KRN23

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.4　臨床的安全性

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
ENS	Epidermal nevus syndrome（表皮母斑症候群）
FGF23	fibroblast growth factor 23（線維芽細胞増殖因子 23）
Q2W	Every 2 weeks（2 週に 1 回）
Q4W	Every 4 weeks（4 週に 1 回）
PHEX	Phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X-chromosome（X 染色体上のエンドペプチダーゼに対する相同性を有するリン酸調節遺伝子）
PTH	parathyroid hormone（副甲状腺ホルモン）
RSS	Rickets Severity Score
SC	Subcutaneous（皮下）
TIO	Tumor-induced osteomalacia（腫瘍性骨軟化症）
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
BUN	blood urea nitrogen（血中尿素窒素）
CT	Computed Tomography（コンピュータ断層撮影）
CTCAE	有害事象共通用語規準
HLT	MedDRA における高位用語
ICH	医薬品規制調和国際会議
INT-001/002	KRN23-INT-001 試験のみに参加した被験者及び KRN23-INT-001 試験並びに KRN23-INT-002 試験に参加した被験者を合計した被験者集団
LLT	MedDRA における下層語
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
PHEX	Phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X-chromosome（X 染色体上のエンドペプチダーゼに対する相同性を有するリン酸調節遺伝子）
PR 間隔	心電図における P 波の開始から QRS 波の開始までの時間
PT	MedDRA における基本語
QRS 間隔	心電図における Q 波の開始から S 波の終了までの時間
QTc 間隔（QTcB、QTcF）	心拍数で補正した QT 間隔（Bazett 法で補正された QTc、Fridericia 法で補正された QTc）
RR 間隔	心電図における R 波と次の R 波までの時間
SMQ	MedDRA 標準検索式
SOC	MedDRA における器官別大分類
TEAE	治験薬投与後に生じた有害事象

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 3
2.7.4 臨床的安全性 9
1 医薬品への曝露 9
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 9
1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 9
1.1.1.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 16
1.1.1.1.1 UX023-CL303 試験（5.3.5.1-2） 16
1.1.1.1.2 UX023-CL304 試験（5.3.5.2-4） 16
1.1.1.1.3 KRN23-INT-001 試験（5.3.5.2-1） 17
1.1.1.1.4 KRN23-INT-002 試験（5.3.5.2-2） 17
1.1.1.1.5 UX023-CL203 試験（参考 5.3.5.2-3） 18
1.1.1.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 18
1.1.1.2.1 UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3） 18
1.1.1.2.2 KRN23-003 試験（5.3.5.2-7） 19
1.1.1.2.3 UX023-CL201 試験（5.3.5.2-5） 20
1.1.1.2.4 UX023-CL205 試験（5.3.5.2-6） 21
1.1.1.3 TIO 患者を対象とした試験 21
1.1.1.3.1 KRN23-002 試験（5.3.5.2-8） 21
1.1.1.3.2 UX023T-CL201 試験（参考 5.3.5.2-9） 22
1.1.2 安全性情報の収集及び解析 23
1.1.2.1 安全性情報の収集 23
1.1.2.2 安全性情報の解析 25
1.1.3 リスク評価 26
1.2 全般的な曝露状況 28
1.2.1 被験者の内訳 28
1.2.1.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 28
1.2.1.1.1 UX023-CL303 試験（5.3.5.1-2） 28
1.2.1.1.2 UX023-CL304 試験（5.3.5.2-4） 29
1.2.1.1.3 その他の安全性評価試験 30
1.2.1.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 31
1.2.1.2.1 UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3） 31
1.2.1.2.2 KRN23-003 試験（5.3.5.2-7） 31
1.2.1.2.3 その他の安全性評価試験 32
1.2.1.3 TIO 患者を対象とした試験 32
1.2.2 曝露状況 33
1.2.2.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 33
1.2.2.1.1 UX023-CL303 試験（5.3.5.1-2）及び UX023-CL304 試験（5.3.5.2-4） 33

1.2.2.1.2 その他の安全性評価試験及び参考資料 35
1.2.2.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 35
1.2.2.2.1 UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3） 35
1.2.2.2.2 KRN23-003 試験（5.3.5.2-7） 35
1.2.2.2.3 その他の安全性評価試験 35
1.2.2.3 TIO 患者対象試験 36
1.2.2.3.1 KRN23-002 試験（5.3.5.2-8） 36
1.2.2.3.2 UX023T-CL201 試験（参考 5.3.5.2-9） 36
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 37
1.3.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 37
1.3.1.1 UX023-CL303 試験（5.3.5.1-2）及び UX023-CL304 試験（5.3.5.2-4） 37
1.3.1.2 その他の安全性評価試験及び参考資料 40
1.3.1.2.1 INT-001/002（5.3.5.2-1, 5.3.5.2-2） 40
1.3.1.2.2 UX023-CL203 試験（参考 5.3.5.2-3） 40
1.3.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 40
1.3.2.1 UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3） 40
1.3.2.2 KRN23-003 試験（5.3.5.2-7） 43
1.3.2.3 その他の安全性評価試験 43
1.3.3 TIO 患者を対象とした試験 46
1.3.3.1 KRN23-002 試験（5.3.5.2-8） 46
1.3.3.2 UX023T-CL201 試験（参考 5.3.5.2-9） 47
2 有害事象 48
2.1 有害事象の解析 48
2.1.1 比較的よく見られる有害事象 51
2.1.1.1 比較的よく見られる有害事象の表示 51
2.1.1.1.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 51
2.1.1.1.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 54
2.1.1.1.3 TIO 患者を対象とした試験 61
2.1.1.2 比較的よく見られる有害事象の分析 63
2.1.1.2.1 重症度別有害事象及び副作用の発現状況 63
2.1.1.2.2 よく見られる有害事象及び副作用の初回発現時期別発現状況 68
2.1.1.2.3 比較的よく見られる有害事象及び副作用発現状況の部分集団解析 77
2.1.2 死亡 87
2.1.3 その他の重篤な有害事象 88
2.1.3.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 88
2.1.3.1.1 UX023-CL303 試験（5.3.5.1-2）及び UX023-CL304 試験（5.3.5.2-4） 88
2.1.3.1.2 その他の安全性評価試験 89
2.1.3.1.3 UX023-CL203 試験（参考 5.3.5.2-3） 89
2.1.3.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 90
2.1.3.2.1 UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3） 90
2.1.3.2.2 KRN23-003 試験（5.3.5.2-7） 90

2.1.3.2.3 その他の安全性評価試験 90
2.1.3.3 TIO 患者を対象とした試験 91
2.1.3.3.1 KRN23-002 試験（5.3.5.2-8） 91
2.1.3.3.2 UX023T-CL201 試験（参考 5.3.5.2-9） 91
2.1.4 その他の重要な有害事象 91
2.1.4.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 91
2.1.4.1.1 UX023-CL303 試験（5.3.5.1-2）及び UX023-CL304 試験（5.3.5.2-4） 91
2.1.4.1.2 その他の安全性試験及び参考資料 91
2.1.4.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 92
2.1.4.3 TIO 患者を対象とした試験 92
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 93
2.1.5.1 有害事象及び副作用の器官別大分類別発現状況 93
2.1.5.1.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 93
2.1.5.1.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 95
2.1.5.1.3 TIO 患者を対象とした試験 98
2.1.5.2 注目すべき有害事象 99
2.1.5.2.1 注射部位反応関連事象 99
2.1.5.2.2 過敏症関連事象 102
2.1.5.2.3 高リン血症関連事象 106
2.1.5.2.4 異所性石灰化関連事象 107
2.1.5.2.5 下肢静止不能症候群関連事象 108
2.1.5.2.6 副甲状腺機能異常関連事象 109
2.2 個別有害事象の文章による説明 109
2.3 日本人患者での安全性評価 110
2.3.1 有害事象の要約 110
2.3.1.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 110
2.3.1.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 110
2.3.1.2.1 UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3） 110
2.3.1.2.2 KRN23-003 試験（5.3.5.2-7） 110
2.3.2 有害事象及び副作用の表示 111
2.3.2.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 111
2.3.2.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 113
2.3.2.2.1 UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3） 113
2.3.2.2.2 KRN23-003 試験（5.3.5.2-7） 114
2.3.3 重症度別有害事象及び副作用の表示 114
2.3.3.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 114
2.3.3.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 118
2.3.3.2.1 UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3） 118
2.3.3.2.2 KRN23-003 試験（5.3.5.2-7） 118
2.3.4 初回発現時期別有害事象及び副作用の表示 118
2.3.4.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 118
2.3.4.1.1 UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3） 122

2.3.4.1.2 KRN23-003 試験（5.3.5.2-7） 122
2.3.5 死亡 122
2.3.6 その他の重篤な有害事象 122
2.3.6.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 122
2.3.6.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 122
2.3.7 その他の重要な有害事象 122
2.3.8 器官別又は症候群別有害事象の解析 123
2.3.8.1 有害事象及び副作用の器官別大分類別発現状況 123
2.3.8.1.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 123
2.3.8.1.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 124
2.3.8.2 注目すべき有害事象 125
2.3.8.3 注射部位反応関連事象 125
2.3.8.3.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 125
2.3.8.3.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 125
2.3.8.4 過敏症関連事象 125
2.3.8.4.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 125
2.3.8.4.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 126
2.3.8.5 高リン血症関連事象 126
2.3.8.5.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 126
2.3.8.5.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 126
2.3.8.6 異所性石灰化関連事象 126
2.3.8.6.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 126
2.3.8.6.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 126
2.3.8.7 下肢静止不能症候群関連事象 126
2.3.8.7.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 126
2.3.8.7.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 127
2.3.8.8 副甲状腺機能異常関連事象 127
2.3.8.8.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 127
2.3.8.8.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 127
2.3.9 全体集団と日本人被験者集団の結果の一貫性 127
2.3.9.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 127
2.3.9.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 128
3 臨床検査値の評価 129
3.1 臨床検査値関連事象の発現状況 129
3.1.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 129
3.1.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 131
3.1.2.1 UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3） 131
3.1.2.2 KRN23-003 試験（5.3.5.2-7） 132
3.1.3 TIO 患者を対象とした試験 132
3.2 臨床検査値の変動 133
3.2.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 133

3.2.1.1 血清リン 133
3.2.1.2 intact PTH 133
3.2.1.3 血清カルシウム 134
3.2.1.4 腎機能検査所見 135
3.2.1.5 血清アミラーゼ 135
3.2.1.6 その他の臨床検査値 136
3.2.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 136
3.2.2.1 血清リン 136
3.2.2.2 intact PTH 136
3.2.2.3 血清カルシウム 136
3.2.2.4 腎機能検査所見 137
3.2.2.5 血清アミラーゼ 137
3.2.2.6 その他の臨床検査値 138
3.2.3 TIO 患者を対象とした試験 138
4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 138
4.1 バイタルサインの異常変動の概要 138
4.1.1 バイタルサイン関連事象の発現状況 138
4.1.1.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 138
4.1.1.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 140
4.1.1.2.1 UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3） 140
4.1.1.2.2 KRN23-003 試験（5.3.5.2-7） 140
4.1.1.3 TIO 患者対象試験 140
4.1.2 心電図の評価 140
4.1.2.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 140
4.1.2.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 143
4.1.3 心臓超音波検査の評価 143
4.1.3.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 143
4.1.3.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 144
4.1.3.3 TIO 患者を対象とした試験 144
4.1.4 腎超音波検査の評価 144
4.1.4.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 144
4.1.4.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 145
4.1.4.3 TIO 患者を対象とした試験 145
4.2 免疫原性 145
4.2.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 145
4.2.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 146
4.2.3 TIO 患者を対象とした試験 146
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 147
5.1 内因性要因 147
5.1.1 年齢 147
5.1.2 性別 153

5.1.3 人種 154
5.1.4 肝障害／腎障害の被験者 154
5.2 外因性要因 154
5.3 薬物相互作用 155
5.4 妊娠及び授乳時の使用 155
5.5 過量投与 156
5.6 薬物乱用 156
5.7 離脱症状及び反跳現象 156
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 156
6 市販後データ 157
7 付録 158

2.7.4 臨床的安全性

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

KRN23 の安全性は Ultragenyx Pharmaceutical 社が成人 XLH 患者を対象として実施した臨床試験 3 試験、小児 XLH 患者を対象として実施した臨床試験 3 試験、骨軟化症患者を対象として実施した臨床試験 1 試験、Kyowa Hakko Kirin Pharma 社が成人 XLH 患者を対象として実施した臨床試験 2 試験、及び協和発酵キリン社（現、協和キリン社）が小児 XLH 患者を対象として実施した臨床試験 1 試験、骨軟化症患者を対象として実施した臨床試験 1 試験をもとに評価した（Table 1.1.1-2）。

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

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

腫瘍性骨軟化症（TIO）患者を対象とした試験のうち、安全性の評価資料としたのは、協和発酵キリン社（現、協和キリン社）が実施した TIO 又は表皮母斑症候群（ENS）患者を対象とした KRN23 の有効性及び安全性を評価する非盲検第 II 相臨床試験である KRN23-002 試験である。また、Ultragenyx Pharmaceutical 社が実施した海外 TIO 又は ENS 患者を対象とした KRN23 の有効性及び安全性を評価する非盲検第 II 相臨床試験である UX023T-CL201 試験を安全性の参考資料とした。この 2 試験をもとに TIO 患者を対象とした KRN23 の安全性を評価した。

本申請資料では、UX023-CL303 試験、UX023-CL304 試験の成績を用いて成人 XLH 患者に対する安全性の主たる評価を実施し、UX023-CL301 試験及び KRN23-003 試験の成績を用いて KRN23 の小児 XLH 患者に対する安全性の主たる評価を実施し、KRN23-002 試験の成績を用いて KRN23 の TIO 患者に対する安全性の主たる評価を実施した。また、日本人の成人 XLH 患者に対する安全性を UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験で KRN23 を投与された日本人被験者の成績を用いて評価し、日本人の小児 XLH 患者に対する安全性を UX023-CL301 試験で KRN23 を投与された日本人被験者の成績及び KRN23-003 試験の成績を用いて評価した。以上

の評価をもとに、KRN23 の fibroblast growth factor 23（FGF23）関連低リン血症くる病・骨軟化症に対する安全性を評価した。

なお、KRN23 の安全性の評価に用いた臨床試験のうち、KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験を除いた 9 試験は治験薬投与継続中である（Table 1.1.1-1）。UX023-CL303 試験は 2016 年 12 月 22 日までのデータでカットオフし、24 週間の治験薬投与期間の安全性情報で中間解析を実施した（5.3.5.1-1）。

成人 XLH 患者を対象とした第 I 相臨床試験である KRN23-001 試験（5.3.4.2-1）及び KRN23-US-02 試験（5.3.4.2-2）における安全性評価結果は、2.7.6 及び各治験総括報告書に示した。

Table 1.1.1-1　安全性評価対象試験におけるデータカットオフ時期

試験番号	データカットオフ カットオフ日	投与期
UX023-CL303	2016 年 12 月 22 日	Week 24（プラセボ対照期）
	2017 年 6 月 8 日	Week 48（投与継続期）
UX023-CL304	2017 年 8 月 30 日	Week 48（非盲検期）
UX023-CL203	2016 年 8 月 18 日	Week 48（投与期）
UX023-CL301	2018 年 7 月 30 日	Week 64（投与期）
KRN23-003	2018 年 6 月 25 日	Week 40（投与期）
UX023-CL201	2016 年 12 月 1 日	Week 64（投与期）
UX023-CL205	2017 年 4 月 20 日	Week 40（投与期）
KRN23-002	2018 年 5 月 3 日	Week 88（投与期）
UX023T-CL201	2018 年 1 月 10 日	Week 72（延長投与期）

Table 1.1.1-2　KRN23 の安全性評価に用いた試験の概略

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								
UX023-CL303 第 III 相 国際共同（米国、英国、フランス、イタリア、アイルランド、日本、韓国）	有効性 安全性 薬物動態	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 多施設共同	成人 XLH 患者 （18～65 歳）	プラセボ（Week 24 に KRN23 に切り替え） KRN23：1.0 mg/kg を 4 週に 1 回（Q4W）で皮下（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	5.3.5.1-2
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

Table 1.1.1-2　KRN23 の安全性評価に用いた試験の概略 (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-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
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 1.1.1-2　KRN23 の安全性評価に用いた試験の概略 (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
小児 XLH 患者を対象とした試験								
UX023-CL301 第 III 相 国際共同（米国、カナダ、英国、スウェーデン、豪州、日本、韓国）	有効性 安全性 薬物動態	非盲検 現行治療対照 ランダム化 個体内用量調整 多施設共同	小児 XLH 患者（1～12 歳）	KRN23：0.8 mg/kg より投与開始、2 週に 1 回（Q2W）で SC 投与 血清リン濃度をもとに最大 1.2 mg/kg まで増量可。 対照薬：経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤を 1 日複数回、連日経口投与	KRN23：29 名 対照薬：32 名	日本及び韓国：64 週間 米国、カナダ、英国、スウェーデン、豪州：140 週間	実施中 （2018 年 7 月 30 日データカットオフ） 中間報告書	5.3.5.1-3
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 1.1.1-2　KRN23 の安全性評価に用いた試験の概略 (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

Table 1.1.1-2　KRN23 の安全性評価に用いた試験の概略 (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
TIO 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

1.1.1.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

1.1.1.1.1 UX023-CL303 試験（5.3.5.1-2）

UX023-CL303 試験は、成人 XLH 患者を対象とした KRN23 の有効性及び安全性を評価する多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照第 III 相臨床試験（非盲検での KRN23 への切り替え投与を含む）とした。本治験は 24 週間のプラセボ対照期、その後の 24 週間の投与継続期、延長投与期より構成された。

プラセボ対照期では、すべての組入れ基準を満たした被験者を KRN23 群又はプラセボ群のいずれかにランダムに 1 : 1 で割り付け、二重盲検下で KRN23 1.0 mg/kg 又はプラセボを 24 週間、Q4W で SC 投与した。Week 24 に、プラセボ群に割り付けられた被験者を非盲検の KRN23 投与に切り替え、すべての被験者に 24 週間（Week 48 まで）KRN23 投与を継続した。投与継続期終了後は、追加で 48 週間（Week 96 まで）KRN23 の投与を継続することとした（延長投与期 I）。日本又は韓国の治験実施医療機関で登録された被験者は、Week 96 の最終来院を治験終了来院とした。米国又は欧州の治験実施医療機関で登録された被験者は、KRN23 が他の方法によって投与可能となるまで投与を継続し（最長 Week 149 まで、ただし 2018 年 9 月末まで）、治験終了来院を行うこととした（延長投与期 II）。

投与量は 1.0 mg/kg とし、28 日ごとに投与した。本用量はベースラインの体重に基づいて算出した上で 10 mg の位に四捨五入し、その最高投与量は 90 mg とした。本用量は、血清リン濃度が 5.0 mg/dL（1.61 mmol/L）を一度も超えない、又は 2 回の測定で 4.5 mg/dL（1.45 mmol/L）を超えず、かつ体重がベースライン測定時から 20%を超えて変化しないという条件で、治験期間中にわたって固定した。体重変化が 20%を超える場合には新しい体重に基づいて投与量を再計算した。なお、血清リン濃度が一度でも 5.0 mg/dL（1.61 mmol/L）を超えた場合は、当該被験者のプラセボ対照期中の治験薬割付けについて盲検解除し、投与量は半量とした。血清リン濃度が基準上限値である 4.5 mg/dL（1.45 mmol/L）より上昇するが 5.0 mg/dL（1.61 mmol/L）を超えない場合は、2 回目の血清リン濃度が基準上限値を超えた場合のみ当該被験者のプラセボ対照期中の治験薬割付けを盲検解除し、投与量は半量とした。減量後、投与量をいつどのように漸増するかについては、治験責任医師又は治験分担医師及び医学専門家が協議して決定した。

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）。

1.1.1.1.2 UX023-CL304 試験（5.3.5.2-4）

UX023-CL304 試験は、XLH に関連した骨質及び骨軟化症に対する KRN23 の効果を検討する多施設共同、非盲検、単一投与群、第 III 相臨床試験とした。本治験は 48 週間の非盲検期及び延長投与期で構成された。

非盲検期では、適格性が確認された被験者に対し KRN23 を Q4W で 48 週間 SC 投与した。また、ベースライン時及び Week 48 に、被験者に対しテトラサイクリン（又はデメクロサイクリン）を 2 サイクル投与し、腸骨稜の骨生検を行った。それぞれの骨生検検体の質を調査し、8 名以上の被験者で骨軟化症の存在が確認できるまで、ベースラインでの組織学的及び組織形態計測的な骨生検検体を評価した。ベースライン時の骨生検の結果、骨軟化症の所見が得られなかった被験者は、治験を継続したが、Week 48 での骨生検は実施しなかった。非盲検期後は、延長投与期に移行し KRN23 の投与を継続しても良いこととした。

投与量は 1.0 mg/kg とし、28 日ごとに投与した。本用量はベースラインの体重に基づいて算出した上で 10 mg の位に四捨五入し、その最高投与量は 90 mg とした。投与量は、血清リン濃度が 5.0 mg/dL（1.61 mmol/L）を一度も超えない、又は 2 回の測定で 4.5 mg/dL（1.45 mmol/L）を超えないという条件で、治験期間中、固定用量とした。体重変化が 20%を超える場合には新しい体重に基づいて用量を再計算した。血清リン濃度が一度でも 5.0 mg/dL（1.61 mmol/L）を超えた場合は投与量を半量にした。血清リン濃度が上限値（4.5 mg/dL（1.45 mmol/L））より上昇する場合でも、5.0 mg/dL（1.61 mmol/L）を超えない場合は、2 回目の血清リン濃度が上限値を超えた場合のみ投与量を半量にした。減量した後、用量をいつどのように漸増するかについては、治験責任医師又は治験分担医師及び医学専門家が協議して決定した。

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）。

1.1.1.1.3 KRN23-INT-001 試験（5.3.5.2-1）

KRN23-INT-001 試験は、成人 XLH 患者を対象に KRN23 を SC 投与する、第 I/II 相、多施設共同、非盲検、用量漸増試験とした。

本治験は事前検査、投与期間、追跡期間から構成された。事前検査で適格性が確認された被験者は投与期間に移行し、Day 0 より治験薬の投与を開始した。治験薬は 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）28 日間隔で各用量 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、免疫原性及び身体所見）結果より増量を決定した。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。

なお、治験薬の増量は Day 26、Day 54、Day 82 の血清リン濃度の結果をもとに下記の基準に従い実施した。また、被験者の安全性を考慮し、有害事象を発現している被験者は増量不可とした。有害事象を発現している被験者で治験薬を増量する場合は治験責任医師と治験依頼者で協議の上判断した。

1） 2.5 mg/dL（0.81 mmol/L）以下の場合：1 段階増量
2） 2.5 mg/dL（0.81 mmol/L）超だが 3.5 mg/dL（1.13 mmol/L）以下の場合：投与量維持
3） 3.5 mg/dL（1.13 mmol/L）超の場合：28 日間投与を延期し、その後は以下の基準に従う
   a） 2.5 mg/dL（0.81 mmol/L）以下の場合：前回投与量で投与する
   b） 2.5 mg/dL（0.81 mmol/L）超だが 3.5 mg/dL（1.13 mmol/L）以下の場合：1 段階減量して投与する（前回投与量が 0.05 mg/dL の場合は 0.03 mg/dL へ減量することも可能）
   c） 3.5 mg/dL（1.13 mmol/L）超の場合：更に 28 日間投与を延期する

また、骨密度及び骨の質を比較するサブ試験を、プラセボ対照単盲検試験として実施した。当該サブ試験では、上記非盲検比較試験の内容に加えて、末梢定量的 CT 及び二重エネルギーX 線吸収測定法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。KRN23-INT-001 試験におけるサブ試験を完了した被験者は、KRN23-INT-002 試験のサブ試験にも参加した。KRN23-INT-001 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、治験登録者数不足により、治験依頼者の判断で中止された。

1.1.1.1.4 KRN23-INT-002 試験（5.3.5.2-2）

KRN23-INT-002 試験は、KRN23-INT-001 試験を完了した成人 XLH 患者を対象とした第 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た。本治験は投与期間及び追跡期

間から構成された。本治験での初回投与量は 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。投与期間中は Q4W で最大 12 回まで KRN23 を反復 SC 投与した。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き、適宜増減した。投与期間中、Visit 1 から 48 まで計 48 回の臨床評価を実施した。このうち少なくとも 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、被験者は追跡期間に移行し治験終了時来院を来院又は往診により受けた。

骨のサブ試験では、被験者は KRN23-INT-001 試験と同じ割付（KRN23 又はプラセボ）を KNR23-INT-002 試験でも継続した。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た。来院回数及び治験期間は、非盲検試験と同様とした。2 名の被験者が組み入れられたが、投与を継続中に試験が中止となった。

1.1.1.1.5 UX023-CL203 試験（参考 5.3.5.2-3）

UX023-CL203 試験は、KRN23-INT-001 試験／KRN23-INT-002 試験に 1 年以上前に参加した成人 XLH 患者を対象とした、第 IIb 相、非盲検、長期継続投与試験として実施した。KRN23 との関連性が否定できない有害事象により、KRN23-INT-001 試験又は KRN23-INT-002 試験を中止した被験者は、治験依頼者の合意の上、治験責任医師の臨床的判断に基づき、本治験への参加を可とした。投与期間は 144 週間とし、KRN23 を長期投与した際の安全性、免疫原性、薬力学及び有効性を評価した。

KRN23 の初回投与量は、KRN23-INT-001 試験又は KRN23-INT-002 試験の最終投与量（Q4W、0.3、0.6 又は 1.0 mg/kg）と同じとし、投与開始時点の体重に基づいて投与することとした。血清リン濃度のトラフ値に基づき、血清リン濃度が基準下限値（2.5 mg/dL（0.81 mmol/L））を下回った場合、治験責任医師の判断により増量（0.3 mg/kg から 0.6 mg/kg 及び 0.6 mg/kg から 1.0 mg/kg）を可とした。増量は 4 週間ごと、Week 12 まで可とし、最大投与用量は 1.0 mg/kg とした。また、いずれかの時点で血清リン濃度が基準上限値（4.5 mg/dL（1.45 mmol/L））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。

KRN23 は Q4W で、在宅又は病院で投与することとした。被験者は Week 4、8 及び 12 まで 4 週ごとに来院し、Week 12 以降は Week 24、36 及び 48 まで 3 ヵ月ごとに来院した。その後は、Week 72、96、120 及び 144 に来院し、Week 144 を最終来院日とした。また、Week 152 に電話連絡による安全性追跡調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 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：2016 年 8 月 18 日）。

1.1.1.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

1.1.1.2.1 UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）

本治験は、1～12 歳の小児 XLH 患者を対象とした KRN23 の有効性及び安全性を経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤による治療と比較し評価するランダム化非盲検第 III 相臨床試験である。本治験は、事前検査、64 週間の治験薬投与期、継続投与期（欧州、米国、カナダ、豪州の被験者のみ）で構成された。

事前検査及びランダム化（全被験者）

事前検査によって適格性が確認された被験者を、KRN23 を Q2W で SC 投与する KRN23 群又は経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤連日経口投与群（以下、対照群）に 1：1 の比でランダムに割り付け、64 週間投与した。被験者は、ベースライン時のくる病の重症度（Thacher Rickets Severity Score（RSS）総スコアが 2.5 以下又は 2.5 超）、年齢（5 歳未満又は 5 歳以上）、地域（日本又は他の地域）で層別割付けした。

治験薬投与期（Week 0～64）（全被験者）

KRN23 群に割り付けられた被験者は、0.8 mg/kg Q2W で KRN23 の SC 投与を開始し、治験薬投与期を通じて経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤の投与を禁止した。KRN23 の投与量は空腹時の血清リン濃度に基づいて、1.2 mg/kg に増量した。対照群に割り付けられた被験者には、治験薬投与期を通じて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、連日経口投与した。実際の治療では経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤の用量及び投与頻度に変動があるため、用法用量は治験責任医師又は治験分担医師の判断により各被験者に合わせるものとした。米国及び欧州では、専門家の監修による一般的なガイダンスが提供されている。

日本及び韓国の被験者では、治験薬投与期終了時の Week 64 で治験を終了した。これらの国の被験者は、別途実施する KRN23 の臨床試験によって KRN23 の投与を受けることができることとした。

継続投与期（Week 66～140）（欧州、米国、カナダ、豪州の被験者）

これらの地域の被験者では、Week 64 以降、Week 140 又は KRN23 が発売されるまで、非盲検下で KRN23 を投与した。治験薬投与期に KRN23 群に割付けられた被験者では、移行時と同じ用法・用量で KRN23 を継続投与した。治験薬投与期に対照群に割付けられた被験者では、0.8 mg/kg Q2W で KRN23 の SC 投与を開始し、空腹時の血清リン濃度に基づいて、1.2 mg/kg に増量した。なお、Week 66 に初めて KRN23 が投与される被験者では、Week 64 の来院後から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。

欧州、豪州、米国の被験者では、継続投与期を 2018 年の 9 月に終了することとし、被験者は別途実施する KRN23 の臨床試験、市販の KRN23 の投与、他の方法による KRN23 の投与を受けることができることとした。カナダの被験者では、継続投与期を 2019 年の 6 月に終了することとし、被験者は市販の KRN23 の投与又は他の方法による KRN23 の投与を受けることができることとした。

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：2018 年 7 月 30 日）。

1.1.1.2.2 KRN23-003 試験（5.3.5.2-7）

KRN23-003 試験は、小児 XLH 患者を対象とした KRN23 の有効性及び安全性を評価する非盲検個体内用量調整第 III 相臨床試験とした。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、投与後の安全性確認のためのフォローアップ期から構成された。

事前検査を実施し、適格性が確認できた被験者では、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 製剤の投与を中止した。KRN23 の開始用量は 0.8 mg/kg とし、Q2W で最長 88 週間、SC 投与した。Week 6 以降の投与時に被験者が以下の基準をすべて満たしていた場合は投与量を 1.2 mg/kg に増量することを可とした。

- 調整時に得ている直近 2 回の血清リン濃度が、連続して測定時の年齢に応じた基準下限値未満
- 調整時に得ている直近の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
- 上記の血清リン濃度の低値の原因が、治験薬未投与によるものではない

治験中、有害事象により安全上の懸念がある場合は、いつでも治験責任医師等の判断で 0.2 mg/kg ごとの減量を可とした。減量後、上記の増量基準をすべて満たした場合は、0.2 mg/kg 単位での増量を可とした。

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した。延長投与期は Week 88 又は製造販売承認取得のいずれか早い方までとし、KRN23 の最終投与から 12 週間後にフォローアップ検査を実施し、KRN23 の投与終了後の安全性を確認することとした。

また、本治験では Week 4 の投与以降、病院内での自己投与を許容した。更に、病院内で 1 回以上自己投与を実施しており、かつ適切に在宅での自己投与が可能であると、治験責任医師又は治験分担医師により判断された被験者又はその家族は、Week 10 以降に、在宅での自己投与を可とした。自己投与開始後の用量調整は、在宅自己投与を中断し、治験責任医師又は治験分担医師の管理のもとで、用量調整を行った。治験責任医師又は治験分担医師が投与量及び血清リン濃度が安定したと判断した後に、在宅自己投与を再開した。

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）。

1.1.1.2.3 UX023-CL201 試験（5.3.5.2-5）

UX023-CL201 試験は、小児（5 歳以上 12 歳以下）XLH 患者を対象に KRN23 の薬力学、有効性、安全性を検討する、多施設共同非盲検ランダム化用量設定第 II 相試験とした。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。

事前検査で適格性を確認した後、ランダム化前から試験期間中にわたって、被験者に対する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。その後、被験者を初回投与量ごとのコホートへ順番に登録し、コホート内で Q2W 群と Q4W 群に 1：1 にランダム化した。各コホートの Q2W 群と Q4W 群では 1 ヵ月間に投与する 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 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）

また、ピーク時点の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 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 まで増量できることとした。用量調整は、投与 2 週間後の空腹時血清リン濃度（ピーク濃度）に基づいて、4 週ごとに行った。投与期では、ランダム化した用法（Q2W 又は Q4W）及び用量漸増期に決まった被験者ごとの用量で、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。延長投与期では、すべての被験者に Q2W で KRN23 を投与することとした。Q2W 群に割り付けられた被験者に対しては用量漸増期及び投与期に決定した被験者ごと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）。

1.1.1.2.4 UX023-CL205 試験（5.3.5.2-6）

UX023-CL205 試験は、未治療又は経口リン製剤及び活性型ビタミン D による既存治療を受けていた 1～4 歳の小児 XLH 患者を対象として安全性、薬力学、薬物動態、有効性を検討する多施設共同非盲検単群第 II 相試験とした。本治験では、XLH の臨床的所見として、高リン血症、X 線画像でのくる病所見があり、Phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X-chromosome（*PHEX*）遺伝子の突然変異又は異常を持つ被験者を組み入れ、X 線画像のくる病所見としての膝の RSS が 1.5 以上の被験者を少なくとも 5 名組み入れた。

適格性が確認できた被験者に対し、KRN23 を Q2W で 64 週間投与した。初期用量は 0.8 mg/kg とし、被験者が以下の基準をすべて満たした場合には、いつでも 1.2 mg/kg への増量を可とした。

- 2 回の連続した血清リン濃度が基準下限値を下回った場合
- 血清リン濃度のベースラインからの上昇が 0.5 mg/dL 未満の場合
- KRN23 の未投与がない場合

血清リン濃度が年齢に応じた基準範囲を超えて上昇した場合、治験薬の投与を中断した。治験薬以外の血清リン上昇の原因が除外されたとき、KRN23 を最終投与量の半分に減量し投与を再開することとした。なお、上記の基準をすべて満たす場合は最終投与量で再開することを可とした。

本申請では、中止被験者を除くすべての被験者が Week 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）。

1.1.1.3 TIO 患者を対象とした試験

1.1.1.3.1 KRN23-002 試験（5.3.5.2-8）

KRN23-002 試験は、腫瘍性骨軟化症又は表皮母斑症候群患者を対象とした KRN23 の有効性及び安全性を評価する非盲検第 II 相臨床試験とした。本治験は事前検査、ベースライン検査、投与期で構成された。

文書による同意を取得した後に事前検査を実施し、事前検査後 21 日間以内に適格性が確認された被験者を登録した。登録後ベースライン検査を実施し、骨生検を実施する被験者ではベースライン検査の 1～3 日後で登録後 35 日間以内に KRN23 の投与を開始し、骨生検を実施しない被験者ではベースライン検査の 1～3 日後で登録後 21 日間以内に KRN23 の投与を開始した。また、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を投与した。

KRN23 の開始用量は 0.3 mg/kg とし、その後は Q4W で SC 投与した。Week 4、8、12、16 での KRN23 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 Table 1.1.1.3-1 の用量調整基準に従って調整した。

Table 1.1.1.3-1　KRN23-002 試験における用量調整基準

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。

Week 20 以降は Week 16 と同一用量とするが、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する場合は、規定来院時（Week 20、24、28、32、36、40、44 及び 48 以降の各来院日）に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、最大用量は 2.0 mg/kg とした。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。また、増量については以下の基準に従うこととした。

- 投与量（mg）は、被験者の投与直近の体重及び KRN23 の用量から算出された値を 10 mg の単位に四捨五入して投与する。なお、算出された投与量が 10 mg 未満の場合は、5 mg を投与する。
- 用量調整時に増量をする場合は、以下のとおりとする。最大投与量は 2.0 mg/kg とする。
  - 前回投与量が 0.6 又は 0.8 mg/kg の場合は、1.0 mg/kg に増量する。
  - 前回投与量が 1.0 又は 1.2 mg/kg の場合は、1.4 mg/kg に増量する。
  - 前回投与量が 1.4、1.6 又は 1.8 mg/kg の場合は、2.0 mg/kg に増量する。

なお、骨生検を実施する被験者では、Week −3、−1、45、47 にテトラサイクリン塩酸塩を投与した。

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）。

1.1.1.3.2　UX023T-CL201 試験（参考 5.3.5.2-9）

UX023T-CL201 試験は、腫瘍性骨軟化症又は表皮母斑症候群患者を対象とした KRN23 の有効性及び安全性を評価する非盲検第 II 相臨床試験とした。本治験は治療期、延長投与期、フォローアップ期で構成された。

事前検査により適格性が確認された被験者に対し、ベースライン検査を実施し、KRN23 の投与を開始した。また、骨生検を実施する被験者では、ベースライン検査来院の 20、19、18、8、7、6 日前にテトラサイクリン塩酸塩を投与した。

KRN23 の開始用量は 0.3 mg/kg とし、Q4W で 48 週間 KRN23 を SC 投与した。Week 2 の血清リン濃度が 2.5 mg/dL を下回った場合は、Week 4 で KRN23 の用量を 0.6 mg/kg に増量することとした。Week 4、8、12、16 での KRN23 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 Table 1.1.1.3.2-1 の用量調整基準に従って調整した。

Table 1.1.1.3.2-1　UX023T-CL201 試験における用量調整基準

用量調整 2 週間前の血清リン濃度	用量調整
2.5 mg/dL 未満（Week 2 のみ）	Week 4 で 0.6 mg/kg に増量する
2.5 mg/dL 未満	0.2 mg/kg 増量する
2.5 mg/dL 以上 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

Week 20 以降は、安全上の懸念がある場合、又は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、規定来院時に用量調整することを可とした。Week 20、24 での KRN23 の用量は投与日の 2 週間前（Week 18、22）の血清リン濃度の結果に基づき、Table 1.1.1.3.2-1 の用量調整基準に従って調整し、Week 28 以降の KRN23 の用量は 4 週間前（前回来院日）の血清リン濃度の結果に基づき、Table 1.1.1.3.2-1 の用量調整基準に従って調整した。

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、最大用量は 2.0 mg/kg とした。

なお、骨生検を実施する被験者では、Week 48 Day 2 の 20、19、18、8、7、6 日前にテトラサイクリン塩酸塩を投与した。

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）。

1.1.2　安全性情報の収集及び解析

1.1.2.1　安全性情報の収集

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

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

臨床検査項目については、基準範囲をもとに、逸脱（異常値）の有無を確認し、異常値が認められた場合には、その変動が治験薬投与開始前の値と比較して臨床上問題となる変動（異常変動）か否かを判定した。

有害事象の評価期間は、UX023-CL303 試験では同意取得後から最終投与後 12 週間まで、UX023-CL304 試験、UX023-CL201 試験、UX023-CL205 試験、UX023-CL301 試験では同意取得後から最終治験薬投与日の 12 週間後まで、KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験では同意取得後から最終治験薬投与日の 30 日後まで、KRN23-003 試験及び KRN23-002 試験では治験薬投与後から最終の規定来院検査終了時又はフォローアップ観察の終了時までとした。

治験責任医師等は、有害事象の重症度、重篤性、治験薬との因果関係もあわせて判定した。

重症度

重症度は、CTCAE v4.0（UX023-CL304 試験は v4.03）の Grade に準じて判定した。CTCAE v4.0 で重症度が評価できない場合は、以下の基準に従って、重症度を判定した。

1） Grade 1（Mild）: Awareness of signs or symptoms, but easily tolerated and of a minor irritant type, causing no loss of time from normal activities. Symptoms do not require therapy or a medical evaluation; signs and symptoms are transient.

2） Grade 2（Moderate）: Events introduce a low level of inconvenience or concern to the participant and may interfere with daily activities, but are usually improved by simple therapeutic measures; moderate experiences may cause some interference with functioning.

3） Grade 3（Severe）: Events interrupt the participant's normal daily activities and generally require systemic drug therapy or other treatment; they are usually incapacitating.

4） Grade 4（Life-threatening）: Events that place the participant at immediate risk of death or are disabling.

5） Grade 5（Fatal）: Events that result in death.

重篤性

重篤性の判定は、以下の基準に従った。ただし、いずれの試験でも検査入院及びあらかじめ計画された入院は除外した。

【KRN23-INT-001 試験、KRN23-INT-002 試験】

- Results in death;
- Is life-threatening: Those events in which the subject was at risk of death at the time of the event; it does not refer to an event that hypothetically might have caused death if it were more severe.
- Requires in-patient hospitalization or prolongs an existing hospitalization;
- Results in persistent or significant disability/incapacity;
- Is a congenital anomaly/birth defect; or
- Is an important medical event

【KRN23-003 試験、KRN23-002 試験】

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの（報告者の意見による）
- 先天異常を来すもの
- その他の医学的に重大な状態

【それ以外の評価資料】

- Death
- A life-threatening AE
- Inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization
- Persistent or significant incapacity or disability (substantial disruption of the ability to conduct normal life functions)
- A congenital anomaly/birth defect

治験薬との因果関係

治験薬との因果関係は以下の基準で判断された。KRN23-003 試験及び KRN23-002 試験では「関連あり（Related）」又は「どちらとも言えない（Possibly）」と判定された有害事象を副作用とし、その他の試験では「Possibly Related」、「Probably Related」、「Definitey Related」と判定された有害事象を副作用とした。

【UX023-CL303 試験、UX023-CL304 試験、UX023-CL301 試験】

- Unrelated
- Unlikely Related
- Possibly Related
- Probably Related
- Definitey Related

【UX023-CL203 試験、UX023-CL201 試験、UX023-CL205 試験】

- Difinitely Not Related
- Probably Not Related
- Possibly Related
- Probably Related
- Definitey Related

【KRN23-INT-001 試験、KRN23-INT-002 試験】

- Not Related
- Unlikely
- Possibly Related
- Probably Related
- Difinitely Related

【KRN23-003 試験、KRN23-002 試験】

- 関連なし（Not related）
- どちらとも言えない（Possibly）
- 関連あり（Related）

1.1.2.2 安全性情報の解析

1）有害事象解析

いずれの試験も、治験薬の投与を 1 度も受けていない被験者を除いた安全性解析対象集団を対象に安全性の解析を実施した。

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

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

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

すべての有害事象名及び副作用名は LLT へ読み替え、対応する PT 及び SOC とともに表示した。成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験、UX023-CL301 試験、KRN23-003 試験、小児 XLH 患者を対象としたその他の安全性評価試験、KRN23-002 試験における有害事象は MedDRA Version 21.0（日本語表記は MedDRA/J Version 21.0）をもとに集計し、それ以外の試験については MedDRA Version 18.1（日本語表記は MedDRA/J Version 18.1）をもとに集計した。同一被験者で同一 SOC、同一 PT の有害事象又は副作用を複数件認めた場合の発現被験者数は 1 名として扱った。重症度別の集計では、CTCAE で Grade が最も重いものを採用した。

2）安全性併合解析

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

3）部分集団解析

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

- 年齢（>50、≤50）
- 性別（男、女）

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

- 性別（男、女）

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

- 日本人被験者

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

- 自己投与（全体、自己投与開始後）

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

1.1.3 リスク評価

KRN23 の作用機序から判断して起こりうる有害事象、モノクローナル抗体の皮下投与に伴う固有のリスク、これまでに実施された KRN23 の非臨床試験、臨床試験の安全性情報より、KRN23 の注目すべきリスクとして、「注射部位反応関連事象」、「過敏症関連事象」、「高リン血症関連事象」、「異所性石灰化関連事象」、「下肢静止不能症候群関連事象」、「副甲状腺機能異常関連事象」が挙げられた。UX023-CL303 試験、UX023-CL304 試験、UX023-CL301 試験、KRN23-003 試験、KRN23-002 試験では、各事象を以下の定義に従って集計した。

1）注射部位反応関連事象

HLT「注射部位反応」に属する PT を集計した。

2）過敏症関連事象

SMQ「過敏症（狭域）」に属する PT を集計した。

3）高リン血症関連事象

高リン血症関連事象に関連する事象を PT「高リン酸塩血症」及び「血中リン増加」と定義して集計した。

4）異所性石灰化関連事象

Table 1.1.3-1 に示した PT を異所性石灰化に関連する事象と定義して集計した。

Table 1.1.3-1　異所性石灰化関連事象の定義（PT）

MedDRA PT	
大動脈弁硬化症	リンパ節石灰化
関節石灰化	肺動脈弁石灰化
転移性石灰化	肺動脈弁硬化症
石灰沈着症	三尖弁石灰化
膀胱結石	三尖弁硬化症
前立腺結石	滑液包石灰化
尿道結石	心膜石灰化
尿路結石	腱石灰化
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	心臓弁石灰化
腎石灰沈着症	心臓弁硬化症
腎結石症	軟骨石灰化症
胸膜石灰化	心臓弁狭窄
鹿角状結石	石灰沈着除去
乳房石灰化	肝石灰化
筋石灰化	大脳石灰化
僧帽弁石灰化	前立腺石灰化
大動脈弁石灰化	脾臓石灰化
肺石灰化	膵石灰化
靭帯石灰化	卵巣石灰化
僧帽弁硬化症	膀胱壁石灰化
血管石灰化	副腎石灰化
気管石灰化	腸石灰化
異栄養性石灰化	皮膚石灰化
心筋石灰化	尿管結石症
椎間板石灰化	

5）下肢静止不能症候群関連事象

下肢静止不能症候群に関連する事象を PT「下肢静止不能症候群」と定義して集計した。

6）副甲状腺機能異常関連事象

HLT「副甲状腺機能亢進症」に属する PT 及び PT「血中副甲状腺ホルモン増加」を集計した。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 被験者の内訳

1.2.1.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

1.2.1.1.1 UX023-CL303 試験（5.3.5.1-2）

UX023-CL303 試験における被験者の内訳を Table 1.2.1.1.1-1 に示した。

UX023-CL303 試験では 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（82.2%）が 1：1 でランダム化された（プラセボ群：66 名、KRN23 群：68 名）。

KRN23 群の被験者 1 名（被験者番号：[redacted]）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[redacted] 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（5.3.5.1-2 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、このうち 126 名（94.0%）が投与継続期を完了した。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（5.3.5.1-2 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。カットオフ日までの間に、1 名がその他の理由（被験者の判断）で治験を中止した（5.3.5.1-2 Listing 16.2.1.1）。

UX023-CL303 試験では 12 名の日本人被験者をスクリーニングし、11 名の被験者を KRN23 群又はプラセボ群にランダムに割り付けた（KRN23 群：6 名、プラセボ群：5 名）。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、その後の 24 週間の投与継続期を完了し、非盲検下で 1 回以上 KRN23 の投与を受けた。投与継続期を完了した被験者はすべて延長投与期に移行し、データカットオフ時点で投与を継続中である（5.3.5.1-2 Listing 16.1.7.1, Listing 16.2.1.1）。

Table 1.2.1.1.1-1 UX023-CL303 試験における被験者の内訳（安全性解析対象集団）

	Placebo n (%)	KRN23 n (%)	Total n (%)
Subjects Screened			163
Subjects Randomized[a]	66	68	134 (82.2)
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

Table 1.2.1.1.1-1 UX023-CL303 試験における被験者の内訳（安全性解析対象集団）(Continued)

	Placebo n (%)	KRN23 n (%)	Total n (%)
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
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)

a：Percentages are based on subjects screened. All other percentages are based on the subjects randomized.
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

1.2.1.1.2 UX023-CL304 試験（5.3.5.2-4）

UX023-CL304 試験における被験者の内訳を Table 1.2.1.1.2-1 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。

UX023-CL304 試験では日本人被験者 4 名がスクリーニングを受け、すべての被験者が登録され、KRN23 の投与を受けた。4 名中 3 名の被験者が 48 週間の非盲検期を完了した。治験を中止した 1 名（[redacted]）は、被験者の同意撤回により脱落した。3 名の被験者は延長投与期に移行し、データカットオフ時点で、投与を継続中である（5.3.5.1-2 Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.1.1）。

Table 1.2.1.1.2-1　UX023-CL304 試験における被験者の内訳（安全性解析対象集団）

	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)
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

1.2.1.1.3　その他の安全性評価試験

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（KRN23：1 名、プラセボ：1 名）が治験に適格と判断された。

KRN23 群のうち 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）が治験を完了した。

治験薬が投与された 29 名（KRN23：28 名、プラセボ：1 名）を対象に安全性を評価し、治験薬投与 28 日後の評価を少なくとも 1 回受けた 28 名（KRN23：27 名、プラセボ：1 名）を対象に有効性を評価した。また、評価可能な KRN23 濃度測定値が得られた 27 名の被験者を対象に薬物動態を評価した。

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、1 名（骨のサブ試験 1 名）にプラセボが投与された。

非盲検試験において KRN23 が投与された 21 名のうち 2 名が有害事象のため試験を中止し、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、治験依頼者の判断により、試験中止となった。

Table 1.2.1.1.3-1　INT-001/002 における被験者の内訳（安全性解析対象集団）

	Open Label	Bone Substudy		Total
	KRN23 n (%)	KRN23 n (%)	Placebo n (%)	KRN23 n (%)
INT-001				
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	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)
Adverse Event	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)
Subject Did Not Meet Inclusion/Exclusion Criteria	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
INT-002				
Enrolled	21	1	1	22
Safety Analysis Set[a]	21 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	22 (100.0)
Efficacy Analysis Set[b]	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	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
Study Terminated by the Sponsor	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (4.5)

a: All subjects who received at least 1 dose of KRN23 or placebo.
b: All subjects who received at least 1 dose of KRN23 or placebo and completed at least one 28-day post-dose evaluation.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1.1, 5.3.5.2-2 Table 14.1.1

1.2.1.2　小児 XLH 患者を対象とした試験

1.2.1.2.1　UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）

UX023-CL301 試験では、122 名の被験者をスクリーニングし、そのうち適格性が確認された 61 名を KRN23 群又は対照群にランダムに割り付けた（KRN23 群：29 名、対照群：32 名）。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規定範囲外が 6 名であった。データカットオフ時点で、すべての被験者が 64 週間の治験薬投与期を完了し、それ以前に中止した被験者は認められなかった（5.3.5.1-3 Table 14.1.1）。日本及び韓国の被験者 7 名（KRN23 群 2 名及び対照群 5 名）は Week 64 の評価を完了し、治験実施計画書に従い試験を終了した。この 7 名に加えて、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、治験を中止した。したがって、KRN23 群 25 名及び対照群 26 名の合計 51 名が継続投与期に移行した。なお、継続投与期に移行した対照群の 26 名のうち 4 名は、移行後初回の KRN23 投与がなされていなかったため、Week 64 以降の安全性評価から除外した（5.3.5.1-3 Listing 16.2.5.1）。

UX023-CL301 試験では、KRN23 群に 2 名、対照群に 3 名の日本人が登録された。登録されたすべての被験者は 64 週間の治験薬投与期を完了し、試験を終了した（5.3.5.1-3 Listing 16.1.7.1, Listing 16.2.1.1）。

1.2.1.2.2　KRN23-003 試験（5.3.5.2-7）

KRN23-003 試験では、16 名の被験者から同意を取得し、このうち 15 名を登録した。登録した被験者はすべて 40 週間の投与期を完了した。投与期を終了した被験者はすべて延長投与期に移行し、データカットオフ時点で治験を継続中である（5.3.5.2-7 Table 14.1-1.1.1）。また、15 名中 12 名が Week 6 までに自己投与を開始し、Week 16 までにすべての被験者が自己投与を開始した（5.3.5.2-7 Listing 16.2.5-1.2）。

1.2.1.2.3 その他の安全性評価試験

UX023-CL201 試験では、Q2W 群及び Q4W 群に各 26 名を登録した。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で、すべての被験者が Week 64 まで投与を受け、治験を継続中である（5.3.5.2-5 Table 14.1.1）。

UX023-CL205 試験では 13 名が登録された。データカットオフ時点で、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（5.3.5.2-6 Table 14.1.1）。

1.2.1.3 TIO 患者を対象とした試験

KRN23-002 試験では、14 名の被験者から同意を取得し（うち 4 名からは骨生検実施に関する同意も取得）、すべての被験者を登録した。治験薬投与前に被験者の希望により中止した 1 名を除き、13 名（92.9%）の被験者に治験薬を投与した。カットオフ時点までに、1 名（7.1%）が、原疾患の悪化のため、治験を中止した（5.3.5.2-8 Table 14.1-1.1）。

1.2.2 曝露状況

1.2.2.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

1.2.2.1.1 UX023-CL303 試験（5.3.5.1-2）及び UX023-CL304 試験（5.3.5.2-4）

成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験における曝露状況を Table 1.2.2.1.1-1 に示した。

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

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

Table 1.2.2.1.1-1 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験における曝露状況（安全性解析対象集団）

		CL303			CL304	INT-001/002*	Overall
		Double-Blind Period (Week 0-24)		Total			
		Placebo N = 66	KRN23 N = 68	KRN23 N = 134	KRN23 N = 14	KRN23 N = 28	KRN23 N = 176
Duration of KRN23 exposure (weeks)	n	-	68	134	14	28	176
	Mean	-	24.101	44.200	59.214	49.036	46.164
	SD	-	0.593	15.074	9.255	23.380	16.772
	Min	-	20.00	19.71	44.14	0.14	0.14
	Median	-	24.143	47.500	58.357	63.214	48.143
	Max	-	25.43	72.14	83.86	66.14	83.86
Duration of KRN23 exposure in category (weeks) – n (%) Number of subjects	>=1 day to <12 weeks	-	0	0	0	2 (7.1)	2 (1.1)
	>=12 to <24 weeks	-	13 (19.1)	11 (8.2)	0	5 (17.9)	16 (9.1)
	>=24 to <48 weeks	-	55 (80.9)	60 (44.8)	1 (7.1)	2 (7.1)	63 (35.8)
	>=48 to <72 weeks	-	0	59 (44.0)	12 (85.7)	19 (67.9)	90 (51.1)
	>=72 weeks	-	0	4 (3.0)	1 (7.1)	0	5 (2.8)
Total KRN23 dose (mg/kg)	n	-	68	134	14	28	176
	Mean	-	5.865	11.492	15.571	7.689	11.211
	SD	-	0.515	3.749	1.950	4.941	4.278
	Min	-	3.30	5.00	12.00	0.05	0.05
	Median	-	6.000	11.000	15.500	8.300	12.000
	Max	-	6.00	19.00	20.00	13.05	20.00
Average KRN23 dose per 4-week period (mg/kg)	n	-	68	134	14	28	176
	Mean	-	0.974	1.060	1.056	0.589	0.985
	SD	-	0.091	0.140	0.031	0.277	0.238
	Min	-	0.55	0.36	0.95	0.08	0.08
	Median	-	0.994	1.082	1.061	0.585	1.069
	Max	-	1.20	1.21	1.09	1.40	1.40

