KRN23

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

協和キリン株式会社

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
$1,25(OH)_2D$	1,25-dihydoroxy vitamin D（1,25-ジヒドロキシビタミン D）
25(OH)D	25-hydrpxyvitamin D（25-ヒドロキシビタミン D）
6MWT	Six-Minute Walk Test（6 分間歩行テスト）
ALP	Alkaline phosphatase（アルカリホスファターゼ）
ANCOVA	Anlysis of covariance（共分散分析）
AUC	濃度－時間曲線下面積
AUC_n	n 回目投与後の $AUC_{0\text{-}28days}$
AUC_{last}	Day 0 から 4 回投与後最終評価時点までの AUC
AUC_{last2}	Day 0 から 12 回投与後又は最終評価時点までの AUC
$AUEC_{last2}$	Day 0 から 12 回投与後又は最終評価時点までの血清リン濃度のベースラインからの変化量の AUC
BALP	Bone-specific alkaline phosphatase
BCE	Bone collagen equivalents
BFR	Bone formation rate（骨形成速度）
BFI	Brief Fatigue Inventory
BFI-Q3	Brief Fatigue Inventory Question 3：過去 24 時間で最も強いだるさ
BMI	Body mass index
BOT-2	Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – 2nd Edition（粗大運動機能）
BPI	Brief Pain Inventory
BPI-Q3	Brief Pain Inventory Question 3：過去 24 時間で最も強い痛み
BPI-Q5	Brief Pain Inventory Question 5：平均的な痛み
BPI-SF	Brief Pain Inventory - Short Form
CI	Confidence interval（信頼区間）
$C_{max,n}$	n 回目投与後の C_{max}
$C_{min,n}$	n 回目投与後の C_{min}（トラフ濃度）
CT	Computed tomography（コンピューター断層撮影）
CTx	Carboxy-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen（1 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド）
DXA	Dual energy X-ray absorptiometry
eGFR	estimated glomerular filtration rate（推定糸球体濾過量）
E_{max}	Maximum effect（最大効果）
ENS	Epidermal nevus syndrome（表皮母斑症候群）
EOS	End of Study（治験終了時）
ET	Early Termination（早期中止）
FAS	Full Analysis Set
FECa	Fractional excretion of calcium（尿中カルシウム分画排泄率）
FEP	Fractional excretion of phosphorus（リン排泄区分）
FGF23	Fibroblast growth factor（線維芽細胞増殖因子 23）
FPS-R	Faces Pain Scale- Revised
GEE	Generalized estimating equations（一般化推定方程式）
GFR	Glomerular filtration rate（糸球体濾過量）
HAHA	Human anti-human antibody（ヒト抗ヒト抗体）
HHD	Hand held dynamometer（等尺性筋力測定）
ITT	Intent-to-treat
IV	Intravenous（静脈内）
MAR	Mineral apposition rate（骨石灰化速度）

略号	略していない用語
MLt	Mineralization lag time（骨石灰化遅延時間）
MRI	Magnetic resonance imaging
MS/BS	Mineralizing surface/bone surface（骨石灰化面）
NTx	Amino terminal cross-linked telopeptide of type I collagen
OS/BS	Osteoid surface/bone surface（類骨面）
OV/BV	Osteoid volume/Bone volume（類骨量）
O.Th	Osteoid thickness（類骨幅）
P1NP	Procollagen type 1 N-propeptide（1 型プロコラーゲン N プロペプチド）
PGI-I	Patient Global Impression of Improvement（患者の印象による総合改善度）
PGI-S	Patient Global Impression of Severity（患者の印象による総合重症度）
PHEX	Phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome
pQCT	Peripheral quantitative computed tomography（末梢定量的 CT）
PRO	Patients reported ourtcome（患者報告アウトカム）
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PTH	Parathyroid hormone（副甲状腺ホルモン）
Q2W	Once every 2 week（2 週に 1 回）
Q4W	Once every 4 week（4 週に 1 回）
RGI-C	Radiographic Global Impression of Change
RSS	Rickets Severity Score
SC	Subcutaneous（皮下）
SHBG	Sex horumone binding globlin（性ホルモン結合グロブリン）
STS	Sit-to-stand（test）（椅子立ち上がり（テスト））
TC	Tetracycline（テトラサイクリン）
TIO	Tumor induced osteomaracia（腫瘍性骨軟化症）
$t_{max,n}$	n 回目投与後の t_{max}
TmP/GFR	Ratio of renal tubular maximum reabsorption rate of phosphate to glomerular filtration rate（腎近位尿細管リン再吸収閾値）
TRP	尿細管リン再吸収率
WAL	Weighted arm lift（test）（荷重腕上げ（テスト））
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index
XLH	X-linked hypophosphatemic rickets/osteomalacia（X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症）

用語の定義

用語	定義
AUC_{0-t}	投与後 t 時間までの血清中薬物濃度―時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$ 又は AUC_{0-inf}	無限大時間までの血清中薬物濃度―時間曲線下面積
CL_{IV}	全身クリアランス
CL/F	みかけのクリアランス
C_{max}	最高血清中薬物濃度
CTCAE	有害事象共通用語規準（Common terminology criteria for adverse events）
F	バイオアベイラビリティ
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準
HLT	MedDRA の高位語
ICH	医薬品規制調和国際会議
LLT	MedDRA の下層語
LMS 法	Box-Cox 変換の冪パラメータ（L）、中央値（M）、変動係数（S）を用いた Z スコアの算出法
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MRT	平均滞留時間

用語	定義
PT	MedDRA の基本語
QOL	Quality of life（生活の質）
QTc 間隔（QTcF）	心拍数で補正した QT 間隔（Fridericia 法で補正された QTcF）
SF-10	Short form 10 for children health survey
SF-36	36 item short form health survey
SMQ	MedDRA 標準検索式
SOC	MedDRA の器官別大分類
$t_{1/2}$	血清中消失半減期
TEAE	治験薬投与後に生じた有害事象
t_{max}	最高血清中薬物濃度到達時間
V_{ss}	定常状態における分布容積

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 1
略号及び用語の定義一覧 2
目次 5
2.7.6 個々の試験のまとめ 9
1 日本及び韓国の XLH 患者を対象とした KRN23 の単回 SC 投与試験（試験番号：KRN23-001）（5.3.4.2-1） 16
1.1 試験方法の概略 16
1.2 治験対象被験者 20
1.3 試験結果 23
1.3.1 薬力学 23
1.3.2 薬物動態 25
1.3.3 安全性 28
1.3.4 抗 KRN23 抗体 30
1.4 結論 30
2 成人 XLH 患者を対象とした KRN23 の第 I 相プラセボ対照単回投与用量反応性試験（試験番号：KRN23-US-02）（5.3.4.2-2） 31
2.1 試験方法の概略 31
2.2 治験対象被験者 34
2.3 試験結果 39
2.3.1 薬力学 39
2.3.2 薬物動態 43
2.3.3 安全性 47
2.4 結論 51
3 成人 XLH 患者を対象とした KRN23 の第 III 相プラセボ対照二重盲検比較国際共同試験（試験番号：UX023-CL303）（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2） 52
3.1 試験方法の概略 52
3.2 治験対象被験者 59
3.3 試験結果 64
3.3.1 有効性 64
3.3.1.1 主要評価項目 64
3.3.1.2 主な副次評価項目 69
3.3.1.3 その他の副次評価項目 74
3.3.1.4 探索的評価項目 84
3.3.2 薬物動態 88
3.3.3 安全性 89
3.3.3.1 有害事象 89
3.3.3.2 死亡に至った有害事象 118

3.3.3.3 その他の重篤な有害事象 118
3.3.3.4 他の重要な有害事象 150
3.3.3.5 注目すべき有害事象 150
3.3.3.6 臨床検査値、バイタルサイン及び安全性に関する他の観察項目 152
3.3.3.7 抗 KRN23 抗体 153
3.4 結論 153
4 小児 XLH 患者を対象とした KRN23 のランダム化非盲検第 III 相臨床試験（試験番号：UX023-CL301）（5.3.5.1-3） 154
4.1 試験方法の概略 154
4.2 治験対象被験者 160
4.3 試験結果 165
4.3.1 有効性 165
4.3.1.1 くる病関連 165
4.3.1.2 成長関連 173
4.3.1.3 歩行能力関連 177
4.3.1.4 QOL 関連 179
4.3.2 薬物動態及び薬力学 181
4.3.3 安全性 188
4.4 結論 217
5 成人 XLH 患者を対象とした KRN23 の多施設共同非盲検用量漸増試験（試験番号：KRN23-INT-001）（5.3.5.2-1） 219
5.1 試験方法の概略 219
5.2 治験対象被験者 222
5.3 試験結果 225
5.3.1 主要な有効性評価 225
5.3.2 薬力学 226
5.3.3 薬物動態 229
5.3.4 QOL 232
5.3.5 安全性 233
5.4 結論 237
6 成人 XLH 患者を対象とした KRN23-INT-001 試験（KRN23 を反復皮下投与したときの安全性及び有効性の評価）からの長期継続投与試験（試験番号：KRN23-INT-002）（5.3.5.2-2） 238
6.1 試験方法の概略 238
6.2 治験対象被験者 242
6.3 試験結果 245
6.3.1 主要な有効性評価 245
6.3.2 薬力学 246
6.3.3 薬物動態 250
6.3.4 QOL 253
6.3.5 安全性 253

6.4 結論 264
7 成人 XLH 患者を対象とした KRN23 の第 II 相非盲検長期継続投与試験（試験番号：UX023-CL203）（参考 5.3.5.2-3） 265
7.1 試験方法の概略 265
7.2 治験対象被験者 269
7.3 試験結果 272
7.3.1 主要な有効性評価 272
7.3.2 PRO 278
7.3.3 運動検査 279
7.3.4 症状の改善と運動性の改善の関連性 279
7.3.5 薬物動態 279
7.3.6 安全性 279
7.4 結論 293
8 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（試験番号：UX023-CL304）（5.3.5.2-4） 295
8.1 試験方法の概略 295
8.2 治験対象被験者 300
8.3 試験結果 307
8.3.1 有効性 307
8.3.1.1 主要評価項目 307
8.3.1.2 主な副次評価項目 308
8.3.1.3 その他の副次評価項目 308
8.3.1.4 探索的評価項目 316
8.3.2 薬物動態 316
8.3.3 安全性 317
8.4 結論 329
9 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（試験番号：UX023-CL201）（5.3.5.2-5） 330
9.1 試験方法の概略 330
9.2 治験対象被験者 335
9.3 試験結果 341
9.3.1 薬力学 341
9.3.2 有効性 344
9.3.3 薬物動態 355
9.3.4 安全性 356
9.4 結論 369
10 1～4 歳の小児 XLH 患者を対象とした第 II 相非盲検試験（試験番号：UX023-CL205）（5.3.5.2-6） 370
10.1 試験方法の概略 370
10.2 治験対象被験者 374

10.3 試験結果 379
10.3.1 薬力学 379
10.3.2 有効性 380
10.3.3 薬物動態 384
10.3.4 安全性 385
10.4 結論 391
11 1～12 歳の小児 XLH 患者を対象とした非盲検第 III 相試験（試験番号：KRN23-003）（5.3.5.2-7） 392
11.1 試験方法の概略 392
11.2 治験対象被験者 396
11.3 試験結果 399
11.3.1 安全性 399
11.3.2 有効性 406
11.3.3 薬物動態 414
11.4 結論 415
12 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（試験番号：KRN23-002）（5.3.5.2-8） 416
12.1 試験方法の概略 416
12.2 治験対象被験者 420
12.3 試験結果 423
12.3.1 有効性 423
12.3.2 薬物動態 429
12.3.3 安全性 430
12.4 その他の評価 440
12.5 結論 441
13 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（試験番号：UX023T-CL201）（参考 5.3.5.2-9） 442
13.1 試験方法の概略 442
13.2 治験対象被験者 446
13.3 試験結果 450
13.3.1 有効性 450
13.3.2 薬物動態 458
13.3.3 安全性 459
13.4 結論 468

2.7.6 個々の試験のまとめ

個々の臨床試験の概略を一覧表にまとめ、Table 2.7.6-1 に示した。

Table 2.7.6-1 臨床試験の一覧表

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

XLH=X 染色体連鎖性低リン血症性くる病／骨軟化症

Table 2.7.6-1 臨床試験の一覧表 (Continued)

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

XLH=X 染色体連鎖性低リン血症性くる病／骨軟化症

Table 2.7.6-1 臨床試験の一覧表 (Continued)

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

XLH=X 染色体連鎖性低リン血症性くる病／骨軟化症

Table 2.7.6-1 臨床試験の一覧表 (Continued)

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

XLH=X 染色体連鎖性低リン血症性くる病／骨軟化症

Table 2.7.6-1 臨床試験の一覧表 (Continued)

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

XLH=X 染色体連鎖性低リン血症性くる病／骨軟化症

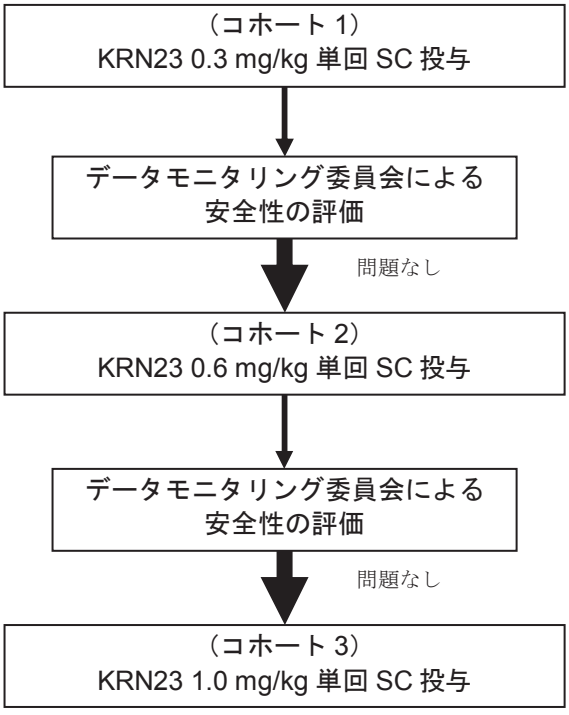
Table 2.7.6-1 臨床試験の一覧表 (Continued)

試験番号 試験の種類 実施国	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間	試験の進行状況・ 報告書の種類	試験報告書の添付場所
KRN23-002 第 II 相 日本、韓国	有効性 安全性 薬物動態	非盲検 個体内用量調整 多施設共同	手術が適応とならない TIO 及び ENS 患者 （18 歳以上）	KRN23：0.3 mg/kg より投与開始、Q4W で SC 投与 血清リン濃度をもとに最大 2.0 mg/kg まで増量可。	TIO：13 名	144 週間	実施中 （2018 年 5 月 3 日データカットオフ） 中間報告書	5.3.5.2-8
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	5.3.5.2-9

TIO=腫瘍性骨軟化症、ENS=表皮母斑症候群、XLH=X 染色体連鎖性低リン血症性くる病／骨軟化症

1 日本及び韓国の XLH 患者を対象とした KRN23 の単回 SC 投与試験（試験番号：KRN23-001）（5.3.4.2-1）

1.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	XLH 患者を対象とした KRN23 の臨床薬理試験
実施国（施設数）	日本（6）、韓国（3）
治験期間	2014 年 7 月 8 日～2015 年 6 月 8 日
治験の目的	本治験は、日本及び韓国の XLH 患者を対象に KRN23 の 0.3、0.6、1.0 mg/kg を単回 SC 投与した際の安全性及び忍容性を検討することを目的とする。また、薬物動態、薬力学、抗 KRN23 抗体の発現についても検討する。
開発フェーズ	第 I 相
試験方法	本治験は、KRN23 の 0.3、0.6、1.0 mg/kg を単回 SC 投与した際の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学を評価する多施設共同逐次漸増非盲検単回投与試験とした。 本治験は、3 コホートで構成され、コホート 1 から治験を開始した。KRN23 は Day 1 に SC 投与した。各コホートで 5 例目として登録された被験者が検査・観察期間（Day 29 まで）を完了した時点で、データモニタリング委員会は安全性データを評価し、コホート移行基準に従って、次コホートへの移行の可否を決定した。次コホートに移行した場合、新たな被験者を登録した（Figure 1.1-1）。 Figure 1.1-1 コホート移行の概要 
被験者数	計画時 目標被験者数：15 名（各コホート 5 名、3 コホート） 設定根拠 国内において本治験の対象となる 18 歳以上の XLH 患者数を 32 施設で調査した結果、XLH 患者数は 54 名、そのうち本治験の対象患者数は 16 名と推定され

項目	内容
	た。更に、本治験への同意取得率を 50%と考え、登録可能患者数は最大で 8 名であると判断した。また、韓国 3 施設において同様の患者数調査を実施した結果、本治験の対象患者数は 25 名と推定され、同意取得率を 50%と考えると本治験への登録可能患者数は最大で 13 名であると判断した。 以上より、日韓共同で治験を実施することとし、実施可能性の観点から目標被験者数を合計 15 名（各コホート 5 名、かつ各コホートに日本及び韓国の施設からそれぞれ 2 名以上登録する）と設定した。なお、有意水準と検出力を考慮した被験者数の設計は行わなかった。 **解析時** 安全性解析対象集団：18 名（コホート 1：6 名、コホート 2：5 名、コホート 3：7 名） 薬物動態解析対象集団：18 名（コホート 1：6 名、コホート 2：5 名、コホート 3：7 名） 薬力学解析対象集団：18 名（コホート 1：6 名、コホート 2：5 名、コホート 3：7 名）
対象被験者	**対象** 本治験は、18 歳以上の XLH 患者を対象とした。また、主な選択基準及び主な除外基準を以下のとおり設定した。 **主な選択基準** • 事前検査時に下記の基準を満たす患者 • intact 繊維芽細胞増殖因子 23（FGF23）≥30 pg/mL • 腎近位尿細管リン再吸収閾値（TmP/GFR）<2.0 mg/dL • 推定糸球体濾過量（eGFR）≥60 mL/min/1.73 m^2 • 補正血清カルシウム値<10.8 mg/dL **主な除外基準** • 腎超音波検査により Grade 3 以上の腎石灰沈着症が確認された患者 Grade 0 = 正常 Grade 1 = 腎錐体の境界に微かな高エコー所見 Grade 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 Grade 3 = 腎錐体全体に均一な高エコー所見 Grade 4 = 結石：腎錐体の先端に孤立性病巣のエコー所見 • 事前検査前 21 日以内及び事前検査以降にビタミン D、その代謝物又はその類似物を使用している患者 • 事前検査前 10 日以内及び事前検査以降に XLH の治療を目的としたリン酸塩製剤、カルシウム製剤、カルシミメティクス、水酸化アルミニウムを含む制酸剤、アセタゾラミド、サイアザイド系利尿薬、リン酸塩・カルシウム・ビタミン D を含むサプリメントを使用している患者
使用薬剤	KRN23 30 mg/mL（Batch Number：YU012A、YU012B）
用法・用量、投与期間	**用法・用量** 用量：0.3、0.6、1.0 mg/kg 事前検査時の体重に基づいて算出された液量で希釈せずに臍点から半径 2.5 cm を避けて SC 投与した。 **投与期間** 単回投与（投与後、Day 50 までを評価・検査期間とした）

項目	内容
評価項目	**主要評価項目** 安全性 • 有害事象 • 臨床検査値 **副次評価項目** 1） 薬物動態 • 血清中 KRN23 濃度 • 薬物動態パラメータ 2） 薬力学 • 血液生化学検査：リン、1,25-ジヒドロキシビタミン D（$1,25(OH)_2D$）、25-ヒドロキシビタミン D（25(OH)D）、intact 副甲状腺ホルモン（PTH）、補正カルシウム、カルシトニン • 2 時間蓄尿検査：TmP/GFR、蓄尿リン濃度、蓄尿カルシウム濃度、カルシウム／クレアチニン比 • 24 時間蓄尿検査：蓄尿総リン、蓄尿総カルシウム、カルシウム／クレアチニン比 • 血清中 FGF23 濃度：total FGF23 濃度、unbound FGF23 濃度 3） 抗 KRN23 抗体
統計手法	**安全性** **有害事象** 有害事象は MedDRA version 18.1 の用語に読み替え、CTCAE version 4.0 を用いて重症度を判定した。また、副作用とは、治験薬との因果関係が「関連あり」、「どちらとも言えない」と判定された有害事象とした。 治験薬投与後に発現したすべての有害事象を要約した。有害事象は MedDRA version 18.1 の PT 及び SOC 別に、発現被験者数及び発現割合をコホート別に示した。また、副作用についても同様に要約した。 **臨床検査** 血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、2 時間蓄尿検査、24 時間蓄尿検査は検査値を一覧に示した。 連続尺度の項目については、投与群別に、検査時点ごとの基本統計量を示した。また、名義尺度、順位尺度の項目については、コホート別に、投与前及び投与後の検査時点ごとにシフト表を作成した。 **バイタルサイン** バイタルサインは検査結果を一覧に示した。 検査項目については、検査時点ごとの基本統計量をコホート別に示した。 **心電図検査** 12 誘導心電図は検査結果を一覧に示した。 所見異常の有無について投与前及び投与後のシフト表を作成した。 **腎超音波検査、胸部 X 線検査** 腎超音波検査、胸部 X 線検査は検査結果を一覧に示した。 所見異常の有無について、コホート別に、投与前及び投与後のシフト表を作成した。 **薬物動態** **血清中 KRN23 濃度** 血清中 KRN23 濃度データは、コホート別に、採血時点ごとの基本統計量を示した。また、血清中 KRN23 濃度の推移図を作成した。 **薬物動態パラメータ** 血清中薬物動態パラメータ（t_{max}、C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、CL/F、$t_{1/2}$ 等）は、被験者ごとに算出し、投与群別に基本統計量を示した。算出した血清中薬物動態パラメータを用いて薬物動態の線形性等を検討した。

項目	内容
	薬力学 **血液生化学検査** 血清リン濃度、1,25(OH)$_2$D、25(OH)D、intact PTH、補正カルシウム値、カルシトニンをコホート別に、観測時点ごとの基本統計量を示した。 **2 時間蓄尿検査** TmP/GFR、蓄尿リン濃度、蓄尿カルシウム濃度、カルシウム／クレアチニン比をコホート別に、観測時点ごとの基本統計量を示した。 **24 時間蓄尿検査** 蓄尿総リン、蓄尿総カルシウム、カルシウム／クレアチニン比をコホート別に、観測時点ごとの基本統計量を示した。 **血清中 FGF23 濃度** total FGF23 濃度、unbound FGF23 濃度を被験者ごとに一覧表にまとめた。また、投与群別に、観測時点ごとの基本統計量を示した。 **抗 KRN23 抗体** KRN23 投与被験者を対象に、すべての抗 KRN23 抗体の検査値を被験者ごとに一覧表にまとめた。

1.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

本治験の被験者の内訳をTable 1.2-1に示した。

本治験では、同意を取得した 19 名のうち、選択基準 1 を満たさなかった 1 名を除く 18 名が KRN23 の投与を受け、治験を完了した。

Table 1.2-1 被験者の内訳

	Overall N=18		Cohort 1 (0.3 mg/kg) N=6		Cohort 2 (0.6 mg/kg) N=5		Cohort 3 (1.0 mg/kg) N=7	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Consented	19							
Ineligible/dropout	1							
Reason for dropout								
Inclusion criteria 1	1							
Enrolled	18		6		5		7	
Received investigational product	18	(100.0)	6	(100.0)	5	(100.0)	7	(100.0)
Discontinued	0		0		0		0	
Completed	18	(100.0)	6	(100.0)	5	(100.0)	7	(100.0)

Inclusion criteria 1：本治験への参加について自由意思による文書同意が得られている 18 歳以上の患者（同意取得時の患者本人の年齢が 20 歳未満の場合は、代諾者からも文書同意を得ることとする。）

Source: 5.3.4.2-1 Table 14.1-1.1

2）人口統計学的特性及び他の基準値

KRN23 を投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団及び薬力学解析対象集団とした。

本治験の解析対象集団の被験者背景をTable 1.2-2に示した。

投与被験者全体（18 名）で、12 名（66.7%）が女性であり、6 名（33.3%）が男性であった。年齢は、19～57 歳の範囲にあり、65 歳超の被験者はいなかった。

血清リン濃度の中央値（最小値, 最大値、以下同様）は 1.85（1.0, 2.4）mg/dL、TmP/GFR の中央値は 1.56（0.6, 2.0）mg/dL であった。これらの値は、施設基準値を下回った。また、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度の中央値は 52.65（11.8, 71.9）pg/mL であった。一方、intact FGF23 濃度は個体差が大きく、全投与群で 36.9～1260.0 pg/mL の範囲であった。

Table 1.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値

Characteristics (unit)		Overall N = 18	Cohort 1 (0.3 mg/kg) N = 6	Cohort 2 (0.6 mg/kg) N = 5	Cohort 3 (1.0 mg/kg) N = 7
Sex	Female	12 (66.7%)	5 (83.3%)	4 (80.0%)	3 (42.9%)
	Male	6 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (20.0%)	4 (57.1%)
Age (yrs)	n	18	6	5	7
	Mean	34.6	37.3	31.6	34.4
	SD	11.2	10.3	11.9	12.7
	Min	19	21	19	19
	Median	33.0	41.5	27.0	30.0
	Max	57	49	49	57
	<65	18 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	7 (100.0)
	≥65	0	0	0	0
Weight (kg)	n	18	6	5	7
	Mean	58.99	53.08	61.70	62.11
	SD	12.10	10.17	15.89	10.39
	Min	36.7	36.7	53.1	52.8
	Median	57.75	55.90	54.20	60.10
	Max	89.9	64.8	89.9	84.5
Height (cm)	n	18	6	5	7
	Mean	147.62	144.83	154.92	144.79
	SD	11.85	11.94	8.58	12.96
	Min	117.6	126.2	146.6	117.6
	Median	147.35	144.15	155.80	146.60
	Max	167.6	159.0	167.6	158.6
Serum phosphorus (mg/dL)	n	18	6	5	7
	Mean	1.77	1.80	1.92	1.63
	SD	0.35	0.24	0.38	0.40
	Min	1.0	1.4	1.4	1.0
	Median	1.85	1.85	2.00	1.60
	Max	2.4	2.1	2.4	2.1
$1,25(OH)_2D$ (pg/mL)	n	18	6	5	7
	Mean	47.99	53.90	48.56	42.53
	SD	19.40	22.75	13.02	21.25
	Min	11.8	11.8	29.3	17.8
	Median	52.65	59.60	53.10	43.60
	Max	71.9	71.9	60.7	71.4
25(OH)D (ng/mL)	n	18	6	5	7
	Mean	17.8	19.2	19.2	15.7
	SD	4.5	4.9	4.2	4.1
	Min	11	14	13	11
	Median	17.5	17.5	19.0	15.0
	Max	28	28	24	23
Intact PTH (pg/mL)	n	18	6	5	7
	Mean	90.4	87.3	86.0	96.3
	SD	37.5	49.5	34.1	33.1
	Min	28	28	58	64
	Median	77.0	83.5	75.0	77.0
	Max	155	155	145	145

Table 1.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値 (Continued)

Characteristics (unit)		Overall N = 18	Cohort 1 (0.3 mg/kg) N = 6	Cohort 2 (0.6 mg/kg) N = 5	Cohort 3 (1.0 mg/kg) N = 7
TmP/GFR (mg/dL)	n	18	6	5	7
	Mean	1.51	1.50	1.71	1.38
	SD	0.39	0.23	0.40	0.47
	Min	0.6	1.1	1.1	0.6
	Median	1.56	1.58	1.93	1.50
	Max	2.0	1.7	2.0	2.0
corrected calcium (mg/dL)	n	18	6	5	7
	Mean	9.36	9.42	9.32	9.34
	SD	0.51	0.79	0.40	0.34
	Min	8.6	8.6	8.8	8.8
	Median	9.35	9.10	9.50	9.50
	Max	10.4	10.4	9.7	9.7
intact FGF23 (pg/mL)	n	18	6	5	7
	Mean	213.57	272.00	105.76	240.50
	SD	342.58	484.68	67.24	346.11
	Min	36.9	36.9	59.4	41.7
	Median	87.20	87.35	74.50	98.70
	Max	1260.0	1260.0	221.0	997.0

Source: 5.3.4.2-1 Table 14.1-3

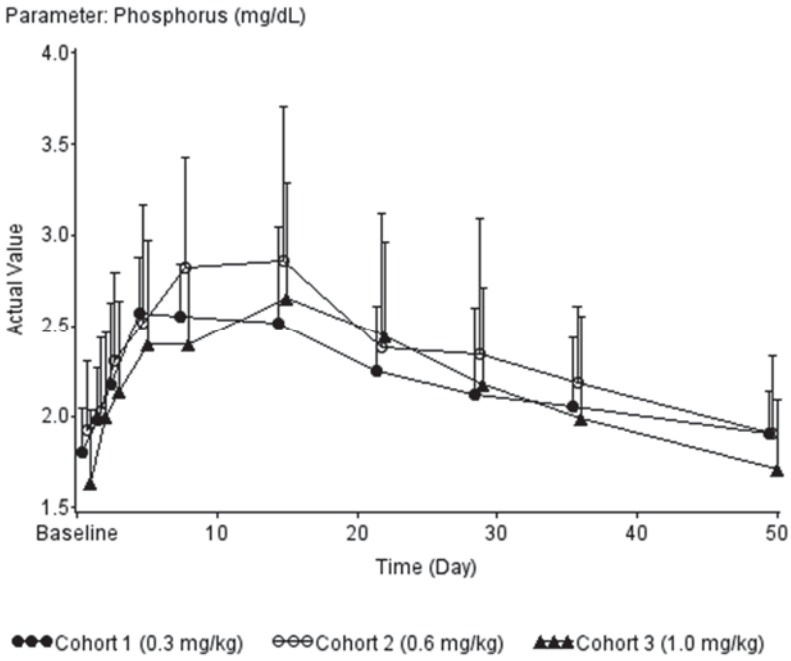
1.3 試験結果

1.3.1 薬力学

1）血清リン濃度

血清リン濃度の推移を、Figure 1.3.1-1に示した。KRN23 の SC 投与後、血清リン濃度はすべてのコホートで、ベースライン値からの上昇を認めた。血清リン濃度は、コホート 1 では Day 5 にピークの 2.57±0.31 mg/dL（平均値±標準偏差、以下同様）、コホート 2 では Day 15 にピークの 2.86±0.85 mg/dL、コホート 3 では Day 15 にピークの 2.66±0.63 mg/dL に上昇した。その後、Day 50 までにベースライン値付近まで低下した。

Figure 1.3.1-1 血清リン濃度の推移（平均値+標準偏差）

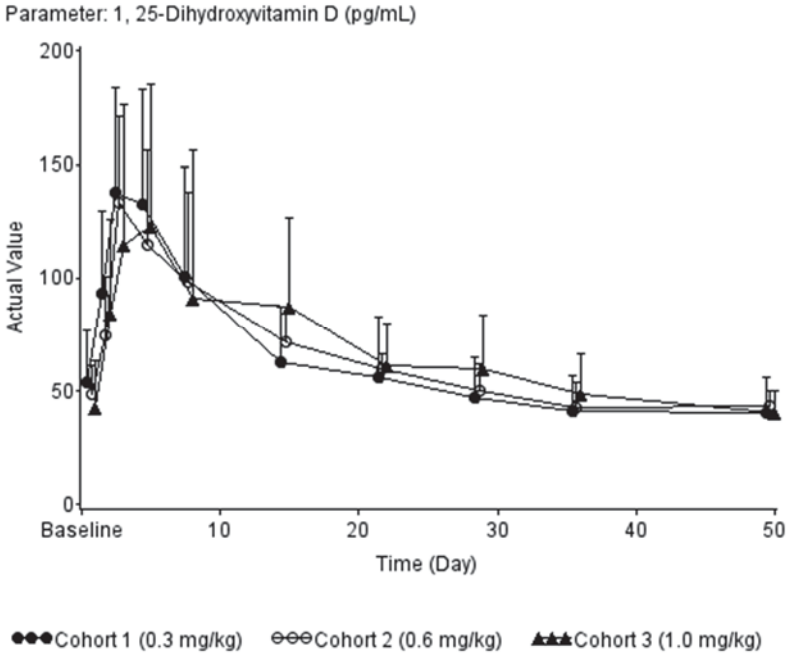


Source: 5.3.4.2-1 Figure 14.2-2.1

2）血清 1,25(OH)$_2$D 濃度

血清 1,25(OH)$_2$D 濃度の推移をFigure 1.3.1-2に示した。KRN23 の SC 投与後、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度はすべてのコホートでベースライン値からの上昇を認めた。血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は、コホート 1 では Day 3 にピークの 137.58±46.30 pg/mL、コホート 2 では Day 3 にピークの 133.00±38.18 pg/mL、コホート 3 では Day 5 にピークの 123.04±62.21 pg/mL に上昇した。その後、Day 50 までにベースライン値付近まで低下した。

Figure 1.3.1-2 血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度の推移（平均値+標準偏差）

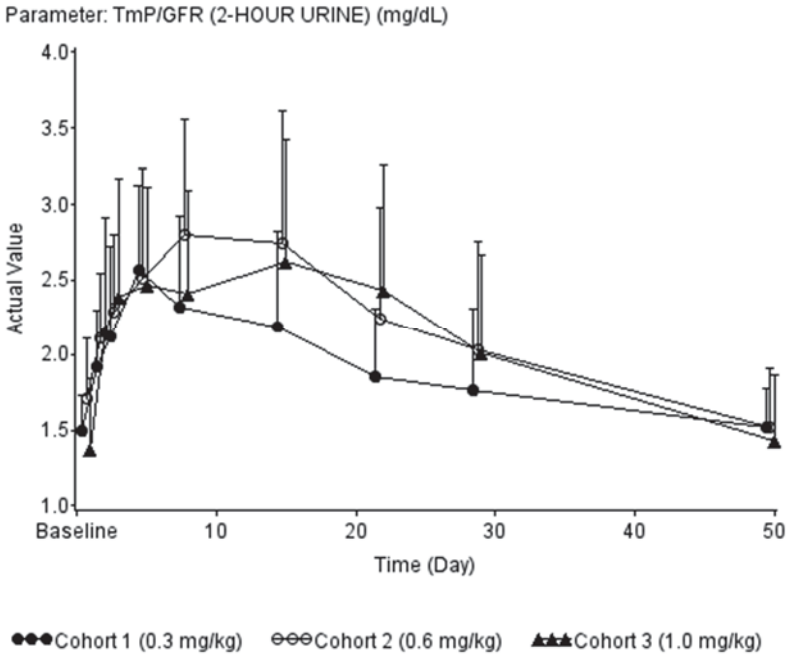


Source: 5.3.4.2-1 Figure 14.2-2.1

3）TmP/GFR

TmP/GFR の推移をFigure 1.3.1-3に示した。KRN23 の SC 投与後、TmP/GFR はすべてのコホートでベースライン値からの上昇を認めた。TmP/GFR 値は、コホート 1 では Day 5 にピークの 2.5637±0.5637 mg/dL、コホート 2 では Day 8 にピークの 2.7950±0.7599 mg/dL、コホート 3 では Day 15 にピークの 2.6196±0.8064 mg/dL に上昇した。その後、Day 50 までにベースライン値付近まで低下した。

Figure 1.3.1-3 TmP/GFR の推移（平均値+標準偏差）



Source: 5.3.4.2-1 Figure 14.2-2.5

4）その他のパラメータ

血清中の total 及び unbound FGF23 濃度は、KRN23 の SC 投与後、ともに用量依存的なベースライン値からの上昇を認めた。

尿中リン濃度及び尿中総リンは KRN23 の SC 投与後、ともにわずかに低下を認めたが、その後すぐにベースライン値付近まで回復した。

その他のパラメータは、KRN23 投与後に明らかな変化は認められなかった。

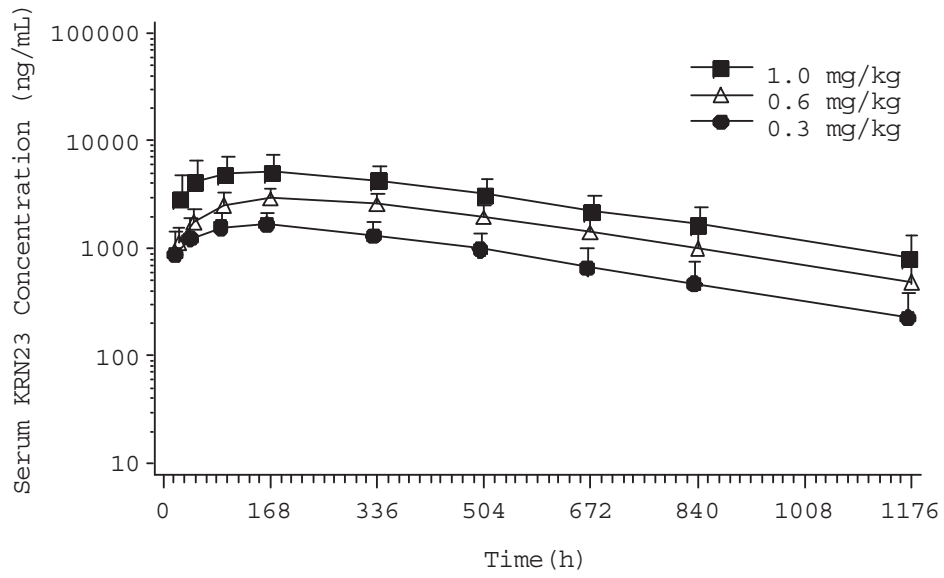
1.3.2 薬物動態

1）血清中 KRN23 濃度推移

KRN23 を単回 SC 投与後の血清中 KRN23 濃度の推移をFigure 1.3.2-1に示した。また、薬物動態パラメータをTable 1.3.2-1に示した。KRN23 0.3、0.6、1.0 mg/kg を単回 SC 投与後の血清中 KRN23 濃度は、用量比例的に上昇した。t_{max}（中央値）は 135～200 時間の範囲であった。コホート 1、2、3 の順に、C_{max}（平均値±標準偏差、以下同様）はそれぞれ 1.71±0.51 µg/mL、2.95±0.67 µg/mL、5.19±2.12 µg/mL であった。$t_{1/2}$ は、コホート 1、2、3 の順に、それぞれ 289±121 時間、315±131 時間、336±85 時間であった（12～14 日）。C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$はいずれも用量比例的に増加し（Figure 1.3.2-2）、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F はいずれも投与群間で同様であった（Table 1.3.2-1）。

Figure 1.3.2-1 血清中 KRN23 濃度の推移（平均値+標準偏差）

Logarithmic plot



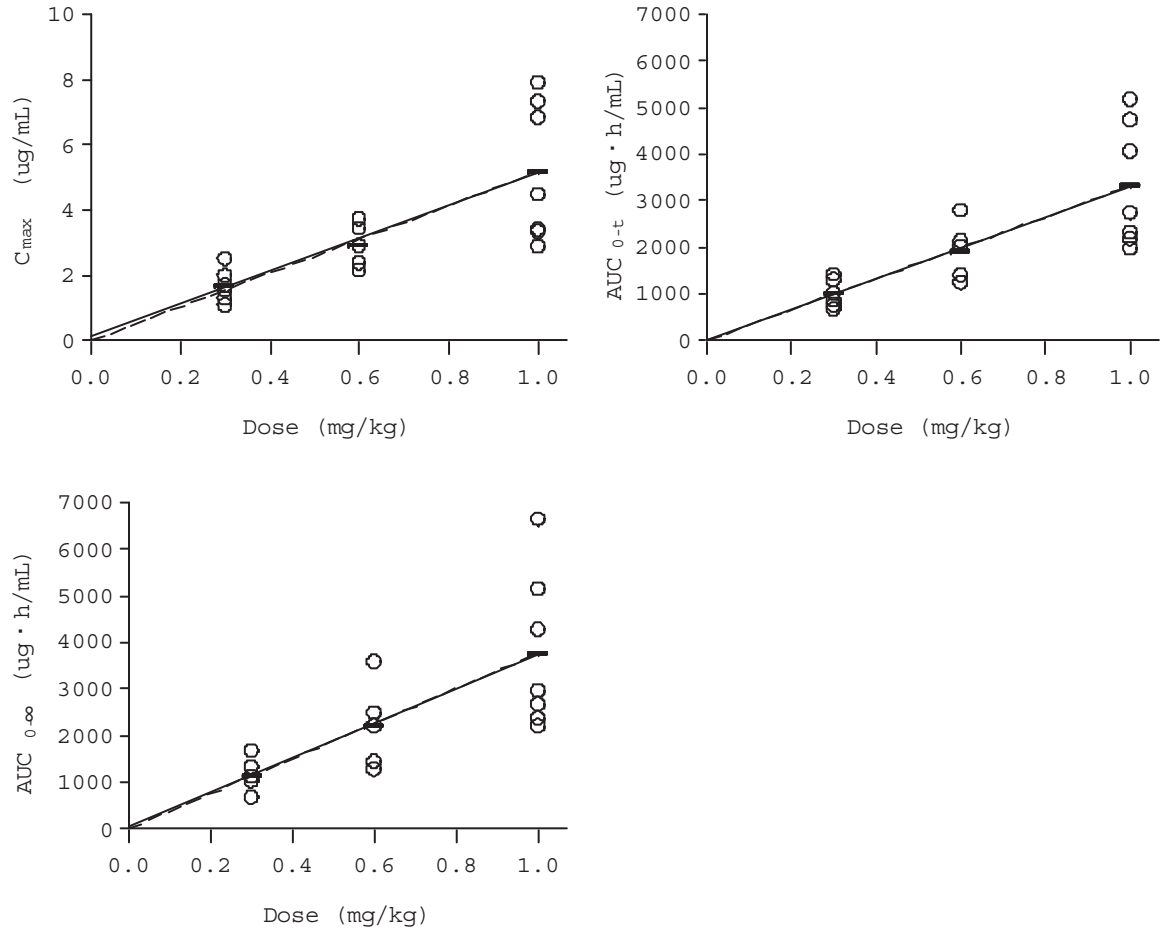
Source: 5.3.4.2-1 Figure 14.2-1.1

Table 1.3.2-1 KRN23 の薬物動態パラメータ

Cohort	Dose (mg/kg)	n	t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h/kg)	V_z/F (mL/kg)	MRT (h)
1	0.3	6	135	1.71	1020	1180	289	0.277	107	499
			(46.5-168)	(0.51)	(300)	(370)[a]	(121)[a]	(0.096)[a]	(38)[a]	(176)[a]
2	0.6	5	200	2.95	1940	2220	315	0.309	122	567
			(165-334)	(0.67)	(620)	(920)	(131)	(0.123)	(8)	(159)
3	1.0	7	136	5.19	3330	3770	336	0.307	143	564
			(93.5-168)	(2.12)	(1320)	(1670)	(85)	(0.116)	(49)	(118)

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

Figure 1.3.2-2 KRN23 の薬物動態パラメータの線形性

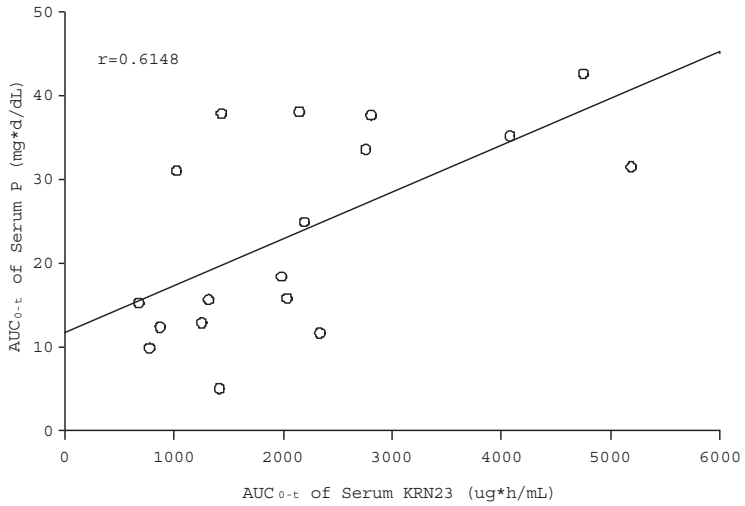


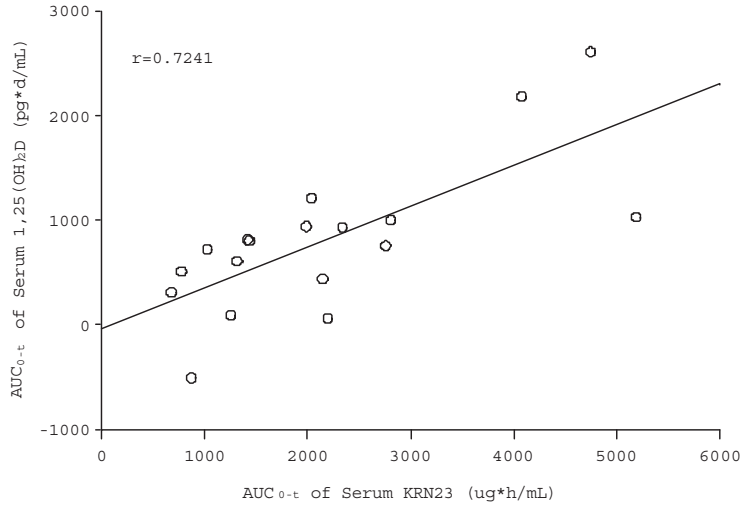
○: Individual subject values, −: Mean
Solid line: Linear regression line with intercept, Broken line: Linear regression line without intercept
Source: 5.3.4.2-1 Figure 14.2-1.3

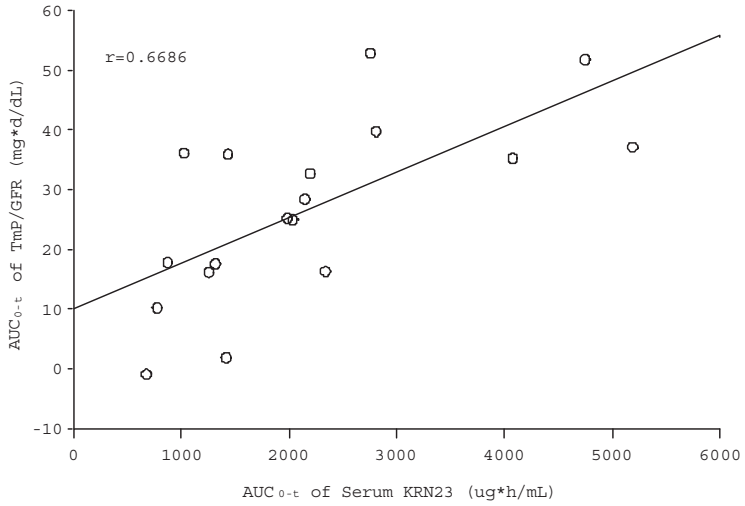
2）薬物動態／薬力学解析

血清リン濃度、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度、TmP/GFR について、各測定値のベースラインからの変化量の AUC_{0-t} と血清中 KRN23 濃度の AUC_{0-t} の散布図をFigure 1.3.2-3に示した。血清リン濃度、血清 1,25(OH)$_2$D、TmP/GFR は、いずれも血清中 KRN23 濃度の AUC_{0-t} の増加に伴い上昇した。

Figure 1.3.2-3 血清リン濃度、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度、TmP/GFR のベースラインからの変化量の $AUC_{0\text{-}t}$ と血清中 KRN23 濃度の $AUC_{0\text{-}t}$ の散布図







r: Pearson correlation coefficient
Serum P: 血清リン濃度
Source: 5.3.4.2-1 Figure 14.2-3.4, Figure 14.2-3.5, Figure 14.2-3.6

1.3.3 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

本治験で発現した有害事象及び副作用を SOC 別及び PT 別に集計しTable 1.3.3-1及びTable 1.3.3-2に示した。

有害事象は 18 名中 14 名（77.8%）に発現した。事象別には、「鼻咽頭炎」が 5 名（27.8%）で最も多く、次いで「上気道感染」が 4 名（22.2%）、「挫傷」及び「頭痛」が各 3 名（16.7%）、「背部痛」が 2 名（11.1%）に発現した。

副作用は 18 名中 5 名（27.8%）に発現した。事象別には、「悪心」、「熱感」、「発熱」、「白血球数異常」、「背部痛」、「頭痛」が各 1 名（5.6%）に発現した。

本治験で発現した有害事象は、CTCAE version 4.0 の重症度分類において、いずれも Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）であり、Grade 3（重度）以上の有害事象は発現しなかった。

Table 1.3.3-1 有害事象の発現状況

[SOC] PT	Overall N = 18		Cohort 1 (0.3 mg/kg) N = 6		Cohort 2 (0.6 mg/kg) N = 5		Cohort 3 (1.0 mg/kg) N = 7	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any AE	14	(77.8)	4	(66.7)	4	(80.0)	6	(85.7)
[血液およびリンパ系障害]	2	(11.1)	0		2	(40.0)	0	
貧血	1	(5.6)	0		1	(20.0)	0	
鉄欠乏性貧血	1	(5.6)	0		1	(20.0)	0	
[胃腸障害]	2	(11.1)	0		0		2	(28.6)
下痢	1	(5.6)	0		0		1	(14.3)
食中毒	1	(5.6)	0		0		1	(14.3)
悪心	1	(5.6)	0		0		1	(14.3)
嘔吐	1	(5.6)	0		0		1	(14.3)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	2	(11.1)	2	(33.3)	0		0	
熱感	1	(5.6)	1	(16.7)	0		0	
発熱	1	(5.6)	1	(16.7)	0		0	
[感染症および寄生虫症]	10	(55.6)	3	(50.0)	3	(60.0)	4	(57.1)
鼻咽頭炎	5	(27.8)	1	(16.7)	2	(40.0)	2	(28.6)
上気道感染	4	(22.2)	2	(33.3)	1	(20.0)	1	(14.3)
結膜炎	1	(5.6)	0		0		1	(14.3)
麦粒腫	1	(5.6)	0		1	(20.0)	0	
尿路感染	1	(5.6)	0		0		1	(14.3)
口腔ヘルペス	1	(5.6)	0		0		1	(14.3)
[傷害、中毒および処置合併症]	3	(16.7)	1	(16.7)	1	(20.0)	1	(14.3)
挫傷	3	(16.7)	1	(16.7)	1	(20.0)	1	(14.3)
[臨床検査]	2	(11.1)	1	(16.7)	1	(20.0)	0	
白血球数異常	1	(5.6)	1	(16.7)	0		0	
白血球数増加	1	(5.6)	0		1	(20.0)	0	
[筋骨格系および結合組織障害]	2	(11.1)	0		1	(20.0)	1	(14.3)
背部痛	2	(11.1)	0		1	(20.0)	1	(14.3)
[神経系障害]	4	(22.2)	1	(16.7)	1	(20.0)	2	(28.6)
頭痛	3	(16.7)	0		1	(20.0)	2	(28.6)
錯感覚	1	(5.6)	1	(16.7)	0		0	

MedDRA version 18.1

Table 1.3.3-1 有害事象の発現状況 (Continued)

[SOC] PT	Overall N = 18		Cohort 1 (0.3 mg/kg) N = 6		Cohort 2 (0.6 mg/kg) N = 5		Cohort 3 (1.0 mg/kg) N = 7	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	1	(5.6)	0		0		1	(14.3)
鼻出血	1	(5.6)	0		0		1	(14.3)
[皮膚および皮下組織障害]	2	(11.1)	1	(16.7)	0		1	(14.3)
接触性皮膚炎	1	(5.6)	0		0		1	(14.3)
蕁麻疹	1	(5.6)	1	(16.7)	0		0	

MedDRA version 18.1
Source: 5.3.4.2-1 Table 14.3.1-3

Table 1.3.3-2 副作用の発現状況

[SOC] PT	Overall N = 18		Cohort 1 (0.3 mg/kg) N = 6		Cohort 2 (0.6 mg/kg) N = 5		Cohort 3 (1.0 mg/kg) N = 7	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug related AE	5	(27.8)	3	(50.0)	0		2	(28.6)
[胃腸障害]	1	(5.6)	0		0		1	(14.3)
悪心	1	(5.6)	0		0		1	(14.3)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	2	(11.1)	2	(33.3)	0		0	
熱感	1	(5.6)	1	(16.7)	0		0	
発熱	1	(5.6)	1	(16.7)	0		0	
[臨床検査]	1	(5.6)	1	(16.7)	0		0	
白血球数異常	1	(5.6)	1	(16.7)	0		0	
[筋骨格系および結合組織障害]	1	(5.6)	0		0		1	(14.3)
背部痛	1	(5.6)	0		0		1	(14.3)
[神経系障害]	1	(5.6)	0		0		1	(14.3)
頭痛	1	(5.6)	0		0		1	(14.3)

MedDRA version 18.1
Source: 5.3.4.2-1 Table 14.3.1-4

3）死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象

本治験では、死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象は発現しなかった。

4）他の重要な有害事象

本治験では、重篤な有害事象以外の事象のうち、治験を中止せざるを得なかったすべての事象を「他の重要な有害事象」とした。本治験では、他の重要な有害事象は発現しなかった。

5）臨床検査及びバイタルサイン

臨床検査値について、KRN23 の薬力学に由来する検査値の上昇は認められたが、そのほかに臨床的に意味のある変動はみられなかった。臨床検査値に関連する副作用として「白血球数異常」が認められたが、重症度は Grade 1（軽度）であり、処置なしで回復した。

バイタルサインについて、ベースラインからの変動は認められたが、その変動幅は小さく、また一定の傾向を示すものではなかった。バイタルサインに関連する副作用として「熱感」及び「発熱」がコホート 1 の各 1 名に認められたが、いずれも重症度は Grade 1 であり、処置なしで回復した。

12 誘導心電図検査、腎超音波検査、胸部 X 線検査について、治験期間中に新たな異常は認められなかった。また、腎石灰沈着症についても、投与による新たな発現又は重症度の悪化は認められなかった。

1.3.4 抗 KRN23 抗体

コホート 1 の 1 名で、抗 KRN23 結合抗体が、投与前及び投与後（Day 50）に認められた。しかし、中和活性は陰性であった。

1.4 結論

本治験では、日本及び韓国の XLH 患者 18 名を対象に、KRN23 0.3、0.6、1.0 mg/kg を単回 SC 投与したときの、安全性、薬物動態、薬力学を検討した。

安全性について、有害事象（14 名、77.8%）及び副作用（5 名、27.8%）が認められたが、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。死亡、その他の重篤な有害事象、他の重要な有害事象は認められなかった。したがって、日本及び韓国の XLH 患者において、KRN23 を単回 SC 投与したときに、1.0 mg/kg までの安全性及び忍容性が確認された。

薬物動態について、0.3～1.0 mg/kg の投与量での線形性が認められた。

薬力学について、単回 SC 投与後に、血清リン濃度、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度、TmP/GFR の上昇が認められた。これらの指標は、血清中 KRN23 濃度の $AUC_{0\text{-}t}$ の増加に伴い、ベースラインからの変化量の $AUC_{0\text{-}t}$ が増加した。また、血清中 total 及び unbound FGF23 の濃度も KRN23 の単回 SC 投与後に上昇した。

2 成人 XLH 患者を対象とした KRN23 の第 I 相プラセボ対照単回投与用量反応性試験（試験番号：KRN23-US-02）（5.3.4.2-2）

2.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	成人 XLH 患者を対象とした KRN23 の第 I 相ランダム化プラセボ対照二重盲検比較用量漸増単回投与試験
実施国（施設数）	米国（4）
治験期間	2009 年 1 月 27 日～2011 年 12 月 1 日
治験の目的	**主要目的**： 成人 XLH 患者に KRN23 を単回 IV 又は SC 投与したときの安全性及び忍容性の検討 **副次目的**： KRN23 を単回 IV 又は SC 投与したときの薬物動態、薬力学、免疫原性の検討
開発フェーズ	第 I 相
試験方法	本治験は、KRN23 を XLH 患者に IV 又は SC 投与する、第 I 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、用量漸増試験として実施した。被験者は、Day −2～Day 5 まで治験実施施設に入院し、適格性を確認した。観察期間（Day 1～Day 15）は外来で評価され、追跡期間（Day 15～Day 50）に治験実施施設に来院し、追跡調査を受けた。各 KRN23 の用法（IV 又は SC）及び用量ごとに、適格性が確認された被験者 4 名を組み入れ、KRN23：プラセボに 3：1 の割合でランダムに割り付け、治験薬を単回投与した。IV 投与は 5 用量（0.003、0.01、0.03、0.1、0.3 mg/kg）、SC 投与は 4 用量（0.1、0.3、0.6、1.0 mg/kg）とした。 IV 投与及び SC 投与ともに、前コホートの全被験者の投与から 14 日以上経過後の有害事象の発現頻度及び重症度並びに血清リン濃度の評価結果に基づいて、次のコホートへの増量を決定した。IV 投与及び SC 投与のすべてのコホートで、1、2、3 人目の各被験者の間に、9 日以上、3、4 人目の被験者の間に、2 日以上の観察期間を設定し、次の投与被験者の安全確保に努めた。KRN23 の SC 投与では、0.1 mg/kg コホートと 0.3 mg/kg コホートは、同じ投与量の IV 投与で安全性が確認された後、2 日以上経過後に投与した。すべての被験者について、ベースラインから治験終了（IV 投与：Day 29 及び Day 50、SC 投与：Day 50）まで有害事象、臨床検査値、薬物動態、薬力学（免疫原性評価を含む）を評価した。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：最大 40 名 **設定根拠** 本治験では統計学的な根拠による被験者数の算出を実施していない。 **解析時** Intent-to-treat（ITT）； IV 投与：22 名（KRN23 17 名、プラセボ 5 名） SC 投与：16 名（KRN23 12 名、プラセボ 4 名） 安全性； IV 投与：22 名（KRN23 17 名、プラセボ 5 名） SC 投与：16 名（KRN23 12 名、プラセボ 4 名）

項目	内容
対象被験者	**対象** 本治験は、成人（18 歳以上）の XLH 患者を対象とした。また、主な選択基準及び主な除外基準を以下のとおり設定した。 **主な選択基準** • 事前検査時に下記の基準を満たす患者 – 血清中 intact FGF23 濃度>30 pg/mL – TmP/GFR <2.0 mg/dL – 糸球体濾過量（GFR） ≥60 mL/min – 補正血清カルシウム値<10.8 mg/dL **主な除外基準** • 事前検査前 10 日以内又は投与期間中に、ビタミン D の薬理学的代謝物又はその類似物（例：カルシトリオール、doxercalciferol、paricalcitol）、リン酸塩製剤、カルシミメティクス製剤、経口の水酸化アルミニウム制酸剤（例 : Maalox®、Mylanta®）を使用した患者 • 事前検査前 10 日以内及び投与中にリン酸塩、カルシウム及び／又はビタミン D を含むサプリメントを使用した患者
使用薬剤	KRN23 2 mg/mL 製剤：Batch number：YU005A、YU007A 10 mg/mL 製剤：Batch number：YU008A プラセボ Batch number：PYU080129A、PYU090908A
用法・用量、投与期間	**用法・用量** IV 投与：0.003、0.01、0.03、0.1 又は 0.3 mg/kg を注射用生理食塩液で希釈して投与 SC 投与：0.1、0.3、0.6 又は 1.0 mg/kg を希釈せずに腹部に投与 **投与期間** 単回投与 事前検査（投与前 30 日以内）及び観察期間（投与後 50 日間）を含め治験期間は 80 日間とした。
評価項目	**主要評価項目**： • 有害事象の発現被験者数（臨床検査、身体的所見、バイタルサイン、心電図検査を含む臨床的に重要な安全性パラメータ）及び重症度 **副次評価項目**： 以下の項目を含む、薬物動態、薬力学、免疫原性評価 • 血清リン濃度が 4.5 mg/dL 以上に到達した被験者数 • 血清リン濃度が 2.5～4.5 mg/dL に到達した被験者数 • 薬力学パラメータ：血清リン濃度、1,25$(OH)_2$D、25(OH)D、総カルシウム、イオン化カルシウム、カルシトニン、intact PTH、TmP/GFR、尿細管リン再吸収率（TRP）、カルシウム／クレアチニン比、尿中カルシウム分画排泄率（FECa、2 時間蓄尿）、24 時間蓄尿時の尿中リン及びカルシウム • 骨代謝マーカー： – 骨形成マーカー：血清中骨特異的アルカリホスファターゼ（BALP）、procollagen type 1 N-propeptide（P1NP） – 骨吸収マーカー：血清中 1 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（CTx）、尿中 amino terminal cross-linked telopeptide of type I collagen（NTx） • 薬物動態パラメータ • 抗 KRN23 抗体

項目	内容
統計手法	連続尺度の項目については、実数及びベースラインからの変化量の平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値の基本統計量で要約した。カテゴリカルデータについては、頻度及び割合を示した。データは投与方法及びコホートごとに解析した。すべてのコホートのプラセボ投与被験者の結果は、プラセボ群としてまとめて示した。KRN23 群及び治験薬ごと（全 KRN23 及びプラセボ投与）にまとめた結果をあわせて示した。 KRN23 又はプラセボを投与されたすべての被験者を安全性及び有効性の解析対象とした。 薬力学パラメータ（血清リン濃度、TmP/GFR、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度、その他のパラメータ）を測定した。 投与後に認められた有害事象は MedDRA version 12.0 の PT 及び SOC 別に、発現被験者数及び発現割合を、投与方法及びコホート別に要約した。重症度は CTCAE version 3.0 に基づき、5 段階（Grade 1～5）で判定した。治験薬との関連性は「Not related」、「Unlikely」、「Possibly」、「Probably」、「Definitely」の 5 段階で評価した。治験薬との関連性が「Possibly」、「Probably」又は「Definitely」と判定された有害事象を副作用と定義した。 血清中 KRN23 濃度は投与方法ごと及びコホートごとに記述統計量を算出した。Day 1～Day 50 までの血清中 KRN23 濃度推移より、ノンコンパートメントモデルを用いて、投与量ごとに、以下の薬物動態パラメータを求めた。 • IV 投与：$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、C_{max}、CL_{IV}、t_{max}、V_{ss}、$t_{1/2}$ • SC 投与：$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、バイオアベイラビリティ（F）

2.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

本治験では､同意を取得した 44 名のうち､適格性が確認された 38 名を KRN23 IV 投与 17 名、KRN23 SC 投与 12 名、プラセボ投与 9 名にランダムに割り付け、治験薬が投与された。

治験薬投与開始後、38 名すべての被験者が治験を完了した。

2）人口統計学的特性及び他の基準値

治験薬が投与された 38 名すべての被験者を安全性及び有効性の解析対象とした。

本治験の安全性解析対象集団の被験者背景及びベースライン値をTable 2.2-1（IV 投与）及びTable 2.2-2（SC 投与）に示した。ベースライン時の年齢、性別、人種、体重、身長は、IV 投与の KRN23 群、SC 投与の KRN23 群、プラセボ投与群で差は認められなかった。

XLH と診断されてからの期間の平均値についても IV 投与、SC 投与ともに KRN23 投与とプラセボ投与で差は認められなかった。

血清リン濃度の平均値は、IV 投与では、KRN23 投与全体及びプラセボ投与全体で、それぞれ 1.74 mg/dL 及び 1.66 mg/dL、SC 投与では、KRN23 投与全体及びプラセボ投与全体で、それぞれ 1.93 mg/dL 及び 1.70 mg/dL であり、いずれも基準範囲（2.5～4.5 mg/dL）の下限未満であった。

TmP/GFR の平均値は、IV 投与では、KRN23 投与全体及びプラセボ投与全体で、それぞれ 1.380 mg/dL 及び 1.402 mg/dL、SC 投与では、KRN23 投与全体及びプラセボ投与全体で、それぞれ 1.585 mg/dL 及び 1.425 mg/dL であり、いずれも基準範囲（2.5～4.2 mg/dL）の下限未満であった。

$1,25(OH)_2D$ 濃度の平均値は、IV 投与では、KRN23 投与全体及びプラセボ投与全体で、それぞれ 27.90 pg/mL 及び 35.76 pg/mL、SC 投与では、KRN23 投与全体及びプラセボ投与全体で、それぞれ 41.55 pg/mL 及び 29.48 pg/mL であり、いずれも基準範囲（25.1～66.1 pg/mL）であった。

Intact FGF23 濃度は個体差が大きかった。

Table 2.2-1 被験者背景及びベースライン値（IV 投与）

Demographic Characteristics	KRN23 Cohort (mg/kg)					KRN23 Overall	Placebo Overall
	0.003 (N=3)	0.01 (N=3)	0.03 (N=3)	0.1 (N=5)	0.3 (N=3)	(N=17)	(N=5)
Age (years)[a]							
n	3	3	3	5	3	17	5
Mean	39.3	40.7	41.7	38.0	29.0	37.8	42.0
SD	14.01	13.32	18.15	14.11	9.64	12.98	16.45
Median	35.0	44.0	49.0	31.0	25.0	35.0	36.0
Min	28	26	21	27	22	21	25
Max	55	52	55	62	40	62	60
<18	0	0	0	0	0	0	0
>=18 to <=64	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	5 (100.0%)	3 (100.0%)	17 (100.0%)	5 (100.0%)
>=65	0	0	0	0	0	0	0
Sex [a]							
Female	1 (33.3%)	0	3 (100.0%)	5 (100.0%)	3 (100.0%)	12 (70.6%)	2 (40.0%)
Male	2 (66.7%)	3 (100.0%)	0	0	0	5 (29.4%)	3 (60.0%)
Ethnic Origin[a]							
White	3 (100.0%)	2 (66.7%)	3 (100.0%)	5 (100.0%)	2 (66.7%)	15 (88.2%)	5 (100.0%)
Black or African American, White	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (5.9%)	0
Hispanic	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (5.9%)	0
Height (cm)[b]							
n	3	3	3	5	3	17	5
Mean	153.27	159.40	144.03	148.24	147.03	150.14	160.30
SD	11.568	6.630	6.784	8.594	9.445	9.243	7.322
Median	151.00	162.40	147.90	150.00	149.50	150.00	159.50
Min	143.0	151.8	136.2	134.8	136.6	134.8	149.8
Max	165.8	164.0	148.0	158.5	155.0	165.8	168.8
Weight (kg)							
n	3	3	3	5	3	17	5
Mean	70.87	77.23	70.33	75.44	63.80	71.99	72.94
SD	8.016	5.757	2.663	25.056	22.654	16.011	23.323
Median	67.60	76.30	71.00	69.30	66.30	71.00	62.10
Min	65.0	72.0	67.4	52.0	40.0	40.0	55.5
Max	80.0	83.4	72.6	117.1	85.1	117.1	113.2
Intact FGF23 (pg/mL)							
n	3	3	3	4	3	16	5
Mean	890.97	55.77	144.43	170.38	85.60	263.24	796.26
SD	1445.492	25.555	138.207	191.767	22.796	622.497	1648.492
Median	70.30	55.20	66.90	85.40	97.80	74.05	69.40
Min	42.6	30.5	62.4	53.7	59.3	30.5	32.5
Max	2560.0	81.6	304.0	457.0	99.7	2560.0	3745.0
Serum Calcium (mg/dL)							
n	3	3	3	5	3	17	5
Mean	9.37	8.80	9.27	8.78	9.40	9.08	9.12
SD	0.451	0.173	0.231	0.110	0.954	0.486	0.383
Median	9.40	8.90	9.40	8.80	9.30	8.90	9.20
Min	8.9	8.6	9.0	8.6	8.5	8.5	8.6
Max	9.8	8.9	9.4	8.9	10.4	10.4	9.6

SD=standard deviation

a Number of Subjects in each Cohort or Overall used as denominator to calculate percentages.

b Height was only done at screening.

