KHK7791

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.4　臨床的安全性

協和キリン株式会社

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
APD	Automated peritoneal dialysis（自動腹膜透析）
BMI	Body mass index
BSFS	Bristol stool form scale（ブリストル便性状スケール）
CAPD	Continuous ambulatory peritoneal dialysis（連続携行式腹膜透析）
CYP	Cytochrome P450（チトクローム P450）
GCP	Good Clinical Practice（医薬品の臨床試験の実施の基準）
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
LLT	Lowest Level Terms（MedDRA における下層語）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
mITT	Modified intent to treat
OATP	Organic anion transporting polypeptide（有機アニオン輸送ポリペプチド）
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）
PT	Preferred Terms（MedDRA における基本語）
PTH	Parathyroid hormone（副甲状腺ホルモン）
SMQ	Standard MedDRA Queries（MedDRA 標準検索式）
SOC	System Organ Class（MedDRA における器官別大分類）
TEAE	Treatment-emergent adverse event（治験薬投与後に生じた有害事象）

用語の定義

用語	定義
Kt/V urea	標準化透析量
nPCR	標準化タンパク異化率
M1	血漿中主代謝物 M1、化合物名 AZ13792925
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
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
治験責任医師等	治験責任医師又は治験分担医師
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。

用語	定義
	• 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。
被験薬	治験の対象とされる薬物
ベースライン	Day 1 の検査値をベースラインとした。 7791-006 試験では、投与開始前直近の検査値をベースラインとした。

目次

略号及び用語の定義一覧 2
2.7.4 臨床的安全性 12
1 医薬品の曝露 12
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 12
1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 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 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 16
1.1.1.3 血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した試験 17
1.1.1.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 18
1.1.1.5 安全性参考試験 18
1.1.2 安全性情報の収集及び解析 22
1.1.2.1 安全性情報の収集 22
1.1.2.2 安全性情報の解析 24
1.1.3 リスク評価 25
1.2 全般的な曝露状況 26
1.2.1 被験者の内訳 26
1.2.1.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 26
1.2.1.2 リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した試験 28
1.2.1.3 血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した試験 29
1.2.1.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 31
1.2.1.5 安全性参考試験 32
1.2.2 曝露状況 38
1.2.2.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 38
1.2.2.2 リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した試験 39
1.2.2.3 血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した試験 40
1.2.2.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 41
1.2.2.5 安全性参考試験 42
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 43
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 43
1.3.2 リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した試験 48
1.3.3 血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した試験 53

1.3.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 58
1.3.5 安全性参考試験 60

2 有害事象 73
2.1 有害事象の解析 73
2.1.1 比較的よく見られる有害事象 73
2.1.1.1 比較的よく見られる有害事象の表示 73
2.1.1.2 比較的よく見られる有害事象の分析 85
2.1.2 死亡 121
2.1.2.1 安全性評価試験 121
2.1.2.2 安全性参考試験 121
2.1.3 その他の重篤な有害事象 121
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 121
2.1.3.2 リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した試験 122
2.1.3.3 血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した試験 122
2.1.3.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 123
2.1.3.5 安全性参考試験 123
2.1.4 他の重要な有害事象 125
2.1.4.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 125
2.1.4.2 リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した試験 125
2.1.4.3 血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した試験 126
2.1.4.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 127
2.1.4.5 安全性参考試験 127
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 128
2.1.5.1 有害事象及び副作用の器官別大分類別発現状況 128
2.1.5.2 注目すべき有害事象 135
2.2 個別有害事象の文章による説明 143

3 臨床検査値の評価 144
3.1 臨床検査値関連事象の発現状況 144
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 144
3.1.2 リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した試験 144
3.1.3 血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した試験 144
3.1.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 145
3.2 臨床検査値の変動 145

4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 146
4.1 バイタルサイン関連事象の発現状況 146

4.1.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 146
4.1.2 リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した試験 146
4.1.3 血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した試験 146
4.1.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 147
4.2 バイタルサインの変動 147
4.3 心電図の評価 147
4.3.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 147
4.3.2 リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した試験 147
4.3.3 血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した試験 148
4.3.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 149
4.4 排便状況の評価 149
4.4.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 149
4.4.2 リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した試験 151
4.4.3 血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した試験 152
4.4.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験 153
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 154
5.1 内因性要因 154
5.1.1 性別 154
5.1.2 年齢 154
5.1.3 体重 154
5.2 外因性要因 155
5.2.1 リン吸着薬の併用 155
5.2.2 透析方法 155
5.3 薬物相互作用 156
5.4 妊娠及び授乳時の使用 157
5.5 過量投与 157
5.6 薬物乱用 157
5.7 離脱症状及び反跳現象 157
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 157
6 市販後データ 159
7 付録 160

表

Table 1.1-1 KHK7791 の安全性評価に用いた試験の概略 13
Table 1.2.1.1-1 被験者の内訳（7791-004 試験） 26
Table 1.2.1.1-2 被験者の内訳（7791-001 試験） 27
Table 1.2.1.2-1 被験者の内訳（7791-005 試験） 28
Table 1.2.1.2-2 被験者の内訳（7791-002 試験） 29
Table 1.2.1.3-1 被験者の内訳（7791-007 試験） 30
Table 1.2.1.3-2 被験者の内訳（7791-003 試験） 31
Table 1.2.1.4-1 被験者の内訳（7791-006 試験） 32
Table 1.2.1.5-1 投与期中の被験者の内訳（TEN-02-201 試験） 33
Table 1.2.1.5-2 プラセボ対照期中の被験者の内訳（TEN-02-201 試験） 34
Table 1.2.1.5-3 被験者の内訳（TEN-02-202 試験） 34
Table 1.2.1.5-4 被験者の内訳（投与期、TEN-02-301 試験） 36
Table 1.2.1.5-5 被験者の内訳（ランダム化休薬期、TEN-02-301 試験） 37
Table 1.2.1.5-6 被験者の内訳（安全性延長投与期、TEN-02-301 試験） 38
Table 1.2.2.1-1 7791-004 試験での投与状況の要約（安全性解析対象集団） 38
Table 1.2.2.1-2 7791-001 試験での投与状況の要約（安全性解析対象集団） 39
Table 1.2.2.2-1 7791-005 試験での投与状況の要約（安全性解析対象集団） 40
Table 1.2.2.2-2 7791-002 試験での投与状況の要約（安全性解析対象集団） 40
Table 1.2.2.3-1 7791-007 試験での投与状況の要約（安全性解析対象集団） 41
Table 1.2.2.3-2 7791-003 試験での投与状況の要約（mITT） 41
Table 1.2.2.4-1 7791-006 試験での投与状況の要約（安全性解析対象集団） 42
Table 1.3.1-1 7791-004 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団） 44
Table 1.3.1-2 7791-001 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団） 47
Table 1.3.2-1 7791-005 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団） 49
Table 1.3.2-2 7791-002 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団） 52
Table 1.3.3-1 7791-007 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団） 54
Table 1.3.3-2 7791-003 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（mITT） 57
Table 1.3.4-1 7791-006 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団） 58
Table 1.3.5-1 TEN-02-201 試験の投与期での人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団） 61
Table 1.3.5-2 TEN-02-202 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団） 63
Table 1.3.5-3 TEN-02-301 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（投与期、安全性解析対象集団） 66

Table 1.3.5-4 TEN-02-301 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（ランダム化休薬期、安全性解析対象集団） 68
Table 1.3.5-5 TEN-02-301 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（安全性延長投与期、安全性解析対象集団） 71
Table 2.1.1.1.1-1 7791-004 試験での比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 73
Table 2.1.1.1.1-2 7791-004 試験での比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団） 74
Table 2.1.1.1.1-3 7791-001 試験の治験全体での比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 75
Table 2.1.1.1.1-4 7791-001 試験の治験全体での比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団） 76
Table 2.1.1.1.2-1 7791-005 試験での比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 77
Table 2.1.1.1.2-2 7791-005 試験での比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団） 78
Table 2.1.1.1.2-3 7791-002 試験での比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 78
Table 2.1.1.1.2-4 7791-002 試験での比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団） 79
Table 2.1.1.1.3-1 7791-007 試験での比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 79
Table 2.1.1.1.3-2 7791-007 試験での比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団） 81
Table 2.1.1.1.3-3 7791-003 試験での比較的よく見られる有害事象の発現状況（mITT） 81
Table 2.1.1.1.3-4 7791-003 試験での比較的よく見られる副作用の発現状況（mITT） 82
Table 2.1.1.1.4-1 7791-006 試験での比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 82
Table 2.1.1.1.4-2 7791-006 試験での比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団） 83
Table 2.1.1.2.2.1.1-1 7791-004 試験での性別の比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 89
Table 2.1.1.2.2.1.1-2 7791-004 試験での性別の比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団） 90
Table 2.1.1.2.2.1.2-1 7791-005 試験での性別の比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 91
Table 2.1.1.2.2.1.2-2 7791-005 試験での性別の比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団） 92
Table 2.1.1.2.2.1.3-1 7791-007 試験での性別の比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 93
Table 2.1.1.2.2.1.3-2 7791-007 試験での性別の比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団） 94