The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
* Includes subjects who participated in KRN23-INT-001 only, and subjects who participated in both KRN23-INT-001 and KRN23-INT-002.
Percentage is based on N.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.1.1

また、成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験に参加した日本人被験者における曝露状況を Table 1.2.2.1.1-2 に示した。

UX023-CL303 試験に参加した日本人被験者では、KRN23 の投与期間は Total KRN23 で 51.03±12.97 週間、プラセボ対照期中の KRN23 群の投与期間は 24.10±0.15 週間であった。Total KRN23 では、KRN23 を 24 週間以上 48 週間未満投与された被験者が 11 名中 5 名（45.5%）、48 週間以上投与された被験者が 6 名（54.5%）であった。プラセボ対照期では KRN23 群で 6 名中 5 名（83.3%）の被験者が KRN23 を 24 週間投与された。体重に基づく 4 週間あたりの処方用量は、Total KRN23 で 1.02±0.22 mg/kg、プラセボ対照期中の KRN23 群は 0.92±0.18 mg/kg、累積投与量は Total KRN23 で 12.76±3.98 mg/kg、プラセボ対照期中の KRN23 群は 5.55±1.10 mg/kg であった。

UX023-CL304 試験に参加した日本人被験者では、KRN23 の投与期間は 56.29±8.10 週間であり、4 名中 3 名（75.0%）の被験者が 48 週間以上 KRN23 を投与された。体重に基づく 4 週間あたりの処方用量は、1.07±0.02 mg/kg であり、累積投与量は 15.00±2.00 mg/kg であった。

Table 1.2.2.1.1-2　成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験に参加した日本人被験者における曝露状況（安全性解析対象集団）

		CL303			CL304	Overall
		Double-Blind Period (Week 0-24)		Total KRN23 N = 11	KRN23 N = 4	KRN23 N = 15
		Placebo N = 5	KRN23 N = 6			
Duration of KRN23 exposure (weeks)	n	-	6	11	4	15
	Mean	-	24.095	51.026	56.286	52.429
	SD	-	0.148	12.966	8.104	11.830
	Min	-	23.86	35.43	44.14	35.43
	Median	-	24.143	60.143	60.071	60.143
	Max	-	24.29	64.14	60.86	64.14
Duration of KRN23 exposure in category (weeks) – n (%) Number of subjects	>=1 day to <12 weeks	-	0	0	0	0
	>=12 to <24 weeks	-	1 (16.7)	0	0	0
	>=24 to <48 weeks	-	5 (83.3)	5 (45.5)	1 (25.0)	6 (40.0)
	>=48 to <72 weeks	-	0	6 (54.5)	3 (75.0)	9 (60.0)
	>=72 weeks	-	0	0	0	0
Total KRN23 dose (mg/kg)	n	-	6	11	4	15
	Mean	-	5.550	12.764	15.000	13.360
	SD	-	1.102	3.977	2.000	3.633
	Min	-	3.30	5.40	12.00	5.40
	Median	-	6.000	11.000	16.000	16.000
	Max	-	6.00	17.00	16.00	17.00
Average KRN23 dose per 4-week period (mg/kg)	n	-	6	11	4	15
	Mean	-	0.922	1.017	1.067	1.031
	SD	-	0.184	0.220	0.015	0.187
	Min	-	0.55	0.36	1.05	0.36
	Median	-	0.994	1.064	1.065	1.064
	Max	-	1.01	1.13	1.09	1.13

The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
Percentage is based on N.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.1.2

1.2.2.1.2 その他の安全性評価試験及び参考資料

1.2.2.1.2.1 INT-001/002（5.3.5.2-1, 5.3.5.2-2）

INT-001/002 では、KRN23 の投与期間は 49.04±23.38 週間であり、半数以上の被験者（67.9%）が 48 週間以上 KRN23 を投与された。体重に基づく 4 週間あたりの処方用量は、0.59±0.28 mg/kg であり、累積投与量は 7.69±4.94 mg/kg であった（5.3.5.3-1 Table 535314-2.1.1）。

1.2.2.1.2.2 UX023-CL203 試験（参考 5.3.5.2-3）

UX023-CL203 試験における KRN23 の曝露状況及び Week 48 までの用量の要約をそれぞれ 5.3.5.2-3 Table 14.1.3.1 及び 5.3.5.2-3 Table 14.1.3.2 に示した。データカットオフ時点における KRN23 の投与回数の中央値は 16.5 回（範囲：13～18 回）であった。体重に基づく 4 週間あたりの処方用量は、ベースラインでは 0.73±0.30 mg/kg、Week 48 までの投与期間中は、0.73～0.76 mg/kg であった。

1.2.2.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

1.2.2.2.1 UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）

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

UX023-CL301 試験に参加した日本人被験者のうち KRN23 群であった 2 名では、体重に基づく 2 週間あたりの処方用量は、ベースラインでは 0.80 mg/kg、Week 64 までの治験薬投与期間中は 0.8～1.2 mg/kg であった（5.3.5.1-3 Table 14.1.3.2.6）。

1.2.2.2.2 KRN23-003 試験（5.3.5.2-7）

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

1.2.2.2.3 その他の安全性評価試験

小児 XLH 患者を対象としたその他の安全性評価試験における曝露状況を Table 1.2.2.2.3-1 に示した。

UX023-CL201 試験では、KRN23 の投与期間は Total KRN23 では 105.20±20.85 週間であった。投与群別では、Q4W 群で 105.40±20.76 週間、Q2W 群で 105.01±21.35 週間であり、投与群間で差はなかった。Total KRN23 ではほとんどの被験者（98.1%）が 72 週間以上 KRN23 を投与されており、投与群別でもほとんどの被験者（Q4W 群：100%、Q2W 群：96.2%）が 72 週間以上 KRN23 を投与された。体重に基づく 2 週間あたりの処方用量は、Total KRN23 で 0.77±0.27 mg/kg であった。投与群別では、Q4W 群で 0.73±0.18 mg/kg、Q2W 群で 0.82±0.32 mg/kg であり、投与群間でほとんど差はなかった。累積投与量は Total KRN23 で 39.56±13.42 mg/kg であった。投与群別では、Q4W 群で 37.81±11.72 mg/kg、Q2W 群で 41.30±14.95 mg/kg であり、投与群間でほとんど差はなかった。

UX023-CL205 試験では、KRN23 の投与期間 43.10±2.77 週間であり、すべての被験者が 24 週間以上 KRN23 を投与された。体重に基づく 2 週間あたりの処方用量は、0.88±0.09 mg/kg であり、累積投与量は 19.02±2.67 mg/kg であった。

Table 1.2.2.2.3-1 小児 XLH 患者を対象としたその他の安全性評価試験における曝露状況（安全性解析対象集団）

		CL201			CL205	Overall	Overall
		KRN23 Q4W* N = 26	KRN23 Q2W N = 26	Total KRN23 N = 52	KRN23 Q2W N = 13	KRN23 Q2W** N = 39	KRN23 N = 65
Duration of KRN23 exposure (weeks)	n	26	26	52	13	39	65
	Mean	105.396	105.011	105.203	43.099	84.374	92.782
	SD	20.762	21.350	20.851	2.768	34.300	31.220
	Min	72.14	71.71	71.71	39.00	39.00	39.00
	Median	114.143	112.286	112.357	44.286	76.143	112.000
	Max	130.14	132.14	132.14	46.57	132.14	132.14
Duration of KRN23 exposure in category (weeks) – n (%) Number of subjects	>=1 day to <12 weeks	0	0	0	0	0	0
	>=12 to <24 weeks	0	0	0	0	0	0
	>=24 to <48 weeks	0	0	0	13 (100.0)	13 (33.3)	13 (20.0)
	>=48 to <72 weeks	0	1 (3.8)	1 (1.9)	0	1 (2.6)	1 (1.5)
	>=72 weeks	26 (100.0)	25 (96.2)	51 (98.1)	0	25 (64.1)	51 (78.5)
Total KRN23 dose (mg/kg)	n	26	26	52	13	39	65
	Mean	37.814	41.304	39.559	19.015	33.875	35.450
	SD	11.716	14.954	13.417	2.671	16.207	14.607
	Min	18.28	20.60	18.28	16.80	16.80	16.80
	Median	36.990	39.200	38.350	18.400	28.300	32.400
	Max	61.30	76.00	76.00	24.40	76.00	76.00
Average KRN23 dose per 2-week period (mg/kg)	n	26	26	52	13	39	65
	Mean	0.725	0.821	0.773	0.880	0.841	0.795
	SD	0.183	0.324	0.265	0.085	0.268	0.243
	Min	0.31	0.35	0.31	0.83	0.35	0.31
	Median	0.771	0.785	0.780	0.837	0.837	0.826
	Max	1.09	1.48	1.48	1.07	1.48	1.48

The percentage is shown in the parenthesis.
* Per CL201 Protocol Amendment 5, subjects in Q4W were to switch to Q2W beginning with Week 64 dosing. Subjects after switching to Q2W will be summarized as KRN23 Q4W.
** Overall KRN23 Q2W: CL201 KRN23 Q2W + CL205 KRN23 Q2W.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-1.1

1.2.2.3 TIO 患者対象試験

1.2.2.3.1 KRN23-002 試験（5.3.5.2-8）

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

1.2.2.3.2 UX023T-CL201 試験（参考 5.3.5.2-9）

UX023T-CL201 試験では、データカットオフまでの KRN23 の投与期間は 663.9±211.77 日間、Week 72 時点の 4 週間あたりの体重に基づく処方用量は、0.73±0.49 mg/kg、累積投与量は 12.26±7.79 mg/kg であった（5.3.5.2-9 Table 14.1.4, Table 14.1.3.2）。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

1.3.1.1 UX023-CL303 試験（5.3.5.1-2）及び UX023-CL304 試験（5.3.5.2-4）

成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験における人口統計学的特性及びその他の特性を Table 1.3.1.1-1 に示した。

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

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

UX023-CL303 試験で *PHEX* 遺伝子の変異が認められた被験者の割合は、134 名中 127 名（94.8%）であった。変異の内訳は、病原性の変異が 95 名（70.9%）、おそらく病原性の変異が 15 名（11.2%）、臨床的意義不明の変異が 17 名（12.7%）であった。投与群別では、*PHEX* 遺伝子の変異が認められた被験者の割合は、KRN23 群で 62 名（91.2%）、プラセボ群で 65 名（98.5%）であり、両投与群で同様であったが、KRN23 群で若干少なかった。変異の内訳は、病原性の変異（KRN23 群：66.2%、プラセボ群：75.8%）、おそらく病原性の変異（KRN23 群：11.8%、プラセボ群：10.6%）、臨床的意義不明の変異（KRN23 群：13.2%、プラセボ群：12.1%）で同様の分布を示した（5.3.5.1-2 Table 14.1.2.2.5.1）。

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

Table 1.3.1.1-1 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験における人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）

Parameter (unit)		CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) Placebo N = 66	CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) KRN23 N = 68	Total KRN23 N = 134	CL304 KRN23 N = 14	INT-001/002* KRN23 N = 28	Overall KRN23 N = 176
Age (yrs)	n	66	68	134	14	28	176
	Mean	38.6	41.3	40.0	40.1	41.9	40.3
	SD	12.8	11.6	12.2	8.7	13.8	12.2
	Min	19	20	19	25	19	19
	Median	35.4	41.9	41.2	39.4	41.5	41.0
	Max	66	63	66	52	66	66
	>50	12 (18.2)	16 (23.5)	28 (20.9)	2 (14.3)	11 (39.3)	41 (23.3)
	>=18 to <=50	54 (81.8)	52 (76.5)	106 (79.1)	12 (85.7)	17 (60.7)	135 (76.7)
Sex	Female	43 (65.2)	44 (64.7)	87 (64.9)	8 (57.1)	19 (67.9)	114 (64.8)
	Male	23 (34.8)	24 (35.3)	47 (35.1)	6 (42.9)	9 (32.1)	62 (35.2)
Height (cm)	n	65	67	132	14	28	174
	Mean	152.69	152.15	152.42	150.42	150.27	151.91
	SD	11.84	9.49	10.67	8.98	12.24	10.79
	Min	120.6	126.2	120.6	135.0	121.9	120.6
	Median	150.80	152.00	151.00	149.25	149.70	150.23
	Max	175.0	176.0	176.0	165.0	170.2	176.0
Weight (kg)	n	66	68	134	14	28	176
	Mean	71.27	70.06	70.65	70.26	75.81	71.44
	SD	18.89	19.00	18.89	21.99	20.69	19.41
	Min	36.1	37.1	36.1	46.5	46.4	36.1
	Median	69.55	66.85	68.50	66.60	71.40	69.00
	Max	126.6	139.6	139.6	120.3	124.3	139.6
Body Mass Index (kg/m^2)	n	65	67	132	14	28	174
	Mean	30.596	29.977	30.282	30.803	34.154	30.947
	SD	7.789	7.485	7.614	8.470	10.958	8.368
	Min	17.39	19.70	17.39	22.01	19.70	17.39
	Median	30.180	29.485	29.771	30.043	31.350	30.042
	Max	58.59	64.60	64.60	53.82	68.20	68.20
Phosphorus (mg/dL)	n	66	68	134	14	28	176
	Mean	1.92	2.03	1.98	2.24	1.89	1.98
	SD	0.32	0.30	0.31	0.40	0.33	0.33
	Min	1.3	1.3	1.3	1.2	1.2	1.2
	Median	1.90	2.00	2.00	2.30	1.90	2.00
	Max	2.6	3.0	3.0	2.8	2.8	3.0

The percentage is shown in the parenthesis.
* Includes subjects who participated in KRN23-INT-001 only, and subjects who participated in both KRN23-INT-001 and KRN23-INT-002.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535312-2.1

成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験に参加した日本人被験者における人口統計学的特性及びその他の特性を Table 1.3.1.1-2 に示した。

UX023-CL303 試験に参加した日本人被験者は、女性が 11 名中 6 名（54.5%）、年齢が 37.8±15.0 歳、身長が 148.92±7.55 cm、血清リン濃度が 1.97±0.25 mg/dL であった。プラセボ投与期の投与群別では、女性は KRN23 群で 50.0%、プラセボ群で 60.0%、年齢は KRN23 群で 42.6±14.6 歳、プラセボ群で 32.0±14.9 歳、身長は KRN23 群で 148.85±5.75 cm、プラセボ群で 149.00±10.06 cm、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 であり、投与群間で差は認められなかった。また、10 名に *PHEX* 遺伝子の変異が認められた。変異の内訳は、病原性の変異が 6 名、おそらく病原性の変異が 1 名、臨床的意義不明の変異が 3 名であった（5.3.5.1-2 Listing 16.2.4.6）。

UX023-CL304 試験に参加した日本人被験者は、4 名中 2 名（50.0%）が女性であった。年齢は 45.6±6.1 歳、身長は 143.95±10.89 cm、血清リン濃度は 1.95±0.53 mg/dL であった。また、4 名すべてに病原性と考えられる *PHEX* 遺伝子の変異が認められた（5.3.5.2-4 Listing 16.2.4.6）。

Table 1.3.1.1-2 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験に参加した日本人被験者における人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）

Parameter (unit)		CL303			CL304	Overall
		Double-Blind Period (Week 0-24)		Total KRN23	KRN23	KRN23
		Placebo (N = 5)	KRN23 (N = 6)	N = 11	N = 4	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
	>=18 to <=50	4 (80.0)	5 (83.3)	9 (81.8)	3 (75.0)	12 (80.0)
	>50	1 (20.0)	1 (16.7)	2 (18.2)	1 (25.0)	3 (20.0)
Sex	Female	2 (40.0)	3 (50.0)	5 (45.5)	2 (50.0)	7 (46.7)
	Male	3 (60.0)	3 (50.0)	6 (54.5)	2 (50.0)	8 (53.3)
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
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: 5.3.5.3-1 Table 535312-2.2

1.3.1.2 その他の安全性評価試験及び参考資料

1.3.1.2.1 INT-001/002（5.3.5.2-1, 5.3.5.2-2）

INT-001/002 では、女性が 28 名中 19 名（67.9%）、年齢が 41.9±13.8 歳、身長が 150.27±12.24 cm、血清リン濃度が 1.89±0.33 mg/dL であった。

KRN23-INT-001 試験に参加した被験者で最も多かったのは白人で 27 名（96.4%）であり、黒人、アフリカ系アメリカ人又はアフリカ系カリブ人が 1 名（3.6%）であった（5.3.5.2-1 Table 14.1.3）。KRN23-INT-002 試験に参加した被験者で最も多かったのは白人で 21 名（95.5%）であり、黒人、アフリカ系アメリカ人又はアフリカ系カリブ人が 1 名（4.5%）であった（5.3.5.2-2 Table 14.1.3）。

INT-001/002 では被験者の *PHEX* 遺伝子の変異に関する情報を収集していない。

1.3.1.2.2 UX023-CL203 試験（参考 5.3.5.2-3）

UX023-CL203 試験では、20 名中 14 名（70.0%）が女性であった。年齢は 49.8±12.87 歳、身長は 147.76±10.634 cm であった（5.3.5.2-3 Table 14.1.2.1）。ベースラインの血清リン濃度は 1.89±0.301 mg/dL であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1.1）。最も多かったのは白人で 19 名（95.0%）であった。黒人又はアフリカ系アメリカ人が 1 名（5.0%）であった（5.3.5.2-3 Table 14.1.2.1）。

また、17名に*PHEX*遺伝子の変異が認められた。変異の内訳は、病原性の変異が15名（75.0%）、おそらく病原性の変異が 1 名（5.0%）、臨床的意義不明の変異が 1 名（5.0%）であった。

1.3.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

1.3.2.1 UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）

UX023-CL301 試験における人口統計学的特性及びその他の特性を Table 1.3.2.1-1 に示した。

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

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

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

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

Table 1.3.2.1-1 UX023-CL301 試験における人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）

	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
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
Body Mass Index (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

Table 1.3.2.1-1 UX023-CL301 試験における人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団） (Continued)

	KRN23 (N = 29)	Oral Phosphate/Active Vitamin D (N = 32)	Overall (N = 61)
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
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%)

The percentage is based on the N.
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.1.2.1.1.1

UX023-CL301 試験に参加した日本人被験者における人口統計学的特性及びその他の特性を Table 1.3.2.1-2 に示した。

5 名中 1 名（20.0%）は女性であった。年齢は 8.40±4.030 歳であった。投与群別では、年齢の平均値は KRN23 群で 6.20 歳、対照群で 9.87 歳であり、女性の割合は KRN23 群で 0%、対照群で 33.3%であり、それぞれ対照群でやや高かった。ベースラインの血清リン濃度の平均値は KRN23 群で 2.20 mg/dL、対照群で 2.30 mg/dL であり、投与群間で同様だった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.1.1.4.1）。

また、すべての日本人被験者に *PHEX* 遺伝子の変異が認められた。変異の内訳は、病原性の変異が 4 名、臨床的意義不明の変異が 1 名であった（5.3.5.1-3 Listing 16.2.4.2）。

Table 1.3.2.1-2 UX023-CL301 試験に参加した日本人被験者における人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）

	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%)

The percentage is based on the N.
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.1.2.1.4.1

1.3.2.2 KRN23-003 試験（5.3.5.2-7）

KRN23-003 試験における人口統計学的特性及びその他の特性を Table 1.3.2.2-1 に示した。

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

Table 1.3.2.2-1 KRN23-003 試験における人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）

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

Source: 5.3.5.2-7 Table 14.1-3

1.3.2.3 その他の安全性評価試験

小児 XLH 患者を対象としたその他の安全性評価試験における人口統計学的特性及びその他の特性を Table 1.3.2.3-1 に示した。

UX023-CL201 試験では Total KRN23 では女性は 52 名中 28 名（53.8%）、年齢は 8.5±1.9 歳、身長は 121.35±11.58 cm であった。

投与群別では、女性の割合（Q4W 群：53.8%、Q2W 群：53.8%）、年齢（Q4W 群：8.3±2.0 歳、Q2W 群：8.7±1.7 歳）、身長（Q4W 群：119.42±12.62 cm、Q2W 群：123.28±10.33 cm）、血清リン濃度（Q4W 群：2.28±0.30 mg/dL、Q2W 群：2.38±0.41 mg/dL）は同様だった。

UX023-CL201 試験に参加した被験者で最も多かったのは白人で 46 名（88.5%）であった。次いで、その他の人種が 4 名（7.7%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 2 名（3.8%）であった（5.3.5.2-5 Table 14.1.2.1.1.1）。

UX023-CL201 試験で *PHEX* 遺伝子の変異が認められた被験者の割合は、52 名中 50 名（96.2%）であった。変異の内訳は、病原性の変異が 45 名（86.5%）、おそらく病原性の変異が 1 名（1.9%）、臨床的意義不明の変異が 4 名（7.7%）であった。投与群別では、*PHEX* 遺伝子の変異が認められた被験者の割合は Q4W 群で 25 名（96.2%）、Q2W 群で 25 名（96.2%）であり、投与群間で差はなかった。変異の内訳は、病原性の変異（Q4W 群：84.6%、Q2W 群：88.5%）、おそらく病原性の変異（Q4W 群：0%、Q2W 群：3.8%）、臨床的意義不明の変異（Q4W 群：11.5%、Q2W 群：3.8%）で同様の分布を示した（5.3.5.2-5 Table 14.1.2.1.1.1）。

UX023-CL205 試験では Total KRN23 では女性は 13 名中 4 名（30.8%）、年齢は 2.9±1.1 歳、身長は 89.15±7.60 cm であった。UX023-CL205 試験に参加した被験者で最も多かったのは白人で 12 名（92.3%）であり、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 1 名（7.7%）であった（5.3.5.2-6 Table 14.1.2.1.1）。UX023-CL205 試験では、すべての被験者に *PHEX* 遺伝子の変異が認められた。変異の内訳は、病原性の変異が 11 名（84.6%）、おそらく病原性の変異が 1 名（7.7%）、臨床的意義不明の変異が 1 名（7.7%）であった（5.3.5.2-6 Table 14.1.2.1.1）。

Table 1.3.2.3-1　小児 XLH 患者を対象としたその他の安全性評価試験における人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）

Parameter (unit)		CL201			CL205	Overall KRN23 Q2W**	Overall KRN23
		KRN23 Q4W*	KRN23 Q2W	Total KRN23	KRN23 Q2W	N = 39	N = 65
		N = 26	N = 26	N = 52	N = 13		
Age (yrs)	n	26	26	52	13	39	65
	Mean	8.3	8.7	8.5	2.9	6.7	7.4
	SD	2.0	1.7	1.9	1.1	3.1	2.8
	Min	5	5	5	1	1	1
	Median	8.5	9.0	9.0	2.8	8.0	8.0
	Max	12	12	12	5	12	12
	<5	0	0	0	13 (100.0)	13 (33.3)	13 (20.0)
	>=5 to <=12	26 (100.0)	26 (100.0)	52 (100.0)	13 (100.0)	26 (66.7)	52 (80.0)
Sex	Female	14 (53.8)	14 (53.8)	28 (53.8)	4 (30.8)	18 (46.2)	32 (49.2)
	Male	12 (46.2)	12 (46.2)	24 (46.2)	9 (69.2)	21 (53.8)	33 (50.8)
Height (cm)	n	26	26	52	13	39	65
	Mean	119.42	123.28	121.35	89.15	111.91	114.91
	SD	12.62	10.33	11.58	7.60	18.82	16.92
	Min	98.6	98.3	98.3	77.5	77.5	77.5
	Median	119.60	125.20	121.65	90.20	115.40	118.40
	Max	143.8	139.7	143.8	101.5	139.7	143.8
Weight (kg)	n	26	26	52	13	39	65
	Mean	29.12	31.87	30.49	12.92	25.55	26.98
	SD	10.66	7.92	9.40	1.82	11.14	11.01
	Min	14.7	17.6	14.7	9.2	9.2	9.2
	Median	26.15	33.05	30.50	13.00	26.40	26.40
	Max	55.2	48.4	55.2	15.6	48.4	55.2
Body Mass Index (kg/m^2)	n	26	26	52	13	39	65
	Mean	19.890	20.721	20.305	16.271	19.237	19.499
	SD	4.628	3.551	4.106	1.574	3.687	4.067
	Min	14.80	16.31	14.80	14.16	14.16	14.16
	Median	19.177	20.241	19.485	15.505	18.214	18.298
	Max	34.46	30.22	34.46	20.14	30.22	34.46
Phosphorus (mg/dL)	n	26	26	52	13	39	65
	Mean	2.28	2.38	2.33	2.51	2.42	2.36
	SD	0.30	0.41	0.36	0.28	0.37	0.35
	Min	1.8	2.0	1.8	2.0	2.0	1.8
	Median	2.20	2.30	2.20	2.50	2.40	2.30
	Max	3.0	3.5	3.5	2.9	3.5	3.5

The percentage is shown in the parenthesis.
* Per CL201 Protocol Amendment 5, subjects in Q4W were to switch to Q2W beginning with Week 64 dosing. Subjects after switching to Q2W will be summarized as KRN23 Q4W.
** Overall KRN23 Q2W: CL201 KRN23 Q2W + CL205 KRN23 Q2W.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535312-1.1

1.3.3 TIO 患者を対象とした試験

1.3.3.1 KRN23-002 試験（5.3.5.2-8）

KRN23-002 試験における人口統計学的特性及びその他の特性を Table 1.3.3.1-1 に示した。

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

Table 1.3.3.1-1 KRN23-002 試験における人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）

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
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
Phosphorus (mg/dL)	n	13
	Mean	1.62
	SD	0.49
	Min	0.9
	Median	1.60
	Max	2.7

The percentage is shown in the parenthesis.
Source: 5.3.5.2-8 Table 14.1-3

1.3.3.2 UX023T-CL201 試験（参考 5.3.5.2-9）

UX023T-CL201 試験では、17 名中 14 名が TIO 患者、1 名が ENS 患者、2 名が XLH 患者であった。女性は 8 名（47.1%）、男性は 9 名（52.9%）でありほぼ同数であった。年齢は 53.1±13.86 歳、身長は 163.74±11.834 cm、ベースラインの血清リン濃度は 1.59±0.431 mg/dL であった（5.3.5.2-9 Table 14.1.2.1）。すべての被験者が活性型ビタミン D 製剤の投与を受けており、ほとんどの被験者（TIO 患者：85.7%、ENS 又は XLH 患者：100%）が経口リン製剤の投与を受けていた（5.3.5.2-9 Table 14.1.2.5）。UX023T-CL201 試験に参加した被験者で最も多かったのは白人で 15 名（88.2%）であり、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 2 名（11.8%）であった（5.3.5.2-9 Table 14.1.2.1）。

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

有害事象の定義は 1.1.2.1 に、有害事象の収集方法、判定、使用した辞書、解析方法については 1.1.2.2 に示した。

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

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

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

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

【有害事象の要約】

FGF23 関連低リン血症くる病・骨軟化症患者を対象として実施した試験における有害事象発現状況の要約を、成人 XLH 患者を対象とした試験、小児 XLH 患者を対象とした試験、TIO 患者を対象とした試験に分け、以下に示した。

1）成人 XLH 患者を対象とした試験

成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験における有害事象の発現状況の要約を Table 2.1-1 に示した。

UX023-CL303 試験のプラセボ対照期では、有害事象は KRN23 群で 68 名中 64 名（94.1%）、プラセボ群で 66 名中 61 名（92.4%）に発現し、投与群間での差は認められなかった。データカットオフまでに、有害事象は Total KRN23 で 134 名中 131 名（97.8%）に発現した。データカットオフまでに、死亡に至った有害事象及び治験中止に至った有害事象は発現しなかった。プラセボ対照期では、重篤な有害事象は KRN23 群で 2 名（2.9%）、プラセボ群で 2 名（3.0%）に発

現し、投与群間で差は認められなかった。データカットオフまでに、重篤な有害事象は Total KRN23 で 15 名（11.2%）に発現した。

プラセボ対照期では、副作用は KRN23 群で 30 名（44.1%）、プラセボ群で 26 名（39.4%）に発現し、投与群間での差は認められなかった。データカットオフまでに、副作用は Total KRN23 で 74 名（55.2%）に発現した。重篤な副作用は発現しなかった。

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

Table 2.1-1　成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験における有害事象発現状況の要約（安全性解析対象集団）

	CL303						CL304		INT-001/002*		Overall	
	Double-Blind Period (Week 0-24)				Total KRN23		KRN23		KRN23		KRN23	
	Placebo N = 66		KRN23 N = 68		N = 134		N = 14		N = 28		N = 176	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	61	(92.4)	64	(94.1)	131	(97.8)	14	(100)	27	(96.4)	172	(97.7)
Death	0		0		0		0		0		0	
Other serious	2	(3.0)	2	(2.9)	15	(11.2)	2	(14.3)	3	(10.7)	20	(11.4)
AE leading discontinuation	0		0		0		0		3	(10.7)	3	(1.7)
Subjects with any drug-related TEAE	26	(39.4)	30	(44.1)	74	(55.2)	10	(71.4)	18	(64.3)	102	(58.0)
Death	0		0		0		0		0		0	
Other serious	0		0		0		0		0		0	
AE leading discontinuation	0		0		0		0		3	(10.7)	3	(1.7)

The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
* Includes subjects who participated in KRN23-INT-001 only, and subjects who participated in both KRN23-INT-001 and KRN23-INT-002.
Percentage is based on N.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.2.1

2）小児 XLH 患者を対象とした試験

UX023-CL301 試験における有害事象の発現状況の要約を Table 2.1-2 に示した。

治験薬投与期（Week 0～64）において、有害事象は KRN23 群で 29 名すべてに、対照群で 32 名中 27 名（84.4%）に発現した。副作用は KRN23 群で 17 名（58.6%）、対照群で 7 名（21.9%）に発現した。重篤な有害事象は KRN23 群で 3 名（10.3%）、対照群で 3 名（9.4%）に発現した。全体で、死亡に至った有害事象、治験中止に至った有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象は発現しなかった。

継続投与期（Week 66～）移行後、データカットオフまでに、対照群から KRN23 の投与に切り替えた 22 名中 13 名（59.1%）に有害事象及び副作用が発現した。重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、治験中止に至った有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象は発現しなかった。また、KRN23 群から KRN23 の投与を継続した 29 名中 1 名（3.4%）に重篤な副作用が発現した。

Table 2.1-2 UX023-CL301 試験における有害事象発現状況の要約（安全性解析対象集団）

		KRN23			
Subject Incidence: n (%)	Oral Phosphate/Active Vitamin D (Week 64 Period) (N = 32)	KRN23 (Week 64 Period) (N = 29)	Oral Phosphate/Active Vitamin D → KRN23 (Extension Period) (N = 22)	KRN23 → KRN23 (Week 64 Period and Extension Period) (N = 29)	Total KRN23 (Week 64 Period and Extension Period for Both Groups) (N = 51)
TEAE	27 (84.4)	29 (100.0)	13 (59.1)	29 (100.0)	42 (82.4)
Serious TEAE	3 (9.4)	3 (10.3)	0 (0.0)	4 (13.8)	4 (7.8)
Related TEAE	7 (21.9)	17 (58.6)	13 (59.1)	17 (58.6)	30 (58.8)
Serious Related TEAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
Grade 3 or 4 TEAE	3 (9.4)	4 (13.8)	1 (4.5)	4 (13.8)	5 (9.8)
TEAE Leading to Study Discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TEAE Leading to Treatment Discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TEAE Leading to Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

The percentage is based on the N.
Related adverse events are classified by the investigator as possibly related, probably related, or definitely related.
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.3.1.1.1

KRN23-003 試験全体における有害事象の発現状況の要約を Table 2.1-3 に、自己投与開始後の有害事象の発現状況の要約を Table 2.1-4 に示した。

KRN23-003 試験では、有害事象は 15 名中 14 名（93.3%）に発現した。重篤な有害事象は 1 名（6.7%）に発現した。死亡に至った有害事象、治験薬投与中止及び治験中止に至った有害事象は発現しなかった。副作用は 2 名（13.3%）に発現したが、重篤な副作用は発現しなかった。

自己投与を行った 15 名では、自己投与開始後、有害事象は 12 名（80.0%）、重篤な有害事象は 1 名（6.7%）に発現した。死亡に至った有害事象、治験薬投与中止及び治験中止に至った有害事象は発現しなかった。副作用は 1 名（6.7%）に発現したが、重篤な副作用は発現しなかった。

Table 2.1-3 KRN23-003 試験全体における有害事象の発現状況の要約（安全性解析対象集団）

	KRN23 N = 15	
	n	(%)
Subjects with any TEAE	14	(93.3)
Death	0	
Other serious	1	(6.7)
Other significant	0	
Subjects with any drug-related TEAE	2	(13.3)
Death	0	
Other serious	0	
Other significant	0	

Source: 5.3.5.2-7 Table 14.3.1-1.1

Table 2.1-4　KRN23-003 試験の自己投与開始後における有害事象の発現状況の要約（安全性解析対象集団）

	KRN23 N = 15	
	n	(%)
Subjects with any TEAE	12	(80.0)
Death	0	
Other serious	1	(6.7)
Other significant	0	
Subjects with any drug-related TEAE	1	(6.7)
Death	0	
Other serious	0	
Other significant	0	

Source: 5.3.5.2-7 Table 14.3.1-1.2

3）TIO 患者対象試験

KRN23-002 試験における有害事象の発現状況の要約を Table 2.1-5 に示した。

有害事象は 13 名中 12 名（92.3%）に発現し、副作用は 5 名（38.5%）に発現した。重篤な有害事象は 3 名（23.1%）に発現したが、副作用とは判断されなかった。死亡に至った有害事象、治験中止に至った有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象は発現しなかった。

Table 2.1-5　KRN23-002 試験における有害事象発現状況の要約（安全性解析対象集団）

	KRN23 N = 13	
	n	(%)
Subjects with any TEAE	12	(92.3)
Death	0	
Other serious	3	(23.1)
Other significant	0	
Subjects with any drug-related TEAE	5	(38.5)
Death	0	
Other serious	0	
Other significant	0	

Source: 5.3.5.2-8 Table 14.3.1-1

2.1.1　比較的よく見られる有害事象

2.1.1.1　比較的よく見られる有害事象の表示

2.1.1.1.1　成人 XLH 患者を対象とした試験

2.1.1.1.1.1　UX023-CL303 試験（5.3.5.1-2）及び UX023-CL304 試験（5.3.5.2-4）

1）有害事象の表示

成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験で発現した有害事象の一覧を Table 7-1 に示した。Overall KRN23 で 10%以上に発現した有害事象を比較的よく見られる有害事象とし、事象別に Table 2.1.1.1.1.1-1 に示した。

UX023-CL303 試験のプラセボ対照期では、有害事象は KRN23 群で 68 名中 64 名（94.1%）、プラセボ群で 66 名中 61 名（92.4%）に発現し、顕著な差は認められなかった。データカットオフまでに、有害事象は Total KRN23 で 134 名中 131 名（97.8%）に発現した。事象別では、プラセボ対照期の KRN23 群では「背部痛」が最も多く、10 名（14.7%）に発現した。次いで、「上

咽頭炎」、「頭痛」、「歯膿瘍」が各 9 名（13.2%）、「下肢静止不能症候群」が 8 名（11.8%）、「悪心」が 7 名（10.3%）に発現した。プラセボ群では、「関節痛」が最も多く、16 名（24.2%）に発現した。次いで、「四肢痛」が 10 名（15.2%）に発現した。

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

データカットオフまでの Total KRN23 では「関節痛」が最も多く、32 名（23.9%）に発現した。次いで、「上咽頭炎」が 30 名（22.4%）、「頭痛」が 27 名（20.1%）、「背部痛」が 22 名（16.4%）、「疲労」及び「歯膿瘍」が各 18 名（13.4%）、「四肢痛」、「疼痛」、「下肢静止不能症候群」、「歯痛」が各 15 名（11.2%）に発現した。

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

Table 2.1.1.1.1.1-1　成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験において比較的よく見られる有害事象（Overall KRN23 で 10%以上）の発現状況（安全性解析対象集団）

	CL303 Double-Blind Period (Week 0-24)				Total KRN23		CL304		INT-001/002*		Overall	
	Placebo		KRN23		N = 134		KRN23		KRN23		KRN23	
	N = 66		N = 68				N = 14		N = 28		N = 176	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	61	(92.4)	64	(94.1)	131	(97.8)	14	(100)	27	(96.4)	172	(97.7)
関節痛	16	(24.2)	6	(8.8)	32	(23.9)	5	(35.7)	12	(42.9)	49	(27.8)
上咽頭炎	6	(9.1)	9	(13.2)	30	(22.4)	3	(21.4)	12	(42.9)	45	(25.6)
背部痛	6	(9.1)	10	(14.7)	22	(16.4)	4	(28.6)	9	(32.1)	35	(19.9)
頭痛	5	(7.6)	9	(13.2)	27	(20.1)	2	(14.3)	6	(21.4)	35	(19.9)
疲労	6	(9.1)	6	(8.8)	18	(13.4)	2	(14.3)	4	(14.3)	24	(13.6)
四肢痛	10	(15.2)	5	(7.4)	15	(11.2)	2	(14.3)	7	(25.0)	24	(13.6)
歯膿瘍	5	(7.6)	9	(13.2)	18	(13.4)	4	(28.6)	1	(3.6)	23	(13.1)
疼痛	5	(7.6)	5	(7.4)	15	(11.2)	5	(35.7)	1	(3.6)	21	(11.9)
下肢静止不能症候群	4	(6.1)	8	(11.8)	15	(11.2)	1	(7.1)	5	(17.9)	21	(11.9)
処置による疼痛	0		4	(5.9)	11	(8.2)	7	(50.0)	3	(10.7)	21	(11.9)
下痢	5	(7.6)	5	(7.4)	12	(9.0)	1	(7.1)	6	(21.4)	19	(10.8)
筋痙縮	2	(3.0)	5	(7.4)	12	(9.0)	4	(28.6)	3	(10.7)	19	(10.8)
筋骨格痛	4	(6.1)	2	(2.9)	14	(10.4)	1	(7.1)	4	(14.3)	19	(10.8)
注射部位反応	2	(3.0)	2	(2.9)	11	(8.2)	2	(14.3)	5	(17.9)	18	(10.2)
悪心	6	(9.1)	7	(10.3)	12	(9.0)	2	(14.3)	4	(14.3)	18	(10.2)
歯痛	1	(1.5)	3	(4.4)	15	(11.2)	1	(7.1)	2	(7.1)	18	(10.2)

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
* Includes subjects who participated in KRN23-INT-001 only, and subjects who participated in both KRN23-INT-001 and KRN23-INT-002.
Percentage is based on N.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.12.2

2）副作用の表示

成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験で発現した副作用の一覧を Table 7-2 に示した。Overall KRN23 で 3%以上の被験者に発現した副作用を比較的よく見られる副作用とし、事象別に Table 2.1.1.1.1.1-2 に示した。

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

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

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

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

Table 2.1.1.1.1.1-2　成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験において比較的よく見られる副作用（Overall KRN23 で 3%以上）の発現状況（安全性解析対象集団）

	CL303						CL304		INT-001/002*		Overall KRN23	
	Double-Blind Period (Week 0-24)				Total KRN23		KRN23		KRN23			
	Placebo		KRN23		N = 134		N = 14		N = 28		N = 176	
	N = 66		N = 68									
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	26	(39.4)	30	(44.1)	74	(55.2)	10	(71.4)	18	(64.3)	102	(58.0)
注射部位反応	1	(1.5)	2	(2.9)	11	(8.2)	2	(14.3)	5	(17.9)	18	(10.2)
下肢静止不能症候群	4	(6.1)	8	(11.8)	14	(10.4)	1	(7.1)	2	(7.1)	17	(9.7)
注射部位紅斑	2	(3.0)	3	(4.4)	8	(6.0)	0		2	(7.1)	10	(5.7)
背部痛	2	(3.0)	1	(1.5)	6	(4.5)	1	(7.1)	1	(3.6)	8	(4.5)
疲労	1	(1.5)	2	(2.9)	4	(3.0)	1	(7.1)	1	(3.6)	6	(3.4)
注射部位疼痛	2	(3.0)	0		2	(1.5)	2	(14.3)	2	(7.1)	6	(3.4)
注射部位そう痒感	0		1	(1.5)	4	(3.0)	1	(7.1)	1	(3.6)	6	(3.4)

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
* Includes subjects who participated in KRN23-INT-001 only, and subjects who participated in both KRN23-INT-001 and KRN23-INT-002.
Percentage is based on N.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.13.2

2.1.1.1.1.2　その他の安全性評価試験

INT-001/002 では、有害事象は KRN23 群で 28 名中 27 名（96.4%）に発現した。事象別では、「関節痛」及び「上咽頭炎」が最も多く、各 12 名（42.9%）に発現した。次いで、「背部痛」が 9 名（32.1%）、「四肢痛」が 7 名（25.0%）、「頭痛」及び「下痢」が各 6 名（21.4%）、「下

肢静止不能症候群」及び「注射部位反応」が各 5 名（17.9%）に発現した（5.3.5.3-1 Table 535314-2.12.2）。

INT-001/002 では、副作用は KRN23 群で 28 名中 18 名（64.3%）に発現した。事象別では、「注射部位反応」が最も多く、5 名（17.9%）に発現した。次いで、「下肢静止不能症候群」、「注射部位紅斑」、「注射部位疼痛」が各 2 名（7.1%）、「背部痛」、「疲労」、「注射部位そう痒感」が各 1 名（3.6%）に発現した（5.3.5.3-1 Table 535314-2.13.2）。

2.1.1.1.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

2.1.1.1.2.1 UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）

本項では、治験薬投与期に発現した有害事象について、記載した。継続投与期の有害事象については、2.7.6-4.3.3 に示した。

1）有害事象の表示

UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）に発現した有害事象は Table 7-3 に示した。KRN23 群で 10%以上に発現した有害事象を、比較的よく見られる有害事象とし、事象別に Table 2.1.1.1.2.1-1 に示した。

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

Table 2.1.1.1.2.1-1 UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）において比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	KRN23 N = 29		Oral Phosphate/Active Vitamin D N = 32	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	29	(100)	27	(84.4)
発熱	16	(55.2)	6	(18.8)
咳嗽	15	(51.7)	6	(18.8)
関節痛	13	(44.8)	10	(31.3)
嘔吐	12	(41.4)	8	(25.0)
上咽頭炎	11	(37.9)	14	(43.8)
四肢痛	11	(37.9)	10	(31.3)
頭痛	10	(34.5)	6	(18.8)
齲歯	9	(31.0)	2	(6.3)
注射部位紅斑	9	(31.0)	0	
歯膿瘍	8	(27.6)	3	(9.4)
下痢	7	(24.1)	2	(6.3)
注射部位反応	7	(24.1)	0	
鼻漏	7	(24.1)	2	(6.3)
ビタミンD減少	6	(20.7)	1	(3.1)
便秘	5	(17.2)	0	
鼻閉	5	(17.2)	1	(3.1)
ビタミンD欠乏	5	(17.2)	1	(3.1)

Table 2.1.1.1.2.1-1 UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）において比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

	KRN23 N = 29		Oral Phosphate/Active Vitamin D N = 32	
PT	n	(%)	n	(%)
口腔咽頭痛	5	(17.2)	1	(3.1)
喘息	4	(13.8)	1	(3.1)
耳痛	4	(13.8)	1	(3.1)
インフルエンザ	4	(13.8)	6	(18.8)
歯痛	4	(13.8)	1	(3.1)
季節性アレルギー	4	(13.8)	2	(6.3)
挫傷	4	(13.8)	0	
上腹部痛	3	(10.3)	3	(9.4)
転倒	3	(10.3)	0	
注射部位そう痒感	3	(10.3)	0	
注射部位発疹	3	(10.3)	0	
悪心	3	(10.3)	1	(3.1)
発疹	3	(10.3)	2	(6.3)
上気道感染	3	(10.3)	3	(9.4)
注射部位腫脹	3	(10.3)	0	

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
Percentage is based on N.
Adverse events until Week 64 are summarized.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-1.32.2

2）副作用の表示

UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）に発現した副作用を Table 7-4 に示した。KRN23 群で発現した副作用を、事象別に Table 2.1.1.1.2.1-2 に示した。

副作用は、KRN23 群で 29 名中 17 名（58.6%）、対照群で 32 名中 7 名（21.9%）に発現した。

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

Table 2.1.1.1.2.1-2 UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）において比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

	KRN23 N = 29		Oral Phosphate/Active Vitamin D N = 32	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	17	(58.6)	7	(21.9)
注射部位紅斑	8	(27.6)	0	
注射部位反応	7	(24.1)	0	
四肢痛	7	(24.1)	1	(3.1)
関節痛	6	(20.7)	4	(12.5)
歯膿瘍	4	(13.8)	0	
注射部位そう痒感	3	(10.3)	0	
注射部位発疹	3	(10.3)	0	
注射部位腫脹	3	(10.3)	0	
齲歯	2	(6.9)	0	
注射部位蕁麻疹	2	(6.9)	0	

Table 2.1.1.1.2.1-2 UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）において比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

	KRN23 N = 29		Oral Phosphate/Active Vitamin D N = 32	
PT	n	(%)	n	(%)
背部痛	1	(3.4)	0	
紅斑	1	(3.4)	0	
潮紅	1	(3.4)	0	
頭痛	1	(3.4)	0	
注射部位びらん	1	(3.4)	0	
注射部位過敏反応	1	(3.4)	0	
注射部位炎症	1	(3.4)	0	
口腔内潰瘍形成	1	(3.4)	0	
悪心	1	(3.4)	0	
頚部痛	1	(3.4)	0	
全身性皮疹	1	(3.4)	0	
側弯症	1	(3.4)	0	
歯痛	1	(3.4)	0	
上気道感染	1	(3.4)	0	
注射部位不快感	1	(3.4)	0	
食欲減退	1	(3.4)	1	(3.1)
注射部位丘疹	1	(3.4)	0	
腱痛	1	(3.4)	0	
注射に伴う反応	1	(3.4)	0	

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
Percentage is based on N.
Adverse events until Week 64 are summarized.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-1.33.2

2.1.1.1.2.2 KRN23-003 試験（5.3.5.2-7）

KRN23-003 試験は被験者数が少ないため、比較的よく見られる有害事象の評価は実施しなかった。KRN23-003 試験における有害事象及び副作用の発現状況を Table 2.1.1.1.2.2-1 に、自己投与開始後における有害事象及び副作用の発現状況を Table 2.1.1.1.2.2-2 に示した。

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

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

自己投与を行った 15 名では、自己投与開始後、有害事象は 15 名中 12 名（80.0%）に発現した。事象別では、「インフルエンザ」及び「上気道感染」が最も多く各 3 名（20.0%）に発現し、次いで「齲歯」及び「中耳炎」が各 2 名（13.3%）に発現した。

副作用として「血中 25−ヒドロキシコレカルシフェロール減少」が 1 名（6.7%）に発現した。

Table 2.1.1.1.2.2-1 KRN23-003 試験における有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	KRN23 N = 15			
	TEAE		Drug-Related	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	14	(93.3)	2	(13.3)
[眼障害]	1	(6.7)		
霰粒腫	1	(6.7)		
[胃腸障害]	2	(13.3)		
齲歯	2	(13.3)		
悪心	1	(6.7)		
不正咬合	1	(6.7)		
[一般・全身障害および投与部位の状態]	2	(13.3)	1	(6.7)
注射部位そう痒感	1	(6.7)	1	(6.7)
発熱	1	(6.7)		
[免疫系障害]	1	(6.7)		
季節性アレルギー	1	(6.7)		
[感染症および寄生虫症]	11	(73.3)		
インフルエンザ	3	(20.0)		
上気道感染	3	(20.0)		
上咽頭炎	2	(13.3)		
中耳炎	2	(13.3)		
気管支炎	1	(6.7)		
慢性副鼻腔炎	1	(6.7)		
単純ヘルペス	1	(6.7)		
咽頭炎	1	(6.7)		
鼻炎	1	(6.7)		
扁桃炎	1	(6.7)		
歯膿瘍	1	(6.7)		
β溶血性レンサ球菌感染	1	(6.7)		
ウイルス性腸炎	1	(6.7)		
[傷害、中毒および処置合併症]	2	(13.3)		
節足動物咬傷	1	(6.7)		
歯牙破折	1	(6.7)		
[臨床検査]	1	(6.7)	1	(6.7)
血中 25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少	1	(6.7)	1	(6.7)
[神経系障害]	1	(6.7)		
失神	1	(6.7)		
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	3	(20.0)		
アデノイド肥大	1	(6.7)		
鼻出血	1	(6.7)		
鼻漏	1	(6.7)		
扁桃肥大	1	(6.7)		
[皮膚および皮下組織障害]	3	(20.0)		
過角化	1	(6.7)		
発疹	1	(6.7)		
蕁麻疹	1	(6.7)		

MedDRA version 21.0
Source: 5.3.5.2-7 Table 14.3.1-3.2

Table 2.1.1.1.2.2-2 KRN23-003 試験の自己投与開始後における有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC]	KRN23 N = 15			
PT	TEAE		Drug-Related	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	12	(80.0)	1	(6.7)
[眼障害]	1	(6.7)		
霰粒腫	1	(6.7)		
[胃腸障害]	2	(13.3)		
齲歯	2	(13.3)		
不正咬合	1	(6.7)		
[一般・全身障害および投与部位の状態]	1	(6.7)		
発熱	1	(6.7)		
[免疫系障害]	1	(6.7)		
季節性アレルギー	1	(6.7)		
[感染症および寄生虫症]	9	(60.0)		
インフルエンザ	3	(20.0)		
上気道感染	3	(20.0)		
中耳炎	2	(13.3)		
気管支炎	1	(6.7)		
慢性副鼻腔炎	1	(6.7)		
咽頭炎	1	(6.7)		
鼻炎	1	(6.7)		
扁桃炎	1	(6.7)		
歯膿瘍	1	(6.7)		
β溶血性レンサ球菌感染	1	(6.7)		
ウイルス性腸炎	1	(6.7)		
[傷害、中毒および処置合併症]	1	(6.7)		
歯牙破折	1	(6.7)		
[臨床検査]	1	(6.7)	1	(6.7)
血中 25−ヒドロキシコレカルシフェロール減少	1	(6.7)	1	(6.7)
[神経系障害]	1	(6.7)		
失神	1	(6.7)		
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	3	(20.0)		
アデノイド肥大	1	(6.7)		
鼻出血	1	(6.7)		
鼻漏	1	(6.7)		
扁桃肥大	1	(6.7)		
[皮膚および皮下組織障害]	2	(13.3)		
発疹	1	(6.7)		
蕁麻疹	1	(6.7)		

MedDRA version 21.0
Source: 5.3.5.2-7 Table 14.3.1-3.4

2.1.1.1.2.3 その他の安全性評価試験

1）有害事象の表示

小児 XLH 患者を対象としたその他の安全性評価試験で発現した有害事象の一覧を 5.3.5.3-1 Table 535314-1.3.2 に示した。小児 XLH 患者を対象としたその他の安全性評価試験の Overall KRN23 で 10%以上の被験者に発現した有害事象を比較的多く見られる有害事象とし、事象別に Table 2.1.1.1.2.3-1 に示した。

UX023-CL201 試験では、有害事象は Total KRN23 で 52 名中 52 名（100%）に発現した。投与群別では、Q4W 群で 26 名中 26 名（100%）、Q2W 群で 26 名中 26 名（100%）であり、投与群間での差は認められなかった。事象別では、Total KRN23 で「頭痛」が最も多く、34 名（65.4%）

に発現した。次いで、「咳嗽」が 28 名（53.8%）、「上咽頭炎」が 25 名（48.1%）、「四肢痛」が 24 名（46.2%）、「嘔吐」が 22 名（42.3%）、「上気道感染」及び「注射部位反応」が各 21 名（40.4%）、「関節痛」及び「注射部位紅斑」が各 20 名（38.5%）に発現した。

UX023-CL205 試験では、有害事象は KRN23 群で 13 名中 13 名（100%）に発現した。事象別では、「咳嗽」が最も多く、10 名（76.9%）に発現した。次いで、「発熱」が 8 名（61.5%）、「上気道感染」が 7 名（53.8%）、「嘔吐」が 6 名（46.2%）、「鼻漏」が 5 名（38.5%）に発現した。

Table 2.1.1.1.2.3-1　小児 XLH 患者を対象としたその他の安全性評価試験において比較的よく見られる有害事象（Overall KRN23 で 10%以上）の発現状況（安全性解析対象集団）