Table 2.2-1 被験者背景及びベースライン値（IV 投与） (Continued)

Demographic Characteristics	KRN23 Cohort (mg/kg)					KRN23 Overall	Placebo Overall
	0.003 (N=3)	0.01 (N=3)	0.03 (N=3)	0.1 (N=5)	0.3 (N=3)	(N=17)	(N=5)
Serum Phosphorus (mg/dL)							
n	3	3	3	5	3	17	5
Mean	1.87	1.83	1.77	1.54	1.83	1.74	1.66
SD	0.153	0.252	0.416	0.152	0.404	0.279	0.358
Median	1.90	1.80	1.90	1.50	1.90	1.70	1.60
Min	1.7	1.6	1.3	1.4	1.4	1.3	1.3
Max	2.0	2.1	2.1	1.7	2.2	2.2	2.2
TmP/GFR (mg/dL)							
n	3	3	3	4	3	16	5
Mean	1.767	1.470	1.050	1.405	1.200	1.380	1.402
SD	0.3175	0.7518	0.7365	0.2076	0.6557	0.5358	0.2013
Median	1.950	1.410	0.900	1.335	1.300	1.400	1.300
Min	1.40	0.75	0.40	1.25	0.50	0.40	1.20
Max	1.95	2.25	1.85	1.70	1.80	2.25	1.70
Calcitriol (pg/mL)[c]							
n	3	3	3	5	3	17	5
Mean	12.10	29.33	48.53	21.30	32.63	27.90	35.76
SD	8.669	11.552	36.421	7.047	7.242	18.860	15.087
Median	7.50	34.50	36.70	20.00	36.20	23.80	38.40
Min	6.7	16.1	19.5	13.0	24.3	6.7	11.4
Max	22.1	37.4	89.4	31.8	37.4	89.4	51.2
Intact PTH (pg/mL)							
n	3	3	3	5	3	17	5
Mean	86.3	68.0	74.7	71.8	82.7	76.1	54.8
SD	42.62	6.93	41.63	19.46	42.19	28.52	16.51
Median	90.0	72.0	88.0	77.0	78.0	77.0	58.0
Min	42	60	28	48	43	28	31
Max	127	72	108	97	127	127	71
Duration of XLH (Months)[d]							
n	3	3	3	5	3	17	5
Mean	417.83	491.34	513.98	451.05	320.53	440.37	386.86
SD	109.259	150.431	226.962	144.601	110.310	147.767	75.509
Median	433.42	520.99	606.94	386.48	268.42	433.42	381.88
Min	301.6	328.3	255.3	334.3	245.9	245.9	314.0
Max	518.5	624.7	679.7	698.4	447.2	698.4	493.2

SD=standard deviation

c $1,25(OH)_2D$

d Duration of XLH (months) = (Date of On-Study − Date of Initial Diagnosis)/30.4 where On-Study Date = First Dose Date.

Source: 5.3.4.2-2 Table 14.1.3, Table 14.1.4, Table 14.1.5, Table 14.1.7

Table 2.2-2 被験者背景及びベースライン値（SC 投与）

Demographic Characteristics	KRN23 Cohort (mg/kg) 0.1 (N=3)	0.3 (N=3)	0.6 (N=3)	1.0 (N=3)	KRN23 Overall (N=12)	Placebo Overall (N=4)
Age (years)[a]						
n	3	3	3	3	12	4
Mean	48.0	44.0	46.3	53.3	47.9	46.8
SD	2.65	6.08	21.50	5.77	10.54	10.21
Median	47.0	41.0	46.0	50.0	48.5	46.5
Min	46	40	25	50	25	37
Max	51	51	68	60	68	57
<18	0	0	0	0	0	0
>=18 to <=64	3 (100.0%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)	3 (100.0%)	11 (91.7%)	4 (100.0%)
>=65	0	0	1 (33.3%)	0	1 (8.3%)	0
Sex[a]						
Female	2 (66.7%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	0	6 (50.0%)	3 (75.0%)
Male	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (100.0%)	6 (50.0%)	1 (25.0%)
Ethnic Origin[a]						
White	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	12 (100.0%)	4 (100.0%)
Height (cm)[b]						
n	3	3	3	3	12	4
Mean	152.23	149.90	152.33	148.33	150.70	142.15
SD	10.829	3.568	2.887	5.508	5.808	6.895
Median	148.20	150.70	154.00	148.00	149.85	142.85
Min	144.0	146.0	149.0	143.0	143.0	134.0
Max	164.5	153.0	154.0	154.0	164.5	148.9
Weight (kg)						
n	3	3	3	3	12	4
Mean	75.47	72.13	73.90	69.53	72.76	73.23
SD	11.039	27.947	20.637	7.836	16.064	13.074
Median	79.40	65.50	81.70	73.60	74.05	74.70
Min	63.0	48.1	50.5	60.5	48.1	56.2
Max	84.0	102.8	89.5	74.5	102.8	87.3
Intact FGF23 (pg/mL)						
n	3	3	3	3	12	4
Mean	104.90	134.27	71.30	126.07	109.13	120.23
SD	89.453	57.995	29.903	44.473	56.687	79.272
Median	58.80	142.00	79.00	129.00	88.40	94.70
Min	47.9	73.8	38.3	80.2	38.3	57.5
Max	208.0	187.0	96.6	169.0	208.0	234.0

SD=standard deviation

a Number of Subjects in each Cohort or Overall used as denominator to calculate percentages.

b Height was only done at screening.

Table 2.2-2 被験者背景及びベースライン値（SC 投与） (Continued)

Demographic Characteristics	KRN23 Cohort (mg/kg)				KRN23 Overall	Placebo Overall
	0.1 (N=3)	0.3 (N=3)	0.6 (N=3)	1.0 (N=3)	(N=12)	(N=4)
Serum Calcium (mg/dL)						
n	3	3	3	3	12	4
Mean	9.03	8.90	9.20	8.97	9.03	9.08
SD	0.153	0.458	0.436	0.153	0.308	0.556
Median	9.00	8.80	9.40	9.00	9.00	8.85
Min	8.9	8.5	8.7	8.8	8.5	8.7
Max	9.2	9.4	9.5	9.1	9.5	9.9
Serum Phosphorus (mg/dL)						
n	3	3	3	3	12	4
Mean	2.17	1.87	1.90	1.80	1.93	1.70
SD	0.513	0.416	0.755	0.100	0.454	0.183
Median	2.30	2.00	2.00	1.80	1.95	1.70
Min	1.6	1.4	1.1	1.7	1.1	1.5
Max	2.6	2.2	2.6	1.9	2.6	1.9
TmP/GFR (mg/dL)						
n	3	3	3	3	12	4
Mean	1.667	1.740	1.467	1.467	1.585	1.425
SD	0.4509	0.1015	0.5132	0.1528	0.3271	0.2500
Median	1.700	1.720	1.600	1.500	1.625	1.450
Min	1.20	1.65	0.90	1.30	0.90	1.10
Max	2.10	1.85	1.90	1.60	2.10	1.70
Calcitriol (pg/mL)[c]						
n	3	3	3	3	12	4
Mean	37.57	45.00	42.80	40.83	41.55	29.48
SD	29.149	12.481	23.963	7.778	17.503	10.004
Median	29.50	39.40	41.90	44.50	40.65	31.95
Min	13.3	36.3	19.3	31.9	13.3	16.4
Max	69.9	59.3	67.2	46.1	69.9	37.6
Intact PTH (pg/mL)						
n	3	3	3	3	12	4
Mean	70.0	84.3	71.0	77.0	75.6	61.0
SD	46.12	75.48	49.87	31.43	45.72	41.04
Median	48.0	49.0	64.0	63.0	59.0	50.0
Min	39	33	25	55	25	26
Max	123	171	124	113	171	118
Duration of XLH (Months)[d]						
n	3	3	3	3	12	4
Mean	317.59	472.76	426.23	610.60	456.80	445.02
SD	135.086	103.320	339.080	102.285	200.317	205.040
Median	388.55	452.99	313.68	600.03	427.70	459.31
Min	161.8	380.8	157.7	514.0	157.7	180.9
Max	402.4	584.5	807.3	717.8	807.3	680.6

SD = standard deviation

c $1,25(OH)_2D$

d Duration of XLH (months) = (Date of On-Study − Date of Initial Diagnosis)/30.4 where On-Study Date = First Dose Date.

Source: 5.3.4.2-2 Table 14.1.14, Table 14.1.15, Table 14.1.16, Table 14.1.18

2.3 試験結果

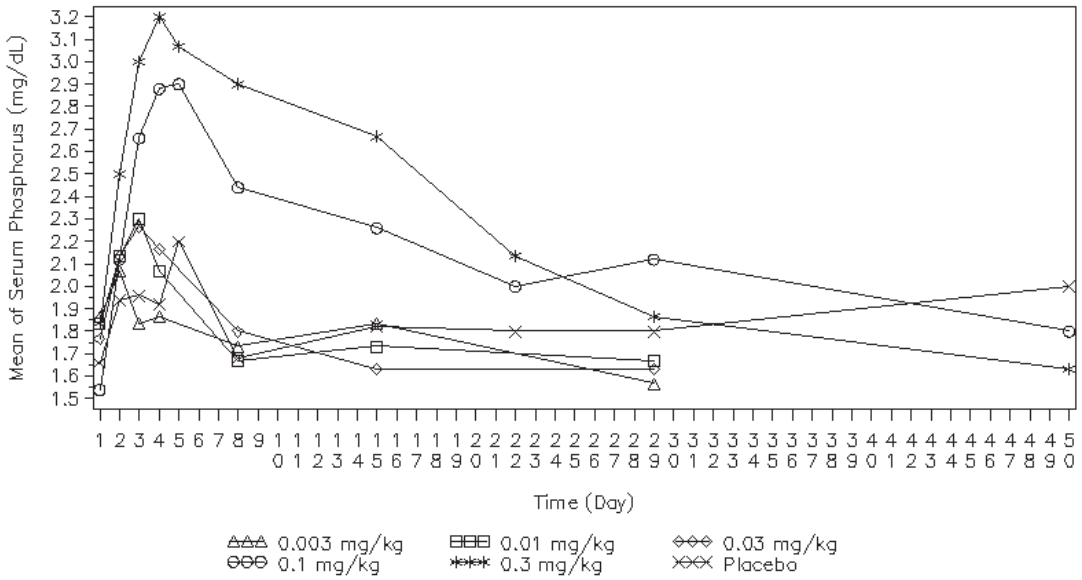
2.3.1 薬力学

1）血清リン濃度

治験薬を単回 IV 投与したときの血清リン濃度の推移をFigure 2.3.1-1に示した。

各コホートにおけるベースラインの血清リン濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は、1.54±0.152～1.87±0.153 mg/dL であった。治験薬投与後、0.1 及び 0.3 mg/kg コホートで血清リン濃度の顕著な上昇が認められ、Day 4 にはそれぞれ 2.88±0.444 mg/dL 及び 3.20±0.755 mg/dL であった（5.3.4.2-2 Table 14.2.2）。KRN23 群では 17 名中 10 名が治験薬投与後、最高血清リン濃度が 2.5 mg/dL 以上を達成し、プラセボ群では 5 名中 1 名が達成した。KRN23 群で達成した被験者の内訳は、0.003 mg/kg コホート及び 0.01 mg/kg コホートが各 1 名、0.3 mg/kg コホートが 2 名、0.1 mg/kg コホートが 4 名、0.3 mg/kg コホートが 2 名であった。なお、治験薬を IV 投与した後、血清リン濃度が基準上限値である 4.5 mg/dL を超えた被験者はいなかった。

Figure 2.3.1-1 治験薬を単回 IV 投与したときの血清リン濃度の推移（平均値）



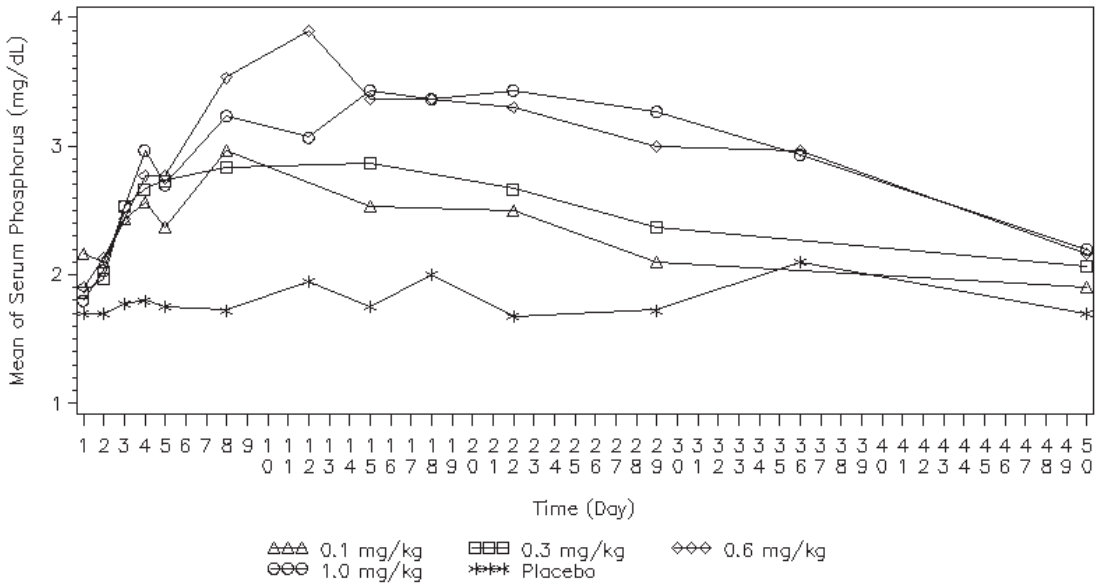
Note: Only pre-dose values are presented on Day 1.
Source: 5.3.4.2-2 Figure 14.2.2.1.a

治験薬を単回 SC 投与したときの血清リン濃度の推移をFigure 2.3.1-2に示した。

各コホートにおけるベースラインの血清リン濃度は 1.80±0.100～2.17±0.513 mg/dL であった。治験薬投与後、すべてのコホートの KRN23 群においても、Day 12～15 で血清リン濃度は最高濃度（2.87±0.289～3.90±1.179 mg/dL）を示し（5.3.4.2-2 Table 14.2.29）、Day 50 までにベースライン付近まで低下した。KRN23 群では、すべての被験者が治験薬投与後、最高血清リン濃度が 2.5 mg/dL 以上を達成したのに対し、プラセボ群では達成した被験者はいなかった。KRN23 0.6 mg/kg を SC 投与された 1 名の被験者で、Day 11 に血清リン濃度が 5.2 mg/dL（基準上限値 4.5 mg/dL）まで上昇したが、Day 17 から Day 36 までは基準範囲内を推移し、治験終了時にはベースライン付近まで低下した。

KRN23 投与後の血清リン濃度の上昇は、IV 投与よりも SC 投与で持続する傾向が認められた。

Figure 2.3.1-2　治験薬を単回 SC 投与したときの血清リン濃度の推移（平均値）



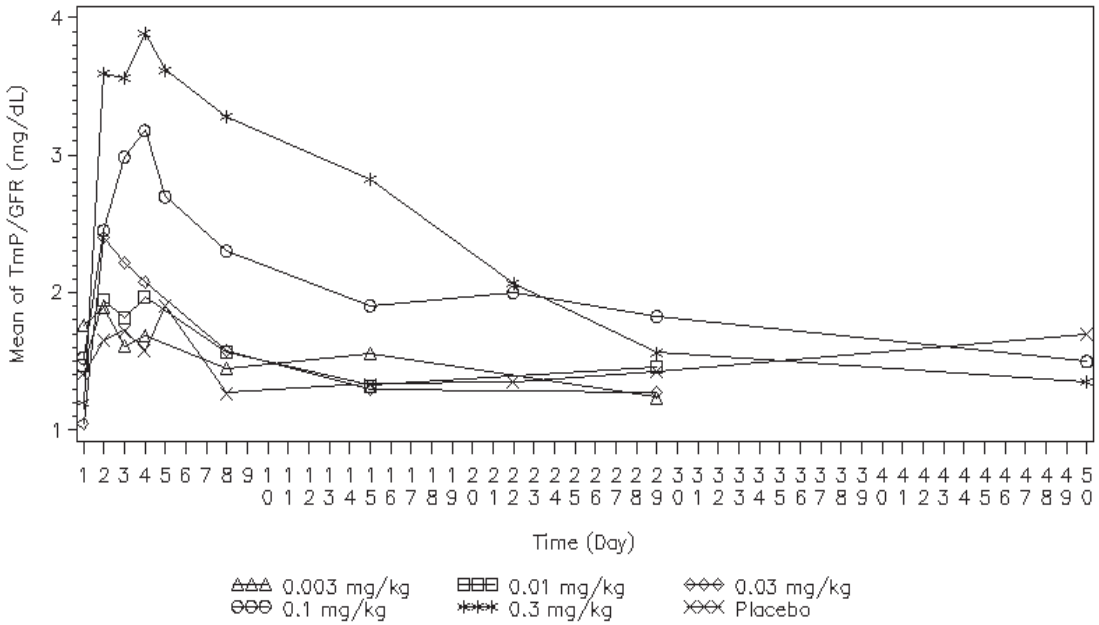
Note: Only pre-dose values are presented on Day 1.
Source: 5.3.4.2-2 Figure 14.2.5.1.a

2）TmP/GFR

治験薬を単回 IV 投与したときの TmP/GFR の推移をFigure 2.3.1-3に示した。

各コホートにおけるベースラインの TmP/GFR は、1.050±0.7365～1.767±0.3175 mg/dL の範囲であった。治験薬投与後、0.03～0.3 mg/kg コホートでは TmP/GFR の顕著な上昇が認められ、Day 2～4 には最高濃度（2.400±0.9124～3.883±1.0251 mg/dL）を示した（5.3.4.2-2 Table 14.2.22）。その後、TmP/GFR は緩やかにベースライン値まで低下した。

Figure 2.3.1-3　治験薬を単回 IV 投与したときの TmP/GFR の推移（平均値）



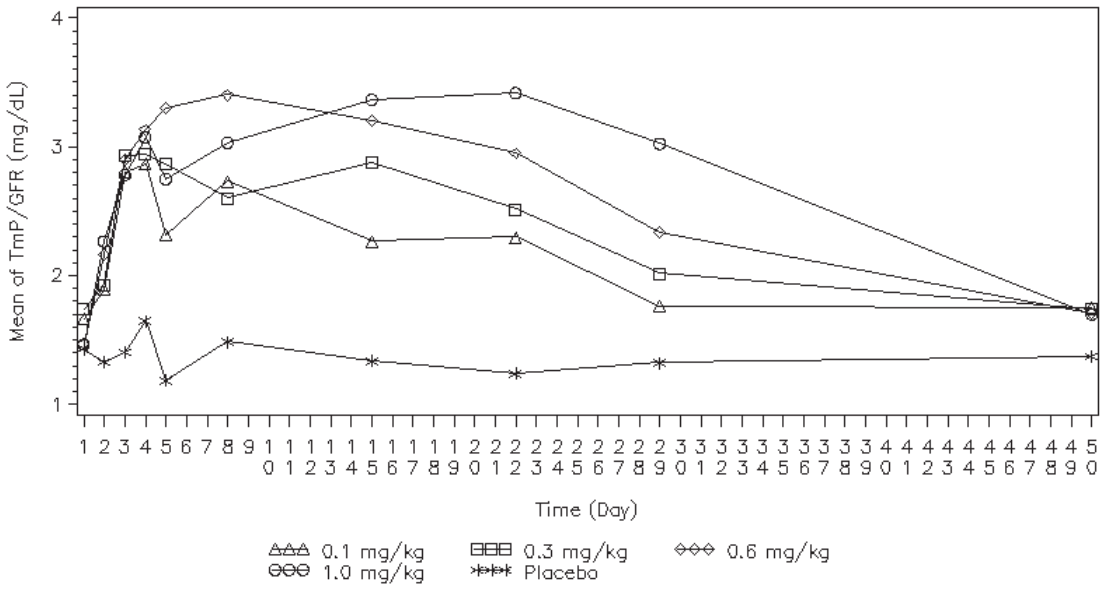
Note: Only pre-dose values are presented on Day 1.
Source: 5.3.4.2-2 Figure 14.2.2.21

治験薬を単回 SC 投与したときの TmP/GFR の推移をFigure 2.3.1-4に示した。

各コホートにおけるベースラインの TmP/GFR は、1.467±0.1528～1.740±0.1015 mg/dL の範囲であった。治験薬投与後、すべてのコホートの KRN23 群において、TmP/GFR は顕著に上昇し、Day 4～22 で最高濃度（2.87±0.86～3.42±0.43 mg/dL）を示した（5.3.4.2-2 Table 14.2.49）。その後、TmP/GFR は緩やかにベースライン値まで低下した。

KRN23 投与後の TmP/GFR の上昇は、IV 投与よりも SC 投与で持続する傾向が認められた。

Figure 2.3.1-4　治験薬を単回 SC 投与したときの TmP/GFR の推移（平均値）



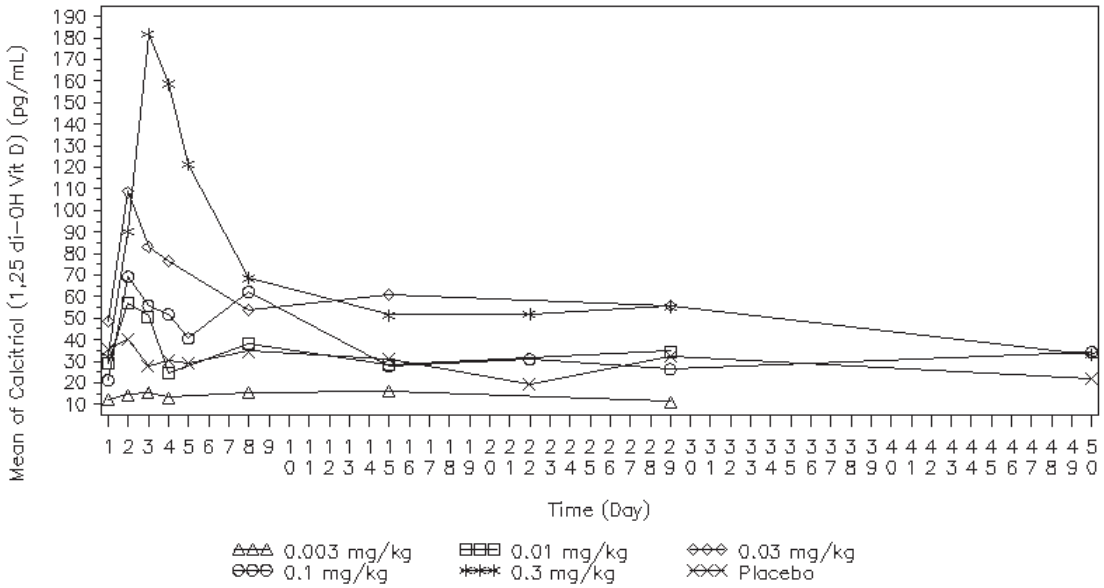
Note: Only pre-dose values are presented on Day 1.
Source: 5.3.4.2-2 Figure 14.2.5.21

3）血清 1,25(OH)$_2$D 濃度

治験薬を単回 IV 投与したときの血清 1,25(OH)$_2$D 濃度推移をFigure 2.3.1-5に示した。

血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は、用量依存的に一時的な上昇を示した。0.01～0.3 mg/kg コホートでは、治験薬投与後、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は上昇し、Day 1～Day 3 の間に最大となった（5.3.4.2-2 Table 14.2.9）。その後、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は速やかに低下し、Day 8～29 まではベースライン値と同様の値を示した。

Figure 2.3.1-5　治験薬を単回 IV 投与したときの血清 1,25(OH)$_2$D 濃度推移（平均値）



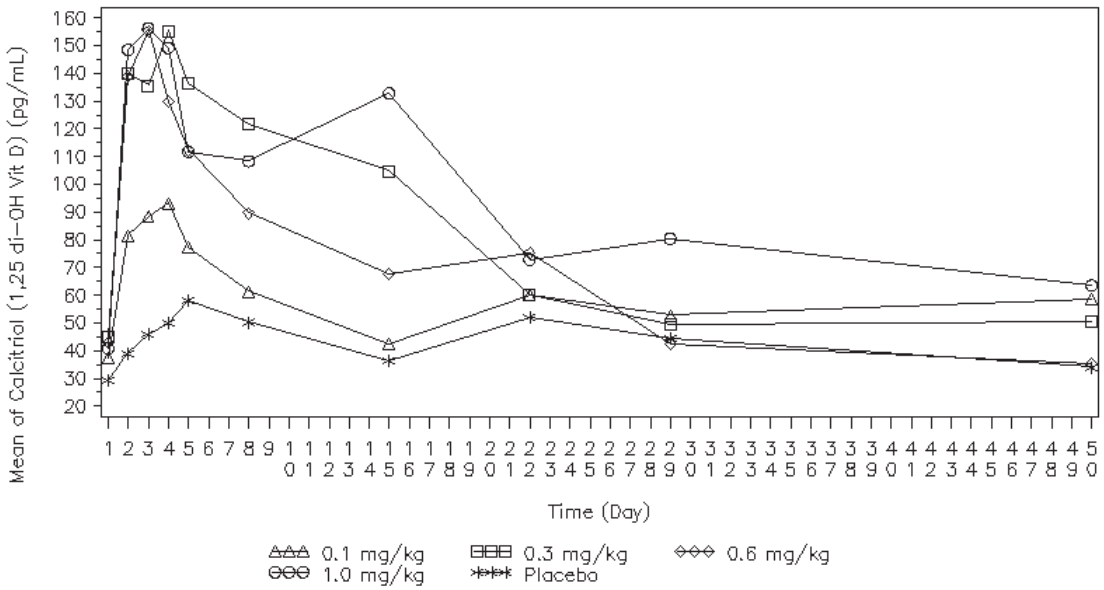
Note: Only pre-dose values are presented on Day 1.
Source: 5.3.4.2-2 Figure 14.2.2.8.a

治験薬を単回 SC 投与したときの血清 1,25(OH)$_2$D 濃度推移をFigure 2.3.1-6に示した。

血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は、すべての KRN23 の投与量で、一時的な上昇を示した。0.3～1.0 mg/kg コホートでは治験薬投与後、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は上昇し、Day 3 又は Day 4 に最大となり、Day 15 までベースラインよりも高い濃度で推移した後、緩やかに低下した。1.0 mg/kg コホートでは、Day 29 まで血清 1,25(OH)$_2$D 濃度が高値を示した（5.3.4.2-2 Table 14.2.36）。

KRN23 投与後の血清 1,25(OH)$_2$D 濃度の上昇は、IV 投与よりも SC 投与で持続する傾向が認められた。

Figure 2.3.1-6　治験薬を単回 SC 投与したときの血清 1,25(OH)$_2$D 濃度推移（平均値）



Note: Only pre-dose values are presented on Day 1.
Source: 5.3.4.2-2 Figure 14.2.5.8.a

4）その他の薬力学パラメータ

IV 投与及び SC 投与ともに、その他の薬力学パラメータ（総カルシウム、イオン化カルシウム、カルシトニン、intact PTH、25(OH)D、2 時間蓄尿カルシウム濃度、24 時間蓄尿カルシウム濃度、2 時間蓄尿リン濃度、TRP、24 時間蓄尿リン濃度、FECa、2 時間蓄尿カルシウム／クレアチニン比、24 時間蓄尿カルシウム／クレアチニン比）に明確な変動は見られなかった。

5）骨代謝マーカー

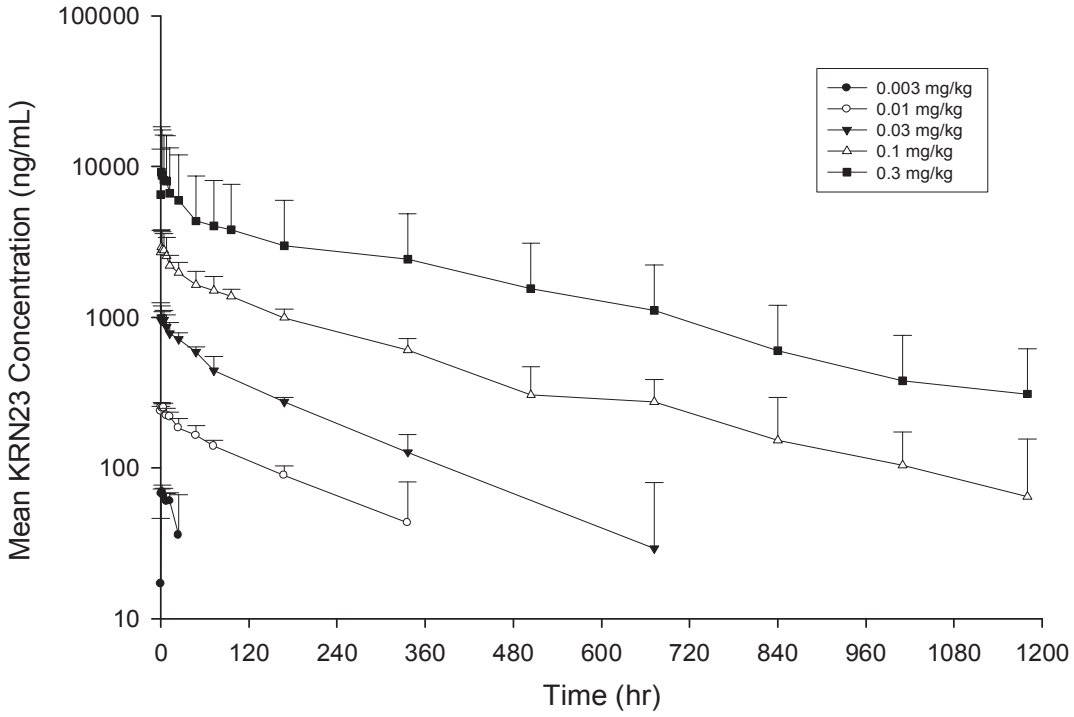
血清中 CTx 及び尿中 NTx 比は、KRN23 1.0 mg/kg を SC 投与したときに、プラセボ投与と比較してベースラインから有意に上昇した（CTx : p=0.010、NTx : p=0.004）。P1NP 濃度は、KRN23 0.3 mg/kg を SC 投与したときに、プラセボ投与と比較してベースラインから有意に上昇した（p=0.016）。BALP 濃度は、IV と SC 投与のいずれも、KRN23 投与とプラセボ投与では同じ推移を示した。

2.3.2 薬物動態

1）IV 投与

KRN23 を単回 IV 投与（投与量：0.003、0.01、0.03、0.1、0.3 mg/kg）したときの、血清中濃度推移をFigure 2.3.2-1に、薬物動態パラメータをTable 2.3.2-1に示した。IV 投与後の $t_{1/2}$ の平均値は、0.01、0.03、0.1、0.3 mg/kg コホートで、それぞれ、199、180、296、273 時間であった。IV 投与後の AUC（$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-t}）の平均値は、0.0003～0.3 mg/kg の範囲で投与量の増加とともに増加した。

Figure 2.3.2-1 KRN23 を単回 IV 投与したときの血清中濃度推移（平均値+標準偏差）



Source: 5.3.4.2-2 23-us-02-pk-r-en Figure 7-1

Table 2.3.2-1 KRN23 を単回 IV 投与したときの薬物動態パラメータ

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

AUC_{0-t}=area under the serum concentration vs. time curve from 0 to 't' hours; $AUC_{0-\infty}$=AUC from zero to infinity; CL_{IV}=clearance; C_{max}=maximum serum concentration; CV%=coefficient of variance, expressed in percent; Max=maximum; Min=minimum; t_{max}=time to peak plasma concentration; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=half life; V_{ss}=volume of distribution at steady state; "-" Not calculated because $t_{1/2}$ could not be estimated.

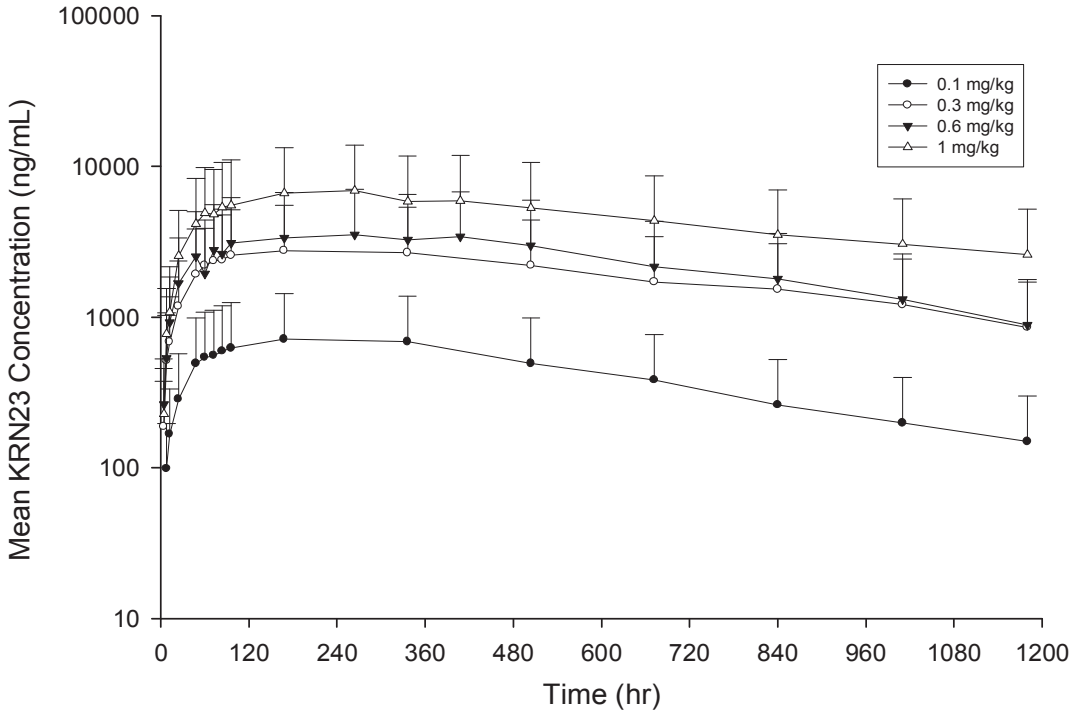
Source: 5.3.4.2-2 23-us-02-pk-r-en Table 7-5, 7-6, 7-7

2）SC 投与

KRN23 を単回 SC 投与（投与量：0.1、0.3、0.6、1.0 mg/kg）したときの、血清中濃度推移を Figure 2.3.2-2に、薬物動態パラメータをTable 2.3.2-2に示した。SC 投与後の t_{max} の平均値は、すべての投与量で、192～272 時間（8～11 日）の範囲であった。また、$t_{1/2}$ の平均値は 322～448 時間（13～19 日）であった。SC 投与後の C_{max} 及び AUC（$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-t}）の平均値は、0.1～1.0 mg/kg の範囲で投与量の増加とともに増加した。

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

Figure 2.3.2-2　KRN23 を単回 SC 投与したときの血清中濃度推移（平均値+標準偏差）



Source: 5.3.4.2-2 23-us-02-pk-r-en Figure 7-2

Table 2.3.2-2 KRN23 を単回 SC 投与したときの薬物動態パラメータ

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

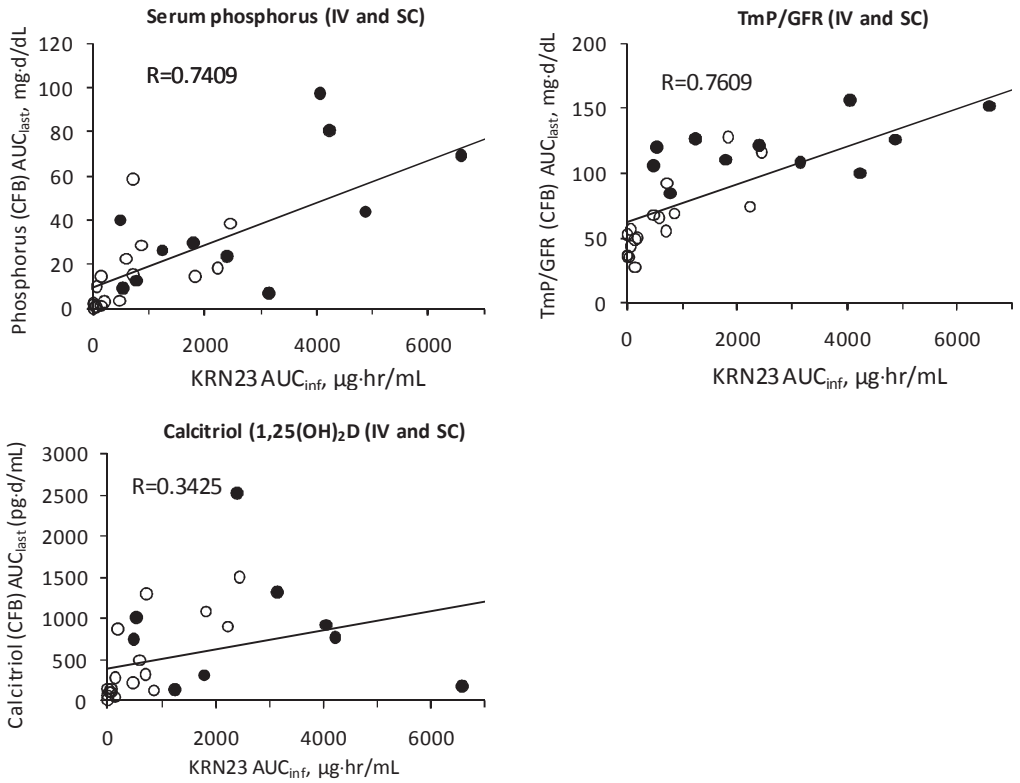
AUC_{0-t}=area under the serum concentration vs. time curve from 0 to 't' hours; $AUC_{0-\infty}$=AUC from zero to infinity; CL_{IV}=clearance; C_{max}=maximum serum concentration; CV%=coefficient of variance, expressed in percent; Max=maximum; Min=minimum; t_{max}=time to peak plasma concentration; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=half life. "-" Not calculated for sample size of ≤ 2. This table does not include Patient 5-31-4050.

Source: 5.3.4.2-2 23-us-02-pk-r-en Table 7-8, 7-9, 7-10

3）薬物動態／薬力学解析

KRN23 投与後の各薬力学パラメータ（血清リン濃度、TmP/GFR 及び血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度）の各ベースライン値からの増加量（CFB）と KRN23 投与後の時間を用いて全体の増加量を Day 0 から 4 回投与後最終評価時点までの AUC（AUC_{last}）として算出した。AUC_{last} は、KRN23 の総曝露量（$AUC_{0-\infty}$）と正の相関を示した（Figure 2.3.2-3）。SC 投与（0.1～1.0 mg/kg）では、Day 29 の骨代謝マーカー（血清中 CTx、BALP、P1NP 及び尿中 NTx 比）も KRN23 の $AUC_{0-\infty}$と正の相関を示した。IV 投与（0.003～0.3 mg/kg）では、骨代謝マーカーと KRN23 の $AUC_{0-\infty}$との間に明らかな相関は認められなかった。

Figure 2.3.2-3 単回投与後の KRN23 と血清リン濃度、TmP/GFR 及び血清 1,25(OH)$_2$D 濃度間の薬物動態／薬力学



Carcitol=1,25(OH)$_2$D
Regression line is shown; R is Pearson correlation coefficient; CFB indicates change from Baseline for PD concentrations which was used for AUC_{last} calculation; Data from both IV and SC arms are shown. Open symbol is for IV and solid symbol is for SC administration. In the plot for calcitrol, 2 patients with negative values are not shown but included in the calculation of R.
Source: 5.3.4.2-2 23-US-02-PKPD-r-addendum-en Figure 5.3-1

2.3.3 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

IV 投与

IV 投与の有害事象及び副作用の発現状況をTable 2.3.3-1及びTable 2.3.3-2に示した。

有害事象は、KRN23 全体で 17 名中 14 名（82.4%）、プラセボ全体で 5 名中 2 名（40.0%）に発現した。事象別には、KRN23 全体では、「悪心」が最も多く 4 名（23.5%）に発現した。次いで、「頭痛」が 3 名（17.6%）、「蛋白尿」が 2 名（11.8%）に発現し、その他の有害事象はいずれも 1 名（5.9%）に発現した。プラセボ全体で認められた有害事象は、「関節腫脹」及び「発疹」であった（各 1 名、20.0%）。

副作用は、KRN23 全体で 4 名（23.5%）に発現したものの、プラセボ全体では発現しなかった。事象別には、「悪心」が最も多く 2 名（11.8%）に発現した。その他の副作用は各 1 名（5.9%）に認められた。

Table 2.3.3-1 有害事象の発現状況（IV 投与）

SOC PT	KRN23 投与量 (mg/kg)					KRN23 全体	プラセボ 全体
	0.003 (N=3)	0.01 (N=3)	0.03 (N=3)	0.1 (N=5)	0.3 (N=3)	(N=17)	(N=5)
Number (n [%]) of Patients with Any TEAEs	3 (100.0)	3 (100.0)	2 (66.7)	4 (80.0)	2 (66.7)	14 (82.4)	2 (40.0)
胃腸障害	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (40.0)	2 (66.7)	8 (47.1)	0
悪心	1 (33.3)	0	1 (33.3)	1 (20.0)	1 (33.3)	4 (23.5)	0
腹部不快感	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (5.9)	0
アフタ性口内炎	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (5.9)	0
大腸炎	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (5.9)	0
消化不良	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (5.9)	0
嘔吐	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (5.9)	0
臨床検査	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (66.7)	1 (20.0)	1 (33.3)	8 (47.1)	0
血中 1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール減少	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (5.9)	0
血中 25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (5.9)	0
血中カルシトニン増加	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (5.9)	0
血中コレステロール増加	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (5.9)	0
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (5.9)	0
血中カリウム増加	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (5.9)	0
血圧上昇	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (5.9)	0
血中ナトリウム減少	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (5.9)	0
カルシウムイオン増加	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (5.9)	0
心雑音	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (5.9)	0
ヘマトクリット減少	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (5.9)	0
神経系障害	1 (33.3)	0	1 (33.3)	1 (20.0)	2 (66.7)	5 (29.4)	0
頭痛	1 (33.3)	0	0	0	2 (66.7)	3 (17.6)	0
浮動性めまい	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (5.9)	0
味覚異常	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (5.9)	0
腎および尿路障害	0	0	1 (33.3)	2 (40.0)	0	3 (17.6)	0
蛋白尿	0	0	1 (33.3)	1 (20.0)	0	2 (11.8)	0
血尿	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (5.9)	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (33.3)	0	1 (20.0)	0	2 (11.8)	0
貧血	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (5.9)	0
好中球減少症	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (5.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	2 (11.8)	1 (20.0)
関節痛	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (5.9)	0
筋痙縮	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (5.9)	0
関節腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)
免疫系障害	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (5.9)	0
季節性アレルギー	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (5.9)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (5.9)	0
熱傷	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (5.9)	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (5.9)	0
高コレステロール血症	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (5.9)	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (5.9)	0
乳房痛	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (5.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (5.9)	0
鼻痛	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (5.9)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)
発疹	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)

MedDRA version 12.0
Source: 5.3.4.2-2 Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5

Table 2.3.3-2　副作用の発現状況（IV 投与）

SOC PT	KRN23 投与量 (mg/kg)					KRN23 全体(N=17)	プラセボ (N=5)
	0.003 (N=3)	0.01 (N=3)	0.03 (N=3)	0.1 (N=5)	0.3 (N=3)		
Number (n[%]) of Patients with Any Drug-Related TEAE	1 (33.3)	0	1 (33.3)	1 (20.0)	1 (33.3)	4 (23.5)	0
神経系障害	0	0	1 (33.3)	1 (20.0)	1 (33.3)	3 (17.6)	0
浮動性めまい	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (5.9)	0
味覚異常	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (5.9)	0
頭痛	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (5.9)	0
胃腸障害	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	2 (11.8)	0
悪心	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	2 (11.8)	0
臨床検査	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (5.9)	0
血圧上昇	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (5.9)	0

MedDRA version 12.0
Source: 5.3.4.2-2 Table 14.3.1.3

SC 投与

SC 投与の有害事象の発現状況をTable 2.3.3-3に示した。

有害事象は、KRN23 全体で 12 名中 10 名（83.3%）、プラセボ全体で 4 名中 2 名（50.0%）に発現した。事象別には、KRN23 群では、「血中アミラーゼ増加」及び「背部痛」が最も多く、各 2 名（16.7%）に発現した。その他の有害事象はいずれも 1 名（8.3%）に発現した。プラセボ全体では、「四肢痛」及び「腹部圧痛」が各 1 名（25.0%）に発現した。

副作用は、KRN23 群で 2 名（16.7%）に発現したものの、プラセボ群では発現しなかった。KRN23 群で発現した副作用は、いずれも「血中アミラーゼ増加」（0.3 mg/kg コホート及び 0.6 mg/kg コホートの各 1 名）であった。

Table 2.3.3-3 有害事象の発現状況（SC 投与）

SOC PT	KRN23 投与量 (mg/kg)				KRN23 全体	プラセボ 全体
	0.1 (N=3)	0.3 (N=3)	0.6 (N=3)	1.0 (N=3)	(N=12)	(N=4)
Number (n [%]) of Patients with Any TEAEs	3 (100.0)	2 (66.7)	2 (66.7)	3 (100.0)	10 (83.3)	2 (50.0)
臨床検査	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	0	4 (33.3)	0
血中アミラーゼ増加	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	2 (16.7)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (33.3)	0	0	0	1 (8.3)	0
血中クロール減少	1 (33.3)	0	0	0	1 (8.3)	0
血中尿素増加	1 (33.3)	0	0	0	1 (8.3)	0
ヘマトクリット減少	1 (33.3)	0	0	0	1 (8.3)	0
ヘモグロビン減少	1 (33.3)	0	0	0	1 (8.3)	0
尿中白血球陽性	0	1 (33.3)	0	0	1 (8.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	2 (16.7)	1 (25.0)
背部痛	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	2 (16.7)	0
筋痙縮	1 (33.3)	0	0	0	1 (8.3)	0
四肢痛	0	0	0	0	0	1 (25.0)
心臓障害	1 (33.3)	0	0	1 (33.3)	2 (16.7)	0
第一度房室ブロック	0	0	0	1 (33.3)	1 (8.3)	0
洞性徐脈	1 (33.3)	0	0	0	1 (8.3)	0
眼障害	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (16.7)	0
結膜炎	0	0	0	1 (33.3)	1 (8.3)	0
コンタクトレンズ不耐性	0	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)	0
胃腸障害	1 (33.3)	0	0	1 (33.3)	2 (16.7)	1 (25.0)
腹部痛	0	0	0	1 (33.3)	1 (8.3)	0
上腹部痛	1 (33.3)	0	0	0	1 (8.3)	0
悪心	0	0	0	1 (33.3)	1 (8.3)	0
腹部圧痛	0	0	0	0	0	1 (25.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (16.7)	0
挫傷	0	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)	0
擦過傷	0	0	0	1 (33.3)	1 (8.3)	0
筋挫傷	0	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)	0
代謝および栄養障害	1 (33.3)	0	0	1 (33.3)	2 (16.7)	0
痛風	0	0	0	1 (33.3)	1 (8.3)	0
高コレステロール血症	1 (33.3)	0	0	0	1 (8.3)	0
低ナトリウム血症	1 (33.3)	0	0	0	1 (8.3)	0
感染症および寄生虫症	0	1 (33.3)	0	0	1 (8.3)	0
鼻咽頭炎	0	1 (33.3)	0	0	1 (8.3)	0
神経系障害	1 (33.3)	0	0	0	1 (8.3)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (33.3)	0	0	0	1 (8.3)	0
腎および尿路障害	0	0	0	1 (33.3)	1 (8.3)	0
腎嚢胞	0	0	0	1 (33.3)	1 (8.3)	0

MedDRA version 12.0
Source: 5.3.4.2-2 Table 14.3.1.12

2）重症度別有害事象及び副作用発現状況

IV 投与では、KRN23 全体で、Grade 3 の有害事象は 3 名（17.6%）に認められた。事象別では、「好中球減少症」（0.01 mg/kg コホート、1 名（5.9%））、「筋痙縮」（0.03 mg/kg コホート、1 名（5.9%））、「大腸炎」（0.3 mg/kg コホート、1 名（5.9%））であったが、いずれも KRN23 との因果関係は否定された。

また、SC 投与では、KRN23 全体で、Grade 3 の有害事象は「低ナトリウム血症」（0.1 mg/kg コホート、1 名（8.3%））であったが、KRN23 との因果関係は否定された。

なお、いずれの投与でもプラセボ投与全体で、Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

3）死亡に至った有害事象及びその他の重篤な有害事象

本治験では、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。

4）治験の中止に至った有害事象

本治験では、治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

5）臨床検査値、バイタルサイン及び安全性に関する他の観察項目

IV 投与、SC 投与ともに、KRN23 投与の結果、臨床検査値について臨床的に重要な変化は認められなかった。ベースラインから治験終了時までのバイタルサインの平均値の変化量はいずれの投与でも小さく、一定の傾向や明らかな影響は認められなかった。胸部 X 線検査及び腎超音波検査に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

心電図検査では、QTc 間隔について、KRN23 投与による臨床的に意味のある変化は認められなかった。心電図の変化に関連する有害事象として、SC 投与の 0.1 mg/kg コホートの 1 名に「洞性除脈」が、SC 投与の 1 mg/kg コホートの 1 名に「第一度房室ブロック」が発現した。いずれの事象も副作用とはされなかった。

6）抗 KRN23 抗体

IV 投与及び SC 投与のいずれの投与量でも、抗 KRN23 抗体は検出されなかった。

2.4 結論

本治験では KRN23 単回投与後の安全性、薬物動態及び薬力学を評価した。KRN23 を単回 IV 及び SC 投与後の忍容性に問題はなかった。また、抗 KRN23 抗体はいずれの被験者でも検出されなかった。KRN23 単回投与時の血清中濃度は、IV 投与及び SC 投与のいずれも、本治験の最高投与量である 0.3 mg/kg（IV 投与）及び 1.0 mg/kg（SC 投与）まで、曝露の増加が認められた。SC 投与時の F は 0.1 mg/kg では 90%、0.3 mg/kg では 128%であった。KRN23 を単回投与した後、血清リン濃度の上昇が認められ、あわせて血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度及び TmP/GFR の上昇が認められた。これらの変化は、IV 投与よりも SC 投与で持続する傾向が認められた。

3 成人 XLH 患者を対象とした KRN23 の第 III 相プラセボ対照二重盲検比較国際共同試験（試験番号：UX023-CL303）（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2）

3.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	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ランダム化二重盲検プラセボ対照第 III 相臨床試験及び非盲検継続投与試験
実施国（施設数）	米国（8）、英国（5）、日本（5）、フランス（3）、韓国（2）、アイルランド（1）、イタリア（1）
治験期間	2015 年 10 月 22 日～2017 年 6 月 8 日（データカットオフ日）
治験の目的	**有効性に関する主要目的**： 成人 XLH 患者での血清リン濃度上昇における KRN23 投与の効果をプラセボと比較し検証する。 **有効性に関する副次目的**： 骨痛、こわばり、身体機能に対する KRN23 投与の効果をプラセボと比較し、確立する。また、下記に対する KRN23 投与の効果をプラセボと比較し、確立する。 • リン - カルシウム恒常性及び腎機能の状態を反映する付加的薬力学マーカー • バイオマーカーで評価する骨リモデリング • 疲労 **有効性に関する探索的目的**： 成人 XLH 患者を対象として、下記における KRN23 投与の効果を検討する。 • 偽骨折治癒及び腱付着部症 • 症状改善に関する患者の印象 • 持続歩行による運動機能 • 強度、敏捷性、動的バランスを含む移動能力 **薬物動態に関する目的**： 初回投与後及び定常状態での KRN23 の薬物動態を評価する。 **安全性に関する目的**： 成人 XLH 患者における KRN23 の忍容性及び安全性プロファイル（有害事象、異所性石灰化リスク、心血管系作用、免疫原性プロファイル等）を確立する。
開発フェーズ	第 III 相
試験方法	本治験は、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。 スクリーニングを 2 回実施し、適格となった被験者を KRN23 群とプラセボ群に 1:1 でランダムに割り付けた。ランダム化は疼痛強度（Brief Pain Inventory（BPI）-Question 3（BPI-Q3）（最も強い痛み））及び地域（北米／欧州、日本、韓国）で層別して行うこととした。また、治験対象集団の適切な男女比率を確保し、性別による治療効果を評価できるようにするため、女性被験者が 70%を超えないようにした。ランダム化された被験者に二重盲検下で KRN23 又はプラセボを 24 週間、Q4W で投与した（プラセボ対照期）。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）。この期間中に有効性の結果の変化と、より長期の安全性を評価した。投与継続期終了後、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時（EOS）有効性来院（以下 EOS I）とした。米国又は欧州の治験実施医療機関で登録され

項目	内容
	た被験者は、KRN23 が他の方法によって投与可能となるまで（ただし 2018 年 9 月末まで）の最長 53 週間投与を継続し、その時点で EOS 有効性来院（以下 EOS II）を行うこととした（延長投与期 II）。 治験薬投与終了時又は本治験の早期中止時に市販品又はその他のプログラムによる KRN23 投与をすぐに継続しない被験者については、最終来院（EOS I（日本及び韓国の被験者）、EOS II（米国及び欧州の被験者）又は早期中止（ET）来院）から 4 週間（+5 日）後に電話等による安全性フォローアップを行い、他のプログラムによる KRN23 投与を開始しているかを確認し、開始していなければ、継続中又は新規の有害事象、重篤な有害事象及び併用薬に関する情報を収集することとした。被験者がフォローアップ時に市販品又はその他のプログラムによる KRN23 投与を継続していない場合、被験者の最終来院から 8 週間（+5 日）後に追加の安全性フォローアップを行い、他のプログラムによる KRN23 投与を開始しているかを確認し、開始していなければ、継続中又は新規の有害事象、重篤な有害事象及び併用薬に関する情報を収集することとした。本治験の終了は、最後の被験者に対して治験実施計画書で規定した評価（電話連絡を含む）を実施した最終日と定義することとした。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：合計 120 名（プラセボ群 60 名、KRN23 群 60 名） **設定根拠** 本目標被験者数は、ベースラインから Week 24 までの各投与サイクルの中間時点（Week 2、6、10、14、18、22）での血清リン濃度を平均した値が基準範囲に入る被験者の割合を、KRN23 群は 60%、プラセボ群では 10%と仮定したとき、検出力 95%以上で 50%の群間差を両側有意水準 5%で検出できる被験者数である。また、各投与サイクルの終了時点の平均値においても同様の検出力が確保できるように考慮された被験者数である。 総被験者数を 120 名とすることで、BPI-Q3（最も強い痛み）においてベースラインからの平均変化を KRN23 群は 2.0、プラセボ群は 1.0、共通標準偏差を 1.8、脱落率を 10%と仮定したとき、検出力 80%以上で KRN23 群とプラセボ群の 1.0 の群間差を検出できる。 約 120 名の被験者数と、日本又は韓国の治験実施医療機関での最長 96 週間（2 年間）、米国又は欧州の治験実施医療機関での最長約 149 週間（3 年間）の KRN23 投与期間は、成人 XLH 患者における KRN23 の安全性に関して確固たる説明を可能とする。以前の経口リン酸製剤補充療法の経験に基づくと、適切なリンの管理を行うことは、骨の健康を改善する可能性がある。 **解析時** 安全性解析対象集団：合計 134 名（プラセボ群 66 名、KRN23 群 68 名） 主要解析対象集団：合計 134 名（プラセボ群 66 名、KRN23 群 68 名） 薬物動態解析対象集団：合計 134 名（プラセボ群 66 名、KRN23 群 68 名） 投与継続期解析対象集団：合計 133 名（プラセボ群 66 名、KRN23 群 67 名） 延長投与期解析対象集団：合計 126 名（プラセボ群 63 名、KRN23 群 63 名）
対象被験者	**対象** 本治験は、18 歳から 65 歳までの成人の XLH 患者を対象とした。主な選択基準及び主な除外基準を以下のとおり設定した。 **主な選択基準** • 成人 XLH の典型的臨床像（低身長や下肢弯曲等）の裏付けによって XLH と診断されており、スクリーニング時に以下の 1 つ以上が該当する患者。 – 本人又は適切な X 連鎖遺伝を有する血縁関係にある家族のいずれかに Phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome（PHEX）遺伝子変異が認められている患者。

項目	内容
	– カイノス社の検査キットによる血清 FGF23 濃度が 30 pg/mL 超の患者。 • 夜間絶食（8 時間以上）後のスクリーニング 2 回目（SV2）来院時に XLH に合致する以下の生化学所見が認められる患者。 – 血清リン濃度 2.5 mg/dL（0.81 mmol/L）未満の患者。 – TmP/GFR 2.5 mg/dL 未満の患者。 • スクリーニング 1 回目（SV1）来院時に BPI-Q3（最も強い痛み）でスコア 4 以上と定義される XLH／骨軟化症に起因する骨痛が認められる患者（当該解剖学的部位の X 線像で高度の変形性関節症を認める状態での腰痛又は関節痛等、骨痛が XLH／骨軟化症以外の原因のみに起因し、かつ XLH／骨軟化症に起因するとみられる骨痛がないと治験責任医師又は治験分担医師が判断する場合には、適格とみなさない）。 • 慢性疼痛に対する薬物投与（麻酔薬／オピオイドを含む）を受けている場合は、SV1 来院前 21 日間以上レジメンを変更しておらず、本治験のプラセボ対照期中に同一の用量及びスケジュールで投薬を継続する意思がある患者。なお、用量は経口モルヒネ換算で 60 mg/日を超えないものとする。 **主な除外基準** • SV2 来院前 14 日以内にビタミン D 代謝物又は類似体（カルシトリオール、ドキセルカルシフェロール、パリカルシトール）を使用している患者。 • SV2 来院前 14 日以内に経口リン酸製剤を使用している患者。 • SV2 来院時の補正血清カルシウム濃度が 10.8 mg/dL（2.7 mmol/L）以上の患者。 • SV1 来院時の血清 intact PTH が基準上限値の 2.5 倍以上の患者。 • SV1 来院前 60 日以内に PTH を抑制する薬剤（シナカルセト等）を使用している患者。 • SV1 来院前 6 ヵ月以内に外傷性骨折又は整形外科手術歴がある患者。
使用薬剤	プラセボ ロット番号：PYU013 KRN23 ロット番号：YU012、YU014、YU018、YU019、YU020、YU021
用法・用量、投与期間	**用法・用量** 割り付けられた被験者に対し、KRN23 1.0 mg/kg 又はプラセボを Q4W で SC 投与した。投与量は、ベースライン体重及び 1.0 mg/kg KRN23 用量に基づいて算出し（10 mg の位に四捨五入）、最高投与量は 90 mg とした。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。 被験者への SC 投与は、腹部、上腕又は大腿部に行い、注射部位は投与ごとに変更した。投与部位 1 ヵ所あたり 1.5 mL を超える投与はできず、1.5 mL を超える液量が必要な場合は複数回の投与を行い、注射部位は毎回必ず異なる部位とした。 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、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（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。 **投与期間** 日本又は韓国の治験実施医療機関の被験者では最長 96 週間、米国及び欧州の治

項目	内容
	験実施医療機関の被験者では KRN23 が他の方法により投与可能となるまで（ただし 2018 年 9 月末まで）の最長約 149 週間である。 プラセボ対照期を 24 週間、投与継続期を 24 週間、延長投与期 I を 48 週間とした。米国又は欧州の治験実施医療機関の被験者は延長投与期 II を最長約 53 週間とした。
評価項目	**主要評価項目** • ベースラインから Week 24 まで、各投与サイクルの中間時点（Week 2、6、10、14、18、22）での血清リン濃度の平均値が基準下限値（2.5 mg/dL（0.81 mmol/L））超を達成した被験者の割合 **主な副次評価項目** • 1 週間毎日記録した患者日誌スコア及び来院時のスコアの平均を用いた BPI-Q3（最も強い痛み）スコアのベースラインから Week 24 までの変化 • Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index（WOMAC）のこわばりスコアのベースラインから Week 24 までの変化 • WOMAC の身体機能スコアのベースラインから Week 24 までの変化 **その他の副次評価項目** • ベースラインから Week 24 までの血清リン濃度を評価する追加項目は以下のとおりである – 各投与サイクル終了時（投与後 4 週）の血清リン濃度について、投与サイクル全体での平均値が基準下限値（2.5 mg/dL（0.81 mmol/L））超を達成した被験者の割合 – 投与サイクル全体で平均した各投与サイクルの中間時のベースラインからの変化量及び変化率（%） – 投与サイクル全体で平均した各投与サイクルの終了時のベースラインからの変化量及び変化率（%） – 時間補正した AUC • 血清リン、血清 $1,25(OH)_2D$、尿中リン、TmP/GFR、TRP のベースラインからベースライン後の来院時の変化量及び変化率（%） • P1NP、CTx 及び BALP を含む、骨リモデリングの血清中バイオマーカーのベースラインからベースライン後の来院時の変化量及び変化率（%） • 1 週間毎日記録した患者日誌スコア及び来院時のスコアの平均を用いた、BPI-Q3（最も強い痛み）スコアのベースラインからベースライン後の来院時の変化 • 1 週間毎日記録した患者日誌スコア及び来院時のスコアの平均を用いた、BPI 疼痛重症度のベースラインからベースライン後の来院時の変化 • 来院時のスコアを用いた、疼痛障害スコアのベースラインからベースライン後の来院時の変化 • 1 週間毎日記録した患者日誌スコア及び来院時のスコアの平均を用いた、Brief Fatigue Inventory（BFI）-Question 3（BFI-Q3）（最も強いだるさ）スコアのベースラインからベースライン後の来院時の変化 • 来院時の疲労に関する全 9 項目のスコアを平均した、BFI 全般的スコアのベースラインからベースライン後の来院時の変化 • WOMAC のこわばりスコアに関する評価のベースラインからベースライン後の来院時の変化 • WOMAC の身体機能スコアに関する評価のベースラインからベースライン後の来院時の変化 **探索的評価項目** • 進行中の骨折／偽骨折の件数（ベースライン時の全身の骨の放射線検査で明確にされたもの）並びにベースライン後の来院時に治癒、一部治癒、変化なし及び悪化とされた進行中の骨折／偽骨折の件数と割合（%） • ベースライン時に進行中の骨折／偽骨折を有する被験者数並びにベースライン後の来院時にそれらが治癒、一部治癒、変化なし及び悪化となった被験者数

項目	内容
	• 足側面の X 線検査で測定された踵骨腱付着部症の総負荷（二次元、両側で測定した上位及び下位の踵骨棘長の和）のベースラインからベースライン後の来院時の変化 • 患者の印象による総合改善度（PGI-I）のベースラインからベースライン後の来院時の変化 • 6 分間歩行テスト（6MWT）での総歩行距離（m）のベースラインからベースライン後の来院時の変化 • 6MWT での公開標準データに基づく予測歩行距離に対する実測距離パーセントのベースラインからベースライン後の来院時の変化 • Timed Up and Go（TUG）テストの完了時間について、Week 24 から Week 24 後の来院時の変化 **薬物動態** • 規定の時点における血清中 KRN23 濃度 **安全性** • 発現した有害事象及びその他の重篤な有害事象の発現割合、頻度、重症度 • 前治療及び併用薬 • ベースラインから各時点までの血液生化学検査、血液学的検査、尿検査の変化 • ベースラインから各時点までのバイタルサイン及び体重の変化 • ベースラインから各時点までの eGFR の変化 • ベースラインから各時点までの 12 誘導心電図の変化 • ベースラインから各時点までの心臓超音波検査の変化 • ベースライン及び各時点での腎超音波検査スコアとそのシフト • 身体所見 • ベースライン及び各時点での抗 KRN23 抗体発現の有無とそのシフト
統計手法	統計解析は要約表、図、データ一覧表を用いて報告する。連続量は、平均値、標準誤差、標準偏差、中央値、4 分位値、最小値、最大値を算出した。離散データに関しては、頻度及び割合を算出した。統計学的検定は両側仮説に対し有意水準 5%で実施した。特に断らない限り、信頼区間（CI）は両側 95%CI とした。 ランダム化され、各投与期間を完了した被験者と中止した被験者を数と割合で要約した。投与期間を完了できずに中止した被験者の eCRF に記録された中止理由も要約した。 人口統計学的特性（年齢、性別、人種、民族）及びその他ベースライン疾患特性を、基本統計量を用いて要約した。 通常、初回の治験薬投与と同日に実施する予定のパラメータ／評価について、ベースライン値は、治験薬の初回投与前に測定した最後の数値とした。治験薬の初回投与と同日には実施しない（又は予定したが、実施しなかった）パラメータ／評価については、スクリーニング期間に得られた、治験薬の初回投与日の直近に測定された値とした。 有効性パラメータは、ベースライン及び各時点で要約した。主要解析は、すべての被験者がプラセボ対照期を完了した後に実施した（Week 24）。投与継続期での追加解析は、Week 48 に実施した。長期の有効性を評価する追加の解析は、EOS I の終了時に実施する。最終解析は治験終了時に実施する。 主要評価項目である各投与サイクルの中間点の血清リン濃度の平均値（ベースラインから Week 24 までの間の濃度の平均）が基準下限値（2.5 mg/L（0.81 mmol/L））超を達成した KRN23 投与群とプラセボ投与群被験者の割合の比較には、ランダム化に用いた層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。主要評価項目は両側有意水準 5%で検定した。 主要評価項目が統計的に有意な場合（KRN23 群がプラセボ群よりも優れている（両側検定で $p<0.05$））、3 つの主な副次評価項目はグループとし、Hochberg の方法で検定の多重性を調整することとして、一般化推定方程式（GEE）反復測定解析を実施した。GEE モデルは投与群とランダム化層別因子である疼痛強度（該

項目	内容
	当する場合）、地域、来院時期及び投与群と来院時期の交互作用を固定効果とし、ベースライン値で調整した。 さらに、BPI-Q3 スコア、WOMAC のこわばりスコア及び WOMAC の身体機能スコアについてはベースラインから Week 24 の変化量及び%変化量を用いて累積分布関数を計算した。また、これら 3 つの指標のベースラインから Week 24 の変化によってレスポンダーを定義し、探索的なレスポンダー解析を実施した。KRN23 群とプラセボ群のレスポンダーの割合の比較には、ランダム化に用いた層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。 有効性に関する付加的副次評価項目は、投与期間 24 週間の変化量を評価した。投与 48 週及び 96 週時点で、同様の解析が実施できる場合は評価を行うこととした。適用できる限り、主要評価項目及び主な副次評価項目と同様の方法を解析に用いることとした。 経時的な KRN23 濃度は薬物動態解析集団を用いて記述的に要約した。 報告されたすべての有害事象用語は MedDRA version 18.1 に読み替えコード化した。治療中に発現した有害事象を対象として、有害事象の発現被験者数及び発現割合を、SOC、PT、治験薬との関連性、及び重症度別に要約した。また、以下の事象を要約し SOC 及び PT ごとに発現割合を示した。 • 有害事象 • 治験薬に関連した有害事象 • 治験薬と関連ありとされた注目すべき有害事象 – 注射部位反応 – 過敏症関連事象 – 異所性石灰化 – 高リン血症 – 下肢静止不能症候群 • Grade 3 又は 4 の有害事象 • 重篤な有害事象 • 重篤な有害事象のうち、治験薬と因果関係のある有害事象 • 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 • 致命的な有害事象 各有害事象を 1 回以上発現した被験者の割合を投与群別に要約した。有害事象及び重篤な有害事象の回数（頻度）及び発現率は、継続期間を含む治験期間中の治験薬への曝露期間に要約した。有害事象による死亡例、治療中止例、又は重篤な有害事象発現例に対しては、特別な注意を払った（要約、一覧表に記載、及び叙述を適宜提供する等）。有害事象の重症度は可能な限り、CTCAE version 4.0 を用いて段階評価した。有害事象が CTCAE 基準で段階評価できない場合は、以下のいずれかに評価した。 • 軽度（Grade 1） • 中等度（Grade 2） • 重度（Grade 3） • 生命を脅かす（Grade 4） • 死亡（Grade 5） 治験薬と有害事象との因果関係は以下の 5 段階で評価し、関連なし及びおそらく関連なしを「関連なし」、明らかに関連あり、おそらく関連あり、関連あるかもしれないを「関連あり」とした。 • 関連なし（Unrelated） • おそらく関連なし（Unlikely Related） • 関連あるかもしれない（Possibely Related） • おそらく関連あり（Probably Related） • 明らかに関連あり（Definitely Related）

項目	内容
	臨床検査データは臨床検査項目別に要約した。基準範囲及び著明な異常値の結果は、臨床データの要約で使用した。臨床検査値異常（すなわち基準範囲外）及び／又は臨床的に意義のある異常（治験責任医師が判定）の認められた被験者の頻度及び割合は、臨床検査項目ごとに示した。

3.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

本治験の被験者の内訳をTable 3.2-1に示した。

本治験では 163 名の被験者がスクリーニングされ、そのうち適格となった 134 名（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）。スクリーニングで不適格と判定された理由として最も多かったのは、選択基準の 1 つである「SV1 における BPI-Q3 スコアが 4 以上」に合致しなかったため（10 名）であり、次いで除外基準である「SV1 における血清中の intact PTH が基準範囲上限の 2.5 倍以上である」に合致したため（5 名）であった（5.3.5.1-2 Listing 16.2.1.2, Table 9.1.1）。

治験に登録された 134 名すべてを主要解析対象集団、安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団とした。

KRN23 群の被験者 1 名（186-309）を除き、ランダム化されたすべての被験者は 24 週間の二重盲検期を完了した。被験者番号 [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、そのうち、投与継続期を完了した 126 名（94.0%）を投与継続期解析対象集団とした。投与継続期に治験を中止した理由は、同意の撤回が 1 名（0.7%）、その他の理由が 6 名（4.5%）であった。その他の理由の詳細は、治験期間中の妊娠が 1 名、治験実施計画書変更時に中止又は再同意の拒否が 5 名であった（5.3.5.1-2 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。データカットオフ日までの間に、1 名がその他の理由で治験を中止した（5.3.5.1-2 Listing 16.2.1.1）。

