KHK7791

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

協和キリン株式会社

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
bid	bis in die（1 日 2 回）
UPLC	Ultra-performance liquid chromatography（超高速液体クロマトグラフィー）
[redacted]	[redacted]（[redacted]）
ICP-OES	Inductively coupled plasma optical emission spectrometry（誘導結合プラズマ発光分光分析装置）
ISR	Incurred sample reanalysis
LC/MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry（液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析）
LSC	Liquid scintillation counter（液体シンチレーションカウンター）
NHE3	Na^+/H^+ exchanger isoform 3（ナトリウムイオン／プロトン交換輸送体アイソフォーム 3）
PD	Pharmacodynamics（薬力学）、薬力学的指標（糞便／尿中のナトリウム／リン排泄量）、KHK7791 の薬力学的作用（糞便中ナトリウム／リン排泄量の上昇作用、又は尿中ナトリウム／リン排泄量の低下作用）

用語の定義

用語	定義
CI	信頼区間
LS Mean	最小二乗平均
M1	代謝物 M1、化合物名 AZ13792925

目次

略号及び用語の定義一覧 2
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 5
1 背景及び概観 5
1.1 臨床試験に使用した製剤 5
1.2 生物薬剤学試験 7
1.3 生体試料中濃度分析法 7
1.3.1 ヒト血漿中 KHK7791 又はテナパノル濃度測定 8
1.3.1.1 分析法 [redacted]107（5.3.1.4-1、5.3.1.4-2、5.3.1.4-3） 9
1.3.1.2 分析法 A1[redacted]（5.3.1.4-4） 9
1.3.2 ヒト血漿中 M1 濃度測定 11
1.3.2.1 分析法 AZ1[redacted]（5.3.1.4-5、5.3.1.4-6） 11
1.3.3 ヒト血漿中テナパノル及び M1 濃度同時測定 13
1.3.3.1 分析法 GLY[redacted]（5.3.1.4-7） 13
1.3.4 ヒト尿中テナパノル濃度測定 14
1.3.4.1 分析法 A1[redacted]（5.3.1.4-8） 14
1.3.5 ヒト糞便中ナトリウム濃度測定 15
1.3.5.1 分析法 [redacted]258（5.3.1.4-10） 15
1.3.6 ヒト糞便中ナトリウム及びリン濃度測定 16
1.3.6.1 分析法 [redacted]259（5.3.1.4-9） 16
1.3.7 ヒト尿中ナトリウム及びリンの測定 17
2 個々の試験結果の要約 18
2.1 KHK7791 の薬力学に及ぼす食事の影響（D5611C00003、パート A）（5.3.4.1-1） 18
2.2 テナパノルの薬力学に及ぼす制酸剤の影響（D5611C00003、パート B）（5.3.4.1-1） 19
3 全試験を通しての結果の比較と解析 21
3.1 KHK7791 の薬力学 21
3.1.1 KHK7791 の食事の影響 21
4 付録 21

表

Table 1.1-1 臨床試験に使用した製剤の情報 6
Table 1.1-2 国内第 II 相及び第 III 相試験用製剤（5 mg 錠）の処方 7
Table 1.2-1 KHK7791 の生物薬剤学試験 7
Table 1.3-1 臨床試験において薬物動態及び薬力学評価で用いられた分析法 8
Table 1.3-2 臨床薬理試験での併用薬の分析 8
Table 1.3.1.1-1 ヒト血漿中 KHK7791 濃度測定法の分析単位間真度及び精度 9
Table 1.3.1.1-2 分析法[redacted]107 のアッセイパフォーマンス 9
Table 1.3.1.2-1 ヒト血漿中テナパノル濃度測定法の分析単位間真度及び精度 10
Table 1.3.1.2-2 分析法 A1[redacted] のアッセイパフォーマンス 10
Table 1.3.2.1-1 ヒト血漿中 M1 濃度測定法の分析単位間真度及び精度 11
Table 1.3.2.1-2 分析法 AZ1[redacted] のアッセイパフォーマンス 12
Table 1.3.3.1-1 ヒト血漿中テナパノル及び M1 濃度測定法の分析単位間真度及び精度 13
Table 1.3.3.1-2 分析法 GLY[redacted] のアッセイパフォーマンス 14
Table 1.3.4.1-1 ヒト尿中テナパノル濃度測定法の分析単位間真度及び精度 15
Table 1.3.4.1-2 分析法 A1[redacted] のアッセイパフォーマンス 15
Table 1.3.5.1-1 ヒト糞便中ナトリウム濃度測定法の分析単位間真度及び精度 15
Table 1.3.5.1-2 分析法 EIS[redacted] のアッセイパフォーマンス 16
Table 1.3.6.1-1 ヒト糞便中ナトリウム及びリン濃度測定法の分析単位間真度及び精度 16
Table 1.3.6.1-2 分析法 EIS[redacted] のアッセイパフォーマンス 17
Table 2.1-1 食直前、食後及び空腹時に KHK7791 を投与したときの糞便中ナトリウム及びリン排泄量の統計解析 18
Table 2.1-2 食直前、食後及び空腹時に KHK7791 を投与したときの尿中ナトリウム及びリン排泄量の統計解析 19
Table 2.2-1 オメプラゾール併用及び非併用時にテナパノルを投与したときの糞便中ナトリウム及びリン排泄量の統計解析 20
Table 2.2-2 オメプラゾール併用及び非併用時にテナパノルを投与したときの尿中ナトリウム及びリン排泄量の統計解析 20

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

1 背景及び概観

1.1 臨床試験に使用した製剤

臨床試験では、一部を除き、KHK7791（テナパノル塩酸塩）を原薬としたカプセル剤又は錠剤（テナパノル含量：3～56 mg）を使用した。臨床試験に使用した製剤の情報を Table 1.1-1 に示す。臨床試験に使用した剤形及び製剤処方の変遷は 3.2.P.2.2-2 項に示す。国内第 II 相及び第 III 相臨床試験においては、5、10、20 及び 30 mg の含量規格を有する即放性のフィルムコーティング錠を使用した。代表的な処方として、KHK7791 5 mg 錠の成分及び分量を Table 1.1-2 に示す。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。

Table 1.1-1 臨床試験に使用した製剤の情報

臨床試験番号	製剤の種類	臨床ロット	含量	臨床試験の種類
RDX5791-102	[redacted] カプセル	[redacted]	14 mg（15 mg[a]）	第 I 相試験（反復経口投与）
D5611C00003	錠剤	[redacted]	14 mg（15 mg[a]）	第 I 相試験（食事の影響）
		[redacted][b]	14 mg	第 I 相試験（制酸剤の影響）
D5611C00005	[redacted] カプセル	[redacted]	14 mg（15 mg[a]） 28 mg（30 mg[a]） 56 mg（60 mg[a]）	第 I 相試験（単回／反復経口投与）
D5611C00006	錠剤	[redacted]	14 mg（15 mg[a]）	第 I 相試験（薬物相互作用）
D5611C00007	経口液[c]	[redacted]	15 mg[d]	第 I 相試験（マスバランス）
D5613C00003	錠剤	[redacted]	15 mg	第 I 相試験（薬物相互作用）
D5613C00004	錠剤	[redacted]	15 mg	第 I 相試験（薬物相互作用）
TEN-01-103	錠剤	[redacted]	50 mg	第 I 相試験（薬物相互作用）
TEN-01-104	錠剤	[redacted]	50 mg	第 I 相試験（薬物相互作用）
TEN-01-107	錠剤	[redacted]	50 mg	第 I 相試験（肝機能障害）
TEN-02-108	錠剤	[redacted]	10 mg	第 I 相試験（薬物相互作用）
7791-001	フィルムコーティング錠	[redacted]	5 mg 10 mg	第 II 相試験（血液透析施行中の高リン血症患者、単剤療法）
7791-002	フィルムコーティング錠	[redacted]	5 mg 10 mg	第 II 相試験（血液透析施行中の高リン血症患者、併用療法）
7791-003	フィルムコーティング錠	[redacted]	5 mg 10 mg 20 mg 30 mg	第 II 相試験（血液透析施行中の高リン血症患者、併用療法）
7791-004	フィルムコーティング錠	[redacted]	5 mg 10 mg	第 III 相試験（血液透析施行中の高リン血症患者、単剤療法）
7791-005	フィルムコーティング錠	[redacted]	5 mg 10 mg	第 III 相試験（血液透析施行中の高リン血症患者、併用療法）
7791-006	フィルムコーティング錠	[redacted]	5 mg 10 mg	第 III 相試験（腹膜透析施行中の高リン血症患者）
7791-007	フィルムコーティング錠	[redacted]	5 mg 10 mg 20 mg 30 mg	第 III 相試験（血液透析施行中の高リン血症患者、併用療法、長期投与）
TEN-02-201	フィルムコーティング錠	[redacted]	3 mg 10 mg 15 mg 30 mg	第 III 相試験（血液透析施行中の高リン血症患者、単剤療法）
TEN-02-202	フィルムコーティング錠	[redacted]	10 mg	第 III 相試験（血液透析又は腹膜透析施行中の高リン血症患者、併用療法）
TEN-02-301	フィルムコーティング錠	[redacted]	10 mg	第 III 相試験（血液透析又は腹膜透析施行中の高リン血症患者、単剤療法）

a：テナパノル塩酸塩の含量
b：テナパノル製剤
c：^{14}C-KHK7791（11.1 MBq）
d：15.2 mg、測定された実投与量

Table 1.1-2 国内第 II 相及び第 III 相試験用製剤（5 mg 錠）の処方

部分	成分	1 錠中の分量（mg）	
		第 II 相試験用製剤	第 III 相試験用製剤
内核錠	テナパノル塩酸塩	5.32[a,b]	5.32 [a,b]
	結晶セルロース [c]	[redacted] ([redacted] [b])	適量 ([redacted] [b])
	軽質無水ケイ酸	[redacted]	[redacted]
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	[redacted]	[redacted]
	没食子酸プロピル	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	
	ステアリン酸 [d]	[redacted]	[redacted]
小計		[redacted]	[redacted]
フィルム層	[redacted]	[redacted]	[redacted]
合計		51.5	51.5

a：テナパノルとして 5 mg
b：有効成分の純度 100%の時の理論分量
c：[redacted]
d：ステアリン酸[redacted]

1.2 生物薬剤学試験

KHK7791 の生物薬剤学試験を Table 1.2-1 に示す。健康成人を対象に KHK7791 の薬力学に及ぼす食事の影響及び制酸剤の影響を評価した。

Table 1.2-1 KHK7791 の生物薬剤学試験

試験番号 実施国	試験デザイン・用法用量・登録被験者数	資料番号
D5611C00003 米国	KHK7791 の PD に及ぼす食事の影響を評価する第 I 相ランダム化非盲検単施設 3 群 3 期クロスオーバー試験（パート A） 各期 4 日間投与 KHK7791 錠 14 mg bid 食直前投与 KHK7791 錠 14 mg bid 食後投与 KHK7791 錠 14 mg bid 空腹時投与 健康成人 19 名	5.3.4.1-1
	テナパノルの PD に及ぼす制酸剤の影響を探索的に評価する第 I 相ランダム化非盲検単施設 2 群 2 期クロスオーバー試験（パート B） 各期 4 日間投与 テナパノル錠 14 mg × 4（56 mg）bid 食直前投与 オメプラゾール 20 mg bid 食事又はテナパノル投与 1 時間前投与 健康成人 18 名	

1.3 生体試料中濃度分析法

KHK7791 の薬物動態を検討するために、ヒト血漿及び尿中テナパノル濃度を、LC/MS/MS を用いて[redacted]及び[redacted]で測定した。また、KHK7791 の主代謝物である M1 のヒト血漿中濃度を、LC/MS/MS を用いて[redacted]で測定した。KHK7791 の薬力学を評価するために、ヒト糞便中ナトリウム及びリン濃度を、ICP-OES を用いて[redacted]で測定した。臨床試験での薬物動態及び薬力学評価で用いられた分析法は、いずれもバリデーションを実施しており、その一覧表を Table 1.3-1 に示す。また、尿中のナトリウム及びリンは、臨床検査で取得されたデータを用いた。

Table 1.3-1 臨床試験において薬物動態及び薬力学評価で用いられた分析法

臨床試験番号	血漿中テナパノル濃度分析法	血漿中 M1 濃度分析法	尿中テナパノル濃度分析法	糞便中 PD 分析法
RDX5791-102	–	–	–	[redacted]258[c, d]
D5611C00003	A1[redacted][a]	–	–	[redacted]259[c, e]
D5611C00005	[redacted]107[b]	AZ1[redacted][a]	–	[redacted]259[c, e]
D5611C00006	[redacted]107[b]	–	–	[redacted]259[c, e]
D5611C00007	A1[redacted][a]	–	A1[redacted][a]	–
D5613C00003	A1[redacted][a]	AZ1[redacted][a]	–	–
D5613C00004	A1[redacted][a]	–	–	–
TEN-01-103	A1[redacted][a]	AZ1[redacted][a]	–	–
TEN-01-104	A1[redacted][a]	AZ1[redacted][a]	–	–
TEN-01-107	GLY[redacted][a]	GLY[redacted][a]	–	–
TEN-02-108	GLY[redacted][a]	GLY[redacted][a]	–	–
7791-001	–	AZ1[redacted][a]	–	–
TEN-02-301	–	AZ1[redacted][a]	–	–

a：[redacted]において測定
b：[redacted]においてテナパノル塩酸塩換算で測定
c：[redacted]において測定
d：糞便中ナトリウム濃度分析法
e：糞便中ナトリウム及びリン濃度分析法

臨床薬理試験で併用された薬剤及びそれら代謝物の血漿中濃度は、バリデーションが実施された分析法（LC/MS/MS）により測定された。臨床薬理試験での併用薬及びそれら代謝物の分析の一覧表を Table 1.3-2 に示す。

Table 1.3-2 臨床薬理試験での併用薬の分析

臨床試験番号	併用薬	分析対象	測定施設（資料番号）
D5613C00003	ミダゾラム	ミダゾラム 1'-ヒドロキシミダゾラム 4-ヒドロキシミダゾラム	[redacted]（5.3.3.4-1 BioA[redacted]377）
D5613C00004	セファドロキシル	セファドロキシル	[redacted]（5.3.3.4-2 BioA[redacted]376）
TEN-01-103	セファドロキシル ミダゾラム	セファドロキシル ミダゾラム 1'-ヒドロキシミダゾラム 4-ヒドロキシミダゾラム	[redacted]（5.3.3.4-3 BioA[redacted]473）
TEN-01-104	イトラコナゾール	イトラコナゾール ヒドロキシイトラコナゾール	[redacted]（5.3.3.4-5 BioA[redacted]863）
TEN-02-108	エナラプリル	エナラプリル エナラプリラト	[redacted]（5.3.3.4-4 BioA[redacted]191 (EAI)）
	ジゴキシン	ジゴキシン	[redacted]（5.3.3.4-4 BioA[redacted]584）
	ワルファリン	*R*-ワルファリン *S*-ワルファリン	[redacted]（5.3.3.4-4 BioA[redacted]191 (WRI)）

^{14}C-KHK7791 を投与したときの血液、血漿、尿及び糞便中の総放射能は LSC を用いて測定した。また、UPLC を連結させた LSC 及び Q-TOF 質量分析計で測定し、血漿、尿及び糞便中の代謝物プロファイリングを検討した。

1.3.1 ヒト血漿中 KHK7791 又はテナパノル濃度測定

分析法[redacted]107 ではテナパノル塩酸塩換算での血漿中濃度を測定した。A1[redacted] ではテナパノル換算での血漿中濃度を測定した。

1.3.1.1 分析法 [redacted]107（5.3.1.4-1、5.3.1.4-2、5.3.1.4-3）

方法： 血漿サンプルを除蛋白後に、LC/MS/MS で測定

定量範囲： 0.500～500 ng/mL

選択性： 12 ロットのブランク血漿において KHK7791 又は内標準物質の保持時間に夾雑ピークは認められなかった。

全血中安定性： 室温で 180 分間安定

凍結保存安定性：−70ºC で 278 日間安定

分析単位間真度及び精度を Table 1.3.1.1-1 に示す。

Table 1.3.1.1-1 ヒト血漿中 KHK7791 濃度測定法の分析単位間真度及び精度

	QC sample		
	1.50 ng/mL	20.0 ng/mL	400 ng/mL
n	24	24	24
Mean Observed Concentration (ng/mL)	1.59	21.1	399
Inter-Run %Bias (%)	6.00	5.50	−0.250
Inter-Run RSD (%)	3.33	2.84	2.76

RSD = relative standard deviation.
Source: 5.3.1.4-1 Table 3

臨床試験でのアッセイパフォーマンスを Table 1.3.1.1-2 に示す。なお、ほとんどの採取した検体の血漿中 KHK7791 濃度が定量下限（0.5 ng/mL）未満で、定量下限以上の測定値を示す血漿検体数が限られていたことから、ISR 評価は実施しなかった。

Table 1.3.1.1-2 分析法 [redacted]107 のアッセイパフォーマンス

Study No.	D5611C00005（5.3.3.1-1 BioA [redacted]166）
Assay passing rate	Fourteen of 15 analytical runs were passed.
Total number of samples analyzed	793
Standard curve performance	Cumulative %Bias: −3.00 to 2.00 % Cumulative RSD: ≤ 4.45%
QC performance	Cumulative %Bias: 3.00 to 3.75 % Cumulative RSD: ≤ 5.35 %
Sample storage conditions	−70ºC
Study No.	D5611C00006（5.3.4.1-2 BioA [redacted]085）
Assay passing rate	All 1 analytical run was passed.
Total number of samples analyzed	128
Standard curve performance	%Bias: −3.00 to 3.00%
QC performance	%Bias: 0.250 to 3.50% RSD: ≤ 2.88%
Sample storage conditions	−70ºC

1.3.1.2 分析法 A1[redacted]（5.3.1.4-4）

方法： 血漿サンプルを酢酸エチルによる液-液抽出後に、LC/MS/MS で測定

定量範囲： 0.500～100 ng/mL

選択性/特異性： ブランク血漿においてテナパノル又は内標準物質の保持時間に夾雑ピークは認められなかった。オメプラゾール（1200 ng/mL、併用薬）添加ブランク血漿においてテナパノル又は内標準物質の保持時間に夾雑ピークは認められなかった。

全血中安定性： 室温及び氷上で 2 時間安定

凍結保存安定性：−10～−30ºC で 280 日間安定

分析単位間真度及び精度を Table 1.3.1.2-1 に示す。

Table 1.3.1.2-1　ヒト血漿中テナパノル濃度測定法の分析単位間真度及び精度

	QC sample			
	0.500 ng/mL	1.50 ng/mL	12.0 ng/mL	75.0 ng/mL
n	18	18	18	18
Mean Observed Concentration (ng/mL)	0.546	1.56	12.2	75.1
Inter-Run %Bias (%)	9.2	4.0	1.7	0.1
Inter-Run RSD (%)	7.7	4.6	3.3	3.8

RSD = relative standard deviation.
Source: 5.3.1.4-4 Table 7.10

臨床試験でのアッセイパフォーマンスを Table 1.3.1.2-2 に示す。なお、ほとんどの採取した検体の血漿中テナパノル濃度が定量下限（0.5 ng/mL）未満で、定量下限以上の測定値を示す血漿検体数が限られていたことから、ISR 評価は実施しなかった。

Table 1.3.1.2-2　分析法 A17HPP のアッセイパフォーマンス

Study No.	D5611C00003（5.3.4.1-1 BioA[redacted]746）
Assay passing rate	All 17 analytical runs were passed.
Total number of samples analyzed	699
Standard curve performance	Cumulative %Bias: −2.3 to 2.6% Cumulative RSD: ≤ 6.3%
QC performance	Cumulative %Bias: −1.3 to 2.4% Cumulative RSD: ≤ 4.9%
Sample storage conditions	−60 to −80ºC
Study No.	D5611C00007（5.3.3.1-3 BioA[redacted]923）
Assay passing rate	All 2 analytical runs were passed.
Total number of samples analyzed	104
Standard curve performance	Cumulative %Bias: −3.9 to 6.4%
QC performance	Cumulative %Bias: −2.0 to 0.8% Cumulative RSD: ≤ 8.0%
Sample storage conditions	−60 to −80ºC
Study No.	D5613C00003（5.3.3.4-1 BioA[redacted]377）
Assay passing rate	All 4 analytical runs were passed.
Total number of samples analyzed	105
Standard curve performance	Cumulative %Bias: −3.3 to 6.4% Cumulative RSD: ≤ 5.6%
QC performance	Cumulative %Bias: −2.5 to 1.3% Cumulative RSD: ≤ 4.6%
Sample storage conditions	−60 to −80ºC
Study No.	D5613C00004（5.3.3.4-2 BioA[redacted]376）
Assay passing rate	All 4 analytical runs were passed.
Total number of samples analyzed	112
Standard curve performance	Cumulative %Bias: −3.3 to 3.2% Cumulative RSD: ≤ 4.4%
QC performance	Cumulative %Bias: −2.5 to −2.0% Cumulative RSD: ≤ 6.7%
Sample storage conditions	−60 to −80ºC

Table 1.3.1.2-2 分析法 A17HPP のアッセイパフォーマンス (Continued)

Study No.	TEN-01-103（5.3.3.4-3 BioA[redacted]473）
Assay passing rate	All 8 analytical runs were passed.
Total number of samples analyzed	392
Standard curve performance	Cumulative %Bias: −2.4 to 2.8% Cumulative RSD: ≤ 3.5%
QC performance	Cumulative %Bias: −3.3 to −2.3% Cumulative RSD: ≤ 4.3%
Sample storage conditions	−60 to −80ºC
Study No.	TEN-01-104（5.3.3.4-5 BioA[redacted]863）
Assay passing rate	Eight of 10 analytical runs were passed.
Total number of samples analyzed	445
Standard curve performance	Cumulative %Bias: −1.7 to 3.0% Cumulative RSD: ≤ 4.2%
QC performance	Cumulative %Bias: 0.0 to 2.3% Cumulative RSD: ≤ 6.0%
Sample storage conditions	−60 to −80ºC

1.3.2 ヒト血漿中 M1 濃度測定

1.3.2.1 分析法 AZ1[redacted]（5.3.1.4-5、5.3.1.4-6）

方法： 血漿サンプルを除蛋白後に、LC/MS/MS で測定

定量範囲： 0.500～500 ng/mL

選択性/特異性： ブランク血漿において M1 又は内標準物質の保持時間に夾雑ピークは認められなかった。テナパノル（1.50 ng/mL）添加ブランク血漿において M1 又は内標準物質の保持時間に夾雑ピークは認められなかった。

全血中安定性： 室温及び氷上で 2 時間安定

凍結保存安定性：−10～−30ºC 又は−60～−80ºC で 1251 日間安定（5.3.1.4-6 LTS-2）

分析単位間真度及び精度を Table 1.3.2.1-1 に示す。

Table 1.3.2.1-1 ヒト血漿中 M1 濃度測定法の分析単位間真度及び精度

	QC sample			
	0.500 ng/mL	1.50 ng/mL	20.0 ng/mL	375 ng/mL
n	18	18	18	18
Mean Observed Concentration (ng/mL)	0.460	1.42	19.6	363
Inter-Run %Bias (%)	−8.0	−5.3	−2.0	−3.2
Inter-Run RSD (%)	7.9	5.5	4.8	3.7

RSD = relative standard deviation.
Source: 5.3.1.4-5 Table 6.8

臨床試験でのアッセイパフォーマンスを Table 1.3.2.1-2 に示す。

Table 1.3.2.1-2 分析法 AZ1[redacted] のアッセイパフォーマンス

Study No.	D5611C00005（5.3.3.1-1 BioA-2[redacted]221）
Assay passing rate	Twelve of 14 analytical runs were passed.
Standard curve performance	Cumulative %Bias: −1.8 to 1.8% Cumulative RSD: ≤ 7.1%
QC performance	Cumulative %Bias: −1.3 to 0.0% Cumulative RSD: ≤ 5.7%
Method reproducibility	ISR of 56 samples selected from 634 analyzed plasma samples was performed and 100% of the ISR results had a relative %difference within ±20 %.
Sample storage conditions	All samples were analyzed within 657 days of collection following storage at −60 to −80ºC.
Study No.	D5613C00003（5.3.3.4-1 BioA[redacted]220）
Assay passing rate	All 8 analytical runs were passed.
Standard curve performance	Cumulative %Bias: −5.9 to 5.5% Cumulative RSD: ≤ 6.4%
QC performance	Cumulative %Bias: −5.3 to −1.5% Cumulative RSD: ≤ 9.3%
Method reproducibility	ISR of 34 samples selected from 338 analyzed plasma samples was performed and 100% of the ISR results had a relative %difference within ±20 %.
Sample storage conditions	All samples were analyzed within 281 days of collection following storage at −60 to −80ºC.
Study No.	TEN-01-103（5.3.3.4-3 BioA[redacted]473）
Assay passing rate	Nine of 10 analytical runs were passed.
Standard curve performance	Cumulative %Bias: −2.0 to 3.0% Cumulative RSD: ≤ 7.0%
QC performance	Cumulative %Bias: −2.7 to 0.5% Cumulative RSD: ≤ 5.7%
Method reproducibility	ISR of 40 samples selected from 392 analyzed plasma samples was performed and 98% of the ISR results had a relative %difference within ±20 %.
Sample storage conditions	All samples were analyzed within 48 days of collection following storage at −60 to −80ºC.
Study No.	TEN-01-104（5.3.3.4-5 BioA[redacted]863）
Assay passing rate	All 8 analytical runs were passed.
Standard curve performance	Cumulative %Bias: −5.8 to 4.7% Cumulative RSD: ≤ 9.0%
QC performance	Cumulative %Bias: −1.1 to 3.3% Cumulative RSD: ≤ 5.7%
Method reproducibility	ISR of 46 samples selected from 445 analyzed plasma samples was performed and 98% of the ISR results had a relative %difference within ±20 %.
Sample storage conditions	All samples were analyzed within the documented stability period of 1251 days stored at −60 to −80ºC.
Study No.	7791-001（5.3.5.1-8）
Assay passing rate	Eleven of 12 analytical runs were passed.
Standard curve performance	Cumulative %Bias: −1.5 to 1.5% Cumulative RSD: ≤ 6.2%
QC performance	Cumulative %Bias: −1.1 to 1.3% Cumulative RSD: ≤ 7.8%
Method reproducibility	ISR of 66 samples selected from 573 analyzed plasma samples was performed and 92.4% of the ISR results had a relative %difference within ±20 %.
Sample storage conditions	All samples were analyzed within the documented stability period of 1251 days stored at −60 to −80ºC.

1.3.3 ヒト血漿中テナパノル及び M1 濃度同時測定

1.3.3.1 分析法 GLY[redacted]（5.3.1.4-7）

方法： 血漿サンプルを除蛋白後に、LC/MS/MS で測定

定量範囲： 0.500～100 ng/mL（テナパノル）、 0.500～500 ng/mL（M1）

選択性／特異性：ブランク血漿においてテナパノル、M1 又は内標準物質の保持時間に夾雑ピークは認められなかった。テナパノル（100 ng/mL）添加ブランク血漿において、M1（並びに、テナパノル及び M1 の内標準物質）の保持時間に夾雑ピークは認められなかった。M1（500 ng/mL）添加ブランク血漿において、テナパノル（及び M1 の内標準物質）の保持時間に夾雑ピークは認められたが、分析に影響がないと判断した。

全血中安定性： 室温及び氷上で 2 時間安定（テナパノル及び M1）

凍結保存安定性：−60～−80ºC で 381 日間安定（テナパノル及び M1）（5.3.1.4-7 LTS）

分析単位間真度及び精度を Table 1.3.3.1-1 に示す。

Table 1.3.3.1-1 ヒト血漿中テナパノル及び M1 濃度測定法の分析単位間真度及び精度

	QC sample				
Tenapanor	0.500 ng/mL	1.50 ng/mL	8.00 ng/mL	50.0 ng/mL	80.0 ng/mL
n	24	24	24	24	24
Mean Observed Concentration (ng/mL)	0.491	1.57	7.97	50.5	80.0
Inter-Run %Bias (%)	−1.8	4.7	−0.4	1.0	0.0
Inter-Run RSD (%)	8.6	4.1	2.4	3.3	4.1
M1	0.500 ng/mL	1.50 ng/mL	24.0 ng/mL	250 ng/mL	400 ng/mL
n	18	18	18	18	18
Mean Observed Concentration (ng/mL)	0.510	1.54	24.9	252	403
Inter-Run %Bias (%)	2.0	2.7	3.8	0.8	0.8
Inter-Run RSD (%)	8.8	4.1	2.2	2.9	1.9

RSD = relative standard deviation.
Source: 5.3.1.4-7 Table 7.8, Table 7.9

臨床試験でのアッセイパフォーマンスを Table 1.3.3.1-2 に示す。

Table 1.3.3.1-2 分析法 GLYCHPP のアッセイパフォーマンス

Study No.	TEN-01-107（5.3.3.3-1 BioA [redacted]722）	
Assay passing rate	All 6 analytical runs were passed.	
Total number of samples analyzed	320	
Standard curve performance	Tenapanor	Cumulative %Bias: −1.6 to 1.5% Cumulative RSD: ≤ 7.7%
	M1	Cumulative %Bias: −1.0 to 1.1% Cumulative RSD: ≤ 5.0%
QC performance	Tenapanor	Cumulative %Bias: 0.4 to 2.0% Cumulative RSD: ≤ 4.4%
	M1	Cumulative %Bias: 2.0 to 4.6% Cumulative RSD: ≤ 2.9%
Method reproducibility	Tenapanor	ISR of 33 analyzed plasma samples was performed. Nine of the 33 results had calculable results and 100% of the nine ISR results had a relative %difference within ±20 %.
	M1	ISR of 32 analyzed plasma samples was performed and 100% of the ISR results had a relative %difference within ±20 %.
Sample storage conditions	All samples were analyzed within 88 days of collection following storage at −60 to −80ºC	
Study No.	TEN-02-108（5.3.3.4-4 BioA [redacted]584）	
Assay passing rate	Eight of 10 analytical runs for KHK7791 and 8 of 11 analytical runs for M1 were passed.	
Total number of samples analyzed	311	
Standard curve performance	Tenapanor	Cumulative %Bias: −1.0 to 2.0% Cumulative RSD: ≤ 6.7%
	M1	Cumulative %Bias: −1.4 to 2.8% Cumulative RSD: ≤ 6.2%
QC performance	Tenapanor	Cumulative %Bias: −2.0 to −0.3% Cumulative RSD: ≤ 4.6%
	M1	Cumulative %Bias: − 2.0 to 0.4 % Cumulative RSD: ≤ 4.4%
Method reproducibility	Tenapanor	All samples analyzed had concentrations of tenapanor below the LLOQ (0.500 ng/mL) and ISR was not performed for tenapanor.
	M1	ISR of 35 analyzed plasma samples was performed for M1 and 94.3% of the ISR results had a relative %difference within ±20 %.
Sample storage conditions	All samples were analyzed within 31 days of collection following storage at −60 to −80ºC.	

1.3.4 ヒト尿中テナパノル濃度測定

1.3.4.1 分析法 A1[redacted]（5.3.1.4-8）

方法： 尿サンプルを希釈後に、LC/MS/MS で測定

定量範囲： 0.500～100 ng/mL

選択性： ブランク尿サンプルにおいてテナパノル又は内標準物質の保持時間に夾雑ピークは認められなかった。

凍結保存安定性：−60 ～ −80ºC で 408 日間安定
分析単位間真度及び精度を Table 1.3.4.1-1 に示す。

Table 1.3.4.1-1　ヒト尿中テナパノル濃度測定法の分析単位間真度及び精度

	QC sample			
	0.500 ng/mL	1.50 ng/mL	12.0 ng/mL	75.0 ng/mL
n	18	18	18	18
Mean Observed Concentration (ng/mL)	0.510	1.54	12.1	76.7
Inter-Run %Bias (%)	2.0	2.7	0.8	2.3
Inter-Run RSD (%)	10.9	5.3	4.3	2.7

RSD = relative standard deviation.
Source: 5.3.1.4-8 Table 7.7

臨床試験でのアッセイパフォーマンスを Table 1.3.4.1-2 に示す。

Table 1.3.4.1-2　分析法 A17HUP のアッセイパフォーマンス

Study No.	D5611C00007（5.3.3.1-3 BioA [redacted]923）
Assay passing rate	All 2 analytical runs were passed.
Total number of samples analyzed	80
Standard curve performance	Cumulative %Bias: −4.2 to 2.0%
QC performance	Cumulative %Bias: −10.7 to −4.2% Cumulative RSD: ≤ 8.6%
Sample storage conditions	−60 to −80ºC

1.3.5　ヒト糞便中ナトリウム濃度測定

1.3.5.1　分析法 [redacted]258（5.3.1.4-10）

方法：　糞便サンプルを硝酸及び塩酸による湿式分解後に、ICP-OES で測定
定量範囲：　0.25～25 µg/mL
選択性：　プールした糞便から分取した 6 サンプルにおいてナトリウム又はイットリウム（内標準）の検出波長に夾雑ピークは認められなかった。
凍結保存安定性：−20ºC で 32 日間安定
分析単位間真度及び精度を Table 1.3.5.1-1 に示す。

Table 1.3.5.1-1　ヒト糞便中ナトリウム濃度測定法の分析単位間真度及び精度

	QC sample			
Sodium	0.195 µg/mL	0.778 µg/mL	10.945 µg/mL	19.945 µg/mL
n	18	18	18	18
Mean Observed Concentration (µg/mL)	0.207	0.801	11.674	21.401
Inter-Run %Bias (%)	6.1	2.9	14.5	11.5
Inter-Run RSD (%)	3.2	5.8	2.9	3.1

臨床試験でのアッセイパフォーマンスを Table 1.3.5.1-2 に示す。

Table 1.3.5.1-2 分析法 EIS-258 のアッセイパフォーマンス

Study No.	RDX5791-102（5.3.3.1-2 BioA [redacted]140[redacted]）	
Assay passing rate	Twenty four of 25 analytical runs were passed for sodium.	
Standard curve performance	Sodium	Cumulative %Bias: −1.8 to 0.0% Cumulative RSD: ≤ 2.8%
QC performance	Sodium	Cumulative %Bias: −8.2 to 1.1%. Cumulative RSD: ≤ 3.0%
Sample storage conditions	−20ºC (nominal)	

1.3.6 ヒト糞便中ナトリウム及びリン濃度測定

1.3.6.1 分析法 [redacted]259（5.3.1.4-9）

方法： 糞便サンプルを硝酸及び塩酸による湿式分解後に、ICP-OES で測定

定量範囲： 0.100～50.0 µg/mL（ナトリウム）、1.00～500 µg/mL（リン）

選択性： プールした糞便から分取した 6 サンプルにおいて分析対象又はイットリウム（内標準）の検出波長に夾雑ピークは認められなかった。

凍結保存安定性：−20ºC で 30 日間安定

分析単位間真度及び精度を Table 1.3.6.1-1 に示す。

Table 1.3.6.1-1 ヒト糞便中ナトリウム及びリン濃度測定法の分析単位間真度及び精度

	QC sample			
Sodium	0.935 µg/mL	2.337 µg/mL	22.34 µg/mL	37.34 µg/mL
n	18	18	18	18
Mean Observed Concentration (µg/mL)	0.9649	2.337	23.95	39.94
Inter-Run %Bias (%)	3.2	0.0	7.2	6.9
Inter-Run RSD (%)	1.6	2.4	2.6	2.5
Phosphorus	4.465 µg/mL	11.16 µg/mL	261.2 µg/mL	361.2 µg/mL
n	18	18	18	18
Mean Observed Concentration (µg/mL)	4.562	11.16	250.9	360.0
Inter-Run %Bias (%)	2.2	0.0	−3.9	−0.3
Inter-Run RSD (%)	1.5	1.2	1.6	1.5

RSD = relative standard deviation.
Source: 5.3.1.4-9 Table 4

臨床試験でのアッセイパフォーマンスを Table 1.3.6.1-2 に示す。

Table 1.3.6.1-2 分析法 EIS-259 のアッセイパフォーマンス

Study No.	D5611C00003（5.3.4.1-1 BioA [redacted]184[redacted]）	
Assay passing rate	All analytical runs (11 runs for sodium and 6 runs for phosphorus) were passed.	
Standard curve performance	Sodium	Cumulative %Bias: − 0.5 to 2.2% Cumulative RSD: ≤ 2.9%
	Phosphorus	Cumulative %Bias: − 2.9 to 1.2% Cumulative RSD: ≤ 4.1%
QC performance	Sodium	Cumulative %Bias: −6.5 to 1.7% Cumulative RSD: ≤ 2.2%
	Phosphorus	Cumulative %Bias: −2.3 to 2.1% Cumulative RSD: ≤ 3.1%
Sample storage conditions	−20ºC (nominal)	
Study No.	D5611C00005（5.3.3.1-1 BioA [redacted]188[redacted]）	
Assay passing rate	All analytical runs (11 runs for sodium and 6 runs for phosphorus) were passed.	
Standard curve performance	Sodium	Cumulative %Bias: −0.5 to 3.9% Cumulative RSD: ≤ 5.8%
	Phosphorus	Cumulative %Bias: −5.8 to 1.0% Cumulative RSD: ≤ 3.2%
QC performance	Sodium	Cumulative %Bias: −3.8 to 1.7% Cumulative RSD: ≤ 2.1%
	Phosphorus	Cumulative %Bias: −0.5 to 8.7% Cumulative RSD: ≤ 3.6%
Sample storage conditions	−20ºC (nominal)	
Study No.	D5611C00006（5.3.4.1-2 BioA [redacted]179[redacted]）	
Assay passing rate	All analytical runs (5 runs for sodium and 2 runs for phosphorus) were passed.	
Standard curve performance	Sodium	Cumulative %Bias: −0.6 to 1.7% Cumulative RSD: ≤ 3.9%
	Phosphorus	Cumulative %Bias: −4.9 to 0.8% Cumulative RSD: ≤ 1.2%
QC performance	Sodium	Cumulative %Bias: −6.4 to 4.0% Cumulative RSD: ≤ 1.3%
	Phosphorus	Cumulative %Bias: −4.3 to −0.4% Cumulative RSD: ≤ 3.3%
Sample storage conditions	−20ºC (nominal)	

1.3.7 ヒト尿中ナトリウム及びリンの測定

RDX5791-102 試験、D5611C00003 試験、D5611C00005 試験及び D5611C00006 試験での尿中のナトリウム及びリンは、臨床検査で取得されたデータを用いた。これらの検査値は米国病理学会（College of American Pathologists、CAP）による認定及び米国の臨床検査室改善法（Clinical Laboratory Improvement Amendments、CLIA）に基づいた認定を受けた測定施設で測定し、各測定施設で標準化された測定方法を用いた。

2 個々の試験結果の要約

2.1 KHK7791 の薬力学に及ぼす食事の影響（D5611C00003、パート A）（5.3.4.1-1）

健康成人を対象として、KHK7791 を 4 日間反復投与したときの薬力学に及ぼす食事の影響を、ランダム化非盲検単施設 3 群 3 期クロスオーバー試験で評価した。下記の 3 通りの用法で食事の影響を検討した。

用法 A（食直前投与）：KHK7791 錠 14 mg（テナパノル塩酸塩として 15 mg）1 日 2 回食直前（朝食／夕食開始 5～10 分前）投与

用法 B（食後投与）：KHK7791 錠 14 mg（テナパノル塩酸塩として 15 mg）1 日 2 回食後（朝食／夕食開始 30 分後）投与

用法 C（空腹時投与）：KHK7791 錠 14 mg（テナパノル塩酸塩として 15 mg）1 日 2 回空腹時（朝：朝食 1 時間前、夜：夕食開始 3 時間後／次の食事（夜食）摂取 1 時間前）投与

KHK7791 を 4 日間反復投与したときの血漿中テナパノル濃度はすべて定量下限（0.500 ng/mL）未満であった。

食直前、食後及び空腹時に KHK7791 を投与したときの糞便中ナトリウム及びリン排泄量の統計解析結果を Table 2.1-1 に示す。

Table 2.1-1 食直前、食後及び空腹時に KHK7791 を投与したときの糞便中ナトリウム及びリン排泄量の統計解析

					Pairwise Comparisons		
Parameter (units)	Trt	N	n	LS Mean (95% CI)	Pair	Difference (90% CI)	p-value
Sodium (mEq/day)	A	18	18	25.9388 (19.4989, 32.3788)	A vs B	8.7767 (3.7295, 13.8240)	0.0060
	B	18	18	17.1621 (10.7221, 23.6021)	B vs C	3.0439 (−2.0034, 8.0911)	0.3147
	C	18	18	14.1182 (7.6783, 20.5582)	A vs C	11.8206 (6.7733, 16.8679)	0.0004
Sodium (g/day)	A	18	18	0.5961 (0.4481, 0.7441)	A vs B	0.2017 (0.0857, 0.3177)	0.0060
	B	18	18	0.3944 (0.2464, 0.5424)	B vs C	0.0699 (−0.0460, 0.1859)	0.3147
	C	18	18	0.3244 (0.1764, 0.4724)	A vs C	0.2716 (0.1557, 0.3876)	0.0004
Phosphorus (mEq/day)	A	18	18	27.2596 (23.9791, 30.5400)	A vs B	1.6462 (−1.1715, 4.4640)	0.3298
	B	18	18	25.6133 (22.3329, 28.8938)	B vs C	3.2638 (0.4461, 6.0815)	0.0585
	C	18	18	22.3495 (19.0691, 25.6300)	A vs C	4.91 (2.0923, 7.7278)	0.0059
Phosphorus (g/day)	A	18	18	0.8442 (0.7426, 0.9458)	A vs B	0.051 (−0.0363, 0.1382)	0.3297
	B	18	18	0.7932 (0.6916, 0.8948)	B vs C	0.1011 (0.0138, 0.1883)	0.0585
	C	18	18	0.6922 (0.5906, 0.7938)	A vs C	0.1521 (0.0648, 0.2393)	0.0059

CI = confidence interval; LS = least squares; Trt = Treatment
Treatment A: KHK7791 (14 mg bid) administered 5 to 10 minutes before start of intake of breakfast and dinner
Treatment B: KHK7791 (14 mg bid) administered 30 minutes after start of intake of breakfast and dinner
Treatment C: KHK7791 (14 mg bid) administered 1 hour before breakfast and 3 hours after start of intake of dinner and 1 hour before next meal consumption
Source: 5.3.4.1-1 Table 11.2.5.1

1 日あたりの糞便中ナトリウム排泄量は、KHK7791 の食後投与（用法 B）又は空腹時投与（用法 C）と比較して、KHK7791 の食直前投与（用法 A）のときの方が有意に高かった。KHK7791 の食後投与（用法 B）及び空腹時投与（用法 C）で比較した場合、糞便中ナトリウム排泄量に有意な差異はなかった。

1 日あたりの糞便中リン排泄量は、KHK7791 の空腹時投与（用法 C）と比較して、KHK7791 の食直前投与（用法 A）のときの方が有意に高かった。KHK7791 の食直前投与（用法 A）及び

食後投与（用法 B）で比較した場合、並びに KHK7791 の食後投与（用法 B）及び空腹時投与（用法 C）で比較した場合、それぞれの用法間で糞便中リン排泄量に有意な差異はなかった。

食直前、食後及び空腹時に KHK7791 を投与したときの尿中ナトリウム及びリン排泄量の統計解析結果を Table 2.1-2 に示す。

Table 2.1-2 食直前、食後及び空腹時に KHK7791 を投与したときの尿中ナトリウム及びリン排泄量の統計解析

					Pairwise Comparisons		
Parameter (units)	Trt	N	n	LS Mean (95% CI)	Pair	Difference (90% CI)	p-value
Sodium (mEq or mmol/day)	A	18	18	127.1 (109.3, 144.9)	A vs B	0.3 (−10.6, 11.2)	0.959
	B	18	18	126.7 (108.9, 144.5)	B vs C	−6.8 (−17.7, 4.1)	0.2999
	C	18	18	133.5 (115.7, 151.3)	A vs C	−6.4 (−17.3, 4.5)	0.3239
Phosphorus (mmol/day)	A	18	18	21.373 (17.795, 24.950)	A vs B	−0.24 (−1.949, 1.468)	0.8131
	B	18	18	21.613 (18.036, 25.191)	B vs C	−3.685 (−5.394, −1.976)	0.0009
	C	18	18	25.298 (21.721, 28.876)	A vs C	−3.926 (−5.634, −2.217)	0.0005
Phosphorus (mg/day)	A	18	18	661.7 (550.94, 772.45)	A vs B	−7.42 (−60.32, 45.47)	0.8136
	B	18	18	669.12 (558.36, 779.88)	B vs C	−114.13 (−167.02, −61.23)	0.0009
	C	18	18	783.25 (672.49, 894.00)	A vs C	−121.55 (−174.44, −68.65)	0.0005

CI = confidence interval; LS = least squares; Trt = Treatment
Treatment A: KHK7791 (14 mg bid) administered 5 to 10 minutes before start of intake of breakfast and dinner
Treatment B: KHK7791 (14 mg bid) administered 30 minutes after start of intake of breakfast and dinner
Treatment C: KHK7791 (14 mg bid) administered 1 hour before breakfast and 3 hours after start of intake of dinner and 1 hour before next meal consumption
Source: 5.3.4.1-1 Table 11.2.6.1

1 日あたりの尿中ナトリウム排泄量は、KHK7791 の食直前投与（用法 A）、食後投与（用法 B）及び空腹時投与（用法 C）で比較した場合、いずれの用法間で有意な差異はなかった。

1 日あたりの尿中リン排泄量は、KHK7791 の空腹時投与（用法 C）と比較して、KHK7791 の食直前投与（用法 A）又は食後投与（用法 B）のときの方が有意に低かった。しかしながら、KHK7791 の食直前投与（用法 A）及び食後投与（用法 B）で比較して場合、用法間で尿中リン排泄量に有意な差異はなかった。

以上より、KHK7791 の食直前、食後及び空腹時投与の用法の中で、KHK7791 を食直前に投与したときに、薬力学指標は最も大きく変動した。

2.2 テナパノルの薬力学に及ぼす制酸剤の影響（D5611C00003、パート B）（5.3.4.1-1）

健康成人を対象として、テナパノルを 4 日間反復投与したときの薬力学に及ぼす胃内 pH の影響を、胃酸分泌抑制薬オメプラゾール（プロトンポンプ阻害薬）を用いて、ランダム化非盲検単施設 2 群 2 期クロスオーバー試験で探索的に評価した。下記の 2 通りの用法で制酸剤の影響を検討した。

用法 D（オメプラゾール非併用）

テナパノル 14 mg 錠 4 錠（総投与量 56 mg）を 1 日 2 回 4 日間食直前（朝食／夕食開始 5～10 分前）投与

用法 E（オメプラゾール併用）

テナパノル 14 mg 錠 4 錠（総投与量 56 mg）を 1 日 2 回 4 日間食直前（朝食／夕食開始 5～10 分前）投与

テナパノル投与期間前：オメプラゾール（20 mg）を 1 日 2 回 5 日間食事（朝食／夕食）1 時間前投与
テナパノル投与期間中：オメプラゾール（20 mg）を 1 日 2 回 4 日間テナパノル投与 1 時間前投与

テナパノルを 4 日間反復投与したときの血漿中テナパノル濃度は、被験者 1 名の 1 時点を除き、すべて定量下限（0.500 ng/mL）未満であった。

オメプラゾール併用及び非併用時にテナパノルを投与したときの 1 日あたりの糞便中ナトリウム及びリン排泄量の統計解析結果を Table 2.2-1 に示す。

Table 2.2-1 オメプラゾール併用及び非併用時にテナパノルを投与したときの糞便中ナトリウム及びリン排泄量の統計解析

Parameter (units)	Trt	N	n	LS mean (95% CI)	Pairwise Comparison		
					Pair	Difference (90% CI)	p-value
Sodium (mEq/day)	D	17	17	39.3478 (26.8353, 51.8603)	D vs E	14.0152 (4.3386, 23.6919)	0.0229
	E	16	16	25.3326 (12.5952, 38.0700)			
Sodium (g/day)	D	17	17	0.9042 (0.6167, 1.1918)	D vs E	0.3221 (0.0997, 0.5444)	0.0229
	E	16	16	0.5821 (0.2894, 0.8749)			
Phosphorus (mEq/day)	D	17	17	36.0452 (27.5782, 44.5121)	D vs E	2.206 (−3.9035, 8.3155)	0.5356
	E	16	16	33.8392 (25.2391, 42.4392)			
Phosphorus (g/day)	D	17	17	1.1163 (0.8541, 1.3786)	D vs E	0.0683 (−0.1209, 0.2575)	0.5356
	E	16	16	1.0480 (0.7816, 1.3144)			

CI = confidence internal; LS = least squares; Trt = treatment.
Treatment D: Tenapanor alone administered before breakfast and dinner
Treatment E: 5-day run-in with omeprazole twice daily followed by tenapanor and omeprazole twice daily before breakfast and dinner
Source: 5.3.4.1-1 Table 11.2.5.2

1 日あたりの糞便中ナトリウム排泄量は、オメプラゾール併用時（用法 E）と比較して、オメプラゾール非併用時（胃内 pH が低い条件）にテナパノルを食直前投与（用法 D）した方が有意に高かった。

1 日あたりの糞便中リン排泄量は、オメプラゾール非併用（用法 D）及び併用（用法 E）時でのテナパノル食直前投与を比較した場合、用法間で有意な差異はなかった。

オメプラゾール併用及び非併用時にテナパノルを投与したときの 1 日あたりの尿中ナトリウム及びリン排泄量の統計解析結果を Table 2.2-2 に示す。

Table 2.2-2 オメプラゾール併用及び非併用時にテナパノルを投与したときの尿中ナトリウム及びリン排泄量の統計解析

Parameter (units)	Trt	N	n	LS mean (95% CI)	Pairwise Comparison		
					Pair	Difference (90% CI)	p-value
Sodium (mEq)	D	17	17	105.10 (85.0, 125.1)	D vs E	−20.6 (−34.5, −6.7)	0.0205
	E	16	16	125.6 (105.3, 146.0)			
Phosphorous (mmol)	D	17	17	19.205 (15.819, 22.591)	D vs E	−0.740 (−2.425, 0.946)	0.4527
	E	16	16	19.944 (16.534, 23.355)			
Phosphorous (mg)	D	17	17	594.53 (489.70, 699.36)	D vs E	−22.91 (−75.03, 29.20)	0.452
	E	16	16	617.44 (511.84, 723.03)			

CI = confidence internal; LS = least squares; Trt = treatment.
Treatment D: Tenapanor alone administered before breakfast and dinner
Treatment E: 5-day run-in with omeprazole twice daily followed by tenapanor and omeprazole twice daily before breakfast and dinner
Source: 5.3.4.1-1 Table 11.2.6.2

1 日あたりの尿中ナトリウム排泄量は、オメプラゾール併用時（用法 E）と比較して、オメプラゾール非併用時にテナパノルを食直前投与（用法 D）したときのほうが有意に低かった。

1 日あたりの尿中リン排泄量は、オメプラゾールを非併用（用法 D）及び併用（用法 E）時でのテナパノル食直前投与を比較した場合、用法間で有意な差異はなかった。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 KHK7791 の薬力学

腸管上皮細胞の管腔側に局在する NHE3 は、消化管管腔側のナトリウムイオンと細胞内プロトンを交換輸送する（林 and 児嶋, 2008）。NHE3 が阻害された場合、消化管管腔からのナトリウムの吸収は阻害され、結果的に、糞便中ナトリウム排泄量が上昇する。KHK7791 を用いた研究で、消化管 NHE3 が阻害されると、細胞内プロトンの蓄積が生じ、上皮細胞内の pH が低下し、この細胞内 pH 低下に伴い、リンの消化管管腔から血液側への細胞間隙での受動拡散が抑制されることが示唆された（King et al., 2018）。したがって、NHE3 が阻害される状況では、ナトリウムと同様に、リンの消化管吸収も阻害され、糞便中リン排泄量が上昇する。一方で、生体にはナトリウム（黒川, 1997）及びリン（辰巳 et al., 2014）の恒常性を維持する機構が備わっており、食塩やリンの摂取量に速やかに応答して、腎尿細管からのナトリウムやリン排泄を調節し、血中リン濃度や細胞外液中ナトリウム濃度を一定に保つようにする。そのために、NHE3 阻害により消化管からのナトリウムやリンの吸収量が低下すると、それらに応答し、尿中へのナトリウム及びリンの排泄量が低下する。また、糞便及び尿中リン排泄量は、従来の高リン血症治療薬であるリン吸着薬の臨床試験でも薬力学の評価指標として使用されてきた（ホス ノールチュアブル錠 インタビューフォーム, 2020; リオナ錠インタビューフォーム, 2022; キックリンカプセルインタビューフォーム, 2022; フォスブロック錠インタビューフォーム, 2020; レナジェル錠インタビューフォーム, 2020）。したがって、糞便及び尿中のナトリウム及びリン排泄量は、KHK7791 の食事の影響試験（5.3.4.1-1）での薬力学の評価指標として用いられた。

3.1.1 KHK7791 の食事の影響

食事の影響試験（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く、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かった。

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。

4 付録

図表は本文中に組み入れた。

KHK7791

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.2　臨床薬理試験

協和キリン株式会社

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
BCRP	Breast cancer resistance protein（乳癌耐性タンパク質）
bid	bis in die（1 日 2 回）
BMI	Body mass index
BSFS	Bristol Stool Form Scale（ブリストル便性状スケール）
CDER	Center for Drug Evaluation and Research（医薬品評価研究センター）
CKD	Chronic kidney disease（慢性腎臓病）
CYP	Cytochrome P450（チトクローム P450）
ECG	Electrocardiogram（心電図）
FDA	U.S. Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
FMO	Flavin-containing monooxygenase（フラビン含有モ　オキシゲナーゼ）
HD	Hemodialysis（血液透析）
ICH	International Council for Harmonisation（医薬品規制調和国際会議）
LC/MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry（液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析）
LC-RAM	Liquid chromatography combined with radioactivity monitoring
LLOQ	Lower limit of quantification（定量下限）
MATE	Multidrug and toxin extrusion transporter（多剤／毒素排出輸送体）
NHE	Na^+/H^+ exchanger（ナトリウムイオン／プロトン交換輸送体）
OAT	Organic anion transporter（有機アニオントランスポーター）
OATP	Organic anion transporting polypeptide（有機アニオン輸送ポリペプチド）
OCT	Organic cation transporter（有機カチオントランスポーター）
P_{app}	Apparent permeability（見かけの膜透過係数）
PD	Pharmacodynamics（薬力学）、薬力学的指標（糞便／尿中のナトリウム／リン排泄量）、KHK7791 の薬力学的作用（糞便中ナトリウム／リン排泄量の上昇作用、又は尿中ナトリウム／リン排泄量の低下作用）
PEPT1	Peptide transporter 1（ペプチドトランスポーター1）
P-gp	P-glycoprotein（P-糖タンパク質）
PK	Pharmacokinetic(s)（薬物動態）
qd	quaque die（1 日 1 回)
tid	ter in die（1 日 3 回）

用語の定義

用語	定義
AUC	血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{0-t}	投与後 t 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
Caco-2	ヒト結腸癌由来細胞株
CHO	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CI	信頼区間
CL/F	見かけの全身クリアランス
CL_R	腎クリアランス
C_{max}	最高血漿中薬物濃度
CV	変動係数
df	自由度
ΔHR	薬剤投与後とベースラインの HR の変化量
ΔΔHR	実薬群の ΔHR をプラセボ群の ΔHR で補正した値

用語	定義
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
E_{max}	in vitro での最大誘導能
EC_{50}	in vitro での最大誘導能に対する 50%効果濃度
F2	ベースラインに対して 2 倍の誘導を示す濃度
F_a	消化管吸収率
F_g	消化管代謝回避率
$f_{u,p}$	血漿中非結合型分率
Geometric (mean)	幾何（平均）
HEK293	ヒト胎児腎臓細胞由来細胞株
HepaRG	ヒト肝腫瘍由来細胞株
HR	心拍数
IC_{50}	in vitro での 50%阻害濃度
I_{gut}	消化管管腔内阻害薬濃度
$I_{max,u}$	阻害薬の全身循環血（漿）中非結合型の最高濃度
k_a	吸収速度定数
k_{el}	消失速度定数
K_i	阻害定数
LS mean	最小二乗平均
M1	代謝物 M1、化合物名 AZ13792925
MDCK	イヌ腎臓尿細管上皮細胞由来細胞株
MR	代謝比（M1 に対するテナパノルの AUC 又は C_{max} の比）
P	確率
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
R_B	血液-血漿中濃度比
SE	標準誤差
SD	標準偏差
$t_{1/2}$	血漿中消失半減期
t_{max}	最高血漿中薬物濃度到達時間
V_z/F	消失相における見かけの分布容積

目次

略号及び用語の定義一覧 2
2.7.2 臨床薬理試験 10
1 背景及び概観 10
1.1 ヒト生体試料等を用いた試験 10
1.2 臨床薬理試験及び薬物動態評価試験 11
1.2.1 臨床薬物相互作用試験の実施判断 12
1.2.1.1 薬物代謝酵素によるテナパノルの代謝 13
1.2.1.2 薬物トランスポーターによる輸送 13
1.2.1.3 薬物代謝酵素に対する阻害及び誘導 13
1.2.1.4 薬物トランスポーターに対する阻害 15
1.2.1.5 リン吸着薬との相互作用 16
1.2.1.6 臨床試験の実施判断 17
2 個々の試験結果の要約 17
2.1 ヒト生体試料等を用いた試験 17
2.2 健康成人を対象とした臨床薬理試験 18
2.2.1 日本人及び白人の健康成人を対象とした第 I 相試験（試験番号：D5611C00005）（5.3.3.1-1） 18
2.2.1.1 薬物動態評価 19
2.2.1.2 薬力学評価 23
2.2.1.3 QT/QTc 間隔に関する評価 24
2.2.2 KHK7791 の薬力学に及ぼす用法・用量の影響評価（試験番号：RDX5791-102）（5.3.3.1-2） 29
2.2.3 KHK7791 の吸収、分布、代謝及び排泄を評価する放射標識化合物を用いたマスバランス試験（試験番号：D5611C00007）（5.3.3.1-3） 31
2.3 内因性要因を検討した臨床薬理試験 38
2.3.1 KHK7791 の薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響（試験番号：TEN-01-107）（5.3.3.3-1） 38
2.4 外因性要因を検討した臨床薬理試験 41
2.4.1 ミダゾラム及びセファドロキシルとの薬物相互作用（試験番号：TEN-01-103）（5.3.3.4-3） 41
2.4.2 ミダゾラムとの薬物相互作用（試験番号：D5613C00003）（5.3.3.4-1） 45
2.4.3 セファドロキシルとの薬物相互作用（試験番号：D5613C00004）（5.3.3.4-2） 48
2.4.4 エナラプリル、ジゴキシン及びワルファリンとの薬物相互作用（試験番号：TEN-02-108）（5.3.3.4-4） 49
2.4.5 イトラコナゾールとの薬物相互作用（試験番号：TEN-01-104）（5.3.3.4-5） 55
2.5 健康成人を対象とした薬力学試験 59
2.5.1 炭酸セベラマーとの薬物相互作用（試験番号：D5611C00006）（5.3.4.1-2） 59
3 全試験を通しての結果の比較と解析 60

3.1 KHK7791 の薬力学 60
3.1.1 用法の妥当性 61
3.2 KHK7791 の薬物動態 61
3.3 内因性要因 62
3.3.1 人種 62
3.3.2 肝機能 62
3.3.3 腎機能 62
3.3.3.1 血漿中テナパノル濃度 62
3.3.3.2 血漿中 M1 濃度 62
3.4 外因性要因 64
3.4.1 食事の影響 64
3.4.2 KHK7791 が受ける薬物相互作用 64
3.4.2.1 CYP3A 阻害薬 64
3.4.2.2 リン吸着薬 64
3.4.3 KHK7791 が及ぼす薬物相互作用 65
3.4.3.1 OATP2B1 基質薬 65
3.4.3.2 CYP3A 基質薬 65
3.4.3.3 PEPT1 基質薬 65
3.4.3.4 CYP2C9 基質薬及び P-gp 基質薬 65
3.5 QT/QTc 間隔に対する作用 65
4 付録 66

表

Table 1.1-1 ヒト生体試料を用いた試験の一覧 10
Table 1.2-1 臨床薬理試験及び薬物動態評価試験の一覧 11
Table 1.2.1-1 薬物相互作用リスク評価で用いたテナパノル及び M1 の物理化学的及び PK パラメータ 13
Table 1.2.1.3-1 テナパノル及び M1 の CYP3A に対する可逆的阻害の $R_{1,gut}$ 値 14
Table 1.2.1.3-2 テナパノル及び M1 の各 CYP 分子種に対する可逆的阻害の R_1 値 14
Table 1.2.1.3-3 テナパノル及び M1 の各 CYP 分子種に対する誘導能の R_3 値 15
Table 1.2.1.4-1 テナパノル及び M1 の P-gp 及び BCRP に対する阻害の I_{gut}/IC_{50} 値 15
Table 1.2.1.4-2 テナパノル及び M1 の OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害の R 値 16
Table 1.2.1.4-3 M1 の OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対する阻害の（$1 + I_{max,u}/IC_{50}$）値 16
Table 2.2.1-1 M1 の PK パラメータ 22
Table 2.2.1-2 KHK7791 投与後の糞便中ナトリウムとリン排泄量 23
Table 2.2.1-3 KHK7791 投与後の尿中ナトリウムとリン排泄量 23
Table 2.2.1-4 ΔQTcF 延長に関する曝露-反応解析（反復投与 コホート 2～6） 26
Table 2.2.1-5 最高血漿中 M1 濃度（幾何平均値）における ΔΔQTcF 推定値（反復投与 コホート 2～6） 27
Table 2.2.1-6 最高血漿中 M1 濃度（幾何平均値）における ΔΔQTcF 推定値（反復投与 コホート 2～5） 28
Table 2.2.1-7 最高血漿中 M1 濃度（幾何平均値）における ΔΔQTcF 推定値（単回投与 コホート 1 + 反復投与 コホート 2～5） 29
Table 2.2.3-1 ^{14}C-KHK7791 を単回経口投与（15.2 mg）したときの血漿及び血液中放射能の PK パラメータ 33
Table 2.2.3-2 尿及び糞便中の回収された累積放射能の概要 34
Table 2.2.3-3 ^{14}C-KHK7791（15.2 mg）を単回経口投与したときの尿、糞便及び血漿中テナパノル及び代謝物の定量的組成 36
Table 2.3.1-1 正常な肝機能及び中等度肝機能障害を有する被験者に KHK7791 を 100 mg 単回経口投与したときのテナパノルの PK パラメータ 38
Table 2.3.1-2 正常な肝機能及び肝機能障害を有する被験者に KHK7791 を 100 mg 単回経口投与したときの M1 の PK パラメータ 40
Table 2.3.1-3 正常な肝機能及び肝機能障害を有する被験者に KHK7791 を 100 mg 経口投与したときの M1 の PK パラメータの統計解析 40
Table 2.4.1-1 KHK7791 非併用及び併用によるセファドロキシルの PK パラメータの統計解析 42
Table 2.4.1-2 KHK7791 非併用及び併用時にミダゾラムを投与したときのミダゾラム、1'-ヒドロキシミダゾラム及び 4-ヒドロキシミダゾラムの PK パラメータの統計解析 44
Table 2.4.1-3 セファドロキシル及びミダゾラム併用時に KHK7791 を経口投与したときの M1 の PK パラメータ 45

Table 2.4.2-1 KHK7791 非併用及び併用時にミダゾラムを経口投与したときのミダゾラム、1'-ヒドロキシミダゾラム及び 4-ヒドロキシミダゾラムの PK パラメータの統計解析 47
Table 2.4.3-1 KHK7791 非併用及び併用時のセファドロキシルの PK パラメータの統計解析 49
Table 2.4.4-1 KHK7791 非併用及び併用におけるエナラプリルの PK パラメータの統計解析 50
Table 2.4.4-2 KHK7791 非併用及び併用におけるエナラプリラトの PK パラメータの統計解析 51
Table 2.4.4-3 KHK7791 非併用及び併用におけるジゴキシンの PK パラメータの統計解析 52
Table 2.4.4-4 KHK7791 非併用及び併用における *R*-ワルファリンの PK パラメータの統計解析 53
Table 2.4.4-5 KHK7791 非併用及び併用における *S*-ワルファリンの PK パラメータの統計解析 54
Table 2.4.5-1 イトラコナゾール併用及び非併用時のテナパノルの PK パラメータ 56
Table 2.4.5-2 イトラコナゾール併用及び非併用時の M1 の PK パラメータ 58
Table 2.4.5-3 イトラコナゾール併用及び非併用時の M1 の PK パラメータの統計解析 58
Table 2.5.1-1 KHK7791 と炭酸セベラマーの併用投与後の糞便中ナトリウム排泄量の統計解析 60
Table 2.5.1-2 KHK7791 と炭酸セベラマーの併用投与後の糞便中リン排泄量 60
Table 3.3.3-1 血液透析施行中の高リン血症患者に KHK7791 を投与したときの血漿中 M1 濃度（国内第 II 相臨床試験、7791-001 試験） 63
Table 3.3.3-2 日本人の健康成人に KHK7791 を 7 日間反復投与したときの血漿中 M1 濃度（第 I 相臨床試験、D5611C00005 試験） 63
Table 3.3.3-3 血液透析及び腹膜透析施行中の末期腎不全患者に KHK7791 を投与したときの血漿中 M1 濃度（海外第 III 相臨床試験、TEN-02-301 試験） 64

図

Figure 2.2.1-1 日本人に KHK7791 を初回投与後の血漿中 M1 濃度推移（平均値±標準偏差） 19
Figure 2.2.1-2 日本人に KHK7791 を 1 日 2 回反復投与での 7 日目（朝投与後）の血漿中 M1 濃度推移（平均値±標準偏差） 20
Figure 2.2.1-3 日本人及び白人に KHK7791 を 1 日 2 回反復投与での 1 日目及び 7 日目（朝投与後）の血漿中 M1 濃度推移（平均値±標準偏差） 20
Figure 2.2.1-4 KHK7791 を 168 mg 単回投与後の ΔΔQTcF（LS mean 及び 90% CI）（日本人、コホート 1） 24
Figure 2.2.1-5 KHK7791 を反復投与後の ΔΔQTcF（LS mean 及び 90% CI）（日本人、コホート 2～5） 25
Figure 2.2.1-6 KHK7791 を反復投与後の ΔΔQTcF（LS mean 及び 90% CI）（白人、コホート 6） 25
Figure 2.2.1-7 被験者毎の血漿中 M1 濃度及び ΔΔQTcF 値（反復投与 コホート 2～6） 27
Figure 2.2.1-8 最高血漿中 M1 濃度（幾何平均値）における ΔΔQTcF の推定平均値（90% CI）（反復投与 コホート 2～6） 28
Figure 2.2.2-1 KHK7791 の各用法及び用量での 24 時間尿中ナトリウム排泄量推移（平均値） 30
Figure 2.2.2-2 KHK7791 の各用法及び用量での 24 時間糞便中ナトリウム排泄量推移（平均値） 30
Figure 2.2.3-1 マスバランス試験での ^{14}C-KHK7791 を単回経口投与（15.2 mg）したときの血漿及び血液中放射能濃度推移（平均値） 32
Figure 2.2.3-2 総放射能の平均（標準偏差）の累積回収率 34
Figure 2.2.3-3 ^{14}C-KHK7791（15.2 mg）を経口投与したときの血漿、尿及び糞便をプールした試料のラジオクロマトグラム 35
Figure 2.2.3-4 ヒトにおけるテナパノルの推定代謝経路 37
Figure 2.3.1-1 正常な肝機能及び中等度肝機能障害を有する被験者に KHK7791 を 100 mg 単回経口投与したときの血漿中 M1 濃度推移（平均値+標準偏差） 39
Figure 2.4.1-1 KHK7791 非併用及び併用時の血漿中セファドロキシル濃度の時間推移（平均値±標準偏差） 41
Figure 2.4.1-2 KHK7791 非併用及び併用時の血漿中ミダゾラム濃度推移（平均値±標準偏差） 42
Figure 2.4.1-3 KHK7791 非併用及び併用時にミダゾラムを投与したときの血漿中 1'-ヒドロキシミダゾラム濃度推移（平均値±標準偏差） 43
Figure 2.4.1-4 KHK7791 非併用及び併用時にミダゾラムを投与したときの血漿中 4-ヒドロキシミダゾラム濃度推移（平均値±標準偏差） 43
Figure 2.4.2-1 KHK7791 非併用及び併用時の血漿中ミダゾラム濃度推移（幾何平均値±標準偏差） 46

Figure 2.4.2-2 KHK7791 非併用及び併用時にミダゾラムを経口投与したときの血漿中 1'-ヒドロキシミダゾラム濃度推移（幾何平均値±標準偏差）.....46
Figure 2.4.2-3 KHK7791 非併用及び併用時にミダゾラムを経口投与したときの血漿中 4-ヒドロキシミダゾラム濃度推移（幾何平均値±標準偏差）.....47
Figure 2.4.3-1 KHK7791 非併用及び併用時の血漿中セファドロキシル濃度推移（幾何平均値±標準偏差）.....48
Figure 2.4.4-1 KHK7791 非併用及び併用時の血漿中エナラプリル濃度推移（平均値±標準偏差）.....50
Figure 2.4.4-2 KHK7791 非併用及び併用時にエナラプリルを経口投与したときの血漿中エナラプリラト濃度推移（平均値±標準偏差）.....51
Figure 2.4.4-3 KHK7791 非併用及び併用時の血漿中ジゴキシン濃度推移（平均値±標準偏差）.....52
Figure 2.4.4-4 KHK7791 非併用及び併用時にワルファリンを投与したときの血漿中 *R*-ワルファリン濃度推移（平均値±標準偏差）.....53
Figure 2.4.4-5 KHK7791 非併用及び併用時にワルファリンを投与したときの血漿中 *S*-ワルファリン濃度推移（平均値±標準偏差）.....54
Figure 2.4.4-6 KHK7791（30 mg）1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中 M1 のトラフ濃度（平均値±標準偏差）.....55
Figure 2.4.5-1 イトラコナゾール併用及び非併用時の血漿中 M1 濃度推移（平均値±標準偏差）.....57

2.7.2 臨床薬理試験

1 背景及び概観

1.1 ヒト生体試料等を用いた試験

KHK7791 の非臨床薬物動態試験（モジュール 2.6.4）のうち、ヒト由来試料、薬物代謝酵素又は薬物トランスポーター発現系等を用いて実施した吸収、分布、代謝及び薬物相互作用に関する試験の一覧を Table 1.1-1 に示す。KHK7791 のフリー体のテナパノルの他に、KHK7791 のヒト血漿中主要代謝物として検出された M1 についても評価した。

Table 1.1-1 ヒト生体試料を用いた試験の一覧

	試験の種類	試験系	評価対象	資料番号
吸収	単層膜透過性	MDCK 細胞	テナパノル	4.2.2.2-1
分布	血漿中蛋白結合	ヒト血漿	テナパノル	4.2.2.3-1
				4.2.2.3-2
			M1	4.2.2.3-3
	ヒト血球移行性	ヒト血液	M1	4.2.2.3-5
代謝	代謝安定性、代謝物	ヒト肝ミクロソーム	テナパノル	4.2.2.4-2
	代謝安定性	ヒト肝ミクロソーム	M1	4.2.2.4-8
		ヒト肝ミクロソーム、ヒト小腸ミクロソーム	テナパノル	4.2.2.4-6
	代謝 CYP 分子種	ヒト組換え CYP 分子種（大腸菌）	テナパノル	4.2.2.4-4
	代謝酵素分子種	ヒト肝ミクロソーム	テナパノル	4.2.2.4-5
薬物動態学的薬物相互作用	リン吸着薬との相互作用	人工腸液	テナパノル	4.2.2.6-15
		人工腸液	テナパノル	4.2.2.6-16
	CYP 代謝阻害	ヒト肝ミクロソーム	テナパノル	4.2.2.4-10
				4.2.2.4-11
				4.2.2.4-12
			M1	4.2.2.4-14
				4.2.2.4-15
				4.2.2.4-16
	CYP 誘導	HepaRG 細胞	テナパノル	4.2.2.4-9
		ヒト凍結肝細胞	M1	4.2.2.4-13
	P-gp による輸送	P-gp 発現 MDCKII 細胞	テナパノル	4.2.2.6-2
			M1	4.2.2.6-5
	BCRP による輸送	Caco-2 細胞	テナパノル	4.2.2.6-1
			M1	4.2.2.6-4
	トランスポーターによる輸送	OATP1B1、OATP1B3 発現 HEK293 細胞	テナパノル	4.2.2.6-3
		OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K 発現 HEK293 細胞	M1	4.2.2.6-6
	P-gp 輸送阻害	P-gp 発現 MDCKII 細胞	テナパノル	4.2.2.6-8
			M1	4.2.2.6-12
	BCRP 輸送阻害	BCRP 発現 MDCK 細胞	テナパノル	4.2.2.6-7
		Caco-2 細胞	M1	4.2.2.6-11
	トランスポーター輸送阻害	OATP1B1、OATP1B3 発現 HEK293 細胞	テナパノル	4.2.2.6-9
		PEPT1 発現 CHO 細胞、OATP2B1 発現 HEK293 細胞	テナパノル	4.2.2.6-10
		OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B3、MATE1、MATE2-K 発現 HEK293 細胞	M1	4.2.2.6-13
		OATP1B1 発現 HEK293 細胞	M1	4.2.2.6-14

1.2 臨床薬理試験及び薬物動態評価試験

KHK7791 の臨床薬理試験及び薬物動態評価試験の一覧を Table 1.2-1 に示す。これらの試験では、健康成人及び肝機能障害患者に KHK7791 を単回又は反復投与したときの薬物動態及び薬力学を評価した。また、透析施行中の高リン血症患者での KHK7791 の薬物動態評価として血漿中 M1 濃度を測定した。

Table 1.2-1 臨床薬理試験及び薬物動態評価試験の一覧

試験番号 実施国	試験デザイン・用法用量・登録被験者数	資料番号
RDX5791-102 米国	KHK7791 を異なる用量及び投与頻度で反復投与したときの安全性・忍容性・PD を評価する第 I 相単施設ランダム化二重盲検プラセボ対照試験 7 日間経口投与 KHK7791 カプセル：28 mg bid（56 mg/day）、28 mg tid（84 mg/day）、56 mg bid（112 mg/day）、14 mg bid（28 mg/day）、28 mg qd（28 mg/day）、用量漸増 bid（28、56 又は 84 mg/day）、28 mg bid（56 mg/day）+サイリウム併用 健康成人／KHK7791（各コホート）：12 名、プラセボ（各コホート）：3 名	5.3.3.1-2
D5611C00005 米国	KHK7791 を日本人に単回又は 1 日 2 回反復投与したときの安全性・忍容性・PK・PD を評価する、白人のコホートを含む、第 I 相単施設ランダム化二重盲検プラセボ対照試験 コホート 1：KHK7791 カプセル 168 mg 単回投与 コホート 2～5：KHK7791 カプセル 14、28、56、84 mg bid 7 日間反復投与 コホート 6：コホート 2～5 で設定した最大耐用量の bid 7 日間反復投与 健康成人／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）	5.3.3.1-1
D5611C00006 米国	KHK7791 の PD に及ぼすセベラマー炭酸塩（Renvela®）の影響を評価する第 I 相単施設ランダム化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験 各期 4 日間（2 期）反復投与 KHK7791 錠 14 mg bid+セベラマー 800 mg tid 併用 KHK7791 錠 14 mg bid 単独 健康成人／16 名	5.3.4.1-2
D5611C00007 英国	^{14}C-KHK7791 を単回経口投与したときの吸収・分布・代謝・排泄を評価する第 I 相単施設非盲検試験 ^{14}C-KHK7791（経口液） 15.2 mg（11.1 MBq）単回投与 健康成人男性／8 名	5.3.3.1-3
D5613C00003 米国	KHK7791 反復経口投与がミダゾラムの PK に及ぼす影響を評価する第 I 相投与順序固定非盲検試験 ミダゾラム 7.5 mg 単回単独投与（Day 1）→KHK7791 錠 14 mg bid 反復投与（Day 2～15）→ミダゾラム 7.5 mg 単回併用投与（Day 15） 健康成人／28 名	5.3.3.4-1
D5613C00004 米国	KHK7791 経口反復投与が経口セファドロキシルの PK に及ぼす影響を評価する第 I 相単施設ランダム化 2 群 2 期クロスオーバー非盲検試験 セファドロキシル 500 mg 単回単独投与（Day 1） KHK7791 錠 14 mg bid 4 日間反復投与（Day 1～4）→KHK7791 錠 14 mg＋セファドロキシル 500 mg 単回併用投与（Day 5） 健康成人／28 名	5.3.3.4-2
TEN-01-103 米国	KHK7791 反復投与がセファドロキシル及びミダゾラムの PK に及ぼす影響を評価する第 I 相単施設投与順序固定非盲検試験 セファドロキル 500 mg 単回単独投与（Day 1）→ミダゾラム 7.5 mg 単回単独投与（Day 2）→KHK7791 錠 50 mg bid 14 日間投与（Day 3～16）→セファドロキル 500 mg 単回併用投与（Day 15）→ミダゾラム 7.5 mg 単回併用投与（Day 16） 健康成人／28 名	5.3.3.4-3
TEN-01-104 米国	KHK7791 の PK に及ぼすイトラコナゾール経口反復投与の影響を評価する第 I 相単施設投与順序固定非盲検試験 KHK7791 錠 50 mg 単回単独投与（Day 1）→イトラコナゾール 200 mg bid 投与（Day 3）→イトラコナゾール 200 mg qd 反復投与（Day 4～7）→KHK7791 錠 50 mg 単回併用投与（Day 6） 健康成人／14 名	5.3.3.4-5

Table 1.2-1 臨床薬理試験及び薬物動態評価試験の一覧 (Continued)

試験番号 実施国	試験デザイン・用法用量・登録被験者数	資料番号
TEN-02-108 米国	KHK7791 反復投与がエナラプリル、ジゴキシン及びワルファリンの PK に及ぼす影響を評価する第 I 相単施設非盲検クロスオーバー複数コホート投与順序固定試験 コホート 1： エナラプリル 20 mg 単回単独投与（Day 1）→ジゴキシン 0.25 mg 単回単独投与（Day 5）→KHK7791 錠 30 mg bid 11 日間投与（Day 18～28）→エナラプリル 20 mg 単回併用投与（Day 22）→ジゴキシン 0.25 mg 単回併用投与（Day 26） コホート 2： ワルファリン 10 mg 単回単独投与（Day 1）→KHK7791 錠 30 mg bid 11 日間投与（Day 18～28）→ワルファリン 10 mg 単回併用投与（Day 22） 健康成人／コホート 1：25 名、コホート 2：14 名	5.3.3.4-4
TEN-01-107 米国	KHK7791 単回投与の PK に及ぼす肝機能障害の影響を評価する第 I 相非盲検試験 KHK7791 錠 100 mg 単回投与 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	5.3.3.3-1
7791-001 日本	血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした KHK7791 の第 II 相二重盲検ランダム化プラセボ対照用量設定試験 KHK7791（5、10、30 mg、又は 30 mg 漸減*）及びプラセボを 1 日 2 回、原則として朝食及び夕食の食直前に、6 週間（43 日間）投与 KHK7791 5 mg 群：42 名、10 mg 群：41 名、30 mg 群：42 名、30 mg 漸減群：41 名、プラセボ群：41 名 *30 mg 漸減：用量を調整する場合、30→20→10→5 mg の順に減量	5.3.5.1-1
TEN-02-301 米国	血液透析及び腹膜透析施行中の末期腎不全患者を対象とした高リン血症治療としての KHK7791 の安全性及び有効性を評価する 12 週間のプラセボ対照ランダム化休薬及びそれに続く非盲検長期安全性延長投与を伴う 26 週間の第 III 相非盲検試験 KHK7791 30 mg（開始投与量）から血清リン濃度及び消化器症状の忍容性に基づき増量又は減量を可とし、10 mg、20 mg 又は 30 mg を 1 日 2 回 26 週間投与 KHK7791 群：419 名、実薬対照（炭酸セベラマー）群：137 名	5.3.5.1-7

1.2.1 臨床薬物相互作用試験の実施判断

米国の薬物相互作用ガイダンス（2017 年 10 月 CDER of FDA「In Vitro Metabolism- and Transporter-Mediated Drug-Drug Interaction Studies」）に従って、臨床薬物相互作用試験の実施要否を共同開発先である Aldelyx 社によって判断された（5.3.2.2-1）。本項では、本邦の薬物相互作用ガイドライン（平成 30 年 7 月 23 日薬生薬審発 0723 第 6 号「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」）を参照し、上記の実施判断に問題無いことを申請者は確認した。

薬物相互作用の可能性を検討するために、カットオフ基準による評価を行った。その評価で用いたテナパノル及び M1 の物理化学的パラメータ及び PK パラメータを Table 1.2.1-1 に示す。血漿中テナパノル濃度は、ほぼすべての検体において定量下限（0.5 ng/mL）未満であったが、低濃度ながら、その定量下限を一過的に上回ることがあるため、その C_{max} は 1 ng/mL（0.000873 µmol/L）と保守的に高く見積もった。血漿中 M1 濃度は、血液透析（HD）施行中の末期腎不全患者に KHK7791 45 mg 1 日 2 回投与したときの定常状態での M1 の C_{max} である 20.9 ng/mL（0.0585 µmol/L）（D5611C00001 試験）を計算に用いた。また、KHK7791 の用法及び用量は、テナパノルとして 50 mg を 1 日 2 回経口投与（100 mg/day = 87.3 µmol/day）を想定し、KHK7791 の消化管吸収率を保守的に 0.5 と見積もった。M1 に関するリスク評価においては、消化管管腔内又は消化管吸収直後の門脈内で 1 分子のテナパノルから 1 分子の M1 が生成

することを仮定した。また、阻害定数（K_i）はIC_{50}/2 として用いた。生理学的な肝血流量は 1.5 L/min とした。

Table 1.2.1-1 薬物相互作用リスク評価で用いたテナパノル及び M1 の物理化学的及び PK パラメータ

	テナパノル	M1
分子量	1145.04	357.25
血漿中非結合率（$f_{u,p}$）	1.3%	3.27%
投与量（Dose）	87.3 µmol/day	87.3 µmol/day[a]
消化管吸収率（$F_a \times F_g$）	0.5	0.5
吸収速度定数（k_a）	0.1 min^{-1}	0.1 min^{-1}
最高循環血漿中濃度（C_{max} or I_{max}）	0.000873 µmol/L	0.0585 µmol /L
血液-血漿中濃度比（R_B）	1	5

a：テナパノル 50 mg を 1 日 2 回経口投与（100 mg/day = 87.3 µmol/day）を想定し、1 分子のテナパノルから 1 分子の M1 が生成することを仮定

1.2.1.1 薬物代謝酵素によるテナパノルの代謝

in vitro での薬物代謝酵素によるテナパノルの代謝試験の結果概要を 2.6.4-5.4 項に示した。テナパノルはヒト肝ミクロソーム中で CYP により代謝されると考えられた。テナパノルを各 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。テナパノルから M1 生成への寄与も CYP3A4 及び CYP3A5 が最も大きかった。

1.2.1.2 薬物トランスポーターによる輸送

in vitro での薬物トランスポーターによるテナパノル及び M1 の輸送試験の結果概要を 2.6.4-7.1 項に示した。

P-gp 発現 MDCKII 細胞において、テナパノルの P-gp による輸送は認められなかった。Caco-2 細胞単層膜において、テナパノルの BCRP による輸送は認められなかった。OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞において、テナパノルの OATP1B1 及び OATP1B3 による輸送は認められなかった。

P-gp 発現 MDCKII 細胞において、M1 の P-gp による輸送は弱いながらも認められた。Caco-2 細胞単層膜において、M1 の BCRP による輸送は認められなかった。OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞において、M1 の OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K による輸送は認められなかった。

1.2.1.3 薬物代謝酵素に対する阻害及び誘導

in vitro でのテナパノル及び M1 の CYP 代謝に対する阻害及び誘導試験の結果概要を 2.6.4-5.8 項に示した。

ヒト肝ミクロソームを用いて、主要な CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A）による代謝に対するテナパノル及び M1 の可逆的阻害作用を検討した。肝臓での各 CYP 代謝に対する可逆的阻害の R_1 値及び消化管での CYP3A 代謝に対する $R_{1,gut}$ 値を、下式より計算した。

$$R_1 = 1 + \frac{I_{max,u}}{K_i}$$

$$R_{1,gut} = 1 + \frac{I_{gut}}{K_i}$$

$I_{max,u}$: Maximum unbound concentration of inhibitor in the systemic circulation.
I_{gut}: Maximum concentration of inhibitor in the gastrointestinal tract.
K_i: Inhibition constant; Since the substrate concentration was close to K_m value, a K_i value was calculated by dividing IC_{50} by 2.

