KHK7580

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

協和キリン株式会社

目次

目次 2
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
1 背景及び概観 3
1.1 臨床試験に使用した製剤 3
1.2 生物薬剤学試験 4
1.3 分析法の概観 4
2 個々の試験結果の要約 4
3 全試験を通しての結果の比較と解析 4
4 付録 4

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

1 背景及び概観

KHK7580 は、2018 年に維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症を適応症として承認され、同年より「オルケディア®錠 1mg、オルケディア®錠 2mg」として販売されている。KHK7580 の適応症及び用法・用量に対する今回の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請にあたり、原薬及び製剤の製造方法並びに製剤処方の変更はないため、本申請において生物薬剤学試験は新たに実施していない。

1.1 臨床試験に使用した製剤

第 III 相臨床試験に使用した製剤の情報をTable 1.1-1に示す。第 III 相臨床試験使用製剤は既承認のオルケディア®錠 2mg と成分及び分量に関して、Table 1.1-2に示すとおり若干の違いがある。しかし、両者の生物学的同等性は初回申請時に検証済みである。

Table 1.1-1 臨床試験に使用した製剤の情報

製剤	主薬含量	製剤ロット	包装ロット	臨床試験番号	臨床試験の種類
第 III 相臨床試験用製剤（錠剤）	2 mg	[redacted]	[redacted]	7580-101	第 III 相試験

Table 1.1-2 臨床試験に使用した製剤とオルケディア®錠 2mg の成分及び分量

部分	成分	製剤	
		第 III 相臨床試験用製剤	オルケディア®錠 2mg
内核	エボカルセト	2.0	2.0
	D-マンニトール	81.2	81.2
	結晶セルロース [a]	32.5	32.5
	沈降炭酸カルシウム	1.3	1.3
	クロスカルメロースナトリウム	6.5	6.5
	ヒドロキシプロピルセルロース	3.9	3.9
	ステアリン酸マグネシウム	2.6	2.6
フィルム層 1	ポリビニルアルコール･ポリエチレングリコール･グラフトコポリマー	－	2.6
フィルム層 2	ヒプロメロース [b]	3.38	3.38
	酸化チタン	1.30	1.30
	マクロゴール 6000	0.91	0.91
	乳糖水和物	0.65	0.65
	黄色三二酸化鉄	0.26	0.26
光沢化剤	カルナウバロウ	微量（0.03）	微量（0.04）
計		136.5	139.1

数値は 1 錠中の含有量（mg）を示す
-: 含有せず
a: 平均重合度 100～300、乾燥減量 2.0～6.0%、かさ密度 0.35～0.42 g/cm^3
b: 置換度タイプ 2910、粘度 3 mPa·s

1.2 生物薬剤学試験

新たに得られた試験成績はない。

1.3 分析法の概観

本医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請にあたり実施した臨床試験における血漿中KHK7580濃度測定法のバリデーション試験結果概要をTable 1.3-1に示す。血漿中KHK7580濃度は、[redacted]にて、初回申請時と同じ液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法で測定した。

Table 1.3-1 血漿中KHK7580濃度測定法のバリデーション試験結果概要

マトリクス	定量範囲（ng/mL）	同時再現性		日差再現性		資料番号
		真度（%）	精度（%）	真度（%）	精度（%）	
血漿	0.05～100	−10.3～3.2	4.0～9.2	−8.9～3.8	5.5～8.8	1.13.1-3

2 個々の試験結果の要約

該当なし。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

4 付録

表は本文中の適切な箇所に記載した。

KHK7580

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.2　臨床薬理試験

協和キリン株式会社

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
Alb	Albumin（アルブミン）
ALP	Alkaline phosphatase（アルカリホスファターゼ）
ALT	Alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AST	Aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
T-Bil	Total bilirubin（総ビリルビン）
Ccr	Creatinine clearance（クレアチニンクリアランス）
Hb	Hemoglobin（ヘモグロビン）
PHPT	Primary hyperparathyroidism（原発性副甲状腺機能亢進症）
PK	Pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PPK	Population pharmacokinetics（母集団薬物動態）
PTH	Parathyroid hormone（副甲状腺ホルモン）
PTx	Parathyroidectomy（副甲状腺摘出術）
SHPT	Secondary hyperparathyroidism（二次性副甲状腺機能亢進症）

用語の定義

用語	定義
$AUC_{0-\tau}$	一投与間隔の血漿中薬物濃度―時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	無限大時間までの血漿中薬物濃度―時間曲線下面積
C_{max}	最高血漿中薬物濃度
CL/F	みかけのクリアランス
k_a	吸収速度定数
QT 間隔	心電図における Q 波の開始から T 波の終了までの時間
QTc 間隔（QTcF）	心拍数で補正した QT 間隔（Fridericia 法で補正された QTc）
t_{max}	最高血漿中薬物濃度到達時間
V/F	みかけの分布容積

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 3
2.7.2 臨床薬理試験 4
1 背景及び概観 4
1.1 ヒト生体試料を用いた試験 4
1.2 臨床薬理試験 4
2 個々の試験結果の要約 4
2.1 ヒト生体試料を用いた試験 4
2.2 健康成人を対象とした臨床試験 4
2.3 患者を対象とした臨床試験 5
2.3.1 副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者を対象とした第 III 相臨床試験（7580-101 試験、5.3.5.2-1） 5
3 全試験を通しての結果の比較と解析 5
3.1 薬物動態の線形性 5
3.2 母集団薬物動態解析 5
3.3 薬物動態に影響を及ぼす内因性要因 8
3.4 薬物動態に影響を及ぼす外因性要因 8
4 特別な試験 9
4.1 QT/QTc 間隔に対する影響 9
5 付録 9

2.7.2 臨床薬理試験

1 背景及び概観

1.1 ヒト生体試料を用いた試験

本申請においては、ヒト生体試料を用いた試験は新たに実施していない。

1.2 臨床薬理試験

本申請においては、臨床薬理試験は新たに実施していない。患者における薬物動態（PK）の検討のために、副甲状腺癌及び副甲状腺摘出術（PTx）不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症（PHPT）における高カルシウム（Ca）血症患者を対象とした第 III 相臨床試験（7580-101 試験）で血漿中 KHK7580 濃度を測定した。7580-101 試験の概要をTable 1.2-1に示した。

Table 1.2-1 7580-101 試験の概要

試験番号	試験デザイン・対象・薬物動態採血時点（計画時）
7580-101 （5.3.5.2-1）	• 多施設共同、非盲検、個体内用量調整第 III 相臨床試験 • 副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者、10 名以上 • KHK7580 2 mg 1 日 1 回（1 日投与量 2 mg）から投与を開始する。ただし事前検査の血清補正 Ca 濃度が 12.5 mg/dL を超えている被験者は KHK7580 2 mg 1 日 2 回（1 日投与量 4 mg）から開始することを可とする。以降は治験終了又は中止まで、規定の用量調整基準に従い、（1）～（6）のいずれかの用法・用量で連日経口投与する（投与期間 52 週間）。 （1）2 mg 1 日 1 回（1 日投与量 2 mg） （2）2 mg 1 日 2 回（1 日投与量 4 mg） （3）4 mg 1 日 2 回（1 日投与量 8 mg） （4）6 mg 1 日 2 回（1 日投与量 12 mg） （5）6 mg 1 日 3 回（1 日投与量 18 mg） （6）6 mg 1 日 4 回（1 日投与量 24 mg） • PK 採血時点： – Week 0（Day 1）（治験薬初回投与前、治験薬初回投与後 0.5 時間、1 時間、2 時間、3 時間）：5 時点 – Week 2、4、8、12、16、20、24（来院時）：各来院時において 1 時点 – 評価期終了後 Week 4、8、12、16、20、24 のいずれかの来院時（治験薬投与後 0.5 時間、1 時間、2 時間、3 時間）：4 時点

2 個々の試験結果の要約

2.1 ヒト生体試料を用いた試験

該当する試験はない。

2.2 健康成人を対象とした臨床試験

該当する試験はない。

2.3 患者を対象とした臨床試験

2.3.1 副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者を対象とした第 III 相臨床試験（7580-101 試験、5.3.5.2-1）

当該試験で、KHK7580 単回投与時及び反復投与時（評価期終了後の採血時点）に、投与前並びに投与後 0.5、1、2 及び 3 時間の血漿中 KHK7580 濃度を測定し、t_{max} 及び C_{max} を評価した（Table 2.3.1-1）。

2 mg を単回投与後の t_{max}（中央値（最小値～最大値））は 1.00 時間（0.50～3.00 時間）、C_{max}（平均値±標準偏差）は 194±66 ng/mL であった。

また、反復投与後の t_{max}（中央値）は各投与量で 0.77～1.93 時間の範囲であった。反復投与後の C_{max}（平均値±標準偏差）は、2 mg 1 日 2 回投与で 184±29 ng/mL、4 mg 1 日 2 回投与で 479±43 ng/mL、6 mg 1 日 2 回投与で 1100±644 ng/mL、6 mg 1 日 4 回投与で 1080±658 ng/mL であった。各投与量における被験者数が少なくばらつきが大きいものの、おおむね投与量が増加するにつれて C_{max} が上昇した。

Table 2.3.1-1 7580-101 試験における PK パラメータ

	投与量	被験者数	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)
単回投与時	2 mg	18	1.00 (0.50～3.00)	194±66
反復投与時	2 mg 1 日 2 回	4	1.93 (1.00～2.00)	184±29
	4 mg 1 日 2 回	4	0.98 (0.50～1.03)	479±43
	6 mg 1 日 2 回	4	1.41 (1.02～2.83)	1100±644
	6 mg 1 日 4 回	4	0.77 (0.47～2.90)	1080±658

t_{max}：中央値（最小値～最大値）、C_{max}：平均値±標準偏差
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.2-3

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 薬物動態の線形性

本申請において、副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者の PK の線形性は検討していない。健康成人及び二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）患者における PK の線形性を検討した既提出のオルケディア®申請資料（1.13.1-3）の記載を以下に抜粋する。

健康成人男性に KHK7580 を 1～20 mg 単回経口投与したとき、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量に比例して増加した。

血液透析施行中の SHPT 患者に KHK7580 を 1～12 mg 単回経口投与したとき、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量に比例して増加した。

3.2 母集団薬物動態解析

7580-101 試験で得られた血漿中 KHK7580 濃度データを用いて、Nonlinear mixed-effect modeling を用いた母集団薬物動態（PPK）解析により、KHK7580 の PK 及び PK に影響を及ぼす内因性要因を検討した。

PPK 解析の対象とした被験者数は 18 名、総時点数は 245 時点であった。7580-101 試験の被験者背景をTable 3.2-1及びTable 3.2-2に示した。

Table 3.2-1　PPK 解析に用いた被験者の人口統計学的及び他の基準値

背景	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
年齢 (歳)	18	62.2	11.9	32	64.0	81
体重 (kg)	18	56.23	8.69	43.3	57.45	71.2
Alb (g/dL)	18	4.08	0.30	3.7	4.05	4.9
ALP (IU/L)	18	286.3	137.4	103	274.5	588
ALT (IU/L)	18	19.4	6.6	8	18.0	32
AST (IU/L)	18	20.7	4.0	15	20.5	29
T-Bil (mg/dL)	18	0.63	0.27	0.3	0.60	1.5
Hb (g/dL)	18	12.56	1.66	8.5	12.55	16.0
Ccr (mL/min)	18	75.13	36.93	28.7	66.55	175.4
補正 Ca (mg/dL)	18	11.73	0.84	10.6	11.65	13.6
intact PTH (pg/mL)	18	507.7	1409.8	45	140.5	6140

Alb：アルブミン、ALP：アルカリホスファターゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、T-Bil：総ビリルビン、Hb：ヘモグロビン、Ccr：クレアチニンクリアランス、PTH：副甲状腺ホルモン
Source: 5.3.3.5-1 Table 4.1-2

Table 3.2-2　PPK 解析に用いた被験者の性別

被験者数			割合 (%)	
全体	女性	男性	女性	男性
18	13	5	72.2	27.8

Source: 5.3.3.5-1 Table 4.1-3

PPK 解析には一次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルを採用し、PK パラメータとして CL/F、V/F 及び k_a を推定した。CL/F 及び k_a の個体間変動には指数誤差モデルを、残差誤差モデルには比例誤差モデルを用いた。V/F の個体間変動は考慮しないこととした。以上のモデルを基本モデルとした。

KHK7580 の PK に及ぼす内因性要因候補として、性別、年齢、体重、アルブミン（Alb）、アルカリホスファターゼ（ALP）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、総ビリルビン（T-Bil）、ヘモグロビン（Hb）、クレアチニンクリアランス（Ccr）、補正 Ca 及び intact 副甲状腺ホルモン（PTH）（いずれも投与前の値）を共変量に加え、基本モデルに組み込む必要性を検討した。共変量の組入れの検討には、変数増加法と変数減少法を組み合わせたステップワイズ法を採用した。変数増加法により、CL/F に対して Hb が組み入れられ（$p<0.05$）、他の共変量は組み入れられなかった。CL/F に対する Hb は変数減少法により除外された（$p>0.005$）。以上の検討より、基本モデルを最終モデルとし、得られた最終モデルから推定されたパラメータをTable 3.2-3に示した。

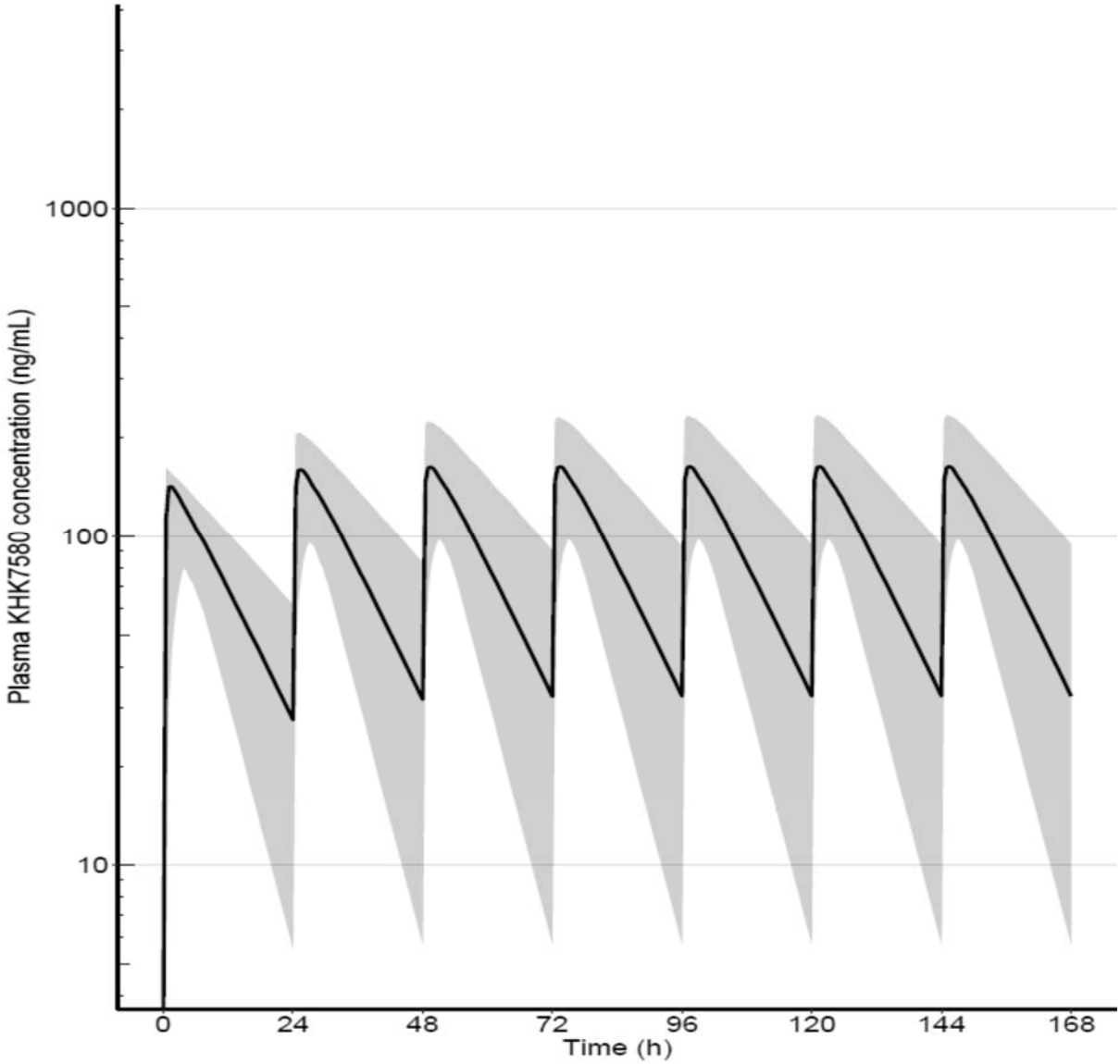
Table 3.2-3　最終モデルから推定された PPK パラメータ

パラメータ		固定効果 (RSE%)	個体間変動 (RSE%)
PK パラメータ	CL/F (L/h)	0.948 (10.4)	37.4% (24.8)
	V/F (L)	12.0 (6.0)	0 (fixed)
	k_a (1/h)	2.47 (43.7)	142.0% (18.7)
残差誤差モデル	Proportional Error	0.421 (7.2)	NA

RSE = Relative standard error
NA = Not applicable
Shrinkage of individual random effects: 0.0% (CL/F), 22.4% (k_a)
Source: 5.3.3.5-1 Table 4.3-2

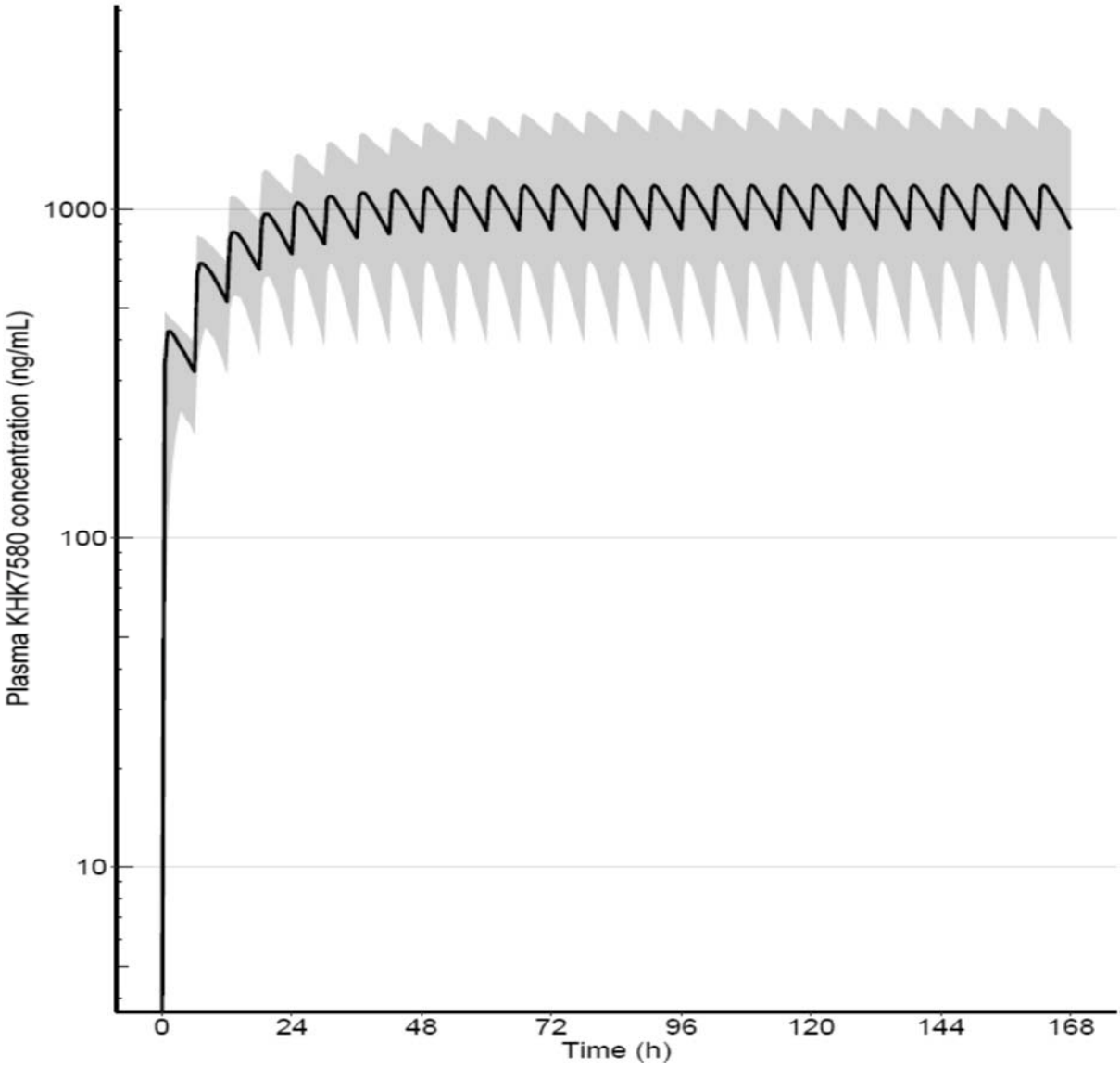
PPK 解析によって得られた PHPT 患者での PPK パラメータを用いて、1000 名の PHPT 患者に、KHK7580 を 7580-101 試験において投与量が最小であった 2 mg、1 日 1 回又は投与量が最大であった 6 mg、1 日 4 回、等間隔で 7 日間反復経口投与したときの血漿中濃度推移をシミュレートし、それぞれFigure 3.2-1及びFigure 3.2-2に示した。血漿中 KHK7580 濃度はおおむね 5 日以内に定常状態に達すると考えられた。また、KHK7580 を 2 mg、1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の推定値はそれぞれ、173 ng/mL（106～242 ng/mL）（中央値及び 5～95 パーセンタイル、以降同様）及び 2110 ng·h/mL（1150～3800 ng·h/mL）であった。KHK7580 を 6 mg、1 日 4 回反復経口投与したときの定常状態における C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の推定値はそれぞれ、1210 ng/mL（721～2070 ng/mL）及び 6300 ng·h/mL（3480～11500 ng·h/mL）であった。

Figure 3.2-1　KHK7580 2 mg を PHPT 患者に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの血漿中濃度推移（シミュレーション値）



黒線は中央値、灰色下限は 5 パーセンタイル値、灰色上限は 95 パーセンタイル値を示す。
Source: 5.3.3.5-1 Figure 4.6-1

Figure 3.2-2　KHK7580 6 mg を PHPT 患者に 1 日 4 回 7 日間反復経口投与したときの血漿中濃度推移（シミュレーション値）



黒線は中央値、灰色下限は 5 パーセンタイル値、灰色上限は 95 パーセンタイル値を示す。
Source: 5.3.3.5-1 Figure 4.6-6

3.3　薬物動態に影響を及ぼす内因性要因

本申請においては、PPK 解析（3.2）以外に PK に影響を及ぼす内因性要因の検討は新たに実施していない。PPK 解析の結果から、性別、年齢、体重、Alb、ALP、ALT、AST、T-Bil、Hb、Ccr、補正 Ca 及び intact PTH はいずれも KHK7580 の PK に影響を及ぼさないと考えられた。

3.4　薬物動態に影響を及ぼす外因性要因

本申請においては、PK に影響を及ぼす外因性要因の検討は新たに実施していない。

4 特別な試験

4.1 QT/QTc 間隔に対する影響

7580-101 試験では、12 誘導心電図検査で治験薬投与開始後に臨床上問題となる異常が認められた被験者はいなかった（2.7.4.4）。

なお、既提出のオルケディア®申請資料（1.13.1-3）に記載したように、臨床試験において KHK7580 が「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価（平成 21 年 10 月 23 日、薬食審査発 1023 第 1 号）」ガイドラインで定義された基準（QT/QTc 間隔への作用の平均値としておよそ 5 msec）を上回る QT 間隔延長作用を有することが示されたため、ガイドラインに基づく QT/QTc 評価試験は実施しなかった。一方、非臨床安全性薬理試験において、KHK7580 はヒト Ether-a-go-go 関連遺伝子を含めヒト主要心筋イオンチャネルに抑制作用を示さず、モルモット摘出乳頭筋の活動電位に影響を及ぼさなかった。また、臨床試験において QTcF 間隔のベースラインからの変化量と補正 Ca 濃度に負の相関が認められた。以上の結果から、臨床試験で認められた QT 間隔延長作用は、心血管系への直接作用ではなく血中 Ca 濃度低下を介したものであると考えられた。

5 付録

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

KHK7580

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性

協和キリン株式会社

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
Ca	Calcium（カルシウム）
PHPT	Primary hyperparathyroidism（原発性副甲状腺機能亢進症）
PTH	Parathyroid hormone（副甲状腺ホルモン）
PTx	Parathyroidectomy（副甲状腺摘出術）

用語の定義

用語	定義
BMI	Body mass index（体重（kg）／身長（m）^{2}）
FAS	最大の解析対象集団（Full analysis set）
KRN1493-101 試験	副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者を対象としたシナカルセト塩酸塩国内第 III 相臨床試験
治験薬	KHK7580

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 3
2.7.3 臨床的有効性 4
1 背景及び概観 4
2 個々の試験結果の要約 7
3 全試験を通しての結果の比較と解析 9
3.1 試験対象集団 9
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 13
3.3 部分集団における結果の比較 19
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 25
5 効果の持続、耐薬性 26
6 付録 28

2.7.3 臨床的有効性

1 背景及び概観

KHK7580 の副甲状腺癌及び副甲状腺摘出術（PTx）不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症（PHPT）における高カルシウム（Ca）血症患者に対する有効性の評価は、国内で実施した第 III 相試験（7580-101 試験）の結果を用いて行った。本治験の詳細は 2.7.6 に記載した。

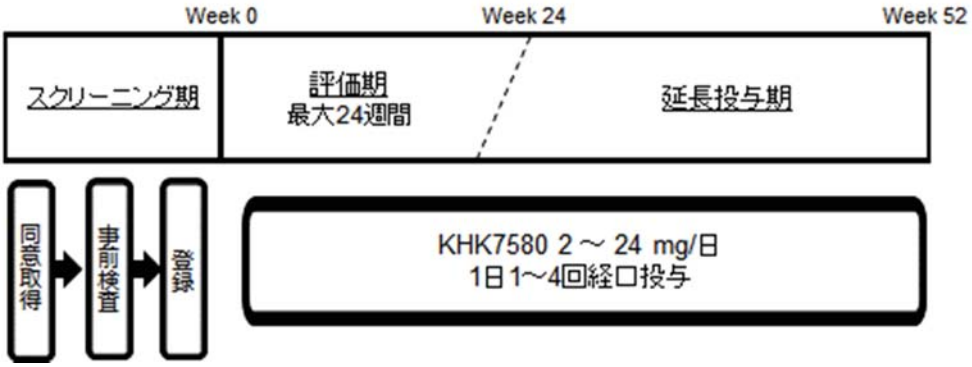
1.1 有効性評価に用いた試験の概略

1.1.1 7580-101 試験（5.3.5.2-1）

1）試験デザイン

本治験は副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者を対象に、非盲検下で KHK7580 を 52 週間経口投与する、多施設共同、個体内用量調整試験とした。本治験は、同意取得から治験薬投与開始までのスクリーニング期、治験薬投与開始から最大 24 週間の評価期、その後の Week 52 までの延長投与期より構成された（Figure 1.1.1-1）。

Figure 1.1.1-1 治験デザインの概略図（7580-101 試験）



治験責任医師等は文書による同意取得後に事前検査を実施し、適格性が確認された被験者を治験薬投与開始前までに登録した。登録後、治験薬投与開始日（Day 1）を Week 0 とし、治験薬 2 mg 1 日 1 回（1 日投与量 2 mg）から投与を開始した。ただし、事前検査の血清補正 Ca 濃度が 12.5 mg/dL を超えた被験者は治験薬 2 mg を 1 日 2 回（1 日投与量 4 mg）から投与を開始することを可とした。以降は血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下になるよう、被験者ごとに規定の用量調整基準に従って治験薬の用法・用量を調整し、2 mg 1 日 1 回（1 日投与量 2 mg）～6 mg 1 日 4 回（1 日投与量 24 mg）連日経口投与した。

Week 24 までに血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持された被験者は、その時点で延長投与期に移行した。また、その他の被験者のうち、Week 24 に治験責任医師等が延長投与期への移行に問題がないと判断した被験者も、延長投与期に移行した。治験薬投与期間は、評価期と延長投与期を合わせて 52 週間とした。なお、治験責任医師等の判断により延長投与期に移行しない被験者は評価期終了時点で治験を終了した。

被験者は、評価期に 2 週間に 1 回来院した。延長投与期は評価期終了後、Week 8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52 は必ず来院して規定検査を実施し、増量又は休薬後の再

開をした場合は、その 2 週後をそれぞれ増量又は休薬再開後来院日として必ず来院し規定検査を実施した。

2）有効性評価項目

KHK7580 の有効性の評価に用いた 7580-101 試験での有効性評価項目を以下に示した。

＜主要評価項目＞

- 評価期における血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持された被験者数及び被験者割合

＜副次評価項目＞

- 評価期における血清補正 Ca 濃度がベースラインから 1.0 mg/dL 以上低下し、低下が 2 週間維持された被験者数及び被験者割合
- 検査時点別の血清補正 Ca 濃度
- 検査時点別の intact 副甲状腺ホルモン（PTH）濃度
- 検査時点別の whole PTH 濃度

1.2 有効性解析方法

KHK7580 の有効性の評価に用いた 7580-101 試験の解析方法を以下に示した。

1.2.1 事前に計画した有効性の解析方法

1）解析対象集団

7580-101 試験の有効性評価項目は、登録適格被験者のうち、以下のいずれかに該当する被験者を除いた集団からなる FAS を解析対象とした。

- 治験薬の投与を一度も受けていない被験者
- 治験薬投与開始後の血清補正 Ca 濃度が 1 つも得られていない被験者

2）解析手法

特に断りのない限り、カテゴリカルデータは頻度と割合で、連続データは基本統計量で要約した。基本統計量は被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値を算出した。

＜主要評価項目＞

- 評価期における血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持された被験者数、被験者割合及び正確な 95%信頼区間を算出した。なお、正確な 95%信頼区間の下限が閾値割合 11%を上回るか否かを有効性の判断基準とした。

＜副次評価項目＞

- 評価期における血清補正 Ca 濃度がベースラインから 1.0 mg/dL 以上の低下が 2 週間維持された被験者数、被験者割合及び正確な両側 95%信頼区間を算出した。
- 検査時点別に血清補正 Ca 濃度の実測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。
- 検査時点別に intact PTH 濃度の実測値及びベースラインからの変化率の基本統計量を算出した。
- 検査時点別に whole PTH 濃度の実測値及びベースラインからの変化率の基本統計量を算出した。

3）欠測値の取扱い

主要評価項目及び副次評価項目の被験者割合に関する二値の応答変数について、2 週間連続で評価可能なデータが観測されなかった場合は達成しなかった被験者として扱った。連続量データに欠測が発生した場合には欠測値として取り扱い、統計的な手法による特別な補完処理を行わなかった。

2 個々の試験結果の要約

KHK7580 の有効性の評価に用いた 7580-101 試験の結果の要約を以下に示した。本治験の詳細は 2.7.6 に記載した。

2.1 被験者の内訳

本治験への参加について文書による同意を得た被験者 28 名のうち、適格となった 18 名に治験薬が投与された。治験薬が投与された被験者 18 名すべてを FAS に採用した。

治験薬を投与した被験者 18 名のうち、評価期を完了した被験者が 16 名、治験を完了した被験者が 15 名であった。治験薬投与後に中止となった 3 名の時期別の内訳は、評価期中が 2 名（有害事象発現又はその他の理由のため治験責任医師が中止すべきと判断）、延長投与期中が 1 名（被験者の申し出）であった。

2.2 有効性成績

【主要評価項目】

評価期における血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持された被験者数及び被験者割合（95%信頼区間）は、14 名及び 77.8%（52.4, 93.6%）であり、95%信頼区間の下限が、設定した閾値割合である 11%を上回ったことから、有効性が確認された。

【副次評価項目】

評価期における血清補正 Ca 濃度がベースラインから 1.0 mg/dL 以上低下し、低下が 2 週間維持された被験者数及び被験者割合（95%信頼区間）は 12 名及び 66.7%（41.0, 86.7%）であった。検査時点別では、血清補正 Ca 濃度のベースライン値は、11.73±0.84 mg/dL（平均値±標準偏差）であった。治験薬投与開始後、血清補正 Ca 濃度は緩徐に低下し、Week 12 には基準範囲上限（10.3 mg/dL）以下の 10.04±0.66 mg/dL となった。その後は 9.96～10.83 mg/dL で推移し、Week 24 では 10.05±0.73 mg/dL であった。Week 28 以降は 9.77～9.98 mg/dL で推移し、Week 52 では 9.89±0.60 mg/dL であった。以上のことから、KHK7580 は副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における血清補正 Ca 濃度を低下させることが示された。

治験期間を通して、血清 intact PTH 濃度の変動に顕著な傾向は認められなかった。血清 intact PTH 濃度のベースラインの中央値は 140.5 pg/mL であった。副甲状腺癌患者の 1 名で、血清 intact PTH 濃度が他の被験者と比較して顕著に高く、ベースライン値は 6140 pg/mL であった。当該被験者は、副甲状腺癌の悪化のため、Day 76 に治験責任医師の判断で治験を中止した。当該被験者が中止した後、血清 intact PTH 濃度の中央値は Week 24 まで 111.0～303.0 pg/mL で推移した。Week 28 以降は 117.0～157.0 pg/mL で推移し、Week 52 での血清 intact PTH 濃度の中央値は 116.0 pg/mL、ベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は−3.90±33.89%であった。治験薬を投与した被験者 18 名のうち、評価期終了時の血清 intact PTH 濃度がベースライン値よりも低下した被験者は 8 名、治験終了時の血清 intact PTH 濃度がベースライン値よりも低下した被験者は 12 名であった。

血清 intact PTH 濃度と同様に、治験期間を通して、血清 whole PTH 濃度の変動に顕著な傾向は認められなかった。血清 whole PTH 濃度のベースラインの中央値は 106.0 pg/mL であった。他の被験者と比較して血清 whole PTH 濃度が顕著に高かった被験者 1 名が中止した後、血清 whole PTH 濃度の中央値は Week 24 まで 72.7～262.0 pg/mL で推移した。Week 28 以降は 77.2～98.5 pg/mL で推移し、Week 52 での血清 whole PTH 濃度の中央値は 70.5 pg/mL、ベースラインか

らの変化率（平均値±標準偏差）は−0.34±41.17%であった。治験薬を投与した被験者 18 名のうち、評価期終了時の血清 whole PTH 濃度がベースライン値よりも低下した被験者は 10 名、治験終了時の血清 whole PTH 濃度がベースライン値よりも低下した被験者は 11 名であった。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

KHK7580 の有効性の評価に用いた 7580-101 試験のすべての結果の要約を以下に示した。

3.1 試験対象集団

3.1.1 選択基準及び除外基準

7580-101 試験における主な選択基準をTable 3.1.1-1に示した。

PHPT 治療の第一選択である PTx の適応基準の一つとして「血清 Ca 濃度が基準範囲上限（約 10.3 mg/dL）+1.0 mg/dL を超えている」がある。このことから、KHK7580 の有効性及び安全性を評価する上で臨床試験が実施可能な患者集団を考慮し、事前検査における血清補正 Ca 濃度については、11.3 mg/dL 超と設定した。

Table 3.1.1-1 主な選択基準（7580-101 試験）

主な選択基準
同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者
副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT と診断されている患者
事前検査における血清補正 Ca 濃度が 11.3 mg/dL を超えている患者

また、主な除外基準をTable 3.1.1-2に示した。

KHK7580 の有効性及び安全性を適切に評価するため、前治療及び併用薬に制限を設けた。

Table 3.1.1-2 主な除外基準（7580-101 試験）

主な除外基準
事前検査実施前 2 週間以内にシナカルセト塩酸塩の投与を行った患者
事前検査実施前 12 週間以内にデノスマブ、高 Ca 血症治療を目的としたビスホスホネート製剤及びカルシトニン製剤、骨粗鬆症治療を目的としたゾレドロン酸水和物の新規投与を行った患者、用法・用量の変更を行った患者、及び薬剤の種類の変更を行った患者
事前検査実施前 2 週間以内に活性型ビタミン D 製剤及びその誘導体、Ca 製剤、骨粗鬆症治療を目的としたビスホスホネート製剤、高 Ca 血症治療を目的としないカルシトニン製剤の新規投与を行った患者、用法・用量の変更を行った患者、及び薬剤の種類の変更を行った患者
重篤な薬物アレルギーの現病又は既往を有する患者。薬物依存症、アルコール依存症の既往がある又はこれらを合併している患者
高度な心疾患（例：New York Heart Association 心機能分類 Class III 以上）を合併している患者
高度な肝機能障害を有する患者（例：抗ウイルス療法を施行している患者）
コントロール困難な高血圧又は糖尿病を有する患者
事前検査実施前 5 年以内に悪性腫瘍の診断及び治療歴を有する患者（副甲状腺癌、基底細胞癌又は外科切除され治癒した子宮頸部上皮内癌の患者は除く）
事前検査実施前 12 週間以内に他の治験薬又は他の未承認医療機器による治療又はそれに準ずる試験に参加し、治験薬が投与又は未承認医療機器が使用された患者
妊婦、授乳婦及び妊娠の可能性を有する患者（別の医学的理由を伴わずに最終月経から 12 ヵ月以上経過した場合、妊娠の可能性はないものとする）のうち、事前検査で妊娠検査が陽性の患者又は陰性であっても治験参加期間中、医師の指導に基づく適切な避妊を実施する意思のない患者若しくは治験参加期間中に挙児希望のある女性患者
副甲状腺癌以外の悪性腫瘍による高 Ca 血症と診断された患者
過去に KHK7580 の治験に参加し、KHK7580 の投与を受けた患者

3.1.2 被験者の内訳

7580-101 試験における被験者の内訳をTable 3.1.2-1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被験者 28 名のうち、適格となった 18 名に治験薬が投与された。治験薬が投与された被験者 18 名すべてを FAS に採用した。登録不適格と判定された理由とその被験者数（重複あり）は、選択基準の「事前検査における血清補正 Ca 濃度が 11.3 mg/dL を超えている患者」に合致しなかった被験者が 10 名、除外基準の「その他、治験責任医師等が本治験への参加に対して好ましくないと判断した患者」に合致した被験者が 2 名であった。

治験薬投与開始後、評価期に 2 名、延長投与期に 1 名の計 3 名（16.7%）が治験を中止した。中止理由は、中止基準の「被験者より中止の申し出があった場合」、「有害事象が発現し、治験責任医師等が中止すべきと判断した場合」、「その他、治験責任医師等が中止すべきであると判断した場合」が各 1 名であった。時期別では、Week 8～15 に中止した被験者が 1 名、Week 16～23 に中止した被験者が 2 名であった。

