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)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.6)	0 (0.0)	3 (5.9)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (2.0)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (2.0)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (2.0)
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (2.0)

MedDRA Version 18.1
The percentage is based on the N.
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.3.1.4.1

3）重症度別有害事象発現状況

本治験では、重症度が Grade 4 及び 5 の有害事象は発現しなかった。

治験薬投与期（Week 0～64）において、Grade 3 の有害事象は、KRN23 群で 29 名中 4 名（13.8%）、対照群で 32 名中 3 名（9.4%）に発現した（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.6.1）。事象別では、KRN23 群及び対照群のいずれにおいても複数の被験者に発現した事象は認められなかった。KRN23 群で「ウイルス性胃腸炎」、「尿中ケトン体陽性」、「関節痛」、「排尿困難」が各 1 名（3.4%）に発現した。対照群では、「関節痛」、「食物アレルギー」、「頭蓋骨癒合症」が各 1 名（3.1%）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 1 名（4.5%）に Grade 3 の有害事象として「歯膿瘍」が発現した（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.6.1）。また、KRN23 群から継続した被験者では、Grade 3 の有害事象として「視神経乳頭浮腫」が新たに 1 名に発現した。

4）死亡に至った有害事象

本治験では、死亡に至った有害事象は発現しなかった。

5）その他の重篤な有害事象

治験薬投与期（Week 0～64）において、その他の重篤な有害事象は KRN23 群で 29 名中 3 名（10.3%）、対照群で 32 名中 3 名（9.4%）に発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.3.1）。事象別では、KRN23 群で「頭蓋骨癒合症」、「ウイルス感染」、「片頭痛」が各 1 名（3.4%）に発現し、対照群で「血尿」、「頭蓋骨癒合症」、「膝関節変形」が各 1 名（3.1%）に発現した。

継続投与期（Week 64～）において、対照群から KRN23 に切り替えた被験者にその他の重篤な有害事象は発現しなかった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.3.1）。一方、KRN23 群から継続した被験者では、その他の重篤な有害事象として「視神経乳頭浮腫」が新たに 1 名に発現し、副作用とされた。

各被験者で発現した重篤な有害事象の詳細情報を以下に示した。

（1）被験者番号：[redacted]（KRN23 群）：頭蓋骨癒合症

被験者番号[redacted]（2 歳、女児）は米国の XLH 患者であり、Day 338（KRN23 最終投与の 3 日後）の 20[redacted] 年 12 月 19 日に重篤な有害事象として「頭蓋骨癒合症」が発現した。KRN23 0.8 mg/kg Q2W を 20[redacted] 年 1 月 16 日に開始し、Week 48 の投与を 20[redacted] 年 12 月 16 日に行った。総投与量は 7 mg であった。

20[redacted] 年 6 月 23 日以降に実施した乳児検査で前頭隆起が認められ、Day 264 の 20[redacted] 年 10 月 6 日に診断されるまで観察し、診断の際に両親に前頭隆起の進行を最小限に抑えるために美容的頭蓋骨癒合症修復術を提案した。

被験者は、Day 338 の 20[redacted] 年 12 月 19 日に、頭蓋骨癒合症修復術の待機のために入院した。被験者は手術前に無症候性であり、術後も神経学的に安定していた。20[redacted] 年 12 月 19 日から 20[redacted] 年 12 月 22 日にかけて手術ドレーンが留置された。患者は外科手術中に輸血を受け、20[redacted] 年 12 月 22 日に 2 回目の輸血を受けた後、輸血に起因すると考えられる微熱を発症した。発症時に培養検査を実施したところ陰性であったため、抗生物質は投与しなかった。

術後に実施した頭部 CT 検査を実施したところ、結果は良好であり、血液及び尿培養検査は陰性であり、胸部 X 線は正常であった。

被験者は、Day 343 の 20[redacted] 年 12 月 24 日に退院し、イブプロフェン及びアセトアミノフェンを 5 日間投与した。

当該事象発現後も KRN23 の投与を継続した。治験責任医師は、当該事象の重症度を CTCAE Grade 1 と評価し、KRN23 との因果関係は否定した。

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	Severity[a]	Relation to Study Drug [b]	Action Taken With Study Drug [c]	Event Action Taken [d]	OUT[e]
感染症および寄生虫症／ 中耳炎	20[redacted]-11-08 20[redacted]-11-15	MID	UN	NA	NON	RECD
呼吸器、胸郭および縦隔障害／ 咳嗽	20[redacted]-12-16 20[redacted]-12-23	MID	UN	NA	MED	RECD
呼吸器、胸郭および縦隔障害／ 鼻漏	20[redacted]-12-16 20[redacted]-12-23	MID	UN	NA	MED	RECD
感染症および寄生虫症／ 中耳炎	20[redacted]-12-19 20[redacted]-12-23	MID	UN	NA	NON	RECD
胃腸障害／ 便秘	20[redacted]-01-16 20[redacted]-01-17	MID	UN	NA	NON	RECD
呼吸器、胸郭および縦隔障害／ 鼻漏	20[redacted]-01-16 20[redacted]-01-19	MID	UN	NA	MED	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／ 発熱	20[redacted]-01-17 20[redacted]-01-19	MID	UN	NON	MED	RECD
胃腸障害／ 便秘	20[redacted]-02-01 20[redacted]-11-10	MID	UN	NON	MED	RECD
呼吸器、胸郭および縦隔障害／ 咳嗽	20[redacted]-02-09 20[redacted]-02-14	MID	UN	NON	MED	RECD
呼吸器、胸郭および縦隔障害／ 鼻漏	20[redacted]-02-09 20[redacted]-02-14	MID	UN	NON	MED	RECD
感染症および寄生虫症／ 中耳炎	20[redacted]-02-19 20[redacted]-02-28	MID	UN	NON	MED	RECD
呼吸器、胸郭および縦隔障害／ 鼻漏	20[redacted]-02-19 20[redacted]-02-24	MID	UN	NON	MED	RECD
胃腸障害／ 嘔吐	20[redacted]-03-23 20[redacted]-03-23	MID	UN	NON	NON	RECD
呼吸器、胸郭および縦隔障害／ 鼻漏	20[redacted]-04-25 20[redacted]-04-29	MID	UN	NON	MED	RECD
胃腸障害／ 嘔吐	20[redacted]-06-17 20[redacted]-06-17	MID	UN	NON	NON	RECD
呼吸器、胸郭および縦隔障害／ 鼻漏	20[redacted]-07-17 20[redacted]-08-12	MID	UN	NON	MED	RECD
呼吸器、胸郭および縦隔障害／ 咳嗽	20[redacted]-07-25 20[redacted]-08-12	MID	UN	NON	MED	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／ 発熱	20[redacted]-07-28 20[redacted]-08-01	MID	UN	NON	MED	RECD
感染症および寄生虫症／ 中耳炎	20[redacted]-07-31 20[redacted]-08-10	MID	UN	NON	MED	RECD
胃腸障害／ 下痢	20[redacted]-08-10 20[redacted]-08-14	MID	UN	NON	NON	RECD
感染症および寄生虫症／ 中耳炎	20[redacted]-08-10 20[redacted]-08-19	MID	UN	NON	MED	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／ 発熱	20[redacted]-08-10 20[redacted]-08-12	MID	UN	NON	MED	RECD
呼吸器、胸郭および縦隔障害／ 鼻漏	20[redacted]-09-21 20[redacted]-10-10	MID	UN	NON	MED	RECD
呼吸器、胸郭および縦隔障害／ 咳嗽	20[redacted]-10-05 20[redacted]-10-23	MID	UN	NON	MED	RECD

SOC／PT	Start Date Stop Date	Severity[a]	Relation to Study Drug [b]	Action Taken With Study Drug [c]	Event Action Taken [d]	OUT[e]
先天性、家族性および遺伝性障害／ 頭蓋骨癒合症	20[redacted]-10-06 20[redacted]-12-19	MID	UN	NON	MED,PROC	RECD
呼吸器、胸郭および縦隔障害／ 鼻漏	20[redacted]-10-12 20[redacted]-10-18	MID	UN	NON	MED	RECD
感染症および寄生虫症／ 耳感染	20[redacted]-10-14 20[redacted]-10-18	MID	UN	NON	MED	RECD
呼吸器、胸郭および縦隔障害／ 咳嗽	20[redacted]-11-16 20[redacted]-11-20	MID	UN	NON	MED	RECD
呼吸器、胸郭および縦隔障害／ 咳嗽	20[redacted]-12-03 20[redacted]-12-17	MID	UN	NON	MED	RECD
耳および迷路障害／ 耳痛	20[redacted]-12-03 20[redacted]-12-17	MID	UN	NON	MED	RECD
呼吸器、胸郭および縦隔障害／ 鼻漏	20[redacted]-12-03 20[redacted]-12-17	MID	UN	NON	MED	RECD
感染症および寄生虫症／ 中耳炎	20[redacted]-12-07 20[redacted]-12-18	MID	UN	NON	MED	RECD
先天性、家族性および遺伝性障害／ 頭蓋骨癒合症	20[redacted]-12-19 20[redacted]-12-19	MID	UN	NON	MED,PROC	RECD
皮膚および皮下組織障害／ 湿疹	20[redacted]-02-17 –	MID	UN	NON	NON	NR
呼吸器、胸郭および縦隔障害／ アレルギー性鼻炎	20[redacted]-04-06 –	MID	UN	NON	MED	NR
胃腸障害／ 便秘	20[redacted]-04-17 –	MID	UN	NON	MED	NR
感染症および寄生虫症／ 鼻咽頭炎	20[redacted]-04-27 20[redacted]-05-06	MID	UN	NON	MED	RECD

MedDRA version18.1
a: MID=Mild; MOD=Moderate; SEV=Severe; LT=Life Threatening; DTH=Death.
b: NR=Definitely Not Related; PNR=Probably Not Related; POR=Possibly Related; PRR=Probably Related; RE=Definitely Related; UR=Unlikely Related; UN=Unrelated.
c: NON=None; INC=Dose Increased; RED=Dose Reduced; INT=Drug Interrupted; WID=Drug Withdrawn; NA=Not Applicable; UNK=Unknown.
d: MED=Medication; PROC=Procedure; WITH=Subject Withdrawn; HOS=Hospitalization; NON=None.
e: RECD=Recovered/Resolved; NR=Not Recovered/Not Resolved; RECI=Recovering/Resolving; RESE=Recovered/Resolved With Sequelae; DI=Fatal; UNK=Unknown.
Source: 5.3.5.1-3 Listing 16.2.7.1.1

（2）被験者番号：[redacted]（KRN23 群）：ウイルス感染

被験者番号[redacted]（18 ヵ月、女児）は英国の XLH 患者であり、Day 209（KRN23 最終投与の 13 日後）の 20[redacted] 年 10 月 30 日に重篤な有害事象として「ウイルス感染」が発現した。KRN23 0.8 mg/kg Q2W を 20[redacted] 年 4 月 5 日に開始し、Week 28 の投与を 20[redacted]年 10 月 17 日に行った。総投与量は 12 mg であった。

Day 209 の 20[redacted] 年 10 月 30 日に「ウイルス感染」が発現したため、被験者は入院し、喘鳴のためサルブタモール 2.5 µg の噴霧投与及び 100 µg の吸入投与を受け、翌日（入院より 24 時間以内）に退院した。Day 213 の 20[redacted]年 11 月 3 日に「ウイルス感染」は回復し、Day 221 にサルブタモールの投与を中止した。

当該事象発現後も KRN23 の投与を継続した。治験責任医師は、当該事象の重症度を CTCAE Grade 2 と評価し、KRN23 との因果関係は否定した。

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	Severity[a]	Relation to Study Drug [b]	Action Taken With Study Drug [c]	Event Action Taken [d]	OUT[e]
胃腸障害／ 生歯	20[redacted]-05-02 –	MID	UN	NON	MED	RECI
感染症および寄生虫症／ 鼻咽頭炎	20[redacted]-05-15 20[redacted]-05-15	MID	UN	NON	MED	RECD
感染症および寄生虫症／ 鼻炎	20[redacted]-06-02 20[redacted]-06-09	MID	UN	NON	MED	RECD
臨床検査／ ビタミン D 減少	20[redacted]-07-06 20[redacted]-07-08	MID	UN	NON	MED	RECD
感染症および寄生虫症／ 鼻炎	20[redacted]-10-16 20[redacted]-10-20	MID	UN	NON	NON	RECD
感染症および寄生虫症／ 鼻炎	20[redacted]-12-25 20[redacted]-01-03	MID	UN	NON	MED	RECD
感染症および寄生虫症／ 鼻炎	20[redacted]-01-14 20[redacted]-01-21	MID	UN	NON	MED	RECD
感染症および寄生虫症／ 鼻炎	20[redacted]-02-04 20[redacted]-02-11	MID	UN	NON	NON	RECD
感染症および寄生虫症／ 鼻炎	20[redacted]-02-18 20[redacted]-02-22	MID	UN	NON	MED	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]-02-20 20[redacted]-02-20	MID	UN	NON	NON	RECD

MedDRA version18.1
a: MID=Mild; MOD=Moderate; SEV=Severe; LT=Life Threatening; DTH=Death.
b: NR=Definitely Not Related; PNR=Probably Not Related; POR=Possibly Related; PRR=Probably Related; RE=Definitely Related; UR=Unlikely Related; UN=Unrelated.
c: NON=None; INC=Dose Increased; RED=Dose Reduced; INT=Drug Interrupted; WID=Drug Withdrawn; NA=Not Applicable; UNK=Unknown.
d: MED=Medication; PROC=Procedure; WITH=Subject Withdrawn; HOS=Hospitalization; NON=None.
e: RECD=Recovered/Resolved; NR=Not Recovered/Not Resolved; RECI=Recovering/Resolving; RESE=Recovered/Resolved With Sequelae; DI=Fatal; UNK=Unknown.
Source: 5.3.5.1-3 Listing 16.2.7.1.1

（3）被験者番号：[redacted]（KRN23 群）：片頭痛

被験者番号[redacted]（10 歳、男児）は豪州の XLH 患者であり、Day 99（KRN23 最終投与の 12 日後）の 20[redacted] 年 7 月 11 日に重篤な有害事象として「片頭痛」が発現した。KRN23 0.8 mg/kg Q2W を 20[redacted] 年 4 月 4 日に開始し、Week 12 の投与を 20[redacted] 年 6 月 29 日に行った。総投与量は 24 mg であった。

Day 99 の 20[redacted] 年 7 月 11 日の午後 7 時 30 分頃に、約 10 分間、右腕にピンと針で刺されるような感覚と顔面麻痺が発現した。午後 9 時 20 分、額部に限局した頭痛を訴えたため、地元の病院に搬送され、救急外来に入院した。また、被験者は待合室で嘔吐した。

Day 100 の 20[redacted] 年 7 月 12 日に、磁気共鳴画像検査を実施し、大孔の比較的混み合った外観を有するキアリ奇形 I 型が認められたが、空洞、クモ膜炎他の異常は認められなかった。また、脳内物質のシグナル異常、脳幹や脊髄の圧迫は認められなかった。同日の臨床検査結果は以下のとおりであった。Na：139 mmol/L、K：3.9 mmol/L、Cl：106 mmol/L、炭酸水素塩：25 mmol/L、アニオンギャップ：12 mmol/L、Ca：2.33 mmol/L、Mg：0.90 mmol/L、PO_4：1.20 mmol、CRP：<3 mg/L、AST：29 U/L、ALT:31U/L。

被験者には、他の薬剤は投与されず、Day 101 の 20[redacted] 年 7 月 13 日にはすべての症状が消失した。片頭痛は、右腕の感覚異常、顔面麻痺、頭痛、嘔吐を総合した診断として報告された。

当該事象発現後も KRN23 の投与を継続した。治験責任医師は、当該事象の重症度を CTCAE Grade 2 と評価し、KRN23 との因果関係は否定した。

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	Severity[a]	Relation to Study Drug [b]	Action Taken With Study Drug [c]	Event Action Taken [d]	OUT[e]
呼吸器、胸郭および縦隔障害／ 咳嗽	20[redacted]-03-20 20[redacted]-03-21	MID	UN	NA	MED	RECD
呼吸器、胸郭および縦隔障害／ 口腔咽頭痛	20[redacted]-03-20 20[redacted]-03-21	MID	UN	NA	MED	RECD
神経系障害／ 頭痛	20[redacted]-07-11 20[redacted]-07-13	MOD	UR	NON	NON	RECD
神経系障害／ 感覚鈍麻	20[redacted]-07-11 20[redacted]-07-13	MOD	UR	NON	NON	RECD
神経系障害／ 錯感覚	20[redacted]-07-11 20[redacted]-07-13	MOD	UR	NON	NON	RECD
胃腸障害／ 嘔吐	20[redacted]-07-11 20[redacted]-07-13	MOD	UR	NON	NON	RECD
胃腸障害／ 歯の脱落	20[redacted]-07-21 20[redacted]-07-21	MID	UN	NON	NON	RECD
胃腸障害／ 弛緩歯	20[redacted]-09-12 20[redacted]-11-15	MID	UN	NON	NON	RECD
傷害、中毒および処置合併症／ 挫傷	20[redacted]-09-15 20[redacted]-09-19	MID	UN	NON	NON	RECD
神経系障害／ 片頭痛	20[redacted]-10-23 20[redacted]10-23	MID	UN	NON	NON	RECD
胃腸障害／ 歯の脱落	20[redacted]-11-15 20[redacted]-11-15	MID	UN	NON	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／ 注射部位そう痒感	20[redacted]-11-28 20[redacted]-11-28	MID	RE	NON	NON	RECD
神経系障害／ 頭痛	20[redacted]-12-11 20[redacted]-12-11	MID	UN	NON	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／ 注射部位そう痒感	20[redacted]-12-12 20[redacted]-12-12	MID	RE	NON	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／ 注射部位炎症	20[redacted]-12-23 20[redacted]-12-23	MID	RE	NON	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／ 注射部位そう痒感	20[redacted]-12-23 20[redacted]-12-23	MID	RE	NON	NON	RECD
神経系障害／ 浮動性めまい	20[redacted]-12-25 20[redacted]-12-25	MID	UN	NON	NON	RECD
神経系障害／ 頭痛	20[redacted]-12-25 20[redacted]-12-25	MID	UN	NON	NON	RECD
神経系障害／ 浮動性めまい	20[redacted]-12-31 20[redacted]-12-31	MID	UN	NON	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／ 注射部位炎症	20[redacted]-01-23 20[redacted]-01-23	MID	RE	NON	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／ 注射部位そう痒感	20[redacted]-01-23 20[redacted]-01-23	MID	RE	NON	NON	RECD
呼吸器、胸郭および縦隔障害／ 口腔咽頭痛	20[redacted]-01-31 20[redacted]-02-04	MID	UN	NON	MED	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／ 注射部位炎症	20[redacted]-02-06 20[redacted]-02-06	MID	RE	NON	NON	RECD
胃腸障害／ 血便排泄	20[redacted]-02-07 20[redacted]-02-17	MID	UN	NON	NON	RECD
耳および迷路障害／ 耳痛	20[redacted]-02-20 20[redacted]-02-20	MID	UN	NON	MED	RECD
呼吸器、胸郭および縦隔障害／ 鼻出血	20[redacted]-03-04 20[redacted]-03-05	MID	UN	NON	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／ 注射部位炎症	20[redacted]-03-06 20[redacted]-03-06	MID	RE	NON	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／ 注射部位炎症	20[redacted]-03-20 20[redacted]-03-20	MID	RE	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]-04-17 20[redacted]-04-17	MID	RE	NON	NON	RECD

SOC／PT	Start Date Stop Date	Severity[a]	Relation to Study Drug [b]	Action Taken With Study Drug [c]	Event Action Taken [d]	OUT[e]
一般・全身障害および投与部位の状態／ 注射部位炎症	20[redacted]-04-17 20[redacted]-04-17	MID	RE	NON	NON	RECD
呼吸器、胸郭および縦隔障害／ 鼻出血	20[redacted]-04-24 20[redacted]-04-24	MID	UN	NON	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／ 注射部位炎症	20[redacted]-05-01 20[redacted]-05-01	MID	RE	NON	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／ 注射部位そう痒感	20[redacted]-05-01 20[redacted]-05-01	MID	RE	NON	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／ 注射部位そう痒感	20[redacted]-05-15 20[redacted]-05-15	MID	RE	NON	NON	RECD
呼吸器、胸郭および縦隔障害／ 口腔咽頭痛	20[redacted]-05-24 20[redacted]-05-24	MID	UN	NON	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／ 注射部位炎症	20[redacted]-05-29 20[redacted]-05-29	MID	RE	NON	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／ 注射部位炎症	20[redacted]-06-12 20[redacted]-06-12	MID	RE	NON	NON	RECD

MedDRA version18.1
a: MID=Mild; MOD=Moderate; SEV=Severe; LT=Life Threatening; DTH=Death.
b: NR=Definitely Not Related; PNR=Probably Not Related; POR=Possibly Related; PRR=Probably Related; RE=Definitely Related; UR=Unlikely Related; UN=Unrelated.
c: NON=None; INC=Dose Increased; RED=Dose Reduced; INT=Drug Interrupted; WID=Drug Withdrawn; NA=Not Applicable; UNK=Unknown.
d: MED=Medication; PROC=Procedure; WITH=Subject Withdrawn; HOS=Hospitalization; NON=None.
e: RECD=Recovered/Resolved; NR=Not Recovered/Not Resolved; RECI=Recovering/Resolving; RESE=Recovered/Resolved With Sequelae; DI=Fatal; UNK=Unknown.
Source: 5.3.5.1-3 Listing 16.2.7.1.1

（4）被験者番号：[redacted]（対照群）：血尿

被験者番号[redacted]（5 歳、男児）は韓国の XLH 患者であり、Day 82 の 20[redacted] 年 5 月 26 日に重篤な有害事象として「血尿」が発現した。経口リン酸製剤（Phosphate Sandoz 250 mg を 1 日 4 回）及び活性型ビタミン D 製剤（alfacalcidol 1 μg を 1 日 2 回）の投与を 20[redacted] 年 3 月 6 日に開始し、事象発現当日にも投与を行った。

Day 81 の 20[redacted] 年 5 月 25 日に肉眼で確認できる血尿が突然発現した。

Day 82 の 20[redacted] 年 5 月 26 日に、被験者は救急外来を受診し、「血尿」と診断された。腎臓の CT 検査及び腎尿管膀胱単純撮影を実施したが、腎又は尿管結石、水腎症、その他の異常は認められなかった。脊椎／骨盤にわずかに粗い骨性骨小柱形成があり、両側近位成長板はおそらく基礎疾患である低リン血症性くる病に起因して広がったと考えられる。それ以外では、腎臓の CT 検査で他に注目すべき所見は認められなかった。同日、被験者は尿検査を受け、3+で血液（基準値：陰性）及び 100 high powered field（基準範囲 0～4 high powered field）を超える赤血球が確認された。被験者は NA/K2 を含む 5%ブドウ糖溶液 1000 mL を 1 回点滴投与された。

Day 83 の 20[redacted] 年 5 月 27 日に、尿検査を実施し、血液 UA 陰性及び赤血球<1 といずれも正常であり、事象が消失したことを確認したため、救急外来を退院した。

当該事象発現後も経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤の投与を継続した。

治験責任医師は、当該事象の重症度を CTCAE Grade 1 と評価し、経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤との因果関係は否定した。血尿、生殖器障害、側腹部外傷の既往はなく、血尿の原因は不明であった。

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	Severity[a]	Relation to Study Drug [b]	Action Taken With Study Drug [c]	Event Action Taken [d]	OUT[e]
感染症および寄生虫症／ 歯周炎	20[redacted]-04-25 20[redacted]-04-25	MID	UN / UN	NON / NON	MED,PROC	RECD
胃腸障害／ 鼡径ヘルニア	20[redacted]-05 20[redacted]-08-03	MID	UN / UN	NA / NA	MED,PROC	RECD
腎および尿路障害／ 血尿	20[redacted]-05-25 20[redacted]-05-26	MID	UN / UN	NON / NON	MED	RECD
感染症および寄生虫症／ 歯周炎	20[redacted]-05-30 20[redacted]-05-30	MID	UN / UN	NA / NA	MED,PROC	RESE
感染症および寄生虫症／ 歯周炎	20[redacted]-06-13 20[redacted]-06-13	MID	UN / UN	NA / NA	MED,PROC	RECD
皮膚および皮下組織障害／ アトピー性皮膚炎	20[redacted]-04 20[redacted]-07-04	MID	UN / UN		NON	RECD

MedDRA version18.1
a: MID=Mild; MOD=Moderate; SEV=Severe; LT=Life Threatening; DTH=Death.
b: NR=Definitely Not Related; PNR=Probably Not Related; POR=Possibly Related; PRR=Probably Related; RE=Definitely Related; UR=Unlikely Related; UN=Unrelated.
c: NON=None; INC=Dose Increased; RED=Dose Reduced; INT=Drug Interrupted; WID=Drug Withdrawn; NA=Not Applicable; UNK=Unknown.
d: MED=Medication; PROC=Procedure; WITH=Subject Withdrawn; HOS=Hospitalization; NON=None.
e: RECD=Recovered/Resolved; NR=Not Recovered/Not Resolved; RECI=Recovering/Resolving; RESE=Recovered/Resolved With Sequelae; DI=Fatal; UNK=Unknown.
Source: 5.3.5.1-3 Listing 16.2.7.1.1

（5）被験者番号：[redacted]（対照群）：頭蓋骨癒合症

被験者番号[redacted]（6歳、女児）は米国のXLH患者であり、Day 386の20[redacted]年3月20日に重篤な有害事象として「頭蓋骨癒合症」が発現した。経口リン酸製剤を1日5回及び活性型ビタミンD製剤（calcitriol 1 μg/mL、0.75 mLを1日1回）の投与を20[redacted]年10月より開始し、本治験へ登録するために7日間休薬後、20[redacted]年2月に当該治療を再開した。

20[redacted]年10月4日に実施したMRI検査により、小脳扁桃の形状が尖っており、大孔の下方が約8 mmに広がっていること、大孔の後頭蓋窩構造が密集していること、中心管又は神経孔の狭窄がないことが確認された。20[redacted]年12月4日にキアリ奇形I型の発現が認められたが、脊椎空洞症は合併していなかった。

20[redacted]年12月6日に実施したCT検査では、矢状縫合の頭蓋骨癒合症及び大孔の脳脊髄液腔の消失に続発する頭蓋骨奇形が認められた。

20[redacted]年3月20日、被験者は頭蓋骨癒合症と診断され、頭蓋内圧亢進及び頭蓋骨癒合症による可能性が高いキアリ奇形I型が認められたため、同日、前頭葉のバンデウ、頭蓋骨外側骨切り術、5 cm^2超の骨移植による頭蓋骨形成術、上顎内動脈からの側頭筋皮弁及び側頭眼角再建術（左右すべて）、多縫合頭蓋骨癒合症の修復のための多頭蓋縫合の開頭術による頭蓋円蓋再建を施行した。これらの手術による合併症は認められず、回復は良好で、20[redacted]年3月24日に退院した。

治験責任医師は、「頭蓋骨癒合症」の重症度をCTCAEのGrade 3と評価し、経口リン酸塩及び活性ビタミンDとの因果関係は否定した。

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	Severity[a]	Relation to Study Drug [b]	Action Taken With Study Drug [c]	Event Action Taken [d]	OUT[e]
胃腸障害／腹痛	20[redacted]-02-12 –	MID	UN / UN		MED	NR
感染症および寄生虫症／ウイルス性消化管感染	20[redacted]-02-14 20[redacted]-02-18	MID	UN / UN		MED	RECD
胃腸障害／嘔吐	20[redacted]-04-11 20[redacted]-04-11	MID	UR / UN		MED	RECD
筋骨格系および結合組織障害／関節痛	20[redacted]-05-29 –	MID	UN / UN		NON	NR
筋骨格系および結合組織障害／関節痛／	20[redacted]-05-29 –	MID	UN / UN		NON	NR
筋骨格系および結合組織障害／関節痛	20[redacted]-05-29 –	MID	UN / UN		NON	NR
筋骨格系および結合組織障害／関節痛	20[redacted]-05-29 –	MID	UN / UN		NON	NR
筋骨格系および結合組織障害／関節痛	20[redacted]-05-29 –	MID	UN / UN		NON	NR
筋骨格系および結合組織障害／関節痛	20[redacted]-05-29 –	MID	UN / UN		NON	NR
臨床検査／血中乳酸脱水素酵素増加	20[redacted]-08-16 -–	MID	UN / UN		NON	NR
筋骨格系および結合組織障害／背部痛	20[redacted]-09-26 –	MID	UN / UN		NON	NR
神経系障害／頭痛	20[redacted]-09-26 -–	MOD	UN / UN		MED	NR
筋骨格系および結合組織障害／頚部痛	20[redacted]-09-26 –	MID	UN / UN		NON	NR
精神障害／睡眠障害	20[redacted]-09-26 –	MID	UN / UN		NON	NR
感染症および寄生虫症／上気道感染	20[redacted]-10-21 20[redacted]-11-26	MID	UN / UN		MED	RECD
先天性、家族性および遺伝性障害／アーノルド・キアリ奇形	20[redacted]-12-04 –	MID	UN / UN		NON	NR
耳および迷路障害／伝音難聴	20[redacted]-12-06 20[redacted]-06-06	MID	UN / UN		NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／発熱	20[redacted]-06-16 20[redacted]-06-18	MID			MED	RECD
胃腸障害／嘔吐	20[redacted]-06-17 20[redacted]-06-18	MID			MED	RECD

MedDRA version18.1
a: MID=Mild; MOD=Moderate; SEV=Severe; LT=Life Threatening; DTH=Death.
b: NR=Definitely Not Related; PNR=Probably Not Related; POR=Possibly Related; PRR=Probably Related; RE=Definitely Related; UR=Unlikely Related; UN=Unrelated.
c: NON=None; INC=Dose Increased; RED=Dose Reduced; INT=Drug Interrupted; WID=Drug Withdrawn; NA=Not Applicable; UNK=Unknown.
d: MED=Medication; PROC=Procedure; WITH=Subject Withdrawn; HOS=Hospitalization; NON=None.
e: RECD=Recovered/Resolved; NR=Not Recovered/Not Resolved; RECI=Recovering/Resolving; RESE=Recovered/Resolved With Sequelae; DI=Fatal; UNK=Unknown.
Source: 5.3.5.1-3 Listing 16.2.7.1.1

（6）被験者番号：[redacted]（対照群）：膝関節変形

被験者番号[redacted]（7歳、女児）はスウェーデンの XLH 患者であり、Day 337 の 20[redacted]年 3 月 26 日に重篤な有害事象として「膝関節変形」が発現した。経口リン酸ナトリウム製剤を 1 日 6 回及び活性型ビタミン D 製剤（alfacalcidol 0.4 μg を 1 日 1 回）の投与を 20[redacted]年 1 月より開始し、本治験へ登録するために 7 日間休薬後、20[redacted]年 4 月に経口リン酸ナトリウム製剤を 1 日 6 回及び活性型ビタミン D 製剤（ergocalciferol 0.4 μg を 1 日 1 回）の投与を再開した。

20[redacted] 年 3 月 26 日に、被験者は内反膝変形を矯正するために 8 枚のプレートを移植する手術を受けた。術後も経口リン酸塩及び活性ビタミン D による治療を継続し、疼痛管理のため、術後 3 日目に OxyNorm、12 日目に paracetamol 及び ibuprofen で治療した。なお、「膝関節変形」は Day 339 の 20[redacted]年 3 月 28 日に消失した。治験責任医師は、「膝関節変形」の重症度を CTCAE の Grade 2 と評価し、経口リン酸塩及び活性ビタミン D との因果関係は否定した。

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	Severity[a]	Relation to Study Drug [b]	Action Taken With Study Drug [c]	Event Action Taken [d]	OUT[e]
一般・全身障害および投与部位の状態／ 疲労	20[redacted]-04-18 20[redacted]-05-02	MID	UN / UN		NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害／ 関節痛	20[redacted]-05-03 –	MID	UR / UR		NON	NR
筋骨格系および結合組織障害／ 関節痛	20[redacted]-05-03 20[redacted]-01-30	MOD	POR / POR		NON	RECD
代謝および栄養障害／ 食欲減退	20[redacted]-05-03 –	MID	POR / POR		NON	NR
一般・全身障害および投与部位の状態／ 疲労	20[redacted]-05-03 20[redacted]-07-27	MID	POR / POR		NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害／ 四肢痛	20[redacted]-06-01 –	MID	UR / UR		NON	NR
筋骨格系および結合組織障害／ 四肢痛	20[redacted]-06-01 –	MID	UR / UR		NON	NR
筋骨格系および結合組織障害／ 腱付着部症	20[redacted]-06-19 –	MID	UN / UN		NON	NR
感染症および寄生虫症／ 外耳炎	20[redacted]-06-30 20[redacted]-07-30	MID	UN / UN		NON	RECD
感染症および寄生虫症／ 鼻咽頭炎	20[redacted]-09-29 20[redacted]-10-09	MID	UN / UN		MED	RECD
感染症および寄生虫症／ 鼻咽頭炎	20[redacted]-11-17 20[redacted]-11-24	MID	UN / UN		MED	RECD
筋骨格系および結合組織障害／ 関節痛	20[redacted]-01-31 20[redacted]-05-21	SEV	UR / UR		NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害／ 膝関節変形	20[redacted]-03-26 20[redacted]-03-28	MOD	UR / UR		MED,PROC	RECD
感染症および寄生虫症／ 胃腸炎	20[redacted]-04-24 20[redacted]-04-27	MID	UR / UR		NON	RECD
感染症および寄生虫症／ 胃腸炎	20[redacted]-04-30 20[redacted]-05-02	MID	UR / UR		NON	RECD

MedDRA version18.1
a: MID=Mild; MOD=Moderate; SEV=Severe; LT=Life Threatening; DTH=Death.
b: NR=Definitely Not Related; PNR=Probably Not Related; POR=Possibly Related; PRR=Probably Related; RE=Definitely Related; UR=Unlikely Related; UN=Unrelated.
c: NON=None; INC=Dose Increased; RED=Dose Reduced; INT=Drug Interrupted; WID=Drug Withdrawn; NA=Not Applicable; UNK=Unknown.
d: MED=Medication; PROC=Procedure; WITH=Subject Withdrawn; HOS=Hospitalization; NON=None.
e: RECD=Recovered/Resolved; NR=Not Recovered/Not Resolved; RECI=Recovering/Resolving; RESE=Recovered/Resolved With Sequelae; DI=Fatal; UNK=Unknown.
Source: 5.3.5.1-3 Listing 16.2.7.1.1

（7）被験者番号：[redacted]（KRN23 群→KRN23 群）：視神経乳頭浮腫

被験者番号[redacted]（7 歳、男児）は豪州の XLH 患者であり、Day 493（KRN23 最終投与の 2 日後）の 20[redacted] 年 7 月 20 日に重篤な有害事象として「視神経乳頭浮腫」が発現し、入院した。KRN23 0.8 mg/kg Q2W を 20[redacted]年 3 月 15 日に開始し、Week 70 の投与を 20[redacted] 年 7 月 18 日に行った。総投与量は 12.0 mg であった。

当該被験者は既往歴として、頭蓋骨癒合症（矢状縫合及び左（部分）冠状縫合を含む）、頭蓋内圧亢進、羞明、頭痛、嘔吐を有していた。

20[redacted] 年 10 月 27 日に実施した光干渉断層撮影（OCT）検査では、被験者の右眼が融像できないものの左眼は融像でき、注視が不良であることが明らかになった。これらの視力障害に伴い気分の変化が認められた。

20[redacted] 年 7 月 20 日に両眼に「視神経乳頭浮腫」が発現したため、2.5%フェニレフリン点眼薬 1 滴、1%シクロペントレート点眼薬 1 滴を 20 分間隔で終日投与した。

20[redacted] 年 7 月 24 日に実施した頭部 CT 検査では、矢状縫合のほぼ完全な癒合及び冠状縫合の部分的な癒合が認められ、次第に顕著な回旋マーキングが認められたが、他の脳異常は認められず、頭蓋内圧に他に考慮すべきものは認められなかった。

20[redacted] 年 8 月 20 日に右前頭蓋内圧モニターを挿入した際に、以下の薬剤が投与された。

- ミダゾラム 10 mg 経口投与：処置前
- フェンタニル 20 mg 静注：麻酔
- クリスタロイド輸液 120、100、50 mL/kg、各 1 回静注
- マルカイン 0.25%+アドレナリン 1:400000、3 mL、1 回筋注：局所麻酔
- 5%ブドウ糖及び 0.9%塩化ナトリウム、1000 mL、持続点滴：ライン確保
- セファゾリン 500 mg、8 時間間隔で静注：感染予防
- パラセタモール 290 mg、6 時間間隔で静注：疼痛管理
- オキシコドン 2 mg、4 時間間隔で経口：疼痛管理
- パラセタモール 250 mg、6 時間間隔で経口投与
- ドロペリドン 0.1 mg、8 時間隔で静注：術後管理
- オンダンセトロン 2.5 mg、8 時間間隔で静注：術後管理

頭蓋内圧モニターは、20[redacted] 年 8 月 23 日に抜去されたため、処置に関連した投薬を中止し、同日退院した。

当該事象発現後も KRN23 の投与は継続した。

治験責任医師は、「視神経乳頭浮腫」の重症度を CTCAE の Grade 3 と評価し、KRN23 と関連あるかもしれないと判断したが、頭蓋内圧及び眼科合併症に関連する頭蓋骨癒合症の既往歴が乳頭浮腫の原因であった可能性を認めた。

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	Severity[a]	Relation to Study Drug [b]	Action Taken With Study Drug [c]	Event Action Taken [d]	OUT[e]
胃腸障害／ 下腹部痛	20[redacted]-03-27 20[redacted]-04-02	MOD	UN	NON	MED	RECD
臨床検査／ 尿中ケトン体陽性	20[redacted]-03-27 20[redacted]-04-02	SEV	UN	NON	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害／ 四肢痛	20[redacted]-06-09 20[redacted]-09-03	MID	POR	NON	MED	RECD
胃腸障害／ 肛門そう痒症	20[redacted]-07-01 20[redacted]-07-04	MID	UN	NON	MED	RECD
代謝および栄養障害／ ビタミン D 欠乏	20[redacted]-07-08 20[redacted]-12-29	MID	UN	NON	MED	RECD
胃腸障害／ 下痢	20[redacted]-08-19 20[redacted]-08-25	MID	UN	NON	NON	RECD
感染症および寄生虫症／ 胃腸炎	20[redacted]-08-19 20[redacted]-08-25	MID	UN	NON	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／ 発熱	20[redacted]-08-19 20[redacted]-08-25	MID	UN	NON	MED	RECD
胃腸障害／ 嘔吐	20[redacted]-08-19 20[redacted]-08-25	MID	UN	NON	NON	RECD

SOC／PT	Start Date Stop Date	Severity[a]	Relation to Study Drug [b]	Action Taken With Study Drug [c]	Event Action Taken [d]	OUT[e]
神経系障害／ 頭痛	20[redacted]-09-02 20[redacted]-09-08	MID	UN	NON	MED	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／ 発熱	20[redacted]-09-02 20[redacted]-09-08	MID	UN	NON	MED	RECD
胃腸障害／ 嘔吐	20[redacted]-09-02 20[redacted]-09-08	MID	UN	NON	MED	RECD
呼吸器、胸郭および縦隔障害／ 喘息	20[redacted]-09-07 20[redacted]-09-10	MID	UN	NON	MED	RECD
感染症および寄生虫症／ 歯膿瘍	20[redacted]-10-16 20[redacted]-11-04	MID	POR	NON	NON	RECD
臨床検査／ ビタミンD減少	20[redacted]-12-29 –	MID	UN	NON	MED	NR
筋骨格系および結合組織障害／ 四肢痛	20[redacted]-03-02 20[redacted]-03-09	MID	POR	NON	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害／ 四肢痛	20[redacted]-03-30 20[redacted]-08-25	MID	POR	NON	MED	RECD
呼吸器、胸郭および縦隔障害／ 喘息	20[redacted]-04-02 –	MID	UN	NON	MED	NR
筋骨格系および結合組織障害／ 四肢痛	20[redacted]-04-09 20[redacted]-04-10	MID	POR	NON	NON	RECD

MedDRA version18.1
a: MID=Mild; MOD=Moderate; SEV=Severe; LT=Life Threatening; DTH=Death.
b: NR=Definitely Not Related; PNR=Probably Not Related; POR=Possibly Related; PRR=Probably Related; RE=Definitely Related; UR=Unlikely Related; UN=Unrelated.
c: NON=None; INC=Dose Increased; RED=Dose Reduced; INT=Drug Interrupted; WID=Drug Withdrawn; NA=Not Applicable; UNK=Unknown.
d: MED=Medication; PROC=Procedure; WITH=Subject Withdrawn; HOS=Hospitalization; NON=None.
e: RECD=Recovered/Resolved; NR=Not Recovered/Not Resolved; RECI=Recovering/Resolving; RESE=Recovered/Resolved With Sequelae; DI=Fatal; UNK=Unknown.
Source: 5.3.5.1-3 Listing 16.2.7.1.1

6）他の重要な有害事象

本治験では、治験中止に至った有害事象は認められなかった。

7）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、過敏症関連、高リン血症関連、異所性石灰化関連、下肢静止不能症候群関連の有害事象をまとめた（Table 4.3.3-5）。

注射部位反応関連事象として、KRN23 群を対象に MedDRA の HLT「注射部位反応」に属する事象を集計したところ、29 名中 15 名（51.7%）に発現した。また、過敏症関連の有害事象として、MedDRA SMQ（狭域）の「過敏症」に属する事象を集計したところ、KRN23 群の 11 名（37.9%）及び対照群の 32 名中 6 名（18.8%）に発現した。また、いずれの投与群においても高リン血症関連、異所性石灰化関連、下肢静止不能症候群関連の有害事象は発現しなかった。

Table 4.3.3-5　注目すべき有害事象の発現状況の要約（安全性解析対象集団）

注目すべき有害事象	KRN23 (N = 29) n (%)	Oral Phosphate/ Active Vitamine D (N = 32) n (%)
Injection Site Reactions[a]	15（51.7）	–
Hypersensitivity[b]	11（37.9）	6（18.8）
Hyperphosphataemia[c]	0	0
Ectopic mineralization[d]	0	0
Restless legs syndrome[e]	0	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, HLT = high-level term, PT = preferred term, SMQ = standardized MedDRA query, SOC = system organ class, TEAE = treatment-emergent adverse event

a: Injection site reaction: defined by PTs under the MedDRA HLT “Injection site reaction”. Injection site reactions were not assessed as an event of interest for the active control group.

b: Hypersensitivity: defined by relevant PTs in the narrow SMQ for “Hypersensitivity”

c: Hyperphosphatemia: defined by PTs of “Hyperphosphataemia” and “Blood phosphorus increased”

d: Ectopic mineralization: defined by PTs relevant to ectopic calcification (no SMQ available)

e: Restless legs syndrome: defined by the PTs “Restless legs syndrome”, “Restlessness”, “Akathisia”, “Sensory disturbance”, “Psychomotor hyperactivity”, “Muscle cramp”, “Limb discomfort”, “Neuromuscular pain”, and “Formication”

Source: 5.3.5.1-3 Table 14.3.1.11.1, Table 14.3.1.12.1, Table 14.3.1.13.1, Table 14.3.1.14.1, Table 14.3.1.16.1

注射部位反応関連事象

注射部位反応関連事象として、KRN23 群を対象に MedDRA の HLT「注射部位反応」に属する事象を集計し、その発現状況を Table 4.3.3-6 に示した。

治験薬投与期（Week 0～64）において、注射部位反応関連の有害事象は 29 名中 15 名（51.7%）に発現した。

事象別では、「注射部位紅斑」が最も多く 9 名（31.0%）に発現した。次いで、「注射部位反応」が 7 名（24.1%）、「注射部位そう痒感」、「注射部位発疹」、「注射部位腫脹」が各 3 名（10.3%）、「注射部位びらん」及び「注射部位蕁麻疹」が各 2 名（6.9%）に発現した。いずれの事象も重症度は Grade 1 又は 2 であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.18）。また、各 1 名に発現した「注射部位びらん」及び「注射部位紅斑」を除いたすべての事象で、治験薬との因果関係は否定されなかった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.25）。注射部位反応は、治験期間中のほとんどの来院時に認められたが、1 回の来院でこれらの事象が認められた被験者は 29 名中 4 名（13.8%）を超えなかった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.31）。注射部位反応はいずれの重篤な過敏反応とも関連がなく、特に治療を必要とせず、ほとんどが 1～2 日で消失した（5.3.5.1-3 Listing 16.2.7.1.1）。

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 7 名（31.8%）に注射部位反応関連の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、「注射部位反応」及び「注射部位そう痒感」が各 2 名（9.1%）、「注射部位腫脹」及び「注射部位血腫」が各 1 名（4.5%）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」が新たに 1 名に発現した。これら新たに発現した事象はいずれも治験薬との因果関係は否定されなかった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.25）。

Table 4.3.3-6　注射部位反応関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

Injection Site Reactions PT	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 Injection Site Reactions TEAE	0 (0.0)	15 (51.7)	7 (31.8)	15 (51.7)	22 (43.1)
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)
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)
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)

MedDRA Version 18.1.
Injection site reaction: defined by PTs under the MedDRA HLT “Injection site reaction”. Injection site reactions were not assessed as an event of interest for the active control group.
The percentage is based on the N.
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.3.1.11.1

過敏症関連事象

過敏症関連の有害事象として、MedDRA SMQ（狭域）の「過敏症」に属する事象を集計し、その発現状況を Table 4.3.3-7 に示した。

治験薬投与期（Week 0～64）において、過敏症反応関連の有害事象は KRN23 群の 29 名中 11 名（37.9%）及び対照群の 32 名中 6 名（18.8%）に発現した。

事象別では、KRN23 群では「注射部位発疹」及び「発疹」が最も多く各 3 名（10.3%）に発現した。次いで「注射部位蕁麻疹」及び「アレルギー性鼻炎」 が各 2 名（6.9%）に発現した。対照群では、「発疹」及び「過敏症」が各 2 名（6.3%）、「アトピー性皮膚炎」及び「蕁麻疹」が各 1 名（3.1%）に発現した。いずれの事象も重症度は Grade 1 又は 2 であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.19）。「注射部位発疹」、「注射部位蕁麻疹」、「注射部位過敏反応」、「全身性皮疹」は、KRN23 との因果関係は否定されなかった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.26）。なお、対照群ではすべての有害事象について因果関係が否定された。

継続投与期（Week 64～）において、対照群から KRN23 に切り替えた 22 名に過敏症反応関連の有害事象は発現しなかった。また、KRN23 群から継続した被験者では、「発疹」及び「顔面腫脹」が新たに各 1 名に発現した。これら新たに発現した事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.26）。

Table 4.3.3-7　過敏症関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

Hypersensitivity PT	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 Hypersensitivity TEAE	6 (18.8)	11 (37.9)	0 (0.0)	11 (37.9)	11 (21.6)
発疹	2 (6.3)	3 (10.3)	0 (0.0)	4 (13.8)	4 (7.8)
注射部位発疹	0 (0.0)	3 (10.3)	0 (0.0)	3 (10.3)	3 (5.9)
注射部位蕁麻疹	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (6.9)	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)
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)
湿疹	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)
注射部位過敏反応	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)
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)

MedDRA Version 18.1
Hypersensitivity: defined by relevant PTs in the narrow SMQ for “Hypersensitivity”
The percentage is based on the N.
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.3.1.12.1

8）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

薬力学パラメータとして評価した血清リン濃度、TmP/GFR、TRP、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度以外の臨床検査値については、臨床的に意味のある変動は認められなかった（5.3.5.1-3 Table 14.3.5.10）。血清リン濃度に変動は認められたが、いずれの投与群においても、年齢ごとの基準範囲の上限を超えた被験者は認められなかった。血清カルシウム、intact PTH、クレアチニン、アミラーゼ、リパーゼ濃度のいずれにおいても、経時的な変化は認められず、群間に臨床的に意味のある差はなかった。

KRN23 群で 29 名中 26 名（89.7%）及び対照群で 32 名中 25 名（78.1%）では、腎石灰化の指標である腎超音波スコア（0：正常から 4：結石形成までの 5 段階の順序尺度で定性的に分類）は、ベースラインから Week 64 まで変動しなかった（5.3.5.1-3 Table 14.3.6.4.1）。その他の被験者では Week 64 でベースラインと比較して 1～3 ポイントの改善が認められた。また、異所性石灰化関連の有害事象は発現しなかった。

バイタルサイン及び心電図についても臨床的に意味のある変化は認められなかった。その他の血清及び尿の薬力学パラメータには、カルシウム代謝に関連する測定項目を含め、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

9）抗 KRN23 抗体

KRN23 群ではベースライン、Week 4、8、16、24、40 に抗 KRN23 抗体を測定した。ベースラインを含めたすべての検査において抗体価が陰性であったのは 29 名中 26 名（89.7%）であった。一方、3 名（10.3%）はベースライン時に抗体価が陽性であり、そのうち 2 名は投与後の検査でも抗体価陽性を示した（5.3.5.1-3 Table 14.3.6.9.3）。投与後も陽性であった 2 名では、5 回の測定のうちそれぞれ 2 回及び 5 回で陽性となったものの、いずれについても抗体価は低く 1:2 未満、1:2、1:4 のうちのいずれかであった（5.3.5.1-3 Listing 16.2.8.2.1）。また、抗体価陽性であった 3 名のいずれにおいても血清リン濃度は上昇し（5.3.5.1-3 Listing 16.2.6.9）、RGI-C スコア及び RSS スコアで評価するくる病の改善が認められ（5.3.5.1-3 Listing 16.2.6.1.1）、過敏症関連の有害事象は発現しなかった（5.3.5.1-3 Listing 16.2.7.1.1）。

4.4 結論

XLH 患者では、腎臓のリン再吸収を低下させる FGF23 が過剰に発現しており、低リン血症が惹起され、小児では成長板の石灰化障害及び正常な成長が阻害される。その結果、小児 XLH 患者では、成長遅延、重度の骨変形、身体機能障害、疼痛が発現する。小児 XLH 患者に対する治療の開始が遅延することにより、患者は生涯にわたって骨の変形及び身体的障害が残る。

本治験は、1～12 歳の小児 XLH 患者を対象とした KRN23（0.8 mg/kg Q2W SC、必要に応じて 1.2 mg/kg に増量）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。

Week 40 の結果から、KRN23 は経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤と比較して、顕著に高いくる病及び血中リン濃度の恒常性の改善効果を示し、その効果が Week 64 まで継続することが示された。また、生涯の大半にわたって従来の治療を受けた小児において、KRN23 は経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤と比較して、成長及び身体機能の改善、疼痛の軽減効果を示した。

KRN23 群では、腎臓のリン酸再吸収が改善し、血清リン濃度が急激かつ継時的に上昇し、血清リンの恒常性が回復した。一方、経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤群では、XLH の重要な病態生理学的欠陥である腎臓のリン酸喪失は改善しなかった。KRN23 投与により、FGF23 誘発性低リン血症を直接抑制し、リン酸喪失症候群を改善し、リン酸ホメオスタシスを改善し、くる病の重症度を軽減し、成長及び可動性が改善し、疼痛が軽減した。

本治験における KRN23 群の有害事象発現状況は、他の小児 XLH 患者を対象とした KRN23 の治験と同様であった。KRN23 群における有害事象の発現割合、発現事象、重症度はいずれも問題となるものではなかった。なお、発現割合の群間差は投与方法（SC 投与及び経口投与）の違い、試験方法（非盲検試験）によるものと考えられた。KRN23 群で最も多く発現した事象は「発熱」であったが、重症度は Grade 1 又は 2 であり、問題となるものではなかった。また、KRN23 群では、副甲状腺機能亢進症、過敏症、心臓や腎臓における異所性石灰化のリスクの増加は認められなかった。更に、KRN23 群で血清又は尿中カルシウム、血清 intact PTH 濃度は上昇しなかったことから、KRN23 は正常な腎生理機能を回復させ、リン酸喪失を改善することにより、リン酸カルシウム調節系を正常化したと考えられる。これらの結果から、KRN23 は既存の治療法と比較して良好な安全性のアウトカムを示すことが示唆された。

以上のことから、KRN23 は、従来の治療法と比較してくる病の治療及びリン酸ホメオスタシスの回復に対して顕著に高い有効性を示し、成長及び身体機能の顕著な改善を示した。また、安全性プロファイルに臨床上問題は認められなかったことから、KRN23 は小児 XLH 患者の治療に対して、総合的に良好なベネフィット−リスクプロファイルを示すことが確認された。

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）

5.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	成人 XLH 患者を対象とした非盲検、反復投与、用量漸増、第 I/II 相臨床試験
実施国（施設数）	米国（5）及びカナダ（1）
治験期間	2011 年 10 月 31 日～2013 年 4 月 10 日
治験の目的	**主要目的**： • 成人 XLH 患者に KRN23 を反復 SC 投与したときの安全性及び有効性の評価 **副次目的**： • 成人 XLH 患者に KRN23 を反復 SC 投与したときの薬力学、薬物動態、免疫原性及び QOL の評価 **骨のサブ試験**： KRN23 群とプラセボ群間で、骨密度及び骨の質を比較する
開発フェーズ	第 I/II 相
試験方法	**非盲検試験**： 本治験は、XLH 患者を対象に KRN23 を SC 投与する、第 I/II 相、多施設共同、非盲検、用量漸増試験として実施した。 試験は 3 つの期間（事前検査、投与期間、追跡期間）から構成された。事前検査期間（最大 30 日）に来院後、適格性が確認された被験者は投与期間に移行し、Day 0 より治験薬の投与を開始した。治験薬は 0.05 mg/kg より投与を開始し、個体内漸増法により段階的に増量して（0.05→0.1→0.3→0.6 mg/kg）Q4W で各用量 1 回の合計 4 回 SC 投与した。なお、血清リン濃度と安全性評価（有害事象、臨床検査値、免疫原性及び身体所見）結果より増量を決定した。投与期間終了後、追跡期間（最大 10 日）に最終検査を実施した。 **骨のサブ試験**： サブ試験は、プラセボ対照単盲検試験として実施した。当該サブ試験では、上記非盲検比較試験の内容に加えて、末梢定量的 CT（pQCT）及び Dual energy X-ray absorptiometry（DXA）によりベースライン検査と試験終了時検査（Day 120）を実施した。
被験者数	**計画時** 非盲検試験 目標被験者数：42 名 骨のサブ試験 目標被験者数：18 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** 有効性解析対象集団 非盲検試験：26 名 骨のサブ試験：2 名（KRN23 群 1 名、プラセボ群 1 名） 安全性解析対象集団 非盲検試験：27 名 骨のサブ試験：2 名（KRN23 群 1 名、プラセボ群 1 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。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 • eGFR≥60 mL/min • 補正血清カルシウム濃度<10.8 mg/dL **骨のサブ試験参加の主な追加選択基準** • 18 歳以上 35 歳以下の患者 • 事前検査時の血清中 ALP 濃度が 100 U/L 超の患者 **主な除外基準** • 事前検査来院前及びベースライン検査来院前 10 日以内に、薬理作用を持つビタミン D 代謝物又はその類似物（例：カルシトリオール、doxercalciferol、paricalcitol）、リン製剤、カルシミメティクス製剤、経口水酸化アルミニウム制酸剤（例：Maalox®、Mylanta®）を使用した患者 • 事前検査来院前及びベースライン検査来院前10日以内及び投与中にリン酸塩、カルシウム及び／又はビタミン D を含むサプリメントを使用した患者
使用薬剤	KRN23 • 非盲検試験 10 mg/mL 製剤（Batch Number：YU008B） • 骨のサブ試験 10 mg/mL 製剤（Batch Number：YU008E） プラセボ 10 mg/mL 製剤（Batch Number：PYU120413A）
用法・用量、投与期間	**用法・用量** 治験薬は 0.05 mg/kg より投与を開始し、個体内漸増法により段階的に増量して（0.05→0.1→0.3→0.6 mg/kg）Q4W で各用量 1 回の合計 4 回 SC 投与した。 **投与期間** 最大 110 日間とした。
評価項目	**有効性** 主要な有効性評価項目は、以下の血清リン濃度カテゴリーごとの被験者数及び割合 • 2.5 mg/dL 以下 • 2.5 mg/dL 超 3.5 mg/dL 以下 • 3.5 mg/dL 超 4.5 mg/dL 以下 • 4.5 mg/dL 超 **薬力学** 以下の項目のベースライン値からの変化量 • 血清リン濃度、血清リン濃度の AUC、血清リン濃度が 2.5 mg/dL 超となる期間 • TmP/GFR、$1,25(OH)_2D$ • 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 • 2 時間蓄尿検査：TRP、カルシウム／クレアチニン比、FECa • 24 時間蓄尿検査：尿中リン量、カルシウム量、クレアチニン量、カルシウム／クレアチニン比 • 性ホルモン：エストラジオール、テストステロン、非結合型テストステロン及び性ホルモン結合グロブリン（SHBG） • 骨形成マーカー（BALP、P1NP、オステオカルシン）及び骨吸収マーカー（CTx、

項目	内容
	NTx） **薬物動態** • SC 投与時の薬物動態パラメータ • 累積投与の結果を用いた母集団薬物動態解析 QOL • SF-36 version 2（SF-36v2）及び WOMAC に基づく PRO のベースラインからの変化量 **安全性** • 有害事象（重症度及び治験薬との因果関係の有無）、臨床検査、バイタルサイン、身体的及び神経学的検査、心臓 CT／冠動脈カルシウムスコア及び動脈内カルシウムスコア、腎超音波検査、心電図検査、抗 KRN23 抗体検査 **骨のサブ試験** – 前腕部及び脛骨での pQCT による骨パラメータの変化 – 腰椎及び近位大腿骨での DXA による骨密度及びその他の骨パラメータの変化
統計手法	連続尺度の項目は、実数及びベースラインからの変化量を実測数、平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値の基本統計量で要約した。カテゴリカルデータは、頻度及び割合を示した。すべてのデータは、非盲検（KRN23）群、骨のサブ試験の単盲検（KRN23 及びプラセボ）群及びすべての KRN23 群に分けて要約した。 薬力学パラメータ（血清リン濃度、TmP/GFR、$1,25(OH)_2D$、その他のパラメータ）を測定した。これらの薬力学パラメータのベースラインからの変化の AUC は 120 日間の投与期間又は中止前（AUC_{last}）及び各投与間隔（AUC_1、AUC_2、AUC_3、AUC_4）の最終測定時点まで算出した。n 回目投与後の $AUC_{0\text{-}28days}$（AUC_n）はベースライン（初回投与前）から投与 n 回までの AUC の積算を示すこととした。 治験期間中に認められた有害事象は MedDRA（version 14.0）の SOC 及び PT 別に集計した。重症度は CTCAE version 4.0 を用いて判定した。投与後に認められた有害事象及び治験開始時に存在し、治験薬の投与から 14 日以内（重篤な有害事象は 30 日以内）に頻度が増加、重症度が悪化又は治験薬との関連性が強まった事象の被験者数及び発現割合を評価した。治験薬との関連性は治験実施計画書で規定された基準に基づき治験責任医師が判定した。 薬物動態及び薬物動態／薬力学解析については、血清リン濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。薬物動態パラメータ（AUC_{last}、AUC_{inf}、V/F、CL/F、$t_{1/2}$）は Day 1 から Day 120 までのすべての血清中 KRN23 濃度より、ノンコンパートメントモデルを用いて算出した。n 回投与時の AUC_n、n 回目投与後の C_{max}（$C_{max,n}$）、n 回目投与後の C_{min}（トラフ濃度）（$C_{min,n}$）及び n 回目投与後の t_{max}（$t_{max,n}$）を算出した。AUC_n、AUC_{last} を用いて薬物動態／薬力学の関係を検討するため、散布図を作成した。血清中 KRN23 濃度と血清リン濃度のベースラインからの変化量の関係を検討するため、最大効果（E_{max}）モデルを用いた。

5.2 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 5.2-1に示した。

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

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

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

Table 5.2-1 被験者の内訳

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

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

2）人口統計学的特性及び他の基準値

本治験の安全性解析対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値をTable 5.2-2に示した。KRN23 群 28 名の年齢の中央値（最小値, 最大値、以下同様）は 41.5 歳（19 歳, 66 歳）であり、身長の中央値は 149.7 cm（121.9 cm, 170.2 cm）、体重の中央値は 70.1 kg（46.4 kg, 121.9 kg）であった。また、被験者の多くは女性であった（19 名、67.9%）。

Table 5.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（安全性解析対象集団）

	Open label	Bone Substudy		Total
	KRN23	KRN23	Placebo	KRN23
Characteristic	N=27	N=1	N=1	N=28
Age (years)				
N	27	1	1	28
Mean (SD)	42.7 (13.47)	21.0 (NA)	28.0 (NA)	41.9 (13.83)
Median	42.0	21.0	28.0	41.5
Min, Max	19, 66	21,21	28, 28	19, 66

Table 5.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（安全性解析対象集団） (Continued)

Characteristic	Open label KRN23 N=27	Bone Substudy KRN23 N=1	Bone Substudy Placebo N=1	Total KRN23 N=28
Sex, n (%)				
Male	9 (33.3)	0	0	9 (32.1)
Female	18 (66.7)	1 (100.0)	1 (100.0)	19 (67.9)
Race, n (%)				
White/Caucasian	26 (96.3)	1 (100.0)	1 (100.0)	27 (96.4)
Black or African American or African Caribbean	1 (3.7)	0	0	1 (3.6)
Height (cm)				
N	27	1	1	28
Mean (SD)	149.83 (12.244)	162.10 (NA)	154.60 (NA)	150.27 (12.2)
Median	149.50	162.10	154.60	149.68
Min, Max	(121.9, 170.2)	(162.1, 162.1)	(154.6, 154.6)	(121.9, 170.2)
Weight (kg)				
N	27	1	1	28
Mean (SD)	75.94 (20.627)	64.00 (NA)	122.00 (NA)	75.51 (20.367)
Median	70.50	64.00	122.00	70.05
Min, Max	(46.4, 121.9)	(64.0, 64.0)	(122.0, 122.0)	(46.4, 121.9)
Body Mass Index (kg/m^2)				
N	27	1	1	28
Mean (SD)	34.376 (10.8498)	24.360 (NA)	51.040 (NA)	34.018 (10.8139)
Median	30.720	24.360	51.040	30.715
Min, Max	(19.69, 67.58)	(24.36, 24.36)	(51.04, 51.04)	(19.69, 67.58)

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1.3

有効性解析対象集団のベースラインにおける疾患特性をTable 5.2-3に示した。

ベースラインの平均血清リン濃度及び TmP/GFR は基準下限値を下回った。すべての被験者において、ベースラインの血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度は基準範囲内であった。ベースラインの血清中 Total FGF23 濃度は 35.3～344.0 pg/mL であった。

Table 5.2-3 ベースラインにおける疾患の特性（有効性解析対象集団）

Characteristic	Open-label KRN23 N=26	Bone Substudy KRN23 N=1	Bone Substudy Placebo N=1	Total KRN23 N=27
Total intact FGF23 (pg/mL)				
n	19	0	0	19
Mean (SD)	120.16 (92.40)	–	–	120.16 (92.40)
Min, Max	(35.3, 344.0)	–	–	(35.3, 344.0)
Serum phosphorus (mg/dL)				
n	26	1	1	27
Mean (SD)	1.89 (0.337)	2.00 (NA)	1.60 (NA)	1.89 (0.332)
Min, Max	(1.2, 2.8)	(2.0, 2.0)	(1.6, 1.6)	(1.2, 2.8)
TmP/GFR (mg/dL)[a]				
n	26	1	1	27
Mean (SD)	1.608 (0.3636)	1.450 (NA)	1.250 (NA)	1.602 (0.3579)
Min, Max	(0.84, 2.26)	(1.45, 1.45)	(1.25, 1.25)	(0.84, 2.26)
Serum $1,25(OH)_2D$ (pg/mL)				
n	23	1	1	24
Mean (SD)	36.3 (14.52)	42.0 (NA)	67.0 (NA)	36.6 (14.25)
Min, Max	(10, 62)	(42, 42)	(67, 67)	(10, 62)
Serum total calcium (mg/dL)				
n	26	1	1	27
Mean (SD)	9.10 (0.381)	9.30 (NA)	9.30 (NA)	9.11 (0.375)
Min, Max	(8.5, 10.2)	(9.3, 9.3)	(9.3, 9.3)	(8.5, 10.2)

Table 5.2-3 ベースラインにおける疾患の特性（有効性解析対象集団） (Continued)

Characteristic	Open-label KRN23 N=26	Bone Substudy KRN23 N=1	Bone Substudy Placebo N=1	Total KRN23 N=27
Serum intact PTH (pg/mL)				
n	26	1	1	27
Mean (SD)	82.2 (32.74)	74.0 (NA)	77.0 (NA)	81.9 (32.15)
Min, Max	(38, 143)	(74, 74)	(77, 77)	(38, 143)
BALP (µg/L)				
n	26	1	1	27
Mean (SD)	28.05 (12.962)	34.40 (NA)	20.70 (NA)	28.29 (12.768)
Min, Max	(8.2, 52.4)	(34.4, 34.4)	(20.7, 20.7)	(8.2, 52.4)
24-h urine calcium (mg/24h)				
n	26	1	1	27
Mean (SD)	91.4 (65.66)	30.0 (NA)	54.0 (NA)	89.1 (65.46)
Min, Max	(11, 253)	(30, 30)	(54, 54)	(11, 253)
24-h urine creatinine (g/24h)				
n	26	1	1	27
Mean (SD)	1.313 (0.6214)	1.230 (NA)	1.040 (NA)	1.310 (0.6095)
Min, Max	(0.54, 3.01)	(1.23, 1.23)	(1.04, 1.04)	(0.54, 3.01)
2-h calcium/creatinine ratio, (mg/g creatinine)				
n	26	1	1	27
Mean (SD)	49.4 (38.59)	7.0 (NA)	36.0 (NA)	47.8 (38.71)
Min, Max	(11, 192)	(7, 7)	(36, 36)	(7, 192)

$1,25(OH)_2D$ = 1,25-dihydroxyvitamin D; BALP = bone alkaline phosphatase; FGF23 = fibroblast growth factor 23; h = hour;
Max = maximum; Min = minimum; NA = not applicable;
SD = standard deviation; TmP/GFR = renal tubular maximum reabsorption rate of phosphate to glomerular filtration rate.
a: Normal range: 2.5-4.3 for TmP/GFR
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1.1, 14.2.2.1, 14.2.4.1, 14.2.7.1, 14.2.8.1, 14.2.9.1, 14.2.11.1, 14.2.14.1, 14.2.15.1, 14.2.17.1

5.3 試験結果

5.3.1 主要な有効性評価

1）血清リン濃度カテゴリーごとの被験者数及び割合

治験薬投与後の血清リン濃度の最大値を以下のように分類し、検査日ごとに各カテゴリーの被験者数及び割合を算出し、Table 5.3.1-1に示した。

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

ベースライン時点では、多くの KRN23 群（26 名、96.3%）の血清リン濃度が 2.5 mg/dL 以下であり、1 名は 2.5 mg/dL 超 3.5 mg/dL 以下であった。KRN23 投与開始後、血清リン濃度は上昇し、いずれの治験薬投与においても、投与 7 日後に最大となった。投与 7 日後に血清リン濃度が 2.5 mg/dL 超 3.5 mg/dL 以下を示した被験者の割合は、投与回数が 1、2、3、4 回の順に、それぞれ 14.8%、37.0%、74.1%、70.4%と増加傾向であった。4 回目投与の 7 日後である Day 91 では、血清リン濃度が 2.5 mg/dL 超 3.5 mg/dL 以下は 19 名（70.4%）、2.5 mg/dL 以下は 3 名（11.1%）、3.5 mg/dL 超 4.5 mg/dL 以下は 4 名（14.8%）に認められた。Day 110（4 回目投与の 26 日後）では、12 名（44.4%）の被験者の血清リン濃度が 2.5 mg/dL 超 3.5 mg/dL 以下であり、14 名（51.9%）が 2.5 mg/dL 以下であった。投与期間中に血清リン濃度が 4.5 mg/dL を超えた被験者はいなかった。

120 日間の投与期間中、KRN23 群において平均血清リン濃度が 2.5 mg/dL を超えた平均累積期間は 27.77±17.884 日であった（5.3.5.2-1 Table 14.2.1.5）。

骨のサブ試験において、プラセボ群 1 名の血清リン濃度はベースライン値（1.6 mg/dL）から治験終了時（Visit 26）（2.0 mg/dL）まで、1.5 mg/dL から 2.1 mg/dL の範囲を推移し、ほぼ変化しなかった。

Table 5.3.1-1 血清リン濃度カテゴリーごとの被験者数及びその割合（有効性解析対象集団）

	Number (%) of Subject Treated with KRN23, N=27			
	Categories of Serum Phosphorus Levels (mg/dL)			
Visit Day /Relative Day	≤ 2.5	> 2.5 to ≤ 3.5	> 3.5 to ≤ 4.5	> 4.5
Dosing Interval 1				
Visit 2 (Day 0)/0	26 (96.3)	1 (3.7)	0	0
Visit 4 (Day 7)/7	23 (85.2)	4 (14.8)	0	0
Visit 7 (Day 26)/26	26 (96.3)	1 (3.7)	0	0
Dosing Interval 2				
Visit 8 (Day 28)/0	26 (96.3)	1 (3.7)	0	0
Visit 10 (Day 35)/7	17 (63.0)	10 (37.0)	0	0
Visit 13 (Day 54)/26	25 (92.6)	2 (7.4)	0	0
Dosing Interval 3				
Visit 14 (Day 56)/0	23 (85.2)	2 (7.4)	0	0
Visit 16 (Day 63)/7	7 (25.9)	20 (74.1)	0	0
Visit 19 (Day 82)/26	19 (70.4)	8 (29.6)	0	0
Dosing Interval 4				
Visit 20 (Day 84)/0	18 (66.7)	6 (22.2)	0	0
Visit 22 (Day 91)/7	3 (11.1)	19 (70.4)	4 (14.8)	0
Visit 25 (Day 110)/26	14 (51.9)	12 (44.4)	0	0

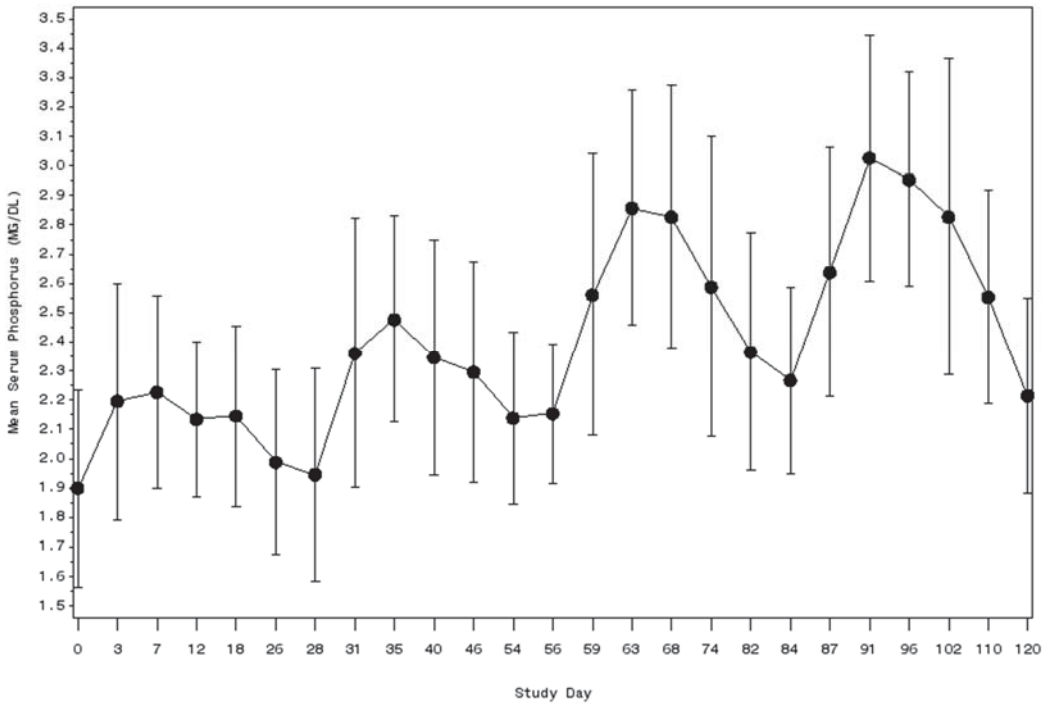
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1.2

5.3.2 薬力学

1）血清リン濃度

KRN23 群の血清リン濃度の推移をFigure 5.3.2-1に示した。KRN23 の投与量（平均値±標準偏差、以下同様）は、投与回数が 1、2、3、4 回の順にそれぞれ 0.05±0.0、0.10±0.01、0.28±0.06、0.48±0.16 mg/kg であった。各投与において血清リン濃度は投与 7 日後に最大値となり、次の投与までに各回の投与前値付近まで低下した。KRN23 投与前の血清リン濃度は、初回投与前の 1.89±0.332 mg/dL から 4 回目投与前の 2.27±0.320 mg/dL に上昇し、投与後の血清リン濃度の最大値は、初回投与後の 2.21±0.333 mg/dL から 4 回目投与後の 3.03±0.419 mg/dL まで上昇した。KRN23 投与間隔ごとのベースラインからの変化量の AUC は、初回投与後の 5.680±5.0375 mg·day/dL から 4 回目投与後の 28.196±12.4306 mg·day/dL に上昇した。各投与において、血清リン濃度の最大値と最小値の変動は小さく、4 回目投与では、投与前の 2.27±0.32 mg/dL から最大 3.03±0.42 mg/dL まで 0.76 mg/dL（33%）上昇した。また、血清リン濃度の被験者間変動は小さく、投与 4 回における血清リン濃度の最大値と最小値の被験者間変動は 14%であった。

Figure 5.3.2-1 血清リン濃度の推移（平均値±標準偏差）



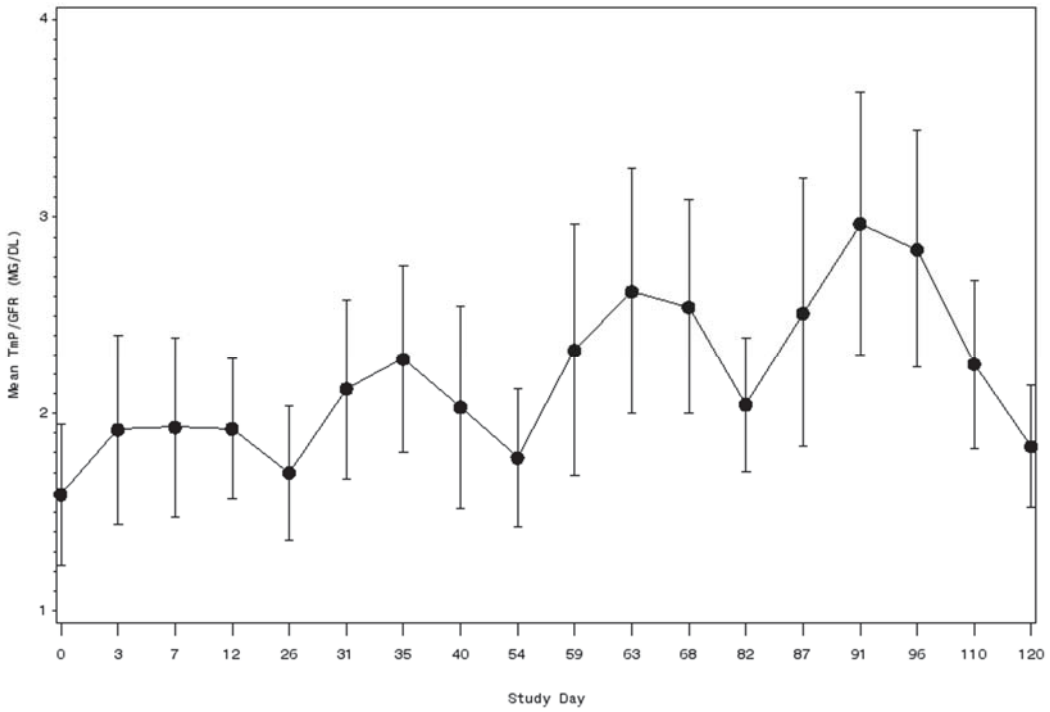
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1.1

2）TmP/GFR

KRN23 群の TmP/GFR の推移をFigure 5.3.2-2に示した。各投与において、TmP/GFR は投与 7 日後に最大値となり、次の投与までに各回の投与前値付近まで低下した。TmP/GFR の最大値は、初回投与後の 1.932±0.4478 mg/dL から 2.968±0.6648 mg/dL まで上昇した。また、KRN23 投与間隔ごとのベースラインからの変化量の AUC は、初回投与後の 5.2324±6.12277 mg·day/dL から 28.5533±13.39953 mg·day/dL まで上昇した。

骨のサブ試験におけるプラセボ群 1 名の TmP/GFR は、ベースライン値（1.3 mg/dL）から治験終了時（Visit 26）（1.6 mg/dL）まで、1.3 mg/dL から 1.8 mg/dL の範囲を推移し、ほぼ変化しなかった。

Figure 5.3.2-2　TmP/GFR の推移（平均値±標準偏差）



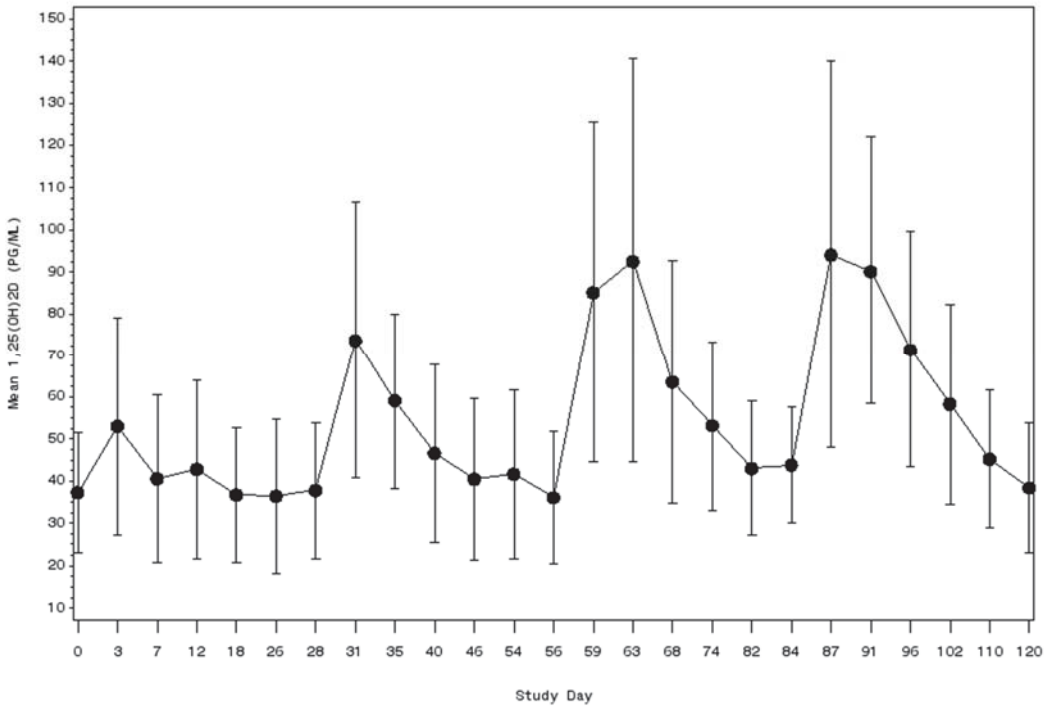
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.3.1

3）血清 1,25(OH)$_2$D 濃度

KRN23 群の血清 1,25(OH)$_2$D 濃度の推移をFigure 5.3.2-3に示した。各投与において、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は投与 3 日後又は投与 7 日後までに最大値となり、次の投与までに投与前値付近まで低下した。KRN23 投与前の血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は、初回投与前の 36.6±14.25 pg/mL から 4 回目投与前の 43.8±13.72 pg/mL まで上昇し、投与後の血清 1,25(OH)$_2$D 濃度の最大値は 53.1±25.44 pg/mL から 94.1±45.99 pg/mL まで上昇した。KRN23 投与間隔ごとのベースラインからの変化量の AUC は、144.81±209.124 pg·d/mL から 1015.61±483.100 pg·d/mL まで上昇した。

骨のサブ試験におけるプラセボ群 1 名の血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は、ベースライン値（67 pg/mL）から治験終了時（Visit 26）（53 pg/mL）まで、46 pg/mL から 70 pg/mL の範囲を推移し、ほぼ変化しなかった。

Figure 5.3.2-3　血清 1,25(OH)$_2$D 濃度の推移（平均値±標準偏差）



Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.2.1

4）その他の薬力学評価結果

ベースラインの血清中 intact FGF23 濃度と血清リン濃度に有意な相関は認められなかった（ピアソン相関係数=−0.3210）。KRN23 投与前の血清中 total FGF23 濃度は、投与回数の増加に伴い上昇し、Day 110（4 回目投与の 26 日後）に最大値に達した後、本治験における最終観察時（Day 120）まで減少する傾向がみられた。Total FGF23 濃度はベースライン（120.16±93.921 pg/mL）から Day 110（122446.15±79450.333 pg/mL）まで増加した。Unbound FGF23 濃度はベースライン値（100.4±57.68 pg/mL）から Day 110（7023.8±5035.33 pg/mL）まで増加した。

骨のサブ試験におけるプラセボ群 1 名の unbound FGF23 濃度はベースライン（62.7 pg/mL）から治験終了時（59.8 pg/mL）まで、59.8 pg/mL から 90.5 pg/mL の範囲を推移し、ほぼ変化しなかった。

ベースラインにおける intact FGF23 濃度に対する血清リン濃度のベースラインからの変化の AUC_{last} に有意な相関は認められなかった（ピアソン相関係数=0.0943）。

その他の薬力学パラメータ（血清中の 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、2 時間蓄尿による TRP、カルシウム／クレアチニン比、FECa、24 時間蓄尿によるリン量、カルシウム量、クレアチニン量、カルシウム／クレアチニン比）に特筆すべき傾向は認められなかった。

5）骨代謝マーカー

- 骨形成パラメータ

KRN23 群の血清中 P1NP 濃度は 64.1±30.67 ng/mL（Day 0）から 123.0±75.05 ng/mL（Day 120）に増加した。血清中オステオカルシン濃度は 29.30±17.747 ng/mL（Day 0）から 42.30±25.679 ng/mL

（Day 120）に増加した。血清中 BALP 濃度は 28.29±12.768 µg/L（Day 0）から 38.12±23.325 µg/L（Day 120）に増加した。

骨のサブ試験におけるプラセボ群 1 名の血清中 BALP 濃度及びオステオカルシン濃度はほぼ変化しなかった（BALP；20.70 µg/L（Day 0）、20.60 µg/L（Day 120）、オステオカルシン；17.10 ng/mL（Day 0）、19.40 ng/mL（Day 120））。血清中 P1NP 濃度は 91.0 ng/mL（Day 0）から 60.0 ng/mL（Day 120）に減少した。

- 骨吸収パラメータ

KRN23 群の血清中 CTx 濃度は 752.0±389.45 pg/mL（Day 0）から 947.3±504.73 pg/mL（Day 120）に増加した。尿中 NTx／クレアチニン比は 41.8±20.27 nmoL· bone collagen equivalents（BCE）/mmoL（Day 0）から 56.9±33.98 nmoL·BCE/mmoL（Day 120）に増加した。

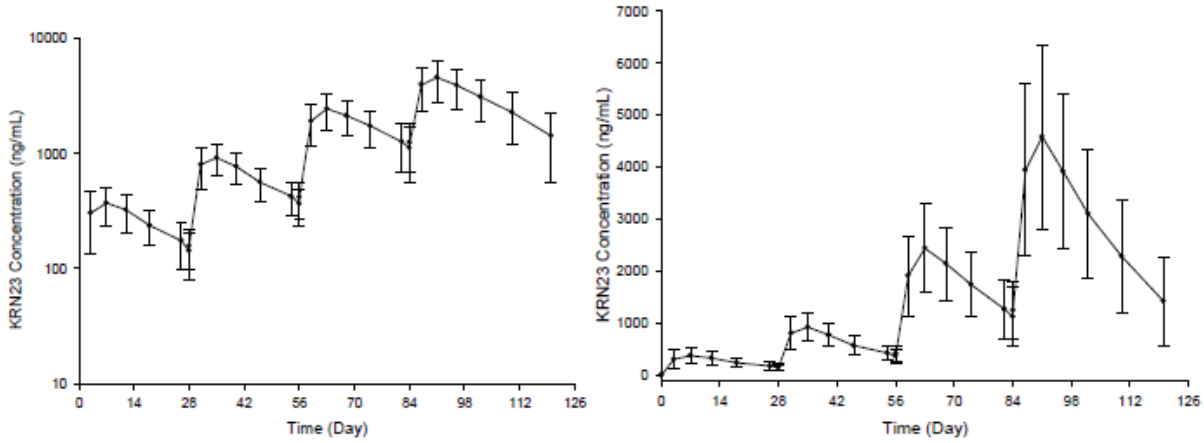
骨のサブ試験におけるプラセボ群 1 名の血清中 CTx 濃度は 613 pg/mL（Day 0）から 570 pg/mL（Day 120）までほぼ変化しなかった。尿中 NTx／カルシウム比は 25 nmoL·BCE/mmoL（Day 0）から 40 nmoL·BCE/mmoL（Day 120）に増加した。

5.3.3 薬物動態

1）血清中 KRN23 濃度推移

KRN23 を個体内漸増法により 4 回反復投与したときの血清中 KRN23 濃度推移を Figure 5.3.3-1 に示した。また、薬物動態パラメータを、投与回ごとにまとめたものを Table 5.3.3-1、投与全体を通した評価結果を Table 5.3.3-2 に示した。各投与後の t_{max} の平均値はほぼ一定であり、7.00～8.50 日であった。被験者ごとの t_{max} の最小値及び最大値はそれぞれ 1.96 及び 19.9 日であった。曝露量（$C_{max,n}$、$C_{min,n}$ 及び AUC_n）は、投与量の平均値に比例して増加した。AUC_{last} の被験者間変動は 30%であった。$C_{max,n}$ 及び $C_{min,n}$ の被験者間変動はそれぞれ 32～38%及び 36～56%であった。なお、4 回目投与の $t_{1/2}$ は 16.4±5.8 日であった。CL/F 及び V_z/F はそれぞれ 0.186±0.078 mL/h/kg 及び 98.3±34.6 mL/kg であった。

Figure 5.3.3-1 個体内漸増法により 4 回反復投与したときの血清中 KRN23 濃度推移（平均値±標準偏差）



Note: Left panel: Log: Linear, Right panel: Linear: Linear
Source: 5.3.5.2-1 23-INT-001-pkpd-r-amendment02-en Figure 6-1

Table 5.3.3-1 投与回ごとの薬物動態パラメータ

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

AUC_n = area under the serum concentration-time curve in n-th dosing interval; $C_{max,n}$ = maximum serum concentration during the dosing interval; $C_{min,n}$ = predosed observed serum concentration at the end of n-th dosing interval; CV% = coefficient of variation, percent; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; $t_{max,n}$ = time of maximum observed serum concentration during n-th dosing interval; XLH = X-linked hypophosphatemia.
Source: 5.3.5.2-1 23-INT-001-pkpd-r-amendment02-en Table 6-2

Table 5.3.3-2 投与全体を通した薬物動態パラメータ

Statistic	AUC_{last} (μg·h/mL)[a]	AUC_{inf} (μg·h/mL)[b]	$t_{1/2}$ (d)	CL/F (mL/h/kg)[c]	V_z/F (mL/kg)[d]	t_{last} (d)
N	27	27	27	27	27	27
Mean	4340	5240	16.4	0.186	98.3	122
SD	1320	1880	5.83	0.0780	34.6	2.79
Min	1340	1570	5.58	0.0835	51.2	116
Median	4520	5170	15.8	0.161	86.1	122
Max	6450	8990	29.5	0.472	212	125
CV%	30	36	35	42	35	2

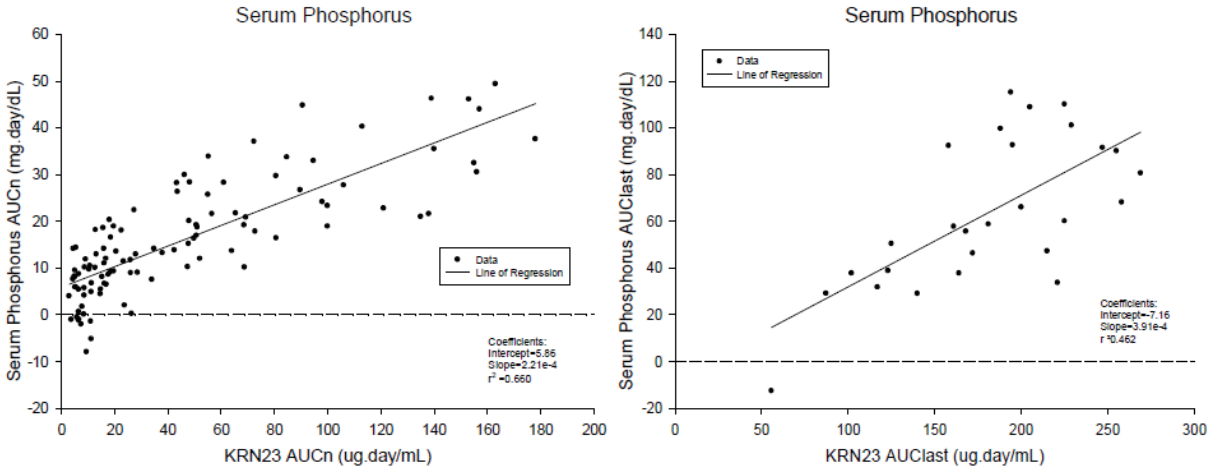
AUC_{last} = area under the serum concentration-time curve from time 0 to the time of last measurable concentration over all the dosing interval (Day120 or early withdrawal) determined using the linear trapezoidal rule; AUC_{inf}= area under the serum concentration-time curve from 0 to infinity over all the dosing interval determined using the linear trapezoidal rule; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life after 4th dosing; CL/F = apparent serum clearance; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life after fourth dosing interval; V_z/F = apparent volume of distribution; t_{last} = the time of last measurable concentration over all the dosing interval.
a: AUC_{inf} was calculated as $AUC_{last}+Cl_{last}/\lambda z_n$ where C_{last} is the last measurable concentration over all the dosing interval and λz_n is the rate constant associated with elimination phase.
b: $t_{1/2}$ was calculated as $\ln 2/\lambda z_n$.
c: CL/F was calculated as Total Dose over 120 days of treatment/AUC_{inf}.
d: V_z/F was calculated as CL/F and $t_{1/2}$.
Source: 5.3.5.2-1 23-INT-001-pkpd-r-amendment02-en Table 6-4

2）薬物動態／薬力学解析

- 血清リン濃度

各投与後に血清中 KRN23 濃度及び血清リン濃度はほぼ同じ時点（投与 7 日後）で最大値に達した。血清リン濃度のベースラインからの変化量の AUC と血清中 KRN23 濃度の AUC に相関が認められ、AUC_n及びAUC_{last}の相関係数はそれぞれ r=0.812 及び r=0.680 であった（Figure 5.3.3-2）。

