KHK7791

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.5　臨床に関する概括評価

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
BAP	Bone specific alkaline phosphatase（骨型アルカリフォスファターゼ）
BSFS	Bristol stool form scale（ブリストル便性状スケール）
CYP	Cytochrome P450（チトクローム P450）
FDA	U.S. Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
FGF23	Fibroblast growth factor 23
GCP	Good Clinical Practice（医薬品の臨床試験の実施の基準）
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
LOCF	Last observation carried forward
mITT	Modified intent to treat
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬品用語集）
MedDRA/J	ICH 国際医薬品用語集日本語版
MMRM	Mixed-effects model for repeated measures
NHE3	Na^+/H^+ exchanger isoform 3（ナトリウムイオン／プロトン交換輸送体 3）
OATP	Organic anion transporting polypeptide（有機アニオン輸送ポリペプチド）
OC	Osteocalcin（オステオカルシン）
PEPT1	Peptide transporter 1（ペプチドトランスポーター1）
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Device Agency（医薬品医療機器総合機構）
PT	Preferred Term（MedDRA における基本語）
PTH	Parathyroid hormone（副甲状腺ホルモン）
P1NP	Procollagen type 1 N-terminal propeptide（1 型プロコラーゲン-N-プロペプチド）
P-gp	P-glycoprotein（P-糖タンパク質）
QOL	Quality of life（生活の質）
SMQ	Standard MedDRA Queries（MedDRA 標準検索式）
SOC	System Organ Class（MedDRA における器官別大分類）
TRACP-5b	Tartrate-resistant acid phosphatase-5b（骨型酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ）

用語の定義

用語	定義
$AUC_{0\text{-}t}$	投与後 t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}8}$	投与後 8 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
Ca×P 積	カルシウム（血清補正）・リン積
C_{max}	最高血漿中薬物濃度
Kt/V urea	標準化透析量
M1	代謝物 M1、化合物名 AZ13792925
MDCK	イヌ腎臓尿細管由来細胞株
nPCR	標準化タンパク異化率
t_{max}	最高血漿中薬物濃度到達時間
QT 間隔	心電図における Q 波の始まりから T 波の終わりまでの時間
QTc	心拍数による補正 QT 間隔
QTcF	Fridericia 補正法による補正 QT 間隔
rasH2 マウス	rasH2-Tg (tg/wt)、ヒト由来 HRAS（c-Ha-ras）遺伝子導入マウス
ΔQTcF	薬剤投与後とベースラインの QTcF の変化量
ΔΔQTcF	実薬群の ΔQTcF をプラセボ群の ΔQTcF で補正した値
対照薬	治験において被験薬と比較する目的で用いられる医薬品又は薬物その他の物質

用語	定義
治験薬	被験薬及び対照薬（治験にかかるものに限る）
治験薬投与・観察・検査実施時点	投与期の最初の検査日（7791-004 試験、7791-005 試験、7791-007 試験）、本登録日（7791-006 試験）又は治験薬投与を開始した日（7791-001 試験、7791-002 試験、7791-003 試験）を Day 1 とした。以降、Day 1 を起算として、X 日目を Day X とした。また、投与期を開始した週を Week 0 とし、以降、投与期を開始した週を起算週として、Y 週（Week Y）とした。 7791-004 試験及び 7791-006 試験の Washout 期の来院日については、Washout 期を開始した週を Washout Week 0 と表示し、その後 1 週間ごとに Washout Week 1、Washout Week 2、Washout Week 3、Washout Week 4 と表示した。 7791-005 試験の観察期の来院日については、観察期を開始した週（検査日）を Run-in Week 0 と表示し、その後 1 週ごとに Run-in Week 1、Run-in Week 2 と表示した。 7791-001 試験の 1st Washout 期及び 7791-002 試験の観察期の来院日については、それぞれ 1st Washout 期及び観察期を開始した週を Week −3 と表示し、その後 1 週間ごとに Week −2 及び Week −1 と表示した。 7791-003 試験では、治験薬投与前日は Day −1 とし、治験薬投与開始週の前週を Week −1 とした。
治験責任医師等	治験責任医師又は治験分担医師
被験薬	治験の対象とされる薬物
ベースライン	Day 1 の検査値をベースラインとした。 7791-006 試験では、投与開始前直近の検査値をベースラインとした。
補正 Ca 濃度	アルブミン（ALB）値が 4.0 g/dL 未満の場合に、下記の式に従って補正したカルシウム（Ca）濃度。ALB 値が 4.0 g/dL 以上の場合は、実測 Ca 濃度を補正 Ca 濃度として扱った。 補正 Ca 濃度（mg/dL）= 実測 Ca 濃度（mg/dL）+ 4 − ALB（g/dL）

目次

略号及び用語の定義一覧 2
2.5 臨床に関する概括評価 11
1 製品開発の根拠 11
1.1 申請医薬品の試験を行った科学的背景 11
1.1.1 慢性腎臓病患者の透析施行の状況と高リン血症の病態 11
1.1.2 高リン血症の治療とその問題点 12
1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性 13
1.2 臨床開発計画 14
1.2.1 海外での臨床開発の経緯 14
1.2.2 日本での臨床開発の経緯 15
1.3 承認申請に用いた臨床試験 16
1.4 GCP 遵守に関する記述 22
2 生物薬剤学に関する概括評価 23
2.1 薬力学的作用に及ぼす食事の影響（2.7.1-2.1） 23
3 臨床薬理に関する概括評価 24
3.1 薬物動態学的特性（2.7.2-3.2） 24
3.1.1 吸収 24
3.1.2 分布 24
3.1.3 代謝 24
3.1.4 排泄 24
3.2 健康成人における薬物動態及び薬力学 24
3.2.1 単回／反復投与試験（2.7.2-2.2） 24
3.2.2 用法の妥当性（2.7.2-3.1.1） 25
3.3 血液透析施行中の患者における薬物動態及び薬力学 25
3.4 薬物動態に及ぼす内因性要因（2.7.2-3.3） 25
3.4.1 人種 25
3.4.2 肝機能 25
3.4.3 腎機能 25
3.5 薬物動態及び薬力学に及ぼす外因性要因（2.7.2-3.4） 26
3.5.1 KHK7791 が受ける薬物相互作用 26
3.5.2 KHK7791 が及ぼす薬物相互作用 26
3.6 QT/QTc 間隔に対する作用（2.7.2-3.5） 26
4 有効性の概括評価 28
4.1 有効性評価計画 28
4.1.1 有効性評価に用いた治験の概観（2.7.3-1） 28
4.1.1.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 28
4.1.1.2 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 28

4.1.1.3 リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した試験 28
4.1.1.4 血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した試験 29
4.1.2 各治験での用法及び用量並びに用量調整基準（2.7.3-1.1.2） 29
4.1.3 各治験での併用薬及び併用療法（2.7.3-1.1.3） 30
4.1.4 有効性評価項目（2.7.3-1.2） 30
4.1.5 有効性の解析（2.7.3-1.3） 33
4.1.5.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 33
4.1.5.2 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 34
4.1.5.3 リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した試験 35
4.1.5.4 血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した試験 36
4.2 海外臨床データの外挿 37
4.3 被験者の内訳並びに人口統計学的及び他の基準値の特性（2.7.3-2、2.7.3-3.1.2、2.7.3-3.1.3） 37
4.3.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 37
4.3.2 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 39
4.3.3 リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した試験 39
4.3.4 血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した試験 41
4.4 有効性評価結果 42
4.4.1 血清リン濃度を指標とした主要評価項目（2.7.3-3.2.1.1） 42
4.4.1.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 42
4.4.1.2 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 43
4.4.1.3 リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬を併用投与した試験 44
4.4.2 血清リン濃度のベースラインからの変化量の推移（2.7.3-3.2.1.2） 45
4.4.2.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 45
4.4.2.2 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 46
4.4.2.3 リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した試験 46
4.4.2.4 血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した試験 48
4.4.3 血清リン濃度の管理目標値の達成及び達成時期（2.7.3-3.2.1.3） 49
4.4.3.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 49
4.4.3.2 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 50
4.4.3.3 リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した試験 51

4.4.3.4 血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した試験 52
4.4.4 服薬負荷の軽減に関する評価 53
4.4.4.1 最終評価時点前直近 3 週間のリン吸着薬及び KHK7791 の合計 1 日処方錠数の平均について、ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数からの 30%以上減少の達成（2.7.3-3.2.2.1） 53
4.4.4.2 各評価時点のリン吸着薬及び KHK7791 の合計 1 日処方錠数、合計 1 日処方薬重量、合計 1 日処方薬体積、並びにそれぞれのベースラインからの変化量及び変化率（2.7.3-3.2.2.2） 55
4.4.4.3 各評価時点でのリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数について、ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数からの 30%以上減少の達成（2.7.3-3.2.2.3、2.7.3-3.2.2.4） 58
4.4.5 補正 Ca 濃度及び Ca×P 積（2.7.3-3.2.3.1） 59
4.4.5.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 59
4.4.5.2 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 59
4.4.5.3 リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した試験 59
4.4.5.4 血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した試験 60
4.4.6 intact PTH（2.7.3-3.2.3.2） 60
4.4.7 intact FGF23 及び c-terminal FGF23（2.7.3-3.2.3.3） 61
4.4.8 骨代謝マーカー（2.7.3-3.2.3.4） 61
4.5 部分集団での結果の比較（2.7.3-3.3） 62
4.6 長期投与時における効果の持続、耐薬性（2.7.3-5） 62
4.7 用法及び用量の設定（2.7.3-4） 63
4.7.1 開始用量（2.7.3-4-1） 63
4.7.2 透析方法（2.7.3-4.2） 65
4.7.3 部分集団（2.7.3-4.3） 65
5 安全性の概括評価 66
5.1 安全性評価の計画（2.7.4-1.1） 66
5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略（2.7.4-1.1.1） 66
5.1.1.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 66
5.1.1.2 リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した試験 66
5.1.1.3 血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した試験 67
5.1.1.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 68
5.1.1.5 安全性参考試験 68
5.1.2 安全性の評価方法 69
5.1.2.1 安全性解析対象集団（2.7.4-1.1.2.2） 69
5.1.2.2 安全性評価項目（2.7.4-1.1.2.2） 69

5.1.2.3 部分集団解析（2.7.4-1.1.2.2） 70
5.1.2.4 リスク評価（2.7.4-1.1.3） 70
5.2 動物における毒性学的情報 71
5.3 安全性解析対象集団の特徴及び曝露の程度 71
5.3.1 主な組入れ基準 71
5.3.1.1 安全性評価試験 71
5.3.1.2 安全性参考試験 72
5.3.2 曝露の状況（2.7.4-1.2.2） 72
5.3.2.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 72
5.3.2.2 リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した試験 72
5.3.2.3 血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した試験 73
5.3.2.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 73
5.3.2.5 安全性参考試験 73
5.3.3 人口統計学的特性及びその他の特性（2.7.4-1.3） 74
5.3.3.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 74
5.3.3.2 リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した試験 75
5.3.3.3 血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した試験 76
5.3.3.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 76
5.3.3.5 安全性参考試験 77
5.4 有害事象（2.7.4-2） 78
5.4.1 比較的よく見られる有害事象及び副作用（2.7.4-2.1.1） 78
5.4.1.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 78
5.4.1.2 リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した試験 79
5.4.1.3 血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した試験 80
5.4.1.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 81
5.4.2 死亡に至った有害事象（2.7.4-2.1.2） 81
5.4.2.1 安全性評価試験 81
5.4.2.2 安全性参考試験 81
5.4.3 その他の重篤な有害事象（2.7.4-2.1.3） 82
5.4.3.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 82
5.4.3.2 リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した試験 82
5.4.3.3 血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した試験 82
5.4.3.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 83
5.4.3.5 安全性参考試験 83

5.4.4 他の重要な有害事象（2.7.4-2.1.4） 85
5.4.4.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 85
5.4.4.2 リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した試験 85
5.4.4.3 血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した試験 86
5.4.4.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 87
5.4.4.5 安全性参考試験 87
5.4.5 有害事象の部分集団解析（2.7.4-2.1.1.2.2、2.7.4-5.1.1） 88
5.4.5.1 性別 88
5.4.5.2 年齢 88
5.4.5.3 体重 89
5.4.5.4 Day 1 のリン吸着薬の種類別 89
5.4.6 リスク評価 89
5.4.7 投与量、投与方法及び投与期間と有害事象との関連性、並びに長期投与時の安全性 91
5.5 有害事象の予防、軽減及び管理方法 92
5.6 過量投与に対する反応、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象 92
5.6.1 過量投与（2.7.4-5.5） 92
5.6.2 薬物乱用（2.7.4-5.6） 92
5.6.3 離脱症状及び反跳現象（2.7.4-5.7） 92
6 ベネフィットとリスクに関する結論 93
6.1 治療の背景 93
6.1.1 疾患又は症状 93
6.1.2 現行治療の問題点 93
6.2 ベネフィット 93
6.2.1 KHK7791 は NHE3 阻害という新たな作用機序により、高リン血症患者の血清リン濃度を低下させ、血清リン濃度の管理を可能とする 93
6.2.2 既存のリン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な高リン血症患者に対して、KHK7791 はリン吸着薬への上乗せ投与によって血清リン濃度を低下させ、血清リン濃度の管理を可能とする 94
6.2.3 KHK7791 は高リン血症治療の服薬負荷の軽減が期待できる 94
6.2.4 KHK7791 は補正 Ca 濃度や intact PTH への影響を気にすることなく血清リン濃度の管理ができる 97
6.2.5 KHK7791 は既存のリン吸着薬で認められる副作用や懸念が少ない 97
6.3 リスク 97
6.3.1 下痢 98
6.3.2 脱水 98
6.4 ベネフィット・リスク評価 98
7 参考文献 100

表

Table 1.1.2-1 日本で使用されるリン吸着薬 12
Table 1.3-1 本申請で用いた臨床試験の一覧 17
Table 4.1.4-1 各治験での有効性評価項目 32
Table 4.4.1.1-1 7791-004 試験での Week 8 の血清リン濃度のベースラインからの変化量（mITT） 43
Table 4.4.1.2-1 7791-006 試験での Week 8 の血清リン濃度のベースラインからの変化量（LOCF、mITT） 44
Table 4.4.1.3-1 7791-005 試験での Week 8 の血清リン濃度のベースラインからの変化量（MMRM、mITT） 44
Table 4.4.4.1-1 7791-007 試験で、Week 26 及び Week 52 までの最終評価時点直近 3 週間のリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数の平均が、ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数から 30%以上減少した被験者の割合（mITT） 54

図

Figure 4.4.2.1-1 7791-004 試験での血清リン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、mITT） 45
Figure 4.4.2.2-1 7791-006 試験での血清リン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、mITT） 46
Figure 4.4.2.3-1 7791-005 試験での血清リン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、mITT） 47
Figure 4.4.2.4-1 7791-007 試験での血清リン濃度の推移（平均値±標準偏差、mITT） 48
Figure 4.4.3.1-1 7791-004 試験で血清リン濃度の管理目標値（3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）を達成した被験者の割合（mITT） 49
Figure 4.4.3.2-1 7791-006 試験で血清リン濃度の管理目標値（3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）を達成した被験者の割合（mITT） 51
Figure 4.4.3.3-1 7791-005 試験で血清リン濃度の管理目標値（3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）を達成した被験者の割合（mITT） 52
Figure 4.4.3.4-1 7791-007 試験で血清リン濃度の管理目標値（3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）を達成した被験者の割合（mITT） 53
Figure 4.4.4.2-1 7791-007 試験でのリン吸着薬及び KHK7791 の合計 1 日処方錠数、合計 1 日処方薬重量、合計 1 日処方薬体積の推移（平均値+標準偏差、mITT） 56
Figure 6.2.3-1 7791-007 試験でのリン吸着薬及び KHK7791 の 2 週間あたりの平均処方錠数 96

2.5 臨床に関する概括評価

1 製品開発の根拠

1.1 申請医薬品の試験を行った科学的背景

1.1.1 慢性腎臓病患者の透析施行の状況と高リン血症の病態

慢性腎臓病は腎障害や腎機能の低下が持続する疾患で、進行すると末期腎不全に至り、透析療法や腎移植が必要となる。日本で継続的な透析（慢性透析）療法を受けている患者数は年々増加しており、2020 年の集計では約 35 万人であった。慢性透析療法を受けている患者のうち、血液ろ過透析を含む血液透析を受けている患者が約 34 万人（約 97%）と多く、腹膜透析を受けている患者は約 1 万人と少ない（花房 et al., 2021）。透析技術の進歩により、慢性透析患者の延命や社会復帰が可能となったが、腎機能障害の進行に伴い慢性透析患者には様々な合併症が顕在化するようになった。特に線維性骨炎等の腎性骨異栄養症や血管壁の異所性石灰化による動脈硬化は、患者の QOL や生命予後を悪化させることが知られており、血中のリン濃度の上昇による高リン血症がその発症・進展に関連している（Shigematsu et al., 2017; Ganesh et al., 2001）。

血中のリン濃度は恒常性の維持によって、一定の濃度範囲となるようにコントロールされている。リンは細胞膜、エネルギー代謝、核酸、pH 調整等、細胞機能維持に重要な構成因子であるだけでなく、生体内の骨格形成に必要不可欠な要素である。そのため、生体内のリンは過不足なく恒常性が維持される必要がある（Murer et al., 2000）。血中のリン濃度は主に骨形成、骨吸収、腸管からの吸収及び腎臓での排泄と再吸収により制御されている。食物より摂取されたリンは、体内に吸収後、ほとんどが尿中に排泄される（槙田, 2020）。このため、腎臓でのリンの排泄と再吸収が生体内のリン恒常性維持に中心的な役割を果たすと考えられている（Tatsumi et al., 2016）。

血中のリン濃度が上昇すると、FGF23 濃度が上昇し、FGF23 の作用によって腎臓でのリン排泄が促進される。しかしながら、慢性腎臓病が進行すると、この代償機構が働かないためリンの排泄能が低下し、高リン血症を発症する（Isakova et al., 2011）。また、FGF23 の上昇にともない腎臓での活性型ビタミン D3 の産生が低下し、ビタミン D3 の欠乏と低カルシウム血症となると、PTH の分泌が亢進される（Nakano et al., 2012）。PTH の過剰分泌は二次性副甲状腺機能亢進症、腎性骨異栄養症を引き起こす。更に、リンが体内に蓄積すると Ca×P 積が上昇し、軟部組織（血管壁、心臓、結膜、腎臓等）にリン酸カルシウムとして沈着して、異所性石灰化の原因となる。異所性石灰化の中でも血管石灰化は、動脈硬化の原因となり、心血管系疾患の罹患率や死亡リスクの上昇と関連することが報告されており（Valdivielso et al., 2017）、Ca×P 積の上昇で確認される両電解質の骨以外での石灰化は、透析施行中の慢性腎臓病患者にとって極めて重要な合併症である。透析療法を受けている患者の死因（2020 年集計）のうち、心血管系疾患が約 32%を占めており、その内訳は、心不全が 22.4%、脳血管障害が 5.9%、心筋梗塞が 3.8%であった（花房 et al., 2021）。加えて、血清リン濃度が高い、慢性透析療法を受けている患者では、死亡リスクが高くなることが指摘されている（Palmer et al., 2011）。

以上の背景から、高リン血症を治療することは、慢性透析療法を受けている患者の QOL 向上や生命予後の改善のために必須である。日本透析医学会が発行した「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」（以下、CKD-MBD の診療ガイドライン）では、生命予後の観点から高リン血症治療の重要性が述べられており、血清リン濃度の管理目標値は 3.5～

6.0 mg/dL と設定されている。本ガイドラインでは骨・ミネラル代謝異常や二次性副甲状腺機能亢進症の発症予防と進展の抑制、心血管疾患イベントの低減を目的として、慢性透析療法を受けている患者に対して血清リン濃度の管理を行うことは妥当としており、PTH、カルシウムよりリンを優先して管理することを推奨している（日本透析医学会, 2012）。

1.1.2 高リン血症の治療とその問題点

慢性透析療法時の高リン血症発症予防及び是正には、十分な透析と食事指導によるリンの管理が重要である。しかしながら、透析によるリンの除去量には限界がある。また、リン酸塩やリン脂質を多く含むタンパク質の極端な制限は栄養障害を引き起こし、患者の予後を悪化させる危険性がある（Block et al., 2004）。そのため、透析と食事指導で血清リン濃度の管理が困難な場合、高リン血症治療薬での治療が行われる（日本透析医学会, 2012）。慢性透析療法時の高リン血症治療薬としてリン吸着薬が使用される（Table 1.1.2-1）。

Table 1.1.2-1 日本で使用されるリン吸着薬

一般名	商品名	規格	用法及び用量	問題点
カルシウム含有リン吸着薬				
沈降炭酸カルシウム	カルタン®	錠： 250 mg、500 mg OD 錠： 250 mg、500 mg 細粒： 83%	1 日 3 g 3 分割食直後	高カルシウム血症 胃酸分泌阻害剤との併用による効果減弱
カルシウム非含有ポリマー型リン吸着薬				
ビキサロマー	キックリン®	カプセル： 250 mg 顆粒： 86.2%	開始用量：1 回 500 mg 1 日 3 回食直前 最高用量：1 日 7500 mg	便秘 腸閉塞 腸管穿孔
セベラマー塩酸塩	フォスブロック® レナジェル®	錠：250 mg	1 回 1～2 g 1 日 3 回食直前 最高用量：1 日 9 g	便秘 腸閉塞 腸管穿孔
カルシウム非含有金属系リン吸着薬				
炭酸ランタン	ホスレノール®	チュアブル錠： 250 mg、500 mg OD 錠： 250 mg、500 mg 顆粒（1 包）： 250 mg、500 mg	開始用量：1 日 750 mg 3 分割食直後 最高用量：1 日 2250 mg	体内蓄積 嘔気・嘔吐等の消化器症状
クエン酸第二鉄水和物	リオナ®	錠：250 mg	開始用量：1 回 500 mg 1 日 3 回食直後 最高用量：1 日 6000 mg	鉄過剰・体内蓄積 下痢
スクロオキシ水酸化鉄	ピートル®	チュアブル錠： 250 mg、500 mg	開始用量：1 回 250 mg 1 日 3 回食直前 最高用量：1 日 3,000 mg	鉄過剰・体内蓄積 下痢

規格、用法及び用量、問題点は各薬剤の添付文書を参考とした。
OD 錠：口腔内崩壊錠

既存のリン吸着薬は、カルシウム含有リン吸着薬とカルシウム非含有リン吸着薬があり、更にカルシウム非含有リン吸着薬には金属非含有のポリマー型リン吸着薬及び金属含有のリン吸着薬がある（Table 1.1.2-1）。いずれも物理的に腸管内でリンと結合することで、糞便へのリンの排泄を促し、腸管から吸収されるリンの量を制限するという同様の作用機序を有する。リン吸着薬には各薬剤特性に起因した副作用や懸念が認められ、服用上の問題となっている。カルシウム含有リン吸着薬である沈降炭酸カルシウムは、カルシウム負荷や高カルシウム血症の惹起による血管石灰化の促進が懸念されている。また、胃酸分泌阻害薬との併用により効果の減弱が認められている。一方、カルシウム非含有のポリマー型リン吸着薬であるセベラマー塩酸

塩及びビキサロマーは、主な副作用である便秘等の胃腸障害や腸閉塞等の重篤な症状が確認されている。カルシウム非含有の金属系リン吸着薬である炭酸ランタンは、リン吸着能に優れるものの、嘔気・嘔吐等の消化器症状が問題となっており、長期投与による生体内非必須金属元素であるランタンの骨組織等への沈着の影響が懸念される。その他の金属系リン吸着薬であるクエン酸第二鉄水和物とスクロオキシ水酸化鉄では、下痢等の消化器症状に加え、鉄過剰及び肝臓への鉄蓄積による肝炎の悪化等が懸念されている。

透析施行中の患者の死亡リスクは、リン吸着薬服用患者では非服用患者に比べて低くなる（Isakova et al., 2009）ことから、リン吸着薬服用による血清リン濃度の管理は患者の生命予後に重要な役割を果たす。しかしながらリン吸着薬の処方錠数が多い患者の方が少ない患者よりリン吸着薬の服薬アドヒアランスが低いという報告がある（Isakova et al., 2009; Fissell et al., 2016; 伊藤 et al., 2016; 永野 et al., 2016; 永野 et al., 2017; 伊藤 et al., 2022）。既存のリン吸着薬では、1日 3 回毎食前又は食後に服用する必要があり、その投与量に規定される服薬錠数や服薬カプセル数が多いことと合わせて、服薬アドヒアランスの維持を困難としている問題がある。特にポリマー型のリン吸着薬では効果を得るために多くの薬剤の投与が必要となる。例えば、セベラマー塩酸塩の 1 日投与量は 3～9 g、1 日服薬錠数は 12～36 錠である。ビキサロマーも、1 日投与量は 1500～7500 mg、1 日服薬カプセル数は 6～30 カプセルである。更に、慢性透析療法を受けている患者は高リン血症以外の合併症を同時に罹患している場合が多く、薬物治療により服薬回数及び服薬錠数が更に多くなることが大きな問題となっている（日本透析医学会, 2011）。

リン吸着薬の服薬アドヒアランスの低下は血清リン濃度の管理不良を引き起こすため、生命予後に影響することが示唆される。このため、服薬アドヒアランス不良患者では、その服薬アドヒアランスを改善することが必要である。更に、現状アドヒアランスが良好である患者についても服薬に伴う物理的及び精神的負荷を軽減することで、将来的に服薬アドヒアランスが低下する可能性を低減させることは重要である。これらのことから、患者の服薬負荷を軽減し、血清リン濃度を管理できる薬剤が必要とされている。

血清リン濃度の管理状況も、現在までに複数種類のリン吸着薬が上市され、使用されているが大きくは改善していない（J-DOPPS）。物理的なリンの結合という作用機序を有する既存のリン吸着薬では血清リン濃度を管理できない患者に対して、従来のリン吸着薬とは異なる新規作用機序を有する高リン血症治療薬を単剤投与又は既存のリン吸着と併用投与することで、血清リン濃度が管理できるようになることも期待されている。

1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性

KHK7791（INN：tenapanor、JAN：テナパノル塩酸塩）は世界初の選択的な NHE3 阻害薬である。KHK7791 は経口投与後の消化管からの吸収は低く、ほとんど血漿中では検出されない。KHK7791 は腸管上皮細胞の頂端膜に発現する NHE3 を阻害し、消化管からのナトリウムイオンの吸収を低下させ、腸管上皮細胞内のプロトン濃度を上昇させる。その結果、細胞内の pH が低下し、腸管上皮細胞間隙でのリン透過性が低下することで、腸管からのリン吸収が低下することが示されている（2.6.2）。

1.2 臨床開発計画

1.2.1 海外での臨床開発の経緯

KHK7791 は、海外では米国 Ardelyx 社により便秘型過敏性腸症候群の患者及び透析施行中の高リン血症患者を対象に開発が進められてきた。海外で開発を進めてきた適応症のうち、便秘型過敏性腸症候群については、2019 年 9 月に米国で、また 2020 年 4 月にカナダで新薬承認を取得し、現在両国で販売している。なお、20■ 年から 20■ 年の間に開始された治験は英国 AstraZeneca 社によって実施された。

透析施行中の高リン血症患者対象の治験として、20■ 年から実施した第 II 相二重盲検ランダム化プラセボ対照並行群間比較試験の結果、KHK7791 10 mg 及び 30 mg を 1 日 2 回 4 週間経口投与したときのプラセボに対する血清リン濃度の有意な低下を確認し、併せて 30 mg 1 日 2 回投与までの安全性を確認した。続いて、2016 年より第 III 相二重盲検ランダム化並行群間比較試験（TEN-02-201 試験）を実施した。当該治験は当初第 II 相臨床試験として実施したが、FDA より治験開始後に [redacted] 通達を受けた。これを受けて、Ardelyx 社は 20■年■月■日に FDA と End of Phase 2 相談を実施した。その結果、KHK7791 を 8 週間経口投与した際の血清リン濃度が、ベースラインに比べて 1.2 mg/dL 以上減少した患者を　スポンダーと定義することとし、　スポンダーを KHK7791 群又はプラセボ群にランダムに割り付けてそれぞれ 4 週間投与した際の血清リン濃度を主要評価項目に変更すること、及び登録被験者数を 200 名に変更することにより、本試験を第 III 相臨床試験の位置付けとすることで FDA と合意した。また Ardelyx 社は、KHK7791 を 52 週間投与したときの安全性を確認することを目的とした長期投与試験（TEN-02-301 試験）を実施した。TEN-02-301 試験では、KHK7791 30 mg（漸減）をランダム化治療期として 1 日 2 回 26 週間経口投与した後に、ランダム化休薬期間として KHK7791 又はプラセボを 12 週間投与し、その後延長投与期として、更に KHK7791 を 14 週間延長投与した。また、実薬対照群として炭酸セベラマー群を設定し、52 週間投与した。更に Ardelyx 社は、リン吸着薬での治療に加えて、KHK7791 30 mg（10～30 mg の範囲で用量調整）又はプラセボを併用したときの有効性及び安全性を確認することを目的とした第 III 相臨床試験（TEN-02-202 試験）を実施した。

これらの試験の結果より、KHK7791 の有効性が検証され、安全性が確認されたことから、Ardelyx 社は 2020 年 6 月に透析施行中の高リン血症患者を適応症として、FDA へ承認申請を行った。その後、2021 年 7 月に、FDA は「提出されたデータは KHK7791 が透析を受けている慢性腎臓病患者の血清リンの低下に有効であると示している」としながらも、治療効果の大きさについては「小さく、臨床的意義は不明」との見解を示し、Complete Response Letter が発表された。なお、FDA から品質、非臨床、並びに臨床的安全性及び臨床薬理学的又は生物薬剤学的評価については懸念がないとの見解も示された。FDA より承認が得られなかったことに対し、Ardelyx 社は、KHK7791 が透析を受けている慢性腎臓病の成人患者の血清リン濃度の管理に臨床的な関連性があることを実証しているとの主張のもと、FDA からの Complete Response Letter に対する異議申し立てのため Formal Dispute Resolution Request を提出した。この Formal Dispute Resolution Request に対し、FDA の Office of New Drugs より Cardiovascular and Renal Drug Advisory Committee の開催が提案された。2022 年 11 月 16 日に開催された Cardiovascular and Renal Drug Advisory Committee では、KHK7791 の単剤投与及びリン吸着薬との併用投与について、投票に参加した過半数の委員からベネフィットがリスクを上回るとの見解が示された。その結果を受けて、2022 年 12 月 29 日付で、FDA から Complete Response Letter に対する異議申し立てを許諾

するとの回答が得られた。2023 年 5 月 17 日に Ardelyx 社は FDA に対する再申請を行っており、審査期間は 2023 年 10 月までとなっている。また、同じ適応症で、中国及び香港への承認申請を行った。

1.2.2 日本での臨床開発の経緯

日本では、協和キリン株式会社（以下、申請者）が、高リン血症治療を含む心腎疾患領域に対する開発権及び製造販売権を 20[redacted] 年 11 月に Ardelyx 社から取得した。

20[redacted] 年時点では、日本人に対する KHK7791 の投与経験として、2013 年に米国在住の日本人健康成人を対象とした D5611C00005 試験が、AstraZeneca 社によって実施されていた。当該試験では、180 mg 単回投与と 15、30、60、90 mg をそれぞれ 1 日 2 回 7 日間反復投与した際の忍容性を確認した。本試験結果を含む 20[redacted] 年時点で実施されていた血液透析施行中の高リン血症患者に対する臨床試験結果をもとに、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に医薬品後期第 II 相試験開始前相談（受付番号：#[redacted]、1.13.2）を実施した。この相談では、[redacted]デザインについて協議し、特に異論はないとの見解を得た。また、[redacted]こと、及び[redacted]についても異論がないとの見解を得た。

これを受けて、日本では血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした第 II 相臨床試験を 3 試験実施した。日本人患者に対する用量設定試験として 7791-001 試験を実施し、探索的なリン吸着薬との併用投与試験として 7791-002 試験を実施した。これらの試験に加えて、リン吸着薬投与中の血液透析患者に KHK7791 を投与後、リン吸着薬を減量する 7791-003 試験を実施した。これら 3 試験の結果より日本人の血液透析施行中の高リン血症患者に対する安全性と有効性が確認された。

日本人を対象とした第 II 相臨床試験より、良好な結果が得られたことから、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品第 II 相試験終了後相談（オーファン以外）（受付番号：#[redacted]、1.13.2）を実施した。この相談では、第 III 相臨床試験の実施計画に加えて、臨床薬理試験の充足性及び申請に係る臨床データパッケージも確認した。

血液透析施行中の高リン血症患者に対する第 III 相臨床試験の計画は[redacted]を参考に決定した。相談当初は、[redacted]検証試験として申請者は提示した。これに対し PMDA から「[redacted]」及び「[redacted]を「[redacted]」[redacted]」との助言を得た。この助言に対し、申請者は「[redacted]」こと及び「[redacted]を「[redacted]」[redacted]」ことを回答し、PMDA から異論はないとの意見を得た。

腹膜透析施行中の高リン血症患者に対する第 III 相臨床試験の計画では、申請者が提示した[redacted]に対し「[redacted]」との意見が出された。この意見に対し、申請者は[redacted]との見解を述べた。しかしながら PMDA は「[redacted]」ことから、[redacted]ことを勧めた。この意見を受け、申請者は「[redacted]

[redacted]」と回答した。その後、申請者は各被験者が至適用量で継続投与したときの有効性及び安全性を評価できる期間として、投与期間を 16 週間と設定した。

その他の[redacted]については特に異論がないとの意見が出された。また、[redacted]との意見が出された。更に、[redacted]を求められたが、その他[redacted]、との意見が出された。

これらの PMDA 意見を踏まえて、第 III 相臨床試験を 4 試験実施した。このうち血液透析施行中の高リン血症患者を対象として 3 試験を実施した。7791-004 試験は KHK7791 を単剤投与したときの有効性を検証し、安全性を確認する試験として実施した。7791-005 試験は KHK7791 とリン吸着薬を併用投与したときの有効性を検証し、安全性を確認する試験として実施した。7791-007 試験は長期投与試験として、長期安全性及び服薬負荷低減効果を検討した。また、腹膜透析施行中の高リン血症患者を対象として、KHK7791 単剤投与時の有効性と安全性を確認する 7791-006 試験を実施した。

1.3 承認申請に用いた臨床試験

本申請に用いた臨床試験の一覧表を Table 1.3-1 に示した。生物薬剤学的評価及び臨床薬理学的評価には Ardelyx 社が実施した海外臨床試験を用いた。また、有効性及び安全性の評価には日本で実施した第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験の結果を用い、海外で実施した第 III 相臨床試験を安全性の参考資料とした。

Table 1.3-1　本申請で用いた臨床試験の一覧

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	投与被験者数	投与期間 [a]	試験の進行状況・ 報告書の種類	評価／参考 試験報告書の添付場所
D5611C00005 第 I 相 海外	安全性 薬力学 薬物動態	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 単回／反復投与	健康成人	KHK7791[b] コホート 1： 180 mg 単回 コホート 2～5： 15、30、60、90 mg bid 7 日間投与 コホート 6： コホート 2～5 で設定した最大耐用量（90 mg ）	コホート 1: 日本人 8 名（KHK7791 投与 6 名、プラセボ投与 2 名） コホート 2～5：日本人 15 名（KHK7791 投与 12 名、プラセボ投与 3 名） コホート 6: 白人 15 名（KHK7791 投与 12 名、プラセボ投与 3 名）	単回投与 7 日間	完了 完全な報告書	評価 5.3.3.1-1
RDX5791-102 第 I 相 海外	安全性 薬力学	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 反復投与 Psyllium 併用	健康成人	KHK7791[b] 30 mg bid、30 mg tid、60 mg bid、15 mg bid、30 mg qd、用量漸増、30 mg bid+Psyllium プラセボ	KHK7791：各コホート 12 名 プラセボ：各コホート 3 名	7 日間	完了 完全な報告書	評価 5.3.3.1-2
D5611C00007 第 I 相 海外	薬物動態 安全性	非盲検 単回投与	健康成人	^{14}C-KHK7791 15 mg （11.1 MBq）	8 名	単回投与	完了 完全な報告書	評価 5.3.3.1-3
TEN-01-107 第 I 相 海外	薬物動態 安全性	非盲検 単回投与	肝障害被験者 健康成人	KHK7791 100 mg	正常な肝機能の被験者：10 名 中等度の肝機能障害を有する被験者：10 名	単回投与	完了 完全な報告書	評価 5.3.3.3-1
D5613C00003 第 I 相 海外	薬物動態 薬力学 安全性	非盲検 投与順序固定	健康成人	ミダゾラム 7.5 mg 単回投与（Day 1） →KHK7791 15 mg bid 反復投与（Day 2～14） →ミダゾラム 7.5 mg+ KHK7791 15 mg 単回併用投与（Day 15）	28 名	14 日間	完了 完全な報告書	評価 5.3.3.4-1

Table 1.3-1 本申請で用いた臨床試験の一覧 (Continued)

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	投与被験者数	投与期間 [a]	試験の進行状況・ 報告書の種類	評価／参考 試験報告書 の添付場所
D5613C00004 第 I 相 海外	薬物動態 薬力学 安全性	非盲検 ランダム化 2 群 2 期クロスオーバー	健康成人	セファドロキシル 500 mg 単回単独投与 又は KHK7791 15 mg bid 4 日間反復投与 →セファドロキシル 500 mg +KHK7791 15 mg 単回併用投与	28 名	5 日間	完了 完全な報告書	評価 5.3.3.4-2
TEN-01-103 第 I 相 海外	薬物動態 薬力学 安全性	非盲検 投与順序固定	健康成人	セファドロキシル 500 mg 単回投与 →ミダゾラム 7.5 mg 単回投与 →KHK7791 50 mg bid 12 日間投与 →セファドロキシル+KHK7791 併用 →ミダゾラム+KHK7791 併用	28 名	14 日間	完了 完全な報告書	評価 5.3.3.4-3
TEN-02-108 第 I 相 海外	薬物動態 安全性	非盲検 クロスオーバー 投与順序固定	健康成人	コホート 1： エナラプリル 20 mg 単回単独投与 →ジゴキシン 0.25 mg 単回単独投与 →KHK7791 30 mg bid 11 日間反復投与（KHK7791 反復投与期間中に、エナラプリル 20 mg 単回併用投与→ジゴキシン 0.25 mg 単回併用投与） コホート 2： ワルファリン 10 mg 単回単独投与 →KHK7791 30 mg bid 11 日間反復投与（KHK7791 反復投与期間中に、ワルファリン 10 mg 単回併用投与）	コホート 1：25 名 コホート 2：14 名	11 日間	完了 完全な報告書	評価 5.3.3.4-4