Table 3.2-1 被験者の内訳

	Placebo n (%)	KRN23 n (%)	Total n (%)
Subjects Screened			163
Subjects Randomized	66	68	134 (82.2)[a]
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 3.2-1 被験者の内訳 (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

2）人口統計学的特性及び他の基準値

本治験の主要解析対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値をTable 3.2-2に示した。

全被験者 134 名の年齢の中央値（最小値, 最大値、以下同様）は 41.15 歳（18.5, 65.5）、年齢の分布は 18 歳以上 50 歳以下が 108 名（80.6%）、50 歳超 65 歳以下が 26 名（19.4%）であった。全被験者のうち、女性は 87 名（64.9%）、白人は 108 名（80.6%）、非ヒスパニック及び非ラテンアメリカ系は 122 名（91.0%）と多数を占めた。被験者の体重（平均値±標準偏差、以下同様）は 70.65±18.887 kg、身長は 152.42±10.672 cm、Body Mass Index（BMI）は 30.28±7.614 kg/m^2 であった。

Table 3.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（主要解析対象集団）

	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age (years)			
n	66	68	134
Mean	38.65	41.29	39.99
SD, SE	12.756, 1.570	11.582, 1.404	12.201, 1.054
Median	35.35	41.85	41.15
Q1, Q3	28.50, 48.80	33.65, 49.40	29.00, 48.90
Min, Max	18.5, 65.5	20.0, 63.4	18.5, 65.5
Age Group (years) - n(%)			
<18	0	0	0
18 to 50	56 (84.8)	52 (76.5)	108 (80.6)
>50 to 65	10 (15.2)	16 (23.5)	26 (19.4)
>65	0	0	0
Sex - n(%)			
Male	23 (34.8)	24 (35.3)	47 (35.1)
Female	43 (65.2)	44 (64.7)	87 (64.9)
Primary Race - n(%)			
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	9 (13.6)	12 (17.6)	21 (15.7)
Black or African American	3 (4.5)	0	3 (2.2)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
White	53 (80.3)	55 (80.9)	108 (80.6)
Other	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
Ethnicity - n(%)			
Hispanic or Latino	5 (7.6)	7 (10.3)	12 (9.0)
Not Hispanic or Latino	61 (92.4)	61 (89.7)	122 (91.0)
Weight (kg)			
n	66	68	134
Mean	71.27	70.06	70.65
SD, SE	18.892, 2.325	19.004, 2.305	18.887, 1.632
Median	69.55	66.85	68.50
Q1, Q3	55.20, 81.50	57.90, 83.55	57.40, 83.50
Min, Max	36.1, 126.6	37.1, 139.6	36.1, 139.6
Height (cm)			
n	65	67	132
Mean	152.69	152.15	152.42
SD, SE	11.836, 1.468	9.491, 1.159	10.672, 0.929
Median	150.80	152.00	151.00
Q1, Q3	147.00, 162.00	146.00, 158.00	146.55, 158.20
Min, Max	120.6, 175.0	126.2, 176.0	120.6, 176.0
Body Mass Index ($kg/m^{2)}$			
n	65	67	132
Mean	30.60	29.98	30.28
SD, SE	7.789, 0.966	7.485, 0.914	7.614, 0.663
Median	30.18	29.49	29.77
Q1, Q3	25.54, 33.97	24.88, 33.09	25.16, 33.21
Min, Max	17.4, 58.6	19.7, 64.6	17.4, 64.6

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

安全性解析対象集団のベースラインにおける疾患の特性をTable 3.2-3に示した。初回診断からの期間は 37.22±12.771 年であり、XLH 発症後の経過期間は 31.41±15.597 年であった。

変形関節症の既往を有する被験者は、全体で 85 名（63.4%）であった。投与群別では KRN23 群が 47 名（69.1%）、プラセボ群が 38 名（57.6%）であり、プラセボ群と比較して KRN23 群で変形関節症の既往を有する被験者が多かった。腎石灰化又は腎結石のどちらかの既往を有する被験者は、全体で 31 名（23.1%）、腎石灰化の既往を有する被験者は 16 名（11.9%）、腎結石の既往を有する被験者は 18 名（13.4%）であった。腎石灰化の既往を有する 16 名の投与群別内訳は、KRN23 群が 11 名（16.2%）、プラセボ群が 5 名（7.6%）であり、プラセボ群と比較して KRN23 群で腎石灰化の既往を有する被験者が多かった。

歯科/口腔の症状について治療の経験がある被験者は、全体で 115 名（85.8%）であり、歯科インプラント手術が 21 名（15.7%）、虫歯が 74 名（55.2%）、永久歯の抜歯が 78 名（58.2%）、根管手術が 74 名（55.2%）、歯膿瘍が 85 名（63.4%）であった。整形外科手術の経験がある被験者は、全体で 92 名（68.7%）であった。

Table 3.2-3　ベースラインにおける疾患の特性（安全性解析対象集団）

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

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

安全性解析対象集団のベースラインにおける遺伝子特性をTable 3.2-4に示した。

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、両投与群でおおむね同様であったが KRN23 群で若干少なかった。KRN23 群の 6 名、プラセボ群の 1 名では *PHEX* 遺伝子の変異が認められなかった。これらの被験者は臨床的所見から XLH であると診断されており、本治験の選択基準を満たした。また、KRN23 群の 4 名は家族に X 連鎖疾患に関連する遺伝子変異を有していた。

変異の接合性の内訳は、被験者全体では、ヘテロ接合体が 61.9%、ヘミ接合体が 32.1%であり、この割合は被験者全体の男女比とおおむね一致していた（男性：35.1%、女性：64.9%）。

Table 3.2-4 ベースラインにおける遺伝子特性（主要解析対象集団）

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

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

3.3 試験結果

3.3.1 有効性

3.3.1.1 主要評価項目

1）血清リン濃度

血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った被験者の数と割合をTable 3.3.1.1-1に示した。

ベースラインでの血清リン濃度（平均値±標準偏差）は、KRN23 群で 2.03±0.304 mg/dL、プラセボ群で 1.92±0.316 mg/dL であり、両群ともに基準下限値（2.5 mg/dL）を下回っていた（5.3.5.1-2 Table 14.1.2.1）。ベースラインから Week 24 まで、各投与サイクルの中間時点（Week 2、6、10、14、18、22）での血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った被験者の割合（95%CI）は、プラセボ群では 66 名中 5 名で 7.6%（3.3, 16.5%）であったのに対し、KRN23 群では 68 名中 64 名で 94.1%（85.8, 97.7%）であり、プラセボ群よりも KRN23 群の方が有意に高かった（p<0.0001）。

Table 3.3.1.1-1 血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った被験者の割合（主要解析対象集団）

Region	Achieving Mean Serum Phosphorus Levels above the Lower Limit of Normal	Statistics	Placebo (N = 66)	KRN23 (N = 68)
Total		N_1	66	68
	Yes	n (%)	5 (7.6)	64 (94.1)
	No	n (%)	61 (92.4)	4 (5.9)
		95% CI for Yes Response	(3.3, 16.5)	(85.8, 97.7)
		CMH p-value		<.0001

N_1 = number of subjects in the analysis population of each stratification.
The percentage is based on the N_1. P-value is from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) testing for association between achieving mean serum phosphorus levels above the lower limit of normal and treatment group, adjusting for the actual randomization stratification and region.
The 95% CI for the proportion of subjects who achieve mean serum phosphorus levels above the LLN are calculated using Wilson score method.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Source: 5.3.5.1-2 Table 14.2.3.1.1

主要評価項目の感度分析として、事前にランダム化時の層別因子として設定したベースライン時の BPI-Q3（最も強い痛み）スコアを用いた解析と、間違って層別因子として用いられたベースライン時の BPI-Question 5（BPI-Q5）（平均的な痛み）スコアを用いた解析を比較したところ、両者で同様の結果が得られた。以上の感度分析から、層別ランダム化の際の誤分類が主要評価項目の結果に与えた影響は最小限であったことが示された（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.1.2）。

また、ベースライン時の BPI-Q3（最も強い痛み）スコア（≤6.0、>6.0）、ベースライン時の BPI-Q5（平均的な痛み）スコア（≤6.0、>6.0）、地域（北米／欧州、日本、韓国）、性別、人種（白人、非白人）に基づく事前に指定された主要評価項目のサブグループ解析についても、主要解析と同様であり、各サブグループにおいて、プラセボ群よりも KRN23 群の方が Week 24 までの各投与サイクルの中間時点において血清リン濃度が基準下限値を上回る被験者の割合が顕著に高かった（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.1.3-5）。これらのサブグループ解析の結果には一貫性があり、主要解析の頑健性が示された。

KRN23 群の 4 名（5.9%）では各投与サイクルの中間時点での血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回らなかった。しかし、いずれの被験者も試験中に血清リン濃度は上昇しており、最大上昇量の範囲は 0.8～1.3 mg/dL であった（5.3.5.1-2 Listing 16.2.3.1.1.99.1）。

2）血清リン濃度の副次解析

各投与サイクルの中間時点及び終了時点での血清リン濃度の変化について評価した。血清リン濃度の平均値、平均変化量及び変化率をTable 3.3.1.1-2に示した。

ベースラインから Week 24 までの各投与サイクルの中間時点において、ベースラインからの変化量（平均値±標準偏差、以下同様）は、KRN23 群で 1.21±0.510 mg/dL であったのに対し、プラセボ群では 0.16±0.272 mg/dL であった。投与継続期である Week 24 から Week 48 までの各投与サイクルの中間時点において、ベースラインからの変化量は、KRN23/KRN23（プラセボ対照期で KRN23、投与継続期で KRN23 投与）群の 68 名で 0.99±0.465 mg/dL、プラセボ/KRN23（プラセボ対照期でプラセボ、投与継続期で KRN23 投与）群の 66 名で 1.32±0.511 mg/dL であった。プラセボ/KRN23 群の 59 名（89.4%）は、Week 24 から Week 48 までの各投与サイクルの中間時点において、血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った。

ベースラインから Week 24 まで、各投与サイクルの終了時点（Week 4、8、12、16、20、24）での血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った被験者の割合（95%CI）は、プラセボ群では 6.1%（2.4, 14.6%）であったのに対し、KRN23 群では 67.6%（55.8, 77.6%）と顕著に高かった。ベースラインから Week 24 までの各投与サイクル終了時点でのベースラインからの変化量は、KRN23 群では 0.69±0.392 mg/dL であったのに対し、プラセボ群では 0.13±0.265 mg/dL であった。投与継続期である Week 24 から Week 48 までの各投与サイクルの終了時点において、ベースラインからの変化量は、プラセボ/KRN23 群で 0.75±0.437 mg/dL であった。

プラセボ対照期の最終来院である Week 24 における血清リン濃度は、プラセボ群で 2.07±0.343 mg/dL であったのに対し、KRN23 群で 2.53±0.446 mg/dL であった。Week 24 のベースラインからの変化量における両群間の最小二乗平均値の差（±標準誤差、以下同様）（95%CI）は 0.40±0.059（0.28, 0.51）であり、統計学的に有意な差が認められた（p<0.0001）。また、Week 24 のベースラインからの変化率の最小二乗平均値の差も 20.79±3.120（14.68, 26.91）であり、統計学的に有意な差が認められた（p<0.0001）（5.3.5.1-2 Table 14.2.3.1.10）。

投与継続期の最終来院である Week 48 における血清リン濃度は、KRN23/KRN23 群で 2.47±0.455 mg/dL、プラセボ/KRN23 群で 2.47±0.494 mg/dL であった。

ベースラインから Week 24 までの血清リン濃度の時間補正 AUC（平均値±標準偏差、以下同様）は、KRN23 群で 3.078±0.4754 mg/dL、プラセボ群で 2.080±0.2915 mg/dL であった。Week 24 から Week 48 の血清リンの時間補正 AUC は、KRN23/KRN23 群で 2.798±0.4255 mg/dL、プラセボ/KRN23 群で 2.912±0.4729 mg/dL であった。

Week 48 までの血清リン濃度のピーク値の推移をFigure 3.3.1.1-1に、血清リン濃度のトラフ値の推移をFigure 3.3.1.1-2に示した。KRN23/KRN23 群では、Week 1 の早い時期に血清リン濃度の平均値がベースラインから基準下限値を上回り、その後も基準下限値以上の濃度を維持した。プラセボ/KRN23 群では、Week 24 まで顕著な変化はなく、治験薬が KRN23 に切り替わった Week 24 以降、Week 48 まで血清リン濃度が基準下限値を上回った。

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

7 名の被験者（KRN23 群 6 名、プラセボ群 1 名）はベースライン時に *PHEX* 変異が同定されなかった。当該 7 名は、臨床的に XLH と診断され、ベースライン時の血清中 FGF23 濃度が 30 pg/mL を超えており本治験の選択基準を満たした。これらの被験者のうち、KRN23 群の 6 名すべてが、Week 48 までの各投与サイクルの中間時点において、血清リン濃度が基準下限値を上回った（5.3.5.1-2 Listing 16.2.6.7）。プラセボ群の被験者（被験者番号 [redacted]）の血清リン濃度は、Week 24 まで基準下限値を下回ったままであり、Week 24 で KRN23 投与に切り替わった後、基準下限値を上回った。

Table 3.3.1.1-2 血清リン濃度の平均値、平均変化量及び変化率（主要解析対象集団）

Parameter	Placebo-controlled Treatment Period (Weeks 0 - 24)		Treatment Continuation Period (Weeks 24 - 48)	
	Placebo	Burosumab	Placebo→ Burosumab	Burosumab→ Burosumab
Statistics	(N = 66)	(N = 68)	(N = 66)	(N = 68)
Baseline Mean (SD) Serum Phosphorus, mg/dL	1.92 (0.316)	2.03 (0.304)	-	-
Serum Phosphorus Across the Midpoints of Dose Cycles				
Mean (SD), mg/dL	2.08 (0.298)	3.24 (0.532)	3.24 (0.552)	3.02 (0.475)
Mean Change (SD) from Baseline, mg/dL	0.16 (0.272)	1.21 (0.510)	1.32 (0.511)	0.99 (0.465)
Mean Percentage Change (SD) from Baseline, %	9.85 (15.292)	61.43 (28.835)	71.53 (32.357)	50.88 (28.504)
> LLN Across the Midpoints of the Dose Intervals - n (%)	5 (7.6)[a]	64 (94.1)[a]	59 (89.4)	57 (83.8)
95% CI[b]	(3.3, 16.5)	(85.8, 97.7)	(79.7, 94.8)	(73.3, 90.7)
Serum Phosphorus Across the Ends of Dose Cycles				
Mean (SD), mg/dL	2.05 (0.302)	2.72 (0.448)	2.67 (0.462)	2.58 (0.420)
Mean Change (SD) from Baseline, mg/dL	0.13 (0.265)	0.69 (0.392)	0.75 (0.437)	0.54 (0.420)
Mean Percentage Change (SD) from Baseline, %	7.83 (14.755)	35.21 (20.704)	41.15 (26.334)	28.28 (21.559)
> LLN Across the Ends of the Dose Intervals - n (%)	4 (6.1)	46 (67.6)	-	-
95% CI[b]	(2.4, 14.6)	(55.8, 77.6)	-	-
Serum Phosphorus at End of Period (Week 24 or Week 48)				
Mean (SD) Serum Phosphorus, mg/dL	2.07 (0.343)	2.53 (0.446)	2.47 (0.494)	2.47 (0.455)
Mean Change (SD) from Baseline, mg/dL	0.15 (0.346)	0.49 (0.395)	0.54 (0.482)	0.44 (0.454)
LS Mean Change (SE) from Baseline, mg/dL[c]	0.00 (0.070)	0.40 (0.083)	0.40 (0.081)	0.35 (0.079)
Mean Percentage Change (SD) from Baseline, %	9.20 (19.309)	25.38 (20.181)	30.28 (27.087)	23.32 (23.527)
LS Mean Percentage Change (SE) from Baseline, %[c]	0.38 (3.632)	21.17 (4.105)	21.45 (4.191)	18.73 (3.946)
Serum Phosphorus AUC, mg/dL	2.08 (0.292)	3.08 (0.475)	2.91 (0.473)	2.80 (0.426)

burosumab=KRN23; AUC = area under the curve; LLN = lower limit of normal

The conversion factor from conventional units (mg/dL) to International System of Units (SI) units (mmol/L) is 0.323.

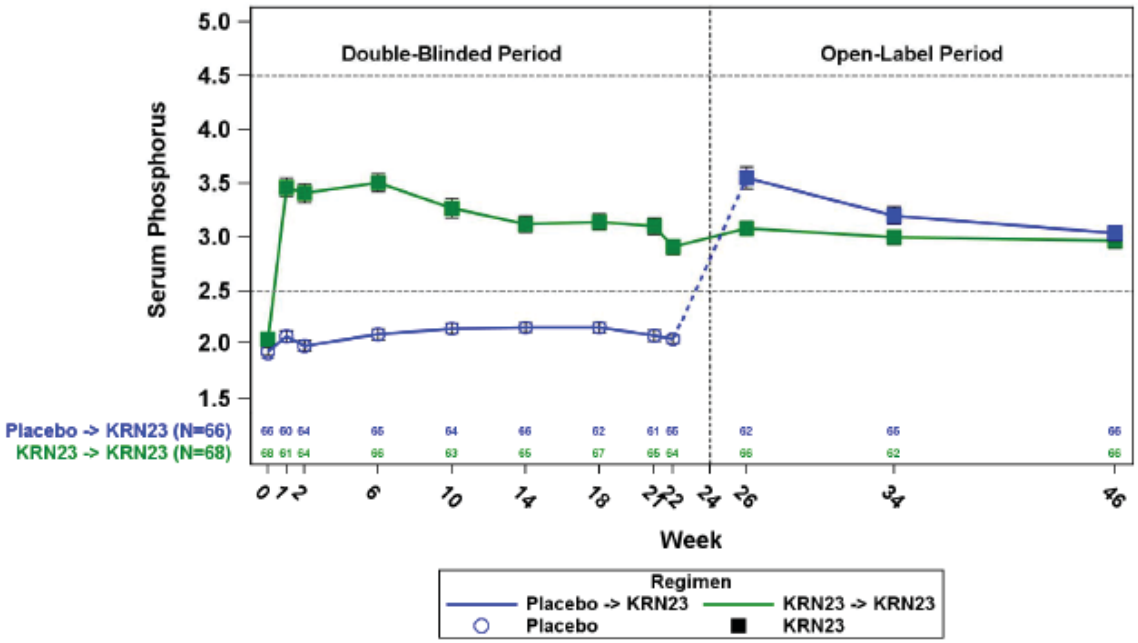
a:Week 24 analysis of subjects with serum phosphorus > LLN across the midpoints of the dose intervals is primary efficacy endpoint.

b: The 95% CIs for the percentage of subjects who achieve mean serum phosphorus levels above the LLN are calculated using Wilson score method.

c: The estimates of LS mean are from the generalized estimating equation (GEE) model, which includes the change from Baseline or percent change from Baseline for serum phosphorus as the dependent variable; region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors; and Baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.

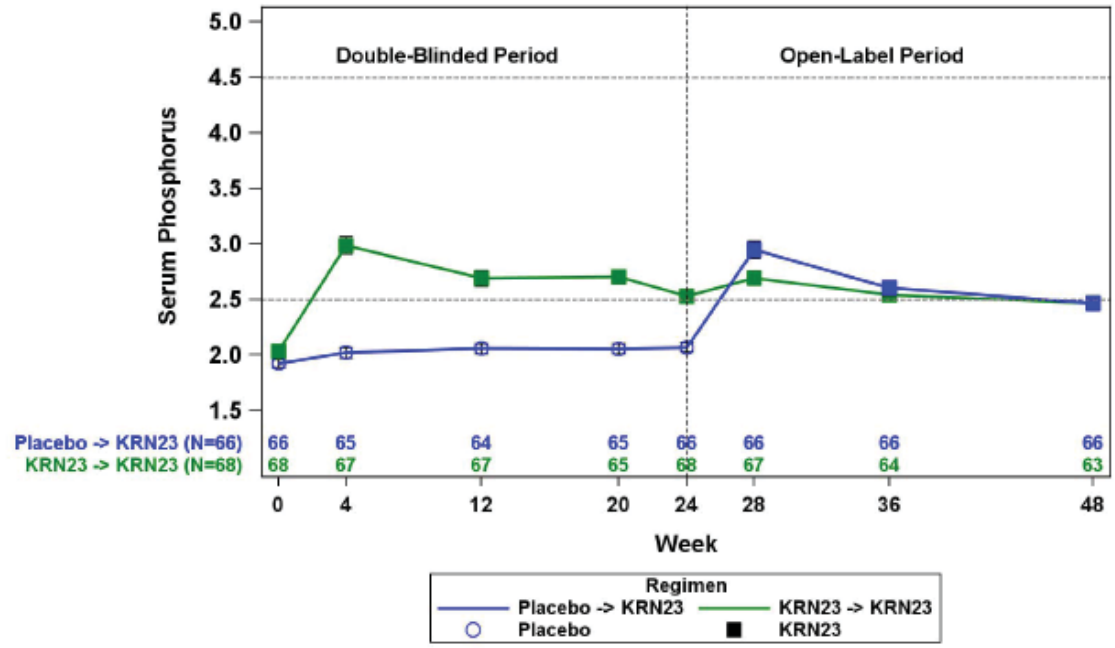
Source: 5.3.5.1-2 Table 14.2.3.1.7, Table 14.2.3.1.8, Table 14.2.3.1.9, Table 14.2.3.1.10, Table 14.2.3.1.11, Table 14.2.3.1.1.99.1, 5.3.5.1-1 Table 14.2.3.1.6

Figure 3.3.1.1-1 血清リン濃度のピーク値（mg/dL）（平均値±標準誤差）（主要解析対象集団）



Placebo subjects cross over to KRN23 treatment at week 24 and all subjects receive open-label KRN23 after week 24.
Source: 5.3.5.1-2 Figure 14.2.3.1.1.1.99.1

Figure 3.3.1.1-2 血清リン濃度のトラフ値（mg/dL）（平均値±標準誤差）（主要解析対象集団）



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

3.3.1.2 主な副次評価項目

3.3.1.2.1 主な副次評価項目

主要評価項目が統計学的に有意であったため、ベースラインから Week 24 までの BPI-Q3（最も強い痛み）スコア、WOMAC のこわばりスコア、WOMAC の身体機能スコアの変化について、事前に定めたステップワイズ法を用いて検定した（Table 3.3.1.2.1-1）。ベースラインから Week 24 までの WOMAC のこわばりスコアの変化の最小二乗平均値の差（±標準誤差、以下同様）は−8.31±3.251（p=0.0106、有意水準 0.0167 で検定）であり、KRN23 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に良好な変化を示した。ベースラインから Week 24 までの BPI-Q3（最も強い痛み）スコアの変化の最小二乗平均値の差は−0.46±0.275（p=0.0919、有意水準 0.05 で検定）、ベースラインから Week 24 までの WOMAC の身体機能スコアの変化の最小二乗平均値の差は−4.90±2.479（p=0.0478、有意水準 0.025 で検定）であり、KRN23 群はプラセボ群と比較して良好な変化を示す傾向が認められた。

Table 3.3.1.2.1-1 Week 24 における主な副次評価項目の要約（主要解析対象集団）

Key Secondary Endpoint	Placebo (N = 66)	Burosumab (N = 68)
Worst Pain, by BPI		
Baseline, n	66	68
Mean (SD)	6.54 (1.433)	6.81 (1.308)
Week 24, n	65	67
Mean (SD)	6.09 (2.013)	5.82 (1.916)
Mean (SE) Change from Baseline	-0.42 (0.218)	-0.98 (0.191)
LS Mean (SE) Change from Baseline	-0.32 (0.222)	-0.79 (0.211)
LS Mean (SE) Difference (Burosumab-Placebo)	-0.46 (0.275)	
p-value	0.0919	
Significance Level for Test	0.05	
Significant?	No	
Physical Functioning, by WOMAC		
Baseline, n	66	68
Mean (SD)	43.89 (19.938)	50.79 (19.660)
Week 24, n	65	66
Mean (SD)	42.65 (22.760)	43.43 (19.507)
Mean (SE) Change from Baseline	-0.97 (1.826)	-6.90 (1.886)
LS Mean (SE) Change from Baseline	1.79 (2.722)	-3.11 (2.553)
LS Mean (SE) Difference (Burosumab-Placebo)	-4.90 (2.479)	
p-value	0.0478	
Significance Level for Test	0.025	
Significant?	No	
Stiffness, by WOMAC		
Baseline, n	66	68
Mean (SD)	61.36 (20.770)	64.71 (20.253)
Week 24, n	65	67
Mean (SD)	60.38 (21.827)	53.73 (20.759)
Mean (SE) Change from Baseline	-0.77 (2.698)	-10.63 (2.987)
LS Mean (SE) Change from Baseline	0.46 (3.139)	-7.85 (3.034)
LS Mean (SE) Difference (Burosumab-Placebo)	-8.31 (3.251)	
p-value	0.0106[a]	
Significance Level for Test	0.0167	
Significant?	Yes	

Burosumab=KRN23

a: The estimates of LS means and p-values are from the generalized estimating equation (GEE) model, which includes the change from Baseline for the endpoint of interest as the dependent variable; region, visit, treatment, actual randomization stratification (not included for analysis of BPI Worst Pain), and visit by factors; and Baseline value for the endpoint of interest as a covariate, with compound symmetry covariance structure.

Source: 5.3.5.1-2 Table 14.2.1.1.1.1.1, Table 14.2.1.2.1.1.1, Table 14.2.1.2.2.1.1

1）BPI-Q3（最も強い痛み）スコア

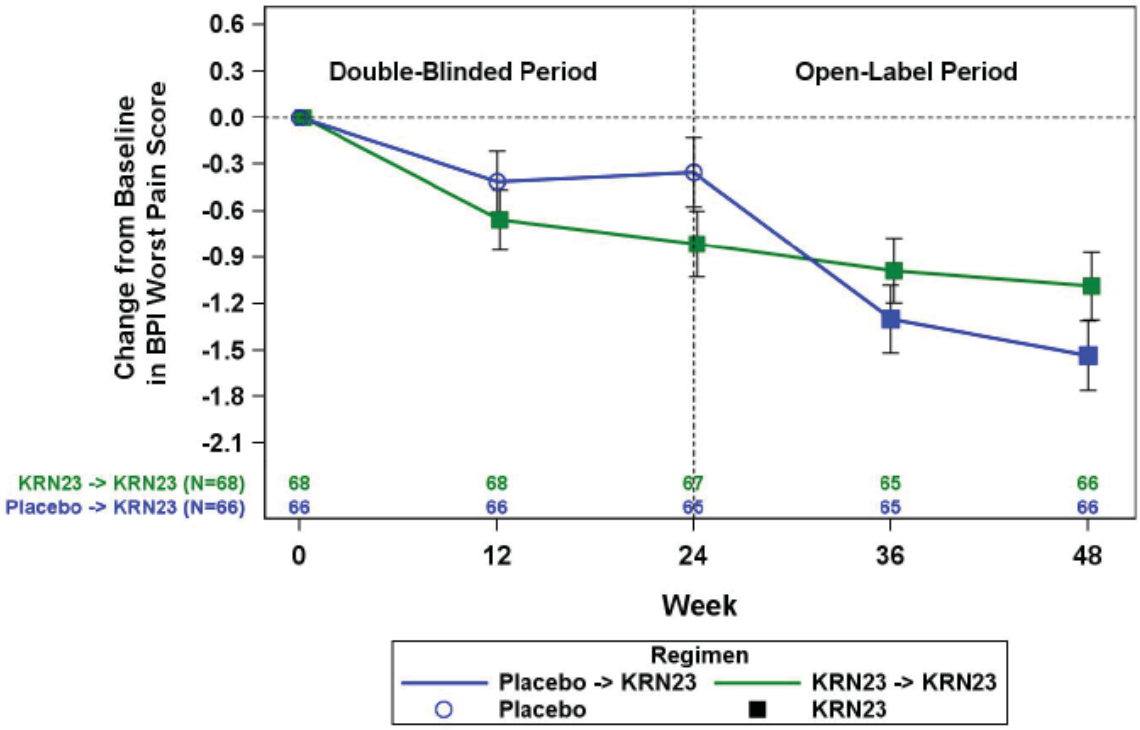
BPI-Q3（最も強い痛み）スコアは、治験薬投与開始後、KRN23 群で経時的に減少した（Figure 3.3.1.2.1-1）。

ベースライン時の BPI-Q3（最も強い痛み）スコア（平均値±標準偏差、以下同様）は、KRN23 群が 6.81±1.308（範囲：3.0～8.9）、プラセボ群が 6.54±1.433（範囲：3.1～9.1）であり、71.6%の被験者ではベースライン時の BPI-Q3（最も強い痛み）スコアが 6 超であった。

Week 24 では、BPI-Q3（最も強い痛み）スコアは KRN23 群で 5.82±1.916、プラセボ群で 6.09±2.013 であった。ベースラインからの変化量（平均値±標準誤差、以下同様）は KRN23 群で−0.98±0.191、プラセボ群で−0.42±0.218 であった。ベースラインからの変化の最小二乗平均値（±標準誤差、以下同様）は、KRN23 群で−0.79±0.211、プラセボ群で−0.32±0.222 であり、両群の最小二乗平均値の差（±標準誤差、以下同様）は−0.46±0.275 であった。Hochberg の多重性の調整を用いて有意水準 5%で検定した結果、この差は統計学的に有意ではなかった（p=0.0919）。

Week 48 では、BPI-Q3（最も強い痛み）スコアは KRN23/KRN23 群で 5.56±1.899、プラセボ/KRN23 群で 4.91±2.130 であった。ベースラインからの変化量は、KRN23/KRN23 群で−1.26±0.212、プラセボ/KRN23 群で−1.64±0.227 であった。ベースラインからの変化の最小二乗平均値（95%CI、以下同様）は、KRN23/KRN23 群で−1.09±0.216（−1.51, −0.66）であった（p<0.0001）、プラセボ/KRN23 群で−1.53±0.228（−1.98, −1.09）であった（p<0.0001）。追加解析では、プラセボ/KRN23 群の Week 24 から Week 48 までの BPI-Q3（最も強い痛み）スコアの変化の最小二乗平均値は−1.18±0.216（−1.61, −0.76）であった（p<0.0001）。

Figure 3.3.1.2.1-1 BPI-Q3（最も強い痛み）スコアの変化（最小二乗平均値±標準誤差）（主要解析対象集団）



Note: All subjects received KRN23 beginning at the Week 24 visit; however, they remained blinded to their previous treatment assignment.
Source: 5.3.5.1-2 Figure 14.2.1.1.1.2

2）WOMAC の身体機能スコア

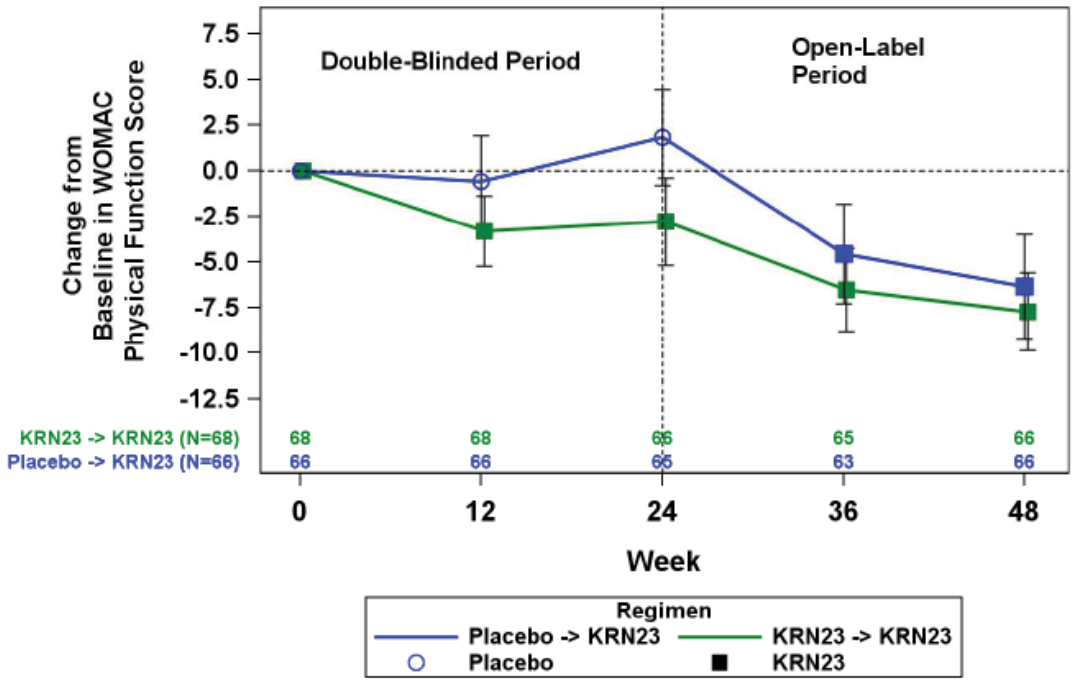
WOMAC の身体機能スコアは、治験薬投与開始後、KRN23 群で経時的に減少した（Figure 3.3.1.2.1-2）。

ベースライン時の WOMAC の身体機能スコアは、KRN23 群が 50.79±19.660（範囲：7.4～91.2）、プラセボ群が 43.89±19.938（範囲：0～97.1）であり、これらの WOMAC の身体機能スコアは変形関節症の患者で見られるスコアと矛盾がなかった。

Week 24 では、WOMAC の身体機能スコアは KRN23 群で 43.43±19.507、プラセボ群で 42.65±22.760 であった。ベースラインからの変化量は KRN23 群で−6.90±1.886、プラセボ群で −0.97±1.826 であった。ベースラインからの変化の最小二乗平均値は、KRN23 群で−3.11±2.553、プラセボ群で 1.79±2.722 であり、両群の最小二乗平均値の差は−4.90±2.479 であった。Hochberg の多重性の調整を用いて有意水準 2.5%で検定した結果、この差は統計学的に有意ではなかった（p=0.0478）。

Week 48 では、KRN23/KRN23 群の WOMAC の身体機能スコアは 38.35±18.609 であり、ベースラインからの変化量は−11.96±1.855 であった。また、プラセボ/KRN23 群の WOMAC の身体機能スコアは 34.74±22.618 であり、ベースラインからの変化量は−9.16±2.230 であった。ベースラインからの変化の最小二乗平均値は、KRN23/KRN23 群で−7.76±2.146（−11.97, −3.55）であった（p=0.0003）。また、プラセボ/KRN23 群では−6.35±2.851（−11.94, −0.76）であった（p=0.0259）。追加解析では、プラセボ/KRN23 群の Week 24 から Week 48 までの WOMAC の身体機能スコアの変化の最小二乗平均値は−8.18±1.716（−11.55, −4.82）であった（p<0.0001）。

Figure 3.3.1.2.1-2　WOMAC の身体機能スコアの変化（最小二乗平均値±標準誤差）（主要解析対象集団）



Note: All subjects received KRN23 beginning at the Week 24 visit; however, they remained blinded to their previous treatment assignment.
Source: 5.3.5.1-2 Figure 14.2.1.2.2.2

3）WOMAC のこわばりスコア

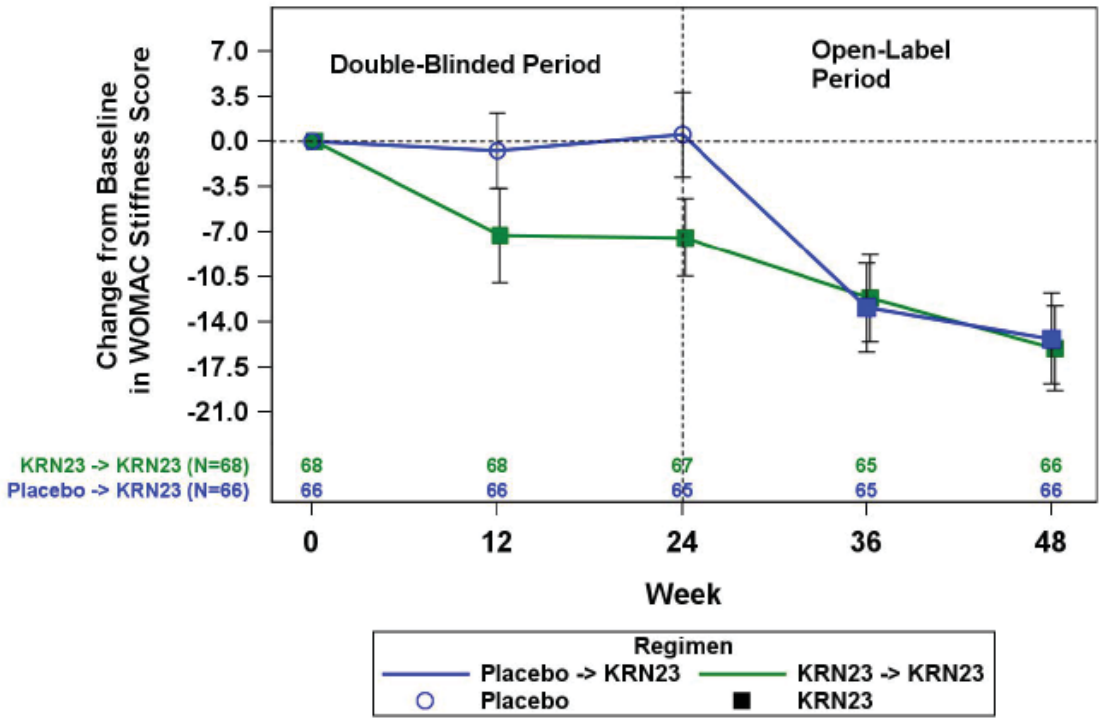
WOMAC のこわばりスコアは、治験薬投与開始後、KRN23 群で経時的に減少した（Figure 3.3.1.2.1-3）。

ベースライン時の WOMAC のこわばりスコアは、KRN23 群が 64.71±20.253（範囲：12.5～100.0）、プラセボ群が 61.36±20.770（範囲：0～100.0）であり、これらの WOMAC のこわばりスコアは変形関節症の患者で見られるスコアより若干高かった。

Week 24 では、KRN23 群の WOMAC のこわばりスコアは 53.73±20.759 であり、ベースラインからの変化量は−10.63±2.987 であった。また、プラセボ群の WOMAC のこわばりスコアは 60.38±21.827 であり、ベースラインからの平均変化量は−0.77±2.698 であった。ベースラインからの変化の最小二乗平均値は、KRN23 群で−7.85±3.034、プラセボ群で 0.46±3.139 であり、両群の最小二乗平均値の差は−8.31±3.251 であった。Hochberg の多重性の調整を用いて有意水準 1.67%で検定した結果、この差は統計学的に有意であった（p=0.0106）。

Week 48 では、WOMAC のこわばりスコアは KRN23/KRN23 群で 45.27±21.901、プラセボ/KRN23 群で 44.70±22.474 であった。ベースラインからの変化量は KRN23/KRN23 群で−19.32±3.103、プラセボ/KRN23 群で−16.67±3.081 であった。ベースラインからの変化の最小二乗平均値は、KRN23/KRN23 群で−16.03±3.315（−22.53, −9.53）であった（p<0.0001）。また、プラセボ/KRN23 群では−15.29±3.542（−22.23, −8.35）であった（p<0.0001）。追加解析では、プラセボ/KRN23 群の Week 24 から Week 48 までの WOMAC のこわばりスコアの変化の最小二乗平均値（95%CI）は−15.82±2.795（−21.30, −10.34）であった（p<0.0001）。

Figure 3.3.1.2.1-3 WOMAC のこわばりスコアの変化（最小二乗平均値±標準誤差）（主要解析対象集団）



Note: All subjects received KRN23 beginning at the Week 24 visit; however, they remained blinded to their previous treatment assignment.
Source: 5.3.5.1-2 Figure 14.2.1.2.1.2

3.3.1.2.2 主な副次評価項目の感度分析及びサブグループ解析

3.3.1.2.2.1 主な副次評価項目における感度分析

主な副次評価項目の感度分析として、事前にランダム化時の層別因子として設定したベースライン時の BPI-Q3（最も強い痛み）スコアを用いた解析と、間違って層別因子として用いられたベースライン時の BPI-Q5（平均的な痛み）スコアを用いた解析を比較したところ、両者で同様の結果が得られた。以上の感度分析から、層別ランダム化の際の誤分類が主な副次評価項目の結果に顕著な影響を与えなかったことが示された（5.3.5.1-1 Section 10.2.3）。

3.3.1.2.2.2 サブグループ解析（Week 24）

主要副次評価項目のそれぞれについて、ベースラインの BPI-Q3（最も強い痛み）スコアの平均値（>6.0 又は≤6.0）、ベースラインの BPI-Q3 スコアの平均値（>6.0 又は≤6.0）、地域（北米／欧州、日本、韓国）、性別、人種、ベースライン時の疼痛薬の使用（あり、なし）、特にオピオイドのベースライン使用（あり、なし）、ベースラインの WOMAC の身体機能スコア（≤47.8（ベースライン中央値）、>47.8）、ベースラインの WOMAC のこわばりスコア（≤62.5（ベースライン中央値）、>62.5）、及びベースラインでの骨折／偽骨折の有無（あり、なし）に基づくサブグループ解析を行った。これらの解析の結果は、プラセボと比較して、KRN23 の効果が良好であることを示すという点で、試験対象集団全体の結果と一致していた（5.3.5.1-1 Section 10.2.4）。

3.3.1.2.2.3 サブグループ解析（Week 48）

両投与群の被験者が KRN23 の投与を受けていた Week 48 について、Week 24 と同様にサブグループ解析を繰り返した。主な副次評価項目のベースラインからの改善度は、各サブグループ内両投与群で類似していた（5.3.5.1-2 Table 14.2.1.1.1.5, Table 14.2.1.2.1.5, Table 14.2.1.2.2.5, Table 14.2.1.1.1.99.3, Table 14.2.1.2.1.99.3, Table 14.2.1.2.2.99.3, Table 14.2.1.1.1.99.4, Table 14.2.1.2.1.99.4, Table 14.2.1.2.2.99.4, Table 14.2.1.1.1.99.9, Table 14.2.1.2.1.99.9, Table 14.2.1.2.2.99.9）。

3.3.1.2.3 主な副次評価項目のレスポンダー解析

1）BPI-Q3（最も強い痛み）スコア

ベースラインからの BPI-Q3（最も強い痛み）スコアが 15%以上の減少を最低限の意味のある変化、30%以上の減少を適度に臨床的に意味のある変化とした。

Week 24 において、15%以上の減少は、KRN23 群で 42.6%、プラセボ群で 34.8%であった（p=0.3564）。30%以上の減少は KRN23 群で 25.0%、プラセボ群で 18.2%であった（p=0.2858）（5.3.5.1-2 Table 14.2.1.1.1.7）。

Week 48 において、15%以上の減少は KRN23/KRN23 群で 51.5%、プラセボ/KRN23 群で 63.6%であった。一方、30%以上の減少は KRN23/KRN23 群で 28.8%、プラセボ/KRN23 群で 40.9%であり（5.3.5.1-2 Table 14.2.1.1.1.7.1）、Week 24 以降 Week48 まで両投与群が KRN23 の投与を受けたことを反映していた。

2）WOMAC の身体機能スコア

ベースラインと比較し WOMAC の身体機能スコアが 9.3 以上（最低限の意味のある変化）低下した被験者をレスポンダーとした。

Week 24 において、レスポンダーは KRN23 群で 35.3%、プラセボ群で 27.3%であった（p=0.3566）（5.3.5.1-2 Table 14.2.1.2.2.7）。

Week 48 において、レスポンダーは KRN23/KRN23 群で 53.0%、プラセボ/KRN23 群で 48.5%であり（5.3.5.1-2 Table 14.2.1.2.2.7.1）、Week 24 以降 Week48 まで両投与群が KRN23 の投与を受けたことを反映していた。

3）WOMAC のこわばりスコア

ベースラインと比較し WOMAC のこわばりスコアが 10.0 以上（最低限意味のある変化）低下した被験者をレスポンダーとした。

Week 24 において、レスポンダーは KRN23 群で 55.9%、プラセボ群で 43.9%であった（p=0.1543）（5.3.5.1-2 Table 14.2.1.2.1.7）。

Week 48 において、レスポンダーは KRN23/KRN23 群、プラセボ/KRN23 群ともに 68.2%であり（5.3.5.1-2 Table 14.2.1.2.1.7.1）、Week 24 以降 Week48 まで両投与群が KRN23 の投与を受けたことを反映していた。

3.3.1.2.4 累積分布関数

主な副次評価項目それぞれについて、ベースラインから Week 48 までの変化量及び変化率に基づく累積分布関数を描画した（BPI-Q3（最も強い痛み）スコア：5.3.5.1-2 Figure 14.2.1.1.1.3.1, Figure 14.2.1.1.1.4.1、WOMAC の身体機能スコア：5.3.5.1-2 Figure 14.2.1.2.2.3.1, Figure 14.2.1.2.2.4.1、WOMAC のこわばりスコア：5.3.5.1-2 Figure 14.2.1.2.1.3.1, Figure 14.2.1.2.1.4.1）。

これらの解析の結果は、レスポンダー解析の結果と一致した。

3.3.1.2.5 疼痛薬の経時的使用の分析

本治験おいて、治験前から疼痛薬による治療を受けている被験者では、プラセボ対照期の間のみ、疼痛薬の用量は固定し、投与スケジュールを遵守することとしていた。疼痛薬を使用していた被験者の割合はプラセボ対照期の開始時と終了時で同様であり、ベースラインでは KRN23 群で 69.1%、プラセボ群で 66.7%、Week 24 では KRN23 群で 66.2%、プラセボ群で 60.6%であった。オピオイドを使用していた被験者の割合はベースライン時では KRN23 群で 25.0%、プラセボ群では 19.7%、Week 24 では KRN23 群で 23.5%、プラセボ群では 21.2%であった。

Week 48 では、KRN23/KRN23 群の 63.5%、プラセボ/KRN23 群の 54.0%が疼痛薬の投与を使用しており、それぞれ 20.6%、17.5%がオピオイドを使用していた（5.3.5.1-2 Table 14.2.1.1.1.8.99.1）。

3.3.1.3 その他の副次評価項目

3.3.1.3.1 BPI 疼痛重症度

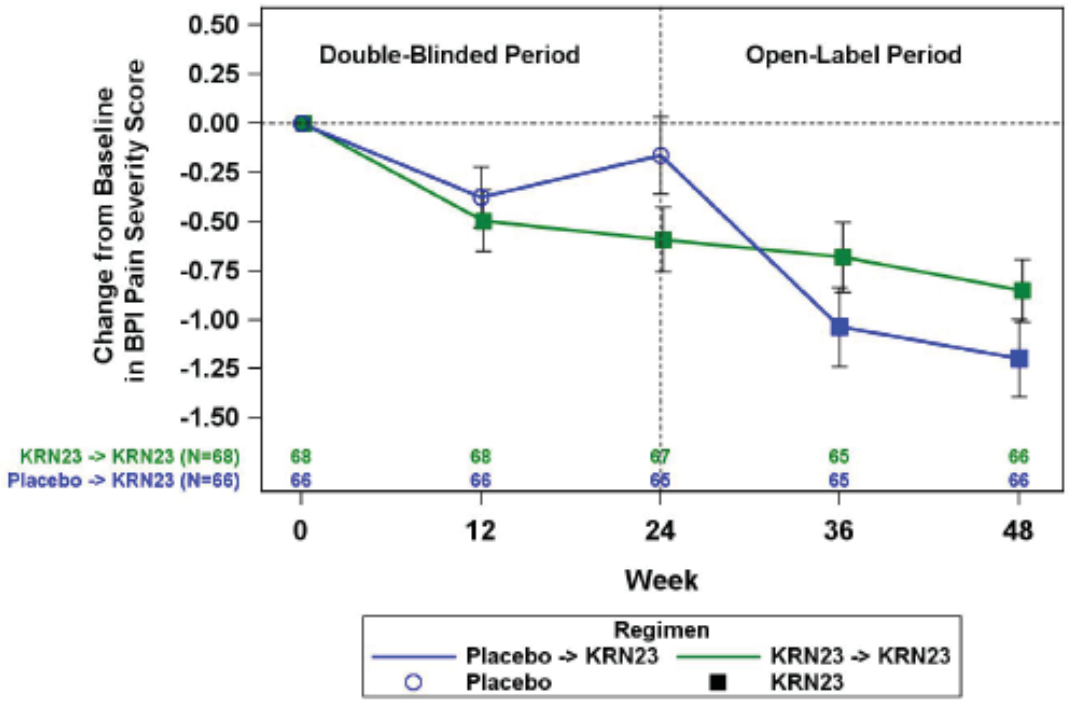
治験薬投与開始後、KRN23 群では BPI 疼痛重症度スコアが経時的に改善した（Figure 3.3.1.3.1-1）。

ベースラインにおける BPI 疼痛重症度スコア（平均値±標準偏差、以下同様）は、KRN23 群で 5.18±1.531（範囲：1.8～8.3)、プラセボ群で 4.92±1.547（範囲：1.2～7.9）であり、本治験の対象集団の疼痛重症度は中等度であった。

Week 24 において、ベースラインからの変化の最小二乗平均値（±標準誤差、以下同様）は、KRN23 群で−0.59±0.163、プラセボ群で−0.16±0.195 であり、両群の最小二乗平均値の差（±標準誤差）は−0.43±0.255 であった（p=0.0926）。

Week 48 では、ベースラインからの変化の最小二乗平均値は、KRN23/KRN23 群で−0.85±0.158 であり、プラセボ/KRN23 群では−1.20±0.197 であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1.1.2.1）。

Figure 3.3.1.3.1-1　BPI 疼痛重症度スコアの変化（最小二乗平均値±標準誤差）（主要解析対象集団）



Note: All subjects received KRN23 beginning at the Week 24 visit; however, they remained blinded to their previous treatment assignment.
Source: 5.3.5.1-2 Figure 14.2.1.1.2.1

3.3.1.3.2　疼痛障害スコア

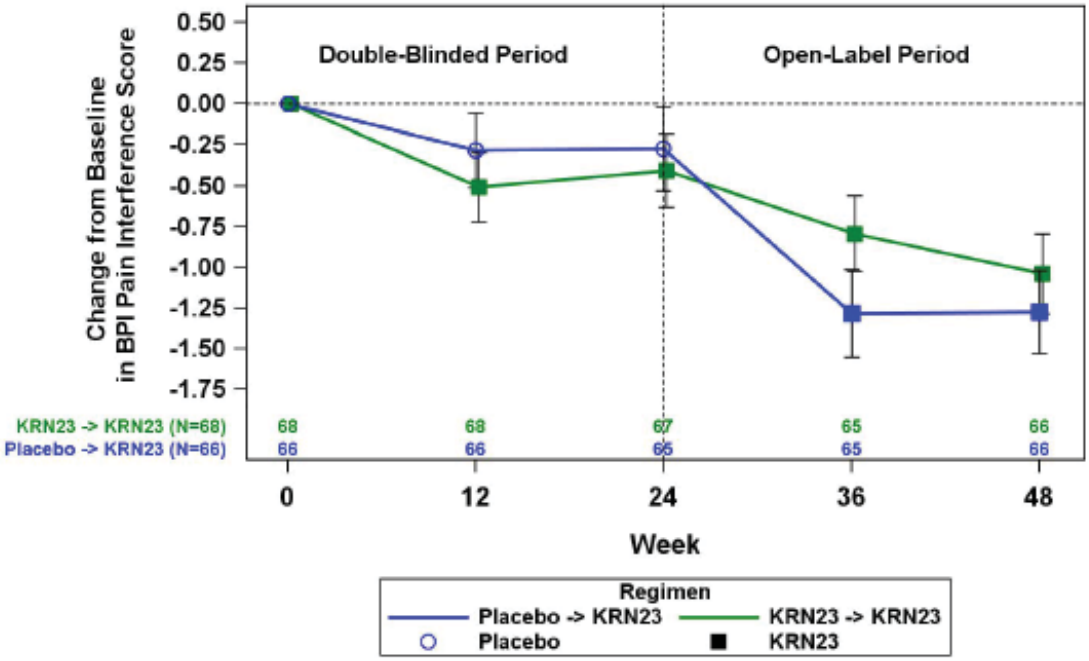
治験薬投与開始後、KRN23 群では BPI 疼痛障害スコアが経時的に改善した（Figure 3.3.1.3.2-1）。

ベースラインにおける BPI 疼痛重症度スコア（平均値±標準偏差、以下同様）は、KRN23 群で 5.23±2.237（範囲：0.1～10.0）、プラセボ群で 4.76±2.174（範囲：0.0～10.0）であり、本治験の対象集団の疼痛障害スコアの平均値は中等度であった。

Week 24 において、ベースラインからの変化の最小二乗平均値（±標準誤差、以下同様）は、KRN23 群で−0.40±0.226、プラセボ群で−0.27±0.257 であった。両群の最小二乗平均値の差（±標準誤差）は−0.13±0.291 であり、統計学的な有意差は認められなかった（p=0.6511）。

Week 48 では、ベースラインからの変化の最小二乗平均値は、KRN23/KRN23 群で−1.04±0.243 であり、プラセボ/KRN23 群では−1.27±0.254 であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1.1.2.1）。

Figure 3.3.1.3.2-1 BPI 疼痛障害スコアの変化（最小二乗平均値±標準誤差）（主要解析対象集団）



Note: All subjects received KRN23 beginning at the Week 24 visit; however, they remained blinded to their previous treatment assignment.
Source: 5.3.5.1-2 Figure 14.2.1.1.2.2

3.3.1.3.3 その他の疼痛重症度に関する評価

その他の疼痛重症度に関する評価は、Week 24 から Week 48 で改善の傾向が認められたが、ベースラインからの変化は 1.5 未満の小さいものであった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1.1.3.1）。

3.3.1.3.4 WOMAC 痛みスコア

WOMAC 痛みスコアのベースラインからの変化は、Week 12 及び Week 24 ではプラセボ群と比較して KRN23 群で大きく改善する傾向が認められた（5.3.5.1-2 Table 14.2.1.2.3.1）。Week 36 及び Week 48 では、KRN23/KRN23 群及びプラセボ/KRN23 群で同様の減少傾向が認められた。これらの傾向は、BPI-Q3（最も強い痛み）スコアの結果と同様であった。

WOMAC 痛みスコアの各項目の要約は 5.3.5.1-2 Table 14.2.1.2.3.1.99.1 に示した。

3.3.1.3.5 BFI-Q3（最も強いだるさ）スコア

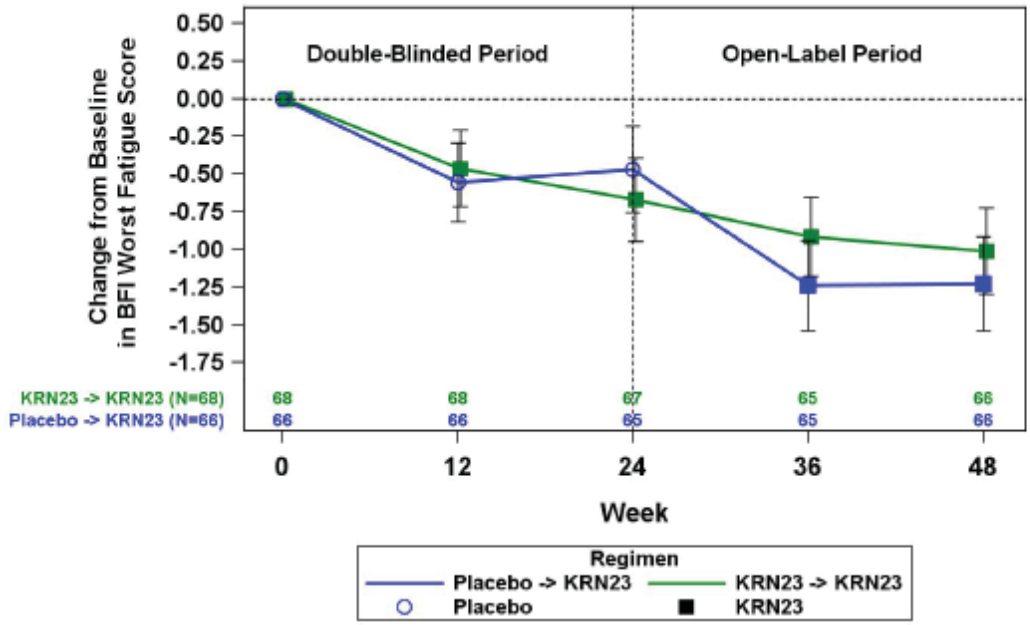
治験薬投与開始後、KRN23 群では BFI-Q3（最も強いだるさ）スコアが経時的に改善した（Figure 3.3.1.3.5-1）。

ベースラインにおける BFI-Q3（最も強いだるさ）スコア（平均値±標準偏差、以下同様）は、KRN23 群で 6.94±1.657（範囲：2.8～9.8）、プラセボ群で 6.74±1.526（範囲：3.6～9.9）であった。

Week 24 において、ベースラインからの変化の最小二乗平均値（±標準誤差、以下同様）は、KRN23 群で−0.67±0.278、プラセボ群で−0.47±0.286 であった。両群の最小二乗平均値の差（±標準誤差）は−0.20±0.306 であり、統計学的な有意差は認められなかった（p=0.5150）。

Week 48 では、ベースラインからの変化の最小二乗平均値は、KRN23/KRN23 群で−1.01±0.287 であり、プラセボ/KRN23 群では−1.23±0.311 であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1.3.1.1）。

Figure 3.3.1.3.5-1 BFI-Q3（最も強いだるさ）スコアの変化（最小二乗平均値±標準誤差）（主要解析対象集団）



Note: All subjects received KRN23 beginning at the Week 24 visit; however, they remained blinded to their previous treatment assignment.
Source: 5.3.5.1-2 Figure 14.2.1.3.1.1

3.3.1.3.6 BFI 全般的スコア

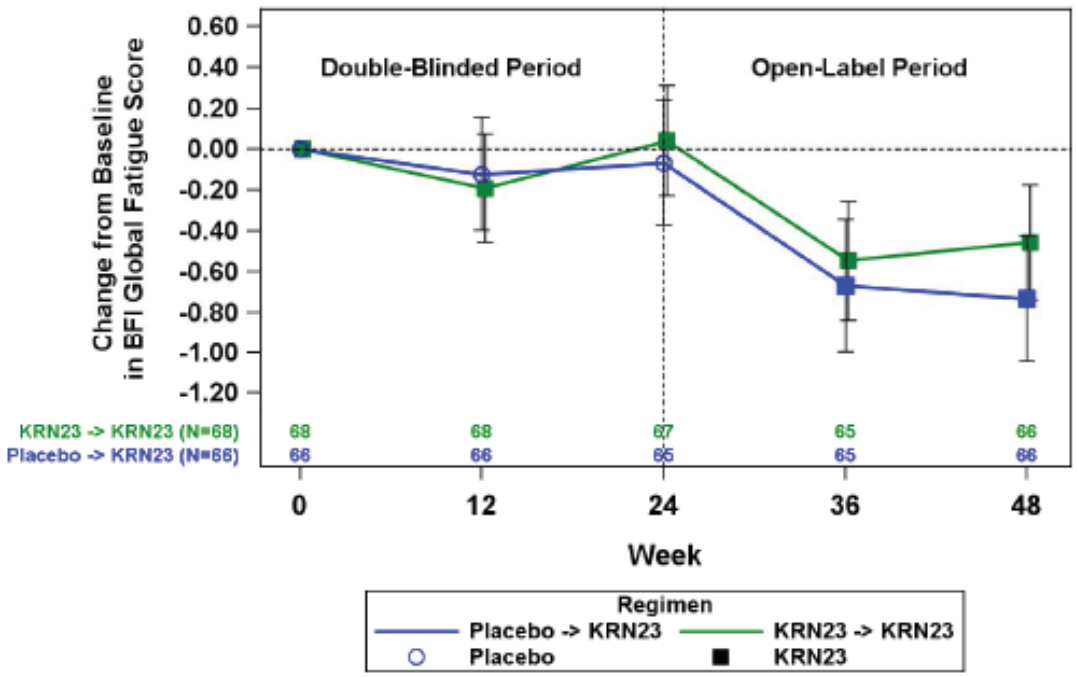
Week 24 以降、KRN23 群では BFI 全般的スコアの改善が認められた（Figure 3.3.1.3.6-1）。

ベースラインにおける BFI 全般的スコア（平均値±標準偏差、以下同様）は、KRN23 群で 5.37±2.044（範囲：1.2～8.8）、プラセボ群で 4.86±1.932（範囲：0.7～9.0）であった。

Week 24 において、ベースラインからの変化の最小二乗平均値（±標準誤差、以下同様）は、KRN23 群で 0.04±0.268、プラセボ群で−0.07±0.305 であった。両群の最小二乗平均値の差（±標準誤差）は 0.11±0.288 であり、統計学的な有意差は認められなかった（p=0.7129）。

Week 48 では、ベースラインからの変化の最小二乗平均値は、KRN23/KRN23 群で−0.46±0.281 であり、プラセボ/KRN23 群では−0.73±0.310 であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1.3.1.1）。

Figure 3.3.1.3.6-1 BFI 全般的スコアの変化（最小二乗平均値±標準誤差）（主要解析対象集団）



Note: All subjects received KRN23 beginning at the Week 24 visit; however, they remained blinded to their previous treatment assignment.
Source: 5.3.5.1-2 Figure 14.2.1.3.1.2

3.3.1.3.7 その他の疲労に関する評価

その他の疲労に関する評価は、Week 48 までいずれの群でも改善傾向が認められたが、その平均変化量は小さかった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1.3.2.1）。

3.3.1.3.8 血清 $1,25(OH)_2D$

治験薬投与開始後、KRN23 群では血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度が上昇した。一方、プラセボ群では Week 24 までベースラインからの変化はなかった（Figure 3.3.1.3.8-1）。

ベースラインにおける血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は、KRN23 群で 32.4±12.96（範囲：4～76）pg/mL、プラセボ群で 33.5±15.61（範囲：4～80）pg/mL であった。

投与サイクルの中間である Week 22 において、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度は KRN23 群で 57.0±18.02 pg/mL に上昇し、ベースラインからの変化の最小二乗平均値（±標準誤差、以下同様）は 25.85±3.377 pg/mL、ベースラインからの変化率の最小二乗平均値（±標準誤差、以下同様）は 102.36±16.750%であった。一方、プラセボ群では Week 22 において血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度は 34.9±14.52 pg/mL、ベースラインからの変化の最小二乗平均値は 3.12±2.636 pg/mL、ベースラインからの変化率の最小二乗平均値は 20.33±13.799%であった。両群の変化の最小二乗平均値の差（±標準誤差、以下同様）は 22.73±2.371 pg/mL であり、意義のある差が認められた（$p<0.0001$）。

治験薬投与日であり薬力学的効果がトラフとなる Week 20 では、KRN23 群の血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度は 38.1±11.58 pg/mL、ベースラインからの変化の最小二乗平均値は 7.77±2.922 pg/mL、ベースラインからの変化率の最小二乗平均値は 40.8±14.83%であった。一方、プラセボ群では Week 20 において血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度は 34.4±13.47 pg/mL、ベースラインからの変化の最小二乗平均値は 2.12±2.714 pg/mL、ベースラインからの変化率の最小二乗平均値は 19.5±14.49%であった。

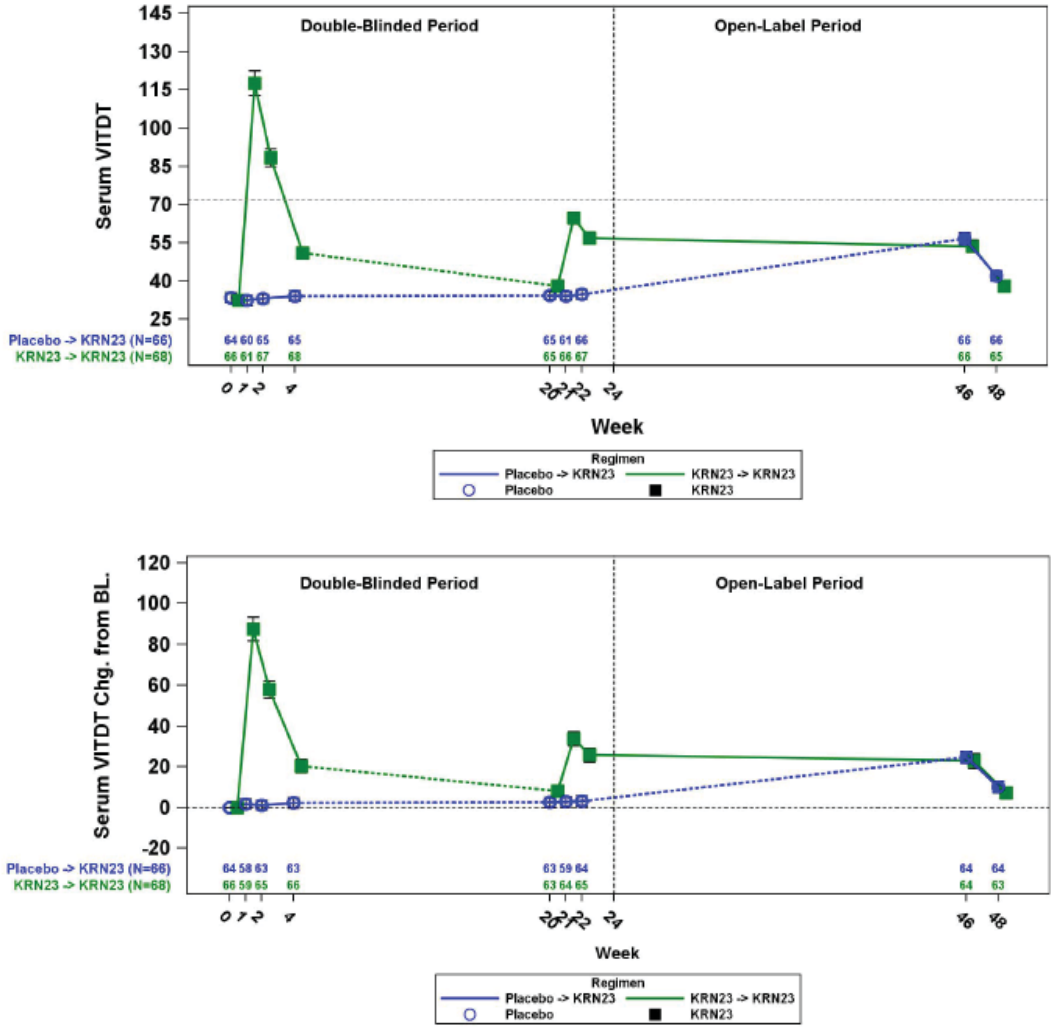
両群の変化の最小二乗平均値の差は 5.66±1.849 pg/mL、変化率の最小二乗平均値の差は 21.2±9.43%であり、意義のある差が認められた（それぞれ p=0.0022、p=0.0243）。

投与サイクルの中間である Week 46 では、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度は KRN23/KRN23 群で 53.7±20.66 pg/mL、プラセボ/KRN23 群で 56.7±17.59 pg/mL であった。ベースラインからの変化率の最小二乗平均値は KRN23/KRN23 群で 96.9±18.89%、プラセボ/KRN23 群で 129.6±25.02%であった。

治験薬投与日であり薬力学的効果がトラフとなる Week 48 では、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度は KRN23/KRN23 群で 38.0±13.62 pg/mL、プラセボ/KRN23 群で 41.9±13.42 pg/mL であった。ベースラインからの変化率の最小二乗平均値は KRN23/KRN23 群で 34.9±14.68%、プラセボ/KRN23 群で 69.4±19.60%であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.3.2）。

KRN23 投与による血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度のベースラインからの上昇は、FGF23 の作用を遮断することにより、KRN23 が 25-ヒドロキシビタミン D1-α 水酸化酵素活性を回復させることを示唆している。血清 $1,25(OH)_2D$ は腸吸収を改善することにより血清カルシウムを調節し、副甲状腺に直接作用することにより PTH 分泌を抑制するため、PTH 低下による $1,25(OH)_2D$ 産生低下の負のフィードバック調節がある。これにより、KRN23 投与後も血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度が低下し、リン再吸収が維持される可能性がある。血清 $1,25(OH)_2D$ 産生に関するこのフィードバックは、血清カルシウムの上昇を伴わずに血清リンの上昇をもたらし、リン酸塩とカルシウムのバランスをとる上で重要である。これは、断続的な投与により活性型ビタミン D 及びリンの血清中濃度が大きく変動し、$1,25(OH)_2D$ と PTH の間の正常な恒常性の調節関係が崩壊する従来の治療と比較して、KRN23 治療の有用性が高いと考えられる重要なポイントのひとつである。