テナパノル及びM1の$R_{1,gut}$値及びR_1値をそれぞれTable 1.2.1.3-1及びTable 1.2.1.3-2に示す。

Table 1.2.1.3-1 テナパノル及びM1のCYP3Aに対する可逆的阻害の$R_{1,gut}$値

CYP isoform	Cutoff criteria	Tenapanor		M1	
		IC_{50} (μmol/L)	$R_{1,gut}$	IC_{50} (μmol/L)	$R_{1,gut}$
CYP3A (midazolam)	$R_{1,gut} \geq 11$	0.402	1739	0.0813	8595
CYP3A (nifedipine)		0.68	1028	0.110	6353

Source：5.3.2.2-1 Table 4

Table 1.2.1.3-2 テナパノル及びM1の各CYP分子種に対する可逆的阻害のR_1値

CYP isoform	Cutoff criteria	Tenapanor		M1	
		IC_{50} (μmol/L)	R_1	IC_{50} (μmol/L)	R_1
CYP1A2	$R_1 \geq 1.02$	NI	NC	NI	NC
CYP2A6		NT	NT	NI	NC
CYP2B6		15.4	1.000001	>30	< 1.0001
CYP2C8		10.4	1.000002	NI	NC
CYP2C9		14.2	1.000002	NI	NC
CYP2C19		>30	< 1.0000008	> 30	< 1.0001
CYP2D6		3.26	1.000007	1.95	1.002
CYP2E1		NT	NT	NI	NC
CYP3A (midazolam)		0.402	1.000056	0.0813	1.047
CYP3A (nifedipine)		0.68	1.000033	0.110	1.035

NI, No inhibition; NC, Not calculated; NT, Not tested.
Source：5.3.2.2-1 Table 4

テナパノルのCYP3A代謝に対する可逆的阻害の$R_{1,gut}$は11を超えており、テナパノルの消化管CYP3A代謝阻害による薬物相互作用の可能性が示唆された。M1のCYP3A代謝に対する可逆的阻害のR_1は1.02以上であり、M1の肝臓CYP3A代謝の可逆的阻害による薬物相互作用の可能性が示唆された。その他に関してテナパノル及びM1のCYP代謝に対する可逆的阻害のR_1はいずれも1.02未満であり、テナパノル及びM1のCYP3A以外の肝臓CYP代謝への可逆的阻害による薬物相互作用の可能性は低く、その評価を目的とした臨床薬理試験は実施不要と判断した。

ヒト肝ミクロソームでの各CYP分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6又はCYP3A）に対するテナパノル及びM1の時間依存的阻害作用は認められなかった。

HepaRG 細胞及び初代培養肝細胞を用いて、それぞれテナパノル及び M1 の CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 mRNA の誘導能を検討した。各 CYP 分子種に対する誘導能の R_3 値を、下式より計算した。

$$R_3 = 1/\{1 + d \times [(E_{max} \times 10 \times I_{max,u})/(EC_{50} + 10 \times I_{max,u})]\}$$

$I_{max,u}$: Maximum unbound concentration of inhibitor in the systemic circulation.
E_{max}: Maximum induction effect determined in vitro.
EC_{50}: Concentration causing half-maximal effect determined in vitro.
d: Scaling factor. (The scaling factor was assumed to be 1.)

テナパノル及び M1 の R_3 値を Table 1.2.1.3-3 に示す。

Table 1.2.1.3-3 テナパノル及び M1 の各 CYP 分子種に対する誘導能の R_3 値

CYP isoform	Cutoff criteria	Tenapanor				M1			
		E_{max}	EC_{50} (μmol/L)	F2 (μmol/L)	R_3	E_{max}	EC_{50} (μmol/L)	F2 (μmol/L)	R_3
CYP1A2	$R_3 \leq 0.8$	NI	NI	NI	NC	NI	NI	NI	NC
CYP2B6		NI	NI	NI	NC	> 4.27 (NI, 2/3 donors)	NC	0.766	NC
CYP3A4		5.53 (NI, 3/4 studies)	NC	NC	NC	4.29, 15.9 (NI, 1/3 donors)	0.988, 1.24	1.00, 0.565	0.768

NI, No induction; NC, Not calculated.
F2: Concentration leading to a 2-fold increase of the baseline levels.
Source：5.3.2.2-1 Table 6

テナパノルの CYP に対する誘導能の R_3 は算出されなかった。M1 の CYP に対する誘導に関して、算出された CYP3A4 に対する R_3 は 0.8 を下回っており、M1 の CYP3A4 誘導能による薬物相互作用の可能性が示唆された。

1.2.1.4 薬物トランスポーターに対する阻害

in vitro でのテナパノル及び M1 の薬物トランスポーターによる輸送に対する阻害試験の結果概要を 2.6.4-7.2 項に示した。

テナパノル及び M1 の消化管吸収に関わる薬物トランスポーターによる輸送に対する阻害作用を検討した。テナパノル及び M1 の P-gp 及び BCRP による輸送に対する阻害の I_{gut}/IC_{50} 値を Table 1.2.1.4-1 に示す。

Table 1.2.1.4-1 テナパノル及び M1 の P-gp 及び BCRP に対する阻害の I_{gut}/IC_{50} 値

Transporter	Cutoff criteria	Tenapanor		M1	
		IC_{50} (μmol/L)	I_{gut}/IC_{50}	IC_{50} (μmol/L)	I_{gut}/IC_{50}
P-gp	$I_{gut}/IC_{50} \geq 10$	NI	NC	80.7	4.33
BCRP		NI	NC	43.7	7.99

NI, No inhibition; NC, Not calculated; NT, Not tested; NA, Not applicable.
IC_{50}: Half-maximal inhibitory concentration.
I_{gut}: Maximum concentration of inhibitor in the gastrointestinal tract.
Source：5.3.2.2-1 Table 7

テナパノルは P-gp 及び BCRP による輸送に対する阻害作用を示さなかった。M1 の P-gp 及び BCRP による輸送に対する阻害の I_{gut}/IC_{50} 値はいずれも 10 未満であり、M1 の消化管 P-gp 及び BCRP 輸送阻害による薬物相互作用の可能性は低く、その評価目的の臨床薬理試験は実施不要と判断した。また、テナパノルは OATP2B1 に対して強力な阻害を示した（IC_{50} = 0.01 μmol/L、4.2.2.6-10）。

テナパノル及び M1 の肝臓における薬物トランスポーターに対する阻害作用を検討した。OATP1B1 及び OATP1B3 輸送に対する阻害の R 値を、下式より計算した。

$$R = 1 + \left(f_{u,p} \times I_{in,max}/IC_{50}\right)$$

ここで、$I_{in,max} = I_{max} + \left(F_a \times F_g \times k_a \times Dose\right)/Q_h/R_B$

テナパノル及び M1 の R 値を Table 1.2.1.4-2 に示す。

Table 1.2.1.4-2 テナパノル及び M1 の OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害の R 値

Transporter	Cutoff criteria	Tenapanor		M1	
		IC_{50} (μmol/L)	R	IC_{50} (μmol/L)	R
OATP1B1	R ≥ 1.1	0.658	1.06	23.6	1.02
OATP1B3		1.43	1.03	46.7	1.01

Source：5.3.2.2-1 Table 7

テナパノル及び M1 の OAP1B1 及び OATP1B3 による輸送に対する阻害の R 値はいずれも 1.1 未満であり、テナパノル及び M1 の肝臓 OATP1B1 及び OATP1B3 輸送阻害による薬物相互作用の可能性は低く、その評価を目的とした臨床薬理試験は実施不要と判断した。

M1 の腎臓における薬物トランスポーターによる輸送に対する阻害作用を検討した。M1 の OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K 輸送に対する阻害の（$1+I_{max,u}/IC_{50}$）値を Table 1.2.1.4-3 に示す。

Table 1.2.1.4-3 M1 の OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対する阻害の（$1 + I_{max,u}/IC_{50}$）値

Transporter	Cutoff criteria	M1	
		IC_{50} (μmol/L)	$1 + I_{max,u}/IC_{50}$
OAT1	$1 + I_{max,u}/IC_{50} \geq 1.1$	> 100	< 1.00002
OAT3		NI	NC
OCT2		> 30	< 1.00006
MATE1	$1 + I_{max,u}/IC_{50} \geq 1.02$	16.9	1.00011
MATE2-K		21.9	1.00009

Source：5.3.2.2-1 Table 7

M1 の OAT1、OAT3 及び OCT2 による輸送に対する阻害の（$1+I_{max,u}/IC_{50}$）値はいずれも 1.1 未満であり、MATE1 及び MATE2-K 輸送に対する阻害の（$1+I_{max,u}/IC_{50}$）値はいずれも 1.02 未満であった。M1 の腎臓 OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の阻害による薬物相互作用の可能性は低く、その評価目的の臨床薬理試験は実施不要と判断した。

1.2.1.5 リン吸着薬との相互作用

人工腸液中でのテナパノルのリン吸着薬への結合試験の結果概要を 2.6.4-7.3 項に示した。炭酸セベラマー、ポリスチ ンスルホン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及び酢酸カルシウムの中で、炭酸セベラマーに対するテナパノルの結合が最も高かった。また、国内で上市されている

リン吸着薬の中で、クエン酸第二鉄及び塩酸セベラマーに対するテナパノルの結合は、いずれも炭酸セベラマーに対する結合と同程度であった。スクロオキシ水酸化鉄、ビキサロマー及び炭酸ランタンに対するテナパノルの結合は、いずれも炭酸セベラマーに対する結合より弱かった。

1.2.1.6 臨床試験の実施判断

テナパノルは CYP3A 基質であり、CYP3A4 及び CYP3A5 はテナパノルから M1 への生成に主に関与することが示されたことから、CYP3A 阻害薬のイトラコナゾールとの薬物相互作用試験（5.3.3.4-5）を実施した。テナパノルの消化管 CYP3A 阻害及び M1 の CYP3A4 誘導能による薬物相互作用の可能性があることから、CYP3A 基質薬ミダゾラムとの薬物相互作用試験（5.3.3.4-3 及び 5.3.3.4-1）を実施した。

テナパノルは PEPT1 を直接的に阻害しないが、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の間接的阻害を引き起こす可能性が考えられたことから、PEPT1 基質薬セファドロキシルとの薬物相互作用試験（5.3.3.4-3 及び 5.3.3.4-2）を実施した。

KHK7791 を服用する患者に処方される可能性のあるエナラプリル、ジゴキシン及びワルファリンに関して、それら薬剤の薬物動態に及ぼす KHK7791 の影響を評価する薬物相互作用試験（5.3.3.4-4）を実施した。

9 種のリン吸着薬に対するテナパノルの人工腸液中での結合を評価し、炭酸セベラマー、クエン酸第二鉄及び塩酸セベラマーは、同程度の結合性を示した。その中の炭酸セベラマーに関して、KHK7791 の薬力学的作用に及ぼす影響を評価する薬物相互作用試験（5.3.4.1-2）を実施した。

2 個々の試験結果の要約

2.1 ヒト生体試料等を用いた試験

KHK7791 の非臨床薬物動態試験のうち、ヒト由来試料又はヒト薬物代謝酵素発現系等を用いて実施した吸収、分布、代謝及び薬物相互作用に関連する in vitro 試験結果（モジュール 2.6.4）の要約を下記に示した。

- MDCK 細胞単層膜でのテナパノルの見かけの膜透過係数（P_{app}）は 0.02×10^{-6} cm/s 以下であり、テナパノルは細胞単層膜をほとんど透過しなかった。
- テナパノルの in vitro ヒト血漿中非結合型分率（$f_{u,p}$）は 100 μmol/L の濃度において 0.00300%であった。M1 の in vitro ヒト $f_{u,p}$ は 0.1～10 μmol/L の濃度において 3.20～3.43%であった。M1 のヒト血液-血漿中濃度比（R_B）は 0.03～3 μmol/L の濃度において 5.13～5.87 であった。
- ヒト肝ミクロソーム中でテナパノルは CYP により代謝され、FMO による代謝の寄与は小さいと考えられた。テナパノル（2 μmol/L）を各 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。また、ヒト小腸ミクロソーム中でのテナパノルの代謝も認められた。
- HepaRG 細胞において、テナパノルによる CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 mRNA に対する誘導作用はないと考えられた。ヒト凍結肝細胞において、M1 による CYP1A2 mRNA に

対する誘導作用は認められなかったが、3 ロット中 1 ロットの肝細胞で CYP2B6 mRNA 及び 3 ロット中 2 ロットの肝細胞で CYP3A4 mRNA に対する誘導作用を示した。

- ヒト肝ミクロソームにおけるテナパノルによる CYP 代謝への可逆的阻害作用について、CYP1A2 に対する阻害は示さず、CYP2C19 による代謝に対する IC_{50} は 30 μmol/L より大きかった。CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A による代謝に対する IC_{50} はそれぞれ 15.4、10.4、14.2、3.26 及び 0.402～0.68 μmol/L であった。ヒト肝ミクロソームにおける M1 による CYP 代謝への可逆的阻害作用について、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2E1 に対する阻害は示さず、CYP2B6 及び CYP2C19 による代謝に対する IC_{50} はいずれも 30 μmol/L より大きかった。CYP2D6 及び CYP3A に対する IC_{50} はそれぞれ 1.95 μmol/L 及び 0.0813～0.110 μmol/L であった。また、テナパノル及び M1 は評価したすべての CYP 分子種に対する時間依存的阻害作用を示さなかった。
- MDCKII-MDR1 細胞において、テナパノルの P-gp による輸送は認められなかったが、M1 の P-gp による輸送が弱いながらも認められた。Caco-2 細胞単層膜において、テナパノル及び M1 の BCRP による輸送は認められなかった。各種薬物トランスポーターを発現させた HEK293 細胞において、テナパノルの OATP1B1 及び OATP1B3 による輸送は認められず、M1 の OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K による輸送も認められなかった。
- MDCKII-MDR1 細胞において、テナパノルは P-gp による輸送に対して阻害しなかったが、P-gp による輸送に対する M1 の IC_{50} は 80.7 μmol/L であった。MDCKII-BCRP 細胞において、テナパノルは BCRP による輸送に対して阻害しなかった。Caco-2 細胞単層膜において、BCRP による輸送に対する M1 の IC_{50} は 43.7 μmol/L であった。各種薬物トランスポーターを発現させた HEK293 細胞において、OATP1B1 及び OATP1B3 による輸送に対するテナパノルの IC_{50} はそれぞれ 0.658 及び 1.43 μmol/L であった。各種薬物トランスポーターを発現させた HEK293 細胞において、OAT1 による輸送に対する M1 の IC_{50} は 100 μmol/L より大きかったが、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K に対する M1 の IC_{50} はそれぞれ 23.6、46.7、16.9 及び 21.9 μmol/L であった。M1 は一部の濃度範囲で OAT3 及び OCT2 による輸送を活性化するが、OAT3 に対する阻害は認められず、評価した最高濃度（100 μmol/L）での OCT2 に対する阻害率は 70%を上回っていた。PEPT1 発現 CHO 細胞において、テナパノルは PEPT1 による輸送を阻害しなかった。OATP2B1 発現 HEK293 細胞において、OATP2B1 による輸送に対するテナパノルの IC_{50} は 0.01 μmol/L であった。

2.2 健康成人を対象とした臨床薬理試験

2.2.1 日本人及び白人の健康成人を対象とした第 I 相試験（試験番号：D5611C00005）（5.3.3.1-1）

日本人及び白人健康成人を対象として、KHK7791 の安全性及び忍容性を、ランダム化二重盲検単施設プラセボ対照単回／反復投与試験で評価した。本試験では、薬物動態評価として、KHK7791 を経口投与後の血漿中テナパノル及び M1 濃度を測定し、M1 に関して PK パラメータを算出した。また、薬力学評価として、糞便及び尿中のナトリウム及びリン排泄量を測定した。さらに、医薬品規制調和国際会議（ICH）E14「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」に基づき、本試験で収集した心電図（ECG）データを用いて、血漿中 M1 濃度と QT 間隔との関係（C-QT）を検討することで、QT 間隔延長に対する KHK7791 の影響を評価する Thorough QT 試験の代替とした。

KHK7791 カプセルを 168 mg 単回及び 14～84 mg 1 日 2 回反復経口投与した。

- コホート 1：日本人、KHK7791 カプセル 168 mg 単回投与（n = 6）
- コホート 2：日本人、KHK7791 カプセル 14 mg 1 日 2 回 7 日間（n = 12）
- コホート 3：日本人、KHK7791 カプセル 28 mg 1 日 2 回 7 日間（n = 12）
- コホート 4：日本人、KHK7791 カプセル 56 mg 1 日 2 回 7 日間（n = 12）
- コホート 5：日本人、KHK7791 カプセル 84 mg 1 日 2 回 7 日間（n = 12）
- コホート 6：白人、KHK7791 カプセル 84 mg 1 日 2 回 7 日間（n = 12）

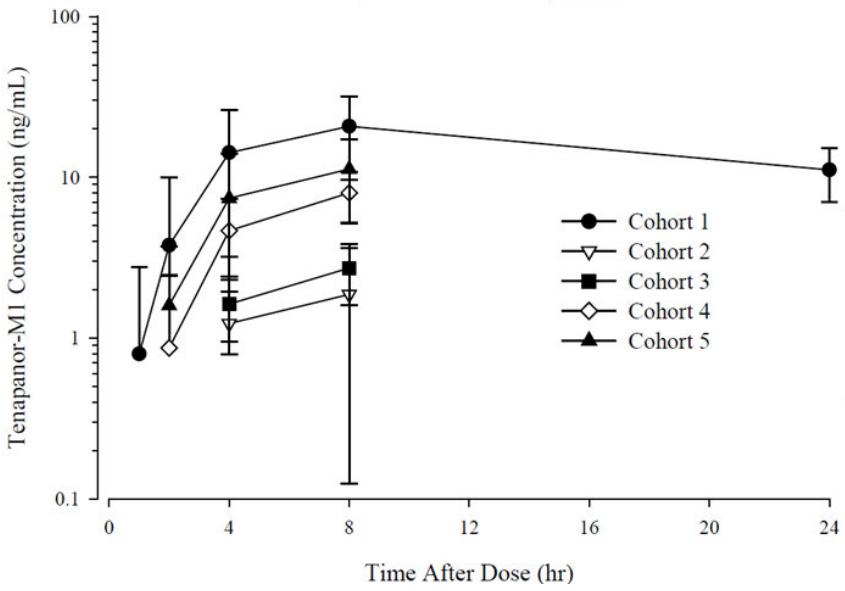
実薬を投与された上記の被験者に加え、単回投与コホート（コホート 1）では 2 名、反復投与コホート（コホート 2～6）では各 3 名の被験者にプラセボが投与された。

2.2.1.1 薬物動態評価

血漿中テナパノル濃度（テナパノル塩酸塩濃度換算）は、3 検体を除くすべての検体で定量下限（0.5 ng/mL）未満であった（全 793 検体）。

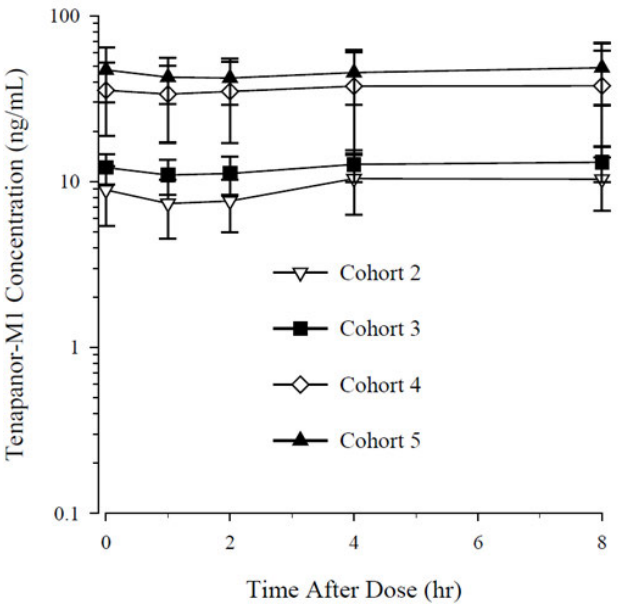
日本人に KHK7791 を初回投与後の血漿中 M1 濃度推移を Figure 2.2.1-1 に、日本人に反復投与 7 日目（朝投与後）の血漿中 M1 濃度推移を Figure 2.2.1-2 に、日本人及び白人に KHK7791（84 mg）を 1 日 2 回投与したときの投与 1 日目及び 7 日目（朝投与後）の血漿中 M1 濃度推移を Figure 2.2.1-3 に示す。また、KHK7791 を経口投与したときの M1 の PK パラメータを Table 2.2.1-1 に示す。

Figure 2.2.1-1 日本人に KHK7791 を初回投与後の血漿中 M1 濃度推移（平均値±標準偏差）



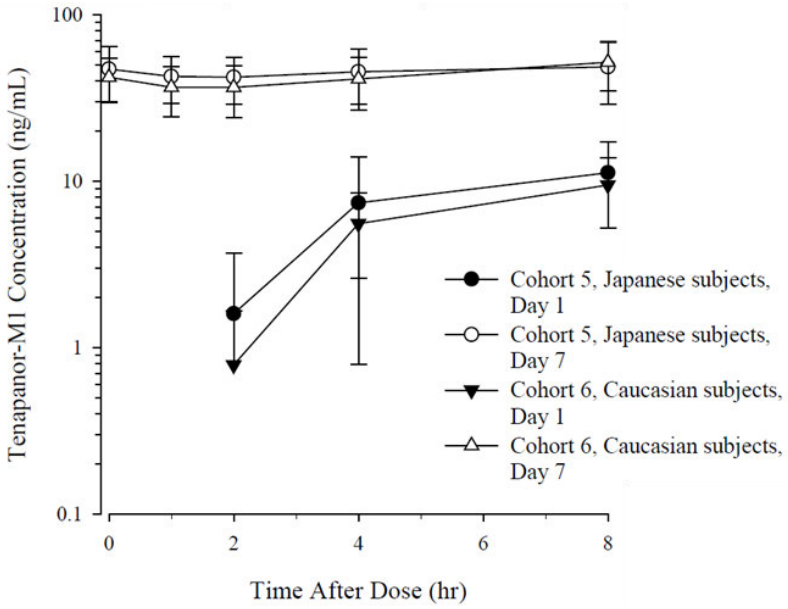
Cohort 1: Single-dose KHK7791 capsules 168 mg.
Cohorts 2 to 5: Multiple-dose KHK7791 capsules, bid for 7 days.
Cohort 2, 14 mg; Cohort 3, 28 mg; Cohort 4, 56 mg; Cohort 5, 84 mg.
Source: 5.3.3.1-1 PK [redacted]642 Figure 1

Figure 2.2.1-2 日本人に KHK7791 を 1 日 2 回反復投与での 7 日目（朝投与後）の血漿中 M1 濃度推移（平均値±標準偏差）



Cohorts 2 to 5: Multiple-dose KHK7791 capsules, bid for 7 days.
Cohort 2, 14 mg; Cohort 3, 28 mg; Cohort 4, 56 mg; Cohort 5, 84 mg.
Source: 5.3.3.1-1 PK [redacted]642 Figure 2

Figure 2.2.1-3 日本人及び白人に KHK7791 を 1 日 2 回反復投与での 1 日目及び 7 日目（朝投与後）の血漿中 M1 濃度推移（平均値±標準偏差）



Cohorts 5 and 6: Multiple-dose KHK7791 capsules 84 mg bid for 7 days.
Source: 5.3.3.1-1 PK [redacted]642 Figure 3

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。反復投与時の C_{max} 及び AUC_{0-8} 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_{0-8} は増大した。KHK7791 28 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの 7 日目朝の投与直前から投与後 8 時間までの血漿中 M1 濃度は 11.0～13.1 ng/mL でほぼ一定であった。他の投与量（14～84 mg）でも同様で、KHK7791 を

1 日 2 回反復経口投与したとき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。

Table 2.2.1-1 M1 の PK パラメータ

Parameter		Dose of KHK7791										
		Cohort 1 168 mg qd	Cohort 2 14 mg bid		Cohort 3 28 mg bid		Cohort 4 56 mg bid		Cohort 5 84 mg bid		Cohort 6[b] 84 mg bid	
		Day 1 (N=6)	Day 1 (N=12)	Day 7 (N=12)	Day 1 (N=12)	Day 7 (N=12)	Day 1 (N=12)	Day 7 (N=12)	Day 1 (N=12)	Day 7 (N=12)	Day 1 (N=12)	Day 7 (N=12)
C_{max} (ng/mL)	Mean (SD)	21.4 (10.2)	1.88 (1.77)	11.0 (4.04)	2.73 (1.12)	13.8 (2.88)	7.99 (2.82)	40.6 (22.9)	11.2 (6.00)	52.7 (20.8)	9.48 (4.26)	52.1 (16.9)
t_{max} (hr)	Median (Minimum, Maximum)	8.00 (8.00, 24.0)	8.00 (4.00, 8.00)	4.03 (0, 8.03)	8.00 (8.00, 8.02)	4.11 (0, 8.03)	8.00 (8.00, 8.05)	4.00 (0, 8.00)	8.00 (7.98, 8.00)	4.00 (0, 8.03)	8.00 (8.00, 8.15)	8.00 (0, 8.05)
AUC_{0-8} (hr·ng/mL)	Mean (SD)	90.6 (67.6)	9.75 (11.6)[a]	75.0 (26.1)	10.7 (4.06)	98.0 (21.2)	31.4 (14.1)	293 (167)	47.1 (34.0)	364 (127)	36.8 (17.8)	340 (110)
AUC_{0-24} (hr·ng/mL)	Mean (SD)	335 (176)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
AUC_{0-t} (hr·ng/mL)	Mean (SD)	335 (176)	9.75 (11.6)[a]	75.1 (26.1)	10.7 (4.07)	98.0 (21.3)	31.4 (14.1)	293 (167)	47.1 (34.0)	364 (127)	36.9 (18.1)	341 (110)
AR_{Cmax}	Mean (SD)	NA	NA	8.18 (5.72)	NA	6.02 (2.82)	NA	5.15 (2.49)	NA	5.00 (1.75)	NA	6.27 (2.57)
AR_{AUC}	Mean (SD)	NA	NA	11.0 (5.74)[a]	NA	10.9 (5.52)	NA	10.3 (7.21)	NA	9.19 (4.12)	NA	11.0 (5.10)

AR_{Cmax} = accumulation ratio for C_{max}, calculated as Day 7 C_{max} / Day 1 C_{max} (Cohorts 2-6 only);AR_{AUC} = accumulation ratio for AUC_{0-8}, calculated as Day 7 AUC_{0-8} / Day 1 AUC_{0-8} (Cohorts 2-6 only).
Cohort 1: Single-dose KHK7791 capsules 168 mg.
Cohorts 2 to 6: Multiple-dose KHK7791 capsules, bid for 7 days.
Cohort 2, 14 mg; Cohort 3, 28 mg; Cohort 4, 56 mg; Cohorts 5 and 6, 84 mg.
a: N=9.
b: Cohort 6 consisted of Caucasian subjects; all other cohorts consisted of Japanese subjects.
Source: 5.3.3.1-1 PK [redacted]642 Table 2

2.2.1.2 薬力学評価

KHK7791 投与期間中の糞便及び尿中のナトリウム及びリン排泄量を評価した。コホート 1 では投与後 24 時間までの排泄量を測定した。コホート 2～6 では初回投与から最終投与後 24 時間までの糞便及び尿を採取し、1 日（24 時間）あたりの平均排泄量を算出した。糞便中ナトリウム及びリン排泄量を Table 2.2.1-2 に、尿中ナトリウム及びリン排泄量を Table 2.2.1-3 に示す。

Table 2.2.1-2 KHK7791 投与後の糞便中ナトリウムとリン排泄量

	Japanese					Caucasian	Placebo	
	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4	Cohort 5	Cohort 6	Japanese Subjects	Caucasian Subjects
Parameter Statistics	168 mg qd	14 mg bid	28 mg bid	56 mg bid	84 mg bid	84 mg bid		
	(N=6)	(N=12)	(N=12)	(N=12)	(N=12)	(N=12)	(N=14)	(N=3)
Stool Sodium Average (mEq/Day)								
N	6	12	12	12	12	12	13	3
Mean (SD)	41.94655 (25.474793)	21.33306 (17.794393)	32.19132 (16.832918)	28.36632 (23.436561)	30.84103 (15.611047)	17.18160 (10.834834)	4.13453 (3.091300)	3.13198 (3.711144)
Median (Minimum, Maximum)	38.41700 (17.0071, 82.1380)	16.47076 (4.3472, 61.8408)	32.85461 (8.0922 56.1322)	20.31758 (6.8557, 77.1069)	32.70624 (4.0222, 59.4121)	14.54662 (2.4685, 42.0647)	2.82400 (0.9344, 10.8305)	1.58183 (0.4472, 7.3669)
Stool Phosphorus Average (mEq/Day)								
N	6	12	12	12	12	12	13	3
Mean (SD)	31.03777 (11.487832)	21.48055 (6.455927)	23.37992 (6.953229)	17.58807 (7.498888)	24.84132 (8.647351)	18.78158 (9.455645)	16.79434 (7.879718)	14.77206 (5.297790)
Median (Minimum, Maximum)	31.84755 (17.4819, 46.0726)	22.01881 (10.3807, 33.9918)	22.67510 (12.6314, 33.9601)	16.12338 (4.2688, 29.8929)	24.41668 (11.3823, 40.0507)	17.26885 (6.3300, 34.7110)	17.49143 (5.1345, 31.1996)	15.27688 (9.2399, 19.7994)

Cohort 1: Single-dose KHK7791 capsules 168 mg.
Cohorts 2 to 6: Multiple-dose KHK7791 capsules, bid for 7 days.
Cohort 2, 14 mg; Cohort 3, 28 mg; Cohort 4, 56 mg; Cohorts 5 and 6, 84 mg.
Source: 5.3.3.1-1 Table 6

Table 2.2.1-3 KHK7791 投与後の尿中ナトリウムとリン排泄量

	Japanese					Caucasian	Placebo	
	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4	Cohort 5	Cohort 6	Japanese Subjects	Caucasian Subjects
Parameter Statistics	168 mg qd	14 mg bid	28 mg bid	56 mg bid	84 mg bid	84 mg bid		
	(N=6)	(N=12)	(N=12)	(N=12)	(N=12)	(N=12)	(N=14)	(N=3)
Urine Sodium Average (mmol/24 hours)								
N	6	12	12	12	12	12	14	3
Mean (SD)	110.41 (49.302)	104.76 (17.881)	111.53 (30.675)	105.25 (33.142)	101.22 (32.040)	76.61 (35.608)	142.60 (41.240)	79.98 (22.292)
Median (Minimum, Maximum)	107.23 (57.9, 190.4)	108.81 (71.7, 127.3)	108.15 (70.8, 157.7)	103.37 (59.2, 169.9)	106.59 (38.9, 156.4)	81.33 (19.5, 124.5)	136.76 (76.2, 238.7)	87.16 (55.0, 97.8)
Urine Phosphorus Average (mg/24 hours)								
N	6	12	12	12	12	12	14	3
Mean (SD)	577.86 (137.697)	543.18 (136.744)	599.66 (109.495)	480.26 (122.062)	473.06 (137.866)	500.06 (109.216)	790.13 (265.727)	677.83 (49.608)
Median (Minimum, Maximum)	549.45 (442.2, 788.5)	511.47 (306.9, 784.7)	605.26 (384.3, 811.9)	506.50 (252.6, 681.4)	446.66 (267.1, 683.7)	482.68 (287.8, 678.3)	762.01 (451.7, 1585.2)	677.00 (628.6, 727.8)

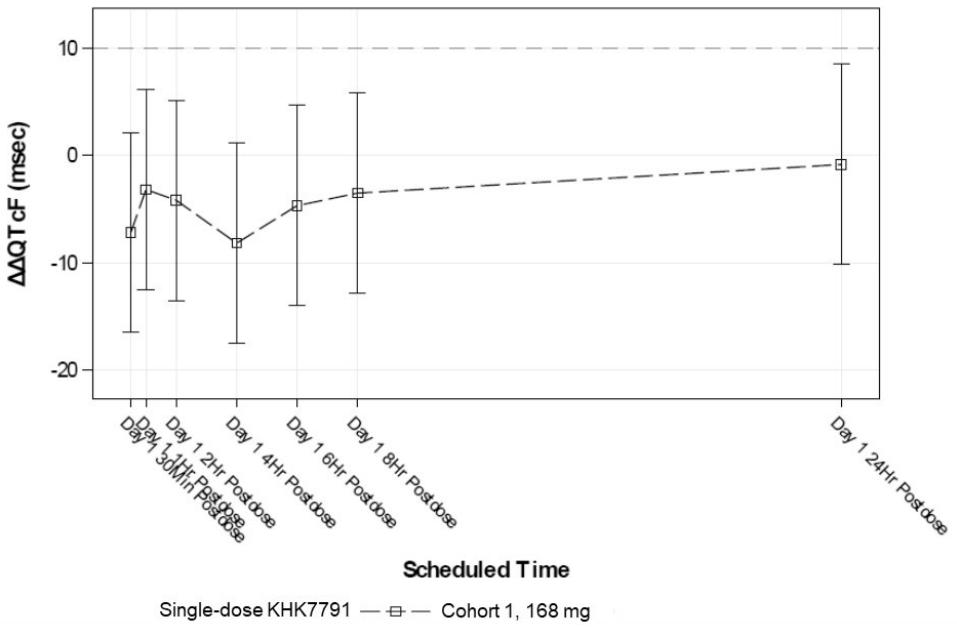
Cohort 1: Single-dose KHK7791 capsules 168 mg.
Cohorts 2 to 6: Multiple-dose KHK7791 capsules, bid for 7 days.
Cohort 2, 14 mg; Cohort 3, 28 mg; Cohort 4, 56 mg; Cohorts 5 and 6, 84 mg.
Source: 5.3.3.1-1 Table 8

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。しかしながら、いずれの薬力学的作用においても、明らかな用量依存性は認められなかった。

2.2.1.3 QT/QTc 間隔に関する評価

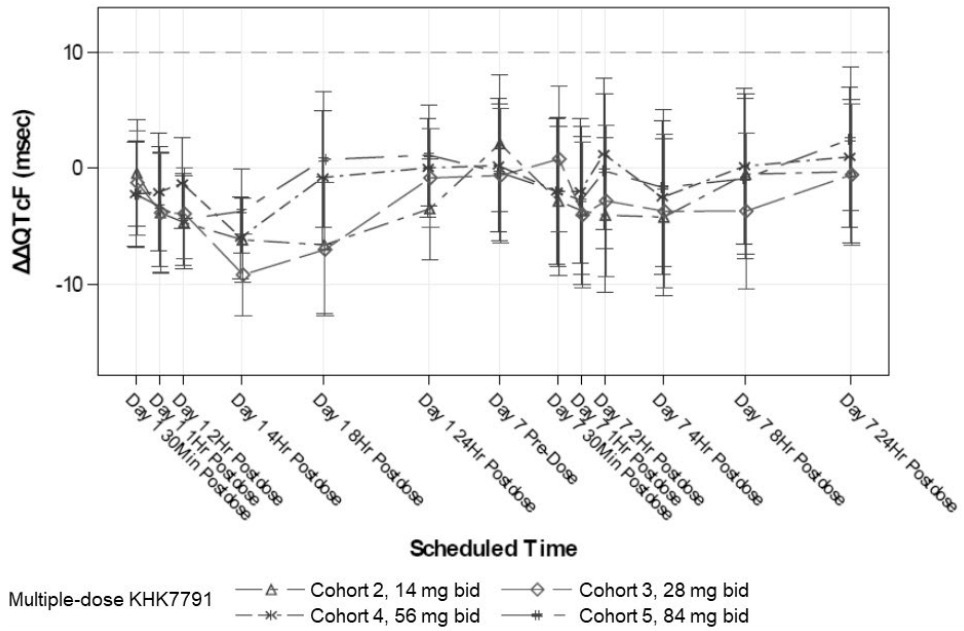
KHK7791 を単回及び反復投与したときの各時点の ΔΔHR は、全評価期間を通して、いずれも 10 bpm 未満であり、KHK7791 に心拍数に対する影響はなかった（5.3.3.1-1 Cardiac Safety-2）。日本人健康成人に対し KHK7791 を 168 mg 単回投与（コホート 1）又は 14、28、56 及び 84 mg 1 日 2 回 7 日間反復投与（コホート 2～5）したとき、各時点の ΔΔQTcF について、84 mg を 7 日間反復投与後 24 時間で最大値を示し（LS mean : 2.5 msec、90% CI : −3.66 msec, 8.69 msec）、LS mean 及び 90% CI 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（Figure 2.2.1-4、Figure 2.2.1-5）。白人健康成人に対し KHK7791 を 84 mg 1 日 2 回 7 日間反復投与（コホート 6）したとき、ΔΔQTcF の LS mean 及び 90% CI の上限は、複数時点において、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（Figure 2.2.1-6）。

Figure 2.2.1-4 KHK7791 を 168 mg 単回投与後の ΔΔQTcF（LS mean 及び 90% CI）（日本人、コホート 1）



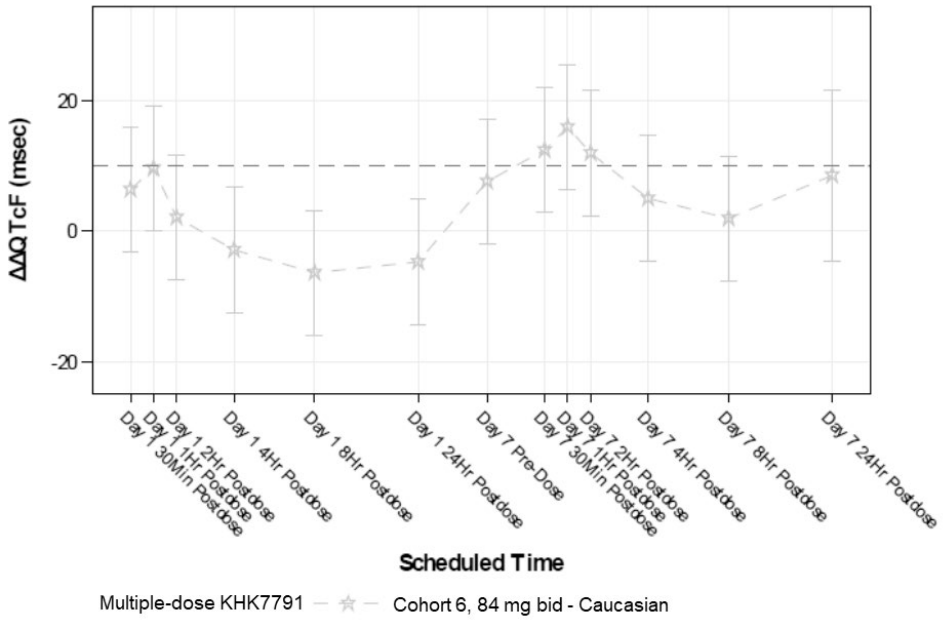
Cohort 1: Single-dose KHK7791 capsules 168 mg.
Source: 5.3.3.1-1 Cardiac Safety-2 Figure 7.2.4.1

Figure 2.2.1-5 KHK7791 を反復投与後の ΔΔQTcF（LS mean 及び 90% CI）（日本人、コホート 2～5）



Cohorts 2 to 5: Multiple-dose KHK7791 capsules, bid for 7 days.
Cohort 2, 14 mg; Cohort 3, 28 mg; Cohort 4, 56 mg; Cohort 5, 84 mg.
Source: 5.3.3.1-1 Cardiac Safety-2 Figure 7.2.4.2

Figure 2.2.1-6 KHK7791 を反復投与後の ΔΔQTcF（LS mean 及び 90% CI）（白人、コホート 6）



Cohort 6: Multiple-dose KHK7791 capsules 84 mg, bid for 7 days.
Source: 5.3.3.1-1 Cardiac Safety-2 Table 7.2.4.3

日本人及び白人の反復投与コホート（コホート 2～6）を解析集団とした場合、線形混合効果モデルを用いた C-QT 解析において、血漿中 M1 濃度と ΔΔQTcF は正の関係を示し、その傾きは統計学的に有意で 0.114719 msec per ng/mL と推定された（p = 0.0414）（Table 2.2.1-4、

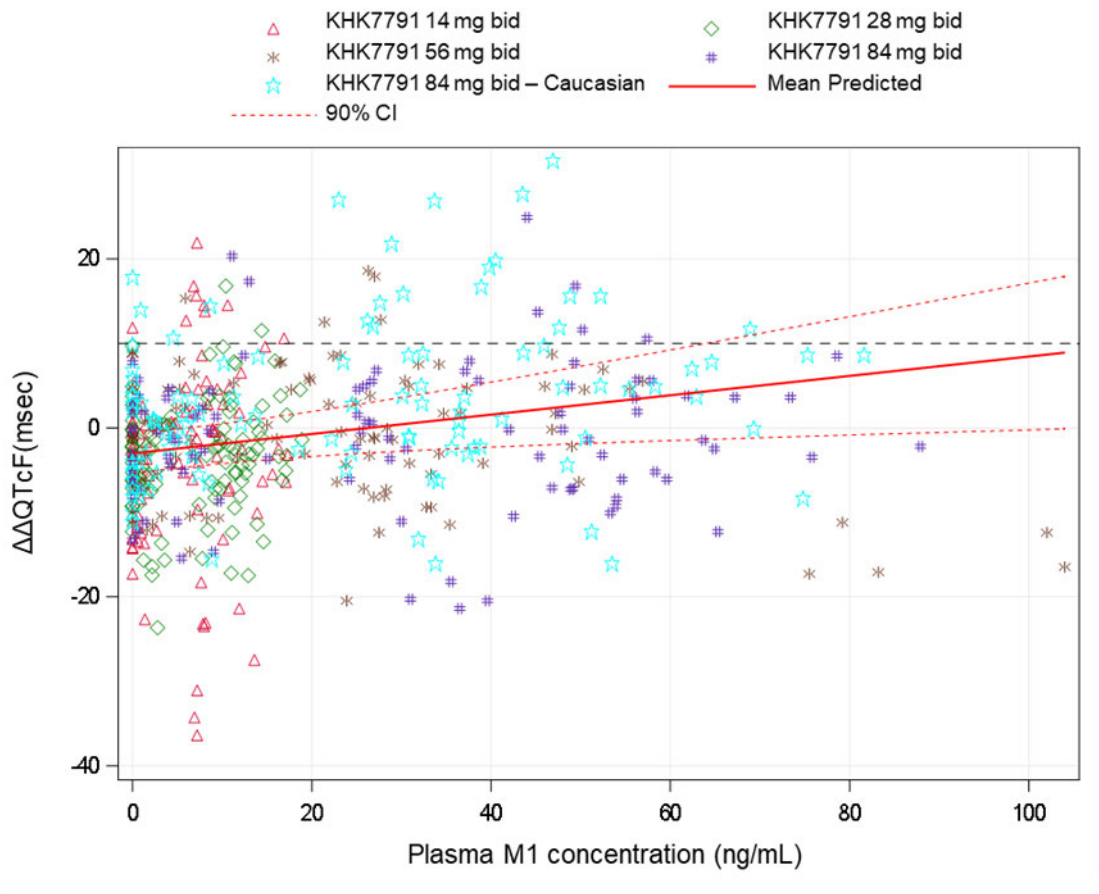
Figure 2.2.1-7）。また、KHK7791 投与による効果を示す切片は統計学的に有意で−3.024461 msec であった（p = 0.0397）。日本人（コホート 5、C_{max}：51.4 ng/mL）及び白人（コホート 6、C_{max} 49.7 ng/mL）の健康成人に対し KHK7791 を 84 mg 反復投与したとき、ΔΔQTcF 推定値（90% CI）はそれぞれ 2.88 msec（−1.92 msec, 7.68 msec）及び 2.68 msec（−1.98 msec, 7.34 msec）であった（Table 2.2.1-5、Figure 2.2.1-8）。ΔΔQTcF 推定値の 90% CI の上限値が 10 msec（ICH E14 が示す基準値レベル）を示す血漿中 M1 濃度は約 64 ng/mL と算出され、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。また、日本人の反復投与コホート（コホート 2〜5）を解析集団とした場合及び日本人の単回投与コホート（コホート 1）と反復投与コホート（コホート 2〜5）を解析集団とした場合、線形混合効果モデルを用いた C-QT 解析において、ΔΔQTcF 推定値の 90% CI の上限値が 10 msec を示す血漿中 M1 濃度は、それぞれ約 57 ng/mL 及び約 69 ng/mL と算出された（Table 2.2.1-6、Table 2.2.1-7）。

Table 2.2.1-4 ΔQTcF 延長に関する曝露-反応解析（反復投与 コホート 2〜6）

Parameter	Estimate	SE	*df*	*t*-Value	*P* Value	90% CI	
						Lower	Upper
Treatment Effect-specific Intercept (msec)	−3.024461	1.440813	64.4	−2.10	0.0397	−5.428985	−0.619936
Slope (msec per ng/mL)	0.114719	0.053817	29.8	2.13	0.0414	0.023362	0.206075
Day 1 1Hr Postdose (msec)	4.282177	1.411066	94.2	3.03	0.0031	1.938123	6.626231
Day 1 2Hr Postdose (msec)	−3.870072	1.408778	93.6	−2.75	0.0072	−6.210475	−1.529670
Day 1 4Hr Postdose (msec)	−5.560580	1.388423	88.7	−4.00	0.0001	−7.868436	−3.252725
Day 1 8Hr Postdose (msec)	−2.335054	1.374078	85.3	−1.70	0.0929	−4.620020	−0.050087
Day 7 Pre-Dose (msec)	3.206130	1.396303	89.8	2.30	0.0240	0.885488	5.526771
Day 7 1Hr Postdose (msec)	3.295390	1.381130	86.3	2.39	0.0192	0.998992	5.591789
Day 7 2Hr Postdose (msec)	−1.912152	1.384466	87.1	−1.38	0.1708	−4.213869	0.389566
Day 7 4Hr Postdose (msec)	−5.598760	1.401901	91.2	−3.99	0.0001	−7.928343	−3.269177
Day 7 8Hr Postdose (msec)	−0.518993	1.413072	93.9	−0.37	0.7142	−2.866461	1.828475
Centered Baseline QTcF (msec)	−0.132786	0.029614	64.2	−4.48	< 0.0001	−0.182209	−0.083362

Source: 5.3.3.1-1 Cardiac Safety-2 Table 7.1.10.3

Figure 2.2.1-7 被験者毎の血漿中 M1 濃度及び ΔΔQTcF 値（反復投与 コホート 2～6）



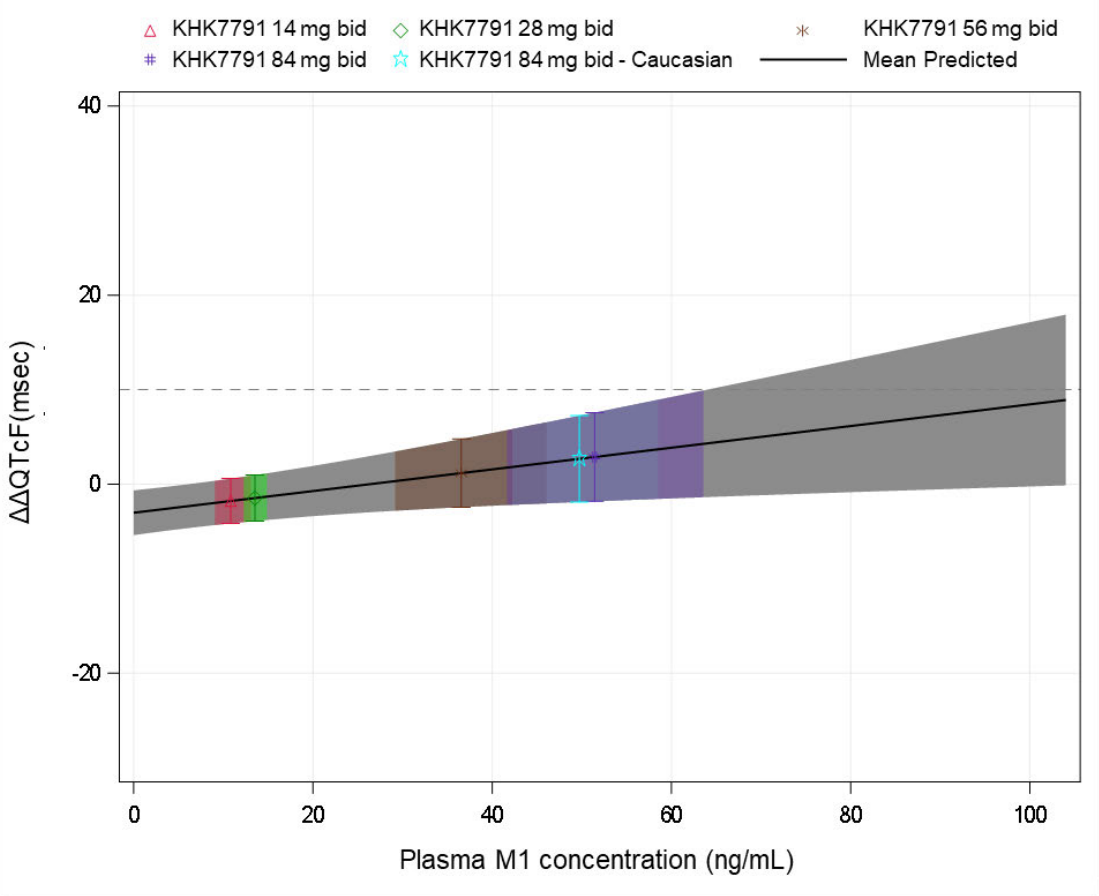
Cohorts 2 to 6: Multiple-dose KHK7791 capsules, bid for 7 days.
Cohort 2, 14 mg; Cohort 3, 28 mg; Cohort 4, 56 mg; Cohorts 5 and 6, 84 mg.
Source: 5.3.3.1-1 Cardiac Safety-2 Figure 7.2.7.3

Table 2.2.1-5 最高血漿中 M1 濃度（幾何平均値）における ΔΔQTcF 推定値（反復投与 コホート 2～6）

Cohort	Treatment	Geometric mean at C_{max} of M1 (ng/mL)	ΔΔQTcF Estimate (90% CI) (msec)
Cohort 2	KHK7791 14 mg bid	10.8	−1.78 (−4.19, 0.62)
Cohort 3	KHK7791 28 mg bid	13.5	−1.47 (−3.94, 0.99)
Cohort 4	KHK7791 56 mg bid	36.5	1.17 (−2.50, 4.84)
Cohort 5	KHK7791 84 mg bid	51.4	2.88 (−1.92, 7.68)
Cohort 6	KHK7791 84 mg bid - Caucasian	49.7	2.68 (−1.98, 7.34)
10 msec Threshold		64	4.32 (−1.52, 10.15)

Cohorts 2 to 6: Multiple-dose KHK7791 capsules, bid for 7 days.
Cohort 2, 14 mg; Cohort 3, 28 mg; Cohort 4, 56 mg; Cohorts 5 and 6, 84 mg.
Source: 5.3.3.1-1 Cardiac Safety-2 Table 7.1.11.3

Figure 2.2.1-8 最高血漿中 M1 濃度（幾何平均値）における ΔΔQTcF の推定平均値（90% CI）（反復投与 コホート 2～6）



Cohorts 2 to 6: Multiple-dose KHK7791 capsules, bid for 7 days.
Cohort 2, 14 mg; Cohort 3, 28 mg; Cohort 4, 56 mg; Cohorts 5 and 6, 84 mg.
Source: 5.3.3.1-1 Cardiac Safety-2 Figure 7.2.8.3

Table 2.2.1-6 最高血漿中 M1 濃度（幾何平均値）における ΔΔQTcF 推定値（反復投与 コホート 2～5）

Cohort	Treatment	Geometric mean at C_{max} of M1 (ng/mL)	ΔΔQTcF Estimate (90% CI) (msec)
Cohort 2	KHK7791 14 mg bid	10.8	−2.76 (−5.51, −0.02)
Cohort 3	KHK7791 28 mg bid	13.5	−2.45 (−5.31, 0.41)
Cohort 4	KHK7791 56 mg bid	36.5	0.25 (−4.71, 5.21)
Cohort 5	KHK7791 84 mg bid	51.4	1.99 (−4.78, 8.76)
10 msec Threshold		57	2.64 (−4.83, 10.12)

Cohorts 2 to 5: Multiple-dose KHK7791 capsules, bid for 7 days.
Cohort 2, 14 mg; Cohort 3, 28 mg; Cohort 4, 56 mg; Cohort 5, 84 mg.
Source: 5.3.3.1-1 Cardiac Safety-2 Table 7.1.11.2

Table 2.2.1-7 最高血漿中 M1 濃度（幾何平均値）における ΔΔQTcF 推定値（単回投与 コホート 1 + 反復投与 コホート 2～5）

Cohort	Treatment	Geometric mean at C_{max} of M1 (ng/mL)	ΔΔQTcF Estimate (90% CI) (msec)
Cohort 1	KHK7791 168 mg qd	19.6	−1.77 (−4.62, 1.08)
Cohort 2	KHK7791 14 mg bid	10.8	−2.52 (−4.96, −0.08)
Cohort 3	KHK7791 28 mg bid	13.5	−2.29 (−4.82, 0.24)
Cohort 4	KHK7791 56 mg bid	36.5	−0.32 (−4.59, 3.95)
Cohort 5	KHK7791 84 mg bid	51.4	0.95 (−4.85, 6.74)
10 msec Threshold		69	2.45 (−5.26, 10.16)

Cohort 1: Single-dose KHK7791 capsules 168 mg.
Cohorts 2 to 5: Multiple-dose KHK7791 capsules, bid for 7 days.
Cohort 2, 14 mg; Cohort 3, 28 mg; Cohort 4, 56 mg; Cohort 5, 84 mg.
Source: 5.3.3.1-1 Cardiac Safety-2 Table 7.1.11.4

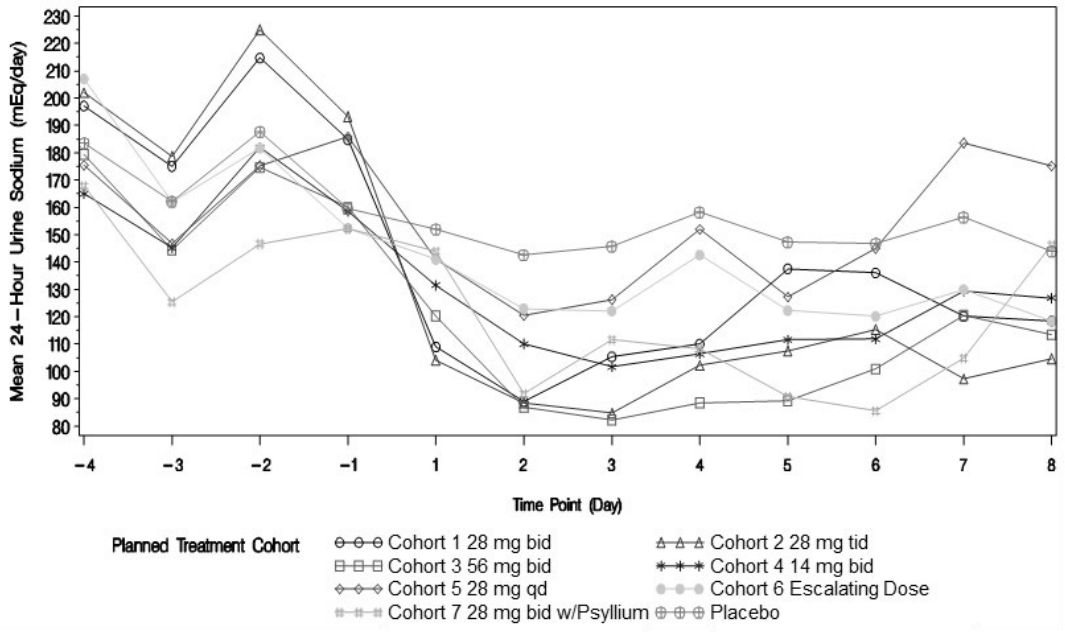
2.2.2 KHK7791 の薬力学に及ぼす用法・用量の影響評価（試験番号：RDX5791-102）（5.3.3.1-2）

健康成人を対象として、KHK7791 を下記の用法及び用量で 7 日間反復投与したときの薬力学を、ランダム化二重盲検プラセボ対照試験で評価した。薬力学評価として、糞便及び尿中のナトリウム排泄量を測定した。

- コホート 1：KHK7791 カプセル 28 mg（56 mg/day、n=12）又はプラセボ（n=3）を 1 日 2 回、7 日間
- コホート 2：KHK7791 カプセル 28 mg（84 mg/day、n=12）又はプラセボ（n=3）を 1 日 3 回、7 日間
- コホート 3：KHK7791 カプセル 56 mg（112 mg/day、n=12）又はプラセボ（n=3）を 1 日 2 回、7 日間
- コホート 4：KHK7791 カプセル 14 mg（28 mg/day、n=12）又はプラセボ（n=3）を 1 日 2 回、7 日間
- コホート 5：KHK7791 カプセル 28 mg（28 mg/day、n=12）又はプラセボ（n=3）を 1 日 1 回、7 日間
- コホート 6：投与量漸増、KHK7791 カプセル 14、28 又は 42 mg（28～84 mg/day、n=12）又はプラセボ（n=3）を 1 日 2 回、7 日間
  （14 mg、1 日 2 回から投与開始し、12 名中 5 名が 28 mg、1 日 2 回に増量した。42 mg に増量した被験者は存在しなかった。）
- コホート 7：KHK7791 カプセル 28 mg（56 mg/day、n=12）又はプラセボ（n=3）をサイリウム（膨張剤）とともに 1 日 2 回、7 日間（サイリウム 6.8 g を Day −3 の夕方から投与開始し、Day −2 から 1 日 2 回、Day 1 から KHK7791 と同時投与、計 10 日間）

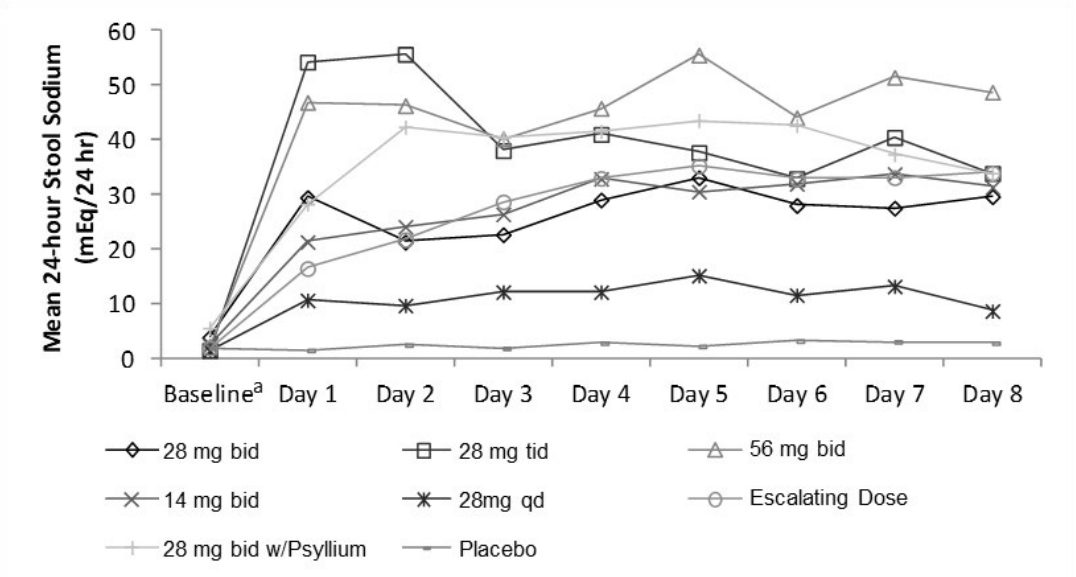
各コホートの 24 時間あたりの尿中ナトリウム排泄量を Figure 2.2.2-1 に、糞便中ナトリウム排泄量を Figure 2.2.2-2 に示す。

Figure 2.2.2-1 KHK7791 の各用法及び用量での 24 時間尿中ナトリウム排泄量推移（平均値）



a: The 24-hour collection period begins after the morning void of the day indicated through the morning void of the following day.
Cohorts 1 to 7: KHK7791 Capsules for 7 days.
Cohort 1, 28 mg bid; Cohort 2, 28 mg tid; Cohort 3, 56 mg bid; Cohort 4, 14 mg bid; Cohort 5, 28 mg qd; Cohort 6, escalating doses (14 or 28 mg) bid; Cohort 7, 28 mg bid with psyllium.
Source: 5.3.3.1-2 Figure 11-1

Figure 2.2.2-2 KHK7791 の各用法及び用量での 24 時間糞便中ナトリウム排泄量推移（平均値）



a: Baseline is the average of values from Day –2 to Day –1.
Cohorts 1 to 7: KHK7791 Capsules for 7 days.
Cohort 1, 28 mg bid; Cohort 2, 28 mg tid; Cohort 3, 56 mg bid; Cohort 4, 14 mg bid; Cohort 5, 28 mg qd; Cohort 6, escalating doses (14 or 28 mg) bid; Cohort 7, 28 mg bid with psyllium.
Source: 5.3.3.1-2 Figure 11-4

24 時間あたりの尿中ナトリウム排泄量は、KHK7791 のすべての用法及び用量において、投与初日から投与 2 日目に低下した。尿中ナトリウム排泄量は、一部のコホートでは、時間経過とともにベースラインレベルに戻り始めた。8 日目には、コホート 1（28 mg 1 日 2 回）、コホート 2（28 mg 1 日 3 回）及びコホート 3（56 mg 1 日 2 回）のみが、プラセボ群と比較して、尿中ナトリウム排泄量が有意に低く、比較的高い薬力学的作用が示された。28 mg 1 日 1 回と比較して、投与頻度の高い用法（28 mg 1 日 2 回又は 3 回）では尿中ナトリウム排泄量はより低下した。また、1 日あたりの投与量が同じ 14 mg 1 日 2 回と 28 mg 1 日 1 回の用法・用量を比較すると、14 mg 1 日 2 回の用法・用量で尿中ナトリウム排泄量はより低下した。

24 時間あたりの糞便中ナトリウム排泄量は、KHK7791 のすべての用法及び用量において増加した。28 mg の 1 日 1 回又は 2 回投与と比較して、投与頻度の高い 28 mg 1 日 3 回において、糞便中ナトリウム排泄量はより増加した。また、1 日あたりの投与量が同じ 14 mg 1 日 2 回と 28 mg 1 日 1 回の用法・用量を比較すると、14 mg 1 日 2 回の用法・用量で糞便中ナトリウム排泄量はより増加した。

以上の薬力学評価から、KHK7791 は尿中ナトリウム排泄量を低下させ、糞便中ナトリウム排泄量をおおむね用量依存的に増加させた。また、1 日 1 回投与と比較して、KHK7791 の 1 日 2 回又は 3 回投与は高い薬力学的作用を示したが、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かった。