	CL201						CL205		Overall KRN23 Q2W** N = 39		Overall KRN23 N = 65	
	KRN23 Q4W* N = 26		KRN23 Q2W N = 26		Total KRN23 N = 52		KRN23 Q2W N = 13					
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	26	(100)	26	(100)	52	(100)	13	(100)	39	(100)	65	(100)
咳嗽	11	(42.3)	17	(65.4)	28	(53.8)	10	(76.9)	27	(69.2)	38	(58.5)
頭痛	16	(61.5)	18	(69.2)	34	(65.4)	1	(7.7)	19	(48.7)	35	(53.8)
上気道感染	11	(42.3)	10	(38.5)	21	(40.4)	7	(53.8)	17	(43.6)	28	(43.1)
嘔吐	12	(46.2)	10	(38.5)	22	(42.3)	6	(46.2)	16	(41.0)	28	(43.1)
上咽頭炎	14	(53.8)	11	(42.3)	25	(48.1)	2	(15.4)	13	(33.3)	27	(41.5)
四肢痛	14	(53.8)	10	(38.5)	24	(46.2)	3	(23.1)	13	(33.3)	27	(41.5)
発熱	10	(38.5)	9	(34.6)	19	(36.5)	8	(61.5)	17	(43.6)	27	(41.5)
関節痛	12	(46.2)	8	(30.8)	20	(38.5)	3	(23.1)	11	(28.2)	23	(35.4)
注射部位反応	11	(42.3)	10	(38.5)	21	(40.4)	1	(7.7)	11	(28.2)	22	(33.8)
注射部位紅斑	8	(30.8)	12	(46.2)	20	(38.5)	1	(7.7)	13	(33.3)	21	(32.3)
口腔咽頭痛	9	(34.6)	8	(30.8)	17	(32.7)	1	(7.7)	9	(23.1)	18	(27.7)
下痢	8	(30.8)	5	(19.2)	13	(25.0)	4	(30.8)	9	(23.1)	17	(26.2)
鼻閉	7	(26.9)	7	(26.9)	14	(26.9)	3	(23.1)	10	(25.6)	17	(26.2)
鼻漏	8	(30.8)	4	(15.4)	12	(23.1)	5	(38.5)	9	(23.1)	17	(26.2)
上腹部痛	8	(30.8)	4	(15.4)	12	(23.1)	2	(15.4)	6	(15.4)	14	(21.5)
発疹	6	(23.1)	7	(26.9)	13	(25.0)	1	(7.7)	8	(20.5)	14	(21.5)
歯痛	6	(23.1)	5	(19.2)	11	(21.2)	2	(15.4)	7	(17.9)	13	(20.0)
季節性アレルギー	8	(30.8)	5	(19.2)	13	(25.0)	0		5	(12.8)	13	(20.0)
耳痛	5	(19.2)	4	(15.4)	9	(17.3)	2	(15.4)	6	(15.4)	11	(16.9)
悪心	5	(19.2)	5	(19.2)	10	(19.2)	1	(7.7)	6	(15.4)	11	(16.9)
レンサ球菌性咽頭炎	4	(15.4)	3	(11.5)	7	(13.5)	4	(30.8)	7	(17.9)	11	(16.9)
筋肉痛	6	(23.1)	3	(11.5)	9	(17.3)	1	(7.7)	4	(10.3)	10	(15.4)
歯膿瘍	4	(15.4)	3	(11.5)	7	(13.5)	3	(23.1)	6	(15.4)	10	(15.4)
ビタミン D 減少	3	(11.5)	5	(19.2)	8	(15.4)	1	(7.7)	6	(15.4)	9	(13.8)
皮膚擦過傷	4	(15.4)	2	(7.7)	6	(11.5)	3	(23.1)	5	(12.8)	9	(13.8)
腹部不快感	2	(7.7)	4	(15.4)	6	(11.5)	2	(15.4)	6	(15.4)	8	(12.3)
注射部位そう痒感	4	(15.4)	2	(7.7)	6	(11.5)	1	(7.7)	3	(7.7)	7	(10.8)
ウイルス性上気道感染	1	(3.8)	4	(15.4)	5	(9.6)	2	(15.4)	6	(15.4)	7	(10.8)
ビタミン D 欠乏	5	(19.2)	2	(7.7)	7	(13.5)	0		2	(5.1)	7	(10.8)
挫傷	3	(11.5)	3	(11.5)	6	(11.5)	1	(7.7)	4	(10.3)	7	(10.8)

MedDRA version 21.0
Output 10% over the percentage of total with TEAE, 3% over the percentage of total with drug-related TEAE
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
* Per CL201 Protocol Amendment 5, subjects in Q4W were to switch to Q2W beginning with Week 64 dosing. Subjects after switching to Q2W will be summarized as KRN23 Q4W.
** Overall KRN23 Q2W: CL201 KRN23 Q2W + CL205 KRN23 Q2W.
Percentage is based on N.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-1.10.2

2）副作用の表示

小児 XLH 患者を対象としたその他の安全性評価試験で発現した副作用の一覧を 5.3.5.3-1 Table 535314-1.4.2 に示した。小児 XLH 患者を対象としたその他の安全性評価試験の Overall KRN23 で 3%以上の被験者に発現した副作用を比較的よく見られる副作用とし、事象別に Table 2.1.1.1.2.3-2 に示した。

UX023-CL201 試験では、副作用は Total KRN23 で 52 名中 36 名（69.2%）に発現した。投与群別では、Q4W 群で 26 名中 19 名（73.1%）、Q2W 群で 26 名中 17 名（65.4%）であり、投与群間での差は認められなかった。事象別では、Total KRN23 で「注射部位反応」が最も多く、19 名（36.5%）に発現した。次いで、「注射部位紅斑」が 18 名（34.6%）、「注射部位そう痒感」及び「注射部位腫脹」が各 6 名（11.5%）、「四肢痛」及び「ビタミン D 欠乏」が各 5 名（9.6%）に発現した。

UX023-CL205 試験では、副作用は KRN23 群で 13 名中 5 名（38.5%）に発現した。事象別では、「注射部位反応」、「注射部位紅斑」、「注射部位そう痒感」、「四肢痛」、「関節痛」、「悪心」、「骨痛」が各 1 名（7.7%）に発現した。

Table 2.1.1.1.2.3-2 小児 XLH 患者を対象としたその他の安全性評価試験において比較的よく見られる副作用（Overall KRN23 で 3%以上）の発現状況（安全性解析対象集団）

	CL201						CL205		Overall KRN23 Q2W** N = 39		Overall KRN23 N = 65	
	KRN23 Q4W* N = 26		KRN23 Q2W N = 26		Total KRN23 N = 52		KRN23 Q2W N = 13					
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	19	(73.1)	17	(65.4)	36	(69.2)	5	(38.5)	22	(56.4)	41	(63.1)
注射部位反応	11	(42.3)	8	(30.8)	19	(36.5)	1	(7.7)	9	(23.1)	20	(30.8)
注射部位紅斑	8	(30.8)	10	(38.5)	18	(34.6)	1	(7.7)	11	(28.2)	19	(29.2)
注射部位そう痒感	4	(15.4)	2	(7.7)	6	(11.5)	1	(7.7)	3	(7.7)	7	(10.8)
四肢痛	2	(7.7)	3	(11.5)	5	(9.6)	1	(7.7)	4	(10.3)	6	(9.2)
注射部位腫脹	1	(3.8)	5	(19.2)	6	(11.5)	0		5	(12.8)	6	(9.2)
ビタミン D 欠乏	4	(15.4)	1	(3.8)	5	(9.6)	0		1	(2.6)	5	(7.7)
関節痛	1	(3.8)	2	(7.7)	3	(5.8)	1	(7.7)	3	(7.7)	4	(6.2)
注射部位疼痛	2	(7.7)	2	(7.7)	4	(7.7)	0		2	(5.1)	4	(6.2)
注射部位発疹	2	(7.7)	2	(7.7)	4	(7.7)	0		2	(5.1)	4	(6.2)
筋肉痛	2	(7.7)	1	(3.8)	3	(5.8)	0		1	(2.6)	3	(4.6)
悪心	0		2	(7.7)	2	(3.8)	1	(7.7)	3	(7.7)	3	(4.6)
骨痛	0		1	(3.8)	1	(1.9)	1	(7.7)	2	(5.1)	2	(3.1)
下痢	0		2	(7.7)	2	(3.8)	0		2	(5.1)	2	(3.1)
頭痛	1	(3.8)	1	(3.8)	2	(3.8)	0		1	(2.6)	2	(3.1)
注射部位内出血	1	(3.8)	1	(3.8)	2	(3.8)	0		1	(2.6)	2	(3.1)
発疹	0		2	(7.7)	2	(3.8)	0		2	(5.1)	2	(3.1)
蕁麻疹	1	(3.8)	1	(3.8)	2	(3.8)	0		1	(2.6)	2	(3.1)
末梢腫脹	1	(3.8)	1	(3.8)	2	(3.8)	0		1	(2.6)	2	(3.1)
血中 1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール増加	2	(7.7)	0		2	(3.8)	0		0		2	(3.1)

MedDRA version 21.0
Output 10% over the percentage of total with TEAE, 3% over the percentage of total with drug-related TEAE
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
* Per CL201 Protocol Amendment 5, subjects in Q4W were to switch to Q2W beginning with Week 64 dosing. Subjects after switching to Q2W will be summarized as KRN23 Q4W.
** Overall KRN23 Q2W: CL201 KRN23 Q2W + CL205 KRN23 Q2W.
Percentage is based on N.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-1.11.2

2.1.1.1.3 TIO 患者を対象とした試験

1）有害事象及び副作用の表示

KRN23-002 試験は被験者数が少ないため、比較的よく見られる有害事象の評価は実施しなかった。KRN23-002 試験で発現した有害事象及び副作用を Table 2.1.1.1.3-1 に示した。

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

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

Table 2.1.1.1.3-1 KRN23-002 試験における有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

	KRN23 N = 13			
[SOC]	TEAE		Drug-Related	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	12	(92.3)	5	(38.5)
[血液およびリンパ系障害]	1	(7.7)		
胸腺腫大	1	(7.7)		
[耳および迷路障害]	1	(7.7)	1	(7.7)
回転性めまい	1	(7.7)	1	(7.7)
[眼障害]	2	(15.4)	2	(15.4)
白内障	1	(7.7)	1	(7.7)
眼乾燥	1	(7.7)	1	(7.7)
緑内障	1	(7.7)	1	(7.7)
[胃腸障害]	6	(46.2)	2	(15.4)
便秘	2	(15.4)		
悪心	2	(15.4)		
腹痛	1	(7.7)	1	(7.7)
齲歯	1	(7.7)		
下痢	1	(7.7)		
直腸炎	1	(7.7)		
口内炎	1	(7.7)		
歯痛	1	(7.7)	1	(7.7)
嘔吐	1	(7.7)		
[一般・全身障害および投与部位の状態]	4	(30.8)	2	(15.4)
疲労	3	(23.1)	1	(7.7)
胸部不快感	1	(7.7)		
全身性浮腫	1	(7.7)		
注射部位過敏反応	1	(7.7)	1	(7.7)
注射部位反応	1	(7.7)		
[肝胆道系障害]	2	(15.4)		
肝機能異常	1	(7.7)		
脂肪肝	1	(7.7)		
[感染症および寄生虫症]	10	(76.9)		
上咽頭炎	8	(61.5)		
膀胱炎	2	(15.4)		
帯状疱疹	2	(15.4)		
敗血症性ショック	2	(15.4)		
胃腸炎	1	(7.7)		
単純ヘルペス	1	(7.7)		
インフルエンザ	1	(7.7)		
歯周炎	1	(7.7)		
急性腎盂腎炎	1	(7.7)		

Table 2.1.1.1.3-1 KRN23-002 試験における有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

	KRN23 N = 13			
[SOC]	TEAE		Drug-Related	
PT	n	(%)	n	(%)
[傷害、中毒および処置合併症]	6	(46.2)		
挫傷	3	(23.1)		
歯牙破折	2	(15.4)		
節足動物咬傷	1	(7.7)		
節足動物刺傷	1	(7.7)		
靭帯捻挫	1	(7.7)		
肉離れ	1	(7.7)		
熱傷	1	(7.7)		
[臨床検査]	1	(7.7)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(7.7)		
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(7.7)		
[代謝および栄養障害]	1	(7.7)		
糖尿病	1	(7.7)		
食欲減退	1	(7.7)		
[筋骨格系および結合組織障害]	8	(61.5)	2	(15.4)
関節痛	2	(15.4)	1	(7.7)
筋肉痛	2	(15.4)	1	(7.7)
背部痛	1	(7.7)		
筋痙縮	1	(7.7)		
変形性関節症	1	(7.7)		
四肢痛	1	(7.7)		
関節周囲炎	1	(7.7)		
筋膜疼痛症候群	1	(7.7)		
[神経系障害]	6	(46.2)	1	(7.7)
頭痛	2	(15.4)		
浮動性めまい	1	(7.7)		
感覚鈍麻	1	(7.7)	1	(7.7)
ヘルペス後神経痛	1	(7.7)		
神経根障害	1	(7.7)		
[精神障害]	2	(15.4)	1	(7.7)
うつ病	1	(7.7)		
不眠症	1	(7.7)	1	(7.7)
[腎および尿路障害]	1	(7.7)		
急性腎障害	1	(7.7)		
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2	(15.4)		
喘息	1	(7.7)		
上気道の炎症	1	(7.7)		
[皮膚および皮下組織障害]	4	(30.8)	1	(7.7)
湿疹	2	(15.4)		
そう痒症	2	(15.4)		
発疹	2	(15.4)	1	(7.7)
薬疹	1	(7.7)		
皮膚乾燥	1	(7.7)		
皮膚剥脱	1	(7.7)		
[血管障害]	2	(15.4)		
充血	1	(7.7)		
高血圧	1	(7.7)		

MedDRA version 21.0
Source: 5.3.5.2-8 Table 14.3.1-3.2

2.1.1.2 比較的よく見られる有害事象の分析

2.1.1.2.1 重症度別有害事象及び副作用の発現状況

各試験の重症度別有害事象及び副作用の発現状況は、比較的よく見られる有害事象及び副作用ではなく全有害事象及び全副作用について表示した。

2.1.1.2.1.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

成人 XLH 患者を対象とした試験では、重症度が Grade 3 の有害事象は発現したが、Grade 4 又は Grade 5 の有害事象は発現しなかった。

2.1.1.2.1.1.1 UX023-CL303 試験（5.3.5.1-2）及び UX023-CL304 試験（5.3.5.2-4）

成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験における有害事象の重症度別発現状況は 5.3.5.3-1 Table 535314-2.24.2 及び Table 535314-2.24.4 に示し、副作用の重症度別発現状況は 5.3.5.3-1 Table 535314-2.25.2 及び Table 535314-2.25.4 に示した。成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験における有害事象の重症度別発現状況の要約を Table 2.1.1.2.1.1.1-1 に示し、副作用の重症度別発現状況の要約を Table 2.1.1.2.1.1.1-2 に示した。

UX023-CL303 試験のプラセボ対照期では、Grade 3 の有害事象は KRN23 群で 68 名中 8 名（11.8%）、プラセボ群で 66 名中 9 名（13.6%）に発現し、投与群間で発現割合に差は認められなかった。データカットオフまでの Total KRN23 では、Grade 3 の有害事象は 29 名（21.6%）に発現した。

事象別では、KRN23 群で「歯膿瘍」が最も多く、3 名（4.4%）に発現した。本事象はプラセボ群での発現は認められなかった。その他、KRN23 群では「背部痛」（KRN23 群：1.5%、プラセボ群：0%）、「頭痛」（KRN23 群：1.5%、プラセボ群：0%）、「四肢痛」（KRN23 群：1.5%、プラセボ群：1.5%）、「下痢」（KRN23 群：1.5%、プラセボ群：1.5%）、「筋痙縮」（KRN23 群：1.5%、プラセボ群：0%）、「神経痛」（KRN23 群：1.5%、プラセボ群：0%）、「齲歯」（KRN23 群：1.5%、プラセボ群：0%）であった。プラセボ群のみで発現した事象は「インフルエンザ」、「骨痛」、「無力症」、「靭帯捻挫」、「失神寸前の状態」、「ざ瘡」、「中耳炎」、「難聴」、「浸潤性乳管癌」の各 1 名（1.5%）であった。データカットオフまでの Total KRN23 では、「背部痛」が最も多く、4 名（3.0%）に発現した。次いで、「関節痛」及び「歯膿瘍」が 3 名（2.2%）、「頭痛」及び「筋痙縮」が 2 名（1.5%）に発現した。

UX023-CL304 試験では、Grade 3 の事象として、「関節痛」、「錯感覚」、「片頭痛」、「子宮出血」であり、各 1 名（7.1%）に発現した。

UX023-CL303 試験のプラセボ対照期では、Grade 3 の副作用として KRN23 群で 1 名（1.5%）に「四肢痛」が発現し、プラセボ群では発現しなかった。データカットオフまでの Total KRN23 では、重症度が Grade 3 の副作用として「背部痛」が 2 名（1.5%）、「四肢痛」及び「腎仙痛」が各 1 名（0.7%）に発現した。

UX023-CL304 試験では、Grade 3 以上の副作用は発現しなかった。

Table 2.1.1.2.1.1.1-1 成人XLH患者を対象とした安全性評価試験における重症度別有害事象発現状況の要約（Overall KRN23 で Grade 3 以上）
（安全性解析対象集団）

	CL303														CL304												INT-001/002*												Overall KRN23 N = 176							
	Double-Blind Period (Week 0-24)														Total KRN23 N = 134							KRN23 N = 14							KRN23 N = 28																			
	Placebo N = 66							KRN23 N = 68																																										
	Grade							Grade							Grade							Grade							Grade																			
	1	2	3	4	5	3<=		1	2	3	4	5	3<=		1	2	3	4	5	3<=		1	2	3	4	5	3<=		1	2	3	4	5	3<=		1	2	3	4	5	3<=		1	2	3	4	5	3<=	
PT	n	n	n	n	n	n	%	n	n	n	n	n	n	%	n	n	n	n	n	n	%	n	n	n	n	n	n	%	n	n	n	n	n	n	%	n	n	n	n	n	n	%	n	n	n	n	n	n	%
Subjects with any TEAE	26	26	9	0	0	9	13.6	28	28	8	0	0	8	11.8	35	67	29	0	0	29	21.6	0	11	3	0	0	3	21.4	7	15	5	0	0	5	17.9	42	93	37	0	0	37	21.0
関節痛	12	4	0	0	0	0		4	2	0	0	0	0		18	11	3	0	0	3	2.2	1	3	1	0	0	1	7.1	8	4	0	0	0	0		27	18	4	0	0	4	2.3
背部痛	4	2	0	0	0	0		6	3	1	0	0	1	1.5	10	8	4	0	0	4	3.0	1	3	0	0	0	0		4	5	0	0	0	0		15	16	4	0	0	4	2.3
頭痛	5	0	0	0	0	0		4	4	1	0	0	1	1.5	18	7	2	0	0	2	1.5	2	0	0	0	0	0		4	2	0	0	0	0		24	9	2	0	0	2	1.1
四肢痛	6	3	1	0	0	1	1.5	3	1	1	0	0	1	1.5	9	5	1	0	0	1	0.7	1	1	0	0	0	0		6	0	1	0	0	1	3.6	16	6	2	0	0	2	1.1
歯膿瘍	2	3	0	0	0	0		3	3	3	0	0	3	4.4	7	8	3	0	0	3	2.2	2	2	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0		9	11	3	0	0	3	1.7
疼痛	3	2	0	0	0	0		3	2	0	0	0	0		8	6	1	0	0	1	0.7	4	1	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		13	7	1	0	0	1	0.6
下肢静止不能症候群	2	2	0	0	0	0		4	4	0	0	0	0		7	8	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0		0	4	1	0	0	1	3.6	7	13	1	0	0	1	0.6
下痢	4	0	1	0	0	1	1.5	4	0	1	0	0	1	1.5	9	2	1	0	0	1	0.7	0	1	0	0	0	0		5	1	0	0	0	0		14	4	1	0	0	1	0.6
筋痙縮	2	0	0	0	0	0		1	3	1	0	0	1	1.5	6	4	2	0	0	2	1.5	0	4	0	0	0	0		3	0	0	0	0	0		9	8	2	0	0	2	1.1
筋骨格痛	3	1	0	0	0	0		0	2	0	0	0	0		3	10	1	0	0	1	0.7	1	0	0	0	0	0		1	3	0	0	0	0		5	13	1	0	0	1	0.6
歯痛	1	0	0	0	0	0		1	2	0	0	0	0		7	7	1	0	0	1	0.7	0	1	0	0	0	0		1	1	0	0	0	0		8	9	1	0	0	1	0.6
上腹部痛	0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		6	0	1	0	0	1	0.7	1	1	0	0	0	0		4	0	0	0	0	0		11	1	1	0	0	1	0.6
インフルエンザ	2	0	1	0	0	1	1.5	2	1	0	0	0	0		6	4	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0		2	0	0	0	0	0		8	5	0	0	0	0	
骨痛	3	1	1	0	0	1	1.5	0	1	0	0	0	0		4	5	0	0	0	0		2	1	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		6	6	0	0	0	0	
筋肉痛	1	0	0	0	0	0		2	1	0	0	0	0		7	2	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		2	0	1	0	0	1	3.6	9	2	1	0	0	1	0.6
転倒	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		4	2	1	0	0	1	0.7	1	2	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		6	4	1	0	0	1	0.6
頚部痛	1	0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0		2	3	1	0	0	1	0.7	0	1	0	0	0	0		1	1	0	0	0	0		3	5	1	0	0	1	0.6
錯感覚	1	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		4	0	0	0	0	0		2	0	1	0	0	1	7.1	1	0	0	0	0	0		7	0	1	0	0	1	0.6
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		2	0	1	0	0	1	0.7	1	2	0	0	0	0		1	1	0	0	0	0		4	3	1	0	0	1	0.6
無力症	1	0	1	0	0	1	1.5	1	1	0	0	0	0		0	4	0	0	0	0		1	1	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	5	0	0	0	0	
片頭痛	0	1	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	2	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	7.1	0	2	0	0	0	0		1	4	1	0	0	1	0.6
靭帯捻挫	4	1	1	0	0	1	1.5	1	0	0	0	0	0		2	1	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		4	1	0	0	0	0	
神経痛	0	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	1.5	0	1	1	0	0	1	0.7	0	1	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	2	1	0	0	1	0.6
失神寸前の状態	0	0	1	0	0	1	1.5	1	0	0	0	0	0		2	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0		2	1	0	0	0	0	
頚部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	3.6	0	1	1	0	0	1	0.6
頭部損傷	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0		0	1	1	0	0	1	0.6
高血圧クリーゼ	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	3.6	0	0	2	0	0	2	1.1
歯周病	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	0.7	0	1	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	1	1	0	0	1	0.6
傾眠	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	1	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	1	0	0	1	0.6
脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0		0	1	1	0	0	1	0.6

Table 2.1.1.2.1.1.1-1 成人XLH患者を対象とした安全性評価試験における重症度別有害事象発現状況の要約（Overall KRN23 で Grade 3 以上）（安全性解析対象集団） (Continued)

	CL303																			CL304							INT-001/002*							Overall KRN23 N = 176						
	Double-Blind Period (Week 0-24)													Total KRN23 N = 134							KRN23 N = 14							KRN23 N = 28												
	Placebo N = 66							KRN23 N = 68																																		
	Grade							Grade							Grade							Grade							Grade							Grade						
	1	2	3	4	5	3<=		1	2	3	4	5	3<=		1	2	3	4	5	3<=		1	2	3	4	5	3<=		1	2	3	4	5	3<=		1	2	3	4	5	3<=	
PT	n	n	n	n	n	n	%	n	n	n	n	n	n	%	n	n	n	n	n	n	%	n	n	n	n	n	n	%	n	n	n	n	n	n	%	n	n	n	n	n	n	%
関節可動域低下	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	1	1	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	1	1	0	0	1	0.6
外傷後疼痛	1	1	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	1	0	0	1	3.6	1	0	1	0	0	1	0.6
ざ瘡	0	0	1	0	0	1	1.5	0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0	
失語症	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	0.6
乳癌	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	3.6	0	0	1	0	0	1	0.6
第２度熱傷	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	0.6
軟骨損傷	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	0.6
胆石症	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	0.6
大腸炎	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	0.6
錯乱状態	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	0.6
齲歯	1	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	1.5	0	0	1	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	0.6
中耳炎	0	0	1	0	0	1	1.5	0	0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0	
腎仙痛	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	0.6
反復性挫傷	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	0.6
硬膜下血腫	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	0.6
子宮出血	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	7.1	0	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	0.6
偽関節	0	0	1	0	0	1	1.5	0	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	0.6
歯肉損傷	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0	
半月板損傷	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	0.6
難聴	0	0	1	0	0	1	1.5	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	
浸潤性乳管癌	0	0	1	0	0	1	1.5	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	

The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
* Includes subjects who participated in KRN23-INT-001 only, and subjects who participated in both KRN23-INT-001 and KRN23-INT-002.
Percentage is based on N.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.24.2, Table 535314-2.24.4

Table 2.1.1.2.1.1.1-2 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験における重症度別副作用発現状況の要約（Overall KRN23 で Grade 3 以上）（安全性解析対象集団）

	CL303														Total KRN23 N = 134							CL304 KRN23 N = 14							INT-001/002* KRN23 N = 28							Overall KRN23 N = 176						
	Double-Blind Period (Week 0-24)																																										
	Placebo N = 66							KRN23 N = 68																																				
	Grade							Grade							Grade							Grade							Grade							Grade						
	1	2	3	4	5	3<=		1	2	3	4	5	3<=		1	2	3	4	5	3<=		1	2	3	4	5	3<=		1	2	3	4	5	3<=		1	2	3	4	5	3<=	
PT	n	n	n	n	n	n	%	n	n	n	n	n	n	%	n	n	n	n	n	n	%	n	n	n	n	n	n	%	n	n	n	n	n	n	%	n	n	n	n	n	n	%
Subjects with any drug-related TEAE	17	9	0	0	0	0		15	14	1	0	0	1	1.5	41	29	4	0	0	4	3.0	4	6	0	0	0	0		8	9	1	0	0	1	3.6	53	44	5	0	0	5	2.8
背部痛	2	0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0		2	2	2	0	0	2	1.5	1	0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0		3	3	2	0	0	2	1.1
四肢痛	1	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	1.5	1	1	1	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		2	1	1	0	0	1	0.6
下肢静止不能症候群	2	2	0	0	0	0		4	4	0	0	0	0		7	7	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0		0	1	1	0	0	1	3.6	7	9	1	0	0	1	0.6
腎仙痛	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	0.6

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
* Includes subjects who participated in KRN23-INT-001 only, and subjects who participated in both KRN23-INT-001 and KRN23-INT-002.
Percentage is based on N.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.25.2, Table 535314-2.25.4

2.1.1.2.1.1.2 その他の安全評価試験

INT-001/002 では、Grade 3 の有害事象として、「四肢痛」、「下肢静止不能症候群」、「筋肉痛」、「頚部脊柱管狭窄症」、「高血圧クリーゼ」、「外傷後疼痛」、「乳癌」が各 1 名（3.6%）に発現した（5.3.5.3-1 Table 535314-2.24.4）。Grade 3 の副作用として、「下肢静止不能症候群」が 1 名（3.6%）に発現した（5.3.5.3-1 Table 535314-2.25.4）。

2.1.1.2.1.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

小児 XLH 患者を対象とした試験では、重症度が Grade 3 の有害事象は発現したが、Grade 4 又は Grade 5 の有害事象は発現しなかった。

2.1.1.2.1.2.1 UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）

UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）における有害事象の重症度別発現状況を 5.3.5.3-1 Table 535314-1.44.2 に示し、副作用の重症度別発現状況を 5.3.5.3-1 Table 535314-1.45.2 に示した。UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）における有害事象の重症度別発現状況の要約を Table 2.1.1.2.1.2.1-1 に示した。

UX023-CL301 試験では、Grade 3 の有害事象は KRN23 群で 29 名中 4 名（13.8%）、対照群で 32 名中 3 名（9.4%）に発現した。事象別では、KRN23 群で「関節痛」（KRN23 群：3.4%、対照群：3.1%）、「排尿困難」（KRN23 群：3.4%、対照群：0%）、「ウイルス性胃腸炎」（KRN23 群：3.4%、対照群：0%）、「尿中ケトン体陽性」（KRN23 群：3.4%、対照群：0%）が発現した。対照群のみで発現した事象は「頭蓋骨癒合症」及び「食物アレルギー」の各 1 名（3.1%）であった。

また、Grade 3 の副作用として、KRN23 群で 1 名（3.4%）に「関節痛」が発現したが、対照群では発現しなかった（5.3.5.3-1 Table 535314-1.45.2）。

継続投与期（Week 66～）において、Grade 3 の副作用として、「歯膿瘍」及び「視神経乳頭浮腫」が各 1 名で新たに発現した（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.6.1）。「歯膿瘍」は対照群から移行した被験者に、「視神経乳頭浮腫」は KRN23 群から投与を継続した被験者に、それぞれ発現した。

Table 2.1.1.2.1.2.1-1 UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）における重症度別有害事象発現状況の要約（いずれかの投与群で Grade 3 以上）（安全性解析対象集団）

	KRN23 N = 29							Oral Phosphate/Active Vitamin D N = 32						
	Grade							Grade						
	1	2	3	4	5	3<=		1	2	3	4	5	3<=	
PT	n	n	n	n	n	n	%	n	n	n	n	n	n	%
Subjects with any TEAE	9	16	4	0	0	4	13.8	14	10	3	0	0	3	9.4
関節痛	9	3	1	0	0	1	3.4	4	5	1	0	0	1	3.1
排尿困難	0	1	1	0	0	1	3.4	0	0	0	0	0	0	
ウイルス性胃腸炎	0	1	1	0	0	1	3.4	3	0	0	0	0	0	
尿中ケトン体陽性	0	0	1	0	0	1	3.4	0	0	0	0	0	0	
頭蓋骨癒合症	1	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	3.1
食物アレルギー	0	0	0	0	0	0		0	0	1	0	0	1	3.1

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
Percentage is based on N.
Adverse events until Week 64 are summarized.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-1.44.2

2.1.1.2.1.2.2 KRN23-003 試験（5.3.5.2-7）

KRN23-003 試験では、Grade 3 の有害事象として「扁桃炎」が 1 名に発現した（5.3.5.2-7 Table 14.3.1-4.2）。また、当該事象は自己投与開始後に発現した（5.3.5.2-7 Table 14.3.1-4.4）。

KRN23-003 試験では Grade 3 以上の副作用は発現しなかった。

2.1.1.2.1.2.3 その他の安全性評価試験

UX023-CL201 試験では、重症度が Grade 3 の有害事象は Q4W 群で 26 名中 1 名（3.8%）、Q2W 群で 26 名中 1 名（3.8%）に発現した（5.3.5.3-1 Table 535314-1.22.2）。事象別では、Q4W 群で「発疹」が 1 名（3.8%）に発現し、Q2W 群で「歯膿瘍」が 1 名（3.8%）に発現した。

UX023-CL205 試験では、Grade 3 の有害事象として「食物アレルギー」が 1 名（7.7%）に発現した。

UX023-CL201 試験及び UX023-CL205 試験では、Grade 3 以上の副作用は発現しなかった（5.3.5.3-1 Table 535314-1.23.2, Table 535314-1.23.4）。

2.1.1.2.1.3 TIO 患者を対象とした試験

KRN23-002 試験では、重症度が Grade 4 の有害事象として「敗血症性ショック」が 2 名、「胃腸炎」が 1 名に発現した（5.3.5.2-8 Table 14.3.1-6.2）。また、Grade 3 の有害事象として「肝機能異常」、「帯状疱疹」、「急性腎盂腎炎」、「急性腎障害」が各 1 名に発現した。

また、本治験では Grade 3 以上の副作用は発現しなかった。

2.1.1.2.2 よく見られる有害事象及び副作用の初回発現時期別発現状況

2.1.1.2.2.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験における比較的よく見られる有害事象の初回発現時期別発現状況を Table 2.1.1.2.2.1-1 に示し、比較的よく見られる副作用の初回発現時期別発現状況を Table 2.1.1.2.2.1-2 に示した。

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

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

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

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

Table 2.1.1.2.2.1-1 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験における比較的よく見られる有害事象の初回発現時期別発現状況（安全性解析対象集団）

	CL303										CL304 KRN23 N = 14				INT-001/002* KRN23 N = 28				Overall KRN23 N = 176			
	Double-Blind Period (Week 0-24)						Total KRN23 N = 134															
	Placebo N = 66			KRN23 N = 68																		
	Period			Period			Period				Period				Period				Period			
PT	Week 0 - 11	12 - 23	24 -	Week 0 - 11	12 - 23	24 -	Week 0 - 11	12 - 23	24 - 35	36 -	Week 0 - 11	12 - 23	24 - 35	36 -	Week 0 - 11	12 - 23	24 - 35	36 -	Week 0 - 11	12 - 23	24 - 35	36 -
Subjects with any TEAE	53	8	0	54	10	0	105	15	9	2	12	0	2	0	23	3	1	0	140	18	12	2
関節痛	9	7	0	3	3	0	10	7	5	10	5	0	0	0	6	3	1	2	21	10	6	12
上咽頭炎	4	2	0	4	4	1	10	6	9	5	2	0	1	0	7	2	1	2	19	8	11	7
背部痛	2	3	1	6	2	2	14	4	2	2	3	0	1	0	4	1	3	1	21	5	6	3
頭痛	4	1	0	3	6	0	7	10	8	2	1	1	0	0	3	2	0	1	11	13	8	3
疲労	1	5	0	4	1	1	6	3	5	4	1	1	0	0	1	1	0	2	8	5	5	6
四肢痛	5	4	1	3	2	0	5	2	3	5	2	0	0	0	2	2	2	1	9	4	5	6
歯膿瘍	1	4	0	3	6	0	3	7	6	2	1	1	1	1	0	0	1	0	4	8	8	3
疼痛	2	3	0	4	1	0	6	3	4	2	1	2	1	1	0	1	0	0	7	6	5	3
下肢静止不能症候群	1	1	2	7	0	1	9	2	2	2	1	0	0	0	2	3	0	0	12	5	2	2
処置による疼痛	0	0	0	3	1	0	4	1	3	3	1	0	3	3	1	1	0	1	6	2	6	7
下痢	3	2	0	3	2	0	6	2	3	1	1	0	0	0	4	1	0	1	11	3	3	2
筋痙縮	0	2	0	4	1	0	10	1	0	1	1	1	2	0	1	2	0	0	12	4	2	1
筋骨格痛	2	2	0	2	0	0	4	1	2	7	0	1	0	0	2	1	0	1	6	3	2	8
注射部位反応	0	2	0	2	0	0	2	4	2	3	1	0	1	0	1	0	3	1	4	4	6	4
悪心	4	2	0	7	0	0	11	0	1	0	0	2	0	0	2	0	1	1	13	2	2	1
歯痛	0	1	0	2	1	0	4	1	5	5	0	1	0	0	1	0	0	1	5	2	5	6

MedDRA version 21.0
Output 10% over the percentage of total with TEAE, 3% over the percentage of total with drug-related TEAE
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
Period is defined based on actual day.
* Includes subjects who participated in KRN23-INT-001 only, and subjects who participated in both KRN23-INT-001 and KRN23-INT-002. Percentage is based on N.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.26.2, Table 535314-2.26.6, Table 535314-2.26.10

Table 2.1.1.2.2.1-2 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験における比較的よく見られる副作用の初回発現時期別発現状況（安全性解析対象集団）

	CL303										CL304 KRN23 N = 14				INT-001/002* KRN23 N = 28				Overall KRN23 N = 176			
	Double-Blind Period (Week 0-24)						Total KRN23 N = 134															
	Placebo N = 66			KRN23 N = 68																		
	Period			Period			Period				Period				Period				Period			
PT	Week 0 - 11	12 - 23	24 -	Week 0 - 11	12 - 23	24 -	Week 0 - 11	12 - 23	24 - 35	36 -	Week 0 - 11	12 - 23	24 - 35	36 -	Week 0 - 11	12 - 23	24 - 35	36 -	Week 0 - 11	12 - 23	24 - 35	36 -
Subjects with any drug-related TEAE	16	7	3	25	3	2	45	11	9	9	4	1	3	2	8	4	5	1	57	16	17	12
注射部位反応	0	1	0	2	0	0	2	4	2	3	1	0	1	0	1	0	3	1	4	4	6	4
下肢静止不能症候群	1	1	2	7	0	1	9	1	2	2	1	0	0	0	0	1	1	0	10	2	3	2
注射部位紅斑	1	1	0	2	1	0	3	2	2	1	0	0	0	0	0	1	1	0	3	3	3	1
背部痛	0	1	1	1	0	0	4	0	0	2	1	0	0	0	1	0	0	0	6	0	0	2
疲労	0	1	0	1	0	1	1	0	2	1	0	1	0	0	1	0	0	0	2	1	2	1
注射部位疼痛	2	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2	0	0	0	1	0	0	1	4	0	1	1
注射部位そう痒感	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	2	1	2

MedDRA version 21.0
Output 10% over the percentage of total with TEAE, 3% over the percentage of total with drug-related TEAE
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
Period is defined based on actual day.
* Includes subjects who participated in KRN23-INT-001 only, and subjects who participated in both KRN23-INT-001 and KRN23-INT-002. Percentage is based on N.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.27.2, Table 535314-2.27.6, Table 535314-2.27.10

2.1.1.2.2.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

2.1.1.2.2.2.1 UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）

UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）における比較的よく見られる有害事象の初回発現時期別発現状況を Table 2.1.1.2.2.2.1-1 に、比較的よく見られる副作用の初回発現時期別発現状況を Table 2.1.1.2.2.2.1-2 に示した。

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

UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）における初回発現時期別の副作用発現被験者数は、KRN23 群では Week 0～11 が 12 名、Week 12～23 が 4 名、Week 24～35 が 1 名、Week 36 以降が 0 名、対照群では Week 0～11 が 1 名、Week 12～23 が 3 名、Week 24～35 が 0 名、Week 36 以降が 3 名であった。UX023-CL301 試験の KRN23 群の被験者の多くは、Week 0～11 に初めて副作用が発現した。

Table 2.1.1.2.2.2.1-1 UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）における比較的よく見られる有害事象の初回発現時期別発現状況（安全性解析対象集団）

	KRN23 N = 29				Oral Phosphate/Active Vitamin D N = 32			
	Period				Period			
PT	Week 0 - 11	12 - 23	24 - 35	36 -	Week 0 - 11	12 - 23	24 - 35	36 -
Subjects with any TEAE	27	1	0	1	16	6	1	4
発熱	9	2	2	3	3	0	1	2
咳嗽	5	3	3	4	4	0	0	2
関節痛	4	1	3	5	1	4	0	5
嘔吐	4	3	3	2	3	2	1	2
上咽頭炎	5	3	1	2	2	4	3	5
四肢痛	7	2	1	1	5	2	1	2
頭痛	4	1	2	3	2	1	1	2
齲歯	2	2	1	4	1	1	0	0
注射部位紅斑	4	1	1	3	0	0	0	0
歯膿瘍	3	1	2	2	1	1	1	0
下痢	2	2	2	1	0	0	1	1
注射部位反応	4	1	1	1	0	0	0	0
鼻漏	2	0	3	2	1	0	0	1
ビタミン D 減少	1	1	0	4	0	0	0	1
便秘	2	0	0	3	0	0	0	0
鼻閉	2	0	0	3	0	0	0	1
ビタミン D 欠乏	0	5	0	0	0	1	0	0
口腔咽頭痛	0	1	1	3	1	0	0	0
喘息	2	0	2	0	1	0	0	0
耳痛	1	1	0	2	0	1	0	0
インフルエンザ	0	1	1	2	1	0	0	5
歯痛	2	0	0	2	1	0	0	0
季節性アレルギー	2	0	0	2	1	0	0	1
挫傷	1	1	1	1	0	0	0	0
上腹部痛	1	0	0	2	2	0	0	1
転倒	0	0	0	3	0	0	0	0

Table 2.1.1.2.2.2.1-1 UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）における比較的よく見られる有害事象の初回発現時期別発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

	KRN23 N = 29				Oral Phosphate/Active Vitamin D N = 32			
	Period				Period			
PT	Week 0 - 11	12 - 23	24 - 35	36 -	Week 0 - 11	12 - 23	24 - 35	36 -
注射部位そう痒感	1	0	2	0	0	0	0	0
注射部位発疹	1	2	0	0	0	0	0	0
悪心	2	0	0	1	0	0	0	1
発疹	2	0	1	0	0	1	1	0
上気道感染	2	0	1	0	0	1	1	1
注射部位腫脹	1	0	1	1	0	0	0	0

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
Period is defined based on actual day.
Adverse events until Week 64 are summarized.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-1.46.2

Table 2.1.1.2.2.2.1-2 UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）における比較的よく見られる副作用の初回発現時期別発現状況（安全性解析対象集団）

	KRN23 N = 29				Oral Phosphate/Active Vitamin D N = 32			
	Period				Period			
PT	Week 0 - 11	12 - 23	24 - 35	36 -	Week 0 - 11	12 - 23	24 - 35	36 -
Subjects with any drug-related TEAE	12	4	1	0	1	3	0	3
注射部位紅斑	4	1	1	2	0	0	0	0
注射部位反応	4	1	1	1	0	0	0	0
四肢痛	2	3	0	2	0	1	0	0
関節痛	2	0	2	2	1	0	0	3
歯膿瘍	2	0	1	1	0	0	0	0
注射部位そう痒感	1	0	2	0	0	0	0	0
注射部位発疹	1	2	0	0	0	0	0	0
注射部位腫脹	1	0	1	1	0	0	0	0
齲歯	0	1	0	1	0	0	0	0
注射部位蕁麻疹	1	1	0	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	1	0	0	0	0
紅斑	1	0	0	0	0	0	0	0
潮紅	1	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	1	0	0	0	0	0	0	0
注射部位びらん	1	0	0	0	0	0	0	0
注射部位過敏反応	0	1	0	0	0	0	0	0
注射部位炎症	0	0	0	1	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	1	0	0	0	0	0
悪心	1	0	0	0	0	0	0	0
頚部痛	0	0	0	1	0	0	0	0
全身性皮疹	1	0	0	0	0	0	0	0
側弯症	0	0	1	0	0	0	0	0
歯痛	1	0	0	0	0	0	0	0
上気道感染	1	0	0	0	0	0	0	0
注射部位不快感	0	0	0	1	0	0	0	0
食欲減退	1	0	0	0	1	0	0	0
注射部位丘疹	0	0	1	0	0	0	0	0

Table 2.1.1.2.2.2.1-2 UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）における比較的よく見られる副作用の初回発現時期別発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

	KRN23 N = 29				Oral Phosphate/Active Vitamin D N = 32			
	Period				Period			
PT	Week 0 - 11	12 - 23	24 - 35	36 -	Week 0 - 11	12 - 23	24 - 35	36 -
腱痛	0	0	0	1	0	0	0	0
注射に伴う反応	0	1	0	0	0	0	0	0

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
Period is defined based on actual day.
Adverse events until Week 64 are summarized.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-1.47.2

2.1.1.2.2.2 KRN23-003 試験（5.3.5.2-7）

KRN23-003 試験における有害事象の初回発現時期は、Week 0～11 が 8 名、Week 12～23 が 5 名、Week 24～35 が 1 名、Week 36 以降が 0 名であった。KRN23-003 試験の被験者の多くは、Week 0～11 に初めて有害事象が発現した（5.3.5.2-7 Table 14.3.1-10.2）。

副作用の初回発現時期は、Week 0～11 が 1 名、Week 12～23 が 1 名、Week 24～35 が 0 名、Week 36 以降が 0 名であった（5.3.5.2-7 Table 14.3.1-10.4）。

2.1.1.2.2.3 TIO 患者を対象とした試験

KRN23-002 試験の有害事象の初回発現時期別発現状況を Table 2.1.1.2.2.3-1 に、副作用の初回発現時期別発現状況を Table 2.1.1.2.2.3-2 に示した。

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

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

Table 2.1.1.2.2.3-1 KRN23-002 試験における時期別有害事象の発現状況の要約（安全性解析対象集団）

	KRN23 N=13			
	Period (week)			
PT	0 - 11	12 - 23	24 - 35	36 -
Subjects with any TEAE	8	1	2	1
上咽頭炎	1	3	1	3
疲労	1	1	0	1
挫傷	1	0	1	1
関節痛	1	0	0	1
便秘	1	1	0	0
膀胱炎	1	0	0	1
湿疹	0	0	0	2
頭痛	1	0	0	1
帯状疱疹	0	0	0	2
筋肉痛	1	1	0	0
悪心	0	0	0	2
そう痒症	0	0	1	1
発疹	1	0	0	1

Table 2.1.1.2.2.3-1 KRN23-002 試験における時期別有害事象の発現状況の要約（安全性解析対象集団） (Continued)

	KRN23 N=13			
	Period (week)			
PT	0 - 11	12 - 23	24 - 35	36 -
敗血症性ショック	0	0	0	2
歯牙破折	0	0	1	1
腹痛	1	0	0	0
節足動物咬傷	0	0	0	1
節足動物刺傷	1	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0	0	0
喘息	0	0	0	1
背部痛	0	1	0	0
白内障	0	0	1	0
胸部不快感	0	0	1	0
齲歯	0	1	0	0
うつ病	0	0	0	1
糖尿病	0	0	1	0
下痢	0	0	0	1
浮動性めまい	0	0	0	1
薬疹	0	0	0	1
眼乾燥	1	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	1
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	1
全身性浮腫	1	0	0	0
緑内障	0	0	1	0
肝機能異常	0	0	0	1
脂肪肝	0	1	0	0
単純ヘルペス	1	0	0	0
充血	0	0	0	1
高血圧	0	0	0	1
感覚鈍麻	1	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0	1
注射部位過敏反応	0	0	0	1
注射部位反応	0	0	0	1
不眠症	0	0	0	1
靱帯捻挫	0	0	0	1
筋痙縮	0	1	0	0
変形性関節症	0	0	0	1
四肢痛	0	0	0	1
関節周囲炎	1	0	0	0
歯周炎	0	0	0	1
ヘルペス後神経痛	0	0	0	1
直腸炎	0	0	0	1
急性腎盂腎炎	0	0	0	1
神経根障害	0	0	0	1
皮膚剥脱	0	0	0	1
口内炎	0	0	0	1
歯痛	0	0	0	1
回転性めまい	0	0	1	0
嘔吐	0	0	0	1
筋膜疼痛症候群	0	0	0	1
上気道の炎症	0	1	0	0
肉離れ	1	0	0	0
熱傷	0	0	0	1
食欲減退	0	0	0	1

Table 2.1.1.2.2.3-1 KRN23-002 試験における時期別有害事象の発現状況の要約（安全性解析対象集団） (Continued)

	KRN23 N=13			
	Period (week)			
PT	0 - 11	12 - 23	24 - 35	36 -
胸腺腫大	0	0	1	0
急性腎障害	0	0	0	1

MedDRA version 21.0
Period (week) is the actual period based on start date of first investigational product.
Counted by a period when a treatment-emergent adverse event occurs (PT level) first time.
Source: 5.3.5.2-8 Table 14.3.1-7.2

Table 2.1.1.2.2.3-2 KRN23-002 試験における時期別副作用の発現状況の要約（安全性解析対象集団）

	KRN23 N=13			
	Period (week)			
PT	0 - 11	12 - 23	24 - 35	36 -
Subjects with any TEAE	3	0	1	1
腹痛	1	0	0	0
関節痛	1	0	0	0
白内障	0	0	1	0
眼乾燥	1	0	0	0
疲労	1	0	0	0
緑内障	0	0	1	0
感覚鈍麻	1	0	0	0
注射部位過敏反応	0	0	0	1
不眠症	0	0	0	1
筋肉痛	1	0	0	0
発疹	1	0	0	0
歯痛	0	0	0	1
回転性めまい	0	0	1	0

MedDRA version 21.0
Period (week) is the actual period based on start date of first investigational product.
Counted by a period when a treatment-emergent adverse event occurs (PT level) first time.
Source: 5.3.5.2-8 Table 14.3.1-7.4

2.1.1.2.3 比較的よく見られる有害事象及び副作用発現状況の部分集団解析

2.1.1.2.3.1 性別

2.1.1.2.3.1.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験の比較的よく見られる有害事象を男女別に集計し、男性で発現した事象を Table 2.1.1.2.3.1.1-1 に、女性で発現した事象を Table 2.1.1.2.3.1.1-2 に、比較的よく見られる副作用を男女別に集計し、男性で発現した事象を Table 2.1.1.2.3.1.1-3 に、女性で発現した事象を Table 2.1.1.2.3.1.1-4 に示した。

UX023-CL303 試験のデータカットオフまでの Total KRN23 における有害事象は、男性で 47 名中 45 名（95.7%）、女性で 87 名中 86 名（98.9%）に発現し、男女間で発現割合に差は認められなかった。事象別では、男性では、「上咽頭炎」が最も多く、14 名（29.8%）に発現した。次いで、「背部痛」が 9 名（19.1%）、「関節痛」及び「頭痛」が各 7 名（14.9%）、「下肢静止不能症候群」及び「歯膿瘍」が各 6 名（12.8%）、「筋骨格痛」及び「歯痛」が各 5 名（10.6%）に発現した。女性では、「関節痛」が最も多く、25 名（28.7%）に発現した。次いで、「頭痛」が 20 名（23.0%）、「上咽頭炎」が 16 名（18.4%）、「疲労」が 14 名（16.1%）、「背部痛」が 13 名（14.9%）、「四肢痛」、「歯膿瘍」、「疼痛」が各 12 名（13.8%）、「筋痙縮」、「悪心」、「歯痛」が各 10 名（11.5%）、「下肢静不能症候群」、「下痢」、「筋骨格痛」が各 9 名（10.3%）に発現した。男性と女性における各事象の発現状況を比較したところ、女性と比較して男性で 10%以上発現割合が高かった有害事象は認められなかった。一方、男性と比較して女性での発現割合が 10%以上高かった事象は「関節痛」（男性：14.9 %、女性：28.7%）であった。

Total KRN23 における副作用は、男性で 23 名（48.9%）、女性で 51 名（58.6%）に発現し、男女間で発現割合に差は認められなかった。事象別では、男性では、「下肢静止不能症候群」が最も多く、6 名（12.8%）に発現した。次いで、「背部痛」が 4 名（8.5%）、「注射部位反応」及び「疲労」が各 3 名（6.4%）に発現した。女性では、「注射部位反応」、「下肢静止不能症候群」、「注射部位紅斑」が最も多く、各 8 名（9.2%）に発現した。次いで、「注射部位そう痒感」が 4 名（4.6%）、「背部痛」及び「注射部位疼痛」が各 2 名（2.3%）、「疲労」が 1 名（1.1%）に発現した。男性と女性における各事象の発現状況を比較したところ、10%以上発現割合が異なる副作用は認められなかった。

UX023-CL304 試験における有害事象は、男性 6 名及び女性で 8 名のすべての被験者に発現した。事象別では、男性では、「背部痛」及び「処置による疼痛」が最も多く、各 3 名（50.0%）に発現した。次いで、「疼痛」が 2 名（33.3%）、「関節痛」、「歯膿瘍」、「筋痙縮」、「筋骨格痛」が各 1 名（16.7%）に発現した。女性では、「関節痛」及び「処置による疼痛」が最も多く、各 4 名（50.0%）に発現した。次いで、「上咽頭炎」、「歯膿瘍」、「疼痛」、「筋痙縮」が各 3 名（37.5%）、「頭痛」、「疲労」、「四肢痛」、「注射部位反応」、「悪心」が各 2 名（25.0%）、「背部痛」、「下肢静止不能症候群」、「下痢」、「歯痛」が各 1 名（12.5%）に発現した。

UX023-CL304 試験における副作用は、男性で 4 名（66.7%）、女性で 6 名（75.0%）に発現した。事象別では、KRN23 群の男性で、「背部痛」が 1 名（16.7%）に発現した。KRN23 群の女

性では、「注射部位反応」及び「注射部位疼痛」が各 2 名（25.0%）、「下肢静不能症候群」、「疲労」、「注射部位そう痒感」が各 1 名（12.5%）に発現した。

Table 2.1.1.2.3.1.1-1 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験の男性における比較的よく見られる有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) Placebo N = 23		CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) KRN23 N = 24		Total KRN23 N = 47		CL304 KRN23 N = 6		INT-001/002* KRN23 N = 9		Overall KRN23 N = 62	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	21	(91.3)	21	(87.5)	45	(95.7)	6	(100)	9	(100)	60	(96.8)
関節痛	3	(13.0)	2	(8.3)	7	(14.9)	1	(16.7)	2	(22.2)	10	(16.1)
上咽頭炎	4	(17.4)	3	(12.5)	14	(29.8)	0		5	(55.6)	19	(30.6)
背部痛	3	(13.0)	4	(16.7)	9	(19.1)	3	(50.0)	3	(33.3)	15	(24.2)
頭痛	0		3	(12.5)	7	(14.9)	0		1	(11.1)	8	(12.9)
疲労	1	(4.3)	2	(8.3)	4	(8.5)	0		0		4	(6.5)
四肢痛	4	(17.4)	2	(8.3)	3	(6.4)	0		1	(11.1)	4	(6.5)
歯膿瘍	2	(8.7)	2	(8.3)	6	(12.8)	1	(16.7)	0		7	(11.3)
疼痛	1	(4.3)	2	(8.3)	3	(6.4)	2	(33.3)	1	(11.1)	6	(9.7)
下肢静止不能症候群	0		4	(16.7)	6	(12.8)	0		2	(22.2)	8	(12.9)
処置による疼痛	0		2	(8.3)	4	(8.5)	3	(50.0)	1	(11.1)	8	(12.9)
下痢	0		1	(4.2)	3	(6.4)	0		2	(22.2)	5	(8.1)
筋痙縮	1	(4.3)	0		2	(4.3)	1	(16.7)	0		3	(4.8)
筋骨格痛	1	(4.3)	0		5	(10.6)	1	(16.7)	1	(11.1)	7	(11.3)
注射部位反応	0		0		3	(6.4)	0		2	(22.2)	5	(8.1)
悪心	1	(4.3)	2	(8.3)	2	(4.3)	0		0		2	(3.2)
歯痛	0		1	(4.2)	5	(10.6)	0		1	(11.1)	6	(9.7)

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
* Includes subjects who participated in KRN23-INT-001 only, and subjects who participated in both KRN23-INT-001 and KRN23-INT-002.
Percentage is based on N.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.7.1.2

Table 2.1.1.2.3.1.1-2 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験の女性における比較的よく見られる有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) Placebo N = 43		CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) KRN23 N = 44		Total KRN23 N = 87		CL304 KRN23 N = 8		INT-001/002* KRN23 N = 19		Overall KRN23 N = 114	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	40	(93.0)	43	(97.7)	86	(98.9)	8	(100)	18	(94.7)	112	(98.2)
関節痛	13	(30.2)	4	(9.1)	25	(28.7)	4	(50.0)	10	(52.6)	39	(34.2)
上咽頭炎	2	(4.7)	6	(13.6)	16	(18.4)	3	(37.5)	7	(36.8)	26	(22.8)
背部痛	3	(7.0)	6	(13.6)	13	(14.9)	1	(12.5)	6	(31.6)	20	(17.5)
頭痛	5	(11.6)	6	(13.6)	20	(23.0)	2	(25.0)	5	(26.3)	27	(23.7)
疲労	5	(11.6)	4	(9.1)	14	(16.1)	2	(25.0)	4	(21.1)	20	(17.5)
四肢痛	6	(14.0)	3	(6.8)	12	(13.8)	2	(25.0)	6	(31.6)	20	(17.5)
歯膿瘍	3	(7.0)	7	(15.9)	12	(13.8)	3	(37.5)	1	(5.3)	16	(14.0)
疼痛	4	(9.3)	3	(6.8)	12	(13.8)	3	(37.5)	0		15	(13.2)
下肢静止不能症候群	4	(9.3)	4	(9.1)	9	(10.3)	1	(12.5)	3	(15.8)	13	(11.4)
処置による疼痛	0		2	(4.5)	7	(8.0)	4	(50.0)	2	(10.5)	13	(11.4)
下痢	5	(11.6)	4	(9.1)	9	(10.3)	1	(12.5)	4	(21.1)	14	(12.3)
筋痙縮	1	(2.3)	5	(11.4)	10	(11.5)	3	(37.5)	3	(15.8)	16	(14.0)
筋骨格痛	3	(7.0)	2	(4.5)	9	(10.3)	0		3	(15.8)	12	(10.5)
注射部位反応	2	(4.7)	2	(4.5)	8	(9.2)	2	(25.0)	3	(15.8)	13	(11.4)