Figure 3.3.1.3.8-1 血清 1,25(OH)$_2$D 濃度の平均値及びその変化の最小二乗平均値（pg/mL）（±標準誤差）（主要解析対象集団）



VITDT = 1, 25-Dihydroxyvitamin D
The LS mean estimates are from the GEE model, which includes the change from Baseline for 1, 25 (OH)2D as the dependent variable; region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors; and Baseline of 1,25 (OH)2D as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The horizontal line in the top panel represents the upper limit of normal.
Source: 5.3.5.1-2 Figure 14.2.3.2.1, Figure 14.2.3.2.3

3.3.1.3.9 TmP/GFR

XLH では、腎でのリン酸再吸収が過剰な FGF23 により障害される。FGF23 は尿細管でのリン酸ナトリウム共輸送体発現を直接低下させ、尿からのリン酸再吸収を低下させる。TmP/GFR は腎でのリン再吸収の指標であり、リン酸の吸収率を eGFR と比較することで、GFR に対するリン酸の再吸収の程度を洞察する。

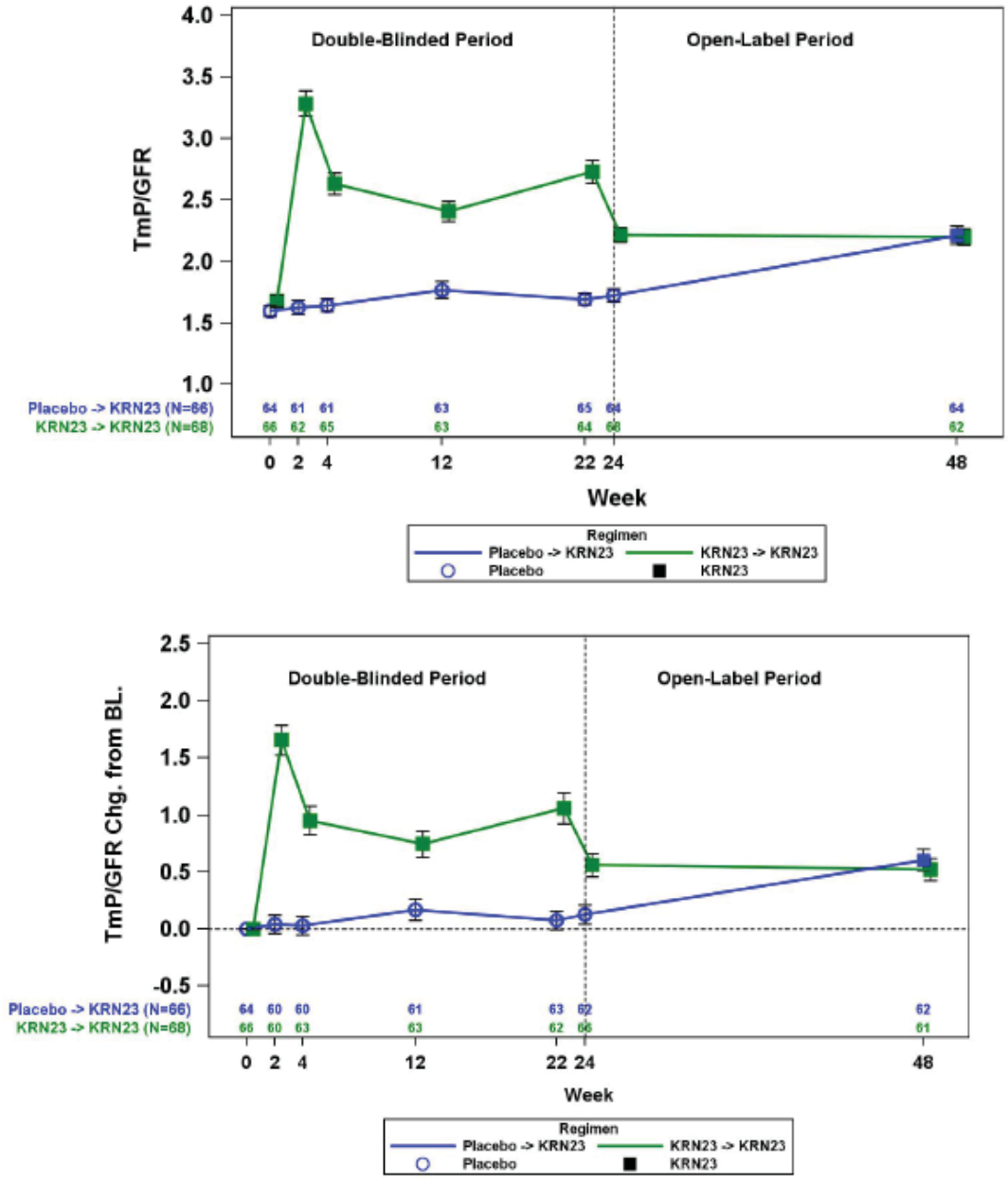
TmP/GFR は KRN23 投与により経時的に顕著に改善した（Figure 3.3.1.3.9-1）。この推移は KRN23 投与による血清リン濃度の推移と同様の傾向を示した。プラセボ群では、ベースラインから Week 24 までに TmP/GFR の顕著な変化は認められなかった。

ベースラインにおける TmP/GFR（平均値±標準偏差、以下同様）は、KRN23 群で 1.678±0.4004（範囲：0.95～3.41）mg/dL、プラセボ群で 1.598±0.3693（範囲：0.71～2.62） mg/dL であった。

Week 24 では、TmP/GFR は KRN23 群で 2.216±0.4877 mg/dL、プラセボ群で 1.725±0.4240 mg/dL であった。ベースラインからの変化の最小二乗平均値（±標準誤差、以下同様）は KRN23 群で 0.56±0.103 mg/dL、プラセボ群で 0.13±0.082 mg/dL であり、ベースラインからの変化率の最小二乗平均値（±標準誤差、以下同様）は KRN23 群で 35.94±5.813%、プラセボ群で 7.08±4.806%であった。両群の変化の最小二乗平均値の差は 0.43±0.067 mg/dL であり、変化率の最小二乗平均値の差は 28.87±4.335%であり、いずれも意義のある差が認められた（いずれも $p<0.0001$）。

Week 48 では、TmP/GFR は、KRN23/KRN23 群で 2.199±0.5180 mg/dL、プラセボ/KRN23 群で 2.212±0.5933 mg/dL であった。ベースラインからの変化の最小二乗平均値（±標準誤差は 0.52±0.100 mg/dL、プラセボ/KRN23 群で 0.61±0.097 mg/dL、ベースラインからの変化率の最小二乗平均値は、KRN23/KRN23 群で 33.63±5.883%、プラセボ/KRN23 群で 38.92±5.815%であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.3.3）。

Figure 3.3.1.3.9-1 TmP/GFR の平均値及びその変化の最小二乗平均値（mg/dL）（±標準誤差）（主要解析対象集団）



Note: All subjects received KRN23 beginning at the Week 24 visit; however, they remained blinded to their previous treatment assignment.
The LS mean estimates are from the GEE model, which includes the change from Baseline for TmP/GFR as the dependent variable; region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors; and Baseline of TmP/GFR as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Source: 5.3.5.1-2 Figure 14.2.3.3.1, Figure 14.2.3.3.3

3.3.1.3.10 リンの尿細管からの吸収

ベースラインにおける TRP（平均値±標準偏差、以下同様）は、KRN23 群で 0.807±0.0832（範囲：0.57～0.96）、プラセボ群で 0.812±0.0842（範囲：0.51～0.94）であった。

Week 24 では、TRP は KRN23 群で 0.844±0.0649、プラセボ群で 0.803±0.1057 であった。ベースラインからの変化の最小二乗平均値（±標準誤差、以下同様）は KRN23 群で 0.03±0.010、プラセボ群で−0.01±0.012 であり、ベースラインからの変化率の最小二乗平均値（±標準誤差、以

下同様）は KRN23 群で 4.7±1.23%、プラセボ群で−1.1±1.63%であった。両群の変化の最小二乗平均値の差は 0.04±0.013、変化率の最小二乗平均値の差は 5.8±1.71%であり、いずれも意義のある差が認められた（それぞれ p=0.0008、p=0.0007）。

Week 48 では、TRP は、KRN23/KRN23 群で 0.850±0.0729、プラセボ/KRN23 群で 0.843±0.0890 であった。ベースラインからの変化の最小二乗平均値は 0.04±0.010、プラセボ/KRN23 群で 0.03±0.013、ベースラインからの変化率の最小二乗平均値は、KRN23/KRN23 群で 4.90±1.266%、プラセボ/KRN23 群で 4.19±1.741%であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.3.11）。

3.3.1.3.11 尿中リン濃度

2 時間蓄尿及び 24 時間蓄尿中のリン濃度に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

1）2 時間蓄尿

KRN23 群では、Week 2 に 2 時間蓄尿中のリン濃度の減少が認められた。一方、プラセボ群では Week 2 においてベースラインからの変化は認められなかった。しかしながら、Week 24 におけるベースラインからの変化について、KRN23 群とプラセボ群で統計学的な有意差は認められず、Week 48 においてもベースラインからの変化について KRN23/KRN23 群とプラセボ/KRN23 群で意義のある差は認められなかった（5.3.5.1-2 Table 14.2.3.10）。

2）24 時間蓄尿

ベースラインから Week 24 までの 24 時間蓄尿中のリン濃度の変化について、KRN23 群とプラセボ群で意義のある差は認められなかった。また、ベースラインから Week 48 までの 24 時間蓄尿中のリン濃度においても KRN23/KRN23 群とプラセボ/KRN23 群で意義のある差は認められなかった。ベースラインからの変化の最小二乗平均値は治験期間を通して投与群間で同程度であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.3.10.1）。

3.3.1.3.12 骨形成と吸収バイオマーカー

骨形成マーカーである P1NP、骨吸収マーカーである CTx のベースラインから Week 24 までの変化量はプラセボ群と比較して KRN23 群で大きかった。P1NP 濃度及び CTx 濃度よりも骨リモデリングの変化に対する感受性が低い BALP 濃度は、KRN23 群で上昇傾向が認められたが、Week 24 におけるベースラインからの変化はプラセボ群と比較して統計学的に有意ではなかった。Week 24 以降、すべての被験者に KRN23 が投与されてからは、プラセボ/KRN23 群で P1NP 濃度、CTx 濃度、BALP 濃度は上昇した。KRN23/KRN23 群では、最初に見られた P1NP 濃度、CTx 濃度、BALP 濃度の上昇が、その後は経時的に低下したものの、Week 48 の平均値はベースラインを上回った。

ベースラインの P1NP 濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は、KRN23 群で 85.2±50.72 ng/mL、プラセボ群で 87.8±53.28 ng/mL であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.3.6）。Week 24 の P1NP 濃度は、KRN23 群で 155.5±97.30 ng/mL、プラセボ群で 94.8±57.74 ng/mL であった。Week 24 において、ベースラインからの変化率（平均値±標準誤差、以下同様）は、KRN23 群で 80.82±6.556%、プラセボ群で 16.07±4.986%であった。ベースラインからの変化の最小二乗平均値の差（±標準誤差、以下同様）は 61.98±7.635 ng/mL、変化率の最小二乗平均値の差は 65.39±8.055%であり、いずれも統計的に有意であった（いずれも p<0.0001）。Week 48 において、P1NP 濃度は KRN23/KRN23 群で 130.1±68.82 ng/mL、プラセボ/KRN23 群で 174.1±132.46 ng/mL であった。ベースラインか

らの変化率は、KRN23/KRN23 群で 56.14±10.529%、プラセボ/KRN23 群で 95.72±11.987%であった。

ベースラインの CTx 濃度は、KRN23 群で 702.4±395.54 pg/mL、プラセボ群で 720.5±417.91 pg/mL であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.3.7）。Week 24 の CTx 濃度は、KRN23 群で 930.1±494.79 pg/mL、プラセボ群で 739.5±440.14 pg/mL であった。Week 24 において、ベースラインからの変化率は、KRN23 群で 38.21±5.736%、プラセボ群で 10.87±5.550%であった。ベースラインからの変化の最小二乗平均値の差は 192.62±41.897 pg/mL、ベースラインからの変化率の最小二乗平均値の差は 27.83±7.307%であり、いずれも統計的に有意であった（いずれも p≤0.0001）。Week 48 において、CTx 濃度は KRN23/KRN23 群で 876.5±423.62 pg/mL、プラセボ/KRN23 群で 1051.0±654.99 pg/mL であった。ベースラインからの変化率は、KRN23/KRN23 群で 28.91±5.745%、プラセボ/KRN23 群で 49.16±7.003%であった。

ベースラインの BALP 濃度は、KRN23 群で 24.0±19.68 µg/L、プラセボ群で 24.7±17.25 µg/L であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.3.5）。Week 24 の BALP 濃度は、KRN23 群で 30.2±26.26 µg/L、プラセボ群で 26.0±17.33 µg/L であった。Week 24 において、ベースラインからの変化率は、KRN23 群で 42.84±10.618%、プラセボ群で 32.99±10.537%であった。ベースラインからの変化の最小二乗平均値の差は 4.06±2.454 µg/L、変化率の最小二乗平均値の差は 9.73±13.508 %であり、これらはいずれも統計的に有意ではなかった（p≥0.0983）。Week 48 において、BALP 濃度は KRN23/KRN23 群で 26.4±19.42 µg/L、プラセボ/KRN23 群で 31.2±19.36 µg/L であった。ベースラインからの変化率は、KRN23/KRN23 群で 23.65±10.524%、プラセボ/KRN23 群で 50.21±11.787%であった。

3.3.1.4 探索的評価項目

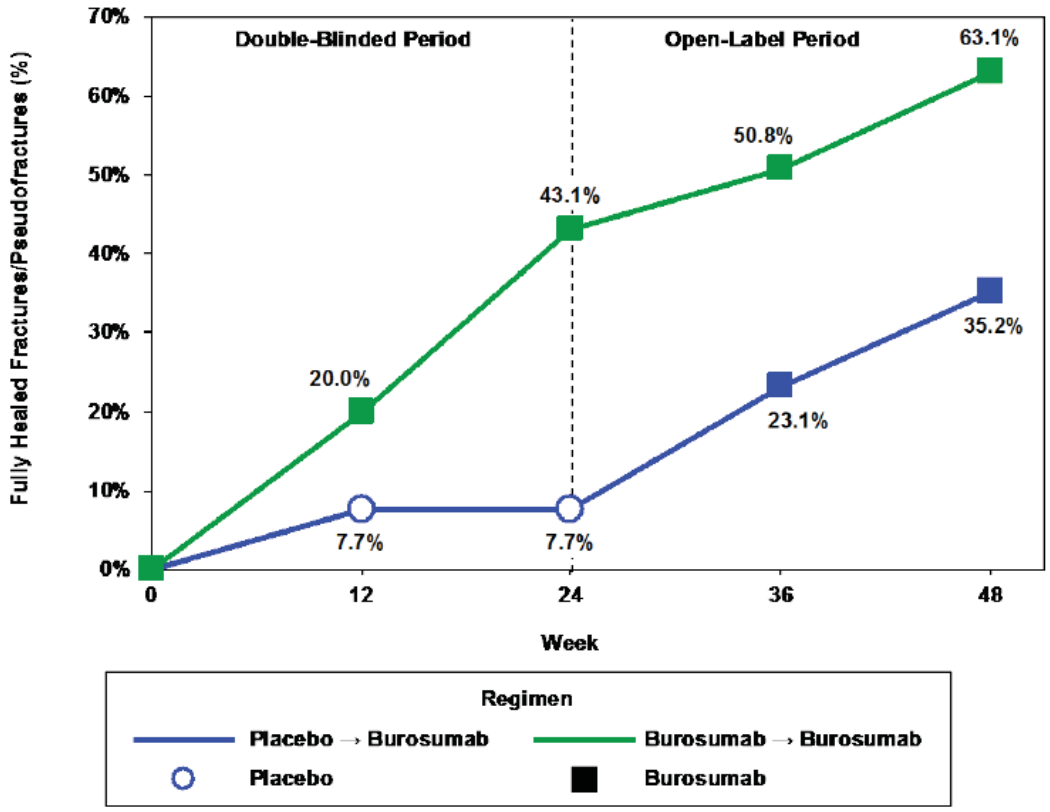
3.3.1.4.1 X 線検査

3.3.1.4.1.1 進行中の骨折／偽骨折

ベースライン時に実施した全身の骨の放射線検査では、骨折痕は被験者の 59.0%、偽骨折痕は被験者の 34.3%に認められた。進行中（治癒していない）の骨折は被験者の 11.9%に、進行中の偽骨折は被験者の 47.0%に認められた。KRN23 群の被験者は合計 65 ヵ所の進行中の骨折／偽骨折を示し、プラセボ群の被験者は合計 91 ヵ所の進行中の骨折／偽骨折を示した。これらの進行中の骨折／偽骨折及び骨折／偽骨折痕は、大腿骨、脛骨／腓骨、及び足（特に中足骨）等の下肢の荷重骨に多かった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1.7.2）。

骨折及び／又は偽骨折の発現頻度と治癒状態をモニタリングするため、全身の骨の放射線検査で事前に特定した部位を標的とした放射線撮影を実施し、ベースライン後の放射線画像をベースラインの放射線画像と盲検下で比較した。既存の骨折／偽骨折は、「不変」、「部分的に治癒」、「治癒」、又は「悪化」のいずれかにグレード化され、新規に発見されたものも記録された。各評価時に治癒と評価されたベースラインの進行中の骨折／偽骨折の割合は、Week 12 において KRN23 群で 20.0%、プラセボ群で 7.7%、Week 24 において KRN23 群で 43.1%、プラセボ群で 7.7%、Week 36 で KRN23/KRN23 群で 50.8%、プラセボ/KRN23 群で 23.1%、Week 48 において KRN23/KRN23 群で 63.1%、プラセボ/KRN23 群で 35.2%であった（Figure 3.3.1.4.1.1-1）。

Figure 3.3.1.4.1.1-1　進行中の骨折／偽骨折が「治癒」の割合（主要解析対象集団）



burosumab=KRN23
Note: All subjects received KRN23 beginning at the Week 24 visit; however, they remained blinded to their previous treatment assignment.
Source: 5.3.5.1-2 Figure 14.2.1.7.2.99.5

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

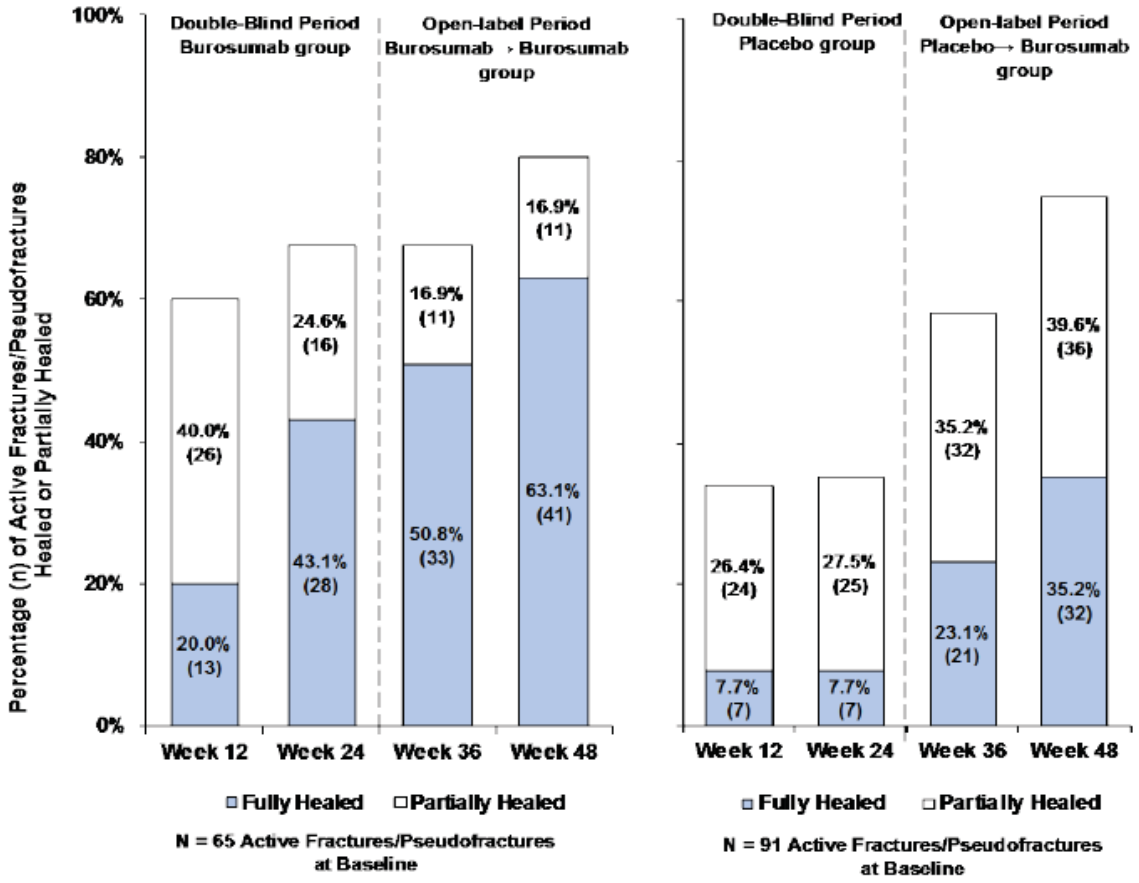
骨折治癒の進行を検討するアプローチとして、「治癒」、「部分的に治癒」と評価された進行中の骨折／偽骨折の割合を検討した。

この結果、KRN23 投与の両投与期を通じて、12 週間後は「部分的に治癒」が多かったが、KRN23 投与の継続に伴い、次第に「治癒」の割合が高くなった（Figure 3.3.1.4.1.1-2）。

Week 12 において、KRN23 群では進行中の骨折／偽骨折の 40.0%が「部分的に治癒」、20.0%が「治癒」と評価された。Week 24 では、「治癒」の割合（43.1%）が「部分的に治癒」の割合（24.6%）をほとんど逆転し、その傾向は Week 48 まで続いた。Week 48 において KRN23/KRN23 群では「治癒」が 63.1%、「部分的に治癒」が 16.9%であった。一方、プラセボ群では、Week 12 では「部分的に治癒」が 26.4%、「治癒」が 7.7%であり、Week 24 では「部分的に治癒」が 27.5%、

「治癒」が 7.7%であり、治癒の傾向は認められなかった。KRN23 投与開始後、Week 36 においてプラセボ/KRN23 群では「部分的に治癒」が 35.2%、「治癒」が 23.1%、Week 48 では「部分的に治癒」が 39.6%、「治癒」が 35.2%となり、「治癒」の割合が増加した。これらの結果は、KRN23 の継続投与により骨折が継続的に改善されることを示しており、KRN23 が部分的に治癒した骨折／偽骨折の治癒を促進することを示唆している。

Figure 3.3.1.4.1.1-2　ベースラインで観察された進行中の骨折／偽骨折のその後の経過（「部分的に治癒」と「治癒」の割合）（主要解析対象集団）



Note: All subjects received KRN23 beginning at the Week 24 visit; however, they remained blinded to their previous treatment assignment.
Source: 5.3.5.1-2 Table 14.2.1.7.4

Week 12、Week 24、Week 36、Week 48 における骨折／偽骨折の治癒を時点別に評価するため、追加解析を実施した。この解析では、階層一般化線形混合比例オッズモデルを用いて、各来院時の骨折のグレードの発生確率、治癒骨折のオッズ比及びその 95%CI を推定した。

Week 12 において、骨折／偽骨折が「治癒」と評価される確率は、KRN23 群で 16.7%であったのに対し、プラセボ群では 5.0%であり、骨折／偽骨折が「治癒」と判定されるオッズは、プラセボ群よりも KRN23 群で 3.84 倍高かった（p=0.0403）。Week 24 では、骨折／偽骨折が「治癒」と評価される確率は、KRN23 群で 45.8%、プラセボ群で 4.8%であり、骨折／偽骨折が「治癒」と評価されるたオッズはプラセボ群よりも KRN23 群で 16.76 倍高かった（p<0.0001）。Week 36 では、骨折／偽骨折が「治癒」と評価される確率は、KRN23/KRN23 群で 56.8%、プラセボ/KRN23 群で 23.4%であった。Week 48 では、骨折／偽骨折が「治癒」と評価される確率（95%CI）は、KRN23/KRN23 群で 72.5%（51.6, 93.3%）（p<0.0001）、プラセボ/KRN23 群で

38.6% （ 17.8, 59.4% ） （ p=0.0003 ） であった （ 5.3.5.1-2 Table 14.2.1.7.4.99.2.1, Table 14.2.1.7.4.99.2.1.1.1）。

3.3.1.4.1.2 腱付着部症（足側面の X 線検査）

XLH の成人患者は、しばしば腱及び靭帯の骨への付着部位に石灰化（腱付着部症）を示すことから、本治験では踵骨の腱付着部症の負担は、踵骨棘を上部及び下部の双方から 2 次元で測定したサイズの合計として定義し、ベースラインからの変化を評価した。本評価は最初の被験者の登録から約 9 ヵ月後に作成した治験実施計画書の改訂第 1 版で追加したため、Week 12 では、KRN23 群 5 名及びプラセボ群 8 名、Week 24 では KRN23 群 12 名及びプラセボ群 10 名より評価結果が得られている。なお、Week 48 では、KRN23/23 群 52 名、プラセボ/KRN23 群 45 名から、評価結果が得られた。

ベースライン時における踵骨棘のサイズ（平均値±標準偏差、以下同様）は、KRN23 群で 5.640±3.1199 cm、プラセボ群で 5.540±3.0948 cm であった。Week 24 において踵骨棘のサイズは、KRN23 群で 5.904±3.5556 cm、プラセボ群で 4.067±2.3790 cm であった。ベースラインから Week 24 までの踵骨棘のサイズの変化の最小二乗平均値（±標準誤差、以下同様）は、KRN23 群で −0.47±0.638 cm、プラセボ群で−1.55±0.704 cm であった。Week 48 における踵骨棘のサイズは、KRN23/KRN23 群で 5.251±3.0313 cm、プラセボ/KRN23 群で 5.991±3.0655 cm であった。ベースラインから Week 48 までの踵骨棘のサイズの変化の最小二乗平均値は KRN23/KRN23 群で −0.53±0.208 cm、プラセボ/KRN23 群で−0.12±0.224 cm であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1.7.1, Table 14.2.1.7.1.1）。Week 48 では、腱付着部症における踵骨棘のサイズに関し、ベースラインから有意な変化を認めなかった。

3.3.1.4.1.3 運動機能評価

3.3.1.4.1.3.1 6MWT

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

ベースラインにおける歩行距離（平均値±標準偏差、以下同様）は、KRN23 群で 356.78±109.464 m（範囲：55.0～643.0 m）、プラセボ群で 367.42±103.408 m（範囲：160.0～615.0 m）であり、全被験者における歩行距離は、362.02±106.253 m であった。

Week 24 において、歩行距離は KRN23 群で 381.45±108.464 m、プラセボ群で 369.44±103.385 m であった。歩行距離のベースラインからの変化の最小二乗平均値（±標準誤差、以下同様）は、KRN23 群で 17.12±7.463 m、プラセボ群で−2.81±7.568 m であり、両群の最小二乗平均値の差（±標準誤差、以下同様）は 19.93±7.937 m であった（p=0.0120）。

Week 48 において、歩行距離は KRN23/KRN23 群で 392.49±107.146 m、プラセボ/KRN23 群で 390.86±106.514 m であった。歩行距離のベースラインからの変化の最小二乗平均値は、KRN23/KRN23 群で 30.50±6.929 m、プラセボ/KRN23 群で 20.19±8.757 m であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1.4.1）。

公開標準データに基づく予測歩行距離に対する 6MWT での実測距離パーセント（%）（±標準偏差）は、KRN23 群で 51.43±15.829%（範囲：7.6～92.4%）、プラセボ群で 52.25±14.901%（範囲：23.1～88.4%）であり、いずれの群でも低かった。Week 24 では、6MWT の予測値に対する実測距離パーセントは KRN23 群で 55.19±15.857%、プラセボ群で 52.42±14.329%であった。ベ

ースラインからの変化の最小二乗平均値は、KRN23 群で 2.44±1.079%、プラセボ群で −0.76±1.041%であり、KRN23 群での歩行距離が増加した（p=0.0047）。Week 48 では、6MWT のパーセント予測値に対し KRN23/KRN23 群で 56.95±15.730%、プラセボ群で 55.56±14.508%であった。ベースラインからの変化の最小二乗平均値は、KRN23/KRN23 群で 4.52±1.018%、プラセボ群で 2.55±1.206%であり、KRN23 投与を開始したプラセボ/KRN23 群でも歩行距離の増加が認められた。

3.3.1.4.1.3.2 TUG

TUG の評価は Week 24 以降に実施することとしたが、本評価項目は、最初の被験者の登録から約 9 ヵ月後に作成した治験実施計画書改訂版第 1 版で追加したため、Week 24 で評価を実施した被験者は少数であった。

Week 24 において、TUG（平均値±標準偏差、以下同様）は KRN23 群（4 名）で 10.030±1.0653 秒（範囲：8.53～10.87 秒）、プラセボ群（5 名）で 12.772±7.1831 秒（範囲：5.47～24.50 秒）であった。Week 48 では、TUG は、KRN23/KRN23 群（62 名）で 9.888±3.5847 秒（範囲：5.00～25.75 秒）、プラセボ/KRN23 群（58 名）で 9.693±3.4901 秒（範囲：4.00～26.89 秒）であった。いずれの来院時にも TUG が評価された 9 名のうち、Week 24 から Week 48 までの変化量（平均値±標準誤差）は、KRN23/KRN23 群で 0.055±0.4281 秒、プラセボ/KRN23 群で−4.170±2.9294 秒であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1.6.1）。

3.3.1.4.1.4 患者の印象による総合重症度（PGI-S）及び PGI-I

PGI-S 及び PGI-I は KRN23 投与により経時的にわずかに改善した（5.3.5.1-2 Table 14.2.1.5.1）。

ベースライン時に、被験者は自身の疾患を PGI-S として 4 段階（1=正常、2=軽度、3=中等度、4=重度）で評価し、その後の評価時点ではその改善度を PGI-I として 7 段階（1=大変良くなった、2=とても良くなった、3=多少良くなった、4=不変、5=やや悪くなった、6=とても悪くなった、7=大変悪くなった）の分類尺度で採点した。

ベースラインにおける PGI-S スコア（平均値±標準偏差、以下同様）は、KRN23 群で 3.18±0.622、プラセボ群で 3.00±0.823 であり、本治験に参加した被験者は疾患を中等度と認識していた。

Week 24 において、PGI-I スコアの最小二乗平均値（±標準誤差、以下同様）は KRN23 群で 3.58±0.159、プラセボ群で 3.86±0.182 であり、KRN23 群ではわずかな改善が認められ、プラセボ群ではほとんど改善が認められなかった。両群の最小二乗平均値の差（±標準誤差）は −0.28±0.227 であり、統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.2161）。

Week 48 において、PGI-I スコアの最小二乗平均値は KRN23/KRN23 群で 2.97±0.143、プラセボ/KRN23 群で 2.58±0.151 であり、両群ともに KRN23 の投与で全般的にわずかな改善を認めた。（5.3.5.1-2 Table 14.2.1.5.1）。

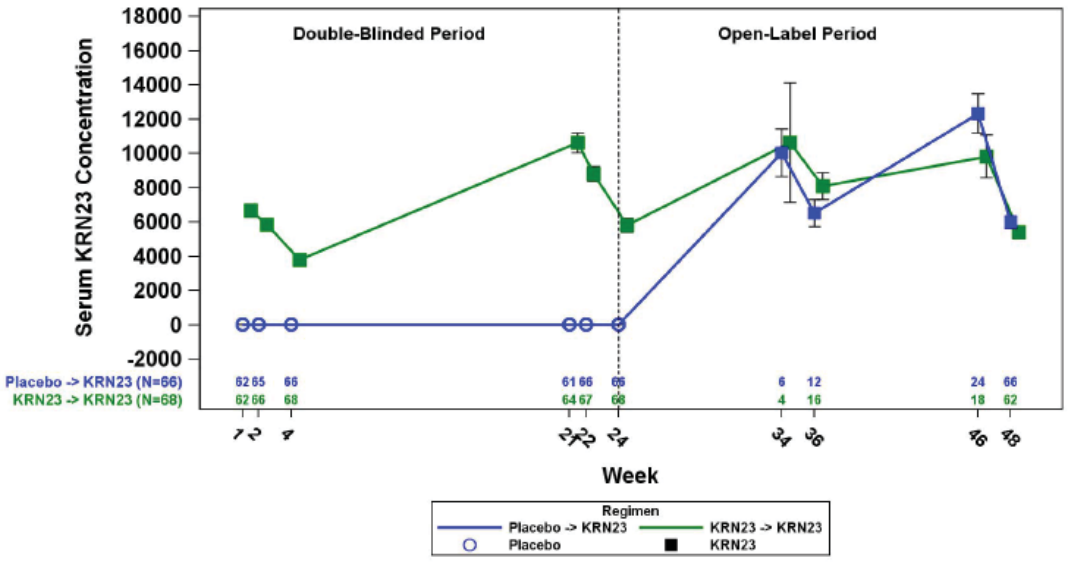
3.3.2 薬物動態

血清中 KRN23 濃度は、投与期間中、ピーク（Week 1、2、21、22、34、46）及びトラフ（Week 4、24、36、48）と予測される時点で測定した。初回投与サイクル（Week 0～4）では、KRN23 群の血清中 KRN23 濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は、ピーク時（Week 1）で 6682.740±2974.7405 ng/mL、トラフ時（Week 4）で 3803.872±1621.5978 ng/mL であった（Figure 3.3.2-1）。6 回目の投与サイクル（Week 20～24）における KRN23 群の血清中 KRN23 濃度は、

ピーク時（Week 21）で 10633.098±4587.4955 ng/mL、トラフ時（Week 24）で 5831.671±3434.1944 ng/mL であった。

Week 48 における血清中 KRN23 濃度は、KRN23/KRN23 群では 12 回目の投与サイクルのトラフ時として 5394.061±2882.6161 ng/mL、プラセボ/KRN23 群では 6 回目の投与サイクルのトラフ時として 5994.879±2974.1522 ng/mL であった。

Figure 3.3.2-1 血清中 KRN23 濃度（平均値±標準誤差）（ng/mL）（薬物動態解析対象集団）



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

3.3.3 安全性

3.3.3.1 有害事象

3.3.3.1.1 プラセボ対照期

1）有害事象発現状況

プラセボ対照期における有害事象発現状況の要約をTable 3.3.3.1.1-1に示した。

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%）に発現した。副作用は KRN23 群で 30 名（44.1%）、プラセボ群で 26 名（39.4%）に発現した。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%）に発現した。重篤な副作用はいずれの群でも発現しなかった。Grade 3 の有害事象は KRN23 群で 8 名（11.8%）、プラセボ群で 9 名（13.6%）に発現したが、Grade 4 の有害事象はいずれの投与群においても発現しなかった（5.3.5.1-2 Table 14.3.1.6）。治験薬投与中止に至った有害事象又は治験中止に至った有害事象は認められず、Grade 5 の有害事象も認められなかった。

Table 3.3.3.1.1-1 プラセボ対照期における有害事象発現状況の要約（安全性解析対象集団）

	Placebo (N = 66) n (%)	KRN23 (N = 68) n (%)
Treatment Emergent Adverse Events (TEAE)	61 (92.4)	64 (94.1)
Related TEAE	26 (39.4)	30 (44.1)
Serious TEAE	2 (3.0)	2 (2.9)
Related Serious TEAE	0	0
Grade 3 or 4 TEAE	9 (13.6)	8 (11.8)
TEAE Leading to Study Discontinuation	0	0
TEAE Leading to Treatment Discontinuation	0	0
TEAE Leading to Death	0	0
Treatment Emergent Events to Monitor		
Injection Site Reactions	8 (12.1)	8 (11.8)
Immunogenicity	4 (6.1)	4 (5.9)
Hyperphosphataemia	0	4 (5.9)
Ectopic mineralization	0	0
Restless legs syndrome	5 (7.6)	8 (11.8)

MedDRA version 18.1.
N = The number of subjects in each treatment group; The percentage is based on the N.
A TEAE during placebo-controlled treatment period is an AE occurring or worsened in severity from the first dose date of IP to the date prior to the KRN23 dose date at week 24 or the early termination date prior to week 24. Related AEs are classified by the investigator as possibly related, probably related, definitely related.
Injection site reaction is defined by MedDRA high-level term "Injection site reaction". Immunogenicity is defined by relevant PTs in narrow SMQ "Hypersensitivity". Hyperphosphataemia events are defined by "Hyperphosphataemia", "Blood phosphorus increased", "Blood phosphorus abnormal". Ectopic mineralization related events are defined using a MedDRA search of "calcification". Restless legs syndrome events are defined by PTs "Restless legs syndrome", "Restlessness", "Akathisia", "Sensory disturbance", "Muscle cramp", "Psychomotor hyperactivity", "Limb discomfort", "Neuromuscular pain", "Formication".
Source: 5.3.5.1-2 Table 14.3.1.1

2）有害事象及び副作用

プラセボ対照期に発現した有害事象を SOC 及び PT 別に集計しTable 3.3.3.1.1-2に示した。

KRN23 群で最も発現割合が高かった事象は、「背部痛」であり KRN23 群で 10 名（14.7%）、プラセボ群で 6 名（9.1%）に発現した。次いで発現割合が高かった事象として、「鼻咽頭炎」が KRN23 群で 9 名（13.2%）、プラセボ群で 6 名（9.1%）、「歯膿瘍」及び「頭痛」が KRN23 群で 9 名（13.2%）、プラセボ群で 5 名（7.6%）、「下肢静止不能症候群」が KRN23 群で 8 名（11.8%）、プラセボ群で 4 名（6.1%）、「悪心」が KRN23 群で 7 名（10.3%）、プラセボ群で 6 名（9.1%）、「浮動性めまい」が KRN23 群で 7 名（10.3%）、プラセボ群で 4 名（6.1%）に発現した。

Table 3.3.3.1.1-2 プラセボ対照期における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo (N = 66) n (%)	KRN23 (N = 68) n (%)
Subjects with any Treatment Emergent Adverse Event	61 (92.4)	64 (94.1)
感染症および寄生虫症	30 (45.5)	33 (48.5)
鼻咽頭炎	6 (9.1)	9 (13.2)
歯膿瘍	5 (7.6)	9 (13.2)
上気道感染	6 (9.1)	4 (5.9)
インフルエンザ	3 (4.5)	3 (4.4)
尿路感染	4 (6.1)	3 (4.4)
耳感染	2 (3.0)	2 (2.9)
咽頭炎	1 (1.5)	2 (2.9)
副鼻腔炎	2 (3.0)	2 (2.9)

MedDRA version 18.1.

Table 3.3.3.1.1-2 プラセボ対照期における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）
(Continued)

SOC PT	Placebo (N = 66) n (%)	KRN23 (N = 68) n (%)
気管支炎	1 (1.5)	1 (1.5)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (1.5)
陰部ヘルペス	0	1 (1.5)
麦粒腫	1 (1.5)	1 (1.5)
喉頭炎	1 (1.5)	1 (1.5)
口腔ヘルペス	0	1 (1.5)
歯冠周囲炎	0	1 (1.5)
ブドウ球菌感染	0	1 (1.5)
蜂巣炎	1 (1.5)	0
結膜炎	1 (1.5)	0
真菌感染	1 (1.5)	0
胃腸炎	2 (3.0)	0
中耳炎	1 (1.5)	0
鼻炎	1 (1.5)	0
足部白癬	1 (1.5)	0
歯感染	2 (3.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	30 (45.5)	26 (38.2)
背部痛	6 (9.1)	10 (14.7)
関節痛	16 (24.2)	6 (8.8)
筋痙縮	2 (3.0)	5 (7.4)
四肢痛	10 (15.2)	5 (7.4)
筋肉痛	1 (1.5)	3 (4.4)
筋骨格痛	4 (6.1)	2 (2.9)
筋骨格硬直	3 (4.5)	2 (2.9)
骨痛	5 (7.6)	1 (1.5)
外骨腫	0	1 (1.5)
胂径部痛	0	1 (1.5)
筋緊張	0	1 (1.5)
筋攣縮	0	1 (1.5)
筋骨格系胸痛	0	1 (1.5)
頚部痛	1 (1.5)	1 (1.5)
関節炎	1 (1.5)	0
関節ロック	1 (1.5)	0
四肢不快感	1 (1.5)	0
筋力低下	1 (1.5)	0
偽関節	1 (1.5)	0
神経系障害	16 (24.2)	26 (38.2)
頭痛	5 (7.6)	9 (13.2)
下肢静止不能症候群	4 (6.1)	8 (11.8)
浮動性めまい	4 (6.1)	7 (10.3)
嗜眠	0	2 (2.9)
協調運動異常	0	1 (1.5)
注意力障害	0	1 (1.5)
感覚鈍麻	1 (1.5)	1 (1.5)
神経痛	0	1 (1.5)
嗅覚錯誤	0	1 (1.5)
失神寸前の状態	1 (1.5)	1 (1.5)
三叉神経痛	0	1 (1.5)
灼熱感	1 (1.5)	0
頭部不快感	1 (1.5)	0
片頭痛	1 (1.5)	0
末梢性ニューロパチー	1 (1.5)	0
錯感覚	1 (1.5)	0

MedDRA version 18.1.

Table 3.3.3.1.1-2 プラセボ対照期における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）
(Continued)

SOC PT	Placebo (N = 66) n (%)	KRN23 (N = 68) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (27.3)	21 (30.9)
疲労	6 (9.1)	6 (8.8)
疼痛	5 (7.6)	5 (7.4)
注射部位紅斑	2 (3.0)	3 (4.4)
無力症	2 (3.0)	2 (2.9)
注射部位反応	2 (3.0)	2 (2.9)
末梢腫脹	1 (1.5)	2 (2.9)
治癒不良	0	1 (1.5)
インフルエンザ様疾患	1 (1.5)	1 (1.5)
注射部位内出血	2 (3.0)	1 (1.5)
注射部位血腫	1 (1.5)	1 (1.5)
注射部位そう痒感	0	1 (1.5)
注射部位発疹	0	1 (1.5)
倦怠感	0	1 (1.5)
注射針の問題	0	1 (1.5)
血管穿刺部位内出血	0	1 (1.5)
早期満腹	1 (1.5)	0
歩行障害	1 (1.5)	0
注射部位疼痛	2 (3.0)	0
局所腫脹	1 (1.5)	0
胃腸障害	18 (27.3)	20 (29.4)
悪心	6 (9.1)	7 (10.3)
便秘	0	6 (8.8)
下痢	5 (7.6)	5 (7.4)
歯痛	1 (1.5)	3 (4.4)
腹部不快感	0	1 (1.5)
腹部膨満	0	1 (1.5)
腹痛	2 (3.0)	1 (1.5)
上腹部痛	0	1 (1.5)
齲歯	1 (1.5)	1 (1.5)
消化不良	3 (4.5)	1 (1.5)
食中毒	2 (3.0)	1 (1.5)
過敏性腸症候群	0	1 (1.5)
非感染性歯肉炎	0	1 (1.5)
嘔吐	2 (3.0)	1 (1.5)
下腹部痛	1 (1.5)	0
アフタ性潰瘍	1 (1.5)	0
歯組織の壊死	1 (1.5)	0
心窩部不快感	1 (1.5)	0
口腔内潰瘍形成	1 (1.5)	0
歯の脱落	1 (1.5)	0
臨床検査	9 (13.6)	14 (20.6)
血中副甲状腺ホルモン増加	1 (1.5)	4 (5.9)
血中リン増加	0	3 (4.4)
血中 25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少	0	2 (2.9)
血中ブドウ糖増加	0	2 (2.9)
抱合ビリルビン増加	0	1 (1.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (1.5)
血中ビリルビン増加	0	1 (1.5)
血中カルシウム減少	1 (1.5)	1 (1.5)
好酸球数増加	2 (3.0)	1 (1.5)
肝機能検査異常	0	1 (1.5)
ビタミン D 減少	0	1 (1.5)

MedDRA version 18.1.

Table 3.3.3.1.1-2 プラセボ対照期における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）
(Continued)

SOC PT	Placebo (N = 66) n (%)	KRN23 (N = 68) n (%)
血圧上昇	1 (1.5)	0
血中トリグリセリド増加	1 (1.5)	0
血中尿酸増加	1 (1.5)	0
C-テロペプチド増加	1 (1.5)	0
糸球体濾過率減少	1 (1.5)	0
体重減少	1 (1.5)	0
傷害、中毒および処置合併症	14 (21.2)	12 (17.6)
処置による疼痛	0	4 (5.9)
挫傷	1 (1.5)	2 (2.9)
交通事故	1 (1.5)	2 (2.9)
歯牙破折	2 (3.0)	2 (2.9)
靱帯捻挫	6 (9.1)	1 (1.5)
術後発熱	0	1 (1.5)
皮膚擦過傷	1 (1.5)	1 (1.5)
腱損傷	0	1 (1.5)
腱断裂	0	1 (1.5)
熱傷	0	1 (1.5)
足骨折	1 (1.5)	0
外傷後疼痛	2 (3.0)	0
皮下血腫	2 (3.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (16.7)	11 (16.2)
鼻漏	3 (4.5)	4 (5.9)
咳嗽	3 (4.5)	3 (4.4)
鼻閉	2 (3.0)	2 (2.9)
喘息	0	1 (1.5)
鼻出血	0	1 (1.5)
鼻乾燥	0	1 (1.5)
口腔咽頭痛	7 (10.6)	1 (1.5)
副鼻腔不快感	0	1 (1.5)
副鼻腔うっ血	0	1 (1.5)
変色痰	0	1 (1.5)
喘鳴	0	1 (1.5)
くしゃみ	1 (1.5)	0
皮膚および皮下組織障害	6 (9.1)	10 (14.7)
脱毛症	0	2 (2.9)
腕橈骨筋そう痒症	0	1 (1.5)
接触性皮膚炎	0	1 (1.5)
湿疹	0	1 (1.5)
汗疹	0	1 (1.5)
そう痒症	0	1 (1.5)
乾癬	0	1 (1.5)
皮膚亀裂	0	1 (1.5)
接触蕁麻疹	0	1 (1.5)
ざ瘡	1 (1.5)	0
紅斑	1 (1.5)	0
発疹	3 (4.5)	0
蕁麻疹	1 (1.5)	0
代謝および栄養障害	6 (9.1)	9 (13.2)
ビタミン D 欠乏	3 (4.5)	5 (7.4)
食欲減退	1 (1.5)	1 (1.5)
高リン酸塩血症	0	1 (1.5)
低カルシウム血症	1 (1.5)	1 (1.5)
2 型糖尿病	0	1 (1.5)

MedDRA version 18.1.

Table 3.3.3.1.1-2 プラセボ対照期における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

SOC PT	Placebo (N = 66) n (%)	KRN23 (N = 68) n (%)
高コレステロール血症	1 (1.5)	0
耳および迷路障害	5 (7.6)	6 (8.8)
回転性めまい	1 (1.5)	2 (2.9)
耳不快感	1 (1.5)	1 (1.5)
聴力低下	1 (1.5)	1 (1.5)
乗物酔い	0	1 (1.5)
耳鳴	2 (3.0)	1 (1.5)
難聴	1 (1.5)	0
突発性難聴	1 (1.5)	0
精神障害	3 (4.5)	4 (5.9)
うつ病	1 (1.5)	2 (2.9)
不安	1 (1.5)	1 (1.5)
不眠症	1 (1.5)	1 (1.5)
血管障害	5 (7.6)	3 (4.4)
高血圧	2 (3.0)	2 (2.9)
ほてり	0	1 (1.5)
末梢静脈疾患	2 (3.0)	0
静脈炎	1 (1.5)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.5)	2 (2.9)
メラノサイト性母斑	0	2 (2.9)
浸潤性乳管癌	1 (1.5)	0
生殖系および乳房障害	2 (3.0)	2 (2.9)
月経困難症	0	2 (2.9)
不規則月経	0	1 (1.5)
乳房腫瘤	1 (1.5)	0
排卵障害	1 (1.5)	0
心臓障害	1 (1.5)	1 (1.5)
頻脈	1 (1.5)	1 (1.5)
眼障害	0	1 (1.5)
結膜沈着物	0	1 (1.5)
腎および尿路障害	2 (3.0)	1 (1.5)
腎臓痛	0	1 (1.5)
夜間頻尿	1 (1.5)	0
頻尿	1 (1.5)	0
免疫系障害	1 (1.5)	0
季節性アレルギー	1 (1.5)	0
外科および内科処置	1 (1.5)	0
抜歯	1 (1.5)	0

MedDRA version 18.1.
The percentage is based on the N.
A TEAE during placebo-controlled treatment period is an AE occurring or worsened in severity from the first dose date of IP to the date prior to the KRN23 dose date at week 24 or the early termination date prior to week 24.
Source: 5.3.5.1-2 Table 14.3.1.2

プラセボ対照期における副作用の発現状況をTable 3.3.3.1.1-3に示した。

KRN23 群で最も発現割合が高かった副作用は「下肢静止不能症候群」であり、KRN23 群で 8 名（11.8%）、プラセボ群で 4 名（6.1%）に発現した。次いで発現割合が高かった副作用として、「注射部位紅斑」及び「悪心」が KRN23 群で 3 名（4.4%）、プラセボ群で 2 名（3.0%）に、「血中リン増加」が KRN23 群で 3 名（4.4%）、プラセボ群で 0 名に発現した。

Table 3.3.3.1.1-3 プラセボ対照期における副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo (N = 66) n (%)	KRN23 (N = 68) n (%)
Subjects with any Related TEAE	26 (39.4)	30 (44.1)
神経系障害	7 (10.6)	15 (22.1)
下肢静止不能症候群	4 (6.1)	8 (11.8)
頭痛	1 (1.5)	2 (2.9)
協調運動異常	0	1 (1.5)
浮動性めまい	2 (3.0)	1 (1.5)
感覚鈍麻	0	1 (1.5)
嗜眠	0	1 (1.5)
失神寸前の状態	0	1 (1.5)
三叉神経痛	0	1 (1.5)
頭部不快感	1 (1.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (13.6)	11 (16.2)
注射部位紅斑	2 (3.0)	3 (4.4)
疲労	1 (1.5)	2 (2.9)
注射部位反応	1 (1.5)	2 (2.9)
疼痛	1 (1.5)	2 (2.9)
無力症	0	1 (1.5)
注射部位血腫	1 (1.5)	1 (1.5)
注射部位そう痒感	0	1 (1.5)
注射部位発疹	0	1 (1.5)
倦怠感	0	1 (1.5)
歩行障害	1 (1.5)	0
注射部位疼痛	2 (3.0)	0
臨床検査	3 (4.5)	7 (10.3)
血中リン増加	0	3 (4.4)
血中副甲状腺ホルモン増加	0	2 (2.9)
抱合ビリルビン増加	0	1 (1.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (1.5)
血中ビリルビン増加	0	1 (1.5)
血中カルシウム減少	0	1 (1.5)
C-テロペプチド増加	1 (1.5)	0
好酸球数増加	1 (1.5)	0
糸球体濾過率減少	1 (1.5)	0
胃腸障害	4 (6.1)	4 (5.9)
悪心	2 (3.0)	3 (4.4)
消化不良	0	1 (1.5)
歯痛	0	1 (1.5)
腹痛	2 (3.0)	0
下痢	3 (4.5)	0
代謝および栄養障害	1 (1.5)	3 (4.4)
食欲減退	0	1 (1.5)
高リン酸塩血症	0	1 (1.5)
低カルシウム血症	1 (1.5)	1 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害	9 (13.6)	3 (4.4)
関節痛	4 (6.1)	1 (1.5)
背部痛	2 (3.0)	1 (1.5)
筋痙縮	1 (1.5)	1 (1.5)
四肢痛	1 (1.5)	1 (1.5)
骨痛	3 (4.5)	0
筋骨格硬直	2 (3.0)	0
皮膚および皮下組織障害	0	2 (2.9)
脱毛症	0	1 (1.5)
そう痒症	0	1 (1.5)

MedDRA version 18.1.

Table 3.3.3.1.1-3 プラセボ対照期における副作用の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

SOC PT	Placebo (N = 66) n (%)	KRN23 (N = 68) n (%)
耳および迷路障害	1 (1.5)	1 (1.5)
回転性めまい	0	1 (1.5)
突発性難聴	1 (1.5)	0
耳鳴	1 (1.5)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.5)
歯牙破折	0	1 (1.5)
血管障害	0	1 (1.5)
ほてり	0	1 (1.5)
心臓障害	1 (1.5)	0
頻脈	1 (1.5)	0
感染症および寄生虫症	1 (1.5)	0
上気道感染	1 (1.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.0)	0
咳嗽	1 (1.5)	0
口腔咽頭痛	1 (1.5)	0

MedDRA version 18.1.
N = The number of subjects in each treatment group; The percentage is based on the N.
A TEAE during placebo-controlled treatment period is an AE occurring or worsened in severity from the first dose date of IP to the date prior to the KRN23 dose date at week 24 or the early termination date prior to week 24.
Related AEs are classified by the investigator as possibly related, probably related, definitely related or missing.
Source: 5.3.5.1-2 Table 14.3.1.4

3）重症度別有害事象及び副作用発現状況

プラセボ対照期に発現した有害事象の多くは最悪化 Grade が 1 又は 2 であった（5.3.5.1-2 Table 14.3.1.6）。最悪化 Grade が 3 の有害事象は KRN23 群で 8 名（11.8%）、プラセボ群で 9 名（13.6%）に発現したが、KRN23 群で発現した「四肢痛」の 1 名を除き、治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.1.1）。その他、2 名以上に発現した Grade 3 の有害事象は「歯膿瘍」（KRN23 群：3 名（4.4%）、プラセボ群：0 名）、「下痢」（KRN23 群：1 名（1.5%）、プラセボ群：1 名（1.5%））であった。Grade 3 の有害事象はいずれも投与中止又は治験中止に至ることはなかった。また、Grade 4 及び Grade 5 の有害事象は発現しなかった。

3.3.3.1.2 全期間（データカットオフ日まで）

1）有害事象発現状況

データカットオフ日までの全期間における有害事象発現状況の要約をTable 3.3.3.1.2-1に示した。

有害事象は、Total KRN23（KRN23/KRN23 群及びプラセボ/KRN23 群）では 134 名中 131 名（97.8%）に発現した。副作用は Total KRN23 で 74 名（55.2%）に発現した。重篤な有害事象は Total KRN23 で 15 名（11.2%）に発現した。重篤な副作用は発現しなかった（5.3.5.1-2 Table 14.3.1.6.1）。Grade 3 の有害事象は Total KRN23 で 29 名（21.6%）に発現した。Grade 4 の有害事象は発現しなかった。治験薬投与中止に至った有害事象又は治験中止に至った有害事象は認められず、Grade 5 の有害事象も認められなかった。

また、有害事象の合計観察期間によって調整した有害事象の発現率を算出した。補正後の Total KRN23 の有害事象の発現率は 9.53 件/年であった。一方、プラセボのみ投与を受けたプラセボ群の被験者の有害事象の発現率は 9.29 件/年であり、Total KRN23 の被験者と同程度であっ

た。補正後の Total KRN23 の副作用の発現率は 1.83 件/年（プラセボ群：1.65 件/年）、重篤な有害事象の発現率は 0.14 件/年（プラセボ群：0.07 件/年）、Grade 3 の有害事象の発現率は 0.39 件/年（プラセボ群：0.49 件/年）であった。

Table 3.3.3.1.2-1 データカットオフ日までの有害事象発現状況の要約（安全性解析対象集団）

Category Subject Incidence: n (%) Exposure-Adjusted Event Incidence/year	Placebo (DB Period) (N = 66)	Placebo -> KRN23 (OL Period)[a] (N = 66)	Placebo -> KRN23(Combined DB and OL Period) (N = 66)	KRN23 -> KRN23(Combined DB and OL Period)[a] (N = 68)	Total KRN23(Combined DB and OL Period)[a] (N = 134)
Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) or KRN23 Emergent Adverse Events	61 (92.4) 9.29	63 (95.5) 9.27	65 (98.5) 9.28	68 (100.0) 9.68	131 (97.8) 9.53
Related TEAE	26 (39.4) 1.65	32 (48.5) 1.60	44 (66.7) 1.62	42 (61.8) 1.96	74 (55.2) 1.83
Serious TEAE	2 (3.0) 0.07	8 (12.1) 0.18	10 (15.2) 0.13	7 (10.3) 0.12	15 (11.2) 0.14
Related Serious TEAE	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
Grade 3 or 4 TEAE	9 (13.6) 0.49	14 (21.2) 0.53	18 (27.3) 0.51	15 (22.1) 0.30	29 (21.6) 0.39
TEAE Leading to Study Withdrawn	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
TEAE Leading to Treatment Withdrawn	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
TEAE Leading to Death	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
Treatment Emergent Events to Monitor					
	8 (12.1)	8 (12.1)	13 (19.7)	19 (27.9)	27 (20.1)
Injection Site Reactions	0.30	0.55	0.45	0.66	0.62
Immunogenicity	4 (6.1) 0.13	4 (6.1) 0.09	7 (10.6) 0.11	11 (16.2) 0.32	15 (11.2) 0.23
Hyperphosphataemia	0 0	4 (6.1) 0.09	4 (6.1) 0.05	4 (5.9) 0.07	8 (6.0) 0.08
Ectopic mineralization	0 0	5 (7.6) 0.11	5 (7.6) 0.07	4 (5.9) 0.05	9 (6.7) 0.08
Restless legs syndrome	5 (7.6) 0.16	6 (9.1) 0.14	8 (12.1) 0.15	10 (14.7) 0.13	16 (11.9) 0.13

MedDRA version 18.1.
N = The number of subjects in each treatment group; DB = Double-Blind Period; OL = Open–Label Period. The percentage is based on N.
a: These columns are for KRN23 Emergent Adverse Events which are defined as AEs occurring or worsening in severity on or after the first KRN23 dose date during the period of exposure to KRN23.
Exposure-Adjusted Event Incidence is defined as total number of occurrences of the event divided by the total observed time for AEs. Related AEs are classified by the investigator as possibly related, probably related, or definitely related.
Injection site reaction is defined by MedDRA high-level term “Injection site reaction”. Immunogenicity is defined by relevant PTs in narrow SMQ “Hypersensitivity”. Gastrointestinal events are defined by narrow SMQ. Hyperphosphataemia events are defined by “Hyperphosphataemia”, “Blood phosphorus increased”, Blood phosphorus abnormal. Ectopic mineralization related events are defined using a MedDRA search of ‘calcification’. Restless leg syndrome events are defined by PTs “Restless legs syndrome”, “Restlessness”, “Akathisia”, “Sensory disturbance”, “Muscle cramp”, “Psychomotor hyperactivity”, “Limb discomfort”, “Neuromuscular pain”, “Formication".
Source: 5.3.5.1-2 Table 14.3.1.1.1

2）有害事象及び副作用

データカットオフ日までの全期間における有害事象の発現状況を SOC 及び PT 別に集計し Table 3.3.3.1.2-2に示した。

Total KRN23 で最も発現割合が高かった事象は、「関節痛」であり、32 名に発現した。次いで発現割合が高かった事象として、「鼻咽頭炎」が 30 名、「頭痛」が 27 名、「背部痛」が 22

名、「歯膿瘍」及び「疲労」が 18 名、「四肢痛」、「下肢静止不能症候群」、「疼痛」及び「歯痛」が 15 名、「骨格筋痛」及び「ビタミン D 欠乏」が 14 名に発現した。これらの事象の発現率を有害事象の合計観察期間で補正したとき、「関節痛」は 0.38 件/年、「鼻咽頭炎」は 0.39 件/年、「頭痛」は 0.44 件/年、「背部痛」は 0.23 件/年、「歯膿瘍」は 0.23 件/年、「疲労」は 0.17 件/年、「四肢痛」は 0.13 件/年、「下肢静止不能症候群」は 0.13 件/年、「疼痛」は 0.18 件/年、「歯痛」は 0.18 件/年、「骨格痛」は 0.13 件/年、「ビタミン D 欠乏」は 0.13 件/年であった。少数の例外を除き、データカットオフ日までの全期間を通して、Total KRN23 における有害事象の発現割合及び曝露期間補正後の発現率は、プラセボ対照期のプラセボ群と同程度であった。「鼻咽頭炎」、「頭痛」、「歯膿瘍」、「めまい」、「注射部位反応」、及び「歯痛」の曝露期間補正後の発生率は、プラセボ群と比較して大幅に高かった。「下肢静止不能症候群」の曝露期間補正後の発生率は、プラセボ群と同等であった（Total KRN23：0.13 件/年、プラセボ群：0.13 件/年）。

Table 3.3.3.1.2-2 データカットオフ日までの全期間における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

SOC PT Subject Incidence: n (%) Exposure-Adjusted Event Incidence/year	Placebo (DB Period) (N = 66)	Placebo -> KRN23 (OL Period)[a] (N = 66)	Placebo -> KRN23 (Combined DB and OL Period) (N = 66)	KRN23 -> KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 68)	Total KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 134)
Subjects with any TEAE or KRN23 Emergent Adverse Events	61 (92.4) 9.29	63 (95.5) 9.27	65 (98.5) 9.28	68 (100.0) 9.68	131 (97.8) 9.53
感染症および寄生虫症	30 (45.5) 1.52	33 (50.0) 1.12	48 (72.7) 1.28	49 (72.1) 1.54	82 (61.2) 1.38
鼻咽頭炎	6 (9.1) 0.26	10 (15.2) 0.25	14 (21.2) 0.26	20 (29.4) 0.46	30 (22.4) 0.39
歯膿瘍	5 (7.6) 0.20	3 (4.5) 0.09	7 (10.6) 0.13	15 (22.1) 0.32	18 (13.4) 0.23
インフルエンザ	3 (4.5) 0.10	4 (6.1) 0.09	6 (9.1) 0.09	6 (8.8) 0.08	10 (7.5) 0.08
上気道感染	6 (9.1) 0.20	2 (3.0) 0.05	8 (12.1) 0.11	8 (11.8) 0.12	10 (7.5) 0.09
口腔ヘルペス	0 0	2 (3.0) 0.05	2 (3.0) 0.03	4 (5.9) 0.08	6 (4.5) 0.07
尿路感染	4 (6.1) 0.16	3 (4.5) 0.07	6 (9.1) 0.11	3 (4.4) 0.07	6 (4.5) 0.07
気管支炎	1 (1.5) 0.03	2 (3.0) 0.05	3 (4.5) 0.04	2 (2.9) 0.03	4 (3.0) 0.03
胃腸炎	2 (3.0) 0.07	4 (6.1) 0.09	6 (9.1) 0.08	0 0	4 (3.0) 0.03
副鼻腔炎	2 (3.0) 0.07	1 (1.5) 0.02	3 (4.5) 0.04	3 (4.4) 0.07	4 (3.0) 0.05
耳感染	2 (3.0) 0.07	1 (1.5) 0.02	3 (4.5) 0.04	2 (2.9) 0.03	3 (2.2) 0.03
麦粒腫	1 (1.5) 0.03	1 (1.5) 0.05	1 (1.5) 0.04	2 (2.9) 0.03	3 (2.2) 0.03
咽頭炎	1 (1.5) 0.03	0 0	1 (1.5) 0.01	3 (4.4) 0.04	3 (2.2) 0.03

MedDRA version 18.1.

Table 3.3.3.1.2-2 データカットオフ日までの全期間における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT Subject Incidence: n (%) Exposure-Adjusted Event Incidence/year	Placebo (DB Period) (N = 66)	Placebo -> KRN23 (OL Period)[a] (N = 66)	Placebo -> KRN23 (Combined DB and OL Period) (N = 66)	KRN23 -> KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 68)	Total KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 134)
鼻炎	1 (1.5)	2 (3.0)	2 (3.0)	0	2 (1.5)
	0.03	0.05	0.04	0	0.02
歯感染	2 (3.0)	2 (3.0)	4 (6.1)	0	2 (1.5)
	0.07	0.05	0.05	0	0.02
口角口唇炎	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
細菌感染	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
ウイルス性胃腸炎	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
陰部ヘルペス	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.04	0.03
歯肉炎	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
帯状疱疹	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
喉頭炎	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (0.7)
	0.03	0	0.01	0.01	0.01
食道カンジダ症	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
口腔カンジダ症	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
中耳炎	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (0.7)
	0.03	0	0.01	0.01	0.01
歯冠周囲炎	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.05	0.03
歯周炎	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
肺炎	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
気道感染	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
根管感染	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
ブドウ球菌感染	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
皮下組織膿瘍	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
ウイルス感染	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
外陰腟真菌感染	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
蜂巣炎	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0
	0.03	0	0.01	0	0
結膜炎	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0
	0.03	0	0.01	0	0
真菌感染	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0
	0.03	0	0.01	0	0

MedDRA version 18.1.

Table 3.3.3.1.2-2 データカットオフ日までの全期間における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT Subject Incidence: n (%) Exposure-Adjusted Event Incidence/year	Placebo (DB Period) (N = 66)	Placebo -> KRN23 (OL Period)[a] (N = 66)	Placebo -> KRN23 (Combined DB and OL Period) (N = 66)	KRN23 -> KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 68)	Total KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 134)
足部白癬	1 (1.5) 0.03	0 0	1 (1.5) 0.01	0 0	0 0
筋骨格系および結合組織障害	30 (45.5) 2.18	37 (56.1) 1.96	47 (71.2) 2.05	44 (64.7) 1.46	81 (60.4) 1.64
関節痛	16 (24.2) 0.69	15 (22.7) 0.43	25 (37.9) 0.54	17 (25.0) 0.34	32 (23.9) 0.38
背部痛	6 (9.1) 0.20	11 (16.7) 0.27	16 (24.2) 0.24	11 (16.2) 0.21	22 (16.4) 0.23
四肢痛	10 (15.2) 0.40	6 (9.1) 0.16	14 (21.2) 0.26	9 (13.2) 0.12	15 (11.2) 0.13
筋骨格痛	4 (6.1) 0.13	4 (6.1) 0.14	6 (9.1) 0.13	10 (14.7) 0.13	14 (10.4) 0.13
筋痙縮	2 (3.0) 0.07	6 (9.1) 0.21	8 (12.1) 0.15	6 (8.8) 0.09	12 (9.0) 0.13
骨痛	5 (7.6) 0.16	4 (6.1) 0.09	9 (13.6) 0.12	5 (7.4) 0.08	9 (6.7) 0.08
筋肉痛	1 (1.5) 0.03	2 (3.0) 0.05	3 (4.5) 0.04	7 (10.3) 0.11	9 (6.7) 0.08
頚部痛	1 (1.5) 0.03	3 (4.5) 0.07	4 (6.1) 0.05	3 (4.4) 0.04	6 (4.5) 0.05
関節腫脹	0 0	2 (3.0) 0.05	2 (3.0) 0.03	3 (4.4) 0.04	5 (3.7) 0.04
筋力低下	1 (1.5) 0.13	1 (1.5) 0.02	2 (3.0) 0.07	4 (5.9) 0.05	5 (3.7) 0.04
筋骨格系胸痛	0 0	3 (4.5) 0.09	3 (4.5) 0.05	2 (2.9) 0.03	5 (3.7) 0.05
関節硬直	0 0	2 (3.0) 0.07	2 (3.0) 0.04	2 (2.9) 0.03	4 (3.0) 0.04
筋骨格硬直	3 (4.5) 0.20	2 (3.0) 0.05	5 (7.6) 0.11	2 (2.9) 0.03	4 (3.0) 0.03
側腹部痛	0 0	1 (1.5) 0.02	1 (1.5) 0.01	2 (2.9) 0.03	3 (2.2) 0.03
鼡径部痛	0 0	0 0	0 0	2 (2.9) 0.03	2 (1.5) 0.02
関節可動域低下	0 0	2 (3.0) 0.05	2 (3.0) 0.03	0 0	2 (1.5) 0.02
筋緊張	0 0	1 (1.5) 0.02	1 (1.5) 0.01	1 (1.5) 0.01	2 (1.5) 0.02
関節炎	1 (1.5) 0.03	0 0	1 (1.5) 0.01	1 (1.5) 0.01	1 (0.7) 0.01
頚部脊柱管狭窄症	0 0	1 (1.5) 0.02	1 (1.5) 0.01	0 0	1 (0.7) 0.01
外骨腫	0 0	0 0	0 0	1 (1.5) 0.01	1 (0.7) 0.01
椎間板線維輪断裂	0 0	1 (1.5) 0.02	1 (1.5) 0.01	0 0	1 (0.7) 0.01
椎間板突出	0 0	0 0	0 0	1 (1.5) 0.01	1 (0.7) 0.01

MedDRA version 18.1.