Table 2.1.1.2.2.1.4-1 7791-006 試験での性別の比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 95
Table 2.1.1.2.2.1.4-2 7791-006 試験での性別の比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団） 95
Table 2.1.1.2.2.2.1-1 7791-004 試験での年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 96
Table 2.1.1.2.2.2.1-2 7791-004 試験での年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団） 97
Table 2.1.1.2.2.2.2-1 7791-005 試験での年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 98
Table 2.1.1.2.2.2.2-2 7791-005 試験での年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団） 99
Table 2.1.1.2.2.2.3-1 7791-007 試験での年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 100
Table 2.1.1.2.2.2.3-2 7791-007 試験での年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団） 101
Table 2.1.1.2.2.2.4-1 7791-006 試験での年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 102
Table 2.1.1.2.2.2.4-2 7791-006 試験での年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団） 102
Table 2.1.1.2.2.3.1-1 7791-004 試験での体重別（60 kg 未満、60 kg 以上）の比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 103
Table 2.1.1.2.2.3.1-2 7791-004 試験での体重別（60 kg 未満、60 kg 以上）の比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団） 104
Table 2.1.1.2.2.3.2-1 7791-005 試験での体重別（60 kg 未満、60 kg 以上）の比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 105
Table 2.1.1.2.2.3.2-2 7791-005 試験での体重別（60 kg 未満、60 kg 以上）の比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団） 106
Table 2.1.1.2.2.3.3-1 7791-007 試験での体重別（60 kg 未満、60 kg 以上）の比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 107
Table 2.1.1.2.2.3.3-2 7791-007 試験での体重別（60 kg 未満、60 kg 以上）の比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団） 108
Table 2.1.1.2.2.3.4-1 7791-006 試験での体重別（60 kg 未満、60 kg 以上）の比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 109
Table 2.1.1.2.2.3.4-2 7791-006 試験での体重別（60 kg 未満、60 kg 以上）の比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団） 109
Table 2.1.1.2.2.4.1-1 7791-005 試験での Day 1 のリン吸着薬の種類別の比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 112
Table 2.1.1.2.2.4.1-2 7791-005 試験での Day 1 のリン吸着薬の種類別の比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団） 114
Table 2.1.1.2.2.4.2-1 7791-007 試験での Day 1 のリン吸着薬の種類別の比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 117

Table 2.1.1.2.2.4.2-2 7791-007 試験での Day 1 のリン吸着薬の種類別の比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団） 120
Table 2.1.5.1.1-1 7791-004 試験での有害事象の SOC 別発現状況（安全性解析対象集団） 129
Table 2.1.5.1.1-2 7791-001 試験での有害事象の SOC 別発現状況（安全性解析対象集団） 130
Table 2.1.5.1.2-1 7791-005 試験での有害事象の SOC 別発現状況（安全性解析対象集団） 132
Table 2.1.5.1.3-1 7791-007 試験での有害事象の SOC 別発現状況（安全性解析対象集団） 133
Table 2.1.5.1.4-1 7791-006 試験での有害事象の SOC 別発現状況（安全性解析対象集団） 134

図

Figure 2.1.5.2.1.2.1-1 7791-004 試験での投与量及び初回発現時期別の「下痢」の有害事象発現状況（KHK7791 群、安全性解析対象集団） 137
Figure 2.1.5.2.1.2.1-2 7791-004 試験での投与量及び初回発現時期別の「下痢」の副作用発現状況（KHK7791 群、安全性解析対象集団） 137
Figure 2.1.5.2.1.2.2-1 7791-005 試験での投与量及び初回発現時期別の「下痢」の有害事象発現状況（KHK7791 群、安全性解析対象集団） 138
Figure 2.1.5.2.1.2.2-2 7791-005 試験での投与量及び初回発現時期別の「下痢」の副作用発現状況（KHK7791 群、安全性解析対象集団） 139
Figure 2.1.5.2.1.2.3-1 7791-007 試験での投与量及び初回発現時期別の「下痢」の有害事象発現状況（安全性解析対象集団） 140
Figure 2.1.5.2.1.2.3-2 7791-007 試験での投与量及び初回発現時期別の「下痢」の副作用発現状況（安全性解析対象集団） 141
Figure 2.1.5.2.1.2.4-1 7791-006 試験での投与量及び初回発現時期別の「下痢」の有害事象発現状況（安全性解析対象集団） 142
Figure 2.1.5.2.1.2.4-2 7791-006 試験での投与量及び初回発現時期別の「下痢」の副作用発現状況（安全性解析対象集団） 143

2.7.4 臨床的安全性

1 医薬品の曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

KHK7791 の安全性評価に用いた試験の概略を Table 1.1-1 に示した。KHK7791 の安全性は、血液透析施行中の高リン血症患者を対象として実施した臨床試験 6 試験及び腹膜透析施行中の高リン血症患者を対象として実施した臨床試験 1 試験の計 7 試験をもとに評価した。また、海外で実施された末期腎不全患者を対象とした臨床試験 3 試験を KHK7791 の安全性評価の参考とした。

安全性の評価資料とした 7 試験は、血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした第 III 相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 7791-004 試験、血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした第 III 相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 7791-005 試験、血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした第 III 相リン吸着薬切替え長期投与試験である 7791-007 試験、腹膜透析施行中の高リン血症患者を対象とした第 III 相非盲検単群一般臨床試験である 7791-006 試験、血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした第 II 相二重盲検ランダム化プラセボ対照用量設定試験である 7791-001 試験、血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした第 II 相二重盲検ランダム化プラセボ対照リン吸着薬併用試験である 7791-002 試験、血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした第 II 相非盲検リン吸着薬切替え試験である 7791-003 試験である。また、安全性の参考資料とした 3 試験は、Ardelyx 社が実施した、血液透析施行中の末期腎不全患者を対象とした第 III 相二重盲検ランダム化投与及びプラセボ対照ランダム化休薬試験である TEN-02-201 試験、高リン血症を有する末期腎不全患者を対象とした第 III 相二重盲検ランダム化リン吸着薬併用プラセボ対照試験である TEN-02-202 試験、血液透析又は腹膜透析施行中の末期腎不全患者を対象とした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第 III 相非盲検試験である TEN-02-301 試験である。

本申請資料では、7791-004 試験、7791-005 試験、7791-007 試験の成績を用いて血液透析施行中の高リン血症患者に対する安全性の主たる評価を実施し、7791-006 試験の成績を用いて腹膜透析施行中の高リン血症患者に対する安全性の評価を実施した。

Table 1.1-1　KHK7791 の安全性評価に用いた試験の概略

試験番号 試験の種類 国内外	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量	投与被験者数	投与期間 [a]	試験の進行状況・ 報告書の種類	試験報告書の添付場所
安全性評価試験								
7791-001 第 II 相 国内	有効性 安全性 薬物動態	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 並行群間比較 用量設定	血液透析施行中の高リン血症患者	KHK7791 5、10、30 mg bid 又は漸減投与（開始用量 30 mg bid。30→20→10→5 mg bid に減量可） プラセボ	KHK7791：166 名 プラセボ：41 名	6 週間	完了 完全な報告書	5.3.5.1-1
7791-002 第 II 相 国内	有効性 安全性	二重盲検 ランダム化 リン吸着薬併用 プラセボ対照 並行群間比較	血液透析施行中の高リン血症患者	KHK7791 漸減投与（開始用量 30 mg bid。30→20→10→5 mg bid に減量可） プラセボ	KHK7791：23 名 プラセボ：24 名	6 週間	完了 完全な報告書	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 bid に減量可）。ただし、Week 9 以降は 1 段階ずつ増量も可とし、5～30 mg bid の範囲で調整可	67 名	26 週間	完了 完全な報告書	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

Table 1.1-1 KHK7791 の安全性評価に用いた試験の概略 (Continued)