Table 1.3-1 本申請で用いた臨床試験の一覧 (Continued)

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	投与被験者数	投与期間 [a]	試験の進行状況・ 報告書の種類	評価／参考 試験報告書 の添付場所
TEN-01-104 第 I 相 海外	薬物動態 安全性	非盲検 投与順序固定	健康成人	KHK7791 50 mg 単回単独投与 →イトラコナゾール 200 mg bid 投与（1 日） →イトラコナゾール 200 mg qd 反復投与（4 日間） →KHK7791 50 mg 単回併用投与	14 名	2 日 （単回投与 2 回）	完了 完全な報告書	評価 5.3.3.4-5
D5611C00003 第 I 相 海外	薬力学 安全性	Part A 非盲検 ランダム化 3 群 3 期クロスオーバー Part B 非盲検 ランダム化 2 群 2 期クロスオーバー	健康成人	Part A KHK7791 14 mg bid[c] 食直前投与 KHK7791 14 mg bid[c] 食後投与 KHK7791 14 mg bid[c] 空腹時投与 Part B KHK7791（テナパノル錠）56 mg bid 食直前単独投与 又は、 KHK7791（テナパノル錠）56 mg bid+オメプラゾール 20 mg bid の食直前併用投与 [d]	Part A：19 名 Part B：17 名	Part A 各期 4 日間 （3 期、Washout 2 日） Part B 各期 4 日間 （2 期、Washout 5 日）	完了 完全な報告書	評価 5.3.4.1-1
D5611C00006 第 I 相 海外	薬力学 安全性 薬物動態	非盲検 ランダム化 2 群 2 期クロスオーバー	健康成人	KHK7791 14 mg bid[c]+セベラマー 800 mg tid 併用 KHK7791 14 mg bid[c] 単独	16 名	各期 4 日間（2 期）	完了 完全な報告書	評価 5.3.4.1-2
7791-001 第 II 相 国内	有効性 安全性 薬物動態	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 並行群間比較 用量設定	血液透析施行中の高リン血症患者	KHK7791 5、10、30 mg bid 又は漸減投与（開始用量 30 mg bid。30→20→10→5 mg bid に減量可） プラセボ	KHK7791：166 名 プラセボ：41 名	6 週間	完了 完全な報告書	評価 5.3.5.1-1
7791-002 第 II 相 国内	有効性 安全性	二重盲検 ランダム化 リン吸着薬併用 プラセボ対照 並行群間比較	血液透析施行中の高リン血症患者	KHK7791 漸減投与（開始用量 30 mg bid。30→20→10→5 mg bid に減量可） プラセボ	KHK7791：23 名 プラセボ：24 名	6 週間	完了 完全な報告書	評価 5.3.5.1-2

Table 1.3-1　本申請で用いた臨床試験の一覧 (Continued)

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	投与被験者数	投与期間 [a]	試験の進行状況・ 報告書の種類	評価／参考 試験報告書の添付場所
7791-004 第 III 相 国内	有効性 安全性	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 並行群間比較	血液透析施行中の高リン血症患者	KHK7791 開始用量 5 mg bid。5～30 mg の範囲で調整可 プラセボ	KHK7791：82 名 プラセボ：82 名	8 週間	完了 完全な報告書	評価 5.3.5.1-3
7791-005 第 III 相 国内	有効性 安全性	二重盲検 ランダム化 リン吸着薬併用 プラセボ対照 並行群間比較	血液透析施行中の高リン血症患者	KHK7791 開始用量 5 mg bid。5～30 mg の範囲で調整可 プラセボ	KHK7791：84 名 プラセボ：85 名	8 週間	完了 完全な報告書	評価 5.3.5.1-4
TEN-02-201 第 III 相 海外	有効性 安全性 忍容性	二重盲検 ランダム化投与及びプラセボ対照ランダム化休薬試験	血液透析施行中の高リン血症患者	8 週間ランダム化投与期： KHK7791 3、10 mg bid 又は漸減投与（開始用量 30 mg bid。30→20→15→10→3 mg bid に減量可） 4 週間プラセボ対照ランダム化休薬期： KHK7791（投与期間と同じ） プラセボ	KHK7791：219 名 プラセボ：82 名	8 週間ランダム化投与 4 週間プラセボ対照ランダム化休薬	完了 完全な報告書	参考 5.3.5.1-5
TEN-02-202 第 III 相 海外	有効性 安全性	二重盲検 ランダム化 リン吸着薬併用 プラセボ対照 並行群間比較	血液透析又は腹膜透析施行中の高リン血症患者	二重盲検投与期： KHK7791 30 mg bid（10～30 mg の範囲で調整） プラセボ	KHK7791：117 名 プラセボ：119 名	Run-in 期 2～4 週間、 二重盲検治療期 4 週間	完了 完全な報告書	参考 5.3.5.1-6
TEN-02-301 第 III 相 海外	有効性 安全性 忍容性	非盲検 プラセボ対照ランダム化休薬 非盲検長期投与	血液透析又は腹膜透析施行中の高リン血症患者	炭酸セベラマー 添付文書に従った標準用法・用量（52 週間） KHK7791 30 mg bid（10～30 mg の範囲で調整） プラセボ （12 週間プラセボ対照ランダム化休薬期のみ）	KHK7791：419 名 炭酸セベラマー投与：137 名	26 週間投与、 12 週間プラセボ対照ランダム化休薬 延長投与 14 週間 （合計投与期間 52 週間）	完了 完全な報告書	参考 5.3.5.1-7

Table 1.3-1　本申請で用いた臨床試験の一覧 (Continued)

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	投与被験者数	投与期間 [a]	試験の進行状況・ 報告書の種類	評価／参考 試験報告書 の添付場所
7791-003 第 II 相 国内	有効性 安全性	非盲検 単群 リン吸着薬切替え	血液透析施行中の高リン血症患者	KHK7791 漸減投与（開始用量 30 mg bid。30→20→10→5 mg bid に減量可）。ただし、Week 9 以降は 1 段階ずつ増量も可とし、5～30 mg bid の範囲で調整可	67 名	26 週間	完了 完全な報告書	評価 5.3.5.2-1
7791-006 第 III 相 国内	有効性 安全性	非盲検 単群	腹膜透析施行中の高リン血症患者	KHK7791 開始用量 5 mg bid。5～30 mg の範囲で調整可	54 名	16 週間	完了 完全な報告書	評価 5.3.5.2-2
7791-007 第 III 相 国内	安全性 有効性	非盲検 単群 リン吸着薬切替え 長期投与	血液透析施行中の高リン血症患者	KHK7791 開始用量 5 mg bid。5～30 mg の範囲で調整可	212 名	52 週間	完了 完全な報告書	評価 5.3.5.2-3

bid = twice a day, qd = once a day, tid = three times a day
a　KHK7791 又は対照薬の投与期間
b　テナパノル塩酸塩換算
c　テナパノル塩酸塩として 15 mg
d　KHK7791 は食事 5～10 分前投与、オメプラゾールは食事 1 時間前に投与

1.4 GCP 遵守に関する記述

すべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言の精神に基づき、各国の規制要件及び各臨床試験実施時における GCP を遵守し実施した。

2 生物薬剤学に関する概括評価

本申請では上市予定製剤として 1 錠中にテナパノルとして 5、10、20 及び 30 mg 含有するフィルムコーティング錠の 4 規格を申請するが、上市予定製剤又はそれと生物学同等性が確認されている製剤を用いた生物薬剤学試験は実施していない。

2.1 薬力学的作用に及ぼす食事の影響（2.7.1-2.1）

開発初期段階で実施した食事の影響試験（D5611C00003 試験：5.3.4.1-1）において、糞便中ナトリウム排泄量は、KHK7791（15 mg）を 1 日 2 回食直前（朝食及び夕食の開始から 5～10 分前）に反復経口投与したときに、食後（朝食及び夕食の開始から 30 分後）又は空腹時（朝食の 1 時間前、夕食の開始から 3 時間後／次の食事（夜食）摂取の 1 時間前）の反復投与と比較して有意に高値となった。糞便中リン排泄量は、KHK7791 を食直前に投与したときの方が空腹時よりも有意に高かった。食直前投与の用法において、最も高い糞便中ナトリウム／リン排泄上昇作用が示唆された。尿中リン排泄量は、KHK7791 を食直前又は食後に投与したときの方が、空腹時よりも有意に低く、より高い尿中リン排泄低下作用を示した。以上の結果から、食直前投与の用法が KHK7791 の薬力学的作用を最も効果的に発揮することが示された。

3 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態学的特性（2.7.2-3.2）

3.1.1 吸収

in vitro 試験において、ヒト消化管吸収率との相関性が認められている MDCK 細胞単層膜をテナパノルはほとんど透過しなかった。臨床試験において、ほとんどの検体の血漿中テナパノル濃度は定量下限（0.5 ng/mL）未満であった。放射性標識体（^{14}C-KHK7791）を用いたマスバランス試験において、経口投与された放射能に対する尿中排泄率から推定された消化管での吸収率は約 9%であった。

3.1.2 分布

in vitro におけるテナパノルのヒト血漿中非結合型分率は 0.00300%であり、血漿中蛋白への結合が高かった。マスバランス試験において、^{14}C-KHK7791 に由来する放射能の $AUC_{0\text{-}t}$ は、血漿と比較して血液中で 5 倍高かった。

3.1.3 代謝

マスバランス試験において、KHK7791 を経口投与したとき、血漿中では NHE3 阻害活性を有しない M1 が主要代謝物として検出された（総放射能に対して 16%）。in vitro 試験において、ヒト肝ミクロソーム中でテナパノルはヒト CYP により代謝され、各 CYP 分子種のリコンビナントタンパク質と反応させたところ、テナパノルの代謝において、CYP3A4（寄与率：56.8%）及び CYP3A5（寄与率：39.8%）の寄与が最も大きかった。M1 生成への寄与は CYP3A4 及び CYP3A5 で最も大きかった。

3.1.4 排泄

マスバランス試験において、尿中には投与量の 8.99%が 240 時間までに排泄された。糞便中には、240 時間までに投与量の 79.3%が排泄され、^{14}C-KHK7791 に由来する放射能は主に糞便中に排泄された。

3.2 健康成人における薬物動態及び薬力学

3.2.1 単回／反復投与試験（2.7.2-2.2）

日本人及び白人健康成人を対象として、KHK7791 を単回又は 7 日間反復経口投与したときの薬物動態及び薬力学を評価した。KHK7791 168 mg を絶食下単回経口投与したとき、並びに 14、28、56 及び 84 mg を 1 日 2 回反復経口投与したとき、ほぼすべての時点の血漿中テナパノル濃度は定量下限（テナパノル塩酸塩として 0.5 ng/mL）未満であった。KHK7791 を単回投与したときの M1 の t_{max} は投与後 8 時間であった。単回投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8}$ に対する反復投与時の蓄積率は、それぞれ 5.00～8.18 及び 9.19～11.0 であった。KHK7791 の 14～84 mg の投与量において、その投与量の増加に伴い、M1 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8}$ は増大した。反復経口投与して定常状態での投与直前から投与後 8 時間までの血漿中 M1 濃度はほぼ一定であった。KHK7791 84 mg を 1 日 2 回反復投与後の M1 曝露量は、日本人と白人で同程度であった。KHK7791 のすべてのコホートにおいて、糞便中ナトリウム及びリン排泄量はプラセボと比較して高く、尿中ナトリウム及びリン排泄量はプラセボと比較して低く、KHK7791 の薬力学的作用が認められた。

3.2.2 用法の妥当性（2.7.2-3.1.1）

健康成人対象の KHK7791 の薬力学的作用に及ぼす用法及び用量の影響を検討した試験において、KHK7791 を 1 日 1 回（28 mg/day）7 日間反復経口投与したときと比べて、KHK7791 を 1 日 2 回（28～112 mg/day）又は 1 日 3 回（84 mg/day）7 日間反復経口投与したときに、糞便中ナトリウム排泄量をより上昇させ、尿中ナトリウム排泄量をより低下させ、KHK7791 の高い薬力学的作用が認められた。しかしながら、KHK7791 の 1 日 2 回投与及び 1 日 3 回投与の用法間での薬力学的作用の違いは小さく、投与頻度の低い 1 日 2 回投与においても、KHK7791 は薬力学的作用を十分に発揮できることが示された。また、食事の影響試験において、食直前、食後及び空腹時の用法の中で、KHK7791 を食直前に投与したときに、最も高い薬力学的作用を示した（2.1 項）。以上より、KHK7791 の用法に関して、1 日 2 回食直前の用法が最適であると考えられた。

3.3 血液透析施行中の患者における薬物動態及び薬力学

血液透析施行中の末期腎不全患者に、KHK7791 を 1 日 2 回経口投与で開始用量を 42 mg とし、28、14、4.7 mg の順に漸減可能として投与した。その結果、健康成人と同様に、ほぼすべての時点の血漿中テナパノル濃度は定量下限（テナパノル塩酸塩として 0.5 ng/mL）未満であること、及び糞便中ナトリウム排泄量はプラセボと比較して高く、KHK7791 の薬力学的作用が認められることが報告されている（Block et al., 2016）。血液透析施行中の高リン血症患者において、KHK7791 5 mg、10 mg 及び 30 mg を 1 日 2 回経口投与する固定用量群では、投与量の増加に伴って、各時点の血漿中 M1 濃度は上昇した。

3.4 薬物動態に及ぼす内因性要因（2.7.2-3.3）

3.4.1 人種

日本人と白人の健康成人において、KHK7791 を 84 mg 1 日 2 回反復投与後の M1 曝露量は、日本人と白人で同程度であり、KHK7791 の薬物動態に明らかな人種差は観察されなかった。

3.4.2 肝機能

中等度の肝機能障害患者に KHK7791 を 100 mg 単回経口投与したとき、肝機能が正常な被験者と比較して、薬理活性を有しない M1 の曝露量は低かったものの、有意な差はなかった。中等度の肝機能障害は KHK7791 の薬物動態に対し臨床的に意義のある影響を及ぼさないと考えられた。

3.4.3 腎機能

血液透析施行中の末期腎不全患者に KHK7791 を 1 日 2 回経口投与で開始用量（42 mg）から 28、14、4.7 mg の順に漸減可能としたとき、ほぼすべての時点の血漿中テナパノル濃度は定量下限（テナパノル塩酸塩として 0.5 ng/mL）未満であった。健康成人（3.2.1 項）と同様に、腎不全患者でのテナパノルの曝露量は非常に低かった。

血液透析施行中の高リン血症患者に KHK7791 を反復経口投与（1 日 2 回、30 mg）したとき、定常状態の血漿中 M1 濃度は 15.4～15.9 ng/mL であった。健康成人に KHK7791 28 mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与したときの定常状態の血漿中 M1 濃度（11.0～13.1 ng/mL）と比較して、血液透析施行中の高リン血症患者の血漿中 M1 濃度は、用量の違いを考慮しても、わずかに高い傾向を示したが、血漿中 M1 濃度に及ぼす腎機能障害の影響は小さいと考えられた。

3.5 薬物動態及び薬力学に及ぼす外因性要因（2.7.2-3.4）

3.5.1 KHK7791 が受ける薬物相互作用

CYP3A 阻害薬のイトラコナゾールとの in vivo 薬物相互作用試験において、KHK7791 単独投与及び KHK7791 とイトラコナゾールの併用投与のいずれにおいても、テナパノルの全身曝露はほとんど認められなかった。KHK7791 を投与したときの血漿中 M1 曝露は、イトラコナゾールの併用により減少した。この結果により CYP3A 阻害薬により KHK7791 の CYP3A を介した M1 への代謝が阻害されることが示されたが、M1 は薬理活性を示さず、その全身曝露も低下することから、CYP3A 阻害薬の KHK7791 の薬物動態に及ぼす影響は臨床的に意義がないと考えられた。

リン吸着薬の炭酸セベラマーとの in vivo 薬物相互作用試験において、炭酸セベラマーは KHK7791（14 mg、1 日 2 回反復経口投与）の薬力学的作用に対し臨床的意義のある影響を示さなかった。in vitro 試験において、本邦で承認されているリン吸着薬の中で、塩酸セベラマー及びクエン酸第二鉄が KHK7791 との結合能を示したが、それらの結合能は、炭酸セベラマーと比較して、同程度であった。したがって、本邦で承認されているリン吸着薬は KHK7791 の薬力学的作用に対し臨床的に意義のある影響を示さないと考えられた。

3.5.2 KHK7791 が及ぼす薬物相互作用

OATP2B1 基質薬のエナラプリルとの in vivo 薬物相互作用試験において、KHK7791（30 mg）の 1 日 2 回反復投与は、エナラプリル及びその活性代謝物エナラプリラトの血漿中曝露を有意に低下させ、KHK7791 は OATP2B1 を介した薬剤の消化管吸収を阻害することが示唆された。OATP2B1 を介して吸収される可能性のある薬剤に関して、KHK7791 が薬剤の血漿中曝露を低下させ、薬剤の効果を減弱させる可能性が否定できないため、KHK7791 との併用には注意が必要である。

CYP3A 基質薬のミダゾラムとの in vivo 薬物相互作用試験において、KHK7791（50 mg）の 1 日 2 回反復投与は、ミダゾラムの薬物動態に対して臨床的意義のある薬物相互作用を示さなかった。

PEPT1 基質薬のセファドロキシルとの in vivo 薬物相互作用試験において、KHK7791（50 mg）の 1 日 2 回反復投与は、セファドロキシルの薬物動態に対して臨床的意義のある薬物相互作用を示さなかった。したがって、KHK7791 の消化管 NHE3 阻害により、消化管管腔内のプロトン濃度を低下させて PEPT1 のようなプロトン共役トランスポーターに対する KHK7791 による間接的阻害を引き起こす可能性が否定された。

CYP2C9 基質薬のワルファリン及び P-gp 基質薬のジゴキシンとの in vivo 薬物相互作用試験において、KHK7791（30 mg）の 1 日 2 回反復投与は、ワルファリン及びジゴキシンの薬物動態に対して臨床的意義のある薬物相互作用を示さなかった。

3.6 QT/QTc 間隔に対する作用（2.7.2-3.5）

日本人及び白人の健康成人を対象にした第 I 相試験のデータを用いて、QT 間隔延長に対する KHK7791 の影響を評価した。白人に KHK7791 を 84 mg 1 日 2 回 7 日間反復投与したとき、ΔΔQTcF の幾何平均値及び 90%信頼区間の上限値が、ICH E14 が示す基準値レベル（それぞれ 5 msec 及び 10 msec）を上回った時点があった。一方、日本人に KHK7791 を 168 mg 単回投与又は 14～84 mg 1 日 2 回 7 日間反復投与したとき、ΔΔQTcF の幾何平均値及び 90%信頼区間の

上限値は、全評価期間を通して、いずれも ICH E14 が示す基準値レベル（それぞれ 5 msec 及び 10 msec）を下回っていた。線形混合効果モデルを用いて、血漿中 M1 濃度と QT 間隔の関係（Concentration-QT）を解析した。血漿中 M1 濃度と ΔΔQTcF は正の関係を示し、ΔΔQTcF 推定値の 90%信頼区間の上限値が 10 msec を示す血漿中 M1 濃度は 57～69 ng/mL と算出された。この濃度域は、KHK7791 を 84 mg 1 日 2 回反復投与したときの C_{max}（日本人：51.4 ng/mL、白人：49.7 ng/mL）を上回っていた。したがって、臨床用量（5～30 mg）の KHK7791 を 1 日 2 回反復投与したとき、QT/QTc 間隔に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価計画

4.1.1 有効性評価に用いた治験の概観（2.7.3-1）

高リン血症患者に対する KHK7791 の有効性評価には、国内で実施した第 III 相臨床試験の 7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験、7791-007 試験及び第 II 相臨床試験の 7791-001 試験、7791-002 試験、7791-003 試験の結果を用いた。

4.1.1.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

血液透析施行中の高リン血症患者に KHK7791 を単剤投与した 7791-001 試験及び 7791-004 試験では、一定の条件で週 3 回の血液透析を 12 週間以上受けている、リン吸着薬で治療中の高リン血症患者を対象とした。このうち、リン吸着薬 Washout 前の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下で、リン吸着薬 Washout 後の血清リン濃度が Washout 前より 1.0 mg/dL 以上増加し、かつ 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満となった患者を組み入れた。

用量設定試験として実施した第 II 相臨床試験の 7791-001 試験では、リン吸着薬を Washout した後、KHK7791 又はプラセボを二重盲検下で 6 週間、単剤で投与した。7791-001 試験の結果は第 III 相臨床試験での用法及び用量設定の主要な根拠資料とし、また、7791-004 試験の結果とともに、血液透析施行中の高リン血症患者への KHK7791 単剤投与の有効性の評価資料とした。

検証試験として実施した第 III 相臨床試験の 7791-004 試験では、リン吸着薬を Washout した後、4.1.2 項に示す用法及び用量で KHK7791 又はプラセボを二重盲検下で 8 週間、単剤で投与した。7791-004 試験の結果を、血液透析施行中の高リン血症患者への KHK7791 単剤投与の有効性の主要な評価資料とした。

4.1.1.2 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

腹膜透析施行中の高リン血症患者に KHK7791 を単剤投与した第 III 相臨床試験の 7791-006 試験では、一定の条件で 12 週間以上の腹膜透析を受けている、リン吸着薬で治療中の高リン血症患者を対象とした。このうち、リン吸着薬 Washout 前の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 以下で、リン吸着薬 Washout 後の血清リン濃度が Washout 前より増加し、かつ 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満となった患者を組み入れた。

7791-006 試験では、リン吸着薬を Washout した後、4.1.2 項に示す用法及び用量で KHK7791 を非盲検下で 16 週間投与した。7791-006 試験の結果を腹膜透析施行中の高リン血症患者に対する KHK7791 の有効性の主要な評価資料とした。また、血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした試験の結果と比較することにより、KHK7791 の有効性に対する透析方法の影響を評価した。なお、KHK7791 に対する透析方法の影響が認められない場合は、血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した結果及びリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した結果を腹膜透析施行中の高リン血症患者に対して外挿可能と考えた。

4.1.1.3 リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した試験

血液透析施行中の高リン血症患者に KHK7791 をリン吸着薬と併用投与した 7791-005 試験及び 7791-002 試験は、リン吸着薬による血清リン濃度の管理が困難な血液透析施行中の高リン血

症患者を対象とした。一定の条件で週 3 回の血液透析を 12 週間以上受けている、リン吸着薬で治療中の患者で、血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満の患者を組み入れた。

検証試験として実施した第 III 相臨床試験の 7791-005 試験では、KHK7791 又はプラセボを二重盲検下で 8 週間、4.1.2 項に示す用法及び用量でリン吸着薬と併用投与した。7791-005 試験の結果を、血液透析施行中の高リン血症患者への KHK7791 とリン吸着薬の併用投与の有効性の主要な評価資料とした。

第 II 相臨床試験の 7791-002 試験では、KHK7791 又はプラセボを二重盲検下で 6 週間、リン吸着薬と併用投与した。7791-002 試験の結果は、7791-005 試験とともに血液透析施行中の高リン血症患者への KHK7791 とリン吸着薬の併用投与の有効性の評価資料とした。

4.1.1.4 血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した試験

血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した 7791-007 試験及び 7791-003 試験は、リン吸着薬により血清リン濃度がおおむねコントロールされている血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした。一定の条件で週 3 回の血液透析を 12 週間以上受けている、リン吸着薬による治療中の患者で、血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 以下の患者を組み入れた。

第 III 相臨床試験の 7791-007 試験では、KHK7791 を非盲検下で 52 週間、4.1.2 項に示す用法及び用量でリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した。7791-007 試験の結果は、血液透析施行中の高リン血症患者に対してリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与したときの有効性の主要な評価資料とした。7791-007 試験では長期投与時の安全性を評価することが主要な目的であり、「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」(薬審第 592 号, 1995) に基づき、KHK7791 を 52 週間（1 年間）投与した。なお、KHK7791 投与開始後 26 週（6 ヵ月）を経過した時点のデータで「透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」を効能又は効果とした医薬品製造販売承認申請を行う予定であったことから、すべての被験者が Week 26 までの検査・評価を完了（それ以前の中止を含む）した時点でデータカットオフし、中間解析を実施した。

第 II 相臨床試験の 7791-003 試験では、KHK7791 を 30 mg 1 日 2 回から漸減しながら非盲検下で 26 週間、リン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した。7791-003 試験の結果は、7791-007 試験の結果とともに、血液透析施行中の高リン血症患者に対してリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与したときの有効性の評価資料とした。

4.1.2 各治験での用法及び用量並びに用量調整基準（2.7.3-1.1.2）

いずれの治験でも、治験薬は 1 日 2 回食直前に投与した。

用量については、第 III 相臨床試験では 1 回投与量 5 mg を開始用量とし、各治験の用量調整基準に基づき 5、10、20、30 mg で 1 段階ずつ増減した。また、休薬も可能とした。

第 III 相臨床試験の 7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験では、血清リン濃度及び治験薬と因果関係のある消化器症状（7791-006 試験では有害事象）の発現状況に基づく用量調整基準を設定した。第 III 相臨床試験の 7791-007 試験では、ベースラインの血清リン濃度が 6.0 mg/dL 以下の場合はベースライン値±0.5 mg/dL 以内、ベースラインの血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上の場合は 5.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下となるよう、かつ可能な限りリン吸着薬を KHK7791 に切り替えるよう、リン吸着薬とあわせて用量調整基準を設定した。

第 II 相臨床試験の 7791-001 試験では、3 つの固定用量投与（1 回投与量：5、10、30 mg）、及び 1 回投与量 30 mg を開始用量として、治験薬と因果関係がある消化器症状の発現状況に基づく用量調整基準に従い 30→20→10→5 mg と 1 段階ずつ減量する漸減投与とした。第 II 相臨床試験の 7791-002 試験は 7791-001 試験の 30 mg 漸減群と同様の 30 mg を開始用量とした漸減投与とした。第 II 相臨床試験の 7791-003 試験では、Week 8 までは 7791-001 試験の 30 mg 漸減群と同様の 30 mg を開始用量とした漸減投与としたが、Week 9 以降は 1 段階ずつの増量も可とした。また、血清リン濃度がベースライン値±0.5 mg/dL となるようにリン吸着薬を適宜増減した。

有効性評価に用いた各治験での用量調整基準の詳細は 2.7.3 Table 1.1.2-1 に示した。

4.1.3 各治験での併用薬及び併用療法（2.7.3-1.1.3）

KHK7791 を単剤で投与した 7791-004 試験、7791-001 試験、7791-006 試験では Washout 開始から、最終評価時点（又は中止時）までリン吸着薬の投与を禁止した。ただし、7791-006 試験では、Week 8 の検査終了後、忍容性のある KHK7791 の用量では血清リン濃度低下作用が不十分と治験責任医師等が判断し、血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上等の条件を満たした場合は、リン吸着薬のレスキュー投与を可とした。

リン吸着薬と併用投与した 7791-005 試験及び 7791-002 試験では、治験開始前から使用しているリン吸着薬の用法及び用量で継続して投与した。試験期間中も、原則として用法及び用量は変更せず、またリン吸着薬の種類、剤形、規格の変更及び新規投与は不可とした。

リン吸着薬から KHK7791 へ切替え投与した 7791-007 試験及び 7791-003 試験では、事前検査時の用法及び用量でリン吸着薬の投与を開始し、用量調整基準に従い適宜増減しながら投与した。リン吸着薬の種類、剤形、規格の変更及び新規投与は不可とした。

血液透析条件は原則ドライウェイト以外の変更は不可とした。また、腹膜透析条件はブドウ糖濃度及びイコデキストリン使用の有無を除いて変更不可とした。食事療法は 7791-007 試験を除き、変更不可とした。これらの詳細並びにその他の併用薬及び併用療法に関する規定は 2.7.3 Table 1.1.3-1 に示した。

4.1.4 有効性評価項目（2.7.3-1.2）

有効性評価に用いた各治験での評価項目を Table 4.1.4-1 に示した。

KHK7791 は血清リン濃度を低下させることが期待されており、血清リン濃度の低下を直接的に測定できる血清リン濃度に関する評価項目を有効性の主要な評価項目として設定した。第 III 相臨床試験の 7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験並びに第 II 相臨床試験の 7791-001 試験及び 7791-002 試験では、血清リン濃度のベースラインからの変化量を有効性の主要評価項目として設定した。評価時点は、第 III 相臨床試験では Week 8、第 II 相臨床試験では Week 6 とした。この他に、各評価時点での血清リン濃度及び　又は血清リン濃度のベースラインからの変化量、並びに各評価時点での血清リン濃度の管理目標値の達成及び達成時期を副次評価項目として設定した。

リン吸着薬から KHK7791 へ切替え投与した第 III 相臨床試験の 7791-007 試験及び第 II 相臨床試験の 7791-003 試験では、服薬負荷（リン吸着薬及び KHK7791 の合計 1 日処方錠数、合計 1 日処方薬重量、合計 1 日処方薬体積）に関する評価項目を設定した。7791-007 試験では、最終評価時点直近 3 週間におけるリン吸着薬及び KHK7791 の合計 1 日処方錠数の平均について、ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数からの 30%以上減少の達成を重要な副次評価項目と

して設定した。7791-003 試験では、Week 9 以降の最終評価時点直近 3 週間におけるリン吸着薬及び KHK7791 の合計 1 日処方錠数の平均について、ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数からの 30%以上減少の達成を主要評価項目として設定した。

有効性の評価資料としたいずれの試験でも、KHK7791 がカルシウム動態へ及ぼす影響を検討するため、各評価時点の Ca×P 積及び補正 Ca 濃度に関する評価項目を副次評価項目として設定した。また、KHK7791 が各種バイオマーカーに及ぼす影響を探索的に検討するため、各評価時点の intact FGF23 濃度、c-terminal FGF23 濃度、intact PTH 濃度、骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、OC、P1NP）に関する評価項目を探索的評価項目として設定した。

Table 4.1.4-1　各治験での有効性評価項目

有効性の評価項目	血液透析		腹膜透析	血液透析			
	単剤			リン吸着薬併用		リン吸着薬切替え	
	第 III 相	第 II 相	第 III 相	第 III 相	第 II 相	第 III 相	第 II 相
	7791-004 試験	7791-001 試験	7791-006 試験	7791-005 試験	7791-002 試験	7791-007 試験	7791-003 試験
Week 8 の血清リン濃度のベースラインからの変化量	◎	–	◎	◎	–	–	–
Week 6 の血清リン濃度のベースラインからの変化量	–	◎	–	–	◎	–	–
各評価時点の血清リン濃度のベースラインからの変化量 [a]	○	○	○	○	○	○	○
各評価時点の血清リン濃度 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下 [b] の達成及び達成時期	○	○	○	○	○	○[c]	–
各評価時点の血清リン濃度 3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下 [b] の達成及び達成時期	○	○	○	○	○	○[c]	–
最終評価時点直近 3 週間 [d] におけるリン吸着薬及び KHK7791 の合計 1 日処方錠数の平均について、ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数からの 30%以上減少の達成	–	–	–	–	–	○※	◎
各最大透析間隔後の透析日の評価時点のリン吸着薬及び KHK7791 の合計 1 日処方錠数、合計 1 日処方薬重量、合計 1 日処方薬体積、ベースラインのリン吸着薬 1 日処方錠数からの 30%以上減少の達成、並びにそれぞれのベースラインからの変化量及び変化率	–	–	–	–	–	○	○
各評価時点の Ca×P 積及び補正 Ca 濃度のベースラインからの変化量	○	○	○	○	○	○	○
各評価時点の intact FGF23 濃度、c-terminal FGF23 濃度、intact PTH 濃度のベースラインからの変化量 [e]	△	△	△	△	△	△	△
各評価時点の骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、OC、P1NP）のベースラインからの変化量 [e]	△	△	△	△	△	△	△

◎：主要評価項目、○※：重要な副次評価項目、○：副次評価項目、△：探索的評価項目

a 7791-001 試験及び 7791-002 試験では「血清リン濃度の推移」も評価項目として設定した。7791-003 試験では「投与開始後各時点の血清リン濃度」も評価項目として設定した。7791-007 試験では、「各評価時点の血清リン濃度」も評価項目として設定した。

b 7791-001 試験及び 7791-002 試験では「6.0 mg/dL 以下又は 5 5 mg/dL 以下」とし、下限値は設定しなかった。

c 7791-007 試験では達成時期は評価項目としなかった。

d 7791-003 試験では「Week 9 以降の最終評価時点直近 3 時点」とした。

e 7791-001 試験、7791-002 試験では「intact FGF23 濃度、c-terminal FGF23 濃度、intact PTH 濃度の経時的推移」又は「骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、OC、total P1NP）の経時的推移」として設定した。7791-003 試験では「intact FGF23 濃度、c-terminal FGF23 濃度、intact PTH 濃度のベースラインからの経時的変化」又は「骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、OC、total P1NP）のベースラインからの経時的変化」として設定した。

4.1.5 有効性の解析（2.7.3-1.3）

いずれの試験も mITT（2.7.3-1.3.1）を主たる解析対象集団とし、ランダム割付けを実施した治験では、割り付けられた投与群に基づいて解析した。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、投与群別に要約した。基本統計量は被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値とした。

各治験での主要評価項目及び副次評価項目に対する解析手法を 4.1.5.1～4.1.5.4 項に示した。その他の解析手法の詳細は 2.7.3-1.3 項に示した。

4.1.5.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-004 試験

主要評価項目

Week 8 の血清リン濃度のベースラインからの変化量について、MMRM を用いて投与群間の差（KHK7791 群−プラセボ群）及び 95%信頼区間を算出した。また、群間に差がないと仮定した帰無仮説の下での p 値も算出した。なお、MMRM は血清リン濃度の変化量を応答変数、投与群、有効性の評価時点、投与群と有効性の評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの血清リン濃度を共変量とした。

感度分析として、Week 8 の血清リン濃度のベースラインからの変化量が欠測であった場合に、欠測値が試験結果に及ぼす影響を評価する tipping point analysis を実施した。

主要評価項目での有意水準は両側で 5%とした。なお、探索的に統計学的仮説検定を利用する場合は、両側で 5%を目安とした。

副次評価項目

血清リン濃度及びベースラインからの変化量について、投与群別に各評価時点の基本統計量で要約し、図示した。また、各評価時点での投与群間の差（KHK7791 群−プラセボ群）及び 95%信頼区間を算出し、図示した。

血清リン濃度の管理目標値（血清リン濃度：3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）を達成した被験者の割合を、投与群別に各評価時点で算出し、図示した。また、投与群間の達成割合の差（KHK7791 群−プラセボ群）及び 95%信頼区間を、各評価時点で算出し、図示した。

血清リン濃度の管理目標値（血清リン濃度：3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下）を達成した被験者の割合を、投与群別に各評価時点で算出し、図示した。また、投与群間の達成割合の差（KHK7791 群−プラセボ群）及び 95%信頼区間を、各評価時点で算出し、図示した。

各被験者の血清リン濃度の管理目標値（血清リン濃度：3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）達成時期（治験薬投与後に管理目標値を達成した最初の時期）について、投与群別に基本統計量で要約した。

各被験者の血清リン濃度の管理目標値（血清リン濃度：3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下）達成時期（治験薬投与後に管理目標値を達成した最初の時期）について、投与群別に基本統計量で要約した。

各評価時点の Ca×P 積及び補正 Ca 濃度、並びにベースラインからの変化量につ　て、投与群別に基本統計量で要約し、図示した。

2）第 II 相臨床試験：7791-001 試験

主要評価項目

Week 6 の血清リン濃度のベースラインからの変化量について、基本統計量を算出した。各 KHK7791 固定用量群（5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群）とプラセボ群との差及びその 95%信頼区間を算出した。Williams 多重比較検定を実施し、プラセボ群との差が認められる最も低用量の投与群を確認した。また、血清リン濃度の評価期間中の変化量を応答変数、投与群を説明変数、評価時点、Day 1 の血清リン濃度、投与群と評価時点の交互作用を共変量とする MMRM による感度分析も実施した。

KHK7791 30 mg 漸減群とプラセボ群及び KHK7791 30 mg 漸減群と 30 mg 群の比較は、t 検定による 2 群間比較及び MMRM による解析を行った。

Williams 多重比較検定は片側 p 値で 2.5%、その他検証的な仮説は設定していないが、検定手法を用いる解析には両側 p 値で 5%を有意水準として用いた。

副次評価項目

各評価時点の血清リン濃度及びそのベースラインからの変化量について、基本統計量を算出した。また、平均値及び標準偏差を図に示した。

血清リン濃度の目標値（6.0 mg/dL 以下又は 5.5 mg/dL 以下）を達成した被験者数及びその割合（%）を、評価時点ごとに算出した。また、各被験者が最初に目標値を達成した時期の基本統計量を算出した。

各評価時点の Ca×P 積及び補正 Ca 濃度並びにそのベースラインからの変化量について、基本統計量を算出した。また、平均値及び標準偏差を図に示した。

4.1.5.2 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-006 試験

主要評価項目

Week 8 の血清リン濃度のベースラインからの変化量について、平均値及び 95%信頼区間（t 分布）を算出した。

副次評価項目

Week 16 の血清リン濃度のベースラインからの変化量について、平均値及び 95%信頼区間（t 分布）を算出した。

各評価時点の血清リン濃度及びベースラインからの変化量について、基本統計量及び 95%信頼区間（t 分布）を算出した。

各評価時点で血清リン濃度の管理目標値（血清リン濃度：3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）を達成した被験者の割合及び Clopper-Pearson の正確な 95%信頼区間を算出した。

各評価時点で血清リン濃度の管理目標値（血清リン濃度：3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下）を達成した被験者の割合及び Clopper-Pearson の正確な 95%信頼区間を算出した。

各被験者の血清リン濃度の管理目標値（血清リン濃度：3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）達成時期（KHK7791 投与後に管理目標値を達成した最初の時期）について基本統計量で要約した。

各被験者の血清リン濃度の管理目標値（血清リン濃度：3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下）達成時期（KHK7791 投与後に管理目標値を達成した最初の時期）について基本統計量で要約した。