Figure 5.3.3-2 血清リン濃度のベースラインからの変化量の AUC と血清中 KRN23 濃度の AUC の比較

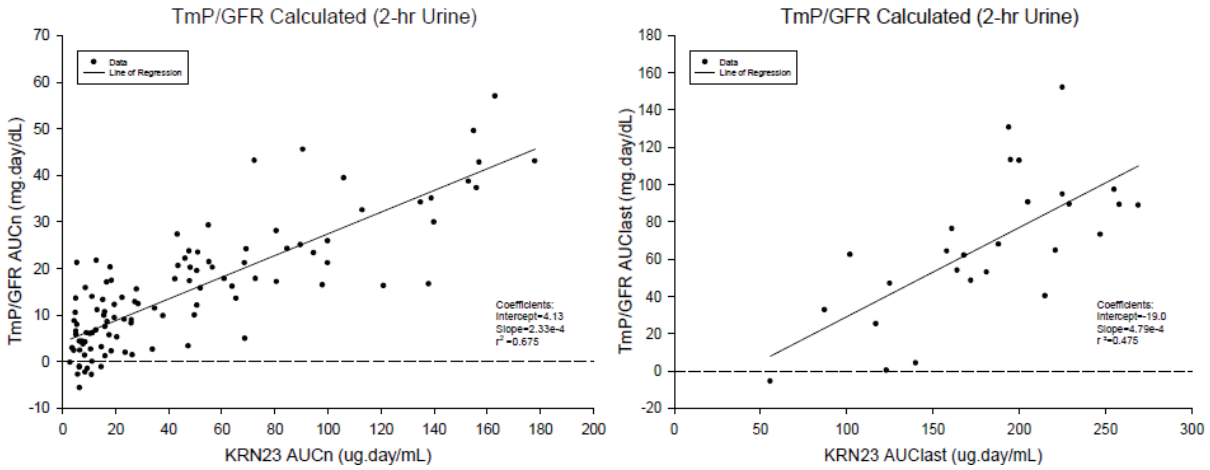


Note: Left panel: AUC_n represents AUC for n-th dosing interval, Right panel: AUC_{last} represents AUC from Day 0 to Day 120.
Source: 5.3.5.2-1 23-INT-001-pkpd-r-amendment02-en Figure 6-3

- TmP/GFR

  TmP/GFR のベースラインからの変化量と血清中 KRN23 濃度の AUC に相関が認められ、AUC_n 及び AUC_{last} の相関係数はそれぞれ r=0.822、r=0.689 であった（Figure 5.3.3-3）。

Figure 5.3.3-3 TmP/GFR のベースラインからの変化量の AUC と血清中 KRN23 濃度の AUC の比較

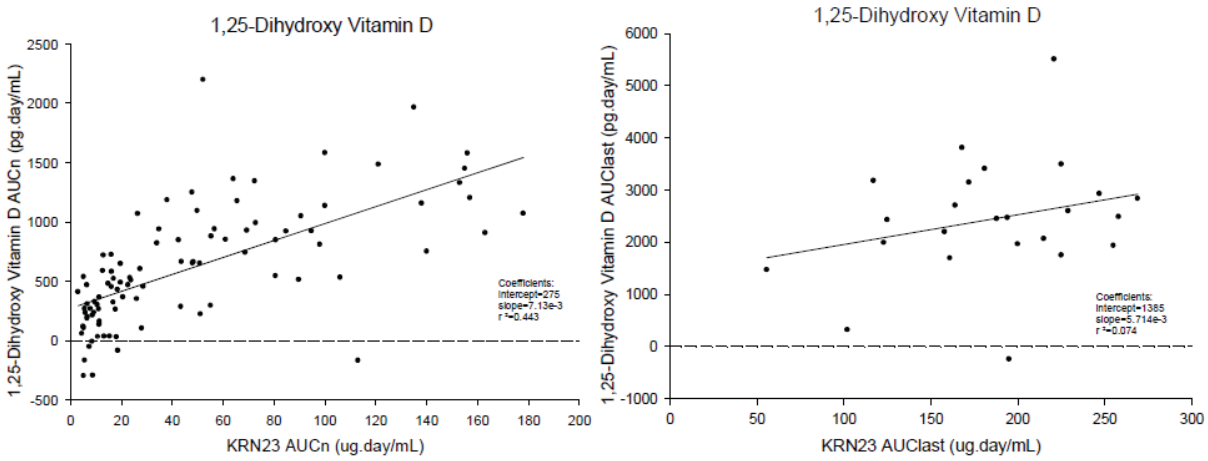


Note: Left panel: AUC_n represents AUC for n-th dosing interval; Right panel: AUC_{last} represents AUC from Day 0 to Day 120.
Source: 5.3.5.2-1 23-INT-001-pkpd-r-amendment02-en Figure 6-4

- $1,25(OH)_2D$

  $1,25(OH)_2D$ のベースラインからの変化量の AUC_n は血清中 KRN23 濃度の AUC_n の増加に伴いベースラインから直線的に上昇した（r=0.666）。$1,25(OH)_2D$ のベースラインからの変化量の AUC_{last} は血清中 KRN23 濃度の AUC_{last} の増加に伴い緩やかに上昇する傾向が認められた（r=0.272）（Figure 5.3.3-4）。

Figure 5.3.3-4 1,25(OH)$_2$D のベースラインからの変化量の AUC と血清中 KRN23 濃度の AUC の比較



Note: Left panel: AUC_n represents AUC for nth dosing interval; Right panel: AUC_{last} represents AUC from Day 0 to Day 120.
Source: 5.3.5.2-1 23-INT-001-pkpd-r-amendment02-en Figure 6-5

- 骨代謝マーカー

  骨形成マーカー（BALP、P1NP、オステオカルシン）及び骨吸収マーカー（CTx 及び NTx／クレアチニン比）のベースラインからの変化量の AUC は、いずれも KRN23 の AUC の上昇に伴い、増加する傾向が認められた。
- その他の薬力学パラメータ

  その他の薬力学パラメータ（血清中のアルブミン、イオン化カルシウム、補正カルシウム、カルシトニン、intact PTH、クレアチニン、総カルシウム、25(OH)D、NTx、エストラジオール、非結合型テストステロン、テストステロン、SHBG、24 時間蓄尿によるカルシウム、カルシウム／クレアチニン比、クレアチニン、リン酸、2 時間蓄尿によるクレアチニン、カルシウム、カルシウム／クレアチニン比、FECa、リン、TRP）の AUC と血清中 KRN23 濃度の AUC に有意な相関は認められなかった。

5.3.4 QOL

SF-36v2 の全概念はベースラインと比較して投与終了時に改善し、3 つの測定項目「日常役割機能（身体）」、「体の痛み」、「精神的側面の QOL サマリースコア」で統計学的な有意差が認められた。WOMAC スコアはいずれもベースラインと比較して投与終了後に改善し、「身体機能」、「こわばり」に統計学的な有意差が認められた。「体の痛み」、「全体的健康感」及び「こわばり」のスコアのベースラインからの変化は KRN23 の曝露量（AUC_{last}）とある程度相関していた。「体の痛み」及び「日常役割機能（精神）」のスコアのベースラインからの変化量は、血清リン濃度及び TmP/GFR のベースラインからの変化量（AUC_{last}）とある程度相関していた。「痛み」に関するスコアのベースラインからの変化量は、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度のベースラインからの変化量（AUC_{last}）とある程度相関していた。

5.3.5 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の発現状況をTable 5.3.5-1に示した。

KRN23 群では 28 名中 25 名（89.3%）、プラセボ群では 1 名中 1 名（100.0%）に有害事象が発現した。事象別では、KRN23 群で「鼻咽頭炎」が最も多く 8 名（28.6%）に発現し、次いで、「関節痛」が 7 名（25.0%）、「下痢」、「背部痛」、「下肢静止不能症候群」が各 5 名（17.9%）に発現した。

副作用は KRN23 群で 10 名（35.7%）に発現したが、プラセボ群では発現しなかった（Table 5.3.5-2）。事象別では「下痢」が最も多く 2 名（7.1%）に発現した。

Table 5.3.5-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

SOC PT	Open-Label KRN23 N=27 n (%)	Bone Substudy KRN23 N=1 n (%)	 Placebo N=1 n (%)	Total KRN23 N=28 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AE	24 (88.9)	1 (100.0)	1 (100.0)	25 (89.3)
血液およびリンパ系障害	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
鉄欠乏性貧血	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
耳痛	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
胃腸障害	10 (37.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	11 (39.3)
上腹部痛	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)
便秘	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
下痢	5 (18.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (17.9)
消化不良	2 (7.4)	1 (100.0)	0 (0.0)	3 (10.7)
胃食道逆流性疾患	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
口唇潰瘍	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
悪心	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)
歯の知覚過敏	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
歯痛	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (29.6)	1 (100.0)	1 (100.0)	9 (32.1)
疲労	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)
冷感	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
熱感	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
注射部位紅斑	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
注射部位疼痛	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
注射部位反応	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
注射部位蕁麻疹	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
局所腫脹	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
倦怠感	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
末梢性浮腫	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)
疼痛	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)
血管穿刺部位血腫	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
感染症および寄生虫症	18 (66.7)	1 (100.0)	1 (100.0)	19 (67.9)
気管支炎	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
耳感染	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
ウイルス性胃腸炎	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)
インフルエンザ	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (3.6)
喉頭炎	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)

Table 5.3.5-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT	Open-Label KRN23 N=27 n (%)	Bone Substudy KRN23 N=1 n (%)	 Placebo N=1 n (%)	Total KRN23 N=28 n (%)
鼻咽頭炎	7 (25.9)	1 (100.0)	1 (100.0)	8 (28.6)
口腔ヘルペス	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
処置後感染	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
副鼻腔炎	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
歯感染	3 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.7)
上気道感染	4 (14.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (14.3)
尿路感染	2 (7.4)	1 (100.0)	0 (0.0)	3 (10.7)
ウイルス感染	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)
傷害、中毒および処置合併症	5 (18.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (17.9)
節足動物咬傷	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
挫傷	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
転倒	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
損傷	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
外傷後疼痛	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)
処置による疼痛	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
臨床検査	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
血中トリグリセリド増加	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
好中球数減少	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
筋骨格系および結合組織障害	14 (51.9)	1 (100.0)	0 (0.0)	15 (53.6)
関節痛	6 (22.2)	1 (100.0)	0 (0.0)	7 (25.0)
関節炎	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
背部痛	4 (14.8)	1 (100.0)	0 (0.0)	5 (17.9)
外骨腫	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
側腹部痛	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)
関節腫脹	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
靭帯痛	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
筋痙縮	1 (3.7)	1 (100.0)	0 (0.0)	2 (7.1)
筋骨格系胸痛	1 (3.7)	1 (100.0)	0 (0.0)	2 (7.1)
筋骨格痛	3 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.7)
筋骨格硬直	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
筋肉痛	2 (7.4)	1 (100.0)	0 (0.0)	3 (10.7)
頚部痛	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)
四肢痛	3 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.7)
脊柱管狭窄症	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
神経系障害	12 (44.4)	1 (100.0)	1 (100.0)	13 (46.4)
灼熱感	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
注意力障害	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)
浮動性めまい	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)
頭痛	3 (11.1)	1 (100.0)	1 (100.0)	4 (14.3)
記憶障害	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
片頭痛	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (3.6)
失神寸前の状態	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
下肢静止不能症候群	5 (18.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (17.9)
視野欠損	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
妊娠	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
精神障害	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)
不安	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)
腎および尿路障害	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)
頻尿	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)
多尿	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)

Table 5.3.5-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT	Open-Label KRN23 N=27 n (%)	Bone Substudy KRN23 N=1 n (%)	 Placebo N=1 n (%)	Total KRN23 N=28 n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (11.1)	1 (100.0)	0 (0.0)	4 (14.3)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
呼吸時疼痛	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
胸膜炎	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
副鼻腔障害	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
扁桃肥大	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
喘鳴	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
皮膚および皮下組織障害	3 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.7)
脱毛症	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
冷汗	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
皮膚乾燥	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
顔面腫脹	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
血管障害	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
高血圧	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)

MedDRA version 14.0
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.3

Table 5.3.5-2 副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

SOC PT	Open-Label KRN23 N=27 n (%)	Bone Substudy KRN23 N=1 n (%)	 Placebo N=1 n (%)	Total KRN23 N=28 n (%)
Subjects with Any Treatment-related AEs	9(33.3)	1 (100.0)	0 (0.0)	10 (35.7)
胃腸障害	4 (14.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (14.3)
上腹部痛	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
下痢	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)
悪心	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (11.1)	1 (100.0)	0 (0.0)	4 (14.3)
疲労	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
注射部位紅斑	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
注射部位疼痛	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
注射部位反応	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
注射部位蕁麻疹	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
臨床検査	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
好中球数減少	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
背部痛	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
筋骨格痛	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
神経系障害	2 (7.4)	1 (100.0)	0 (0.0)	3 (10.7)
頭痛	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
片頭痛	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
下肢静止不能症候群	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
副鼻腔障害	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)

MedDRA version 14.0
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.6

2）重症度別有害事象及び副作用発現状況

KRN23 群に発現した有害事象のほとんどは重症度が軽度又は中等度であった。重症度が高度と判定された有害事象として「筋肉痛」及び「外傷後疼痛」が各 1 名に発現したものの、いずれの事象も KRN23 との因果関係は否定された。

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）治験中止に至った有害事象

本治験では、治験中止に至った有害事象は KRN23 群の 2 名に発現した。このうち 1 名は治験薬投与前に発現した有害事象のため、治験を中止した。また、別の 1 名が「注射部位蕁麻疹」を発現したため治験を中止した。

1 名で発現した治験中止に至った有害事象「注射部位蕁麻疹」の詳細情報を以下に示した。

（1）被験者番号：[redacted]（注射部位蕁麻疹）

被験者番号[redacted]（32 歳、白人、女性）は、アデノイド切除、慢性鼻閉塞、歯科インプラント埋込み、嗅覚消失、再発副鼻腔うっ血、かびアレルギー、花粉アレルギー、動物のふけアレルギー、薬物アレルギー（ペニシリン、サルファ薬）、骨痛、左膝自家移植時の側面剥離、左かかと痛、片頭痛、不安、うつ病、月経前緊張症、喘息の既往歴を有していた。KRN23 は 20[redacted]年 11 月 1 日に 0.05 mg/kg、20[redacted]年 11 月 29 日に 0.1 mg/kg、20[redacted]年 12 月 27 日に 0.3 mg/kg が投与された。併用薬としてサルブタモール硫酸塩、Allegra D、クロルフェニラミンマレイン酸塩、モメタゾンフランカルボン酸エステル、セレタイドを投与していた。20[redacted]年 12 月 27 日（Day 57）に有害事象「注射部位蕁麻疹」が発現し、Day 57 から Day 60 までジフェンヒドラミンを経口投与し、Day 57 から Day 63 までプレドニゾンを経口投与した。本事象の発現により、治験を中止した。KRN23 の最終投与は 20[redacted]年 12 月 27 日であった。重症度は中等度、KRN23 と「Probably related」と判定された。本事象は Day 74 に回復した。

当該被験者で発現したその他の有害事象（[redacted]）

SOC/PT	Start Date/Day[a]	Stop Date/Day[a]	Relation to Study Drug	AE Severity	Outcome	Concomitant Medication	Action Taken
神経系障害／浮動性めまい	01NOV20[redacted]/1	01NOV20[redacted]/1	Not Related	Mild	Recovered/ Resolved	No	None
皮膚および皮下組織障害／冷汗	01NOV20[redacted]/1	01NOV20[redacted]/1	Not Related	Mild	Recovered/ Resolved	No	None
感染症および寄生虫症／上気道感染	03NOV20[redacted]/3	15NOV20[redacted]/15	Not Related	Mild	Recovered/ Resolved	Yes	None
感染症および寄生虫症／鼻咽頭炎	29NOV20[redacted]/29	14DEC20[redacted]/44	Not Related	Mild	Recovered/ Resolved	Yes	None
妊娠、産褥および周産期の状態／妊娠	05MAR20[redacted]/126	09NOV20[redacted]/375	Not Related	Moderate	Recovered/ Resolved	No	Not Applicable

MedDRA version 14.0

[a]Relative to first dose of study drug: If Start or Stop date was greater than or equal to first dose then Day = Start or Stop date - first dose date + 1; otherwise Day = Start or Stop date - first dose date.

Source: 5.3.5.2-1 Listing 16.2.7.1

5）臨床検査値、バイタルサイン及び安全性に関する他の検査項目

治験期間中、いずれの被験者においても血清リン濃度が 4.5 mg/dL を超えることはなかった。その他の臨床検査値についても臨床的に重要な変化は認められなかった。

KRN23 群のうち 3 名に有害事象と判断された臨床検査値の異常が認められたが、いずれも重篤な事象ではなく、治験の中止や治療を必要とするものはなかった。これらのうち中等度の「好中球数減少」は、KRN23 との因果関係が否定されなかった

ベースラインから治験終了時（Day 120）までのバイタルサインの平均値の変化量はいずれの被験者でも小さく、一定の傾向や明らかな治験薬投与の影響は認められなかった。KRN23 群のうち 1 名において有害事象と判断されたバイタルサインの異常が認められたが、重症度は軽度と判定され処置なしで回復し、治験薬との因果関係は否定された。

身体的検査、神経学的検査、心電図検査、心臓 CT 検査、腎超音波検査に関しても、KRN23 投与による影響を示唆する変化は認められなかった。

骨のサブ試験に参加した 2 名では、pQCT 及び DXA 用いた検査が実施されたが、被験者数が限定的であったため、意味のある結果は得られなかった。

6）抗 KRN23 抗体

投与前に 1 名で抗 KRN23 抗体が陽性となったが、中和活性は認められなかった。本被験者を除き、KRN23 投与前後に抗 KRN23 抗体陽性となった被験者は認められなかった。

5.4 結論

本治験では、KRN23 を成人 XLH 患者に対し、用量漸増法により Q4W で 4 回 SC 投与したときの有効性、安全性、薬物動態／薬力学を検討した。投与期間中、KRN23 投与により血清リン濃度、TmP/GFR 及び血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度は上昇し、持続的な効果を示した。また、4 回投与後の QOL スコアの改善作用、血清中 KRN23 濃度と血清リン濃度に相関が認められた。KRN23 群の 10 名（35.7%）に副作用が発現したものの、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められず、安全性プロファイルは良好であった。以上より、XLH 患者に対する KRN23 の有用性が示唆された。

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）

6.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	成人 XLH 患者に KRN23 を反復 SC 投与したときの安全性及び有効性を評価する長期継続投与試験
実施国（施設数）	米国（5）及びカナダ（1）
治験期間	2012 年 3 月 19 日～2013 年 7 月 24 日
治験の目的	**主要目的**： • 成人 XLH 患者に KRN23 を反復 SC 投与したときの安全性及び有効性の評価 **副次目的**： • 成人 XLH 患者に KRN23 を反復 SC 投与したときの薬力学、薬物動態及び QOL の評価 **骨のサブ試験**： KRN23 群の骨密度、骨の質及び組織形態的指標をプラセボ群と比較する。
開発フェーズ	第 I/II 相
試験方法	**非盲検試験**： 本治験は、KRN23-INT-001 試験を完了した成人 XLH 患者を対象とした第 I/II 相、非盲検、反復投与、多施設共同、長期継続投与試験である。試験は 2 つの期間（投与期間、追跡期間）から構成された。投与期間の開始時に本治験の参加に適格と判断された被験者は、非盲検下で KRN23 投与を継続された。本治験での初回投与量は KRN23-INT-001 試験の Day 84（Visit 20）の投与量と同じとした。ただし、本治験のベースライン時の血清リン濃度が 3.5 mg/dL（1.13 mmol/L）超の場合又は KRN23-INT-001 試験の投与開始から 110 日目までの血清リン濃度の最大値が 4.2 mg/dL（1.35 mmol/L）以上の場合は、1 段階減量して投与した。投与期間中は Q4W で最大 12 回まで KRN23 を反復 SC 投与した。投与量は、各投与 25 日目の血清リン濃度及び安全性評価に基づき、適宜増減した。投与期間中、Visit 1 から 48 まで計 48 回の臨床評価を実施した。このうち少なくとも 12 回は来院による評価を実施し、36 回は来院又は往診による評価を実施した。また、投与期間終了後、被験者は追跡期間として治験終了時来院（Visit 49）及び来院又は往診（Visit 50）を受けた。 **骨のサブ試験**： KRN23-INT-001 試験における骨のサブ試験を完了した被験者は、本治験の骨のサブ試験にも参加した。被験者は KRN23-INT-001 試験と同じ割付（KRN23 又はプラセボ）を継続した。初回投与量及び 2 回以降の投与量は非盲検試験と同様に決定した。来院回数及び治験期間は、非盲検試験と同様とした。KRN23-INT-001 の骨のサブ試験は、被験者登録に時間を要したため、2 名がランダム化された後、治験登録者数不足により、治験依頼者の判断で中止した。2 名の被験者はいずれも本治験の骨のサブ試験に登録された。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：35 名 **設定根拠** 本治験は KRN23-INT-001 試験を完了した被験者に対する試験であり、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**

項目	内容
	安全性解析対象集団 非盲検試験：21 名 骨のサブ試験：2 名（KRN23 群 1 名、プラセボ群 1 名） 有効性解析対象集団 非盲検試験：21 名 骨のサブ試験：2 名（KRN23 群 1 名、プラセボ群 1 名）
対象被験者	**対象** 本治験は、Kyowa Hakko Kirin Pharma, Inc.（現 Kyowa Kirin Pharmaceutical Development, Inc.）が治験依頼者として実施した KRN23-INT-001 試験を完了した成人（18 歳以上）の XLH 患者を対象とした。主な選択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 – eGFR ≥60 mL/min – 補正血清カルシウム濃度<10.8 mg/dL 骨のサブ試験参加の主な追加基準 • 18～35 歳の患者 • 血清中 ALP 濃度が 100 U/L 超の患者
使用薬剤	KRN23 Batch Number：YU008B、YU008E、YU008F、YU009A、YU009B、YU011A、YU011B プラセボ Batch Number：PYU090908C、PYU120413A
用法・用量、投与期間	**用法・用量** 非盲検試験： 初回投与量は KRN23-INT-001 試験の Day 84 の投与量と同じ用量とした。ただし、本治験のベースライン時の血清リン濃度が 3.5 mg/dL（1.13 mmol/L）を超えた被験者又は KRN23-INT-001 試験の投与開始から 110 日目までの血清リン濃度の最大値が 4.2 mg/dL（1.35 mmol/L）以上であった被験者では、用量を 1 段階減量して投与した。投与期間中は Q4W で最大 12 回まで KRN23 を反復 SC 投与した。投与量は、各投与 25 日目の血清リン濃度及び安全性評価に基づき、適宜増減した。 骨のサブ試験： KRN23-INT-001 試験と同じ割付（KRN23 又はプラセボ）を継続した。 **投与期間** 約 13.5 ヵ月（約 11 ヵ月の非盲検投与期間と 2.5 ヵ月の追跡期間）とした。
評価項目	**有効性** 主要な有効性評価項目は、以下の血清リン濃度カテゴリーごとの被験者数及び割合 • 2.5 mg/dL 以下 • 2.5 mg/dL 超 3.5 mg/dL 以下 • 3.5 mg/dL 超 4.5 mg/dL 以下 • 4.5 mg/dL 超 **薬力学** 以下項目のベースラインからの変化量 • 血清リン濃度、血清リン濃度の AUC、血清リン濃度が 2.5 mg/dL 超となる期間 • TmP/GFR、$1,25(OH)_2D$ • 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 • 2 時間蓄尿検査：TRP、カルシウム／クレアチニン比、FECa • 24 時間蓄尿検査：尿中リン、カルシウム、クレアチニン、カルシウム／クレアチニ

項目	内容
	ン比 • 性ホルモン：エストラジオール、テストステロン、SHBG • 骨形成マーカー（BALP、P1NP、オステオカルシン）及び骨吸収マーカー（CTx）、オステオカルシン、NTx **薬物動態** • 反復 SC 投与時の薬物動態パラメータ • 累積投与の結果を用いた母集団薬物動態 QOL • SF-36v2 及び WOMAC に基づく PRO のベースラインからの変化量 **安全性** 有害事象（重症度及び治験薬との因果関係の有無）、臨床検査、バイタルサイン、身体的及び神経学的検査、心臓 CT／冠動脈カルシウムスコア及び動脈内カルシウムスコア、腎超音波検査、心電図、抗 KRN23 抗体検査 **骨のサブ試験** • 前腕部及び脛骨での pQCT による骨パラメータの変化 • 腰椎及び近位大腿骨での DXA による骨密度及びその他の骨パラメータの変化 • 腸骨稜生検による組織形態的指標の測定
統計手法	連続尺度の項目は、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。カテゴリー変数は、頻度及び割合を示した。すべてのデータは、非盲検（KRN23）群、骨のサブ試験の単盲検（KRN23 及びプラセボ）群及びすべての KRN23 群に分けて要約した。 薬力学パラメータ（血清リン濃度、TmP/GFR、1,25$(OH)_2$D、その他のパラメータ）を測定した。これらの薬力学パラメータのベースライン（KRN23-INT-001 試験の Day 0）からの変化量の AUC は、Day 0 から 12 回投与後又は最終評価時点までの血清リン濃度のベースラインからの変化量の AUC（$AUEC_{last2}$）を算出した。これら薬力学パラメータのベースライン（KRN23-INT-001 試験の Day 0）からの変化量の AUC は投与 16 回時点又は中止前の最後の測定時点（$AUEC_{last}$）まで算出した。 有害事象は、治験開始時若しくは開始後に発現した事象、又は治験開始時に存在し、治験薬の投与から 14 日以内（重篤な有害事象は 30 日以内）に頻度が増加、重症度が悪化又は治験薬との関連性が強まった事象と定義した。治験期間中に認められた有害事象は MedDRA（version 14.0）の SOC 及び PT 別に集計した。有害事象の発現被験者数及び発現割合は以下のとおり評価した。 • KRN23-INT-002 試験の初回投与から KRN23-INT-002 試験終了までに発現したすべての有害事象 • KRN23-INT-001 試験の初回投与から KRN23-INT-002 試験終了までに発現したすべての有害事象 重症度は CTCAE version 4.0 に基づき判定した。治験薬との関連性は治験実施計画書に基づき治験責任医師が判定した。 心電図、腎超音波検査及び心臓 CT は、スクリーニング時（KRN23-INT-001 試験の Visit 1）の値をベースライン値とした。その他のすべての安全性評価項目は KRN23-INT-001 試験の Day 0（Visit 2）の値をベースライン値とした。 薬物動態及び薬物動態/薬力学解析については、血清中 KRN23 濃度及び母集団薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。血清中濃度－時間プロファイルは線形及び対数スケールで示した。被験者ごとに KRN23 の血清中濃度－時間データ及びプロットを示した。本治験の Day 0 から 12 回投与後又は最終評価時点までの AUC（AUC_{last2}）は、母集団薬物動態パラメータから求めた各被験者の推定値を要約した。また、散布図を作成し、薬物動態/薬力学の関係を以下のように検討した。 • 各薬力学パラメータのベースラインからの変化量の $AUEC_{last2}$ に対する個々の

項目	内容
	KRN23 の AUC_{last2}。 • 薬物動態/薬力学の関係を評価するため線形モデルを適用した。ピアソン相関係数を抽出した。 • KRN23 の AUC_{last2} データに対する血清リン濃度、TmP/GFR、$1,25(OH)_2D$ 濃度のベースラインからの変化量の $AUEC_{last}$ に対して E_{max} モデルを適用した。

6.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

本治験における被験者の内訳をTable 6.2-1に示した。

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

非盲検試験において KRN23 が投与された 21 名のうち 2 名が有害事象のため試験を中止し、19 名が本治験を完了した。また、骨のサブ試験の 2 名は、治験登録者数が不足したため、治験依頼者の判断（サブ試験の中止）により、試験を中止された。

Table 6.2-1 被験者の内訳

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

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

2）人口統計学的特性及び他の基準値

本治験の人口統計学的特性及び他の基準値をTable 6.2-2に示した。なお、Table 6.2-2にはKRN23-INT-001 試験の投与前値を示した。KRN23 を投与された被験者の年齢の中央値（最小値, 最大値、以下同様）は 41.0 歳（19, 66 歳）であり、平均身長は 148.79 cm（121.9, 170.2 cm）、平均体重は 75.30 kg（51.3, 124.3 kg）であった。また、被験者の半数以上は女性（13 名、59.1%）であった。

Table 6.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（安全性解析対象集団）

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

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

有効性解析対象集団のベースライン（Visit 2、KRN23-INT-001 試験の Day 0）の疾患特性をTable 6.2-3に示した。すべての被験者でベースラインの血清リン濃度及び TmP/GFR は基準下限値（ともに 2.5 mg/dL）を下回っていた。また、ベースラインの 1,25(OH)$_2$D 濃度の平均値は基準範囲内（15～75 pg/mL）であった。ベースラインの intact FGF23 濃度は 54～268 pg/mL の範囲であった。

Table 6.2-3 ベースラインにおける疾患特性（有効性解析対象集団）

Baseline[a] Characteristic	Open-label KRN23 (N=21)	Bone Substudy KRN23 (N=1)	Bone Substudy Placebo (N=1)	Total KRN23 (N=22)
Unbound Intact FGF23 (pg/mL)				
n	20	1	1	21
Median	81.1	53.6	62.7	80.6
Min, Max	(56, 268)	(54, 54)	(63, 63)	(54, 268)
Serum phosphorus (mg/dL)[b]				
n	21	1	1	22
Mean (SD)	1.85 (0.287)	2.00 (NA)	1.60 (NA)	1.85 (0.282)
Min, Max	(1.2, 2.3)	(2.0, 2.0)	(1.6, 1.6)	(1.2, 2.3)
TmP/GFR (mg/dL)[b]				
n	21	1	1	22
Mean (SD)	1.570 (0.3076)	1.450 (NA)	1.250 (NA)	1.564 (0.3012)
Min, Max	(0.85, 2.03)	(1.45, 1.45)	(1.25, 1.25)	(0.85, 2.03)
Serum $1,25(OH)_2D$ (pg/mL)[b]				
n	18	1	1	19
Mean (SD)	36.1 (12.93)	42.0 (NA)	67.0 (NA)	36.4 (12.64)
Min, Max	(10, 61)	(42, 42)	(67, 67)	(10, 61)
Serum total calcium (mg/dL)				
n	21	1	1	22
Mean (SD)	9.11 (0.407)	9.30 (NA)	9.30 (NA)	9.12 (0.399)
Min, Max	(8.5, 10.2)	(9.3, 9.3)	(9.3, 9.3)	(8.5, 10.2)
Serum intact PTH (pg/mL)				
n	21	1	1	22
Mean (SD)	84.2 (35.07)	74.0 (NA)	77.0 (NA)	83.7 (34.29)
Min, Max	(40, 143)	(74, 74)	(77, 77)	(40, 143)
BALP (μg/L)				
n	21	1	1	22
Mean (SD)	30.94 (12.583)	34.40 (NA)	20.70 (NA)	31.10 (12.302)
Min, Max	(13.2, 52.4)	(34.4, 34.4)	(20.7, 20.7)	(13.2, 52.4)
24-hour urine calcium (mg/24 h)				
n	21	1	1	22
Mean (SD)	100.5 (69.27)	30.0 (NA)	54.0 (NA)	97.3 (69.25)
Min, Max	(11, 253)	(30, 30)	(54, 54)	(11, 253)
24-hour urine creatinine (g/24 h)				
n	21	1	1	22
Mean (SD)	1.383 (0.6689)	1.230 (NA)	1.040 (NA)	1.376 (0.6536)
Min, Max	(0.54, 3.01)	(1.23, 1.23)	(1.04, 1.04)	(0.54, 3.01)
2-hour calcium/creatinine ratio, (mg/g creatinine)				
n	21	1	1	22
Mean (SD)	53.1 (39.83)	7.0 (NA)	36.0 (NA)	51.0 (40.09)
Min, Max	(11, 192)	(7, 7)	(36, 36)	(7, 192)

$1,25(OH)_2D$=1,25-dihydroxyvitamin D; BALP=bone alkaline phosphatase; FGF23=fibroblast growth factor 23; Max=maximum; Min=minimum; NA=not applicable; SD=standard deviation; TmP/GFR=ratio of renal tubular maximum reabsorption rate of phosphate to glomerular filtration rate.

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

b: Normal ranges: 2.5 to 4.3 mg/dL (Kratz et al, 2012) for serum phosphorus, 2.5 to 4.2 mg/dL for TmP/GFR (Walton et al, 1975), 15 to 75 pg/mL for $1,25(OH)_2D$ (Kratz et al, 2012).

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

6.3 試験結果

治験薬が投与され、少なくとも 28 日間の評価を完了したすべての被験者 23 名（KRN23 群：22 名、プラセボ群：1 名）を対象に有効性及び安全性を評価し、評価可能な KRN23 濃度測定値が得られた 22 名の被験者を対象に薬物動態を評価した。

6.3.1 主要な有効性評価

1）血清リン濃度カテゴリーごとの被験者数及び割合

治験薬投与後の血清リン濃度の最大値を以下のように分類し、検査日ごとに各カテゴリーの被験者数及び割合を算出し、Table 6.3.1-1に示した。

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

すべての被験者で治験薬投与前の血清リン濃度は 2.5 mg/dL 以下であった。KRN23 群の血清リン濃度は投与 7 日後又は投与 14 日後に最大となり、KRN23 の初回投与 7 日後では、17 名（77.3%）の被験者で、投与 14 日後では 18 名（81.8%）の被験者で血清リン濃度が目標範囲内である 2.5 mg/dL 超 3.5 mg/dL 以下まで上昇した。この効果は 12 ヵ月の投与期間中持続した。いずれの時点においても血清リン濃度が基準上限値である 4.5 mg/dL を超えた被験者はいなかった。

血清リン濃度が 2.5 mg/dL を超えた平均期間は、KRN23 群のうちデータが得られた 20 名において 194±114 日（中央値 207 日）であった。

骨のサブ試験において、プラセボ群 1 名の血清リン濃度は、ベースライン（Visit 2、KRN23-INT-001 試験の Day 0）で 1.6 mg/dL であり、中止時（1.8 mg/dL）まで 1.7 mg/dL から 2.0 mg/dL の範囲を推移し、ほぼ変化しなかった。

Table 6.3.1-1 血清リン濃度カテゴリーごとの被験者数及び割合（有効性解析対象集団）

		Number (%) of Subjects Treated with KRN23, N=22			
		Serum Phosphorus Levels (mg/dL)			
Visit Day/Relative Day	n	≤ 2.5	> 2.5 to ≤ 3.5	> 3.5 to ≤ 4.5	> 4.5
Baseline (Day 0 in KRN23-INT-001)	22	22 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dosing Interval 1					
Visit 1/0	21	21 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Visit 2/7	22	4 (18.2)	17 (77.3)	1 (4.5)	0 (0.0)
Visit 3/14	22	4 (18.2)	18 (81.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Visit 4/25	22	15 (68.2)	7 (31.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dosing Interval 2					
Visit 5/0	21	15 (71.4)	6 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Visit 6/7	21	6 (28.6)	13 (61.9)	2 (9.5)	0 (0.0)
Visit 7/14	21	4 (19.0)	15 (71.4)	2 (9.5)	0 (0.0)
Visit 8/25	20	7 (35.0)	13 (65.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dosing Interval 3					
Visit 9/0	21	12 (57.1)	9 (42.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Visit 10/7	21	5 (23.8)	15 (71.4)	1 (4.8)	0 (0.0)
Visit 11/14	21	6 (28.6)	15 (71.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Visit 12/25	21	10 (47.6)	11 (52.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dosing Interval 4					
Visit 13/0	21	13 (61.9)	8 (38.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Visit 14/7	21	7 (33.3)	11 (52.4)	3 (14.3)	0 (0.0)
Visit 15/14	21	3 (14.3)	17 (81.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
Visit 16/25	21	10 (47.6)	11 (52.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

Table 6.3.1-1 血清リン濃度カテゴリーごとの被験者数及び割合（有効性解析対象集団）(Continued)

Visit Day/Relative Day	n	Number (%) of Subjects Treated with KRN23, N=22 Serum Phosphorus Levels (mg/dL)			
		≤ 2.5	> 2.5 to ≤ 3.5	> 3.5 to ≤ 4.5	> 4.5
Dosing Interval 5					
Visit 17/0	20	13 (65.0)	7 (35.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Visit 18/7	20	5 (25.0)	15 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Visit 19/14	21	8 (38.1)	13 (61.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Visit 20/25	21	9 (42.9)	12 (57.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dosing Interval 6					
Visit 21/0	20	15 (75.0)	5 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Visit 22/7	20	3 (15.0)	15 (75.0)	2 (10.0)	0 (0.0)
Visit 23/14	19	3 (15.8)	15 (78.9)	1 (5.3)	0 (0.0)
Visit 24/25	20	12 (60.0)	8 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dosing Interval 7					
Visit 25/0	20	13 (65.0)	7 (35.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Visit 26/7	20	4 (20.0)	16 (80.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Visit 27/14	19	5 (26.3)	14 (73.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Visit 28/25	20	10 (50.0)	10 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dosing Interval 8					
Visit 29/0	20	13 (65.0)	7 (35.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Visit 30/7	18	7 (38.9)	8 (44.4)	3 (16.7)	0 (0.0)
Visit 31/14	18	7 (38.9)	11 (61.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Visit 32/25	19	13 (68.4)	6 (31.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dosing Interval 9					
Visit 33/0	18	11 (61.1)	7 (38.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Visit 34/7	18	5 (27.8)	12 (66.7)	1 (5.6)	0 (0.0)
Visit 35/14	17	5 (29.4)	12 (70.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Visit 36/25	19	11 (57.9)	7 (36.8)	1 (5.3)	0 (0.0)
Dosing Interval 10					
Visit 37/01	19	12 (63.2)	7 (36.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Visit 38/7	19	7 (36.8)	10 (52.6)	2 (10.5)	0 (0.0)
Visit 39/14	19	8 (42.1)	9 (47.4)	2 (10.5)	0 (0.0)
Visit 40/25	19	10 (52.6)	9 (47.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dosing Interval 11					
Visit 41/0	19	14 (73.7)	5 (26.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Visit 42/7	19	5 (26.3)	13 (68.4)	1 (5.3)	0 (0.0)
Visit 43/14	19	8 (42.1)	10 (52.6)	1 (5.3)	0 (0.0)
Visit 44/25	19	9 (47.4)	10 (52.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dosing Interval 12					
Visit 45/0	19	14 (73.7)	5 (26.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Visit 46/7	19	8 (42.1)	9 (47.4)	2 (10.5)	0 (0.0)
Visit 47/14	19	9 (47.4)	10 (52.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Visit 48/25	19	12 (63.2)	7 (36.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.2-2 Listing 16.2.6.1

6.3.2 薬力学

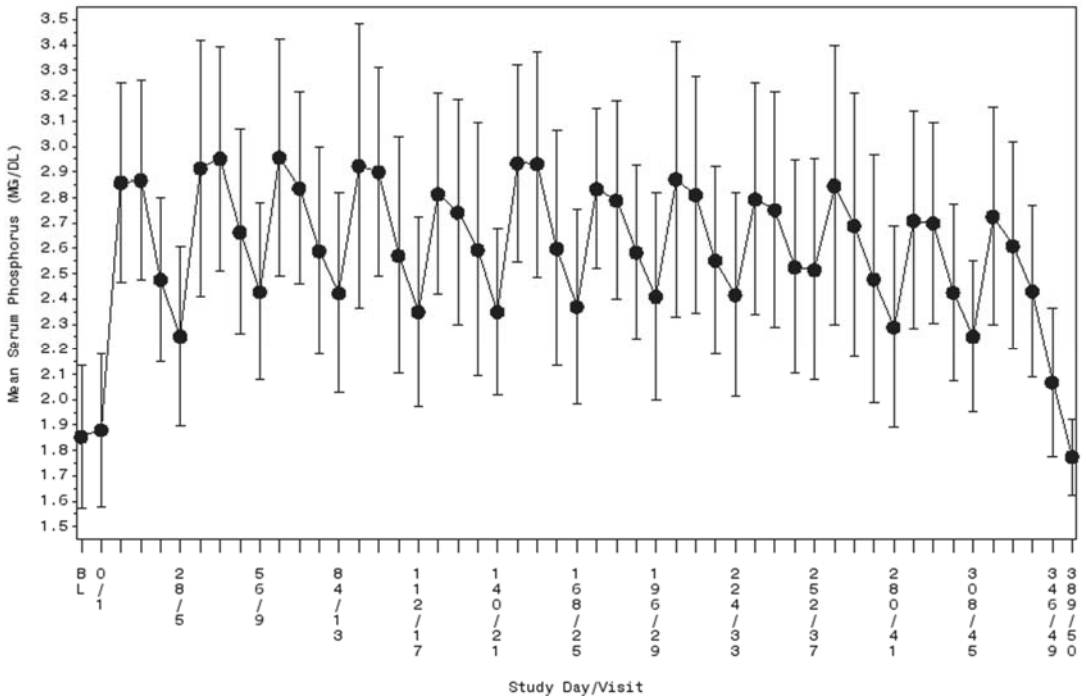
1）血清リン濃度

すべての KRN23 群の血清リン濃度の推移をFigure 6.3.2-1に示した。KRN23 の初回投与量は 0.3～1.0 mg/kg であり、平均投与量は 0.54±0.20 mg/kg（平均値±標準偏差、以下同様）であった。2 回目及び 3 回目投与の平均投与量はそれぞれ 0.77±0.27 mg/kg、0.73±0.28 mg/kg であり、4～12 回目投与の平均投与量は 0.81～0.88 mg/kg の間で安定していた。また、4～12 回目投与における個々の被験者の投与量も安定しており、85%以上の被験者は 0.6 又は 1.0 mg/kg を投与された。

各投与において、血清リン濃度は投与 7 日後又は投与 14 日後に最大値となり、2 回目投与以降は、次の投与までに各回の投与前値付近まで低下した。KRN23 投与前の平均血清リン濃度は、

ベースライン（Visit 1、KRN23-INT-002 試験の Day 0）の 1.88±0.303 mg/dL から 1 回目投与の 7 日後及び 14 日後ではそれぞれ 2.86±0.392 mg/dL 及び 2.87±0.392 mg/dL に上昇した。投与後の平均血清リン濃度の最大値は 2.71±0.428 mg/dL から 2.96±0.468 mg/dL の範囲であり、1 回目投与から 6 回目投与までは安定し、7 回目投与から 12 回目投与まではわずかに減少した。投与 7 日後又は投与 14 日後の平均血清リン濃度の最大値から次の投与開始日の最小値までのピーク及びトラフ変動は治験期間を通して小さく、変動幅は 9.97%から 21.47%の範囲であった。また、各投与における血清リン濃度の被験者間変動も小さく、変動幅は 11.11%から 19.32%の範囲であった。

Figure 6.3.2-1　すべての KRN23 群の血清リン濃度（平均値±標準偏差）の推移（有効性解析対象集団）



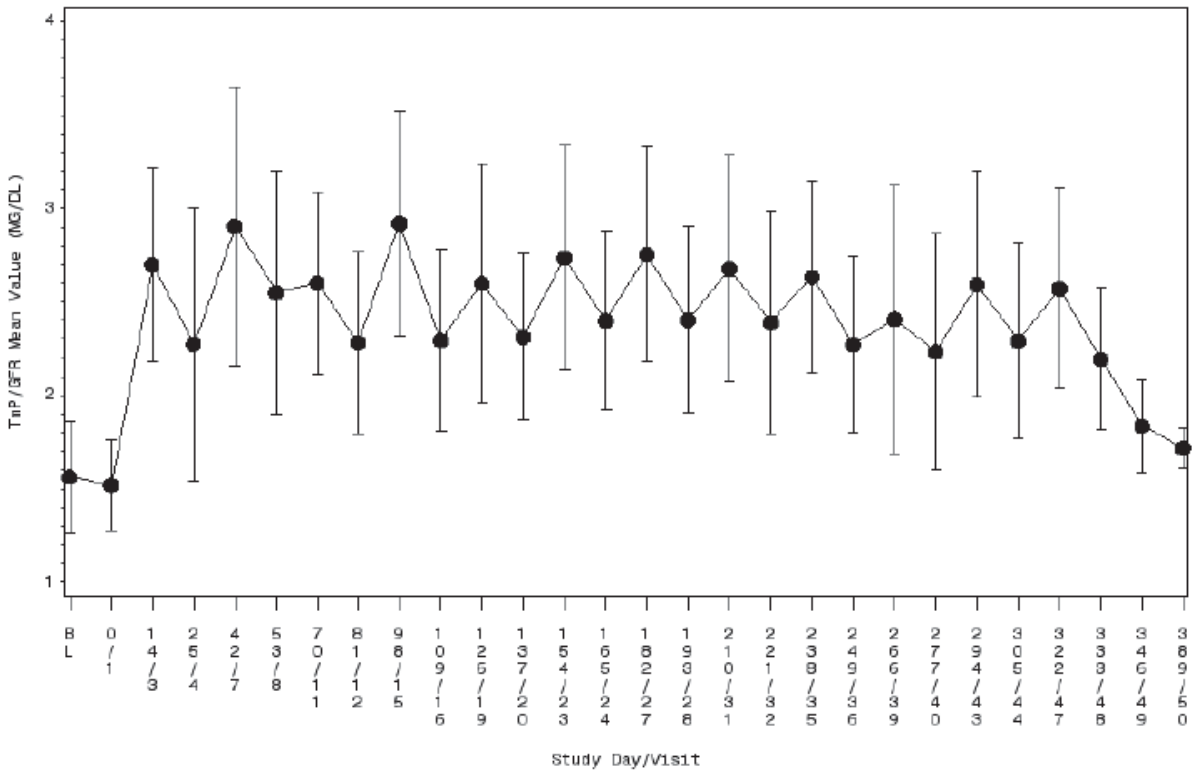
BL: Baseline value is from Visit 2, Day 0 of study KRN23-INT-001.
Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.1.1

2）TmP/GFR

すべての KRN23 群の TmP/GFR の推移をFigure 6.3.2-2に示した。各投与において、TmP/GFR は投与 14 日後までに最大値となり、次の投与までに投与前値付近まで減少した。TmP/GFR はベースライン（Visit 2、KRN23-INT-001 試験の Day 0）の 1.564±0.3012 mg/dL から投与 14 日後には 2.408±0.7205 から 2.921±0.5990 mg/dL まで上昇した。

骨のサブ試験におけるプラセボ群 1 名の平均 TmP/GFR はベースライン（1.564 mg/dL）から中止時（1.23 mg/dL）まで 1.250 mg/dL から 2.000 mg/dL の範囲を推移し、ほぼ変化しなかった。

Figure 6.3.2-2　すべての KRN23 群の TmP/GFR の推移（平均値±標準偏差）（有効性解析対象集団）



BL: Baseline value is from Visit 2, Day 0 of study KRN23-INT-001.
Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.3.1

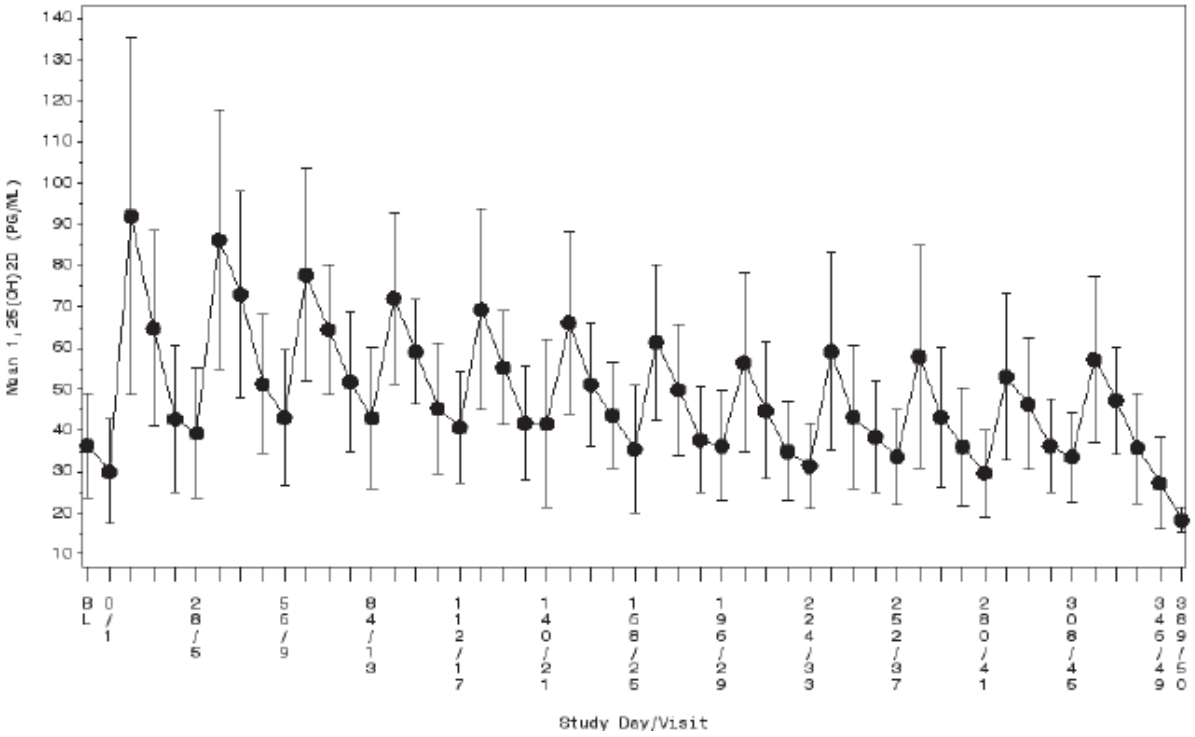
3）血清 1,25(OH)$_2$D 濃度

すべての KRN23 群の KRN23 投与後の血清 1,25(OH)$_2$D 濃度の推移をFigure 6.3.2-3に示した。

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

骨のサブ試験におけるプラセボ群 1 名の血清 1,25(OH)$_2$D 濃度はベースライン（67.0 pg/mL）から中止時（65.0 pg/mL）まで 34.0 pg/mL から 72.0 pg/mL の範囲を推移し、ほぼ変化しなかった。

Figure 6.3.2-3 すべての KRN23 群の血清 1,25(OH)$_2$D 濃度の推移（平均値±標準偏差）（有効性解析対象集団）



BL: Baseline value is from Visit 2, Day 0 of study KRN23-INT-001.
Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.2.1

4）その他の薬力学的評価結果

ベースラインの血清中 total intact FGF23 濃度と血清リン濃度のベースラインからの変化量の $AUEC_{last}$ には弱い相関が認められた（ピアソン相関係数=0.1981）。KRN23-INT-001 試験では、平均血清 FGF23 濃度は投与回数が増加するにつれて緩やかに上昇したが、本治験では血清中 total FGF23 濃度はプラトーに達し、最大値は投与 12 回の Day 0 における 452621.1±352415.0 pg/mL であった。KRN23 の投与終了後、血清中 total FGF23 濃度は経時的に減少し、本治験における最終観察時（最終投与 81 日後、Visit 50）は KRN23-INT-001 試験の投与前値付近まで減少した。ベースラインの血清中 unbound FGF23 濃度は 103.5±62.77 pg/mL であり、KRN23-INT-001 試験の投与 2 回まで上昇した。投与 3 回から 16 回ではプラトーに達し、最大値は 27500.5±45803.45 pg/mL であった。KRN23 の投与終了後、血清中 unbound FGF23 濃度は経時的に減少し、本治験における最終観察時は KRN23-INT-001 試験の投与前値付近まで減少した。

その他の薬力学パラメータ（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、2 時間蓄尿 TRP、2 時間蓄尿カルシウム/クレアチニン比、2 時間蓄尿 FECa、24 時間蓄尿リン量、24 時間蓄尿カルシウム、24 時間蓄尿クレアチニン、24 時間蓄尿カルシウム／クレアチニン比）に特筆すべき傾向は認められなかった。

5）骨代謝マーカー

・骨形成パラメータ

すべてのKRN23群の血清中P1NP濃度は、ベースライン（Visit 2、KRN23-INT-001試験のDay 0）の 71.0±29.85 ng/mL から本治験の投与 4 回（Visit 17）及び投与 8 回（Visit 33）後にそれぞれ 169.1±98.29 ng/mL 及び 155.2±75.95 ng/mL まで上昇した。

血清中 BALP 濃度はベースラインの 31.10±12.3 μg/mL から本治験の投与 4 回（Visit 17）及び投与 8 回（Visit 33）後にそれぞれ 39.79±19.708 μg/mL 及び 36.27±17.199 μg/mL と上昇した。血清中オステオカルシン濃度はベースラインの 32.09±18.329 ng/mL から本治験の投与 4 回（Visit 17）及び投与 8 回（Visit 33）後にそれぞれ 49.78±25.858 ng/mL 及び 49.23±23.158 ng/mL に上昇した。

骨のサブ試験において、プラセボ群 1 名の血清中 BALP 濃度、P1NP 濃度及びオステオカルシン濃度は投与期間中、ほとんど変化しなかった。

・骨吸収パラメータ

すべての KRN23 群の血清中 CTx 濃度はベースラインの 842.9±376.09 pg/mL から本治験の投与 4 回（Visit 17）及び投与 8 回（Visit 33）後にそれぞれ 1090.5±570.55 pg/mL 及び 1157.2±542.25 pg/mL まで上昇した。尿中 NTx／クレアチニン比に明らかな変化は見られなかった。ベースライン値は 45.6±20.75 nmoL·BCE/mmoL であり、本治験の投与 4 回（Visit 17）及び投与 8 回（VIsit 33）後はそれぞれ 55.4±32.01 nmoL·BCE/mmoL 及び 55.5±41.02 nmoL·BCE/mmoL であった。

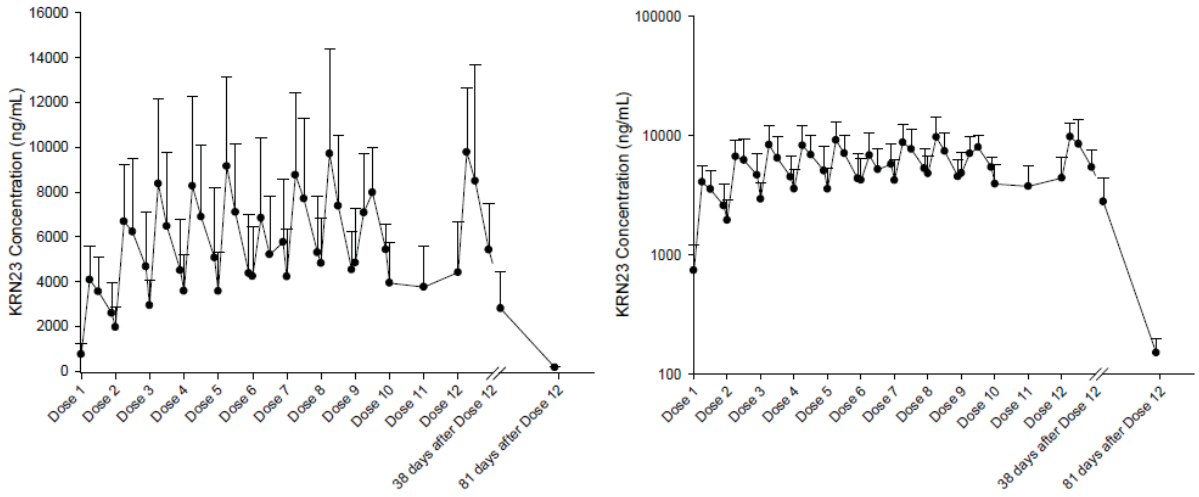
骨のサブ試験において、プラセボ群 1 名の血清 CTx 濃度及び尿中 NTx／クレアチニン比は投与期間中、ほとんど変化しなかった。

6.3.3 薬物動態

1）血清中 KRN23 濃度推移

KRN23 を 28 日ごとに投与したときの血清中 KRN23 濃度の推移をFigure 6.3.3-1に示した。KRN23-INT-002 試験の初回投与前の血清中 KRN23 濃度は 0.00～1800 ng/mL の範囲であり、4～12 回目投与までの各投与前濃度（トラフ濃度）は 3560～4830 ng/mL の範囲であった。3～9 回目投与において、投与 7 日後、投与 14 日後、投与 25 日後における血清中 KRN23 濃度はそれぞれ 6830～9700 ng/mL、5200～7970 ng/mL、4360～5750 ng/mL の範囲であった。いずれの投与においても投与 7 日後に最高血清中濃度に達した。

Figure 6.3.3-1 KRN23 を 28 日ごとに投与したときの血清中濃度推移（平均値+標準偏差）



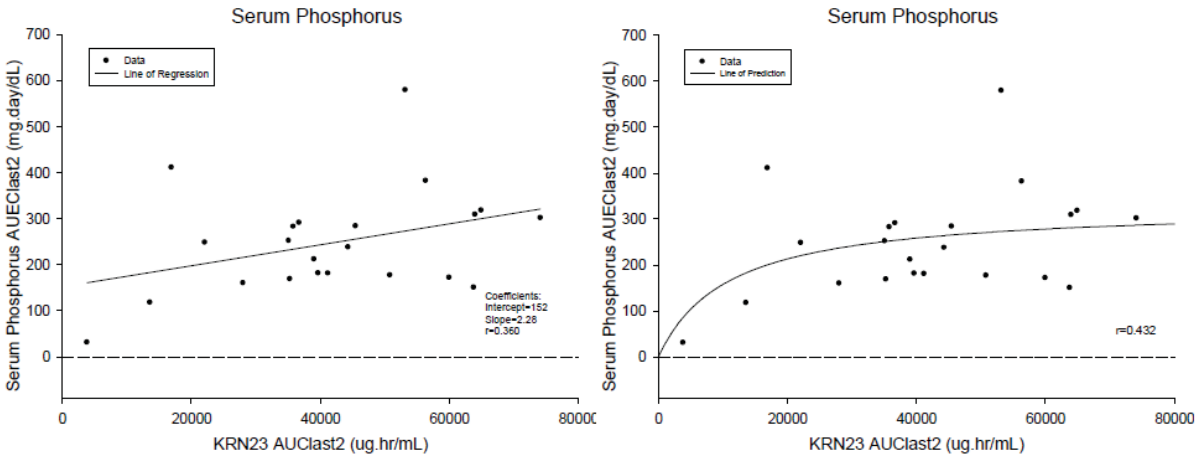
Note: Light panel: Linear: Linear, Right panel: Log: Linear
Note: KRN23 doses administered every 28-days; samples collected predose and 7, 14, 25 days after dose; at end-of-study and follow-up visits
Source: 5.3.5.2-2 23-INT-002-pkpd-r-en Figure 7-1

2）薬物動態／薬力学解析

・血清リン濃度

血清リン濃度のベースラインからの変化量の $AUEC_{last2}$ と血清中 KRN23 濃度の AUC_{last2} の相関を Figure 6.3.3-2 に示した。血清リン濃度のベースラインからの変化量の $AUEC_{last2}$ は血清中 KRN23 濃度の AUC_{last2} の増加に伴い直線的に上昇した。

Figure 6.3.3-2 血清リン濃度のベースラインからの変化量の $AUEC_{last2}$ と血清中 KRN23 濃度の AUC_{last2} の比較

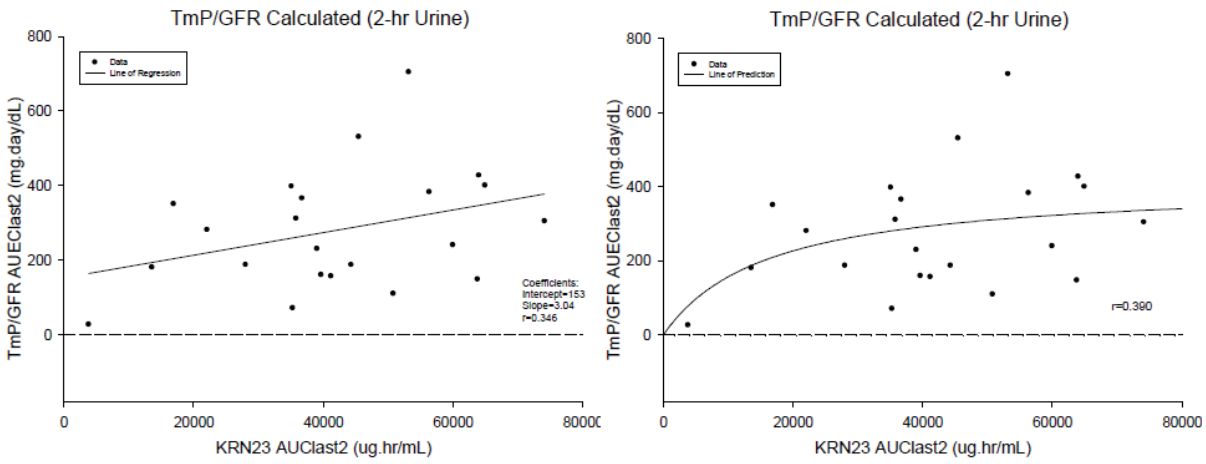


Note: Left panel shows linear regression of data and right panel shows fitting to simple E_{max} model.
Note: AUC_{last2} and $AUEC_{last2}$ represent the area under the curve for the 12 dosing intervals or up to the last measured time point before early withdrawal for the PK and PD data, respectively.
Source: 5.3.5.2-2 23-INT-002-pkpd-r-en Figure 7-2

・TmP/GFR

TmP/GFR のベースラインからの変化量の $AUEC_{last2}$ は血清中 KRN23 濃度の AUC_{last2} の増加に伴い直線的に上昇した（Figure 6.3.3-3）。

Figure 6.3.3-3 TmP/GFR のベースラインからの変化量の $AUEC_{last2}$ と血清中 KRN23 濃度の AUC_{last2} の比較

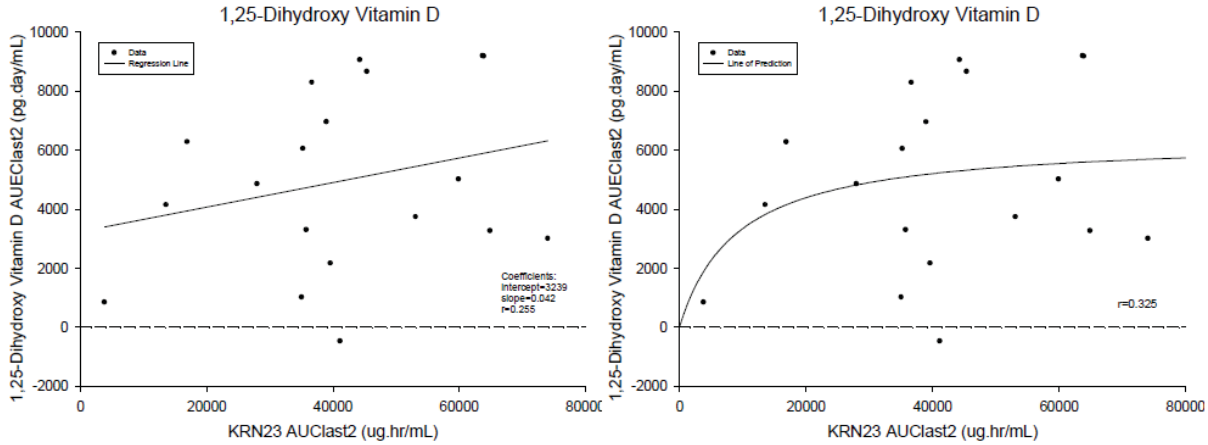


Note: Left panel shows linear regression of data and right panel shows fitting to simple E_{max} model
Note: AUC_{last2} and $AUEC_{last2}$ represent the area under the curve for the 12 dosing cycles or up to the last measured time point before early withdrawal for the PK and PD data, respectively.
Source: 5.3.5.2-2 23-INT-002-pkpd-r-en Figure 7-3

・$1,25(OH)_2D$

$1,25(OH)_2D$ のベースラインからの変化量 $AUEC_{last2}$ は KRN23 の AUC_{last2} の増加に伴い直線的に上昇した（Figure 6.3.3-4）。

Figure 6.3.3-4 $1,25(OH)_2D$ のベースラインからの変化量の $AUEC_{last2}$ と血清中 KRN23 濃度の AUC_{last2} の比較



Note: Left panel shows linear regression of data and right panel shows fitting to simple E_{max} model.
Note: AUC_{last2} and $AUEC_{last2}$ represent the area under the curve for the 12 dosing cycles (study KRN23-INT-002) or up to the last measured time point before withdrawal for the PK and PD data, respectively.
Source: 5.3.5.2-2 23-INT-002-pkpd-r-en Figure 7-4

・骨代謝マーカー

血清中 BALP 濃度、P1NP 濃度及びオステオカルシン濃度のベースラインからの変化量の $AUEC_{last2}$ は KRN23 の AUC_{last2} の増加に伴い直線的に上昇した。血清中 CTx 濃度の変化も同様の傾向が認められた。血清中 NTx／クレアチニン比のベースラインからの変化量の $AUEC_{last2}$ と KRN23 の曝露量に相関は認められなかった。

・その他の薬力学パラメータ

その他の薬力学パラメータ（血清中のアルブミン、イオン化カルシウム、補正カルシウム、カルシトニン、intact PTH、クレアチニン、総カルシウム、25(OH)D、NTx、エストラジオール、非結合型テストステロン、総テストステロン、SHBG。24 時間蓄尿によるカルシウム、カルシウム／クレアチニン比、クレアチニン、リン酸。2 時間蓄尿によるクレアチニン、カルシウム、カルシウム／クレアチニン比、FECa、リン、TRP。）の AUC_{last2} と KRN23 の AUC_{last2} に相関は認められなかった。

6.3.4 QOL

KRN23 群 22 名のうち治験を完了した 17 名を対象に、SF36v2 及び WOMAC を指標として QOL を評価した。骨のサブ試験に参加したプラセボ群の 1 名はデータが限定的であったため、解析対象に含めなかった。

SF36v2 のスコアは KRN23-INT-001 試験の Visit 2 と Visit 26 の間で全体的に改善を示した後、本治験の Visit 17 までに悪化した。その後は Visit 49 までほとんど変化がなかった。WOMAC スコアは KRN23-INT-001 試験の Visit 2 と Visit 26 の間で「身体機能」及び「こわばり」が緩やかな改善を示した後、本治験の Visit 17 までにすべてのスコアが悪化した。その後は本治験の Visit 33 に改善を示したものの、Visit 49 までに悪化した。全体として両指標の平均スコアは、一定の傾向が認められなかった。

6.3.5 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

本治験における有害事象及び副作用の発現状況をTable 6.3.5-1及びTable 6.3.5-2に示した。

本治験に参加したすべての被験者で有害事象が発現した。事象別では、KRN23 群で「副鼻腔炎」及び「関節痛」が最も多く各 6 名（27.3%）に発現し、次いで、「注射部位反応」及び「背部痛」が各 5 名（22.7%）、「腹部不快感」、「四肢痛」、「浮動性めまい」が各 4 名（18.2%）に発現した。

副作用は KRN23 群で 14 名（63.6%）に発現したが、プラセボ群では発現しなかった。事象別では、「注射部位反応」が最も多く 5 名（22.7%）に発現し、次いで、「関節痛」が 3 名（13.6%）、「注射部位疼痛」及び「下肢静止不能症候群」が各 2 名（9.1%）に発現した。

Table 6.3.5-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

SOC PT	Open Label KRN23 N=21 n (%)	Bone Substudy KRN23 N=1 n (%)	 Placebo N=1 n (%)	Total KRN23 N=22 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AE	21 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	22 (100.0)
心臓障害	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
徐脈	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
動悸	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
耳および迷路障害	5 (23.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (22.7)
難聴	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
耳痛	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
聴力低下	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
回転性めまい	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.6)

Table 6.3.5-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT	Open Label KRN23 N=21 n (%)	Bone Substudy KRN23 N=1 n (%)	 Placebo N=1 n (%)	Total KRN23 N=22 n (%)
眼障害	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
眼乾燥	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
眼そう痒症	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
胃腸障害	13 (61.9)	1 (100.0)	0 (0.0)	14 (63.6)
腹部不快感	4 (19.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (18.2)
腹痛	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
上腹部痛	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.6)
下痢	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.6)
食中毒	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
胃食道逆流性疾患	1 (4.8)	1 (100.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
歯肉潰瘍	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
血便排泄	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
過敏性腸症候群	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
口唇水疱	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
口唇潰瘍	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
悪心	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
歯状態不良	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
歯痛	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
嘔吐	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (47.6)	1 (100.0)	0 (0.0)	11 (50.0)
適用部位反応	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
疲労	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.6)
重力性浮腫	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
低体温	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
インフルエンザ様疾患	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
注射部位紅斑	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
注射部位血腫	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
注射部位疼痛	1 (4.8)	1 (100.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
注射部位そう痒感	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
注射部位発疹	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
注射部位反応	5 (23.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (22.7)
小結節	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
疼痛	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
肝胆道系障害	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
脂肪肝	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
免疫系障害	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
季節性アレルギー	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
感染症および寄生虫症	16 (76.2)	1 (100.0)	1 (100.0)	17 (77.3)
気管支炎	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
耳感染	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
胃腸炎	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
ウイルス性胃腸炎	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.6)
インフルエンザ	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
喉頭炎	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
鼻咽頭炎	2 (9.5)	1 (100.0)	1 (100.0)	3 (13.6)
咽頭炎	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
処置後感染	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
ウイルス性気道感染	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
副鼻腔炎	6 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (27.3)
歯膿瘍	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
歯感染	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)

Table 6.3.5-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT	Open Label KRN23 N=21 n (%)	Bone Substudy KRN23 N=1 n (%)	 Placebo N=1 n (%)	Total KRN23 N=22 n (%)
上気道感染	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
尿路感染	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
細菌性膣炎	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
ウイルス感染	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
ウイルス性咽頭炎	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
外陰膣真菌感染	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
傷害、中毒および処置合併症	7 (33.3)	1 (100.0)	0 (0.0)	8 (36.4)
挫傷	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
擦過傷	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
歯肉損傷	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
頭部損傷	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
肉離れ	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
処置後腫脹	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
処置による疼痛	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
軟部組織損傷	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
歯牙破折	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.6)
臨床検査	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
血圧低下	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
好中球数減少	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
白血球数減少	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
筋骨格系および結合組織障害	13 (61.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (59.1)
関節痛	6 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (27.3)
背部痛	5 (23.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (22.7)
頚部脊柱管狭窄症	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
出血性関節症	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
関節摩擦音	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
関節滲出液	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
関節腫脹	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
筋痙縮	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
筋骨格不快感	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
筋骨格痛	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
四肢痛	4 (19.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (18.2)
腱炎	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
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 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
乳癌	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
神経系障害	12 (57.1)	1 (100.0)	1 (100.0)	13 (59.1)
灼熱感	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
手根管症候群	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
浮動性めまい	4 (19.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (18.2)
ジスキネジー	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
頭痛	2 (9.5)	1 (100.0)	0 (0.0)	3 (13.6)
感覚鈍麻	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
片頭痛	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (4.5)
神経炎	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
錯感覚	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
下肢静止不能症候群	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.6)
坐骨神経痛	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
失神	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)

Table 6.3.5-1 Table 6.3.5-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT	Open Label KRN23 N=21 n (%)	Bone Substudy KRN23 N=1 n (%)	 Placebo N=1 n (%)	Total KRN23 N=22 n (%)
精神障害	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.6)
うつ病	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
不眠症	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
腎および尿路障害	4 (19.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (18.2)
排尿困難	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
血尿	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
高カルシウム尿症	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
腎結石症	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
頻尿	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
腎臓痛	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
生殖系および乳房障害	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
月経困難症	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (23.8)	1 (100.0)	0 (0.0)	6 (27.3)
アレルギー性呼吸器症状	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
喘息	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
咳嗽	1 (4.8)	1 (100.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
呼吸困難	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
鼻閉	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
気道うっ血	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
副鼻腔うっ血	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
扁桃肥大	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
皮膚および皮下組織障害	5 (23.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (22.7)
アレルギー性皮膚炎	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
接触性皮膚炎	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
発疹	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
皮膚反応	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
血管障害	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.6)
ほてり	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
高血圧クリーゼ	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
静脈瘤	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)

MedDRA version 14.0
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1.5

Table 6.3.5-2 副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

SOC PT	Open Label KRN23 N=21 n (%)	Bone Substudy KRN23 N=1 n (%)	 Placebo N=1 n (%)	Total KRN23 N=22 n (%)
Subjects with Any Treatment-related TEAEs	13 (61.9)	1 (100.0)	0 (0.0)	14 (63.6)
胃腸障害	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
上腹部痛	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
下痢	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
過敏性腸症候群	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (33.3)	1 (100.0)	0 (0.0)	8 (36.4)
適用部位反応	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
疲労	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
注射部位紅斑	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
注射部位血腫	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
注射部位疼痛	1 (4.8)	1 (100.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
注射部位そう痒感	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
注射部位発疹	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
注射部位反応	5 (23.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (22.7)
臨床検査	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
血圧低下	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
好中球数減少	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
白血球数減少	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
筋骨格系および結合組織障害	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.6)
関節痛	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.6)
関節腫脹	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
四肢痛	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
神経系障害	4 (19.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (18.2)
浮動性めまい	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
頭痛	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
下肢静止不能症候群	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
腎および尿路障害	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
排尿困難	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
血尿	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
高カルシウム尿症	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
腎結石症	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
腎臓痛	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
皮膚反応	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)

MedDRA version 14.0
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1.11

2）重症度別有害事象及び副作用発現状況

KRN23 群に発現した有害事象のほとんどは重症度が軽度（4 名、18.2%）又は中等度（13 名、59.1%）であった。重症度が高度と判定された有害事象は、KRN23 群の 5 名（22.7%）に発現した。内訳（すべて別の被験者）は、「乳癌」が 1 名、「高血圧クリーゼ」及び「筋肉痛」が 1 名、「頚部脊柱管狭窄症」が 1 名、「下肢静止不能症候群」が 1 名、「四肢痛」及び「外傷後疼痛」が 1 名であった。これらのうち「下肢静止不能症候群」のみが KRN23 との因果関係を否定されなかった。

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は認められなかった。その他の重篤な有害事象は KRN23 群 3 名（13.6%）で発現した。内訳は、「乳癌」、「高血圧クリーゼ」、「頚部脊柱管狭窄症」

がそれぞれ 1 名であった。いずれも KRN23 との因果関係は否定され、3 名すべての被験者が治験を完了した。各被験者で発現した重篤な有害事象の詳細情報を以下に示した。

（1）被験者番号：[redacted]（乳癌）

被験者番号[redacted]（55 歳、白人、女性）は、重篤な有害事象「乳癌」に関連する既往歴又は併用薬の使用経験はなかった。KRN23 は 20[redacted] 年 4 月 16 日に初回投与量として 0.3 mg/kg が投与され、最終投与（20[redacted] 年 2 月 20 日）まで 4 週間ごとに計 12 回投与された。投与 8 回（20[redacted]年 10 月 31 日）及び投与 9 回（20[redacted] 年 11 月 29 日）には 0.6 mg/kg が投与されたが、それ以外は 0.3 mg/kg が投与された。20[redacted] 年 1 月 11 日に重篤な有害事象「乳癌」が発現した。本被験者は[redacted] 年以降、毎年マンモグラフィ検査を受けていた。超音波陽性、コア生検を実施し、最終的な病理診断は浸潤性乳癌であった。

治験薬の処置はなく、本事象は KRN23 と「Unlikely related」と判定された。転帰は「未回復」で治験を完了した。

当該被験者で発現したその他の有害事象（[redacted]）

SOC/PT	Start Date/Day[a]	Stop Date/Day[a]	Relation to Study Drug	AE Severity	Outcome	Con. Med.	Action Taken
感染症および寄生虫症／鼻咽頭炎	17DEC20[redacted]/-121	22DEC20[redacted]/-116	Not Related	Mild	Recovered /Resolved	Yes	None
傷害、中毒および処置合併症／挫傷	29DEC20[redacted]/-109	25JAN20[redacted]/-82	Not Related	Mild	Recovered /Resolved	No	None
筋骨格系および結合組織障害／背部痛	24JAN20[redacted]/-83	25JAN20[redacted]/-82	Not Related	Mild	Recovered /Resolved	Yes	None
筋骨格系および結合組織障害／背部痛	26JAN20[redacted]/-81	20MAR20[redacted]/-27	Unlikely	Moderate	Recovered /Resolved	Yes	None
傷害、中毒および処置合併症／肉離れ	02MAY20[redacted]/17	06MAY20[redacted]/21	Not Related	Mild	Recovered /Resolved	Yes	None
皮膚および皮下組織障害／接触性皮膚炎	03JUN20[redacted]/49	14JUN20[redacted]/60	Not Related	Mild	Recovered /Resolved	No	None
筋骨格系および結合組織障害／筋骨格不快感	01AUG20[redacted]/108	07AUG20[redacted]/114	Not Related	Mild	Recovered /Resolved	Yes	None
眼障害／眼乾燥	10OCT20[redacted]/178	16OCT20[redacted]/184	Not Related	Mild	Recovered /Resolved	Yes	None
眼障害／眼そう痒症	10OCT20[redacted]/178	16OCT20[redacted]/184	Not Related	Mild	Recovered /Resolved	Yes	None
筋骨格系および結合組織障害／関節痛	21NOV20[redacted]/220	18DEC20[redacted]/247	Not Related	Mild	Recovered /Resolved	Yes	None
筋骨格系および結合組織障害／関節腫脹	21NOV20[redacted]/220	18DEC20[redacted]/247	Not Related	Mild	Recovered /Resolved	Yes	None
呼吸器、胸郭および縦隔障害／副鼻腔うっ血	16DEC20[redacted]/245	16DEC20[redacted]/245	Not Related	Mild	Recovered /Resolved	Yes	None
胃腸障害／歯痛	21JAN20[redacted]/281	13FEB20[redacted]/304	Not Related	Mild	Recovered /Resolved	Yes	None
傷害、中毒および処置合併症／歯牙破折	21JAN20[redacted]/281	21JAN20[redacted]/281	Not Related	Mild	Recovered /Resolved	No	None
筋骨格系および結合組織障害／関節摩擦音	31JAN20[redacted]/291	Ongoing	Not Related	Mild	Resolving/ Recovering	No	None
神経系障害／感覚鈍麻	31JAN20[redacted]/291	Ongoing	Not Related	Mild	Resolving/ Recovering	No	None
感染症および寄生虫症／歯感染	10FEB20[redacted]/301	20FEB20[redacted]/311	Not Related	Mild	Recovered /Resolved	Yes	None

MedDRA version 14.0

[a]Relative to first dose of KRN23-INT-002: If Start or Stop date was greater than or equal to first dose then Day = Start or Stop date − first dose date + 1; otherwise Day = Start or Stop date − first dose date. Negative relative days indicate that AE started during KRN23-INT-001 study.

Source: 5.3.5.2-2 Listing 16.2.7.1

（2）被験者番号：[redacted]（高血圧クリーゼ）

被験者番号[redacted]（64 歳、女性、白人）は、高血圧治療としてリシノプリル、アムロジピンベシル酸塩及びメトプロロールを 5 年以上服用していた。KRN23 は 20[redacted] 年 3 月 21 日に初回投与量として 0.3 mg/kg が投与され、最終投与（20[redacted] 年 1 月 23 日）まで 4 週間ごとに計 12 回投与された。投与 10 回（20[redacted] 年 11 月 30 日）には 0.1 mg/kg が投与されたが、それ以外は 0.3 mg/kg が投与された。Visit 28（20[redacted]年 9 月 27 日）に血圧が 144/86 mmHg（収縮期血圧／拡張期血圧、以下同様）となり（再検査で 136/80 mmHg）、頭痛を訴えた（試験開始前から頭痛があった）。20[redacted]年 9 月 30 日に急激な激しい頭痛、不明瞭言語、激しい嘔吐、浮動性めまい及び霧視を発現し、重度の高血圧クリーゼと診断され入院した。心電図、CT スキャン及び MRI の結果は正常であった。被験者はリシノプリル、メトプロロール及びアムロジピンベシル酸塩で処置され、20[redacted] 年 10 月 1 日に退院した。治験薬の処置はなく、本事象と KRN23 の関連は否定された。転帰「消失・回復」で治験を完了した。

当該被験者で発現したその他の有害事象（[redacted]）

SOC/PT	Start Date/Day[a]	Stop Date/Day[a]	Relation to Study Drug	AE Severity	Outcome	Con. Med.	Action Taken
傷害、中毒および処置合併症／外傷後疼痛	10NOV20[redacted]/-132	19NOV20[redacted]/-123	Not Related	Mild	Recovered/ Resolved	No	None
筋骨格系および結合組織障害／関節痛	15NOV20[redacted]/-127	Ongoing	Not Related	Moderate	Not Resolved/ Not Recovered	Yes	None
筋骨格系および結合組織障害／関節痛	15NOV20[redacted]/-127	Ongoing	Not Related	Moderate	Not Resolved/ Not Recovered	Yes	None
感染症および寄生虫症／上気道感染	30NOV20[redacted]/-112	13DEC20[redacted]/-99	Not Related	Moderate	Recovered/ Resolved	Yes	None
筋骨格系および結合組織障害／筋肉痛	15JAN20[redacted]/-66	Ongoing	Not Related	Severe or Disabling	Not Resolved/ Not Recovered	Yes	None
筋骨格系および結合組織障害／筋肉痛	15JAN20[redacted]/-66	Ongoing	Not Related	Severe or Disabling	Not Resolved/ Not Recovered	Yes	None
傷害、中毒および処置合併症／節足動物咬傷	15FEB20[redacted]/-35	15FEB20[redacted]/-35	Not Related	Moderate	Recovered/ Resolved	Yes	None
感染症および寄生虫症／ウイルス性胃腸炎	01APR20[redacted]/12	04APR20[redacted]/15	Not Related	Mild	Recovered/ Resolved	No	None
筋骨格系および結合組織障害／関節滲出液	09APR20[redacted]/20	Ongoing	Not Related	Moderate	Resolving/ Recovering	Yes	None
一般・全身障害および投与部位の状態／重力性浮腫	15APR20[redacted]/26	Ongoing	Not Related	Mild	Not Resolved/ Not Recovered	No	None
胃腸障害／腹部不快感	02MAY20[redacted]/43	03MAY20[redacted]/44	Not Related	Mild	Recovered/ Resolved	No	None
心臓障害／動悸	01JUN20[redacted]/73	Ongoing	Not Related	Mild	Not Resolved/ Not Recovered	No	None

SOC/PT	Start Date/Day[a]	Stop Date/Day[a]	Relation to Study Drug	AE Severity	Outcome	Con. Med.	Action Taken
胃腸障害／腹部不快感	23JUN20[redacted]/95	24JUN20[redacted]/96	Not Related	Mild	Recovered/ Resolved	No	None
胃腸障害／腹部不快感	05JUL20[redacted]/107	06JUL20[redacted]/108	Not Related	Mild	Recovered/ Resolved	No	None
傷害、中毒および処置合併症／頭部損傷	22JUL20[redacted]/124	06AUG20[redacted]/139	Not Related	Moderate	Recovered/ Resolved	No	None
筋骨格系および結合組織障害／出血性関節症	22JUL20[redacted]/124	23AUG20[redacted]/156	Not Related	Mild	Recovered/ Resolved	No	None
感染症および寄生虫症／胃腸炎	09AUG20[redacted]/142	15AUG20[redacted]/148	Not Related	Moderate	Recovered/ Resolved with Sequelae	Yes	None
一般・全身障害および投与部位の状態／疲労	01OCT20[redacted]/195	Ongoing	Not Related	Moderate	Not Resolved/ Not Recovered	No	None
傷害、中毒および処置合併症／肉離れ	25OCT20[redacted]/219	24NOV20[redacted]/249	Not Related	Mild	Recovered/ Resolved	Yes	None
胃腸障害／悪心	14NOV20[redacted]/239	16NOV20[redacted]/241	Not Related	Mild	Recovered/ Resolved	No	None
感染症および寄生虫症／気管支炎	26NOV20[redacted]/251	17DEC20[redacted]/272	Not Related	Mild	Recovered/ Resolved	Yes	None

MedDRA version 14.0
[a]Relative to first dose of KRN23-INT-002: If Start or Stop date was greater than or equal to first dose then Day = Start or Stop date − first dose date + 1; otherwise Day = Start or Stop date − first dose date. Negative relative days indicate that AE started during KRN23-INT-001 study.
Source: 5.3.5.2-2 Listing 16.2.7.1

（3）被験者番号：[redacted]（頚部脊柱管狭窄症）

被験者番号[redacted]（34 歳、男性、白人）は、関節痛治療としてトラマドールを 5 年以上投与していた。KRN23 は 20[redacted]年 3 月 26 日に初回投与量として 0.6 mg/kg が投与され、最終投与（20[redacted]年 1 月 28 日）まで 4 週間ごとに計 12 回投与された。初回投与を除くいずれの投与量も 1.0 mg/kg であった。本被験者は長期間、合併症として腰痛を有しており、本治験中に悪化した。20[redacted]年 7 月 6 日に受けた胸椎の MRI 検査の結果、頚部狭窄症の所見を認めた。20[redacted]年 1 月 29 日に入院し、頚椎 3～6 の脊椎後方固定術及び医療機器を用いた治療を受けるまでトラマドール、酒石酸水素ヒドロコドン及びアセトアミノフェンの服用を継続した。20[redacted]年 2 月 1 日に退院したが、20[redacted]年 3 月 1 日の最終観察時点で背部痛は持続していた。治験薬の処置はなかった。重症度は高度と判定されたが、本事象と KRN23 の関連は否定された。転帰「後遺症（持続的な背部痛）あり」で治験を完了した。

当該被験者で発現したその他の有害事象（[redacted]）

SOC/PT	Start Date/Day[a]	Stop Date/Day[a]	Relation to Study Drug	AE Severity	Outcome	Con. Med.	Action Taken
感染症および寄生虫症／尿路感染	10FEB20[redacted]/-45	12MAR20[redacted]/-14	Unlikely	Moderate	Recovered/ Resolved	Yes	None
筋骨格系および結合組織障害／背部痛	01JUN20[redacted]/68	17JUL20[redacted]/114	Not Related	Mild	Recovered/ Resolved with Sequelae	No	None

SOC/PT	Start Date/Day[a]	Stop Date/Day[a]	Relation to Study Drug	AE Severity	Outcome	Con. Med.	Action Taken
筋骨格系および結合組織障害／四肢痛	01JUN20[redacted]/68	17JUL20[redacted]/114	Not Related	Mild	Recovered/ Resolved	No	None
筋骨格系および結合組織障害／頚部脊柱管狭窄症	06JUL20[redacted]/103	28JAN20[redacted]/309	Not Related	Severe or Disabling	Recovered/ Resolved with Sequelae	Yes	None
胃腸障害／下痢	15SEP20[redacted]/174	05DEC20[redacted]/255	Not Related	Mild	Recovered/ Resolved	No	None
胃腸障害／上腹部痛	09OCT20[redacted]/198	16OCT20[redacted]/205	Not Related	Mild	Recovered/ Resolved	No	None
精神障害／うつ病	23OCT20[redacted]/212	13NOV20[redacted]/233	Not Related	Mild	Recovered/ Resolved	Yes	None

MedDRA version 14.0
[a]Relative to first dose of KRN23-INT-002: If Start or Stop date was greater than or equal to first dose then Day = Start or Stop date − first dose date + 1; otherwise Day = Start or Stop date − first dose date. Negative relative days indicate that AE started during KRN23-INT-001 study.
Source: 5.3.5.2-2 Listing 16.2.7.1

4）他の重要な有害事象

中止に至った有害事象として、中等度の「腎結石症」（既往歴あり）及び高度の「下肢静止不能症候群」がそれぞれ別の被験者 1 名に認められた。いずれも KRN23 との因果関係は否定されなかった。このうち、高度の「下肢静止不能症候群」は用量制限毒性とされた。

各被験者で発現した他の重要な有害事象の詳細情報を以下に示した。

（1）被験者番号：[redacted]（腎結石症）

被験者番号[redacted]（54 歳、男性、白人）は、腎石灰沈着症及び腎結石症治療の併用薬としてロカルトロール、カルシトリオール、ビタミン D_3 及び potassium phosphate neutral を 5 年未満服用していた。本被験者は早期に治験を中止したため、KRN23 は 20[redacted] 年 4 月 18 日に初回投与量 0.6 mg/kg として 1 回のみ投与された。20[redacted] 年 4 月 21 日に有害事象として排尿痛を伴う血尿を認め、タムスロシン塩酸塩を服用した。また、20[redacted] 年 5 月 2 日に腎結石を発現したため、オキシコドン、アセトアミノフェン及び イブプロフェンを服用した。同日の検尿にて白血球 1+、便潜血 1+、赤血球 3～5 個/high powered field、微量の扁平上皮細胞、中等度の尿酸結晶、白血球 3～5 個/ high powered field を認めた。20[redacted] 年 6 月 14 日に実施した腎超音波検査の結果、右腎の異常嚢胞、左腎結石及び腎髄質石灰化症を認め、これらは臨床的に重大と判断された。血尿、排尿痛及び腎結石のため治験薬投与は中止し、これらすべての事象は KRN23 と「Possibly related」と判定された。20[redacted] 年 4 月 18 日に治験を中止した。

当該被験者で発現したその他の有害事象

SOC/PT	Start Date/Day[a]	Stop Date/Day[a]	Relation to Study Drug	AE Severity	Outcome	Con. Med.	Action Taken
感染症および寄生虫症／鼻咽頭炎	25NOV20[redacted]/-145	06DEC20[redacted]/-134	Not Related	Mild	Recovered /Resolved	Yes	None
腎および尿路障害／排尿困難	21APR20[redacted]/4	28APR20[redacted]/11	Possibly Related	Mild	Recovered /Resolved	Yes	None
血尿腎および尿路障害／血尿	21APR20[redacted]/4	23APR20[redacted]/6	Possibly Related	Moderate	Recovered /Resolved	Yes	None
腎および尿路障害／腎臓痛	02MAY20[redacted]/15	02MAY20[redacted]/15	Possibly Related	Moderate	Recovered /Resolved	Yes	None

MedDRA version 14.0

[a]Relative to first dose of KRN23-INT-002: If Start or Stop date was greater than or equal to first dose then Day = Start or Stop date − first dose date + 1; otherwise Day = Start or Stop date − first dose date. Negative relative days indicate that AE started during KRN23-INT-001 study.