試験番号 試験の種類 国内外	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量	投与被験者数	投与期間 [a]	試験の進行状況・ 報告書の種類	試験報告書の添付場所
安全性参考試験								
TEN-02-201 第 III 相 海外	有効性 安全性 忍容性	二重盲検 ランダム化投与及びプラセボ対照ランダム化休薬	血液透析施行中の高リン血症患者	8 週間ランダム化投与期： KHK7791 3、10 mg bid 又は漸減投与（開始用量 30 mg bid。 30→20→15→10→3 mg bid に減量可） 4 週間プラセボ対照ランダム化休薬期： KHK7791（投与期と同じ） プラセボ	KHK7791：218 名 プラセボ：82 名	8 週間ランダム化投与、 4 週間プラセボ対照ランダム化休薬	完了 完全な報告書	5.3.5.1-5
TEN-02-202 第 III 相 海外	有効性 安全性	二重盲検 ランダム化 リン吸着薬併用 プラセボ対照 並行群間比較	血液透析又は腹膜透析施行中の高リン血症患者	二重盲検投与期： KHK7791 30 mg bid（10～30 mg bid の範囲で調整） プラセボ	KHK7791：117 名 プラセボ：119 名	Run-in 期 2～4 週間、 二重盲検投与期 4 週間	完了 完全な報告書	5.3.5.1-6
TEN-02-301 第 III 相 海外	有効性 安全性 忍容性	非盲検 プラセボ対照ランダム化休薬 非盲検長期投与	血液透析又は腹膜透析施行中の高リン血症患者	セベラマー 添付文書に従った標準用法・用量（52 週間） KHK7791 30 mg bid（10～30 mg bid の範囲で調整） プラセボ （12 週間プラセボ対照ランダム化休薬期のみ）	KHK7791：419 名 炭酸セベラマー：137 名 プラセボ：126 名	26 週間投与、 12 週間プラセボ対照ランダム化休薬、 安全性延長投与 14 週間 （合計投与期間 52 週間）	完了 完全な報告書	5.3.5.1-7

bid=twice a day

a KHK7791 又は対照薬の投与期間

1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

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 試験は、第 III 相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として実施した。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。

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。また、夜間に透析を実施する被験者が透析後に食事をとらない場合は、Day 1 の検査終了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、二重盲検下で治験薬（KHK7791 又はプラセボ）を 1 日 2 回食直前に投与した。治験薬は 1 回 5 mg を開始用量として、血清リン濃度及び治験薬と因果関係のある消化器症状の発現状況に基づく用量調整基準に従い、1 回 5、10、20、30 mg の範囲で用量を調整した。用量調整は 1 段階ずつ実施した。8 週間の投与終了後、規定の検査を実施し、治験を終了した。

2）第 II 相臨床試験：7791-001 試験（5.3.5.1-1）

7791-001 試験は、第 II 相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大 3 週間の 1st Washout 期、治験薬投与開始後 6 週間の評価期（Week 0～6）、投与終了後 3 週間の 2nd Washout 期（Week 7～9）で構成された。治験薬の投与群として、KHK7791 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群、プラセボ群の 5 群を設定した。

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 期は最大 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。また、夜間に透析を実施する被験者が透析後に食事をとらない場合は、翌日の朝食の食直前から投与を開始し

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。いずれの投与群でも、治験薬との因果関係がありと判断された消化器症状が認められた場合は、週 1 回の治験薬の交付時に、治験責任医師等の判断により 1 段階ずつ減量判断を行った（減量幅：30→20→10→5 mg）。6 週間の評価期終了後、3 週間の 2nd Washout 期では治験薬の投与は行わず、週 1 回規定の検査を受けた。3 週間の 2nd Washout 期を終了後、治験を終了した。

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

1）第 III 相臨床試験：7791-005 試験（5.3.5.1-4）

7791-005 試験は、第 III 相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の最長 3 週間の観察期、治験薬投与開始後 8 週間の投与期で構成された。投与群として、KHK7791 群及びプラセボ群の 2 群を設定し、いずれの群でも高リン血症治療薬として、既存のリン吸着薬を併用した。

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。また、夜間に透析を実施する被験者が透析後に食事をとらない場合は、Day 1 の検査終了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、二重盲検下で治験薬（KHK7791 又はプラセボ）を 1 日 2 回食直前に投与した。治験薬は 1 回 5 mg を開始用量として、血清リン濃度及び治験薬と因果関係のある消化器症状の発現状況に基づく用量調整基準に従い、1 回 5、10、20、30 mg の範囲で用量を調整した。用量調整は 1 段階ずつ実施した。リン吸着薬は原則、治験開始前から使用している用法・用量で継続して投与した。8 週間の投与終了後、規定の検査を実施し、治験を終了した。

2）第 II 相臨床試験：7791-002 試験（5.3.5.1-2）

7791-002 試験は、第 II 相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 週間の投与期で構成された。治験薬の投与群として、KHK7791 漸減群及びプラセボ群の 2 群を設定し、いずれの群でも高リン血症治療薬として、既存のリン吸着薬を併用した。

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。本登録時に被験者を 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。また、夜間に透析を実施する被験者が透析後に食事をとらない場合は、翌日の朝の食直前から投与を開始した。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・用量で投与した。また、規定来院日に検査と週 1 回の治験薬の交付を実施した。KHK7791 の投与量は 1 回 30 mg を開始用量として、治験薬との因果関係ありと判断された消化器症状が認められた場合、週 1 回の治験薬の交付時に、治験責任医師等の判断により 1 回投与量として 30→20→10→5 mg と 1 段階ずつ減量判断を行った。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。

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

1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験（5.3.5.2-3）

7791-007 試験は、第 III 相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 週間の投与期で構成された。

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。また、夜間に透析を実施する被験者が透析後に食事をとらない場合は、Day 1 の検査終了翌日の朝食直前から投与を開始してもよいこととした。KHK7791 は 1 回量 5 mg を開始用量とし、1 日 2 回朝食及び夕食の食直前に連日投与した。投与開始後は用量調整基準に従い、1 回 5、10、20、30 mg で 1 段階ずつ増減した。投与期開始時のリン吸着薬は、事前検査時に服用している薬剤を事前検査時の用法・用量で継続して投与した。

投与期中、被験者は Week 12 までは少なくとも週 1 回、Week 12 の検査終了後は少なくとも 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、用量調整基準に基づいて調整した。なお、可能な限りリン吸着薬を KHK7791 に切り替えることを検討した。血清リン濃度の管理目標範囲は、血清リン濃度のベースライン値（Day 1 の検査値）が 6.0 mg/dL 以下の場合はベースライン値 ±0.5 mg/dL 以内（ただし 6.0 mg/dL 以下）、血清リン濃度のベースライン値が 6.1 mg/dL 以上の場合は 5.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下とした。52 週間の投与終了後、規定の検査を実施し、治験を終了した。

2）第 II 相臨床試験：7791-003 試験（5.3.5.2-1）

7791-003 試験は、第 II 相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 週間の評価期で構成された。

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

1.1.1.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-006 試験（5.3.5.2-2）

7791-006 試験は、第 III 相多施設共同非盲検単群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。

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

1.1.1.5 安全性参考試験

1）第 III 相臨床試験：TEN-02-201 試験（5.3.5.1-5）

TEN-02-201 試験は、高リン血症を伴う血液透析施行中の末期腎臓病患者に KHK7791 を投与したときの、有効性、安全性、忍容性を評価する、第 III 相プラセボ対照ランダム化休薬期間を含む多施設共同二重盲検並行群間試験として実施した。本治験は事前検査、既存のリン吸着薬を中止する最長 3 週間の Washout 期、3 mg 1 日 2 回、10 mg 1 日 2 回又は漸減投与により全被験者に盲検下で KHK7791 を投与する 8 週間の投与期、KHK7791 又はプラセボ投与に 1 : 1 の比で再度ランダム化する 4 週間のプラセボ対照期で構成された。

事前検査及びすべての来院日は最短の透析間隔後（例：水・金曜日又は木・土曜日）に設定した。来院日のすべての検査は透析開始前に実施した。

Washout 期は、血清リン濃度の上昇に合わせて 1、2、3 週間のいずれかとした。Washout 期中は、血清リン濃度がランダム化の基準に合致することを確認するために、血清リン濃度を週 1 回、最短の透析間隔後の透析前に測定した。Day −14 の後に被験者をランダム化できる基準は、血清リン濃度が 9.0 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 以下とした。Day −7 又は Day −1 の後に被験者をランダム化できる基準は、血清リン濃度が 6.0 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 以下、かつ Washout 前（事前検査）の値から 1.5 mg/dL 以上上昇していることとした。

Day −1 の検査後（3 週間の Washout 後）にランダム化の基準を満たさなかった被験者は中止とした。

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

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

有効性の臨床検査項目は、試験期間中の複数の時点で測定した。事前検査で測定した PTH の値は適格性の評価には用いなかった。登録の可否判断に用いた PTH の値は、登録前直近で測定した被験者の実診療データを用いた。

忍容性の評価のため、試験期間中毎日、被験者が eDiary（電話）により排便状況（排便回数及び便の性状）を記録した。安全性は、試験期間中の複数の時点で、身体的所見、バイタルサイン、臨床検査、12 誘導心電図、有害事象により評価した。