各評価時点の Ca×P 積及び補正 Ca 濃度、並びにベースラインからの変化量について、基本統計量で要約した。

4.1.5.3 リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-005 試験

主要評価項目

Week 8 の血清リン濃度のベースラインからの変化量について、MMRM を用いて投与群間の差（KHK7791 群−プラセボ群）及び 95%信頼区間を算出した。また、群間に差がないと仮定した帰無仮説の下での p 値も算出した。なお、MMRM では、血清リン濃度の変化量を応答変数、投与群、有効性の評価時点、投与群と有効性の評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの血清リン濃度を共変量とした。感度分析として、Week 8 の血清リン濃度のベースラインからの変化量が欠測であった場合に、欠測値が試験結果に及ぼす影響を評価する tipping point analysis を実施した。

副次評価項目

血清リン濃度及びベースラインからの変化量について、投与群別に各評価時点での基本統計量で要約し、図示した。また、各評価時点での投与群間の差（KHK7791 群−プラセボ群）及び 95%信頼区間を算出し、図示した。

血清リン濃度の管理目標値（血清リン濃度：3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）を達成した被験者の割合を、投与群別に各評価時点で算出し、図示した。また、投与群間の達成割合の差（KHK7791 群−プラセボ群）及び 95%信頼区間を、各評価時点で算出し、図示した。

血清リン濃度の管理目標値（血清リン濃度：3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下）を達成した被験者の割合を、投与群別に各評価時点で算出し、図示した。また、投与群間の達成割合の差（KHK7791 群−プラセボ群）及び 95%信頼区間を、各評価時点で算出し、図示した。

各被験者の血清リン濃度の管理目標値（血清リン濃度：3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）達成時期（治験薬投与後に目標値を達成した最初の時期）について、投与群別に基本統計量で要約した。

各被験者の血清リン濃度の管理目標値（血清リン濃度：3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下）達成時期（治験薬投与後に目標値を達成した最初の時期）について、投与群別に基本統計量で要約した。

各評価時点の Ca×P 積及び補正 Ca 濃度、並びにベースラインからの変化量につ　て、投与群別に基本統計量で要約した。

2）第 II 相臨床試験：7791-002 試験

主要評価項目

Week 6 の血清リン濃度のベースラインからの変化量について、基本統計量を算出した。KHK7791 群とプラセボ群の比較には t 検定による 2 群間の比較を行った。感度分析として、血清リン濃度の変化量を応答変数、投与群を説明変数、評価時点、Day 1 の血清リン濃度及び投与群と評価時点の交互作用を共変量とした MMRM による解析を実施した。

検証すべき仮説は設定していないが、検定手法を用いる解析には両側 p 値で 5%を有意水準とした。

副次評価項目

各評価時点の血清リン濃度及びベースラインからの変化量について、基本統計量を算出した。

各評価時点で血清リン濃度の管理目標値（血清リン濃度：6.0 mg/dL 又は 5.5 mg/dL 以下）を達成した被験者の割合を算出した。

各被験者の血清リン濃度の管理目標値（血清リン濃度：6.0 mg/dL 又は 5.5 mg/dL 以下）達成時期（治験薬投与後に目標値を達成した最初の時期）について基本統計量を算出した。

各評価時点の Ca×P 積及び補正 Ca 濃度、並びにベースラインからの変化量につ　て、基本統計量を算出した。

4.1.5.4　血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験

7791-007 試験は安全性に関する評価項目を主要評価項目とした。

重要な副次評価項目

データカットオフ時点並びに投与期最終時点までの最終評価時点直近 3 週間におけるリン吸着薬及び KHK7791 の合計 1 日処方錠数の平均が、ベースラインのリン吸着薬の処方錠数と比較して 30%以上減少した被験者の割合及びその 95%信頼区間を算出し、二項検定を用いて閾値割合（20%）に対する検定を行った。顆粒剤、細粒剤等、錠剤以外のリン吸着薬を服用していた場合は、錠数に換算して、1 日処方錠数を算出した。

重要な副次評価項目について、データカットオフ時点及び投与期最終時点での 2 時点の二項検定に対し Bonferroni 法により検定の多重性の調整を行った。試験全体の第 1 種の過誤を片側 2.5%と設定し、データカットオフ時点及び投与期最終時点における二項検定で片側有意水準をそれぞれ 1.25%とした。

その他の副次評価項目

各最大透析間隔後の透析日の評価時点でのリン吸着薬及び KHK7791 の合計 1 日処方錠数、合計 1 日処方薬重量、合計 1 日処方薬体積、ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数からの 30%以上減少の達成、ベースラインのリン吸着薬処方錠数、処方薬重量、処方薬体積からの変化量及び変化率について、基本統計量を算出した。処方薬重量及び処方薬体積は、各薬剤の 1 錠あたりの重量及び体積の値をもとに、1 日処方薬重量及び 1 日処方薬体積を算出した。なお、各薬剤の 1 錠あたりの体積については、三次元 X 線顕微鏡法により測定された値を用いた。顆粒剤、細粒剤等、錠剤以外のリン吸着薬を服用している場合は、錠数に換算し、1 日処方錠数、1 日処方薬重量、1 日処方薬体積を算出した。

各評価時点の血清リン濃度及びベースラインからの変化量について、基本統計量で要約した。

各評価時点で血清リン濃度の管理目標値（血清リン濃度：3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）を達成した被験者の割合及び Clopper-Pearson の正確な 95%信頼区間を算出した。

各評価時点で血清リン濃度の管理目標値（血清リン濃度：3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下）を達成した被験者の割合及び Clopper-Pearson の正確な 95%信頼区間を算出した。

各評価時点の Ca×P 積及び補正 Ca 濃度、並びにベースラインからの変化量について、基本統計量で要約した。

2）第 II 相臨床試験：7791-003 試験

主要評価項目

Week 9 以降の最終評価時点前直近の 3 時点におけるリン吸着薬及び KHK7791 の合計 1 日処方錠数の平均が、ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数と比較して 30%以上減少した被験者の割合及びその 95%信頼区間を算出した。また、二項検定を用いて閾値割合（20%）に対する検定を行った。なお、顆粒剤、細粒剤等、錠剤以外のリン吸着薬を服用している場合は、錠数に換算し、1 日処方錠数を算出した。

有意水準は、片側 p 値で 2.5%を用いた。

副次評価項目

投与開始後各時点でのリン吸着薬及び KHK7791 の合計 1 日処方錠数が、ベースラインのリン吸着薬処方錠数と比較して 30%以上減少した被験者の割合を算出した。なお、顆粒剤、細粒剤等、錠剤以外のリン吸着薬を服用している場合は、錠数に換算し、1 日処方錠数を算出した。

投与開始後各時点でのリン吸着薬及び KHK7791 の合計 1 日処方錠数、合計 1 日処方薬重量、合計 1 日処方薬体積について、それぞれのベースラインに対する変化量及び変化率を算出した。処方薬重量及び体積は、各薬剤の 1 錠あたりの重量及び体積の値をもとに、1 日処方薬重量及び 1 日処方薬体積を算出した。なお、各薬剤の 1 錠あたりの体積については三次元 X 線顕微鏡法により測定された値を用いた。また、顆粒剤、細粒剤等、錠剤以外のリン吸着薬を服用している場合は、錠数に換算し、1 日処方錠数、1 日処方薬重量、1 日処方薬体積を算出した。

投与開始後各時点の血清リン濃度及びベースラインからの変化量を算出した。

投与開始後各時点の Ca×P 積及び補正 Ca 濃度、並びにベースラインからの変化量を算出した。

4.2 海外臨床データの外挿

有効性評価に海外臨床データは用いなかった。

4.3 被験者の内訳並びに人口統計学的及び他の基準値の特性（2.7.3-2、2.7.3-3.1.2、2.7.3-3.1.3）

4.3.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-004 試験

7791-004 試験では 234 名の患者より治験参加の同意を取得した。このうち、216 名が仮登録基準を満たし、165 名が本登録基準を満たした。仮登録基準及び本登録基準により不適格となった被験者は、それぞれ 18 名及び 51 名であった。165 名の被験者をプラセボ群（82 名）又は KHK7791 群（83 名）にランダムに割り付けた。このうち、KHK7791 群の 1 名（1.2%）は治験薬投与開始前に中止したため、プラセボ群 82 名（100%）及び KHK7791 群 82 名（98.8%）に治験薬が投与された。治験を完了した被験者は全体で 123 名（74.5%）であり、投与群別ではプラセボ群 58 名（70.7%）及び KHK7791 群 65 名（78.3%）であった（5.3.5.1-3 Table 14.1-1.1.1）。

治験薬投与の遵守率（治験薬の処方量に対する投与錠数の割合）の平均値は、プラセボ群で 98.17%、KHK7791 群で 98.33%であり、いずれの投与群でも遵守状況は良好であった（5.3.5.1-3 Table 14.1-1.4.1）。治験薬の投与期間の平均値（最小値, 最大値）は、プラセボ群で 47.3 日（2, 57 日）及び KHK7791 群で 48.5 日（5, 57 日）であり、明らかな群間差はなかった（5.3.5.1-3 Table 14.3.8-1）。最終処方時点である Week 7 に KHK7791 を処方された 65 名の 1 回投与量（平均値±標準偏差）は 18.1±9.91 mg であった（5.3.5.1-3 Table 14.1-1.4.2）。

有効性の解析対象集団である mITT 157 名（プラセボ群：76 名、KHK7791 群：81 名）の人口統計学的及び他の基準値の特性に明らかな群間差は認められなかった。いずれの投与群も男性が多く、プラセボ群では 51 名（67.1%）、KHK7791 群では 53 名（65.4%）であった。同意取得時の年齢（平均値±標準偏差、以下同様）はプラセボ群では 65.8±9.87 歳、KHK7791 群では 64.0±10.98 歳であった。65 歳以上の被験者はプラセボ群では 45 名（59.2%）、KHK7791 群では 45 名（55.6%）であった。Day 1 での透析前体重は、プラセボ群では 61.29±15.196 kg、KHK7791 群で 61.44±11.999 kg であった。原疾患は、プラセボ群では糖尿病性腎症が最も多く 29 名（38.2%）であった。次いで慢性糸球体腎炎が 20 名（26.3%）、腎硬化症が 12 名（15.8%）であった。KHK7791 群では慢性糸球体腎炎が最も多く、29 名（35.8%）であった。次いで、糖尿病性腎症が 26 名（32.1%）、腎硬化症が 10 名（12.3%）であった。本登録時の血清リン濃度はプラセボ群が 7.37±0.925 mg/dL、KHK7791 群が 7.47±0.972 mg/dL であった。ベースラインの血清リン濃度はプラセボ群が 7.64±1.272 mg/dL、KHK7791 群が 7.83±1.422 mg/dL であった。血液透析のタイプは血液透析ろ過を使用している被験者が最も多く、プラセボ群で 45 名（59.2%）、KHK7791 群で 46 名（56.8%）であった。Kt/V urea はプラセボ群が 1.66±0.301、KHK7791 群が 1.59±0.264 であった。nPCR はプラセボ群が 0.93±0.163 g/kg/day、KHK7791 群が 0.94±0.164 g/kg/day であった（5.3.5.1-3 Table 14.1-1.3.1）。

2）第 II 相臨床試験：7791-001 試験

7791-001 試験では 384 名の患者より治験参加の同意を取得した。このうち、283 名が仮登録基準を満たし、207 名が本登録基準を満たした。仮登録基準及び本登録基準により不適格となった被験者は、それぞれ 101 名及び 76 名であった。207 名の被験者をプラセボ群、KHK7791 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群の順（以下同順）に、それぞれ 41 名、42 名、41 名、42 名、41 名にランダムに割り付け、治験薬を投与した。評価期を完了した被験者は全体で 160 名であり、治験を完了した被験者は全体で 141 名（68.1%）であった。投与開始後、合計 66 名（31.9%）が治験を中止した。群ごとの内訳は、それぞれ 15 名（36.6%）、10 名（23.8%）、14 名（34.1%）、17 名（40.5%）、10 名（24.4%）であり、KHK7791 30 mg 群で中止被験者の割合が最も高かった。試験期間ごとの内訳では、評価期に中止した被験者が 47 名（群ごとの内訳：12 名、5 名、10 名、13 名、7 名）であり、2nd Washout 期では 19 名（群ごとの内訳：3 名、5 名、4 名、4 名、3 名）であった（5.3.5.1-1 Table 14.1-1.1.1）。

各投与群の治験薬投与の遵守率の平均値は 97.42%～98.86%であり、遵守状況は良好であった（5.3.5.1-1 Table 14.1-1.4.1）。治験薬の投与期間の平均値（最小値, 最大値）は、プラセボ群、KHK7791 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群の順に、それぞれ 36.0 日（6, 43 日）、39.0 日（8, 43 日）、35.9 日（2, 43 日）、34.5 日（3, 43 日）、37.6 日（3, 43 日）であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.8-1）。

有効性の解析対象集団である mITT 207 名の内訳は、プラセボ群、KHK7791 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群の順に（以下同順）、それぞれ 41 名、42 名、41 名、42 名、41 名であった。性別は、いずれの群でも男性が多く、それぞれ 28 名（68.3%）、26 名（61.9%）、28 名（68.3%）、30 名（71.4%）、27 名（65.9%）であった。同意取得時点の年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は、それぞれ 63.9±10.5 歳、63.6±10.4 歳、65.4±8.8 歳、63.1±9.2 歳、61.7±10.0 歳であり、各群での 65 歳以上の被験者の割合は 46.3%～57.1%であった。Day 1 に測定した各群の体重の平均値は、透析前で 60.98～65.35 kg、透析後で 58.26～62.63 kg であった。原疾患として、糖尿病性腎症又は慢性糸球体腎炎を有する被験者が多かった。糖尿病性腎症を有する被験者は

各群で23.8%～48.8%、慢性糸球体腎炎を有する被験者は各群で26.8%～41.5%の範囲であった。その他の原疾患のうち、KHK7791 30 mg 群では腎硬化症を有する被験者が23.8%と、他の群に比べて多かった。各投与群の本登録時の血清リン濃度の平均値は7.26～7.50 mg/dL の範囲であった。各投与群で本登録時の血清リン濃度が6.1 mg/dL 以上8.0 mg/dL 以下であった被験者の割合は高く、76.2%～78.6%の範囲にあった。各投与群のベースラインの血清リン濃度の平均値は7.39～8.06 mg/dL の範囲であった（5.3.5.1-1 Table 14.1-1.3.1）。

4.3.2 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-006 試験

7791-006 試験では82 名の患者より治験参加の同意を取得した。このうち、78 名が仮登録され、54 名が本登録された。仮登録基準及び本登録基準により不適格となった被験者は、それぞれ4 名及び24 名であった。本登録された54 名の被験者全員に治験薬が投与された。本登録された被験者54 名のうち、Week 8 の規定来院を完了した被験者は41 名（75.9%）、それまでに中止した被験者は13 名（24.1%）であった。また、治験を完了した被験者は34 名（63.0%）、中止した被験者は20 名（37.0%）であった（5.3.5.2-2 Table 14.1-1.1.1）。

治験薬投与の遵守率（平均値）は、Week 8 の規定来院までの期間で97.95%、治験期間全体で97.56%であり、いずれも良好であった（5.3.5.2-2 Table 14.1-1.4.1）。治験薬の投与期間の平均値（最小値, 最大値）は89.1 日（7, 117 日）であった（5.3.5.2-2 Table 14.3.8-1）。Week 8 までの最終処方時点である Week 6 に処方された44 名の 1 回投与量（平均値±標準偏差、以下同様）は15.8±9.82 mg（44 名）、最終処方時点である Week 14 に処方された 35 名の 1 回投与量は17.6±9.95 mg であった（5.3.5.2 Table 14.1-1.4.2）。Week 8 の規定来院日以降にリン吸着薬を使用した被験者は13 名であった。

有効性解析対象集団である mITT 52 名の人口統計学的及び他の基準値の特性を以下に示した。被験者の性別は男性が多く、36 名（69.2%）であった。同意取得時の年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は 65.1±10.47 歳であり、65 歳以上の被験者は 31 名（59.6%）であった。体重は64.46±12.897 kg であった。原疾患は、腎硬化症が17 名（32.7%）と最も多く、次いで慢性糸球体腎炎が16 名（30.8%）、糖尿病性腎症が12 名（23.1%）であった。ベースラインの血清リン濃度は7.65±1.074 mg/dL であった。腹膜透析方法別では自動腹膜透析が多く、自動腹膜透析が31 名（59.6%）、連続携行式腹膜透析が21 名（40.4%）であった（5.3.5.2-2 Table 14.1-1.3.1）。

4.3.3 リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-005 試験

7791-005 試験では251 名の患者から治験参加の文書同意を取得した。そのうち、210 名が仮登録基準を満たし、169 名が本登録基準を満たした。仮登録及び本登録基準を満たし、適格性が確認された169 名をプラセボ群（85 名）又は KHK7791 群（84 名）にランダムに割り付け、169 名全員に治験薬投与を開始した。8 週間の治験薬投与を完了した被験者は、全体では 147 名（87.0%）、投与群別ではプラセボ群 74 名（87.1%）、KHK7791 群 73 名（86.9%）であった（5.3.5.1-4 Table 14.1-1.1.1）。

治験薬の服薬遵守率の平均値は、プラセボ群で98.83%、KHK7791 群で98.39%であり、いずれの投与群でも遵守状況は良好であった（5.3.5.1-4 Table 14.1-1.4.1）。治験薬の投与期間の平均

値（最小値, 最大値）は、プラセボ群で 52.1 日（5, 57 日）、KHK7791 群で 50.0 日（1, 57 日）であった（5.3.5.1-4 Table 14.3.8-1）。最終処方時点である Week 7 に投与を継続していた KHK7791 群の 74 名の 1 回投与量（平均値±標準偏差）は 14.1±10.18 mg であった（5.3.5.1-4 Table 14.1-1.4.2）。リン吸着薬の服薬遵守状況も良好であった。

有効性の解析対象集団である mITT 164 名（プラセボ群：83 名、KHK7791 群：81 名）の人口統計学的及び他の基準値の特性に明らかな群間差は認められなかった。いずれの投与群も男性の割合が高く、プラセボ群では 55 名（66.3%）、KHK7791 群では 51 名（63.0%）であった。同意取得時の年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は、プラセボ群では 60.6±11.03 歳、KHK7791 群では 61.5±11.19 歳であった。いずれの投与群も 65 歳未満の被験者の割合が高く、プラセボ群では 50 名（60.2%）、KHK7791 群では 46 名（56.8%）であった。Day 1 での透析前体重は、プラセボ群では 67.46±14.347 kg、KHK7791 群では 67.16±13.495 kg であった。原疾患は、プラセボ群では慢性糸球体腎炎が最も多く、27 名（32.5%）であった。KHK7791 群では、糖尿病性腎症及び慢性糸球体腎炎が最も多く、各 31 名（38.3%）であった。Day 1 に使用していたリン吸着薬（2 種類以上使用していた被験者は重複して集計）は、プラセボ群では炭酸ランタンが最も多く 41 名（49.4%）、次いで沈降炭酸カルシウムが 37 名（44.6%）であった。KHK7791 群でも炭酸ランタンが最も多く 46 名（56.8%）、次いで沈降炭酸カルシウムが 40 名（49.4%）であった。Day 1 に 1 種類のみのリン吸着薬を使用していた被験者は、プラセボ群が 38 名（45.8%）、KHK7791 群が 32 名（39.5%）、2 種類以上のリン吸着薬を服用していた被験者は、プラセボ群が 45 名（54.2%）、KHK7791 群が 49 名（60.5%）であった。本登録時の血清リン濃度は、プラセボ群が 7.18±0.898 mg/dL、KHK7791 群が 7.18±0.852 mg/dL、ベースラインの血清リン濃度は、プラセボ群が 6.92±1.068 mg/dL、KHK7791 群が 6.76±1.075 mg/dL であった。血液透析のタイプについては、いずれの投与群も血液透析ろ過を使用している被験者が最も多く、プラセボ群で 55 名（66.3%）、KHK7791 群で 62 名（76.5%）であった。Kt/V urea はプラセボ群が 1.55±0.255、KHK7791 群が 1.52±0.225 であった。nPCR はプラセボ群が 0.96±0.159 g/kg/day、KHK7791 群が 0.92±0.212 g/kg/day であった（5.3.5.1-4 Table 14.1-1.3.1）。

2）第 II 相臨床試験：7791-002 試験

7791-002 試験では 133 名の患者から治験の参加への文書での同意を取得した。そのうち、68 名が仮登録基準を満たし、47 名が本登録基準を満たした。仮登録及び本登録基準を満たし、適格性が確認された 47 名をプラセボ群（24 名）又は KHK7791 群（23 名）にランダムに割り付け、治験薬を投与した。治験薬の投与開始後、プラセボ群 2 名（8.3%）及び KHK7791 群 7 名（30.4%）の合計 9 名が治験薬投与を中止し、プラセボ群 22 名（91.7%）及び KHK7791 群 16 名（69.6%）の合計 38 名が 6 週間の治験薬投与を完了した（5.3.5.1-2 Table 14.1-1.1.1）。

治験薬投与の遵守率の平均値は、プラセボ群で 99.59%、KHK7791 群で 96.09%であり、いずれの投与群でも、遵守状況は良好であった（5.3.5.1-2 Table 14.1-1.4.1）。治験薬の投与期間の中央値（最小値, 最大値）は、プラセボ群で 43.0 日（30, 43 日）、KHK7791 群で 43.0 日（2, 43 日）であった（5.3.5.1-2 Table 14.3.8-1）。リン吸着薬の服薬遵守状況は良好であった。

有効性の解析対象集団である mITT 47 名（プラセボ群：24 名、KHK7791 群：23 名）の人口統計学的及び他の基準値の特性を以下に示した。被験者の性別は、プラセボ群、KHK7791 群の順（以下同様）で男性がそれぞれ 15 名（62.5%）、19 名（82.6%）であり、両群とも男性の方が多かった。また、KHK7791 群はプラセボ群よりも男性の割合が高かった。年齢（平均値±標準偏差、以下同様）はそれぞれ 59.4±9.2 歳、62.1±8.5 歳であり、65 歳未満の割合の方が高く、そ

れぞれ 18 名（75.0%）、13 名（56.5%）であった。Day 1 の透析前の体重はそれぞれ 68.27±16.97 kg、65.27±9.25 kg、Day 1 の透析後の体重はそれぞれ 64.91±16.50 kg、62.35±8.97 kg であった。原疾患は、糖尿病性腎症が、それぞれ 9 名（37.5%）、10 名（43.5%）、慢性糸球体腎炎が、それぞれ 9 名（37.5%）、10 名（43.5%）であり、両疾患が過半数を占めた。使用しているリン吸着薬（重複あり）は、沈降炭酸カルシウムがそれぞれ 16 名（66.7%）、19 名（82.6%）で最も多かった。次いで、クエン酸第二鉄水和物がそれぞれ 8 名（33.3%）、6 名（26.1%）、炭酸ランタンがそれぞれ 9 名（37.5%）、5 名（21.7%）、塩酸セベラマーがそれぞれ 5 名（20.8%）、4 名（17.4%）、

キサロマーがそれぞれ 2 名（8.3%）、3 名（13.0%）、スクロオキシ水酸化鉄がそれぞれ 2 名（8.3%）、3 名（13.0%）であった。登録時の血清リン濃度はそれぞれ 7.38±0.83 mg/dL、7.18±0.73 mg/dL であった。6.1 mg/dL 以上 8.0 mg/dL 以下の被験者がそれぞれ 20 名（83.3%）、19 名（82.6%）であり、最も多かった。ベースラインの血清リン濃度はそれぞれ 7.01±1.25 mg/dL、6.77±0.88 mg/dL であった。6.1 mg/dL 以上 8.0 mg/dL 以下の被験者がそれぞれ 17 名（70.8%）、16 名（69.6%）であり、最も多かった。10.0 mg/dL 以上はプラセボ群に 1 名（4.2%）に認められた（5.3.5.1-2 Table 14.1-1.3.1）。

4.3.4 血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験

7791-007 試験では 233 名の患者より治験参加の同意を取得した。このうち 20 名が登録基準により不適格となったため、213 名が治験に登録された。登録された 213 名のうち、1 名（0.5%）は治験薬投与前に中止したため、残りの 212 名（99.5%）に治験薬が投与された。Week 52 までに 58 名（27.2%）が治験を中止し、154 名（72.3%）が Week 52 までの検査及び評価を終了した（5.3.5.2-3 Table 14.1-1.1.1）。

治験薬投与の遵守率の平均値は 98.58%であり、遵守状況は良好であった（5.3.5.2-3 Table 14.1-1.4.1）。治験薬の投与期間の平均値（最小値, 最大値）は 292.3 日（1, 365 日）であった（5.3.5.2-3 Table 14.3.8-1）。最終処方時点である Week 50 に KHK7791 を処方された 154 名の 1 回投与量（平均値±標準偏差）は 17.4±10.40 mg であった（5.3.5.2-3 Table 14.1-1.4.2）。

有効性の解析対象集団の mITT 204 名の人口統計学的及び他の基準値の特性を以下に示した。被験者の性別は男性が多く、125 名（61.3%）であった。年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は 63.4±10.45 歳であり、65 歳以上が 108 名（52.9%）であった。Day 1 の透析前体重は 62.85±13.952 kg であった。原疾患は、慢性糸球体腎炎が最も多く 74 名（36.3%）、次いで糖尿病性腎症が 61 名（29.9%）、その他が 33 名（16.2%）であった。Day 1 に使用していたリン吸着薬（2 種類以上使用していた被験者は重複して集計）は、炭酸ランタンが 101 名（49.5%）と最も多く、次いで沈降炭酸カルシウムが 96 名（47.1%）、クエン酸第二鉄水和物が 85 名（41.7%）、セベラマー塩酸塩が 62 名（30.4%）であった。2 種類以上のリン吸着薬を使用している被験者が多く 152 名（74.5%）であった。登録時の血清リン濃度は 5.23±0.854 mg/dL、ベースラインの血清リン濃度は 5.24±0.963 mg/dL であった。血液透析のタイプについては血液透析ろ過が最も多く 136 名（66.7%）、次いで血液透析が 66 名（32.4%）であった。Kt/V urea は 1.64±0.318 であった。nPCR は 0.91±0.154 g/kg/day であった（5.3.5.2-3 Table 14.1-1.3.1）。

2）第 II 相臨床試験：7791-003 試験

7791-003 試験では 92 名の患者より治験参加の同意を取得した。このうち、9 名が仮登録基準により不適格となったため、残りの 83 名が仮登録された。仮登録された 83 名のうち、16 名が本登録基準により不適格となったため、67 名が本登録された。本登録された 67 名全員に治験薬が投与された。投与開始後に 24 名（35.8%）が治験を中止し、43 名（64.2%）が治験を完了した。治験を中止した被験者のうち、Week 9 までに中止した被験者は 14 名であった（5.3.5.2-1 Table 14.1-1.1.1）。

治験薬投与の遵守率の平均値は 96.86%であり、遵守状況は良好であった（5.3.5.2-1 Table 14.1-1.4.1）。治験薬の投与期間の平均値（最小値, 最大値）は 136.7 日（1, 184 日）であった（5.3.5.2-1 Table 14.3.8-1）。

有効性の解析対象集団である mITT 67 名の人口統計学的及び他の基準値の特性を以下に示した。被験者の性別は男性が多く、42 名（62.7%）であった。年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は、62.7±10.2 歳であり、65 歳以上が 35 名（52.2%）であった。ベースラインの体重は、透析前体重が 60.18±12.66 kg、透析後体重が 57.51±12.42 kg であった。原疾患では、慢性糸球体腎炎が 43 名（64.2%）であり、最も多かった。次いで、糖尿病性腎症が 13 名（19.4%）、腎硬化症が 8 名（11.9%）であった。治験薬投与開始時のリン吸着薬の服薬量の中央値（最小値, 最大値）は、12.0 錠（6, 33 錠）であった。服薬していたリン吸着薬の種類別の被験者数（2 種類以上使用していた被験者は重複して集計）は、塩酸セベラマーが最も多く 51 名（76.1%）であった。次いで、沈降炭酸カルシウムが 26 名（38.8%）、炭酸ランタンが 21 名（31.3%）、クエン酸第二鉄水和物が 18 名（26.9%）であった（5.3.5.2-1 Table 14.1-1.3.1）。

4.4 有効性評価結果

4.4.1 血清リン濃度を指標とした主要評価項目（2.7.3-3.2.1.1）

4.4.1.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-004 試験

7791-004 試験の主要評価項目である Week 8 での血清リン濃度のベースラインからの変化量について、MMRM を用いて解析した結果を Table 4.4.1.1-1 に示した。Week 8（MMRM）での血清リン濃度のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（95%信頼区間、以下同様）は、プラセボ群で 0.05 mg/dL（−0.25, 0.36 mg/dL）であり、KHK7791 群で−1.89 mg/dL（−2.19, −1.60 mg/dL）であった。プラセボ群と KHK7791 群との変化量の差（KHK7791 群−プラセボ群）は、−1.95 mg/dL（−2.37, −1.53 mg/dL）であり、KHK7791 群ではプラセボ群に比べて血清リン濃度が有意に低下した（p<0.0001：t 検定）。

Table 4.4.1.1-1 7791-004 試験での Week 8 の血清リン濃度のベースラインからの変化量（mITT）

Parameter (unit)	Visit		Placebo N=76	KHK7791 N=81
Phosphate (mg/dL)	Week 8	n	58	65
		LS Mean [95%CI]	0.05 [−0.25, 0.36]	−1.89 [−2.19, −1.60]
		Difference [95%CI]		−1.95 [−2.37, −1.53]
		p-value		p<0.0001

CI=Confidence interval, LS=Least square.
LS Mean and CI were based on a MMRM of the change from baseline in serum phosphorus. The model included treatment groups, time, interaction of treatment groups with time points as the fixed effect and serum phosphorus at baseline as a covariate.
Difference: KHK7791−Placebo.
Covariance matrix: unstructured
p-value: A t-test was performed for the LS mean difference at Week 8 between KHK7791 group and the placebo group using the MMRM.
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-1.1

2）第 II 相臨床試験：7791-001 試験

7791-001 試験の主要評価項目である Week 6（LOCF）での血清リン濃度のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群、KHK7791 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群の順に、それぞれ 0.64±1.55 mg/dL、−0.93±1.74 mg/dL、−1.36±1.52 mg/dL、−1.92±1.17 mg/dL、−1.99±1.12 mg/dL であった（5.3.5.1-1 Table 14.2.1-1.1.1、5.3.5.1-1 Table 14.2.1-1.3.1）。

Week 6（LOCF）での、各 KHK7791 固定用量群とプラセボ群との血清リン濃度の変化量の差（各 KHK7791 固定用量群−プラセボ群、95%信頼区間）は、KHK7791 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群の順に、それぞれ−1.57 mg/dL（−2.29, −0.85 mg/dL）、−2.00 mg/dL（−2.67, −1.33 mg/dL）、−2.56 mg/dL（−3.16, −1.96 mg/dL）であった。血清リン濃度は、KHK7791 の用量の増加に伴って単調に低下し、その低下量はプラセボ群との比較で最低用量の 5 mg 群から有意に大きいことが示された（いずれの群も p<0.001：Williams 多重比較検定）。また、血清リン濃度は、KHK7791 の用量の増加に伴って低下した（5.3.5.1-1 Table 14.2.1-1.1.1）。

Week 6（LOCF）での KHK7791 30 mg 漸減群とプラセボ群との血清リン濃度の変化量の差（KHK7791 30 mg 漸減群−プラセボ群、95%信頼区間）は、−2.62 mg/dL（−3.22, −2.03 mg/dL）であった。KHK7791 30 mg 漸減群でもプラセボ群に比べて有意な血清リン濃度の低下が示された（p<0.001：t 検定）（5.3.5.1-1 Table 14.2.1-1.3.1）。

Week 6（LOCF）での KHK7791 30 mg 漸減群と 30 mg 群との血清リン濃度の変化量の差（30 mg 漸減群−30 mg 群、95%信頼区間）は、−0.06 mg/dL（−0.56, 0.44 mg/dL）であった。両群間では血清リン濃度のベースラインからの変化量に有意な差は認められなかった（p=0.807：t 検定）（5.3.5.1-1 Table 14.2.1-1.4.1）。

4.4.1.2 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-006 試験

7791-006 試験の主要評価項目である Week 8 の血清リン濃度のベースラインからの変化量を Table 4.4.1.2-1 に示した。Week 8（LOCF）の血清リン濃度のベースラインからの変化量の平均値（95%信頼区間）は、−1.18 mg/dL（−1.54, −0.81 mg/dL）であり、血液透析施行中の高リン血症患者への単剤投与時と同様に Week 8 の血清リン濃度はベースラインから低下した。

同様に Week 16 の血清リン濃度のベースラインからの変化量についても解析した。Week 16（LOCF）の血清リン濃度のベースラインからの変化量の平均値（95%信頼区間）は、−1.65 mg/dL（−2.08, −1.22 mg/dL）であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1 2.1.1）。

Table 4.4.1.2-1 7791-006 試験での Week 8 の血清リン濃度のベースラインからの変化量（LOCF、mITT）

Parameter (unit)	Visit		KHK7791 N=52
Phosphate (mg/dL)	Week 8 (LOCF)	n	52
		Mean [95%CI]	−1.18 [−1.54, −0.81]

CI=Confidence interval.
CI was based on t distribution.
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1-1.1

4.4.1.3 リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬を併用投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-005 試験

7791-005 試験の主要評価項目である Week 8 の血清リン濃度のベースラインからの変化量について MMRM を用いて解析した結果を Table 4.4.1.3-1 に示した。Week 8（MMRM）の血清リン濃度のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（95%信頼区間、以下同様）は、プラセボ群が−0.24 mg/dL（−0.52, 0.04 mg/dL）、KHK7791 群が−2.00 mg/dL（−2.28, −1.72 mg/dL）であった。血清リン濃度の変化量の投与群間の差（KHK7791 群−プラセボ群）の最小二乗平均値は−1.76 mg/dL（−2.16, −1.37 mg/dL）であり、KHK7791 群ではプラセボ群に比べて有意に、血清リン濃度がベースラインから低下した（p<0.0001：t 検定）。

Table 4.4.1.3-1 7791-005 試験での Week 8 の血清リン濃度のベースラインからの変化量（MMRM、mITT）

Parameter (unit)	Visit		Placebo N=83	KHK7791 N=81
Phosphate (mg/dL)	Week 8	n	74	73
		LS Mean [95%CI]	−0.24 [−0.52, 0.04]	−2.00 [−2.28, −1.72]
		Difference [95%CI]		−1.76 [−2.16, −1.37]
		p−value		<.0001

CI=Confidence interval, LS=Least square.
LS Mean and CI were based on a MMRM of the change from baseline in serum phosphorus. The model included treatment groups, time, interaction of treatment groups with time points as the fixed effect and serum phosphorus at baseline as a covariate.
Difference: KHK7791−Placebo.
Covariance matrix: unstructured.
p-value: A t-test was performed for the LS mean difference at Week 8 between KHK7791 group and the placebo group using the MMRM.
Source: 5.3.5.1-4 Table 14.2.1-1.1

2）第 II 相臨床試験：7791-002 試験

7791-002 試験の主要評価項目である Week 6（LOCF）の血清リン濃度のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群が 0.08±1.52 mg/dL、KHK7791 30 mg 漸減群が−1.99±1.24 mg/dL であった。プラセボ群と KHK7791 群の差（KHK7791 30 mg 漸減群−プラセボ群（95%信頼区間））は−2.07 mg/dL（−2.89, −1.26 mg/dL）であり、KHK7791 30 mg 漸減群の血清リン濃度は、プラセボ群と比較して有意に低下した（p<0.001：t 検定）（5.3.5.1-2 Table 14.2.1-1.1.1）。

4.4.2 血清リン濃度のベースラインからの変化量の推移（2.7.3-3.2.1.2）

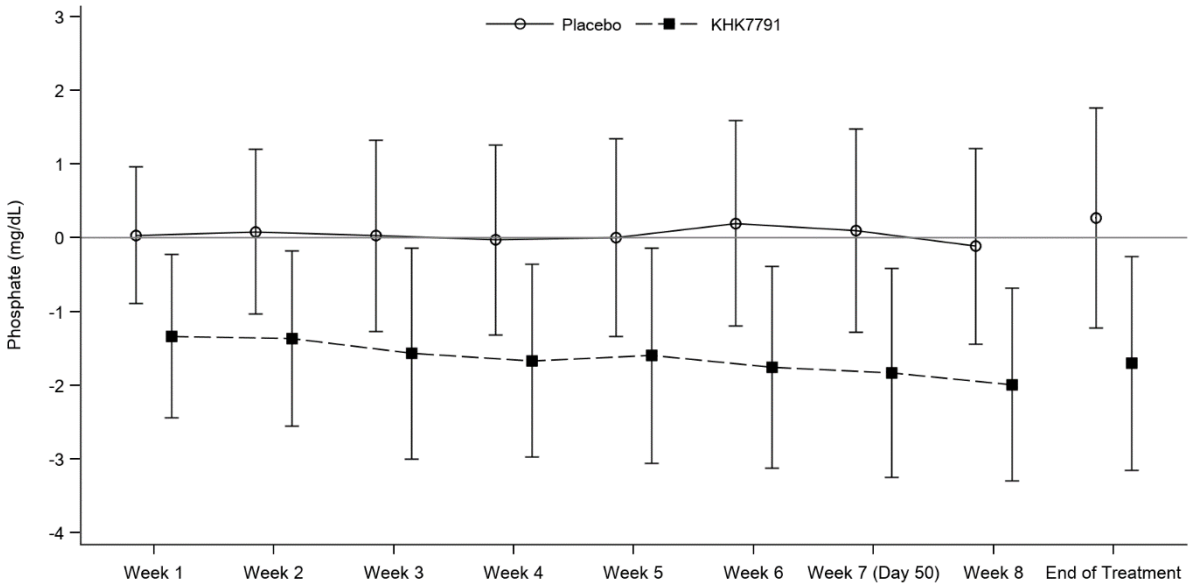
4.4.2.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-004 試験

7791-004 試験での血清リン濃度のベースラインからの変化量の推移を Figure 4.4.2.1-1 に示した。治験薬投与開始後、プラセボ群の血清リン濃度はベースライン付近で推移したが、KHK7791 群では Week 1 までに大きくベースラインから低下し、その後も Week 8 まで徐々に低下した。