評価期を完了した被験者は 18 名中 16 名であった。延長投与期に 1 名が治験を中止したため、治験を完了した被験者は 15 名であった。

Table 3.1.2-1　7580-101 試験における被験者の内訳

	Total	
	n	(%)
Consented	28	
Ineligible for enrollment	10	
Inclusion Criterion 4	10	
Exclusion Criterion 13	2	
Enrolled	18	
Discontinued before the first investigational product	0	
Received at least 1 dose of investigational product	18	(100.0)
Discontinued after the first investigational product	3	(16.7)
Reason for discontinuation		
Patient's proposal	1	
Occurrence of an adverse event	1	
Investigator's decision	1	
Discontinuation by period		
Week 0 - 7	0	
Week 8 - 15	1	
Week 16 - 23	2	
Week 24 - 31	0	
Week 32 - 39	0	
Week 40 - 52	0	
In prolongation period	16	(88.9)
Completed	15	(83.3)

Percentages are based on the number of subjects Enrolled.
Discontinuation by period is the actual period based on start date of first investigational product.
Inclusion Criterion 4: 事前検査における血清補正 Ca 濃度が 11.3 mg/dL を超えている患者
Exclusion Criterion 13: その他、治験責任医師等が本治験への参加に対して好ましくないと判断した患者
Completed: Week 52 の検査を完了した被験者
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1-1.1.1

3.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

7580-101 試験の FAS における人口統計学的及び他の基準値の特性をTable 3.1.3-1に示した。

性別は、男性が 5 名（27.8%）、女性が 13 名（72.2%）であった。年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は 62.2±11.9 歳であり、BMI は 22.82±3.11 kg/m^2 であった。

原疾患は、PTx 不能の PHPT が最も多く、13 名（72.2%）であり、次いで副甲状腺癌が 3 名（16.7%）、術後再発の PHPT が 2 名（11.1%）であった。事前検査前にシナカルセト塩酸塩を投与されたことがある被験者は 13 名であり、その 1 日あたりの投与量は 81.5±71.3 mg であった。

ベースラインの血清補正 Ca 濃度は 11.73±0.84 mg/dL であった。ベースラインの intact PTH 濃度の中央値は 140.5 pg/mL であった。

Table 3.1.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（7580-101 試験）（FAS）

Parameter (unit)		KHK7580 N = 18
Sex	Female	13 (72.2)
	Male	5 (27.8)
Age (yrs)	n	18
	Mean	62.2
	SD	11.9
	Min	32
	Median	64.0
	Max	81
	<65	11 (61.1)
	>=65	7 (38.9)
Weight (kg)	n	18
	Mean	56.23
	SD	8.69
	Min	43.3
	Median	57.45
	Max	71.2
Height (cm)	n	18
	Mean	156.84
	SD	4.84
	Min	149.7
	Median	156.50
	Max	164.6
BMI (kg/m^2)	n	18
	Mean	22.82
	SD	3.11
	Min	17.6
	Median	23.85
	Max	28.3
Corrected calcium (mg/dL)	n	18
	Mean	11.73
	SD	0.84
	Min	10.6
	Median	11.65
	Max	13.6
Parathyroid Hormone, Intact (pg/mL)	n	18
	Mean	507.7
	SD	1409.8
	Min	45
	Median	140.5
	Max	6140
Primary Disease	Parathyroid Carcinoma	3 (16.7)
	Unable to Undergo Parathyroidectomy	13 (72.2)
	Relapse after Parathyroidectomy	2 (11.1)
Occurrence of pharmacotherapy for Primary Disease	N	15 (83.3)
	Y	3 (16.7)
Occurrence of PTx	N	12 (66.7)
	Y	6 (33.3)

Table 3.1.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（7580-101 試験）（FAS） (Continued)

Parameter (unit)		KHK7580 N = 18
Occurrence of parathyroid intervention therapy	N Y	18 (100.0) 0
Last Cinacalcet hydrochloride before screening (taken or not)	N Y	5 (27.8) 13 (72.2)
Last Cinacalcet hydrochloride before screening (total daily dose (mg))	n Mean SD Min Median Max	13 81.5 71.3 25 50.0 275

The percentage is shown in the parenthesis.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1-1.3.1

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 主要評価項目

主要評価項目である、評価期における血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持された被験者数及び被験者割合を算出し、Table 3.2.1-1に示した。被験者ごとの主要評価項目達成の有無はTable 6-3に示した。

評価期における血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持された被験者数及び被験者割合（95%信頼区間）は、14 名及び 77.8%（52.4, 93.6%）であり、95%信頼区間の下限が、設定した閾値割合である 11%を上回ったことから、有効性が確認された。

主要評価項目を達成した被験者 14 名の評価期は 4～22 週間であった。この 14 名の評価期終了時の KHK7580 の用法・用量は、1 回 2 mg 1 日 2 回が 4 名、1 回 4 mg 1 日 2 回が 5 名、1 回 6 mg 1 日 2 回が 3 名、1 回 6 mg 1 日 4 回が 2 名であった（5.3.5.2-1 Listing 16.2.5-1）。

Table 3.2.1-1 評価期における血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持された被験者数及び被験者割合（7580-101 試験）（FAS）

		KHK7580 N = 18
Corrected Calcium Level Maintained ≤ 10.3 mg/dL for 2 Weeks in the Evaluation Period	n	14
	%	77.8
	95% CI	(52.4, 93.6)

95% CI: Derived by Clopper-Pearson method
threshold: 11%
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.1

3.2.2 副次評価項目

3.2.2.1 評価期における血清補正 Ca 濃度がベースラインから 1.0 mg/dL 以上低下し、低下が 2 週間維持された被験者数及び被験者割合

評価期における血清補正 Ca 濃度がベースラインから 1.0 mg/dL 以上低下し、低下が 2 週間維持された被験者数及び被験者割合をTable 3.2.2.1-1に示し、被験者ごとの副次評価項目の達成の有無はTable 6-3に示した。

評価期における血清補正 Ca 濃度がベースラインから 1.0 mg/dL 以上低下し、低下が 2 週間維持された被験者数及び被験者割合（95%信頼区間）は 12 名及び 66.7%（41.0, 86.7%）であった。

Table 3.2.2.1-1 評価期における血清補正 Ca 濃度がベースラインから 1.0 mg/dL 以上低下し、低下が 2 週間維持された被験者数及び被験者割合（7580-101 試験）（FAS）

		KHK7580 N = 18
Change from Baseline in Corrected Calcium Level Maintained ≤ -1.0 mg/dL for 2 Weeks in the Evaluation Period	n	12
	%	66.7
	95% CI	(41.0, 86.7)

95% CI: Derived by Clopper-Pearson method
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.2

3.2.2.2 検査時点別の血清補正 Ca 濃度

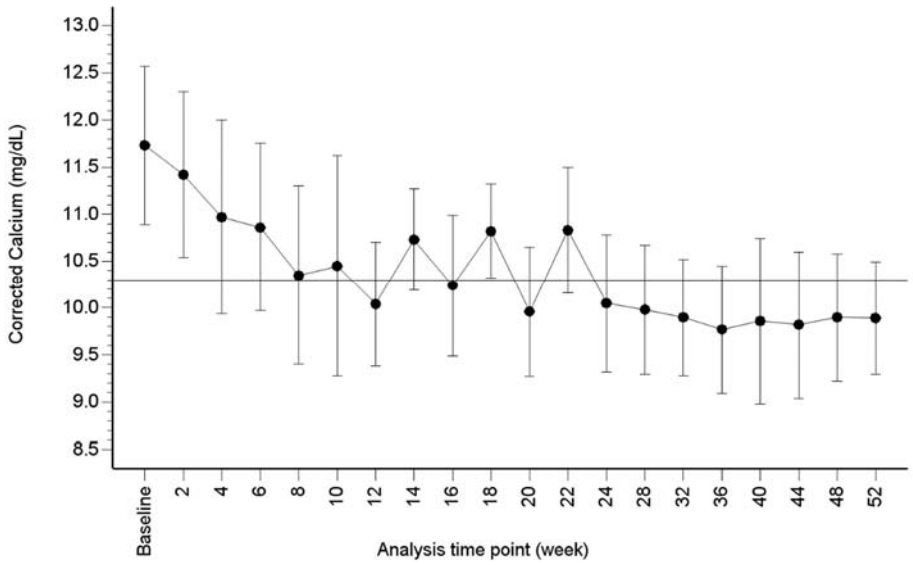
検査時点別の血清補正 Ca 濃度の平均値の推移をFigure 3.2.2.2-1に、ベースラインからの変化量の平均値の推移をFigure 3.2.2.2-2に示した。また、検査時点別の血清補正 Ca 濃度とベースラインからの変化量をTable 6-1に、被験者ごとの血清補正 Ca 濃度及びベースラインからの変化量をTable 6-3に示した。また、被験者ごとの血清補正 Ca 濃度の推移は 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.9.1 に、被験者ごとの血清補正 Ca 濃度のベースラインからの変化量の推移は 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.9.2 に示した。

血清補正 Ca 濃度のベースライン値（平均値±標準偏差、以下同様）は、11.73±0.84 mg/dL であった。治験薬投与開始後、血清補正 Ca 濃度は緩徐に低下し、Week 12 には基準範囲上限（10.3 mg/dL）以下の 10.04±0.66 mg/dL となった。その後は 9.96～10.83 mg/dL で推移し、Week 24 では 10.05±0.73 mg/dL であった。Week 28 以降は 9.77～9.98 mg/dL で推移し、Week 52 では 9.89±0.60 mg/dL であった。ベースライン値からの変化量は、Week 8 で−1.0 mg/dL を超えて−1.38±0.77 mg/dL となり、Week 24 では−1.55±0.92 mg/dL であった。Week 28 以降は−1.62～−1.83 mg/dL で推移し、Week 52 では−1.71±0.52 mg/dL であった。

治験薬を投与された被験者 18 名のうち、Week 24 の血清補正 Ca 濃度がベースライン値よりも低かった被験者は 14 名であった。延長投与期に移行した 16 名の被験者のうち、Week 52 の血清補正 Ca 濃度がベースライン値よりも低かった被験者は 15 名であった。

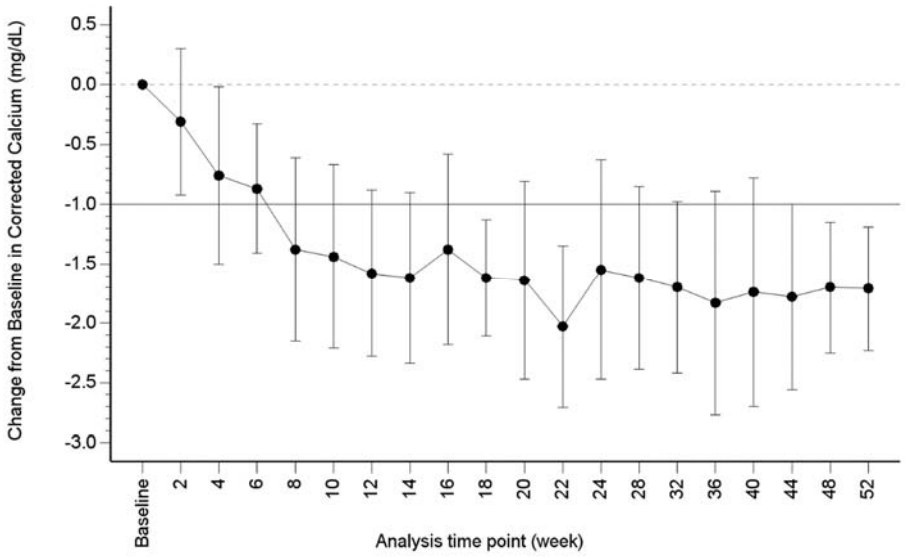
被験者ごとの血清補正 Ca 濃度の推移の詳細は 2.7.6.1.3.1 に記載した。

Figure 3.2.2.2-1 血清補正 Ca 濃度の推移（平均値±標準偏差）（7580-101 試験）（FAS）



Sidebar shows y = 10.3
Baseline - Week 8 (n=18), Week 10 (n=14), Week 12 (n=17), Week 14 (n=6), Week 16 (n=17), Week 18 (n=5), Week 20 (n=15), Week 22 (n=3), Week 24 - 52 (n=15)
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.3.1

Figure 3.2.2.2-2 血清補正 Ca 濃度のベースラインからの変化量の推移（平均値±標準偏差）（7580-101 試験）（FAS）



Sidebar shows y = -1.0
Baseline - Week 8 (n=18), Week 10 (n=14), Week 12 (n=17), Week 14 (n=6), Week 16 (n=17), Week 18 (n=5), Week 20 (n=15), Week 22 (n=3), Week 24 - 52 (n=15)
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.3.2

3.2.2.3 検査時点別の血清 intact PTH 濃度

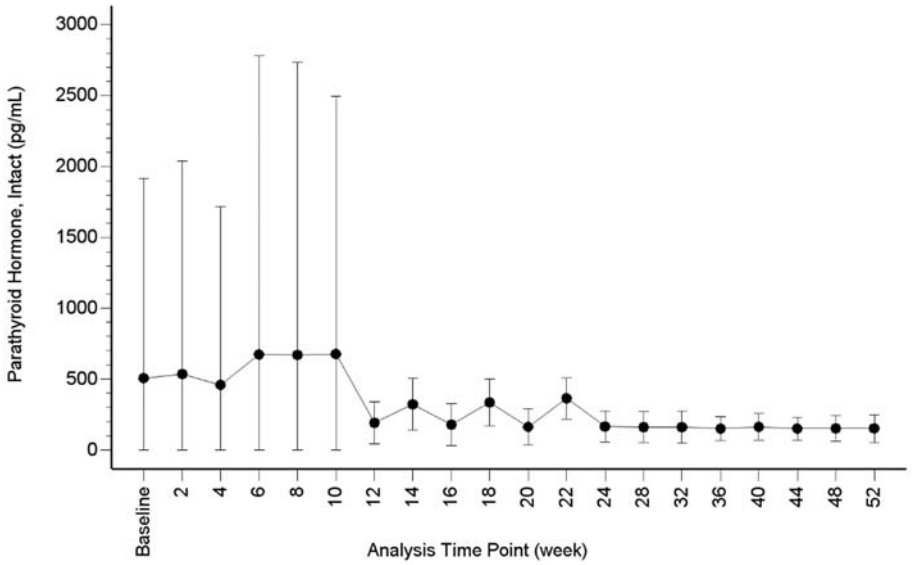
検査時点別の血清 intact PTH 濃度の平均値の推移をFigure 3.2.2.3-1に、ベースラインからの変化率の平均値の推移をFigure 3.2.2.3-2に示した。検査時点別の血清 intact PTH 濃度及びベースラインからの変化率をTable 6-2に、被験者ごとの血清 intact PTH 濃度及びベースラインからの変化率をTable 6-4に示した。被験者ごとの血清 intact PTH 濃度の推移は 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.9.1 に、被験者ごとの血清 intact PTH 濃度のベースラインからの変化率の推移は 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.9.3 に示した。

血清 intact PTH 濃度のベースラインの中央値は 140.5 pg/mL であった。副甲状腺癌患者の 1 名（被験者番号：[redacted]-01）で、血清 intact PTH 濃度が他の被験者と比較して顕著に高く、ベースライン値は 6140 pg/mL であった。当該被験者は、副甲状腺癌の悪化のため、Day 76 に治験責任医師の判断で治験を中止した。当該被験者が中止した後、血清 intact PTH 濃度の中央値は Week 24 まで 111.0～303.0 pg/mL で推移した。Week 28 以降は 117.0～157.0 pg/mL で推移し、Week 52 での血清 intact PTH 濃度の中央値は 116.0 pg/mL、ベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は−3.90±33.89%であった。

治験薬を投与した被験者 18 名のうち、評価期終了時の血清 intact PTH 濃度がベースライン値よりも低下した被験者は 8 名であった。延長投与期に移行した 16 名の被験者のうち、治験終了時の血清 intact PTH 濃度がベースライン値よりも低下した被験者は 12 名であった。

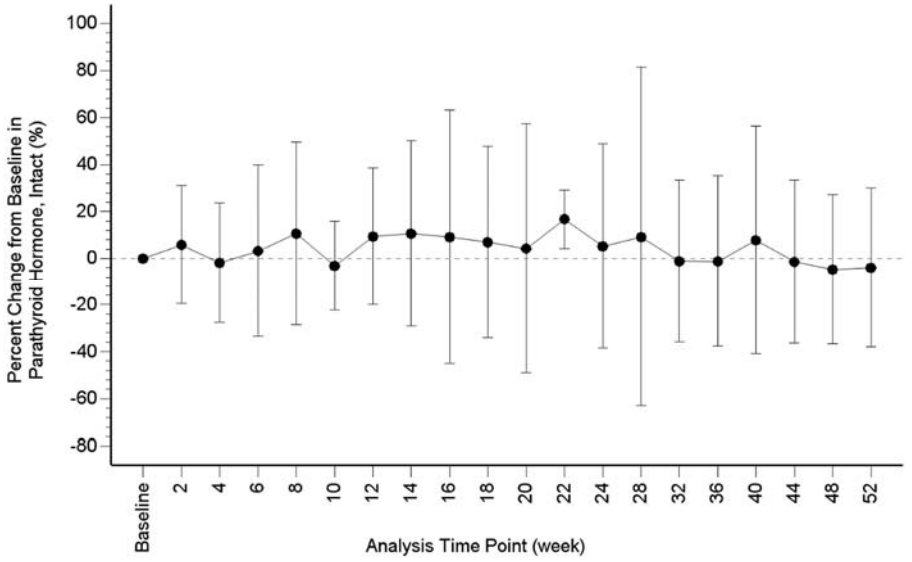
なお、被験者ごとの血清 intact PTH 濃度の推移の詳細は 2.7.6.1.3.1 に記載した。

Figure 3.2.2.3-1 血清 intact PTH 濃度の推移（平均値±標準偏差）（7580-101 試験）（FAS）



Baseline - Week 8 (n=18), Week 10 (n=14), Week 12 (n=17), Week 14 (n=6), Week 16 (n=17), Week 18 (n=5), Week 20 (n=15), Week 22 (n=3), Week 24 - 52 (n=15)
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.4.1

Figure 3.2.2.3-2 血清 intact PTH 濃度のベースラインからの変化率の推移（平均値±標準偏差）（7580-101 試験）（FAS）



Baseline - Week 8 (n=18), Week 10 (n=14), Week 12 (n=17), Week 14 (n=6), Week 16 (n=17), Week 18 (n=5), Week 20 (n=15), Week 22 (n=3), Week 24 - 52 (n=15)
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.4.2

3.2.2.4 検査時点別の血清 whole PTH 濃度

検査時点別の血清 whole PTH 濃度の平均値の推移をFigure 3.2.2.4-1に、ベースラインからの変化率の平均値の推移をFigure 3.2.2.4-2に示した。検査時点別の血清 whole PTH 濃度及びベースラインからの変化率をTable 6-2に、被験者ごとの血清 whole PTH 濃度及びベースラインからの変

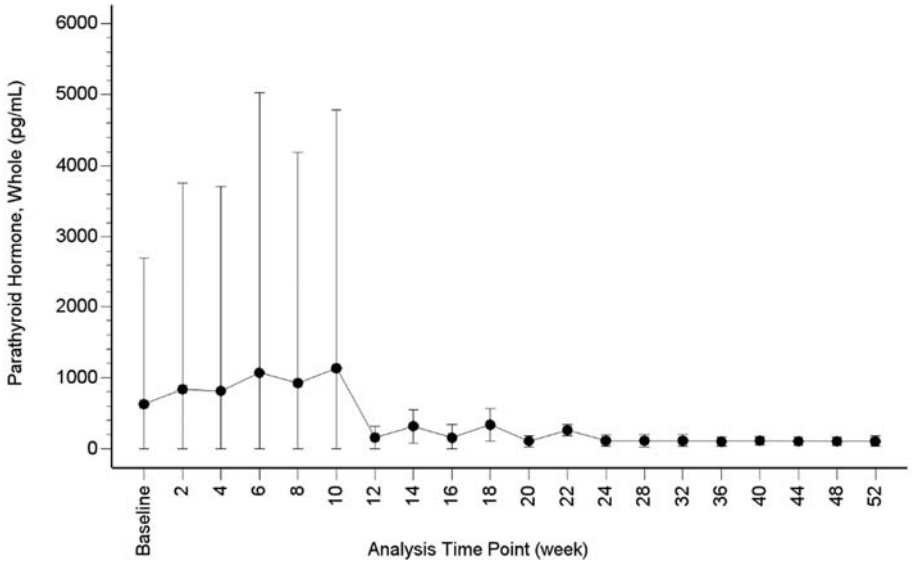
化率をTable 6-4に示した。また、被験者ごとの血清 whole PTH 濃度の推移は 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.9.1 に、被験者ごとの血清 whole PTH 濃度のベースラインからの変化率の推移は 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.9.3 に示した。

血清 whole PTH 濃度のベースラインの中央値は 106.0 pg/mL であった。副甲状腺癌患者の 1 名（被験者番号：[redacted]-01）で、血清 whole PTH 濃度が他の被験者と比較して顕著に高く、ベースライン値は 8900 pg/mL であった。当該被験者は、副甲状腺癌の悪化のため、Day 76 に治験責任医師の判断で治験を中止した。当該被験者が中止した後、血清 whole PTH 濃度の中央値は Week 24 まで 72.7～262.0 pg/mL で推移した。Week 28 以降は 77.2～98.5 pg/mL で推移し、Week 52 での血清 whole PTH 濃度の中央値は 70.5 pg/mL、ベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は −0.34±41.17%であった。

治験薬を投与した被験者 18 名のうち、評価期終了時の血清 whole PTH 濃度がベースライン値よりも低下した被験者は 10 名であった。延長投与期に移行した 16 名の被験者のうち、治験終了時の血清 whole PTH 濃度がベースライン値よりも低下した被験者は 11 名であった。

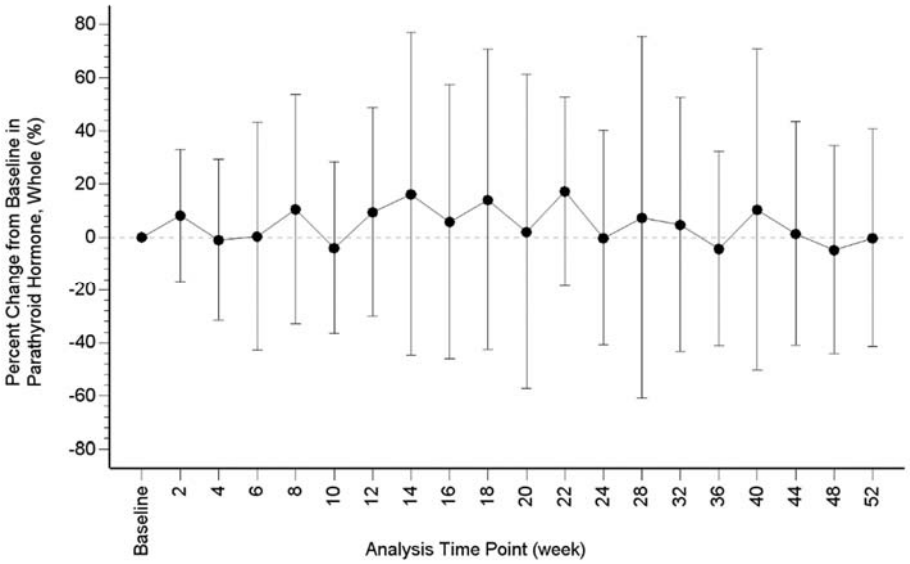
被験者ごとの血清 whole PTH 濃度の詳細の推移の詳細は 2.7.6.1.3.1 に記載した。

Figure 3.2.2.4-1　血清 whole PTH 濃度の推移（平均値±標準偏差）（7580-101 試験）（FAS）



Baseline - Week 8 (n=18), Week 10 (n=14), Week 12 (n=17), Week 14 (n=6), Week 16 (n=17), Week 18 (n=5), Week 20 (n=15), Week 22 (n=3), Week 24 -52 (n=15)
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.4.1

Figure 3.2.2.4-2 血清 whole PTH 濃度のベースラインからの変化率の推移（平均値±標準偏差）（7580-101 試験）（FAS）



Baseline - Week 8 (n=18), Week 10 (n=14), Week 12 (n=17), Week 14 (n=6), Week 16 (n=17), Week 18 (n=5), Week 20 (n=15), Week 22 (n=3), Week 24 -52 (n=15)
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.4.2

3.3 部分集団における結果の比較

原疾患別（副甲状腺癌、PTx 不能の PHPT、術後再発の PHPT）に検討を行った結果を以下に示す。原疾患別の被験者数は、治験薬を投与された被験者 18 名のうち、副甲状腺癌が 3 名（16.7%）、PTx 不能の PHPT が 13 名（72.2%）、術後再発の PHPT が 2 名（11.1%）であった。

主要評価項目である、評価期における血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持された被験者数は、原疾患別では、副甲状腺癌患者 3 名中 0 名、PTx 不能の PHPT 患者 13 名中 12 名、術後再発の PHPT 患者 2 名中 2 名であった（5.3.5.2-1 Listing 16.2.6-1）。

評価期における血清補正 Ca 濃度がベースラインから 1.0 mg/dL 以上低下し、低下が 2 週間維持された被験者数は、原疾患別では、副甲状腺癌患者 3 名中 2 名、PTx 不能の PHPT 患者 13 名中 9 名、術後再発の PHPT 患者 2 名中 1 名であった。

また、検査時点別の血清補正 Ca 濃度、血清 intact PTH 濃度、血清 whole PTH 濃度については、原疾患別（副甲状腺癌、PTx 不能の PHPT、術後再発の PHPT）の部分集団解析を行った。

血清補正 Ca 濃度

原疾患別の、血清補正 Ca 濃度（平均値±標準偏差）の推移をFigure 3.3-1、ベースラインからの変化量の推移をFigure 3.3-2に示した。また、検査時点別の血清補正 Ca 濃度と変化量は 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.7、被験者ごとの血清補正 Ca 濃度の推移は 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.10.1、被験者ごとの血清補正 Ca 濃度のベースラインからの変化量の推移を 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.10.2 に示した。

副甲状腺癌患者では、ベースラインの血清補正 Ca 濃度（平均値±標準偏差）は、12.67±1.01 mg/dL であった。治験薬投与開始後は緩徐に低下し、Week 10 で 11.47±1.93 mg/dL となった。Day 76（Week 10）、Day 138（Week 19）で各 1 名が中止となったため、その後は Week 12 から Week 18 まで 2 名の平均値で 10.55～11.05 mg/dL で推移した。Week 20 から Week 52 までは 1 名のみが継続しており、Week 20 から Week 24 までは 10.6～11.0 mg/dL、Week 28 以降は 10.4～11.4 mg/dL で推移し、Week 52 では 11.0 mg/dL であった。Week 24 でのベースラインからの変化量は−2.20 mg/dL 、Week 52 でのベースラインからの変化量は−1.80 mg/dL であった。

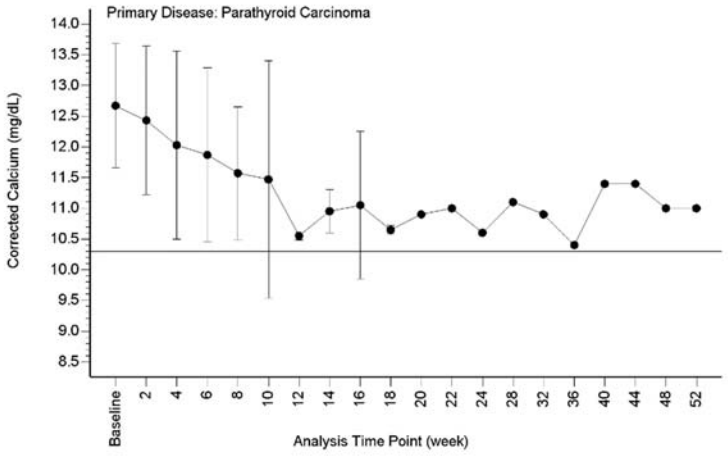
PTx 不能の PHPT 患者では、ベースラインの血清補正 Ca 濃度は、11.57±0.73 mg/dL であった。治験薬投与開始後は緩徐に低下し、Week 12 は 13 名の平均値で 9.95±0.70 mg/dL となった。その後は Week 24 まで 12 名又は 13 名の平均値で 9.90～10.15 mg/dL、Week 28 以降は 12 名の平均値で 9.67～9.98 mg/dL で推移し、Week 52 では 9.84±0.58 mg/dL であった。Week 24 でのベースラインからの変化量は−1.53±0.96 mg/dL 、Week 52 でのベースラインからの変化量は−1.70±0.58 mg/dL であった。

術後再発の PHPT 患者では、ベースラインの血清補正 Ca 濃度は、11.35±0.49 mg/dL であった。治験薬投与開始後は緩徐に低下し、Week 8 で 9.70±0.42 mg/dL となった。その後は Week 24 まで 9.85～10.05 mg/dL、Week 28 以降は 9.40～9.95 mg/dL で推移し、Week 52 では 9.65±0.07 mg/dL であった。Week 24 でのベースラインからの変化量は−1.40±1.13 mg/dL、Week 52 でのベースラインからの変化量は−1.70±0.42 mg/dL であった。

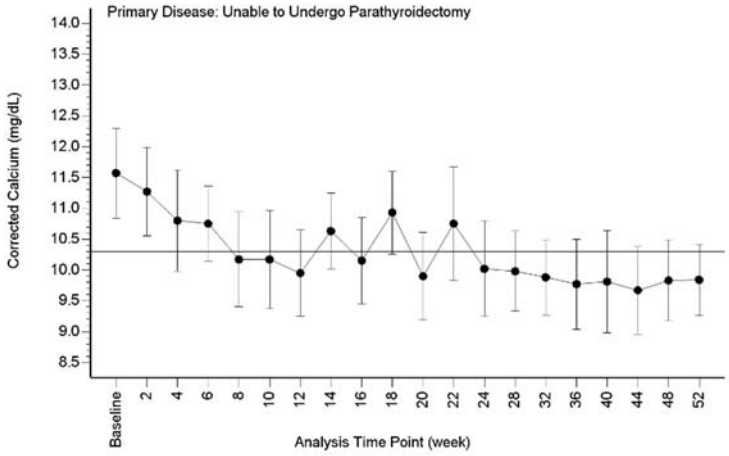
以上のように、PTx 不能の PHPT 患者集団及び術後再発の PHPT 患者集団では、治験薬投与開始後の血清補正 Ca 濃度は Week 8 又は Week 12 まで緩徐に低下し、その後は Week 52 まで維持されることが示された。副甲状腺癌患者では、治験薬投与開始後の血清補正 Ca 濃度は Week 10

まで緩徐に低下した。その後は Week 10、Week 19 で各 1 名が中止となったため、Week 52 までは 1 名のみの継続となったが、Week 52 までベースライン値よりも高くなることはなかった。

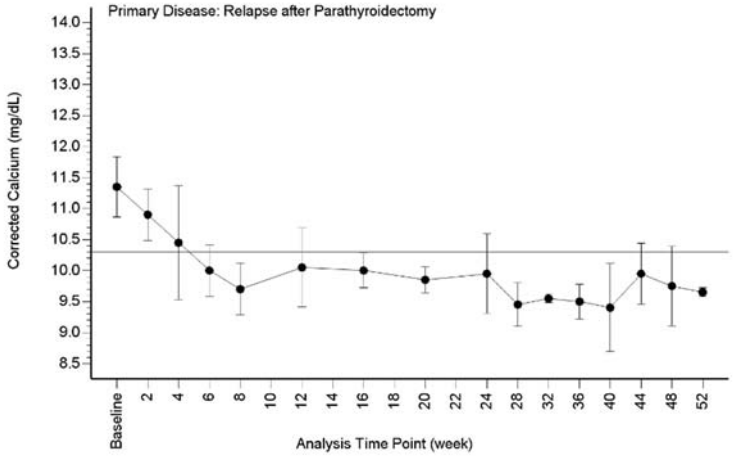
Figure 3.3-1　原疾患ごとの血清補正 Ca 濃度の推移（平均値±標準偏差）（7580-101 試験）（FAS）



Sidebar shows y = 10.3, Baseline - Week 10 (n=3), Week 12 -18 (n=2), Week 20 -Week 52 (n=1)

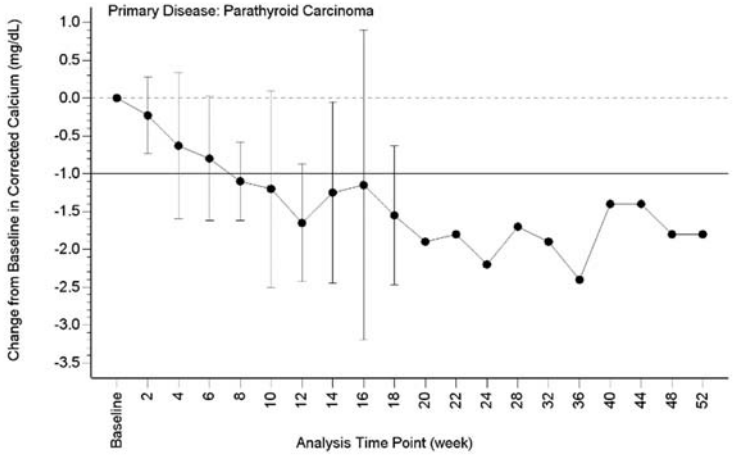


Sidebar shows y = 10.3
Baseline - Week 8, 12, 16 (n=13), Week 10 (n=11), Week 14 (n=4), Week 18 (n=3), Week 20 (n=12), Week 22 (n=2), Week 24 - 52 (n=12)

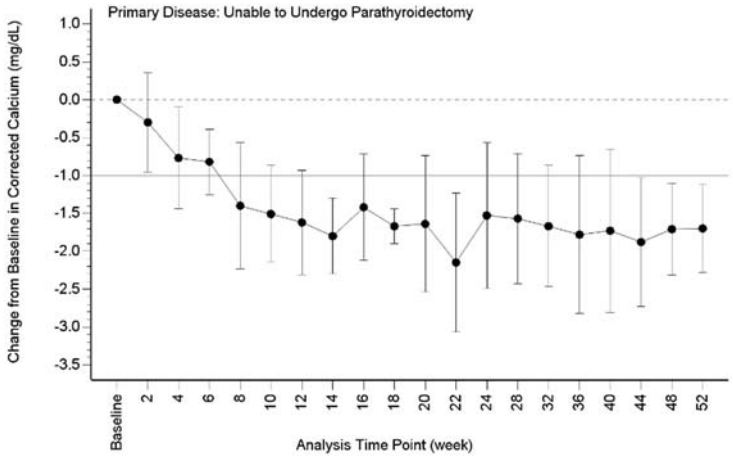


Sidebar shows y = 10.3, Baseline - Week 52 (n=2)
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.7.1

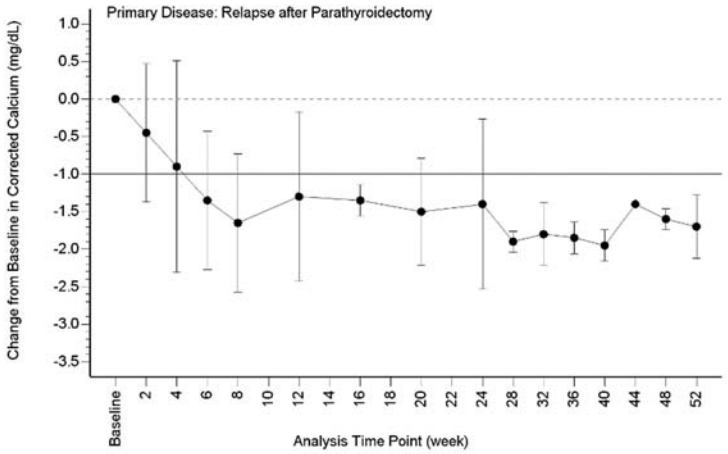
Figure 3.3-2　原疾患ごとの血清補正 Ca 濃度の変化量の推移（平均値±標準偏差）（7580-101 試験）（FAS）



Sidebar shows y = −1.0
Baseline - Week 10 (n=3), Week 12 -18 (n=2), Week 20 -Week 52 (n=1)



Sidebar shows y = −1.0
Baseline - Week 8, 12, 16 (n=13), Week 10 (n=11), Week 14 (n=4), Week 18 (n=3), Week 20 (n=12), Week 22 (n=2), Week 24 - 52 (n=12)



Sidebar shows y = −1.0, Baseline - Week 52 (n=2)
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.7.2

血清 intact PTH 濃度及び血清 whole PTH 濃度

原疾患別の、血清 intact PTH 濃度、血清 whole PTH 濃度の推移を 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.8.1、ベースラインからの変化率の推移を 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.8.2 に示した。また、検査時点別の血清 intact PTH 濃度及び血清 whole PTH 濃度と変化率は 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.8、被験者ごとの血清 intact PTH 濃度及び血清 whole PTH 濃度の推移は 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.10.1、被験者ごとの血清 intact PTH 濃度及び血清 whole PTH 濃度のベースラインからの変化率の推移を 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.10.3 に示した。

副甲状腺癌患者では、ベースラインの血清 intact PTH 濃度の中央値は 275.0 pg/mL であった。血清 intact PTH 濃度が顕著に高かった被験者 1 名（被験者番号：[redacted]-01、ベースライン値：6140 pg/mL）が中止した後、2 名の血清 intact PTH 濃度の中央値は、Week 12 から Week 18 まで 300.5～346.5 pg/mL で推移した。Day 138（Week 19）で更に 1 名が中止した。残りの 1 名の血清 intact PTH 濃度は、Week 20 から Week 24 までは 281～296 pg/mL、Week 28 以降は 270～374 mg/dL で推移し、Week 52 では 324 mg/dL であった。ベースラインからの変化率は Week 2 から Week 10 が 3 名の平均値で−10.99～21.16%、Week 12 から Week 18 が 2 名の平均値で 12.21～29.32%で推移した。Week 20 から Week 52 が 1 名で、Week 20 から Week 24 までは 2.18～7.64%、Week 28 以降は−1.82～36.00%で推移し、Week 52 では 17.82%であった。

副甲状腺癌患者のベースラインの血清 whole PTH 濃度の中央値は 498.0 pg/mL であった。血清 whole PTH 濃度が顕著に高かった被験者 1 名（被験者番号：[redacted]-01、ベースライン値：8900 pg/mL）が中止した後、Week 12 から Week 18 は 429.0～496.5 pg/mL で推移した。Day 138（Week 19）で更に 1 名が中止した。残りの 1 名の血清 whole PTH 濃度は、Week 20 から Week 24 までは 220～238 pg/mL、Week 28 以降は 209～307 pg/mL で推移し、Week 52 では 307 pg/mL であった。ベースラインからの変化率は Week 2 から Week 10 が 3 名の平均値で 6.88～32.91%、Week 12 から Week 18 が 2 名の平均値で 23.62～32.84%で推移した。Week 20 から Week 52 が 1 名で、Week 20 から Week 24 までは 6.80～15.53%、Week 28 以降は 1.46～49.03%で推移し、Week 52 では 49.03%であった。

PTx 不能の PHPT 患者では、ベースラインの血清 intact PTH 濃度の中央値は 132.0 pg/mL であった。その後は Week 24 まで 11 名から 13 名の中央値で 123.0～143.0 pg/mL で推移し、Week 28 以降は 12 名の中央値で 123.0～158.0 pg/mL で推移した。Week 52 の 12 名の中央値は 126.0 pg/mL であった。ベースラインからの変化率は Week 24 までは 11 名から 13 名の平均値で−5.59～6.28%で推移し、Week 28 以降は 12 名の平均値で−9.43～3.66%で推移した。Week 52 の 12 名の平均値は−7.92%であった。