2）第 III 相臨床試験：TEN-02-202 試験（5.3.5.1-6）

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

本治験は、事前検査、2 週間から 4 週間の Run-in 期及び 4 週間の二重盲検投与期で構成された。二重盲検投与期には、被験者は KHK7791 又はプラセボに 1：1 の比でランダムに割り付けられ、1 回 30 mg（各回 10 mg 錠を 3 錠）1 日 2 回の投与を受けた。治験全体を通じて（事前検査から治験終了まで）元々のリン吸着薬による治療は継続し、また用量も変更しないこととした。

血液透析を実施している被験者については、事前検査時及び本治験でのその他のすべての来院は最短の透析間隔後（月・水・金の透析スケジュールの場合は水曜又は金曜、火・木・土の透析スケジュールの場合は木曜又は土曜）に設定した。体重、バイタルサイン及び臨床検査のための採血は透析前に実施した。その他のすべての評価は透析前、透析中又は透析後に実施したが、すべての来院で同じ時間に実施した。

血清リン濃度は Run-in 期のすべての来院時に測定した。被験者は事前検査時、Run-in 期終了時の血清リン濃度が 5.5 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 以下でなくてはならないと選択基準に定めた。Run-in 期終了時での血清リン濃度に基づくランダム化の基準を満たさない被験者は不適格としたが、事前検査時での血清リン濃度の基準を満たしている場合は再検査を可とした。ただし、不適格が判明してから再検査までは少なくとも 1 週間空けた。

血清リン濃度についての再検査の基準を治験中に変更し、事前検査時に不適格となった被験者が再検査を受けること又は血清リン濃度を再測定することを可とした。もし、本治験の中央測定施設で測定された事前検査時の血清リン濃度が 4.5 mg/dL 以上 11.0 mg/dL 以下であった場合、最短の透析間隔後の元々の事前検査日の 9 日以内に実施医療機関が被験者の血清リン濃度を再測定することを可とした。事前検査時の血清リン濃度が 4.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下であった被験者については、血清リン濃度が 9 日以内に再測定されていない場合で、2 ヵ月前以内に測定された過去の血清リン濃度が 5.5 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 以下の場合に、これらの被験者は再検査を受けることを可とした。

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

ランダム化後から Day 15 までの間、血清リン濃度と消化器症状の忍容性の両方又はいずれか一方に基づき最小 10 mg 1 日 2 回から最大 30 mg 1 日 2 回の間で治験薬の投与量を 10 mg ずつ減量又は増量することを可能とした。安全性評価には身体所見、体重、バイタルサイン、安全性に関する臨床検査、12 誘導心電図、及び有害事象の記録が含まれ、治験中の種々の時点で実施した。

3）第 III 相臨床試験：TEN-02-301 試験（5.3.5.1-7）

TEN-02-301 試験は、第 III 相プラセボ対照ランダム化休薬非盲検長期投与試験として実施した。本治験は事前検査、リン吸着薬を休薬する最長 4 週間の Washout 期、26 週間の投与期、最長 12 週間のプラセボ対照ランダム化休薬期、14 週間の安全性延長投与期で構成された。ランダム化休薬期では、被験者は Day 183（投与期終了時）の用量での KHK7791 投与継続又はプラセボ投与に 1 : 1 の比でランダムに割り付けられた。非盲検の安全性延長投与期はランダム化休薬期の後に続き、治験薬投与期間は計 52 週間であった。安全性解析の目的で設定された実薬対照群の被験者には非盲検下で炭酸セベラマーを 52 週間の治験期間を通して投与した。

血液透析施行中の被験者については、事前検査及び治験中のその他のすべての来院は最短の透析間隔後とした（月・水・金の透析スケジュールの場合は水曜又は金曜、火・木・土の透析スケジュールの場合は木曜又は土曜）。体重、バイタルサイン、臨床検査のための採血は必ず透析前に実施することとし、その他の評価は透析前、透析中、透析後のいずれでも可としたが毎回同じ時刻に実施することとした。腹膜透析施行中の被験者の各週の来院には、可能な限り同じ曜日にすることとした。血液透析、腹膜透析どちらの場合も事前検査時に測定した血清リン

濃度が 4.0 mg/dL 以上 8.0 mg/dL 以下の被験者を適格とし、Washout 期を開始した。事前検査時での血清リン濃度が組入れ基準範囲外であった被験者は、事前検査の直近 2 ヵ月間の血清リン濃度が 4.5 mg/dL より高く 7.5 mg/dL 未満であった場合、最短 1 週間後に再検査を受けることを可とした。

Washout 期は事前検査の直後から開始した。Washout 期中は、週 1 回（血液透析施行中の被験者については最短の透析間隔後の透析実施前に）血清リン濃度を測定し、被験者が選択基準に合致するか確認した。

週の 2 回目の最短の透析間隔後の透析日に実施されるランダム化の前にデータを取得できるよう、血液透析施行中の被験者の Washout 期中の来院は、週の最初の最短の透析間隔後とした。それができない場合は、ランダム化のため来院を次の週の最初の最短の透析間隔後とした。そのため、リン吸着薬の Washout 期は最長 4 週間であった。

Washout 期は最短 1 週間とし、血清リン濃度の上昇に応じて最長 4 週間とした。Washout 期を最長 4 週間以内とするため、Washout 期の血清リン濃度が基準（Day −14、−7 又は−1 の後）を満たした 1 週間以内に被験者をランダム化した。

血清リン濃度が 6.0 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 以下、かつリン吸着薬 Washout 前（Day −21）と比較して 1.5 mg/dL 以上血清リン濃度が上昇し、すべての選択・除外基準を満たした被験者を Day −14、−7 又は−1 に 3：1 の比で KHK7791 30 mg 1 日 2 回投与又は添付文書（標準療法）に基づく炭酸セベラマー投与に割り付けた。

KHK7791 群に割り付けられた被験者には KHK7791 30 mg を 1 日 2 回、朝夕食直前に投与した。血液透析施行中の被験者は KHK7791 を透析直前には服用せず、透析後の次の食事のときに服用するよう指導した。実薬対照群に割り付けられた被験者には添付文書に従い 52 週間炭酸セベラマーを投与した。実薬対照群の被験者は Day 197、225 及び 253 は設定しなかった。

治験責任医師が、血清リン濃度及び消化器症状の忍容性に基づき KHK7791 を増量又は減量することを可とした。用量の変更は、組入れから Day 183（投与期終了時）の間の来院時に、最小 10 mg 1 日 2 回、最大 30 mg 1 日 2 回で 10 mg 間隔で実施することとした。炭酸セベラマーについては、52 週間の治験期間中、添付文書に基づき用量調整することを可とした。

26 週間の投与期及び安全性延長投与期の間、KHK7791 群の被験者で血清リン濃度が Week 2 以降のいずれかの時点で 10 mg/dL 以上、又は 2 回連続で 9 mg/dL 以上であった被験者は治験を中止し、可能な範囲で試験終了時のすべての検査及び評価を実施した。血清リン濃度が 9 mg/dL 以上となりランダム化休薬期中に中止した被験者は、非盲検安全性延長投与期に入ることを可とした。

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

有効性の評価項目に関連する臨床検査は規定の来院時に実施した。なお、血清リン濃度は毎来院時に測定した。

安全性評価には、身体所見の調査、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、体重、臨床検査、12 誘導心電図の測定、有害事象の観察があり、治験期間を通じて実施した。

1.1.2 安全性情報の収集及び解析

1.1.2.1 安全性情報の収集

医師の診察（自覚症状及び他覚所見）、臨床検査（血液学的検査及び血液生化学検査）、バイタルサインの測定（血圧、脈拍数、体温※1）、体重、12 誘導心電図検査、排便状況の調査※2 を実施した。

有害事象とは、治験薬を投与された被験者に生じた、あらゆる好ましくない医療上のできごとと定義した。すなわち、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値の異常所見を含む）、症状又は疾患と定義し、当該治験薬との因果関係の有無は問わない。治験薬投与開始後、最終の規定来院検査終了時までに発現したすべての有害事象を治験治療下で発現した有害事象（TEAE）と定義した。

臨床検査項目については、基準範囲をもとに、逸脱（異常値）の有無を確認し、異常値が認められた場合には、その変動が治験薬投与開始前の値と比較して臨床上問題となる変動（異常変動）か否かを判定した。

有害事象の評価期間は、7791-001 試験、7791-002 試験、7791-003 試験、7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験、7791-007 試験では治験薬投与開始時から最終の規定来院検査終了時まで、TEN-02-201 試験、TEN-02-202 試験、TEN-02-301 試験では事前検査時から最終の規定来院検査終了時までとした。