Table 2.1.1.2.3.1.1-2 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験の女性における比較的よく見られる有害事象発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

	CL303											
	Double-Blind Period (Week 0-24)				Total KRN23 N = 87		CL304 KRN23 N = 8		INT-001/002* KRN23 N = 19		Overall KRN23 N = 114	
	Placebo N = 43		KRN23 N = 44									
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
悪心	5	(11.6)	5	(11.4)	10	(11.5)	2	(25.0)	4	(21.1)	16	(14.0)
歯痛	1	(2.3)	2	(4.5)	10	(11.5)	1	(12.5)	1	(5.3)	12	(10.5)

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
* Includes subjects who participated in KRN23-INT-001 only, and subjects who participated in both KRN23-INT-001 and KRN23-INT-002.
Percentage is based on N.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.7.2.2

Table 2.1.1.2.3.1.1-3 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験の男性における比較的よく見られる副作用発現状況（安全性解析対象集団）

	CL303											
	Double-Blind Period (Week 0-24)				Total KRN23 N = 47		CL304 KRN23 N = 6		INT-001/002* KRN23 N = 9		Overall KRN23 N = 62	
	Placebo N = 23		KRN23 N = 24									
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	9	(39.1)	9	(37.5)	23	(48.9)	4	(66.7)	6	(66.7)	33	(53.2)
注射部位反応	0		0		3	(6.4)	0		2	(22.2)	5	(8.1)
下肢静止不能症候群	0		4	(16.7)	6	(12.8)	0		0		6	(9.7)
注射部位紅斑	0		0		0		0		0		0	
背部痛	1	(4.3)	0		4	(8.5)	1	(16.7)	1	(11.1)	6	(9.7)
疲労	1	(4.3)	1	(4.2)	3	(6.4)	0		0		3	(4.8)
注射部位疼痛	1	(4.3)	0		0		0		0		0	
注射部位そう痒感	0		0		0		0		0		0	

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
* Includes subjects who participated in KRN23-INT-001 only, and subjects who participated in both KRN23-INT-001 and KRN23-INT-002.
Percentage is based on N.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.8.1.2

Table 2.1.1.2.3.1.1-4 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験の女性における比較的よく見られる副作用発現状況（安全性解析対象集団）

	CL303											
	Double-Blind Period (Week 0-24)				Total KRN23 N = 87		CL304 KRN23 N = 8		INT-001/002* KRN23 N = 19		Overall KRN23 N = 114	
	Placebo N = 43		KRN23 N = 44									
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	17	(39.5)	21	(47.7)	51	(58.6)	6	(75.0)	12	(63.2)	69	(60.5)
注射部位反応	1	(2.3)	2	(4.5)	8	(9.2)	2	(25.0)	3	(15.8)	13	(11.4)
下肢静止不能症候群	4	(9.3)	4	(9.1)	8	(9.2)	1	(12.5)	2	(10.5)	11	(9.6)
注射部位紅斑	2	(4.7)	3	(6.8)	8	(9.2)	0		2	(10.5)	10	(8.8)
背部痛	1	(2.3)	1	(2.3)	2	(2.3)	0		0		2	(1.8)
疲労	0		1	(2.3)	1	(1.1)	1	(12.5)	1	(5.3)	3	(2.6)
注射部位疼痛	1	(2.3)	0		2	(2.3)	2	(25.0)	2	(10.5)	6	(5.3)
注射部位そう痒感	0		1	(2.3)	4	(4.6)	1	(12.5)	1	(5.3)	6	(5.3)

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
* Includes subjects who participated in KRN23-INT-001 only, and subjects who participated in both KRN23-INT-001 and KRN23-INT-002.
Percentage is based on N.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.8.2.2

2.1.1.2.3.1.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）に発現した有害事象のうち、男児被験者で発現した事象は 5.3.5.3-1 Table 535314-1.27.1.2 に、女児被験者で発現した事象は 5.3.5.3-1 Table 535314-1.27.2.2 に示した。また、UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）に発現した副作用のうち、男児被験者で発現した事象は 5.3.5.3-1 Table 535314-1.28.1.2 に、女児被験者で発現した事象は 5.3.5.3-1 Table 535314-1.28.2.2 に示した。

UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）に発現した比較的よく見られる有害事象のうち、男児被験者で発現した事象を Table 2.1.1.2.3.1.2-1 に、女児被験者で発現した事象を Table 2.1.1.2.3.1.2-2 に示した。また、UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）に発現した比較的よく見られる副作用のうち、男児被験者で発現した事象を Table 2.1.1.2.3.1.2-3 に、女児被験者で発現した事象を Table 2.1.1.2.3.1.2-4 に示した。

KRN23 群ではすべての男児及び女児に有害事象が発現した。事象別では、KRN23 群の男児では「嘔吐」が最も多く、8 名（61.5%）に発現した。次いで、「発熱」が 7 名（53.8%）、「咳嗽」、「四肢痛」、「頭痛」、「歯膿瘍」が各 6 名（46.2%）、「下痢」及び「上咽頭炎」が各 5 名（38.5%）、「関節痛」、「齲歯」、「注射部位紅斑」が各 4 名（30.8%）に発現した。KRN23 群の女児では、「発熱」、「咳嗽」、「関節痛」が最も多く、各 9 名（56.3%）に発現した。次いで、「上咽頭炎」が 6 名（37.5%）、「四肢痛」、「齲歯」、「注射部位紅斑」、「注射部位反応」、「鼻漏」が各 5 名（31.3%）に発現した。

男児と女児における各事象の発現状況を比較したところ、女児と比較して男児で 20%以上発現割合が高かった有害事象は「嘔吐」（男児 : 61.5%、女児 : 25.0%）、「歯膿瘍」（男児 : 46.2%、女児：12.5%）、「下痢」（男児：38.5%、女児：12.5%）であった。一方、男児と比較して女児で発現割合が 20%以上高かった事象は「関節痛」（男児：30.8%、女児：56.3%）であった。

KRN23 群における副作用は、男児で 8 名（61.5%）、女児が 9 名（56.3%）に発現し、男女間で差は認められなかった。事象別では、男児で「注射部位紅斑」及び「四肢痛」が最も多く、各 4 名（30.8%）に発現した。次いで、「歯膿瘍」及び「関節痛」が各 3 名（23.1%）、「注射部位反応」が 2 名（15.4%）、「注射部位そう痒感」、「注射部位腫脹」、「齲歯」、「潮紅」、「注射部位びらん」、「注射部位炎症」、「口腔内潰瘍形成」、「頚部痛」、「歯痛」、「注射部位不快感」が各 1 名（7.7%）に発現した。女児では、「注射部位反応」が最も多く、5 名（31.3%）に発現した。次いで、「注射部位紅斑」が 4 名（25.0%）、「四肢痛」、「関節痛」、「注射部位発疹」が各 3 名（18.8%）、「注射部位そう痒感」、「注射部位腫脹」、「注射部位蕁麻疹」が各 2 名（12.5%）、「歯膿瘍」、「齲歯」、「背部痛」、「紅斑」、「頭痛」、「注射部位過敏反応」、「悪心」、「全身性皮疹」、「側弯症」、「上気道感染」、「食欲減退」、「注射部位丘疹」、「腱痛」、「注射に伴う反応」が各 1 名（6.3%）に発現した。

男児と女児における各事象の発現状況を比較したところ、20%以上発現割合が異なる副作用は認められなかった。

Table 2.1.1.2.3.1.2-1 UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）に比較的よく見られる有害事象の男児における発現状況（安全性解析対象集団）

	KRN23 N = 13		Oral Phosphate/Active Vitamin D N = 14	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	13	(100)	10	(71.4)
発熱	7	(53.8)	0	
咳嗽	6	(46.2)	2	(14.3)
関節痛	4	(30.8)	4	(28.6)
嘔吐	8	(61.5)	3	(21.4)
上咽頭炎	5	(38.5)	4	(28.6)
四肢痛	6	(46.2)	5	(35.7)
頭痛	6	(46.2)	3	(21.4)
齲歯	4	(30.8)	1	(7.1)
注射部位紅斑	4	(30.8)	0	
歯膿瘍	6	(46.2)	2	(14.3)
下痢	5	(38.5)	1	(7.1)
注射部位反応	2	(15.4)	0	
鼻漏	2	(15.4)	0	
ビタミンD減少	3	(23.1)	0	
便秘	3	(23.1)	0	
鼻閉	2	(15.4)	1	(7.1)
ビタミンD欠乏	3	(23.1)	0	
口腔咽頭痛	2	(15.4)	1	(7.1)
喘息	3	(23.1)	1	(7.1)
耳痛	3	(23.1)	0	
インフルエンザ	2	(15.4)	1	(7.1)
歯痛	3	(23.1)	0	
季節性アレルギー	1	(7.7)	1	(7.1)
挫傷	3	(23.1)	0	
上腹部痛	2	(15.4)	1	(7.1)
転倒	1	(7.7)	0	
注射部位そう痒感	1	(7.7)	0	
注射部位発疹	0		0	
悪心	1	(7.7)	0	
発疹	1	(7.7)	0	
上気道感染	1	(7.7)	1	(7.1)
注射部位腫脹	1	(7.7)	0	

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
Percentage is based on N.
Adverse events until Week 64 are summarized.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-1.27.1.2

Table 2.1.1.2.3.1.2-2 UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）に比較的よく見られる有害事象の女児における発現状況（安全性解析対象集団）

	KRN23 N = 16		Oral Phosphate/Active Vitamin D N = 18	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	16	(100)	17	(94.4)
発熱	9	(56.3)	6	(33.3)
咳嗽	9	(56.3)	4	(22.2)
関節痛	9	(56.3)	6	(33.3)
嘔吐	4	(25.0)	5	(27.8)
上咽頭炎	6	(37.5)	10	(55.6)

Table 2.1.1.2.3.1.2-2 UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）に比較的よく見られる有害事象の女児における発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

PT	KRN23 N = 16 n	(%)	Oral Phosphate/Active Vitamin D N = 18 n	(%)
四肢痛	5	(31.3)	5	(27.8)
頭痛	4	(25.0)	3	(16.7)
齲歯	5	(31.3)	1	(5.6)
注射部位紅斑	5	(31.3)	0	
歯膿瘍	2	(12.5)	1	(5.6)
下痢	2	(12.5)	1	(5.6)
注射部位反応	5	(31.3)	0	
鼻漏	5	(31.3)	2	(11.1)
ビタミンD減少	3	(18.8)	1	(5.6)
便秘	2	(12.5)	0	
鼻閉	3	(18.8)	0	
ビタミンD欠乏	2	(12.5)	1	(5.6)
口腔咽頭痛	3	(18.8)	0	
喘息	1	(6.3)	0	
耳痛	1	(6.3)	1	(5.6)
インフルエンザ	2	(12.5)	5	(27.8)
歯痛	1	(6.3)	1	(5.6)
季節性アレルギー	3	(18.8)	1	(5.6)
挫傷	1	(6.3)	0	
上腹部痛	1	(6.3)	2	(11.1)
転倒	2	(12.5)	0	
注射部位そう痒感	2	(12.5)	0	
注射部位発疹	3	(18.8)	0	
悪心	2	(12.5)	1	(5.6)
発疹	2	(12.5)	2	(11.1)
上気道感染	2	(12.5)	2	(11.1)
注射部位腫脹	2	(12.5)	0	

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
Percentage is based on N.
Adverse events until Week 64 are summarized.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-1.27.2.2

Table 2.1.1.2.3.1.2-3 UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）に比較的よく見られる副作用の男児における発現状況（安全性解析対象集団）（安全性解析対象集団）

PT	KRN23 N = 13 n	(%)	Oral Phosphate/Active Vitamin D N = 14 n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	8	(61.5)	4	(28.6)
注射部位紅斑	4	(30.8)	0	
注射部位反応	2	(15.4)	0	
四肢痛	4	(30.8)	1	(7.1)
関節痛	3	(23.1)	2	(14.3)
歯膿瘍	3	(23.1)	0	
注射部位そう痒感	1	(7.7)	0	
注射部位発疹	0		0	
注射部位腫脹	1	(7.7)	0	

Table 2.1.1.2.3.1.2-3 UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）に比較的よく見られる副作用の男児における発現状況（安全性解析対象集団）（安全性解析対象集団） (Continued)

	KRN23 N = 13		Oral Phosphate/Active Vitamin D N = 14	
PT	n	(%)	n	(%)
齲歯	1	(7.7)	0	
注射部位蕁麻疹	0		0	
背部痛	0		0	
紅斑	0		0	
潮紅	1	(7.7)	0	
頭痛	0		0	
注射部位びらん	1	(7.7)	0	
注射部位過敏反応	0		0	
注射部位炎症	1	(7.7)	0	
口腔内潰瘍形成	1	(7.7)	0	
悪心	0		0	
頚部痛	1	(7.7)	0	
全身性皮疹	0		0	
側弯症	0		0	
歯痛	1	(7.7)	0	
上気道感染	0		0	
注射部位不快感	1	(7.7)	0	
食欲減退	0		0	
注射部位丘疹	0		0	
腱痛	0		0	
注射に伴う反応	0		0	

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
Percentage is based on N.
Adverse events until Week 64 are summarized.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-1.28.1.2

Table 2.1.1.2.3.1.2-4 UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）に比較的よく見られる副作用の女児における発現状況（安全性解析対象集団）（安全性解析対象集団）

	KRN23 N = 16		Oral Phosphate/Active Vitamin D N = 18	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	9	(56.3)	3	(16.7)
注射部位紅斑	4	(25.0)	0	
注射部位反応	5	(31.3)	0	
四肢痛	3	(18.8)	0	
関節痛	3	(18.8)	2	(11.1)
歯膿瘍	1	(6.3)	0	
注射部位そう痒感	2	(12.5)	0	
注射部位発疹	3	(18.8)	0	
注射部位腫脹	2	(12.5)	0	
齲歯	1	(6.3)	0	
注射部位蕁麻疹	2	(12.5)	0	
背部痛	1	(6.3)	0	
紅斑	1	(6.3)	0	
潮紅	0		0	
頭痛	1	(6.3)	0	

Table 2.1.1.2.3.1.2-4 UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）に比較的よく見られる副作用の女児における発現状況（安全性解析対象集団）（安全性解析対象集団） (Continued)

	KRN23 N = 16		Oral Phosphate/Active Vitamin D N = 18	
PT	n	(%)	n	(%)
注射部位びらん	0		0	
注射部位過敏反応	1	(6.3)	0	
注射部位炎症	0		0	
口腔内潰瘍形成	0		0	
悪心	1	(6.3)	0	
頚部痛	0		0	
全身性皮疹	1	(6.3)	0	
側弯症	1	(6.3)	0	
歯痛	0		0	
上気道感染	1	(6.3)	0	
注射部位不快感	0		0	
食欲減退	1	(6.3)	1	(5.6)
注射部位丘疹	1	(6.3)	0	
腱痛	1	(6.3)	0	
注射に伴う反応	1	(6.3)	0	

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
Percentage is based on N.
Adverse events until Week 64 are summarized.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-1.28.2.2

2.1.1.2.3.2 年齢

成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験の比較的よく見られる有害事象を年齢別に集計し、50 歳以下の被験者で発現した事象を Table 2.1.1.2.3.2-1、50 歳超の被験者で発現した事象を Table 2.1.1.2.3.2-2、比較的よく見られる副作用を年齢別に集計し、50 歳以下の被験者で発現した事象を Table 2.1.1.2.3.2-3、50 歳超の被験者で発現した事象を Table 2.1.1.2.3.2-4 に示した。

UX023-CL303 試験のデータカットオフまでの Total KRN23 における有害事象は、50 歳以下の被験者で 106 名中 103 名（97.2%）、50 歳超の被験者で 28 名中 28 名（100%）に発現し、50 歳以下と 50 歳超で発現割合に差は認められなかった。事象別では、50 歳以下では、「関節痛」が最も多く、25 名（23.6%）に発現した。次いで、「頭痛」が 21 名（19.8%）、「背部痛」が 18 名（17.0%）、「上咽頭炎」が 17 名（16.0%）、「歯膿瘍」が 16 名（15.1%）、「疲労」が 13 名（12.3%）、「歯痛」が 12 名（11.3%）、「悪心」が 11 名（10.4%）に発現した。50 歳超では、「上咽頭炎」が最も多く、13 名（46.4%）に発現した。次いで、「関節痛」、「四肢痛」、「注射部位反応」が各 7 名（25.0%）、「頭痛」、「下肢静止不能症候群」が各 6 名（21.4%）、「疲労」及び「疼痛」が各 5 名（17.9%）、「背部痛」、「処置による疼痛」、「筋骨格痛」が各 4 名（14.3%）、「下痢」及び「歯痛」が各 3 名（10.7%）に発現した。

50 歳以下と 50 歳超における各事象の発現状況を比較したところ、50 歳超と比較して 50 歳以下で 10%以上発現割合が高かった有害事象は認められなかった。一方、50 歳以下の被験者と比較して 50 歳超での発現割合が 10%以上高かった事象は「上咽頭炎」（50 歳以下：16.0%、50 歳超：46.4%）、「四肢痛」（50 歳以下：7.5%、50 歳超：25.0%）、「下肢静止不能症候群」（50 歳以下：8.5%、50 歳超：21.4%）、「注射部位反応」（50 歳以下：3.8%、50 歳超：25.0%）であった。

Total KRN23 における副作用は、50 歳以下の被験者で 56 名（52.8%）、50 歳超で 18 名（64.3%）に発現し、50 歳超の被験者でやや発現割合が高かった。事象別では、50 歳以下では、「下肢静止不能症候群」が最も多く、8 名（7.5%）に発現した。次いで、「注射部位紅斑」が 7 名（6.6%）、「背部痛」が 5 名（4.7%）、「注射部位反応」、「疲労」、「注射部位そう痒感」が各 4 名（3.8%）、「注射部位疼痛」が 1 名（0.9%）に発現した。50 歳超では、「注射部位反応」が最も多く、7 名（25.0%）に発現した。次いで、「下肢静止不能症候群」が 6 名（21.4%）、「注射部位紅斑」、「背部痛」、「注射部位疼痛」が各 1 名（3.6%）に発現した。

50 歳以下と 50 歳超における各事象の発現状況を比較したところ、50 歳超と比較して 50 歳以下で 10%以上発現割合が高かった副作用は認められなかった。一方、50 歳以下の被験者と比較して 50 歳超での発現割合が 10%以上高かった事象は「注射部位反応」（50 歳以下：3.8%、50 歳超：25.0%）、「下肢静止不能症候群」（50 歳以下：7.5%、50 歳超：21.4%）であった。

UX023-CL304 試験の KRN23 群における有害事象は、50 歳以下の被験者で 12 名中 12 名（100%）、50 歳超の被験者で 2 名中 2 名（100%）に発現した。事象別では、50 歳以下では、「処置による疼痛」が最も多く、7 名（58.3%）に発現した。次いで、「疼痛」が 5 名（41.7%）、「関節痛」、「背部痛」、「筋痙縮」が各 4 名（33.3%）、「上咽頭炎」及び「歯膿瘍」が各 3 名（25.0%）に発現した。50 歳超では、「関節痛」、「歯膿瘍」、「注射部位反応」が各 1 名（50.0%）に発現した。

UX023-CL304 試験の KRN23 群にける副作用は、50 歳以下の被験者で 9 名（75.0%）、50 歳超の被験者で 1 名（50.0%）に発現した。事象別では、50 歳以下では、「注射部位疼痛」が 2 名（16.7%）、「注射部位反応」、「下肢静止不能症候群」、「背部痛」、「疲労」、「注射部位そう痒感」が各 1 名（8.3%）に発現した。50 歳超では、「注射部位反応」が 1 名（50.0%）に発現した。

Table 2.1.1.2.3.2-1 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験の 50 歳以下の被験者における比較的よく見られる有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	CL303						CL304		INT-001/002*		Overall KRN23	
	Double-Blind Period (Week 0-24)				Total KRN23		KRN23		KRN23		N = 135	
	Placebo N = 54		KRN23 N = 52		N = 106		N = 12		N = 17			
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	49	(90.7)	49	(94.2)	103	(97.2)	12	(100)	17	(100)	132	(97.8)
関節痛	12	(22.2)	5	(9.6)	25	(23.6)	4	(33.3)	6	(35.3)	35	(25.9)
上咽頭炎	3	(5.6)	7	(13.5)	17	(16.0)	3	(25.0)	8	(47.1)	28	(20.7)
背部痛	4	(7.4)	8	(15.4)	18	(17.0)	4	(33.3)	7	(41.2)	29	(21.5)
頭痛	4	(7.4)	5	(9.6)	21	(19.8)	2	(16.7)	4	(23.5)	27	(20.0)
疲労	4	(7.4)	4	(7.7)	13	(12.3)	2	(16.7)	2	(11.8)	17	(12.6)
四肢痛	7	(13.0)	2	(3.8)	8	(7.5)	2	(16.7)	5	(29.4)	15	(11.1)
歯膿瘍	5	(9.3)	7	(13.5)	16	(15.1)	3	(25.0)	0		19	(14.1)
疼痛	3	(5.6)	3	(5.8)	10	(9.4)	5	(41.7)	0		15	(11.1)
下肢静止不能症候群	3	(5.6)	3	(5.8)	9	(8.5)	1	(8.3)	5	(29.4)	15	(11.1)
処置による疼痛	0		2	(3.8)	7	(6.6)	7	(58.3)	2	(11.8)	16	(11.9)
下痢	2	(3.7)	4	(7.7)	9	(8.5)	1	(8.3)	5	(29.4)	15	(11.1)
筋痙縮	0		4	(7.7)	10	(9.4)	4	(33.3)	3	(17.6)	17	(12.6)
筋骨格痛	2	(3.7)	2	(3.8)	10	(9.4)	1	(8.3)	3	(17.6)	14	(10.4)
注射部位反応	2	(3.7)	0		4	(3.8)	1	(8.3)	5	(29.4)	10	(7.4)
悪心	4	(7.4)	6	(11.5)	11	(10.4)	2	(16.7)	2	(11.8)	15	(11.1)
歯痛	1	(1.9)	2	(3.8)	12	(11.3)	1	(8.3)	1	(5.9)	14	(10.4)

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
* Includes subjects who participated in KRN23-INT-001 only, and subjects who participated in both KRN23-INT-001 and KRN23-INT-002.
Percentage is based on N.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.5.1.2

Table 2.1.1.2.3.2-2 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験の 50 歳超の被験者における比較的よく見られる有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	CL303						CL304		INT-001/002*		Overall KRN23	
	Double-Blind Period (Week 0-24)				Total KRN23		KRN23		KRN23		N = 41	
	Placebo N = 12		KRN23 N = 16		N = 28		N = 2		N = 11			
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	12	(100)	15	(93.8)	28	(100)	2	(100)	10	(90.9)	40	(97.6)
関節痛	4	(33.3)	1	(6.3)	7	(25.0)	1	(50.0)	6	(54.5)	14	(34.1)
上咽頭炎	3	(25.0)	2	(12.5)	13	(46.4)	0		4	(36.4)	17	(41.5)
背部痛	2	(16.7)	2	(12.5)	4	(14.3)	0		2	(18.2)	6	(14.6)
頭痛	1	(8.3)	4	(25.0)	6	(21.4)	0		2	(18.2)	8	(19.5)
疲労	2	(16.7)	2	(12.5)	5	(17.9)	0		2	(18.2)	7	(17.1)
四肢痛	3	(25.0)	3	(18.8)	7	(25.0)	0		2	(18.2)	9	(22.0)
歯膿瘍	0		2	(12.5)	2	(7.1)	1	(50.0)	1	(9.1)	4	(9.8)
疼痛	2	(16.7)	2	(12.5)	5	(17.9)	0		1	(9.1)	6	(14.6)
下肢静止不能症候群	1	(8.3)	5	(31.3)	6	(21.4)	0		0		6	(14.6)
処置による疼痛	0		2	(12.5)	4	(14.3)	0		1	(9.1)	5	(12.2)
下痢	3	(25.0)	1	(6.3)	3	(10.7)	0		1	(9.1)	4	(9.8)
筋痙縮	2	(16.7)	1	(6.3)	2	(7.1)	0		0		2	(4.9)
筋骨格痛	2	(16.7)	0		4	(14.3)	0		1	(9.1)	5	(12.2)
注射部位反応	0		2	(12.5)	7	(25.0)	1	(50.0)	0		8	(19.5)
悪心	2	(16.7)	1	(6.3)	1	(3.6)	0		2	(18.2)	3	(7.3)
歯痛	0		1	(6.3)	3	(10.7)	0		1	(9.1)	4	(9.8)

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
* Includes subjects who participated in KRN23-INT-001 only, and subjects who participated in both KRN23-INT-001 and KRN23-INT-002.
Percentage is based on N.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.5.2.2

Table 2.1.1.2.3.2-3 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験の 50 歳以下の被験者における比較的よく見られる副作用発現状況（安全性解析対象集団）

	CL303						CL304		INT-001/002*		Overall KRN23	
	Double-Blind Period (Week 0-24)				Total KRN23		KRN23		KRN23		N = 135	
	Placebo N = 54		KRN23 N = 52		N = 106		N = 12		N = 17			
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	22	(40.7)	17	(32.7)	56	(52.8)	9	(75.0)	13	(76.5)	78	(57.8)
注射部位反応	1	(1.9)	0		4	(3.8)	1	(8.3)	5	(29.4)	10	(7.4)
下肢静止不能症候群	3	(5.6)	3	(5.8)	8	(7.5)	1	(8.3)	2	(11.8)	11	(8.1)
注射部位紅斑	2	(3.7)	3	(5.8)	7	(6.6)	0		2	(11.8)	9	(6.7)
背部痛	2	(3.7)	0		5	(4.7)	1	(8.3)	0		6	(4.4)
疲労	1	(1.9)	2	(3.8)	4	(3.8)	1	(8.3)	0		5	(3.7)
注射部位疼痛	2	(3.7)	0		1	(0.9)	2	(16.7)	1	(5.9)	4	(3.0)
注射部位そう痒感	0		1	(1.9)	4	(3.8)	1	(8.3)	1	(5.9)	6	(4.4)

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
* Includes subjects who participated in KRN23-INT-001 only, and subjects who participated in both KRN23-INT-001 and KRN23-INT-002.
Percentage is based on N.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.6.1.2

Table 2.1.1.2.3.2-4 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験の 50 歳超の被験者における比較的よく見られる副作用発現状況（安全性解析対象集団）

	CL303						CL304		INT-001/002*		Overall KRN23	
	Double-Blind Period (Week 0-24)				Total KRN23		KRN23		KRN23		N = 41	
	Placebo N = 12		KRN23 N = 16		N = 28		N = 2		N = 11			
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	4	(33.3)	13	(81.3)	18	(64.3)	1	(50.0)	5	(45.5)	24	(58.5)
注射部位反応	0		2	(12.5)	7	(25.0)	1	(50.0)	0		8	(19.5)
下肢静止不能症候群	1	(8.3)	5	(31.3)	6	(21.4)	0		0		6	(14.6)
注射部位紅斑	0		0		1	(3.6)	0		0		1	(2.4)
背部痛	0		1	(6.3)	1	(3.6)	0		1	(9.1)	2	(4.9)
疲労	0		0		0		0		1	(9.1)	1	(2.4)
注射部位疼痛	0		0		1	(3.6)	0		1	(9.1)	2	(4.9)
注射部位そう痒感	0		0		0		0		0		0	

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
* Includes subjects who participated in KRN23-INT-001 only, and subjects who participated in both KRN23-INT-001 and KRN23-INT-002.
Percentage is based on N.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.6.2.2

2.1.2 死亡

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

なお、参考資料である UX023T-CL201 試験では、「心停止」により 1 名（5.9%）が死亡した。当該被験者は 58 歳、白人、男性の TIO 患者であり、Day 357 に「心停止」により死亡した。治験責任医師により、本事象は副作用とは判断されなかった（5.3.5.2-9 Listing 16.2.7.3）。本事象を発現した被験者の詳細は 2.7.6-13 参照。

2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.1.3.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

2.1.3.1.1 UX023-CL303 試験（5.3.5.1-2）及び UX023-CL304 試験（5.3.5.2-4）

成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験において発現したその他の重篤な有害事象一覧を Table 2.1.3.1.1-1 に示した。

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

事象別では、プラセボ対照期の KRN23 群で「過敏性腸症候群」及び「背部痛」が各 1 名（1.5%）に発現し、プラセボ群で「上気道感染」及び「浸潤性乳管癌」が各 1 名（1.5%）に発現した。Total KRN23 では、「動悸」、「大腸炎」、「過敏性腸症候群」、「歯周病」、「胆石症」、「硬膜下血腫」、「処置による悪心」、「処置による嘔吐」、「頚部脊柱管狭窄症」、「関節痛」、「背部痛」、「筋骨格痛」、「脊柱管狭窄症」、「偽関節」、「関節可動域低下」、「脊髄症」、「失神寸前の状態」が各 1 名（0.7%）に発現した。これらの重篤な有害事象はいずれも、副作用とは判断されなかった（5.3.5.3-1 Table 535314-2.10.2）。

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

重篤な有害事象を発現した被験者の詳細は 2.7.6-3.3.3.3、2.7.6-8.3.3 に示した。

Table 2.1.3.1.1-1 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験におけるその他の重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC]	CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) Placebo N = 66		CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) KRN23 N = 68		Total KRN23 N = 134		CL304 KRN23 N = 14		INT-001/002* KRN23 N = 28		Overall KRN23 N = 176	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	2	(3.0)	2	(2.9)	15	(11.2)	2	(14.3)	3	(10.7)	20	(11.4)
[心臓障害]	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
動悸	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
[胃腸障害]	0		1	(1.5)	3	(2.2)	0		0		3	(1.7)
大腸炎	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
過敏性腸症候群	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
歯周病	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
[肝胆道系障害]	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
胆石症	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)

Table 2.1.3.1.1-1 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験におけるその他の重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

[SOC]	CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) Placebo N = 66		CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) KRN23 N = 68		Total KRN23 N = 134		CL304 KRN23 N = 14		INT-001/002* KRN23 N = 28		Overall KRN23 N = 176	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[感染症および寄生虫症]	1	(1.5)	0		0		0		0		0	
上気道感染	1	(1.5)	0		0		0		0		0	
[傷害、中毒および処置合併症]	0		0		2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
硬膜下血腫	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
処置による悪心	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
処置による嘔吐	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
[筋骨格系および結合組織障害]	0		1	(1.5)	7	(5.2)	0		1	(3.6)	8	(4.5)
頚部脊柱管狭窄症	0		0		1	(0.7)	0		1	(3.6)	2	(1.1)
関節痛	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
背部痛	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
筋骨格痛	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
脊柱管狭窄症	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
偽関節	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
関節可動域低下	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	1	(1.5)	0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
乳癌	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
浸潤性乳管癌	1	(1.5)	0		0		0		0		0	
[神経系障害]	0		0		2	(1.5)	2	(14.3)	0		4	(2.3)
片頭痛	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
脊髄症	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
錯感覚	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
失神寸前の状態	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
[血管障害]	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
高血圧クリーゼ	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
* Includes subjects who participated in KRN23-INT-001 only, and subjects who participated in both KRN23-INT-001 and KRN23-INT-002.
Percentage is based on N.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.9.2

2.1.3.1.2 その他の安全性評価試験

INT-001/002 では、その他の重篤な有害事象は 28 名中 3 名（10.7%）に発現した。事象別では、「頚部脊柱管狭窄症」、「乳癌」、「高血圧クリーゼ」が各 1 名（3.6%）に発現した。これらの重篤な有害事象はいずれも Grade 3 であり、副作用とは判断されなかった。

2.1.3.1.3 UX023-CL203 試験（参考 5.3.5.2-3）

本治験では、その他の重篤な有害事象は 20 名中 6 名（30.0%）に発現し、内訳は「小腸閉塞」、「急性胆嚢炎」、「医療機器使用部位関節感染」（人工関節によるもの）、「筋骨格系胸痛」、「肺腺癌」、「血管浮腫」が各 1 名（5.0%）であった（5.3.5.2-3 Table 14.3.1.3）。「血管浮腫」を除いたこれらの事象は、KRN23 と「Difinitely Not Related」又は「Probably Not Related」と判定された。「血管浮腫」は治験責任医師より KRN23 と「Probably Related」と判定されたが、当該被験者には薬剤関連性の血管浮腫を引き起こす薬剤の一つとして知られるアンジオテンシン変換酵素阻害薬のリシノプリルが投与されており、被験者は過敏性反応を再発することなく KRN23 の投与が継続されたことから、治験依頼者は、当該事象はリシノプリルに関連し、KRN23

とはおそらく関連ないと判断した。その他の重篤な有害事象を発現した 6 名はいずれも KRN23 の投与を変更せず、本治験を継続した。

2.1.3.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

2.1.3.2.1 UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）

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

2.1.3.2.2 KRN23-003 試験（5.3.5.2-7）

KRN23-003 試験ではその他の重篤な有害事象が 1 名（6.7%）に「扁桃炎」が発現した（5.3.5.2-7 Table 14.3.2-2.2）。当該被験者は Day 109 に「扁桃炎」を発現し、Grade 3 と判断された。治験薬の投与量に変更なく、他剤等の処置によって Day 142 に消失・回復した（5.3.5.2-7 Listing 16.2.7-1.2）。本事象は副作用とは判断されなかった。

2.1.3.2.3 その他の安全性評価試験

小児 XLH 患者を対象としたその他の安全性評価試験におけるその他の重篤な有害事象の発現状況の一覧を Table 2.1.3.2.3-1 に、その他の重篤な副作用の一覧は 5.3.5.3-1 Table 535314-1.8.2 に示した。

UX023-CL201 試験では、その他の重篤な有害事象は Total KRN23 で 1 名（1.9%）に発現した。投与群別では、その他の重篤な有害事象は Q4W 群で 1 名（3.8%）に発現し、Q2W 群での発現は認められなかった。事象別では、Q4W 群の 1 名に、「発熱」及び「筋肉痛」が発現した。これらの事象は副作用と判断されたが、重症度はいずれも Grade 2 であり、入院後の薬剤投与によって消失・回復した（5.3.5.2-5 Listing 16.2.7.1.1）。

UX023-CL205 試験では Q2W 群で「歯膿瘍」が 1 名（7.7%）に発現したが、副作用とは判断されなかった。

Table 2.1.3.2.3-1 小児 XLH 患者を対象としたその他の安全性評価試験におけるその他の重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC]	CL201				CL205				Overall KRN23 Q2W** N = 39		Overall KRN23 N = 65	
	KRN23 Q4W* N = 26		KRN23 Q2W N = 26		Total KRN23 N = 52		KRN23 Q2W N = 13					
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	1	(3.8)	0		1	(1.9)	1	(7.7)	1	(2.6)	2	(3.1)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	1	(3.8)	0		1	(1.9)	0		0		1	(1.5)
発熱	1	(3.8)	0		1	(1.9)	0		0		1	(1.5)
[感染症および寄生虫症]	0		0		0		1	(7.7)	1	(2.6)	1	(1.5)
歯膿瘍	0		0		0		1	(7.7)	1	(2.6)	1	(1.5)
[筋骨格系および結合組織障害]	1	(3.8)	0		1	(1.9)	0		0		1	(1.5)
筋肉痛	1	(3.8)	0		1	(1.9)	0		0		1	(1.5)

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
* Per CL201 Protocol Amendment 5, subjects in Q4W were to switch to Q2W beginning with Week 64 dosing. Subjects after switching to Q2W will be summarized as KRN23 Q4W.
** Overall KRN23 Q2W: CL201 KRN23 Q2W + CL205 KRN23 Q2W.
Percentage is based on N.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-1.7.2

2.1.3.3 TIO 患者を対象とした試験

2.1.3.3.1 KRN23-002 試験（5.3.5.2-8）

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

2.1.3.3.2 UX023T-CL201 試験（参考 5.3.5.2-9）

UX023T-CL201 試験では、重篤な有害事象が 6 名（35.3%）に発現し、このうち「心停止」を発現した 1 名は死亡した。事象別では、「新生物進行」が 4 名（23.5%）に、「腫瘍性圧迫」、「敗血性ショック」、「唾液腺炎」、「歯膿瘍」、「膵炎」、「胆管炎」、「急性呼吸不全」、「ピックウィック症候群」が各 1 名（5.9%）に発現したが、いずれの事象も副作用とは判断されなかった（5.3.5.2-9 Table 14.3.1.3, Table 14.3.1.5）。

2.1.4 その他の重要な有害事象

2.1.4.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

2.1.4.1.1 UX023-CL303 試験（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、治験中止に至った有害事象は発現しなかった。

2.1.4.1.2 その他の安全性試験及び参考資料

INT-001/002 では、治験中止に至った有害事象が 28 名中 3 名（10.7%）に発現した。事象別では、KRN23-INT-001 試験で Grade 2 の「注射部位蕁麻疹」が 1 名に、KRN23-INT-002 試験で Grade 2 の「腎結石症」及び Grade 3 の「下肢静止不能症候群」が各 1 名に発現した。これらの事象はい

ずれも副作用と判断された。KRN23-INT-001 試験で発現した「注射部位蕁麻疹」及び KRN23-INT-002 試験で発現した「腎結石症」は他剤等の処置により消失・回復した。

UX023-CL203 試験では、治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象は認められなかった。

2.1.4.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

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

2.1.4.3 TIO 患者を対象とした試験

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

参考資料である UX023T-CL201 試験では、「新生物進行」により 1 名（5.9%）が治験薬投与を中止した。治験中止に至った副作用は認められなかった（5.3.5.2-9 Table 14.3.1.9）。

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.1.5.1 有害事象及び副作用の器官別大分類別発現状況

2.1.5.1.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験における有害事象の器官別大分類別発現状況を Table 2.1.5.1.1-1 に、副作用の器官別大分類別発現状況を Table 2.1.5.1.1-2 に示した。

UX023-CL303 試験のプラセボ対照期では、KRN23 群で 68 名中 64 名（94.1%）、プラセボ群で 66 名中 61 名（92.4%）に有害事象が発現した。データカットオフまでの Total KRN23 では、134 名中 131 名（97.8%）に有害事象が発現した。プラセボ対照期の KRN23 群で最も多く発現した有害事象は「感染症および寄生虫症」に属する事象で、33 名（48.5%）に発現した。次いで、「筋骨格系および結合組織障害」及び「神経系障害」に属する事象が各 26 名（38.2%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「胃腸障害」に属する事象が各 20 名（29.4%）、「臨床検査」に属する事象が 14 名（20.6%）に発現した。プラセボ群で最も多く発現した有害事象は「感染症および寄生虫症」及び「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象で、各 30 名（45.5%）に発現した。次いで、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「胃腸障害」に属する事象が各 18 名（27.3%）、「神経系障害」に属する事象が 16 名（24.2%）、「傷害、中毒および処置合併症」に属する事象が 14 名（21.2%）に発現した。データカットオフまでの Total KRN23 で最も多く発現した有害事象は「感染症および寄生虫症」に属する事象で、82 名（61.2%）に発現した。次いで、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 81 名（60.4%）、「神経系障害」に属する事象が 60 名（44.8%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象が 57 名（42.5%）、「胃腸障害」に属する事象が 51 名（38.1%）、「臨床検査」に属する事象が 39 名（29.1%）、「傷害、中毒および処置合併症」に属する事象が 34 名（25.4%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「代謝および栄養障害」に属する事象が各 29 名（21.6%）に発現した。

KRN23 群とプラセボ群における各事象の SOC 別の発現状況を比較したところ、KRN23 群ではプラセボ群と比較して「神経系障害」に属する事象（KRN23 群 : 38.2%、プラセボ群 : 24.2%）の発現割合が 10%以上高かった。

プラセボ対照期では、KRN23 群で 30 名（44.1%）、プラセボ群で 26 名（39.4%）に副作用が発現した。データカットオフまでの Total KRN23 では、134 名中 74 名（55.2%）に副作用が発現した。プラセボ対照期の KRN23 群で最も多く発現した副作用は「神経系障害」に属する事象で 15 名（22.1%）に発現した。次いで、「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象が 11 名（16.2%）、「臨床検査」に属する事象が 7 名（10.3%）、「胃腸障害」に属する事象が 4 名（5.9%）に発現した。プラセボ群で最も多く発現した副作用は「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象で各 9 名（13.6%）に発現した。次いで、「神経系障害」に属する事象が 7 名（10.6%）、「胃腸障害」に属する事象が 4 名（6.1%）に発現した。

KRN23 群とプラセボ群における各事象の SOC 別の発現状況を比較したところ、KRN23 群ではプラセボ群と比較して「神経系障害」に属する事象（KRN23 群 : 22.1%、プラセボ群 : 10.6%）の発現割合が 10%以上高かった。

UX023-CL304 試験では、KRN23 群で 14 名中 14 名（100%）に有害事象が発現した。KRN23 群で最も多く発現した有害事象は「感染症および寄生虫症」に属する事象で、11 名（78.6%）

に発現した。次いで、「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象が 10 名（71.4%）、「筋骨格系および結合組織障害」及び「傷害、中毒および処置合併症」に属する事象が各 9 名（64.3%）、「神経系障害」及び「胃腸障害」に属する事象が各 7 名（50.0%）、「臨床検査」に属する事象が 6 名（42.9%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が各 5 名（35.7%）、「代謝および栄養障害」及び「精神障害」に属する有害事象が各 4 名（28.6%）に発現した。

UX023-CL304 試験では、KRN23 群で 14 名中 10 名（71.4%）に副作用が発現した。KRN23 群で最も多く発現した副作用は「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象で 6 名（42.9%）に発現した。次いで、「胃腸障害」及び「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が各 3 名（21.4%）、「臨床検査」及び「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が各 2 名（14.3%）、「神経系障害」、「代謝および栄養障害」、「精神障害」に属する事象が各 1 名（7.1%）に発現した。

Table 2.1.5.1.1-1　成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験における有害事象の器官別大分類別発現状況（安全性解析対象集団）

SOC	CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) Placebo N = 66		CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) KRN23 N = 68		Total KRN23 N = 134		CL304 KRN23 N = 14		INT-001/002* KRN23 N = 28		Overall KRN23 N = 176	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	61	(92.4)	64	(94.1)	131	(97.8)	14	(100)	27	(96.4)	172	(97.7)
感染症および寄生虫症	30	(45.5)	33	(48.5)	82	(61.2)	11	(78.6)	25	(89.3)	118	(67.0)
筋骨格系および結合組織障害	30	(45.5)	26	(38.2)	81	(60.4)	9	(64.3)	19	(67.9)	109	(61.9)
神経系障害	16	(24.2)	26	(38.2)	60	(44.8)	7	(50.0)	19	(67.9)	86	(48.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	18	(27.3)	20	(29.4)	57	(42.5)	10	(71.4)	14	(50.0)	81	(46.0)
胃腸障害	18	(27.3)	20	(29.4)	51	(38.1)	7	(50.0)	19	(67.9)	77	(43.8)
傷害、中毒および処置合併症	14	(21.2)	12	(17.6)	34	(25.4)	9	(64.3)	12	(42.9)	55	(31.3)
臨床検査	9	(13.6)	14	(20.6)	39	(29.1)	6	(42.9)	4	(14.3)	49	(27.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	(16.7)	11	(16.2)	29	(21.6)	5	(35.7)	8	(28.6)	42	(23.9)
皮膚および皮下組織障害	6	(9.1)	10	(14.7)	23	(17.2)	5	(35.7)	7	(25.0)	35	(19.9)
代謝および栄養障害	6	(9.1)	9	(13.2)	29	(21.6)	4	(28.6)	0		33	(18.8)
精神障害	3	(4.5)	4	(5.9)	20	(14.9)	4	(28.6)	5	(17.9)	29	(16.5)
血管障害	5	(7.6)	3	(4.4)	15	(11.2)	2	(14.3)	4	(14.3)	21	(11.9)
腎および尿路障害	2	(3.0)	1	(1.5)	15	(11.2)	1	(7.1)	4	(14.3)	20	(11.4)
耳および迷路障害	5	(7.6)	6	(8.8)	10	(7.5)	1	(7.1)	6	(21.4)	17	(9.7)
生殖系および乳房障害	2	(3.0)	2	(2.9)	7	(5.2)	2	(14.3)	3	(10.7)	12	(6.8)
免疫系障害	1	(1.5)	0		6	(4.5)	2	(14.3)	2	(7.1)	10	(5.7)
心臓障害	1	(1.5)	1	(1.5)	6	(4.5)	1	(7.1)	2	(7.1)	9	(5.1)
肝胆道系障害	0		0		4	(3.0)	1	(7.1)	1	(3.6)	6	(3.4)
血液およびリンパ系障害	0		0		4	(3.0)	0		1	(3.6)	5	(2.8)
眼障害	0		1	(1.5)	4	(3.0)	0		1	(3.6)	5	(2.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(1.5)	2	(2.9)	4	(3.0)	0		1	(3.6)	5	(2.8)
内分泌障害	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
妊娠、産褥および周産期の状態	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
外科および内科処置	1	(1.5)	0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
製品の問題	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
* Includes subjects who participated in KRN23-INT-001 only, and subjects who participated in both KRN23-INT-001 and KRN23-INT-002.
Percentage is based on N.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.12.6

Table 2.1.5.1.1-2　成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験における副作用の器官別大分類別発現状況（安全性解析対象集団）

SOC	CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) Placebo N = 66		CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) KRN23 N = 68		Total KRN23 N = 134		CL304 KRN23 N = 14		INT-001/002* KRN23 N = 28		Overall KRN23 N = 176	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	26	(39.4)	30	(44.1)	74	(55.2)	10	(71.4)	18	(64.3)	102	(58.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	9	(13.6)	11	(16.2)	34	(25.4)	6	(42.9)	9	(32.1)	49	(27.8)
神経系障害	7	(10.6)	15	(22.1)	22	(16.4)	1	(7.1)	6	(21.4)	29	(16.5)
臨床検査	3	(4.5)	7	(10.3)	17	(12.7)	2	(14.3)	4	(14.3)	23	(13.1)
筋骨格系および結合組織障害	9	(13.6)	3	(4.4)	16	(11.9)	2	(14.3)	4	(14.3)	22	(12.5)
胃腸障害	4	(6.1)	4	(5.9)	9	(6.7)	3	(21.4)	6	(21.4)	18	(10.2)
腎および尿路障害	0		0		8	(6.0)	0		2	(7.1)	10	(5.7)
代謝および栄養障害	1	(1.5)	3	(4.4)	8	(6.0)	1	(7.1)	0		9	(5.1)
皮膚および皮下組織障害	0		2	(2.9)	3	(2.2)	3	(21.4)	1	(3.6)	7	(4.0)
精神障害	0		0		3	(2.2)	1	(7.1)	0		4	(2.3)
傷害、中毒および処置合併症	0		1	(1.5)	3	(2.2)	0		0		3	(1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(3.0)	0		1	(0.7)	0		1	(3.6)	2	(1.1)
耳および迷路障害	1	(1.5)	1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
肝胆道系障害	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
感染症および寄生虫症	1	(1.5)	0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
血管障害	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
心臓障害	1	(1.5)	0		0		0		0		0	

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
* Includes subjects who participated in KRN23-INT-001 only, and subjects who participated in both KRN23-INT-001 and KRN23-INT-002.
Percentage is based on N.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.13.6

2.1.5.1.2　小児 XLH 患者を対象とした試験

2.1.5.1.2.1　UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）

UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）における、有害事象の器官別大分類別発現状況を Table 2.1.5.1.2.1-1 に、副作用の器官別大分類別発現状況を Table 2.1.5.1.2.1-2 に示した。

UX023-CL301 試験では、KRN23 群で 29 名すべてに、対照群で 32 名中 27 名（84.4%）に有害事象が発現した。

有害事象は KRN23 群で「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象が最も多く、25 名（86.2%）に発現した。次いで、「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」に属する事象が各 23 名（79.3%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に属する事象が 21 名（72.4%）、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 17 名（58.6%）に発現した。対照群では「感染症および寄生虫症」に属する事象が最も多く、24 名（75.0%）に発現した。次いで、「胃腸障害」に属する事象が 17 名（53.1%）、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 15 名（46.9%）に発現した。

副作用は KRN23 群で 17 名（58.6%）、対照群で 7 名（21.9%）に発現した。副作用は KRN23 群で「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象が最も多く、13 名（44.8%）に発現した。次いで、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 8 名（27.6%）、「感染症および寄生虫症」に属する事象が 5 名（17.2%）、「胃腸障害」が 3 名（10.3%）に発現した。対照群では「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 5 名（15.6%）、「胃腸障害」、「一

般・全身障害および投与部位の状態」、「臨床検査」、「代謝および栄養障害」に属する事象が各 1 名（3.1%）に発現した。

Table 2.1.5.1.2.1-1 UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）における有害事象の器官別大分類別発現状況（安全性解析対象集団）

SOC	KRN23 N = 29		Oral Phosphate/Active Vitamin D N = 32	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	29	(100)	27	(84.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	25	(86.2)	8	(25.0)
胃腸障害	23	(79.3)	17	(53.1)
感染症および寄生虫症	23	(79.3)	24	(75.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21	(72.4)	9	(28.1)
筋骨格系および結合組織障害	17	(58.6)	15	(46.9)
神経系障害	12	(41.4)	9	(28.1)
傷害、中毒および処置合併症	11	(37.9)	2	(6.3)
皮膚および皮下組織障害	11	(37.9)	4	(12.5)
臨床検査	8	(27.6)	4	(12.5)
耳および迷路障害	6	(20.7)	3	(9.4)
代謝および栄養障害	6	(20.7)	3	(9.4)
免疫系障害	5	(17.2)	5	(15.6)
先天性、家族性および遺伝性障害	3	(10.3)	1	(3.1)
腎および尿路障害	2	(6.9)	2	(6.3)
生殖系および乳房障害	2	(6.9)	0	
血管障害	2	(6.9)	0	
血液およびリンパ系障害	1	(3.4)	1	(3.1)
眼障害	1	(3.4)	0	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(3.4)	1	(3.1)
精神障害	1	(3.4)	1	(3.1)

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
Percentage is based on N.
Adverse events until Week 64 are summarized.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-1.32.4

Table 2.1.5.1.2.1-2 UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）における副作用の器官別大分類別発現状況（安全性解析対象集団）

SOC	KRN23 N = 29		Oral Phosphate/Active Vitamin D N = 32	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	17	(58.6)	7	(21.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	13	(44.8)	1	(3.1)
筋骨格系および結合組織障害	8	(27.6)	5	(15.6)
感染症および寄生虫症	5	(17.2)	0	
胃腸障害	3	(10.3)	1	(3.1)
皮膚および皮下組織障害	2	(6.9)	0	
傷害、中毒および処置合併症	1	(3.4)	0	
代謝および栄養障害	1	(3.4)	1	(3.1)
神経系障害	1	(3.4)	0	
血管障害	1	(3.4)	0	
臨床検査	0		1	(3.1)

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
Percentage is based on N.
Adverse events until Week 64 are summarized.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-1.33.4

2.1.5.1.2.2 KRN23-003 試験（5.3.5.2-7）

KRN23-003 試験における有害事象及び副作用の器官別大分類別発現状況を Table 2.1.5.1.2.2-1 に、自己投与後における有害事象及び副作用の器官別大分類別発現状況を Table 2.1.5.1.2.2-2 に示した。

KRN23-003 試験では、15 名中 14 名（93.3%）に有害事象が発現した。最も多く発現した有害事象は「感染症および寄生虫症」に属する事象で、11 名（73.3%）に発現した。次いで、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が各 3 名（20.0%）、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「傷害、中毒および処置合併症」に属する事象が各 2 名（13.3%）、「眼障害」、「免疫系障害」、「臨床検査」、「神経系障害」に属する事象が各 1 名（6.7%）に発現した。副作用は 15 名中 2 名（13.3%）に発現した。事象別では、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「臨床検査」に属する事象が各 1 名（6.7%）に発現した。

自己投与を行った 15 名では、自己投与開始後 12 名（80.0%）に有害事象が発現した。最も多く発現した有害事象は「感染症および寄生虫症」に属する事象で、9 名（60.0%）に発現した。次いで、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に属する事象が 3 名（20.0%）、「胃腸障害」及び「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が各 2 名（13.3%）、「眼障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「免疫系障害」、「傷害、中毒および処置合併症」、「臨床検査」、「神経系障害」に属する事象が各 1 名（6.7%）に発現した。自己投与後、副作用は 1 名（6.7%）に「臨床検査」に属する事象が発現した。

Table 2.1.5.1.2.2-1 KRN23-003 試験における有害事象及び副作用の器官別大分類別発現状況（安全性解析対象集団）

SOC	KRN23 N = 15			
	TEAE		Drug-Related	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	14	(93.3)	2	(13.3)
感染症および寄生虫症	11	(73.3)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(20.0)		
皮膚および皮下組織障害	3	(20.0)		
胃腸障害	2	(13.3)		
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(13.3)	1	(6.7)
傷害、中毒および処置合併症	2	(13.3)		
眼障害	1	(6.7)		
免疫系障害	1	(6.7)		
臨床検査	1	(6.7)	1	(6.7)
神経系障害	1	(6.7)		

MedDRA version 21.0
Source: 5.3.5.2-7 Table 14.3.1-3.6

Table 2.1.5.1.2.2-2 KRN23-003 試験の自己投与後における有害事象及び副作用の器官別大分類別発現状況（安全性解析対象集団）

SOC	KRN23 N = 15			
	TEAE		Drug-Related	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	12	(80.0)	1	(6.7)
感染症および寄生虫症	9	(60.0)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(20.0)		
胃腸障害	2	(13.3)		
皮膚および皮下組織障害	2	(13.3)		
眼障害	1	(6.7)		
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(6.7)		
免疫系障害	1	(6.7)		
傷害、中毒および処置合併症	1	(6.7)		
臨床検査	1	(6.7)	1	(6.7)
神経系障害	1	(6.7)		