Table 3.3.3.1.2-2 データカットオフ日までの全期間における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT Subject Incidence: n (%) Exposure-Adjusted Event Incidence/year	Placebo (DB Period) (N = 66)	Placebo -> KRN23 (OL Period)[a] (N = 66)	Placebo -> KRN23 (Combined DB and OL Period) (N = 66)	KRN23 -> KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 68)	Total KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 134)
関節摩擦音	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
筋攣縮	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
変形性関節症	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
偽関節	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0.03	0.02	0.03	0	0.01
脊柱管狭窄症	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
脊椎痛	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
滑液嚢腫	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
腱炎	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
弾発指	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
開口障害	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
関節ロック	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0
	0.03	0	0.01	0	0
四肢不快感	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0
	0.03	0	0.01	0	0
神経系障害	16 (24.2)	23 (34.8)	30 (45.5)	37 (54.4)	60 (44.8)
	0.73	1.07	0.93	1.14	1.12
頭痛	5 (7.6)	9 (13.6)	13 (19.7)	18 (26.5)	27 (20.1)
	0.20	0.43	0.34	0.45	0.44
下肢静止不能症候群	4 (6.1)	6 (9.1)	7 (10.6)	9 (13.2)	15 (11.2)
	0.13	0.14	0.13	0.12	0.13
浮動性めまい	4 (6.1)	2 (3.0)	6 (9.1)	8 (11.8)	10 (7.5)
	0.13	0.05	0.08	0.21	0.15
感覚鈍麻	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (4.5)	4 (5.9)	6 (4.5)
	0.03	0.05	0.04	0.05	0.05
錯感覚	1 (1.5)	2 (3.0)	2 (3.0)	2 (2.9)	4 (3.0)
	0.03	0.07	0.05	0.03	0.04
嗜眠	0	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (2.9)	3 (2.2)
	0	0.07	0.04	0.03	0.04
片頭痛	1 (1.5)	0	1 (1.5)	3 (4.4)	3 (2.2)
	0.03	0	0.01	0.04	0.03
神経痛	0	0	0	2 (2.9)	2 (1.5)
	0	0	0	0.03	0.02
失神寸前の状態	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
	0.07	0.02	0.04	0.07	0.05
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
	0	0.02	0.01	0.01	0.02
傾眠	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
	0	0.02	0.01	0.01	0.02
三叉神経痛	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
	0	0.02	0.01	0.01	0.02

MedDRA version 18.1.

Table 3.3.3.1.2-2 データカットオフ日までの全期間における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT Subject Incidence: n (%) Exposure-Adjusted Event Incidence/year	Placebo (DB Period) (N = 66)	Placebo -> KRN23 (OL Period)[a] (N = 66)	Placebo -> KRN23 (Combined DB and OL Period) (N = 66)	KRN23 -> KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 68)	Total KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 134)
味覚消失	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
アカシジア	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
無嗅覚	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
失語症	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
平衡障害	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
協調運動異常	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
注意力障害	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.03	0.02
頭部不快感	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0.03	0.02	0.03	0	0.01
脊髄症	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
嗅覚錯誤	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
部分発作	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
坐骨神経痛	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
失神	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
灼熱感	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0
	0.03	0	0.01	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0
	0.03	0	0.01	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (27.3)	20 (30.3)	30 (45.5)	38 (55.9)	58 (43.3)
	0.99	1.05	1.03	1.38	1.26
疲労	6 (9.1)	6 (9.1)	10 (15.2)	12 (17.6)	18 (13.4)
	0.20	0.16	0.18	0.17	0.17
疼痛	5 (7.6)	6 (9.1)	9 (13.6)	9 (13.2)	15 (11.2)
	0.16	0.16	0.16	0.20	0.18
注射部位反応	2 (3.0)	4 (6.1)	6 (9.1)	7 (10.3)	11 (8.2)
	0.07	0.23	0.16	0.19	0.20
注射部位紅斑	2 (3.0)	2 (3.0)	3 (4.5)	6 (8.8)	8 (6.0)
	0.07	0.14	0.11	0.12	0.13
無力症	2 (3.0)	0	2 (3.0)	4 (5.9)	4 (3.0)
	0.13	0	0.05	0.11	0.07
注射部位そう痒感	0	2 (3.0)	2 (3.0)	2 (2.9)	4 (3.0)
	0	0.11	0.07	0.09	0.10
発熱	0	2 (3.0)	2 (3.0)	2 (2.9)	4 (3.0)
	0	0.05	0.03	0.03	0.03
末梢腫脹	1 (1.5)	0	1 (1.5)	3 (4.4)	3 (2.2)
	0.03	0	0.01	0.04	0.03
インフルエンザ様疾患	1 (1.5)	0	1 (1.5)	2 (2.9)	2 (1.5)
	0.07	0	0.03	0.04	0.03

MedDRA version 18.1.

Table 3.3.3.1.2-2 データカットオフ日までの全期間における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT Subject Incidence: n (%) Exposure-Adjusted Event Incidence/year	Placebo (DB Period) (N = 66)	Placebo -> KRN23 (OL Period)[a] (N = 66)	Placebo -> KRN23 (Combined DB and OL Period) (N = 66)	KRN23 -> KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 68)	Total KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 134)
注射部位内出血	2 (3.0)	0	2 (3.0)	2 (2.9)	2 (1.5)
	0.07	0	0.03	0.03	0.02
注射部位過敏反応	0	0	0	2 (2.9)	2 (1.5)
	0	0	0	0.16	0.10
注射部位疼痛	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (4.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
	0.07	0.02	0.04	0.01	0.02
倦怠感	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
	0	0.07	0.04	0.01	0.03
血管穿刺部位内出血	0	0	0	2 (2.9)	2 (1.5)
	0	0	0	0.03	0.02
適用部位蕁麻疹	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
胸部不快感	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
胸痛	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
不快感	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
異常感	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
歩行障害	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (0.7)
	0.03	0	0.01	0.01	0.01
治癒不良	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
注射部位血腫	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (0.7)
	0.03	0	0.01	0.01	0.01
注射部位出血	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.03	0.02
注射部位炎症	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.05	0.03	0	0.02
注射部位発疹	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
注射部位蕁麻疹	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
注射針の問題	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
末梢性浮腫	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
分泌物分泌	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
早期満腹	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0
	0.03	0	0.01	0	0
局所腫脹	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0
	0.03	0	0.01	0	0
胃腸障害	18 (27.3)	17 (25.8)	31 (47.0)	34 (50.0)	51 (38.1)
	1.19	1.01	1.08	1.18	1.12
歯痛	1 (1.5)	6 (9.1)	7 (10.6)	9 (13.2)	15 (11.2)
	0.03	0.18	0.12	0.19	0.18
下痢	5 (7.6)	3 (4.5)	7 (10.6)	9 (13.2)	12 (9.0)
	0.26	0.07	0.15	0.13	0.11

MedDRA version 18.1.

Table 3.3.3.1.2-2 データカットオフ日までの全期間における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT Subject Incidence: n (%) Exposure-Adjusted Event Incidence/year	Placebo (DB Period) (N = 66)	Placebo -> KRN23 (OL Period)[a] (N = 66)	Placebo -> KRN23 (Combined DB and OL Period) (N = 66)	KRN23 -> KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 68)	Total KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 134)
悪心	6 (9.1)	4 (6.1)	9 (13.6)	8 (11.8)	12 (9.0)
	0.23	0.18	0.20	0.21	0.20
上腹部痛	0	5 (7.6)	5 (7.6)	2 (2.9)	7 (5.2)
	0	0.14	0.08	0.03	0.07
便秘	0	0	0	6 (8.8)	6 (4.5)
	0	0	0	0.11	0.07
腹痛	2 (3.0)	2 (3.0)	4 (6.1)	3 (4.4)	5 (3.7)
	0.10	0.11	0.11	0.11	0.11
嘔吐	2 (3.0)	2 (3.0)	4 (6.1)	2 (2.9)	4 (3.0)
	0.07	0.11	0.09	0.03	0.06
腹部不快感	0	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (2.9)	3 (2.2)
	0	0.02	0.01	0.05	0.04
消化不良	3 (4.5)	1 (1.5)	4 (6.1)	2 (2.9)	3 (2.2)
	0.10	0.02	0.05	0.03	0.03
弛緩歯	0	0	0	3 (4.4)	3 (2.2)
	0	0	0	0.04	0.03
腹部膨満	0	0	0	2 (2.9)	2 (1.5)
	0	0	0	0.04	0.03
胃炎	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
	0	0.02	0.01	0.01	0.02
口内炎	0	0	0	2 (2.9)	2 (1.5)
	0	0	0	0.04	0.03
便通不規則	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
口腔灼熱感症候群	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
大腸炎	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
齲歯	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (0.7)
	0.07	0	0.03	0.03	0.02
心窩部不快感	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0.07	0.05	0.05	0	0.02
食中毒	2 (3.0)	0	2 (3.0)	1 (1.5)	1 (0.7)
	0.07	0	0.03	0.01	0.01
胃食道逆流性疾患	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
血便排泄	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
口の感覚鈍麻	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
過敏性腸症候群	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
口腔内潰瘍形成	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0.07	0.02	0.04	0	0.01
非感染性歯肉炎	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
食道痛	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
食道炎	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01

MedDRA version 18.1.

Table 3.3.3.1.2-2 データカットオフ日までの全期間における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT Subject Incidence: n (%) Exposure-Adjusted Event Incidence/year	Placebo (DB Period) (N = 66)	Placebo -> KRN23 (OL Period)[a] (N = 66)	Placebo -> KRN23 (Combined DB and OL Period) (N = 66)	KRN23 -> KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 68)	Total KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 134)
歯周病	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
舌腫脹	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
歯の脱落	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (0.7)
	0.03	0	0.01	0.01	0.01
下腹部痛	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0
	0.03	0	0.01	0	0
アフタ性潰瘍	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0
	0.03	0	0.01	0	0
歯組織の壊死	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0
	0.03	0	0.01	0	0
臨床検査	9 (13.6)	14 (21.2)	19 (28.8)	25 (36.8)	39 (29.1)
	0.33	0.55	0.46	0.56	0.55
血中副甲状腺ホルモン増加	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (3.0)	6 (8.8)	7 (5.2)
	0.03	0.02	0.03	0.08	0.06
ビタミン D 減少	0	3 (4.5)	3 (4.5)	3 (4.4)	6 (4.5)
	0	0.07	0.04	0.04	0.05
血中ブドウ糖増加	0	1 (1.5)	1 (1.5)	3 (4.4)	4 (3.0)
	0	0.02	0.01	0.04	0.03
腎超音波検査異常	0	1 (1.5)	1 (1.5)	3 (4.4)	4 (3.0)
	0	0.02	0.01	0.04	0.03
血中 25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少	0	0	0	3 (4.4)	3 (2.2)
	0	0	0	0.04	0.03
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (3.0)	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.2)
	0	0.05	0.03	0.01	0.03
血中リン増加	0	0	0	3 (4.4)	3 (2.2)
	0	0	0	0.05	0.03
血清 1 型プロコラーゲン-N-プロペプチド増加	0	2 (3.0)	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.2)
	0	0.05	0.03	0.01	0.03
体重増加	0	3 (4.5)	3 (4.5)	0	3 (2.2)
	0	0.07	0.04	0	0.03
血圧上昇	1 (1.5)	0	1 (1.5)	2 (2.9)	2 (1.5)
	0.03	0	0.01	0.03	0.02
C-テロペプチド増加	1 (1.5)	2 (3.0)	2 (3.0)	0	2 (1.5)
	0.03	0.05	0.04	0	0.02
好酸球数増加	2 (3.0)	1 (1.5)	2 (3.0)	1 (1.5)	2 (1.5)
	0.07	0.05	0.05	0.01	0.03
ヘマトクリット減少	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
	0	0.02	0.01	0.01	0.02
ヘモグロビン減少	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
	0	0.02	0.01	0.01	0.02
尿中カルシウム減少	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
	0	0.02	0.01	0.01	0.02
アミラーゼ増加	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
抱合ビリルビン増加	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01

MedDRA version 18.1.

Table 3.3.3.1.2-2 データカットオフ日までの全期間における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT Subject Incidence: n (%) Exposure-Adjusted Event Incidence/year	Placebo (DB Period) (N = 66)	Placebo -> KRN23 (OL Period)[a] (N = 66)	Placebo -> KRN23 (Combined DB and OL Period) (N = 66)	KRN23 -> KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 68)	Total KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 134)
血中 1, 25-ジヒドロキシコレカルシフェロール増加	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
血中カルシウム減少	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (0.7)
	0.03	0	0.01	0.01	0.01
血中コレステロール増加	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
拡張期血圧上昇	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
血中尿酸増加	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (3.0)	0	1 (0.7)
	0.03	0.02	0.03	0	0.01
リパーゼ増加	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
肝機能検査異常	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
平均赤血球ヘモグロビン濃度増加	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
好中球数減少	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
尿中リン減少	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
尿中リン増加	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.03	0.02
血中トリグリセリド増加	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0
	0.03	0	0.01	0	0
糸球体濾過率減少	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0
	0.03	0	0.01	0	0
体重減少	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0
	0.03	0	0.01	0	0
傷害、中毒および処置合併症	14 (21.2)	11 (16.7)	21 (31.8)	23 (33.8)	34 (25.4)
	0.53	0.46	0.49	0.50	0.49
処置による疼痛	0	4 (6.1)	4 (6.1)	7 (10.3)	11 (8.2)
	0	0.11	0.07	0.11	0.11
転倒	0	3 (4.5)	3 (4.5)	4 (5.9)	7 (5.2)
	0	0.09	0.05	0.05	0.07
挫傷	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (4.5)	2 (2.9)	4 (3.0)
	0.03	0.07	0.05	0.04	0.05
靭帯捻挫	6 (9.1)	1 (1.5)	6 (9.1)	2 (2.9)	3 (2.2)
	0.20	0.02	0.09	0.03	0.03
交通事故	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (3.0)	2 (2.9)	3 (2.2)
	0.03	0.02	0.03	0.03	0.03
処置による悪心	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
	0	0.02	0.01	0.01	0.02
腱断裂	0	0	0	2 (2.9)	2 (1.5)
	0	0	0	0.03	0.02

MedDRA version 18.1.

Table 3.3.3.1.2-2 データカットオフ日までの全期間における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT Subject Incidence: n (%) Exposure-Adjusted Event Incidence/year	Placebo (DB Period) (N = 66)	Placebo -> KRN23 (OL Period)[a] (N = 66)	Placebo -> KRN23 (Combined DB and OL Period) (N = 66)	KRN23 -> KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 68)	Total KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 134)
歯牙破折	2 (3.0)	0	2 (3.0)	2 (2.9)	2 (1.5)
	0.07	0	0.03	0.03	0.02
節足動物咬傷	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
第 2 度熱傷	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
軟骨損傷	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
上顆炎	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
足骨折	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (0.7)
	0.03	0	0.01	0.01	0.01
頭部損傷	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
関節損傷	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
半月板損傷	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
肉離れ	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
処置後下痢	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
術後発熱	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
処置による嘔吐	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
反復性挫傷	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
皮膚擦過傷	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (0.7)
	0.03	0	0.01	0.03	0.02
硬膜下血腫	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
腱損傷	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
熱傷	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
歯牙損傷	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
外傷後疼痛	2 (3.0)	0	2 (3.0)	0	0
	0.07	0	0.03	0	0
皮下血腫	2 (3.0)	0	2 (3.0)	0	0
	0.07	0	0.03	0	0
代謝および栄養障害	6 (9.1)	14 (21.2)	18 (27.3)	15 (22.1)	29 (21.6)
	0.20	0.34	0.28	0.27	0.29
ビタミン D 欠乏	3 (4.5)	4 (6.1)	7 (10.6)	10 (14.7)	14 (10.4)
	0.10	0.09	0.09	0.16	0.13
高リン酸塩血症	0	4 (6.1)	4 (6.1)	1 (1.5)	5 (3.7)
	0	0.09	0.05	0.01	0.04
食欲減退	1 (1.5)	0	1 (1.5)	3 (4.4)	3 (2.2)
	0.03	0	0.01	0.04	0.03

MedDRA version 18.1.

Table 3.3.3.1.2-2 データカットオフ日までの全期間における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT Subject Incidence: n (%) Exposure-Adjusted Event Incidence/year	Placebo (DB Period) (N = 66)	Placebo -> KRN23 (OL Period)[a] (N = 66)	Placebo -> KRN23 (Combined DB and OL Period) (N = 66)	KRN23 -> KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 68)	Total KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 134)
鉄欠乏	0	3 (4.5)	3 (4.5)	0	3 (2.2)
	0	0.07	0.04	0	0.03
高コレステロール血症	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (3.0)	1 (1.5)	2 (1.5)
	0.03	0.02	0.03	0.01	0.02
低カルシウム血症	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (3.0)	1 (1.5)	2 (1.5)
	0.03	0.02	0.03	0.01	0.02
異常体重減少	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
葉酸欠乏	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
低リン酸血症	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
2 型糖尿病	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (16.7)	14 (21.2)	23 (34.8)	15 (22.1)	29 (21.6)
	0.59	0.46	0.51	0.44	0.44
咳嗽	3 (4.5)	6 (9.1)	9 (13.6)	6 (8.8)	12 (9.0)
	0.13	0.14	0.13	0.11	0.12
口腔咽頭痛	7 (10.6)	4 (6.1)	11 (16.7)	3 (4.4)	7 (5.2)
	0.26	0.09	0.16	0.05	0.07
鼻漏	3 (4.5)	2 (3.0)	5 (7.6)	4 (5.9)	6 (4.5)
	0.10	0.05	0.07	0.05	0.05
鼻閉	2 (3.0)	3 (4.5)	5 (7.6)	2 (2.9)	5 (3.7)
	0.07	0.07	0.07	0.05	0.06
喘息	0	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (2.9)	3 (2.2)
	0	0.02	0.01	0.03	0.03
副鼻腔うっ血	0	2 (3.0)	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.2)
	0	0.05	0.03	0.01	0.03
呼吸困難	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
鼻出血	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
鼻乾燥	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
副鼻腔不快感	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
湿性咳嗽	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
気道うっ血	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
変色痰	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.03	0.02
上気道閉塞	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
上気道の炎症	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
喘鳴	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.03	0.02
くしゃみ	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0
	0.03	0	0.01	0	0

MedDRA version 18.1.

Table 3.3.3.1.2-2 データカットオフ日までの全期間における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT Subject Incidence: n (%) Exposure-Adjusted Event Incidence/year	Placebo (DB Period) (N = 66)	Placebo -> KRN23 (OL Period)[a] (N = 66)	Placebo -> KRN23 (Combined DB and OL Period) (N = 66)	KRN23 -> KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 68)	Total KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 134)
皮膚および皮下組織障害	6 (9.1)	6 (9.1)	11 (16.7)	17 (25.0)	23 (17.2)
	0.23	0.14	0.18	0.33	0.26
そう痒症	0	1 (1.5)	1 (1.5)	4 (5.9)	5 (3.7)
	0	0.02	0.01	0.05	0.04
発疹	3 (4.5)	1 (1.5)	4 (6.1)	2 (2.9)	3 (2.2)
	0.10	0.02	0.05	0.03	0.03
脱毛症	0	0	0	2 (2.9)	2 (1.5)
	0	0	0	0.04	0.03
接触性皮膚炎	0	0	0	2 (2.9)	2 (1.5)
	0	0	0	0.03	0.02
乾癬	0	0	0	2 (2.9)	2 (1.5)
	0	0	0	0.03	0.02
蕁麻疹	1 (1.5)	0	1 (1.5)	2 (2.9)	2 (1.5)
	0.03	0	0.01	0.03	0.02
ざ瘡	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (0.7)
	0.07	0	0.03	0.01	0.01
腕橈骨筋そう痒症	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
褥瘡性潰瘍	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
湿疹	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
硬化性苔癬	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
汗疹	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
全身性そう痒症	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
紅斑性皮疹	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
酒さ	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
脂漏性皮膚炎	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
皮膚変色	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
皮膚亀裂	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
顔面腫脹	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
接触蕁麻疹	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
紅斑	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0
	0.03	0	0.01	0	0
精神障害	3 (4.5)	9 (13.6)	11 (16.7)	11 (16.2)	20 (14.9)
	0.10	0.21	0.16	0.17	0.18
うつ病	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (4.5)	7 (10.3)	9 (6.7)
	0.03	0.05	0.04	0.09	0.08
不眠症	1 (1.5)	3 (4.5)	3 (4.5)	3 (4.4)	6 (4.5)
	0.03	0.07	0.05	0.04	0.05

MedDRA version 18.1.

Table 3.3.3.1.2-2 データカットオフ日までの全期間における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT Subject Incidence: n (%) Exposure-Adjusted Event Incidence/year	Placebo (DB Period) (N = 66)	Placebo -> KRN23 (OL Period)[a] (N = 66)	Placebo -> KRN23 (Combined DB and OL Period) (N = 66)	KRN23 -> KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 68)	Total KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 134)
不安	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (3.0)	1 (1.5)	2 (1.5)
	0.03	0.02	0.03	0.03	0.03
歯ぎしり	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
錯乱状態	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
抑うつ気分	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
悪夢	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
腎および尿路障害	2 (3.0)	8 (12.1)	10 (15.2)	7 (10.3)	15 (11.2)
	0.07	0.21	0.15	0.09	0.13
腎石灰沈着症	0	4 (6.1)	4 (6.1)	2 (2.9)	6 (4.5)
	0	0.09	0.05	0.03	0.05
腎結石症	0	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (2.9)	3 (2.2)
	0	0.02	0.01	0.03	0.03
膀胱痛	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.05	0.03	0	0.02
水腎症	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
頻尿	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (3.0)	0	1 (0.7)
	0.03	0.02	0.03	0	0.01
腎盂腎杯拡張症	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
腎仙痛	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
腎臓痛	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
夜間頻尿	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0
	0.03	0	0.01	0	0
血管障害	5 (7.6)	5 (7.6)	8 (12.1)	10 (14.7)	15 (11.2)
	0.16	0.14	0.15	0.13	0.13
高血圧	2 (3.0)	3 (4.5)	5 (7.6)	4 (5.9)	7 (5.2)
	0.07	0.07	0.07	0.05	0.06
ほてり	0	1 (1.5)	1 (1.5)	4 (5.9)	5 (3.7)
	0	0.02	0.01	0.05	0.04
血腫	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
高血圧クリーゼ	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
低血圧	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
起立性低血圧	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
末梢静脈疾患	2 (3.0)	0	2 (3.0)	0	0
	0.07	0	0.03	0	0
静脈炎	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0
	0.03	0	0.01	0	0
耳および迷路障害	5 (7.6)	3 (4.5)	8 (12.1)	7 (10.3)	10 (7.5)
	0.30	0.07	0.16	0.11	0.09

MedDRA version 18.1.

Table 3.3.3.1.2-2 データカットオフ日までの全期間における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT Subject Incidence: n (%) Exposure-Adjusted Event Incidence/year	Placebo (DB Period) (N = 66)	Placebo -> KRN23 (OL Period)[a] (N = 66)	Placebo -> KRN23 (Combined DB and OL Period) (N = 66)	KRN23 -> KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 68)	Total KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 134)
回転性めまい	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (3.0)	2 (2.9)	3 (2.2)
	0.07	0.02	0.04	0.03	0.03
耳鳴	2 (3.0)	0	2 (3.0)	2 (2.9)	2 (1.5)
	0.10	0	0.04	0.03	0.02
片耳難聴	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
耳不快感	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (0.7)
	0.03	0	0.01	0.01	0.01
耳痛	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
聴力低下	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (0.7)
	0.03	0	0.01	0.01	0.01
乗物酔い	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.03	0.02
難聴	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0
	0.03	0	0.01	0	0
突発性難聴	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0
	0.03	0	0.01	0	0
生殖系および乳房障害	2 (3.0)	4 (6.1)	6 (9.1)	3 (4.4)	7 (5.2)
	0.07	0.14	0.11	0.13	0.13
不規則月経	0	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (2.9)	3 (2.2)
	0	0.02	0.01	0.03	0.03
月経困難症	0	0	0	2 (2.9)	2 (1.5)
	0	0	0	0.09	0.06
骨盤痛	0	2 (3.0)	2 (3.0)	0	2 (1.5)
	0	0.09	0.05	0	0.03
子宮付属器嚢胞	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
勃起不全	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
乳房腫瘤	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0
	0.03	0	0.01	0	0
排卵障害	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0
	0.03	0	0.01	0	0
心臓障害	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (4.5)	4 (5.9)	6 (4.5)
	0.03	0.05	0.04	0.07	0.06
動悸	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
	0	0.02	0.01	0.01	0.02
頻脈	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (3.0)	1 (1.5)	2 (1.5)
	0.03	0.02	0.03	0.01	0.02
拡張機能障害	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
左房拡張	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
左室機能不全	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
免疫系障害	1 (1.5)	3 (4.5)	4 (6.1)	3 (4.4)	6 (4.5)
	0.03	0.07	0.05	0.04	0.05
季節性アレルギー	1 (1.5)	3 (4.5)	4 (6.1)	2 (2.9)	5 (3.7)
	0.03	0.07	0.05	0.03	0.04

MedDRA version 18.1.

Table 3.3.3.1.2-2 データカットオフ日までの全期間における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT Subject Incidence: n (%) Exposure-Adjusted Event Incidence/year	Placebo (DB Period) (N = 66)	Placebo -> KRN23 (OL Period)[a] (N = 66)	Placebo -> KRN23 (Combined DB and OL Period) (N = 66)	KRN23 -> KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 68)	Total KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 134)
過敏症	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
血液およびリンパ系障害	0	3 (4.5)	3 (4.5)	1 (1.5)	4 (3.0)
	0	0.07	0.04	0.01	0.03
貧血	0	2 (3.0)	2 (3.0)	0	2 (1.5)
	0	0.05	0.03	0	0.02
リンパ節症	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
小球性貧血	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
眼障害	0	2 (3.0)	2 (3.0)	2 (2.9)	4 (3.0)
	0	0.07	0.04	0.03	0.04
霰粒腫	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
結膜沈着物	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
眼瞼痛	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
緑内障	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
網膜出血	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
肝胆道系障害	0	2 (3.0)	2 (3.0)	2 (2.9)	4 (3.0)
	0	0.05	0.03	0.04	0.04
脂肪肝	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
	0	0.02	0.01	0.01	0.02
胆石症	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.03	0.02
肝機能異常	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
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) 0.03	1 (1.5) 0.02	2 (3.0) 0.03	3 (4.4) 0.07	4 (3.0) 0.05
メラノサイト性母斑	0	0	0	2 (2.9)	2 (1.5)
	0	0	0	0.03	0.02
アクロコルドン	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
良性副甲状腺腫瘍	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
脂漏性角化症	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
皮膚乳頭腫	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
浸潤性乳管癌	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0
	0.03	0	0.01	0	0
内分泌障害	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
甲状腺機能低下症	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01

MedDRA version 18.1.

Table 3.3.3.1.2-2 データカットオフ日までの全期間における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT Subject Incidence: n (%) Exposure-Adjusted Event Incidence/year	Placebo (DB Period) (N = 66)	Placebo -> KRN23 (OL Period)[a] (N = 66)	Placebo -> KRN23 (Combined DB and OL Period) (N = 66)	KRN23 -> KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 68)	Total KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 134)
外科および内科処置	1 (1.5) 0.03	1 (1.5) 0.02	2 (3.0) 0.03	0 0	1 (0.7) 0.01
抜歯	1 (1.5) 0.03	1 (1.5) 0.02	2 (3.0) 0.03	0 0	1 (0.7) 0.01

MedDRA version 18.1.
N = The number of subjects in each treatment group; DB = Double-Blind Period; OL = Open–Label Period; TEAE = Treatment Emergent Adverse Event. The percentage is based on N.
a: These columns are for KRN23 Emergent Adverse Events which are defined as AEs occurring or worsening in severity on or after the first KRN23 dose date during the period of exposure to KRN23.
Exposure-Adjusted Event Incidence is defined as total number of occurrences of the event divided by the total observed time for AEs.
Source: 5.3.5.1-2 Table 14.3.1.2.1

データカットオフ日までの全期間における副作用の発現状況を SOC 及び PT 別に集計しTable 3.3.3.1.2-3に示した。

Total KRN23 で最も発現割合が高かった事象は、「下肢静止不能症候群」であり、14 名に発現した。次いで発現割合が高かった事象として、「注射部位反応」が 11 名、「注射部位紅斑」が 8 名、「背部痛」が 6 名、「疼痛」及び「高リン酸塩血症」が各 5 名に発現した。これらの事象の発現率を有害事象の合計観察期間で補正したとき、「下肢静止不能症候群」は 0.12 件/年、「注射部位反応」は 0.2 件/年、「注射部位紅斑」は 0.13 件/年、「背部痛」は 0.05 件/年、「疼痛」は 0.07 件/年、「高リン酸塩血症」は 0.04 件/年であった。

Table 3.3.3.1.2-3 データカットオフ日までの全期間における副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

SOC PT Subject Incidence: n (%) Exposure-Adjusted Event Incidence/year	Placebo (DB Period) (N = 66)	Placebo -> KRN23 (OL Period)[a] (N = 66)	Placebo -> KRN23 (Combined DB and OL Period) (N = 66)	KRN23 -> KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 68)	Total KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 134)
Subjects with any Related TEAE or KRN23 Emergent Adverse Events	26 (39.4) 1.65	32 (48.5) 1.60	44 (66.7) 1.62	42 (61.8) 1.96	74 (55.2) 1.83
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (13.6) 0.30	11 (16.7) 0.62	18 (27.3) 0.49	23 (33.8) 0.82	34 (25.4) 0.75
注射部位反応	1 (1.5) 0.03	4 (6.1) 0.23	5 (7.6) 0.15	7 (10.3) 0.19	11 (8.2) 0.20
注射部位紅斑	2 (3.0) 0.07	2 (3.0) 0.14	3 (4.5) 0.11	6 (8.8) 0.12	8 (6.0) 0.13
疼痛	1 (1.5) 0.03	2 (3.0) 0.05	3 (4.5) 0.04	3 (4.4) 0.08	5 (3.7) 0.07
疲労	1 (1.5) 0.03	1 (1.5) 0.02	2 (3.0) 0.03	3 (4.4) 0.04	4 (3.0) 0.03
注射部位そう痒感	0 0	2 (3.0) 0.11	2 (3.0) 0.07	2 (2.9) 0.09	4 (3.0) 0.10
注射部位過敏反応	0 0	0 0	0 0	2 (2.9) 0.16	2 (1.5) 0.10

MedDRA version 18.1.

Table 3.3.3.1.2-3 データカットオフ日までの全期間における副作用の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT Subject Incidence: n (%) Exposure-Adjusted Event Incidence/year	Placebo (DB Period) (N = 66)	Placebo -> KRN23 (OL Period) [a] (N = 66)	Placebo -> KRN23 (Combined DB and OL Period) (N = 66)	KRN23 -> KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 68)	Total KRN23 (Combined DB and OL Period) [a] (N = 134)
注射部位疼痛	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (4.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
	0.07	0.02	0.04	0.01	0.02
無力症	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.03	0.02
インフルエンザ様疾患	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
注射部位内出血	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
注射部位血腫	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (0.7)
	0.03	0	0.01	0.01	0.01
注射部位出血	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.03	0.02
注射部位炎症	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.05	0.03	0	0.02
注射部位発疹	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
注射部位蕁麻疹	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
倦怠感	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
歩行障害	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0
	0.03	0	0.01	0	0
神経系障害	7 (10.6)	5 (7.6)	9 (13.6)	17 (25.0)	22 (16.4)
	0.26	0.11	0.18	0.38	0.29
下肢静止不能症候群	4 (6.1)	5 (7.6)	6 (9.1)	9 (13.2)	14 (10.4)
	0.13	0.11	0.12	0.12	0.12
頭痛	1 (1.5)	0	1 (1.5)	2 (2.9)	2 (1.5)
	0.03	0	0.01	0.05	0.03
協調運動異常	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
浮動性めまい	2 (3.0)	0	2 (3.0)	1 (1.5)	1 (0.7)
	0.07	0	0.03	0.08	0.05
感覚鈍麻	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
嗜眠	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
神経痛	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
失神寸前の状態	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.07	0.04
三叉神経痛	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
頭部不快感	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0
	0.03	0	0.01	0	0
臨床検査	3 (4.5)	5 (7.6)	7 (10.6)	12 (17.6)	17 (12.7)
	0.10	0.21	0.16	0.21	0.21
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (3.0)	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.2)
	0	0.05	0.03	0.01	0.03
血中副甲状腺ホルモン増加	0	0	0	3 (4.4)	3 (2.2)
	0	0	0	0.04	0.03

MedDRA version 18.1.

Table 3.3.3.1.2-3 データカットオフ日までの全期間における副作用の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT Subject Incidence: n (%) Exposure-Adjusted Event Incidence/year	Placebo (DB Period) (N = 66)	Placebo -> KRN23 (OL Period) [a] (N = 66)	Placebo -> KRN23 (Combined DB and OL Period) (N = 66)	KRN23 -> KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 68)	Total KRN23 (Combined DB and OL Period) [a] (N = 134)
血中リン増加	0	0	0	3 (4.4)	3 (2.2)
	0	0	0	0.05	0.03
腎超音波検査異常	0	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (2.9)	3 (2.2)
	0	0.02	0.01	0.03	0.03
C-テロペプチド増加	1 (1.5)	2 (3.0)	2 (3.0)	0	2 (1.5)
	0.03	0.05	0.04	0	0.02
血清 1 型プロコラーゲン-N-ロペプチド増加	0	2 (3.0)	2 (3.0)	0	2 (1.5)
	0	0.05	0.03	0	0.02
アミラーゼ増加	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
抱合ビリルビン増加	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
血中 1, 25-ジヒドロキシコレカルシフェロール増加	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
血中カルシウム減少	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
リパーゼ増加	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
体重増加	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
好酸球数増加	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0
	0.03	0	0.01	0	0
糸球体濾過率減少	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0
	0.03	0	0.01	0	0
筋骨格系および結合組織障害	9 (13.6)	8 (12.1)	16 (24.2)	8 (11.8)	16 (11.9)
	0.49	0.30	0.38	0.12	0.18
背部痛	2 (3.0)	4 (6.1)	5 (7.6)	2 (2.9)	6 (4.5)
	0.07	0.09	0.08	0.03	0.05
筋痙縮	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (3.0)	2 (2.9)	3 (2.2)
	0.03	0.02	0.03	0.03	0.03
四肢痛	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (4.5)	1 (1.5)	3 (2.2)
	0.03	0.05	0.04	0.01	0.03
関節痛	4 (6.1)	1 (1.5)	5 (7.6)	1 (1.5)	2 (1.5)
	0.20	0.02	0.09	0.01	0.02
筋骨格痛	0	2 (3.0)	2 (3.0)	0	2 (1.5)
	0	0.05	0.03	0	0.02
筋肉痛	0	0	0	2 (2.9)	2 (1.5)
	0	0	0	0.03	0.02
骨痛	3 (4.5)	1 (1.5)	4 (6.1)	0	1 (0.7)
	0.10	0.02	0.05	0	0.01
関節可動域低下	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
筋骨格硬直	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (4.5)	0	1 (0.7)
	0.07	0.02	0.04	0	0.01
変形性関節症	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01

MedDRA version 18.1.

Table 3.3.3.1.2-3 データカットオフ日までの全期間における副作用の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT Subject Incidence: n (%) Exposure-Adjusted Event Incidence/year	Placebo (DB Period) (N = 66)	Placebo -> KRN23 (OL Period) [a] (N = 66)	Placebo -> KRN23 (Combined DB and OL Period) (N = 66)	KRN23 -> KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 68)	Total KRN23 (Combined DB and OL Period) [a] (N = 134)
胃腸障害	4 (6.1)	3 (4.5)	7 (10.6)	6 (8.8)	9 (6.7)
	0.26	0.07	0.15	0.17	0.13
悪心	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (4.5)	3 (4.4)	4 (3.0)
	0.07	0.02	0.04	0.12	0.08
歯痛	0	0	0	2 (2.9)	2 (1.5)
	0	0	0	0.03	0.02
腹部不快感	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
下痢	3 (4.5)	1 (1.5)	4 (6.1)	0	1 (0.7)
	0.13	0.02	0.07	0	0.01
消化不良	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
嘔吐	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
腹痛	2 (3.0)	0	2 (3.0)	0	0
	0.07	0	0.03	0	0
代謝および栄養障害	1 (1.5)	5 (7.6)	6 (9.1)	3 (4.4)	8 (6.0)
	0.03	0.11	0.08	0.04	0.07
高リン酸塩血症	0	4 (6.1)	4 (6.1)	1 (1.5)	5 (3.7)
	0	0.09	0.05	0.01	0.04
食欲減退	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
低カルシウム血症	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (0.7)
	0.03	0	0.01	0.01	0.01
低リン酸血症	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
腎および尿路障害	0	5 (7.6)	5 (7.6)	3 (4.4)	8 (6.0)
	0	0.11	0.07	0.04	0.07
腎石灰沈着症	0	3 (4.5)	3 (4.5)	1 (1.5)	4 (3.0)
	0	0.07	0.04	0.01	0.03
腎結石症	0	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (2.9)	3 (2.2)
	0	0.02	0.01	0.03	0.03
腎仙痛	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (2.9)	3 (2.2)
	0	0.02	0.01	0.03	0.03
肉離れ	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
処置後下痢	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
歯牙破折	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
精神障害	0	2 (3.0)	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.2)
	0	0.05	0.03	0.01	0.03
うつ病	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
	0	0.02	0.01	0.01	0.02
不眠症	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.7)
	0	0.02	0.01	0	0.01
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	3 (4.4)	3 (2.2)
	0	0	0	0.07	0.04

MedDRA version 18.1.

Table 3.3.3.1.2-3 データカットオフ日までの全期間における副作用の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT Subject Incidence: n (%) Exposure-Adjusted Event Incidence/year	Placebo (DB Period) (N = 66)	Placebo -> KRN23 (OL Period) [a] (N = 66)	Placebo -> KRN23 (Combined DB and OL Period) (N = 66)	KRN23 -> KRN23 (Combined DB and OL Period)[a] (N = 68)	Total KRN23 (Combined DB and OL Period) [a] (N = 134)
脱毛症	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.03	0.02
そう痒症	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
全身性そう痒症	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
発疹	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
耳および迷路障害	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (0.7)
	0.07	0	0.03	0.01	0.01
回転性めまい	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
突発性難聴	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0
	0.03	0	0.01	0	0
耳鳴	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0
	0.03	0	0.01	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
脂肪肝	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
感染症および寄生虫症	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (0.7)
	0.03	0	0.01	0.01	0.01
鼻咽頭炎	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
上気道感染	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0
	0.03	0	0.01	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.0)	0	2 (3.0)	1 (1.5)	1 (0.7)
	0.07	0	0.03	0.01	0.01
咳嗽	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (0.7)
	0.03	0	0.01	0.01	0.01
口腔咽頭痛	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0
	0.03	0	0.01	0	0
血管障害	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
ほてり	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
	0	0	0	0.01	0.01
心臓障害	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0
	0.03	0	0.01	0	0
頻脈	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0
	0.03	0	0.01	0	0

MedDRA version 18.1.
N = The number of subjects in each treatment group; DB = Double-Blind Period; OL = Open–Label Period; TEAE = Treatment Emergent Adverse Event. The percentage is based on N.
a: These columns are for KRN23 Emergent Adverse Events which are defined as AEs occurring or worsening in severity on or after the first KRN23 dose date during the period of exposure to KRN23.
Exposure-Adjusted Event Incidence is defined as total number of occurrences of the event divided by the total observed time for AEs. Related AEs are classified by the investigator as possibly related, probably related, definitely related or missing.
Source: 5.3.5.1-2 Table 14.3.1.4.1

3.3.3.2 死亡に至った有害事象

データカットオフ日までの治験期間で、死亡に至った有害事象は発現しなかった。データカットオフ後、KRN23/KRN23 群の 1 名（142-309）が「交通事故」によって死亡した。死亡した被験者の詳細を記載した。

（1）被験者番号：[redacted]（交通事故）

被験者（[redacted]、KRN23/KRN23 群）は XLH を有する米国の 41 歳男性であり、交通事故により死亡した。関連する既往歴や併用薬は不明である。

20[redacted] 年 5 月 10 日、被験者は XLH の治療のため、二重盲検下での治験薬の SC 投与を開始した。被験者は KRN23 1.0 mg/kg（90 mg）を Q4W で投与する群にランダム割付けされ、治療を受けた。KRN23 投与は 20[redacted] 年 10 月 24 日（Day 168）より開始した非盲検期にも同一の用法・用量で継続した。本事象発現前の直近の治験薬投与日は 20[redacted]年 7 月 29 日（Day 446）であり、上記と同用量が投与された。

20[redacted]年 8 月 3 日（Day 451）、午後 8 時頃、被験者が職場から自宅へ車で帰る途中、別の車に衝突されて死亡に至った。本事象への対応で治験薬投与に対して行った措置は報告されなかった。

治験責任医師はこの交通事故死の事象を Grade 5 と判定した。また、この死亡に至った自動車事故を起こした主体は他のドライバーであったことから、本事象と KRN23 との関連はないと判断した。

3.3.3.3 その他の重篤な有害事象

プラセボ対照期では、その他の重篤な有害事象は KRN23 群で 2 名（2.9%）、プラセボ群で 2 名（3.0%）の計 4 名に発現した。事象別では、「過敏性腸症候群」及び「背部痛」が KRN23 群で各 1 名（1.5%）に、「上気道感染」及び「浸潤性乳管癌」がプラセボ群で各 1 名（1.5%）に発現した。いずれの有害事象も治験薬との因果関係はなしと判断された（5.3.5.1-2 Table 14.3.1.3）。

投与継続期では、その他の重篤な有害事象は KRN23/KRN23 群で 5 名、プラセボ/KRN23 群で 8 名の計 13 名に発現した。複数名に発現した事象はなく、KRN23/KRN23 群で「胆石症」、「大腸炎」、「処置による悪心／嘔吐」、「脊髄症／脊柱管狭窄症」、「筋骨格痛」が各 1 名に発現し、プラセボ/KRN23 群で「失神寸前の状態」、「動悸」、「関節痛」、「頸部脊柱管狭窄症」、「関節可動域低下」、「歯周病」、「偽関節」、「硬膜下血腫」が各 1 名に発現した。いずれの有害事象も治験薬との因果関係はなしと判断された。

データカットオフ日までの治験期間に発現したすべてのその他の重篤な有害事象は、被験者番号 [redacted] の「浸潤性乳管癌」、被験者番号 [redacted] の「脊髄症/脊柱管狭窄症」、被験者番号 [redacted] の「関節可動域低下」を除き、データカットオフ日までに消失又は回復が確認された。データカットオフ日までのすべてのその他の重篤な有害事象は Grade 3 以下であり、治験薬との因果関係はなしと判断された。

データカットオフ日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの間に、その他の重篤な有害事象は KRN23/KRN23 群で 5 名、プラセボ/KRN23 群で 2 名の計 7 名に発現した。これらの重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係があると判断されたものはなかった。

データカットオフ日以降も含め、本治験で発現した重篤な有害事象の詳細情報を以下に示した。

プラセボ対照期

（1）被験者番号：[redacted]（浸潤性乳管癌）

被験者（[redacted]、プラセボ群）は米国の 43 歳女性で、Day 163 に「浸潤性乳管癌」の重篤な有害事象が発現した。本事象はプラセボ対照期に発現し、治験責任医師により、Grade 3 の医学的に重要な事象であり、治験薬とはおそらく関連なしと判断された。Week 36（Day 252）の KRN23 の投与（投与継続期のため、非盲検下）は、化学療法の開始に伴う予防的な措置として、実施されなかった。データカットオフ日時点で本事象は継続中であった。

当該被験者は、XLH、便秘、不眠、筋攣縮の病歴を有し、広範な線維嚢胞性及び腺性の変化に伴って乳房痛の病歴を有していた。左乳房に小結節が観察されたが、マンモグラフィーによる評価の結果、悪性を示唆する著明な腫瘤又は微小石灰化を示さなかった。被験者は、併用薬として、慢性疼痛のためノルコ 10/325（パラセタモール／酒石酸水素ヒドロコドンの合剤）を、便秘のためドクサートナトリウム（ジオクチルソジウムスルホサクシネート）を、睡眠を目的にトラゾドンを使用していた。

被験者は、治験薬の投与開始から約 5 ヵ月後に、乳房の「浸潤性乳管癌」と診断された。また、癌発生の危険因子として報告されている BRCA2 の病因性変異も陽性であることが判明した。被験者は両側乳房切除を受けた。

被験者は、月 2 回のアドリアマイシン（ドキソルビシン）及びシトキサン（シクロホスファミド）を 4 サイクル投与し、その後 12 週間タキソール（パクリタキセル）を週 1 回投与後、7 週間連日放射線療法を行う、乳管癌の治療を開始することを選択した。本報告の時点で、被験者はアドリアマイシン／シトキサンにニューラスタを加えた補助療法を受けていた。外部機関による血液検査は特記すべきものはないと報告され、被験者の治療が進められた。データカットオフ日時点でも本事象は継続中であった。

当該被験者で発現したその他の有害事象（[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／口腔咽頭痛	20[redacted]/6/30	20[redacted]/7/2	MID	NR	NON	NON	RECD
胃腸障害／嘔吐	20[redacted]/11/8	20[redacted]/11/9	MID	POR	NON	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／疼痛	20[redacted]	-	SEV	NR	NON	MED	NR
神経系障害／嗜眠	20[redacted]/1/26	20[redacted]/1/30	MID	NR	NON	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／倦怠感	20[redacted]/1/26	20[redacted]/1/30	MID	NR	NON	NON	RECD
胃腸障害／悪心	20[redacted]/1/26	20[redacted]/1/30	MID	NR	NON	MED	RECD
胃腸障害／嘔吐	20[redacted]/1/26	20[redacted]/1/30	MID	NR	NON	NON	RECD
神経系障害／嗜眠	20[redacted]/2/13	20[redacted]/2/17	MID	NR	NON	NON	RECD

当該被験者で発現したその他の有害事象（[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／倦怠感	20[redacted]/2/13	20[redacted]/2/17	MID	NR	NON	NON	RECD
胃腸障害／悪心	20[redacted]/2/13	20[redacted]/2/17	MID	NR	NON	MED	RECD
胃腸障害／嘔吐	20[redacted]/2/13	20[redacted]/2/17	MID	NR	NON	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／倦怠感	20[redacted]/2/22	20[redacted]/3/6	MID	NR	NON	NON	RECD
神経系障害／嗜眠	20[redacted]/2/27	20[redacted]/3/6	MID	NR	NON	NON	RECD
胃腸障害／悪心	20[redacted]/2/27	20[redacted]/3/6	MID	NR	NON	MED	RECD
胃腸障害／嘔吐	20[redacted]/2/27	20[redacted]/2/28	MID	NR	NON	NON	RECD
肝胆道系障害／肝機能異常	20[redacted]/4/26	20[redacted]/7/24	MID	PNR	NON	NON	RECD
精神障害／不安	20[redacted]/5/15	-	MOD	NR	NON	MED	NR
感染症および寄生虫症／歯感染	20[redacted]/5/17	-	MOD	NR	NON	MED	NR
胃腸障害／悪心	20[redacted]/5/19	20[redacted]/5/21	MID	PNR	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
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; NON=None.
e: RECD=Recovered/Resolved; NR=Not Recovered/Not Resolved; RECI=Recovering/Resolving; RESE=Recovered/Resolved With Sequelae; DI=Fatal; UNK=Unknown
Source: 5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.1.1

（2）被験者番号：[redacted]（上気道感染）

被験者（[redacted]、プラセボ群）は英国の 29 歳女性で、Day 20 に「上気道感染」の重篤な有害事象を発現した。本事象はプラセボ投与期に発現し、入院に至ったことから重篤な有害事象とされた。また、治験責任医師により、重症度は Grade 2、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判断された。有害事象に対する治験薬の対処は行わなかった。有害事象は発現後 14 日で消失し、投与は継続した。

当該被験者は、XLH、片頭痛、側弯症の病歴を有し、XLH に関連する疼痛に対する治療としてパラセタモール及びイブプロフェンを、避妊薬としてマイクロジノン 30（エチニルエストラジオール、レボノルゲストレル）を使用していた。

スクリーニング期間中、感冒ウイルスによる咽頭痛、微熱、乾性咳嗽の症状が発現した。被験者は「上気道感染」に一致する所見及び症状を有するものの、Day 1 に治験薬投与を開始した。Day 20 の時点で症状が悪化し、検査のため入院した。胸部 X 線では異常は認められず、ポリメラーゼ連鎖反応によってエンテロウイルス、ライノウイルス、又は二重感染の可能性が示唆された。抗生物質による治療を開始し、翌日退院した。

当該被験者で発現したその他の有害事象（[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]/6/23	20[redacted]/7/5	MID	PNR	NA	NON	RECD
耳および迷路障害／聴力低下	20[redacted]/7/14	20[redacted]/7/29	MID	PNR	NON	NON	RECD
精神障害／不安	20[redacted]/9/1	-	MID	PNR	NON	MED	RECI
耳および迷路障害／耳鳴	20[redacted]/9/8	20[redacted]/10/6	MID	NR	NON	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害／関節痛	20[redacted]/9/12	20[redacted]/12/25	MID	NR	NON	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／疲労	20[redacted]/9/20	20[redacted]/10/20	MID	PNR	NON	NON	RECD
胃腸障害／悪心	20[redacted]/9/20	20[redacted]/12/13	MID	PNR	NON	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害／四肢痛	20[redacted]/11/15	20[redacted]/3/7	MID	POR	NON	NON	RECD
耳および迷路障害／耳鳴	20[redacted]/12/1	20[redacted]/1/4	MID	PNR	NON	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害／関節痛	20[redacted]/12/15	-	MID	PNR	NON	PROC	NR
神経系障害／浮動性めまい	20[redacted]/12/15	-	MID	PNR	NON	NON	NR
筋骨格系および結合組織障害／筋痙縮	20[redacted]/12/23	20[redacted]/2/1	MID	PNR	NON	MED	RECD
筋骨格系および結合組織障害／筋痙縮	20[redacted]/12/27	20[redacted]/2/1	MOD	PNR	NON	MED	RECD
感染症および寄生虫症／ウイルス感染	20[redacted]/5/27	20[redacted]/6/2	MID	PNR	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
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; NON=None.
e: RECD=Recovered/Resolved; NR=Not Recovered/Not Resolved; RECI=Recovering/Resolving; RESE=Recovered/Resolved With Sequelae; DI=Fatal; UNK=Unknown
Source: 5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.1.1

（3）被験者番号：[redacted]（過敏性腸症候群）

被験者（[redacted]、KRN23 群）は、米国の 40 歳女性で、Day 108 から入院を要する「過敏性腸症候群」（医師診断名：過敏性腸症候群の増悪）の重篤な有害事象が発現した。被験者は KRN23 群にランダム割付けされていた。重篤な有害事象はプラセボ対照期に発現し、治験責任医師により Grade 2 と評価され、治験薬とはおそらく関連なしと判断された。有害事象の管理において、治験薬の盲検投与に対して行った措置はなかった。事象は 16 日後に消失し、投与は継続中であった（5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.1.4）。

被験者の病歴には、胆嚢摘出術、過敏性腸症候群、呑酸、肥満、側弯症、単純ヘルペスウイルス、抑うつ、不安、睡眠障害、XLH があった。事象発現時の併用薬は、避妊用ダセッタ（エチニルエストラジオール、ノルエチステロン）、XLH 関連疼痛に対するイブプロフェン及びアセトアミノフェン、呑酸用オメプラゾール、抑うつに対するプロザック（塩酸フルオキセチン）、不安に対するソラナックス（アルプラゾラム）、睡眠障害に対するクロノピン（クロナゼパム）であった。

Day 108 に約 1 週間前から生じていた腹痛の検査のために入院した。腹部超音波検査では、胆嚢の摘出が確認され、脂肪浸潤によると思われる肝実質エコーの振幅がびまん性に増加していた。

肝内胆管拡張の所見はなく、肝外総胆管は正常範囲内であり、膵、脾、腎に著明な所見はなく、腎結石の所見もなかった。Day 110 に実施した上部内視鏡検査に特記すべきものはなく、被験者は腸痙攣のためにベンチル（塩酸ジシクロベリン）を開始した（5.3.5.1-2 Listing 16.2.4.5）。

治験責任医師は本事象は治験薬との因果関係がなく、被験者の持病である過敏性腸症候群が原因疾患と判断した。

被験者は、食物が症状の主な誘因であると考えていた。Day 110 に被験者は退院し、退院時に腹痛は改善していた。過敏性腸症候群の症状はベースラインの状態に戻り、Day 124 に消失したと判断された。

当該被験者で発現したその他の有害事象（[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／上気道感染	20[redacted]/12/28	20[redacted]/1/16	MID	NR	NA	MED	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／インフルエンザ様疾患	20[redacted]/3/24	20[redacted]/3/28	MID	NR	NON	NON	RECD
胃腸障害／非感染性歯肉炎	20[redacted]/3/28	20[redacted]/4/1	MID	PNR	NON	NON	RECD
心臓障害／拡張機能障害	20[redacted]/6/20	-	MID	NR	NON	NON	NR
感染症および寄生虫症／歯膿瘍	20[redacted]/6/20	20[redacted]/7/1	MID	NR	NON	NON	RECD
精神障害／うつ病	20[redacted]/7/20	-	MOD	PNR	NON	MED	NR
感染症および寄生虫症／歯膿瘍	20[redacted]/9/1	20[redacted]/9/1	MOD	PNR	NON	PROC	RECD
感染症および寄生虫症／歯膿瘍	20[redacted]/9/1	20[redacted]/9/1	MOD	PNR	NON	PROC	RECD
感染症および寄生虫症／副鼻腔炎	20[redacted]/9/12	20[redacted]/10/5	MOD	PNR	NON	MED	RECD
心臓障害／左房拡張	20[redacted]/12/5	20[redacted]/12/5	MID	NR	NON	NON	RECD
胃腸障害／弛緩歯	20[redacted]/1	-	MOD	PNR	NON	NON	NR
感染症および寄生虫症／歯膿瘍	20[redacted]/1	20[redacted]/2	MOD	PNR	NON	NON	RECD
感染症および寄生虫症／歯膿瘍	20[redacted]/5/1	20[redacted]/5/20	MOD	PNR	NON	MED, PROC	RECD
胃腸障害／歯痛	20[redacted]/5/1	-	MOD	PNR	NON	MED	NR
胃腸障害／口の感覚鈍麻	20[redacted]/5/15	-	MID	NR	NON	NON	NR
胃腸障害／口腔灼熱感症候群	20[redacted]/5/16	20[redacted]/6/8	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]/5/22	20[redacted]/5/22	MID	PRR	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
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; NON=None.
e: RECD=Recovered/Resolved; NR=Not Recovered/Not Resolved; RECI=Recovering/Resolving; RESE=Recovered/Resolved With Sequelae; DI=Fatal; UNK=Unknown
Source: 5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.1.1

（4）被験者番号：[redacted]（背部痛）

被験者（[redacted]、KRN23 群）はフランスの 42 歳男性であり、Day 13 に入院を必要とする「背部痛」（医師診断名：XLH に関連した腰痛）が発現した。本事象はプラセボ対照期に発現した。

治験責任医師は本事象を Grade 3 とし、治験薬とはおそらく関連なしと判断した。本事象への対応で盲検下の治験薬投与に対して行った措置はなかった。本事象は 35 日後に消失したと判断され、投与は継続していた（5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.1.4）。

被験者の病歴には XLH、XLH による続発性副甲状腺機能亢進症及び高血圧があった。また、併用薬として、高血圧に対するアムロジピン、XLH に関連した疼痛に対するエクスプリム（トラマドール塩酸塩、パラセタモール）を使用していた。

Day 8 より、被験者は自己ケアや自律性を制限するような XLH による筋骨格痛の悪化を訴え始めたが、ナプロキセン及びエクスプリムの投与後、Day 12 には痛みが若干改善した。治験薬の盲検投与開始から 12 日後の Day 13 に、被験者は背部痛の悪化を訴えて追加検査のため入院した。Day 13 に実施したシンチグラフィーで股関節及び大腿骨関節周辺に微小骨折がみられたが、入院中の腰椎 Magnetic Resonance Imaging（MRI）及び X 線検査では骨折の所見は認められなかった。退院後の Day 22 に実施した脊椎 MRI では、脊椎の微小骨折の所見はみられなかった。

Day 13 に疼痛治療のためチオコルチコシド及びネフォパムの経口投与を開始し、続いてオキシコドンが経口投与された。被験者の状態は改善し、Day 20 に退院した。Day 29 には持続する腰痛のためオキシコドン投与を 10 mg 1 日 2 回に増量した。被験者は治験責任医師の指示に反して Un-Alfa（ビタミン D 類縁体）を 1 週間（Day 22～29）服用したため、直ちに中止するよう忠告された。本事象は更に鎮痛治療を続けた結果消失し、原疾患である XLH によるものと判断された。

当該被験者で発現したその他の有害事象（[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]	Outcom[e]
筋骨格系および結合組織障害／関節痛	2016/8/22	2016/9/14	MID	NR	NON	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害／背部痛	2016/8/22	2016/9/14	MID	NR	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
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; NON=None.
e: RECD=Recovered/Resolved; NR=Not Recovered/Not Resolved; RECI=Recovering/Resolving; RESE=Recovered/Resolved With Sequelae; DI=Fatal; UNK=Unknown
Source: 5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.1.1

投与継続期

（5）被験者番号：[redacted]（失神寸前の状態）

被験者（[redacted]、プラセボ/KRN23 群）は、米国の 45 歳女性であり、Day 179 に「失神寸前の状態」（医師診断名：複雑部分発作）の重篤な有害事象が発現した。本事象は非盲検期の KRN23 初回投与から 13 日後に発現し、入院に至った。治験責任医師は本事象を Grade 1 と判定し、治験薬とはおそらく関連なしと判断した。本事象への対応で治験薬に対して行った措置はなく、2 日後には消失し、投与は継続していた（5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.4）。

被験者の病歴には、XLH、妊娠中の子癇発作、下肢静止不能症候群、脳震盪、片頭痛、不安、心室期外収縮、線維筋痛症、帯状疱疹、高血圧、関節炎、便秘、胃食道逆流症、膀胱炎、副鼻腔炎及び尾骨痛があった。また、併用薬として、XLH による疼痛に対するヒドロコドン・アセトアミノフェン合剤、下肢静止不能症候群に対するロピニロール、高血圧に対するリシノプリル、単純ヘルペスに対するバラシクロビル、尿路感染症に対するマクロビット（ニトロフラントイン）、便秘に対するアミティーザ（ルビプロストン）、サプリメントとしてのコレカルシフェロール、胃逆流症に対するパントプラゾール、片頭痛、心室期外収縮及び線維筋痛症に対するトピラマート、減量のためのフェンタミン、不安に対するラモトリギンを使用していた。

被験者にはてんかん発作及び子癇の既往があったが、重度の脱力を発症後、Day 197 に入院し、入院中に 2 度目の症状を発症した。入院前、被験者は失神寸前の状態や極度の脱力の症状を複数回発症したと訴えた。脳波検査で発作活動が認められた。尿検査及び生化学検査の結果はおおむね正常範囲にあり、CT、超音波検査、心電図の結果は正常であった。毒物検査では、アヘン及びアンフェタミンが陽性であった。

被験者は報告された部分発作の一因になったと考えられる複数の薬剤を処方されていた。発作活動の増強はラモトリギンの既知のリスクであり、トピラマートでは認知関連の副作用（錯乱、精神運動緩慢、集中／注意困難、記憶困難、会話又は言語障害（特に喚語困難）等）が報告されている。また、フェンタミンと中枢神経作用は関連している。ニトロフラントインは神経障害の高リスクを伴い、因果関係の判定を更に難しくする。

治験責任医師はこの複雑部分発作の事象がニトロフラントインの併用と関連している可能性があると判断し、ニトロフラントインの投与を中止した。Day 180 には、被験者はレベチラセタムを投与後に最初の事象から回復したと報告され退院したが、てんかん発作の症状は持続していた。治験薬投与は中断されなかった。

当該被験者で発現したその他の有害事象（[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／上気道感染	20[redacted]/6/8	20[redacted]/6/18	MID	NR	NA	MED	RECD
筋骨格系および結合組織障害／関節痛	20[redacted]/6/20	-	MID	PNR	NON	NON	NR
精神障害／うつ病	20[redacted]/8	-	MID	PNR	NON	MED	NR
神経系障害／失神寸前の状態	20[redacted]/8/14	20[redacted]/8/14	SEV	PNR	NON	MED	RECD
神経系障害／失神寸前の状態	20[redacted]/9/9	20[redacted]/9/10	SEV	PNR	NON	NON	RECD

当該被験者で発現したその他の有害事象（[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／注射部位紅斑	20[redacted]/9/27	20[redacted]/9/27	MID	PRR	NON	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／無力症	20[redacted]/10/7	20[redacted]/10/7	SEV	PNR	NON	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／無力症	20[redacted]/10/8	20[redacted]/10/8	SEV	PNR	NON	NON	RECD
神経系障害／頭痛	20[redacted]/10/13	20[redacted]/10/27	MID	PNR	NON	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／無力症	20[redacted]/10/19	20[redacted]/10/19	SEV	PNR	NON	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害／頚部痛	20[redacted]/10/19	20[redacted]/10/19	MID	PNR	NON	NON	RECD
腎および尿路障害／腎石灰沈着症	20[redacted]/11/21	20[redacted]/5/15	MID	POR	NON	NON	RECD
神経系障害／部分発作	20[redacted]/12/6	-	MID	PNR	NON	MED	NR
筋骨格系および結合組織障害／関節痛	20[redacted]/2/12	20[redacted]/5/1	MID	PNR	NON	NON	RECD
感染症および寄生虫症／インフルエンザ	20[redacted]/3/13	20[redacted]/3/23	MID	PNR	NON	MED	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／疲労	20[redacted]/4/10	20[redacted]/4/12	MID	PNR	NON	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態 / 胸痛	20[redacted]/5/12	20[redacted]/5/12	MOD	PNR	NON	NON	RECD
生殖系および乳房障害／子宮付属器嚢胞	20[redacted]/5/15	-	MOD	PNR	NON	NON	NR
感染症および寄生虫症／上気道感染	20[redacted]/5/26	-	MID	PNR	NON	MED	NR

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
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; NON=None.
e: RECD=Recovered/Resolved; NR=Not Recovered/Not Resolved; RECI=Recovering/Resolving; RESE=Recovered/Resolved With Sequelae; DI=Fatal; UNK=Unknown
Source: 5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.1.1

（6）被験者番号：[redacted]（動悸）

被験者（[redacted]、プラセボ/KRN23 群）は米国の 28 歳女性であり、Day 332 に「動悸」（医師診断名：悪化を認めない心悸亢進）が発現した。本事象は非盲検期間中、KRN23 の初回投与から 170 日後に発現し、入院に至った。治験責任医師は本事象を Grade 2 と判定し、治験薬との関連はないと判断した。本事象への対応で治験薬に対して行った措置はなかった。本事象は 1 日後に消失し、治験薬投与は継続していた（5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.1.4）。

被験者の病歴には、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群による心悸亢進、XLH、高血圧、片頭痛があった。また、併用薬として、片頭痛及び XLH に関連した疼痛に対するエキセドリン（アセチルサリチル酸、パラセタモール、カフェイン）、心悸亢進治療のためのメトプロロール、避妊のためのマイクロゲスチンを使用していた（5.3.5.1-2 Listing 16.2.4.5）。被験者は持病であるウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群により、ラジオ波焼灼療法を受けるために入院した。上記入院による治験薬投与の変更はなかった。被験者は翌日には完全に回復して

退院した。Week 48 来院時（Day 334）にフォローアップのため実施した心電図では、正常な洞調律がみられた。

当該被験者で発現したその他の有害事象（[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]
血管障害／高血圧	20[redacted]/11/9	-	MID	NR	NON	MED	RECI

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
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; NON=None.
e: RECD=Recovered/Resolved; NR=Not Recovered/Not Resolved; RECI=Recovering/Resolving; RESE=Recovered/Resolved With Sequelae; DI=Fatal; UNK=Unknown
Source: 5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.1.1

（7）被験者番号：[redacted]（関節痛）

被験者（[redacted]、プラセボ/KRN23 群）は米国の 48 歳女性であり、KRN23 の直近の非盲検投与から 12 日後にあたる Day 359 に「関節痛」（医師診断名：慢性的で変動性の右膝痛）の重篤な有害事象を発現した。被験者には慢性的で変動性の右膝痛及び右膝関節再建術の既往があった。被験者の病歴として、XLH の他に注意欠陥多動障害及び甲状腺機能低下症があった。また、被験者は XLH に関連した疼痛の悪化を管理するために、経皮的神経電気刺激装置を用いていた。過去に使用した薬剤として、膝及び仙腸関節痛に対するコルチゾン注射、オンダンセトロン、Armour Thyroid（甲状腺抽出物）があった。また、併用薬として、ノルエチステロン／エチニルエストラジオール合剤、アンフェタミン／デキストロアンフェタミン合剤、クエチアピンフマル酸塩、ショウキョウ、レボチロキシンナトリウム、ナプロキセン、アセトアミノフェン／オキシコドン合剤を使用していた。

24 週間の二重盲検投与後、被験者は本治験の非盲検期に引き続き参加し、非盲検下で KRN23 の SC 投与を開始した。

Day 346 のスクリーニング来院中に、被験者は慢性的で変動する右膝の痛みを訴えた。

Day 359 に入院し、慢性右膝痛のため右膝関節全置換術を受けた。術後の記録では、慢性的で変動性の右膝痛は持続していた。

Day 361 に本事象は消失したと判断され、被験者は退院してヒドロモルフォン及びジアゼパムの服用（いずれも頓用）を開始した。

本事象への対応で非盲検下での KRN23 投与に対して行った措置はなく、投与は継続していた。

治験責任医師はこの慢性的で変動性の右膝痛を Grade 3 と判定し、治験薬との関連はないと判断した。

当該被験者で発現したその他の有害事象（[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]
胃腸障害／悪心	20[redacted]/3/16	20[redacted]/3/22	MOD	POR	NON	MED	RECD
傷害、中毒および処置合併症／靱帯捻挫	20[redacted]/5	20[redacted]/5	MID	NR	NON	PROC	RECD
筋骨格系および結合組織障害／骨痛	20[redacted]5/1	-	SEV	NR	NON	MED	RECI
傷害、中毒および処置合併症／皮下血腫	20[redacted]/5/23	20[redacted]/6/15	MID	NR	NON	PROC	RECD
筋骨格系および結合組織障害／関節痛	20[redacted]/7/1	-	MID	NR	NON	MED	NR
胃腸障害／歯組織の壊死	20[redacted]/8	20[redacted]/10/5	MID	NR	NON	PROC	RECD
胃腸障害／上腹部痛	20[redacted]/8/31	20[redacted]/9/5	MID	NR	NON	NON	RECD
胃腸障害／下痢	20[redacted]/8/31	20[redacted]/9/5	MID	NR	NON	NON	RECD
呼吸器、胸郭および縦隔障害／副鼻腔うっ血	20[redacted]/9/1	20[redacted]/9/5	SEV	NR	NON	NON	RECD
胃腸障害／上腹部痛	20[redacted]/9/16	20[redacted]/9/19	SEV	NR	NON	NON	RECD
胃腸障害／消化不良	20[redacted]/9/16	20[redacted]/9/19	MID	NR	NON	NON	RECD
感染症および寄生虫症／気管支炎	20[redacted]/9/24	20[redacted]/10/3	MID	NR	NON	MED	RECD
感染症および寄生虫症／帯状疱疹	20[redacted]/9/27	20[redacted]/10/3	MID	NR	NON	MED	RECD
神経系障害／三叉神経痛	20[redacted]/9/27	20[redacted]/10/3	MID	NR	NON	MED	RECD
腎および尿路障害／膀胱痛	20[redacted]/10/1	20[redacted]/10/1	MID	NR	NON	MED	RECD
生殖系および乳房障害／骨盤痛	20[redacted]/10/1	20[redacted]/10/1	MID	NR	NON	MED	RECD
感染症および寄生虫症／歯感染	20[redacted]/10/5	20[redacted]/10/15	MID	NR	NON	MED	RECD
腎および尿路障害／膀胱痛	20[redacted]/10/14	20[redacted]/10/14	MID	NR	NON	MED	RECD
生殖系および乳房障害／骨盤痛	20[redacted]/10/14	20[redacted]/10/14	MID	NR	NON	MED	RECD
生殖系および乳房障害／骨盤痛	20[redacted]/10/16	20[redacted]/10/16	MID	NR	NON	MED	RECD
感染症および寄生虫症／口腔カンジダ症	20[redacted]/10/30	20[redacted]/11/3	MID	NR	NON	MED	RECD
内分泌障害／甲状腺機能低下症	20[redacted]/11/9	-	MID	NR	NON	MED	RECI
胃腸障害／悪心	20[redacted]/11/2	20[redacted]/11/14	MID	NR	NON	MED	RECD
神経系障害／下肢静止不能症候群	20[redacted]/11/18	20[redacted]/1/12	MOD	NR	NON	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害／椎間板線維輪断裂	20[redacted]/1/5	20[redacted]/1/12	MOD	NR	NON	MED	RECD
傷害、中毒および処置合併症／処置による疼痛	20[redacted]/3/6	-	MID	NR	NON	MED	NR
胃腸障害／歯痛	20[redacted]/5	20[redacted]/7	MID	NR	NON	PROC	RECD
筋骨格系および結合組織障害／関節痛	20[redacted]/6/7	20[redacted]/6/7	SEV	NR	NON	MED, PROC	RECD
傷害、中毒および処置合併症／処置による疼痛	20[redacted]/6/7	-	MOD	NR	NON	MED	NR