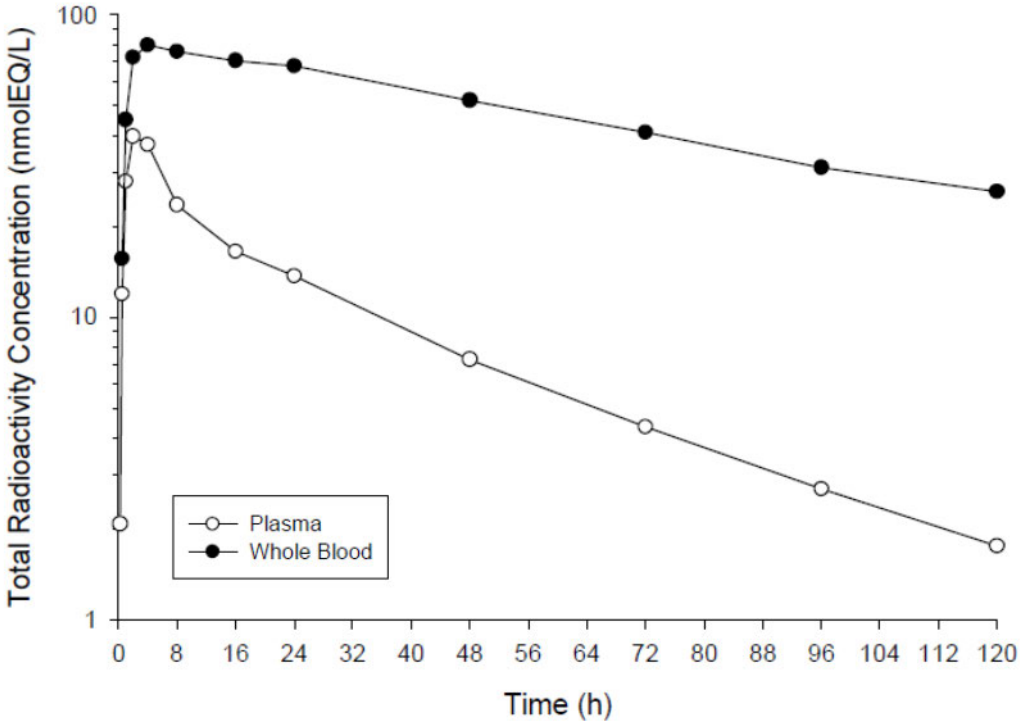
2.2.3 KHK7791 の吸収、分布、代謝及び排泄を評価する放射標識化合物を用いたマスバランス試験（試験番号：D5611C00007）（5.3.3.1-3）

健康成人男性を対象として、^{14}C-KHK7791 を単回経口投与したときの薬物動態特性を、単施設非盲検試験で評価した。一晩絶食後に、^{14}C-KHK7791（15.2 mg 、11.1 MBq）溶液 20 mL を投与し、その後に 220 mL の水を摂取した。

尿及び血漿中テナパノル濃度はすべて定量下限（0.5 ng/mL）未満であった（血漿：全 104 検体、尿：全 80 検体）。

^{14}C-KHK7791（15.2 mg）を単回投与したときの平均の血漿及び血液中総放射能濃度推移を Figure 2.2.3-1 に示す。

Figure 2.2.3-1 マスバランス試験での ^{14}C-KHK7791 を単回経口投与（15.2 mg）したときの血漿及び血液中放射能濃度推移（平均値）



Treatment: Single-dose ^{14}C-labelled KHK7791 solution 15.2 mg.
Source: 5.3.3.1-3 Figure 11.2.3

^{14}C-KHK7791 を投与した後、放射能は速やかに最大濃度に達し、血漿中放射能は多相性の消失を示し、血液中放射能は一相性の消失を示した。

血漿及び血液中放射能の PK パラメータを Table 2.2.3-1 に示す。

Table 2.2.3-1 ^{14}C-KHK7791 を単回経口投与（15.2 mg）したときの血漿及び血液中放射能の PK パラメータ

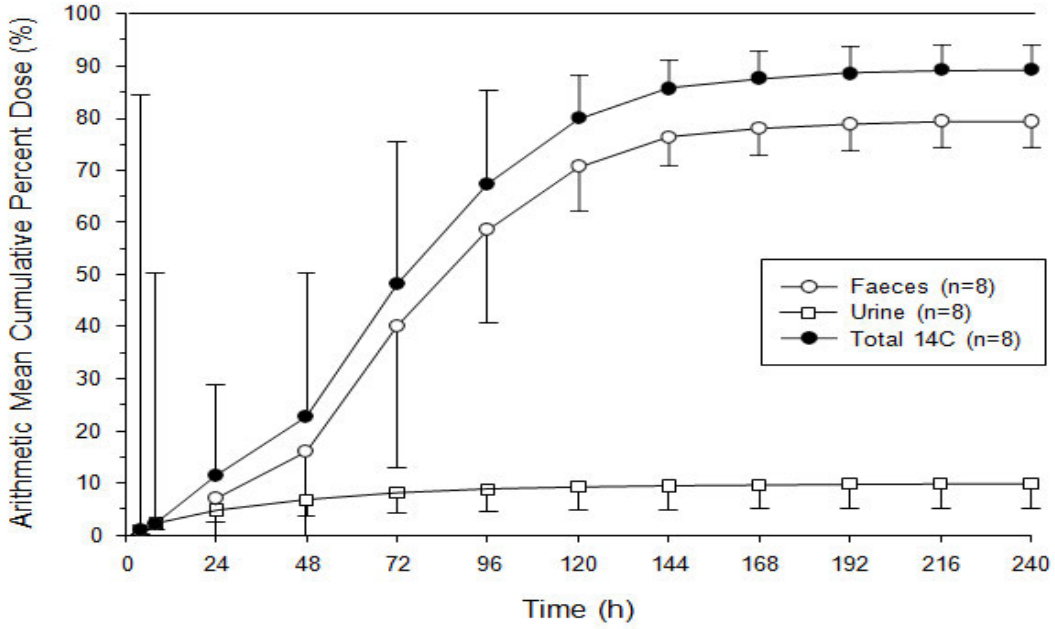
Parameter	n	Statistic	Plasma Radioactivity	Whole Blood Radioactivity
AUC_{0-t} (nmol EQ·h/L)	8	Geo. Mean (Geo. CV%)	1040 (39.6)	5240 (47.7)
		Minimum	602	2670
		Maximum	2140	12500
$AUC_{0-\infty}$ (nmol EQ·h/L)	8	Geo. Mean (Geo. CV%)	1140 (40.3)	ND[a]
		Minimum	648	ND[a]
		Maximum	2350	ND[a]
C_{max} (nmol EQ/L)	8	Geo. Mean (Geo. CV%)	41.4 (45.6)	74.5 (43.6)
		Minimum	21.6	38.2
		Maximum	92.5	158
t_{max} (h)	8	Median (min, max)	2.00 (2.00-4.00)	4.00 (2.00-16.02)
k_{el} (1/h)	8	Geo. Mean (Geo. CV%)	0.0194 (18.7)	0.00980 (20.8)
		Minimum	0.0135	0.00701
		Maximum	0.0236	0.0131
$t_{1/2}$ (h)	8	Geo. Mean (Geo. CV%)	35.7 (18.7)	70.7 (20.9)
		Minimum	29.4	52.8
		Maximum	51.4	98.9
CL_r (L/h)	8	Geo. Mean (Geo. CV%)	1.15 (11.6)	0.228 (16.4)
		Minimum	0.942	0.174
		Maximum	1.37	0.302
CL/F (L/h)	8	Geo. Mean (Geo. CV%)	11.7 (40.4)	ND[a]
		Minimum	5.65	ND[a]
		Maximum	20.5	ND[a]
V_z/F (L)	8	Geo. Mean (Geo. CV%)	601 (41.7)	ND[a]
		Minimum	305	ND[a]
		Maximum	1080	ND[a]

ND: Not determined.
a: AUC, CL/F, Vz/F results were listed but are excluded from the PK analysis set and not summarized as blood AUC%ext >20%.
Treatment: Single-dose ^{14}C-labelled KHK7791 solution 15.2 mg.
Source: 5.3.3.1-3 Table 11.2.6, Table 11.2.7

血漿及び血液中放射能の t_{max}（中央値）は、それぞれ投与後 2.00 時間及び 4.00 時間であった。放射能の AUC_{0-t} 及び C_{max} は、血漿と比較して血液で高かった（それぞれ 5.0 倍及び 1.8 倍）。血漿及び血液中放射能の半減期（平均値）は、それぞれ 35.7 時間及び 70.7 時間であり、血液中放射能の消失半減期は、血漿と比較して 2 倍ほど長かった。

尿及び糞便中の放射能回収率を Figure 2.2.3-2 に、回収された累積総放射能の概要を Table 2.2.3-2 に示す。

Figure 2.2.3-2 総放射能の平均（標準偏差）の累積回収率



Treatment: Single-dose ^{14}C-labelled KHK7791 solution 15.2 mg.
Source: 5.3.3.1-3 Figure 11.2.4

Table 2.2.3-2 尿及び糞便中の回収された累積放射能の概要

	Radioactivity in Urine		Radioactivity in Faeces		Total Radioactivity Combined	
	Amount Recovered		Amount Recovered		Amount Recovered	
	nmol Eq	% dose	nmol Eq	% dose	nmol Eq	% dose
n	8	8	8	8	8	8
Geometric Mean	1190	8.99	10500	79.3	11800	89.2
Geometric CV%	46.9	47.0	6.2	6.3	2.0	2.1
Minimum	639	4.81	9190	69.2	11500	86.6
Maximum	2640	19.9	11200	84.7	12100	91.5

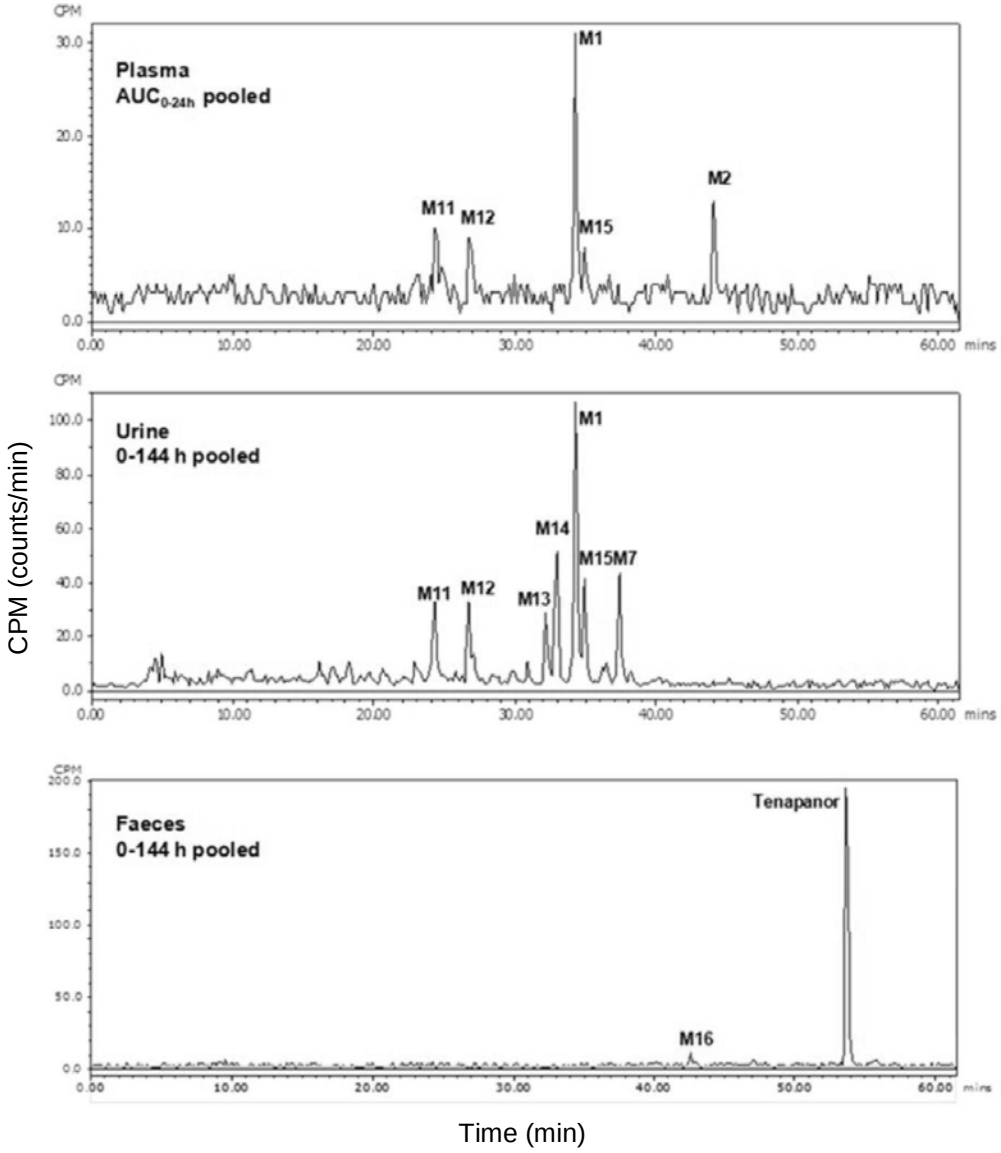
Treatment: Single-dose ^{14}C-labelled KHK7791 solution 15.2 mg.
Source: 5.3.3.1-3 Table 11.2.12

投与後 240 時間までの尿及び糞便中に排泄されて合算した総放射能回収率は、被験者ごとに 86.6%～91.5%（平均値：89.2%）であり、85%を超えていた。

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。

^{14} C-KHK7791 投与後の血漿、尿及び糞便をプールした試料のラジオクロマトグラムを Figure 2.2.3-3 に、血漿、尿、糞便中のテナパノル及び代謝物の定量的組成を Table 2.2.3-3 に示す。

Figure 2.2.3-3 ^{14}C-KHK7791（15.2 mg）を経口投与したときの血漿、尿及び糞便をプールした試料のラジオクロマトグラム



Source: 5.3.3.1-3 Met ID [redacted]381-38 Figure 2

Table 2.2.3-3 ^{14}C-KHK7791（15.2 mg）を単回経口投与したときの尿、糞便及び血漿中テナパノル及び代謝物の定量的組成

Compound	LC-RAM Retention t_R (min)	$Urine_{0-144}$ (% Dose)	$Feces_{0-144}$ (% Dose)	$Plasma_{0-24}$ (% AUC_{0-24})
M11	25.0	0.62	ND	5.0
M12	26.8	0.55	ND[c]	5.1
M13	32.8	0.32	ND	ND
M14	33.6	0.70	ND	ND
M1	34.9	1.49	ND[c]	16.0
M15	35.5	0.55	ND	4.1
M7	38.1	0.60	ND[c]	ND
M16	42.6	ND	2.4	ND
M2	44.6	ND	ND	7.6
Tenapanor	53.6	ND	65.3	ND
Sum[a]		4.8	67.7	37.8
Total[b]		8.67	76.2	

a: Sum of quantified metabolites (≥ 3% of total integrated radioactivity in the analyzed sample) expressed as percent of administered dose in excreta and percent of AUC_{0-24} in plasma.
b: Total radioactivity in samples expressed as percent of administered dose in excreta as derived from study D5611C00007.
c: MS peak was detected but the signal was too weak to confirm the presence of the corresponding metabolite.
ND: Not determined by radioactivity monitoring and mass spectrometry.
Treatment: Single-dose ^{14}C-labelled KHK7791 solution 15.2 mg.
Source: 5.3.3.1-3 Met ID [redacted]381-38 Table 2

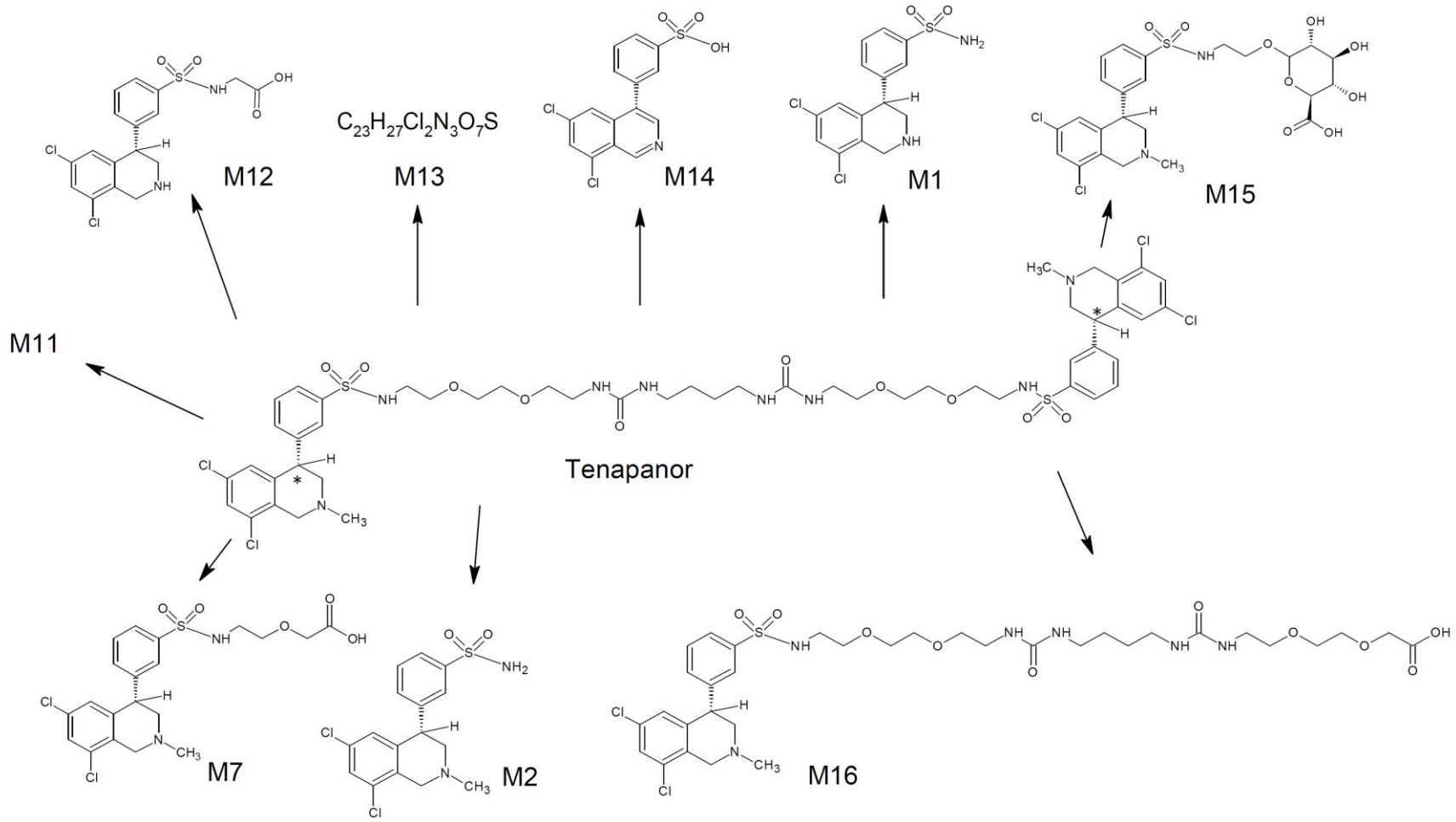
^{14}C-KHK7791 を投与して 24 時間までの血漿をハミルトン法によりプールし、その試料を用いて代謝物プロファイルを検討した。投与された ^{14}C-KHK7791 は未変化体として血漿中に検出されなかった。代謝物 M1 が血漿中の主代謝物として検出され、ラジオクロマトグラムにおいて検出された総放射能に対するピーク放射能の割合は 16%であった。次いで、M2、M11、M12 及び M15 が血漿中代謝物として観察された（4.1～7.6%）。

^{14}C-KHK7791 を投与して 144 時間までの尿中において、投与放射能の 8.67%が検出された。投与された ^{14}C-KHK7791 は未変化体として尿中に検出されなかった。ラジオクロマトグラムにおいて 7 種類の代謝物の生成が観察され、そのうち M1 は投与放射能の 1.49%に相当し、尿中の主代謝物として検出された。その他の 6 種類の代謝物は投与量の約 0.3%～0.7%であった。

^{14}C-KHK7791 を投与して 144 時間までの糞便中において、投与放射能の 76.2%が検出された。投与放射能の 65.3%が未変化体として糞便中に検出された。ラジオクロマトグラムにおいて、M16 が投与放射能の 2.4%相当のマイナー代謝物として検出された。他にも、複数のマイナーピークが検出された。

ヒトにおける KHK7791 の推定代謝経路を Figure 2.2.3-4 に示す。

Figure 2.2.3-4　ヒトにおけるテナパノルの推定代謝経路



* indicates the position of ^{14}C-labelling.

Source: 5.3.3.1-3 Met ID [redacted]381-38 Figure 1

2.3 内因性要因を検討した臨床薬理試験

2.3.1 KHK7791 の薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響（試験番号：TEN-01-107）（5.3.3.3-1）

中等度肝機能障害を有する成人男女を対象として、KHK7791 単回経口投与したときの薬物動態を、非盲検単回投与試験で評価した。Child-Pugh 分類を用いてクラス B（7～9 ポイント）の肝機能障害患者での KHK7791 の薬物動態を、性別、年齢、BMI をあわせた肝機能が正常な被験者と比較した。

KHK7791 の 50 mg 錠（2 錠、計 100 mg）を、1 晩絶食（少なくとも 10 時間）して経口投与した。

正常な肝機能又は肝機能障害を有する被験者に KHK7791 を 100 mg 単回経口投与したときのテナパノルの PK パラメータを Table 2.3.1-1 に示す。

Table 2.3.1-1 正常な肝機能及び中等度肝機能障害を有する被験者に KHK7791 を 100 mg 単回経口投与したときのテナパノルの PK パラメータ

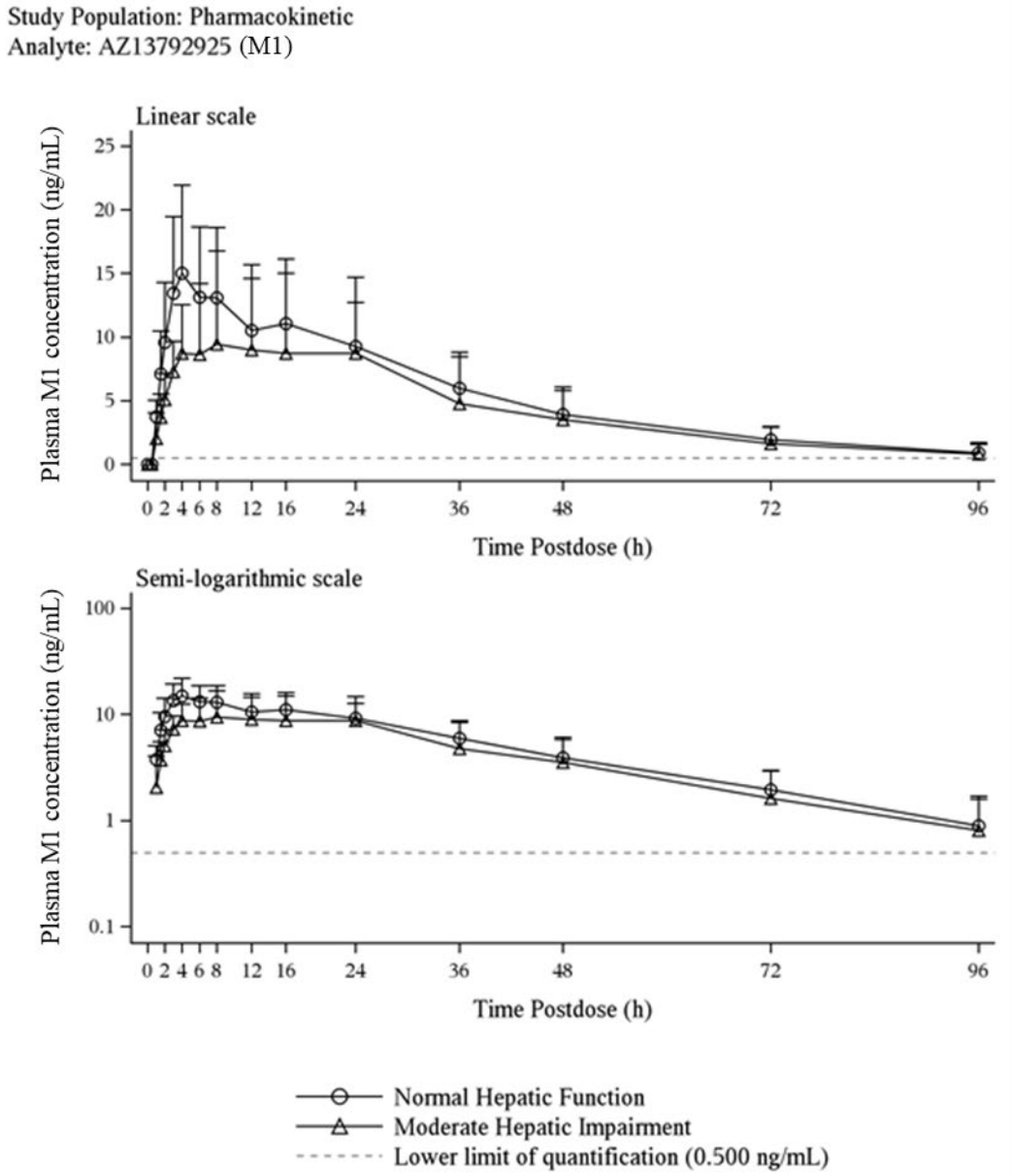
Parameter	Normal Hepatic Function (N = 10)	Moderate Hepatic Impairment (N = 10)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	NC	3.70[a] (149)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	NC	NC
C_{max} (ng/mL)	0.830[a] (24.1)	1.27[b] (69.0)
t_{max} (h)	0.50[a] (0.50, 1.00)	1.25[b] (0.50, 4.00)
t_{last} (h)	1.00[a] (0.50, 2.00)	1.50[b] (0.50, 6.00)
$t_{1/2}$ (h)	NC	NC
V_z/F (L)	NC	NC
CL/F (L/h)	NC	NC

Note: Geometric mean (geometric CV%) results are presented unless otherwise indicated. Median (minimum, maximum) results are presented for t_{max} and t_{last}.
NC: Not calculated.
a, n = 3; b, n = 6.
Treatment: Single-dose KHK7791 tablets 100 mg.
Source: 5.3.3.3-1 Table 14.2.1-2

正常な肝機能の健康被験者に KHK7791 を投与したとき、10 名中 7 名の被験者の血漿中テナパノル濃度はいずれも定量下限（0.5 ng/mL）未満であったが、10 名中 3 名で投与後 0.5~2 時間にテナパノル濃度が 1~3 時点で認められた。中等度の肝機能障害を有する被験者に KHK7791 を投与したとき、より多くの被験者（10 名中 6 名）で血漿中テナパノル濃度が認められたが、算出可能な PK パラメータは限られていた。中等度の肝機能障害が KHK7791 投与後の血漿中テナパノルの薬物動態に及ぼす影響について、テナパノル濃度データが十分に得られなかったため、統計学的な解析は実施しなかった。中等度の肝機能障害を有する被験者に KHK7791 を投与したときの血漿中テナパノルの C_{max} の幾何平均値は、正常な肝機能の被験者と比較して 53%高かったことから、中等度肝機能障害による KHK7791 に対する代謝能低下（初回通過効果の低下）の可能性が考えられたが、血漿中テナパノルの PK パラメータから十分に結論付けることはできなかった。

正常な肝機能又は肝機能障害を有する被験者に KHK7791 を 100 mg 経口投与したときの血漿中 M1 濃度推移を Figure 2.3.1-1 に、PK パラメータを Table 2.3.1-2 に、PK パラメータの統計解析結果を Table 2.3.1-3 に示す。

Figure 2.3.1-1 正常な肝機能及び中等度肝機能障害を有する被験者に KHK7791 を 100 mg 単回経口投与したときの血漿中 M1 濃度推移（平均値+標準偏差）



Treatment: Single-dose KHK7791 tablets 100 mg.
Source: 5.3.3.3-1 Figure 3

Table 2.3.1-2 正常な肝機能及び肝機能障害を有する被験者に KHK7791 を 100 mg 単回経口投与したときの M1 の PK パラメータ

Parameter	Normal Hepatic Function (N = 10)	Moderate Hepatic Impairment (N = 10)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	475[a] (41.8)	332 (73.2)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	513 (37.8)	374 (69.5)
C_{max} (ng/mL)	14.3 (44.2)	9.60 (56.5)
t_{max} (h)	4.00 (4.00, 24.00)	8.00 (4.00, 16.00)
t_{last} (h)	96.00[a] (72.00, 96.33)	96.00 (48.00, 96.00)
$t_{1/2}$ (h)	25.4 (9.52)	23.8 (8.91)
MR_{AUC0-t}	NC	413[c] (205)
MR_{Cmax}	80.5[c] (43.5)	21.8[b] (73.0)

NC: Not calculated
Note: Geometric mean (geometric CV%) results are presented unless otherwise indicated. Median (minimum, maximum) results are presented for t_{max} and t_{last}. Arithmetic mean (SD) results are presented for $t_{1/2}$.
a: n = 9.
b: n = 6.
c: n= 3.
Treatment: Single-dose KHK7791 tablets 100 mg.
Source: 5.3.3.3-1 Table 9

Table 2.3.1-3 正常な肝機能及び肝機能障害を有する被験者に KHK7791 を 100 mg 経口投与したときの M1 の PK パラメータの統計解析

Parameter (units)	Hepatic Function Group	n	Geometric Least Squares Means	Ratio (%) of Geometric Least Squares Means	90% CI for the Ratio		P-value
					Lower	Upper	
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	Moderate	10	374				
	Normal	10	513	73.0	45.3	117	0.2555
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	Moderate	9	307				
	Normal	9	475	64.6	38.0	110	0.1648
C_{max} (ng/mL)	Moderate	10	9.60				
	Normal	10	14.3	67.2	43.7	103	0.1233

Each subject in the moderate hepatic impairment group (Moderate) is matched to one subject in the normal hepatic function group (Normal).
The ratio and corresponding confidence limits (expressed as percentages) are back-transformed from the difference and confidence limits calculated on the log scale.
The p-value is obtained from the paired t-test to assess the difference between the moderate hepatic impairment group versus the normal hepatic function group, for each log-transformed parameter.
Treatment: Single-dose KHK7791 tablets 100 mg.
Source: 5.3.3.3-1 Table 10

中等度の肝機能障害を有する被験者に KHK7791 を 100 mg 経口投与したときの血漿中 M1 の t_{max}（中央値）は 8.00 時間であり、正常な肝機能被験者（4.00 時間）と比較して、4.00 時間遅かった。M1 の $t_{1/2}$ は両群で同様であった。M1 の C_{max} 及び AUC は、肝機能が正常な健康被験者と比較して、中等度の肝機能障害患者で約 27.0~35.4%低かった。$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、及び C_{max} の幾何最小二乗平均の比（中等度の肝機能障害／正常な肝機能、90% CI）は、それぞれ 73.0%（45.3%, 117%）、64.6%（38.0%, 110%）、及び 67.2%（43.7%, 103%）であった。いずれの 90% CI も 100%を挟んで非常に広かったものの、正常な肝機能被験者と比較して、中等度の肝機能障害を有する被験者では血漿中 M1 の全身曝露は低く、t_{max} は遅延した。以上より、中等度の肝機能障害を有する被験者ではテナパノル代謝の低下が示唆された。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、中等度の肝機能障害が KHK7791 の薬物動態に対し臨床的意義のある影響を及ぼさないと考えられた。

2.4 外因性要因を検討した臨床薬理試験

2.4.1 ミダゾラム及びセファドロキシルとの薬物相互作用（試験番号：TEN-01-103）（5.3.3.4-3）

健康成人を対象として、ミダゾラム（CYP3A 基質薬）及びセファドロキシル（PEPT1 基質薬）の薬物動態に及ぼす KHK7791 反復投与の影響を、単施設投与順序固定非盲検試験で評価した。下記の投与スケジュールで実施した。

投与期 1：セファドロキル 500 mg 単回投与（Day 1）

投与期 2：ミダゾラム 7.5 mg 単回投与（Day 2）

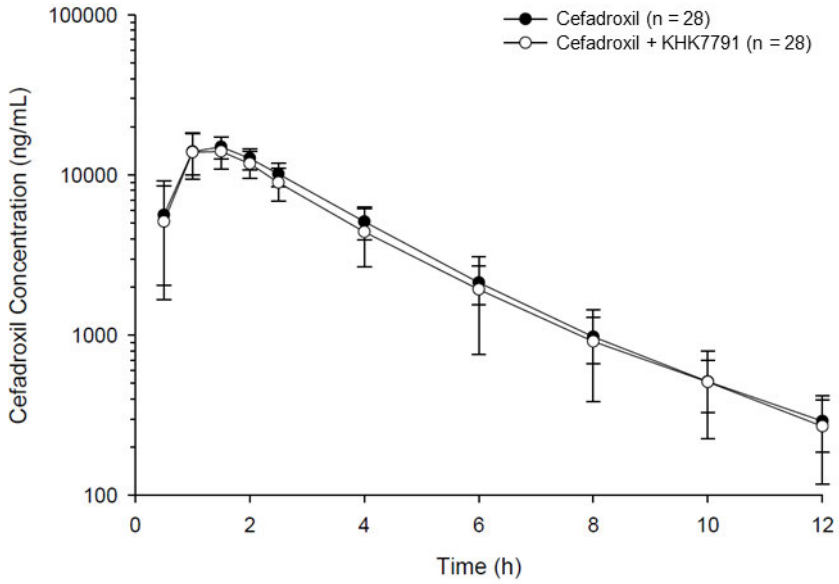
投与期 3～5：KHK7791 錠 50 mg 1 日 2 回 14 日間投与（Day 3～Day 16）

投与期 4：セファドロキル 500 mg 単回投与 + KHK7791 併用（Day 15）

投与期 5：ミダゾラム 7.5 mg 単回投与 + KHK7791 併用（Day 16）

KHK7791 併用及び非併用時のセファドロキルを 500 mg 経口投与したときのセファドロキシルの血漿中濃度推移を Figure 2.4.1-1 に、PK パラメータの統計解析結果を Table 2.4.1-1 に示す。

Figure 2.4.1-1 KHK7791 非併用及び併用時の血漿中セファドロキシル濃度の時間推移（平均値±標準偏差）



Cefadroxil: A single, oral dose of 500 mg cefadroxil was administered in the morning on Day 1.
Cefadroxil + KHK7791: cefadroxil (500 mg) was administered concurrently with the morning dose of KHK7791 (50 mg) on Day 15.
Treatments: KHK7791 tablets 50 mg bid for 14 days; single-dose of cefadroxil 500 mg.
Source: 5.3.3.4-3 Figure 11-1

Table 2.4.1-1 KHK7791 非併用及び併用によるセファドロキシルの PK パラメータの統計解析

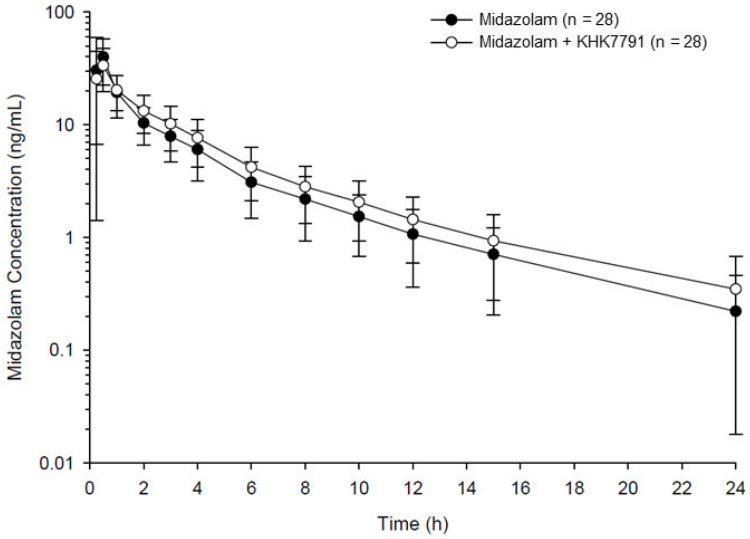
Analyte	Parameter (units)	Treatment	n	Geometric LS Mean	Treatment Comparison (Cefadroxil + KHK7791 vs Cefadroxil Alone) Ratio (%)	90% CI
Cefadroxil	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	Cefadroxil Alone	28	49700		
		Cefadroxil + KHK7791	28	45100	90.74	86.57-95.11
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	Cefadroxil Alone	28	48800		
		Cefadroxil + KHK7791	28	44300	90.76	86.65-95.07
	C_{max} (ng/mL)	Cefadroxil Alone	28	15500		
		Cefadroxil + KHK7791	28	15200	97.86	92.27-103.79

Ratio (and corresponding 90% CI) represents the exponentiated (back-transformed) point estimate and 90% CI for the difference between treatments (Cefadroxil + KHK7791) versus (Cefadroxil Alone), constructed from the mixed effect analysis of variance model with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.
Treatments: KHK7791 tablets 50 mg bid for 14 days; single-dose of cefadroxil 500 mg.
Source: 5.3.3.4-3 Table 11-6

KHK7791 と非併用（セファドロキシル単独投与）したときに対する KHK7791 と併用したときのセファドロキシルの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比（90% CI）はそれぞれ 90.74%（86.57%, 95.11%）、90.76%（86.65%, 95.07%）及び 97.86%（92.27%, 103.79%）であり、90% CI は試験開始時に設定した同等性の許容域（80%～125%）内であった。KHK7791 の反復投与は、ヒトでのセファドロキシル曝露量に顕著な影響を及ぼさなかった。

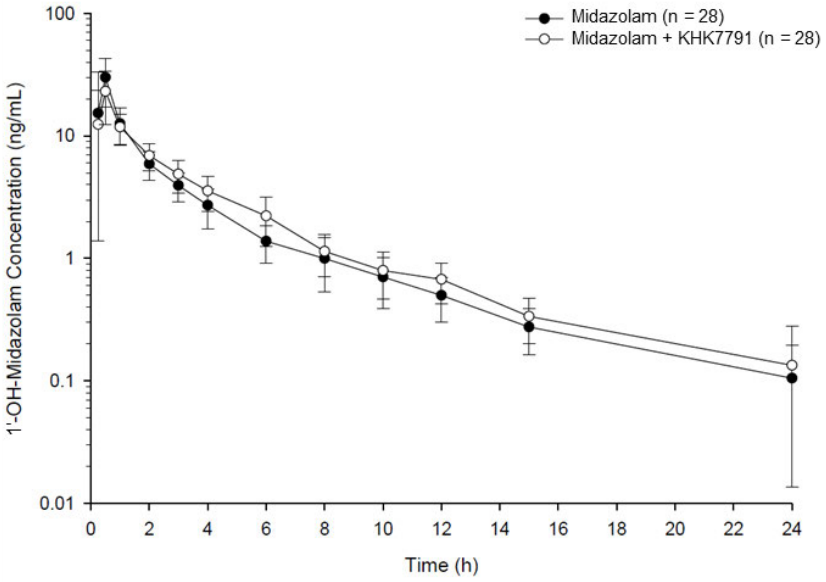
KHK7791 併用及び非併用時のミダゾラムを 7.5 mg を経口投与したときのミダゾラム、1'-ヒドロキシミダゾラム及び 4-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度-時間推移をそれぞれ Figure 2.4.1-2、Figure 2.4.1-3 及び Figure 2.4.1-4 に、PK パラメータの統計解析結果を Table 2.4.1-2 に示す。

Figure 2.4.1-2 KHK7791 非併用及び併用時の血漿中ミダゾラム濃度推移（平均値±標準偏差）



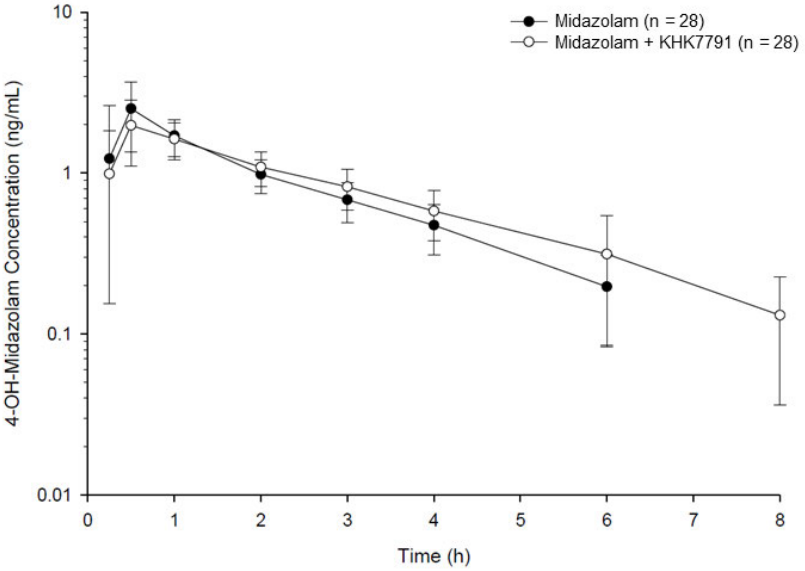
Midazolam: A single, oral dose of 7.5 mg midazolam syrup was administered in the morning on Day 2.
Midazolam + KHK7791: midazolam (7.5 mg) was administered concurrently with the morning dose of KHK7791 (50 mg) on Day 16.
Treatments: KHK7791 tablets 50 mg bid for 14 days; single-dose of midazolam 7 5 mg.
Source: 5.3.3.4-3 Figure 11-2

Figure 2.4.1-3 KHK7791 非併用及び併用時にミダゾラムを投与したときの血漿中 1'-ヒドロキシミダゾラム濃度推移（平均値±標準偏差）



Midazolam: A single, oral dose of 7.5 mg midazolam syrup was administered in the morning on Day 2.
Midazolam + KHK7791: midazolam (7.5 mg) was administered concurrently with the morning dose of KHK7791 (50 mg) on Day 16.
Treatments: KHK7791 tablets 50 mg bid for 14 days; single-dose of midazolam 7 5 mg.
Source: 5.3.3.4-3 Figure 11-3

Figure 2.4.1-4 KHK7791 非併用及び併用時にミダゾラムを投与したときの血漿中 4-ヒドロキシミダゾラム濃度推移（平均値±標準偏差）



Midazolam: A single, oral dose of 7.5 mg midazolam syrup was administered in the morning on Day 2.
Midazolam + KHK7791: midazolam (7.5 mg) was administered concurrently with the morning dose of KHK7791 (50 mg) on Day 16.
Treatments: KHK7791 tablets 50 mg bid for 14 days; single-dose of midazolam 7 5 mg.
Source: 5.3.3.4-3 Figure 11-3

Table 2.4.1-2 KHK7791 非併用及び併用時にミダゾラムを投与したときのミダゾラム、1'-ヒドロキシミダゾラム及び 4-ヒドロキシミダゾラムの PK パラメータの統計解析

Analyte	Parameter (units)	Treatment	n	Geometric LS Mean	Treatment Comparison (Midazolam + KHK7791 vs Midazolam Alone) Ratio (%)	90% CI
Midazolam	$AUC_{0-\infty}$	Midazolam Alone	28	79.5		
	(ng·h/mL)	Midazolam + KHK7791	28	92.9	116.85	108.86-125.43
	AUC_{0-t}	Midazolam Alone	28	77.4		
	(ng·h/mL)	Midazolam + KHK7791	28	89.8	116.04	108.21-124.42
	C_{max}	Midazolam Alone	28	40.6		
	(ng/mL)	Midazolam + KHK7791	28	35.5	87.54	75.65-101.29
1'-OH-midazolam	$AUC_{0-\infty}$	Midazolam Alone	28	45.8		
	(ng·h/mL)	Midazolam + KHK7791	27	48.4	105.77	99.63-112.29
	AUC_{0-t}	Midazolam Alone	28	44.2		
	(ng·h/mL)	Midazolam + KHK7791	28	47.3	107.05	100.73-113.76
	C_{max}	Midazolam Alone	28	28.1		
	(ng/mL)	Midazolam + KHK7791	28	22.0	78.32	68.15-90.00
4-OH-midazolam	$AUC_{0-\infty}$	Midazolam Alone	28	5.45		
	(ng·h/mL)	Midazolam + KHK7791	25	5.93	109.19	103.74-114.92
	AUC_{0-t}	Midazolam Alone	28	5.00		
	(ng·h/mL)	Midazolam + KHK7791	28	5.59	111.98	105.79-118.53
	C_{max}	Midazolam Alone	28	2.41		
	(ng/mL)	Midazolam + KHK7791	28	1.99	82.43	73.02-93.04

Ratio (and corresponding 90% CI) represents the exponentiated (back-transformed) point estimate and 90% CI for the difference between treatments (Midazolam + KHK7791) versus Midazolam Alone, constructed from the mixed effect analysis of variance model with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.
Treatments: KHK7791 tablets 50 mg bid for 14 days; single-dose of midazolam 7 5 mg.
Source: 5.3.3.4-3 Table 11-7

KHK7791 と併用（ミダゾラム単独投与）したときに対する KHK7791 と併用したときのミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比（90% CI）はそれぞれ 116.85%（108.86%, 125.43%）、116.04%（108.21%, 124.42%）及び 87.54%（75.65%, 101.29%）であった。各パラメータの 90% CI は試験開始時に設定した同等性の許容域（70%～143%）内であり、臨床的意義のある薬物相互作用は認められなかった。しかしながら、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の 90% CI は、薬物相互作用ガイドラインが示す相互作用の有無の判定のための同等性の許容域（80%～125%）を超えていた。

セファドロキシル又はミダゾラムと併用して、KHK7791 を 50 mg 経口投与したときの血漿中テナパノル濃度は、1 検体を除きすべて定量下限（0.5 ng/mL）未満であった（全 392 検体）。

セファドロキシル又はミダゾラムを併用して、KHK7791 を 50 mg 経口投与ときの血漿中 M1 の PK パラメータを Table 2.4.1-3 に示す。

Table 2.4.1-3 セファドロキシル及びミダゾラム併用時に KHK7791 を経口投与したときの M1 の PK パラメータ

Parameter (units)	n	Statistic	Cefadroxil + KHK7791	Midazolam + KHK7791
$AUC_{0\text{-}12,ss}$ (ng·h/mL)	28	Mean (%CV)	152 (29.6)	168 (26.6)
		Geometric mean	146	162
$AUC_{0\text{-}t,ss}$ (ng·h/mL)	28	Mean (%CV)	152 (29.6)	168 (26.6)
		Geometric mean	146	162
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	28	Mean (%CV)	14.9 (29.4)	16.3 (27.8)
		Geometric mean	14.3	15.7
$t_{max,ss}$ (h)	28	Median (range)	4.00 (0.00-12.02)	6.03 (2.00-12.22)

$AUC_{0\text{-}12,ss}$: Area under the plasma concentration-time curve from zero to 12 hour following multiple dose administration.
Treatments: KHK7791 tablets 50 mg bid for 14 days; single-dose of cefadroxil 500 mg; single-dose of midazolam 7.5 mg.
Source: 5.3.3.4-3 Table 11-5

以上より、KHK7791 の 50 mg 1 日 2 回反復投与は、セファドロキシル及びミダゾラムの薬物動態に臨床的意義のある影響を及ぼさないことが確認された。

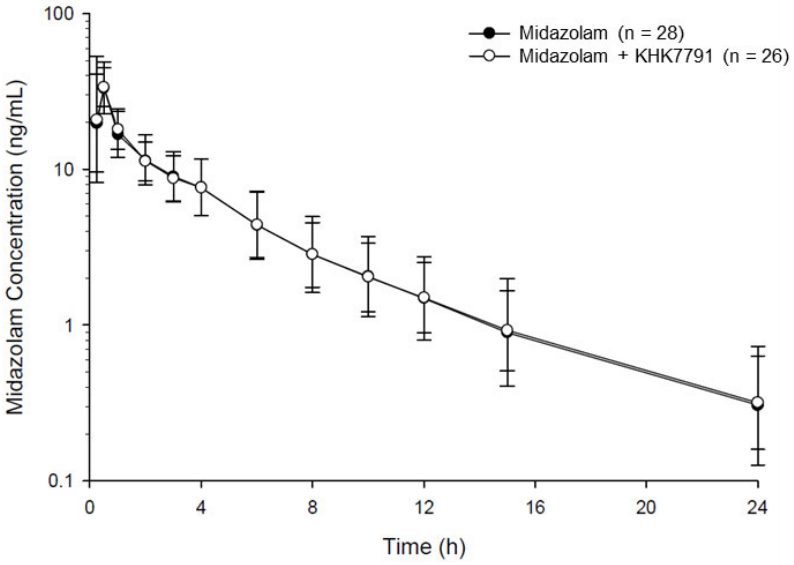
2.4.2 ミダゾラムとの薬物相互作用（試験番号：D5613C00003）（5.3.3.4-1）

健康成人を対象として、ミダゾラム（CYP3A 基質薬）の薬物動態に及ぼす KHK7791 反復投与の影響を、単施設投与順序固定非盲検試験で評価した。下記の投与スケジュールで実施した。

・用法 A：ミダゾラム 7.5 mg 単回投与（Day 1）
・用法 B：KHK7791 錠 15 mg 1 日 2 回 14 日間投与（Day 2～Day 14）
・用法 C：ミダゾラム 7.5 mg 単回投与+KHK7791 錠 15 mg 併用（Day 15 朝）
　　KHK7791 錠 15 mg 単独投与（Day 15 夜）

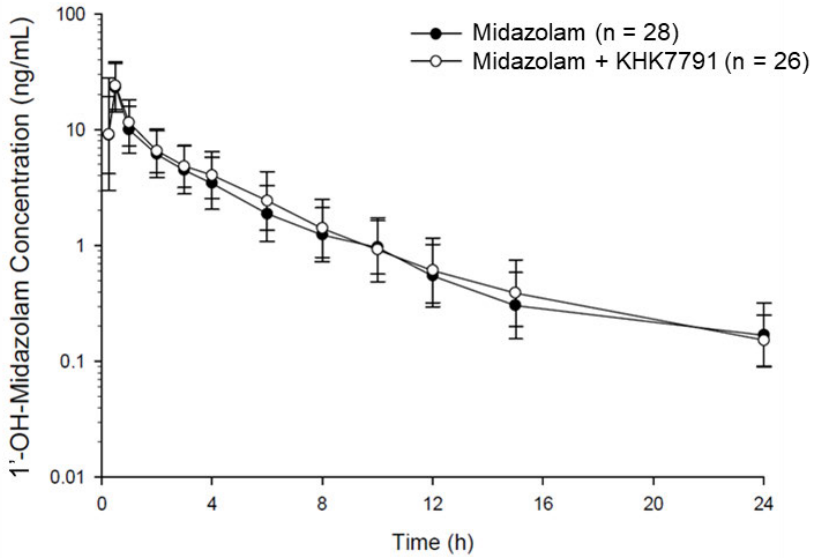
KHK7791 非併用及び併用時に、ミダゾラムを 7.5 mg 経口投与したときのミダゾラム、1'-ヒドロキシミダゾラム及び 4-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度-時間推移を、それぞれ Figure 2.4.2-1、Figure 2.4.2-2 及び Figure 2.4.2-3 に、PK パラメータの統計解析結果を Table 2.4.2-1 に示す。

Figure 2.4.2-1 KHK7791 非併用及び併用時の血漿中ミダゾラム濃度推移（幾何平均値±標準偏差）



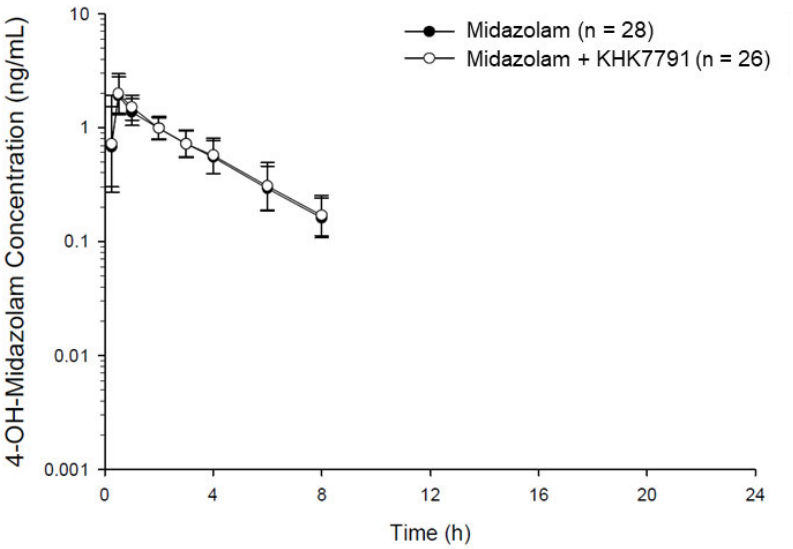
Treatments: KHK7791 tablets 15 mg bid for 14 days; single-dose of midazolam 7 5 mg.
Source: 5.3.3.4-1 Figure 2

Figure 2.4.2-2 KHK7791 非併用及び併用時にミダゾラムを経口投与したときの血漿中 1'-ヒドロキシミダゾラム濃度推移（幾何平均値±標準偏差）



Treatments: KHK7791 tablets 15 mg bid for 14 days; single-dose of midazolam 7 5 mg.
Source: 5.3.3.4-1 Figure 3

Figure 2.4.2-3 KHK7791 非併用及び併用時にミダゾラムを経口投与したときの血漿中 4-ヒドロキシミダゾラム濃度推移（幾何平均値±標準偏差）



Treatments: KHK7791 tablets 15 mg bid for 14 days; single-dose of midazolam 7 5 mg.
Source: 5.3.3.4-1 Figure 4

Table 2.4.2-1 KHK7791 非併用及び併用時にミダゾラムを経口投与したときのミダゾラム、1'-ヒドロキシミダゾラム及び 4-ヒドロキシミダゾラムの PK パラメータの統計解析

Analyte	Parameter (units)	Treatment	n	Geometric LS Mean	Treatment Comparison Ratio (%)	Treatment Comparison 90% CI
Midazolam	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	Midazolam + KHK7791	26	99.02		
		Midazolam Alone	27	92.52	107.03	(100.96, 113.46)
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	Midazolam + KHK7791	26	99.74		
		Midazolam Alone	28	93.92	106.19	(100.06, 112.70)
	C_{max} (ng/mL)	Midazolam + KHK7791	26	38.42		
		Midazolam Alone	28	36.77	104.48	(89.56, 121.88)
1'-OH-midazolam	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	Midazolam + KHK7791	25	53.48		
		Midazolam Alone	28	48.81	109.56	(103.13, 116.39)
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	Midazolam + KHK7791	26	51.78		
		Midazolam Alone	28	47.17	109.79	(103.57, 116.38)
	C_{max} (ng/mL)	Midazolam + KHK7791	26	24.84		
		Midazolam Alone	28	24.08	103.17	(87.19, 122.08)
4-OH-midazolam	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	Midazolam + KHK7791	26	6.248		
		Midazolam Alone	28	5.958	104.87	(98.65, 111.48)
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	Midazolam + KHK7791	26	5.784		
		Midazolam Alone	28	5.468	105.79	(99.06, 112.97)
	C_{max} (ng/mL)	Midazolam + KHK7791	26	2.091		
		Midazolam Alone	28	1.987	105.26	(90.50, 122.43)

Results performed using linear mixed effects analysis of variance model using the natural logarithm of $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t}, and C_{max} as the response variables, treatment as fixed effects and volunteer as a random effect.
Treatments: KHK7791 tablets 15 mg bid for 14 days; single-dose of midazolam 7 5 mg.
Source: 5.3.3.4-1 Table 9

ミダゾラム、1'-ヒドロキシミダゾラム及び 4-ヒドロキシミダゾラムの PK パラメータの幾何最小二乗平均値の点推定値とその 90% CI は、いずれも薬物相互作用ガイドラインが示す相互作用の有無の判定のための同等性の許容域（80.0%～125%）内であり、KHK7791（15 mg）1 日 2 回反復投与はミダゾラムの薬物動態に臨床的意義のある影響を及ぼさないことが示された。

ミダゾラムと併用して、KHK7791 を 15 mg 経口投与したとき、血漿中テナパノル濃度はすべて定量下限（0.5 ng/mL）未満であった（全 105 検体）。

2.4.3 セファドロキシルとの薬物相互作用（試験番号：D5613C00004）（5.3.3.4-2）

健康成人を対象として、セファドロキシル（PEPT1 基質薬）の薬物動態に及ぼす KHK7791 反復投与の影響を、単施設ランダム化 2 群 2 期クロスオーバー非盲検試験で評価した。下記の用法で実施した。

・用法 A：Day 1 朝、セファドロキシル 500 mg 単回投与

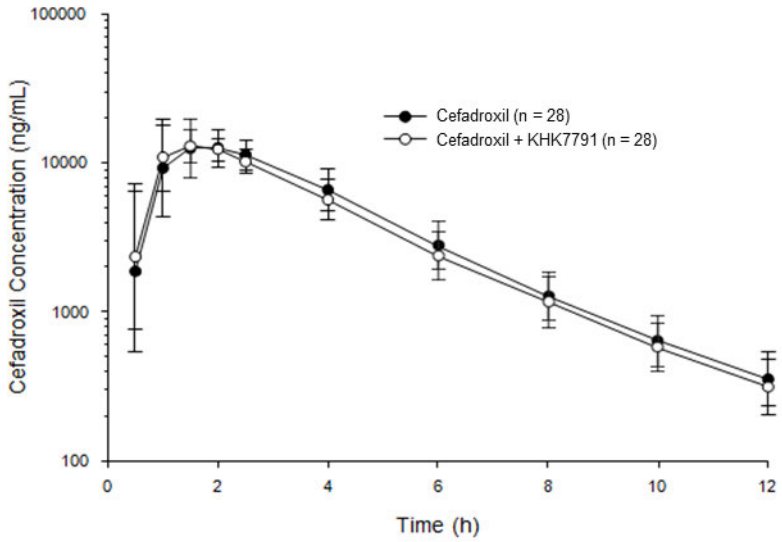
・用法 B：Day 1～Day 4、KHK7791 錠 15 mg 1 日 2 回投与

Day 5 朝、セファドロキシル 500 mg + KHK7791 錠 15 mg 単回投与

血漿中テナパノル濃度はすべて定量下限（0.5 ng/mL）未満であった（全 112 検体）。

KHK7791 非併用及び併用時に、セファドロキシルを 500 mg 経口投与したときの血漿中セファドロキシル濃度の時間推移を Figure 2.4.3-1 に、PK パラメータの統計解析結果を Table 2.4.3-1 に示す。

Figure 2.4.3-1 KHK7791 非併用及び併用時の血漿中セファドロキシル濃度推移（幾何平均値±標準偏差）



Treatment A: Single dose of 500 mg cefadroxil administration on the morning of Day 1.
Treatment B: 15 mg KHK7791 administered twice a day from Day 1 to Day 4, followed by a single 15 mg KHK7791 administration concurrently with a single administration of 500 mg cefadroxil on the morning of Day 5.
Treatments: KHK7791 tablets 15 mg bid for 4 days; single-dose of cefadroxil 500 mg.
Source: 5.3.3.4-2 Figure 2

Table 2.4.3-1 KHK7791 非併用及び併用時のセファドロキシルの PK パラメータの統計解析

Analyte	Parameter Units	Treatment	N	Geometric LS Mean	Ratio (%)	90% CI
Cefadroxil	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	Cefadroxil Alone	28	53810		
		Cefadroxil + KHK7791	28	50190	93.27	(90.58,96.04)
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	Cefadroxil Alone	28	52680		
		Cefadroxil + KHK7791	28	49180	93.35	(90.68, 96.11)
	C_{max} (ng/mL)	Cefadroxil Alone	28	14750		
		Cefadroxil + KHK7791	28	14160	95.94	(89.84,102.46)

Treatments: KHK7791 tablets 15 mg bid for 4 days; single-dose of cefadroxil 500 mg.
Source: 5.3.3.4-2 Table 8

セファドロキシルの PK パラメータの幾何最小二乗平均値の点推定値とその 90% CI は、いずれも薬物相互作用ガイドラインが示す相互作用の有無の判定のための同等性の許容域（80～125%）内であり、KHK7791（15 mg）1 日 2 回反復投与はセファドロキシルの薬物動態に臨床的意義のある影響を及ぼさないことが示唆された。

2.4.4 エナラプリル、ジゴキシン及びワルファリンとの薬物相互作用（試験番号：TEN-02-108）（5.3.3.4-4）

健康成人を対象として、エナラプリル（OATP2B1 基質薬）、ジゴキシン（P-gp 基質薬）及びワルファリン（CYP2C9 基質薬）の薬物動態に及ぼす KHK7791 反復投与の影響を、単施設投与順序固定非盲検複数コホート試験で評価した。下記の投与スケジュールで実施した。

コホート 1

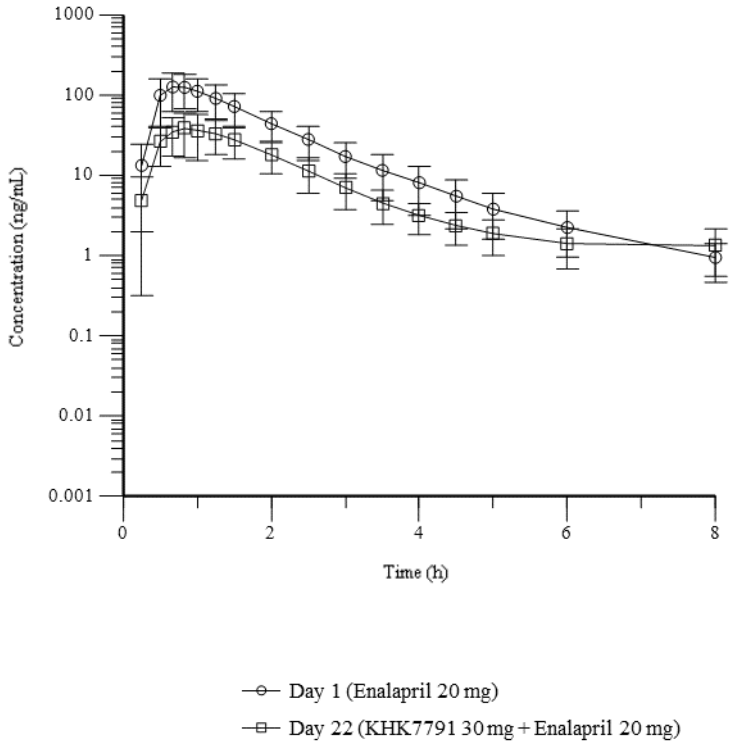
Day 1 朝： エナラプリル 20 mg 単回経口投与（絶食下）
Day 5 朝： ジゴキシン 0.25 mg 単回経口投与（絶食下）
Day 18～Day 28： KHK7791 錠 30 mg 1 日 2 回反復経口投与（朝食／夕食前 30 分以内 11 日間計 22 回投与）
Day 22 朝： エナラプリル 20 mg 単回経口投与 + KHK7791 併用（絶食下）
Day 26 朝： ジゴキシン 0.25 mg 単回経口投与 + KHK7791 併用（絶食下）

コホート 2

Day 1 朝： ワルファリン 10 mg 単回経口投与（絶食下）
Day 18～Day 28： KHK7791 錠 30 mg1 日 2 回反復経口投与（朝食／夕食前 30 分以内 11 日間計 22 回投与）
Day 22 朝： ワルファリン 10 mg 単回経口投与 + KHK7791 併用（絶食下）

KHK7791 非併用及び併用時に、エナラプリルを 20 mg 経口投与したときのエナラプリル及びエナラプリラト（エナラプリルの活性代謝物）の血漿中濃度推移をそれぞれ Figure 2.4.4-1 及び Figure 2.4.4-2 に、エナラプリル及びエナラプリラトの PK パラメータの統計解析結果をそれぞれ Table 2.4.4-1 及び Table 2.4.4-2 に示す。

Figure 2.4.4-1 KHK7791 非併用及び併用時の血漿中エナラプリル濃度推移（平均値±標準偏差）



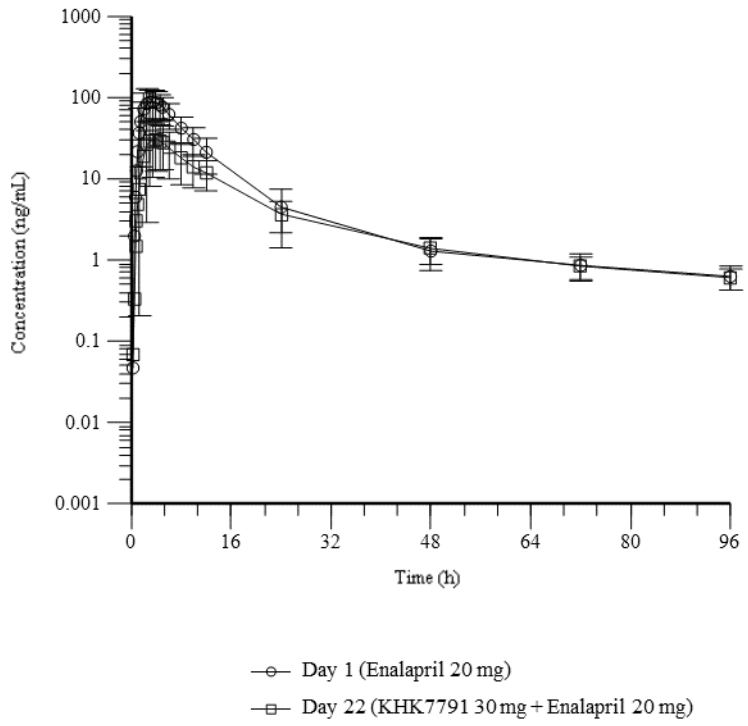
Treatments: KHK7791 tablets 30 mg bid for 11 days; single dose of enalapril 20 mg.
Source: 5.3.3.4-4 Figure 11-2

Table 2.4.4-1 KHK7791 非併用及び併用におけるエナラプリルの PK パラメータの統計解析

Parameter	Treatment	N	Geometric LS means	Ratio (%)	90% Confidence Interval Lower Limit	90% Confidence Interval Upper Limit
C_{max} (ng/mL)	Enalapril Alone	25	129.46			
	Enalapril + KHK7791	25	40.06	30.95	27.13	35.30
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	Enalapril Alone	25	190.33			
	Enalapril + KHK7791	25	68.81	36.15	32.41	40.33
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	Enalapril Alone	17	193.77			
	Enalapril + KHK7791	17	75.41	38.92	34.06	44.47

Treatments: KHK7791 tablets 30 mg bid for 11 days; single dose of enalapril 20 mg.
Source: 5.3.3.4-4 Table 11-5

Figure 2.4.4-2 KHK7791 非併用及び併用時にエナラプリルを経口投与したときの血漿中エナラプリラト濃度推移（平均値±標準偏差）



Treatments: KHK7791 tablets 30 mg bid for 11 days; single dose of enalapril 20 mg.
Source: 5.3.3.4-4 Figure 11-3

Table 2.4.4-2 KHK7791 非併用及び併用におけるエナラプリラトの PK パラメータの統計解析

Parameter	Treatment	N	Geometric LS means	Ratio (%)	90% Confidence Interval Lower Limit	90% Confidence Interval Upper Limit
C_{max} (ng/mL)	Enalapril Alone	25	87.52			
	Enalapril + KHK7791	25	28.10	32.11	27.64	37.30
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	Enalapril Alone	25	789.87			
	Enalapril + KHK7791	25	378.38	47.90	44.20	51.92
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	Enalapril Alone	25	829.04			
	Enalapril + KHK7791	25	411.63	49.65	46.04	53.55

Treatments: KHK7791 tablets 30 mg bid for 11 days; single dose of enalapril 20 mg.
Source: 5.3.3.4-4 Table 14.2.1.1.3.2

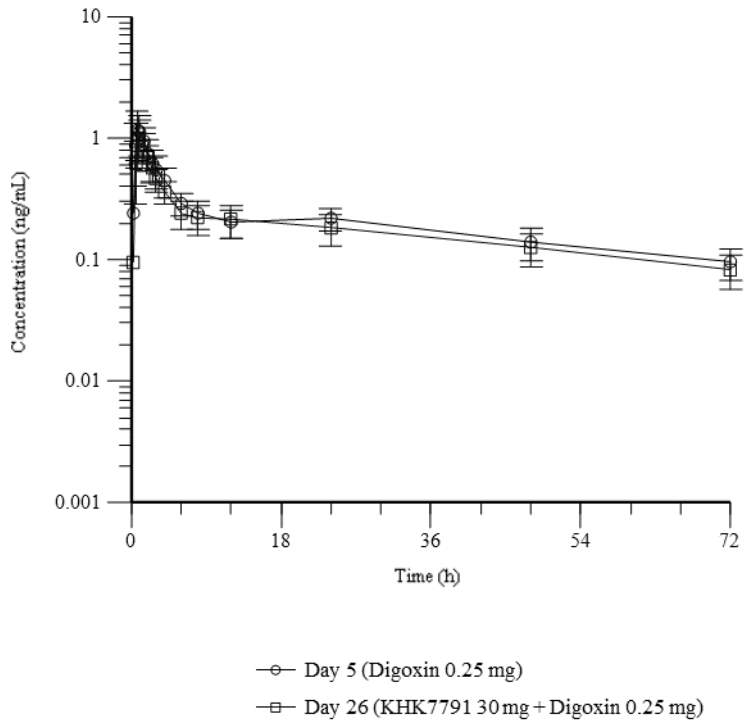
KHK7791 はエナラプリル及びエナラプリラトの曝露を低下させた。エナラプリルとエナラプリラトの PK パラメータ（AUC 及び C_{max}）の幾何最小二乗平均の比の 90% CI は、KHK7791 との併用投与時で同等性の許容域（80%～125%）を下回り、エナラプリルと KHK7791 との間に中等度の薬物相互作用があることが示された。また、in vitro での OATP2B1 発現 HEK293 細胞を用いた輸送実験において、エナラプリルが OATP2B1 により輸送されること、及び、テナパノルが OATP2B1 による典型的基質の輸送に対して阻害することが示された（4.2.2.6-10）。したがって、KHK7791 の反復投与は OATP2B1 の基質薬であるエナラプリルの血漿中曝露を有意に低

下させたことより、KHK7791 は OATP2B1 を介した薬物の消化管吸収を阻害することが示唆された。

KHK7791（30 mg）1 日 2 回併用投与により低下したエナラプリラト（血管作動性の活性を有する代謝物）の血漿中濃度は期待される治療域（10～115 ng/mL）を維持していた。

KHK7791 非併用及び併用時に、ジゴキシンを 0.25 mg 経口投与したときのジゴキシンの血漿中濃度推移を Figure 2.4.4-3 に、PK パラメータの統計解析結果を Table 2.4.4-3 に示す。

Figure 2.4.4-3 KHK7791 非併用及び併用時の血漿中ジゴキシン濃度推移（平均値±標準偏差）



Treatments: KHK7791 tablets 30 mg bid for 11 days; single dose of digoxin 0.25 mg.
Source: 5.3.3.4-4 Figure 11-4

Table 2.4.4-3 KHK7791 非併用及び併用におけるジゴキシンの PK パラメータの統計解析

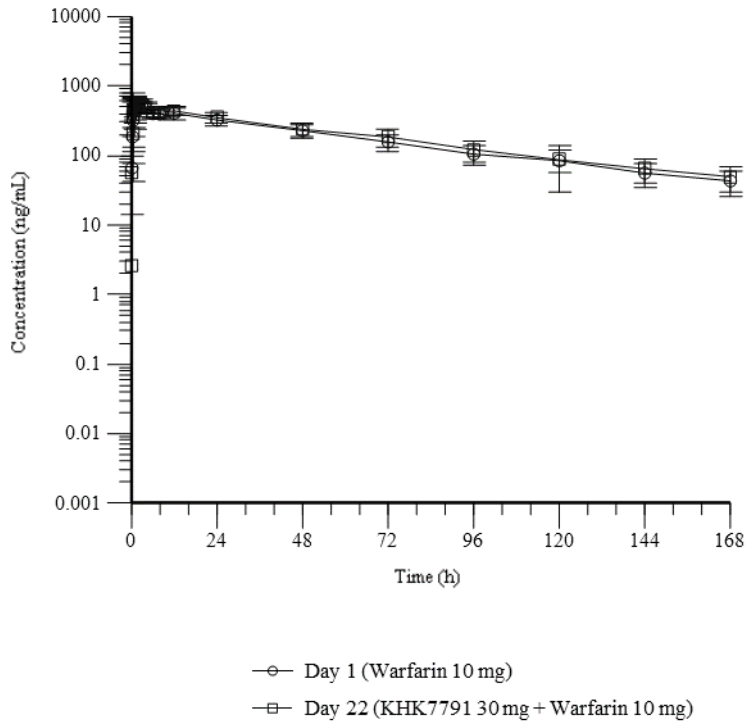
Parameter	Treatment	N	Geometric LS means	Ratio (%)	90% Confidence Interval	
					Lower Limit	Upper Limit
C_{max} (ng/mL)	Digoxin Alone	25	1.21			
	Digoxin + KHK7791	25	1.06	87.39	80.82	94.49
$AUC_{0\text{-}72}$ (ng·h/mL)	Digoxin Alone	19	14.94			
	Digoxin + KHK7791	19	13.44	90.01	84.78	95.57

Treatments: KHK7791 tablets 30 mg bid for 11 days; single dose of digoxin 0.25 mg.
Source: 5.3.3.4-4 Table 11-7

ジゴキシンの C_{max} と $AUC_{0\text{-}72}$ の幾何最小二乗平均比の 90% CI は同等性（80%～125%）の許容域内であり、KHK7791 とジゴキシンの間に臨床的意義ある薬物相互作用は観察されなかった。これらの結果から、KHK7791 は P-gp を介した輸送を阻害又は誘導せず、P-gp 基質薬の薬物動態を変動させる可能性は低いと考えられる。

KHK7791 非併用及び併用時に、ワルファリンを 10 mg 経口投与したときの *R*-ワルファリン及び *S*-ワルファリンの血漿中濃度推移をそれぞれ Figure 2.4.4-4 及び Figure 2.4.4-5 に、PK パラメータの統計解析結果をそれぞれ Table 2.4.4-4 及び Table 2.4.4-5 に示す。