Source: 5.3.5.2-2 Listing 16.2.7.1

（2）被験者番号：[redacted]（下肢静止不能症候群）

被験者番号[redacted]（39 歳、女性、白人）は、合併症として下肢静止不能症候群を 5 年未満有していたが、併用薬は服用していなかった。KRN23 は 20[redacted] 年 3 月 21 日に初回投与量として 0.6 mg/kg が投与され、4 週間ごとに計 5 回投与された。初回及び投与 3 回（20[redacted] 年 5 月 16 日）には 0.6 mg/kg が投与されたが、それ以外は 1.0 mg/kg が投与された。最終投与は 20[redacted]年 7 月 11 日であった。20[redacted] 年 2 月 7 日に有害事象として下肢静止不能症候群の症状が悪化し、レキップ、sinemet、narco、ガバペンチン及びトラマドールを服用した。20[redacted] 年 8 月 2 日に下肢静止不能症候群の重度な悪化を認め、ガバペンチン及びトラマドールを服用した。治験薬投与は中止され、本事象は KRN23 と「Possibly related」と判定された。20[redacted]年 7 月 11 日に治験は中止された。KRN23 投与を終了してから 6 週間後までに下肢静止不能症候群の症状はベースラインの状態まで回復した。

当該被験者で発現したその他の有害事象

SOC/PT	Start Date/Day[a]	Stop Date/Day[a]	Relation to Study Drug	AE Severity	Outcome	Con. Med.	Action Taken
感染症および寄生虫症／上気道感染	02NOV20[redacted]/-140	17NOV20[redacted]/-125	Not Related	Moderate	Recovered/ Resolved	Yes	None
筋骨格系および結合組織障害／側腹部痛	02NOV20[redacted]/-140	02NOV20[redacted]/-140	Not Related	Mild	Recovered/ Resolved	Yes	None
感染症および寄生虫症／尿路感染	11NOV20[redacted]/-131	24NOV20[redacted]/-118	Not Related	Moderate	Recovered/ Resolved	Yes	None
血液およびリンパ系障害／鉄欠乏性貧血	26NOV20[redacted]/-116	Ongoing	Not Related	Moderate	Resolving/ Recovering	Yes	None
血液およびリンパ系障害／鉄欠乏性貧血	26NOV20[redacted]/-116	Ongoing	Not Related	Moderate	Resolving/ Recovering	No	None
感染症および寄生虫症／口腔ヘルペス	27DEC20[redacted]/-85	31DEC20[redacted]/-81	Not Related	Mild	Recovered/ Resolved	No	None
神経系障害／失神寸前の状態	27DEC20[redacted]/-85	27DEC20[redacted]/-85	Unlikely	Moderate	Recovered/ Resolved	No	None
神経系障害／下肢静止不能症候群	07FEB20[redacted]/-43	01AUG20[redacted]/134	Possibly Related	Moderate	Recovered/ Resolved	Yes	None

SOC/PT	Start Date/Day[a]	Stop Date/Day[a]	Relation to Study Drug	AE Severity	Outcome	Con. Med.	Action Taken
神経系障害／下肢静止不能症候群	07FEB20[redacted]/-43	Ongoing	Possibly Related	Moderate	Not Resolved/ Not Recovered	No	None
筋骨格系および結合組織障害／四肢痛	16MAR20[redacted]/-5	Ongoing	Not Related	Mild	Not Resolved/ Not Recovered	No	None
一般・全身障害および投与部位の状態／注射部位紅斑	18APR20[redacted]/29	21APR20[redacted]/32	Definitely Related	Mild	Recovered/ Resolved	Yes	None
一般・全身障害および投与部位の状態／注射部位反応	12JUN20[redacted]/84	15JUN20[redacted]/87	Definitely Related	Mild	Recovered/ Resolved	No	None
胃腸障害／腹部不快感	23JUN20[redacted]/95	24JUN20[redacted]/96	Not Related	Moderate	Recovered/ Resolved	No	None
一般・全身障害および投与部位の状態／注射部位反応	11JUL20[redacted]/113	13JUL20[redacted]/115	Definitely Related	Mild	Recovered/ Resolved	Yes	None
胃腸障害／腹痛	12JUL20[redacted]/114	21JUL20[redacted]/123	Unlikely	Moderate	Recovered/ Resolved	No	None

MedDRA version 14.0
[a]Relative to first dose of KRN23-INT-002: If Start or Stop date was greater than or equal to first dose then Day = Start or Stop date − first dose date + 1; otherwise Day = Start or Stop date − first dose date. Negative relative days indicate that AE started during KRN23-INT-001 study.
Source: 5.3.5.2-2 Listing 16.2.7.1

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

治験期間中、いずれの被験者においても各評価時点で血清リン濃度が 4.5 mg/dL を超えることはなかった。臨床検査値では、血清中カルシウム濃度のわずかな上昇（平均の上昇値で 0.28 mg/dL 以下）が認められたが、上昇値が 1.2 mg/dL を超えた被験者は認められず、臨床的な意義はなかった。平均カルシトニン濃度はベースライン（KRN23-INT-001 試験の Day 0）の 5.9 pg/dL から Visit 49 の 4.7 pg/dL まで 4.4 pg/dL から 7.0 pg/dL の範囲であった。血清中 intact PTH 濃度はベースラインの 83.7 pg/dL から Visit 49 の 90.7 pg/dL まで 76.3 pg/dL から 107.4 pg/dL の範囲であり、ほぼ変化しなかった。臨床検査値に関連した有害事象として、中等度の「高カルシウム尿症」が 1 名に、中等度の「好中球数減少」及び中等度の「白血球数減少」が同一の 1 名に、軽度の「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」、軽度の「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」及び軽度の「血中クレアチニンホスホキナーゼ増加」が同一の 1 名に、それぞれ認められた。いずれも非重篤、臨床的に重大ではなかった。投与中止や追加治療が必要とされた被験者はいなかった。その他に臨床検査値の異常や有害事象は認められなかった。バイタルサイン関連の有害事象として、軽度の「徐脈」が 1 名、軽度の「血圧低下」が 1 名、軽度の「動悸」及び高度の「高血圧クリーゼ」が同一の 1 名の被験者に、それぞれ認められた。「血圧低下」のみ、KRN23 との因果関係は否定されなかった。心臓の CT 検査の結果、1 名で冠動脈スコアの上昇が認められた。腎超音波検査では、腎石灰化沈着症の悪化を示す所見は認められなかった。1 名で試験前に腎石灰化沈着症が認められていたが、試験を通じて重症度が増悪することはなかった。身体的検査、神経学的検査、心電図検査には異常は認められなかった。

6）抗 KRN23 抗体

治験期間を通じて、抗 KRN23 抗体は検出されなかった。

6.4 結論

本治験はKRN23-INT-001試験の長期継続投与試験として、成人XLH患者に48週間の投与を実施した。血清リン濃度、TmP/GFR及び1,25(OH)$_2$D濃度の上昇が認められ、薬力学的作用が確認された。KRN23群の14名（63.6%）に副作用が発現したものの、重症度はおおむね軽度又は中等度であった。他の重要な有害事象として「腎結石症」及び「下肢静止不能症候群」がそれぞれ1名に発現し、いずれもKRN23と因果関係が否定されず、KRN23の投与が中止された。「腎結石症」は既往歴に腎結石症を有する被験者に発現したが、治験中止後に消失・回復した。「下肢静止不能症候群」は合併症に下肢静止不能症候群を有する被験者に発現し、用量制限毒性と判断されたが、KRN23投与終了から6週間後にベースラインの状態まで回復した。本治験中、死亡及びKRN23と因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められず、KRN23投与には忍容性が認められた。以上より、XLH患者に対するKRN23の有用性が示唆された。

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）

7.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	成人 XLH 患者を対象に KRN23 の安全性及び薬力学を検討する第 IIb 相非盲検長期継続投与試験
実施国（施設数）	米国（5）
治験期間	2015 年 1 月 30 日～2016 年 8 月 18 日（データカットオフ日）
治験の目的	**主要目的**： • 成人 XLH 患者に KRN23 を長期 SC 投与した際の安全性の評価 • 血清リン濃度が基準範囲（2.5～4.5 mg/dL）に到達した被験者割合の評価 • 以下変化量の測定による薬力学の評価 – 血清中及び尿中リン濃度 – 血清中 intact PTH – TmP/GFR 及び TRP – 血清中 $1,25(OH)_2D$ – 血清中 FGF23 – 骨代謝マーカー：ALP、BALP、CTx、P1NP • 抗 KRN23 抗体（ヒト抗ヒト抗体（HAHA））測定による免疫原性の評価 **探索的目的**： • 標準 X 線撮影による骨疾患（胸部、脊椎側索、左右手／手首、左右上腕骨、左右橈骨／尺骨、左右大腿骨／骨盤、左右脛骨／腓骨、左右足、圧痛又は痛みを感じる部位若しくは新たに（<3 ヵ月）骨折した部位）の変化の評価 • 以下を含む PRO 及び身体機能の変化の評価 – 患者報告の痛み－BPI-Short Form（BPI-SF） – 障害－WOMAC – 健康関連 QOL スコア－SF-36v2 – 歩行能力－6MWT – バランス及び敏捷性－TUG • KRN23 を長期投与した際の薬物動態プロファイルの評価
開発フェーズ	第 IIb 相
試験方法	本治験は、KRN23-INT-001 試験／KRN23-INT-002 試験に 1 年以上前に参加した XLH 患者を対象とした、第 IIb 相、非盲検、長期継続投与試験として実施した。KRN23 との関連性が否定できない有害事象により、KRN23-INT-001 試験又は KRN23-INT-002 試験を中止した被験者は、治験依頼者の合意の上、治験責任医師の臨床的判断に基づき、本治験への参加を可とした。投与期間は 144 週間とし、KRN23 を長期投与した際の安全性、免疫原性、薬力学、有効性を評価した。 KRN23 の初回投与量は、KRN23-INT-001 試験又は KRN23-INT-002 試験の最終投与量（Q4W、0.3、0.6 又は 1.0 mg/kg）と同じとし、投与開始時点の体重に基づいて投与することとした。血清リン濃度のトラフ値に基づき、血清リン濃度が基準下限値（2.5 mg/dL）を下回った場合、治験責任医師の判断により増量（0.3 mg/kg から 0.6 mg/kg 及び 0.6 mg/kg から 1.0 mg/kg）を可とした。増量は 4 週間ごと、Week 12 まで可とし、最大投与用量は 1.0 mg/kg とした。また、いずれかの時点で血清リン濃度が基準上限値（4.5 mg/dL）を超えた場合、減量（1.0 mg/kg から 0.6 mg/kg 及び 0.6 mg/kg から 0.3 mg/kg）を可とした。 KRN23 は Q4W で在宅又は病院で投与することとした。被験者は Week 4、8 及び 12 まで 4 週ごとに来院し、Week 12 以降は Week 24、36 及び 48 まで 3 ヵ月ご

項目	内容
	とに来院した。その後は、Week 72、96、120 及び 144 に来院し、Week 144 を最終来院日とした。また、Week 152 に電話連絡による安全性追跡調査を実施することとした。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：25 名 **設定根拠** 本治験は KRN23-INT-001 及び KRN23-INT-002 試験に参加した被験者に対する試験であり、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** 安全性解析対象集団：20 名 有効性解析対象集団：20 名 薬力学解析対象集団：20 名
対象被験者	**対象** 本治験は、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** • Kyowa Hakko Kirin Pharma, Inc.（現 Kyowa Kirin Pharmaceutical Development, Inc.）が治験依頼者として実施した KRN23-INT-001 又は KRN23-INT-002 試験に参加し、少なくとも 2 回 KRN23 が投与された患者 • 事前検査時に eGFR が 60 mL/min 以上又は 45 mL/min 超､60 mL/min 未満であり、腎機能不全が腎石灰沈着症によるものではないと確認されている患者 **主な除外基準** • 事前検査前 21 日以内又は治験期間中にビタミン D 代謝物（例：カルシトリオール、doxercalciferol、paricalcitol）、リン酸又は水酸化アルミニウム制酸剤（例：Maalox®及び Mylanta®）を使用した患者 • 事前検査前 2 ヵ月以内に PTH を抑制する薬剤（例：Sensipar®、シナカルセト及びカルシウム受容体作動薬）を使用した患者
使用薬剤	KRN23 Batch Number：U5002、U5004、U5005、U5012
用法・用量、投与期間	**用法・用量** 初回投与量として Day 0 の体重に基づき、KRN23-INT-001 試験又は KRN23-INT-002 試験の最終投与用量と同じ用量（0.3、0.6、1.0 mg/kg）を投与した。血清リン濃度により、増量（0.3 mg/kg から 0.6 mg/kg 及び 0.6 mg/kg から 1.0 mg/kg）及び減量（1.0 mg/kg から 0.6 mg/kg 及び 0.6 mg/kg から 0.3 mg/kg）を可とした。最大投与用量は 1.0 mg/kg とした。なお、投与サイクルは 4 週に 1 回とした。 **投与期間** 144 週間とした。
評価項目	**安全性** 有害事象、バイタルサイン、臨床検査、身体的検査、心臓超音波検査、心電図、腎超音波検査、抗 KRN23 抗体検査 **主要薬力学評価項目** • 血清リン濃度が基準範囲（2.5～4.5 mg/dL）に到達した被験者数及び被験者割合、血清リン濃度が基準範囲外であった被験者数及び被験者割合 • 血清リン濃度、intact PTH、total FGF23、free FGF23 及び $1,25(OH)_2D$ のベースラインからの変化量 • 2 時間蓄尿検査：尿中 TmP/GFR、TRP、カルシウム量、クレアチニン量、リン量、カルシウム／クレアチニン比のベースラインからの変化量

項目	内容
	• 24 時間蓄尿検査：尿中リン量、カルシウム量、クレアチニン量、カルシウム／クレアチニン比のベースラインからの変化量 • ALP、BALP、CTx 及び P1NP のベースラインからの変化量 **探索的有効性評価項目** • WOMAC、BPI-SF 及び SF-36v2 スコアを用いた、痛み、こわばり、身体的及び精神的機能、HRQoL のベースラインからの変化量 • 骨折又は XLH に関連した骨異常の変化（標準 X 線検査による評価） • 歩行能力のベースラインからの変化量（6MWT を用いた歩行距離及び予測値に対する割合の変化量により測定） • 歩行活動中の遷移（強度、敏捷性及び動的バランスを総合）のベースラインからの変化量（TUG テストに要した時間により測定）
統計手法	統計解析結果は表、図、データ一覧を用いて報告した。検定を実施する場合は、有意水準を両側 α=0.05 とした。また、両側 95%CI を用いた。すべての p 値は nominal p 値として示した。多重性の調整は実施していない。 連続量は、平均値、標準偏差、標準誤差、中央値、Q1、Q3、最小値及び最大値の基本統計量で要約した。カテゴリカルデータは、被験者数及び被験者割合から要約した。特に記載しない限り、欠測値の補完はしなかった。 被験者数及び観測数が十分得られている場合、ベースラインからの変化量及び変化率は、GEE モデルを用いて解析した。GEE モデルはカテゴリー変数として時間を含み、ベースラインで調整した GEE モデルに用いられた共分散構造は、複合対称性であった。 各測定時点で二値変数を要約し、Wilson スコア法で推定比率の 95%CI を算出した。 ベースラインから Week 48 までの主要薬力学評価項目、安全性評価項目（eGFR、クレアチニン、アミラーゼ）、PRO 評価項目（BPI-SF、WOMAC、SF-36v2）及び運動機能の評価項目（6MWT、6MWT の予測値に対する割合、TUG）の変化量の統計的有意差を検定し、p 値を算出した。 GEE モデルを用いた解析に観察数が十分でない場合、要約統計量を算出し、2 標本 t 検定又はノンパラメトリック手法等の single time point の観察数を使用した解析が考慮された。 以下のとおり、事前に規定した部分集団で、実測値及びベースラインからの変化量の解析を行った。 • BPI-SF のベースラインの最悪スコアが 4 未満及び 4 以上の被験者における各時点の BPI-SF スコア • ベースラインの physical component score T スコアが 40 以下及び 40 超の被験者における各時点の SF-36v2 スコア及びレスポンダーの割合 • ベースラインの 6MWT の予測値に対する割合が 80%以下及び 80%超の被験者における 6MWT の歩行距離及び予測値に対する割合 また、ベースラインの痛みの最悪値が 6 以下及び 6 超の被験者における BPI-SF スコアの実測値及びベースラインからの変化量の事後解析を行った。 更に、6MWT 及び TUG のベースラインから Week 48 までの変化量を比較するため、以下の部分集団で事後解析を行った。 • WOMAC こわばりのレスポンダー（ベースラインから Week 48 まで 10.0 ポイント以上減少）及びノンレスポンダー • BPI-SF のレスポンダー（ベースラインから Week 48 まで 2 ポイント以上減少）及びノンレスポンダー • ベースラインの WOMAC こわばりスコアが 50 未満、50、50 超の被験者 登録された 20 名すべての被験者が治験を Week 48 の来院を完了した時点又は治験を中止した時点で、Week 48 の解析を行った。最終解析は、20 名すべての被験者が、Week 144 の来院及び Week 152 の安全性追跡調査（電話連絡）を完了した時点又は治験を中止した時点で実施した。

項目	内容
	治験薬投与開始と同時又は投与開始後に認められた事象を有害事象と定義した。すべての有害事象は MedDRA version 18.1 に読み替え、SOC 及び PT 別に集計した。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。 • すべての有害事象 • 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（HLT） – 胃腸障害関連事象 – 免疫原性 – 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 • 中止に至った有害事象 • 致命的な有害事象 すべての有害事象は、SOC/PT 別、SOC/PT／治験薬との因果関係別、SOC/PT／重症度別に集計した。更に、重篤な有害事象及び治験薬と関連のある有害事象を SOC/PT 別に集計した。 注射部位反応は PT、重篤性、重症度、転帰、治験薬との関連性により要約した。また、治験薬投与から事象発現までの時間及び持続時間を要約した。

7.2 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 7.2-1に示した。本治験に登録された 20 名すべての被験者は KRN23 が投与され、48 週間の投与を完了した。

Table 7.2-1 被験者の内訳

Parameter	Total n（%）
Subjects Enrolled	20 (100.0)
Subjects in Safety Set[a]	20 (100.0)
Subjects in Efficacy Set[b]	20 (100.0)
Subjects in PD Set[c]	20 (100.0)
Subjects who Completed 48 weeks of Drug Administration	20 (100.0)
Subjects who Discontinued prior to 48 weeks	0 (0.0)

PD=pharmacodynamics
a: All subjects who received at least one dose of KRN23.
b: All subjects who received at least one dose of KRN23 and have at least one pre- and post-treatment measurement.
c: All subjects who received at least one dose of KRN23 and have evaluable serum/urinary data.
Source: 参考 5.3.5.2-3 Table 14.1.1

2）人口統計学的特性及び他の基準値

本治験に登録された 20 名すべての被験者を安全性、有効性及び薬力学解析対象集団とした。本治験の安全性解析対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値をTable 7.2-2に示した。年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は 49.8±12.87 歳であり、被験者の多くは女性であった（14 名、70.0%）。

Table 7.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（安全性解析対象集団）

Parameter Statistics	Total （N=20）
Age (years)	
Mean	49.8
SD	12.87
Min, Max	23, 69
Gender - n (%)	
Male	6 (30.0)
Female	14 (70.0)
Race - n (%)	
White	19 (95.0)
Black or African American	1 (5.0)
Ethnicity - n (%)	
Not Hispanic or Latino	19 (95.0)
Hispanic or Latino	1 (5.0)
Height (cm)	
Mean	147.76
SD	10.634
Min, Max	133.0, 170.5
Weight (kg)	
Mean	78.87
SD	22.741
Min, Max	45.2, 126.7

Table 7.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（安全性解析対象集団） (Continued)

Parameter Statistics	Total (N=20)
Body mass index (kg/m^2)	
Mean	36.34
SD	10.215
Min, Max	19.3, 52.7
PHEX mutation -n (%)	
Pathogenic Mutation	15 (75.0)
Likely Pathogenic	1 (5.0)
Variant of Uncertain Significance	1 (5.0)
No Mutation	3 (15.0)
Zygosity - n (%)	
Homozygous	0 (0.0)
Heterozygous	12 (60.0)
Mosaic	1 (5.0)
Hemizygous	4 (20.0)
Absent	3 (15.0)

Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation.
Source: 参考 5.3.5.2-3 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 7.2-3に示した。初回診断からの期間は 40.74±16.184 年であり、XLH 発症後の経過期間は 47.86±13.526 年であった。XLH 病歴には、低身長（95.0%）、下腿の弯曲（95.0%）、歩行異常及び歯膿瘍（85.0%）、変形性関節症（75.0%）、腱付着部症（60.0%）、腎石灰沈着症（20.0%）が含まれた。また、すべての被験者が関節硬直及び関節可動域制限を有していた。20 名中 14 名（70.0%）では、少なくとも 1 名の家族が XLH 患者であった。すべての被験者は、少なくとも 1 回、KRN23 を除く XLH の治療を受けていた。

Table 7.2-3 ベースラインにおける疾患の特性（安全性解析対象集団）

Parameter Statistics	Total (N = 20)
Time Since First XLH Symptoms (years)	
n	17[a]
Mean (SD)	47.86 (13.526)
Min, Max	18.2, 68.9
Time Since XLH Diagnosis (years)	
n	17[a]
Mean (SD)	40.74 (16.184)
Min, Max	16.7, 67.3
Family Member with XLH - n (%)	
Any	14 (70.0)
None	6 (30.0)
Diagnosed at Some Point for ≥ 20% of Subjects - n (%)	
Short Stature	19 (95.0)
Bowing of Lower Legs (Shin)	19 (95.0)
Unusual Gait or Way of Walking/Runnin	17 (85.0)
Dental Abscesses	17 (85.0)
Calcium Deposits on Bone and/or Bone Spurs	17 (85.0)
Osteoarthritis	15 (75.0)
Excessive Cavities	14 (70.0)

Table 7.2-3 ベースラインにおける疾患の特性（安全性解析対象集団） (Continued)

Parameter Statistics	Total (N = 20)
Bowing of Upper Legs (Femur)	14 (70.0)
Enthesopathy (Calcification of the Tendons, Ligaments, and Joint Capsules)	12 (60.0)
Widened/Thickened Wrists	8 (40.0)
Intoeing (Pigeon Toed)	7 (35.0)
Kidney Stones	7 (35.0)
Hearing Loss	7 (35.0)
Bowing of The Forearms	5 (25.0)
Knock-Knees	5 (25.0)
Delayed Walking (First Walked at 15 Months of Age or Later)	4 (20.0)
Nephrocalcinosis (Calcium Deposits in the Kidneys)	4 (20.0)
Impaired Renal (Kidney) Function	4 (20.0)
Has the Subject Ever Been on Any Treatment for XLH[b]? - n (%)	
Yes	20 (100.0)
No	0 (0.0)

a: Three subjects had missing data (参考 5.3.5.2-3 Listing 16.2.4.3).
b: Does not include KRN23, which all subjects also received in prior studies.
Source: 参考 5.3.5.2-3 Table 14.1.2.3

7.3 試験結果

7.3.1 主要な有効性評価

1）血清リン濃度

血清リン濃度は、KRN23 投与開始後、ベースラインの 1.89 mg/dL（範囲：1.3～2.6 mg/dL）から上昇した。KRN23 投与後、血清リン濃度が基準範囲（2.5～4.5 mg/dL）に到達した被験者数及び被験者割合をTable 7.3.1-1に示した。すべての被験者は、KRN23 の投与期間中に少なくとも 1 回、血清リン濃度が基準範囲に到達した。また、KRN23 投与 2 週間後の各時点で、85.0～100.0%の被験者が基準範囲内であった（参考 5.3.5.2-3 Table 14.2.1.2）。

Table 7.3.1-1 血清リン濃度が基準範囲に到達した被験者数及び被験者割合（薬力学解析対象集団）

Statistics	Total (N = 20)
Baseline Serum Phosphorus Concentration - Mean (SD)	
mg/dL	1.89 (0.30)
mmol/L	0.61 (0.10)
Ever Reached the Normal Range - n (%)	20 (100.0)
95% CI	(83.9, 100.0)
Week 2 (Between Doses)	(n = 20)
In Normal Range - n (%)	19 (95.0)
95% CI	(76.4, 99.1)
Week 4 (Trough − Just Prior to Dosing)	(n = 20)
In Normal Range - n (%)	13 (65.0)
95% CI	(43.3, 81.9)
Week 6 (Between Doses)	(n = 18)
In Normal Range - n (%)	18 (100.0)
95% CI	(82.4, 100.0)
Week 8 (Trough − Just Prior to Dosing)	(n = 20)
In Normal Range - n (%)	14 (70.0)
95% CI	(48.1, 85.5)
Week 10 (Between Doses)	(n = 20)
In Normal Range - n (%)	19 (95.0)
95% CI	(76.4, 99.1)
Week 12 (Trough − Just Prior to Dosing)	(n = 19)
In Normal Range - n (%)	13 (68.4)
95% CI	(46.0, 84.6)
Week 24 (Trough − Just Prior to Dosing)	(n = 16)
In Normal Range - n (%)	10 (62.5)
95% CI	(38.6, 81.5)
Week 26 (Between Doses)	(n = 20)
In Normal Range - n (%)	18 (90.0)
95% CI	(69.9, 97.2)
Week 28 (Trough − Just Prior to Dosing)	(n = 20)
In Normal Range - n (%)	12 (60.0)
95% CI	(38.7, 78.1)
Week 36 (Trough − Just Prior to Dosing)	(n = 20)
In Normal Range - n (%)	9 (45.0)
95% CI	(25.8, 65.8)
Week 38 (Between Doses)	(n = 20)
In Normal Range - n (%)	17 (85.0)
95% CI	(64.0, 94.8)
Week 40 (Trough − Just Prior to Dosing)	(n = 19)
In Normal Range - n (%)	14 (73.7)
95% CI	(51.2, 88.2)

Table 7.3.1-1 血清リン濃度が基準範囲に到達した被験者数及び被験者割合（薬力学解析対象集団） (Continued)

Statistics	Total (N = 20)
Week 48 (Trough − Just Prior to Dosing)	(n = 19)
In Normal Range - n (%)	11 (57.9)
95% CI	(36.3, 76.9)

Note: The normal range was 2.5-4.5 mg/dL (0.81-1.45 mmol/L).
Source: 参考 5.3.5.2-3 Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.2, Table 14.2.1.4

Week 2、6、10、26 及び 38 の血清リン濃度の平均値及びベースラインからの変化量の平均値は、それぞれ 3.15 mg/dL 及び 1.26 mg/dL であった（Table 7.3.1-2）。また、ベースラインから Week 48 までの平均時間補正 AUC は、2.85 mg/dL であった。

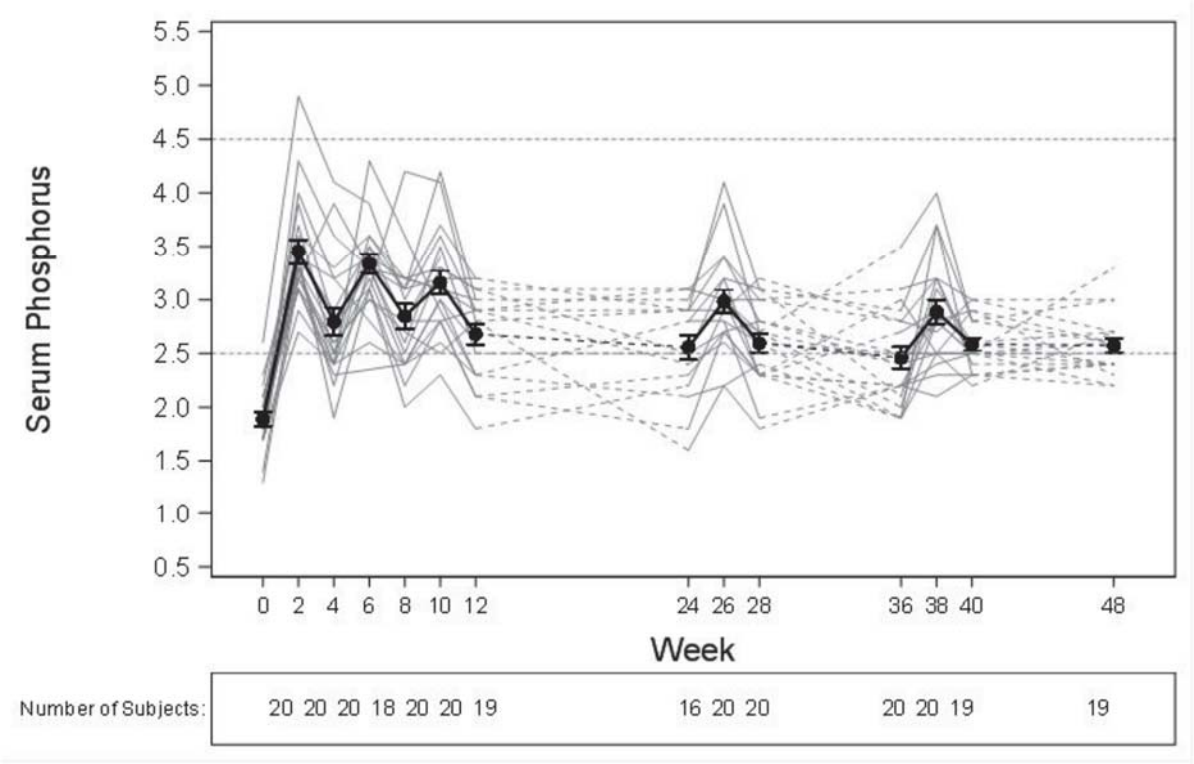
Table 7.3.1-2 ベースラインから Week 48 までの血清リン濃度の変化（有効性解析対象集団）

Parameter Statistics (mg/dL)	Total (N = 20)
Baseline	
Mean	1.89
SD/SE	0.301/0.067
Average of Weeks 2, 6, 10, 26, and 38 (Between Doses)	
Mean	3.15
SD/SE	0.351/0.078
Change from Baseline to Average of Weeks 2, 6, 10, 26, and 38	
Mean	1.26
SD/SE	0.316/0.071
Time-Adjusted AUC Between Baseline and Week 48[a]	
Mean	2.85
SD/SE	0.370/0.099

AUC = area under the curve, SD = standard deviation, SE = standard error
Note: The normal range was 2.5-4.5 mg/dL (0.81-1.45 mmol/L).
a: The AUC was calculated using intervals with mid-dose interval measurement: baseline to Week 12,Week 24 to Week 28, and Week 36 to Week 40.
Source: 参考 5.3.5.2-3 Table 14.2.1.19, Table 14.2.1.20

血清リン濃度の平均値は、ベースラインでは基準下限値（2.5 mg/dL）未満であったが、KRN23 投与後は Week 36（2.46 mg/dL）を除くすべての評価時点で基準範囲内まで上昇した（Figure 7.3.1-1）。

Figure 7.3.1-1 血清リン濃度の推移（個体別値及び平均値±標準誤差）（薬力学解析対象集団）

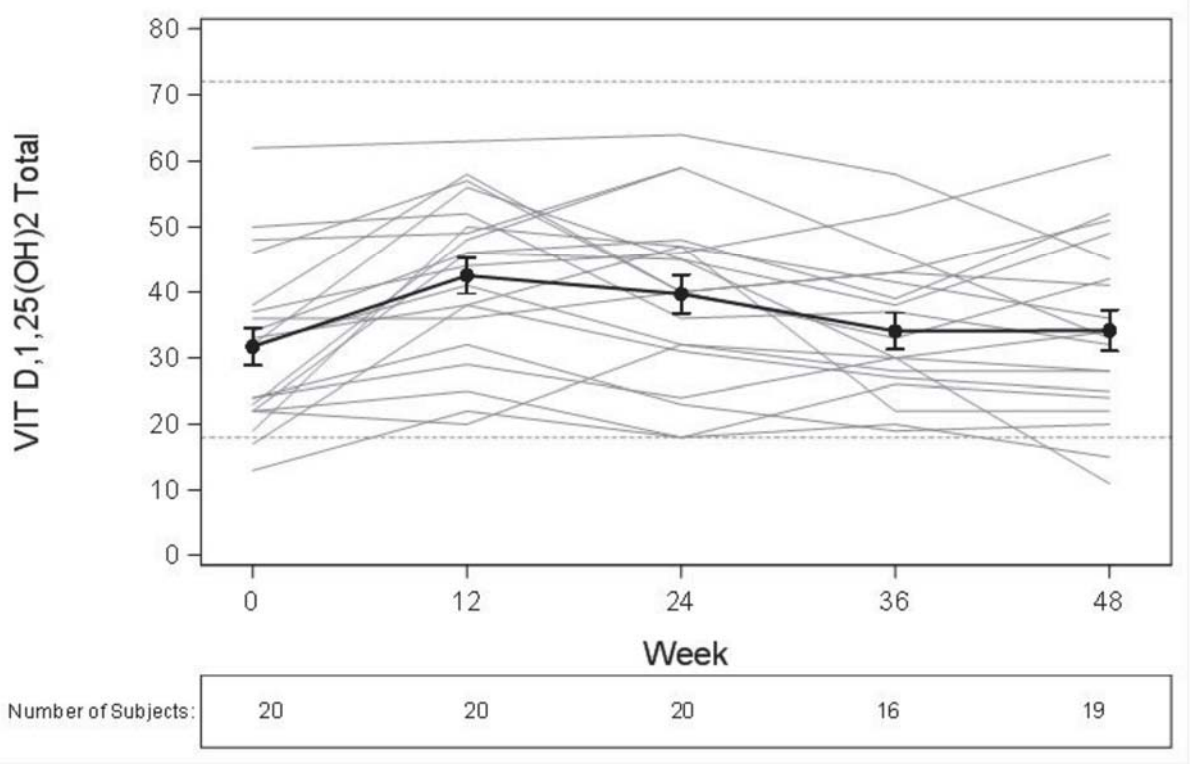


SE = standard error.
Note: n = 16 at Week 24 because the laboratory cancelled four samples due to insufficient centrifugation
Note: 1.0 mg/dL = 0.323 mmol/L
Source: 参考 5.3.5.2-3 Figure 14.2.1.1

2）血清 1,25(OH)$_2$D 濃度

個々の被験者の血清 1,25(OH)$_2$D 濃度推移及び平均値（±標準誤差）の推移をFigure 7.3.1-2に示した。血清 1,25(OH)$_2$D 濃度の平均値（標準偏差）は、ベースラインの 31.7（12.61）pg/mL から Week 12、Week 24 では、それぞれ 42.5（12.37）pg/mL、39.7（13.14）pg/mL に上昇した。また、Week 36、Week 48 では、それぞれ 34.1（11.13）pg/mL、34.2（13.52）pg/mL であった（参考 5.3.5.2-3 Table 14.2.1.3）。ベースラインからの変化量の最小二乗平均値は Week 24 で統計的に有意であった（p=0.0008）が、Week 48 では有意ではなかった（p=0.3119）。

Figure 7.3.1-2 血清 1,25(OH)$_2$D 濃度の推移（個体別値及び平均値±標準誤差）（薬力学解析対象集団）



Source: 参考 5.3.5.2-3 Figure 14.2.1.10

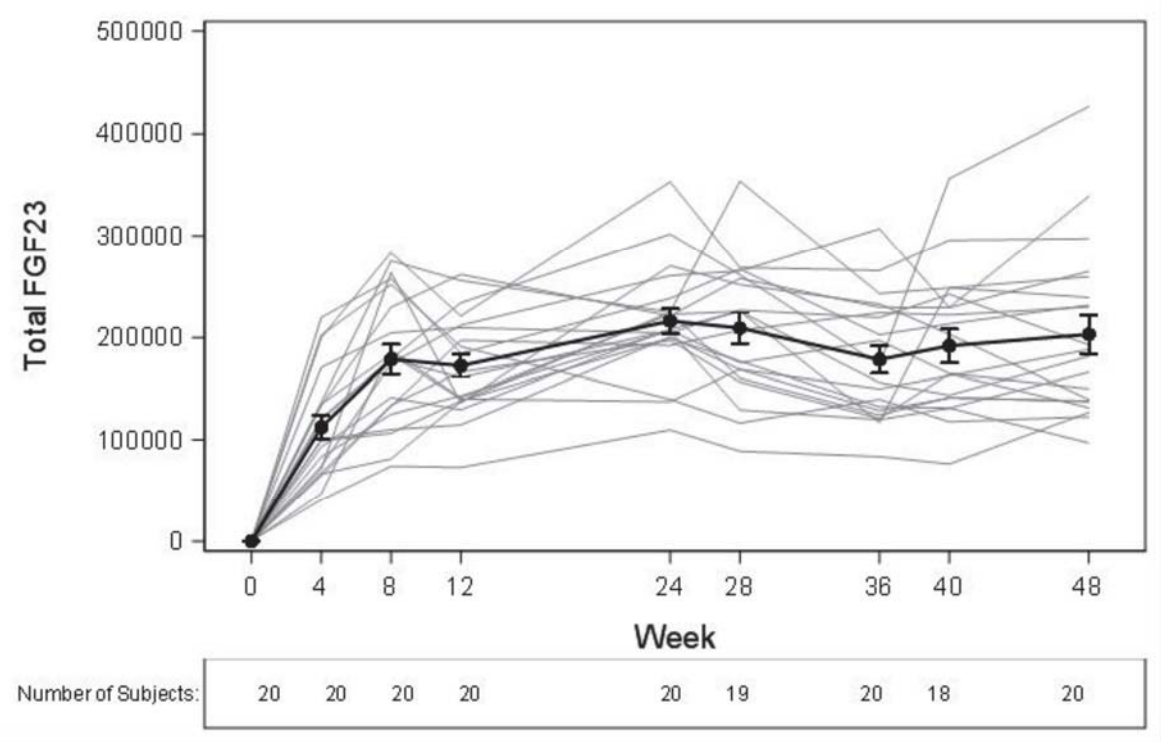
3）intact PTH

intact PTH の平均値（標準偏差）は、ベースラインでは基準上限値以上の 110.8（43.70）pg/mL であり、KRN23 投与後は Week 48 まで上昇することなく、Week 48 では 99.2（36.78）pg/mL であった（参考 5.3.5.2-3 Table 14.2.1.3）。

4）血清中 Total FGF23 及び Free FGF23

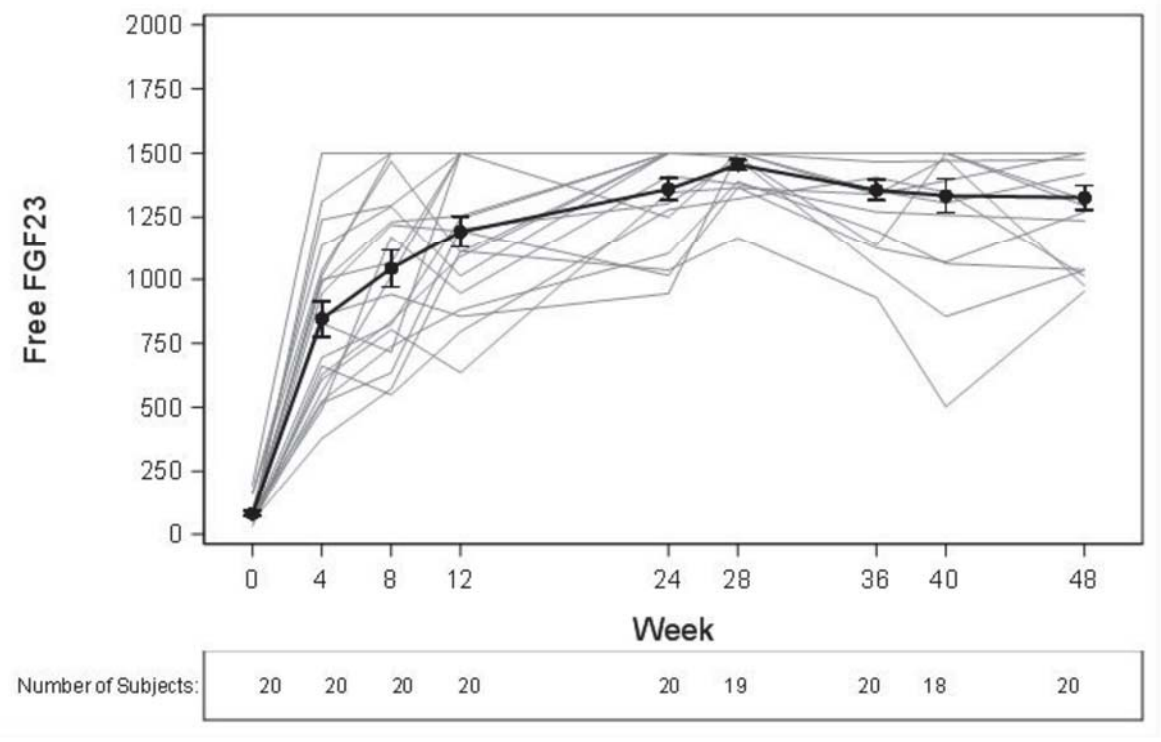
各評価時点での個々の被験者の血清中 total FGF23 濃度推移及び平均値（±標準誤差）の推移をFigure 7.3.1-3に、個々の被験者の血清中 free FGF23 濃度推移及び平均値（±標準誤差）の推移をFigure 7.3.1-4に示した。血清中 total FGF23 濃度の平均値（標準偏差）は、ベースラインの 262.9（227.02）pg/mL から Week 48 では 202990.2（83719.14）pg/mL まで上昇した。血清中 free FGF23 濃度の平均値（標準偏差）は、血清中 free FGF23 濃度の定量上限が 1500 pg/mL であり、Week 48 では 9 名（45.0%）が定量上限に到達又は上限を超えたため、実際の平均値は算出できなかったが、ベースラインの 81.9（42.33）pg/mL から Week 48 では推定平均値（標準偏差）として 1326.3（210.82）pg/mL まで上昇した（参考 5.3.5.2-3 Table 14.2.1.3）。なお、これら 9 名の血清中 free FGF 濃度は 1500 pg/mL と算出した。

Figure 7.3.1-3 血清中 total FGF23 濃度（pg/mL）の推移（個体別値及び平均値±標準誤差）（薬力学解析対象集団）



Source: 参考 5.3.5.2-3 Figure 14.2.1.8.1

Figure 7.3.1-4 血清中 free FGF23 濃度（pg/mL）の推移（個体別値及び平均値±標準誤差）（薬力学解析対象集団）

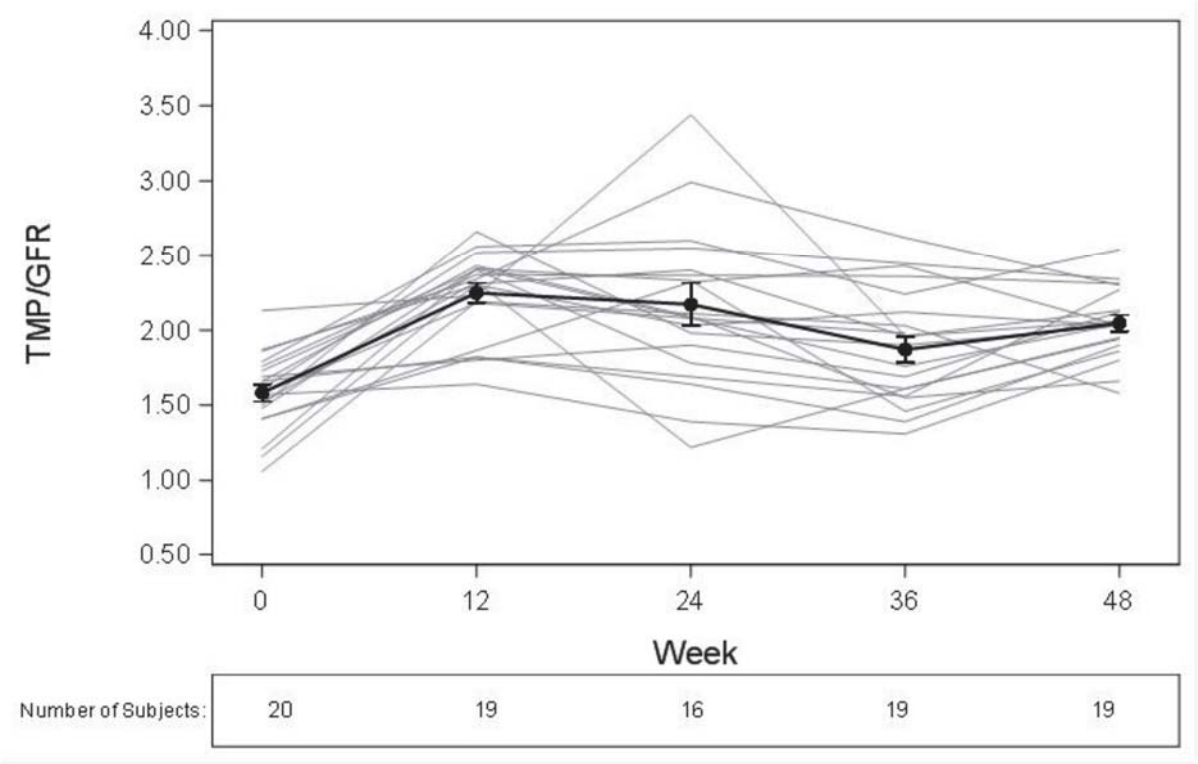


Note Free FGF23 values greater than the upper limit of quantification (1500 pg/mL) were reported as 1500 pg/mL.
Source: 参考 5.3.5.2-3 Figure 14.2.1.8.2

5）TmP/GFR

個々の被験者の 2 時間蓄尿による尿中 TmP/GFR 及び TmP/GFR（平均値±標準誤差）の推移を Figure 7.3.1-5に示した。本治験では、2 時間蓄尿による尿中 TmP/GFR は、トラフ値のみの測定であったものの、KRN23 投与によりベースラインから有意に改善した。2 時間蓄尿による尿中 TmP/GFR は、ベースラインでは 1.583 mg/dL（範囲：1.06～2.13 mg/dL）であり、Week 12、24、36、48 では、ほとんどの被験者でベースラインから上昇した（参考 5.3.5.2-3 Table 14.3.5.2.2）。

Figure 7.3.1-5　TmP/GFR の推移（個体別値及び平均値±標準誤差）（薬力学解析対象集団）



Note: n = 16 at Week 24 because the laboratory cancelled four samples due to insufficient centrifugation
Source: 参考 5.3.5.2-3 Figure 14.3.5.1

6）TRP

ベースライン及び Week 48 の 2 時間蓄尿による TRP の平均値は、それぞれ 0.783（範囲：0.66～0.96）及び 0.795（範囲：0.64～0.90）であった（参考 5.3.5.2-3 Table 14.3.5.2.2）。

7）その他の薬力学的評価結果

ベースラインから Week 48 まで、2 時間蓄尿のリン量、カルシウム量、クレアチニン及びカルシウム／クレアチニン比に臨床的に意義のある変化は認められなかった（参考 5.3.5.2-3 Table 14.3.5.2.1, Table 14.3.5.2.2）。

また、ベースラインから Week 48 まで、24 時間蓄尿のリン又はカルシウムのパラメータに臨床的に意義のある変化は認められなかった（参考 5.3.5.2-3 Table 14.3.5.3）。

9）骨代謝マーカー

骨代謝マーカーの要約をTable 7.3.1-3に示した。P1NP の最小二乗平均値（標準誤差）は、Week 24 及び Week 48 では、それぞれベースラインから 102.27%（14.793%）及び 72.45%（10.333%）

上昇した（いずれも p<0.0001）。また、CTx の最小二乗平均値（標準誤差）は、Week 24 及び Week 48 では、それぞれベースラインから 46.89%（11.492%）（p<0.0001）及び 17.63%（7.660%）（p=0.0214）上昇した。このことから、KRN23 投与により Week 48 まで骨リモデリングが増加したことが示されたが、骨吸収と骨形成のバランスは骨形成の方へシフトした。ALP の最小二乗平均値（標準誤差）は、Week 48 ではベースラインから 0.92%（3.765%）（p=0.8070）上昇し、血清中 BALP の最小二乗平均値は、Week 48 ではベースラインから 5.22%（4.648 %）（p=0.2615）低下した。

Table 7.3.1-3 骨代謝マーカーの要約（薬力学解析対象集団）

Visit Statistics	P1NP (ng/mL)	CTx (pg/mL)	ALP (U/L)	BALP (µg/L)
Baseline (n=20)				
Mean (SD)	76.5 (41.58)	732.4 (404.01)	131.1 (50.50)	31.26 (18.528)
Week 24 (n=20[a])				
Mean (SD)	149.0 (102.37)	1093.8 (704.70)	145.8 (60.18)	36.23 (23.069)
Mean (SD) Change From Baseline	+72.5 (79.28)	+339.0 (544.76)	+14.7 (25.69)	+3.65 (9.394)
LS Mean (SE) Percent Change From Baseline[b]	+102.27 (14.793)	+46.86 (11.492)	+11.41 (3.801)	+14.14 (5.948)
p-value[b]	< 0.0001	< 0.0001	0.0027	0.0174
Week 48 (n=20)				
Mean (SD)	120.9 (50.99)	777.9 (317.11)	129.1 (47.28)	28.29 (16.567)
Mean (SD) Change From Baseline	+44.5 (32.88)	+45.5 (365.59)	−2.0 (28.56)	−2.97 (10.770)
LS Mean (SE) Percent Change From Baseline[b]	+72.45 (10.333)	+17.63 (7.660)	+0.92 (3.765)	−5.22 (4.648)
p-value[b]	< 0.0001	0.0214	0.8070	0.2615

ALP = alkaline phosphatase; BALP = bone-specific ALP; CTx = carboxy terminal cross-linked telopeptide of type I collagen; GEE = generalized estimation equation; and P1NP = procollagen type 1 N-terminal propeptide, SD = standard deviation, SE = standard error

a: n=18 (CTx and BALP)

b: LS Mean, SE, and 2-sided p-values are from a GEE model that includes the change from baseline as the dependent variable, time as the categorical variable and adjusted for baseline measurement, with compound symmetry covariance structure.

Source: 参考 5.3.5.2-3 Table 14.3.5.6

7.3.2 PRO

1）BPI

ベースラインでの「過去 24 時間で感じた最も強い痛み」のスコアの平均値は 6.6（範囲：3～10）であり、重度の痛み（スコア 7 以上）と報告した被験者は 9 名（45.0%）であった（参考 5.3.5.2-3 Listing 16.2.6.8.1）。Week 48 では、BPI-SF の全 3 項目がベースラインから低下したことから、KRN23 投与中の BPI-SF スコアの持続的な低下が示された（参考 5.3.5.2-3 Table 14.2.1.5）。

2）WOMAC

ベースラインでの WOMAC スコアの平均値は、痛みが 40（範囲：5～70）、こわばりが 49.4（範囲：25～75）、身体機能が 40.5（範囲：7～76）であった（参考 5.3.5.2-3 Table 14.2.1.7）。Week 48 では、痛み、こわばり、身体機能のいずれのスコアも、ベースラインから低下した。

3）SF-36v2

ベースラインでは、身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み及び身体的側面のスコアが低かったが、身体的側面の平均スコアは、ベースラインの 33.11（範囲：18.6～52.3）から Week 48 では 37.13（範囲：20.1～53.7）まで増加した。更に、Week 48 では、身体機能及び体の痛みのスコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、いずれも増加を示した。これらの結果から、KRN23 投与中、身体的側面のスコアの持続的な増加が示された。

ベースラインでは、精神的側面の平均スコアはおおむね正常であった。心の健康のスコアは、ベースラインから Week 48 まで顕著な変化は認められなかった。

7.3.3 運動検査

1）6MWT

6MWT の平均値は、ベースラインの 322.40 m（範囲：80.0～639.0 m）から Week 48 では 352.00 m（範囲：160.0～589.0 m）に増加した（参考 5.3.5.2-3 Table 14.2.1.13）。予測値に対する割合は、ベースラインの 48.47%（範囲：12.7～96.9%）から Week 48 では 53.09%（範囲：27.2～89.7%）に増加した。これらの結果から、KRN23 投与中の 6MWT の持続的な改善が示された。

2）TUG テスト

TUG テストの平均値は、ベースラインの 12.75 秒（範囲：6.2～24.9 秒）から Week 48 では 10.41 秒（範囲：5.6～16.9 秒）に減少した（参考 5.3.5.2-3 Table 14.2.1.12）。この結果から、KRN23 投与中の TUG テスト結果の持続的な改善が示された。

7.3.4 症状の改善と運動性の改善の関連性

ベースラインの WOMAC のこわばりスコアが 50 未満（5 名）、50（10 名）及び 50 超（5 名）であった被験者では、Week 48 の 6MWT のベースラインからの平均変化量は、それぞれ+10.0、+19.1 及び+70.2 m であり、Week 48 の TUG テストのベースラインからの平均変化量は、それぞれ+0.38、−2.62、−6.25 秒であった（参考 5.3.5.2-3 Table 14.2.1.17.3, Table 14.2.1.17.2）。

Week 48 で WOMAC のこわばりスコアがベースラインから 10 以上改善した被験者 11 名（WOMAC こわばりレスポンダー）では、Week 48 の 6MWT の平均距離がベースラインから 45.2 m 増加したのに対し、Week 48 で WOMAC のこわばりスコアのベースラインからの改善が 10 未満であった被験者（WOMAC こわばりノンレスポンダー）では、平均 14.0 m の増加にとどまった（参考 5.3.5.2-3 Table 14.2.1.18）。また、WOMAC こわばりレスポンダーでは、Week 48 の TUG テストでベースラインから平均 4.0 秒減少したのに対し、WOMAC こわばりノンレスポンダーでは、平均 1.5 秒の減少にとどまった。

Week 48 で BPI-SF の最も強い痛みのスコアが 2 ポイント以上減少した被験者 10 名では、Week 48 の 6MWT の平均距離がベースラインから 50.90 m 増加したのに対し、スコアの減少が 2 ポイント未満であった被験者では、8.30 m の増加にとどまった（参考 5.3.5.2-3 Table 14.2.1.18）。

7.3.5 薬物動態

Week 48 の KRN23 濃度の平均値（標準偏差）は、4770.73（2348.153） ng/mL（範囲：1615.9～9500.0 ng/mL 以上（定量上限））であった（参考 5.3.5.2-3 Table 14.99.3.7.1, Listing 16.99.2.5.1）。

7.3.6 安全性

1）KRN23 の曝露状況

KRN23 の曝露状況及び Week 48 までの用量の要約をそれぞれ参考 5.3.5.2-3 Table 14.1.3.1 及び参考 5.3.5.2-3 Table 14.1.3.2 に示した。データカットオフ時点における KRN23 の投与回数の中央値は 16.5 回（範囲：13～18 回）であった。体重に基づく用量の中央値は、ベースラインでは 0.80 mg/kg、Week 48 までの投与期間中は、0.60 mg/kg 又は 0.80 mg/kg であった。

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 7.3.6-1に示した。

有害事象は 20 名中 19 名（95.0%）に発現し、副作用は 9 名（45.0%）に発現した。重篤な有害事象は 6 名（30.0%）に発現し、重篤な副作用は 1 名（5.0%）に発現した。Grade 3 又は 4 の有害事象は 5 名（25.0%）に発現した。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、死亡又は Grade 5 の有害事象も認められなかった。

Table 7.3.6-1　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	Total (N=20)	
Category	Events n	Subjects n (%)
All Adverse Events	198	19 (95.0)
Treatment-Emergent Adverse Events[a]	185	19 (95.0)
Related Adverse Events[b]	34	9 (45.0)
Serious Adverse Events	6	6 (30.0)
Related Serious Adverse Events	1	1 (5.0)
Grade 3 and 4 Adverse Events	7	5 (25.0)
Adverse Events Leading to Discontinuation	0	0 (0.0)
Adverse Events Leading to Death	0	0 (0.0)

a: An adverse event that occurred on or after the first KRN23 dose.
b: Adverse events classified by the investigator as possibly related, probably related, or definitely related.
Source: 参考 5.3.5.2-3 Table 14.3.1.1

本治験で発現した有害事象を SOC 及び PT 別に集計しTable 7.3.6-2に示した。事象別では「関節痛」が最も多く 8 名（40.0%）に発現し、次いで、「四肢痛」が 6 名（30.0%）、「背部痛」、「鼻咽頭炎」が各 5 名（25.0%）、「転倒」、「頭痛」が各 4 名（20.0%）、「注射部位反応」、「上気道障害」、「嘔吐」が各 3 名（15.0%）に発現した。

Table 7.3.6-2 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

SOC PT	Total （N=20） n（%）
Subjects with any Treatment-Emergent Adverse Event	19 (95.0)
筋骨格系および結合組織障害	16 (80.0)
関節痛	8 (40.0)
四肢痛	6 (30.0)
背部痛	5 (25.0)
骨痛	2 (10.0)
筋痙縮	2 (10.0)
筋骨格系胸痛	2 (10.0)
筋骨格痛	2 (10.0)
筋肉痛	2 (10.0)
骨病変	1 (5.0)
関節硬直	1 (5.0)
筋骨格硬直	1 (5.0)
骨炎	1 (5.0)
変形性関節症	1 (5.0)
骨端症	1 (5.0)
骨減少症	1 (5.0)
感染症および寄生虫症	13 (65.0)
鼻咽頭炎	5 (25.0)
上気道感染	3 (15.0)
気管支炎	2 (10.0)
耳感染	2 (10.0)
尿路感染	2 (10.0)
感染性関節炎	1 (5.0)
帯状疱疹	1 (5.0)
麦粒腫	1 (5.0)
切開部位感染	1 (5.0)
医療機器使用部位関節感染	1 (5.0)
歯膿瘍	1 (5.0)
傷害、中毒および処置合併症	9 (45.0)
転倒	4 (20.0)
節足動物咬傷	1 (5.0)
大腿骨骨折	1 (5.0)
手骨折	1 (5.0)
靭帯捻挫	1 (5.0)
処置による高血圧	1 (5.0)
処置による疼痛	1 (5.0)
サンバーン	1 (5.0)
歯牙破折	1 (5.0)
神経系障害	9 (45.0)
頭痛	4 (20.0)
感覚鈍麻	2 (10.0)
片頭痛	2 (10.0)
失語症	1 (5.0)
手根管症候群	1 (5.0)

Table 7.3.6-2 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT	Total （N=20） n（%）
頚髄神経根障害	1 (5.0)
浮動性めまい	1 (5.0)
錯感覚	1 (5.0)
坐骨神経痛	1 (5.0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (5.0)
胃腸障害	8 (40.0)
嘔吐	3 (15.0)
便秘	2 (10.0)
悪心	2 (10.0)
腹部不快感	1 (5.0)
腹痛	1 (5.0)
下痢	1 (5.0)
消化不良	1 (5.0)
胃食道逆流性疾患	1 (5.0)
過敏性腸症候群	1 (5.0)
小腸閉塞	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (30.0)
注射部位反応	3 (15.0)
嚢胞	1 (5.0)
疲労	1 (5.0)
注射部位紅斑	1 (5.0)
注射部位疼痛	1 (5.0)
医療機器使用部位疼痛	1 (5.0)
疼痛	1 (5.0)
臨床検査	5 (25.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (10.0)
アミラーゼ増加	1 (5.0)
血中コレステロール増加	1 (5.0)
血圧低下	1 (5.0)
好酸球数増加	1 (5.0)
子宮頚部スミア異常	1 (5.0)
尿電気泳動異常	1 (5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (25.0)
気管支痙攣	1 (5.0)
咳嗽	1 (5.0)
喉頭痙攣	1 (5.0)
口腔咽頭痛	1 (5.0)
気胸	1 (5.0)
代謝および栄養障害	4 (20.0)
高コレステロール血症	2 (10.0)
高血糖	2 (10.0)
糖尿病	1 (5.0)
高カリウム血症	1 (5.0)

Table 7.3.6-2 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT	Total （N=20） n （%）
腎および尿路障害	4 (20.0)
排尿困難	1 (5.0)
血尿	1 (5.0)
高カルシウム尿症	1 (5.0)
腎結石症	1 (5.0)
尿道狭窄	1 (5.0)
生殖系および乳房障害	3 (15.0)
月経困難症	1 (5.0)
前立腺炎	1 (5.0)
精巣腫脹	1 (5.0)
外陰腟乾燥	1 (5.0)
外陰腟痛	1 (5.0)
皮膚および皮下組織障害	3 (15.0)
血管浮腫	1 (5.0)
皮膚嚢腫	1 (5.0)
多汗症	1 (5.0)
丘疹	1 (5.0)
心臓障害	1 (5.0)
心房細動	1 (5.0)
動悸	1 (5.0)
耳および迷路障害	2 (10.0)
聴力低下	1 (5.0)
耳鳴	1 (5.0)
回転性めまい	1 (5.0)
肝胆道系障害	2 (10.0)
急性胆嚢炎	1 (5.0)
脂肪肝	1 (5.0)
血管障害	2 (10.0)
高血圧	2 (10.0)
蒼白	1 (5.0)
内分泌障害	1 (5.0)
副甲状腺機能亢進症	1 (5.0)
免疫系障害	1 (5.0)
季節性アレルギー	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 (5.0)
肺腺癌	1 (5.0)
精神障害	1 (5.0)
不眠症	1 (5.0)

MedDRA version 18.1
Source: 参考 5.3.5.2-3 Table 14.3.1.2

副作用の発現状況をTable 7.3.6-3に示した。事象別では「注射部位反応」が最も多く3名（15.0%）に発現し、次いで、「関節痛」が2名（10.0%）に発現した。

Table 7.3.6-3　副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

SOC PT	Total （N=20） n（%）
Subjects with any Related Treatment-Emergent	9 (45.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (20.0)
注射部位反応	3 (15.0)
注射部位紅斑	1 (5.0)
注射部位疼痛	1 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害	3 (15.0)
関節痛	2 (10.0)
関節硬直	1 (5.0)
筋痙縮	1 (5.0)
筋骨格痛	1 (5.0)
胃腸障害	2 (10.0)
消化不良	1 (5.0)
過敏性腸症候群	1 (5.0)
悪心	1 (5.0)
臨床検査	2 (10.0)
アミラーゼ増加	1 (5.0)
好酸球数増加	1 (5.0)
内分泌障害	1 (5.0)
副甲状腺機能亢進症	1 (5.0)
腎および尿路障害	1 (5.0)
高カルシウム尿症	1 (5.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.0)
血管浮腫	1 (5.0)
血管障害	1 (5.0)
高血圧	1 (5.0)

MedDRA version 18.1
Source: 参考 5.3.5.2-3 Table 14.3.1.4

3）重症度別有害事象及び副作用発現状況

本治験で発現した有害事象の多くは重症度が Grade 1（4 名、20.0%）又は Grade 2（10 名、50.0%）であった。Grade 3 の有害事象は 4 名（20.0%）に発現し、その内訳は「頭痛」及び「四肢痛」を発現した被験者が 1 名、「筋骨格系胸痛」及び「γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加」を発現した被験者が 1 名、「医療機器使用部位関節感染」を発現した被験者が 1 名、「肺腺癌」を発現した被験者が 1 名であった（参考 5.3.5.2-3 Table 14.3.1.6）。また、Grade 4 の有害事象として、1 名（5.0%）に「血管浮腫」が発現し、KRN23 との因果関係が否定されなかった。Grade 5 の有害事象は発現しなかった。

4）死亡に至った有害事象

本治験では、死亡に至った有害事象は発現しなかった。

5）その他の重篤な有害事象

本治験では、その他の重篤な有害事象は 6 名（30.0%）に発現し、内訳は「小腸閉塞」、「急性胆嚢炎」、「医療機器使用部位関節感染」（人工関節によるもの）、「筋骨格系胸痛」、「肺腺癌」、「血管浮腫」が各 1 名（0.5%）であった（参考 5.3.5.2-3 Table 14.3.1.3）。このうち、

「血管浮腫」は KRN23 と「Possibly related」と判定され、その他の事象は KRN23 と「Not related」又は「Unlikely related」と判定された。その他の重篤な有害事象を発現した 6 名はいずれも KRN23 の投与を変更せず、本治験を継続した。各被験者で発現した重篤な有害事象の詳細情報を以下に示した。

（1）被験者番号：[redacted]（血管浮腫）

被験者番号 [redacted]（68 歳、女性）は、高血圧、不安、甲状腺機能低下症、高コレステロール血症、下肢静止不能症候群及び過活動性膀胱の病歴があり、サルファ剤に対するアレルギー歴を有していた。被験者は高血圧に対し、リシノプリル（20[redacted] 年開始、40 mg／日）、メトプロロール、アムロジピンを、感染性切開部に対してセファレシンを併用薬として使用していた。また、用途は不明であるが、エソメプラゾール、シンバスタチン、ビタミン B12、鉄剤、パラキセチン、レボチロキシン及びヒドロモルフォンを用いていた。

20[redacted]年中頃、リシノプリルの用量が 20 mg／日に変更された。厄介な空咳について、被験者のプライマリーケア医師と相談した後、リシノプリルと咳嗽の関連性を確かめるため、20[redacted] 年 1 月にリシノプリルが中止された。20[redacted]年 2 月 10 日、高血圧のコントロール不良のため、リシノプリル 20 mg が再開された。被験者は、20[redacted]年 7 月 1 日から 7 月 11 日まで、イブプロフェン 400 mg 錠を 3 回／日服用したと報告した。20[redacted] 年 7 月 8 日、KRN23 0.3 mg/kg Q4W で投与が開始された。20[redacted] 年 7 月 19 日、被験者は、Medtronic SynchroMed II 40 mL pump を腹部に埋め込まれた。20[redacted] 年 8 月 1 日午前 10 時 30 分、被験者はリシノプリル 20mg を経口投与され、午前 11 時 03 分に KRN23 の投与を受けた。同日の追跡調査中、pump が埋め込まれた右上腹部の切れ目内部が軽度軟化し、周囲に軽度紅斑を有していると指摘された。同日、被験者はセファレシン 500 mg を 2 カプセル服用したが、1 カプセルを吐き出した。後日、被験者は過去にセファロスポリンの治療を受けていたことが判明した。20[redacted] 年 8 月 2 日午前 2 時、被験者はトイレへ行くために目覚めた際、喉がきつく感じた。被験者は、顔が非常に腫脹し、舌が口から突出しているのを確認した。喉は更にきつくなり、被験者の夫が救急サービスに電話した。被験者は、救急車内でジフェンヒドラミン及びエピネフリンの IV 投与を受けた。病院へ到着するまでの 19 分間にジフェンヒドラミンが追加投与された。被験者は観察下に置かれた。リシノプリルは中止され、その他の薬剤はすべて継続された。被験者は救急処置室での観察中、セファレシンの投与を継続されたが、問題は生じなかった。救急処置室のスタッフは、血管浮腫の被疑薬はリシノプリルだと感じた。血管浮腫の発現に関連した蕁麻疹は認められなかった。血管浮腫は同日に消失・回復したと考えられた。KRN23 の投与は変更されず、継続された。20[redacted]年 8 月 31 日、被験者が経過観察のために一晩滞在した臨床研究センターにて、血管浮腫発現後の KRN23 の初回投与として、血管浮腫発現前と同用量が投与された。投与に先立ち、静脈アクセスが確保され、静脈アクセスは退院まで必要に応じて使用するために残された。ベッド脇には緊急用の治療薬が準備された。被験者は KRN23 投与再開後、有害事象を発現することなく退院した。

治験責任医師は、血管浮腫を Grade 4 と判定し、KRN23 及びリシノプリルいずれも「Possibly related」と判断した。薬剤関連性の血管浮腫を引き起こす薬剤の一つとして知られるアンジオテンシン変換酵素阻害薬のリシノプリルが投与されており、被験者は過敏性反応を再発することなく KRN23 の投与が継続されたことから、治験依頼者は、当該事象とリシノプリルの関連性を「Related to」と判断し、KRN23 の関連性を「Unlikely related」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	Outcome [a]	AE Severity	Relation to Study Drug [b]	Action Taken With Study Drug [c]
臨床検査／血中クレアチニン増加	20[redacted]/5/8	20[redacted]/5/21	REC	Mild	NR	NA
代謝および栄養障害／脱水	20[redacted]/5/8	20[redacted]/5/21	REC	Mild	NR	NA
筋骨格系および結合組織障害／筋肉痛	20[redacted]/7/31	20[redacted]/8/1	REC	Mild	NR	DNC
神経系障害／感覚鈍麻	20[redacted]/12/1	20[redacted]/2/22	REC	Mild	NR	DNC
神経系障害／錯感覚	20[redacted]/12/1	20[redacted]/2/22	REC	Mild	NR	DNC
呼吸器、胸郭および縦隔障害／咳嗽	20[redacted]	20[redacted]/2	REC	Mild	NR	DNC
皮膚および皮下組織障害／丘疹	20[redacted]/1/15	−	NR	Mild	NR	DNC
感染症および寄生虫症／上気道感染	20[redacted]/2/15	20[redacted]/2/22	REC	Mild	NR	DNC
神経系障害／手根管症候群	20[redacted]/2/22	20[redacted]/2/26	REC	Mild	NR	DNC
一般・全身障害および投与部位の状態／嚢胞	20[redacted]/2/22	20[redacted]/2/22	REC	Mild	NR	DNC
傷害、中毒および処置合併症／処置による疼痛	20[redacted]/2/22	20[redacted]/2/26	REC	Mild	NR	DNC
腎および尿路障害／血尿	20[redacted]/3/12	20[redacted]/6//17	REC	Mild	NR	DNC
腎および尿路障害／尿道狭窄	20[redacted]/3/18	−	NR	Mild	NR	DNC
感染症および寄生虫症／尿路感染	20[redacted]/6/25	20[redacted]/7/9	REC	Mild	NR	DNC
感染症および寄生虫症／切開部位感染	20[redacted]/8/1	20[redacted]/8/11	REC	Mild	NR	DNC

MedDRA Version 18.1.
a: REC = Recovered; NR = Not Yet Recovered; DIS = Discontinued from study; RS = Recovered with Sequelae; DI = Death; Unk = Unknown.
b: NR = Not Related; PNR = Probably Not Related; POR = Possibly Related; PRR = Probably Related; R = Related;
c: INC = Dose Increased; RED = Dose Reduced; INT = Drug Interrupted; WID = Drug Withdrawn; DNC=Dose Not Changed; NA = Not Applicable; Unk = Unknown;
Source: 参考 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7.1

（2）被験者番号：[redacted]（肺腺癌）

被験者番号 [redacted]（58 歳、男性）は、テストステロン低値及び詳細不明の睡眠障害の病歴を有していた。被験者は、タバコ又は無煙タバコの喫煙経験はなかったが、父方に肺癌の家族歴があった。被験者はテストステロンゲル、オキシコドン、ジクロフェナク、ビタミン D3、メラトニンを含む併用薬を用いていた。

本治験のスクリーニング期間中である 20[redacted] 年 3 月 20 日、被験者の胸郭前後 X 線画像上に左肺結節が認められた。20[redacted] 年 3 月 26 日、KRN23 1.0 mg/kg Q4W で SC 投与が開始された。20[redacted] 年 7 月 17 日に入院直前の KRN23 として、1.0 mg/kg（1 日量）が投与された。20[redacted] 年 4 月 24 日、結節の存在を確認するため、後方－前方側面の胸部 X 線検査が実施された。20[redacted] 年 5 月 1 日、コンピューター画像診断（CT）により、左下肺葉上区に部分的に分葉した 2.0×1.5 cm の結節を有することが確認された。20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から臨床試験に先立って実施された 2 つの心臓石灰化の検査から、同じ病変の存在が証明された。結節は 20[redacted]年の 1.7×1.3 cm から成長していた。20[redacted]年 6 月 1 日、CT ガイド下針生検が行われた。病変に異型腺管を有する顕著な線維性間質が確認され、腺癌が疑われた。20[redacted] 年 7 月 29 日、直近の KRN23 投与 12 日後に被験者は入院し、肺腺癌（腺房優位）のため、左下肺葉の胸腔鏡下切除術が行われた。20[redacted] 年 8 月 2 日、状態良好で退院した。20[redacted] 年 8 月 5 日、左下肺葉の病変に対する最後の外科病理

学の結果、腺癌陽性であり、腫瘍細胞変化を伴う腺房優位、AJCC 分類のステージ pT1a、N0、ステージ 1A であった。肺腺癌後も KRN23 投与は変更しなかった。治験責任医師等は、肺腺癌を Grade 3、KRN23 と「Not related」と判断した。治験依頼者は当該事象と KRN23 の関連性を「Not related」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	Outcome [a]	AE Severity	Relation to Study Drug [b]	Action Taken With Study Drug [c]
筋骨格系および結合組織障害／関節痛	20[redacted]/4/5	−	NR	Moderate	POR	DNC
筋骨格系および結合組織障害／筋痙縮	20[redacted]/4/20	−	NR	Moderate	POR	DNC
呼吸器、胸郭および縦隔障害／気胸	20[redacted]/6/1	20[redacted]/6/9	REC	Moderate	NR	DNC
筋骨格系および結合組織障害／関節痛	20[redacted]/6/16	20[redacted]/7/14	REC	Moderate	NR	DNC
代謝および栄養障害／高血糖	20[redacted]/6/18	−	NR	Mild	NR	DNC
心臓障害／心房細動	20[redacted]/7/29	20[redacted]/7/30	REC	Moderate	NR	DNC
神経系障害／頭痛	20[redacted]/8	20[redacted]/9/24	REC	Moderate	PNR	DNC
筋骨格系および結合組織障害／変形性関節症	20[redacted]/12/4	−	NR	Moderate	NR	DNC
筋骨格系および結合組織障害／関節痛	20[redacted]/12/28	−	NR	Mild	PNR	DNC
感染症および寄生虫症／耳感染	20[redacted]/2/17	20[redacted]/2/21	REC	Mild	NR	DNC
代謝および栄養障害／高コレステロール血症	20[redacted]/8/11	−	NR	Mild	NR	DNC
代謝および栄養障害／高カリウム血症	20[redacted]/8/11	−	NR	Mild	NR	DNC

MedDRA Version 18.1.
a: REC = Recovered; NR = Not Yet Recovered; DIS = Discontinued from study; RS = Recovered with Sequelae; DI = Death; Unk = Unknown.
b: NR = Not Related; PNR = Probably Not Related; POR = Possibly Related; PRR = Probably Related; R = Related;
c: INC = Dose Increased; RED = Dose Reduced; INT = Drug Interrupted; WID = Drug Withdrawn; DNC=Dose Not Changed; NA = Not Applicable; Unk = Unknown;
Source: 参考 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7.1

（3）被験者番号：[redacted]（急性胆嚢炎）

被験者番号 [redacted]（54 歳、女性）は、肥満、糖尿病等の病歴を有していた。被験者はリシノプリル、メトホルミン、オキシコドン／アセトアミノフェン、シクロベンザプリン、カリソプロドールの併用薬を用いていた。

20[redacted]年 5 月 28 日、スクリーニング時の X 線検査で、初めて胆石が発見されたが、被験者は特に症状を訴えなかった。20[redacted] 年 5 月 29 日、被験者は KRN23 1.0 mg/kg Q4W で SC 投与が開始された。入院直前の KRN23 投与は 20[redacted] 年 8 月 21 日であった。20[redacted]年 8 月 26 日、重度の側腹部痛と重度の右上腹部心窩部痛のため、入院した。超音波検査の結果、胆嚢の炎症を伴わない胆石症であり、翌日、術中胆嚢造影により腹腔鏡下胆嚢摘出術が行われた。胆嚢は著しく肥厚し、炎症して浮腫を起こしていた。術後、胆石症を伴う急性胆嚢炎と診断された。20[redacted]年 8 月 29 日、急性胆嚢炎は消失・回復し、退院した。当該事象により KRN23 投与は変更しなかった。治験責任医師等は、急性胆嚢炎は Grade 2 であり、KRN23 と「Unlikely related」と判断した。治験依頼者は当該事象と KRN23 は「Unlikely related」と判断した。なお、当該被験者で発現したその他の有害事象はなかった。

（4）被験者番号：[redacted]（筋骨格系胸痛）

被験者番号[redacted]（42 歳、女性）は、下肢静止不能症候群、季節性環境アレルギー、喘息、高血圧、不眠症、変性関節疾患、痛み（全般的及び変性関節疾患）、悪心、腎結石の病歴を有していた。被験者は、カルビドパーレボドパ、プレガバリン、ガバペンチン、ロピニロール、ドロナビロール、ジフェンヒドラミン塩酸塩、サルブタモール、フルチカゾンプロピオン酸エステル／サルメテロール、ナプロキセンナトリウム、メトプロロール、ヒドロクロチアジド、リシノプリル、オンダンセトロン、ロラゼパム、ロラタジン、ヒドロコドン／アセトアミノフェン、イブプロフェン、アセトアミノフェンの併用薬を用いていた。

20[redacted] 年 5 月 15 日、KRN23 1.0 mg/kg Q4W で SC 投与が開始された。入院直前の KRN23 投与は 20[redacted]年 11 月 24 日であった。20[redacted]年 12 月 9 日、被験者は急性胸痛と発話困難（表出性失語症）の症状により救急救命室を受診した。連続心電図及び連続トロポニンの結果は正常であった。MRI 検査及び Magnetic Resonance Angiography 検査の結果、神経学的検査の結果も正常であった。被験者の発話は異常なく、ゆったりとし、失語症ではなかった。20[redacted]年 12 月 10 日に行ったレガデノソンを用いた心臓核医学ストレス検査の結果、中～高リスクであったため、被験者は入院した。翌日の心臓カテーテルの結果、冠状動脈及び左室拡張期圧はいずれも正常であった。入院中、血圧の上昇は認められなかった。被験者は再現性のある胸壁痛を有したので、胸痛の原因は肋軟骨炎である可能性が考えられた。非ステロイド性の抗炎症薬の服用並びにメトプロロール及びリシノプリルによる高血圧コントロールの継続が勧められた。20[redacted]年 12 月 12 日、被験者は退院した。被験者の胸痛は大きく改善し、息切れ、悪心、発汗及び腹痛は訴えなかった。20[redacted] 年 12 月 21 日、胸痛は完全に消失・回復したと考えられた。当該事象により、KRN23 投与は変更されなかった。治験責任医師等は、胸痛は Grade 3 であり、KRN23 と「Not related」と判断した。治験依頼者は、当該事象は KRN23 と「Unlikely related」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	Outcome [a]	AE Severity	Relation to Study Drug [b]	Action Taken With Study Drug [c]
一般・全身障害および投与部位の状態／注射部位反応	20[redacted]/5/15	20[redacted]/5/16	REC	Mild	R	DNC
一般・全身障害および投与部位の状態／注射部位反応	20[redacted]/6/19	20[redacted]/6/21	REC	Mild	R	DNC
一般・全身障害および投与部位の状態／注射部位反応	20[redacted]/7/10	20[redacted]/7/10	REC	Mild	R	DNC
感染症および寄生虫症／鼻咽頭炎	20[redacted]/7/22	20[redacted]/8/22	REC	Mild	NR	DNC
臨床検査／γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	20[redacted]/8/7	－	NR	Severe	PNR	DNC
一般・全身障害および投与部位の状態／注射部位反応	20[redacted]/8/7	20[redacted]/8/8	REC	Mild	R	DNC
一般・全身障害および投与部位の状態／注射部位反応	20[redacted]/9/4	20[redacted]/9/6	REC	Mild	R	DNC
筋骨格系および結合組織障害／関節痛	20[redacted]/9/24	－	NR	Moderate	NR	DNC
筋骨格系および結合組織障害／背部痛	20[redacted]/9/24	－	NR	Moderate	NR	DNC
胃腸障害／嘔吐	20[redacted]/9/27	－	NR	Mild	NR	DNC
一般・全身障害および投与部位の状態／注射部位反応	20[redacted]/10/1	20[redacted]/10/2	REC	Mild	R	DNC
一般・全身障害および投与部位の状態／注射部位反応	20[redacted]/10/30	20[redacted]/10/31	REC	Mild	R	DNC
神経系障害／失語症	20[redacted]/12/9	20[redacted]/12/10	REC	Mild	NR	DNC
腎および尿路障害／排尿困難	20[redacted]/12/9	20[redacted]/12/21	REC	Mild	NR	DNC

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	Outcome [a]	AE Severity	Relation to Study Drug [b]	Action Taken With Study Drug [c]
一般・全身障害および投与部位の状態／注射部位反応	20[redacted]/1/22	20[redacted]/1/22	REC	Mild	R	DNC
呼吸器、胸郭および縦隔障害／喉頭痙攣	20[redacted]/4/1	20[redacted]/5/7	REC	Mild	NR	DNC
胃腸障害／悪心	20[redacted]/4/6	20[redacted]/5/13	REC	Mild	NR	DNC
筋骨格系および結合組織障害／関節痛	20[redacted]/4/11	−	NR	Mild	NR	DNC
筋骨格系および結合組織障害／骨痛	20[redacted]/4/11	−	NR	Mild	NR	DNC
筋骨格系および結合組織障害／骨痛	20[redacted]/4/11	−	NR	Mild	NR	DNC
臨床検査／血圧低下	20[redacted]/6/10	20[redacted]/7/7	REC	Mild	NR	DNC
一般・全身障害および投与部位の状態／注射部位反応	20[redacted]/6/10	20[redacted]/6/10	REC	Mild	R	DNC
一般・全身障害および投与部位の状態／注射部位反応	20[redacted]/7/7	20[redacted]/7/7	REC	Mild	R	DNC
筋骨格系および結合組織障害／関節痛	20[redacted]/8/2	−	NR	Mild	NR	DNC
傷害、中毒および処置合併症／転倒	20[redacted]/8/2	20[redacted]/8/2	REC	Mild	NR	DNC
筋骨格系および結合組織障害／四肢痛	20[redacted]/8/2	−	NR	Mild	NR	DNC

MedDRA Version 18.1.
a: REC = Recovered; NR = Not Yet Recovered; DIS = Discontinued from study; RS = Recovered with Sequelae; DI = Death; Unk = Unknown.
b: NR = Not Related; PNR = Probably Not Related; POR = Possibly Related; PRR = Probably Related; R = Related;
c: INC = Dose Increased; RED = Dose Reduced; INT = Drug Interrupted; WID = Drug Withdrawn; DNC=Dose Not Changed; NA = Not Applicable; Unk = Unknown;
Source: 参考 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7.1

（5）被験者番号：[redacted]（小腸閉塞）

被験者番号 [redacted]（70 歳、女性）は、腹部手術の病歴を有していた。被験者の併用薬情報は提供されなかった。20[redacted] 年 6 月 4 日、KRN23 1.0 mg/kg Q4W で SC 投与が開始された。入院直前の KRN23 投与は、20[redacted] 年 1 月 12 日であった。20[redacted]年 2 月 4 日、被験者は小腸閉塞により入院し、絶食による腸管安静、静脈内輸液、経鼻胃管減圧等の治療を受けた。入院中、その他の追加治療は受けなかった。臨床検査結果は入手できなかった。被験者は排便があり症状が改善した。20[redacted]年 2 月 6 日、小腸閉塞は消失・回復し、被験者は退院した。当該事象により KRN23 投与は変更しなかった。治験責任医師等は、小腸閉塞を Grade 2、KRN23 と「Unlikely related」と判断し、腹部手術による癒着から小腸閉塞が発現した経験があったと指摘した。治験依頼者は、当該事象は KRN23 と「Unlikely related」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	Outcome [a]	AE Severity	Relation to Study Drug [b]	Action Taken With Study Drug [c]
感染症および寄生虫症／尿路感染	20[redacted]/6/12	20[redacted]/6/17	REC	Mild	NR	DNC
胃腸障害／腹痛	20[redacted]/2/3	20[redacted]/2/3	REC	Mild	NR	DNC
胃腸障害/嘔吐	20[redacted]/2/3	20[redacted]/2/3	REC	Mild	NR	DNC
代謝および栄養障害／高コレステロール血症	20[redacted]/3/19	－	RR	Mild	NR	DNC

MedDRA Version 18.1
a: REC = Recovered; NR = Not Yet Recovered; DIS = Discontinued from study; RS = Recovered with Sequelae; DI = Death; Unk = Unknown.
b: NR = Not Related; PNR = Probably Not Related; POR = Possibly Related; PRR = Probably Related; R = Related;
c: INC = Dose Increased; RED = Dose Reduced; INT = Drug Interrupted; WID = Drug Withdrawn; DNC=Dose Not Changed; NA = Not Applicable; Unk = Unknown;
Source: 参考 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7.1

（6）被験者番号：[redacted]（医療機器使用部位関節感染）

被験者番号 [redacted]（55 歳、女性）は、人工右膝関節全置換、人工関節スペーサーの大きさを変更し、大腿骨とのアライメントを改善する追加手術、歯牙清掃、歯膿瘍の病歴を有していた。被験者は、サルブタモール、ブデソニド、フォルモテロール、アセトアミノフェン、医療大麻を含有するクリーム、モルヒネ硫酸塩、オキシコドン、ビタミン B 群、ウコン根エキス、イヌリン繊維グミサプリメント等の併用薬を用いていた。すべての併用薬の併用理由は不明であった。

20[redacted] 年 6 月 25 日、KRN23 0.3 mg/kg Q4W で SC 投与が開始された。重篤な有害事象発現直前の投与として、20[redacted] 年 3 月 3 日に KRN23 0.6 mg/kg が投与された。20[redacted] 年 3 月 6 日、急性の痛みを伴う右膝の腫れのため、救急部を受診した。被験者によると、37.5℃ の軽度発熱があった。被験者は整形外科を受診するため、救急部から自宅へ送られた。20[redacted]年 3 月 9 日、整形外科で受診し、膝（組織）の培養を行った。膝の痛みは軽減していたが、経口セファレシン（用量及び頻度は明記されていない）による治療が開始された。20[redacted]年 3 月 11 日、培養結果はレンサ球菌の増殖遅延陽性であった。20[redacted]年 3 月 15 日、右膝切開による滑膜切除術及び脛骨ポリエチレンライナー交換手術が行われ、セフトリアキソンの IV 投与が開始された。病理レポートによると、右膝滑膜の慢性な炎症及び結晶性物質を含んだ非結晶質の沈着物が大量に認められ、軟骨石灰化症（偽痛風）と一致する検査結果が示された。20[redacted] 年 3 月 18 日、被験者は退院し、膝に重点を置いた、週に 3 回、6 週間の在宅理学療法が開始された。症状は回復してきていたが、6 週間の理学療法が終了するまで、家庭保健師による抗生物質の IV 投与を継続した。20[redacted] 年 4 月 28 日、右膝人工関節の細菌感染は回復した。当該事象により、KRN23 投与は変更しなかった。治験責任医師等は、医療機器使用部位関節感染を Grade 3、KRN23 との関連性は「Not related」と判断した。また、治験責任医師等は、一過性菌血症は、最近実施した歯科処置と「Possibly related」と報告した。治験依頼者は、当該事象と KRN23 は「Not related」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	Outcome [a]	AE Severity	Relation to Study Drug [b]	Action Taken With Study Drug [c]
心臓障害／心筋梗塞	20[redacted]/6/22	−	NR	Moderate	NR	NA
心臓障害／洞性不整脈	20[redacted]/6/22	−	NR	Moderate	NR	NA
心臓障害／洞性徐脈	20[redacted]/6/22	−	NR	Moderate	NR	NA
傷害、中毒および処置合併症／転倒	20[redacted]/7/5	20[redacted]/7/5	REC	Moderate	NR	DNC
傷害、中毒および処置合併症／手骨折	20[redacted]/7/5	20[redacted]/9/17	REC	Moderate	NR	DNC
筋骨格系および結合組織障害／関節痛	20[redacted]/12/7	−	NR	Mild	PNR	DNC
筋骨格系および結合組織障害／関節痛	20[redacted]/1	−	NR	Moderate	PNR	DNC
臨床検査／アミラーゼ増加	20[redacted]/3/3	−	NR	Moderate	POR	DNC
感染症および寄生虫症／感染性関節炎	20[redacted]/3/6	20[redacted]/3/14	REC	Moderate	NR	DNC
傷害、中毒および処置合併症／処置による高血圧	20[redacted]/3/18	20[redacted]/4/29	REC	Mild	NR	DNC

MedDRA Version 18.1
a: REC = Recovered; NR = Not Yet Recovered; DIS = Discontinued from study; RS = Recovered with Sequelae; DI = Death; Unk = Unknown.
b: NR = Not Related; PNR = Probably Not Related; POR = Possibly Related; PRR = Probably Related; R = Related;
c: INC = Dose Increased; RED = Dose Reduced; INT = Drug Interrupted; WID = Drug Withdrawn; DNC=Dose Not Changed; NA = Not Applicable; Unk = Unknown;
Source: 参考 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7.1

6）他の重要な有害事象

本治験では、治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象は認められなかった。また、有害事象発現により治験薬の用量を減量した被験者は認められなかった。

7）注目すべき有害事象

注目すべき有害事象として、過敏症関連事象、高リン血症、異所性石灰化関連事象、胃腸障害関連事象、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 HLT「注射部位反応」に属する事象を集計し、その発現状況をTable 7.3.6-4に示した。注射部位反応関連事象は 4 名（20.0%）に発現した。事象別では、「注射部位反応」が 2 名（10.0%）、「注射部位反応」及び「注射部位紅斑」が 1 名（5.0%）、「注射部位疼痛」が 1 名（5.0%）に発現した。被験者番号[redacted]に「注射部位疼痛」が 1 回発現し、被験者番号 138-206 に「注射部位反応」が 3 回、「注射部位紅斑」が 1 回発現した。また、被験者番号 163-202 に「注射部位反応」が 5 回発現し、被験者番号 156-202 に「注射部位反応」が 10 回発現した。すべての事象は重症度が軽度と判定され、ほとんどの事象の持続期間は 1 日又は 2 日であった。重篤な有害事象は認められなかった。いずれの事象も治験薬と「Related」又は「Probably related」と判断された。

Table 7.3.6-4　注射部位反応関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

PT	Total (N=20) n (%)
Subjects with any Treatment Emergent Injection Site Reactions Adverse Events	4 (20.0)
注射部位反応	3 (15.0)
注射部位紅斑	1 (5.0)
注射部位疼痛	1 (5.0)

MedDRA Version 18.1.
An event is considered treatment emergent if it occurs on or after the first KRN23 dose.
Source: 参考 5.3.5.2-3 Table 14.3.1.9

過敏症関連事象

免疫原性関連事象として、MedDRA SMQ（狭域）の「過敏症」に属する事象を集計した。過敏症関連事象は 3 名（15.0%）に発現した。事象別では、被験者番号 156-201 に「血管浮腫」の重篤な有害事象が発現し（7.3.6 5）参照）、被験者番号[redacted]に上気道感染を伴う「気管支痙攣」、被験者番号[redacted]に有害事象「悪心」を伴う「咽頭痙攣」が発現した。このうち「気管支痙攣」及び「咽頭痙攣」はいずれも重症度は軽度、治験薬との関連性は「Not related」と判断された。なお、「咽頭痙攣」を発現した被験者では、当該事象の発現前後に軽度の局所注射部位反応が認められた。

高リン血症

本治験では高リン血症関連事象は発現しなかった。

異所性石灰化関連事象

「腎結石症」及び「腎石灰沈着症」の合併症を有する 1 名（被験者番号[redacted]）に重症度が軽度の「腎結石症」が発現した。当該事象は非重篤な事象であり、治験薬投与を中止することなく消失・回復し、治験薬との関連性は「Not related」と判断された。その他の被験者に異所性石灰化関連事象は発現しなかった。

胃腸障害関連事象

胃腸障害関連事象の発現状況をTable 7.3.6-5に示した。胃腸障害関連事象は 7 名（35.0%）に発現した。このうち 1 名（5%）に発現した「嘔吐」は重症度が中等度と判定されたが、その他の事象はいずれも重症度は軽度と判定された。被験者番号[redacted]に発現した「消化不良」及び「悪心」の治験薬との関連性は「Possibly related」と判断された。重篤な胃腸障害関連事象は発現しなかった。

Table 7.3.6-5　胃腸障害関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

PT	Total (N=20) n (%)
Subjects with any Treatment Emergent Gastrointestinal Adverse Events	7 (35.0)
嘔吐	3 (15.0)
便秘	2 (10.0)
悪心	2 (10.0)
腹部不快感	1 (5.0)
腹痛	1 (5.0)
下痢	1 (5.0)
消化不良	1 (5.0)
胃食道逆流性疾患	1 (5.0)

MedDRA Version 18.1.
An event is considered treatment emergent if it occurs on or after the first KRN23 dose.
Source: 参考 5.3.5.2-3 Table 14.3.1.21

下肢静止不能症候群関連事象

本治験では下肢静止不能症候群関連事象は発現しなかった。

8）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

治験期間中、血液生化学検査項目に臨床的に重要な変化は認められなかった。被験者番号 138-207 は、Week 2 に血清リン濃度が基準上限値を超え 4.9 mg/dL まで上昇したが、Week 4 に KRN23 の用量を 0.6 mg/kg から 0.3 mg/kg に減量した後は基準上限値を超えなかった。複数の被験者では、ベースラインの血清アミラーゼが中等度増加していたが、Grade 1（ベースライン）から Grade 3 以上（Week 48）に変化した被験者は認められなかった。被験者番号 [redacted] は、Week 36 に「アミラーゼ増加」の有害事象が認められ、治験責任医師等により KRN23 と「Possibly related」と判定された。

血液学的検査項目、バイタルサインに臨床的に意義のある変化は認められなかった。また、心臓超音波検査、心電図の結果、臨床的に意義のある変化は認められなかった。腎超音波検査の結果、「腎結石症」の合併症を有する被験者番号 138-201 では、Week 42 頃に「腎結石症」の有害事象が認められたが、重症度は軽度であり、治験責任医師等により KRN23 との関連性は「Probably not related」と判定された。当該事象は KRN23 投与を中止することなく回復した。

