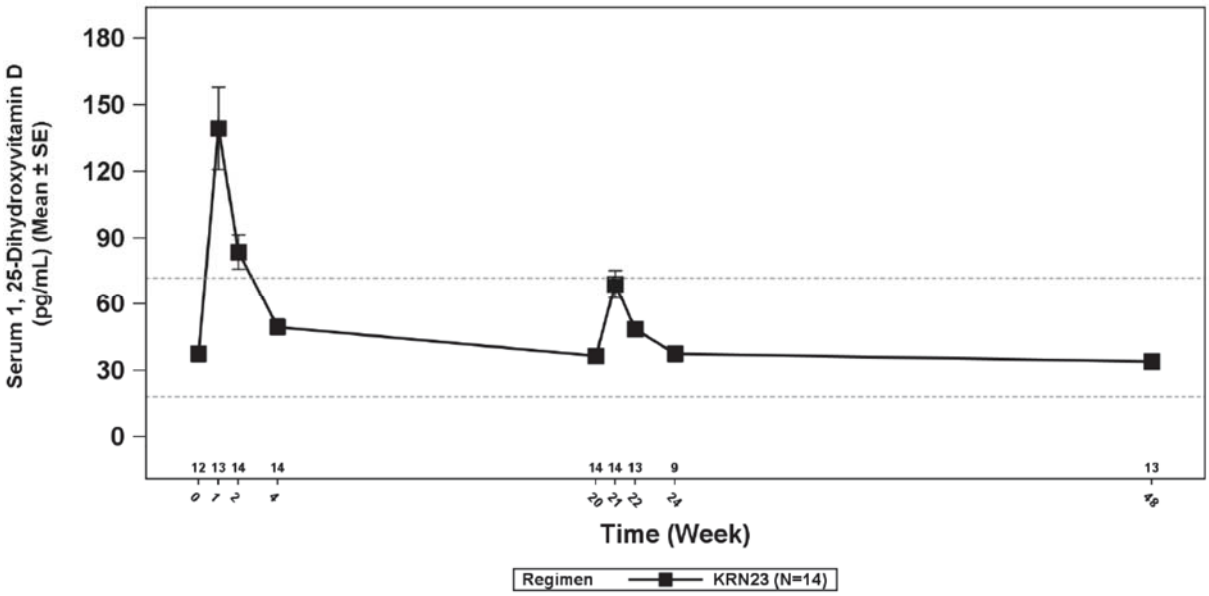
（2）UX023-CL304 試験

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

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

血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は、ベースラインの 37.25±11.69 pg/mL から Week 22 では 48.46±9.05 pg/mL まで上昇し、Week 24 及び Week 48 では、37.33±10.34 pg/mL 及び 33.92±8.98 pg/mL であった（5.3.5.2-4 Table 14.2.3.2）。Week 22 におけるベースラインからの変化の最小二乗平均値（±標準誤差）は 11.50±4.06 pg/mL、ベースラインからの変化率の最小二乗平均値（±標準誤差）は 40.10±8.08%であった。Week 24 及び Week 48 の投与直前におけるベースラインからの変化の最小二乗平均値（±標準誤差）は、それぞれ−3.04±4.89 pg/mL 及び −1.72±4.19 pg/mL であり、Week 24 及び Week 48 におけるベースラインからの変化率の最小二乗平均値（±標準誤差）は、それぞれ−0.98±15.58%及び 2.39±7.39%であった。

Figure 3.2.1.1.1-8 血清 1,25(OH)$_2$D 濃度（pg/mL）の推移（平均値±標準誤差）（UX023-CL304 試験）（FAS）



The dotted line represents the upper limit of normal (72 pg/mL)
Source: 5.3.5.2-4 Figure 14.2.3.2.1

3.2.1.1.2 骨の評価

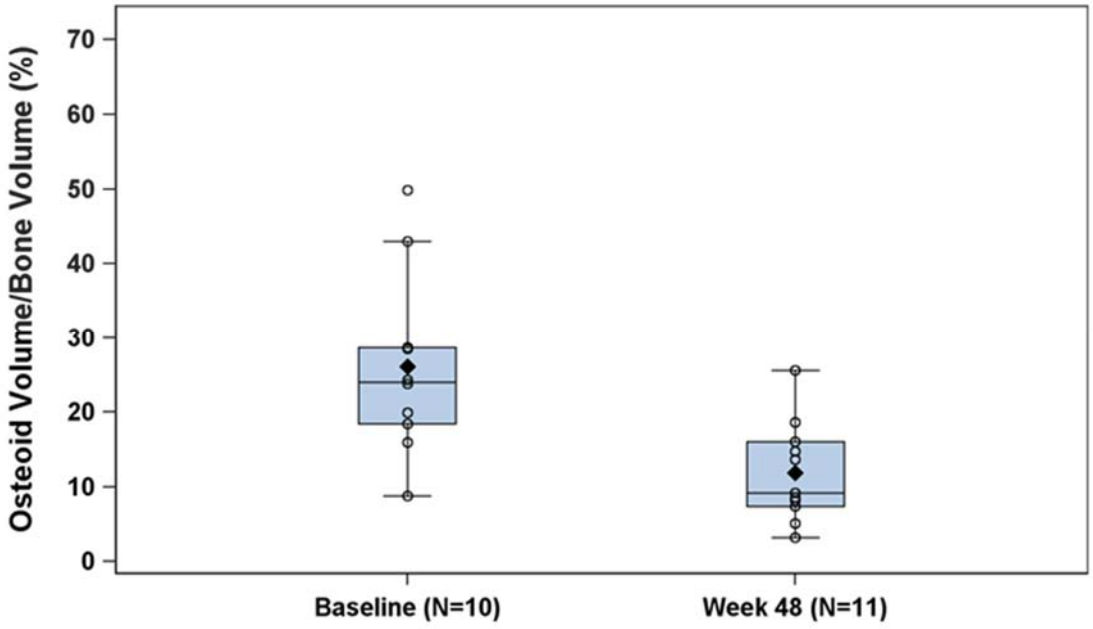
1）骨生検による OV/BV のベースラインからの変化率

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

ベースライン及び Week 48 の OV/BV を Figure 3.2.1.1.2-1 に示した。ベースラインでは、主要解析対象集団の 11 名すべての被験者が腸骨稜骨生検試料で骨軟化症であることが示され、11 名中 5 名（45.5%）は重度の骨軟化症を示した（5.3.5.2-4 Table 14.2.1.1.8）。これらベースラインで重度の骨軟化症を示した被験者 5 名のうち 4 名では、KRN23 を 48 週間投与した結果、骨軟化症は軽度へ改善した。

ベースラインの OV/BV は 26.12±12.36%であり、Week 48 の OV/BV は 11.85±6.60%であった（5.3.5.2-4 Table 14.2.1.1.1）。2 回の骨生検の結果が得られた 10 名の被験者では、OV/BV のベースラインからの変化量は−14.94±10.97%であり、変化率の平均値は−54.18±20.21%であった。KRN23 を 48 週間投与した結果、11 名すべての被験者で OV/BV が低下し、Week 48 でのベースラインからの変化率は−31.2〜−83.6%であった。

Figure 3.2.1.1.2-1　OV/BV（UX023-CL304 試験）（主要解析対象集団）



Box plot lines represent the 25th percentile, median, and 75th percentile with whiskers extending to the lower and upper fences (±1.5 inner quartile range).
Diamond represents the mean.
OV/BV, osteoid volume/bone volume
Source: 5.3.5.2-4 Figure 14.2.1.1.1.99.1

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

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

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

3）骨代謝マーカー

（1）UX023-CL303 試験

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

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

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

ベースラインの BALP は、KRN23 群で 24.0±19.68 µg/L、プラセボ群で 24.7±17.25 µg/L であった。Week 24 の BALP は、KRN23 群で 30.2±26.26 µg/L、プラセボ群で 26.0±17.33 µg/L であった。Week 24 でのベースラインからの変化率は、KRN23 群で 42.84±84.28%、プラセボ群で 32.99±82.30%であった。ベースラインからの変化の最小二乗平均値の差（±標準誤差）（KRN23 群−プラセボ群）は 4.06±2.45 µg/L、変化率の最小二乗平均値の差（±標準誤差）（KRN23 群−プラセボ群）は 9.73±13.51%であった。Week 48 では、BALP は KRN23/KRN23 群で 26.4±19.42 µg/L、プラセボ/KRN23 群で 31.2±19.36 µg/L であった。ベースラインからの変化率の最小二乗平均値（±標準誤差）は、KRN23/KRN23 群で 23.65±10.52%、プラセボ/KRN23 群で 50.21±11.79%であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.3.5）。

（2）UX023-CL304 試験

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

4）骨折／偽骨折の変化

（1）UX023-CL303 試験

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

65 ヵ所の進行中の骨折／偽骨折を示し、プラセボ群の被験者は合計 91 ヵ所の進行中の骨折／偽骨折を示した（5.3.5.1-1 Table 14.2.1.7.4）。

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

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

（2）UX023-CL304 試験

ベースラインでは、4 名の被験者に偽骨折を認めた（5.3.5.2-4 Table 14.2.1.4.2）。このうち Week 12 までに 2 名は完全に治癒し、2 名は部分的に治癒した。KRN23 を 48 週間投与した後、X 線画像が得られた 3 名すべての偽骨折は完全に治癒し、偽骨折の悪化、改善を認めない活動性偽骨折、新規の偽骨折は認められなかった。骨代謝マーカーの結果から、KRN23 はリン酸の恒常性を回復し、骨石灰化及び骨リモデリングを改善することが示され、骨折及び偽骨折治癒に対して臨床的に意味のある効果を示した。

3.2.1.1.3 PRO 及び運動機能

1）BPI スコア

（1）UX023-CL303 試験

BPI-Q3 スコアは、KRN23 群ではベースラインに 6.81±1.31、Week 24 に 5.82±1.92 であり、プラセボ群ではベースラインに 6.54±1.43、Week 24 に 6.09±2.01 であった。ベースラインから Week 24 までの BPI-Q3 スコアの変化の最小二乗平均値の差（±標準誤差）（KRN23 群−プラセボ群）は−0.46±0.28（p=0.0919、有意水準 0.05 で検定）であり、KRN23 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な変化を示さなかったが、スコアは改善方向であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1.1.1.1.1）。

（2）UX023-CL304 試験

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

（5.3.5.2-4 Table 14.2.1.2.1）。7名（53.8%）の被験者では、BPI-Q3スコアがベースラインから30%以上減少した（5.3.5.2-4 Table 14.2.1.2.3）。

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

2）WOMACの身体機能スコア及びWOMACのこわばりスコア

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

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

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

3）6MWT

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

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

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

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

Week 48の歩行距離は、KRN23/KRN23群で392.49±107.15 m、プラセボ/KRN23群で390.86±106.51 mであった。歩行距離のベースラインからの変化の最小二乗平均値（±標準誤差）は、KRN23/KRN23群で30.50±6.93m、プラセボ/KRN23群で20.19±8.76 mであった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1.4.1）。

3.2.2 小児 XLH 患者

海外第 II 相臨床試験（UX023-CL205 試験）、国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL301 試験）、国内第 III 相臨床試験（KRN23-003 試験）では、海外第 II 相臨床試験である UX023-CL201 試験の結果をもとに、0.8 mg/kg Q2W より投与を開始し、その後適宜用量を調整した。UX023-CL205 試験では、KRN23 投与後にリン恒常性及びくる病の臨床所見の改善が認められた。UX023-CL301 試験では、対照群との有効性を比較した結果、KRN23 群ではリン恒常性、くる病の臨床所見、運動機能の改善が認められ、疼痛の軽減効果が示された。KRN23-003 試験では、KRN23 投与後にリン恒常性、くる病の臨床所見の改善が認められた。各試験から得られた結果の詳細を以下に示す。

3.2.2.1 くる病及び成長の評価

3.2.2.1.1 RGI-C スコア

1）UX023-CL205 試験（5.3.5.2-6）

（1）RGI-C グローバルスコア

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

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

Table 3.2.2.1.1-1 Week 40 の RGI-C スコア（UX023-CL205 試験）（有効性解析対象集団）

RGI-C Scores	Total (N=13)
RGI-C Wrist Score	
0 to < +1 – n (%)	0 (0.0%)
≥ +1 to +2 – n (%)	1 (7.7%)
≥ +2 to +3 – n (%)	12 (92.3%)
LS mean (SE)	+2.26 (0.110)
p value	<0.0001
95%CI	+2.01, +2.50
RGI-C Knee Score	
0 to < +1 – n (%)	1 (7.7%)
≥ +1 to +2 – n (%)	1 (7.7%)
≥ +2 to +3 – n (%)	11 (84.6%)
LS mean (SE)	+2.21 (0.153)
p value	<0.0001
95%CI	+1.86, +2.55
RGI-C Global Score	
0 to < +1 – n (%)	0 (0.0%)
≥ +1 to +2 – n (%)	0 (0.0%)
≥ +2 to +3 – n (%)	13 (100%)
LS mean (SE)	+2.33 (0.080)
p value	<0.0001
95%CI	+2.16, +2.51

The Analysis of Covariance (ANCOVA) model includes the RGI-C score as the dependent variable, age and RSS at baseline as covariates. The LS Mean, SE, 95% CI and 2-sided p-value are from the ANCOVA model.
Source: 5.3.5.2-6 Table 14.2.1.2.1, 14.2.1.2.2

（2）RGI-C 長下肢スコア

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

2）UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）

（1）RGI-C グローバルスコア

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

主要な有効性評価時点である Week 40 において、KRN23 群では対照群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。Week 40 の RGI-C グローバルスコアの最小二乗平均値（±標準誤差）は、KRN23 群では+1.92±0.11、対照群では+0.77±0.11 であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は 1.14（95%CI: 0.83, 1.45、p < 0.0001、ANCOVA モデル）であった。また、RGI-C 膝スコア及び手首スコアも KRN23 群では対照群と比較して顕著な改善が認められた。RGI-C 膝スコア及び手首スコアの最小二乗平均値（±標準誤差）は、KRN23 群では 1.83±0.10 及び 2.07±0.15、対照群では 0.71±0.10、0.76±0.15 であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は、膝スコア及び手首スコアでそれぞれ 1.12（95%CI: 0.84, 1.41、p<0.0001）及び 1.31（95%CI: 0.89, 1.74、p<0.0001）であった。

Week 64 においても Week 40 と同様に、KRN23 群では対照群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。Week 64 の RGI-C グローバルスコアの最小二乗平均値（±標準誤差）は、KRN23 群で 2.06±0.07、対照群で 1.03±0.14 であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は 1.02（95%CI: 0.72, 1.33、p<0.0001、GEE モデル）であった。また、RGI-C 膝スコア及び手首スコアも KRN23 群では対照群と比較して顕著な改善が認められた。RGI-C 膝スコア及び手首スコアの最小二乗平均値（±標準誤差）は、KRN23 群では 2.03±0.06 及び 2.14±0.12、対照群では 1.03±0.14 及び 0.99±0.14 であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は、それぞれ 1.01（95%CI: 0.71, 1.30、p < 0.0001）及び 1.15（95%CI: 0.78, 1.51、p<0.0001）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1.1.1.1）。

Table 3.2.2.1.1-2 Week 40 での投与群別の RGI-C スコアの要約（UX023-CL301 試験）（FAS）

RGI-C Scores at Week 40 (ANCOVA)	KRN23 (N = 29)	Oral Phosphate/ Active Vitamin D (N = 32)
Global Score		
LS Mean (SE)	1.92 (0.110)	0.77 (0.107)
95% C.I.	1.70, 2.14	0.56, 0.99
Difference (KRN23 – Oral Phosphate/Active Vitamin D)	1.14	
95% C.I. of difference	0.83, 1.45	
P-value	<.0001	
Knee Score		
LS Mean (SE)	1.83 (0.103)	0.71 (0.100)
95% C.I.	1.62, 2.04	0.51, 0.91
Difference (KRN23 – Oral Phosphate/Active Vitamin D)	1.12	
95% C.I. of difference	0.84, 1.41	
P-value	<.0001	
Wrist Score		
LS Mean (SE)	2.07 (0.153)	0.76 (0.148)
95% C.I.	1.76, 2.38	0.46, 1.05
Difference (KRN23 – Oral Phosphate/Active Vitamin D)	1.31	
95% C.I. of difference	0.89, 1.74	
P-value	<.0001	

CI = confidence interval, LS = least squares, RGI-C = Radiographic Global Impression of Change, SE = standard error
The RGI-C score was based on a 7-point ordinal scale ranging from -3 (very much worse, or severe worsening of rickets) to +3 (very much better, or complete or near complete healing of rickets). The 3 radiologists, who were blinded to treatment assignment and subject data, performed RGI-C ratings independently.
The analysis of covariance (ANCOVA) model includes RGI-C as the dependent variable, treatment group and baseline age stratification factor as independent variables, baseline RSS score as a continuous covariate. The LS Mean, SE, 95% CI and 2-sided p-value are from the ANCOVA model.
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1.1.1.1.40

Table 3.2.2.1.1-3 Week 64 での投与群別の RGI-C スコアの要約（UX023-CL301 試験）（FAS）

RGI-C Scores at Week 64 (GEE)	KRN23 (N = 29)	Oral Phosphate/ Active Vitamin D (N = 32)
Global Score		
LS mean (SE)	2.06 (0.072)	1.03 (0.136)
95% C.I.	1.91, 2.20	0.77, 1.30
Difference (KRN23 – Oral Phosphate/Active Vitamin D)	1.02	
95% C.I. of difference	0.72, 1.33	
P-value	<.0001	
Knee Score		
LS mean (SE)	2.03 (0.060)	1.03 (0.137)
95% C.I.	1.92, 2.15	0.76, 1.29
Difference (KRN23 – Oral Phosphate/Active Vitamin D)	1.01	
95% C.I. of difference	0.71, 1.30	
P-value	<.0001	
Wrist Score		
LS mean (SE)	2.14 (0.115)	0.99 (0.140)
95% C.I.	1.91, 2.36	0.71, 1.26
Difference (KRN23 – Oral Phosphate/Active Vitamin D)	1.15	
95% C.I. of difference	0.78, 1.51	
P-value	<.0001	

CI = confidence interval, LS = least squares, RGI-C = Radiographic Global Impression of Change, SE = standard error
The RGI-C score was based on a 7-point ordinal scale ranging from -3 (very much worse, or severe worsening of rickets) to +3 (very much better, or complete or near complete healing of rickets). The 3 radiologists, who were blinded to treatment assignment and subject data, performed RGI-C ratings independently.
The GEE model includes RGI-C as the dependent variable, treatment, visit, treatment by visit interaction and baseline age stratification factor as factors, baseline RSS score as a continuous covariate, with exchangeable covariate structure. The LS Mean, SE, 95% CI and 2-sided p-value are from the GEE model.
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1.1.1.1

（2）RGI-C 長下肢スコア

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

Week 40 の RGI-C 長下肢スコアの最小二乗平均値（±標準誤差）は、KRN23 群では+0.62±0.15、対照群では+0.22±0.08 であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は 0.40（95%CI: 0.07, 0.72、p=0.0162、GEE モデル）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1.1.1.1）。

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

Week 64 の RGI-C 長下肢スコアの最小二乗平均値（±標準誤差）は、KRN23 群では+1.25±0.17、対照群では+0.29±0.12 であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は 0.97（95%CI: 0.57, 1.37、p<0.0001、GEE モデル）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1.1.1.1）。

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

Table 3.2.2.1.1-4 Week 40 の投与群別の RGI-C 長下肢スコアの要約（UX023-CL301 試験）（FAS）

RGI-C Scores at Week 40	KRN23 (N = 29)	Oral Phosphate/ Active Vitamin D (N = 32)
Lower Limb Deformity Score		
LS Mean (SE)	0.62 (0.153)	0.22 (0.080)
95% C.I.	0.32, 0.92	0.07, 0.38
Difference (KRN23 – Oral Phosphate/Active Vitamin D)	0.40	
95% C.I. of difference	0.07, 0.72	
P-value	0.0162	

CI = confidence interval, LS = least squares, RGI-C = Radiographic Global Impression of Change, SE = standard error
The generalized estimation equation (GEE) model includes RGI-C as the dependent variable, treatment, visit, treatment by visit interaction and baseline age stratification factor as factors, baseline RSS score as a continuous covariate, with exchangeable covariate structure. The LS Mean, SE, 95% CI and 2-sided p-value are from the GEE model.
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1.1.1.1

Table 3.2.2.1.1-5 Week 64 の投与群別の RGI-C 長下肢スコアの要約（UX023-CL301 試験）（FAS）

RGI-C Scores at Week 64	KRN23 (N = 29)	Oral Phosphate/ Active Vitamin D (N = 32)
Lower Limb Deformity Score		
LS Mean (SE)	1.25 (0.170)	0.29 (0.119)
95% C.I.	0.92, 1.59	0.05, 0.52
Difference (KRN23 – Oral Phosphate/Active Vitamin D)	0.97	
95% C.I. of difference	0.57, 1.37	
P-value	<.0001	