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

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; NON=None.

e: RECD=Recovered/Resolved; NR=Not Recovered/Not Resolved; RECI=Recovering/Resolving; RESE=Recovered/Resolved With Sequelae; DI=Fatal; UNK=Unknown

Source: 5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.1.1

（8）被験者番号：[redacted]（頚部脊柱管狭窄症）

被験者（[redacted]、プラセボ/KRN23 群）は、米国の 45 歳女性であり、Day 240 に「頚部脊柱管狭窄症」の重篤な有害事象を発現した。本事象は非盲検投与期間中、KRN23 の初回投与から 72 日後に発現し、入院に至った。治験責任医師は本事象の重症度を Grade 2 と判定し、治験薬との関連はないと判断した。本事象への対応で治験薬投与に対して行った措置はなかった。本事象は 6 日後には消失し、投与は継続していた（5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.1.4）。

被験者の病歴には、XLH、末梢神経障害及び抑うつがあった。また、併用薬として、XLH による疼痛に対するセレコキシブ、エキセドリンマイグレイン、ナプロキセン、ヒドロコドン及びチザニジン、抑うつに対するシタロプラム、神経障害悪化に対するプレガバリン、単純ヘルペスに対するアシクロビルを使用していた（5.3.5.1-2 Listing 16.2.4.5）。

被験者は治験への登録から 3 ヵ月程たった頃より両手両足に錯感覚を発症した。Day 113 の CT 検査及び Day 143 の MRI で診断が確定し、外科的処置が勧められた。被験者は Day 240 に入院し、頚部脊柱管狭窄症の治療のため椎弓切除術を受けた。被験者は入院から 5 日後に回復した。脊柱管狭窄症の事象は原疾患である XLH に起因するものと判断された。

当該被験者で発現したその他の有害事象（[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]
一般・全身障害および投与部位の状態／注射部位内出血	20[redacted]/4/2	20[redacted]/4/10	MID	NR	NON	NON	RECD
感染症および寄生虫症／上気道感染	20[redacted]/4/24	20[redacted]/4/28	MID	NR	NON	MED	RECD
神経系障害／末梢性ニューロパチー	20[redacted]/6/6	-	MID	NR	NON	MED	RECI
神経系障害／錯感覚	20[redacted]/7	-	MID	NR	NON	NON	RECI
一般・全身障害および投与部位の状態 ／注射部位反応	20[redacted]/8/18	20[redacted]/8/18	MID	POR	NON	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害／背部痛	20[redacted]/9/22	-	MOD	NR	NON	MED	RECI
感染症および寄生虫症／口腔ヘルペス	20[redacted]/11/8	20[redacted]/11/16	MID	NR	NON	MED	RECD
神経系障害／錯感覚	20[redacted]/1/10	-	MID	NR	NON	NON	RECI
精神障害／うつ病	20[redacted]/4/20	-	MID	NR	NON	MED	RECI
血液およびリンパ系障害／貧血	20[redacted]/4/28	-	MID	NR	NON	MED	RECI

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
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; NON=None.
e: RECD=Recovered/Resolved; NR=Not Recovered/Not Resolved; RECI=Recovering/Resolving; RESE=Recovered/Resolved With Sequelae; DI=Fatal; UNK=Unknown
Source: 5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.1.1

（9）被験者番号：[redacted]（関節可動域低下）

被験者（[redacted]、プラセボ/KRN23 群）は米国の 42 歳女性であり、KRN23 の直近の非盲検投与から 17 日後にあたる Day 360 に「関節可動域低下」の重篤な有害事象（医師診断名：頚部可動域の減少）が発現した。

被験者の病歴には、XLH、胃食道逆流症、回転性めまい、下肢静止不能、高コレステロール、心痙攣、不安、骨関節痛があった。スクリーニング時、被験者は頸部可動域の減少を訴えていた。

24 週間の二重盲検投与後、被験者は治験の非盲検期に引き続き参加し、非盲検下で KRN23 の SC 投与を開始した。

Day 350 に、被験者は頸部可動域の減少のため入院した。同日、頸髄の除圧のため予定されていた C2～C7 の椎弓切除術が実施された。被験者は手術前にプロメタジン（経口）、メトカルバモール（経口）、酒石酸水素ヒドロコドン／アセトアミノフェン合剤、ドクサートナトリウム（経口）を投与された。

術中合併症はなかった。

入院中、被験者に急性イベントは発現せず、自力で排尿し、うまく歩行することができた。疼痛は経口疼痛薬を服用することでよくコントロールされていた。被験者は Day 352 に退院した。頸部可動域の減少は消失していなかったが、安定した状態であった。

本事象への対応で治験薬に対して行った措置はなく、治療は継続された。

治験責任医師は計画的な椎弓切除術（頸部可動域の減少による）のために入院となった本事象を Grade 3 と判定し、治験薬との関連はないと判断した。

当該被験者で発現したその他の有害事象（[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／尿路感染	20[redacted]/4/28	20[redacted]/5/5	MID	NR	NA	MED	RECD
感染症および寄生虫症／真菌感染	20[redacted]/6/20	20[redacted]/6/23	MID	NR	NON	MED	RECD
感染症および寄生虫症／尿路感染	20[redacted]/6/20	20[redacted]/6/23	MID	NR	NON	MED	RECD
神経系障害／下肢静止不能症候群	20[redacted]/7/5	-	MID	POR	NON	NON	NR
耳および迷路障害／回転性めまい	20[redacted]/9/18	20[redacted]/9/28	MOD	PNR	NON	MED	RECD
耳および迷路障害／回転性めまい	20[redacted]/9/30	-	MID	NR	NON	NON	NR
感染症および寄生虫症／耳感染	20[redacted]/10/18	20[redacted]/10/28	MOD	NR	NON	MED	RECD
神経系障害／下肢静止不能症候群	20[redacted]/12/5	-	MOD	POR	NON	NON	NR
傷害、中毒および処置合併症／処置による悪心	20[redacted]/4/27	20[redacted]/5/25	MID	NR	NON	MED	RECD
傷害、中毒および処置合併症／処置による疼痛	20[redacted]/4/27	-	MID	NR	NON	MED	RECI

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
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; NON=None.
e: RECD=Recovered/Resolved; NR=Not Recovered/Not Resolved; RECI=Recovering/Resolving; RESE=Recovered/Resolved With Sequelae; DI=Fatal; UNK=Unknown
Source: 5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.1.1

（10）被験者番号：[redacted]（歯周病）

被験者（[redacted]、プラセボ/KRN23 群）はフランスの 56 歳女性であり、KRN23 の直近の非盲検投与から 9 日後の Day 291 に「歯周病」（医師診断名：口腔歯科疾患）の重篤な有害事象を発現した。

被験者の病歴は、XLH 及び上顎レベルでの極めて劣悪な歯の状態（XLH による）であった。また、併用薬はエストラジオール及びプロゲステロンであった。

24 週間の二重盲検投与後（割付け群：プラセボ）、被験者は本治験の非盲検期に引き続き参加し、KRN23 の非盲検下での SC 投与を開始した。

Day 291 に、被験者は口腔歯科疾患の治療のため計画入院した。入院は頬骨インプラントのために必要であった。被験者は予防のためのアモキシシリンナトリウム／クラブラン酸カリウム合剤、パラセタモール、パラセタモール／トラマドール合剤（経口）による治療を開始した。

手術の翌日、被験者はクロロブタノール／クロルヘキシジングルコン酸塩の口腔洗浄薬による治療を開始し、同日退院した。

Day 302 にすべての処方薬（入院中及び退院時）が中止され、口腔歯科疾患の事象は消失したと判断された。

本事象への対応で治験薬に対して行った措置はなく、投与は継続していた。

治験責任医師はこの口腔歯科疾患の事象を Grade 3 と判定し、治験薬との関連はないと判断した。また、治験責任医師は本事象を XLH によるものと判断した。

当該被験者で発現したその他の有害事象（[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]
血管障害／末梢静脈疾患	20[redacted]/7/11	20[redacted]/9/1	MID	NR	NON	MED	RECD
臨床検査／血中トリグリセリド増加	20[redacted]/7/19	-	MID	NR	NON	NON	NR
代謝および栄養障害／高コレステロール血症	20[redacted]/7/19	-	MID	NR	NON	NON	NR
筋骨格系および結合組織障害／関節痛	20[redacted]/8/26	20[redacted]/1/6	MOD	PNR	NON	MED	RECD
感染症および寄生虫症／鼻咽頭炎	20[redacted]/12/20	20[redacted]/12/25	MID	NR	NON	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害／開口障害	20[redacted]/4	20[redacted]/6/1	MOD	NR	NON	MED	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
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; NON=None.
e: RECD=Recovered/Resolved; NR=Not Recovered/Not Resolved; RECI=Recovering/Resolving; RESE=Recovered/Resolved With Sequelae; DI=Fatal; UNK=Unknown
Source: 5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.1.1

（11）被験者番号：[redacted]（偽関節）

被験者（[redacted]、プラセボ/KRN23 群）はフランスの 19 歳男性であり、KRN23 の直近の非盲検投与から 12 日後の Day 213 に「偽関節」（医師診断名：左脛骨の偽関節）の重篤な有害事象を発現した。

被験者には左脛骨の骨切除及びアーノルド・キアリ症候群の既往があった。また、病歴として、XLH 及び慢性不眠症があった。被験者は併用薬としてナプロキセンを使用していた。

UX023-CL303 試験に組み入れる前、被験者は左脛骨の骨切除術を受けたが結果が思わしくなかった。本治験への組入れ時点で、新たな処置が必要であることはわかっていたが、予定されていなかった。

Day 111 に被験者を担当する整形外科医が左脛骨の偽関節を治療すべきと判断した。

24 週間の二重盲検投与後（割付け群：プラセボ）、被験者は本治験の非盲検期に引き続き参加し、非盲検下での KRN23 の SC 投与を開始した。

被験者は左脛骨の骨接合のため Day 213 より 3 日間、その後は再教育治療と車椅子の使用のため数週間入院した。

Day 337 には、被験者は補助なしで歩くことができるようになり、完全に回復した。

本事象への対応で KRN23 に対して行った措置はなく、投与は継続していた。

治験責任医師はこの左脛骨偽関節の事象を Grade 3 と判定し、治験薬との関連はないと判断した。また、治験責任医師は本事象を原疾患である XLH によるものと判断した。

当該被験者で発現したその他の有害事象（[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／骨痛	20[redacted]/7/30	20[redacted]/1/6	MOD	POR	NON	PROC	RECD
筋骨格系および結合組織障害／関節炎	20[redacted]/8/1	20[redacted]/9/9	MID	NR	NON	NON	RECD
傷害、中毒および処置合併症／皮下血腫	20[redacted]/8/1	20[redacted]/9/9	MID	NR	NON	NON	RECD
呼吸器、胸郭および縦隔障害／鼻漏	20[redacted]/8/29	20[redacted]/9	MID	NR	NON	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害／偽関節	20[redacted]/10/5	20[redacted]/1/15	SEV	NR	NON	NON	RECD
感染症および寄生虫症／胃腸炎	20[redacted]/10/12	20[redacted]/10/16	MID	NR	NON	MED	RECD
精神障害／不眠症	20[redacted]/1	-	MID	POR	NON	MED	NR
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）／良性副甲状腺腫瘍	20[redacted]/3/27	20[redacted]/6/22	MOD	NR	NON	NON	RECD
感染症および寄生虫症／歯膿瘍	20[redacted]/4/12	20[redacted]/4/19	MOD	NR	NON	MED	RECD
臨床検査／体重増加	20[redacted]/5/19	-	MID	POR	NON	NON	NR
感染症および寄生虫症／歯膿瘍	20[redacted]/6/1	20[redacted]/6/15	MID	NR	NON	MED	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
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; NON=None.
e: RECD=Recovered/Resolved; NR=Not Recovered/Not Resolved; RECI=Recovering/Resolving; RESE=Recovered/Resolved With Sequelae; DI=Fatal; UNK=Unknown
Source: 5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.1.1

（12）被験者番号：[redacted]（硬膜下血腫）

被験者（[redacted]、プラセボ/KRN23 群）は英国の 51 歳男性であり、KRN23 の直近の非盲検投与から 21 日後の Day 190 に「硬膜下血腫」（医師診断名：右側硬膜下血腫）の重篤な有害事象を発現した。

被験者の病歴には XLH 及び高血圧があった。また、併用薬として、パラセタモール及びジクロフェナク（両足のこわばりと脱力、腰部全体のこわばりに使用）、ラミプリル、アムロジピン、コデインリン酸塩（頭痛のため）を使用していた。

24 週間の二重盲検投与期間後（割付け群：プラセボ）、被験者は本治験の非盲検期に引き続き参加し、KRN23 の非盲検下での SC 投与を開始した。

Day 184 に、被験者は甥とチェスをしている最中に意識を失い、椅子から落ちたが、すぐに意識を回復した。翌日、被験者は更に失神エピソードを発症し、キッチンで転んでタイル張りの床に頭を打ち付け、持続的な頭痛と不眠を伴う発話困難が生じた。被験者のパートナーの報告では、被験者は前の晩に飲酒していたとのことであった。被験者は Day 188 に救急外来に来院したが、待ち時間が長かったため診察を希望しなかった。被験者は一般開業医の診察を受け、痛覚消失を告げられた。パートナーは被験者を検査のため再度救急外来に連れて行くよう助言された。2 日後、被験者は救急外来を受診し、右側硬膜下血腫と診断されて観察のため Day 193 まで入院した。入院中の CT 検査では、出血性挫傷及び小さな硬膜下血腫が認められた。その後の CT 検査では更なる変化はみられなかった。

Day 202 に被験者は嗅覚及び味覚の喪失を訴えた。

Day 213 には、右側硬膜下血腫は消失した。また、被験者は嗅覚及び味覚の消失を除いて本事象からほとんど回復したと報告されている。

被験者は一過性脳虚血発作及び不整脈の検査を受けたが異常は認められなかった。

本事象への対応で KRN23 の投与に対して行った措置はなく、投与は継続していた。

治験責任医師は本事象を Grade 3 と判定し、盲検下で投与した治験薬及び KRN23 との関連はおそらくないと判断した。

当該被験者で発現したその他の有害事象（[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／筋力低下	20[redacted]/8	-	MID	PNR	NON	NON	NR
筋骨格系および結合組織障害／筋骨格硬直	20[redacted]/8	-	MID	PNR	NON	NON	NR
筋骨格系および結合組織障害／筋力低下	20[redacted]/8/10	20[redacted]/9/20	MID	PNR	NON	MED	RECD
筋骨格系および結合組織障害／筋骨格硬直	20[redacted]/8/10	-	MID	PNR	NON	MED	NR
筋骨格系および結合組織障害／筋骨格硬直	20[redacted]/8/30	20[redacted]/9/20	MID	PNR	NON	MED	RECD
筋骨格系および結合組織障害／骨痛	20[redacted]/9/20	20[redacted]/2/18	MID	PNR	NON	MED	RECD
血管障害／高血圧	20[redacted]/9/20	-	MID	PNR	NON	MED	NR
筋骨格系および結合組織障害／筋力低下	20[redacted]/10/11	20[redacted]/10/11	MID	PNR	NON	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害／筋力低下	20[redacted]10/28	20[redacted]/10/28	MID	PNR	NON	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害／筋骨格硬直	20[redacted]/10/29	20[redacted]/10/30	MID	PNR	NON	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害／四肢痛	20[redacted]/10/29	20[redacted]/10/30	MID	PNR	NON	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害／筋骨格痛	20[redacted]/11	20[redacted]/12	MID	PNR	NON	NON	RECD
胃腸障害／消化不良	20[redacted]/11/12	20[redacted]/11/12	MID	PNR	NON	MED	RECD
神経系障害／失語症	20[redacted]/12/30	20[redacted]/1/7	SEV	PNR	NON	PROC	RECD
精神障害／錯乱状態	20[redacted]/12/30	20[redacted]/1/7	SEV	PNR	NON	PROC	RECD

当該被験者で発現したその他の有害事象（195-306）（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]
傷害、中毒および処置合併症／転倒	20[redacted]/12/30	20[redacted]/1/7	SEV	PNR	NON	PROC	RECD
傷害、中毒および処置合併症／頭部損傷	20[redacted]/12/30	20[redacted]/1/7	SEV	PNR	NON	PROC	RECD
神経系障害／頭痛	20[redacted]/12/30	20[redacted]/1/7	SEV	PNR	NON	MED, PROC	RECD
神経系障害／傾眠	20[redacted]/12/30	20[redacted]/1/7	SEV	PNR	NON	PROC	RECD
神経系障害／味覚消失	20[redacted]/1/16	-	MID	PNR	NON	MED	NR
神経系障害／無嗅覚	20[redacted]/1/16	-	MID	PNR	NON	MED	NR
筋骨格系および結合組織障害／筋骨格痛	20[redacted]/1/16	-	MID	PNR	NON	NON	NR
神経系障害／頭痛	20[redacted]/1/23	20[redacted]/1	MOD	PNR	NON	MED	RECD
感染症および寄生虫症／鼻咽頭炎	20[redacted]/2/17	20[redacted]/2/20	MID	PNR	NON	MED	RECD
筋骨格系および結合組織障害／背部痛	20[redacted]/4/1	-	MID	PNR	NON	NON	NR
筋骨格系および結合組織障害／筋骨格痛	20[redacted]/5	-	MID	PNR	NON	NON	NR

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
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; NON=None.
e: RECD=Recovered/Resolved; NR=Not Recovered/Not Resolved; RECI=Recovering/Resolving; RESE=Recovered/Resolved With Sequelae; DI=Fatal; UNK=Unknown
Source: 5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.1.1

（13）被験者番号：[redacted]（胆石症）

被験者（[redacted]、KRN23/KRN23 群）は XLH を有する 42 歳の白人女性（米国）であり、Day 438 に「胆石症」が発現した。関連する病歴は、肥満（体重 78.6 kg、身長 149 cm）、呑酸、過敏性腸症候群及び便秘であった。発現した有害事象に関連する併用薬はなかった。被験者は KRN23 群にランダム割付けされていた。

20[redacted] 年 3 月 8 日、被験者は盲検下で治験薬（1.0 mg/kg Q4W）の初回投与を受けた。20[redacted] 年 8 月 23 日、24 週間の二重盲検投与期間終了後、被験者は本治験の非盲検期に引き続き参加し、非盲検下での KRN23 の SC 投与（Q4W）を開始した。事象発現前の直近の非盲検投与日は 20[redacted] 年 5 月 2 日であった。

20[redacted]年 5 月 13 日（Day 432）、被験者は海辺でのバーベキューパーティに参加した後に嘔吐を発症した。20[redacted]年 5 月 17 日、被験者は主治医を受診し、嘔気のためゾフラン（オンダンセトロン）による治療を開始した。20[redacted] 年 5 月 19 日（Day 438）、嘔吐が続いていたため主治医を再度受診し、シプロフロキサシン及びメトロニダゾールを処方された。被験者は処方された抗生物質を服用後 30 分以内に嘔吐した。その夜緊急治療室を受診し、入院して胃腸炎と診断された。臨床検査の結果、リン値は 1.7（単位及び基準範囲は報告されず）であった。20[redacted]年 5 月 22 日、被験者は退院した。

20[redacted]年 6 月 14 日（Day 464）、被験者は、胃腸科医の経過観察で腹部超音波検査を受けるよう勧められ、検査の結果胆石症が認められたことを報告した。これにより、最終的な診断名は

胃腸炎から胆石症に変更された。被験者は胆嚢摘出術のため外科医に紹介され、20[redacted]年 7 月 7 日（Day 487）に手術が行われた。同日、胆石症は消失したと判断された。

「胆石症」の有害事象への対応で治験薬に対して行った措置はなく、投与は継続していた。治験責任医師は本事象を Grade 3 と判定し、治験薬との関連はないと判断した。本事象の正確な原因は不明であるが、催石性胆汁が原因と思われた。治験責任医師によれば、「胆石症は非常によくある臨床的問題であり、白人女性の 16.6%が一生の間に胆石を発症する。胆石症の危険因子は数多く知られており、被験者にみられた肥満もその一つである」とのことであった。

当該被験者で発現したその他の有害事象（[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／歯膿瘍	20[redacted]/2/24	20[redacted]/3/3	MOD	NR	NA	MED	RECD
胃腸障害／便秘	20[redacted]/3/8	20[redacted]/5/24	MID	NR	NON	NON	RECD
臨床検査／血中ブドウ糖増加	20[redacted]/4/11	-	MID	NR	NON	NON	NR
一般・全身障害および投与部位の状態／治癒不良	20[redacted]/5	20[redacted]/3/2	MID	NR	NON	NON	RECD
心臓障害／頻脈	20[redacted]/6/1	-	MID	NR	NON	NON	NR
神経系障害／下肢静止不能症候群	20[redacted]/8	-	MOD	POR	NON	MED	NR
筋骨格系および結合組織障害／背部痛	20[redacted]/8/22	-	MID	PNR	NON	NON	NR
代謝および栄養障害／高コレステロール血症	20[redacted]/8/23	-	MID	NR	NON	NON	NR
筋骨格系および結合組織障害／骨痛	20[redacted]/8/28	-	MOD	PNR	NON	NON	RECI
一般・全身障害および投与部位の状態／疼痛	20[redacted]/8/28	20[redacted]/1/1	MID	PNR	NON	NON	RECD
胃腸障害／歯痛	20[redacted]/9/14	20[redacted]/9	MOD	PNR	NON	MED	RECD
胃腸障害／便秘	20[redacted]/9/24	20[redacted]/1/1	MOD	NR	NON	MED	RECD
傷害、中毒および処置合併症／転倒	20[redacted]/9/30	20[redacted]/9/30	MID	NR	NON	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害／背部痛	20[redacted]/10	-	MOD	NR	NON	NON	NR
筋骨格系および結合組織障害／頚部痛	20[redacted]/10	-	MOD	NR	NON	NON	NR
血管障害／ほてり	20[redacted]/10/11	-	MID	NR	NON	NON	NR
胃腸障害／悪心	20[redacted]/10/11	20[redacted]/10/11	MID	NR	NON	NON	RECD
精神障害／悪夢	20[redacted]/10/13	-	MID	NR	NON	MED	NR
筋骨格系および結合組織障害／関節痛	20[redacted]/11/12	-	MID	NR	NON	MED	NR
傷害、中毒および処置合併症／歯牙損傷	20[redacted]/11/27	20[redacted]/11/27	MOD	NR	NON	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／疲労	20[redacted]/12/9	20[redacted]/12/12	MOD	NR	NON	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害／骨痛	20[redacted]/1/4	20[redacted]/1/6	MOD	NR	NON	NON	RECD
感染症および寄生虫症／歯膿瘍	20[redacted]/2/5	20[redacted]/2/15	MOD	NR	NON	MED	RECD
胃腸障害／血便排泄	20[redacted]/2/14	20[redacted]/2/14	MID	NR	NON	NON	RECD

当該被験者で発現したその他の有害事象（[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]
皮膚および皮下組織障害／そう痒症	20[redacted]/2/28	20[redacted]/2/28	MID	NR	NON	MED	RECD
代謝および栄養障害／食欲減退	20[redacted]/5	-	MID	NR	NON	NON	NR
肝胆道系障害／胆石症	20[redacted]/5/14	20[redacted]/5/18	MID	NR	NON	MED	RECD
胃腸障害／悪心	20[redacted]/5/14	-	MID	NR	NON	MED	NR

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
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; NON=None.
e: RECD=Recovered/Resolved; NR=Not Recovered/Not Resolved; RECI=Recovering/Resolving; RESE=Recovered/Resolved With Sequelae; DI=Fatal; UNK=Unknown
Source: 5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.1.1

（14）被験者番号：[redacted]（大腸炎）

被験者（[redacted]、KRN23/KRN23 群）は XLH を有する米国の 42 歳女性であり、Day 336 に「大腸炎」を発現した。被験者には軟便の既往があった（20[redacted]年 4 月 14 日～消失日不明）。既往歴として、クローン病が疑われる長期の消化器障害（未診断）があった。家族歴として、兄（弟）に腸憩室炎があった。併用及び併用が疑われる薬剤は、イブプロフェンの長期使用であった。

20[redacted]年 6 月 14 日、被験者は盲検下での治験薬投与を開始した（割付け群：KRN23）。24 週間の二重盲検投与後、被験者は本治験の非盲検期に引き続き参加し、20[redacted]年 11 月 28 日に KRN23 の非盲検下での SC 投与を開始した。「大腸炎」の事象が発現する前の直近の非盲検投与日は 20[redacted]年 5 月 15 日であり、KRN23 1 mg/kg が SC 投与された。

20[redacted]年 5 月 15 日（Day 336）、被験者は重度の腹痛と下痢を訴えた。20[redacted]年 5 月 24 日（Day 345）、腹部及び骨盤の CT 検査の結果、炎症の続発症と考えられる中毒性巨大結腸を示唆する、びまん性の結腸壁肥厚及び拡張、並びに 4 cm の左卵巣嚢腫が認められた。被験者は症状が持続した状態で入院し、原因不明の大腸炎と診断された。被験者は抗生物質の投与を受け、保存的に管理された。また、内視鏡下での生検で複数の結腸潰瘍が認められた。20[redacted]年 5 月 27 日（Day 348）、再度実施された腹部及び骨盤の CT 検査では、大腸炎を示唆する軽度の結腸壁肥厚、両側股関節付近の骨関節炎による中等度の変形、3.5 cm の左付属器嚢腫が認められた。2017 年 5 月 31 日（Day 352）、腹部及び骨盤の CT 血管造影が実施され、管腔内血栓の所見を伴わない腹部大動脈及び近位内臓枝の開存、虚血性大腸炎が懸念される上行結腸及び近位横行結腸の持続的な拡張と腸管肥厚、左側結腸周辺溝の持続性腹水、卵巣とみられる左付属器の嚢胞性腫瘤が認められた。

被験者の入院中、培養検査は陰性であった。結腸生検の結果は虚血性大腸炎又はクロストリジウム・ディフィシル腸炎であったが、クロストリジウム・ディフィシル・パネルも陰性を示した。しかし、被験者は引き続き経口バンコマイシンによる経験的治療を 10 日間受けた。また、食道・胃十二指腸鏡検査が実施され、カンジダ症を示唆する所見が認められたことからジフルカン（フルコナゾール）及び完全静脈栄養による治療を開始した。被験者は保存的に管理され、続いて流動食を開始した。症状は徐々に改善し、20[redacted]年 6 月 9 日（Day 361）には大腸炎の事象が消失したと判断されて退院した。

入院のため、被験者は 20[redacted]年 6 月 13 日の往診による治験薬投与を受けることができなかったが、20[redacted]年 7 月 12 日には往診による治験薬投与を受け、有害事象や大腸炎の症状は報告されなかった。事象への対応で KRN23 の非盲検投与に対して行った措置はなく、投与は継続していた。

治験責任医師は本事象を Grade 3 と判定し、治験薬とはおそらく関連なしと判断した。大腸炎の感染の原因は特定されなかった。治験責任医師の報告では、非ステロイド性抗炎症薬の使用が虚血性大腸炎の発現リスクとなることが知られていることから、この大腸炎は被験者がイブプロフェンを長期使用していたことによる可能性があるとのことであった。このため、被験者はイブプロフェンの使用を中止し、チレノール（パラセタモール）の頓用に切り替えた。

当該被験者で発現したその他の有害事象（[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／筋痙縮	20[redacted]/6/28	20[redacted]/6/30	SEV	NR	NON	MED	RECD
血管障害／高血圧	20[redacted]/7/12	-	MID	NR	NON	MED	NR
傷害、中毒および処置合併症／処置による疼痛	20[redacted]/7/12	20[redacted]/7/21	MOD	NR	NON	MED	RECD
感染症および寄生虫症／歯膿瘍	20[redacted]/7/26	20[redacted]/8/5	MOD	NR	NON	MED	RECD
臨床検査／ヘモグロビン減少	20[redacted]/12	20[redacted]/5/15	MID	NR	NON	MED	RECD
胃腸障害／下痢	20[redacted]/4/14	20[redacted]/6/9	MID	PNR	NON	NON	RECD
感染症および寄生虫症／食道カンジダ症	20[redacted]/5/24	20[redacted]/6/9	MOD	NR	NON	MED, PROC	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
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; NON=None.
e: RECD=Recovered/Resolved; NR=Not Recovered/Not Resolved; RECI=Recovering/Resolving; RESE=Recovered/Resolved With Sequelae; DI=Fatal; UNK=Unknown
Source: 5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.1.1

（15）被験者番号：[redacted]（処置による悪心及び処置による嘔吐）

被験者（[redacted]、KRN23/KRN23 群）は米国の 56 歳女性であり、KRN23 の直近の非盲検投与から 24 日後の Day 329 に「処置による悪心」及び「処置による嘔吐」の重篤な有害事象を発現した。

被験者の病歴には XLH 及び膝関節手術があった。治験薬投与開始前、スクリーニング来院日 1 の腎超音波検査で偶然多数の胆嚢ポリープが発見された。また。併用薬はロサルタン、ロスバスタチン及びオメプラゾールであった。

24 週間の二重盲検投与後（割付け群：KRN23）、被験者は本治験の非盲検期に引き続き参加し、非盲検下での KRN23 の SC 投与を開始した。

Day 252 に腹部膨満及び腹痛の症状を発症し、経口オメプラゾール 40 mg 1 日 1 回をトライアルとして処方された。

Day 280 に実施された超音波検査で、胆嚢に複数のポリープが認められた。

Day 329 には、予定されていた日帰りの腹腔鏡下胆嚢摘出術を受けるため入院した。手術後、被験者は悪心及び嘔吐を発症した。治療薬として、プロメタジン及びケトロラクが投与された。被験者は病院に一泊し、悪心と嘔吐が消失したため翌日退院した。被験者はファモチジンを 1 回、術後の鎮痛用のトラマドールを 1 日 2 回経口投与された。

治験責任医師は「処置による悪心」及び「処置による嘔吐」の事象を Grade 2 と判定し、非盲検投与期に投与された KRN23 との関連はないと判断した。手術時の麻酔がこれに代わる原因として報告されている。

当該被験者で発現したその他の有害事象（[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]
一般・全身障害および投与部位の状態／注射部位反応	20[redacted]/3/19	20[redacted]/3/20	MID	RE	NON	NON	RECD
神経系障害／下肢静止不能症候群	20[redacted]/4/2	-	MID	POR	NON	NON	NR
胃腸障害／下痢	20[redacted]/4/6	20[redacted]/4/7	MID	PNR	NON	NON	RECD
胃腸障害／下痢	20[redacted]/4/10	20[redacted]/4/10	MID	PNR	NON	NON	RECD
感染症および寄生虫症／インフルエンザ	20[redacted]/4/16	20[redacted]/4/24	MOD	NR	NON	MED	RECD
呼吸器、胸郭および縦隔障害／副鼻腔うっ血	20[redacted]/4/22	20[redacted]/4/24	MID	NR	NON	MED	RECD
傷害、中毒および処置合併症／処置による疼痛	20[redacted]/5/6	20[redacted]/5/10	MID	NR	NON	MED	RECD
胃腸障害／便秘	20[redacted]/5/8	20[redacted]/5/11	MID	PNR	NON	MED	RECD
皮膚および皮下組織障害／接触蕁麻疹	20[redacted]/5/29	20[redacted]/6/2	MOD	NR	NON	MED	RECD
筋骨格系および結合組織障害／背部痛	20[redacted]/6/27	20[redacted]/7/12	MOD	PNR	NON	MED	RECD
耳および迷路障害／乗物酔い	20[redacted]/7/7	20[redacted]/7/7	MID	NR	NON	MED	RECD
耳および迷路障害／ 乗物酔い	20[redacted]/7/11	20[redacted]/7/11	MID	NR	NON	MED	RECD
生殖系および乳房障害／月経困難症	20[redacted]/7/24	20[redacted]/7/24	MID	NR	NON	MED	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]/8/5	20[redacted]/8/5	MID	RE	NON	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害／四肢痛	20[redacted]/8/27	20[redacted]/8/29	MID	PNR	NON	MED	RECD
神経系障害／副鼻腔炎に伴う頭痛	20[redacted]/9/7	20[redacted]/9/9	MID	PNR	NON	MED	RECD
生殖系および乳房障害／月経困難症	20[redacted]/9/16	20[redacted]/9/18	MID	PNR	NON	MED	RECD
胃腸障害／腹部膨満	20[redacted]/10/12	20[redacted]/11/22	MID	PNR	NON	NON	RECD
胃腸障害／便通不規則	20[redacted]/10/12	20[redacted]/10/14	MID	PNR	NON	NON	RECD
生殖系および乳房障害／月経困難症	20[redacted]/10/12	20[redacted]/10/12	MID	PNR	NON	MED	RECD
胃腸障害／腹部膨満	20[redacted]/11/23	-	MID	PNR	NON	MED	NR
胃腸障害／腹痛	20[redacted]11/23	-	MOD	PNR	NON	MED	NR
生殖系および乳房障害／月経困難症	20[redacted]/12/7	20[redacted]/12/7	MID	PNR	NON	MED	RECD

当該被験者で発現したその他の有害事象（[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]
生殖系および乳房障害／不規則月経	20[redacted]/2/1	-	MID	NR	NON	NON	NR
生殖系および乳房障害／月経困難症	20[redacted]/2/5	20[redacted]/2/6	MID	NR	NON	MED	RECD
胃腸障害／便秘	20[redacted]/2/9	20[redacted]/2/16	MID	PNR	NON	MED	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／適用部位蕁麻疹	20[redacted]/2/28	20[redacted]/3/31	MOD	NR	NON	MED	RECD
皮膚および皮下組織障害／そう痒症	20[redacted]/2/28	20[redacted]/3/31	MOD	NR	NON	MED	RECD
血管障害／ほてり	20[redacted]/3/20	20[redacted]/4/30	MID	NR	NON	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害／筋肉痛	20[redacted]/4/2	20[redacted]/4/2	MID	NR	NON	MED	RECD
生殖系および乳房障害／月経困難症	20[redacted]/5/5	20[redacted]/5/5	MID	NR	NON	MED	RECD
呼吸器、胸郭および縦隔障害／咳嗽	20[redacted]/5/26	20[redacted]/6/3	MID	PNR	NON	MED	RECD
呼吸器、胸郭および縦隔障害／気道うっ血	20[redacted]/5/26	20[redacted]/6/3	MID	PNR	NON	MED	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
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; NON=None.
e: RECD=Recovered/Resolved; NR=Not Recovered/Not Resolved; RECI=Recovering/Resolving; RESE=Recovered/Resolved With Sequelae; DI=Fatal; UNK=Unknown
Source: 5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.1.1

（16）被験者番号：[redacted]（脊椎管狭窄症及び脊髄症）

被験者（[redacted]、KRN23/KRN23 群）は米国の 47 歳女性であり、KRN23 の直近の非盲検投与から 23 日後の Day 220 に「脊柱管狭窄症」及び「脊髄症」（医師診断名：脊柱管狭窄症の悪化、急性脊髄症）の重篤な有害事象が発現した。

被験者の病歴には、XLH の他に、複数レベルの脊柱管狭窄症、椎弓切除（C2/C6［20[redacted]年］、C6/T3、L3/L5）、後縦靭帯の骨化、高血圧があった。被験者は Day 380 に「十二指腸潰瘍」の重篤な有害事象を発現した。併用薬は、バルタルサン、塩酸シクロベンザプリン、フルオキセチン、ナプロキセン、パラセタモール／オキシコドン塩酸塩合剤であった。

Day 170 に Week 24 来院の 6MWT を行っていたとき、被験者は自分が以前より歩行が弱くなっていることに初めて気づいた。その後の数週間、被験者は自分の足に疲労感と脱力感があることに気づき、右足を引きずっていた。また、被験者には元々右半身にしびれがあったが、これが悪化したと感じた。

24 週間の二重盲検投与後（割付け群：KRN23）、被験者は本治験の非盲検期に引き続き参加し、非盲検下での KRN23 の SC 投与を開始した。

Day 217 に被験者は、長時間座っていた後に立ち上がった際、左足を引きずっていることに気づいた。腰椎 MRI 検査で、L4/L5 の重度の狭窄及び円錐付近の脊髄信号の変化が認められた。

Day 218 に新たに MRI 検査を行った結果、頸椎後縦靭帯全体の著しい骨化と外科的除圧にもかかわらず生じた C5/6 及び C6/7 の脊髄変形、脊髄軟化症の所見、急性脊髄症よりも慢性脊髄軟化症に典型的と思われる数箇所の小さな T2 高信号域が認められた。過去に C3/4 から T2/3 に

至る椎弓切除が行われていた。複数レベルの神経孔狭窄が椎間関節症及び錐体鉤状突起関節症に関連して検出された。また、複数レベルの脊柱管狭窄症は主として椎間関節症に関連して検出され、T10/11、T11/12 において特に重度であった。T10/11 には重度の脊柱管狭窄が、椎間関節症、変形と軽度の脊髄内 T2 高信号を伴う椎体終板の骨棘形成に関連して認められた。T10/11 での脊髄内 T2 高信号は、急性脊髄症を示唆するものであった。重度の両側神経孔狭窄が認められた。T11/12 では、椎間関節症及び骨棘形成に関連して重度の脊柱管狭窄が認められた。脊髄には変形がみられたが、脊髄信号の明らかな変化はなかった。T8/9 及び T9/10 の脊髄に脊髄軟化症が疑われた。脊柱管狭窄を伴わない複数レベルの神経孔狭窄が認められ、T1/2 及び T2/3 には椎間関節症に関連した軽度の神経孔狭窄が、T3/4 には椎間関節症に関連した中等度の左神経孔狭窄が認められた。T4/5 には中等度～重度の右神経孔狭窄が認められたが、左神経孔には認められなかった。同日の CT 検査では、急性骨折や同じ Day 218 に実施された MRI 検査との重大な違いはなく、重度の椎間関節症及び複数の終板骨棘形成が、複数レベルの脊柱管狭窄及び神経孔狭窄を伴って腰椎全体に認められた。腰部脊柱管狭窄症は L4/5 で最も重度であった。L4/5 では両側関節間部欠損、重度の椎間関節症及び前方すべりによって、脊柱管がほぼ完全に狭窄していた。脊髄及び神経根は CT では適切に評価できなかったが、複数レベルの圧迫があることはほぼ確実と結論された。MRI の結果に基づき、被験者は馬尾症候群及び脊椎すべり症の治療のため外科的処置を受けるよう勧められた。

Day 220 に、被験者は進行する歩行困難と臀部のしびれ、尿・便失禁の疑いにより入院した。検査の結果、T10/11 の脊髄内 T2 高信号は脊髄症の活動性を反映していることが懸念された。

診察時、被験者は両側（左側）の極度脱力感、臀部中央のしびれ感、両足指の背屈を訴えた。ステロイドを IV 投与したが、足の脱力感はほとんど改善しなかった。被験者は T10/22 の胸椎椎弓切除術を受けた。硬膜と脊椎が癒着しており、神経外科医は硬膜を骨から離すのに数回引きはがさなければならず、このため脳脊髄液漏が生じた。神経外科医はこの骨と硬膜の癒着のため T10/11 の狭窄を緩和するのは困難と考えた。その夜、被験者の二酸化炭素は 19 mmol/L（正常範囲 : 21～31）、グルコースは 175 mg/dL、カルシウム濃度は 7.6 mg/dL（正常範囲 : 8.4～10.5）であった。

Day 225 には、グルコース 150 mg/dL、カルシウム濃度 8.2 mg/dL、白血球 13.81 K/cu mm、好中球分画 80.7%、リンパ球分画 10.1%、好酸球分画 0.1%、好中球絶対数 11.15 K/cu mm、未成熟顆粒球絶対数 0.10 K/cu mm、好酸球絶対数 0.01 K/cu mm であった。

被験者は理学療法及び作業療法を受けていくぶん可動性を取り戻した。

Day 486 の時点で、脊柱管狭窄症の悪化及び急性脊髄症の事象は未回復とみなされていた。

これらの事象への対応で KRN23 に対して行った措置はなく、投与は継続していた。

治験責任医師はこれらの事象を入院に至った重大な医学的事象と評価し、「脊柱管狭窄症」の悪化を Grade 3、「急性脊髄炎」を Grade 2 と判定した。

いずれの事象も盲検下で投与した治験薬との関連はおそらくなく、被験者が元々発症していた XLH による複数レベルの脊柱管狭窄によるものと判定された。

当該被験者で発現したその他の有害事象（[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／筋痙縮	20[redacted]6	-	MID	NR	NON	MED	NR
代謝および栄養障害／低カルシウム血症	20[redacted]/6/24	20[redacted]/7/12	MID	POR	NON	NON	RECD
臨床検査／血中副甲状腺ホルモン増加	20[redacted]/6/29	-	MID	POR	NON	NON	RECI
腎および尿路障害／水腎症	20[redacted]/11/28	-	MID	PNR	NON	NON	NR
一般・全身障害および投与部位の状態／疲労	20[redacted]/12/21	-	MID	PNR	NON	NON	NR
一般・全身障害および投与部位の状態／歩行障害	20[redacted]/12/21	-	MOD	PNR	NON	MED	NR
筋骨格系および結合組織障害／筋力低下	20[redacted]/5/16	20[redacted]8/1	MID	NR	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
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; NON=None.
e: RECD=Recovered/Resolved; NR=Not Recovered/Not Resolved; RECI=Recovering/Resolving; RESE=Recovered/Resolved With Sequelae; DI=Fatal; UNK=Unknown
Source: 5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.1.1

（17）被験者番号：[redacted]（筋骨格痛）

被験者（[redacted]、KRN23/KRN23 群）はフランスの 36 歳男性であり、KRN23 の直近の非盲検投与から 23 日後の Day 247 に、「筋骨格痛」（医師診断名：XLH による疼痛の悪化（腰椎及び股関節部の筋骨格痛））の重篤な有害事象を発現した。

被験者の病歴は、XLH、慢性頭痛、耳鳴及びくも膜嚢胞であった。本治験のスクリーニング期間中に、被験者は Grade 3 の「頭痛」の重篤な有害事象を発現した。被験者の併用薬は、パラセタモール／コデイン、ケトプロフェン、ゾルミトリプタン、アセチルロイシンであった。

24 週間の二重盲検投与後（割付け群：KRN23）、被験者は本治験の非盲検期に引き続き参加し、非盲検下での KRN23 の SC 投与を開始した。

XLH による疼痛（腰椎及び股関節部の筋骨格痛）が全般的に悪化したため、被験者は Day 247 に入院した。被験者は腰椎と股関節部に動きにかかわらず痛みがあり、昼も夜も妨げとなり、疼痛薬を増量しなければならないと訴えた。痛みを増加させるような外傷やその他の事象は確認されなかった。

被験者の妻は被験者が意識変容（欠神と思われる）のエピソードを発症したことを報告し、高用量のコデインと睡眠不足が原因と考えると述べた。また、被験者はコデインに関連すると思われるそう痒も訴えた。被験者は生化学検査及びホルモン検査、臨床放射線、リウマチ、疼痛及び神経学的検査のために入院した。

入院中、炎症症候群の生物学的所見は認められなかった。EEG に特記すべき所見や異常はなかった。

放射線検査では、L4/5 及び L5/S の椎間板ヘルニア、仙腸関節の強直、関節突起のびらんが認められた。コデインをベースとするすべての疼痛薬を中止したが、被験者に問題は生じなかっ

た。新たな疼痛薬として、ネフォパムとパラセタモールの合剤、経口オキシコドン、リドカイン経皮パッチの使用を開始した。

Day 253 に、XLH による疼痛の悪化は消失し、被験者は退院した。

本事象への対応で治験薬投与に対して行った措置はなく、投与は継続していた。

治験責任医師は XLH による疼痛の悪化（腰椎及び股関節部の筋骨格痛）の事象を Grade 3 と判定し、KRN23 の非盲検下での投与開始と痛みの増加との間につながりがないことから、治験薬との関連はおそらくないと判断した。痛みの増加、そう痒及び意識変容は、コデインの過量投与に関連したものと考えられた。

当該被験者で発現したその他の有害事象（[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]
神経系障害／頭痛	20[redacted]/5/7	20[redacted]/5/8	SEV	NR	NA	MED	RECD
腎および尿路障害／高カルシウム尿症	20[redacted]/5/16	20[redacted]/8/9	MID	NR	NA	NON	RECD
呼吸器、胸郭および縦隔障害／咳嗽	20[redacted]/8/8	20[redacted]/8/11	MID	NR	NON	NON	RECD
神経系障害／浮動性めまい	20[redacted]/8/9	20[redacted]/8/10	MID	NR	NON	NON	RECD
耳および迷路障害／耳不快感	20[redacted]/8/9	20[redacted]/8/10	MID	NR	NON	NON	RECD
胃腸障害／嘔吐	20[redacted]/8/9	20[redacted]/8/10	MID	NR	NON	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害／椎間板突出	20[redacted]/2/13	-	MID	NR	NON	NON	NR
筋骨格系および結合組織障害／筋痙縮	20[redacted]/5	20[redacted]/6/15	MID	POR	NON	MED	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
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; NON=None.
e: RECD=Recovered/Resolved; NR=Not Recovered/Not Resolved; RECI=Recovering/Resolving; RESE=Recovered/Resolved With Sequelae; DI=Fatal; UNK=Unknown
Source: 5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.1.1

データカットオフ後

（18）被験者番号：[redacted]（認知障害発作）

被験者（[redacted]、プラセボ/KRN23 群）は米国の 46 歳女性であり、KRN23 の直近の非盲検投与から 19 日後の Day 468 に「認知障害発作」（医師診断名：複雑部分発作）の重篤な有害事象を発現した。

被験者の病歴には XLH 及び XLH による疼痛に加え、単純ヘルペス、片頭痛、線維筋痛症、ビタミン D 欠乏症、高血圧、胃逆流症、不安、抑うつ、複雑部分発作、咳嗽、埋込み型心臓モニタの使用があった。関連する併用薬として、フロセミド、塩化カリウム、塩酸フルオキセチン、グアイフェネシン、アモキシシリン／クラブラン酸、レベチラセタム、アテノロール、ラモトリギン、トピラマート、バラシクロビル、ビタミン D3、パントプラゾールを使用していた。

24 週間の二重盲検期終了後（割付け群：プラセボ）、被験者は本治験の非盲検期に引き続き参加し、非盲検下での KRN23 の SC 投与を開始した。

被験者には 1 年以上前から発作症状があり、それらは失神寸前の状態、重度の脱力感、複雑部分発作と記録されていた。これらの症状の原因については被験者を治療した担当医によって意見が様々であった。

Day 468 に、被験者は（症状の悪化に対処するためではなく）5 日間の脳波モニタリングで複雑部分発作の検査をするために入院した。本報告の時点で、最終的な脳波モニタリングの結果は入手できていないが、神経学的検査の結果は正常であった。被験者によれば発作活動はなく、来院記録によれば入院中に発作症状はみられなかった。正確な診断はされていないが、検査の結論は、状態に変化はない（悪化がみられない）というものであった。

被験者は Day 473 に退院し、同日、本事象は「回復」したと判断された。

本事象への対応で治験薬投与に対して行った措置はなく、投与は継続していた。

治験責任医師はこの複雑部分発作の事象を Grade 1 と判定し、治験薬との関連はないと判断した。

当該被験者で発現したその他の有害事象（[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／上気道感染	20[redacted]/6/8	20[redacted]/6/18	MID	NR	NA	MED	RECD
筋骨格系および結合組織障害／関節痛	20[redacted]/6/20	-	MID	PNR	NON	NON	NR
精神障害／うつ病	20[redacted]/8	-	MID	PNR	NON	MED	NR
神経系障害／失神寸前の状態	20[redacted]/8/14	20[redacted]/8/14	SEV	PNR	NON	MED	RECD
神経系障害／失神寸前の状態	20[redacted]/9/9	20[redacted]/9/10	SEV	PNR	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]/9/27	20[redacted]/9/27	MID	PRR	NON	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／無力症	20[redacted]/10/7	20[redacted]/10/7	SEV	PNR	NON	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／無力症	20[redacted]/10/8	20[redacted]/10/8	SEV	PNR	NON	NON	RECD
神経系障害／頭痛	20[redacted]/10/13	20[redacted]/10/27	MID	PNR	NON	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／無力症	20[redacted]/10/19	20[redacted]/10/19	SEV	PNR	NON	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害／頚部痛	20[redacted]/10/19	20[redacted]/10/19	MID	PNR	NON	NON	RECD
腎および尿路障害／腎石灰沈着症	20[redacted]/11/21	20[redacted]/5/15	MID	POR	NON	NON	RECD
神経系障害／部分発作	20[redacted]/12/6	-	MID	PNR	NON	MED	NR
筋骨格系および結合組織障害／関節痛	20[redacted]/2/12	20[redacted]/5/1	MID	PNR	NON	NON	RECD
感染症および寄生虫症／インフルエンザ	20[redacted]/3/13	20[redacted]/3/23	MID	PNR	NON	MED	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／疲労	20[redacted]/4/10	20[redacted]/4/12	MID	PNR	NON	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／胸痛	20[redacted]/5/12	20[redacted]/5/12	MOD	PNR	NON	NON	RECD
生殖系および乳房障害／子宮付属器嚢胞	20[redacted]/5/15	-	MOD	PNR	NON	NON	NR

当該被験者で発現したその他の有害事象（1[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]
感染症および寄生虫症／上気道感染	20[redacted]/5/26	-	MID	PNR	NON	MED	NR

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
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; NON=None.
e: RECD=Recovered/Resolved; NR=Not Recovered/Not Resolved; RECI=Recovering/Resolving; RESE=Recovered/Resolved With Sequelae; DI=Fatal; UNK=Unknown
Source: 5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.1.1

（19）被験者番号：[redacted]（良性副甲状腺腫瘍）

被験者（[redacted]、プラセボ/KRN23 群）はフランスの 20 歳男性であり、KRN23 の直近の非盲検投与から 6 日後の Day 370 に、「良性副甲状腺腫瘍」（医師診断名：副甲状腺腺腫）の重篤な有害事象が発現した。

被験者の病歴には、XLH、XLH による疼痛、アーノルド・キアリ症候群、右脛骨切除、慢性不眠があった。また、併用薬はナプロキセンであった。

ベースライン時、被験者の血清カルシウム値は 2.56 mmol/L（基準範囲：2.15～2.55 mmol/L）であり、XLH に罹患していることを考えれば臨床的に重大とはみなされなかった。本治験への組入れ時より、被験者の血清カルシウム値は増加し、PTH 濃度が高値であった。

24 週間の二重盲検期終了後、被験者は本治験の非盲検期に引き続き参加し、非盲検下での KRN23 の SC 投与を開始した。

Day 284 に Tc-MIBI シンチグラフィーで複数の副甲状腺に線腫が認められた。Day 336 の PTH 濃度は 8.35 pmol/L（基準範囲：1.48～7.63 pmol/L）であった。Day 371 の血清カルシウム値は 2.51 mmol/L であり、被験者は同日副甲状腺切除術を受けるため入院した。手術翌日の血清カルシウム値は 2.06 mmol/L であった。手術から 2 日後の PTH 濃度は 49 pg/mL、血清カルシウム値は 2.16 mmol/L であった。

本事象は Day 374（手術の 2 日後）に消失し、被験者は退院した。

本事象への対応で治験薬投与に対して行った措置はなく、投与は継続していた。

被験者はこの副甲状腺腺腫の事象を Grade 2 と判定し、非盲検下で投与した KRN23 との関連はないと判断した。副甲状腺機能亢進症がこれに代わる原因として報告されている。

当該被験者で発現したその他の有害事象（[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／骨痛	20[redacted]/7/30	20[redacted]/1/16	MOD	POR	NON	PROC	RECD
筋骨格系および結合組織障害／関節炎	20[redacted]/8/1	20[redacted]/9/9	MID	NR	NON	NON	RECD
傷害、中毒および処置合併症／皮下血腫	20[redacted]/8/1	20[redacted]/9/9	MID	NR	NON	NON	RECD

当該被験者で発現したその他の有害事象（[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]
呼吸器、胸郭および縦隔障害／鼻漏	20[redacted]/8/29	20[redacted]/9	MID	NR	NON	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害／偽関節	20[redacted]/10/5	20[redacted]/1/15	SEV	NR	NON	NON	RECD
感染症および寄生虫症／胃腸炎	20[redacted]/10/12	20[redacted]/10/16	MID	NR	NON	MED	RECD
精神障害／不眠症	20[redacted]/1	-	MID	POR	NON	MED	NR
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）／良性副甲状腺腫瘍	20[redacted]/3/27	20[redacted]/6/22	MOD	NR	NON	NON	RECD
感染症および寄生虫症／歯膿瘍	20[redacted]/4/12	20[redacted]/4/19	MOD	NR	NON	MED	RECD
臨床検査／体重増加	20[redacted]/5/19	-	MID	POR	NON	NON	NR
感染症および寄生虫症／歯膿瘍	20[redacted]/6/1	20[redacted]/6/15	MID	NR	NON	MED	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
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; NON=None.
e: RECD=Recovered/Resolved; NR=Not Recovered/Not Resolved; RECI=Recovering/Resolving; RESE=Recovered/Resolved With Sequelae; DI=Fatal; UNK=Unknown
Source: 5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.1.1

（20）被験者番号：[redacted]（ストレス骨折）

被験者（[redacted]、KRN23/KRN23 群）は XLH を有する米国の 40 歳女性であり、Day 523 に「ストレス骨折」を発現した。本被験者は本治験への登録時、右大腿骨の脆弱性骨折の既往を有しており、治験期間を通してフォローアップされた。

被験者の病歴には、甲状腺機能低下症、高コレステロール血症、片頭痛、副甲状腺機能亢進症、関節炎、腎結石があった。また、併用薬は、ゾコラ（シンバスタチン）、マクサルト（リザトリプタン）、フレクターパッチ（ジクロフェナクエポラミン）、エキセドリン（アスピリン、カフェイン及びアセトアミノフェン）、ノルバスク（アムロジピンベシル酸塩）、シンスロイド（レボチロキシン）、コンドーム及び殺精子薬、チレノール（アセトアミノフェン）、パーコセット（オキシコドン及びアセトアミノフェン）、フレキセリル（シクロベンザプリン）、ビタミン D3、サインバルタ（デュロキセチン）、ブチルハイドロキシトルエン、プロピレングリコール、アスコルビン酸、ジクロフェナクナトリウム、バーサプロ、シクロベンザプリンであった。

20[redacted]年 3 月 11 日、被験者は XLH の治療のため、治験薬（KRN23 又はプラセボ）1.0 mg/kg を Q4W で投与する盲検下での試験治療を開始した。24 週間の二重盲検期終了後（割付け群：KRN23）、20[redacted]年 8 月 26 日に、被験者は本治験の非盲検期に引き続き参加し、非盲検下での KRN23 の SC 投与を開始した。有害事象発現前の直近の非盲検投与日は 20[redacted] 年 7 月 24 日であり、上記と同用量の KRN23 を投与された。

20[redacted] 年 8 月より数ヵ月前、被験者は右足首に痛みと浮腫を発症した。

治験期間中、脆弱性骨折の X 線所見に大きな変化はなかった。20[redacted]年 8 月 15 日、被験者は入院し、予定されていた痛みの増強を伴う右大腿骨ストレス骨折の手術を受けた。この手術の

目的は右大腿骨の内反変形を矯正し、歩行のバイオメカニクスを改善することであった。関連する臨床検査は行われなかった。治験中の X 線画像では、外科的処置の実施前に右大腿骨脆弱性骨折の悪化を示す所見は認められなかった。全体として、被験者は本治験で良好な骨折治癒反応を示し、ベースライン時にみられたほとんどの骨折や偽骨折は治験期間中に治癒した。

本事象の転帰は「軽快」と報告された。本事象への対応で治験薬投与に対して行った措置はなく、投与は継続していた。

治験責任医師はこの「ストレス骨折」（右大腿骨）の事象を Grade 2 と判定し、KRN23 との関連はないと判断した。

当該被験者で発現したその他の有害事象（[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]
臨床検査／心雑音	20[redacted]/2/10	-	MOD	NR	NA	NON	NR
心臓障害／期外収縮	20[redacted]/2/10	20[redacted]/5/31	MOD	NR	NA	NON	RECD
血管障害／高血圧	20[redacted]/2/10	-	MID	NR	NA	MED	NR
臨床検査／心拍数減少	20[redacted]/3/10	-	MOD	NR	NA	NON	NR
傷害、中毒および処置合併症／ストレス骨折	20[redacted]/3/10	20[redacted]/8/14	MOD	NR	NA	MED, PROC	RECD
心臓障害／心室性期外収縮	20[redacted]/3/10	20[redacted]/3/31	MOD	NR	NA	PROC	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／疼痛	20[redacted]/3/11	-	MID	NR	NON	MED	NR
呼吸器、胸郭および縦隔障害／副鼻腔不快感	20[redacted]/3/11	20[redacted]/3/11	MID	NR	NON	MED	RECD
代謝および栄養障害／ビタミンD欠乏	20[redacted]/3/11	-	MID	NR	NON	MED	NR
一般・全身障害および投与部位の状態／疼痛	20[redacted]/3/14	-	MID	NR	NON	NON	NR
筋骨格系および結合組織障害／筋痙縮	20[redacted]/4/30	20[redacted]/2/16	MOD	NR	NON	PROC	RECD
筋骨格系および結合組織障害／筋骨格痛	20[redacted]/4/30	-	MOD	NR	NON	MED, PROC	NR
傷害、中毒および処置合併症／交通事故	20[redacted]/4/30	20[redacted]/4/30	MID	NR	NON	NON	RECD
傷害、中毒および処置合併症／腱断裂	20[redacted]/4/30	20[redacted]/2/16	MOD	NR	NON	PROC	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／疲労	20[redacted]/5/2	20[redacted]/6	MID	NR	NON	NON	RECD
神経系障害／浮動性めまい	20[redacted]/5/21	20[redacted]/5/21	MID	NR	NON	NON	RECD
感染症および寄生虫症／ウイルス性胃腸炎	20[redacted]/7/23	20[redacted]/7/27	MOD	NR	NON	MED	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／末梢腫脹	20[redacted]/8/5	20[redacted]/8/8	MID	NR	NON	MED	RECD
筋骨格系および結合組織障害 / 関節腫脹／腫脹	20[redacted]/9/6	20[redacted]/9/9	MID	NR	NON	MED	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／疲労	20[redacted]/10	-	MID	NR	NON	MED	NR
精神障害／うつ病	20[redacted]/1/17	20[redacted]/4/1	MID	NR	NON	MED	RECD
筋骨格系および結合組織障害／筋痙縮	20[redacted]/2/17	-	MOD	NR	NON	MED	NR

当該被験者で発現したその他の有害事象（[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]
傷害、中毒および処置合併症／処置による疼痛	20[redacted]/2/17	-	MOD	NR	NON	MED	NR
筋骨格系および結合組織障害／四肢痛	20[redacted]/3/1	-	MOD	NR	NON	MED	NR
一般・全身障害および投与部位の状態／疼痛	20[redacted]/3/15	-	MID	NR	NON	MED	NR
臨床検査／血中ブドウ糖増加	20[redacted]/5/5	20[redacted]/7/24	MID	NR	NON	NON	RECD
神経系障害／浮動性めまい	20[redacted]/5/5	20[redacted]/5/5	MID	NR	NON	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害／関節炎	20[redacted]/6/1	-	MOD	NR	NON	NON	NR

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
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; NON=None.
e: RECD=Recovered/Resolved; NR=Not Recovered/Not Resolved; RECI=Recovering/Resolving; RESE=Recovered/Resolved With Sequelae; DI=Fatal; UNK=Unknown
Source: 5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.1.1

（21）被験者番号：[redacted]（胆石症）

被験者（[redacted]、KRN23/KRN23 群）は XLH を有する米国の 42 歳白人女性であり、Day 438 に「胆石症」を発現した。関連する病歴として、呑酸、過敏性腸症候群、胆石症による胆嚢摘出（20[redacted] 年 7 月 7 日／Day 487）、軽症うつ病、心的外傷後ストレス症候群（PTSD）、季節性アレルギー、ケフレックス（セファレキシン）、ペニシリン、サルファ剤、ウェルブトリン（ブプロピオン）及びラテックスに対するアレルギーがあった。また、併用薬は、ビタミン D3、ビタミン D2、ロラゼパム、イミトレックス（スマトリプタン）、ブタルビタール／アスピリン／カフェイン、パントプラゾールナトリウム、ザンタック（ラニチジン塩酸塩）、ジサイクロミン、塩酸ブスピロン、エスシタロプラム、ミララックス（マクロゴール）、パーコセット（パラセタモール及びオキシコドン）、プラゾシンであった。

20[redacted] 年 3 月 8 日、被験者は盲検下で 1.0 mg/kg を Q4W で SC 投与する試験治療を開始した。20[redacted] 年 8 月 24 日、24 週間の二重盲検期終了後（割付け群：KRN23）に、被験者は本治験の非盲検期に引き続き参加し、非盲検下での KRN23 の SC 投与を開始した。KRN23 の直近の投与日は 20[redacted] 年 9 月 18 日であり、上記と同用量が投与された。

20[redacted]年 9 月 19 日（Day 561）、被験者は極度の悪心を発症し（ゾフラン［オンダンセトロン］を服用）、下痢と大量の発汗のため午前 3 時に目覚めた。20[redacted] 年 9 月 20 日、嘔吐が始まり、ER を受診したが、治療後（内容不明）同日中に帰宅した。しかし、20[redacted] 年 9 月 21 日（Day 563）に被験者は ER を再受診し、胃腸炎のためそのまま入院した。

臨床検査の結果、血清リンの低値（1.2 mg/dL）及び血清カリウムの低値（2.9 mEq/L（基準範囲：3.6～5.1 mEq/L））がみられた。20[redacted]年 9 月 22 日、被験者の血清リン値は 1.9 mg/dL（基準範囲：2.4～4.8 mg/dL）、血清カリウム値は 2.8 mEq/L であった。被験者が最近胆嚢摘出術を受けていたことから、被験者の症状が胆管に関連しているかどうかは明らかでなかった。

「胃腸炎」の有害事象は治療（内容未報告）後 20[redacted] 年 9 月 24 日（Day 566）には消失し、被験者は退院した。20[redacted] 年 10 月 4 日の時点で、被験者は悪心の再発と「胃腸炎」による症状の発現を防ぐため、ゾフランの頓用を継続していた。

本事象の転帰は「回復」と報告された。本事象への対応で KRN23 に対して行った措置はなく、投与は継続中であった。治験責任医師は「胃腸炎」の事象を Grade 3 と判定し、KRN23 との関連はないと判断した。

考えられる要因又は治験薬に代わる病因として、胆管の関与、過敏性腸症候群及び呑酸が挙げられた。

当該被験者で発現したその他の有害事象（[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／歯膿瘍	20[redacted]/2/24	20[redacted]/3/3	MOD	NR	NA	MED	RECD
胃腸障害／便秘	20[redacted]/3/8	20[redacted]/5/24	MID	NR	NON	NON	RECD
臨床検査／血中ブドウ糖増加	20[redacted]/4/11	-	MID	NR	NON	NON	NR
一般・全身障害および投与部位の状態／治癒不良	20[redacted]/5	20[redacted]/3/2	MID	NR	NON	NON	RECD
心臓障害／頻脈	20[redacted]/6/1	-	MID	NR	NON	NON	NR
神経系障害／下肢静止不能症候群	20[redacted]/8	-	MOD	POR	NON	MED	NR
筋骨格系および結合組織障害／背部痛	20[redacted]/8/22	-	MID	PNR	NON	NON	NR
代謝および栄養障害／高コレステロール血症	20[redacted]/8/23	-	MID	NR	NON	NON	NR
筋骨格系および結合組織障害／骨痛	20[redacted]/8/28	-	MOD	PNR	NON	NON	RECI
一般・全身障害および投与部位の状態／疼痛	20[redacted]/8/28	20[redacted]/1/1	MID	PNR	NON	NON	RECD
胃腸障害／歯痛	20[redacted]/9/14	20[redacted]/9	MOD	PNR	NON	MED	RECD
胃腸障害／便秘	20[redacted]/9/24	20[redacted]/1/1	MOD	NR	NON	MED	RECD
傷害、中毒および処置合併症／転倒	20[redacted]/9/30	20[redacted]/9/30	MID	NR	NON	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害／背部痛	20[redacted]/10	-	MOD	NR	NON	NON	NR
筋骨格系および結合組織障害／頚部痛	20[redacted]/10	-	MOD	NR	NON	NON	NR
血管障害／ ほてり	20[redacted]/10/11	-	MID	NR	NON	NON	NR
胃腸障害／悪心	20[redacted]/10/11	20[redacted]/10/11	MID	NR	NON	NON	RECD
精神障害／悪夢	20[redacted]/10/13	-	MID	NR	NON	MED	NR
筋骨格系および結合組織障害／関節痛	20[redacted]/11/12	-	MID	NR	NON	MED	NR
傷害、中毒および処置合併症／歯牙損傷	20[redacted]/11/27	20[redacted]/11/27	MOD	NR	NON	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／疲労	20[redacted]/12/9	20[redacted]/12/12	MOD	NR	NON	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害／骨痛	20[redacted]/1/4	20[redacted]/1/6	MOD	NR	NON	NON	RECD
感染症および寄生虫症／歯膿瘍	20[redacted]/2/5	20[redacted]/2/15	MOD	NR	NON	MED	RECD
胃腸障害／血便排泄	20[redacted]/2/14	20[redacted]/2/14	MID	NR	NON	NON	RECD

当該被験者で発現したその他の有害事象（[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]
皮膚および皮下組織障害／そう痒症	20[redacted]/2/28	20[redacted]/2/28	MID	NR	NON	MED	RECD
代謝および栄養障害／食欲減退	20[redacted]/5	-	MID	NR	NON	NON	NR
肝胆道系障害／胆石症	20[redacted]/5/14	20[redacted]/5/18	MID	NR	NON	MED	RECD
胃腸障害／悪心	20[redacted]/5/14	-	MID	NR	NON	MED	NR

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
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; NON=None.
e: RECD=Recovered/Resolved; NR=Not Recovered/Not Resolved; RECI=Recovering/Resolving; RESE=Recovered/Resolved With Sequelae; DI=Fatal; UNK=Unknown
Source: 5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.1.1

（22）被験者番号：[redacted]（脊椎すべり症）

被験者（[redacted]、KRN23/KRN23 群）は米国の 43 歳女性であり、KRN23 の直近の非盲検投与から 22 日後の Day 384 に「脊椎すべり症」（医師診断名：前方すべり）の重篤な有害事象を発現した。

XLH 以外の病歴として、被験者は背部に長期にわたり問題を抱えていた。既往症には、胆嚢炎及び胆嚢摘出術があった。また、合併症として、肥満、時折の頭痛、季節性アレルギー、甲状腺機能低下症、睡眠時無呼吸、両四肢のしびれ感、末梢神経障害、2 型糖尿病、胃逆流症、高血圧、高コレステロール血症、ステージ 2 の慢性腎臓病、変性関節疾患（股関節）、複数レベルの神経孔狭窄、脊柱管狭窄症、仙腸関節痛、変性椎間板疾患があった。併用薬は、レボチロキシン、プラバスタチン、ゲムフィブロジル、リシノプリル、ガバペンチン、ビタミン D3、フェンタミン、ランソプラゾール、パラセタモール、フロセミド、オキシコドン／パラセタモール合剤であった。