PTx 不能の PHPT 患者のベースラインの血清 whole PTH 濃度の中央値は 102.0 pg/mL であった。その後は Week 24 まで 11 名から 13 名の中央値で 75.3～99.7 pg/mL で推移し、Week 28 以降は 12 名の中央値で 81.2～101.6 pg/mL で推移した。Week 52 では 100.7 pg/mL であった。ベースラインからの変化率は Week 24 までは 11 名から 13 名の平均値で−14.17～2.62%で推移し、Week 28 以降は 12 名の平均値で−11.91～4.89%で推移した。Week 52 では−9.38%であった。

術後再発の PHPT 患者では、ベースラインの血清 intact PTH 濃度の中央値は 76.5 pg/mL であった。その後は Week 24 まで 75.0～87.0 pg/mL で推移し、Week 28 以降は 57.0～88.5 pg/mL で推移した。Week 52 では 70.5 pg/mL であった。ベースラインからの変化率の平均値は Week 24 までは 25.56～40.37%で推移し、Week 28 以降は−19.35～35.74%で推移した。Week 52 では 9.35%であった。

術後再発の PHPT 患者のベースラインの血清 whole PTH 濃度の中央値は 50.9 pg/mL であった。その後は Week 24 まで 54.5～65.0 pg/mL で推移し、Week 28 以降は 41.7～62.5 pg/mL で推移した。Week 52 では 58.7 pg/mL であった。ベースラインからの変化率の平均値は Week 24 までは 25.02～45.12%で推移し、Week 28 以降は−19.00～36.77%で推移した。Week 52 では 29.26%であった。

治験薬を投与した被験者 18 名のうち、評価期終了時の血清 intact PTH 濃度がベースライン値よりも低下した被験者は、副甲状腺癌患者で 3 名中 0 名、PTx 不能の PHPT 患者で 13 名中 7 名、術後再発の PHPT 患者で 2 名中 1 名であった。治験終了時の血清 intact PTH 濃度がベースライン値よりも低下した被験者は、副甲状腺癌患者で 3 名中 0 名、PTx 不能の PHPT 患者で 13 名中 11 名、術後再発の PHPT 患者で 2 名中 1 名であった。

治験薬を投与した被験者 18 名のうち、評価期終了時の血清 whole PTH 濃度がベースライン値よりも低下した被験者は、副甲状腺癌患者で 3 名中 0 名、PTx 不能の PHPT 患者で 13 名中 9 名、術後再発の PHPT 患者で 2 名中 1 名であった。治験終了時の血清 whole PTH 濃度がベースライン値よりも低下した被験者は、副甲状腺癌患者で 3 名中 0 名、PTx 不能の PHPT 患者で 13 名中 10 名、術後再発の PHPT 患者で 2 名中 1 名であった。

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

7580-101 試験の用法・用量は、これまでの KHK7580 の臨床試験成績と副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者を対象としたシナカルセト塩酸塩の国内第 III 相臨床試験（KRN1493-101 試験）の用法・用量を参考に以下のとおり設定した。

＜7580-101 試験の用法・用量＞

- 投与開始時の用法・用量は KHK7580 2 mg 1 日 1 回（1 日投与量 2 mg）とした。ただし事前検査の血清補正 Ca 濃度が 12.5 mg/dL を超えている被験者は KHK7580 2 mg 1 日 2 回（1 日投与量 4 mg）から投与を開始することを可とした。
- 以降は、治験終了又は中止まで、2 mg 1 日 1 回（1 日投与量 2 mg）、2 mg 1 日 2 回（1 日投与量 4 mg）、4 mg 1 日 2 回（1 日投与量 8 mg）、6 mg 1 日 2 回（1 日投与量 12 mg）、6 mg 1 日 3 回（1 日投与量 18 mg）、6 mg 1 日 4 回（1 日投与量 24 mg）の範囲で適宜用量調整しながら、KHK7580 を連日経口投与した。

7580-101 試験における投与開始時の用法・用量は、2 mg 1 日 1 回が 16 名（88.9%）、2 mg 1 日 2 回が 2 名（11.1%）であった。その後、すべての被験者は Week 6 までに増量し、6 名の被験者には最高用量である 6 mg 1 日 4 回で治験薬が投与された。

有効性の主要評価項目である評価期における血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持された被験者数及び被験者割合（95%信頼区間）は、14 名及び 77.8%（52.4, 93.6%）であった。95%信頼区間の下限が、設定した閾値割合である 11%を上回ったことから、有効性が確認された。また、延長投与期へ移行した被験者 16 名の評価期終了時の KHK7580 の用法・用量は、2 mg 1 日 2 回が 4 名、4 mg 1 日 2 回が 5 名、6 mg 1 日 2 回が 3 名、6 mg 1 日 4 回が 4 名であった。更に、治験を完了した 15 名の治験終了時（Week 52）の KHK7580 の用法・用量は、2 mg 1 日 2 回が 2 名、4 mg 1 日 2 回が 5 名、6 mg 1 日 2 回が 3 名、6 mg 1 日 3 回が 1 名、6 mg 1 日 4 回が 4 名であった。

以上の結果から、副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者に対して KHK7580 を 1 日 2～24 mg 経口投与した際、KHK7580 はこれらの患者における血清補正 Ca 濃度を低下させ、それを維持することが明らかとなった。

このことから、副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者に対する用法・用量を以下のように設定した。また、下線部のとおり、血清カルシウム濃度が 12.5mg/dL 超の場合は 1 回 2 mg を 1 日 2 回で開始することを考慮することとし、添付文書中の「用法及び用量に関連する注意」に記載する予定である。

【用法・用量】

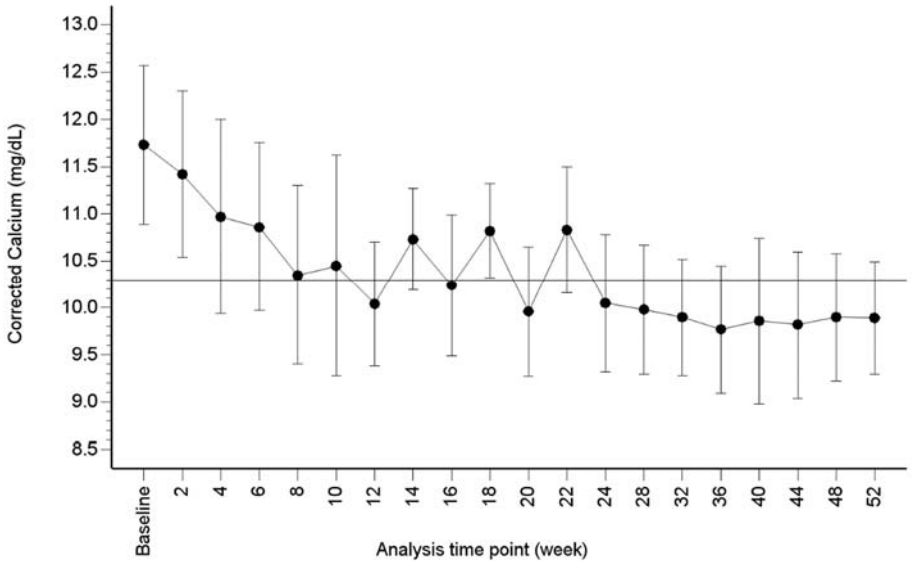
通常、成人には、エボカルセトとして 1 回 2mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。患者の血清カルシウム濃度に応じて開始用量として 1 回 2mg を 1 日 2 回経口投与することができる。以後は、患者の血清カルシウム濃度により投与量及び投与回数を適宜増減するが、投与量は 1 回 6mg まで、投与回数は 1 日 4 回までとする。

5 効果の持続、耐薬性

7580-101 試験では、長期有効性のデータを収集するために 52 週間の投与期間を設定した。

血清補正 Ca 濃度のベースライン値（平均値±標準偏差、以下同様）は、11.73±0.84 mg/dL であった。治験薬投与開始後、血清補正 Ca 濃度は緩徐に低下し、Week 12 には基準範囲上限（10.3 mg/dL）以下の 10.04±0.66 mg/dL となった。その後は 9.96～10.83 mg/dL で推移し、Week 24 では 10.05±0.73 mg/dL であった。Week 28 以降は 9.77～9.98 mg/dL で推移し、Week 52 では 9.89±0.60 mg/dL であった。ベースライン値からの変化量は、Week 8 で−1.0 mg/dL を超えて−1.38±0.77 mg/dL となり、Week 24 では−1.55±0.92 mg/dL であった。Week 28 以降は−1.62～−1.83 mg/dL で推移し、Week 52 では−1.71±0.52 mg/dL であった（Figure 5-1）。主要評価項目を達成した被験者 14 名のうち、Week 52 の血清補正 Ca 濃度がベースライン値よりも低かった被験者は 13 名（92.9%）であった。

Figure 5-1 7580-101 試験における血清補正 Ca 濃度（平均値±標準偏差）の推移



Sidebar shows y = 10.3
Baseline - Week 8 (n=18), Week 10 (n=14), Week 12 (n=17), Week 14 (n=6), Week 16 (n=17), Week 18 (n=5), Week 20 (n=15), Week 22 (n=3), Week 24 - 52 (n=15)
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.3.1

また、延長投与期に移行した被験者 16 名のうち、評価期終了時より投与量が増加した被験者は、延長投与期中に中止した 1 名及び Week 24 で評価期を終了した 2 名の計 3 名を除き、13 名中 5 名であった。これら 5 名の被験者では、投与されたいずれの投与量でも、当該投与量での投与開始時から次第に血清補正 Ca 濃度が上昇するような傾向は認められなかった。5 名の被験者のうち、一部の被験者では、投与量の増加後、血清補正 Ca 濃度が評価期時点よりも低い値で推移した。5 名の被験者の治験薬の投与量と血清補正 Ca 濃度の推移を以下に示す。

[redacted]-02 は PTx 不能の PHPT 患者で、評価期終了時（Week 6）の投与量が 2 mg 1 日 2 回（1 日投与量 4 mg）であったが、Week 24 で 4 mg 1 日 2 回（1 日投与量 8 mg）に増量し、その投与量を Week 52 まで継続した。血清補正 Ca 濃度は、1 日投与量が 4 mg であった Week 4～Week 24 は 10.2～11.2 mg/dL で推移し、1 日投与量が 8 mg であった Week 28～Week 52 は 9.7～10.4 mg/dL

で推移した。いずれの投与量でも、血清補正 Ca 濃度が時間の経過とともに上昇する傾向はなかった。

[redacted]-03 は PTx 不能の PHPT 患者で、評価期終了時（Week 10）の投与量が 4 mg 1 日 2 回（1 日投与量 8 mg）であったが、Week 28 で 6 mg 1 日 2 回（1 日投与量 12 mg）に増量し、その投与量を Week 52 まで継続した。血清補正 Ca 濃度は、1 日投与量が 8 mg であった Week 8～Week 28 は 10.0～10.5 mg/dL で推移し、1 日投与量が 12 mg であった Week 32～Week 52 は 9.7～10.5 mg/dL で推移した。いずれの投与量でも、血清補正 Ca 濃度が時間の経過とともに上昇する傾向はなかった。

[redacted]-02 は PTx 不能の PHPT 患者で、評価期終了時（Week 10）の投与量が 2 mg 1 日 2 回（1 日投与量 4 mg）であったが、Week 40 で 4 mg 1 日 2 回（1 日投与量 8 mg）に増量し、その投与量を Week 52 まで継続した。血清補正 Ca 濃度は、1 日投与量が 4 mg であった Week 8～Week 40 は 9.6～10.7 mg/dL で推移し、1 日投与量が 8 mg であった Week 44～Week 52 は 9.5～10.0 mg/dL で推移した。いずれの投与量でも、血清補正 Ca 濃度が時間の経過とともに上昇する傾向はなかった。

[redacted]-02 は PTx 不能の PHPT 患者で、評価期終了時（Week 6）の投与量が 2 mg 1 日 2 回（1 日投与量 4 mg）であったが、Week 28 で 4 mg 1 日 2 回（1 日投与量 8 mg）に増量し、その投与量を Week 52 まで継続した。血清補正 Ca 濃度は、1 日投与量が 4 mg であった Week 4～Week 28 は 9.6～10.7 mg/dL で推移し、1 日投与量が 8 mg であった Week 32～Week 52 は 8.9～10.0 mg/dL で推移した。いずれの投与量でも、血清補正 Ca 濃度が時間の経過とともに上昇する傾向はなかった。

[redacted]-01 は術後再発の PHPT 患者であり、投与量の推移は、評価期終了時（Week 8）の投与量が 4 mg 1 日 2 回（1 日投与量 8 mg）であったが、Week 12 で 4 mg 1 日 3 回（1 日投与量 12 mg）に増量し、更に Week 24 で 6 mg 1 日 3 回（1 日投与量 18 mg）に増量し、その投与量を Week 52 まで継続した。血清補正 Ca 濃度は、1 日投与量が 8 mg であった Week 6～Week 12 は 10.0～10.5 mg/dL で推移し、1 日投与量が 12 mg であった Week 16～Week 24 は 9.8～10.4 mg/dL で推移し、1 日投与量が 18 mg であった Week 28～Week 52 は 8.9～9.6 mg/dL で推移した。いずれの投与量でも、血清補正 Ca 濃度が時間の経過とともに上昇する傾向はなかった。

以上より、KHK7580 を副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者に長期投与した際、Week 52 まで効果が持続することが認められ、投与の継続によってその効果が減弱することはないと考えられた。

6 付録

Table 6-1 7580-101 試験における検査時点別の血清補正 Ca 濃度（FAS）

Parameter (unit)	Visit	Statistics	KHK7580 N = 18	
			Actual	Change
Corrected Calcium (mg/dL)	Baseline	n	18	
		Mean	11.73	
		SD	0.84	
		Min	10.6	
		Median	11.65	
		Max	13.6	
	Week 2	n	18	18
		Mean	11.42	-0.31
		SD	0.88	0.61
		Min	10.4	-1.3
		Median	11.15	-0.15
		Max	13.8	0.6
	Week 4	n	18	18
		Mean	10.97	-0.76
		SD	1.03	0.74
		Min	9.6	-1.9
		Median	10.80	-0.95
		Max	13.8	0.5
	Week 6	n	18	18
		Mean	10.86	-0.87
		SD	0.89	0.54
		Min	9.7	-2.0
		Median	10.50	-0.80
		Max	13.5	0.0
	Week 8	n	18	18
		Mean	10.35	-1.38
		SD	0.95	0.77
		Min	8.6	-3.2
		Median	10.30	-1.20
		Max	12.8	-0.1
	Week 10	n	14	14
		Mean	10.45	-1.44
		SD	1.17	0.77
		Min	8.9	-2.6
		Median	10.25	-1.45
		Max	13.7	0.1
	Week 12	n	17	17
		Mean	10.04	-1.58
		SD	0.66	0.70
		Min	9.0	-2.8
		Median	10.00	-1.50
		Max	11.4	-0.4
	Week 14	n	6	6
		Mean	10.73	-1.62
		SD	0.54	0.72
		Min	9.8	-2.3
		Median	10.75	-1.85
		Max	11.3	-0.4
	Week 16	n	17	17
		Mean	10.24	-1.38
		SD	0.75	0.80
		Min	8.9	-2.9
		Median	10.20	-1.20
		Max	11.9	0.3

Table 6-1 7580-101 試験における検査時点別の血清補正 Ca 濃度（FAS） (Continued)

Parameter (unit)	Visit	Statistics	KHK7580 N = 18	
			Actual	Change
	Week 18	n	5	5
		Mean	10.82	-1.62
		SD	0.50	0.49
		Min	10.2	-2.2
		Median	10.70	-1.80
		Max	11.5	-0.9
	Week 20	n	15	15
		Mean	9.96	-1.64
		SD	0.69	0.83
		Min	8.6	-3.2
		Median	10.00	-1.60
		Max	11.3	-0.3
	Week 22	n	3	3
		Mean	10.83	-2.03
		SD	0.67	0.68
		Min	10.1	-2.8
		Median	11.00	-1.80
		Max	11.4	-1.5
	Week 24	n	15	15
		Mean	10.05	-1.55
		SD	0.73	0.92
		Min	8.6	-3.2
		Median	10.00	-1.60
		Max	11.2	0.3
	Week 28	n	15	15
		Mean	9.98	-1.62
		SD	0.69	0.77
		Min	8.6	-3.2
		Median	10.10	-1.70
		Max	11.1	-0.3
	Week 32	n	15	15
		Mean	9.90	-1.70
		SD	0.62	0.72
		Min	8.8	-3.3
		Median	9.80	-1.70
		Max	11.0	-0.7
	Week 36	n	15	15
		Mean	9.77	-1.83
		SD	0.68	0.94
		Min	8.6	-3.9
		Median	9.70	-1.80
		Max	11.0	0.1
	Week 40	n	15	15
		Mean	9.86	-1.74
		SD	0.88	0.96
		Min	8.2	-3.9
		Median	9.90	-1.70
		Max	11.4	-0.2
	Week 44	n	15	15
		Mean	9.82	-1.78
		SD	0.78	0.78
		Min	8.9	-3.9
		Median	9.70	-1.60
		Max	11.4	-0.6
	Week 48	n	15	15
		Mean	9.90	-1.70
		SD	0.68	0.55
		Min	9.0	-3.2

Table 6-1 7580-101 試験における検査時点別の血清補正 Ca 濃度（FAS） (Continued)

Parameter (unit)	Visit	Statistics	KHK7580 N = 18	
			Actual	Change
		Median	9.90	-1.70
		Max	11.1	-1.1
	Week 52	n	15	15
		Mean	9.89	-1.71
		SD	0.60	0.52
		Min	8.8	-2.8
		Median	9.80	-1.80
		Max	11.0	-0.8

Change: Change from Baseline
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.3

Table 6-2 7580-101 試験における検査時点別の血清 intact PTH 濃度及び血清 whole PTH 濃度（FAS）

Parameter (unit)	Visit	Statistics	KHK7580 N = 18	
			Actual	Percent Change
Parathyroid Hormone, Intact (pg/mL)	Baseline	n	18	
		Mean	507.7	
		SD	1409.8	
		Min	45	
		Median	140.5	
		Max	6140	
	Week 2	n	18	18
		Mean	535.6	5.84
		SD	1500.7	25.16
		Min	50	-32.2
		Median	146.5	4.83
		Max	6530	84.4
	Week 4	n	18	18
		Mean	459.7	-1.90
		SD	1256.5	25.63
		Min	53	-34.2
		Median	132.5	-4.68
		Max	5480	84.4
	Week 6	n	18	18
		Mean	674.1	3.22
		SD	2109.9	36.72
		Min	45	-54.5
		Median	141.0	-0.53
		Max	9110	97.8
	Week 8	n	18	18
		Mean	672.1	10.58
		SD	2061.3	39.00
		Min	61	-49.6
		Median	144.5	2.90
		Max	8910	93.3
	Week 10	n	14	14
		Mean	677.0	-3.12
		SD	1818.6	19.06
		Min	51	-33.9
		Median	171.0	-0.58
		Max	6980	35.0
	Week 12	n	17	17
		Mean	191.6	9.39
		SD	146.9	29.33
		Min	68	-33.3

Table 6-2 7580-101 試験における検査時点別の血清 intact PTH 濃度及び血清 whole PTH 濃度（FAS） (Continued)

Parameter (unit)	Visit	Statistics	KHK7580 N = 18	
			Actual	Percent Change
		Median	141.0	6.49
		Max	662	84.4
	Week 14	n	6	6
		Mean	323.0	10.58
		SD	180.8	39.55
		Min	105	-49.7
		Median	303.0	17.63
		Max	641	57.9
	Week 16	n	17	17
		Mean	179.1	9.15
		SD	146.2	54.11
		Min	53	-63.0
		Median	128.0	-2.52
		Max	645	146.2
	Week 18	n	5	5
		Mean	336.2	6.89
		SD	167.2	40.88
		Min	184	-57.5
		Median	275.0	14.58
		Max	621	53.0
	Week 20	n	15	15
		Mean	164.2	4.23
		SD	126.6	53.10
		Min	50	-58.7
		Median	124.0	-10.74
		Max	553	138.5
	Week 22	n	3	3
		Mean	365.3	16.78
		SD	145.0	12.51
		Min	268	7.6
		Median	296.0	11.67
		Max	532	31.0
	Week 24	n	15	15
		Mean	166.4	5.17
		SD	109.8	43.65
		Min	67	-44.6
		Median	111.0	-6.72
		Max	458	107.7
	Week 28	n	15	15
		Mean	162.5	9.16
		SD	108.9	72.18
		Min	50	-58.7
		Median	157.0	0.42
		Max	443	226.9
	Week 32	n	15	15
		Mean	162.9	-1.16
		SD	113.5	34.52
		Min	52	-57.0
		Median	135.0	-4.32
		Max	457	84.4
	Week 36	n	15	15
		Mean	151.2	-1.22
		SD	84.7	36.45
		Min	64	-50.1
		Median	117.0	-4.13
		Max	351	77.8

Table 6-2 7580-101 試験における検査時点別の血清 intact PTH 濃度及び血清 whole PTH 濃度（FAS） (Continued)

Parameter (unit)	Visit	Statistics	KHK7580 N = 18	
			Actual	Percent Change
	Week 40	n	15	15
		Mean	164.2	7.74
		SD	92.8	48.55
		Min	57	-52.9
		Median	133.0	-0.83
		Max	374	146.2
	Week 44	n	15	15
		Mean	151.5	-1.47
		SD	79.4	34.95
		Min	60	-50.4
		Median	123.0	-4.70
		Max	312	88.5
	Week 48	n	15	15
		Mean	153.6	-4.72
		SD	92.0	31.83
		Min	43	-53.7
		Median	119.0	-7.56
		Max	370	82.7
	Week 52	n	15	15
		Mean	152.6	-3.90
		SD	97.3	33.89
		Min	68	-42.5
		Median	116.0	-14.85
		Max	398	88.5
Parathyroid Hormone, Whole (pg/mL)	Baseline	n	18	
		Mean	631.0	
		SD	2066.8	
		Min	33	
		Median	106.0	
		Max	8900	
	Week 2	n	18	18
		Mean	837.8	8.15
		SD	2913.5	24.88
		Min	34	-27.2
		Median	102.6	6.34
		Max	12500	82.4
	Week 4	n	18	18
		Mean	814.8	-1.06
		SD	2893.3	30.48
		Min	35	-43.4
		Median	92.8	-5.79
		Max	12400	85.7
	Week 6	n	18	18
		Mean	1069.5	0.26
		SD	3953.1	43.05
		Min	31	-57.9
		Median	86.7	-9.88
		Max	16900	99.4
	Week 8	n	18	18
		Mean	924.0	10.48
		SD	3266.7	43.24
		Min	33	-64.4
		Median	96.0	5.26
		Max	14000	100.0
	Week 10	n	14	14
		Mean	1134.9	-4.08

Table 6-2 7580-101 試験における検査時点別の血清 intact PTH 濃度及び血清 whole PTH 濃度（FAS） (Continued)

Parameter (unit)	Visit	Statistics	KHK7580 N = 18	
			Actual	Percent Change
		SD	3647.9	32.45
		Min	28	-45.9
		Median	113.2	-4.93
		Max	13800	63.3
	Week 12	n	17	17
		Mean	160.1	9.46
		SD	155.4	39.42
		Min	41	-37.8
		Median	99.7	-4.55
		Max	583	111.4
	Week 14	n	6	6
		Mean	318.5	16.21
		SD	234.8	60.77
		Min	77	-58.4
		Median	262.0	18.54
		Max	697	114.0
	Week 16	n	17	17
		Mean	155.7	5.78
		SD	189.6	51.75
		Min	37	-62.8
		Median	86.8	-11.36
		Max	804	132.2
	Week 18	n	5	5
		Mean	338.0	14.01
		SD	232.8	56.59
		Min	106	-64.2
		Median	232.0	7.28
		Max	697	89.5
	Week 20	n	15	15
		Mean	109.9	1.96
		SD	79.1	59.19
		Min	35	-62.6
		Median	73.2	-13.18
		Max	320	169.3
	Week 22	n	3	3
		Mean	262.0	17.20
		SD	80.7	35.71
		Min	196	-17.6
		Median	238.0	15.53
		Max	352	53.7
	Week 24	n	15	15
		Mean	113.5	-0.27
		SD	78.5	40.51
		Min	40	-56.7
		Median	72.7	-5.46
		Max	294	100.6
	Week 28	n	15	15
		Mean	114.6	7.33
		SD	83.3	68.22
		Min	35	-64.2
		Median	97.2	-11.64
		Max	309	218.8
	Week 32	n	15	15
		Mean	116.7	4.66
		SD	83.7	47.94
		Min	37	-60.2

Table 6-2 7580-101 試験における検査時点別の血清 intact PTH 濃度及び血清 whole PTH 濃度（FAS） (Continued)

Parameter (unit)	Visit	Statistics	KHK7580 N = 18	
			Actual	Percent Change
		Median	83.7	-2.76
		Max	295	105.5
	Week 36	n	15	15
		Mean	102.5	-4.39
		SD	61.5	36.68
		Min	41	-62.5
		Median	83.1	-12.23
		Max	268	65.0
	Week 40	n	15	15
		Mean	113.8	10.40
		SD	61.8	60.57
		Min	40	-56.9
		Median	98.5	0.62
		Max	255	192.8
	Week 44	n	15	15
		Mean	107.3	1.29
		SD	58.5	42.28
		Min	43	-53.4
		Median	84.9	-8.14
		Max	259	115.7
	Week 48	n	15	15
		Mean	105.6	-4.82
		SD	62.2	39.36
		Min	26	-62.5
		Median	77.2	-12.36
		Max	244	99.4
	Week 52	n	15	15
		Mean	108.9	-0.34
		SD	73.0	41.17
		Min	56	-57.4
		Median	70.5	-10.17
		Max	307	96.8

Percent Change: Percent Change from Baseline
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.4

Table 6-3 7580-101 試験における被験者ごとの血清補正 Ca 濃度に関する有効性評価項目達成の有無（FAS）

SID	Sex	Age (yrs)	Visit	Date	Study Day	Corrected Calcium (mg)		Actual Value ≤ 10.3	Change ≤ -1.0
						Actual	Change		
[redacted]-01	[redacted]	[redacted]	WEEK0	2017-10-30	1	12.9	0		
			WEEK2	2017-11-13	15	12.7	-0.2		
			WEEK4	2017-11-27	29	12.1	-0.8		
			WEEK6	2017-12-11	43	11.8	-1.1		Yes
			WEEK8	2017-12-27	59	11.2	-1.7		Yes
			WEEK10	2018-01-10	73	11.5	-1.4		Yes
			WEEK12	2018-01-24	87	11.4	-1.5		Yes
			WEEK14	2018-02-07	101	11.3	-1.6		Yes
			WEEK16	2018-02-21	115	11.1	-1.8		Yes
			WEEK18	2018-03-07	129	11.5	-1.4		Yes
			WEEK20	2018-03-23	145	11.3	-1.6		Yes
			WEEK22	2018-04-04	157	11.4	-1.5		Yes
			WEEK24	2018-04-18	171	10.8	-2.1		Yes
			WEEK28	2018-05-16	199	10.9	-2		Yes
			WEEK32	2018-06-13	227	11	-1.9		Yes
			WEEK36	2018-07-11	255	11	-1.9		Yes
			WEEK40	2018-08-08	283	11.2	-1.7		Yes
			WEEK44	2018-09-05	311	11.2	-1.7		Yes
			WEEK48	2018-10-03	339	11.1	-1.8		Yes
			WEEK52	2018-10-29	365	11	-1.9		Yes
[redacted]-01	[redacted]	[redacted]	WEEK0	2018-01-26	1	12	0		
			WEEK2	2018-02-05	11	12.6	0.6		
			WEEK4	2018-02-19	25	12.5	0.5		
			WEEK6	2018-03-05	39	12	0		
			WEEK8	2018-03-19	53	10.8	-1.2		Yes
			WEEK10	2018-04-02	67	11.1	-0.9		
			WEEK12	2018-04-16	81	10.8	-1.2		Yes
			WEEK14	2018-05-08	103	10.8	-1.2		Yes
			WEEK16	2018-05-17	112	10.8	-1.2		Yes
			WEEK18	2018-06-01	127	10.2	-1.8	Yes	Yes
			WEEK20	2018-06-19	145	10.2	-1.8	Yes	Yes
			WEEK24	2018-07-17	173	11.1	-0.9		
			WEEK28	2018-08-07	194	10.3	-1.7	Yes	Yes
			WEEK32	2018-09-11	229	10.3	-1.7	Yes	Yes
			WEEK36	2018-10-02	250	10.2	-1.8	Yes	Yes
			WEEK40	2018-11-06	285	10.8	-1.2		Yes
			WEEK44	2018-11-28	307	10.4	-1.6		Yes
			WEEK48	2018-12-25	334	10.8	-1.2		Yes
			WEEK52	2019-01-29	369	10.4	-1.6		Yes
[redacted]-02	[redacted]	[redacted]	WEEK0	2018-03-05	1	10.9	0		
			WEEK2	2018-03-19	15	10.9	0		
			WEEK4	2018-04-02	29	10.3	-0.6	Yes	
			WEEK6	2018-04-16	43	10.2	-0.7	Yes	
			WEEK8	2018-05-02	59	10.8	-0.1		
			WEEK12	2018-05-28	85	10.2	-0.7	Yes	
			WEEK16	2018-06-25	113	10.3	-0.6	Yes	
			WEEK20	2018-07-23	141	10.6	-0.3		
			WEEK24	2018-08-20	169	11.2	0.3		
			WEEK28	2018-09-19	199	10	-0.9	Yes	
			WEEK32	2018-10-17	227	10.1	-0.8	Yes	
			WEEK36	2018-11-15	256	10.4	-0.5		
			WEEK40	2018-12-03	274	10.1	-0.8	Yes	
			WEEK44	2019-01-09	311	10.1	-0.8	Yes	
			WEEK48	2019-02-04	337	9.7	-1.2	Yes	Yes
			WEEK52	2019-03-04	365	10	-0.9	Yes	

Table 6-3 7580-101 試験における被験者ごとの血清補正 Ca 濃度に関する有効性評価項目達成の有無（FAS） (Continued)

SID	Sex	Age (yrs)	Visit	Date	Study Day	Corrected Calcium (mg)		Actual Value ≤ 10.3	Change ≤ -1.0
						Actual	Change		
[redacted]-03	[redacted]	[redacted]	WEEK0	2018-04-19	1	11.8	0		
			WEEK2	2018-05-02	14	11.2	-0.6		
			WEEK4	2018-05-21	33	10.5	-1.3		Yes
			WEEK6	2018-05-31	43	10.5	-1.3		Yes
			WEEK8	2018-06-14	57	10.2	-1.6	Yes	Yes
			WEEK10	2018-06-28	71	10.2	-1.6	Yes	Yes
			WEEK12	2018-07-11	84	10	-1.8	Yes	Yes
			WEEK16	2018-08-09	113	10	-1.8	Yes	Yes
			WEEK20	2018-09-03	138	10.3	-1.5	Yes	Yes
			WEEK24	2018-10-04	169	10.5	-1.3		Yes
			WEEK28	2018-11-01	197	10.5	-1.3		Yes
			WEEK32	2018-12-06	232	10.5	-1.3		Yes
			WEEK36	2018-12-26	252	10.2	-1.6	Yes	Yes
			WEEK40	2019-01-24	281	9.9	-1.9	Yes	Yes
			WEEK44	2019-02-21	309	9.7	-2.1	Yes	Yes
			WEEK48	2019-03-14	330	9.9	-1.9	Yes	Yes
			WEEK52	2019-04-17	364	10.1	-1.7	Yes	Yes
[redacted]-01	[redacted]	[redacted]	WEEK0	2018-02-02	1	11.1	0		
			WEEK2	2018-02-16	15	11.1	0		
			WEEK4	2018-03-02	29	10	-1.1	Yes	Yes
			WEEK6	2018-03-16	43	10.4	-0.7		
			WEEK8	2018-03-30	57	10.4	-0.7		
			WEEK10	2018-04-13	71	8.9	-2.2	Yes	Yes
			WEEK12	2018-04-23	81	9	-2.1	Yes	Yes
			WEEK16	2018-05-25	113	9.5	-1.6	Yes	Yes
			WEEK20	2018-06-22	141	9.1	-2	Yes	Yes
			WEEK24	2018-07-20	169	9.3	-1.8	Yes	Yes
			WEEK28	2018-08-17	197	9.2	-1.9	Yes	Yes
			WEEK32	2018-09-14	225	9.5	-1.6	Yes	Yes
			WEEK36	2018-10-12	253	9.3	-1.8	Yes	Yes
			WEEK40	2018-11-09	281	9.5	-1.6	Yes	Yes
			WEEK44	2018-12-14	316	9	-2.1	Yes	Yes
			WEEK48	2019-01-11	344	9.9	-1.2	Yes	Yes
			WEEK52	2019-02-08	372	9.2	-1.9	Yes	Yes
[redacted]-03	[redacted]	[redacted]	WEEK0	2018-03-09	1	11.9	0		
			WEEK2	2018-03-23	15	10.9	-1		Yes
			WEEK4	2018-04-06	29	10.7	-1.2		Yes
			WEEK6	2018-04-20	43	10.7	-1.2		Yes
			WEEK8	2018-05-01	54	9.6	-2.3	Yes	Yes
			WEEK10	2018-05-16	69	10.4	-1.5		Yes
			WEEK12	2018-06-01	85	9.5	-2.4	Yes	Yes
			WEEK14	2018-06-15	99	9.8	-2.1	Yes	Yes
			WEEK16	2018-06-29	113	10.8	-1.1		Yes
[redacted]-01	[redacted]	[redacted]	WEEK0	2017-11-13	1	12.9	0		
			WEEK2	2017-11-27	15	11.6	-1.3		Yes
			WEEK4	2017-12-11	29	11.5	-1.4		Yes
			WEEK6	2017-12-25	43	11.4	-1.5		Yes
			WEEK8	2018-01-10	59	11.1	-1.8		Yes
			WEEK10	2018-01-22	71	10.9	-2		Yes
			WEEK12	2018-02-05	85	10.6	-2.3		Yes
			WEEK14	2018-02-19	99	10.6	-2.3		Yes
			WEEK16	2018-03-05	113	11	-1.9		Yes
			WEEK18	2018-03-19	127	11.1	-1.8		Yes
			WEEK20	2018-04-02	141	9.7	-3.2	Yes	Yes
			WEEK22	2018-04-16	155	10.1	-2.8	Yes	Yes
			WEEK24	2018-05-02	171	10	-2.9	Yes	Yes

Table 6-3 7580-101 試験における被験者ごとの血清補正 Ca 濃度に関する有効性評価項目達成の有無（FAS） (Continued)

SID	Sex	Age (yrs)	Visit	Date	Study Day	Corrected Calcium (mg)		Actual Value ≤ 10.3	Change ≤ -1.0
						Actual	Change		
			WEEK28	2018-05-28	197	10.2	-2.7	Yes	Yes
			WEEK32	2018-06-25	225	9.6	-3.3	Yes	Yes
			WEEK36	2018-07-25	255	9	-3.9	Yes	Yes
			WEEK40	2018-08-22	283	9	-3.9	Yes	Yes
			WEEK44	2018-09-19	311	9	-3.9	Yes	Yes
			WEEK48	2018-10-22	344	9.7	-3.2	Yes	Yes
			WEEK52	2018-11-19	372	10.1	-2.8	Yes	Yes
[redacted]-02	[redacted]	[redacted]	WEEK0	2018-01-26	1	10.6	0		
			WEEK2	2018-02-05	11	11.1	0.5		
			WEEK4	2018-02-19	25	11	0.4		
			WEEK6	2018-03-05	39	10.4	-0.2		
			WEEK8	2018-03-19	53	9.7	-0.9	Yes	
			WEEK10	2018-04-02	67	10.1	-0.5	Yes	
			WEEK12	2018-04-19	84	10.2	-0.4	Yes	
			WEEK16	2018-05-21	116	10.1	-0.5	Yes	
			WEEK20	2018-06-11	137	10	-0.6	Yes	
			WEEK24	2018-07-12	168	9.6	-1	Yes	Yes
			WEEK28	2018-08-06	193	10.1	-0.5	Yes	
			WEEK32	2018-09-03	221	9.9	-0.7	Yes	
			WEEK36	2018-10-01	249	10.7	0.1		
			WEEK40	2018-10-29	277	10.4	-0.2		
			WEEK44	2018-11-26	305	10	-0.6	Yes	
			WEEK48	2018-12-25	334	9.5	-1.1	Yes	Yes
			WEEK52	2019-01-21	361	9.8	-0.8	Yes	
[redacted]-01	[redacted]	[redacted]	WEEK0	2018-01-31	1	11.7	0		
			WEEK2	2018-02-14	15	10.6	-1.1		Yes
			WEEK4	2018-02-28	29	9.8	-1.9	Yes	Yes
			WEEK6	2018-03-15	44	9.7	-2	Yes	Yes
			WEEK8	2018-03-26	55	9.4	-2.3	Yes	Yes
			WEEK12	2018-04-24	84	9.6	-2.1	Yes	Yes
			WEEK16	2018-05-22	112	10.2	-1.5	Yes	Yes
			WEEK20	2018-06-18	139	9.7	-2	Yes	Yes
			WEEK24	2018-07-20	171	9.5	-2.2	Yes	Yes
			WEEK28	2018-08-13	195	9.7	-2	Yes	Yes
			WEEK32	2018-09-10	223	9.6	-2.1	Yes	Yes
			WEEK36	2018-10-09	252	9.7	-2	Yes	Yes
			WEEK40	2018-11-06	280	9.9	-1.8	Yes	Yes
			WEEK44	2018-12-03	307	10.3	-1.4	Yes	Yes
			WEEK48	2019-01-07	342	10.2	-1.5	Yes	Yes
			WEEK52	2019-01-28	363	9.7	-2	Yes	Yes
[redacted]-01	[redacted]	[redacted]	WEEK0	2018-04-20	1	11.8	0		
			WEEK2	2018-05-02	13	10.5	-1.3		Yes
			WEEK4	2018-05-18	29	10.5	-1.3		Yes
			WEEK6	2018-06-05	47	11	-0.8		
			WEEK8	2018-06-15	57	8.6	-3.2	Yes	Yes
			WEEK10	2018-07-03	75	9.2	-2.6	Yes	Yes
			WEEK12	2018-07-17	89	9	-2.8	Yes	Yes
			WEEK16	2018-08-14	117	8.9	-2.9	Yes	Yes
			WEEK20	2018-09-07	141	8.6	-3.2	Yes	Yes
			WEEK24	2018-10-05	169	8.6	-3.2	Yes	Yes
			WEEK28	2018-11-06	201	8.6	-3.2	Yes	Yes
			WEEK32	2018-12-07	232	8.8	-3	Yes	Yes
			WEEK36	2018-12-25	250	8.6	-3.2	Yes	Yes
			WEEK40	2019-01-18	274	8.2	-3.6	Yes	Yes
			WEEK44	2019-02-15	302	9.5	-2.3	Yes	Yes
			WEEK48	2019-03-15	330	10.1	-1.7	Yes	Yes

Table 6-3 7580-101 試験における被験者ごとの血清補正 Ca 濃度に関する有効性評価項目達成の有無（FAS） (Continued)