CI = confidence interval, LS = least squares, RGI-C = Radiographic Global Impression of Change, SE = standard error
The generalized estimation equation (GEE) model includes RGI-C as the dependent variable, treatment, visit, treatment by visit interaction and baseline age stratification factor as factors, baseline RSS score as a continuous covariate, with exchangeable covariate structure. The LS Mean, SE, 95% CI and 2-sided p-value are from the GEE model.
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1.1.1.1

3）KRN23-003 試験（5.3.5.2-7）

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

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

Table 3.2.2.1.1-6 Week 40 の投与群別の RGI-C スコアの要約（KRN23-003 試験）（FAS）

Parameter (unit)	Visit		KRN23 N = 15
Global Rating of Rickets	Week40	n	15
		Mean	1.51
		SD	0.80
		Min	0.3
		Median	1.70
		Max	3.0
Regional Rating of Rickets of Hand/Wrist	Week40	n	15
		Mean	1.40
		SD	0.92
		Min	0.0
		Median	1.00
		Max	3.0
Regional Rating of Rickets of Knee	Week40	n	15
		Mean	1.61
		SD	0.91
		Min	0.0
		Median	1.70
		Max	3.0
Regional Rating of Lower Limb Deformity	Week40	n	15
		Mean	0.73
		SD	0.85
		Min	0.0
		Median	0.30
		Max	3.0

The RGI-C global score is an overall score based on the general impression of change in the wrist and knee images.
Source: 5.3.5.2-7 Table 14.2.1-1.2

3.2.2.1.2 RSS スコア

1）UX023-CL205 試験（5.3.5.2-6）

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

ベースラインに比べ、Week 40 で RSS スコアの顕著な低下が認められた。ベースラインの RSS 総スコアが 2.92±1.37 であったのに対し、Week 40 では 1.19±0.52 であった（5.3.5.2-6 Table 14.2.1.1.1）。ANCOVA モデルを用いて算出した RSS 総スコアの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、−1.73±0.13 であり、統計学的に有意な低下を示した（p<0.0001）。RSS 膝スコア及び手首スコアも、Week 40 でベースラインからの統計学的に有意な低下が認められた。

Table 3.2.2.1.2-1 Week 40 での RSS スコアの要約（UX023-CL205 試験）（有効性解析対象集団）

RSS	Total (N=13)
RSS Wrist Score	
Baseline, mean (SD)	1.27 (0.696)
Week 40, mean (SD)	0.50 (0.354)
Change to Week 40, LS mean (SE)	-0.77 (0.101)
p value	< 0.0001
95%CI	-0.99, -0.54

Table 3.2.2.1.2-1 Week 40 での RSS スコアの要約（UX023-CL205 試験）（有効性解析対象集団） (Continued)

RSS	Total (N=13)
RSS Knee Score	
Baseline, mean (SD)	1.65 (0.801)
Week 40, mean (SD)	0.69 (0.253)
Change to Week 40, LS mean (SE)	-0.96 (0.057)
p value	< 0.0001
95%CI	-1.09, -0.84
RSS Total Score	
Baseline, mean (SD)	2.92 (1.367)
Week 40, mean (SD)	1.19 (0.522)
Change to Week 40, LS mean (SE)	-1.73 (0.132)
p value	< 0.0001
95%CI	-2.03, -1.44

The Analysis of Covariance (ANCOVA) model includes the change from baseline in RSS as the dependent variable, age and RSS at baseline as covariates. The LS Mean, SE, 95% CI and 2-sided p-value are from the ANCOVA model.
Source: 5.3.5.2-6 Table 14.2.1.1.1

2）UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）

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

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

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

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

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

Table 3.2.2.1.2-2 ベースライン及び Week 40 での投与群別の RSS スコアの要約（UX023-CL301 試験）（FAS）

Study Visit / RSS Score	KRN23 (N = 29)	Oral Phosphate/Active Vitamin D (N = 32)
RSS Total Score		
Baseline		
n	28	32
Mean	3.16	3.19
SD, SE	0.991, 0.187	1.141, 0.202
Week 40 Observed Value		
n	28	32
Mean	1.13	2.47
SD, SE	0.715, 0.135	1.092, 0.193
Change from Baseline at Week 40 (ANCOVA)		
LS Mean(SE)	−2.04 (0.145)	−0.71 (0.138)
95% C.I.	−2.33, −1.75	−0.98, −0.43
Difference (KRN23 - Oral Phosphate/Active Vitamin D)	−1.34	
95% C.I. of difference	−1.74, −0.94	
P-value	<.0001	
Proportion of subjects achieving reduction from Baseline at least 1.0 [a]	96.4% / (27/28)	43.8% / (14/32)
Proportion of subjects who healed completely [b]	0.0% / (0/28)	0.0% / (0/32)
RSS Knee Score		
Baseline		
n	28	32
Mean	1.71	1.73
SD, SE	0.499, 0.094	0.595, 0.105
Week 40 Observed Value		
n	28	32
Mean	0.63	1.31
SD, SE	0.376, 0.071	0.504, 0.089
Change from Baseline at Week 40 (ANCOVA)		
LS Mean(SE)	−1.10 (0.082)	−0.41 (0.078)
95% C.I.	−1.26, −0.93	−0.56, −0.25
Difference (KRN23 - Oral Phosphate/Active Vitamin D)	−0.69	
95% C.I. of difference	−0.91, −0.46	
P-value	<.0001	
RSS Wrist Score		
Baseline		
n	29	32
Mean	1.48	1.45
SD, SE	0.661, 0.123	0.807, 0.143
Week 40 Observed Value		
n	29	32
Mean	0.48	1.16
SD, SE	0.509, 0.094	0.787, 0.139
Change from Baseline at Week 40 (ANCOVA)		
LS Mean(SE)	−0.99 (0.102)	−0.30 (0.098)
95% C.I.	−1.20, −0.79	−0.50, −0.10
Difference (KRN23 - Oral Phosphate/Active Vitamin D)	−0.69	
95% C.I. of difference	−0.97, −0.41	
P-value	<.0001	

CI = confidence interval, LS = least squares, RSS = Rickets Severity Score, SD =standard deviation, SE = standard error

An ANCOVA model includes treatment group and baseline age stratification factor as independent variables, baseline RSS score as a continuous covariate. The LS Mean, SE, 95% CI and 2-sided p-value are from the ANCOVA.

a Proportion is calculated among the subjects who have a Baseline RSS total score at least 1.0.

b Proportion is calculated among the subjects who have a Baseline RSS total score > 0.

Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1.2.1.1.40

Table 3.2.2.1.2-3 ベースライン及び Week 64 での投与群別の RSS スコアの要約（UX023-CL301 試験）（FAS）

Study Visit / RSS Score	KRN23 (N = 29)	Oral Phosphate/Active Vitamin D (N = 32)
RSS Total Score		
Baseline		
n	29	32
Mean	3.17	3.19
SD, SE	0.975, 0.181	1.141, 0.202
Week 64 Observed Value		
n	29	32
Mean	0.95	2.17
SD, SE	0.724, 0.134	0.947, 0.167
Change from Baseline at Week 64 (GEE)		
LS Mean(SE)	−2.23 (0.117)	−1.01 (0.151)
95% CI	−2.46, −2.00	−1.31, −0.72
Difference (KRN23 - Oral Phosphate/Active Vitamin D)	−1.21	
95% CI of difference	−1.59, −0.83	
P-value	<.0001	
Proportion of subjects achieving reduction from Baseline at least 1.0 [a]	100.0% / (29/29)	50.0% / (16/32)
Proportion of subjects who healed completely [b]	13.8% / (4/29)	0.0% / (0/32)
RSS Knee Score		
Baseline		
n	29	32
Mean	1.69	1.73
SD, SE	0.507, 0.094	0.595, 0.105
Week 64 Observed Value		
n	29	32
Mean	0.60	1.19
SD, SE	0.409, 0.076	0.488, 0.086
Change from Baseline at Week 64 (GEE)		
LS Mean(SE)	−1.11 (0.077)	−0.53 (0.080)
95% CI	−1.26, −0.96	−0.69, −0.38
Difference (KRN23 - Oral Phosphate/Active Vitamin D)	−0.58	
95% CI of difference	−0.80, −0.36	
P-value	<.0001	
RSS Wrist Score		
Baseline		
n	29	32
Mean	1.48	1.45
SD, SE	0.661, 0.123	0.807, 0.143
Week 64 Observed Value		
n	29	32
Mean	0.34	0.98
SD, SE	0.519, 0.096	0.701, 0.124
Change from Baseline at Week 64 (GEE)		
LS Mean(SE)	−1.13 (0.081)	−0.49 (0.102)
95% CI	−1.29, −0.97	−0.68, −0.29
Difference (KRN23 - Oral Phosphate/Active Vitamin D)	−0.65	
95% CI of difference	−0.90, −0.39	
P-value	<.0001	

CI = confidence interval, LS = least squares, RSS = Rickets Severity Score, SD =standard deviation, SE = standard error
A GEE model includes treatment, visit, treatment by visit interaction and baseline age stratification factor as factors, baseline RSS score as a continuous covariate. The LS Mean, SE, 95% CI and 2-sided p-value are from the GEE.
a: Proportion is calculated among the subjects who have a Baseline RSS total score at least 1.0.
b: Proportion is calculated among the subjects who have a Baseline RSS total score > 0.
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1.2.1.1

3）KRN23-003 試験（5.3.5.2-7）

ベースライン及び Week 40 での RSS スコアの要約を Table 3.2.2.1.2-4 に示した。

RSS 総スコアは、ベースラインの 1.29±1.17 から、Week 40 では 0.62±0.58 に低下し、変化量は−0.77±0.99 であった（5.3.5.2-7 Table 14.2.1-1.3）。RSS 膝スコア及び手首スコアは、ベースラインではそれぞれ 0.93±0.68 及び 0.37±0.52 であったのに対し、Week 40 ではそれぞれ 0.54±0.52 及び 0.07±0.18 であり、いずれも低下した。変化量は RSS 膝及び手首スコアでそれぞれ−0.46±0.59 及び−0.30±0.53 であった。

Table 3.2.2.1.2-4　ベースライン及び Week 40 での RSS スコアの要約（KRN23-003 試験）（FAS）

Parameter (unit)	Visit		KRN23 N = 15	
			Actual	Change
Total Score Wrist And Knee	Baseline	n	14	
		Mean	1.29	
		SD	1.17	
		Min	0.0	
		Median	1.25	
		Max	4.5	
	Week40	n	13	13
		Mean	0.62	−0.77
		SD	0.58	0.99
		Min	0.0	−3.5
		Median	0.50	−0.50
		Max	2.0	0.0
HAND/WRIST Total Score	Baseline	n	15	
		Mean	0.37	
		SD	0.52	
		Min	0.0	
		Median	0.50	
		Max	2.0	
	Week40	n	15	15
		Mean	0.07	−0.30
		SD	0.18	0.53
		Min	0.0	−2.0
		Median	0.00	0.00
		Max	0.5	0.0
KNEE Total Score	Baseline	n	14	
		Mean	0.93	
		SD	0.68	
		Min	0.0	
		Median	1.00	
		Max	2.5	
	Week40	n	13	13
		Mean	0.54	−0.46
		SD	0.52	0.59
		Min	0.0	−1.5
		Median	0.50	0.00
		Max	1.5	0.0

Change: Change from Baseline
Source: 5.3.5.2-7 Table 14.2.1-1.3

3.2.2.1.3　成長

1）UX023-CL205 試験（5.3.5.2-6）

成長に関する検討では、臥位身長又は立位身長を指標とした。

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

臥位身長又は立位身長は、ベースラインでは 89.15±7.60 cm であったのに対し、Week 40 では 93.44±7.05 cm であり、増加が認められた（5.3.5.2-6 Table 14.2.1.3.1）。臥位身長又は立位身長の Z スコアはベースラインでは−1.38±1.19、Week 40 では−1.65±1.12 であった（5.3.5.2-6 Table 14.2.1.3.1）。この Z スコアの変化に統計学的有意差は認められなかった（最小二乗平均値±標準誤差：−0.20±0.13、p=0.1396、GEE モデル）（5.3.5.2-6 Table 14.2.1.3.2）。本治験では KRN23 による成長への影響を明確にすることはできなかったが、低年齢の患者を対象としたこと及び KRN23 の曝露期間が短かったことが原因と考えられる。

2）UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）

ベースライン、Week 40、Week 64 での臥位身長又は立位身長の Z スコアの要約を Table 3.2.2.1.3-1 に示した。臥位身長又は立位身長の Z スコアは、KRN23 群ではベースラインで−2.32±1.17、Week 40 で−2.12±1.22、Week 64 で−2.11±1.11 であった。対照群ではベースラインで−2.05±0.87、Week 40 で−2.02±0.85、Week 64 で−2.03±0.83 であった。Week 64 で臥位身長又は立位身長の Z スコアは、KRN23 群は対照群と比較して統計学的に有意な変化を示した。

Table 3.2.2.1.3-1 ベースライン、Week 40、Week 64 での臥位身長又は立位身長の Z スコアの要約（UX023-CL301 試験）（FAS）

	KRN23 (N = 29)	Oral Phosphate/ Active Vitamin D (N = 32)
Study Visit / Standing Height/Recumbent Length Z Score		
Baseline		
n	28	32
Mean	−2.32	−2.05
SD, SE	1.167, 0.221	0.868, 0.153
Week 40 Observed Value		
n	29	32
Mean	−2.12	−2.02
SD, SE	1.222, 0.227	0.849, 0.150
Change from Baseline		
n	28	32
Mean	0.16	0.03
SD, SE	0.268, 0.051	0.202, 0.036
GEE[1]		
LS Mean (SE)	0.16 (0.052)	0.03 (0.031)
95% CI	0.05, 0.26	−0.03, 0.10
Difference (KRN23 - Oral Phosphate/Active Vitamin D)	0.12	
95% CI of difference	0.01, 0.24	
P-value	0.0408	
Week 64 Observed Value		
n	29	32
Mean	−2.11	−2.03
SD, SE	1.111, 0.206	0.829, 0.147
Change from Baseline		
n	28	32
Mean	0.17	0.02
SD, SE	0.375, 0.071	0.223, 0.039

Table 3.2.2.1.3-1 ベースライン、Week 40、Week 64 での臥位身長又は立位身長の Z スコアの要約（UX023-CL301 試験）（FAS） (Continued)

	KRN23 (N = 29)	Oral Phosphate/ Active Vitamin D (N = 32)
GEE[1]		
LS Mean (SE)	0.17 (0.066)	0.02 (0.035)
95% CI	0.04, 0.30	−0.04, 0.09
Difference (KRN23 - Oral Phosphate/Active Vitamin D)	0.14	
95% CI of difference	0.00, 0.29	
P-value	0.0490	
Study visit / Standing Height/Recumbent Length Percentile		
Baseline		
n	28	32
Mean	5.87	5.74
SD, SE	9.976, 1.885	9.505, 1.680
Week 40 Observed Value		
n	29	32
Mean	8.35	5.43
SD, SE	12.393, 2.301	8.406, 1.486
Change from Baseline		
n	28	32
Mean	2.10	−0.30
SD, SE	4.060, 0.767	2.654, 0.469
Week 64 Observed Value		
n	29	32
Mean	7.61	5.06
SD, SE	11.919, 2.213	7.372, 1.303
Change from Baseline		
n	28	32
Mean	1.48	−0.68
SD, SE	6.364, 1.203	3.009, 0.532

CI = confidence interval, LS = least squares, SD =standard deviation, SE = standard error

1. The generalized estimation equation (GEE) model includes change from baseline for recumbent length/standing height Z score as the dependent variable, treatment group, visit, interaction between treatment group by visit and baseline RSS stratification as factors, age and baseline recumbent length/standing height Z score as continuous covariates, with exchangeable covariance structure. The LS Mean, SE, 95% CI and 2-sided p-value are from the GEE model.

Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1.3.7.1, Table 14.2.1.3.13.1

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

KRN23 群のベースライン、Week 40、Week 64 での成長速度の推定値はそれぞれ 6.52±4.04 cm/year、7.03±2.05 cm/year、6.65±1.46 cm/year であり、Week 40 及び Week 64 でのベースラインからの変化量はそれぞれ+0.51±2.75 cm/year 及び+0.13±3.23 cm/year であった。一方、対照群のベースライン、Week 40、Week 64 での成長速度の推定値は 6.40±2.39 cm/year、

6.27±1.31 cm/year、5.94±1.12 cm/year であり、Week 40 及び Week 64 でのベースラインからの変化量はそれぞれ−0.12±2.09 cm/year 及び−0.46±1.99 cm/year であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1.3.99.1）。

Table 3.2.2.1.3-2　ベースライン、Week 40、Week 64 での臥位身長又は立位身長の成長速度の要約（UX023-CL301 試験）（FAS）

Study Visit /	KRN23 (N = 29)	Oral Phosphate/ Active Vitamin D (N = 32)
Growth Velocity Z Score		
Baseline		
n	22	22
Mean	−1.37	−0.96
SD, SE	1.334, 0.284	1.358, 0.290
Week 40		
n	22	22
Mean	0.53	−0.37
SD, SE	1.796, 0.383	1.320, 0.281
Change from Baseline		
n	22	22
Mean	1.90	0.58
SD, SE	2.142, 0.457	1.714, 0.366
ANCOVA for Z score [a]		
LS Mean (SE)	1.76 (0.337)	0.73 (0.339)
95% CI	1.07, 2.44	0.05, 1.42
Difference (KRN23 – Oral Phosphate/Active Vitamin D)	1.02	
95% C.I. of difference	0.06, 1.99	
P-value	0.0386	
Week 64		
n	22	22
Mean	0.34	−0.75
SD, SE	1.458, 0.311	0.879, 0.187
Change from Baseline		
n	22	22
Mean	1.71	0.21
SD, SE	2.027, 0.432	1.558, 0.332
ANCOVA for Z score [a]		
LS Mean (SE)	1.53 (0.264)	0.41 (0.265)
95% CI	0.99, 2.06	−0.13, 0.94
Difference (KRN23 – Oral Phosphate/Active Vitamin D)	1.12	
95% CI of difference	0.37, 1.88	
P-value	0.0047	
Growth Velocity cm/year		
Baseline		
n	26	26
Mean	6.52	6.40
SD, SE	4.035, 0.791	2.386, 0.468
Week 40		
n	26	26
Mean	7.03	6.27
SD, SE	2.050, 0.402	1.314, 0.258
Change from Baseline		
n	26	26
Mean	0.51	−0.12
SD, SE	2.754, 0.540	2.092, 0.410

Table 3.2.2.1.3-2 ベースライン、Week 40、Week 64 での臥位身長又は立位身長の成長速度の要約（UX023-CL301 試験）（FAS） (Continued)

Study Visit /	KRN23 (N = 29)	Oral Phosphate/ Active Vitamin D (N = 32)
Week 64		
n	26	26
Mean	6.65	5.94
SD, SE	1.459, 0.286	1.116, 0.219
Change from Baseline		
n	26	26
Mean	0.13	−0.46
SD, SE	3.226, 0.633	1.989, 0.390

CI = confidence interval, LS = least squares, SD =standard deviation, SE = standard error
Standing height=135.6 cm for subject 102-019 was excluded from the analysis. The subject's standing height=100.4 cm measured right before 135.6 cm and standing height=104.9 cm measured right after 135.6 cm.
Baseline growth velocity is calculated based on the standing height measured within 1.5 years prior to baseline.
a: The Analysis of Covariance (ANCOVA) model includes the change from baseline for growth velocity Z score as the dependent variable, treatment group and baseline RSS total score stratification as factors, baseline Z score and age as continuous covariates. The LS Mean, SE, 95% CI and 2-sided p-value are from the ANCOVA model.
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1.3.99.1

3）KRN23-003 試験（5.3.5.2-7）

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

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

Table 3.2.2.1.3-3 各検査時点の身長の Z スコアの要約（FAS）（KRN23-003 試験）

Parameter (unit)	Visit		KRN23 N = 15	
			Actual	Change
Z score of Height	Baseline	n	15	−
		Mean	−1.651	−
		SD	0.869	−
		Min	−3.40	−
		Median	−1.500	−
		Max	−0.49	−
	Week24	n	15	15
		Mean	−1.709	−0.058
		SD	0.808	0.149
		Min	−3.19	−0.38
		Median	−1.560	−0.070
		Max	−0.57	0.21
	Week40	n	15	15
		Mean	−1.694	−0.043
		SD	0.756	0.225
		Min	−3.16	−0.60
		Median	−1.530	−0.010
		Max	−0.48	0.24

Change: Change from Baseline
Z score is calculated by LMS method. LMS parameters are obtained from the appropriate Centers for Disease Control/National Center for Health Statistics Clinical Growth Chart corresponding to the age in months of the child.
Source: 5.3.5.2-7 Table 14.2.1-1.5