本治験のベースライン時の X 線検査で、前方すべりがあることが確認された。

被験者は当初手術は治療選択肢ではないと言われていたが、セカンドオピニオンを受けたところ担当医が手術を適切と判断した。

24 週間の二重盲検期終了後（割付け群：KRN23）、被験者は本治験の非盲検期に引き続き参加し、非盲検下での KRN23 の SC 投与を開始した。

Day 384 に、被験者は前方すべりの治療として L5/S1 の固定術を受けるため入院した。

Day 386 には、L5/S1 の前方すべりの事象は消失し、被験者は退院となり帰宅した（退院日不明）。理学療法は指示されなかった。

盲検下の治験薬投与に対して行った措置はなく、投与は継続していた。

治験責任医師は L5/S1 の前方すべりを Grade 3 と判定し、盲検下で投与した治験薬とは関連がないと判断した。

当該被験者で発現したその他の有害事象（[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]
臨床検査／血中リン増加	20[redacted]/9/14	20[redacted]/12/7	MID	RE	RED	NON	RECD
傷害、中毒および処置合併症／熱傷	20[redacted]/11/17	-	MID	NR	NON	NON	NR

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
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; NON=None.
e: RECD=Recovered/Resolved; NR=Not Recovered/Not Resolved; RECI=Recovering/Resolving; RESE=Recovered/Resolved With Sequelae; DI=Fatal; UNK=Unknown
Source: 5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.1.1

（23）被験者番号：[redacted]（十二指腸潰瘍）

被験者（[redacted]、KRN23/KRN23 群）は米国の 48 歳女性であり、KRN23 の直近の非盲検投与から 22 日後の Day 380 に「十二指腸潰瘍」の重篤な有害事象が発現した。

また、被験者には治験期間中（Day 220）に脊柱管狭窄症の重篤な有害事象も発現している。

被験者の病歴には XLH に加え、高血圧及び筋痙縮があった。併用薬は、バルサルタン、塩酸シクロベンザプリン、塩酸フルオキセチン、ナプロキセン、アセトアミノフェン／オキシコドン塩酸塩合剤、塩酸デュロキセチン、オキシコドン、アセトアミノフェン、プレドニゾン、L-酒石酸トルテロジン、バクロフェン、センノシド A・B カルシウム塩、ドクサートナトリウム、パントプラゾールナトリウムであった。

24 週間の二重盲検期終了後（割付け群：KRN23）、被験者は本治験の非盲検期に引き続き参加し、非盲検下での KRN23 の SC 投与を開始した。

Day 380 に、被験者は十二指腸潰瘍による痛みを発症した。

Day 382 には、被験者は重度の右上腹部痛を訴えて救急部門を受診した。被験者は既にパントプラゾール 40 mg を 1 日 2 回服用する治療を受けていた。

本事象への対応で治験薬に対して行った措置はなかった。

本報告の時点で、本事象の転帰は「未回復」であった。

治験責任医師はこの「十二指腸潰瘍」の事象を Grade 1 と判定し、KRN23 との関連はないと判断した。

当該被験者で発現したその他の有害事象（[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／筋痙縮	20[redacted]/6	-	MID	NR	NON	MED	NR
代謝および栄養障害／低カルシウム血症	20[redacted]/6/24	20[redacted]/7/12	MID	POR	NON	NON	RECD
臨床検査／血中副甲状腺ホルモン増加	20[redacted]/6/29	-	MID	POR	NON	NON	RECI

当該被験者で発現したその他の有害事象（[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]
腎および尿路障害／水腎症	20[redacted]/11/28	-	MID	PNR	NON	NON	NR
一般・全身障害および投与部位の状態／疲労	20[redacted]/12/21	-	MID	PNR	NON	NON	NR
一般・全身障害および投与部位の状態／歩行障害	20[redacted]/12/21	-	MOD	PNR	NON	MED	NR
筋骨格系および結合組織障害／筋力低下	20[redacted]/5/16	20[redacted]/8/1	MID	NR	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
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; NON=None.
e: RECD=Recovered/Resolved; NR=Not Recovered/Not Resolved; RECI=Recovering/Resolving; RESE=Recovered/Resolved With Sequelae; DI=Fatal; UNK=Unknown
Source: 5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.1.1

3.3.3.4 他の重要な有害事象

本治験では、いずれの治験期間においても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が、投与継続期に妊娠により治験を中止した 1 名について詳細を以下に示す。

被験者番号[redacted]は、当時妊娠歴のなかった米国の 35 歳女性であり、Day 345 に妊娠が発覚した。本被験者は 20[redacted]年 4 月 19 日にプラセボ群に割り付けられ、20[redacted]年 11 月 3 日（Day 169）に盲検下で 1.0 mg/kg を Q4W で SC 投与する試験治療を開始した。妊娠発覚前の KRN23 投与は 20[redacted]年 4 月 19 日（Day 336）で、その時点では妊娠検査は陰性であったが、Day 345 における尿妊娠検査は陽性であり、規定外で実施された血清妊娠検査においても陽性が確認された。最終月経は 20[redacted]年 3 月 26 日（Day 312）、受胎日は 20[redacted]年 4 月 9 日（Day 326）と推定された。その後、治験実施計画書に従って治験薬投与を中止した。被験者は満期まで妊娠し、20[redacted]年 12 月 21 日に健康な乳児を出産した。

3.3.3.5 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象として、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についてまとめた。

注射部位反応関連事象

注射部位反応関連事象として、MedDRA の「注射部位反応」に属する事象を集計した。

プラセボ対照期では、注射部位反応関連事象は KRN23 群で 8 名（11.8%）、プラセボ群で 8 名（12.1%）に発現した（5.3.5.1-2 Table 14.3.1.13.1）。事象別では、「注射部位紅斑」が最も多く KRN23 群で 3 名（4.4%）、プラセボ群で 2 名（3.0%）に発現し、次いで「注射部位反応」が KRN23 群で 2 名（2.9%）、プラセボ群で 2 名（3.0%）に発現し、「注射部位内出血」は KRN23 群で 1 名（1.5%）、プラセボ群で 2 名（3.0%）に発現し、「注射部位血腫」は KRN23 群で 1 名（1.5%）、プラセボ群で 1 名（1.5%）に発現した。「注射部位そう痒感」及び「注射部位発疹」は KRN23 群で各 1 名（1.5%）に発現し、プラセボ群での発現は認められなかった。「注射部位疼痛」はプラセボ群の 2 名（3.0%）に発現し、KRN23 群では認められなかった。

これらの発現状況から、注射部位反応関連事象は有効成分によるものではなく、SC 投与又は賦形剤によるものであると考えられた。プラセボ対照期に発現したすべての注射部位反応関連事象の重症度は Grade 1 又は Grade 2 であり、重篤な有害事象はなかった。

データカットオフ日までの全期間では、一度以上 KRN23 の投与を受けた被験者 134 名のうち 27 名（20.1%）に注射部位反応関連事象が発現した（5.3.5.1-2 Table 14.3.1.1.1）。曝露で補正した注射部位反応関連事象の発現率は、Total KRN23 が 0.62 件/年、プラセボ群が 0.30 件/年であった。報告された主な注射部位反応関連事象は事象別に、「注射部位反応」、「注射部位紅斑」、「注射部位そう痒感」、「注射部位内出血」、「注射部位過敏反応」であった。

過敏症関連事象

過敏症関連事象として、MedDRA SMQ（狭域）の「過敏症」に属する事象を集計した。プラセボ対照期では、過敏症関連事象は KRN23 群で 4 名（5.9%）、プラセボ群で 4 名（6.1%）に発現した（5.3.5.1-2 Table 14.3.1.13.2）。事象別では、「発疹」が最も多く、プラセボ群の 3 名（4.5%）に発現し、「蕁麻疹」がプラセボ群の 1 名（1.5%）に発現し、「接触性皮膚炎」、「湿疹」、「注射部位発疹」、「接触蕁麻疹」が KRN23 群の各 1 名（1.5%）に発現した。ほとんどの過敏症関連事象の治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」又は「関連なし」と判断されたが、「注射部位発疹」の 1 件は「おそらく関連あり」と判断された。

データカットオフ日までの治験期間では、一度以上 KRN23 の投与受けた被験者 134 名のうち 15 名（11.2%）に過敏症関連事象が発現した（5.3.5.1-2 Table 14.3.1.1.1）。曝露で補正した過敏症関連事象の発現率は、Total KRN23 が 0.23 件/年、プラセボ群が 0.13 件/年であった。プラセボ対照期以降、新たに報告された主な過敏症関連事象は事象別に、「注射部位過敏反応」、「適用部位蕁麻疹」、「過敏症」、「注射部位蕁麻疹」、「紅斑性皮疹」、「顔面腫脹」、「舌腫脹」が各 1 名又は 2 名に発現した。ほとんどの過敏症関連事象の治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」又は「関連なし」と判断されたが、「注射部位蕁麻疹」の 1 件は「おそらく関連あり」、「注射部位過敏反応」の 1 件は「関連あり」と判断された。データカットオフ日までの全期間で発現した過敏症反応はいずれも Grade 1 又は Grade 2 であり、他剤による処置なく 1～6 日間の短期間で消失、その後の KRN23 再開で再発しない傾向がみられた。

高リン血症関連事象

プラセボ対照期では、高リン血症関連事象は KRN23 群で 4 名（5.9%）に発現し、プラセボ群では発現しなかった（5.3.5.1-2 Table 14.3.1.13.3）。事象別では、「血中リン増加」が KRN23 群で 3 名（4.4%）、「高リン酸塩血症」が KRN23 群で 1 名（1.5%）に発現した。これらの事象の重症度はすべて Grade 1 であり、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至ったものはなかった。

データカットオフ日までの全期間では、Total KRN23 で 8 名（6.0%）に高リン血症関連事象が発現した（5.3.5.1-2 Table 14.3.1.13.3.1）。曝露で補正した高リン血症関連事象の発現率は、Total KRN23 が 0.08 件/年、プラセボ群が 0 件／年であった。プラセボ対照期以降、プラセボ/KRN23 群で新たに報告された高リン血症関連事象は 4 名に発現したが、いずれも Grade 1 又は Grade 2 であり、治験薬の減量により消失した（5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.1.1）。

異所性石灰化関連事象

プラセボ対照期では、いずれの投与群でも異所性石灰化関連事象は発現しなかった（5.3.5.1-2 Table 14.3.1.13.4）。

データカットオフ日までの全期間では、Total KRN23 で 9 名（6.7%）に異所性石灰化関連事象が発現した（5.3.5.1-2 Table 14.3.1.13.4.1）。これらの事象は、腎超音波検査によって判断されたものであり、Week 24 に「腎石灰化」が 4 名（KRN23 群 1 名、プラセボ群 3 名）に、「腎結

石症」が 3 名（KRN23 群 2 名、プラセボ群 1 名）に発現した。Week 24 で異所性石灰化関連事象が発現したプラセボ群の 4 名中 3 名は、治験薬との因果関係ありと判断されたが、KRN23 の曝露は 1 日未満であり、その可能性は極めて低いと考えられた。また、Week 48 では「腎石灰化」が 2 名（KRN23/KRN23 群 1 名、プラセボ/KRN23 群 1 名）に発現した。KRN23 投与後の Week 24 又は Week 48 で発現した「腎石灰化症」は 3 名であり、腎石灰化症スコアとして 1 ポイントの上昇が認められた。KRN23 投与後の Week 24 で発現した「腎結石症」は 2 名であり、腎超音波検査による腎結石の観察により評価された。

「腎石灰化症」及び「腎結石症」のいずれの事象も投与中止には至らなかった。個々の症例経過からは、KRN23 投与による異所性石灰化のリスク増加は示唆されなかった（5.3.5.1-1 Section 12.6.4）。

下肢静止不能症候群関連事象

プラセボ対照期では、下肢静止不能症候群関連事象は KRN23 群で 8 名（11.8%）に発現し、プラセボ群で 5 名（7.6%）に発現した（5.3.5.1-2 Table 14.3.1.13.5）。事象別では、「下肢静止不能症候群」が KRN23 群で 8 名（11.8%）、プラセボ群で 4 名（6.1%）、「四肢不快感」がプラセボ群で 1 名（1.5%）に発現した。

データカットオフ日までの全期間では、Total KRN23 で 16 名（11.9%）に下肢静止不能症候群関連事象が発現した（5.3.5.1-2 Table 14.3.1.13.5.1）。曝露で補正した下肢静止不能症候群関連事象の発現率は、Total KRN23 が 0.13 件/年、プラセボ群が 0.16 件/年であり同等だった。

本治験で発現した下肢静止不能症候群関連事象の重症度はすべて Grade 1 又は Grade 2 であった。ほとんどの事象が治験薬との因果関係ありと評価され、転機は「未回復」であったが、重篤な有害事象は発現しておらず、治験薬の投与中止又は治験中止に至ったものはなかった。

3.3.3.6 臨床検査値、バイタルサイン及び安全性に関する他の観察項目

プラセボ対照期では、心拍数、その他のバイタルサインは全般的に、ベースラインから著明な変化は認められず、KRN23 群とプラセボ群の両群間に臨床的に重要な差は認められなかった（5.3.5.1-2 Table 14.3.6.1, Figure 14.3.6.1.3）。

データカットオフ日までの全期間を通して認められた臨床的に重要な変化として、「血圧上昇」が 2 名（KRN23/KRN23 群 1 名（被験者番号：[redacted]）、プラセボ/KRN23 群 1 名（被験者番号：[redacted]））、「体重減少」がプラセボ対照期のプラセボ群で 1 名（被験者番号：[redacted]）に認められた。「血圧上昇」はいずれも治験薬との因果関係は否定された。「体重減少」の重症度は中等度と判断され、治験薬との因果関係についても否定されたが、データカットオフ時点では未回復であった。

心電図所見では、KRN23 投与によって臨床的に重要な変化は生じなかった（5.3.5.1-2 Table 14.3.6.3）。ベースライン時の QTc 間隔は投与群間で同等であり、Week 24 又は Week 48 においてベースラインからの臨床的に意味のある変化又は投与群間の差は認められなかった。プラセボ群の 1 名（被験者番号：[redacted]）は、ベースライン時点で、ウォルフ-パーキンソン-ホワイト症候群によると思われる心悸亢進が認められていたが、Day 332 に高周波心アブレーションが施行され、Week 48 には正常な洞調律が観察された（5.3.5.1-2 Listing 16.2.4.2）。また、Week 24 においてプラセボ群の 1 名（被験者番号：[redacted]）で心電図の異常が認められたが、データカットオフ時点までに本被験者では心臓に関する有害事象は報告されなかった（5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.1.1）。

腎超音波検査で検出された腎石灰症は、0=正常から 4=結石形成の 5 段階評価尺度を用いてスコア化した。ベースラインでは、ほとんどの被験者のスコアは 0（45.5%）又は 1（41.0%）であった。Week 24 では、全体として腎超音波検査による腎石灰化の所見に変化は認められなかった。腎超音波スコアに変化が認められた被験者では、スコアの上昇又は低下が 1 ポイントであり、1 ポイントを超える変化は認められなかった。Week 48 でも同様の結果が得られ、全体として腎超音波検査による腎石灰化の所見に変化は認められなかった。腎石灰化スコアの増加は、尿中カルシウムの増加、intact PTH の臨床的に重要な変化、又は腎機能の低下（eGFR）とは関連しなかった。また、腎超音波検査による腎結石所見に群間差は認められなかった。

本治験では、異所性石灰化又は左心室肥大を評価するために心臓超音波検査を実施したが、ベースラインからの臨床的に意味のある変化又は心臓超音波検査のパラメータにおける投与群間の差は観察されなかった。

3.3.3.7 抗 KRN23 抗体

Week 24 時点では、4000 ng/mL までの KRN23 の存在下で抗体を検出できるアッセイを用いて分析した結果、抗 KRN23 抗体は検出されなかった。

3.4 結論

本治験では成人 XLH 患者を対象に、KRN23 を Q4W で SC 投与したときの有効性及び安全性を評価した。プラセボ対照二重盲検期（Week 24 まで）の結果を主要な有効性の評価とした。Week 24 までの結果、KRN23 群では、プラセボ群と比較して血清リン濃度が上昇し、94.1%の被験者で、投与サイクルの中間時点の血清リン濃度の平均値が基準下限値を超えた。また、腎臓でのリン再吸収能の改善を示す結果が得られた。身体機能に関する評価では、患者報告アウトカム（PRO）によるこわばりや痛みの評価結果の改善傾向が認められ、あわせて運動機能の改善傾向も認められた。骨に対する臨床的評価では、骨折／偽骨折の治癒が認められ、あわせて関連する骨代謝マーカーの改善が認められた。安全性では、有害事象の発現頻度に、プラセボ群と KRN23 群で差は認められなかった。また、心臓又は腎臓での異所性石灰化、副甲状腺機能の亢進、過敏症といったリスクの増加も認められなかった。Week 24 以降は、すべての被験者に KRN23 を投与した。Week 24 以降についても、Week 24 でプラセボから KRN23 に切り替えた被験者及び Week 24 前から継続して KRN23 の投与を受けた被験者ともに、血清リン濃度の改善、身体機能の改善、骨折／偽骨折の治癒等が認められた。また、安全性に関する評価でも特筆すべき所見は認められなかった。以上の結果から、KRN23 を最大 48 週間投与したときの、成人 XLH 患者に対する有効性及び安全性が示された。

4 小児 XLH 患者を対象とした KRN23 のランダム化非盲検第 III 相臨床試験（試験番号：UX023-CL301）（5.3.5.1-3）

4.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	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
実施国（施設数）	米国（5）、カナダ（3）、日本（3）、英国（2）、豪州（1）、韓国（1）、スウェーデン（1）
治験期間	2016 年 9 月 8 日～実施中（データカットオフ日：2018 年 7 月 30 日）
治験の目的	**主要目的**： 小児 XLH 患者を対象に、くる病の改善に対する KRN23 の効果を対照薬（経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤）と比較評価する。 **有効性に関する副次目的**： 下記に対する KRN23 の効果を対照薬と比較評価する。 • 成長速度及び下肢変形 • 血清 1,25(OH)$_2$D 濃度、血清及び尿中リン、TmP/GFR、及び TRP 等、リンの恒常性を反映する薬力学的マーカー • くる病重症度を反映する骨代謝回転のバイオマーカー（アルカリホスファターゼ（ALP）） • 歩行能力、患者及び／又は親の報告による疼痛、疲労、身体機能／運動能 **薬物動態に関する目的**： 投与サイクル中の KRN23 の薬物動態を評価する。 **安全性に関する目的**： 小児 XLH 患者（1～12 歳以下）に KRN23 を投与したときの有害事象（例：腎石灰沈着症）を含めた安全性及び忍容性についての対照群との比較及び免疫原性プロファイル **継続投与期に関する目的**： KRN23 の長期安全性及び有効性を評価する。
開発フェーズ	第 III 相臨床試験
試験方法	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、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）で構成される。 データカットオフした 2018 年 7 月 30 日時点（すべての被験者が少なくとも Week 64 まで完了）で、欧州、米国、カナダ、豪州の被験者が KRN23 の投与を継続されているか、Week 66 に KRN23 に切り替えられて投与されているかのいずれかである。日本及び韓国の被験者は Week 64 で本治験を終了した。Week 140 の解析では、欧州、米国、カナダ、豪州の被験者における効果の持続性、有効性の追加項目、長期安全性を評価する予定である。 **事前検査及びランダム化（全被験者）** 被験者が、低リン血症、くる病に関する X 線画像所見（Rickets Severity Score（RSS）総スコアが 2.0 点以上（範囲 0～10 点））、*PHEX* 遺伝子変異又は意義が不明確なバリアントを有するなど、XLH と一致する臨床的所見を認めるか否かをスクリーニングした。また、被験者は、治験期間中、成長板が開いている

項目	内容
	ことが期待できる 12 歳以下とし、3 歳以上の小児では 12 ヵ月以上、3 歳未満の小児では 6 ヵ月以上、継続して経口リン酸製剤／活性型ビタミン D 製剤による治療を受けていることを要件とした。なお、ランダム化の 7 日前には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。 適格性が確認された約 60 名の被験者を KRN23 Q2W SC 投与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（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（RSS 総スコアが 2.5 点以下又は 2.5 点超）、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、治験薬投与期間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 の投与量は投与後の空腹時の血清リン濃度に基づいて、1.2 mg/kg に増量することを可とした。対照群に割り付けられた被験者には、治験薬投与期間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。治験薬投与期の最終来院は Week 64 であり、継続投与期に移行した被験者では、Week 66 までの安全性情報を収集した。 日本及び韓国の被験者では、投与期間終了時の 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、又は他の方法によって 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 64～140）（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、治験薬投与期終了後、継続投与期（Week 66～140）に移行し、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 群に割り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り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、投与後の空腹時の血清リン濃度に基づいて、1.2 mg/kg に増量することを可とした。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、米国、豪州の被験者では、継続投与期を 20[redacted] 年の [redacted] 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、その他の方法で 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 20[redacted] 年の [redacted] 月に終了することとし、被験者は市販の KRN23 の投与又はその他の方法で KRN23 の投与を受けることができることとした。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：各群 30 名、合計 60 名（そのうち、1～5 歳未満の被験者 20 名以上（各群約 10 名）、1～3 歳未満の被験者 10 名未満） **設定根拠** 本治験は、Radiographic Global Impression of Change（RGI-C）全体スコアを用いて、くる病改善における KRN23 の効果を対照群に対して検定を行うための十分な検出力が与えられている。KRN23 投与群における RGI-C 全体スコアの平均値を 1.80、対照群における RGI-C 全体スコアの平均値を 1.40、両群共通の標準偏差を 0.50 と仮定すると、合計被験者数 60 名（各群 30 名）は、両側有意水準が 0.05 の 2 標本 t 検定を用いて、Week 40 での平均 RGI-C 全体スコアの群

項目	内容
	間差を約 80%の検出力で検出できる。この被験者数の計算では 10%の脱落率を加味している。 **解析時** 安全性解析対象集団：KRN23 群 29 名、対照群 32 名 有効性解析対象集団（Full Analysis Set（FAS））：KRN23 群 29 名、対照群 32 名 有効性解析対象集団（FAS）（5 歳以上）：KRN23 群 15 名、対照群 20 名 薬力学解析対象集団：KRN23 群 29 名、対照群 32 名 薬物動態解析対象集団：KRN23 群 29 名
対象被験者	**対象** 本治験は、小児の XLH 患者を対象とした。主な選択基準及び主な除外基準を以下のとおり設定した。 **主な選択基準** • 中央判定により、RSS の総スコアが 2.0 以上であるくる病の X 線による画像所見を有する 1～12 歳以下の男女 • *PHEX* 遺伝子変異若しくは意義が不明確なバリアントが本人又は X 連鎖遺伝を有する血縁関係にある家族に認められる患者 • XLH に関する生化学的所見（血清リン濃度 : 3.0 mg/dL 未満（0.97 mmol/L 未満））を有する患者 **主な除外基準** • 事前検査前 7 日以内に水酸化アルミニウム制酸薬（例：Maalox®、Mylanta®）、全身性コルチコステロイド、アセタゾラミド、サイアザイドの投与を受けた患者 • 本治験の開始から 40 週の間に骨切り術、又はステープル、8 プレート等の金属の植込み若しくは除去を含む整形外科手術を受けることを予定している患者 • 血清カルシウム値が年齢に応じた基準範囲から外れている低カルシウム血症又は高カルシウム血症患者
使用薬剤	KRN23 Batch Number： U5031、U5033、U5037（10 mg/mL製剤） U5023、U5034、U5036、U050022（30 mg/mL製剤） 対照薬 経口リン酸製剤及び活性型ビタミンD製剤
用法・用量、投与期間	**用法・用量** **KRN23 群** KRN23 は腹部、上腕、大腿部、臀部に SC 投与し、注射部位は投与ごとに変更した。KRN23 の開始用量は 0.8 mg/kg Q2W とし、被験者が以下の用量調節基準を満たしている場合は、治験中のいずれかの時点で用量を 1.2 mg/kg に増量してもよいこととした。KRN23 の最大許容量は 1 回の投与につき 90 mg とした。 1） 血清リン濃度が連続 2 回基準範囲未満 2） 血清リン濃度のベースラインからの上昇が 0.5 mg/dL 以下 3） KRN23 の投与機会を逃したことによる血清リン濃度の低下ではない **対照群** 経口リン酸製剤及び活性型ビタミンD製剤は治験責任医師又は治験分担医師が被験者ごとに調整して投与した。ただし、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を提供した。 **投与期間**

項目	内容
	日本及び韓国：64 週間 欧州、米国、カナダ、豪州：最大 140 週間
評価項目	**有効性** **主要評価項目**： 以下の項目を KRN23 群と対照群で比較する。 • RGI-C 全体スコアにより評価した Week 40 でのくる病の変化 **主な副次評価項目**： 以下の項目を KRN23 群と対照群で比較する。 • RGI-C 長下肢スコアにより評価した下肢骨格異常の変化 • 立位身長／臥位身長の Z スコアのベースラインからの変化 • RSS 総スコアの ベースラインからの変化 • 血清リン濃度のベースラインからの変化 • ALP のベースラインからの変化 成長関連の評価項目である RGI-C 長下肢スコア及び立位身長／臥位身長の Z スコアのベースラインからの変化は Week 64 の評価を主要な評価とした。他の主な副次評価項目は、Week 40 の評価を主要な評価とした。いずれの評価項目についても、サンプルサイズが小さいため、多重性の調整は行わなかった。 **その他の副次評価項目**： 以下の項目を KRN23 群と対照群で比較する。 • くる病関連 – RGI-C 全体スコアの平均が+2.0 以上（実質的な治癒）である被験者の割合 – RGI-C 手首及び膝スコアにより評価したくる病の変化 – RSS 手首及び膝スコアの ベースラインからの変化 • 成長関連 – 投与前後の成長速度 Z スコアの変化 • 薬力学関連 – 血清リン濃度のベースラインからの変化 – 血清リン濃度が基準範囲（3.2～6.1 mg/dL）に到達した被験者数 – 血清 1,25(OH)$_2$D 濃度、尿中リン排泄量、TmP/GFR、TRP のベースラインからの変化 • 疼痛、疲労、身体機能関連 – Patient-Reported Outcomes Measurement Information System（PROMIS）の小児疼痛関連障害ドメイン、身体機能／運動能ドメイン、疲労ドメインのスコアのベースラインからの変化 – Faces Pain Scale- Revised（FPS-R）のベースラインからの変化 – 6MWT の総歩行距離及び標準値に対する割合のベースラインからの変化 **安全性評価**： 以下の項目について、ベースラインと各測定時点で要約する。 • 有害事象及び重篤な有害事象の発現被験者数、発現割合、重症度 • 前治療及び併用薬 • バイタルサイン及び体重のベースラインからの変化 • 身体的所見 • eGFR（Bedside Schwartz の式を用いて計算する）のベースラインからの変化 • 腎石灰沈着症を評価するための腎超音波検査のベースラインからの変化 • 心臓超音波検査値のベースラインからの変化 • KRN23/XLH に関連する追加生化学パラメータ（血清 25(OH)D、リパーゼ、アミラーゼ、クレアチニン、血清カルシウム及び intact PTH、尿中カルシウ

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>ム及びクレアチニン）を含む血液生化学検査値、血液学的検査値、尿検査値のベースラインからの変化
• 抗 KRN23 抗体検査
心電図のベースラインからの変化

薬物動態：
• 血清中 KRN23 濃度

探索的評価：
• 健康関連の QOL：小児健康調査のための SF-10 のベースラインから Week 24、40、64 までの変化量（スクリーニング来院時年齢が 5 歳以上であった被験者の場合）
• う歯、抜歯、根管、歯膿瘍、歯肉炎といった、歯に関する事象の数を評価する歯科検査</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>有効性解析：
FAS は、割り付けられた薬剤を 1 回以上投与されたランダム割付け後の被験者全員を含み、有効性及び安全性解析の解析対象集団として使用した。有効性解析では、被験者はランダム化された投与群として解析した。有効性に関する主要評価項目は、KRN23 投与群と対照群で平均 RGI-C 全体スコアを比較検討した。
主要評価項目の解析では、主要仮説として KRN23 投与群と対照群との間で、Week 40 の平均 RGI-C 全体スコアに差がみられるか否かを検討した。この仮説の有意水準両側 5%の検定には、ベースラインのくる病重症度と年齢の影響を調整して投与群の影響を評価する共分散分析（ANCOVA）モデルを用いた。
副次評価項目の解析では、投与群、来院、投与群と来院の交互作用を説明変数、ベースライン時のくる病重症度と年齢を共変量として調整する反復測定モデルを用いて、RGI-C 全体スコアの経時解析を行った。RSS 総スコアのベースラインからの経時的変化は、RGI-C 全体スコアと同一の方法を用いて解析した。
その他の有効性及び薬力学評価項目の解析では、投与群ごとに要約し記述した。投与群、来院、投与群と来院の交互作用を説明変数、ベースライン時のくる病重症度と年齢を共変量として調整する反復測定モデルを用いて、投与群間の比較を実施した。その他のベースラインの共変量を調整に用いるか検討することとした。
各評価項目の解析手法の要約を Table 4.1-1 に示した。

Table 4.1-1　評価項目ごとの解析手法の要約（Week 40 及び Week 64）
<table>
<tr><th>Endpoint</th><th>Scale</th><th>Analysis populations</th><th>Week 40 Analysis [a]</th><th>Week 64 Analysis [a]</th></tr>
<tr><td>Primary Efficacy Endpoint</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>RGI-C global score</td><td>Continuous</td><td>FAS</td><td>ANCOVA</td><td>GEE</td></tr>
<tr><td>Key Secondary Efficacy Endpoints</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>RGI-C long leg score</td><td>Continuous</td><td>FAS</td><td>ANCOVA</td><td>GEE</td></tr>
<tr><td>Change from Baseline in standing height/recumbent length Z score</td><td>Continuous</td><td>FAS</td><td>GEE</td><td>GEE</td></tr>
<tr><td>Change from Baseline in RSS total score</td><td>Continuous</td><td>FAS</td><td>ANCOVA</td><td>GEE</td></tr>
<tr><td>Change in serum phosphorus from Baseline to mean post-baseline values</td><td>Continuous</td><td>PD Analysis Set</td><td>ANCOVA</td><td>ANCOVA</td></tr>
<tr><td>Change from Baseline in ALP</td><td>Continuous</td><td>PD Analysis Set</td><td>GEE</td><td>GEE</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

項目	内容

Table 4.1-1 評価項目ごとの解析手法の要約（Week 40 及び 64）(Continued)

Endpoint	Scale	Analysis populations	Week 40 Analysis [a]	Week 64 Analysis [a]
Other Secondary Efficacy Endpoints				
RGI-C responder	Binary	FAS	Logistic Regression	Repeated Measures Logistic Regression
RGI-C knee and wrist scores	Continuous	FAS	ANCOVA	GEE
Change from Baseline in RSS knee and wrist scores	Continuous	FAS	ANCOVA	GEE
Change from Baseline in growth velocity Z score	Continuous	FAS	ANCOVA	ANCOVA
Change from Baseline in PROMIS pain interference, fatigue, and physical function mobility scores	Continuous	FAS[1]	GEE	GEE
Change from Baseline in FPS-R score	Continuous	FAS[1]	GEE	GEE
Change from Baseline in 6MWT total distance and percent of predicted normal	Continuous	FAS[1]	GEE	GEE
Change from Baseline in PD parameters	Continuous	PD Analysis Set	GEE	GEE

FAS = Full Analysis Set, ALP = alkaline phosphatase, ANCOVA = analysis of covariance, FPS-R = Faces Pain Scale – Revised, GEE = generalized estimating equations, 6MWT = 6-minute walk test, PD = pharmacodynamics, PROMIS = Patient-reported Outcomes Measurement Information System, RGI-C = Radiographic Global Impression of Change, RSS = Rickets Severity Score

1 Baseline age ≥ 5 years

a: The primary analysis for all assessments was conducted at Week 40, except assessments for growth and lower limb deformity score, for which the primary analysis was at Week 64.

Note: Week 64 GEE analysis will include the result for Week 40 and other study visits.

安全性解析：

FAS を安全性解析対象集団に使用した。被験者は、実際に投与された処置に基づき解析した。安全性に関する測定項目には、有害事象、重篤な有害事象、安全性の臨床検査評価、バイタルサイン、腎超音波検査、心電図、心臓超音波検査、抗 KRN23 抗体を含み、投与群別に記述的に要約した。

すべての有害事象は MedDRA を用いてコード化した。有害事象の発現被験者数及び発現割合は、器官別大分類、PT、治験薬との関連性、重症度で集計した。投与期間中に発現したことが報告されたすべての有害事象を本解析に含めた。各有害事象に関し、1 回以上発現した被験者の割合を投与群別に集計した。有害事象による死亡、治療中止、又は既知の重篤な有害事象の発現に対しては、必要に応じて集計した。

臨床検査データは臨床検査項目別に要約する。基準範囲及び顕著な異常値の結果は臨床データの要約で使用した。臨床検査値異常（すなわち基準範囲外）及び（又は）臨床的に意義のある異常（治験責任医師が判定）の認められた被験者の数及び割合は、各臨床検査項目別に示した。

4.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

本治験の被験者の内訳を Table 4.2-1 に示した。

本治験では、122 名をスクリーニングし、このうち適格性が確認された 61 名の小児が KRN23 群 29 名及び対照群 32 名にランダムに割り付けられた。なお、同意取得後、61 名の患者が脱落した。主な脱落理由は、RSS 総スコア 2 未満が 55 名、血清リン濃度 3.0 mg/mL（0.97 mmol/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。

ランダム化された 61 名すべてを安全性解析対象集団、FAS、薬力学解析対象集団とし、KRN23 群 15 名及び対照群 20 名の 35 名を FAS（5 歳以上）とした。また、KRN23 群の 29 名及び Week 66 以降に KRN23 を投与された対照群の 19 名を薬物動態解析対象集団とした。

データカットオフ時点（2018 年 7 月 30 日）で、すべての被験者が治験薬投与期の Week 40 及び Week 64 の評価を終了し、それ以前に中止した被験者は認められなかった。

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、試験を終了した。他の 3 名（KRN23 群 2 名及び対照群 1 名）が継続投与期に移行せず、治験を中止したため、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。

Table 4.2-1 被験者の内訳

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

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

2）人口統計学的特性及び他のベースライン特性

ランダム化された 61 名すべてを安全性解析対象集団、FAS、薬力学解析対象集団とした。ランダム化されたすべての被験者の人口統計学的特性及び他のベースライン特性を Table 4.2-2 に示した。

本治験では 0.8～12.8 歳の被験者がランダム化され、年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は 6.1±3.3 歳であった。そのうち、5 歳未満の被験者は 26 名（KRN23 群 14 名、対照群 12 名）であった（5.3.5.1-3 Table 14.1.2.1.3.1）。なお、計画時には登録被験者のうちの女児の割合を 70%以

下とする予定であり、ランダム化された女児は 55.7%であった。また、白人が 50 名（82.0%）と最も多く、アジア人は 8 名（13.1%）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の平均値は 5.80±9.65（範囲 0～45）、Z スコアの平均値は−2.17±1.02（範囲−5.0～−0.1）であり、成長が不十分であったた。

Table 4.2-2 人口統計学的特性及び他のベースライン特性（FAS）

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

Table 4.2-2 人口統計学的特性及び他のベースライン特性（FAS） (Continued)

	KRN23 (N = 29)	Oral Phosphate/Active Vitamin D (N = 32)	Overall (N = 61)
BMI (kg/m^2)			
n	28	32	60
Mean	18.00	18.22	18.12
SD, SE	2.450, 0.463	2.157, 0.381	2.281, 0.295
Median	17.50	17.52	17.50
Q1, Q3	16.78, 19.10	16.85, 19.32	16.83, 19.16
Min, Max	14.7, 26.2	15.5, 26.1	14.7, 26.2

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error
The percentage is based on the N.
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.1.2.1.1.1

FAS のベースラインにおける疾患の特性を Table 4.2-3 に示した。

すべての被験者が既に治療を受けており、治療開始年齢の平均値は 2.3±2.3 歳（範囲 0.0～11.3 歳）であり、治療期間の平均値は 3.8±3.1 年（範囲 0.5～12.2 年）であった。

ベースラインの RSS スコアに関して、すべての被験者で RSS 総スコアは 2.0 以上であり、平均値は 3.18±1.06（範囲 2.0～6.5）であり、手首スコアの平均値は 1.47±0.74、膝スコアの平均値は 1.71±0.55 であった。なお、KRN23 群と対照群で RSS 総スコアの平均値に差は認められなかった。くる病及び骨軟化症のバイオマーカーである ALP の平均値は 517.4±140.2 U/L であり、同年代の小児における基準範囲の上限（297～385 U/L）を超えていた。

主な薬力学マーカーである血清リン濃度はすべての被験者で 3.0 mg/dL 未満であり、平均値は 2.36±0.26 mg/dL で小児の下限値（3.2 mg/dL）未満であった。また、TmP/GFR 値の平均値は 2.09±0.36 mg/dL であり、小児の下限値（2.6 mg/dL）未満であった。更に、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度の平均値は 43.0±17.7 pg/mL であり、小児の基準範囲（25～45 pg/mL）のほぼ上限であった。

すべての被験者 61 名中 55 名（90.2%）が *PHEX* 遺伝子の病因性変異が陽性であり、3 名に病因となる可能性のある変異が認められた。

接合性に関して、ヘミ接合が 26 名（42.6%）、ヘテロ接合が 31 名（50.8%）に認められた。ヘミ接合はすべて男児に認められ、ヘテロ接合はすべて女児に認められた。

Table 4.2-3 ベースラインにおける疾患の特性（FAS）

	KRN23 (N = 29)	Oral Phosphate/Active Vitamin D (N = 32)	Overall (N = 61)
Ever treated with SOC - n (%)			
Yes	29 (100%)	32 (100%)	61 (100%)
SOC Duration (years)			
n	29	32	61
Mean	3.32	4.31	3.84
SD, SE	3.118, 0.579	3.031, 0.536	3.088, 0.395
Median	2.19	3.45	2.58
Q1, Q3	1.56, 3.47	1.88, 6.33	1.61, 5.39
Min, Max	0.5, 12.2	0.8, 12.0	0.5, 12.2
Age when SOC Initiated (years)			
n	29	32	61
Mean	2.61	2.07	2.33
SD, SE	2.555, 0.474	2.032, 0.359	2.292, 0.293
Median	1.90	1.50	1.90
Q1, Q3	1.20, 2.60	0.55, 2.85	0.70, 2.70
Min, Max	0.1, 11.3	0.0, 6.5	0.0, 11.3
Rickets Severity Score (RSS) at Baseline			
Wrist Score			
n	29	32	61
Mean	1.48	1.45	1.47
SD, SE	0.661, 0.123	0.807, 0.143	0.735, 0.094
Median	1.50	1.25	1.50
Q1, Q3	1.00, 2.00	1.00, 2.00	1.00, 2.00
Min, Max	0.5, 3.5	0.0, 3.5	0.0, 3.5
Knee Score			
n	29	32	61
Mean	1.69	1.73	1.71
SD, SE	0.507, 0.094	0.595, 0.105	0.551, 0.071
Median	1.50	1.50	1.50
Q1, Q3	1.50, 2.00	1.50, 2.00	1.50, 2.00
Min, Max	1.0, 3.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0
Rickets Severity Score (RSS) at Baseline			
Total Score			
n	29	32	61
Mean	3.17	3.19	3.18
SD, SE	0.975, 0.181	1.141, 0.202	1.057, 0.135
Median	3.00	3.00	3.00
Q1, Q3	2.50, 3.50	2.50, 4.00	2.50, 3.50
Min, Max	2.0, 6.5	2.0, 6.5	2.0, 6.5
Alkaline Phosphatase (U/L)			
n	29	32	61
Mean	510.8	523.4	517.4
SD, SE	124.90, 23.19	154.42, 27.30	140.15, 17.94
Median	481.0	508.5	502.0
Q1, Q3	430.0, 570.0	414.0, 555.5	418.0, 566.0
Min, Max	295, 768	365, 1179	295, 1179
Serum Phosphorus (mg/dL)			
n	29	32	61
Mean	2.42	2.30	2.36
SD, SE	0.244, 0.045	0.257, 0.045	0.256, 0.033
Median	2.40	2.30	2.40
Q1, Q3	2.30, 2.60	2.15, 2.45	2.20, 2.50
Min, Max	2.0, 2.9	1.8, 2.8	1.8, 2.9

Table 4.2-3 ベースラインにおける疾患の特性（FAS） (Continued)

	KRN23 (N = 29)	Oral Phosphate/Active Vitamin D (N = 32)	Overall (N = 61)
TmP/GFR (mg/dL)			
n	24	30	54
Mean	2.193	2.008	2.091
SD, SE	0.3733, 0.0762	0.3300, 0.0603	0.3587, 0.0488
Median	2.160	2.000	2.070
Q1, Q3	2.000, 2.410	1.800, 2.230	1.850, 2.320
Min, Max	1.37, 2.94	1.10, 2.71	1.10, 2.94
1, 25-Dihydroxyvitamin D (pg/mL)			
n	28	30	58
Mean	46.00	40.18	42.99
SD, SE	20.060, 3.791	14.886, 2.718	17.663, 2.319
Median	39.45	39.25	39.35
Q1, Q3	29.35, 61.20	29.80, 47.30	29.80, 54.90
Min, Max	15.4, 82.8	13.0, 76.9	13.0, 82.8
PHEX Mutation - n (%)			
Positive	27 (93.1%)	28 (87.5%)	55 (90.2%)
Negative	0 (0.0%)	1 (3.1%)	1 (1.6%)
Likely Pathogenic	2 (6.9%)	1 (3.1%)	3 (4.9%)
Variant of Unknown Significance	0 (0.0%)	2 (6.3%)	2 (3.3%)
Zygosity - n (%)			
Hemizygous	12 (41.4%)	14 (43.8%)	26 (42.6%)
Heterozygous	15 (51.7%)	16 (50.0%)	31 (50.8%)
Mosaic	2 (6.9%)	1 (3.1%)	3 (4.9%)
Missing	0 (0.0%)	1 (3.1%)	1 (1.6%)

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error

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

The percentage is based on the N.

Source: 5.3.5.1-3 Table 14.1.2.1.1.1

4.3 試験結果

4.3.1 有効性

4.3.1.1 くる病関連

1）RGI-C スコア（主要評価項目）

Week 40 及び Week 64 における投与群別の RGI-C 全体スコアをそれぞれ Table 4.3.1.1-1 及び Table 4.3.1.1-2 に示した。

Week 40 において、KRN23 群では対照群と比較して顕著なくる病の改善が認められた。本治験の有効性の主要評価項目である Week 40 の RGI-C 全体スコア（最小二乗平均値±標準誤差）は、KRN23 群で 1.92±0.11、対照群で 0.77±0.11 であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は 1.14（95%CI: 0.83, 1.45、p < 0.0001, ANCOVA モデル）であった。また、RGI-C 膝スコア及び手首スコアにおいても KRN23 群では対照群と比較して顕著な改善が認められ、両群の差（KRN23 群−対照群）は、それぞれ 1.12（95%CI: 0.84, 1.41、p < 0.0001）及び 1.31（95%CI: 0.89, 1.74、p < 0.0001）であった。

Week 64 においても Week 40 と同様に、KRN23 群では対照群と比較して顕著なくる病の改善が認められた。Week 64 の RGI-C 全体スコアは、KRN23 群で 2.06±0.07、対照群で 1.03±0.14 であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は 1.02（95%CI: 0.72, 1.33、p < 0.0001, GEE モデル）であった。また、RGI-C 膝スコア及び手首スコアにおいても KRN23 群では対照群と比較して顕著な改善が認められ、両群の差（KRN23 群−対照群）は、それぞれ 1.01（95%CI: 0.71, 1.30、p < 0.0001）及び 1.15（95%CI: 0.78, 1.51、p < 0.0001）であった。

Table 4.3.1.1-1 Week 40 における投与群別の RGI-C スコアの要約（FAS）

RGI-C Scores at Week 40 (ANCOVA)	KRN23 (N = 29)	Oral Phosphate/ Active Vitamin D (N = 32)
Global Score		
LS Mean (SE)	1.92 (0.110)	0.77 (0.107)
95% CI	1.70, 2.14	0.56, 0.99
Difference (KRN23 – Oral Phosphate/Active Vitamin D)	1.14	
95% CI of difference	0.83, 1.45	
P-value	<.0001	
Knee Score		
LS Mean (SE)	1.83 (0.103)	0.71 (0.100)
95% CI	1.62, 2.04	0.51, 0.91
Difference (KRN23 – Oral Phosphate/Active Vitamin D)	1.12	
95% CI of difference	0.84, 1.41	
P-value	<.0001	
Wrist Score		
LS Mean (SE)	2.07 (0.153)	0.76 (0.148)
95% CI	1.76, 2.38	0.46, 1.05
Difference (KRN23 – Oral Phosphate/Active Vitamin D)	1.31	
95% CI of difference	0.89, 1.74	
P-value	<.0001	

CI = confidence interval, LS = least squares, RGI-C = Radiographic Global Impression of Change, SE = standard error

The RGI-C score was based on a 7-point ordinal scale ranging from -3 (very much worse, or severe worsening of rickets) to +3 (very much better, or complete or near complete healing of rickets). The 3 radiologists, who were blinded to treatment assignment and subject data, performed RGI-C ratings independently.

The analysis of covariance (ANCOVA) model includes RGI-C as the dependent variable, treatment group and baseline age stratification factor as independent variables, baseline RSS score as a continuous covariate. The LS Mean, SE, 95% CI and 2-sided p-value are from the ANCOVA model.

Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1.1.1.1.40

Table 4.3.1.1-2 Week 64 における投与群別の RGI-C スコアの要約（FAS）

RGI-C Scores at Week 64 (GEE)	KRN23 (N = 29)	Oral Phosphate/ Active Vitamin D (N = 32)
Global Score		
LS Mean (SE)	2.06 (0.072)	1.03 (0.136)
95% CI	1.91, 2.20	0.77, 1.30
Difference (KRN23 – Oral Phosphate/Active Vitamin D)	1.02	
95% CI of difference	0.72, 1.33	
P-value	<.0001	
Knee Score		
LS Mean (SE)	2.03 (0.060)	1.03 (0.137)
95% CI	1.92, 2.15	0.76, 1.29
Difference (KRN23 – Oral Phosphate/Active Vitamin D)	1.01	
95% CI of difference	0.71, 1.30	
P-value	<.0001	
Wrist Score		
LS Mean (SE)	2.14 (0.115)	0.99 (0.140)
95% CI	1.91, 2.36	0.71, 1.26
Difference (KRN23 – Oral Phosphate/Active Vitamin D)	1.15	
95% CI of difference	0.78, 1.51	
P-value	<.0001	

CI = confidence interval, LS = least squares, RGI-C = Radiographic Global Impression of Change, SE = standard error

The RGI-C score was based on a 7-point ordinal scale ranging from -3 (very much worse, or severe worsening of rickets) to +3 (very much better, or complete or near complete healing of rickets). The 3 radiologists, who were blinded to treatment assignment and subject data, performed RGI-C ratings independently.

The generalized estimation equation (GEE) model includes RGI-C as the dependent variable, treatment, visit, treatment by visit interaction and baseline age stratification factor as factors, baseline RSS score as a continuous covariate, with exchangeable covariate structure. The LS Mean, SE, 95% CI and 2-sided p-value are from the GEE model.

Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1.1.1.1

2）RGI-C スコアによるくる病の治癒又は顕著な治癒

くる病の顕著な治癒を RGI-C 全体スコアが+2.0 以上と定義し、Week 40 において RGI-C 全体スコアが+2.0 以上であった被験者を RGI-C responder と定義した。なお、当該評価における「治癒」とは、X 線画像異常の改善と定義し、くる病が完全に治癒したことではない。

Week 40 及び Week 64 における投与群別の RGI-C responder 数及び割合をそれぞれ Table 4.3.1.1-3 及び Table 4.3.1.1-4 に示した。

Week 40 における RGI-C responder は、KRN23 群で 29 名中 21 名（72.4%）、対照群で 32 名中 2 名（6.3%）であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は 66.2%、オッズ比は 39.139（95%CI: 7.238, 211.656、$p < 0.0001$, logistic regression モデル）であった。

Week 64 における RGI-C responder は、KRN23 群で 29 名中 25 名（86.2%）、対照群で 32 名中 6 名（18.8%）であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は 67.5%、オッズ比は 34.075（95%CI: 5.627, 206.340、$p = 0.0002$, generalized linear mixed モデル）であった。

Table 4.3.1.1-3 Week 40 における投与群別の RGI-C responder 数及び割合（FAS）

Statistic	KRN23 (N = 29)	Oral Phosphate/ Active Vitamin D (N = 32)
RGI-C Responder Week 40 [a]		
n(%)	21 (72.4%)	2 (6.3%)
Difference in responder (KRN23 vs Oral Phosphate/Active Vitamin D)	66.2%	
Logistic Regression [b]		
Responder - %	72.4%	6.3%
95% CI	53.3%, 85.8%	1.5%, 22.6%
Odds ratio (KRN23 vs Oral Phosphate/Active Vitamin D)	39.139	
95% CI of odds ratio	7.238, 211.656	
P-value	<.0001	

CI = confidence interval, RGI-C = Radiographic Global Impression of Change
a: RGI-C responder was defined as a subject with a mean RGI-C global score ≥ +2.0 at Week 40. The RGI-C score was based on a 7-point ordinal scale ranging from -3 (very much worse, or severe worsening of rickets) to +3 (very much better, or complete or near complete healing of rickets). The 3 radiologists were blinded to treatment assignment and subject data.
b: Odds ratio, CI, and 2-sided p-value were per logistic regression model, which included treatment group and baseline age stratification factor as independent variables and baseline RSS score as a continuous covariate.
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1.1.8.1.40

Table 4.3.1.1-4 Week 64 における投与群別の RGI-C responder 数及び割合（FAS）

Statistic	KRN23 (N = 29)	Oral Phosphate/ Active Vitamin D (N = 32)
RGI-C Responder Week 64 [a]		
n(%)	25 (86.2%)	6 (18.8%)
Difference in responder (KRN23 vs Oral Phosphate/Active Vitamin D)	67.5%	
GLMM [b]		
Responder - %	87.3%	16.8%
95% CI	64.7%, 96.3%	5.8%, 39.9%
Odds ratio (KRN23 vs Oral Phosphate/Active Vitamin D)	34.075	
95% CI of odds ratio	5.627, 206.340	
P-value	0.0002	

CI = confidence interval, RGI-C = Radiographic Global Impression of Change
a: RGI-C responder was defined as a subject with a mean RGI-C global score ≥ +2.0 at Week 40. The RGI-C score was based on a 7-point ordinal scale ranging from -3 (very much worse, or severe worsening of rickets) to +3 (very much better, or complete or near complete healing of rickets). The 3 radiologists were blinded to treatment assignment and subject data.
b: A generalized linear mixed model (GLMM) includes treatment, visit, treatment by visit interaction and baseline age stratification factor as factors, baseline RSS total score as a continuous covariate. The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the GLMM.
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1.1.8.1

なお、Week 40 において、KRN23 群ではすべての被験者が RGI-C 全体スコアが+1.0（わずかな治癒）以上であったが、対照群では 17 名（53.1%）が+1.0 以上、11 名（34.4%）が 0～1.0、4 名（12.5%）が−1～0（わずかな悪化）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1.1.15.1）。

3）RGI-C スコアによるくる病特異的な X 線画像異常のベースラインからの改善

ベースラインで、評価を行った 5 ヵ所の骨格部位及び 4 ヵ所の骨幹端のいずれかの部位に異常を有していた被験者を対象に、各部位の X 線画像異常の改善を検討した。Week 40 では各部位で、KRN23 群で 83.3～100%、対照群で 31.3～72.2%に改善が認められた（5.3.5.1-3 Table 11.1.3.1）。また、Week 64 では各部位で、KRN23 群で 86.4～100%、対照群で 53.6～81.8%に改善が認められた（5.3.5.1-3 Table 11.1.3.2）。

ベースラインでは、骨格部位で最も異常の割合が高かったのは大腿骨遠位部であった。また、すべての被験者に透明度、剥離、ほつれに伴う骨幹端異常が認められ、各群 1 名以外には陥凹に伴う異常が認められた。Week 40 では、KRN23 群で大腿骨遠位部における透明度（96.6%）、

分離（96.6%）、ほつれ（89.7%）、陥凹（92.9%）の改善が認められ、対照群では大腿骨遠位部における透明度（56.3%）、分離（31.3%）、ほつれ（50.0%）、陥凹（35.5%）の改善が認められた（5.3.5.1-3 Table 11.1.3.1）。Week 64 では、KRN23 群で大腿骨遠位部における透明度（100%）、分離（100%）、ほつれ（96.6%）、陥凹（100%）の改善が認められ、対照群では大腿骨遠位部における透明度（81.3%）、分離（75.0%）、ほつれ（68.8%）、陥凹（75.0%）の改善が認められた（5.3.5.1-3 Table 11.1.3.2）。他の骨格部位及び骨幹端のいずれにおいても、KRN23 群では対照群と比較して高い改善が認められた。

4）RSS スコアのベースラインからの変化

ベースライン及び Week 40 における投与群別の RSS スコアの要約を Table 4.3.1.1-5 に示し、ベースライン及び Week 64 における投与群別の RSS スコアの要約を Table 4.3.1.1-6 に示した。Week 40 では KRN23 群の 1 名で RSS 膝スコア及び総スコアが欠測したため、Week 40 の ANCOVA 解析は当該被験者を除いた 28 名を対象に行った。Week 64 の GEE 解析ではすべての被験者を対象に行った。

ベースラインにおける KRN23 群の RSS 総スコア（平均値±標準偏差、特にことわりがない限り以下同様）は、Week 40 の ANCOVA 解析に用いた 28 名で 3.16±0.99、Week 64 の GEE 解析に用いた 29 名で 3.17±0.98 であった。また、対照群の RSS 総スコアは 3.19±1.14 であり、KRN23 群と同様であった。

Week 40 では、KRN23 群で RSS 総スコアは 1.13±0.72 に低下し、ベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は−2.04±0.15 であった。対照群では、RSS 総スコアは 2.47±1.09 に低下し、ベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は−0.71±0.14 であった。KRN23 群のベースラインから Week 40 までの変化量は対照群の 2 倍以上であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は−1.34（95%CI: −1.74, −0.94、$p < 0.0001$, ANCOVA モデル）であった。KRN23 群における RSS 膝スコア及び手首スコアのベースラインから Week 40 までの変化量は、総スコアと同様に対照群と比較して大きかった。両群の差（KRN23 群−対照群）はそれぞれ−0.69（95%CI: −0.91, −0.46、$p < 0.0001$）及び−0.69（95%CI: −0.97, −0.41、$p < 0.0001$）であった。

Week 64 では、KRN23 群で RSS 総スコアは 0.95±0.72 に低下し、ベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は−2.23±0.12 であった。対照群では、RSS 総スコアは 2.17±0.95 に低下し、ベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は−1.01±0.15 であった。ベースラインから Week 64 までの変化量の両群の差（KRN23 群−対照群）は−1.21（95%CI: −1.59, −0.83、$p < 0.0001$, GEE モデル）であった。KRN23 群における RSS 膝スコア及び手首スコアのベースラインから Week 64 までの変化量は、総スコアと同様に対照群と比較して大きかった。両群の差（KRN23 群−対照群）はそれぞれ−0.58（95%CI:−0.80, −0.36、$p < 0.0001$）及び−0.65（95%CI: −0.90, −0.39、$p < 0.0001$）であった。

Table 4.3.1.1-5　ベースライン及び Week 40 における投与群別の RSS スコアの要約（FAS）

Study Visit / RSS Score	KRN23 (N = 29)	Oral Phosphate/Active Vitamin D (N = 32)
RSS Total Score		
Baseline		
n	28	32
Mean	3.16	3.19
SD, SE	0.991, 0.187	1.141, 0.202
Week 40 Observed Value		
n	28	32
Mean	1.13	2.47
SD, SE	0.715, 0.135	1.092, 0.193
Change from Baseline at Week 40 (ANCOVA)		
LS Mean(SE)	−2.04 (0.145)	−0.71 (0.138)
95% CI	−2.33, −1.75	−0.98, −0.43
Difference (KRN23 - Oral Phosphate/Active Vitamin D)	−1.34	
95% CI of difference	−1.74, −0.94	
P-value	<.0001	
Proportion of subjects achieving reduction from Baseline at least 1.0 [a]	96.4% / (27/28)	43.8% / (14/32)
Proportion of subjects who healed completely [b]	0.0% / (0/28)	0.0% / (0/32)
RSS Knee Score		
Baseline		
n	28	32
Mean	1.71	1.73
SD, SE	0.499, 0.094	0.595, 0.105
Week 40 Observed Value		
n	28	32
Mean	0.63	1.31
SD, SE	0.376, 0.071	0.504, 0.089
Change from Baseline at Week 40 (ANCOVA)		
LS Mean(SE)	−1.10 (0.082)	−0.41 (0.078)
95% CI	−1.26, −0.93	−0.56, −0.25
Difference (KRN23 - Oral Phosphate/Active Vitamin D)	−0.69	
95% CI of difference	−0.91, −0.46	
P-value	<.0001	
RSS Wrist Score		
Baseline		
n	29	32
Mean	1.48	1.45
SD, SE	0.661, 0.123	0.807, 0.143
Week 40 Observed Value		
n	29	32
Mean	0.48	1.16
SD, SE	0.509, 0.094	0.787, 0.139
Change from Baseline at Week 40 (ANCOVA)		
LS Mean(SE)	−0.99 (0.102)	−0.30 (0.098)
95% CI	−1.20, −0.79	−0.50, −0.10
Difference (KRN23 - Oral Phosphate/Active Vitamin D)	−0.69	
95% CI of difference	−0.97, −0.41	
P-value	<.0001	

CI = confidence interval, LS = least squares, RSS = Rickets Severity Score, SD =standard deviation, SE = standard error

An ANCOVA model includes treatment group and baseline age stratification factor as independent variables, baseline RSS score as a continuous covariate. The LS Mean, SE, 95% CI and 2-sided p-value are from the ANCOVA.

a: Proportion is calculated among the subjects who have a Baseline RSS total score at least 1.0.

b: Proportion is calculated among the subjects who have a Baseline RSS total score > 0.

Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1.2.1.1.40

Table 4.3.1.1-6　ベースライン及び Week 64 における投与群別の RSS スコアの要約（FAS）

Study Visit / RSS Score	KRN23 (N = 29)	Oral Phosphate/Active Vitamin D (N = 32)
RSS Total Score		
Baseline		
n	29	32
Mean	3.17	3.19
SD, SE	0.975, 0.181	1.141, 0.202
Week 64 Observed Value		
n	29	32
Mean	0.95	2.17
SD, SE	0.724, 0.134	0.947, 0.167
Change from Baseline at Week 64 (GEE)		
LS Mean(SE)	−2.23 (0.117)	−1.01 (0.151)
95% CI	−2.46, −2.00	−1.31, −0.72
Difference (KRN23 - Oral Phosphate/Active Vitamin D)	−1.21	
95% CI of difference	−1.59, −0.83	
P-value	<.0001	
Proportion of subjects achieving reduction from Baseline at least 1.0 [a]	100.0% / (29/29)	50.0% / (16/32)
Proportion of subjects who healed completely [b]	13.8% / (4/29)	0.0% / (0/32)
RSS Knee Score		
Baseline		
n	29	32
Mean	1.69	1.73
SD, SE	0.507, 0.094	0.595, 0.105
Week 64 Observed Value		
n	29	32
Mean	0.60	1.19
SD, SE	0.409, 0.076	0.488, 0.086
Change from Baseline at Week 64 (GEE)		
LS Mean(SE)	−1.11 (0.077)	−0.53 (0.080)
95% CI	−1.26, −0.96	−0.69, −0.38
Difference (KRN23 - Oral Phosphate/Active Vitamin D)	−0.58	
95% CI of difference	−0.80, −0.36	
P-value	<.0001	
RSS Wrist Score		
Baseline		
n	29	32
Mean	1.48	1.45
SD, SE	0.661, 0.123	0.807, 0.143
Week 64 Observed Value		
n	29	32
Mean	0.34	0.98
SD, SE	0.519, 0.096	0.701, 0.124
Change from Baseline at Week 64 (GEE)		
LS Mean(SE)	−1.13 (0.081)	−0.49 (0.102)
95% CI	−1.29, −0.97	−0.68, −0.29
Difference (KRN23 - Oral Phosphate/Active Vitamin D)	−0.65	
95% CI of difference	−0.90, −0.39	
P-value	<.0001	

CI = confidence interval, LS = least squares, RSS = Rickets Severity Score, SD =standard deviation, SE = standard error
A GEE model includes treatment, visit, treatment by visit interaction and baseline age stratification factor as factors, baseline RSS score as a continuous covariate. The LS Mean, SE, 95% CI and 2-sided P-value are from the GEE.
a: Proportion is calculated among the subjects who have a Baseline RSS total score at least 1.0.
b: Proportion is calculated among the subjects who have a Baseline RSS total score > 0.
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1.2.1.1

5）RGI-C 長下肢スコアにより評価した下肢骨格異常

Week 40 及び Week 64 における投与群別の RGI-C 長下肢スコアの要約を Table 4.3.1.1-7 に示した。

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

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

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

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

Table 4.3.1.1-7 Week 40 及び Week 64 における投与群別の RGI-C 長下肢スコアの要約（FAS）

	KRN23 (N = 29)	Oral Phosphate/ Active Vitamin D (N = 32)
RGI-C Scores at Week 40 (GEE)		
Lower Limb Deformity Score		
LS Mean (SE)	0.62 (0.153)	0.22 (0.080)
95% CI	0.32, 0.92	0.07, 0.38
Difference (KRN23 – Oral Phosphate/Active Vitamin D)	0.40	
95% CI of difference	0.07, 0.72	
P-value	0.0162	
RGI-C Scores at Week 64 (GEE)		
Lower Limb Deformity Score		
LS Mean (SE)	1.25 (0.170)	0.29 (0.119)
95% CI	0.92, 1.59	0.05, 0.52
Difference (KRN23 – Oral Phosphate/Active Vitamin D)	0.97	
95% CI of difference	0.57, 1.37	
P-value	<.0001	

CI = confidence interval, LS = least squares, RGI-C = Radiographic Global Impression of Change, SE = standard error
The generalized estimation equation (GEE) model includes RGI-C as the dependent variable, treatment, visit, treatment by visit interaction and baseline age stratification factor as factors, baseline RSS score as a continuous covariate, with exchangeable covariate structure. The LS Mean, SE, 95% CI and 2-sided p-value are from the GEE model.
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1.1.1.1

6）くる病関連バイオマーカー：ALP

ベースライン、Week 40、Week 64 における投与群別の ALP の要約を Table 4.3.1.1-8 に示した。

ベースラインにおける KRN23 群及び対照群の ALP は、それぞれ 510.8±124.9 U/L 及び 523.4±154.4 U/L と同様であった。

Week 40 における KRN23 群及び対照群の血清 ALP 濃度は、それぞれ 380.8±99.5 U/L 及び 488.7±189.1 U/L であった。ALP のベースラインから Week 40 の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、KRN23 群で−130.7±12.4 U/L、対照群で−34.8±18.1 U/L であり、変化率はそれぞれ−24.4±13.5%及び−6.9±16.5%であった。KRN23 群のベースラインから Week 40 までの変化量は

対照群の約 4 倍であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は−96.0 U/L（95%CI: −136.1, −55.8、p < 0.0001, GEE モデル）であった。

Week 64 における KRN23 群及び対照群の血清 ALP 濃度は、それぞれ 336.9±86.1 U/L 及び 495.4±182.1 U/L であった。ALP のベースラインから Week 64 の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、KRN23 群で−174.6±13.4 U/L、対照群で−28.1±20.0 U/L であり、変化率はそれぞれ−32.8±13.1%及び−4.6±20.7%であった。ベースラインから Week 64 までの変化量の両群の差（KRN23 群−対照群）は−146.6 U/L（95%CI: −191.6, −101.5、p < 0.0001, GEE モデル）であった。

Table 4.3.1.1-8 ベースライン、Week 40、Week 64 における投与群別の ALP の要約（薬力学解析対象集団）

Study Visit / Alkaline Phosphatase (U/L)	KRN23 (N = 29)	Oral Phosphate/ Active Vitamin D (N = 32)
Baseline		
n	29	32
Mean	510.76	523.44
SD, SE	124.903, 23.194	154.419, 27.298
Week 40 Observed Value		
n	29	32
Mean	380.76	488.69
SD, SE	99.464, 18.470	189.070, 33.423
Change from Baseline		
n	29	32
Mean	−130.00	−34.75
SD, SE	78.376, 14.554	99.065, 17.512
Percent Change from Baseline		
n	29	32
Mean	−24.38	−6.85
SD, SE	13.498, 2.506	16.493, 2.915
GEE for change from baseline		
LS Mean (SE)	−130.72 (12.365)	−34.78 (18.132)
95% CI	−154.96, −106.49	−70.31, 0.76
Difference (KRN23 – Oral Phosphate/Active Vitamin D)	−95.95	
95% CI of difference	−136.05, −55.84	
P-value	<.0001	
Week 64 Observed Value		
n	29	32
Mean	336.86	495.41
SD, SE	86.126, 15.993	182.065, 32.185
Change from Baseline		
n	29	32
Mean	−173.90	−28.03
SD, SE	89.120, 16.549	116.657, 20.622
Percent Change from Baseline		
n	29	32
Mean	−32.78	−4.60
SD, SE	13.095, 2.432	20.711, 3.661
GEE for change from baseline		
LS Mean (SE)	−174.62 (13.427)	−28.06 (19.980)
95% CI	−200.94, −148.30	−67.22, 11.10
Difference (KRN23 – Oral Phosphate/Active Vitamin D)	−146.56	
95% CI of difference	−191.61, −101.52	
P-value	<.0001	

CI = confidence interval, LS = least squares, SD =standard deviation, SE = standard error

The generalized estimation equation (GEE) model includes change from baseline for ALP measurement as the dependent variable, treatment group, visit, interaction between treatment group by visit, baseline age and baseline RSS stratification as factors, baseline ALP measure as a covariate, with exchangeable covariance structure. The LS Mean, SE, 95% CI and 2-sided p-value are from the GEE model.

Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.3.5.1.1

7）まとめ

KRN23 群では、Week 40 で RGI-C スコアが顕著に高値を示し、RSS スコア及び ALP が顕著に低下したことから、対照療法である従来の治療と比較して顕著に高いくる病の改善効果が認められた。また、KRN23 群では、Week 64 においても RGI-C スコアが顕著に高値を示し、RSS スコア及び ALP が顕著に低下したことから、対症療法である従来の治療と比較して顕著に高いくる病の改善効果が継続することが確認された。

RGI-C スコア（有効性の主要評価項目）の高値はくる病の改善を示し、RSS スコア（手首関節及び膝関節の X 線画像異常の評価）の低下はくる病の重症度の軽減を示す。本治験では、KRN23 と対照療法としての経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤の有効性を比較した。いずれの投与群においても、Week 40 及び Week 64 にはベースラインと比較してくる病の改善が認められた。また、KRN23 群では対照群と比較して、顕著に高い改善効果が認められた。

以上のことから、経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤投与でもくる病の改善は認められるが、KRN23 はこれらの療法と比較して顕著に高い改善効果を示すことが示された。

4.3.1.2 成長関連

ベースライン、Week 40、Week 64 における立位身長／臥位身長の要約を Table 4.3.1.2-1 に示した。

ベースラインにおける KRN23 群及び対照群の立位身長／臥位身長の Z スコアは、それぞれ−2.32±1.17 及び−2.05±0.87 であった。Week 40 における KRN23 群及び対照群の立位身長／臥位身長の Z スコアは、それぞれ−2.12±1.22 及び−2.02±0.85 であった。立位身長／臥位身長の Z スコアのベースラインから Week 40 の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、KRN23 群で 0.16±0.05、対照群で 0.03±0.03 であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は 0.12（95%CI: 0.01, 0.24、p = 0.0408, GEE モデル）であった。 また、Week 64 における KRN23 群及び対照群の立位身長／臥位身長の Z スコアは、それぞれ−2.11±1.11 及び−2.03±0.83 であった。立位身長／臥位身長の Z スコアのベースラインから Week 64 の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、KRN23 群で 0.17±0.07、対照群で 0.02±0.04 であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は 0.14（95%CI: 0.00, 0.29、p = 0.0490, GEE モデル）であった。

ベースラインにおける KRN23 群及び対照群の同年代及び同性の小児の平均立位身長に対する被験者の立位身長／臥位身長のパーセンタイルは、それぞれ 5.87±9.98 及び 5.74±9.51 であった。KRN23 群では、Week 40 には 8.35±12.39 に上昇し、ベースラインから Week 40 の変化量は 2.10±4.06 であり、対照群では Week 40 には 5.43±8.41 に低下し、ベースラインから Week 40 の変化量は−0.30±2.65 であった。また、KRN23 群では、Week 64 には 7.61±11.92 に上昇し、ベースラインから Week 64 の変化量は 1.48±6.36 であり、対照群では Week 40 には 5.06±7.37 に低下し、ベースラインから Week 64 の変化量は−0.68±3.01 であった。

Table 4.3.1.2-1 ベースライン、Week 40、Week 64 における立位身長／臥位身長の要約（FAS）

	KRN23 (N = 29)	Oral Phosphate/ Active Vitamin D (N = 32)
Study Visit / Standing Height/Recumbent Length Z Score		
Baseline		
n	28	32
Mean	−2.32	−2.05
SD, SE	1.167, 0.221	0.868, 0.153

Table 4.3.1.2-1 ベースライン、Week 40、Week 64 における立位身長／臥位身長の要約（FAS）
(Continued)

	KRN23 (N = 29)	Oral Phosphate/ Active Vitamin D (N = 32)
Week 40 Observed Value		
n	29	32
Mean	−2.12	−2.02
SD, SE	1.222, 0.227	0.849, 0.150
Change from Baseline		
n	28	32
Mean	0.16	0.03
SD, SE	0.268, 0.051	0.202, 0.036
GEE[a]		
LS Mean (SE)	0.16 (0.052)	0.03 (0.031)
95% CI	0.05, 0.26	−0.03, 0.10
Difference (KRN23 - Oral Phosphate/Active Vitamin D)	0.12	
95% CI of difference	0.01, 0.24	
P-value	0.0408	
Week 64 Observed Value		
n	29	32
Mean	−2.11	−2.03
SD, SE	1.111, 0.206	0.829, 0.147
Change from Baseline		
n	28	32
Mean	0.17	0.02
SD, SE	0.375, 0.071	0.223, 0.039
GEE[a]		
LS Mean (SE)	0.17 (0.066)	0.02 (0.035)
95% CI	0.04, 0.30	−0.04, 0.09
Difference (KRN23 - Oral Phosphate/Active Vitamin D)	0.14	
95% CI of difference	0.00, 0.29	
P-value	0.0490	
Standing Height/Recumbent Length Percentile for Age and Gender		
Baseline		
n	28	32
Mean	5.87	5.74
SD, SE	9.976, 1.885	9.505, 1.680
Week 40 Observed Value		
n	29	32
Mean	8.35	5.43
SD, SE	12.393, 2.301	8.406, 1.486
Change from Baseline		
n	28	32
Mean	2.10	−0.30
SD, SE	4.060, 0.767	2.654, 0.469
Week 64 Observed Value		
n	29	32
Mean	7.61	5.06
SD, SE	11.919, 2.213	7.372, 1.303
Change from Baseline		
n	28	32
Mean	1.48	−0.68
SD, SE	6.364, 1.203	3.009, 0.532

CI = confidence interval, LS = least squares, SD =standard deviation, SE = standard error

a: The generalized estimation equation (GEE) model includes change from baseline for recumbent length/standing height Z score as the dependent variable, treatment group, visit, interaction between treatment group by visit and baseline RSS stratification as factors, age and baseline recumbent length/standing height Z score as continuous covariates, with exchangeable covariance structure. The LS Mean, SE, 95% CI and 2-sided p-value are from the GEE model.

Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1.3.7.1, Table 14.2.1.3.13.1

ベースライン、Week 40、Week 64 における立位身長／臥位身長の成長速度の要約を Table 4.3.1.2-2 に示した。

ベースラインにおける KRN23 群及び対照群の立位身長／臥位身長の成長速度の Z スコアは、それぞれ−1.37±1.33 及び−0.96±1.36 であった。Week 40 における KRN23 群及び対照群の立位身長／臥位身長の成長速度の Z スコアは、それぞれ 0.53±1.80 及び−0.37±1.32 であった。立位身長／臥位身長の成長速度の Z スコアのベースラインから Week 40 の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、KRN23 群で 1.76±0.34、対照群で 0.73±0.34 であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は 1.02（95%CI: 0.06, 1.99、p = 0.0386, ANCOVA モデル）であった。また、Week 64 における KRN23 群及び対照群の立位身長／臥位身長の成長速度の Z スコアは、それぞれ 0.34±1.46 及び −0.75±0.88 であった。立位身長／臥位身長の成長速度の Z スコアのベースラインから Week 64 の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、KRN23 群で 1.53±0.26、対照群で 0.41±0.27 であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は 1.12（95%CI: 0.37, 1.88、p = 0.0047, ANCOVA モデル）であった。

ベースラインにおける KRN23 群及び対照群の立位身長／臥位身長の成長速度は、それぞれ 6.52±4.04 cm/year 及び 6.40±2.39 cm/year であった。Week 40 における KRN23 群及び対照群の立位身長／臥位身長の成長速度は、それぞれ 7.03±2.05 cm/year 及び 6.27±1.31 cm/year であった。立位身長／臥位身長の成長速度のベースラインから Week 40 の変化量は、KRN23 群で 0.51±2.75 cm/year、対照群で−0.12±2.09 cm/year であった。また、Week 64 における KRN23 群及び対照群の立位身長／臥位身長の成長速度は、それぞれ 6.65±1.46 cm/year 及び 5.94±1.12 cm/year であった。立位身長／臥位身長の成長速度のベースラインから Week 64 の変化量は、KRN23 群で 0.13±3.23 cm/year、対照群で−0.46±1.99 cm/year であった。

Table 4.3.1.2-2 ベースライン、Week 40、Week 64 における立位身長／臥位身長の成長速度の要約（FAS）

	KRN23 (N = 29)	Oral Phosphate/ Active Vitamin D (N = 32)
Growth Velocity Z Score		
Baseline		
n	22	22
Mean	−1.37	−0.96
SD, SE	1.334, 0.284	1.358, 0.290
Week 40		
n	22	22
Mean	0.53	−0.37
SD, SE	1.796, 0.383	1.320, 0.281
Change from Baseline		
n	22	22
Mean	1.90	0.58
SD, SE	2.142, 0.457	1.714, 0.366
ANCOVA for Z score [a]		
LS Mean (SE)	1.76 (0.337)	0.73 (0.339)
95% CI	1.07, 2.44	0.05, 1.42
Difference (KRN23 – Oral Phosphate/Active Vitamin D)	1.02	
95% CI of difference	0.06, 1.99	
P-value	0.0386	

Table 4.3.1.2-2 ベースライン、Week 40、Week 64 における立位身長／臥位身長の成長速度の要約（FAS） (Continued)

	KRN23 (N = 29)	Oral Phosphate/ Active Vitamin D (N = 32)
Week 64		
n	22	22
Mean	0.34	−0.75
SD, SE	1.458, 0.311	0.879, 0.187
Change from Baseline		
n	22	22
Mean	1.71	0.21
SD, SE	2.027, 0.432	1.558, 0.332
ANCOVA for Z score [a]		
LS Mean (SE)	1.53 (0.264)	0.41 (0.265)
95% CI	0.99, 2.06	−0.13, 0.94
Difference (KRN23 – Oral Phosphate/Active Vitamin D)	1.12	
95% CI of difference	0.37, 1.88	
P-value	0.0047	
Growth Velocity cm/year		
Baseline		
n	26	26
Mean	6.52	6.40
SD, SE	4.035, 0.791	2.386, 0.468
Week 40		
n	26	26
Mean	7.03	6.27
SD, SE	2.050, 0.402	1.314, 0.258
Change from Baseline		
n	26	26
Mean	0.51	−0.12
SD, SE	2.754, 0.540	2.092, 0.410
Week 64		
n	26	26
Mean	6.65	5.94
SD, SE	1.459, 0.286	1.116, 0.219
Change from Baseline		
n	26	26
Mean	0.13	−0.46
SD, SE	3.226, 0.633	1.989, 0.390

CI = confidence interval, LS = least squares, SD =standard deviation, SE = standard error
Standing height=135.6 cm for subject 102-019 was excluded from the analysis. The subject's standing height=100.4 cm measured right before 135.6 cm and standing height=104.9 cm measured right after 135.6 cm
Baseline growth velocity is calculated based on the standing height measured within 1.5 years prior to baseline. Growth velocity Z score was only calculated for age >= 2.25 years.
a: The Analysis of Covariance (ANCOVA) model includes the change from baseline for growth velocity Z score as the dependent variable, treatment group and baseline RSS total score stratification as factors, baseline Z score and age as continuous covariates. The LS Mean, SE, 95% CI and 2-sided p-value are from the ANCOVA model.
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1.3.99.1

小児 XLH 患者では成長障害が認められる。

立位身長／臥位身長の Z スコア、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立位身長／臥位身長のパーセンタイル、成長速度、成長速度 Z スコア及びそれぞれのベースラインから Week 40 及び Week 64 までの変化について検討した。その結果、いずれの項目についても KRN23 群及び対照群で上昇し、KRN23 群では対照群と比較して高い上昇が認められた。

このことから、KRN23 は小児 XLH 患者の成長を亢進し、正常な成長に改善させる可能性が示された。

4.3.1.3 歩行能力関連

5 歳以上の被験者を対象としたベースライン及び Week 40 における 6MWT 及び標準値に対する割合の要約を Table 4.3.1.3-1 に示し、ベースライン及び Week 64 における 6MWT 及び標準値に対する割合の要約を Table 4.3.1.3-2 に示した。

ベースライン及び Week 40 における 6MWT は、KRN23 群で 385.0±86.2 m 及び 435.3±85.6 m、対照群で 450.5±106.4 m 及び 457.4±95.6 m であった。6MWT のベースラインから Week 40 の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、KRN23 群で 47.1±15.8 m、対照群で 3.65±14.06 m であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は 43.5 m（95%CI: −0.3, 87.2、p = 0.0514, GEE モデル）であった。また、Week 64 における 6MWT は、KRN23 群で 466.5±81.7 m、対照群で 481.3±113.1 m であった。6MWT のベースラインから Week 64 の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、KRN23 群で 74.8±12.5 m、対照群で 29.3±16.8 m であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は 45.6 m（95%CI: 2.1, 89.0、p = 0.0399, GEE モデル）であった。

ベースライン及び Week 40 における 6MWT の標準値に対する割合は、KRN23 群で 65.1±12.1% 及び 71.6±12.8%、対照群で 76.2±14.8%及び 75.3±14.2%であった。6MWT の標準値に対する割合のベースラインから Week 40 の変化（最小二乗平均値±標準誤差）は、KRN23 群で 5.6±2.6%、対照群で−1.1±2.2%であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は 6.7%（95%CI: −0.4, 13.8、p = 0.0633, GEE モデル）であった。また、Week 64 における 6MWT の標準値に対する割合は、KRN23 群で 75.5±11.6%、対照群で 78.1±17.5%であった。6MWT の標準値に対する割合のベースラインから Week 64 の変化（最小二乗平均値±標準誤差）は、KRN23 群で 9.2±2.1%、対照群で 1.9±2.8%であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は 7.3%（95%CI: 0.0, 14.5、p = 0.0496, GEE モデル）であった。

Table 4.3.1.3-1 ベースライン及び Week 40 における 6MWT 及び標準値に対する割合の要約（FAS；5 歳以上対象）

	KRN23 (N = 15)	Oral Phosphate/ Active Vitamin D (N = 20)
6MWT[a] (meters walked)		
Baseline		
n	13	20
Mean	385.00	450.50
SD, SE	86.157, 23.896	106.432, 23.799
Week 40		
n	13	20
Mean	435.31	457.40
SD, SE	85.605, 23.743	95.571, 21.370
Change from Baseline		
n	13	20
Mean	50.31	6.90
SD, SE	51.669, 14.331	57.095, 12.767
GEE		
LS Mean (SE)	47.10 (15.768)	3.65 (14.060)
95% CI	16.20, 78.01	−23.91, 31.20
Difference (KRN23 – Oral Phosphate/Active Vitamin D)	43.46	
95% CI of difference	−0.26, 87.17	
P-value	0.0514	

Table 4.3.1.3-1 ベースライン及び Week 40 における 6MWT 及び標準値に対する割合の要約（FAS；5 歳以上対象） (Continued)

	KRN23 (N = 15)	Oral Phosphate/ Active Vitamin D (N = 20)
Percent Predicted 6MWT[a]		
Baseline		
n	13	20
Mean	65.07	76.20
SD, SE	12.120, 3.361	14.838, 3.318
Week 40		
n	13	20
Mean	71.60	75.28
SD, SE	12.832, 3.559	14.198, 3.175
Change from Baseline		
n	13	20
Mean	6.53	−0.92
SD, SE	8.840, 2.452	9.303, 2.080
GEE		
LS Mean (SE)	5.59 (2.633)	−1.14 (2.224)
95% CI	0.43, 10.75	−5.49, 3.22
Difference (KRN23 – Oral Phosphate/Active Vitamin D)	6.72	
95% CI of difference	−0.37, 13.82	
P-value	0.0633	

6MWT = Six-minute Walk Test, CI = confidence interval, LS = least squares, GEE = generalized estimation equation, SD =standard deviation, SE = standard error

a: LS mean, SE, CI, and 2-sided p value per GEE model, which included change from baseline for 6MWT as the dependent variable, treatment group, visit, interaction between treatment group by visit and baseline RSS stratification as factors, baseline 6MWT as a covariate, with exchangeable covariance structure.

Note: The analyses shown in the table exclude 2 subjects in the burosumab group who did not complete the 6MWT.

Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1.6.99.1.40, Table 14.2.1.6.99.4.40

Table 4.3.1.3-2 ベースライン及び Week 64 における 6MWT 及び標準値に対する割合の要約（FAS；5 歳以上対象）

	KRN23 (N = 15)	Oral Phosphate/ Active Vitamin D (N = 20)
6MWT[a] (meters walked)		
Baseline		
n	13	20
Mean	385.00	450.50
SD, SE	86.157, 23.896	106.432, 23.799
Week 64		
n	13	20
Mean	466.46	481.30
SD, SE	81.717, 22.664	113.057, 25.280
Change from Baseline		
n	13	20
Mean	81.46	30.80
SD, SE	49.677, 13.778	80.973, 18.106
GEE		
LS Mean (SE)	74.83 (12.513)	29.28 (16.834)
95% CI	50.31, 99.36	−3.72, 62.27
Difference (KRN23 – Oral Phosphate/Active Vitamin D)	45.55	
95% CI of difference	2.09, 89.02	
P-value	0.0399	

Table 4.3.1.3-2 ベースライン及び Week 64 における 6MWT 及び標準値に対する割合の要約（FAS；5 歳以上対象） (Continued)

	KRN23 (N = 15)	Oral Phosphate/ Active Vitamin D (N = 20)
Percent Predicted 6MWT[a]		
Baseline		
n	13	20
Mean	65.07	76.20
SD, SE	12.120, 3.361	14.838, 3.318
Week 64		
n	13	20
Mean	75.53	78.13
SD, SE	11.582, 3.212	17.527, 3.919
Change from Baseline		
n	13	20
Mean	10.46	1.94
SD, SE	8.146, 2.259	13.126, 2.935
GEE		
LS Mean (SE)	9.15 (2.056)	1.88 (2.789)
95% CI	5.12, 13.18	−3.58, 7.35
Difference (KRN23 – Oral Phosphate/Active Vitamin D)	7.27	
95% CI of difference	0.01, 14.52	
P-value	0.0496	

6MWT = Six-minute Walk Test, CI = confidence interval, LS = least squares, GEE = generalized estimation equation, SD =standard deviation, SE = standard error

a: The generalized estimation equation (GEE) model includes change from baseline for 6MWT as the dependent variable, treatment group, visit, interaction between treatment group by visit and baseline RSS stratification as factors, baseline 6MWT as a covariate, with exchangeable covariance structure. The LS Mean, SE, 95% CI and 2-sided p-value are from the GEE model..

Note: The analyses shown in the table exclude 2 subjects in the burosumab group who did not complete the 6MWT.

Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1.6.99.1, Table 14.2.1.6.99.4

歩行障害は小児 XLH 患者における特徴的な臨床症状であり、くる病による骨の変形と骨及び関節の疼痛、低リン血症の筋肉機能への影響に起因する可能性が高い。

本治験では、ベースライン時に 5 歳以上であった被験者を対象に 6MWT を実施した。Week 40 では、対照群で歩行能力の改善は認められなかったが、KRN23 群では歩行能力の臨床的に意味のある改善が認められた。また、Week 64 においても KRN23 群では歩行能力の臨床的に意味のある改善が継続した。

4.3.1.4 QOL 関連

1）PROMIS—疼痛関連障害、身体機能／運動能、疲労

5 歳以上の被験者を対象に、疼痛関連障害、身体機能／運動能、疲労に関する調査を行った。各ドメインのサマリースコアは T スコアで表した。身体機能／運動能が改善した際にはスコアが上昇し、疼痛関連障害及び疲労が改善した際にはスコアが低下する。

ベースラインにおける KRN23 群及び対照群の疼痛関連障害の T スコアは、それぞれ 53.1±11.0 及び 49.9±12.1 であった。Week 40 における KRN23 群及び対照群の疼痛関連障害の T スコアは、それぞれ 47.6±9.8 及び 50.4±9.5 であった。疼痛関連障害の T スコアのベースラインから Week 40 の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、KRN23 群で−5.31±1.71、対照群で−0.29±1.54 であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は−5.02（95%CI: −9.29, −0.75、p = 0.0212, GEE モデル）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1.4.1.1.40）。Week 64 における KRN23 群及び対照群の疼痛関連障害の T スコアは、それぞれ 49.3±8.1 及び 49.4±9.5 であった。疼痛関連障害の T スコアのベースライン

から Week 64 の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、KRN23 群で−3.55±1.87、対照群で−1.29±1.27 であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は−2.26（95%CI: −6.61, 2.09、p = 0.3091, GEE モデル）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1.4.1.1）。

ベースラインにおける KRN23 群及び対照群の身体機能／運動能の T スコアは、それぞれ 45.2±9.1 及び 45.5±9.9 であった。Week 40 における KRN23 群及び対照群の身体機能／運動能の T スコアは、それぞれ 47.9±8.3 及び 45.5±9.7 であった。身体機能／運動能の T スコアのベースラインから Week 40 の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、KRN23 群で 2.78±1.34、対照群で 0.10±0.97 であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は 2.68（95%CI: −0.52, 5.89、p = 0.1009, GEE モデル）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1.4.1.1.40）。Week 64 における KRN23 群及び対照群の身体機能／運動能の T スコアは、それぞれ 47.9±9.2 及び 46.3±9.6 であった。身体機能／運動能の T スコアのベースラインから Week 64 の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、KRN23 群で 2.82±1.65、対照群で 0.92±0.96 であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は 1.90（95%CI: −1.80, 5.59、p = 0.3145, GEE モデル）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1.4.1.1）。

ベースラインにおける KRN23 群及び対照群の疲労の T スコアは、それぞれ 48.8±9.6 及び 47.0±13.7 であった。Week 40 における KRN23 群及び対照群の疲労の T スコアは、それぞれ 44.7±10.5 及び 46.6±10.7 であった。疲労の T スコアのベースラインから Week 40 の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、KRN23 群で−4.29±1.71、対照群で−1.05±1.75 であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は−3.25（95%CI: −7.86, 1.37、p = 0.1676, GEE モデル）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1.4.1.1.40）。Week 64 における KRN23 群及び対照群の疲労の T スコアは、それぞれ 45.2±10.7 及び 45.0±11.2 であった。疲労の T スコアのベースラインから Week 64 の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、KRN23 群で−3.65±2.12、対照群で−2.57±1.55 であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は−1.08（95%CI: −6.21, 4.06、p = 0.6810, GEE モデル）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1.4.1.1）。

2）FPS-R

5 歳以上の被験者を対象に、FPS-R（スケール：0=痛みなし～10=最悪の痛み、偶数のみ）を用いて疼痛強度を評価した。なお、FPS-R による評価は安静時に実施した。

KRN23 群及び対照群で、治験期間中はほとんどの被験者で疼痛の訴えはなく、ベースライン、Week 40、Week 64 における FPS-R スコアの中央値はいずれも 0 であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1.5.1.1）。

4.3.2 薬物動態及び薬力学

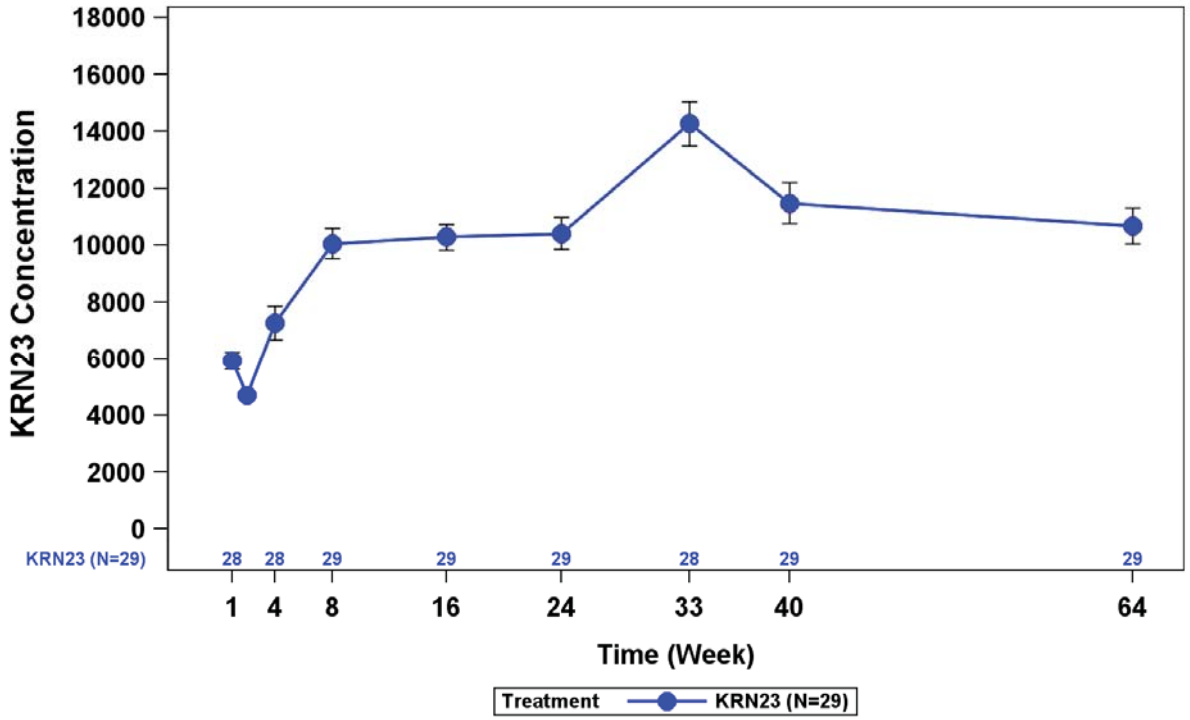
1）薬物動態

血清中 KRN23 濃度の推移を Figure 4.3.2-1 に示した。

KRN23 投与開始後 Week 2、4、8、16、24、40、64 に血清中 KRN23 トラフ濃度を測定した。

血清中 KRN23 トラフ濃度は、Week 2 の 4700±1227 ng/mL（以下、平均値±標準偏差）より上昇し、Week 8 以降は、ほぼ一定の濃度を示した。Week 40 は 11483±3879 ng/mL、Week 64 は 10683±3363 ng/mL であった。

Figure 4.3.2-1 血清中 KRN23 濃度（ng/mL）推移（平均値±標準誤差）（薬物動態解析対象集団）



Note: Data points are pre-dose concentrations except at Weeks 1 and 33 which are at the middle of the Q2W dosing interval.
Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.2.2.1

2）薬力学

（1）血清リン濃度

試験開始後の血清リン濃度の推移を Figure 4.3.2-2 に示した。

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

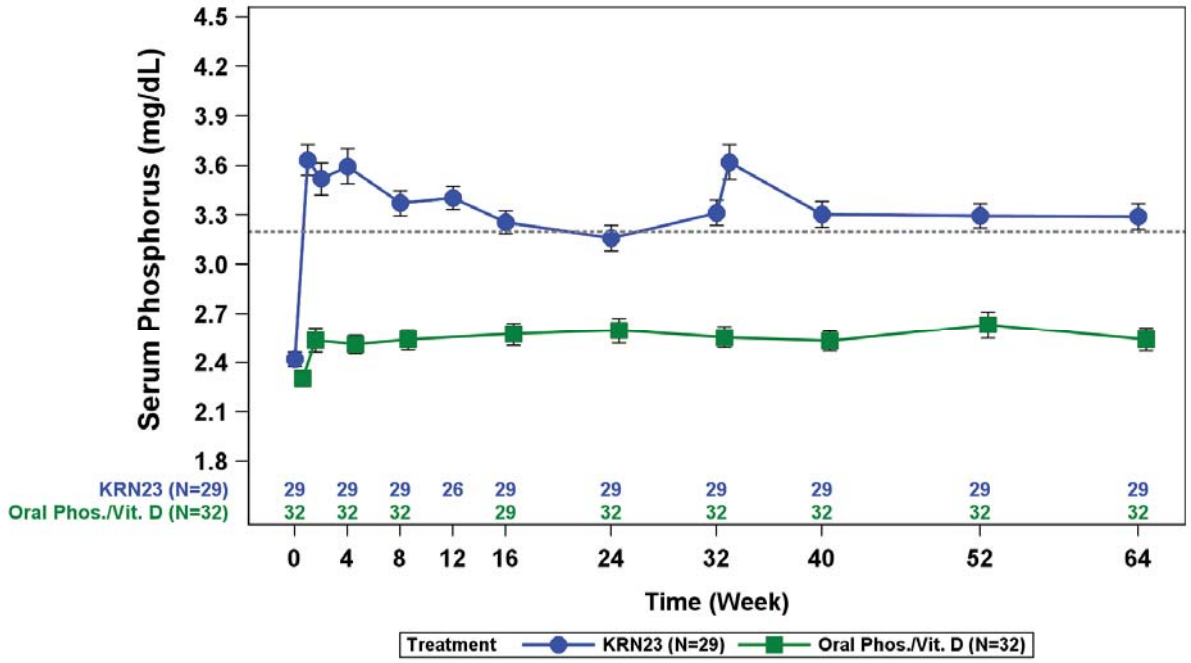
KRN23 群では、投与開始後血清リン濃度は急激に上昇し、平均値はほとんどの測定時点で小児の下限値（3.2 mg/dL）を超え、Week 40 では 3.30±0.43 mg/dL であった。ベースラインから Week 40 までの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は 0.92±0.08 mg/dL であり、変化率は 37.3±20.0%であった。一方、対照群では、投与開始後血清リン濃度はわずかに上昇したが、平

均値は小児の下限値（3.2 mg/dL）を超えず、Week 40 では 2.53±0.34 mg/dL であった。ベースラインから Week 40 までの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は 0.20±0.06 mg/dL であり、変化率は 11.2±19.3%であった。ベースラインから Week 40 までの変化量の両群の差（KRN23 群−対照群）は 0.71 mg/dL（95%CI: 0.52, 0.91、p＜0.0001, GEE モデル）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.1.1.1.1.40）。また、Week 64 では KRN23 群で 3.29±0.42 mg/dL、対照群で 2.54±0.39 mg/dL であった。ベースラインから Week 64 までの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は KRN23 群で 0.91±0.08 mg/dL、対照群で 0.21±0.06 mg/dL であり、変化率は KRN23 群で 37.0±19.8%、対照群で 11.0±16.1%であった。ベースラインから Week 64 までの変化量の両群の差（KRN23 群−対照群）は 0.69 mg/dL（95%CI: 0.49, 0.90、p＜0.0001, GEE モデル）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.1.1.1.1）。

KRN23 群では、投与開始後（Week 1、4、8、16、24、32、40、52、64）、すべての被験者で臨床的に意味のある血清リン濃度の上昇が認められ、29 名中 28 名（96.6%）で血清リン濃度が基準範囲（3.2～6.1 mg/dL）に到達した。一方、対照群では 32 名中 8 名（25.0%）が基準範囲に到達したに過ぎなかった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.1.1.1.1）。

また、投与開始後（Week 1、4、8、16、24、32、40、52、64）に実施した血液生化学検査において、血清リン濃度が基準範囲（3.2～6.1 mg/dL）に到達した検査の割合を検討した（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.1.1.5.1）。その結果、KRN23 群では検査の 67.8±32.4%で血清リン濃度が基準範囲（3.2～6.1 mg/dL）に到達したのに対し、対照群では 6.6±13.4%が到達したに過ぎなかった。

Figure 4.3.2-2　投与群ごとの血清リン濃度推移（平均値±標準誤差）（薬力学解析対象集団）



Note: Blood samples at Weeks 2, 12, and 33 (Home Health Visits) were collected and summarized for the KRN23 group only (n=26 at Week 2 and n=27 for Week 33).
Note: Dashed line in top figure indicates the lower limit of the reference range, 3.2 mg/dL.
Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.2.3.1.1

投与群別のベースライン及び Week 40 までの投与後の平均リン濃度の要約を Table 4.3.2-1 に示し、投与群別のベースライン及び Week 64 までの投与後の平均リン濃度の要約を Table 4.3.2-2 に示した。

投与開始後（Week 1、4、8、16、24、32、40）の平均リン濃度は KRN23 群で 3.38±0.37 mg/dL、対照群で 2.55±0.29 mg/dL であった。ベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）はそれぞれ 1.00±0.06 mg/dL 及び 0.23±0.06 mg/dL であり、変化量の両群の差（KRN23 群−対照群）は 0.77 mg/dL（95%CI: 0.60, 0.94、p < 0.0001, ANCOVA モデル）であった。

また、投与開始後（Week 1、4、8、16、24、32、40、52、64）の平均リン濃度は KRN23 群で 3.36±0.37 mg/dL、対照群で 2.56±0.30 mg/dL であった。ベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）はそれぞれ 0.98±0.06 mg/dL 及び 0.24±0.06 mg/dL であり、変化量の両群の差（KRN23 群−対照群）は 0.74 mg/dL（95%CI: 0.58, 0.91、p < 0.0001, ANCOVA モデル）であった。

Table 4.3.2-1 投与群別のベースライン及び Week 40 までの投与後の平均リン濃度の要約（FAS）

Study Visit / Serum Phosphorus Level (mg/dL)	KRN23 (N = 29)	Oral Phosphate/ Active Vitamin D (N = 32)
Baseline		
n	29	32
Mean	2.42	2.30
SD, SE	0.244, 0.045	0.257, 0.045
Mean Post-baseline (Week 1, 4, 8, 16, 24, 32 and 40)		
Observed Value		
n	29	32
Mean	3.38	2.55
SD, SE	0.374, 0.069	0.291, 0.051
Change from Baseline		
n	29	32
Mean	0.96	0.25
SD, SE	0.357, 0.066	0.315, 0.056
ANCOVA		
LS Mean (SE)	1.00 (0.062)	0.23 (0.058)
95% CI	0.87, 1.12	0.11, 0.34
Difference (KRN23 – Oral Phosphate/Active Vitamin D)	0.77	
95% CI of difference	0.60, 0.94	
P-value	<.0001	

CI = confidence interval, LS = least squares, SD =standard deviation, SE = standard error
The ANCOVA model includes change in serum phosphorus from baseline to mean post-baseline as the dependent variable, treatment group, baseline age and baseline RSS stratification as factors, baseline phosphorous measure as a covariate. The LS Mean, SE, 95% CI and 2-sided p-value are from the ANCOVA model.
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.3.1.1.9.1.40

Table 4.3.2-2 投与群別のベースライン及び Week 64 までの投与後の平均リン濃度の要約（FAS）

Study Visit / Serum Phosphorus Level (mg/dL)	KRN23 (N = 29)	Oral Phosphate/ Active Vitamin D (N = 32)
Baseline		
n	29	32
Mean	2.42	2.30
SD, SE	0.244, 0.045	0.257, 0.045
Mean Post-baseline (Week 1, 4, 8, 16, 24, 32, 40, 52 and 64)		
Observed Value		
n	29	32
Mean	3.36	2.56
SD, SE	0.365, 0.068	0.300, 0.053
Change from Baseline		
n	29	32
Mean	0.94	0.26
SD, SE	0.352, 0.065	0.317, 0.056
ANCOVA		
LS Mean (SE)	0.98 (0.061)	0.24 (0.058)
95% CI	0.86, 1.10	0.12, 0.35
Difference (KRN23 – Oral Phosphate/Active Vitamin D)	0.74	
95% CI of difference	0.58, 0.91	
P-value	<.0001	

CI = confidence interval, LS = least squares, SD =standard deviation, SE = standard error
The ANCOVA model includes change in serum phosphorus from baseline to mean post-baseline as the dependent variable, treatment group, baseline age and baseline RSS stratification as factors, baseline phosphorous measure as a covariate. The LS Mean, SE, 95% CI and 2-sided p-value are from the ANCOVA model.
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.3.1.1.9.1

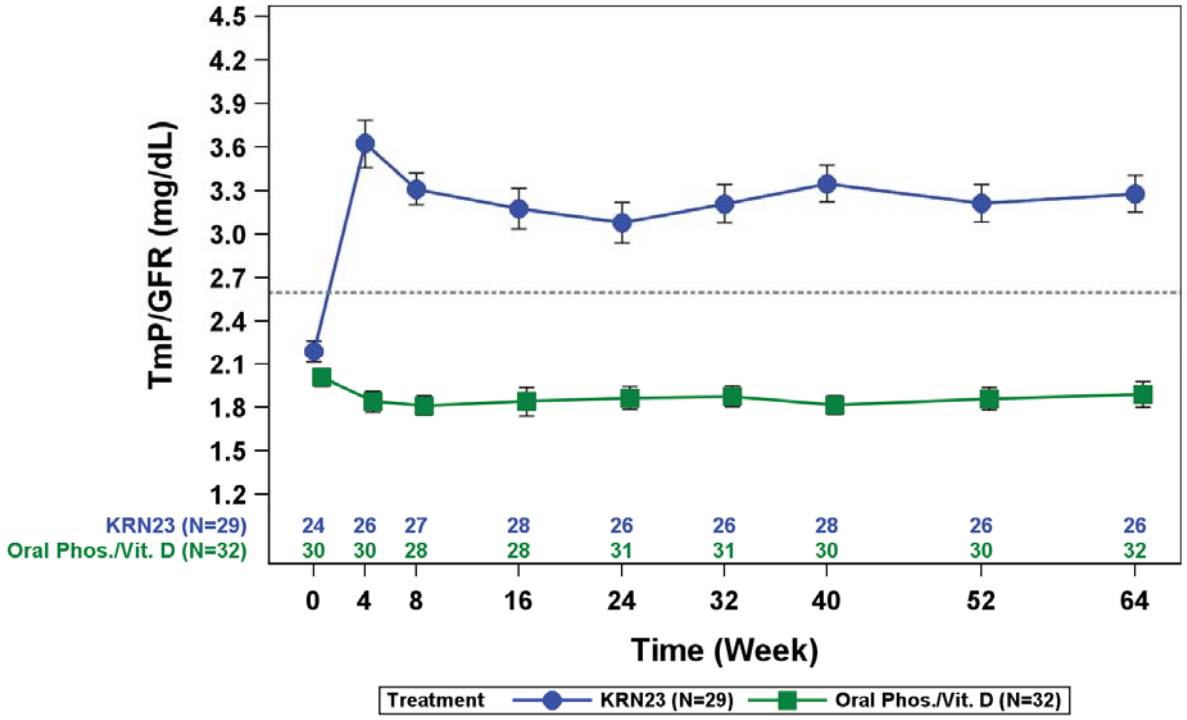
（2）TmP/GFR

試験開始後の TmP/GFR の推移を Figure 4.3.2-3 に示した。

ベースラインの TmP/GFR は KRN23 群で 2.19±0.37 mg/dL、対照群で 2.01±0.33 mg/dL であった。KRN23 群では、投与開始後 TmP/GFR は急激に上昇し、平均値はほとんどの測定時点で基準範囲（2.6～4.4 mg/dL）に到達し、Week 40 では 3.35±0.67 mg/dL であった。ベースラインから Week 40 までの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は 1.19±0.11 mg/dL であり、変化率は 55.1±33.0%であった。一方、対照群では、投与開始後 TmP/GFR は基準範囲（2.6～4.4 mg/dL）に到達せず、Week 40 では 1.82±0.35 mg/dL であり、ベースラインから Week 40 までの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は−0.16±0.05 mg/dL であり、変化率は−6.5±13.9%であった。ベースラインから Week 40 までの変化量の両群の差（KRN23 群−対照群）は 1.35 mg/dL（95%CI: 1.10, 1.61、$p < 0.0001$, GEE モデル）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.1.1.1.40）。また、Week 64 では KRN23 群で 3.28±0.65 mg/dL、対照群で 1.89±0.49 mg/dL であり、ベースラインから Week 64 までの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）はそれぞれ 1.16±0.13 mg/dL 及び−0.09±0.07 mg/dL、変化率はそれぞれ 54.1±33.4%及び−4.0±18.0%であった。ベースラインから Week 64 までの変化量の両群の差（KRN23 群−対照群）は 1.25 mg/dL（95%CI: 0.96, 1.54、$p < 0.0001$, GEE モデル）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.1.1.1）。

KRN23 群では、投与開始後、すべての被験者で臨床的に意味のある TmP/GFR の上昇が認められ、29 名中 27 名（93.1%）で TmP/GFR が基準範囲（2.6～4.4 mg/dL）に到達した。一方、対照群では 32 名中 6 名（18.8%）が基準範囲に到達したに過ぎなかった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.1.1.1）。

Figure 4.3.2-3 投与群ごとの TmP/GFR 推移（平均値±標準誤差）（薬力学解析対象集団）



TmP/GFR = ratio of renal tubular maximum reabsorption rate of phosphate (TmP) to glomerular filtration rate (GFR)
Note: Dashed line in top figure indicates the lower limit of the reference range, 2.6 mg/dL.
Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.2.3.3.1

（3）TRP

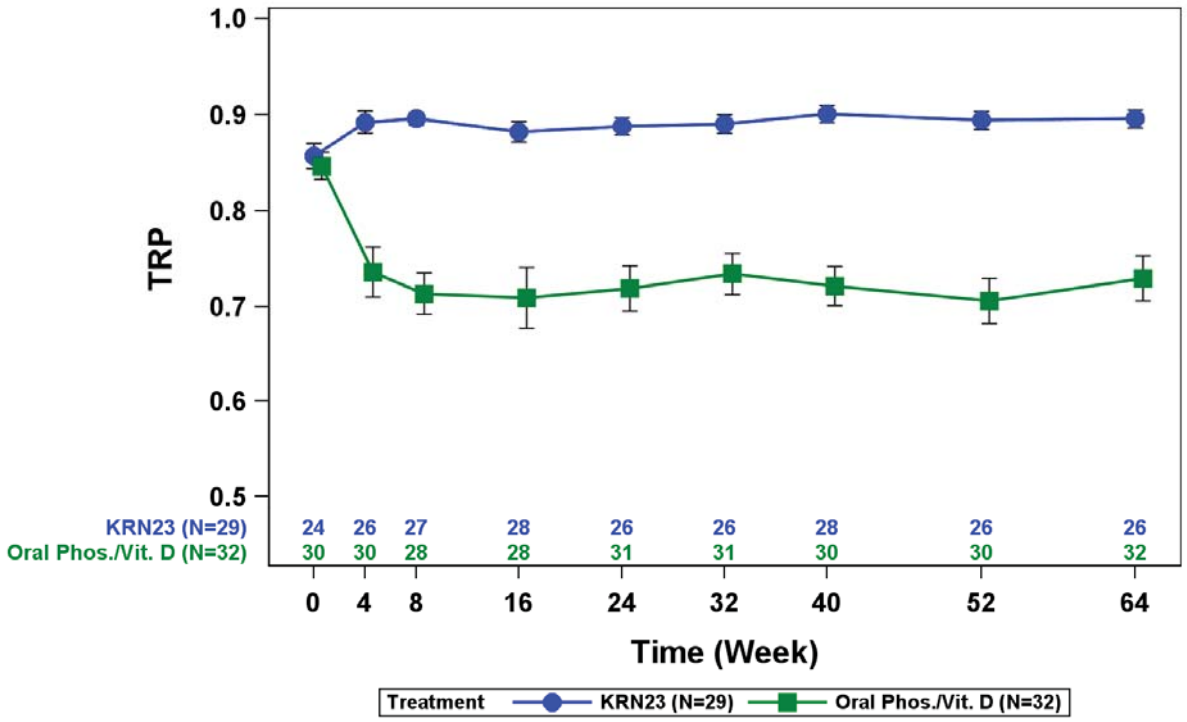
試験開始後の TRP の推移を Figure 4.3.2-4 に示した。

ベースラインの TRP は KRN23 群で 0.86±0.07、対照群で 0.85±0.08 であった。KRN23 群では、投与開始後 TRP はわずかに上昇し、Week 40 では 0.90±0.05 であり、ベースラインから Week 40 までの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は 0.05±0.01 であり、変化率は 5.6±8.5%であった。一方、対照群では、投与開始後 TRP は低下し、Week 40 では 0.72±0.11 であり、ベースラインから Week 40 までの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は−0.12±0.02 であり、変化率は−13.0±15.7%であった。ベースラインから Week 40 までの変化量の両群の差（KRN23 群−対照群）は 0.17（95%CI: 0.13, 0.21、p < 0.0001, GEE モデル）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.4.1.1.40）。また、Week 64 では KRN23 群で 0.90±0.05、対照群で 0.73±0.13 であり、ベースラインから Week 64 までの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）はそれぞれ 0.04±0.01 及び−0.11±0.02、変化率はそれぞれ 5.13±9.21%及び−11.6±17.2%であった。ベースラインから Week 64 までの変化量の両群の差（KRN23 群−対照群）は 0.15（95%CI: 0.10, 0.20、p < 0.0001, GEE モデル）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.4.1.1）。

KRN23 群では、尿中リン／クレアチニン比はベースラインで 1402.3±489.1 mg/g、Week 40 で 1146.4±386.9 mg/g、Week 64 で 1233.1±392.9 mg/g であり、ベースラインからの変化率は Week 40 で−8.8±33.3%、Week 64 で−7.6±27.3%であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.5.3.5）。また、24 時間尿中リン排泄量はベースラインで 529.6±169.5 mg/day、Week 40 で 484.1±189.4 mg/day、Week 64 で 537.8±186.1 mg/day であり、ベースラインからの変化率は Week 40 で−3.0±53.2%、Week 64 で 6.2±55.8%であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.5.3.9）。一方、対照群では、尿中リン／クレアチニン比はベースラインで 1256.58±360.6 mg/g、Week 40 で 2721.9±1229.7 mg/g、Week 64 で

2649.0±1310.0 mg/g であり、ベースラインからの変化率は Week 40 で 122.2±100.6%、Week 64 で 116.1±131.6%であった。24 時間尿中リン排泄量はベースラインで 919.0±1204.1 mg/day、Week 40 で 1094.2±478.9 mg/day、Week 64 で 1136.7±607.0 mg/day であり、ベースラインからの変化率は Week 40 で 84.6±113.1%、Week 64 で 79.2±114.6%であった。

Figure 4.3.2-4 投与群ごとの TRP 推移（平均値±標準誤差）（薬力学解析対象集団）



TRP = tubular reabsorption of phosphate
Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.2.3.4.1

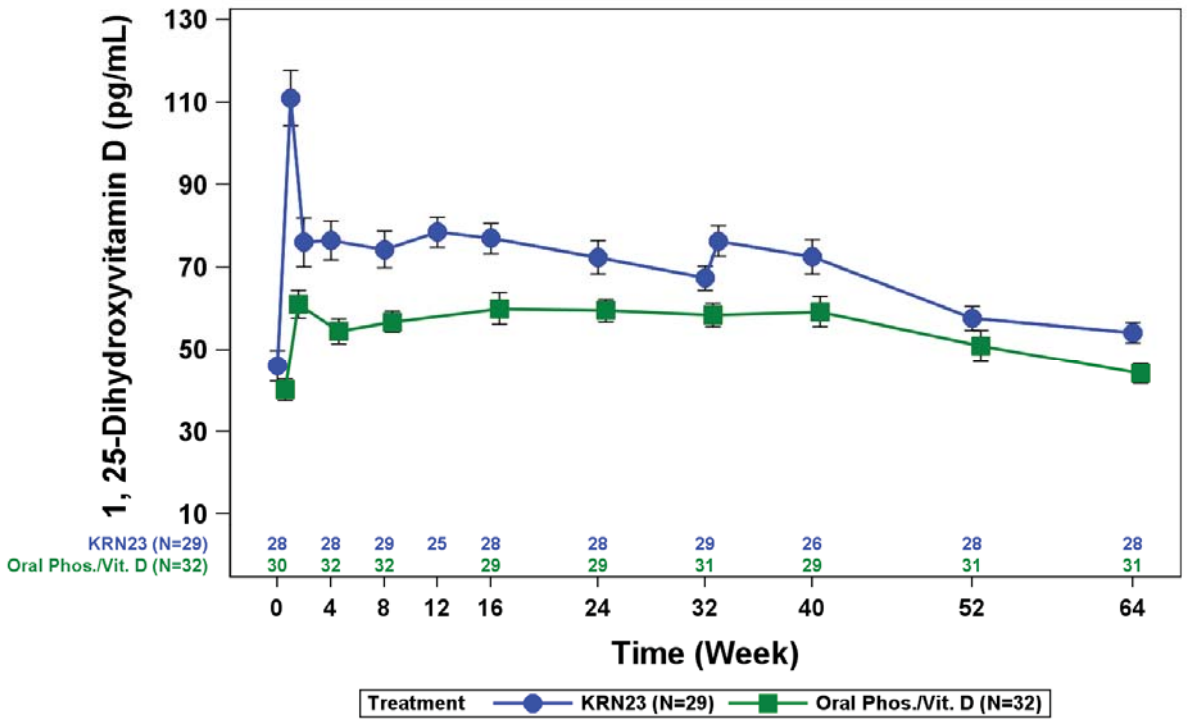
（4）血清 1,25(OH)$_2$D 濃度

試験開始後の血清 1,25(OH)$_2$D 濃度の推移を Figure 4.3.2-5 に示した。

ベースラインの血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は KRN23 群で 46.0±20.1 pg/mL、対照群で 40.2±14.9 pg/mL であった。KRN23 群では、投与開始後血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は上昇し、Week 40 では 72.6±21.4 pg/mL であり、ベースラインから Week 40 までの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は 29.5±3.8 pg/mL であり、変化率は 96.1±91.3%であった。対照群でも、投与開始後血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は上昇し、Week 40 では 59.3±19.5 pg/mL であり、ベースラインから Week 40 までの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は 18.6±3.7 pg/mL であり、変化率は 78.6±96.5%であった。ベースラインから Week 40 までの変化量の両群の差（KRN23 群−対照群）は 10.95 pg/mL（95%CI: 0.46, 21.44、$p < 0.0408$, GEE モデル）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.1.1.1.40）。また、Week 64 では KRN23 群で 54.1±13.0 pg/mL、対照群で 44.1±13.7 pg/mL であり、ベースラインから Week 64 までの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）はそれぞれ 9.89±2.24 pg/mL 及び 1.19±2.79 pg/mL、変化率はそれぞれ 38.1±69.1%及び 30.0±72.0%であった。ベースラインから Week 64 までの変化量の両群の差（KRN23 群−対照群）は 8.70 pg/dL（95%CI:1.72, 15.68、$p = 0.0145$, GEE モデル）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.1.1.1）。

なお、Week 1（初回投与の 1 週後）及び Week 33（Week 32 投与の 1 週後）に血清 1,25(OH)$_2$D 濃度を測定したところ、KRN23 群では顕著な血清 1,25(OH)$_2$D 濃度の上昇が認められた。

Figure 4.3.2-5 投与群ごとの血清 1,25(OH)$_2$D 濃度推移（平均値±標準誤差）（薬力学解析対象集団）



Note: Blood samples at Weeks 2, 12, and 33 (Home Health Visits) were collected and summarized for the KRN23 group only (n=25 at Weeks 2 and 33).
Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.2.3.2.1

（5）まとめ

本治験では、すべての被験者はランダム化の 7 日前より経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤の投与を中止した。対照群では、治験開始後、経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤の投与を再開したところ、リンの尿排泄の増加及び TRP の低下、すなわち腎臓からのリン喪失の上昇が認められ、血清リン濃度の上昇はわずかであった。このことから、経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤の投与では、XLH における重要な病態生理学的障害である腎臓からのリン喪失が改善しないことが示された。一方、KRN23 群では、TRP の上昇及び TmP/GFR の増加が認められたことから、腎臓からのリン喪失が改善することが示された。

小児 XLH 患者では、一般に血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は基準範囲内であり、XLH による低リン血症の程度は軽度である。KRN23 投与により、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は上昇した。これは、KRN23 が FGF23 の作用を阻害することによって、25-ヒドロキシビタミン D1-α ヒドロキシラーゼ活性を回復させることにより、腎臓におけるビタミン D の合成を回復させたことを示唆している。対照群では、活性型ビタミン D 製剤の投与により血清 1,25(OH)$_2$D 濃度が上昇した。

4.3.3 安全性

1）曝露状況

曝露状況の要約を Table 4.3.3-1 に示した。

治験薬投与期（Week 0～64）における KRN23 群の曝露期間は 15.13±0.17 ヵ月（範囲：14.7～15.3 ヵ月）であり、対照群の曝露期間は 15.11±0.22 ヵ月（範囲：14.7～15.5 ヵ月）であった。データカットオフ時点（2018 年 7 月 30 日）では、継続投与期（Week 64～）に対照群から KRN23 に切り替えた被験者の KRN23 曝露期間は 2.60±2.10 ヵ月（範囲：0.2～5.9 ヵ月）、KRN23 群から継続した被験者の曝露期間は治験薬投与期と合わせて 17.50±2.02 ヵ月（範囲：15.0～21.3 ヵ月）であった。

Table 4.3.3-1 曝露状況の要約（FAS）

		KRN23			
Treatment duration	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)
Treatment duration (months)					
n	32	29	22	29	51
Mean	15.11	15.13	2.60	17.50	11.08
SD, SE	0.217, 0.038	0.168, 0.031	2.102, 0.448	2.020, 0.375	7.726, 1.082
Median	15.18	15.18	1.45	17.02	15.21
Q1, Q3	15.05, 15.21	15.11, 15.21	0.69, 4.73	15.87, 19.29	1.81, 17.05
Min, Max	14.7, 15.5	14.7, 15.3	0.2, 5.9	15.0, 21.3	0.2, 21.3
Total duration (patient years)					
	40.30	36.56	4.77	42.30	47.07

Treatment duration for Week 64 Period = (Week 66 dose date - first dose date)/(365.25/12).
Treatment duration for Extension Period = (data cut off date - Week 66 dose date + 1)/(365.25/12).
Treatment duration for Week 64 and Extension Period = (data cut off date - first dose date + 1)/(365.25/12).
Total duration (patient years) is sum of treatment duration from all patients in the same treatment group/365.25.
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.1.3.99.1

2）有害事象及び副作用の発現状況

有害事象発現状況の要約を Table 4.3.3-2 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、対照群で 32 名中 27 名（84.4%）に発現し、副作用はそれぞれ 17 名（58.6%）及び 7 名（21.9%）に発現した。その他の重篤な有害事象は KRN23 群で 3 名（10.3%）、対照群で 3 名（9.4%）に発現し、その他の重篤な副作用は発現しなかった。重症度が Grade 3 の有害事象は KRN23 群で 4 名（13.8%）、対照群で 3 名（9.4%）に発現した。KRN23 群及び対照群のいずれにおいても、重症度が Grade 4 の有害事象、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。

継続投与期（Week 64～）において、対照群から KRN23 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、重症度が Grade 3 の有害事象が 1 名（4.5%）に発現した。重症度が Grade 4 の有害事象、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、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 群から継続した 1 名にその他の重篤な副作用が発現した。

Table 4.3.3-2 有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Subject Incidence: n (%) Exposure-Adjusted Event Incidence/year	Oral Phosphate/ Active Vitamin D (Week 64 Period) (N = 32)	KRN23			
		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) 7.30	29 (100.0) 15.37	13 (59.1) 8.38	29 (100.0) 14.40	42 (82.4) 13.79
Serious TEAE	3 (9.4) 0.07	3 (10.3) 0.08	0 (0.0) 0	4 (13.8) 0.09	4 (7.8) 0.08
Related TEAE	7 (21.9) 0.32	17 (58.6) 3.56	13 (59.1) 8.38	17 (58.6) 3.33	30 (58.8) 3.85
Serious Related TEAE	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (3.4) 0.02	1 (2.0) 0.02
Grade 3 or 4 TEAE	3 (9.4) 0.07	4 (13.8) 0.11	1 (4.5) 0.21	4 (13.8) 0.12	5 (9.8) 0.13
TEAE Leading to Study Discontinuation	0 (0.0) 0	0 (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) 0	0 (0.0) 0
TEAE Leading to Death	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0

TEAE = treatment-emergent adverse event
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

本治験で発現した有害事象を SOC 及び PT 別に集計し Table 4.3.3-3 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、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%）、「鼻咽頭炎」及び「四肢痛」が各 11 名（37.9%）、「頭痛」が 10 名（34.5%）、「注射部位紅斑」及び「齲歯」が各 9 名（31.0%）、「歯膿瘍」が 8 名（27.6%）、「注射部位反応」、「下痢」、「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。対照群では、「鼻咽頭炎」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%）、「インフルエンザ」、「発熱」、「咳嗽」、「頭痛」が各 6 名（18.8%）に発現した。

継続投与期（Week 64～）において、対照群から KRN23 に切り替えた 22 名中 13 名（59.1%）に有害事象が発現した。事象別では、「注射部位紅斑」が最も多く 5 名（22.7%）に発現した。その他、「嘔吐」、「発熱」、「頭痛」、「歯膿瘍」、「四肢痛」、「耳痛」、「注射部位反応」、「注射部位そう痒感」が各 2 名（9.1%）に発現した。また、KRN23 群から継続した被験者では、継続投与期に複数名に発現した事象のうち「嘔吐」、「鼻咽頭炎」、「齲歯」、「鼻閉」、「歯痛」、「悪心」、「上腹部痛」、「発疹」、「中耳炎」が新たに各 1 名に発現した。

Table 4.3.3-3 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

Subject Incidence: n (%)	Oral Phosphate/ Active Vitamin D (Week 64 Period) (N = 32)	KRN23			
		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)
Subjects with any TEAE	27 (84.4)	29 (100.0)	13 (59.1)	29 (100.0)	42 (82.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (25.0)	25 (86.2)	9 (40.9)	25 (86.2)	34 (66.7)
発熱	6 (18.8)	16 (55.2)	2 (9.1)	16 (55.2)	18 (35.3)
注射部位紅斑	0 (0.0)	9 (31.0)	5 (22.7)	9 (31.0)	14 (27.5)
注射部位反応	0 (0.0)	7 (24.1)	2 (9.1)	7 (24.1)	9 (17.6)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	3 (10.3)	2 (9.1)	3 (10.3)	5 (9.8)
注射部位腫脹	0 (0.0)	3 (10.3)	1 (4.5)	3 (10.3)	4 (7.8)
注射部位発疹	0 (0.0)	3 (10.3)	0 (0.0)	3 (10.3)	3 (5.9)
疲労	2 (6.3)	1 (3.4)	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (3.9)
注射部位びらん	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (3.9)
注射部位蕁麻疹	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (3.9)
疼痛	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (3.9)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
医療機器不具合	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
注射部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
注射部位不快感	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
注射部位血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (2.0)
注射部位過敏反応	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
注射部位炎症	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
注射部位丘疹	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
インフルエンザ様疾患	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	17 (53.1)	23 (79.3)	2 (9.1)	25 (86.2)	27 (52.9)
嘔吐	8 (25.0)	12 (41.4)	2 (9.1)	13 (44.8)	15 (29.4)
齲歯	2 (6.3)	9 (31.0)	0 (0.0)	10 (34.5)	10 (19.6)
下痢	2 (6.3)	7 (24.1)	0 (0.0)	7 (24.1)	7 (13.7)
便秘	0 (0.0)	5 (17.2)	1 (4.5)	5 (17.2)	6 (11.8)
悪心	1 (3.1)	3 (10.3)	1 (4.5)	4 (13.8)	5 (9.8)
歯痛	1 (3.1)	4 (13.8)	0 (0.0)	5 (17.2)	5 (9.8)
上腹部痛	3 (9.4)	3 (10.3)	0 (0.0)	4 (13.8)	4 (7.8)
腹部不快感	2 (6.3)	2 (6.9)	1 (4.5)	2 (6.9)	3 (5.9)
腹痛	1 (3.1)	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (3.9)
血便排泄	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (3.9)

Table 4.3.3-3 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

Subject Incidence: n (%)	Oral Phosphate/ Active Vitamin D (Week 64 Period) (N = 32)	KRN23			
		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)
生歯	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (3.9)
下腹部痛	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
肛門そう痒症	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
歯肉退縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
弛緩歯	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
歯の脱落	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
便習慣変化	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食中毒	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排便回数増加	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼡径ヘルニア	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不正咬合	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
転位歯	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変色歯	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	24 (75.0)	23 (79.3)	3 (13.6)	23 (79.3)	26 (51.0)
鼻咽頭炎	14 (43.8)	11 (37.9)	1 (4.5)	12 (41.4)	13 (25.5)
歯膿瘍	3 (9.4)	8 (27.6)	2 (9.1)	8 (27.6)	10 (19.6)
インフルエンザ	6 (18.8)	4 (13.8)	0 (0.0)	4 (13.8)	4 (7.8)
中耳炎	3 (9.4)	2 (6.9)	0 (0.0)	3 (10.3)	3 (5.9)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (3.1)	1 (3.4)	1 (4.5)	2 (6.9)	3 (5.9)
上気道感染	3 (9.4)	3 (10.3)	0 (0.0)	3 (10.3)	3 (5.9)
水痘	0 (0.0)	2 (6.9)	1 (4.5)	2 (6.9)	3 (5.9)
耳感染	3 (9.4)	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (3.9)
胃腸炎	3 (9.4)	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (3.9)
ウイルス性胃腸炎	3 (9.4)	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (3.9)
肺炎	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (3.9)
鼻炎	2 (6.3)	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (3.9)
ウイルス感染	1 (3.1)	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (3.9)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
慢性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
結膜炎	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
耳垂感染	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
手足口病	1 (3.1)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)

Table 4.3.3-3 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

Subject Incidence: n (%)	Oral Phosphate/ Active Vitamin D (Week 64 Period) (N = 32)	KRN23			
		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)
麦粒腫	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
咬傷感染	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
迷路炎	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
急性中耳炎	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
歯周炎	1 (3.1)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
気道感染	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
ライノウイルス感染	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
唾液腺炎	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
細菌性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
ブドウ球菌皮膚感染	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
蟯虫症	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性胃炎	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿痂疹	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
シラミ寄生	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳炎	3 (9.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手白癬	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (28.1)	21 (72.4)	3 (13.6)	23 (79.3)	26 (51.0)
咳嗽	6 (18.8)	15 (51.7)	1 (4.5)	15 (51.7)	16 (31.4)
鼻漏	2 (6.3)	7 (24.1)	1 (4.5)	7 (24.1)	8 (15.7)
鼻閉	1 (3.1)	5 (17.2)	0 (0.0)	6 (20.7)	6 (11.8)
口腔咽頭痛	1 (3.1)	5 (17.2)	1 (4.5)	5 (17.2)	6 (11.8)
喘息	1 (3.1)	4 (13.8)	0 (0.0)	4 (13.8)	4 (7.8)
鼻出血	1 (3.1)	1 (3.4)	1 (4.5)	1 (3.4)	2 (3.9)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (3.9)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
鼻中隔弯曲	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
睡眠時無呼吸症候群	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
くしゃみ	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
上気道うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
喘鳴	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
気道うっ血	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃肥大	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Table 4.3.3-3 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

Subject Incidence: n (%)	Oral Phosphate/ Active Vitamin D (Week 64 Period) (N = 32)	KRN23			
		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)
筋骨格系および結合組織障害	15 (46.9)	17 (58.6)	3 (13.6)	17 (58.6)	20 (39.2)
関節痛	10 (31.3)	13 (44.8)	0 (0.0)	13 (44.8)	13 (25.5)
四肢痛	10 (31.3)	11 (37.9)	2 (9.1)	11 (37.9)	13 (25.5)
背部痛	3 (9.4)	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (3.9)
瘻孔	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
側腹部痛	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
成長遅延	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
関節硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (2.0)
頚部痛	1 (3.1)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
側弯症	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
腱痛	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
腱付着部症	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膝関節変形	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	9 (28.1)	12 (41.4)	2 (9.1)	12 (41.4)	14 (27.5)
頭痛	6 (18.8)	10 (34.5)	2 (9.1)	10 (34.5)	12 (23.5)
平衡障害	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
注意力障害	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
片頭痛	2 (6.3)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
錯感覚	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
睡眠の質低下	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
失神	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
熱性痙攣	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	4 (12.5)	11 (37.9)	0 (0.0)	13 (44.8)	13 (25.5)
発疹	2 (6.3)	3 (10.3)	0 (0.0)	4 (13.8)	4 (7.8)
紅斑	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (3.9)
顔面腫脹	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (3.9)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
薬疹	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
湿疹	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
寝汗	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)

Table 4.3.3-3 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

Subject Incidence: n (%)	Oral Phosphate/ Active Vitamin D (Week 64 Period) (N = 32)	KRN23			
		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)
そう痒症	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
全身性皮疹	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
皮膚病変	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
アトピー性皮膚炎	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (6.3)	10 (34.5)	0 (0.0)	10 (34.5)	10 (19.6)
挫傷	0 (0.0)	4 (13.8)	0 (0.0)	4 (13.8)	4 (7.8)
転倒	0 (0.0)	3 (10.3)	0 (0.0)	3 (10.3)	3 (5.9)
処置による疼痛	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (3.9)
動物咬傷	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
頭部損傷	1 (3.1)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
注射に伴う反応	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
靭帯捻挫	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
四肢損傷	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
口唇損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
皮膚擦過傷	1 (3.1)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
熱傷	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
脳振盪	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節損傷	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	3 (9.4)	6 (20.7)	2 (9.1)	6 (20.7)	8 (15.7)
耳痛	1 (3.1)	4 (13.8)	2 (9.1)	4 (13.8)	6 (11.8)
耳不快感	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
乗物酔い	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
鼓膜穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (2.0)
伝音難聴	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳垢分泌過多	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	4 (12.5)	8 (27.6)	0 (0.0)	8 (27.6)	8 (15.7)
ビタミン D 減少	1 (3.1)	6 (20.7)	0 (0.0)	6 (20.7)	6 (11.8)
血中 25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
血中コレステロール増加	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
体温上昇	1 (3.1)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)

Table 4.3.3-3 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

Subject Incidence: n (%)	Oral Phosphate/ Active Vitamin D (Week 64 Period) (N = 32)	KRN23			
		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)
尿中ケトン体陽性	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中リン減少	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節触知	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	3 (9.4)	6 (20.7)	0 (0.0)	6 (20.7)	6 (11.8)
ビタミン D 欠乏	1 (3.1)	5 (17.2)	0 (0.0)	5 (17.2)	5 (9.8)
食欲減退	2 (6.3)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
免疫系障害	5 (15.6)	5 (17.2)	0 (0.0)	5 (17.2)	5 (9.8)
季節性アレルギー	2 (6.3)	4 (13.8)	0 (0.0)	4 (13.8)	4 (7.8)
動物アレルギー	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
過敏症	2 (6.3)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
乳アレルギー	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
食物アレルギー	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (3.1)	3 (10.3)	0 (0.0)	3 (10.3)	3 (5.9)
歯牙形成不全	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (3.9)
頭蓋骨癒合症	1 (3.1)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
アーノルド・キアリ奇形	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (4.5)	2 (6.9)	3 (5.9)
眼そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (2.0)
眼球斜位	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
眼充血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
視神経乳頭浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
腎および尿路障害	2 (6.3)	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (3.9)
排尿困難	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (3.9)
膀胱痛	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
血尿	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻尿	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (3.9)
乳頭痛	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
外陰腟そう痒症	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)

Table 4.3.3-3 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

Subject Incidence: n (%)	Oral Phosphate/ Active Vitamin D (Week 64 Period) (N = 32)	KRN23			
		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)
血管障害	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (3.9)
潮紅	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
血腫	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
血液およびリンパ系障害	1 (3.1)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
リンパ節症	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (3.1)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
皮膚乳頭腫	1 (3.1)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
精神障害	1 (3.1)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
不安	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
自閉症スペクトラム障害	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
睡眠障害	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA Version 18.1
The percentage is based on the N.
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.3.1.2.1

副作用の発現状況を Table 4.3.3-4 に示した。

治験薬投与期（Week 0～64）において、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%）、「注射部位蕁麻疹」及び「齲歯」が各 2 名（6.9%）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。その他、複数の被験者に発現した事象は認められなかった。

継続投与期（Week 64～）において、対照群から KRN23 に切り替えた 22 名中 13 名（59.1%）に副作用が発現した。事象別では、「注射部位紅斑」が最も多く 5 名（22.7%）に発現した。その他、「嘔吐」、「発熱」、「頭痛」、「歯膿瘍」、「四肢痛」、「耳痛」、「注射部位反応」、「注射部位そう痒感」が各 2 名（9.1%）に発現した。また、KRN23 群から継続した被験者では、「注射部位内出血」及び「 視神経乳頭浮腫」が新たに各 1 名に発現した。

Table 4.3.3-4 副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

Subject Incidence: n (%)	Oral Phosphate/ Active Vitamin D (Week 64 Period) (N = 32)	KRN23			
		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)
Subjects with any related TEAE	7 (21.9)	17 (58.6)	13 (59.1)	17 (58.6)	30 (58.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.1)	13 (44.8)	9 (40.9)	13 (44.8)	22 (43.1)
注射部位紅斑	0 (0.0)	8 (27.6)	5 (22.7)	8 (27.6)	13 (25.5)
注射部位反応	0 (0.0)	7 (24.1)	2 (9.1)	7 (24.1)	9 (17.6)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	3 (10.3)	2 (9.1)	3 (10.3)	5 (9.8)
注射部位発疹	0 (0.0)	3 (10.3)	0 (0.0)	3 (10.3)	3 (5.9)
注射部位腫脹	0 (0.0)	3 (10.3)	1 (4.5)	3 (10.3)	4 (7.8)
注射部位蕁麻疹	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (3.9)
注射部位不快感	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
注射部位びらん	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
注射部位過敏反応	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
注射部位炎症	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
注射部位丘疹	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
疲労	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
注射部位血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (2.0)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)	0 (0.0)	2 (3.9)
筋骨格系および結合組織障害	5 (15.6)	8 (27.6)	3 (13.6)	8 (27.6)	11 (21.6)
四肢痛	1 (3.1)	7 (24.1)	2 (9.1)	7 (24.1)	9 (17.6)
関節痛	4 (12.5)	6 (20.7)	0 (0.0)	6 (20.7)	6 (11.8)
背部痛	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
頚部痛	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
側弯症	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
腱痛	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
関節硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (2.0)
膝関節変形	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	5 (17.2)	3 (13.6)	5 (17.2)	8 (15.7)
歯膿瘍	0 (0.0)	4 (13.8)	2 (9.1)	4 (13.8)	6 (11.8)
上気道感染	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (2.0)
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (2.0)
水痘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (2.0)

Table 4.3.3-4 副作用の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

Subject Incidence: n (%)	Oral Phosphate/ Active Vitamin D (Week 64 Period) (N = 32)	KRN23			
		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)
胃腸障害	1 (3.1)	3 (10.3)	2 (9.1)	3 (10.3)	5 (9.8)
齲歯	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (3.9)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
悪心	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (4.5)	1 (3.4)	2 (3.9)
歯痛	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (2.0)
便習慣変化	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (2.0)
下痢	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排便回数増加	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)	0 (0.0)	2 (3.9)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (3.9)
紅斑	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
全身性皮疹	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
注射に伴う反応	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
代謝および栄養障害	1 (3.1)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
食欲減退	1 (3.1)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
神経系障害	0 (0.0)	1 (3.4)	2 (9.1)	1 (3.4)	3 (5.9)
頭痛	0 (0.0)	1 (3.4)	2 (9.1)	1 (3.4)	3 (5.9)
血管障害	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
潮紅	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)	0 (0.0)	2 (3.9)
耳痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)	0 (0.0)	2 (3.9)
鼓膜穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (2.0)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (3.4)	2 (3.9)
眼そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (2.0)
視神経乳頭浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.0)
臨床検査	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中リン減少	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)