治験責任医師等は、有害事象の重症度、重篤性、治験薬との因果関係もあわせて判定した。

※1：TEN-02-201 試験、TEN-02-202 試験、TEN-02-301 試験では実施していない
※2：TEN-02-202 試験及び TEN-02-301 試験では実施していない

重症度

重症度は、以下の基準に従って判定された。

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

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

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

- Mild：
  The subject experiences awareness of symptoms but these are easily tolerated or managed without specific treatment
- Moderate：
  The subject experiences discomfort enough to cause interference with usual activity, and/or the condition requires specific treatment

- Severe：
  The subject is incapacitated with inability to work or do usual activity, and/or the event requires significant treatment measures

重篤性

重篤性の判定は、以下の基準に従った。

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

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの（報告者の意見による）
- 先天異常を来すもの
- その他の医学的に重大な状態

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

- Death
- A life-threatening adverse drug experience
- Inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization
- A persistent or significant disability / incapacity
- A congenital anomaly / birth defect

治験薬との因果関係

治験薬との因果関係は以下の基準で判断された。安全性評価試験では「関連あり（Related）」と判定された有害事象を副作用とし、その他の試験では「Possibly Related」又は「Related」と判定された有害事象を副作用とした。

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

- 関連なし（Not related）
- 関連あり（Related）

【TEN-02-201 試験】

- Not Related
- Related

【TEN-02-202 試験、TEN-02-301 試験】

- Not Related
- Possibly Related
- Related

1.1.2.2 安全性情報の解析

1）有害事象解析

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2）安全性併合解析

試験成績を併合して安全性を評価することはしなかった。

3）部分集団解析

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

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

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

1.1.3 リスク評価

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

1）非感染性の下痢関連事象

非感染性の下痢関連事象として下記の PT を集計した。

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

2）脱水症状関連事象

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

3）低ナトリウム血症関連事象

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

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 被験者の内訳

1.2.1.1 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 試験での被験者の内訳を Table 1.2.1.1-1 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。仮登録及び本登録基準を満たし、適格性が確認された 165 名をプラセボ群（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、これらの被験者を安全性解析対象集団とした。治験を完了した被験者は全体で 123 名（74.5%）であり、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 1.2.1.1-1 被験者の内訳（7791-004 試験）

	Total		Placebo		KHK7791	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Consented	234					
Ineligible (pre-enrollment)	18					
Pre-enrolled	216					
Ineligible (enrollment)	51					
Randomized	165		82		83	
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 products.
Percentages were based on the number of subjects randomized.
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 試験での被験者の内訳を Table 1.2.1.1-2 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。

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（以下同順）に、それぞれ 41 名、42 名、41 名、42 名、41 名であった。ランダム化されたすべての被験者に治験薬が投与され、これらの被験者を安全性解析対象集団とした。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 10.0 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」、「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 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 10.0 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 1.2.1.1-2 被験者の内訳（7791-001 試験）

	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											
Pre-enrolled	283											
Ineligible/dropout (enrollment)	76											
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)
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	
P ≥10.0 mg/dL	16		11		2		2		1		0	
P ≤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	
P ≥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.
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.1-1.1.1

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

1）第 III 相臨床試験：7791-005 試験（5.3.5.1-4）

7791-005 試験での被験者の内訳を Table 1.2.1.2-1 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、これらの被験者を安全性解析対象集団とした。8 週間の治験薬投与を完了した被験者の人数（%）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。

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。

本治験では、ランダム化された被験者全 169 名（プラセボ群：85 名、KHK7791 群：84 名）に少なくとも 1 回治験薬が投与された。なお、プラセボ群の 1 名は Week 1 の週に KHK7791 5 mg が誤って投与された。

Table 1.2.1.2-1 被験者の内訳（7791-005 試験）

	Total		Placebo		KHK7791	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Consented	251					
Ineligible (pre-enrollment)	41					
Pre-enrolled	210					
Ineligible (enrollment)	41					
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						
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)

IP=investigatinal product.
Percentages were based on the nuber of subjects randomized.
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 試験での被験者の内訳を Table 1.2.1.2-2 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、これらの被験者を安全性解析対象集団と

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」、「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。

KHK7791 群 23 名のうち、Week 1 までに 5 名、Week 2 までに 2 名の被験者が治験薬投与を中止し、それ以外の 16 名が 6 週間の投与を完了した。

Table 1.2.1.2-2 被験者の内訳（7791-002 試験）

	Total		Placebo		KHK7791 30 mg Dose-Titration	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Consented	133					
Ineligible/dropout (pre-enrollment)	65					
Pre-enrolled	68					
Ineligible/dropout (enrollment)	21					
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	
P ≥10.0 mg/dL	2		2		0	
P ≤2.5 mg/dL	1		0		1	
Physician decision	1		0		1	
Completed the study	38	(80.9)	22	(91.7)	16	(69.6)

IP=Investigational product.
Percentages were based on the number of subjects randomized.
Source: 5.3.5.1-2 Table 14.1-1.1.1

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

1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験（5.3.5.2-3）

7791-007 試験での被験者の内訳を Table 1.2.1.3-1 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。登録された 213 名のうち、1 名（0.5%）は「治験責任医師の判断」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、これらの被験者を安全性解析対象集団とした。

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・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」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場合」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 1.2.1.3-1 被験者の内訳（7791-007 試験）

	KHK7791	
	n	(%)
Consented	233	
Ineligible (enrollment)	20	
Enrolled	213	(100.0)
Discontinued before the first administration of IP	1	(0.5)
Reason for discontinuation		
Physician decision	1	
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.
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 試験での被験者の内訳を Table 1.2.1.3-2 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。本登録された 67 名全員に治験薬が投与され、mITT 解析対象集団とし、安全性評価の解析対象集団とした。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、治験を中止した理由で最も多かったのは、「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 1.2.1.3-2 被験者の内訳（7791-003 試験）

	KHK7791	
	n	(%)
Consented	92	
Ineligible/dropout (pre-enrollment)	9	
Pre-enrolled	83	
Ineligible/dropout (enrollment)	16	
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	
P ≤2.5 mg/dL for two consecutive weeks after week 5	3	
Physician decision	1	
Discontinuation by study period		
Week 9	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 randomized.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1-1.1.1

1.2.1.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-006 試験（5.3.5.2-2）

7791-006 試験での被験者の内訳を Table 1.2.1.4-1 に示した。

本治験では、82 名の被験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、これらの被験者を安全性解析対象集団とした。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 1.2.1.4-1　被験者の内訳（7791-006 試験）

	KHK7791	
	n	(%)
Consented		
Ineligible (pre-enrollment)		
Pre-enrolled		
Ineligible (enrollment)		
Enrolled	54	
Discontinued before the first administration of IP	0	
Received at least 1 dose of IP	54	(100.0)
Discontinued administration of IP up to Week 8	13	(24.1)
Reason for discontinuation		
Withdrawal by subject	8	
Adverse event	3	
Serum phosphorous ≥10.0 mg/dL	2	
Discontinued administration of IP up to Week 16	20	(37.0)
Reason for discontinuation		
Withdrawal by subject	12	
Adverse event	5	
Serum phosphorous ≥10.0 mg/dL	2	
Physician decision	1	
Completed (Week 8)	41	(75.9)
Completed (Week 16)	34	(63.0)

IP=investigational product.
Percentages were based on the number of subjects enrolled.
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.1-1.1.1

1.2.1.5　安全性参考試験

1）第 III 相臨床試験：TEN-02-201 試験（5.3.5.1-5）

TEN-02-201 試験での投与期中の被験者の内訳を Table 1.2.1.5-1 に示した。

本治験では 673 名の患者より同意を取得して事前検査を実施した。このうち 454 名が事前検査で不適格となった。

試験に対し適格となった被験者 219 名を各 KHK7791 群にランダム化した。各群の内訳は、KHK7791 3 mg 群が 74 名、KHK7791 10 mg 群が 73 名、KHK7791 漸減群が 72 名であった。このうち、KHK7791 漸減群の 1 名（1.4%）は治験薬投与開始前に中止したため、KHK7791 3 mg 群 74 名（100%）、KHK7791 10 mg 群 73 名（100%）、KHK7791 漸減群 71 名（98.6%）に治験薬が投与され、これらの被験者を安全性解析対象集団とした。投与期を完了したのは、KHK7791 3 mg 群が 57 名（77.0%）、KHK7791 10 mg 群が 54 名（74.0%）、KHK7791 漸減群が 53 名（73.6%）であった。

投与期中に治験を中止した被験者は、全体で 55 名（25.1%）であった。各群の内訳は、KHK7791 3 mg 群が 17 名（23.0%）、KHK7791 10 mg 群が 19 名（26.0%）、KHK7791 漸減群が 19 名（26.4%）であった。中止した被験者の理由で最も多かったのは「有害事象のため」が全体で 17 名（7.8%）、次いで、「高リン血症のため」が全体で 10 名（4.6%）、「被験者の申し出のため」が全体で 9 名（4.1%）、「忍容不能な消化器系の副作用のため」が全体で 7 名（3.2%）であった。