3.2.2.2 リン恒常性

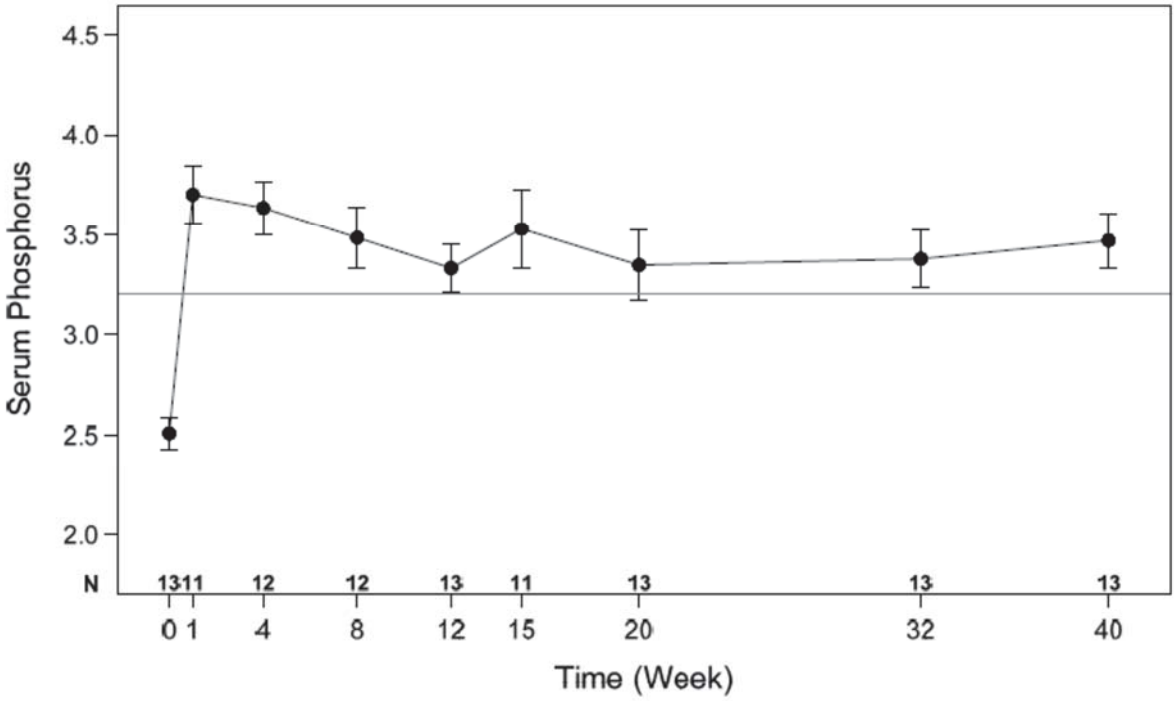
3.2.2.2.1 血清リン濃度

1）UX023-CL205 試験（5.3.5.2-6）

血清リン濃度の推移を Figure 3.2.2.2.1-1 に示した。

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

Figure 3.2.2.2.1-1 血清リン濃度（mg/dL）の推移（平均値±標準誤差）（UX023-CL205 試験）（有効性解析対象集団）



The reference line is serum phosphorus level = 3.2 mg/dL.
Source: 5.3.5.2-6 Figure 14.2.3.1.1

2）UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）

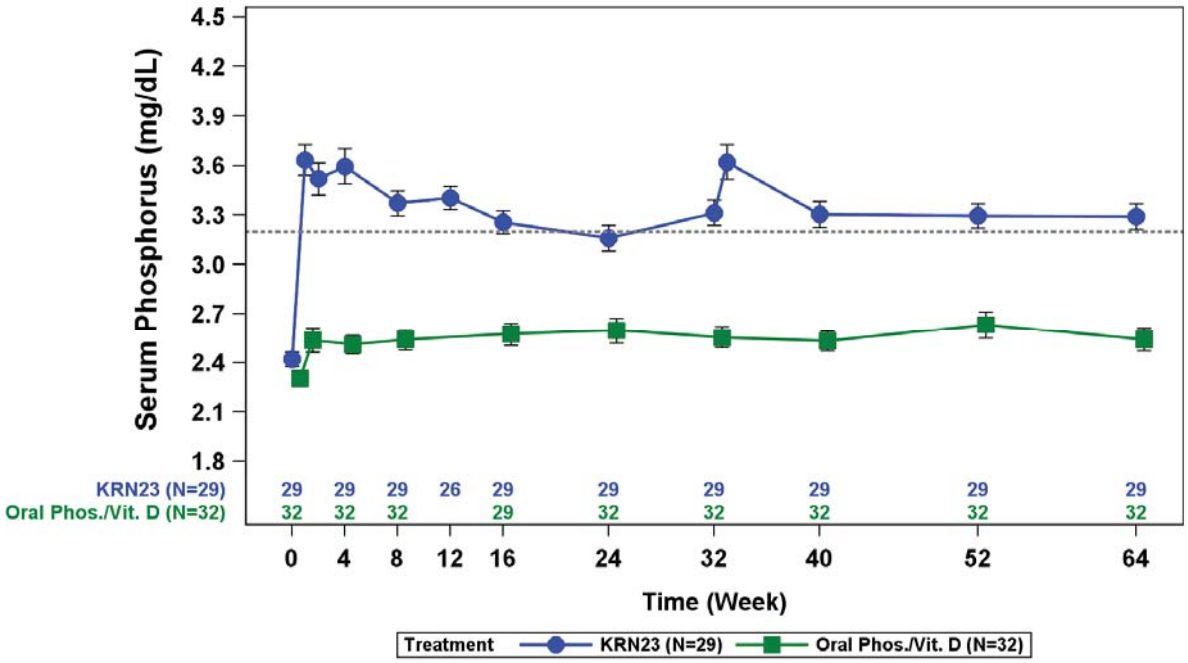
血清リン濃度の推移を Figure 3.2.2.2.1-2 に示した。

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

KRN23 群では、投与開始後血清リン濃度は急激に上昇し、平均値はほとんどの時点で基準下限値（3.2 mg/dL）を超えた。KRN23 群では、血清リン濃度は、ベースラインの 2.42±0.24 mg/dL から Week 40 では 3.30±0.43 mg/dL、Week 64 では 3.29±0.42 mg/dL に上昇した。ベースラインか

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

Figure 3.2.2.2.1-2 血清リン濃度（mg/dL）（平均値±標準誤差）の推移（UX023-CL301 試験）（FAS）



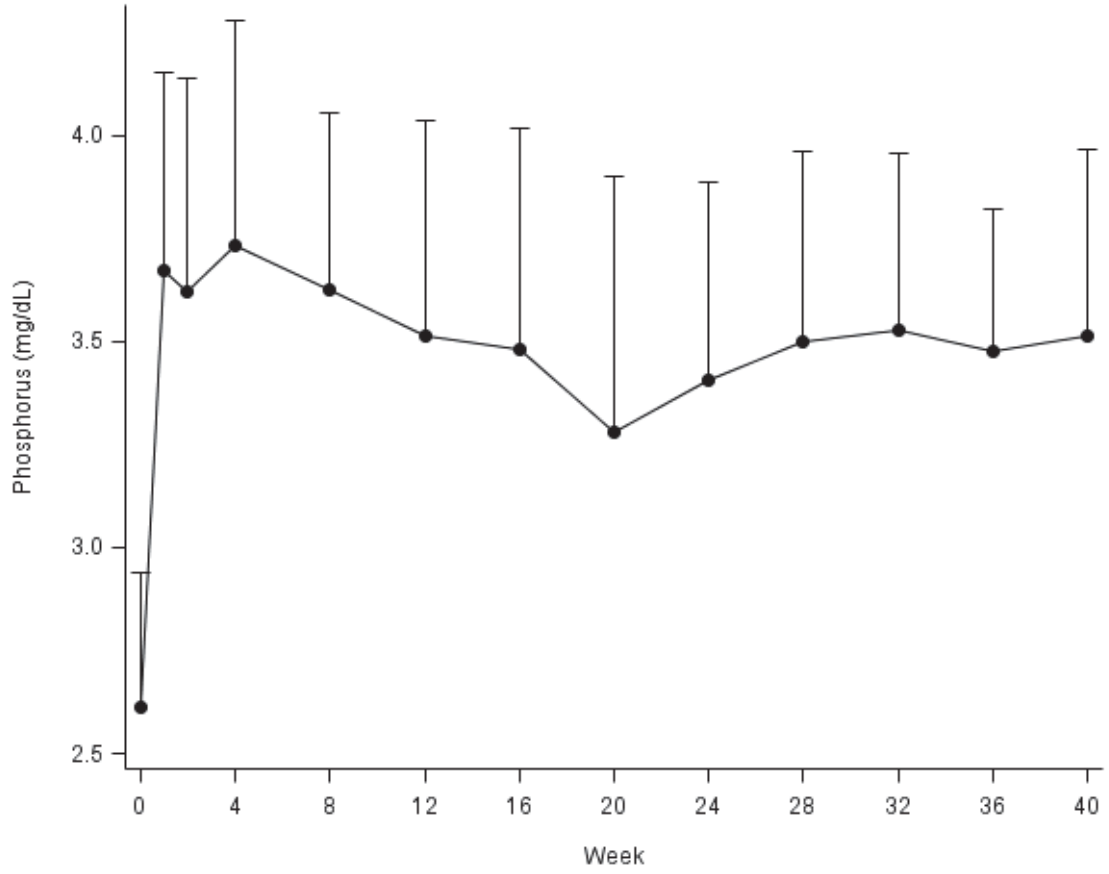
Note: Blood samples at Weeks 2, 12, and 33 (Home Health Visits) were collected and summarized for the KRN23 group only (n=26 at Week 2 and n=27 for Week 33)
Note: Dashed line indicates the lower limit of the reference range, 3.2 mg/dL.
Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.2.3.1.1

3）KRN23-003 試験（5.3.5.2-7）

血清リン濃度の推移を Figure 3.2.2.2.1-3 に示した。

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

Figure 3.2.2.2.1-3 血清リン濃度（mg/dL）の推移（平均値+標準偏差）（KRN23-003 試験）（FAS）



Source: 5.3.5.2-7 Figure 14.2.1-1.1.1

3.2.2.2.2 TmP/GFR

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

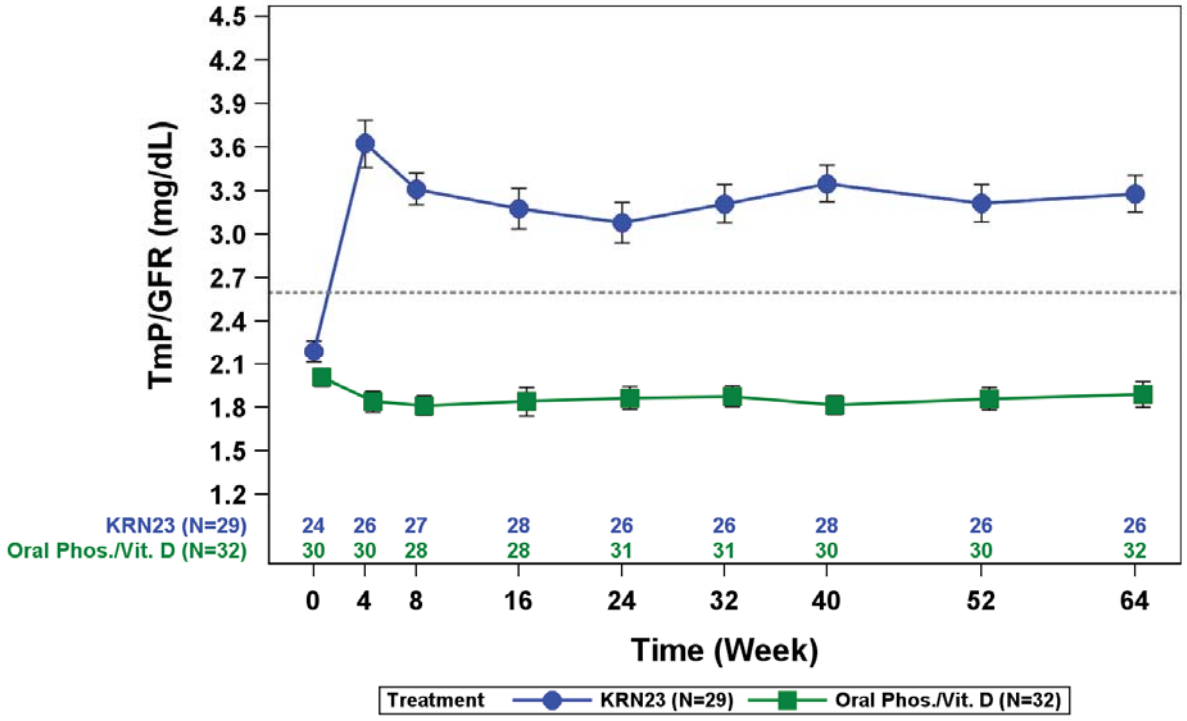
1）UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）

TmP/GFR の推移を Figure 3.2.2.2.2-1 に示した。

TmP/GFR の平均値は KRN23 投与開始後に上昇し、すべての測定時点で基準範囲内であった。KRN23 群では、TmP/GFR は、ベースラインの 2.19±0.37 mg/dL から Week 40 では 3.35±0.67 mg/dL、Week 64 では 3.28±0.65 mg/dL に上昇し、ベースラインから Week 40 及び Week 64 までの変化量の最小二乗平均値（±標準誤差）は、それぞれ 1.19±0.11 mg/dL 及び 1.16±0.13 mg/dL であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.1.1.1.40, Table 14.2.3.3.1.1.1）。一方、対照群では、投与開始後、TmP/GFR の平均値は基準範囲に到達しなかった。対照群の TmP/GFR は、ベースラインの 2.01±0.33 mg/dL から Week 40 では 1.82±0.35 mg/dL、Week 64 では 1.89±0.49 mg/dL に低下し、ベースラインから Week 40 及び Week 64 までの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、それぞれ−0.16±0.05 mg/dL 及び−0.09±0.07 mg/dL であった。ベースラインから Week 40 及び Week 64 までの変化量の両群の差（KRN23 群−対照群）は、それぞれ 1.35 mg/dL（95%CI: 1.10, 1.61、p<0.0001, GEE モデル）

及び 1.25 mg/dL（95%CI: 0.96, 1.54、p＜0.0001, GEE モデル）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.1.1.1.40, Table 14.2.3.3.1.1.1）。

Figure 3.2.2.2.2-1 TmP/GFR（mg/dL）の推移（平均値±標準誤差）（UX023-CL301 試験）（FAS）



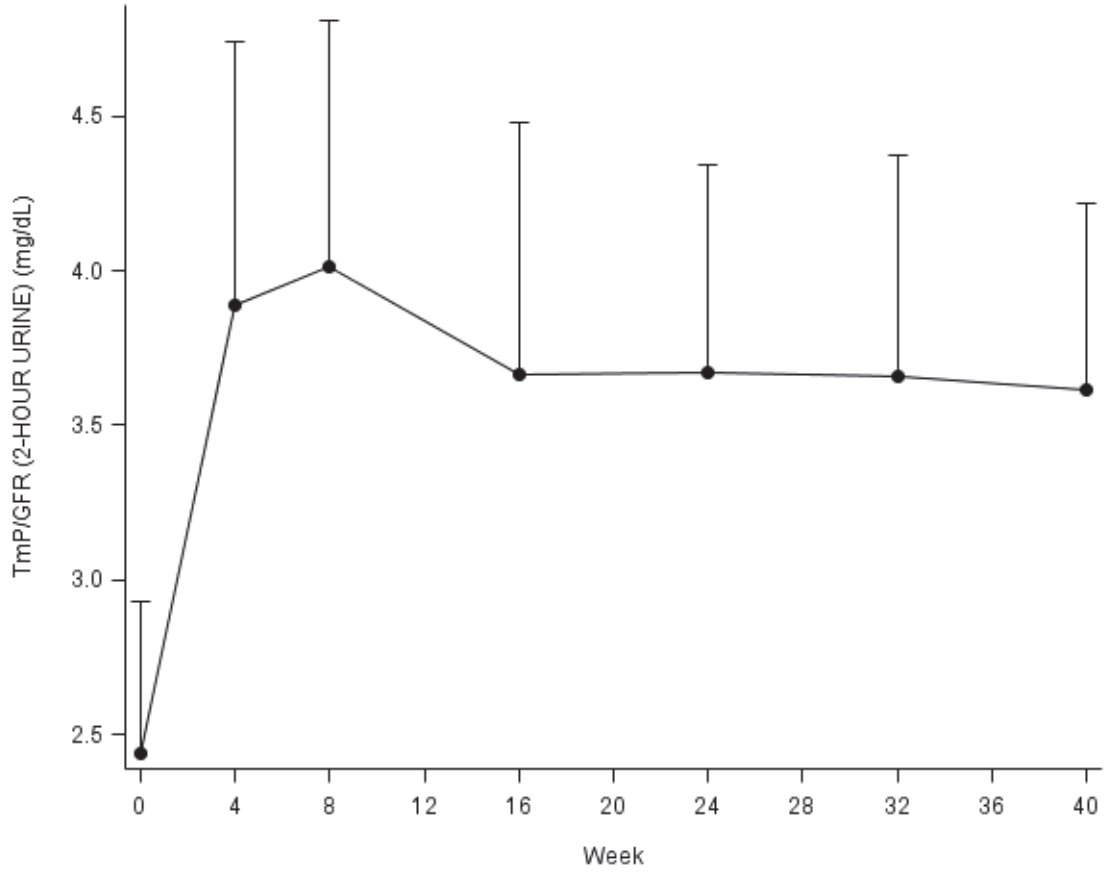
PD = pharmacodynamics; TmP/GFR = ratio of renal tubular maximum reabsorption rate of phosphate (TmP) to glomerular filtration rate (GFR)
Note: Dashed line indicates the lower limit of the reference range, 2.6 mg/dL.
Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.2.3.3.1

2）KRN23-003 試験（5.3.5.2-7）

TmP/GFR の推移を Figure 3.2.2.2.2-2 に示した。

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

Figure 3.2.2.2.2-2　TmP/GFR（mg/dL）の推移（平均値+標準偏差）（KRN23-003 試験）（FAS）



Source: 5.3.5.2-7 Figure 14.2.1-1.1.1

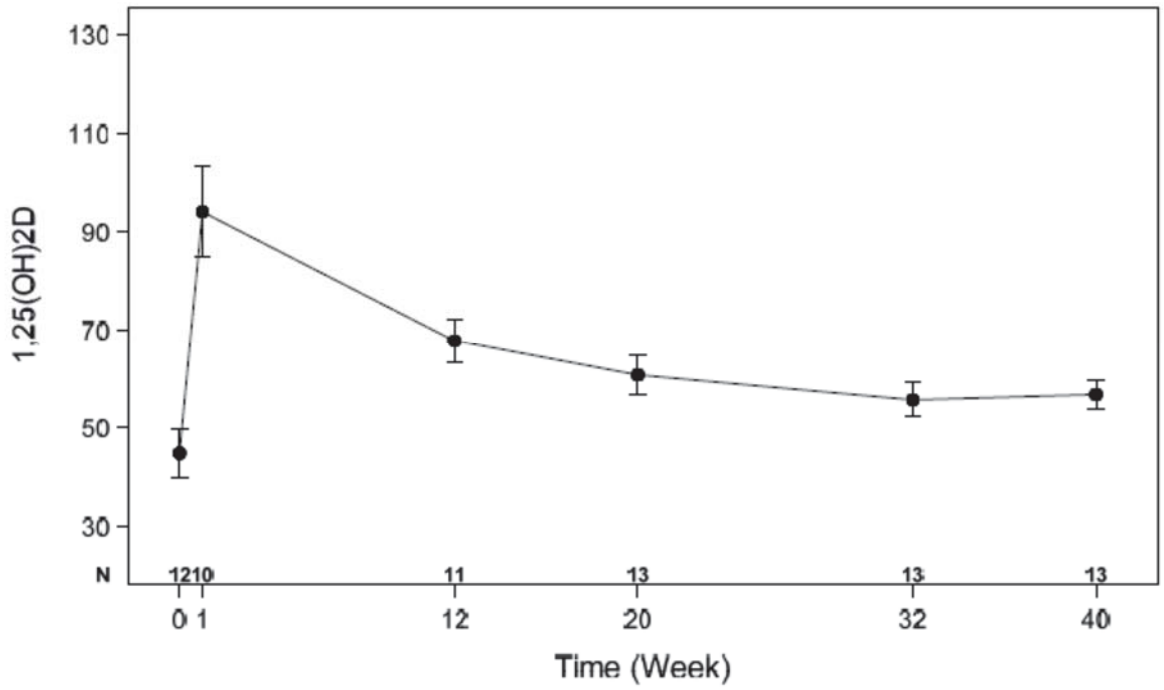
3.2.2.2.3　血清 1,25(OH)$_2$D 濃度

1）UX023-CL205 試験（5.3.5.2-6）

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

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

Figure 3.2.2.2.3-1 血清 1,25(OH)$_2$D 濃度（pg/mL）の推移（平均値±標準誤差）（UX023-CL205 試験）（有効性解析対象集団）