ベースラインの血清リン濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は、プラセボ群で 7.64±1.272 mg/dL、KHK7791 群で 7.83±1.422 mg/dL であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-2.1）。KHK7791 群の血清リン濃度のベースラインからの変化量は、Week 1 で−1.33±1.107 mg/dL、Week 4 で−1.67±1.306 mg/dL、Week 8 で−1.99±1.308 mg/dL であった。血清リン濃度のベースラインからの変化量の平均値の群間差（KHK7791 群−プラセボ群、95%信頼区間）は、Week 1 で−1.37 mg/dL（−1.69, −1.05 mg/dL）、Week 4 で−1.64 mg/dL（−2.08, −1.20 mg/dL）、Week 8 で−1.88 mg/dL（−2.35, −1.41 mg/dL）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-2.2）。

Figure 4.4.2.1-1 7791-004 試験での血清リン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、mITT）



The baseline value was the most recent non-missing value obtained prior to first administration of investigational product.
Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.2.1-2.1.2

2）第 II 相臨床試験：7791-001 試験

治験薬投与開始後、プラセボ群の血清リン濃度はベースラインと同程度の値で推移した。KHK7791 投与群では、Week 1 までに血清リン濃度が低下し、その後は Week 1 と同程度の値で Week 6 まで推移した。投与終了後は、Week 9 までの 3 週間は治験薬投与を行わずに 1 週ごとに規定の検査を実施した（2nd Washout 期）。2nd Washout 期では、KHK7791 投与群の血清リン濃度は Week 6 の値に比べて上昇し、Week 7 以降の血清リン濃度はプラセボ群と同程度であった。

ベースラインの血清リン濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は、プラセボ群で 7.55±1.32 mg/dL、KHK7791 投与群で、5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群の順に（以下同順）それぞれ 7.46±1.09 mg/dL、8.06±1.13 mg/dL、7.65±1.40 mg/dL、7.39±1.13 mg/dL であった（5.3.5.1-1

Table 14.2.1-2.1.1）。プラセボ群の血清リン濃度のベースラインからの変化量は、Week 6 で 0.28±1.43 mg/dL、Week 9 で 0.04±1.16 mg/dL であった。KHK7791 投与群の血清リン濃度のベースラインからの変化量は、Week 1 でそれぞれ−1.11±1.09 mg/dL、−1.82±1.15 mg/dL、−1.55±1.33 mg/dL、−1.63±1.07 mg/dL、Week 6 でそれぞれ−1.07±1.42 mg/dL、−1.59±1.63 mg/dL、−1.76±1.15 mg/dL、−1.91±1.13 mg/dL、Week 9 でそれぞれ 0.23±1.65 mg/dL、−0.31±1.32 mg/dL、0.20±1.36 mg/dL、0.12±1.15 mg/dL であった（5.3.5.1-1 Table 14.2.1-2.2.1）。

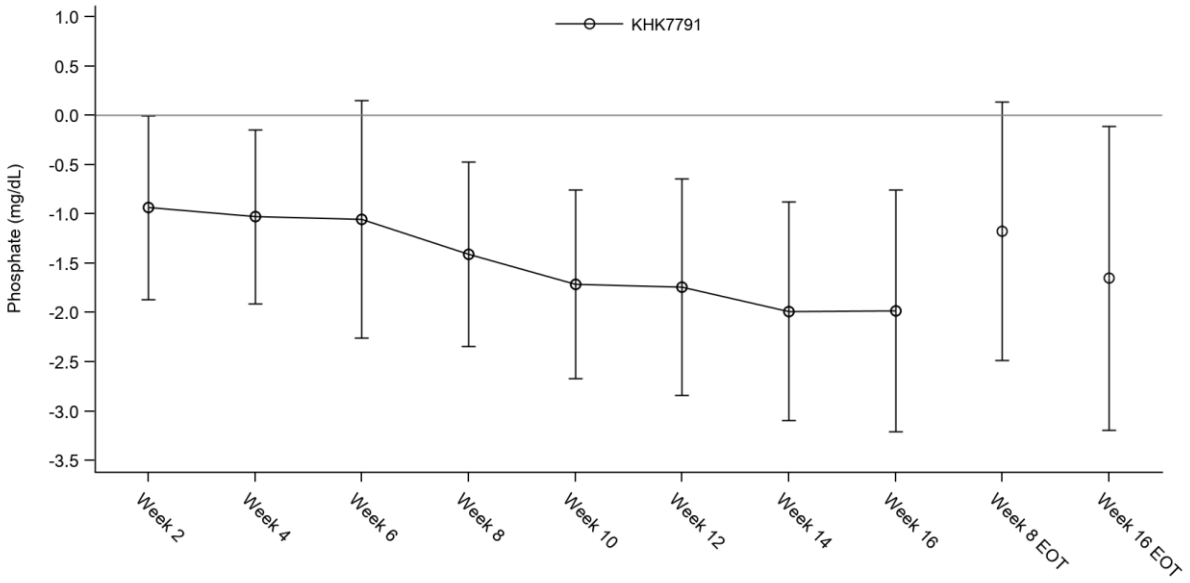
4.4.2.2 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-006 試験

7791-006 試験での血清リン濃度のベースラインからの変化量の推移を Figure 4.4.2.2-1 に示した。KHK7791 投与開始後、血清リン濃度は、Week 2 でベースラインから大きく低下し、その後も Week 16 まで徐々に低下した。

ベースラインの血清リン濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は、7.65±1.074 mg/dL であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-2.2.1）。血清リン濃度のベースラインからの変化量は、Week 2 で−0.94±0.933 mg/dL、Week 4 で−1.03±0.883 mg/dL、Week 8 で−1.41±0.936 mg/dL、Week 16 で−1.98±1.224 mg/dL であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-2.2.2）。

Figure 4.4.2.2-1 7791-006 試験での血清リン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、mITT）



EOT=end of treatment
The baseline value was the most recent non-missing value obtained prior to first administration of investigational product.
Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.1-2.1.2

4.4.2.3 リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した試験

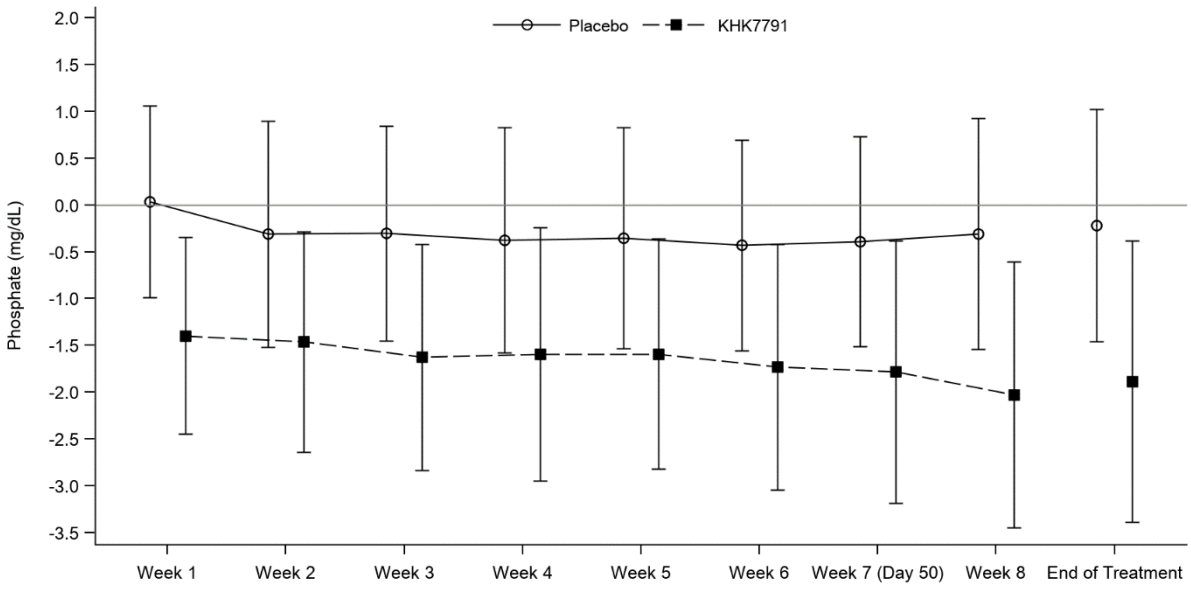
1）第 III 相臨床試験：7791-005 試験

7791-005 試験での血清リン濃度のベースラインからの変化量の推移を Figure 4.4.2.3-1 に示した。治験薬投与開始後、プラセボ群の血清リン濃度は、Week 2 にベースラインからわずかに低

下したが、その後は Week 2 の値と同程度であった。KHK7791 群の血清リン濃度は、Week 1 までに大きくベースラインから低下し、その後も Week 8 まで徐々に低下した。

ベースラインの血清リン濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は、プラセボ群で 6.92±1.068 mg/dL、KHK7791 群で 6.76±1.075 mg/dL であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-2.1）。プラセボ群の血清リン濃度のベースラインからの変化量は、Week 2 で−0.31±1.206 mg/dL、Week 8 で−0.31±1.232 mg/dL であった。KHK7791 群の血清リン濃度のベースラインからの変化量は、Week 1 で−1.40±1.050 mg/dL、Week 4 で−1.60±1.353 mg/dL、Week 8 で−2.03±1.418 mg/dL であった。ベースラインからの変化量の平均値の群間差（KHK7791 群−プラセボ群、95%信頼区間）は、Week 1 で−1.44 mg/dL（−1.76, −1.12 mg/dL）、Week 4 で−1.22 mg/dL（−1.63, −0.81 mg/dL）、Week 8 で−1.72 mg/dL（−2.15, −1.28 mg/dL）であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-2.2）。

Figure 4.4.2.3-1 7791-005 試験での血清リン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、mITT）



Source:5.3.5.1-4 Figure 14.2.1-2.1.2
The baseline value was the most recent non-missing value obtained prior to first administration of investigational product.

2）第 II 相臨床試験：7791-002 試験

治験薬投与開始後、プラセボ群の血清リン濃度は、ベースライン値と同程度で推移したが、KHK7791 群では、血清リン濃度は Week 1 までに大きく低下し、その後は Week 1 の値と同程度であった。

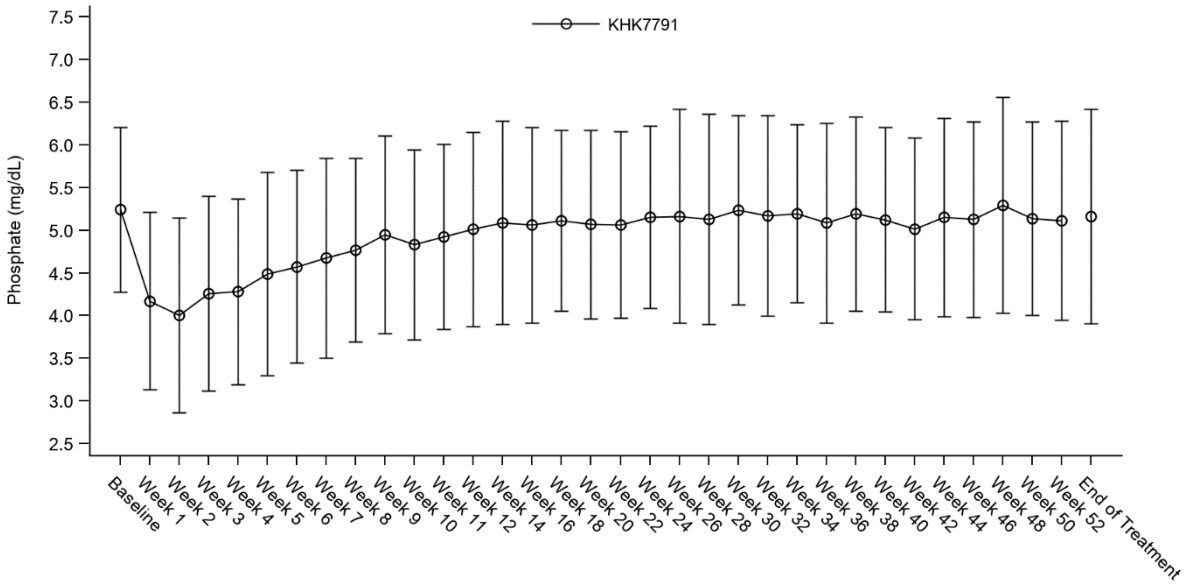
ベースラインの血清リン濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は、プラセボ群で 7.01±1.25 mg/dL、KHK7791 群で 6.77±0.88 mg/dL であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1-2.1.1）。プラセボ群の Week 6 の血清リン濃度ベースラインからの変化量は−0.14±1.21 mg/dL であった。KHK7791 群の血清リン濃度のベースラインからの変化量は Week 1 で−2.24±0.83 mg/dL、Week 6 で−1.94±1.33 mg/dL であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1-2.2.1）。

4.4.2.4 血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験

7791-007 試験での血清リン濃度の推移を Figure 4.4.2.4-1 に示した。KHK7791 投与開始後、血清リン濃度は Week 2 でベースラインから大きく低下し、その後徐々にベースライン値付近まで戻り、以降はベースライン値付近で推移した。ベースラインの血清リン濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は 5.24±0.963 mg/dL であった。血清リン濃度のベースラインからの変化量は Week 2 で−1.23±1.115 mg/dL、Week 26 で−0.06±1.343 mg/dL、Week 52 で−0.08±1.370 mg/dL であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-2.3.1）。

Figure 4.4.2.4-1 7791-007 試験での血清リン濃度の推移（平均値±標準偏差、mITT）



The baseline value was the most recent non-missing value obtained prior to first administration of investigational product.
Source: 5.3.5.2-3 Figure 14.2.1-2.2.1

2）第 II 相臨床試験：7791-003 試験

KHK7791 投与後、血清リン濃度は Week 2 にベースラインから低下し、その後、血清リン濃度は上昇し、Week 7 以降はほぼ一定の濃度範囲で推移した。ベースラインの血清リン濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は 5.19±0.84 mg/dL であった。血清リン濃度は、Week 2 で 3.25±0.77 mg/dL、Week 7 で 4.39±1.14 mg/dL、Week 9 で 4.28±0.90 mg/dL、Week 26 で 4.71±1.08 mg/dL であった。ベースラインからの変化量は、Week 2 で−1.88±0.91 mg/dL、Week 7 で−0.72±1.21 mg/dL、Week 9 で−0.86±0.97 mg/dL、Week 26 で−0.40±1.15 mg/dL であった（5.3.5.2-1 Table 14.2.1-3.1）。

4.4.3 血清リン濃度の管理目標値の達成及び達成時期（2.7.3-3.2.1.3）

4.4.3.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-004 試験

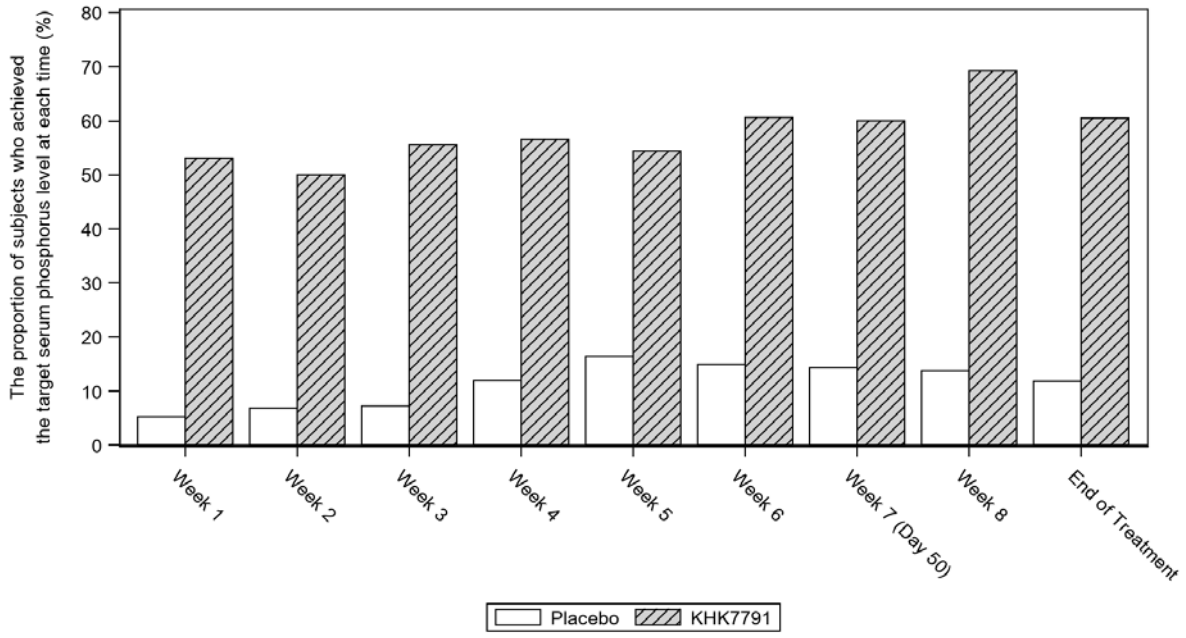
各評価時点で血清リン濃度の管理目標値（3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）を達成した被験者の割合を Figure 4.4.3.1-1 に示した。

KHK7791 群では、管理目標値を達成した被験者の割合がプラセボ群に比べて高く、プラセボ群よりも短期間で管理目標値に到達した。

Week 1～8 までの間に血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者の割合は、いずれの時点でもプラセボ群に比べて KHK7791 群で高く、プラセボ群では 5.3%～16.4%の範囲、KHK7791 群では 50.0%～69.2%の範囲であった。Week 8 に血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者の割合は、プラセボ群で 13.8%（58 名中 8 名）、KHK7791 群で 69.2%（65 名中 45 名）、達成割合の差（95%信頼区間）は 55.44%（41.13%, 69.74%）であった。各被験者の最終評価時点で、血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者の割合は、プラセボ群では 11.8%（76 名中 9 名）、KHK7791 群では 60.5%（81 名中 49 名）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-2.3.1）。なお、血清リン濃度 6.0 mg/dL 以下を達成した被験者は、Week 8 では、プラセボ群が 58 名中 8 名（13.8%）、KHK7791 群が 65 名中 45 名（69.2%）、各被験者の最終評価時点では、プラセボ群が 76 名中 9 名（11.8%）、KHK7791 群が 81 名中 49 名（60.5%）であった。一度でも血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者は、プラセボ群では 20 名、KHK7791 群では 65 名であった。最初に血清リン濃度の管理目標値を達成するまでの期間（平均値±標準偏差、以下同様）は、プラセボ群では 26.9±14.91 日、KHK7791 群では 14.0±11.66 日であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-2.3.3）。

血清リン濃度の管理目標値を 3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下としたときの解析結果は 2.7.3-3.2.1.3.1 項に示した。

Figure 4.4.3.1-1 7791-004 試験で血清リン濃度の管理目標値（3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）を達成した被験者の割合（mITT）



Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.2.1-2.2.1

2）第 II 相臨床試験：7791-001 試験

KHK7791 投与群では、血清リン濃度 6.0 mg/dL 以下を達成した被験者の割合がプラセボ群に比べて高く、また用量の増加に応じて割合が高くなる傾向が認められた。2nd Washout 期では、KHK7791 投与群で血清リン濃度 6.0 mg/dL 以下を達成した被験者の割合は低下した。KHK7791 群では、血清リン濃度 6.0 mg/dL 以下を最初に達成した時期がプラセボ群に比べて短縮した。

Week 6（LOCF）で血清リン濃度 6.0 mg/dL 以下を達成した被験者はプラセボ群、KHK7791 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群の順（以下同順）に、それぞれ 5 名（12.2%）、17 名（40.5%）、18 名（43.9%）、28 名（66.7%）、29 名（70.7%）であった。Week 9 に血清リン濃度 6.0 mg/dL 以下を達成した被験者は、それぞれ 7 名、6 名、5 名、4 名、5 名であり、mITT での各投与群の全被験者のそれぞれ 17.1%、14.3%、12.2%、9.5%、12.2%であった（5.3.5.1-1 Table 14.2.1-2.3.1）。一度でも血清リン濃度 6.0 mg/dL 以下を達成した被験者は、それぞれ 17 名、35 名、29 名、36 名、36 名で、最初に血清リン濃度 6.0 mg/dL 以下を達成するまでの期間（平均値±標準偏差、以下同様）は、それぞれ 19.9±19.8 日、11.9±13.1 日、11.3±11.0 日、11.3±13.0 日、6.3±5.5 日であった（5.3.5.1-1 Table 14.2.1-2.3.2）。

血清リン濃度の 5.5 mg/dL 以下の達成及び達成時期の解析結果は 2.7.3-3.2.1.3.1 項に示した。

4.4.3.2 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

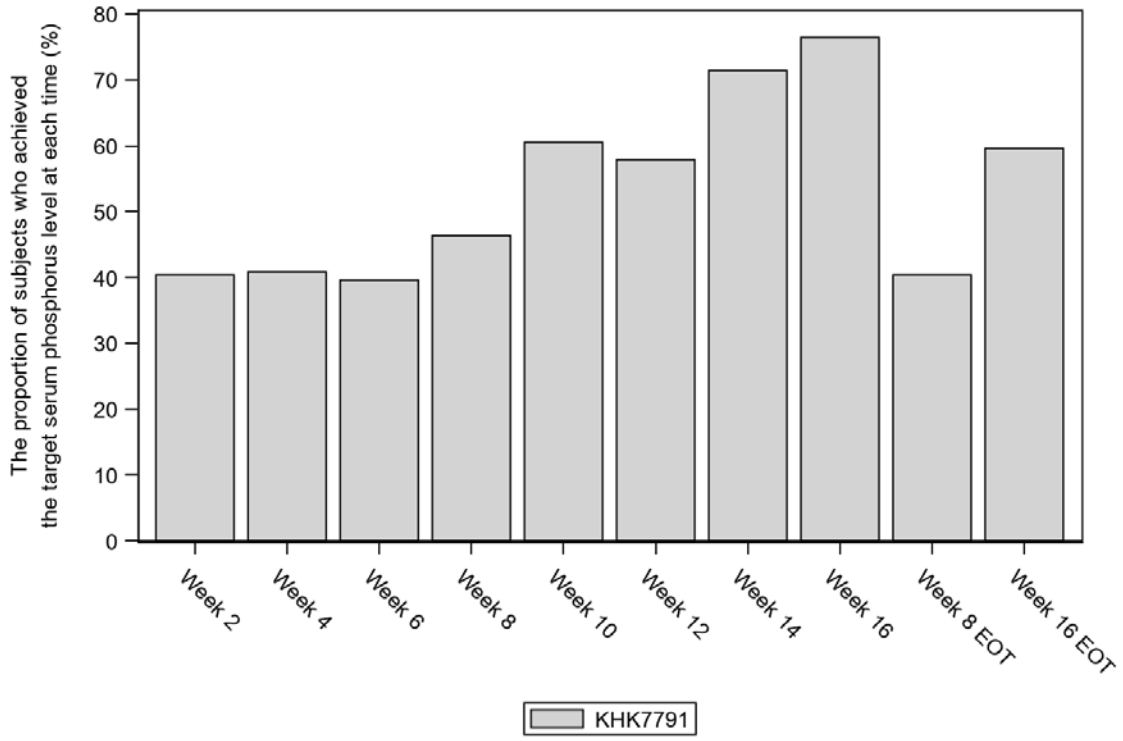
1）第 III 相臨床試験：7791-006 試験

各評価時点で血清リン濃度の管理目標値（3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）を達成した被験者の割合を Figure 4.4.3.2-1 に示した。

Week 2～16 までの期間、血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者の割合は 39.6%～76.5%であり、経時的に増加する傾向が認められた。血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者の割合は、Week 8 で 46.3%（41 名中 19 名）、Week 16 で 76.5%（34 名中 26 名）であった。各被験者の Week 8 までの最終評価時点では 40.4%（52 名中 21 名）、投与期間全体の最終評価時点では 59.6%（52 名中 31 名）であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-2.3.1）。なお、血清リン濃度 6.0 mg/dL 以下を達成した被験者は、各被験者の Week 8 までの最終評価時点では 52 名中 21 名（40.4%）、Week 16 までの最終評価時点では 52 名中 31 名（59.6%）であった。一度でも血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者は 37 名であった。最初に血清リン濃度の管理目標値を達成するまでの期間（平均値±標準偏差、以下同様）は、38.5±33.18 日であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-2.3.3）。

血清リン濃度の管理目標値を 3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下としたときの解析結果は 2.7.3-3.2.1.3.2 項に示した。

Figure 4.4.3.2-1　7791-006 試験で血清リン濃度の管理目標値（3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）を達成した被験者の割合（mITT）



EOT=end of treatment
Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.1-2.2.1

4.4.3.3　リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-005 試験

各評価時点で血清リン濃度の管理目標値（3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）を達成した被験者の割合を Figure 4.4.3.3-1 に示した。

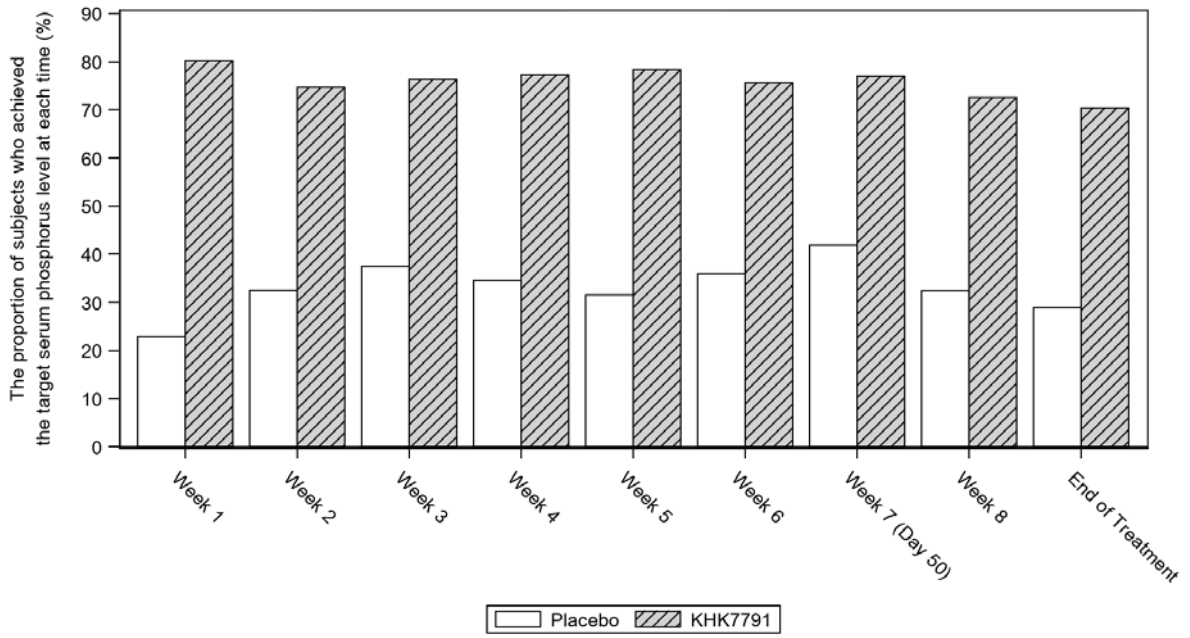
KHK7791 群では、プラセボ群に比べて管理目標値を達成した被験者の割合が高く、プラセボ群より早く血清リン濃度の管理目標値に到達した。

Week 1～8 までの間に管理目標値を達成した被験者の割合は、いずれの時点でもプラセボ群に比べて KHK7791 群で高く、プラセボ群では 22.9%～41.9%、KHK7791 群では 72.6%～80.2%の範囲であった。Week 8 に血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者は、プラセボ群で 74 名中 24 名（32.4%）、KHK7791 群で 73 名中 53 名（72.6%）、達成割合の差（95%信頼区間）は 40.17%（25.39%, 54.95%）であった。各被験者の最終評価時点で血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者は、プラセボ群では 83 名中 24 名（28.9%）、KHK7791 群では 81 名中 57 名（70.4%）、達成割合の差（95%信頼区間）は 41.45%（27.53%, 55.38%）であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-2.3.1）。なお、血清リン濃度 6.0 mg/dL 以下を達成した被験者は、Week 8 では、プラセボ群が 74 名中 24 名（32.4%）、KHK7791 群が 73 名中 64 名（87.7%）、各被験者の最終評価時点では、プラセボ群が 83 名中 24 名（28.9%）、KHK7791 群では 81 名中 68 名（84.0%）であった。一部の被験者で 3.5 mg/dL を下回ったため、Week 8 時点での管理目標値を達成した被験者の割合と 6.0 mg/dL 以下となった被験者の割合に差が認められた。一度でも血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者は、プラセボ群が 59 名、KHK7791 群が 79 名であった。最初に血清リン濃度の管理目標

値を達成するまでの期間（平均値±標準偏差、以下同様）は、プラセボ群が 21.1±12.90 日、KHK7791 群が 10.7±8.19 日であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-2.3.3）。

血清リン濃度の管理目標値を 3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下としたときの解析結果は 2.7.3-3.2.1.3.3 項に示した。

Figure 4.4.3.3-1 7791-005 試験で血清リン濃度の管理目標値（3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）を達成した被験者の割合（mITT）



Source: 5.3.5.1-4 Figure 14.2.1-2.2.1

2）第 II 相臨床試験：7791-002 試験

KHK7791 群では、血清リン濃度 6.0 mg/dL 以下を達成した被験者の割合がプラセボ群よりも高かった。また、一度でも血清リン濃度 6.0 mg/dL 以下を達成した被験者での KHK7791 群の達成時期は、プラセボ群よりも早かった。

Week 6（LOCF）で血清リン濃度 6.0 mg/dL 以下を達成した被験者は、プラセボ群が 24 名中 9 名（37.5%）、KHK7791 30 mg 漸減群が 23 名中 20 名（87.0%）であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1-2.3.1）。一度でも血清リン濃度 6.0 mg/dL 以下を達成した被験者数は、プラセボ群が 14 名、KHK7791 30 mg 漸減群が 22 名で、最初に血清リン濃度 6.0 mg/dL 以下を達成するまでの期間（平均値±標準偏差、以下同様）は、プラセボ群が 20.8±17.2 日、KHK7791 30 mg 漸減群が 4.1±2.1 日であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1-2.3.2）。

血清リン濃度の 5.5 mg/dL 以下の達成及び達成時期の解析結果は 2.7.3-3.2.1.3.3 項に示した。

4.4.3.4 血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した試験

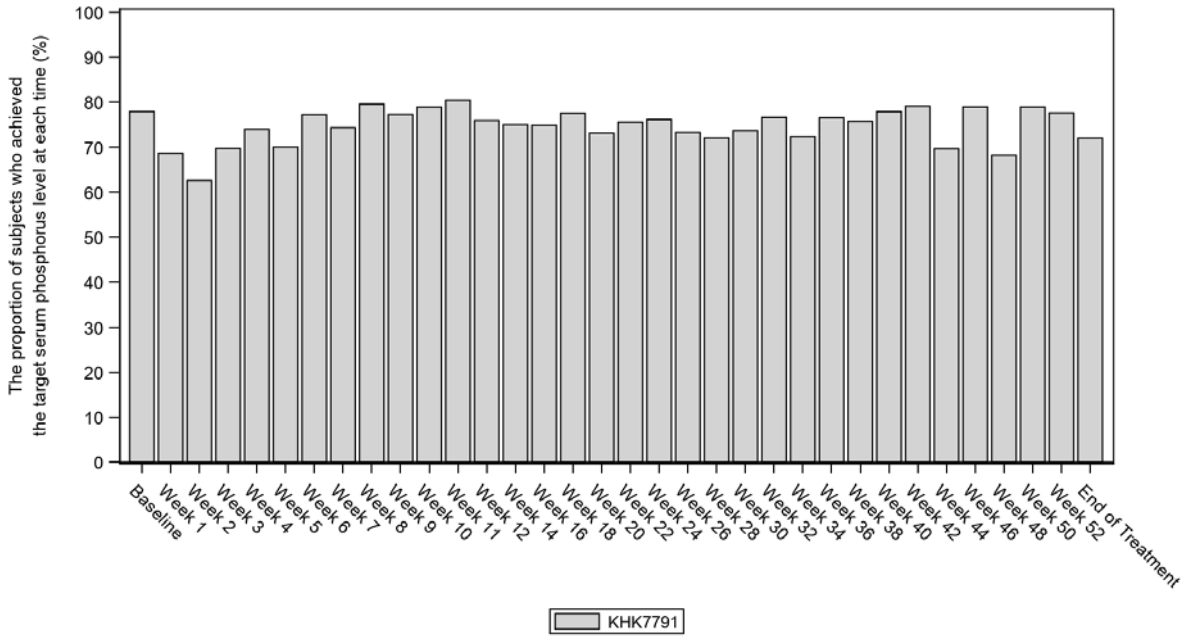
1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験

各評価時点で血清リン濃度の管理目標値（3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）を達成した被験者の割合を Figure 4.4.3.4-1 に示した。

ベースラインで管理目標値を達成していた被験者の割合（95%信頼区間；被験者数、以下同様）は 77.9%（71.6%, 83.4%；204 名中 159 名）であった。各評価時点で管理目標値を達成した被験者の割合は、Week 26 で 73.3%（66.0%, 79.7%；172 名中 126 名）、Week 52 で 77.6%（70.2%, 84.0%；152 名中 118 名）、各被験者の最終評価時点で 72.1%（65.4%, 78.1%；204 名中 147 名）であった。また、Week 1～52 の期間で管理目標値を達成した被験者の割合は 62.6%～80.4%の範囲であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-2.4.1）。

血清リン濃度の管理目標値を 3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下としたときの解析結果は 2.7.3-3.2.1.3.4 項に示した。

Figure 4.4.3.4-1　7791-007 試験で血清リン濃度の管理目標値（3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）を達成した被験者の割合（mITT）



Source: 5.3.5.2-3 Figure 14.2.1-2.3.1

4.4.4　服薬負荷の軽減に関する評価

4.4.4.1　最終評価時点前直近 3 週間のリン吸着薬及び KHK7791 の合計 1 日処方錠数の平均について、ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数からの 30%以上減少の達成（2.7.3-3.2.2.1）

1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験

7791-007 試験の重要な副次評価項目について、最終評価時点前直近 3 週間のリン吸着薬及び KHK7791 の合計 1 日処方錠数の平均がベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数から 30%以上減少した被験者の割合を Table 4.4.4.1-1 に示した。

最終評価時点前直近 3 週間のリン吸着薬及び KHK7791 の合計 1 日処方錠数の平均がベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数から 30%以上減少した被験者は、Week 26 までの解析では mITT の 204 名中 156 名（76.5%、95%信頼区間：70.0%, 82.1%）、Week 52 までの解析では 158 名（77.5%、95%信頼区間：71.1%, 83.0%）であった。いずれの時点までの解析でも 7791-007 試験で得られた達成被験者の割合が事前設定した閾値割合（20%）の仮定のもとで得られる確率

は低く（p<0.0001：二項検定）、KHK7791 の有効率は 20%を上回ることが検証された。以上より、26 週間及び 52 週間、リン吸着薬から KHK7791 へ切替え投与したときのリン吸着薬の服薬錠数が有意に減少することが示された。

Table 4.4.4.1-1 7791-007 試験で、Week 26 及び Week 52 までの最終評価時点直近 3 週間のリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数の平均が、ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数から 30%以上減少した被験者の割合（mITT）

		KHK7791 N=204			
	Visit	n	(%)	95%CI	p-value
Achievement of at least 30% decrease	Mean of 3 weeks by Week 26	156	(76.5)	[70.0, 82.1]	<.0001
	Mean of 3 weeks by Week 52	158	(77.5)	[71.1, 83.0]	<.0001

CI=Confidence interval, n=Number of subjects achieving specified level in analysis value compared to baseline value.
Average total number of tablets on most recent 3 weeks defined the average of total number of phosphate binder and KHK7791 tablets prescribed daily on the most recent 3 weeks by the data cutoff (Week 26) and end of study (Week 52).
p-value was based on a binomial test with a threshold level of 20% achievement rate.
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.2.1-1.1

重要な副次評価項目に関連して、最終評価時点直近 3 週間のリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数の平均についてのベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数からの 50%以上減少の達成、及び最終評価時点直近 3 週間のリン吸着薬の合計 1 日処方錠数の平均についてのベースラインからの 100%減少（リン吸着薬から KHK7791 へ完全切替え）の達成について事後解析を実施した。

最終評価時点直近 3 週間のリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数の平均が、ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数から 50%以上減少した被験者は、Week 26 までの解析では mITT の 204 名中 108 名（52.9%、95%信頼区間：45.8%, 59.9%）、Week 52 までの解析では 115 名（56.4%、95%信頼区間：49.3%, 63.3%）であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-1.2）。また、最終評価時点直近 3 週間のリン吸着薬の 1 日処方錠数の平均が、ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数から 100%減少した（リン吸着薬から KHK7791 へ完全切替えを達成した）被験者は、Week 26 までの解析では mITT の 204 名中 80 名（39.2%、95%信頼区間：32.5%, 46.3%）、Week 52 までの解析では 93 名（45.6%、95%信頼区間：38.6%, 52.7%）であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-1.3）。

2）第 II 相臨床試験：7791-003 試験

7791-003 試験の主要評価項目について、Week 9 以降の最終評価時点直近 3 時点のリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数の平均がベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数から 30%以上減少した被験者は、mITT の 67 名中 48 名（71.6%、95%信頼区間：59.3%, 82.0%）であった。7791-003 試験で得られた達成被験者の割合が事前設定した閾値割合（20%）の仮定のもとで得られる確率は低く（p<0.001：二項検定）、KHK7791 の有効率は 20%を上回ることが検証された。以上より、KHK7791 投与によるリン吸着薬の減量効果が示された（5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.1.1）。更に、Week 9 以降の最終評価時点直近の 3 時点のリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数の平均がベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数から 50%以上減少した被験者は、35 名（52.2%、95%信頼区間：39.7%, 64.6%）であった（5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.2.1）。

4.4.4.2 各評価時点のリン吸着薬及び KHK7791 の合計 1 日処方錠数、合計 1 日処方薬重量、合計 1 日処方薬体積、並びにそれぞれのベースラインからの変化量及び変化率（2.7.3-3.2.2.2）

1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験

リン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数、合計 1 日処方薬重量、合計 1 日処方薬体積の推移を Figure 4.4.4.2-1 に示した。KHK7791 投与開始後、いずれの項目も経時的に減少した。