9）抗 KRN23 抗体

KRN23 投与開始後、HAHA 陰性から HAHA 陽性となった被験者は認められなかった（参考 5.3.5.2-3 Table 14.3.6.2）。ベースラインで HAHA 陽性であった被験者（1 名、5.0%）は、Week 4 及び Week 12 でも HAHA 陽性であったが、Week 24、Week 36 及び Week 48 では HAHA 陰性であった（参考 5.3.5.2-3 Listing 16.2.8.8）。当該被験者は、KRN23-INT-001 試験では HAHA 陽性であったが、KRN23-INT-002 試験では陰性であった。HAHA の薬力学に対する明らかな影響は認められなかった（参考 5.3.5.2-3 Listing 16.2.6.1）。なお、中和活性の検査は実施されていない。

7.4　結論

本治験は、KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験の長期継続投与試験として、成人 XLH 患者を対象に KRN23 を Q4W で投与したときの安全性及び薬力学を検討した。48 週間以上

の KRN23 投与により、血清リン濃度、腎臓におけるリンの再吸収、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度及び骨リモデリングの上昇が認められた。Week 24 及び Week 48 で、痛み及びこわばりのスコアがベースラインから低下した被験者では、運動機能に臨床的に意義のある改善が認められた。9 名（45.0%）に副作用が発現したものの、有害事象の重症度はおおむね軽度又は中等度であり、安全性プロファイルはこれまでに実施された試験と同様であった。以上より、成人 XLH 患者に対する KRN23 の良好なベネフィット・リスクのプロファイルが示唆された。

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）

8.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	成人 XLH 患者を対象に骨軟化症に対する KRN23 の効果を評価する非盲検、単一治療群、第 III 相臨床試験
実施国（施設数）	米国（2）、日本（3）、フランス（1）
治験期間	2015 年 12 月 23 日～実施中（データカットオフ日：2017 年 8 月 30 日）
治験の目的	**有効性に関する主要目的**： 類骨量（OV/BV）で規定したXLH関連骨軟化症の改善に対するKRN23投与の効果の検討 **有効性に関する主な副次目的**： • 成人 XLH 患者に KRN23 を投与した際の血清リン濃度上昇効果の検討 **有効性に関するその他の副次目的**： 成人 XLH 患者に KRN23 を投与した際の以下に対する効果の検討 • 類骨幅（O.Th）、類骨面（OS/BS）、骨石灰化遅延時間（MLt）を含む追加の組織形態的指標におけるベースラインからの変化率 • 骨石灰化速度（MAR）、骨石灰化面（MS/BS）、骨形成速度（BFR）等を含む骨石灰化パラメータのベースラインからの変化率 • リンの恒常性及び腎機能を反映する付加的薬力学マーカー • 骨代謝マーカーで評価した骨リモデリング **有効性に関する探索的目的**： 成人 XLH 患者に KRN23 を投与した際の以下に対する効果の検討 • 骨折／偽骨折治癒 • 骨痛や疲労を評価する PRO **薬物動態に関する目的**： 初回投与後及び定常状態での KRN23 の薬物動態の評価 **安全性に関する目的**： 成人 XLH 患者に KRN23 を投与した際の安全性及び忍容性プロファイル（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を含む）の検討
開発フェーズ	第 III 相
試験方法	本治験は、XLH に関連した骨質及び骨軟化症に対する KRN23 の効果を検討する多施設共同、非盲検、単一投与群、第 III 相臨床試験として実施した。典型的な臨床的及び生化学的特徴により裏付けられた XLH の診断を受け、過去 2 年間にわたりリン酸製剤及びビタミン D 製剤の経口投与を受けていなかった成人被験者が登録された。男女のバランスを確保するため、男女各 3 名以上の被験者が登録された。適格性が確認された被験者には、テトラサイクリン（TC）（又はデメクロサイクリン）が投与され、被験者はベースライン時及び Week 48 に、TC の投与を 2 サイクル受けた後、腸骨稜の骨生検が行われた。ベースライン時に腸骨稜の骨生検を実施し、ベースラインでの組織学的及び組織形態的評価を実施して少なくとも 8 名の被験者で骨生検検体の質を評価し、骨軟化症の存在を確認した。ベースライン時の骨生検の結果、骨軟化症の所見が得られなかった被験者は、治験を継続したが、Week 48 での骨生検は実施しなかった。その他の検査はすべて予定どおりに実施した。本治験の目的は骨質の変化を評価することであり、血清リン濃度及び骨代謝マーカー並びに FGF23 媒介プロセスに関連する薬力学マーカ

項目	内容
	ーの変化により裏付けられた、腸骨稜骨生検の組織学的及び組織形態的評価を含めた。KRN23 の更なる有効性評価のため、骨折／偽骨折の治癒並びに PRO による評価を実施した。更に、KRN23 の安全性、免疫原性、薬物動態も評価した。 KRN23 は 48 週間、Q4W で SC 投与した。48 週間の非盲検投与期を終了した被験者は、48 週間の延長投与期に KRN23 の投与を継続することとした。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：14 名 **設定根拠** 本治験では､骨軟化症の診断が確認された患者を 8 名以上含む成人 XLH 患者約 14 名を登録することを計画した。男女のバランスを確保するため、男女各 3 名以上の被験者を登録することとし、試験終了時に 6 組以上の生検組織のペアが得られる予定とした。すべての被験者において、ベースラインから推定 50%以上の類骨幅の減少がみられると期待された。設定された被験者数と治験実施期間で、骨組織と骨の状態に対する KRN23 の有効性の特徴を十分に示すことができると考えられた。 **解析時** FAS：14 名 主要解析対象集団：11 名 安全性解析対象集団：14 名 薬物動態解析対象集団：14 名
対象被験者	**対象** 本治験は、成人（18～65 歳）の XLH 患者を対象とした。主な選択基準及び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に *PHEX* 遺伝子変異が認められている患者 – カイノス社の検査キットによる血清 intact FGF23 濃度が 30 pg/mL 超の患者 • 夜間絶食（8 時間以上）後に XLH に合致する以下の生化学所見が認められる患者 – スクリーニング時の血清リン濃度 2.5 mg/dL（0.81 mmol/L）未満 – スクリーニング時の TmP/GFR が 2.5 mg/dL 未満 • スクリーニング時に 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 • eGFR が 60 mL/min 以上、又はスクリーニング来院時の eGFR が 45 mL/min 以上 60 mL/min 未満で腎機能不全が腎石灰沈着症に起因しないことが確認されている患者 **主な除外基準** • スクリーニング来院前 2 年以内に、経口リン酸製剤、ビタミン D 代謝物、ビスホスホネートの投与を受けた患者 • スクリーニング来院時の血清補正カルシウム濃度が 10.8 mg/dL（2.7 mmol/L）以上の患者 • スクリーニング来院時の血清 intact PTH が基準上限値の 2.5 倍以上の患者 • スクリーニング来院前 60 日以内に PTH を抑制する薬剤（シナカルセト等）を使用している患者
使用薬剤	KRN23（30 mg/mL 製剤）：YU014、YU021、YU018
用法・用量、	**用法・用量**

項目	内容
投与期間	初期用量は 1.0 mg/kg を 10 mg の位に四捨五入した用量とし、Q4W で SC 投与した。投与量はベースラインの体重に基づいて算出し、最高投与量は 90 mg とした。投与量は、血清リン濃度が 5.0 mg/dL（1.61 mmol/L）を一度も超えない、又は 2 回の測定で 4.5 mg/dL（1.45 mmol/L）を超えないという条件で、治験期間中、固定用量とした。ベースライン時からの体重変化が 20%を超える場合には新しい体重に基づいて用量を再計算した。 血清リン濃度が一度でも 5.0 mg/dL（1.61 mmol/L）を超えた場合は投与量を半量にした。血清リン濃度が基準上限値（4.5 mg/dL（1.45 mmol/L））より上昇する場合でも、5.0 mg/dL（1.61 mmol/L）を超えない場合は、2 回目の血清リン濃度が基準上限値を超えた場合のみ投与量を半量にした。減量した後、用量をいつどのように漸増するかについては、治験責任医師等及び医学専門家が協議して決定した。 KRN23 は腹部、上腕部、大腿部のいずれかに SC 投与した。投与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 を超える投与は不可とし、1.5 mL を超える液量が必要な場合、複数箇所へ投与し、投与部位は異なる部位とした。 **投与期間** 予定投与期間：最長 96 週間
評価項目	**有効性の主要評価項目** • 腸骨稜骨生検の分析に基づく Week 48 での OV/BV のベースラインからの変化率 **有効性の主な副次評価項目** • ベースラインから Week 24 の各投与サイクルの中間時点（Week 2、6、14、22）で、血清リン濃度の平均値が基準下限値（2.5 mg/dL（0.81 mmol/L））を上回った被験者の割合 **有効性のその他の副次評価項目** • O.Th、OS/BS、MLt を含む追加的な組織形態的指標のベースラインからの変化率 • MAR、MS/BS、BFR 並びに骨形成及び骨リモデリングに関する追加的な測定項目のベースラインからの変化率 • 以下を含むベースラインから Week 24 までの投与サイクルの血清リン濃度の評価： – 各投与サイクル終了時（投与後 4 週）の血清リン濃度について、投与サイクル全体での平均値が基準下限値（2.5 mg/dL（0.81 mmol/L））を上回った被験者の割合 – 投与サイクルの中間時点：投与サイクル全体で平均した、ベースラインからの変化量及び変化率 – 投与サイクルの終了時点：投与サイクル全体で平均した、ベースラインからの変化量及び変化率 – 累積曝露量：AUC • 血清 $1,25(OH)_2D$、尿中リン、TmP/GFR、TRP のベースラインからの経時的変化 • P1NP、CTx、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の経時的な変化 **有効性の探索的評価項目** • 進行中の骨折／偽骨折の治癒（ベースライン時の全身の骨の放射線検査と以降の対象部位の放射線検査で特定されたもの） • BPI 疼痛重症度及び疼痛障害スコアのベースラインからの経時的な変化 • BFI-Q3（最も強いだるさ）スコアのベースラインからの経時的な変化 • BFI の全 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の経時的な変化

項目	内容
	薬物動態 • ピーク及びトラフ濃度を示す時点での血清中 KRN23 濃度 **安全性** • 有害事象の発現割合、頻度、重症度、重篤な有害事象 • 以下に示した項目のベースラインからの臨床的に重大な変化 – バイタルサイン及び体重 – 身体的所見 – eGFR – KRN23/XLH に関連する追加生化学パラメータ（クレアチニン、カルシウム、及び intact PTH を含む血液生化学検査、血液学的検査、尿検査 – 免疫原性（抗 KRN23 抗体） – 併用薬 • 異所性石灰化に関する以下の項目のベースラインからの臨床的に重大な変化 – 腎超音波検査 – 心臓超音波検査及び心電図
統計手法	統計解析結果は、表、図、データ一覧を用いて報告した。検定は、有意水準を両側 α=0.05 とし、両側 95%CI を用いた。すべての p 値は nominal p 値として示した。多重性の調整は実施しなかった。 連続変数は被験者数、平均値、標準偏差、標準誤差、中央値、4 分位値（Q1、Q3）、最小値、最大値で要約した。カテゴリー変数は、被験者数及び被験者割合で要約した。特に記載しない限り、欠測値の補完はしなかった。 解析対象集団は、主要解析対象集団（ベースライン時及びフォローアップ時（Week 48 又は早期中止時）の骨生検データがある被験者が対象）、FAS（有効性評価項目の解析対象集団で、1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者が対象）、安全性解析対象集団（安全性評価項目の解析対象集団で 1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者が対象）、薬物動態解析対象集団（評価可能な KRN23 濃度測定値が 1 回以上得られた被験者が対象）とした。 被験者数及び観測数が十分得られている場合、経時的なベースラインからの変化量を、カテゴリー変数として時間を含み、ベースライン測定のために調整された GEE モデルを用いて解析した。GEE モデルに用いられた共分散構造は、複合対称性であった。GEE モデルを用いた解析に観測数が十分でなかった場合、連続変数について t 検定を行い、2 値変数の比率の 95%CI を求めた。 主要評価項目として、ベースライン時及び Week 48 の OV/BV 並びに Week 48 での OV/BV のベースラインからの変化率を要約した。正規性の仮定が成立した場合、Week 48 でのベースラインからの変化率は t 検定を用いて検定した。正規性の仮定が成立しなかった場合、符号検定を行った。統計的検定からの p 値を示した。主な副次評価項目について、血清リン濃度の平均値が基準下限値（2.5 mg/dL（0.81 mmol/L））を上回った被験者数及び被験者割合を要約し、両側 95%CI を算出した。CI の推定には Wilson スコア法を用いた。血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った被験者割合について二項検定を行い、p 値を算出した。追加の組織形態的指標（O.Th、OS/BS、MLt）は、主要評価項目と同様の解析を行った。MAR、MS/BS、BFR 並びに骨形成及び骨リモデリングに関する追加的な測定項目のベースラインからの変化量及び経時的変化率を要約した。血清 iFGF23 の測定値及びベースラインからの変化量、血清リン濃度、血清 1,25$(OH)_2$D 濃度、尿中リン、TRP、TmP/GFR、リン排泄区分（FEP）のベースラインからの経時的変化率を要約した。重要な薬力学パラメータのベースラインからの経時的変化量は、GEE モデルを用いて解析した。血清 ALP、BALP、CTx、P1NP の測定値並びにベースラインからの経時的変化量及び変化率を要約した。これらのバイオマーカーのベースラインからの経時的変化量は、GEE モデルを用いて解析した。ベースライン時に進行中の骨折／偽骨折を認めた被験者数、骨折／偽骨折がベースラ

項目	内容
	インから治癒、部分治癒、未変化、悪化した被験者数を要約した。BPI 及び BFI の測定値、ベースラインからの経時的変化量を要約した。ベースラインからの変化量の経時的変化は GEE モデルを用いて解析した。 有害事象の表示には MedDRA version 18.1 を用いた。報告されたすべての有害事象を一覧に示し、治験薬の初回投与以降に認められた事象及び初回投与以降に悪化した事象のみを要約した。副作用は、KRN23 との関連性が「possibly related」、「probably related」、「definitely related」とされた有害事象とした。有害事象は MedDRA の PT 及び SOC 別に発現被験者数及び発現被験者割合を要約した。注射部位反応関連事象は、PT、重篤度、重症度、転帰、治験薬との関連性、治験薬投与から発現までに要した時間を一覧に示した。臨床検査値（生化学、血液学、尿中パラメータ、血清 25(OH)D、FGF23、リパーゼ、アミラーゼ、eGFR）は検査時点ごとに記述統計量を算出した。測定値及びベースラインからの変化量を示した。血清アミラーゼは重症度別にシフト表を作成した。

8.2 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 8.2-1 に示した。

スクリーニングした 25 名のうち 14 名が登録された。登録に至らなかった主な理由は、本治験の内容をすべて履行する意思がなく、治験責任医師の意見により治験を完了することができないとされた（6 名）、XLH に合致しない生化学所見がみられた（スクリーニング時の血清リン濃度が 2.5 mg/dL 以上又は TmP/GFR が 2.5 mg/dL 以上）(2 名)、スクリーニング時の血清 intact PTH が基準上限値の 1.5 倍以上（2 名）であった。

被験者 1 名（7.1%）が同意撤回により Week 48 前に治験を中止され、13 名（92.9%）が 48 週間の非盲検投与期を完了した。データカットオフ時点（2017 年 8 月 30 日時点）で、13 名が治験を継続している。

Table 8.2-1 被験者の内訳

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

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

2）人口統計学的及び他のベースライン特性

本治験に登録された 14 名の被験者を FAS、安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団とした。また、ベースライン時及び Week 48 ともに骨生検の結果が得られた 11 名（78.6%）の被験者を主要解析対象集団とした。

本治験の人口統計学的及び他のベースライン特性を Table 8.2-2 に示した。

年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は 40.13±8.725 歳（範囲：24.6～51.7 歳）、体重は 70.26±21.995 kg、BMI は 30.8±8.5 kg/m^2 であり、約半数にあたる 8 名が女性（57.1%）であった。ベースラインの血清リン濃度は 2.24±0.396 mg/dL、TmP/GFR は 1.87±0.307 mg/dL、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度は 37.25±11.686 pg/mL であった。

Table 8.2-2 人口統計学的及び他のベースライン特性（FAS）

Parameter Statistics	KRN23 (N = 14)
Age (years)	
n	14
Mean	40.13
SD, SE	8.725, 2.332
Median	39.40
Q1, Q3	32.30, 49.60
Min, Max	24.6, 51.7
Age Group - n (%)	
<18	0
18 to 50	12 (85.7%)
>50 to 65	2 (14.3%)
>65	0
Sex - n (%)	
Male	6 (42.9%)
Female	8 (57.1%)
Primary Race - n (%)	
American Indian or Alaska Native	0
Asian	4 (28.6%)
Black or African American	1 (7.1%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0
White	9 (64.3%)
Other	0
Ethnicity - n (%)	
Hispanic or Latino	1 (7.1%)
Not Hispanic or Latino	13 (92.9%)
Unknown	0
Weight (kg)	
n	14
Mean	70.26
SD, SE	21.995, 5.878
Median	66.60
Q1, Q3	52.30, 76.80
Min, Max	46.5, 120.3
Height (cm)	
n	14
Mean	150.42
SD, SE	8.981, 2.400
Median	149.25
Q1, Q3	144.00, 157.60
Min, Max	135.0, 165.0
Body Mass Index (kg/m^2)	
n	14
Mean	30.80
SD, SE	8.470, 2.264
Median	30.04
Q1, Q3	23.56, 33.09
Min, Max	22.0, 53.8
Region - n (%)	
North America/EU	10 (71.4%)
Japan	4 (28.6%)

Table 8.2-2 人口統計学的及び他のベースライン特性（FAS） (Continued)

Parameter Statistics	KRN23 (N = 14)
Baseline BPI Worst Pain - n (%)	
n	14
Mean	6.64
SD, SE	1.985, 0.530
Median	7.00
Q1, Q3	6.00, 8.00
Min, Max	3.0, 10.0
<=6.0	5 (35.7%)
>6.0	9 (64.3%)
Serum phosphorus (mg/dL)	
n	14
Mean	2.24
SD, SE	0.396, 0.106
Median	2.30
Q1, Q3	2.10, 2.40
Min, Max	1.2, 2.8
Serum Total FGF23 (pg/mL)	
n	14
Mean	117.52
SD, SE	130.721, 34.937
Median	68.50
Q1, Q3	51.50, 93.40
Min, Max	42.2, 480.6
$1,25(OH)_2D$ (pg/mL)	
n	12
Mean	37.25
SD, SE	11.686, 3.374
Median	34.50
Q1, Q3	31.00, 45.00
Min, Max	18.0, 64.0
24-Hour Urinary Phosphorus (g/24hr)	
n	12
Mean	0.82
SD, SE	0.237, 0.068
Median	0.70
Q1, Q3	0.60, 1.00
Min, Max	0.6, 1.3
2-Hour Urinary Phosphorus (mg/dL)	
n	14
Mean	39.99
SD, SE	40.099, 10.717
Median	21.40
Q1, Q3	8.70, 60.70
Min, Max	3.7, 130.2
TRP	
n	14
Mean	0.84
SD, SE	0.048, 0.013
Median	0.86
Q1, Q3	0.82, 0.87
Min, Max	0.7, 0.9

Table 8.2-2 人口統計学的及び他のベースライン特性（FAS） (Continued)

Parameter Statistics	KRN23 (N = 14)
TmP/GFR (mg/dL)	
n	14
Mean	1.87
SD, SE	0.307, 0.082
Median	1.95
Q1, Q3	1.72, 2.07
Min, Max	1.0, 2.3
FEP (%)	
n	14
Mean	16.01
SD, SE	4.813, 1.286
Median	14.70
Q1, Q3	13.48, 17.60
Min, Max	9.7, 30.2
Baseline renal ultrasound nephrocalcinosis score	
n	14
Mean	0.64
SD, SE	0.633, 0.169
Median	1.00
Q1, Q3	0.00, 1.00
Min, Max	0.0, 2.0
Phosphate/Vitamin D metabolites or analogs ever - n (%)	
Phosphate only	0
Vitamin D metabolites or analogs only	1 (7.1%)
Phosphate and Vitamin D metabolites or analogs	12 (85.7%)
No Phosphate/Vitamin D metabolites or analogs	1 (7.1%)
Phosphate (years)	
n	12
Mean	13.25
SD, SE	6.717, 1.939
Median	14.00
Q1, Q3	9.50, 15.50
Min, Max	1.0, 24.0
Vitamin D metabolites or analogs (years)	
n	13
Mean	14.77
SD, SE	5.052, 1.401
Median	14.00
Q1, Q3	13.00, 16.00
Min, Max	4.0, 24.0
Phosphate/Vitamin D metabolites or analogs before the age of 18 - n (%)	
Phosphate only	0
Vitamin D metabolites or analogs only	2 (14.3%)
Phosphate and Vitamin D metabolites or analogs	11 (78.6%)
No Phosphate/Vitamin D metabolites or analogs	1 (7.1%)
Phosphate (years)	
n	11
Mean	12.82
SD, SE	5.173, 1.560
Median	14.00
Q1, Q3	13.00, 16.00
Min, Max	1.0, 18.0

Table 8.2-2 人口統計学的及び他のベースライン特性（FAS） (Continued)

Parameter Statistics	KRN23 (N = 14)
Vitamin D metabolites or analogs (years)	
n	13
Mean	12.31
SD, SE	5.202, 1.443
Median	14.00
Q1, Q3	13.00, 15.00
Min, Max	2.0, 18.0
Phosphate/Vitamin D after the age of 18- n (%)	
Phosphate only	0
Vitamin D metabolites or analogs only	2 (14.3%)
Phosphate and Vitamin D metabolites or analogs	3 (21.4%)
No Phosphate/Vitamin D metabolites or analogs	9 (64.3%)
Phosphate (years)	
n	3
Mean	6.00
SD, SE	1.000, 0.577
Median	6.00
Q1, Q3	5.00, 7.00
Min, Max	5.0, 7.0
Vitamin D metabolites or analogs (years)	
n	5
Mean	6.40
SD, SE	3.715, 1.661
Median	7.00
Q1, Q3	5.00, 8.00
Min, Max	1.0, 11.0
PHEX Mutation	
PHEX Mutation Result - n (%)	
Pathogenic Mutation	9 (64.3%)
Likely Pathogenic	5 (35.7%)
Variant of Uncertain Significance	0
Likely Benign	0
No mutation	0
Zygosity - n (%)	
Homozygous	0
Heterozygous	8 (57.1%)
Mosiac	0
Hemizygous	6 (42.9%)
No mutation	0

Source: 5.3.5.2-4 Table 14.1.2.1

XLH の既往歴を Table 8.2-3 に示した。XLH と診断されてからの期間は 32.02±15.084 年であり、変形性関節症の既往歴がある被験者は 8 名（57.1%）であった。また、11 名（78.6%）は骨疾患が原因で整形外科手術を受けたことがあり、9 名（64.3%）は骨切り術を受けたことがあった。

Table 8.2-3 XLH の既往歴（FAS）

Parameter Statistics	Total (N = 14)
Time since XLH diagnosis (years)	
n	7
Mean (SD)	32.02 (15.084)
Min, Max	7.1, 50.7
Has ever experienced osteoarthritis? – n (%)	
Yes	8 (57.1)
No	6 (42.9)
Has ever experienced any of these renal conditions? – n (%)	
Yes	1 (7.1)
Nephrolithiasis (kidney stones)	1 (7.1)
No	13 (92.9)
Has ever experienced any of these dental/oral conditions? – n (%)	
Yes	13 (92.9)
Excessive cavities (caries)	11 (78.6)
Extractions of adult teeth	11 (78.6)
Root canal surgery	11 (78.6)
Tooth abscess	9 (64.3)
Dental implant surgery (to replace missing teeth)	4 (28.6)
No	1 (7.1)
Has ever experienced any orthopedic surgeries? – n (%)	
Yes	11 (78.6)
Osteotomy (surgical correction of a bone deformity that required cutting into bone)	9 (64.3)
Fraction fixation with plates and screws	4 (28.6)
Fraction fixation with intramedullary nail/rod	3 (21.4)
Stapling of growth plates (8-plates)	1 (7.1)
No	3 (21.4)

The end date for the time since first XLH symptoms and time since XLH diagnosis is the date of the first KRN23 dose.
Source: 5.3.5.2-4 Table 14.1.2.2.2

30%超の被験者でみられた既往歴（SOC）として、外科および内科処置が 8 名（57.1%）、筋骨格系および結合組織障害が 7 名（50.0%）、免疫系障害、神経系障害、精神障害が各 6 名（42.9%）に認められた。また、3 名以上の被験者にみられた既往歴として、うつ病が 5 名（35.7%）、薬物過敏症及び季節性アレルギーが各 4 名（28.6%）、背部痛、頭痛、不眠症が各 3 名（21.4%）に認められた（5.3.5.2-4 Table 14.1.2.2.1）。

主要解析対象集団におけるベースラインの組織形態的指標の要約を Table 8.2-4 に示した。

ベースライン時に骨軟化症を示した被験者は、OV/BV が 8.8～49.9%（平均値±標準偏差、以下同様：26.12±12.357%）であり、健康な閉経後の女性の基準範囲（0.30～3.10%）と比較して過剰であった。同様に、O.Th 及び OS/BS もそれぞれ 17.21±4.105 μm（基準範囲：5.50～12.00 μm）及び 91.73±3.438%（基準範囲：7.0～25.0%）と過剰であった。ベースライン時に MLt が測定できた 6 名の被験者の MLt の平均値は 593.55±675.234 日（健康な閉経後の女性の基準範囲：15.0～50.0 日）であった。ベースライン時に MLt が測定できなかった 5 名について、確立された補完法を用いて MLt を算出した結果、11 名の被験者のベースライン時の MLt は 1539.81±1587.086 日であった。

Table 8.2-4 ベースラインの組織形態的指標の要約（主要解析対象集団）

Parameter Statistics	Evaluable at Baseline (N = 11)	Reference (N = 30-34)[a]
Osteoid Volume/Bone Volume (OV/BV [%]), n	10	
Mean (SD)	26.12 (12.357)	1.85 (1.07)
Min, Max	8.8, 49.9	0.30, 3.10
Osteoid Thickness (O.Th [µm]), n	11	
Mean (SD)	17.21 (4.105)	9.27 (2.10)
Min, Max	12.1, 24.7	5.50, 12.00
Osteoid Surface/Bone Surface (OS/BS [%]), n	11	
Mean (SD)	91.73 (3.438)	14.3 (6.3)
Min, Max	85.0, 97.0	7.0, 25.0
Mineralization Lag Time (MLt [days]), n (observed values)	6	
Mean (SD)	593.55 (675.234)	50.2 (41.9)
Min, Max	129.6, 1544.5	15.0, 50.0
Mineralization Lag Time (MLt [days]), n (including imputed values)	11[b]	
Mean (SD)	1539.81 (1587.086)	
Min, Max	129.6, 4909.1	

a: Reference values in postmenopausal women (Recker et al. 1988)
b: MLt values imputed for five subjects at Baseline
Source: 5.3.5.2-4 Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.1.2, Table 14.2.1.1.3, Table 14.2.1.1.4, Table 14.2.1.1.4.99.1

ベースラインの X 線検査の結果、14 名すべての被験者に弯曲及び腱付着部症が認められ、6 名（42.9%）に骨折治癒、5 名（35.7%）に偽骨折治癒が認められた（5.3.5.2-4 Table 14.2.1.4.1）。

8.3 試験結果

8.3.1 有効性

8.3.1.1 主要評価項目

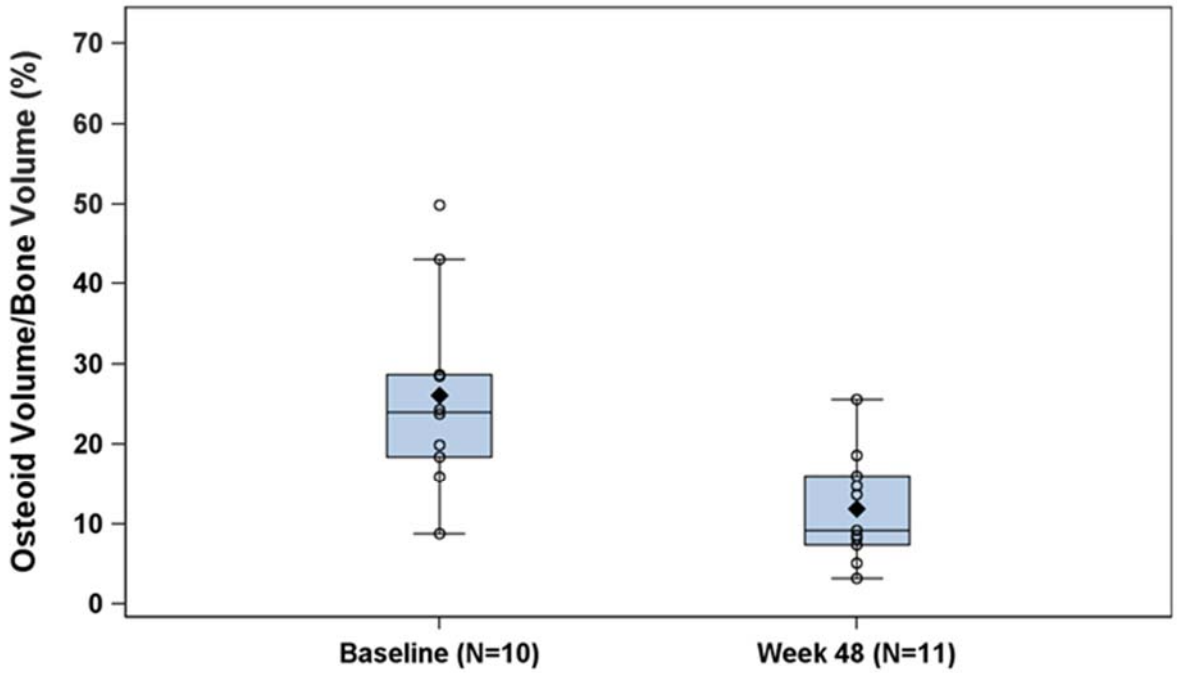
ベースラインでは、主要解析対象集団の 11 名すべての被験者が腸骨稜の骨生検の評価で決定される骨軟化症を呈し、11 名中 5 名（45.5%）は重度の骨軟化症を示した（5.3.5.2-4 Table 14.2.1.1.8）。KRN23 を 48 週間投与した結果、重度の骨軟化症を示した被験者は 1 名（9.1%）のみであり、10 名の骨軟化症は軽度であった。ベースラインで重度の骨軟化症を示した 5 名のうち 4 名は、Week 48 では軽度へ改善した。

有害事象発現のため、Week 32 及び Week 36 に KRN23 を投与されなかった 1 名の被験者（被験者番号：[redacted]）では、治験薬投与開始後の骨生検は Week 48 の代わりに Week 56 に行われた。また、Week 48 の骨生検前に非治験医師から TC の投与を受けた 1 名の被験者（被験者番号：[redacted]）では、Week 48 の代わりに Week 56 に骨生検が行われた。

ベースライン及び Week 48 の OV/BV を Figure 8.3.1.1-1 に示した。

ベースラインの OV/BV（平均値±標準偏差、以下同様）は 26.12±12.357%であり、Week 48 の OV/BV は 11.85±6.596%であった（5.3.5.2-4 Table 14.2.1.1.1）。2 回の骨生検の結果が得られた 10 名の被験者では、OV/BV のベースラインからの変化量は−14.94±10.972%であり、変化率の平均値は−54.18±20.211%であった。KRN23 を 48 週間投与した結果、11 名すべての被験者で OV/BV が低下し、Week 48 でのベースラインからの変化率は−31.2～−83.6%であった。

Figure 8.3.1.1-1 ベースライン及び Week 48 の OV/BV（主要解析対象集団）



Box plot lines represent the 25th percentile, median, and 75th percentile with whiskers extending to the lower and upper fences (±1.5 inner quartile range). Diamond represents the mean.
OV/BV=osteoid volume/bone volume
Source: 5.3.5.2-4 Figure 14.2.1.1.1.99.1

8.3.1.2 主な副次評価項目

血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った被験者の割合を Table 8.3.1.2-1 に示した。ベースラインから Week 24 の各投与サイクルの中間時点（Week 2、6、14、22）で、血清リン濃度の平均値が基準下限値（2.5 mg/dL（0.81 mmol/L））を上回った被験者の割合を主な副次評価項目とした。14 名中 13 名（92.9%）が、Week 24 までの投与サイクルの中間時点で、血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った。

Table 8.3.1.2-1 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（FAS）

Achieving Mean Serum Phosphorus Levels above the Lower Limit of Normal	Statistics	Total (N = 14)
Yes	n (%)	13 (92.9)
No	n (%)	1 (7.1)
	95% CI for Yes Response	(68.5, 98.7)
	p-value	<.0001

The percentage is based on the N.
The 95% CI for the proportion of subjects who achieve mean serum phosphorus levels above the LLN are calculated using Wilson score method.
The p-value is for testing the proportion of subjects achieving the mean serum phosphorus levels above the LLN (2.5 mg/dL [0.81 mmol/L]) against 0% from the binomial test.
Source: 5.3.5.2-4 Table 14.2.3.1.1

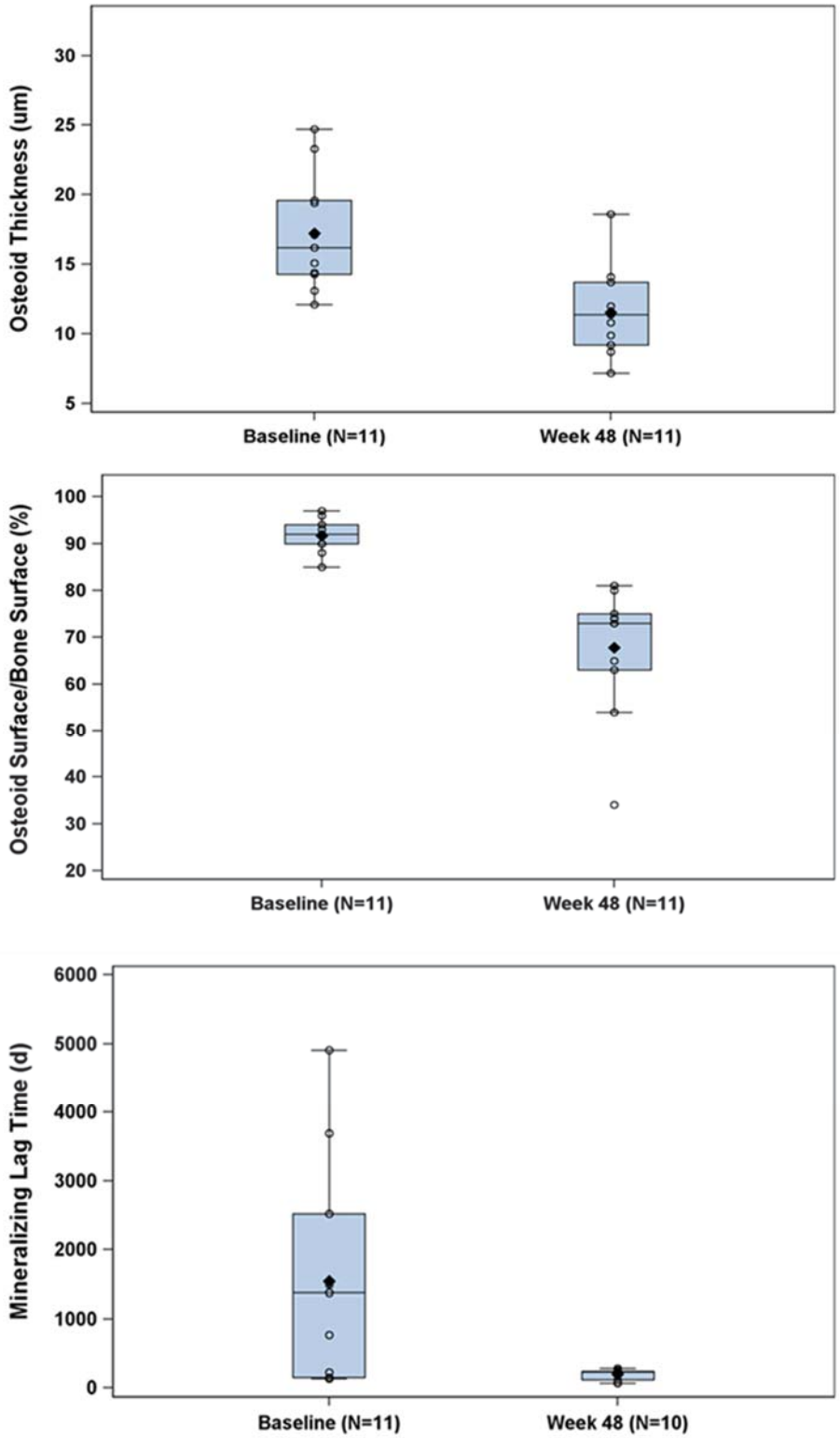
8.3.1.3 その他の副次評価項目

1）骨軟化症に関連した追加的な組織形態的指標

骨軟化症に関連した追加的な組織形態的指標を Figure 8.3.1.3-1 に示した。

O.Th（平均値±標準偏差、以下同様）はベースラインでは 17.21±4.105 µm、Week 48 では 11.55±3.113 µm であり、32.21±11.966%低下した。OS/BS はベースラインでは 91.73±3.438%、Week 48 では 67.82±13.673%であり、26.00±15.012%低下した。更に、MLt はベースラインでは 1539.81±1587.086 日、Week 48 では 195.50±77.713 日であり、52.24±58.487%低下した。なお、MLt を算出することができなかった被験者は、ベースラインでは 5 名、Week 48 では 1 名であった。MLt の算出が可能であった被験者を用いた検討では、ベースラインでは 593.55±675.234 日、Week 48 では 195.50±77.713 日であり、26.96±64.987%低下した（Table 14.2.1.1.2, Table 14.2.1.1.3, Table 14.2.1.1.4, Table 14.2.1.1.4.99.1）。

Figure 8.3.1.3-1 骨軟化症に関連した追加的な組織形態的指標（O.Th、OS/BS、MLt）（主要解析対象集団）



Box plot lines represent the 25th percentile, median, and 75th percentile with whiskers extending to the lower and upper fences (±1.5 inner quartile range). Diamond represents the mean.
MLt=mineralization lag time; OS/BS=osteoid surface/bone surface; O.Th=osteoid thickness
MLt calculations include imputed values
Source: 5.3.5.2-4 Figure 14.2.1.1.2.99.1, Figure 14.2.1.1.3.99.1, Figure 14.2.1.1.4.99.1

2）追加的な組織形態的指標

追加的な組織形態的指標の要約を Table 8.3.1.3-1 に示した。

MS/BS（平均値±標準偏差、以下同様）はベースライン時では 5.99±4.763%、Week 48 では 6.98±3.654%であり、ベースラインからの変化量は 1.32±4.365%であった。MAR はベースラインでは 0.58±0.448 μm/day、Week 48 では 0.62±0.188 μm/day、変化量は 0.04±0.506 μm/day であり、臨床的に意味のある変化は認められなかった。また、BFR/BS はベースラインでは 26.68±19.480 $\mu m^3/\mu m^2$/year 、 Week 48 では 17.17±12.058 $\mu m^3/\mu m^2$/year 、変化量は −4.90±27.356 $\mu m^3/\mu m^2$/year であり、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

Table 8.3.1.3-1 追加的な組織形態的指標の要約（主要解析対象集団）

Parameter	Statistics (N = 11)
sLS/BS	
Baseline Values, n	11
Mean (SD), %	5.64 (4.602)
Median (min, max), %	3.20 (1.1, 13.6)
Week 48 Values, n	10
Mean (SD), %	12.05 (7.839)
Median (min, max), %	10.15 (1.3, 25.7)
Change from Baseline, n	10
Mean (SD), %	6.23 (8.114)
Median (min, max), %	5.20 (-6.6, 21.2)
dLS/BS	
Baseline Values, n	10
Mean (SD), %	3.47 (3.017)
Median (min, max), %	2.20 (0.4, 8.5)
Week 48 Values, n	10
Mean (SD), %	0.95 (0.556)
Median (min, max), %	0.80 (0.3, 1.9)
Change from Baseline, n	9
Mean (SD), %	-2.16 (2.969)
Median (min, max), %	-1.30 (-7.7, 1.0)
MS/BS	
Baseline Values, n	11
Mean (SD), %	5.99 (4.763)
Median (min, max), %	3.30 (1.0, 12.9)
Week 48 Values, n	10
Mean (SD), %	6.98 (3.654)
Median (min, max), %	5.75 (2.2, 13.6)
Change from Baseline, n	10
Mean (SD), %	1.32 (4.365)
Median (min, max), %	1.35 (-5.7, 9.0)
ES/BS	
Baseline Values, n	11
Mean (SD), %	3.36 (2.248)
Median (min, max), %	3.00 (1.0, 7.0)
Week 48 Values, n	11
Mean (SD), %	6.73 (2.724)
Median (min, max), %	6.00 (4.0, 12.0)
Change from Baseline, n	11
Mean (SD), %	3.36 (2.803)
Median (min, max), %	3.00 (-1.0, 8.0)

Table 8.3.1.3-1 追加的な組織形態的指標の要約（主要解析対象集団） (Continued)

Parameter	Statistics (N = 11)
Ob.S/BS	
Baseline Values, n	7
Mean (SD), %	2.34 (2.235)
Median (min, max), %	1.40 (0.5, 6.8)
Week 48 Values, n	11
Mean (SD), %	3.08 (1.732)
Median (min, max), %	2.80 (0.7, 6.2)
Change from Baseline, n	7
Mean (SD), %	1.31 (2.642)
Median (min, max), %	2.40 (-3.7, 3.6)
Oc.S/BS	
Baseline Values, n	8
Mean (SD), %	0.40 (0.321)
Median (min, max), %	0.30 (0.1, 1.0)
Week 48 Values, n	11
Mean (SD), %	0.54 (0.367)
Median (min, max), %	0.40 (0.1, 1.2)
Change from Baseline, n	8
Mean (SD), %	0.16 (0.358)
Median (min, max), %	0.05 (-0.1, 1.0)
MAR	
Baseline Values, n	11
Mean (SD), µm/day	0.58 (0.448)
Median (min, max), µm/day	0.43 (0.3, 1.8)
Week 48 Values, n	11
Mean (SD), µm/day	0.62 (0.188)
Median (min, max), µm/day	0.60 (0.3, 1.0)
Change from Baseline, n	11
Mean (SD), µm/day	0.04 (0.506)
Median (min, max), µm/day	0.12 (-1.2, 0.6)
BFR/BS	
Baseline Values, n	6
Mean (SD), $\mu m^3/\mu m^2$/year	26.68 (19.480)
Median (min, max), $\mu m^3/\mu m^2$/year	28.40 (3.2, 50.5)
Week 48 Values, n	10
Mean (SD), $\mu m^3/\mu m^2$/year	17.17 (12.058)
Median (min, max), $\mu m^3/\mu m^2$/year	12.45 (5.9, 46.7)
Change from Baseline, n	6
Mean (SD), $\mu m^3/\mu m^2$/year	-4.90 (27.356)
Median (min, max), $\mu m^3/\mu m^2$/year	-10.20 (-29.9, 41.4)
BFR/OS	
Baseline Values, n	4
Mean (SD), $\mu m^3/\mu m^2$/year	2309.00 (2941.970)
Median (min, max), $\mu m^3/\mu m^2$/year	937.50 (647.0, 6714.0)
Week 48 Values, n	10
Mean (SD), $\mu m^3/\mu m^2$/year	678.70 (380.139)
Median (min, max), $\mu m^3/\mu m^2$/year	501.50 (374.0, 1595.0)
Change from Baseline, n	4
Mean (SD), $\mu m^3/\mu m^2$/year	-1557.25 (3139.075)
Median (min, max), $\mu m^3/\mu m^2$/yera	-259.00 (-6232.0, 521.0)

Table 8.3.1.3-1 追加的な組織形態的指標の要約（主要解析対象集団） (Continued)

BFR/BV	
Baseline Values, n	6
Mean (SD), %/year	38.33 (37.173)
Median (min, max), %/year	29.00 (5.0, 106.0)
Week 48 Values, n	10
Mean (SD), %/y	21.70 (11.653)
Median (min, max), %/year	21.50 (8.0, 43.0)
Change from Baseline, n	6
Mean (SD), %/y	-13.50 (32.904)
Median (min, max), %/year	-12.00 (-63.0, 27.0)
MS/OS	
Baseline Values, n	11
Mean (SD), %	6.47 (5.120)
Median (min, max), %	3.70 (1.1, 13.8)
Week 48 Values, n	10
Mean (SD), %	10.82 (6.095)
Median (min, max), %	8.05 (4.0, 20.3)
Change from Baseline, n	10
Mean (SD), %	4.71 (4.607)
Median (min, max), %	4.90 (-3.6, 15.1)
Aj.AR	
Baseline Values, n	6
Mean (SD), µm/d	0.08 (0.057)
Median (min, max), µm/d	0.09 (0.0, 0.2)
Week 48 Values, n	10
Mean (SD), µm/d	0.07 (0.054)
Median (min, max), µm/d	0.05 (0.0, 0.2)
Change from Baseline, n	6
Mean (SD), µm/d	0.02 (0.090)
Median (min, max), µm/d	0.0 (-0.1, 0.2)
Omt	
Baseline Values, n	6
Mean (SD), d	27.33 (16.153)
Median (min, max), d	24.15 (11.1, 56.4)
Week 48 Values, n	10
Mean (SD), d	17.03 (3.970)
Median (min, max), d	17.25 (9.8, 23.3)
Change from Baseline, n	6
Mean (SD), d	-8.82 (18.916)
Median (min, max), d	-5.40 (-43.3, 12.2)

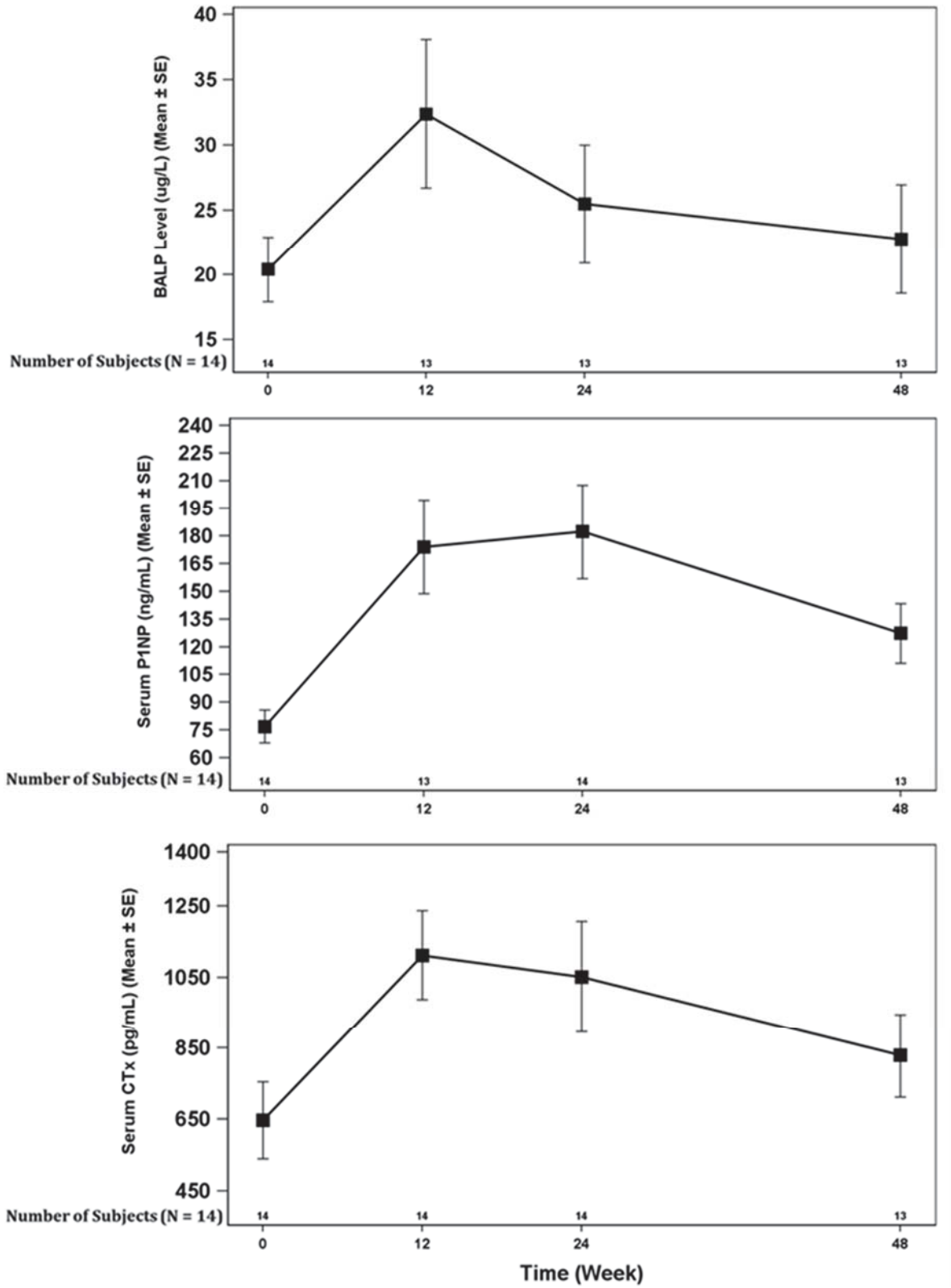
Aj.AR=adjusted apposition rate; BFR/BS=bone formation rate/bone surface; BFR/BV=bone formation rate/bone volume; BFR/OS=bone formation rate/osteoblast surface; dLS/BS=double label surface/bone surface; ES/BS=eroded surface/bone surface; MS/BS=mineralization surface/bone surface; MS/OS=mineralizing surface/osteoid surface; Ob.S/BS=osteoblast surface/bone surface; Oc.S/BS=osteoclast surface/bone surface; Omt=osteoid maturation time; sLS/BS=single label surface/bone surface
Source: 5.3.5.2-4 Table 14.2.1.1.5, Table 14.2.1.1.6, Table 14.2.1.1.7, Table 14.2.1.1.9

3）骨代謝マーカー

血清中 BALP、P1NP、CTx 濃度（平均値±標準誤差）の推移を Figure 8.3.1.3-2 に示した。

血清中 BALP 濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は、ベースラインに 20.43±9.288 µg/L、Week 12 にピークの 32.38±20.480 µg/L、Week 48 に 22.77±14.973 µg/L であった（5.3.5.2-4 Table 14.2.3.5）。血清中 P1NP 濃度は、ベースラインに 77.00±33.273 ng/mL、Week 48 に 127.31±57.877 ng/mL であった（5.3.5.2-4 Table 14.2.3.6）。血清中 CTx 濃度は、ベースラインに 646.93±401.641 pg/mL、Week 48 に 828.69±420.475 pg/mL であった（5.3.5.2-4 Table 14.2.3.7）。血清中 CTx 濃度よりも血清中 P1NP 濃度の方がより上昇したことから、KRN23 投与により、骨リモデリングが増加し、骨吸収と骨形成のバランスは骨形成の方へシフトしたことが示された。

Figure 8.3.1.3-2 血清中 BALP、P1NP、CTx 濃度（平均値±標準誤差）の推移（FAS）



BALP=bone-specific alkaline phosphatase; CTx=carboxy terminal cross-linked telopepetide of type I collagen; P1NP=procollagen type 1 N-propeptide

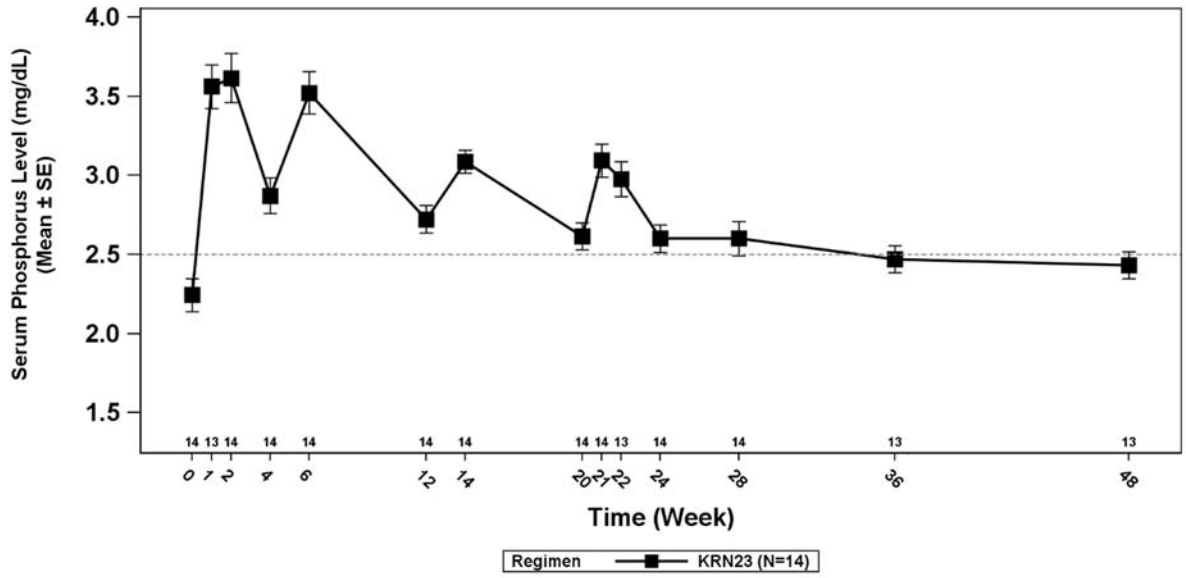
Source: 5.3.5.2-4 Figure 14.2.3.5.1, Figure 14.2.3.6.1, Figure 14.2.3.7.1

4）血清リン濃度

KRN23 投与開始後の血清リン濃度（平均値±標準誤差）の推移を Figure 8.3.1.3-3 に示し、ベースラインから Week 48 までの血清リン濃度の平均値、変化量及び変化率の平均値を 5.3.5.2-4 Table 14.2.3.1.6 に示した。ベースラインから Week 24 までの投与サイクルの中間時点では、血清リン濃度の変化量の（平均値±標準偏差、以下同様）は 1.07±0.300 mg/dL であり、変化率の平均値は 50.39±19.942%であった（5.3.5.2-4 Table 14.2.3.1.3）。

投与サイクルの終了時点（投与 4 週後）の血清リン濃度が基準下限値を上回った被験者は、11 名（78.6%）であった（5.3.5.2-4 Table 14.2.3.1.2）。ベースラインから Week 24 までの投与サイクルの終了時点では、血清リン濃度の変化量の平均値は 0.46±0.303 mg/dL、変化率の平均値は 23.32±19.836%であった（5.3.5.2-4 Table 14.2.3.1.4）。また、ベースラインから Week 24 までの時間補正 AUC は、3.023±0.2716 mg/dL であった（5.3.5.2-4 Table 14.2.3.1.5）。

Figure 8.3.1.3-3　血清リン濃度（mg/dL）の推移（平均値±標準誤差）（FAS）



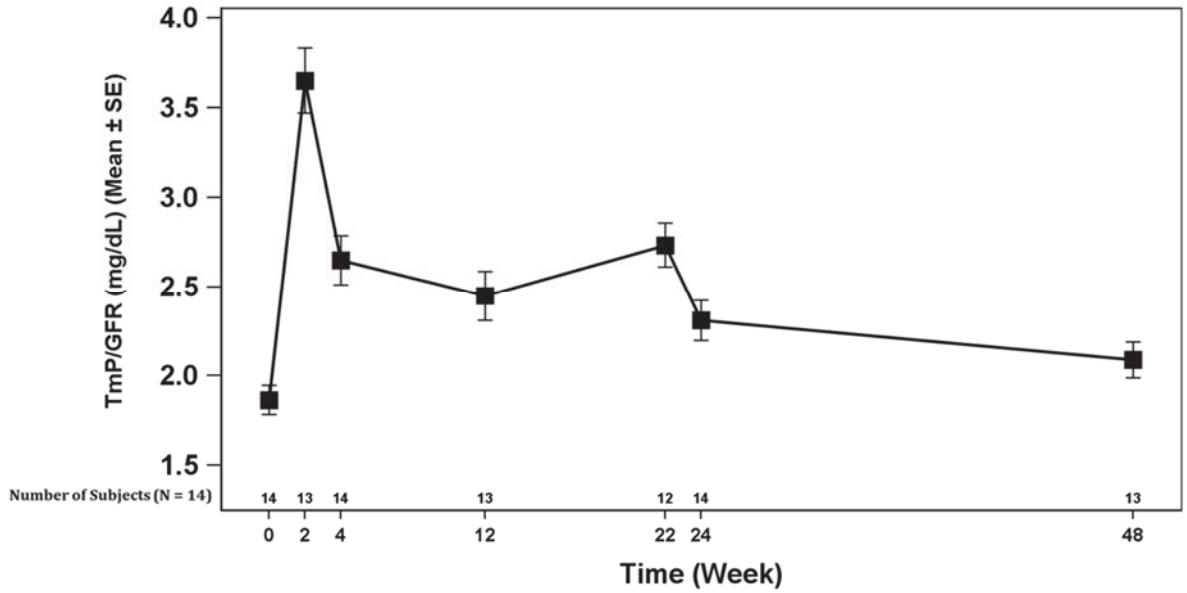
Dotted line represents the lower limit of normal (2.5 mg/dL)
Source: 5.3.5.2-4 Figure 14.2.3.1.1

5）TmP/GFR

KRN23 投与開始後の TmP/GFR（平均値±標準誤差）の推移を Figure 8.3.1.3-4 に示した。

TmP/GFR（平均値±標準偏差）は、ベースラインの 1.87±0.307 mg/dL から Week 22 では 2.73±0.427 mg/dL に改善した。Week 24 及び Week 48 の TmP/GFR は、2.31±0.421 mg/dL 及び 2.09±0.364 mg/dL であった（5.3.5.2-4 Table 14.2.3.3）。

Figure 8.3.1.3-4 TmP/GFR（mg/dL）の推移（平均値±標準誤差）（FAS）



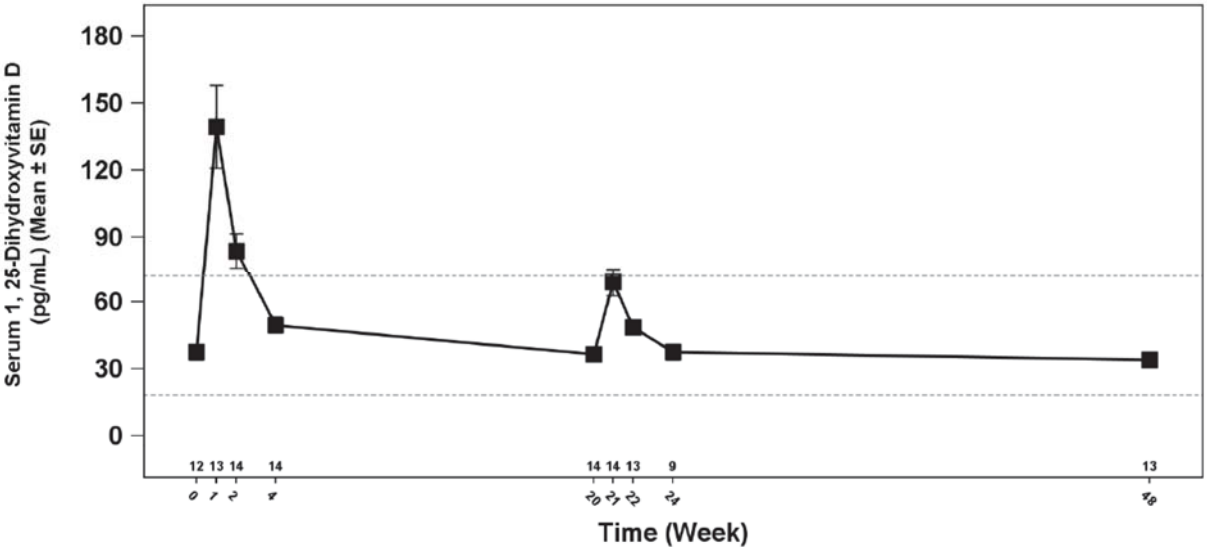
TmP/GFR=ratio of renal tubular maximum phosphate reabsorption rate to glomerular filtration rate
Source: 5.3.5.2-4 Figure 14.2.3.3.1

6）血清 1,25(OH)$_2$D 濃度

KRN23 投与開始後の血清 1,25(OH)$_2$D 濃度（平均値±標準誤差）の推移を Figure 8.3.1.3-5 に示した。血清 1,25(OH)$_2$D 濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は、KRN23 投与後にベースラインから上昇した。血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は、KRN23 投与 1～2 週間後にピークを示し、トラフ時点である投与 4 週間後にはベースライン付近まで低下した。

血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は、ベースラインの 37.25±11.686 pg/mL から Week 22 では 48.46±9.052 pg/mL まで上昇し、Week 24 及び Week 48 では、37.33±10.344 pg/mL 及び 33.92±8.976 pg/mL であった（5.3.5.2-4 Table 14.2.3.2）。

Figure 8.3.1.3-5 血清 1,25(OH)$_2$D 濃度（pg/mL）の推移（平均値±標準誤差）（FAS）



The dotted line represents the upper limit of normal (72 pg/mL)
Source: 5.3.5.2-4 Figure 14.2.3.2.1

7）その他のパラメータ

TRP（平均値±標準偏差、以下同様）は、ベースラインが 0.84±0.048、Week 22 では 0.88±0.020、Week 24 では 0.85±0.067、Week 48 では 0.83±0.078 であった（5.3.5.2-4 Table 14.2.3.11）。

尿中リン濃度は、投与サイクルの中間時点である Week 2 及び Week 22 でわずかに減少したが、投与サイクルの終了時点の 2 時間蓄尿リン濃度は、ベースラインから Week 48 まで同程度であった。また、ベースラインから Week 48 まで 24 時間蓄尿リン濃度に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

8.3.1.4　探索的評価項目

1）骨折／偽骨折の治癒

ベースラインでは、4 名の被験者に進行中の偽骨折を認めた（5.3.5.2-4 Table 14.2.1.4.2）。このうち 2 名は Week 12 までに完全に治癒し、2 名は部分的に治癒した。KRN23 を 48 週間投与した後、放射線画像が得られた 3 名すべての進行中の偽骨折は完全に治癒し、進行中の偽骨折の悪化、改善を認めない進行中の偽骨折、新規の偽骨折は認められなかった。骨代謝マーカーの結果から、KRN23 はリンの恒常性を回復し、骨石灰化及び骨リモデリングを改善することが示され、骨折／偽骨折の治癒に対して臨床的に意味のある効果を示した。

2）BPI

ベースラインの BPI スコアの最悪値が 6 超の被験者は、9 名（64.3%）であった（5.3.5.2-4 Table 14.1.2.1）。KRN23 を 48 週間投与された結果、BPI スコアが減少し、痛みが改善したことが示唆された。BPI-Q3（最も強い痛み）スコア（平均値±標準偏差、以下同様）は、ベースラインの 6.64±1.985 から Week 48 では 4.92±2.597 に改善し、ベースラインからの変化の最小二乗平均値（標準誤差）は、−1.86±0.668 であった。7 名（53.8%）の被験者では、痛みの最悪値がベースラインから 30%以上減少した（5.3.5.2-4 Table 14.2.1.2.3）。

BPI 疼痛重症度スコアは、ベースラインの 5.09±1.799 から Week 48 では 3.42±2.237 に改善し、ベースラインからの変化の最小二乗平均値±標準誤差は、−1.77±0.549 であった。BPI 疼痛障害スコアは、ベースラインの 5.22±2.261 から Week 48 では 3.96±2.681 に改善し、ベースラインからの変化の最小二乗平均値±標準誤差は、−1.47±0.533 であった（5.3.5.2-4 Table 14.2.1.2.2）。

3）BFI

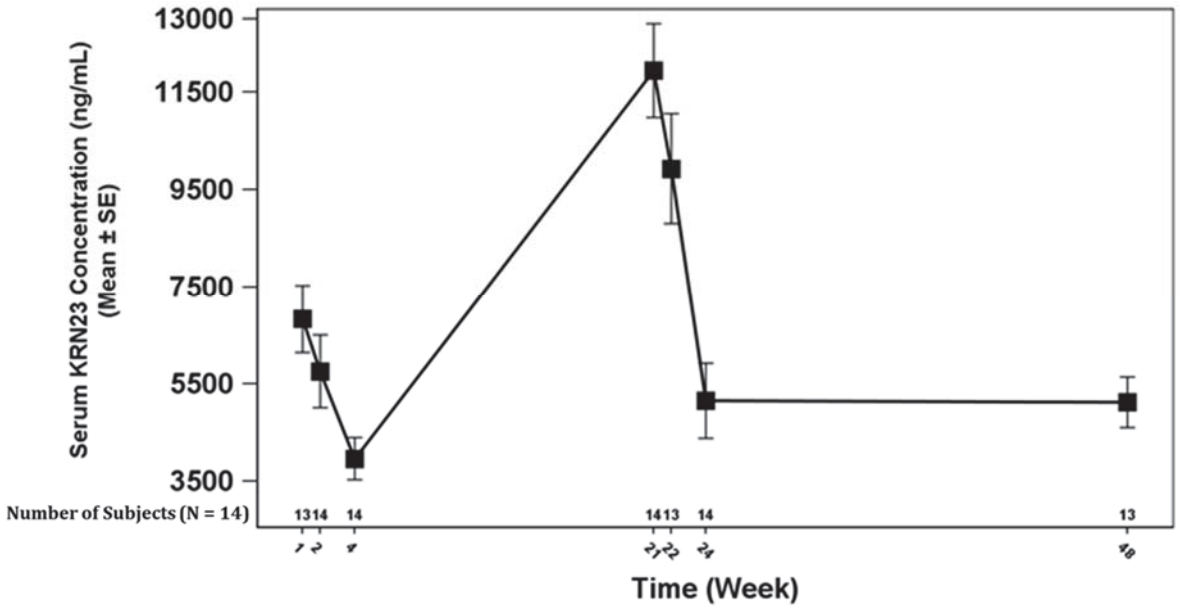
KRN23 を投与された結果、BFI スコアが改善した。BFI-Q3（最も強いだるさ）スコア（平均値±標準偏差、以下同様）は、ベースラインの 6.79±1.847 から Week 48 では 5.46±2.504 に改善し、ベースラインからの変化の最小二乗平均値±標準誤差は、−1.56±0.645 であった（5.3.5.2-4 Table 14.2.1.3.1）。BFI の全 9 項目の平均値によって算出した BFI 全般的スコアは、ベースラインの 5.01±2.063 から Week 48 では 3.99±2.396 に改善し、ベースラインからの変化の最小二乗平均値±標準誤差は、−1.20±0.574 であった。

8.3.2　薬物動態

KRN23 投与開始後の血清中 KRN23 濃度（平均値±標準誤差）の推移を Figure 8.3.2-1 に示した。血清中 KRN23 濃度は、投与期間中、ピーク（Week 1、2、21、22）及びトラフ（Week 4、24、48）と予測される時点で測定した。初回サイクル（Week 0～4）では、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 6842.723±2497.7132 ng/mL、トラフ時（Week 4）

で 3964.699±1608.2382 ng/mL であった（5.3.5.2-4 Table 14.2.2）。6 回目のサイクル（Week 20～24）では、血清中 KRN23 濃度はピーク時（Week 21）で 11944.543±3615.7605 ng/mL、トラフ時（Week 24）で 5153.796±2892.9631 ng/mL であった。Week 48 の血清中 KRN23 濃度は、12 回目のサイクルのトラフ時として 5125.343±1886.3628 ng/mL であった。

Figure 8.3.2-1　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）



Source: 5.3.5.2-4 Figure 14.2.2

8.3.3　安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

データカットオフ時点（2017 年 8 月 30 日時点）までに発現した有害事象の発現状況の要約を Table 8.3.3-1 に示した。

有害事象はすべての被験者に発現し、副作用は 10 名（71.4%）に発現した。重篤な有害事象は 2 名（14.3%）に発現し、いずれも KRN23 との因果関係は否定された。Grade 3 の有害事象は 3 名（21.4%）に発現し、Grade 4 の有害事象は認められなかった（5.3.5.2-4 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、死亡に至った有害事象も認められなかった。

Table 8.3.3-1 有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Category	Subject incidence: n (%) N = 14
Any TEAE	14 (100.0)
Related[a] TEAE	10 (71.4)
Serious TEAE	2 (14.3)
Related[a] Serious TEAE	0
Grade 3 or 4 TEAE	3 (21.4)
TEAE Leading to Study Discontinuation	0
TEAE Leading to Treatment Discontinuation	0
TEAE Leading to Death	0

TEAE=treatment emergent adverse event
a: TEAEs classified by the Investigator as possibly related, probably related, or definitely related.
Source: 5.3.5.2-4 Table 14.3.1.1

本治験で発現した有害事象を SOC 及び PT 別に集計し Table 8.3.3-2 に示した。事象別では、「処置による疼痛」が最も多く 7 名（50.0%）に発現した。次いで、「関節痛」及び「疼痛」が各 5 名（35.7%）、「背部痛」、「筋痙縮」、「歯膿瘍」が各 4 名（28.6%）に発現した。

Table 8.3.3-2 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

SOC PT	KRN23 (N = 14) n (%)
Subjects with any Treatment-Emergent Adverse Event	14 (100.0)
感染症および寄生虫症	11 (78.6)
歯膿瘍	4 (28.6)
鼻咽頭炎	3 (21.4)
レンサ球菌性咽頭炎	2 (14.3)
副鼻腔炎	2 (14.3)
尿路感染	2 (14.3)
気管支炎	1 (7.1)
歯肉膿瘍	1 (7.1)
歯肉炎	1 (7.1)
インフルエンザ	1 (7.1)
喉頭炎	1 (7.1)
肺感染	1 (7.1)
歯周炎	1 (7.1)
咽頭炎	1 (7.1)
術後創感染	1 (7.1)
ウイルス性気道感染	1 (7.1)
根管感染	1 (7.1)
歯感染	1 (7.1)
外陰腟真菌感染	1 (7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (71.4)
疼痛	5 (35.7)
注射部位蕁麻疹	3 (21.4)
無力症	2 (14.3)
疲労	2 (14.3)
インフルエンザ様疾患	2 (14.3)
注射部位疼痛	2 (14.3)
注射部位反応	2 (14.3)

Table 8.3.3-2 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT	KRN23 (N = 14) n (%)
適用部位発疹	1 (7.1)
胸部不快感	1 (7.1)
注射部位そう痒感	1 (7.1)
局所腫脹	1 (7.1)
非心臓性胸痛	1 (7.1)
末梢性浮腫	1 (7.1)
末梢腫脹	1 (7.1)
発熱	1 (7.1)
傷害、中毒および処置合併症	9 (64.3)
処置による疼痛	7 (50.0)
転倒	3 (21.4)
切開部位そう痒感	2 (14.3)
挫傷	1 (7.1)
注射に伴う反応	1 (7.1)
靭帯捻挫	1 (7.1)
処置後腫脹	1 (7.1)
サンバーン	1 (7.1)
歯牙破折	1 (7.1)
歯牙損傷	1 (7.1)
筋骨格系および結合組織障害	9 (64.3)
関節痛	5 (35.7)
背部痛	4 (28.6)
筋痙縮	4 (28.6)
骨痛	3 (21.4)
変形性関節症	3 (21.4)
関節腫脹	2 (14.3)
筋萎縮	2 (14.3)
筋骨格系胸痛	2 (14.3)
四肢痛	2 (14.3)
脊椎痛	2 (14.3)
四肢不快感	1 (7.1)
筋力低下	1 (7.1)
筋骨格痛	1 (7.1)
頚部痛	1 (7.1)
顎痛	1 (7.1)
腱炎	1 (7.1)
胃腸障害	7 (50.0)
便秘	3 (21.4)
腹部不快感	2 (14.3)
腹痛	2 (14.3)
上腹部痛	2 (14.3)
歯肉腫脹	2 (14.3)
悪心	2 (14.3)
腹部膨満	1 (7.1)
下痢	1 (7.1)
胃食道逆流性疾患	1 (7.1)
歯肉痛	1 (7.1)

Table 8.3.3-2 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT	KRN23 (N = 14) n (%)
過敏性腸症候群	1 (7.1)
口腔内潰瘍形成	1 (7.1)
口腔内痛	1 (7.1)
歯周病	1 (7.1)
歯痛	1 (7.1)
噴出性嘔吐	1 (7.1)
神経系障害	7 (50.0)
感覚鈍麻	3 (21.4)
錯感覚	3 (21.4)
頭痛	2 (14.3)
健忘	1 (7.1)
浮動性めまい	1 (7.1)
異常感覚	1 (7.1)
片頭痛	1 (7.1)
運動機能障害	1 (7.1)
神経圧迫	1 (7.1)
神経痛	1 (7.1)
下肢静止不能症候群	1 (7.1)
坐骨神経痛	1 (7.1)
失神	1 (7.1)
臨床検査	6 (42.9)
血中 25－ヒドロキシコレカルシフェロール減少	1 (7.1)
血中コレステロール増加	1 (7.1)
血中尿酸増加	1 (7.1)
駆出率減少	1 (7.1)
好酸球数増加	1 (7.1)
腎超音波検査異常	1 (7.1)
ビタミン D 減少	1 (7.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (35.7)
副鼻腔うっ血	3 (21.4)
咳嗽	2 (14.3)
口腔咽頭痛	2 (14.3)
鼻閉	1 (7.1)
湿性咳嗽	1 (7.1)
気道うっ血	1 (7.1)
皮膚および皮下組織障害	5 (35.7)
発疹	2 (14.3)
黄色腫	2 (14.3)
皮膚炎	1 (7.1)
全身性そう痒症	1 (7.1)
皮膚刺激	1 (7.1)
蕁麻疹	1 (7.1)
代謝および栄養障害	4 (28.6)
ビタミン D 欠乏	2 (14.3)
高尿酸血症	1 (7.1)
低カルシウム血症	1 (7.1)

Table 8.3.3-2 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT	KRN23 (N = 14) n (%)
精神障害	4 (28.6)
不眠症	3 (21.4)
不安	2 (14.3)
抑うつ症状	1 (7.1)
易刺激性	1 (7.1)
悪夢	1 (7.1)
免疫系障害	2 (14.3)
薬物過敏症	2 (14.3)
季節性アレルギー	1 (7.1)
生殖系および乳房障害	2 (14.3)
月経困難症	1 (7.1)
子宮出血	1 (7.1)
血管障害	2 (14.3)
ほてり	1 (7.1)
高血圧	1 (7.1)
心臓障害	1 (7.1)
徐脈	1 (7.1)
耳および迷路障害	1 (7.1)
聴力低下	1 (7.1)
肝胆道系障害	1 (7.1)
脂肪肝	1 (7.1)
腎および尿路障害	1 (7.1)
糖尿	1 (7.1)

MedDRA version 18.1
An event is considered treatment-emergent if it occurs or worsens on or after the first treatment dose date.
Source: 5.3.5.2-4 Table 14.3.1.2

本治験で発現した副作用を PT 別に集計し Table 8.3.3-3 に示した。事象別では、「注射部位蕁麻疹」が最も多く 3 名（21.4%）に発現した。次いで、「腹痛」、「無力症」、「注射部位疼痛」、「注射部位反応」が各 2 名（14.3%）に発現した。

Table 8.3.3-3 副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

PT	KRN23 (N = 14) n (%)
Subjects with any Related Treatment-Emergent Adverse Event	10 (71.4)
注射部位蕁麻疹	3 (21.4)
腹痛	2 (14.3)
無力症	2 (14.3)
注射部位疼痛	2 (14.3)
注射部位反応	2 (14.3)
背部痛	1 (7.1)
血中 25－ヒドロキシコレカルシフェロール減少	1 (7.1)
骨痛	1 (7.1)
胸部不快感	1 (7.1)

Table 8.3.3-3 副作用の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

PT	KRN23 (N = 14) n (%)
下痢	1 (7.1)
疲労	1 (7.1)
低カルシウム血症	1 (7.1)
注射部位そう痒感	1 (7.1)
四肢不快感	1 (7.1)
口腔内潰瘍形成	1 (7.1)
筋痙縮	1 (7.1)
筋骨格痛	1 (7.1)
悪夢	1 (7.1)
全身性そう痒症	1 (7.1)
発疹	1 (7.1)
下肢静止不能症候群	1 (7.1)
脊椎痛	1 (7.1)
腎超音波検査異常	1 (7.1)
蕁麻疹	1 (7.1)

MedDRA version 18.1.
An event is considered treatment-emergent if it occurs or worsens on or after the first treatment dose date.
Related AEs are classified by the investigator as possibly related, probably related, or definitely related.
Source: 5.3.5.2-4 Table 14.3.1.12

2）重症度別有害事象及び副作用発現状況

本治験で発現した有害事象の多くは重症度が Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 の有害事象は 3 名（21.4%）に発現した（5.3.5.2-4 Table 14.3.1.6）。事象別では、「関節痛」、「片頭痛」、「錯感覚」、「子宮出血」が各 1 名に発現し、いずれも KRN23 との因果関係は否定された。Grade 4 又は Grade 5 の有害事象は発現しなかった。

3）死亡に至った有害事象

本治験では、死亡に至った有害事象は発現しなかった。

4）その他の重篤な有害事象

本治験では、その他の重篤な有害事象は 2 名（14.3%）に発現し、内訳は「錯感覚」及び「片頭痛」が各 1 名（7.1%）であった（5.3.5.2-4 Table 14.3.1.3）。これらの事象はいずれも KRN23 との因果関係は否定され、データカットオフ時点でいずれも消失・回復していた。

各被験者で発現した重篤な有害事象の詳細情報を以下に示した。

（1）被験者番号：[redacted]

被験者（[redacted]）は、39 歳の男性で、Day 212 に Grade 3 の重篤な有害事象「錯感覚」（医師報告事象名：下肢の間欠性錯感覚）を発現し、胸部 T2～T9 の手術のため入院した。重篤な有害事象が発現する前の Day 97 に、当該被験者は Grade 1 の「錯感覚（腰から下の神経のピリピリ感）」を発現し、Day 212 まで持続した。両事象は、治験責任医師により、KRN23 との関連性が判定され、当該被験者の基礎疾患である胸部圧迫症候群の進行に起因するものと判断された。本事象は KRN23 の投与を変更することなく、発現 46 日後に回復した。

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	Severity[a]	Relationship to Study Drug[b]	Action Taken with Study Drug[c]	Event Action Taken[d]	Outcome[e]
代謝および栄養障害/ビタミンD欠乏	20[redacted]/6/27	－	MID	NR	NA	MED	NR
傷害、中毒および処置合併症／処置による疼痛	20[redacted]/7/27	20[redacted]/8/3	MOD	NR	NA	MED	RECD
筋骨格系および結合組織障害／四肢痛	20[redacted]/7/27	20[redacted]/7/30	MID	NR	NA	NON	RECD
皮膚および皮下組織障害/皮膚刺激	20[redacted]/8/2	20[redacted]/8/9	MID	NR	NON	MED	RECD
筋骨格系および結合組織障害／脊椎痛	20[redacted]/8/8	20[redacted]/2/24	MOD	PNR	NON	MED	RECD
神経系障害/運動機能障害	20[redacted]/8/8	20[redacted]/8/8	MOD	PNR	NON	NON	RECD
感染症および寄生虫症／副鼻腔炎	20[redacted]/9/10	20[redacted]/9/17	MID	NR	NON	MED	RECD
胃腸障害／便秘	20[redacted]/9/19	20[redacted]/10/17	MOD	NR	NON	MED	RECD
胃腸障害／便秘	20[redacted]/9/19	20[redacted]/10/17	MOD	NR	NON	MED	RECD
胃腸障害／便秘	20[redacted]/10	20[redacted]/2/28	MID	NR	NON	MED	RECD
感染症および寄生虫症／副鼻腔炎	20[redacted]/10/19	20[redacted]/11/8	MID	NR	NON	NON	RECD
臨床検査／好酸球数増加	20[redacted]/10/19	－	MID	NR	NON	NON	NR
神経系障害／錯感覚	20[redacted]/11	20[redacted]/2/24	MID	NR	NON	NON	RECD
神経系障害／異常感覚	20[redacted]/1/12	－	MID	NR	NON	NON	NR
血管障害／ほてり	20[redacted]/1/13	20[redacted]/1/13	MOD	NR	NON	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害／筋痙縮	20[redacted]/2/25	－	MOD	PNR	NON	MED	NR
胃腸障害／便秘	20[redacted]/3/1	－	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]/3/4	20[redacted]/5/1	MOD	NR	NON	MED	RECD
神経系障害／錯感覚	20[redacted]/4/10	－	MOD	NR	NON	NON	RECI
感染症および寄生虫症／副鼻腔炎	20[redacted]/5/15	20[redacted]/7/4	MOD	NR	NON	MED	RECD
感染症および寄生虫症／気管支炎	20[redacted]/6/25	20[redacted]/7/4	MOD	NR	NON	MED	RECD
肝胆道系障害／脂肪肝	20[redacted]/6/27	－	MOD	NR	NON	NON	NR
臨床検査／血中尿酸増加	20[redacted]/6/27	－	MID	NR	NON	NON	NR
胃腸障害／腹痛	20[redacted]/8/15	20[redacted]/8/27	MOD	POR	NON	NON	RECD

MedDRA version 18.1.
a: MID=Mild; MOD=Moderate.
b: NR=Definitely Not Related; PNR=Probably Not Related; POR=Possibly Related.
c: NON=None; NA = Not Applicable.
d: MED=Medication; NON = None.
e: RECD=Recovered/Resolved; NR = Not Recovered/Not Resolved; RECI=Recovering/Resolving.
Source: 5.3.5.2-4 Listing 16.2.7.1.1

（2）被験者番号：[redacted]

被験者（[redacted]）は、片頭痛の既往歴を有する38歳の女性で、Day 409にGrade 3の重篤な有害事象「片頭痛」が発現し、入院した。頭部CTスキャン、頭頸部CT血管造影、血液検査を実施したが、脳出血や梗塞は認められず、頭蓋内病変はなかった。また、イオヘキソール造影

剤（70 mL、IV）による MRI も実施した。片頭痛は、投薬（アスピリン（325 mg、経口、1 回）、ヒドロモルフォン（1 mg、IV）、1 回）、硫酸マグネシウム（IV、1 回）、ロラゼパム（1 mg、経口、1 回）、Toradol 注射（15 mg 及び 30 mg、IV）、ヘパリン（5000 単位、SC、2 日間）、ケトロラク（10 mg、経口、4 日間）、トピラマート（50 mg、経口、1 日 2 回、継続中）、メトクロプラミド（10 mg、IV、1 回）で処置された（5.3.5.2-4 Listing 16.2.4.5）。

本事象は 8 日後に回復し、KRN23 の投与は変更されなかった（5.3.5.2-4 Listing 16.2.7.1.3）。片頭痛の既往があることから、治験責任医師は、本事象と KRN23 の関連性を否定した。なお、当該被験者は、Day 180 及び Day 183 にも Grade 2 の片頭痛を発現していた。いずれの事象も治験責任医師により KRN23 との因果関係が否定され、KRN23 の投与を変更することなく、それぞれ 16 日後及び 1 日後に消失した。

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	Severity[a]	Relationship 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／疼痛	20[redacted]/3/29	20[redacted]/9/13	MOD	NR	NA	MED	RECD
神経系障害／緊張性頭痛	20[redacted]/4/19	20[redacted]/4/19	MOD	NR	NA	NON	RECD
血管障害／高血圧	20[redacted]/4/19	－	MOD	NR	NA	NON	NR
免疫系障害／季節性アレルギー	20[redacted]/4/20	20[redacted]/12	MID	NR	NA	MED	RECD
傷害、中毒および処置合併症／処置による頭痛	20[redacted]/4/20	20[redacted]/4/24	MID	NR	NA	MED	RECD
傷害、中毒および処置合併症／処置による疼痛	20[redacted]/4/20	20[redacted]/4/20	MOD	NR	NA	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]/4/21	20[redacted]/4/22	MID	PRR	NON	MED	RECD
傷害、中毒および処置合併症／切開部位そう痒感	20[redacted]/4/22	20[redacted]/4/25	MID	NR	NON	MED	RECD
筋骨格系および結合組織障害／筋痙縮	20[redacted]/4/23	－	MOD	NR	NON	NON	NR
筋骨格系および結合組織障害／背部痛	20[redacted]/4/24	－	MOD	NR	NON	MED	NR
筋骨格系および結合組織障害／四肢痛	20[redacted]/4/24	20[redacted]/5/6	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]/4/29	－	MOD	NR	NON	MED	RECI
皮膚および皮下組織障害／全身性そう痒症	20[redacted]/5/1	20[redacted]/5/4	MID	NR	NON	NON	RECD
感染症および寄生虫症／鼻咽頭炎	20[redacted]/5/11	20[redacted]/5/31	MID	NR	NON	MED	RECD
傷害、中毒および処置合併症／注射に伴う反応	20[redacted]/5/16	20[redacted]/5/16	MID	PNR	NON	NON	RECD
胃腸障害／下痢	20[redacted]/5/26	20[redacted]/5/30	MOD	POR	NON	NON	RECD

SOC/PT	Start Date	Stop Date	Severity[a]	Relationship to Study Drug[b]	Action Taken with Study Drug[c]	Event Action Taken[d]	Outcome[e]
筋骨格系および結合組織障害／関節痛	20[redacted]/5/26	－	MID	NR	NON	MED	NR
神経系障害／感覚鈍麻	20[redacted]/5/29	20[redacted]/6/7	MID	NR	NON	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／注射部位反応	20[redacted]/6/14	20[redacted]/6/14	MID	RE	NON	NON	RECD
神経系障害／健忘	20[redacted]/6/14	－	MID	NR	NON	NON	NR
臨床検査／血中コレステロール増加	20[redacted]/7/12	20[redacted]/10/4	MOD	NR	NON	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害／腱炎	20[redacted]/7/12	－	MID	NR	NON	NON	NR
神経系障害／下肢静止不能症候群	20[redacted]/7/12	－	MOD	POR	NON	NON	NR
精神障害／不眠症	20[redacted]/7/12	20[redacted]/12/5	MOD	NR	NON	NON	RECD
胃腸障害／歯痛	20[redacted]/7/18	20[redacted]/7/20	MOD	NR	NON	NON	RECD
精神障害／不安	20[redacted]/8/4	－	MOD	NR	NA	MED	NR
筋骨格系および結合組織障害／筋痙縮	20[redacted]/8/5	－	MID	NR	NON	NON	NR
胃腸障害／悪心	20[redacted]/8/10	20[redacted]/8/10	MID	PNR	NON	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／疲労	20[redacted]/8/10	－	MID	NR	NON	NON	NR
筋骨格系および結合組織障害／筋骨格系胸痛	20[redacted]/8/10	20[redacted]/8/10	MID	NR	NON	NON	RECD
皮膚および皮下組織障害／全身性そう痒症	20[redacted]/8/10	20[redacted]/8/10	MID	NR	NON	NON	RECD
胃腸障害／歯肉腫脹	20[redacted]/8/14	20[redacted]/8/17	MID	NR	NON	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／局所腫脹	20[redacted]/8/14	20[redacted]/8/17	MID	NR	NON	NON	RECD
感染症および寄生虫症／歯肉膿瘍	20[redacted]/8/16	20[redacted]/8/17	MOD	NR	NON	NON	RECD
神経系障害／頭痛	20[redacted]/9/12	20[redacted]/9/16	MID	NR	NON	NON	RECD
胃腸障害／腹部膨満	20[redacted]/9/15	20[redacted]/9/16	MOD	NR	NON	NON	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]/9/15	20[redacted]/9/15	MID	RE	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	－	MID	RE	NON	NON	NR
一般・全身障害および投与部位の状態／無力症	20[redacted]/10	－	MID	RE	NON	NON	NR
一般・全身障害および投与部位の状態／疲労	20[redacted]/10	－	MID	RE	NON	NON	NR
感染症および寄生虫症／鼻咽頭炎	20[redacted]/10/1	20[redacted]/10/15	MID	NR	NON	NON	RECD
精神障害／抑うつ症状	20[redacted]/10/1	－	MOD	NR	NON	NON	NR
神経系障害／片頭痛	20[redacted]/10/17	－	MOD	NR	NON	MED	NR
神経系障害／片頭痛	20[redacted]/10/17	20[redacted]/11/1	MOD	NR	NON	MED	RECD

SOC/PT	Start Date	Stop Date	Severity[a]	Relationship 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／胸部不快感	20[redacted]/10/20	20[redacted]/10/22	MOD	PRR	NON	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／非心臓性胸痛	20[redacted]/10/20	20[redacted]/10/22	MOD	PNR	NON	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／疼痛	20[redacted]/10/20	20[redacted]/10/22	MOD	PNR	NON	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害／筋痙縮	20[redacted]/10/20	20[redacted]/10/22	MOD	PNR	NON	MED	RECD
神経系障害／片頭痛	20[redacted]/10/20	20[redacted]/10/20	MOD	NR	NON	MED	RECD
筋骨格系および結合組織障害／四肢痛	20[redacted]/10/28	20[redacted]/10/31	MOD	PNR	NON	NON	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]/11/1	20[redacted]/11/1	MID	RE	NON	NON	RECD
胃腸障害／腹痛	20[redacted]/11/29	20[redacted]/11/29	MOD	PNR	NON	NON	RECD
胃腸障害／下痢	20[redacted]/11/29	20[redacted]/11/29	MOD	POR	NON	NON	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]/11/29	20[redacted]/11/29	MID	RE	NON	NON	RECD
皮膚および皮下組織障害／全身性そう痒症	20[redacted]/11/29	20[redacted]/11/29	MOD	POR	NON	MED	RECD
感染症および寄生虫症／歯膿瘍	20[redacted]/12/19	20[redacted]/12/25	MOD	NR	NON	MED	RECD
感染症および寄生虫症／尿路感染	20[redacted]/1/1	20[redacted]/1/18	MOD	NR	NON	MED	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／注射部位そう痒感	20[redacted]/1/24	20[redacted]/1/25	MID	RE	NON	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／注射部位蕁麻疹	20[redacted]/1/24	20[redacted]/1/24	MID	RE	NON	NON	RECD
精神障害／易刺激性	20[redacted]/2/14	－	MID	NR	NON	NON	NR
一般・全身障害および投与部位の状態／末梢性浮腫	20[redacted]/2/16	－	MOD	NR	NON	NON	NR
筋骨格系および結合組織障害／関節痛	20[redacted]/2/16	－	SEV	NR	NON	NON	NR
胃腸障害／腹痛不快感	20[redacted]/2/18	－	MID	NR	NON	MED	NR
胃腸障害／腹痛	20[redacted]/2/21	20[redacted]/2/21	MID	POR	NON	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害／関節痛	20[redacted]/3/7	－	MID	NR	NON	MED	NR
筋骨格系および結合組織障害／関節腫脹	20[redacted]/3/7	－	MID	NR	NON	NON	NR
皮膚および皮下組織障害／皮膚炎	20[redacted]/3/7	－	MID	NR	NON	NON	NR

SOC/PT	Start Date	Stop Date	Severity[a]	Relationship 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／黄色腫	20[redacted]/3/7	－	MID	NR	NON	NON	NR
胃腸障害／胃食道逆流性疾患	20[redacted]/7/7	－	MID	NR	NON	NON	NR

MedDRA version 18.1
a: MID=Mild; MOD=Moderate; SEV=Severe.
b: NR=Definitely Not Related; PNR=Probably Not Related; POR=Possibly Related; PRR=Probably Related; RE=Definitely Related.
c: NON=None; NA=Not Applicable.
d: MED=Medication; NON=None.
e: RECD=Recovered/Resolved; NR=Not Recovered/Not Resolved; RECI=Recovering/Resolving.
Source: 5.3.5.2-4 Listing 16.2.7.1.1

5）治験薬の投与中止又は治験の中止に至った有害事象

本治験では、治験薬の投与中止又は治験の中止に至った有害事象は発現していない。

6）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 HLT「注射部位反応」に属する事象を集計した。注射部位反応関連事象は5名(35.7%)に発現した。事象別では、「注射部位蕁麻疹」が3名(21.4%)、「注射部位疼痛」及び「注射部位反応」が各2名（14.3%）、「注射部位そう痒感」が1名（7.1%）に発現した（5.3.5.2-4 Table 14.3.1.13.1）。