Source: 5.3.5.2-6 Figure 14.2.3.2.1

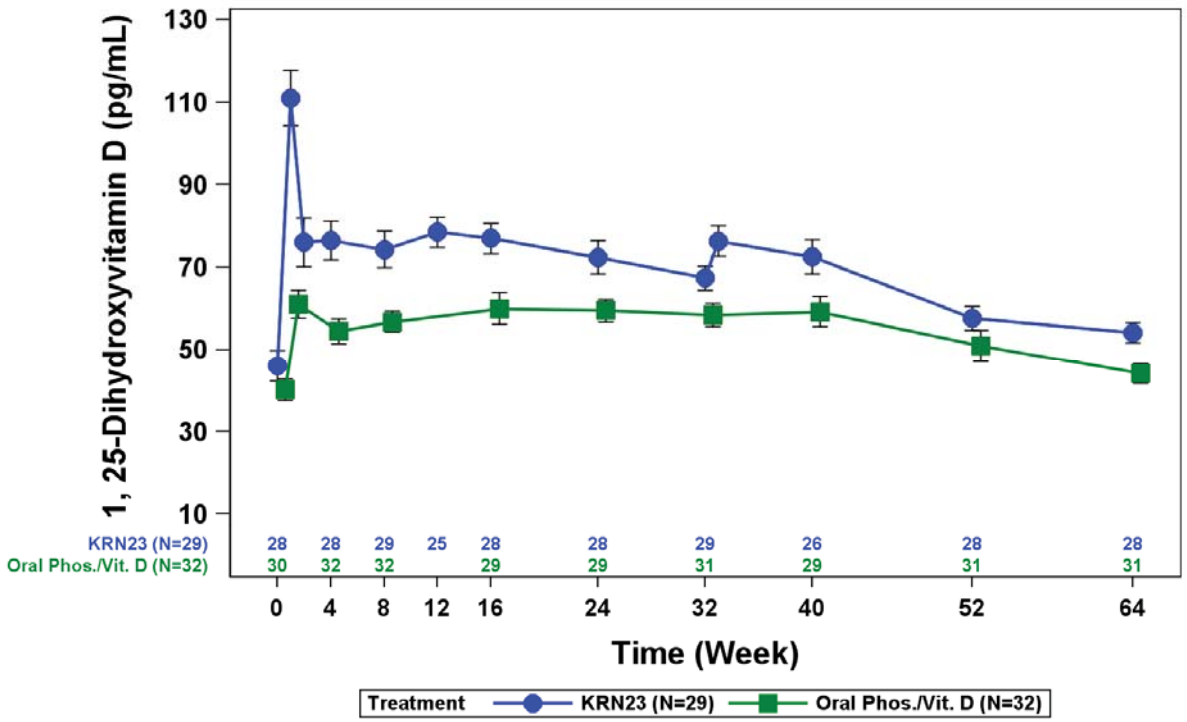
2）UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）

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

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

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

Figure 3.2.2.2.3-2 血清 1,25(OH)$_2$D 濃度（pg/mL）の推移（平均値±標準誤差）（UX023-CL301 試験）（FAS）



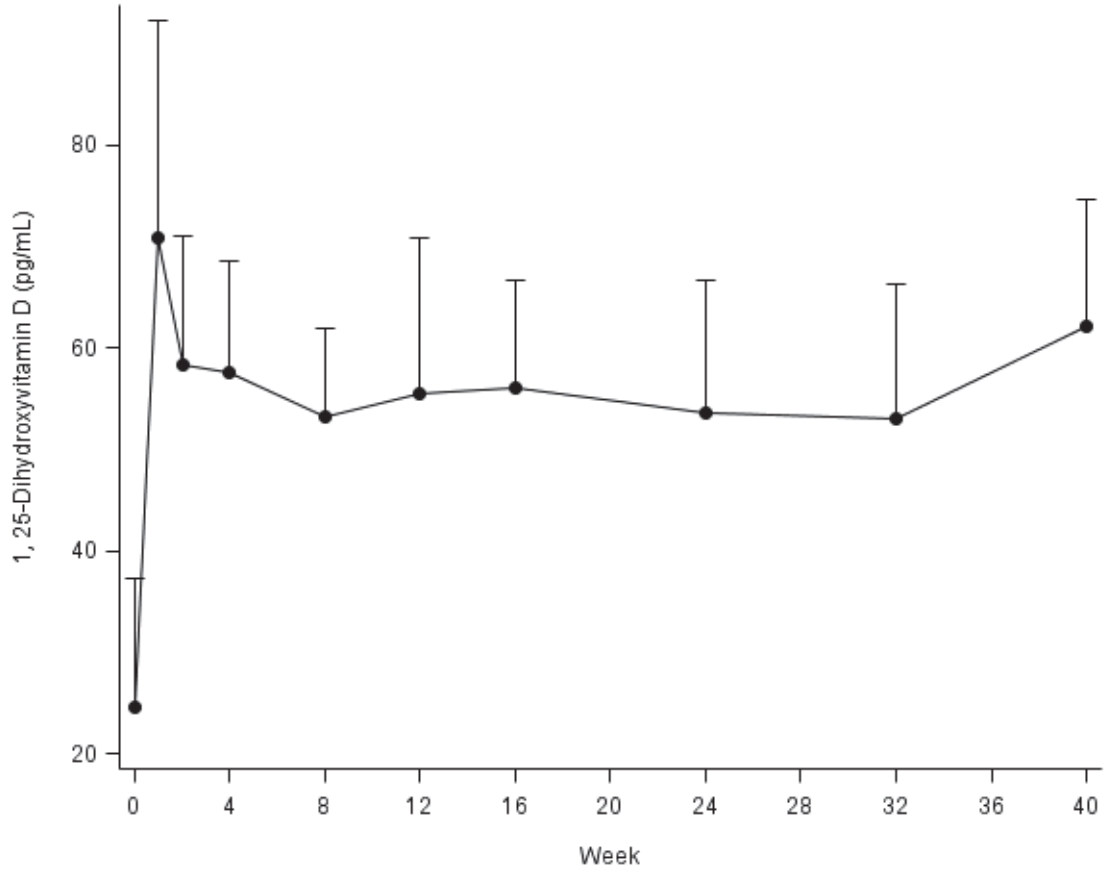
PD = pharmacodynamics
Note: Blood samples at Weeks 2, 12, and 33 (Home Health Visits) were collected and summarized for the KRN23 group only (n=25 at Weeks 2 and 33) (5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.1.1.1).
Sources: 5.3.5.1-3 Figure 14.2.3.2.1

3）KRN23-003 試験（5.3.5.2-7）

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

血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は、ベースライン時の 24.65±12.70 pg/mL から投与開始後に上昇した。Week 1 ではピークの 70.81±21.49 pg/mL に達し、ベースラインからの変化量は 46.16±15.55 pg/mL であった。その後、大きな変動はなく、Week 40 では 62.19±12.50 pg/mL であった（5.3.5.2-7 Table 14.2.1-1.1）。

Figure 3.2.2.2.3-3 血清 1,25(OH)$_2$D 濃度（pg/mL）の推移（平均値+標準偏差）（KRN23-003 試験）（FAS）



Source: 5.3.5.2-7 Figure 14.2.1-1.1.1

3.2.2.3 PRO 及び運動機能

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

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

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

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

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

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

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

ベースラインでの KRN23 群及び対照群の疲労の T スコアは、それぞれ 48.8±9.60 及び 47.0±13.70 であり、Week 40 での KRN23 群及び対照群の疲労の T スコアは、それぞれ 44.7±10.49 及び 46.6±10.73 であった。疲労の T スコアのベースラインから Week 40 の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、KRN23 群で−4.29±1.71、対照群で−1.05±1.75 であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は−3.25（95%CI: −7.86, 1.37、p=0.1676, GEE モデル）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1.4.1.1.40）。

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

3.2.2.3.2 6MWT

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

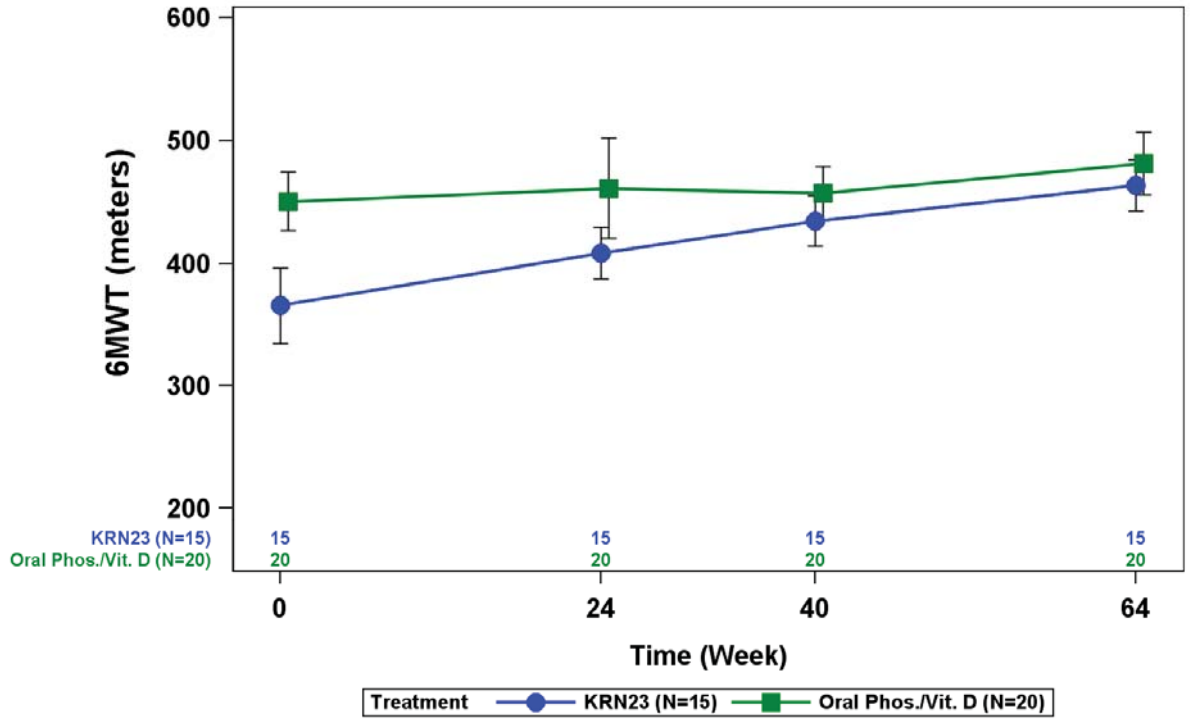
1）UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）

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

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

れた（+43.20 m（95%CI: +2.33, +84.07）、p=0.0383、GEE モデル）（5.3.5.1-3 Table 14.2.1.6.1.1.40, Table 14.2.1.6.1.1）。

Figure 3.2.2.3.2-1　6MWT の歩行距離の推移（平均値±標準誤差）（UX023-CL301 試験）（FAS；5 歳以上対象）



Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.2.1.6.3.1

2）KRN-003 試験

各検査時点の 6MWT の基本統計量を Table 3.2.2.3.2-1 に示した。

6MWT の歩行距離は、ベースライン時の 425.0±81.3 m から Week 24 では 461.1±58.2 m、Week 40 では 437.6±77.3 m に増加した。Week 24 及び Week 40 のベースラインからの変化量はそれぞれ 24.1±60.7 m 及び 12.6±75.5 m であった。

Table 3.2.2.3.2-1　各検査時点の 6MWT の基本統計量（KRN23-003 試験）（FAS）

Parameter (unit)	Visit		KRN23 N = 15	
			Actual	Change
6MWT-Distance at 6 Minutes (m)	Baseline	n	11	−
		Mean	425.0	−
		SD	81.3	−
		Min	305	−
		Median	416.0	−
		Max	537	−
	Week24	n	10	10
		Mean	461.1	24.1
		SD	58.2	60.7
		Min	377	−89
		Median	446.0	35.5
		Max	560	128
	Week40	n	11	11
		Mean	437.6	12.6
		SD	77.3	75.5
		Min	326	−162
		Median	424.0	30.0
		Max	600	125

Change: Change from Baseline
Source: 5.3.5.2-7 Table 14.2.1-1.4

3.2.3　TIO 患者

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

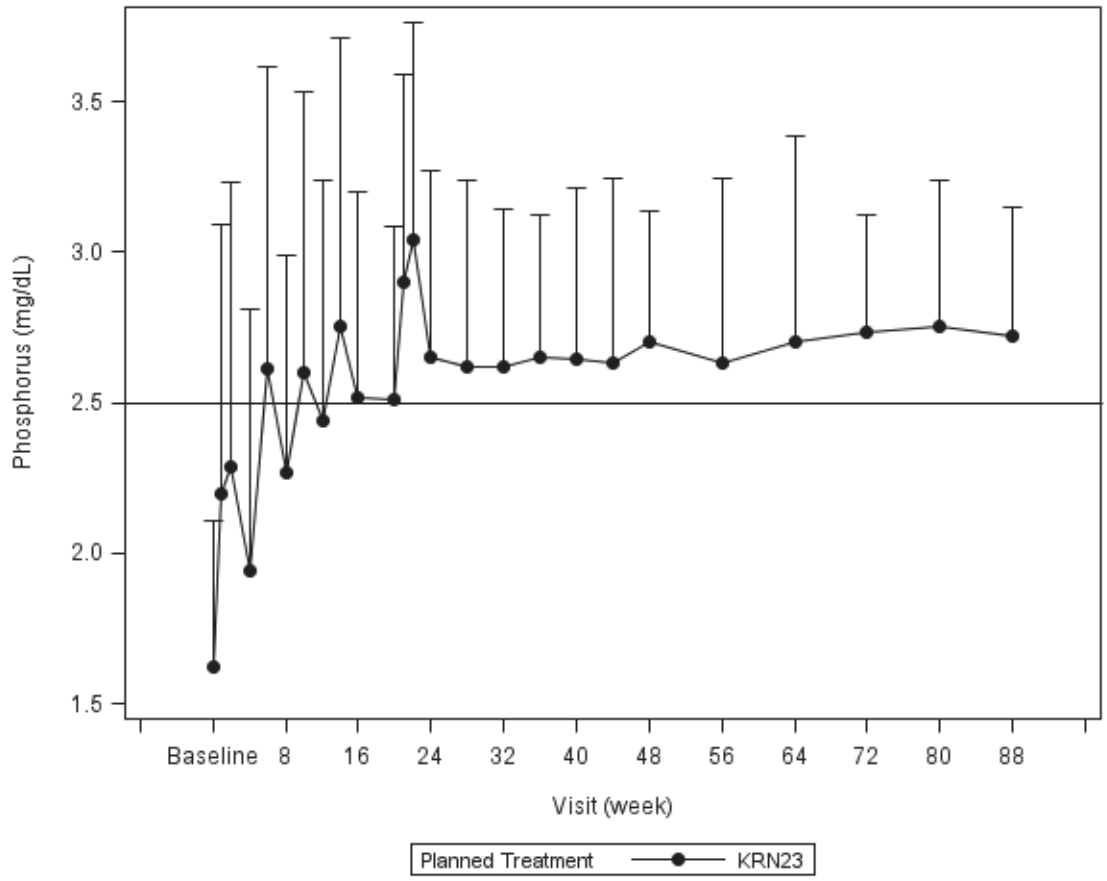
3.2.3.1　リン恒常性

3.2.3.1.1　血清リン濃度

血清リン濃度の推移を Figure 3.2.3.1.1-1 に示した。

血清リン濃度は KRN23 を Q4W で投与後にベースラインから上昇した。血清リン濃度はベースライン時に 1.62±0.49 mg/dL であったのに対し、Week 1、2、4 ではそれぞれ 2.20±0.89 mg/dL、2.28±0.95 mg/dL、1.94±0.87 mg/dL に上昇し、Week 2 にピークを示した。反復投与後の血清リン濃度は、Week 20、Week 21、Week 22、Week 24 でそれぞれ 2.51±0.58 mg/dL、2.90±0.69 mg/dL、3.04±0.72 mg/dL、2.65±0.62 mg/dL であった（5.3.5.2-8 Table 14.2.1-1）。なお、Week 20 の平均投与量は 0.71 mg/kg であった（5.3.5.2-8 Table 14.1-6）。Week 48、Week 72、Week 88 の血清リン濃度は、それぞれ 2.70±0.44 mg/dL、2.73±0.39 mg/dL、2.72±0.43 mg/dL であり、Week 24、Week 48、Week 72、Week 88 の血清リン濃度のベースラインからの変化量は、それぞれ 0.97±0.68 mg/dL、0.99±0.48 mg/dL、1.05±0.48 mg/dL、1.03±0.51 mg/dL であり、ほぼ一定であった（5.3.5.2-8 Table 14.2.1-6）。

Figure 3.2.3.1.1-1　血清リン濃度（mg/dL）の推移（平均値+標準偏差）（KRN23-002 試験）



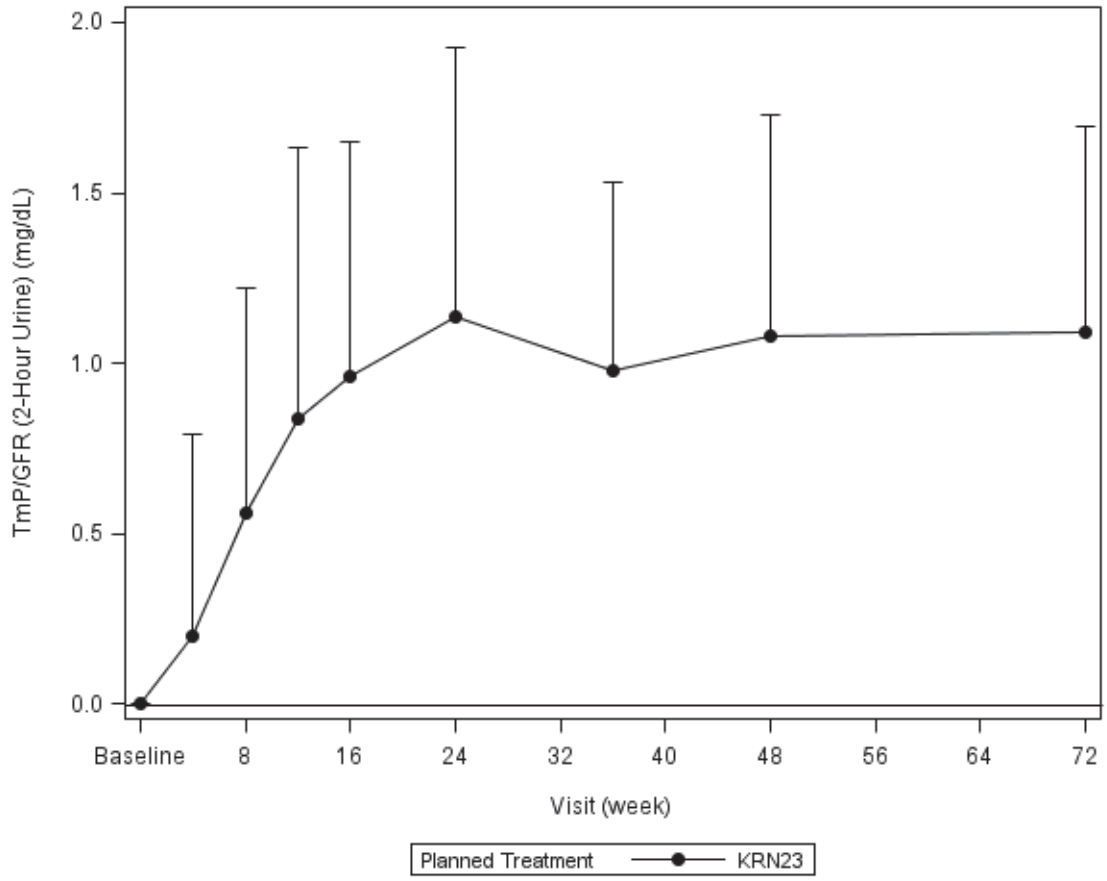
y-axis=2.5: the lower limit (2.5 mg/dL [0.81 mmol/L]) of the normal range
Source: 5.3.5.2-8 Figure 14.2.1-1