MedDRA version 21.0
Source: 5.3.5.2-7 Table 14.3.1-3.8

2.1.5.1.3 TIO 患者を対象とした試験

KRN23-002 試験における有害事象及び副作用の器官別大分類別発現状況を Table 2.1.5.1.3-1 に示した。

KRN23-002 試験では、有害事象が 13 名中 12 名（92.3%）、副作用が 13 名中 5 名（38.5%）に発現した。

最も多く発現した有害事象は「感染症および寄生虫症」に属する事象で、10 名（76.9%）に発現した。次いで、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 8 名（61.5%）、「胃腸障害」、「傷害、中毒および処置合併症」、「神経系障害」に属する事象が各 6 名（46.2%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が各 4 名（30.8%）に発現した。

副作用は「胃腸障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「眼障害」に属する事象が各 2 名（15.4%）、「神経系障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「精神障害」、「耳および栄養障害」に属する事象が各 1 名（7.7%）に発現した。

Table 2.1.5.1.3-1 KRN23-002 試験における有害事象及び副作用の器官別大分類別発現状況（安全性解析対象集団）

	KRN23 N = 13			
	TEAE		Drug-Related	
SOC	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	12	(92.3)	5	(38.5)
感染症および寄生虫症	10	(76.9)		
筋骨格系および結合組織障害	8	(61.5)	2	(15.4)
胃腸障害	6	(46.2)	2	(15.4)
傷害、中毒および処置合併症	6	(46.2)		
神経系障害	6	(46.2)	1	(7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(30.8)	2	(15.4)
皮膚および皮下組織障害	4	(30.8)	1	(7.7)
眼障害	2	(15.4)	2	(15.4)
肝胆道系障害	2	(15.4)		
精神障害	2	(15.4)	1	(7.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(15.4)		

Table 2.1.5.1.3-1 KRN23-002 試験における有害事象及び副作用の器官別大分類別発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

	KRN23 N = 13			
	TEAE		Drug-Related	
SOC	n	(%)	n	(%)
血管障害	2	(15.4)		
血液およびリンパ系障害	1	(7.7)		
耳および迷路障害	1	(7.7)	1	(7.7)
臨床検査	1	(7.7)		
代謝および栄養障害	1	(7.7)		
腎および尿路障害	1	(7.7)		

MedDRA version 21.0
Source: 5.3.5.2-8 Table 14.3.1-4.2

2.1.5.2 注目すべき有害事象

2.1.5.2.1 注射部位反応関連事象

2.1.5.2.1.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験における注射部位反応関連の有害事象発現状況を Table 2.1.5.2.1.1-1 に、副作用発現状況を Table 2.1.5.2.1.1-2 に示した。

UX023-CL303 試験のプラセボ対照期では、注射部位反応関連の有害事象は KRN23 群で 8 名（11.8%）、プラセボ群で 8 名（12.1%）に発現し、副作用は KRN23 群で 7 名（10.3%）、プラセボ群で 6 名（9.1%）に発現した。有害事象及び副作用の発現割合は投与群間で差は認められなかった。データカットオフまでの Total KRN23 では、注射部位反応関連の有害事象は 27 名（20.1%）、副作用は 26 名（19.4%）に発現した。

有害事象の事象別では、プラセボ対照期の KRN23 群では「注射部位紅斑」が 3 名（4.4%）、「注射部位反応」が 2 名（2.9%）、「注射部位そう痒感」、「注射部位内出血」、「注射部位血腫」、「注射部位発疹」が各 1 名（1.5%）に発現した。「注射部位反応」の 1 名、「注射部位内出血」の 2 名を除き、これらの事象はいずれも副作用と判断されたが、これらの事象はいずれも Grade 1 又は Grade 2 であった。プラセボ群では「注射部位反応」、「注射部位紅斑」、「注射部位疼痛」、「注射部位内出血」が各 2 名（3.0%）、「注射部位血腫」が 1 名（1.5%）に発現した。「注射部位内出血」の 1 名を除き、これらの事象はいずれも副作用と判断されたが、これらの事象はいずれも Grade 1 又は Grade 2 であった。プラセボ対照期の KRN23 群とプラセボ群の注射部位反応関連の有害事象の発現割合を比較したところ、投与群間で発現割合に 10%以上差がある事象はなく、各事象の発現割合に投与群間での差は認められなかった。

データカットオフまでの Total KRN23 で最も多く発現した注射部位反応関連の有害事象は「注射部位反応」であり、11 名（8.2%）に発現した。次いで、「注射部位紅斑」が 8 名（6.0%）、「注射部位そう痒感」が 4 名（3.0%）、「注射部位疼痛」、「注射部位内出血」、「注射部位過敏反応」が各 2 名（1.5%）、「注射部位蕁麻疹」、「注射部位血腫」、「注射部位発疹」、「注射部位出血」、「注射部位炎症」が各 1 名（0.7%）に発現した。「注射部位内出血」の 1 名を除き、これらの事象はいずれも副作用と判断されたが、これらの事象はいずれも Grade 1 又は Grade 2 であった。

UX023-CL304 試験では、注射部位反応関連の有害事象は KRN23 群で 5 名（35.7%）に発現した。事象別では、「注射部位蕁麻疹」が 3 名（21.4%）、「注射部位疼痛」及び「注射部位反応」

が各 2 名（14.3%）、「注射部位そう痒感」が 1 名（7.1%）に発現した。これらの事象はいずれも副作用と判断されたが、これらの事象の重症度はいずれも Grade 1 又は Grade 2 であり、他剤の使用等でいずれも 1～4 日で消失した。

Table 2.1.5.2.1.1-1 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験における注射部位反応関連の有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	CL303						CL304		INT-001/002*		Overall	
	Double-Blind Period (Week 0-24)				Total KRN23		KRN23		KRN23		KRN23	
	Placebo		KRN23		N = 134		N = 14		N = 28		N = 176	
	N = 66		N = 68									
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	8	(12.1)	8	(11.8)	27	(20.1)	5	(35.7)	9	(32.1)	41	(23.3)
注射部位反応	2	(3.0)	2	(2.9)	11	(8.2)	2	(14.3)	5	(17.9)	18	(10.2)
注射部位紅斑	2	(3.0)	3	(4.4)	8	(6.0)	0		2	(7.1)	10	(5.7)
注射部位疼痛	2	(3.0)	0		2	(1.5)	2	(14.3)	2	(7.1)	6	(3.4)
注射部位そう痒感	0		1	(1.5)	4	(3.0)	1	(7.1)	1	(3.6)	6	(3.4)
注射部位蕁麻疹	0		0		1	(0.7)	3	(21.4)	1	(3.6)	5	(2.8)
注射部位内出血	2	(3.0)	1	(1.5)	2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
注射部位血腫	1	(1.5)	1	(1.5)	1	(0.7)	0		1	(3.6)	2	(1.1)
注射部位過敏反応	0		0		2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
注射部位発疹	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		1	(3.6)	2	(1.1)
注射部位出血	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
注射部位炎症	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
* Includes subjects who participated in KRN23-INT-001 only, and subjects who participated in both KRN23-INT-001 and KRN23-INT-002.
Percentage is based on N.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.14.2

Table 2.1.5.2.1.1-2 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験における注射部位反応関連の副作用発現状況（安全性解析対象集団）

	CL303						CL304		INT-001/002*		Overall	
	Double-Blind Period (Week 0-24)				Total KRN23		KRN23		KRN23		KRN23	
	Placebo		KRN23		N = 134		N = 14		N = 28		N = 176	
	N = 66		N = 68									
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	6	(9.1)	7	(10.3)	26	(19.4)	5	(35.7)	9	(32.1)	40	(22.7)
注射部位反応	1	(1.5)	2	(2.9)	11	(8.2)	2	(14.3)	5	(17.9)	18	(10.2)
注射部位紅斑	2	(3.0)	3	(4.4)	8	(6.0)	0		2	(7.1)	10	(5.7)
注射部位疼痛	2	(3.0)	0		2	(1.5)	2	(14.3)	2	(7.1)	6	(3.4)
注射部位そう痒感	0		1	(1.5)	4	(3.0)	1	(7.1)	1	(3.6)	6	(3.4)
注射部位蕁麻疹	0		0		1	(0.7)	3	(21.4)	1	(3.6)	5	(2.8)
注射部位血腫	1	(1.5)	1	(1.5)	1	(0.7)	0		1	(3.6)	2	(1.1)
注射部位過敏反応	0		0		2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
注射部位発疹	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		1	(3.6)	2	(1.1)
注射部位内出血	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
注射部位出血	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
注射部位炎症	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
* Includes subjects who participated in KRN23-INT-001 only, and subjects who participated in both KRN23-INT-001 and KRN23-INT-002.
Percentage is based on N.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.15.2

2.1.5.2.1.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

2.1.5.2.1.2.1 UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）

UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）における注射部位反応関連の有害事象発現状況を Table 2.1.5.2.1.2.1-1 に、副作用発現状況を Table 2.1.5.2.1.2.1-2 に示した。

UX023-CL301 試験の KRN23 群では、注射部位反応関連の有害事象は 29 名中 15 名（51.7%）に発現した。

事象別では、「注射部位紅斑」が最も多く KRN23 群の 9 名（31.0%）に発現した。次いで、「注射部位反応」が 7 名（24.1%）、「注射部位そう痒感」、「注射部位発疹」、「注射部位腫脹」が各 3 名（10.3%）、「注射部位びらん」及び「注射部位蕁麻疹」が各 2 名（6.9%）に発現した。いずれの事象も重症度は Grade 1 又は 2 であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.18）。また、各 1 名に発現した「注射部位紅斑」及び「注射部位びらん」を除いたすべての事象で、副作用と判断された（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.25）。注射部位反応はいずれも重篤な過敏反応ではなく、未処置又は適切な処置により消失した（5.3.5.1-3 Listing 16.2.7.1.1）。

Table 2.1.5.2.1.2.1-1 UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）における注射部位反応関連の有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	KRN23 N = 29		Oral Phosphate/Active Vitamin D N = 32	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	15	(51.7)	0	
注射部位紅斑	9	(31.0)	0	
注射部位反応	7	(24.1)	0	
注射部位そう痒感	3	(10.3)	0	
注射部位発疹	3	(10.3)	0	
注射部位腫脹	3	(10.3)	0	
注射部位びらん	2	(6.9)	0	
注射部位蕁麻疹	2	(6.9)	0	
注射部位過敏反応	1	(3.4)	0	
注射部位炎症	1	(3.4)	0	
注射部位不快感	1	(3.4)	0	
注射部位丘疹	1	(3.4)	0	

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
Percentage is based on N.
Adverse events until Week 64 are summarized.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-1.34.2

Table 2.1.5.2.1.2.1-2 UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）における注射部位反応関連の副作用発現状況（安全性解析対象集団）

	KRN23 N = 29		Oral Phosphate/Active Vitamin D N = 32	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	13	(44.8)	0	
注射部位紅斑	8	(27.6)	0	
注射部位反応	7	(24.1)	0	

Table 2.1.5.2.1.2.1-2 UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）における注射部位反応関連の副作用発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

	KRN23 N = 29		Oral Phosphate/Active Vitamin D N = 32	
PT	n	(%)	n	(%)
注射部位そう痒感	3	(10.3)	0	
注射部位発疹	3	(10.3)	0	
注射部位腫脹	3	(10.3)	0	
注射部位蕁麻疹	2	(6.9)	0	
注射部位びらん	1	(3.4)	0	
注射部位過敏反応	1	(3.4)	0	
注射部位炎症	1	(3.4)	0	
注射部位不快感	1	(3.4)	0	
注射部位丘疹	1	(3.4)	0	

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
Percentage is based on N.
Adverse events until Week 64 are summarized.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-1.35.2

2.1.5.2.1.2.2 KRN23-003 試験（5.3.5.2-7）

KRN23-003 試験では、注射部位反応関連の有害事象として「注射部位そう痒感」が 1 名（6.7%）に発現した（5.3.5.2-7 Table 14.3.1-5.2）。本事象は副作用と判断されたが、本事象の重症度は Grade 1 であり、本事象に対する処置はなく 3 日後に消失・回復した（5.3.5.2-7 Listing 16.2.7-1.2）。また、当該事象は自己投与開始前に発現した（Table 14.3.1-5.4）。

2.1.5.2.1.3 TIO 患者を対象とした試験

KRN23-002 試験では、全体で 2 名（15.4%）に注射部位反応関連の有害事象が発現した。事象別には、「注射部位過敏反応」及び「注射部位反応」が各 1 名（7.7%）に発現した。このうち、1 名（被験者番号：201-01）に発現した「注射部位過敏反応」が副作用とされた（5.3.5.2-8 Table 14.3.1-8.2）。201-01 は Day 534 及び Day 562 に「注射部位過敏反応」を発現しているが、いずれも薬剤投与により 6 日後に消失・回復した（5.3.5.2-8 Listing 16.2.7-1）。

2.1.5.2.2 過敏症関連事象

2.1.5.2.2.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験における過敏症関連の有害事象発現状況を Table 2.1.5.2.2.1-1 に、副作用発現状況を Table 2.1.5.2.2.1-2 に示した。

UX023-CL303 試験のプラセボ対照期では、過敏症関連の有害事象は KRN23 群で 4 名（5.9%）、プラセボ群で 4 名（6.1%）に発現し、投与群間で発現割合に差は認められなかった。データカットオフまでの Total KRN23 では、過敏症関連の有害事象は 15 名（11.2%）に発現した。事象別では、プラセボ対照期の KRN23 群では「接触皮膚炎」、「注射部位発疹」、「湿疹」、「接触蕁麻疹」が各 1 名（1.5%）に発現した。プラセボ群では「発疹」が 3 名（4.5%）、「蕁麻疹」が 1 名（3.0%）に発現した。プラセボ対照期の KRN23 群とプラセボ群の過敏症関連の有害事象の発現割合を比較したところ、各事象の発現割合に投与群間での差は認められなかった。データカットオフまでの Total KRN23 で最も多く発現した過敏症関連の有害事象は「発疹」であり、3 名（2.2%）に発現した。次いで、「接触皮膚炎」、「蕁麻疹」、「注射部位過敏反応」が各 2

名（1.5%）、「注射部位蕁麻疹」、「注射部位発疹」、「顔面腫脹」、「湿疹」、「過敏症」、「紅斑性皮疹」、「舌腫脹」、「接触蕁麻疹」、「適用部位蕁麻疹」が各 1 名（0.7%）に発現した。

UX023-CL304 試験では、過敏症関連の有害事象は KRN23 群で 8 名（57.1%）に発現した。事象別では、「注射部位蕁麻疹」が最も多く、3 名（21.4%）に発現した。次いで、「発疹」、「薬物過敏症」、「歯肉腫脹」が各 2 名（14.3%）、「蕁麻疹」、「適用部位発疹」、「皮膚炎」、「注射に伴う反応」が各 1 名（7.1%）に発現した。

UX023-CL303 試験のプラセボ対照期では、過敏症関連の副作用は KRN23 群で 1 名（1.5%）に発現し、プラセボ群では副作用の発現は認められなかった。投与群間で副作用の発現割合に差は認められなかった。データカットオフまでの Total KRN23 では、過敏症関連の副作用は 5 名（3.7%）に発現した。事象別では、プラセボ対照期の KRN23 群では「注射部位発疹」が 1 名（1.5%）に発現した。データカットオフまでの Total KRN23 で最も多く発現した過敏症関連の副作用は「注射部位過敏反応」であり、2 名（1.5%）に発現した。次いで、「注射部位蕁麻疹」、「注射部位発疹」、「発疹」が各 1 名（0.7%）に発現した。プラセボ対照期及びデータカットオフまでに発現した過敏症関連の副作用の重症度は、いずれも Grade 1 又は 2 であった。

UX023-CL304 試験では、過敏症関連の副作用は KRN23 群で 5 名（35.7%）に発現した。事象別では、「注射部位蕁麻疹」が最も多く、3 名（21.4%）に発現した。次いで、「発疹」及び「蕁麻疹」が各 1 名（7.1%）に発現した。UX023-CL304 試験で発現した過敏症関連の副作用の重症度は、いずれも Grade 1 又は 2 であった。

Table 2.1.5.2.2.1-1 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験における過敏症関連の有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	CL303						CL304		INT-001/002*		Overall	
	Double-Blind Period (Week 0-24)				Total KRN23		KRN23		KRN23		KRN23	
	Placebo		KRN23		N = 134		N = 14		N = 28		N = 176	
	N = 66		N = 68									
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	4	(6.1)	4	(5.9)	15	(11.2)	8	(57.1)	7	(25.0)	30	(17.0)
発疹	3	(4.5)	0		3	(2.2)	2	(14.3)	1	(3.6)	6	(3.4)
注射部位蕁麻疹	0		0		1	(0.7)	3	(21.4)	1	(3.6)	5	(2.8)
接触皮膚炎	0		1	(1.5)	2	(1.5)	0		2	(7.1)	4	(2.3)
蕁麻疹	1	(1.5)	0		2	(1.5)	1	(7.1)	0		3	(1.7)
薬物過敏症	0		0		0		2	(14.3)	0		2	(1.1)
歯肉腫脹	0		0		0		2	(14.3)	0		2	(1.1)
注射部位過敏反応	0		0		2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
注射部位発疹	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		1	(3.6)	2	(1.1)
顔面腫脹	0		0		1	(0.7)	0		1	(3.6)	2	(1.1)
適用部位発疹	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
皮膚炎	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
アレルギー性皮膚炎	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
湿疹	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
過敏症	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
紅斑性皮疹	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
皮膚反応	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
舌腫脹	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
接触蕁麻疹	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
適用部位蕁麻疹	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
アレルギー性呼吸器症状	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
注射に伴う反応	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
* Includes subjects who participated in KRN23-INT-001 only, and subjects who participated in both KRN23-INT-001 and KRN23-INT-002.
Percentage is based on N.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.16.2

Table 2.1.5.2.2.1-2 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験における過敏症関連の副作用発現状況（安全性解析対象集団）

	CL303						CL304		INT-001/002*		Overall	
	Double-Blind Period (Week 0-24)				Total KRN23		KRN23		KRN23		KRN23	
	Placebo		KRN23		N = 134		N = 14		N = 28		N = 176	
	N = 66		N = 68									
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	0		1	(1.5)	5	(3.7)	5	(35.7)	3	(10.7)	13	(7.4)
注射部位蕁麻疹	0		0		1	(0.7)	3	(21.4)	1	(3.6)	5	(2.8)
注射部位過敏反応	0		0		2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
注射部位発疹	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		1	(3.6)	2	(1.1)
発疹	0		0		1	(0.7)	1	(7.1)	0		2	(1.1)
皮膚反応	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
蕁麻疹	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
* Includes subjects who participated in KRN23-INT-001 only, and subjects who participated in both KRN23-INT-001 and KRN23-INT-002.
Percentage is based on N.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.17.2

2.1.5.2.2.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

2.1.5.2.2.2.1 UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）

UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）における、過敏症関連の有害事象発現状況を Table 2.1.5.2.2.2.1-1 に、副作用発現状況を Table 2.1.5.2.2.2.1-2 に示した。

過敏症反応関連の有害事象は KRN23 群の 29 名中 11 名（37.9%）及び対照群の 32 名中 6 名（18.8%）に発現した。

事象別では、KRN23 群では「注射部位発疹」及び「発疹」が最も多く各 3 名（10.3%）に発現した。次いで「注射部位蕁麻疹」及び「アレルギー性鼻炎」が各 2 名（6.9%）に発現した。対照群では、「発疹」及び「過敏症」が各 2 名（6.3%）に発現した。いずれの事象も重症度は Grade 1 又は 2 であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.19）。「注射部位発疹」、「注射部位蕁麻疹」、「注射部位過敏反応」、「全身性皮疹」、「注射に伴う反応」は、副作用と判断された（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.26）。なお、対照群ではすべての有害事象について因果関係が否定された。

Table 2.1.5.2.2.2.1-1 UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）における過敏症関連の有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	KRN23 N = 29		Oral Phosphate/Active Vitamin D N = 32	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	11	(37.9)	6	(18.8)
注射部位発疹	3	(10.3)	0	
発疹	3	(10.3)	2	(6.3)
注射部位蕁麻疹	2	(6.9)	0	
アレルギー性鼻炎	2	(6.9)	0	
アレルギー性皮膚炎	1	(3.4)	0	
薬疹	1	(3.4)	0	
湿疹	1	(3.4)	0	
過敏症	1	(3.4)	2	(6.3)
注射部位過敏反応	1	(3.4)	0	
紅斑性皮疹	1	(3.4)	0	
全身性皮疹	1	(3.4)	0	
顔面腫脹	1	(3.4)	0	
注射に伴う反応	1	(3.4)	0	
アトピー性皮膚炎	0		1	(3.1)
蕁麻疹	0		1	(3.1)

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
Percentage is based on N.
Adverse events are until Week 64 summarized.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-1.36.2

Table 2.1.5.2.2.2.1-2 UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）における過敏症関連の副作用発現状況（安全性解析対象集団）

	KRN23 N = 29		Oral Phosphate/Active Vitamin D N = 32	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	5	(17.2)	0	
注射部位発疹	3	(10.3)	0	
注射部位蕁麻疹	2	(6.9)	0	
注射部位過敏反応	1	(3.4)	0	
全身性皮疹	1	(3.4)	0	
注射に伴う反応	1	(3.4)	0	

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
Percentage is based on N.
Adverse events until Week 64 are summarized.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-1.37.2

2.1.5.2.2.2.2 KRN23-003 試験（5.3.5.2-7）

KRN23-003 試験では過敏症関連の有害事象は 15 名中 2 名（13.3%）に発現した（5.3.5.2-7 Table 14.3.1-6.2）。事象別では、「発疹」及び「蕁麻疹」が各 1 名（6.7%）に発現した。これらの事象の重症度は Grade 1 であり、副作用とは判断されなかった（5.3.5.2-7 Listing 16.2.7-1.2）。また、いずれも自己投与開始後に発現した（5.3.5.2-7 Table 14.3.1-6.4）。

2.1.5.2.2.3 TIO 患者対象試験

KRN23-002 試験では、過敏症関連事象が 3 名（23.1%）に発現した。事象別には、「湿疹」及び「発疹」が各 2 名（15.4%）に、「薬疹」及び「注射部位過敏反応」が各 1 名（7.7%）に発現した（5.3.5.2-8 Table 14.3.1-9.2）。このうち、各 1 名（7.7%）で発現した「発疹」及び「注射部位過敏反応」が副作用とされた。

2.1.5.2.3 高リン血症関連事象

2.1.5.2.3.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

UX023-CL303 試験のプラセボ対照期では、高リン血症関連の有害事象は KRN23 群で 4 名（5.9%）したが、投与群間で発現割合に差はないと考えられた（5.3.5.3-1 Table 535314-2.18.2）。データカットオフまでの Total KRN23 では、高リン血症関連の有害事象は 8 名（6.0%）に発現した。事象別では、プラセボ対照期の KRN23 群では「血中リン増加」が 3 名（4.4%）、「高リン酸塩血症」が 1 名（1.5%）に発現した。データカットオフまでの Total KRN23 で発現した高リン血症関連の有害事象は「高リン酸塩血症」が 5 名（3.7%）、「血中リン増加」が 3 名（2.2%）であった。これらの事象はいずれも副作用と判断された（5.3.5.3-1 Table 535314-2.19.2）が、これらの事象の重症度は、いずれも Grade 1 又は Grade 2 であった。

UX023-CL304 試験では、高リン血症関連の有害事象は発現しなかった。

2.1.5.2.3.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

2.1.5.2.3.2.1 UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）

UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）の評価結果より、高リン血症関連の有害事象は発現しなかった（5.3.5.3-1 Table 535314-1.38.2, Table 535314-1.39.2）。

2.1.5.2.3.2.2 KRN23-003 試験（5.3.5.2-7）

KRN23-003 試験では高リン血症関連の有害事象は発現しなかった（5.3.5.2-7 Table 14.3.1-7.2）。

2.1.5.2.3.3 TIO 患者対象試験

KRN23-002 試験では高リン血症関連の有害事象の発現は認められなかった（5.3.5.2-8 Table 14.3.1-10.2）。

2.1.5.2.4 異所性石灰化関連事象

本項では、異所性石灰化関連事象の発現状況に加え、エコー検査による異所性石灰化所見についても記載した。成人 XLH 患者を対象とした試験では UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験、小児 XLH 患者を対象とした試験では UX023-CL201 試験、UX023-CL301 試験で、エコー検査を実施した。異所性石灰化の所見は Grade 0（所見なし）～8（広範囲の石灰沈着）の 9 段階で評価した。

2.1.5.2.4.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

1）有害事象発現状況

UX023-CL303 試験のプラセボ対照期では、異所性石灰化関連の有害事象は発現しなかった（5.3.5.3-1 Table 535314-2.20.2）。データカットオフまでの Total KRN23 では、異所性石灰化関連の有害事象は 9 名（6.7%）に発現した。事象別では「腎石灰沈着症」が 6 名（4.5%）、「腎結石症」が 3 名（2.2%）であった。「腎石灰沈着症」の 2 名を除き、これらの事象はいずれも副作用と判断された（5.3.5.3-1 Table 535314-2.21.2）。副作用の重症度は、いずれも Grade 1 又は Grade 2 であった。

UX023-CL304 試験では、異所性石灰化関連の有害事象は発現しなかった。

2）エコー検査による異所性石灰化所見

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

UX023-CL304 試験のエコー検査では、ほとんどの被験者（92.9%）はスコア 0 で試験に組み入れられ、これらの被験者は Week 24 及び Week 48 でスコア 0 を維持した（5.3.5.2-4 Table 14.3.6.4.2）。また、すべての心臓超音波検査パラメータは基準範囲内であり、カットオフまでに臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった（5.3.5.2-4 Table 14.3.6.4.1）。被験者 [redacted] では、Day 342 に「駆出率減少」の有害事象が発現した。当該被験者の駆出率は、

ベースラインで 77.1%、Week 24 で 77.4%、Week 48 で 65.7%であった。当該被験者の駆出率はいずれも正常値であったが、治験責任医師の判断により有害事象と判断された。当該被験者の心臓超音波検査からは有意な変化は認められず、本事象の重症度は軽度であった。データカットオフ時点で、本事象は未回復であった。

2.1.5.2.4.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

2.1.5.2.4.2.1 UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）

1）有害事象発現状況

UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）に、異所性石灰化関連の有害事象は発現しなかった（5.3.5.3-1 Table 535314-1.40.2, Table 535314-1.41.2）。

2）エコー検査による異所性石灰化所見

UX023-CL301 試験のエコー検査では、いずれの時点においても、異所性石灰化の所見が認められた被験者はいなかった（5.3.5.1-3 Table 14.3.6.6.1）。

2.1.5.2.4.2.2 KRN23-003 試験（5.3.5.2-7）

KRN23-003 試験では異所性石灰化関連の有害事象は発現しなかった（5.3.5.2-7 Table 14.3.1-8.2）。

2.1.5.2.4.3 TIO 患者対象試験

KRN23-002 試験では、異所性石灰化関連の有害事象は発現しなかった（5.3.5.2-8 Table 14.3.1-11.2）。

2.1.5.2.5 下肢静止不能症候群関連事象

2.1.5.2.5.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

UX023-CL303 試験のプラセボ対照期では、下肢静止不能症候群関連の有害事象は KRN23 群で「下肢静止不能症候群」が 8 名（11.8%）、プラセボ群で 4 名（6.1%）に発現し、いずれの事象も副作用と判断された。下肢静止不能症候群関連の有害事象及び副作用の発現割合は投与群間で差は認められなかった（5.3.5.3-1 Table 535314-2.3.2, Table 535314-2.4.2）。データカットオフまでの Total KRN23 では、下肢静止不能症候群関連の有害事象は「下肢静止不能症候群」が 15 名（11.2%）に発現し、1 名を除き、これらの事象はいずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。プラセボ対照期及びデータカットオフまでの Total KRN23 で発現した下肢静止不能症候群関連の有害事象の重症度は、いずれも Grade 1 又は Grade 2 であった。

UX023-CL304 試験では、下肢静止不能症候群関連の有害事象は KRN23 群で「下肢静止不能症候群」が 1 名（7.1%）に発現した。本事象は副作用と判断されたが、本事象の重症度は Grade 2 であった。

2.1.5.2.5.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

2.1.5.2.5.2.1 UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）

UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）に、下肢静止不能症候群関連の有害事象は発現しなかった。

2.1.5.2.5.2.2 KRN23-003 試験（5.3.5.2-7）

KRN23-003 試験では、下肢静止不能症候群関連の有害事象は発現しなかった。

2.1.5.2.5.3 TIO 患者対象試験

KRN23-002 試験では、下肢静止不能症候群関連の有害事象は発現しなかった。

2.1.5.2.6 副甲状腺機能異常関連事象

2.1.5.2.6.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

UX023-CL303 試験のプラセボ対照期では、副甲状腺機能異常関連の有害事象は「血中副甲状腺ホルモン増加」が KRN23 群で 4 名（5.9%）、プラセボ群で 1 名（1.5%）に発現し、投与群間で発現割合に差は認められなかった（5.3.5.3-1 Table 535314-2.22.2）。データカットオフまでの Total KRN23 では、副甲状腺機能異常関連の有害事象は「血中副甲状腺ホルモン増加」が 7 名（5.2%）に発現した。これらの事象のうち、プラセボ対照期の KRN23 群の 2 名（2.9%）、データカットオフまでの Total KRN23 の 3 名（2.2%）では副作用と判断された（5.3.5.3-1 Table 535314-2.23.2）が、これらの事象の重症度はいずれも Grade 1 であった。

UX023-CL304 試験では、副甲状腺機能異常関連の有害事象は発現しなかった。

2.1.5.2.6.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

2.1.5.2.6.2.1 UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）

UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）に、副甲状腺機能異常関連の有害事象は発現しなかった（5.3.5.3-1 Table 535314-1.42.2, Table 535314-1.43.2）。

2.1.5.2.6.2.2 KRN23-003 試験（5.3.5.2-7）

KRN23-003 試験では、副甲状腺機能異常関連の有害事象は発現しなかった（5.3.5.2-7 Table 14.3.1-9.2）。

2.1.5.2.6.3 TIO 患者対象試験

KRN23-002 試験では副甲状腺機能異常関連の有害事象は発現しなかった（5.3.5.2-8 Table 14.3.1-12.2）。

2.2 個別有害事象の文章による説明

各試験の 2.7.6 及び各治験総括報告書に示した。

2.3 日本人患者での安全性評価

2.3.1 有害事象の要約

2.3.1.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験に参加した日本人被験者における有害事象発現状況の要約を Table 2.3.1.1-1 に示した。

UX023-CL303 試験に参加した日本人被験者では、有害事象はプラセボ対照期の KRN23 群で 6 名中 6 名（100%）、プラセボ群で 5 名中 3 名（60.0%）に発現した。データカットオフまでの Total KRN23 では、有害事象は 11 名中 11 名（100%）に発現した。死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象はいずれの投与群でも発現しなかった。副作用はプラセボ対照期の KRN23 群で 6 名中 1 名（16.7%）に発現し、プラセボ群での発現は認められなかった。データカットオフまでの Total KRN23 では、副作用は 11 名中 4 名（36.4%）に発現した。

UX023-CL304 試験に参加した日本人被験者では、有害事象は KRN23 群で 4 名中 4 名（100%）、副作用は 4 名中 2 名（50.0%）に発現した。死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象は発現しなかった。

Table 2.3.1.1-1 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験に参加した日本人被験者における有害事象発現状況の要約（安全性解析対象集団）

	CL303						CL304		Overall KRN23	
	Double-Blind Period (Week 0-24)				Total KRN23		KRN23			
	Placebo		KRN23		N = 11		N = 4		N = 15	
	N = 5		N = 6							
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	3	(60.0)	6	(100)	11	(100)	4	(100)	15	(100)
Death	0		0		0		0		0	
Other serious	0		0		0		0		0	
AE leading discontinuation	0		0		0		0		0	
Subjects with any drug-related TEAE	0		1	(16.7)	4	(36.4)	2	(50.0)	6	(40.0)
Death	0		0		0		0		0	
Other serious	0		0		0		0		0	
AE leading discontinuation	0		0		0		0		0	

The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
Percentage is based on N.
Source: 5.3.5.3-1 535314-2.2.2

2.3.1.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

2.3.1.2.1 UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）

UX023-CL301 試験に参加した日本人被験者において、有害事象は KRN23 群で 2 名中 2 名（100%）、対照群で 3 名中 1 名（33.3%）に発現した。死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象、治験薬投与中止及び治験中止に至った有害事象はいずれの投与群でも発現しなかった。副作用はいずれの投与群でも発現しなかった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.1.2）。

2.3.1.2.2 KRN23-003 試験（5.3.5.2-7）

KRN23-003 試験における有害事象の要約は 2.1 に示した。

2.3.2 有害事象及び副作用の表示

2.3.2.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験に参加した日本人被験者での有害事象の発現状況を Table 2.3.2.1-1 に、副作用の発現状況を Table 2.3.2.1-2 に示した。

UX023-CL303 試験のプラセボ対照期では、有害事象は KRN23 群の 6 名中 6 名（100%）、プラセボ群の 5 名中 3 名（60.0%）に発現した。データカットオフまでに、有害事象は Total KRN23 で 11 名中 11 名（100.0%）に発現した。事象別では、プラセボ対照期の KRN23 群では「上咽頭炎」が 2 名（33.3%）に発現した。その他複数名で発現した事象は認められなかった。プラセボ群では複数名に発現した事象は認められなかった。データカットオフまでの Total KRN23 では、「上咽頭炎」が最も多く、6 名（54.5%）に発現した。次いで、「ビタミン D 欠乏」、「挫傷」、「胃炎」、「頭痛」、「注射部位そう痒感」、「回転性めまい」が各 2 名（18.2%）に発現した。その他複数名で発現した事象は認められなかった。

UX023-CL304 試験では、有害事象は KRN23 群の 4 名中 4 名（100%）に発現した。事象別では、KRN23 群では複数名に発現した事象は認められなかった。

UX023-CL303 試験のプラセボ対照期では、副作用は KRN23 群の 1 名（16.7%）に発現し、プラセボ群での発現は認められなかった。データカットオフまでに、副作用は Total KRN23 で 4 名（36.4%）に発現した。事象別では、プラセボ対照期の KRN23 群では「注射部位反応」、「倦怠感」、「血中リン増加」が各 1 名（16.7%）に発現した。データカットオフまでの Total KRN23 では、「注射部位そう痒感」が 2 名（18.2%）、「注射部位反応」、「倦怠感」、「血中リン増加」、「血中 1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール増加」が各 1 名（9.1%）に発現した。

UX023-CL304 試験に参加した日本人被験者では、副作用は KRN23 群の 4 名中 2 名（50.0%）に発現した。事象別では、KRN23 群で「注射部位反応」、「口腔内潰瘍形成」、「蕁麻疹」が各 1 名（25.0%）に発現した。

Table 2.3.2.1-1 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験に参加した日本人被験者における有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	CL303									
	Double-Blind Period (Week 0-24)				Total KRN23 N = 11		CL304 KRN23 N = 4		Overall KRN23 KRN23 N = 15	
	Placebo N = 5		KRN23 N = 6							
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	3	(60.0)	6	(100)	11	(100)	4	(100)	15	(100)
上咽頭炎	0		2	(33.3)	6	(54.5)	1	(25.0)	7	(46.7)
ビタミン D 欠乏	0		1	(16.7)	2	(18.2)	1	(25.0)	3	(20.0)
挫傷	0		1	(16.7)	2	(18.2)	1	(25.0)	3	(20.0)
背部痛	0		1	(16.7)	1	(9.1)	1	(25.0)	2	(13.3)
胃炎	0		0		2	(18.2)	0		2	(13.3)
頭痛	0		1	(16.7)	2	(18.2)	0		2	(13.3)
注射部位そう痒感	0		0		2	(18.2)	0		2	(13.3)
注射部位反応	1	(20.0)	1	(16.7)	1	(9.1)	1	(25.0)	2	(13.3)
歯周炎	0		0		1	(9.1)	1	(25.0)	2	(13.3)
咽頭炎	1	(20.0)	1	(16.7)	1	(9.1)	1	(25.0)	2	(13.3)
回転性めまい	0		1	(16.7)	2	(18.2)	0		2	(13.3)
腹部不快感	0		0		0		1	(25.0)	1	(6.7)
上腹部痛	0		0		0		1	(25.0)	1	(6.7)
アクロコルドン	0		0		1	(9.1)	0		1	(6.7)

Table 2.3.2.1-1 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験に参加した日本人被験者における有害事象発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

	CL303									
	Double-Blind Period (Week 0-24)				Total KRN23 N = 11		CL304 KRN23 N = 4		Overall KRN23 KRN23 N = 15	
	Placebo N = 5		KRN23 N = 6							
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
口角口唇炎	0		0		1	(9.1)	0		1	(6.7)
適用部位発疹	0		0		0		1	(25.0)	1	(6.7)
関節痛	0		0		1	(9.1)	0		1	(6.7)
節足動物咬傷	0		0		1	(9.1)	0		1	(6.7)
喘息	0		0		1	(9.1)	0		1	(6.7)
血中副甲状腺ホルモン増加	0		1	(16.7)	1	(9.1)	0		1	(6.7)
徐脈	0		0		0		1	(25.0)	1	(6.7)
結膜沈着物	0		1	(16.7)	1	(9.1)	0		1	(6.7)
便秘	0		0		0		1	(25.0)	1	(6.7)
接触皮膚炎	0		0		1	(9.1)	0		1	(6.7)
下痢	1	(20.0)	0		1	(9.1)	0		1	(6.7)
不快感	0		0		1	(9.1)	0		1	(6.7)
浮動性めまい	0		0		1	(9.1)	0		1	(6.7)
胃腸炎	0		0		1	(9.1)	0		1	(6.7)
緑内障	0		0		1	(9.1)	0		1	(6.7)
インフルエンザ	0		0		1	(9.1)	0		1	(6.7)
インフルエンザ様疾患	0		0		0		1	(25.0)	1	(6.7)
不眠症	0		0		0		1	(25.0)	1	(6.7)
靭帯捻挫	1	(20.0)	0		1	(9.1)	0		1	(6.7)
倦怠感	0		1	(16.7)	1	(9.1)	0		1	(6.7)
不規則月経	0		0		1	(9.1)	0		1	(6.7)
汗疹	0		1	(16.7)	1	(9.1)	0		1	(6.7)
口腔内潰瘍形成	0		0		0		1	(25.0)	1	(6.7)
筋肉痛	0		0		1	(9.1)	0		1	(6.7)
疼痛	0		0		0		1	(25.0)	1	(6.7)
歯冠周囲炎	0		1	(16.7)	1	(9.1)	0		1	(6.7)
網膜出血	0		0		1	(9.1)	0		1	(6.7)
交通事故	0		1	(16.7)	1	(9.1)	0		1	(6.7)
脂漏性角化症	0		0		1	(9.1)	0		1	(6.7)
皮膚乳頭腫	0		0		1	(9.1)	0		1	(6.7)
口内炎	0		0		1	(9.1)	0		1	(6.7)
蕁麻疹	0		0		0		1	(25.0)	1	(6.7)
血中リン増加	0		1	(16.7)	1	(9.1)	0		1	(6.7)
心窩部不快感	1	(20.0)	0		1	(9.1)	0		1	(6.7)
血中 1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール増加	0		0		1	(9.1)	0		1	(6.7)
歯牙破折	0		1	(16.7)	1	(9.1)	0		1	(6.7)
処置による疼痛	0		0		0		1	(25.0)	1	(6.7)
皮膚擦過傷	0		1	(16.7)	1	(9.1)	0		1	(6.7)
口腔ヘルペス	0		0		1	(9.1)	0		1	(6.7)

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
Percentage is based on N.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.12.4

Table 2.3.2.1-2 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験に参加した日本人被験者における副作用発現状況（安全性解析対象集団）

	CL303									
	Double-Blind Period (Week 0-24)				Total KRN23 N = 11		CL304 KRN23 N = 4		Overall KRN23 KRN23 N = 15	
	Placebo N = 5		KRN23 N = 6							
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	0		1	(16.7)	4	(36.4)	2	(50.0)	6	(40.0)
注射部位そう痒感	0		0		2	(18.2)	0		2	(13.3)
注射部位反応	0		1	(16.7)	1	(9.1)	1	(25.0)	2	(13.3)
倦怠感	0		1	(16.7)	1	(9.1)	0		1	(6.7)
口腔内潰瘍形成	0		0		0		1	(25.0)	1	(6.7)
蕁麻疹	0		0		0		1	(25.0)	1	(6.7)
血中リン増加	0		1	(16.7)	1	(9.1)	0		1	(6.7)
血中 1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール増加	0		0		1	(9.1)	0		1	(6.7)

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
Percentage is based on N.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.13.4

2.3.2.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

2.3.2.2.1 UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）

UX023-CL301 試験に参加した日本人被験者は、全員治験薬投与期（Week 0～64）を完了し、試験を終了した。UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）における、日本人被験者の有害事象発現状況を Table 2.3.2.2.1-1 に示した。

有害事象は、KRN23 群で 2 名中 2 名（100%）、対照群で 3 名中 1 名（33.3%）に発現した。事象別では、KRN23 群の 1 名（[redacted]）に「便秘」、「下痢」、「発熱」、「手足口病」、「歯周炎」、「上気道感染」、「瘻孔」が発現し、KRN23 群のもう 1 名（506-035）に「季節性アレルギー」、「インフルエンザ」、「上咽頭炎」、「皮膚乾燥」が発現した。対照群の 1 名（506-062）では「不正咬合」が発現した（5.3.5.1-3 Listing16.2.7.1.1）。両群ともに複数名に発現した事象はなかった。また、いずれの事象も副作用とは判断されなかった（5.3.5.3-1 Table 535314-1.26.2.4）。

Table 2.3.2.2.1-1 UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）における日本人被験者の有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC]	KRN23 N = 2		Oral Phosphate/Active Vitamin D N = 3	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	2	(100)	1	(33.3)
[胃腸障害]	1	(50.0)	1	(33.3)
便秘	1	(50.0)	0	
下痢	1	(50.0)	0	
不正咬合	0		1	(33.3)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	1	(50.0)	0	
発熱	1	(50.0)	0	
[免疫系障害]	1	(50.0)	0	
季節性アレルギー	1	(50.0)	0	

Table 2.3.2.2.1-1 UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）における日本人被験者の有害事象発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

[SOC]	KRN23 N = 2		Oral Phosphate/Active Vitamin D N = 3	
PT	n	(%)	n	(%)
[感染症および寄生虫症]	2	(100)	0	
手足口病	1	(50.0)	0	
インフルエンザ	1	(50.0)	0	
上咽頭炎	1	(50.0)	0	
歯周炎	1	(50.0)	0	
上気道感染	1	(50.0)	0	
[筋骨格系および結合組織障害]	1	(50.0)	0	
瘻孔	1	(50.0)	0	
[皮膚および皮下組織障害]	1	(50.0)	0	
皮膚乾燥	1	(50.0)	0	

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
Percentage is based on N.
Adverse events until Week 64 are summarized.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-1.26.1.4

2.3.2.2.2 KRN23-003 試験（5.3.5.2-7）

KRN23-003 試験における有害事象及び副作用は 2.1.1.1.2.2 に示した。

2.3.3 重症度別有害事象及び副作用の表示

2.3.3.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験に参加した日本人被験者における重症度別有害事象発現状況を Table 2.3.3.1-1 に副作用発現状況を Table 2.3.3.1-2 に示した。

UX023-CL303 試験のプラセボ対照期及びデータカットオフまでの Total KRN23 では、日本人被験者に Grade 3 以上の有害事象は発現しなかった。

UX023-CL304 試験でも、日本人被験者に Grade 3 以上の有害事象は発現しなかった。

Table 2.3.3.1-1　成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験に参加した日本人被験者おける重症度別有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	CL303														CL304												Overall KRN23 N = 15					
	Double-Blind Period (Week 0-24)														Total KRN23 N = 11							KRN23 N = 4										
	Placebo N = 5							KRN23 N = 6																								
	Grade							Grade							Grade							Grade							Grade					
	1	2	3	4	5	3<=		1	2	3	4	5	3<=		1	2	3	4	5	3<=		1	2	3	4	5	3<=		1	2	3	4	5	3<=	
PT	n	n	n	n	n	n	%	n	N	n	n	n	n	%	n	n	n	n	n	n	%	n	n	n	n	n	n	%	n	n	n	n	n	n	%
Subjects with any TEAE	3	0	0	0	0	0		4	2	0	0	0	0		6	5	0	0	0	0		0	4	0	0	0	0		6	9	0	0	0	0	
上咽頭炎	0	0	0	0	0	0		1	1	0	0	0	0		4	2	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0		4	3	0	0	0	0	
ビタミン D 欠乏	0	0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0		0	2	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0		0	3	0	0	0	0	
挫傷	0	0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0		1	1	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		2	1	0	0	0	0	
背部痛	0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0		1	1	0	0	0	0	
胃炎	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		2	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		2	0	0	0	0	0	
頭痛	0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		2	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		2	0	0	0	0	0	
注射部位そう痒感	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		2	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		2	0	0	0	0	0	
注射部位反応	1	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		2	0	0	0	0	0	
歯周炎	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0		1	1	0	0	0	0	
咽頭炎	1	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0		1	1	0	0	0	0	
回転性めまい	0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		2	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		2	0	0	0	0	0	
腹部不快感	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0	
上腹部痛	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0	
アクロコルドン	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0	
口角口唇炎	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0	
適用部位発疹	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0	
関節痛	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0	
節足動物咬傷	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0	
喘息	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0	
血中副甲状腺ホルモン増加	0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0	
徐脈	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0	
結膜沈着物	0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0	
便秘	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0	
接触皮膚炎	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0	
下痢	1	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0	
不快感	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0	
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0	
胃腸炎	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0	
緑内障	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0	
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0	
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0	

Table 2.3.3.1-1 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験に参加した日本人被験者おける重症度別有害事象発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

	CL303													CL304							Overall KRN23 N = 15						
	Double-Blind Period (Week 0-24)													Total KRN23 N = 11							KRN23 N = 4						
	Placebo N = 5							KRN23 N = 6																			
	Grade							Grade						Grade							Grade						
	1	2	3	4	5	3<=		1	2	3	4	5	3<=	1	2	3	4	5	3<=		1	2	3	4	5	3<=		1	2	3	4	5	3<=	
PT	n	n	n	n	n	n	%	n	N	n	n	n	n	%	n	n	n	n	n	n	%	n	n	n	n	n	n	%	n	n	n	n	n	n	%
不眠症	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0	
靭帯捻挫	1	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0	
倦怠感	0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0	
不規則月経	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0	
汗疹	0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0	
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0	
筋肉痛	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0	
疼痛	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0	
歯冠周囲炎	0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0	
網膜出血	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0	
交通事故	0	0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0	
脂漏性角化症	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0	
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0	
口内炎	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0	
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0	
血中リン増加	0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0	
心窩部不快感	1	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0	
血中 1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール増加	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0	
歯牙破折	0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0	
処置による疼痛	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0	
皮膚擦過傷	0	0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0	
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0	

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
* Includes subjects who participated in KRN23-INT-001 only, and subjects who participated in both KRN23-INT-001 and KRN23-INT-002.
Percentage is based on N.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.24.6, Table 535314-2.24.8

Table 2.3.3.1-2 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験に参加した日本人被験者おける重症度別副作用発現状況（安全性解析対象集団）

	CL303														CL304														Overall KRN23 N = 15						
	Double-Blind Period (Week 0-24)														Total KRN23 N = 11																				
	Placebo N = 5							KRN23 N = 6														KRN23 N = 4													
	Grade							Grade							Grade							Grade							Grade						
	1	2	3	4	5	3<=		1	2	3	4	5	3<=		1	2	3	4	5	3<=		1	2	3	4	5	3<=		1	2	3	4	5	3<=	
PT	n	n	n	n	n	n	%	n	N	n	n	n	n	%	n	n	n	n	n	n	%	n	n	n	n	n	n	%	n	n	n	n	n	n	%
Subjects with any drug-related TEAE	0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		4	0	0	0	0	0		0	2	0	0	0	0		4	2	0	0	0	0	
注射部位そう痒感	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		2	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		2	0	0	0	0	0	
注射部位反応	0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		2	0	0	0	0	0	
倦怠感	0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0	
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0	
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0	
血中リン増加	0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0	
血中 1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール増加	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0	

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
* Includes subjects who participated in KRN23-INT-001 only, and subjects who participated in both KRN23-INT-001 and KRN23-INT-002.
Percentage is based on N.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.25.6, Table 535314-2.25.8

2.3.3.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

2.3.3.2.1 UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）

UX023-CL301 試験に参加した日本人被験者に Grade 3 以上の有害事象は発現しなかった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.6.2）。

2.3.3.2.2 KRN23-003 試験（5.3.5.2-7）

KRN23-003 試験では、Grade 3 の有害事象として、「扁桃炎」が 1 名に発現したが、副作用とは判断されなかった（5.3.5.2-7 Table 14.3.1-4.2）。また、当該事象は自己投与開始後に発現した（5.3.5.2-7 Table 14.3.1-4.4）。

2.3.4 初回発現時期別有害事象及び副作用の表示

2.3.4.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験に参加した日本人被験者における有害事象の初回発現時期別発現状況の要約を Table 2.3.4.1-1 に示し、初回発現時期別副作用の発現状況の要約を Table 2.3.4.1-2 に示した。

UX023-CL303 試験のプラセボ対照期では、KRN23 群の日本人被験者における有害事象の初回発現時期は、Week 0～11 が 4 名、Week 12～23 が 2 名、Week 24 が 0 名、プラセボ群の日本人被験者における有害事象の初回発現時期は、Week 0～11 が 2 名、Week 12～23 が 1 名、Week 24 が 0 名であった。データカットオフまでの Total KRN23 の日本人被験者では、有害事象の初回発現時期は、Week 0～11 が 7 名、Week 12～23 が 2 名、Week 24～35 が 1 名、Week 36 以降が 1 名であった。プラセボ投与期の KRN23 群及びデータカットオフまでの Total KRN23 の日本人被験者の多くは、Week 0～11 に初めて有害事象が発現した。

UX023-CL304 試験に参加した日本人被験者における有害事象の初回発現時期は、Week 0～11 が 3 名、Week 12～23 が 0 名、Week 24～35 が 1 名、Week 36 以降が 0 名であった。UX023-CL304 試験に参加した日本人被験者の多くは、Week 0～11 に初めて有害事象が発現した。

UX023-CL303 試験のプラセボ対照期では、KRN23 群の日本人被験者における副作用の初回発現時期は、Week 0～11 が 1 名、Week 12～23 が 0 名、Week 24 が 0 名であった。データカットオフまでの Total KRN23 の日本人被験者では、副作用の初回発現時期は、Week 0～11 が 1 名、Week 12～23 が 1 名、Week 24～35 が 1 名、Week 36 以降が 1 名であった。

UX023-CL304 試験に参加した日本人被験者における副作用の初回発現時期は、Week 0～11 が 0 名、Week 12～23 が 0 名、Week 24～35 が 1 名、Week 36 以降が 1 名であった。

Table 2.3.4.1-1 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験に参加した日本人被験者における比較的よく見られる有害事象の初回発現時期別発現状況（安全性解析対象集団）

	CL303										CL304				Overall KRN23			
	Double-Blind Period (Week 0-24)						Total KRN23				KRN23							
	Placebo			KRN23			N = 11				N = 4				N = 15			
	Period			Period			Period				Period				Period			
PT	Week 0 - 11	12 - 23	24 -	Week 0 - 11	12 - 23	24 -	Week 0 - 11	12 - 23	24 - 35	36 -	Week 0 - 11	12 - 23	24 - 35	36 -	Week 0 - 11	12 - 23	24 - 35	36 -
Subjects with any TEAE	2	1	0	4	2	0	7	2	1	1	3	0	1	0	10	2	2	1
上咽頭炎	0	0	0	1	1	0	2	1	1	2	0	0	1	0	2	1	2	2
ビタミン D 欠乏	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	3	0	0	0
挫傷	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	2	1	0	0
背部痛	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0
胃炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1
頭痛	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0
注射部位そう痒感	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
注射部位反応	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0
歯周炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
咽頭炎	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1
腹部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
アクロコルドン	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
口角口唇炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
適用部位発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
関節痛	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
節足動物咬傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
喘息	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
血中副甲状腺ホルモン増加	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
徐脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
結膜沈着物	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
便秘	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
接触皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
下痢	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
緑内障	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0

Table 2.3.4.1-1 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験に参加した日本人被験者における比較的よく見られる有害事象の初回発現時期別発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

	CL303										CL304				Overall KRN23			
	Double-Blind Period (Week 0-24)						Total KRN23				KRN23							
	Placebo			KRN23														
	N = 5			N = 6			N = 11				N = 4				N = 15			
	Period			Period			Period				Period				Period			
PT	Week 0 - 11	12 - 23	24 -	Week 0 - 11	12 - 23	24 -	Week 0 - 11	12 - 23	24 - 35	36 -	Week 0 - 11	12 - 23	24 - 35	36 -	Week 0 - 11	12 - 23	24 - 35	36 -
靭帯捻挫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
倦怠感	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
不規則月経	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
汗疹	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
歯冠周囲炎	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
網膜出血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
交通事故	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
脂漏性角化症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
口内炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
血中リン増加	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
心窩部不快感	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
血中1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール増加	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
歯牙破折	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
処置による疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
皮膚擦過傷	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1

MedDRA version 21.0
Output 10% over the percentage of total with TEAE, 3% over the percentage of total with drug-related TEAE
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
Period is defined based on actual day.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.26.4, Table 535314-2.26.8, Table 535314-2.26.12

Table 2.3.4.1-2 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験に参加した日本人被験者における比較的よく見られる副作用の初回発現時期別発現状況（安全性解析対象集団）

	CL303										CL304				Overall KRN23			
	Double-Blind Period (Week 0-24)						Total KRN23				KRN23				N = 15			
	Placebo			KRN23			N = 11				N = 4							
	N = 5			N = 6														
	Period			Period			Period				Period				Period			
PT	Week 0 - 11	12 - 23	24 -	Week 0 - 11	12 - 23	24 -	Week 0 - 11	12 - 23	24 - 35	36 -	Week 0 - 11	12 - 23	24 - 35	36 -	Week 0 - 11	12 - 23	24 - 35	36 -
Subjects with any drug-related TEAE	0	0	0	1	0	0	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	2	2
注射部位そう痒感	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
注射部位反応	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0
倦怠感	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
血中リン増加	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
血中1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール増加	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