Table 1.2.1.5-1 投与期中の被験者の内訳（TEN-02-201 試験）

	KHK7791 3 mg BID	KHK7791 10 mg BID	KHK7791 Dose Titration	KHK7791 Overall
Screened - n				673
Screen failure - n (%)[a]				454 (67.5)
Randomized - n (%)[a]	74	73	72	219 (32.5)
Completed RT Period (8 Weeks) - n (%)[b]	57 (77.0)	54 (74.0)	53 (73.6)	164 (74.9)
Withdrew prior to completing RT period - n (%)[b]	17 (23.0)	19 (26.0)	19 (26.4)	55 (25.1)
Primary reason of early withdrawal from RT Period[b]				
Adverse Event - n (%)	6 (8.1)	5 (6.8)	6 (8.3)	17 (7.8)
Hyperphosphatemia - n (%)	2 (2.7)	5 (6.8)	3 (4.2)	10 (4.6)
Withdrawal by Subject - n (%)	3 (4.1)	3 (4.1)	3 (4.2)	9 (4.1)
Intolerable GI Side Effects - n (%)	1 (1.4)	4 (5.5)	2 (2.8)	7 (3.2)
Protocol Deviation - n (%)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)	3 (1.4)
Physician Decision - n (%)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (2.8)	3 (1.4)
Hypophosphatemia - n (%)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (0.9)
Lost to Follow-up - n (%)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Other - n (%)	2 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (1.4)
Safety Analysis Set - n (%)[b]	74 (100.0)	73 (100.0)	71 (98.6)	218 (99.5)
Reasons excluded from Safety Analysis Set[b]				
Did not receive any study drug - n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.5)

BID=twice daily; GI=gastrointestinal; RT=randomized treatment.
a Percentages were calculated using the number of subjects screened as the denominator.
b Percentages were calculated using the number of subjects randomized as the denominator.
Source: 5.3.5.1-5 Table 14.1.1.1

プラセボ対照期中の被験者の内訳を Table 1.2.1.5-2 に示した。全体で 164 名の被験者がプラセボ対照期に移行した。各群の内訳は、プラセボ群は 82 名、KHK7791 3 mg 群は 25 名、KHK7791 10 mg 群は 23 名、KHK7791 漸減群は 34 名であった。プラセボ対照期を完了したのは、全体で 152 名（92.7%）であった。各群の内訳はプラセボ群が 74 名（90.2%）、KHK7791 3 mg 群が 24 名（96.0%）、KHK7791 10 mg 群が 22 名（95.7%）、KHK7791 漸減群が 32 名（94.1%）であった。

プラセボ対照期中に治験を中止したのは、全体で 12 名（7.3%）であった。各群の内訳は、プラセボ群が 8 名（9.8%）、KHK7791 3 mg 群が 1 名（4.0%）、KHK7791 10 mg 群が 1 名（4.3%）、KHK7791 漸減群が 2 名（5.9%）であった。中止被験者の理由で最も多かったのは「高リン血症のため」が全体で 5 名（3.0%）、次いで「有害事象のため」が全体で 3 名（1.8%）であった。

Table 1.2.1.5-2 プラセボ対照期中の被験者の内訳（TEN-02-201 試験）

	Placebo	KHK7791 3 mg BID	KHK7791 10 mg BID	KHK7791 Dose Titration	Overall
Entered RW Period - n (%)	82 (100.0)	25 (100.0)	23 (100.0)	34 (100.0)	164 (100.0)
Completed RW Period (4 Weeks) - n (%)	74 (90.2)	24 (96.0)	22 (95.7)	32 (94.1)	152 (92.7)
Withdrew prior to completing RW Period - n (%)	8 (9.8)	1 (4.0)	1 (4.3)	2 (5.9)	12 (7.3)
Primary reason of early withdrawal from RW Period					
Hyperphosphatemia - n (%)	3 (3.7)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (2.9)	5 (3.0)
Adverse Event - n (%)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	3 (1.8)
Hypophosphatemia - n (%)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Protocol Deviation - n (%)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Physician Decision - n (%)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Withdrawn by Subject - n (%)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Safety Analysis Set - n (%)	82 (100.0)	25 (100.0)	23 (100.0)	34 (100.0)	164 (100.0)

BID=twice daily; RW=randomized withdrawal.
Percentages were calculated using the number of subjects randomized as the denominator.
Source: 5.3.5.1-5 Table 14.1.1.2

2）第 III 相臨床試験：TEN-02-202 試験（5.3.5.1-6）

TEN-02-202 試験での被験者の内訳を Table 1.2.1.5-3 に示した。

本治験では、事前検査を受けた 511 名のうち、事前検査で適格となった 236 名（46.2%）を、プラセボ群に 119 名、KHK7791 群に 117 名ランダムに割り付け、安全性解析対象集団とした。

ランダム化された 236 名のうち、228 名が治験を完了した。最も多い中止理由は「有害事象のため」であり、5 名（プラセボ群：1 名、KHK7791 群：4 名）が該当した。

Table 1.2.1.5-3 被験者の内訳（TEN-02-202 試験）

	Placebo	KHK7791	Total
Screened – n			511
Screen failure – n (%)[a]			275 (53.8)
Randomized – n (%)[a]	119	117	236 (46.2)
Safety Population[c] – n (%)[b]	119 (100.0)	117 (100.0)	236 (100.0)
Reason excluded from Safety Population – n (%)[b]			
Did not receive KHK7791 or placebo	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Early withdrawal from study – n (%)[b]	3 (2.5)	5 (4.3)	8 (3.4)
Primary reason for early withdrawal – n (%)[b]			
Adverse event	1 (0.8)	4 (3.4)	5 (2.1)
Withdrawal by subject	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Other	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.8)

a Percentages were calculated using the number of subjects screened as the denominator.
b Percentages were calculated using the number of subjects randomized as the denominator.
c The Safety Population included all intent-to-treat subjects who received at least 1 dose of the study drug (KHK7791 or placebo).
Source: 5.3.5.1-6 Table 14.1.1.1

3）第 III 相臨床試験：TEN-02-301 試験（5.3.5.1-7）

TEN-02-301 試験の投与期、ランダム化休薬期、安全性延長投与期での被験者の内訳を Table 1.2.1.5-4、Table 1.2.1.5-5、Table 1.2.1.5-6 にそれぞれ示した。

本治験では、事前検査を受けた 1559 名のうち、全体で 564 名の被験者（36.2%）が適格となり、炭酸セベラマー群に 141 名、KHK7791 群に 423 名が割り付けられた。

全体で 564 名が投与期に入った。これらの被験者のうち、炭酸セベラマー群の 2 名（1.4%）及び KHK7791 群の 2 名（0.5%）が治験薬投与開始前に中止し、炭酸セベラマー群の 2 名（1.4%）及び KHK7791 群の 2 名（0.5%）に重大な GCP 逸脱が認められたため、これら 8 名を除いた 556 名（98.6%）を投与期の安全性解析対象集団とした。炭酸セベラマー群 117 名（83.0%）、KHK7791 群 256 名（60.5%）の計 373 名が投与期を完了した。炭酸セベラマー群 24 名（17.0%）及び KHK7791 群 167 名（39.5%）が投与期に中止した。中止理由は有害事象が最も多く、全体で 79 名（14.0%）が中止し、投与群別では炭酸セベラマー群 2 名（1.4%）、KHK7791 群 77 名（18.2%）が中止した。有害事象により中止した 79 名のうち 69 名は「下痢」による中止であり、その大半（67 名）は KHK7791 群の被験者であった。その他の主な中止理由は、被験者申し出による中止（炭酸セベラマー群 10 名（7.1%）、KHK7791 群 34 名（8.0%））、高リン血症（炭酸セベラマー群 1 名（0.7%）、KHK7791 群 22 名（5.2%））であった。10 名の被験者（炭酸セベラマー群 4 名、KHK7791 群 6 名）は腎移植により中止した。10 名の被験者が死亡により中止した。