Figure 2.4.4-4　KHK7791 非併用及び併用時にワルファリンを投与したときの血漿中 *R*-ワルファリン濃度推移（平均値±標準偏差）



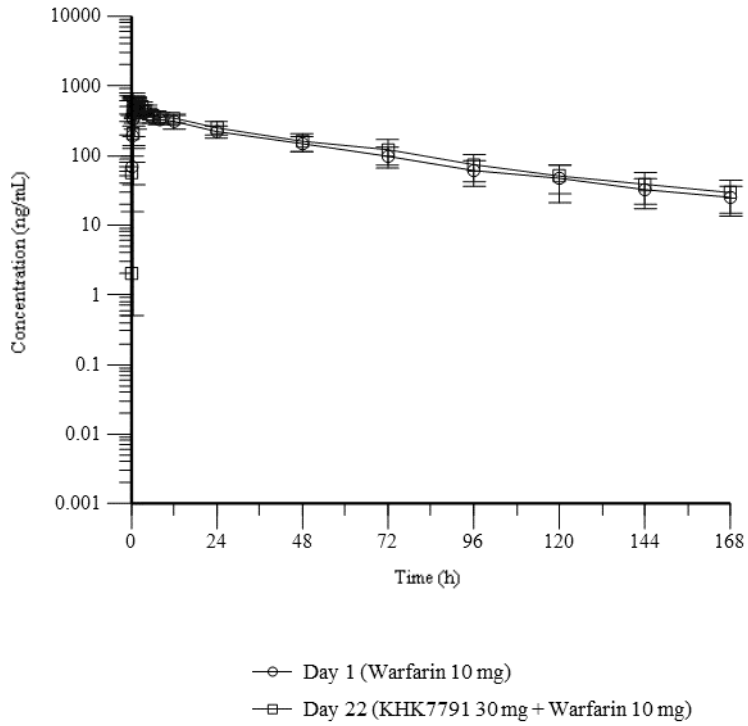
Treatments: KHK7791 tablets 30 mg bid for 11 days; single dose of warfarin 10 mg.
Source: 5.3.3.4-4 Figure 11-6

Table 2.4.4-4　KHK7791 非併用及び併用における *R*-ワルファリンの PK パラメータの統計解析

Parameter	Treatment	N	Geometric LS means	Ratio (%)	90% Confidence Interval	
					Lower Limit	Upper Limit
C_{max} (ng/mL)	Warfarin Alone	14	622.28			
	Warfarin + KHK7791	14	643.30	103.38	91.67	116.59
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	Warfarin Alone	14	27947.45			
	Warfarin + KHK7791	14	30453.38	108.97	106.07	111.94
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	Warfarin Alone	14	31112.32			
	Warfarin + KHK7791	14	34254.21	110.10	106.58	113.73

Treatments: KHK7791 tablets 30 mg bid for 11 days; single dose of warfarin 10 mg.
Source: 5.3.3.4-4 Table 11-9

Figure 2.4.4-5 KHK7791 非併用及び併用時にワルファリンを投与したときの血漿中 *S*-ワルファリン濃度推移（平均値±標準偏差）



Treatments: KHK7791 tablets 30 mg bid for 11 days; single dose of warfarin 10 mg.
Source: 5.3.3.4-4 Figure 11-7

Table 2.4.4-5 KHK7791 非併用及び併用における *S*-ワルファリンの PK パラメータの統計解析

Parameter	Treatment	N	Geometric LS means	Ratio (%)	90% Confidence Interval	
					Lower Limit	Upper Limit
C_{max} (ng/mL)	Warfarin Alone	14	621.00			
	Warfarin + KHK7791	14	629.79	101.42	87.87	117.05
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	Warfarin Alone	14	19064.56			
	Warfarin + KHK7791	14	21312.42	111.79	106.65	117.18
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	Warfarin Alone	13	20768.58			
	Warfarin + KHK7791	13	23108.72	111.27	105.98	116.82

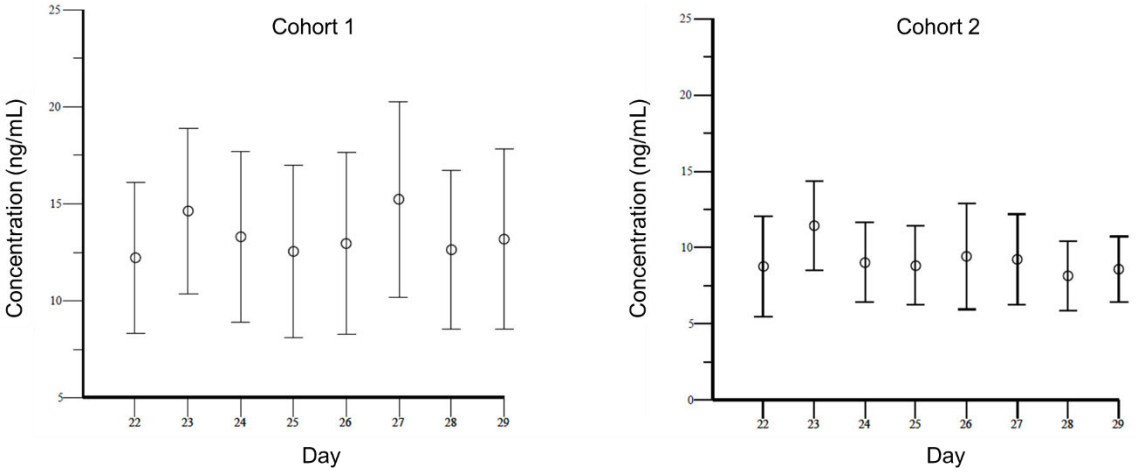
Treatments: KHK7791 tablets 30 mg bid for 11 days; single dose of warfarin 10 mg.
Source: 5.3.3.4-4 Table 11-9

R-ワルファリンと *S*-ワルファリンの C_{max} 及び AUC の幾何最小二乗平均の比の 90% CI は同等性の許容域（80%～125%）内であり、KHK7791 とワルファリンの間で臨床的意義ある薬物相互作用は観察されなかった。これらの結果は、KHK7791 が CYP2C9 を介した代謝を阻害することも誘導することもなく、CYP2C9 基質薬の薬物動態を変動させる可能性は低いという結論を支持するものである。

エナラプリル、ジゴキシン又はワルファリンと併用して、KHK7791 を 30 mg 経口投与したとき、すべての検体で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（全 311 検体）。

エナラプリル、ジゴキシン又はワルファリンを併用して、KHK7791 を 30 mg 1 日 2 回反復経口投与ときの血漿中 M1 のトラフ濃度を Figure 2.4.4-6 に示す。

Figure 2.4.4-6　KHK7791（30 mg）1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中 M1 のトラフ濃度（平均値±標準偏差）



Treatments: KHK7791 tablets 30 mg bid for 11 days; single dose of enalapril 20 mg or single dose of digoxin 0.25 mg (Cohort 1), single dose of warfarin 10 mg (Cohort 2).
Source: 5.3.3.4-4 Figure 11-1

コホート 1 及びコホート 2 において、KHK7791 を 30 mg 1 日 2 回 4 日間反復投与した後の毎朝（最終投与の翌朝まで）の M1 の血漿中トラフ濃度（幾何平均値）はそれぞれ 11.5～14.4 ng/mL 及び 7.86～11.1 ng/mL であり、定常状態に達していた。

2.4.5　イトラコナゾールとの薬物相互作用（試験番号：TEN-01-104）（5.3.3.4-5）

健康成人を対象として、KHK7791 の薬物動態に及ぼすイトラコナゾール反復投与の影響を、単施設投与順序固定非盲検複数コホート試験で評価した。下記の投与スケジュールで実施した。

Day 1：　KHK7791 錠 50 mg 単回経口投与（絶食下）
Day 3：　イトラコナゾール 200 mg 1 日 2 回経口投与
Day 4～Day 7：　イトラコナゾール 200 mg 1 日 1 回経口投与
Day 6：　KHK7791 錠 50 mg 単回経口投与（絶食下）

イトラコナゾール併用又は非併用時の KHK7791 を 50 mg 経口投与したときのテナパノルの PK パラメータを Table 2.4.5-1 に示す。

Table 2.4.5-1 イトラコナゾール併用及び非併用時のテナパノルの PK パラメータ

Analyte: Tenapanor Parameter	Treatment	
	KHK7791 Alone (N = 14[e])	KHK7791 + Itraconazole (N = 14[e])
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	NC (NC)	0.993 (27.3)[c]
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	NC (NC)	NC (NC)
C_{max} (ng/mL)	0.586 (12.1)[c]	0.843 (33.2)[d]
t_{max} (h)[a]	0.50 (0.50, 0.50)[c]	1.00 (0.50, 2.00)[d]
t_{last} (h)[a]	0.50 (0.50, 0.50)[c]	1.50 (1.00, 2.00)[d]
$t_{1/2}$ (h)[b]	NC (NC)	NC (NC)
CL/F (L/h)	NC (NC)	NC (NC)
V_z/F (L)	NC (NC)	NC (NC)

Note: Geometric mean (CV%) data are presented.
NC: Not calculated.
a: Median (minimum, maximum).
b: Arithmetic mean (SD).
c: N = 3.
d: N = 7.
e : Total number of subjects who completed the study, including subjects with PK data that were not evaluable.
Day 1 = 50 mg KHK7791 qd; Day 3 = 200 mg itraconazole bid; Days 4, 5 and 7 = 200 mg itraconazole qd; Day 6 = 50 mg KHK7791 with 200 mg intraconazole qd.
Source: 5.3.3.4-5 Table 5

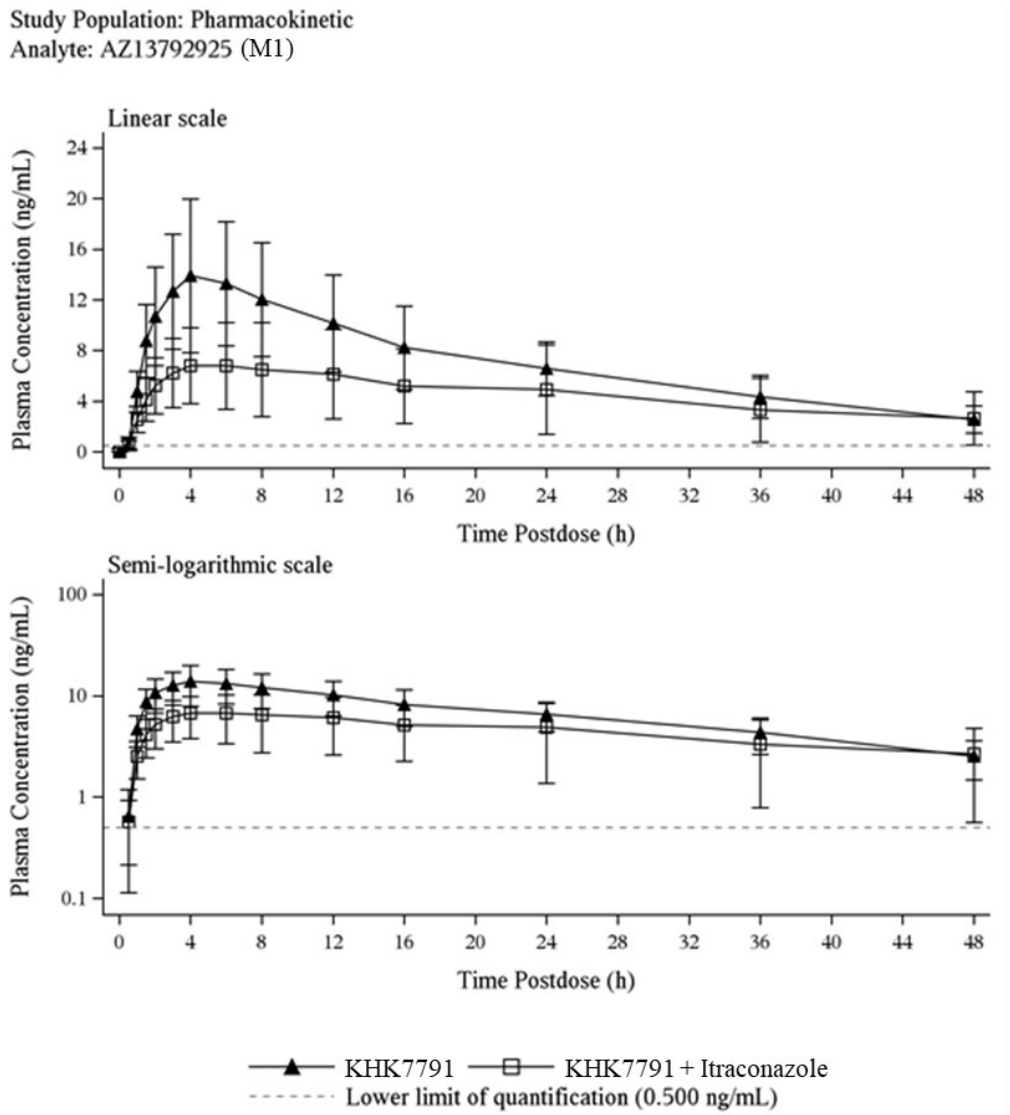
KHK7791（50 mg）を単回単独投与したとき、テナパノルの全身曝露はほとんど認められなかった。定量下限（0.5 ng/mL）以上のテナパノル濃度は 14 名中 3 名の被験者で認められ、いずれも投与後 0.5 時間であった。14 名中 11 名の被験者において、テナパノル濃度はいずれも定量下限（0.5 ng/mL）未満であった。

イトラコナゾール（200 mg）を反復投与して KHK7791（50 mg）を単回併用投与したとき、KHK7791 単独投与したときよりも、多くの検体で定量下限（0.5 ng/mL）以上のテナパノル濃度が認められ、いずれも投与後 0.5～2 時間であった。14 名中の 4 名で 3 時点、2 名で 2 時点、1 名で 1 時点のテナパノル濃度が認められた。残りの被験者（14 名中 7 名）では、テナパノル濃度はいずれも定量下限（0.5 ng/mL）未満であった。

イトラコナゾールと併用して KHK7791 を投与したときのテナパノルの C_{max} の幾何平均は、単独投与時と比較してわずかに高かった。しかしながら、定量可能な時点が両群で限られているため、テナパノルの PK パラメータから、イトラコナゾール併用投与による影響を十分に結論付けることはできなかった。

KHK7791（50 mg）を単独投与又はイトラコナゾール（200 mg）と単回併用経口投与したときの M1 の血漿中濃度推移を Figure 2.4.5-1 に、M1 の血漿中薬物パラメータを Table 2.4.5-2 に、PK パラメータの統計解析結果を Table 2.4.5-3 に示す。

Figure 2.4.5-1 イトラコナゾール併用及び非併用時の血漿中 M1 濃度推移（平均値±標準偏差）



Day 1; 50 mg KHK7791 qd: Day 3; 200 mg itraconazole bid: Days 4, 5 and 7; 200 mg itraconazole qd: Day 6; 50 mg KHK7791 with 200 mg intraconazole qd.
Source: 5.3.3.4-5 Figure 3

Table 2.4.5-2 イトラコナゾール併用及び非併用時の M1 の PK パラメータ

Analyte: M1 Parameter	Treatment	
	KHK7791 Alone (N = 14[f])	KHK7791 + Itraconazole (N = 14[f])
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	312 (35.5)	195 (45.8)[e]
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	378 (37.6)	198 (14.0)[c]
C_{max} (ng/mL)	13.2 (39.8)	6.69 (44.3)[e]
t_{max} (h)[a]	4.00 (3.00, 8.00)	4.00 (3.00, 16.00)[e]
t_{last} (h)[a]	47.33 (47.33, 47.50)	48.00 (48.00, 48.00)[e]
$t_{1/2}$ (h)[b]	18.7 (3.74)	30.3 (12.4)[e]
MR_{AUC}	NC (NC)	553 (49.4)[c]
MR_{Cmax}	60.5 (32.8)[c]	20.1 (63.3)[d]

Note: Geometric mean (CV%) data are presented.
NC: Not calculated.
a Median (minimum, maximum).
b Arithmetic mean (SD).
c N = 3.
d N = 5.
e N = 10.
f Total number of subjects who completed the study, including subjects with PK data that were not evaluable.
Day 1; 50 mg KHK7791 qd: Day 3; 200 mg itraconazole bid: Days 4, 5 and 7; 200 mg itraconazole qd: Day 6; 50 mg KHK7791 with 200 mg itraconazole qd.
Source: 5.3.3.4-5 Table 6

Table 2.4.5-3 イトラコナゾール併用及び非併用時の M1 の PK パラメータの統計解析

Parameter	Treatment	n	Geometric Least Squares Means	Ratio of Geometric Least Squares Means (Test / Reference)	90% CI for the Ratio (Test / Reference)	
					Lower	Upper
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	KHK7791 Alone (Reference)	14	378			
	KHK7791 + Itraconazole (Test)	3	220	58.4	36.3	93.8
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	KHK7791 Alone (Reference)	14	312			
	KHK7791 + Itraconazole (Test)	10	206	66.1	54.0	80.8
C_{max} (ng/mL)	KHK7791 Alone (Reference)	14	13.2			
	KHK7791 + Itraconazole (Test)	10	7.07	53.4	44.2	64.5
t_{max} (h)#	KHK7791 Alone (Reference)	14	4.00			
	KHK7791 + Itraconazole (Test)	10	4.00	1.00	−0.50	3.00

Day 1; 50 mg KHK7791 qd: Day 3; 200 mg intraconazole bid: Days 4, 5, and 7; 200 mg intraconazole qd: Day 6; 50 mg KHK7791 with 200 mg itraconazole qd.
The linear mixed model analysis of variance assumed a fixed effect for treatment and a random effect for subject.
The ratio and corresponding confidence limits (expressed as percentages) were back-transformed from the difference and confidence limits calculated on the log scale.
Medians, median difference, and approximate 90% CI for the difference are presented.
Source: 5.3.3.4-5 Table 7

KHK7791（50 mg）を単独又はイトラコナゾール（200 mg）との併用で単回経口投与したとき、M1 は血漿中に速やかに曝露され、両投与後の t_{max} の中央値（最小値、最大値）は同程度であっ

た（それぞれ 4.00（3.00～8.00）時間及び 4.00（3.00～16.00）時間）。C_{max} 到達後、血漿中 M1 濃度は多相性に消失した。いずれの用法においても全被験者の最終採血時点（投与後 48 時間）まで、M1 は定量可能であった。M1 の $t_{1/2}$ は、イトラコナゾールと併用して KHK7791 を投与したときの方が KHK7791 単独投与時よりも、11.6 時間長かった。しかしながら、KHK7791 とイトラコナゾールの併用投与時の M1 の k_{el} 及び k_{el} に依存する各パラメータに関して、算出された $t_{1/2}$ がその 2 倍にも満たない時点間で算出された被験者及び $AUC_{0-\infty}$ の外挿による算出部分（最終測定時点以降の面積）が 30%を超える被験者が多く、それらパラメータの推定精度の低さから十分に結論づけることができなかった。

イトラコナゾールと併用して KHK7791 を投与したときの M1 の C_{max} に基づく幾何平均の代謝比（MR_{Cmax}）は、KHK7791 単独投与時の約 1/3 の低値を示した。しかし、テナパノルの定量可能な時点数が限られているため、十分に結論づけることができなかった。

イトラコナゾールと併用して KHK7791 を投与したときの M1 の C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、KHK7791 単独投与と比較して、それぞれ約 46.6%、33.9%、41.6%減少した。それらの幾何平均の比の 90% CI の上限は 100%を下回った。

イトラコナゾールと併用して KHK7791 を投与したときの M1 の t_{max} と KHK7791 を単独投与したときの t_{max} との差の中央値（90% CI）は 1.00 時間（−0.50 時間、3.00 時間）であり、90% CI は 0（時間）を含んでいた。

投与 6～8 日目のイトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールのトラフ濃度は、それぞれ 146~206 ng/mL 及び 407~528 ng/mL であった。これらのイトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールのトラフ濃度は、報告されている CYP3A に対する IC_{50}（それぞれ約 29 nmol/L（20.5 ng/mL）及び 37 nmol/L（26.7 ng/mL））を大きく上回っており、CYP3A を十分に阻害したことが示された。

以上より、KHK7791（50 mg）の単独又はイトラコナゾールとの併用での単回経口投与したときのテナパノルの全身曝露はほとんど無かった。したがって、テナパノルの血漿中での薬物動態に及ぼすイトラコナゾールの影響は、結論づけられなかった。KHK7791 とイトラコナゾールとの併用投与時において、KHK7791 の主要代謝物である M1 の全身曝露（C_{max} 及び AUC）は、単独投与時と比較して、約 33.9～46.6%低下した。イトラコナゾールがテナパノルの CYP3A を介した代謝を阻害していることを示した。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、強力な CYP3A 阻害薬と併用投与した場合に、臨床的意義のある薬物相互作用は生じないと考えられた。

2.5 健康成人を対象とした薬力学試験

2.5.1 炭酸セベラマーとの薬物相互作用（試験番号：D5611C00006）（5.3.4.1-2）

健康成人を対象として、KHK7791 の薬力学に及ぼす炭酸セベラマー反復投与の影響を、単施設ランダム化非盲検 2 群 2 期クロスオー　ー試験で評価した。

被験者は以下のスケジュールにランダム化された。

- 用法 1（Day 1～4）／用法 2（Day 7～10）
- 用法 2（Day 1～4）／用法 1（Day 7～10）

用法 1 及び用法 2 は以下のとおりである。

- 用法 1：KHK7791 錠 14 mg 1 日 2 回食直前（朝食／夕食開始前 5 分以内）投与

- 用法 2：KHK7791 錠 14 mg 1 日 2 回食直前（朝食／夕食開始前 5 分以内）投与 + 炭酸セベラマー 800 mg 1 日 3 回食前（朝食／昼食／夕食）

すべての検体での血漿中テナパノル濃度（テナパノル塩酸塩濃度換算）は定量下限（0.5 ng/mL）未満であった（全 128 検体）。

用法 1 及び用法 2 で KHK7791 を投与したときの糞便中ナトリウム及びリン排泄量の統計解析結果をそれぞれ Table 2.5.1-1 及び Table 2.5.1-2 に示す。

Table 2.5.1-1 KHK7791 と炭酸セベラマーの併用投与後の糞便中ナトリウム排泄量の統計解析

Parameter	Treatment (N)	Least Square Mean (90% CI)	Treatment Comparison	Difference of Least Square Mean (90% CI)
Mean sodium amount (mEq) Day 1 to Day 4	1 (16)	29.17 (21.30, 37.03)	2 vs 1	−3.43 (−8.70, 1.84)
	2 (16)	25.73 (17.87, 33.60)		

Treatment 1; KHK7791 tablets 14 mg bid for 4 days alone: Treatment 2; KHK7791 tablets 14 mg bid with sevelamer carbonate (Renvela™) 800 mg tid for 4 days.
Source: 5.3.4.1-2 Table 6

Table 2.5.1-2 KHK7791 と炭酸セベラマーの併用投与後の糞便中リン排泄量

Day	Time Interval (hours)	Treatment	N	Mean (SD)
Day −1	0-24	Overall	16	17.11 (9.832)
Mean of Days 1 to 4	0-24	1	16	37.40 (11.375)
		2	16	37.72 (7.465)

Treatment 1; KHK7791 tablets 14 mg bid for 4 days alone: Treatment 2; KHK7791 tablets 14 mg bid with sevelamer carbonate (Renvela™) 800 mg tid for 4 days.
Source: 5.3.4.1-2 Table 7

KHK7791 投与後の糞便中ナトリウム排泄量には、炭酸セベラマーの併用及び非併用の間に統計学的に有意差は無かった。また、糞便中リン排泄量も炭酸セベラマーの併用及び非併用で同程度であった。本試験の結果は、炭酸セベラマーが KHK7791 の薬力学的作用を阻害しないことを示唆した。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 KHK7791 の薬力学

腸管上皮細胞の管腔側に局在する NHE3 は、消化管管腔側のナトリウムイオンと細胞内プロトンを交換輸送する（林 and 児嶋, 2008）。NHE3 が阻害された場合、消化管管腔からのナトリウムの吸収は阻害され、結果的に、糞便中ナトリウム排泄量が上昇する。KHK7791 を用いた研究で、消化管 NHE3 が阻害されると、細胞内プロトンの蓄積が生じ、上皮細胞内の pH が低下し、この細胞内 pH 低下に伴い、リンの消化管管腔から血液側への細胞間隙での受動拡散が抑制されることが示唆された（King et al., 2018）。NHE3 が阻害された場合、ナトリウムと同様に、リンの消化管吸収が阻害され、糞便中リン排泄量が上昇する。一方で、生体にはナトリウム（黒川, 1997）及びリン（辰巳 et al., 2014）の恒常性を維持する機構が備わっており、食塩やリンの摂取量に速やかに応答して、腎尿細管からのナトリウムやリン排泄を調節し、血中リン濃度や細胞外液中ナトリウム濃度を一定に保つようにする。そのために、NHE3 阻害により消化管からのナトリウムやリンの吸収量が低下すると、それらに応答し、尿中へのナトリウム及びリン

の排泄量が低下する。また、糞便及び尿中リン排泄量は、従来の高リン血症治療薬であるリン吸着薬の臨床試験でも薬力学の評価指標として使用されてきた（ホス　ノールチュアブル錠 インタビューフォーム, 2020、リオナ錠インタビューフォーム, 2022、ホスレノールチュアブル錠インタビューフォーム, 2020、フォスブロック錠インタビューフォーム, 2020、レナジェル錠インタビューフォーム, 2020）。したがって、糞便及び尿中のナトリウム及びリン排泄量を本薬の臨床薬理試験（5.3.3.1-2、5.3.4.1-1、5.3.3.1-1、5.3.4.1-2）での薬力学の評価指標として用いた。

日本人及び白人の健康成人を対象にした第 I 相試験（5.3.3.1-1）において、KHK7791 の単回投与（168 mg）又は 7 日間反復投与（14～84 mg、1 日 2 回）は、ナトリウム及びリンともに、糞便中への排泄量は増加し、尿中への排泄量は低下し、薬力学的作用を示した。

血液透析施行中の末期腎不全患者において、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たとき、糞便中ナトリウム排泄量はプラセボと比較して高く、KHK7791 が薬力学的作用を示すことが報告されている（Block et al., 2016）。

3.1.1　用法の妥当性

健康成人対象の KHK7791 の薬力学に及ぼす用法・用量の影響を検討した試験（5.3.3.1-2）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（5.3.4.1-1）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（2.7.1-2.1 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。

3.2　KHK7791 の薬物動態

KHK7791 は消化管からほとんど吸収されず、消化管局所で NHE3 阻害作用を示すようにデザインされた薬剤である。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せず（4.2.2.2-1）、小腸及び肝ミクロソーム中で非常に速やかに代謝された（4.2.2.4-6、4.2.2.4-5）。臨床試験（5.3.4.1-1、5.3.3.1-1、5.3.4.1-2、5.3.3.1-3、5.3.3.4-1、5.3.3.4-2、5.3.3.4-3、5.3.3.4-5、5.3.3.3-1、5.3.3.4-4）の結果から、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。放射性標識体を用いたマスバランス試験（5.3.3.1-3）において、経口投与された ^{14}C-KHK7791 の大部分は、未変化体として糞便中に排泄され、KHK7791 の低い消化管吸収性を支持した。また、投与された放射能の 9%が尿中に排泄されたが、すべての検体の尿中テナパノル濃度は定量下限（0.5 ng/mL）未満であった。したがって、経口投与された KHK7791 の 9%は消化管吸収されるが、吸収された KHK7791 は初回代謝を受けて、代謝物として血漿中を循環し、尿中に排泄されることが示された。以上より、ヒトに経口投与された KHK7791 は消化管局所で NHE3 阻害作用を発揮できるような薬物動態特性を示した。

マスバランス試験において、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。健康成人（5.3.3.1-1、5.3.3.4-1、5.3.3.4-3、5.3.3.4-5、5.3.3.3-1、5.3.3.4-4）、HD 施行中の高リン血症患者（5.3.5.1-1、5.3.5.1-7）及び中等度肝機能障害患者（5.3.3.3-1）に KHK7791

を経口投与したときの M1 の薬物動態を評価した。KHK7791 を反復経口投与して定常状態（5 日目以降、TEN-02-108 試験、5.3.3.4-4）に到達すると、反復投与（1 日 2 回、28 mg）したときの投与直前から投与後 8 時間までの血漿中 M1 濃度は 11.0～13.1 ng/mL であり、ほぼ一定であった（D5611C00005 試験、5.3.3.1-1）。

マスバランス試験（5.3.3.1-3）において、放射能の AUC_{0-t} は、血漿と比較して血液中で 5 倍高かった。in vitro 試験（4.2.2.3-5）での M1 のヒト R_B は 5.13～5.87 であり、この M1 の高い血球移行性の影響がマスバランス試験で観察された。

D5611C00005 試験（5.3.3.1-1）において、14～84 mg の投与量で KHK7791 を 1 日 2 回反復投与したとき、投与量の増加に伴い M1 の C_{max} 及び AUC_{0-8} は増加するが、線形性を示さなかった。

3.3 内因性要因

3.3.1 人種

D5611C00005 試験（5.3.3.1-1）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。

3.3.2 肝機能

TEN-01-107 試験（5.3.3.3-1）において、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、有意な差異ではなかった。中等度の肝機能障害が 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。

3.3.3 腎機能

3.3.3.1 血漿中テナパノル濃度

血液透析施行中の末期腎不全患者において、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）未満であることが報告されている（Block et al., 2016）。末期腎不全患者におけるテナパノルの血漿中曝露は健康成人と同様に非常に低かった。

3.3.3.2 血漿中 M1 濃度

国内第 II 相臨床試験（7791-001 試験、5.3.5.1-1）において、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、5 mg、10 mg、30 mg 及び 30 mg 漸減）したときの各時点での血漿中 M1 濃度を Table 3.3.3-1 に示す。KHK7791 の固定用量（5、10 及び 30 mg）群では、投与量の増加に伴って、各時点の血漿中 M1 濃度の平均値は上昇した。また、いずれの固定用量群においても、Week 1 での血漿中 M1 濃度と比較して、Week 4 及び Week 6 での各血漿中 M1 濃度の上昇は認められず、Week 1 において定常状態に達していた。30 mg 投与群での Week 1～Week 6 の血漿中 M1 濃度平均値は 15.4～15.9 ng/mL で、30 mg 漸減群での Week 1（すべての被験者が 30 mg 投与されている時点）の血漿中 M1 濃度の平均値は 21.1 ng/mL であった。第 I 相臨床試験（D5611C00005 試験、5.3.3.1-1）で、日本人の健康成人に KHK7791 28 mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与したときの投与前から投与後 8 時間までの各時点の血漿中 M1 濃度を

Table 3.3.3-2 に示す。健康成人での反復投与後の血漿中 M1 濃度の平均値（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 濃度の平均値は、用量の違いを考慮しても、わずかに高い傾向を示した。しかしながら、健康成人及び高リン血症患者での血漿中 M1 濃度の分布の重なりが大きいことから、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。

Table 3.3.3-1 血液透析施行中の高リン血症患者に KHK7791 を投与したときの血漿中 M1 濃度（国内第 II 相臨床試験、7791-001 試験）

	Visit	n	Plasma M1 concentrations (ng/mL)				
			Mean	SD	Min	Median	Max
5 mg[a]	Week 1	42	3.98	2.62	0.707	3.60	15.8[b]
	Week 4	36	4.01	2.35	1.16	3.52	9.80
	Week 6	37	4.02	2.42	0.946	3.07	10.7
	Withdrawal [c]	4	1.42	0.980	0.787	1.019	2.85
10 mg	Week 1	37	7.77	4.08	0.806	7.39	19.0
	Week 4	34	8.92	4.57	1.21	7.825	21.2
	Week 6	31	8.35	4.48	1.63	7.49	19.5
	Withdrawal [c]	8	4.75	3.26	0.603	5.455	10.0
30 mg	Week 1	38	15.9	6.6	6.39	14.9	37.1
	Week 4	31	15.4	6.1	4.58	14.8	29.1
	Week 6	29	15.8	5.6	5.84	15.4	27.0
	Withdrawal	13	16.0	11.6	3.76	14.3	44.2
30 mg[a] Dose-Titration	Week 1	40	21.1	8.5	7.31	21.15	53.9
	Week 4	34	18.5	9.0	1.46	18.2	39.3
	Week 6	34	17.8	9.1	2.82	16.95	38.6
	Withdrawal [c]	6	11.8	16.6	2.89	5.70	45.4

a: Including the subjects who inappropriately received KHK7791 treatments (15 mg daily instead of 5 mg daily and 20 mg daily instead of 30 mg daily) for the last seven days until Week 1 visit.
b: A value in the subject who inappropriately received KHK7791 treatment (15 mg daily instead of 5 mg daily) for the last seven days until Week 1 visit.
c: The data of plasma M1 concentration below lower limit of quantification (0.500 ng/mL), which were observed in one subject (5 mg), two subjects (10 mg) and one subjects (30 mg dose titration) for withdrawal, were excluded from the statistical analysis.
Source: 5.3.3.2-1 Table 1

Table 3.3.3-2 日本人の健康成人に KHK7791 を 7 日間反復投与したときの血漿中 M1 濃度（第 I 相臨床試験、D5611C00005 試験）

	Time (h)	n	Plasma M1 concentrations (ng/mL)				
			Mean	SD	Min	Median	Max
28 mg (Cohort 3)	0	12	12.1	2.53	9.49	11.4	16.7
	1	12	11.0	2.61	8.25	10.1	17.2
	2	12	11.2	2.92	7.43	10.6	17.1
	4	12	12.7	2.81	8.83	11.9	18.9
	8	12	13.1	3.18	7.79	13.4	18.7

Cohort 3: Multiple-dose KHK7791 capsules, 28 mg bid for 7 days.
Source: 5.3.3.1-1 PK 8329642 Table A.3

海外第 III 相臨床試験（TEN-02-301 試験、5.3.5.1-7）において、血液透析及び腹膜透析施行中の末期腎不全患者に KHK7791 を 30 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの各時点での血漿中 M1 濃度を測定した（10 mg 及び 20 mg を投与したときの血漿中 M1 濃度の測定は未実施）。測定された M1 濃度を Table 3.3.3-3 に示す。TEN-02-301 試験で KHK7791 30 mg を 1 日 2 回投与したときの血漿中 M1 濃度は、Day 85 では 130 名中 20 名、Day 183 では 113 名中 21 名の患者で定量下限（0.5 ng/mL）未満であり、7791-001 試験（5.3.5.1-1）と比較して、低い傾向を示した。

Table 3.3.3-3 血液透析及び腹膜透析施行中の末期腎不全患者に KHK7791 を投与したときの血漿中 M1 濃度（海外第 III 相臨床試験、TEN-02-301 試験）

	Visit (Nominal Day)	n[a]	Plasma M1 concentrations (ng/mL)				
			Mean	SD	Min	Median	Max
30 mg	Day 85	110	13.4	9.05	0.579	11.0	50.1
	Day 183	92	11.7	7.50	0.518	10.9	37.9

a: The data of plasma M1 concentration below lower limit of quantification (0.500 ng/mL), which were observed in 20 subjects (Day 85) and 21 subjects (Day 183), were excluded from the statistical analysis.
Source: 5.3.3.2-1 Table 2

3.4 外因性要因

3.4.1 食事の影響

食事の影響試験（5.3.4.1-1）において、糞便中リン濃度は、KHK7791 を 15 mg 1 日 2 回食直前（朝食及び夕食の 5～10 分前）に投与したときの方が空腹時（朝食の 1 時間前、夕食の 3 時間後／夜食の 1 時間前）よりも有意に高く、尿中リン濃度は、KHK7791 を食直前又は食後（朝食及び夕食の開始から 30 分後）に投与したときの方が、空腹時よりも有意に低かった。KHK7791 の食直前投与、食後投与及び空腹時投与の 3 用法で比較した場合、食直前に投与したときに最も高い薬力学的作用を示し、空腹時に投与しときの薬力学的作用が最も低かった。

3.4.2 KHK7791 が受ける薬物相互作用

3.4.2.1 CYP3A 阻害薬

in vitro 代謝試験（4.2.2.4-4）において、KHK7791 の代謝には CYP3A4 及び CYP3A5 の寄与が最も大きく、KHK7791 から M1 への生成も CYP3A4 及び CYP3A5 の寄与が大きかった。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（5.3.3.4-5）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る。

3.4.2.2 リン吸着薬

in vitro 試験（4.2.2.6-15）において、人工腸液中でのテナパノルの炭酸セベラマーへの結合が確認された。臨床薬理試験（5.3.4.1-2）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（4.2.2.6-16）にお 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。

3.4.3 KHK7791 が及ぼす薬物相互作用

3.4.3.1 OATP2B1 基質薬

in vivo 薬物相互作用試験（5.3.3.4-4）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た。in vitro 輸送試験（4.2.2.6-10）において、エナラプリルが OATP2B1 により輸送されることを示し、KHK7791 が OATP2B1 に対して強力な阻害を示した。したがって、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。

3.4.3.2 CYP3A 基質薬

in vitro 代謝試験（4.2.2.4-10、4.2.2.4-11、4.2.2.4 14、4.2.2.4-15）において、KHK7791 及び M1 はミダゾラム 1'-水酸化及びニフェジピン酸化を指標にした CYP3A 代謝活性に対し可逆的阻害を示した。KHK7791 の消化管 CYP3A 阻害及び M1 の肝臓 CYP3A 阻害による薬物相互作用の可能性が示唆された。in vivo 薬物相互作用試験（5.3.3.4-3）において、KHK7791（50 mg）の 1 日 2 回反復投与は、CYP3A 基質薬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。最大で 50 mg の用量で 1 日 2 回の用法では、KHK7791 は CYP3A を阻害／誘導しないことが確認された。

3.4.3.3 PEPT1 基質薬

in vitro 輸送試験（4.2.2.6-10）において、KHK7791 は PEPT1 に対して直接的に阻害しなかった。in vivo 薬物相互作用試験（5.3.3.4-3）において、KHK7791（50 mg）の 1 日 2 回反復投与は、PEPT1 基質薬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。最大で 50 mg の用量で 1 日 2 回の用法では、KHK7791 は PEPT1 を阻害しないことが確認された。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。

3.4.3.4 CYP2C9 基質薬及び P-gp 基質薬

in vitro 代謝試験（4.2.2.4-11、4.2.2.4-14）において、KHK7791 は CYP2C9 代謝活性に対し可逆的阻害を示したが、M1 は阻害作用を示さなかった。in vitro 輸送試験（4.2.2.6-8）において、KHK7791 は P-gp 輸送活性に対し阻害作用を示さなかった。in vivo 薬物相互作用試験（5.3.3.4-3）において、KHK7791（30mg）の 1 日 2 回反復投与は、CYP2C9 基質薬ワルファリン及び P-gp 基質薬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。

3.5 QT/QTc 間隔に対する作用

日本人及び白人の健康成人を対象にした第 I 相試験（5.3.3.1-1）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 LS mean 及び 90% CI 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 LS mean 及び 90% CI 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た C-QT 解析において、血漿中 M1 濃度と ΔΔQTcF は正の関係を示し、ΔΔQTcF 推定値の 90% CI 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 付録

図表は本文中に組み入れた。

KHK7791

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性

協和キリン株式会社

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
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）
FGF23	Fibroblast growth factor 23
INN	International nonproprientry name（（医薬品の）国際的一般名）
JAN	Japanese accepted name（日本医薬品一般名称）
K/DOQI	Kidney disease outcomes quality initiative
LOCF	Last observation carried forward
mITT	Modified intent to treat
MMRM	Mixed-effects model for repeated measures
NHE3	Na^+/H^+ exchanger isoform 3（ナトリウム／プロトン交換輸送体 3）
OC	Osteocalcin（オステオカルシン）
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）
RANKL	Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
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
Ca×P 積	カルシウム（血清補正）・リン積
ICH E9 (R1)	Addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials
Kt/V urea	標準化透析量
nPCR	標準化タンパク異化率
QOL	Quality of life
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
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

用語	定義
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
2.7.3 臨床的有効性 11
1 背景及び概観 11
1.1 試験デザイン 15
1.1.1 各治験の試験デザインの要約 15
1.1.1.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 15
1.1.1.2 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 17
1.1.1.3 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 18
1.1.1.4 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 20
1.1.2 各治験の用法及び用量並びに用量調整基準 23
1.1.3 各治験での併用薬及び併用療法 27
1.2 有効性評価項目 34
1.3 有効性の解析方法 36
1.3.1 解析対象集団 36
1.3.2 解析手法 36
1.3.2.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 36
1.3.2.2 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 38
1.3.2.3 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 39
1.3.2.4 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 41
1.3.3 欠測値の取扱い 42
1.3.3.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 42
1.3.3.2 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 43
1.3.3.3 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 43
1.3.3.4 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 43
1.3.4 部分集団解析 43
2 個々の試験結果の要約 45
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
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 47
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 48
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 51

3 全試験を通しての結果の比較と解析 54
3.1 試験対象集団 54
3.1.1 選択基準及び除外基準 54
3.1.2 被験者の内訳 59
3.1.2.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 59
3.1.2.2 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 62
3.1.2.3 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 64
3.1.2.4 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 67
3.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 69
3.1.3.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 69
3.1.3.2 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 75
3.1.3.3 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 77
3.1.3.4 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 82
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 87
3.2.1 血清リン濃度に関する結果 87
3.2.1.1 血清リン濃度を指標とした主要評価項目 87
3.2.1.2 血清リン濃度のベースラインからの変化量の推移 92
3.2.1.3 血清リン濃度の管理目標値の達成及び達成時期 99
3.2.2 服薬負荷に関する評価 111
3.2.2.1 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 111
3.2.2.2 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、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 113
3.2.2.3 各評価時点でリン吸着薬と 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%以上又は 50%以上減少した被験者の割合 116
3.2.2.4 リン吸着薬の 1 日処方錠数がベースラインから 30%以上、50%以上又は 100%減少した被験者の割合 119
3.2.3 その他の副次評価項目及び探索的評価項目に関する結果 122
3.2.3.1 補正 Ca 濃度及び Ca×P 積 122
3.2.3.2 Intact PTH 129
3.2.3.3 intact FGF23 及び c-terminal FGF23 131
3.2.3.4 骨代謝マーカー 133
3.3 部分集団における結果の比較 133
3.3.1 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 133
3.3.2 「下痢」発現有無別の部分集団解析 137

4 臨床推奨用法及び用量に関する臨床情報の解析 139
4.1 開始用量 139
4.2 透析方法 141
4.3 部分集団での結果の比較 141
5 効果の持続、耐薬性 142
6 付録 143

表

Table 1-1 KHK7791 の臨床的有効性の評価に用いた臨床試験一覧 14
Table 1.1.2-1 有効性評価に用いた各治験での用量調整基準 23
Table 1.1.3-1 併用薬及び併用療法に関する規定 29
Table 1.2-1 各治験での有効性評価項目 35
Table 1.3.4-1 7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験で実施した主要評価項目についての部分集団解析 43
Table 3.1.1-1 血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした治験に共通する選択基準及び除外基準 54
Table 3.1.1-2 腹膜透析施行中の高リン血症患者を対象とした 7791-006 試験の主な選択基準及び除外基準 54
Table 3.1.1-3 併用薬に関する共通の選択基準及び除外基準 55
Table 3.1.1-4 7791-004 試験及び 7791-001 試験に共通する選択基準 56
Table 3.1.1-5 7791-006 試験の血清リン濃度に関する選択基準 56
Table 3.1.1-6 7791-005 試験及び 7791-002 試験に共通する選択基準 56
Table 3.1.1-7 7791-007 試験及び 7791-003 試験の主な選択基準 57
Table 3.1.1-8 消化器症状に関連する共通した除外基準 57
Table 3.1.1-9 その他の共通する除外基準 57
Table 3.1.2.1-1 7791-004 試験の被験者の内訳 59
Table 3.1.2.1-2 7791-001 試験の被験者の内訳 61
Table 3.1.2.2-1 7791-006 試験の被験者の内訳 63
Table 3.1.2.3-1 7791-005 試験の被験者の内訳 64
Table 3.1.2.3-2 7791-002 試験の被験者の内訳 66
Table 3.1.2.4-1 7791-007 試験の被験者の内訳 67
Table 3.1.2.4-2 7791-003 試験の被験者の内訳 69
Table 3.1.3.1-1 7791-004 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（mITT） 70
Table 3.1.3.1-2 7791-001 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（mITT） 73
Table 3.1.3.2-1 7791-006 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（mITT） 75
Table 3.1.3.3-1 7791-005 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（mITT） 78
Table 3.1.3.3-2 7791-002 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（mITT） 81
Table 3.1.3.4-1 7791-007 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（mITT） 83
Table 3.1.3.4-2 7791-003 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（mITT） 86
Table 3.2.1.1.1-1 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） 88
Table 3.2.1.1.1-2 7791-001 試験での Week 6 の血清リン濃度のベースラインからの変化量（プラセボ群及び固定用量群、LOCF、mITT） 89
Table 3.2.1.1.1-3 7791-001 試験での Week 6 の血清リン濃度のベースラインからの変化量（プラセボ群及び KHK7791 30 mg 漸減群、LOCF、mITT） 89
Table 3.2.1.1.1-4 7791-001 試験での Week 6 の血清リン濃度のベースラインからの変化量（KHK7791 30 mg 群及び 30 mg 漸減群、LOCF、mITT） 90

Table 3.2.1.1.2-1 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） 90
Table 3.2.1.1.2-2 7791-006 試験での Week 16 の血清リン濃度のベースラインからの変化量（LOCF、mITT） 91
Table 3.2.1.1.3-1 7791-005 試験での Week 8 の血清　ン濃度のベースラインからの変化量（MMRM、mITT） 91
Table 3.2.1.1.3-2 7791-002 試験での Week 6 の血清リン濃度のベースラインからの変化量（LOCF､mITT） 92
Table 3.2.1.3.1-1 7791-004 試験で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（mITT） 101
Table 3.2.1.3.1-2 7791-001 試験で血清リン濃度 6.0 mg/dL 以下又は 5.5 mg/dL 以下を達成した被験者数（mITT） 102
Table 3.2.1.3.1-3 7791-001 試験で最初に血清リン濃度 6.0 mg/dL 以下又は 5.5 mg/dL 以下を達成するまでの期間（mITT） 103
Table 3.2.1.3.2-1 7791-006 試験で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（mITT） 105
Table 3.2.1.3.3-1 7791-005 試験で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（mITT） 108
Table 3.2.1.3.3-2 7791-002 試験で血清リン濃度 6.0 mg/dL 以下又は 5.5 mg/dL 以下を達成した被験者数（mITT） 109
Table 3.2.1.3.3-3 7791-002 試験で最初に血清リン濃度 6.0 mg/dL 以下又は 5.5 mg/dL 以下を達成するまでの期間（mITT） 109
Table 3.2.2.1-1 7791-007 試験で、データカットオフ（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 30%以上減少した被験者の割合（mITT） 112
Table 3.2.2.1-2 7791-003 試験で、Week 9 以降の最終評価時点直近の 3 時点におけるリン吸着薬と 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%以上減少を達成した被験者の割合（mITT） 113
Table 3.2.2.3-1 7791-007 試験の各評価時点でリン吸着薬と 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%以上又は 50%以上減少した被験者の割合（mITT） 116
Table 3.2.2.3-2 7791-003 試験の各評価時点でリン吸着薬と 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%以上又は 50%以上減少した被験者の割合（mITT） 118
Table 3.2.2.4-1 7791-007 試験の各評価時点でリン吸着薬の 1 日処方錠数がベースラインから 30%以上、50%以上又は 100%減少した被験者 119

図

Figure 1.1.1.1-1 7791-004 試験の試験デザイン 16
Figure 1.1.1.1-2 7791-001 試験の試験デザイン 17
Figure 1.1.1.2-1 7791-006 試験の試験デザイン 18
Figure 1.1.1.3-1 7791-005 試験の試験デザイン 19
Figure 1.1.1.3-2 7791-002 試験の試験デザイン 20
Figure 1.1.1.4-1 7791-007 試験の試験デザイン 21
Figure 1.1.1.4-2 7791-003 試験の試験デザイン 22
Figure 3.2.1.2.1-1 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） 93
Figure 3.2.1.2.1-2 7791-001 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） 94
Figure 3.2.1.2.2-1 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） 95
Figure 3.2.1.2.3-1 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） 96
Figure 3.2.1.2.3-2 7791-002 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） 97
Figure 3.2.1.2.4-1 7791-007 試験での血清リン濃度の推移（平均値±標準偏差、mITT） 98
Figure 3.2.1.2.4-2 7791-003 試験での血清リン濃度の推移（平均値±標準偏差、mITT） 99
Figure 3.2.1.3.1-1 7791-004 試験で血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者の割合（mITT） 100
Figure 3.2.1.3.2-1 7791-006 試験で血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者の割合（mITT） 104
Figure 3.2.1.3.3-1 7791-005 試験で血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者の割合（mITT） 107
Figure 3.2.1.3.4-1 7791-007 試験で血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者の割合（mITT） 110
Figure 3.2.2.2-1 7791-007 試験でのリン吸着薬及び KHK7791 の合計 1 日処方錠数、処方薬重量、処方薬体積の推移（平均値+標準偏差、mITT） 114
Figure 3.2.3.1.1-1 7791-004 試験での補正 Ca 濃度及び Ca×P 積のベースラインからの変化量の推移（平均値±標準偏差、mITT） 122
Figure 3.2.3.1.2-1 7791-006 試験での補正 Ca 濃度及び Ca×P 積のベースラインからの変化量の推移（平均値±標準偏差、mITT） 124
Figure 3.2.3.1.3-1 7791-005 試験での補正 Ca 濃度及び Ca×P 積のベースラインからの変化量の推移（平均値±標準偏差、mITT） 126
Figure 3.2.3.1.4-1 7791-007 試験での補正 Ca 濃度及び Ca×P 積のベースラインからの変化量の推移（平均値±標準偏差、mITT） 128
Figure 3.3.1-1 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の forest plot（mITT） 134

Figure 3.3.1-2 7791-005 試験での Week8 の血清リン濃度のベースラインからの変化量の forest plot（mITT） 135
Figure 3.3.1-3 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の forest plot（LOCF、mITT） 136
Figure 3.3.2-1 7791-004 試験での「下痢」発現有無別の Week 8 の血清リン濃度のベースラインからの変化量（mITT） 137
Figure 3.3.2-2 7791-005 試験での「下痢」発現有無別の Week 8 の血清リン濃度のベースラインからの変化量（mITT） 137
Figure 3.3.2-3 7791-006 試験での「下痢」発現有無別の Week 8 の血清リン濃度のベースラインからの変化量（LOCF、mITT） 138

2.7.3 臨床的有効性

1 背景及び概観

背景

日本で慢性透析療法を受けている患者総数は 2020 年の集計では約 35 万人であり、患者数は年々増加している（花房 et al., 2021）。その中でも血液透析（血液透析ろ過を含む：以下血液透析）患者数は約 33 万 7 千人であり、慢性透析患者全体の 97%を占めている（花房 et al., 2021）。腹膜透析を受けている患者数は約 1 万人と血液透析に比べて少なく、慢性透析患者全体の約 3%程度である（花房 et al., 2021）。慢性透析患者には様々な合併症があり、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、高リン血症がその発症に関連していることが明らかになっている（Shigematsu et al., 2017; Ganesh et al., 2001）。

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。このため、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」に高リン血症治療の重要性が記載されている（日本透析医学会, 2012）。また、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。血清リン濃度の管理目標範囲としては、「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」では、3.5～6.0 mg/dL（日本透析医学会, 2012）、米国の K/DOQI ガイドラインでは 3.5～5.5 mg/dL（National Kidney Foundation, 2003）が推奨されている。また、血液透析施行中の高リン血症患者と腹膜透析施行中の高リン血症患者の血清リン濃度は同様の値を示し（Noordzij et al., 2006）、高リン血症は透析方法にかかわらず同じ頻度や程度で合併することから、血清リン濃度の管理目標値は透析方法の違いにかかわらず同様の基準が設定されている。

慢性透析療法時の高リン血症発症予防として、十分な透析と食事指導によるリンの管理が重要であるが、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ている（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、消化管内でリン酸と結合し、糞便中にリンを排泄する作用機序を有する「リン吸着薬」が使用される。既存のリン吸着薬には、カルシウム含有リン吸着薬、カルシウム非含有のポリマー型リン吸着薬、金属系リン吸着薬があり、それぞれの薬剤特性に起因した副作用が認められ、服用上の問題となっている。更に、これらのリン吸着薬では、1 日 3 回毎食前又は毎食後の服用が必要であり、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く、服薬アドヒアランスの維持を難しくしているという問題もある（Chiu et al., 2009; Fissell et al., 2016）。また、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、血清リン濃度の管理状況は大きくは改善していない（J-DOPPS）。

既存の高リン血症治療薬には前述のような多くの課題があり、慢性透析療法時の高リン血症に対する治療においては、服薬負荷軽減及び副作用軽減のニーズが高まっている。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）。これらのことから、患者の負担を軽減させるために、少ない服薬錠数で血清リン濃度をコントロールできる薬剤が必要とされて　る。加えて、既存のリン吸着薬では血清リン濃度をコントロール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併用することで、血清リン濃度をコントロールできるようになることが期待されている。

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。金属を含まない非ポリマー型吸湿性の白色粉末であり、経口投与後の消化管からの吸収は低く、血漿中ではほとんど検出されない。KHK7791 は、腸管上皮細胞でナトリウムとプロトンの交換輸送を阻害する。その結果、細胞内の pH が低下し、細胞間隙のリン透過性が低下することで、消化管からのリン吸収が低下すると考えられている（2.6.2）。

KHK7791 は米国で Ardelyx 社により開発が進められてきた。日本では、20[redacted] 年に協和キリン株式会社が慢性透析療法時の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取得し、2018 年より血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした第 II 相臨床試験を実施した。20[redacted] 年に医薬品第 II 相試験終了後相談を実施し、第 III 相臨床試験の試験デザイン、評価項目、目標被験者数等について医薬品医療機器総合機構より助言を受け、2021 年より血液透析又は腹膜透析施行中の高リン血症患者を対象とした第 III 相臨床試験を実施した。

有効性評価に用いた臨床試験の概観

有効性の評価に用いた臨床試験の一覧を Table 1-1 に示した。

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。

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

用量設定試験として実施した 7791-001 試験では、血液透析施行中の高リン血症患者 207 名を対象に、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 7791-004 試験では、血液透析施行中の高リン血症患者 164 名を対象に、リン吸着薬を Washout した後、臨床推奨用法及び用量で 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。

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、腹膜透析施行中の高リン血症患者 54 名を対象に、リン吸着薬を Washout した後、臨床推奨用法及び用量で 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。

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

検証試験として実施した 7791-005 試験では、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 169 名を対象に、KHK7791 又はプラセボを二重盲検下で 8 週間、臨床推奨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。

7791-002 試験では、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 47 名を対象に、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） 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、血液透析施行中の高リン血症患者 212 名を対象に、KHK7791 を非盲検下で 52 週間、臨床推奨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ることから、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。

7791-003 試験では、血液透析施行中の高リン血症患者 67 名を対象に KHK7791 を非盲検下で 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。

Table 1-1　KHK7791 の臨床的有効性の評価に用いた臨床試験一覧

試験番号 試験の相 国内外	目的	試験デザイン 及び対象の種類	対象	用法及び用量	投与被験者数 [a]	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類	試験報告書 の添付場所
7791-001 第 II 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 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 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	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 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	5.3.5.1-2
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	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	5.3.5.1-4
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 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 の範囲で調整可。	67 名	26 週間	完了 完全な報告書	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	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	5.3.5.2-3

bid=twice a day

a　当該試験で 1 回以上治験薬（KHK7791 又はプラセボ）が投与された被験者の数。

1.1 試験デザイン

1.1.1 各治験の試験デザインの要約

有効性評価に用いた各治験の試験デザインの要約を以下に示した。詳細は 2.7.6 及び各治験の治験総括報告書（5.3.5 に添付）のとおりである。

1.1.1.1 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（5.3.5.1-3）

7791-004 試験の試験デザインを Figure 1.1.1.1-1 に示した。

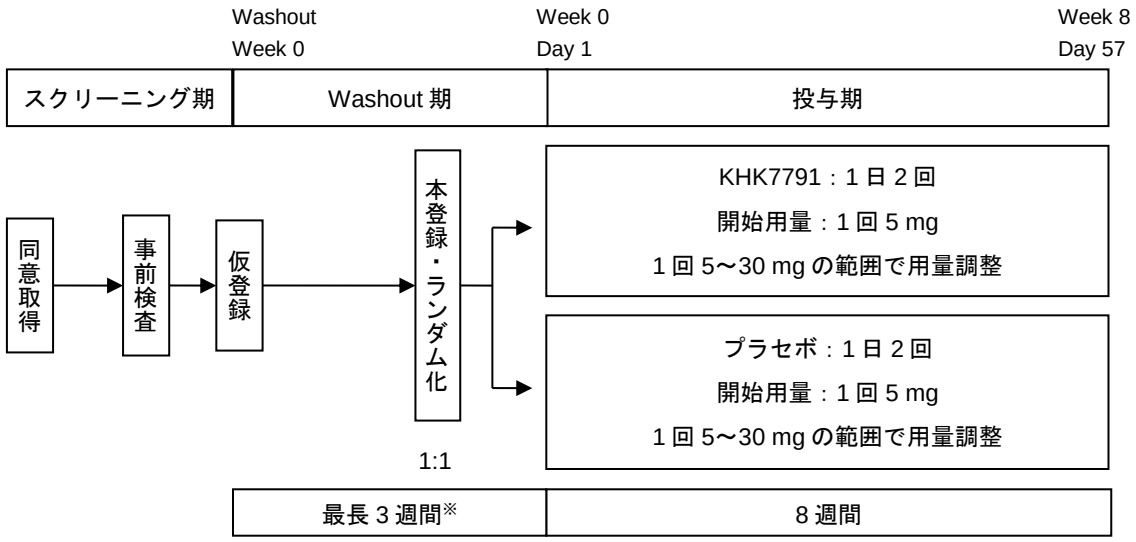
本治験は、多施設共同プラセボ対照二重盲検ランダム化並行群間比較試験である。本治験は同意取得日から仮登録までのスクリーニング期､仮登録後本登録まで最長 3 週間の Washout 期、治験薬投与開始後 8 週間の投与期で構成された。

年齢が 20 歳以上で、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（事前検査時）の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下の患者を仮登録適格とし、リン吸着薬 Washout 後の血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満かつ Washout 前に比べて血清リン濃度が 1.0 mg/dL 以上増加した患者を本登録適格とした。一方、炎症性腸疾患や下痢型過敏性腸症候群の既往歴がある患者、本登録前 1 週間以内に BSFS が 6 以上の下痢又は軟便を 3 回以上記録した日が 2 日間以上認められた患者は不適格とした。

文書による同意を取得した血液透析施行中の高リン血症患者に対し事前検査を実施した。事前検査の結果、仮登録基準の適格性が確認された患者を仮登録した。仮登録は文書による同意取得後 28 日以内、かつ事前検査後 1 週間以内に行った。仮登録後、最初の最大透析間隔後の透析日より Washout 期を開始した。ただし、仮登録日が最大透析間隔後の透析日であった場合には、仮登録日から Washout 期を開始した。仮登録された被験者は Washout 期で高リン血症治療薬の投与を休止した。Washout 期は最長 3 週間とし、Washout 開始 1 週後又は 2 週後に血清リン濃度をはじめとする本登録基準を満たした場合、該当する検査を実施した日を起点として、次の最大透析間隔後の透析日までに本登録を行った。本登録時に被験者を KHK7791 群又はプラセボ群に 1 : 1 の比でランダムに割り付けた。投与期の最初の検査日（Day 1）は本登録後の最初の最大透析間隔後の透析日とした。本登録されたすべての被験者に対し、Day 1 の透析終了後の食直前に治験薬の投与を開始した。透析中に食事をとる場合は次の食事の食直前より投与を開始した。

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がある消化器症状の発現状況に基づく用量調整基準（1.1.2 項）に従って、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、規定の検査を実施し、治験を終了した。

Figure 1.1.1.1-1　7791-004 試験の試験デザイン



※Washout 開始 1 週後又は 2 週後の血清リン濃度が基準を満たすなど、登録基準を満たした場合は本登録した。

2）第 II 相臨床試験：7791-001 試験（5.3.5.1-1）

7791-001 試験の試験デザインを Figure 1.1.1.1-2 に示した。

本治験は、多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較用量設定試験として実施した。本治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 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）より構成された。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。

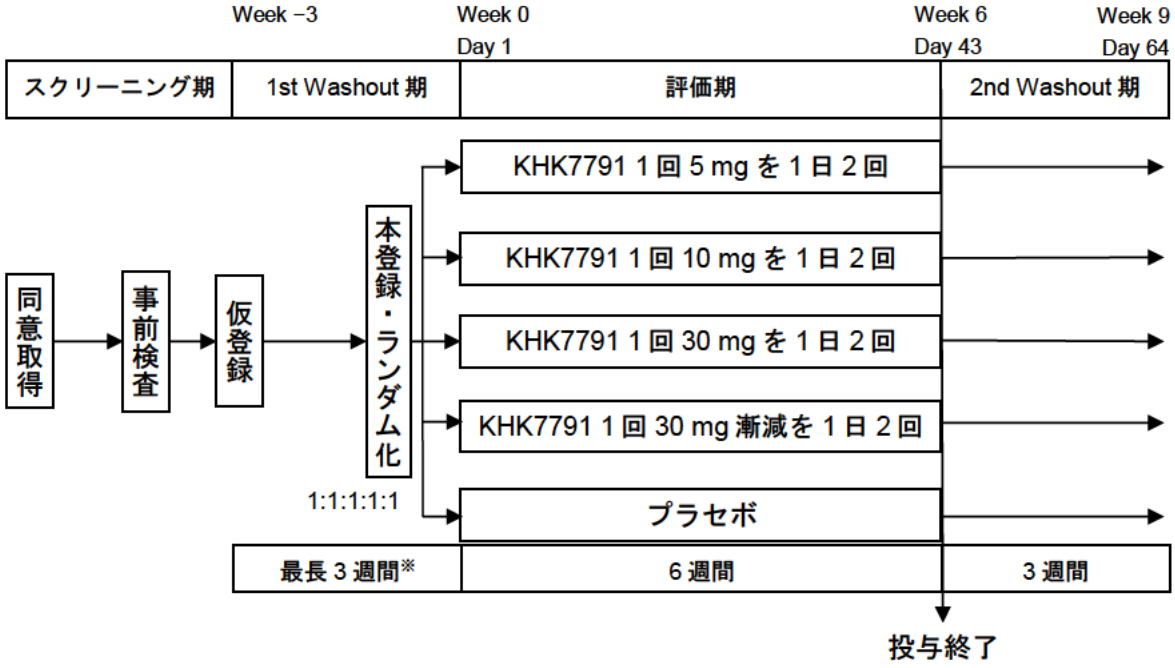
20 歳以上 80 歳未満で、週 3 回 12 週間以上、一定の透析条件で血液透析を受けている高リン血症患者を対象とした。このうち、リン吸着薬 Washout 前（事前検査時）の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下の患者を仮登録適格とし、リン吸着薬 Washout 後の血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満かつ Washout 前から 1.0 mg/dL 以上増加した患者を本登録適格とした。一方、炎症性腸疾患や下痢型過敏性腸症候群の既往歴がある患者、本登録前 1 週間以内に BSFS が 6 以上の下痢又は軟便を 3 回以上記録した日が 2 日間以上認められた患者は不適格とした。

文書による同意を取得した血液透析施行中の高リン血症患者に対し事前検査を実施した。事前検査の結果、仮登録基準の適格性が確認された被験者を仮登録した。仮登録後、被験者は 1st Washout 期で高リン血症の治療を中止した。1st Washout 期は最長 3 週間とし、Washout 開始 1 週後又は 2 週後に血清リン濃度をはじめとする本登録基準を満たした場合、該当する検査を実施した日を起点として、次の最大透析間隔後の透析日までに本登録を行った。本登録時に被験者を各投与群に 1：1：1：1：1 の比でランダム割付けした。

本登録された被験者に対し、Day 1 より評価期を開始した。Day 1 は、事前検査後 28 日以内かつ、本登録後の最初の最大透析間隔後の透析日とし、透析終了後の食直前に治験薬の投与を開始した。透析中に食事をとる場合は次の食事の食直前より投与を開始した。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。30 mg 漸減群では、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 段階ずつ減量した（減

量幅：30→20→10→5 mg）。5 mg まで減量し、更に減量が必要な場合は治験を中止した。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 回規定の検査を実施した。3 週間の 2nd Washout 期を終了後、治験を終了した。

Figure 1.1.1.1-2　7791-001 試験の試験デザイン



※Washout 開始 1 週後又は 2 週後の血清リン濃度が基準を満たすなど、登録基準を満たした場合は本登録した。

1.1.1.2　腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-006 試験（5.3.5.2-2）

7791-006 試験の試験デザインを Figure 1.1.1.2-1 に示した。

本治験は、多施設共同非盲検単群試験である。本治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。

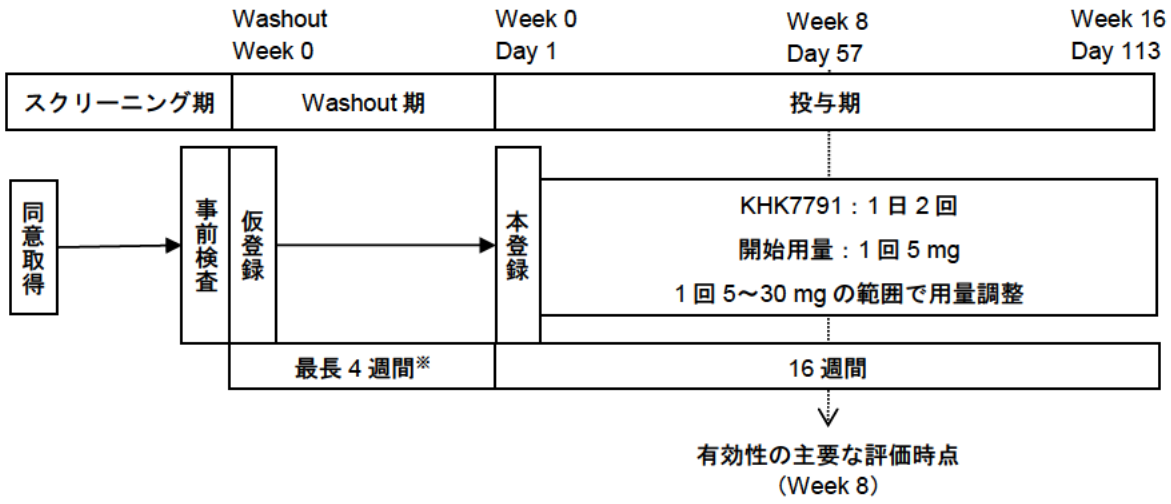
年齢が 20 歳以上で、12 週間以上の腹膜透析を受けている、リン吸着薬で治療中の高リン血症患者を対象とした。このうち、リン吸着薬 Washout 前（事前検査時）の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 以下の患者を仮登録適格とし、リン吸着薬 Washout 後の血清リン濃度が Washout 前より増加し、かつ 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満となった患者を本登録適格とした。一方、炎症性腸疾患や下痢型過敏性腸症候群の既往歴がある患者、本登録 1 週間以内に BSFS が 6 以上の下痢又は軟便を 3 回以上記録した日が 2 日間以上認められた患者は不適格とした。

文書による同意を取得した腹膜透析施行中の高リン血症患者に対し事前検査を実施した。事前検査の結果、仮登録基準の適格性が確認された被験者を仮登録した。仮登録は文書による同意取得後 28 日以内かつ事前検査当日に行った。仮登録日より Washout 期を開始し、高リン血症治療薬の投与を休止した。Washout 期は仮登録から本登録まで最長 4 週間とした。Washout 開始 2 週後以降に Washout 開始後検査を実施し、本登録基準の適格性が確認された被験者を本登録した。本登録は本登録基準の適格性が確認された Washout 開始後検査当日に行い、本登録日

（Day 1）に KHK7791 を処方し、投与を開始した。ただし、Day 1 の KHK7791 処方後に食事をとらない場合は、翌日の朝食直前より投与を開始してもよいこととした。

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、血清リン濃度及び治験薬と因果関係がある有害事象の発現状況に基づく用量調整基準（1.1.2 項）に従って、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、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 16 の検査終了後、治験を終了した。

Figure 1.1.1.2-1　7791-006 試験の試験デザイン



※Washout 開始 2 週後の血清リン濃度が本登録基準を満たさなかった場合、最長 4 週間までの Washout を可とした。

1.1.1.3　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

1）第 III 相臨床試験：7791-005 試験（5.3.5.1-4）

7791-005 試験の試験デザインを Figure 1.1.1.3-1 に示した。

本治験は、多施設共同プラセボ対照二重盲検ランダム化リン吸着薬併用並行群間比較試験である。本治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 週間の投与期よりなる。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。

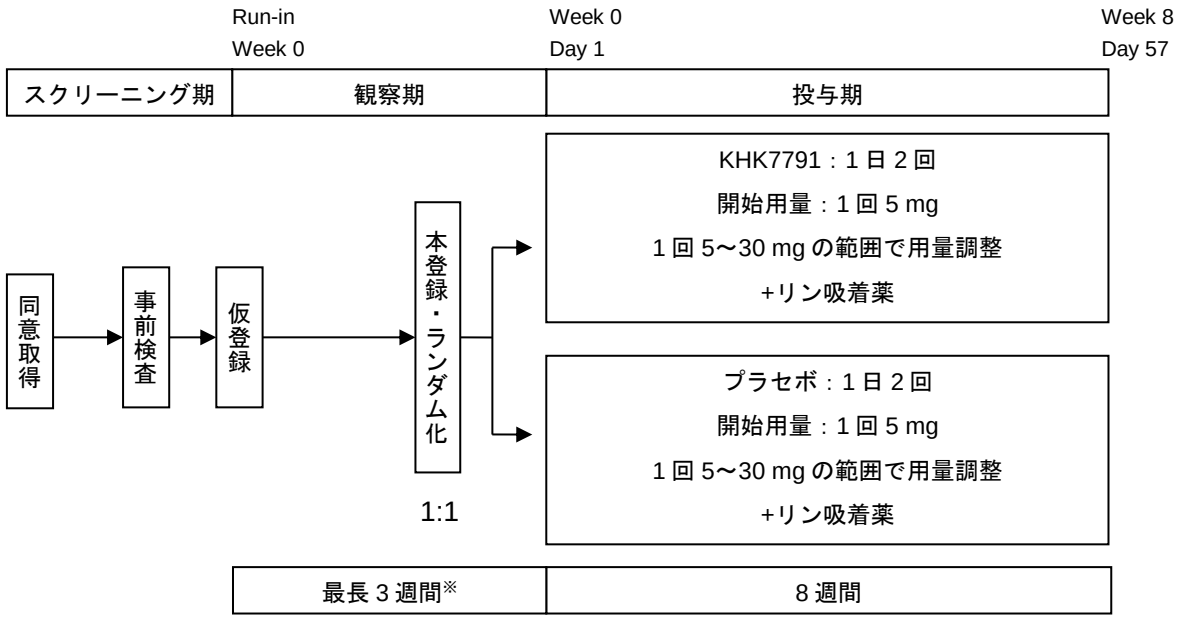
既存のリン吸着薬による血清リン濃度の管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした。年齢が 20 歳以上で、一定の条件で週 3 回の血液透析を 12 週間以上受け、事前検査 2 週間前から本登録まで一定の用法及び用量でリン吸着薬を服用している高リン血症患者を対象とした。このうち、事前検査時の血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満の患者を仮登録適格とし、観察期開始 1 週後又は 2 週後の血清リン濃度も 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満の患者を本登録適格とした。炎症性腸疾患又は下痢型過敏性腸症候群の既往歴のある患者、本登録前 1 週間以内に BSFS が 6 以上の下痢又は軟便を 3 回以上記録した日が 2 日間以上認められた患者は不適格とした。

文書による同意を取得した血液透析施行中のリン吸着薬を服用している高リン血症患者に対し事前検査を実施した。事前検査の結果、仮登録基準の適格性が確認された患者を仮登録した。

仮登録は文書による同意取得後 28 日以内、かつ事前検査 1 週間以内に行った。仮登録後、最初の最大透析間隔後の透析日より観察期を開始した。ただし、仮登録日が最大透析間隔後の透析日であった場合には、仮登録日から観察期を開始した。観察期は最長 3 週間とし、観察期開始 1 週後又は 2 週後に血清リン濃度をはじめとする本登録の基準を満たした場合、該当する検査を実施した日を起点として、次の最大透析間隔後の透析日までに本登録を行った。本登録時に被験者を KHK7791 群又はプラセボ群に 1：1 の比でランダムに割り付けた。投与期の最初の検査日（Day 1）は、本登録後の最初の最大透析間隔後の透析日とした。本登録されたすべての被験者に対し、Day 1 の透析終了後の食直前に治験薬の投与を開始した。透析中に食事をとる場合は次の食事の食直前より投与を開始した。

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がある消化器症状の発現状況に基づく用量調整基準（1.1.2 項）に従って、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。リン吸着薬は被験者ごとに決められた用法及び用量で投与した。8 週間の投与終了後、規定の検査を実施し、治験を終了した。

Figure 1.1.1.3-1　7791-005 試験の試験デザイン



※観察期開始 1 週後又は 2 週後の血清リン濃度が基準を満たすなど、登録基準を満たした場合は本登録した。

2）第 II 相臨床試験：7791-002 試験（5.3.5.1-2）

7791-002 試験の試験デザインを Figure 1.1.1.3-2 に示した。

本治験は、多施設共同ランダム化二重盲検リン吸着薬併用プラセボ対照並行群間比較試験として実施した。本治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 週間の投与期よりなる。治験薬の投与群として、KHK7791 群及びプラセボ群の 2 群を設定し、いずれの群でも既存のリン吸着薬を併用した。