MedDRA version 21.0
Output 10% over the percentage of total with TEAE, 3% over the percentage of total with drug-related TEAE
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
Period is defined based on actual day.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.27.4, Table 535314-2.27.8, Table 535314-2.27.12

2.3.4.1.1 UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）

UX023-CL301 試験の日本人被験者集団では、初回発現時期別有害事象の解析は実施しなかった。

2.3.4.1.2 KRN23-003 試験（5.3.5.2-7）

KRN23-003 試験における有害事象の初回発現時期は、Week 0～11 が 8 名、Week 12～23 が 5 名、Week 24～35 が 1 名、Week 36 以降が 0 名であった。治験薬投与開始後、期間をおいて新たに発現した特筆すべき有害事象はなかった（5.3.5.2-7 Table 14.3.1-10.2）。

副作用の初回発現時期は、Week 0～11 が 1 名、Week 12～23 が 1 名、Week 24～35 が 0 名、Week 36 以降が 0 名であった。治験薬投与開始後、期間をおいて新たに発現した特筆すべき副作用はなかった（5.3.5.2-7 Table 14.3.1-10.4）。

2.3.5 死亡

成人又は小児 XLH 患者を対象とした安全性評価試験に参加した日本人被験者では、死亡に至った有害事象は発現しなかった。

2.3.6 その他の重篤な有害事象

2.3.6.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験に参加した日本人被験者では、その他の重篤な有害事象は発現しなかった。

2.3.6.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

UX023-CL301 試験に参加した日本人被験者では、その他の重篤な有害事象は発現しなかった。

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

2.3.7 その他の重要な有害事象

成人又は小児 XLH 患者を対象とした安全性評価試験に参加した日本人被験者では、その他の重要な有害事象は発現しなかった。

2.3.8 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.3.8.1 有害事象及び副作用の器官別大分類別発現状況

2.3.8.1.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験に参加した日本人被験者における有害事象の器官別大分類別発現状況を Table 2.3.8.1-1 に、副作用の器官別大分類別副作用状況を Table 2.3.8.1-2 に示した。

UX023-CL303 試験のプラセボ対照期では、KRN23 群で 6 名中 6 名（100%）、プラセボ群で 5 名中 3 名（60.0%）に有害事象が発現した。データカットオフまでの Total KRN23 では、11 名中 11 名（100%）に有害事象が発現した。プラセボ対照期の KRN23 群では、「感染症および寄生虫症」に属する事象が 4 名（66.7%）、「傷害、中毒および処置合併症」及び「臨床検査」に属する事象が各 2 名（33.3%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「筋骨格系および結合組織障害」、「代謝および栄養障害」、「神経系障害」、「耳および迷路障害」、「眼障害」、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が各 1 名（16.7%）に発現した。プラセボ群で発現した有害事象は「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「傷害、中毒および処置合併症」に属する事象が各 1 名（20.0%）に発現した。データカットオフまでの Total KRN23 で最も多く発現した有害事象は「感染症および寄生虫症」に属する事象で、8 名（72.7%）に発現した。次いで、「傷害、中毒および処置合併症」に属する事象が 5 名（45.5%）、「胃腸障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象が各 4 名（36.4%）、「筋骨格系および結合組織障害」、「臨床検査」、「神経系障害」に属する事象が各 3 名（27.3%）、「代謝および栄養障害」、「耳および迷路障害」、「眼障害」に属する事象が各 2 名（18.2%）、「皮膚および皮下組織障害」、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」、「生殖系および乳房障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に属する事象が各 1 名（9.1%）に発現した。

UX023-CL304 試験では、KRN23 群で 4 名中 4 名（100%）に有害事象が発現した。KRN23 群では、「感染症および寄生虫症」に属する事象が 3 名（75.0%）、「胃腸障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象が各 2 名（50.0%）、「傷害、中毒および処置合併症」、「筋骨格系および結合組織障害」、「代謝および栄養障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「心臓障害」、「精神障害」に属する事象が各 1 名（25.0%）に発現した。

UX023-CL303 試験のプラセボ対照期では、KRN23 群で 1 名（16.7%）に副作用が発現し、プラセボ群での発現は認められなかった。データカットオフまでの Total KRN23 では、4 名（36.4%）に副作用が発現した。プラセボ対照期の KRN23 群では、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「臨床検査」に属する事象が各 1 名（16.7%）に発現した。データカットオフまでの Total KRN23 では、「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象が 3 名（27.3%）、「臨床検査」に属する事象が 2 名（18.2%）に発現した。

UX023-CL304 試験では、KRN23 群で 2 名（50.0%）に副作用が発現した。KRN23 群では、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「胃腸障害」、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が各 1 名（25.0%）に発現した。

Table 2.3.8.1-1　成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験に参加した日本人被験者における有害事象の器官別大分類別発現状況（安全性解析対象集団）

SOC	CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) Placebo N = 5		CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) KRN23 N = 6		Total KRN23 N = 11		CL304 KRN23 N = 4		Overall KRN23 KRN23 N = 15	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	3	(60.0)	6	(100)	11	(100)	4	(100)	15	(100)
感染症および寄生虫症	1	(20.0)	4	(66.7)	8	(72.7)	3	(75.0)	11	(73.3)
胃腸障害	1	(20.0)	0		4	(36.4)	2	(50.0)	6	(40.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(20.0)	1	(16.7)	4	(36.4)	2	(50.0)	6	(40.0)
傷害、中毒および処置合併症	1	(20.0)	2	(33.3)	5	(45.5)	1	(25.0)	6	(40.0)
筋骨格系および結合組織障害	0		1	(16.7)	3	(27.3)	1	(25.0)	4	(26.7)
臨床検査	0		2	(33.3)	3	(27.3)	0		3	(20.0)
代謝および栄養障害	0		1	(16.7)	2	(18.2)	1	(25.0)	3	(20.0)
神経系障害	0		1	(16.7)	3	(27.3)	0		3	(20.0)
耳および迷路障害	0		1	(16.7)	2	(18.2)	0		2	(13.3)
眼障害	0		1	(16.7)	2	(18.2)	0		2	(13.3)
皮膚および皮下組織障害	0		1	(16.7)	1	(9.1)	1	(25.0)	2	(13.3)
心臓障害	0		0		0		1	(25.0)	1	(6.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0		0		1	(9.1)	0		1	(6.7)
精神障害	0		0		0		1	(25.0)	1	(6.7)
生殖系および乳房障害	0		0		1	(9.1)	0		1	(6.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		0		1	(9.1)	0		1	(6.7)

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
Percentage is based on N.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.12.8

Table 2.3.8.1-2　成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験に参加した日本人被験者における副作用の器官別大分類別発現状況（安全性解析対象集団）

SOC	CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) Placebo N = 5		CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) KRN23 N = 6		Total KRN23 N = 11		CL304 KRN23 N = 4		Overall KRN23 KRN23 N = 15	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	0		1	(16.7)	4	(36.4)	2	(50.0)	6	(40.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0		1	(16.7)	3	(27.3)	1	(25.0)	4	(26.7)
臨床検査	0		1	(16.7)	2	(18.2)	0		2	(13.3)
胃腸障害	0		0		0		1	(25.0)	1	(6.7)
皮膚および皮下組織障害	0		0		0		1	(25.0)	1	(6.7)

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
Percentage is based on N.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.13.8

2.3.8.1.2　小児 XLH 患者を対象とした試験

2.3.8.1.2.1　UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）

UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）において、日本人被験者では、KRN23 群で 2 名中 2 名（100%）、対照群で 3 名中 1 名（33.3%）に有害事象が発現した。

KRN23 群で最も多く発現した有害事象は「感染症および寄生虫症」に属する事象で、2 名（100%）に発現した。次いで、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「免疫系障

害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「皮膚および皮下組織障害」が各 1 名（50.0%）に発現した。KRN23 群と対照群における各事象の SOC 別の発現状況を比較したところ、KRN23 群でのみ複数名に認められた事象は「感染症および寄生虫症」に属する事象（KRN23 群：2 名、プラセボ群：0 名）であった（5.3.5.3-1 Table 535314-1.26.1.4）。

2.3.8.1.2.2 KRN23-003 試験（5.3.5.2-7）

KRN23-003 試験における有害事象及び副作用の器官別大分類別発現は 2.1.5.1.2.2 に示した。

2.3.8.2 注目すべき有害事象

2.3.8.2.1 注射部位反応関連事象

2.3.8.2.1.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

UX023-CL303 試験に参加した日本人被験者では、プラセボ対照期に、注射部位反応関連の有害事象として「注射部位反応」が KRN23 群で 1 名（16.7%）、プラセボ群で 1 名（20.0%）に発現した（5.3.5.3-1 Table 535314-2.14.4）。これらのうち、KRN23 群で発現した「注射部位反応」は副作用と判断された（5.3.5.3-1 Table 535314-2.15.4）。データカットオフまでの Total KRN23 では、注射部位反応関連の有害事象は 3 名（27.3%）に発現した。事象別では「注射部位そう痒感」が 2 名（18.2%）、「注射部位反応」が 1 名（9.1%）に発現し、いずれの事象も副作用と判断された。プラセボ対照期及びデータカットオフまでの Total KRN23 で発現したこれらの事象の重症度はいずれも Grade 1 であった。

UX023-CL304 試験に参加した日本人被験者では、注射部位反応関連の有害事象は「注射部位反応」が KRN23 群で 1 名（25.0%）に発現した。本事象は副作用と判断されたが、本事象の重症度は Grade 1 であった。

2.3.8.2.1.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

UX023-CL301 試験に参加した日本人被験者では、治験薬投与期（Week 0～64）において、注射部位反応関連の有害事象は発現しなかった（5.3.5.3-1 Table 535314-1.26.1.4, Table 535314-1.26.2.4）。

KRN23-003 試験では、注射部位反応関連の有害事象は「注射部位そう痒感」が 1 名（6.7%）に発現した。本事象は副作用と判断されたが、本事象の重症度は Grade 1 であり、本事象に対する処置はなく 3 日後に消失・回復した。また、当該事象は自己投与開始前に発現した。

2.3.8.2.2 過敏症関連事象

2.3.8.2.2.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

UX023-CL303 試験に参加した日本人被験者では、プラセボ対照期に過敏症関連の有害事象は発現しなかった（5.3.5.3-1 Table 535314-2.16.4）。データカットオフまでの Total KRN23 では、過敏症関連の有害事象は「接触皮膚炎」が 1 名（9.1%）に発現した。プラセボ対照期及びデータカットオフまでの Total KRN23 で発現した過敏症関連の有害事象はいずれの事象も副作用とは判断されなかった（5.3.5.3-1 Table 535314-2.17.4）。

UX023-CL304 試験に参加した日本人被験者では、過敏症関連の有害事象は 2 名（50.0%）に発現し、事象別では「適用部位発疹」及び「蕁麻疹」が KRN23 群で各 1 名（25.0%）に発現し

た。「適用部位発疹」はカットオフ時点で未回復であったが、重症度は Grade 1 であり、副作用とは判断されなかった。「蕁麻疹」はカットオフ時点で未回復であり、治験薬との因果関係が否定されなかったが、重症度は Grade 2 であった（5.3.5.2-4 Listing 16.2.7.1.1）。

2.3.8.2.2.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

UX023-CL301 試験に参加した日本人被験者では、治験薬投与期（Week 0～64）において、過敏症関連の有害事象は発現しなかった（5.3.5.3-1 Table 535314-1.26.1.4, Table 535314-1.26.2.4）。

KRN23-003 試験では過敏症関連の有害事象は 15 名中 2 名（13.3%）に発現した。事象別では、「発疹」及び「蕁麻疹」が各 1 名（6.7%）に発現した。これらの事象の重症度は Grade 1 であり、副作用とは判断されなかった。また、いずれも自己投与開始後に発現した。

2.3.8.2.3 高リン血症関連事象

2.3.8.2.3.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

UX023-CL303 試験に参加した日本人被験者では、プラセボ対照期に、高リン血症関連の有害事象として「血中リン増加」が KRN23 群で 1 名（16.7%）に発現した（5.3.5.3-1 Table 535314-2.18.4）。データカットオフまでの Total KRN23 では、高リン血症関連の有害事象は「血中リン増加」が 1 名（9.1%）に発現した。本事象は、UX023-CL303 試験の KRN23 群の 1 名（被験者番号[redacted]）に 2 回発現し、副作用と判断されたが、重症度は Grade 1 であり、治験薬の減量又は中断により 28 日後又は 14 日後に消失・回復した（5.3.5.3-1 Table 535314-2.19.4, 5.3.5.2-4 Listing 16.2.7.1.1）。

UX023-CL304 試験に参加した日本人被験者では、高リン血症関連の有害事象は発現しなかった。

2.3.8.2.3.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

UX023-CL301 試験に参加した日本人被験者では、治験薬投与期（Week 0～64）において、高リン血症関連の有害事象は発現しなかった（5.3.5.3-1 Table 535314-1.26.1.4, Table 535314-1.26.2.4）。KRN23-003 試験では高リン血症関連の有害事象は発現しなかった。

2.3.8.2.4 異所性石灰化関連事象

2.3.8.2.4.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験に参加した日本人被験者では異所性石灰化関連の有害事象は発現しなかった（5.3.5.3-1 Table 535314-2.20.4, Table 535314-2.21.4）。

2.3.8.2.4.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

UX023-CL301 試験に参加した日本人被験者では、治験薬投与期（Week 0～64）において、異所性石灰化関連の有害事象は発現しなかった（5.3.5.3-1 Table 535314-1.26.1.4, Table 535314-1.26.2.4）。KRN23-003 試験では異所性石灰化関連の有害事象は発現しなかった。

2.3.8.2.5 下肢静止不能症候群関連事象

2.3.8.2.5.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験に参加した日本人被験者では下肢静止不能症候群関連の有害事象は発現しなかった（5.3.5.3-1 Table 535314-2.12.4, Table 535314-2.13.4）。

2.3.8.2.5.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

UX023-CL301 に参加した日本人被験者では、治験薬投与期（Week 0～64）において、下肢静止不能症候群関連の有害事象は発現しなかった（5.3.5.3-1 Table 535314-1.26.1.4, Table 535314-1.26.2.4）。KRN23-003 試験でも下肢静止不能症候群関連の有害事象は発現しなかった。

2.3.8.2.6 副甲状腺機能異常関連事象

2.3.8.2.6.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

UX023-CL303 試験のプラセボ対照期では、副甲状腺機能異常関連の有害事象は「血中副甲状腺ホルモン増加」が KRN23 群で 1 名（16.7%）に発現した（5.3.5.3-1 Table 535314-2.22.4）。データカットオフまでの Total KRN23 では、副甲状腺機能異常関連の有害事象は「血中副甲状腺ホルモン増加」が 1 名 (9.1%) に発現した。本事象は副作用とは判断されなかった (5.3.5.3-1 Table 535314-2.23.4）。

UX023-CL304 試験に参加した日本人被験者では、副甲状腺機能異常関連の有害事象は発現しなかった。

2.3.8.2.6.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

UX023-CL301 試験に参加した日本人被験者では、治験薬投与期（Week 0～64）において、副甲状腺機能異常関連の有害事象は発現しなかった（5.3.5.3-1 Table 535314-1.26.1.4, Table 535314-1.26.2.4）。KRN23-003 試験でも、副甲状腺機能異常関連の有害事象は発現しなかった。

2.3.9 全体集団と日本人被験者集団の結果の一貫性

2.3.9.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

UX023-CL303 試験の Total KRN23 における有害事象の発現割合は、日本人被験者集団で 100%、全体で 97.8%であり、類似していた。副作用の発現割合は、日本人被験者集団で 36.4%、全体集団で 55.2%であり、日本人被験者集団で少なかった。その他の重篤な有害事象の発現割合は日本人被験者集団で 0%、全体集団で 11.2%であり、日本人被験者集団で少なかった。死亡に至った有害事象、その他の重篤な副作用、治験中止に至った有害事象は UX023-CL303 試験を通して発現しなかった。器官別大分類別有害事象の発現状況では、日本人集団で特筆すべき事象の発現はなかった。また、注目すべき有害事象では、全体集団と比較して日本人被験者集団で発現割合が高い事象はなく、日本人被験者集団で特筆すべき事象は認められなかった。

UX023-CL304 試験における有害事象の発現割合は、日本人被験者集団で 100%、全体で 100%であり、類似していた。副作用の発現割合は、日本人被験者集団で 50.0%、全体集団で 71.4%であり、類似していた。その他の重篤な有害事象の発現割合は日本人被験者集団で 0%、全体集団で 14.3%であり、日本人被験者集団で少なかった。死亡に至った有害事象、その他の重篤な副作用、治験中止に至った有害事象は試験を通して発現しなかった。注目すべき有害事象は、全体集団と日本人被験者集団でおおむね類似しており、日本人被験者集団で特筆すべき事象は認められなかった。

以上のように、全体集団と日本人被験者集団で有害事象の発現プロファイルはおおむね類似していた。また、日本人被験者集団で重症度が高い事象等、特筆すべき事象も発現しなかった。これらのことから、成人 XLH 患者を対象とした試験の全体集団と日本人被験者集団における安全性に大きな違いはないと考えた。

2.3.9.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

UX023-CL301 試験では、全体集団と日本人集団の一貫性を、日本人集団の投与期間である治験薬投与期（Week 0～64）の結果から検討した。KRN23 群で有害事象が発現した被験者の割合（全体及び日本人ともに 100%）は、日本人被験者集団と全体集団で同じであった。副作用は、全体集団で 58.6%に発現したのに対し、日本人被験者集団では発現しなかった。重篤な有害事象は治験薬投与期（Week 0～64）において、全体集団で 10.3%に発現したのに対し、日本人被験者集団では発現しなかった。死亡に至った有害事象、その他の重篤な副作用、その他の重要な有害事象は発現しなかった。UX023-CL301 試験の KRN23 群における日本人被験者は 2 名と少数のため、事象別の有害事象の比較は困難であったが、日本人被験者で発現した有害事象の重症度はすべて Grade 1 又は 2 であった。

KRN23-003 試験では、全体 15 名すべてが日本人被験者であり、有害事象は 15 名中 14 名（93.3%）、副作用は 15 名中 2 名（13.3%）に発現した。重篤な有害事象は 1 名（6.7%）に発現したが、副作用とは判断されなかった。死亡に至った有害事象、その他の重要な有害事象は発現しなかった。事象別で、発現割合が顕著に高い事象は認められなかった。また、1 名で発現した Grade 3 の「扁桃炎」を除き、すべての有害事象の重症度は Grade 1 又は Grade 2 であった。

以上のとおり、小児の日本人被験者で特筆すべき有害事象が発現しなかったことから、小児 XLH 患者を対象とした試験の全体集団と日本人被験者集団における安全性に大きな違いはないと考えた。

3 臨床検査値の評価

3.1 臨床検査値関連事象の発現状況

臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）項目については、基準範囲をもとに、逸脱（異常値）の有無を確認し、異常値が認められた場合には、その変動が治験薬投与開始前の値と比較して臨床上問題となる変動（異常変動）か否かを判定した。MedDRA の SOC で「臨床検査」に属する有害事象のうち、臨床検査値に関する有害事象及び副作用をもとに、臨床検査値の異常変動の発現状況を検討した。

3.1.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験における臨床検査値に関する有害事象発現状況を Table 3.1.1-1 に、副作用発現状況を Table 3.1.1-2 に示した。

UX023-CL303 試験のプラセボ対照期では、「臨床検査」に属する有害事象は KRN23 群では「血中副甲状腺ホルモン増加」が 4 名（5.9%）、「血中リン増加」が 3 名（4.4%）、「血中ブドウ糖増加」及び「血中 25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少」が各 2 名（2.9%）に発現した。その他複数名に発現した事象は認められなかった。プラセボ群では「好酸球数増加」が 2 名（3.0%）に発現し、その他複数名に発現した事象は認められなかった。KRN23 群とプラセボ群の「臨床検査」に属する有害事象の発現割合を比較したところ、投与群間で発現割合に 10%以上差がある事象は認められなかった。

データカットオフまでの Total KRN23 で最も多く発現した「臨床検査」に属する有害事象として「血中副甲状腺ホルモン増加」が 7 名（5.2%）、「ビタミン D 減少」が 6 名（4.5%）、「血中ブドウ糖増加」が 4 名（3.0%）、「血中 25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少」、「血中リン増加」、「血中アルカリホスファターゼ増加」、「血清 1 型プロコラーゲン-N-プロペプチド増加」が各 3 名（2.2%）、「好酸球数増加」、「ヘマトクリット減少」、「ヘモグロビン減少」、「尿中カルシウム減少」、「C-テロペプチド増加」が各 2 名（1.5%）に発現した。その他複数名に発現した事象は認められなかった。

UX023-CL304 試験では、「臨床検査」に属する有害事象として KRN23 群で「ビタミン D 減少」、「血中 25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少」、「好酸球数増加」、「血中コレステロール増加」、「血中尿酸増加」が各 1 名（7.1%）に発現した。

UX023-CL303 試験のプラセボ対照期では、「臨床検査」に属する副作用は KRN23 群では「血中リン増加」が 3 名（4.4%）、「血中副甲状腺ホルモン増加」が 2 名（2.9%）、「血中アルカリホスファターゼ増加」、「抱合ビリルビン増加」、「血中ビリルビン増加」、「血中カルシウム減少」が各 1 名（1.5%）に発現した。プラセボ群では「C-テロペプチド増加」及び「好酸球増加」が各 1 名（1.5%）に発現した。KRN23 群とプラセボ群の「臨床検査」に属する副作用の発現割合を比較したところ、投与群間で発現割合に差がある事象は認められなかった。

データカットオフまでの Total KRN23 で最も多く発現した「臨床検査」に属する副作用として「血中甲状腺ホルモン増加」、「血中リン増加」、「血中アルカリホスファターゼ増加」が各 3 名（2.2%）、「血清 1 型プロコラーゲン-N-プロペプチド増加」、「C-テロペプチド増加」が各 2 名（1.5%）、「アミラーゼ増加」、「抱合ビリルビン増加」、「血中ビリルビン増加」、「血中カルシウム減少」、「血中乳酸脱水素酵素増加」、「リパーゼ増加」、「血中 1, 25-ジヒドロキシコレカルシフェロール増加」が各 1 名（0.7%）に発現した。

UX023-CL304 試験では、「臨床検査」に属する副作用として KRN23 群で「血中 25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少」が 1 名（7.1%）に発現した。

これらの臨床検査値に関する事象のうち、死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

Table 3.1.1-1　成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験における臨床検査値に関する有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	CL303						CL304		INT-001/002*		Overall KRN23	
	Double-Blind Period (Week 0-24)				Total KRN23		KRN23		KRN23			
	Placebo		KRN23		N = 134		N = 14		N = 28		N = 176	
	N = 66		N = 68									
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血中副甲状腺ホルモン増加	1	(1.5)	4	(5.9)	7	(5.2)	0		0		7	(4.0)
ビタミン D 減少	0		1	(1.5)	6	(4.5)	1	(7.1)	0		7	(4.0)
血中ブドウ糖増加	0		2	(2.9)	4	(3.0)	0		0		4	(2.3)
血中 25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少	0		2	(2.9)	3	(2.2)	1	(7.1)	0		4	(2.3)
好酸球数増加	2	(3.0)	1	(1.5)	2	(1.5)	1	(7.1)	0		3	(1.7)
好中球数減少	0		0		1	(0.7)	0		2	(7.1)	3	(1.7)
血中リン増加	0		3	(4.4)	3	(2.2)	0		0		3	(1.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		1	(1.5)	3	(2.2)	0		0		3	(1.7)
血清1型プロコラーゲン-N-プロペプチド増加	0		0		3	(2.2)	0		0		3	(1.7)
血中コレステロール増加	0		0		1	(0.7)	1	(7.1)	0		2	(1.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		0		0		0		2	(7.1)	2	(1.1)
血中尿酸増加	1	(1.5)	0		1	(0.7)	1	(7.1)	0		2	(1.1)
ヘマトクリット減少	0		0		2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
ヘモグロビン減少	0		0		2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
尿中カルシウム減少	0		0		2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
C-テロペプチド増加	1	(1.5)	0		2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
アミラーゼ増加	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
抱合ビリルビン増加	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
血中ビリルビン増加	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
血中カルシウム減少	1	(1.5)	1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
血中トリグリセリド増加	1	(1.5)	0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
リパーゼ増加	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
肝機能検査異常	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
平均赤血球ヘモグロビン濃度増加	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
白血球数減少	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
血中 1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール増加	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
尿中リン増加	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
尿中リン減少	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)

MedDRA version 21.0

* Includes subjects who participated in KRN23-INT-001 only, and subjects who participated in both KRN23-INT-001 and KRN23-INT-002.

Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.3.2

Table 3.1.1-2 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験における臨床検査値に関する副作用発現状況（安全性解析対象集団）

	CL303						CL304		INT-001/002*		Overall	
	Double-Blind Period (Week 0-24)				Total KRN23		KRN23		KRN23		KRN23	
	Placebo		KRN23		N = 134		N = 14		N = 28		N = 176	
	N = 66		N = 68									
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血中副甲状腺ホルモン増加	0		2	(2.9)	3	(2.2)	0		0		3	(1.7)
血中リン増加	0		3	(4.4)	3	(2.2)	0		0		3	(1.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		1	(1.5)	3	(2.2)	0		0		3	(1.7)
好中球数減少	0		0		0		0		2	(7.1)	2	(1.1)
血清 1 型プロコラーゲン-N-プロペプチド増加	0		0		2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
C-テロペプチド増加	1	(1.5)	0		2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
アミラーゼ増加	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
抱合ビリルビン増加	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
血中ビリルビン増加	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
血中カルシウム減少	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
リパーゼ増加	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
白血球数減少	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
血中 1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール増加	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
血中 25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
好酸球数増加	1	(1.5)	0		0		0		0		0	

MedDRA version 21.0
* Includes subjects who participated in KRN23-INT-001 only, and subjects who participated in both KRN23-INT-001 and KRN23-INT-002.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.4.2

3.1.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

3.1.2.1 UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）

UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）における臨床検査値に関する有害事象発現状況を Table 3.1.2.1-1 に、副作用発現状況を Table 3.1.2.1-2 に示した。

治験薬投与期（Week 0～64）中に、「臨床検査」に属する有害事象のうち臨床検査値に関する事象として、KRN23 群では、「ビタミン D 減少」が最も多く、29 名中 6 名（20.7%）に発現した。次いで、「血中コレステロール増加」、「血中 25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少」、「尿中ケトン体陽性」が各 1 名（3.4%）に発現した。対照群では、「ビタミン D 減少」、「血中リン減少」、「血中アルカリホスファターゼ増加」、「血中乳酸脱水素酵素増加」が各 1 名（3.1%）に発現した。KRN23 群と対照群における各事象の発現状況を比較したところ、KRN23 群では「ビタミン D 減少」（KRN23 群：20.7%、対照群：3.1%）の発現割合が高かった。一方、KRN23 群と比較して対照群で発現割合が 10%以上高い事象は認められなかった。

副作用として対照群で「血中リン減少」、「血中アルカリホスファターゼ増加」が各 1 名（3.1%）に発現した。KRN23 群では副作用は発現しなかった。

なお、継続投与期において、臨床検査値に関する有害事象は新たに発現しなかった（5.3.5.3-1 Table 14.3.1.2.2）。

これらの臨床検査値に関する有害事象のうち、死亡に至った有害事象及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

Table 3.1.2.1-1 UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）における臨床検査値に関する有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	KRN23 N = 29		Oral Phosphate/Active Vitamin D N = 32	
PT	n	(%)	n	(%)
ビタミン D 減少	6	(20.7)	1	(3.1)
血中コレステロール増加	1	(3.4)	0	
血中 25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少	1	(3.4)	0	
尿中ケトン体陽性	1	(3.4)	0	
血中乳酸脱水素酵素増加	0		1	(3.1)
血中リン減少	0		1	(3.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		1	(3.1)

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
Percentage is based on N.
Adverse events until Week 64 are summarized.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-1.26.1.2

Table 3.1.2.1-2 UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）における臨床検査値に関する副作用発現状況（安全性解析対象集団）

	KRN23 N = 29		Oral Phosphate/Active Vitamin D N = 32	
PT	n	(%)	n	(%)
[臨床検査]	0		1	(3.1)
血中リン減少	0		1	(3.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		1	(3.1)

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
Percentage is based on N.
Adverse events until Week 64 are summarized.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-1.26.2.2

3.1.2.2 KRN23-003 試験（5.3.5.2-7）

KRN23-003 試験では、「臨床検査」に属する有害事象のうち臨床検査値に関する事象として、「血中 25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少」が 1 名（6.7%）に発現した。本事象は副作用と判断された（5.3.5.2-7 Table 14.3.1-3.2）。

3.1.3 TIO 患者を対象とした試験

KRN23-002 試験では、「臨床検査」に属する有害事象のうち臨床検査値に関する事象として、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」が各 1 名（7.7%）に発現した。これらの事象は副作用とは判断されなかった（5.3.5.2-8 Table 14.3.1-3.2）。

3.2 臨床検査値の変動

3.2.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

3.2.1.1 血清リン

UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験では、数人の被験者に血清リン濃度が基準上限値（4.5 mg/dL、1.45 mmol/L）を上回ったが、これらは用量制限毒性閾値である 6.5 mg/dL（2.1 mmol/L）を下回っており、KRN23 の用量変更等によりコントロール可能であった。

UX023-CL303 試験では、ベースラインですべての被験者の血清リン濃度が基準下限値（2.5 mg/dL（0.81 mmol/L））未満であったが、試験中に認められた高血清リン濃度は、自発的に消失するか、又は KRN23 の用量調節によってコントロール可能であった。プラセボ対照期中に、KRN23 群の 9 名では少なくとも 1 回、高血清リン濃度（>4.5 mg/dL）となり、9 名中 5 名は KRN23 の減量を必要とした。KRN23 を減量した被験者では、血清リン濃度は速やかに低下し、基準範囲内となった。Week 21 以降、データカットオフまでに血清リン濃度が上昇したのはプラセボ/KRN23 群であった。プラセボ対照期中、プラセボ群では血清リン濃度が高かった被験者は認められなかったが、投与継続期に KRN23 の投与開始後データカットオフまでの間に、プラセボ/KRN23 群の 8 名（12.1%）で高血清リン濃度が認められた。

UX023-CL304 試験では、基準上限値を上回る血清リン濃度の上昇は認められなかった。

3.2.1.2 intact PTH

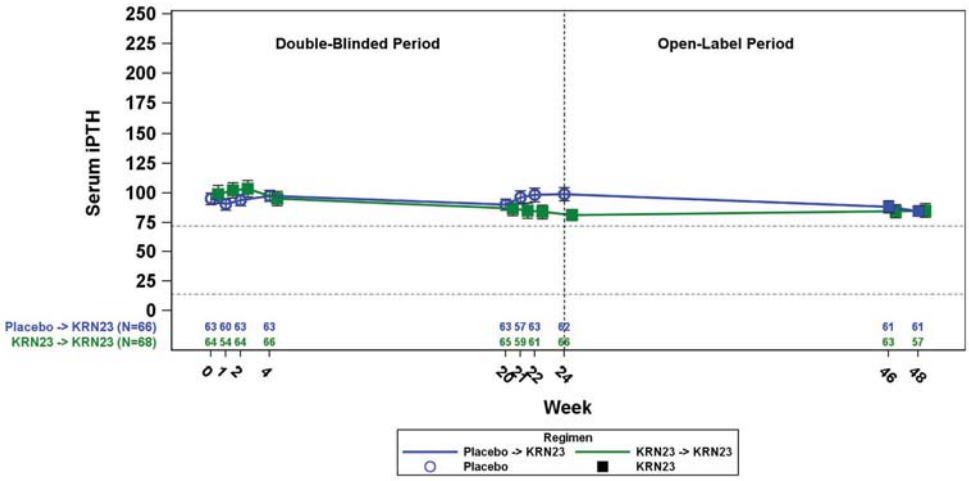
UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験では、intact parathyroid hormone（PTH）の臨床的に意義のある変化は認められなかった。

UX023-CL303 試験における intact PTH 濃度の推移を Figure 3.2.1.2-1 に、intact PTH 濃度の変化量の推移を Figure 3.2.1.2-2 に示した。

UX023-CL303 試験では、intact PTH が基準上限値（72 pg/mL）の 2.5 倍未満の被験者を組み入れた。ベースラインの intact PTH 濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は、KRN23 群 98.9±60.81 pg/mL で、プラセボ群 95.2±38.81 pg/mL であり、両投与群ともに基準上限値を上回っていた（5.3.5.1-2 Table 14.3.5.1.1）。プラセボ対照期では、intact PTH の推移に投与群間で差は認められなかった。KRN23 群では、Week 21 以降、intact PTH は緩徐に低下し、Week 24 で 81.5±38.43 pg/mL となった。一方、プラセボ群では intact PTH 濃度は変化せず、Week 24 で 99.0±42.55 pg/mL であった。ベースラインからの変化量の最小二乗平均値（±標準誤差）は KRN23 群で−9.42±7.022 pg/mL、プラセボ群で 8.26±7.042 pg/mL であり、統計学的に有意な差が認められた（p=0.0013）。血清 intact PTH 濃度に関する有害事象は、データカットオフまでに 7 名（5.2%）で認められ、曝露量で調整したイベント発生率は 1 年あたり 0.06 イベントであった（5.3.5.1-2 Table 14.3.1.2.1）。

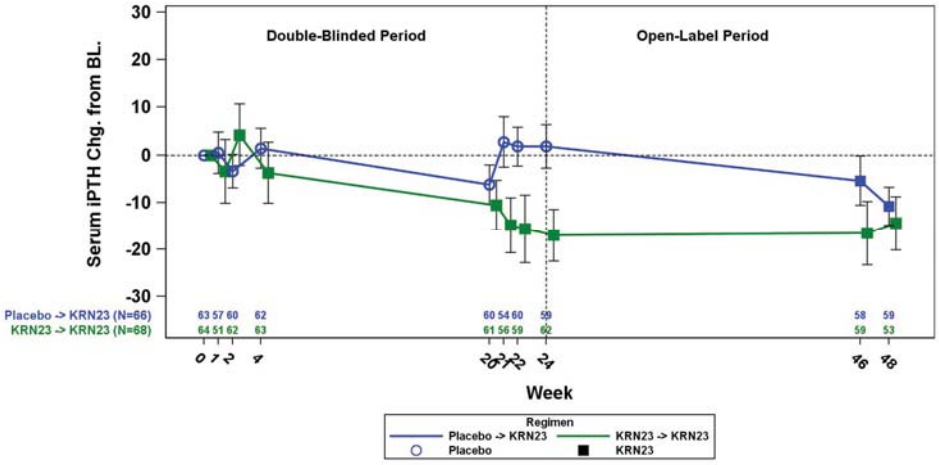
同様の intact PTH の推移が他の成人 XLH 患者を対象とした試験においても認められた。

Figure 3.2.1.2-1 UX023-CL303 試験における intact PTH 濃度（pg/mL）（平均値±標準偏差）の推移（安全性解析対象集団）



Placebo subjects cross over to KRN23 treatment at week 24 and all subjects receive open-label KRN23 after week 24.
Sourace: 5.3.5.1-2 Figure 14.3.5.1.6.1

Figure 3.2.1.2-2 UX023-CL303 試験における intact PTH 濃度（pg/mL）（平均値±標準偏差）の変化量の推移（安全性解析対象集団）



Placebo subjects cross over to KRN23 treatment at week 24 and all subjects receive open-label KRN23 after week 24.
Sourace: 5.3.5.1-2 Figure 14.3.5.1.6.2

UX023-CL304 試験では、intact PTH が基準上限値（72 pg/mL）の 2.5 倍未満の被験者を組み入れた。ベースラインの血清 intact PTH は 80.5±27.22（pg/mL）であり、ベースライン時点で、14 名中 8 名の血清 intat PTH が基準上限値（72 pg/mL）を上回っていた（5.3.5.2-4 Table 14.3.5.2, Listing 16.2.8.3.1.1）。KRN23 投与開始後、一時的に上昇したが、その後は緩徐に減少し、Week 48 には血清 intact PTH は 77.6±38.39（pg/mL）となった（5.3.5.2-4 figure 12.7.1.1.1）。Week 48 時点では 14 名中 5 名の血清 intact PTH が基準上限値（72 pg/mL）を上回っていた。

3.2.1.3 血清カルシウム

UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験では、ベースラインからの臨床的に意義のある血清カルシウム濃度の変動は認められなかった。

UX023-CL303 試験では、血清カルシウム濃度が 10.8 mg/dL（2.7 mmol/L）以上の被験者は試験から除外された。ベースラインの血清カルシウム濃度は、KRN23 群で 9.17±0.490 mg/dL、プラセボ群で 9.13±0.409 mg/dL であり、ベースラインからデータカットオフまで概ね基準範囲内（8.6～10.2 mg/dL）で推移した（5.3.5.1-2 Table 14.3.5.1）。血中カルシウム濃度の低下に関連した有害事象は 3 名に発現した。プラセボ対照期中に発現したのは KRN23 群の 1 名、プラセボ群の 1 名であり、これらの事象は副作用と判断されたが、血清カルシウム濃度は基準範囲内であった。Week 46 にプラセボ/KRN23 群の 1 名で血清カルシウム濃度が 7.4 mg/dL となり有害事象とされた。本事象は 16 日後に処置なしで消失・回復し、副作用とは判断されなかったが、Week 48 で治験を中止した。データカットオフまでに、血中カルシウム濃度の上昇と関連する有害事象は報告されなかった。

UX023-CL304 試験でも、血清カルシウム濃度が 10.8 mg/dL（2.7 mmol/L）以上の被験者は試験から除外された。ベースラインの血清カルシウム濃度は、KRN23 群で 8.82±0.544 mg/dL であり、ベースラインからデータカットオフまで概ね基準範囲内（8.6～10.2 mg/dL）で推移した（5.3.5.2-4 Table 14.3.5.2）。

3.2.1.4 腎機能検査所見

UX023-CL303 試験では、推定糸球体濾過率が 60 mL/min/1.73 m^2 以上、又は腎石灰化による腎不全の既往を有さず推定糸球体濾過率が 45 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満、を組み入れ基準とした。ベースラインの推定糸球体濾過率は、KRN23 群で 114.5±19.46 mL/min/1.73 m^2、プラセボ群で 117.0±19.82 mL/min/1.73 m^2 であり、推定糸球体濾過率の最小値は 67 mL/min/1.73 m^2 であった。両投与群の推定糸球体濾過率はベースラインからほぼ一定の値で推移し、データカットオフまでに投与群間での差は認められなかった（5.3.5.1-2 Table 14.3.5.1）。推定糸球体濾過率の低下に関連した有害事象はプラセボ対照期中にプラセボ群の 1 名で「糸球体濾過率減少」が発現した。本事象は副作用と判断されたが、データカットオフまで治験を継続した。

UX023-CL304 試験でも、推定糸球体濾過率が 60 mL/min/1.73 m^2 以上、又は腎不全及び腎石灰化の既往を有さず推定糸球体濾過率が 45 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満、を組み入れ基準とした。ベースラインの推定糸球体濾過率は、KRN23 群で 120.5±10.65 mL/min/1.73 m^2 であり、推定糸球体濾過率の最小値は 107 mL/min/1.73 m^2 であった（5.3.5.2-4 Table 14.3.5.2）。推定糸球体濾過率はベースラインからほぼ一定の値で推移した。推定糸球体濾過率の低下に関連した有害事象は発現しなかった。

UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験では、血清クレアチニン濃度及び BUN は少数の被験者で一時的な上昇が認められたものの、多くの被験者ではベースラインからデータカットオフまでに臨床的に意義のある変動は認められなかった。データカットオフまでに、血清クレアチニン濃度と関連した有害事象は発現しなかった。

3.2.1.5 血清アミラーゼ

UX023-CL303 試験では、ほとんどの被験者の血清アミラーゼ濃度はベースラインからカットオフ時点までほぼ一定の値で推移し、投与群間で差は認められなかった（5.3.5.1-2 Table 14.3.5.1）。ベースライン時点で数名の血清アミラーゼ濃度が Grade 1 又は 2 であったが、ほとんどの被験者の血清アミラーゼ濃度はデータカットオフまでの試験期間を通じて変化しなかった。血清アミラーゼ濃度上昇に関する有害事象は、Week 36 に KRN23/KRN23 群の 1 名に認められた。本事象

は副作用と判断され、データカットオフ時点で未回復であった。本事象の重症度は軽度であり、他剤の処置なしでデータカットオフまで治験を継続した。

UX023-CL304 試験では、被験者の血清アミラーゼ濃度はベースラインからカットオフ時点までほぼ一定の値で推移した（5.3.5.2-4 Table 14.3.5.2）。Week 3 で数人の被験者の血清アミラーゼ濃度が Grade 0 から Grade 1 へ変動したが、以降それ以上の変動は認められなかった。また、血清アミラーゼ濃度上昇に関する有害事象は発現しなかった。

3.2.1.6 その他の臨床検査値

UX023-CL303 試験における臨床検査値の異常変動は 5.3.5.1-2 Listing 16.2.8.3.2 に、UX023-CL304 試験の臨床検査値の異常変動は 5.3.5.2-4 Listing 16.2.8.3.1.6 に示した。

UX023-CL303 試験では、その他の臨床検査値は、ベースラインで投与群間に差はなく、プラセボ対照期とデータカットオフまでの Total KRN23 で臨床的に意義のある変動は認められなかった。UX023-CL304 試験でも、その他の臨床検査値に臨床的に意義のある変動は認められなかった。

3.2.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

3.2.2.1 血清リン

UX023-CL301 試験では、KRN23 群の 2 名で一時的に血清リン濃度が 4.5 mg/dL（1.45 mmol/L）を上回ったが、血清リン濃度が 6.5 mg/dL 以上となった被験者は認められなかった。

KRN23-003 試験では、血清リン濃度が 6.5 mg/dL 以上となった被験者は認められなかった（5.3.5.2-7 Listing 14.3.4-1）。

3.2.2.2 intact PTH

UX023-CL301 試験では血清 intact PTH 濃度が 180 pg/mL を超えている被験者は組入れから除外された。ベースラインの血清 intact PTH 濃度は、KRN23 群で 47.02±27.076 pg/mL で、対照群で 47.87±19.207 pg/mL であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.5.2.1）。対照群の 1 名（被験者番号：211-106）で Week 34 に血清 intact PTH 濃度上昇に関する有害事象が発現した。本事象は発現時における血清 intact PTH 濃度は不明であったが、Week 32 及び Week 40 における血清 intact PTH 濃度はそれぞれ 102.5 pg/mL 及び 52.8 pg/mL であった。データカットオフ後、治験責任医師は本事象を有害事象ではないと判断し、データ及び解析からは除外された。

KRN23-003 試験では、ベースラインの血清 intact PTH 濃度は 36.1±11.1 pg/mL であり、治験薬投与開始後緩徐に上昇し、Week 40 で 56.7±17.7 pg/mL となった。ベースラインからデータカットオフまで、すべての被験者の血清 intact PTH 濃度は基準範囲内で推移した（5.3.5.2-7 Table 14.3.5-2）。また、血清 intact PTH 濃度の変動に関する有害事象は発現しなかった。

小児 XLH 患者を対象としたその他の安全性評価試験では、臨床的に意義のある intact PTH の変動は認められなかった。

3.2.2.3 血清カルシウム

UX023-CL301 試験では、年齢で調節した基準範囲（0～2 歳：9.0～11.0 mg/dL、2～18 歳：8.4～10.3 mg/dL）から外れている被験者は組入れから除外された。ベースラインの血清カルシウム濃度は、KRN23 群で 9.58±0.357 mg/dL、対照群で 9.63±0.375 mg/dL であった（5.3.5.1-3 Table

14.3.5.1.1）。両投与群の血清カルシウム濃度はベースラインから基準範囲内でほぼ一定の値で推移し、データカットオフまでに投与群間での差は認められなかった。血清カルシウム濃度上昇に関する有害事象の発現も認められなかった。

KRN23-003 試験では、ベースラインの血清カルシウム濃度は 9.68±0.24 mg/dL であり、治験薬投与開始後、ほぼ一定の値で推移した。ベースラインからデータカットオフまで、すべての被験者の血清カルシウム濃度は基準範囲内で推移した（5.3.5.2-7 Table 14.3.5-2）。また、血清カルシウム濃度の変動に関する有害事象は発現しなかった。

小児 XLH 患者を対象としたその他の安全性評価試験では、少数の被験者を除き血清カルシウム濃度は基準範囲内で推移し、臨床的に意義のある血清カルシウム濃度の変動は認められなかった。

3.2.2.4 腎機能検査所見

UX023-CL301 試験では、ベースラインの推定糸球体濾過率は KRN23 群で 183.69±33.916 mL/min/1.73 m^2、対照群で 191.58±31.234 mL/min/1.73 m^2 あり、それぞれデータカットオフまでほぼ一定の値で推移し、投与群間での差は認められなかった（5.3.5.1-3 Table 14.3.5.8）。UX023-CL301 試験では、年齢で調節した血清クレアチニン濃度の基準範囲（0.1～0.4 mg/dL）から外れている被験者は組入れから除外された。ベースラインの血清クレアチニン濃度は KRN23 群で 0.32±0.107 mg/dL、対照群で 0.32±0.092 mg/dL であり、それぞれデータカットオフまでほぼ一定の値で推移し、投与群間での差は認められなかった。KRN23 群の 1 名（被験者番号：108-009）で Week 4 に血清クレアチニン濃度が 0.5 mg/dL に上昇したが、その後の血清クレアチニン濃度は 0.2～0.3 mg/dL で推移した。当該被験者を除き、基準範囲を外れた被験者は確認されなかった。また、血清クレアチニン上昇に関する有害事象は発現しなかった。

KRN23-003 試験では、ベースラインの血清クレアチニン濃度は 0.349±0.082 mg/dL であり、治験薬投与開始後は緩徐に上昇し、Week 40 で 0.387±0.089 mg/dL となった（5.3.5.2-7 Table 14.3.5-1）が、ベースラインからデータカットオフまで、すべての被験者の血清クレアチニン濃度は基準範囲内で推移した（5.3.5.2-7 Table 14.3.5-2）。また、血清クレアチニン濃度の変動に関する有害事象は発現しなかった。

3.2.2.5 血清アミラーゼ

UX023-CL301 試験では、KRN23 群及び対照群で血清アミラーゼ濃度の臨床的意義のある変動は認められなかった。ベースラインの血清アミラーゼ濃度は KRN23 群で 69.24±23.348 U/L、対照群で 68.88±31.016 U/L であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.5.6）。データカットオフまでに、年齢で調整した基準範囲（1～1.5 歳：11～79 U/L、1.5～3 歳：19～92 U/L、3～5 歳：26～106 U/L、5～13 歳：30～119 U/L）よりも高い又は低い血清アミラーゼ濃度が観察された被験者は数名認められた。スクリーニング又はベースライン時点で血清アミラーゼ濃度が基準上限値より高かった被験者は KRN23 群で 29 名中 3 名（10%）、対照群で 32 名中 3 名（9%）であった。治験薬投与開始後に、基準上限値よりやや高い血清アミラーゼ濃度が観察された被験者は KRN23 群で 4 名（14%）、対照群で 3 名（9%）であった。スクリーニング又はベースライン時点で血清アミラーゼ濃度が基準上限値よりやや低かった被験者は KRN23 群では確認されず、対照群では 2 名（6%）に認められた。これらの血清アミラーゼ濃度の変動によって発現した臨床的症状は認められなかった。

KRN23-003 試験では、ベースラインの血清アミラーゼ濃度は 86.0±13.9 mg/dL であり、治験薬投与開始後は緩徐に上昇し、Week 16 で 101.9±24.9 mg/dL となり、その後は緩徐に低下し、Week 40 で 94.0±20.1 mg/dL となった（5.3.5.2-7 Table 14.3.5-1）。ベースラインからデータカットオフまで、すべての被験者の血清アミラーゼ濃度は基準範囲内で推移した（5.3.5.2-7 Table 14.3.5-2）。また、血清アミラーゼ濃度の変動に関する有害事象は発現しなかった。

3.2.2.6 その他の臨床検査値

UX023-CL301 試験のその他の臨床検査値では、若干の変動はあったものの、臨床的意義のある変動は認められなかった。

KRN23-003 試験のその他の臨床検査値では、若干の変動はあったものの、臨床的意義のある変動は認められなかった。

3.2.3 TIO 患者を対象とした試験

KRN23-002 試験では、1 名の被験者（被験者番号：102-02）で Week 6 の血清リン濃度が 4.6 mg/dL となり、基準上限値（4.5 mg/dL、1.45 mmol/L）を上回る血清リン濃度が観察されたが、用量制限毒性閾値である 6.5 mg/dL（2.1 mmol/L）を下回っており、KRN23 の用量変更等によりコントロール可能であった。

intact PTH 濃度は、KRN23 投与開始後、緩徐な低下と上昇を繰り返し、ベースラインより若干低い値で推移した。intact PTH 濃度はベースライン、Week 24、Week 48、Week 72、Week 88 でそれぞれ 112.5±45.4 pg/mL、84.3±36.0 pg/mL、88.5±57.4 pg/mL、103.8±108.2 pg/mL、93.5±67.8 pg/mL であった（5.3.5.2-8 Table 14.3.5-1）。ベースライン時点で 17 名中 10 名の被験者の intact PTH 濃度は基準上限値を上回っていたが、そのうちの 4 名の intact PTH 濃度は Week 88 までに基準範囲内に低下した。

KRN23 投与開始後、24 時間蓄尿検査によるクレアチニンは減少傾向を示し、カルシウム／クレアチニン比は増加傾向を示した。

アルカリホスファターゼがベースラインで基準範囲内であった被験者は 7 名であった。Week 12 で、7 名中 4 名で基準上限値を超えたが、Week 72 までに基準範囲内に低下した。また、ベースラインで基準上限値よりアルカリホスファターゼが高かかった被験者は 6 名であったが、そのうちの 3 名は Week 72 までに基準範囲内に低下した。

4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1 バイタルサインの異常変動の概要

4.1.1 バイタルサイン関連事象の発現状況

4.1.1.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験におけるバイタルサイン（体温、血圧、心拍、呼吸、意識、尿量）及び体重に関する有害事象を Table 4.1.1.1-1 に、副作用を Table 4.1.1.1-2 に示した。

UX023-CL303 試験のプラセボ対照期では、バイタルサイン及び体重に関する有害事象として、KRN23 群で「高血圧」が 2 名（2.9%）、「頻脈」が 1 名（1.5%）に発現し、プラセボ群では、「高血圧」が 2 名（3.0%）、「頻脈」、「血圧上昇」、「体重減少」が各 1 名（1.5%）に発現

した。KRN23 群とプラセボ群のバイタルサイン及び体重に関する有害事象の発現割合を比較したところ、投与群間で発現割合に 10%以上差がある事象は認められなかった。

データカットオフまでの Total KRN23 では、バイタルサイン及び体重に関する有害事象は「高血圧」が 7 名（5.2%）、「発熱」が 4 名（3.0%）、「体重増加」が 3 名（2.2%）、「頻脈」及び「血圧上昇」が各 2 名（1.5%）、「拡張期血圧上昇」、「高血圧クリーゼ」、「低血圧」、「起立性低血圧」、「異常体重減少」が各 1 名（0.7%）に発現した。

UX023-CL304 試験では、バイタルサイン及び体重に関する有害事象は、KRN23 群で「徐脈」、「発熱」、「高血圧」が各 1 名（7.1%）に発現した。

UX023-CL303 試験のプラセボ対照期では、バイタルサイン及び体重に関する副作用として、プラセボ群では、「頻脈」が 1 名（1.5%）に発現した。KRN23 群でバイタルサイン及び体重に関する副作用は発現しなかった。KRN23 群とプラセボ群のバイタルサインに関する副作用の発現割合を比較したところ、投与群間で発現割合に 10%以上差がある事象は認められなかった。

データカットオフまでの Total KRN23 では、バイタルサイン及び体重に関する副作用は「体重増加」が 1 名（0.7%）に発現した。

UX023-CL304 試験では、バイタルサイン及び体重に関する副作用は発現しなかった。

これらの臨床検査値に関する有害事象のうち、死亡に至った有害事象及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

Table 4.1.1.1-1　成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験におけるバイタルサイン及び体重に関する有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	CL303						CL304		INT-001/002*		Overall KRN23	
	Double-Blind Period (Week 0-24)				Total KRN23		KRN23		KRN23		N = 176	
	Placebo		KRN23		N = 134		N = 14		N = 28			
	N = 66		N = 68									
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
徐脈	0		0		0		1	(7.1)	1	(3.6)	2	(1.1)
頻脈	1	(1.5)	1	(1.5)	2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
発熱	0		0		4	(3.0)	1	(7.1)	0		5	(2.8)
冷感	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
熱感	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
低体温	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
体重増加	0		0		3	(2.2)	0		0		3	(1.7)
血圧上昇	1	(1.5)	0		2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
血圧低下	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
拡張期血圧上昇	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
高血圧	2	(3.0)	2	(2.9)	7	(5.2)	1	(7.1)	1	(3.6)	9	(5.1)
高血圧クリーゼ	0		0		1	(0.7)	0		1	(3.6)	2	(1.1)
低血圧	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
起立性低血圧	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
体重減少	1	(1.5)	0		0		0		0		0	
異常体重減少	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)

MedDRA version 21.0

* Includes subjects who participated in KRN23-INT-001 only, and subjects who participated in both KRN23-INT-001 and KRN23-INT-002.

Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.3.2

Table 4.1.1.1-2　成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験におけるバイタルサイン及び体重に関する副作用発現状況（安全性解析対象集団）

	CL303											
	Double-Blind Period (Week 0-24)				Total KRN23 N = 134		CL304 KRN23 N = 14		INT-001/002* KRN23 N = 28		Overall KRN23 N = 176	
	Placebo N = 66		KRN23 N = 68									
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
頻脈	1	(1.5)	0		0		0		0		0	
体重増加	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
血圧低下	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)

MedDRA version 21.0
* Includes subjects who participated in KRN23-INT-001 only, and subjects who participated in both KRN23-INT-001 and KRN23-INT-002.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.4.2

4.1.1.2　小児 XLH 患者を対象とした試験

4.1.1.2.1　UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）

UX023-CL301 試験では、治験薬投与期（Week 0～64）において、バイタルサイン及び体重に関する有害事象として「発熱」が最も多く、KRN23 群で 29 名中 16 名（55.2%）、対照群で 32 名中 6 名（18.8%）に発現した。次いで、「体温上昇」がそれぞれ 1 名（3.4%）、1 名（3.1%）に発現した（5.3.5.3-1 Table 535314-1.26.1.2）。バイタルサイン及び体重に関する副作用は発現しなかった（5.3.5.3-1 Table 535314-1.26.2.2）。Week 64 以降に対照群から KRN23 投与に切り替えた被験者 22 名のうち、2 名（9.1%）に「発熱」が発現した。いずれも副作用と判断された（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.2.1, Table 14.3.1.4.1）。

4.1.1.2.2　KRN23-003 試験（5.3.5.2-7）

KRN23-003 試験では、バイタルサイン及び体重に関する有害事象として、「発熱」が 1 名（6.7%）に発現した。本事象は副作用とは判断されなかった（5.3.5.2-7 Table 14.3.1-3.2）。

4.1.1.3　TIO 患者対象試験

KRN23-002 試験では、バイタルサイン及び体重に関する有害事象として、「高血圧」が 13 名中 1 名（7.7%）に発現した。本事象は副作用とは判断されなかった（5.3.5.2-8 Table 14.3.1-3.2）。

4.1.2　心電図の評価

4.1.2.1　成人 XLH 患者を対象とした試験

UX023-CL303 試験で発現した、MedDRA の SOC で「心臓障害」及び「臨床検査」に属する有害事象のうち、心電図所見に関する事象として、プラセボ対照期の KRN23 群では「頻脈」が 1 名（1.5%）、プラセボ群でも「頻脈」が 1 名（1.5%）に発現した。データカットオフまでの Total KRN23 では、MedDRA の SOC で「心臓障害」及び「臨床検査」に属する有害事象のうち、心電図所見に関する事象として、「動悸」及び「頻脈」が各 2 名（1.5%）、「左室機能不全」、「左房拡大」、「拡張機能障害」が各 1 名（0.7%）に認められた。これらの事象はいずれも副作用とは判断されなかった。また、これらの事象で死亡を含めた重篤な事象は発現しなかった。

UX023-CL304 試験で発現した、MedDRA の SOC で「心臓障害」及び「臨床検査」に属する有害事象のうち、心電図所見に関する事象として KRN23 群で「徐脈」が 1 名（7.1%）に発現した。本事象は副作用とは判断されなかった。また、死亡を含めた重篤な事象は発現しなかった。

UX023-CL303 試験、UX023-CL304 試験、KRN23-INT-001/002 試験では 12 誘導心電図を実施した。UX023-CL303 試験における治験薬投与後の QTcF の最大値の要約を Table 4.1.2.1-1 に、変化量の最大値の要約を Table 4.1.2.1-2 に示した。

UX023-CL303 試験において、治験薬投与後の QTcF の延長は認められなかった。QTcF のベースライン（平均値±標準偏差、以下同様）はプラセボ群、KRN23 群でそれぞれ 410.0±18.22 msec 及び 408.7±18.82 msec であった。Week 24 ではそれぞれ 409.8±20.81 msec 及び 408.0±18.08 msec となり、ベースラインからの変動は認められなかった。Week 24 以降、非盲検下で KRN23 の投与を開始した後、Week 48 では、プラセボ群で KRN23 投与を開始した群（以下、プラセボ/KRN23 群）、プラセボ対照期から引き続き KRN23 を投与した KRN23 群（以下、KRN23/KRN23 群）でそれぞれ 406.3±19.64 msec 及び 409.5±17.76 msec、Week 72 ではそれぞれ 399.6±13.09 msec 及び 412.4±20.74 msec であり、両投与群でおおむね一定の値で推移した（5.3.5.1-2 Table 14.3.6.3）。

ベースラインの QTcF は KRN23 の投与を受けた 134 名のほとんど（97.0%）が 450 msec 以下であり、500 msec を超えた被験者は認められなかった。ベースラインからカットオフまでの QTcF の変化量は、ほとんどの被験者（95.5%）が 30 msec 以下であった。3 名（2.2%）の被験者に 30 msec 超 60 msec 以下の変化が認められたが、これらの被験者において心臓に関する有害事象は発現しなかった（5.3.5.1-2 Table 14.3.6.3.1）。

ほとんどの被験者には臨床的に問題のある変化は認められなかった（5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.4）。[redacted] は、Wolff-Parkinson-White 症候群による心悸亢進の既往を有しており、組入れ時に異常所見を有していたが、Day 332 に高周波心臓アブレーションを実施し、その後は正常な洞調律となった。[redacted] は Week 24 で異常所見が確認されたが、カットオフまでに心臓障害に関する有害事象は発現しなかった（5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.1.1）。

Table 4.1.2.1-1 UX023-CL303 試験における治験薬投与後の QTcF の最大値（安全性解析対象集団）

Period	Baseline Category	Max Post-Baseline Category	Placebo/ KRN23 (N=66) n (%)	KRN23/ KRN23 (N=68) n (%)	Total (N=134) n (%)
Baseline					
	<= 450 msec		63 (95.5)	67 (98.5)	130 (97.0)
	> 450-<= 480 msec		1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
	Missing		2 (3.0)	0	2 (1.5)
Double-Blind Period (Week 0 - 24)					
	<= 450 msec	> 450-<= 480 msec	2 (3.0)	0	2 (1.5)
	<= 450 msec	<= 450 msec	61 (92.4)	66 (97.1)	127 (94.8)
	<= 450 msec	Missing	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	> 450-<= 480 msec	> 450-<= 480 msec	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	> 450-<= 480 msec	<= 450 msec	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	Missing	<= 450 msec	2 (3.0)	0	2 (1.5)
Combined DB and OL Period Through Cutoff (Week 0 - Cutoff)					
	<= 450 msec	> 450-<= 480 msec	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.2)
	<= 450 msec	<= 450 msec	61 (92.4)	65 (95.6)	126 (94.0)
	<= 450 msec	Missing	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	> 450-<= 480 msec	> 450-<= 480 msec	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	> 450-<= 480 msec	<= 450 msec	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	Missing	<= 450 msec	2 (3.0)	0	2 (1.5)

The Cutoff Date is 08JUN2017. DB = Double-Blind; OL = Open-Label. N = The number of subjects in each treatment group; The percentage is based on N.
QTcF is used for summary. All visits through cutoff date are included.
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 Table 14.3.6.3.1

Table 4.1.2.1-2 UX023-CL303 試験における治験薬投与後の QTcF のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）

Period	Baseline Category	Max Change from Baseline Category	Placebo/ KRN23 (N=66) n (%)	KRN23 KRN23 (N=68) n (%)	Total (N=134) n (%)
Baseline					
	<= 450 msec		63 (95.5)	67 (98.5)	130 (97.0)
	> 450-<= 480 msec		1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
	Missing		2 (3.0)	0	2 (1.5)
Double-Blind Period (Week 0 - 24)					
	<= 450 msec	> 30-<= 60 msec	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
	<= 450 msec	<= 30 msec	62 (93.9)	65 (95.6)	127 (94.8)
	<= 450 msec	Missing	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	> 450-<= 480 msec	<= 30 msec	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
	Missing	Missing	2 (3.0)	0	2 (1.5)
Combined DB and OL Period Through Cutoff (Week 0 - Cutoff)					
	<= 450 msec	> 30-<= 60 msec	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.2)
	<= 450 msec	<= 30 msec	61 (92.4)	65 (95.6)	126 (94.0)
	<= 450 msec	Missing	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	> 450-<= 480 msec	<= 30 msec	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
	Missing	Missing	2 (3.0)	0	2 (1.5)

The Cutoff Date is 08JUN2017. DB = Double-Blind; OL = Open-Label. N = The number of subjects in each treatment group; The percentage is based on N.
QTcF is used for summary. All visits through cutoff date are included.
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 Table 14.3.6.3.1

UX023-CL304 試験において、治験薬投与後の QTcF の延長は認められなかった。QTcF のベースラインは 409.2±16.75 msec、Week 24、Week 48 ではそれぞれ 401.8±20.04 msec、416.0±18.19 msec であり、おおむね一定の値で推移した（5.3.5.2-4 Table 14.3.6.3.1）。ベースラインの QTcF は 14 名中ほとんどの被験者（92.9%）が 450 msec 以下であり、500 msec を超えた被験者は認められなかった。ベースラインからカットオフまでの QTcF の変化量は、ほとんどの被験者（92.9%）が 30 msec 以下であった（5.3.5.2-4 Table 14.3.6.3.2）。1 名（7.1%）の被験者に 30 msec 超 60 msec 以下の変化が認められたが、当該被験者において心臓に関する有害事象は発現しなかった。

UX023-CL304 試験では、1 名（被験者番号：[redacted]）を除き、被験者における心電図検査で臨床的意義のある所見は認められなかった（5.3.5.2-4 Listing 16.2.7.4）。[redacted] は、ベースライン時点及び Week 24 で臨床的意義のある異常所見が確認され、Week 48 では異常所見を認めたものの臨床的意義があるとは判断されなかった。その後、Day 336 に「徐脈」の有害事象を発現した。本事象は 1 日以内に消失し、データカットオフ日までに当該被験者で追加の心臓関連の有害事象は発現しなかった（5.3.5.2-4 Listing 16.2.7.1.1）。

4.1.2.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

UX023-CL301 試験では、MedDRA の SOC で「心臓障害」及び「臨床検査」に属する有害事象のうち、心電図所見に関連する事象は発現しなかった。ベースライン、Week 24、Week 40、Week 64 を通して、KRN23 群及び対照群で QTc 間隔、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、心拍数の異常所見は認められなかった（5.3.5.1-3 Table 14.3.6.5.3）。Week 40 時点で QTcB が 450 msec 超 480 msec 以下であった KRN23 群の 2 名を除き、各検査時点の QTcF 及び QTcB が 450 msec を超えた被験者は認められなかった（5.3.5.1-3 Table 14.3.6.5.2）。心電図所見は、ほとんどの被験者がすべての検査時点で正常であり、KRN23 群では 29 名中 20 名（69.0%）、対照群では 32 名中 25 名（78.1%）の心電図所見がすべての検査時点で正常であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.6.5.1）。ベースラインの心電図所見が正常で、治験薬投与開始後に異常所見が認められた被験者は、KRN23 群で 6 名（20.7%）、対照群で 5 名（15.6%）であったが、これらの異常所見はすべて、臨床的に意義のあるものではないと判断された（5.3.5.1-3 Listing 16.2.7.4）

KRN23-003 試験では、ベースライン、Week 24、Week 40 を通して異常な心電図所見は認められなかった（5.3.5.2-7 Listing 14.3.6-2.1）。

4.1.3 心臓超音波検査の評価

4.1.3.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

UX023-CL303 試験では、すべての心臓超音波検査パラメータ（左室心筋重量係数、左室駆出率、左室後壁厚、心室中隔壁厚）は、ベースライン時に投与群間で類似しており、基準範囲内であった。Week 24 又は Week 48 では、臨床的に意義のある心臓超音波検査パラメータの変化は認められず、投与群間で差は認められなかった（5.3.5.1-2 Table 14.3.6.4.1）。

UX023-CL304 試験では、すべての心臓超音波検査パラメータは基準範囲内であり、カットオフまでに臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった（5.3.5.2-4 Table 14.3.6.4.1）。被験者 [redacted] では、Week 48 に「駆出率減少」の有害事象が発現した。当該被験者の駆出率は、ベースラインで 77.1%、Week 24 で 77.4%、Week 48 で 65.7%であった。65%の駆出率は基準範囲内であるが、治験責任医師の判断により有害事象と判断された。当該被験者

の心臓超音波検査からは有意な変化は認められず、本事象の重症度は軽度であった。データカットオフ時点で、本事象は未回復であった。

4.1.3.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

UX023-CL301 試験では、すべての心臓超音波検査パラメータ（左室心筋重量係数、左室駆出率、左室後壁厚、心室中隔壁厚）は、ベースライン時に投与群間で類似しており、基準範囲内であった。Week 40 及び 64 では、臨床的に意義のある心臓超音波検査パラメータの変化は認められず、投与群間で差は認められなかった（5.3.5.1-3 Table 14.3.6.6.3）。ベースライン時に僧帽弁逆流が認められた 1 名（被験者番号[redacted]）を除き、ベースラインからデータカットオフまでに僧帽弁逆流の所見が認められた被験者はいなかった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.2.1, Listing 16.2.7.5.2）。

KRN23-003 試験では、ベースライン、Week 40 で異常な心臓超音波検査の所見は認められなかった（5.3.5.2-7 Listing 14.3.6-3.1）。

4.1.3.3 TIO 患者を対象とした試験

KRN23-002 試験では、2 名（被験者番号：101-03、104-01）の被験者を除き、ベースライン、Week 24、Week 48 で異常な心臓超音波検査の所見は認められなかった（5.3.5.2-8 Listing 14.3.6-3.1）[redacted] では、ベースライン、Week 24 で前中隔の部分的運動低下が認められたが、Week 48 での所見は正常であった。104-01 ではベースラインで左室機能不全、左房の拡張、軽度の左心室僧帽弁閉鎖不全症が認められ、Week 24 及び Week 48 でも左室不全及び軽度の僧帽弁逆流が認められた（5.3.5.2-8 Listing 14.3.6-3.2）。

4.1.4 腎超音波検査の評価

腎超音波検査では、腎石灰化及び腎結石の評価を行った。腎石灰化は 0（正常）、1（腎錐体の境界に微かなエコー所見）、2（腎錐体の境界に高エコー所見、及び腎錐体全体に微かなエコー所見）、3（腎錐体全体に均一な高エコー所見）、4（結石：腎錐体の先端に孤立性病巣のエコー所見）の 5 段階で評価した。

4.1.4.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

UX023-CL303 試験では、ほとんどの被験者でベースラインの腎石灰化スコアが 0（45.5%）又は 1（41.0%）であった。ベースラインで石灰化スコアが 0 又は 1 の被験者は KRN23 群で 83.8%、プラセボ群で 89.4%であり、投与群間で差は認められなかったが、石灰化スコア 2 の被験者が KRN23 群では 9 名（13.2%）、プラセボ群では 7 名（10.6%）、石灰化スコア 3 の被験者が KRN23 群では 2 名（2.9%）おり、KRN23 群に重症度が高い被験者がわずかに多く含まれた（5.3.5.1-2 Table 14.3.6.2.2）。Week 24 では、ほとんどの被験者で石灰化スコアの変化はなく、2 段階以上スコアが変動した被験者は認められなかった（5.3.5.1-2 Table 14.3.6.2.2）。Week 24 で石灰化スコアが改善（2 から 1 又は 1 から 0）した被験者は KRN23 群で 5.9%、プラセボ群で 6.1%、石灰化スコアが悪化（0 から 1、1 から 2、2 から 3）した被験者は KRN23 群で 16.2%、プラセボ群で 18.2%であり、投与群間でスコアの変化に顕著な差は認められなかった。Week 48 でも、ほとんどの被験者で石灰化スコアの変化はなく、2 段階以上スコアが変動した被験者は認められなかった。石灰化スコアが改善した被験者は KRN23/KRN23 群で 5.9%、プラセボ/KRN23 群で 1.5%、石灰化スコアが悪化した被験者は KRN23/KRN23 群で 20.6%、プラセボ/KRN23 群で 15.2%であり、投与群間でスコアの変化に顕著な差は認められなかった。腎石灰化スコアの悪化は、尿中カル

シウムの増加、iPTH の臨床的意義のある変化、腎機能（推定糸球体濾過率等）の低下とは関連していなかったことから、1 スコアの増加に臨床的意義があるとは考えにくく、超音波評価の予想される変動の範囲内にあると考えられた。また、ほとんどの被験者はベースライン（95.5%）、Week 24（92.5%）、Week 48（93.3%）で腎結石が認められず、投与群間での差は認められなかった（5.3.5.1-2 Table 14.3.6.2.1）。治験薬投与後新たに腎結石が認められたのは、Week 24 では KRN23 群で 5 名（7.4%）、プラセボ群で 2 名（3.0%）、Week 48 では KRN23/KRN23 群で 4 名（5.9%）、プラセボ/KRN23 群で 1 名（1.5%）であった（5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.3）。

UX023-CL304 試験において、ベースラインの腎石灰化スコアはほとんどの被験者が 0（42.9%）又は 1（50.0%）であり、Week 48 では石灰化スコアが 1 から 0 に改善した 1 名を除きすべての被験者でスコアの変化は認められなかった（5.3.5.2-4 Table 14.3.6.2.3）。ベースラインで石灰化スコアが 2 であった被験者は Week 48 までスコアの変化は認められなかった。また、ベースライン時点で腎結石が認められた被験者はおらず、カットオフまでに新たに腎結石が確認された被験者も認められなかった。

4.1.4.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

UX023-CL301 試験では、ベースラインの腎石灰化スコアはほとんどの被験者が 0（77.0%）又は 1（8.2%）であった（5.3.5.1-3 Table 14.1.2.1.1.1）。ベースラインの腎石灰化スコアが 2 又は 3 の被験者は、それぞれ 8.2%、6.6%であった。ほとんどの被験者の腎石灰化スコアはベースラインから Week 64 で変化せず、投与群間の差も認められなかった（KRN23 群：89.7%、対照群：78.1%）（5.3.5.1-3 Table 14.3.6.4.1）。その他の被験者では、腎石灰化スコアは一時的な上昇を示した被験者がいたものの、Week 64 では改善する傾向が認められた。また、ベースラインの石灰化スコアが 2 又は 3 の被験者では、スコアの悪化は認められなかった。

腎超音波検査によって KRN23 群の 2 名で腎結石がベースラインで認められた。その後、Week 24 では両者に、依然として腎結石が認められたものの、Week 64 ではこのうち 1 名に、腎結石が認められたのみであった（5.3.5.1-3 Listing 16.2.7.3）。

KRN23-003 試験では、ほとんどの被験者で石灰化所見はなく、石灰化スコアが 1 以上の被験者は認められなかった。

4.1.4.3 TIO 患者を対象とした試験

KRN23-002 試験では、ほとんどの被験者の石灰化スコアは 0 又は 1 であり、1 名を除きベースラインから Week 48 でスコアが変化した被験者はいなかった（5.3.5.2-8 Listing 14.3.6-4.1）。被験者 [redacted] はベースラインの石灰化スコアが 2 であり、中止時（Day 125）には石灰化スコアが 3 に悪化していた。本被験者の推定糸球体濾過率はベースラインで 98.9 mL/min、中止時は 114.7 mL/min であった（5.3.5.2-8 Listing 14.3.4-1）。

腎結石は 1 名の被験者で認められた。被験者 [redacted] では、Week 24 及び Week 48 に腎結石が認められた。当該被験者の推定糸球体濾過率はベースラインで 52.5 mL/min、Week 24 で 67.3 mL/min、Week 48 で 58.8 mL/min であった。

4.2 免疫原性

4.2.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験は、収集したサンプルを新規の抗 KRN23 抗体測定法を用いて再分析中である。

KRN23-INT-001 試験では、投与前に 1 名で抗 KRN23 抗体が陽性となったが、中和活性は認められなかった。本被験者を除き、約 120 日間の治験期間で、KRN23 の投与開始後に新たに抗 KRN23 抗体が陽性となった被験者は認められなかった（5.3.5.2-1 Table 14.3.5.8）。1 名が「注射部位蕁麻疹」のため KRN23 の投与を中止した。当該被験者は KRN23 の 3 回目の投与翌日に「注射部位蕁麻疹」を発現し、他剤使用及び KRN23 の投与中止によって回復した。本事象は中等度であり、副作用と判断された。本事象は過敏症反応として報告されておらず、喘鳴等のアナフィラキシーの徴候は認められなかったが、被験者の持つアレルギーの徴候と考えられた。

KRN23-INT-002 試験では、約 13.5 ヵ月間の治験期間で抗 KRN23 抗体は検出されなかった（5.3.5.2-2 Table 14.3.5.8）

4.2.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

UX023-CL301 試験では、ベースライン、Week 4、Week 8、Week 16、Week 24、Week 40 に抗 KRN23 抗体を測定した。ベースライン時点で、KRN23 群の 1 名（3.4%）は抗 KRN23 抗体が陽性であったが、治験薬投与開始後の測定ではすべて陰性であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.6.9.3, Listing 16.2.8.2.1）。また、KRN23 群の 2 名は治験薬投与開始後に抗 KRN23 抗体陽性となった。治験薬投与開始後に抗 KRN23 抗体陽性となった 2 名では、データカットオフまでの 5 回の測定のうち、それぞれ 2 回及び 5 回で陽性となったものの、いずれにおいても抗体価は低く、1:2 未満、1:2、1:4 のうちのいずれかであった。また、ベースライン及び治験薬投与開始後に抗 KRN23 抗体陽性であった 3 名のいずれにおいても血清リン濃度は上昇し、Radiographic Global Impression of Change スコア及び RSS スコアで評価するくる病の改善が認められ、過敏症関連の有害事象は発現しなかった（5.3.5.1-3 Listing 16.2.6.9, Listing 16.2.6.1.1, Listing 16.2.7.1.1）。

KRN23-003 試験では、ベースライン、Week 8、Week 16、Week 24、Week 32、Week 40 に抗 KRN23 抗体を測定した。ベースライン検査において抗 KRN23 抗体が陽性であったのは 15 名中 1 名（6.7%）であったが、中和活性は陰性であり、投与開始後の検査では抗 KRN23 抗体は陰性を示した（5.3.5.2-7 Table 14.3.8-1）。

4.2.3 TIO 患者を対象とした試験

KRN23-002 試験では、ベースライン、Week 8、Week 16、Week 24、Week 36、Week 48 に抗 KRN23 抗体を測定した。ベースライン時点で抗 KRN23 抗体が陽性であったのは 13 名中 1 名（7.7%）であったが、中和抗体は陰性であり、投与開始後の検査では抗 KRN23 抗体は陰性を示した。KRN23 の投与開始後に新たに抗 KRN23 抗体が陽性になった被験者は認められなかった（5.3.5.2-8 Table 14.3.8-2）。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

5.1.1 年齢

UX023-CL303 試験にはベースライン時点で 19 歳～66 歳の成人、UX023-CL304 試験にはベースライン時点で 25 歳～52 歳の成人が含まれた。UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験では年齢別（50 歳以下、50 歳超）に有害事象を集計した。UX023-CL303 試験には 50 歳以下の被験者が 106 名、50 歳超の被験者が 28 名含まれた。UX023-CL304 試験には 50 歳以下の被験者が 12 名、50 歳超の被験者が 2 名含まれた。UX023-CL301 試験にはベースライン時点で 0.8～12.8 歳の小児、KRN23-003 試験には 1～12 歳の小児が含まれた。

UX023-CL303 試験では、有害事象はプラセボ対照期の KRN23 群で 68 名中 64 名（94.1%）、データカットオフまでの Total KRN23 で 134 名中 131 名（97.8%）に発現した。データカットオフまでに、死亡に至った有害事象及び治験中止に至った有害事象は発現しなかった。重篤な有害事象はプラセボ対照期の KRN23 群で 2 名（2.9%）、データカットオフまでの Total KRN23 で 15 名（11.2%）に発現した。副作用はプラセボ対照期の KRN23 群で 30 名（44.1%）、データカットオフまでの Total KRN23 で 74 名（55.2%）に発現した。データカットオフまでに重篤な副作用は発現しなかった。プラセボ対照期におけるこれらの有害事象及び副作用発現割合は KRN23 群とプラセボ群で差はなかった（2.1）。事象別では、プラセボ対照期にプラセボ群と比較して KRN23 群で発現割合が 10%以上高かった有害事象及び副作用は認められなかった（2.1.1.1.1.1）。また、データカットオフまでの Total KRN23 で特筆すべき有害事象及び副作用は発現しなかった。臨床検査値及びバイタルサインについても、特筆すべき変動は認められなかった（3.2.1、4.1.2.1、4.1.3、4.1.4.1）。

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

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

UX023-CL301 試験では、治験薬投与期（Week 0～64）において、有害事象は KRN23 群で 29 名すべてに、副作用は KRN23 群で 17 名（58.6%）に発現した。重篤な有害事象は KRN23 群で 3 名（10.3%）に発現した。死亡に至った有害事象、治験中止に至った有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象は発現しなかった。事象別では、KRN23 群で「発熱」、「咳嗽」、「嘔吐」、「関節痛」等が発現したが、これらの事象の多くは副作用と判断されず、各 1 名で発現した Grade 3 の「関節痛」、「排尿困難」、「ウイルス性胃腸炎」、「尿中ケトン体陽性」を除き、いずれの事象も重症度は Grade 1 又は Grade 2 であった。また、1 名で発現した Grade 3 の「関節痛」を除き、Grade 3 以上の副作用は発現しなかった。継続投与期において、対照群から KRN23 投与に移行した 22 名のうち、有害事象及び副作用が 13 名（59.1%）に発現した。重篤な有害事象は、対照群から KRN23 投与に移行した 22 名では発現しなかったが、KRN23 を継続投与した被験者で、新たに「視神経乳頭浮腫」が 1 名（3.4%）に発現し、副作用と判断された。死亡に至った有害事象、治験中止に至った有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象は発現しなかった。事象別では、治験薬投与期に KRN23 群で認められたものと同様であった。

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

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

小児 XLH 患者を対象とした安全性評価試験において、治験期間中に 12 歳を超えて KRN23 を投与された被験者は UX023-CL301 試験では 2 名（被験者番号：[redacted]）、KRN23-003 試験では 1 名（被験者番号[redacted]）、UX023-CL201 試験では 3 名（被験者番号：[redacted]含まれた。これらの被験者で 12 歳を超えてから発現した有害事象の一覧を以下に示した。

（1）被験者番号：[redacted]（UX023-CL301 試験）

当該被験者は、ベースライン時点で 12 歳であった。Week 18 に 13 歳に到達し、データカットオフ時点で治験を継続していた。

当該被験者で 12 歳を超えた時点からカットオフまでに発現した有害事象（[redacted]）

SOC/PT	Start Date	Stop Date	Sev.[a]	Relation-ship to Study Drug[b]	Action Taken With Study Drug[c]	Event Action Taken[d]	Outcome[e]
皮膚および皮下組織障害/紅斑	20[redacted]-09-12	20[redacted]-09-17	MOD	UN	NON	MED	RECD
感染症および寄生虫症/インフルエンザ	20[redacted]-09-15	20[redacted]-09-26	MOD	UN	NON	MED	RECD
感染症および寄生虫症/インフルエンザ	20[redacted]-11-06	20[redacted]-11-07	MID	UR	NON	MED	RECD

当該被験者で 12 歳を超えた時点からカットオフまでに発現した有害事象（[redacted]）(Cotinued)

SOC/PT	Start Date	Stop Date	Sev.[a]	Relation-ship to Study Drug[b]	Action Taken With Study Drug[c]	Event Action Taken[d]	Outcome[e]
神経系障害/頭痛	20[redacted]-02-26	20[redacted]-02-27	MOD	UN	NON	MED	RECD
胃腸障害/悪心	20[redacted]-02-27	20[redacted]-02-27	MID	UN	NON	NON	RECD
感染症および寄生虫症/鼻咽頭炎	20[redacted]-04-15	20[redacted]-04-18	MID	UN	NON	MED	RECD
感染症および寄生虫症/細菌性副鼻腔炎	20[redacted]-05-20	20[redacted]-05-30	MOD	UN	NON	MED	RECD
感染症および寄生虫症/鼻咽頭炎	20[redacted]-06-11	20[redacted]-06-14	MID	UN	NON	NON	RECD

MedDR version 18.1. Sev = Severity.
a：MID=Mild; MOD=Moderate; SEV=Severe; LT=Life Threatening; DTH=Death.
b：NR=Definitely Not Related; PNR=Probably Not Related; POR=Possibly Related; PRR=Probably Related; RE=Definitely Related; UR=Unlikely Related; UN=Unrelated.
c：NON=None; INC=Dose Increased; RED=Dose Reduced; INT=Drug Interrupted; WID=Drug Withdrawn; NA=Not Applicable; UNK=Unknown.
d：MED=Medication; PROC=Procedure; WITH= Subject Withdrawn; HOS=Hospitalization; NON=None.
e：RECD=Recovered/Resolved; NR=Not Recovered/Not Resolved; RECI=Recovering/Resolving; RESE=Recovered/Resolved With Sequelae; DI=Fatal; UNK=Unknown
Source: 5.3.5.1-3 Listing 16.2.7.1.1

（2）被験者番号：[redacted]（UX023-CL301 試験）

当該被験者は、ベースライン時点で 12 歳であった。Week 2 に 13 歳に到達し、データカットオフ時点で治験を継続していた。

当該被験者で 12 歳を超えた時点からカットオフまでに発現した有害事象（[redacted]）

SOC/PT	Start Date	Stop Date	Sev.[a]	Relation-ship to Study Drug[b]	Action Taken With Study Drug[c]	Event Action Taken[d]	Outcome[e]
筋骨格系および結合組織障害/関節痛	20[redacted]-04-03	20[redacted]-04-04	SEV	POR	NON	MED, PROC	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態/注射部位反応	20[redacted]-04-03	20[redacted]-04-04	MID	RE	NON	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害/関節痛	20[redacted]-04-28	20[redacted]-05-01	MID	POR	NON	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態/注射部位発疹	20[redacted]-05-04	20[redacted]-05-05	MID	RE	NON	NON	RECD
皮膚および皮下組織障害/全身性皮疹	20[redacted]-05-15	20[redacted]-05-16	MOD	RE	NON	MED	RECD
筋骨格系および結合組織障害/関節痛	20[redacted]-05-31	20[redacted]-06-06	MID	POR	NON	MED	RECD
筋骨格系および結合組織障害 四肢痛	20[redacted]-05-31	20[redacted]-06-06	MID	POR	NON	MED	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態/注射部位発疹	20[redacted]-06-28	20[redacted]-06-30	MID	RE	NON	MED	RECD
代謝および栄養障害/ビタミン D 欠乏	20[redacted]-07-15	20[redacted]-12-29	MID	UN	NON	MED	RECD
筋骨格系および結合組織障害/関節痛	20[redacted]-10-14	20[redacted]-10-18	MID	POR	NON	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害/関節痛	20[redacted]-10-21	20[redacted]-10-23	MID	POR	NON	MED, PROC	RECD
臨床検査/ビタミン D 減少	20[redacted]-12-29	-	MID	UN	NON	MED	NR
筋骨格系および結合組織障害/関節痛	20[redacted]-01-23	20[redacted]-01-23	MID	POR	NON	NON	RECD

当該被験者で 12 歳を超えた時点からカットオフまでに発現した有害事象（[redacted]）(Continued)

SOC/PT	Start Date	Stop Date	Sev.[a]	Relation-ship to Study Drug[b]	Action Taken With Study Drug[c]	Event Action Taken[d]	Outcome[e]
筋骨格系および結合組織障害/関節痛	20[redacted]-03-04	20[redacted]-07-14	MID	POR	NON	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害/関節痛	20[redacted]-03-29	20[redacted]-07-14	MID	POR	NON	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害/関節痛	20[redacted]-04-04	20[redacted]-04-16	MID	POR	NON	NON	RECD
傷害、中毒および処置合併症/靭帯捻挫	20[redacted]-06-02	20[redacted]-06-03	MID	UN	NON	PROC	RECD
呼吸器、胸郭および縦隔障害/咳嗽	20[redacted]-06-06	20[redacted]-06-06	MID	UN	NON	MED	RECD

a：MID=Mild; MOD=Moderate; SEV=Severe; LT=Life Threatening; DTH=Death.
b：NR=Definitely Not Related; PNR=Probably Not Related; POR=Possibly Related; PRR=Probably Related; RE=Definitely Related; UR=Unlikely Related; UN=Unrelated.
c：NON=None; INC=Dose Increased; RED=Dose Reduced; INT=Drug Interrupted; WID=Drug Withdrawn; NA=Not Applicable; UNK=Unknown.
d：MED=Medication; PROC=Procedure; WITH= Subject Withdrawn; HOS=Hospitalization; NON=None.
e：RECD=Recovered/Resolved; NR=Not Recovered/Not Resolved; RECI=Recovering/Resolving; RESE=Recovered/Resolved With Sequelae; DI=Fatal; UNK=Unknown
Source: 5.3.5.1-3 Listing 16.2.7.1.1

（3）被験者番号：[redacted]（KRN23-003 試験）

当該被験者は、2018 年 2 月 24 日に登録され、ベースライン時点で 12 歳であった。Week 32 に 13 歳に到達し、データカットオフ時点で治験を継続していた。

当該被験者で 12 歳を超えた時点からカットオフまでに発現した有害事象（[redacted]）

SOC/PT	Start Date	Outcome Date	Severity	Relation-ship to IP	Action Taken With IP	Other action taken [Detail]	Outcome
感染症および寄生虫症/上気道感染	20[redacted]-05-14	-	Grade 1	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	Any Treatments taken [Alfarol]	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED

MedDR version 21.0. IP = Investigational Product.
Source: 5.3.5.2-7 Listing 16.2.7.1.1

（4）被験者番号：[redacted]（UX023-CL201 試験）

当該被験者は、ベースライン時点で 11 歳であった。Week 56 に 13 歳に到達し、データカットオフ時点で治験を継続していた。

当該被験者で 12 歳を超えた時点からカットオフまでに発現した有害事象（[redacted]）

SOC/PT	Start Date	Stop Date	Sev.[a]	Relation-ship to Study Drug[b]	Action Taken With Study Drug[c]	Event Action Taken[d]	Outcome[e]
呼吸器、胸郭および縦隔障害/鼻漏	20[redacted]-11-08	20[redacted]-11-09	MID	NR	NON	MED	RECD

a：MID=Mild; MOD=Moderate; SEV=Severe; LT=Life Threatening; DTH=Death.
b：NR=Definitely Not Related; PNR=Probably Not Related; POR=Possibly Related; PRR=Probably Related; RE=Definitely Related; UR=Unlikely Related; UN=Unrelated.
c：NON=None; INC=Dose Increased; RED=Dose Reduced; INT=Drug Interrupted; WID=Drug Withdrawn; NA=Not Applicable; UNK=Unknown.
d：MED=Medication; PROC=Procedure; WITH= Subject Withdrawn; HOS=Hospitalization; NON=None.
e：RECD=Recovered/Resolved; NR=Not Recovered/Not Resolved; RECI=Recovering/Resolving; RESE=Recovered/Resolved With Sequelae; DI=Fatal; UNK=Unknown
Source: 5.3.5.2-5 Listing 16.2.7.1.1

（5）被験者番号：[redacted]（UX023-CL201 試験）

当該被験者は、ベースライン時点で 12 歳であった。Week 4 に 13 歳に到達し、データカットオフ時点で治験を継続していた。

当該被験者で 12 歳を超えた時点からカットオフまでに発現した有害事象（[redacted]）

SOC/PT	Start Date	Stop Date	Sev.[a]	Relation-ship to Study Drug[b]	Action Taken With Study Drug[c]	Event Action Taken[d]	Outcome[e]
感染症および寄生虫症/胃腸炎	20[redacted]-10-03	20[redacted]-10-06	MID	NR	NON	MED	RECD
筋骨格系および結合組織障害/関節痛	20[redacted]-10-14	20[redacted]-10-14	MID	NR	NON	MED	RECD
臨床検査/血中 25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少	20[redacted]-12-11	-	MID	POR	NON	MED	UNK
呼吸器、胸郭および縦隔障害/咳嗽	20[redacted]-12-23	20[redacted]-12-24	MID	NR	NON	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態/注射部位紅斑	20[redacted]-12-24	20[redacted]-12-24	MID	POR	NON	NON	RECD
胃腸障害/下痢	20[redacted]-12-26	20[redacted]-01-22	MID	PNR	NON	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害/筋骨格系胸痛	20[redacted]-01-25	20[redacted]-02-19	MID	PNR	NON	NON	RECD
神経系障害/浮動性めまい	20[redacted]-01-27	20[redacted]-02-19	MID	PNR	NON	MED	RECD
神経系障害/頭痛/	20[redacted]-01-27	20[redacted]-03-04	MOD	PNR	NON	MED	RECD
感染症および寄生虫症/ウイルス性上気道感染	20[redacted]-02-12	20[redacted]-03-03	MID	NR	NON	NON	RECD
神経系障害/頭痛	20[redacted]-02-29	20[redacted]-02-29	MID	PNR	NON	MED	RECD
筋骨格系および結合組織障害/四肢痛	20[redacted]-03-02	20[redacted]-03-02	MID	PNR	NON	NON	RECD
神経系障害/頭痛	20[redacted]-03-23	20[redacted]-03-23	MID	NR	NON	MED	RECD
筋骨格系および結合組織障害/四肢痛	20[redacted]-04-04	20[redacted]-04-07	MID	NR	NON	MED	RECD
神経系障害/頭痛	20[redacted]-04-20	20[redacted]-04-20	MID	NR	NON	MED	RECD

当該被験者で 12 歳を超えた時点からカットオフまでに発現した有害事象（[redacted]）(Continued)

SOC/PT	Start Date	Stop Date	Sev.[a]	Relation-ship to Study Drug[b]	Action Taken With Study Drug[c]	Event Action Taken[d]	Outcome[e]
一般・全身障害および投与部位の状態/ 注射部位発疹	20[redacted]-04-28	20[redacted]-04-28	MID	RE	NON	NON	RECD
神経系障害/ 片頭痛	20[redacted]-05-09	20[redacted]-05-09	MID	NR	NON	MED	RECD
皮膚および皮下組織障害/機械性蕁麻疹	20[redacted]-06-09	-	MID	PNR	NON	NON	NR
臨床検査/血中リン増加	20[redacted]-07-23	20[redacted]-08-06	MID	PNR	NON	PROC	RECD
筋骨格系および結合組織障害/四肢痛	20[redacted]-09-12	20[redacted]-09-12	MID	PNR	NON	MED	RECD
筋骨格系および結合組織障害/筋骨格系胸痛	20[redacted]-11-21	20[redacted]-11-21	MID	NR	NON	NON	RECD

a：MID=Mild; MOD=Moderate; SEV=Severe; LT=Life Threatening; DTH=Death.
b：NR=Definitely Not Related; PNR=Probably Not Related; POR=Possibly Related; PRR=Probably Related; RE=Definitely Related; UR=Unlikely Related; UN=Unrelated.
c：NON=None; INC=Dose Increased; RED=Dose Reduced; INT=Drug Interrupted; WID=Drug Withdrawn; NA=Not Applicable; UNK=Unknown.
d：MED=Medication; PROC=Procedure; WITH= Subject Withdrawn; HOS=Hospitalization; NON=None.
e：RECD=Recovered/Resolved; NR=Not Recovered/Not Resolved; RECI=Recovering/Resolving; RESE=Recovered/Resolved With Sequelae; DI=Fatal; UNK=Unknown
Source: 5.3.5.2-5 Listing 16.2.7-1.1

（6）被験者番号：[redacted]（UX023-CL201 試験）

当該被験者は、ベースライン時点で 12 歳であった。Week 48 に 13 歳に到達し、データカットオフ時点で治験を継続していた。

当該被験者で 12 歳を超えた時点からカットオフまでに発現した有害事象（[redacted]）

SOC/PT	Start Date	Stop Date	Sev.[a]	Relation-ship to Study Drug[b]	Action Taken With Study Drug[c]	Event Action Taken[d]	Outcome[e]
感染症および寄生虫症/鼻咽頭炎	20[redacted]-11-08	20[redacted]-11-09	MID	NR	NON	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害/筋肉痛	20[redacted]-11-12	20[redacted]-11-12	MID	NR	NON	NON	RECD
感染症および寄生虫症/鼻咽頭炎	20[redacted]-11-28	20[redacted]-12-06	MID	NR	NON	NON	RECD
代謝および栄養障害/ビタミンD欠乏	20[redacted]-03-01	-	MID	POR	NON	MED	NR
神経系障害/頭痛	20[redacted]-03-17	20[redacted]-03-18	MID	NR	NON	MED	RECD
筋骨格系および結合組織障害/筋骨格系胸痛	20[redacted]-04-25	20[redacted]-04-28	MID	NR	NON	MED	RECD
傷害、中毒および処置合併症/手骨折	20[redacted]-06-24	-	MID	NR	NON	NON	NR
胃腸障害/歯痛	20[redacted]-07-06	20[redacted]-07-06	MID	PNR	NON	MED	RECD
筋骨格系および結合組織障害/四肢痛	20[redacted]-08-18	20[redacted]-08-22	MID	NR	NON	NON	RECD

当該被験者で 12 歳を超えた時点からカットオフまでに発現した有害事象（[redacted]）(Continued)

SOC/PT	Start Date	Stop Date	Sev.[a]	Relation-ship to Study Drug[b]	Action Taken With Study Drug[c]	Event Action Taken[d]	Outcome[e]
筋骨格系および結合組織障害/凧径部痛	20[redacted]-08-29	-	MID	NR	NON	NON	NR

a：MID=Mild; MOD=Moderate; SEV=Severe; LT=Life Threatening; DTH=Death.
b：NR=Definitely Not Related; PNR=Probably Not Related; POR=Possibly Related; PRR=Probably Related; RE=Definitely Related; UR=Unlikely Related; UN=Unrelated.
c：NON=None; INC=Dose Increased; RED=Dose Reduced; INT=Drug Interrupted; WID=Drug Withdrawn; NA=Not Applicable; UNK=Unknown.
d：MED=Medication; PROC=Procedure; WITH= Subject Withdrawn; HOS=Hospitalization; NON=None.
e：RECD=Recovered/Resolved; NR=Not Recovered/Not Resolved; RECI=Recovering/Resolving; RESE=Recovered/Resolved With Sequelae; DI=Fatal; UNK=Unknown
Source: 5.3.5.2-5 Listing 16.2.7.1.1

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

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

5.1.2 性別

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

UX023-CL303 試験の Total KRN23 では、有害事象の性別ごとの発現割合は、男性と女性どちらも 100%程度で同等であった（2.1.1.2.3.1.1）。男性と女性における各事象の発現状況を比較したところ、女性と比較して男性で 10%以上発現割合が高かった有害事象は認められなかった。一方、男性と比較して女性での発現割合が 10%以上高かった事象は「関節痛」（男性：14.9%、女性：28.7%）であった。これらの事象の多くは治験薬との因果関係を否定されており、副作用と判断された「関節痛」は男女ともに発現割合は低く、重症度は Grade 1 又は 2 であった（5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.1.1）。副作用の性別ごとの発現割合は、男性と女性どちらも 50%程度であり、類似していた。男性と女性における各事象の発現状況を比較したところ、10%以上発現割合が異なる副作用は認められなかった。UX023-CL304 試験においても、男女間で有害事象及び副作用の発現割合に差はなく、有害事象は 100%、副作用は 70%程度であった。

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

UX023-CL301 試験では、有害事象はすべての男児及び女児に発現した（2.1.1.2.3.1.2）。男児と女児における各事象の発現状況を比較したところ、女児と比較して男児で 20%以上発現割合が高かった有害事象は「嘔吐」（男児：61.5%、女児：25.0%）、「歯膿瘍」（男児：46.2%、女児：12.5%）、「下痢」（男児：38.5%、女児：12.5%）であった。一方、男児と比較して女児での発現割合が 20%以上高かった事象は「関節痛」（男児：30.8%、女児：56.3%）であった。「下痢」及び「嘔吐」はいずれも副作用とは判断されなかった。「関節痛」のほとんどは副作

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

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

5.1.3 人種

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

UX023-CL303 試験の Total KRN23、UX023-CL304 試験の KRN23 群、UX023-CL301 試験の KRN23 群に組み入れられた日本人被験者集団における安全性のプロファイルは、それぞれ全体集団と類似しており、顕著な差は認められなかった（2.3.9.1、2.3.9.2）。

KRN23-003 試験は、参加したすべての被験者が日本人であった。本治験の安全性プロファイルは前項に示したとおりであり、安全性上の懸念となるような事項は認められなかった（2.1）。

KRN23-002 試験は全体の被験者数が少ないため、日本人被験者集団と全体集団の比較は行っていないが、試験全体の安全性のプロファイルは前項に示したとおりであり、安全性上の懸念となるような事項は認められなかった（2.1）。

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

5.1.4 肝障害／腎障害の被験者

肝障害及び腎障害のベースラインの病歴等、多くの内因性因子に関するデータは限定的であった。各試験において、肝障害の既往歴のある被験者は除外しなかったが、肝障害の被験者における KRN23 の効果及び安全性に関するデータは限定的である。重度の腎障害を有する被験者については、血清リン及び血清カルシウムが増加しやすいため、各試験から除外した。したがって、腎障害を有する被験者における KRN23 の効果及び安全性に関するデータも限定的である。

5.2 外因性要因

KRN23-003 試験では、Week 16 までにすべての被験者が自己投与を開始した。全期間を通した安全性のプロファイルと自己投与開始後の安全性のプロファイルは類似しており（2.3.1.2.2、2.3.2.2.2、2.3.7、2.3.8.1.2.2）、自己投与開始後に特筆すべき有害事象の発現も認められなかった。

KRN23-002 試験では Week 48 以降、日本人被験者は在宅又は医療機関での自己投与を可とした。カットオフ時点までに、4 名の被験者が医療機関での自己投与を実施し、このうち 2 名は在宅での自己投与を実施した。自己投与の前後で、血清リン濃度、$1,25(OH)_2D$、total FGF23、腎近位尿細管リン再吸収閾値の推移は同様であった（5.3.5.2-8 Figure 14.2.1-6）。また、その他のパラメータ（血清補正カルシウム、血清 intact PTH 濃度、血清 25(OH)D 濃度）の推移も、自己

投与の前後で同様の推移を示した（5.3.5.2-8 Figure 14.2.1-6）。また、自己投与開始後に認められた有害事象として、「上咽頭炎」が 3 名、「インフルエンザ」、「直腸炎」、「挫傷」、「歯牙破折」が各 1 名に発現した。これらの事象はいずれも副作用とはされなかった（5.3.5.2-8 Listing 16.2.7-3）。

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

5.3 薬物相互作用

KRN23 との薬物相互作用に関する試験は実施されていない。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

現在、妊婦に対するブロスマブの使用に関するデータは非常に限られている。

データのカットオフまでに、KRN23 の投与を受けた被験者のうち、3 名（うち 2 名はプラセボ群に割り付けられている）での妊娠が報告されている。

[redacted]（KRN23-INT-001 試験）：当該被験者は妊娠歴のない 32 歳の白人女性であり、2011 年 11 月 1 日に KRN23 0.05 mg/kg が投与された。20[redacted] 年 11 月 29 日に 0.1 mg/kg、20[redacted] 年 12 月 27 日に 0.3 mg/kg に増量したが、20[redacted] 年 12 月 27 日に「注射部位蕁麻疹」を発現し、その後治験を中止した。その時点で妊娠試験は陰性であった。最終月経日は 20[redacted] 年 2 月 5 日で、受胎日は 20[redacted] 年 2 月 19 日（Day 111、KRN23 の最終投与から 54 日）頃と考えられた。20[redacted] 年 3 月 3 日に被験者が在宅妊娠検査で陽性を確認し、その 2 日後に血清ヒト絨毛性ゴナドトロピン検査によって妊娠が確認された。妊娠と診断されたときの在胎期間は、超音波検査により 7 週間と 2 日と推定されたため、胎児は Day 73（KRN23 の最終投与から 16 日）から KRN23 の曝露を受けている可能性がある。Day 142 及び Day 175（KRN23 の最終投与から 85 日及び 118 日）に、被験者に妊娠を脅かす斑点及び痙攣が発現した。出生前の臨床検査では異常はなく、被験者は妊娠糖尿病を合併しなかった。推定された出産予定日と相違なく、20[redacted] 年 11 月 9 日（KRN23 の最終投与から 318 日）、被験者は帝王切開により体重 8 ポンドの健康な女児を出産した。アプガー指数は 1 分で 9、5 分で 9 であった。被験者及び乳児のいずれにおいても、重篤な有害事象は報告されなかった。母乳栄養の有無に関する情報は提供されなかった。

[redacted]（UX023-CL303 試験）：当該被験者は妊娠歴のない 26 歳の女性であり、20[redacted] 年 1 月 19 日にプラセボ群に割り付けられ治験を開始した。2016 年 7 月 6 日（Day 170）に KRN23 の投与が開始され、20[redacted] 年 3 月 16 日（Day 423）で KRN23 は最終投与となった。最終月経は 20[redacted] 年 3 月 1 日（Day 408）であり、受胎日は 20[redacted] 年 3 月 15 日（Day 422）と推定された。Day 453 に尿妊娠検査が陽性となり、Day 459 に血清妊娠検査で妊娠が確認され、以降、治験薬の投与は中止となった。20[redacted] 年 6 月 30 日（KRN23 の最終投与から 107 日）に、被験者は治療来院を終了し、この時点で妊娠 17 週間であった。20[redacted] 年 7 月 26 日（KRN23 の最終投与から 133 日）時点で被験者は妊娠 21 週間であり、合併症なく健康で、胎児の超音波検査は正常であったことが医師により報告された。被験者は満期まで妊娠を継続し、妊娠中に合併症を生じることなく、妊娠 38 週目に健康な女児を出産した。女児のアプガー指数は 10、身長は 20 cm、体重は 3.5 kg であり、先天異常はなく、その他の異常もなかった。

[redacted]（UX023-CL303 試験）：当該被験者は妊娠歴のない 35 歳の女性であり、20[redacted] 年 4 月 19 日にプラセボ群に割り付けられ、治験を開始した。20[redacted] 年 11 月 3 日（Day 169）に KRN23 の投与が開始され、20[redacted] 年 4 月 19 日（Day 336）が KRN23 の最終投与となった。最終月経は

20[redacted] 年 3 月 26 日（Day 312）であり、受胎日は 20[redacted] 年 4 月 9 日（Day 326）頃と推定された。Day 345 に尿妊娠検査が陽性となり、規定外の血清妊娠検査で妊娠が確認され、治験を中止した。被験者は満期まで妊娠を継続し、合併症はなく、20[redacted] 年 12 月 21 日に健康な乳児を出産した。

5.5 過量投与

KRN23 の過量投与による毒性の情報は報告されていない。

5.6 薬物乱用

KRN23 の薬物乱用や薬物依存に関係した情報は報告されていない。

5.7 離脱症状及び反跳現象

KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験に参加し、UX023-CL203 試験に登録された被験者では、KRN23-INT-002 試験終了に伴う KRN23 の投与終了後、血清リン濃度がベースライン値まで低下した。KRN23-INT-002 試験終了から UX023-CL203 試験開始まで 1.5～3.5 年の期間をおいて KRN23 の投与が再開されたが、中止に至るような有害事象、治療の再開に伴う有害事象は認められなかった。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

KRN23 の臨床試験では、運動能及び機械操作能への影響に関する試験は実施していない。

UX023-CL303 試験の Total KRN23 では、MedDRA の SOC で「神経系障害」に属する有害事象として、「頭痛」、「下肢静止不能症候群」、「浮動性めまい」等が発現し、「精神障害」に属する有害事象として、「うつ病」、「不眠症」等が発現したが、これらの事象の発現割合はいずれも低かった。「下肢静止不能症候群」は 15 名（11.2%）に発現したが、UX023-CL303 試験ではプラセボ群でも KRN23 群と同等に発現しており、KRN23 特有に発現する事象ではないと考えられた。その他の事象のほとんどは副作用とは判断されなかった。

UX023-CL304 試験では、MedDRA の SOC で「神経系障害」に属する有害事象として、「感覚鈍麻」、「錯感覚」等が発現し、「精神障害」に属する有害事象として、「不眠症」、「不安」等が発現した。これらの事象のほとんどは副作用とは判断されず、複数名に発現した副作用は認められなかった。

UX023-CL301 試験では、治験薬投与期及び継続投与期を含めて KRN23 を投与された被験者において、「神経系障害」に属する有害事象として「頭痛」が 12 名（23.5%）に発現したが、3 名を除き副作用とは判断されなかった。「精神障害」に属する有害事象は「不安」及び「自閉症スペクトラム障害」が各 1 名に発現したが、副作用とは判断されなかった。KRN23-003 試験では「神経系障害」及び「精神障害」に属する副作用は発現しなかった。

KRN23-002 試験では、「神経系障害」に属する有害事象「頭痛」が 2 名、「浮動性めまい」、「感覚鈍麻」、「ヘルペス後神経痛」、「神経根障害」が各 1 名に発現したが、「感覚鈍麻」の 1 名を除き副作用とは判断されなかった。「精神障害」に属する有害事象として「うつ病」及び「不眠症」が各 1 名に発現したが、「不眠症」の 1 名を除き副作用とは判断されなかった。

以上のことから、成人並びに小児 XLH 患者及び TIO 患者を対象とした試験における「神経系障害」及び「精神障害」に属する有害事象の発現割合はいずれも低く、KRN23 は、機械を運転したり操作したりする能力に影響を及ぼしたり、精神能力を損なうことはないと推察された。

6 市販後データ

KRN23 は 2018 年 2 月に欧州で、X 線画像で骨疾患を認める 1 歳以上の小児及び成長期にある青年期の XLH 患者の治療薬として、条件付き医薬品製造販売承認を取得した。また、同年 4 月に米国で、成人及び 1 歳以上の小児 XLH 患者の治療薬として製造販売承認を取得した。本邦においては、2018 年 12 月時点で医薬品製造販売承認は受けておらず、市販されていない。

2018 年 7 月 31 日までに、市販の製品及び Early access programme として累計 402 名の患者に KRN23 が投与された。Early access programme は欧州、イスラエル、ラテンアメリカ、Gulf Cooperation Council countries で承認されている。

2018 年 2 月 19 日から 2018 年 8 月 18 日の期間に収集された情報を基に Periodic Safety Update Report の初版が作成された。当該期間に報告された有害事象の大部分は、KRN23 の予測できる副作用、又は治療中の基礎疾患に起因するものであり、KRN23 使用に関連する新たな安全性の懸念は認められなかった。また、本調査単位期間後の 2018 年 9 月 21 日に欧州のリスクマネジメントプランが第 4 版に改訂されたが、重要な特定されたリスクおよび重要な潜在的リスクに対する変更はなかった。