全体で 372 名がランダム化休薬期に入った。投与期に KHK7791 群に割り付けられていた被験者は再度プラセボ群又は KHK7791 群にランダムに割り付けられた（プラセボ群 127 名、KHK7791 群 128 名）。これらの被験者のうち、KHK7791 10 mg 群の 1 名（6.7%）及び KHK7791 20 mg 群の 1 名（2.9%）が治験薬投与開始前に中止し、プラセボ群の 1 名（0.8%）、炭酸セベラマー群の 1 名（0.9%）、KHK7791 30 mg 群の 1 名（1.3%）に重大な GCP 逸脱が認められたため、これら 5 名を除いた 367 名（98.7%）をランダム化休薬期の安全性解析対象集団とした。ランダム化休薬期を完了した被験者は全体で 310 名（83.3%）、投与群別では炭酸セベラマー112 名（95.7%）、プラセボ群 99 名（78.0%）、KHK7791 群 99 名（77.3%）であった。ランダム化休薬期中に中止した被験者は全体で 62 名（16.7%）、投与群別では、炭酸セベラマー群 5 名（4.3%）、プラセボ群 28 名（22.0%）、KHK7791 群 29 名（22.7%）であった。主な中止理由は、高リン血症（炭酸セベラマー群 0 名、プラセボ群 14 名、KHK7791 群 7 名）及び被験者申し出による中止（炭酸セベラマー群 0 名、プラセボ群 2 名、KHK7791 群 8 名）であった。KHK7791 群の 1 名（0.8%）は腎移植により中止した。有害事象による中止は KHK7791 群の 3 名（2.3%）であった。全体で 3 名（0.8%）の被験者が死亡により中止した。

全体で 334 名（炭酸セベラマー群 112 名、KHK7791 群 222 名）が安全性延長投与期に入った。これらの被験者のうち、炭酸セベラマー群の 1 名（0.9%）が治験薬投与開始前に中止し、炭酸セベラマー群の 1 名（0.9%）及び KHK7791 群の 2 名（0.9%）に重大な GCP 逸脱が認められたため、これら 4 名を除いた 330 名（98.8%）を安全性延長投与期の安全性解析対象集団とした。全体で 314 名（94.0%）、投与群別では炭酸セベラマー群 109 名（97.3%）、KHK7791 群 205 名（92.3%）が安全性延長投与期を完了した。安全性延長投与期中に中止した被験者は全体で 20 名（6.0%）、投与群別では炭酸セベラマー群 3 名（2.7%）、KHK7791 群 17 名（7.7%）であった。KHK7791 群の 3 名（1.4%）の被験者は腎移植による中止であった。KHK7791 群の 2 名（0.9%）の被験者が有害事象により中止した。全体で 5 名（1.5%）の被験者が死亡により中止した。

Table 1.2.1.5-4 被験者の内訳（投与期、TEN-02-301 試験）

	Sevelamer Carbonate	All KHK7791	Total
Screened – n			1559
Screen failure – n (%)[a]			995 (63.8)
Randomized – n (%)[a]	141	423	564 (36.2)
Completed 26-week treatment period – n (%)[b]	117 (83.0)	256 (60.5)	373 (66.1)
Withdrew prior to completing 26-week treatment period – n (%)[b]	24 (17.0)	167 (39.5)	191 (33.9)
Primary reason for early withdrawal from 26-week treatment period – n (%)[b]			
Adverse event	2 (1.4)	77 (18.2)	79 (14.0)
Death	3 (2.1)	7 (1.7)	10 (1.8)
Hyperphosphatemia	1 (0.7)	22 (5.2)	23 (4.1)
Hypophosphatemia	0 (0.0)	5 (1.2)	5 (0.9)
Lost to follow-up	1 (0.7)	3 (0.7)	4 (0.7)
Physician decision	1 (0.7)	9 (2.1)	10 (1.8)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal by subject	10 (7.1)	34 (8.0)	44 (7.8)
Protocol deviation	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
Other	6 (4.3)	9 (2.1)	15 (2.7)
Safety analysis set[c] – n (%)[b]	137 (97.2)	419 (99.1)	556 (98.6)
Reason excluded from Safety analysis set – n (%)[b]			
Did not receive KHK7791 or sevelamer carbonate	2 (1.4)	2 (0.5)	4 (0.7)
Serious GCP breach	2 (1.4)	2 (0.5)	4 (0.7)

a Percentages were calculated using the number of subjects screened as the denominator.
b Percentages were calculated using the number of subjects randomized as the denominator.
c The Safety analysis set for the 26-week treatment period included all subjects who received at least 1 dose of study drug (KHK7791 or sevelamer carbonate) during this study period.

Source: 5.3.5.1-7 Table 14.1.1.1

Table 1.2.1.5-5 被験者の内訳（ランダム化休薬期、TEN-02-301 試験）

	Sevelamer Carbonate (N=117) n (%)	Placebo (N=127) n (%)	KHK7791 10 mg BID (N=15) n (%)	KHK7791 20 mg BID (N=34) n (%)	KHK7791 30 mg BID (N=79) n (%)	All KHK7791 (N=128) n (%)	Total (N=372) n (%)
Entered RW period[a]	117 (83.0)	127	15	34	79	128	372 (66.0)
Completed RW period[b]	112 (95.7)	99 (78.0)	10 (66.7)	27 (79.4)	62 (78.5)	99 (77.3)	310 (83.3)
Withdrew prior to completing RW period[b]	5 (4.3)	28 (22.0)	5 (33.3)	7 (20.6)	17 (21.5)	29 (22.7)	62 (16.7)
Primary reason for early withdrawal from RW period[b]							
Adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	1 (1.3)	3 (2.3)	3 (0.8)
Death	1 (0.9)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	3 (0.8)
Hyperphosphatemia	0 (0.0)	14 (11.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	5 (6.3)	7 (5.5)	21 (5.6)
Hypophosphatemia	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	3 (0.8)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.3)	2 (1.6)	2 (0.5)
Physician decision	2 (1.7)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	3 (2.3)	8 (2.2)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal by subject	0 (0.0)	2 (1.6)	3 (20.0)	3 (8.8)	2 (2.5)	8 (6.3)	10 (2.7)
Protocol deviation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	2 (1.7)	4 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	3 (2.3)	9 (2.4)
Not reported[c]	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (0.8)
Safety analysis set[b, d]	116 (99.1)	126 (99.2)	14 (93.3)	33 (97.1)	78 (98.7)	125 (97.7)	367 (98.7)
Reason excluded from Safety analysis set[b]							
Did not receive study drug	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.5)
Serious GCP breach	1 (0.9)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	3 (0.8)

BID=twice daily; RW=randomized withdrawal.

a Percentages were calculated using the number of subjects entering the 26-week treatment period (i.e. all randomized subjects) as the denominator.

b Percentages were calculated using the number of subjects entering the 12-week RW period as the denominator.

c The reason for early withdrawal from the RW period was not recorded for subjects who discontinued early from both the RW period and the safety extension period.

d The Safety analysis set for the 12-week RW period included all subjects who received at least 1 dose of study drug (KHK7791, placebo, or sevelamer carbonate) during this study period.

Source: 5.3.5.1-7 Table 14.1.1.2

Table 1.2.1.5-6 被験者の内訳（安全性延長投与期、TEN-02-301 試験）

	Sevelamer Carbonate (N=112) n (%)	All KHK7791 (N=222) n (%)	Total (N=334) n (%)
Entered safety extension period[a]	112 (79.4)	222 (52.5)	334 (59.2)
Completed safety extension period[b]	109 (97.3)	205 (92.3)	314 (94.0)
Withdrew prior to completing safety extension period[b]	3 (2.7)	17 (7.7)	20 (6.0)
Primary reason for early withdrawal from safety extension period[b]			
Adverse event	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.6)
Death	1 (0.9)	4 (1.8)	5 (1.5)
Hyperphosphatemia	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
Hypophosphatemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Physician decision	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal by subject	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
Other	0 (0.0)	7 (3.2)	7 (2.1)
Safety analysis set[b, c]	110 (98.2)	220 (99.1)	330 (98.8)
Reason excluded from Safety analysis set[b]			
Did not receive study drug	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
Serious GCP breach	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)

a Percentages were calculated using the number of subjects entering the 26-week treatment period (i.e. all randomized subjects) as the denominator.
b Percentages were calculated using the number of subjects entering the 14-week safety extension period as the denominator.
c The Safety analysis set for the 14-week safety extension period included all subjects who received at least 1 dose of study drug (KHK7791 or sevelamer carbonate) during this study period.
Source: 5.3.5.1-7 Table 14.1.1.3

1.2.2 曝露状況

1.2.2.1 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 試験での治験薬の投与状況の要約を Table 1.2.2.1-1 に示した。

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

Table 1.2.2.1-1 7791-004 試験での投与状況の要約（安全性解析対象集団）

Parameter (unit)		Placebo N=82	KHK7791 N=82
Duration of exposure (Days)	n	82	82
	Mean	47.3	48.5
	SD	17.41	15.58
	Min	2	5
	Median	56.0	56.0
	Max	57	57

Table 1.2.2.1-1 7791-004 試験での投与状況の要約（安全性解析対象集団）(Continued)