3.2.3.1.2　TmP/GFR

TmP/GFR の推移を Figure 3.2.3.1.2-1 に示した。

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

Figure 3.2.3.1.2-1　TmP/GFR（mg/dL）の推移（平均値+標準偏差）（KRN23-002 試験）



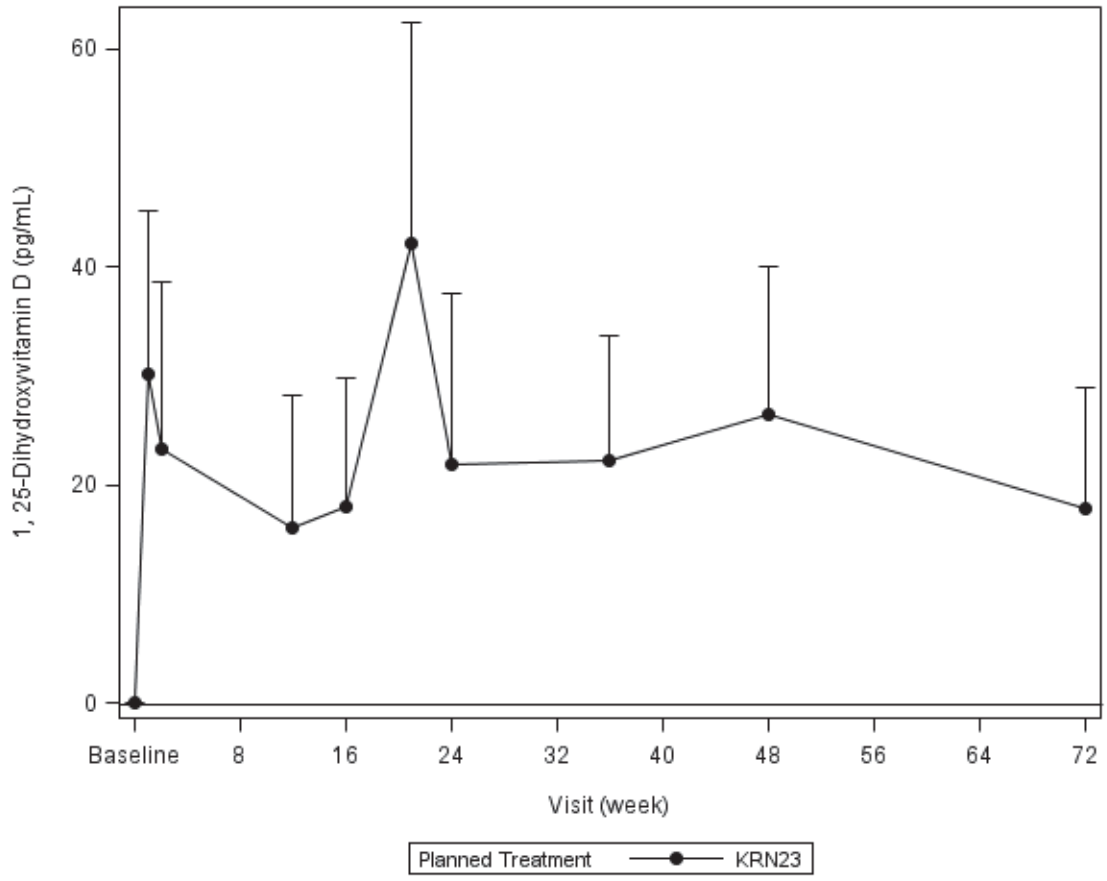
Source: 5.3.5.2-8 Figure 14.2.1-4

3.2.3.1.3　血清 1,25(OH)$_2$D 濃度

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

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

Figure 3.2.3.1.3-1 血清 1,25(OH)$_2$D 濃度（pg/mL）の推移（平均値+標準偏差）（KRN23-002 試験）



Source: 5.3.5.2-8 Figure 14.2.1-4

3.2.3.2 骨の評価

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

骨生検試料の得られた 3 名の被験者から得られた組織形態的指標を、被験者ごとに以下に示した（5.3.5.2-8 Listing 16.2.6-3.3）。

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

被験者番号：101-02

当該被験者の骨軟化症は、ベースライン及び Week 48 ともに、重症と診断された。ベースラインの O.Th、OS/BS、OV/BV はそれぞれ 8.7 µm、38%、7.1%であり、Week 48 の O.Th、OS/BS、OV/BV はそれぞれ 13.6 µm、37%、8.6%であった。ベースライン及び Week 48 いずれも MLt は算出できなかった（5.3.5.2-8 Listing 16.2.6-3.1, 16.2.6-3.2, 16.2.6-3.3）。

被験者番号：101-03

当該被験者の骨軟化症は、ベースラインでは重症、Week 48 では軽症と診断された。ベースラインの O.Th、OS/BS、OV/BV はそれぞれ 7.6 µm、31%、3.5%であり、Week 48 の O.Th、OS/BS、

OV/BV はそれぞれ 6.4 µm、44%、4.1%であった。MLt はベースラインでは算出できなかったが、Week 48 では 49.1 日と算出された（5.3.5.2-8 Listing 16.2.6-3.1, 16.2.6-3.2, 16.2.6-3.3）。

被験者番号：102-03

当該被験者の骨軟化症は、ベースラインでは重症、Week 48 では軽症と診断された。ベースラインの O.Th、OS/BS、OV/BV はそれぞれ 31.8 µm、74%、31.5%であり、Week 48 の O.Th、OS/BS、OV/BV はそれぞれ 20.5 µm、48%、15%であった。MLt はベースラインでは算出できなかったが、Week 48 では MLt は 738.7 日と算出された（5.3.5.2-8 Listing 16.2.6-3.1, 16.2.6-3.2, 16.2.6-3.3）。

3.2.3.2.2 骨代謝マーカー

すべての骨代謝マーカー（CTx、P1NP、BALP、オステオカルシン）は、KRN23 投与後初期には上昇し、その後徐々に低下した（5.3.5.2-8 Table 14.2.1-9）。

CTx はベースラインの 0.61±0.57 ng/mL から Week 24 では 0.89±0.80 ng/mL まで上昇し、Week 72 では 0.69±0.43 ng/mL であった。P1NP はベースラインの 72.34±72.87 ng/mL から Week 24 では 112.89±105.43 ng/mL まで上昇し、Week 72 では 83.63±40.22 ng/mL であった。BALP はベースラインの 36.21±21.66 µg/L から Week 16 では 43.97±31.68 µg/L まで上昇し、Week 72 では 30.38±19.50 µg/L であった。オステオカルシンはベースラインの 27.81±28.85 ng/mL から Week 24 では 37.48±37.88 ng/mL まで上昇し、Week 72 では 32.67±31.81 ng/mL であった。

3.2.3.2.3 ^{99m}Tc 標識骨スキャン

^{99m}Tc 標識骨スキャンにより、骨折及び偽骨折を評価した。

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

3.2.3.2.4 X 線検査

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

3.2.3.3 PRO 及び運動機能

3.2.3.3.1 BPI

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

3.2.3.3.2 SF-36（痛み、社会生活機能）

SF-36 の痛みの T スコアは、ベースライン、Week 24、Week 48、Week 72 で、それぞれ 35.89±7.71、45.22±10.72、41.38±11.83、43.30±11.17 であり、社会生活機能の T スコアは、ベースライン、Week 24、Week 48、Week 72 で、それぞれ 32.30±11.43、43.40±14.68、43.38±13.59、42.30±14.86

であった（5.3.5.2-8 Table 14.2.1-11）。投与開始後、SF-36 の痛みのスコア及び社会生活機能スコアはいずれも改善傾向が認められた。

3.2.3.3.3 6MWT

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

3.3 部分集団での有効性の比較

3.3.1 全体集団

成人 XLH 患者を対象とした UX023-CL303 試験において、事前に計画した部分集団での解析結果を 3.3.1.1 に示した。また、小児 XLH 患者を対象とした UX023-CL301 試験において、事前に計画した部分集団での解析結果を 3.3.1.2 に示した。

3.3.1.1 成人 XLH 患者

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

部分集団解析（Week 24）

主要評価項目について、事前に規定した以下の部分集団で解析した。

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

上記の各部分集団で、プラセボ群よりも KRN23 群の方が、Week 24 までの各投与サイクルの中間時点での血清リン濃度が基準下限値を上回った被験者の割合が顕著に高かった（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.1.3～5, Table 14.2.3.1.12～13）。これらの部分集団解析の結果には一貫性があり、主要解析の頑健性が示された。

主な副次評価項目である、BPI-Q3 スコア、WOMAC のこわばりスコア、WOMAC の身体機能スコアのベースラインから Week 24 までの変化について、以下の部分集団で解析し、部分集団別のフォレストプロットを 5.3.5.1-1 Figure 10.2.4.1～10 に示した。

- ベースラインの BPI-Q3（最も強い痛み）スコア（>6.0 又は≤6.0）
- ベースラインの BPI-Q5（平均的な痛み）（>6.0 又は≤6.0）
- 地域（北米／欧州、日本、韓国）
- 性別
- 人種（白人、非白人）
- ベースライン時の疼痛薬の使用（あり、なし）、特にオピオイドのベースライン使用（あり、なし）
- ベースラインの WOMAC の身体機能スコア（≤47.8（ベースライン中央値）、>47.8）

- ベースラインの WOMAC のこわばりスコア（≤62.5（ベースライン中央値）、>62.5）
- ベースラインでの骨折／偽骨折の有無（あり、なし）

被験者数が少数であった部分集団では、KRN23 群とプラセボ群の間で、最小二乗平均値（±標準誤差）に統計学的有意差は認められなかったものの、いずれの主な副次評価項目でも、プラセボ群と比較して、KRN23 群では効果が良好な傾向を示す点で、全体集団の結果とおおむね一致していた（5.3.5.1-1 Section 10.2.4）。

部分集団解析（Week 48）

両群の被験者が KRN23 の投与を受けていた Week 48 で、主な副次評価項目について、部分集団での解析を実施した。主な副次評価項目のベースラインからの改善度は、各部分集団内の両群で類似していた（5.3.5.1-2 Table 14.2.1.1.1.5, Table 14.2.1.2.1.5, Table 14.2.1.2.2.5, Table 14.2.1.1.1.99.3, Table 14.2.1.2.1.99.3, Table 14.2.1.2.2.99.3, Table 14.2.1.1.1.99.4, Table 14.2.1.2.1.99.4, Table 14.2.1.2.2.99.4, Table 14.2.1.1.1.99.9, Table 14.2.1.2.1.99.9, Table 14.2.1.2.2.99.9）。

3.3.1.2 小児 XLH 患者

UX023-CL301 試験の FAS を対象に、有効性評価項目である RGI-C グローバルスコア、成長、薬力学パラメータ、ALP の KRN23 群と対照群の比較について、事前に規定した以下の部分集団で解析した結果を以下に示した。なお、性別による部分解析は、RGI-C グローバルスコア及び成長のみ実施した。

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

主要評価項目である RGI-C グローバルスコアを部分集団で解析した結果を 5.3.5.1-3 Table 14.2.1.1.2.1～2, Table 14.2.1.1.3.1～2, Table 14.2.1.1.4.1～2, Table 14.2.1.1.5.1～2, Table 14.2.1.1.6.1～2 に示し、部分集団別のフォレストプロットを 5.3.5.1-3 Figure 14.2.1.2.99.1 に示した。なお、RGI-C グローバルスコアを日本人被験者集団で解析した結果は 3.3.2.2.2 に示した。

身長の Z スコアを部分集団で解析した結果を 5.3.5.1-3 Table 14.2.1.3.8.1～2, Table 14.2.1.3.9.1～2, Table 14.2.1.3.10.1～2, Table 14.2.1.3.11.1～2, Table 14.2.1.3.12.1～2 に示した。

KRN23 群及び対照群間の RGI-C グローバルスコアを、ベースラインの RSS 総スコア、年齢、地域、性別の部分集団で解析した結果、いずれの部分集団の有効性も、試験全体集団の結果と同様の結果であった。KRN23 群及び対照群間の身長の Z スコアについては、部分集団でも顕著な差は認められなかった。

3.3.2 日本人被験者集団

成人 XLH 患者を対象とした UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験の日本人被験者を対象とした解析結果を 3.3.2.1 に示した。また、小児 XLH 患者を対象とした UX023-CL301 試験の日本人被験者を対象とした解析結果を 3.3.2.2 に示した。

3.3.2.1 成人 XLH 患者（UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験）

3.3.2.1.1 人口統計学的及び他の基準値の特性

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

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

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

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

Table 3.3.2.1.1-1 日本人被験者における人口統計学的及び他の基準値の特性（UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験）

		CL303				
		Double-Blind Period (Week 0-24)			CL304	Overall
		Placebo N = 5	KRN23 N = 6	Total KRN23 N = 11	KRN23 N = 4	KRN23 N = 15
Age (yrs)	n	5	6	11	4	15
	Mean	32.0	42.6	37.8	45.6	39.9
	SD	14.9	14.6	15.0	6.1	13.5
	Min	21	20	20	39	20
	Median	29.0	45.6	33.5	45.9	42.1
	Max	57	63	63	52	63
	>50	1 (20.0)	1 (16.7)	2 (18.2)	1 (25.0)	3 (20.0)
	>=18 to <=50	4 (80.0)	5 (83.3)	9 (81.8)	3 (75.0)	12 (80.0)
Sex	Female	3 (60.0)	3 (50.0)	6 (54.5)	2 (50.0)	8 (53.3)
	Male	2 (40.0)	3 (50.0)	5 (45.5)	2 (50.0)	7 (46.7)
Height (cm)	n	5	6	11	4	15
	Mean	149.00	148.85	148.92	143.95	147.59
	SD	10.06	5.75	7.55	10.89	8.44
	Min	137.1	141.4	137.1	135.0	135.0
	Median	147.00	147.85	147.50	140.50	147.00
	Max	163.8	157.0	163.8	159.8	163.8
Weight (kg)	n	5	6	11	4	15
	Mean	50.78	51.62	51.24	58.98	53.30
	SD	16.73	10.49	12.93	13.16	13.00
	Min	36.1	40.1	36.1	46.5	36.1
	Median	45.00	48.70	47.20	56.30	49.10
	Max	79.5	65.2	79.5	76.8	79.5

Table 3.3.2.1.1-1 日本人被験者における人口統計学的及び他の基準値の特性（UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験） (Continued)

		CL303				
		Double-Blind Period (Week 0-24)			CL304	Overall
		Placebo N = 5	KRN23 N = 6	Total KRN23 N = 11	KRN23 N = 4	KRN23 N = 15
Body Mass Index (kg/m^2)	n	5	6	11	4	15
	Mean	22.466	23.173	22.852	28.309	24.307
	SD	4.560	3.754	3.937	4.195	4.591
	Min	17.39	20.06	17.39	23.39	17.39
	Median	20.975	21.329	21.167	28.379	23.389
	Max	29.63	29.23	29.63	33.09	33.09
Phosphorus (mg/dL)	n	5	6	11	4	15
	Mean	1.90	2.03	1.97	1.95	1.97
	SD	0.16	0.31	0.25	0.53	0.32
	Min	1.7	1.5	1.5	1.2	1.2
	Median	1.90	2.10	2.00	2.10	2.00
	Max	2.1	2.4	2.4	2.4	2.4

The percentage is shown in the parenthesis.
Source: Table 535312-2.2

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

日本人被験者集団における各投与サイクルの中間時点での血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った被験者の割合は、UX023-CL303 試験（5.3.5.1-1, 5.3.5.1-2）の 1 試験で評価した。

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

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

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

UX023-CL303 試験

UX023-CL303 試験の日本人被験者集団における BPI-Q3 スコア、WOMAC の身体機能スコア、WOMAC のこわばりスコアのベースラインから Week 24 までの変化を評価した。

地域別（北米／欧州、日本、韓国）の BPI-Q3 スコア、WOMAC の身体機能スコア、WOMAC のこわばりスコアを Figure 3.3.2.1.3-1 に示した。

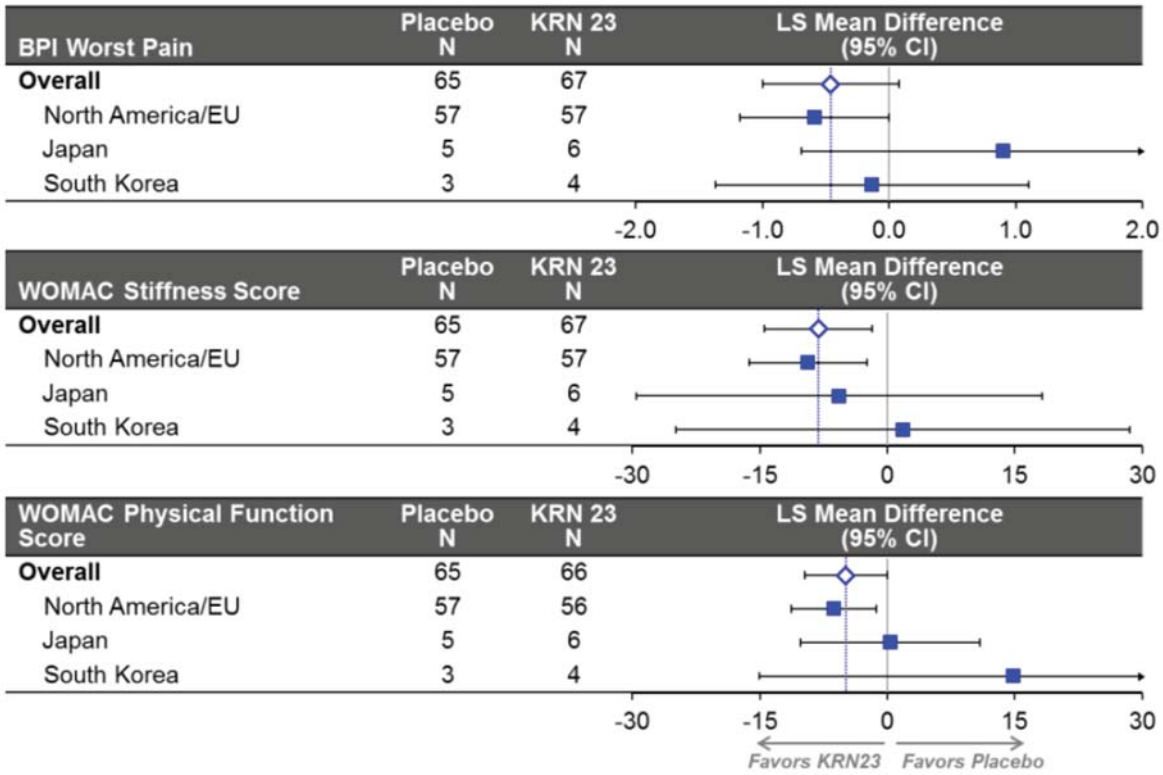
日本人被験者集団の BPI-Q3 スコアは、KRN23 群ではベースライン及び Week 24 でそれぞれ 6.45±2.13 及び 5.54±2.32 であり、プラセボ群では、5.55±1.44 及び 4.03±2.07 であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1.1.1.6）。Week 24 におけるベースラインからの変化の最小二乗平均値の差（±標準誤差）（KRN23 群−プラセボ群）は 0.86±0.79 であった。

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

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

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

Figure 3.3.2.1.3-1　BPI-Q3 スコア、WOMAC の身体機能スコア、WOMAC のこわばりスコア（地域別）（UX023-CL303 試験）



Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.1.1.1.1, Table 14.2.1.2.1.1, Table 14.2.1.2.2.1, Table 14.2.1.1.1.6, Table 14.2.1.2.1.6, Table 14.2.1.2.2.6

UX023-CL304 試験

UX023-CL304 試験の日本人被験者集団（4 名）の各被験者について、ベースライン時及び Week 24 の BPI-Q3 スコアを以下に示した。BPI-Q3 スコアは、4 名中 2 名では KRN23 投与前後で BPI-Q3 スコアの変化は認められなかったものの、2 名では投与後にスコアの改善が認められ、この結果は全体集団における結果と同様であった（5.3.5.2-4 Listing 16.2.6.2.1）。