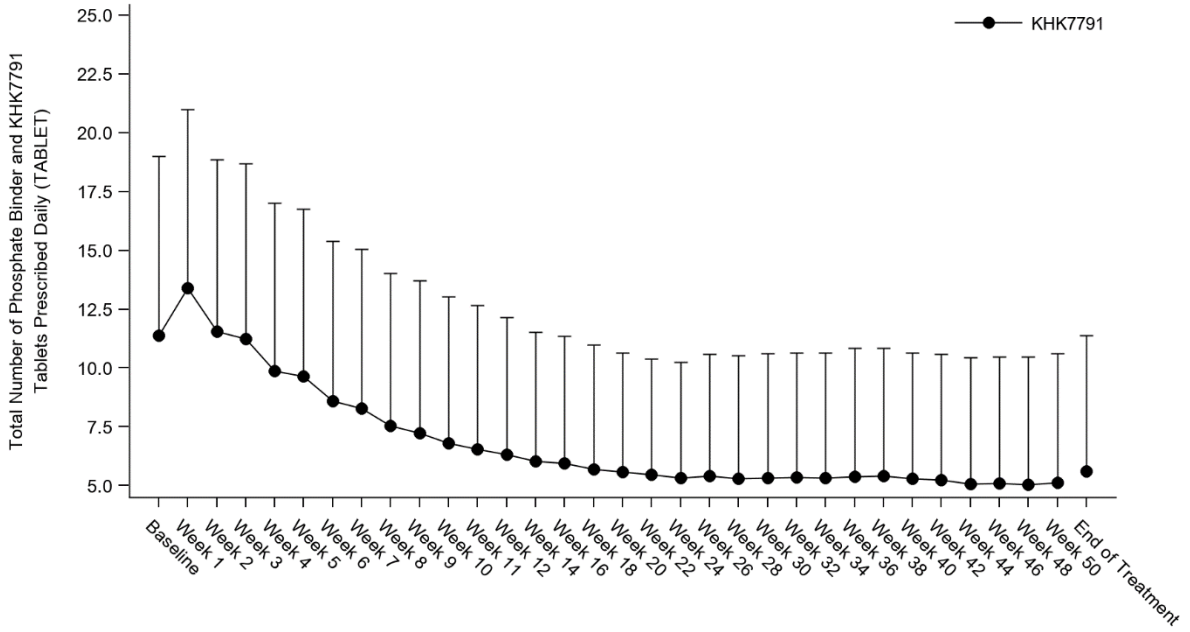
ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数（平均値±標準偏差、以下同様）は 11.4±7.62 錠であった。KHK7791 投与開始後の Week 3 以降、リン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数は、ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数から減少した。Week 26 で治験を継続していた被験者 172 名の Week 26 のリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数は、5.4±5.17 錠であった。ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数からの変化量は−6.2±5.70 錠、変化率は−49.93±36.072%であった。最終処方時点の Week 50 で治験を継続していた被験者 154 名の Week 50 のリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数は、5.1±5.50 錠であった。ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数からの変化量は−6.5±5.58 錠、変化率は−55.27±24.759%であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-2.1）。

ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方薬重量は 5730.8±3539.21 mg であった。KHK7791 投与開始後の Week 2 以降、リン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方薬重量は、ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方薬重量から減少した。Week 26 で治験を継続していた被験者 172 名の Week 26 のリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方薬重量は 2082.9±2663.35 mg であった。ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方薬重量からの変化量は−3756.5±2571.37 mg、変化率は−67.98±38.731%であった。最終処方時点の Week 50 で治験を継続していた被験者 154 名の Week 50 のリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方薬重量は、1940.1±2737.68 mg であった。ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方薬重量からの変化量は−3962.9±2777.24 mg、変化率は−71.93±25.146%であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-2.1）。

ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方薬体積は 4590.18±3525.090 mm^3 であった。KHK7791 投与開始後の Week 2 以降、リン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方薬体積は、ベースラインのリン吸着薬 1 日処方薬体積から減少した。Week 26 で治験を継続していた被験者 172 名の Week 26 のリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方薬体積は 1567.91±2133.990 mm^3 であった。ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方薬体積からの変化量は−3087.62±2922.423 mm^3、変化率は−67.33±40.888%であった。最終処方時点の Week 50 で治験を継続していた被験者 154 名の Week 50 のリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方薬体積は、1486.79±2208.017 mm^3 であった。ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方薬体積からの変化量は−3186.36±3041.831 mm^3、変化率は−70.75±25.305%であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-2.1）。

Figure 4.4.4.2-1 7791-007 試験でのリン吸着薬及び KHK7791 の合計 1 日処方錠数、合計 1 日処方薬重量、合計 1 日処方薬体積の推移（平均値+標準偏差、mITT）

a）リン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数



b）リン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方薬重量

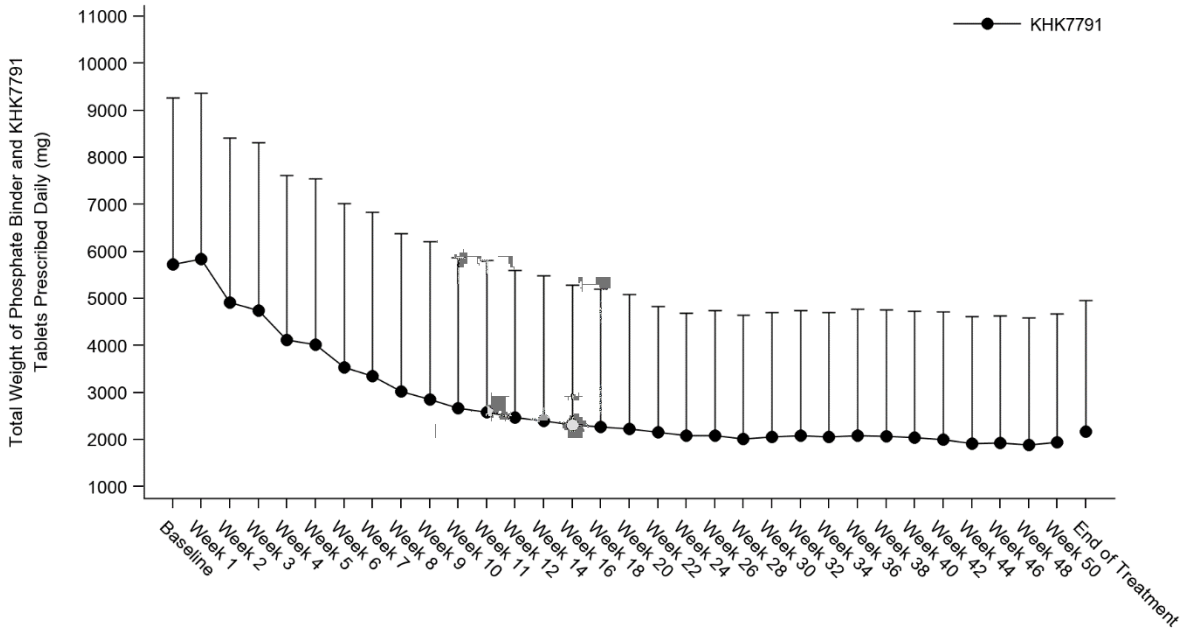
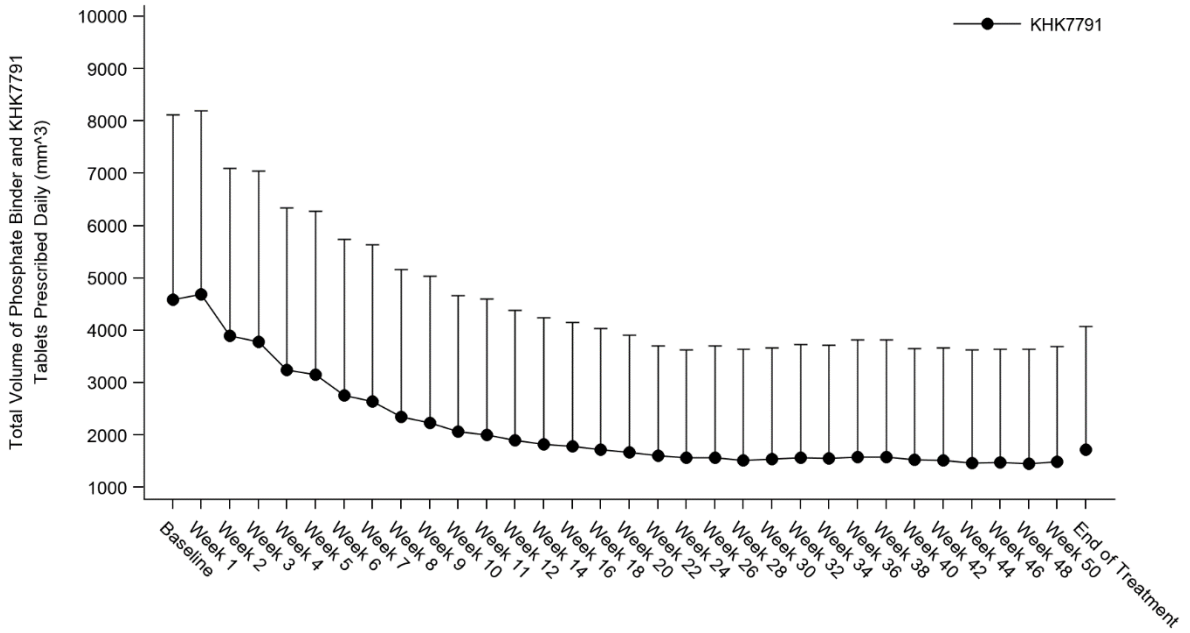


Figure 4.4.4.2-1 7791-007 試験でのリン吸着薬及び KHK7791 の合計 1 日処方錠数、合計 1 日処方薬重量、合計 1 日処方薬体積の推移（平均値+標準偏差、mITT）(Continued)

c）リン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方薬体積



The baseline value was the number of prescribed daily tablets of the most recent non-missing phosphate binders value obtained prior to first administration of investigational product.
Only mean+standard deviation was shown because mean−standard deviation could be negative.
Source: 5.3.5.2-3 Figure 14.2.1-2.1.1

2）第 II 相臨床試験：7791-003 試験

KHK7791 とリン吸着薬の合計 1 日処方錠数、合計 1 日処方薬重量、合計 1 日処方薬体積のいずれも、KHK7791 投与開始後経時的に減少した。

ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数（平均値±標準偏差、以下同様）は 14.7±6.4 錠であった。投与開始後 Week 2 以降、リン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数は、ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数から減少した。Week 25 まで継続できた被験者 43 名のリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数は 5.0±3.1 錠であった。ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数からの変化量は−10.1±6.4 錠、変化率は−64.26±20.08%であった（5.3.5.2-1 Table 14.2.1-2.1.1）。

ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方薬重量は 5968.01±2741.59 mg であった。Week 25 まで継続できた被験者 43 名のリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方薬重量は 2183.21±2098.48 mg に減少した。ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方薬重量からの変化量は−4138.02±2570.25 mg、変化率は−66.75±24.64%であった（5.3.5.2-1 Table 14.2.1-2.2.1）。

ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方薬体積は 5252.32±2528.89 mm^3 であった。Week 25 まで継続できた被験者 43 名のリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方薬体積は 1448.60±1263.92 mm^3 に減少した。ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方薬体積からの変化量は−4134.76±2673.49 mm^3、変化率は−72.77±20.09%であった（5.3.5.2-1 Table 14.2.1-2.3.1）。

4.4.4.3 各評価時点でのリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数について、ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数からの 30%以上減少の達成（2.7.3-3.2.2.3、2.7.3-3.2.2.4）

1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験

各評価時点で KHK7791 の投与を受けていた被験者のうち、リン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数がベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数から 30%以上減少した被験者の割合は、KHK7791 投与開始後 Week 4 に大きな上昇が認められ、Week 7 で半数以上が達成し、その後も経時的に上昇した。各評価時点でリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数が 30%以上減少した被験者割合は、Week 4 で 30.3%（195 名中 59 名）、Week 7 で 50.5%（188 名中 95 名）、Week 26 で 81.4%（172 名中 140 名）、Week 50 で 86.4%（154 名中 133 名）、各被験者の最終評価時点で 77.5%（204 名中 158 名）であった。

リン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処錠数がベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数から 50%以上減少した被験者の割合は、KHK7791 投与開始後から経時的に上昇し、Week 12 で半数以上が達成し、その後も経時的に上昇した。各時点で KHK7791 とリン吸着薬の合計 1 日処方錠数が 50%以上減少した被験者割合は、Week 12 で 51.9%（183 名中 95 名）、Week 26 で 59.9%（172 名中 103 名）、Week 50 で 61.7%（154 名中 95 名）、各被験者の最終評価時点で 55.9%（204 名中 114 名）であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-2.2.1）。

リン吸着薬の 1 日処方錠数が 100%減少（リン吸着薬から KHK7791 へ完全切替え）した被験者割合は、KHK7791 投与開始後から Week 14 までに大きくに上昇し、その後も徐々に上昇し、Week 50 には約半数が達成した。リン吸着薬の 1 日処方錠数が 100%減少した被験者割合は、Week 14 で 44.4%（180 名中 80 名）、Week 26 で 47.7%（172 名中 82 名）、Week 50 で 51.9%（154 名中 80 名）、各被検者の最終評価時点で 47.5%（204 名中 97 名）であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-2.2.2）。

2）第 II 相臨床試験：7791-003 試験

Week 25 にリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数がベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数から 30%以上減少した被験者は、41 名であった。これは、Week 25 に KHK7791 の投与を受けていた被験者 43 名の 95.3%であり、mITT 被験者全体 67 名の 61.2%であった。

リン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数が 50%以上減少した被験者は、Week 25 では 30 名であった。これは、KHK7791 を投与された被験者 43 名の 69.8%であり、mITT 被験者全体 67 名の 44.8%であった（5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.3.1）。

リン吸着薬の 1 日処方錠数がベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数から 100%減少（リン吸着薬から KHK7791 へ完全切替え）した被験者は、Week 25 では 18 名であった。これは、Week 25 での投与被験者 43 名の 41.9%であり、mITT の全被験者 67 名の 26.9%であった（5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.4.1）。

4.4.5 補正 Ca 濃度及び Ca×P 積（2.7.3-3.2.3.1）

4.4.5.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-004 試験

補正 Ca 濃度については、治験薬投与開始後に両群ともにわずかに上昇したが、顕著な変動ではなく、ベースラインからの変化量は投与期間中、プラセボ群と KHK7791 群で同程度であった。

Ca×P 積については、プラセボ群では治験薬投与開始後もベースラインからの明らかな変動はなかったが、KHK7791 群では Week 1 にベースラインから大きく低下し、その後も Week 8 まで徐々に低下した。KHK7791 群の Ca×P 積は Week 1～8 の期間をとおして、プラセボ群よりも低値で推移した。ベースラインの Ca×P 積は、プラセボ群で 67.734±12.4582 $(mg/dL)^2$、KHK7791 群で 68.397±13.4047 $(mg/dL)^2$ であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-2.4）。プラセボ群の Ca×P 積のベースラインからの変化量は、Week 8 で-0.966±11.3844 $(mg/dL)^2$、各被験者の最終評価時点で 2.733±13.4872 $(mg/dL)^2$ であった。KHK7791 群の Ca×P 積のベースラインからの変化量は、Week 1 で−10.074±9.5352 $(mg/dL)^2$、Week 8 で−16.061±11.0798 $(mg/dL)^2$、各被験者の最終評価時点で −13.441±12.5118 $(mg/dL)^2$ であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-2.5）。

2）第 II 相臨床試験：7791-001 試験

補正 Ca 濃度については、評価期中及び 2nd Washout 期中ともに、いずれの投与群でも明らかな変動は示さなかった。

Ca×P 積については、血清リン濃度と同様の推移を示した。プラセボ群では 6 週間の治験薬投与によって大きな変動は認められなかったが、KHK7791 投与群では治験薬投与開始後、Week 1 にかけて低下し、その後は Week 1 と同程度の値で Week 6 まで推移した。2nd Washout 期では、KHK7791 投与群の血清中 Ca×P 積の値は Week 6 の値に比べて上昇した。

4.4.5.2 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-006 試験

補正 Ca 濃度については、KHK7791 投与開始後、Week 6 以降にベースラインからわずかに上昇する傾向が認められたが、顕著な変動ではなかった。

Ca×P 積については、KHK7791 投与開始後、Week 2 時点でベースラインから低下し、その後の投与期間も低下傾向を維持した。ベースラインの Ca×P 積は、67.720±9.7062 $(mg/dL)^2$ であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-2.4）。Ca×P 積のベースラインからの変化量は、Week 2 で −8.349±9.4419 $(mg/dL)^2$、Week 8 で−12.055±9.2459 $(mg/dL)^2$、Week 16 で−16.108±12.4125 $(mg/dL)^2$ であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-2.5）。

4.4.5.3 リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-005 試験

補正 Ca 濃度については、プラセボ群では治験薬投与開始後も Week 8 までベースライン値と同程度で推移した。KHK7791 群では、Week 1 にベースラインからわずかに上昇したもののプラセボ群との大きな差はなく、その後は Week 1 の値と同程度で推移した。

Ca×P 積については、プラセボ群では、治験薬投与開始後 Week 2 にベースラインからわずかに低下し、その後は Week 8 まで Week 2 の値と同程度で推移した。KHK7791 群では、Week 1 にベースラインから大きく低下し、その後も Week 8 まで徐々に低下した。KHK7791 群の Ca×P 積は Week 1～8 の期間をとおして、プラセボ群よりも低値で推移した。ベースラインの Ca×P 積は、プラセボ群で 63.803±10.7770 $(mg/dL)^2$、KHK7791 群で 61.089±11.1951 $(mg/dL)^2$ であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-2.4）。プラセボ群の Ca×P 積のベースラインからの変化量は、Week 2 で −3.117±11.3479 $(mg/dL)^2$、Week 8 で−2.929±11.2467 $(mg/dL)^2$、各被験者の最終評価時点で −2.119±11.3162 $(mg/dL)^2$ であった。KHK7791 群の Ca×P 積のベースラインからの変化量は、Week 1 で−11.699±9.7414 $(mg/dL)^2$、Week 8 で−17.519±12.7143 $(mg/dL)^2$、各被験者の最終評価時点で−16.232±13.4546 $(mg/dL)^2$ であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-2.5）。

2）第 II 相臨床試験：7791-002 試験

補正 Ca 濃度については、プラセボ群、KHK7791 群ともに、明らかな変動は示さなかった。Ca×P 積については、プラセボ群では治験薬投与開始後も明らかな変動を示さなかったが、KHK7791 群では Week 1 に低下し、その後は Week 1 と同程度で推移した。

4.4.5.4 血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験

補正 Ca 濃度については、KHK7791 の投与開始後もベースラインからの明らかな変化は認められなかった。

Ca×P 積については、血清リン濃度と同様に、KHK7791 投与開始後 Week 2 に低下し、その後は徐々にベースラインの値まで戻り、以降はベースライン値付近で推移した。ベースラインの Ca×P 積は 47.223±9.0059 $(mg/dL)^2$、Ca×P 積のベースラインからの変化量は、Week 2 で −10.661±9.6356 $(mg/dL)^2$、Week 26 で−0.491±11.5640 $(mg/dL)^2$、Week 52 で−1.390±12.6727 $(mg/dL)^2$ であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-2.5）。

2）第 II 相臨床試験：7791-003 試験

補正 Ca 濃度については、KHK7791 投与開始後も低下又は上昇傾向は認められなかった。Ca×P 積については、KHK7791 投与開始後に血清リン濃度の推移と同様に低下し、Week 2 で最低値を示し、その後上昇した。

4.4.6 intact PTH（2.7.3-3.2.3.2）

1）血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

7791-004 試験では、プラセボ群の intact PTH 濃度は治験薬投与開始後もベースラインと同程度の値で推移したが、KHK7791 群の intact PTH 濃度はベースラインに比べて低下し、その後は一定の濃度で推移した。

7791-001 試験では、1st Washout 期中に、すべての投与群で intact PTH 濃度は上昇した。治験薬投与開始後、各 KHK7791 投与群の intact PTH 濃度の平均値は低下し、2nd Washout 期では Week 6 に比べて平均値は上昇した。プラセボ群では、治験薬投与によって明らかな変動は認められなかった。

2）腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

7791-006 試験では、intact PTH 濃度は KHK7791 投与開始後にベースラインから低下した。

3） リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した試験

7791-005 試験では、プラセボ群の intact PTH 濃度は治験薬投与開始後もベースライン値と同程度で推移したが、KHK7791 群の intact PTH 濃度は、Week 2 にベースラインから低下し、その後は Week 2 の値と同程度で推移した。

7791-002 試験では、いずれの投与群の intact PTH 濃度も、治験薬投与後に明らかな変動は認められなかった。

4） 血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した試験

7791-007 試験及び 7791-003 試験ともに、KHK7791 投与開始後に intact PTH 濃度に顕著な変動は認められなかった。

4.4.7 intact FGF23 及び c-terminal FGF23（2.7.3-3.2.3.3）

1）血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

7791-004 試験及び 7791-001 試験ともに、intact FGF23 濃度及び c-terminal FGF23 濃度はいずれも、プラセボ群では治験薬投与開始後に顕著な変動は認められなかったが、KHK7791 群ではベースラインから低下した。

2）腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

7791-006 試験では、intact FGF23 濃度及び c-terminal FGF23 濃度のいずれも、KHK7791 投与開始後にベースラインから低下した。

3） リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した試験

7791-005 試験及び 7791-002 試験ともに、intact FGF23 濃度及び c-terminal FGF23 濃度のいずれも、プラセボ群は治験薬投与開始後もベースライン値と同程度であったが、KHK7791 群はベースラインから低下した。

4） 血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した試験

7791-007 試験では、intact FGF23 濃度及び c-terminal FGF23 濃度のいずれも、KHK7791 投与開始後 Week 8 で低下し、その後もベースライン値より低い値で推移した。

7791-003 試験では、intact FGF23 濃度は KHK7791 投与開始後に低下し、c-terminal FGF23 濃度は、KHK7791 の投与開始後一時的に低下し、その後ベースライン付近を推移した。

4.4.8 骨代謝マーカー（2.7.3-3.2.3.4）

一部の治験で骨代謝マーカーにわずかな変動が認められたが、全体として骨代謝マーカーに KHK7791 投与後の大きな変動は認められなかった。

4.5 部分集団での結果の比較（2.7.3-3.3）

第 III 相臨床試験の 7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験の主要評価項目である Week 8 の血清リン濃度のベースラインからの変化量について、性別、年齢、体重、ベースラインの血清リン濃度（3 試験すべて）、登録時の血清リン濃度（7791-004 試験及び 7791-005 試験のみ）、Day 1 でのリン吸着薬の種類、Day 1 でのリン吸着薬の使用状況（7791-005 試験のみ）に基づく部分集団解析を実施した。いずれの試験でも、上記の人口統計学的及び他の基準値に基づく部分集団での解析結果は mITT 全体を対象とした解析結果と一貫していた。したがって、これらの被験者背景は、主要評価項目に対する解析結果に影響を与えないと考えられた。

4.6 長期投与時における効果の持続、耐薬性（2.7.3-5）

KHK7791 を高リン血症患者に長期投与したときの有効性は、血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した 7791-007 試験及び 7791-003 試験の結果をもとに評価した。両試験の結果より、Week 52 まで KHK7791 の血清リン濃度低下効果は持続し、明らかな耐薬性も認められなかった。

第 III 相臨床試験の 7791-007 試験では、血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 以下の患者を組み入れ、1 回投与量 5 mg を開始用量とし、血清リン濃度をベースライン値±0.5 mg/dL かつ 6.0 mg/dL 以下（ベースラインの血清リン濃度が 6.0 mg/dL 以下の被験者の場合）又は 5.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下（ベースラインの血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上の被験者の場合）に管理することを目標に、用量調整基準に従い、リン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した。7791-007 試験では、212 名に KHK7791 が投与され、そのうち 154 名が Week 52 の検査及び評価を完了した。KHK7791 の投与期間の平均値（最小値, 最大値）は 292.3 日（1, 365 日）であった（5.3.5.2-3 Table 14.3.8-1）。KHK7791 の 1 回投与量の平均値は開始用量である 5 mg から経時的に増加し、Week 26 での 1 回投与量（平均値±標準偏差、以下同様）は 15.1±10.18 mg、最終処方時点の Week 50 での 1 回投与量は 17.4±10.40 mg であった（5.3.5.2-3 Table 14.1-1.4.2）。一方で、リン吸着薬の処方錠数は経時的に減少し、リン吸着薬の処方錠数はベースラインでは 11.4±7.62 錠、Week 26 では 3.4±5.17 錠、最終処方時点の Week 50 では 3.1±5.48 錠であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-2.1）。また、リン吸着薬から KHK7791 へ完全に切り替えた被験者割合も経時的に上昇し、Week 26 で 47.7%（172 名中 82 名）、最終処方時点の Week 50 で 51.9%（154 名中 80 名）の被験者がリン吸着薬から KHK7791 に完全切替えを達成した（5.2.3.2-3 Table 14.2.1-2.2.2）。KHK7791 投与開始後、血清リン濃度は、Week 2 に低下した後、徐々にベースライン値付近まで上昇し、以降はベースライン値付近で推移した。ベースラインの血清リン濃度は、5.24±0.963 mg/dL、ベースラインからの変化量は Week 2 で−1.23±1.115 mg/dL、Week 26 で−0.06±1.343 mg/dL、Week 52 では −0.08±1.370 mg/dL であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-2.3.1）。

第 II 相臨床試験の 7791-003 試験では、血清リン濃度 3.5 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 以下の患者を組み入れ、1 回投与量 30 mg を開始用量とし、血清リン濃度がベースライン±0.5 mg/dL になるよう、用量調整基準に従い、26 週間リン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した。7791-003 試験では、治験に参加した被験者 67 名のうち 43 名（64.2%）が 26 週間の投与を完了した。KHK7791 の投与期間の平均値（最小値, 最大値）は 136.7 日（1, 184 日）であった（5.3.5.2-1 Table 14.3.8-1）。KHK7791 投与開始後、経時的に開始用量 30 mg を服用していた被験者は減少したが、Week 26 に到達した被験者 43 名のうち 20 名（46.5%）は開始用量である 30 mg を服用していた（5.3.5.2-1 Table 14.1-1.4.2）。リン吸着薬の処方錠数も経時的に減少し、ベースラインでは 14.7±6.4 錠、最終処方時点の Week 25 では 3.0±3.1 錠であった（5.3.5.2-1 Table 14.2.1-2.1.2）。血

清リン濃度は Week 2 に低下した後にベースライン付近まで上昇し、その後ベースライン付近の値で推移した。ベースラインの血清リン濃度は、5.19±0.84 mg/dL、ベースラインからの変化量は、Week 2 で−1.88±0.91 mg/dL、Week 26 で−0.40±1.15 mg/dL であった（5.3.5.2-1 Table 14.2.1-3.1）。

以上より、7791-007 試験では、血清リン濃度の平均値をベースライン付近で維持しつつ、リン吸着薬から KHK7791 への切り替え、すなわちリン吸着薬を減量する一方で、KHK7791 投与量の維持又は増量が可能であった。7791-003 試験では Week 26 までに一部の被験者では KHK7791 投与量が減少したが、リン吸着薬からの切替えが進み、また血清リン濃度の平均値はベースラインよりやや低い値で維持されていた。したがって、Week 52 まで KHK7791 の血清リン濃度低下効果は持続し、明らかな耐薬性もないと考えられた。

4.7 用法及び用量の設定（2.7.3-4）

KHK7791 の臨床推奨用法及び用量を以下のとおり設定した。

【用法及び用量】

通常、成人にはテナパノルとして 1 回 5 mg を開始用量とし、1 日 2 回、朝食及び夕食直前に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は 1 回 30 mg とする。

本項では、KHK7791 の臨床推奨用法及び用量の設定に関する情報をまとめた。

4.7.1 開始用量（2.7.3-4-1）

KHK7791 の用法については、2013 年に海外で実施された食事の影響試験（2.1 項）結果を参考に、食直前投与が適切であると考え、2018 年以降国内で実施した第 II 相及び第 III 相臨床試験での用法は 1 日 2 回食直前投与とした。

KHK7791 の用量については、国内で実施した血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした第 II 相臨床試験（7791-001 試験及び 7791-002 試験）の結果を参考に第 III 相臨床試験での用量を設定した。

血液透析施行中の高リン血症患者に KHK7791 を複数用量で単剤投与した 7791-001 試験（5.3.5.1-1）では、被験者をプラセボ群、KHK7791 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群の 5 群に 1 : 1 : 1 : 1 : 1 の比でランダムに割り付け、治験薬を 6 週間、1 日 2 回食直前に投与した。主要評価項目である Week 6（LOCF）の血清リン濃度のベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群で 0.64 mg/dL であったのに対して、KHK7791 5 mg 群で−0.93 mg/dL、10 mg 群で−1.36 mg/dL、30 mg 群で−1.92 mg/dL であり、用量の増加に伴う血清リン濃度の低下が認められた。プラセボ群との変化量の差（95%信頼区間）は、KHK7791 5 mg 群で−1.57 mg/dL（−2.29, −0.85 mg/dL）、10 mg 群で−2.00 mg/dL（−2.67, −1.33 mg/dL）、30 mg 群で−2.56 mg/dL（−3.16, −1.96 mg/dL）であり、いずれの投与群でもプラセボ群に対して統計学的に有意な血清リン濃度低下作用を示した。一方、副作用（治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象）の発現割合は、プラセボ群では 41 名中 7 名（17.1%）であったのに対して、5 mg 群では 42 名中 22 名（52.4%）、10 mg 群では 41 名中 28 名（68.3%）、30 mg 群では 42 名中 32 名（76.2%）であった。最も多く発現した副作用は「下痢」であり、プラセボ群では 4 名（9.8%）に発現したのに対して、5 mg 群では 21 名（50.0%）、10 mg 群では 27 名（65.9%）、30 mg 群では 32 名（76.2%）と、用量の増加に伴って、発現割合が増加した。更に、副作用とされた「下痢」の重

症度は、プラセボ群及び 5 mg 群ではすべて軽度であったのに対して、10 mg 群では 27 名中 2 名（7.4%）、30 mg 群では 32 名中 4 名（12.5%）が中等度であった。有害事象による中止は、プラセボ群では認められなかったが、5 mg 群では 1 名（2.4%）、10 mg 群では 3 名（7.3%）、30 mg 群では 3 名（7.1%）に認められた。このうち、有害事象「下痢」による中止は、5 mg 群では 1 名（2.4%）、10 mg では 1 名（2.4%）、30 mg 群では 3 名（7.1%）であった。用量の増加に伴って有害事象及び副作用の発現割合が増加し、また有害事象による中止も増加する傾向が認められたが、30 mg でも有害事象による中止は 7.1%にとどまったことから、30 mg までは忍容性があると考えられた。

7791-001 試験の結果から、プラセボ群に対して有意な血清リン濃度低下作用を示し、かつ、最も安全性の懸念が少ないと考えられた 5 mg を開始用量に設定することが適切と判断した。また、5 mg から 30 mg の範囲で用量の増加に伴う血清リン濃度低下が認められ、かつ 30 mg 群で忍容性が確認されたことから、30 mg を最大用量として適宜投与量を調整することが妥当と判断した。

リン吸着薬との併用投与での KHK7791 の投与量の設定について、血液透析施行中の高リン血症患者を対象に KHK7791 を単剤投与した 7791-001 試験での KHK7791 30 mg 漸減群と、血液透析施行中の高リン血症患者を対象にリン吸着薬と併用投与した 7791-002 試験（5.3.5.1-2）での KHK7791 30 mg 漸減群の結果を比較した。両試験の主要評価項目である Week 6（LOCF）の血清リン濃度のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、7791-001 試験の 30 mg 漸減群で−1.99±1.12 mg/dL、7791-002 試験の 30 mg 漸減群で−1.99±1.24 mg/dL であった。副作用の発現割合は、7791-001 試験の 30 mg 漸減群では 68.3%（41 名中 28 名）、7791-002 試験の 30 mg 漸減群では 69.6%（23 名中 16 名）であった。いずれの試験でも最も多く発現した副作用は「下痢」であり、その発現割合は 7791-001 試験の 30 mg 漸減群では 65.9%（41 名中 27 名）、7791-002 試験の 30 mg 漸減群では 65.2%（23 名中 15 名）であった。7791-001 試験及び 7791-002 試験の 30 mg 漸減群での KHK7791 の有効性及び安全性は同様であり、リン吸着薬併用の有無による差は認められなかった。よって、第 III 相臨床試験での KHK7791 の投与量は、リン吸着薬との併用の有無にかかわらず、5 mg を開始用量とし、5 mg から 30 mg の範囲で適宜投与量を調整することが妥当と判断し、当該用量での KHK7791 の有効性を検証する第 III 相臨床試験を実施した。

血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した第 III 相臨床試験の 7791-004 試験（5.3.5.1-3）では、主要評価項目の Week 8（MMRM）の血清リン濃度のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（95%信頼区間、以下同様）は、プラセボ群で 0.05 mg/dL（−0.25, 0.36 mg/dL）、KHK7791 群で−1.89 mg/dL（−2.19, −1.60 mg/dL）であった。プラセボ群と KHK7791 群との変化量の差（KHK7791 群−プラセボ群）は、−1.95 mg/dL（−2.37, −1.53 mg/dL）であり、KHK7791 群ではプラセボ群に比べて血清リン濃度が有意に低下した（p<0.0001：t 検定）。血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した第 III 相臨床試験の 7791-005 試験（5.3.5.1-4）では、主要評価項目の Week 8（MMRM）の血清リン濃度のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群で−0.24 mg/dL（−0.52, 0.04 mg/dL）、KHK7791 群で−2.00 mg/dL（−2.28, −1.72 mg/dL）であった。血清リン濃度の変化量の投与群間の差（KHK7791 群−プラセボ群）の最小二乗平均値は−1.76 mg/dL（−2.16, −1.37 mg/dL）であり、KHK7791 群ではプラセボ群に比べて血清リン濃度が有意に低下した（p<0.0001：t 検定）。その他の有効性の副次評価項目でも 7791-004 試験、7791-005 試験いずれの試験でも KHK7791 群でプラセボ群よりも高い有効性を示し、また 7791-004 試験と 7791-005 試験の有効性の結果に大きな差異は認められなかった。

安全性については、7791-004 試験及び 7791-005 試験ともに、プラセボ群に比べて KHK7791 群で、特に「下痢」の有害事象及び副作用の発現割合が高かったものの、それらは軽度又は中等度であったこと、また、KHK7791 投与後の死亡及び重篤な副作用は発現しなかったことから、KHK7791 単剤投与時及びリン吸着薬併用投与時の安全性が確認された（5 項）。

以上より、KHK7791 を 1 日 2 回食直前に投与し、1 回投与量を 5 mg を開始用量とし 5 mg から 30 mg の範囲で用量調整する用法及び用量での有効性が第 III 相臨床試験で検証された。これにより、4.7 項の冒頭で示した用法及び用量を臨床推奨用法及び用量として設定した。また、KHK7791 は既存のリン吸着薬とは異なる作用機序を有し、第 III 相臨床試験でリン吸着薬の併用の有無にかかわらず一定の血清リン低下作用を示したことから、リン吸着薬の併用の有無にかかわらず同一の臨床推奨用法及び用量を設定した。

4.7.2 透析方法（2.7.3-4.2）

KHK7791 の有効性に対する透析方法（血液透析又は腹膜透析）の影響については、血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した第 III 相臨床試験の 7791-004 試験と腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した第 III 相臨床試験の 7791-006 試験（5.3.5.2-2）の主要評価項目の結果を比較することにより検討した。

両試験の主要評価項目である Week 8 の血清リン濃度のベースラインからの変化量について、7791-004 試験では、MMRM での最小二乗平均値（95%信頼区間）が−1.89 mg/dL（−2.19, −1.60 mg/dL）、Week 8 までの各被験者の最終評価時点の平均値（平均値±標準偏差）が−1.70±1.452 mg/dL であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-2.2）。7791-006 試験では、LOCF により欠測値を補完した平均値（95%信頼区間）が−1.18 mg/dL（−1.54, −0.81 mg/dL）であった。両試験ともに Week 8 の血清リン濃度はベースラインから同様に低下し、KHK7791 の血清リン濃度低下は透析方法（血液透析又は腹膜透析）にかかわらず認められた。

安全性についても、7791-004 試験と 7791-006 試験での有害事象の発現状況、臨床検査値及びバイタルサインの変動に顕著な差は認められなかった（2.7.4-5.2.2）。

以上より、4.7 項の冒頭で示した臨床推奨用量及び用法の設定に、透析方法は考慮する必要はないと考えられた。

4.7.3 部分集団（2.7.3-4.3）

第 III 相臨床試験の 7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験での主要評価項目である Week 8 の血清リン濃度のベースラインからの変化量について、人口統計学的及び他の基準値の特性に基づく部分集団解析を実施した（4.5 項）。いずれの試験でも、検討した部分集団の中で有効性の主たる解析集団である mITT 全体と異なる傾向を示す部分集団は認められなかった。したがって、4.7 項の冒頭で示した臨床推奨用法及び用量の設定に、人口統計学的及び他の基準値の特性を考慮する必要はないと考えられた。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の計画（2.7.4-1.1）

KHK7791 の血液透析施行中の高リン血症患者に対する安全性の評価には、国内で実施した第 II 相臨床試験の 7791-001 試験、7791-002 試験、7791-003 試験、及び国内で実施した第 III 相臨床試験の 7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験、7791-007 試験の結果を用いた。これらのうち、7791-004 試験、7791-005 試験、7791-007 試験の結果を血液透析施行中の高リン血症患者に対する安全性の主たる評価に用いた。KHK7791 の腹膜透析施行中の高リン血症患者に対する安全性の主たる評価には、国内で実施した第 III 相臨床試験の 7791-006 試験の結果を用いた。

また、海外で実施された末期腎不全患者を対象とした TEN-02-201 試験、TEN-02-202 試験、TEN-02-301 試験を KHK7791 の安全性評価の参考とした。

5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略（2.7.4-1.1.1）

5.1.1.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-004 試験

7791-004 試験は、同意取得日から仮登録までのスクリーニング期、仮登録後本登録まで最長 3 週間の Washout 期、治験薬投与開始後 8 週間の投与期で構成された。