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。過敏症関連事象は8名（57.1%）に発現した。事象別では、「注射部位蕁麻疹」が3名（21.4%）、「薬物過敏症」、「歯肉腫脹」、「発疹」が各2名（14.3%）、「適用部位発疹」、「皮膚炎」、「蕁麻疹」が各1名（7.1%）に発現した（5.3.5.2-4 Table 14.3.1.13.2）。2名（14.3%）の被験者に「薬物過敏症」が2件発現したが、いずれも KRN23 との因果関係は否定された。

高リン血症関連事象

高リン血症関連事象を、MedDRA PT の「高リン酸塩血症」、「血中リン増加」、「血中リン異常」と定義した。データカットオフ時点では、高リン血症関連事象は発現していない（5.3.5.2-4 Table 14.3.1.13.3）。

異所性石灰化関連事象

異所性石灰化関連事象は、MedDRA を“calcification”で検索した結果をもとに、異所性石灰化と関連する PT により定義した。データカットオフ時点では、異所性石灰化関連事象は発現していない（5.3.5.2-4 Table 14.3.1.13.4）。

下肢静止不能症候群関連事象

下肢静止不能症候群関連事象を、MedDRA PT の「下肢静止不能症候群」、「落ち着きのなさ」、「アカシジア」、「感覚障害」、「筋痙攣」、「精神運動亢進」、「四肢不快感」、「神経筋痛」、「蟻走感」と定義した。下肢静止不能症候群関連事象は 2 名（14.3%）に発現した（5.3.5.2-4 Table 14.3.1.13.5）。いずれの事象も治験薬の投与中止、用量の変更、治験の中止には至らなかった。

7）臨床検査及びバイタルサイン

臨床検査値、バイタルサイン、腎超音波検査、心臓超音波検査、心電図に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

ベースラインの血漿 intact PTH 濃度の平均値±標準誤差は、80.5±7.27 pg/mL であり、14 名中 8 名（57.1%）の被験者で、基準上限値を上回った。血漿 intact PTH 濃度は、最初に上昇した後減少し、Week 48 までに基準範囲（14～72 pg/mL）に近づいた。Week 48 時点で 13 名中 5 名（38.5%）では、血漿 intact PTH 濃度が基準上限値を上回った。ベースライン及び治験期間中、血清カルシウム濃度の平均値は基準範囲内（8.6～10.2 mg/dL）であった。

腎超音波検査の結果、1 名に軽度の「腎超音波検査異常」が認められ、副作用（possibly related）と判断された。当該事象は KRN23 の用量変更及び処置なく、166 日後に消失・回復した（5.3.5.2-4 Listing 16.2.7.1.1）。

心臓超音波検査の結果、1 名に軽度の「駆出率減少」が発現したが、KRN23 との因果関係は否定された。当該事象はデータカットオフ時点で消失・回復していないが、処置及び KRN23 の用量変更はしていない。

治験期間中、いずれの時点でも、血清リン濃度が基準上限値（4.5 mg/dL）を上回った被験者は認められなかった。データカットオフ時点までに「ビタミン D 減少」及び「血中 25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少」が各 1 名（7.1%）に、「ビタミン D 欠乏」が 2 名（14.3%）に発現した。このうち、「ビタミン D 減少」及び「ビタミン D 欠乏」は KRN23 との因果関係が否定され、「血中 25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少」は副作用（possibly related）と判断された。3 名（21.4%）の被験者では、血清アミラーゼがベースラインの No Grade から Week 4 までに Grade 1 へ変化したが、Week 48 まで更なる変化は認められなかった。

血液生化学検査項目関連の有害事象として、軽度の「高尿酸血症」、軽度の「血中尿酸増加」、中等度の「血中コレステロール増加」が各 1 名（7.1%）に発現したが、いずれも KRN23 との因果関係は否定された。1 名に発現した中等度の「低カルシウム血症」は、副作用（possibly related）と判断された。当該被験者のベースラインの血清カルシウム濃度及び「低カルシウム血症」発現時の intact PTH 濃度は正常であった。

血液学的検査項目関連の有害事象として、1 名に軽度の「好酸球数増加」が発現したが、KRN23 との因果関係は否定された。当該事象はデータカットオフ時点で継続していた。

尿検査項目関連の有害事象として、1 名に軽度の「糖尿」が発現したが、KRN23 との因果関係は「Probably not related」と判断された。

バイタルサイン関連の有害事象として、1 名に軽度の「高血圧」が発現したが、KRN23 との因果関係は否定された。

心電図の結果、1 名の被験者で Week 24 に異常が認められたが、Week 48 では異常であるものの、臨床的に重要ではないと判断された。

8）抗 KRN23 抗体

14 名中 4 名の被験者で、ベースライン時の抗 KRN23 抗体検査結果が陽性となった。投与後（Week 4、24、48）では、ベースライン時に抗 KRN23 抗体が陽性であった被験者を含め、すべての被験者で抗 KRN23 抗体は陰性であった。なお、中和活性の測定は実施していない。

8.4 結論

本治験では、成人 XLH 患者に KRN23 を Q4W で 48 週間 SC 投与した際の骨質及び骨軟化症に対する効果を検討した。KRN23 投与の結果、類骨量の減少及び骨石灰化の改善に示されるように、骨軟化症が改善された。また、骨形成及び骨吸収マーカーの増加が認められ、骨折／偽骨折の治癒に対して臨床的に意味のある効果が示された。更に、腎臓のリン再吸収改善による血清リン濃度の上昇が認められた。安全性プロファイルはこれまでに実施された試験と同様、高リン血症、心臓又は腎臓の異所性石灰化のリスクは認められなかった。以上より、KRN23 は成人 XLH 患者のリンの恒常性を回復させ、骨質及び骨軟化症を改善することが示された。

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）

9.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	小児 XLH 患者を対象に、抗 FGF23 抗体（KRN23）の薬力学及び安全性を検討する、ランダム化非盲検用量設定第 II 相臨床試験
実施国（施設数）	米国（4）、英国（3）、フランス（1）、オランダ（1）
治験期間	2014 年 7 月 2 日～実施中（カットオフ日：2016 年 12 月 1 日）
治験の目的	• 安全性及び薬力学の結果に基づく小児 XLH 患者での KRN23 の用量及び用法の検討 • 異所性石灰化リスク、心血管系への影響、免疫原性プロファイルを含む、小児 XLH 患者に対する KRN23 投与の安全性の検討 • 小児 XLH 患者に Q4W 又は Q2W 投与した時の薬物動態／薬力学プロファイルの検討 • 小児 XLH 患者での骨代謝マーカーに対する KRN23 の薬力学効果の検討 • 骨の健康及び変形、筋力並びに運動機能に対する KRN23 の有効性の予備的検討 • 痛み、身体的障害、QOL を含む PRO に対する KRN23 の有効性の予備的検討 • KRN23 の長期安全性及び有効性の検討
開発フェーズ	第 II 相
試験方法	本治験は、小児（5 歳以上 12 歳以下）XLH 患者を対象に KRN23 の薬力学、有効性、安全性を検討する、多施設共同非盲検ランダム化用量設定第 II 相試験として実施中である。本治験は 2 回の事前検査来院、16 週間の用量漸増期、48 週間の投与期、96 週間の延長投与期からなる。 **事前検査及びランダム化** 被験者は、ランダム化前から試験期間中にわたって、リン代謝に影響のある薬剤（例：経口リン酸製剤、ビタミン D 代謝物製剤）の投与を中止した。被験者は、初回投与量ごとのコホートへ順番に登録され、コホート内で Q2W 群と Q4W 群に 1：1 にランダム化された（試験拡張前（治験実施計画書 Amendment 3 以前）に登録された被験者は性別を層別化因子とした）。各コホートの Q2W 群と Q4W 群では 1 ヵ月間に投与される KRN23 の投与量は同一となるように設定した。 • コホート 1：初回投与量 0.1 mg/kg（Q2W 群）又は 0.2 mg/kg 群（Q4W 群） • コホート 2：初回投与量 0.2 mg/kg（Q2W 群）又は 0.4 mg/kg 群（Q4W 群） • コホート 3：初回投与量 0.3 mg/kg（Q2W 群）又は 0.6 mg/kg 群（Q4W 群） **用量漸増期（16 週間）** ピーク時点の薬力学マーカーが目標範囲内（空腹時血清リン濃度が 3.5～5.0 mg/dL（1.13～1.62 mmol/L））となるように、KRN23 の用量を調整した。用量調整は 4 週ごとに行い、投与 2 週間後の空腹時血清リン濃度（ピーク濃度）に基づいて、必要に応じて Q2W 群では 0.3 mg/kg ずつ、Q4W 群では 0.4 mg/kg ずつ増加させた。 **投与期（48 週間）** 各被験者は、ランダム化された用法（Q2W 又は Q4W）及び用量漸増期に決まった各自の用量で、投与を継続した。必要であれば、投与期に用量漸増の継続を可とした。 **延長投与期（96 週間）** すべての被験者は Q2W で KRN23 の投与を受けることとした。Q2W 群に割り

項目	内容
	付けられた被験者は用量漸増期及び投与期に決定した各自の用量で投与を継続することとした。Q4W 群に割り付けられた被験者は Q2W に移行し、KRN23 の用量は血清リン濃度が目標範囲内となるように調整することとした。
被験者数	**計画時** 目標被験者数 試験拡張前：30 名（各コホートの各群、5 名） 試験拡張後（治験実施計画書 Amendment 3 以降）：50 名 **設定根拠** 各コホート 10 名の被験者数とすることで、血清リン濃度がベースラインから 0.8 mg/dL（0.26 mmol/L）以上の上昇（標準偏差 0.7 mg/dL（0.23 mmol/L）以下と仮定）を、両側 α=0.05、検出力 90%以上で検出できる。総被験者数 50 名（Q2W 群、Q4W 群各 25 名）とすることで、2 つの用法による血清リン濃度の差が 0.5 mg/dL（0.16 mmol/L）以上（標準偏差 0.4 mg/dL と仮定）であることを、両側 α=0.05、検出力 90%以上で検出できる。 この被験者数であれば、リン及びミネラル類のコントロールについては、KRN23 のこれまでの臨床試験から適切な検出力があると考えられる。骨の健康に関する検出力は、期待される効果の程度が不明であるため、計画時点では明らかではない。しかしながら、経口リン製剤補充療法の経験から、適切にリンをコントロールすることによる骨の健康に対する改善の可能性が期待できる。 更に、目標被験者数 50 名は、RSS の評価項目について、膝及び総スコアの真の平均変化量を 0.5、標準偏差を 0.5 としたときに、両側 α=0.05、検出力 90%以上でベースラインからの変化量を検出できる。 **解析時** ITT：52 名 安全性解析対象集団：52 名 薬物動態／薬力学解析対象集団：52 名
対象被験者	**対象** 本治験は、小児（5～12 歳）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** • 以下のいずれかによって、XLH の診断が支持される患者 – 本人又はX連鎖遺伝関係を有する血縁家族のいずれかに*PHEX*遺伝子変異が確認されている – 血清中 FGF23 濃度が 30 pg/mL 以上 • XLH に関連する以下の生化学検査結果が事前検査 2 来院時に得られている患者（前夜から 4 時間以上の絶食下で測定すること） – 血清リン濃度が 2.8 mg/dL（0.904 mmol/L）以下 – 血清クレアチニンが年齢に応じた基準範囲内 • 身長が、年齢及び性別ごとに算出された登録地域の標準値に対して 50 パーセンタイル未満である患者 • 手首及び／又は膝のくる病所見を含む進行中の骨の病変や、大腿骨又は腓骨の弯曲といった、放射線画像所見を有する患者 又は、試験拡張後では、中央測定での膝の RSS が 1.5 以上である患者 **主な除外基準** • 事前検査 2 前 14 日以内に、ビタミン D の薬理学的代謝物又はその類似物（例：カルシトリオール、doxercalciferol、alfacalcidol、paricalcitol）を使用した患者 • 事前検査 2 来院前 7 日以内に、経口リン酸製剤を使用した患者 • 事前検査 1 来院前 7 日以内に、カルシミメティクス製剤、水酸化アルミニウム

項目	内容
	制酸剤（例：Maalox®、Mylanta®）、全身性コルチコステロイド、サイアザイド化合物を使用した患者
使用薬剤	KRN23（30 mg/mL 製剤）： 117506B1、117506B2、117506B3、117506B4、U5003、U5007、U5008、U5016、U5018、U5020、U5027、U5028 KRN23（10 mg/mL 製剤）： 117506A1
用法・用量、投与期間	**用法・用量** KRN23 は腹部、上腕部、大腿部のいずれかに SC 投与した。投与部位は投与ごとに変更した。初期用量は、登録コホートに基づいて、Q2W 群は 0.1、0.2、0.3 mg/kg のいずれかとし、Q4W 群は 0.2、0.4、0.6 mg/kg のいずれかとした。投与量は 4 週ごとに調整することとし、投与後 2 週時点（ピーク時）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 までの増量を可とした。なお、Week 18 以降は、投与量が 15 mg 未満の場合は 15 mg を投与し、15 mg 以上の場合は 10 mg 単位に四捨五入した。最高投与量は 90 mg とした。 **投与期間** 予定投与期間：160 週間（約 3 年）
評価項目	**薬力学** **重要な薬力学評価項目** • 血清リン濃度 • 血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度 • TmP/GFR **副次的な薬力学評価項目** • 尿中リン濃度 • TRP • FEP • 骨代謝マーカー（P1NP、CTx、ALP、BALP） **薬物動態** • 血清中 KRN23 濃度 **有効性** **有効性の主要評価項目** • RSS 総スコアによる、くる病重症度のベースラインからの変化 • 有効性の副次評価項目 • 膝及び手首の RSS による、くる病重症度のベースラインからの変化 • 放射線検査による、RGI-C のグローバルスコア、膝スコア、手首スコア、長下肢スコアを用いた、くる病及び弓状変化のベースラインからの変化 • 成長（立位身長、座高、腕長、足長） • 歩行能力（6MWT） • 機能障害及び痛み（Pediatric Orthopedic Society of North America-Pediatric Outcomes Data Collection Instrument（POSNA-PODCI）） **有効性の探索的評価項目** • 骨ミネラルの量又は密度（XtremeCT） • 顆頭間距離及び内顆間距離 • 粗大運動機能（BOT-2） • 等尺性筋力測定（HHD） • 健康関連の QOL（小児健康調査のための SF-10） **安全性** **一般的な安全性評価項目**

項目	内容
	• 有害事象 • 副作用 • Grade 3 又は 4 の有害事象 • 治験中止に至った有害事象 • 重篤な有害事象 • 死亡に至った有害事象 • 注目すべき有害事象 – 注射部位反応（HLT） – 過敏症 – 高リン血症 – 異所性石灰化 – 胃腸障害関連事象 – 下肢静止不能症候群 • 生化学検査、血液学的検査、尿検査 • 血清 25(OH)D • total FGF23 • GFR • バイタルサイン • HAHA • 身体的検査 • 心電図検査 • 妊娠検査 • 併用薬 **異所性石灰化関連評価項目** • 腎超音波検査 • 心臓超音波検査 • 血清カルシウム • 尿中カルシウム排泄率 • 血清 intact PTH • 血清クレアチニン
統計手法	統計解析結果は表、図、データ一覧を用いて報告した。検定を実施する場合は、有意水準を両側 α=0.05 とした。また、両側 95%CI を用いた。すべての p 値は nominal p 値として示した。多重性の調整は実施していない。有効性の主要評価項目である RSS 総スコアの変化は、投与レジメン（Q2W 及び Q4W）間の差及び 95%CI で要約した。 複数回測定する項目については、GEE を用いて時間経過による変化を評価した。GEE モデルは、投与群及び来院並びに投与群と来院の交互作用をカテゴリー変数として使用した。モデルに基づくベースラインからの変化量の推定値及び 95%CI は、統計的な有意差を評価する p 値とともに示した。探索的な解析では、ベースラインの測定値、性別、年齢等の共変量は GEE モデル内の調整因子として考慮した。 連続量は、平均値、標準偏差、中央値、4 分位値（Q1、Q3）、最小値、最大値で要約した。カテゴリー変数は頻度及び割合で要約した。特に記載しない限り、欠測値の補完はしなかった。症例報告書より得られたデータを一覧に示した。 有効性の結果は、ベースラインの RSS 総スコアで定義したサブグループでの解析を行った。「高 RSS スコア群」は、ベースラインでの RSS スコアを 1.5 以上と定義した。「低 RSS スコア群」はベースラインでの RSS スコアを 1.5 未満と定義した。1.5 のスコアは、最初の 12 名を用いた中間解析で得られたベースラインの RSS 総スコアの中央値により設定した。また、有効性の結果は、機能障害の程度で定義したサブグループでの解析も行った。6MWT の結果は、ベースライン値の

項目	内容
	予測値との比（abnormal=80%未満、normal range=80%以上）とした。また、POSNA-PODCI の質問票は、ベースラインの Global Functioning scale score（abnormal=40%未満、normal range=40%以上）とした。 すべての有害事象の表示には MedDRA version 18.1 を用いた。投与前に見られた有害事象は、投与後にみられた有害事象と分けて示した（本文中には投与後にみられた有害事象のみを記載した）。副作用は、KRN23 との関連性が「definitely related」、「possibly related」、「probably related」とされた事象とした。有害事象及び副作用は SOC 及び PT 別に集計した。また、重篤な有害事象、治験の中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象についても同様に集計した。

9.2 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 9.2-1に示した。

本治験では、Q2W 群及び Q4W 群に各 26 名が登録された。コホートごとの内訳は、Q2W 群は、コホート 1（0.1 mg/kg）、コホート 2（0.2 mg/kg）、コホート 3（0.3 mg/kg）の順に、それぞれ 5 名、5 名、16 名であった。また、Q4W 群は、コホート 1（0.2 mg/kg）、コホート 2（0.4 mg/kg）、コホート 3（0.6 mg/kg）の順に、それぞれ 5 名、5 名、16 名であった。データカットオフ時点（2016 年 12 月 1 日時点）で、すべての被験者が Week 64 まで投与を受け、治験を継続している。

Table 9.2-1 被験者の内訳

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

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

2）人口統計学的特性及び他の基準値

Q2W 群及び Q4W 群の各 26 名、合計 52 名に KRN23 が投与され、すべての被験者が Week 64 の検査まで終了した。一部の被験者が Week 88 の検査まで終了している。KRN23 が投与されたすべての被験者を ITT、薬物動態／薬力学解析対象集団、安全性解析対象集団とした。

本治験の人口統計学的特性及び他の基準値をTable 9.2-2に示した。

年齢は Q2W 群及び Q4W 群とも 5～12 歳の範囲であった。登録被験者全体で、男性は 24 名（46.2%）、女性は 28 名（53.8%）であり、ほぼ同数であった。身長（平均値±標準偏差、以下同様）は 121.35±11.584 cm であり、標準身長よりも低値を示した（身長の Z スコア：−1.89±0.996）。体重は 30.49±9.398 kg であった。

Q2W 群の 2 名を除いて、事前に現行治療を受けており、治療期間は 2.2～11.7 年であった。現行治療を開始した年齢は 0.0～5.7 歳であった。ベースライン時の RSS 総スコアは 1.80±1.086

（手首：0.60±0.578、膝：1.20±0.636）であった。Q4W 群と Q2W 群で差はなかった。また、RSS の膝スコアが 1.5 以上の被験者が 30 名（各群 15 名）であった。

ベースライン時の血清リン濃度は 2.33±0.356 mg/dL、TmP/GFR は 2.077±0.4335 mg/dL、血清 $1.25(OH)_2D$ 濃度は 41.33±18.740 pg/mL であった。

Table 9.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（ITT）

	Q2W (N=26)	Q4W (N=26)	Overall (N=52)
Age (years)			
n	26	26	52
Mean	8.7	8.3	8.5
SD, SE	1.72, 0.34	2.04, 0.40	1.87, 0.26
Median	9.0	8.5	9.0
Q1, Q3	8.0, 10.0	7.0, 10.0	7.5, 10.0
Min, Max	5, 12	5, 12	5, 12
Gender - n (%)			
Male	12 (46.2)	12 (46.2)	24 (46.2)
Female	14 (53.8)	14 (53.8)	28 (53.8)
Race - n (%)			
Black or African American	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (3.8)
White	23 (88.5)	23 (88.5)	46 (88.5)
Other	1 (3.8)	3 (11.5)	4 (7.7)
Ethnicity - n (%)			
Hispanic or Latino	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (3.8)
Not Hispanic or Latino	26 (100)	24 (92.3)	50 (96.2)
Ever treated with SOC - n (%)			
Yes	24 (92.3)	26 (100.0)	50 (96.2)
No	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (3.8)
SOC Duration (years)[a]			
n	24	26	50
Mean	7.02	6.70	6.86
SD, SE	2.138, 0.436	2.615, 0.513	2.379, 0.336
Median	7.06	7.39	7.16
Q1, Q3	5.37, 8.84	4.14, 8.76	5.01, 8.76
Min, Max	3.1, 10.9	2.2, 11.7	2.2, 11.7
Age when SOC Initiated			
n	24	26	50
Mean	2.21	1.92	2.06
SD, SE	1.458, 0.298	1.213, 0.238	1.331, 0.188
Median	2.15	1.75	2.10
Q1, Q3	0.80, 2.90	1.20, 2.90	1.10, 2.90
Min, Max	0.0, 5.7	0.0, 5.0	0.0, 5.7

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

The percentage is based on the N.

SD=standard deviation; SE=standard error

Table 9.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（ITT） (Continued)

	Q2W (N=26)	Q4W (N=26)	Overall (N=52)
Rickets Severity Score (RSS) at Baseline			
Wrist Score			
n	26	26	52
Mean	0.71	0.48	0.60
SD, SE	0.619, 0.121	0.519, 0.102	0.578, 0.080
Median	0.50	0.50	0.50
Q1, Q3	0.50, 1.00	0.00, 1.00	0.00, 1.00
Min, Max	0.0, 2.5	0.0, 1.5	0.0, 2.5
Knee Score			
n	26	26	52
Mean	1.21	1.19	1.20
SD, SE	0.681, 0.134	0.601, 0.118	0.636, 0.088
Median	1.50	1.50	1.50
Q1, Q3	0.50, 2.00	0.50, 1.50	0.50, 1.50
Min, Max	0.0, 2.0	0.0, 2.0	0.0, 2.0
Knee score ≥ 1.5 - n (%)	15 (57.7)	15 (57.7)	30 (57.7)
Total Score			
n	26	26	52
Mean	1.92	1.67	1.80
SD, SE	1.172, 0.230	0.999, 0.196	1.086, 0.151
Median	2.00	1.75	2.00
Q1, Q3	1.00, 2.50	0.50, 2.50	0.75, 2.50
Min, Max	0.0, 4.5	0.0, 3.0	0.0, 4.5
Renal Ultrasound Score - n (%)			
0	17 (65.4)	17 (65.4)	34 (65.4)
1	6 (23.1)	5 (19.2)	11 (21.2)
2	3 (11.5)	4 (15.4)	7 (13.5)
Weight (kg)			
n	26	26	52
Mean	31.87	29.12	30.49
SD, SE	7.918, 1.553	10.657, 2.090	9.398, 1.303
Median	33.05	26.15	30.50
Q1, Q3	26.40, 35.50	20.60, 35.20	22.55, 35.35
Min, Max	17.6, 48.4	14.7, 55.2	14.7, 55.2
Standing Height (cm)			
n	26	26	52
Mean	123.28	119.42	121.35
SD, SE	10.326, 2.025	12.623, 2.476	11.584, 1.606
Median	125.20	119.60	121.65
Q1, Q3	115.40, 130.60	109.00, 130.30	113.35, 130.45
Min, Max	98.3, 139.7	98.6, 143.8	98.3, 143.8

The percentage is based on the N.
SD=standard deviation; SE=standard error

Table 9.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（ITT） (Continued)

	Q2W (N=26)	Q4W (N=26)	Overall (N=52)
Standing Height (Z score)			
n	26	26	52
Mean	-1.72	-2.05	-1.89
SD, SE	1.026, 0.201	0.957, 0.188	0.996, 0.138
Median	-1.72	-1.98	-1.83
Q1, Q3	-2.35, -0.76	-2.56, -1.32	-2.39, -1.06
Min, Max	-4.0, -0.1	-4.1, -0.6	-4.1, -0.1
Standing Height (Percentiles)			
n	26	26	52
Mean	11.13	6.21	8.67
SD, SE	13.798, 2.706	8.219, 1.612	11.516, 1.597
Median	4.28	2.40	3.39
Q1, Q3	0.93, 22.42	0.52, 9.39	0.85, 14.67
Min, Max	0.0, 47.7	0.0, 27.3	0.0, 47.7
BMI (kg/m^2)			
n	26	26	52
Mean	20.72	19.89	20.31
SD, SE	3.551, 0.696	4.628, 0.908	4.106, 0.569
Median	20.24	19.18	19.48
Q1, Q3	18.00, 21.96	16.59, 22.12	17.23, 22.04
Min, Max	16.3, 30.2	14.8, 34.5	14.8, 34.5
Serum Phosphorus (mg/dL)			
n	26	26	52
Mean	2.38	2.28	2.33
SD, SE	0.405, 0.079	0.299, 0.059	0.356, 0.049
Median	2.30	2.20	2.20
Q1, Q3	2.10, 2.50	2.10, 2.50	2.10, 2.50
Min, Max	2.0, 3.5	1.8, 3.0	1.8, 3.5
TmP/GFR (mg/dL)			
n	25	25	50
Mean	2.176	1.978	2.077
SD, SE	0.4925, 0.0985	0.3474, 0.0695	0.4335, 0.0613
Median	2.230	1.870	1.955
Q1, Q3	1.780, 2.500	1.730, 2.160	1.770, 2.390
Min, Max	1.52, 3.51	1.55, 2.94	1.52, 3.51
1, 25-Dihydroxyvitamin D (pg/mL)			
n	26	26	52
Mean	41.28	41.37	41.33
SD, SE	21.967, 4.308	15.293, 2.999	18.740, 2.599
Median	34.85	43.75	41.10
Q1, Q3	24.50, 51.40	29.00, 52.70	27.50, 52.20
Min, Max	16.2, 99.7	6.2, 64.5	6.2, 99.7

The percentage is based on the N.
SD=standard deviation; SE=standard error

Table 9.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（ITT） (Continued)

	Q2W (N=26)	Q4W (N=26)	Overall (N=52)
Alkaline Phosphatase (U/L)			
n	26	26	52
Mean	461.9	456.1	459.0
SD, SE	110.21, 21.61	101.16, 19.84	104.78, 14.53
Median	469.5	463.5	467.5
Q1, Q3	371.0, 547.0	375.0, 532.0	373.0, 539.5
Min, Max	280, 706	237, 655	237, 706
PHEX Mutation - n (%)			
Positive	23 (88.5)	22 (84.6)	45 (86.5)
Negative	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)
Likely Pathogenic	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
Variant of Unknown Significance	1 (3.8)	3 (11.5)	4 (7.7)
Zygosity - n (%)			
Hemizygous	11 (42.3)	11 (42.3)	22 (42.3)
Heterozygous	14 (53.8)	14 (53.8)	28 (53.8)
Missing	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)

The percentage is based on the N.
SD=standard deviation; SE=standard error
Source: 5.3.5.2-5 Table 14.1.2.1.1.1

被験者が有する XLH の臨床症状をTable 9.2-3に示した。脚の弯曲はほとんどの被験者（Q2W 群 24 名（92.3%）及び Q4W 群 26 名（100.0%））に認められた。また、歩行の異常が Q2W 群 20 名（76.9%）及び Q4W 群 20 名（76.9%）、低身長／成長の遅延が Q2W 群 17 名（65.4%）及び Q4W 群 19 名（73.1%）に認められた。

Table 9.2-3 XLH の臨床症状

Symptom	Q2W (N=26) n (%)	Q4W (N=26) n (%)	Overall (N=52) n (%)
Any Bowing in Limbs [a]	24 (92.3%)	26 (100.0%)	50 (96.2%)
Unusual Gait or Way of Walking	20 (76.9%)	20 (76.9%)	40 (76.9%)
Bowing of Lower Legs	16 (61.5%)	22 (84.6%)	38 (73.1%)
Short Stature/Delayed Growth	17 (65.4%)	19 (73.1%)	36 (69.2%)
Bowing of Upper Legs	16 (61.5%)	19 (73.1%)	35 (67.3%)
Intoeing	16 (61.5%)	14 (53.8%)	30 (57.7%)
Dental Abscesses	16 (61.5%)	12 (46.2%)	28 (53.8%)
Delayed Walking	9 (34.6%)	6 (23.1%)	15 (28.8%)
Nephrocalcinosis	6 (23.1%)	6 (23.1%)	12 (23.1%)
Excessive Cavities	6 (23.1%)	4 (15.4%)	10 (19.2%)
Widened/Thickened Wrists	4 (15.4%)	6 (23.1%)	10 (19.2%)
Knock-knees	5 (19.2%)	5 (19.2%)	10 (19.2%)
Cranial Synostosis	3 (11.5%)	3 (11.5%)	6 (11.5%)
Bowing of the Forearms	2 (7.7%)	2 (7.7%)	4 (7.7%)
Irregular Shaped Chest	3 (11.5%)	0 (0.0%)	3 (5.8%)
Chiari Malformation	2 (7.7%)	0 (0.0%)	2 (3.8%)
Other	2 (7.7%)	0 (0.0%)	2 (3.8%)
Impaired Renal Function	1 (3.8%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)
Hearing Loss	0 (0.0%)	1 (3.8%)	1 (1.9%)

a: Any bowing in limbs was defined as subject ever diagnosed with “Bowing of the forearms”, “Knock knees”, “Bowing of Upper Legs”, “Bowing of Lower Legs” or “Intoeing” at same point

Source: 5.3.5.2-5 Table 14.1.2.2.2

9.3 試験結果

登録されたすべての被験者が Week 64 までの検査・評価を完了（それ以前の中止を含む）した時点（2016 年 12 月 1 日）でデータカットオフし、カットオフ時に得られたデータを用いて中間解析を実施した。本項は中間解析時の結果を示した。

9.3.1 薬力学

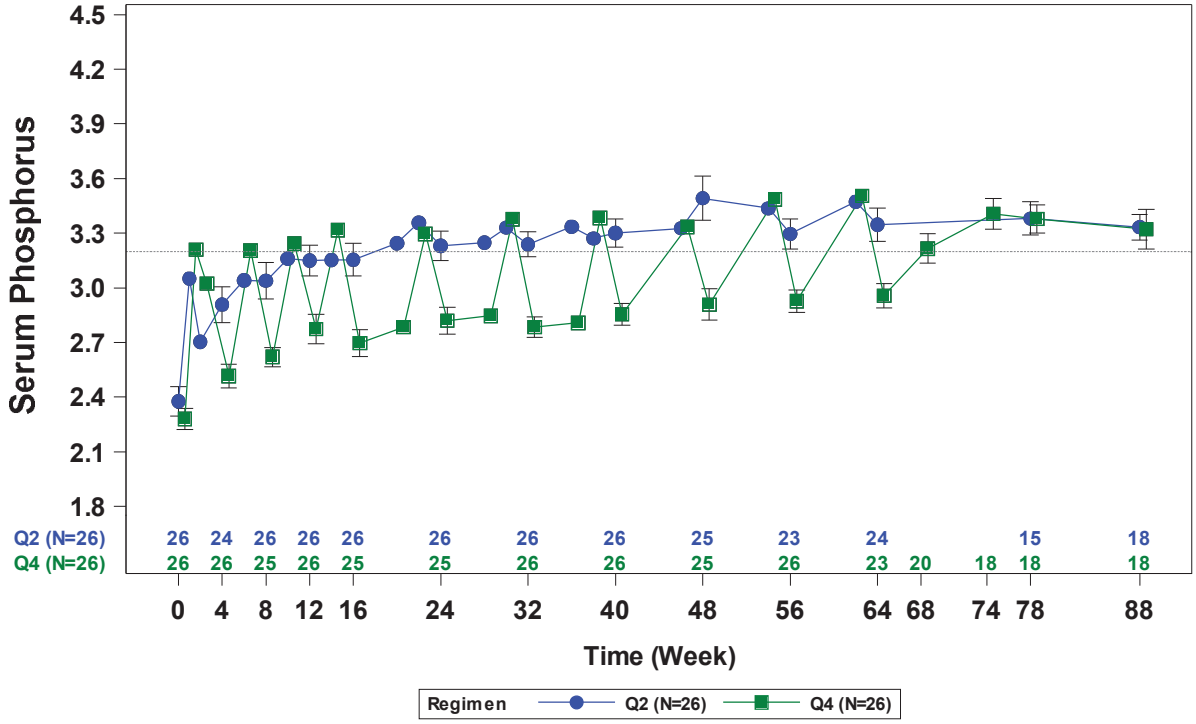
1）血清リン濃度

KRN23 反復 SC 投与後の血清リン濃度の推移をFigure 9.3.1-1に示した。血清リン濃度は、両群とも KRN23 投与後にベースラインから上昇した。

血清リン濃度の推移は、血清中 KRN23 濃度の推移（Figure 9.3.3-1）と同様に、Q2W 群と Q4W 群で異なった。Q2W 群の血清リン濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は、ベースライン時に 2.38±0.405 mg/dL であったのに対し、Week 40 では 3.30±0.396 mg/dL 及び Week 64 では 3.35±0.445 mg/dL であった（5.3.5.2-5 Table 14.2.3.1.1）。血清リン濃度は Week 24 以降ほぼ一定の値を示し、基準範囲（3.2～6.1 mg/dL）の下限を上回った。一方、Q4W 群では、ベースライン時に 2.28±0.299 mg/dL であったのに対し、Week 40 では 2.85±0.310 mg/dL 及び Week 64 では 2.96±0.320 mg/dL であった（5.3.5.2-5 Table 14.2.3.1.1）。これらの時点は各投与サイクルの終了時点であり、この時点では、基準下限値を下回ることが示された。一方、各投与サイクルの中間時点である Week 38 及び Week 62 では、それぞれ、3.38±0.398 mg/dL 及び 3.50±0.367 mg/dL であり、基準下限値を上回った。

以上のとおり、Q2W 投与では、持続的にリン濃度が基準下限値を上回ったのに対し、Q4W 投与では、ピークとトラフの差が大きく、ピーク時では基準下限値を上回ったものの、トラフ時では基準下限値を下回っていた。

Figure 9.3.1-1　血清リン濃度（mg/dL）の推移（平均値±標準誤差）



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

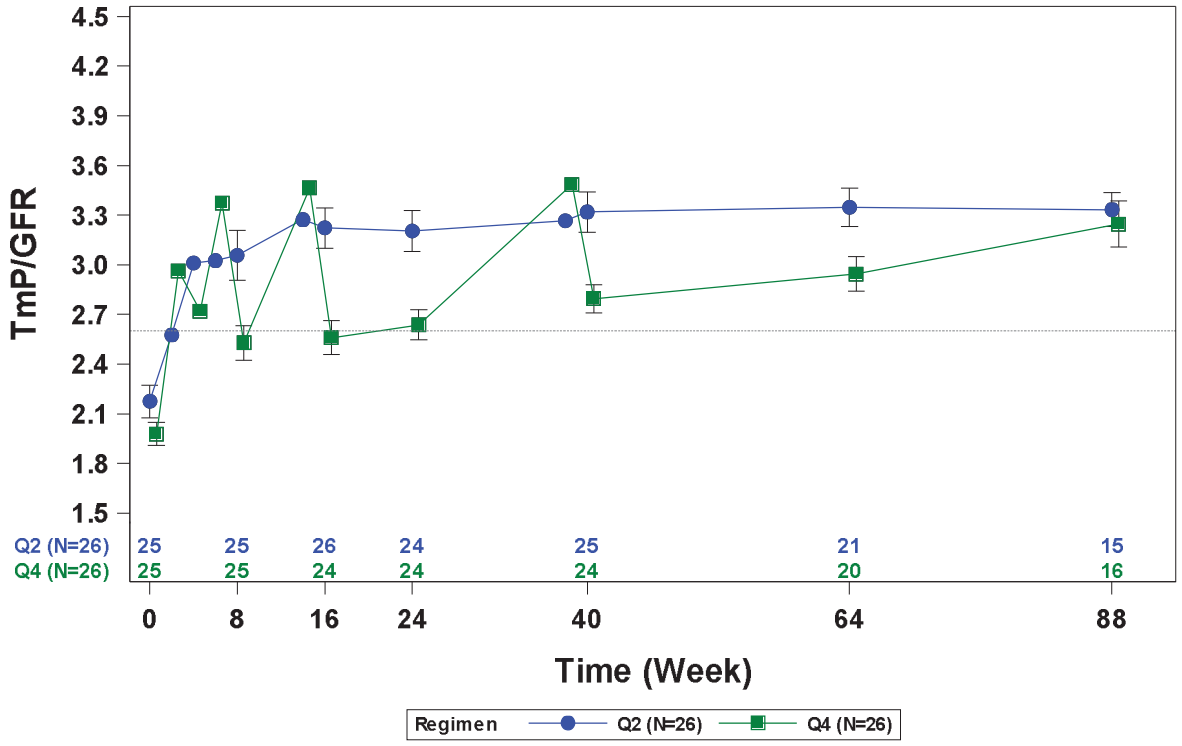
2）TmP/GFR

KRN23 反復 SC 投与後の TmP/GFR の推移をFigure 9.3.1-2に示した。TmP/GFR の平均値は Q2W 群では Week 6 までに、Q4W 群では Week 2 までに基準範囲（2.6～4.4 mg/dL）の下限を上回った。いずれの群でも、ベースラインからの上昇が認められた。

血清リン濃度と同様に、TmP/GFR の推移は Q2W 群と Q4W 群で異なるものであった。Q2W 群の TmP/GFR（平均値±標準偏差、以下同様）は、ベースラインでは 2.18±0.493 mg/dL であったが、Week 4 以降はほぼ一定の推移を示し、Week 40 及び Week 64 ではそれぞれ 3.32±0.603 mg/dL 及び 3.35±0.529 mg/dL であった（5.3.5.2-5 Table 14.2.3.3.1）。一方、Q4W 群では、各投与サイクルの中間時点でピークを示し、各投与サイクルの終了時点でトラフを示した。投与サイクルの終了時点である Week 40 及び Week 64 では 2.79±0.416 mg/dL 及び 2.95±0.464 mg/dL であったが、投与サイクルの中間時点である Week 38 では 3.49±0.506 mg/dL であった（5.3.5.2-5 Table 14.2.3.3.1）。

なお、その他のリン再吸収のマーカーである TRP の上昇及び FEP の低下が認められた。これらの変化は、TmP/GFR の変動と一致するものであった。

Figure 9.3.1-2 TmP/GFR（mg/dL）の推移（平均値±標準誤差）



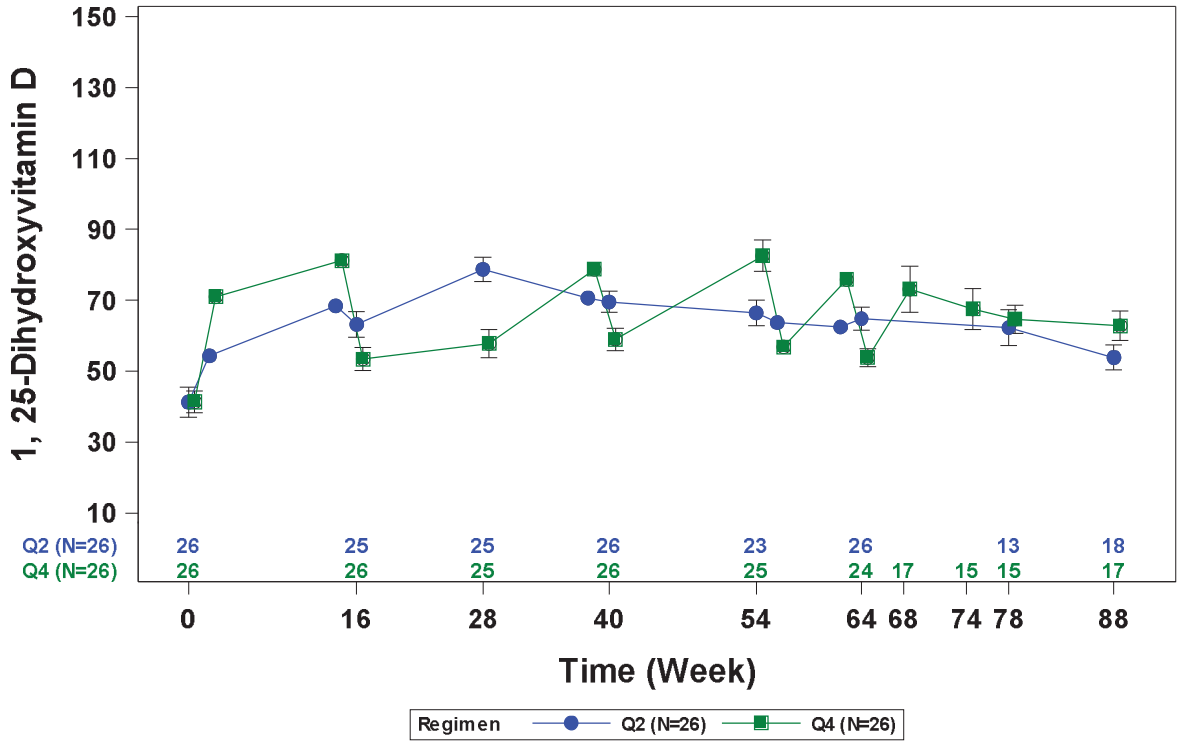
Per Protocol Amendment 5, subjects in Q4W were to switch to Q2W beginning with Week 64 dosing.
Note: Standard error bars are only displayed at the selected visits.
Source: 5.3.5.2-5 Figure 14.2.3.3.1

3）血清 1,25(OH)$_2$D 濃度

KRN23 を反復 SC 投与後の血清 1,25(OH)$_2$D 濃度の推移をFigure 9.3.1-3に示した。いずれの投与群でも、KRN23 の投与後、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度はベースラインから上昇した。

血清リン濃度と同様に、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度の推移は Q2W 群と Q4W 群で異なるものであった。Q2W 群の血清 1,25(OH)$_2$D 濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は、ベースラインでは 41.28±21.967 pg/dL であったが、Week 4 以降はほぼ一定の推移を示し、Week 40 及び Week 64 ではそれぞれ 69.56±15.143 pg/dL 及び 64.87±16.358 pg/dL であった（5.3.5.2-5 Table 14.2.3.2.1）。一方、Q4W 群では、各投与サイクルの中間時点でピークを示し、各投与サイクルの終了時点ではトラフを示した。投与サイクルの終了時点である Week 40 及び Week 64 では 58.99±16.249 pg/dL 及び 53.83±12.227 pg/dL であったが、投与サイクルの中間時点である Week 38 及び Week 62 では 78.74±19.232 pg/dL 及び 75.85±21.508 pg/dL であった（5.3.5.2-5 Table 14.2.3.2.1）。

Figure 9.3.1-3 血清 1,25(OH)$_2$D 濃度（pg/mL）の推移（平均値±標準誤差）



Per Protocol Amendment 5, subjects in Q4W were to switch to Q2W beginning with Week 64 dosing.
Note: Standard error bars are only displayed at the selected visits.
Source: 5.3.5.2-5 Figure 14.2.3.2.1

4）骨代謝マーカー

骨代謝マーカーである P1NP 及び CTx はいずれも KRN23 の投与後に上昇した。P1NP 濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は、ベースラインの 791±216 ng/mL から Week 40 及び Week 64 ではそれぞれ 1033±282 ng/mL 及び 931±312 ng/mL まで上昇した（5.3.5.2-5 Table 14.2.3.6）。また、CTx 濃度は、ベースラインの 2.16±0.658 ng/mL から Week 40 及び Week 64 ではそれぞれ 2.98±0.851 ng/mL 及び 3.09±0.937 ng/mL まで上昇した（5.3.5.2-5 Table 14.2.3.6）。

9.3.2 有効性

有効性については、ベースラインの RSS 総スコア別（1.5 以上又は 1.5 未満）に解析した結果も併せて示した。

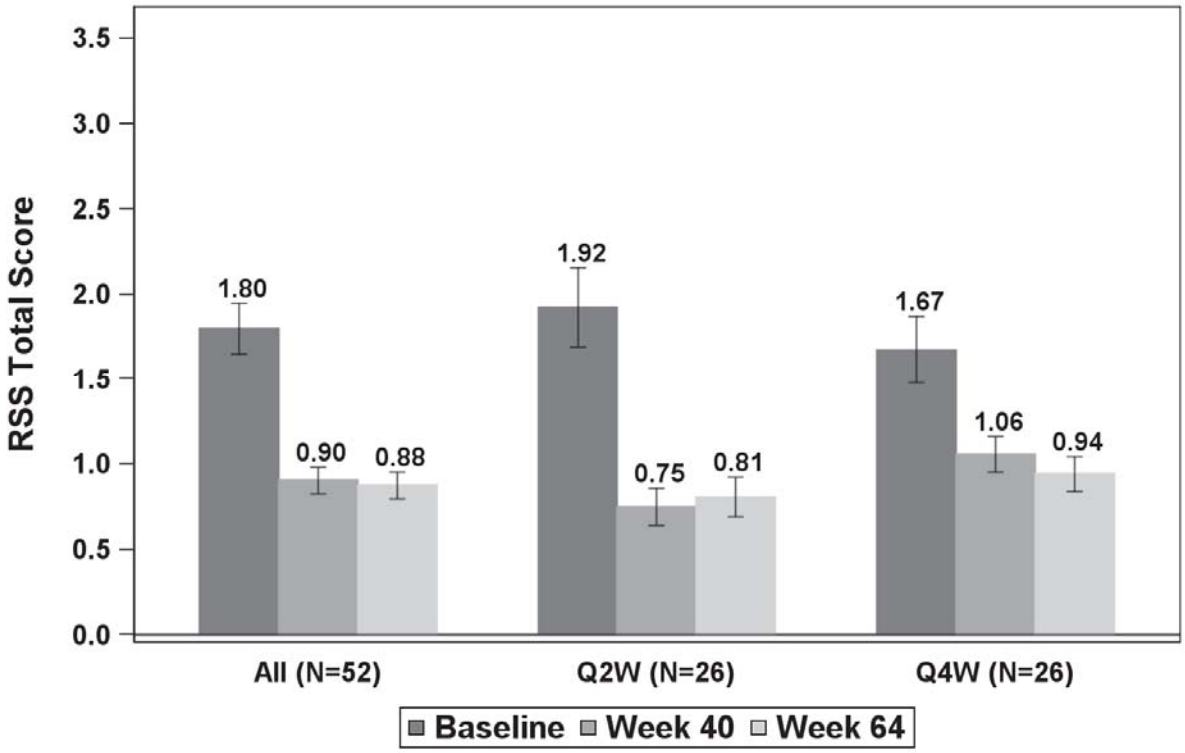
1）RSS

RSS 総スコアの変化をFigure 9.3.2-1に示した。

両群ともベースラインに比べて、Week 40 及び Week 64 で RSS 総スコアの低下が認められた。Q2W 群では、ベースラインでの RSS 総スコア（平均値±標準偏差、以下同様）が 1.92±1.172 であったのに対し、Week 40 では 0.75±0.552、Week 64 では 0.81±0.601 であった。GEE モデルを用いて算出した変化量の最小二乗平均値（標準誤差、以下同様）は、それぞれ−1.06（0.110）及び−1.00（0.110）であり、いずれも低下を示した。また、Q4W 群では、ベースラインでの RSS 総スコアが 1.67±0.999 であったのに対し、Week 40 では 1.06±0.535、Week 64 では 0.94±0.516 であ

った。GEE モデルを用いて算出した変化量の最小二乗平均値は、それぞれ−0.73（0.100）及び−0.84（0.098）であり、いずれも低下を示した。

Figure 9.3.2-1　RSS 総スコアの変化（平均値±標準誤差）



Source: 5.3.5.2-5 Figure 14.2.1.1.1.1

膝及び手首の RSS のベースラインからの変化をTable 9.3.2-1に示した。膝及び手首の RSS スコアについても Week 40 及び Week 64 で、ベースラインからの統計学的に有意な低下が認められた。

Table 9.3.2-1　RSS のベースラインからの変化

	KRN23 Regimen		
RSS	Q2W (N=26)	Q4W (N=26)	Overall (N=52)
RSS Wrist Score			
Baseline, mean (SD)	0.71 (0.619)	0.48 (0.519)	0.60 (0.578)
Week 40, mean (SD)	0.17 (0.243)	0.40 (0.317)	0.29 (0.303)
Change to Week 40, LS mean (SE)	−0.44 (0.046)	−0.18 (0.058)	−0.31 (0.037)
p value[a]	< 0.0001	0.0022	< 0.0001
Week 64, mean (SD)	0.31 (0.319)	0.35 (0.275)	0.33 (0.295)
Change to Week 64, LS mean (SE)	−0.30 (0.057)	−0.24 (0.051)	−0.27 (0.039)
p value[a]	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

a: LS mean and p value per GEE model, which included visit, regimen, visit by regimen as factors, and RSS total score at baseline as a covariate, with exchangeable covariance structure.

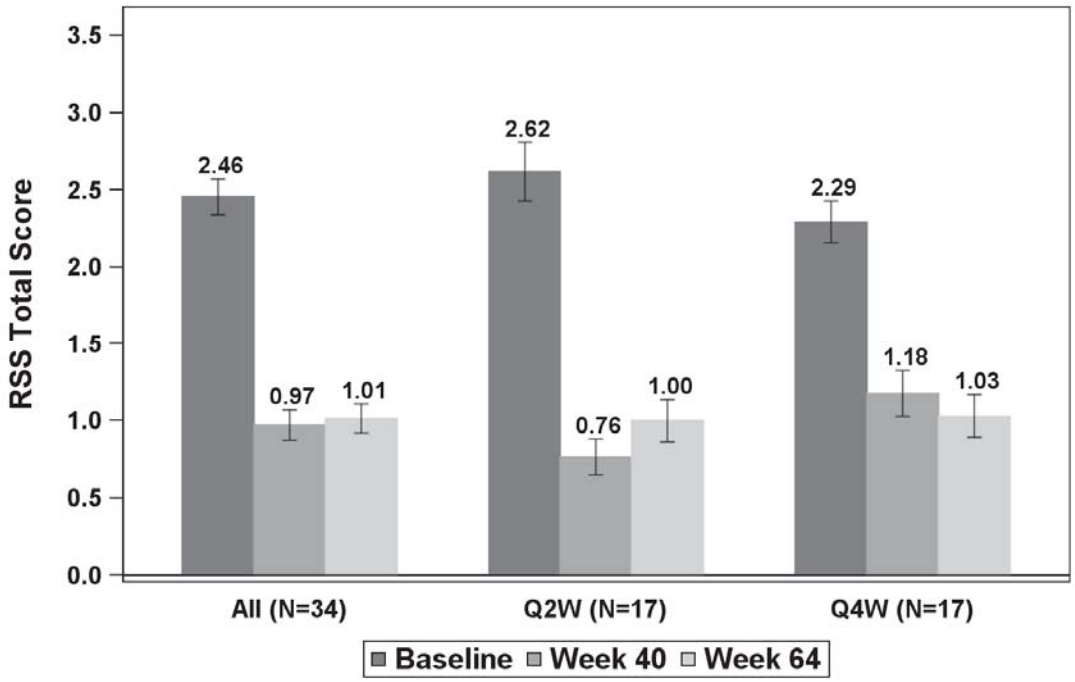
Table 9.3.2-1 RSS のベースラインからの変化 (Continued)

RSS	KRN23 Regimen Q2W (N=26)	KRN23 Regimen Q4W (N=26)	Overall (N=52)
RSS Knee Score			
Baseline, mean (SD)	1.21 (0.681)	1.19 (0.601)	1.20 (0.636)
Week 40, mean (SD)	0.58 (0.504)	0.65 (0.340)	0.62 (0.427)
Change to Week 40, LS mean (SE)	−0.63 (0.099)	−0.55 (0.065)	−0.59 (0.059)
p value[a]	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Week 64, mean (SD)	0.50 (0.469)	0.60 (0.375)	0.55 (0.423)
Change to Week 64, LS mean (SE)	-0.70 (0.087)	-0.61 (0.072)	-0.65 (0.057)
p value[a]	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
RSS Total Score			
Baseline, mean (SD)	1.92 (1.172)	1.67 (0.999)	1.80 (1.086)
Week 40, mean (SD)	0.75 (0.552)	1.06 (0.535)	0.90 (0.560)
Change to Week 40,[b] LS mean (SE)	−1.06 (0.110)	−0.73 (0.100)	−0.89 (0.073)
p value[a]	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Week 64, mean (SD)	0.81 (0.601)	0.94 (0.516)	0.88 (0.559)
Change to Week 64, LS mean (SE)	−1.00 (0.110)	−0.84 (0.098)	−0.92 (0.073)
p value[a]	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

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

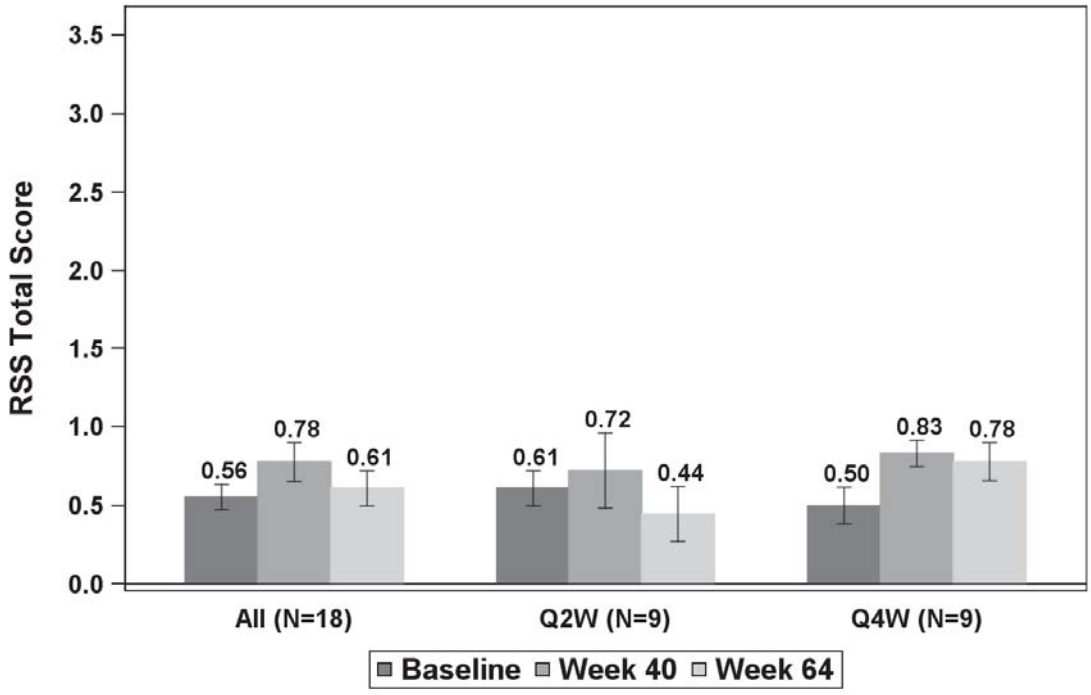
ベースラインでの RSS 総スコアが 1.5 以上であった被験者の RSS 総スコアの変化をFigure 9.3.2-2に、1.5 未満であった被験者の RSS 総スコアの変化をFigure 9.3.2-3に示した。ベースラインでの RSS 総スコア 1.5 以上の被験者では、投与後に RSS スコアの低下が認められた。Week 64 での RSS 総スコアについて、変化量の最小二乗平均値は Q2W 群及び Q4W 群で、それぞれ−1.44（0.128）及び−1.44（0.136）であった。一方、ベースラインでの RSS 総スコアが 1.5 未満の被験者では RSS 総スコアの低下は認められなかった。Week 64 での RSS 総スコアについて、変化量の最小二乗平均値は Q2W 群及び Q4W 群で、それぞれ−0.13（0.137）及び+0.25（0.123）であった。

Figure 9.3.2-2 RSS 総スコアの変化（ベースライン総 RSS スコア 1.5 以上）（平均値±標準誤差）



Source: 5.3.5.2-5 Figure 14.2.1.1.2.1

Figure 9.3.2-3 RSS 総スコアの変化（ベースライン RSS 総スコア 1.5 未満）（平均値±標準誤差）



Source: 5.3.5.2-5 Figure 14.2.1.1.3.1

投与後に、ベースラインの RSS スコアから少なくとも 1.0 低下した場合を RSS Responder と定義した。また、ベースラインの RSS スコア（>0）が、投与後に 0 となった場合を、Complete RSS

Responder と定義した。Week 64 での RSS Responder 及び Complete RSS Responder をTable 9.3.2-2に示した。ベースラインでの RSS スコアが 1.5 以上の被験者では、RSS Responder が多く、また、RSS スコアが 1.5 未満の被験者では、Complete RSS Responder が多く認められる傾向があった。このことから、ベースラインの RSS スコアにかかわらず、RSS スコアの改善が認められる可能性が示唆された。

Table 9.3.2-2 Week 64 での RSS Responder 及び Complete RSS Responder の割合

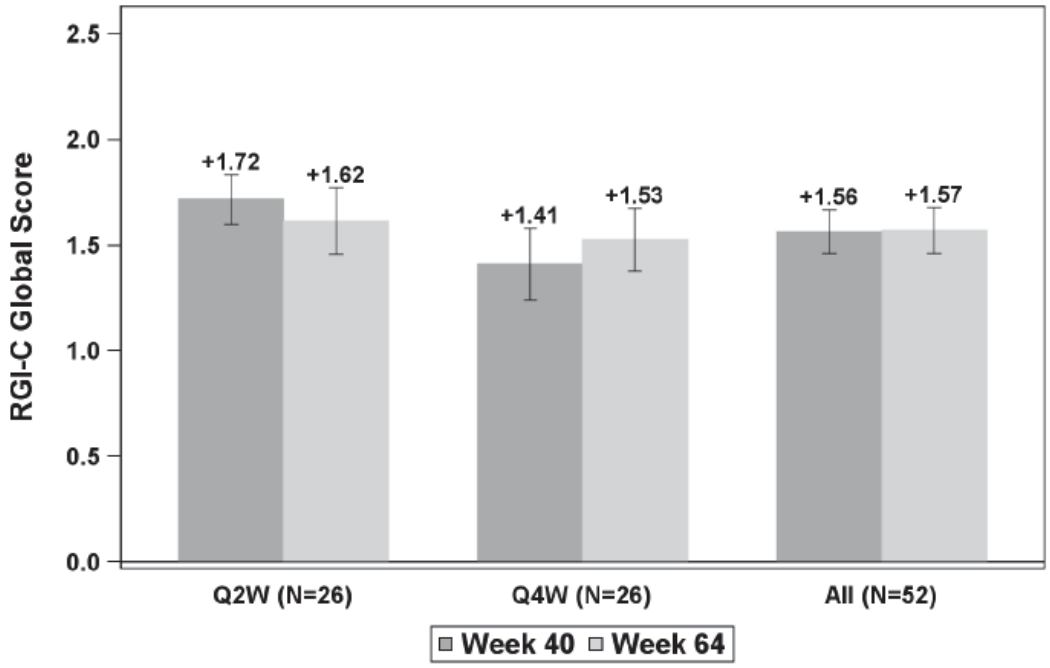
	KRN23 Regimen		
	Q2W (N=26)	Q4W (N=26)	Overall (N=z52)
RSS Responders at Week 64 (n/m [%])[a]			
All Subjects	14/20 (70.0%)	12/19 (63.2%)	26/39 (66.7%)
Higher RSS Subgroup	14/17 (82.4%)	12/17 (70.6%)	26/34 (76.5%)
Lower RSS Subgroup	0.0% (0/3)	0.0% (0/2)	0.0% (0/5)
Complete RSS Responders at Week 64 (n/m [%])[b]			
All Subjects	6/25 (24.0%)	1/24 (4.2%)	7/49 (14.3%)
Higher RSS Subgroup	2/17 (11.8%)	1/17 (5.9%)	3/34 (8.8%)
Lower RSS Subgroup	4/8 (50.0%)	0/7 (0.0%)	4/15 (26.7%)

Higher RSS Subgroup, RSS ≥ 1.5 at baseline; Lower RSS Subgroup, RSS < 1.5 at baseline.
a: Responders were defined as subjects with a baseline RSS total score ≥ 1.0 (m) who had a reduction in RSS total score from baseline of at least 1.0 at the indicated time point (n).
b: Complete RSS responders were defined as subjects with a baseline RSS total score > 0 (m) and with an RSS total score = 0 at the indicated time point (n).
Source: 5.3.5.2-5 Table 14.2.1.1.1.1, Table 14.2.1.1.2.1, Table 14.2.1.1.3.1

2）RGI-C スコア

Week 40 及び Week 64 での RGI-C グローバルスコアをFigure 9.3.2-4及びTable 9.3.2-3に示した。投与群全体での RGI-C グローバルスコアは、Week 40 及び Week 64 でそれぞれ 1.56±0.751 及び 1.57±0.779 であり、くる病所見は改善傾向を示した。GEE モデルで算出した最小二乗平均値は、Week 40 及び Week 64 でそれぞれ+1.56（0.082）及び+1.57（0.079）であった（いずれも、p<0.0001）。膝及び手首スコアについても同様に改善が認められた。

Figure 9.3.2-4　Week 40 及び Week 64 での RGI-C 総スコア（平均値±標準誤差）



Source: 5.3.5.2-5 Figure 14.2.1.2.1.1

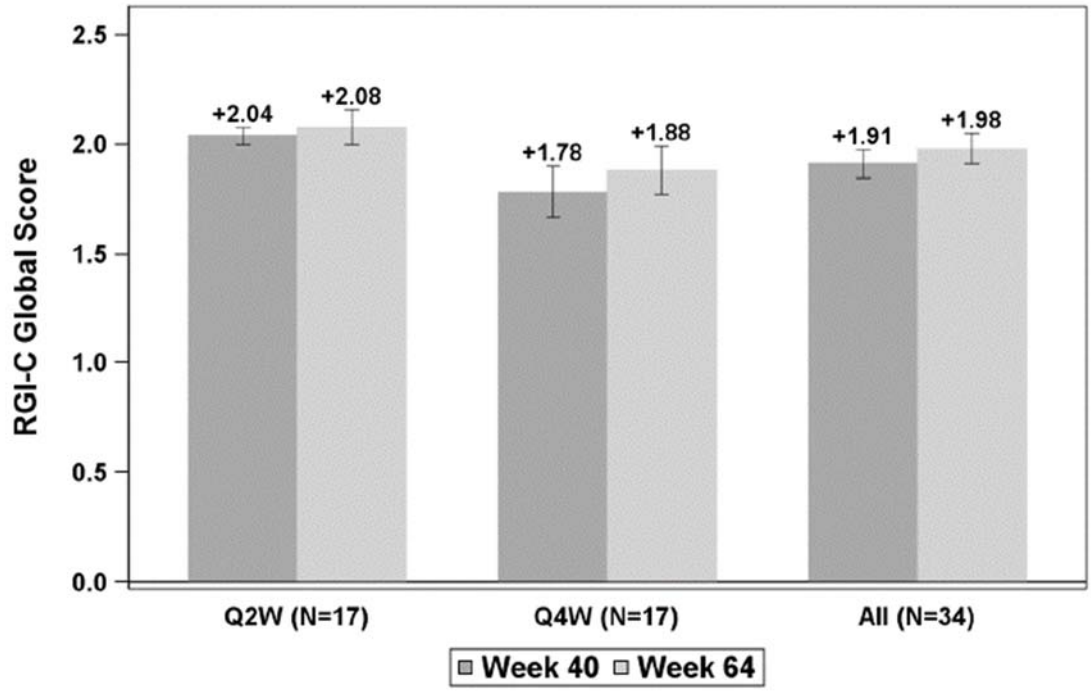
Table 9.3.2-3　RGI-C スコア

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

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

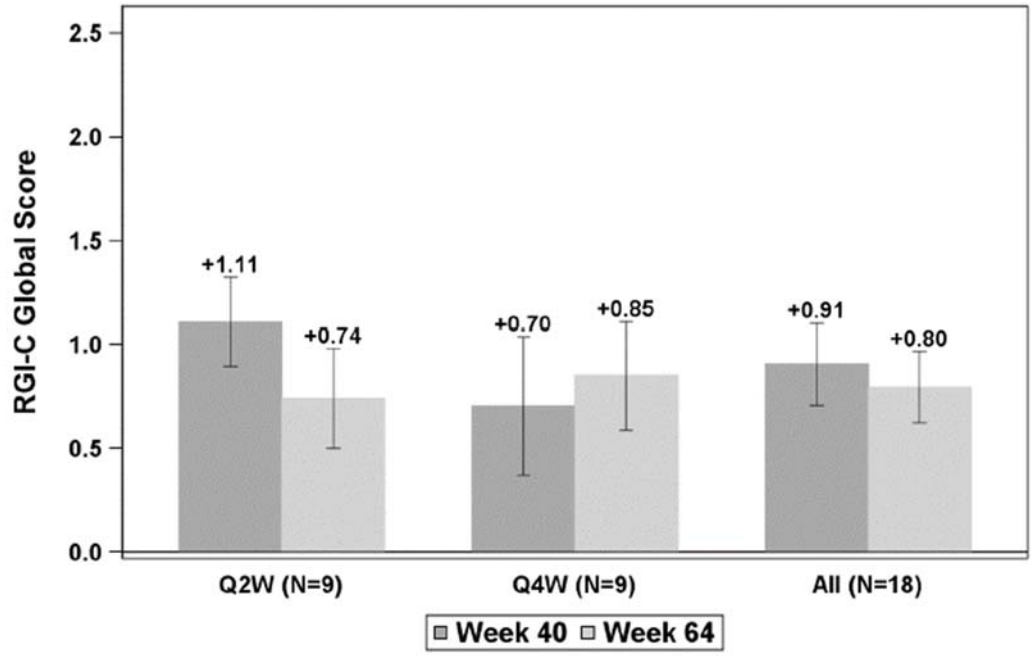
ベースラインでのRSS総スコアが1.5以上であった被験者のWeek 40及びWeek 64でのRGI-Cグローバルスコアを Figure 9.3.2-5に、1.5未満であった被験者のRGI-Cグローバルスコアを Figure 9.3.2-6に示した。ベースラインのRSSグローバルスコアにかかわらず、RGI-Cスコアの平均値はいずれも0を超え、ベースラインのくる病所見が改善する傾向が認められた。ベースラインのRSS総スコアが1.5以上であった被験者は、1.5未満であった被験者に比べてWeek 40及びWeek 64でのRGI-C総スコアが高かった。

Figure 9.3.2-5 RGI-C グローバルスコア（ベースライン RSS 総スコア 1.5 以上）（平均値±標準誤差）



Source: 5.3.5.2-5 Figure 14.2.1.2.2.1

Figure 9.3.2-6 RGI-C グローバルスコア（ベースライン RSS 総スコア 1.5 未満）（平均値±標準誤差）



Source: 5.3.5.2-5 Figure 14.2.1.2.3.1

RGI-C グローバルスコアが+1.0 以上の場合を Healing、+2.0 以上の場合を Substantial Healing と定義した。Healing 又は Substantial Healing となった被験者の割合をTable 9.3.2-4に示した。全被験者 52 名のうち、Week 40 で Healing 及び Substantial Healing となった被験者は、それぞれ 46 名（88.5%）及び 28 名（53.8%）であった。Week 64 でも同程度の割合であった。

Table 9.3.2-4 Healing 又は Substantial Healing となった被験者の割合

	n/N (%)		
	KRN23 Regimen		
	Q2W (N=26)	Q4W (N=26)	Overall (N=52)
Healing (RGI-C global score ≥ +1.0)			
Week 40			
All Subjects	23/26 (88.5%)	23/26 (88.5%)	46/52 (88.5%)
Higher RSS Subgroup	17/17 (100%)	17/17 (100%)	34/34 (100%)
Lower RSS Subgroup	6/9 (66.7%)	6/9 (66.7%)	12/18 (66.7%)
Week 64			
All Subjects	21/26 (80.8%)	21/26 (80.8%)	42/52 (80.8%)
Higher RSS Subgroup	17/17 (100%)	17/17 (100%)	34/34 (100%)
Lower RSS Subgroup	4/9 (44.4%)	4/9 (44.4%)	8/18 (44.4%)
Substantial Healing (RGI-C global score ≥ +2.0)			
Week 40			
All Subjects	18/26 (69.2%)	10/26 (38.5%)	28/52 (53.8%)
Higher RSS Subgroup	16/17 (94.1%)	9/17 (52.9%)	25/34 (73.5%)
Lower RSS Subgroup	2/9 (22.2%)	1/9 (11.1%)	3/18 (16.7%)
Week 64			
All Subjects	15/26 (57.7%)	13/26 (50.0%)	28/52 (53.8%)
Higher RSS Subgroup	14/17 (82.4%)	12/17 (70.6%)	26/34 (76.5%)
Lower RSS Subgroup	1/9 (11.1%)	1/9 (11.1%)	2/18 (11.1%

Source: 5.3.5.2-5 Table 14.2.1.2.4.1, Table 14.2.1.2.5.1, Table 14.2.1.2.6.1

3）成長

成長に関する検討では、立位身長を指標とした。

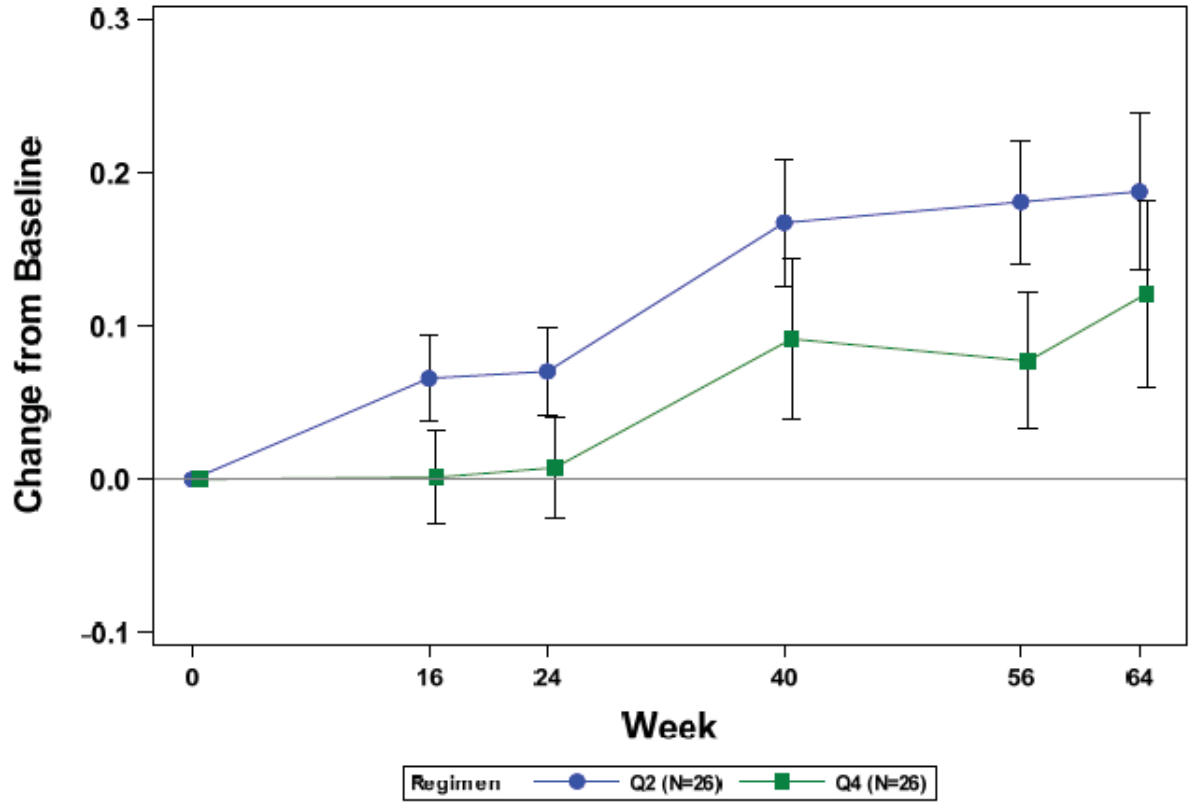
投与群全体での Week 64 での成長速度の推定値（平均値±標準偏差、以下同様）は 5.91±1.354 cm/year であり、ベースライン（5.35±1.280 cm/year）と比較して、増加が認められた（増加量 0.55；one sample t test p=0.0376）。Q2W 群については、ベースラインでは 5.45±1.171 cm/year であったのに対し、Week 64 では 6.14±1.466 cm/year と増加した（one sample t test p=0.0160）。一方、Q4W 群については、ベースラインでは 5.24±1.402 cm/year であったのに対し、Week 64 では 5.67±1.215 cm/year であり、増加は認められなかった（one sample t test p=0.4114）。

ベースラインと比較した Week 64 の成長速度は、ベースラインの RSS 総スコアが 1.5 以上の Q2W 群の被験者で最も上昇幅が大きかった（ベースライン：5.05±1.036 cm/year、Week 64：6.16±1.772 cm/year）。一方、ベースラインの RSS 総スコアが 1.5 未満の被験者では、Q2W 群及び Q4W 群ともに、明確な変化は認められなかった。Q2W 群ではベースラインが 6.30±1.018 cm/year であったのに対し Week 64 では 6.12±0.656 cm/year であった。また、Q4W 群ではベースラインが 5.54±1.217 cm/year であったのに対し Week 64 では 5.55±0.897 cm/year であった。

身長の Z スコアのベースラインからの変化について、Figure 9.3.2-7 に示した。Q2W 群及び Q4W 群ともに、ベースラインから増加する傾向を示した。

また、年齢及び性別で補正した身長のパーセンタイル値は、ベースライン時で 8.67 であったのに対し、Week 64 では 10.71 であり、増加を示した。

Figure 9.3.2-7　身長の Z スコアのベースラインからの変化（最小二乗平均値±標準誤差）

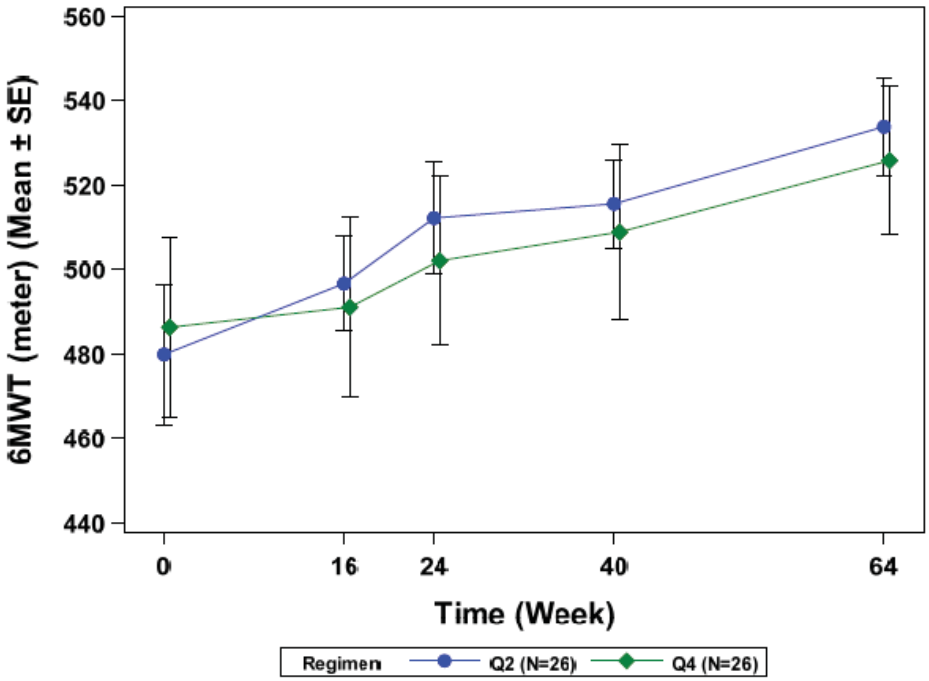


The GEE model includes change from baseline for standing height Z score as the dependent variable, visit, regimen, visit by regimen and gender as factors, age and standing height Z score at baseline as covariates, with exchangeable covariance structure.
Source: 5.3.5.2-5 Figure 14.2.1.3.1.1

4）6MWT

KRN23 を投与したときの 6MWT の推移をFigure 9.3.2-8に示した。投与被験者全体で、ベースラインでは 483 m であったのに対し、Week 64 では 530 m であった。GEE モデルで求めた変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は+46.63（6.484）m であった（p<0.0001）。Week 64 時点でのベースラインからの変化量は、Q4W 群に比べて Q2W 群では、変化量が大きかった。最小二乗平均値は Q4W 群で+40.59（9.567）m、Q2W 群で+52.67（8.815）m であった。

Figure 9.3.2-8　6MWT の歩行距離（平均値±標準誤差）

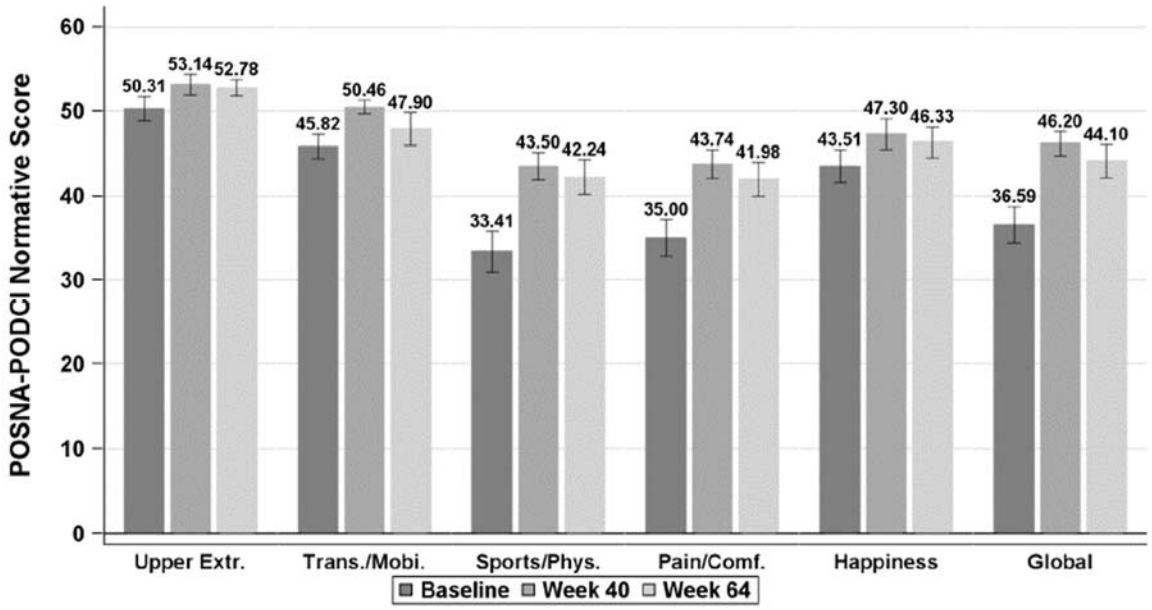


Source: 5.3.5.2-5 Figure 14.2.1.5.99.1.1

5）POSNA-PODCI

ベースライン、Week 40、Week 64 の POSNA-PODCI 標準化スコアをFigure 9.3.2-9に示した。各尺度のうち、スポーツ／身体機能の尺度及び疼痛／安楽の尺度で、投与後に大きな改善が認められた。スポーツ／身体機能の尺度はベースラインでは 33.4 であったのに対し、Week 64 では 42.2 であった。また、疼痛／安楽の尺度はベースラインでは 35.0 であったのに対し、Week 64 では 42.0 であった。Week 64 では、いずれのスコアも健康な小児と同程度のスコアであった。

Figure 9.3.2-9　POSNA-PODCI 標準化スコア（平均値±標準誤差）



Upper Extr.=upper extremity functioning, Trans./Mobi.=transfers and basic mobility, Sports/Phys.=sports and physical functioning, Pain/Comf.=pain/comfort
Source: 5.3.5.2-5 Figure 14.2.1.4.1.1

6）その他の運動機能及び健康関連 QOL 評価

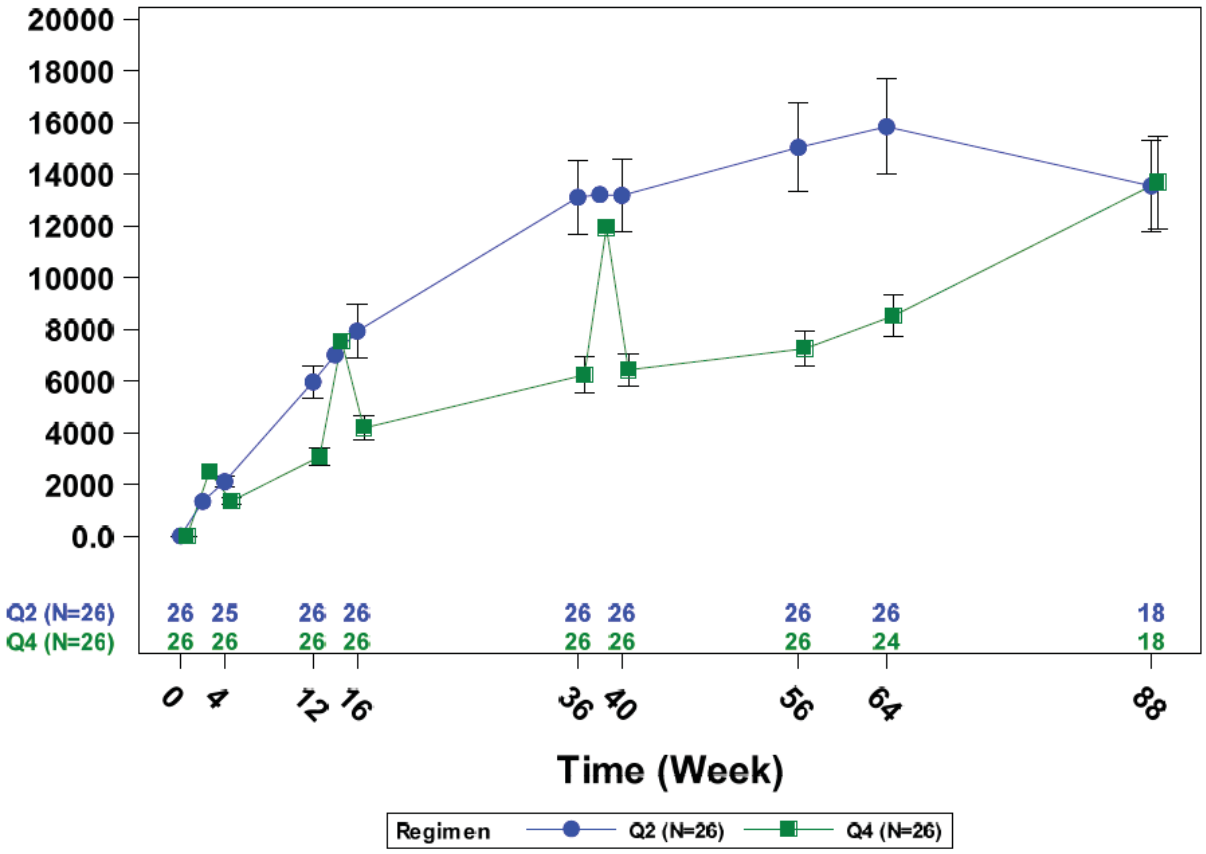
HHD、BOT-2、SF-10 の評価においても、KRN23 の投与後に改善傾向が認められた。

9.3.3　薬物動態

小児 XLH 患者に KRN23 を反復投与したときの血清中 KRN23 濃度をFigure 9.3.3-1に示した。Q2W 群では、すべて投与直前に採血しており、トラフ濃度の推移を示した。一方、Q4W 群では、投与サイクルの中間時点である投与 2 週後（Week 2、14、38）に採血した血清中濃度も合わせて示した。

血清中 KRN23 のトラフ濃度は、Q2W 群、Q4W 群のいずれも時間とともに上昇した。Q4W 群の被験者は、Week 64 で Q2W 投与に変更したが、Week 88 では両群とも同程度の血清中 KRN23 濃度を示した。

Figure 9.3.3-1 KRN23 を SC 反復投与したときの血清中 KRN23 濃度（ng/mL）（平均値±標準誤差）



Per Protocol Amendment 5, subjects in Q4W were to switch to Q2W beginning with Week 64 dosing.
Source: 5.3.5.2-5 Figure 14.2.2

9.3.4 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、それぞれTable 9.3.4-1及びTable 9.3.4-2に示した。

有害事象が Q2W 群及び Q4W 群ともに、全被験者に発現した。事象別には、Q2W 群で「頭痛」が最も多く 18 名（69.2%）に発現した。次いで、「咳嗽」が 17 名（65.4%）に、「注射部位紅斑」が 12 名（46.2%）に、「鼻咽頭炎」が 11 名（42.3%）に、「上気道感染」、「嘔吐」、「注射部位反応」、「四肢痛」が各 10 名（38.5%）に発現した。Q4W 群では、「頭痛」が最も多く 16 名（61.5%）に発現した。次いで、「鼻咽頭炎」及び「四肢痛」が各 14 名（53.8%）に、「嘔吐」及び「関節痛」が各 12 名（46.2%）に、「上気道感染」、「注射部位反応」、「咳嗽」が各 11 名（42.3%）、「発熱」が 10 名（38.5%）に発現した。

副作用が Q2W 群の 17 名（65.4%）、Q4W 群の 19 名（73.1%）に発現した。事象別には、Q2W 群で「注射部位紅斑」が最も多く 10 名（38.5%）に発現した。次いで、「注射部位反応」が 8 名（30.8%）に、「注射部位腫脹」5 名（19.2%）に発現した。Q4W 群では、「注射部位反応」が最も多く 11 名（42.3%）に発現した。次いで、「注射部位紅斑」が 8 名（30.8%）に、「注射部位そう痒感」及び「ビタミン D 欠乏」が各 4 名（15.4%）に発現した。

Table 9.3.4-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

SOC PT	Q2W (N=26) n (%)	Q4W (N=26) n (%)	Overall (N=52) n (%)
Subjects with any treatment-emergent adverse events	26 (100.0)	26 (100.0)	52 (100.0)
感染症および寄生虫症	24 (92.3)	23 (88.5)	47 (90.4)
鼻咽頭炎	11 (42.3)	14 (53.8)	25 (48.1)
上気道感染	10 (38.5)	11 (42.3)	21 (40.4)
レンサ球菌性咽頭炎	3 (11.5)	4 (15.4)	7 (13.5)
歯膿瘍	3 (11.5)	4 (15.4)	7 (13.5)
ウイルス性胃腸炎	1 (3.8)	4 (15.4)	5 (9.6)
ウイルス性上気道感染	4 (15.4)	1 (3.8)	5 (9.6)
インフルエンザ	3 (11.5)	1 (3.8)	4 (7.7)
ウイルス感染	3 (11.5)	1 (3.8)	4 (7.7)
シラミ寄生	2 (7.7)	1 (3.8)	3 (5.8)
気管支炎	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)
結膜炎	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (3.8)
耳感染	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (3.8)
歯肉膿瘍	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)
中耳炎	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)
副鼻腔炎	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (3.8)
扁桃炎	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)
顎膿瘍	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
眼感染	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
眼瞼毛包炎	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
胃腸炎	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
ウイルス性消化管感染	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
手足口病	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
ヘルパンギーナ	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
伝染性単核症	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
喉頭炎	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
下気道感染	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
肺感染	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
急性中耳炎	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
咽頭炎	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
膿疱性皮疹	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
鼻炎	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
皮膚住血吸虫症	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
レンサ球菌感染	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
尿路感染	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)

Table 9.3.4-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT	Q2W (N=26) n (%)	Q4W (N=26) n (%)	Overall (N=52) n (%)
胃腸障害	18 (69.2)	21 (80.8)	39 (75.0)
嘔吐	10 (38.5)	12 (46.2)	22 (42.3)
下痢	5 (19.2)	8 (30.8)	13 (25.0)
上腹部痛	4 (15.4)	8 (30.8)	12 (23.1)
歯痛	5 (19.2)	6 (23.1)	11 (21.2)
悪心	5 (19.2)	5 (19.2)	10 (19.2)
腹部不快感	4 (15.4)	2 (7.7)	6 (11.5)
腹痛	1 (3.8)	4 (15.4)	5 (9.6)
便秘	2 (7.7)	2 (7.7)	4 (7.7)
口腔内潰瘍形成	3 (11.5)	1 (3.8)	4 (7.7)
齲歯	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
消化不良	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
歯肉痛	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
歯肉腫脹	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
歯肉潰瘍	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
口唇腫脹	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
弛緩歯	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
不正咬合	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
生歯	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
舌水疱形成	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
変色歯	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
歯の障害	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
歯の脱落	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
歯奇形	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (88.5)	16 (61.5)	39 (75.0)
注射部位反応	10 (38.5)	11 (42.3)	21 (40.4)
注射部位紅斑	12 (46.2)	8 (30.8)	20 (38.5)
発熱	9 (34.6)	10 (38.5)	19 (36.5)
注射部位そう痒感	2 (7.7)	4 (15.4)	6 (11.5)
注射部位腫脹	5 (19.2)	1 (3.8)	6 (11.5)
疼痛	3 (11.5)	3 (11.5)	6 (11.5)
疲労	2 (7.7)	3 (11.5)	5 (9.6)
注射部位疼痛	2 (7.7)	2 (7.7)	4 (7.7)
注射部位発疹	2 (7.7)	2 (7.7)	4 (7.7)
注射部位内出血	2 (7.7)	1 (3.8)	3 (5.8)
倦怠感	1 (3.8)	2 (7.7)	3 (5.8)
無力症	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)
インフルエンザ様疾患	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)
医療機器による疼痛	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (3.8)
末梢腫脹	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
悪寒	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)

Table 9.3.4-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT	Q2W (N=26) n (%)	Q4W (N=26) n (%)	Overall (N=52) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態（Continued）	23 (88.5)	16 (61.5)	39 (75.0)
医療機器排出	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
高熱	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
注射部位変色	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
注射部位不快感	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
注射部位血腫	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
注射部位出血	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
注射部位硬結	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
注射部位斑	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
注射部位蕁麻疹	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
血管穿刺部位内出血	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20 (76.9)	19 (73.1)	39 (75.0)
咳嗽	17 (65.4)	11 (42.3)	28 (53.8)
口腔咽頭痛	8 (30.8)	9 (34.6)	17 (32.7)
鼻閉	7 (26.9)	7 (26.9)	14 (26.9)
鼻漏	4 (15.4)	8 (30.8)	12 (23.1)
鼻出血	4 (15.4)	0 (0.0)	4 (7.7)
くしゃみ	2 (7.7)	2 (7.7)	4 (7.7)
喘鳴	2 (7.7)	2 (7.7)	4 (7.7)
喘息	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (3.8)
上気道うっ血	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (3.8)
発声障害	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
呼吸困難	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
鼻部不快感	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
湿性咳嗽	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
肺うっ血	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
アレルギー性鼻炎	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
副鼻腔うっ血	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
咽喉刺激感	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
上気道咳症候群	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
神経系障害	18 (69.2)	18 (69.2)	36 (69.2)
頭痛	18 (69.2)	16 (61.5)	34 (65.4)
浮動性めまい	2 (7.7)	4 (15.4)	6 (11.5)
片頭痛	3 (11.5)	0 (0.0)	3 (5.8)
失神	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)
労作性めまい	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
嗜眠	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
外傷後頭痛	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)