SID	Sex	Age (yrs)	Visit	Date	Study Day	Corrected Calcium (mg)		Actual Value ≤ 10.3	Change ≤ -1.0
						Actual	Change		
			WEEK52	2019-04-19	365	9.7	-2.1	Yes	Yes
[redacted]-01	[redacted]	[redacted]	WEEK0	2017-11-15	1	12.8	0		
			WEEK2	2017-11-28	14	12	-0.8		
			WEEK4	2017-12-12	28	11.1	-1.7		Yes
			WEEK6	2017-12-26	42	11.1	-1.7		Yes
			WEEK8	2018-01-09	56	11.1	-1.7		Yes
			WEEK10	2018-01-23	70	10.3	-2.5	Yes	Yes
			WEEK12	2018-02-06	84	10.6	-2.2		Yes
			WEEK14	2018-02-20	98	10.7	-2.1		Yes
			WEEK16	2018-03-06	112	10.2	-2.6	Yes	Yes
			WEEK18	2018-03-20	126	10.6	-2.2		Yes
			WEEK20	2018-04-03	140	10.9	-1.9		Yes
			WEEK22	2018-04-17	154	11	-1.8		Yes
			WEEK24	2018-05-01	168	10.6	-2.2		Yes
			WEEK28	2018-05-29	196	11.1	-1.7		Yes
			WEEK32	2018-06-26	224	10.9	-1.9		Yes
			WEEK36	2018-07-18	246	10.4	-2.4		Yes
			WEEK40	2018-08-21	280	11.4	-1.4		Yes
			WEEK44	2018-09-18	308	11.4	-1.4		Yes
			WEEK48	2018-10-16	336	11	-1.8		Yes
			WEEK52	2018-11-07	358	11	-1.8		Yes
[redacted]-02	[redacted]	[redacted]	WEEK0	2018-01-23	1	11	0		
			WEEK2	2018-02-06	15	10.4	-0.6		
			WEEK4	2018-02-20	29	9.6	-1.4	Yes	Yes
			WEEK6	2018-03-06	43	10.2	-0.8	Yes	
			WEEK8	2018-03-20	57	9.8	-1.2	Yes	Yes
			WEEK12	2018-04-17	85	10	-1	Yes	Yes
			WEEK16	2018-05-15	113	10.1	-0.9	Yes	
			WEEK20	2018-06-12	141	10	-1	Yes	Yes
			WEEK24	2018-07-10	169	9.8	-1.2	Yes	Yes
			WEEK28	2018-08-07	197	10.7	-0.3		
			WEEK32	2018-09-04	225	9.8	-1.2	Yes	Yes
			WEEK36	2018-10-02	253	9.5	-1.5	Yes	Yes
			WEEK40	2018-10-30	281	9.2	-1.8	Yes	Yes
			WEEK44	2018-11-27	309	8.9	-2.1	Yes	Yes
			WEEK48	2018-12-25	337	9	-2	Yes	Yes
			WEEK52	2019-01-22	365	10	-1	Yes	Yes
[redacted]-03	[redacted]	[redacted]	WEEK0	2018-04-13	1	11.6	0		
			WEEK2	2018-04-24	12	11.5	-0.1		
			WEEK4	2018-05-08	26	11.2	-0.4		
			WEEK6	2018-05-22	40	11	-0.6		
			WEEK8	2018-06-05	54	10.8	-0.8		
			WEEK10	2018-06-19	68	10.4	-1.2		Yes
			WEEK12	2018-07-03	82	10.5	-1.1		Yes
			WEEK14	2018-07-17	96	11.2	-0.4		
			WEEK16	2018-07-31	110	11.9	0.3		
			WEEK18	2018-08-14	124	10.7	-0.9		
[redacted]-02	[redacted]	[redacted]	WEEK0	2018-02-08	1	11.3	0		
			WEEK2	2018-02-22	15	11.8	0.5		
			WEEK4	2018-03-08	29	10.6	-0.7		
			WEEK6	2018-03-22	43	10.2	-1.1	Yes	Yes
			WEEK8	2018-04-05	57	10.7	-0.6		
			WEEK10	2018-04-19	71	10.1	-1.2	Yes	Yes
			WEEK12	2018-05-07	89	9.8	-1.5	Yes	Yes
			WEEK16	2018-05-31	113	10.2	-1.1	Yes	Yes
			WEEK20	2018-06-28	141	9.9	-1.4	Yes	Yes

Table 6-3 7580-101 試験における被験者ごとの血清補正 Ca 濃度に関する有効性評価項目達成の有無（FAS） (Continued)

SID	Sex	Age (yrs)	Visit	Date	Study Day	Corrected Calcium (mg)		Actual Value ≤ 10.3	Change ≤ -1.0
						Actual	Change		
			WEEK24	2018-07-26	169	9.7	-1.6	Yes	Yes
			WEEK28	2018-08-23	197	9.5	-1.8	Yes	Yes
			WEEK32	2018-09-20	225	10.3	-1	Yes	Yes
			WEEK36	2018-10-18	253	9.7	-1.6	Yes	Yes
			WEEK40	2018-11-20	286	10.3	-1	Yes	Yes
			WEEK44	2018-12-13	309	10	-1.3	Yes	Yes
			WEEK48	2019-01-10	337	10.2	-1.1	Yes	Yes
			WEEK52	2019-02-07	365	9.7	-1.6	Yes	Yes
[redacted]-01	[redacted]	[redacted]	WEEK0	2018-02-19	1	13.6	0		
			WEEK2	2018-03-05	15	13.8	0.2		
			WEEK4	2018-03-16	26	13.8	0.2		
			WEEK6	2018-03-29	39	13.5	-0.1		
			WEEK8	2018-04-12	53	12.8	-0.8		
			WEEK10	2018-04-26	67	13.7	0.1		
[redacted]-02	[redacted]	[redacted]	WEEK0	2018-04-16	1	10.9	0		
			WEEK2	2018-05-01	16	10.8	-0.1		
			WEEK4	2018-05-17	32	10.9	0		
			WEEK6	2018-05-31	46	10.5	-0.4		
			WEEK8	2018-06-14	60	10.1	-0.8	Yes	
			WEEK10	2018-06-28	74	10.1	-0.8	Yes	
			WEEK12	2018-07-12	88	9.4	-1.5	Yes	Yes
			WEEK16	2018-08-09	116	10.1	-0.8	Yes	
			WEEK20	2018-09-06	144	9.9	-1	Yes	Yes
			WEEK24	2018-10-04	172	10.2	-0.7	Yes	
			WEEK28	2018-11-01	200	10.1	-0.8	Yes	
			WEEK32	2018-11-29	228	9.1	-1.8	Yes	Yes
			WEEK36	2018-12-27	256	9.3	-1.6	Yes	Yes
			WEEK40	2019-01-24	284	9.8	-1.1	Yes	Yes
			WEEK44	2019-02-21	312	9.3	-1.6	Yes	Yes
			WEEK48	2019-03-14	333	9	-1.9	Yes	Yes
			WEEK52	2019-04-18	368	8.8	-2.1	Yes	Yes
[redacted]-01	[redacted]	[redacted]	WEEK0	2018-03-08	1	11	0		
			WEEK2	2018-03-23	16	11.2	0.2		
			WEEK4	2018-04-05	29	11.1	0.1		
			WEEK6	2018-04-19	43	10.3	-0.7	Yes	
			WEEK8	2018-05-02	56	10	-1	Yes	Yes
			WEEK12	2018-05-31	85	10.5	-0.5		
			WEEK16	2018-07-02	117	9.8	-1.2	Yes	Yes
			WEEK20	2018-07-26	141	10	-1	Yes	Yes
			WEEK24	2018-08-23	169	10.4	-0.6		
			WEEK28	2018-09-20	197	9.2	-1.8	Yes	Yes
			WEEK32	2018-10-18	225	9.5	-1.5	Yes	Yes
			WEEK36	2018-11-15	253	9.3	-1.7	Yes	Yes
			WEEK40	2018-12-13	281	8.9	-2.1	Yes	Yes
			WEEK44	2019-01-17	316	9.6	-1.4	Yes	Yes
			WEEK48	2019-02-07	337	9.3	-1.7	Yes	Yes
			WEEK52	2019-03-14	372	9.6	-1.4	Yes	Yes
[redacted]-02	[redacted]	[redacted]	WEEK0	2018-03-01	1	11.3	0		
			WEEK2	2018-03-19	19	10.9	-0.4		
			WEEK4	2018-03-29	29	10.2	-1.1	Yes	Yes
			WEEK6	2018-04-12	43	10.5	-0.8		
			WEEK8	2018-04-25	56	9.2	-2.1	Yes	Yes
			WEEK10	2018-05-10	71	9.4	-1.9	Yes	Yes
			WEEK12	2018-05-25	86	9.5	-1.8	Yes	Yes
			WEEK16	2018-06-21	113	9	-2.3	Yes	Yes
			WEEK20	2018-07-19	141	9.2	-2.1	Yes	Yes

Table 6-3 7580-101 試験における被験者ごとの血清補正 Ca 濃度に関する有効性評価項目達成の有無（FAS） (Continued)

SID	Sex	Age (yrs)	Visit	Date	Study Day	Corrected Calcium (mg)		Actual Value ≤ 10.3	Change ≤ -1.0
						Actual	Change		
			WEEK24	2018-08-16	169	9.4	-1.9	Yes	Yes
			WEEK28	2018-09-13	197	9.6	-1.7	Yes	Yes
			WEEK32	2018-10-11	225	9.6	-1.7	Yes	Yes
			WEEK36	2018-11-08	253	9.3	-2	Yes	Yes
			WEEK40	2018-12-06	281	9.3	-2	Yes	Yes
			WEEK44	2019-01-10	316	8.9	-2.4	Yes	Yes
			WEEK48	2019-02-07	344	9.1	-2.2	Yes	Yes
			WEEK52	2019-03-07	372	9.3	-2	Yes	Yes

Change: Change from Baseline
Source: 5.3.5.2-1 Listing 16.2.6-1

Table 6-4 7580-101 試験における被験者ごとの血清 intact PTH 濃度及び血清 whole PTH 濃度（FAS）

SID	Sex	Age (yrs)	Visit	Date	Study Day	Parathyroid Hormone, Intact (pg/mL)		Parathyroid Hormone, Whole (pg/mL)	
						Actual	Percent Change	Actual	Percent Change
[redacted]-01	[redacted]	[redacted]	WEEK0	2017-10-30	1	240	0.0	238	0.0
			WEEK2	2017-11-13	15	268	11.7	229	-3.8
			WEEK4	2017-11-27	29	287	19.6	236	-0.8
			WEEK6	2017-12-11	43	264	10.0	261	9.7
			WEEK8	2017-12-27	59	286	19.2	249	4.6
			WEEK10	2018-01-10	73	247	2.9	226	-5.0
			WEEK12	2018-01-24	87	249	3.8	237	-0.4
			WEEK14	2018-02-07	101	281	17.1	265	11.3
			WEEK16	2018-02-21	115	254	5.8	227	-4.6
			WEEK18	2018-03-07	129	275	14.6	232	-2.5
			WEEK20	2018-03-23	145	259	7.9	205	-13.9
			WEEK22	2018-04-04	157	268	11.7	196	-17.6
			WEEK24	2018-04-18	171	288	20.0	225	-5.5
			WEEK28	2018-05-16	199	241	0.4	180	-24.4
			WEEK32	2018-06-13	227	233	-2.9	198	-16.8
			WEEK36	2018-07-11	255	188	-21.7	148	-37.8
			WEEK40	2018-08-08	283	235	-2.1	198	-16.8
			WEEK44	2018-09-05	311	217	-9.6	171	-28.2
			WEEK48	2018-10-03	339	202	-15.8	146	-38.7
			WEEK52	2018-10-29	365	177	-26.3	145	-39.1
[redacted]-01	[redacted]	[redacted]	WEEK0	2018-01-26	1	433	0.0	296	0.0
			WEEK2	2018-02-05	11	380	-12.2	251	-15.2
			WEEK4	2018-02-19	25	285	-34.2	181	-38.9
			WEEK6	2018-03-05	39	267	-38.3	132	-55.4
			WEEK8	2018-03-19	53	255	-41.1	154	-48.0
			WEEK10	2018-04-02	67	286	-33.9	160	-45.9
			WEEK12	2018-04-16	81	314	-27.5	184	-37.8
			WEEK14	2018-05-08	103	218	-49.7	123	-58.4
			WEEK16	2018-05-17	112	160	-63.0	110	-62.8
			WEEK18	2018-06-01	127	184	-57.5	106	-64.2
			WEEK20	2018-06-19	145	205	-52.7	119	-59.8
			WEEK24	2018-07-17	173	254	-41.3	153	-48.3
			WEEK28	2018-08-07	194	187	-56.8	106	-64.2
			WEEK32	2018-09-11	229	221	-49.0	125	-57.8
			WEEK36	2018-10-02	250	216	-50.1	111	-62.5
			WEEK40	2018-11-06	285	242	-44.1	136	-54.1
			WEEK44	2018-11-28	307	249	-42.5	140	-52.7
			WEEK48	2018-12-25	334	281	-35.1	158	-46.6

Table 6-4 7580-101 試験における被験者ごとの血清 intact PTH 濃度及び血清 whole PTH 濃度（FAS） (Continued)

SID	Sex	Age (yrs)	Visit	Date	Study Day	Parathyroid Hormone, Intact (pg/mL)		Parathyroid Hormone, Whole (pg/mL)	
						Actual	Percent Change	Actual	Percent Change
			WEEK52	2019-01-29	369	249	-42.5	126	-57.4
[redacted]-02	[redacted]	[redacted]	WEEK0	2018-03-05	1	155	0.0	102	0.0
			WEEK2	2018-03-19	15	114	-26.5	80.1	-21.5
			WEEK4	2018-04-02	29	164	5.8	100	-2.0
			WEEK6	2018-04-16	43	138	-11.0	85	-16.7
			WEEK8	2018-05-02	59	140	-9.7	93	-8.8
			WEEK12	2018-05-28	85	173	11.6	117	14.7
			WEEK16	2018-06-25	113	126	-18.7	86.8	-14.9
			WEEK20	2018-07-23	141	129	-16.8	73.2	-28.2
			WEEK24	2018-08-20	169	135	-12.9	85.7	-16.0
			WEEK28	2018-09-19	199	159	2.6	108	5.9
			WEEK32	2018-10-17	227	143	-7.7	99.4	-2.5
			WEEK36	2018-11-15	256	158	1.9	109	6.9
			WEEK40	2018-12-03	274	142	-8.4	98.5	-3.4
			WEEK44	2019-01-09	311	119	-23.2	84.9	-16.8
			WEEK48	2019-02-04	337	116	-25.2	75.8	-25.7
			WEEK52	2019-03-04	365	138	-11.0	91.8	-10.0
[redacted]-03	[redacted]	[redacted]	WEEK0	2018-04-19	1	149	0.0	124	0.0
			WEEK2	2018-05-02	14	151	1.3	116	-6.5
			WEEK4	2018-05-21	33	138	-7.4	107	-13.7
			WEEK6	2018-05-31	43	157	5.4	103	-16.9
			WEEK8	2018-06-14	57	155	4.0	122	-1.6
			WEEK10	2018-06-28	71	169	13.4	132	6.5
			WEEK12	2018-07-11	84	163	9.4	107	-13.7
			WEEK16	2018-08-09	113	170	14.1	139	12.1
			WEEK20	2018-09-03	138	169	13.4	122	-1.6
			WEEK24	2018-10-04	169	144	-3.4	128	3.2
			WEEK28	2018-11-01	197	157	5.4	127	2.4
			WEEK32	2018-12-06	232	199	33.6	144	16.1
			WEEK36	2018-12-26	252	117	-21.5	96.1	-22.5
			WEEK40	2019-01-24	281	182	22.1	144	16.1
			WEEK44	2019-02-21	309	142	-4.7	102	-17.7
			WEEK48	2019-03-14	330	165	10.7	126	1.6
			WEEK52	2019-04-17	364	143	-4.0	116	-6.5
[redacted]-01	[redacted]	[redacted]	WEEK0	2018-02-02	1	121	0.0	92.2	0.0
			WEEK2	2018-02-16	15	82	-32.2	67.1	-27.2
			WEEK4	2018-03-02	29	81	-33.1	52.2	-43.4
			WEEK6	2018-03-16	43	55	-54.5	38.8	-57.9
			WEEK8	2018-03-30	57	61	-49.6	32.8	-64.4
			WEEK10	2018-04-13	71	80	-33.9	51.6	-44.0
			WEEK12	2018-04-23	81	109	-9.9	82.8	-10.2
			WEEK16	2018-05-25	113	53	-56.2	37.2	-59.7
			WEEK20	2018-06-22	141	50	-58.7	34.5	-62.6
			WEEK24	2018-07-20	169	67	-44.6	39.9	-56.7
			WEEK28	2018-08-17	197	50	-58.7	35.1	-61.9
			WEEK32	2018-09-14	225	52	-57.0	36.7	-60.2
			WEEK36	2018-10-12	253	64	-47.1	40.6	-56.0
			WEEK40	2018-11-09	281	57	-52.9	39.7	-56.9
			WEEK44	2018-12-14	316	60	-50.4	43	-53.4
			WEEK48	2019-01-11	344	56	-53.7	34.6	-62.5
			WEEK52	2019-02-08	372	90	-25.6	61.5	-33.3
[redacted]-03	[redacted]	[redacted]	WEEK0	2018-03-09	1	132	0.0	119	0.0
			WEEK2	2018-03-23	15	153	15.9	111	-6.7
			WEEK4	2018-04-06	29	135	2.3	79.2	-33.4
			WEEK6	2018-04-20	43	124	-6.1	87	-26.9
			WEEK8	2018-05-01	54	133	0.8	88.8	-25.4

Table 6-4 7580-101 試験における被験者ごとの血清 intact PTH 濃度及び血清 whole PTH 濃度（FAS） (Continued)

SID	Sex	Age (yrs)	Visit	Date	Study Day	Parathyroid Hormone, Intact (pg/mL)		Parathyroid Hormone, Whole (pg/mL)	
						Actual	Percent Change	Actual	Percent Change
			WEEK10	2018-05-16	69	143	8.3	75.1	-36.9
			WEEK12	2018-06-01	85	141	6.8	99.7	-16.2
			WEEK14	2018-06-15	99	105	-20.5	77	-35.3
			WEEK16	2018-06-29	113	132	0.0	97.9	-17.7
[redacted]-01	[redacted]	[redacted]	WEEK0	2017-11-13	1	406	0.0	229	0.0
			WEEK2	2017-11-27	15	511	25.9	286	24.9
			WEEK4	2017-12-11	29	423	4.2	305	33.2
			WEEK6	2017-12-25	43	636	56.7	365	59.4
			WEEK8	2018-01-10	59	696	71.4	458	100.0
			WEEK10	2018-01-22	71	548	35.0	374	63.3
			WEEK12	2018-02-05	85	662	63.1	484	111.4
			WEEK14	2018-02-19	99	641	57.9	490	114.0
			WEEK16	2018-03-05	113	645	58.9	405	76.9
			WEEK18	2018-03-19	127	621	53.0	434	89.5
			WEEK20	2018-04-02	141	553	36.2	320	39.7
			WEEK22	2018-04-16	155	532	31.0	352	53.7
			WEEK24	2018-05-02	171	458	12.8	294	28.4
			WEEK28	2018-05-28	197	443	9.1	309	34.9
			WEEK32	2018-06-25	225	457	12.6	295	28.8
			WEEK36	2018-07-25	255	312	-23.2	201	-12.2
			WEEK40	2018-08-22	283	324	-20.2	197	-14.0
			WEEK44	2018-09-19	311	286	-29.6	178	-22.3
			WEEK48	2018-10-22	344	370	-8.9	244	6.6
			WEEK52	2018-11-19	372	398	-2.0	239	4.4
[redacted]-02	[redacted]	[redacted]	WEEK0	2018-01-26	1	162	0.0	110	0.0
			WEEK2	2018-02-05	11	151	-6.8	117	6.4
			WEEK4	2018-02-19	25	127	-21.6	105	-4.5
			WEEK6	2018-03-05	39	175	8.0	98.6	-10.4
			WEEK8	2018-03-19	53	149	-8.0	99	-10.0
			WEEK10	2018-04-02	67	173	6.8	94.4	-14.2
			WEEK12	2018-04-19	84	166	2.5	105	-4.5
			WEEK16	2018-05-21	116	163	0.6	96.1	-12.6
			WEEK20	2018-06-11	137	137	-15.4	95.5	-13.2
			WEEK24	2018-07-12	168	180	11.1	109	-0.9
			WEEK28	2018-08-06	193	179	10.5	97.2	-11.6
			WEEK32	2018-09-03	221	155	-4.3	83.7	-23.9
			WEEK36	2018-10-01	249	157	-3.1	92.8	-15.6
			WEEK40	2018-10-29	277	168	3.7	117	6.4
			WEEK44	2018-11-26	305	165	1.9	115	4.5
			WEEK48	2018-12-25	334	148	-8.6	96.4	-12.4
			WEEK52	2019-01-21	361	136	-16.0	96.3	-12.5
[redacted]-01	[redacted]	[redacted]	WEEK0	2018-01-31	1	45	0.0	32.9	0.0
			WEEK2	2018-02-14	15	83	84.4	60	82.4
			WEEK4	2018-02-28	29	83	84.4	61.1	85.7
			WEEK6	2018-03-15	44	89	97.8	65.6	99.4
			WEEK8	2018-03-26	55	87	93.3	61.8	87.8
			WEEK12	2018-04-24	84	83	84.4	64.7	96.7
			WEEK16	2018-05-22	112	93	106.7	58.4	77.5
			WEEK20	2018-06-18	139	90	100.0	62	88.4
			WEEK24	2018-07-20	171	89	97.8	54.1	64.4
			WEEK28	2018-08-13	195	93	106.7	53.7	63.2
			WEEK32	2018-09-10	223	83	84.4	58	76.3
			WEEK36	2018-10-09	252	80	77.8	54.3	65.0
			WEEK40	2018-11-06	280	75	66.7	61	85.4
			WEEK44	2018-12-03	307	65	44.4	47	42.9
			WEEK48	2019-01-07	342	43	-4.4	25.8	-21.6

Table 6-4 7580-101 試験における被験者ごとの血清 intact PTH 濃度及び血清 whole PTH 濃度（FAS） (Continued)

SID	Sex	Age (yrs)	Visit	Date	Study Day	Parathyroid Hormone, Intact (pg/mL)		Parathyroid Hormone, Whole (pg/mL)	
						Actual	Percent Change	Actual	Percent Change
			WEEK52	2019-01-28	363	68	51.1	55.5	68.7
[redacted]-01	[redacted]	[redacted]	WEEK0	2018-04-20	1	52	0.0	34.5	0.0
			WEEK2	2018-05-02	13	50	-3.8	33.7	-2.3
			WEEK4	2018-05-18	29	53	1.9	35.2	2.0
			WEEK6	2018-06-05	47	45	-13.5	30.9	-10.4
			WEEK8	2018-06-15	57	83	59.6	50.3	45.8
			WEEK10	2018-07-03	75	51	-1.9	28.2	-18.3
			WEEK12	2018-07-17	89	68	30.8	40.8	18.3
			WEEK16	2018-08-14	117	128	146.2	80.1	132.2
			WEEK20	2018-09-07	141	124	138.5	92.9	169.3
			WEEK24	2018-10-05	169	108	107.7	69.2	100.6
			WEEK28	2018-11-06	201	170	226.9	110	218.8
			WEEK32	2018-12-07	232	57	9.6	70.9	105.5
			WEEK36	2018-12-25	250	88	69.2	55.8	61.7
			WEEK40	2019-01-18	274	128	146.2	101	192.8
			WEEK44	2019-02-15	302	98	88.5	74.4	115.7
			WEEK48	2019-03-15	330	95	82.7	68.8	99.4
			WEEK52	2019-04-19	365	98	88.5	67.9	96.8
[redacted]-01	[redacted]	[redacted]	WEEK0	2017-11-15	1	275	0.0	206	0.0
			WEEK2	2017-11-28	14	264	-4.0	219	6.3
			WEEK4	2017-12-12	28	238	-13.5	182	-11.7
			WEEK6	2017-12-26	42	279	1.5	199	-3.4
			WEEK8	2018-01-09	56	315	14.5	236	14.6
			WEEK10	2018-01-23	70	245	-10.9	225	9.2
			WEEK12	2018-02-06	84	331	20.4	275	33.5
			WEEK14	2018-02-20	98	325	18.2	259	25.7
			WEEK16	2018-03-06	112	245	-10.9	189	-8.3
			WEEK18	2018-03-20	126	275	0.0	221	7.3
			WEEK20	2018-04-03	140	281	2.2	220	6.8
			WEEK22	2018-04-17	154	296	7.6	238	15.5
			WEEK24	2018-05-01	168	290	5.5	234	13.6
			WEEK28	2018-05-29	196	338	22.9	287	39.3
			WEEK32	2018-06-26	224	342	24.4	295	43.2
			WEEK36	2018-07-18	246	351	27.6	268	30.1
			WEEK40	2018-08-21	280	374	36.0	255	23.8
			WEEK44	2018-09-18	308	312	13.5	259	25.7
			WEEK48	2018-10-16	336	270	-1.8	209	1.5
			WEEK52	2018-11-07	358	324	17.8	307	49.0
[redacted]-02	[redacted]	[redacted]	WEEK0	2018-01-23	1	118	0.0	80.6	0.0
			WEEK2	2018-02-06	15	142	20.3	88.4	9.7
			WEEK4	2018-02-20	29	106	-10.2	68.6	-14.9
			WEEK6	2018-03-06	43	144	22.0	86.4	7.2
			WEEK8	2018-03-20	57	165	39.8	116	43.9
			WEEK12	2018-04-17	85	115	-2.5	73.1	-9.3
			WEEK16	2018-05-15	113	102	-13.6	69.8	-13.4
			WEEK20	2018-06-12	141	100	-15.3	62.2	-22.8
			WEEK24	2018-07-10	169	105	-11.0	63.9	-20.7
			WEEK28	2018-08-07	197	94	-20.3	62.7	-22.2
			WEEK32	2018-09-04	225	87	-26.3	48.2	-40.2
			WEEK36	2018-10-02	253	129	9.3	83.1	3.1
			WEEK40	2018-10-30	281	118	0.0	81.1	0.6
			WEEK44	2018-11-27	309	146	23.7	111	37.7
			WEEK48	2018-12-25	337	158	33.9	123	52.6
			WEEK52	2019-01-22	365	92	-22.0	63.6	-21.1
[redacted]-03	[redacted]	[redacted]	WEEK0	2018-04-13	1	262	0.0	498	0.0
			WEEK2	2018-04-24	12	303	15.6	595	19.5

Table 6-4 7580-101 試験における被験者ごとの血清 intact PTH 濃度及び血清 whole PTH 濃度（FAS） (Continued)

SID	Sex	Age (yrs)	Visit	Date	Study Day	Parathyroid Hormone, Intact (pg/mL)		Parathyroid Hormone, Whole (pg/mL)	
						Actual	Percent Change	Actual	Percent Change
			WEEK4	2018-05-08	26	239	-8.8	463	-7.0
			WEEK6	2018-05-22	40	293	11.8	559	12.2
			WEEK8	2018-06-05	54	272	3.8	593	19.1
			WEEK10	2018-06-19	68	264	0.8	519	4.2
			WEEK12	2018-07-03	82	279	6.5	583	17.1
			WEEK14	2018-07-17	96	368	40.5	697	40.0
			WEEK16	2018-07-31	110	397	51.5	804	61.4
			WEEK18	2018-08-14	124	326	24.4	697	40.0
[redacted]-02			WEEK0	2018-02-08	1	101	0.0	78.2	0.0
			WEEK2	2018-02-22	15	116	14.9	94.2	20.5
			WEEK4	2018-03-08	29	99	-2.0	68.8	-12.0
			WEEK6	2018-03-22	43	90	-10.9	58.8	-24.8
			WEEK8	2018-04-05	57	103	2.0	66.7	-14.7
			WEEK10	2018-04-19	71	81	-19.8	56.9	-27.2
			WEEK12	2018-05-07	89	107	5.9	69.3	-11.4
			WEEK16	2018-05-31	113	80	-20.8	54.5	-30.3
			WEEK20	2018-06-28	141	82	-18.8	57.1	-27.0
			WEEK24	2018-07-26	169	85	-15.8	60.1	-23.1
			WEEK28	2018-08-23	197	67	-33.7	49.4	-36.8
			WEEK32	2018-09-20	225	73	-27.7	52.8	-32.5
			WEEK36	2018-10-18	253	96	-5.0	63.3	-19.1
			WEEK40	2018-11-20	286	85	-15.8	56.7	-27.5
			WEEK44	2018-12-13	309	90	-10.9	68.7	-12.1
			WEEK48	2019-01-10	337	100	-1.0	67	-14.3
			WEEK52	2019-02-07	365	86	-14.9	68	-13.0
[redacted]-01			WEEK0	2018-02-19	1	6140	0.0	8900	0.0
			WEEK2	2018-03-05	15	6530	6.4	12500	40.4
			WEEK4	2018-03-16	26	5480	-10.7	12400	39.3
			WEEK6	2018-03-29	39	9110	48.4	16900	89.9
			WEEK8	2018-04-12	53	8910	45.1	14000	57.3
			WEEK10	2018-04-26	67	6980	13.7	13800	55.1
[redacted]-02			WEEK0	2018-04-16	1	119	0.0	74.5	0.0
			WEEK2	2018-05-01	16	127	6.7	81.8	9.8
			WEEK4	2018-05-17	32	119	0.0	79	6.0
			WEEK6	2018-05-31	46	116	-2.5	67.5	-9.4
			WEEK8	2018-06-14	60	121	1.7	78.9	5.9
			WEEK10	2018-06-28	74	110	-7.6	75.3	1.1
			WEEK12	2018-07-12	88	128	7.6	74.3	-0.3
			WEEK16	2018-08-09	116	116	-2.5	73.1	-1.9
			WEEK20	2018-09-06	144	110	-7.6	69.1	-7.2
			WEEK24	2018-10-04	172	111	-6.7	72.7	-2.4
			WEEK28	2018-11-01	200	106	-10.9	77.3	3.8
			WEEK32	2018-11-29	228	135	13.4	108	45.0
			WEEK36	2018-12-27	256	116	-2.5	78.9	5.9
			WEEK40	2019-01-24	284	133	11.8	80.1	7.5
			WEEK44	2019-02-21	312	123	3.4	75.4	1.2
			WEEK48	2019-03-14	333	110	-7.6	77.2	3.6
			WEEK52	2019-04-18	368	101	-15.1	63.2	-15.2
[redacted]-01			WEEK0	2018-03-08	1	108	0.0	68.8	0.0
			WEEK2	2018-03-23	16	91	-15.7	69.9	1.6
			WEEK4	2018-04-05	29	88	-18.5	56.9	-17.3
			WEEK6	2018-04-19	43	77	-28.7	62.5	-9.2
			WEEK8	2018-05-02	56	63	-41.7	52.4	-23.8
			WEEK12	2018-05-31	85	72	-33.3	54.8	-20.3
			WEEK16	2018-07-02	117	80	-25.9	52.1	-24.3
			WEEK20	2018-07-26	141	66	-38.9	47	-31.7

Table 6-4 7580-101 試験における被験者ごとの血清 intact PTH 濃度及び血清 whole PTH 濃度（FAS） (Continued)

SID	Sex	Age (yrs)	Visit	Date	Study Day	Parathyroid Hormone, Intact (pg/mL)		Parathyroid Hormone, Whole (pg/mL)	
						Actual	Percent Change	Actual	Percent Change
			WEEK24	2018-08-23	169	81	-25.0	58.9	-14.4
			WEEK28	2018-09-20	197	69	-36.1	53.4	-22.4
			WEEK32	2018-10-18	225	94	-13.0	66.9	-2.8
			WEEK36	2018-11-15	253	80	-25.9	56.3	-18.2
			WEEK40	2018-12-13	281	80	-25.9	60.6	-11.9
			WEEK44	2019-01-17	316	82	-24.1	63.2	-8.1
			WEEK48	2019-02-07	337	71	-34.3	57.5	-16.4
			WEEK52	2019-03-14	372	73	-32.4	61.8	-10.2
[redacted]-02	[redacted]	[redacted]	WEEK0	2018-03-01	1	121	0.0	74.8	0.0
			WEEK2	2018-03-19	19	125	3.3	81.1	8.4
			WEEK4	2018-03-29	29	130	7.4	85.5	14.3
			WEEK6	2018-04-12	43	75	-38.0	51.1	-31.7
			WEEK8	2018-04-25	56	103	-14.9	79.6	6.4
			WEEK10	2018-05-10	71	101	-16.5	71.2	-4.8
			WEEK12	2018-05-25	86	97	-19.8	70	-6.4
			WEEK16	2018-06-21	113	101	-16.5	66.3	-11.4
			WEEK20	2018-07-19	141	108	-10.7	69.7	-6.8
			WEEK24	2018-08-16	169	101	-16.5	55.2	-26.2
			WEEK28	2018-09-13	197	84	-30.6	63.7	-14.8
			WEEK32	2018-10-11	225	112	-7.4	68.5	-8.4
			WEEK36	2018-11-08	253	116	-4.1	78.7	5.2
			WEEK40	2018-12-06	281	120	-0.8	80.8	8.0
			WEEK44	2019-01-10	316	118	-2.5	77	2.9
			WEEK48	2019-02-07	344	119	-1.7	75.2	0.5
			WEEK52	2019-03-07	372	116	-4.1	70.5	-5.7

Percent Change: Percent Change from Baseline
Source: 5.3.5.2-1 Listing 16.2.6-2

KHK7580

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.4　臨床的安全性

協和キリン株式会社

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
CYP	Cytochrome P450（チトクローム P450）
PHPT	Primary hyperparathyroidism（原発性副甲状腺機能亢進症）
PTH	Parathyroid hormone（副甲状腺ホルモン）
PTx	Parathyroidectomy（副甲状腺摘出術）
TEAE	Treatment-emergent adverse event（治験治療下で発現した有害事象）

用語の定義

用語	定義
7580-008 試験	KHK7580 の肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験
7580-009 試験	KHK7580 の健康成人男性を対象とした臨床薬理試験（チトクローム P450 を介した薬物相互作用試験）
7580-010 試験	KHK7580 第 III 相臨床試験（血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした KHK7580 とシナカルセト塩酸塩のランダム化二重盲検個体内用量調整並行群間比較試験）
7580-011 試験	KHK7580 第 III 相臨床試験（血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした KHK7580 の長期投与試験）
7580-012 試験	KHK7580 第 III 相臨床試験（腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした KHK7580 の一般臨床試験）
AUC_{0-t}	投与後 t 時間までの血漿中薬物濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	無限大時間までの血漿中薬物濃度–時間曲線下面積
BMI	Body mass index（体重（kg）/身長（m）^{2}）
C_{max}	最高血漿中薬物濃度
LLT	MedDRA における下層語
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
PT	MedDRA における基本語
QT	心電図における Q 波の開始から T 波の終了までの時間
QTc	心拍数で補正した QT 間隔
SMQ	MedDRA における標準検索式
SOC	MedDRA における器官別大分類
治験責任医師等	治験責任医師又は治験分担医師

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 3
2.7.4 臨床的安全性 5
1 医薬品への曝露 5
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 5
1.1.2 安全性情報の収集及び解析 7
1.1.2.1 安全性情報の収集 7
1.1.2.2 安全性情報の解析 8
1.1.3 リスク評価 9
1.2 全般的な曝露状況 9
1.2.1 被験者の内訳 9
1.2.2 曝露状況 10
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 11
2 有害事象 13
2.1 有害事象の解析 13
2.1.1 比較的よく見られる有害事象 13
2.1.1.1 比較的よく見られる有害事象の表示 13
2.1.1.2 比較的よく見られる有害事象の分析 15
2.1.1.2.1 重症度別有害事象及び副作用の発現状況 15
2.1.1.2.2 初回発現時投与量別有害事象及び副作用の発現状況 17
2.1.1.2.3 初回発現時期別有害事象及び副作用の発現状況 18
2.1.2 死亡 20
2.1.3 その他の重篤な有害事象 20
2.1.4 その他の重要な有害事象 21
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 21
2.1.5.1 器官別大分類別有害事象及び副作用発現状況 21
2.1.5.2 注目すべき有害事象 21
2.1.5.2.1 QT/QTc 間隔延長に伴う不整脈 21
2.1.5.2.2 水晶体障害 22
2.1.5.2.3 上部消化管障害 22
2.2 個別有害事象の文章による説明 22
3 臨床検査値の評価 23
3.1 臨床検査値関連有害事象の発現状況 23
3.2 臨床検査値の変動 23
4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目の評価 24
4.1 バイタルサイン関連有害事象の発現状況 24

4.2 バイタルサインの変動 24
4.3 心電図の評価 24
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 25
5.1 内因性要因 25
5.2 外因性要因 26
5.3 薬物相互作用 26
5.4 妊娠及び授乳時の使用 27
5.5 過量投与 27
5.6 薬物乱用 27
5.7 離脱症状及び反跳現象 27
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 27
6 市販後データ 28
6.1 推定曝露患者数 28
6.2 重篤な有害事象 28
7 付録 30

2.7.4 臨床的安全性

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

KHK7580 の安全性は、副甲状腺癌及び副甲状腺摘出術（PTx）不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症（PHPT）における高カルシウム（Ca）血症患者を対象に、国内で実施された 7580-101 試験を用いて評価した。

7580-101 試験の概略を Table 1.1.1-1 に示した。

Table 1.1.1-1　KHK7580 の安全性評価に用いた試験の概略

試験番号 試験の種類 実施国	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間	試験の進行状況・ 報告書の種類	試験報告書の添付場所
7580-101 第 III 相 日本	有効性、 安全性	非盲検 個体内用量調整	副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者	KHK7580 2～24 mg（1 日投与量）を経口投与 開始用量：2 mg 1 日 1 回（事前検査の血清補正 Ca 濃度が 12.5 mg/dL を超えた被験者は 2 mg 1 日 2 回で開始可能） 以降は、血清補正 Ca 濃度に応じて以下のいずれかの用法・用量に調整した。ただし、用法・用量の調整は原則 1 段階ずつとした。 （1）2 mg 1 日 1 回（1 日投与量 2 mg） （2）2 mg 1 日 2 回（1 日投与量 4 mg） （3）4 mg 1 日 2 回（1 日投与量 8 mg） （4）6 mg 1 日 2 回（1 日投与量 12 mg） （5）6 mg 1 日 3 回（1 日投与量 18 mg） （6）6 mg 1 日 4 回（1 日投与量 24 mg）	18 名	52 週間	完了 完全な報告書	5.3.5.2-1

7580-101 試験（5.3.5.2-1）は、副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者を対象とした、第 III 相、多施設共同、非盲検、個体内用量調整試験として実施した。主要目的は KHK7580 を最大 24 週間経口投与したときの有効性の検討、副次目的は KHK7580 を長期経口投与した際の安全性及び有効性の検討とした。本治験は、同意取得から治験薬投与開始までのスクリーニング期、治験薬投与開始から最大 24 週間の評価期、その後 52 週間までの延長投与期で構成した。

治験薬（KHK7580）の投与開始日を Week 0 とし、2 mg 1 日 1 回（1 日投与量 2 mg）で投与を開始した。ただし、事前検査の血清補正 Ca 濃度が 12.5 mg/dL を超えた被験者は 2 mg 1 日 2 回（1 日投与量 4 mg）から開始することを可とした。以降は血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下になるよう、用量調整基準に従って被験者ごとに用量を調整し、1 日 1 回～1 日 4 回（1 日投与量最大 24 mg）、連日経口投与した。