投与期中は、二重盲検下で治験薬（KHK7791 又はプラセボ）を 1 日 2 回食直前に投与した。治験薬は 1 回 5 mg を開始用量として、血清リン濃度及び治験薬と因果関係のある消化器症状の発現状況に基づく用量調整基準に従い、1 回 5、10、20、30 mg の範囲で用量を調整した。用量調整は 1 段階ずつ実施した。8 週間の投与終了後、規定の検査を受けて、治験を終了した。

2）第 II 相臨床試験：7791-001 試験

7791-001 試験は、同意取得日から仮登録までのスクリーニング期、仮登録後本登録まで最大 3 週間の 1st Washout 期、治験薬投与開始後 6 週間の評価期（Week 0～6）、投与終了後 3 週間の 2nd Washout 期（Week 7～9）で構成された。治験薬の投与群として、KHK7791 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群、プラセボ群の 5 群を設定した。

評価期中は、二重盲検下で治験薬を 1 日 2 回食直前に投与した。また、週 1 回治験薬の交付と、規定来院日に検査を実施した。いずれの投与群でも、治験薬との因果関係がありと判断された消化器症状が認められた場合は、週 1 回の治験薬の交付時に、治験責任医師等の判断により 1 段階ずつ減量判断を行った（減量幅：30→20→10→5 mg）。減量の判断は 3 回まで行うことができることとした。また、増量の判断はできないこととした。6 週間の評価期終了後、3 週間の 2nd Washout 期では治験薬の投与は行わず、週 1 回規定の検査を受けた。3 週間の 2nd Washout 期を終了後、治験を終了した。

5.1.1.2 リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-005 試験

7791-005 試験は同意取得日から仮登録までのスクリーニング期、仮登録後本登録までの最長 3 週間の観察期、治験薬投与開始後 8 週間の投与期で構成された。投与群として、KHK7791 群

及びプラセボ群の 2 群を設定し、いずれの群でも高リン血症治療薬として、既存のリン吸着薬を併用した。

投与期中は、二重盲検下で治験薬（KHK7791 又はプラセボ）を 1 日 2 回食直前に投与した。治験薬は 1 回 5 mg を開始用量として、血清リン濃度及び治験薬と因果関係のある消化器症状の発現状況に基づく用量調整基準に従い、1 回 5、10、20、30 mg の範囲で用量を調整した。用量調整は 1 段階ずつ実施した。リン吸着薬は原則、治験開始前から使用している用法及び用量で継続して投与した。8 週間の投与終了後、規定の検査を受けて、治験を終了した。

2）第 II 相臨床試験：7791-002 試験

7791-002 試験は同意取得日から仮登録までのスクリーニング期、仮登録後最長 3 週間の観察期、投与開始後 6 週間の投与期で構成された。治験薬の投与群として、KHK7791 漸減群及びプラセボ群の 2 群を設定し、いずれの群でも高リン血症治療薬として、既存のリン吸着薬を併用した。

投与期では、二重盲検下で治験薬を 1 日 2 回食直前投与及び併用薬（リン吸着薬）を被験者ごとに決められた用法及び用量で投与した。また、規定来院日に検査と週 1 回の治験薬の交付を実施した。KHK7791 の投与量は、1 回 30 mg を開始用量として、治験薬との因果関係ありと判断された消化器症状が認められた場合、週 1 回の治験薬の交付時に、治験責任医師等の判断により 1 回投与量として 30→20→10→5 mg と 1 段階ずつ減量判断を行った。減量の判断は 3 回までできることとした。また、減量後の増量はできないこととした。6 週間の投与終了後、規定の検査を受けて、治験を終了した。

5.1.1.3 血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験

7791-007 試験はスクリーニング期及び KHK7791 投与開始後 52 週間の投与期で構成された。

投与期中、KHK7791 の開始用量は 1 回量 5 mg とし、1 日 2 回朝食及び夕食の食直前に連日投与した。投与開始後は用量調整基準に従い、1 回 5、10、20、30 mg で 1 段階ずつ増減した。投与期開始時のリン吸着薬は、事前検査時に服用している薬剤を事前検査時の用法及び用量で継続して投与した。KHK7791 及びリン吸着薬の用量については、血清リン濃度を一定範囲内に管理することを目標に、用量調整基準に基づいて調整した。なお、可能な限りリン吸着薬を KHK7791 に切り替えることを検討した。血清リン濃度の管理目標範囲は、血清リン濃度のベースライン値（Day 1 の検査値）が 6.0 mg/dL 以下の場合はベースライン値±0.5 mg/dL 以内（ただし 6.0 mg/dL 以下）、血清リン濃度のベースライン値が 6.1 mg/dL 以上の場合は 5.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下とした。52 週間の投与終了後、規定の検査を受けて、治験を終了した。

2）第 II 相臨床試験：7791-003 試験

7791-003 試験はスクリーニング期、3 週間の観察期、26 週間の評価期で構成された。

評価期中、KHK7791 30 mg を 1 日 2 回食直前投与した。また、リン吸着薬の投与は、各被験者が投与されていた用法に従って、継続して投与した。評価期では、週 1 回治験薬の交付と、規定来院日に検査を受けた。26 週間の投与終了後、規定の検査を受けて、治験を終了した。

5.1.1.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-006 試験

7791-006 試験は同意取得日から仮登録までのスクリーニング期、仮登録後本登録までの Washout 期、本登録から KHK7791 投与終了までの投与期で構成された。

投与期中は、KHK7791 を 1 日 2 回食直前に投与した。KHK7791 は 1 回 5 mg を開始用量として、用量調整基準に基づいて、1 回 5、10、20、30 mg の範囲で用量を調整した。用量調整は増量､減量ともに 1 段階ずつ実施した｡投与期間は 16 週間としたが､主要な有効性の評価は Week 8 の検査結果をもとに行った｡Week 8 の検査終了後は､治験責任医師等が忍容性のある KHK7791 の用量では血清リン濃度の低下作用が不十分と判断した場合、リン吸着薬による スキュー治療を可とした。Week 16 の検査終了後、治験を終了した。

5.1.1.5 安全性参考試験

1）第 III 相臨床試験：TEN-02-201 試験

TEN-02-201 試験は事前検査、既存のリン吸着薬を中止する最長 3 週間の Washout 期、3 mg 1 日 2 回、10 mg 1 日 2 回又は漸減投与により全被験者に盲検下で KHK7791 を投与する 8 週間の投与期、KHK7791 又はプラセボ投与に再度ランダム化する 4 週間のプラセボ対照期で構成された。

投与期中、KHK7791 は 1 日 2 回経口投与した。投与群として KHK7791 3 mg 群、10 mg 群、KHK7791 漸減群の 3 群を設定した。3 mg 群及び 10 mg 群は固定用量とし、用量変更を不可とした。KHK7791 漸減群では、開始用量を 30 mg とし、Week 1、2、3、4 の終了時点（それぞれ Day 8、Day 15、Day 22、Day 29）に消化器系に対する KHK7791 の忍容性に応じて 1 段階ずつ用量を漸減した。漸減方法は 30 mg 1 日 2 回から 20 mg 1 日 2 回、20 mg 1 日 2 回から 15 mg 1 日 2 回、15 mg 1 日 2 回から 10 mg 1 日 2 回、10 mg 1 日 2 回から 3 mg 1 日 2 回とした。盲検性の維持のため、消化器系に対する KHK7791 の忍容性はすべての投与群で確認した。すべての被験者は朝食及び夕食の食直前に治験薬を 2 錠ずつ服用した（1 日 4 錠）。透析日では、被験者は透析前の食直前には治験薬を服用せず、他の食事の食直前に服用することとした。また投与開始日（Day 1）では、夕食直前の 1 回のみの投与とした。

プラセボ対照期では、投与期間終了時の用量でそのまま投与を継続する KHK7791 群とプラセボ群に 1：1 の比で再度ランダム化した。

2）第 III 相臨床試験：TEN-02-202 試験

TEN-02-202 試験は、血清リン濃度が管理不良（血清リン濃度が 5.5 mg/dL 以上）である高リン血症を有する透析施行中の慢性腎不全患者（透析施行中の末期腎不全患者）を対象とする第 III 相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験として実施した。本治験ではリン吸着薬併用下の KHK7791 の有効性を評価した。KHK7791 は 1 日 2 回 28 日間（1 日量は 20～60 mg の範囲）経口投与され、同様に 28 日間投与したプラセボと比較した。その間、被験者は各々の標準的なリン吸着薬による治療を継続した。

本治験は、事前検査、2 週間から 4 週間の Run-in 期及び 4 週間の二重盲検投与期で構成された。二重盲検投与期には、被験者は KHK7791 又はプラセボに 1：1 の比でランダムに割り付けられ、1 回 30 mg（各回 10 mg 錠を 3 錠）1 日 2 回の投与を受けた。治験全体を通じて（事前検

査から治験終了まで）元々のリン吸着薬による治療は継続し、また用量も変更しないこととした。

投与期間中、被験者は開始用量 30 mg（各回 10 mg 錠を 3 錠）で 1 日 2 回、KHK7791 又はプラセボを朝食及び夕食の直前に服用した。透析開始直前の食事の際には治験薬を服用しないよう指導を受けた。朝食又は夕食が透析の直前であった場合、治験薬は別の食事の時又は透析の終了が近づく頃に軽食とともに服用した。

ランダム化後から Day 15 までの間、血清リン濃度と消化器症状の忍容性の両方又はいずれか一方に基づき最小 10 mg 1 日 2 回から最大 30 mg 1 日 2 回の間で治験薬の投与量を 10 mg ずつ減量又は増量することを可能とした。

3）第 III 相臨床試験：TEN-02-301 試験

TEN-02-301 試験は事前検査、リン吸着薬を休薬する最長 4 週間の Washout 期、26 週間の投与期、最長 12 週間のプラセボ対照ランダム化休薬期、14 週間の安全性延長投与期で構成された。

投与期では、被験者を KHK7791 30 mg 1 日 2 回投与又は添付文書（標準療法）に基づく炭酸セベラマー投与に 3 : 1 の比で割り付けた。KHK7791 群に割り付けられた被験者には KHK7791 30 mg を 1 日 2 回、朝夕食直前に投与した。実薬対照群に割り付けられた被験者には添付文書に従い 52 週間炭酸セベラマーを投与した。実薬対照群の被験者は Day 197、225 及び 253 は設定しなかった。治験責任医師が、血清リン濃度及び消化器症状の忍容性に基づき KHK7791 を増量又は減量することを可とした。用量の変更は、組入れから Day 183（投与期終了時）の間の来院時に、最小 10 mg 1 日 2 回、最大 30 mg 1 日 2 回で 10 mg 間隔で実施することとした。炭酸セベラマーについては、52 週間の治験期間中、添付文書に基づき用量調整することを可とした。

ランダム化休薬期では、被験者は Day 183（投与期終了時）の用量での KHK7791 投与継続又はプラセボ投与に 1 : 1 の比でランダムに割り付けられた。

初回のランダム化の際に KHK7791 群に割り付けられ、ランダム化休薬期を完了又はランダム化休薬期中に中止した被験者は、追加の 14 週間の非盲検安全性延長投与期への組入れ適格とした。当該被験者には安全性延長投与期中に KHK7791 を投与した。

5.1.2 安全性の評価方法

5.1.2.1 安全性解析対象集団（2.7.4-1.1.2.2）

いずれの試験も、治験薬の投与を一度も受けていない被験者を除いた安全性解析対象集団を対象に安全性の解析を実施した。

5.1.2.2 安全性評価項目（2.7.4-1.1.2.2）

【7791-001 試験、7791-002 試験、7791-003 試験、7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験、7791-007 試験】

重篤な有害事象のうち、転帰が「死亡」とされた有害事象を「死亡に至った有害事象」、「死亡」以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」とし、そのうち治験薬との因果関係が否定できない事象をそれぞれ「死亡に至った副作用」、「その他の重篤な副作用」と定義した。

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、減量に至った事象を「他の重要な有害事象」とし、そのうち治験薬との因果関係が否定できない事象を「他の重要な副作用」

と定義した。7791-001 試験及び 7791-002 試験では、治験薬投与中止に至った事象を「他の重要な有害事象」とし、そのうち治験薬との因果関係が否定できない事象を「他の重要な副作用」と定義した。

すべての有害事象名及び副作用名は LLT へ読み替え、対応する PT 及び SOC とともに表示した。7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験、7791-007 試験での有害事象は MedDRA Version 24.1（日本語表記は MedDRA/J Version 24.1）、7791-001 試験、7791-002 試験、7791-003 試験での有害事象は MedDRA Version 22.1（日本語表記は MedDRA/J Version 22.1）をもとに集計した。同一被験者で同一 SOC、同一 PT の有害事象又は副作用を複数件認めた場合の発現被験者数は 1 名として扱った。同一被験者で、同じ PT の事象が 2 回以上発現した場合は、最も重症度の高い事象が 1 名に発現したとして集計した。

【TEN-02-201 試験、TEN-02-202 試験、TEN-02-301 試験】

重篤な有害事象のうち、転帰が「死亡」とされた有害事象を「死亡に至った有害事象」、そのうち治験薬との因果関係が否定できない事象を「死亡に至った副作用」と定義し、重篤な有害事象については「死亡」を含めて集計した。

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

すべての有害事象名及び副作用名は LLT へ読み替え、対応する PT 及び SOC とともに表示した。TEN-02-201 試験での有害事象は MedDRA Version 18.0（日本語表記は MedDRA/J Version 18.0）、TEN-02-202 試験、TEN-02-301 試験での有害事象は MedDRA Version 21.0（日本語表記は MedDRA/J Version 21.0）をもとに集計した。同一被験者で同一 SOC、同一 PT の有害事象又は副作用を複数件認めた場合の発現被験者数は 1 名として扱った。同一被験者で、同じ PT の事象が 2 回以上発現した場合は、最も重症度の高い事象が 1 名に発現したとして集計した。

5.1.2.3 部分集団解析（2.7.4-1.1.2.2）

7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験、7791-007 試験では、有害事象の発現状況について以下の部分集団解析を実施した。

- 性別（男性、女性）
- 年齢（<65 歳、≥65 歳）
- 体重（<60 kg、≥60 kg）
- Day 1 のリン吸着薬の種類別（沈降炭酸カルシウム、セベラマー塩酸塩、炭酸ランタン、ビキサロマー、スクロオキシ水酸化鉄、クエン酸第二鉄水和物）※1

※1：7791-005 試験及び 7791-007 試験でのみ実施した。Day 1 に 2 種類以上のリン吸着薬を使用していた被験者は、それぞれのリン吸着薬に重複して集計した。

5.1.2.4 リスク評価（2.7.4-1.1.3）

KHK7791 の作用機序から判断して起こりうる有害事象、これまでに実施された KHK7791 の非臨床試験及び臨床試験の安全性情報より、KHK7791 の注目すべきリスクとして、「非感染性の下痢関連事象」、「脱水症状関連事象」、「低ナトリウム血症関連事象」があげられた。7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験、7791-007 試験では、各事象を以下の定義に従って集計した。

1）非感染性の下痢関連事象

非感染性の下痢関連事象として下記の PT を集計した。

MedDRA PT	
便意切迫	便習慣変化
下痢	便量増加
血性下痢	消化管運動障害
排便回数増加	消化管刺激症状
消化管運動過剰	腸通過時間異常
異常便	腸通過時間短縮
肛門失禁	溢流性下痢
止瀉薬による補助療法	軟便
便通不規則	

2）脱水症状関連事象

脱水症状に関連する事象を PT「脱水」、「血液量減少症」、「血液量減少性ショック」と定義して集計した。

3）低ナトリウム血症関連事象

SMQ「低ナトリウム血症／SIADH（Hyponatraemia / SIADH）」に属する PT を集計した。

5.2 動物における毒性学的情報

テナパノル塩酸塩の毒性プロファイルを把握するために、単回投与毒性試験（ラット）、反復投与毒性試験（マウス、ラット、イヌ）、遺伝毒性試験（細菌、哺乳類培養細胞、マウス、ラット）、がん原性試験（rasH2 マウス、ラット）、生殖発生毒性試験（マウス、ラット、ウサギ、ゼブラフィッシュ）、幼若毒性試験（ラット）を実施した。また、M1 の単回投与毒性試験（マウス、ラット）、反復投与毒性試験（マウス）、遺伝毒性試験（細菌）、がん原性試験（rasH2 マウス）、生殖発生毒性試験（ラット、ゼブラフィッシュ）も実施した（2.4-1）。

マウス、ラット、イヌを用いたテナパノル塩酸塩の経口投与毒性試験では薬理作用に基づくと考えられる消化管障害が認められたが、それ以外には明らかな毒性変化は認められなかった。

主要代謝物 M1 は、臨床投与量に比べて極めて高い曝露条件下においてマウスで重篤な嗜眠並びに努力性及び促拍呼吸を引き起こし、ラットで催奇形性が認められた（2.4-5.3）。

5.3 安全性解析対象集団の特徴及び曝露の程度

5.3.1 主な組入れ基準

5.3.1.1 安全性評価試験

いずれの治験でも被験者は、本人の自由意思による同意を得た 20 歳以上の高リン血症患者とした。

7791-001 試験、7791-002 試験、7791-003 試験、7791-004 試験、7791-005 試験、7791-007 試験では血液透析施行中の高リン血症患者を対象とし、7791-006 試験では腹膜透析施行中の高リン血症患者を対象とした。試験間で共通する又は差異のある選択基準及び除外基準の詳細については 2.7.3-3.1.1 に示した。

5.3.1.2 安全性参考試験

TEN-02-201 試験の対象被験者は、血液透析施行中の高リン血症患者であった。TEN-02-202 試験及び TEN-02-301 試験の対象被験者は、血液透析又は腹膜透析施行中の高リン血症患者であった。安全性参考試験の詳細な選択基準及び除外基準は 5.3.5.1-5、5.3.5.1-6、5.3.5.1-7 に示した。

5.3.2 曝露の状況（2.7.4-1.2.2）

5.3.2.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-004 試験

7791-004 試験では、治験薬はプラセボ群及び KHK7791 群ともに 82 名に投与された。治験薬の投与期間の平均値（最小値, 最大値）は、プラセボ群で 47.3 日（2, 57 日）及び KHK7791 群で 48.5 日（5, 57 日）であった。1 日あたりの KHK7791 の投与量（平均値±標準偏差、以下同様）はプラセボ群が 0 mg、KHK7791 群が 19.53±8.702 mg、KHK7791 の累積投与量は、プラセボ群が 0 mg、KHK7791 群が 1018.8±591.74 mg であった。

2）第 II 相臨床試験：7791-001 試験

7791-001 試験では、プラセボ群、KHK7791 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群の順に、それぞれ 41 名、42 名、41 名、42 名、41 名に治験薬が投与された。治験薬の投与期間の平均値（最小値, 最大値）は、それぞれ 36.0 日（6, 43 日）、39.0 日（8, 43 日）、35.9 日（2, 43 日）、34.5 日（3, 43 日）、37.6 日（3, 43 日）であった。

5.3.2.2 リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-005 試験

7791-005 試験では、プラセボ群の 85 名及び KHK7791 群の 84 名に治験薬が投与された。なお、プラセボ群の 1 名は Week 1 の週に KHK7791 5 mg が誤って投与された。治験薬の投与期間の平均値（最小値, 最大値）は、プラセボ群が 52.1 日（5, 57 日）、KHK7791 群が 50.0 日（1, 57 日）であった。1 日あたりの KHK7791 の投与量（平均値±標準偏差、以下同様）はプラセボ群が 0.01±0.133 mg、KHK7791 群が 16.77±8.177 mg、KHK7791 の累積投与量は、プラセボ群が 0.8±7.59 mg、KHK7791 群が 885.0±531.83 mg であった。

2）第 II 相臨床試験：7791-002 試験

7791-002 試験では、プラセボ群の 24 名及び KHK7791 漸減群の 23 名に治験薬が投与された。治験薬の投与期間の平均値（最小値, 最大値）は、プラセボ群は 41.9 日（30, 43 日）、KHK7791 漸減群は 31.4 日（2, 43 日）であった。

5.3.2.3 血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験

7791-007 試験では、212 名に治験薬が投与された。治験薬の投与期間の平均値（最小値, 最大値）は 292.3 日（1, 365 日）であった。1 日あたりの KHK7791 の投与量（平均値±標準偏差、以下同様）は 23.78±15.211 mg、KHK7791 の累積投与量は、7766.1±6082.40 mg であった。

2）第 II 相臨床試験：7791-003 試験

7791-003 試験では、67 名に治験薬が投与された。治験薬の投与期間の平均値（最小値, 最大値）は 136.7 日（1, 184 日）であった。

5.3.2.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-006 試験

7791-006 試験では、54 名に治験薬が投与された。治験薬の投与期間の平均値（最小値, 最大値）は 89.1 日（7, 117 日）であった。1 日あたりの KHK7791 の投与量（平均値±標準偏差、以下同様）は 23.27±12.578 mg、KHK7791 の累積投与量は、2243.1±1579.09 mg であった。

5.3.2.5 安全性参考試験

1）第 III 相臨床試験：TEN-02-201 試験

投与期中の安全性解析対象集団について、投与期間の平均値（最小値, 最大値）は KHK7791 3 mg 群で 48.1 日（3, 58 日）、KHK7791 10 mg 群で 48.2 日（3, 58 日）、KHK7791 漸減群で 47.8 日（1, 63 日）であった。

プラセボ対照期中の安全性解析対象集団について、投与期間の平均値（最小値, 最大値）はプラセボ群で 26.2 日（1, 35 日）、KHK7791 3 mg 群で 27.5 日（14, 29 日）、KHK7791 10 mg 群で 27.2 日（13, 30 日）、KHK7791 漸減群で 27.0 日（5, 29 日）であった。

2）第 III 相臨床試験：TEN-02-202 試験

安全性解析対象集団について、投与期間の平均値（最小値, 最大値）はプラセボ群で 28.0 日（2, 36 日）、KHK7791 群で 27.5 日（5, 35 日）であった。

3）第 III 相臨床試験：TEN-02-301 試験

投与期中の安全性解析対象集団について、投与期間の平均値（最小値, 最大値）は炭酸セベラマー群で 171.4 日（1, 199 日）、KHK7791 群で 137.2 日（1, 215 日）であった。プラセボ対照ランダム化休薬期中の投与期間の平均値は炭酸セベラマー群で 83.8 日（10, 99 日）、プラセボ群で 74.8 日（1, 104 日）、KHK7791 群で 74.7 日（1, 112 日）であった。安全性延長投与期中の投与期間の平均値は炭酸セベラマー群で 98.2 日（37, 137 日）、KHK7791 群で 94.4 日（1, 121 日）であった。

5.3.3 人口統計学的特性及びその他の特性（2.7.4-1.3）

5.3.3.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-004 試験

性別は、両群ともに男性が多く、プラセボ群では 82 名中 55 名（67.1%）及び KHK7791 群では 82 名中 53 名（64.6%）が男性であった。年齢（平均値±標準偏差、以下同様）はプラセボ群では 64.8±10.37 歳及び KHK7791 群では 64.1±10.95 歳であった。65 歳以上の被験者はプラセボ群及び KHK7791 群ともに 46 名（56.1%）であった。透析前体重は、プラセボ群で 61.26±14.889 kg 及び KHK7791 群で 61.26±12.033 kg であった。原疾患は、プラセボ群では糖尿病性腎症が 32 名（39.0%）と最も多く、次いで慢性糸球体腎炎が 22 名（26.8%）、腎硬化症が 12 名（14.6%）であった。KHK7791 群では慢性糸球体腎炎が 29 名（35.4%）と最も多く、次いで糖尿病性腎症が 26 名（31.7%）、腎硬化症が 10 名（12.2%）であった。服用していたリン吸着薬（重複あり）は、プラセボ群では炭酸ランタンが 49 名（59.8%）と最も多く、次いで沈降炭酸カルシウムが 46 名（56.1%）、クエン酸第二鉄水和物が 19 名（23.2%）であった。KHK7791 群も炭酸ランタンが 50 名（61.0%）と最も多く、次いで沈降炭酸カルシウムが 43 名（52.4%）、クエン酸第二鉄水和物が 17 名（20.7%）であった。本登録時の血清リン濃度はプラセボ群が 7.45±0.964 mg/dL、KHK7791 群が 7.46±0.967 mg/dL であった。ベースライン時の血清リン濃度はプラセボ群が 7.84±1.563 mg/dL、KHK7791 群が 7.82±1.422 mg/dL であった。血液透析のタイプは血液透析ろ過を使用している被験者が最も多く、プラセボ群で 48 名（58.5%）及び KHK7791 群で 46 名（56.1%）であった。便秘薬を使用していた被験者はプラセボ群で 35 名（42.7%）及び KHK7791 群で 28 名（34.1%）であった。

2）第 II 相臨床試験：7791-001 試験

性別は、いずれの群でも男性が多く、プラセボ群、KHK7791 5 mg 群、KHK7791 10 mg 群、KHK7791 30 mg 群、KHK7791 30 mg 漸減群の順（以下同順）に、それぞれ 41 名中 28 名（68.3%）、42 名中 26 名（61.9%）、41 名中 28 名（68.3%）、42 名中 30 名（71.4%）、41 名中 27 名（65.9%）であった。年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は、それぞれ 63.9±10.5 歳、63.6±10.4 歳、65.4±8.8 歳、63.1±9.2 歳、61.7±10.0 歳であり、各群での 65 歳以上の被験者の割合は 46.3%～57.1%であった。Day 1 に測定した各群の体重の平均値は、透析前で 60.98～65.35 kg、透析後で 58.26～62.63 kg であった。各群の本登録時の血清リン濃度の平均値は 7.26～7.50 mg/dL の範囲であった。本登録時の血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上 8.0 mg/dL 以下の被験者の割合が高く、各群で 76.2%～78.6%の範囲にあった。各群の投与開始前の血清リン濃度の平均値は 7.39～8.06 mg/dL の範囲であった。原疾患として、糖尿病性腎症又は慢性糸球体腎炎を有する被験者が多かった。糖尿病性腎症を有する被験者は各群で 23.8%～48.8%、慢性糸球体腎炎を有する被験者は各群で 26.8%～41.5%であった。その他の原疾患のうち、KHK7791 30 mg 群では腎硬化症を有する被験者が 23.8%と、他の群に比べて多かった。1st Washout 期前に使用していたリン吸着薬では、沈降炭酸カルシウム又は炭酸ランタンを使用していた被験者が多かった。各群で、沈降炭酸カルシウムを使用していた被験者の割合は 51.2%～70.7%、炭酸ランタンを使用していた被験者は 53.7%～64.3%であった。次いで多かったのはクエン酸第二鉄水和物を使用していた被験者であった。クエン酸第二鉄水和物を使用していた被験者の割合は、17.1%～31.0%であった。

5.3.3.2 リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-005 試験

性別は、両群ともに男性が多く、プラセボ群では 85 名中 55 名（64.7%）、KHK7791 群では 84 名中 54 名（64.3%）であった。年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は、プラセボ群が 60.5±11.22 歳、KHK7791 群が 61.7±11.15 歳であった。65 歳未満の人数は、プラセボ群が 51 名（60.0%）、KHK7791 群が 48 名（57.1%）であった。透析前体重は、プラセボ群が 67.39±14.427 kg、KHK7791 群が 67.30±13.281 kg であった。原疾患は、プラセボ群では慢性糸球体腎炎が最も多く、28 名（32.9%）であった。KHK7791 群では、糖尿病性腎症及び慢性糸球体腎炎が最も多く、各 31 名（36.9%）であった。Day 1 に服用していたリン吸着薬（重複あり）は、プラセボ群では炭酸ランタンが最も多く 42 名（49.4%）、次いで沈降炭酸カルシウムが 38 名（44.7%）であった。KHK7791 群でも炭酸ランタンが最も多く 49 名（58.3%）、次いで沈降炭酸カルシウムが 40 名（47.6%）であった。Day 1 に 1 種類のみのリン吸着薬を服用していた被験者は、プラセボ群が 39 名（45.9%）、KHK7791 群が 33 名（39.3%）、2 種類以上のリン吸着薬を服用していた被験者は、プラセボ群が 46 名（54.1%）、KHK7791 群が 51 名（60.7%）であった。登録時の血清リン濃度は、プラセボ群が 7.20±0.920 mg/dL、KHK7791 群が 7.15±0.850 mg/dL、ベースラインの血清リン濃度は、プラセボ群が 6.96±1.086 mg/dL、KHK7791 群が 6.74±1.063 mg/dL であった。透析の種類については、いずれの投与群も血液透析ろ過の人数が最も多く、プラセボ群が 57 名（67.1%）、KHK7791 群が 65 名（77.4%）であった。便秘薬を使用していた被験者はプラセボ群で 33 名（38.8%）及び KHK7791 群で 33 名（39.3%）であった。

2）第 II 相臨床試験：7791-002 試験

被験者の性別は、プラセボ群、KHK7791 群の順（以下同様）で男性がそれぞれ 24 名中 15 名（62.5%）、23 名中 19 名（82.6%）であり、両群とも男性の方が多かった。また、KHK7791 群はプラセボ群よりも男性の割合が高かった。年齢（平均値±標準偏差、以下同様）はそれぞれ 59.4±9.2 歳、62.1±8.5 歳であり、65 歳未満の割合の方が高く、それぞれ 18 名（75.0%）、13 名（56.5%）であった。Day 1 の透析前の体重はそれぞれ 68.27±16.97 kg、65.27±9.25 kg、Day 1 の透析後の体重はそれぞれ 64.91±16.50 kg、62.35±8.97 kg であった。原疾患は、糖尿病性腎症が、それぞれ 9 名（37.5%）、10 名（43.5%）、慢性糸球体腎炎が、それぞれ 9 名（37.5%）、10 名（43.5%）であり、多かった。使用しているリン吸着薬（重複あり）は、沈降炭酸カルシウムがそれぞれ 16 名（66.7%）、19 名（82.6%）で最も多かった。次いで、クエン酸第二鉄水和物がそれぞれ 8 名（33.3%）、6 名（26.1%）、炭酸ランタンがそれぞれ 9 名（37.5%）、5 名（21.7%）、セベラマー塩酸塩がそれぞれ 5 名（20.8%）、4 名（17.4%）、ビキサロマーがそれぞれ 2 名（8.3%）、3 名（13.0%）、スクロオキシ水酸化鉄がそれぞれ 2 名（8.3%）、3 名（13.0%）であった。登録時の血清リン濃度はそれぞれ 7.38±0.83 mg/dL、7.18±0.73 mg/dL であった。6.1 mg/dL 以上 8.0 mg/dL 以下がそれぞれ 20 名（83.3%）、19 名（82.6%）であり、最も人数が多かった。治験薬投与開始前の血清リン濃度はそれぞれ 7.01±1.25 mg/dL、6.77±0.88 mg/dL であった。6.1 mg/dL 以上 8.0 mg/dL 以下がそれぞれ 17 名（70.8%）、16 名（69.6%）であり、最も人数が多かった。10.0 mg/dL 以上はプラセボ群 1 名（4.2%）に認められた。

5.3.3.3 血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験

被験者の性別は男性が多く 212 名中 128 名（60.4%）であった。年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は 63.5±10.49 歳であり、65 歳以上が 112 名（52.8%）であった。Day 1 の透析前体重は 62.54±13.816 kg であった。原疾患の内訳は、慢性糸球体腎炎が最も多く 77 名（36.3%）、次いで糖尿病性腎症が 62 名（29.2%）、その他が 34 名（16.0%）であった。Day 1 に服用していたリン吸着薬（重複あり）は、炭酸ランタンが 104 名（49.1%）と最も多く、次いで沈降炭酸カルシウム 101 名（47.6%）、クエン酸第二鉄水和物 87 名（41.0%）、セベラマー塩酸塩 65 名（30.7%）であった。Day 1 に 1 種類のみのリン吸着薬を服用していた被験者は 53 名（25.0%）、2 種類以上のリン吸着薬を服用していた被験者は 159 名（75.0%）であった。登録時の血清リン濃度は 5.24±0.855 mg/dL、ベースラインの血清リン濃度は 5.26±1.001 mg/dL であった。血液透析の種類については血液透析ろ過が最も多く 143 名（67.5%）、次いで血液透析が 67 名（31.6%）であった。便秘薬を使用していた被験者は 75 名（35.4%）であった。

2）第 II 相臨床試験：7791-003 試験

被験者の性別は男性が多く、67 名中 42 名（62.7%）であった。年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は、62.7±10.2 歳であり、65 歳以上が 35 名（52.2%）であった。ベースライン時の体重は、透析前体重が 60.18±12.66 kg、透析後体重が 57.51±12.42 kg であった。原疾患では、慢性糸球体腎炎が 43 名（64.2%）であり、最も多かった。次いで、糖尿病性腎症が 13 名（19.4%）、腎硬化症が 8 名（11.9%）であった。治験薬投与開始時のリン吸着薬の服薬量の中央値（最小値, 最大値）は、12.0 錠（6, 33 錠）であった。服薬していたリン吸着薬の種類別の被験者数は、セベラマー塩酸塩が最も多く 51 名（76.1%）であった。次いで、沈降炭酸カルシウムが 26 名（38.8%）、炭酸ランタンが 21 名（31.3%）、クエン酸第二鉄水和物が 18 名（26.9%）であった。

5.3.3.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-006 試験

性別では男性が多く、男性が 54 名中 38 名（70.4%）、女性が 16 名（29.6%）であった。年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は 65.2±10.32 歳であり、65 歳以上の被験者は 32 名（59.3%）であった。体重は 64.64±12.744 kg であった。原疾患は、腎硬化症が 17 名（31.5%）と最も多く、次いで慢性糸球体腎炎が 16 名（29.6%）、糖尿病性腎症が 14 名（25.9%）であった。使用していたリン吸着薬は、炭酸ランタンが 33 名（61.1%）と最も多く、次いで沈降炭酸カルシウムが 21 名（38.9%）、クエン酸第二鉄水和物が 14 名（25.9%）であった。ベースラインの血清リン濃度は 7.65±1.056 mg/dL であった。腹膜透析方法別では自動腹膜透析が 31 名（57.4%）と多く、連続携行式腹膜透析が 23 名（42.6%）であった。便秘薬を使用していた被験者は 19 名（35.2%）であった。

5.3.3.5 安全性参考試験

1）第 III 相臨床試験：TEN-02-201 試験

全体で男性が 218 名中 128 名（58.7%）、女性が 90 名（41.3%）であり、男性の割合が高かった。人種では最も多かったのは黒人／アフリカ系アメリカ人で 125 名（57.3%）であり、次いで白人が 85 名（39.0%）であった。年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は 55.8±11.09 歳、体重は 96.43±27.703 kg であった。

プラセボ対照期に移行した被験者を対象とした安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性は以下のとおりであった。男性は 164 名中 96 名（58.5%）、女性は 68 名（41.5%）であった。人種では黒人／アフリカ系アメリカ人の割合が最も多く、102 名（62.2%）であり、次いで白人が 55 名（33.5%）であった。年齢は 55.5±11.10 歳、体重は 97.93±27.631 kg であった。

2）第 III 相臨床試験：TEN-02-202 試験

性別は男性が 236 名中 139 名（58.9%）であった。人種は白人が 117 名（49.6%）、黒人／アフリカ系アメリカ人が 102 名（43.2%）であった。民族はヒスパニック／ラテンが 67 名（28.4%）及び非ヒスパニック／非ラテンが 167 名（70.8%）であった。事前検査時の体重（平均値±標準偏差、以下同様）は 92.97±24.511 kg であった。半数の被験者（118 名、50.0%）のリン吸着薬はセベラマーのみ又はセベラマーとセベラマー以外のリン吸着薬との併用であり、残りの半数はセベラマー以外のリン吸着薬であった。大半の被験者（212 名、89.8%）は血液透析を受けており、腹膜透析を受けている被験者（24 名、10.2%）は少数であった。

3）第 III 相臨床試験：TEN-02-301 試験

投与期では、性別は男性が 556 名中 356 名（64.0%）であった。人種は白人が 259 名（46.6%）、及び黒人／アフリカ系アメリカ人が 255 名（45.9%）であった。民族は非ヒスパニック／ラテンが 398 名（71.6%）であった。事前検査時の年齢の平均値は 58.05 歳、ベースライン時の体重の平均値は 89.91 kg であった。被験者の大半（89.6%）は血液透析を受けており、残りの被験者（10.4%）は腹膜透析を受けていた。

ランダム化休薬期では、性別は男性が 367 名中 229 名（62.4%）であった。人種は黒人／アフリカ系アメリカ人が 178 名（48.5%）、白人が 166 名（45.2%）であった。民族は非ヒスパニック／ラテンが 265 名（72.2%）であった。事前検査時の年齢の平均値は 57.47 歳、ベースライン時の体重の平均値は 91.31 kg であった。被験者の大半（91.3%）は血液透析を受けており、残りの被験者（8.7%）は腹膜透析を受けていた。

安全性延長投与期では、性別は男性が 330 名中 207 名（62.7%）であった。人種は黒人／アフリカ系アメリカ人が 162 名（49.1%）、白人が 147 名（44.5%）であった。民族は非ヒスパニック／ラテンが 240 名（72.7%）であった。事前検査時の年齢の平均値は 57.51 歳、ベースライン時の体重の平均値は 91.44 kg であった。被験者の大半（92.1%）は血液透析を受けており、残りの被験者（7.9%）は腹膜透析を受けていた。

5.4 有害事象（2.7.4-2）

5.4.1 比較的よく見られる有害事象及び副作用（2.7.4-2.1.1）

5.4.1.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-004 試験

有害事象の表示

有害事象はプラセボ群の 82 名中 54 名（65.9%）、KHK7791 群の 82 名中 76 名（92.7%）に発現した。プラセボ群で最も多く発現した事象は「下痢」であり、16 名（19.5%）に発現した。次いで、「発熱」が 6 名（7.3%）、「軟便」、「四肢痛」が各 4 名（4.9%）、「シャント狭窄」、「上咽頭炎」、「関節痛」、「頭痛」、「ワクチン接種合併症」が各 3 名（3.7%）に発現した。KHK7791 群で最も多く発現した有害事象は「下痢」であり、61 名（74.4%）に発現した。次いで、「発熱」、「シャント狭窄」、「軟便」が各 5 名（6.1%）、「注射部位疼痛」、「筋痙縮」、「上咽頭炎」、「ワクチン接種部位疼痛」が各 3 名（3.7%）に発現した。プラセボ群で KHK7791 群に比べて発現割合が 5%以上高かった有害事象はなかった。一方、KHK7791 群でプラセボ群に比べて発現割合が 5%以上高かった有害事象は「下痢」（プラセボ群 19.5%、KHK7791 群 74.4%）であった。