被験者番号：204-402

当該被験者のベースライン時及び Week 24 の BPI-Q3 スコアは、いずれも 8 であり、スコアの変動は認められなかった。

被験者番号：204-403

当該被験者のベースライン時及び Week 24 の BPI-Q3 スコアは、それぞれ 10 及び 3 であり、スコアの改善が認められた。

被験者番号：205-401

当該被験者のベースライン時及び Week 24 の BPI-Q3 スコアは、いずれも 3 であり、スコアの変動は認められなかった。

被験者番号：211-402

当該被験者のベースライン時及び Week 24 の BPI-Q3 スコアは、それぞれ 7 及び 5 であり、スコアの改善が認められた。

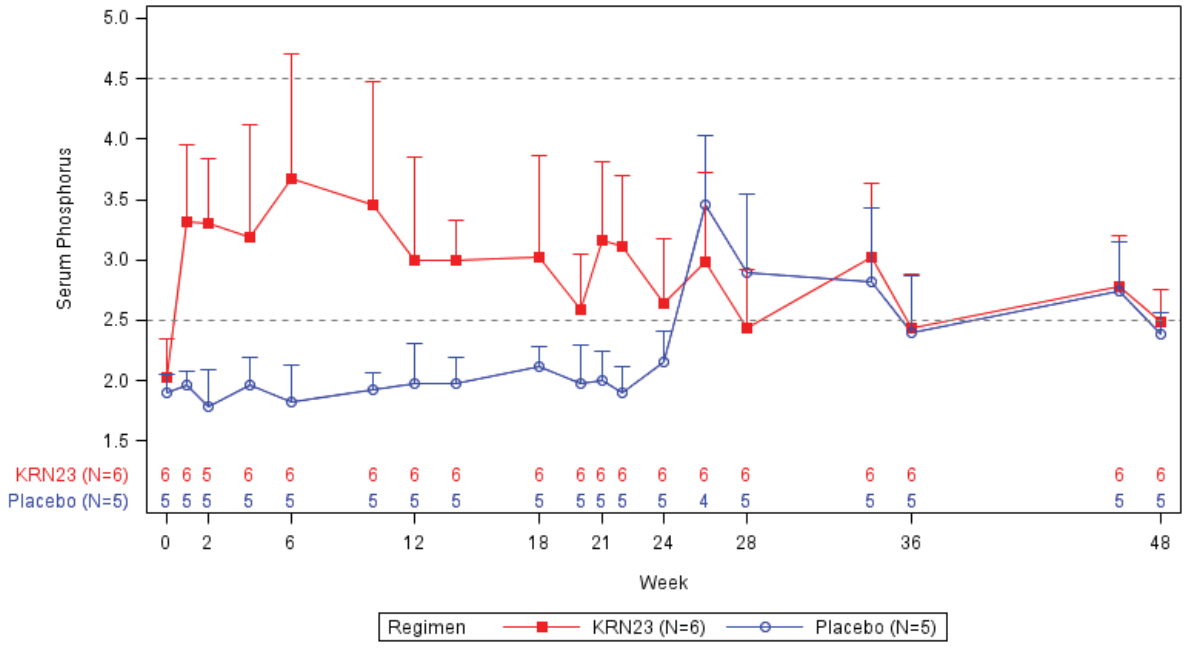
3.3.2.1.4 血清リン濃度（UX023-CL303 試験）

日本人被験者集団における血清リン濃度は、UX023-CL303 試験（5.3.5.1-1, 5.3.5.1-2）の 1 試験で評価した。

UX023-CL303 試験の日本人被験者集団における血清リン濃度の推移を Figure 3.3.2.1.4-1 に示した。ベースラインの血清リン濃度は、KRN23 群で 2.03±0.31 mg/dL、プラセボ群で 1.90±0.16 mg/dL であった。プラセボ対照期の最終来院である Week 24 の血清リン濃度は、KRN23 群で 2.63±0.54 mg/dL、プラセボ群で 2.16±0.25 mg/dL であった。Week 48 の投与直前では、血清リン濃度は KRN23 群で 2.48±0.27 mg/dL、プラセボ群で 2.38±0.18 mg/dL であった（Table 535313-2.1）。

日本人被験者集団では、KRN23 投与後、ベースラインから Week 24 まで、KRN23 群はプラセボ群と比較して血清リン濃度が上昇した。プラセボ群では、Week 24 まで血清リン濃度に顕著な変化はなく、KRN23 に切り替わった Week 24 以降、Week 26 から Week 48 まで血清リン濃度のベースラインからの上昇が認められた。これらの結果は、全体集団における結果と同様であった。

Figure 3.3.2.1.4-1 血清リン濃度（mg/dL）の推移（主要解析対象集団、日本人被験者集団）（UX023-CL303 試験）



Source: Figure 535313-2.1

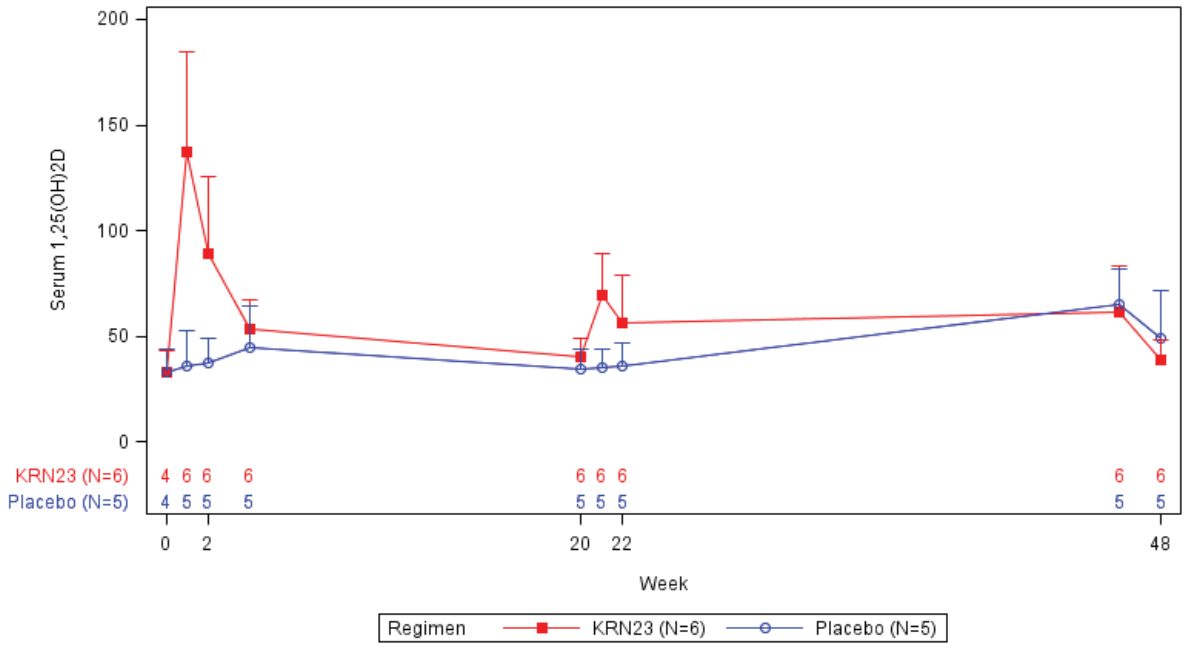
3.3.2.1.5 血清 1,25(OH)$_2$D 濃度（UX023-CL303 試験）

日本人被験者集団における血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は、UX023-CL303 試験（5.3.5.1-1, 5.3.5.1-2）の 1 試験で評価した。

日本人被験者集団における血清 1,25(OH)$_2$D 濃度の推移を Figure 3.3.2.1.5-1 に示した。

ベースラインの血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は、KRN23 群で 33.25±10.28 pg/mL、プラセボ群で 33.25±10.87 pg/mL であった（Table 535313-2.2）。投与サイクルの中間である Week 22 では、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は KRN23 群で 56.33±22.62 pg/mL まで上昇した。プラセボ群では 36.20±10.89 pg/mL であった。Week 20 の投与直前では、KRN23 群では 40.67±8.24 pg/mL、プラセボ群では 34.40±9.81 pg/mL であった。すべての被験者が KRN23 に切り替えた後の投与サイクルの中間である Week 46 では、KRN23 群では 61.17±22.36 pg/mL、プラセボ群では 64.80±16.90 pg/mL であり、両群ともに血清 1,25(OH)$_2$D 濃度の上昇が認められた。Week 48 の投与直前では、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は KRN2 群で 39.00±9.61 pg/mL、プラセボ群で 49.00±22.75 pg/mL であった。これらの結果は、全体集団における結果と同様であった。

Figure 3.3.2.1.5-1 血清 1,25(OH)$_2$D 濃度（pg/mL）の推移（主要解析対象集団、日本人被験者集団）（UX023-CL303 試験）



Source: Figure 535313-2.2

3.3.2.1.6 TmP/GFR（UX023-CL303 試験）

日本人被験者集団における TmP/GFR は、UX023-CL303 試験（5.3.5.1-1, 5.3.5.1-2）の 1 試験で評価した。

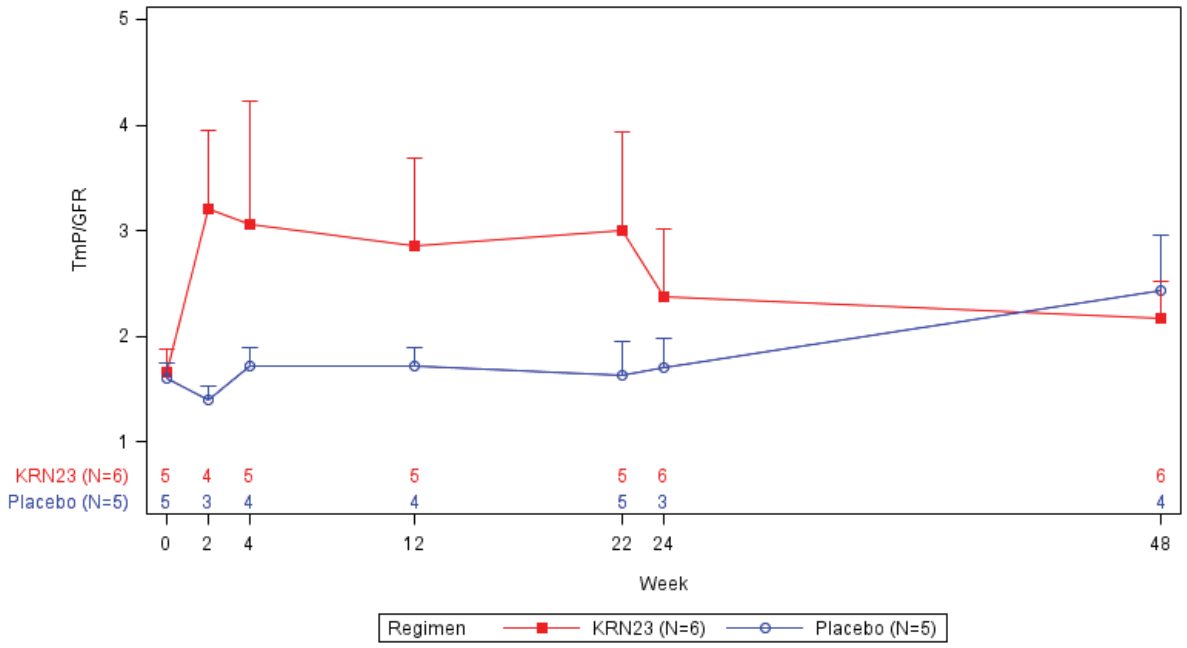
日本人被験者集団における TmP/GFR の推移を Figure 3.3.2.1.6-1 に示した。

KRN23 群では投与後、TmP/GFR が経時的に改善した。一方、プラセボ群ではベースラインから Week 24 まで顕著な変化は認められなかった。

ベースラインの TmP/GFR は、KRN23 群で 1.66±0.21 mg/dL、プラセボ群で 1.61±0.14 mg/dL であった（Table 535313-2.3）。Week 24 では TmP/GFR は KRN23 群で 2.37±0.65 mg/dL まで上昇し

た。一方、プラセボ群では 1.71±0.27 mg/dL であり、上昇は認められなかった。Week 48 では TmP/GFR は KRN23 群で 2.17±0.35 mg/dL、プラセボ群で 2.44±0.51 mg/dL であった。これらの結果は、全体集団における結果と同様であった。

Figure 3.3.2.1.6-1 TmP/GFR（mg/mL）の推移（主要解析対象集団、日本人被験者集団）（UX023-CL303 試験）



Source: Figure 535313-2.3

3.3.2.1.7 全体集団と日本人被験者の結果の一貫性

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

UX023-CL303 試験では、日本人被験者集団が少数であったため、信頼性の高い比較はできなかったが、各投与サイクルの中間時点での血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った被験者の割合、WOMAC のこわばりスコア、血清リン濃度、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度、TmP/GFR の各評価指標でプラセボ群と比較して KRN23 群で良好な傾向が認められた。UX023-CL304 試験も同様に、日本人被験者集団が少数であったため、信頼性の高い比較はできなかったものの、4 名中 2 名の被験者で BPI-Q3 スコアの改善傾向が認められ、この結果は全体集団の結果と同様であった。

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

3.3.2.2 小児 XLH 患者（UX023-CL301 試験）

3.3.2.2.1 人口統計学的及び他の基準値の特性

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

UX023-CL301 試験では、KRN23 群 2 名、対照群 3 名の合計 5 名の日本人に治験薬が投与された。年齢は KRN23 群が 6.20±6.22 歳、対照群が 9.87±2.25 歳であった。性別は KRN23 群では、2 名ともに男性であった。対照群では男性が 2 名（66.7%）、女性が 1 名（33.3%）であった。身長は KRN23 群では、100.95±33.87 cm、対照群では 123.53±9.98 cm、体重は KRN23 群では 16.35±9.27 kg、対照群では 30.07±8.61 kg であった。また、ベースラインの血清リン濃度は、KRN23 群では 2.20±0.28 mg/dL、対照群では 2.30±0.27 mg/dL であった。KRN23 群と比較し、対照群の方が年齢及び身長がやや高く、体重が重い傾向が認められた。

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

Table 3.3.2.2.1-1 日本人被験者集団の人口統計学的及び他の基準値の特性（UX023-CL301 試験）

	KRN23 (N = 2)	Oral Phosphate/Active Vitamin D (N = 3)	Overall (N = 5)
Age (years)			
n	2	3	5
Mean	6.20	9.87	8.40
SD, SE	6.223, 4.400	2.248, 1.298	4.030, 1.802
Median	6.20	10.40	10.40
Q1, Q3	1.80, 10.60	7.40, 11.80	7.40, 10.60
Min, Max	1.8, 10.6	7.4, 11.8	1.8, 11.8
Gender - n (%)			
Male	2 (100%)	2 (66.7%)	4 (80.0%)
Female	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (20.0%)
Region - n (%)			
Japan	2 (100%)	3 (100%)	5 (100%)
Race - n (%)			
Asian	2 (100%)	3 (100%)	5 (100%)
Ethnicity - n (%)			
Not Hispanic or Latino	2 (100%)	3 (100%)	5 (100%)
Ever treated with SOC[a] - n (%)			
Yes	2 (100%)	3 (100%)	5 (100%)
SOC Duration (years)			
n	2	3	5
Mean	5.78	7.28	6.68
SD, SE	5.850, 4.137	2.874, 1.660	3.656, 1.635
Median	5.78	6.93	6.93
Q1, Q3	1.64, 9.91	4.60, 10.32	4.60, 9.91
Min, Max	1.6, 9.9	4.6, 10.3	1.6, 10.3
Age when SOC Initiated (years)			
n	2	3	5
Mean	0.50	2.30	1.58
SD, SE	0.283, 0.200	3.297, 1.904	2.535, 1.134
Median	0.50	0.60	0.60
Q1, Q3	0.30, 0.70	0.20, 6.10	0.30, 0.70
Min, Max	0.3, 0.7	0.2, 6.1	0.2, 6.1

Table 3.3.2.2.1-1 日本人被験者集団の人口統計学的及び他の基準値の特性（UX023-CL301試験） (Continued)

	KRN23 (N = 2)	Oral Phosphate/Active Vitamin D (N = 3)	Overall (N = 5)
Rickets Severity Score (RSS) at Baseline			
Wrist Score			
n	2	3	5
Mean	2.00	1.17	1.50
SD, SE	2.121, 1.500	0.764, 0.441	1.275, 0.570
Median	2.00	1.00	1.00
Q1, Q3	0.50, 3.50	0.50, 2.00	0.50, 2.00
Min, Max	0.5, 3.5	0.5, 2.0	0.5, 3.5
Knee Score			
n	2	3	5
Mean	2.25	1.33	1.70
SD, SE	1.061, 0.750	0.289, 0.167	0.758, 0.339
Median	2.25	1.50	1.50
Q1, Q3	1.50, 3.00	1.00, 1.50	1.50, 1.50
Min, Max	1.5, 3.0	1.0, 1.5	1.0, 3.0
Total Score			
n	2	3	5
Mean	4.25	2.50	3.20
SD, SE	3.182, 2.250	0.500, 0.289	1.891, 0.846
Median	4.25	2.50	2.50
Q1, Q3	2.00, 6.50	2.00, 3.00	2.00, 3.00
Min, Max	2.0, 6.5	2.0, 3.0	2.0, 6.5
Renal Ultrasound Score - n (%)			
0	2 (100%)	3 (100%)	5 (100%)
1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Weight (kg)			
n	2	3	5
Mean	16.35	30.07	24.58
SD, SE	9.270, 6.555	8.612, 4.972	10.726, 4.797
Median	16.35	30.60	22.90
Q1, Q3	9.79, 22.90	21.20, 38.40	21.20, 30.60
Min, Max	9.8, 22.9	21.2, 38.4	9.8, 38.4
Standing Height (cm)			
n	2	3	5
Mean	100.95	123.53	114.50
SD, SE	33.870, 23.950	9.981, 5.763	22.127, 9.896
Median	100.95	125.00	124.90
Q1, Q3	77.00, 124.90	112.90, 132.70	112.90, 125.00
Min, Max	77.0, 124.9	112.9, 132.7	77.0, 132.7
Standing Height (Z score)			
n	2	3	5
Mean	−2.68	−2.33	−2.47
SD, SE	0.132, 0.093	0.127, 0.073	0.222, 0.099
Median	−2.68	−2.25	−2.47
Q1, Q3	−2.77, −2.58	−2.47, −2.25	−2.58, −2.25
Min, Max	−2.8, −2.6	−2.5, −2.3	−2.8, −2.3
Standing Height (Percentiles)			
n	2	3	5
Mean	0.38	1.03	0.77
SD, SE	0.148, 0.104	0.313, 0.181	0.425, 0.190
Median	0.38	1.21	0.67
Q1, Q3	0.28, 0.49	0.67, 1.22	0.49, 1.21
Min, Max	0.3, 0.5	0.7, 1.2	0.3, 1.2

Table 3.3.2.2.1-1 日本人被験者集団の人口統計学的及び他の基準値の特性（UX023-CL301 試験） (Continued)

	KRN23 (N = 2)	Oral Phosphate/Active Vitamin D (N = 3)	Overall (N = 5)
BMI (kg/m^2)			
n	2	3	5
Mean	15.60	19.34	17.84
SD, SE	1.296, 0.916	2.596, 1.499	2.828, 1.265
Median	15.60	19.58	16.63
Q1, Q3	14.68, 16.51	16.63, 21.81	16.51, 19.58
Min, Max	14.7, 16.5	16.6, 21.8	14.7, 21.8
Serum Phosphorus (mg/dL)			
n	2	3	5
Mean	2.20	2.30	2.26
SD, SE	0.283, 0.200	0.265, 0.153	0.241, 0.108
Median	2.20	2.40	2.40
Q1, Q3	2.00, 2.40	2.00, 2.50	2.00, 2.40
Min, Max	2.0, 2.4	2.0, 2.5	2.0, 2.5
TmP/GFR (mg/dL)			
n	1	3	4
Mean	1.920	2.153	2.095
SD, SE	–	0.3109, 0.1795	0.2793, 0.1397
Median	1.920	2.010	1.975
Q1, Q3	1.920, 1.920	1.940, 2.510	1.930, 2.260
Min, Max	1.92, 1.92	1.94, 2.51	1.92, 2.51
1, 25-Dihydroxyvitamin D (pg/mL)			
n	2	3	5
Mean	39.45	30.13	33.86
SD, SE	28.072, 19.850	14.854, 8.576	18.259, 8.166
Median	39.45	38.00	38.00
Q1, Q3	19.60, 59.30	13.00, 39.40	19.60, 39.40
Min, Max	19.6, 59.3	13.0, 39.4	13.0, 59.3
Alkaline Phosphatase (U/L)			
n	2	3	5
Mean	500.0	752.7	651.6
SD, SE	98.99, 70.00	369.73, 213.46	299.92, 134.13
Median	500.0	559.0	559.0
Q1, Q3	430.0, 570.0	520.0, 1179.0	520.0, 570.0
Min, Max	430, 570	520, 1179	430, 1179
PHEX Mutation - n (%)			
Positive	2 (100%)	2 (66.7%)	4 (80.0%)
Variant of Unknown Significance	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (20.0%)
Zygosity - n (%)			
Hemizygous	2 (100%)	2 (66.7%)	4 (80.0%)
Heterozygous	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (20.0%)
Mosaic	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Missing	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

a: SOC is defined as any of the following standardized medication name: 'ALFACALCIDOL', 'CALCITRIOL', 'CALCIFEDIOL', 'K-PHOS NEUTRAL', 'NEUTRA-PHOS-K/00599901/', 'NEUTRA-PHOS /00555301/', 'PHOS-NAK', 'PHOSPHONEUROL', 'PHOSPHORUS', 'POLYFUSOR PHOSPHAT', 'SODIUM PHOSPHATE', 'SODIUM PHOSPHATE DIBASIC'. Duration of SOC = (End date of the latest SOC taken - start date of earliest SOC taken)/365.25. The percentage is based on the N.