Week 24 までに血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持された被験者は、その時点で評価期から延長投与期に移行することとした。また、その他の被験者のうち、Week 24 に治験責任医師等が延長投与期への移行に問題がないと判断した被験者も、延長投与期に移行することとした。治験薬投与期間は、評価期と延長投与期を合わせて 52 週間とした。なお、治験責任医師等の判断により延長投与期に移行しない被験者は評価期終了時点で治験を終了した。

1.1.2 安全性情報の収集及び解析

1.1.2.1 安全性情報の収集

7580-101 試験では、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、バイタルサインの測定（血圧、脈拍数、体温）、身長・体重の測定、標準 12 誘導心電図検査、妊娠検査を実施した。

有害事象は、治験薬を投与された被験者に生じた、あらゆる好ましくない医療上のできごとと定義した。すなわち、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状又は病気と定義し、当該治験薬との因果関係の有無は問わなかった。また、治験薬投与開始後に発現又は悪化した有害事象を、治験治療下で発現した有害事象（TEAE）と定義した。なお、副甲状腺癌患者においては、原疾患の悪化及び随伴症状は有害事象としなかった。

臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査）項目については、各治験実施医療機関の基準範囲をもとに、逸脱（異常値）の有無を確認し、異常値が認められた場合には、その変動が治験薬投与開始前の値と比較して臨床上問題となる変動（異常変動）か否かを判定した。ただし、intact 副甲状腺ホルモン（PTH）濃度、Ca 濃度、血清補正 Ca 濃度の変動については、治験薬の薬理作用を勘案し、治験責任医師等が薬理学的に説明できないと判断した場合に異常変動として取り扱った。

病気（診断名）に随伴する徴候、症状及び臨床検査値の異常変動は、診断名を有害事象として扱った。ただし、その病気において非典型的な徴候、症状や極端に重い徴候、症状が発現した場合は診断名と同様に個々の徴候、症状も合わせて有害事象として扱うこととした。

有害事象に関連する調査項目については、治験薬投与開始から Week 52（又は中止時）までの情報を収集した。更に、有害事象について、治験薬投与前の状態まで回復するか、又は症状、所見、臨床検査値等の状態から、治験責任医師等が経過観察を不要と判断するまで追跡調査した。

治験責任医師等は、有害事象の重症度、重篤性、治験薬との因果関係を、以下の基準に基づいて判定した。

重症度

- 軽度：徴候又は症状は認められるが、日常的活動が妨げられないもの
- 中等度：不快感のため日常的活動が妨げられる、又は臨床状態に影響が認められるもの
- 高度：日常的活動が不能となる、又は臨床状態に重大な影響が認められるもの

重篤性

重篤性の判定は以下の基準に従ったが、検査入院及びあらかじめ計画された入院は除外した。

1) 死に至るもの
2) 生命を脅かすもの
3) 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
4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの（報告者の意見による）
5) 先天異常を来すもの
6) その他の医学的に重大な状態

治験薬との因果関係

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とした。

- 関連なし
- どちらとも言えない
- 関連あり

1.1.2.2 安全性情報の解析

1）有害事象解析

登録適格被験者のうち、治験薬の投与を 1 度も受けていない被験者を除いた集団を安全性解析対象集団と定義し、この集団を対象に安全性の解析を実施した。

有害事象のうち、転帰が「死亡」とされた有害事象を「死亡に至った有害事象」、「死亡」以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」と定義した。また、重篤な有害事象以外の事象のうち、治験薬投与の中止、休薬又は減量に至った事象を「その他の重要な有害事象」と定義した。

すべての有害事象名は症例報告書記載名をもとに MedDRA Version 21.1 の LLT へ読み替え、対応する PT 及び SOC とともに表示した。同一被験者が、同一 SOC 及び同一 PT の有害事象を複数件発現した場合は、最も重い重症度の事象を集計し、発現被験者数は 1 名として扱った。また、初回発現時投与量別の集計では、同一被験者が同一 PT の有害事象を複数件発現した場合は、初回有害事象発現時の投与量で集計した。なお、有害事象発現時に治験薬が投与されていない場合は直前の投与量で集計した。初回発現時期別の集計では、同一被験者が同一 PT の有害事象を複数件発現した場合は、最初に発現した時期（Week 39 までは 8 週間ごと及び Week 40～52）で集計した。

2）部分集団解析

安全性に関する部分集団解析は実施しなかった。

1.1.3 リスク評価

KHK7580（オルケディア®錠）の薬理作用並びに非臨床試験及び臨床試験の安全性情報より、QT/QTc 間隔延長に伴う不整脈、水晶体障害、上部消化管障害に着目して評価した。

QT/QTc 間隔延長に伴う不整脈として、MedDRA の SMQ「トルサード ド ポアント／QT 延長」に含まれる有害事象及び催不整脈作用を示唆する有害事象（MedDRA の PT「てんかん発作」、「突然死」、「失神」、「トルサード ド ポアント」、「心室細動」、「心室粗動」、「心室性頻脈」）の発現状況を評価した。水晶体障害としては、MedDRA の SMQ「水晶体障害」に含まれる有害事象の発現状況を評価した。また、上部消化管障害については、既提出資料（1.13.1-3）と同様に、MedDRA の PT「腹部不快感」、「腹部膨満」、「悪心」、「嘔吐」、「食欲減退」の発現状況を評価した。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 被験者の内訳

7580-101 試験の被験者の内訳を Table 1.2.1-1 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被験者 28 名のうち、適格となった 18 名に治験薬が投与された。

治験薬投与後に 18 名中 3 名（16.7%）が治験を中止した。中止理由は、中止基準の「被験者より中止の申し出があった場合」、「有害事象が発現し、治験責任医師等が中止すべきと判断した場合」、「その他、治験責任医師等が中止すべきであると判断した場合」が各 1 名であった。時期別では、Week 8～15 に中止した被験者が 1 名、Week 16～23 に中止した被験者が 2 名であった。

延長投与期には 16 名（88.9%）が移行した。また、15 名（83.3%）が治験を完了した。

治験薬が投与された 18 名すべてを安全性解析対象集団に採用し、安全性を評価した。

Table 1.2.1-1 被験者の内訳

	Total	
	n	(%)
Consented	28	
Ineligible for enrollment	10	
Inclusion Criterion 4	10	
Exclusion Criterion 13	2	
Enrolled	18	
Discontinued before the first investigational product	0	
Received at least 1 dose of investigational product	18	(100.0)
Discontinued after the first investigational product	3	(16.7)
Reason for discontinuation		
Patient's proposal	1	
Occurrence of an adverse event	1	
Investigator's decision	1	
Discontinuation by period		
Week 0 - 7	0	
Week 8 - 15	1	
Week 16 - 23	2	
Week 24 - 31	0	
Week 32 - 39	0	
Week 40 - 52	0	
In prolongation period	16	(88.9)
Completed	15	(83.3)

Percentages are based on the number of subjects Enrolled.
Discontinuation by period is the actual period based on start date of first investigational product.
Inclusion Criterion 4:事前検査における血清補正 Ca 濃度が 11.3 mg/dL を超えている患者
Exclusion Criterion 13: その他、治験責任医師等が本治験への参加に対して好ましくないと判断した患者
Completed: Week 52 の検査を完了した被験者
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1-1.1.1

1.2.2 曝露状況

7580-101 試験における治験薬の投与状況の要約を Table 1.2.2-1 に示した。

KHK7580 の 1 日あたりの実投与量（平均値±標準偏差、以下同様）は 11.85±6.22 mg、投与期間は 46.294±13.714 週間、累積実投与量は 3752.3±2426.5 mg であった。

ベースラインでの 1 日あたりの実投与量は、2 mg が 16 名（88.9%）、4 mg が 2 名（11.1%）であり、その後は、2～24 mg の治験薬が投与された。

延長投与期へ移行した被験者 16 名の評価期の期間は 4～24 週間であった。この 16 名の評価期終了時の KHK7580 の用法・用量（実投与量）は、1 回 2 mg 1 日 2 回が 4 名、1 回 4 mg 1 日 2 回が 5 名、1 回 6 mg 1 日 2 回が 3 名、1 回 6 mg 1 日 4 回が 4 名であった。また、治験を完了した 15 名の治験終了時（Week 52）の KHK7580 の用法・用量は、1 回 2 mg 1 日 2 回が 2 名、1 回 4 mg 1 日 2 回が 5 名、1 回 6 mg 1 日 2 回が 3 名、1 回 6 mg 1 日 3 回が 1 名、1 回 6 mg 1 日 4 回が 4 名であった（5.3.5.2-1 10.6.2 項）。

Table 1.2.2-1　投与状況の要約（安全性解析対象集団）

Parameter (unit)	Statistics	KHK7580 N = 18
Duration of exposure (week)	n	18
	Mean	46.294
	SD	13.714
	Min	10.86
	Median	52.000
	Max	53.00
Total daily dose (mg/day)	n	18
	Mean	11.85
	SD	6.22
	Min	3.9
	Median	10.78
	Max	21.9
Cumulative dose (mg)	n	18
	Mean	3752.3
	SD	2426.5
	Min	1098
	Median	2721.0
	Max	7850

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.7-1

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

7580-101 試験における安全性解析対象集団 18 名の人口統計学的特性及びその他の特性を Table 1.3-1 に示した。

性別は、男性が 5 名（27.8%）、女性が 13 名（72.2%）であった。年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は 62.2±11.9 歳であり、BMI は 22.82±3.11 kg/m^2 であった。

原疾患は、手術不能の PHPT が最も多く、13 名（72.2%）であり、次いで副甲状腺癌が 3 名（16.7%）、術後再発の PHPT が 2 名（11.1%）であった。事前検査前にシナカルセト塩酸塩を投与されたことがある被験者は 13 名であり、その 1 日あたりの投与量は 81.5±71.3 mg であった。

ベースラインの血清補正 Ca 濃度は 11.73±0.84 mg/dL であった。ベースラインの intact PTH 濃度は 507.7±1409.8 pg/mL であった。

Table 1.3-1　人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）

Parameter (unit)		KHK7580 N = 18
Sex	Female	13 (72.2)
	Male	5 (27.8)
Age (yrs)	n	18
	Mean	62.2
	SD	11.9
	Min	32
	Median	64.0
	Max	81
	<65	11 (61.1)
	>=65	7 (38.9)
Weight (kg)	n	18
	Mean	56.23
	SD	8.69
	Min	43.3
	Median	57.45
	Max	71.2

Table 1.3-1 人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団） (Continued)

Parameter (unit)		KHK7580 N = 18
Height (cm)	n	18
	Mean	156.84
	SD	4.84
	Min	149.7
	Median	156.50
	Max	164.6
BMI (kg/m^2)	n	18
	Mean	22.82
	SD	3.11
	Min	17.6
	Median	23.85
	Max	28.3
Corrected calcium (mg/dL)	n	18
	Mean	11.73
	SD	0.84
	Min	10.6
	Median	11.65
	Max	13.6
Parathyroid Hormone, Intact (pg/mL)	n	18
	Mean	507.7
	SD	1409.8
	Min	45
	Median	140.5
	Max	6140
Primary Disease	Parathyroid Carcinoma	3 (16.7)
	Unable to Undergo Parathyroidectomy	13 (72.2)
	Relapse after Parathyroidectomy	2 (11.1)
Occurrence of pharmacotherapy for Primary Disease	N	15 (83.3)
	Y	3 (16.7)
Occurrence of PTx	N	12 (66.7)
	Y	6 (33.3)
Occurrence of parathyroid intervention therapy	N	18 (100.0)
	Y	0
Last Cinacalcet hydrochloride before screening (taken or not)	N	5 (27.8)
	Y	13 (72.2)
Last Cinacalcet hydrochloride before screening (total daily dose (mg))	n	13
	Mean	81.5
	SD	71.3
	Min	25
	Median	50.0
	Max	275

The percentage is shown in the parenthesis.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1-1.3.1

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

有害事象の定義、収集方法、使用した辞書、解析方法については 1.1.2 項に示した。

7580-101 試験での有害事象及び副作用の発現状況の簡潔な要約を Table 2.1-1 に示した。

安全性解析対象集団 18 名中 18 名（100%）に有害事象が発現し、そのうち 8 名（44.4%）に副作用が発現した。

その他の重篤な有害事象は 3 名（16.7%）に発現したが、いずれも因果関係は否定された。

死亡に至った有害事象及び他の重要な有害事象は発現しなかった。

Table 2.1-1 有害事象・副作用発現状況の簡潔な要約（安全性解析対象集団）

	KHK7580 N = 18	
	n	(%)
Subjects with any TEAE	18	(100.0)
Death	0	
Other serious	3	(16.7)
Other significant	0	
Subjects with any drug-related TEAE	8	(44.4)
Death	0	
Other serious	0	
Other significant	0	

N：解析対象集団の被験者数
n：発現被験者数
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-1

2.1.1 比較的よく見られる有害事象

評価対象となる被験者数が少ないことから、本項ではすべての有害事象について記載した。

2.1.1.1 比較的よく見られる有害事象の表示

7580-101 試験での有害事象及び副作用の発現状況を Table 2.1.1.1-1 に示した。

有害事象は 18 名中 18 名（100%）に発現した。事象別では、「上咽頭炎」が最も多く、7 名（38.9%）に発現した。その他複数の被験者に発現した事象として、「悪心」が 3 名（16.7%）、「胸痛」、「膀胱炎」、「インフルエンザ」、「関節痛」、「背部痛」、「筋肉痛」、「頭痛」が各 2 名（11.1%）に認められた。

副作用は、8 名（44.4%）に発現した。事象別では、「悪心」が 2 名（11.1%）、「腹部不快感」、「消化不良」、「嘔吐」、「ウイルス感染」、「味覚異常」、「咳嗽」、「湿疹」、「高血圧」が各 1 名（5.6%）に発現した。

Table 2.1.1.1-1 有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	KHK7580 N = 18			
	TEAE		Drug-Related TEAE	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	18	(100.0)	8	(44.4)
[血液およびリンパ系障害]	2	(11.1)	0	
鉄欠乏性貧血	1	(5.6)	0	
腎性貧血	1	(5.6)	0	
[心臓障害]	1	(5.6)	0	
心房細動	1	(5.6)	0	
[眼障害]	3	(16.7)	0	
白内障	1	(5.6)	0	
皮質白内障	1	(5.6)	0	
眼充血	1	(5.6)	0	
[胃腸障害]	9	(50.0)	5	(27.8)
悪心	3	(16.7)	2	(11.1)
腹部不快感	1	(5.6)	1	(5.6)
下腹部痛	1	(5.6)	0	
齲歯	1	(5.6)	0	
消化不良	1	(5.6)	1	(5.6)
腸炎	1	(5.6)	0	
口内炎	1	(5.6)	0	
嘔吐	1	(5.6)	1	(5.6)
軟便	1	(5.6)	0	
[一般・全身障害および投与部位の状態]	2	(11.1)	0	
胸痛	2	(11.1)	0	
宿酔	1	(5.6)	0	
[感染症および寄生虫症]	12	(66.7)	1	(5.6)
上咽頭炎	7	(38.9)	0	
膀胱炎	2	(11.1)	0	
インフルエンザ	2	(11.1)	0	
気管支炎	1	(5.6)	0	
結膜炎	1	(5.6)	0	
胃腸炎	1	(5.6)	0	
麦粒腫	1	(5.6)	0	
外耳炎	1	(5.6)	0	
肺炎	1	(5.6)	0	
副鼻腔炎	1	(5.6)	0	
上気道感染	1	(5.6)	0	
尿路感染	1	(5.6)	0	
ウイルス感染	1	(5.6)	1	(5.6)
[傷害、中毒および処置合併症]	4	(22.2)	0	
頭部損傷	1	(5.6)	0	
熱射病	1	(5.6)	0	
脊椎圧迫骨折	1	(5.6)	0	
歯牙破折	1	(5.6)	0	
放射線宿酔症候群	1	(5.6)	0	
[臨床検査]	1	(5.6)	0	
血中クレアチニン増加	1	(5.6)	0	
[筋骨格系および結合組織障害]	7	(38.9)	0	
関節痛	2	(11.1)	0	
背部痛	2	(11.1)	0	
筋肉痛	2	(11.1)	0	
四肢痛	1	(5.6)	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	(5.6)	0	
子宮癌	1	(5.6)	0	
[神経系障害]	3	(16.7)	1	(5.6)
頭痛	2	(11.1)	0	
味覚異常	1	(5.6)	1	(5.6)

Table 2.1.1.1-1 有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

[SOC] PT	KHK7580 N = 18			
	TEAE		Drug-Related TEAE	
	n	(%)	n	(%)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2	(11.1)	1	(5.6)
咳嗽	1	(5.6)	1	(5.6)
咽頭出血	1	(5.6)	0	
[皮膚および皮下組織障害]	4	(22.2)	1	(5.6)
アトピー性皮膚炎	1	(5.6)	0	
湿疹	1	(5.6)	1	(5.6)
そう痒症	1	(5.6)	0	
蕁麻疹	1	(5.6)	0	
[血管障害]	1	(5.6)	1	(5.6)
高血圧	1	(5.6)	1	(5.6)

Coding Dictionary: MedDRA version 21.1
N：解析対象集団の被験者数
n：発現被験者数
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-3.2

2.1.1.2 比較的よく見られる有害事象の分析

2.1.1.2.1 重症度別有害事象及び副作用の発現状況

7580-101 試験での重症度別の有害事象及び副作用の発現状況を Table 2.1.1.2.1-1 に示した。

重症度が高度と判定された有害事象は、18 名中 2 名に発現した。事象別では、「尿路感染」及び「子宮癌」が各 1 名に発現した。最も重い重症度が中等度と判定された有害事象として「心房細動」、「白内障」、「上咽頭炎」、「インフルエンザ」、「気管支炎」、「肺炎」、「副鼻腔炎」、「脊椎圧迫骨折」、「放射線宿酔症候群」、「関節痛」が各 1 名に発現した。また、副作用はすべて軽度と判定された。

Table 2.1.1.2.1-1 重症度別の有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	KHK7580 N = 18					
	TEAE			Drug-Related TEAE		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Subjects with any TEAE	9	7	2	8	0	0
[血液およびリンパ系障害]	2	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	1	0	0	0	0	0
腎性貧血	1	0	0	0	0	0
[心臓障害]	0	1	0	0	0	0
心房細動	0	1	0	0	0	0
[眼障害]	2	1	0	0	0	0
白内障	0	1	0	0	0	0
皮質白内障	1	0	0	0	0	0
眼充血	1	0	0	0	0	0
[胃腸障害]	9	0	0	5	0	0
悪心	3	0	0	2	0	0
腹部不快感	1	0	0	1	0	0
下腹部痛	1	0	0	0	0	0
齲歯	1	0	0	0	0	0
消化不良	1	0	0	1	0	0
腸炎	1	0	0	0	0	0
口内炎	1	0	0	0	0	0
嘔吐	1	0	0	1	0	0
軟便	1	0	0	0	0	0

Table 2.1.1.2.1-1 重症度別の有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	KHK7580 N = 18					
	TEAE			Drug-Related TEAE		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
[一般・全身障害および投与部位の状態]	2	0	0	0	0	0
胸痛	2	0	0	0	0	0
宿酔	1	0	0	0	0	0
[感染症および寄生虫症]	8	3	1	1	0	0
上咽頭炎	6	1	0	0	0	0
膀胱炎	2	0	0	0	0	0
インフルエンザ	1	1	0	0	0	0
気管支炎	0	1	0	0	0	0
結膜炎	1	0	0	0	0	0
胃腸炎	1	0	0	0	0	0
麦粒腫	1	0	0	0	0	0
外耳炎	1	0	0	0	0	0
肺炎	0	1	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	1	0	0	0	0
上気道感染	1	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	1	0	0	0
ウイルス感染	1	0	0	1	0	0
[傷害、中毒および処置合併症]	2	2	0	0	0	0
頭部損傷	1	0	0	0	0	0
熱射病	1	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	1	0	0	0	0
歯牙破折	1	0	0	0	0	0
放射線宿酔症候群	0	1	0	0	0	0
[臨床検査]	1	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	1	0	0	0	0	0
[筋骨格系および結合組織障害]	6	1	0	0	0	0
関節痛	1	1	0	0	0	0
背部痛	2	0	0	0	0	0
筋肉痛	2	0	0	0	0	0
四肢痛	1	0	0	0	0	0
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	0	0	1	0	0	0
子宮癌	0	0	1	0	0	0
[神経系障害]	3	0	0	1	0	0
頭痛	2	0	0	0	0	0
味覚異常	1	0	0	1	0	0
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2	0	0	1	0	0
咳嗽	1	0	0	1	0	0
咽頭出血	1	0	0	0	0	0
[皮膚および皮下組織障害]	4	0	0	1	0	0
アトピー性皮膚炎	1	0	0	0	0	0
湿疹	1	0	0	1	0	0
そう痒症	1	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1	0	0	0	0	0
[血管障害]	1	0	0	1	0	0
高血圧	1	0	0	1	0	0

Coding Dictionary: MedDRA version 21.1
N：解析対象集団の被験者数
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-4.2

2.1.1.2.2 初回発現時投与量別有害事象及び副作用の発現状況

初回発現時投与量別の有害事象及び副作用の発現状況をそれぞれ Table 2.1.1.2.2-1 及び Table 2.1.1.2.2-2 に示した。

個々の被験者で何らかの有害事象が初めて発現したときの治験薬投与量とその投与量での発現被験者数は、2 mg が 1 名、4 mg が 8 名、8 mg が 5 名、12 mg が 4 名であった。各投与量で複数名の被験者に初回発現した有害事象は、4 mg では「上咽頭炎」及び「悪心」（各 2 名）、8 mg では「上咽頭炎」及び「筋肉痛」（各 2 名）、24 mg では「上咽頭炎」（2 名）であった。

個々の被験者で何らかの副作用が初めて発現したときの治験薬投与量と発現被験者数は、2 mg が 1 名、4 mg が 2 名、8 mg が 3 名、12 mg が 2 名であった。各投与量で複数名の被験者に初回発現した副作用は、4 mg の「悪心」（2 名）であった。

治験薬の増量に伴い新たに発現した特筆すべき事象はなかった。

Table 2.1.1.2.2-1 初回発現時投与量別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

PT	KHK7580 N = 18						
	0 mg n = 0	2 mg n = 16	4 mg n = 18	8 mg n = 17	12 mg n = 11	18 mg n = 8	24 mg n = 6
Subjects with any TEAE	0	1	8	5	4	0	0
上咽頭炎	0	0	2	2	1	0	2
悪心	0	0	2	1	0	0	0
関節痛	0	0	1	0	1	0	0
背部痛	0	0	0	0	1	0	1
胸痛	0	0	1	0	0	0	1
膀胱炎	0	0	0	1	1	0	0
頭痛	0	0	1	1	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0	1	0	0	1
筋肉痛	0	0	0	2	0	0	0
腹部不快感	0	1	0	0	0	0	0
下腹部痛	0	0	0	0	1	0	0
心房細動	0	0	0	0	0	0	1
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	1	0	0
気管支炎	0	0	0	0	0	0	1
白内障	0	0	0	1	0	0	0
皮質白内障	0	0	0	0	1	0	0
結膜炎	0	0	0	1	0	0	0
咳嗽	0	0	0	0	1	0	0
齲歯	0	0	0	0	0	0	1
アトピー性皮膚炎	0	0	1	0	0	0	0
味覚異常	0	0	0	0	0	0	1
消化不良	0	0	0	1	0	0	0
湿疹	0	0	0	0	0	1	0
腸炎	0	0	0	0	1	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	1
宿酔	0	0	0	0	0	1	0
頭部損傷	0	0	0	0	1	0	0
熱射病	0	0	0	0	0	0	1
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	1
高血圧	0	0	0	1	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	0	1
眼充血	0	0	0	0	0	0	1
外耳炎	0	0	1	0	0	0	0
四肢痛	0	0	1	0	0	0	0
咽頭出血	0	0	0	0	0	0	1
肺炎	0	0	1	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	0	1

Table 2.1.1.2.2-1 初回発現時投与量別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

PT	KHK7580 N = 18						
	0 mg n = 0	2 mg n = 16	4 mg n = 18	8 mg n = 17	12 mg n = 11	18 mg n = 8	24 mg n = 6
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	1
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	0	0	1
口内炎	0	0	1	0	0	0	0
上気道感染	0	0	0	0	0	0	1
尿路感染	0	0	1	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	1	0	0
子宮癌	0	0	0	0	0	0	1
ウイルス感染	0	0	0	1	0	0	0
嘔吐	0	0	0	0	1	0	0
腎性貧血	0	0	0	0	0	0	1
歯牙破折	0	0	0	0	0	0	1
放射線宿酔症候群	0	0	0	0	0	1	0
軟便	0	0	0	0	0	0	1

Coding Dictionary: MedDRA version 21.1
N：解析対象集団の被験者数
n：当該用量が投与された被験者数
If a TEAE of the same PT is recorded for a subject more than once, the subject will be counted only once by the first occuring.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-5.2

Table 2.1.1.2.2-2 初回発現時投与量別の副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

PT	KHK7580 N = 18						
	0 mg n = 0	2 mg n = 16	4 mg n = 18	8 mg n = 17	12 mg n = 11	18 mg n = 8	24 mg n = 6
Subjects with any Drug-Related TEAE	0	1	2	3	2	0	0
悪心	0	0	2	0	0	0	0
腹部不快感	0	1	0	0	0	0	0
咳嗽	0	0	0	0	1	0	0
味覚異常	0	0	0	0	0	0	1
消化不良	0	0	0	1	0	0	0
湿疹	0	0	0	0	0	1	0
高血圧	0	0	0	1	0	0	0
ウイルス感染	0	0	0	1	0	0	0
嘔吐	0	0	0	0	1	0	0

Coding Dictionary: MedDRA version 21.1
N：解析対象集団の被験者数
n：当該用量が投与された被験者数
If a TEAE of the same PT is recorded for a subject more than once, the subject will be counted only once by the first occuring.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-5.4

2.1.1.2.3 初回発現時期別有害事象及び副作用の発現状況

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 2.1.1.2.3-1 及び Table 2.1.1.2.3-2 に示した。

個々の被験者で何らかの有害事象が初めて発現した時期とその時期の発現被験者数は、Week 0～7 が 10 名、Week 8～15 が 5 名、Week 16～23 が 2 名、Week 24～31 が 1 名であった。各時期で最も多く初回発現した有害事象は、Week 0～7 では「悪心」（3 名）、Week 8～15 では「上咽頭炎」（3 名）であり、Week 16 以降の期間では複数名で初回発現した事象はなかった。

個々の被験者で何らかの副作用が初めて発現した時期とその時期の発現被験者数は、Week 0～7 が 6 名、Week 8～15 が 1 名、Week 40～52 が 1 名であった。各時期で複数名に初回発現した

副作用は、Week 0～7 に発現した「悪心」（2 名）であり、Week 8 以降の期間では複数名で初回発現した事象はなかった。

治験薬投与開始後から治験終了まで遅発性に発現した特筆すべき事象はなかった。

Table 2.1.1.2.3-1 初回発現時期別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

PT	KHK7580 N = 18					
	Week 0 - 7 n = 18	Week 8 - 15 n = 18	Week 16 - 23 n = 17	Week 24 - 31 n = 15	Week 32 - 39 n = 15	Week 40 - n = 15
Subjects with any TEAE	10	5	2	1	0	0
上咽頭炎	1	3	1	1	0	1
悪心	3	0	0	0	0	0
関節痛	0	1	1	0	0	0
背部痛	0	2	0	0	0	0
胸痛	1	1	0	0	0	0
膀胱炎	0	0	1	1	0	0
頭痛	0	1	1	0	0	0
インフルエンザ	0	1	0	0	0	1
筋肉痛	0	1	0	1	0	0
腹部不快感	1	0	0	0	0	0
下腹部痛	0	0	0	0	1	0
心房細動	0	0	0	1	0	0
血中クレアチニン増加	0	1	0	0	0	0
気管支炎	0	0	0	0	1	0
白内障	0	0	0	1	0	0
皮質白内障	0	0	1	0	0	0
結膜炎	0	0	0	0	0	1
咳嗽	1	0	0	0	0	0
齲歯	0	0	0	0	0	1
アトピー性皮膚炎	0	0	1	0	0	0
味覚異常	0	1	0	0	0	0
消化不良	0	1	0	0	0	0
湿疹	0	0	0	1	0	0
腸炎	0	1	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	1	0	0
宿酔	0	1	0	0	0	0
頭部損傷	0	1	0	0	0	0
熱射病	0	0	0	1	0	0
麦粒腫	0	0	1	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	0	1
鉄欠乏性貧血	0	0	1	0	0	0
眼充血	0	0	0	1	0	0
外耳炎	0	0	0	1	0	0
四肢痛	0	0	1	0	0	0
咽頭出血	0	0	0	0	0	1
肺炎	1	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	1
副鼻腔炎	0	0	0	0	1	0
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	0	1
口内炎	0	0	1	0	0	0
上気道感染	0	0	1	0	0	0
尿路感染	1	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	1	0	0	0	0
子宮癌	0	0	1	0	0	0
ウイルス感染	1	0	0	0	0	0
嘔吐	1	0	0	0	0	0
腎性貧血	0	0	0	0	0	1
歯牙破折	0	0	0	0	0	1
放射線宿酔症候群	1	0	0	0	0	0
軟便	0	0	0	0	1	0

Coding Dictionary: MedDRA version 21.1
N：解析対象集団の被験者数
n：当該時期の被験者数
If a TEAE of the same PT is recorded for a subject more than once, the subject will be counted only once by the first occuring.
Week is calculated based on actual day.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-6.2

Table 2.1.1.2.3-2 初回発現時期別の副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

PT	KHK7580 N = 18					
	Week 0 - 7 n = 18	Week 8 - 15 n = 18	Week 16 - 23 n = 17	Week 24 - 31 n = 15	Week 32 - 39 n = 15	Week 40 - n = 15
Subjects with any Drug-Related TEAE	6	1	0	0	0	1
悪心	2	0	0	0	0	0
腹部不快感	1	0	0	0	0	0
咳嗽	1	0	0	0	0	0
味覚異常	0	1	0	0	0	0
消化不良	0	1	0	0	0	0
湿疹	0	0	0	1	0	0
高血圧	0	0	0	0	0	1
ウイルス感染	1	0	0	0	0	0
嘔吐	1	0	0	0	0	0

Coding Dictionary: MedDRA version 21.1
N：解析対象集団の被験者数
n：当該時期の被験者数
If a TEAE of the same PT is recorded for a subject more than once, the subject will be counted only once by the first occuring.
Week is calculated based on actual day.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-6.4

2.1.2 死亡

7580-101 試験では、死亡に至った有害事象は発現しなかった。

2.1.3 その他の重篤な有害事象

7580-101 試験でのその他の重篤な有害事象及び副作用の発現状況を Table 2.1.3-1 に示した。また、各事象の詳細を 5.3.5.2-1 12.2.2.2 項に示した。

その他の重篤な有害事象は 18 名中 3 名（16.7%）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。事象別では、「腸炎」、「尿路感染」、「子宮癌」が各 1 名（5.6%）に発現した。

Table 2.1.3-1 その他の重篤な有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	KHK7580 N = 18			
	TEAE		Drug-Related TEAE	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	3	(16.7)	0	
[胃腸障害]	1	(5.6)		
腸炎	1	(5.6)		
[感染症および寄生虫症]	1	(5.6)		
尿路感染	1	(5.6)		
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	1	(5.6)		
子宮癌	1	(5.6)		

Coding Dictionary: MedDRA version 21.1
N：解析対象集団の被験者数
n：発現被験者数
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.2-2.2

2.1.4 その他の重要な有害事象

7580-101 試験では、重篤な有害事象以外で治験薬の処置が「減量」、「休薬」又は「中止」であった有害事象は発現しなかった。

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.1.5.1 器官別大分類別有害事象及び副作用発現状況

7580-101 試験での SOC 別の有害事象及び副作用の発現状況を Table 2.1.5.1-1 に示した。

有害事象は、SOC 別では「感染症および寄生虫症」に属する事象が 12 名（66.7%）と最も多く発現し、次いで「胃腸障害」に属する事象が 9 名（50.0%）、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 7 名（38.9%）、「傷害、中毒および処置合併症」及び「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が各 4 名（22.2%）、「眼障害」及び「神経系障害」に属する事象が各 3 名（16.7%）に発現した。

副作用は、SOC 別では「胃腸障害」に属する事象が 5 名（27.8%）と最も多く発現し、「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「血管障害」に属する事象が各 1 名（5.6%）に発現した。

Table 2.1.5.1-1 SOC 別の有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

SOC	KHK7580 N = 18			
	TEAE		Drug-Related TEAE	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	18	(100.0)	8	(44.4)
血液およびリンパ系障害	2	(11.1)	0	
心臓障害	1	(5.6)	0	
眼障害	3	(16.7)	0	
胃腸障害	9	(50.0)	5	(27.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(11.1)	0	
感染症および寄生虫症	12	(66.7)	1	(5.6)
傷害、中毒および処置合併症	4	(22.2)	0	
臨床検査	1	(5.6)	0	
筋骨格系および結合組織障害	7	(38.9)	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	(5.6)	0	
神経系障害	3	(16.7)	1	(5.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(11.1)	1	(5.6)
皮膚および皮下組織障害	4	(22.2)	1	(5.6)
血管障害	1	(5.6)	1	(5.6)

Coding Dictionary: MedDRA version 21.1
N：解析対象集団の被験者数
n：発現被験者数
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-3.2

2.1.5.2 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象として、QT/QTc 間隔延長に伴う不整脈、水晶体障害、上部消化管障害に関連する事象を評価した。

2.1.5.2.1 QT/QTc 間隔延長に伴う不整脈

7580-101 試験では、MedDRA SMQ の「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」に含まれる有害事象、及び催不整脈作用を示唆する有害事象は発現しなかった。

2.1.5.2.2 水晶体障害

7580-101 試験では、水晶体障害に関連する有害事象として、「白内障」及び「皮質白内障」が各 1 名（5.6%）に発現した。「白内障」は[redacted]歳の[redacted]性に治験薬投与開始 192 日目に発現し、365 日目に転帰が未回復と判断された。重症度は中等度であり、治験薬の用量は変更されなかった。治験責任医師は、当該事象を加齢によるものと判断しており、治験薬との因果関係を否定した。「皮質白内障」は[redacted]歳の[redacted]性に治験薬投与開始 113 日目に発現し、144 日目に転帰が未回復と判断された。重症度は軽度であり、治験薬の用量は変更されなかった。治験責任医師は、白内障は高齢患者では一般的な疾患であり、関連する症状が治験参加以前から認められていたことから、当該事象と治験薬との因果関係を否定した。なお、当該被験者は、被験者の申し出により 140 日目に治験を中止した。

2.1.5.2.3 上部消化管障害

7580-101 試験では、上部消化管障害に関連する有害事象（「腹部不快感」、「腹部膨満」、「悪心」、「嘔吐」、「食欲減退」）のうち、「悪心」が 3 名（16.7%）、「腹部不快感」及び「嘔吐」が各 1 名（5.6%）に発現した。これらの事象は、1 名の「悪心」を除き、いずれも副作用と判定されたが、いずれの事象も重症度は軽度であり、治験薬の用量は変更されなかった。また、無処置又は他剤使用により消失・回復又は軽快した。

2.2 個別有害事象の文章による説明

2.7.6 及び 7580-101 試験の治験総括報告書（5.3.5.2-1）に示した。

3 臨床検査値の評価

3.1 臨床検査値関連有害事象の発現状況

7580-101 試験では、MedDRA SOC「臨床検査」に属する有害事象として、「血中クレアチニン増加」が 1 名（5.6%）に発現したが、当該事象と治験薬との因果関係は否定された。

3.2 臨床検査値の変動

7580-101 試験において、ベースラインでは Ca 濃度がすべての被験者で基準範囲を上回っていたが、Ca 濃度は治験薬投与開始後に低下し、Week 52 では 13 名が基準範囲であった（5.3.5.2-1 Table 14.3.5-2）。また、1 名の被験者では基準範囲を下回ったが、Ca 低下に伴う有害事象は発現しなかった。その他の臨床検査値に特筆すべき変動は認められなかった。

4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目の評価

4.1 バイタルサイン関連有害事象の発現状況

7580-101 試験では、バイタルサインに関連する有害事象として、「高血圧」が 1 名（5.6%）に発現し、副作用と判定された。当該事象は、[redacted] 歳の[redacted]性に治験薬投与開始 321 日目に発現し、372 日目に転帰が未回復と判断された。重症度は軽度であり、治験薬の用量は変更されなかった。

4.2 バイタルサインの変動

7580-101 試験では、一部の被験者で一過性の変化が認められたが、推移に一定の傾向は認められなかった。

4.3 心電図の評価

7580-101 試験では、12 誘導心電図検査で、治験薬投与開始後に臨床上問題となる異常が新たに認められた被験者はいなかった。また、QTc について、最大値が 450 msec を超えた被験者は 5 名、QTc の変化量の最大値が 60 msec を超えた被験者は 1 名であったが、これらの被験者に心電図に関連する有害事象は発現しなかった。また、SOC「心臓障害」に属する有害事象は発現しなかった。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

国内臨床試験（7580-101 試験）の安全性評価対象被験者は 18 名と少なかったことから、KHK7580 の安全性に及ぼす内因性要因の影響を検討することは困難であった。

既提出資料では、血液透析又は腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）の安全性併合解析結果をもとに、KHK7580 の安全性に及ぼす内因性要因の影響に関して、性別、年齢別、原疾患別に検討した（1.13.1-3）。以下にその内容を要約した。

性別に関して、男性と女性で有害事象の発現割合に差は認められなかったが、副作用の発現割合は女性の方が高かった。事象別では上部消化管障害関連事象である「嘔吐」、「悪心」、「腹部不快感」の発現割合が女性で高かった。一方、実薬対照二重盲検比較試験（7580-010 試験）の対照群（シナカルセト塩酸塩投与群）においても同様の傾向が認められ、女性では男性と比較して副作用の発現割合が高く、「嘔吐」、「悪心」、「腹部不快感」の発現割合が高かった。このことから、女性で上部消化管障害関連事象が多く発現したのは、KHK7580 に特有のものではなく、シナカルセト塩酸塩と共通の現象であると考えられた。

年齢別に関して、65 歳未満の被験者と 65 歳以上の被験者で有害事象の発現割合に差は認められなかったが、副作用の発現割合は 65 歳以上の被験者の方が高かった。事象別では 65 歳以上の被験者で「補正カルシウム減少」及び「下痢」の発現割合が高かった。ただし、その他の低 Ca 血症関連事象である「血中カルシウム減少」及び「低カルシウム血症」の発現割合に差は認められず、65 歳以上の被験者で低 Ca 血症関連事象全体の発現が増加することはなかった。一方、副作用の発現割合及び「補正カルシウム減少」の年齢別の発現割合の差に試験間で再現性が認められず、低 Ca 血症関連事象についても再現性が認められなかったことから、65 歳以上の高齢者で、KHK7580 投与による安全性の懸念が増すことはないと考えられた。