副作用の表示

副作用はプラセボ群の 13 名（15.9%）、KHK7791 群の 62 名（75.6%）に発現した。プラセボ群で最も多く発現した事象は「下痢」であり、8 名（9.8%）に発現した。次いで、「軟便」が 4 名（4.9%）に発現した。KHK7791 群で最も多く発現した副作用も「下痢」であり、58 名（70.7%）に発現した。次いで、「軟便」が 4 名（4.9%）に発現した。プラセボ群で KHK7791 群に比べて発現割合が 5%以上高かった副作用はなかった。一方、KHK7791 群でプラセボ群に比べて発現割合が 5%以上高かった副作用は「下痢」（プラセボ群 9.8%、KHK7791 群 70.7%）であった。

2）第 II 相臨床試験：7791-001 試験

有害事象の表示

治験全体で、プラセボ群の 41 名中 21 名（51.2%）、KHK7791 5 mg 群の 42 名中 33 名（78.6%）、KHK7791 10 mg 群の 41 名中 32 名（78.0%）、KHK7791 30 mg 群の 42 名中 36 名（85.7%）、KHK7791 30 mg 漸減群の 41 名中 33 名（80.5%）に有害事象が発現した。プラセボ群で最も多く発現した事象は「下痢」であり、9 名（22.0%）に発現した。次いで、「上咽頭炎」、「関節痛」が各 3 名（7.3%）に発現した。KHK7791 5 mg 群で最も多く発現した事象は「下痢」であり、24 名（57.1%）に発現した。次いで、「上咽頭炎」が 3 名（7.1%）、「便秘」、「湿疹」が各 2 名（4.8%）に発現した。KHK7791 10 mg 群で最も多く発現した事象は「下痢」であり、27 名（65.9%）に発現した。次いで、「上咽頭炎」が 4 名（9.8%）、「軟便」、「背部痛」が各 2 名（4.9%）に発現した。KHK7791 30 mg 群で最も多く発現した事象は「下痢」であり、32 名（76.2%）に発現した。次いで、「上咽頭炎」が 4 名（9.5%）、「挫傷」が 2 名（4.8%）に発現した。KHK7791 30 mg 漸減群で最も多く発現した事象は「下痢」であり、29 名（70.7%）に発現した。次いで、「上咽頭炎」が 6 名（14.6%）、「皮膚擦過傷」が 2 名（4.9%）に発現した。

評価期中の有害事象は、プラセボ群、KHK7791 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群で、それぞれ 41 名中 18 名（43.9%）、42 名中 30 名（71.4%）、41 名中 30 名（73.2%）、42 名中 35 名（83.3%）、41 名中 31 名（75.6%）に発現した。最も多く発現した事象は「下痢」であり、プラセボ群で 7 名（17.1%）、KHK7791 5 mg 群で 23 名（54.8%）、KHK7791 10 mg 群で 27 名（65.9%）、KHK7791 30 mg 群で 32 名（76.2%）、KHK7791 30 mg 漸減群で 29 名（70.7%）に発現した。次いで、「上咽頭炎」が、KHK7791 5 mg 群で 2 名（4.8%）、KHK7791 10 mg 群で 3 名（7.3%）、KHK7791 30 mg 群で 2 名（4.8%）、KHK7791 30 mg 漸減群で 5 名（12.2%）に発現し、「湿疹」が KHK7791 5 mg 群の 2 名（4.8%）に発現した。

副作用の表示

治験全体で、副作用はプラセボ群、KHK7791 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群で、それぞれ 41 名中 7 名（17.1%）、42 名中 22 名（52.4%）、41 名中 28 名（68.3%）、42 名中 32 名（76.2%）、41 名中 28 名（68.3%）で発現した。最も多く発現した事象は「下痢」であり、それぞれ 4 名（9.8%）、21 名（50.0%）、27 名（65.9%）、32 名（76.2%）、27 名（65.9%）であった。

評価期中の副作用は、それぞれ 7 名（17.1%）、22 名（52.4%）、28 名（68.3%）、32 名（76.2%）、28 名（68.3%）に発現した。最も多く発現した事象は「下痢」であり、発現被験者数は治験全体の発現被験者数と同じであった。

5.4.1.2 リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-005 試験

有害事象の表示

有害事象はプラセボ群の 85 名中 53 名（62.4%）、KHK7791 群の 84 名中 72 名（85.7%）に発現した。プラセボ群で最も多く発現した事象は「下痢」であり、12 名（14.1%）に発現した。次いで、「発熱」が 7 名（8.2%）、「四肢痛」が 5 名（5.9%）、「シャント狭窄」が 4 名（4.7%）、「上咽頭炎」、「嘔吐」、「血圧低下」、「腹部不快感」、「頭痛」、「筋痙縮」、「ワクチン接種後症侯群」、「関節痛」、「背部痛」、「靭帯捻挫」、「シャント感染」、「下肢静止不能症候群」、「末梢動脈閉塞性疾患」が各 2 名（2.4%）に発現した。KHK7791 群で最も多く発現した有害事象は「下痢」であり、53 名（63.1%）に発現した。次いで、「発熱」が 11 名（13.1%）、「四肢痛」、「軟便」が各 4 名（4.8%）、「上咽頭炎」、「嘔吐」、「皮膚擦過傷」、「ワクチン接種部位疼痛」が各 3 名（3.6%）、「血圧低下」、「高カリウム血症」、「注射部位疼痛」、「悪心」、「ワクチン接種合併症」、「挫傷」、「創傷」が各 2 名（2.4%）に発現した。プラセボ群で KHK7791 群に比べて発現割合が 5%以上高かった有害事象はなかった。一方、KHK7791 群でプラセボ群に比べて発現割合が 5%以上高かった有害事象は「下痢」（プラセボ群 : 14.1%、KHK7791 群：63.1%）であった。

副作用の表示

副作用はプラセボ群の 12 名（14.1%）、KHK7791 群の 54 名（64.3%）に発現した。プラセボ群で最も多く発現した事象は「下痢」であり、8 名（9.4%）に発現した。次いで、「腹部不快感」が 2 名（2.4%）に発現した。その他の事象は各 1 名にのみ発現した。KHK7791 群で最も多く発

現した副作用は「下痢」であり、49 名（58.3%）に発現した。次いで、「軟便」が 4 名（4.8%）、「悪心」が 2 名（2.4%）に発現した。プラセボ群で KHK7791 群に比べて発現割合が 5%以上高かった副作用はなかった。一方、KHK7791 群でプラセボ群に比べて発現割合が 5%以上高かった副作用は「下痢」（プラセボ群：9.4%、KHK7791 群：58.3%）であった。

2）第 II 相臨床試験：7791-002 試験

有害事象の表示

有害事象はプラセボ群の 24 名中 9 名（37.5%）、KHK7791 群の 23 名中 18 名（78.3%）に発現した。最も多く発現した事象は「下痢」であり、プラセボ群の 4 名（16.7%）、KHK7791 群の 15 名（65.2%）に発現した。次いで、「上咽頭炎」が KHK7791 群の 2 名（8.7%）に発現した。

副作用の表示

副作用はプラセボ群 2 名（8.3%）、KHK7791 群 16 名（69.6%）に発現した。最も多く発現した事象は「下痢」であり、プラセボ群の 2 名（8.3%）、KHK7791 群の 15 名（65.2%）に発現した。

5.4.1.3 血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験

有害事象の表示

有害事象は 212 名中 204 名（96.2%）に発現した。最も多く発現した事象は「下痢」であり、135 名（63.7%）に発現した。次いで「ワクチン接種合併症」が 42 名（19.8%）、「発熱」が 37 名（17.5%）、「挫傷」が 28 名（13.2%）、「背部痛」、「上咽頭炎」が各 20 名（9.4%）、「シャント狭窄」が 18 名（8.5%）に発現した。

副作用の表示

副作用は 212 名中 134 名（63.2%）に発現した。最も多く発現した事象は「下痢」であり、120 名（56.6%）に発現した。次いで「軟便」が 9 名（4.2%）に発現した。

2）第 II 相臨床試験：7791-003 試験

有害事象の表示

有害事象は 67 名中 62 名（92.5%）に発現した。最も多く発現した事象は「下痢」であり、51 名（76.1%）に発現した。次いで、「上咽頭炎」が 9 名（13.4%）、「悪心」、「発熱」、「シャント狭窄」が各 3 名（4.5%）に発現した。

副作用の表示

副作用は 51 名（76.1%）に発現した。事象別では、複数名に発現した事象は、「下痢」が 50 名（74.6%）及び「軟便」が 2 名（3.0%）であった。

5.4.1.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-006 試験

有害事象の表示

有害事象は 54 名中 48 名（88.9%）に発現した。最も多く発現した事象は「下痢」であり、40 名（74.1%）に発現した。次いで「発熱」が 5 名（9.3%）、「腹膜炎」、「軟便」が各 3 名（5.6%）に発現した。

副作用の表示

副作用は 40 名（74.1%）に発現した。最も多く発現した事象は「下痢」であり、38 名（70.4%）に発現した。次いで、「軟便」が 3 名（5.6%）に発現した。

5.4.2 死亡に至った有害事象（2.7.4-2.1.2）

5.4.2.1 安全性評価試験

7791-004 試験では、死亡に至った有害事象がプラセボ群の 2 名（2.4%）に発現した。事象別では「心不全」、「肺炎」が各 1 名（1.2%）であった。いずれの事象についても治験責任医師等は治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

7791-007 試験では、死亡に至った有害事象として、「COVID-19」が 1 名（0.5%）に発現した。当該事象について、治験責任医師等は治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

その他の、7791-001 試験、7791-002 試験、7791-003 試験、7791-005 試験、7791-006 試験では、死亡に至った有害事象は発現しなかった。

5.4.2.2 安全性参考試験

TEN-02-201 試験では、投与期の死亡に至った有害事象として、「小腸閉塞」、「慢性腎臓病」、「腸管穿孔」が KHK7791 3 mg 群の同一の 1 名に発現した。いずれの事象についても、治験責任医師等は治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。プラセボ対照期では死亡に至った有害事象は発現しなかった。

TEN-02-301 試験では、死亡に至った有害事象が 2 名に発現した。投与期では、556 名中 10 名（1.8%）が死亡した。投与群別では、炭酸セベラマー群 137 名中 3 名（2.2%）、KHK7791 群 419 名中 7 名（1.7%）であった。そのうち、KHK7791 群の 1 名は、治験薬投与開始後に発現した「呼吸不全」の転帰として死亡に至ったが、当該事象は副作用とは判断されなかった。ランダム化休薬期では、367 名中 3 名（0.8%）が死亡した。投与群別では、炭酸セベラマー群 116 名中 1 名（0.9%）、プラセボ群 126 名中 1 名（0.8%）、KHK7791 群（全用量群を併合）125 名中 1 名（0.8%）であった。そのうち、炭酸セベラマー群の 1 名は、治験薬投与開始後に発現した「心肺停止」の転帰として死亡に至ったが、当該事象は、副作用とは判断されなかった。安全性延長投与期に 330 名中 5 名（1.5%）が死亡した。投与群別では、炭酸セベラマー群 110 名中 1 名（0.9%）、KHK7791 群 220 名中 4 名（1.8%）であった。死亡に至った有害事象は発現しなかった。

TEN-02-202 試験では、死亡に至った有害事象は発現しなかった。

5.4.3 その他の重篤な有害事象（2.7.4-2.1.3）

5.4.3.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-004 試験

7791-004 試験では、その他の重篤な有害事象はプラセボ群で 3 名（3.7%）及び KHK7791 群で 4 名（4.9%）に発現した。事象別では、プラセボ群で「腎嚢胞感染」、「尿路感染」、「シャント感染」が各 1 名（1.2%）、KHK7791 群で「冠動脈狭窄」、「腎嚢胞感染」、「骨折」、「手骨折」が各 1 名（1.2%）に発現した。

7791-004 試験では、その他の重篤な副作用はいずれの投与群でも発現しなかった。

2）第 II 相臨床試験：7791-001 試験

7791-001 試験では、その他の重篤な有害事象は KHK7791 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群の順に、それぞれ 42 名中 1 名（2.4%）、41 名中 2 名（4.9%）、42 名中 1 名（2.4%）、41 名中 2 名（4.9%）に発現した。プラセボ群ではその他の重篤な有害事象は発現しなかった。事象別では、「狭心症」、「憩室炎」が KHK7791 10 mg 群の各 1 名（2.4%）、「シャント閉塞」、「胃癌」が KHK7791 30 mg 漸減群の各 1 名（2.4%）、「シャント狭窄」が KHK7791 5 mg 群の 1 名（2.4%）、「関節炎」が KHK7791 30 mg 群の 1 名（2.4%）に発現した。その他の重篤な有害事象は、KHK7791 30 mg 漸減群の 1 名で、2nd Washout 期の Day 52 に発現した「胃癌」を除き、すべて評価期中に発現したものであった。

7791-001 試験では、その他の重篤な副作用として「憩室炎」が KHK7791 10 mg 群の 1 名（2.4%）に発現した。

5.4.3.2 リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-005 試験

7791-005 試験では、その他の重篤な有害事象はプラセボ群 3 名（3.5%）、KHK7791 群 2 名（2.4%）に発現した。事象別では、プラセボ群で「シャント狭窄」が 2 名（2.4%）、「四肢損傷」、「末梢動脈閉塞性疾患」が各 1 名（1.2%）に発現し、KHK7791 群で「大腸ポリープ」、「脳血栓症」が各 1 名（1.2%）に発現した。

7791-005 試験では、その他の重篤な副作用はいずれの投与群でも発現しなかった。

2）第 II 相臨床試験：7791-002 試験

7791-002 試験では、その他の重篤な有害事象として「足関節部骨折」が KHK7791 群の 1 名（4.3%）に発現した。プラセボ群ではその他の重篤な有害事象は発現しなかった。

7791-002 試験では、その他の重篤な副作用はいずれの投与群でも発現しなかった。

5.4.3.3 血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験

7791-007 試験では、その他の重篤な有害事象は 212 名中 43 名（20.3%）に発現した。事象別では「シャント閉塞」、「COVID-19」が各 7 名（3.3%）、「狭心症」が 5 名（2.4%）、「蜂巣

炎」、「末梢動脈閉塞性疾患」が各 3 名（1.4%）、「結腸癌」、「脳梗塞」が各 2 名（0.9%）、その他の事象が各 1 名（0.5%）に発現した。

7791-007 試験では、その他の重篤な副作用として「大腸炎」、「出血性胃潰瘍」、「憩室穿孔」が各 1 名（0.5%）に発現した。

2）第 II 相臨床試験：7791-003 試験

7791-003 試験では、その他の重篤な有害事象は 67 名中 5 名（7.5%）に発現した。事象別では、「急性心筋梗塞」、「下痢」、「血管穿刺部位疼痛」、「憩室炎」、「脳梗塞」が各 1 名（1.5%）に発現した。

7791-003 試験では、その他の重篤な副作用として「急性心筋梗塞」、「下痢」が各 1 名（1.5%）に発現した。

5.4.3.4　腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-006 試験

7791-006 試験では、その他の重篤な有害事象は 54 名中 7 名（13.0%）に発現した。事象別では、「腹膜炎」が 3 名（5.6%）、「冠動脈硬化症」、「鎖骨骨折」、「脳梗塞」、「後天性陰嚢水瘤」が各 1 名（1.9%）に発現した。

7791-006 試験では、その他の重篤な副作用は発現しなかった。

5.4.3.5　安全性参考試験

1）第 III 相臨床試験：TEN-02-201 試験

TEN-02-201 試験の投与期では、重篤な有害事象は KHK7791 3 mg 群 74 名中 11 名（14.9%）、KHK7791 10 mg 群 73 名中 5 名（6.8%）、KHK7791 漸減群 71 名中 5 名（7.0%）に発現した。事象別では、KHK7791 3 mg 群では「肺炎」、「蜂巣炎」が各 2 名（2.7%）、「肺気腫」、「急性心筋梗塞」、「虚血性脳卒中」、「失神」、「下痢」、「イレウス」、「腸管穿孔」、「小腸閉塞」、「カテーテル留置部位出血」、「非心臓性胸痛」、「慢性腎臓病」、「白血球増加症」、「動静脈瘻血栓症」、「子宮付属器腫瘤」が各 1 名（1.4%）に発現した。KHK7791 10 mg 群では、「肺炎」、「ブドウ球菌性創感染」、「肺高血圧症」、「肺水腫」、「呼吸窮迫」、「水分過負荷」、「高カリウム血症」、「うっ血性心不全」、「慢性腎臓病」、「深部静脈血栓症」が各 1 名（1.4%）に発現した。KHK7791 漸減群では、「水分過負荷」が 2 名（2.8%）、「心内膜炎」、「腸球菌性敗血症」、「腸球菌性尿路感染」、「急性呼吸不全」、「低酸素症」、「肺塞栓症」、「うっ血性心不全」、「大脳石灰化」、「脳血管発作」、「脳症」が各 1 名（1.4%）に発現した。

TEN-02-201 試験の投与期では、重篤な副作用として「下痢」が KHK7791 3 mg 群の 1 名（1.4%）で発現した。

プラセボ対照期では、プラセボ群 82 名中 4 名（4.9%）に重篤な有害事象が発現した。事象別では、「水分過負荷」が 2 名（2.4%）、「うっ血性心不全」、「心筋梗塞」、「乳頭様甲状腺癌」、「急性呼吸不全」、「肺水腫」、「高血圧」がプラセボ群の各 1 名（1.2%）に発現した。KHK7791 投与群では重篤な有害事象は発現しなかった。

TEN-02-201 試験のプラセボ対照期では、重篤な副作用は発現しなかった。

2）第 III 相臨床試験：TEN-02-202 試験

TEN-02-202 試験では、プラセボ群 119 名中 5 名（4.2%）、KHK7791 群 117 名中 3 名（2.6%）に重篤な有害事象が発現した。事象別では、プラセボ群で「急性肺水腫」、「急性呼吸不全」、「呼吸困難」、「気胸」、「狭心症」、「結節性不整脈」、「肺炎」、「非心臓性胸痛」、「動静脈瘻瘤」、「水分過負荷」、「筋肉痛」、「ラクナ梗塞」が各 1 名（0.8%）に発現した。KHK7791 群では、「急性肺水腫」、「肺水腫」、「心肺停止」、「憩室炎」、「嘔吐」、「トロポニン増加」が各 1 名（0.9%）に発現した。

TEN-02-202 試験では、重篤な副作用は発現しなかった。

3）第 III 相臨床試験：TEN-02-301 試験

TEN-02-301 試験の投与期では、重篤な有害事象は炭酸セベラマー群の 137 名中 32 名（23.4%）、KHK7791 群の 419 名中 73 名（17.4%）に発現した。事象別では、炭酸セベラマー群で「肺炎」が 5 名（3.6%）、「水分過負荷」が 4 名（2.9%）、「高カリウム血症」、「急性心筋梗塞」、「動静脈瘻血栓症」が各 3 名（2.2%）、「蜂巣炎」、「敗血症」、「急性肺水腫」、「狭心症」、「脳血管発作」、「非心臓性胸痛」が各 2 名（1.5%）に発現した。その他複数名に発現した重篤な有害事象はなかった。KHK7791 群では、「急性呼吸不全」が 7 名（1.7%）、「水分過負荷」、「高カリウム血症」が各 5 名（1.2%）、「蜂巣炎」、「骨髄炎」が各 4 名（1.0%）、「肺炎」、「呼吸不全」、「急性心筋梗塞」、「高血圧クリーゼ」、「脳血管発作」が各 3 名（0.7%）、「敗血症」、「動静脈グラフト部位感染」、「ブドウ球菌性菌血症」、「急性肺水腫」、「呼吸困難」、「心房細動」、「うっ血性心不全」、「冠動脈疾患」、「高血圧」、「深部静脈血栓症」、「高血圧緊急症」、「低血圧」、「末梢血管障害」、「腹痛」、「下痢」、「胃腸出血」、「悪心」、「嘔吐」、「足関節部骨折」、「非心臓性胸痛」、「精神状態変化」が各 2 名（0.5%）に発現した。その他複数名に発現した重篤な有害事象はなかった。

ランダム化休薬期では、重篤な有害事象は炭酸セベラマー群 116 名中 19 名（16.4%）、プラセボ群 126 名中 13 名（10.3%）、KHK7791 群 125 名中 14 名（11.2%）に発現した。事象別では、炭酸セベラマー群で「蜂巣炎」、「急性呼吸不全」が各 3 名（2.6%）、「急性心筋梗塞」、「高カリウム血症」、「ヘモグロビン減少」が各 2 名（1.7%）に発現した。炭酸セベラマー群ではその他複数名に発現した重篤な有害事象はなかった。プラセボ群では「狭心症」が 2 名（1.6%）に発現した。プラセボ群ではその他複数名に発現した重篤な有害事象はなかった。KHK7791 10 mg 群、KHK7791 20 mg 群、KHK7791 30 mg 群では複数名に発現した重篤な有害事象はなかった。

安全性延長投与期では、重篤な有害事象は炭酸セベラマー群 110 名中 22 名（20.0%）、KHK7791 群 220 名中 35 名（15.9%）に発現した。事象別では、炭酸セベラマー群で「肺炎」、「急性心筋梗塞」、「低血圧」、「高血圧」、「動静脈瘻血栓症」、「胸痛」が各 2 名（1.8%）に発現した。その他複数名に発現した重篤な有害事象はなかった。KHK7791 群では「敗血症」、「心房細動」が各 4 名（1.8%）、「精神状態変化」が 3 名（1.4%）、「肺炎」、「蜂巣炎」、「壊疽」、「骨髄炎」、「肝性脳症」、「水分過負荷」が各 2 名（0.9%）に発現した。その他複数名に発現した重篤な有害事象はなかった。

重篤な副作用は、投与期の KHK7791 群 3 名（0.7%）にのみ発現した。事象別では、「下痢」が 2 名（0.5%）に、「結節性不整脈」、「脱水」が各 1 名（0.2%）に発現した。ランダム化休薬期及び安全性延長投与期では重篤な副作用は発現しなかった。

5.4.4 他の重要な有害事象（2.7.4-2.1.4）

5.4.4.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-004 試験

7791-004 試験では、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、減量したすべての事象を他の重要な有害事象とした。

他の重要な有害事象はプラセボ群で 1 名（1.2%）に、KHK7791 群で 13 名（15.9%）に発現した。事象別では、プラセボ群で「悪心」が 1 名（1.2%）に発現し、KHK7791 群では「下痢」が 11 名（13.4%）に、「突発性難聴」、「軟便」が各 1 名（1.2%）に発現した。このうち、KHK7791 群に発現した「突発性難聴」、「軟便」は治験薬との因果関係はなしと判断された。それ以外の事象は副作用と判断された。

他の重要な有害事象のうち、治験薬投与中止に至った有害事象は KHK7791 群の 3 名（3.7%）に発現した。プラセボ群では治験薬投与中止に至った有害事象は発現しなかった。事象別では「突発性難聴」が KHK7791 群の 1 名（1.2%）及び「下痢」が KHK7791 群の 2 名（2.4%）に発現した。治験薬休薬に至った有害事象はプラセボ群の 1 名（1.2%）、KHK7791 群の 8 名（9.8%）に発現した。事象別では「下痢」が KHK7791 群の 7 名（8.5%）、「軟便」が KHK7791 群の 1 名（1.2%）、「悪心」がプラセボ群の 1 名（1.2%）に発現した。治験薬減量に至った有害事象として「下痢」が KHK7791 群の 2 名（2.4%）に発現した。プラセボ群では治験薬減量に至った有害事象は発現しなかった。

2）第 II 相臨床試験：7791-001 試験

7791-001 試験では、重篤な有害事象以外の事象のうち、治験薬投与中止に至った事象を他の重要な有害事象と定義した。

他の重要な有害事象は KHK7791 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群の順に、それぞれ 42 名中 1 名（2.4%）、41 名中 2 名（4.9%）、42 名中 3 名（7.1%）、41 名中 1 名（2.4%）に発現した。プラセボ群では他の重要な有害事象は発現しなかった。事象別では、全体で複数名に発現した事象は「下痢」であり、KHK7791 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群の順に、それぞれ 1 名（2.4%）、1 名（2.4%）、3 名（7.1%）、1 名（2.4%）に発現した。その他に「高カリウム血症」が KHK7791 10 mg 群の 1 名（2.4%）に発現した。いずれも他の重要な副作用と判断された。

5.4.4.2 リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-005 試験

7791-005 試験では、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、減量したすべての事象を他の重要な有害事象とした。

他の重要な有害事象はプラセボ群 7 名（8.2%）、KHK7791 群 12 名（14.3%）に発現した。プラセボ群では「下痢」が 4 名（4.7%）、「腹部不快感」、「便秘」、「消化不良」、「食欲減退」が各 1 名（1.2%）に発現した。KHK7791 群では「下痢」が 11 名（13.1%）、「悪心」、「高カリウム血症」が各 1 名（1.2%）に発現した。他の重要な有害事象は、KHK7791 群の 1 名に発現した「高カリウム血症」を除き、すべて副作用と判断された。

他の重要な有害事象のうち、治験薬投与中止に至った有害事象として「高カリウム血症」がKHK7791 群の 1 名（1.2%）に発現した。プラセボ群では治験薬投与中止に至った有害事象は発現しなかった。治験薬休薬に至った有害事象はプラセボ群の 5 名（5.9%）、KHK7791 群の 8 名（9.5%）に発現した。事象別では「下痢」がプラセボ群の 3 名（3.5%）、KHK7791 群の 8 名（9.5%）、「便秘」、「食欲減退」、「消化不良」がプラセボ群の各 1 名（1.2%）に発現した。「便秘」、「食欲減退」、「消化不良」は KHK7791 群では発現しなかった。治験薬減量に至った有害事象はプラセボ群の 2 名（2.4%）、KHK7791 群の 3 名（3.6%）に発現した。事象別では「下痢」がプラセボ群の 1 名（1.2%）、KHK7791 群の 3 名（3.6%）に、「腹部不快感」がプラセボ群の 1 名（1.2%）に発現した。KHK7791 群では「腹部不快感」は発現しなかった。

2）第 II 相臨床試験：7791-002 試験

7791-002 試験では、重篤な有害事象以外の事象のうち、治験薬投与中止に至った事象を他の重要な有害事象と定義した。

他の重要な有害事象として KHK7791 群 23 名中 3 名（13.0%）に「下痢」が発現した。いずれも他の重要な副作用と判断された。プラセボ群では他の重要な有害事象は発現しなかった。

5.4.4.3 血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験

7791-007 試験では、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、減量したすべての事象を他の重要な有害事象とした。

他の重要な有害事象は 212 名中 44 名（20.8%）に発現した。事象別では、「下痢」が 35 名（16.5%）に、「貧血」、「腹部膨満」、「腹痛」、「大腸炎」、「血便排泄」、「直腸しぶり」、「軟便」、「アシドーシス」、「低リン血症」が各 1 名（0.5%）に発現した。このうち「貧血」、「腹痛」、「大腸炎」は治験薬との因果関係はなしと判断された。それ以外の事象は副作用と判断された。

他の重要な有害事象のうち、治験薬投与中止に至った有害事象は 13 名（6.1%）に発現した。事象別では「下痢」が 9 名（4.2%）、「貧血」、「血便排泄」、「アシドーシス」、「腹痛」が各 1 名（0.5%）に発現した。治験薬休薬に至った有害事象は 29 名（13.7%）に発現した。事象別では「下痢」が 26 名（12.3%）、「直腸しぶり」、「低リン血症」、「大腸炎」が各 1 名（0.5%）に発現した。治験薬減量に至った有害事象は 6 名（2.8%）に発現した。事象別では「下痢」が 4 名（1.9%）、「軟便」、「腹部膨満」が各 1 名（0.5%）に発現した。

2）第 II 相臨床試験：7791-003 試験

7791-003 試験では、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、減量したすべての事象を他の重要な有害事象とした。

他の重要な有害事象は、67 名中 38 名（56.7%）に発現した。事象別では、「下痢」が最も多く、37 名（55.2%）に発現した。その他複数名に発現した事象は認められなかった。他の重要な有害事象のうち、1 名に発現した「冠動脈狭窄」は、治験薬との因果関係はなしと判断されたが、その他の事象は副作用と判断された。

他の重要な有害事象のうち、治験薬投与中止に至った有害事象は 5 名（7.5%）に発現した。事象別では「下痢」が 4 名（6.0%）、「冠動脈狭窄」、「メレナ」が各 1 名（1.5%）に発現し

た。治験薬休薬に至った有害事象は発現しなかった。治験薬減量に至った有害事象は 34 名（50.7%）に発現した。事象別では「下痢」が 33 名（49.3%）、「軟便」、「腹部不快感」が各 1 名（1.5%）に発現した。

5.4.4.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-006 試験

7791-006 試験では、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、減量したすべての事象を他の重要な有害事象とした。

他の重要な有害事象は 54 名中 11 名（20.4%）に発現した。事象別では、「下痢」が 10 名（18.5%）に、「軟便」、「食欲減退」、「呼吸困難」が各 1 名（1.9%）に発現した。このうち、「呼吸困難」は治験薬との因果関係はなしと判断された。それ以外の事象は副作用と判断された。

他の重要な有害事象のうち、治験薬投与中止に至った有害事象が 3 名（5.6%）に発現した。事象別では、「下痢」が 3 名（5.6%）、「食欲減退」が 1 名（1.9%）に発現した。治験薬休薬に至った有害事象は 7 名（13.0%）に発現した。事象別では「下痢」が 6 名（11.1%）、「呼吸困難」、「軟便」が各 1 名（1.9%）に発現した。治験薬減量に至った有害事象として「下痢」が 2 名（3.7%）に発現した。

5.4.4.5 安全性参考試験

1）第 III 相臨床試験：TEN-02-201 試験

TEN-02-201 試験では、重篤な有害事象以外の事象のうち、治験薬投与中止に至った事象を他の重要な有害事象と定義した。

投与期では、KHK7791 3 mg 群 74 名中 8 名（10.8%）、KHK7791 10 mg 群 73 名中 16 名（21.9%）、KHK7791 漸減群 71 名中 11 名（15.5%）に、他の重要な有害事象が発現した。他の重要な副作用は、KHK7791 3 mg 群の 6 名（8.1%）、KHK7791 10 mg 群の 15 名（20.5%）、KHK7791 漸減群の 8 名（11.3%）に発現した。他の重要な有害事象のうち、事象別では「下痢」及び「高リン酸塩血症」の発現が多かった。「下痢」は、KHK7791 3 mg 群の 5 名（6.8%）、KHK7791 10 mg 群の 8 名（11.0%）、KHK7791 漸減群の 5 名（7.0%）に発現した。「高リン酸塩血症」は、KHK7791 3 mg 群の 2 名（2.7%）、KHK7791 10 mg 群の 5 名（6.8%）、KHK7791 漸減群の 3 名（4.2%）に発現した。

プラセボ対照期では、プラセボ群 82 名中 5 名（6.1%）、KHK7791 10 mg 群 23 名中 1 名（4.3%）、KHK7791 漸減群 34 名中 1 名（2.9%）に、他の重要な有害事象が発現した。KHK7791 3 mg 群では、他の重要な有害事象は発現しなかった。他の重要な副作用は、プラセボ群の 3 名（3.7%）、KHK7791 10 mg 群の 1 名（4.3%）に発現した。他の重要な有害事象のうち、事象別では「高リン酸塩血症」が複数の被験者に発現した。「高リン酸塩血症」は、プラセボ群の 3 名（3.7%）、KHK7791 10 mg 群の 1 名（4.3%）に発現した。

2）第 III 相臨床試験：TEN-02-202 試験

TEN-02-202 試験では、重篤な有害事象以外の事象のうち、治験薬投与中止に至った事象を他の重要な有害事象と定義した。

他の重要な有害事象は、プラセボ群 119 名中 2 名（1.7%）、KHK7791 群 117 名中 5 名（4.3%）に発現した。事象別では、プラセボ群では「下痢」が 2 名（1.7%）、「腹痛」、「悪心」が各 1 名（0.8%）に発現した。KHK7791 群では、「下痢」が 4 名（3.4%）、「悪心」が 2 名（1.7%）、「低血圧」が 1 名（0.9%）に発現した。両群で発現した他の重要な有害事象はすべて副作用と判断された。

3）第 III 相臨床試験：TEN-02-301 試験

TEN-02-301 試験では、重篤な有害事象以外の事象のうち、治験薬投与中止に至った事象を他の重要な有害事象と定義した。

他の重要な有害事象は、投与期では全体で 556 名中 104 名（18.7%）、ランダム化休薬期では全体で 367 名中 29 名（7.9%）、安全性延長投与期では全体で 330 名中 3 名（0.9%）に発現した。事象別では、「下痢」、「高リン酸塩血症」、「低リン酸血症」が多かった。「下痢」は炭酸セベラマー群で 2 名、KHK7791 群で 66 名に発現した。「下痢」はプラセボ群では発現しなかった。「高リン酸塩血症」は炭酸セベラマー群で 1 名、プラセボ群で 3 名、KHK7791 群で 45 名に発現した。「低リン酸血症」はプラセボ群で 1 名、KHK7791 群で 6 名に発現した。「低リン酸血症」は炭酸セベラマー群では発現しなかった。

他の重要な副作用は、投与期では全体で 556 名中 88 名（15.8%）に発現し、KHK7791 群にのみ発現した。ランダム化休薬期では、全体で 367 名中 15 名（4.1%）に発現し、投与群別では、プラセボ群 126 名中 10 名（7.9%）、KHK7791 群 125 名中 5 名（4.0%）に発現した。炭酸セベラマー群では他の重要な副作用は発現しなかった。安全性延長投与期では、KHK7791 群にのみ発現し、全体で 330 名中 1 名（0.3%）に発現した。

5.4.5 有害事象の部分集団解析（2.7.4-2.1.1.2.2、2.7.4-5.1.1）

5.4.5.1 性別

7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験、7791-007 試験では性別に有害事象を集計した。7791-004 試験の KHK7791 群には男性が 53 名、女性が 29 名、7791-005 試験の KHK7791 群には男性が 54 名、女性が 30 名、7791-006 試験には男性が 38 名、女性が 16 名、7791-007 試験には男性が 128 名、女性が 84 名含まれた。

7791-004 試験及び 7791-005 試験の KHK7791 群で性別の有害事象及び副作用の発現状況は類似しており、最も多く発現した有害事象及び副作用はいずれの性別でも「下痢」であった。7791-006 試験及び 7791-007 試験でも性別の有害事象及び副作用の発現状況は類似しており、最も多く発現した有害事象及び副作用は「下痢」であった。

これらのことから、性別の違いによって KHK7791 投与の安全性に懸念が増すことはないと考えられた。

5.4.5.2 年齢

7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験、7791-007 試験では年齢別に有害事象を集計した。7791-004 試験の KHK7791 群には 65 歳以上が 46 名、65 歳未満が 36 名、7791-005 試験の KHK7791 群には 65 歳以上が 36 名、65 歳未満が 48 名、7791-006 試験には 65 歳以上が 32 名、65 歳未満が 22 名、7791-007 試験には 65 歳以上が 112 名、65 歳未満が 100 名含まれた。

7791-004 試験及び 7791-005 試験の KHK7791 群で年齢別の有害事象及び副作用の発現状況は類似しており、最も多く発現した有害事象及び副作用はいずれの年齢でも「下痢」であった。

7791-006 試験及び 7791-007 試験でも年齢の部分集団間の有害事象及び副作用の発現状況は類似しており、最も多く発現した有害事象及び副作用は「下痢」であった。

これらのことから、年齢の違い（65 歳以上又は 65 歳未満）によって KHK7791 投与の安全性に懸念が増すことはないと考えられた。

5.4.5.3 体重

7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験、7791-007 試験では体重別に有害事象を集計した。7791-004 試験の KHK7791 群には 60 kg 未満が 36 名、60 kg 以上が 46 名、7791-005 試験の KHK7791 群には 60 kg 未満が 30 名、60 kg 以上が 54 名、7791-006 試験には 60 kg 未満が 21 名、60 kg 以上が 33 名、7791-007 試験には 60 kg 未満が 107 名、60 kg 以上が 105 名含まれた。

7791-004 試験及び 7791-005 試験の KHK7791 群で体重別の有害事象及び副作用の発現状況は類似しており、最も多く発現した有害事象及び副作用はいずれの体重でも「下痢」であった。7791-006 試験及び 7791-007 試験でも体重の部分集団間の有害事象及び副作用の発現状況は類似しており、最も多く発現した有害事象及び副作用は「下痢」であった。

これらのことから、体重の違い（60 kg 以上又は 60 kg 未満）によって KHK7791 投与の安全性に懸念が増すことはないと考えられた。

5.4.5.4 Day 1 のリン吸着薬の種類別

7791-005 試験及び 7791-007 試験では、Day 1 のリン吸着薬の種類別（沈降炭酸カルシウム、セベラマー塩酸塩、炭酸ランタン、ビキサロマー、スクロオキシ水酸化鉄、クエン酸第二鉄水和物）に有害事象を集計した。Day 1 に 2 種類以上のリン吸着薬を使用していた被験者は、それぞれのリン吸着薬に重複して集計した。

Day 1 で使用していたリン吸着薬の種類にかかわらず、両試験の KHK7791 の投与を受けた被験者で最も多く発現した有害事象及び副作用は「下痢」であり、リン吸着薬の併用によって発現割合が顕著に変動する傾向は認められなかった。

以上のことから、Day 1 で使用していたリン吸着薬の種類によって KHK7791 投与の安全性に懸念が増すことはないと考えられた。

5.4.6 リスク評価

1）下痢

下痢は、KHK7791 の作用機序に起因して発現する可能性がある事象である。

7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験、7791-007 試験では非感染性の下痢関連事象が集計された（2.7.4-2.1.5.2.1）。7791-004 試験では、非感染性の下痢関連事象はプラセボ群の 82 名中 20 名（24.4%）、KHK7791 群の 82 名中 66 名（80.5%）に発現した。7791-005 試験ではプラセボ群の 85 名中 12 名（14.1%）、KHK7791 群の 84 名中 56 名（66.7%）に発現した。7791-006 試験では 54 名中 42 名（77.8%）、7791-007 試験では 212 名中 142 名（67.0%）に発現した。以上のことから、非感染性の下痢関連事象は、KHK7791 の投与を受けた被験者の多くで発現し、その割合はプラセボを投与された被験者と比較して高かった。