Table 9.3.4-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT	Q2W (N=26) n (%)	Q4W (N=26) n (%)	Overall (N=52) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	14 (53.8)	21 (80.8)	35 (67.3)
四肢痛	10 (38.5)	14 (53.8)	24 (46.2)
関節痛	8 (30.8)	12 (46.2)	20 (38.5)
筋肉痛	3 (11.5)	6 (23.1)	9 (17.3)
背部痛	3 (11.5)	2 (7.7)	5 (9.6)
骨痛	2 (7.7)	2 (7.7)	4 (7.7)
筋骨格痛	2 (7.7)	2 (7.7)	4 (7.7)
単径部痛	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (3.8)
筋骨格系胸痛	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)
頚部痛	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (3.8)
関節摩擦音	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
関節腫脹	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
四肢非対称	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
筋骨格不快感	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
側弯症	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
傷害、中毒および処置合併症	12 (46.2)	14 (53.8)	26 (50.0)
挫傷	3 (11.5)	3 (11.5)	6 (11.5)
皮膚擦過傷	2 (7.7)	4 (15.4)	6 (11.5)
転倒	1 (3.8)	3 (11.5)	4 (7.7)
処置による疼痛	0 (0.0)	4 (15.4)	4 (7.7)
節足動物咬傷	1 (3.8)	2 (7.7)	3 (5.8)
靭帯捻挫	2 (7.7)	1 (3.8)	3 (5.8)
熱傷	3 (11.5)	0 (0.0)	3 (5.8)
関節損傷	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (3.8)
肉離れ	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)
汚染医療機器曝露	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
手骨折	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
頭部損傷	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
裂傷	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
四肢損傷	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
急性高山病	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
筋損傷	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
フューム吸引性呼吸障害	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
軟部組織損傷	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
サンバーン	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
歯牙破折	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
歯牙損傷	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
創傷	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)

Table 9.3.4-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT	Q2W (N=26) n (%)	Q4W (N=26) n (%)	Overall (N=52) n (%)
皮膚および皮下組織障害	11 (42.3)	15 (57.7)	26 (50.0)
発疹	7 (26.9)	6 (23.1)	13 (25.0)
皮膚乾燥	1 (3.8)	3 (11.5)	4 (7.7)
水疱	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)
皮膚炎	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)
アレルギー性皮膚炎	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (3.8)
紅斑	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)
そう痒症	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (3.8)
蕁麻疹	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)
寒冷蕁麻疹	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
湿疹	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
嵌入爪	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
機械性蕁麻疹	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
汗疹	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
そう痒性皮疹	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
皮膚色素減少	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
顔面腫脹	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
乾皮症	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
臨床検査	9 (34.6)	8 (30.8)	17 (32.7)
ビタミン D 減少	5 (19.2)	3 (11.5)	8 (15.4)
血中 25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少	2 (7.7)	1 (3.8)	3 (5.8)
血中 1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール増加	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (3.8)
血中重炭酸塩減少	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
血中クロール減少	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
血中コレステロール増加	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
血中リン増加	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
血圧上昇	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
血中ナトリウム減少	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
心拍数増加	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
リウマチ因子陽性	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
白血球数増加	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
免疫系障害	6 (23.1)	8 (30.8)	14 (26.9)
季節性アレルギー	5 (19.2)	8 (30.8)	13 (25.0)
薬物過敏症	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
耳および迷路障害	4 (15.4)	6 (23.1)	10 (19.2)
耳痛	4 (15.4)	5 (19.2)	9 (17.3)
乗物酔い	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)
耳不快感	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
中耳滲出液	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
代謝および栄養障害	2 (7.7)	6 (23.1)	8 (15.4)
ビタミン D 欠乏	2 (7.7)	5 (19.2)	7 (13.5)
高カルシウム血症	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)

Table 9.3.4-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT	Q2W (N=26) n (%)	Q4W (N=26) n (%)	Overall (N=52) n (%)
眼障害	3 (11.5)	1 (3.8)	4 (7.7)
眼痛	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (3.8)
眼充血	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)
眼そう痒症	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
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）	3 (11.5)	0 (0.0)	3 (5.8)
皮膚乳頭腫	3 (11.5)	0 (0.0)	3 (5.8)
メラノサイト性母斑	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
精神障害	2 (7.7)	1 (3.8)	3 (5.8)
無感情	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
うつ病	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
初期不眠症	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
不眠症	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
好酸球増加症	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
歯牙形成不全	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
腎および尿路障害	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
腎石灰沈着症	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
血管障害	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
蒼白	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)

MedDRA Version 18.1
The percentage is based on the N.
Source: 5.3.5.2-5 Table 14.3.1.2

Table 9.3.4-2 副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

SOC PT	Q2W (N=26) n (%)	Q4W (N=26) n (%)	Overall (N=52) n (%)
Subjects with any related treatment-emergent adverse events	17 (65.4)	19 (73.1)	36 (69.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (57.7)	15 (57.7)	30 (57.7)
注射部位反応	8 (30.8)	11 (42.3)	19 (36.5)
注射部位紅斑	10 (38.5)	8 (30.8)	18 (34.6)
注射部位そう痒感	2 (7.7)	4 (15.4)	6 (11.5)
注射部位腫脹	5 (19.2)	1 (3.8)	6 (11.5)
注射部位疼痛	2 (7.7)	2 (7.7)	4 (7.7)
注射部位発疹	2 (7.7)	2 (7.7)	4 (7.7)
注射部位内出血	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)
末梢腫脹	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)
注射部位変色	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
注射部位不快感	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
注射部位血腫	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
注射部位硬結	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
注射部位蕁麻疹	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
疼痛	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
発熱	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)

Table 9.3.4-2 副作用の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT	Q2W (N=26) n (%)	Q4W (N=26) n (%)	Overall (N=52) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (15.4)	4 (15.4)	8 (15.4)
四肢痛	3 (11.5)	2 (7.7)	5 (9.6)
関節痛	2 (7.7)	1 (3.8)	3 (5.8)
筋肉痛	1 (3.8)	2 (7.7)	3 (5.8)
背部痛	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
骨痛	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
筋骨格痛	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
代謝および栄養障害	1 (3.8)	5 (19.2)	6 (11.5)
ビタミン D 欠乏	1 (3.8)	4 (15.4)	5 (9.6)
高カルシウム血症	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	4 (15.4)	2 (7.7)	6 (11.5)
発疹	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (3.8)
蕁麻疹	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)
皮膚乾燥	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
紅斑	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
そう痒症	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
胃腸障害	2 (7.7)	2 (7.7)	4 (7.7)
下痢	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (3.8)
悪心	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (3.8)
腹部不快感	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
腹痛	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
上腹部痛	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
口唇腫脹	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
嘔吐	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
臨床検査	1 (3.8)	3 (11.5)	4 (7.7)
血中 1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール増加	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (3.8)
血中 25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
ビタミン D 減少	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
感染症および寄生虫症	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)
膿疱性皮疹	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
歯膿瘍	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
神経系障害	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)
頭痛	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
耳痛	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
眼障害	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
眼痛	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
腎および尿路障害	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
腎石灰沈着症	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
鼻出血	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)

MedDRA Version 18.1.
The percentage is based on the N. Related adverse events are classified by the investigator as possibly related, probably related, or definitely related.
Source: 5.3.5.2-5 Table 14.3.1.4

2）重症度別有害事象及び副作用発現状況

本治験では、カットオフ時点までに Grade 3 の有害事象が Q2W 群及び Q4W 群の各 1 名（3.8%）に発現した。事象別には、Q2W 群では「歯膿瘍」が、Q4W 群では「発疹」が発現した。いずれも KRN23 との因果関係は否定された。その他の事象はすべて Grade 1 又は Grade 2 であった。また、Grade 4 又は Grade 5 の有害事象は発現しなかった。

3）死亡に至った有害事象

本治験では死亡に至った有害事象は発現していない。

4）その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象として Q4W 群の 1 名（3.8%）に「発熱」及び「筋肉痛」が発現した。これらの事象はいずれも副作用と判断された。

以下に、その他の重篤な有害事象を発現した被験者の詳細を記載した。

被験者（[redacted]）は、8 歳（重篤な有害事象発現時）の女児であり、2009 年に XLH と診断され、登録時には膝痛と筋肉痛の既往歴を有していた。被験者は 2014 年 12 月 4 日より、KRN23 を Q4W で SC 投与された。重篤な有害事象発現前の投与として、Day 336 に左大腿部と左腕に KRN23 を投与された。当該被験者では、投与後に注射部位反応や皮膚の発赤は見られなかった。投与日と同日に、被験者は大腿部と腕の筋肉痛を発現したため、経口パラセタモール 300 mg を 1 日 2 回服用した。Day 337 に、被験者は発熱（38.9°C）し、筋肉痛と発熱のため、入院した。入院中、当該被験者はナルブフィン 4 mg の IV 与（1 回）及びパラセタモール 300 mg の経口投与（1 日 3 回）を受け、解熱が認められた。これらの事象がウイルス感染によるものか、薬剤の影響によるものか、明らかではなかった。Day 338 に、被験者は、パラセタモールを 6 時間ごとに 48 時間投与する処方を受け、退院した。被験者の父親からの報告により、筋肉痛は Day 344 に消失したと考えられた。抗 KRN23 抗体は陰性であった。その後、被験者は Day 364 の規定来院日に KRN23 の投与を受けた。

「発熱」及び「筋肉痛」の有害事象は、KRN23 の投与後すぐ発現したこと、及び長期（24 時間超）の入院が必要であったことから、治験責任医師により、重篤で KRN23 との関連性が「possibly related」の事象と判断された。いずれの事象も Grade 2（中等度）の事象と判断され、KRN23 の投与は変更されなかった。その後「発熱」及び「筋肉痛」は再発することなく、カットオフまで KRN23 投与が継続された。当該被験者では、同様の有害事象（筋骨格痛及び発熱、ともに中等度かつ非重篤）が、Day 30（KRN23 の投与後 2 日時点）に発現した。被験者の母親の報告によると、重篤と判断された事象と同様の痛み及び発熱は、被験者が治験に参加する前にも発現したことが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]	Relationship to Study Drug [b]	Action Taken With Study Drug [c]	Event Action Taken [d]	Outcome [e]
胃腸障害／腹痛	20[redacted]/1/15	20[redacted]/1	MID	NR	NONE	NON	RECD
胃腸障害／腹痛	20[redacted]/8/13	20[redacted]/8	MOD	NR	NONE	MED	RECD
胃腸障害／上腹部痛	20[redacted]/12/17	20[redacted]/12	MID	PNR	NONE	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]	Relationship to Study Drug [b]	Action Taken With Study Drug [c]	Event Action Taken [d]	Outcome [e]
胃腸障害／上腹部痛	20[redacted]/2/17	20[redacted]/2	MOD	PNR	NONE	MED	RECD
胃腸障害／嘔吐	20[redacted]/1/13	20[redacted]/1	MID	PNR	NONE	NON	RECD
胃腸障害／嘔吐	20[redacted]/2/24	20[redacted]/2	MID	NR	NONE	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／無力症	20[redacted]/2/25	20[redacted]/2	MID	NR	NONE	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／悪寒	20[redacted]/4/6	20[redacted]/4	MID	PNR	NONE	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／注射部位血腫	20[redacted]/12/3	20[redacted]/12	MID	POR	NONE	NON	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]/3/27	20[redacted]/4	MID	PRR	NONE	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／非心臓性胸痛	20[redacted]/5/1	20[redacted]/5	MOD	NR	NONE	MED	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／非心臓性胸痛	20[redacted]/11/2	20[redacted]/11	MID	NR	NONE	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／発熱	20[redacted]/1/2	20[redacted]/1	MOD	PNR	NONE	MED	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／発熱	20[redacted]/1/14	20[redacted]/1	MOD	PNR	NONE	MED	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／発熱	20[redacted]/1/27	20[redacted]/1	MOD	PNR	NONE	MED	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／発熱	20[redacted]/2/5	20[redacted]/2	MOD	PNR	NONE	MED	RECD
臨床検査／血中クロール減少	20[redacted]/10/21	20[redacted]/11	MID	NR	NONE	NON	RECD
臨床検査／血中クレアチニン増加	20[redacted]/10/21	20[redacted]/11	MID	NR	NONE	NON	RECD
臨床検査／血中ナトリウム減少	20[redacted]/10/21	20[redacted]/11	MID	NR	NONE	NON	RECD
臨床検査／リウマチ因子陽性	20[redacted]/12/2	20[redacted]/2	MID	NR	NONE	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害／関節痛	20[redacted]/3/6	20[redacted]/3	MOD	NR	NONE	MED	RECD
筋骨格系および結合組織障害／骨痛	20[redacted]/4/23	20[redacted]/5	MID	PNR	NONE	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害／筋骨格痛	20[redacted]/12/31	20[redacted]/1	MOD	POR	NONE	MED	RECD
筋骨格系および結合組織障害／筋骨格痛	20[redacted]/10/19	20[redacted]/10	MID	PNR	NONE	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]	Relationship 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／筋肉痛	20[redacted]/11/4	20[redacted]/11	MID	PNR	NONE	NON	RECD
筋骨格系および結合組織障害／四肢痛	20[redacted]/1/11	20[redacted]/1	MID	PNR	NONE	NON	RECD
神経系障害／頭痛	20[redacted]/5/27	20[redacted]/5	MOD	PNR	NONE	MED	RECD

MedDRA version 18.1. Sev = Severity.
a: MID=Mild; MOD=Moderate
b: NR=Definitely Not Related; PNR=Probably Not Related; POR=Possibly Related; PRR=Probably Related; RE=Definitely Related.
c: NON=None.
d: MED=Medication.
e: RECD=Recovered/Resolved.
Source: 5.3.5.2-5 Listing 16.2.7.1.1

5）治験薬の投与中止又は治験の中止に至った有害事象

本治験では、治験薬の投与中止又は治験の中止に至った有害事象は発現していない。

6）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、胃腸障害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 HLT「注射部位反応」に属する事象を集計した。注射部位反応関連事象の発現状況をTable 9.3.4-3に示した。Q2W 群の 19 名（73.1%）及び Q4W 群の 15 名（57.7%）に注射部位反応関連事象が発現した。事象別では、「注射部位反応」が Q2W 群の 10 名（38.5%）及び Q4W 群の 11 名（42.3%）に発現した。また、「注射部位紅斑」が Q2W 群の 12 名（46.2%）及び Q4W 群の 8 名（30.8%）に発現した。

Table 9.3.4-3　注射部位反応関連事象の発現状況

PT	Q2W (N=26) n (%)	Q4W (N=26) n (%)	Overall (N=52) n (%)
Subjects with any treatment-emergent injection site reaction adverse events	19 (73.1)	15 (57.7)	34 (65.4)
注射部位反応	10 (38.5)	11 (42.3)	21 (40.4)
注射部位紅斑	12 (46.2)	8 (30.8)	20 (38.5)
注射部位そう痒感	2 (7.7)	4 (15.4)	6 (11.5)
注射部位腫脹	5 (19.2)	1 (3.8)	6 (11.5)
注射部位疼痛	2 (7.7)	2 (7.7)	4 (7.7)
注射部位発疹	2 (7.7)	2 (7.7)	4 (7.7)
注射部位内出血	2 (7.7)	1 (3.8)	3 (5.8)
注射部位変色	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
注射部位不快感	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
注射部位血腫	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
注射部位出血	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)

Table 9.3.4-3 注射部位反応関連事象の発現状況 (Continued)

PT	Q2W (N=26) n (%)	Q4W (N=26) n (%)	Overall (N=52) n (%)
注射部位硬結	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
注射部位斑	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
注射部位蕁麻疹	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)

MedDRA Version 18.1.
The percentage is based on the N.
Source: 5.3.5.2-5 Table 14.3.1.11

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。過敏症関連事象の発現状況をTable 9.3.4-4に示した。Q2W 群の 10 名（38.5%）及び Q4W 群の 13 名（50.0%）に過敏症関連事象が発現した。事象別で、Q2W 群及び Q4W 群ともに、「発疹」が最も多く発現した（Q2W 群 7 名（26.9%）、Q4W 群 6 名（23.1%））。

Table 9.3.4-4 過敏症関連事象の発現状況

PT	Q2W (N=26) n (%)	Q4W (N=26) n (%)	Overall (N=52) n (%)
Subjects with any treatment-emergent immunogenicity adverse events	10 (38.5)	13 (50.0)	23 (44.2)
発疹	7 (26.9)	6 (23.1)	13 (25.0)
注射部位発疹	2 (7.7)	2 (7.7)	4 (7.7)
皮膚炎	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)
アレルギー性皮膚炎	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (3.8)
蕁麻疹	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)
薬物過敏症	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
湿疹	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
歯肉腫脹	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
注射部位蕁麻疹	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
口唇腫脹	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
そう痒性皮疹	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
膿疱性皮疹	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)
アレルギー性鼻炎	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
顔面腫脹	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)

MedDRA Version 18.1.
The percentage is based on the N.
Source: 5.3.5.2-5 Table 14.3.1.12

高リン血症関連事象

高リン血症関連事象として、MedDRA の「高リン酸塩血症」及び「血中リン増加」の PT を集計した。高リン血症関連事象として、Q2W 群の 1 名（3.8%）に「血中リン増加」が発現した。

異所性石灰化関連事象

異所性石灰化関連事象として、PT を“calcification”で検索した結果を集計した。異所性石灰化関連事象として、Q2W 群の 1 名（3.8%）に「腎石灰沈着症」が発現した。

下肢静止不能症候群関連事象

下肢静止不能症候群関連事象として、「下肢静止不能症候群」、「落ち着きのなさ」、「アカシジア」、「感覚障害」、「精神運動亢進」、「四肢不快感」、「神経筋痛」、「蟻走感」の PT を集計した。本治験では、下肢静止不能症候群関連事象は発現しなかった。

胃腸障害関連事象

胃腸障害関連事象として、MedDRA SMQ（狭域）の「消化管の非特異的炎症および機能障害」に属する事象を集計した。胃腸障害関連事象の発現状況をTable 9.3.4-5に示した。Q2W 群の 14 名（53.8%）及び Q4W 群の 19 名（73.1%）に胃腸障害関連事象が発現した。事象別では、Q2W 群及び Q4W 群ともに、「嘔吐」が最も多く発現した（Q2W 群 10 名（38.5%）、Q4W 群 12 名（46.2%））。次いで、「下痢」（Q2W 群 5 名（19.2%）、Q4W 群 8 名（30.8%））、「上腹部痛」（Q2W 群 4 名（15.4%）、Q4W 群 8 名（30.8%））、「悪心」（Q2W 群 5 名（19.2%）、Q4W 群 5 名（19.2%））が多かった。

Table 9.3.4-5　胃腸障害関連事象の発現状況

Gastrointestinal/ Preferred Term	Q2W (N=26) n (%)	Q4W (N=26) n (%)	Overall (N=52) n (%)
Subjects with any treatment-emergent gastrointestinal adverse events	14 (53.8)	19 (73.1)	33 (63.5)
嘔吐	10 (38.5)	12 (46.2)	22 (42.3)
下痢	5 (19.2)	8 (30.8)	13 (25.0)
上腹部痛	4 (15.4)	8 (30.8)	12 (23.1)
悪心	5 (19.2)	5 (19.2)	10 (19.2)
腹部不快感	4 (15.4)	2 (7.7)	6 (11.5)
腹痛	1 (3.8)	4 (15.4)	5 (9.6)
便秘	2 (7.7)	2 (7.7)	4 (7.7)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (3.8)
消化不良	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.9)

MedDRA Version 18.1.
The percentage is based on the N.
Source: 5.3.5.2-5 Table 14.3.1.15

7）臨床検査及びバイタルサイン

血清リン濃度が基準範囲（3.2～6.1 mg/dL）を超えて上昇した被験者は認められなかった。被験者 1 名で「血清リン増加」の有害事象が発現したが、実際の血清リン濃度は 5.2 mg/dL であり、基準範囲内であった。血清 intact PTH の濃度（平均値、以下同様）はベースラインでは 44.32 pg/mL であったが、Week 36 及び Week 64 では、それぞれ 50.97 pg/mL 及び 51.48 pg/mL であり臨床的に意味のある上昇は認めなかった。また、血清カルシウム濃度は臨床的に意味のある変動はみられなかった。尿中カルシウム濃度は、ベースラインでは 6.29 mg/dL であったのに対し、Week 40 及び Week 64 ではそれぞれ 4.42 mg/dL 及び 4.52 mg/dL であり、わずかに低下したが、臨床的に意味のある低下ではなかった。その他の臨床検査値、心電図、心臓超音波検査、バイタルサインに、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

腎超音波検査の結果、一部の被験者でベースラインからの腎石灰化スコアの一時的な上昇又は低下が認められたが、変動幅は 1 スコアであり、腎機能への影響はなかった。

8）抗 KRN23 抗体

ベースライン時点で、Q2W 群の 1 名（3.8%）及び Q4W 群の 3 名（11.5%）で抗 KRN23 抗体が陽性であった（中和活性は陰性）。一方、KRN23 投与後に抗 KRN23 抗体が陽性となった被験者はいなかった。

9.4 結論

本治験では、5～12 歳の小児 XLH 患者を対象に、KRN23 を Q2W 又は Q4W で投与したときの有効性及び安全性を検討した。有効性では、KRN23 の投与により、血清リン濃度を基準範囲内に維持することが可能であった。また、RSS スコア及び RGI-C スコアで評価したくる病の臨床所見を改善し、その結果、成長速度、QOL、運動機能といった指標でも改善を認めた。これらの有効性は Week 40 で認められ、Week 64 まで効果が持続した。安全性については、おおむね問題となる事象は認められなかった。主な副作用は注射部位反応関連の事象であったが、いずれも軽度であった。血清中や尿中のカルシウム排泄及び intact PTH 濃度には臨床的に意味のある変動は認められず、KRN23 はカルシウム動態に影響を与えないことが示された。また、臨床的に意味のある腎石灰化所見の変化も認められなかった。Q2W と Q4W を比較したところ、有効性は Q4W 群に比べて Q2W 群で血清リン濃度や臨床所見のより良い改善が認められたのに対し、安全性では両群で同様の傾向であった。以上より、KRN23 の投与頻度として、Q2W の方が適切であると考えられた。

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）

10.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	1～4 歳の小児 XLH 患者を対象に KRN23 の安全性、薬力学、有効性を検討する、非盲検第 II 相臨床試験
実施国（施設数）	米国（3）
治験期間	2016 年 5 月 5 日～実施中（データカットオフ日：2017 年 4 月 20 日）
治験の目的	主要目的： • 1～4 歳の小児 XLH 患者に対する KRN23 投与の安全性プロファイルの確立 • 1～4 歳の小児 XLH 患者におけるリンの恒常性の状態を反映する、血清リン及び他の薬力学マーカーに対する KRN23 投与の薬力学効果の検討 追加目的： 1～4 歳の小児 XLH 患者での以下の項目の検討 • くる病に対する KRN23 の効果 • 成長及び下肢変形に対する KRN23 の効果 • KRN23 トラフ濃度のレベル
開発フェーズ	第 II 相
試験方法	本治験は、未治療又は経口リン製剤及び活性型ビタミン D による既存治療を受けていた 1～4 歳の小児 XLH 患者を対象として、KRN23 を Q2W で合計 64 週間 SC 投与したときの安全性、薬力学、薬物動態、有効性を検討する、多施設共同非盲検単群第 II 相試験である。 初期用量は 0.8 mg/kg とし、Q2W で投与した。被験者が用量調整基準※をすべて満たした場合には、いつでも 1.2 mg/kg Q2W への増量を可とした。 ※用量調整基準 1） 2 回の連続した血清リン濃度が基準範囲を下回った場合 2） 血清リン濃度のベースラインからの上昇が 0.5 mg/dL 未満の場合 3） KRN23 の未投与がない場合（未投与の場合は血清リン濃度が低下しうる）
被験者数	**計画時** 目標被験者数 登録被験者として約 10 名 **設定根拠** 本治験では、1～4 歳の小児 XLH 患者約 10 名を登録することを計画した。この被験者数は、KRN23 の用量と薬物動態/薬力学の関係のプロファイルが、5～12 歳の小児（第 II 相試験である UX023-CL201 試験で評価）と 1～4 歳の小児で同様であるかどうかを確かめるために適切と考えられた。 **解析時** 有効性解析対象集団：13 名 薬物動態/薬力学解析対象集団：13 名 安全性解析対象集団：13 名
対象被験者	**対象** 本治験は、小児（1～4 歳）の XLH 患者を対象とした。主な選択基準及び除外基準を以下のとおり設定した。

項目	内容
	主な選択基準 • 両親又はX連鎖遺伝関係を有する血縁家族のいずれかに*PHEX*遺伝子変異又は意義不明の変異が確認されている患者 • XLH に関連する生化学検査結果として、血清リン濃度が 3.0 mg/dL（0.97 mmol/L）未満かつ血清クレアチニンが年齢に応じた基準範囲内である患者（4 時間以上の絶食下でベースライン検査として測定すること） • 放射線画像所見でくる病であることが確認されている患者。中央で読影された膝の RSS が 1.5 以上である患者を 5 名以上含むこと **主な除外基準** • 経口リン製剤及び／又はビタミン D の薬理学的代謝物若しくはその類似物（例：カルシトリオール、アルファカルシドール）の使用を、スクリーニング期及び治験期間に中止できない患者 • 腎超音波検査で、以下の基準で Grade 4 の腎石灰化症が確認された患者 Grade 0 =正常 Grade 1 =髄質錐体の周縁に弱い高エコー源性領域が認められる Grade 2 =エコー源性がより強くなり、錐体全体にエコーが弱く広がる Grade 3 =錐体全体に一様に強いエコーがみられる Grade 4 =結石が認められる：錐体の先端に単独のエコーの焦点がみられる • 治験期間中に、ステープル、8 プレート、骨切断術等の整形外科手術が予定又は推奨されている患者
使用薬剤	KRN23（30 mg/mL 製剤）： U5030、U050010 KRN23（10 mg/mL 製剤）： U5015
用法・用量、投与期間	**用法・用量** KRN23 は腹部、上腕部、大腿部のいずれかに SC 投与した。投与部位は投与ごとに変更した。初期用量は 0.8 mg/kg とし、Q2W で投与した。被験者が用量調整基準※を満たした場合には、いつでも 1.2 mg/kg Q2W への増量を可とした。 **投与期間** 予定投与期間：64 週間
評価項目	**有効性** **有効性の主要評価項目** • 血清リン濃度のベースラインからの変化 **有効性の副次評価項目** • Week 40 及び Week 64 における RGI-C グローバルスコアによるくる病の変化 • Week 40 及び Week 64 における RSS 総スコアのベースラインからの変化 • Week 40 及び Week 64 における RGI-C 長下肢スコアを用いた内反膝及び外反膝等の下肢骨格異常の変化 • 臥位身長又は立位身長のベースラインから投与期間後の時点までの変化（cm、年齢及び性別で調整した Z スコア又はパーセンタイル値で表示）。過去の成長記録を成長速度変化の評価に用いることがある。 • ALP のベースラインからの経時的変化及び変化率 **有効性のその他の評価項目** • 血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度及び尿中リン濃度のベースラインからの経時的変化 • Week 40 及び Week 64 における手首及び膝の RGI-C スコアによるくる病の変化 • Week 40 及び Week 64 における手首及び膝の RSS スコアのベースラインからの変化 **薬物動態** • 規定の時点における血清中 KRN23 トラフ濃度 **安全性**

項目	内容
	一般的な安全性評価項目 • 有害事象 • 副作用 • 重篤な有害事象 • 注目すべき有害事象 – 注射部位反応（HLT） – 免疫原性 – 高リン血症 – 異所性石灰化 – 下肢静止不能症候群 • Grade 3 又は 4 の有害事象 • 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 • 死亡に至った有害事象 • バイタルサイン及び体重 • 身体的検査 • eGFR • 生化学検査、血液学的検査、尿検査（注目すべき追加的な KRN23／XLH の生化学的パラメータ（血清カルシウム、intact PTH、25(OH)D、アミラーゼ、リパーゼ、クレアチニン、尿中カルシウム、尿中クレアチニン）を含む） • FGF23 • 抗 KRN23 抗体検査及び用量制限毒性 • 併用薬 • 心電図 **異所性石灰化関連評価項目** • 腎超音波検査
統計手法	解析対象集団は､安全性解析対象集団（治験薬を 1 回以上投与された全被験者）、有効性解析対象集団（治験薬を 1 回以上投与され、治験薬投与後の測定が 1 回以上実施された全被験者）、薬物動態/薬力学解析対象集団（治験薬を 1 回以上投与され、評価可能な血液検体が採取された全被験者）とした。 連続変数は、平均値、標準偏差、標準誤差、中央値、4 分位範囲、最小値、最大値で要約した。カテゴリー変数は、対応するカテゴリーでの被験者の頻度と割合で要約した。特に記載しない限り、欠測値の補完はしなかった。症例報告書から得られたすべてのデータ及び派生データをデータ一覧に示した。 薬力学及び有効性パラメータのベースラインからベースライン後の時点までの変化について統計的検定を実施した。統計的検定は両側 5%の有意水準で行い、両側 95%CI を示した。また、すべての p 値は nominal p 値として示した。多重性の調整は実施していない。 各 RGI-C スコア（手首、膝、グローバルスコア、下肢変形）及び各 RSS スコア（手首、膝、総スコア）のベースラインからの変化に ANCOVA モデルを適用した。RSS スコアの ANCOVA モデルには、目的変数として RSS スコアのベースラインからの変化、共変量としてベースラインの年齢及び RSS スコアを含めた。RGI-C スコアの ANCOVA モデルには、目的変数として RGI-C スコア、共変量としてベースラインの年齢及び RSS スコアを含めた。また、GEE モデルを用いた来院ごとの解析をすべての薬力学パラメータに適用した。GEE モデルはベースラインからの変化を目的変数、時点をカテゴリー変数として含め、交換可能な共分散構造を用いてベースライン値で調整した。更に、GEE モデルを用いた来院ごとの分析を臥位身長又は立位身長にも適用した。GEE モデルはベースラインからの変化を目的変数、来院及び性別を因子、年齢及びベースラインの臥位身長又は立位身長 Z スコアを共変量として含め、交換可能な共分散構造を用いた。

項目	内容
	有害事象の表示には MedDRA version 18.1 を用いた。初回投与前には認められなかったが初回投与以降にみられた事象、及び初回投与前にみられていたが治験中に悪化した事象を有害事象とした。副作用は、KRN23 との関連性が「definitely related」、「possibly related」、「probably related」とされた有害事象とした。有害事象及び副作用は SOC 及び PT 別に集計した。また、注目すべき有害事象、重篤な有害事象、治験又は治験薬投与の中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象についても同様に集計した。

10.2 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 10.2-1 に示した。

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

Table 10.2-1 被験者の内訳

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

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

2）人口統計学的特性及び他の基準値

13 名に KRN23 が投与され、すべての被験者が Week 40 の検査まで終了した。データカットオフ時点で一部の被験者が Week 46 の検査まで終了している。KRN23 が投与されたすべての被験者を有効性解析対象集団、薬物動態/薬力学解析対象集団、安全性解析対象集団とした。

本治験の人口統計学的特性及び他の基準値を Table 10.2-2 に示した。

年齢は 1.2～4.9 歳の範囲であった。登録被験者全体で、男性は 9 名（69.2%）、女性は 4 名（30.8%）であり、男性の方が多かった。臥位身長又は立位身長（平均値±標準偏差、以下同様）は 89.15±7.597 cm であり、標準身長よりも低値を示した（身長の Z スコア：−1.378±1.1947）。体重は 12.92±1.816 kg であった。

12 名が事前に現行治療を受けており、治療期間は 1.1～40.3 ヵ月であった。現行治療を開始した年齢は生後 1.4～53.9 ヵ月であった。ベースライン時の RSS 総スコアは 2.92±1.367（手首：1.27±0.696、膝：1.65±0.801）であった。

ベースライン時の血清リン濃度は 2.51±0.284 mg/dL、血清 $1.25(OH)_2D$ 濃度は 44.83±17.621 pg/mL、ALP は 548.5±193.80 U/L であった。

Table 10.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（安全性解析対象集団）

	Total (N = 13)
Age (years)	
n	13
Mean	2.94
SD, SE	1.146, 0.318
Median	2.80
Q1, Q3	2.30, 3.70
Min, Max	1.2, 4.9
Sex - n(%)	
Male	9 (69.2)
Female	4 (30.8)
Race - n(%)	
White	12 (92.3)
Black or African American	1 (7.7)
Ethnicity - n(%)	
Hispanic or Latino	2 (15.4)
Not Hispanic or Latino	11 (84.6)
SOC Duration (months)[a]	
n	12
Mean	16.69
SD, SE	14.392, 4.155
Median	12.91
Q1, Q3	5.22, 27.84
Min, Max	1.1, 40.3
Age when SOC Initiated (months)	
n	12
Mean	20.85
SD, SE	18.166, 5.244
Median	12.55
Q1, Q3	5.65, 35.15
Min, Max	1.4, 53.9
Rickets Severity Score (RSS) at Baseline	
Wrist Score	
n	13
Mean	1.27
SD, SE	0.696, 0.193
Median	1.50
Q1, Q3	0.50, 1.50
Min, Max	0.5, 2.5
Knee Score	
n	13
Mean	1.65
SD, SE	0.801, 0.222
Median	1.50
Q1, Q3	1.50, 1.50
Min, Max	0.5, 4.0

Table 10.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（安全性解析対象集団） (Continued)

	Total (N = 13)
Total Score	
n	13
Mean	2.92
SD, SE	1.367, 0.379
Median	3.00
Q1, Q3	2.00, 3.50
Min, Max	1.0, 6.5
Weight (kg)	
n	13
Mean	12.92
SD, SE	1.816, 0.504
Median	13.00
Q1, Q3	11.70, 13.70
Min, Max	9.2, 15.6
Weight (Z score)	
n	13
Mean	-0.973
SD, SE	1.1573, 0.3210
Median	-0.926
Q1, Q3	-1.623, -0.278
Min, Max	-3.54, 1.17
Weight (Percentile)	
n	13
Mean	25.620
SD, SE	24.8695, 6.8975
Median	17.728
Q1, Q3	5.233, 39.069
Min, Max	0.02, 87.87
Recumbent Length/Standing Height (cm)	
n	13
Mean	89.15
SD, SE	7.597, 2.107
Median	90.20
Q1, Q3	84.40, 94.00
Min, Max	77.5, 101.5
Recumbent Length/Standing Height (Z score)	
n	13
Mean	-1.378
SD, SE	1.1947, 0.3313
Median	-1.371
Q1, Q3	-1.706, -1.209
Min, Max	-3.66, 0.97

Table 10.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（安全性解析対象集団） (Continued)

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

Table 10.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（安全性解析対象集団） (Continued)

	Total (N = 13)
Renal Ultrasound Score - n(%)	
0	13 (100)

a: SOC is defined as any of the following standardized medication name: "ALFACALCIDOL", "CALCITRIOL", "CALCIFEDIOL", "K-PHOS NEUTRAL", "NEUTRA-PHOS-K/00599901/", "NEUTRA-PHOS/00555301/", "PHOS-NAK", "PHOSPHONEUROL", "PHOSPHORUS", "POLYFUSOR PHOSPHAT", "SODIUM PHOSPHATE", "SODIUM PHOSPHATE DIBASIC".
Growth is measured by recumbent length for subjects < 2 years old or unwilling to stand for the measurement and by standing height for other subjects.
SD=standard deviation; SE=standard error; Q1, Q3=interquartile range
Source: 5.3.5.2-6 Table 14.1.2.1.1

3 名以上の被験者にみられた既往歴（MedDRA PT）を Table 10.2-3 に示した。「家族性低リン血症性くる病」が 10 名（76.9%）、「膝関節変形」が 8 名（61.5%）、「骨変形」、「頭蓋奇形」、「歩行障害」が各 7 名（53.8%）に認められ、ほとんどが XLH に関連した既往歴であった。また、現行治療の副作用として知られている「便秘」が 4 名（30.8%）に認められた。

Table 10.2-3 3 名以上の被験者にみられた既往歴（MedDRA PT、安全性解析対象集団）

	Total (N = 13) n(%)
Subjects with any Medical History	13 (100)
筋骨格系および結合組織障害	
膝関節変形	8 (61.5)
骨変形	7 (53.8)
足変形	5 (38.5)
関節痛	3 (23.1)
脊柱前弯症	3 (23.1)
四肢痛	3 (23.1)
先天性、家族性および遺伝性障害	
家族性低リン血症性くる病	10 (76.9)
頭蓋奇形	7 (53.8)
脛骨捻転	6 (46.2)
骨幹端異形成症	3 (23.1)
胃腸障害	
便秘	4 (30.8)
腹痛	3 (23.1)
胃食道逆流性疾患	3 (23.1)
臨床検査	
正常値を下回る身長	6 (46.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	
歩行障害	7 (53.8)
感染症および寄生虫症	
歯膿瘍	4 (30.8)
免疫系障害	
季節性アレルギー	3 (23.1)

The percentage is based on the N.
MedDRA Version 18.1
Source: 5.3.5.2-6 Table 14.1.2.2.1

10.3 試験結果

すべての被験者が Week 40 までの検査・評価を完了した時点（2017 年 4 月 20 日）でデータカットオフし、データカットオフ時に得られたデータを用いて中間解析を実施した。本項は中間解析時の結果を示した。

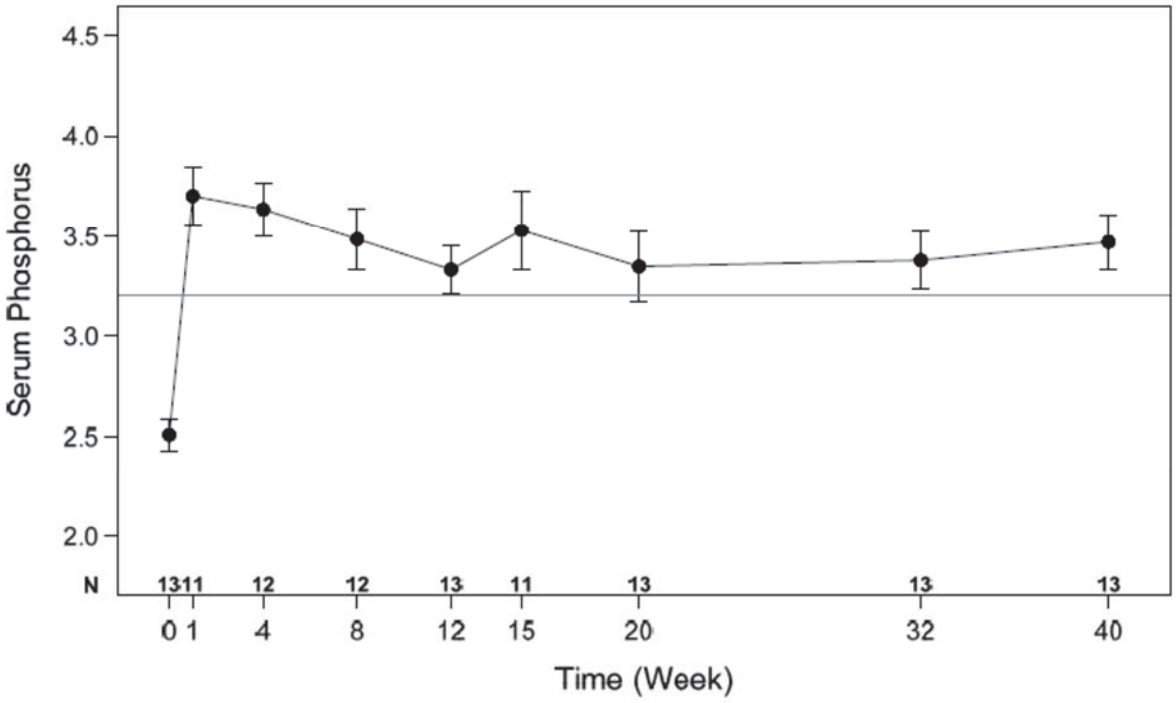
10.3.1 薬力学

1）血清リン濃度

KRN23 を SC 投与開始後の血清リン濃度の推移を Figure 10.3.1-1 に示した。血清リン濃度は KRN23 投与開始後にベースラインから上昇した。

血清リン濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は、ベースライン時に 2.51±0.284 mg/dL であり、基準範囲（3.2～6.1 mg/dL）の下限を下回っていた（5.3.5.2-6 Table 14.2.3.1.1）。血清リン濃度は、投与開始後のすべての時点でベースラインから統計学的に有意な上昇を示した（p<0.0001、GEE モデル）（5.3.5.2-6 Table 14.2.3.1.1）。Week 40 では 3.47±0.485 mg/dL であり、ベースラインからの変化量は 0.96±0.439 mg/dL であった。

Figure 10.3.1-1 血清リン濃度（mg/dL）の推移（平均値±標準誤差）



The reference line is serum phosphorus level = 3.2 mg/dL.
Source: 5.3.5.2-6 Figure 14.2.3.1.1

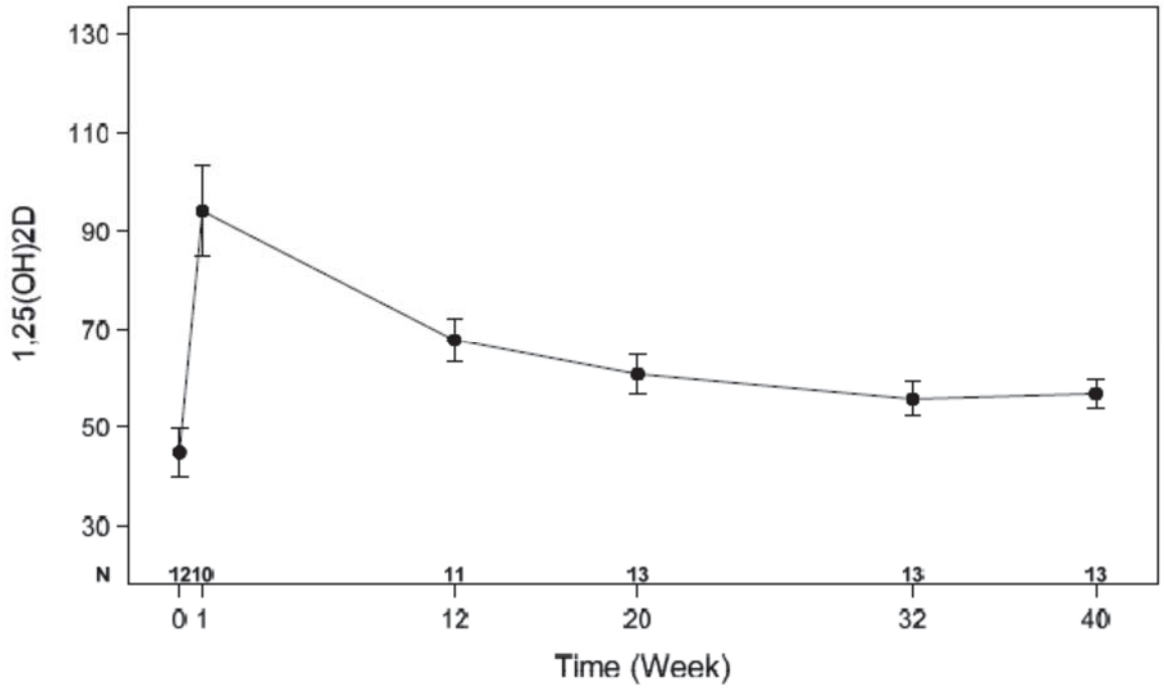
2）血清 1,25(OH)$_2$D 濃度

KRN23 を SC 投与開始後の血清 1,25(OH)$_2$D 濃度の推移を Figure 10.3.1-2 に示した。血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は KRN23 投与開始後にベースラインから上昇した。

血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は、ベースライン時に 44.83±17.621 pg/mL であり、Week 1 に約 2 倍（94.09±28.953 pg/mL）に上昇し、Week 40 では 56.75±10.338 pg/mL であった（5.3.5.2-6 Table

14.2.3.2.1）。血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は、投与開始後 Week 40 までのすべての時点でベースラインから統計学的に有意な上昇を示した（p<0.01、GEE 解析）（5.3.5.2-6 Table 14.2.3.2.1）。

Figure 10.3.1-2　血清 1,25(OH)2D 濃度（pg/mL）の推移（平均値±標準誤差）



Source: 5.3.5.2-6 Figure 14.2.3.2.1

10.3.2　有効性

1）RSS

Week 40 における RSS のベースラインからの変化を Table 10.3.2-1 に示した。

ベースラインに比べ、Week 40 で RSS スコアの顕著な低下が認められた。ベースラインでの RSS 総スコア（平均値±標準偏差、以下同様）が 2.92±1.367 であったのに対し、Week 40 では 1.19±0.522 であった。ANCOVA モデルを用いて算出した変化量の最小二乗平均値（標準誤差、以下同様）は、−1.73（0.132）であり、統計学的に有意な低下を示した（p<0.0001）。

膝及び手首の RSS スコアについても、Week 40 でベースラインからの統計学的に有意な低下が認められた。

Table 10.3.2-1　Week 40 における RSS のベースラインからの変化

RSS	Total (N=13)
RSS Wrist Score	
Baseline, mean (SD)	1.27 (0.696)
Week 40, mean (SD)	0.50 (0.354)
% change in mean observed values	-61%
Change to Week 40, LS mean (SE)	-0.77 (0.101)
p value	< 0.0001
95%CI	-0.99, -0.54
RSS Knee Score	
Baseline, mean (SD)	1.65 (0.801)
Week 40, mean (SD)	0.69 (0.253)
% change in mean observed values	-58%
Change to Week 40, LS mean (SE)	-0.96 (0.057)
p value	< 0.0001
95%CI	-1.09, -0.84
RSS Total Score	
Baseline, mean (SD)	2.92 (1.367)
Week 40, mean (SD)	1.19 (0.522)
% change in mean observed values	-59%
Change to Week 40, LS mean (SE)	-1.73 (0.132)
p value	< 0.0001
95%CI	-2.03, -1.44

The Analysis of Covariance (ANCOVA) model includes the change from baseline in RSS as the dependent variable, age and RSS at baseline as covariates. The LS Mean, SE, 95% CI and 2-sided p-value are from the ANCOVA model.
Source: 5.3.5.2-6 Table 14.2.1.1.1

2）RGI-C スコア

Week 40 での RGI-C スコアを Table 10.3.2-2 に示した。Week 40 での RGI-C グローバルスコアは、すべての被験者で+2 以上改善した。ANCOVA モデルで算出した最小二乗平均値は、グローバルスコアが+2.33（0.080）、手首スコアが+2.26（0.110）、膝スコアが+2.21（0.153）であった（いずれも p<0.0001）。

Table 10.3.2-2　Week 40 における RGI-C スコア

RGI-C Scores	Total (N=13)
RGI-C Wrist Score	
0 to < +1 – n (%)	0 (0.0%)
≥ +1 to +2 – n (%)	1 (7.7%)
≥ +2 to +3 – n (%)	12 (92.3%)
LS mean (SE)	+2.26 (0.110)
p value	<0.0001
95%CI	+2.01, +2.50
RGI-C Knee Score	
0 to < +1 – n (%)	1 (7.7%)
≥ +1 to +2 – n (%)	1 (7.7%)
≥ +2 to +3 – n (%)	11 (84.6%)
LS mean (SE)	+2.21 (0.153)
p value	<0.0001
95%CI	+1.86, +2.55
RGI-C Global Score	
0 to < +1 – n (%)	0 (0.0%)
≥ +1 to +2 – n (%)	0 (0.0%)
≥ +2 to +3 – n (%)	13 (100%)
LS mean (SE)	+2.33 (0.080)
p value	<0.0001
95%CI	+2.16, +2.51

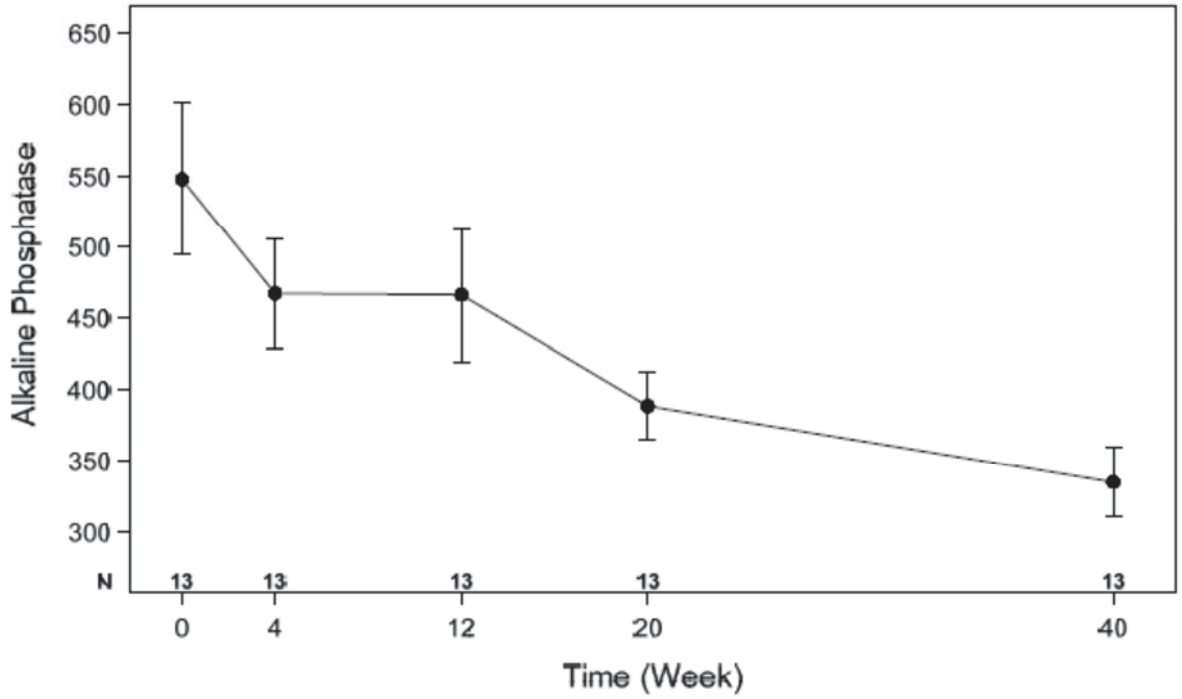
The Analysis of Covariance (ANCOVA) model includes the RGI-C score as the dependent variable, age and RSS at baseline as covariates. The LS Mean, SE, 95% CI and 2-sided p-value are from the ANCOVA model.
Source: 5.3.5.2-6 Table 14.2.1.2.1, 14.2.1.2.2

3）ALP

ALP の推移を Figure 10.3.2-1 に示した。ALP は KRN23 投与開始後にベースラインから低下した。

ALP は、ベースライン時に 548.5±193.80 U/L であり、Week 4 に 467.5±136.62 U/L に低下し、Week 40 では 335.4±87.59 U/L であった（5.3.5.2-6 Table 14.2.3.3.1.1）。ALP は、Week 4、20、40 でベースラインから統計学的に有意な低下を示した（Week 4：p=0.0003、Week 20 及び 40：p<0.0001、GEE 解析）（5.3.5.2-6 Table 14.2.3.3.1.1）。

Figure 10.3.2-1　ALP（U/L）の推移（平均値±標準誤差）



Source: 5.3.5.2-6 Figure 14.2.3.3.1.1

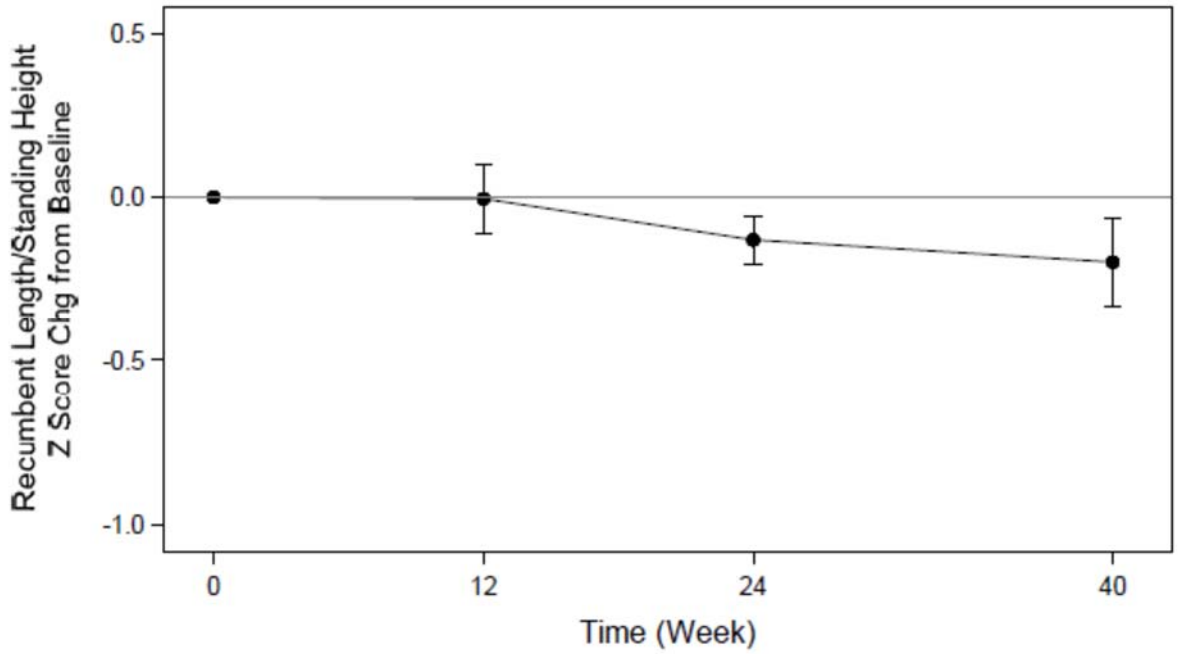
4）成長

成長に関する検討では、臥位身長又は立位身長（適切な場合）を指標とした。13 名のうち、7 名については立位身長を指標としてすべての測定を行い、2 名については臥位身長を指標としてすべての測定を行った。4 名については治験期間の途中で臥位身長から立位身長に指標を変更した。

臥位身長又は立位身長は、ベースラインでは 89.15±7.597 cm であったのに対し、Week 40 では 93.44±7.045 cm であり、増加が認められた（5.3.5.2-6 Table 14.2.1.3.1）。

臥位身長又は立位身長の Z スコアのベースラインからの変化を Figure 10.3.2-2 に示した。Z スコアはベースラインでは−1.378±1.1947 であったのに対し、Week 40 では−1.654±1.1195 であった（5.3.5.2-6 Table 14.2.1.3.1）。この Z スコアの変化に統計学的有意差は認められなかった（最小二乗平均値：−0.20（0.134）、p=0.1396、GEE モデル）（5.3.5.2-6 Table 14.2.1.3.2）。

Figure 10.3.2-2 臥位身長又は立位身長の Z スコアのベースラインからの変化（最小二乗平均値±標準誤差）

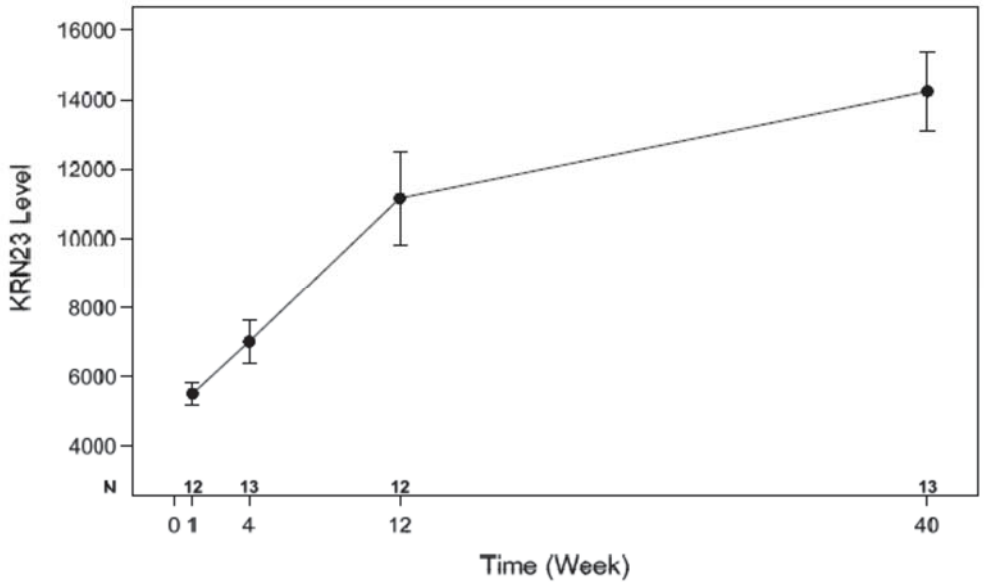


The LS Means and SE are calculated from a Generalized Estimation Equation (GEE) model including the change from baseline as the dependent variable, visit and gender as factor, age and standing height Z score at baseline as covariates, with exchangeable covariance structure.
Source: 5.3.5.2-6 Figure 14.2.1.3.4

10.3.3 薬物動態

小児 XLH 患者に KRN23 を反復投与したときの血清中 KRN23 濃度（Week 4、12、40 はトラフ濃度）を Figure 10.3.3-1 に示した。血清中 KRN23 濃度は経時的に上昇し、Week 40 では 14236.94±4043.273 ng/mL（平均値±標準偏差）であった（5.3.5.2-6 Table 14.2.2）。

Figure 10.3.3-1 KRN23 を SC 反復投与したときの血清中 KRN23 濃度（ng/mL）（平均値±標準誤差）



Source: 5.3.5.2-6 Figure 14.2.2.1

10.3.4 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

データカットオフ時点までに発現した有害事象及び副作用を、それぞれ Table 10.3.4-1 及び Table 10.3.4-2 に示した。

有害事象は全被験者に発現した。事象別では、「咳嗽」が最も多く 10 名（76.9%）に発現した。次いで、「発熱」が 8 名（61.5%）に、「上気道感染」が 7 名（53.8%）に、「嘔吐」が 6 名（46.2%）に、「鼻漏」が 5 名（38.5%）に発現した。

副作用は 5 名（38.5%）に発現した。事象別では、「注射部位紅斑」、「注射部位そう痒感」、「注射部位反応」、「悪心」、「挫傷」、「血中副甲状腺ホルモン増加」、「関節痛」、「骨痛」、「四肢痛」が各 1 名（7.7%）に発現した。

Table 10.3.4-1　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

SOC PT	Total (N=13) n (%)
Subjects with any treatment-emergent adverse events	13 (100)
感染症および寄生虫症	12 (92.3)
上気道感染	7 (53.8)
レンサ球菌性咽頭炎	4 (30.8)
歯膿瘍	3 (23.1)
鼻咽頭炎	2 (15.4)
ウイルス性上気道感染	2 (15.4)
結膜炎	1 (7.7)
耳感染	1 (7.7)
蟯虫症	1 (7.7)
眼感染	1 (7.7)
ウイルス性消化管感染	1 (7.7)
歯肉膿瘍	1 (7.7)
伝染性軟属腫	1 (7.7)
中耳炎	1 (7.7)
副鼻腔炎	1 (7.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (84.6)
咳嗽	10 (76.9)
鼻漏	5 (38.5)
鼻閉	3 (23.1)
気道うっ血	2 (15.4)
鼻出血	1 (7.7)
口腔咽頭痛	1 (7.7)
湿性咳嗽	1 (7.7)
喘鳴	1 (7.7)
胃腸障害	10 (76.9)
嘔吐	6 (46.2)
下痢	4 (30.8)
口腔内痛	3 (23.1)
腹部不快感	2 (15.4)
上腹部痛	2 (15.4)
歯痛	2 (15.4)
アフタ性潰瘍	1 (7.7)
便秘	1 (7.7)
心窩部不快感	1 (7.7)
歯肉水疱	1 (7.7)
歯肉紅斑	1 (7.7)
歯肉痛	1 (7.7)
血便排泄	1 (7.7)
弛緩歯	1 (7.7)
悪心	1 (7.7)
咳嗽後嘔吐	1 (7.7)
生歯	1 (7.7)
噴出性嘔吐	1 (7.7)

Table 10.3.4-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT	Total (N=13) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (69.2)
発熱	8 (61.5)
疲労	1 (7.7)
注射部位紅斑	1 (7.7)
注射部位そう痒感	1 (7.7)
注射部位反応	1 (7.7)
非心臓性胸痛	1 (7.7)
傷害、中毒および処置合併症	6 (46.2)
皮膚擦過傷	3 (23.1)
節足動物咬傷	1 (7.7)
挫傷	1 (7.7)
転倒	1 (7.7)
裂傷	1 (7.7)
歯牙損傷	1 (7.7)
臨床検査	5 (38.5)
血中 25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少	1 (7.7)
血中副甲状腺ホルモン増加	1 (7.7)
心雑音	1 (7.7)
心拍数異常	1 (7.7)
ビタミン D 減少	1 (7.7)
白血球数増加	1 (7.7)
筋骨格系および結合組織障害	4 (30.8)
関節痛	3 (23.1)
四肢痛	3 (23.1)
骨痛	1 (7.7)
足変形	1 (7.7)
膝関節変形	1 (7.7)
筋肉痛	1 (7.7)
神経系障害	3 (23.1)
過眠症	2 (15.4)
頭痛	1 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	3 (23.1)
発疹	1 (7.7)
顔面腫脹	1 (7.7)
蕁麻疹	1 (7.7)
耳および迷路障害	2 (15.4)
耳痛	2 (15.4)
免疫系障害	2 (15.4)
食物アレルギー	1 (7.7)
過敏症	1 (7.7)
代謝および栄養障害	2 (15.4)
食欲減退	1 (7.7)
食欲亢進	1 (7.7)
多飲症	1 (7.7)

Table 10.3.4-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT	Total (N=13) n (%)
腎および尿路障害	2 (15.4)
多尿	1 (7.7)
尿失禁	1 (7.7)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (7.7)
頭蓋奇形	1 (7.7)
生殖系および乳房障害	1 (7.7)
陰茎紅斑	1 (7.7)
陰茎痛	1 (7.7)

MedDRA Version 18.1
Percentage is based on the N.
Source: 5.3.5.2-6 Table 14.3.1.2

Table 10.3.4-2 副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

SOC PT	Total (N=13) n (%)
Subjects with any related treatment-emergent adverse events	5 (38.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (23.1)
注射部位紅斑	1 (7.7)
注射部位そう痒感	1 (7.7)
注射部位反応	1 (7.7)
胃腸障害	1 (7.7)
悪心	1 (7.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (7.7)
挫傷	1 (7.7)
臨床検査	1 (7.7)
血中副甲状腺ホルモン増加	1 (7.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (7.7)
関節痛	1 (7.7)
骨痛	1 (7.7)
四肢痛	1 (7.7)

MedDRA version 18.1. Related adverse events are classified by the investigator as possibly related, probably related, or definitely related.
Percentage is based on the N.
Source: 5.3.5.2-6 Table 14.3.1.4

2）重症度別有害事象及び副作用発現状況

本治験では、データカットオフ時点までに Grade 3 の有害事象として「食物アレルギー」が 1 名（7.7%）に発現した（5.3.5.2-6 Table 14.3.1.14）。当該事象の KRN23 との因果関係は否定された。その他の事象はすべて Grade 1 又は Grade 2 であった。また、Grade 4 又は Grade 5 の有害事象は発現しなかった。

3）死亡に至った有害事象

本治験では死亡に至った有害事象は発現していない。

4）その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象として 1 名（7.7%）に「歯膿瘍」が発現したが、KRN23 との因果関係は否定された。

以下に、当該事象を発現した被験者の詳細を記載した。

被験者（[redacted]）は、4 歳（当該事象発現時）の男性であり、歯膿瘍の既往歴を有していた（当該事象発現の約 14 ヵ月前）。被験者は 20[redacted] 年 6 月 10 日より、KRN23 を Q2W で SC 投与された。Week 34 の投与（1.2 mg/kg）の 9 日後に発熱と顔の腫れが認められ、当初は感染が疑われたが、明確な診断には至らなかった。当該被験者は、抗生物質治療と観察のために入院し、抗生物質（セフトリアキソン、アンピシリン、スルバクタム、バンコマイシン）、鎮痛薬（モルヒネ及びアセトアミノフェン）、ベナドリルを IV 投与された。翌日に「歯膿瘍」と診断され、同日夜に右上顎切開排膿術が施行されて 1 本の歯（#8）が抜歯された。アモキシシリン／クラブラン酸、アセトアミノフェン、イブプロフェン等の経口投与を受け、当該事象は 3 日以内に回復した。KRN23 の投与は変更されず、当該被験者は規定どおりに Week 36 の投与（1.2 mg/kg）を受け、更にデータカットオフ時点まで投与を継続している。当該事象は重症度が中等度と判断され、KRN23 との因果関係は否定された。

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]
一般・全身障害および投与部位の状態／発熱	20[redacted]/11/18	20[redacted]/11/19	MID	UR	NON	NON	RECD
呼吸器、胸郭および縦隔障害／咳嗽	20[redacted]/11/21	20[redacted]/12	MID	UR	NON	NON	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]/12/12	20[redacted]/12/12	MID	RE	NON	NON	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／発熱	20[redacted]/2/15	20[redacted]/2/17	MID	UNLR	NON	NON	RECD
皮膚および皮下組織障害／顔面腫脹	20[redacted]/2/15	20[redacted]/2/17	MID	UNLR	NON	NON	RECD
胃腸障害／口腔内痛	20[redacted]/2/18	20[redacted]/2/23	MID	UR	NON	MED	RECD

MedDRA version 18.1. Sev = Severity.
a: MID=Mild.
b: UR=Unrelated; UNLR=Unlikely Related; RE=Definitely Related.
c: NON=Dose Not Changed.
d: MED=Medication; NON=No Action Taken.
e: RECD=Recovered/Resolved.
Source: 5.3.5.2-6 Listing 16.2.7.1.1

5）治験薬の投与中止又は治験の中止に至った有害事象

本治験では、治験薬の投与中止又は治験の中止に至った有害事象は発現していない。

6）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 HLT「注射部位反応」に属する事象を集計した。注射部位反応関連事象は 3 名（23.1%）に発現した。事象別では、「注射部位紅斑」、「注射部位そう痒感」、「注射部位反応」が各 1 名に発現した。

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。過敏症関連事象は 4 名（30.8%）に発現した。事象別では、「顔面腫脹」、「蕁麻疹」、「発疹」、「過敏症」が各 1 名に発現した。

高リン血症関連事象

高リン血症関連事象を、MedDRA PT の「高リン酸塩血症」、「血中リン増加」、「血中リン異常」と定義した。データカットオフ時点では高リン血症関連事象は発現していない。

異所性石灰化関連事象

異所性石灰化関連事象は、MedDRA を “calcification”で検索した結果をもとに、異所性石灰化と関連する PT により定義した。データカットオフ時点では、異所性石灰化関連事象は発現していない。

下肢静止不能症候群関連事象

下肢静止不能症候群関連事象を、MedDRA PT の「下肢静止不能症候群」、「落ち着きのなさ」、「アカシジア」、「感覚障害」、「精神運動亢進」、「筋痙攣」（LLT）、「四肢不快感」、「神経筋痛」、「蟻走感」と定義した。データカットオフ時点では、下肢静止不能症候群関連事象は発現していない。

7）臨床検査及びバイタルサイン

血清カルシウム濃度（平均値）は基準範囲内（0～2 歳：9.0～11.0 mg/dL、2～18 歳：8.4～10.3 mg/dL）であった。また、血清カルシウム濃度（実測値）は、1 名で一時的に基準上限値を超えた以外は基準範囲内であった。全体として、血清カルシウム濃度に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

血清 intact PTH 濃度については、1 名に軽度の「血中副甲状腺ホルモン増加」が発現し、副作用（possibly related）と判断されたが、無処置で消失・回復した。全体として、血清 intact PTH 濃度に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

血清 FGF23 濃度はベースラインから上昇した。血清総 FGF23 濃度（平均値±標準偏差、以下同様）はベースラインでは 416.56±402.074 pg/mL であったのに対し、Week 24 では 454640.85±107317.832 pg/mL であった（5.3.5.2-6 Table 14.3.8.1）。また、血清遊離 FGF23 濃度はベースラインでは 79.13±15.728 pg/mL であったのに対し、Week 24 では 1366.31±213.038 pg/mL であった（5.3.5.2-6 Table 14.3.8.2）。

その他の臨床検査値、バイタルサイン、心電図、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。

8）抗 KRN23 抗体

ベースライン、Week 4、Week 12 に抗 KRN23 抗体が陽性となった被験者はいなかった。

10.4 結論

本治験では、1～4 歳の小児 XLH 患者を対象に、KRN23 を Q2W で投与したときの安全性、薬力学、有効性を検討した。データカットオフ時点の有効性の評価では、RSS 総スコアの 59%の低下、RGI-C グローバルスコアの+2.0 以上の改善等が認められ、くる病所見について臨床的に意味のある改善が示された。また、下肢変形、血清リン濃度、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度についても改善が認められた。安全性については良好な忍容性が認められた。以上より、1～4 歳の小児 XLH 患者における KRN23 のベネフィットは、リスクを上回ると考えられた。

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）

11.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	小児 X 染色体遺伝性低リン血症性くる病・骨軟化症患者を対象とした KRN23 の有効性及び安全性を評価する非盲検第 III 相臨床試験
実施国（施設数）	日本（4）
治験期間	2017 年 7 月 20 日～実施中（データカットオフ日：2018 年 6 月 25 日）
治験の目的	**主要目的** • 小児 XLH 患者に KRN23 を Q2W で反復 SC 投与したときの安全性の検討 **副次目的** • 小児 XLH 患者に KRN23 を Q2W で反復 SC 投与したときの、生化学マーカーに対する効果 • 小児 XLH 患者に KRN23 を Q2W で反復 SC 投与したときの、くる病所見に対する効果 • 小児 XLH 患者に KRN23 を Q2W で反復 SC 投与したときの、運動機能に対する効果 • 小児 XLH 患者に KRN23 を Q2W で反復 SC 投与したときの、成長に対する効果 • 患者本人又は家族による自己投与の実施可能性の検討
開発フェーズ	第 III 相
試験方法	本治験は、小児 XLH 患者を対象とした、多施設共同、非盲検試験とし、スクリーニング期、40 週間の投与期、その後に続く延長投与期、投与後の安全性確認のためのフォローアップ期で構成した。KRN23 の投与期は Week 40 までとした。Week 40 以降に投与の継続を希望する被験者に対しては、延長投与期で投与を継続することができることとした。延長投与期は Week 88 又は製造販売承認取得のいずれか早い方までとし、Week 88 に（又は製造販売承認取得後速やかに）終了時検査を実施することとした。 KRN23 の開始用量は 0.8 mg/kg とし、Q2W で最長 88 週間 SC 投与（最終投与は Week 86）することとした。投与開始後、被験者は用量調整基準に従って、用量を変更してもよいこととし、最大用量は 1.2 mg/kg とした。また、Week 4 の投与以降は病院内での自己投与を許容した。更に、病院内で 1 回以上自己投与を実施しており、かつ適切に在宅での自己投与が可能であると、治験責任医師等により判断された被験者又はその家族は、Week 10 以降に、在宅での自己投与を可とした。 すべての被験者に対し、KRN23 の最終投与から 12 週間後に、フォローアップ検査を実施し、KRN23 の投与終了後の安全性を確認することとした。
被験者数	**計画時** 目標被験者数 投与被験者として、10 名以上 **設定根拠** ホルモン受容機構異常に関する調査研究班による全国アンケート調査では、一次調査の結果、5 年間で 131 名の FGF23 関連低リン血症の患者が報告された。更に二次調査の結果、XLH として 36 名が確認されている。 調査対象の施設のうち、患者数が多く UX023-CL301 試験に参加した 6 施設で本治験の対象となる患者数について調査した結果、全体の患者数は約 45 名であり本

項目	内容
	治験の対象患者数は約 30 名と推定された。更に、来院頻度等の実施可能性を考慮し登録可能被験者数は 10 名程度であると判断した。以上より、本治験の目標被験者数を投与被験者として 10 名以上とした。 **解析時** 安全性解析対象集団：15 名 有効性解析対象集団（FAS）：15 名 薬物動態解析対象集団：15 名
対象被験者	**対象** 本治験は、小児（1～12 歳）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** • 事前検査時に成長板が閉じていない患者 • XLH と診断され、事前検査時に以下のいずれかを満たす患者 a）本人又は X 連鎖遺伝関係を有する血縁家族のいずれかに *PHEX* 遺伝子変異が確認されている患者 b）事前検査時の血清中 intact FGF23 濃度が 30 pg/mL 以上の患者 • 事前検査時の単純 X 線画像評価で、くる病変化（骨幹端の杯状陥凹、骨端線の拡大や毛羽立ち等）又はくる病臨床症状（X 脚、O 脚等）が認められると治験責任医師により判断された患者 • XLH に関する事前検査時の生化学的検査所見が以下を満たす患者 a）血清リン濃度：3.0 mg/dL 未満 b）血清クレアチニン濃度：年齢に応じた基準値範囲内 c）血清 25(OH)D 濃度：16 ng/mL 以上 **主な除外基準** • 事前検査時の年齢に応じた身長が、日本人基準身長の 50 パーセンタイル値を超える患者 • 事前検査前 7 日以内に水酸化アルミニウムを含む制酸薬、全身性副腎皮質ステロイド製剤、アセタゾラミド、サイアザイド系利尿薬の投与を受けた患者 • リュープロレリン、トリプトレリン、ゴセレリン等、思春期の開始を遅延させることが明らかとなっているその他の薬剤を投与中、又は投与されたことがある患者 • 事前検査前 12 ヵ月以内に成長ホルモンの投与を受けた患者
使用薬剤	KRN23（20 mg/mL 製剤）： YU16801A KRN23（30 mg/mL 製剤）： YU16203A
用法・用量、投与期間	**用法・用量** KRN23 は 0.8 mg/kg で投与を開始し、Q2W で SC 投与することとした。投与開始週を Week 0 とし、最終投与は Week 86 とすることとした。KRN23 投与開始後、以下の規定に従って 1.2 mg/kg に増量してもよいこととした。 【用量調整基準】 増量の判断に用いる血清リン濃度は中央臨床検査測定施設での測定値とした。 Week 6 以降の投与時に被験者が以下の基準をすべて満たしている場合は、治験責任医師等の判断で、1.2 mg/kg に増量することを可とした。 1） 調整時に得ている直近 2 回の血清リン濃度が、連続して測定時の年齢に応じた基準下限値未満である。 2） 調整時に得ている直近の血清リン濃度のベースラインからの上昇が 0.5 mg/dL 以下である。 3） 上記の血清リン濃度の低値の原因が、治験薬未投与によるものではな

項目	内容
	い。 治験中、有害事象により安全上の懸念がある場合は、いつでも治験責任医師等の判断で、0.2 mg/kg ごとの減量を可とした。減量後、上記の増量基準をすべて満たした場合は、0.2 mg/kg 単位で増量してもよいこととした。 **投与期間** 予定投与期間：最長 88 週間
評価項目	**主要評価項目** **安全性** • 有害事象 • 臨床検査値 • バイタルサイン • 標準 12 誘導心電図 • 腎超音波検査 • 心臓超音波検査 **副次評価項目** **有効性** • 各検査時点での以下の項目 – 血清リン濃度、1,25(OH)$_2$D、ALP、尿中リン、TRP、TmP/GFR のベースラインからの変化量 – RGI-C グローバルスコアにより評価したくる病所見の改善 – RSS 総スコアのベースラインからの変化量 – 運動機能（6MWT）のベースラインからの変化量 – 身長の Z スコア（LMS 法）のベースラインからの変化量 **その他の評価項目** **薬物動態** • 血清中 KRN23 濃度 **免疫原性** • 抗 KRN23 抗体
統計手法	**主要評価項目（安全性）の解析** • 有害事象 すべての有害事象は治験責任医師が記載した用語をもとに MedDRA version 21.0 の LLT へ読み替え、対応する PT 及び SOC で集計した。 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を「副作用」と定義した。また、転帰が「死亡」の有害事象を「死亡に至った有害事象」、転帰が「死亡」以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」、重篤な有害事象以外で治験薬投与を中止、休薬、減量したすべての事象を「他の重要な有害事象」と定義した。 有害事象の発現被験者数は、同一被験者で同一用語・分類の有害事象又は副作用が複数件観察されたとしても集計では 1 名として扱うこととした。重症度別の集計では、重症度は最も重いものを採用した。 治験薬投与後に発現した有害事象は発現被験者数及び発現割合を集計した。また、副作用についても有害事象と同様に集計した。更に、自己投与開始後に発現した有害事象及び副作用についても同様に集計した。 • 臨床検査値 血液学的検査、血液生化学検査、2 時間蓄尿検査、24 時間蓄尿検査及び一般尿検査は検査値を集計した。連続尺度の項目については、検査時点ごとの基本統計量を算出した。 • バイタルサイン

項目	内容
	検査項目については、検査時点ごとの基本統計量を算出した。 **副次評価項目（有効性）の解析** • 血清リン濃度、1,25$(OH)_2$D、ALP、尿中リン、TRP、TmP/GFR について検査時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量の基本統計量を算出した。 • RGI-C グローバルスコアにより評価したくる病所見の改善の基本統計量を算出した。 • RSS 総スコアについて検査時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量の基本統計量を算出した。 • 運動機能（6MWT）について検査時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量の基本統計量を算出した。 • 身長の Z スコアについて検査時点ごとのスコア及びベースラインからの変化量の基本統計量を算出した。 **薬物動態の解析** 血清中 KRN23 濃度については、採血時点ごとの基本統計量を算出した。 **免疫原性の解析** 免疫原性の評価は、安全性解析対象集団を対象に解析した。抗 KRN23 抗体は検査結果を一覧に算出した。

11.2 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 11.2-1に示した。

本治験への参加について文書による同意を得た16名のうち、登録不適格と判定された1名を除く15名が登録された。登録された15名すべてに治験薬が投与され、これらすべての被験者が中止することなくWeek 40を終了した。また、すべての被験者が病院内及び在宅のいずれでも家族による自己投与を行った。

本治験では、登録され、治験薬が投与された被験者15名すべてを安全性解析対象集団、有効性解析対象集団、薬物動態解析対象集団に採用した。

Table 11.2-1 被験者の内訳

	Total	
	n	(%)
Consented	16	
Ineligible/dropout	1	
Enrolled	15	
Removed before first investigational product	0	
Received investigational product	15	(100)
Conducted at least 1 self-administration of IP (in hospital)	15	(100)
Conducted at least 1 self-administration of IP (at home)	15	(100)
Discontinued	0	
Completed (Week 40)	15	(100)
Re-Consented	0	
Completed	15	(100)

Percentages are based on the number of subjects enrolled.
Source: 5.3.5.2-7 Table 14.1-1.1

2）人口統計学的特性及び他の基準値

安全性解析対象集団、有効性解析対象集団、薬物動態解析対象集団（同一集団）15名の人口統計学的及び他の基準値の特性をTable 11.2-2に示した。

性別は女性が13名（86.7%）であった。年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は6.7±3.2歳であり、5歳未満が4名（26.7%）、5歳以上が11名（73.3%）であった。

血清リン濃度は2.61±0.32 mg/dL、1,25$(OH)_2$Dは24.65±12.70 pg/mL、intact FGF23濃度は182.6±67.3 pg/mL、TmP/GFRは2.4369±0.4908 mg/dLであった。また、RSS総スコアは1.29±1.17であった。

*PHEX*遺伝子変異が陽性であった被験者は13名（86.7%）であった。身長は113.79±20.16 cmであり、身長のZスコアは−1.651±0.869であった（5.3.5.2-7 Table 14.2.1-1.5）。

Table 11.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値

Parameter (unit)		KRN23 N = 15
Sex, n (%)	Female	13 (86.7)
	Male	2 (13.3)
Age (yrs)	n	15
	Mean	6.7
	SD	3.2
	Min	1
	Median	6.0
	Max	12
Age Group, n (%)	<5	4 (26.7)
	>=5	11 (73.3)
Weight (kg)	n	15
	Mean	20.91
	SD	6.96
	Min	9.4
	Median	21.60
	Max	35.3
Height (cm)	n	15
	Mean	113.79
	SD	20.16
	Min	72.7
	Median	112.30
	Max	147.4
PHEX mutation, n (%)	Positive	13 (86.7)
	Undone	2 (13.3)
	Other	0
Phosphorus (mg/dL)	n	15
	Mean	2.61
	SD	0.32
	Min	2.0
	Median	2.70
	Max	3.0
Calcium Corrected (mg/dL)	n	15
	Mean	9.68
	SD	0.24
	Min	9.3
	Median	9.70
	Max	10.0
1, 25-Dihydroxyvitamin D (pg/mL)	n	15
	Mean	24.65
	SD	12.70
	Min	5.1
	Median	24.50
	Max	45.8
25-Hydroxyvitamin D (ng/mL)	n	15
	Mean	27.1
	SD	4.3
	Min	21
	Median	26.0
	Max	34
Parathyroid Hormone, Intact (pg/mL)	n	15
	Mean	36.1
	SD	11.1
	Min	19
	Median	37.0
	Max	60

Table 11.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値 (Continued)

Parameter (unit)		KRN23 N = 15
intact Fibroblast Growth Factor 23 (pg/mL)	n	14
	Mean	182.6
	SD	67.3
	Min	77
	Median	180.5
	Max	353
TmP/GFR (2-HOUR URINE) (mg/dL)	n	15
	Mean	2.4369
	SD	0.4908
	Min	1.653
	Median	2.3110
	Max	3.341
Alkaline Phosphatase (U/L)	n	15
	Mean	1589.3
	SD	366.9
	Min	1216
	Median	1534.0
	Max	2610
RSS (Total)	n	14
	Mean	1.29
	SD	1.17
	Min	0.0
	Median	1.25
	Max	4.5
RSS (Wrist)	n	15
	Mean	0.37
	SD	0.52
	Min	0.0
	Median	0.50
	Max	2.0
RSS (Knee)	n	14
	Mean	0.93
	SD	0.68
	Min	0.0
	Median	1.00
	Max	2.5

Source: 5.3.5.2-7 Table 14.1-3

11.3 試験結果

すべての被験者が Week 40 の規定された検査を終了した時点（2018 年 6 月 25 日）でデータをカットオフし、データを取りまとめた。本項にはデータカットオフ時点の結果を示した。

11.3.1 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

有害事象及び副作用の発現状況をTable 11.3.1-1に示した。

有害事象は 15 名中 14 名（93.3%）に発現した。事象別では、「インフルエンザ」及び「上気道感染」が最も多く各 3 名（20.0%）に発現し、次いで「齲歯」、「上咽頭炎」、「中耳炎」が各 2 名（13.3%）に発現した。

副作用は 2 名（13.3%）に発現した。事象別では、「注射部位そう痒感」及び「血中 25−ヒドロキシコレカルシフェロール減少」が各 1 名（6.7%）に発現した。

Table 11.3.1-1 有害事象及び副作用の発現状況

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

MedDRA version 21.0
TEAE=treatment-emergent adverse event
Source: 5.3.5.2-7 Table 14.3.1-3.2

また、自己投与開始後に初回発現した有害事象及び副作用について、発現状況をTable 11.3.1-2に示した。

自己投与は 15 名すべてで実施され、そのうち 12 名は Week 8 までに開始した。自己投与開始後、有害事象は 15 名中 12 名（80.0%）に発現した。事象別では、「インフルエンザ」及び「上気道感染」が最も多く各 3 名（20.0%）に発現し、次いで「齲歯」及び「中耳炎」が各 2 名（13.3%）に発現した。

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

Table 11.3.1-2　有害事象及び副作用の発現状況（自己投与開始後）

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

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

2）重症度別有害事象及び副作用発現状況

データカットオフ時点までに、Grade 3 以上の有害事象として、Grade 3 の「扁桃炎」が 1 名に発現した。当該事象の治験薬との因果関係は否定された。また、当該事象は自己投与開始後に発現した（5.3.5.2-7 Table 14.3.1-4.2, Table 14.3.1-4.4）。

3）死亡に至った有害事象

データカットオフ時点までに死亡に至った有害事象は発現していない（5.3.5.2-7 Table 14.3.2-1.2）。

4）その他の重篤な有害事象

データカットオフ時点までに、その他の重篤な有害事象として、「扁桃炎」が 1 名に発現した（5.3.5.2-7 Table 14.3.2-2.2）。当該事象の詳細情報を以下に示した。有害事象名は MedDRA version 21.0 の PT で示すとともに、括弧内に医師記載名を記載した。また、「併用薬」欄には有害事象発現日前日までに投与されていた薬剤（投与終了した薬剤を含む）を記載し、「医師コメント」は電子症例報告書及び重篤な有害事象に関する報告書の内容に基づき記載した。

（1）扁桃炎（Cervical Lymphadenitis due to acute tonsillitis）

被験者番号	:	[redacted]
性別	:	女性
年齢	:	6 歳（同意取得時）
原疾患	:	XLH
合併症	:	Inguinal hernia
既往歴	:	なし
併用薬	:	Hirudoid
経過	:	20[redacted]/08/02　KRN23 投与開始（0.8 mg/kg） 20[redacted]/11/18　「扁桃炎」発現 20[redacted]/12/21　「扁桃炎」転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由	:	治療のための入院又は入院期間の延長が必要とされたため
重症度	:	Grade 3
治験薬の処置	:	変更せず
対策としてとられた処置	:	他剤投与（AZITHROMYCIN, BIOFERMIN-R Powder, OZEX, SOLITA-T No.1, SOLITA-T No.3）
因果関係	:	関連なし
医師コメント（電子症例報告書）	:	An accidental phenomenon
医師コメント（重篤な有害事象に関する報告書）	:	今回の有害事象は急性扁桃炎による頸部リンパ節腫脹である。偶発的な感染であるため、治験薬との因果関係は否定的と思われる。

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	Severity (Grade)	Relationship to Study Drug[a]	Action Taken with Study Drug[b]	Other Action Taken[c]	Outcome[d]
胃腸障害／悪心	20[redacted]/8/2	20[redacted]/8/3	1	NR	NONE	NONE	RECD
一般・全身障害および投与部位の状態／注射部位そう痒感	20[redacted]/8/2	20[redacted]/8/5	1	PR	NONE	NONE	RECD
傷害、中毒および処置合併症／節足動物咬傷	20[redacted]/8/8	20[redacted]/9/14	1	NR	NONE	MED	RECD
胃腸障害／齲歯	20[redacted]/11/20	20[redacted]/3/5	2	NR	NONE	MED	RECD
感染症および寄生虫症／歯膿瘍	20[redacted]/11/21	20[redacted]/11/29	2	NR	NONE	NONE	RECD
感染症および寄生虫症／インフルエンザ	20[redacted]/2/7	20[redacted]/2/11	1	NR	NONE	MED	RECD
眼障害／霰粒腫	20[redacted]/3/28	ONGOING	1	NR	NONE	MED	NOT RECD

MedDRA version 21.0
a: NR=Not Related; PR=Probably.
b: NONE=Dose Not Changed.
c: MED=Medication.
d: RECD=Recovered/Resolved, NOT RECD=Not Recovered/Not Resolved.
Source: 5.3.5.2-7 Listing 16.2.7-1.2

5）他の重要な有害事象

データカットオフ時点までに他の重要な有害事象は発現していない（5.3.5.2-7 Table 14.3.2-3.2）。

6）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、副甲状腺障害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 HLT の「注射部位反応」に関連する PT を集計した。

注射部位反応関連事象に該当する有害事象として、「注射部位そう痒感」が 1 名（6.7%）に発現し、副作用と判定された（5.3.5.2-7 Table 14.3.1-5.2）。当該事象の重症度は Grade 1 であり、無処置で消失・回復した。また、当該事象は自己投与開始前に発現した（5.3.5.2-7 Table 14.3.1-5.4）。

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」に関連する PT を集計した。

過敏症関連事象に該当する有害事象として、「発疹」及び「蕁麻疹」が各 1 名（6.7%）に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.2-7 Table 14.3.1-6.2）。これらの事象の重症度はいずれも Grade 1 であり、無処置で消失・回復した。また、いずれも自己投与開始後に発現した（5.3.5.2-7 Table 14.3.1-6.4）。

高リン血症関連事象

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

データカットオフ時点までに高リン血症関連事象は発現していない（5.3.5.2-7 Table 14.3.1-7.2）。

異所性石灰化関連事象

Table 11.3.1-3に示した PT を異所性石灰化に関連する PT と定義して集計した。

データカットオフ時点までに異所性石灰化関連事象は発現していない（5.3.5.2-7 Table 14.3.1-8.2）。

Table 11.3.1-3　異所性石灰化関連事象の定義（PT）

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

副甲状腺障害関連事象

MedDRA HLT の「副甲状腺機能亢進症」及び PT の「血中副甲状腺ホルモン増加」に関連する PT を集計した。

データカットオフ時点までに副甲状腺障害関連事象は発現していない（5.3.5.2-7 Table 14.3.1-9.2）。

7）初回発現時期別有害事象

初回発現時期別の有害事象発現状況及び副作用発現状況をそれぞれTable 11.3.1-4及びTable 11.3.1-5に示した。

有害事象の初回発現時期は、Week 0～11 が 8 名、Week 12～23 が 5 名、Week 24～35 が 1 名であり、Week 36 以降に有害事象を初めて発現した被験者はいなかった。各時期で複数の被験者に初回発現した有害事象は、Week 0～11 では「上気道感染」及び「上咽頭炎」（各 2 名）、

Week 12～23 では「インフルエンザ」（2 名）であった。Week 24 以降に、複数の被験者に初回発現した有害事象はなかった。

副作用の初回発現時期は、Week 0～11 及び Week 12～23 が各 1 名であり、Week 24 以降に副作用を初めて発現した被験者はいなかった。各時期に初回発現した副作用は、Week 0～11 では「注射部位そう痒感」、Week 12～23 では「血中 25−ヒドロキシコレカルシフェロール減少」（各 1 名）であった。

治験薬投与開始後、遅発性の有害事象として特筆すべき事象はなかった。

Table 11.3.1-4　初回発現時別の有害事象発現状況

PT	KRN23 N = 15			
	Period (Week)			
	0 - 11	12 - 23	24 - 35	36 -
Subjects with any TEAE	8	5	1	0
インフルエンザ	0	2	1	0
上気道感染	2	0	1	0
齲歯	0	1	1	0
上咽頭炎	2	0	0	0
中耳炎	0	1	0	1
アデノイド肥大	0	0	0	1
節足動物咬傷	1	0	0	0
気管支炎	0	1	0	0
霰粒腫	0	0	1	0
慢性副鼻腔炎	0	0	0	1
鼻出血	0	0	1	0
単純ヘルペス	1	0	0	0
過角化	1	0	0	0
注射部位そう痒感	1	0	0	0
悪心	1	0	0	0
咽頭炎	0	1	0	0
発熱	0	1	0	0
発疹	1	0	0	0
鼻炎	0	1	0	0
鼻漏	0	1	0	0
失神	0	1	0	0
扁桃肥大	0	0	0	1
扁桃炎	0	1	0	0
歯膿瘍	0	1	0	0
蕁麻疹	0	1	0	0
季節性アレルギー	0	0	1	0
β 溶血性レンサ球菌感染	0	1	0	0
血中 25−ヒドロキシコレカルシフェロール減少	0	1	0	0
不正咬合	0	0	1	0
ウイルス性腸炎	0	1	0	0
歯牙破折	0	0	1	0

MedDRA version 21.0
Period (week) is the actual period based on start date of first investigational product.
Counted by a period when a treatment-emergent adverse event occurs (PT level) first time.
Source: 5.3.5.2-7 Table 14.3.1-10.2

Table 11.3.1-5　初回発現時別の副作用発現状況

PT	KRN23 N = 15			
	Period (Week)			
	0 - 11	12 - 23	24 - 35	36 -
Subjects with any TEAE	1	1	0	0
注射部位そう痒感	1	0	0	0
血中 25−ヒドロキシコレカルシフェロール減少	0	1	0	0

MedDRA version 21.0
Period (week) is the actual period based on start date of first investigational product.
Counted by a period when a treatment-emergent adverse event occurs (PT level) first time.
Source: 5.3.5.2-7 Table 14.3.1-10.4