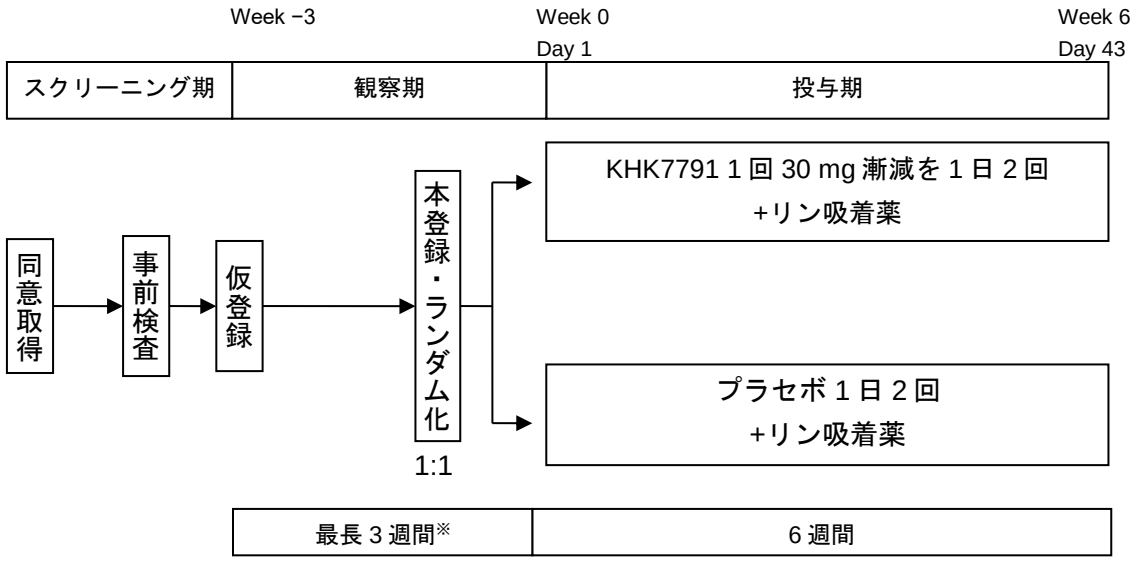
リン吸着薬による血清リン濃度の管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした。年齢が 20 歳以上 80 歳未満で、一定の条件で週 3 回の血液透析を 12 週間以上受け、リン吸着薬を 1 日 3 回一定の用法及び用量で 2 週間以上服用している高リン血症患者を対象とした。このうち、事前検査時の血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満の患者を仮登録適格と

し、観察期開始 1 週後又は 2 週後の血清リン濃度も 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満の患者を本登録適格とした。一方、炎症性腸疾患や下痢型過敏性腸症候群の既往歴がある患者、本登録前 1 週間以内に BSFS が 6 以上の下痢又は軟便を 3 回以上記録した日が 2 日間以上認められた患者は不適格とした。

文書による同意を取得した血液透析施行中の高リン血症患者に対し事前検査を開始した。事前検査の結果、仮登録基準の適格性が確認された被験者を仮登録した。仮登録された被験者に対し、観察期を開始した。観察期開始 1 週後又は 2 週後に血清リン濃度をはじめとする本登録の基準を満たした場合、本登録基準を満たしたことを確認した血清リン濃度の検査日を起点として、次の最大透析間隔後の透析日までに本登録した。本登録時に、KHK7791 群又はプラセボ群に 1：1 の比でランダム割付けした。

本登録された被験者に対し、Day 1 より投与期を開始した。Day 1 は、事前検査後 28 日以内かつ、本登録後の最初の最大透析間隔後の透析日とし、透析終了後の食直前に治験薬の投与を開始した。透析中に食事をとる場合は次の食事の食直前より投与を開始した。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、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。5 mg まで減量し、更に減量が必要な場合は、治験を中止した。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、規定の検査を実施し、治験を終了した。

Figure 1.1.1.3-2　7791-002 試験の試験デザイン



※観察期開始 1 週後又は 2 週後の血清リン濃度が基準を満たすなど、登録基準を満たした場合は本登録した。

1.1.1.4　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

1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験（5.3.5.2-3）

7791-007 試験の試験デザインを Figure 1.1.1.4-1 に示した。

本治験は、多施設共同非盲検単群リン吸着薬切替え長期投与試験として実施した。本治験はスクリーニング期及び KHK7791 投与開始後 52 週間の投与期から構成された。

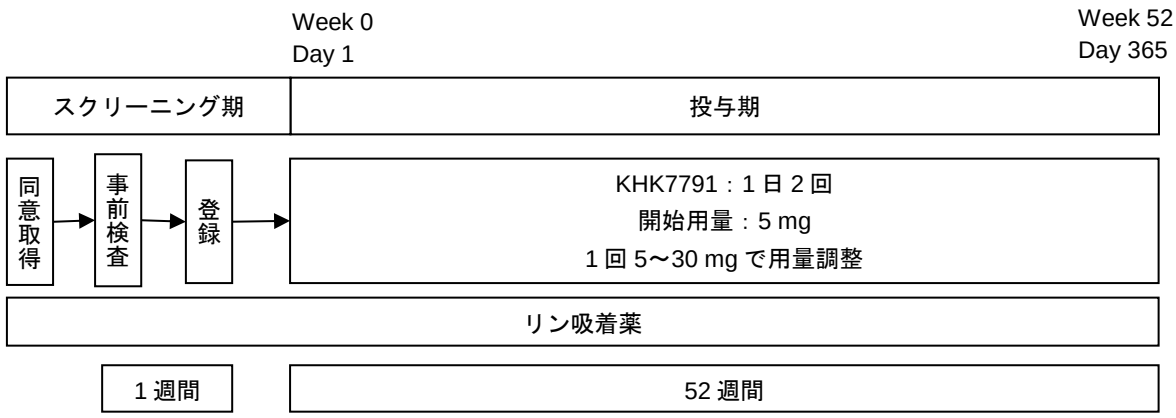
既存のリン吸着薬による治療を受け、血清リン濃度がおおむねコントロールされている血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした。20 歳以上で、週 3 回 12 週間以上、一定の条件で血液透析を受けている高リン血症患者で、事前検査前 4 週間のリン吸着薬の用法及び用量が一定、かつ事前検査時の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 以下の患者を適格とした。炎症性腸疾患や下痢型過敏性腸症候群の合併又は既往歴がある患者、事前検査から登録までに BSFS が 6 以上の下痢又は軟便を 3 回以上記録した日が 2 日間以上認められた患者は不適格とした。

文書による同意を取得した血液透析施行中のリン吸着薬を服用している高リン血症患者に対し事前検査を実施した。事前検査の結果、登録基準の適格性が確認された患者を登録した。登録後、最初の最大透析間隔後の透析日より投与期を開始した。投与期の最初の検査日を Day 1 とし、登録されたすべての被験者に対し、Day 1 の透析終了後の食直前に KHK7791 の投与を開始した。透析中に食事をとる場合は次の食事の食直前より投与を開始した。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。

投与期中は、KHK7791 を 1 日 2 回食直前に投与した。被験者は Week 12 までは週 1 回、Week 12 の検査終了後は 2 週に 1 回の規定来院日に検査を受けた。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（1.1.2 項）に従って調整した。血清リン濃度は、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 以下となるように調整した。52 週間の投与終了後、規定の検査を実施し、治験を終了した。

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。

Figure 1.1.1.4-1　7791-007 試験の試験デザイン



2）第 II 相臨床試験：7791-003 試験（5.3.5.2-1）

7791-003 試験の試験デザインを Figure 1.1.1.4-2 に示した。

本治験は、多施設共同非盲検単群リン吸着薬切替え試験として実施した。本治験ではスクリーニング期、3 週間の観察期、26 週間の評価期を設定した。

既存のリン吸着薬による治療を受け、血清リン濃度がおおむねコントロールできている血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした。20 歳以上 80 歳未満で、週 3 回 12 週間以上、一定

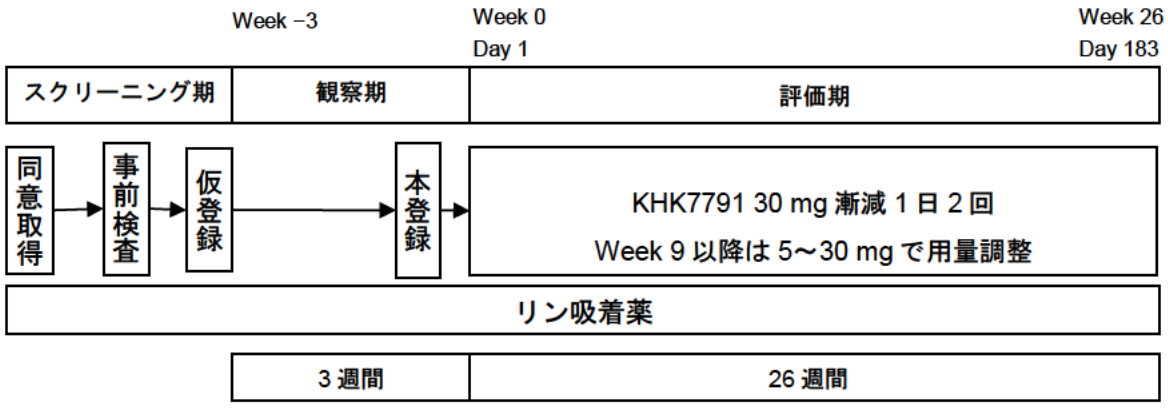
の透析条件で血液透析を受け、リン吸着薬を 1 日 3 回、1 回 2 錠以上を一定の用法用量で 2 週間以上服用している高リン血症患者を対象とした。このうち、事前検査時の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 以下の患者を仮登録適格とし、観察期開始 1 週後及び 2 週後の血清リン濃度も 3.5 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 以下の患者を本登録適格とした。一方、炎症性腸疾患や下痢型過敏性腸症候群の既往歴がある患者、登録前 1 週間以内に BSFS が 6 以上の下痢又は軟便を 3 回以上記録した日が 2 日間以上認められた患者は不適格とした。

文書による同意を取得した血液透析施行中の高リン血症患者に対し事前検査を実施した。事前検査の結果、仮登録基準の適格性が確認された患者を仮登録した。仮登録した患者について、3 週間の観察期中の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 以下であること等、本登録基準の適格性を確認した。本登録された被験者に対し、Day 1 より KHK7791 30 mg の 1 日 2 回の投与を開始した。KHK7791 の投与は最大透析間隔後の透析終了後の食直前に開始した。透析中に食事をとる場合は次の食事の食直前より投与を開始した。また、リン吸着薬は、KHK7791 投与開始時点では、各被験者が投与されていた用法及び用量を継続した。評価期では、週 1 回治験薬の交付と、規定来院日に検査を実施した。26 週間の投与終了後、規定の検査を実施し、治験を終了した。

KHK7791 の投与量は 1 回 30 mg とした。ただし、KHK7791 は、Week 8 の投与までは因果関係が否定できない消化器症状が認められた場合に、治験責任医師等の判断により 30→20→10→5 mg と 1 段階ずつ減量してもよいこととした。また Week 9 以降の投与では、因果関係が否定できない有害事象が認められた場合に、治験責任医師等の判断により減量してもよいこととした。減量後は、Week 9 以降であれば、血清リン濃度及び有害事象の発現状況をもとに 1 段階ずつの増量も可とした。

リン吸着薬は、仮登録時に使用していた薬剤を、仮登録時の用法及び用量を維持して、評価期の投与を開始した。その後、血清リン濃度がベースラインの血清リン濃度±0.5 mg/dL となるように、適宜増減した。

Figure 1.1.1.4-2　7791-003 試験の試験デザイン



1.1.2 各治験の用法及び用量並びに用量調整基準

いずれの試験でも治験薬は 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 試験及び 7791-005 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の発現状況に基づく用量調整基準を設定した。第 III 相試験の 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を Table 1.1.2-1 に示した。

Table 1.1.2-1 有効性評価に用いた各治験での用量調整基準

7791-004 試験及び 7791-005 試験

増量基準

下記の基準をすべて満たした場合に 1 段階ずつ増量した。ただし、減量基準 2 により減量した場合は、増量基準 1 に該当していない場合であっても、治験責任医師等が被験者の安全に問題がないと判断したときは、最大透析間隔後の透析終了後の食直前投与時に減量前の用量へ増量することを可とした。

1. 現在の用量で 1 週間以上継続投与した後に測定した、直前の最大透析間隔後の検査時点の血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上となった場合。又は、その血清リン濃度が 6.0 mg/dL 以下であっても治験責任医師等が 4.5 mg/dL を目安に増量可能と判断した場合
2. 治験責任医師等が、被験者の安全に懸念がなく増量可能と判断した場合

減量基準

1 回投与量として 10 mg 以上を投与している被験者は、以下のいずれかの基準に該当した場合 1 段階ずつ減量した。

1. 現在の用量で 1 週間以上継続投与した後に測定した、直前の最大透析間隔後の検査時点の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 未満の場合
2. 治験薬と因果関係のある消化器症状が発現し、治験責任医師等が減量すべきと判断した場合

休薬基準

以下のいずれかの基準に該当した場合、速やかに治験薬を休薬した。再開はそれぞれの基準に応じた規定に従うこととした。

1. 1 回投与量が 5 mg で 1 週間以上継続投与した後に測定した、直前 2 回の最大透析間隔後の規定来院時の血清リン濃度が連続して 3.5 mg/dL 未満の場合
2. 治験薬と因果関係のある消化器症状が発現し、治験責任医師等が休薬すべきと判断した場合

Table 1.1.2-1 有効性評価に用いた各治験での用量調整基準 (Continued)

投与再開基準

以下のいずれかの基準に該当した場合、最大透析間隔後の透析終了後の食直前から治験薬の投与を再開した。再開時の投与量は、休薬前の投与量と同用量又は休薬前の投与量から 1 段階減量した用量とした。ただし、1 回投与量として 5 mg 投与時に休薬した被験者は、1 回投与量を 5 mg として再開した。

1. 休薬基準 1 により休薬した被験者は、休薬開始後の最大透析間隔後の検査時点の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上であることが確認された場合に、次の最大透析間隔後の透析終了後の食直前から投与を再開可能とした。
2. 休薬基準 2 により休薬した被験者は、治験責任医師等が被験者の安全に問題がないと判断した場合に限り、休薬開始後に初めて迎える最大透析間隔後の透析終了後の食直前から投与を再開した。

休薬可能期間

1. 休薬基準 1 による休薬の場合、休薬開始後 2 週間以内の最大透析間隔後の規定来院日の検査の結果、投与を再開できない場合は中止とした。
2. 休薬基準 2 による休薬の場合、休薬期間は休薬開始後初めて迎える最大透析間隔後の規定来院日までとした。休薬開始後初めて迎える最大透析間隔後の規定来院日に投与を再開できない場合は中止とした。

7791-006 試験

増量基準

下記の基準をすべて満たした場合に、増量判断をした規定来院後の最初の投与から 1 段階ずつ増量した。ただし、減量基準 2 により減量した場合に限り、安全に問題がないと治験責任医師等が判断すれば、増量基準 1 に該当していない場合であっても、減量後に初めて迎える規定来院日に減量前の用量へ増量することを可とした。増量は規定来院日に行うこととした。

Week 8 の検査終了以降にレスキュー治療でリン吸着薬を使用する場合、リン吸着薬の増量前に KHK7791 を増量することを検討した。

1. 現在の用量で 1 週間以上継続投与した後に測定した規定来院時の血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上となった場合。又は、その血清リン濃度が 6.0 mg/dL 以下であっても治験責任医師等が 4.5 mg/dL を目安に増量可能と判断した場合
2. 治験責任医師等が、被験者の安全に懸念がなく増量可能と判断した場合

減量基準

1 回投与量として 10 mg 以上を投与している被験者は、以下のいずれかに該当した場合、減量判断をした来院後の最初の投与から 1 段階減量した。被験者都合により、規定来院日以外の来院が困難な場合は被験者からの電話連絡による問診での減量も可とし、減量判断がされた後の最初の食直前から 1 段階減量した。

Week 8 の検査終了以降にレスキュー治療でリン吸着薬を使用する場合、KHK7791 の減量前にリン吸着薬を減量することを検討した。

1. 現在の用量で 1 週間以上継続投与した後に測定した規定来院時の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 未満となった場合
2. KHK7791 との因果関係のある有害事象が発現し、治験責任医師等が減量すべきと判断した場合

休薬基準

以下のいずれかの基準に該当した場合、速やかに KHK7791 を休薬した。被験者都合により、規定来院日以外の来院が困難な場合は被験者からの電話連絡による問診での休薬も可とした。

1. 1 回投与量として 5 mg 投与時、規定来院時の血清リン濃度が 2 回連続して 3.5 mg/dL 未満の場合
2. KHK7791 との因果関係のある有害事象が発現し、治験責任医師等が休薬すべきと判断した場合

Table 1.1.2-1 有効性評価に用いた各治験での用量調整基準 (Continued)

投与再開基準

来院時（規定来院日以外の来院を含む）に以下のいずれかの基準に該当した場合、来院後の最初の食直前にKHK7791の投与を再開した。再開時の投与量は、休薬前の投与量又は休薬前の投与量から1段階減量した用量とした。ただし、1回投与量として5 mg投与時に休薬した被験者は、1回投与量を5 mgとして再開した。

1. 休薬基準1により休薬した被験者は、来院時に血清リン濃度が3.5 mg/dL以上であることが確認された場合
2. 休薬基準2により休薬した被験者は、来院時に治験責任医師等が投与再開により被験者の安全に問題がないと判断した場合

休薬可能期間

休薬可能期間は最長2週間とし、投与を再開できない場合は中止とした。

7791-007試験

KHK7791投与開始後は、血清リン濃度が下記の値に管理されることを目標として、KHK7791又はリン吸着薬の用量を、それぞれの用量調整基準に従い調整した。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。

- 血清リン濃度のベースライン値が6.0 mg/dL以下の場合：
  - ベースライン値±0.5 mg/dL。ただし、6.0 mg/dL以下であること。
- 血清リン濃度のベースライン値が6.1 mg/dL以上の場合：
  - 5.5 mg/dL以上6.0 mg/dL以下

KHK7791及びリン吸着薬の用量調整は、最大透析間隔後の透析終了後の食直前投与時に行うこととした。ただし、休薬は最大透析間隔後の透析終了後に限らず可とした。用量調整するリン吸着薬の種類は治験責任医師等の判断により決定し、用法及び用量はリン吸着薬の増量基準、減量基準、休薬基準、投与再開基準に従った。

KHK7791及びリン吸着薬の用量調整は同時には行わないこととした。

KHK7791及びリン吸着薬の両剤と因果関係が否定できない有害事象が発現し、かつそれらの薬剤の減量が必要と判断された場合は、より関連性が疑われる薬剤から減量した。

KHK7791の増量基準

下記の基準1及び2をすべて満たした場合に1段階ずつ増量した。ただし、減量基準2により減量した場合は、増量基準1に該当していない場合であっても、治験責任医師等が被験者の安全に問題がないと判断したときは、最大透析間隔後の透析終了後の食直前投与時に減量前の用量へ増量することを可とした。

1. KHK7791及びリン吸着薬を現在の用量で1週間以上継続投与した後に測定した、直前の最大透析間隔後の規定来院時の血清リン濃度が以下のいずれかの場合
   i） 6.1 mg/dL以上の場合
   ii） 6.0 mg/dL以下であるがベースライン値以上である場合
   iii） 6.0 mg/dL以下かつベースライン値より低いが、3.5 mg/dL以上で、治験責任医師等が、増量が適切と判断した場合
2. 治験責任医師等が、被験者の安全等に問題がなく増量可能と判断した場合

KHK7791の減量基準

1回投与量として10 mg以上を投与している被験者は、下記のいずれかの基準に該当した場合、1段階ずつ減量した。

1. リン吸着薬が併用されていない場合で、現在の用量で1週間以上継続投与した後に測定した、直前の最大透析間隔後の検査時点の血清リン濃度が3.5 mg/dL未満の場合
2. 有害事象が発現し、治験責任医師等が減量を必要と判断した場合

Table 1.1.2-1 有効性評価に用いた各治験での用量調整基準 (Continued)

KHK7791 の休薬基準

以下のいずれかの基準に該当した場合、速やかに KHK7791 を休薬した。

1. リン吸着薬が併用されてない場合で、1 回投与量として 5 mg で 1 週間以上継続投与した後に測定した、直前 2 回の最大透析間隔後の規定来院日の血清リン濃度が連続して 3.5 mg/dL 未満となった場合
2. 有害事象が発現し、治験責任医師等が休薬すべきと判断した場合

KHK7791 の投与再開基準

以下のいずれかの基準に該当した場合、最大透析間隔後の透析終了後の食直前から KHK7791 の投与を再開した。再開時の投与量は、休薬前の投与量と同用量又は休薬前の投与量から 1 段階減量した用量とした。ただし、1 回投与量として 5 mg 投与時に休薬した被験者は、1 回投与量を 5 mg として再開した。

1. 休薬基準 1 により休薬した被験者は、休薬開始後の最大透析間隔後の検査時点の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上であることが確認された場合に、次の最大透析間隔後の透析終了後の食直前から投与を再開した。ただし、治験責任医師等が、投与再開による低リン血症を懸念する場合は、次の最大透析間隔後の透析終了後の食直前ではなく、その次以降の最大透析間隔後の透析終了後の食直前から投与を再開してもよいこととした。再開時は直前の最大透析間隔後の規定検査時点の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上であることを確認した。
2. 休薬基準 2 により休薬した被験者は、治験責任医師等が被験者の安全に問題がないと判断した場合に限り、最大透析間隔後の透析終了後の食直前から投与を再開した。

KHK7791 の休薬可能期間

1. 休薬基準 1 による休薬の場合、休薬開始後 4 週間以内の最大透析間隔後の規定来院日のうち、最も遅い規定来院日の検査の結果、投与を再開できない場合は中止とした。
2. 休薬基準 2 による休薬の場合、休薬開始後 4 週間以内の最大透析間隔後の来院日のうち、最も遅い来院日に投与再開できない場合は中止とした。

リン吸着薬の増量基準

下記の基準をすべて満たした場合に、リン吸着薬を増量した。

1. KHK7791 が増量できない場合
2. KHK7791 及びリン吸着薬を現在の用量で 1 週間以上継続投与した後に測定した、直前の最大透析間隔後の規定来院日の血清リン濃度が、6.1 mg/dL 以上の場合又は 6.0 mg/dL 以下であるがベースライン値 +0.5 mg/dL より高い場合で、血清リン濃度の目標値への管理のため、治験責任医師等がリン吸着薬の増量を必要と判断した場合
3. 治験責任医師等が、リン吸着薬の増量により被験者の安全に問題がないと判断した場合

リン吸着薬の減量基準

下記のいずれかの基準を満たす場合に、リン吸着薬を減量した。

1. KHK7791 及びリン吸着薬を現在の用量で 1 週間以上継続投与した後に測定した、直前の最大透析間隔後の規定来院日の血清リン濃度により、血清リン濃度の目標値への管理のため、治験責任医師等が、リン吸着薬の減量が可能と判断した場合
2. 有害事象が発現し、治験責任医師等が、リン吸着薬の減量を必要と判断した場合

リン吸着薬の休薬基準、投与再開基準

リン吸着薬の減量基準に従い、0 mg まで減量した場合は、休薬とした。休薬後の投与再開はリン吸着薬の増量基準に従った。

7791-001 試験（30 mg 漸減群）及び 7791-002 試験

治験薬との因果関係ありと判断された消化器症状が発現した場合、治験責任医師等の判断で、30→20→10→5 mg の順に 1 段階ずつ、KHK7791 として最大 3 回まで減量の判断ができることとした。更に減量が必要と判断された場合は、治験を中止した。

7791-001 試験の固定用量群では、用量変更は行わなかった。

Table 1.1.2-1　有効性評価に用いた各治験での用量調整基準 (Continued)

7791-003 試験
KHK7791 の用量調整基準 Week 8 までは、治験薬との因果関係が否定できない消化器症状が発現した場合に限り、治験責任医師等の判断で、30→20→10→5 mg の順に 1 段階ずつ減量した。また、リン吸着薬減量後、KHK7791 のみが投与されているときに、血清リン濃度が 2.5 mg/dL 以下となった場合は、KHK7791 を 1 段階減量した。 Week 9 以降は、治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した場合に限り、治験責任医師等の判断で、1 段階ずつ減量した。また、リン吸着薬減量後、KHK7791 のみ投与されているときに、血清リン濃度が 2.5 mg/dL 以下となった場合は 1 段階減量した。KHK7791 の減量後、血清リン濃度及び有害事象の発現状況を考慮して、治験責任医師等が必要と判断した場合には、1 段階ずつ増量した。増量は、増量前の用量を 2 週間以上継続している場合に実施することを可とした。ただし、リン吸着薬の用量調整を実施した場合は、リン吸着薬の用量調整から 2 週間以上間隔をあけて、KHK7791 を増量した。 リン吸着薬の用量調整基準 血清リン濃度が、ベースラインの血清リン濃度±0.5 mg/dL の範囲となるように、治験責任医師等の判断によりリン吸着薬を適宜増減した。ただし、増量はベースラインの血清リン濃度より 0.5 mg/dL を超えて上昇した場合に限ることとし、仮登録時の用量を上限とした。減量又は増量する場合は、最大透析間隔後の透析終了後の食直前に行った。 リン吸着薬との因果関係が否定できない有害事象が生じた場合、減量を可とした。なお、KHK7791 及びリン吸着薬の両剤と因果関係が否定できず、かつ、それら薬剤の減量が必要と判断される有害事象が生じた場合は、より関連性が疑われる薬剤から減量した。 用量調整するリン吸着薬の種類及びその用法及び用量は、治験責任医師等の判断により決定した。

1.1.3　各治験での併用薬及び併用療法

各治験での併用薬及び併用療法に関する規定を Table 1.1.3-1 に示した。

併用薬及び併用療法が血清リン濃度へ与える影響を最小限とし、KHK7791 による血清リン濃度低下作用を適切に評価するため、各治験のデザインに応じて併用薬及び併用療法を制限又は禁止した。

リン吸着薬については、単剤投与試験の 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　スキュー投与を可とした。リン吸着薬併用試験の 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。

活性型ビタミン D 製剤又はその誘導体及びカルシミメティクス製剤については、事前検査の 4 週間以上前（7791-004 試験、7791-001 試験、7791-006 試験、7791-007 試験）又は 2 週間以上前（7791-005 試験、7791-002 試験、7791-003 試験）から一定の用法及び用量で使用している場合は併用可とした。補正 Ca 濃度が 11.0 mg/dL を超えた場合、7.5 mg/dL 以下の場合又は低カルシウム血症に基づく臨床症状が発現した場合を除き、7791-004 試験、7791-001 試験、7791-005 試験、7791-002 試験では治験期間中、7791-006 試験では Week 8 の検査終了まで、用法及び用量の変更並びに新規投与は不可とした。7791-003 試験では、Week 9 の検査終了まで用法及び用量の変更並びに新規投与は不可とした。7791-006 試験では Week 8 の検査終了後で治験責任医師等が

必要と判断した場合、7791-007 試験では治験責任医師等が必要と判断した場合、7791-003 試験では Week 9 の検査終了後、用法及び用量の変更並びに新規投与を可とした。また、第 III 相臨床試験ではビスホスホネート製剤、カルシトニン製剤、選択的エストロゲン受容体モジュ ーター製剤、テリパラチド製剤も併用制限薬とし、事前検査の 4 週間以上前（7791-004 試験、7791-006 試験、7791-007 試験）又は 2 週間以上前（7791-005 試験）から一定の用法及び用量で使用している場合は併用可とした。7791-007 試験を除き、治験期間中の用法及び用量の変更並びに新規投与は不可とした。7791-007 試験も、用法及び用量の変更並びに新規投与は原則不可としたが、治験責任医師等が必要と判断した場合は可とした。

第 III 相臨床試験では、抗 RANKL 抗体製剤及び抗スクレロスチン抗体製剤を併用禁止薬とした。いずれの第 III 相臨床試験でも、抗 RANKL 抗体製剤については事前検査実施前 6 週間から最終評価時点の検査終了まで、抗スクレロスチン抗体製剤については、事前検査実施前 12 週間から最終評価時点の検査終了まで禁止した。

血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした試験では、ドライウェイト以外の透析条件の変更は不可としたが、7791-007 試験では Day 1 の翌日以降のドライウェイト以外の透析条件の変更、7791-003 試験では Week 9 の規定検査実施後の透析回数及び透析時間以外の変更を可とした。腹膜透析施行中の高リン血症患者を対象とした 7791-006 試験では、ブドウ糖濃度及びイコデキストリン使用の有無の変更以外の透析条件の変更は不可とした。

Table 1.1.3-1　併用薬及び併用療法に関する規定

単剤投与試験		リン吸着薬併用試験	リン吸着薬切替え試験
血液透析施行中の高リン血症患者	腹膜透析施行中の高リン血症患者	血液透析施行中の高リン血症患者	
7791-004 試験（第 III 相） 7791-001 試験（第 II 相）	7791-006 試験（第 III 相）	7791-005 試験（第 III 相） 7791-002 試験（第 II 相）	7791-007 試験（第 III 相） 7791-003 試験（第 II 相）
リン吸着薬			
禁止	禁止 ただし、Week 8 の検査終了後は、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、血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上等の条件を満たした場合のみレスキュー薬として併用可	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 リン吸着薬との因果関係が否定できない有害事象が発生した場合、減量又は休薬可 減量又は休薬により有害事象が回復、軽快又はその傾向が認められた場合、事前検査時に使用していた用量を上限に増量又は投与を再開可 種類、剤形、規格の変更及び新規服用は不可	事前検査時の用法及び用量で投与開始。投与開始後は、用量調整基準に従い適宜増減しながら投与 種類、剤形、規格の変更及び新規服用は不可
カルシミメティクス製剤			
事前検査の 4 週間以上前から使用し、一定の用法及び用量で使用している場合は併用可 治験参加期間中は、用法及び用量の変更は不可 [a]	事前検査の 4 週間以上前から使用し、一定の用法及び用量で使用している場合は併用可 <u>Week 8（又はそれ以前の中止時）の検査終了まで</u> 用法及び用量の変更並びに新規薬剤の投与不可 <u>Week 8 の検査終了後</u> 用法及び用量の変更又は新規薬剤の投与について原則不可とするが、治験責任医師等が必要と判断した場合に限り可	事前検査の 2 週間以上前から使用し、一定の用法及び用量で使用している場合は併用可 治験参加期間中は、用法及び用量の変更は不可 [a]	事前検査の 4 週間（7791-003 試験では 2 週間）以上前から使用し、一定の用法及び用量で使用している場合は併用可 <u>7791-007 試験</u> KHK7791 投与開始後から Week 52（又は中止時）の検査が終了まで、用法及び用量の変更、投与の中止、新規投与は、原則として不可としたが、治験責任医師等が必要と判断した場合は可 <u>7791-003 試験</u> Week 9 の規定検査（又はそれ以前の中止）までは用法及び用量の変更並びに新規投与不可 Week 9 の規定検査実施後は、用法及び用量の変更並びに新規の投与可

Table 1.1.3-1　併用薬及び併用療法に関する規定 (Continued)

単剤投与試験		リン吸着薬併用試験	リン吸着薬切替え試験
血液透析施行中の高リン血症患者	腹膜透析施行中の高リン血症患者	血液透析施行中の高リン血症患者	
7791-004 試験（第 III 相） 7791-001 試験（第 II 相）	7791-006 試験（第 III 相）	7791-005 試験（第 III 相） 7791-002 試験（第 II 相）	7791-007 試験（第 III 相） 7791-003 試験（第 II 相）
活性型ビタミン D 製剤又はその誘導体			
事前検査の 4 週間以上前から使用し、一定の用法及び用量で使用している場合は併用可 治験薬投与開始後、補正 Ca 濃度が 11.0 mg/dL を超えた場合は減量又は中止可 減量又は中止後に必要となった場合は、治験薬投与開始時の用量までは増量可 補正 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 以下の場合又は低カルシウム血症に基づくと考えられる臨床症状が発現した場合は新規投与又は増量可	事前検査の 4 週間以上前から使用し、一定の用法及び用量で使用している場合は併用可 <u>Week 8（又はそれ以前の中止時）の検査終了まで</u> KHK7791 投与開始後、補正 Ca 濃度が 11.0 mg/dL を超えた場合は、減量又は中止可 減量又は中止後に必要となった場合は、治験薬投与開始時の用量までは増量可 補正 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 以下の場合又は低カルシウム血症に基づくと考えられる臨床症状が発現した場合は新規投与又は増量可 活性型ビタミン D 製剤又はその誘導体を新規投与又は増量された被験者では、補正 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 超の場合又は低カルシウム血症に基づくと考えられる臨床症状が改善した場合はいつでも投与中止又は増量前の投与量まで減量することを可 <u>Week 8 の検査終了後</u> 用法及び用量の変更又は新規薬剤の投与について原則不可とするが、治験責任医師等が必要と判断した場合に限り可	事前検査の 2 週間以上前から使用し、一定の用法及び用量で使用している場合は併用可 治験薬投与開始後、補正 Ca 濃度が 11.0 mg/dL を超えた場合は減量又は中止可 減量又は中止後に必要となった場合は、治験薬投与開始時の用量までは増量可 補正 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 以下の場合又は低カルシウム血症に基づくと考えられる臨床症状が発現した場合は新規投与又は増量可	事前検査の 4 週間（7791-003 試験では 2 週間）以上前から使用し、一定の用法及び用量で使用している場合は併用可 <u>7791-007 試験</u> KHK7791 投与開始後から Week 52（又は中止時）の検査が終了まで、用法及び用量の変更、投与の中止、新規投与は、原則として不可としたが、治験責任医師等が必要と判断した場合は可 <u>7791-003 試験</u> Week 9 の規定検査（又はそれ以前の中止）までは用法及び用量の変更並びに新規の投与も不可。Week 9 の規定検査実施後は、用法及び用量の変更並びに新規投与可

Table 1.1.3-1 併用薬及び併用療法に関する規定 (Continued)

単剤投与試験		リン吸着薬併用試験	リン吸着薬切替え試験
血液透析施行中の高リン血症患者	腹膜透析施行中の高リン血症患者	血液透析施行中の高リン血症患者	
7791-004 試験（第 III 相） 7791-001 試験（第 II 相）	7791-006 試験（第 III 相）	7791-005 試験（第 III 相） 7791-002 試験（第 II 相）	7791-007 試験（第 III 相） 7791-003 試験（第 II 相）
ビスホスホネート製剤、カルシトニン製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、テリパラチド製剤（第 II 相臨床試験では規定なし）			
事前検査の 4 週間以上前から使用し、一定の用法及び用量で使用している場合は併用可 治験参加期間中は、用法及び用量の変更不可	事前検査の 4 週間以上前から使用し、一定の用法及び用量で使用している場合は併用可 Week 16（又は中止時）の検査終了まで、用法及び用量の変更不可	事前検査の 2 週間以上前から使用し、一定の用法及び用量で使用している場合は併用可 治験参加期間中は、用法及び用量の変更不可	事前検査の 4 週間以上前から使用し、一定の用法及び用量で使用している場合は併用可 KHK7791 投与開始後から Week 52（又は中止時）の検査が終了まで、用法及び用量の変更、投与の中止、新規投与は、原則として不可としたが、治験責任医師等が必要と判断した場合は可
抗 RANKL 抗体製剤（第 II 相臨床試験では規定なし）			
事前検査実施前 6 週間から Week 8（又は中止時）の検査が終了するまで禁止	事前検査実施前 6 週間から Week 16（又は中止時）の検査が終了するまで禁止	事前検査実施前 6 週間から Week 8（又は中止時）の検査が終了するまで禁止	事前検査実施前 6 週間から Week 52（又は中止時）の検査終了まで禁止
抗スクレロスチン抗体製剤（第 II 相臨床試験では規定なし）			
事前検査実施前 12 週間から Week 8（又は中止時）の検査が終了するまで禁止	事前検査実施前 12 週間から Week 16（又は中止時）の検査が終了するまで禁止	事前検査実施前 12 週間から Week 8（又は中止時）の検査が終了するまで禁止	事前検査実施前 12 週間から Week 52（又は中止時）の検査終了まで禁止
カルシウム補給を目的としたカルシウム製剤			
就寝時の投与は可	就寝時の投与は可	就寝時の投与は可	就寝時の投与は可
アルミニウム製剤、ニセリトロール、ニコチン酸アミド、コレスチミド、コレスチラミン、その他、リン吸着を目的としたサプリメント（酢酸カルシウム、卵殻カルシウム等）			
Washout 期開始時から Week 8[b]（又は中止時）の検査終了まで禁止	Washout 期開始時から Week 16（又は中止時）の検査が終了するまで禁止	本登録から Week 8[c]（又は中止時）の検査が終了するまで禁止	KHK7791 投与開始後から Week 52[d]（又は中止時）の検査終了まで禁止

Table 1.1.3-1　併用薬及び併用療法に関する規定 (Continued)

単剤投与試験		リン吸着薬併用試験	リン吸着薬切替え試験
血液透析施行中の高リン血症患者	腹膜透析施行中の高リン血症患者	血液透析施行中の高リン血症患者	
7791-004 試験（第 III 相） 7791-001 試験（第 II 相）	7791-006 試験（第 III 相）	7791-005 試験（第 III 相） 7791-002 試験（第 II 相）	7791-007 試験（第 III 相） 7791-003 試験（第 II 相）
腹膜透析			
禁止	事前検査 2 週間前から Week 16（又は中止時）の検査が終了するまで、ブドウ糖濃度及びイコデキストリン使用の有無の変更を除き、腹膜透析条件（1 日の透析液貯留量又は透析液カルシウム濃度）及び腹膜透析方法（連続携行式腹膜透析又は自動腹膜透析）の変更は不可	禁止	禁止
血液透析			
事前検査 2 週間前から Week 8[e]（又は中止時）の検査終了まで、ドライウェイト以外の透析条件（透析液、血液浄化器、週あたりの処方透析回数、処方透析時間、処方血流量、処方透析液・補充液流量）の変更は不可	禁止	事前検査 2 週間前から Week 8[c]（又は中止時）の検査終了まで、ドライウェイト以外の透析条件（透析液、血液浄化器、週あたりの処方透析回数、処方透析時間、処方血流量、処方透析液・補充液流量）の変更は不可	7791-007 試験 事前検査 2 週間前から Week 52（又は中止時）の検査終了まで、ドライウェイト以外の透析条件（透析液、血液浄化器、週あたりの処方透析回数、処方透析時間、処方血流量、処方透析液・補充液流量）の変更は不可 ただし、Day 1 の翌日以降は、治験責任医師等が、被験者の安全を考慮し、必要と判断した場合は、ドライウェイト以外の透析条件の変更も可 7791-003 試験 事前検査 2 週間前から Week 9 の規定検査（又はそれ以前の中止）までは、ドライウェイト以外の透析条件（透析液、血液浄化器、週あたりの処方透析回数、処方透析時間、処方血流量、処方透析液・補充液量）の変更は不可 Week 9 の規定検査実施後は、透析回数及び透析時間以外の透析条件の変更は可
食事療法			
変更不可	変更不可	変更不可	7791-007 試験では制限なし 7791-003 試験では Week 9 まで変更不可

Table 1.1.3-1 の脚注
a 7791-001 試験及び 7791-002 試験では治験責任医師等が、被験者の安全を考慮して、必要と判断した場合は、カルシミメティクス製剤の添付文書に従った用法及び用量の変更は可とした。
b 下線部は 7791-001 試験では「1st Washout 開始時から 2nd Washout 終了時」とした。
c 下線部は 7791-002 試験では「投与期間終了時」とした。
d 下線部は 7791-003 試験では「観察期開始から Week 26 まで」とした。
e 下線部は 7791-001 試験では「2nd Washout 終了時」とした。

1.2 有効性評価項目

有効性評価に用いた各治験の有効性評価項目を Table 1.2-1 に示した。

血清リン濃度に関する評価項目

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。なお、7791-006 試験では、主要評価項目に加え、最終評価時点である Week 16 の血清リン濃度のベースラインからの変化量を副次評価項目として設定した。

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、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。

服薬負荷に関する評価項目

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。

その他の副次評価項目及び探索的評価項目

KHK7791 がカルシウム動態へ及ぼす影響を検討するため、すべての試験で各評価時点の Ca×P 積及び補正 Ca 濃度のベースラインからの変化量を副次評価項目として設定した。

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、すべての試験で各評価時点の 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）のベースラインからの変化量を探索的評価項目として設定した。

Table 1.2-1　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。

1.3 有効性の解析方法

1.3.1 解析対象集団

いずれの試験も mITT を主たる解析対象集団とした。

ランダム化された被験者（7791-001 試験、7791-002 試験、7791-004 試験、7791-005 試験）、本登録された被験者（7791-006 試験）又は登録適格被験者（7791-007 試験）のうち、以下のいずれかに該当する被験者を除いた集団を mITT と定義した。なお、7791-001 試験、7791-002 試験、7791-004 試験、7791-005 試験での解析は、割り付けられた投与群に基づいて実施した。

- 治験薬の投与を一度も受けていない被験者
- 治験薬投与開始後の血清リン濃度が一度も測定されていない被験者

7791-003 試験では、本登録された被験者のうち以下に該当する被験者を除いた集団を mITT と定義した。

- 治験薬の投与を一度も受けていない被験者

1.3.2 解析手法

いずれの試験でも、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。

以下、各治験での各評価項目に対する解析手法を示した。第 III 相臨床試験の 7791-004 試験及び 7791-005 試験では、ICH E9 (R1)に従い、主要評価に対する Estimand を定義した。

1.3.2.1 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（5.3.5.1-3）

主要な Estimand

主要評価に対する Estimand を ICH E9 (R1)に従い、以下のように定義した。

- Treatment：
  - KHK7791 又はプラセボ
- Population：
  - mITT
- Variable：
  - Week 8 の血清リン濃度のベースラインからの変化量
- Intercurrent events：
  - Treatment policy strategy に従い以下の中間事象の有無にかかわらず解析に含める
    - 治療方法や用量に関する治験実施計画書の逸脱
    - 併用薬・併用療法に関する治験実施計画書の逸脱
  - While on treatment strategy に従い以下の中間事象までのデータを解析に含める
    - 治験薬の中止
    - 死亡

– 治験開始時には予想されなかった事象により、取扱いの検討が必要な場合は、その取扱いについてデータベース固定までに決定する

• Population-level summary：

– Week 8 の血清リン濃度のベースラインからの平均変化量の KHK7791 とプラセボの差

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いて、投与群別に基本統計量で要約し、図示した。

探索的評価項目

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）について、各評価時点の基本統計量、並びに各評価時点のベースラインからの変化量及び変化率の基本統計量を投与群別に要約し、図示した。

2）第 II 相臨床試験：7791-001 試験（5.3.5.1-1）

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。

探索的評価項目

Intact FGF23、c-terminal FGF23、intact PTH について、各評価時点の濃度並びにその変化量及び変化率の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。

骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、OC、P1NP）について、各評価時点の濃度及びその変化量の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。

1.3.2.2 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（5.3.5.2-2）

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。

探索的評価項目

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）の各評価時点の実測値、並びにベースラインからの変化量及び変化率について、基本統計量で要約した。

1.3.2.3 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（5.3.5.1-4）

主要な Estimand

主要評価に対する Estimand は、ICH E9 (R1)に従い、以下のように定義した。

- Treatment：
  - KHK7791 又はプラセボ
- Population：
  - mITT
- Variable：
  - Week 8 の血清リン濃度のベースラインからの変化量
- Intercurrent events：
  - Treatment policy strategy に従い以下の中間事象の有無にかかわらず解析に含める
    - 治療方法や用量に関する治験実施計画書の逸脱
    - 併用薬・併用療法に関する治験実施計画書の逸脱
  - While on treatment strategy に従い以下の中間事象までのデータを解析に含める
    - 治験薬の中止
    - 死亡
  - 治験開始時には予想されなかった事象により、取扱いの検討が必要な場合は、その取扱いについてデータベース固定までに決定する。
- Population-level summary：
  - Week 8 の血清リン濃度のベースラインからの平均変化量の KHK7791 とプラセボの差

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いて、投与群別に基本統計量で要約した。

探索的評価項目

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）について、各評価時点の基本統計量、並びに各評価時点のベースラインからの変化量及び変化率の基本統計量を投与群別に要約し、図示した。

2）第 II 相臨床試験：7791-002 試験（5.3.5.1-2）

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いて、基本統計量を算出した。

探索的評価項目

intact FGF23 濃度、c-terminal FGF23 濃度、intact PTH 濃度及び骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、OC、P1NP）について、評価時点別の基本統計量を算出した。

1.3.2.4 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（5.3.5.2-3）

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。

探索的評価項目

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）について、各評価時点の基本統計量、並びにベースラインからの各評価時点の変化量及び変化率の基本統計量をまとめた。

2）第 II 相臨床試験：7791-003 試験（5.3.5.2-1）

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。

探索的評価項目

intact FGF23 濃度、c-terminal FGF23 濃度、intact PTH 濃度及び骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、OC、P1NP）について、検査時期別の基本統計量を算出した。

1.3.3 欠測値の取扱い

1.3.3.1 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（5.3.5.1-3）

欠測データについて、統計学的な手法を用いた補完は行わなかった。ただし、mITT による主要評価項目の解析では、欠測データが解析結果に及ぼす影響を検討するため、tipping point analysis による感度分析及び補助解析を実施した。

割合を算出する有効性の評価項目及び評価時点ごとの処方量の解析では、欠測データを有する被験者は分母から除いた。また、最終評価時点での評価結果をあわせて示した。

ベースライン値が欠測の場合は、治験薬投与開始前直近の値をベースライン値として用いた。

2）第 II 相臨床試験：7791-001 試験（5.3.5.1-1）

主要評価項目である 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、Week 6 の血清リン濃度が欠測の場合、主要な解析に関しては LOCF により、最終測定時点の血清リン濃度で補完した。

有効性評価項目のデータについて、Week 6 が欠測の場合は LOCF で補完した場合の要約も実施した。

ベースラインの値が得られなかった場合、Day 1 前の直近で得られた値をベースライン値として用いた。

1.3.3.2 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（5.3.5.2-2）

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、欠測の場合、LOCF により Week 8 までの最終測定時点の血清リン濃度の変化量で補完した。また、副次評価項目の 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、欠測の場合、LOCF により最終測定時点の血清リン濃度の変化量で補完した。

割合を算出する有効性の評価項目及び評価時点ごとの解析では、欠測データを有する被験者は分母から除いた。また、最終評価時点での評価結果をあわせて示した。

ベースライン値が欠測の場合は、治験薬投与開始前直近の値をベースライン値として用いた。

1.3.3.3 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（5.3.5.1-4）

7791-004 試験の欠測値の取扱いと同じとした。

2）第 II 相臨床試験：7791-002 試験（5.3.5.1-2）

7791-001 試験の欠測値の取扱いと同じとした。

1.3.3.4 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（5.3.5.2-3）

7791-004 試験の欠測値の取扱いと同じとした。ただし、tipping point analysis による感度分析及び補助解析は実施しなかった。

2）第 II 相臨床試験：7791-003 試験（5.3.5.2-1）

Week 9 以降の処方錠数データが 3 時点未満の場合、主要評価項目は未達成として取り扱った。

ベースラインの値が得られなかった場合、Day 1 前の直近で得られた値をベースライン値として用いた。

1.3.4 部分集団解析

第 III 相臨床試験の 7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験では、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、Table 1.3.4-1 に示した人口統計学的及び他の基準値に基づく部分集団解析を実施した。

Table 1.3.4-1 7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験で実施した主要評価項目についての部分集団解析

人口統計学的及び他の基準値の特性	7791-004 試験	7791-005 試験	7791-006 試験
性別 （男性、女性）	○	○	○
年齢 （65 歳未満、65 歳以上）	○	○	○

Table 1.3.4-1　7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験で実施した主要評価項目についての部分集団解析 (Continued)

人口統計学的及び他の基準値の特性	7791-004 試験	7791-005 試験	7791-006 試験
体重 （60 kg 未満、60 kg 以上）	○	○	○
ベースラインの血清リン濃度 （7.0 mg/dL 以下、7.1 mg/dL 以上 8.0 mg/dL 以下、8.1 mg/dL 以上）	○	○	○
登録時の血清リン濃度 （7.0 mg/dL 以下、7.1 mg/dL 以上 8.0 mg/dL 以下、8.1 mg/dL 以上）	○	○	–
Day 1 でのリン吸着薬の種類 [a] （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）	–	○	–
Day 1 でのリン吸着薬の使用状況 （1 種類、2 種類以上）	–	○	–

a 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を使用した被験者として重複して含めた。

また、第 III 相臨床試験の 7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験では、mITT の KHK7791 投与群に対し、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、Week 2（Day 14）までの有害事象「下痢」発現有無別の部分集団解析を実施した。その他、7791-005 試験では、各評価時点での血清リン濃度及び血清リン濃度についての Day 1 でのリン吸着薬の種類別の部分集団解析（5.3.5.1-4）、7791-006 試験では、副次評価項目についてのレスキュー治療の有無別の部分集団解析（5.3.5.2-2）をそれぞれ実施した。

第 II 相臨床試験の 7791-001 試験及び 7791-002 試験では、探索的な解析として Week 6 の血清リン濃度のベースラインからの変化量に対する部分集団解析を実施した。具体的には、本登録時の血清リン濃度別及びベースラインの血清リン濃度別の部分集団解析を実施した。7791-001 試験及び 7791-002 試験での部分集団解析の結果は各治験総括報告書（5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2）に記載した。

第 II 相臨床試験の 7791-003 試験及び第 III 相臨床試験の 7791-007 試験では、有効性評価についての部分集団解析を実施しなかった。

2 個々の試験結果の要約

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（5.3.5.1-3）

被験者の内訳

7791-004 試験では 234 名の患者より治験参加の同意を取得し、適格性が確認された 165 名を本登録した。165 名の被験者をプラセボ群又は KHK7791 群にランダムに割り付けた。各群の人数は、プラセボ群が 82 名、KHK7791 群が 83 名であった。このうち、KHK7791 群の 1 名は治験薬投与開始前に中止したため、プラセボ群及び KHK7791 群各 82 名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 名であり、投与群別ではプラセボ群 58 名及び KHK7791 群 65 名であった。人口統計学的及び他の基準値の特性に、明らかな群間差はなかった。

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。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。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。

有効性の結果

主要評価項目である 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）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）。

ベースラインの血清リン濃度（平均値±標準偏差）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。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。一方、KHK7791 群の血清リン濃度はベースラインから低下し、その変化量は、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。

血清リン濃度の管理目標値を 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下としたとき、Week 8 で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）及び KHK7791 群で 69.2%（65 名中 45 名）であり、プラセボ群に比べて KHK7791 群で高かった。また、治験薬投与期間中に一度でも管理目標値を達成した被験者（プラセボ群 20 名、KHK7791 群 65 名）を対象に、最初に管理目標値を達成するまでの期間を検討した。最初に管理目標値を達成するまでの期間（平均値±標準偏差）は、プラセボ群では 26.9±14.91 日、KHK7791 群では 14.0±11.66 日であり、プラセボ群に比べて KHK7791 群が短かった。

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、Week 8 で管理目標値を達成した被験者の割合は、プラセボ群で 5.2%（58 名中 3 名）及び KHK7791 群で 49.2%（65 名中 32 名）であり、プラセボ群に比べて KHK7791 群で高かった。また、治験薬投与期間中に一度でも管理目標値を達成した被験者（プラセボ群 12 名、KHK7791 群 59 名）を対象に、最初に管理目標値を達成するまでの期間を検討した。最初に管理目標値を達成するまでの期間（平均値±標準偏差）は、プラセボ群では 27.3±16.38 日、KHK7791 群では 19.4±14.46 日であり、プラセボ群に比べて KHK7791 群が短かった。

補正 Ca 濃度は、両群ともに治験薬投与開始後、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 積は、プラセボ群ではベースラインからの明らかな変動はなかったが、KHK7791 群ではベースラインに比べて低下した。

Week 8 の intact FGF23 濃度及び c-terminal FGF23 濃度は、プラセボ群では顕著な変動は認められなかったが、KHK7791 群では低下した。

intact PTH 濃度は、治験薬投与開始後、プラセボ群ではベースラインと同程度の値で推移し、KHK7791 群ではベースラインに比べて低下後、一定の濃度で推移した。

骨代謝マーカーである BAP、TRACP-5b、OC、P1NP はいずれも、治験薬投与後に明らかな変化は認められなかった。

2）第 II 相臨床試験：7791-001 試験（5.3.5.1-1）

被験者の内訳

7791-001 試験では、384 名の患者より同意を取得し、適格性が確認された 207 名が本登録された。207 名の被験者の群ごとにランダム化された人数は、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 名であった。207 名すべてに治験薬が投与された。このうち、160 名が評価期を完了し、141 名（68.1%）が治験を完了した。

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。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。

有効性の結果

各 KHK7791 固定用量群とプラセボ群の Week 6 の血清リン濃度のベースラインからの変化量の差（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 の用量の増加にともなって低下し、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）。

KHK7791 30 mg 漸減群とプラセボ群の Week 6 の血清リン濃度のベースラインからの変化量の差（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）。

KHK7791 30 mg 漸減群と 30 mg 群の Week 6 の血清リン濃度のベースラインからの変化量の差（KHK7791 30 mg 漸減群−KHK7791 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）。

ベースラインの血清リン濃度（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 7.55±1.32 mg/dL、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。プラセボ群では、治験薬投与開始後の変化量は Week 0（Day 3）～6 及び Week 7～9 で、それぞれ−0.42～0.35 mg/dL 及び−0.29～0.06 mg/dL の範囲であり、ベースライン値と同程度で推移した。KHK7791 群では治験薬投与開始後 Week 1 ま

で低下し、その後 Week 6 まで同程度の濃度で推移した。Week 0（Day 3）～6 の変化量は、それぞれ−1.33～−0.87 mg/dL、−1.96～−1.35 mg/dL、−2.07～−1.50 mg/dL、−2.14～−1.30 mg/dL の範囲で推移した。2nd Washout 期では KHK7791 投与各群の血清リン濃度は Week 6 の値に比べて高値を示し、プラセボ群と同程度となった。

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、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。また、Week 6（LOCF）で血清リン濃度 5.5 mg/dL 以下を達成した被験者は、それぞれ 3 名（7.3%）、9 名（21.4%）、12 名（29.3%）、20 名（47.6%）、24 名（58.5%）であった。プラセボ群に比べて KHK7791 投与群では、6.0 mg/dL 以下及び 5.5 mg/dL 以下のいずれついても、達成した被験者の割合が高かった。その後、2nd Washout 期では、KHK7791 投与群の達成割合は低下した。

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 17 名、35 名、29 名、36 名、36 名で、初めて 6.0 mg/dL を達成した時期（平均値±標準偏差）は、それぞれの群で 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。また、一度でも血清リン濃度 5.5 mg/dL 以下を達成した被験者は、それぞれ 9 名、23 名、25 名、29 名、32 名で、初めて 5.5 mg/dL 以下を達成した時期は 28.2±19.3 日、8.1±10.6 日、15.0±11.5 日、13.6±14.3 日、9.4±10.0 日であった。プラセボ群に比べて KHK7791 投与群では、6.0 mg/dL 以下及び 5.5 mg/dL 以下のいずれについても、初めて達成した時期が短縮した。

補正 Ca 濃度は、評価期中及び 2nd Washout 期中ともに、いずれの群でも明らかな変動は示さなかった。Ca×P 積は、KHK7791 投与群では、血清リン濃度の推移と同様に、評価期中はプラセボ群に比べて低下し、その後 2nd Washout 期ではプラセボ群と同程度となった。

KHK7791 投与各群の intact FGF23 濃度及び c-terminal FGF23 濃度の平均値は、Week 6 にベースラインから低下した。また、Week 9 では、Week 6 の値から上昇した。一方、プラセボ群では両者とも明らかな変動はなかった。

KHK7791 投与各群の intact PTH 濃度の平均値は、Week 6 ではベースラインから低下した。また、Week 9 では、Week 6 の値から上昇した。一方、プラセボ群では明らかな変動はなかった。

骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、OC、P1NP）はいずれも治験薬投与後に明らかな変化は認められなかった。

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（5.3.5.2-2）

被験者の内訳

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。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。

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。Week 6（Week 8 までの最終処方時点）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）、Week 14（最終処方時点）では 17.6±9.95 mg（35 名）であった。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。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。

有効性の結果

主要評価項目である Week 8（各被験者の Week 8 までの最終測定時点）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）であった。Week 16（各被験者の最終測定時点）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。

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。治験薬投与開始後、血清リン濃度はベースラインから低下し、その変化量は、Week 2 で −0.94±0.933 mg/dL、Week 8 で−1.41±0.936 mg/dL、Week 16 で−1.98±1.224 mg/dL であった。

血清リン濃度の管理目標値を 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下としたとき、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。また、一度でも血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者（37 名）を対象に、最初に管理目標値を達成するまでの期間を検討した結果、38.5±33.18 日であった。

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、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 41.5%（41 名中 17 名）、Week 16 で 58.8%（34 名中 20 名）であった。各被験者の Week 8 までの最終評価時点では 34.6%（52 名中 18 名）、投与期間全体の最終評価時点では 44.2%（52 名中 23 名）であった。また、一度でも血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者（33 名）を対象に、最初に管理目標値を達成するまでの期間を検討した結果、45.6±33.99 日であった。

補正 Ca 濃度は、治験薬投与開始後、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 積は、Week 2 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。

intact FGF23 濃度、c-terminal FGF23 濃度、intact PTH 濃度は、治験薬投与開始後、ベースラインに比べて低下した。

骨代謝マーカーについて、治験薬投与開始後、OC 及び P1NP の平均値に大きな変化はなかった。BAP 及び TRACP-5b はベースラインに比べてわずかに上昇した。

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（5.3.5.1-4）

被験者の内訳

7791-005 試験では、251 名の患者から治験参加への文書同意を取得し、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。治験を完了した被験者はプラセボ群が 74 名（87.1%）、KHK7791 群が 73 名（86.9%）であり、いずれの投与群も同程度であった。人口統計学的及び他の基準値の特性についても、プラセボ群と KHK7791 群で顕著な違いは認められなかった。

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。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。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。リン吸着薬は、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することとした。リン吸着薬の服薬遵守状況は良好であった。

有効性の結果

主要評価項目である 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）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、Week 8 での KHK7791 群の血清リン濃度のベースラインからの低下量は、プラセボ群に比べて有意に大きかった（p<0.0001：t 検定）。

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、プラセボ群が 6.92±1.068 mg/dL、KHK7791 群が 6.76±1.075 mg/dL であった。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、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 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。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 では−1.40±1.050 mg/dL、Week 8 では −2.03±1.418 mg/dL であった。

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いずれの時点でも KHK7791 群がプラセボ群より高かった。また、KHK7791 群はプラセボ群より早く血清リン濃度 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下に到達した。Week 8 に血清リン濃度 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下を達成した被験者は、プラセボ群が 74 名中 24 名（32.4%）、KHK7791 群が 73 名中 53 名（72.6%）であった。治験薬投与期間中に一度でも管理目標値を達成した被験者（プラセボ群 59 名、KHK7791 群 79 名）で、最初に血清リン濃度 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下を達成するまでの期間は、プラセボ群が 21.1±12.90 日、KHK7791 群が 10.7±8.19 日であった。

血清リン濃度の管理目標値 3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下を達成した被験者の割合はいずれの時点でも KHK7791 群がプラセボ群より高かった。また、KHK7791 群はプラセボ群より早く血清リン濃度 3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下に到達した。Week 8 に血清リン濃度 3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下を達成した被験者は、プラセボ群が 74 名中 13 名（17.6%）、KHK7791 群が 73 名中 49 名（67.1%）であった。治験薬投与期間中に一度でも管理目標値を達成した被験者（プラセボ群 36 名、KHK7791 群 76 名）で、最初に血清リン濃度 3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下を達成するまでの期間は、プラセボ群が 23.8±15.55 日、KHK7791 群が 14.5±10.86 日であった。

治験薬投与開始後、プラセボ群の補正 Ca 濃度は Week 8 までベースライン値と同程度であった。KHK7791 群の補正 Ca 濃度は、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。

プラセボ群の Ca×P 積は、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 群の Ca×P 積は、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。

intact FGF23 濃度及び c-terminal FGF23 濃度のいずれも、プラセボ群ではベースライン値と同程度であったが、KHK7791 群ではベースラインから低下した。

intact PTH 濃度は、プラセボ群で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 群では、Week 2 にベースラインから低下し、その後は Week 2 の値と同程度であった。

骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、OC、P1NP）のうち、KHK7791 群で治験薬投与後、BAP 及び TRACP-5b がわずかに上昇、OC がわずかに低下したが顕著な変動ではなかった。P1NP に治験薬投与後の変化は認められなかった。プラセボ群ではいずれのマーカーについても変化は認められなかった。

2）第 II 相臨床試験：7791-002 試験（5.3.5.1-2）

被験者の内訳

7791-002 試験では、133 名の患者から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。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。

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。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。リン吸着薬は、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することとした。リン吸着薬の服薬遵守状況は良好であった。

有効性の結果

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 群が−1.99±1.24 mg/dL であった。プラセボ群と KHK7791 群の差（KHK7791 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 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）。

ベースラインの血清リン濃度（平均値±標準偏差）は、プラセボ群が 7.01±1.25 mg/dL、KHK7791 群が 6.77±0.88 mg/dL であった。各評価時点で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、プラセボ群では、治験薬投与開始後、−0.50～0.01 mg/dL の範囲で Week 6 まで推移した。KHK7791 群では、治験薬投与開始後に血清リン濃度が大きく減少し、Week 1 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−2.24±0.83 mg/dL であった。その後の血清リン濃度の変化量の平均値は−2.54～−1.94 mg/dL の範囲で Week 6 まで推移した。

Week 6（LOCF）の時点で血清リン濃度 6.0 mg/dL 以下を達成した被験者は、プラセボ群、KHK7791 群の順（以下同様）でそれぞれ 24 名中 9 名（37.5%）、23 名中 20 名（87.0%）であった。一度でも血清リン濃度 6.0 mg/dL 以下を達成した被験者数はそれぞれ 14 名、22 名で、初めて達成した時期（平均値±標準偏差）は、それぞれ治験薬投与開始後 20.8±17.2 日、4.1±2.1 日であった。これより、KHK7791 群は、プラセボ群よりも Week 6（LOCF）で血清リン濃度 6.0 mg/dL を達成した被験者の割合が高く、また、一度でも達成した被験者において、KHK7791 群の達成時期はプラセボ群よりも早かった。血清リン濃度 5.5 mg/dL の達成についても同様の結果であった。

補正 Ca 濃度は、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 積は、治験薬投与開始後、プラセボ群では、ベースラインと同程度の値で Week 6 まで推移した。KHK7791 群では、Week 1 に低下し、その後は、Week 1 と同程度の値で Week 6 まで推移した。

intact FGF23 濃度及び c-terminal FGF23 濃度は、KHK7791 群では治験薬投与によりプラセボ群よりも低下する傾向を示したが、intact PTH 濃度及び骨代謝マーカーはプラセボ群、KHK7791 群ともに明らかな変動は示さなかった。

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（5.3.5.2-3）

被験者の内訳

7791-007 試験では、233 名の患者より治験参加の同意を取得し、213 名が治験に登録された。登録された 213 名のうち、212 名（99.5%）に治験薬が投与され、154 名（72.3%）が Week 52 までの検査・評価を終了した。

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。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。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。

有効性の結果

重要な副次評価項目である、Week 52 までの最終評価時点直近 3 週間におけるリン吸着薬と 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%以上減少を達成した被験者の割合は 77.5%（204 名中 158 名、95%信頼区間：71.1%, 83.0%）であった。本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。

Week 52 までの最終評価時点直近 3 週間におけるリン吸着薬と 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%以上減少を達成した被験者の割合は 56.4%（204 名中 115 名、95%信頼区間：49.3%, 63.3%）であった。

Week 52 までの最終評価時点直近 3 週間におけるリン吸着薬の 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（リン吸着薬から KHK7791 へ完全切替え）を達成した被験者の割合は 45.6%（204 名中 93 名、95%信頼区間：38.6%, 52.7%）であった。

最終処方時点の Week 50 での、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 日処方薬体積は、ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数、1 日処方薬重量、1 日処方薬体積に比べていずれも減少した。

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。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 でのリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数は 5.1±5.50 錠、ベースラインのリン吸着薬の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。

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。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 でのリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方薬重量は 1940.1±2737.68 mg、ベースラインのリン吸着薬の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。

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の 1 日処方薬体積から減少した。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 でのリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方薬体積は 1486.79±2208.017 mm^3、ベースラインのリン吸着薬の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。

最終処方時点の Week 50 で、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%以上減少を達成した被験者の割合及び 50%以上減少を達成した被験者の割合は、それぞれ 86.4%及び 61.7%であった。これは当該時点で治験を継続していた被験者 154 名のうち、それぞれ 133 名及び 95 名であった。

最終処方時点の Week 50 で、リン吸着薬の 1 日処方錠数がベースラインから 30%以上減少を達成した被験者の割合及び 50%以上減少を達成した被験者の割合は、それぞれ 95.5%及び 87.0%であった。これは当該時点で治験を継続していた被験者 154 名のうち、それぞれ 147 名及び 134 名であった。また、リン吸着薬の 1 日処方錠数がベースラインから 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 51.9%であった。これは当該時点で治験を継続していた被験者 154 名のうち 80 名であった。

血清リン濃度は KHK7791 の投与開始後 Week 2 にベースライン値（5.24±0.963 mg/dL、平均値±標準偏差、以下同様）から低下し、その後は徐々にベースライン値まで戻り、以降はベースライン値付近で推移した。血清リン濃度は Week 2 で 4.01±1.141 mg/dL、Week 26 で 5.16±1.250 mg/dL、Week 52 で 5.11±1.166 mg/dL、各被験者の最終評価時点で 5.16±1.254 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、各被験者の最終評価時点で−0.08±1.371 mg/dL であった。

血清リン濃度の管理目標値（3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下及び 3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下）を達成した被験者割合は、いずれの管理目標値についても、治験期間を通じてベースラインと同程度の値で推移した。

血清リン濃度の管理目標値を 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下としたとき、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。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。

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、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は 59.8%（52.7%, 66.6%；204 名中 122 名）であった。Week 1～52 の期間で管理目標値を達成した被験者の割合は 55.2%～73.9%の範囲であった。

補正 Ca 濃度は KHK7791 投与開始後、ベースラインから明らかな変化を示さなかった。Ca×P 積は KHK7791 投与開始後 Week 2 にベースライン値から低下し、その後は徐々にベースラインの値まで戻り、以降ベースライン値付近で推移した。

intact FGF23 濃度及び c-terminal FGF23 濃度は KHK7791 投与開始後、ベースライン値から低下した。intact PTH 濃度は KHK7791 投与開始後 Week 2 にベースラインからわずかに低下したが、顕著な変動ではなかった。

骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、OC、P1NP）はいずれも KHK7791 投与開始後、経時的にわずかに上昇した。

2）第 II 相臨床試験：7791-003 試験（5.3.5.2-1）

被験者の内訳

7791-003 試験では 92 名の患者より同意を取得し、適格性が確認された 67 名が本登録された。67 名すべてに治験薬が投与され、このうち 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。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。

有効性の結果

主要評価項目である、Week 9 以降の最終評価時点直近の 3 時点における、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%以上減少を達成した被験者の割合は 71.6%（67 名中 48 名、95%信頼区間：59.3%, 82.0%）であった。本試験で得られた達成被験者の割合が、事前に設定した閾値割合（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。

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、Week 26 到達時点で 41 名であった。これは当該時点で投与をされていた被験者 43 名の 95.3%であり、mITT 被験者全体 67 名の 61.2%であった。

Week 26 到達時点でリン吸着薬の 1 日処方錠数が 100%減少した被験者は 18 名であり、これらの被験者ではリン吸着薬から KHK7791 へすべて切り替えることができた。被験者の割合は、当該時点で投与されていた被験者 43 名の 41.9%であり、mITT 被験者全体 67 名の 26.9%であった。

Week 26 到達時点での、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 日処方薬体積は、ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数、1 日処方薬重量、1 日処方薬体積に比べていずれも減少した。

血清リン濃度は投与開始後に、ベースライン値（5.19±0.84 mg/dL、平均値±標準偏差、以下同様）より低下し、Week 2 で 3.25±0.77 mg/dL となった。その後、リン吸着薬の減量により上昇し、Week 9 以降の平均値は 4.28～4.76 mg/dL の範囲で推移した。

補正 Ca 濃度はベースラインから明らかな変化は示さなかった。一方、Ca×P 積は、血清リン濃度と同様に投与開始後 Week 2 に低下し、その後はベースライン付近の値で推移した。

intact FGF23 濃度及び c-terminal FGF23 濃度は、ベースラインから低下傾向を示したが、intact PTH 濃度及び骨代謝マーカーは、ベースラインから明らかな変化は示さなかった。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

3.1.1 選択基準及び除外基準

第 III 相臨床試験の 7791-007 試験を除き、被験者の組入れは仮登録及び本登録の二段階で実施した。7791-007 試験では被験者の組入れを一段階で実施した。

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。

血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした試験（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、Table 3.1.1-1 に示す選択基準及び除外基準を共通に設定し、安定期の慢性腎不全患者を組み入れた。同様の観点で腹膜透析施行中の高リン血症患者を対象とした 7791-006 試験では、Table 3.1.1-2 に示す選択基準及び除外基準を設定した。

Table 3.1.1-1 血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした治験に共通する選択基準及び除外基準

仮登録選択基準（7791-007 試験では選択基準）	本登録選択基準（7791-007 試験は除く）
• 週 3 回で 12 週間以上の血液透析を受けている安定期の慢性腎不全患者 • 事前検査実施前 2 週間のドライウェイト以外の透析条件（透析液、血液浄化器、週あたりの処方透析回数、処方透析時間、処方血流量、処方透析液・補充液流量）が一定の患者 • 事前検査実施前直近の日常診療内の検査において、single pool Kt/V urea[a] が 1.2 以上であった患者	• 仮登録後も継続して週 3 回の血液透析を受け、慢性腎不全の症状が安定している患者 • 仮登録後も継続してドライウェイト以外の透析条件（透析液、血液浄化器、週あたりの処方透析回数、処方透析時間、処方血流量、処方透析液・補充液流量）が一定の患者
仮登録除外基準（7791-007 試験では除外基準）	本登録除外基準（7791-007 試験は除く）
• 事前検査実施前 12 週間以内に腹膜透析を併用した患者 • 生体腎移植、透析方法の変更、在宅血液透析、透析施設の変更（転院）が治験期間中に予定されている患者	• 仮登録後に、腹膜透析の併用を開始した患者 • 仮登録後、新たに生体腎移植、透析方法の変更、在宅血液透析、透析施設の変更（転院）が、治験期間中に予定された患者

a 7791-001 試験、7791-002 試験、7791-003 試験では「Kt/V urea」として設定した。

Table 3.1.1-2 腹膜透析施行中の高リン血症患者を対象とした 7791-006 試験の主な選択基準及び除外基準

仮登録選択基準	本登録選択基準
• 事前検査実施までに、12 週間以上の腹膜透析を受けている、安定期の慢性腎不全患者 • 事前検査実施前 2 週間の透析条件（1 日の透析液貯留量、透析液カルシウム濃度）及び透析の種類（連続携行式腹膜透析又は自動腹膜透析）が一定で、治験期間中に透析の種類及び透析条件の変更が予定されていない患者	• 仮登録後も透析条件（1 日の透析液貯留量、透析液カルシウム濃度）及び透析方法（連続携行式腹膜透析又は自動腹膜透析）が一定で、かつ治験期間中に透析条件及び透析方法の変更が引き続き予定されていない患者

Table 3.1.1-2 腹膜透析施行中の高リン血症患者を対象とした 7791-006 試験の主な選択基準及び除外基準 (Continued)

仮登録除外基準	本登録除外基準
• 事前検査実施前 12 週間以内に血液透析又は血液透析ろ過を併用した患者 • 事前検査実施前 4 週間以内に、腹膜炎、カテーテル関連感染症、カテーテル機能不全等が確認され、腹膜透析の継続に支障があると考えられる患者 • 事前検査実施前 24 週以内に副甲状腺インターベンション（PTx 又は PEIT）を受けた患者、又は事前検査実施時から治験終了時までに副甲状腺インターベンションを受けることが予定されている患者 • 生体腎移植及び他の血液浄化法への変更が治験期間中に予定されている患者	• 仮登録後、血液透析又は血液透析ろ過の併用を開始した患者 • 仮登録後、腹膜炎、カテーテル関連感染症、カテーテル機能不全等が確認され、腹膜透析の継続に支障があると考えられる患者 • 仮登録後、副甲状腺インターベンション（PTx 又は PEIT）を受けた患者、又は治験開始時から投与期終了時までに副甲状腺インターベンションを受けることが予定された患者 • 仮登録後、生体腎移植又は他の血液浄化法への変更が新たに治験期間中に予定された患者

PEIT=Peritoneal ethanol injection therapy, PTx=Parathyroidectomy.