7 付録

Table 7-1 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験における有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC]	CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) Placebo N = 66		CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) KRN23 N = 68		Total KRN23 N = 134		CL304 KRN23 N = 14		INT-001/002* KRN23 N = 28		Overall KRN23 N = 176	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	61	(92.4)	64	(94.1)	131	(97.8)	14	(100)	27	(96.4)	172	(97.7)
[血液およびリンパ系障害]	0		0		4	(3.0)	0		1	(3.6)	5	(2.8)
貧血	0		0		2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
鉄欠乏性貧血	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
リンパ節症	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
小球性貧血	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
[心臓障害]	1	(1.5)	1	(1.5)	6	(4.5)	1	(7.1)	2	(7.1)	9	(5.1)
動悸	0		0		2	(1.5)	0		1	(3.6)	3	(1.7)
徐脈	0		0		0		1	(7.1)	1	(3.6)	2	(1.1)
頻脈	1	(1.5)	1	(1.5)	2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
左室機能不全	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
左房拡大	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
拡張機能障害	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
[耳および迷路障害]	5	(7.6)	6	(8.8)	10	(7.5)	1	(7.1)	6	(21.4)	17	(9.7)
回転性めまい	1	(1.5)	2	(2.9)	3	(2.2)	0		3	(10.7)	6	(3.4)
耳痛	0		0		1	(0.7)	0		2	(7.1)	3	(1.7)
聴力低下	1	(1.5)	1	(1.5)	1	(0.7)	1	(7.1)	1	(3.6)	3	(1.7)
耳鳴	2	(3.0)	1	(1.5)	2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
片耳難聴	0		0		1	(0.7)	0		1	(3.6)	2	(1.1)
乗物酔い	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
耳不快感	1	(1.5)	1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
難聴	1	(1.5)	0		0		0		0		0	
突発性難聴	1	(1.5)	0		0		0		0		0	
[内分泌障害]	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
甲状腺機能低下症	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
[眼障害]	0		1	(1.5)	4	(3.0)	0		1	(3.6)	5	(2.8)
霰粒腫	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
結膜沈着物	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
眼乾燥	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
緑内障	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
網膜出血	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
眼そう痒症	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
眼瞼痛	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
[胃腸障害]	18	(27.3)	20	(29.4)	51	(38.1)	7	(50.0)	19	(67.9)	77	(43.8)
下痢	5	(7.6)	5	(7.4)	12	(9.0)	1	(7.1)	6	(21.4)	19	(10.8)
悪心	6	(9.1)	7	(10.3)	12	(9.0)	2	(14.3)	4	(14.3)	18	(10.2)
歯痛	1	(1.5)	3	(4.4)	15	(11.2)	1	(7.1)	2	(7.1)	18	(10.2)
上腹部痛	0		1	(1.5)	7	(5.2)	2	(14.3)	4	(14.3)	13	(7.4)
便秘	0		6	(8.8)	6	(4.5)	3	(21.4)	1	(3.6)	10	(5.7)
腹部不快感	0		1	(1.5)	3	(2.2)	2	(14.3)	4	(14.3)	9	(5.1)
腹痛	2	(3.0)	1	(1.5)	5	(3.7)	2	(14.3)	2	(7.1)	9	(5.1)
消化不良	3	(4.5)	1	(1.5)	3	(2.2)	0		3	(10.7)	6	(3.4)
胃食道逆流性疾患	0		0		1	(0.7)	1	(7.1)	3	(10.7)	5	(2.8)
嘔吐	2	(3.0)	1	(1.5)	4	(3.0)	0		1	(3.6)	5	(2.8)
腹部膨満	0		1	(1.5)	2	(1.5)	1	(7.1)	0		3	(1.7)
過敏性腸症候群	0		1	(1.5)	1	(0.7)	1	(7.1)	1	(3.6)	3	(1.7)
弛緩歯	0		0		3	(2.2)	0		0		3	(1.7)
食中毒	2	(3.0)	1	(1.5)	1	(0.7)	0		1	(3.6)	2	(1.1)
胃炎	0		0		2	(1.5)	0		0		2	(1.1)

Table 7-1 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験における有害事象発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

[SOC]	CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) Placebo N = 66		CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) KRN23 N = 68		Total KRN23 N = 134		CL304 KRN23 N = 14		INT-001/002* KRN23 N = 28		Overall KRN23 N = 176	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
歯肉腫脹	0		0		0		2	(14.3)	0		2	(1.1)
血便排泄	0		0		1	(0.7)	0		1	(3.6)	2	(1.1)
口腔内潰瘍形成	1	(1.5)	0		1	(0.7)	1	(7.1)	0		2	(1.1)
歯周病	0		0		1	(0.7)	1	(7.1)	0		2	(1.1)
口内炎	0		0		2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
大腸炎	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
齲歯	1	(1.5)	1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
歯肉痛	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
口唇潰瘍	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
食道痛	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
食道炎	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
口腔内痛	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
歯の知覚過敏	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
舌腫脹	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
歯の脱落	1	(1.5)	0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
噴出性嘔吐	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
口唇水疱	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
歯肉潰瘍	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
心窩部不快感	1	(1.5)	0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
口の感覚鈍麻	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
歯状態不良	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
便通不規則	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
口腔灼熱感症候群	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
非感染性歯肉炎	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
下腹部痛	1	(1.5)	0		0		0		0		0	
アフタ性潰瘍	1	(1.5)	0		0		0		0		0	
歯組織の壊死	1	(1.5)	0		0		0		0		0	
[一般・全身障害および投与部位の状態]	18	(27.3)	20	(29.4)	57	(42.5)	10	(71.4)	14	(50.0)	81	(46.0)
疲労	6	(9.1)	6	(8.8)	18	(13.4)	2	(14.3)	4	(14.3)	24	(13.6)
疼痛	5	(7.6)	5	(7.4)	15	(11.2)	5	(35.7)	1	(3.6)	21	(11.9)
注射部位反応	2	(3.0)	2	(2.9)	11	(8.2)	2	(14.3)	5	(17.9)	18	(10.2)
注射部位紅斑	2	(3.0)	3	(4.4)	8	(6.0)	0		2	(7.1)	10	(5.7)
無力症	2	(3.0)	2	(2.9)	4	(3.0)	2	(14.3)	0		6	(3.4)
インフルエンザ様疾患	1	(1.5)	1	(1.5)	2	(1.5)	2	(14.3)	2	(7.1)	6	(3.4)
注射部位疼痛	2	(3.0)	0		2	(1.5)	2	(14.3)	2	(7.1)	6	(3.4)
注射部位そう痒感	0		1	(1.5)	4	(3.0)	1	(7.1)	1	(3.6)	6	(3.4)
末梢腫脹	1	(1.5)	2	(2.9)	3	(2.2)	1	(7.1)	2	(7.1)	6	(3.4)
注射部位蕁麻疹	0		0		1	(0.7)	3	(21.4)	1	(3.6)	5	(2.8)
発熱	0		0		4	(3.0)	1	(7.1)	0		5	(2.8)
倦怠感	0		1	(1.5)	2	(1.5)	0		1	(3.6)	3	(1.7)
末梢性浮腫	0		0		1	(0.7)	1	(7.1)	1	(3.6)	3	(1.7)
血管穿刺部位内出血	0		1	(1.5)	2	(1.5)	0		1	(3.6)	3	(1.7)
胸部不快感	0		0		1	(0.7)	1	(7.1)	0		2	(1.1)
注射部位内出血	2	(3.0)	1	(1.5)	2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
注射部位血腫	1	(1.5)	1	(1.5)	1	(0.7)	0		1	(3.6)	2	(1.1)
注射部位過敏反応	0		0		2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
注射部位発疹	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		1	(3.6)	2	(1.1)
適用部位発疹	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
胸痛	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
不快感	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
異常感	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)

Table 7-1 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験における有害事象発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

[SOC]	CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) Placebo N = 66		CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) KRN23 N = 68		Total KRN23 N = 134		CL304 KRN23 N = 14		INT-001/002* KRN23 N = 28		Overall KRN23 N = 176	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
冷感	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
熱感	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
歩行障害	1	(1.5)	0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
重力性浮腫	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
低体温	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
治癒不良	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
注射部位出血	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
注射部位炎症	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
局所反応	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
腫脹	1	(1.5)	0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
適用部位蕁麻疹	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
分泌物分泌	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
小結節	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
非心臓性胸痛	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
早期満腹	1	(1.5)	0		0		0		0		0	
[肝胆道系障害]	0		0		4	(3.0)	1	(7.1)	1	(3.6)	6	(3.4)
脂肪肝	0		0		2	(1.5)	1	(7.1)	1	(3.6)	4	(2.3)
胆石症	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
肝機能異常	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
[免疫系障害]	1	(1.5)	0		6	(4.5)	2	(14.3)	2	(7.1)	10	(5.7)
季節性アレルギー	1	(1.5)	0		5	(3.7)	1	(7.1)	2	(7.1)	8	(4.5)
薬物過敏症	0		0		0		2	(14.3)	0		2	(1.1)
過敏症	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
[感染症および寄生虫症]	30	(45.5)	33	(48.5)	82	(61.2)	11	(78.6)	25	(89.3)	118	(67.0)
上咽頭炎	6	(9.1)	9	(13.2)	30	(22.4)	3	(21.4)	12	(42.9)	45	(25.6)
歯膿瘍	5	(7.6)	9	(13.2)	18	(13.4)	4	(28.6)	1	(3.6)	23	(13.1)
上気道感染	6	(9.1)	4	(5.9)	10	(7.5)	0		5	(17.9)	15	(8.5)
インフルエンザ	3	(4.5)	3	(4.4)	10	(7.5)	1	(7.1)	2	(7.1)	13	(7.4)
副鼻腔炎	2	(3.0)	2	(2.9)	4	(3.0)	2	(14.3)	6	(21.4)	12	(6.8)
尿路感染	4	(6.1)	3	(4.4)	6	(4.5)	2	(14.3)	4	(14.3)	12	(6.8)
気管支炎	1	(1.5)	1	(1.5)	4	(3.0)	1	(7.1)	3	(10.7)	8	(4.5)
歯感染	2	(3.0)	0		2	(1.5)	1	(7.1)	4	(14.3)	7	(4.0)
口腔ヘルペス	0		1	(1.5)	6	(4.5)	0		1	(3.6)	7	(4.0)
耳感染	2	(3.0)	2	(2.9)	3	(2.2)	0		3	(10.7)	6	(3.4)
ウイルス性胃腸炎	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		5	(17.9)	6	(3.4)
胃腸炎	2	(3.0)	0		4	(3.0)	0		1	(3.6)	5	(2.8)
咽頭炎	1	(1.5)	2	(2.9)	3	(2.2)	1	(7.1)	1	(3.6)	5	(2.8)
喉頭炎	1	(1.5)	1	(1.5)	1	(0.7)	1	(7.1)	2	(7.1)	4	(2.3)
レンサ球菌性咽頭炎	0		0		1	(0.7)	2	(14.3)	1	(3.6)	4	(2.3)
麦粒腫	1	(1.5)	1	(1.5)	3	(2.2)	0		0		3	(1.7)
ウイルス感染	0		0		1	(0.7)	0		2	(7.1)	3	(1.7)
外陰腟真菌感染	0		0		1	(0.7)	1	(7.1)	1	(3.6)	3	(1.7)
根管感染	0		0		1	(0.7)	1	(7.1)	1	(3.6)	3	(1.7)
歯肉炎	0		0		1	(0.7)	1	(7.1)	0		2	(1.1)
歯周炎	0		0		1	(0.7)	1	(7.1)	0		2	(1.1)
鼻炎	1	(1.5)	0		2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
口角口唇炎	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
細菌性腟症	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
眼感染	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
陰部ヘルペス	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
帯状疱疹	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
食道カンジダ症	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)

Table 7-1 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験における有害事象発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

[SOC]	CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) Placebo N = 66		CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) KRN23 N = 68		Total KRN23 N = 134		CL304 KRN23 N = 14		INT-001/002* KRN23 N = 28		Overall KRN23 N = 176	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
口腔カンジダ症	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
中耳炎	1	(1.5)	0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
歯冠周囲炎	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
肺炎	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
術後創感染	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
皮下組織膿瘍	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
歯肉膿瘍	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
ブドウ球菌感染	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
細菌感染	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
肺感染	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
ウイルス性気道感染	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
気道感染	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
口腔ウイルス感染	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
蜂巣炎	1	(1.5)	0		0		0		0		0	
結膜炎	1	(1.5)	0		0		0		0		0	
真菌感染	1	(1.5)	0		0		0		0		0	
足部白癬	1	(1.5)	0		0		0		0		0	
[傷害、中毒および処置合併症]	14	(21.2)	12	(17.6)	34	(25.4)	9	(64.3)	12	(42.9)	55	(31.3)
処置による疼痛	0		4	(5.9)	11	(8.2)	7	(50.0)	3	(10.7)	21	(11.9)
転倒	0		0		7	(5.2)	3	(21.4)	1	(3.6)	11	(6.3)
挫傷	1	(1.5)	2	(2.9)	4	(3.0)	1	(7.1)	2	(7.1)	7	(4.0)
歯牙破折	2	(3.0)	2	(2.9)	2	(1.5)	1	(7.1)	3	(10.7)	6	(3.4)
靭帯捻挫	6	(9.1)	1	(1.5)	3	(2.2)	1	(7.1)	1	(3.6)	5	(2.8)
交通事故	1	(1.5)	2	(2.9)	3	(2.2)	0		0		3	(1.7)
節足動物咬傷	0		0		1	(0.7)	0		1	(3.6)	2	(1.1)
頭部損傷	0		0		1	(0.7)	0		1	(3.6)	2	(1.1)
腱断裂	0		1	(1.5)	2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
歯牙損傷	0		0		1	(0.7)	1	(7.1)	0		2	(1.1)
肉離れ	0		0		1	(0.7)	0		1	(3.6)	2	(1.1)
切開部位そう痒感	0		0		0		2	(14.3)	0		2	(1.1)
外傷後疼痛	2	(3.0)	0		0		0		2	(7.1)	2	(1.1)
処置後腫脹	0		0		0		1	(7.1)	1	(3.6)	2	(1.1)
処置による悪心	0		0		2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
第 2 度熱傷	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
軟骨損傷	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
上顆炎	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
足骨折	1	(1.5)	0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
損傷	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
反復性挫傷	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
軟部組織損傷	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
硬膜下血腫	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
サンバーン	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
腱損傷	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
歯肉損傷	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
熱傷	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
処置後下痢	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
関節損傷	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
皮膚擦過傷	1	(1.5)	1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
処置による嘔吐	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
注射に伴う反応	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
半月板損傷	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)

Table 7-1 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験における有害事象発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

[SOC]	CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) Placebo N = 66		CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) KRN23 N = 68		Total KRN23 N = 134		CL304 KRN23 N = 14		INT-001/002* KRN23 N = 28		Overall KRN23 N = 176	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
処置後発熱	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
皮下血腫	2	(3.0)	0		0		0		0		0	
[臨床検査]	9	(13.6)	14	(20.6)	39	(29.1)	6	(42.9)	4	(14.3)	49	(27.8)
血中副甲状腺ホルモン増加	1	(1.5)	4	(5.9)	7	(5.2)	0		0		7	(4.0)
ビタミン D 減少	0		1	(1.5)	6	(4.5)	1	(7.1)	0		7	(4.0)
腎超音波検査異常	0		0		4	(3.0)	1	(7.1)	0		5	(2.8)
血中ブドウ糖増加	0		2	(2.9)	4	(3.0)	0		0		4	(2.3)
血中 25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少	0		2	(2.9)	3	(2.2)	1	(7.1)	0		4	(2.3)
好酸球数増加	2	(3.0)	1	(1.5)	2	(1.5)	1	(7.1)	0		3	(1.7)
好中球数減少	0		0		1	(0.7)	0		2	(7.1)	3	(1.7)
体重増加	0		0		3	(2.2)	0		0		3	(1.7)
血中リン増加	0		3	(4.4)	3	(2.2)	0		0		3	(1.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		1	(1.5)	3	(2.2)	0		0		3	(1.7)
血清1型プロコラーゲン-N-プロペプチド増加	0		0		3	(2.2)	0		0		3	(1.7)
血中コレステロール増加	0		0		1	(0.7)	1	(7.1)	0		2	(1.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		0		0		0		2	(7.1)	2	(1.1)
血圧上昇	1	(1.5)	0		2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
血中尿酸増加	1	(1.5)	0		1	(0.7)	1	(7.1)	0		2	(1.1)
ヘマトクリット減少	0		0		2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
ヘモグロビン減少	0		0		2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
尿中カルシウム減少	0		0		2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
C-テロペプチド増加	1	(1.5)	0		2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
アミラーゼ増加	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
抱合ビリルビン増加	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
血中ビリルビン増加	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
血中カルシウム減少	1	(1.5)	1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
血圧低下	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
拡張期血圧上昇	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
血中トリグリセリド増加	1	(1.5)	0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
リパーゼ増加	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
肝機能検査異常	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
平均赤血球ヘモグロビン濃度増加	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
白血球数減少	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
駆出率減少	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
血中 1, 25-ジヒドロキシコレカルシフェロール増加	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
尿中リン増加	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
尿中リン減少	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
糸球体濾過率減少	1	(1.5)	0		0		0		0		0	
体重減少	1	(1.5)	0		0		0		0		0	
[代謝および栄養障害]	6	(9.1)	9	(13.2)	29	(21.6)	4	(28.6)	0		33	(18.8)
ビタミン D 欠乏	3	(4.5)	5	(7.4)	14	(10.4)	2	(14.3)	0		16	(9.1)

Table 7-1 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験における有害事象発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

[SOC]	CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) Placebo N = 66		CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) KRN23 N = 68		Total KRN23 N = 134		CL304 KRN23 N = 14		INT-001/002* KRN23 N = 28		Overall KRN23 N = 176	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
高リン酸塩血症	0		1	(1.5)	5	(3.7)	0		0		5	(2.8)
低カルシウム血症	1	(1.5)	1	(1.5)	2	(1.5)	1	(7.1)	0		3	(1.7)
鉄欠乏	0		0		3	(2.2)	0		0		3	(1.7)
食欲減退	1	(1.5)	1	(1.5)	3	(2.2)	0		0		3	(1.7)
高コレステロール血症	1	(1.5)	0		2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
異常体重減少	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
葉酸欠乏	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
高尿酸血症	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
低リン酸血症	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
2 型糖尿病	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
[筋骨格系および結合組織障害]	30	(45.5)	26	(38.2)	81	(60.4)	9	(64.3)	19	(67.9)	109	(61.9)
関節痛	16	(24.2)	6	(8.8)	32	(23.9)	5	(35.7)	12	(42.9)	49	(27.8)
背部痛	6	(9.1)	10	(14.7)	22	(16.4)	4	(28.6)	9	(32.1)	35	(19.9)
四肢痛	10	(15.2)	5	(7.4)	15	(11.2)	2	(14.3)	7	(25.0)	24	(13.6)
筋痙縮	2	(3.0)	5	(7.4)	12	(9.0)	4	(28.6)	3	(10.7)	19	(10.8)
筋骨格痛	4	(6.1)	2	(2.9)	14	(10.4)	1	(7.1)	4	(14.3)	19	(10.8)
骨痛	5	(7.6)	1	(1.5)	9	(6.7)	3	(21.4)	0		12	(6.8)
筋肉痛	1	(1.5)	3	(4.4)	9	(6.7)	0		3	(10.7)	12	(6.8)
関節腫脹	0		0		5	(3.7)	2	(14.3)	3	(10.7)	10	(5.7)
頚部痛	1	(1.5)	1	(1.5)	6	(4.5)	1	(7.1)	2	(7.1)	9	(5.1)
筋骨格系胸痛	0		1	(1.5)	5	(3.7)	2	(14.3)	1	(3.6)	8	(4.5)
筋力低下	1	(1.5)	0		5	(3.7)	1	(7.1)	0		6	(3.4)
側腹部痛	0		0		3	(2.2)	0		2	(7.1)	5	(2.8)
筋骨格硬直	3	(4.5)	2	(2.9)	4	(3.0)	0		1	(3.6)	5	(2.8)
関節硬直	0		0		4	(3.0)	0		0		4	(2.3)
変形性関節症	0		0		1	(0.7)	3	(21.4)	0		4	(2.3)
腱炎	0		0		1	(0.7)	1	(7.1)	1	(3.6)	3	(1.7)
脊椎痛	0		0		1	(0.7)	2	(14.3)	0		3	(1.7)
関節雑音	0		0		1	(0.7)	0		2	(7.1)	3	(1.7)
頚部脊柱管狭窄症	0		0		1	(0.7)	0		1	(3.6)	2	(1.1)
外骨腫	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		1	(3.6)	2	(1.1)
尚径部痛	0		1	(1.5)	2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
筋萎縮	0		0		0		2	(14.3)	0		2	(1.1)
脊柱管狭窄症	0		0		1	(0.7)	0		1	(3.6)	2	(1.1)
関節可動域低下	0		0		2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
筋緊張	0		1	(1.5)	2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
関節炎	1	(1.5)	0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
関節滲出液	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
筋攣縮	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
顎痛	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
滑液嚢腫	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
弾発指	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
開口障害	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
偽関節	1	(1.5)	0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
椎間板突出	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
筋骨格不快感	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
四肢不快感	1	(1.5)	0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
椎間板線維輪断裂	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
靱帯痛	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
関節ロック	1	(1.5)	0		0		0		0		0	

Table 7-1 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験における有害事象発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

[SOC]	CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) Placebo N = 66		CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) KRN23 N = 68		Total KRN23 N = 134		CL304 KRN23 N = 14		INT-001/002* KRN23 N = 28		Overall KRN23 N = 176	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	1	(1.5)	2	(2.9)	4	(3.0)	0		1	(3.6)	5	(2.8)
メラノサイト性母斑	0		2	(2.9)	2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
アクロコルドン	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
乳癌	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
良性副甲状腺腫瘍	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
脂漏性角化症	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
皮膚乳頭腫	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
浸潤性乳管癌	1	(1.5)	0		0		0		0		0	
[神経系障害]	16	(24.2)	26	(38.2)	60	(44.8)	7	(50.0)	19	(67.9)	86	(48.9)
頭痛	5	(7.6)	9	(13.2)	27	(20.1)	2	(14.3)	6	(21.4)	35	(19.9)
下肢静止不能症候群	4	(6.1)	8	(11.8)	15	(11.2)	1	(7.1)	5	(17.9)	21	(11.9)
浮動性めまい	4	(6.1)	7	(10.3)	10	(7.5)	1	(7.1)	6	(21.4)	17	(9.7)
感覚鈍麻	1	(1.5)	1	(1.5)	6	(4.5)	3	(21.4)	1	(3.6)	10	(5.7)
錯感覚	1	(1.5)	0		4	(3.0)	3	(21.4)	1	(3.6)	8	(4.5)
片頭痛	1	(1.5)	0		3	(2.2)	1	(7.1)	2	(7.1)	6	(3.4)
注意力障害	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		2	(7.1)	3	(1.7)
嗜眠	0		2	(2.9)	3	(2.2)	0		0		3	(1.7)
神経痛	0		1	(1.5)	2	(1.5)	1	(7.1)	0		3	(1.7)
失神寸前の状態	1	(1.5)	1	(1.5)	2	(1.5)	0		1	(3.6)	3	(1.7)
坐骨神経痛	0		0		1	(0.7)	1	(7.1)	1	(3.6)	3	(1.7)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0		0		2	(1.5)	0		1	(3.6)	3	(1.7)
失神	0		0		1	(0.7)	1	(7.1)	1	(3.6)	3	(1.7)
灼熱感	1	(1.5)	0		0		0		2	(7.1)	2	(1.1)
傾眠	0		0		2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
三叉神経痛	0		1	(1.5)	2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
味覚消失	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
アカシジア	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
健忘	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
無嗅覚	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
失語症	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
手根管症候群	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
協調運動異常	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
異常感覚	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
ジスキネジア	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
頭部不快感	1	(1.5)	0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
記憶障害	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
脊髄症	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
神経圧迫	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
神経炎	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
嗅覚錯誤	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
外傷後頭痛	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
視野欠損	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
平衡障害	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
運動機能障害	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
部分発作	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
末梢性ニューロパチー	1	(1.5)	0		0		0		0		0	
[妊娠、産褥および周産期の状態]	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
妊娠	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)

Table 7-1 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験における有害事象発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

[SOC]	CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) Placebo N = 66		CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) KRN23 N = 68		Total KRN23 N = 134		CL304 KRN23 N = 14		INT-001/002* KRN23 N = 28		Overall KRN23 N = 176	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[精神障害]	3	(4.5)	4	(5.9)	20	(14.9)	4	(28.6)	5	(17.9)	29	(16.5)
うつ病	1	(1.5)	2	(2.9)	9	(6.7)	0		2	(7.1)	11	(6.3)
不眠症	1	(1.5)	1	(1.5)	6	(4.5)	3	(21.4)	1	(3.6)	10	(5.7)
不安	1	(1.5)	1	(1.5)	2	(1.5)	2	(14.3)	2	(7.1)	6	(3.4)
悪夢	0		0		1	(0.7)	1	(7.1)	0		2	(1.1)
歯ぎしり	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
錯乱状態	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
抑うつ気分	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
易刺激性	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
抑うつ症状	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
[腎および尿路障害]	2	(3.0)	1	(1.5)	15	(11.2)	1	(7.1)	4	(14.3)	20	(11.4)
腎石灰沈着症	0		0		6	(4.5)	0		0		6	(3.4)
腎結石症	0		0		3	(2.2)	0		1	(3.6)	4	(2.3)
頻尿	1	(1.5)	0		1	(0.7)	0		2	(7.1)	3	(1.7)
腎臓痛	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		1	(3.6)	2	(1.1)
膀胱痛	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
排尿困難	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
糖尿	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
血尿	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
水腎症	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
高カルシウム尿症	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
多尿	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
腎仙痛	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
腎盂腎杯拡張症	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
夜間頻尿	1	(1.5)	0		0		0		0		0	
[生殖系および乳房障害]	2	(3.0)	2	(2.9)	7	(5.2)	2	(14.3)	3	(10.7)	12	(6.8)
月経困難症	0		2	(2.9)	2	(1.5)	1	(7.1)	2	(7.1)	5	(2.8)
不規則月経	0		1	(1.5)	3	(2.2)	0		0		3	(1.7)
骨盤痛	0		0		2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
子宮出血	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
外陰腟不快感	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
子宮付属器嚢胞	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
勃起不全	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
乳房腫瘤	1	(1.5)	0		0		0		0		0	
排卵障害	1	(1.5)	0		0		0		0		0	
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	11	(16.7)	11	(16.2)	29	(21.6)	5	(35.7)	8	(28.6)	42	(23.9)
咳嗽	3	(4.5)	3	(4.4)	12	(9.0)	2	(14.3)	2	(7.1)	16	(9.1)
口腔咽頭痛	7	(10.6)	1	(1.5)	7	(5.2)	2	(14.3)	1	(3.6)	10	(5.7)
副鼻腔うっ血	0		1	(1.5)	3	(2.2)	3	(21.4)	2	(7.1)	8	(4.5)
鼻閉	2	(3.0)	2	(2.9)	5	(3.7)	1	(7.1)	1	(3.6)	7	(4.0)
鼻漏	3	(4.5)	4	(5.9)	6	(4.5)	0		0		6	(3.4)
喘息	0		1	(1.5)	3	(2.2)	0		1	(3.6)	4	(2.3)
呼吸困難	0		0		1	(0.7)	0		1	(3.6)	2	(1.1)
呼吸時疼痛	0		0		0		0		2	(7.1)	2	(1.1)
湿性咳嗽	0		0		1	(0.7)	1	(7.1)	0		2	(1.1)
扁桃肥大	0		0		0		0		2	(7.1)	2	(1.1)
喘鳴	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		1	(3.6)	2	(1.1)
気道うっ血	0		0		1	(0.7)	1	(7.1)	0		2	(1.1)
鼻出血	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
鼻乾燥	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
胸膜痛	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
変色痰	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)

Table 7-1 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験における有害事象発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

[SOC]	CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) Placebo N = 66		CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) KRN23 N = 68		Total KRN23 N = 134		CL304 KRN23 N = 14		INT-001/002* KRN23 N = 28		Overall KRN23 N = 176	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
上気道の炎症	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
副鼻腔不快感	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
副鼻腔障害	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
アレルギー性呼吸器症状	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
上気道閉塞	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
下気道うっ血	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
くしゃみ	1	(1.5)	0		0		0		0		0	
[皮膚および皮下組織障害]	6	(9.1)	10	(14.7)	23	(17.2)	5	(35.7)	7	(25.0)	35	(19.9)
発疹	3	(4.5)	0		3	(2.2)	2	(14.3)	1	(3.6)	6	(3.4)
そう痒症	0		1	(1.5)	5	(3.7)	0		0		5	(2.8)
接触皮膚炎	0		1	(1.5)	2	(1.5)	0		2	(7.1)	4	(2.3)
脱毛症	0		2	(2.9)	2	(1.5)	0		1	(3.6)	3	(1.7)
蕁麻疹	1	(1.5)	0		2	(1.5)	1	(7.1)	0		3	(1.7)
乾癬	0		1	(1.5)	2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
顔面腫脹	0		0		1	(0.7)	0		1	(3.6)	2	(1.1)
黄色腫	0		0		0		2	(14.3)	0		2	(1.1)
全身性そう痒症	0		0		1	(0.7)	1	(7.1)	0		2	(1.1)
ざ瘡	1	(1.5)	0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
冷汗	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
褥瘡性潰瘍	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
皮膚炎	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
アレルギー性皮膚炎	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
皮膚乾燥	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
湿疹	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
硬化性苔癬	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
汗疹	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
紅斑性皮疹	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
酒さ	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
脂漏性皮膚炎	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
皮膚変色	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
皮膚亀裂	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
皮膚刺激	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
皮膚反応	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
接触蕁麻疹	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
腕橈骨筋そう痒症	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
紅斑	1	(1.5)	0		0		0		0		0	
[外科および内科処置]	1	(1.5)	0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
抜歯	1	(1.5)	0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
[血管障害]	5	(7.6)	3	(4.4)	15	(11.2)	2	(14.3)	4	(14.3)	21	(11.9)
高血圧	2	(3.0)	2	(2.9)	7	(5.2)	1	(7.1)	1	(3.6)	9	(5.1)
ほてり	0		1	(1.5)	5	(3.7)	1	(7.1)	1	(3.6)	7	(4.0)
血腫	0		0		1	(0.7)	0		1	(3.6)	2	(1.1)
高血圧クリーゼ	0		0		1	(0.7)	0		1	(3.6)	2	(1.1)
低血圧	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
起立性低血圧	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
静脈瘤	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
静脈炎	1	(1.5)	0		0		0		0		0	
末梢静脈疾患	2	(3.0)	0		0		0		0		0	
[製品の問題]	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
注射針の問題	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
* Includes subjects who participated in KRN23-INT-001 only, and subjects who participated in both KRN23-INT-001 and KRN23-INT-002.
Percentage is based on N.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.3.2

Table 7-2 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験における副作用発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC]	CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) Placebo N = 66		CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) KRN23 N = 68		Total KRN23 N = 134		CL304 KRN23 N = 14		INT-001/002* KRN23 N = 28		Overall KRN23 N = 176	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	26	(39.4)	30	(44.1)	74	(55.2)	10	(71.4)	18	(64.3)	102	(58.0)
[心臓障害]	1	(1.5)	0		0		0		0		0	
頻脈	1	(1.5)	0		0		0		0		0	
[耳および迷路障害]	1	(1.5)	1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
回転性めまい	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
耳鳴	1	(1.5)	0		0		0		0		0	
突発性難聴	1	(1.5)	0		0		0		0		0	
[胃腸障害]	4	(6.1)	4	(5.9)	9	(6.7)	3	(21.4)	6	(21.4)	18	(10.2)
下痢	3	(4.5)	0		1	(0.7)	1	(7.1)	3	(10.7)	5	(2.8)
悪心	2	(3.0)	3	(4.4)	4	(3.0)	0		1	(3.6)	5	(2.8)
腹痛	2	(3.0)	0		0		2	(14.3)	0		2	(1.1)
上腹部痛	0		0		0		0		2	(7.1)	2	(1.1)
歯痛	0		1	(1.5)	2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
腹部不快感	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
消化不良	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
過敏性腸症候群	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
口腔内潰瘍形成	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
嘔吐	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	9	(13.6)	11	(16.2)	34	(25.4)	6	(42.9)	9	(32.1)	49	(27.8)
注射部位反応	1	(1.5)	2	(2.9)	11	(8.2)	2	(14.3)	5	(17.9)	18	(10.2)
注射部位紅斑	2	(3.0)	3	(4.4)	8	(6.0)	0		2	(7.1)	10	(5.7)
疲労	1	(1.5)	2	(2.9)	4	(3.0)	1	(7.1)	1	(3.6)	6	(3.4)
注射部位疼痛	2	(3.0)	0		2	(1.5)	2	(14.3)	2	(7.1)	6	(3.4)
注射部位そう痒感	0		1	(1.5)	4	(3.0)	1	(7.1)	1	(3.6)	6	(3.4)
注射部位蕁麻疹	0		0		1	(0.7)	3	(21.4)	1	(3.6)	5	(2.8)
疼痛	1	(1.5)	2	(2.9)	5	(3.7)	0		0		5	(2.8)
無力症	0		1	(1.5)	1	(0.7)	2	(14.3)	0		3	(1.7)
インフルエンザ様疾患	0		0		1	(0.7)	0		1	(3.6)	2	(1.1)
注射部位血腫	1	(1.5)	1	(1.5)	1	(0.7)	0		1	(3.6)	2	(1.1)
注射部位過敏反応	0		0		2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
注射部位発疹	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		1	(3.6)	2	(1.1)
胸部不快感	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
注射部位内出血	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
注射部位出血	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
注射部位炎症	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
局所反応	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
倦怠感	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
歩行障害	1	(1.5)	0		0		0		0		0	
[肝胆道系障害]	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
脂肪肝	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
[感染症および寄生虫症]	1	(1.5)	0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
上咽頭炎	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
上気道感染	1	(1.5)	0		0		0		0		0	
[傷害、中毒および処置合併症]	0		1	(1.5)	3	(2.2)	0		0		3	(1.7)
肉離れ	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
処置後下痢	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
歯牙破折	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)

Table 7-2 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験における副作用発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

[SOC]	CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) Placebo N = 66		CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) KRN23 N = 68		Total KRN23 N = 134		CL304 KRN23 N = 14		INT-001/002* KRN23 N = 28		Overall KRN23 N = 176	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[臨床検査]	3	(4.5)	7	(10.3)	17	(12.7)	2	(14.3)	4	(14.3)	23	(13.1)
腎超音波検査異常	0		0		3	(2.2)	1	(7.1)	0		4	(2.3)
血中副甲状腺ホルモン増加	0		2	(2.9)	3	(2.2)	0		0		3	(1.7)
血中リン増加	0		3	(4.4)	3	(2.2)	0		0		3	(1.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		1	(1.5)	3	(2.2)	0		0		3	(1.7)
好中球数減少	0		0		0		0		2	(7.1)	2	(1.1)
血清 1 型プロコラーゲン-N-プロペプチド増加	0		0		2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
C-テロペプチド増加	1	(1.5)	0		2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
アミラーゼ増加	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
抱合ビリルビン増加	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
血中ビリルビン増加	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
血中カルシウム減少	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
血圧低下	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
リパーゼ増加	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
体重増加	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
白血球数減少	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
血中 1, 25-ジヒドロキシコレカルシフェロール増加	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
血中 25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
好酸球数増加	1	(1.5)	0		0		0		0		0	
糸球体濾過率減少	1	(1.5)	0		0		0		0		0	
[代謝および栄養障害]	1	(1.5)	3	(4.4)	8	(6.0)	1	(7.1)	0		9	(5.1)
高リン酸塩血症	0		1	(1.5)	5	(3.7)	0		0		5	(2.8)
低カルシウム血症	1	(1.5)	1	(1.5)	1	(0.7)	1	(7.1)	0		2	(1.1)
低リン酸血症	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
食欲減退	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
[筋骨格系および結合組織障害]	9	(13.6)	3	(4.4)	16	(11.9)	2	(14.3)	4	(14.3)	22	(12.5)
背部痛	2	(3.0)	1	(1.5)	6	(4.5)	1	(7.1)	1	(3.6)	8	(4.5)
関節痛	4	(6.1)	1	(1.5)	2	(1.5)	0		3	(10.7)	5	(2.8)
筋痙縮	1	(1.5)	1	(1.5)	3	(2.2)	1	(7.1)	0		4	(2.3)
筋骨格痛	0		0		2	(1.5)	1	(7.1)	1	(3.6)	4	(2.3)
四肢痛	1	(1.5)	1	(1.5)	3	(2.2)	0		1	(3.6)	4	(2.3)
骨痛	3	(4.5)	0		1	(0.7)	1	(7.1)	0		2	(1.1)
筋肉痛	0		0		2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
関節腫脹	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
変形性関節症	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
関節可動域低下	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
筋骨格硬直	2	(3.0)	0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
四肢不快感	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
脊椎痛	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
[神経系障害]	7	(10.6)	15	(22.1)	22	(16.4)	1	(7.1)	6	(21.4)	29	(16.5)
下肢静止不能症候群	4	(6.1)	8	(11.8)	14	(10.4)	1	(7.1)	2	(7.1)	17	(9.7)
頭痛	1	(1.5)	2	(2.9)	2	(1.5)	0		2	(7.1)	4	(2.3)
浮動性めまい	2	(3.0)	1	(1.5)	1	(0.7)	0		1	(3.6)	2	(1.1)
協調運動異常	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)

Table 7-2 成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験における副作用発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

[SOC]	CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) Placebo N = 66		CL303 Double-Blind Period (Week 0-24) KRN23 N = 68		Total KRN23 N = 134		CL304 KRN23 N = 14		INT-001/002* KRN23 N = 28		Overall KRN23 N = 176	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感覚鈍麻	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
嗜眠	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
片頭痛	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
神経痛	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
失神寸前の状態	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
三叉神経痛	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
頭部不快感	1	(1.5)	0		0		0		0		0	
[精神障害]	0		0		3	(2.2)	1	(7.1)	0		4	(2.3)
うつ病	0		0		2	(1.5)	0		0		2	(1.1)
不眠症	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
悪夢	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
[腎および尿路障害]	0		0		8	(6.0)	0		2	(7.1)	10	(5.7)
腎石灰沈着症	0		0		4	(3.0)	0		0		4	(2.3)
腎結石症	0		0		3	(2.2)	0		1	(3.6)	4	(2.3)
排尿困難	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
血尿	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
高カルシウム尿症	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
腎仙痛	0		0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
腎臓痛	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2	(3.0)	0		1	(0.7)	0		1	(3.6)	2	(1.1)
咳嗽	1	(1.5)	0		1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
副鼻腔障害	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
口腔咽頭痛	1	(1.5)	0		0		0		0		0	
[皮膚および皮下組織障害]	0		2	(2.9)	3	(2.2)	3	(21.4)	1	(3.6)	7	(4.0)
発疹	0		0		1	(0.7)	1	(7.1)	0		2	(1.1)
全身性そう痒症	0		0		1	(0.7)	1	(7.1)	0		2	(1.1)
脱毛症	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
そう痒症	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
皮膚反応	0		0		0		0		1	(3.6)	1	(0.6)
蕁麻疹	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(0.6)
[血管障害]	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)
ほてり	0		1	(1.5)	1	(0.7)	0		0		1	(0.6)

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
* Includes subjects who participated in KRN23-INT-001 only, and subjects who participated in both KRN23-INT-001 and KRN23-INT-002.
Percentage is based on N.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-2.4.2

Table 7-3 UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）における有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC]	KRN23 N = 29		Oral Phosphate/Active Vitamin D N = 32	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	29	(100)	27	(84.4)
[血液およびリンパ系障害]	1	(3.4)	1	(3.1)
鉄欠乏性貧血	1	(3.4)	0	
リンパ節症	0		1	(3.1)
[先天性、家族性および遺伝性障害]	3	(10.3)	1	(3.1)
歯牙形成不全	2	(6.9)	0	
頭蓋骨癒合症	1	(3.4)	1	(3.1)
アーノルド・キアリ奇形	0		1	(3.1)
[耳および迷路障害]	6	(20.7)	3	(9.4)
耳痛	4	(13.8)	1	(3.1)
乗物酔い	1	(3.4)	0	
耳不快感	1	(3.4)	0	
伝音難聴	0		1	(3.1)
耳垢分泌過多	0		1	(3.1)
[眼障害]	1	(3.4)	0	
眼球斜位	1	(3.4)	0	
[胃腸障害]	23	(79.3)	17	(53.1)
嘔吐	12	(41.4)	8	(25.0)
齲歯	9	(31.0)	2	(6.3)
下痢	7	(24.1)	2	(6.3)
便秘	5	(17.2)	0	
歯痛	4	(13.8)	1	(3.1)
上腹部痛	3	(10.3)	3	(9.4)
悪心	3	(10.3)	1	(3.1)
腹部不快感	2	(6.9)	2	(6.3)
腹痛	2	(6.9)	1	(3.1)
生歯	2	(6.9)	0	
下腹部痛	1	(3.4)	0	
血便排泄	1	(3.4)	0	
口腔内潰瘍形成	1	(3.4)	0	
歯の脱落	1	(3.4)	0	
弛緩歯	1	(3.4)	0	
肛門そう痒症	1	(3.4)	0	
便習慣変化	0		1	(3.1)
食中毒	0		1	(3.1)
排便回数増加	0		1	(3.1)
鼠径ヘルニア	0		1	(3.1)
変色歯	0		1	(3.1)
不正咬合	0		1	(3.1)
転位歯	0		1	(3.1)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	25	(86.2)	8	(25.0)
発熱	16	(55.2)	6	(18.8)
注射部位紅斑	9	(31.0)	0	
注射部位反応	7	(24.1)	0	
注射部位そう痒感	3	(10.3)	0	
注射部位発疹	3	(10.3)	0	
注射部位腫脹	3	(10.3)	0	
注射部位びらん	2	(6.9)	0	
注射部位蕁麻疹	2	(6.9)	0	
疼痛	2	(6.9)	0	
疲労	1	(3.4)	2	(6.3)
注射部位過敏反応	1	(3.4)	0	

Table 7-3 UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）における有害事象発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

[SOC]	KRN23 N = 29		Oral Phosphate/Active Vitamin D N = 32	
PT	n	(%)	n	(%)
注射部位炎症	1	(3.4)	0	
注射部位不快感	1	(3.4)	0	
注射部位丘疹	1	(3.4)	0	
インフルエンザ様疾患	0		1	(3.1)
[免疫系障害]	5	(17.2)	5	(15.6)
季節性アレルギー	4	(13.8)	2	(6.3)
動物アレルギー	1	(3.4)	0	
過敏症	1	(3.4)	2	(6.3)
乳アレルギー	1	(3.4)	0	
食物アレルギー	0		1	(3.1)
[感染症および寄生虫症]	23	(79.3)	24	(75.0)
上咽頭炎	11	(37.9)	14	(43.8)
歯膿瘍	8	(27.6)	3	(9.4)
インフルエンザ	4	(13.8)	6	(18.8)
上気道感染	3	(10.3)	3	(9.4)
耳感染	2	(6.9)	3	(9.4)
胃腸炎	2	(6.9)	3	(9.4)
ウイルス性胃腸炎	2	(6.9)	3	(9.4)
中耳炎	2	(6.9)	3	(9.4)
肺炎	2	(6.9)	0	
鼻炎	2	(6.9)	2	(6.3)
水痘	2	(6.9)	0	
ウイルス感染	2	(6.9)	1	(3.1)
蜂巣炎	1	(3.4)	0	
慢性副鼻腔炎	1	(3.4)	0	
耳垂感染	1	(3.4)	0	
手足口病	1	(3.4)	1	(3.1)
迷路炎	1	(3.4)	0	
急性中耳炎	1	(3.4)	0	
歯周炎	1	(3.4)	1	(3.1)
レンサ球菌性咽頭炎	1	(3.4)	1	(3.1)
唾液腺炎	1	(3.4)	0	
細菌性副鼻腔炎	1	(3.4)	0	
ライノウイルス感染	1	(3.4)	0	
気道感染	1	(3.4)	0	
ブドウ球菌皮膚感染	1	(3.4)	0	
咬傷感染	1	(3.4)	0	
結膜炎	0		1	(3.1)
蟯虫症	0		1	(3.1)
麦粒腫	0		1	(3.1)
膿痂疹	0		1	(3.1)
シラミ寄生	0		1	(3.1)
外耳炎	0		3	(9.4)
副鼻腔炎	0		1	(3.1)
ウイルス性上気道感染	0		2	(6.3)
ウイルス性胃炎	0		1	(3.1)
手白癬	0		1	(3.1)
[傷害、中毒および処置合併症]	11	(37.9)	2	(6.3)
挫傷	4	(13.8)	0	
転倒	3	(10.3)	0	
処置による疼痛	2	(6.9)	0	
動物咬傷	1	(3.4)	0	

Table 7-3 UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）における有害事象発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

[SOC]	KRN23 N = 29		Oral Phosphate/Active Vitamin D N = 32	
PT	n	(%)	n	(%)
頭部損傷	1	(3.4)	1	(3.1)
靭帯捻挫	1	(3.4)	0	
熱傷	1	(3.4)	0	
四肢損傷	1	(3.4)	0	
皮膚擦過傷	1	(3.4)	1	(3.1)
注射に伴う反応	1	(3.4)	0	
歯科修復不成功	1	(3.4)	0	
脳振盪	0		1	(3.1)
関節損傷	0		1	(3.1)
[臨床検査]	8	(27.6)	4	(12.5)
ビタミンD減少	6	(20.7)	1	(3.1)
血中コレステロール増加	1	(3.4)	0	
体温上昇	1	(3.4)	1	(3.1)
血中25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少	1	(3.4)	0	
尿中ケトン体陽性	1	(3.4)	0	
血中乳酸脱水素酵素増加	0		1	(3.1)
血中リン減少	0		1	(3.1)
リンパ節触知	0		1	(3.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		1	(3.1)
[代謝および栄養障害]	6	(20.7)	3	(9.4)
ビタミンD欠乏	5	(17.2)	1	(3.1)
食欲減退	1	(3.4)	2	(6.3)
[筋骨格系および結合組織障害]	17	(58.6)	15	(46.9)
関節痛	13	(44.8)	10	(31.3)
四肢痛	11	(37.9)	10	(31.3)
背部痛	2	(6.9)	3	(9.4)
瘻孔	1	(3.4)	0	
側腹部痛	1	(3.4)	0	
頚部痛	1	(3.4)	1	(3.1)
側弯症	1	(3.4)	0	
成長遅延	1	(3.4)	0	
腱痛	1	(3.4)	0	
腱付着部症	0		1	(3.1)
膝関節変形	0		2	(6.3)
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	1	(3.4)	1	(3.1)
皮膚乳頭腫	1	(3.4)	1	(3.1)
[神経系障害]	12	(41.4)	9	(28.1)
頭痛	10	(34.5)	6	(18.8)
注意力障害	1	(3.4)	0	
浮動性めまい	1	(3.4)	0	
感覚鈍麻	1	(3.4)	0	
片頭痛	1	(3.4)	2	(6.3)
錯感覚	1	(3.4)	0	
失神	1	(3.4)	0	
平衡障害	1	(3.4)	0	
睡眠の質低下	1	(3.4)	0	
熱性痙攣	0		1	(3.1)
[精神障害]	1	(3.4)	1	(3.1)
不安	1	(3.4)	0	
自閉症スペクトラム障害	1	(3.4)	0	
睡眠障害	0		1	(3.1)

Table 7-3 UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）における有害事象発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

[SOC]	KRN23 N = 29		Oral Phosphate/Active Vitamin D N = 32	
PT	n	(%)	n	(%)
[腎および尿路障害]	2	(6.9)	2	(6.3)
排尿困難	2	(6.9)	0	
膀胱痛	1	(3.4)	0	
血尿	0		1	(3.1)
頻尿	0		1	(3.1)
[生殖系および乳房障害]	2	(6.9)	0	
乳頭痛	1	(3.4)	0	
外陰腟そう痒症	1	(3.4)	0	
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	21	(72.4)	9	(28.1)
咳嗽	15	(51.7)	6	(18.8)
鼻漏	7	(24.1)	2	(6.3)
鼻閉	5	(17.2)	1	(3.1)
口腔咽頭痛	5	(17.2)	1	(3.1)
喘息	4	(13.8)	1	(3.1)
アレルギー性鼻炎	2	(6.9)	0	
呼吸困難	1	(3.4)	0	
鼻出血	1	(3.4)	1	(3.1)
鼻中隔弯曲	1	(3.4)	0	
睡眠時無呼吸症候群	1	(3.4)	0	
くしゃみ	1	(3.4)	0	
喘鳴	1	(3.4)	0	
扁桃肥大	0		1	(3.1)
気道うっ血	0		1	(3.1)
[皮膚および皮下組織障害]	11	(37.9)	4	(12.5)
発疹	3	(10.3)	2	(6.3)
紅斑	2	(6.9)	0	
アレルギー性皮膚炎	1	(3.4)	0	
薬疹	1	(3.4)	0	
皮膚乾燥	1	(3.4)	0	
湿疹	1	(3.4)	0	
寝汗	1	(3.4)	0	
そう痒症	1	(3.4)	0	
紅斑性皮疹	1	(3.4)	0	
全身性皮疹	1	(3.4)	0	
皮膚病変	1	(3.4)	0	
顔面腫脹	1	(3.4)	0	
アトピー性皮膚炎	0		1	(3.1)
蕁麻疹	0		1	(3.1)
[血管障害]	2	(6.9)	0	
潮紅	1	(3.4)	0	
血腫	1	(3.4)	0	

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
Percentage is based on N.
Adverse events until Week 64 are summarized.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-1.26.1.2

Table 7-4 UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）における副作用発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC]	KRN23 N = 29		Oral Phosphate/Active Vitamin D N = 32	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	17	(58.6)	7	(21.9)
[胃腸障害]	3	(10.3)	1	(3.1)
齲歯	2	(6.9)	0	
口腔内潰瘍形成	1	(3.4)	0	
悪心	1	(3.4)	0	
歯痛	1	(3.4)	0	
便習慣変化	0		1	(3.1)
下痢	0		1	(3.1)
排便回数増加	0		1	(3.1)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	13	(44.8)	1	(3.1)
注射部位紅斑	8	(27.6)	0	
注射部位反応	7	(24.1)	0	
注射部位そう痒感	3	(10.3)	0	
注射部位発疹	3	(10.3)	0	
注射部位腫脹	3	(10.3)	0	
注射部位蕁麻疹	2	(6.9)	0	
注射部位びらん	1	(3.4)	0	
注射部位過敏反応	1	(3.4)	0	
注射部位炎症	1	(3.4)	0	
注射部位不快感	1	(3.4)	0	
注射部位丘疹	1	(3.4)	0	
疲労	0		1	(3.1)
[感染症および寄生虫症]	5	(17.2)	0	
歯膿瘍	4	(13.8)	0	
上気道感染	1	(3.4)	0	
[傷害、中毒および処置合併症]	1	(3.4)	0	
注射に伴う反応	1	(3.4)	0	
[臨床検査]	0		1	(3.1)
血中リン減少	0		1	(3.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		1	(3.1)
[代謝および栄養障害]	1	(3.4)	1	(3.1)
食欲減退	1	(3.4)	1	(3.1)
[筋骨格系および結合組織障害]	8	(27.6)	5	(15.6)
四肢痛	7	(24.1)	1	(3.1)
関節痛	6	(20.7)	4	(12.5)
背部痛	1	(3.4)	0	
頚部痛	1	(3.4)	0	
側弯症	1	(3.4)	0	
腱痛	1	(3.4)	0	
膝関節変形	0		1	(3.1)
[神経系障害]	1	(3.4)	0	
頭痛	1	(3.4)	0	
[皮膚および皮下組織障害]	2	(6.9)	0	
紅斑	1	(3.4)	0	
全身性皮疹	1	(3.4)	0	
[血管障害]	1	(3.4)	0	
潮紅	1	(3.4)	0	

MedDRA version 21.0
The safety analysis set includes all subjects who received at least one dose of assigned medication.
Percentage is based on N.
Adverse events until Week 64 are summarized.
Source: 5.3.5.3-1 Table 535314-1.26.2.2

2.7.5 参考文献

ATS/ERS, 2002
American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS statement on respiratory muscle testing. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:518-624.

Bellamy et al, 2011
Bellamy N, Wilson C, Hendrikz J, Whitehouse SL, Patel B, Dennison S, et al. Osteoarthritis index delivered by mobile phone (m-WOMAC) is valid, reliable, and responsive. 2011;64:182-90.

Broderick et al, 2013
Broderick JE, DeWitt EM, Rothrock N, Crane PK, Forrest CB. Advances in patient-reported outcomes: the NIH PROMIS® measures. eGEMs. 2013;1:1015.

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

Daltroy et al, 1998.
Daltroy LH, Liang MH, Fossel AH, Goldberg MJ. The POSNA pediatric musculoskeletal functional health questionnaire: report on reliability, validity, and sensitivity to change. Pediatric Outcomes Instrument Development Group. Pediatric Orthopaedic Society of North America. J Pediatr Orthop. 1998;18:561-71.

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

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

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

Keller et al, 2004
Keller S, Bann CM, Dodd SL, Schein J, Mendoza TR, Cleeland CS. Validity of the brief pain inventory for use in documenting the outcomes of patients with noncancer pain. Clin J Pain. 2004;20:309-18.

Northwestern University, 2018
HealthMeasures [Internet]. Northwestern University; c2018[cited 2018 Nov 9]. Available from: http://www.healthmeasures.net/explore-measurement-systems/promis.

Razali et al, 2015
Razali NN, Hwu TT, Thilakavathy K. Phosphate homeostasis and genetic mutations of familial hypophosphatemic rickets. J Pediatr Endocriol Metab. 2015;28:1009-17.

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

Ruppe, 2012
Ruppe MD. X-linked hypophosphatemia. Gene Reviews [Internet]. Houston, Texas; The Methodist Hospital; 2012 Feb 9[updated 2017 Apr 13; cited 2018 Nov 6]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83985/.

Thacher et al, 2000
Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Manaster BJ, Reading JC. Radiographic scoring method for the assessment of severity of nutritional rickets. J Trop Pediatr. 2000;46:132-9.

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

堀川 and 安達, 2007
堀川 玲子, 安達 昌功. カルシウムとビタミンD関連疾患. In: 田苗 綾子, 前坂 機江, 田中 敏章, 横谷 進, 立花克彦, editors. 専門医による新小児内分泌疾患の治療. 東京: 診断と治療社; 2007. p. 223-43.

大薗, 2008
大薗 恵一. 低リン血症性疾患の病態と治療―クル病／骨軟化症を含めて―. THE BONE. 2008:22;63-7.

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