8）臨床検査及びバイタルサイン

臨床検査値について、KRN23 投与開始後に基準範囲を逸脱した被験者が散見されたが、一定の傾向がある検査項目は認められなかった。また、データカットオフ時点までに、臨床検査に関連する有害事象として「血中 25−ヒドロキシコレカルシフェロール減少」が 1 名（6.7%）に発現し、副作用と判定された。当該事象の重症度は Grade 1 であり、治験薬の用量変更及び他の処置は実施されなかった。

体重及びバイタルサインについて、一時的に体温が上昇した被験者がみられたが、その他には各被験者での推移に特筆すべき変動は認められなかった。データカットオフ時点までに、バイタルサインに関連する有害事象として「発熱」が 1 名（6.7%）に発現したが、治験薬との因果関係は否定された。また、標準 12 誘導心電図、心臓超音波検査、腎超音波検査で異常が認められた被験者はいなかった。

9）抗 KRN23 抗体

抗 KRN23 結合抗体は、Week 0（治験薬投与前）に 1 名（6.7%）で陽性であったが、治験薬投与開始後に陽性であった被験者はいなかった。また、抗 KRN23 結合抗体が検出された被験者において、抗 KRN23 中和抗体は検出されなかった（5.3.5.2-7 Table 14.3.8-1）。

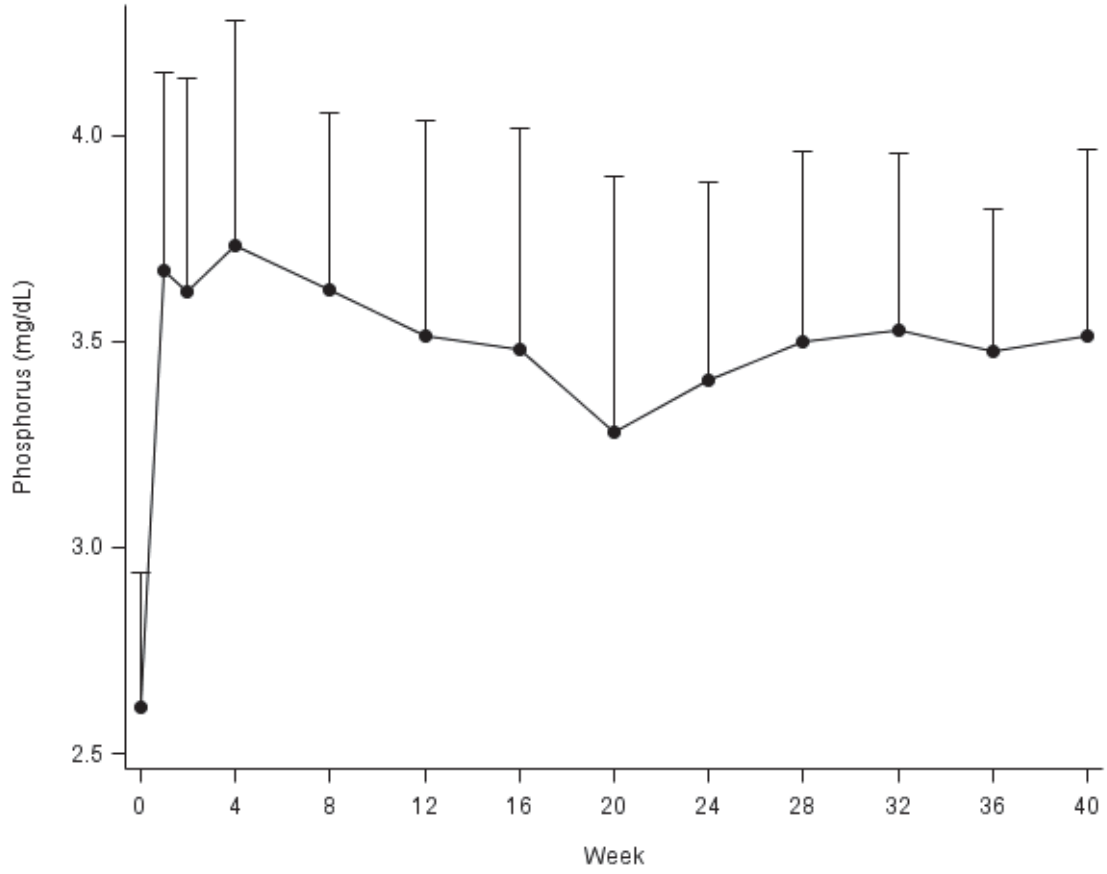
11.3.2　有効性

1）血清リン濃度

血清リン濃度の推移をFigure 11.3.2-1に示した。

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、2.61±0.32 mg/dL であった（5.3.5.2-7 Table 14.2.1-1.1）。血清リン濃度は KRN23 投与開始後に上昇し、Week 4 に最高値の 3.73±0.54 mg/dL に達した。そのときのベースラインからの変化量は 1.12±0.41 mg/dL であった。その後、血清リン濃度に大きな変動はなく、Week 40 では 3.51±0.45 mg/dL であった。

Figure 11.3.2-1　血清リン濃度の推移（平均値+標準偏差）



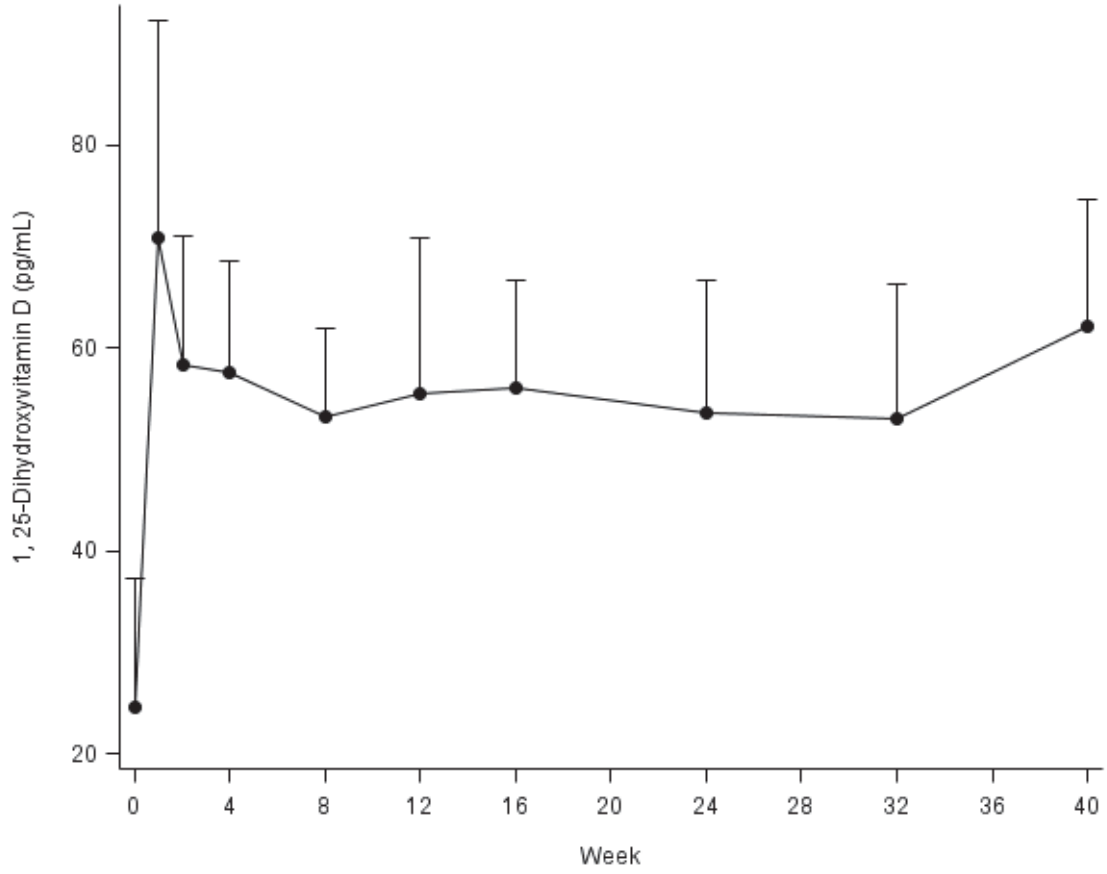
Source: 5.3.5.2-7 Figure 14.2.1-1.1.1

2）1,25(OH)$_2$D

1,25(OH)$_2$D の推移をFigure 11.3.2-2に示した。

ベースラインの 1,25(OH)$_2$D は 24.65±12.70 pg/mL であった（5.3.5.2-7 Table 14.2.1-1.1）。1,25(OH)$_2$D は KRN23 投与開始後に上昇し、Week 1 に最高値の 70.81±21.49 pg/mL に達した。そのときのベースラインからの変化量は 46.16±15.55 pg/mL であった。その後、1,25(OH)$_2$D に大きな変動はなく、Week 40 では 62.19±12.50 pg/mL であった。

Figure 11.3.2-2　1,25(OH)$_2$D の推移（平均値+標準偏差）



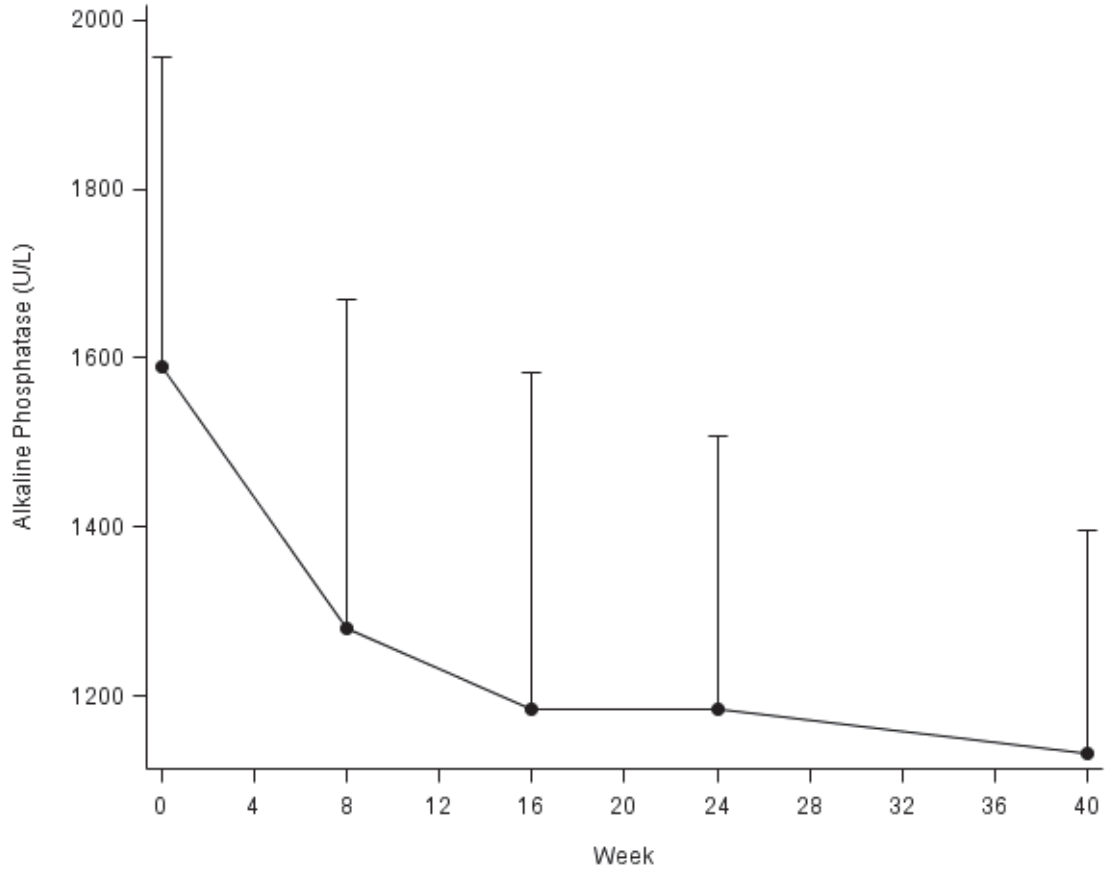
Source: 5.3.5.2-7 Figure 14.2.1-1.1.1

3）ALP

ALP の推移をFigure 11.3.2-3に示した。

ベースラインの ALP は 1589.3±366.9 U/L であった（5.3.5.2-7 Table 14.2.1-1.1）。ALP は KRN23 投与開始後に経時的に低下し、Week 40 では 1131.3±263.6 U/L であった。そのときのベースラインからの変化量は−458.0±288.6 U/L であった。

Figure 11.3.2-3　ALP の推移（平均値+標準偏差）



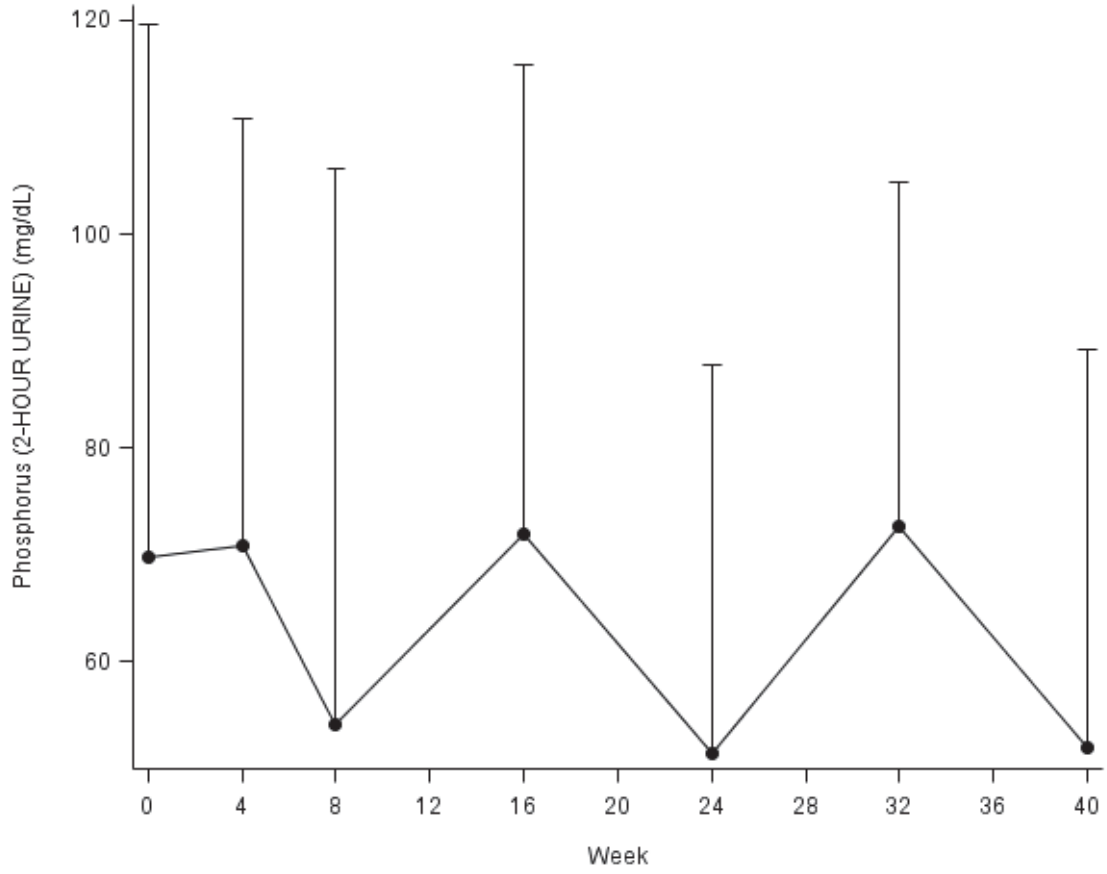
Source: 5.3.5.2-7 Figure 14.2.1-1.1.1

4）尿中リン

2 時間蓄尿リン濃度及び 24 時間蓄尿総リンの推移を、それぞれFigure 11.3.2-4及びFigure 11.3.2-5に示した。

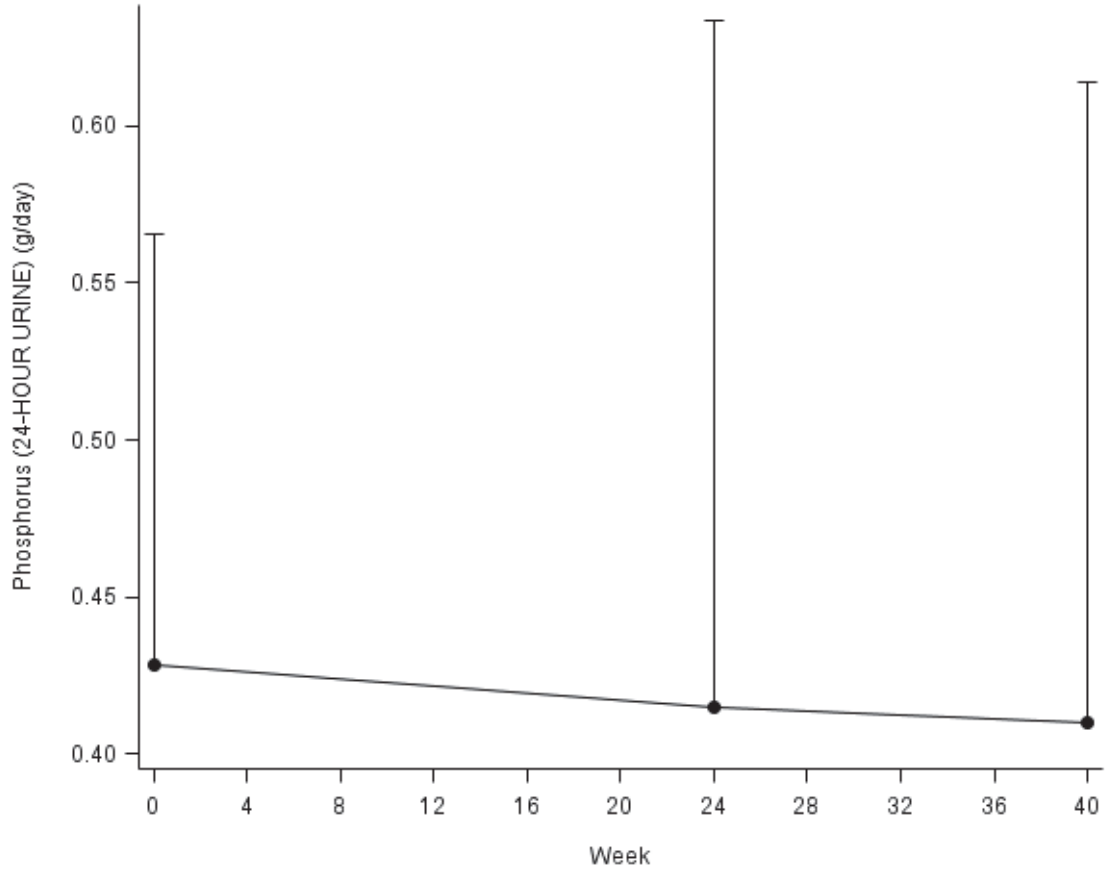
尿中リンは被験者間の差が大きく、推移に一定の傾向は認められなかった。

Figure 11.3.2-4　2 時間蓄尿リン濃度の推移（平均値+標準偏差）



Source: 5.3.5.2-7 Figure 14.2.1-1.1.1

Figure 11.3.2-5　24 時間蓄尿総リンの推移（平均値+標準偏差）



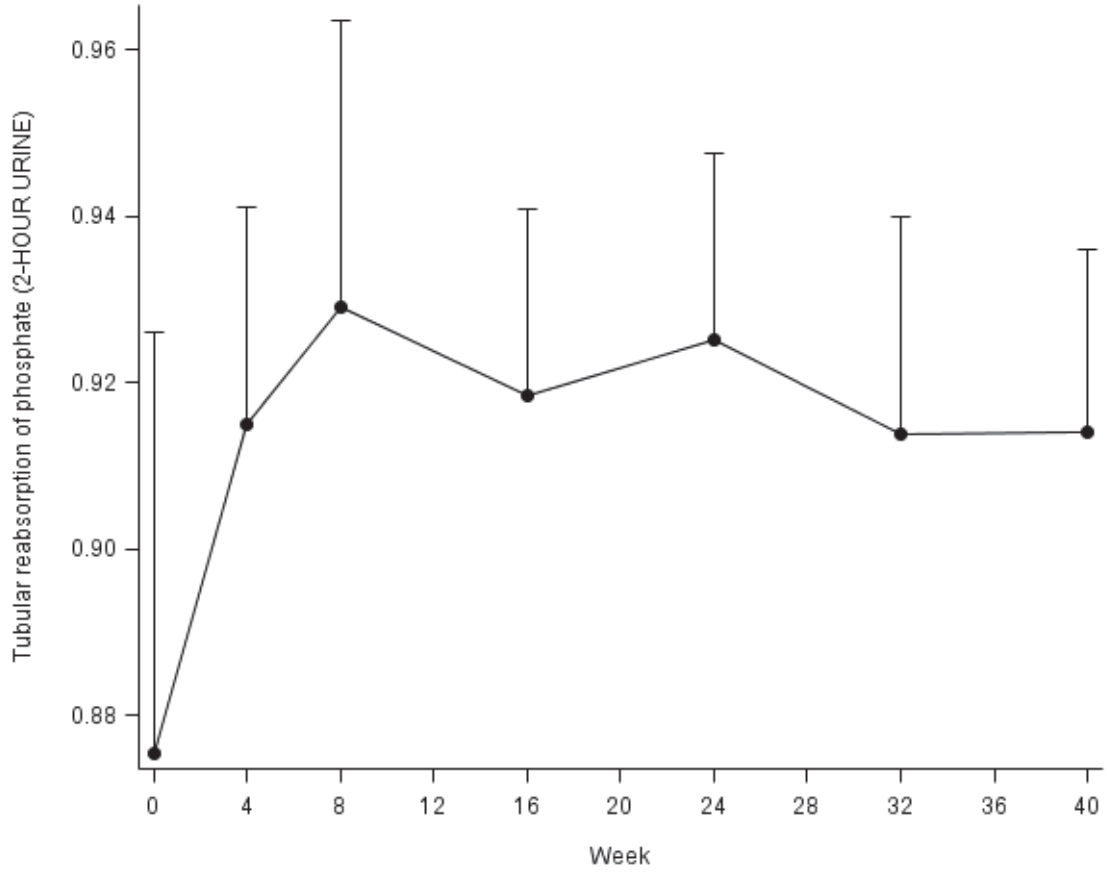
Source: 5.3.5.2-7 Figure 14.2.1-1.1.1

5）TRP

TRP の推移をFigure 11.3.2-6に示した。

ベースラインの TRP は 0.8754±0.0505 であった（5.3.5.2-7 Table 14.2.1-1.1）。TRP は KRN23 投与開始後に上昇し、Week 8 に最高値の 0.9291±0.0343 に達した。そのときのベースラインからの変化量は 0.0537±0.0459 であった。その後、TRP に大きな変動はなく、Week 40 では 0.9141±0.0219 であった。

Figure 11.3.2-6　TRP の推移（平均値+標準偏差）



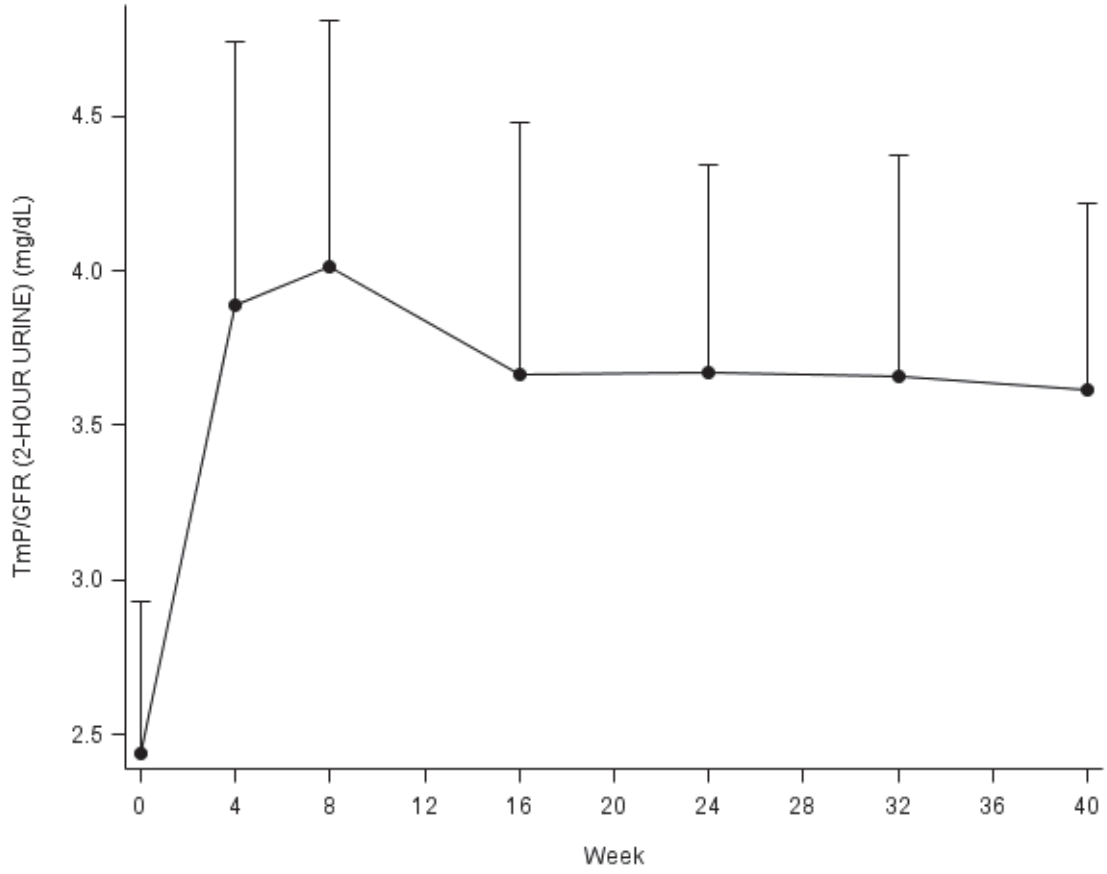
Source: 5.3.5.2-7 Figure 14.2.1-1.1.1

6）TmP/GFR

TmP/GFR の推移をFigure 11.3.2-7に示した。

ベースラインの TmP/GFR は 2.4369±0.4908 mg/dL であった（5.3.5.2-7 Table 14.2.1-1.1）。TmP/GFR は KRN23 投与開始後に上昇し、Week 8 に最高値の 4.0163±0.7951 mg/dL に達した。そのときのベースラインからの変化量は 1.5795±0.6714 mg/dL であった。その後、TmP/GFR に大きな変動はなく、Week 40 では 3.6124±0.6072 mg/dL であった。

Figure 11.3.2-7　TmP/GFR の推移（平均値+標準偏差）



Source: 5.3.5.2-7 Figure 14.2.1-1.1.1

7）RGI-C グローバルスコア

RGI-C スコアは、KRN23 投与後の X 線写真をベースライン時の写真と比較して点数化した。くる病の所見が改善していれば 1～3、変化がなければ 0、悪化していれば−1～−3 とし、完全又はほぼ完全な治癒を 3、高度の悪化を−3 と定義した。RGI-C スコアの基本統計量をTable 11.3.2-1 に示した。

手首及び膝の所見から総合的に評価した RGI-C グローバルスコアは、Week 40 では 1.51±0.80 であり、改善傾向を示した。また、下肢変形スコアは Week 40 では 0.73±0.85 であった。

Table 11.3.2-1 RGI-C スコア

Parameter (unit)	Visit		KRN23 N = 15
Global Rating of Rickets	Week 40	n	15
		Mean	1.51
		SD	0.80
		Min	0.3
		Median	1.70
		Max	3.0
Regional Rating of Rickets of Hand/Wrist	Week 40	n	15
		Mean	1.40
		SD	0.92
		Min	0.0
		Median	1.00
		Max	3.0
Regional Rating of Rickets of Knee	Week 40	n	15
		Mean	1.61
		SD	0.91
		Min	0.0
		Median	1.70
		Max	3.0
Regional Rating of Lower Limb Deformity	Week 40	n	15
		Mean	0.73
		SD	0.85
		Min	0.0
		Median	0.30
		Max	3.0

The RGI-C global score is an overall score based on the general impression of change in the wrist and knee images.
Source: 5.3.5.2-7 Table 14.2.1-1.2

8）RSS 総スコア

ベースラインの RSS 総スコアは 1.29±1.17 であった（5.3.5.2-7 Table 14.2.1-1.3）。RSS 総スコアは KRN23 投与開始後に減少し、Week 40 では 0.62±0.58 であった。そのときのベースラインからの変化量は−0.77±0.99 であった。また、RSS 手首スコア及び膝スコアも KRN23 投与開始後に減少した。

9）6MWT

ベースラインの 6MWT は 425.0±81.3 m であった（5.3.5.2-7 Table 14.2.1-1.4）。KRN23 投与開始後の 6MWT は、Week 24 では 461.1±58.2 m、Week 40 では 437.6±77.3 m であった。そのときのベースラインからの変化量はそれぞれ 24.1±60.7 m 及び 12.6±75.5 m であった。

10）身長の Z スコア

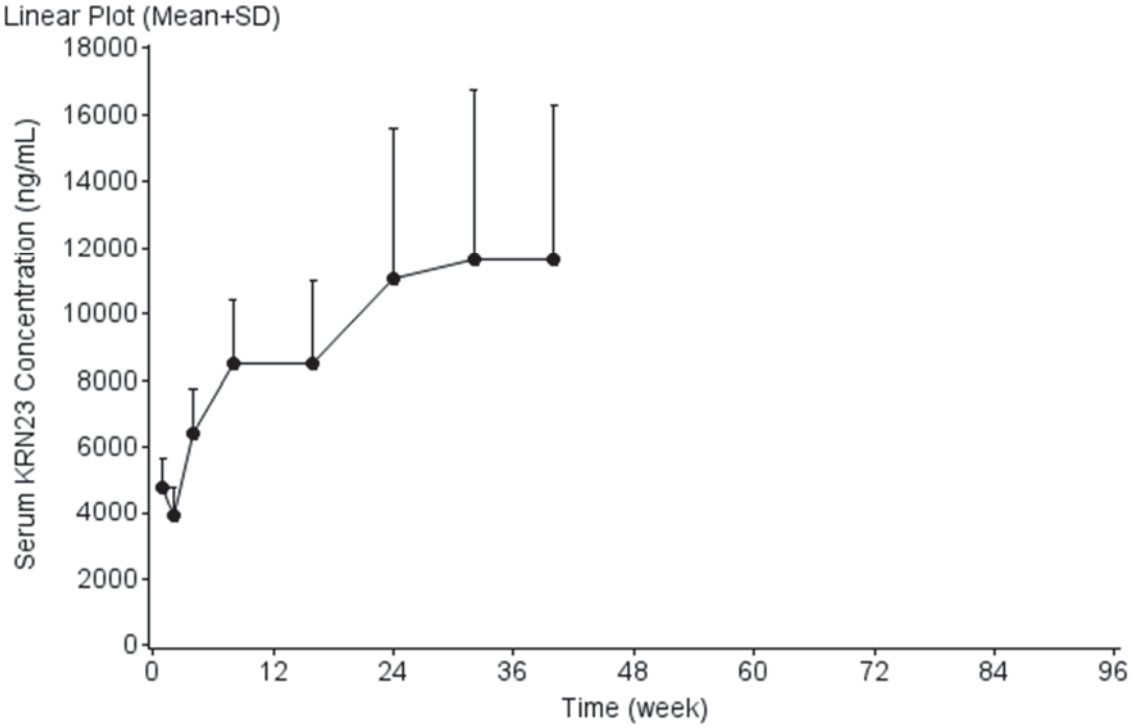
ベースラインの身長の Z スコアは−1.651±0.869 であった（5.3.5.2-7 Table 14.2.1-1.5）。身長の Z スコアには明らかな変化は認められず、Week 24 では−1.709±0.808、Week 40 では−1.694±0.756 であった。そのときのベースラインからの変化量はそれぞれ−0.058±0.149 及び−0.043±0.225 であった。

11.3.3 薬物動態

血清中 KRN23 濃度の推移をFigure 11.3.3-1に示した。

Week 0 の投与開始後、血清中 KRN23 濃度は Week 1 に 4797±841 ng/mL となり（5.3.5.2-7 Table 14.2.2-1.1）、Week 24 まで徐々に上昇した。以降はほぼ一定の濃度で推移し、Week 40 では 11650±4610 ng/mL であった。

Figure 11.3.3-1　血清中 KRN23 濃度の推移（平均値+標準偏差）



KRN23 was administered every 2 weeks.
Source: 5.3.5.2-7 Figure 14.2.2-1

11.4　結論

本治験では、1～12 歳の小児 XLH 患者を対象として、KRN23 を Q2W で SC 投与したときの安全性及び有効性を検討した。

安全性について、データカットオフ時点までに 15 名中 14 名（93.3%）に有害事象が発現し、2 名（13.3%）に副作用が発現した。自己投与開始後に特筆すべき有害事象の報告はなく、KRN23 の自己投与は安全に実施できたと考えられた。また、重症度が Grade 3 以上の副作用及び重篤な副作用は発現しなかった。注目すべき有害事象のうち、注射部位反応関連事象に該当する副作用として、「注射部位そう痒感」が自己投与開始前に 1 名（6.7%）に発現したが、重症度は Grade 1 であり、無処置で消失・回復した。

有効性について、KRN23 は生化学マーカー（血清リン濃度、1,25$(OH)_2$D、ALP、TRP、TmP/GFR）に対して改善効果を示した。また、RGI-C グローバルスコア及び RSS 総スコアを指標としたくる病所見の改善が認められた。データカットオフ時点では、身長の Z スコアを指標とした成長に対する効果が認められていないものの、他の項目では効果が示された。

以上より、小児 XLH 患者を対象として KRN23 を Q2W で SC 投与したときの、データカットオフ時点までの KRN23 の安全性及び有効性が確認された。また、全被験者が家族による自己投与を開始し、データカットオフ時点まで自己投与を継続している。自己投与開始後に特筆すべき有害事象の報告はなく、KRN23 の自己投与は安全に実施できたと考えられた。

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）

12.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	腫瘍性骨軟化症又は表皮母斑症候群患者を対象とした KRN23 の有効性及び安全性を評価する非盲検第 II 相臨床試験
実施国（施設数）	日本（4）、韓国（3）
治験期間	2016 年 5 月 2 日～実施中（データカットオフ日：2018 年 5 月 3 日）
治験の目的	日本及び韓国の TIO 又 ENS 患者を対象として、KRN23 を Q4W で 144 週間反復 SC 投与したときの有効性及び安全性を多施設共同非盲検個体内用量調整試験にて検討する。
開発フェーズ	第 II 相
試験方法	本治験は、多施設共同非盲検個体内用量調整試験として実施した。 治験責任医師又は治験分担医師は、文書による同意を取得した後に事前検査を実施し、事前検査後 21 日間以内に適格性が確認された被験者を登録した。登録後ベースライン検査を実施し、骨生検を実施する被験者ではベースライン検査の 1～3 日後で登録後 35 日間以内に KRN23 の投与を開始し、骨生検を実施しない被験者ではベースライン検査の 1～3 日後で登録後 21 日間以内に KRN23 の投与を開始した。また、骨生検を実施する被験者では、KRN23 投与の 1 週間前及び 3 週間前に TC を投与した。 KRN23 の開始用量は 0.3 mg/kg とし、その後は Q4W で SC 投与した。Week 4、8、12、16 での KRN23 の用量は投与日の 2 週間前（Week 2、6、10、14）の血清リン濃度の結果に基づき用量調整基準に従って調整した。Week 20 以降は Week 16 と同一用量とするが、安全上の懸念がある場合、又は 4 週間前の血清リン濃度より十分な有効性が期待できないと治験責任医師又は治験分担医師が判断する場合は、規定来院時（Week 20、24、28、32、36、40、44 及び 48 以降の各来院日）に用量調整することを可とした。増量する場合は、前回投与時からの増量幅を 0.2 mg/kg とするが、0.3 mg/kg で初めて増量する場合に限り次回の用量を 0.6 mg/kg に増量した。また、最大用量は 2.0 mg/kg とした。なお、Week 92 以降は、投与直近の体重及び KRN23 の用量に基づいて算出された値（mg）を 10 mg の単位に四捨五入して投与することとした。 骨生検は、ベースライン検査時及び Week 48 に実施した。なお、骨生検を実施する被験者では、Week −3、−1、45、47 に TC を投与した。 KRN23 投与は Week 140 を最終投与とする。ただし、治験期間中に治験実施国で製造販売承認を取得した場合は、承認取得日の翌日以降の、当該国での投与は実施しない。その後、Week 144 又は最終投与 4 週間後（製造販売承認取得の場合）に終了時検査を実施する。
被験者数	**計画時** 目標被験者数 6 名以上（日本及び韓国からそれぞれ 2 名以上） **設定根拠** ホルモン受容機構異常に関する調査研究班による全国アンケート調査では、国内で 35 名の TIO 患者が集積されている。 国内において本治験の対象となる 18 歳以上の TIO 患者数を 8 施設で調査した結果、TIO 患者数は 28 名、そのうち本治験の対象患者数は 15 名と推定され、来院頻度等の実施可能性を考慮し登録可能被験者数は 4 名程度であると判断し

項目	内容
	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 10 名と推定され、実施可能性を考慮し登録可能被験者数は 2 名程度であると判断した。以上より、本治験の登録可能被験者数は 6 名程度であると判断した。 過去に実施された海外反復継続投与試験（KRN23-INT-002）の血清リン濃度に関して、試験期間中の標準偏差の最小値及び最大値はそれぞれ 0.150 及び 0.560 mg/dL であった。本治験でも治験期間中のリン濃度に同様の標準偏差が得られると仮定した場合、被験者数 6 名は治験期間中において血清リン濃度の標準誤差の最小値が 0.061 mg/dL、最大値が 0.229 mg/dL と推定される被験者数である。 **解析時** 有効性解析対象集団：13 名 安全性解析対象集団：13 名 薬物動態解析対象集団：13 名
対象被験者	**対象** TIO 又は ENS 患者。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** • FGF23 過剰に基づき TIO 又は ENS と診断されている患者のうち、腫瘍／病変の外科的切除ができない患者 • 事前検査時の血清リン濃度が 2.5 mg/dL 未満の患者 • 事前検査時の血清中 FGF23 濃度が 100 pg/mL 以上である患者 • 事前検査時の TmP/GFR が 2.5 mg/dL 未満の患者 **主な除外基準** • 事前検査前 14 日以内に、ビタミン D の薬理学的代謝物又はその類似物、TIO/ENS の治療を目的とした経口リン酸塩製剤、水酸化アルミニウムを含む制酸剤、アセタゾラミド、サイアザイド系利尿薬を使用した患者 • 事前検査前 60 日以内に、PTH 抑制を目的とする薬剤（例：シナカルセト塩酸塩）を使用した患者
使用薬剤	KRN23：YU019A、YU16206A、YU019B、YU16206B
用法・用量、投与期間	**用法・用量** 開始用量は 0.3 mg/kg とし、Q4W で SC 投与した。血清リン濃度又は治験責任医師等の判断により、用量を調整した。投与量の範囲は 0.1～2.0 mg/kg とした。なお、日本の被験者では、Week 48 以降、在宅又は医療機関での自己投与を可とした。 **投与期間** 予定投与期間： 144 週間又は治験実施国での製造販売承認取得日のうち、いずれか早い方まで
評価項目	**有効性** • 主要評価項目 – 各検査時点における血清リン濃度 • 副次評価項目 – 血清リン濃度による以下の評価： – ベースラインから Week 24 の各投与サイクルの中間時点（Week 2、6、10、14、22）での血清リン濃度の平均値が基準下限値（2.5 mg/dL（0.81 mmol/L））超を達成したか否か – Week 48 までの各投与サイクル終了時（投与後 4 週）の血清リン濃度について、投与サイクル全体での平均値が基準下限値（2.5 mg/dL（0.81 mmol/L））超を達成したか否か

項目	内容
	– 投与サイクルの中間時点：投与サイクルの中間時点（Week 2、6、10、14、22）全体で平均した、ベースラインからの変化量及び変化率 – Week 48 までの投与サイクルの終了時点：Week 48 までの投与サイクル全体で平均した、ベースラインからの変化量及び変化率 – 各検査時点における血清リン濃度のベースラインからの変化量 – KRN23 投与 48 週後の以下に示す組織形態的指標のベースラインからの変化率 • O.Th • OS/BS • OV/BV • MLt – 血清 FGF23、ALP、1,25(OH)$_2$D 及び尿中リン、TRP、TmP/GFR のベースラインからの変化量 – 骨代謝マーカー（CTx、P1NP、BALP、オステオカルシン）のベースラインからの変化量 – 運動機能（HHD による筋力測定、椅子立ち上がり（STS）、荷重腕上げ（WAL）、6MWT））のベースラインからの変化量 – PRO（BPI、BFI、SF-36）のベースラインからの変化量 • 探索的評価項目 – ^{99m}Tc 標識骨スキャン – DXA – 標準 X 線検査 **安全性** • 有害事象 • 臨床検査値 • バイタルサイン • 標準 12 誘導 ECG • 腎超音波検査 • 心臓超音波検査 • TIO/ENS 画像検査 **薬物動態** • 血清中 KRN23 濃度 • 薬物動態パラメータ **抗 KRN23 抗体** • 抗 KRN23 抗体
統計手法	原則としてカテゴリカルデータは度数及び割合を算出し、連続量は被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値の基本統計量で要約した。 <u>有効性</u> • 主要評価項目である血清リン濃度について、観測時点ごとの基本統計量を算出した。また、平均値の推移図を作成した。 • 副次評価項目 – 以下を含む血清リン濃度の評価： • ベースラインから Week 24 の各投与サイクルの中間時点（Week 2、6、10、14、22）での血清リン濃度の平均値が基準下限値（2.5 mg/dL（0.81 mmol/L））超を達成した被験者数及び被験者割合を示した。 • Week 48 までの各投与サイクル終了時（投与後 4 週）の血清リン濃度について、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数及び被験者割合を示した。 • 投与サイクルの中間時点：投与サイクルの中間時点（Week 2、6、10、14、22）全体で平均した、ベースラインからの変化量及び変化率の基本統計量

項目	内容
	を示した。 • Week 48 までの投与サイクルの終了時点：Week 48 までの投与サイクル全体で平均した、ベースラインからの変化量及び変化率の基本統計量を示した。 • 各検査時点における血清リン濃度のベースラインからの変化量の基本統計量を示すとともに、各検査時点の推移を図示した。 – KRN23 投与 48 週後の組織形態的指標のベースラインからの変化量及び変化率の基本統計量を示した。 – 血清 FGF23、ALP、1,25(OH)$_2$D 及び尿中リン、TRP、TmP/GFR のベースラインからの変化量の基本統計量を示した。 – 骨代謝マーカー（CTx、P1NP、BALP、オステオカルシン）のベースラインからの変化量の基本統計量を示した。 – 運動機能（HHD、STS、WAL、6MWT）のベースラインからの変化量の基本統計量を示した。 – PRO（BPI、BFI、SF-36）のベースラインからの変化量の基本統計量を示した。 • 探索的評価項目 – ^{99m}TC 標識骨スキャンによる骨の状態について、ベースライン時と投与後の各観測時点の結果を示した。 – DXA による骨密度の実測値及び変化量について、基本統計量を算出した。 – X 線検査による骨の状態について、ベースライン時と投与後の各観測時点の結果を示した。 – 他の組織形態的指標について、実測値及び変化量の基本統計量を算出した。 <u>安全性</u> • 治験薬投与開始後に認められた有害事象を、MedDRA version 21.0 の SOC 及び PT 別に示した。副作用は治験薬との関連性が「関連あり」又は「どちらとも言えない」とされた有害事象と定義した。また、死亡に至った有害事象は転帰が「死亡」となった有害事象とした。その他の重篤な有事象は、死亡以外の重篤な有害事象とした。また、他の重要な有害事象は、重篤な有害事象以外の事象のうち、治験薬投与を中止したすべての事象とした。 • 臨床検査及びバイタルサインの連続量の項目については、観測値及びベースラインからの変化量を観測時点ごとにまとめた。 • 抗 KRN23 抗体は、ベースラインからの変化の有無シフト表としてまとめた。また、時点ごとに、結合抗体陽性又は中和抗体陽性であった被験者数と割合を求めた。 <u>薬物動態</u> • 時点ごとに、血清中 KRN23 濃度の基本統計量を示した。また、血清中 KRN23 濃度の平均値（+標準偏差）の推移を図示した。 • Week 0～4 及び Week 20～24 の血清中 KRN23 濃度から薬物動態パラメータ（t_{max}、C_{max}、AUC_{0-t}）を算出し、基本統計量を示した。 • 血清中 KRN23 濃度と QTc 間隔との相関について、Week 24 及び 48 時点で検討した。

12.2 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 12.2-1に示した。

本治験では、14 名より同意を取得した。このうち 4 名からは骨生検実施に関する同意も取得した。14 名全員が治験に登録されたが、1 名（7.1%）が KRN23 投与開始前に被験者の希望により中止したため、13 名（92.9%）に KRN23 が投与された。データカットオフ時点までに、1 名（7.1%）が、原疾患の悪化のため、治験を中止した。

Table 12.2-1 被験者の内訳

	Total N = 14	
	n	(%)
Consented	14	
Consented (Bone Biopsy)	4	
Ineligible/dropout	0	
Enrolled	14	
Removed before the first dose of investigational product	1	(7.1)
Received investigational product	13	(92.9)
Conducted at least 1 self-administration of IP (in hospital)	4	(28.6)
Conducted at least 1 self-administration of IP (at home)	2	(14.3)
Discontinued after the first dose of investigational product	1	(7.1)
Reason for discontinuation including before the first dose of investigational product		
Withdrawal by Subject	1	
Adverse Event or Disease Progression	1	
Discontinuation by period		
Week 0 - Week 11		
Week 12 - Week 23	1	
Week 24 - Week 35		
Week 36 -		
Completed	12	(85.7)

N: Number of subjects enrolled.
Percentages are based on the number of subjects enrolled.
Consented (Bone Biopsy): Number of subjects who consented to the conduct of the bone biopsy.
Source: 5.3.5.2-8 Table 14.1-1.1

2）人口統計学的特性及び他の基準値

KRN23 が投与された 13 名全員を有効性解析対象集団、安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団とした。

本治験の人口統計学的特性及び他の基準値をTable 12.2-2に示した。

13 名のうち 9 名（69.2%）が日本から登録された。また、13 名全員が TIO 患者であった。女性は 7 名（53.8%）であり、男性（6 名、46.2%）とほぼ同数であった。ほとんどの被験者が TIO の治療として、経口リン製剤（12 名、92.3%）又は活性型ビタミン D 製剤（13 名、100%）の投与を受けていた。

年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は 60.5±10.8 歳であり、65 歳以上が 5 名（38.5%）含まれていた。

ベースラインの血清リン濃度は 1.62±0.49 mg/dL であり、大多数の被験者が基準下限値（2.5 mg/dL）を下回った。一方、$1,25(OH)_2D$ は 22.58±11.87 pg/mL であり、平均値は基準範囲内（20.0～60.0 pg/mL）であったが、中央値は 18.20 pg/mL であり、半数以上の被験者が基準下限値を下回っていた。intact FGF23 濃度は個体差が大きく、106～5150 pg/mL であった。

Table 12.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（安全性解析対象集団）

Parameter (unit)		KRN23 N = 13
Country	Japan	9 (69.2)
	Korea	4 (30.8)
Sex	Female	7 (53.8)
	Male	6 (46.2)
Age (yrs)	n	13
	Mean	60.5
	SD	10.8
	Min	41
	Median	58.0
	Max	73
	<65	8 (61.5)
	≥65	5 (38.5)
Height (cm)	n	13
	Mean	151.45
	SD	10.43
	Min	124.5
	Median	153.30
	Max	165.4
Weight (kg)	n	13
	Mean	61.38
	SD	13.02
	Min	36.4
	Median	62.50
	Max	82.2
Underlying disease	TIO	13 (100.0)
	ENS	0
Detailed treatment of underlying disease	Phosphate	12 (92.3)
	Active Vitamin D	13 (100.0)
	Calcimimetics	2 (15.4)
	Octreotide	1 (7.7)
	Radiation	2 (15.4)
	Chemotherapy	0
	Other	0
Surgery history	N	6 (46.2)
	Y	7 (53.8)
Phosphorus (mg/dL)	n	13
	Mean	1.62
	SD	0.49
	Min	0.9
	Median	1.60
	Max	2.7

Table 12.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（安全性解析対象集団） (Continued)

Parameter (unit)		KRN23 N = 13
Calcium Corrected (mg/dL)	n	13
	Mean	9.02
	SD	0.33
	Min	8.3
	Median	9.00
	Max	9.6
1, 25-Dihydroxyvitamin D (pg/mL)	n	13
	Mean	22.58
	SD	11.87
	Min	9.6
	Median	18.20
	Max	50.1
25-Hydroxyvitamin D (ng/mL)	n	13
	Mean	26.8
	SD	13.2
	Min	12
	Median	24.0
	Max	62
Parathyroid Hormone, Intact (pg/mL)	n	13
	Mean	112.5
	SD	45.4
	Min	58
	Median	106.0
	Max	200
intact Fibroblast Growth Factor 23 (pg/mL)	n	13
	Mean	1018.8
	SD	1668.8
	Min	106
	Median	320.0
	Max	5150
TmP/GFR (2-HOUR URINE) (mg/dL)	n	12
	Mean	1.1478
	SD	0.4259
	Min	0.543
	Median	1.0650
	Max	2.167

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

12.3 試験結果

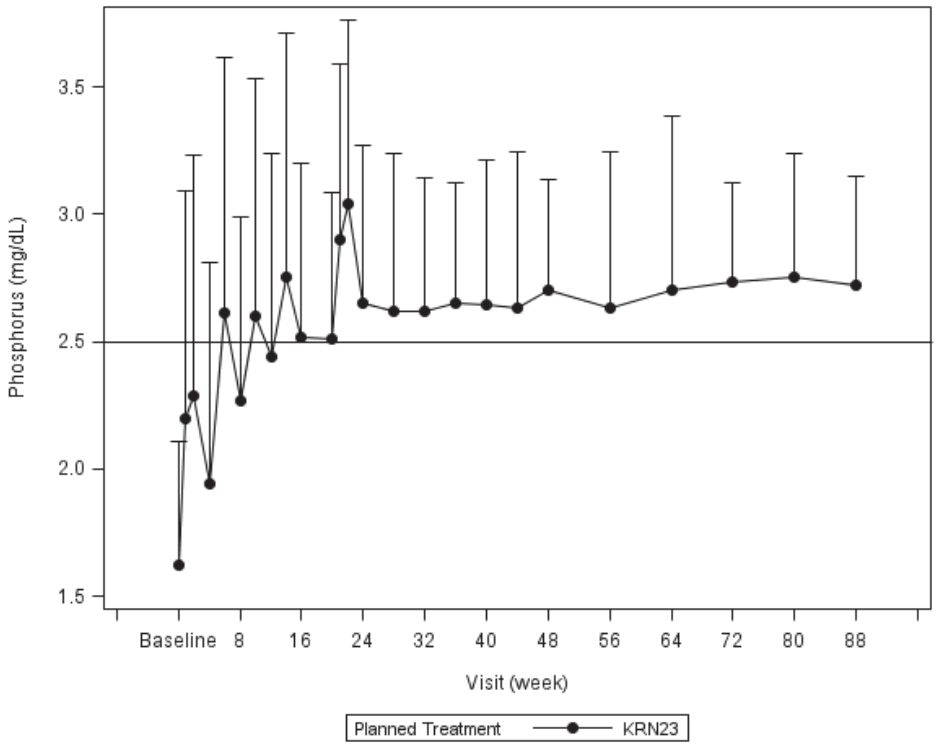
登録されたすべての被験者が Week 88 までの検査・評価を完了（それ以前の中止を含む）した時点（2018 年 5 月 3 日）でデータカットオフし、データカットオフ時に得られたデータを用いて中間解析を実施した。本項は中間解析時の結果を示した。

12.3.1 有効性

1）血清リン濃度

血清リン濃度の推移をFigure 12.3.1-1に示した。初回投与（0.3 mg/kg）後、血清リン濃度はベースライン値（1.62±0.49 mg/dL：平均値±標準偏差、以下同様）から上昇し、Week 1 では 2.20±0.89 mg/dL、Week 2 では 2.28±0.95 mg/dL、Week 4 では 1.94±0.87 mg/dL であった。血清リン濃度は Week 2 時点でピーク値を示した。反復投与後（Week 20 の投与量の平均値：0.71 mg/kg）の血清リン濃度は Week 20 で 2.51±0.58 mg/dL、Week 21（Week 20 の投与後 1 週）で 2.90±0.69 mg/dL、Week 22（Week 20 の投与後 2 週）で 3.04±0.72 mg/dL、Week 24（Week 20 の投与後 4 週）で 2.65±0.62 mg/dL であった。その後、Week 48、Week 72、Week 88 の血清リン濃度は、それぞれ 2.70±0.44 mg/dL、2.73±0.39 mg/dL、2.72±0.43 mg/dL であり、いずれも基準下限値を上回った（5.3.5.2-8 Table 14.2.1-1）。Week 24、Week 48、Week 72、Week 88 の血清リン濃度のベースラインからの変化量は、それぞれ 0.97±0.68 mg/dL、0.99±0.48 mg/dL、1.05±0.48 mg/dL、1.03±0.51 mg/dL であり、ほぼ一定であった（5.3.5.2-8 Table 14.2.1-6）

Figure 12.3.1-1 血清リン濃度推移（平均値+標準偏差）



y-axis=2.5: the lower limit (2.5 mg/dL [0.81 mmol/L]) of the normal range
Source: 5.3.5.2-8 Figure 14.2.1-1

ベースラインから Week 24 の期間で、各投与サイクルの中間時点（Week 2、6、10、14、22）の血清リン濃度の平均値が、基準下限値（2.5 mg/dL）を上回った被験者は、13 名中 9 名（69.2%）であった（5.3.5.2-8 Table 14.2.1-2）。また、中間時点の変化量の平均値は 1.005±0.635 mg/dL（変化率の平均値：62.92%）であった（5.3.5.2-8 Table 14.2.1-4）。

ベースラインから Week 48 までの期間で、各投与サイクルの最終時点の血清リン濃度の平均値が、基準下限値（2.5 mg/dL）を上回った被験者は、13 名中 6 名（46.2%）であった（5.3.5.2-8 Table 14.2.1-3）。また、各投与サイクルの最終時点の血清リン濃度の平均値は 0.809±0.492 mg/dL（変化率の平均値：53.15%）であった（5.3.5.2-8 Table 14.2.1-5）。

2）骨生検試料を用いた組織形態的指標

骨生検試料の測定結果が得られた 3 名すべてでベースラインでの骨軟化症は重症と診断された。このうち 2 名では Week 48 では軽症と診断された（5.3.5.2-8 Listing 16.2.6-3.3）。Week 48 で軽症と診断された被験者では、ベースラインでは算出されなかった MLt が算出可能で、石灰化障害の改善が認められた。

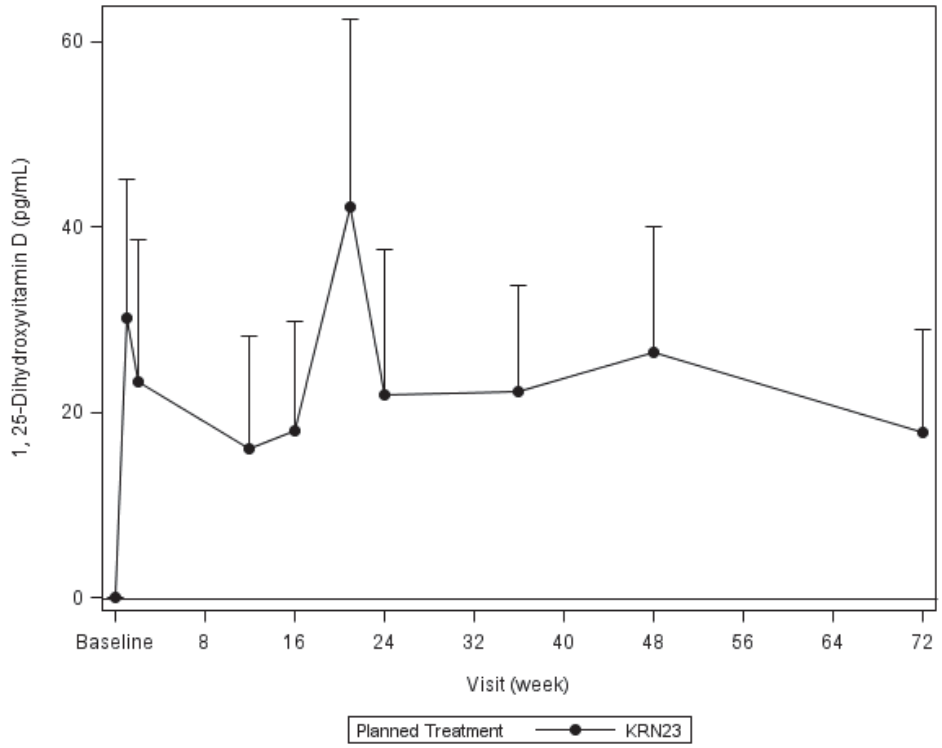
3）薬力学パラメータ

薬力学パラメータとして、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度、TmP/GFR、尿中リン、TRP、血清 ALP、血清 FGF23 について、評価した。

（1）血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度

血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度の変化量の推移をFigure 12.3.1-2に示した。KRN23 の投与開始後、血清 $1,25(OH)_2D$ はベースライン値（22.58±11.87 pg/mL（平均値±標準偏差、以下同様））より上昇した。血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度は Week 24、Week 48、Week 72 でそれぞれ 45.29±12.83 pg/mL、49.29±10.89 pg/mL、41.34±8.53 pg/mL であり、各投与サイクルの終了時点での変化量は、ほぼ一定であった。

Figure 12.3.1-2　血清 1,25(OH)$_2$D 濃度の変化量の推移（平均値+標準偏差）

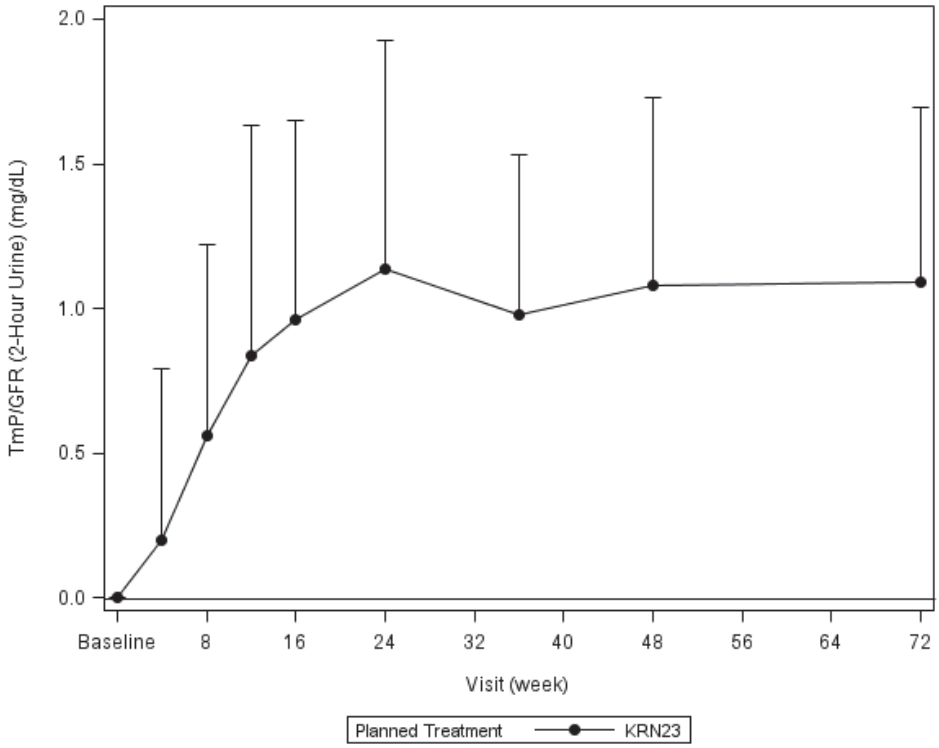


Source: 5.3.5.2-8 Figure 14.2.1-4

（2）TmP/GFR、TRP、尿中リン

TmP/GFR の変化量の推移をFigure 12.3.1-3に示した。KRN23 の投与開始後、TmP/GFR はベースライン値（1.1478±0.4259 mg/dL）から上昇した。TmP/GFR は、Week 24、Week 48、Week 72 で、それぞれ 2.3035±0.7124 mg/dL、2.3027±0.4842 mg/dL、2.2907±0.4955 mg/dL であった。TmP/GFR の各投与サイクルの終了時の変化量は、Week 24 以降ほぼ一定であった。

Figure 12.3.1-3　TmP/GFR の変化量の推移（平均値+標準偏差）



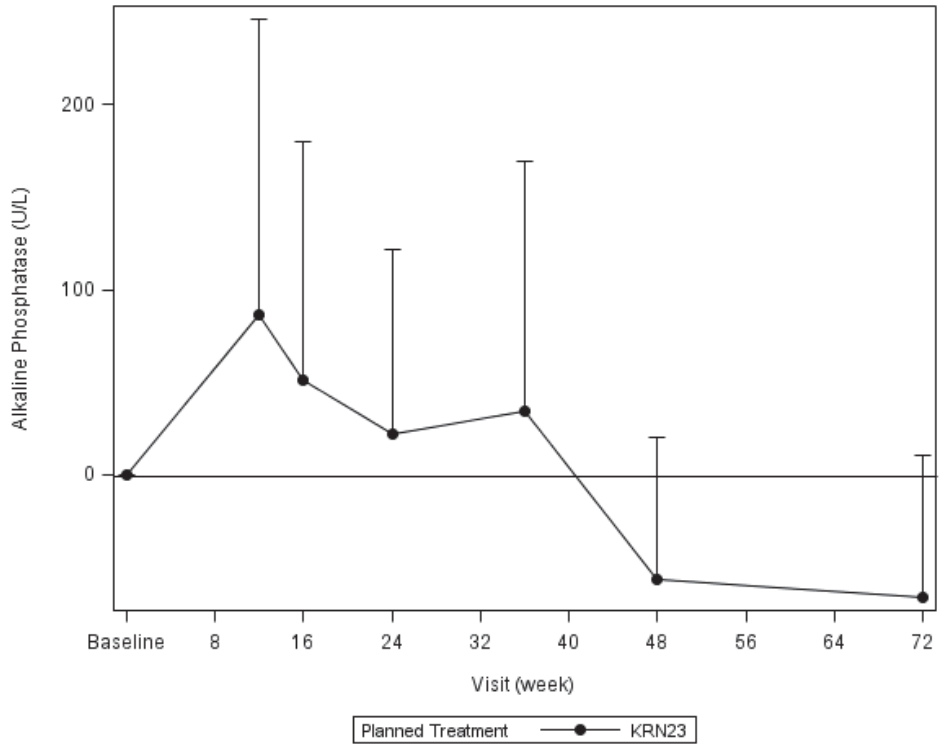
Source: 5.3.5.2-8 Figure 14.2.1-4

TRP の変化量は、TmP/GFR と同様に推移した。また、尿中のリン濃度（2 時間蓄尿）及び尿中のリン排泄量（24 時間蓄尿）の結果は、個人差が大きかったものの、KRN23 投与開始後に低下する傾向を示した（5.3.5.2-8 Figure 14.2.1-4）。

（3）ALP

ALP の変化量の推移をFigure 12.3.1-4に示した。KRN23 の投与開始後、ベースライン値（424.7±184.8 U/L）に比べて Week 12 まで ALP は上昇し、その後徐々に低下した。Week 48 以降ベースライン値よりも低値を示した。ALP は Week 12、Week 24、Week 48、Week 72 で、それぞれ 511.1±317.5 U/L、454.0±249.2 U/L、374.5±152.2 U/L、365.1±142.8 U/L であった。

Figure 12.3.1-4　ALP の変化量の推移（平均値+標準偏差）

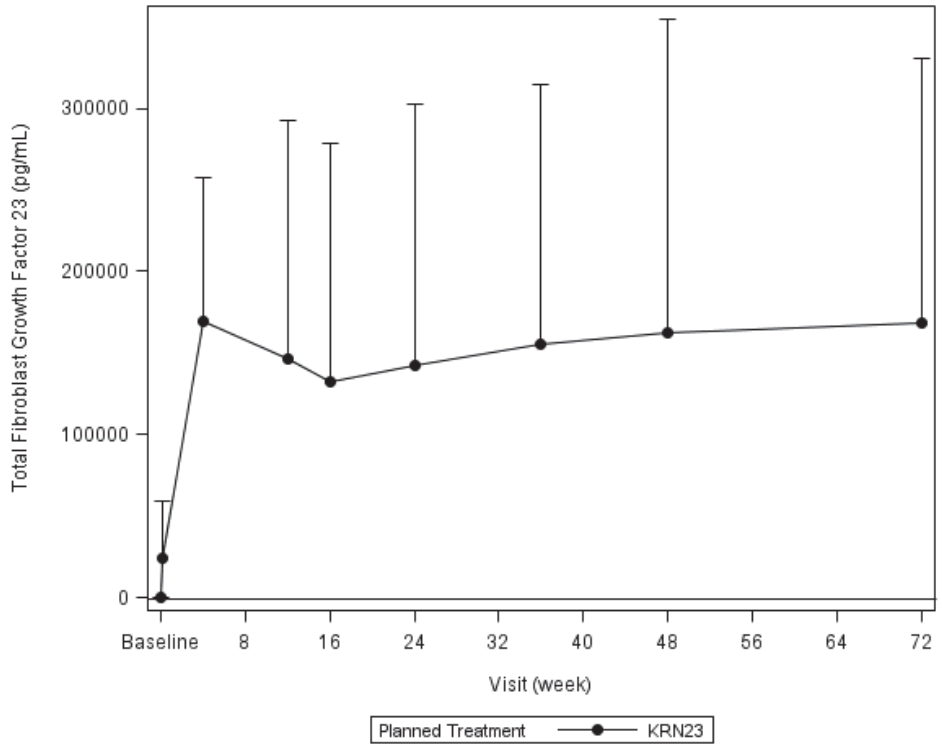


Source: 5.3.5.2-8 Figure 14.2.1-4

（4）FGF23

血清 total FGF23 濃度の変化量の推移をFigure 12.3.1-5に示した。KRN23 投与後、total FGF23 濃度はベースライン値（565.0±879.8 pg/mL）から Week 72 まで上昇した。

Figure 12.3.1-5　血清 total FGF23 濃度の変化量の推移（平均値+標準偏差）



Source: 5.3.5.2-8 Figure 14.2.1-4

4）骨代謝マーカー

骨代謝マーカーとして、CTx、P1NP、BALP、オステオカルシンを評価した。いずれのパラメータも KRN23 の投与開始後初期には上昇し、その後徐々に低下した（5.3.5.2-8 Table 14.2.1-9）。

CTx は、KRN23 投与開始後ベースライン値（0.609±0.569 ng/mL（平均値±標準偏差、以下同様））に比べて上昇し、Week 24 で最大値（0.894±0.795 ng/mL）を示した。Week 72 では 0.693 ± 0.430 ng/mL であった。

P1NP は、KRN23 投与開始後ベースライン値（72.34±72.87 ng/mL）に比べて上昇し、Week 24 で最大値（112.89±105.43 ng/mL）を示した。Week 72 では 83.63±40.22 ng/mL であった。

BALP は、KRN23 投与開始後ベースライン値（36.21±21.66 µg/L）に比べて上昇し、Week 16 で最大値（43.97±31.68 µg/L）を示した。Week 72 では 30.38±19.50 µg/dL であった。

オステオカルシンは、KRN23 投与開始後ベースライン値（27.81±28.85 ng/mL）に比べて上昇し、Week 24 で最大値（37.48±37.88 ng/mL）を示した。Week 72 では 32.67±31.81 ng/mL であった。

5）運動機能

STS は、KRN23 の投与開始後わずかに増加した。STS（平均値±標準偏差、以下同様）は、ベースライン、Week 24、Week 48 で、それぞれ 9.9±4.5、13.3±4.0（変化量の平均値 3.1）、14.1±4.0（変化量の平均値 3.9）であった（5.3.5.2-8 Table 14.2.1-10）。

6MWT は、KRN23 の投与開始後に増加した。6MWT は、ベースライン、Week 24、Week 48 で、それぞれ 295.8±96.0 m、329.2±115.0 m（変化量の平均値 33.0 m）、353.7±115.8 m（変化量の平均値 57.5 m）であった（5.3.5.2-8 Table 14.2.1-10）。

WAL は左右上肢ともに、KRN23 投与開始後にわずかに増加した。WAL（右上肢）は、ベースライン、Week 24、Week 48 で、それぞれ 20.5±8.9、24.9±11.6（変化量の平均値 3.8）、26.3±10.5（変化量の平均値 5.1）であった。また、WAL（左上肢）は、ベースライン、Week 24、Week 48 で、それぞれ 21.2±11.1、23.8±10.1（変化量の平均値 1.8）、26.7±11.7（変化量の平均値 4.7）であった（5.3.5.2-8 Table 14.2.1-10）。

HHD による筋力測定については、いずれのパラメータも特筆すべき変化は認められなかった。

6）PRO

今回検討した PRO のうち、BPI score worst pain、SF-36 score body pain、SF36 score social functioning を除き、いずれのスコアも顕著な変動は認められなかった（5.3.5.2-8 Table 14.2.1-11）。

BPI score worst pain（平均値±標準偏差、以下同様）は、ベースライン、Week 24、Week 48、Week 72 で、それぞれ 4.4±2.6、3.0±2.7、2.9±2.9、2.9±2.7 であった（5.3.5.2-8 Table 14.2.1-11）。

SF-36 score body pain の T スコアは、ベースライン、Week 24、Week 48、Week 72 で、それぞれ 35.89±7.71、45.22±10.72、41.28±11.83、43.30±11.17 であった（5.3.5.2-8 Table 14.2.1-11）。

SF-36 score social functioning の T スコアは、ベースライン、Week 24、Week 48、Week 72 で、それぞれ 32.30±11.43、43.40±14.68、43.38±13.59、42.30±14.86 であった（5.3.5.2-8 Table 14.2.1-11）。

7）骨の評価

^{99m}Tc 標識骨スキャンの結果、ベースライン時点で骨折又は偽骨折の所見が全被験者の合計で 164 ヵ所認められた。この 164 ヵ所を対象に Week 48 時点で評価した結果、治癒と判断された所見は骨折及び偽骨折で合計 24 ヵ所、部分的な治癒と判断された所見は骨折及び偽骨折で合計 28 ヵ所であった。悪化又は新たな所見は認められなかった（5.3.5.2-8 Table 14.2.1-12）。

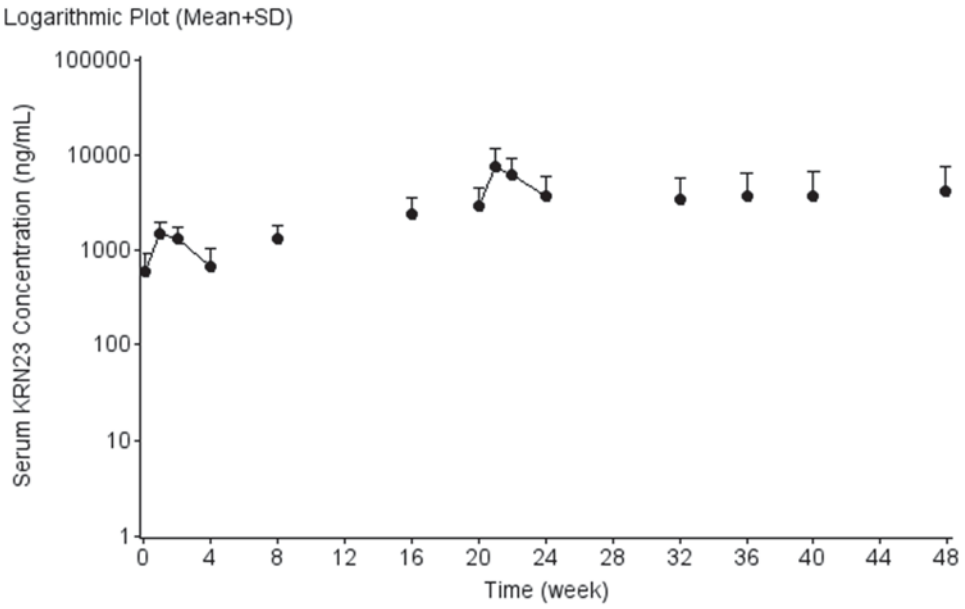
DXA の結果、特筆すべき変化は認められなかった（5.3.5.2-8 Table 14.2.1-13）。

X 線検査の結果、現存する骨折の所見が 4 ヵ所に認められた。その後、Week 12 で新たな所見が 2 ヵ所確認された。Week 48 時点では、骨折の所見が 3 ヵ所認められた。そのうち 1 ヵ所は部分的な治癒と判断され、2 ヵ所は悪化と判断された（5.3.5.2-8 Table 14.2.1-14）。

12.3.2 薬物動態

血清中 KRN23 濃度推移をFigure 12.3.2-1に示した。Week 0 の投与後、血清中 KRN23 濃度は上昇し、Week 1 で C_{max} を示した後、Week 4 にかけて低下した。また、Week 20 の投与後、血清中 KRN23 濃度は上昇し、Week 21（Week 20 の投与 1 週後）に C_{max} を示した後、Week 24（Week 20 の投与 4 週後）にかけて低下した。KRN23 の血清中トラフ濃度は、KRN23 の投与開始後 Week 24 まで上昇し、その後 Week 48 までほぼ一定の値を示した。なお、Week 20～Week 44 までの KRN23 の投与量の平均値は 0.71～0.89 mg/kg の範囲であった（5.3.5.2-8 Table 14.1-6）。

Figure 12.3.2-1　血清中 KRN23 濃度推移（平均値+標準偏差）



Source: 5.3.5.2-8 Figure 14.2.2-1

Week 0 及び Week 20 に KRN23 を投与した後の血清中薬物動態パラメータをTable 12.3.2-1に示した。

Table 12.3.2-1　KRN23 の血清中薬物動態パラメータ

Period	Prescribed Dose (mg/kg)	n	t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)
Week 0 to Week 4	0.3	12	178 (115-311)	1.49 ± 0.43	730 ± 234
Week 20 to Week 24	0.7	12	167 (118-213)	7.81 ± 4.31	3620 ± 1860

n: Number of subjects used to calculate summary statistics for each parameter
t_{max} is shown as median (min − max) and other pharmacokinetic parameters are shown as mean ± SD
Source: 5.3.5.2-8 Table 14.2.2-3

12.3.3　安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

有害事象及び副作用の発現状況を、Table 12.3.3-1に示した。

有害事象は 13 名中 12 名（92.3%）に発現した。事象別には、「上咽頭炎」が最も多く 8 名（61.5%）に発現した。次いで、「疲労」及び「挫傷」が 3 名（23.1%）に、「関節痛」、「便秘」、「悪心」、「膀胱炎」、「湿疹」、「頭痛」、「帯状疱疹」、「筋肉痛」、「そう痒症」、「発疹」、「敗血症性ショック」、「歯牙破折」が各 2 名（15.4%）に発現した。

副作用は 13 名中 5 名（38.5%）に発現した。事象別には、「関節痛」、「疲労」、「筋肉痛」、「発疹」、「腹痛」、「白内障」、「眼乾燥」、「緑内障」、「感覚鈍麻」、「注射部位過敏反応」、「不眠症」、「歯痛」、「回転性めまい」が各 1 名（7.7%）に発現した。

Table 12.3.3-1 有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

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

MedDRA version 21.0

Table 12.3.3-1 有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

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

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

2）重症度別有害事象及び副作用発現状況

本治験では、データカットオフ時点までに最悪重症度が Grade 3 の有害事象が 1 名に、Grade 4 の有害事象が 2 名に発現した。事象別では、最悪重症度が Grade 3 であった有害事象として、「肝機能異常」、「帯状疱疹」、「急性腎盂腎炎」、「急性腎障害」が各 1 名に発現した。また、

最悪重症度が Grade 4 であった有害事象として、「胃腸炎」が 1 名に、「敗血症性ショック」が 2 名に発現した。いずれも KRN23 との因果関係は否定された。その他の事象はすべて Grade 1 又は Grade 2 であった。また、Grade 5 の有害事象は発現しなかった（5.3.5.2-8 Table 14.3.1-6.2）。副作用は 5 名に発現したが、いずれも Grade 1 又は Grade 2 であった。

3）死亡に至った有害事象

本治験では死亡に至った有害事象は発現していない。

4）その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象が 3 名（23.1%）に発現した。事象別では、「敗血症性ショック」が 2 名（15.4%）に、「胃腸炎」及び「帯状疱疹」が各 1 名（7.7%）に発現した。

以下に、その他の重篤な有害事象を発現した被験者の詳細を記載した。

（1）被験者番号： [redacted]

有害事象名	：	胃腸炎 (Infectious Gastroenteritis)、敗血症性ショック (Septic Shock)
発現時投与量		2.0 mg/kg
性別	：	男性
年齢	：	71 歳
原疾患	：	TIO
合併症	：	高血圧、II 型糖尿病、脂質異常症、非アルコール性脂肪肝、中枢性睡眠時無呼吸症候群、高尿酸血症、頚椎椎間板ヘルニア、副腎偶発腫、便秘、アレルギー性結膜炎、皮膚乾燥、胃炎、骨粗しょう症、アレルギー性鼻炎、緑内障、良性前立腺肥大症
既往歴	：	なし
併用薬	：	CPAP、エタノール、エフェドリン、キシロカイン、ポビドンヨード、メトフォルミン、フェニレフリン、フェンタニル、セファゾリン、ダントロレン、ピコスルファートナトリウム、トラマドール、プロポフォール、ファモチジン、ヘパリン類似物質、シンバスタチン、ロキソプロフェン、フルチカゾン、アムロジピン、リセドロネート、セボフルラン、デスフルラン、レミフェンタニル、ロクロニウム、レボフロキサシン、エピナスチン、セレコックス、テルミサルタン、プレガバリン、フェブキソスタット、スガマデックス、ウラリット、パンシロン
経過	：	20[redacted]-08-04 (Day 1): KRN23 投与開始 (0.3 mg/kg) 20[redacted]-08-31 (Day 28): KRN23 増量 (0.6 mg/kg) 20[redacted]-09-28 (Day 56): KRN23 増量 (0.8 mg/kg) 20[redacted]-10-26 (Day 84): KRN23 増量 (1.0 mg/kg) 20[redacted]-11-24 (Day 113): KRN23 増量 (1.2 mg/kg) 20[redacted]-12-21 (Day 140): KRN23 増量 (1.4 mg/kg) 20[redacted]-01-17 (Day 167): KRN23 増量 (1.6 mg/kg) 20[redacted]-02-15 (Day 196) KRN23 増量 (1.8 mg/kg) 20[redacted]-03-15 (Day 224): KRN23 増量 (2.0 mg/kg) 20[redacted]-08-16 (Day 378): 「胃腸炎」及び「敗血症性ショック」発現、KRN23 休薬 20[redacted]-09-11 (Day 404): 転帰確認 (消失・回復)
重篤と判断した理由	：	治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
重症度	：	「胃腸炎」：Grade 4 「敗血症性ショック」：Grade 4
治験薬の処置	：	休薬
対策としてとられた処	：	「胃腸炎」：ミヤ BM 錠の投与

置 「敗血症性ショック」：セフトリアキソンナトリウム水和物、メイロン静注 8.4%、ノルアドレナリン注、ナファモスタットメシル酸塩、ネオシネジンコーワ注 1 mg、プレセデックス、リコモジュリン点滴静注用12800、ゾシンの投与

因果関係 : 「胃腸炎」: 関連なし
「敗血症性ショック」: 関連なし

医師コメント : 感染性の胃腸炎とそれに引き続いて生じた敗血症に関して、治験薬との関連性を示す明確な証拠はなかった。嘔吐と下痢が突然生じたことを考慮すると、食中毒による一般的な大腸菌性腸炎が最も可能性のある原因と推定される。

当該被験者で発現したその他の有害事象（[redacted]）

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP (Dis.) Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
drug eruption (薬疹) [皮膚および皮下組織障害]	20[redacted]-08-22 384	NOT RELATED 2 N	DOSE NOT CHANGED YES [ANTEBATE OINTMENT 0.05%, Dermovate Ointment, LOCOID OINTMENT0.1%]	20[redacted]-09-10 403 RECOVERED/ RESOLVED
eczema in the perianal region (湿疹) [皮膚および皮下組織障害]	20[redacted]-08-21 383	NOT RELATED 2 N	DOSE NOT CHANGED YES [SATOSALBE OINTMENT10%]	20[redacted]-09-11 404 RECOVERED/ RESOLVED
eczema in the right fore arm. (湿疹) [皮膚および皮下組織障害]	20[redacted]-12-21 505	NOT RELATED 2 N	DOSE NOT CHANGED YES [Stibron]	- - RECOVERING/ RESOLVING
General fatigue (疲労) [一般・全身障害および投与部位の状態]	20[redacted]-11-24 113	NOT RELATED 1 N	DOSE NOT CHANGED NONE	20[redacted]-11-25 114 RECOVERED/ RESOLVED
General fatigue (疲労) [一般・全身障害および投与部位の状態]	20[redacted]-12-21 140	NOT RELATED 1 N	DOSE NOT CHANGED NONE	20[redacted]-12-22 141 RECOVERED/ RESOLVED
liver dysfunction (肝機能異常) [肝胆道系障害]	20[redacted]-08-16 378	NOT RELATED 3 N	DRUG INTERRUPTED NONE	20[redacted]-08-24 386 RECOVERED/ RESOLVED
Leg cramp (筋痙縮) [筋骨格系および結合組織障害]	20[redacted]-11-24 113	NOT RELATED 1 N	DOSE NOT CHANGED NONE	20[redacted]-11-25 114 RECOVERED/ RESOLVED
Leg cramp (筋痙縮) [筋骨格系および結合組織障害]	20[redacted]-12-21 140	NOT RELATED 1 N	DOSE NOT CHANGED NONE	20[redacted]-12-22 141 RECOVERED/ RESOLVED
common cold (上咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	20[redacted]-03-03 577	NOT RELATED 2 N	DOSE NOT CHANGED YES [Pabron S Gold W]	20[redacted]-03-03 577 RECOVERED/ RESOLVED
epidermal detachment in the left lower leg (皮膚剥脱) [皮膚および皮下組織障害]	20[redacted]-08-16 378	NOT RELATED 2 N	DOSE NOT CHANGED NONE	20[redacted]-09-11 404 RECOVERED/ RESOLVED
muscle strain in the right thigh (肉離れ) [傷害、中毒および処置合併症]	20[redacted]-09-30 58	NOT RELATED 1 N	DOSE NOT CHANGED NONE	20[redacted]-10-12 70 RECOVERED/ RESOLVED

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP (Dis.) Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Bruising (right lower buttock) (挫傷) [傷害、中毒および処置合併症]	20[redacted]-08-05 2	NOT RELATED 2 N	DOSE NOT CHANGED YES [Loxoprofen Sodium Hydrate]	20[redacted]-09-28 56 RECOVERED/ RESOLVED
Bruise(right cheek) (挫傷) [傷害、中毒および処置合併症]	20[redacted]-12-27 146	NOT RELATED 1 N	DOSE NOT CHANGED NONE	20[redacted]-01-04 154 RECOVERED/ RESOLVED
acute kidney injury (急性腎障害) [腎および尿路障害]	20[redacted]-08-16 378	NOT RELATED 3 N	DRUG INTERRUPTED YES [CHDF]	20[redacted]-03-14 588 RECOVERED/ RESOLVED

（2）被験者番号：[redacted]

有害事象名 : 帯状疱疹 (Herpes Zoster)

発現時投与量 0.6 mg/kg

性別 : 男性

年齢 : 72 歳

原疾患 : TIO

合併症 : 気管支喘息、胸膜炎、アレルギー性鼻炎、白癬感染症、肩関節周囲炎、高脂血症

既往歴 : 尿路結石、虫垂炎、狭心症、白内障

併用薬 : アスピリン、ベタメタゾン、テオフィリン、アセトアミノフェン、サリチル酸メチル、ヘパリン、メチルプレドニゾロン、フェニレフリン、サルブタモール、フェンタニル、ナプロキセン、セファゾリン、ケトプロフェン、メコバラミン、ピペラシリン、ケトコナゾール、ツロブテロール、プロポフォール、ファモチジン、ロキソプロフェン、フェルビナク、サルメテロールキシナホ酸塩、セボフルラン、レバミピド、クロピドグレル、レミフェンタニル、ロクロニウム、プランルカスト、セレコキシブ、セフカペンピボキシル塩、ロスバスタチン、スガマデックス、PL、救風ゴールド

経過 :
20[redacted]-07-27 (Day 1): KRN23 投与開始 (0.3 mg/kg)
20[redacted]-09-20 (Day 56): KRN23 増量 (0.6 mg/kg)
20[redacted]-09-12 (Day 413): 「帯状疱疹」発現
20[redacted]-10-05 (Day 436): 転帰確認（消失・回復）

重篤と判断した理由 : 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの

重症度 : Grade 3

治験薬の処置 : 変更せず

対策としてとられた処置 : アセトアミノフェン、アシクロビル、ベタメタゾン吉草酸エステル、オキシテトラサイクリン塩酸塩の投与

因果関係 : 関連なし

医師コメント : 帯状疱疹は偶発的な事象であり、治験薬投与と時間的な関係性がないことから、関連性は否定できる。

当該被験者で発現したその他の有害事象（[redacted]）

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP (Dis.) Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Asthma attack (喘息) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	20[redacted]-06-27 336	NOT RELATED 2 N	DOSE NOT CHANGED YES [Salbutamol Sulfate]	20[redacted]-06-28 337 RECOVERED/ RESOLVED
chest discomfort (胸部不快感) [一般・全身障害および投与部位の状態]	20[redacted]-02-01 190	NOT RELATED 1 N	DOSE NOT CHANGED YES [naproxen]	20[redacted]-07-25 364 RECOVERED/ RESOLVED
Injection site reaction(left hand) (注射部位反応) [一般・全身障害および投与部位の状態]	20[redacted]-06-25 334	NOT RELATED 2 N	DOSE NOT CHANGED NONE	20[redacted]-06-25 334 RECOVERED/ RESOLVED
muscle pain(left lower leg) (筋肉痛) [筋骨格系および結合組織障害]	20[redacted]-11-05 102	NOT RELATED 1 N	DOSE NOT CHANGED NONE	20[redacted]-02-07 196 RECOVERED/ RESOLVED
muscle pain(right ankle) (筋肉痛) [筋骨格系および結合組織障害]	20[redacted]-11-29 126	NOT RELATED 1 N	DOSE NOT CHANGED NONE	20[redacted]-12-13 140 RECOVERED/ RESOLVED
Common cold (上咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	20[redacted]-01-04 162	NOT RELATED 2 N	DOSE NOT CHANGED YES [PL blended granules, kyufu Gold]	20[redacted]-01-29 187 RECOVERED/ RESOLVED
Post herpetic neuralgia(left knee,left low limb) (ヘルペス後神経痛) [神経系障害]	20[redacted]-09-22 423	NOT RELATED 2 N	DOSE NOT CHANGED YES [Acetaminophen, Celecoxib, Pregabalin, naproxen]	- - RECOVERING/ RESOLVING
itchiness(the upper half of the body) (そう痒症) [皮膚および皮下組織障害]	20[redacted]-03-04 221	NOT RELATED 2 N	DOSE NOT CHANGED YES [Betamethasone Butyrate Propionate, Betamethasone valerate]	- - NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
Myofascial low back pain (筋膜疼痛症候群) [筋骨格系および結合組織障害]	20[redacted]-09-22 423	NOT RELATED 2 N	DOSE NOT CHANGED YES [Celecoxib, naproxen]	- - NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

（3）被験者番号：[redacted]

有害事象名 : 敗血症性ショック (Septic Shock)

発現時投与量 1.0 mg/kg

性別 : 女性

年齢 : 73 歳

原疾患 : TIO

合併症 : 骨粗しょう症（複数）、変形性関節症、高コレステロール血症、間葉性軟骨肉腫、脊椎管狭窄症、左顎関節痛、ビタミン D 欠乏症、血管運動性鼻炎、アレルギー性鼻炎（原因未特定）、消化不良、老人性難聴、両骨盤痛、椎間板ヘルニア

既往歴 : なし

併用薬 : アスピリン、プレドニゾロン、ペチジン、エフェドリン、ヒドロコルチゾン、ラシックス、リドカイン、メチルプレドニゾロン、クロルフェニラミン、生理食塩液、ベタネコール、デュファラック、グリコピロレート、アキュパン、ジフルコルトン、Plasma solution A 1000、セトラゾー

ル、トリドール、Fresofol、Bearoban、Denogan、アルマゲート、Algena、Tospam、Welpharm tase、ニューロンチン、Ginexin-F、セボフルラン、レボスルピリド、マイポル、ファムビル、Famclo、Ultian、エメダスチン、フルプラス、セレブレックス、ガスモチン、ザイザル、ナゼア、ウルトラセクト、クレストール、Stillen、Motilitone

経過 : 20[redacted]-07-13 (Day 1): KRN23 投与開始 (0.3 mg/kg)
20[redacted]-08-11 (Day 30): KRN23 増量 (0.6 mg/kg)
20[redacted]-04-19 (Day 281): KRN23 増量 (0.8 mg/kg)
20[redacted]-09-07 (Day 422): KRN23 増量 (1.0 mg/kg)
20[redacted]-03-16 (Day 612): 敗血症性ショック発現、KRN23 休薬
20[redacted]-03-26 (Day 622): 転帰確認（消失・回復）