原疾患別に関して、原疾患が糖尿病性腎症の被験者とその他の被験者では、糖尿病性腎症の被験者の方が「補正カルシウム減少」の発現割合が高かった。ただし、その他の低 Ca 血症関連事象である「血中カルシウム減少」及び「低カルシウム血症」の発現割合に差は認められなかった。また、「補正カルシウム減少」の原疾患別の発現割合の差に、試験間で再現性が認められなかったことから、糖尿病性腎症の被験者で KHK7580 投与による安全性の懸念が増すことはないと考えられた。

また、既提出資料で、肝機能障害患者に対する KHK7580 の安全性を検討した（1.13.1-3）。以下にその内容を要約した。

軽度又は中等度の日本人肝機能障害患者及び健康成人を対象として、KHK7580 を単回経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討した（7580-008 試験）。当該試験では、Child-Pugh 分類 A の肝機能障害患者（A 群）6 名及び Child-Pugh 分類 B の肝機能障害患者（B 群）6 名、並びにそれぞれ年齢、性別、体重をマッチングさせた健康成人（HA 群及び HB 群）各 6 名に KHK7580 1 mg を単回経口投与した。その結果、KHK7580 1 mg を単回経口投与したときの肝機能障害患者における KHK7580 の C_{max} は健康成人と同様であった。また、$AUC_{0-\infty}$は、軽度及び中等度の肝機能障害患者では健康成人のそれぞれ 2.18 倍及び 1.28 倍であった。安全性について、特に問

題となるような有害事象は発現しなかった。このように、KHK7580 の薬物動態は肝機能低下により影響を受け、肝機能障害を有する患者では血漿中曝露量が増大する可能性がある。7580-008 試験では特に問題となる有害事象は発現しなかったものの、肝機能低下患者に投与する際には注意が必要であると考えられた。

5.2 外因性要因

外因性要因の検討は行わなかった。

5.3 薬物相互作用

薬物相互作用の検討を目的とした試験は新たに実施していない。

既提出資料では、KHK7580 の薬物相互作用について検討した（1.13.1-3）。以下にその内容を要約した。

健康成人男性を対象として、KHK7580 とチトクローム P450（CYP）の各分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP3A）の基質薬（指標薬；それぞれテオフィリン、エファビレンツ、レパグリニド、ジクロフェナクナトリウム、タダラフィル）との薬物相互作用を検討した（7580-009 試験）。その結果、$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-t} の幾何平均比（KHK7580 併用投与時／単独投与時）の 90%信頼区間は、テオフィリンを除き、いずれの指標薬でも 0.8～1.25 の範囲内であった。テオフィリンではそれぞれ 1.190～1.326 及び 1.192～1.326 であった。C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間は、ジクロフェナクを除き、いずれの指標薬でも 0.8～1.25 の範囲内であった。ジクロフェナクでは 0.752～1.099 であった。このため、KHK7580 は、各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP3A）の基質になる薬剤の薬物動態に、顕著な影響を与えないと考えられた。

テオフィリンの併用については、KHK7580 の作用機序等から併用に関して注意が必要な他の薬剤と併せ、添付文書で以下のように注意喚起している。

【使用上の注意】

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デノスマブ ビスホスホネート系製剤 　アレンドロン酸ナトリウム水和物 　リセドロン酸ナトリウム水和物 　ミノドロン酸水和物 　イバンドロン酸ナトリウム水和物 　ゾレドロン酸水和物 等 カルシトニン 副腎皮質ホルモン 　プレドニゾロン 　デキサメタゾン 等	血清カルシウム濃度が低下するおそれがある。	本剤の血中カルシウム低下作用が増強される可能性がある。
テオフィリン*	テオフィリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。 本剤とテオフィリン併用時に、テオフィリンの AUC_{0-t} が 26%、C_{max} が 15%増加した。	機序は不明である。
ジギトキシン ジアゼパム 等*	本剤の血中濃度に影響を与えるおそれがある。	血漿蛋白結合率が高いことによる。

*：審査過程で追加した薬剤

5.4 妊娠及び授乳時の使用

KHK7580 の臨床試験では、妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある女性は対象から除外したため、これらの患者に対する使用経験はない。

既提出資料では、非臨床試験の結果をもとに、KHK7580 の妊娠及び授乳時の安全性について検討した（1.13.1-3）。ラットを用いた生殖発生毒性試験で、死産児率の高値、出生率の低値、出生児の体重低値等が認められた。また、ラットを用いた試験で、胎児移行性及び乳汁移行性が認められた。これらのことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への KHK7580 の投与を禁忌とした。更に、授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させるよう、添付文書で注意を喚起している。

5.5 過量投与

7580-101 試験では、1 日 24 mg（6 mg 1 日 4 回）を経口投与して安全性を確認している。なお、当該試験の被験者 1 名に対して、1 日 24 mg（6 mg 1 日 4 回）を投与するべき時期に 1 日 30 mg が誤投与された可能性がある。しかしながら、当該被験者に過量投与が原因と考えられる有害事象は発現しなかった（5.3.5.2-1 10.5 項）。

5.6 薬物乱用

KHK7580 の臨床試験では、依存性等の薬物乱用を検討項目とする試験は実施していない。また、薬物乱用に関連する有害事象も発現していない。

5.7 離脱症状及び反跳現象

KHK7580 の臨床試験では、離脱症状及び反跳現象を検討項目とする試験は実施していない。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

KHK7580 の臨床試験では、運動能及び機械操作能への影響に関する検討は実施していない。

7580-101 試験で発現した、MedDRA SOC の「神経系障害」に属する副作用は「味覚異常」（18 名中 1 名（5.6%））のみであり、運動能及び機械操作能に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

6 市販後データ

KHK7580 は、「維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症」を適応症とし、「オルケディア®錠 1mg、オルケディア®錠 2mg」の販売名で、2018 年 3 月 23 日に国内で製造販売承認された。

6.1 推定曝露患者数

市販状況の調査から、2019 年 3 月末までのオルケディア®錠 1mg、オルケディア®錠 2mg の累積使用者数は、約 37716 名と推定された。

6.2 重篤な有害事象

2018 年 3 月 23 日～2019 年 3 月 22 日に報告された重篤な有害事象及び副作用を Table 6.2-1 に示した。

複数名の被検者に発現した重篤な有害事象として、「心電図 QT 延長」が 9 名、「シャント閉塞」が 4 名、「急性心筋梗塞」、「徐脈」、「心房細動」、「不整脈」、「下痢」が各 3 名、「急性心不全」、「心不全」、「大腿骨頚部骨折」、「低カルシウム血症」、「類天疱瘡」が各 2 名に発現した。

このうち、複数名の被検者に発現した重篤な副作用として、「心電図 QT 延長」が 8 名、「不整脈」、「下痢」が各 3 名に、「心房細動」、「低カルシウム血症」が各 2 名に発現した。

Table 6.2-1 市販後に報告された重篤な有害事象及び副作用

[SOC] PT	有害事象発現患者数	副作用発現患者数
[血液およびリンパ系障害]	1	
血小板減少症	1	
[心臓障害]	20	12
急性心筋梗塞	3	1
急性心不全	2	1
狭心症	1	1
左脚ブロック	1	1
除脈	3	1
心室細動	1	1
心不全	2	
心房細動	3	2
洞性徐脈	1	1
不整脈	3	3
[眼障害]	2	
眼出血	1	
硝子体出血	1	
[胃腸障害]	9	6
イレウス	1	
悪心	1	1
下痢	3	3
出血性胃炎	1	
出血性腸憩室	1	1
大腸ポリープ	1	
変色便	1	1
[一般・全身障害および投与部位の状態]	2	1
死亡	1	
突然死	1	1

Table 6.2-1 市販後に報告された重篤な有害事象及び副作用 (Continued)

[SOC] PT	有害事象発現患者数	副作用発現患者数
[肝胆道系障害]	2	
胆管結石	1	
薬物性肝障害	1	
[感染症および寄生虫症]	6	2
胃腸炎	1	1
感染性腸炎	1	1
急性腎盂腎炎	1	
敗血症	1	
肺炎	1	
腹膜炎	1	
[傷害、中毒および処置合併症]	7	
シャント閉塞	4	
脊椎圧迫骨折	1	
大腿骨頚部骨折	2	
[臨床検査]	12	9
血小板数減少	1	
心電図 QT 延長	9	8
心電図 ST 部分下降	1	
心電図 T 波逆転	1	1
[代謝および栄養障害]	3	3
食欲減退	1	1
低カルシウム血症	2	2
[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）]	2	
子宮癌	1	
舌の悪性新生物、病期不明	1	
[神経系障害]	3	
頚動脈閉塞	1	
椎骨動脈閉塞	1	
脳出血	1	
[腎および尿路障害]	1	
出血性膀胱炎	1	
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	3	1
間質性肺疾患	1	1
誤嚥性肺炎	1	
肺うっ血	1	
[皮膚および皮下組織障害]	4	2
中毒性皮疹	1	1
皮膚嚢腫	1	1
類天疱瘡	2	
[外科および内科処置]	2	2
血管形成	1	1
副甲状腺摘出	1	1
[血管障害]	1	
末梢血管塞栓症	1	
[製品の問題]	1	
医療機器リード損傷	1	

Coding Dictionary: MedDRA version 21.1

7 付録

表は本文中に組み入れた。

2.7.5 参考文献

臨床概要では参考文献を引用しなかった。

KHK7580

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

協和キリン株式会社

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
Ca	Calcium（カルシウム）
FAS	最大の解析対象集団（Full analysis set）
PHPT	Primary hyperparathyroidism（原発性副甲状腺機能亢進症）
PTH	Parathyroid hormone（副甲状腺ホルモン）
PTx	Parathyroidectomy（副甲状腺摘出術）

用語の定義

用語	定義
BMI	Body mass index（体重（kg）/身長（m）^{2}）
C_{max}	最高血漿中薬物濃度
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension
EQ-5D-5L	The 5-level EQ-5D version
ICH	医薬品規制調和国際会議
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
PT	MedDRA における基本語
QOL	生活の質
QT	心電図における Q 波の開始から T 波の終了までの時間
QTc	心拍数で補正した QT 間隔
SAE	Serious Adverse Event（重篤な有害事象）
SOC	MedDRA における器官別大分類
t_{max}	最高血漿中薬物濃度到達時間
治験責任医師等	治験責任医師又は治験分担医師
治験薬	KHK7580
副作用	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

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 3
2.7.6 個々の試験のまとめ 4
1 副甲状腺癌及び副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者を対象とした第 III 相非盲検臨床試験（試験番号：7580-101）（5.3.5.2-1） 6
1.1 試験方法の概略 6
1.2 治験対象被験者 10
1.3 試験結果 13
1.3.1 有効性 13
1.3.1.1 主要評価項目 13
1.3.1.2 副次評価項目 13
1.3.1.2.1 評価期における血清補正 Ca 濃度がベースラインから 1.0 mg/dL 以上低下し、低下が 2 週間維持された被験者数及び被験者割合 13
1.3.1.2.2 検査時点別の血清補正 Ca 濃度 14
1.3.1.2.3 検査時点別の血清 intact PTH 濃度 18
1.3.1.2.4 検査時点別の血清 whole PTH 濃度 21
1.3.1.3 その他の評価（QOL） 24
1.3.1.4 部分集団の検討 25
1.3.2 薬物動態 33
1.3.3 安全性 34
1.4 結論 43

2.7.6 個々の試験のまとめ

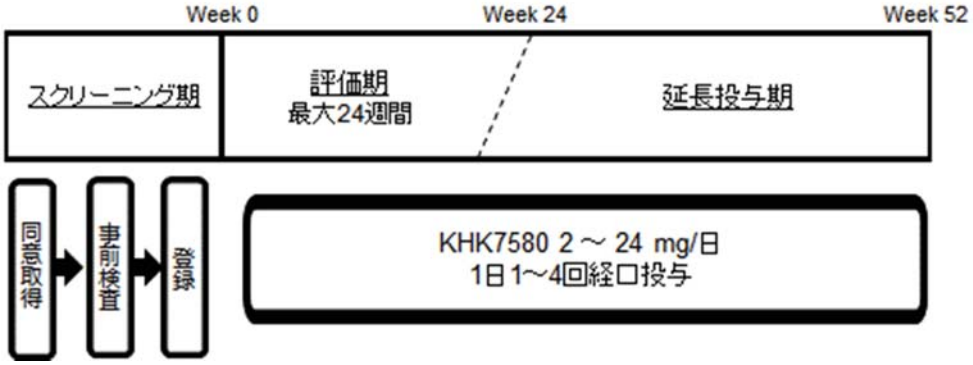
7580-101 試験の概略を一覧表にまとめ、Table 2.7.6-1 に示した。

Table 2.7.6-1 臨床試験の一覧表

試験番号 試験の種類 国内外	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量（計画時）	投与被験者数	投与期間	試験の進行状況・ 報告書の種類	試験報告書の添付場所
7580-101 第 III 相 国内	有効性、 安全性	非盲検 個体内用量調整	副甲状腺癌及び副甲状腺摘出術（PTx）不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症（PHPT）における高カルシウム（Ca）血症患者	KHK7580 2～24 mg（1 日投与量）を経口投与 開始用量：2 mg 1 日 1 回（事前検査の血清補正 Ca 濃度が 12.5 mg/dL を超えた被験者は2 mg 1 日 2 回で開始可能） 以降は、血清補正 Ca 濃度に応じて以下のいずれかの用法・用量に調整した。ただし、用法・用量の調整は原則 1 段階ずつとした。 （1）2 mg 1 日 1 回（1 日投与量 2 mg） （2）2 mg 1 日 2 回（1 日投与量 4 mg） （3）4 mg 1 日 2 回（1 日投与量 8 mg） （4）6 mg 1 日 2 回（1 日投与量 12 mg） （5）6 mg 1 日 3 回（1 日投与量 18 mg） （6）6 mg 1 日 4 回（1 日投与量 24 mg）	18 名	52 週間	完了 完全な報告書	5.3.5.2-1

1 副甲状腺癌及び副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者を対象とした第 III 相非盲検臨床試験（試験番号：7580-101）（5.3.5.2-1）

1.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	副甲状腺癌及び副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者を対象とした KHK7580 の個体内用量調整試験
実施国（施設数）	日本（14）
治験期間	2017 年 10 月 11 日～2019 年 4 月 19 日
治験の目的	主要目的 副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者を対象に KHK7580 を最大 24 週間経口投与したときの有効性を検討する。 副次目的 副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者を対象に KHK7580 を長期経口投与した際の安全性及び有効性を検討する。
開発フェーズ	第 III 相
試験方法	本治験は副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者を対象に、非盲検下で KHK7580 を 52 週間経口投与する、多施設共同、個体内用量調整試験とした。治験デザインの概略図を Figure 1.1-1 に示した。本治験は、同意取得から治験薬投与開始までのスクリーニング期、治験薬投与開始から最大 24 週間の評価期、その後の Week 52 までの延長投与期より構成された。 Figure 1.1-1 治験デザインの概略図  治験責任医師等は文書による同意取得後に事前検査を実施し、適格性が確認された被験者を治験薬投与開始前までに登録した。登録後、治験薬投与開始日（Day 1）を Week 0 とし、治験薬 2 mg 1 日 1 回（1 日投与量 2 mg）から投与を開始した。ただし、事前検査の血清補正 Ca 濃度が 12.5 mg/dL を超えた被験者は治験薬 2 mg を 1 日 2 回（1 日投与量 4 mg）から投与を開始することを可とした。以降は血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下になるよう、被験者ごとに規定の用量調整基準に従って治験薬の用法・用量を調整し、2 mg 1 日 1 回（1 日投与量 2 mg）～6 mg 1 日 4 回（1 日投与量 24 mg）を連日経口投与した。 Week 24 までに血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持された被験者は、その時点で延長投与期に移行した。また、その他の被験者のうち、Week 24 に治験責任医師等が延長投与期への移行に問題がないと判断した被験者も、延長投与期に移行した。治験薬投与期間は、評価期と延長投与期を合わせて 52 週間と

項目	内容
	した。なお、治験責任医師等の判断により延長投与期に移行しない被験者は評価期終了時点で治験を終了した。 被験者は、評価期に 2 週間に 1 回来院した。延長投与期は評価期終了後、Week 8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52 は必ず来院して規定検査を実施し、増量又は休薬後の再開をした場合は、その 2 週後をそれぞれ増量又は休薬再開後来院日として必ず来院し規定検査を実施した。
被験者数	**計画時** 治験薬投与被験者として 10 名以上（副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者各 1 名以上） **設定根拠** 国内の副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者は少数であり、治験実施可能性の観点から目標被験者数を 10 名以上（副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者それぞれ 1 名以上）と設定した。被験者数が 10 名の場合、主要評価項目である「評価期における血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持された被験者割合」に関して、期待される達成割合を 70%、閾値割合を 11%と仮定したときに、95%信頼区間の下限が、閾値割合を上回る確率が 90%以上を確保できる。 **解析時** 最大の解析対象集団（FAS）： 治験薬投与被験者として 18 名 （副甲状腺癌患者 3 名、PTx 不能又は術後再発の PHPT 患者 15 名） 安全性解析対象集団： 治験薬投与被験者として 18 名 （副甲状腺癌患者 3 名、PTx 不能又は術後再発の PHPT 患者 15 名） 薬物動態解析対象集団： 治験薬投与被験者として 18 名 （副甲状腺癌患者 3 名、PTx 不能又は術後再発の PHPT 患者 15 名）
対象被験者	同意取得時に 20 歳以上の副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者で、事前検査時の血清補正 Ca 濃度が 11.3 mg/dL を超えている患者。
使用薬剤	KHK7580：2 mg 錠（ロット番号：[redacted]）
用法・用量、投与期間	**用法・用量** KHK7580 2 mg 1 日 1 回（1 日投与量 2 mg）から投与を開始した。ただし事前検査の血清補正 Ca 濃度が 12.5 mg/dL を超えている被験者は KHK7580 2 mg 1 日 2 回（1 日投与量 4 mg）から開始した。以降は治験終了又は中止まで規定の用量調整基準に従って投与量を調整し、（1）～（6）のいずれかの用法・用量で KHK7580 を連日経口投与し、それ以外の用法・用量の投与は禁止した。 （1）2 mg 1 日 1 回（1 日投与量 2 mg） （2）2 mg 1 日 2 回（1 日投与量 4 mg） （3）4 mg 1 日 2 回（1 日投与量 8 mg） （4）6 mg 1 日 2 回（1 日投与量 12 mg） （5）6 mg 1 日 3 回（1 日投与量 18 mg） （6）6 mg 1 日 4 回（1 日投与量 24 mg）

項目	内容
	【用量調整基準】 増量基準 増量は原則規定来院日に行うこととした。以下の基準をすべて満たす場合は上記の（1）～（6）の投与量、投与方法に従い 1 段階ずつ増量した。 • 来院時の血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL を超えている場合 • 現在の用量が 2 週間以上投与されている場合 • 治験責任医師等が増量を行う上で被験者の安全に問題がないと判断できる場合 減量基準 有害事象の発現等により治験責任医師等が減量すべきと判断した場合には減量することとした。治験薬の減量幅は原則 1 段階ずつとするが、治験責任医師等が必要と判断した場合は、それ以上の減量も可とした。その場合でも、減量の下限は 2 mg 1 日 1 回（1 日投与量 2 mg）までとした。2 mg 1 日 1 回（1 日投与量 2 mg）投与時に減量すべきと判断した場合は休薬とした。 減量後の増量 減量後の最初に行う増量は原則規定来院日に行うこととした。治験責任医師等が増量可能と判断した際に増量できることとした。増量は原則 1 段階とするが、治験責任医師等が必要と判断した場合は、減量直前までの用法・用量であれば 1 段階を超える増量も可とした。 **投与期間** 評価期及び延長投与期で合計 52 週間 KHK7580 を投与する計画とした。 治験薬投与開始後、血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持されるまで（最大 24 週間）を評価期とし、以降、Week 52 までを延長投与期とした。
評価項目	**有効性** **主要評価項目** 評価期における血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持された被験者数及び被験者割合 **副次評価項目** • 評価期における血清補正 Ca 濃度がベースラインから 1.0 mg/dL 以上低下し、低下が 2 週間維持された被験者数及び被験者割合 • 検査時点別の血清補正 Ca 濃度 • 検査時点別の intact 副甲状腺ホルモン（PTH）濃度 • 検査時点別の whole PTH 濃度 **薬物動態** • 血漿中 KHK7580 濃度 • 薬物動態パラメータ（t_{max} 及び C_{max}） **安全性** • 有害事象及び副作用の有無とその内容 • 臨床検査値 • バイタルサイン **その他** • QOL 評価（EQ-5D-5L）
統計手法	特に断りのない限り、カテゴリカルデータは頻度と割合で、連続データは基本統計量で要約した。基本統計量は被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、

項目	内容
	最大値を算出した。 **有効性の解析**： 主要評価 • 評価期における血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持された被験者数、被験者割合及び正確な 95%信頼区間を算出した。なお、正確な 95%信頼区間の下限が閾値割合 11%を上回るか否かを有効性の判断基準とした。 副次評価 • 評価期における血清補正 Ca 濃度がベースラインから 1.0 mg/dL 以上の低下が 2 週間維持された被験者数、被験者割合及び正確な両側 95%信頼区間を算出した。 • 検査時点別に血清補正 Ca 濃度の実測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。 • 検査時点別に intact PTH 濃度の実測値及びベースラインからの変化率の基本統計量を算出した。 • 検査時点別に whole PTH 濃度の実測値及びベースラインからの変化率の基本統計量を算出した。 **安全性の解析**： 治験薬投与開始後に発現したすべての有害事象及び副作用を対象として、内容別の発現被験者数を集計し、発現割合を算出した。内容別の発現割合の集計では、MedDRA version 21.1 の PT 及び SOC 別に実施した。また、重症度別、発現時投与量別、発現時期別の集計も同様に実施した。 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の事象のうち、治験薬投与を中止、休薬又は減量したすべての有害事象を「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、最悪重症度で集計した。 臨床検査項目、バイタルサインの計量値検査項目については、評価時点別に基本統計量を算出し、個別被験者の推移図を作成した。 **薬物動態の解析**： 血漿中 KHK7580 濃度については、採血時点ごとの基本統計量を算出した。また、薬物動態パラメータ（t_{max} 及び C_{max}）を被験者ごとに算出し、基本統計量を算出した。なお、本治験においては、投与後 0.5、1、2 及び 3 時間までの時点における最高血漿中濃度を C_{max}、最高血漿中濃度到達時間を t_{max} とした。 **その他**： EQ-5D-5L の結果を一覧に示した。

1.2 治験対象被験者

副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者

1）被験者の内訳

本治験の被験者の内訳を Table 1.2-1 に示した。

本治験への参加について文書による同意を得た被験者 28 名のうち、適格となった 18 名に治験薬が投与された。登録不適格と判定された理由とその被験者数（重複あり）は、選択基準の「事前検査における血清補正 Ca 濃度が 11.3 mg/dL を超えている患者」に合致しなかった被験者が 10 名、除外基準の「その他、治験責任医師等が本治験への参加に対して好ましくないと判断した患者」に合致した被験者が 2 名であった。

治験薬投与後に 3 名（16.7%）が治験を中止した。治験薬投与開始後、評価期に 2 名（被験者番号：[redacted]-03、[redacted]-01）が治験を中止したため、18 名中 16 名が評価期を完了した。また、Week 24 前に延長投与期に移行した 1 名（被験者番号：[redacted]-03）が中止したため、治験を完了したのは 15 名であった（5.3.5.2-1 Listing 16.2.1-1）。中止理由は、中止基準の「被験者より中止の申し出があった場合」、「有害事象が発現し、治験責任医師等が中止すべきと判断した場合」、「その他、治験責任医師等が中止すべきであると判断した場合」が各 1 名であった。時期別では、Week 8～15 に中止した被験者が 1 名、Week 16～23 に中止した被験者が 2 名であった。

Table 1.2-1 被験者の内訳（FAS、安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団）

	Total	
	n	(%)
Consented	28	
Ineligible for enrollment	10	
Inclusion Criterion 4	10	
Exclusion Criterion 13	2	
Enrolled	18	
Discontinued before the first investigational product	0	
Received at least 1 dose of investigational product	18	(100.0)
Discontinued after the first investigational product	3	(16.7)
Reason for discontinuation		
Patient's proposal	1	
Occurrence of an adverse event	1	
Investigator's decision	1	
Discontinuation by period		
Week 0 - 7	0	
Week 8 - 15	1	
Week 16 - 23	2	
Week 24 - 31	0	
Week 32 - 39	0	
Week 40 - 52	0	
In prolongation period	16	(88.9)
Completed	15	(83.3)

Percentages are based on the number of subjects Enrolled.
Discontinuation by period is the actual period based on start date of first investigational product.
Inclusion Criterion 4: 事前検査における血清補正 Ca 濃度が 11.3 mg/dL を超えている患者
Exclusion Criterion 13: その他、治験責任医師等が本治験への参加に対して好ましくないと判断した患者
Completed: Week 52 の検査を完了した被験者
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1-1.1.1

2）人口統計学的特性及び他の基準値

解析対象集団である FAS 及び安全性解析対象集団（同一集団）18 名の人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 1.2-2 に示した。

性別は、男性が 5 名（27.8%）、女性が 13 名（72.2%）であった。年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は 62.2±11.9 歳であり、BMI は 22.82±3.11 kg/m^2 であった。

原疾患は、PTx 不能の PHPT が最も多く、13 名（72.2%）であり、次いで副甲状腺癌が 3 名（16.7%）、術後再発の PHPT が 2 名（11.1%）であった。事前検査前にシナカルセト塩酸塩を投与されたことがある被験者は 13 名であり、その 1 日あたりの投与量は 81.5±71.3 mg であった。

ベースラインの血清補正 Ca 濃度は 11.73±0.84 mg/dL であった。ベースラインの intact PTH 濃度の中央値は 140.5 pg/mL であった。

Table 1.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（FAS、安全性解析対象集団、薬物動態解析集団）

Parameter (unit)		KHK7580 N = 18
Sex	Female	13 (72.2)
	Male	5 (27.8)
Age (yrs)	n	18
	Mean	62.2
	SD	11.9
	Min	32
	Median	64.0
	Max	81
	<65	11 (61.1)
	>=65	7 (38.9)
Weight (kg)	n	18
	Mean	56.23
	SD	8.69
	Min	43.3
	Median	57.45
	Max	71.2
Height (cm)	n	18
	Mean	156.84
	SD	4.84
	Min	149.7
	Median	156.50
	Max	164.6
BMI (kg/m^2)	n	18
	Mean	22.82
	SD	3.11
	Min	17.6
	Median	23.85
	Max	28.3
Corrected calcium (mg/dL)	n	18
	Mean	11.73
	SD	0.84
	Min	10.6
	Median	11.65
	Max	13.6
Parathyroid Hormone, Intact (pg/mL)	n	18
	Mean	507.7
	SD	1409.8
	Min	45
	Median	140.5
	Max	6140
Primary Disease	Parathyroid Carcinoma	3 (16.7)
	Unable to Undergo Parathyroidectomy	13 (72.2)
	Relapse after Parathyroidectomy	2 (11.1)
Occurrence of pharmacotherapy for Primary Disease	N	15 (83.3)
	Y	3 (16.7)

Table 1.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（FAS、安全性解析対象集団、薬物動態解析集団） (Continued)

Parameter (unit)		KHK7580 N = 18
Occurrence of PTx	N	12 (66.7)
	Y	6 (33.3)
Occurrence of parathyroid intervention therapy	N	18 (100.0)
	Y	0
Last Cinacalcet hydrochloride before screening (taken or not)	N	5 (27.8)
	Y	13 (72.2)
Last Cinacalcet hydrochloride before screening (total daily dose (mg))	n	13
	Mean	81.5
	SD	71.3
	Min	25
	Median	50.0
	Max	275

The percentage is shown in the parenthesis.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1-1.3.1

1.3 試験結果

1.3.1 有効性

本項では、特に断りのない限り、FAS を解析の対象集団とした。

1.3.1.1 主要評価項目

主要評価項目である、評価期における血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持された被験者数及び被験者割合を算出し、Table 1.3.1.1-1 に示した。

評価期における血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持された被験者数及び被験者割合（95%信頼区間）は、14 名及び 77.8%（52.4, 93.6%）であり、95%信頼区間の下限が、設定した閾値割合である 11%を上回ったことから、有効性が確認された。

主要評価項目を達成した被験者 14 名の評価期は 4～22 週間であった。この 14 名の評価期終了時の KHK7580 の用法・用量は、1 回 2 mg 1 日 2 回が 4 名（被験者番号：[redacted]-02、[redacted]-02、[redacted]-01、[redacted]-02）、1 回 4 mg 1 日 2 回が 5 名（被験者番号：[redacted]-03、[redacted]-01、[redacted]-01、[redacted]-01、[redacted]-02）、1 回 6 mg 1 日 2 回が 3 名（被験者番号：[redacted]-03、[redacted]-02、[redacted]-02）、1 回 6 mg 1 日 4 回が 2 名（被験者番号：[redacted]-01、[redacted]-01）であった（5.3.5.2-1 Listing 16.2.5-1）。

Table 1.3.1.1-1 評価期における血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持された被験者数及び被験者割合（FAS）

		KHK7580 N = 18
Corrected Calcium Level Maintained ≤ 10.3 mg/dL for 2 Weeks in the Evaluation Period	n	14
	%	77.8
	95% CI	(52.4, 93.6)

95% CI: Derived by Clopper-Pearson method. threshold: 11%
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.1

1.3.1.2 副次評価項目

1.3.1.2.1 評価期における血清補正 Ca 濃度がベースラインから 1.0 mg/dL 以上低下し、低下が 2 週間維持された被験者数及び被験者割合

評価期における血清補正 Ca 濃度がベースラインから 1.0 mg/dL 以上低下し、低下が 2 週間維持された被験者数及び被験者割合を Table 1.3.1.2-1 に示した。

評価期における血清補正 Ca 濃度がベースラインから 1.0 mg/dL 以上低下し、低下が 2 週間維持された被験者数及び被験者割合（95%信頼区間）は 12 名及び 66.7%（41.0, 86.7%）であった。

Table 1.3.1.2-1 評価期における血清補正 Ca 濃度がベースラインから 1.0 mg/dL 以上低下し、低下が 2 週間維持された被験者数及び被験者割合（FAS）

		KHK7580 N = 18
Change from Baseline in Corrected Calcium Level Maintained ≤ -1.0 mg/dL for 2 Weeks in the Evaluation Period	n	12
	%	66.7
	95% CI	(41.0, 86.7)

95% CI: Derived by Clopper-Pearson method
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.2

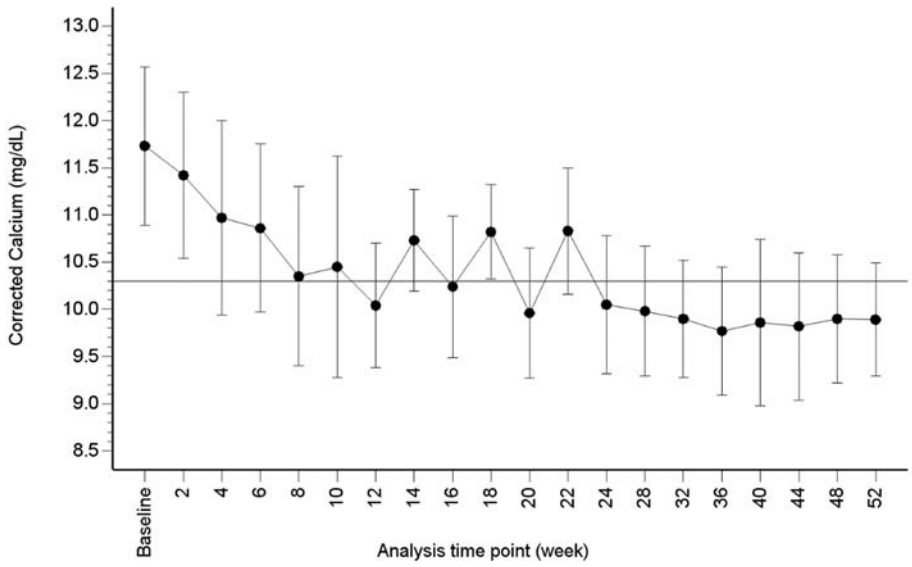
1.3.1.2.2 検査時点別の血清補正 Ca 濃度

検査時点別の血清補正 Ca 濃度の推移を Figure 1.3.1.2.2-1 に、ベースラインからの変化量の推移を Figure 1.3.1.2.2-2 に示した。また、検査時点別の血清補正 Ca 濃度を 5.3.5.2-1 Table 14.3.5-1 に、被験者ごとの血清補正 Ca 濃度の推移を 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.9.1 に、被験者ごとの血清補正 Ca 濃度のベースラインからの変化量の推移を 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.9.2 に、被験者ごとの血清補正 Ca 濃度を 5.3.5.2-1 Listing 16.2.6-1 に示した。

血清補正 Ca 濃度のベースライン値（平均値±標準偏差、以下同様）は、11.73±0.84 mg/dL であった。治験薬投与開始後、血清補正 Ca 濃度は緩徐に低下し、Week 12 には基準範囲上限（10.3 mg/dL）以下の 10.04±0.66 mg/dL となった。その後は 9.96～10.83 mg/dL で推移し、Week 24 では 10.05±0.73 mg/dL であった。Week 28 以降は 9.77～9.98 mg/dL で推移し、Week 52 では 9.89±0.60 mg/dL であった。ベースライン値からの変化量は、Week 8 で−1.0 mg/dL を超えて−1.38±0.77 mg/dL となり、Week 24 では−1.55±0.92 mg/dL であった。Week 28 以降は−1.62～−1.83 mg/dL で推移し、Week 52 では−1.71±0.52 mg/dL であった。

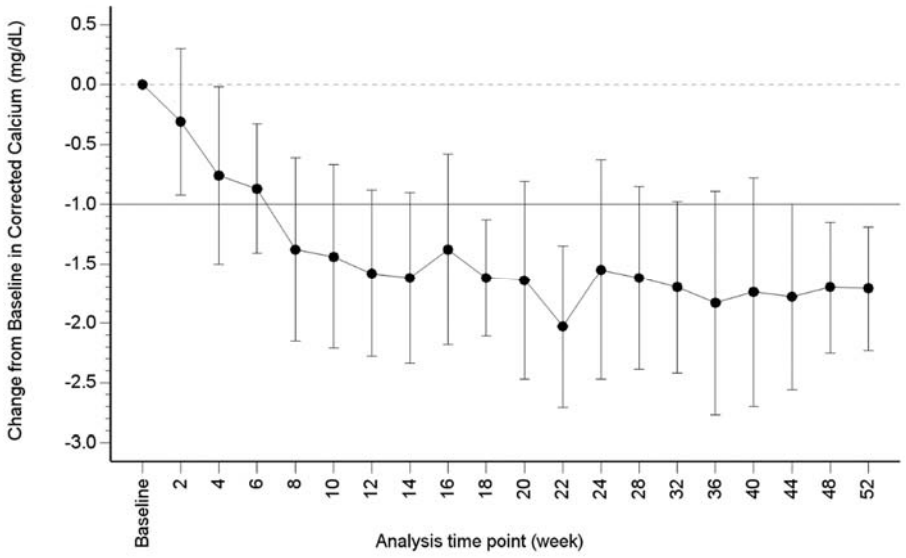
治験薬を投与された被験者 18 名のうち、Week 24 の血清補正 Ca 濃度がベースライン値よりも低かった被験者は 14 名であった。延長投与期に移行した 16 名の被験者のうち、Week 52 の血清補正 Ca 濃度がベースライン値よりも低かった被験者は 15 名であった。

Figure 1.3.1.2.2-1 血清補正 Ca 濃度（平均値±標準偏差）の推移（FAS）



Sidebar shows y = 10.3
Baseline - Week 8 (n=18), Week 10 (n=14), Week 12 (n=17), Week 14 (n=6), Week 16 (n=17), Week 18 (n=5), Week 20 (n=15), Week 22 (n=3), Week 24 - 52 (n=15)
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.3.1

Figure 1.3.1.2.2-2 血清補正 Ca 濃度のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）の推移（FAS）



Sidebar shows y = -1.0
Baseline - Week 8 (n=18), Week 10 (n=14), Week 12 (n=17), Week 14 (n=6), Week 16 (n=17), Week 18 (n=5), Week 20 (n=15), Week 22 (n=3), Week 24 - 52 (n=15)
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.3.2

被験者ごとの血清補正 Ca 濃度の詳細を以下に記した。

被験者番号：[redacted]-01（PTx 不能の PHPT）（原疾患、以下同様）

血清補正 Ca 濃度のベースライン値は 12.9 mg/dL であった。治験薬投与開始後、Week 6、Week 8 でベースライン値からそれぞれ 1.1 mg/dL、1.7 mg/dL 低下し、副次評価項目を達成した。Week 24 では 10.8 mg/dL であり、主要評価項目は達成せず、そのまま評価期を終了した。延長投与期では、10.9～11.2 mg/dL で推移し、Week 52 では 11.0 mg/dL であった。

被験者番号：[redacted]-01（PTx 不能の PHPT）

血清補正 Ca 濃度のベースライン値は 12.0 mg/dL であった。治験薬投与開始後、Week 12 及び Week 14 でベースライン値からそれぞれ 1.2 mg/dL 低下し、副次評価項目を達成した。Week 18 及び Week 20 で 10.2 mg/dL に低下したため、主要評価項目を達成し、評価期を終了した。延長投与期では、10.2～11.1 mg/dL で推移し、Week 52 では 10.4 mg/dL であった。

被験者番号：[redacted]-02（PTx 不能の PHPT）

血清補正 Ca 濃度のベースライン値は 10.9 mg/dL であった。治験薬投与開始後、Week 4、Week 6 でそれぞれ 10.3 mg/dL、10.2 mg/dL に低下したため、主要評価項目を達成し、評価期を終了した。延長投与期では、9.7～11.2 mg/dL で推移し、Week 52 では 10.0 mg/dL であった。

被験者番号：[redacted]-03（PTx 不能の PHPT）

血清補正 Ca 濃度のベースライン値は 11.8 mg/dL であった。治験薬投与開始後、Week 4 及び Week 6 でベースライン値から 1.3 mg/dL 低下し、副次評価項目を達成した。Week 8 及び Week 10 で 10.2 mg/dL に低下したため、主要評価項目を達成し、評価期を終了した。延長投与期では、9.7～10.5 mg/dL で推移し、Week 52 では 10.1 mg/dL であった。

被験者番号：[redacted]-01（PTx 不能の PHPT）

血清補正 Ca 濃度のベースライン値は 11.1 mg/dL であった。治験薬投与開始後、Week 10、Week 12 でそれぞれ 8.9 mg/dL、9.0 mg/dL となり、ベースライン値からそれぞれ 2.2 mg/dL、2.1 mg/dL 低下したため、主要評価項目及び副次評価項目を達成し、評価期を終了した。延長投与期では、9.0～9.9 mg/dL で推移し、Week 52 では 9.2 mg/dL であった。

被験者番号：[redacted]-03（PTx 不能の PHPT）

血清補正 Ca 濃度のベースライン値は 11.9 mg/dL であった。治験薬投与開始後、Week 2、Week 4 でベースライン値からそれぞれ 1.0 mg/dL、1.2 mg/dL 低下し、副次評価項目を達成した。Week 12、Week 14 でそれぞれ 9.5 mg/dL、9.8 mg/dL に低下したため、主要評価項目を達成し、評価期を終了した。その後は延長投与期に移行したが、Day 140 に被験者の申し出により治験を中止した。