KHK7791 の有効性を適切に評価するため、すべての試験で Table 3.1.1-3 に示した併用薬に関する基準を共通に設定した。なお、ビスホスホネート製剤、カルシトニン製剤、選択的エストロゲン受容体モジュ ーター製剤、テリパラチド製剤に関する選択基準並びに RANKL 抗体及び抗スクレロスチン抗体製剤に関する除外基準は第 III 試験でのみ設定した。

Table 3.1.1-3 併用薬に関する共通の選択基準及び除外基準

仮登録選択基準（7791-007 試験では選択基準）	本登録選択基準（7791-007 試験は除く）
• ビタミン D 補充療法、カルシミメティクス、ビスホスホネート製剤、カルシトニン製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター製剤、テリパラチド製剤 [a] の投与を受けていた場合は、事前検査実施前 4 週間（7791-002 試験、7791-003 試験、7791-005 試験では 2 週間）の用法及び用量が一定の患者	• 仮登録後も継続してビタミン D 補充療法、カルシミメティクス、ビスホスホネート製剤、カルシトニン製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター製剤、テリパラチド製剤 [a] の投与を受けていた場合は、引き続き本登録までその用法及び用量が一定の患者
仮登録除外基準（7791-007 試験では除外基準）	本登録除外基準（7791-007 試験は除く）
• 事前検査実施前 6 週間以内に抗 RANKL 抗体製剤を使用した患者 [b] • 事前検査実施前 12 週間以内に抗スクレロスチン抗体製剤を使用した患者 [b] • 事前検査実施前 4 週間以内に他の治験薬を使用した患者。ただし、他の治験薬の消失半減期の 5 倍が 4 週間を超えるなど、KHK7791 の有効性及び安全性の評価に影響が懸念される場合は、治験依頼者と協議することとする。 [a] • 過去に KHK7791 を投与されたことのある患者	• 仮登録後に抗 RANKL 抗体製剤又は抗スクレロスチン抗体製剤を使用した患者 [b] • 仮登録後、他の治験薬が投与された患者 • 仮登録後、本登録前に KHK7791 が投与された患者

a 下線部は第 II 相臨床試験（7791-001 試験、7791-002 試験、7791-003 試験）では規定しなかった。
b 本基準は第 II 相臨床試験（7791-001 試験、7791-002 試験、7791-003 試験）では設定しなかった。

その他の選択基準については、各治験の試験デザインに基づき設定した。

血液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 7791-004 試験及び第 II 相臨床試験の 7791-001 試験は、リン吸着薬の Washout 開始 1 週又は 2 週後に血清リン濃度の管理目標範囲（3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）の上限を超える患者を対象としており、Table 3.1.1-4 に示した基準を仮登録時又は本登録時の共通する選択基準として設定した。

Table 3.1.1-4　7791-004 試験及び 7791-001 試験に共通する選択基準

仮登録選択基準	本登録選択基準
• リン吸着薬を服用[a]しており、事前検査実施前 4 週間の用法及び用量が一定の患者 • 事前検査時の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下の患者	• リン吸着薬の服用を中止し、Washout[b]開始 1 週後又は 2 週後に、血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満かつ事前検査時の値と比較した変化量が 1.0 mg/dL 以上増加した患者

a　7791-001 試験では下線部を「リン吸着薬を 1 日 3 回服用」とした。
b　7791-001 試験では下線部を「1st Washout」とした。

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 試験は、リン吸着薬の Washout 開始 2～4 週後の血清リン濃度が事前検査時よりも増加し、血清リン濃度の管理目標範囲（3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）の上限を超える患者を対象としており、Table 3.1.1-5 に示した基準を仮登録時又は本登録時の選択基準として設定した。血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした 7791-004 試験及び 7791-001 試験と同様の設定であるが、7791-006 試験では事前検査時の血清リン濃度の上限値を 7.0 mg/dL とした。

Table 3.1.1-5　7791-006 試験の血清リン濃度に関する選択基準

仮登録選択基準	本登録選択基準
• リン吸着薬を服用しており、事前検査実施前 4 週間の用法及び用量が一定の患者 • 事前検査時の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 以下の患者	• Washout 期開始後の検査で血清リン濃度が事前検査時よりも増加し、かつ 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満となった患者

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第 III 相臨床試験の 7791-005 試験及び第 II 相臨床試験の 7791-002 試験は、一定の用法及び用量で既存のリン吸着薬による治療を受けているにもかかわらず、血清リン濃度を十分管理できていない患者を対象としており、Table 3.1.1-6 に示した基準を仮登録時又は本登録時の共通する選択基準として設定した。

Table 3.1.1-6　7791-005 試験及び 7791-002 試験に共通する選択基準

仮登録選択基準	本登録選択基準
• リン吸着薬を服用[a]しており、事前検査実施前 2 週間の用法及び用量が一定の患者 • 事前検査時の血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満の患者	• 観察期開始 1 週後又は 2 週後の血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満の患者

a　7791-002 試験では、下線部を「リン吸着薬を 1 日 3 回服用」とした。

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 試験は、既存のリン吸着薬による高リン血症治療を受けて、血清リン濃度がおおむねコントロールされている高リン血症患者を対象としており、Table 3.1.1-7 に示した基準を設定した。

Table 3.1.1-7　7791-007 試験及び 7791-003 試験の主な選択基準

7791-007 試験	
選択基準	
• リン吸着薬を服用しており、事前検査実施前 4 週間の用法及び用量が一定の患者 • 事前検査時の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 以下の患者	
7791-003 試験	
仮登録選択基準	本登録選択基準
• リン吸着薬を 1 日 3 回、1 回 2 錠以上服用しており、事前検査実施前 2 週間から仮登録までの用法及び用量が一定の患者 • 事前検査時の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 以下の患者	• 仮登録後も本登録まで、一定の用法及び用量でリン吸着薬を服用している患者 • 観察期開始 1 週後又は 2 週後の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 以下の患者

除外基準については、被験者の安全確保の観点で設定した。

KHK7791 は「下痢」等の消化器系の有害事象が認められることから、すべての試験で Table 3.1.1-8 に示す消化器症状に関連する除外基準を共通して設定した。

Table 3.1.1-8　消化器症状に関連する共通した除外基準

仮登録除外基準（7791-007 試験では除外基準）	本登録除外基準（7791-007 試験は除く）
• 炎症性腸疾患又は下痢型過敏性腸症候群の合併又は既往歴がある患者	• 仮登録後に、炎症性腸疾患又は下痢型過敏性腸症候群が診断された患者 • 本登録前 1 週間以内に、BSFS が 6 以上かつ排便 3 回以上が 2 日間以上の下痢又は軟便が認められた患者 [a]

a　7791-007 試験では除外基準として設定し、「本登録前 1 週間以内」を「事前検査から登録までの間」とした。

その他、被験者の安全確保の観点からすべての試験で Table 3.1.1-9 に示す除外基準を共通して設定した。なお、7791-006 試験以外では、intact PTH が 600 pg/mL を超える患者は除外したが、7791-006 試験では intact PTH に基づく除外基準を設定しなかった。

Table 3.1.1-9　その他の共通する除外基準

仮登録除外基準（7791-007 試験では除外基準）	本登録除外基準（7791-007 試験は除く）
• 事前検査実施時の intact PTH が 600 pg/mL を超えた患者 [a] ※7791-006 試験では基準なし	• 仮登録から本登録前までに intact PTH が 600 pg/mL を超えることが確認された患者 [a] ※第 II 相臨床試験でのみ設定
• 胃又は腸切除術（内視鏡的切除術や虫垂切除は除く）の既往を有した患者、又は事前検査実施前 3 ヵ月以内に消化管（内視鏡的切除術や虫垂切除は除く）の手術を受けた患者 [b]	• 仮登録後、胃又は腸切除術（内視鏡的切除術や盲腸切除は除く）等の消化管の手術を受けた患者、又は治験期間中に見込まれる患者 [c]

Table 3.1.1-9 その他の共通する除外基準 (Continued)

仮登録除外基準（7791-007 試験では除外基準）	本登録除外基準（7791-007 試験は除く）
• 高度な心疾患（New York Heart Association 心機能分類で III 度以上のうっ血性心不全、心筋梗塞等の入院治療が必要な血管病変等）、肝機能障害（事前検査時[d]の AST 又は ALT が 100 U/L 以上等、又は肝硬変）を合併していた患者	• 仮登録後、高度な心疾患（New York Heart Association 心機能分類で III 度以上のうっ血性心不全、心筋梗塞等の入院治療が必要な血管病変等）、肝機能障害（Washout 期[e]又は観察期中の AST 又は ALT が 100 U/L 以上等、又は肝硬変）を発症又は合併していることが判明した患者
• 事前検査実施前 6 ヵ月以内に入院治療を要する脳血管疾患（脳梗塞、脳出血等）又は心血管疾患（急性心筋梗塞、不安定狭心症等）を発症した患者	• 仮登録後、入院治療を要する脳血管疾患（脳梗塞、脳出血等）又は心血管疾患（急性心筋梗塞、不安定狭心症等）を発症した患者
• 高血圧又は糖尿病を有し、かつそのコントロールが困難な患者	• 仮登録後、高血圧又は糖尿病を有し、かつコントロール困難であることが新たに判明した患者
• 事前検査実施前 5 年以内に悪性腫瘍の診断及び治療歴を有する患者（基底細胞癌又は外科切除された子宮頸部上皮内癌の患者は除く）	• 仮登録後に、悪性腫瘍の診断又は合併が判明した患者（基底細胞癌又は外科切除された子宮頸部上皮内癌の患者は除く）
• 過去にヒト免疫不全ウイルス、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型が陽性であることが判明している患者	• 仮登録後に、ヒト免疫不全ウイルス、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型に陽性であったことが判明した患者
• アナフィラキシーショック等重篤な薬物アレルギーが予測される患者、又は事前検査実施前 12 ヵ月以内にアルコール依存歴、違法ドラッグの使用歴、重度の精神疾患歴、薬物乱用若しくは薬物依存歴がある患者	• 仮登録後に、アナフィラキシーショック等重篤な薬物アレルギーが予測される患者、又は仮登録後にアルコール依存歴、違法ドラッグの使用歴、重度の精神疾患歴、薬物乱用若しくは薬物依存歴が確認された患者
• 12 ヵ月以上の生存が期待できない患者	
• 妊娠中若しくは授乳中の患者又は治験期間中に挙児希望の女性患者	• 仮登録後、新たに妊娠が判明又は治験期間中の挙児希望があった女性患者
• 妊娠可能な女性患者[f]は同意取得日から治験薬投与終了後 3 週まで、生殖能力のある男性患者は治験薬投与日から治験薬投与終了後 3 週まで、適切な方法[g]で避妊することに同意しなかった患者	• 妊娠可能な女性患者[f]は同意取得日から治験薬投与終了後 3 週まで、生殖能力のある男性患者は治験薬投与日から治験薬投与終了後 3 週まで、適切な方法[g]で避妊することの同意を撤回した患者
• その他治験責任医師等によって、治験の参加が適切でないと判断された患者	• その他、仮登録後、新たに治験責任医師等によって、治験の参加が適切でないと判断された患者

ALT=Alanine aminotransferase, AST=Aspartate aminotransferase.

a 第 II 相臨床試験（7791-001 試験、7791-002 試験、7791-003 試験）では診療録等に記録されている仮登録又は本登録前直近の値を用いて判断した。

b 7791-007 試験では、当該の既往又は手術が治験期間中に見込まれる患者も除外した。また、下線部は 7791-001 試験、7791-002 試験、7791-003 試験では設定しなかった。

c 下線部は第 II 相臨床試験（7791-001 試験、7791-002 試験、7791-003 試験）では規定しなかった。

d 7791-003 試験では「観察期開始前」とした。

e 7791-001 試験では「1st Washout 期」とした。

f 永久的な避妊術を受けた女性、閉経後の女性（別の医学的理由を伴わずに月経のない状態が 12 ヵ月以上にわたる場合）又は解剖学的に妊娠の可能性がない女性を除いた。

g コンドーム、経口避妊薬、子宮内避妊具若しくはペッサリーの中から 2 種類以上を併用、又は性交渉を行わないのいずれかとした。治験責任医師等は、被験者に対して妊娠のリスク及び適切な避妊方法について十分に説明した。

3.1.2 被験者の内訳

3.1.2.1 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（5.3.5.1-3）

7791-004 試験の被験者の内訳を Table 3.1.2.1-1 に示した。

本治験では 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。仮登録時に最も多かった不適格理由は「事前検査時の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下の患者」に合致しなかったためであり、11 名が該当した。また、本登録時に最も多かった不適格理由は「リン吸着薬の服用を中止し、Washout 開始 1 週後又は 2 週後に、血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満かつ事前検査時の値と比較した変化量が 1.0 mg/dL 以上増加した患者」に合致しなかったためであり、41 名が該当した。

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。

中止被験者はプラセボ群で 24 名（29.3%）及び KHK7791 群で 17 名（20.5%）であった。最も多かった中止理由は、いずれの群でも「血清リン濃度が 10.0 mg/dL 以上となった場合（ただし、Day 1 を除く）」であり、プラセボ群の 20 名及び KHK7791 群の 7 名が該当した。

Table 3.1.2.1-1 7791-004 試験の被験者の内訳

	Total		Placebo		KHK7791	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Consented	234					
Ineligible (pre-enrollment)	18					
Reason for ineligible (pre-enrollment)[a]						
Inclusion criteria 4	1					
Inclusion criteria 6	11					
Inclusion criteria 7	3					
Inclusion criteria 8	1					
Exclusion criteria 19	2					
Pre-enrolled	216					
Ineligible (enrollment)	51					
Reason for ineligible (enrollment)[b]						
Inclusion criteria 2	1					
Inclusion criteria 4	41					
Inclusion criteria 5	2					
Exclusion criteria 6	1					
Exclusion criteria 10	2					
Exclusion criteria 17	4					
Randomized	165		82		83	

Table 3.1.2.1-1 7791-004 試験の被験者の内訳 (Continued)

	Total		Placebo		KHK7791	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Discontinued before the first administration of IP	1	(0.6)	0		1	(1.2)
Reason for discontinuation						
Withdrawal by subject	1		0		1	
Received at least 1 dose of IP	164	(99.4)	82	(100.0)	82	(98.8)
Discontinued after the first administration of IP	41	(24.8)	24	(29.3)	17	(20.5)
Reason for discontinuation						
Protocol deviation	1		0		1	
Withdrawal by subject	5		1		4	
Adverse event	6		2		4	
Serum phosphorous ≥10.0 mg/dL	27		20		7	
Drug not resumed	1		0		1	
Physician decision	1		1		0	
Completed	123	(74.5)	58	(70.7)	65	(78.3)

IP=Investigational product.
Percentages were based on the number of subjects randomized.
a Pre-enrollment criteria were as follow. The subjects who had more than one reason were counted as each reason;
Inclusion criteria 4: 事前検査実施前 2 週間のドライウェイト以外の透析条件（透析液、血液浄化器、週あたりの処方透析回数、処方透析時間、処方血流量、処方透析液・補充液流量）が一定の患者
Inclusion criteria 6: 事前検査時の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下の患者
Inclusion criteria 7: ビタミン D 補充療法、カルシミメティクス、ビスホスホネート製剤、カルシトニン製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター製剤、テリパラチド製剤の投与を受けている場合は、事前検査実施前 4 週間の用法及び用量が一定の患者
Inclusion criteria 8: 事前検査実施前直近の日常診療内の検査において、single pool Kt/V urea が 1.2 以上であった患者
Exclusion criteria 19: その他治験責任医師等によって、治験の参加が適切でないと判断された患者
b Enrollment criteria are as follow. The subjects who had more than one reason were counted as each reason;
Inclusion criteria 2: 仮登録後も継続してドライウェイト以外の透析条件（透析液、血液浄化器、週あたりの処方透析回数、処方透析時間、処方血流量、処方透析液・補充液流量）が一定の患者
Inclusion criteria 4: リン吸着薬の服用を中止し、Washout 開始 1 週後又は 2 週後に、血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満かつ事前検査時の値と比較した変化量が 1.0 mg/dL 以上増加した患者
Inclusion criteria 5: 仮登録後も継続してビタミン D 補充療法、カルシミメティクス、ビスホスホネート製剤、カルシトニン製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター製剤、テリパラチド製剤の投与を受けている場合は、引き続き本登録までその用法及び用量が一定の患者
Exclusion criteria 6: 仮登録後、入院治療を要する脳血管疾患（脳梗塞、脳出血等）又は心血管疾患（急性心筋梗塞、不安定狭心症等）を発症した患者
Exclusion criteria 10: 仮登録後に、悪性腫瘍の診断又は合併が判明した患者（基底細胞癌又は外科切除された子宮頸部上皮内癌の患者は除く）
Exclusion criteria 17: その他、仮登録後、治験責任医師等によって、治験の参加が適切でないと判断された患者
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.1-1.1.1

2）第 II 相臨床試験：7791-001 試験（5.3.5.1-1）

7791-001 試験の被験者の内訳を Table 3.1.2.1-2 に示した。

本治験では 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。仮登録時に最も多かった不適格理由は「事前検査時の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下の患者」に合致しなかったためであり、89 名が該当した。また、本登録時に最も多かった不適格理由は「リン吸着薬の服用を中止し、1st Washout 開始 1 週後又は 2 週後に、血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満かつ事前検査時の値と比較した変化量が 1.0 mg/dL 以上増加した患者」に合致しなかったためであり、62 名が該当した。

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。評価期の中止理由のうち、「血清リン濃度が 10 mg/dL 以上となった場合」で中止した被験者はプラセボ群が最も多かった。一方「被験者より中止の申し出があった場合」及び「有害事象が発現し、治験責任医師等が中止すべきと判断した場合」で中止した被験者は、いずれもプラセボ群に比べて KHK7791 投与群で多かった。2nd Washout 期では、いずれの群でも共通して「血清リン濃度が 10 mg/dL 以上となった場合」で中止した被験者が最も多かった。

Table 3.1.2.1-2 7791-001 試験の被験者の内訳

	Total		Placebo		KHK7791							
					5 mg		10 mg		30 mg		30 mg Dose-Titration	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Consented	384											
Ineligible/dropout (pre-enrollment)	101											
Reason for dropout (pre-enrollment)[a]												
Inclusion criteria 4	1											
Inclusion criteria 5	2											
Inclusion criteria 6	89											
Inclusion criteria 7	3											
Inclusion criteria 8	1											
Exclusion criteria 1	3											
Exclusion criteria 2	1											
Exclusion criteria 3	1											
Exclusion criteria 8	1											
Exclusion criteria 16	4											
Pre-enrolled	283											
Ineligible/dropout (enrollment)	76											
Reason for dropout (enrollment)[b]												
Inclusion criteria 2	3											
Inclusion criteria 4	62											
Inclusion criteria 5	2											
Exclusion criteria 7	4											
Exclusion criteria 16	8											
Enrolled/Randomized	207		41		42		41		42		41	
Discontinued before the first administration of IP after randomization	0		0		0		0		0		0	
Received at least 1 dose of IP	207	(100.0)	41	(100.0)	42	(100.0)	41	(100.0)	42	(100.0)	41	(100.0)
Discontinued after the first administration of IP	66	(31.9)	15	(36.6)	10	(23.8)	14	(34.1)	17	(40.5)	10	(24.4)

Table 3.1.2.1-2 7791-001 試験の被験者の内訳 (Continued)

	Total		Placebo		KHK7791							
					5 mg		10 mg		30 mg		30 mg Dose-Titration	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Reason for discontinuation on treatment period												
Withdrawal by subject	18		1		2		5		6		4	
Lost to follow-up	2		0		0		0		1		1	
Adverse event	8		0		1		3		3		1	
Serum phosphorus ≥10.0 mg/dL	16		11		2		2		1		0	
Serum phosphorus ≤2.5 mg/dL	3		0		0		0		2		1	
Reason for discontinuation on 2nd washout period												
Protocol deviation	1		0		1		0		0		0	
Serum phosphorus ≥10.0 mg/dL	17		3		4		4		4		2	
Physician decision	1		0		0		0		0		1	
Discontinuation by study period												
Treatment period	47		12		5		10		13		7	
2nd washout period	19		3		5		4		4		3	
Completed the study	141	(68.1)	26	(63.4)	32	(76.2)	27	(65.9)	25	(59.5)	31	(75.6)
Completion by study period												
Treatment period	160		29		37		31		29		34	

IP=Investigational product.
Percentages were based on the number of subjects randomized.
a Pre-enrollment criteria were as follow. The subjects who had more than one reason were counted as each reason;
Inclusion criteria 4: 事前検査実施前 2 週間のドライウェイト以外の透析条件（透析液、血液浄化器、週あたりの処方透析回数、処方透析時間、処方血流量、処方透析液・補充液量）が一定の患者
Inclusion criteria 5: リン吸着薬を 1 日 3 回服用しており、事前検査実施前 4 週間の処方薬剤、用法及び用量が一定の患者
Inclusion criteria 6: 事前検査時の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下の患者
Inclusion criteria 7: ビタミン D 補充療法又はカルシミメティクスの投与を受けている場合は、事前検査実施前 4 週間の処方薬剤、用法及び用量が一定の患者
Inclusion criteria 8: 事前検査実施前直近の日常診療内の検査において、Kt/V urea が 1.2 以上であった患者
Exclusion criteria 1: intact PTH が 600 pg/mL を超える患者（診療録等に記録されている仮登録前直近の値を用いて判断する）
Exclusion criteria 2: 炎症性腸疾患又は下痢型過敏性腸症候群の合併又は既往歴がある患者
Exclusion criteria 3: 胃又は腸切除術（内視鏡的切除術や虫垂切除は除く）の既往のある患者、又は事前検査実施前 3 ヵ月以内に消化管の手術を受けた患者
Exclusion criteria 8: 事前検査実施前 5 年以内に悪性腫瘍の診断及び治療歴を有する患者（基底細胞癌又は外科切除された子宮頸部上皮内癌の患者は除く）
Exclusion criteria 16: その他治験責任医師等によって、治験の参加が適切でないと判断された患者
b Enrollment criteria are as follow. The subjects who had more than one reason were counted as each reason;
Inclusion criteria 2: 仮登録後も継続してドライウェイト以外の透析条件（透析液、血液浄化器、週あたりの処方透析回数、処方透析時間、処方血流量、処方透析液・補充液量）が一定の患者
Inclusion criteria 4: リン吸着薬の服用を中止し、1st Washout 開始 1 週後又は 2 週後に、血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満かつ事前検査時の値と比較した変化量が 1.0 mg/dL 以上増加した患者
Inclusion criteria 5: ビタミン D 補充療法又はカルシミメティクスの投与を受けている場合は、引き続き本登録までその用法及び用量が一定の患者
Exclusion criteria 7: 本登録前 1 週間以内に、BSFS（治験実施計画書（別冊）別紙 7 参照（付録 16 1 1））が 6 以上かつ排便 3 回以上が 2 日間以上の下痢又は軟便が認められた患者
Exclusion criteria 16: その他、仮登録後、新たに治験責任医師等によって、治験の参加が適切でないと判断された患者
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.1-1.1.1

3.1.2.2 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（5.3.5.2-2）

7791-006 試験の被験者の内訳を Table 3.1.2.2-1 に示した。

本治験では、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。仮登録時に最も多かった不適格理由は「その他、治験責任医師等によって、治験の参加が適切でないと判断された患者」に合致したためであり、2 名が該当した。また、本登録時に最も多かった不適格理由は「Washout 期開始後の検査で血清リン濃度が事前検査時よりも増加し、かつ 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満となった患者」に合致しなかったためであり、19 名が該当した。

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。最も多かった中止理由は「被験者より中止の申し出があった場合」（Week 8 の規定来院まで：8 名、治験期間全体：12 名）であった。

Table 3.1.2.2-1　7791-006 試験の被験者の内訳

	Total		KHK7791	
	n	(%)	n	(%)
Consented	82			
Ineligible (pre-enrollment)	4			
Reason for ineligible (pre-enrollment) [a]				
Inclusion criteria 4	1			
Inclusion criteria 7	1			
Exclusion criteria 4	1			
Exclusion criteria 20	2			
Pre-enrolled	78			
Ineligible (enrollment)	24			
Reason for ineligible (enrollment) [b]				
Inclusion criteria 2	19			
Exclusion criteria 10	1			
Exclusion criteria 12	1			
Exclusion criteria 19	5			
Enrolled	54		54	
Discontinued before the first administration of IP	0		0	
Received at least 1 dose of IP	54	(100.0)	54	(100.0)
Discontinued administration of IP up to Week 8	13	(24.1)	13	(24.1)
Reason for discontinuation				
Withdrawal by subject	8		8	
Adverse event	3		3	
Serum phosphorous ≥10.0 mg/dL	2		2	
Discontinued administration of IP up to Week 16	20	(37.0)	20	(37.0)
Reason for discontinuation				
Withdrawal by subject	12		12	
Adverse event	5		5	
Serum phosphorous ≥10.0 mg/dL	2		2	
Physician decision	1		1	
Completed (Week 8)	41	(75.9)	41	(75.9)
Completed (Week 16)	34	(63.0)	34	(63.0)

Table 3.1.2.2-1 の脚注
IP=Investigational product. Percentages were based on the number of subjects enrolled.
a Pre-enrollment criteria are as follows. The subjects who had more than one reason were counted as each reason;
Inclusion criteria 4: 事前検査実施前 2 週間の透析条件（1 日の透析液貯留量又は透析液カルシウム濃度）及び透析の種類（連続携行式腹膜透析又は自動腹膜透析）が一定で、治験期間中に透析の種類及び透析条件の変更が予定されていない患者
Inclusion criteria 7: ビタミン D 補充療法、カルシミメティクス製剤、ビスホスホネート製剤、カルシトニン製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター製剤、テリパラチド製剤の投与を受けている場合は、事前検査実施前 4 週間の用法及び用量が一定の患者
Exclusion criteria 4: 事前検査実施前 4 週間以内に、腹膜炎、カテーテル関連感染症、カテーテル機能不全等が確認され、腹膜透析の継続に支障があると考えられる患者
Exclusion criteria 20: その他、治験責任医師等によって、治験の参加が適切でないと判断された患者
b Enrollment criteria are as follows. The subjects who had more than one reason were counted as each reason;
Inclusion criteria 2: Washout 期開始後の検査で血清リン濃度が事前検査時よりも増加し、かつ 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満となった患者
Exclusion criteria 10: 本登録前 1 週間以内に、BSFS が 6 以上の下痢又は軟便が 3 回以上の日が 2 日間以上認められた患者
Exclusion criteria 12: 仮登録後、悪性腫瘍の診断又は合併が判明した患者（基底細胞癌又は外科切除された子宮頸部上皮内癌の患者は除く）
Exclusion criteria 19: その他、仮登録後、治験責任医師等によって、治験の参加が適切でないと判断された患者
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.1-1.1.1

3.1.2.3 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（5.3.5.1-4）

7791-005 試験の被験者の内訳を Table 3.1.2.3-1 に示した。

本治験では、251 名の患者から本治験の参加へ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。

仮登録時に不適格と判定された被験者は 41 名であった。不適格となった理由としては、「事前検査時の血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満の患者」に合致しなかった被験者が最も多く、25 名が該当した。本登録時に不適格と判定された被験者は 41 名であった。不適格となった理由としては、「観察期開始 1 週後又は 2 週後の血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満の患者」に合致しなかった被験者が最も多く、30 名が該当した。

全体では 22 名（13.0%）、投与群別ではプラセボ群 11 名（12.9%）、KHK7791 群 11 名（13.1%）の被験者が治験薬投与を中止した。プラセボ群で治験薬投与を中止した理由は「血清リン濃度が 10.0 mg/dL 以上」が最も多く、4 名が該当した。KHK7791 群では「被験者からの中止の申し出」が最も多く、5 名が該当した。

Table 3.1.2.3-1 7791-005 試験の被験者の内訳

	Total		Placebo		KHK7791	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Consented	251					
Ineligible (pre-enrollment)	41					
Reason for ineligible (pre-enrollment)[a]						
Inclusion criteria 4	3					
Inclusion criteria 6	25					
Inclusion criteria 8	8					
Exclusion criteria 4	5					
Exclusion criteria 7	2					
Exclusion criteria 8	1					
Exclusion criteria 19	2					

Table 3.1.2.3-1 7791-005 試験の被験者の内訳 (Continued)

	Total		Placebo		KHK7791	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Pre-enrolled	210					
Ineligible (enrollment)	41					
Reason for ineligible (enrollment)[b]						
Inclusion criteria 1	2					
Inclusion criteria 2	4					
Inclusion criteria 4	30					
Exclusion criteria 6	1					
Exclusion criteria 8	1					
Exclusion criteria 17	10					
Randomized	169		85		84	
Discontinued before the first administration of IP	0		0		0	
Received at least 1 dose of IP	169	(100.0)	85	(100.0)	84	(100.0)
Discontinued after the first administration of IP	22	(13.0)	11	(12.9)	11	(13.1)
Reason for discontinuation[c]						
Protocol deviation	1		1		0	
Withdrawal by subject	8		3		5	
Lost to follow-up	1		1		0	
Adverse event	2		0		2	
Serum phosphorous ≥10.0 mg/dL	7		4		3	
Physician decision	3		2		1	
Completed	147	(87.0)	74	(87.1)	73	(86.9)

ALT=Alanine aminotransferase, AST=Aspartate aminotransferase, IP=Investigational product.
Percentages were based on the number of subjects randomized.
a Pre-enrollment criteria are as follow;
Inclusion criteria 4： 事前検査実施前 2 週間のドライウェイト以外の透析条件（透析液、血液浄化器、週あたりの処方透析回数、処方透析時間、処方血流量、処方透析液・補充液流量）が一定の患者
Inclusion criteria 6： 事前検査時の血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満の患者
Inclusion criteria 8： 事前検査実施前直近の日常診療内の検査において、single pool Kt/V urea が 1.2 以上であった患者
Exclusion criteria 4： 胃又は腸切除術（内視鏡的切除術や虫垂切除は除く）の既往のある患者、又は事前検査実施前 3 ヵ月以内に消化管の手術（内視鏡的切除術や虫垂切除は除く）を受けた患者
Exclusion criteria 7： 高度な心疾患（New York Heart Association 心機能分類で III 度以上のうっ血性心不全、心筋梗塞等の入院治療が必要な血管病変等）、肝機能障害（事前検査時の AST 又は ALT が 100 U/L 以上等、又は肝硬変）を合併している患者
Exclusion criteria 8： 事前検査実施前 6 ヵ月以内に入院治療を要する脳血管疾患（脳梗塞、脳出血等）又は心血管疾患（心筋梗塞、不安定狭心症等）を発症した患者
Exclusion criteria 19： その他治験責任医師等によって、治験の参加が適切でないと判断された患者
b Enrollment criteria are as follow.
Inclusion criteria 1： 仮登録後も継続して週 3 回の血液透析を受け、慢性腎不全の症状が安定している患者
Inclusion criteria 2： 仮登録後も継続してドライウェイト以外の透析条件（透析液、血液浄化器、週あたりの処方透析回数、処方透析時間、処方血流量、処方透析液・補充液流量）が一定の患者
Inclusion criteria 4： 観察期開始 1 週後又は 2 週後の血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満の患者
Exclusion criteria 6： 仮登録後、入院治療を要する脳血管疾患（脳梗塞、脳出血等）又は心血管疾患（急性心筋梗塞、不安定狭心症等）を発症した患者
Exclusion criteria 8： 本登録前 1 週間以内に、BSFS が 6 以上の下痢又は軟便を 3 回以上記録した日が 2 日間以上認められた患者
Exclusion criteria 17： その他、仮登録後、新たに治験責任医師等によって、治験の参加が適切でないと判断された患者
c The subject who had more than one discontinuation reason was counted as each reason.
Source: 5.3.5.1-4 Table 14.1-1.1.1

2）第 II 相臨床試験：7791-002 試験（5.3.5.1-2）

7791-002 試験の被験者の内訳を Table 3.1.2.3-2 に示した。

本治験では、133 名の患者から本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。

仮登録時に不適格と判定された主な理由は、「事前検査時の血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満の患者」に合致したためであり、61 名が該当した。本登録時に不適格と判定された主な理由（重複あり）は、治験実施計画書改訂前の「観察期開始 1 週後及び 2 週後の血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満の患者」に合致しなかった（13 名）、「観察期開始 1 週後又は 2 週後の血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満の患者」に合致しなかった（4 名）、「その他、仮登録後、新たに治験責任医師等によって、治験の参加が適切でないと判断された患者」に合致しなかった（4 名）であった。

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。

治験薬投与を中止した理由とその被験者数は、プラセボ群では「血清リン濃度が 10.0 mg/dL 以上となった場合」が 2 名、KHK7791 群では「有害事象が発現し、治験責任医師等が中止すべきと判断した場合」が 3 名、「被験者により中止の申し出があった場合」が 2 名、「血清リン濃度が 2.5 mg/dL 以下となった場合」及び「上記以外に、治験責任医師等が中止すべきであると判断した場合」が各 1 名であった。

Table 3.1.2.3-2 7791-002 試験の被験者の内訳

	Total		Placebo		KHK7791 30 mg Dose-Titration	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Consented	133					
Ineligible/dropout (pre-enrollment)	65					
Reason for dropout (pre-enrollment)[a]						
Inclusion criteria 4	1					
Inclusion criteria 5	1					
Inclusion criteria 6	61					
Exclusion criteria 16	2					
Pre-enrolled	68					
Ineligible/dropout (enrollment)	21					
Reason for dropout (enrollment)[b]						
Inclusion criteria 3	1					
Inclusion criteria 4	13					
Inclusion criteria 4 PRT version 2.0	4					
Exclusion criteria 6	1					
Exclusion criteria 7	1					
Exclusion criteria 16	4					
Enrolled/Randomized	47		24		23	
Discontinued before the first administration of IP after randomization	0		0		0	
Received at least 1 dose of IP	47	(100.0)	24	(100.0)	23	(100.0)
Discontinued after the first administration of IP	9	(19.1)	2	(8.3)	7	(30.4)
Reason for discontinuation on treatment period						
Withdrawal by subject	2		0		2	
Adverse event	3		0		3	
Serum phosphorus ≥10.0 mg/dL	2		2		0	
Serum phosphorus ≤2.5 mg/dL	1		0		1	
Physician decision	1		0		1	
Completed the study	38	(80.9)	22	(91.7)	16	(69.6)

Table 3.1.2.3-2 の脚注
IP=Investigational product, PRT=Protocol.
Percentages are based on the number of subjects randomized.
a Pre-enrollment criteria are as follow;
Inclusion criteria 4： 事前検査実施前 2 週間のドライウェイト以外の透析条件（透析液、血液浄化器、週あたりの処方透析回数、処方透析時間、処方血流量、処方透析液・補充液量）が一定の患者
Inclusion criteria 5： リン吸着薬を 1 日 3 回服用しており、事前検査実施前 2 週間の処方薬剤、用法及び用量が一定の患者
Inclusion criteria 6： 事前検査時の血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満の患者
Exclusion criteria 16： その他治験責任医師等によって、治験の参加が適切でないと判断された患者
b Enrollment criteria are as follow. The subjects who had more than one reason were counted as each reason;
Inclusion criteria 3： 仮登録後も本登録まで、一定の用法及び用量でリン吸着薬を服用している患者
Inclusion criteria 4： 観察期開始 1 週後及び 2 週後の血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満の患者
Inclusion criteria 4 PRT ver 2.0：観察期開始 1 週後又は 2 週後の血清リン濃度が 6 1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満の患者
Exclusion criteria 6： 仮登録後、コントロール困難な高血圧、糖尿病を有することが新たに判明した患者
Exclusion criteria 7： 本登録前1週間以内に、BSFSが6以上かつ排便3回以上が2日間以上の下痢又は軟便が認められた患者
Exclusion criteria 16： その他、仮登録後、新たに治験責任医師等によって、治験の参加が適切でないと判断された患者
Source:5.3.5.1-2 Table 14.1-1.1.1

3.1.2.4 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（5.3.5.2-3）

7791-007 試験の被験者の内訳を Table 3.1.2.4-1 に示した。

本治験では 233 名の患者より同意を取得した。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。主な不適格理由（重複あり）は、選択基準「事前検査時の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 以下の患者」に合致しなかった（8 名）、除外基準「その他治験責任医師等によって、治験の参加が適切でないと判断された患者」に合致した（8 名）であった。登録された 213 名のうち、1 名（0.5%）は「治験責任医師等の判断」により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。

治験を中止した 58 名の中止理由の内訳は、「被験者からの申し出」が 27 名、「有害事象が発現し、治験責任医師等が中止すべきと判断した場合」が 17 名、「治験実施計画書からの逸脱」が 7 名、「被験者の都合で観察、検査の実施が不可能な場合（フォローアップ不能）」が 4 名、「治験薬投与を再開できなかった」が 2 名、「その他、治験責任医師等が中止すべきと判断した場合」が 1 名であった。

Table 3.1.2.4-1 7791-007 試験の被験者の内訳

	KHK7791	
	n	(%)
Consented	233	
Ineligible (enrollment)	20	
Reason for ineligible (enrollment)		
Inclusion criteria 4	2	
Inclusion criteria 6	8	
Inclusion criteria 7	2	
Exclusion criteria 10	1	
Exclusion criteria 11	1	
Exclusion criteria 12	1	
Exclusion criteria 13	1	
Exclusion criteria 20	8	
Enrolled	213	(100.0)
Discontinued before the first administration of IP	1	(0.5)
Reason for discontinuation		
Physician decision	1	

Table 3.1.2.4-1　7791-007 試験の被験者の内訳 (Continued)

	KHK7791	
	n	(%)
Received at least 1 dose of IP	212	(99.5)
Discontinued after the first administration of IP	58	(27.2)
Reason for discontinuation		
Protocol deviation	7	
Withdrawal by subject	27	
Lost to follow-up	4	
Adverse event	17	
Drug not resumed	2	
Physician decision	1	
Completed Week 52	154	(72.3)

IP=Investigational product.
Percentages were based on the number of subjects enrolled.
Inclusion criteria 4:　事前検査実施前 2 週間のドライウェイト以外の透析条件（透析液、血液浄化器、週あたりの処方透析回数、処方透析時間、処方血流量、処方透析液・補充液流量）が一定の患者
Inclusion criteria 6:　事前検査時の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 以下の患者
Inclusion criteria 7:　ビタミン D 補充療法、カルシミメティクス製剤、ビスホスホネート製剤、カルシトニン製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター製剤、テリパラチド製剤の投与を受けていた場合は、事前検査実施前 4 週間の用法及び用量が一定の患者
Exclusion criteria 10: 事前検査から登録までの間に、BSFS が 6 以上の下痢又は軟便を 3 回以上経験した日が 2 日間以上認められた患者
Exclusion criteria 11: 生体腎移植、透析方法の変更、在宅血液透析、透析施設の変更（転院）が治験期間中に予定されている患者
Exclusion criteria 12: 事前検査実施前 5 年以内に悪性腫瘍の診断及び治療歴を有する患者（基底細胞癌又は外科切除された子宮頸部上皮内癌の患者は除く）
Exclusion criteria 13: 過去にヒト免疫不全ウイルス、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型が陽性であることが判明していた患者
Exclusion criteria 20: その他治験責任医師等によって、治験の参加が適切でないと判断された患者
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.1-1.1.1

2）第 II 相臨床試験：7791-003 試験（5.3.5.2-1）

7791-003 試験の被験者の内訳を Table 3.1.2.4-2 に示した。

本治験では、92 名の患者より同意を取得した。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 名が本治験に本登録された。最も多かった不適格理由は、血清リン濃度が基準に合致しなかったことであり、仮登録時不適格患者の 8 名、本登録時不適格患者の 11 名が該当した。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。

治験期間中に治験を中止した被験者のうち、最も多かった中止理由は、「被験者より中止の申し出があった場合」であり、14 名であった。次いで、「有害事象が発現し、治験責任医師等が中止すべきと判断した場合」が 6 名、「Week 5 以降の測定結果で、血清リン濃度が 2 週連続で 2.5 mg/dL 以下となった場合」が 3 名、「その他治験責任医師等が中止すべきと判断した場合」が 1 名であった。

Table 3.1.2.4-2　7791-003 試験の被験者の内訳

	Total	
	n	(%)
Consented	92	
Ineligible/dropout (pre-enrollment)	9	
Reason for dropout (pre-enrollment) [a]		
Inclusion criteria 6	8	
Inclusion criteria 7	1	
Pre-enrolled	83	
Ineligible/dropout (enrollment)	16	
Reason for dropout (enrollment)[b]		
Inclusion criteria 4	11	
Inclusion criteria 5	2	
Exclusion criteria 16	3	
Enrolled	67	
Discontinued before the first administration of IP	0	
Received at least 1 dose of IP	67	(100.0)
Discontinued after the first administration of IP	24	(35.8)
Reason for discontinuation		
Withdrawal by subject	14	
Adverse event	6	
Serum phosphorus ≤2.5 mg/dL for two consecutive weeks after Week 5	3	
Physician decision	1	
Discontinuation by study period		
Week9	14	
Completed the study	43	(64.2)
Completion by study period		
Week 9	53	

IP=Investigational product.
Percentages were based on the number of subjects enrolled.
a　Pre-enrollment criteria are as follow;
Inclusion criteria 6:　事前検査時の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 以下の患者
Inclusion criteria 7:　ビタミン D 補充療法又はカルシミメティクスの投与を受けている場合は、事前検査実施前 2 週間の用法及び用量が一定の患者
b　Enrollment criteria are as follow;
Inclusion criteria 4:　観察期間開始 1 週後及び 2 週後の血清リン濃度が、ともに 3.5 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 以下の患者
Inclusion criteria 5:　仮登録後も継続してビタミン D 補充療法又はカルシミメティクスの投与を受けている場合は、引き続き本登録までその用法用量が一定の患者
Exclusion criteria 16: その他治験責任医師等によって、治験の参加が適切でないと判断された患者
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1-1.1.1

3.1.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

3.1.3.1　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（5.3.5.1-3）

7791-004 試験の有効性の解析集団である mITT 157 名の人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 3.1.3.1-1 に示した。

人口統計学的特性は、おおむね群間差はなかった。

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。疾患特異的なその他の背景も、おおむね群間差はなかった。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。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 45 名（59.2%）と最も多く、次いで沈降炭酸カルシウムが 43 名（56.6%）、クエン酸第二鉄水和物が 18 名（23.7%）であった。KHK7791 群も炭酸ランタンが 49 名（60.5%）と最も多く、次いで沈降炭酸カルシウムが 43 名（53.1%）、クエン酸第二鉄水和物が 17 名（21.0%）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。ベースラインの BSFS はプラセボ群で 4.00±0.771 及び KHK7791 群で 4.18±0.886 であった。便秘薬を使用していた被験者はプラセボ群で 34 名（44.7%）及び KHK7791 群で 28 名（34.6%）であった。

Table 3.1.3.1-1 7791-004 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（mITT）

Parameter (unit)		Placebo N=76	KHK7791 N=81
Sex	Female	25 (32.9)	28 (34.6)
	Male	51 (67.1)	53 (65.4)
Age (yrs)	n	76	81
	Mean	65.8	64.0
	SD	9.87	10.98
	Min	41	33
	Median	67.0	65.0
	Max	86	82
	<65	31 (40.8)	36 (44.4)
	≥65	45 (59.2)	45 (55.6)
Height (cm)	n	76	81
	Mean	160.82	162.28
	SD	9.288	8.294
	Min	141.5	143.4
	Median	159.75	163.10
	Max	184.4	181.0
Weight (before dialysis) at Day 1 (kg)	n	76	81
	Mean	61.29	61.44
	SD	15.196	11.999
	Min	37.2	36.9
	Median	59.70	61.40
	Max	120.3	101.7
	<60	38 (50.0)	35 (43.2)
	≥60	38 (50.0)	46 (56.8)

Table 3.1.3.1-1 7791-004 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（mITT） (Continued)

Parameter (unit)		Placebo N=76	KHK7791 N=81
BMI[a] at Day 1 (kg/m^2)	n	76	81
	Mean	23.50	23.23
	SD	4.385	3.721
	Min	17.0	15.9
	Median	22.45	22.90
	Max	39.7	36.0
Primary disease	Diabetic Nephropathy	29 (38.2)	26 (32.1)
	Chronic Glomerulonephritis	20 (26.3)	29 (35.8)
	Nephrosclerosis	12 (15.8)	10 (12.3)
	Polycystic Kidney Disease	5 (6.6)	6 (7.4)
	Chronic Pyelonephritis	2 (2.6)	1 (1.2)
	Other	8 (10.5)	9 (11.1)
Phosphate binder	Calcium carbonate	43 (56.6)	43 (53.1)
	Sevelamer hydrochloride	9 (11.8)	9 (11.1)
	Lanthanum carbonate	45 (59.2)	49 (60.5)
	Bixalomer	2 (2.6)	6 (7.4)
	Sucroferric oxyhydroxide	12 (15.8)	8 (9.9)
	Ferric citrate hydrate	18 (23.7)	17 (21.0)
Serum Phosphorus at enrollment (mg/dL)	n	76	81
	Mean	7.37	7.47
	SD	0.925	0.972
	Min	6.1	6.1
	Median	7.20	7.10
	Max	9.9	9.9
	≤7.0	30 (39.5)	31 (38.3)
	≥7.1 to ≤8.0	30 (39.5)	29 (35.8)
	≥8.1	16 (21.1)	21 (25.9)
Serum Phosphorus at baseline (mg/dL)	n	76	81
	Mean	7.64	7.83
	SD	1.272	1.422
	Min	5.4	4.9
	Median	7.60	7.70
	Max	11.2	10.8
	≤7.0	33 (43.4)	24 (29.6)
	≥7.1 to ≤8.0	15 (19.7)	24 (29.6)
	≥8.1	28 (36.8)	33 (40.7)
Dialysate Calcium concentration (mEq/L)	2.5	10 (13.2)	7 (8.6)
	2.75	35 (46.1)	39 (48.1)
	3.0	28 (36.8)	29 (35.8)
	Other	3 (3.9)	6 (7.4)
Dialysis slot	AM	46 (60.5)	50 (61.7)
	PM	23 (30.3)	21 (25.9)
	Night	7 (9.2)	10 (12.3)
Dialysis schedule[b]	Mon-Wed-Fri	56 (73.7)	52 (64.2)
	Tue-Thu-Sat	20 (26.3)	29 (35.8)
	Other	0	0
Mode of dialysis	HD	31 (40.8)	35 (43.2)
	HDF	45 (59.2)	46 (56.8)
	Other	0	0

Table 3.1.3.1-1 7791-004 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（mITT） (Continued)

Parameter (unit)		Placebo N=76	KHK7791 N=81
Specific concomitant medications/therapies	Calcium for supply	0	0
	Active vitamin D preparation or its derivative	67 (88.2)	62 (76.5)
	Calcimimetics, bisphosphonates, calcitonin, selective estrogen receptor modulators or teriparatide preparations	46 (60.5)	48 (59.3)
	Antidiarrheal	5 (6.6)	4 (4.9)
	Laxatives	34 (44.7)	28 (34.6)
Kt/V urea	n	76	81
	Mean	1.66	1.59
	SD	0.301	0.264
	Min	1.2	1.2
	Median	1.60	1.60
	Max	2.9	2.5
nPCR (g/kg/day)	n	76	81
	Mean	0.93	0.94
	SD	0.163	0.164
	Min	0.6	0.6
	Median	0.90	0.90
	Max	1.5	1.3
BSFS at baseline	n	76	81
	Mean	4.00	4.18
	SD	0.771	0.886
	Min	2.0	2.2
	Median	4.00	4.20
	Max	6.0	6.3
Frequency of defecation at baseline	n	76	81
	Mean	8.7	7.9
	SD	4.04	3.45
	Min	3	2
	Median	7.0	7.0
	Max	21	20

BMI=Body mass index, HD=Hemodialysis, HDF=Hemodiafiltration, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard deviation.
The percentage was shown in the parenthesis.
a BMI was calculated as below using the data Weight (kg) before dialysis. BMI at Day 1 (kg/m^2)=Weight (kg)/(Height [m])^2
b Mon-Wed-Fri=Monday, Wednesday, and Friday, Tue-Thu-Sat=Tuesday, Thursday, and Saturday
The baseline value of serum phosphate was the most recent non-missing serum phosphate value obtained prior to first administration of investigational product.
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.1-1.3.1

2）第 II 相臨床試験：7791-001 試験（5.3.5.1-1）

解析対象集団である mITT 207 名の人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 3.1.3.1-2 に示した。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。

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。

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。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。

Table 3.1.3.1-2 7791-001 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（mITT）

Parameter (unit)			KHK7791			
		Placebo	5 mg	10 mg	30 mg	30 mg Dose-Titration
		N=41	N=42	N=41	N=42	N=41
Sex	Female	13 (31.7)	16 (38.1)	13 (31.7)	12 (28.6)	14 (34.1)
	Male	28 (68.3)	26 (61.9)	28 (68.3)	30 (71.4)	27 (65.9)
Age (yrs)	n	41	42	41	42	41
	Mean	63.9	63.6	65.4	63.1	61.7
	SD	10.5	10.4	8.8	9.2	10.0
	Min	40	39	40	40	35
	Median	67.0	66.0	67.0	64.0	64.0
	Max	78	79	77	77	78
	<65	18 (43.9)	18 (42.9)	18 (43.9)	22 (52.4)	22 (53.7)
	≥65	23 (56.1)	24 (57.1)	23 (56.1)	20 (47.6)	19 (46.3)
Height (cm)	n	41	42	41	42	41
	Mean	161.27	162.00	162.08	162.40	162.97
	SD	7.47	9.93	9.46	8.81	8.68
	Min	147.3	140.5	142.1	140.5	144.4
	Median	162.00	162.25	163.00	162.70	163.50
	Max	178.5	182.9	180.2	180.5	181.1
Weight at Day 1 before dialysis (kg)	n	41	42	41	42	40
	Mean	61.68	63.11	60.98	65.31	65.35
	SD	10.73	12.88	10.55	13.27	11.96
	Min	45.2	40.9	36.5	41.4	41.9
	Median	60.80	62.95	61.70	65.55	65.40
	Max	108.0	98.2	87.2	104.9	97.3
Weight at Day 1 after dialysis (kg)	n	41	42	41	42	40
	Mean	58.98	60.28	58.26	62.52	62.63
	SD	10.32	12.70	10.29	12.63	11.47
	Min	44.2	37.9	34.1	38.7	39.3
	Median	57.90	60.25	58.40	62.75	62.10
	Max	103.1	94.6	84.5	98.8	93.3

Table 3.1.3.1-2 7791-001 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（mITT） (Continued)

Parameter (unit)			KHK7791			
		Placebo	5 mg	10 mg	30 mg	30 mg Dose-Titration
		N=41	N=42	N=41	N=42	N=41
BMI (kg/m^2)	n	41	42	41	42	40
	Mean	23.65	23.90	23.10	24.70	24.47
	SD	3.17	3.62	2.76	4.41	3.57
	Min	19.0	16.7	15.4	17.4	18.0
	Median	23.10	23.45	23.00	24.05	23.75
	Max	36.1	36.4	28.5	38.5	34.8
Primary disease	Diabetic Nephropathy	16 (39.0)	12 (28.6)	17 (41.5)	10 (23.8)	20 (48.8)
	Chronic Glomerulonephritis	17 (41.5)	14 (33.3)	15 (36.6)	17 (40.5)	11 (26.8)
	Nephrosclerosis	2 (4.9)	5 (11.9)	5 (12.2)	10 (23.8)	3 (7.3)
	Polycystic Kidney Disease	1 (2.4)	4 (9.5)	2 (4.9)	3 (7.1)	1 (2.4)
	Chronic Pyelonephritis	0	1 (2.4)	0	0	0
	Other	5 (12.2)	6 (14.3)	2 (4.9)	2 (4.8)	6 (14.6)
Phosphate binder before 1st Washout	Calcium carbonate	21 (51.2)	25 (59.5)	28 (68.3)	22 (52.4)	29 (70.7)
	Sevelamer hydrochloride	9 (22.0)	7 (16.7)	11 (26.8)	5 (11.9)	5 (12.2)
	Lanthanum carbonate	25 (61.0)	26 (61.9)	25 (61.0)	27 (64.3)	22 (53.7)
	Bixalomer	5 (12.2)	1 (2.4)	6 (14.6)	6 (14.3)	0
	Sucroferric oxyhydroxide	2 (4.9)	4 (9.5)	4 (9.8)	5 (11.9)	4 (9.8)
	Ferric citrate hydrate	7 (17.1)	11 (26.2)	12 (29.3)	13 (31.0)	10 (24.4)
Phosphate at enrollment (mg/dL)	n	41	42	41	42	41
	Mean	7.46	7.26	7.50	7.32	7.35
	SD	0.95	0.75	0.81	0.95	0.83
	Min	6.2	6.2	6.2	6.3	6.1
	Median	7.10	7.10	7.40	6.90	7.20
	Max	9.8	9.1	9.5	9.5	9.4
	≥6.1 to ≤8.0	32 (78.0)	33 (78.6)	32 (78.0)	32 (76.2)	32 (78.0)
	≥8.1 to <10.0	9 (22.0)	9 (21.4)	9 (22.0)	10 (23.8)	9 (22.0)
Phosphate at baseline (mg/dL)	n	41	42	41	42	41
	Mean	7.55	7.46	8.06	7.65	7.39
	SD	1.32	1.09	1.13	1.40	1.13
	Min	4.8	5.5	5.7	4.6	5.2
	Median	7.70	7.35	8.10	7.35	7.50
	Max	10.6	10.1	10.5	10.7	9.6
	≤6.0	6 (14.6)	2 (4.8)	2 (4.9)	4 (9.5)	6 (14.6)
	≥6.1 to ≤8.0	20 (48.8)	27 (64.3)	18 (43.9)	23 (54.8)	23 (56.1)
	≥8.1 to <10.0	14 (34.1)	12 (28.6)	19 (46.3)	12 (28.6)	12 (29.3)
	≥10.0	1 (2.4)	1 (2.4)	2 (4.9)	3 (7.1)	0

BMI=Body mass index, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard deviation.
The percentage was shown in the parenthesis.
The baseline value of serum phosphate was the most recent non-missing serum phosphate value obtained prior to first administration of investigational product.
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.1-1.3.1

3.1.3.2 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（5.3.5.2-2）

7791-006 試験の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 Table 3.1.3.2-1 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。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 32 名（61.5%）と最も多く、次いで沈降炭酸カルシウムが 20 名（38.5%）、クエン酸第二鉄水和物が 14 名（26.9%）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。ベースラインの平均 BSFS スコアは 3.98±0.806 であった。便秘薬を使用していた被験者は 19 名（36.5%）であった。

Table 3.1.3.2-1 7791-006 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（mITT）

Parameter (unit)		KHK7791 N=52
Sex	Female	16 (30.8)
	Male	36 (69.2)
Age (yrs)	n	52
	Mean	65.1
	SD	10.47
	Min	36
	Median	67.0
	Max	85
	<65	21 (40.4)
	≥65	31 (59.6)
Height (cm)	n	52
	Mean	163.16
	SD	8.950
	Min	144.6
	Median	162.25
	Max	179.6
Weight at Baseline (kg)	n	52
	Mean	64.46
	SD	12.897
	Min	43.2
	Median	61.85
	Max	105.1
	<60	21 (40.4)
	≥60	31 (59.6)

Table 3.1.3.2-1 7791-006 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（mITT） (Continued)

Parameter (unit)		KHK7791 N=52
BMI at Baseline (kg/m^2)	n	52
	Mean	24.06
	SD	3.372
	Min	18.7
	Median	23.45
	Max	34.6
Primary disease	Diabetic Nephropathy	12 (23.1)
	Chronic Glomerulonephritis	16 (30.8)
	Nephrosclerosis	17 (32.7)
	Polycystic Kidney Disease	3 (5.8)
	Chronic Pyelonephritis	0
	Other	4 (7.7)
Phosphate binder	Calcium carbonate	20 (38.5)
	Sevelamer hydrochloride	2 (3.8)
	Lanthanum carbonate	32 (61.5)
	Bixalomer	6 (11.5)
	Sucroferric oxyhydroxide	9 (17.3)
	Ferric citrate hydrate	14 (26.9)
Serum Phosphorus at baseline (mg/dL)	n	52
	Mean	7.65
	SD	1.074
	Min	6.1
	Median	7.55
	Max	9.7
	≤7.0	18 (34.6)
	≥7.1 to ≤8.0	15 (28.8)
	≥8.1	19 (36.5)
Types of Peritoneal Dialysis	CAPD	21 (40.4)
	APD	31 (59.6)
Storage Amount in 1 day (mL)	n	52
	Mean	6394.2
	SD	2020.33
	Min	3000
	Median	6000.0
	Max	12000
Dialysate Calcium concentration (mEq/L)	2.3	3 (5.8)
	2.5	20 (38.5)
	3.5	9 (17.3)
	4.0	3 (5.8)
	Other	17 (32.7)
Icodextrin Dialysate Use	Yes	25 (48.1)
	No	27 (51.9)
Specific concomitant medications/therapies	Calcium for supply	0
	Active vitamin D preparation or its derivative	41 (78.8)
	Calcimimetics, bisphosphonates, calcitonin, selective estrogen receptor modulators or teriparatide preparations	34 (65.4)

Table 3.1.3.2-1 7791-006 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（mITT） (Continued)

Parameter (unit)		KHK7791 N=52
	Antidiarrheal	1 (1.9)
	Laxatives	19 (36.5)
Average of BSFS score at baseline	n	52
	Mean	3.98
	SD	0.806
	Min	1.2
	Median	4.15
	Max	5.6
Weekly total stool frequency at baseline	n	52
	Mean	8.53
	SD	3.152
	Min	2.8
	Median	7.90
	Max	16.6

APD=Automated peritoneal dialysis, BMI=Body mass index, CAPD=Continuous ambulatory peritoneal dialysis, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard deviation.
The percentage was shown in the parenthesis.
BMI at Baseline (kg/m^2)=Weight (kg)/{Height (m)}^{2}
The baseline value of serum phosphate was the most recent non-missing serum phosphate value obtained prior to first administration of investigational product.
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.1-1.3.1

3.1.3.3 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（5.3.5.1-4）

7791-005 試験の有効性の解析対象集団である mITT 164 名の人口統計学的及び他の特性の基準値を Table 3.1.3.3-1 に示した。

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。疾患特異的なその他の背景も、おおむね群間差はなかった。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 であったベースラインの BSFS スコアは、プラセボ群が 4.03±0.952、KHK7791 群が 3.95±0.921 であった。便秘薬を使用していた被験者は、プラセボ群が 33 名（39.8%）、KHK7791 群が 32 名（39.5%）であった。

Table 3.1.3.3-1 7791-005 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（mITT）

Parameter (unit)		Placebo N=83	KHK7791 N=81
Sex	Female	28 (33.7)	30 (37.0)
	Male	55 (66.3)	51 (63.0)
Age (yrs)	n	83	81
	Mean	60.6	61.5
	SD	11.03	11.19
	Min	31	35
	Median	60.0	62.0
	Max	86	89
	<65	50 (60.2)	46 (56.8)
	≥65	33 (39.8)	35 (43.2)
Height (cm)	n	83	81
	Mean	163.27	162.22
	SD	7.874	8.488
	Min	146.5	141.6
	Median	164.00	162.00
	Max	181.0	184.3
Weight (before dialysis) at Day 1 (kg)	n	83	81
	Mean	67.46	67.16
	SD	14.347	13.495
	Min	46.6	45.8
	Median	65.60	63.30
	Max	116.0	103.0
	<60	30 (36.1)	30 (37.0)
	≥60	53 (63.9)	51 (63.0)
BMI at Day 1 (kg/m^2)	n	83	81
	Mean	25.22	25.51
	SD	4.457	4.758
	Min	18.2	18.5
	Median	24.60	24.60
	Max	36.4	45.6
Primary disease	Diabetic Nephropathy	25 (30.1)	31 (38.3)
	Chronic Glomerulonephritis	27 (32.5)	31 (38.3)
	Nephrosclerosis	12 (14.5)	4 (4.9)
	Polycystic Kidney Disease	8 (9.6)	6 (7.4)
	Chronic Pyelonephritis	0	0
	Other	11 (13.3)	9 (11.1)

Table 3.1.3.3-1 7791-005 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（mITT） (Continued)

Parameter (unit)		Placebo N=83	KHK7791 N=81
Phosphate binder at Day 1	Calcium carbonate	37 (44.6)	40 (49.4)
	Sevelamer hydrochloride	11 (13.3)	10 (12.3)
	Lanthanum carbonate	41 (49.4)	46 (56.8)
	Bixalomer	14 (16.9)	9 (11.1)
	Sucroferric oxyhydroxide	12 (14.5)	13 (16.0)
	Ferric citrate hydrate	23 (27.7)	22 (27.2)
Use of phosphate binder at Day 1	One type	38 (45.8)	32 (39.5)
	More two types	45 (54.2)	49 (60.5)
Serum Phosphorus at enrollment (mg/dL)	n	83	81
	Mean	7.18	7.18
	SD	0.898	0.852
	Min	6.1	6.1
	Median	6.90	7.00
	Max	9.7	9.8
	≤7.0	46 (55.4)	44 (54.3)
	≥7.1 to ≤8.0	23 (27.7)	21 (25.9)
	≥8.1	14 (16.9)	16 (19.8)
Serum Phosphorus at baseline (mg/dL)	n	83	81
	Mean	6.92	6.76
	SD	1.068	1.075
	Min	4.3	4.8
	Median	6.70	6.60
	Max	9.5	10.4
	≤7.0	50 (60.2)	55 (67.9)
	≥7.1 to ≤8.0	20 (24.1)	15 (18.5)
	≥8.1	13 (15.7)	11 (13.6)
Dialysate Calcium concentration (mEq/L)	2.5	27 (32.5)	24 (29.6)
	2.75	33 (39.8)	32 (39.5)
	3.0	23 (27.7)	25 (30.9)
	Other	0	0
Dialysis slot	AM	40 (48.2)	45 (55.6)
	PM	27 (32.5)	22 (27.2)
	Night	16 (19.3)	14 (17.3)
Dialysis schedule	Mon-Wed-Fri	54 (65.1)	48 (59.3)
	Tue-Thu-Sat	29 (34.9)	33 (40.7)
	Other	0	0
Mode of dialysis	HD	28 (33.7)	19 (23.5)
	HDF	55 (66.3)	62 (76.5)
	Other	0	0
Specific concomitant medications/therapies	Calcium for supply	0	0
	Active vitamin D preparation or its derivative	74 (89.2)	71 (87.7)
	Calcimimetics, bisphosphonates, calcitonin, selective estrogen receptor modulators or teriparatide preparations	46 (55.4)	44 (54.3)
	Antidiarrheal	6 (7.2)	2 (2.5)
	Laxatives	33 (39.8)	32 (39.5)

Table 3.1.3.3-1 7791-005 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（mITT） (Continued)

Parameter (unit)		Placebo N=83	KHK7791 N=81
Kt/V urea	n	83	81
	Mean	1.55	1.52
	SD	0.255	0.225
	Min	1.1	1.2
	Median	1.50	1.50
	Max	2.5	2.2
nPCR (g/kg/day)	n	83	81
	Mean	0.96	0.92
	SD	0.159	0.212
	Min	0.7	0.6
	Median	1.00	0.90
	Max	1.5	2.0
BSFS at baseline	n	83	81
	Mean	4.03	3.95
	SD	0.952	0.921
	Min	1.0	1.1
	Median	4.00	4.00
	Max	6.5	5.9
Frequency of defecation at baseline	n	83	81
	Mean	9.1	8.4
	SD	3.77	3.97
	Min	3	1
	Median	8.0	8.0
	Max	24	27

BMI=Body mass index, HD=Hemodialysis, HDF=Hemodiafiltration, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard deviation.
The percentage was shown in the parenthesis.
BMI was calculated as below using the data Weight (kg) before dialysis.
BMI at Day 1 (kg/m^2)=Weight (kg)/{Height (m)}^{2}
The baseline value of serum phosphate was the most recent non-missing serum phosphate value obtained prior to first administration of investigational product.
Source: 5.3.5.1-4 Table 14.1-1.3.1

2）第 II 相臨床試験：7791-002 試験（5.3.5.1-2）

7791-002 試験の有効性の解析対象集団である mITT 47 名の人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 3.1.3.3-2 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%）、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。

Table 3.1.3.3-2 7791-002 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（mITT）

Parameter (unit)			KHK7791
		Placebo	30 mg Dose-Titration
		N=24	N=23
Sex	Female	9 (37.5)	4 (17.4)
	Male	15 (62.5)	19 (82.6)
Age (yrs)	n	24	23
	Mean	59.4	62.1
	SD	9.2	8.5
	Min	47	44
	Median	59.0	61.0
	Max	77	78
	<65	18 (75.0)	13 (56.5)
	≥65	6 (25.0)	10 (43.5)
Height (cm)	n	24	23
	Mean	164.09	165.81
	SD	8.38	8.52
	Min	149.5	146.2
	Median	164.25	165.90
	Max	180.0	179.1
Weight at Day 1 before dialysis (kg)	n	24	23
	Mean	68.27	65.27
	SD	16.97	9.25
	Min	45.2	45.6
	Median	65.00	66.60
	Max	111.4	86.6
Weight at Day 1 after dialysis (kg)	n	24	23
	Mean	64.91	62.35
	SD	16.50	8.97
	Min	42.5	42.4
	Median	62.75	63.80
	Max	105.7	81.8
BMI (kg/m^2)	n	24	23
	Mean	25.14	23.71
	SD	4.79	2.75
	Min	17.6	19.0
	Median	24.70	23.30
	Max	34.4	31.1
Primary disease	Diabetic Nephropathy	9 (37.5)	10 (43.5)
	Chronic Glomerulonephritis	9 (37.5)	10 (43.5)
	Nephrosclerosis	1 (4.2)	0
	Polycystic Kidney Disease	1 (4.2)	0
	Chronic Pyelonephritis	0	0
	Other	4 (16.7)	3 (13.0)

Table 3.1.3.3-2 7791-002 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（mITT） (Continued)

Parameter (unit)		Placebo N=24	KHK7791 30 mg Dose-Titration N=23
Phosphate binder at Day 1	Calcium carbonate	16 (66.7)	19 (82.6)
	Sevelamer hydrochloride	5 (20.8)	4 (17.4)
	Lanthanum carbonate	9 (37.5)	5 (21.7)
	Bixalomer	2 (8.3)	3 (13.0)
	Sucroferric oxyhydroxide	2 (8.3)	3 (13.0)
	Ferric citrate hydrate	8 (33.3)	6 (26.1)
Phosphate at enrollment (mg/dL)	n	24	23
	Mean	7.38	7.18
	SD	0.83	0.73
	Min	6.1	6.1
	Median	7.25	7.10
	Max	9.2	8.8
	≥6.1 to ≤8.0	20 (83.3)	19 (82.6)
	≥8.1 to <10.0	4 (16.7)	4 (17.4)
Phosphate at baseline (mg/dL)	n	24	23
	Mean	7.01	6.77
	SD	1.25	0.88
	Min	5.1	5.3
	Median	6.95	6.80
	Max	11.0	8.5
	≤6.0	4 (16.7)	5 (21.7)
	≥6.1 to ≤8.0	17 (70.8)	16 (69.6)
	≥8.1 to <10.0	2 (8.3)	2 (8.7)
	≥10.0	1 (4.2)	0

BMI=Body mass index, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard deviation.
The percentage was shown in the parenthesis.
The baseline value of serum phosphate was the most recent non-missing serum phosphate value obtained prior to first administration of investigational product.
Source: 5.3.5.1-2 Table 14.1-1.3.1

3.1.3.4 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（5.3.5.2-3）

7791-007 試験の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 Table 3.1.3.4-1 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。ベースラインの BSFS は 3.83±1.094 であった。便秘薬を使用していた被験者は、73 名（35.8%）であった。

Table 3.1.3.4-1　7791-007 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（mITT）

Parameter (unit)		KHK7791 N=204
Sex	Female	79 (38.7)
	Male	125 (61.3)
Age (yrs)	n	204
	Mean	63.4
	SD	10.45
	Min	31
	Median	65.0
	Max	84
	<65	96 (47.1)
	≥65	108 (52.9)
Height (cm)	n	204
	Mean	161.49
	SD	8.600
	Min	141.8
	Median	162.05
	Max	181.2
Weight (before dialysis) at Day 1 (kg)	n	204
	Mean	62.85
	SD	13.952
	Min	40.1
	Median	60.10
	Max	106.3
	<60	100 (49.0)
	≥60	104 (51.0)
BMI at Day 1 (kg/m^2)	n	204
	Mean	23.98
	SD	4.372
	Min	16.6
	Median	23.00
	Max	40.4
Primary disease	Diabetic Nephropathy	61 (29.9)
	Chronic Glomerulonephritis	74 (36.3)
	Nephrosclerosis	19 (9.3)
	Polycystic Kidney Disease	14 (6.9)
	Chronic Pyelonephritis	3 (1.5)
	Other	33 (16.2)
Phosphate binder at Day 1	Calcium carbonate	96 (47.1)
	Sevelamer hydrochloride	62 (30.4)
	Lanthanum carbonate	101 (49.5)
	Bixalomer	38 (18.6)
	Sucroferric oxyhydroxide	25 (12.3)
	Ferric citrate hydrate	85 (41.7)
Use of phosphate binder at Day 1	One type	52 (25.5)
	Two or more types	152 (74.5)

Table 3.1.3.4-1 7791-007 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（mITT） (Continued)

Parameter (unit)		KHK7791 N=204
Serum Phosphorus at enrollment (mg/dL)	n	204
	Mean	5.23
	SD	0.854
	Min	3.5
	Median	5.20
	Max	7.0
Serum Phosphorus at baseline (mg/dL)	n	204
	Mean	5.24
	SD	0.963
	Min	2.9
	Median	5.20
	Max	8.1
	≤7.0	196 (96.1)
	≥7.1 to ≤8.0	7 (3.4)
	≥8.1	1 (0.5)
Dialysate Calcium concentration (mEq/L)	2.5	34 (16.7)
	2.75	81 (39.7)
	3.0	62 (30.4)
	Other	27 (13.2)
Dialysis slot	AM	134 (65.7)
	PM	42 (20.6)
	Night	28 (13.7)
Dialysis schedule	Mon-Wed-Fri	113 (55.4)
	Tue-Thu-Sat	91 (44.6)
	Other	0
Mode of dialysis	HD	66 (32.4)
	HDF	136 (66.7)
	Other	2 (1.0)
Specific concomitant medications/therapies	Calcium for supply	1 (0.5)
	Active vitamin D preparation or its derivative	178 (87.3)
	Calcimimetics	123 (60.3)
	Bisphosphonates, calcitonin, selective estrogen receptor modulators or teriparatide preparations	18 (8.8)
	Antidiarrheal	4 (2.0)
	Laxatives	73 (35.8)
	Dyslipidemia treatment	93 (45.6)
	ESA	169 (82.8)
	HIF-PH inhibitor	5 (2.5)
	Iron agent	48 (23.5)
Kt/V urea	n	204
	Mean	1.64
	SD	0.318
	Min	1.1
	Median	1.60
	Max	3.0

Table 3.1.3.4-1 7791-007 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（mITT） (Continued)

Parameter (unit)		KHK7791 N=204
nPCR (g/kg/day)	n	204
	Mean	0.91
	SD	0.154
	Min	0.5
	Median	0.90
	Max	1.4
Average of BSFS score at baseline	n	204
	Mean	3.83
	SD	1.094
	Min	1.0
	Median	4.00
	Max	6.2
Frequency of defecation at baseline	n	204
	Mean	7.42
	SD	3.731
	Min	0.9
	Median	7.00
	Max	21.9

BMI=Body mass index, ESA=Erythropoiesis stimulating agents, HD=Hemodialysis, HDF=Hemodiafiltration, HIF-PH=Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard deviation.
The percentage was shown in the parenthesis.
BMI was calculated as below using the data Weight (kg) before dialysis.
BMI at Day 1 (kg/m^2)=Weight (kg)/{Height (m)}^{2}
The baseline value of serum phosphate was the most recent non-missing serum phosphate value obtained prior to first administration of investigational product.
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.1-1.3.1

2）第 II 相臨床試験：7791-003 試験（5.3.5.2-1）

7791-003 試験の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 Table 3.1.3.4-2 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。

Table 3.1.3.4-2 7791-003 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（mITT）

Parameter (unit)		KHK7791
		30 mg Dose-Titration
		N=67
Sex	Female	25 (37.3)
	Male	42 (62.7)
Age (yrs)	n	67
	Mean	62.7
	SD	10.2
	Min	34
	Median	65.0
	Max	79
	<65	32 (47.8)
	≥65	35 (52.2)
Height (cm)	n	67
	Mean	161.34
	SD	9.33
	Min	145.0
	Median	161.20
	Max	180.5
Weight at Day 1 before dialysis (kg)	n	67
	Mean	60.18
	SD	12.66
	Min	37.1
	Median	60.40
	Max	91.8
Weight at Day 1 after dialysis (kg)	n	67
	Mean	57.51
	SD	12.42
	Min	34.0
	Median	57.40
	Max	87.6
BMI (kg/m^2)	n	67
	Mean	22.92
	SD	3.21
	Min	17.4
	Median	22.60
	Max	30.6
Primary disease	Diabetic Nephropathy	13 (19.4)
	Chronic Glomerulonephritis	43 (64.2)
	Nephrosclerosis	8 (11.9)
	Polycystic Kidney Disease	1 (1.5)
	Chronic Pyelonephritis	0
	Other	2 (3.0)
Name of phosphate binder at Day 1	Calcium carbonate	26 (38.8)
	Sevelamer hydrochloride	51 (76.1)
	Lanthanum carbonate	21 (31.3)
	Bixalomer	12 (17.9)
	Sucroferric oxyhydroxide	7 (10.4)
	Ferric citrate hydrate	18 (26.9)

Table 3.1.3.4-2　7791-003 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（mITT） (Continued)

Parameter (unit)		KHK7791
		30 mg Dose-Titration
		N=67
Total number of phosphate binder at Day 1 (tablet)	n	67
	Mean	14.7
	SD	6.4
	Min	6
	Median	12.0
	Max	33
Total weight of phosphate binder at Day 1 (mg)	n	67
	Mean	5968.01
	SD	2741.59
	Min	1950.0
	Median	5448.00
	Max	12885.0
Total volume of phosphate binder at Day 1 (mm^3)	n	67
	Mean	5252.32
	SD	2528.89
	Min	1947.9
	Median	4585.50
	Max	13123.5

BMI=Body mass index, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard deviation.
The percentage is shown in the parenthesis.
Total number/weight/volume of phosphate binder at Day 1 mean summary of prescribed phosphate binder at baseline.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1-1.3.1

3.2　全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1　血清リン濃度に関する結果

3.2.1.1　血清リン濃度を指標とした主要評価項目

3.2.1.1.1　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（5.3.5.1-3）

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を Table 3.2.1.1.1-1 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 3.2.1.1.1-1　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 Week8 between KHK7791 group and the placebo group using the MMRM.
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-1.1