重症度が高度の「下痢」は 7791-001 試験、7791-002 試験、7791-003 試験、7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験では発現しなかった（2.7.4-2.1.1.2.1）。7791-007 試験では、重症度が高度の「下痢」が 2 名（0.9%）に発現した。これらのうち 1 名に発現した「下痢」は Day 51 に発現した。当該被験者は Day 52 に KHK7791 を休薬後 Day 57 に投与を再開したものの、その

後 Day 108 に KHK7791 の投与を中止した。当該事象は Day 127 に消失・回復した。もう 1 名に発現した「下痢」は Day 40 に発現し、他剤による処置が施された。当該被験者は、Day 59 に KHK7791 を休薬、Day 61 に KHK7791 の投与を中止し、当該事象は Day 75 に消失・回復した（5.3.5.2-3 Listing 16.2.1-1、Listing 16.2.5-1、Listing 16.2.7-1.2）。

重篤な「下痢」は 7791-001 試験、7791-002 試験、7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験、7791-007 試験では発現しなかった。7791-003 試験では重篤な「下痢」が 1 名（1.5%）に発現した。当該事象は Day 6 に発現し、他剤による処置が施された。当該被験者は、Day 36 に KHK7791 の投与量を 1 回 30 mg から 1 回 20 mg に、Day 50 に 1 回 20 mg から 1 回 10 mg に減量、Day 57 に 1 回 10 mg から 1 回 5 mg に減量し、その後 Day 77 に KHK7791 の投与を中止した。当該事象は Day 94 に消失・回復した（5.3.5.2-1 Listing 16.2.1-1、Listing 16.2.5-1、Listing 16.2.7-1.2）。

週あたりの排便回数は、すべての安全性評価試験で集計され、KHK7791 投与開始後増加する傾向が認められた（2.7.4-4.4）。

上記のとおり、KHK7791 を投与した被験者では下痢が高頻度に発現した。また、有害事象の有無にかかわらず、排便回数は KHK7791 投与後に増加した。ほとんどの下痢の重症度は軽度又は中等度であり、高度又は重篤な事象を含め、KHK7791 の減量、休薬及び処置薬の使用によりコントロール可能であった。しかしながら、下痢の重症度が高度の場合、後述のとおり脱水に至る可能性があることから、重要な特定されたリスクとして「重度の下痢」を設定した。

2）脱水

脱水は、KHK7791 の作用機序に起因して二次的に発現する可能性がある事象である。

げっ歯類を用いた反復経口投与毒性試験では、高用量において摂餌量の減少及び／又は飲水量への影響が認められ、これらはいずれも下痢や軟便に伴う脱水に起因した変化であると考えられた（2.4-5.3.3）。

国内臨床試験である 7791-007 試験では、脱水症状関連の有害事象として「脱水」が 1 名（0.5%）に発現した（2.7.4-2.1.5.2.2）。当該被験者は本剤との因果関係が「関連あり」と判断された「下痢」の初発日から約半年後に、「下痢」が回復に至る前の Day 194 時点で「脱水」を発現した。「脱水」の重症度は中等度であった。被験者は輸液を投与され、Day 195 には当該事象は消失・回復した。当該事象は治験責任医師等により治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された。そのほかの国内臨床試験（7791-001 試験、7791-002 試験、7791-003 試験、7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験）では、脱水関連事象は発現しなかった（2.7.4-2.1.5.2.2、2.7.6-12.3.3、2.7.6-13.3.2、2.7.6-19.3.2）。海外臨床試験である TEN-02-301 試験では、投与期に KHK7791 群の 4 名（1.0%）、安全性延長投与期の KHK7791 群の 1 名（0.5%）に「脱水」が発現した（2.7.6-18.3.2）。これらのうち、重症度が高度の「脱水」は投与期の 1 名（0.2%）に発現した。当該事象は Day 36 に発現し、中心静脈カテーテル留置及び心電図の処置が施された。当該被験者は Day 36 に KHK7791 の投与を中止し、当該事象は Day 38 に消失・回復した（5.3.5.1-7 Listing 16.2.5.2、Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Listing 16.2.7.1）。また、重篤な「脱水」は投与期の 1 名（0.2%）に発現した。当該事象は Day 6 に発現し、Day 7 に消失・回復した。また、TEN-02-301 試験では、投与期に KHK7791 群の「血液量減少症」が 1 名（0.2%）に認められた（2.7.6-18.3.2）。

上記のとおり、国内臨床試験では「脱水」が認められたが重症度は中等度であり、KHK7791 との因果関係が「関連なし」判断された。一方、海外臨床試験では「脱水」及び「血液量減少症」が認められた。「脱水」には重症度が高度又は重篤で、因果関係が「関連あり」と判断され

た事象が含まれた。国内外の臨床試験で発現した脱水関連事象はいずれも KHK7791 の減量、休薬及び処置薬の使用等によりコントロール可能であった。また、海外で認められた高度又は重篤な脱水関連事象は下痢に続く二次的な事象であったことから、下痢を適切に管理することで脱水の発現は最小化が可能であると考えられる。

3）低ナトリウム血症関連事象

本剤の作用機序から発現する可能性があるものの、非臨床試験より低ナトリウム血症の所見は認められておらず、国内臨床試験（7791-001 試験、7791-002 試験、7791-003 試験、7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験、7791-007 試験）では、低ナトリウム血症関連事象は発現しなかった（2.7.4-2.1.5.2.3、2.7.6-12.3.3、2.7.6-13.3.2、2.7.6-19.3.2）。以上より、低ナトリウム血症関連事象は潜在的リスクとした。

4）OATP2B1 基質薬との薬物相互作用

薬物トランスポーター発現細胞を用いた非臨床試験（RDX5791-PK-22）では、KHK7791 は OATP2B1 に対して濃度依存的な阻害作用を示した（2.6.4-7.2.1.4）。また、健康成人 25 名を対象にエナラプリルとの薬物相互作用を評価した TEN-02-108 試験（5.3.3.4-4）では、KHK7791 併用時のエナラプリル及びその活性代謝物エナラプリラトの血漿中曝露は、エナラプリル単剤投与時と比較し有意に低下した（2.7.2-2.4）。

ただし、国内臨床試験（7791-001 試験、7791-002 試験、7791-003 試験、7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験、7791-007 試験）及び海外臨床試験（TEN-02-201 試験、TEN-02-202 試験、TEN-02-301 試験）では、OATP2B1 基質薬との薬物相互作用に起因すると考えられる安全性上の大きな問題は認められていない。

以上のことから、KHK7791 と OATP2B1 基質薬の併用は、患者の安全に影響を及ぼさないと考えられるが、OATP2B1 基質薬の血中濃度が低下し、それらの薬剤による治療効果が低下する可能性が否定できないことを踏まえ、OATP2B1 基質薬との薬物相互作用を潜在的リスクとした。

5.4.7 投与量、投与方法及び投与期間と有害事象との関連性、並びに長期投与時の安全性

安全性評価に用いた各臨床試験での KHK7791 の投与期間の平均値は、7791-001 試験が 34.5～39.0 日、7791-002 試験が 31.4 日、7791-003 試験が 136.7 日、7791-004 試験が 48.5 日、7791-005 試験が 50.0 日、7791-006 試験が 89.1 日、7791-007 試験が 292.3 日であった（5.3.2）。

いずれの試験でも最も多く発現した有害事象及び副作用は「下痢」であった。7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験、7791-007 試験では、投与量及び初回発現時期別の「下痢」の発現状況を集計した。いずれの試験でも、KHK7791 の投与を受けた被験者での有害事象「下痢」及び副作用「下痢」が初めて発現した時期は、Week 0（7791-007 試験では Week 0～3）での 5 mg 投与時が最も多く、「下痢」は KHK7791 投与開始直後に発現する傾向が認められた。その後、KHK7791 の投与期間が長くなるにつれて「下痢」の初回発現が多くなる傾向は認められなかった（2.7.4-2.1.5.2.1.2）。

安全性評価試験で KHK7791 の投与を受けた被験者での有害事象発現状況はおおむね同様であり、治験期間が長くなるにつれ発現が増加する事象は認められなかった。

5.5 有害事象の予防、軽減及び管理方法

非臨床試験成績や海外で実施した臨床試験成績から、KHK7791 の副作用として「下痢」が発現することが予測されていた。このため、被験者の安全を考慮し、KHK7791 の安全性を評価した 7791-001 試験、7791-002 試験、7791-003 試験、7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験、7791-007 試験では、炎症性腸症候群や下痢型過敏性腸症候群等、胃腸系疾患の既往歴がある患者や下痢又は軟便（BSFS が 6 以上かつ 1 日排便 3 回以上が 2 日間）が認められていた患者は除外した。「下痢」は安全性評価試験で最も多く発現した有害事象であったが、ほとんどの重症度は軽度又は中等度であり、KHK7791 の減量、休薬、他剤使用等により管理可能であった。

5.6 過量投与に対する反応、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象

5.6.1 過量投与（2.7.4-5.5）

高リン血症患者を対象に KHK7791 の安全性を評価した 7791-001 試験、7791-002 試験、7791-003 試験、7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験、7791-007 試験では、1 回投与量として最高 30 mg、1 日投与量として最高 60 mg の経口投与が設定された。これらの試験では、下記のとおり KHK7791 を 1 回 30 mg 又は 1 日 60 mg を超えて投与された被験者が確認されたが、安全性に大きな懸念はみられなかった。

- 7791-001 試験では 1 回 30 mg の投与量を超えて（1 回 60 mg）KHK7791 を投与された被験者が 1 名、1 日 60 mg を超えて（1 日 90 mg）KHK7791 を投与された被験者が 2 名、確認された。
- 7791-003 試験では 1 回 30 mg の投与量を超えて（1 回 60 mg）KHK7791 を投与された被験者が 1 名確認された。

5.6.2 薬物乱用（2.7.4-5.6）

KHK7791 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。

5.6.3 離脱症状及び反跳現象（2.7.4-5.7）

KHK7791 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。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

1.1.1 項に示したとおり、慢性腎臓病が進行すると、腎臓からのリンの排泄が不十分となり、血清リン濃度が上昇して高リン血症を発症する。血清リン濃度の上昇の結果 Ca×P 積が上昇すると、軟部組織（血管壁、心臓、結膜、腎臓等）にリン酸カルシウムとして沈着し、異所性石灰化の原因となる。その中でも血管石灰化は、動脈硬化の原因となり、心血管系疾患の罹患率や死亡リスクの上昇と関連することが報告されている（Valdivielso et al., 2017）。慢性透析療法を受けている患者の死因のうち、心不全、脳血管障害、心筋梗塞といった心血管系疾患が約 32%を占めている（花房 et al., 2021）。このように、血清リン濃度を適切に管理することは、慢性腎臓病患者の生命予後にとって重要である。

6.1.2 現行治療の問題点

1.1.2 項に示したとおり、透析療法を必要とする慢性腎不全患者では、リンの排泄を担う腎臓の機能が失われているため高リン血症となる。リンの排泄機能が失われていることから、生体内に取り込まれるリンの吸収を抑制することが必要である。高リン血症の治療には、十分な透析を施行することに加え、食事中のリンの量を制限する食事療法を行うが、食事療法で十分な血清リン濃度の管理ができない場合には、リン吸着薬を用いてリンの吸収を抑制する。リン吸着薬にはカルシウム含有製剤、カルシウム非含有のポリマー型、金属系といった複数の種類があるが、いずれも物理的に腸管内でリンと結合することで、糞便へのリンの排泄を促し、腸管から吸収されるリンの量を制限するという同様の作用機序を有する。既存のリン吸着薬の問題点として、薬剤特性に起因した副作用及び金属蓄積等の懸念が認められること、服薬負荷が高いことで服薬アドヒアランスの維持を難しくしていることがあげられる。リン吸着薬の服薬アドヒアランスの低下は血清リン濃度の管理不良を引き起こすため、生命予後に影響することが示唆される。更に、物理的なリンの結合という作用機序を有する既存のリン吸着薬では血清リン濃度を管理できない患者に対して、既存のリン吸着薬とは異なる作用機序を有する高リン血症治療薬の開発が期待されている。

6.2 ベネフィット

KHK7791 は、従来のリン吸着薬とは異なる作用機序である NHE3 の阻害によって、単剤又はリン吸着薬との併用によりリンの吸収を抑制する。臨床試験の結果から、KHK7791 は透析施行中の高リン血症患者に対して以下のベネフィットを示す。

6.2.1 KHK7791 は NHE3 阻害という新たな作用機序により、高リン血症患者の血清リン濃度を低下させ、血清リン濃度の管理を可能とする

血液透析施行中の高リン血症患者に KHK7791 を単剤投与した 7791-004 試験の結果から、KHK7791 による血清リン濃度の低下作用が示された。ベースラインの血清リン濃度（平均値）はプラセボ群では 7.64 mg/dL、KHK7791 群では 7.83 mg/dL であった。Week 8 の血清リン濃度（平均値）はプラセボ群では 7.32 mg/dL、KHK7791 群では 5.61 mg/dL であった。Week 8 の血清リン濃度のベースラインからの変化量（最小二乗平均値（95%信頼区間）、以下同様）はプラセボ群で 0.05 mg/dL（−0.25, 0.36 mg/dL）、KHK7791 群で−1.89 mg/dL（−2.19, −1.60 mg/dL）と

KHK7791 群で有意に低下しており、その差は−1.95 mg/dL（−2.37, −1.53 mg/dL）であった（p<0.0001 : t 検定）。血清リン濃度の低下作用は腹膜透析施行中の高リン血症患者に KHK7791 を単剤投与した 7791-006 試験の結果からも示されている。血清リン濃度（平均値）は、ベースラインで 7.65 mg/dL、Week 8 で 6.14 mg/dL、Week 16 で 5.44 mg/dL であった。ベースラインからの変化量（LOCF）は Week 8 で−1.18 mg/dL（−1.54, −0.81 mg/dL）、Week 16 で−1.65 mg/dL（−2.08, −1.22 mg/dL）であった。7791-004 試験及び 7791-006 試験の結果から、KHK7791 は透析方法によらず血清リン濃度を低下させることが示された。

KHK7791 の投与によって、血清リン濃度を日本の CKD-MBD の診療ガイドライン（日本透析医学会, 2012）で定められた管理目標値（3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）内に管理できるようになる。7791-004 試験では、Week 8 で KHK7791 の投与を受けた被験者のうち 69.2%が管理目標値を達成した。7791-006 試験では、Week 8 で 46.3%、Week 16 で 76.5%の被験者が管理目標値を達成した。

以上、KHK7791 は NHE3 を阻害するという新たな作用機序によって、透析施行中の高リン血症患者の血清リン濃度を低下させることができる。また血清リン濃度の低下作用により、日本の CKD-MBD の診療ガイドラインで定められた管理目標値内での管理を可能とする。これによって、透析施行中の高リン血症を適切に管理し、透析施行中の慢性腎臓病患者の生命予後の改善に寄与できる。

6.2.2 既存のリン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な高リン血症患者に対して、KHK7791 はリン吸着薬への上乗せ投与によって血清リン濃度を低下させ、血清リン濃度の管理を可能とする

既存のリン吸着薬による血清リン濃度の管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者に KHK7791 を追加投与した 7791-005 試験により、KHK7791 と既存のリン吸着薬との併用投与による血清リン濃度の低下作用が示された。ベースラインの血清リン濃度（平均値）はプラセボ群では 6.92 mg/dL、KHK7791 群では 6.76 mg/dL であった。Week 8 の血清リン濃度（平均値）はプラセボ群では 6.51 mg/dL、KHK7791 群では 4.62 mg/dL であった。Week 8 の血清リン濃度のベースラインからの変化量（最小二乗平均値（95%信頼区間）、以下同様）はプラセボ群で−0.24 mg/dL（−0.52, 0.04 mg/dL）、KHK7791 群で−2.00 mg/dL（−2.28, −1.72 mg/dL）と KHK7791 群で有意に低下しており、その差は−1.76 mg/dL（−2.16, −1.37 mg/dL）であった（p<0.0001 : t 検定）。

既存のリン吸着薬による血清リン濃度の管理が困難な患者でも、KHK7791 を追加投与することで、血清リン濃度を日本の CKD-MBD の診療ガイドライン（日本透析医学会, 2012）で定められた管理目標値（3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）内に管理できるようになる。7791-005 試験では Week 8 で既存のリン吸着薬と KHK7791 の併用投与を受けた被験者の 72.6%が管理目標値を達成した。

以上のように、既存のリン吸着薬で血清リン濃度の管理が困難であった高リン血症患者に対して、既存のリン吸着薬への KHK7791 の追加投与によって血清リン濃度を低下させ、血清リン濃度の管理を可能とすることが示された。

6.2.3 KHK7791 は高リン血症治療の服薬負荷の軽減が期待できる

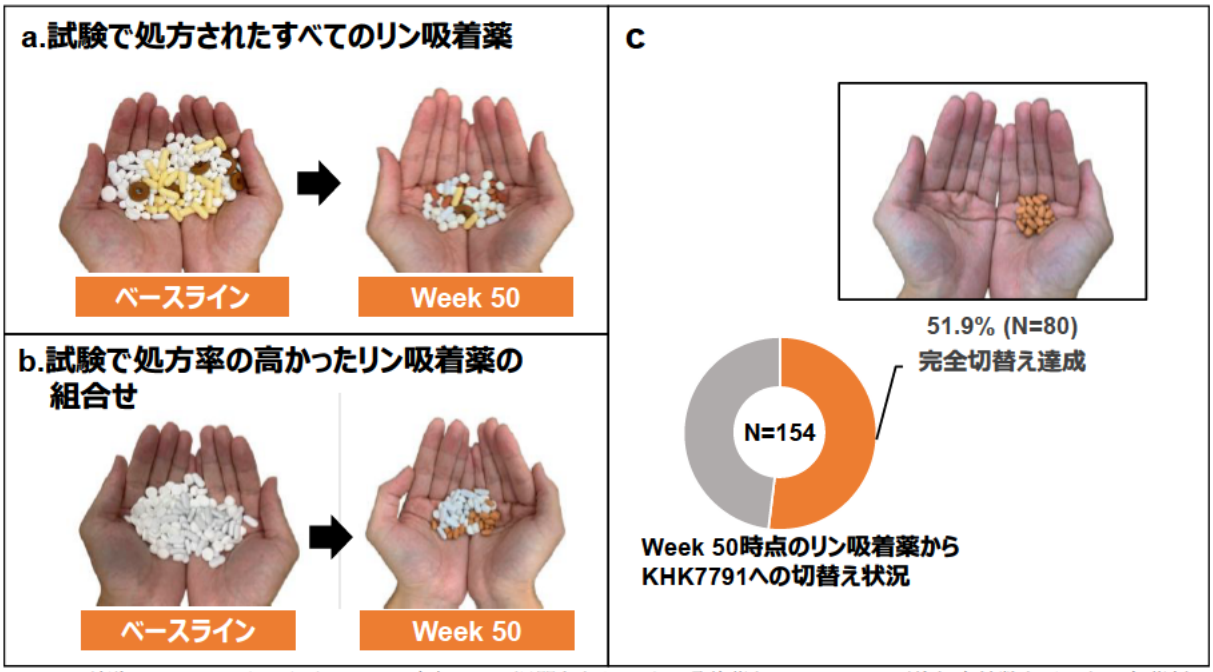
透析施行中の高リン血症患者では、多くのリン吸着薬を服用することが必要とされており、その服薬負荷の大きさと、そこに起因する服薬コンプライアンスの低下が問題とされている。

既存のリン吸着薬から徐々に KHK7791 へと切り替えた 7791-007 試験の結果から、高リン血症治療に伴う服薬負荷の軽減が期待できることが示された。

7791-007 試験では、KHK7791 を 1 日 2 回、1 回 1 錠投与した。これは、既存のリン吸着薬がすべて 1 日 3 回投与であることに比べて投与回数が少なく済むだけでなく、1 回に服用する錠数も既存のリン吸着薬に比べて少ないという特徴がある。加えて、既存のリン吸着薬では錠剤、カプセル剤、顆粒剤等複数の製剤があり、その体積が 1 製剤あたり約 155～1832 mm^3 であるのに対して、KHK7791 の製剤の体積は 1 錠あたり約 44～253 mm^3 と小さく、このことも服薬負荷の軽減に寄与する。

7791-007 試験のベースライン時点で、被験者はリン吸着薬の 1 日処方錠数として 11.4 錠（平均値）服用していた。KHK7791 の投与開始後、Week 50（最終処方時点）まで継続できた被験者ではリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数として 5.1 錠（平均値）に減少した。また、Week 50（最終処方時点）まで継続投与した被験者の 51.9%では、リン吸着薬から KHK7791 に完全に切り替えることが可能であった。KHK7791 のみに切り替えた被験者の投与回数、投与量は 1 日 2 回 1 回 1 錠であった。これらの結果をリン吸着薬及び KHK7791 の 2 週間あたりの平均処方錠数の変化として、Figure 6.2.3-1 に示した。試験全体での投与錠剤の体積についても、ベースラインではリン吸着薬のみで 1 日 4590.18 mm^3（平均値）であったものが、Week 50（最終処方時点）ではリン吸着薬と KHK7791 の合計で 1 日 1486.79 mm^3（平均値）と約 71%減少した。治験期間中の血清リン濃度（平均値）は KHK7791 併用投与開始後に低下し、治験実施計画書に従ってリン吸着薬を減量したことによりベースライン付近の濃度に管理された。その結果、治験期間中を通じて日本の CKD-MBD の診療ガイドライン（日本透析医学会, 2012）で定められた血清リン濃度の管理目標値（3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）を達成した被験者の割合は 62.6%～80.4%の範囲にあり、ベースラインと同程度で維持された。また、既存のリン吸着薬による血清リン濃度の管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者に KHK7791 を追加投与した 7791-005 試験で、一部の被験者で血清リン濃度が 3.5 mg/dL を下回った。このような場合、KHK7791 で血清リン濃度の管理が可能になる上にリン吸着薬を減量できる可能性がある。以上の結果から、KHK7791 による高リン血症の治療では、既存のリン吸着薬と比べて服薬負荷を軽減することが期待できる。

Figure 6.2.3-1 7791-007 試験でのリン吸着薬及び KHK7791 の 2 週間あたりの平均処方錠数



7791-007 試験のベースライン及び Week 50 時点での 2 週間あたりのリン吸着薬と KHK7791 の平均処方錠数を示した。各薬剤の錠数、規格、剤型は 7791-007 試験結果に基づいた。
a 7791-007 試験で処方されていた全種類のリン吸着薬を使用して平均処方錠数を示した。
b 7791-007 試験で処方率の高かったリン吸着薬の組合せを使用して平均処方錠数を示した。
c リン吸着薬をすべて減量した（リン吸着薬から KHK7791 への完全切替えが可能であった）被験者の割合（円グラフ）及び完全切替え達成時の 2 週間あたりの KHK7791 の処方錠数（写真）を示した。

高リン血症治療時の服薬負荷軽減の臨床的意義について、リン吸着薬の処方錠数と服薬アドヒアランス及び血清リン濃度の管理状況の関係の報告では、リン吸着薬の処方錠数が多い患者の方が少ない患者よりリン吸着薬の服薬アドヒアランスが低いという結果が報告されている（Isakova et al., 2009; Fissell et al., 2016; 伊藤 et al., 2016; 永野 et al., 2016; 永野 et al., 2017; 伊藤 et al., 2022）。この他、リン吸着薬の服薬アドヒアランス改善のための患者指導が血清リン濃度の管理を良好にしたとの報告があり、またスクロオキシ水酸化鉄の新規処方に伴う既存のリン吸着薬の処方錠数の変化、服薬アドヒアランスの関係の研究では服薬錠数の低減により服薬アドヒアランスの向上が認められたと報告されている（Suzuki et al., 2021; Gray et al., 2019）。更に、血液透析患者 282 名のうち 67.4%の患者が、服薬アドヒアランスの状況によらず、リン吸着薬を減らしたいと回答し、リン吸着薬を減らすことにより感じるメリットは「飲むのが楽になる」の回答が最も多く、次いで「飲む際の水が減る」、「薬の管理が楽になる」等があげられた。加えて、リン吸着薬の錠数を現状より 30%程度減らすことができれば、リン吸着薬の減量のメリットを得られる可能性があると報告しており（伊藤 et al., 2022）、服薬アドヒアランスの改善のみならず服薬錠数の減少自体が患者の精神的負担の軽減につながると考えられる。7791-007 試験の結果から、最終評価時点直近 3 週間のリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数の平均が、ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数から 30%以上減少した被験者の割合は Week 26 時点で 76.5%（95%信頼区間：70.0%, 82.1%）、Week 52 時点で 77.5%（95%信頼区間：71.1%, 83.0%）であり、KHK7791 によって 30%以上のリン吸着薬服用錠数の減少が期待できる。

以上より、リン吸着薬の服用錠数が 30%減少すると、アドヒアランス不良の患者では服薬アドヒアランスが向上し、アドヒアランスが良好な患者でも、より服薬負荷が軽減されることが

期待される。また、KHK7791 単剤投与でも十分に血清リン濃度を管理できることを考慮すると、高リン血症治療時の服薬錠数を最少で 1 日 2 錠とできる。1.1.2 項に記載したとおり、リン吸着薬服用による血清リン濃度の管理は患者の生命予後に重要な役割を果たすことから、リン吸着薬の服薬アドヒアランスの低下は血清リン濃度の管理不良によって、生命予後に影響することが示唆される。このため、KHK7791 の使用によって高リン血症治療に使用する薬剤の服薬負荷を軽減することで、高リン血症患者の服薬アドヒアランスを改善し、血清リン濃度を良好に管理できるようになり、透析施行中の高リン血症患者の治療成績を良好にすることが期待される。更に服薬錠数が削減されることで服薬時の水分摂取量の減少が見込め、飲水量に制限がある透析施行中の患者にとっては服薬負荷軽減の一つとなるばかりでなく、透析間体重管理の改善にも寄与する可能性がある。

6.2.4 KHK7791 は補正 Ca 濃度や intact PTH への影響を気にすることなく血清リン濃度の管理ができる

国内で実施した第 III 相臨床試験 4 試験の結果から、補正 Ca 濃度の明らかな変動は認められなかった。また、Ca×P 積の上昇や intact PTH の明らかな変動も観察されなかった。血清リン濃度の低下にもかかわらず、補正 Ca 濃度が上昇すると、Ca×P 積の上昇により異所性石灰化のリスクが増加する。このため、CKD-MBD の診療ガイドラインでは、生命予後の観点から血清リン濃度に加えて、補正 Ca 濃度や intact PTH の管理についても管理目標値内での管理を推奨している（日本透析医学会, 2012）。高リン血症の治療の結果、補正 Ca 濃度や intact PTH 濃度に影響を及ぼしてしまうと、活性型ビタミン D 製剤やカルシミメティクスの投与等による補正 Ca 濃度や intact PTH の管理にも影響を与えることになり、血清リン濃度、補正 Ca 濃度、intact PTH 濃度を管理する上で問題となる。KHK7791 の投与によって血清リン濃度を管理する場合、血清 Ca 濃度や intact PTH への影響を考慮する必要がないことが示された。

6.2.5 KHK7791 は既存のリン吸着薬で認められる副作用や懸念が少ない

既存のリン吸着薬では以下のような副作用や懸念があり、治療上の問題となっている。

- カルシウム含有製剤である沈降炭酸カルシウムでは、カルシウム摂取量の増加に伴う血清 Ca 濃度の上昇が問題となる。
- セベラマー塩酸塩やビキサロマーのような非カルシウム含有のポリマー製剤では便秘、腸閉塞といった腸管への滞留が問題となる。
- 炭酸ランタン、スクロオキシ水酸化鉄、クエン酸第二鉄水和物のような、非カルシウム含有の金属系製剤では、生体への金属の蓄積が問題となる。

安全性の評価試験及び参考試験の結果から、補正 Ca 濃度は各試験で明らかな変動は認められなかった。また、「便秘」の発現はほとんどなく、「腸閉塞」といった腸管への滞留を示唆する副作用も発現しなかった。また、KHK7791 は金属を含まないため、金属の蓄積は想定されない。以上のことから、KHK7791 は既存のリン吸着薬と異なる安全性プロファイルを有する薬剤として、透析施行中の高リン血症患者に対する新たな治療手段となりうることが示された。

6.3 リスク

KHK7791 の重要な特定されたリスクとして重度の下痢があげられる。このリスク及び下痢の二次的な反応である脱水について以下で検討した。

6.3.1 下痢

KHK7791 の重要な特定されたリスクとして、重度の下痢があげられる。非臨床試験では下痢や軟便といった消化管障害が多くの毒性試験から認められている。国内外で実施した臨床試験でも最も多く認められた有害事象は「下痢」であった。安全性評価に用いた国内臨床試験での「下痢」の発現割合は、57.1%～76.2%と高く、その多くは KHK7791 との因果関係が「関連あり」とされた。「下痢」はプラセボ群でも最も多く発現した有害事象ではあるが、その発現割合は KHK7791 群と比べて低かった。7791-004 試験ではプラセボ群で 19.5%、KHK7791 群で 74.4%、7791-005 試験ではプラセボ群で 14.1%、KHK7791 群で 63.1%であった。

上記のとおり、「下痢」の有害事象は多くの臨床試験で高い発現割合で認められている。しかしながら、その重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、高度の「下痢」の発現割合は少なかった。また、KHK7791 を減量又は中止することで、「下痢」の回復又は改善が認められている。このことから、KHK7791 の投与で生じる「下痢」は可逆的な有害事象であり、適切に対応することで脱水等の二次的事象を発現することなく回復することが可能であると考えられる。更に、下痢の発現時期は投与開始直後が多いことから、投与開始直後に十分に注意を払うことで、適切にリスクを管理できると考えられる。

既存のリン吸着薬のうち、スクロオキシ水酸化鉄及びクエン酸第二鉄水和物では「下痢」が副作用として高い割合で発現することが報告されている。KHK7791 との併用により下痢の発現割合が増加又は重症度が悪化する可能性が考えられるが、7791-005 試験及び 7791-007 試験の部分集団解析の結果から、KHK7791 投与開始時に併用していたリン吸着薬は、KHK7791 の安全性に影響しないことが示唆された。このため、リン吸着薬との併用時でも副作用の発現に十分に注意することで安全に投与可能と考えられる。

以上より、リスク最小化策として、添付文書内に下痢に対する基本的な注意事項を記載した。これによって、KHK7791 投与時の重要な特定されたリスクである重度の下痢の発現を抑制し、適切に管理可能と考えられる。

6.3.2 脱水

脱水は重度の下痢によって引き起こされる可能性のある事象である。非臨床試験では高用量で摂餌量の減少及び／又は飲水量への影響が認められ、これらはいずれも下痢や軟便に伴う脱水に起因した変化であると考えられた。国内臨床試験である 7791-007 試験では、脱水関連事象として 1 名（0.5%）に「脱水」が発現したが、重症度は中等度であり、KHK7791 との因果関係は「関連なし」と判断された。海外臨床試験である TEN-02-301 試験では、投与期に KHK7791 群の 4 名（1.0%）、安全性延長投与期の KHK7791 群の 1 名（0.5%）に「脱水」が発現した。当該事象には、因果関係が「関連あり」と判断された重症度が高度又は重篤な事象が含まれた。国内外の臨床試験で発現した「脱水」は、いずれも KHK7791 の用量変更、処置等によりコントロール可能であったこと、海外臨床試験で認められた高度又は重篤な脱水関連事象は下痢に引き続く二次的な事象であることから、添付文書内に下痢及び脱水の兆候への注意喚起を行うことでリスクは最小化できると考えられる。

6.4 ベネフィット・リスク評価

国内第 III 相臨床試験の結果より、KHK7791 の単剤投与によって血清リン濃度が低下することが示された。また、既存のリン吸着薬では血清リン濃度の管理が困難であった患者に対して、KHK7791 の追加投与により、血清リン濃度が低下することが示された。KHK7791 の投与によ

って、血液透析及び腹膜透析のいずれでも血清リン濃度を適切に管理できるようになる。既存のリン吸着薬が消化管内のリンと物理的に結合して、リンを糞便中に排泄するのに対し、KHK7791 は消化管上皮細胞の NHE3 の機能を阻害する作用機序によりリンの吸収を抑制する。KHK7791 は既存のリン吸着薬との併用投与によって、これまで十分な血清リン濃度の管理ができなかった高リン血症患者に対して血清リン濃度の管理を可能とした。加えて、補正 Ca 濃度や intact PTH への影響はなく、また、既存のリン吸着薬とは異なる安全性プロファイルを有する。以上より KHK7791 は、既存のリン吸着薬とは異なる作用機序による高リン血症治療の新たな治療法となりうる。

KHK7791 の特徴として、高リン血症治療に伴う服薬負荷の軽減があげられる。その結果、高リン血症患者の服薬アドヒアランスの改善に貢献しうる可能性がある。服薬アドヒアランスの改善は、高リン血症患者の血清リン濃度の管理状況を改善し、心血管系の合併症が抑えられることで透析施行中の慢性腎臓病患者の生命予後の改善に寄与する可能性がある。

KHK7791 の重要な特定されたリスクとして重度の下痢の発現があげられる。国内外の臨床試験で最も多く認められた副作用は「下痢」であった。しかしながら、ほとんどの「下痢」の重症度は軽度又は中等度であり、適切に対応することでそのリスクを軽減できる。また、脱水は「下痢」の二次的な事象として発現するものと考えられる。そのため、添付文書の重大な副作用として重度の下痢をあげて、下痢及び脱水の兆候に関する注意を記載し、重度の下痢に対するリスク最小化策とした。

以上のとおり、KHK7791 は透析施行中の高リン血症患者に対する新規作用機序による新たな治療薬として、血清リン濃度を適切に管理しつつも高リン血症治療に伴う患者の服薬負荷を軽減し、これまで既存のリン吸着薬での治療が十分ではなかった患者に対しても高リン血症治療を可能とするというベネフィットが示された。一方、リスクである下痢及び脱水は、下痢の重症度の多くが軽度又は中等度であること、脱水は下痢の二次的な反応であることから、添付文書で下痢に対する注意喚起を適切に実施することで管理できる。これらを踏まえて、申請者は、ベネフィットがリスクを上回ると考えた。

7 参考文献

Block et al., 2004
Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. J Am Soc Nephrol. 2004;15:2208-18.

Block et al., 2016
Block GA, Rosenbaum DP, Leonsson-Zachrisson M, et al. Effect of tenapanor on interdialytic weight gain in patients on hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11:1597-605.

Fissell et al., 2016
Fissell RB, Karaboyas A, Bieber BA, et al. Phosphate binder pill burden, patient-reported non-adherence, and mineral bone disorder markers: Findings from the DOPPS. Hemodial Int. 2016;20:38-49.

Ganesh et al., 2001
Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, et al. Association of elevated serum PO_4, Ca × PO_4 product, and parathyroid hormone wit cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2001;12:2131-8.

Gray et al., 2019
Gray K, Ficociello LH, Hunt AE, et al. Phosphate binder pill burden, adherence, and serum phosphorus control among hemodialysis patients converting to sucroferric oxyhydroxide. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2019;12:1-8.

Isakova et al., 2009
Isakova T, Gutiérrez OM, Chang Y, et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. J Am Soc Nephrol. 2009;20:388-96.

Isakova et al., 2011
Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. Kidney Int. 2011;79:1370-8.

Murer et al., 2000
Murer H, Hernando N, Forster I, et al. Proximal tubular phosphate reabsorption: molecular mechanisms. Physiol Rev. 2000;80:1373-409.

Nakano et al., 2012
Nakano C, Hamano T, Fujii N, et al. Combined use of vitamin D status and FGF23 for risk stratification of renal outcome. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7:810-9.

Palmer et al., 2011
Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease. A systematic review and meta-analysis. JAMA. 2011;305:1119-27.

Shigematsu et al., 2017
Shigematsu T, Sonou T, Ohya M, et al. Preventive strategies for vascular calcification in patients with chronic kidney disease. Contrib Nephrol. 2017;189:169-77.

Suzuki et al., 2021
Suzuki H, Uchida S, Kashiwagura Y, et al. Impact of community pharmacist-led intensive education on the control of serum phosphate levels in haemodialysis patients. Int J Clin Pharm. 2021;43:220-8.

Tatsumi et al., 2016
Tatsumi S, Miyagawa A, Kaneko I, et al. Regulation of renal phosphate handling: inter-organ communication in health and disease. J Bone Miner Metab. 2016;34:1-10.

Valdivielso et al., 2017
Valdivielso JM, Betriu A, Martinez-Alonso M, et al. Factors predicting cardiovascular events in chronic kidney disease patients. Role of subclinical atheromatosis extent assessed by vascular ultrasound. PLoS ONE. 2017;12:e0186665.

J-DOPPS
DOPPS Practice Monitor（J-DOPPS） [database on the Internet]. [cited June 9, 2022]. Available from: https://www.dopps.org/DPM-HD/Japan/

花房 et al., 2021
花房 規男, 阿部 雅紀, 常喜 信彦, et al. わが国の慢性透析療法の現況（2020 年 12 月 31 日現在）. 透析会誌. 2021;54:611-57.

伊藤 et al., 2016
伊藤 恭子, 永野 伸郎, 高橋 伴彰, et al. リン吸着薬処方錠数の増加は服薬アドヒアランス低下およびリン管理不良と関連する. 透析会誌. 2016;49:475-82.

伊藤 et al., 2022
伊藤 恭子, 高橋 愛里, 蓑輪 由妃, et al. どれくらいの透析患者が, どのようなメリットを期待して, どの程度までリン吸着薬を減らしたいと思っているのか?. 透析会誌. 2022;37:120-8.

槙田, 2020
槙田 紀子. 高リン血症と内分泌疾患～高リン血症を考える. 日内会誌. 2020;109:752-9.

永野 et al., 2016
永野 伸郎, 伊藤 恭子, 本多 雅代, et al. リン吸着薬に医薬品添加剤として含まれるマグネシウムが透析患者の血清マグネシウム値に影響する可能性. 透析会誌. 2016;49:571-80.

永野 et al., 2017
永野 伸郎, 高橋 伴彰, 伊藤 恭子, et al. 2) リン吸着薬の多寡は服薬アドヒアランスに関連するか?. In: 秋葉 隆, 秋澤 忠男. 透析療法ネクスト XXII. 医学図書出版; 2017. p. 127-135.

日本透析医学会, 2011
社団法人日本透析医学会. 血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン. 透析会誌. 2011;44:337-425.

日本透析医学会, 2012
社団法人日本透析医学会. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン. 透析会誌. 2012;45:301-56.