被験者番号：[redacted]-01（PTx 不能の PHPT）

血清補正 Ca 濃度のベースライン値は 12.9 mg/dL であった。治験薬投与開始後、血清補正 Ca 濃度は低下し、Week 2、Week 4 でベースライン値からそれぞれ 1.3 mg/dL、1.4 mg/dL 低下し、副次評価項目を達成した。Week 20、Week 22 でそれぞれ 9.7 mg/dL、10.1 mg/dL に低下したため、主要評価項目を達成し、評価期を終了した。延長投与期では、9.0～10.2 mg/dL で推移し、Week 52 では 10.1 mg/dL であった。

被験者番号：[redacted]-02（PTx 不能の PHPT）

血清補正 Ca 濃度のベースライン値は 10.6 mg/dL であった。治験薬投与開始後、Week 8、Week 10 でそれぞれ 9.7 mg/dL、10.1 mg/dL に低下したため、主要評価項目を達成し、評価期を終了した。延長投与期では、9.5～10.7 mg/dL で推移し、Week 52 では 9.8 mg/dL であった。

被験者番号：[redacted]-01（術後再発の PHPT）

血清補正 Ca 濃度のベースライン値は 11.7 mg/dL であった。治験薬投与開始後、Week 2、Week 4 でベースライン値からそれぞれ 1.1 mg/dL、1.9 mg/dL 低下し、副次評価項目を達成した。Week 4、Week 6 でそれぞれ 9.8 mg/dL、9.7 mg/dL に低下したため、主要評価項目を達成し、評価期を終了した。延長投与期では、9.4～10.3 mg/dL で推移し、Week 52 では 9.7 mg/dL であった。

被験者番号：[redacted]-01（PTx 不能の PHPT）

血清補正 Ca 濃度のベースライン値は 11.8 mg/dL であった。治験薬投与開始後、Week 2 及び Week 4 でベースライン値から 1.3 mg/dL 低下し、副次評価項目を達成した。Week 8、Week 10 でそれぞれ 8.6 mg/dL、9.2 mg/dL に低下したため、主要評価項目を達成し、評価期を終了した。延長投与期では、8.2～10.1 mg/dL で推移し、Week 52 では 9.7 mg/dL であった。

被験者番号：[redacted]-01（副甲状腺癌）

血清補正 Ca 濃度のベースライン値は 12.8 mg/dL であった。治験薬投与開始後、Week 4 及び Week 6 でベースライン値から 1.7 mg/dL 低下し、副次評価項目を達成した。Week 24 では 10.6 mg/dL であり、主要評価項目は達成せず、そのまま評価期を終了した。延長投与期では、10.4～11.4 mg/dL で推移し、Week 52 では 11.0 mg/dL であった。

被験者番号：[redacted]-02（PTx 不能の PHPT）

血清補正 Ca 濃度のベースライン値は 11.0 mg/dL であった。治験薬投与開始後、Week 4、Week 6 でそれぞれ 9.6 mg/dL、10.2 mg/dL に低下したため、主要評価項目を達成し、評価期を終了した。延長投与期では、8.9～10.7 mg/dL で推移し、Week 52 では 10.0 mg/dL であった。

被験者番号：[redacted]-03（副甲状腺癌）

血清補正 Ca 濃度のベースライン値は 11.6 mg/dL であった。治験薬投与開始後、Week 10、Week 12 でベースライン値からそれぞれ 1.2 mg/dL、1.1 mg/dL 低下し、副次評価項目を達成した。

その後は 10.7～11.9 mg/dL で推移し、Day 138（Week 19）に有害事象のため、治験責任医師等が中止すべきと判断し、治験を中止した。

被験者番号：[redacted]-02（PTx 不能の PHPT）

血清補正 Ca 濃度はベースライン値 11.3 mg/dL であった。治験薬投与開始後、Week 10、Week 12 で 10.1 mg/dL、9.8 mg/dL に低下し、ベースライン値からそれぞれ 1.2 mg/dL、1.5 mg/dL 低下したため、主要評価項目及び副次評価項目を達成し、評価期を終了した。延長投与期では、9.5～10.3 mg/dL で推移し、Week 52 では 9.7 mg/dL であった。

被験者番号：[redacted]-01（副甲状腺癌）

血清補正 Ca 濃度のベースライン値は 13.6 mg/dL であった。治験薬投与開始後、血清補正 Ca 濃度は緩徐に低下し、Week 8 で 12.8 mg/dL となったが、Week 10 で上昇し、13.7 mg/dL となった。Day 76（Week 10）に、治験責任医師の判断で治験を中止した。

被験者番号：[redacted]-02（PTx 不能の PHPT）

血清補正 Ca 濃度のベースライン値は 10.9 mg/dL であった。治験薬投与開始後、Week 8 及び Week 10 で 10.1 mg/dL に低下したため、主要評価項目を達成し、評価期を終了した。延長投与期では、8.8～10.2 mg/dL で推移し、Week 52 では 8.8 mg/dL であった。

被験者番号：[redacted]-01（術後再発の PHPT）

血清補正 Ca 濃度のベースライン値は 11.0 mg/dL であった。治験薬投与開始後、Week 6、Week 8 でそれぞれ 10.3 mg/dL、10.0 mg/dL に低下したため、主要評価項目を達成し、評価期を終了した。延長投与期では、8.9～10.5 mg/dL で推移し、Week 52 では 9.6 mg/dL であった。

被験者番号：[redacted]-02（PTx 不能の PHPT）

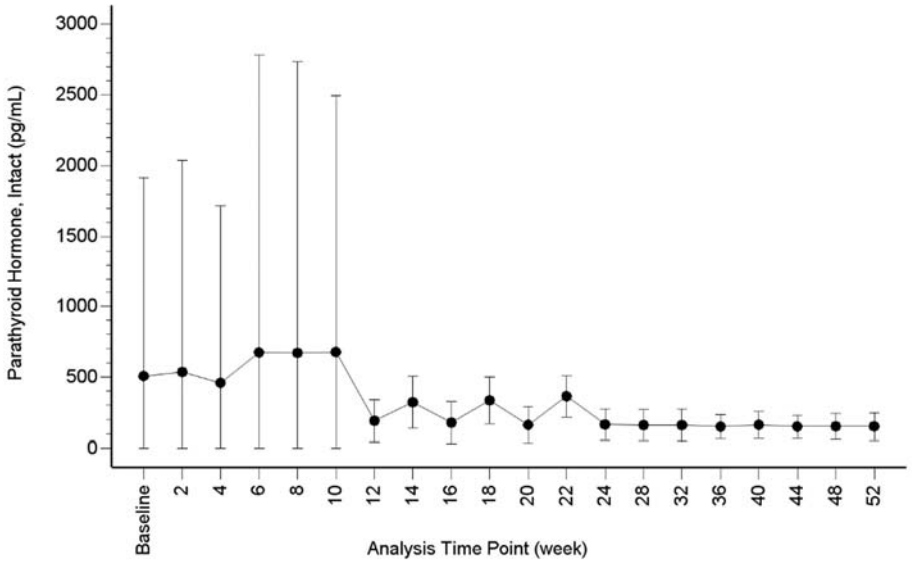
血清補正 Ca 濃度のベースライン値は 11.3 mg/dL であった。治験薬投与開始後、Week 8、Week 10 でそれぞれ 9.2 mg/dL、9.4 mg/dL に低下し、ベースライン値からそれぞれ 2.1 mg/dL、1.9 mg/dL 低下したため、主要評価項目及び副次評価項目を達成し、評価期を終了した。延長投与期では、8.9～9.6 mg/dL で推移し、Week 52 では 9.3 mg/dL であった。

1.3.1.2.3 検査時点別の血清 intact PTH 濃度

検査時点別の血清 intact PTH 濃度の推移を Figure 1.3.1.2.3-1 に、ベースラインからの変化率の推移を Figure 1.3.1.2.3-2 に示した。また、検査時点別の血清 intact PTH 濃度及び変化率の要約統計量を 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.4 に、被験者ごとの血清 intact PTH 濃度の推移を 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.9.1 に、被験者ごとの血清 intact PTH 濃度のベースラインからの変化率の推移を 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.9.3 に、被験者ごとの血清 intact PTH 濃度の一覧を 5.3.5.2-1 Listing 16.2.6-2 に示した。

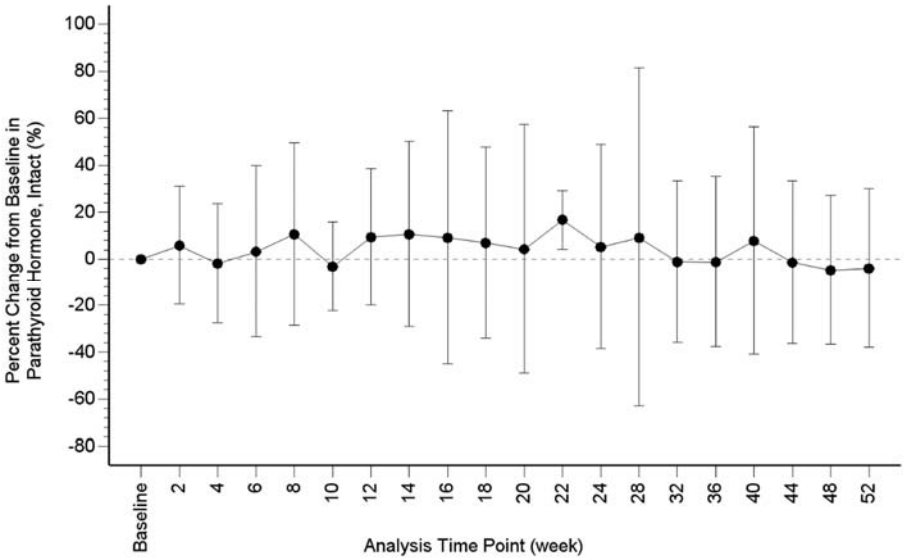
血清 intact PTH 濃度のベースラインの中央値は 140.5 pg/mL であった。副甲状腺癌患者の 1 名（被験者番号：[redacted]-01）で、血清 intact PTH 濃度が他の被験者と比較して顕著に高く、ベースライン値は 6140 pg/mL であった。当該被験者は、副甲状腺癌の悪化のため、Day 76（Week 10）に治験を中止した。当該被験者が中止した後、血清 intact PTH 濃度の中央値は Week 24 まで 111.0～303.0 pg/mL で推移した。Week 28 以降は 117.0～157.0 pg/mL で推移し、Week 52 での血清 intact PTH 濃度の中央値は 116.0 pg/mL、ベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は −3.90±33.89%であった。治験薬を投与した被験者 18 名のうち、評価期終了時の血清 intact PTH 濃度がベースライン値よりも低下した被験者は 8 名であった。延長投与期に移行した 16 名の被験者のうち、治験終了時の血清 intact PTH 濃度がベースライン値よりも低下した被験者は 12 名であった。

Figure 1.3.1.2.3-1 血清 intact PTH 濃度の推移（平均値±標準偏差）（FAS）



Baseline - Week 8 (n=18), Week 10 (n=14), Week 12 (n=17), Week 14 (n=6), Week 16 (n=17), Week 18 (n=5), Week 20 (n=15), Week 22 (n=3), Week 24 - 52 (n=15)
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.4.1

Figure 1.3.1.2.3-2 血清 intact PTH 濃度のベースライン値からの変化率の推移（平均値±標準偏差）（FAS）



Baseline - Week 8 (n=18), Week 10 (n=14), Week 12 (n=17), Week 14 (n=6), Week 16 (n=17), Week 18 (n=5), Week 20 (n=15), Week 22 (n=3), Week 24 - 52 (n=15)
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.4.2

被験者ごとの血清 intact PTH 濃度の詳細を以下に記した。

被験者番号：[redacted]-01（PTx 不能の PHPT）

血清 intact PTH 濃度のベースライン値は 240 pg/mL であった。その後は 247～287 pg/mL で推移し、評価期終了時（Week24）では 288 pg/mL であった。Week 28 以降は 188～241 pg/mL で推移し、Week 52 では 177 pg/mL であった。

被験者番号：[redacted]-01（PTx 不能の PHPT）

血清 intact PTH 濃度のベースライン値は 433 pg/mL であった。評価期終了時（Week 20）には 205 pg/mL に低下した。Week 24 以降は 187～281 pg/mL で推移し、Week 52 では 249 pg/mL であった。

被験者番号：[redacted]-02（PTx 不能の PHPT）

血清 intact PTH 濃度のベースライン値は 155 pg/mL であった。評価期終了時（Week 6）には 138 pg/mL に低下した。Week 8 以降は 116～173 pg/mL で推移し、Week 52 では 138 pg/mL であった。

被験者番号：[redacted]-03（PTx 不能の PHPT）

血清 intact PTH 濃度のベースライン値は 149 pg/mL であった。評価期終了時（Week 10）には 169 pg/mL に上昇した。Week 12 以降は 117～199 pg/mL で推移し、Week 52 では 143 pg/mL であった。

被験者番号：[redacted]-01（PTx 不能の PHPT）

血清 intact PTH 濃度のベースライン値は 121 pg/mL であった。評価期終了時（Week 12）には 109 pg/mL に低下した。Week 16 以降は 50～67 pg/mL で推移し、Week 52 では 90 pg/mL であった。

被験者番号：[redacted]-03（PTx 不能の PHPT）

血清 intact PTH 濃度のベースライン値は 132 pg/mL であった。評価期終了時（Week 14）には 105 pg/mL に低下した。Day 140 に被験者の申し出により治験を中止した。

被験者番号：[redacted]-01（PTx 不能の PHPT）

血清 intact PTH 濃度のベースライン値は 406 pg/mL であった。評価期終了時（Week 22）には 532 pg/mL に上昇した。Week 24 以降は 286～458 pg/mL で推移し、Week 52 では 398 pg/mL であった。

被験者番号：[redacted]-02（PTx 不能の PHPT）

血清 intact PTH 濃度のベースライン値は 162 pg/mL であった。評価期終了時（Week 10）には 173 pg/mL に上昇した。Week 12 以降は 137～180 pg/mL で推移し、Week 52 では 136 pg/mL であった。

被験者番号：[redacted]-01（術後再発の PHPT）

血清 intact PTH 濃度のベースライン値は 45 pg/mL であった。評価期終了時（Week 6）には 89 pg/mL に上昇した。Week 8 以降は 43～93 pg/mL で推移し、Week 52 では 68 pg/mL であった。

被験者番号：[redacted]-01（PTx 不能の PHPT）

血清 intact PTH 濃度のベースライン値は 52 pg/mL であった。評価期終了時（Week 10）は 51 pg/mL に低下した。Week 12 以降は 57～170 pg/mL で推移し、Week 52 では 98 pg/mL であった。

被験者番号：[redacted]-01（副甲状腺癌）

血清 intact PTH 濃度のベースライン値は 275 pg/mL であった。その後は 238～331 pg/m で推移し、評価期終了時（Week 24）は 290 pg/mL であった。Week 28 以降は 270～374 pg/mL で推移し、Week 52 では 324 pg/mL であった。

被験者番号：[redacted]-02（PTx 不能の PHPT）

血清 intact PTH 濃度のベースライン値は 118 pg/mL であった。評価期終了時（Week 6）には 144 pg/mL に上昇した。Week 8 以降は 87～165 pg/mL で推移し、Week 52 では 92 pg/mL であった。

被験者番号：[redacted]-03（副甲状腺癌）

血清 intact PTH 濃度のベースライン値は 262 pg/mL であった。その後は 239～397 pg/mL で推移し、Day 138（Week 19）に、有害事象のため、治験責任医師等が中止すべきと判断し、治験を中止した。

被験者番号：[redacted]-02（PTx 不能の PHPT）

血清 intact PTH 濃度のベースライン値は 101 pg/mL であった。評価期終了時（Week 12）は 107 pg/mL に上昇した。Week 16 以降は 67～100 pg/mL で推移し、Week 52 では 86 pg/mL であった。

被験者番号：[redacted]-01（副甲状腺癌）

血清 intact PTH 濃度のベースライン値は 6140 pg/mL であった。その後は 5480～9110 pg/mL で推移し、Day 76（Week 10）に副甲状腺癌の悪化のため、治験責任医師の判断で治験を中止した。

被験者番号：[redacted]-02（PTx 不能の PHPT）

血清 intact PTH 濃度のベースライン値は 119 pg/mL であった。評価期終了時（Week 10）は 110 pg/mL に低下した。Week 12 以降は 106～135 pg/mL で推移し、Week 52 では 101 pg/mL であった。

被験者番号：[redacted]-01（術後再発の PHPT）

血清 intact PTH 濃度のベースライン値は 108 pg/mL であった。評価期終了時（Week 8）は 63 pg/mL に低下した。Week 12 以降は 66～94 pg/mL で推移し、Week 52 では 73 pg/mL であった。

被験者番号：[redacted]-02（PTx 不能の PHPT）

血清 intact PTH 濃度のベースライン値は 121 pg/mL であった。評価期終了時（Week 10）には 101 pg/mL に低下した。Week 12 以降は 84～120 pg/mL で推移し、Week 52 では 116 pg/mL であった。

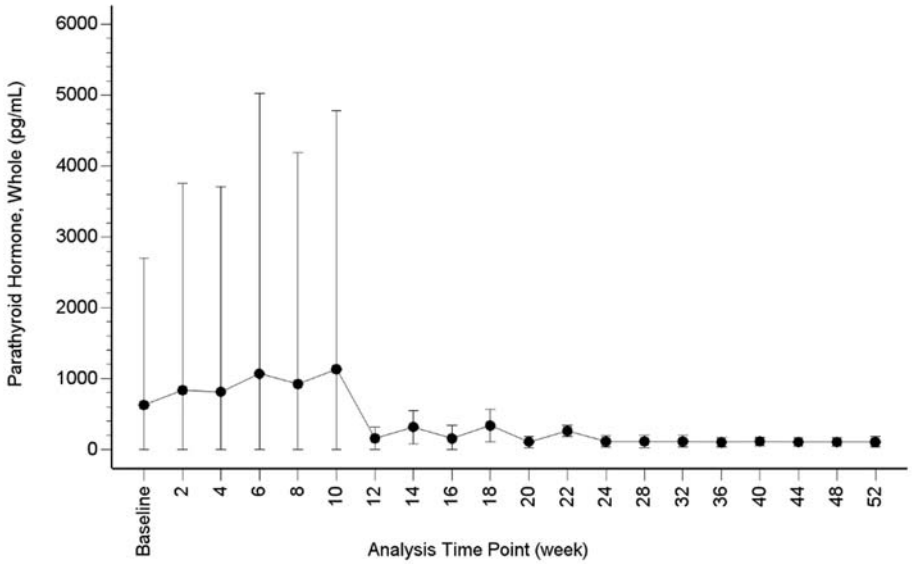
1.3.1.2.4 検査時点別の血清 whole PTH 濃度

検査時点別の血清 whole PTH 濃度の推移を Figure 1.3.1.2.4-1 に、ベースラインからの変化率の推移を Figure 1.3.1.2.4-2 に示した。また、検査時点別の血清 whole PTH 濃度及び変化率の要約統計量を 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.4 に、被験者ごとの血清 whole PTH 濃度の推移を 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.9.1 に、被験者ごとの血清 whole PTH 濃度のベースラインからの変化率の推移を 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.9.3 に、被験者ごとの血清 whole PTH 濃度の一覧を 5.3.5.2-1 Listing 16.2.6-2 に示した。

血清 whole PTH 濃度のベースラインの中央値は 106.0 pg/mL であった。副甲状腺癌患者の 1 名（被験者番号：[redacted]-01）で、血清 whole PTH 濃度が他の被験者と比較して顕著に高く、ベースライン値は 8900 pg/mL であった。当該被験者は、治験責任医師の判断で、Day 76（Week 10）に治験を中止した。当該被験者が中止した後、血清 whole PTH 濃度の中央値は Week 24 まで 72.7～262.0 pg/mL で推移した。Week 28 以降は 77.2～98.5 pg/mL で推移し、Week 52 での血清 whole PTH 濃度の中央値は 70.5 pg/mL、ベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は−0.34±41.17%であった。

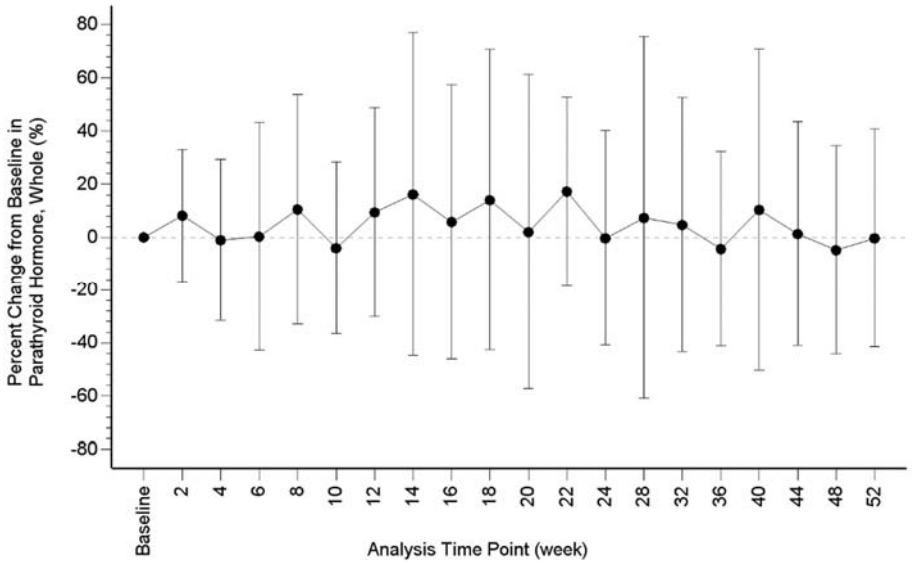
治験薬を投与した被験者 18 名のうち、評価期終了時の血清 whole PTH 濃度がベースライン値よりも低下した被験者は 10 名であった。延長投与期に移行した 16 名の被験者のうち、治験終了時の血清 whole PTH 濃度がベースライン値よりも低下した被験者は 11 名であった。

Figure 1.3.1.2.4-1 血清 whole PTH 濃度の推移（平均値±標準偏差）（FAS）



Baseline - Week 8 (n=18), Week 10 (n=14), Week 12 (n=17), Week 14 (n=6), Week 16 (n=17), Week 18 (n=5), Week 20 (n=15), Week 22 (n=3), Week 24 -52 (n=15)
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.4.1

Figure 1.3.1.2.4-2 血清 whole PTH 濃度のベースライン値からの変化率の推移（平均値±標準偏差）（FAS）



Baseline - Week 8 (n=18), Week 10 (n=14), Week 12 (n=17), Week 14 (n=6), Week 16 (n=17), Week 18 (n=5), Week 20 (n=15), Week 22 (n=3), Week 24 -52 (n=15)
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.4.2

被験者ごとの血清 whole PTH 濃度の詳細を以下に記した。

被験者番号：[redacted]-01（PTx 不能の PHPT）

血清 whole PTH 濃度のベースライン値は 238 pg/mL であった。その後は 196～265 pg/mL で推移し、評価期終了時（Week24）では 225 pg/mL であった。Week 28 以降は 146～198 pg/mL で推移し、Week 52 では 145 pg/mL であった。

被験者番号：[redacted]-01（PTx 不能の PHPT）

血清 whole PTH 濃度のベースライン値は 296 pg/mL であった。評価期終了時（Week 20）には 119 pg/mL に低下した。Week 24 以降は 106～158 pg/mL で推移し、Week 52 では 126 pg/mL であった。

被験者番号：[redacted]-02（PTx 不能の PHPT）

血清 whole PTH 濃度のベースライン値は 102 pg/mL であった。評価期終了時（Week 6）には 85 pg/mL に低下した。Week 8 以降は 73.2～117 pg/mL で推移し、Week 52 では 91.8 pg/mL であった。

被験者番号：[redacted]-03（PTx 不能の PHPT）

血清 whole PTH 濃度のベースライン値は 124 pg/mL であった。評価期終了時（Week 10）には 132 pg/mL に上昇した。Week 12 以降は 96.1～144 pg/mL で推移し、Week 52 では 116 pg/mL であった。

被験者番号：[redacted]-01（PTx 不能の PHPT）

血清 whole PTH 濃度のベースライン値は 92.2 pg/mL であった。評価期終了時（Week 12）には 82.8 pg/mL に低下した。Week 16 以降は 34.5～43.0 pg/mL で推移し、Week 52 では 61.5 pg/mL であった。

被験者番号：[redacted]-03（PTx 不能の PHPT）

血清 whole PTH 濃度のベースライン値は 119 pg/mL であった。評価期終了時（Week 14）には 77 pg/mL に低下した。Day 140 に被験者の申し出により治験を中止した。

被験者番号：[redacted]-01（PTx 不能の PHPT）

血清 whole PTH 濃度のベースライン値は 229 pg/mL であった。評価期終了時（Week 22）には 352 pg/mL に上昇した。Week 24 以降は 178～309 pg/mL で推移し、Week 52 では 239 pg/mL であった。

被験者番号：[redacted]-02（PTx 不能の PHPT）

血清 whole PTH 濃度のベースライン値は 110 pg/mL であった。評価期終了時（Week 10）には 94.4 pg/mL に低下した。Week 12 以降は 83.7～117 pg/mL で推移し、Week 52 では 96.3 pg/mL であった。

被験者番号：[redacted]-01（術後再発の PHPT）

血清 whole PTH 濃度のベースライン値は 32.9 pg/mL であった。評価期終了時（Week 6）には 65.6 pg/mL に上昇した。Week 8 以降は 25.8～64.7 pg/mL で推移し、Week 52 では 55.5 pg/mL であった。

被験者番号：[redacted]-01（PTx 不能の PHPT）

血清 whole PTH 濃度のベースライン値は 34.5 pg/mL であった。評価期終了時（Week 10）は 28.2 pg/mL に低下した。Week 12 以降は 40.8～110 pg/mL で推移し、Week 52 では 67.9 pg/mL であった。

被験者番号：[redacted]-01（副甲状腺癌）

血清 whole PTH 濃度のベースライン値は 206 pg/mL であった。治験薬投与開始後は上昇し、評価期終了時（Week 24）は 234 pg/mL であった。Week 28 以降は 209～295 pg/mL で推移し、Week 52 では 307 pg/mL であった。

被験者番号：[redacted]-02（PTx 不能の PHPT）

血清 whole PTH 濃度のベースライン値は 80.6 pg/mL であった。評価期終了時（Week 6）には 86.4 pg/mL に上昇した。Week 8 以降は 48.2～123 pg/mL で推移し、Week 52 では 63.6 pg/mL であった。

被験者番号：[redacted]-03（副甲状腺癌）

血清 whole PTH 濃度のベースライン値は 498 pg/mL であった。その後は 463～804 pg/mL で推移し、Day 138（Week 19）に、有害事象のため、治験責任医師等が中止すべきと判断し、治験を中止した。

被験者番号：[redacted]-02（PTx 不能の PHPT）

血清 whole PTH 濃度のベースライン値は 78.2 pg/mL であった。評価期終了時（Week 12）は 69.3 pg/mL に低下した。Week 16 以降は 49.4～68.7 pg/mL で推移し、Week 52 では 68.0 pg/mL であった。

被験者番号：[redacted]-01（副甲状腺癌）

血清 whole PTH 濃度のベースライン値は 8900 pg/mL であった。その後は 12400～16900 pg/mL で推移し、Day 76（Week 10）に治験責任医師の判断で治験を中止した。

被験者番号：[redacted]-02（PTx 不能の PHPT）

血清 whole PTH 濃度のベースライン値は 74.5 pg/mL であった。評価期終了時（Week 10）は 75.3 pg/mL に上昇した。Week 12 以降は 69.1～108 pg/mL で推移し、Week 52 では 63.2 pg/mL であった。

被験者番号：[redacted]-01（術後再発の PHPT）

血清 whole PTH 濃度のベースライン値は 68.8 pg/mL であった。評価期終了時（Week 8）は 52.4 pg/mL に低下した。Week 12 以降は 47.0～66.9 pg/mL で推移し、Week 52 では 61.8 pg/mL であった。

被験者番号：[redacted]-02（PTx 不能の PHPT）

血清 whole PTH 濃度のベースライン値は 74.8 pg/mL であった。評価期終了時（Week 10）には 71.2 pg/mL に低下した。Week 12 以降は 55.2～80.8 pg/mL で推移し、Week 52 では 70.5 pg/mL であった。

1.3.1.3 その他の評価（QOL）

被験者ごとの EQ-5D-5L の結果は 5.3.5.2-1 Listing 14.3.4-2 に示した。

被験者に対し、移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込みの 5 つの質問を行い、No problems、Slight problems、Moderate problems、Severe problems、Unable の 5 段階で被験者の QOL を評価した。

Week 0 では、2 名（被験者番号：[redacted]-01、[redacted]-02）で痛み／不快感が Moderate problems であったが、他の被験者ではいずれの質問に対しても No problems 又は Slight problems であった。

治験期間を通して、被験者の QOL は大きく変動しなかった。5 つの質問の QOL が Week 0 と Week 52（又は中止時）で変化しなかった被験者は 18 名中 7 名であった。Week 52（又は中止時点）で、5 つの質問のいずれかの QOL が Week 0 から 1 段階改善した被験者は 6 名、2 段階改善

した被験者は 1 名（被験者番号：[redacted]-01）であった。[redacted]-01 は、痛み／不快感が Week 0 の時点で Moderate problems であったが、Week 52 で No problems に改善した。一方で、Week 52（又は中止時点）で、5 つの質問のいずれかの QOL が Week 0 から 1 段階悪化した被験者は 3 名、QOL が 2 段階以上悪化した被験者は 3 名（被験者番号：[redacted]-01、[redacted]-03、[redacted]-01）であった。[redacted]-01 は、Week 0 ではふだんの活動が No problems であったが、Week 52 では Moderate problems に悪化した。[redacted]-03 は、Week 0 では移動の程度、身の周りの管理、不安／ふさぎ込みが No problems、ふだんの活動及び痛み／不快感が Slight problems であったが、中止時点では移動の程度、身の周りの管理、ふだんの活動が Unable、痛み／不快感及び不安／ふさぎ込みが Severe problems に悪化した。当該被験者は Day 140 に合併症の尿路感染症の悪化により入院しており、同日に被験者の申し出により治験を中止した。[redacted]-01 は、移動の程度及び身の回りの管理が Week 0 でいずれも No problems であったが、中止時点でいずれも Moderate problems に悪化した。当該被験者は Day 76（Week 10）に、副甲状腺癌による高 Ca 血症のため、治験責任医師の判断で治験を中止しており、Week 10 における血清補正 Ca 濃度は 13.7 mg/dL であった。

1.3.1.4 部分集団の検討

原疾患別（副甲状腺癌、PTx 不能の PHPT、術後再発の PHPT）に検討を行った結果を以下に示す。原疾患別の被験者数は、治験薬を投与された被験者 18 名のうち、副甲状腺癌が 3 名（16.7%）、PTx 不能の PHPT が 13 名（72.2%）、術後再発の PHPT が 2 名（11.1%）であった。

主要評価項目である、評価期における血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持された被験者数は、原疾患別では、副甲状腺癌患者 3 名中 0 名、PTx 不能の PHPT 患者 13 名中 12 名、術後再発の PHPT 患者 2 名中 2 名であった（5.3.5.2-1 Listing 16.2.6-1）。

評価期における血清補正 Ca 濃度がベースラインから 1.0 mg/dL 以上低下し、低下が 2 週間維持された被験者数は、原疾患別では、副甲状腺癌患者 3 名中 2 名、PTx 不能の PHPT 患者 13 名中 9 名、術後再発の PHPT 患者 2 名中 1 名であった。

また、検査時点別の血清補正 Ca 濃度、血清 intact PTH 濃度、血清 whole PTH 濃度については、原疾患別（副甲状腺癌、PTx 不能の PHPT、術後再発の PHPT）の部分集団解析を行った。

<u>血清補正 Ca 濃度</u>

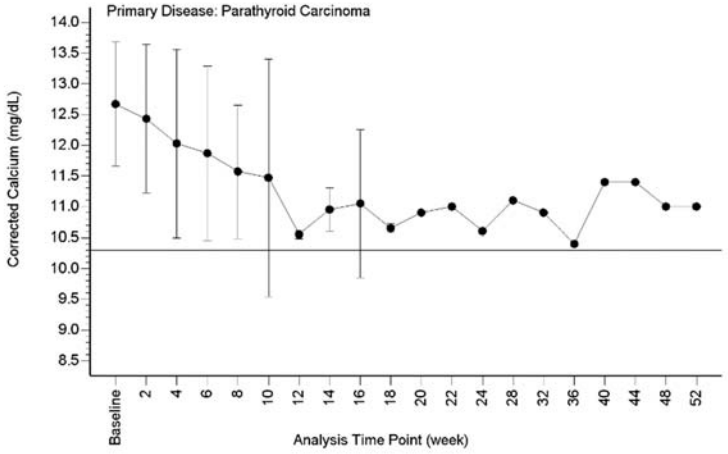
原疾患別の血清補正 Ca 濃度（平均値±標準偏差）の推移を Figure 1.3.1.4-1、ベースラインからの変化量の推移を Figure 1.3.1.4-2 に示した。また、検査時点別の血清補正 Ca 濃度と変化量は 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.7、被験者ごとの血清補正 Ca 濃度の推移は 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.10.1、被験者ごとの血清補正 Ca 濃度のベースラインからの変化量の推移は 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.10.2 に示した。

副甲状腺癌患者では、ベースラインの血清補正 Ca 濃度（平均値±標準偏差）は、12.67±1.01 mg/dL であった。治験薬投与開始後は緩徐に低下し、Week 10 で 11.47±1.93 mg/dL となった。Day 76（Week 10）、Day 138（Week 19）で各 1 名が中止となったため、その後は Week 12 から Week 18 まで 2 名の平均値で 10.55～11.05 mg/dL で推移した。Week 20 から Week 52 までは 1 名のみが継続しており、Week 20 から Week 24 までは 10.6～11.0 mg/dL、Week 28 以降は 10.4～11.4 mg/dL で推移し、Week 52 では 11.0 mg/dL であった。Week 24 でのベースラインからの変化量は−2.20 mg/dL 、Week 52 でのベースラインからの変化量は−1.80 mg/dL であった。

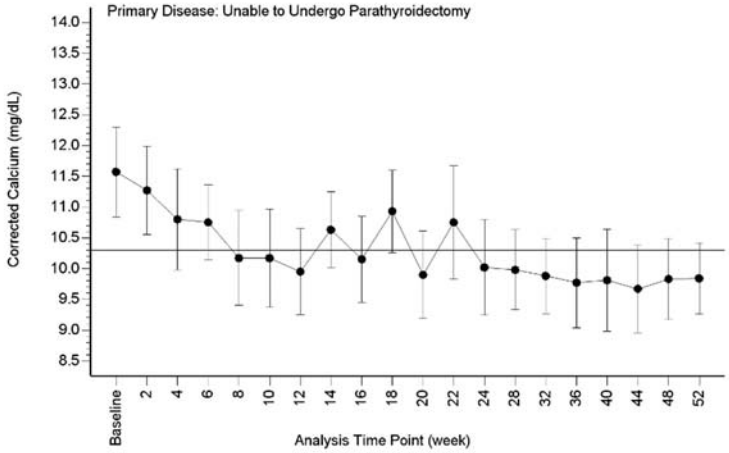
PTx 不能の PHPT 患者では、ベースラインの血清補正 Ca 濃度は、11.57±0.73 mg/dL であった。治験薬投与開始後は緩徐に低下し、Week 12 は 13 名の平均値で 9.95±0.70 mg/dL となった。その後は Week 24 まで 12 名又は 13 名の平均値で 9.90～10.15 mg/dL、Week 28 以降は 12 名の平均値で 9.67～9.98 mg/dL で推移し、Week 52 では 9.84±0.58 mg/dL であった。Week 24 でのベースラインからの変化量は−1.53±0.96 mg/dL、Week 52 でのベースラインからの変化量は−1.70±0.58 mg/dL であった。

術後再発の PHPT 患者では、ベースラインの血清補正 Ca 濃度は、11.35±0.49 mg/dL であった。治験薬投与開始後は緩徐に低下し、Week 8 で 9.70±0.42 mg/dL となった。その後は Week 24 まで 9.85～10.05 mg/dL、Week 28 以降は 9.40～9.95 mg/dL で推移し、Week 52 では 9.65±0.07 mg/dL であった。Week 24 でのベースラインからの変化量は−1.40±1.13 mg/dL、Week 52 でのベースラインからの変化量は−1.70±0.42 mg/dL であった。

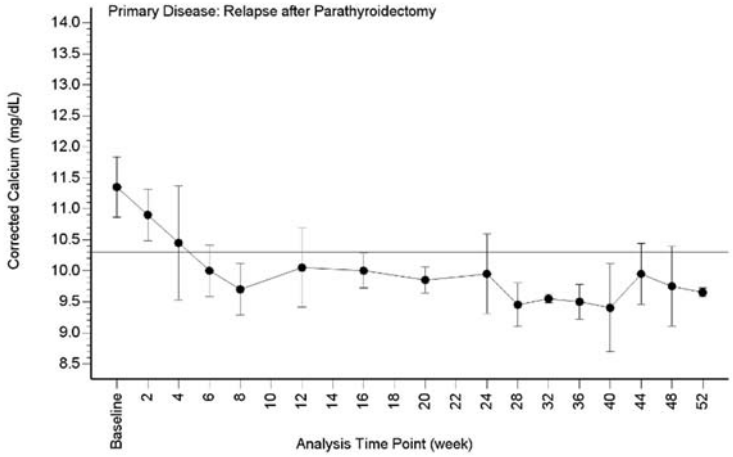
Figure 1.3.1.4-1　原疾患ごとの血清補正 Ca 濃度の推移（平均値±標準偏差）（FAS）



Sidebar shows y = 10.3
Baseline - Week 10 (n=3), Week 12 -18 (n=2), Week 20 -Week 52 (n=1)

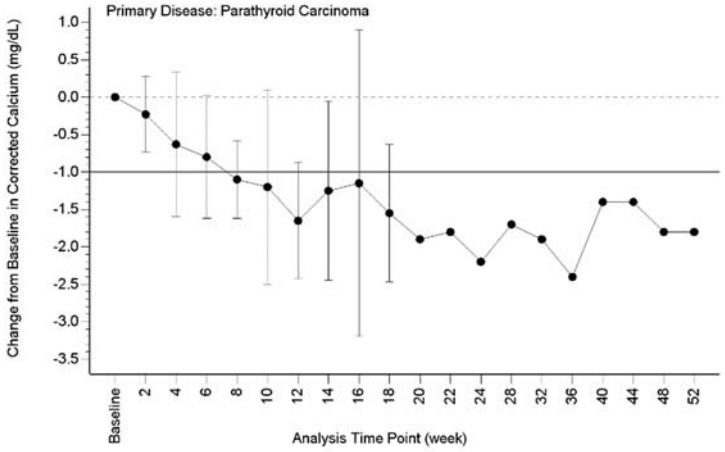


Sidebar shows y = 10.3
Baseline - Week 8, 12, 16 (n=13), Week 10 (n=11), Week 14 (n=4), Week 18 (n=3), Week 20 (n=12), Week 22 (n=2), Week 24 - 52 (n=12)