Source: 5.3.5.1-3 Table 14.1.2.1.4.1

3.3.2.2.2 RGI-C グローバルスコア及び長下肢スコア

UX023-CL301 試験の日本人被験者集団の RGI-C グローバルスコア及び長下肢スコアを Table 3.3.2.2.2-1 に示した。

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

Table 3.3.2.2.2-1 日本人被験者集団の RGI-C グローバルスコア及び長下肢スコアの要約（UX023-CL301 試験）（FAS）

RGI-C Scores / Study Visit	KRN23 (N = 2)	Oral Phosphate/Active Vitamin D (N = 3)
RGI-C Scores at Week 40		
Global Score		
n	2	3
Mean	1.00	0.78
SD, SE	0.000, 0.000	0.694, 0.401
Median	1.00	1.00
Q1, Q3	1.00, 1.00	0.00, 1.33
Min, Max	1.0, 1.0	0.0, 1.3
Knee Score		
n	2	3
Mean	0.83	0.78
SD, SE	0.236, 0.167	0.694, 0.401
Median	0.83	1.00
Q1, Q3	0.67, 1.00	0.00, 1.33
Min, Max	0.7, 1.0	0.0, 1.3
Wrist Score		
n	2	3
Mean	1.00	−0.22
SD, SE	0.000, 0.000	0.385, 0.222
Median	1.00	0.00
Q1, Q3	1.00, 1.00	−0.67, 0.00
Min, Max	1.0, 1.0	−0.7, 0.0
Lower Limb Deformity Score		
n	2	3
Mean	−0.17	−0.22
SD, SE	0.236, 0.167	0.385, 0.222
Median	−0.17	0.00
Q1, Q3	−0.33, 0.00	−0.67, 0.00
Min, Max	−0.3, 0.0	−0.7, 0.0
RGI-C Scores at Week 64		
Global Score		
n	2	3
Mean	1.17	1.11
SD, SE	0.236, 0.167	0.192, 0.111
Median	1.17	1.00
Q1, Q3	1.00, 1.33	1.00, 1.33
Min, Max	1.0, 1.3	1.0, 1.3

Table 3.3.2.2.2-1 日本人被験者集団の RGI-C グローバルスコア及び長下肢スコアの要約（UX023-CL301 試験）（FAS） (Continued)

RGI-C Scores / Study Visit	KRN23 (N = 2)	Oral Phosphate/Active Vitamin D (N = 3)
Knee Score		
n	2	3
Mean	1.33	1.11
SD, SE	0.000, 0.000	0.192, 0.111
Median	1.33	1.00
Q1, Q3	1.33, 1.33	1.00, 1.33
Min, Max	1.3, 1.3	1.0, 1.3
Wrist Score		
n	2	3
Mean	1.17	0.67
SD, SE	0.236, 0.167	0.333, 0.192
Median	1.17	0.67
Q1, Q3	1.00, 1.33	0.33, 1.00
Min, Max	1.0, 1.3	0.3, 1.0
Lower Limb Deformity Score		
n	2	3
Mean	0.50	0.22
SD, SE	0.707, 0.500	0.385, 0.222
Median	0.50	0.00
Q1, Q3	0.00, 1.00	0.00, 0.67
Min, Max	0.0, 1.0	0.0, 0.7

Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1.1.4.1

3.3.2.2.3 RSS スコア

UX023-CL301 試験の日本人被験者集団の RSS スコアを Table 3.3.2.2.3-1 に示した。

KRN23 群では、ベースラインでの RSS 総スコアが 4.25±3.18 であったのに対し、Week 40 では 2.75±1.77、Week 64 では 2.25±1.77 に低下し、Week 40 及び Week 64 でのベースラインからの変化量はそれぞれ−1.50±1.41 及び−2.00±1.41 であった。一方、対照群の RSS 総スコアはベースラインで 2.50±0.50、Week 40 で 2.33±1.61、Week 64 で 1.67±1.04 であり、Week 40 及び Week 64 でのベースラインからの変化量はそれぞれ−0.17±1.16 及び−0.83±0.58 であった。

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

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

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

Table 3.3.2.2.3-1　日本人被験者集団の RSS スコアの要約（UX023-CL301 試験）

Study Visit / RSS Score	KRN23 (N = 2)	Oral Phosphate/Active Vitamin D (N = 3)
Baseline		
Total Score		
n	2	3
Mean	4.25	2.50
SD, SE	3.182, 2.250	0.500, 0.289
Median	4.25	2.50
Q1, Q3	2.00, 6.50	2.00, 3.00
Min, Max	2.0, 6.5	2.0, 3.0
Knee Score		
n	2	3
Mean	2.25	1.33
SD, SE	1.061, 0.750	0.289, 0.167
Median	2.25	1.50
Q1, Q3	1.50, 3.00	1.00, 1.50
Min, Max	1.5, 3.0	1.0, 1.5
Wrist Score		
n	2	3
Mean	2.00	1.17
SD, SE	2.121, 1.500	0.764, 0.441
Median	2.00	1.00
Q1, Q3	0.50, 3.50	0.50, 2.00
Min, Max	0.5, 3.5	0.5, 2.0
Week 40		
Total Score		
Baseline		
n	2	3
Mean	4.25	2.50
SD, SE	3.182, 2.250	0.500, 0.289
Median	4.25	2.50
Q1, Q3	2.00, 6.50	2.00, 3.00
Min, Max	2.0, 6.5	2.0, 3.0
Observed Value		
n	2	3
Mean	2.75	2.33
SD, SE	1.768, 1.250	1.607, 0.928
Median	2.75	3.00
Q1, Q3	1.50, 4.00	0.50, 3.50
Min, Max	1.5, 4.0	0.5, 3.5
Change from Baseline at Week 40		
n	2	3
Mean	−1.50	−0.17
SD, SE	1.414, 1.000	1.155, 0.667
Median	−1.50	0.50
Q1, Q3	−2.50, -0.50	−1.50, 0.50
Min, Max	−2.5, −0.5	−1.5, 0.5
Proportion of subjects achieving reduction from Baseline at least 1.0 [a]	50.0% / (1/2)	33.3% / (1/3)
Proportion of subjects who healed completely [b]	0.0% / (0/2)	0.0% / (0/3)

Table 3.3.2.2.3-1 日本人被験者集団の RSS スコアの要約（UX023-CL301 試験） (Continued)

Study Visit / RSS Score	KRN23 (N = 2)	Oral Phosphate/Active Vitamin D (N = 3)
Knee Score		
Baseline		
n	2	3
Mean	2.25	1.33
SD, SE	1.061, 0.750	0.289, 0.167
Median	2.25	1.50
Q1, Q3	1.50, 3.00	1.00, 1.50
Min, Max	1.5, 3.0	1.0, 1.5
Observed Value		
n	2	3
Mean	1.25	1.00
SD, SE	0.354, 0.250	0.500, 0.289
Median	1.25	1.00
Q1, Q3	1.00, 1.50	0.50, 1.50
Min, Max	1.0, 1.5	0.5, 1.5
Change from Baseline at Week 40		
n	2	3
Mean	−1.00	−0.33
SD, SE	0.707, 0.500	0.764, 0.441
Median	−1.00	−0.50
Q1, Q3	−1.50, −0.50	−1.00, 0.50
Min, Max	−1.5, −0.5	−1.0, 0.5
Wrist Score		
Baseline		
n	2	3
Mean	2.00	1.17
SD, SE	2.121, 1.500	0.764, 0.441
Median	2.00	1.00
Q1, Q3	0.50, 3.50	0.50, 2.00
Min, Max	0.5, 3.5	0.5, 2.0
Observed Value		
n	2	3
Mean	1.50	1.33
SD, SE	1.414, 1.000	1.155, 0.667
Median	1.50	2.00
Q1, Q3	0.50, 2.50	0.00, 2.00
Min, Max	0.5, 2.5	0.0, 2.0
Change from Baseline at Week 40		
n	2	3
Mean	−0.50	0.17
SD, SE	0.707, 0.500	0.764, 0.441
Median	−0.50	0.00
Q1, Q3	−1.00, 0.00	−0.50, 1.00
Min, Max	−1.0, 0.0	−0.5, 1.0
Week 64		
Total Score		
Baseline		
n	2	3
Mean	4.25	2.50
SD, SE	3.182, 2.250	0.500, 0.289
Median	4.25	2.50
Q1, Q3	2.00, 6.50	2.00, 3.00
Min, Max	2.0, 6.5	2.0, 3.0

Table 3.3.2.2.3-1 日本人被験者集団の RSS スコアの要約（UX023-CL301 試験） (Continued)

Study Visit / RSS Score	KRN23 (N = 2)	Oral Phosphate/Active Vitamin D (N = 3)
Observed Value		
n	2	3
Mean	2.25	1.67
SD, SE	1.768, 1.250	1.041, 0.601
Median	2.25	2.00
Q1, Q3	1.00, 3.50	0.50, 2.50
Min, Max	1.0, 3.5	0.5, 2.5
Change from Baseline at Week 64		
n	2	3
Mean	−2.00	−0.83
SD, SE	1.414, 1.000	0.577, 0.333
Median	−2.00	−0.50
Q1, Q3	−3.00, −1.00	−1.50, −0.50
Min, Max	−3.0, −1.0	−1.5, −0.5
Proportion of subjects achieving reduction from Baseline at least 1.0 [a]	100.0% / (2/2)	33.3% / (1/3)
Proportion of subjects who healed completely [b]	0.0 / (0/2)	0.0% / (0/3)
Knee Score		
Baseline		
n	2	3
Mean	2.25	1.33
SD, SE	1.061, 0.750	0.289, 0.167
Median	2.25	1.50
Q1, Q3	1.50, 3.00	1.00, 1.50
Min, Max	1.5, 3.0	1.0, 1.5
Observed Value		
n	2	3
Mean	0.75	0.67
SD, SE	0.354, 0.250	0.289, 0.167
Median	0.75	0.50
Q1, Q3	0.50, 1.00	0.50, 1.00
Min, Max	0.5, 1.0	0.5, 1.0
Change from Baseline at Week 64		
n	2	3
Mean	−1.50	−0.67
SD, SE	0.707, 0.500	0.577, 0.333
Median	−1.50	−1.00
Q1, Q3	−2.00, −1.00	−1.00, 0.00
Min, Max	−2.0, −1.0	−1.0, 0.0
Wrist Score		
Baseline		
n	2	3
Mean	2.00	1.17
SD, SE	2.121, 1.500	0.764, 0.441
Median	2.00	1.00
Q1, Q3	0.50, 3.50	0.50, 2.00
Min, Max	0.5, 3.5	0.5, 2.0
Observed Value		
n	2	3
Mean	1.50	1.00
SD, SE	1.414, 1.000	0.866, 0.500
Median	1.50	1.50
Q1, Q3	0.50, 2.50	0.00, 1.50
Min, Max	0.5, 2.5	0.0, 1.5

Table 3.3.2.2.3-1 日本人被験者集団の RSS スコアの要約（UX023-CL301 試験）(Continued)

Study Visit / RSS Score	KRN23 (N = 2)	Oral Phosphate/Active Vitamin D (N = 3)
Change from Baseline at Week 64		
n	2	3
Mean	−0.50	−0.17
SD, SE	0.707, 0.500	0.577, 0.333
Median	−0.50	−0.50
Q1, Q3	−1.00, 0.00	−0.50, 0.50
Min, Max	−1.0, 0.0	−0.5, 0.5

[a] Proportion is calculated among the subjects who have a Baseline RSS total score at least 1.0.
[b] Proportion is calculated among the subjects who have a Baseline RSS total score > 0.
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1.2.4.1

3.3.2.2.4 成長

UX023-CL301 試験の日本人被験者集団の臥位身長又は立位身長の Z スコア及び臥位身長又は立位身長の成長速度をそれぞれ 5.3.5.1-3 Table 14.2.1.3.10.1 及び 5.3.5.1-3 Table 14.2.1.3.4.1 に示した。

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

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

3.3.2.2.5 血清リン濃度

UX023-CL301 試験の日本人被験者集団の血清リン濃度を 5.3.5.1-3 Table 14.2.3.1.1.4.1 に示した。

ベースラインの血清リン濃度は、KRN23 群で 2.20±0.28 mg/dL、対照群で 2.30±0.27 mg/dL であった。Week 40 の血清リン濃度は、KRN23 群で 2.60±0.57 mg/dL、対照群で 2.60±0.20 mg/dL であり、Week 40 でのベースラインからの変化量は、KRN23 群で 0.40±0.28 mg/dL、対照群で 0.30±0.10 mg/dL であった。両群ともに、Week 40 では血清リン濃度はベースラインから上昇した。

Week 64 での血清リン濃度は、KRN23 群で 2.65±0.21 mg/dL、対照群で 2.50±0.52 mg/dL であり、Week 64 でのベースラインからの変化量は、KRN23 群で 0.45±0.07 mg/dL、対照群で 0.20±0.27 mg/dL であった。両群ともに、Week 64 でも血清リン濃度はベースラインから上昇した。

3.3.2.2.6 血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度

UX023-CL301 試験の日本人被験者集団の血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度を 5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.1.4.1 に示した。

ベースラインの血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度は、KRN23 群で 39.45±28.07 pg/mL、対照群で 30.13±14.85 pg/mL であった。Week 40 の血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度は、KRN23 群で 59.10±11.46 pg/mL、

対照群で 59.70±30.45 pg/mL であり、Week 40 でのベースラインからの変化量は、KRN23 群で 19.65±39.53 pg/mL、対照群で 29.57±30.35 pg/mL であった。両群ともに、Week 40 では血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度はベースラインから上昇した。

Week 64 での血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度は、KRN23 群で 53.55±8.42 pg/mL、対照群で 38.43±8.76 pg/mL であり、Week 64 でのベースラインからの変化量は、KRN23 群で 14.10±19.66 pg/mL、対照群で 8.30±15.35 pg/mL であった。両群ともに、Week 64 でも血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度はベースラインから上昇した。

3.3.2.2.7 TmP/GFR

UX023-CL301 試験の日本人被験者集団の TmP/GFR を 5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.1.4.1 に示した。

ベースラインの TmP/GFR は、KRN23 群で 1.92 mg/dL、対照群で 2.15±0.31 mg/dL であった。Week 40 の TmP/GFR は、KRN23 群で 2.21±0.48 mg/dL、対照群で 2.21±0.52 mg/dL であった。Week 40 でのベースラインからの変化量は、KRN23 群で 0.63 mg/dL、対照群で 0.06±0.21 mg/dL であった。

Week 64 での TmP/GFR は、KRN23 群で 2.50 mg/dL、対照群で 2.02±0.53 mg/dL であり、Week 64 でのベースラインからの変化量は、KRN23 群で 0.58 mg/dL、対照群で−0.13±0.37 mg/dL であった。KRN23 群では、Week 64 でも TmP/GFR はベースラインから上昇した。

なお KRN23 群の TmP/GFR について、ベースライン及び Week 64 の結果は 1 名から得られたものである。

3.3.2.2.8 全体集団と日本人被験者の結果の一貫性

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

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

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

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

3 項 1）及び 2）に記載したとおり、成人 XLH 患者に KRN23 を反復投与した際、日本人及び外国人の薬物動態及び薬力学、有効性、安全性に民族差は認められないと考えられた。このため、日本人の成人 XLH 患者に対する用法・用量は、海外第 I/II 相臨床試験（KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験）及び国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験）の結果に基づいて検討した。また、小児 XLH 患者に対する用法・用量は、海外第 II 相臨床試験（UX023-CL201 試験及び UX023-CL205 試験）、国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL301 試験）、国内第 III 相臨床試験（KRN23-003 試験）の結果に基づいて検討した。

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

KRN23 の開発では、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症のうち、XLH 及び TIO 以外の疾患の患者を対象とした臨床試験は実施していない。しかしながら、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症は、いずれも病因及び主な臨床症状・検査値は同様であることから、XLH 及び TIO 以外の疾患に対しても KRN23 の有効性が期待できると考え、当該疾患の患者に対する用法・用量を検討した（4.2 項）。

4.1 XLH 及び TIO 患者

4.1.1 成人 XLH 患者

4.1.1.1 第 III 相臨床試験の用量選択

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

KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験を通し、投与量を漸増するにしたがって血清リン濃度が上昇した。KRN23-INT-002 試験では、KRN23 の初回投与量（平均値±標準偏差、特に断りがない限り以下同様）は 0.54±0.20 mg/kg であった（5.3.5.2-2 Table 14.1.9）。2 回目及び 3 回目の投与量はそれぞれ 0.77±0.27 mg/kg、0.73±0.28 mg/kg であり、4～12 回目の投与量は 0.81～0.88 mg/kg の間で安定していた。また、4～12 回目投与における個々の被験者の投与量も安定しており、60～74%の被験者には 1.0 mg/kg を投与した。血清リン濃度は各投与サイクルの終了時点に近づくにつれ低下したものの、各投与サイクルの大部分を通して血清リン濃度の上昇は持続した。また、投与期間を通して血清リン濃度が基準上限値を超えた被験者は認められなかった（5.3.5.2-1 Section 12.4.2.1, 5.3.5.2-2 Section 12.4.2.1）。

KRN23-INT-001 試験又は KRN23-INT-002 試験に参加した被験者を対象とした UX023-CL203 試験（参考 5.3.5.2-3）では、KRN23-INT-001 試験又は KRN23-INT-002 試験の最終投与量に相当する用量（0.3、0.6、1.0 mg/kg）から SC 投与を開始した。血清リン濃度に基づいて投与量を適宜調整し、0.3、0.6、1.0 mg/kg を Q4W で投与した結果、いずれの被験者も血清リン濃度が基準範囲に上昇した（2.1.3.3 項）。

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

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

4.1.1.2 第 III 相臨床試験における有効性

4.1.1.1 項に示した海外臨床試験の結果より、成人 XLH 患者に対する用法・用量は、1.0 mg/kg Q4W が適切と考え、国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験）では、1.0 mg/kg Q4W で投与を開始した。投与量はベースラインの体重及び 1.0 mg/kg KRN23 用量に基づいて算出し（10 mg の位に四捨五入）、最高投与量は 90 mg とした。なお、血清リン濃度が一度でも 5.0 mg/dL を超えた場合、投与量を半量とすることとし、血清リン濃度が 4.5 mg/dL 超、5.0 mg/dL 以下となった場合、2 回目の血清リン濃度が 4.5 mg/dL を超えた場合のみ投与量を半量とすることとした。

UX023-CL303 試験では、主要評価項目である、ベースラインから Week 24 の各投与サイクルの中間時点での血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った被験者の割合は、プラセボ群と比較して KRN23 群で有意に高かった（3.2.1.1.1 項）。血清リン濃度、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度、TmP/GFR は、いずれもプラセボ群と比較し KRN23 群で改善し、KRN23 によるリン恒常性の改善効果が示された。また、骨に対する臨床的評価では、KRN23 群では骨代謝マーカーの改善及び骨折／偽骨折の治癒が認められた（3.2.1.1.2 項）。更に、PRO 及び運動機能に関する評価では、KRN23 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な変化を示さなかったが、スコアは改善方向であった（3.2.1.1.3 項）。

プラセボ対照期において、KRN23 群の 9 名（13.2%）では、血清リン濃度が基準上限値を超え、このうち 5 名が投与量を半量にした。これら 5 名のうち 4 名では、減量後に血清リン濃度が基準範囲で維持され、1 名では更なる減量を行った結果、0.2 mg/kg で血清リン濃度が基準範囲で維持された（5.3.5.1-2 Table 12.7.2.1.1）。

UX023-CL304 試験では、主要評価項目であるベースラインからの OV/BV の変化より、類骨量が減少し、骨軟化症に関連した追加的な組織形態的指標が改善したことから、KRN23 投与による骨軟化症の組織学的な改善効果が示された（3.2.1.1.2 項）。また、14 名中 13 名（92.9%）の被験者は、ベースラインから Week 24 の各投与サイクルの中間時点で、血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った（3.2.1.1.1 項）。血清リン濃度、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度、TmP/GFR は

いずれも KRN23 投与後に改善し、リン恒常性の改善効果が示された。また、骨に対する臨床的評価では、骨代謝マーカーの改善が認められ、骨折／偽骨折の治癒に対して臨床的に意味のある効果が示された（3.2.1.1.2 項）。更に、PRO 及び運動機能に関する評価では、BPI スコアの改善が認められた（3.2.1.1.3 項）。KRN23 投与後、血清リン濃度が基準上限値を超えた被験者は認められなかった（2.7.4-3.2.1.1）。