重篤と判断した理由 : 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの

重症度 : Grade 4

治験薬の処置 : 休薬

対策としてとられた処置 : アセトアミノフェン及びプロパセタモール塩酸塩の投与

因果関係 : 関連なし

医師コメント : 高齢及び被験者の栄養不良による免疫低下に伴う感染症

当該被験者で発現したその他の有害事象（[redacted]）

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP (Dis.) Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Left knee pain (関節痛) [筋骨格系および結合組織障害]	20[redacted]-09-10 425	NOT RELATED 2 N	DOSE NOT CHANGED NONE	- - NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
Arthralgia (関節痛) [筋骨格系および結合組織障害]	20[redacted]-10-01 446	NOT RELATED 1 N	DOSE NOT CHANGED NONE	- - NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
Low back pain (背部痛) [筋骨格系および結合組織障害]	20[redacted]-12-05 146	NOT RELATED 2 N	DOSE NOT CHANGED YES [Tridol, Tridol inj]	- - NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
Constipation (便秘) [胃腸障害]	20[redacted]-07-14 2	NOT RELATED 1 N	DOSE NOT CHANGED YES [Duphalac easy sy]	20[redacted]-07-14 2 RECOVERED/ RESOLVED
Constipation (便秘) [胃腸障害]	20[redacted]-09-21 71	NOT RELATED 1 N	DOSE NOT CHANGED YES	20[redacted]-12-30 171 RECOVERED/ RESOLVED
Cystitis (膀胱炎) [感染症および寄生虫症]	20[redacted]-09-13 428	NOT RELATED 2 N	DOSE NOT CHANGED YES [Bethanechol chloride]	20[redacted]-09-30 445 RECOVERED/ RESOLVED
Cystitis (膀胱炎) [感染症および寄生虫症]	20[redacted]-03-09 605	NOT RELATED 2 N	DOSE NOT CHANGED NONE	20[redacted]-03-26 622 RECOVERED/ RESOLVED
Dizziness (浮動性めまい) [神経系障害]	20[redacted]-03-16 612	NOT RELATED 2 N	DOSE NOT CHANGED YES [Dimenhydrinate, Flunarizine hydrochloride, Tofisopam, ginkgo biloba leaf extract]	- - NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP (Dis.) Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Fatigue (疲労) [一般・全身障害および投与部位の状態]	20[redacted]-03-26 622	NOT RELATED 1 N	DRUG INTERRUPTED NONE	- - NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
Whole body edema (全身性浮腫) [一般・全身障害および投与部位の状態]	20[redacted]-09-24 74	NOT RELATED 1 N	DOSE NOT CHANGED NONE	20[redacted]-10-20 100 RECOVERED/ RESOLVED
Herpes zoster (帯状疱疹) [感染症および寄生虫症]	20[redacted]-05-11 303	NOT RELATED 2 N	DOSE NOT CHANGED YES [Algena tab, Bearoban oint, Famclo tab, Famvir, Hydrocortisone 1%]	20[redacted]-08-31 415 RECOVERED/ RESOLVED
Hyperemia (充血) [血管障害]	20[redacted]-03-23 619	NOT RELATED 2 N	DOSE NOT CHANGED YES [Levofloxacin hydrate]	20[redacted]-03-26 622 RECOVERED/ RESOLVED
Allergy reaction (注射部位過敏反応) [一般・全身障害および投与部位の状態]	20[redacted]-12-28 534	RELATED 2 N	DOSE NOT CHANGED YES [Diflucortolone valerate, Emedastine fumarate]	20[redacted]-01-03 540 RECOVERED/ RESOLVED
Allergy reaction (注射部位過敏反応) [一般・全身障害および投与部位の状態]	20[redacted]-01-25 562	RELATED 2 N	DOSE NOT CHANGED YES [Chlorpheniramine maleate, Diflucortolone valerate]	20[redacted]-01-31 568 RECOVERED/ RESOLVED
Nausea (悪心) [胃腸障害]	20[redacted]-03-16 612	NOT RELATED 2 N	DOSE NOT CHANGED YES [Metoclopramide, Metoclopramide hydrochloride hydrate]	20[redacted]-03-21 617 RECOVERED/ RESOLVED
Itching (そう痒症) [皮膚および皮下組織障害]	20[redacted]-04-20 282	NOT RELATED 2 N	DOSE NOT CHANGED YES [Azelastine hydrochloride, Chlorpheniramine maleate, Xyzal]	- - NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
Acute pyelonephritis (急性腎盂腎炎) [感染症および寄生虫症]	20[redacted]-03-16 612	NOT RELATED 3 N	DOSE NOT CHANGED YES [Cefpodoxime Proxetil, Ceftriaxone]	20[redacted]-04-03 630 RECOVERED/ RESOLVED
Rash (発疹) [皮膚および皮下組織障害]	20[redacted]-11-30 506	NOT RELATED 2 N	DOSE NOT CHANGED YES [Diflucortolone valerate, Emedastine fumarate, Methylprednisolone]	20[redacted]-12-06 512 RECOVERED/ RESOLVED
Stomatitis (口内炎) [胃腸障害]	20[redacted]-03-17 613	NOT RELATED 2 N	DOSE NOT CHANGED YES [Diclofenac]	20[redacted]-03-26 622 RECOVERED/ RESOLVED

5）他の重要な有害事象

本治験では、他の重要な有害事象は発現していない。

6）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、副甲状腺機能異常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 HLT「注射部位反応」に属する事象を集計した。注射部位反応関連事象の発現状況をTable 12.3.3-2に示した。

全体で 2 名（15.4%）に注射部位反応関連事象が発現した。事象別には、「注射部位過敏反応」及び「注射部位反応」が各 1 名（7.7%）に発現した。このうち、1 名に発現した「注射部位過敏反応」が副作用とされた。

Table 12.3.3-2 注射部位反応関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

PT	KRN23 N = 13			
	TEAE		Drug-Related TEAE	
	n	%	n	%
Subjects with any TEAE	2	(15.4)	1	(7.7)
注射部位過敏反応	1	(7.7)	1	(7.7)
注射部位反応	1	(7.7)	0	

MedDRA version 21.0
Source: 5.3.5.2-8 Table 14.3.1-8.2

過敏症関連事象

過敏症関連事象として、MedDRA の SMQ「過敏症」（狭域）に属する事象を集計した。過敏症関連事象の発現状況をTable 12.3.3-3に示した。

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

Table 12.3.3-3 過敏症関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

PT	KRN23 N = 13			
	TEAE		Drug-Related TEAE	
	n	%	n	%
Subjects with any TEAE	3	(23.1)	2	(15.4)
湿疹	2	(15.4)	0	
発疹	2	(15.4)	1	(7.7)
薬疹	1	(7.7)	0	
注射部位過敏反応	1	(7.7)	1	(7.7)

MedDRA version 21.0
Source: 5.3.5.2-8 Table 14.3.1-9.2

高リン血症関連事象

高リン血症関連事象として「高リン酸塩血症」及び「血中リン増加」を集計した。本治験では高リン血症関連事象は発現しなかった。

異所性石灰化関連事象

異所性石灰化関連事象として、関連する PT を集計した（定義は 5.3.5.2-8 9.8.3 項参照）。本治験では、異所性石灰化関連事象は発現しなかった。

副甲状腺機能異常関連事象

副甲状腺機能異常関連事象として、MedDRA の HLT「副甲状腺機能亢進症」及び PT「血中副甲状腺ホルモン増加」に属する事象を集計した。本治験では副甲状腺機能異常関連事象は発現しなかった。

7）臨床検査及びバイタルサイン

血清リン濃度について、1 名の被験者で Week 6 に 4.6 mg/dL を示し、基準上限値（4.5 mg/dL）を超えた。当該被験者は、Week 8 の投与を休薬したが、Week 12 では基準範囲内であったことから、KRN23 を 0.1 mg/kg に減量し、投与を再開した。その他に、血清リン濃度が基準上限値を超えた被験者は認められなかった。その他の検査値については、わずかな増減は認められたものの、臨床的に意味のある変化は認められなかった。バイタルサイン、ECG 検査、心臓超音波検査では、異常所見は認められたもののいずれも投与前から認められた所見であった。腎超音波検査では 1 名で、投与前には認められなかった腎臓の石灰化が、中止時検査で認められた。当該被験者は、原疾患の悪化のため中止した被験者であった。腎臓の石灰化は認められたものの、eGFR の低下は認められず、腎機能への影響はないと考えられた。

8）抗 KRN23 抗体

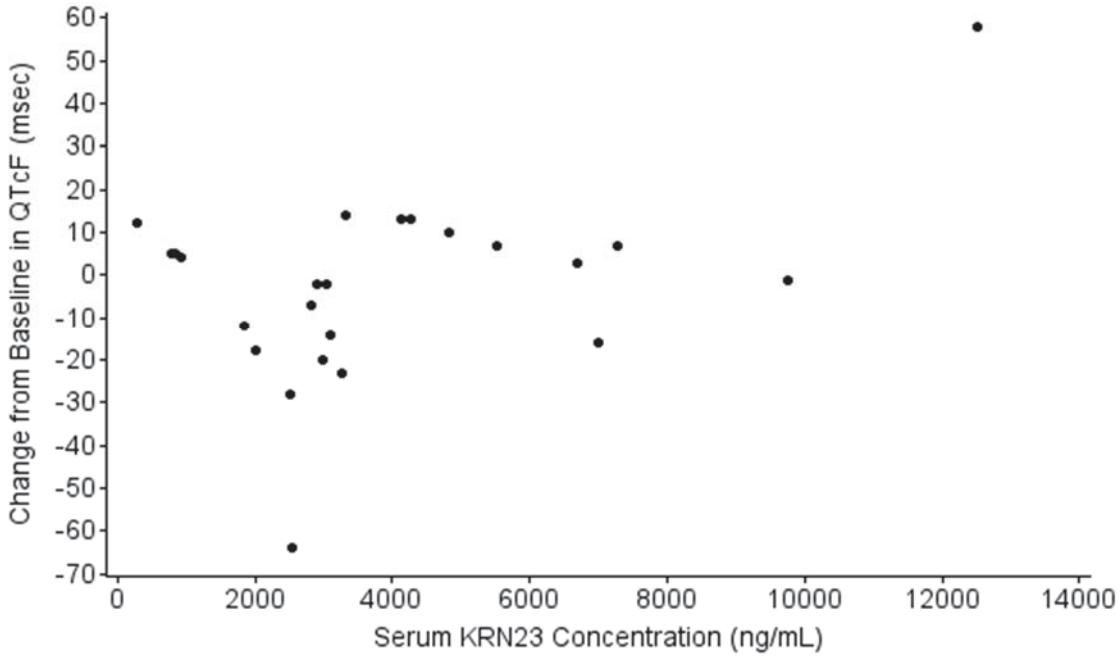
投与前の検査で KRN23 に対する結合抗体が 1 名に認められた。当該被験者は、中和抗体は陰性であった。当該被験者を含め、KRN23 投与後に抗 KRN23 抗体は認められなかった。

12.4 その他の評価

1）血清中 KRN23 濃度と QTc 間隔との相関

血清中 KRN23 濃度とベースラインからの QTcF の変化量の相関をFigure 12.4-1に示した。両者の間に明確な相関は認められなかった。

Figure 12.4-1　血清中 KRN23 濃度とベースラインからの QTcF の変化量の相関



QTcF=QT interval adjusted for the subject's heart rate (corrected by Fridericia equation)
Source: 5.3.5.2-8 Figure 14.2.2-3

2）自己投与

日本の被験者では、Week 48 以降、在宅又は医療機関での自己投与を可とした。データカットオフ時点までに、4 名の被験者が医療機関での自己投与を実施し、このうち 2 名は在宅での自己投与を実施した。自己投与の前後で、血清リン濃度、$1,25(OH)_2D$、total FGF23、TmP/GFR の推移は同様であった（5.3.5.2-8 Figure 14.2.1-6）。また、その他のパラメータ（血清補正カルシウム、iPTH、25(OH)D）の推移も、自己投与の前後で同様の推移を示した（5.3.5.2-8 Figure 14.2.1-6）。また、自己投与開始後に認められた有害事象として、「上咽頭炎」が 3 名、「インフルエンザ」、「直腸炎」、「挫傷」、「歯牙破折」が各 1 名に発現した。これらの事象はいずれも副作用とはされなかった（5.3.5.2-8 Listing 16.2.7-3）。

12.5 結論

日本及び韓国の TIO 又は ENS 患者を対象に、KRN23 の有効性及び安全性を検討した。本治験に登録された被験者はすべて TIO 患者であった。有効性について、血清リン濃度や関連する薬力学マーカーである $1,25(OH)_2D$ 及び TmP/GFR の上昇が認められた。骨生検組織を用いた骨代謝指標に関する検討では骨軟化症の改善傾向が認められた。また、骨折／偽骨折についても治癒の傾向が認められた。更に、PRO（BPI score worst pain、SF-36 score body pain、SF36 score social functioning）又は運動機能（STS、6MWT、WAL）の評価でも改善傾向が認められた。安全性について、副作用が 5 名（38.5%）に認められたが、いずれも Grade 1 又は 2 であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。他の重篤な有害事象が 3 名に認められたが、いずれも副作用とはされなかった。その他の重要な有害事象は発現しなかった。臨床検査値、バイタルサイン等、その他の安全性に関するパラメータでも臨床的に意味のある変化は認められなかった。以上より、日本及び韓国の TIO 患者に対する有効性及び安全性が示された。

更に、本治験では、日本人被験者を対象に自己投与を行った。自己投与の前後で有効性に違いはないと考えられた。また、自己投与後に副作用は認められず、安全性の懸念もないと考えられた。

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）

13.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	腫瘍性骨軟化症又は表皮母斑症候群による骨軟化症患者を対象とした抗 FGF23 抗体である 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
実施国（施設数）	米国（7）
治験期間	2015 年 3 月 24 日～実施中（データカットオフ日：2018 年 1 月 10 日）
治験の目的	• 主要目的 – 成人の TIO 及び ENS 由来骨軟化症患者を対象とした血清リン濃度に対する KRN23 投与の影響 – 以下の組織形態的指標による TIO 及び ENS 由来骨軟化症患者での KRN23 投与の影響 • O.Th • OS/BS • OV/BV • MLt • 副次目的 – 血清リン濃度、FGF23 濃度、ALP、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度、TRP、TmP/GFR のベースラインからの変化量を指標とした KRN23 の薬力学プロファイル – KRN23 の骨代謝マーカー（BALP、CTx、P1NP）への影響 – 上肢及び下肢の筋力、歩行及び到達能、運動性を指標とした機能評価 – 痛み、疲労、健康関連 QOL を含む PRO 評価 • 薬物動態 – TIO 及び ENS 患者に KRN23 を初回（Week 0）及び 6 ヵ月後（Week 20）に投与したときの薬物動態プロファイルの評価（初回採血：Week 0、2、4。6 ヵ月後採血：Week 20、22、24） • 探索的目的 – 腸骨稜の骨生検試料を用いた組織形態的指標の追加評価（構造的及び力学的指標）の変化 – 標準 X 線検査、DXA、^{99m}Tc 標識骨スキャン、高解像度末梢定量的 CT（Xtreme CT、可能な場合のみ）を用いた、既往の骨病変又は骨軟化症病変の変化 • 安全性 – TIO 及び ENS 由来骨軟化症患者に対する KRN23 投与の安全性（有害事象、臨床検査、心臓超音波、腎超音波、免疫原性）
開発フェーズ	第 II 相
試験方法	本治験は、TIO 又は ENS 由来骨軟化症患者を対象とした非盲検試験として実施した。 本治験に適格とされた患者は経口リン製剤及びビタミン D 代謝物による治療を事前検査来院の少なくとも 2 週間前から試験期間中は中止した。事前検査によって生化学検査の結果を含めて適格であることが確認された後、ベースライン時点での、腸骨稜における組織形態的指標のための骨生検を行った。ベースライン検査は、約 4 日間にわたって実施した。骨生検とその他のベースラインの検査は別日に行い、ベースライン検査後に骨生検を実施した。骨生検実施日の翌日から KRN23 の SC 投与を開始した（Week 0、Day 0）。KRN23 の開始用量は 0.3 mg/kg

項目	内容
	とし、ピーク時の血清リン濃度（空腹時）が 2.5～4.0 mg/dL の範囲に到達するように、漸増した。最初の増量時の投与量は 0.6 mg/kg とし、その後、0.2 mg/kg ずつ漸増した。KRN23 は投与期では Week 0～48 に、延長投与期では Week 52～212 に、それぞれ Q4W で投与した。
被験者数	**計画時** 目標被験者数 約 15 名 **設定根拠** ベースラインから Week 24 までの間の投与後 2 週間時点での血清リン濃度が基準下限値を超える被験者割合を 60%と仮定した場合、被験者数 15 名では、95%CI の幅が 24.8%以下となると推定された。類骨量の減少は、O.Th の 50%以上の減少として、投与前後の骨生検試料を持つすべての被験者で認められると推定した。 **解析時** FAS：17 名 TIO/ENS Analysis Set：15 名 Per Protocol Analysis Set：14 名 Biopsy Analysis Set：13 名 TIO/ENS Biopsy Analysis Set：11 名 Per Protocol Biopsy Analysis Set：10 名
対象被験者	**対象** TIO 又は ENS 患者。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** • 18 歳以上で、FGF23 過剰に基づき TIO 又は ENS と診断されている患者のうち、腫瘍／病変の外科的切除ができない患者 • 事前検査時の血清リン濃度が 2.5 mg/dL 未満の患者 • 事前検査時の血清中 FGF23 濃度（カイノス法）が 100 pg/mL 以上である患者 • 事前検査時の TmP/GFR が 2.5 mg/dL 未満の患者 **主な除外基準** • 事前検査前 2 週間以内又は試験中に、ビタミン D の薬理学的代謝物又はその類似物、TIO/ENS の治療を目的とした経口リン酸塩製剤、水酸化アルミニウムを含む制酸剤を使用した患者 • 事前検査前 2 ヵ月以内に、PTH 抑制を目的とする薬剤（例：シナカルセト塩酸塩）を使用した患者 • TC、ベンゾジアゼピン、フェンタニル又はリドカインに対し、アレルギー反応又は副作用を示したことがある患者
使用薬剤	KRN23：U5001、U5006、U5013、U5017、U050007、U050030
用法・用量、投与期間	**用法・用量** KRN23 は、腹部、上腕又は大腿部に SC 投与した。注射部位は、注射ごとに変更することとした。注射用量は 1.5 mL を超えないこととし、1.5 mL を超える場合には複数の箇所に注射した。投与量は 0.3 mg/kg を開始用量として、Q4W で投与した。投与開始後、血清リン濃度を指標に適宜増量した。ただし、最高用量は 2.0 mg/kg とした。 **投与期間** 予定投与期間： 224 週間（投与期 48 週間、延長投与期 168 週間、安全性フォローアップ期 8 週間）

項目	内容
評価項目	**有効性** • 主要評価項目 – ベースラインから Week 24 の各投与サイクルの中間時点（Week 2、6、10、14、22）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））超の達成 – KRN23 投与 48 週後の組織形態的指標（O.Th、OS/BS、OV/BV、MLt）のベースラインからの変化 • 副次評価項目 – 血清リン濃度に関する以下の指標 • Week 24 までの各投与サイクル終了時点（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））超を達成したか否か • 投与サイクルの中間時点：Week 24 までの投与サイクルの中間時点全体で平均した、ベースラインからの変化量及び変化率 • 投与サイクルの終了時点：Week 24 までの投与サイクル終了時点全体で平均した、ベースラインからの変化量及び変化率 • 累積曝露量：時間補正した血清リン濃度曲線下面積 – 血清 FGF23、ALP、1,25(OH)$_2$D、尿中リン、TRP、TmP/GFR、FEP のベースラインからの変化量の時間推移 – 骨代謝マーカー（CTx、P1NP、BALP、オステオカルシン）のベースラインからの変化量及び変化率 – 運動機能（HHD、STS、WAL、6MWT）のベースラインからの変化量 – PRO（BPI、BFI、SF-36v2）のベースラインからの変化量 • 探索的評価項目 – 腸骨稜骨生検によるその他の組織形態的指標（構造的及び力学的指標）の変化 – ^{99m}Tc 標識骨スキャンによる、長骨及び偽骨折に対する、骨の状態及び治癒の変化 – DXA による骨密度及び骨の状態の変化 – 標準 X 線検査による骨軟化症の合併症（骨折、偽骨折又は骨折治癒遅延の疑い）の変化 – XtremeCT による骨構造並びに橈骨及び脛骨における骨皮質と骨梁の微細構造の変化 **薬物動態** • 血清中 KRN23 濃度 **安全性** • 有害事象及び重篤な有害事象の頻度、割合、重症度 • バイタルサイン及び体重 • 心電図検査 • 身体所見 • eGFR • 血清カルシウム、リン、intact PTH、尿中カルシウム、尿中クレアチニン • 生化学検査、血液学的検査、尿検査（KRN23 又は TIO で注目すべき生化学的パラメータ（血清 25(OH)D 等）、リパーゼ、アミラーゼ、クレアチニン、FGF23 を含む） • 腫瘍の画像評価（TIO）又は皮膚病変の皮膚科的評価（ENS 関連骨軟化症） • 抗 KRN23 抗体 • 用量制限毒性（定義は以下のとおり） – KRN23 と関連性ありと考えられる Grade 3 以上の有害事象 – 投与後の血清リン濃度が 6.5 mg/dL 以上（高リン血症と定義される）

項目	内容
	• 併用薬 • 尿妊娠検査 • 異所性石灰化評価 – 心臓超音波検査 – 腎超音波検査
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した。統計的仮説検定を実施する際、有意水準は両側 5%とした。また CI を算出する際には、両側 95%CI を導出した。すべての p 値は nominal p 値として示した。多重性の調整は行わなかった。連続変数は、被験者数、平均値、標準誤差、標準偏差、中央値、4 分位値（Q1、Q3）、最小値、最大値を算出した。カテゴリー変数に関しては、頻度及び割合を算出した。原則として、欠測値の補完は実施しなかった。 被験者数及び観測数が十分な場合は、ベースラインからの変化について、時間をカテゴリー変数として用い、ベースライン値で調整した GEE モデルを用いて解析した。ただし、観測数が GEE モデルでの解析に十分でなかった場合は、連測量については t 検定の結果を、2 値データについては割合の 95%CI を算出した。 有害事象は MedDRA Version 18.1 の SOC 及び PT を用いて、すべての有害事象、副作用、重症度別の有害事象、注目すべき事象、Grade 3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象、重篤な副作用、投与中止又は治験中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象を示した。有害事象は SOC 及び PT 別に集計し、注目すべき事象（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）については PT 別に集計した。 有害事象と KRN23 との関連性は、「Definitely not related」、「Probably not related」、「Possibly related」、「Probably related」、「Definitely related」の 5 段階で評価し、「Possibly related」、「Probably related」又は「Definitely related」と判定された事象を副作用とした。

13.2 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 13.2-1に示した。

本治験では、20 名より同意を取得し、17 名を登録した。登録被験者のうち、Week 48 までに 1 名が治験を中止し、16 名が 48 週間の投与を完了した。また、Week 48 から 72 までの間に 1 名が治験を中止し、15 名が 72 週間の投与を完了した。更に Week 72 以降データカットオフ日までの間に 1 名が治験を中止した。

治験を中止した 3 名の被験者の中止理由は以下のとおりである。

- 治験依頼者の判断（1 名）：当該被験者の血清リン濃度は、KRN23 の投与なしに、基準下限値を上回ったため、治験依頼者の判断により、治験を中止した。
- 死亡（1 名）：心停止により死亡した。当該事象は KRN23 との関連性は「Definitely Not Related」と判断された（13.3.3 3））。
- リン濃度の上昇が認められない（1 名）：KRN23 に対する反応性が認められず、中止した。

Table 13.2-1 被験者の内訳

Paramter	TIO n (%)	ENS n (%)	XLH n (%)	Total n (%)
Subjects Screened				20
Subjects Enrolled [a]	14	1	2	17
FAS [b]	14 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	17 (100.0)
Biopsy Analysis Set [c]	11 (78.6)	0	2 (100.0)	13 (76.5)
Per Protocol Sensitivity Analysis Set [d]	13 (92.9)	1 (100.0)	0	14 (82.4)
Subjects Who Completed 48 Weeks of Drug Administration	13 (92.9)	1 (100.0)	2 (100.0)	16 (94.1)
Subjects Who Discontinued prior to 48 Weeks	1 (7.1)	0	0	1 (5.9)
Reasons for Early Discontinuation prior to Week 48				
Other: Lack of Phosphorus Increase in Response to Study Drug.	1 (7.1)	0	0	1 (5.9)
Subjects Who Completed 72 Weeks of Drug Administration	12 (85.7)	1 (100.0)	2 (100.0)	15 (88.2)
Subjects who Discontinued after/on week 48 and before week 72	1 (7.1)	0	0	1 (5.9)
Reasons for Early Discontinuation after/on week 48 and before week 72				
Death	1 (7.1)	0	0	1 (5.9)
Subjects Who Discontinued between Week 72 and Cut-off Date	1 (7.1)	0	0	1 (5.9)
Reasons for Early Discontinuation between Week 72 and Cut-off Date				
Sponsor Decision	1 (7.1)	0	0	1 (5.9)

a: Subjects who signed the informed consent form and passed screening.
b: All enrolled subjects who received as least one dose of investigational product.
c: All enrolled subjects with baseline and follow-up bone biopsy data.
d: Subjects who signed the informed consent form, passed screening and satisfied protocol requirements.
Percentages are based on the number of subjects enrolled.
Cutoff date: January 10, 2018
Source: 参考 5.3.5.2-9 Table 14.1.1.1

治験に登録された全被験者（17 名）を FAS に、ベースライン及び Week 48 時点の骨生検サンプルが得られた被験者 13 名を Biopsy Analysis Set に採用した。また、FAS 17 名から、XLH 被験者 2 名及び KRN23 に対する反応性が認められなかった被験者 1 名を除いた 14 名を Per Protocol Sensitivity Analysis Set に、XLH 被験者 2 名を除いた 15 名を TIO/ENS Analysis Set に採用した。

更に、Biopsy Analysis Set 13 名から、XLH 被験者 2 名及び KRN23 に対する反応性が認められなかった被験者 1 名を除いた 10 名を Per Protocol Biopsy Analysis Set に、XLH 被験者 2 名を除いた 11 名を TIO/ENS Biopsy Analysis Set に採用した。

2）人口統計学的特性及び他の基準値

FAS の人口統計学的特性及び他の基準値をTable 13.2-2に示した。

17 名のうち、14 名（82.4%）が TIO 患者、1 名（5.9%）が ENS 患者、2 名（11.8%）が XLH 患者であった。なお、XLH 患者 2 名は当初 TIO 患者として治験に登録されたものの、データレビュー時に腫瘍の記録がなく、また小児期にくる病の所見が認められていたことから、*PHEX* 遺伝子の検査を実施した。その結果、*PHEX* 遺伝子の変異が認められたことから、XLH であると新たに診断された（参考 5.3.5.2-9 9.3.4）。

女性（8 名、47.1%）と男性（9 名、52.9%）は、ほぼ同数であった。年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は 53.1±13.86 歳であり、年齢の範囲は 20～68 歳であった。

ベースラインの血清リン濃度は 1.59±0.431 mg/dL、1,25(OH)$_2$D は 25.29±8.181 pg/mL、total FGF 濃度は 680.41±749.458 pg/mL であった。

Table 13.2-2　人口統計学的特性及び他の基準値（FAS）

Parameter Statistics	TIO (N=14)	ENS (N=1)	XLH (N=2)	Total (N=17)
Age (years)				
n	14	1	2	17
Mean	56.9	20.0	42.5	53.1
SD, SE	10.25, 2.74	-, -	13.44, 9.50	13.86, 3.36
Median	59.5	20.0	42.5	52.0
Q1, Q3	51.0, 67.0	20.0, 20.0	33.0, 52.0	48.0, 63.0
Min, Max	33, 68	20, 20	33, 52	20, 68
Age Group (years) - n (%)				
<18	0	0	0	0
18 to 65	10 (71.4)	1 (100.0)	2 (100.0)	13 (76.5)
>65	4 (28.6)	0	0	4 (23.5)
Sex - n (%)				
Male	8 (57.1)	1 (100.0)	0	9 (52.9)
Female	6 (42.9)	0	2 (100.0)	8 (47.1)
Race - n (%)				
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
Asian	0	0	0	0
Black or African American	2 (14.3)	0	0	2 (11.8)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
White	12 (85.7)	1 (100.0)	2 (100.0)	15 (88.2)
Other	0	0	0	0
Ethnicity - n (%)				
Hispanic or Latino	0	0	0	0
Not Hispanic or Latino	14 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	17 (100.0)
Unknown	0	0	0	0

Table 13.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（FAS） (Continued)

Parameter Statistics	TIO (N=14)	ENS (N=1)	XLH (N=2)	Total (N=17)
Country - n (%)				
USA	14 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	17 (100.0)
Height (cm)				
n	14	1	2	17
Mean	167.28	156.00	142.85	163.74
SD, SE	8.755, 2.340	-, -	11.667, 8.250	11.834, 2.870
Median	167.50	156.00	142.85	164.70
Q1, Q3	162.50, 171.00	156.00, 156.00	134.60, 151.10	158.50, 170.50
Min, Max	150.6, 187.4	156.0, 156.0	134.6, 151.1	134.6, 187.4
Weight (kg)				
n	14	1	2	17
Mean	94.24	59.10	88.40	91.48
SD, SE	20.294, 5.424	-, -	5.091, 3.600	20.238, 4.909
Median	92.15	59.10	88.40	91.40
Q1, Q3	83.00, 98.40	59.10, 59.10	84.80, 92.00	83.00, 93.70
Min, Max	65.8, 150.0	59.1, 59.1	84.8, 92.0	59.1, 150.0
BMI (kg/m²)				
n	14	1	2	17
Mean	33.83	24.29	43.55	34.41
SD, SE	7.464, 1.995	-, -	4.604, 3.255	7.984, 1.936
Median	32.69	24.29	43.55	32.96
Q1, Q3	28.09, 39.17	24.29, 24.29	40.30, 46.81	28.09, 39.73
Min, Max	24.9, 51.6	24.3, 24.3	40.3, 46.8	24.3, 51.6
Serum Phosphorus (mg/dL)				
n	14	1	2	17
Mean	1.60	1.60	1.55	1.59
SD, SE	0.474, 0.127	-, -	0.212, 0.150	0.431, 0.104
Median	1.55	1.60	1.55	1.60
Q1, Q3	1.40, 1.70	1.60, 1.60	1.40, 1.70	1.40, 1.70
Min, Max	1.0, 2.9	1.6, 1.6	1.4, 1.7	1.0, 2.9
Serum Total FGF23 (pg/mL)				
n	14	1	2	17
Mean	770.06	196.00	295.00	680.41
SD, SE	797.654, 213.182	-, -	267.286, 189.000	749.458, 181.770
Median	416.00	196.00	295.00	395.00
Q1, Q3	214.00, 1144.00	196.00, 196.00	106.00, 484.00	196.00, 797.00
Min, Max	93.9, 2569.0	196.0, 196.0	106.0, 484.0	93.9, 2569.0
TmP/GFR (mg/dL)				
n	13	1	2	16
Mean	1.12	1.82	1.03	1.15
SD, SE	0.539, 0.150	-, -	0.113, 0.080	0.516, 0.129
Median	0.94	1.82	1.03	0.97
Q1, Q3	0.85, 1.22	1.82, 1.82	0.95, 1.11	0.86, 1.28
Min, Max	0.6, 2.7	1.8, 1.8	1.0, 1.1	0.6, 2.7

Table 13.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（FAS） (Continued)

Parameter Statistics	TIO (N=14)	ENS (N=1)	XLH (N=2)	Total (N=17)
1,25-Dihydroxyvitamin D (pg/mL)				
n	11	1	1	13
Mean	25.95	20.90	22.50	25.29
SD, SE	8.782, 2.648	-, -	-, -	8.181, 2.269
Median	23.30	20.90	22.50	22.50
Q1, Q3	22.00, 35.20	20.90, 20.90	22.50, 22.50	22.00, 26.70
Min, Max	14.5, 42.7	20.9, 20.9	22.5, 22.5	14.5, 42.7
Baseline renal ultrasound nephrocalcinosis score				
Normal	14 (100.0)	1 (100.0)	1 (50.0)	16 (94.1)

Source: 参考 5.3.5.2-9 Table 14.1.2.1

13.3 試験結果

登録されたすべての被験者が Week 72 までの検査・評価を完了（それ以前の中止を含む）した時点（2018 年 1 月 10 日）でデータをカットオフし、データカットオフ時に得られたデータを用いて中間解析を実施した。本項は中間解析時の結果を示した。

13.3.1 有効性

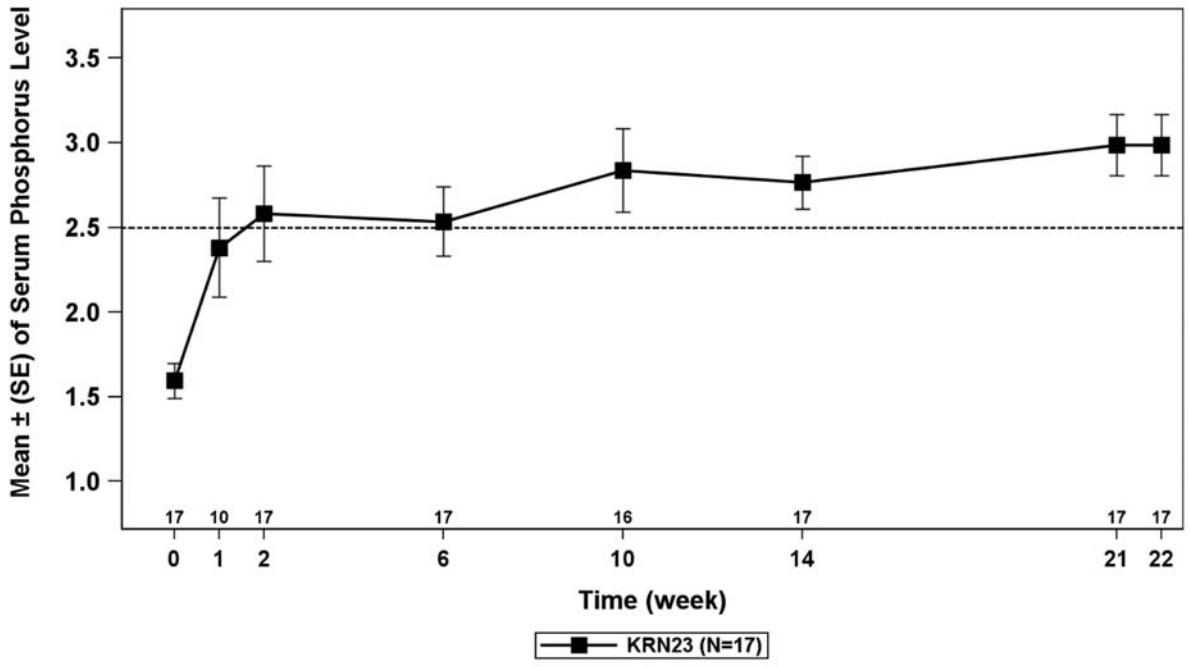
1）血清リン濃度

血清リン濃度について、投与サイクルの中間時点の血清リン濃度の推移をFigure 13.3.1-1に、投与サイクルの終了時点の血清リン濃度の推移をFigure 13.3.1-2に示した。中間時点及び終了時点の血清リン濃度は、ともに KRN23 の投与後にベースラインから上昇を示した。

ベースラインから Week 24 の期間で、各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（2.5 mg/dL）を上回った被験者は、17 名中 9 名（52.9%（95% CI : 30.96%, 73.83%））であった（参考 5.3.5.2-9 Table 14.2.3.1.1）。また、ベースラインから Week 24 までの期間で、各投与サイクルの終了時点の血清リン濃度の平均値が、基準下限値（2.5 mg/dL）を上回った被験者は、17 名中 4 名（23.5%（95% CI : 9.56%, 47.26%））であった（参考 5.3.5.2-9 Table 14.2.3.1.1）。

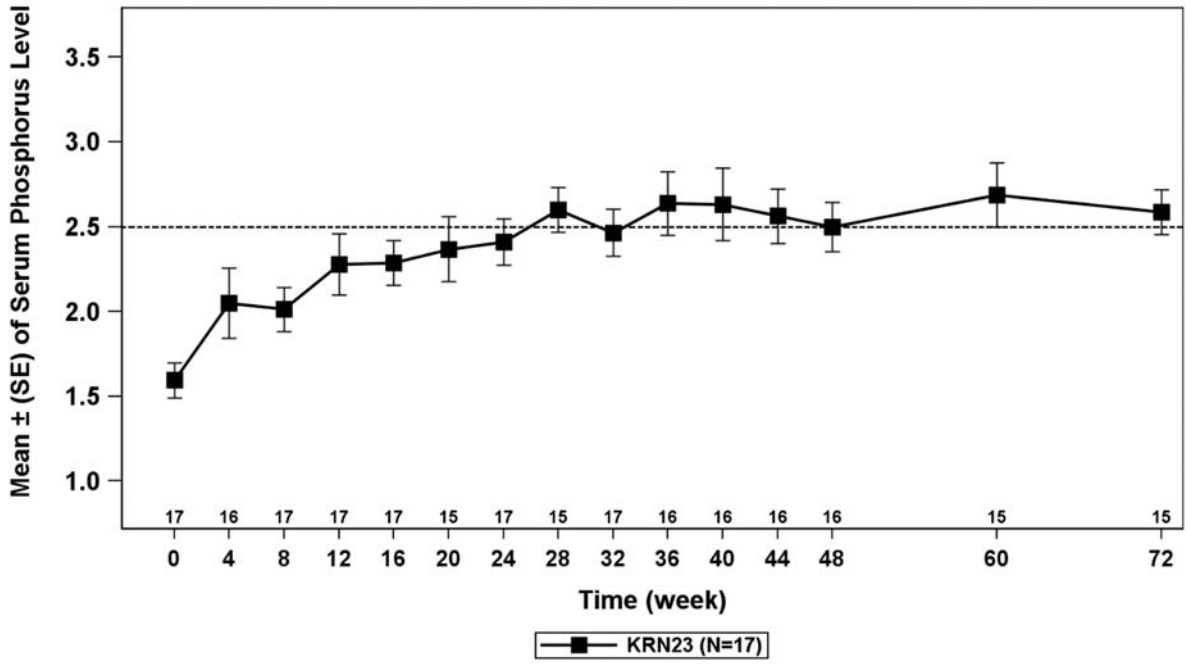
投与サイクルの中間時点全体で平均した、ベースラインからの変化量（平均値±標準偏差、以下同様）は 1.139±0.6618 mg/dL（平均変化率：75.67%）であった。また、投与サイクルの終了時点全体で平均したベースラインからの変化量は、0.636±0.5090 mg/dL（平均変化率：43.44%）であった（参考 5.3.5.2-9 Table 14.2.3.1.2）。更に、時間補正した血清リン濃度曲線下面積は 2.44±0.671 であった（参考 5.3.5.2-9 Table 14.2.3.1.4）。

Figure 13.3.1-1 投与サイクルの中間時点の血清リン濃度の推移（FAS）



The lower target fasting serum phosphorus is 2.5 mg/dL.
Source: 参考 5.3.5.2-9 Figure 14.2.3.1.2.2

Figure 13.3.1-2　投与サイクルの終了時点の血清リン濃度の推移（FAS）



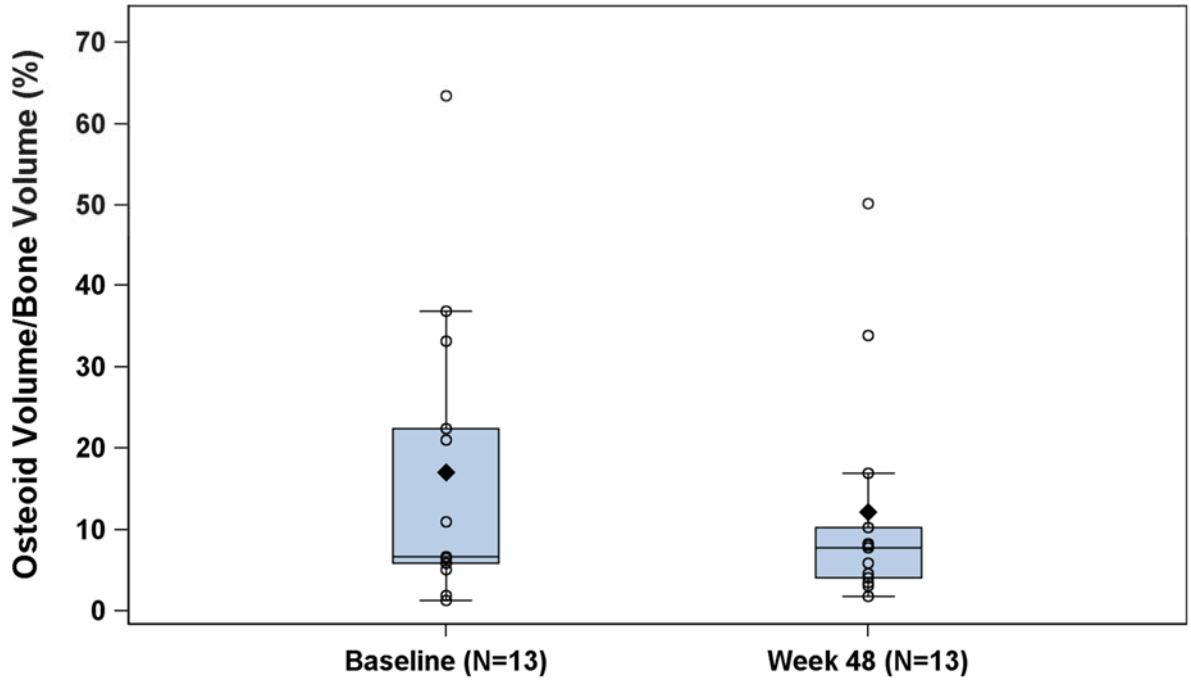
The lower target fasting serum phosphorus is 2.5 mg/dL.
Source: 参考 5.3.5.2-9 Figure 14.2.3.1.2.3

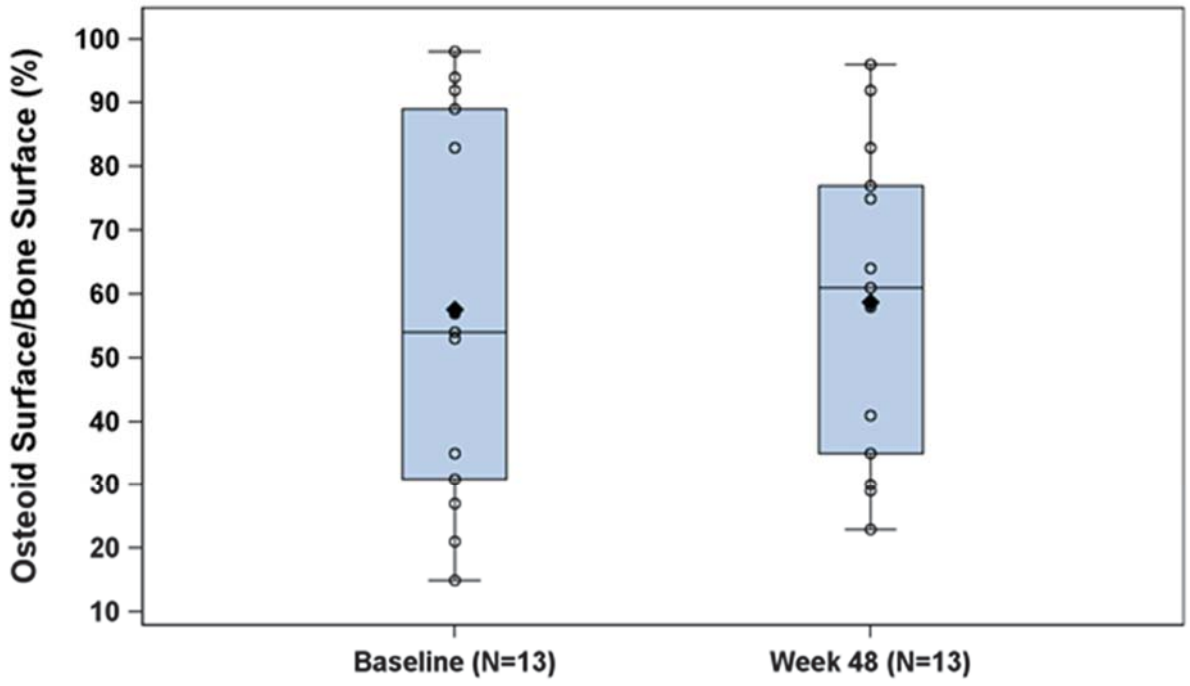
2）骨生検試料を用いた組織形態的指標

ベースライン及び Week 48 時点の組織形態的指標をFigure 13.3.1-3に示した。OV/BV、O.Th、MLt はベースラインに比べて低下する傾向が認められた。一方、OS/BS は明確な変化は認められなかった。

Biopsy Analysis Set 13 名のうち、ベースライン時点で骨軟化症が認められた 11 名については、すべての組織形態的指標の低下が認められた。このうち、OV/BV 及び O.Th は統計的に有意な低下が認められた。OV/BV はベースラインからの平均変化量は−6.20%（95%CI：−12.35%, −0.05%、p=0.0484）であり（参考 5.3.5.2-9 Table 14.2.1.1.3.2）、O.Th はベースラインからの平均変化量は−5.45 µm（95%CI：−10.18 µm, −0.73 µm、p=0.0278）であった（参考 5.3.5.2-9 Table 14.2.1.1.1.2）。

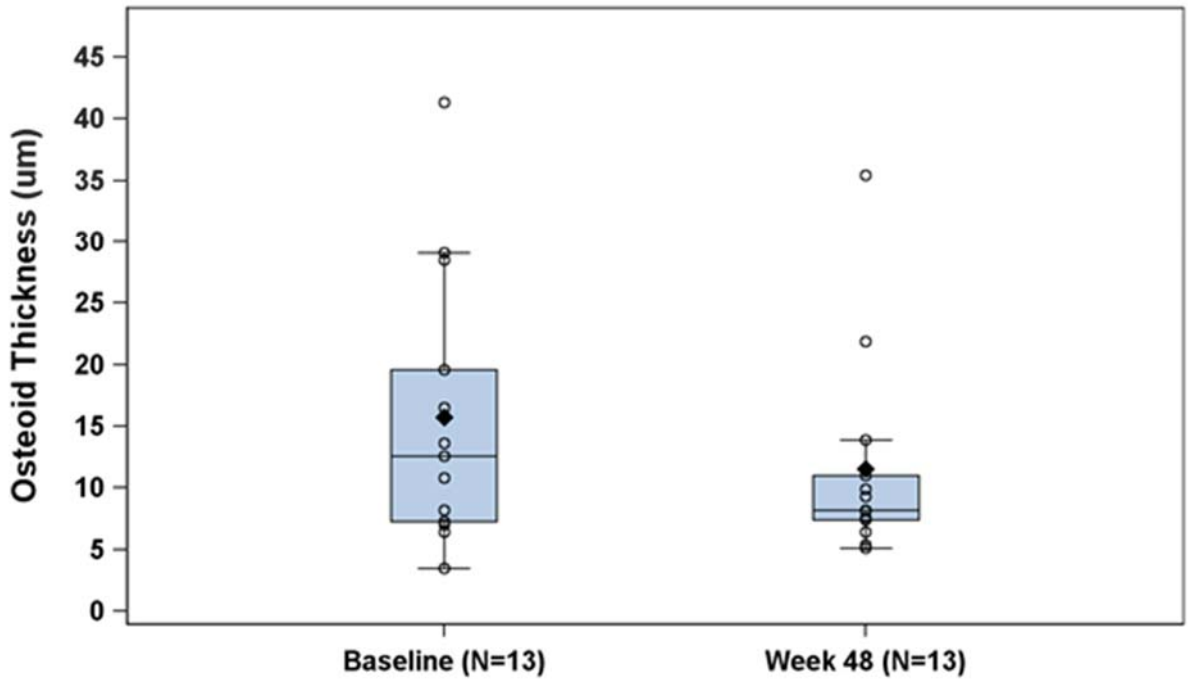
Figure 13.3.1-3　ベースライン及び Week 48 時点の組織形態的指標（Biopsy Analysis Set）

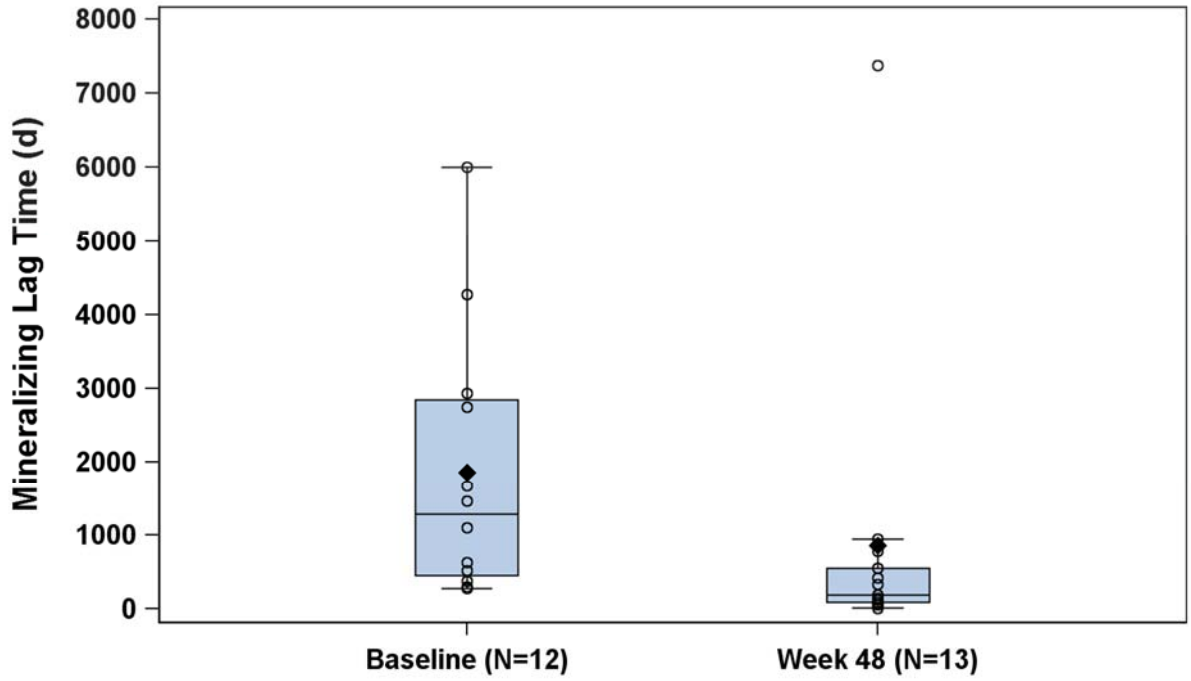




Diamond = mean.

Figure 13.3.1-3 ベースライン及び Week 48 時点の組織形態的指標（Biopsy Analysis Set）(Continued)





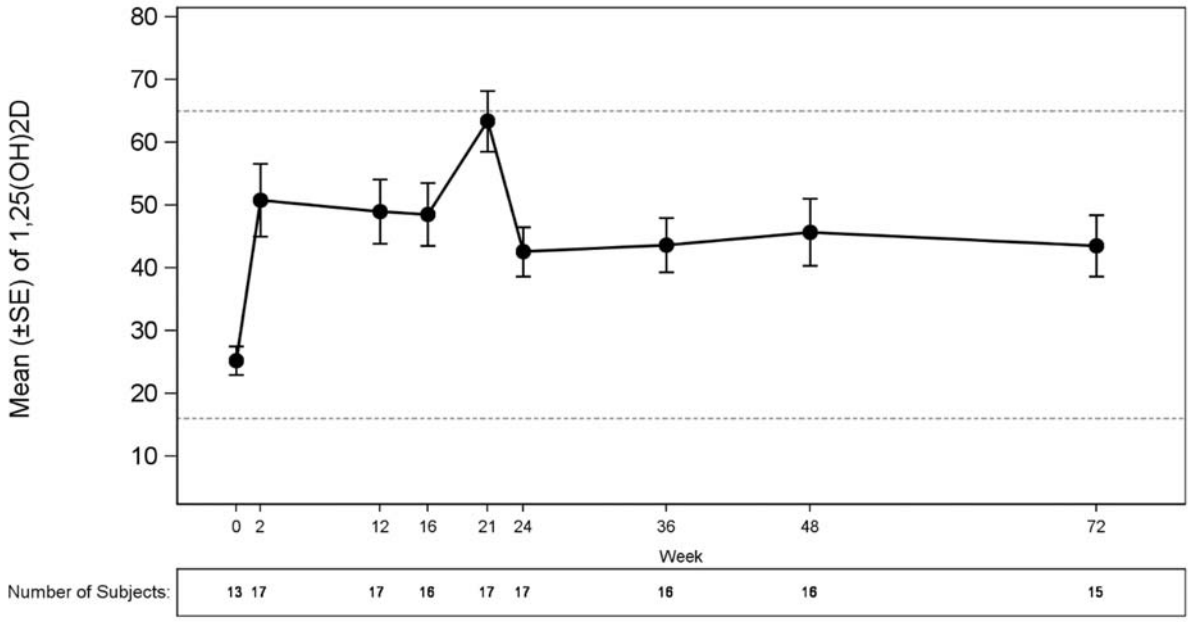
Diamond = mean.
Source: 参考 5.3.5.2-9 Figure 14.2.1.1.1.1, Figure 14.2.1.1.2.1, Figure 14.2.1.1.3.1, Figure 14.2.1.1.4.1

3）薬力学パラメータ

（1）血清 1,25(OH)$_2$D

血清 1,25(OH)$_2$D の推移をFigure 13.3.1-4に示した。KRN23 の投与開始後、血清 1,25(OH)$_2$D はベースライン値（25.2±8.53 pg/mL）より上昇した。血清 1,25(OH)$_2$D は Week 48 及び Week 72 で、それぞれ 45.7±21.37 pg/mL 及び 43.5±18.82 pg/mL であった。Week 48 及び Week 72 のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）はそれぞれ 14.13（4.621）pg/mL 及び 10.80 （4.063）pg/mL であった（参考 5.3.5.2-9 Table 14.2.3.2）。

Figure 13.3.1-4　血清 1,25(OH)$_2$D の推移（FAS）

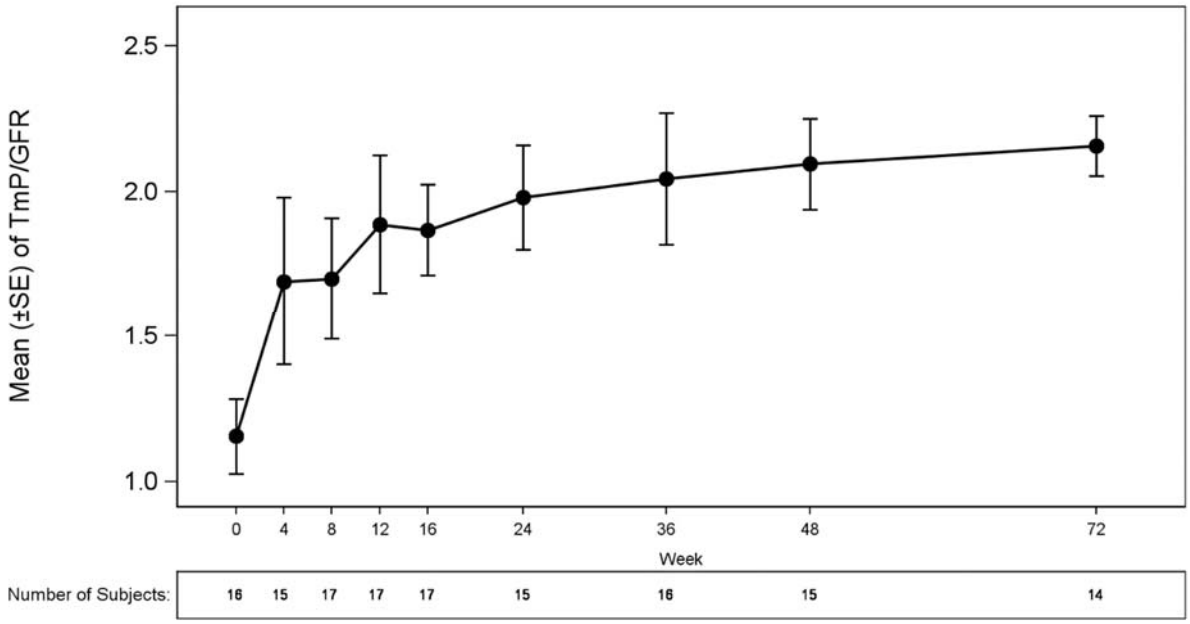


Source: 参考 5.3.5.2-9 Figure 14.2.3.4.2.1

（2）TmP/GFR

TmP/GFR の推移をFigure 13.3.1-5に示した。KRN23 の投与開始後、TmP/GFR はベースライン値（1.127±0.5147 mg/dL）より上昇した。TmP/GFR は Week 48 及び Week 72 で、それぞれ 2.09±0.60 mg/dL 及び 2.16±0.38 mg/dL であった。Week 48 及び Week 72 のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、それぞれ 0.93（0.137）mg/dL 及び 0.91 （0.162） mg/dL であった（参考 5.3.5.2-9 Table 14.2.3.2）。

Figure 13.3.1-5　TmP/GFR の推移（FAS）



Source: 参考 5.3.5.2-9 Figure 14.2.3.7.2.1

4）骨代謝マーカー

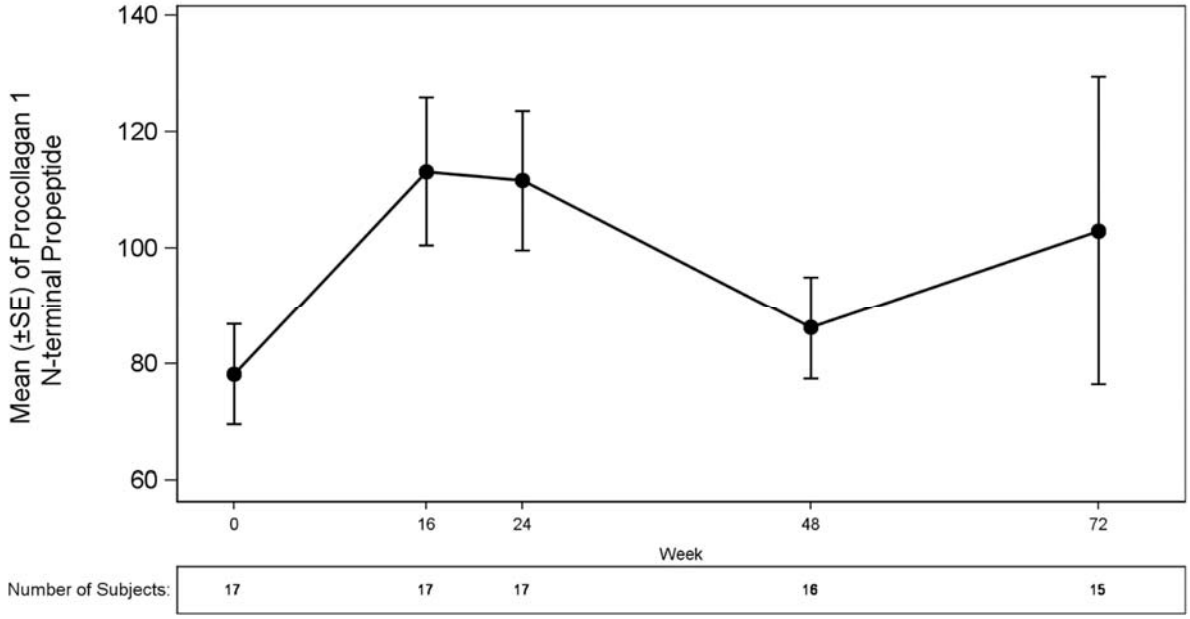
骨代謝マーカーとして、ALP、BALP、CTx、P1NP、オステオカルシンを評価した（参考 5.3.5.2-9 Table 14.2.3.3）。

骨代謝マーカーのうち、P1NP の推移をFigure 13.3.1-6に、CTx の推移をFigure 13.3.1-7に示した。P1NP 及び CTx は、Week 16 時点でともにベースラインから増加を示した。GEE モデルによる変化率の最小二乗平均値は、P1NP では 48.20%（95%CI：30.37%, 66.02%）であり、CTx では 51.55%（95%CI：14.44%, 88.66%）であった（参考 5.3.5.2-9 Table 14.2.3.3）。その後、Week 72 までベースラインよりも高値を維持した。

ALP は投与初期には上昇したのち、Week 24 以降低下し、Week 48 ではベースラインよりも低値を示した（平均変化量：−23.87 U/L）（参考 5.3.5.2-9 Table 14.2.3.3）。BALP も同様の推移を示し、Week 48 の変化量の平均値は−9.36 U/L であった（参考 5.3.5.2-9 Table 14.2.3.3）。

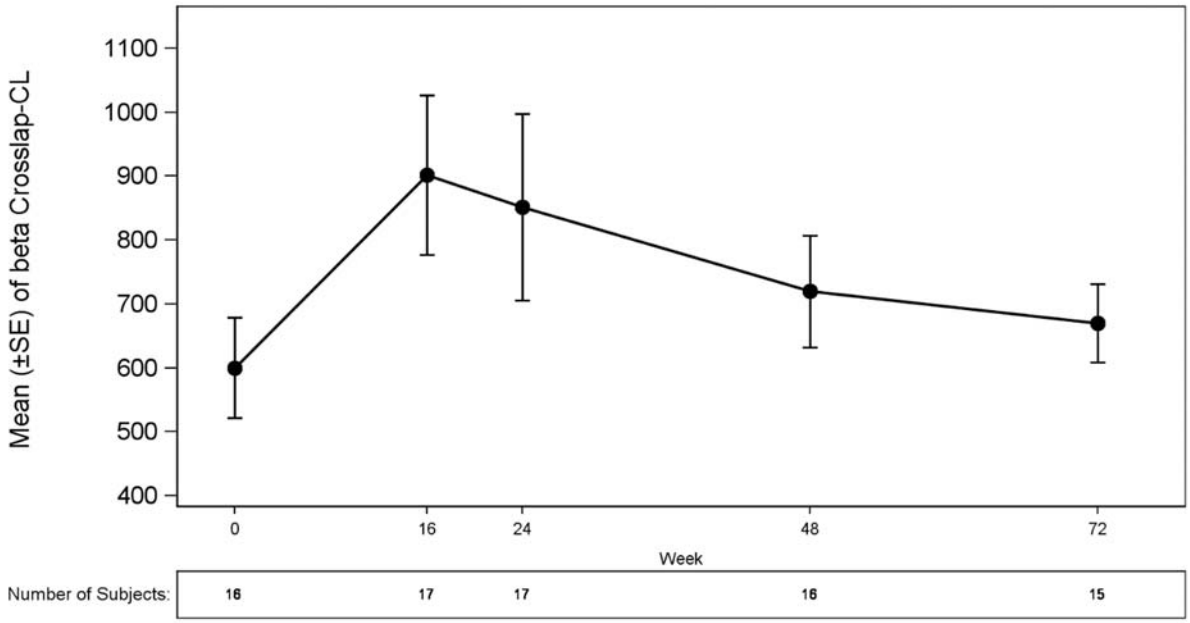
オステオカルシンは、投与後、Week 24 ではベースラインよりも高値を示したが、その後ベースライン値と同程度の値で推移した（参考 5.3.5.2-9 Table 14.2.3.3）。

Figure 13.3.1-6　P1NP の推移（FAS）



Source: 参考 5.3.5.2-9 Figure 14.2.3.11.2.1

Figure 13.3.1-7　CTx の推移（FAS）



Source: 参考 5.3.5.2-9 Figure 14.2.3.10.2.1

5）運動機能検査

STS の結果、反復回数はベースラインからわずかに増加した。ベースラインでは 6.9±4.03 であったが、Week 48 では 7.8±4.46 であった。投与前後でともに結果の得られた 13 名の結果について、ベースラインからの変化量は、1.5±1.51 であった。GEE モデルによる変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は 1.4（0.41、p=0.0006）であった（参考 5.3.5.2-9 Table 14.2.1.7.1.1）。

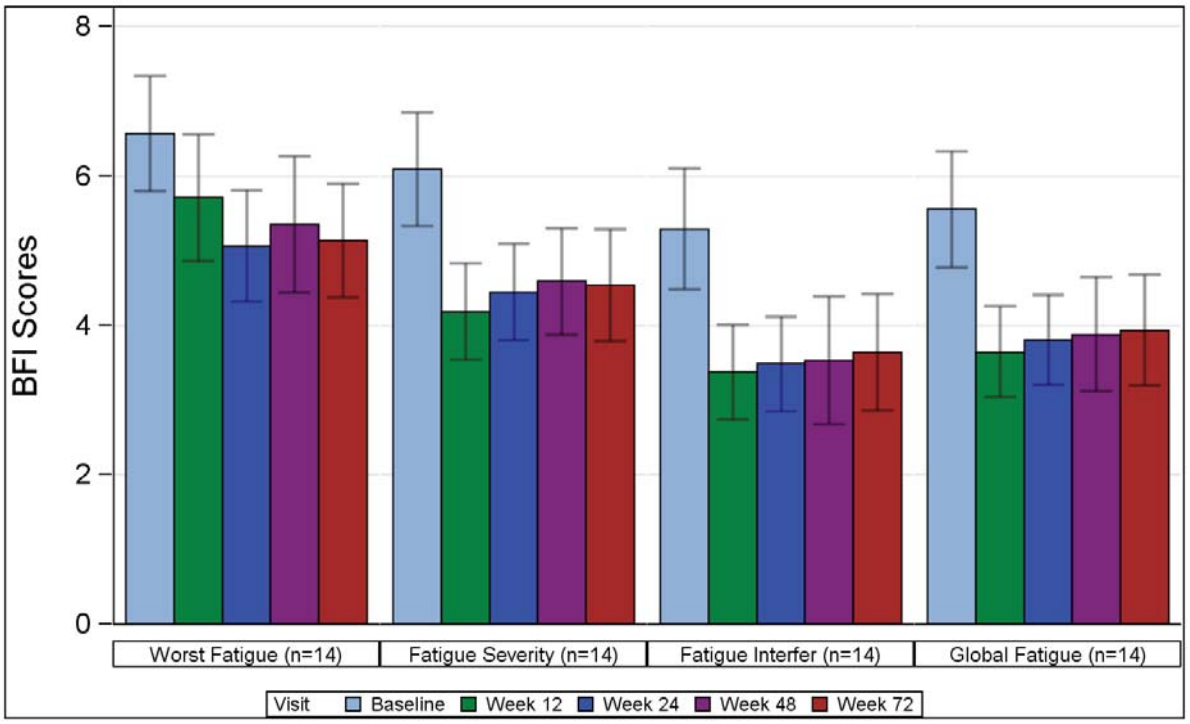
6MWT の結果、ベースラインから歩行距離が延長する傾向が認められた。ベースラインでは 276.1±188.07 m であり、Week 48 では 301.1±167.82 m であった。投与前後でともに結果の得られた 8 名の結果について、ベースラインからの変化量は、19.8±46.01 m であった。GEE モデルによる変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は 19.7（15.18、p=0.1933）m であった（参考 5.3.5.2-9 Table 14.2.1.9）。

WAL 及び HHD については、いずれのパラメータも特筆すべき変化は認められなかった（参考 5.3.5.2-9 Table 14.2.1.6.1, Table 14.2.1.8.1.1）。

6）PRO

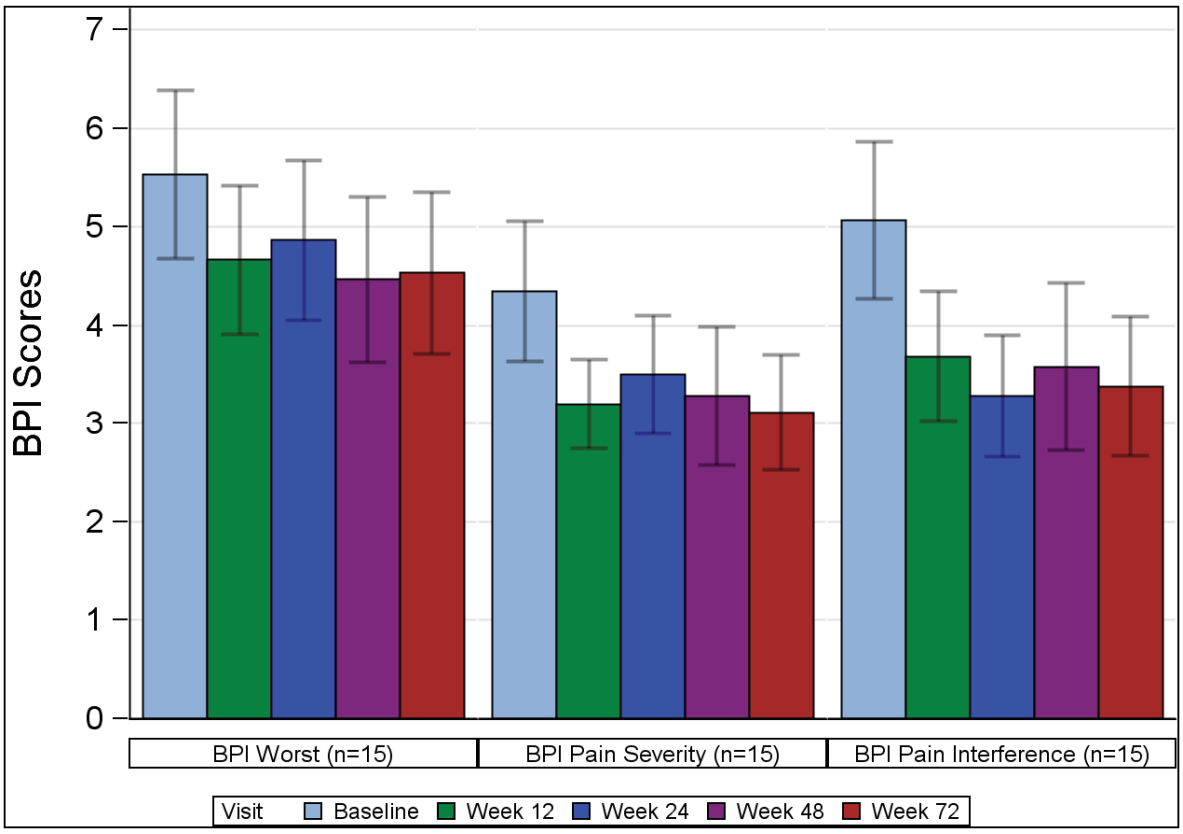
BFI 及び BPI の経時的変化について、Figure 13.3.1-8及びFigure 13.3.1-9に示した。これらのスコアはいずれもベースラインから低下した。

Figure 13.3.1-8　BFI の経時的変化（平均値±標準誤差、FAS）



Source: 参考 5.3.5.2-9 Figure 14.2.1.3.5.1

Figure 13.3.1-9　BPI の経時的変化（平均値±標準誤差、FAS）



Source: 参考 5.3.5.2-9 Figure 14.2.1.2.4.1

SF-36v2 の変化について、Week 72 時点では、4 項目の physical component domain スコアすべてと 4 項目中 3 項目の mental component domain スコアで改善が認められた（参考 5.3.5.2-9 Table 14.2.1.5.1～Table 14.2.1.5.12）。

7）骨の評価

DXA による骨密度及びその Z スコアは、ENS の被験者 1 名を除き、ベースラインからの変動はわずかであった（参考 5.3.5.2-9 Table 14.2.1.10）。当該被験者では、Week 48 及び Week 96 で、ベースラインに比べて腰椎の骨密度が 34.3%及び 37.6%増加した。また、腰椎の骨密度の Z スコアは、ベースラインでは−2.6 であったのに対し、Week 48 及び Week 96 では、それぞれ 0.2 及び 0.4 であった（参考 5.3.5.2-9 Listing 16.2.6.12）。

骨スキャンの結果、全体で偽骨折／骨折の所見が 283 ヵ所に認められた。このうち、Week 48 時点までに 59.0%は変化がなく、部分的な治癒及び治癒は、それぞれ 26.5%及び 8.5%に認められた。（参考 5.3.5.2-9 Table 14.2.1.4.1.2）。

13.3.2　薬物動態

血清中 KRN23 濃度をTable 13.3.2-1に示した。KRN23 投与後、血清中 KRN23 濃度は上昇し、各投与サイクルの中間時点（Week 2 及び Week 22）で各投与サイクルの中でのピークを示し、その後低下した。

Table 13.3.2-1　血清中 KRN23 濃度

Time Point (Median weight-based dose administered)	n	Median Serum Concentration (ng/mL)	Min, Max Serum Concentrations (ng/mL)
Baseline (0.300 mg/kg)	15	36.0	36.0, 180.0
Day 1	15	603.5	36.0, 2502.7
Week 2	15	2039.0	252.4, 3731.1
Week 4 (0.300 mg/kg)	17	1160.0	109.2, 2299.4
Week 8 (0.500 mg/kg)	15	1821.3	267.8, 4905.6
Week 16 (0.800 mg/kg)	17	2683.5	215.1, 9278.3
Week 20 (0.850 mg/kg)	17	3385.2	60.0, 9491.0
Week 22	17	6788.0	36.0, 15036.4
Week 24 (0.800 mg/kg)	17	3168.7	36.0, 12565.9
Week 32 (0.750 mg/kg)	7	3080.1	36.0, 8020.4
Week 36 (0.800 mg/kg)	4	2660.5	1930.1, 2841.1
Week 40 (0.900 mg/kg)	4	2922.4	1966.3, 4758.7
Week 48 (0.900 mg/kg)	2	2817.5	1944.2, 3690.7

Source: 参考 5.3.5.2-9 Table 14.1.3.2, Table 14.2.2.1
定量下限は 36.0 ng/mL（又は 5 倍希釈時は 180.0 ng/mL）であり、定量下限未満となった場合には、KRN23 の濃度を 36.0 又は 180.0 ng/mL と表示した。

13.3.3 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

有害事象の発現状況を、Table 13.3.3-1に示した。有害事象は 17 名全員（100.0%）に発現した。事象別には、「四肢痛」が最も多く 9 名（52.9%）に発現した。次いで、「上気道感染」が 8 名（47.1%）に、「関節痛」及び「咳嗽」が各 7 名（41.2%）に、「鼻咽頭炎」及び「筋骨格痛」が各 5 名（29.4%）に発現した。

副作用の発現状況をTable 13.3.3-2に示した。副作用は 17 名中 7 名（41.2%）に発現した。事象別には、「注射部位反応」、「高リン酸塩血症」、「ビタミン D 欠乏」が最も多く各 2 名（11.8%）に発現した。次いで、「注射部位疼痛」、「注射部位腫脹」、「味覚異常」、「発疹」が各 1 名（5.9%）に発現した。

Table 13.3.3-1　有害事象の発現状況（FAS）

SOC PT	Total (N=17) n (%)
Subjects with any Treatment-Emergent Adverse Event	17 (100.0)
感染症および寄生虫症	16 (94.1)
上気道感染	8 (47.1)
鼻咽頭炎	5 (29.4)
気管支炎	3 (17.6)
尿路感染	3 (17.6)
歯膿瘍	2 (11.8)
胃腸炎	1 (5.9)
切開部位蜂巣炎	1 (5.9)
インフルエンザ	1 (5.9)
食道カンジダ症	1 (5.9)
口腔カンジダ症	1 (5.9)
敗血症性ショック	1 (5.9)

Table 13.3.3-1 有害事象の発現状況（FAS） (Continued)

SOC PT	Total (N=17) n (%)
唾液腺炎	1 (5.9)
扁桃炎	1 (5.9)
歯感染	1 (5.9)
ウイルス性上気道感染	1 (5.9)
筋骨格系および結合組織障害	16 (94.1)
四肢痛	9 (52.9)
関節痛	7 (41.2)
筋骨格痛	5 (29.4)
背部痛	4 (23.5)
筋痙縮	4 (23.5)
関節腫脹	2 (11.8)
筋骨格系胸痛	2 (11.8)
筋肉痛	2 (11.8)
骨病変	1 (5.9)
骨痛	1 (5.9)
滑液包炎	1 (5.9)
関節可動域低下	1 (5.9)
筋骨格硬直	1 (5.9)
頚部痛	1 (5.9)
変形性関節症	1 (5.9)
骨硬化症	1 (5.9)
軟部組織腫瘤	1 (5.9)
傷害、中毒および処置合併症	13 (76.5)
処置による疼痛	4 (23.5)
転倒	3 (17.6)
挫傷	2 (11.8)
足骨折	2 (11.8)
肋骨骨折	2 (11.8)
動物咬傷	1 (5.9)
切開部位発疹	1 (5.9)
裂傷	1 (5.9)
靭帯断裂	1 (5.9)
靭帯捻挫	1 (5.9)
肉離れ	1 (5.9)
処置後血腫	1 (5.9)
放射線性粘膜炎	1 (5.9)
胸椎骨折	1 (5.9)
歯牙破折	1 (5.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (64.7)
疼痛	4 (23.5)
末梢腫脹	3 (17.6)
悪寒	2 (11.8)
疲労	2 (11.8)
注射部位反応	2 (11.8)
末梢性浮腫	2 (11.8)

Table 13.3.3-1 有害事象の発現状況（FAS） (Continued)

SOC PT	Total (N=17) n (%)
適用部位発疹	1 (5.9)
無力症	1 (5.9)
全身性浮腫	1 (5.9)
注射部位紅斑	1 (5.9)
注射部位疼痛	1 (5.9)
注射部位腫脹	1 (5.9)
医療機器使用部位反応	1 (5.9)
発熱	1 (5.9)
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）	9 (52.9)
新生物進行	4 (23.5)
アクロコルドン	1 (5.9)
基底細胞癌	1 (5.9)
神経腫	1 (5.9)
扁平上皮癌	1 (5.9)
皮膚有棘細胞癌	1 (5.9)
腫瘍性圧迫	1 (5.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (52.9)
咳嗽	7 (41.2)
鼻閉	3 (17.6)
気道うっ血	3 (17.6)
急性呼吸不全	1 (5.9)
呼吸困難	1 (5.9)
ピックウィック症候群	1 (5.9)
肺動脈拡張	1 (5.9)
呼吸性アシドーシス	1 (5.9)
上気道うっ血	1 (5.9)
胃腸障害	8 (47.1)
悪心	4 (23.5)
下痢	2 (11.8)
歯痛	2 (11.8)
嘔吐	2 (11.8)
腹部膨満	1 (5.9)
腹痛	1 (5.9)
上腹部痛	1 (5.9)
便秘	1 (5.9)
齲歯	1 (5.9)
放屁	1 (5.9)
胃食道逆流性疾患	1 (5.9)
大腸ポリープ	1 (5.9)
限局性腹腔内液貯留	1 (5.9)
膵炎	1 (5.9)
口内炎	1 (5.9)
臨床検査	7 (41.2)
アミラーゼ増加	2 (11.8)
血中クレアチン増加	1 (5.9)
血中カリウム減少	1 (5.9)

Table 13.3.3-1 有害事象の発現状況（FAS） (Continued)

SOC PT	Total (N=17) n (%)
収縮期血圧上昇	1 (5.9)
腹部コンピュータ断層撮影異常	1 (5.9)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (5.9)
心電図 QT 延長	1 (5.9)
肝機能検査異常	1 (5.9)
酸素飽和度低下	1 (5.9)
前立腺特異性抗原増加	1 (5.9)
神経系障害	7 (41.2)
浮動性めまい	2 (11.8)
下肢静止不能症候群	2 (11.8)
間代	1 (5.9)
味覚異常	1 (5.9)
頭痛	1 (5.9)
感覚鈍麻	1 (5.9)
錯感覚	1 (5.9)
睡眠の質低下	1 (5.9)
坐骨神経痛	1 (5.9)
感覚障害	1 (5.9)
第 7 脳神経麻痺	1 (5.9)
代謝および栄養障害	6 (35.3)
高リン酸塩血症	2 (11.8)
ビタミンD欠乏	2 (11.8)
痛風	1 (5.9)
高カルシウム血症	1 (5.9)
高コレステロール血症	1 (5.9)
高血糖	1 (5.9)
低カリウム血症	1 (5.9)
低マグネシウム血症	1 (5.9)
低ナトリウム血症	1 (5.9)
低蛋白血症	1 (5.9)
代謝性アシドーシス	1 (5.9)
腎および尿路障害	5 (29.4)
急性腎不全	1 (5.9)
膀胱結石	1 (5.9)
血尿	1 (5.9)
水腎症	1 (5.9)
尿意切迫	1 (5.9)
腎結石症	1 (5.9)
頻尿	1 (5.9)
腎嚢胞	1 (5.9)
尿失禁	1 (5.9)
精神障害	4 (23.5)
うつ病	2 (11.8)
不眠症	2 (11.8)
激越	1 (5.9)

Table 13.3.3-1 有害事象の発現状況（FAS） (Continued)

SOC PT	Total (N=17) n (%)
皮膚および皮下組織障害	4 (23.5)
褥瘡性潰瘍	1 (5.9)
発疹	1 (5.9)
丘疹性皮疹	1 (5.9)
皮膚臭異常	1 (5.9)
血液およびリンパ系障害	2 (11.8)
貧血	1 (5.9)
白血球増加症	1 (5.9)
耳および迷路障害	2 (11.8)
耳鳴	2 (11.8)
肝胆道系障害	2 (11.8)
胆管結石	1 (5.9)
胆管炎	1 (5.9)
肝嚢胞	1 (5.9)
肝病変	1 (5.9)
生殖系および乳房障害	2 (11.8)
前立腺腫大	1 (5.9)
外陰嚢胞	1 (5.9)
血管障害	2 (11.8)
高血圧	2 (11.8)
低血圧	1 (5.9)
心臓障害	1 (5.9)
心停止	1 (5.9)

MedDRA Version 18.1
Source: 参考 5.3.5.2-9 Table 14.3.1.2

Table 13.3.3-2 副作用の発現状況（FAS）

SOC PT	Total (N=17) n (%)
Subjects with any Related Treatment-Emergent Adverse Event	7 (41.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (17.6)
注射部位反応	2 (11.8)
注射部位疼痛	1 (5.9)
注射部位腫脹	1 (5.9)
代謝および栄養障害	3 (17.6)
高リン酸塩血症	2 (11.8)
ビタミン D 欠乏	2 (11.8)
神経系障害	1 (5.9)
味覚異常	1 (5.9)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.9)
発疹	1 (5.9)

MedDRA Version 18.1
Source: 参考 5.3.5.2-9 Table 14.3.1.4

2）重症度別有害事象の発現状況

Grade 3 以上の有害事象が 8 名（47.1%）に発現した。このうち、7 名（41.2%）が Grade 3 であり、1 名（5.9%）が Grade 5 であった。Grade 3 の有害事象のうち、「新生物進行」が 3 名（17.6%）に発現した。その他に複数の被験者で発現した有害事象は認められなかった。Grade 5 の有害事象は「心停止」であった（参考 5.3.5.2-9 Table 14.3.1.13）。

3）死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡を含む重篤な有害事象の一覧をTable 13.3.3-3に示した。重篤な有害事象は 6 名（35.3%）に発現した。事象別には「新生物進行」が 4 名（23.5%）で認められた。その他に複数の被験者で発現した事象はなかった。なお、いずれの事象も副作用とは判断されなかった。

死亡に至った有害事象は、1 名（5.9%）で発現した「心停止」であった。当該被験者は、58 歳の白人男性の TIO 患者であり、合併症として、リン消耗性神経障害、両側下肢浮腫、睡眠時無呼吸、慢性肥満、左脛骨・腓骨骨折、労作時息切れ、高血圧増悪、関節痛、骨関節炎、末梢神経障害、下痢、回腸導管、CT 上の憩室症、ペットのフケアレルギー、シプロフロキサシンに対するアレルギー、アレルギー性鼻炎を有した。また過去の病歴には、腰椎椎弓切除術、うつ病、非浸潤性乳頭状尿路上皮移行膀胱癌、高悪性度尿路上皮癌、両側骨盤リンパ節腫脹、根治的膀胱前立腺摘除術、尿路変更術、リンパ節腫脹、CT による小外方増殖性右腎嚢腫、CT による非閉塞性腎結石症、左脛骨・腓骨骨折に対する観血的整復髄内釘留置術、痔核切除術が含まれた。被験者は、20[redacted]年 6 月 9 日投与を開始した。20[redacted]年 5 月 23 日（投与開始後 349 日目）に胆石性膵炎のため、内視鏡的逆行性胆管膵造影とバルーン抜去を伴う胆道括約筋切開術を施行した。しかし、術後は急性呼吸不全とその後の敗血症性ショック（おそらく尿路感染症及び／又は腹部膿瘍による）を合併した。入院後 12 日目に心停止、死亡した。剖検は実施しなかった。被験者の慢性肥満、睡眠時無呼吸の病歴、自宅での Bilevel Positive Airway Pressure 使用の不遵守は、肥満低換気症候群の発症の原因と考えられた。また、この肥満低換気症候群は内視鏡的逆行性胆管膵造影及び括約筋切開術後の合併症の発生に寄与し、急性呼吸不全、敗血症を引き起こし、最終的に心停止に至った可能性がある。また、膿瘍により腹部に体液が貯留する所見が認められ、尿路感染症も敗血症性合併症の発症に寄与した可能性がある。

この被験者では、他に「腫瘍性圧迫」、「ピックウィック症候群」、「急性呼吸不全」、「胆管炎」、「膵炎」、「敗血症性ショック」の重篤な有害事象も発現した（参考 5.3.5.2-9 14.3.3.1）。

Table 13.3.3-3　重篤な有害事象の一覧（FAS）

SOC PT	Total (N=17) n (%)
Subjects with any Serious Treatment-Emergent Adverse Event	6 (35.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (29.4)
新生物進行	4 (23.5)
腫瘍性圧迫	1 (5.9)
感染症および寄生虫症	2 (11.8)
敗血症性ショック	1 (5.9)
唾液腺炎	1 (5.9)
歯膿瘍	1 (5.9)
心臓障害	1 (5.9)
心停止	1 (5.9)
胃腸障害	1 (5.9)
膵炎	1 (5.9)
肝胆道系障害	1 (5.9)
胆管炎	1 (5.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.9)
急性呼吸不全	1 (5.9)
ピックウィック症候群	1 (5.9)

MedDRA Version 18.1
Source: 参考 5.3.5.2-9 Table 14.3.1.3

4）治験の中止又は投与中止に至った有害事象

治験の中止に至った有害事象は発現しなかった。

投与中止に至った有害事象として、「新生物進行」の重篤な有害事象により投与を中止した。

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 HLT「注射部位反応」に属する事象を集計した。注射部位反応関連事象の発現状況をTable 13.3.3-4に示した。

全体で 4 名（23.5%）に注射部位反応関連事象が発現した。事象別には、「注射部位反応」が 2 名（11.8%）、「注射部位紅斑」、「注射部位疼痛」、「注射部位腫脹」が各 1 名（5.9%）に発現した。このうち、「注射部位反応」、「注射部位疼痛」、「注射部位腫脹」が副作用と判断された。

Table 13.3.3-4　注射部位反応関連事象の発現状況（FAS）

Preferred Term	Total (N=17) n (%)
Number of Subjects with any injection site reactions TEAEs	4 (23.5)
Maximum Severity	
Grade 1	4 (23.5)
注射部位紅斑	1 (5.9)
注射部位疼痛	1 (5.9)
注射部位反応	2 (11.8)
注射部位腫脹	1 (5.9)

MedDRA version 18.1
Percentage is based on N. TEAE = Treatment emergent adverse event.
Injection site reaction is defined by MedDRA high-level term 'Injection site reaction'.
Source: 参考 5.3.5.2-9 Table 14.3.1.14.1

過敏症関連事象

過敏症関連事象として、MedDRA の SMQ（狭域）の「過敏症」に属する事象を集計した。過敏症関連事象の発現状況をTable 13.3.3-5に示した。

過敏症関連事象が 2 名（11.8%）に発現した。事象別には、「適用部位発疹」及び「発疹」が各 1 名（5.9%）に発現した。このうち、1 名（5.9%）で発現した「発疹」が副作用と判断された。

Table 13.3.3-5　過敏症関連事象の発現状況（FAS）

Preferred Term	Total (N=17) n (%)
Number of Subjects with any Immunogenicity TEAEs	2 (11.8)
Maximum Severity	
Grade 1	2 (11.8)
適用部位発疹	1 (5.9)
発疹	1 (5.9)

MedDRA version 18.1
Percentage is based on N. TEAE = Treatment emergent adverse event.
Immunogenicity is defined by relevant PTs in narrow SMQ 'Hypersensitivity'.
Source: 参考 5.3.5.2-9 Table 14.3.1.14.2

高リン血症関連事象

高リン血症関連事象として、MedDRA PT の「高リン酸塩血症」、「血中リン増加」、「血中リン異常」を集計した。高リン血症関連事象の発現状況をTable 13.3.3-6に示した。

本治験では、高リン血症関連事象が 2 名（11.8%）に発現した。事象別には、「高リン酸塩血症」が 2 名（11.8%）に発現した。いずれも副作用と判断された。

Table 13.3.3-6　高リン血症関連事象の発現状況（FAS）

Preferred Term	Total (N=17) n (%)
Number of Subjects with any Hyperphosphataemia TEAEs	2 (11.8)
Maximum Severity	
Grade 1	2 (11.8)
高リン酸塩血症	2 (11.8)

MedDRA version 18.1
Percentage is based on N. TEAE = Treatment emergent adverse event.
Hyperphosphataemia is defined by 'Hyperphosphataemia', 'Blood phosphorus increased', 'Blood phosphorus abnormal'.
Source: 参考 5.3.5.2-9 Table 14.3.1.14.3

異所性石灰化関連事象

異所性石灰化関連事象として、関連する PT を”calcification”で検索した結果を集計した。異所性石灰化関連事象の発現状況をTable 13.3.3-7に示した。

本治験では、異所性石灰化関連事象が 2 名（11.8%）に発現した。事象別には「膀胱結石」及び「腎結石症」が各 1 名（5.9%）に発現した。いずれも副作用と判断されなかった。

Table 13.3.3-7　異所性石灰化関連事象の発現状況（FAS）

Preferred Term	Total (N=17) n (%)
Number of Subjects with any Ectopic Mineralization TEAEs	2 (11.8)
Maximum Severity	
Grade 2	1 (5.9)
Grade 1	1 (5.9)
膀胱結石	1 (5.9)
腎結石症	1 (5.9)

MedDRA version 18.1
Percentage is based on N. TEAE = Treatment emergent adverse event.
Ectopic mineralization related events are defined using a MedDRA search of 'calcification'.
Source: 参考 5.3.5.2-9 Table 14.3.1.14.4

下肢静止不能症候群関連事象

下肢静止不能症候群関連事象として、MedDRA PT の「下肢静止不能症候群」、「落ち着きのなさ」、「アカシジア」「感覚障害」、”Muscle cramp”、「精神運動亢進」、「四肢不快感」、「神経筋痛」、「蟻走感」を集計した。下肢静止不能症候群関連事象の発現状況をTable 13.3.3-8に示した。

本治験では、下肢静止不能症候群関連事象が 2 名（11.8%）に発現した。事象別には、「下肢静止不能症候群」が 2 名（11.8%）に、「感覚障害」が 1 名（5.9%）に発現した。いずれの事象も副作用と判断されなかった。

Table 13.3.3-8　下肢静止不能症候群関連事象の発現状況（FAS）

Preferred Term	Total (N=17) n (%)
Number of Subjects with any Restless Legs Syndrome TEAEs	2 (11.8)
Maximum Severity	
Grade 1	2 (11.8)
下肢静止不能症候群	2 (11.8)
感覚障害	1 (5.9)

MedDRA version 18.1
Percentage is based on N. TEAE = Treatment emergent adverse event.
Restless leg syndrome is defined by PTs 'Restless legs syndrome', 'Restlessness', 'Akathisia', 'Sensory disturbance', 'Muscle cramp', 'Psychomotor hyperactivity', 'Limb discomfort', 'Neuromuscular pain', 'Formication'.
Source: 参考 5.3.5.2-9 Table 14.3.1.14.5

6）臨床検査、バイタルサイン、その他の安全性関連評価

本治験では、「新生物進行」（4 名）及び「腫瘍性圧迫」（1 名）が、TIO での腫瘍進行歴を有する 5 名に発現した。これらは本治験開始前の腫瘍進行の履歴と同程度であった。本治験では、治験登録前の腫瘍進行の履歴外となる新生物又は腫瘍の進行は認められなかった。

臨床検査について、薬力学として認められた以外の生化学検査結果、血液学的検査結果、尿検査結果に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。カルシウム及びリンの恒常性に関連する臨床検査値（血清リン濃度、intact PTH、血清カルシウム、尿中カルシウム）に、臨床的に意味のある安全性の懸念は認められなかった。

バイタルサイン、心電図、腎超音波検査による腎石灰化スコア、心臓超音波検査による異所性石灰化に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

7）抗 KRN23 抗体

すべての被験者から Week 48 までの検査結果が得られている。投与前及び投与後に抗 KRN23 抗体が発現した被験者は認められていない（参考 5.3.5.2-9 12.8）。

13.4　結論

成人 TIO 又は ENS 患者に対し、72 週間 KRN23 を SC 投与したところ、リンの過量排泄が回復して血清リン濃度が基準範囲内となり、骨代謝マーカーが増加し、骨軟化症の改善が認められた。これらの改善は、成人 TIO 又は ENS 患者に最もよく見られる臨床所見への良好な変化をもたらした。すなわち、歩行機能及び座位から立位への移行能で示される運動機能改善、疲労感及び疼痛の低下、患者報告による身体的又は精神的な健康状態の改善が認められた。いくつかの指標については、ベースラインからの変化は小さかったものの、症状、健康関連 QOL、運動機能に関連する結果において、TIO 及び ENS 患者に KRN23 を SC 投与したときの臨床的に意味のあるベネフィットが得られる一貫した結果が得られている。データカットオフ時点までの結果から、KRN23 の安全性プロファイルに関して、新たな懸念は認められておらず、XLH 患者と同様の結果が得られた。