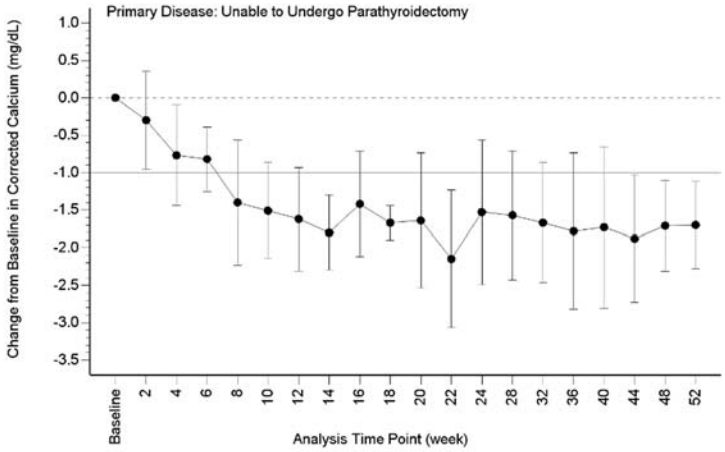


Sidebar shows y = 10.3
Baseline - Week 52 (n=2)
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.7.1

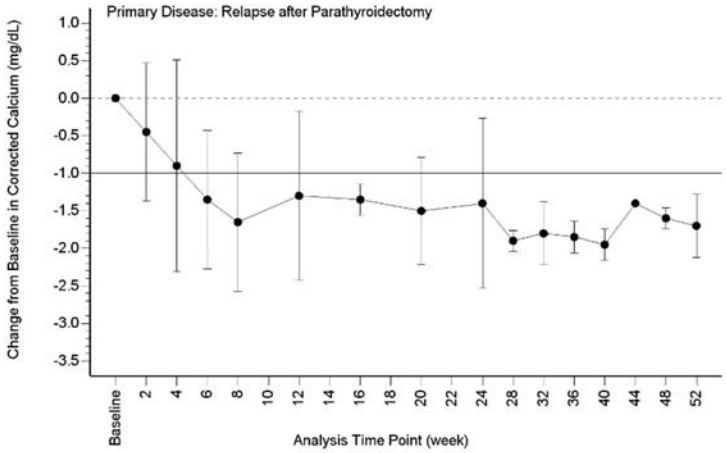
Figure 1.3.1.4-2 原疾患ごとの血清補正 Ca 濃度のベースラインからの変化量の推移（平均値±標準偏差）（FAS）



Sidebar shows y = −1.0
Baseline - Week 10 (n=3), Week 12 -18 (n=2), Week 20 -Week 52 (n=1)



Sidebar shows y = −1.0
Baseline - Week 8, 12, 16 (n=13), Week 10 (n=11), Week 14 (n=4), Week 18 (n=3), Week 20 (n=12), Week 22 (n=2), Week 24 - 52 (n=12)



Sidebar shows y = −1.0
Baseline - Week 52 (n=2)
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.7.2

血清 intact PTH 濃度及び血清 whole PTH 濃度

原疾患別の、血清 intact PTH 濃度、血清 whole PTH 濃度のベースラインからの変化率の推移をそれぞれ Figure 1.3.1.4-3、Figure 1.3.1.4-4 に、血清 intact PTH 濃度、血清 whole PTH 濃度の推移を 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.8.1 に示した。また、検査時点別の血清 intact PTH 濃度及び血清 whole PTH 濃度と変化率は 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.8、被験者ごとの血清 intact PTH 濃度及び血清 whole PTH 濃度の推移は 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.10.1、被験者ごとの血清 intact PTH 濃度及び血清 whole PTH 濃度のベースラインからの変化率の推移は 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.10.3 に示した。

副甲状腺癌患者では、ベースラインの血清 intact PTH 濃度の中央値は 275.0 pg/mL であった。血清 intact PTH 濃度が顕著に高かった被験者 1 名（被験者番号：[redacted]-01）が中止した後、2 名の血清 intact PTH 濃度の中央値は、Week 12 から Week 18 まで 300.5～346.5 pg/mL で推移した。Day 138（Week 19）で更に 1 名が中止した。残りの 1 名の血清 intact PTH 濃度は、Week 20 から Week 24 までは 281～296 pg/mL、Week 28 以降は 270～374 mg/dL で推移し、Week 52 では 324 mg/dL であった。ベースラインからの変化率は Week 2 から Week 10 が 3 名の平均値で−10.99～21.16%、Week 12 から Week 18 が 2 名の平均値で 12.21～29.32%で推移した。Week 20 から Week 52 が 1 名で、Week 20 から Week 24 までは 2.18～7.64%、Week 28 以降は−1.82～36.00%で推移し、Week 52 では 17.82%であった。

副甲状腺癌患者のベースラインの血清 whole PTH 濃度の中央値は 498.0 pg/mL であった。血清 whole PTH 濃度が顕著に高かった被験者 1 名（被験者番号：[redacted]-01）が中止した後、Week 12 から Week 18 は 429.0～496.5 pg/mL で推移した。Day 138（Week 19）で更に 1 名が中止した。残りの 1 名の血清 whole PTH 濃度は、Week 20 から Week 24 までは 220～238 pg/mL、Week 28 以降は 209～307 pg/mL で推移し、Week 52 では 307 pg/mL であった。ベースラインからの変化率は Week 2 から Week 10 が 3 名の平均値で 6.88～32.91%、Week 12 から Week 18 が 2 名の平均値で 23.62～32.84%で推移した。Week 20 から Week 52 が 1 名で、Week 20 から Week 24 までは 6.80～15.53%、Week 28 以降は 1.46～49.03%で推移し、Week 52 では 49.03%であった。

PTx 不能の PHPT 患者では、ベースラインの血清 intact PTH 濃度の中央値は 132.0 pg/mL であった。その後は Week 24 まで 11 名から 13 名の中央値で 123.0～143.0 pg/mL で推移し、Week 28 以降は 12 名の中央値で 123.0～158.0 pg/mL で推移した。Week 52 の 12 名の中央値は 126.0 pg/mL であった。ベースラインからの変化率は Week 24 までは 11 名から 13 名の平均値で−5.59～6.28%で推移し、Week 28 以降は 12 名の平均値で−9.43～3.66%で推移した。Week 52 の 12 名の平均値は−7.92%であった。

PTx 不能の PHPT 患者のベースラインの血清 whole PTH 濃度の中央値は 102.0 pg/mL であった。その後は Week 24 まで 11 名から 13 名の中央値で 75.3～99.7 pg/mL で推移し、Week 28 以降は 12 名の中央値で 81.2～101.6 pg/mL で推移した。Week 52 では 100.7 pg/mL であった。ベースラインからの変化率は Week 24 までは 11 名から 13 名の平均値で−14.17～2.62%で推移し、Week 28 以降は 12 名の平均値で−11.91～4.89%で推移した。Week 52 では−9.38%であった。

術後再発の PHPT 患者では、ベースラインの血清 intact PTH 濃度の中央値は 76.5 pg/mL であった。その後は Week 24 まで 75.0～87.0 で推移し、Week 28 以降は 57.0～88.5 pg/mL で推移した。Week 52 では 70.5 pg/mL であった。ベースラインからの変化率の平均値は Week 24 までは 25.56～40.37%で推移し、Week 28 以降は−19.35～35.74%で推移した。Week 52 では 9.35%であった。

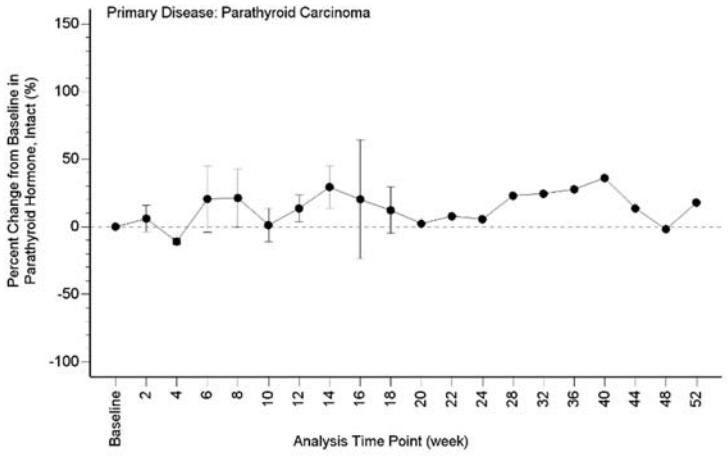
術後再発の PHPT 患者のベースラインの血清 whole PTH 濃度の中央値は 50.9 pg/mL であった。その後は Week 24 まで 54.5～65.0 pg/mL で推移し、Week 28 以降は 41.7～62.5 pg/mL で推移した。

Week 52 では 58.7 pg/mL であった。ベースラインからの変化率の平均値は Week 24 までは 25.02～45.12%で推移し、Week 28 以降は−19.00～36.77%で推移した。Week 52 では 29.26%であった。

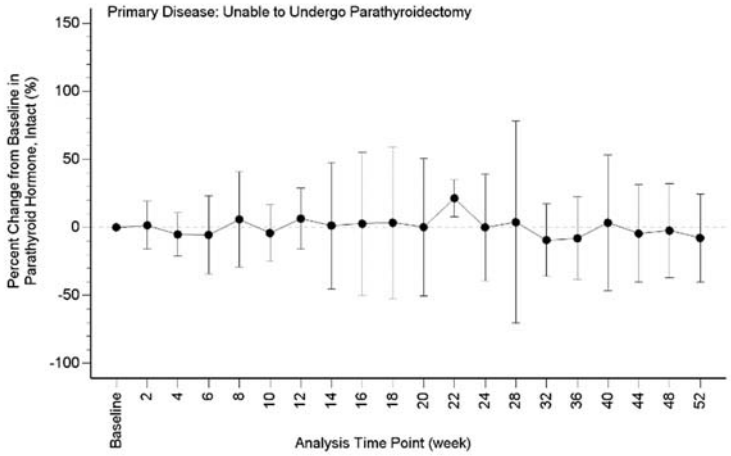
治験薬を投与した被験者 18 名のうち、評価期終了時の血清 intact PTH 濃度がベースライン値よりも低下した被験者は、副甲状腺癌患者で 3 名中 0 名、PTx 不能の PHPT 患者で 13 名中 7 名、術後再発の PHPT 患者で 2 名中 1 名であった。治験終了時の血清 intact PTH 濃度がベースライン値よりも低下した被験者は、副甲状腺癌患者で 3 名中 0 名、PTx 不能の PHPT 患者で 13 名中 11 名、術後再発の PHPT 患者で 2 名中 1 名であった（5.3.5.2-1 Listing 16.2.6-2）。

治験薬を投与した被験者 18 名のうち、評価期終了時の血清 whole PTH 濃度がベースライン値よりも低下した被験者は、副甲状腺癌患者で 3 名中 0 名、PTx 不能の PHPT 患者で 13 名中 9 名、術後再発の PHPT 患者で 2 名中 1 名であった。治験終了時の血清 whole PTH 濃度がベースライン値よりも低下した被験者は、副甲状腺癌患者で 3 名中 0 名、PTx 不能の PHPT 患者で 13 名中 10 名、術後再発の PHPT 患者で 2 名中 1 名であった（5.3.5.2-1 Listing 16.2.6-2）。

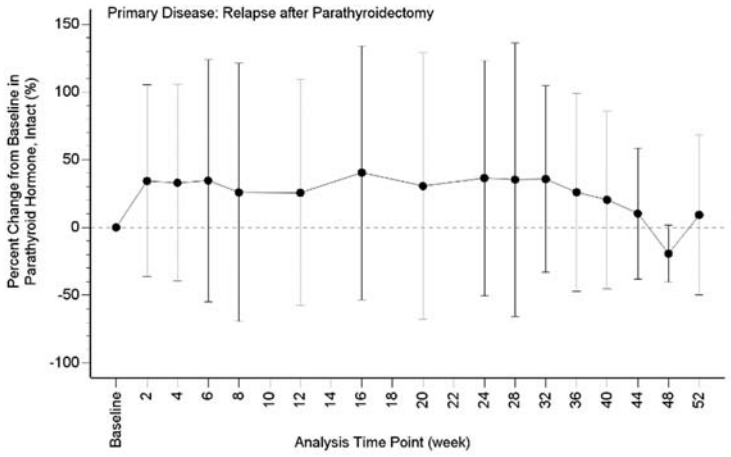
Figure 1.3.1.4-3 原疾患別の血清 intact PTH 濃度のベースラインからの変化率の推移（平均値±標準偏差）（FAS）



Baseline - Week 10 (n=3), Week 12 -18 (n=2), Week 20 -Week 52 (n=1)

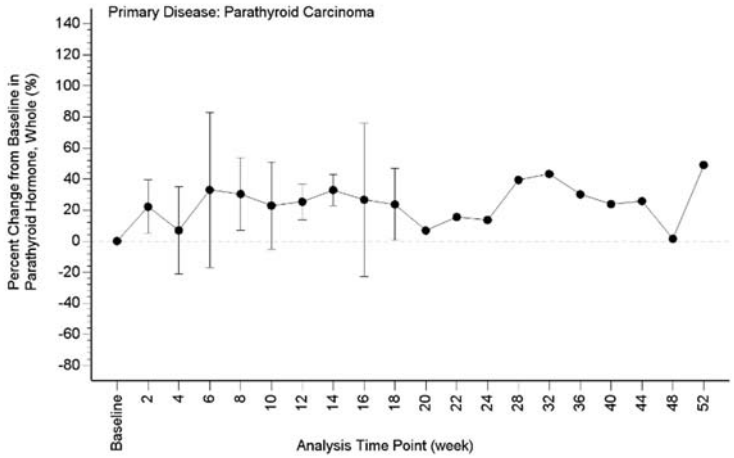


Baseline - Week 8, 12, 16 (n=13), Week 10 (n=11), Week 14 (n=4), Week 18 (n=3), Week 20 (n=12), Week 22 (n=2), Week 24 - 52 (n=12)

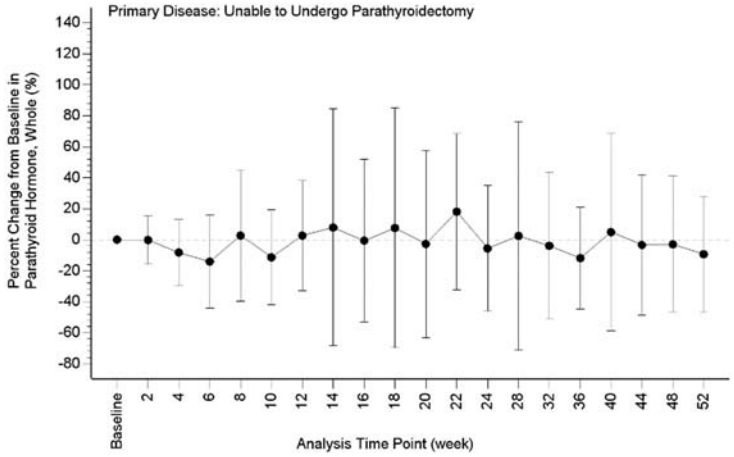


Baseline - Week 52 (n=2)
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.8.2

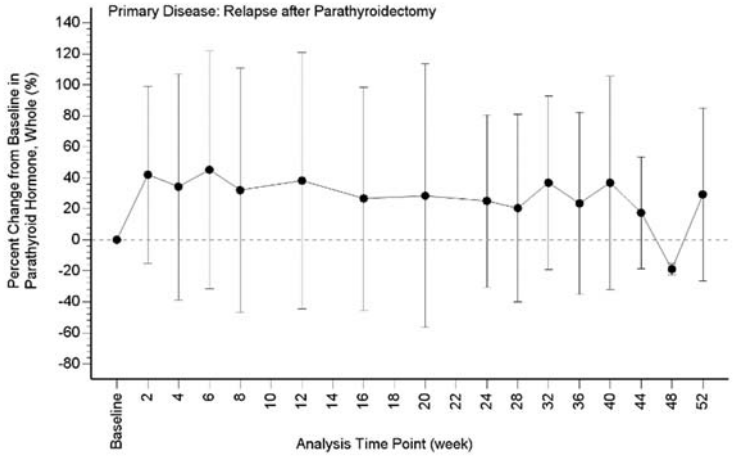
Figure 1.3.1.4-4 原疾患ごとの血清 whole PTH 濃度のベースラインからの変化率の推移（平均値±標準偏差）（FAS）



Baseline - Week 10 (n=3), Week 12 -18 (n=2), Week 20 -Week 52 (n=1)



Baseline - Week 8, 12, 16 (n=13), Week 10 (n=11), Week 14 (n=4), Week 18 (n=3), Week 20 (n=12), Week 22 (n=2), Week 24 - 52 (n=12)



Baseline - Week 52 (n=2)
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.8.2

1.3.2 薬物動態

血漿中 KHK7580 濃度の採血時点ごとの基本統計量を採血直前の治験薬投与量ごとに、5.3.5.2-1 Table 14.2.2-1 に示した。また、血漿中 KHK7580 濃度から薬物動態パラメータ（C_{max} 及び t_{max}）を算出し、5.3.5.2-1 Table 14.2.2-2 及び 5.3.5.2-1 Table 14.2.2-3 に示した。

初回投与後の t_{max}（中央値（最小値～最大値））は 1.00 時間（0.50～3.00 時間）、C_{max}（平均値±標準偏差）は 194±66 ng/mL であった。

また、評価期終了後の t_{max}（中央値（最小値～最大値））は、2 mg 1 日 2 回の被験者で 1.93 時間（1.00～2.00 時間）、4 mg 1 日 2 回の被験者で 0.98 時間（0.50～1.03 時間）、6 mg 1 日 2 回の被験者で 1.41 時間（1.02～2.83 時間）、6 mg 1 日 4 回の被験者で 0.77 時間（0.47～2.90 時間）であった。評価期終了後の C_{max}（平均値±標準偏差）は、2 mg 1 日 2 回の被験者で 184±29 ng/mL、4 mg 1 日 2 回の被験者で 479±43 ng/mL、6 mg 1 日 2 回の被験者で 1100±644 ng/mL、6 mg 1 日 4 回の被験者で 1080±658 ng/mL であった。

1.3.3 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

安全性解析対象集団 18 名における有害事象及び副作用の発現状況を Table 1.3.3-1 に示した。

有害事象は 18 名中 18 名（100%）に発現した。事象別では、「上咽頭炎」が最も多く、7 名（38.9%）に発現した。次いで、「悪心」が 3 名（16.7%）、「胸痛」、「膀胱炎」、「インフルエンザ」、「関節痛」、「背部痛」、「筋肉痛」、「頭痛」が各 2 名（11.1%）に発現した。

副作用は 8 名（44.4%）に発現した。事象別では、「悪心」が 2 名（11.1%）、「腹部不快感」、「消化不良」、「嘔吐」、「ウイルス感染」、「味覚異常」、「咳嗽」、「湿疹」、「高血圧」が各 1 名（5.6%）に発現した。

Table 1.3.3-1 有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC]	KHK7580 N = 18			
PT	TEAE		Drug-Related TEAE	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	18	(100.0)	8	(44.4)
[血液およびリンパ系障害]	2	(11.1)	0	
鉄欠乏性貧血	1	(5.6)	0	
腎性貧血	1	(5.6)	0	
[心臓障害]	1	(5.6)	0	
心房細動	1	(5.6)	0	
[眼障害]	3	(16.7)	0	
白内障	1	(5.6)	0	
皮質白内障	1	(5.6)	0	
眼充血	1	(5.6)	0	
[胃腸障害]	9	(50.0)	5	(27.8)
悪心	3	(16.7)	2	(11.1)
腹部不快感	1	(5.6)	1	(5.6)
下腹部痛	1	(5.6)	0	
齲歯	1	(5.6)	0	
消化不良	1	(5.6)	1	(5.6)
腸炎	1	(5.6)	0	
口内炎	1	(5.6)	0	
嘔吐	1	(5.6)	1	(5.6)
軟便	1	(5.6)	0	
[一般・全身障害および投与部位の状態]	2	(11.1)	0	
胸痛	2	(11.1)	0	
宿酔	1	(5.6)	0	
[感染症および寄生虫症]	12	(66.7)	1	(5.6)
上咽頭炎	7	(38.9)	0	
膀胱炎	2	(11.1)	0	
インフルエンザ	2	(11.1)	0	
気管支炎	1	(5.6)	0	
結膜炎	1	(5.6)	0	
胃腸炎	1	(5.6)	0	
麦粒腫	1	(5.6)	0	
外耳炎	1	(5.6)	0	
肺炎	1	(5.6)	0	
副鼻腔炎	1	(5.6)	0	
上気道感染	1	(5.6)	0	
尿路感染	1	(5.6)	0	
ウイルス感染	1	(5.6)	1	(5.6)
[傷害、中毒および処置合併症]	4	(22.2)	0	
頭部損傷	1	(5.6)	0	
熱射病	1	(5.6)	0	

Table 1.3.3-1 有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

[SOC]	KHK7580 N = 18			
PT	TEAE		Drug-Related TEAE	
	n	(%)	n	(%)
脊椎圧迫骨折	1	(5.6)	0	
歯牙破折	1	(5.6)	0	
放射線宿酔症候群	1	(5.6)	0	
[臨床検査]	1	(5.6)	0	
血中クレアチニン増加	1	(5.6)	0	
[筋骨格系および結合組織障害]	7	(38.9)	0	
関節痛	2	(11.1)	0	
背部痛	2	(11.1)	0	
筋肉痛	2	(11.1)	0	
四肢痛	1	(5.6)	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	(5.6)	0	
子宮癌	1	(5.6)	0	
[神経系障害]	3	(16.7)	1	(5.6)
頭痛	2	(11.1)	0	
味覚異常	1	(5.6)	1	(5.6)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2	(11.1)	1	(5.6)
咳嗽	1	(5.6)	1	(5.6)
咽頭出血	1	(5.6)	0	
[皮膚および皮下組織障害]	4	(22.2)	1	(5.6)
アトピー性皮膚炎	1	(5.6)	0	
湿疹	1	(5.6)	1	(5.6)
そう痒症	1	(5.6)	0	
蕁麻疹	1	(5.6)	0	
[血管障害]	1	(5.6)	1	(5.6)
高血圧	1	(5.6)	1	(5.6)

MedDRA version 21.1
N：解析対象集団の被験者数
n：発現被験者数
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-3.2

2）重症度別有害事象及び副作用発現状況

本治験で発現した重症度別有害事象及び副作用の発現状況を Table 1.3.3-2 に示した。

なお、同一被験者で同一の事象が複数回発現した場合は、最も重い重症度（高度→中等度→軽度の優先順位とする）を用いて集計した。

重症度が高度と判定された有害事象は、18 名中 2 名に発現した。事象別では、「尿路感染」及び「子宮癌」が各 1 名に発現した。最も重い重症度が中等度と判定された有害事象として、「心房細動」、「白内障」、「上咽頭炎」、「インフルエンザ」、「気管支炎」、「肺炎」、「副鼻腔炎」、「脊椎圧迫骨折」、「放射線宿酔症候群」、「関節痛」が各 1 名に発現した。副作用はいずれも軽度と判定された（18 名中 8 名）。

Table 1.3.3-2 重症度別有害事象及び副作用発現状況（安全性解析対象集団）

	KHK7580 N = 18					
[SOC]	TEAE			Drug-Related TEAE		
PT	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Subjects with any TEAE	9	7	2	8	0	0
[血液およびリンパ系障害]	2	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	1	0	0	0	0	0
腎性貧血	1	0	0	0	0	0
[心臓障害]	0	1	0	0	0	0
心房細動	0	1	0	0	0	0
[眼障害]	2	1	0	0	0	0
白内障	0	1	0	0	0	0
皮質白内障	1	0	0	0	0	0
眼充血	1	0	0	0	0	0
[胃腸障害]	9	0	0	5	0	0
悪心	3	0	0	2	0	0
腹部不快感	1	0	0	1	0	0
下腹部痛	1	0	0	0	0	0
齲歯	1	0	0	0	0	0
消化不良	1	0	0	1	0	0
腸炎	1	0	0	0	0	0
口内炎	1	0	0	0	0	0
嘔吐	1	0	0	1	0	0
軟便	1	0	0	0	0	0
[一般・全身障害および投与部位の状態]	2	0	0	0	0	0
胸痛	2	0	0	0	0	0
宿酔	1	0	0	0	0	0
[感染症および寄生虫症]	8	3	1	1	0	0
上咽頭炎	6	1	0	0	0	0
膀胱炎	2	0	0	0	0	0
インフルエンザ	1	1	0	0	0	0
気管支炎	0	1	0	0	0	0
結膜炎	1	0	0	0	0	0
胃腸炎	1	0	0	0	0	0
麦粒腫	1	0	0	0	0	0
外耳炎	1	0	0	0	0	0
肺炎	0	1	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	1	0	0	0	0
上気道感染	1	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	1	0	0	0
ウイルス感染	1	0	0	1	0	0
[傷害、中毒および処置合併症]	2	2	0	0	0	0
頭部損傷	1	0	0	0	0	0
熱射病	1	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	1	0	0	0	0
歯牙破折	1	0	0	0	0	0
放射線宿酔症候群	0	1	0	0	0	0
[臨床検査]	1	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	1	0	0	0	0	0
[筋骨格系および結合組織障害]	6	1	0	0	0	0
関節痛	1	1	0	0	0	0
背部痛	2	0	0	0	0	0
筋肉痛	2	0	0	0	0	0
四肢痛	1	0	0	0	0	0
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	0	0	1	0	0	0
子宮癌	0	0	1	0	0	0
[神経系障害]	3	0	0	1	0	0
頭痛	2	0	0	0	0	0
味覚異常	1	0	0	1	0	0

Table 1.3.3-2 重症度別有害事象及び副作用発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

[SOC]	KHK7580 N = 18					
	TEAE			Drug-Related TEAE		
PT	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2	0	0	1	0	0
咳嗽	1	0	0	1	0	0
咽頭出血	1	0	0	0	0	0
[皮膚および皮下組織障害]	4	0	0	1	0	0
アトピー性皮膚炎	1	0	0	0	0	0
湿疹	1	0	0	1	0	0
そう痒症	1	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1	0	0	0	0	0
[血管障害]	1	0	0	1	0	0
高血圧	1	0	0	1	0	0

MedDRA version 21.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-4.2

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

その他の重篤な有害事象の発現状況を Table 1.3.1.4-3 に示し、被験者ごとのその他の重篤な有害事象を Listing 14.3.2-2.2 に示した。

本治験では、全体で 18 名中 3 名（16.7%）にその他の重篤な有害事象が発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。事象別では、「腸炎」、「尿路感染」、「子宮癌」が各 1 名（5.6%）に発現した。

Table 1.3.1.4-3 その他の重篤な有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC]	KHK7580 N = 18			
	TEAE		Drug-Related TEAE	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	3	(16.7)	0	
[胃腸障害]	1	(5.6)		
腸炎	1	(5.6)		
[感染症および寄生虫症]	1	(5.6)		
尿路感染	1	(5.6)		
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	1	(5.6)		
子宮癌	1	(5.6)		

MedDRA version 21.1
N：解析対象集団の被験者数
n：発現被験者数
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.2-2.2

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。有害事象名は MedDRA version 21.1 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」又は「重篤な有害事象に関する報告書（SAE 報告書）」の内容に基づき記載した。

1）腸炎（急性腸炎）

被験者番号	:	■-02
性別	:	■性
年齢	:	■ 歳（同意取得時）
原疾患	:	PTx 不能の PHPT
合併症	:	慢性腎不全、便秘、心房細動、狭心症、房室ブロック、心室性期外収縮、認知症、ACTH 単独欠損症、高血圧、高尿酸血症、脂質異常症、腹部大動脈瘤、白癬、葉酸欠乏、高ガストリン血症、原発性性腺機能低下、正色素性正球性貧血、横隔膜石灰化、腸憩室、胃潰瘍、胸部大動脈瘤
既往歴	:	頚椎症性脊髄症、頚椎椎間板ヘルニア
併用薬	:	【併用制限薬】 なし 【その他の併用薬】 ヒドロコルチゾン、シロスタゾール、ランソプラゾール、ミルタザピン、ルビプロストン、アピキサバン
経過	:	2018/04/16　KHK7580 2 mg 投与開始 2018/05/01　KHK7580 4 mg へ増量 2018/05/17　KHK7580 8 mg へ増量 2018/05/31　KHK7580 12 mg へ増量 2018/06/12　「腸炎」発現 2018/06/13　「腸炎」転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由	:	入院又は入院期間の延長
重症度	:	軽度
治験薬の処置	:	変更なし
対策としてとられた処置	:	他剤使用（ソルアセト F、ソルデム 3A）
因果関係	:	関連なし
医師コメント（SAE 報告書）	:	本事象は、入院期間が短く、内服薬の変更がなく回復していることから、治療薬との明らかな因果関係があるとは言えない。

当該被験者で発現したその他の有害事象（■-02）

医師記載名 (PT) [SOC]	発現日 治験薬投与後経過日数	因果関係 重症度 重篤性の有無	治験薬の処置 対策としてとられた処置	転帰日 治験薬投与後経過日数 転帰	医師コメント（電子症例報告書）
頭部損傷 (頭部損傷) [傷害、中毒および処置合併症]	2018-06-12 58	関連なし 軽度 無	変更なし なし	2018-06-13 59 回復・消失	嘔吐による迷走神経反射によって転倒し、頭部外傷に至った。
嘔気 (悪心) [胃腸障害]	2018-05-19 34	関連なし 軽度 無	変更なし なし	2018-05-31 46 回復・消失	治験薬の服用を継続し、時間の経過によって消失した。

MedDRA version 21.1
Source: 5.3.5.2-1 Listing 16.2.7-1.2, Listing 16.2.7-2

2）尿路感染（尿路感染の悪化）

被験者番号 : ■-03
性別 : ■性
年齢 : ■ 歳（同意取得時）
原疾患 : PTx 不能の PHPT
合併症 : 高血圧、多発性内分泌腫瘍症 1 型、僧帽弁逸脱、急性心筋梗塞、脂質異常症、両側腎結石、尿管結石、左水腎症、骨粗鬆症、単クローン性免疫グロブリン血症、胆嚢腺筋症、貧血、便秘、逆流性食道炎、薬剤アレルギー（イオパーク）、下肢静脈血栓症、尿路感染症
既往歴 : 尿路結石、下垂体腺腫、急性腎不全、虚血性腸炎、肺血栓症、急性胆管炎
併用薬 : 【併用制限薬】
なし
【その他の併用薬】
アセチルサリチル酸、乾燥硫酸鉄、ミノサイクリン、ペリンドプリル エルブミン、カルベジロール、クロピドグレル、レボフロキサシン、ロスバスタチン、アピキサバン、酸化マグネシウム、ボノプラザンフマル酸塩、ビタメジン、ソルデム 3AG
経過 : 2018/03/09 KHK7580 2 mg 投与開始
2018/03/24 KHK7580 4 mg へ増量
2018/04/06 KHK7580 8 mg へ増量
2018/04/20 KHK7580 12 mg へ増量
2018/06/17 「尿路感染」発現
2018/06/29 KHK7580 18 mg へ増量
2018/07/26 治験中止
2018/07/30 「尿路感染」転帰確認（未回復）
2018/08/30 「尿路感染」転帰確認（軽快）
重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長
重症度 : 重度
治験薬の処置 : 変更なし
対策としてとられた処置 : 他剤使用
（ソリューゲン F、ソルデム 3A、セフォン、セフトリアキソンナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、ソルデム 3AG、ソルデム 1、レボフロキサシン、ロキソプロフェンナトリウム）
因果関係 : 関連なし
医師コメント（SAE 報告書） : 本事象は、合併症である尿路感染症と、尿管結石、診察所見における発熱と背部痛、血液及び尿検査における、CRP の上昇や尿検査異常から、尿路感染の増悪と診断された。治験薬との因果関係については、治験薬投与前からの合併したものであり、因果関係はないと判断した。

当該被験者で発現したその他の有害事象（[redacted]-03）

医師記載名 (PT) [SOC]	発現日 治験薬投与後経過日数	因果関係 重症度 重篤性の有無	治験薬の処置 対策としてとられた処置（詳細）	転帰日 治験薬投与後経過日数 転帰	医師コメント （電子症例報告書）
both cataract cortical (皮質白内障) [眼障害]	2018-06-29 113	関連なし 軽度 無	変更なし なし	2018-07-30 144 未回復	白内障は高齢患者に一般的な疾患であり、治験開始前から関連症状は観察されていたため、KHK7580と関連があるとは考えにくい。同様の理由で追跡の必要はないと判断した。
尿路感染の悪化 (尿路感染) [感染症および寄生虫症]	2018-04-04 27	関連なし 中等度 無	変更なし 他剤使用（ビタメジン、ソルデム 3AG、レボフロキサシン、ボノプラザンフマル酸塩）	2018-05-28 81 回復・消失	本事象は治験薬服用のタイミングとは関係なく発現した。

MedDRA version 21.1
Source: 5.3.5.2-1 Listing 16.2.7-1.2, Listing 16.2.7-2

3）子宮癌（子宮体部癌）

被験者番号 : [redacted]-03
性別 : [redacted]性
年齢 : [redacted] 歳（同意取得時）
原疾患 : 副甲状腺癌
合併症 : 不眠症、非びらん性逆流性食道炎、便秘、子宮内膜異型増殖症、食品アレルギー（サバ、ラム、乳製品、カキ）、薬剤アレルギー（テガダーム）、切開部位そう痒感、関節痛、頭痛、悪心、筋肉痛
既往歴 : 反回神経麻痺、脊髄麻酔後頭痛、細菌性肺炎、気胸、硬膜穿刺後の頭痛
併用薬 : 【併用制限薬】
ゾレドロン酸
【その他の併用薬】
パラセタモール、塩酸メトクロプラミド、塩化ナトリウム、クロタミトン、ブロチゾラム、ロキソプロフェンナトリウム、ランソプラゾール、スボレキサント、酸化マグネシウム
経過 : 2018/04/13 KHK7580 2 mg 投与開始
2018/04/24 KHK7580 4 mg へ増量
2018/05/08 KHK7580 8 mg へ増量
2018/05/22 KHK7580 12 mg へ増量
2018/06/05 KHK7580 18 mg へ増量
2018/06/19 KHK7580 24 mg へ増量
2018/08/07 「子宮癌」発現
2018/08/28 治験中止
2018/10/09 「子宮癌」転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由 : 死に至るもの、生命を脅かすもの、治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの、永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの（報告者の意見による）、先天異常を来すもの以外の医学的に重大な状態
重症度 : 重度
治験薬の処置 : 中止
対策としてとられた処置 : 子宮全摘出、両側卵管卵巣摘出術
因果関係 : 関連なし
医師コメント（SAE 報告書） : 半年前（治験参加前）に実施した検査では悪性所見が認められなかったため、直近半年程度に発症したと考えられる。ただし、以前から子宮内膜異型増殖症があり、治験参加前から本事象を発症する素因はあったと考えられ、治験薬との因果関係は否定できると判断する。

当該被験者で発現したその他の有害事象（[redacted]-03）

医師記載名 (PT) [SOC]	発現日 治験薬投与後経過日数	因果関係 重症度 重篤性の有無	治験薬の処置 対策としてとられた処置（詳細）	転帰日 治験薬投与後経過日数 転帰	医師コメント（電子症例報告書）
嘔吐 (嘔吐) [胃腸障害]	2018-05-24 42	おそらく関連あり 軽度 無	変更なし 他剤使用（塩酸メトクロプラミド）	2018-08-28 138 回復・消失	子宮内膜合併症による異型過形成のため。

MedDRA version 21.1
Source: 5.3.5.2-1 Listing 16.2.7-1.2, Listing 16.2.7-2

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なかった。

6）臨床検査及びバイタルサイン

治験期間を通しての臨床検査値の推移は、血液学的検査及び血液生化学検査の各検査項目を対象として、検査時点ごとに基本統計量（平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を算出し、5.3.5.2-1 Table 14.3.5-1 に示した。血清補正 Ca 濃度、血清 intact PTH 濃度、血清 whole PTH 濃度の変化については 1.3.1.2 項に記載した。

Ca のベースライン値（平均値±標準偏差、以下同様）は 11.66±0.82 mg/dL であった。治験薬投与開始後は緩徐に低下し、Week 12 で 9.98±0.65 mg/dL となった。その後は Week 24 まで 9.91～10.78 mg/dL で推移し、Week 28 以降は 9.71～9.94 mg/dL で推移した。Week 52 では 9.87±0.59 mg/dL であった。P のベースライン値は、2.54±0.60 mg/dL であった。治験薬投与開始後は緩徐に上昇し、Week 12 で 3.02±0.59 mg/dL となった。その後は Week 24 まで、2.67～3.07 mg/dL で推移し、Week 28 以降は 3.00～3.09 mg/dL で推移した。Week 52 では 3.09±0.46 mg/dL となった。

その他、治験期間中に基準範囲を逸脱した検査項目がいくつか散見されたが、平均値の推移では特筆すべき変動は認められなかった。

治験期間を通してのバイタルサインの推移は、血圧、脈拍数、体温、標準 12 誘導心電図を対象として、検査時点ごとに基本統計量（平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を算出し、5.3.5.2-1 Table 14.3.6-1 及び 5.3.5.2-1 Table 14.3.6-2 に示した。被験者ごとの QT 間隔及び QTc、心電図の所見はそれぞれ 5.3.5.2-1 Listing 14.3.6-2、5.3.5.2-1 Listing 14.3.6-3 に示した。

標準 12 誘導心電図では、18 名中 2 名の被験者（被験者番号：[redacted]-01、[redacted]-01）に、治験薬投与開始時「臨床上問題となる異常」と判定された所見が認められた。これらの被験者の異常所見は Week 52 まで継続して確認された。その他の被験者では、Week 52 までのすべての測定時点で「正常又は臨床上問題とはならない所見」と判定された。QT 間隔について、ベースライン値は 383.8±35.4 msec であった。その後は緩徐に延長し、Week 12 では 407.1±44.3 msec となった。その後は Week 24 まで 398.7～406.5 msec で推移し、Week 28 以降は 400.4～411.9 msec で推移し、Week 52 では 409.4±36.6 msec であった。ベースラインからの変化量は、Week 12 で 20.7±25.4 msec と最大となり、Week 52 では 17.7±18.7 msec であった。QTc について、ベースライン値は 395.2±26.3 msec であった。その後は Week 24 まで 404.6～408.2 msec、Week 28 以降は 408.1～413.7 msec で推移し、Week 52 では 410.1±29.8 msec であった。ベースラインからの変化量は、Week 14 で 19.7±13.5 msec と最大となり、Week 52 では 11.9±18.9 msec であった。QTc について、最大値が 450 msec 以下の被験者が 13 名、450 msec 超 480 msec 以下であった被験者は 5 名であり、480 msec を超えた被験者はいなかった。また、QTc の変化量の最大値が 60 msec を超えた被験者は 1 名（被験者番号：[redacted]-03）であった。QTc の最大値が 450 msec を超えた被験者及び QTc の変化量の最大値が 60 msec を超えた被験者で、SOC「心臓障害」に属する有害事象は発現しなかった。

その他、体重、バイタルサイン、12 誘導心電図については、臨床上問題となる変動は認められなかった。

1.4 結論

副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者に対して KHK7580 を 1 日 2～24 mg、52 週間経口投与した際、KHK7580 はこれらの患者における血清補正 Ca 濃度を低下させ、Week 52 まで、臨床上の安全性に問題ないことが確認された。