主要評価項目に関しては欠測の影響を確認するための感度分析及び補助解析として tipping point analysis を実施した。感度分析では、主要な Estimand として Treatment policy strategy に従い解析に含めた中間事象（治療方法や用量に関する治験実施計画書の逸脱及び併用薬・併用療法に関する治験実施計画書の逸脱）が発生した被験者の欠測データを補完した。補助解析では、主要な Estimand として While on treatment strategy に従い定めた中間事象（治験薬投与の中止及び死亡）の取扱いを hypothetical strategy に変更した場合、すなわち治験薬投与中止及び死亡後のデータを欠測として扱った場合の tipping point analysis を実施した。いずれの tipping point analysis でも、欠測データの補完に際しては、penalty として KHK7791 群の補完結果に本治験で得られた Week 8 での血清リン濃度の群間差の値（100%）を上乗せし、更に群間差の数値を 180%～220%まで変動させて上乗せして解析を行った。

いずれの tipping point analysis の結果でも、Week 8 の血清リン濃度の群間差を得られた結果の 220%として KHK7791 群の結果に上乗せしても、KHK7791 群とプラセボ群との間に有意な差が認められた。KHK7791 群に 220%増加した値で補完したときの KHK7791 群とプラセボ群の差（KHK7791 群−プラセボ群）は、感度分析では−1.95 mg/dL（−2.37, −1.54 mg/dL、p<0.0001：t 検定）、補助解析では−1.66 mg/dL（−2.12, −1.20 mg/dL、p<0.0001：t 検定）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-1.3、5.3.5.1-3 Table 14.2.1-1.4）。以上の結果より、主解析の頑健性が確認された。

2）第 II 相臨床試験：7791-001 試験（5.3.5.1-1）

7791-001 試験の主要評価項目である、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、KHK7791 固定用量群（5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群）とプラセボ群との比較結果を Table 3.2.1.1.1-2 に示した。また、KHK7791 30 mg 漸減群とプラセボ群の比較結果を Table 3.2.1.1.1-3 に、KHK7791 30 mg 漸減群と 30 mg 群の比較結果を Table 3.2.1.1.1-4 に示した。

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。

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。

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）。

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）。

以上より、Week 6 の血清リン濃度のベースラインからの変化量は、本治験の KHK7791 の最低用量である 5 mg 群より、プラセボ群に比べて統計学的に有意に大きかった。一方、KHK7791 30 mg 群と 30 mg 漸減群では有意な差は認められなかった。

Table 3.2.1.1.1-2　7791-001 試験での Week 6 の血清リン濃度のベースラインからの変化量（プラセボ群及び固定用量群、LOCF、mITT）

Parameter (unit)	Visit			KHK7791		
			Placebo	5 mg	10 mg	30 mg
			N=41	N=42	N=41	N=42
Phosphate (mg/dL)	Week 6 (LOCF)	n	41	42	41	42
		Mean	0.64	−0.93	−1.36	−1.92
		SD	1.55	1.74	1.52	1.17
		Min	−2.1	−4.8	−4.7	−4.4
		Median	0.40	−1.00	−1.50	−2.05
		Max	4.9	5.2	2.8	0.3
		Difference		−1.57	−2.00	−2.56
		95% CI		[−2.29, −0.85]	[−2.67, −1.33]	[−3.16, −1.96]
		Adjusted mean	0.64	−0.93	−1.36	−1.92
		Difference in adjusted mean		−1.57	−2.00	−2.56
		p-value		(#) <.001	(#) <.001	(#) <.001

CI=Confidence Interval, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard deviation.
The baseline value was the most recent non-missing value obtained prior to first administration of investigational product.
A closed testing procedure was used to maintain the type I error rate. The test was performed in the order of the 30 mg group vs. the placebo group, the 10 mg group vs. the placebo group and the 5 mg group vs. the placebo group until no statistical significance was detected. In the closed-test procedure, valid results were shown as (#).
A one-sided p-value of 2.5% was used for a Williams test.
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.1-1.1.1

Table 3.2.1.1.1-3　7791-001 試験での Week 6 の血清リン濃度のベースラインからの変化量（プラセボ群及び KHK7791 30 mg 漸減群、LOCF、mITT）

Parameter (unit)	Visit			KHK7791
			Placebo	30 mg Dose-Titration
			N=41	N=41
Phosphate (mg/dL)	Week 6 (LOCF)	n	41	41
		Mean	0.64	−1.99
		SD	1.55	1.12
		Min	−2.1	−4.2
		Median	0.40	−2.00
		Max	4.9	0.6

Table 3.2.1.1.1-3 7791-001 試験での Week 6 の血清リン濃度のベースラインからの変化量（プラセボ群及び KHK7791 30 mg 漸減群、LOCF、mITT） (Continued)

Parameter (unit)	Visit		Placebo N=41	KHK7791 30 mg Dose-Titration N=41
		Difference		−2.62
		95% CI		[−3.22, −2.03]
		p-value		<.001

CI=Confidence Interval, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard deviation.
The baseline value was the most recent non-missing value obtained prior to first administration of investigational product.
A two-sided p value of 5% was used for t-test.
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.1-1.3.1

Table 3.2.1.1.1-4 7791-001 試験での Week 6 の血清リン濃度のベースラインからの変化量（KHK7791 30 mg 群及び 30 mg 漸減群、LOCF、mITT）

Parameter (unit)	Visit		KHK7791 30 mg N=42	KHK7791 30 mg Dose-Titration N=41
Phosphate (mg/dL)	Week 6 (LOCF)	n	42	41
		Mean	−1.92	−1.99
		SD	1.17	1.12
		Min	−4.4	−4.2
		Median	−2.05	−2.00
		Max	0.3	0.6
		Difference		−0.06
		95% CI		[−0.56, 0.44]
		p-value		0.807

CI=Confidence Interval, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard deviation.
The baseline value was the most recent non-missing value obtained prior to first administration of investigational product.
A two-sided p value of 5% was used for t-test.
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.1-1.4.1

3.2.1.1.2 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-006 試験（5.3.5.2-2）

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 3.2.1.1.2-1 に示した。

Week 8（各被験者の Week 8 までの最終測定時点）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。

Table 3.2.1.1.2-1 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

Week 16 の血清リン濃度のベースラインからの変化量を Table 3.2.1.1.2-2 に示した。

Week 16（各被験者の最終測定時点）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。

Table 3.2.1.1.2-2 7791-006 試験での Week 16 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 16 (LOCF)	n	52
		Mean [95%CI]	−1.65 [−2.08, −1.22]

CI=Confidence interval.
CI was based on t distribution.
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1-2.1.1

3.2.1.1.3 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

1）第 III 相臨床試験：7791-005 試験（5.3.5.1-4）

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 3.2.1.1.3-1 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 3.2.1.1.3-1 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

主要評価項目に関しては欠測の影響を確認するための感度分析及び補助解析として tipping point analysis を実施した。感度分析では、主要な Estimand として Treatment policy strategy に従い解析に含めた中間事象（治療方法や用量に関する治験実施計画書の逸脱及び併用薬・併用療法に関する治験実施計画書の逸脱）が発生した被験者の欠測データを補完した。補助解析では、主要な Estimand として While on treatment strategy に従い定めた中間事象（治験薬投与の中止及び死亡）の取扱いを hypothetical strategy に変更した場合、すなわち治験薬投与中止及び死亡後のデータを欠測として扱った場合の tipping point analysis を実施した。いずれの tipping point

analysis でも、欠測データの補完に際しては、penalty として KHK7791 群の補完結果に本治験で得られた Week 8 での血清リン濃度の群間差の値（100%）を上乗せし、更に群間差の数値を 180%～220%まで変動させて上乗せして解析を行った。

感度分析では、KHK7791 群に 220%増加した値で補完したときの KHK7791 群とプラセボ群の差（KHK7791 群−プラセボ群、95%信頼区間）は、−1.76 mg/dL（−2.16, −1.37 mg/dL）であった（p<0.0001：t 検定）（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-1.3）。補助解析では、KHK7791 群に 220%増加した値で補完したときの KHK7791 群とプラセボ群の差は−1.59 mg/dL（−2.03, −1.15 mg/dL）であった（p<0.0001：t 検定）（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-1.4）。いずれの tipping point analysis でも、Week 8 の血清リン濃度の群間差を得られた結果の 220%として KHK7791 群の結果に上乗せしても、KHK7791 群とプラセボ群との間に有意な差が認められ、欠測値が主要評価項目に対する主たる解析結果に影響を与えないことが確認された。

2）第 II 相臨床試験：7791-002 試験（5.3.5.1-2）

7791-002 試験の主要評価項目である Week 6 の血清リン濃度のベースラインからの変化量を要約した結果を Table 3.2.1.1.3-2 に示した。

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）。

Table 3.2.1.1.3-2 7791-002 試験での Week 6 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
			Placebo N=24	30 mg Dose-Titration N=23
Phosphate (mg/dL)	Week 6 (LOCF)	n	24	23
		Mean	0.08	−1.99
		SD	1.52	1.24
		Min	−2.5	−3.7
		Median	−0.20	−2.10
		Max	4.7	0.3
		Difference		−2.07
		95% CI		[−2.89, −1.26]
		p-value		<.001

CI=Confidence interval, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard deviation.
The baseline value was the most recent non-missing value obtained prior to first administration of investigational product.
Difference: KHK7791−Placebo.
Source: 5.3.5.1-2 Table 14.2.1-1.1.1

3.2.1.2 血清リン濃度のベースラインからの変化量の推移

3.2.1.2.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

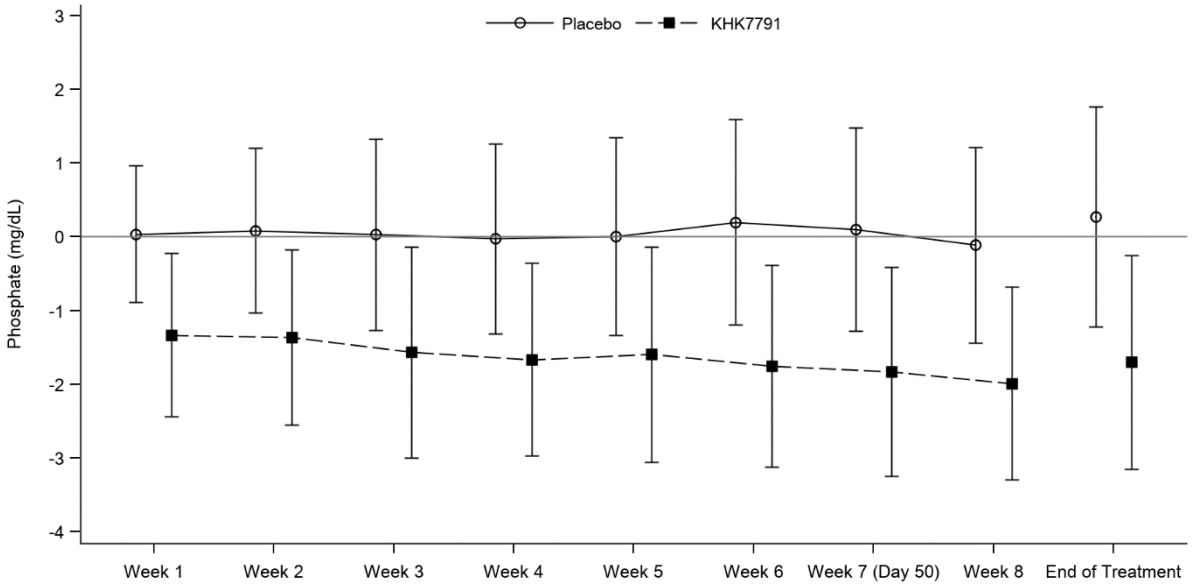
1）第 III 相臨床試験：7791-004 試験（5.3.5.1-3）

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 3.2.1.2.1-1 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 3.2.1.2.1-1　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（5.3.5.1-1）

7791-001 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 3.2.1.2.1-2 に示した。

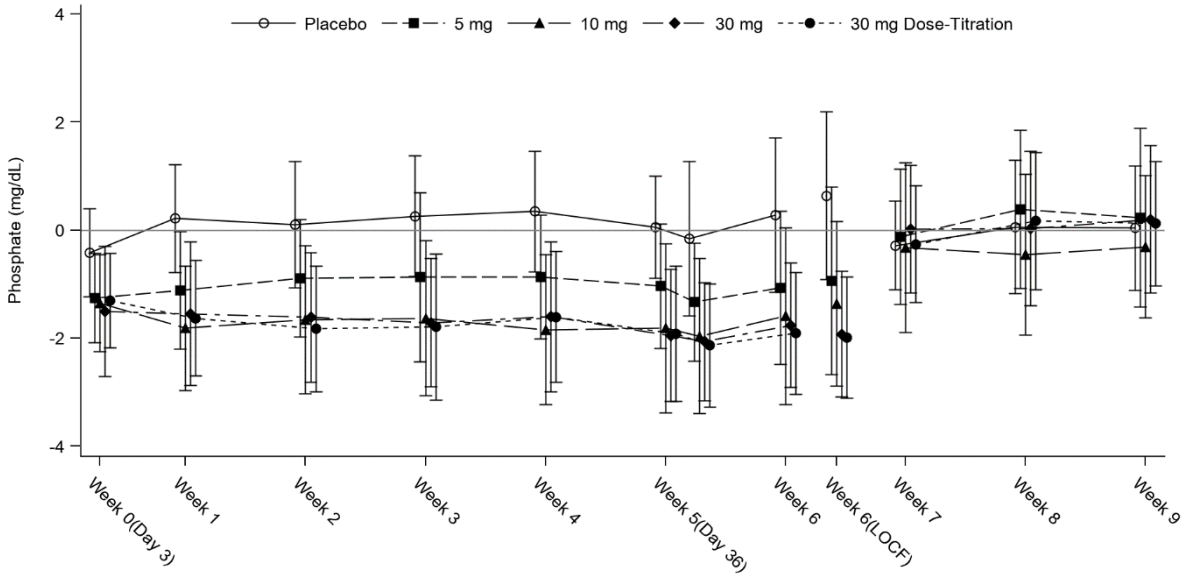
7791-001 試験では、リン吸着薬を Washout 後、治験薬を Week 6 まで投与した。投与終了後、Week 9 までの 3 週間は治験薬投与を行わずに 1 週ごとに規定の検査を実施した（2nd Washout 期）。

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。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）。

Figure 3.2.1.2.1-2　7791-001 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.
The LOCF-imputed data was shown next to Week 6.
Source: 5.3.5.1-1 Figure 14.2.1-2.2

3.2.1.2.2　腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

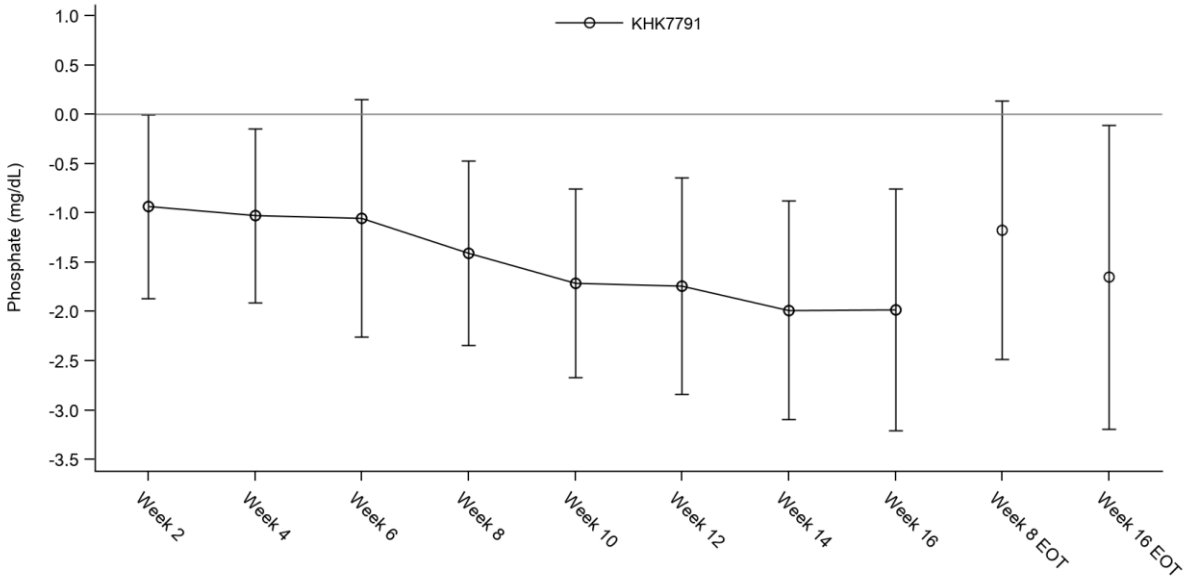
1）第 III 相臨床試験：7791-006 試験（5.3.5.2-2）

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 3.2.1.2.2-1 に示した。

7791-006 試験では、リン吸着薬を Washout 後、KHK7791 を 16 週間単剤投与した。ただし、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低下作用が不十分と判断した場合は、リン吸着薬のスキュー投与を可とした。

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 3.2.1.2.2-1　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

3.2.1.2.3　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

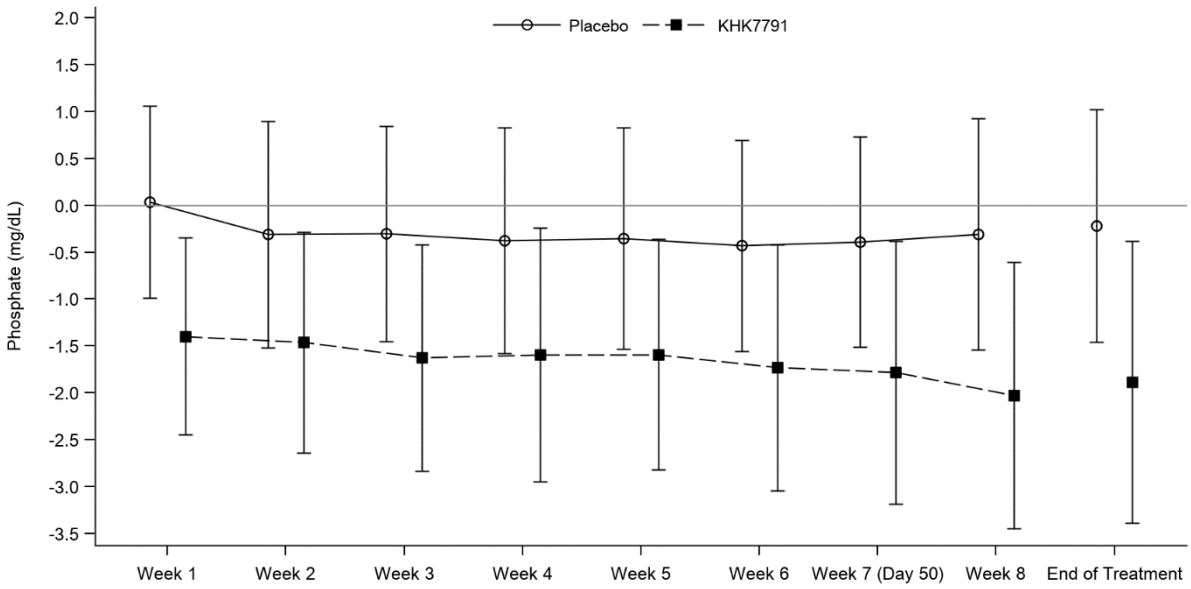
1）第 III 相臨床試験：7791-005 試験（5.3.5.1-4）

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 3.2.1.2.3-1 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 3.2.1.2.3-1　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.

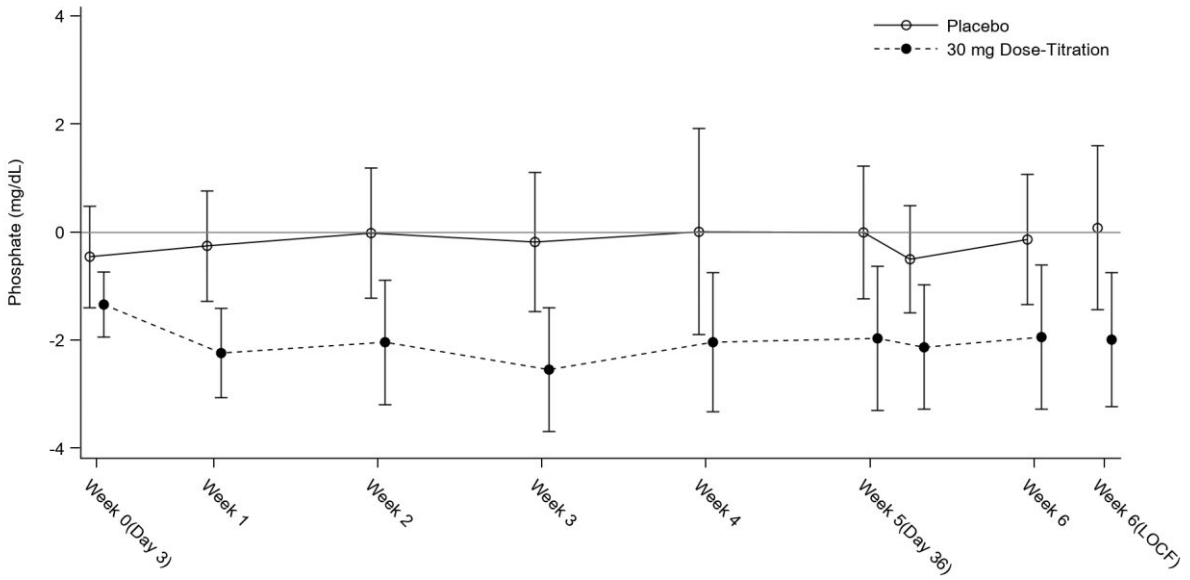
2）第 II 相臨床試験：7791-002 試験（5.3.5.1-2）

7791-002 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 3.2.1.2.3-2 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）。

Figure 3.2.1.2.3-2　7791-002 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.
The LOCF-imputed data was shown next to Week 6.
Source: 5.3.5.1-2 Figure 14.2.1-2.2

3.2.1.2.4　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

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 試験では、ベースライン値を基準に血清リン濃度が一定の範囲内となるよう、適宜用量を調整しながら KHK7791 及びリン吸着薬を投与した。

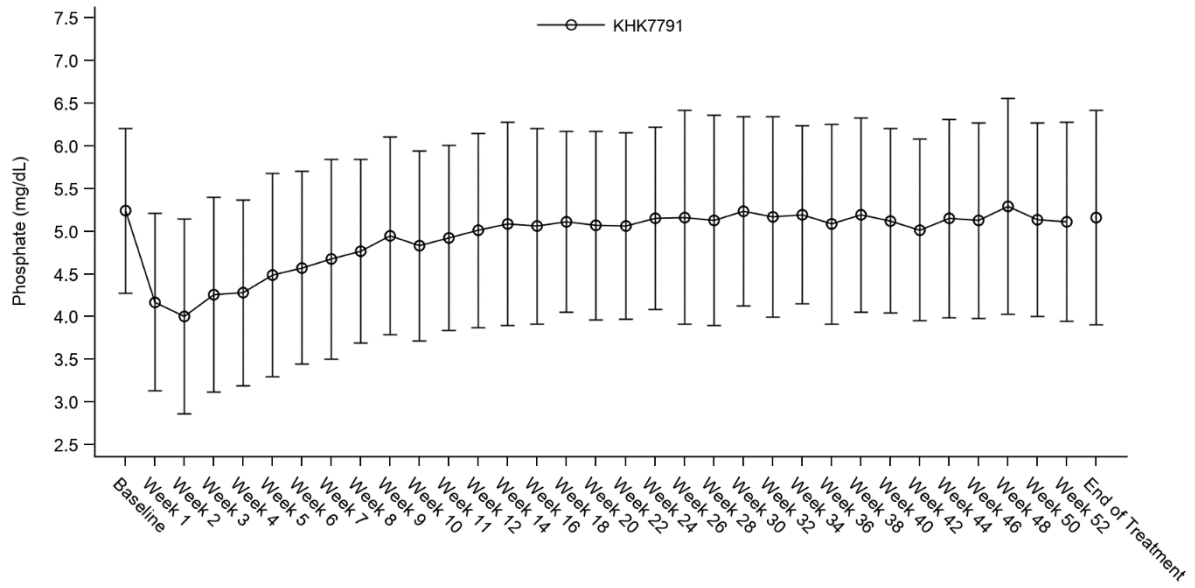
1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験（5.3.5.2-3）

7791-007 試験では、血清リン濃度がベースライン値±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 以上の場合）となるよう、用量を調整しながら KHK7791 及びリン吸着薬を投与した。

7791-007 試験での血清リン濃度の推移を Figure 3.2.1.2.4-1 に示した

KHK7791 投与開始後、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 3.2.1.2.4-1　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

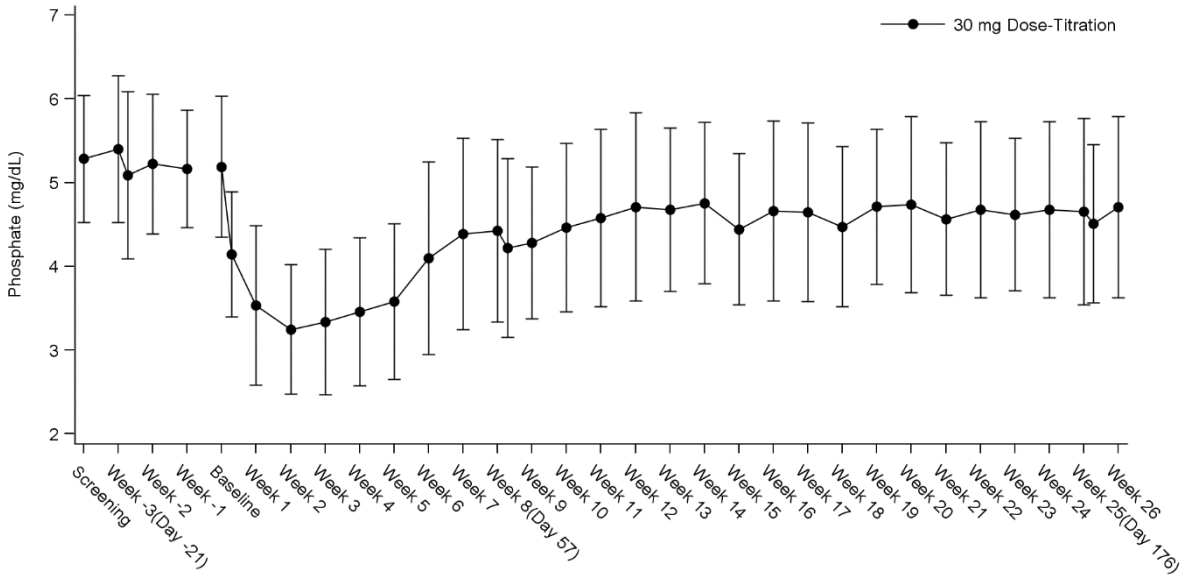
2）第 II 相臨床試験：7791-003 試験（5.3.5.2-1）

7791-003 試験では、KHK7791 の投与開始後、血清リン濃度がベースライン値の±0.5 mg/dL となるよう、用量を調整しながら KHK7791 とリン吸着薬を投与した。

7791-003 試験での血清リン濃度の推移を Figure 3.2.1.2.4-2 に示した。

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）。

Figure 3.2.1.2.4-2　7791-003 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: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-3.1

3.2.1.3　血清リン濃度の管理目標値の達成及び達成時期

3.2.1.3.1　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（5.3.5.1-3）

各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を Figure 3.2.1.3.1-1 に、治験薬投与開始後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を投与群別に要約した結果を Table 3.2.1.3.1-1 に示した。

管理目標値を 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下としたとき、及び管理目標値を 3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下としたときのいずれ場合も、KHK7791 群が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（3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）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。

Week 1～8 までの間に血清リン濃度の管理目標値（3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下）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 群で高かった。プラセボ群では 2.7%～9.0%の範囲であったが、KHK7791 群では 31.6%～49.2%の範囲であった。Week 8

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 5.2%（58 名中 3 名）、KHK7791 群で 49.2%（65 名中 32 名）、達成割合の差（95%信頼区間）は 44.06%（30.63%, 57.48%）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割合は、プラセボ群では 5.3%（76 名中 4 名）、KHK7791 群では 40.7%（81 名中 33 名）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-2.3.2）。

一度でも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。プラセボ群に比べて KHK7791 群では短期間で血清リン濃度の管理目標値を達成した。

一度でも血清リン濃度の管理目標値（3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下）を達成した被験者は、プラセボ群では 12 名、KHK7791 群では 59 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は、プラセボ群では 27.3±16.38 日、KHK7791 群では 19.4±14.46 日であった。プラセボ群に比べて KHK7791 群では短期間で血清リン濃度の管理目標値を達成した。

Figure 3.2.1.3.1-1　7791-004 試験で血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者の割合（mITT）

a）管理目標値：3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下

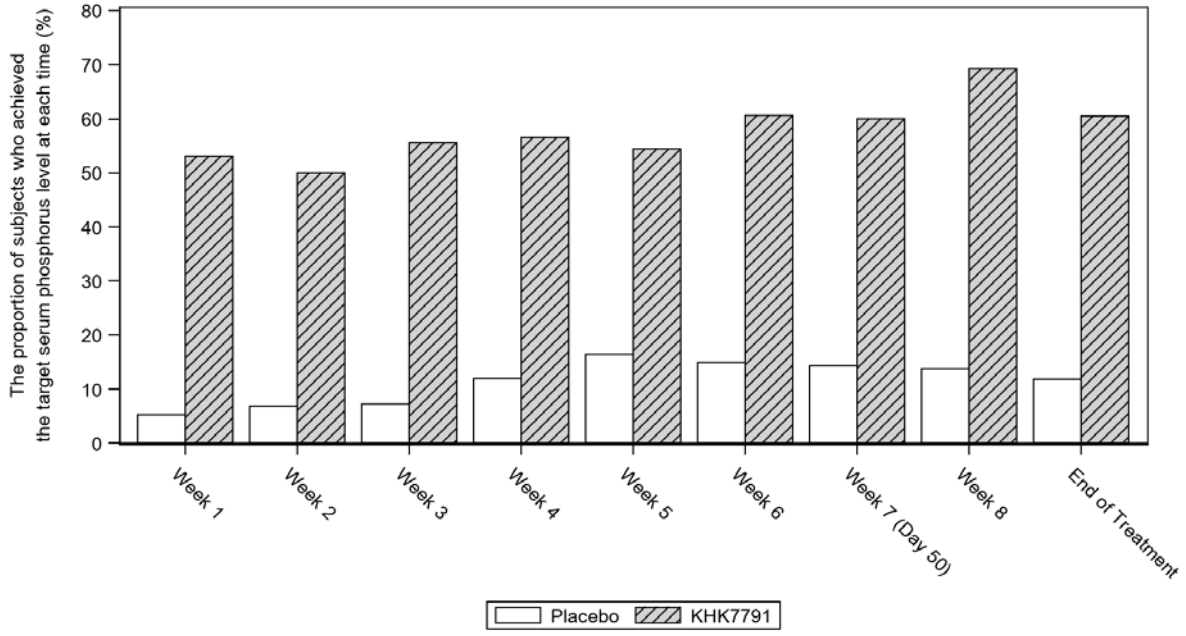
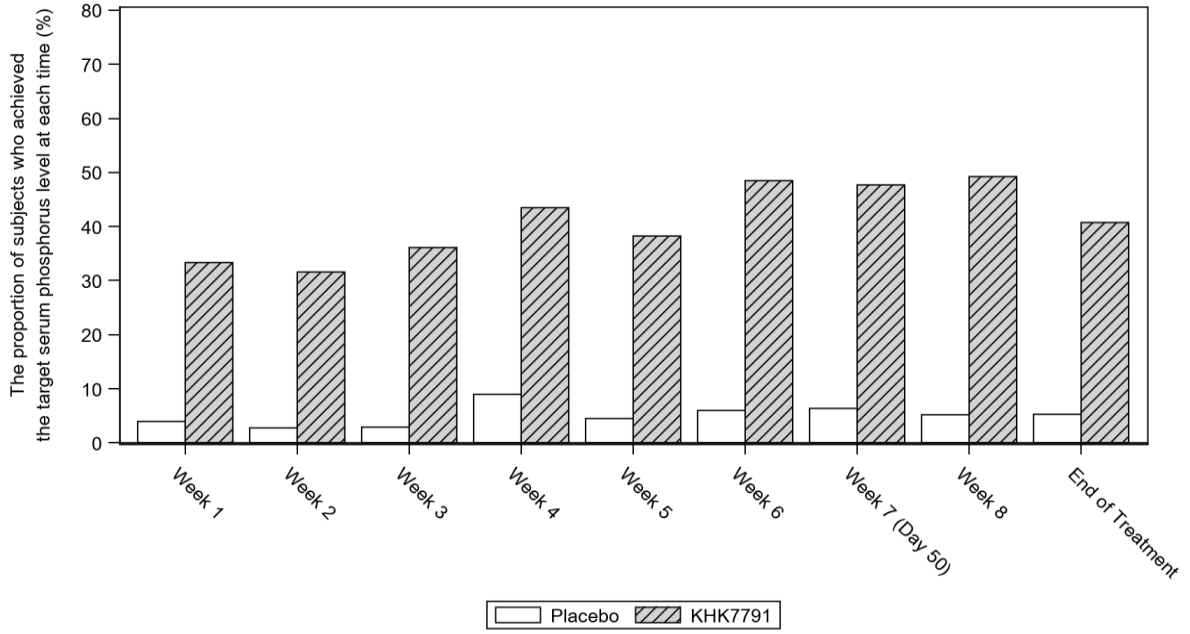


Figure 3.2.1.3.1-1　7791-004 試験で血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者の割合（mITT） (Continued)

b）管理目標値：3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下



Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.2.1-2.2.1, 5 3 5 1-3 Figure 14.2.1-2.2.3

Table 3.2.1.3.1-1　7791-004 試験で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（mITT）

Parameter (unit)	Target level (mg/dL)		Placebo N=76	KHK7791 N=81
The time (days) to first achievement of target serum phosphorus level (Days)	≥3.5 to ≤6.0	n	20	65
		Mean	26.9	14.0
		SD	14.91	11.66
		Min	8	8
		Median	29.0	8.0
		Max	57	57
	≥3.5 to ≤5.5	n	12	59
		Mean	27.3	19.4
		SD	16.38	14.46
		Min	8	8
		Median	29.0	15.0
		Max	57	57

Max=Maximum, Min=Minimum, n=Number of responders, SD=Standard deviation.
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-2.3.3, 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-2.3.4

2）第 II 相臨床試験：7791-001 試験（5.3.5.1-1）

7791-001 試験では、血清リン濃度の管理目標値の上限値以下（6.0 mg/dL 以下又は 5.5 mg/dL 以下）の達成及び達成時期を解析した。

各評価時点での血清リン濃度 6.0 mg/dL 以下又は 5.5 mg/dL 以下を達成した被験者数をまとめた結果を Table 3.2.1.3.1-2 に、最初に血清リン濃度 6.0 mg/dL 以下又は 5.5 mg/dL 以下を達成するまでの期間を要約した結果を Table 3.2.1.3.1-3 に示した。

血清リン濃度 6.0 mg/dL 以下及び 5.5 mg/dL 以下のいずれについても、プラセボ群に比べて KHK7791 投与群では達成した被験者の割合が高く、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 期に KHK7791 投与群では、血清リン濃度 6.0 mg/dL 以下及び 5.5 mg/dL 以下を達成した被験者の割合は低下した。血清リン濃度 6.0 mg/dL 以下及び 5.5 mg/dL 以下のいずれについても、プラセボ群に比べて KHK7791 投与群では、最初に達成した時期が短縮した。

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 6（LOCF）で血清リン濃度 5.5 mg/dL 以下を達成した被験者は、それぞれ 3 名（7.3%）、9 名（21.4%）、12 名（29.3%）、20 名（47.6%）、24 名（58.5%）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。Week 9 に血清リン濃度 5.5 mg/dL 以下を達成した被験者は、それぞれ 2 名、3 名、3 名、3 名、1 名であり、mITT での各投与群の全被験者のそれぞれ 4.9%、7.1%、7.3%、7.1%、2.4%であった。

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。一度でも血清リン濃度 5.5 mg/dL を達成した被験者は、それぞれ 9 名、23 名、25 名、29 名、32 名で、最初に血清リン濃度 5.5 mg/dL 以下を達成するまでの期間は、それぞれ 28.2±19.3 日、8.1±10.6 日、15.0±11.5 日、13.6±14.3 日、9.4±10.0 日であった。

Table 3.2.1.3.1-2 7791-001 試験で血清リン濃度 6.0 mg/dL 以下又は 5.5 mg/dL 以下を達成した被験者数（mITT）

Parameter	Visit	Target Level (mg/dL)	Placebo		KHK7791							
					5 mg		10 mg		30 mg		30 mg Dose-Titration	
			N=41		N=42		N=41		N=42		N=41	
			n/N1	(%)	n/N1	(%)	n/N1	(%)	n/N1	(%)	n/N1	(%)
Achievement of the target serum phosphorus level	Week 0 (Day 3)	≤6.0	8/41	(19.5)	20/42	(47.6)	13/41	(31.7)	23/42	(54.8)	24/41	(58.5)
		≤5.5	3/41	(7.3)	15/42	(35.7)	7/41	(17.1)	15/42	(35.7)	17/41	(41.5)
	Week 1	≤6.0	2/41	(4.9)	15/42	(35.7)	16/37	(43.2)	18/38	(47.4)	28/40	(70.0)
		≤5.5	2/41	(4.9)	11/42	(26.2)	12/37	(32.4)	16/38	(42.1)	20/40	(50.0)
	Week 2	≤6.0	5/37	(13.5)	14/39	(35.9)	16/35	(45.7)	18/36	(50.0)	27/38	(71.1)
		≤5.5	0/37		12/39	(30.8)	12/35	(34.3)	13/36	(36.1)	20/38	(52.6)
	Week 3	≤6.0	3/35	(8.6)	18/39	(46.2)	16/33	(48.5)	19/34	(55.9)	27/35	(77.1)
		≤5.5	2/35	(5.7)	11/39	(28.2)	6/33	(18.2)	16/34	(47.1)	19/35	(54.3)
	Week 4	≤6.0	2/33	(6.1)	12/36	(33.3)	19/34	(55.9)	15/31	(48.4)	23/34	(67.6)
		≤5.5	2/33	(6.1)	7/36	(19.4)	14/34	(41.2)	11/31	(35.5)	18/34	(52.9)
	Week 5 (Day 36)	≤6.0	4/30	(13.3)	15/37	(40.5)	19/33	(57.6)	18/29	(62.1)	24/35	(68.6)
		≤5.5	2/30	(6.7)	11/37	(29.7)	13/33	(39.4)	16/29	(55.2)	17/35	(48.6)
	Week 5 (Day 38)	≤6.0	8/29	(27.6)	20/37	(54.1)	23/33	(69.7)	20/29	(69.0)	25/34	(73.5)
		≤5.5	6/29	(20.7)	11/37	(29.7)	16/33	(48.5)	17/29	(58.6)	21/34	(61.8)
	Week 6	≤6.0	5/29	(17.2)	14/37	(37.8)	17/31	(54.8)	19/29	(65.5)	25/34	(73.5)
		≤5.5	3/29	(10.3)	8/37	(21.6)	11/31	(35.5)	12/29	(41.4)	21/34	(61.8)

Table 3.2.1.3.1-2 7791-001 試験で血清リン濃度 6.0 mg/dL 以下又は 5.5 mg/dL 以下を達成した被験者数（mITT） (Continued)

Parameter	Visit	Target Level (mg/dL)	Placebo		KHK7791 5 mg		10 mg		30 mg		30 mg Dose-Titration	
			N=41		N=42		N=41		N=42		N=41	
			n/N1	(%)	n/N1	(%)	n/N1	(%)	n/N1	(%)	n/N1	(%)
	Week 6 (LOCF)	≤6.0	5/41	(12.2)	17/42	(40.5)	18/41	(43.9)	28/42	(66.7)	29/41	(70.7)
		≤5.5	3/41	(7.3)	9/42	(21.4)	12/41	(29.3)	20/42	(47.6)	24/41	(58.5)
	Week 7	≤6.0	7/27	(25.9)	5/36	(13.9)	6/30	(20.0)	4/28	(14.3)	9/34	(26.5)
		≤5.5	6/27	(22.2)	2/36	(5.6)	4/30	(13.3)	2/28	(7.1)	6/34	(17.6)
	Week 8	≤6.0	7/27	(25.9)	5/35	(14.3)	5/28	(17.9)	5/26	(19.2)	6/33	(18.2)
		≤5.5	2/27	(7.4)	0/35		1/28	(3.6)	3/26	(11.5)	4/33	(12.1)
	Week 9	≤6.0	7/26	(26.9)	6/32	(18.8)	5/27	(18.5)	4/25	(16.0)	5/31	(16.1)
		≤5.5	2/26	(7.7)	3/32	(9.4)	3/27	(11.1)	3/25	(12.0)	1/31	(3.2)

n=Number of responders, N1=Number of subjects who had a valid measurement value at the specified visit.
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.1-2.3.1

Table 3.2.1.3.1-3 7791-001 試験で最初に血清リン濃度 6.0 mg/dL 以下又は 5.5 mg/dL 以下を達成するまでの期間（mITT）

Parameter (unit)	Target Level (mg/dL)		Placebo	KHK7791 5 mg	10 mg	30 mg	30 mg Dose-Titration
			N=41	N=42	N=41	N=42	N=41
The time to first achievement of the target serum phosphorus level (Days)	≤6.0	n	17	35	29	36	36
		Mean	19.9	11.9	11.3	11.3	6.3
		SD	19.8	13.1	11.0	13.0	5.5
		Min	3	3	3	3	3
		Median	15.0	3.0	8.0	3.0	3.0
		Max	57	38	43	43	22
	≤5.5	n	9	23	25	29	32
		Mean	28.2	8.1	15.0	13.6	9.4
		SD	19.3	10.6	11.5	14.3	10.0
		Min	3	3	3	3	3
		Median	38.0	3.0	8.0	3.0	3.5
		Max	50	43	36	38	38

Max=Maximum, Min=Minimum, n=Number of responders, SD=Standard deviation
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.1-2.3.2

3.2.1.3.2 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（5.3.5.2-2）

各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を Figure 3.2.1.3.2-1 に、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を要約した結果を Table 3.2.1.3.2-1 に示した。

Week 2～16 までの期間、血清リン濃度の管理目標値（3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）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。

Week 2～16 までの期間、血清リン濃度の管理目標値（3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下）を達成した被験者の割合は 23.1%～58.8%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 41.5%（41 名中 17 名）、Week 16 で 58.8%（34 名中 20 名）であった。各被験者の Week 8 までの最終評価時点では 34.6%（52 名中 18 名）、Week 16 までの最終評価時点では 44.2%（52 名中 23 名）であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-2.3.2）。

一度でも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。一度でも血清リン濃度の管理目標値（3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下）を達成した被験者は 33 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は、45.6±33.99 日であった。

Figure 3.2.1.3.2-1　7791-006 試験で血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者の割合（mITT）

a）管理目標値：3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下

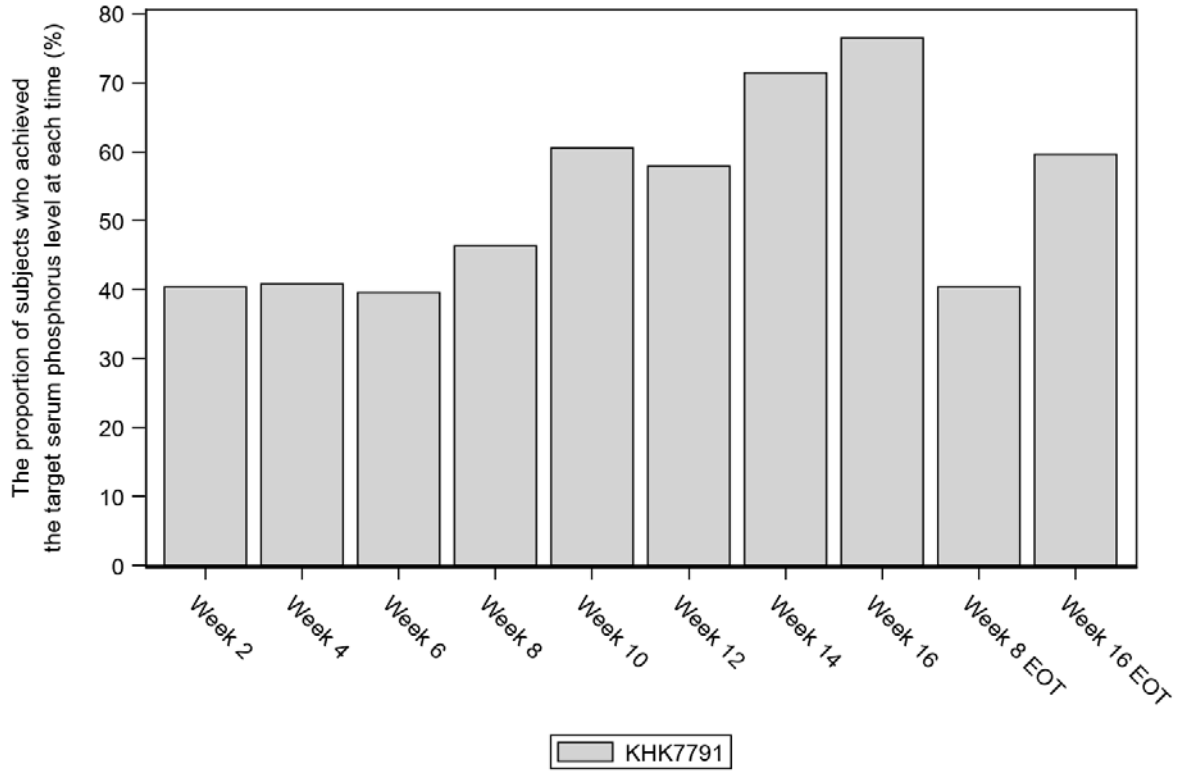
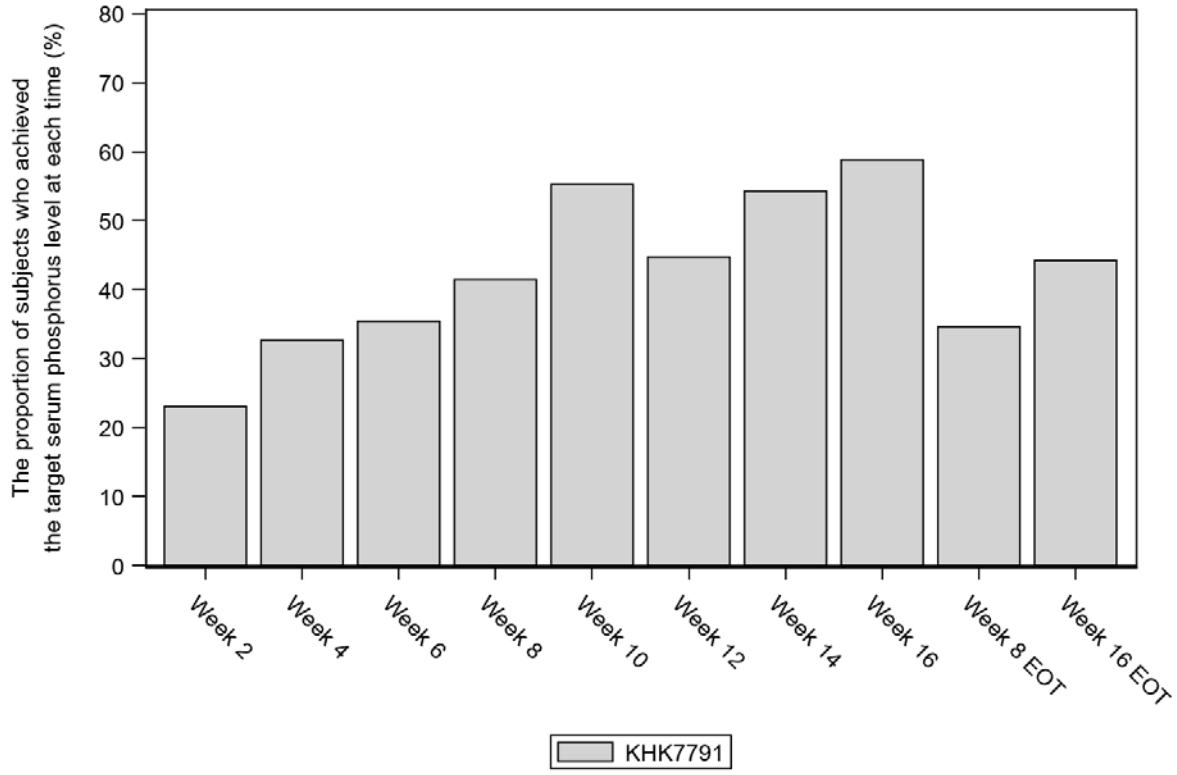


Figure 3.2.1.3.2-1　7791-006 試験で血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者の割合（mITT） (Continued)

b）管理目標値：3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下



EOT=end of treatment
Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.1-2.2.1, 5.3.5.2-2 Figure 14.2.1-2.2.2

Table 3.2.1.3.2-1　7791-006 試験で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（mITT）

Parameter (unit)	Target Level (mg/dL)		KHK7791 N=52
The time (days) to first achievement of target serum phosphorus level (Days)	≥3.5 to ≤6.0	n	37
		Mean	38.5
		SD	33.18
		Min	15
		Median	15.0
		Max	113
	≥3.5 to ≤5.5	n	33
		Mean	45.6
		SD	33.99
		Min	15
		Median	29.0
		Max	113

Max=Maximum, Min=Minimum, n=Number of responders, SD=Standard deviation.
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1-2.3.3, 5.3.5.2-2 Table 14.2.1-2.3.4

3.2.1.3.3 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（5.3.5.1-4）

各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を Figure 3.2.1.3.3-1 に、治験薬投与開始後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を投与群別に要約した結果を Table 3.2.1.3.3-1 に示した。

管理目標値を 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下としたとき、及び管理目標値を 3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下としたときのいずれ場合も、KHK7791 群が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（3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）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。

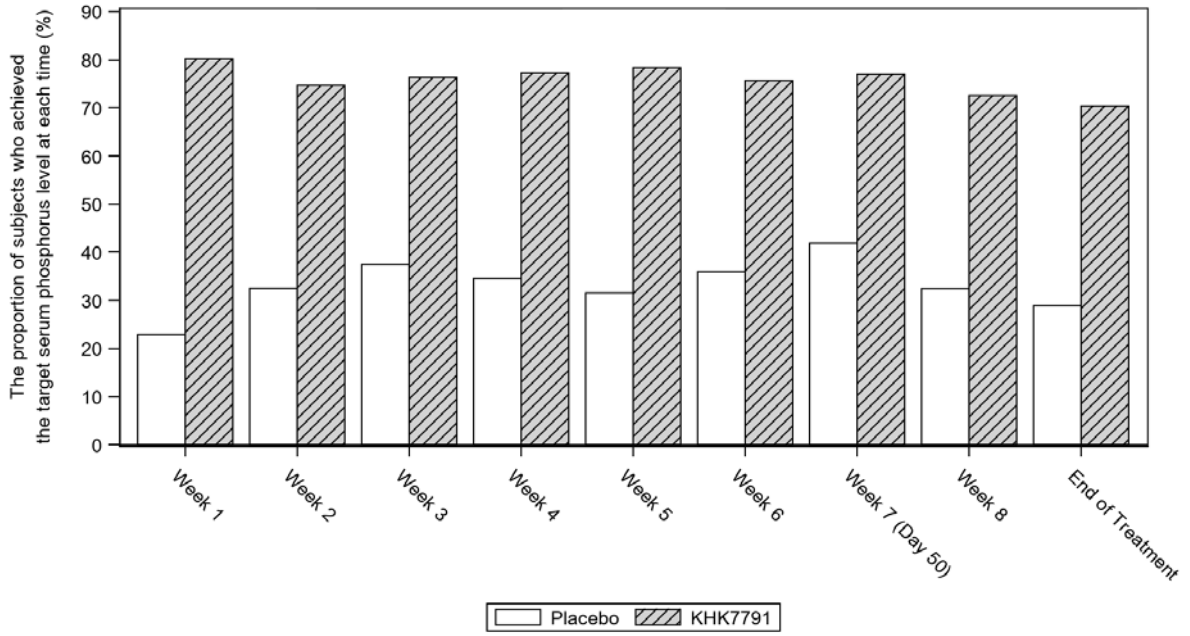
Week 1～8 までの間に血清リン濃度の管理目標値（3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下）を達成した被験者の割合は、いずれの時点でもプラセボ群に比べて KHK7791 群で高く、プラセボ群では 13.3%～24.0%、KHK7791 群では 54.7%～67.6%の範囲であった。Week 8 に血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者は、プラセボ群が 74 名中 13 名（17.6%）、KHK7791 群が 73 名中 49 名（67.1%）、達成割合の差（95%信頼区間）は 49.56%（35.72%, 63.39%）であった。各被験者の最終評価時点で血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者は、プラセボ群が 83 名中 13 名（15.7%）、KHK7791 群が 81 名中 52 名（64.2%）、達成割合の差（95%信頼区間）は 48.53%（35.49%, 61.58%）であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-2.3.2）。

一度でも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。

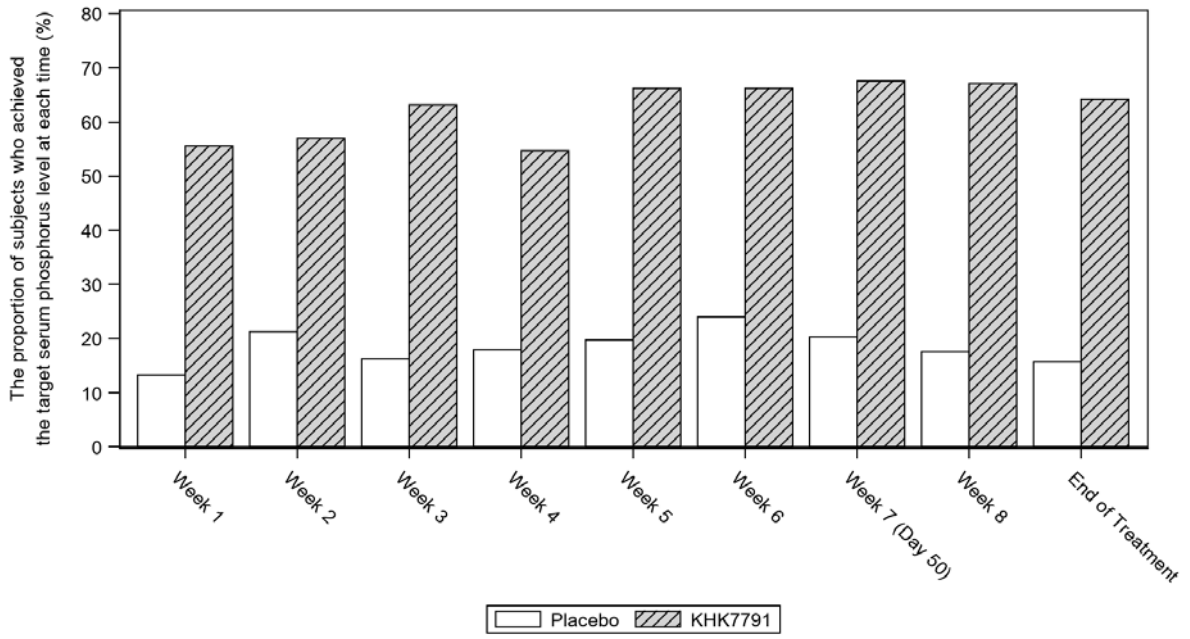
一度でも血清リン濃度の管理目標値（3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下）を達成した被験者は、プラセボ群が 36 名、KHK7791 群が 76 名であった。最初に血清リン濃度の管理目標値を達成するまでの期間は、プラセボ群が 23.8±15.55 日、KHK7791 群が 14.5±10.86 日であった。

Figure 3.2.1.3.3-1　7791-005 試験で血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者の割合（mITT）

a）管理目標値：3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下



b）管理目標値：3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下



Source: 5.3.5.1-4 Figure 14.2.1-2.2.1, 5 3 5 1-4 Figure 14.2.1-2.2.3

Table 3.2.1.3.3-1　7791-005 試験で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（mITT）

Parameter (unit)	Target Level (mg/dL)		Placebo N=83	KHK7791 N=81
The time (days) to first achievement of target serum phosphorus level (Days)	≥3.5 to ≤6.0	n	59	79
		Mean	21.1	10.7
		SD	12.90	8.19
		Min	8	8
		Median	15.0	8.0
		Max	50	57
	≥3.5 to ≤5.5	n	36	76
		Mean	23.8	14.5
		SD	15.55	10.86
		Min	8	8
		Median	18.5	8.0
		Max	57	57

Max=Maximum, Min=Minimum, n=Number of responders, SD=Standard deviation.
Source: 5.3.5.1-4 Table 14.2.1-2.3.3, 5.3.5.1-4 Table 14.2.1-2.3.4

2）第 II 相臨床試験：7791-002 試験（5.3.5.1-2）

7791-002 試験では、血清リン濃度の管理目標値の上限値以下（6.0 mg/dL 以下又は 5.5 mg/dL 以下）の達成及び達成時期を解析した。

各評価時点での血清リン濃度 6.0 mg/dL 以下又は 5.5 mg/dL 以下を達成した被験者数をまとめた結果を Table 3.2.1.3.3-2 に、最初に血清リン濃度 6.0 mg/dL 以下又は 5.5 mg/dL 以下を達成するまでの期間を要約した結果を Table 3.2.1.3.3-3 に示した。

血清リン濃度 6.0 mg/dL 又は 5.5 mg/dL 以下のいずれについても、KHK7791 群は、プラセボ群よりも達成した被験者の割合が高かった。また、一度でも血清リン濃度 6.0 mg/dL 以下又は 5.5 mg/dL 以下を達成した被験者で、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。Week 6（LOCF）で血清リン濃度 5.5 mg/dL 以下を達成した被験者は、プラセボ群が 24 名中 6 名（25.0%）、KHK7791 30 mg 漸減群が 23 名中 17 名（73.9%）であった。

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。一度でも血清リン濃度 5.5 mg/dL 以下を達成した被験者数は、プラセボ群が 9 名、KHK7791 30 mg 漸減群が 21 名で、最初に血清リン濃度 5.5 mg/dL 以下を達成するまでの期間は、プラセボ群が 17.7±16.8 日、KHK7791 30 mg 漸減群が 5.6±4.5 日であった。

Table 3.2.1.3.3-2 7791-002 試験で血清リン濃度 6.0 mg/dL 以下又は 5.5 mg/dL 以下を達成した被験者数（mITT）

Parameter	Visit	Target Level (mg/dL)	Placebo N=24		KHK7791 30 mg Dose-Titration N=23	
			n/N1	(%)	n/N1	(%)
Achievement of the target serum phosphorus level	Week 0 (Day 3)	≤6.0	6/24	(25.0)	17/23	(73.9)
		≤5.5	4/24	(16.7)	13/23	(56.5)
	Week 1	≤6.0	5/24	(20.8)	18/19	(94.7)
		≤5.5	3/24	(12.5)	17/19	(89.5)
	Week 2	≤6.0	5/24	(20.8)	15/16	(93.8)
		≤5.5	2/24	(8.3)	14/16	(87.5)
	Week 3	≤6.0	6/24	(25.0)	15/16	(93.8)
		≤5.5	4/24	(16.7)	15/16	(93.8)
	Week 4	≤6.0	4/24	(16.7)	13/16	(81.3)
		≤5.5	4/24	(16.7)	13/16	(81.3)
	Week 5 (Day 36)	≤6.0	8/23	(34.8)	14/16	(87.5)
		≤5.5	4/23	(17.4)	14/16	(87.5)
	Week 5 (Day 38)	≤6.0	11/22	(50.0)	15/16	(93.8)
		≤5.5	6/22	(27.3)	13/16	(81.3)
	Week 6	≤6.0	9/22	(40.9)	14/16	(87.5)
		≤5.5	6/22	(27.3)	12/16	(75.0)
	Week 6 (LOCF)	≤6.0	9/24	(37.5)	20/23	(87.0)
		≤5.5	6/24	(25.0)	17/23	(73.9)

n=Number of responders, N1=Number of subjects who had a valid measurement value at the specified visit.
Source: 5.3.5.1-2 Table 14.2.1-2.3.1

Table 3.2.1.3.3-3 7791-002 試験で最初に血清リン濃度 6.0 mg/dL 以下又は 5.5 mg/dL 以下を達成するまでの期間（mITT）

Parameter (unit)	Target level (mg/dL)		Placebo N=24	KHK7791 30 mg Dose-Titration N=23
The time to first achievement of the target serum phosphorus level (Days)	≤6.0	n	14	22
		Mean	20.8	4.1
		SD	17.2	2.1
		Min	3	3
		Median	22.0	3.0
		Max	43	8
	≤5.5	n	9	21
		Mean	17.7	5.6
		SD	16.8	4.5
		Min	3	3
		Median	8.0	3.0
		Max	43	22

Max=Maximum, Min=Minimum, n=Number of responders, SD=Standard deviation.
Source: 5.3.5.1-2 Table 14.2.1-2.3.2

3.2.1.3.4 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（5.3.5.2-3）

各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を Figure 3.2.1.3.4-1 に示した。

ベースラインで管理目標値（3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）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）。

ベースラインで管理目標値（3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下）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 59.8%（52.7%, 66.6%；204 名中 122 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 65.7%（58.1%, 72.8%；172 名中 113 名）、Week 52 で 63.2%（55.0%, 70.8%；152 名中 96 名）、各被験者の最終評価時点で 59.3%（52.2%, 66.1%；204 名中 121 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 55.2%～73.9%の範囲であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-2.4.2）。

Figure 3.2.1.3.4-1 7791-007 試験で血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者の割合（mITT）

a）管理目標値：3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下

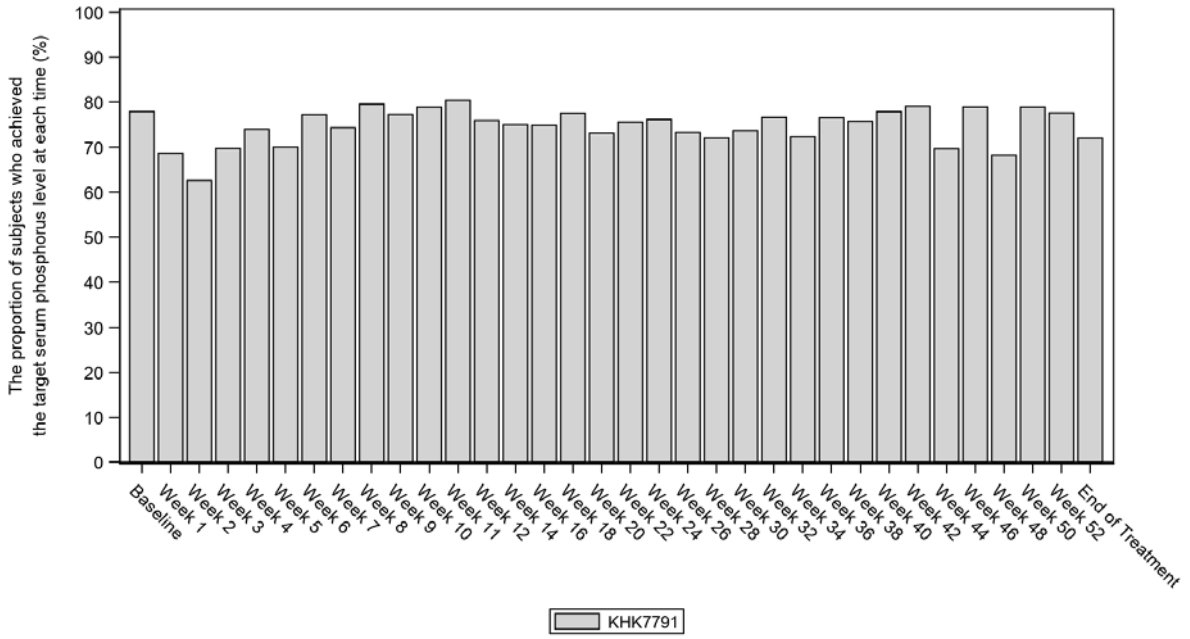
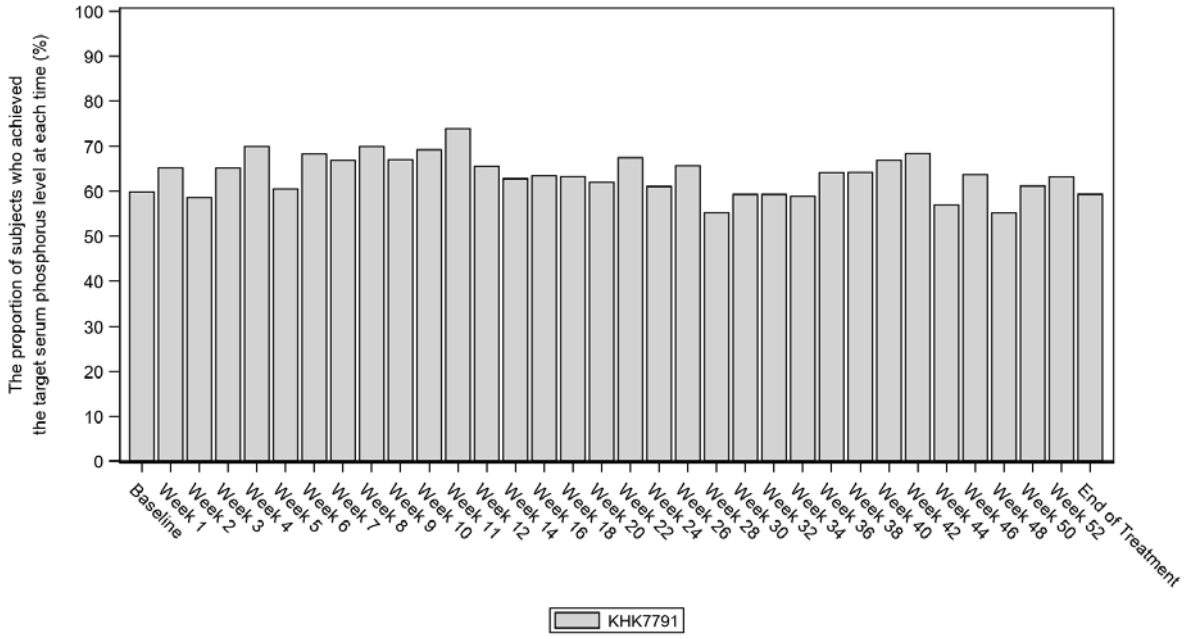


Figure 3.2.1.3.4-1　7791-007 試験で血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者の割合（mITT） (Continued)

b）管理目標値：3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下



Source: 5.3.5.2-3 Figure 14.2.1-2.3.1, 5 3 5 2-3 Figure 14.2.1-2.3.2

3.2.2　服薬負荷に関する評価

服薬負荷に関する評価は、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 試験で実施した。

3.2.2.1　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

1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験（5.3.5.2-3）

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 3.2.2.1-1 に示した。

最終評価時点前直近 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 30%以上減少した被験者は、データカットオフ（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 3.2.2.1-1 7791-007 試験で、データカットオフ（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 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 1 日処方錠数の平均のベースラインから 100%以上減少（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、データカットオフ（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、データカットオフ（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（5.3.5.2-1）

7791-003 試験の主要評価項目である、Week 9 以降の最終評価時点直近の 3 時点におけるリン吸着薬と 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%以上減少を達成した被験者の割合を Table 3.2.2.1-2 に示した。

mITT の 67 名中 48 名（71.6%、95%信頼区間：59.3%, 82.0%）がベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数から 30%以上減少を達成した。本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。

更に、Week 9 以降の最終評価時点直近の 3 時点におけるリン吸着薬と 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%以上減少を達成した被験者は、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）。

Table 3.2.2.1-2 7791-003 試験で、Week 9 以降の最終評価時点直近の 3 時点におけるリン吸着薬と 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%以上減少を達成した被験者の割合（mITT）

	KHK7791 30 mg Dose-Titration N=67			
	n	(%)	95%CI	p-value
≥30% decrease	48	(71.6)	[59.3, 82.0]	<.001

CI=confidence interval, n=Number of subjects achieving specified level in analysis value compared to baseline value.
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.
The analysis value was the mean of the total number of phosphate binder and KHK7791 tablets prescribed daily at the most recent 3 time points before the last assessment at or after Week 9.
When data were collected only at <3 time points for the number of tablets prescribed at or after Week 9 after the start of KHK7791 treatment, it was considered failure to achieve the primary endpoint.
p-value is based on a binomial test with a threshold level of 20% achievement rate.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.1.1

3.2.2.2 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、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

1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験（5.3.5.2-3）

リン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数、処方薬重量、処方薬体積の推移を Figure 3.2.2.2-1 に示した。

いずれの項目でも 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 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）。

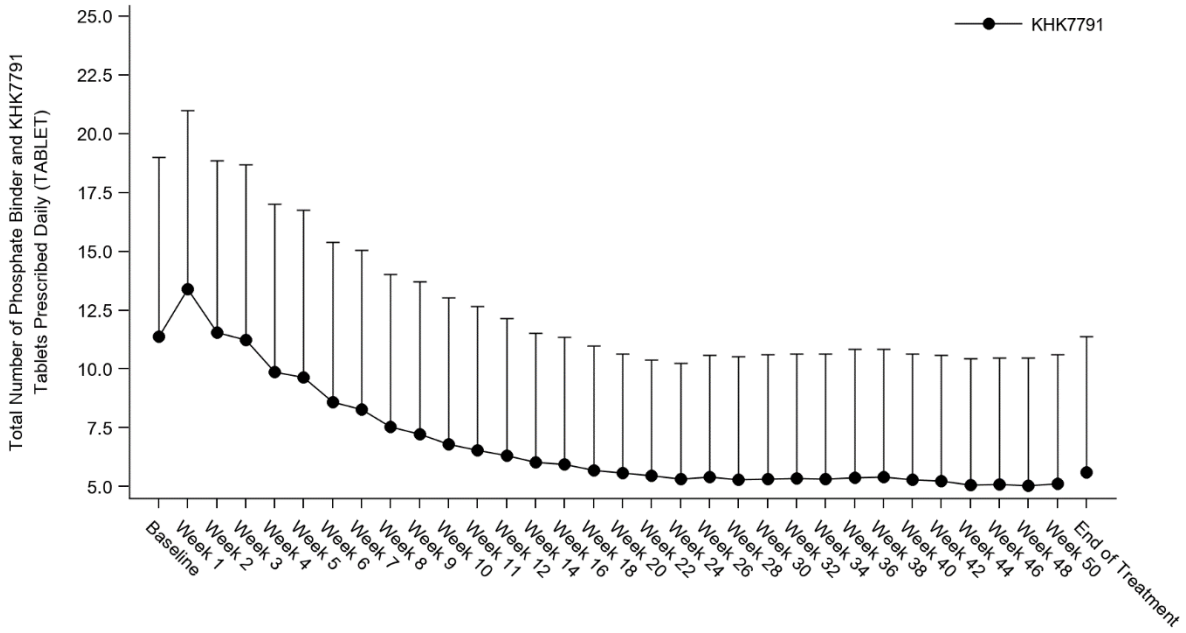
ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方薬重量は 5730.8±3539.21 mg であった。KHK7791 投与開始後の Week 2 以降、リン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方薬重量は、ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方薬重量から減少した。Week 26 で治験を継続していた被験者 172 名の Week 26 のリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方薬重量は 2082.9±2663.35 mg であった。ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方薬重量からの変化量は−3756.5±2571.37 mg、変化率は−67.98±38.731%であった。最終処方時点の Week 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 3.2.2.2-1 7791-007 試験でのリン吸着薬及び KHK7791 の合計 1 日処方錠数、処方薬重量、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

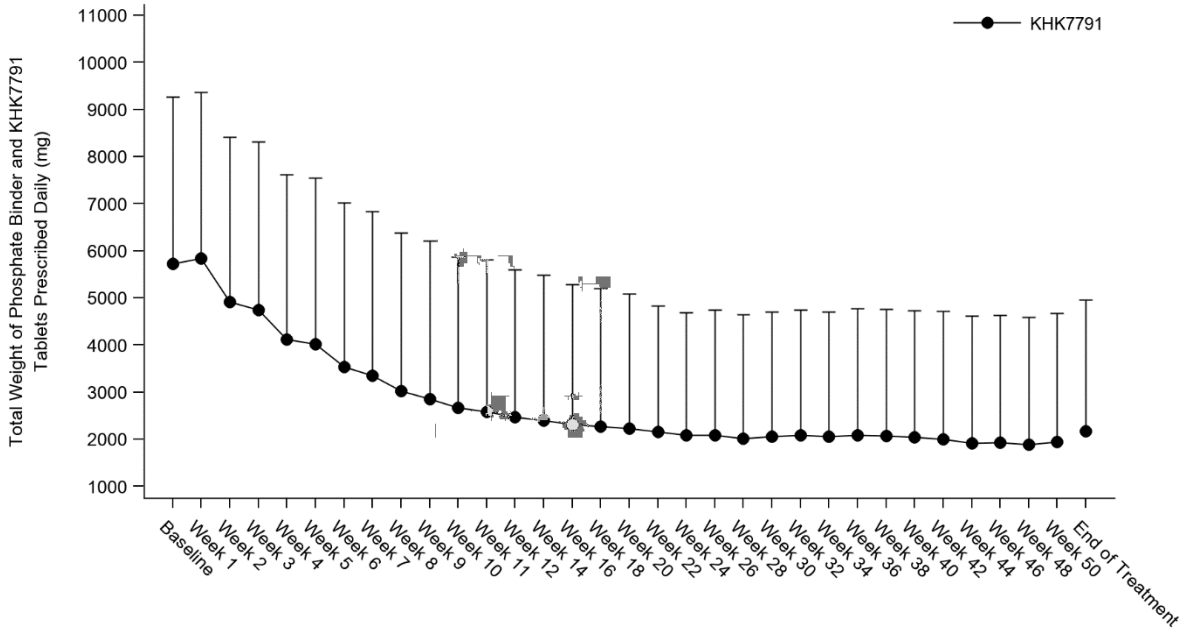
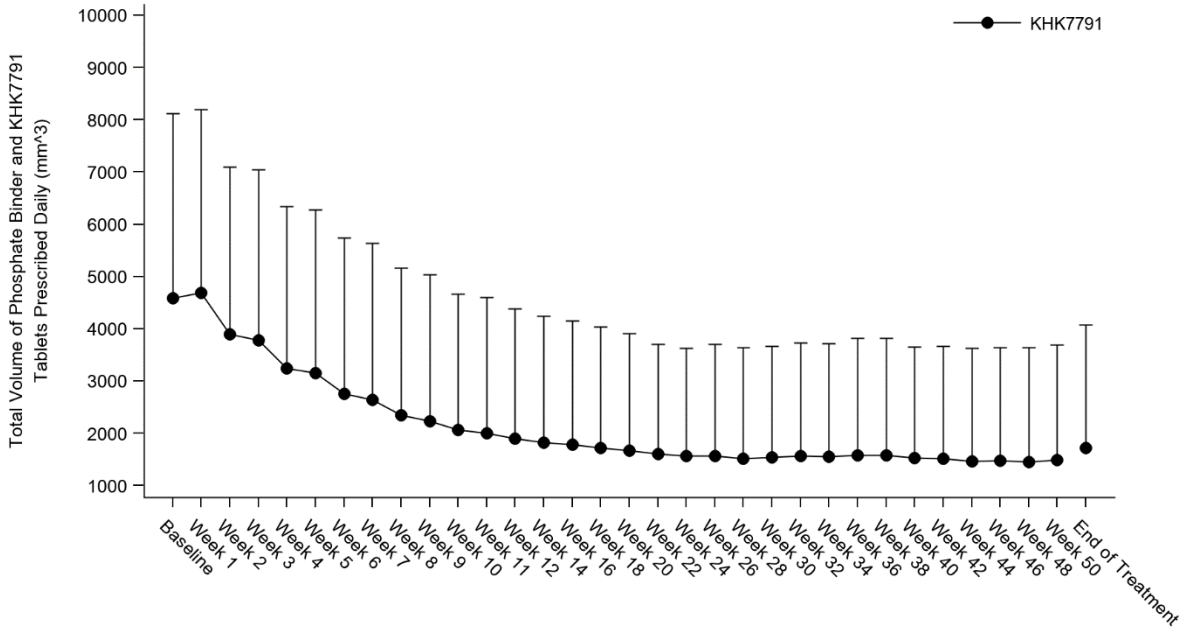