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

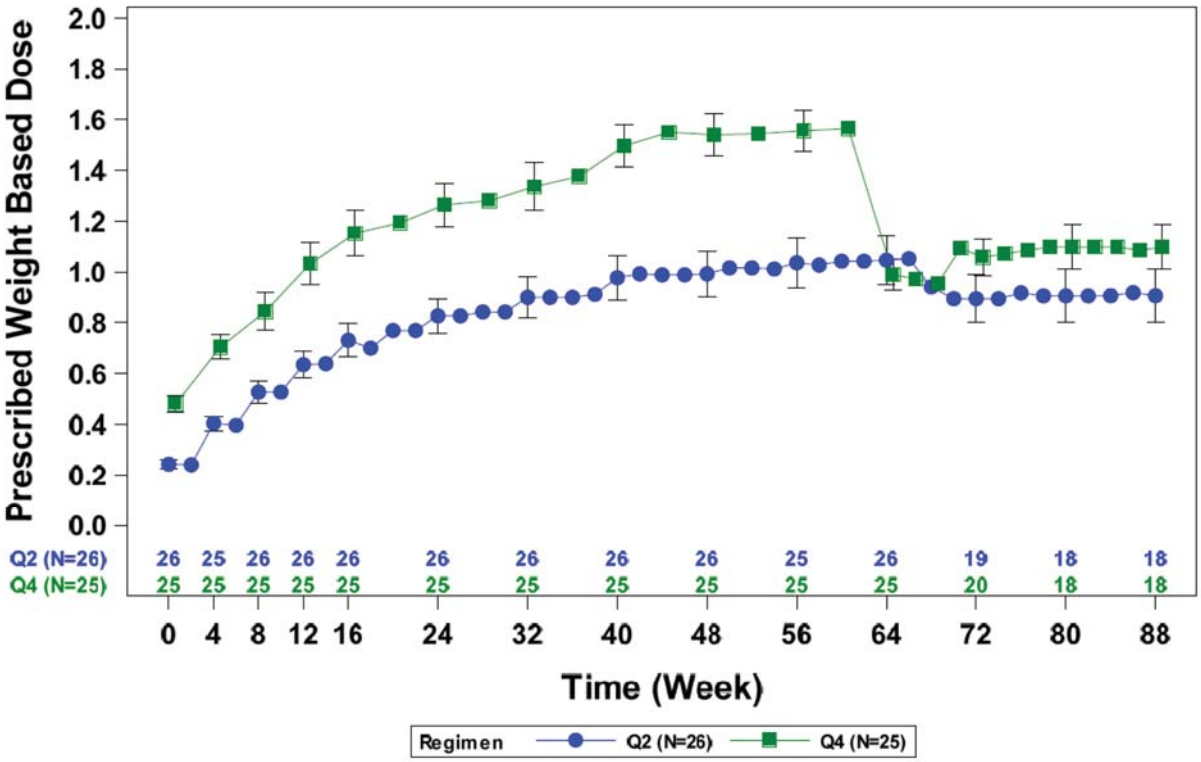
4.1.2 小児 XLH 患者

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

KRN23 投与後、血清リン濃度は Q4W 群と比較して Q2W 群では変動が少なく、より安定して上昇した（3 項 3）））。いずれの群でも、くる病の評価指標である RGI-C スコア及び RSS スコアは改善し、成長についても改善が認められたが、Q4W 群よりも Q2W 群の方がより良い改善が認められた。安全性評価に関し、有害事象及び副作用の発現状況に両群で大きな差異は認められなかった（2.7.4-2.1.1.2）。

KRN23 は、血清リン濃度に基づいて漸増した。Q2W 群では Week 24 頃に投与量はプラトーに達し、約 0.8 mg/kg で推移した。その後も投与量の調整を継続した結果、Week 40～64 では投与量は約 1.0 mg/kg で推移した（Figure 4.1.2-1）。Q2W 群、Q4W 群ともに最高投与量を 2.0 mg/kg とした結果、1 名の被験者で「血清リン増加」の有害事象が発現したものの、実際の血清リン濃度は基準範囲（3.2～6.1 mg/dL）の 5.2 mg/dL であり、いずれの検査時点でも血清リン濃度が基準上限値を超えた被験者は認められなかった（5.3.5.2-5 Section 12.5.3）。

Figure 4.1.2-1 KRN23 投与量（mg/kg）の推移（平均値±標準誤差）（ITT 解析対象集団）（UX023-CL201 試験）



Per Protocol Amendment 5, subjects in Q4W were to switch to Q2W beginning with Week 64 dosing.
Subject 149-006 from Q4W is excluded because the subject's dosing visit is off schedule.
Source: 5.3.5.2-5 Figure 14.1.3.2.1

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

主要評価項目とした、くる病の評価指標である RGI-C グローバルスコアは、Week 40 で KRN23 群では対照群と比較して顕著な改善が認められた（3.2.2.1.1 項）。主な副次評価項目とした、RSS 総スコアのベースラインから Week 40 及び Week 64 までの変化について、KRN23 群では、いずれの時点でも対照群と比較して顕著な改善が認められた（3.2.2.1.2 項）。また、KRN23 群では、投与開始後血清リン濃度が上昇し、Week 64 までのほとんどの検査時点で平均値が基準下限値（3.2 mg/dL）を超えたが、対照群では基準下限値を超えなかった（3.2.2.2.1 項）。身長の Z スコア及び成長速度のベースラインから Week 40 までのデータでは、KRN23 群及び対照群ともに改善したため、KRN23 群と対照群に差があることは明確にできなかったが、成長の主要評価時点である Week 64 までのデータによる解析では、KRN23 群は対照群と比較して改善が認められた（3.2.2.1.3 項）。また、運動機能の指標である 6MWT は、KRN23 群で改善する可能性が示された（3.2.2.3.2 項）。

国内第 III 相臨床試験である KRN23-003 試験では、UX023-CL301 試験と同様に 0.8 mg/kg Q2W より投与を開始した。血清リン濃度に十分な上昇が認められない被験者では、1.2 mg/kg への増

量を可とした。有害事象により安全上の懸念がある場合は、0.2 mg/kg ごとの減量を可とし、減量後、増量基準をすべて満たした場合は、0.2 mg/kg 単位の増量を可とした。また、血清リン濃度が年齢に相応した基準上限値を超えて上昇した場合、休薬することとし、投与再開時の投与量は休薬前の用量の半量とした。

血清リン濃度は、ベースラインから投与開始後に上昇した。血清リン濃度は Week 4 にピークに達した後、大きな変動はなかった（3.2.2.2.1 項）。くる病の評価指標である RGI-C グローバルスコア及び RSS スコアは、いずれも Week 40 でベースラインからの改善が認められた（3.2.2.1.1 項及び 3.2.2.1.2 項）。また、運動機能の指標である 6MWT も KRN23 投与後に改善傾向が認められた（3.2.2.3.2 項）。身長の Z スコアを指標とした成長に対する明確な効果は認められなかった（3.2.2.1.3 項）。

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

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

4.1.3 TIO 患者

FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の疾患群のうち、XLH 等のその他の疾患では全身の骨から FGF23 が産生されるのに対し、TIO では局部腫瘍から異所性に FGF23 が産生される。また、TIO はその他の疾患と比較して血清中 FGF23 濃度が特に高い値を示すことが多く、後天性疾患であることから重症化するまで診断が遅れることも多い。このことから、その他疾患とは別に用法・用量を設定することが適切であると考えた。

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

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

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

主要評価項目である各検査時点における血清リン濃度は、KRN23 投与後に上昇し、Week 24、48、72、88 でのベースラインからの変化量はほぼ一定であった（3.2.3.1 項）。また、組織形態的指標に示される骨軟化症の改善傾向が認められ、骨折／偽骨折も治癒の傾向が認められた（3.2.3.2 項）。更に、PRO 及び運動機能でも改善傾向が示された（3.2.3.3 項）。これらの結果は、米国で実施中の UX023T-CL201 試験（参考 5.3.5.2-9）でデータカットオフ時に得られたデータを用いて中間解析した結果と一致した（2.3.2 項）。

安全性に関して、本治験では 1 名の被験者で血清リン濃度が Week 6 に基準値上限（4.5 mg/dL）を上回る 4.6 mg/dL を示した。当該被験者は Week 8 の投与を休薬したが、Week 12 では基準範囲内であったことから、KRN23 を 0.1 mg/kg に減量し、投与を再開した（5.3.5.2-8 Section 12.3.2.3）。その他、血清リン濃度が基準上限値を超えた被験者は認められなかった（2.7.4-3.2.3）。なお、当該被験者のベースライン時の血清リン濃度は 2.7 mg/dL であり、基準下限値（2.5 mg/dL）を上回っていた（5.3.5.2-8 Listing 14.3.4-1）。

KRN23-002 試験での投与量は Week 36 頃にプラトーに達した。その後も投与量の調整を継続した結果、Week 64 以降は約 1.0 mg/kg で推移し、成人 XLH 患者の初回投与量と同様であったが、個々の被験者の投与量は、成人 XLH 患者と異なり 0.1～2.0 mg/kg の広範囲に分布した。このことから、TIO 患者では患者ごとに適切に用量調整することが重要と考える。なお、0.3 mg/kg から投与を開始した際、ベースライン時の血清リン濃度が基準下限値を下回った被験者では、血清リン濃度が基準上限値を超えた被験者は認められなかったことから、0.3 mg/kg の初回投与量は忍容性に問題がないと考えられる。

先述のとおり、TIO は後天性疾患であることから診断まで時間を要し、重症化することも多い疾患であり、その臨床症状は多様性を示すことから、可能な限り高用量から投与を開始し、速やかに適切な用量へ調整する必要がある。TIO 患者に対しては、安全上の懸念が生じない範囲で、KRN23-002 試験の初回投与量よりも可能な限り高い用量を初回投与量として設定するとともに、速やかな増量を可能とすることが望ましいと考える。一方、KRN23-002 試験では 1.0 mg/kg 未満が至適用量とされた被験者も少なからず認められたことから、TIO 患者に対する初期投与量は成人 XLH 患者と同様に一律に高用量とするのではなく、ある程度低用量から投与を開始することが望ましいと考える。これらの考えに基づき、KRN23-002 試験、成人 XLH 患者を対象とした第 I/II 相臨床試験（KRN23-INT-002 試験）、第 III 相臨床試験（UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験）の結果から、TIO 患者に対する初回投与量を検討した。先述のとおり、KRN23-002 試験の結果から 0.3 mg/kg の初回投与量は忍容性に問題がないと考えられる。KRN23-INT-002 試験では 0.6 mg/kg 以下の低用量から投与を開始し、適宜用量調整した結果、Week 48 時点で 19 名中 6 名の被験者は 1.0 mg/kg 未満が投与された。一方、初回投与量として一律に 1.0 mg/kg が投与された UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験では、減量が必要であった被験者は UX023-CL303 試験の 134 名中 11 名（8.2%）（血清リン濃度の上昇による減量：9 名、その他による減量：2 名）のみであり、UX023-CL304 試験では減量を必要とした被験者は認められなかった。このことから、初回投与量として 0.3 mg/kg 又は 0.5 mg/kg を投与した場合、血清リン濃度の上昇に顕著な差が生じる可能性は低く、安全上の懸念は生じないと考えられた。なお、KRN23-002 試験で 0.6 mg/kg 以上の用量を反復投与中の被験者で、用量調整基準に基づいて 3 回増量（合計 0.6 mg/kg）した結果、血清リン濃度の急激な上昇は認められなかった（5.3.5.2-8 Listing 16.2.5-1 and Listing 14.3.4-1）。また、TIO/ENS 患者を対象とした UX023T-CL201 試験で 0.4 mg/kg 増量した被験者でも、血清リン濃度の過度な上昇等、安全上の懸念は認められなかった。このことから、TIO 患者に対して増量幅を 0.5 mg/kg と設定することに安全上問題はないと考えられる。

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

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

FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症は、XLH 及び TIO 以外の疾患を含め、いずれの疾患も過剰な FGF23 の産生が病因であり、主な臨床症状・検査値は同様である（診断マニュアル 2015; Huang et al, 2013; Goldsweig and Carpenter, 2015）。このことから、XLH 及び TIO 以外の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症に対しても、KRN23 は低リン血症を改善し、くる病・骨軟化症所見を改善することが期待できると考える。XLH を含めた TIO 以外の FGF23 関連低リン血

症性くる病・骨軟化症は、小児期から発症する遺伝子変異による先天性疾患に分類され、その治療にはXLHと同様、経口リン製剤及び活性型ビタミンD製剤が用いられている。一方、TIOは後天性疾患で多くは成人期に発症し、その他の疾患よりもFGF23濃度が高く、重症化することが多い等、その他の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症と異なる特徴を有している。このことから、TIO以外の遺伝子変異を伴う疾患はXLHと類似性が高いと考えることが妥当である。これまでの臨床試験では、XLH及びTIO患者を対象に実施した。臨床試験全体を通してXLH患者を対象とした試験では、XLHの診断根拠となる*PHEX*遺伝子変異が同定されていない被験者が含まれ、UX023-CL303試験では、*FAM20C*遺伝子又は*ENPP1*遺伝子に、ヘテロ接合体の変異が認められた被験者が含まれている。これらの被験者の中に、XLH患者以外が組み入れられている可能性はあるものの、KRN23の有効性に顕著な差は認められていない。

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

安全性に関して、成人XLH患者を対象としたUX023-CL303試験では、KRN23群の9名で24週間のプラセボ対照期中に血清リン濃度が基準上限値を超えたものの、KRN23の減量後に血清リン濃度は基準範囲まで速やかに低下した（2.7.4-3.2.1.1）。小児XLH患者を対象とした試験では、基準上限値を超えた被験者は認められなかった（4.1.2項, 5.3.5.2-6 Section 12.5.3, 2.7.4-3.2.2.1）。一時的な血清リン濃度の上昇による安全上の懸念はなく、KRN23を投与した際に血清リン濃度の上昇以外の安全上の懸念は想定されないことから、XLH及びTIO以外のFGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症に対し、初回投与量としてXLH患者と同用量から投与を開始した場合でも、血清リン濃度に注意し適宜用量を調整することで安全上の問題は生じないと考えた。

4.3 13～17歳の青少年XLH患者

XLH患者を対象に実施したKRN23の臨床試験では、1～12歳の小児XLH患者又は18歳以上の成人XLH患者を対象としており、13～17歳の青少年XLH患者を対象とした試験は実施していない。しかしながら、1～12歳の小児XLH患者及び18歳以上の成人XLH患者を対象とした臨床試験では、それぞれ成長軟骨帯閉鎖前後の患者で、KRN23の投与により血清リン濃度の上昇に伴う臨床的有効性が示されている。また、血清リン濃度の過度な上昇を避けることで、安全上の懸念は認められていない。このため、成長軟骨帯の閉鎖状況が異なる患者が含まれる13～17歳の患者でも、血清リン濃度に基づき用法・用量を設定することで1～12歳の小児XLH患者及び18歳以上の成人XLH患者と同様の臨床的有効性及び安全性が期待できると考えた。そこで1～12歳の小児XLH患者及び18歳以上の成人XLH患者の臨床試験成績に基づき、小児XLH患者及び成人XLH患者の推奨用法・用量である0.8 mg/kg Q2W SC投与及び1.0 mg/kg Q4W SC投与を青少年XLH患者に適用したときの薬物動態／薬力学をシミュレーションした。その結果、0.8 mg/kgをQ2WでSC投与及び1.0 mg/kgをQ4WでSC投与したときに、定常状態における血清リン濃度の最高値（中央値）は、それぞれ3.34及び3.30 mg/dLと算出され、基準下限値（3.2 mg/dL）を超えることが推定された。これらの投与条件で、定常状態における血清リン濃度の最低濃度（中央値）は、それぞれ3.18及び2.93 mg/dLと算出された。0.8 mg/kgをQ2WでSC投与及び1.0 mg/kgをQ4WでSC投与したときに、血清リン濃度の最高濃度が基準上限値（5.0 mg/dL）を上回ることが推定された患者の割合は、それぞれ2.9及び3.3%であった（2.7.2-3.3.2）。このことから、青少年XLH患者に対し、0.8 mg/kg Q2W SC投与及び1.0 mg/kg Q4W SC投与のいずれであっても、血清リン濃度の最高値は基準下限値を上回ると推定された。ただし、基準上限値を超える血清リン濃度の上昇が認められる可能性は低いと推定された。以

上より、青少年 XLH 患者では 0.8 mg/kg Q2W SC 投与及び 1.0 mg/kg Q4W SC 投与のいずれの用法・用量でも血清リン濃度を基準範囲に維持することが可能と考えられた。

一方、小児 XLH 患者を対象に実施した KRN23 の臨床試験で、治験薬投与期間中に 13 歳以上の年齢に達した被験者は、計 6 名に認められた（海外第 II 相臨床試験（UX023-CL201 試験）：3 名、国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL301 試験）：2 名、国内第 III 相臨床試験（KRN23-003 試験）：1 名）。これら 6 名の被験者の 13 歳以降の血清リン濃度の範囲を Table 4.3-1 に示した。12 歳以前の時期及び 13 歳以降の時期の血清リン濃度を比較した際、いずれの被験者でも大きな変動はなく、同様に推移した（5.3.5.2-5 Listing 16.2.6.11 , 5.3.5.1-3 Listing 16.2.6.9, 5.3.5.2-7 Listing 14.3.4-1）。また、これら 6 名の被験者で、12 歳以前の時期及び 13 歳以降の時期で有害事象の発現状況に顕著な変化は認められなかった（2.7.4-5.1.1）。

Table 4.3-1　13 歳以上の年齢に達した被験者の 13 歳以降の血清リン濃度の範囲

試験番号 被験者番号	測定時期	血清リン濃度の範囲
UX023-CL201 試験		
139-009	Week 56～68	3.1～3.5 mg/dL
140-001	Week 4～64	2.9～5.2 mg/dL
150-004	Week 48～100	2.9～3.8 mg/dL
UX023-CL301 試験		
109-101	Week 24～40	3.6～4.1 mg/dL
511-065	Week 2～40	3.2～4.2 mg/dL
KRN23-003 試験		
102-03	Week 32～40	3.1～3.3 mg/dL

Source: 5.3.5.2-5 Listing 16.2.6.11, 5.3.5.1-3 Listing 16.2.8.4, 5.3.5.2-7 Listing 14.3.4-1

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

以上より、KRN23 の用法・用量を以下のように設定した。

【用法・用量】

FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症

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

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

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

4.4 承認時の用法・用量に関する設定根拠

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

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

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

【用法・用量】

FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症（腫瘍性骨軟化症を除く）

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

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

腫瘍性骨軟化症

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

5 効果の持続、耐薬性

5.1 成人 XLH 患者

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

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

- KRN23-INT-001 試験では、KRN23 を用量漸増法により Q4W で 4 回 SC 投与した結果、血清リン濃度、TmP/GFR、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度は上昇し、持続的な効果を示した。
- KRN23-INT-002 試験では、血清リン濃度の平均値は治験期間を通して基準範囲（2.5～4.5 mg/dL）で推移した。血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度及び TmP/GFR も同様に、KRN23 投与後に上昇し、持続的な効果を示した。

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

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

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

5.2 小児 XLH 患者

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

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

- Q2W 群では、血清リン濃度の平均値は Week 24 以降ほぼ一定の推移を示し、基準下限値（3.2 mg/dL）を上回った。Q4W 群では、ピークとトラフの差が大きく、ピーク時では基準下限値を上回ったものの、トラフ時では基準下限値を下回った。
- Q2W 群及び Q4W 群ともに、TmP/GFR の平均値は投与開始後に上昇した。Q2W 群では、Week 4 以降ほぼ一定の推移を示し、基準下限値（2.6 mg/dL）を上回った。Q4W 群では、各投与サイクルの中間時点及び終了時点でそれぞれピーク及びトラフを示した。
- Q2W 群及び Q4W 群ともに、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度の平均値は投与開始後に上昇した。Q2W 群では、Week 4 以降ほぼ一定の推移を示し、Q4W 群では、各投与サイクルの中間時点及び終了時点でそれぞれピーク及びトラフを示した。
- Q2W 群及び Q4W 群ともに、Week 40 時点で、RSS スコア及び RGI-C スコアで評価したくる病所見の改善が認められ、その効果は Week 64 まで持続した。
- Q2W 群及び Q4W 群ともに、身長の Z スコアはベースラインから増加し、その効果は Week 64 まで持続した。
- Q2W 群及び Q4W 群ともに、6MWT はベースラインから増加し、その効果は Week 64 まで持続した。

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

- 血清リン濃度は投与開始後に上昇し、Week 64 までのほとんどの検査時点で平均値が基準下限値（3.2 mg/dL）を上回った。
- TmP/GFR は投与開始後に上昇し、Week 64 までのすべての時点で平均値が基準範囲に入っていた。
- 血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度は投与開始後に上昇し、Week 64 までのすべての時点でベースラインを超えて推移した。
- 主要な有効性評価時点である Week 40 において、RGI-C スコアで評価したくる病の改善が認められ、その効果は Week 64 でも認められた。また、RSS スコアも同様に Week 40 に改善が認められ、その効果は Week 64 でも認められた。
- 身長の Z スコアは、ベースラインから増加し、その効果は Week 64 で認められた。
- 6MWT の歩行距離の増加は Week 40 では明確ではなかったが、Week 64 でその可能性が示された。

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

5.3 TIO 患者

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

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

- 血清リン濃度の平均値は初回投与後、Week 2 時点でピーク値（2.28±0.95 mg/dL）を示した。血清リン濃度の平均値は反復投与後（Week 20 の投与量の平均値：0.71 mg/kg）、Week 88 まで基準下限値を上回り、ほぼ一定の推移を示した。血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度及び TmP/GFR も同様に投与開始後にベースラインから上昇し、Week 24 以降 Week 72 までほぼ一定の推移を示した。
- 骨生検組織を用いた組織形態的指標より、骨軟化症の改善傾向が認められた。
- ^{9m}Tc 標識骨スキャン及び X 線検査の結果、骨折／偽骨折の治癒の傾向が認められた。
- 6MWT は、Week 24 及び Week 48 時点ではいずれもベースラインから増加した。
- BPI（最も強い痛み）スコア、SF-36（体の痛み及び身体機能）スコアは、Week 24、48、72 に改善傾向を示した。

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

6 付録

図表は本文中に組み入れた。