Figure 3.2.2.2-1 7791-007 試験でのリン吸着薬及び KHK7791 の合計 1 日処方錠数、処方薬重量、処方薬体積の推移（平均値+標準偏差、mITT） (Continued)

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（5.3.5.2-1）

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）。

3.2.2.3 各評価時点でリン吸着薬と 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%以上又は 50%以上減少した被験者の割合

1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験（5.3.5.2-3）

各評価時点で KHK7791 の投与を受けていた被験者を対象に、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%以上又は 50%以上減少した被験者の割合を Table 3.2.2.3-1 に示した。

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。

Table 3.2.2.3-1 7791-007 試験の各評価時点でリン吸着薬と 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%以上又は 50%以上減少した被験者の割合（mITT）

	Visit	KHK7791 N=204	
		n/N1	(%)
Achievement of at Least 30% Decrease from Baseline in the Total Number of Tablets Prescribed Daily	Week 1	0/202	
	Week 2	11/198	(5.6)
	Week 3	16/198	(8.1)
	Week 4	59/195	(30.3)
	Week 5	65/190	(34.2)
	Week 6	88/189	(46.6)
	Week 7	95/188	(50.5)
	Week 8	114/187	(61.0)
	Week 9	119/186	(64.0)
	Week 10	126/185	(68.1)
	Week 11	136/184	(73.9)
	Week 12	138/183	(75.4)
	Week 14	140/180	(77.8)
	Week 16	138/176	(78.4)
	Week 18	138/173	(79.8)
	Week 20	140/173	(80.9)
	Week 22	143/173	(82.7)
	Week 24	142/172	(82.6)
	Week 26	140/172	(81.4)
	Week 28	140/170	(82.4)

Table 3.2.2.3-1 7791-007 試験の各評価時点でリン吸着薬と 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%以上又は 50%以上減少した被験者の割合（mITT） (Continued)

	Visit	KHK7791 N=204	
		n/N1	(%)
	Week 30	138/169	(81.7)
	Week 32	136/169	(80.5)
	Week 34	134/165	(81.2)
	Week 36	132/165	(80.0)
	Week 38	131/165	(79.4)
	Week 40	130/163	(79.8)
	Week 42	131/161	(81.4)
	Week 44	136/159	(85.5)
	Week 46	131/157	(83.4)
	Week 48	133/156	(85.3)
	Week 50	133/154	(86.4)
	End of Treatment	158/204	(77.5)
Achievement of at Least 50% Decrease from Baseline in the Total Number of Tablets Prescribed Daily	Week 1	0/202	
	Week 2	1/198	(0.5)
	Week 3	4/198	(2.0)
	Week 4	18/195	(9.2)
	Week 5	20/190	(10.5)
	Week 6	41/189	(21.7)
	Week 7	47/188	(25.0)
	Week 8	62/187	(33.2)
	Week 9	70/186	(37.6)
	Week 10	82/185	(44.3)
	Week 11	88/184	(47.8)
	Week 12	95/183	(51.9)
	Week 14	98/180	(54.4)
	Week 16	98/176	(55.7)
	Week 18	103/173	(59.5)
	Week 20	100/173	(57.8)
	Week 22	101/173	(58.4)
	Week 24	101/172	(58.7)
	Week 26	103/172	(59.9)
	Week 28	104/170	(61.2)
	Week 30	102/169	(60.4)
	Week 32	100/169	(59.2)
	Week 34	98/165	(59.4)
	Week 36	98/165	(59.4)
	Week 38	97/165	(58.8)
	Week 40	99/163	(60.7)
	Week 42	100/161	(62.1)
	Week 44	101/159	(63.5)
	Week 46	99/157	(63.1)
	Week 48	99/156	(63.5)
	Week 50	95/154	(61.7)
	End of Treatment	114/204	(55.9)

n=Number of subjects achieving specified level in the total number of phosphate binder and KHK7791 tablets prescribed daily at each time point after the start of treatment compared to the number of prescribed daily tablets of phosphate binders at baseline.
N1=Number of subjects who had a valid measurement value at the specified visit.
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.
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.2.1-2.2.1

2）第 II 相臨床試験：7791-003 試験（5.3.5.2-1）

各評価時点で KHK7791 の投与を受けていた被験者を対象に、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 日処方錠数に比べて 30%以上又は 50%以上減少した被験者の割合を Table 3.2.2.3-2 に示した。

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、Week 25 では 41 名であった。これは、Week 25 で KHK7791 を投与された被験者 43 名の 95.3%であり、mITT 被験者全体 67 名の 61.2%であった。同様に、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。

Table 3.2.2.3-2 7791-003 試験の各評価時点でリン吸着薬と 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%以上又は 50%以上減少した被験者の割合（mITT）

Parameter	KHK7791			
	30 mg Dose-Titration			
	N=67			
	At least 30% decrease		At least 50% decrease	
Visit	n/N1	(%)	n/N1	(%)
Week 1	1/63	(1.6)	0/63	
Week 2	8/60	(13.3)	0/60	
Week 3	14/57	(24.6)	3/57	(5.3)
Week 4	27/57	(47.4)	9/57	(15.8)
Week 5	36/56	(64.3)	13/56	(23.2)
Week 6	43/55	(78.2)	21/55	(38.2)
Week 7	44/53	(83.0)	24/53	(45.3)
Week 8	47/53	(88.7)	27/53	(50.9)
Week 9	47/52	(90.4)	29/52	(55.8)
Week 10	50/52	(96.2)	31/52	(59.6)
Week 11	49/50	(98.0)	30/50	(60.0)
Week 12	47/48	(97.9)	31/48	(64.6)
Week 13	47/48	(97.9)	31/48	(64.6)
Week 14	46/47	(97.9)	31/47	(66.0)
Week 15	45/47	(95.7)	32/47	(68.1)
Week 16	44/46	(95.7)	32/46	(69.6)
Week 17	44/46	(95.7)	33/46	(71.7)
Week 18	42/45	(93.3)	32/45	(71.1)
Week 19	42/45	(93.3)	33/45	(73.3)
Week 20	42/45	(93.3)	33/45	(73.3)
Week 21	43/45	(95.6)	34/45	(75.6)
Week 22	42/44	(95.5)	32/44	(72.7)
Week 23	41/43	(95.3)	31/43	(72.1)
Week 24	41/43	(95.3)	31/43	(72.1)
Week 25	41/43	(95.3)	30/43	(69.8)

n=Number of subjects achieving specified level in the total number of phosphate binder and KHK7791 tablets prescribed daily at each time point after the start of treatment compared to the number of prescribed daily tablets of phosphate binders at baseline.
N1=Number of subjects who had a valid measurement value at the specified visit.
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.
Exposure at Week 8 came from Week 8 (Day 59) of case report form data.
Exposure at Week 25 came from Week 25 (Day 178) of case report form data.
Source:5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.3.1

3.2.2.4 リン吸着薬の 1 日処方錠数がベースラインから 30%以上、50%以上又は 100%減少した被験者の割合

1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験（5.3.5.2-3）

各評価時点で KHK7791 の投与を受けていた被験者を対象に、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 30%以上、50%以上又は 100%減少した被験者の割合を Table 3.2.2.4-1 に示した。

リン吸着薬の 1 日処方錠数がベースラインから 30%以上減少した被験者の割合は、KHK7791 投与直後から上昇が認められ、Week 4 までに半数以上が達成し、その後も経時的に上昇した。各評価時点でリン吸着薬の処方錠数が 30%以上減少した被験者割合は、Week 2 で 29.8%（198 名中 59 名）、Week 4 で 57.4%（195 名中 112 名）、Week 26 で 93.6%（172 名中 161 名）、Week 50 で 95.5%（154 名中 147 名）、各被験者の最終評価時点で 87.3%（204 名中 178 名）であった。

リン吸着薬の 1 日処方錠数が 50%以上減少した被験者の割合は、KHK7791 投与直後から上昇が認められ、Week 6 までに半数以上が達成し、その後も経時的に上昇した。リン吸着薬の処方錠数が 50%以上減少した被験者割合は、Week 6 で 55.6%（189 名中 105 名）、Week 26 で 81.4%（172 名中 140 名）、Week 50 で 87.0%（154 名中 134 名）、各被験者の最終評価時点で 78.4%（204 名中 160 名）であった。

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。

Table 3.2.2.4-1 7791-007 試験の各評価時点でリン吸着薬の 1 日処方錠数がベースラインから 30%以上、50%以上又は 100%減少した被験者

	Visit	KHK7791 N=204	
		n/N1	(%)
Achievement of at Least 30% Decrease from Baseline in the Number of Phosphate Binder Tablets Prescribed Daily	Week 1	0/202	
	Week 2	59/198	(29.8)
	Week 3	69/198	(34.8)
	Week 4	112/195	(57.4)
	Week 5	117/190	(61.6)
	Week 6	140/189	(74.1)
	Week 7	148/188	(78.7)
	Week 8	152/187	(81.3)
	Week 9	158/186	(84.9)
	Week 10	161/185	(87.0)
	Week 11	163/184	(88.6)
	Week 12	162/183	(88.5)
	Week 14	161/180	(89.4)
	Week 16	160/176	(90.9)
	Week 18	158/173	(91.3)
	Week 20	159/173	(91.9)
	Week 22	159/173	(91.9)
	Week 24	162/172	(94.2)
	Week 26	161/172	(93.6)

Table 3.2.2.4-1 7791-007 試験の各評価時点でリン吸着薬の 1 日処方錠数がベースラインから 30%以上、50%以上又は 100%減少した被験者 (Continued)

	Visit	KHK7791 N=204	
		n/N1	(%)
	Week 28	160/170	(94.1)
	Week 30	159/169	(94.1)
	Week 32	159/169	(94.1)
	Week 34	155/165	(93.9)
	Week 36	153/165	(92.7)
	Week 38	153/165	(92.7)
	Week 40	151/163	(92.6)
	Week 42	151/161	(93.8)
	Week 44	152/159	(95.6)
	Week 46	151/157	(96.2)
	Week 48	150/156	(96.2)
	Week 50	147/154	(95.5)
	End of Treatment	178/204	(87.3)
Achievement of at Least 50% Decrease from Baseline in the Number of Phosphate Binder Tablets Prescribed Daily	Week 1	0/202	
	Week 2	37/198	(18.7)
	Week 3	45/198	(22.7)
	Week 4	78/195	(40.0)
	Week 5	81/190	(42.6)
	Week 6	105/189	(55.6)
	Week 7	112/188	(59.6)
	Week 8	120/187	(64.2)
	Week 9	125/186	(67.2)
	Week 10	130/185	(70.3)
	Week 11	137/184	(74.5)
	Week 12	139/183	(76.0)
	Week 14	140/180	(77.8)
	Week 16	139/176	(79.0)
	Week 18	139/173	(80.3)
	Week 20	139/173	(80.3)
	Week 22	140/173	(80.9)
	Week 24	139/172	(80.8)
	Week 26	140/172	(81.4)
	Week 28	140/170	(82.4)
	Week 30	138/169	(81.7)
	Week 32	139/169	(82.2)
	Week 34	136/165	(82.4)
	Week 36	134/165	(81.2)
	Week 38	133/165	(80.6)
	Week 40	133/163	(81.6)
	Week 42	135/161	(83.9)
	Week 44	138/159	(86.8)
	Week 46	135/157	(86.0)
	Week 48	136/156	(87.2)
	Week 50	134/154	(87.0)
	End of Treatment	160/204	(78.4)

Table 3.2.2.4-1 7791-007 試験の各評価時点でリン吸着薬の 1 日処方錠数がベースラインから 30%以上、50%以上又は 100%減少した被験者 (Continued)

	Visit	KHK7791 N=204	
		n/N1	(%)
Achievement of 100% Decrease from Baseline in the Number of Phosphate Binder Tablets Prescribed Daily	Week 1	0/202	
	Week 2	8/198	(4.0)
	Week 3	11/198	(5.6)
	Week 4	25/195	(12.8)
	Week 5	27/190	(14.2)
	Week 6	34/189	(18.0)
	Week 7	37/188	(19.7)
	Week 8	50/187	(26.7)
	Week 9	55/186	(29.6)
	Week 10	64/185	(34.6)
	Week 11	72/184	(39.1)
	Week 12	76/183	(41.5)
	Week 14	80/180	(44.4)
	Week 16	76/176	(43.2)
	Week 18	76/173	(43.9)
	Week 20	74/173	(42.8)
	Week 22	73/173	(42.2)
	Week 24	78/172	(45.3)
	Week 26	82/172	(47.7)
	Week 28	83/170	(48.8)
	Week 30	82/169	(48.5)
	Week 32	78/169	(46.2)
	Week 34	76/165	(46.1)
	Week 36	77/165	(46.7)
	Week 38	77/165	(46.7)
	Week 40	77/163	(47.2)
	Week 42	79/161	(49.1)
	Week 44	81/159	(50.9)
	Week 46	80/157	(51.0)
	Week 48	82/156	(52.6)
	Week 50	80/154	(51.9)
	End of Treatment	97/204	(47.5)

n=Number of subjects achieving specified level in the total number of phosphate binder and KHK7791 tablets prescribed daily at each time point after the start of treatment compared to the number of prescribed daily tablets of phosphate binders at baseline.
N1=Number of subjects who had a valid measurement value at the specified visit.
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.
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.2.1-2.2.2

2）第 II 相臨床試験：7791-003 試験（5.3.5.2-1）

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）した被験者は投与開始後 Week 3 より認められ、Week 15 以降は各時点の KHK7791 投与被験者の 30%以上となった。Week 25 では 18 名が投与薬剤をリン吸着薬から KHK7791 へすべて切り替えた。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）。

3.2.3 その他の副次評価項目及び探索的評価項目に関する結果

3.2.3.1 補正 Ca 濃度及び Ca×P 積

3.2.3.1.1 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（5.3.5.1-3）

7791-004 試験での補正 Ca 濃度及び Ca×P 積のベースラインからの変化量の推移を Figure 3.2.3.1.1-1 に示した。

治験薬投与開始後、補正 Ca 濃度は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。

ベースラインの補正 Ca 濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は、プラセボ群で 8.86±0.616 mg/dL、KHK7791 群で 8.73±0.620 mg/dL であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-2.4）。Week 1～8 の間で、ベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群が 0.01～0.13 mg/dL の範囲、KHK7791 群が 0.13～0.24 mg/dL の範囲であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-2.5）。

治験薬投与開始後、プラセボ群の Ca×P 積に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）。

Figure 3.2.3.1.1-1 7791-004 試験での補正 Ca 濃度及び Ca×P 積のベースラインからの変化量の推移（平均値±標準偏差、mITT）

a）補正 Ca 濃度

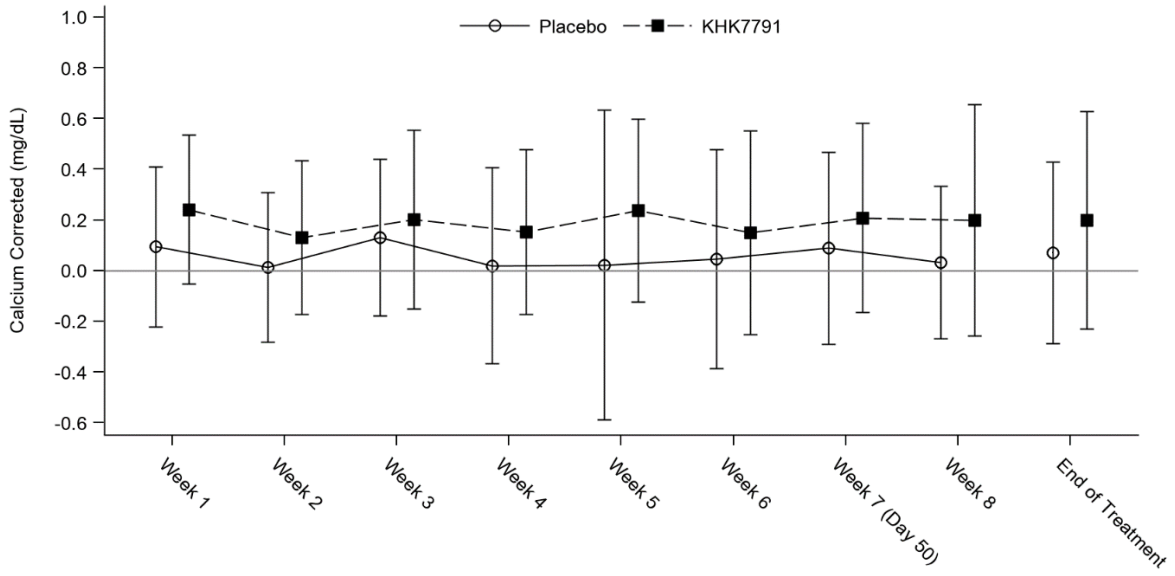
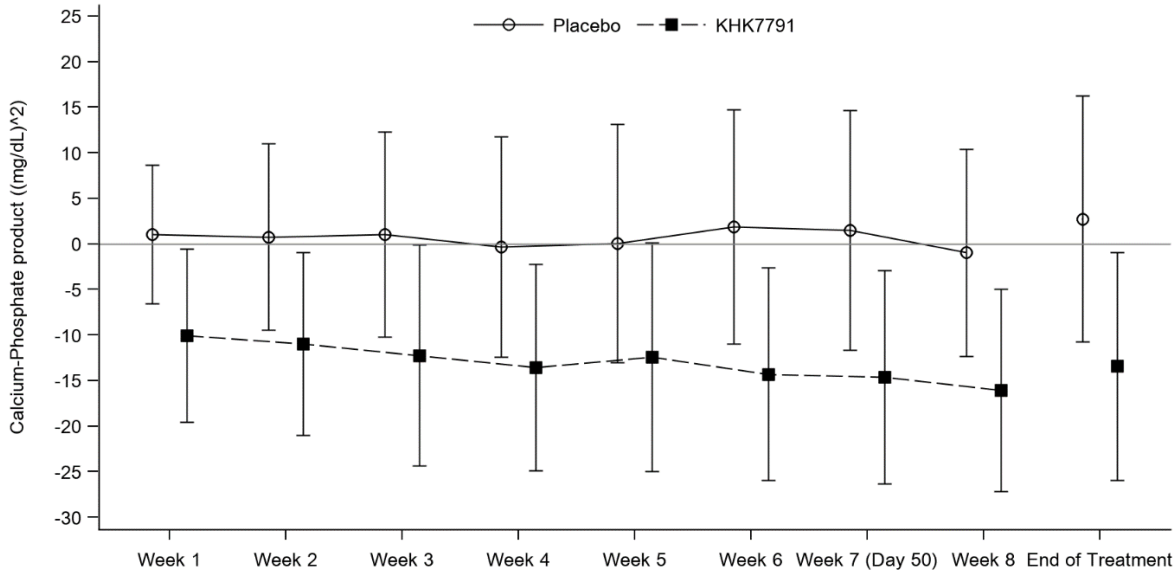


Figure 3.2.3.1.1-1 7791-004 試験での補正 Ca 濃度及び Ca×P 積のベースラインからの変化量の推移（平均値±標準偏差、mITT） (Continued)

b）Ca×P 積



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 14.2.1-2.3.2

2）第 II 相臨床試験：7791-001 試験（5.3.5.1-1）

7791-001 試験での補正 Ca 濃度は、評価期中及び 2nd Washout 期中ともに、いずれの群でも明らかな変動は示さなかった。

ベースラインの補正 Ca 濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は、プラセボ群で 8.92±0.60 mg/dL、KHK7791 投与群では 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 8.68±0.56 mg/dL、8.69±0.56 mg/dL、8.82±0.65 mg/dL、8.72±0.49 mg/dL であった（5.3.5.1-1 Table 14.2.1-2.4.1）。Week 6（LOCF）でのベースラインからの変化量は、プラセボ群で 0.01±0.45 mg/dL、KHK7791 投与群でそれぞれ 0.12±0.36 mg/dL、0.28±0.48 mg/dL、0.33±0.52 mg/dL、0.26±0.38 mg/dL であった。Week 9 でのベースラインからの変化量は、プラセボ群で 0.05±0.44 mg/dL、KHK7791 投与群でそれぞれ 0.11±0.31 mg/dL、0.16±0.46 mg/dL、0.10±0.53 mg/dL、0.04±0.39 mg/dL であった（5.3.5.1-1 Table 14.2.1-2.5.1）。

Ca×P 積は、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。

ベースラインの Ca×P 積は、プラセボ群で 67.548±13.593 $(mg/dL)^2$、KHK7791 投与群でそれぞれ、64.631±9.702 $(mg/dL)^2$、70.043±11.014 $(mg/dL)^2$、67.429±12.816 $(mg/dL)^2$、64.351±10.179 $(mg/dL)^2$ であった（5.3.5.1-1 Table 14.2.1-2.4.1）。Week 6（LOCF）の Ca×P 積のベースラインからの変化量は、プラセボ群で 5.654±12.195 $(mg/dL)^2$、KHK7791 投与群でそれぞれ−7.356±14.246 $(mg/dL)^2$、−10.043±13.856 $(mg/dL)^2$、−15.316±10.393 $(mg/dL)^2$、−15.988±10.167 $(mg/dL)^2$ であり、Ca×P 積の平均値は用量増加に伴って低下した（5.3.5.1-1 Table 14.2.1-2.5.1）。Week 9 での Ca×P 積は、プラセボ群で 64.286±15.449 $(mg/dL)^2$、KHK7791 投与群でそれぞれ 66.622±13.751 $(mg/dL)^2$、

65.394±11.909 (mg/dL)^2、67.493±13.834 (mg/dL)^2、64.555±10.946 (mg/dL)^2 であり、プラセボ群と各 KHK7791 投与群は同程度であった（5.3.5.1-1 Table 14.2.1-2.4.1）。

3.2.3.1.2 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（5.3.5.2-2）

7791-006 試験での補正 Ca 濃度及び Ca×P 積のベースラインからの変化量の推移を Figure 3.2.3.1.2-1 に示した。

KHK7791 投与開始後、補正 Ca 濃度は 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。ベースラインの補正 Ca 濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は、8.87±0.699 mg/dL であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-2.4）。補正 Ca 濃度のベースラインからの変化量は、Week 6 で 0.09±0.597 mg/dL、Week 8 で 0.08±0.530 mg/dL、Week 16 で 0.24±0.646 mg/dL であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-2.5）。

KHK7791 投与開始後、Ca×P 積は、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）。

Figure 3.2.3.1.2-1 7791-006 試験での補正 Ca 濃度及び Ca×P 積のベースラインからの変化量の推移（平均値±標準偏差、mITT）

a）補正 Ca 濃度

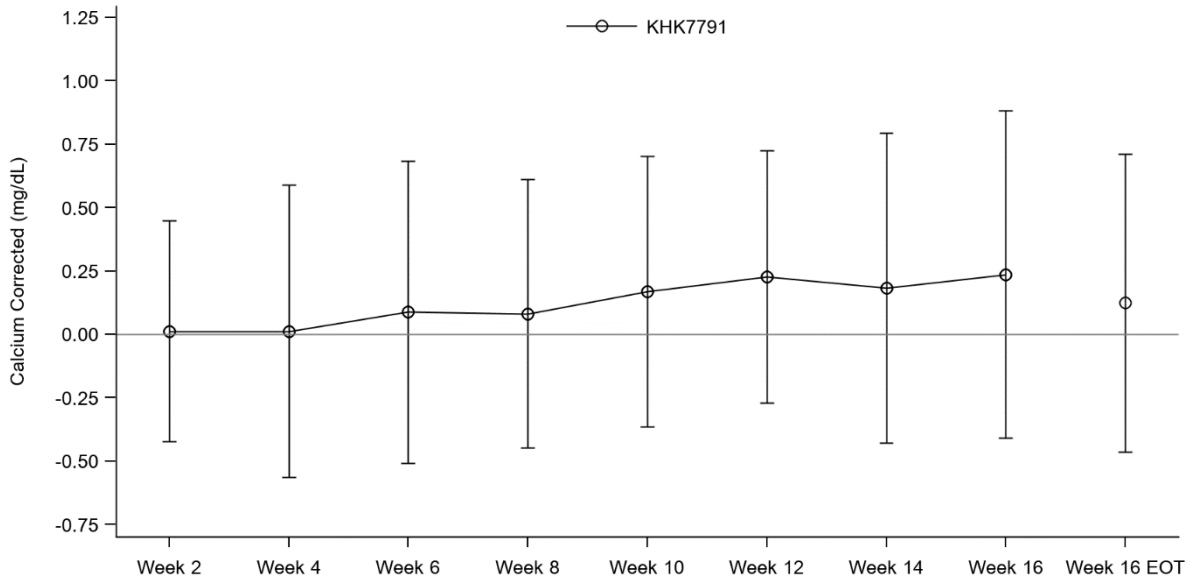
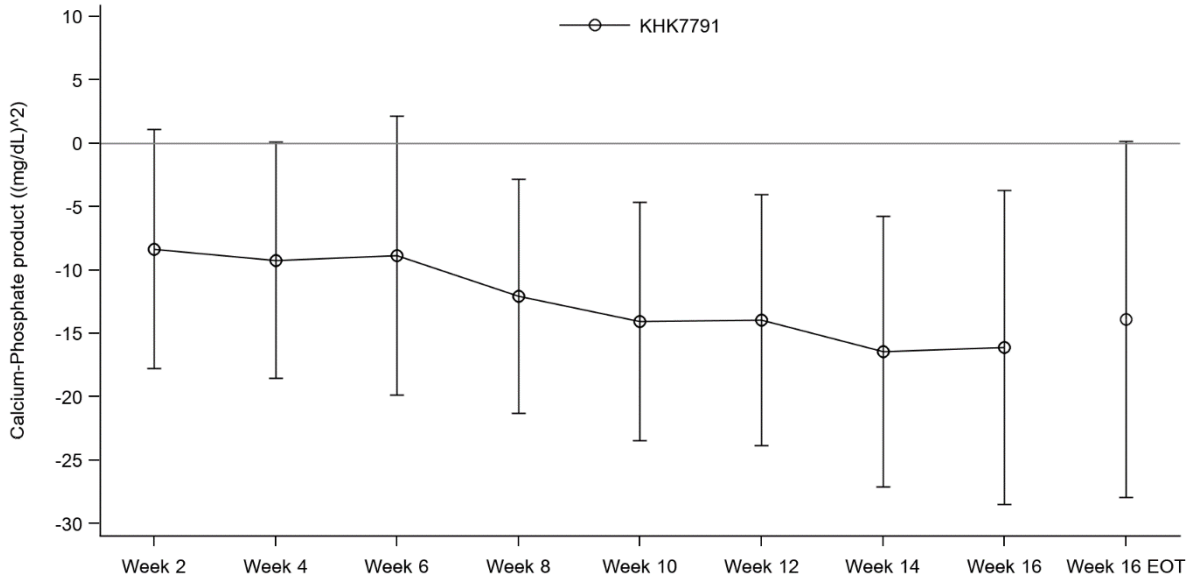


Figure 3.2.3.1.2-1 7791-006 試験での補正 Ca 濃度及び Ca×P 積のベースラインからの変化量の推移（平均値±標準偏差、mITT） (Continued)

b）Ca×P 積



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 14.2.1-2.3.2

3.2.3.1.3 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

1）第 III 相臨床試験：7791-005 試験（5.3.5.1-4）

7791-005 試験での補正 Ca 濃度及び Ca×P 積のベースラインからの変化量の推移を Figure 3.2.3.1.3-1 に示した。

治験薬投与開始後、プラセボ群の補正 Ca 濃度は Week 8 までベースライン値と同程度で推移した。KHK7791 群の補正 Ca 濃度は、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 の値と同程度であった。

ベースラインの補正 Ca 濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は、プラセボ群で 9.22±0.703 mg/dL、KHK7791 群で 9.03±0.665 mg/dL であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-2.4）。プラセボ群の補正 Ca 濃度のベースラインからの変化量は、Week 8 で 0.03±0.398 mg/dL、各被験者の最終評価時点で 0.02±0.391 mg/dL であった。KHK7791 群の補正 Ca 濃度のベースラインからの変化量は、Week 1 で 0.16±0.319 mg/dL、Week 8 で 0.16±0.431 mg/dL、各被験者の最終評価時点で 0.16±0.438 mg/dL であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-2.5）。

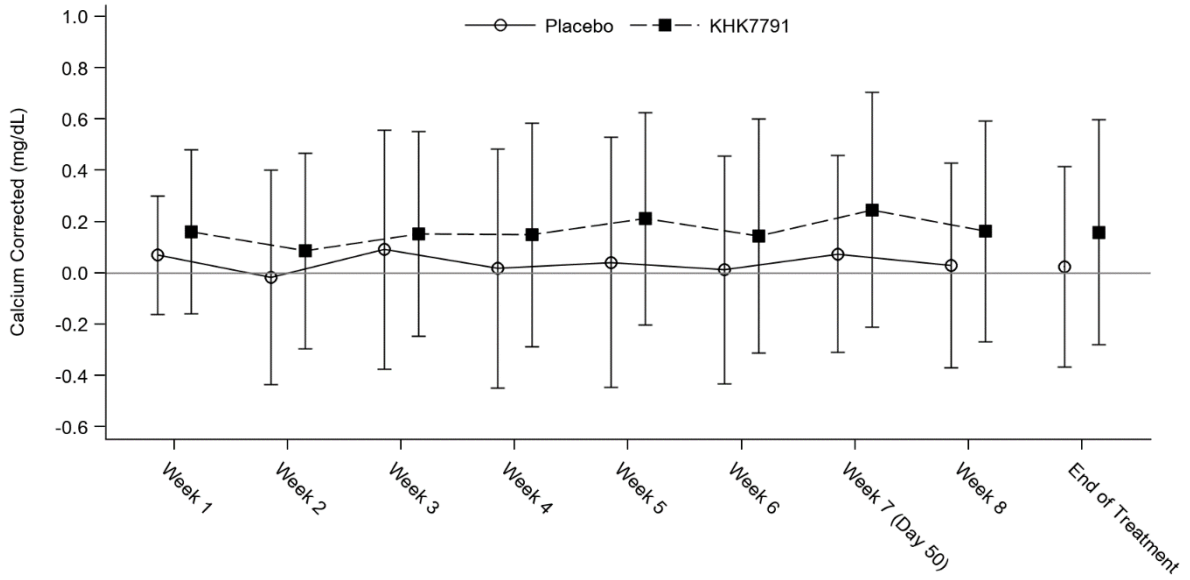
治験薬投与開始後、プラセボ群の Ca×P 積は、Week 2 にベースラインからわずかに低下し、その後は Week 8 まで Week 2 の値と同程度であった。KHK7791 群の Ca×P 積は、Week 1 にベースラインから大きく低下し、その後も Week 8 まで徐々に低下した。KHK7791 群の Ca×P 積は Week 1～8 の期間をとおして、プラセボ群よりも低値で推移した。

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

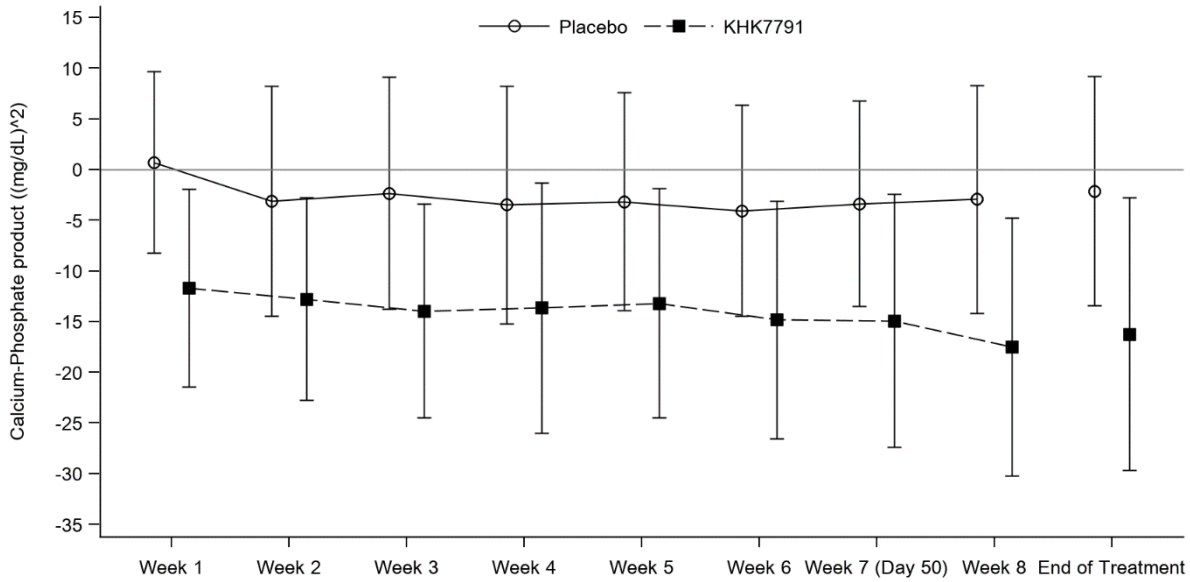
被験者の最終評価時点で−2.119±11.3162 (mg/dL)^2 であった。KHK7791 群の Ca×P 積のベースラインからの変化量は、Week 1 で−11.699±9.7414 (mg/dL)^2、Week 8 で−17.519±12.7143 (mg/dL)^2、各被験者の最終評価時点で−16.232±13.4546 (mg/dL)^2 であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-2.5）。

Figure 3.2.3.1.3-1　7791-005 試験での補正 Ca 濃度及び Ca×P 積のベースラインからの変化量の推移（平均値±標準偏差、mITT）

a）補正 Ca 濃度



b）Ca×P 積



The baseline value was the most recent non-missing value obtained prior to first administration of investigational product.
Source: 5.3.5.1-4 Figure 14.2.1-2.3.2

2）第 II 相臨床試験：7791-002 試験（5.3.5.1-2）

7791-002 試験では、プラセボ群、KHK7791 群ともに、補正 Ca 濃度は明らかな変動は示さなかった。

ベースラインの補正 Ca 濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は、プラセボ群で 9.25±0.65 mg/dL、KHK7791 群で 9.26±0.58 mg/dL であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1-2.4.1）。プラセボ群の補正 Ca 濃度のベースラインからの変化量は、Week 6 で 0.20±0.54 mg/dL、Week 6（LOCF）で 0.15±0.55 mg/dL、KHK7791 群の補正 Ca 濃度のベースラインからの変化量は、Week 6 で 0.16±0.41 mg/dL、Week 6（LOCF）で 0.21±0.44 mg/dL であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1-2.5.1）。

Ca×P 積は、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 と同程度であった。

ベースラインの Ca×P 積は、プラセボ群で 64.901±12.758 $(mg/dL)^2$、KHK7791 群で 62.567±8.080 $(mg/dL)^2$ であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1-2.4.1）。プラセボ群の Ca×P 積のベースラインからの変化量は、Week 6 で 0.039±10.939 $(mg/dL)^2$、Week 6（LOCF）で 1.275±12.143 $(mg/dL)^2$ 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 −19.926±6.845 $(mg/dL)^2$、Week 6 で −17.381±11.810 $(mg/dL)^2$、Week 6（LOCF）で −17.506±10.638 $(mg/dL)^2$ であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1-2.5.1）。

3.2.3.1.4 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

1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験（5.3.5.2-3）

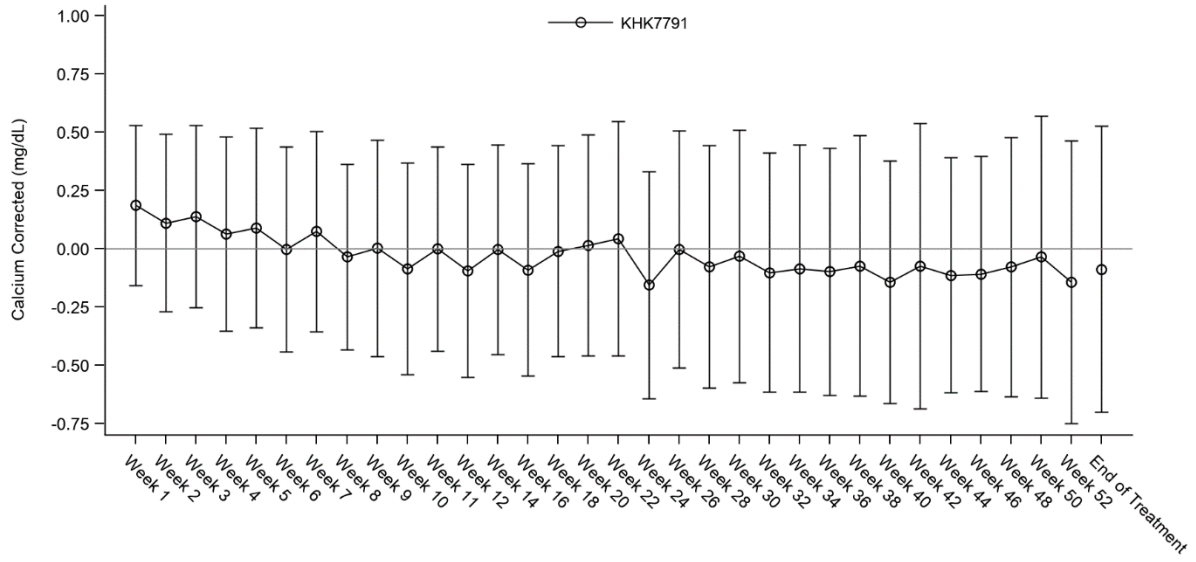
7791-007 試験での補正 Ca 濃度及び Ca×P 積のベースラインからの変化量の推移を Figure 3.2.3.1.4-1 に示した。

KHK7791 の投与開始後、補正 Ca 濃度にベースラインからの明らかな変化は認められなかった。ベースラインの補正 Ca 濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は 9.02±0.509 mg/dL、補正 Ca 濃度のベースラインからの変化量は、Week 1 で 0.19±0.343 mg/dL、Week 6 で 0.00±0.441 mg/dL、Week 26 で 0.00±0.509 mg/dL、Week 52 で−0.14±0.606 mg/dL であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-2.5）。

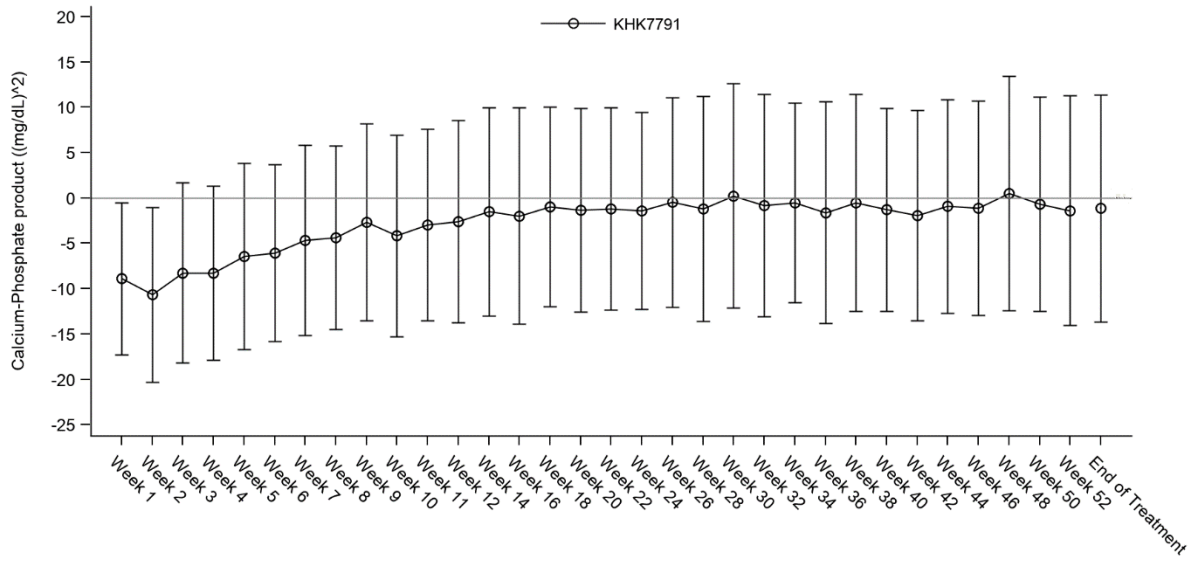
Ca×P 積は、血清リン濃度と同様に、KHK7791 投与開始後 Week 2 に低下し、その後は徐々にベースラインの値まで戻り、以降はベースライン値付近で推移した。ベースラインの Ca×P 積は 47.223±9.0059 $(mg/dL)^2$、Ca×P 積のベースラインからの変化量は、Week 2 で −10.661±9.6356 $(mg/dL)^2$、Week 26 で−0.491±11.5640 $(mg/dL)^2$、Week 52 で−1.390±12.6727 $(mg/dL)^2$ であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-2.5）。

Figure 3.2.3.1.4-1　7791-007 試験での補正 Ca 濃度及び Ca×P 積のベースラインからの変化量の推移（平均値±標準偏差、mITT）

a）補正 Ca 濃度



b）Ca×P 積



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 14.2.1-2.4.2

2）第 II 相臨床試験：7791-003 試験（5.3.5.2-1）

7791-003 試験では、投与開始後も補正 Ca 濃度の低下又は上昇傾向は認められなかった。ベースラインの補正 Ca 濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は 9.20±0.55 mg/dL であった。各時点の平均値は、9.15～9.58 mg/dL の範囲で推移した（5.3.5.2-1 Table 14.2.1-3.2）。

Ca×P 積は、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。ベースラインの Ca×P 積は、ベースラインで 47.632±7.738 $(mg/dL)^2$ で、Week 2 で 30.822±7.459 $(mg/dL)^2$ であった。Week 9 以降の平均値は 39.899～44.085 $(mg/dL)^2$ の範囲で推移した（5.3.5.2-1 Table 14.2.1-3.2）。

3.2.3.2 Intact PTH

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

1）第 III 相臨床試験：7791-004 試験（5.3.5.1-3）

7791-004 試験での intact PTH 濃度は、プラセボ群で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 群で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。

ベースラインの intact PTH 濃度（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で 226.1±141.01 pg/mL、KHK7791 群で 228.9±125.04 pg/mL であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-3.1）。プラセボ群の intact PTH 濃度のベースラインからの変化量の中央値（最小値, 最大値）は、Week 2 で−7.0 pg/mL（−148, 147 pg/mL）、Week 4 で−1.0 pg/mL（−395, 268 pg/mL）、Week 8 で−3.5 pg/mL（−97, 252 pg/mL）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-3.2）。ベースラインからの変化率の中央値（最小値, 最大値）は、Week 2 で−5.00%（−61.5%, 148.9%）、Week 4 で−0.90%（−55.6%, 570.2%）、Week 8 で−4.75%（−51.5%, 131.9%）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-3.3）。KHK7791 群の intact PTH 濃度のベースラインからの変化量の中央値（最小値, 最大値）は、Week 2 で−34.5 pg/mL（−260, 104 pg/mL）、Week 4 で−36.0 pg/mL（−209, 99 pg/mL）、Week 8 で−31.0 pg/mL（−257, 133 pg/mL）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-3.2）。ベースラインからの変化率の中央値（最小値, 最大値）は、Week 2 で−19.05%（−64.6%, 57.0%）、Week 4 で−16.90%（−70.1%, 68.1%）、Week 8 で−26.10%（−86.1%, 48.1%）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-3.3）。

2）第 II 相臨床試験：7791-001 試験（5.3.5.1-1）

7791-001 試験での intact PTH 濃度は、1st Washout 期中に、すべての群で上昇した。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。

3.2.3.2.2 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（5.3.5.2-2）

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

ベースラインの intact PTH 濃度（平均値±標準偏差）は、245.0±147.50 pg/mL であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-3.1）。intact PTH 濃度のベースラインからの変化量の中央値（最小値, 最大値）は、Week 8 で−37.0 pg/mL（−186, 188 pg/mL）、Week 16 で−56.5 pg/mL（−208, 91 pg/mL）であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-3.2）。ベースラインからの変化率の中央値（最小値, 最大値）は、Week 8 で−20.90%（−65.6%, 88.3%）、Week 16 で−29.60%（−83.6%, 38.9%）であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-3.3）。

3.2.3.2.3 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（5.3.5.1-4）

7791-005 試験での intact PTH 濃度は、プラセボ群で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 群では、Week 2 にベースラインから低下し、その後は Week 2 の値と同程度であった。

ベースラインの intact PTH 濃度（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で 191.0±120.58 pg/mL、KHK7791 群で 184.0±109.92 pg/mL であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-3.1）。プラセボ群の intact PTH 濃度のベースラインからの変化量の中央値（最小値, 最大値）は、Week 2 で−9.0 pg/mL（−119, 239 pg/mL）、Week 4 で−7.5 pg/mL（−199, 296 pg/mL）、Week 8 で−1.0 pg/mL（−132, 360 pg/mL）であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-3.2）。ベースラインからの変化率の中央値（最小値, 最大値）は、Week 2 で−7.50%（−43.4%, 179.6%）、Week 4 で−3.25%（−51.2%, 548.1%）、Week 8 で−0.75%（−63.2%, 666.7%）であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-3.3）。KHK7791 群の intact PTH 濃度のベースラインからの変化量の中央値（最小値, 最大値）は、Week 2 で−23.0 pg/mL（−188, 71 pg/mL）、Week 4 で−12.0 pg/mL（−182, 120 pg/mL）、Week 8 で−29.0 pg/mL（−185, 67 pg/mL）であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-3.2）。ベースラインからの変化率の中央値（最小値, 最大値）は、Week 2 で−13.30%（−67.3%, 116.4%）、Week 4 で−7.90%（−58.9%, 116.4%）、Week 8 で−17.70%（−63.9%, 200.0%）であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-3.3）。

2）第 II 相臨床試験：7791-002 試験（5.3.5.1-2）

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

3.2.3.2.4 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（5.3.5.2-3）

7791-007 試験では、KHK7791 投与開始後に intact PTH 濃度の顕著な変動は認められなかった。

ベースラインの intact PTH 濃度（平均値±標準偏差）は 147.4±87.37 pg/mL であった。intact PTH 濃度のベースラインからの変化量の中央値（最小値,最大値）は Week 2 で−16.0 pg/mL（−196, 101 pg/mL）、Week 24 で 11.0 pg/mL（−289, 371 pg/mL）、Week 52 で 15.5 pg/mL（−294, 447 pg/mL）であった。ベースラインからの変化率の中央値（最小値, 最大値）は Week 2 で−12.10%（−76.2%, 125.0%）、Week 24 で 10.15%（−90.8%, 598.4%）、Week 52 で 12.60%（−95.3%, 966.7%）であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-3.1）。

2）第 II 相臨床試験：7791-003 試験（5.3.5.2-1）

7791-003 試験では、KHK7791 の投与前後で intact PTH 濃度の明らかな変化は認められなかった。

3.2.3.3 intact FGF23 及び c-terminal FGF23

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

1）第 III 相臨床試験：7791-004 試験（5.3.5.1-3）

7791-004 試験では intact FGF23 濃度及び c-terminal FGF23 濃度はいずれも、治験薬投与開始後に、プラセボ群では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。

ベースラインの intact FGF23 濃度（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で 12084.42±15663.063 pg/mL、KHK7791 群で 12175.09±15264.680 pg/mL であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-3.1）。Week 8 でのベースラインからの変化量の中央値（最小値, 最大値）は、プラセボ群で 1025.00 pg/mL（−7500.0, 20100.0 pg/mL）、KHK7791 群で−1542.00 pg/mL（−23690.0, 20600.0 pg/mL）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-3.2）。Week 8 でのベースラインからの変化率の中央値（最小値, 最大値）は、プラセボ群で 11.70%（−59.8%, 705.4%）、KHK7791 群で−43.20%（−84.4%, 120.5%）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-3.3）。

ベースラインの c-terminal FGF23 濃度（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で 9613.46±10684.116 RU/mL、KHK7791 群で 9810.84±11947.236 RU/mL であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-3.1）。Week 8 でのベースラインからの変化量の中央値（最小値, 最大値）は、プラセボ群で 675.00 RU/mL（−9900.0, 26400.0 RU/mL）、KHK7791 群で−1020.00 RU/mL（−14200.0, 13400.0 RU/mL）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-3.2）。Week 8 でのベースラインからの変化率の中央値（最小値, 最大値）は、プラセボ群で 16.50%（−55.7%, 270.1%）、KHK7791 群で−30.50%（−77.6%, 169.5%）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-3.3）。

2）第 II 相臨床試験：7791-001 試験（5.3.5.1-1）

7791-001 試験では、intact FGF23 濃度及び c-terminal FGF23 濃度のいずれも、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、各 KHK7791 投与群では、ベースラインから低下した。

2nd Washout 期では、intact FGF23 濃度及び c-terminal FGF23 濃度のいずれも、プラセボ群では Week 6 の値に比べて変動しなかったが、各 KHK7791 投与群では Week 6 の値に比べて増加する傾向が認められた。

3.2.3.3.2 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（5.3.5.2-2）

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に比べて低下した。

ベースラインの intact FGF23 濃度（平均値±標準偏差）は 14163.08±15318.002 pg/mL であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-3.1）。intact FGF23 濃度のベースラインからの変化量の中央値（最小値, 最大値）は、Week 8 で−1862.00 pg/mL（−73870.0, 13000.0 pg/mL）、Week 16 で−2223.00 pg/mL（−76700.0, 2710.0 pg/mL）であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-3.2）。ベースラインからの変化率の中央値（最小値, 最大値）は、Week 8 で−20.80%（−92.3%, 76.2%）、Week 16 で−40.75%（−95.9%, 200.0%）であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-3.3）。

ベースラインの c-terminal FGF23 濃度（平均値±標準偏差）は、10918.46±12625.305 RU/mL であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-3.1）。c-terminal FGF23 濃度のベースラインからの変化量の中央値（最小値, 最大値）は、Week 8 で−1050.00 RU/mL（−58850.0, 16200.0 RU/mL）、Week 16 で−2065.00 RU/mL（−60090.0, 7600.0 RU/mL）であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-3.2）。ベースラインからの変化率の中央値（最小値, 最大値）は、Week 8 で−24.40%（−93.3%, 89.8%）、Week 16 で−38.75%（−95.2%, 48.1%）であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-3.3）。

3.2.3.3.3 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（5.3.5.1-4）

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

ベースラインの intact FGF23 濃度（平均値±標準偏差）は、プラセボ群が 19003.07±18149.151 pg/mL、KHK7791 群が 16059.25±19386.269 pg/mL であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-3.1）。Week 8 での intact FGF23 濃度のベースラインからの変化量の中央値（最小値, 最大値）は、プラセボ群で−88.50 pg/mL（−40100.0, 21300.0 pg/mL）、KHK7791 群で−2690.00 pg/mL（−44600.0, 10500.0 pg/mL）であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-3.2）。Week 8 でのベースラインからの変化率の中央値（最小値, 最大値）は、プラセボ群で−1.90%（−88.2%, 195.4%）、KHK7791 群で−55.80%（−92.0%, 65.6%）であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-3.3）。

ベースラインの c-terminal FGF23 濃度（平均値±標準偏差）は、プラセボ群が 15421.88±18201.030 RU/mL、KHK7791 群が 13564.11±19810.447 RU/mL であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-3.1）。Week 8 での c-terminal FGF23 濃度のベースラインからの変化量の中央値（最小値, 最大値）は、プラセボ群で−60.00 RU/mL（−61500.0, 17510.0 RU/mL）、KHK7791 群で−2610.00 RU/mL（−66800.0, 8110.0 RU/mL）であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-3.2）。Week 8 でのベースラインからの変化率の中央値（最小値, 最大値）は、プラセボ群で−3.30%（−77.2%, 188.5%）、KHK7791 群で−46.80%（−87.3%, 82.8%）であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-3.3）。

2）第 II 相臨床試験：7791-002 試験（5.3.5.1-2）

7791-002 試験では、intact FGF23 濃度及び c-terminal FGF23 濃度のいずれも、プラセボ群ではベースラインと同程度であったが、KHK7791 群では低下する傾向が認められた。

3.2.3.3.4 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（5.3.5.2-3）

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。

ベースラインの intact FGF23 濃度（平均値±標準偏差）は 5218.28±7344.017 pg/mL であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-3.1）。intact FGF23 濃度のベースラインからの変化量の中央値（最小値, 最大値）は、Week 8 で−444.00 pg/mL（−26700.0, 12450.0 pg/mL）、Week 24 で−142.00 pg/mL（−26860.0, 35000.0 pg/mL）、Week 52 で−571.70 pg/mL（−26200.0, 28200.0 pg/mL）であった。

ベースラインからの変化率の中央値（最小値, 最大値）は Week 8 で−34.70%（−90.2%, 711.4%）、Week 24 で−13.35%（−90.9%, 785.0%）、Week 52 で−47.35%（−96.1%, 1168.7%）であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-3.1）。

ベースラインの c-terminal FGF23 濃度（平均値±標準偏差）は 4899.46±6077.657 RU/mL であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-3.1）。c-terminal FGF23 濃度のベースラインからの変化量の中央値（最小値, 最大値）は Week 8 で−408.00 RU/mL（−17000.0, 6460.0 RU/mL）、Week 24 で−303.50 RU/mL（−19770.0, 18100.0 RU/mL）、Week 52 で−226.50 RU/mL（−17950.0, 46400.0 RU/mL）であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-3.1）。ベースラインからの変化率の中央値（最初値, 最大値）は、Week 8 で−23.50%（−83.7%, 453.2%）、Week 24 で−17.70%（−83.8%, 186.0%）、Week 52 で−19.55%（−88.4%, 968.1%）であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-3.1）。

2）第 II 相臨床試験：7791-003 試験（5.3.5.2-1）

7791-003 試験では、intact FGF23 濃度は KHK7791 投与開始後に低下した。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。

3.2.3.4　骨代謝マーカー

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が、7791-005 試験では BAP 及び TRACP-5b のわずかな上昇並びに OC のわずかな低下、7791-006 試験では BAP 及び TRACP-5b のわずかな上昇、7791-007 試験では BAP、TRACP-5b、OC、P1NP のわずかな上昇が認められた。

3.3　部分集団における結果の比較

3.3.1　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

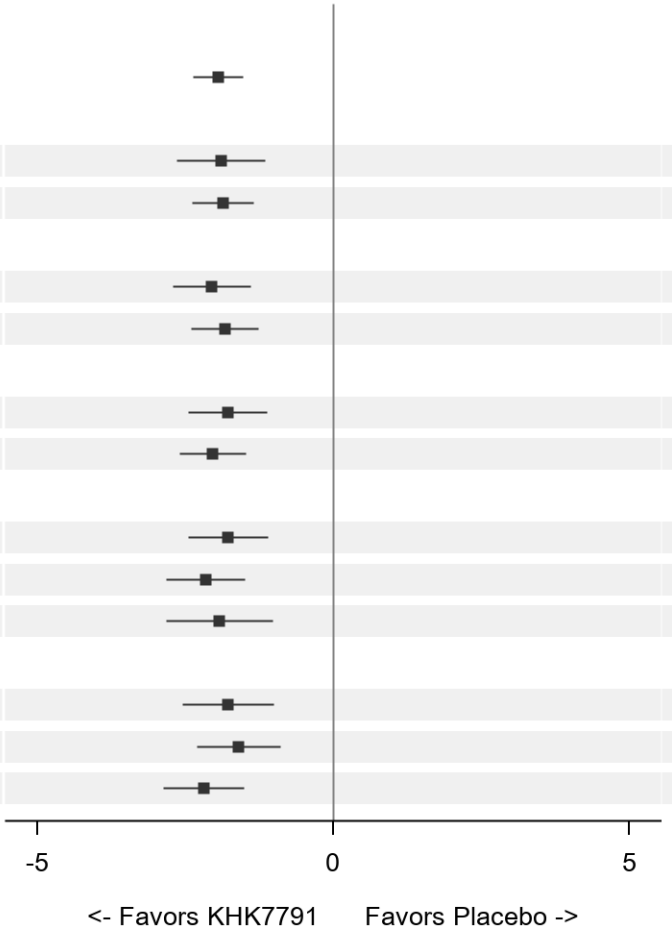
第 III 相臨床試験の 7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験の主要評価項目である Week 8 の血清リン濃度のベースラインからの変化量につ　て、人口統計学的及び他の基準値の特性に基づく部分集団解析を実施した。

7791-004 試験での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の結果を Figure 3.3.1-1 に、7791-005 試験での部分集団解析の結果を Figure 3.3.1-2 に、7791-006 試験での部分集団解析の結果を Figure 3.3.1-3 にそれぞれ forest plot として示した。

いずれの試験でも、検討した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。

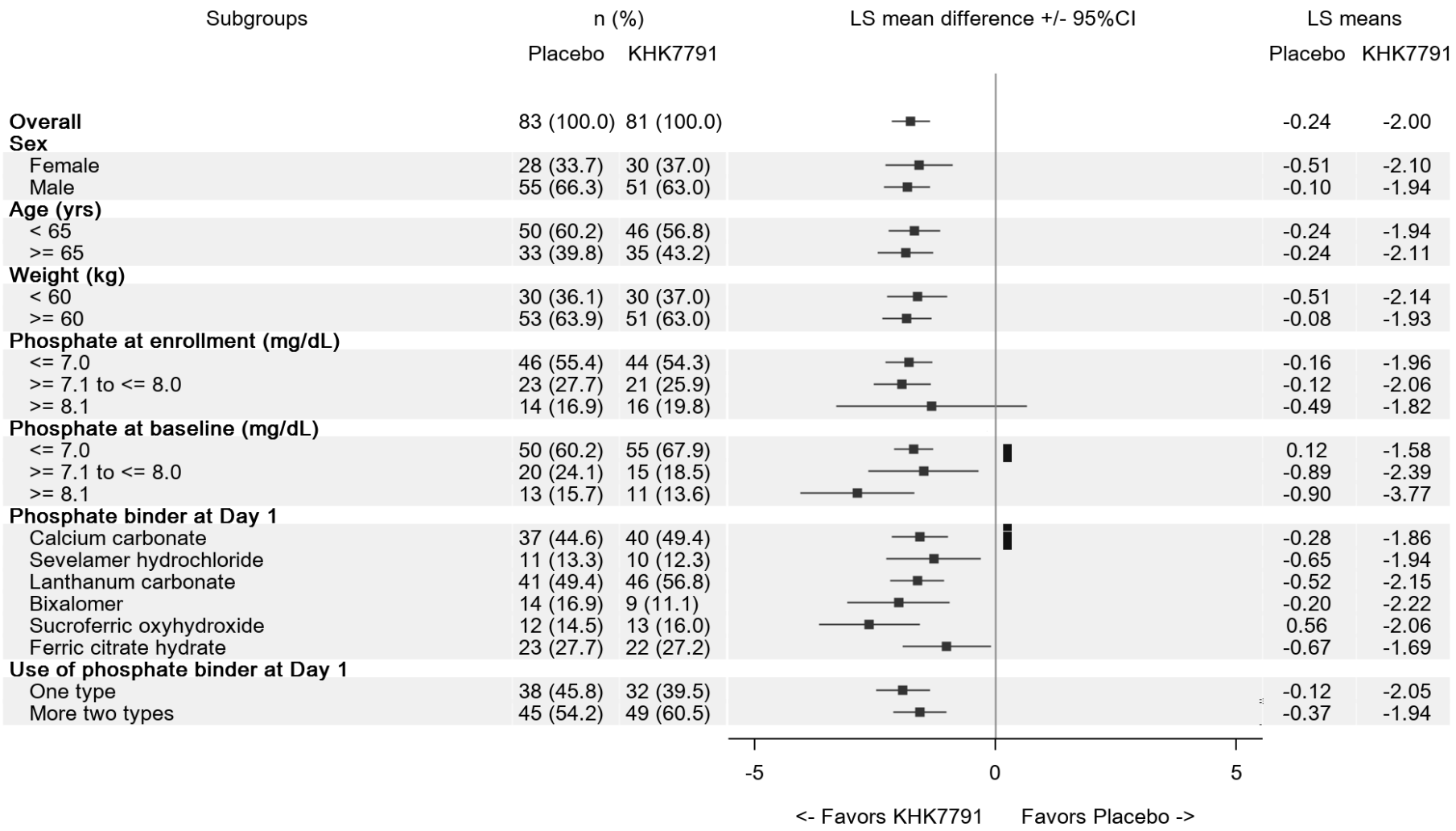
Figure 3.3.1-1　7791-004 試験での Week 8 の血清リン濃度のベースラインからの変化量の forest plot（mITT）

Subgroups	n (%) Placebo	n (%) KHK7791	LS means Placebo	LS means KHK7791
Overall	76 (100.0)	81 (100.0)	0.05	-1.89
Sex				
Female	25 (32.9)	28 (34.6)	0.13	-1.76
Male	51 (67.1)	53 (65.4)	-0.05	-1.92
Age (yrs)				
< 65	31 (40.8)	36 (44.4)	-0.02	-2.07
>= 65	45 (59.2)	45 (55.6)	0.08	-1.75
Weight (kg)				
< 60	38 (50.0)	35 (43.2)	0.19	-1.61
>= 60	38 (50.0)	46 (56.8)	-0.07	-2.11
Phosphate at enrollment (mg/dL)				
<= 7.0	30 (39.5)	31 (38.3)	0.33	-1.45
>= 7.1 to <= 8.0	30 (39.5)	29 (35.8)	0.05	-2.11
>= 8.1	16 (21.1)	21 (25.9)	-0.59	-2.51
Phosphate at baseline (mg/dL)				
<= 7.0	33 (43.4)	24 (29.6)	0.73	-1.05
>= 7.1 to <= 8.0	15 (19.7)	24 (29.6)	-0.44	-2.04
>= 8.1	28 (36.8)	33 (40.7)	-0.50	-2.69



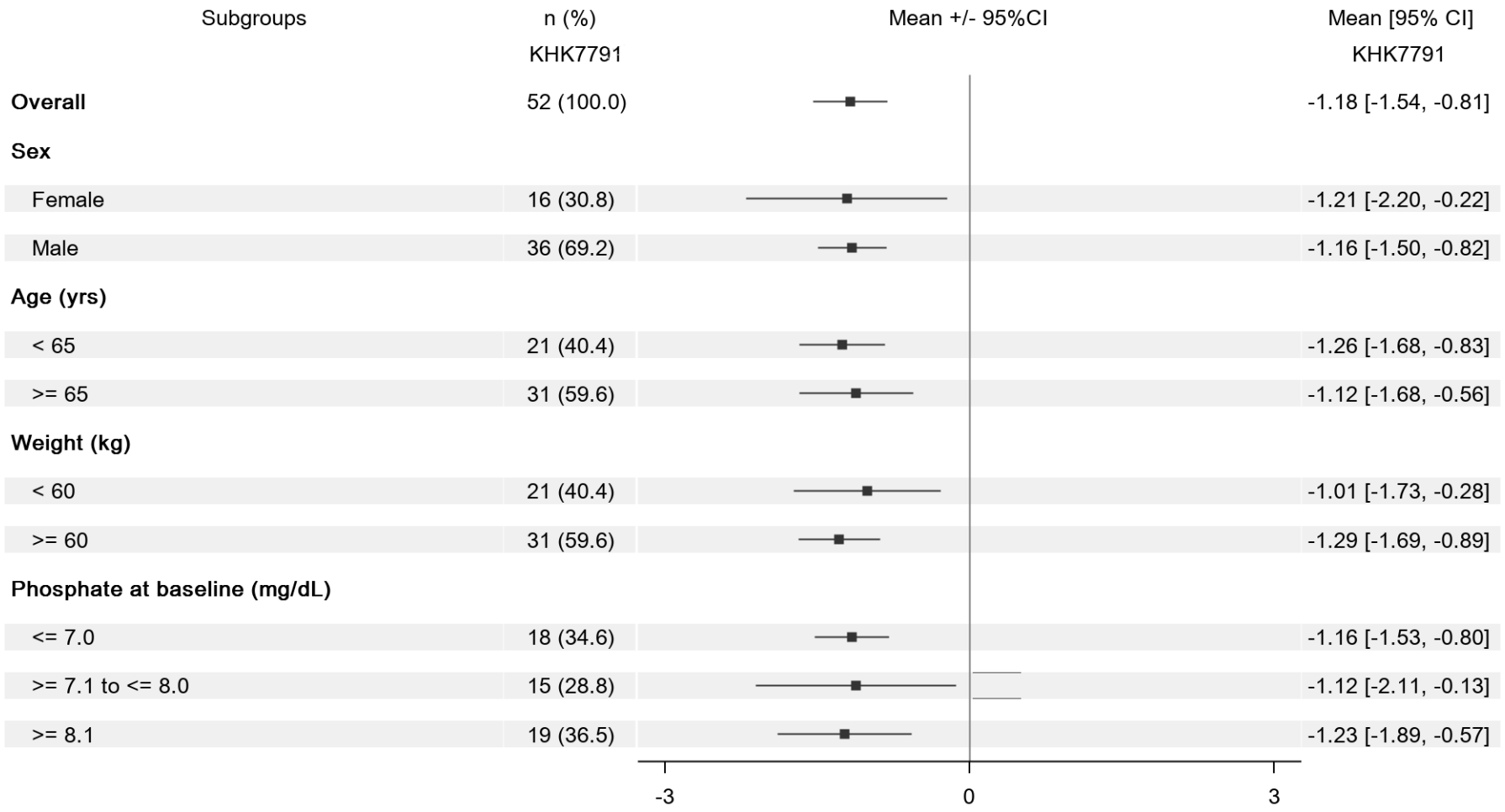
CI=Confidence interval, LS=Least square.
Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.2.1-1.1

Figure 3.3.1-2　7791-005 試験での Week8 の血清リン濃度のベースラインからの変化量の forest plot（mITT）



CI=Confidence interval, LS=Least square.
Source: 5.3.5.1-4 Figure 14.2.1-1.1

Figure 3.3.1-3　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の forest plot（LOCF、mITT）



CI=Confidence interval.
Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.1-1.1

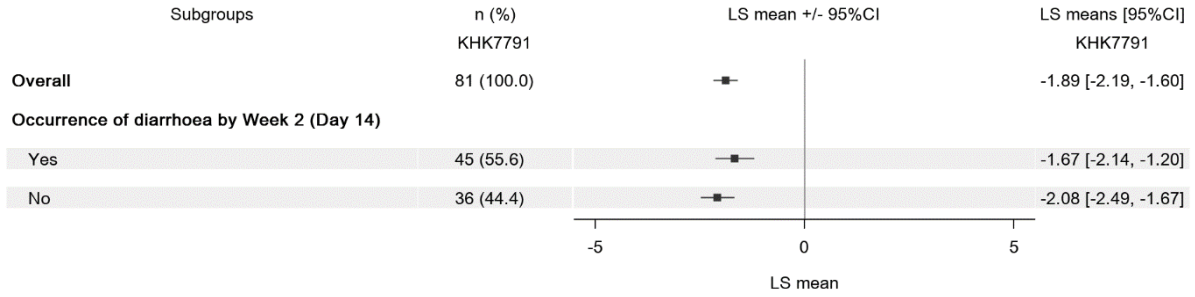
3.3.2 「下痢」発現有無別の部分集団解析

第 III 相臨床試験の 7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験で、mITT の KHK7791 群を対象に、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、Week 2（Day 14）までの有害事象「下痢」発現有無別の部分集団解析を実施した。

7791-004 試験での有害事象「下痢」発現有無別の部分集団解析の結果を Figure 3.3.2-1 に、7791-005 試験での部分集団解析の結果を Figure 3.3.2-2 に、7791-006 試験での部分集団解析の結果を Figure 3.3.2-3 にそれぞれ forest plot として示した。

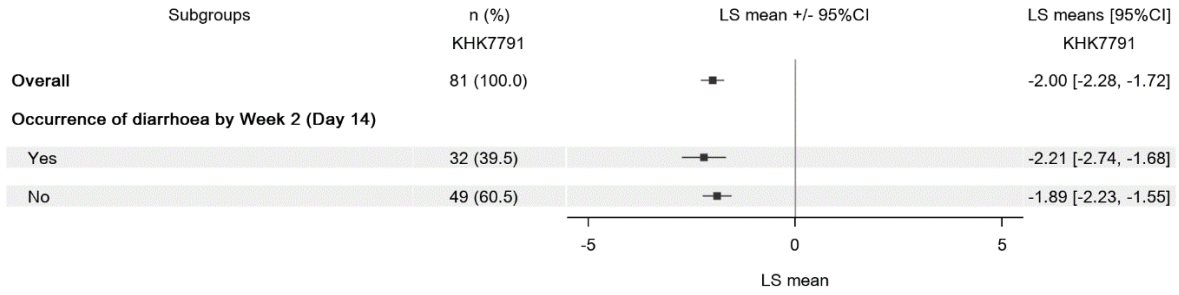
いずれの試験でも Week 2（Day 14）までの有害事象「下痢」発現の有無にかかわらず、Week 8 の血清リン濃度のベースラインからの変化量は mITT 全体と同程度であった。

Figure 3.3.2-1 7791-004 試験での「下痢」発現有無別の Week 8 の血清リン濃度のベースラインからの変化量（mITT）



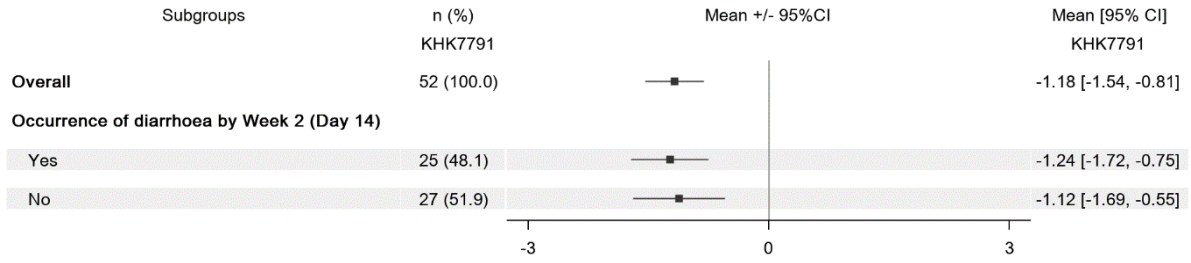
CI=Confidence interval, LS=Least square.
Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.2.1-1.2

Figure 3.3.2-2 7791-005 試験での「下痢」発現有無別の Week 8 の血清リン濃度のベースラインからの変化量（mITT）



CI=Confidence interval, LS=Least square.
Source: 5.3.5.1-4 Figure 14.2.1-1.4

Figure 3.3.2-3　7791-006 試験での「下痢」発現有無別の Week 8 の血清リン濃度のベースラインからの変化量（LOCF、mITT）



CI=Confidence interval.
Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.1-1.2

4 臨床推奨用法及び用量に関する臨床情報の解析

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。

4.1 開始用量

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（D5611C00003 試験：5.3.4.1-1）の結果を参考に設定した。D5611C00003 試験で健康成人に KHK7791 15 mg を 1 日 2 回投与したときの糞便中ナトリウム排泄量濃度は、食後又は空腹時投与と比較して、食直前投与時に有意に高く、食後投与と空腹後投与との比較では糞便中ナトリウム排泄量に有意な差は認められなかった。また、糞便中リン排泄量は、空腹時投与と比較して、食直前投与時に有意に高く、食直前投与と食後投与及び食後投与と空腹時との比較では、有意な差は認められなかった。更に、尿中リン排泄量は、空腹時投与と比較して、食直前又は食後投与時に有意に低く、食直前投与と食後投与の比較では、有意な差は認められなかった。以上より、KHK7791 の用法は、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（2.7.4 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 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。

4.2 透析方法

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 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。

4.3 部分集団での結果の比較

第 III 相臨床試験の 7791-004 試験、7791-006 試験、7791-005 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（3.3.1 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 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 効果の持続、耐薬性

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。

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り替えが進み、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。

6 付録

図表は本文の適切な箇所に記載した。