Parameter (unit)		Placebo N=82	KHK7791 N=82
Dose per day (mg)	n	82	82
	Mean	0.00	19.53
	SD	0.000	8.702
	Min	0.0	8.0
	Median	0.00	17.19
	Max	0.0	32.5
Cumulative dose (mg)	n	82	82
	Mean	0.0	1018.8
	SD	0.00	591.74
	Min	0	40
	Median	0.0	950.0
	Max	0	1820

Duration of exposure was calculated as below,
Duration of exposure (in days) = Count days when at least one dose was administered per day.
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.3.8-1

2）第 II 相臨床試験：7791-001 試験（5.3.5.1-1）

7791-001 試験での治験薬の投与状況の要約を Table 1.2.2.1-2 に示した。

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

Table 1.2.2.1-2 7791-001 試験での投与状況の要約（安全性解析対象集団）

Parameter (unit)		Placebo	KHK7791 5 mg	KHK7791 10 mg	KHK7791 30 mg	KHK7791 30 mg Dose-Titration
		N=41	N=42	N=41	N=42	N=41
Duration of exposure (Days)	n	41	42	41	42	41
	Mean	36.0	39.0	35.9	34.5	37.6
	SD	11.7	9.3	13.3	13.2	11.1
	Min	6	8	2	3	3
	Median	42.0	42.0	42.0	42.0	42.0
	Max	43	43	43	43	43

IP=Investigational product.
Duration of exposure will be calculated as below,
Duration of exposure (in days) = Last IP administration date - First IP administration date + 1.
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.8-1

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

1）第 III 相臨床試験：7791-005 試験（5.3.5.1-4）

7791-005 試験での治験薬の投与状況の要約を Table 1.2.2.2-1 に示した。

治験薬は、ランダム化された被験者全 169 名（プラセボ群：85 名、KHK7791 群：84 名）に投与された。なお、プラセボ群の 1 名は Week 1 の週に KHK7791 5 mg が誤って投与された。治験薬の投与期間の平均値（最小値, 最大値）は、プラセボ群が 52.1 日（5, 57 日）、KHK7791 群が 50.0 日（1, 57 日）であった。1 日あたりの KHK7791 の投与量（平均値±標準偏差、以下同様）

はプラセボ群が 0.01±0.133 mg、KHK7791 群が 16.77±8.177 mg、KHK7791 の累積投与量は、プラセボ群が 0.8±7.59 mg、KHK7791 群が 885.0±531.83 mg であった。

Table 1.2.2.2-1　7791-005 試験での投与状況の要約（安全性解析対象集団）

Parameter (unit)		Placebo N=85	KHK7791 N=84
Duration of exposure (Days)	n	85	84
	Mean	52.1	50.0
	SD	12.50	14.00
	Min	5	1
	Median	57.0	56.0
	Max	57	57
Dose per day (mg)	n	85	84
	Mean	0.01	16.77
	SD	0.133	8.177
	Min	0.0	7.5
	Median	0.00	13.54
	Max	1.2	32.5
Cumulative dose (mg)	n	85	84
	Mean	0.8	885.0
	SD	7.59	531.83
	Min	0	10
	Median	0.0	762.5
	Max	70	1820

Duration of exposure was calculated as below,
Duration of exposure (in days) = Count days when at least one dose was administered per day.
Source: 5.3.5.1-4 Table 14.3.8-1

2）第 II 相臨床試験：7791-002 試験（5.3.5.1-2）

7791-002 試験での治験薬の投与状況の要約を Table 1.2.2.2-2 に示した。

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

Table 1.2.2.2-2　7791-002 試験での投与状況の要約（安全性解析対象集団）

Parameter (unit)		Placebo N=24	KHK7791 30 mg Dose-Titration N=23
Duration of exposure (Days)	n	24	23
	Mean	41.9	31.4
	SD	2.7	17.7
	Min	30	2
	Median	43.0	43.0
	Max	43	43

IP=Investigational product.
Duration of exposure was calculated as below,
Duration of exposure (in days) = Last IP administration date - First IP administration date + 1.
Source: 5.3.5.1-2 Table 14.3.8-1

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

1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験（5.3.5.2-3）

7791-007 試験での治験薬の投与状況の要約を Table 1.2.2.3-1 に示した。

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

Table 1.2.2.3-1　7791-007 試験での投与状況の要約（安全性解析対象集団）

Parameter (unit)		KHK7791 N=212
Duration of exposure (Days)	n	212
	Mean	292.3
	SD	125.82
	Min	1
	Median	364.0
	Max	365
Dose per day (mg)	n	212
	Mean	23.78
	SD	15.211
	Min	2.5
	Median	18.28
	Max	55.6
Cumulative dose (mg)	n	212
	Mean	7766.1
	SD	6082.40
	Min	10
	Median	6160.0
	Max	20300

Source: 5.3.5.2-3 Table 14.3.8-1

2）第 II 相臨床試験：7791-003 試験（5.3.5.2-1）

7791-003 試験での治験薬の投与状況の要約を Table 1.2.2.3-2 に示した。

治験薬は 67 名に投与された。治験薬の投与期間の平均値（最小値，最大値）は 136.7 日（1, 184 日）であった。

Table 1.2.2.3-2　7791-003 試験での投与状況の要約（mITT）

Parameter (unit)		KHK7791 30 mg Dose-Titration N=67
Duration of exposure (Days)	n	67
	Mean	136.7
	SD	68.0
	Min	1
	Median	182.0
	Max	184

IP=Investigational product.
Duration of exposure was calculated as below.
Duration of exposure (in days) = Last IP administration date - First IP administration date + 1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.8-1

1.2.2.4　腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-006 試験（5.3.5.2-2）

7791-006 試験での治験薬の投与状況の要約を Table 1.2.2.4-1 に示した。

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

Table 1.2.2.4-1　7791-006 試験での投与状況の要約（安全性解析対象集団）

Parameter (unit)		KHK7791 N=54
Duration of exposure (Days)	n	54
	Mean	89.1
	SD	35.16
	Min	7
	Median	113.0
	Max	117
Dose per day (mg)	n	54
	Mean	23.27
	SD	12.578
	Min	7.9
	Median	18.58
	Max	46.1
Cumulative dose (mg)	n	54
	Mean	2243.1
	SD	1579.09
	Min	55
	Median	2005.0
	Max	5210

Duration of exposure was calculated as below,
Duration of exposure (in days) = Count days when at least one dose was administered per day.
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.8-1

1.2.2.5　安全性参考試験

1）第 III 相臨床試験：TEN-02-201 試験（5.3.5.1-5）

TEN-02-201 試験での投与期中の治験薬の投与状況の要約は 5.3.5.1-5 Table 14.1.6.3、プラセボ対照期中の治験薬の投与状況の要約は 5.3.5.1-5 Table 14.1.6.4 に示した。

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

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

2）第 III 相臨床試験：TEN-02-202 試験（5.3.5.1-6）

TEN-02-202 試験での治験薬の投与状況の要約は 5.3.5.1-6 Table 14.1.6.1.1 に示した。

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

3）第 III 相臨床試験：TEN-02-301 試験（5.3.5.1-7）

TEN-02-301 試験での投与期、プラセボ対照ランダム化休薬期、安全性延長投与期の治験薬の投与状況の要約をそれぞれ 5.3.5.1-7 Table 14.1.6.1.1、Table 14.1.6.1.3、Table 14.1.6.1.7 に示した。

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

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

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）

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を Table 1.3.1-1 に示した。

性別は、両群ともに男性が多く、プラセボ群では 82 名中 55 名（67.1%）及び KHK7791 群では 82 名中 53 名（64.6%）が男性であった。

年齢（平均値±標準偏差、以下同様）はプラセボ群では 64.8±10.37 歳及び KHK7791 群では 64.1±10.95 歳であった。65 歳以上の被験者はプラセボ群及び KHK7791 群ともに 46 名（56.1%）であった。

透析前体重は、プラセボ群で 61.26±14.889 kg 及び KHK7791 群で 61.26±12.033 kg であった。

原疾患は、プラセボ群では糖尿病性腎症が 32 名（39.0%）と最も多く、次いで慢性糸球体腎炎が 22 名（26.8%）、腎硬化症が 12 名（14.6%）であった。KHK7791 群では慢性糸球体腎炎が 29 名（35.4%）と最も多く、次いで糖尿病性腎症が 26 名（31.7%）、腎硬化症が 10 名（12.2%）であった。

服用していたリン吸着薬（重複あり）は、プラセボ群では炭酸ランタンが 49 名（59.8%）と最も多く、次いで沈降炭酸カルシウムが 46 名（56.1%）、クエン酸第二鉄水和物が 19 名（23.2%）であった。KHK7791 群も炭酸ランタンが 50 名（61.0%）と最も多く、次いで沈降炭酸カルシウムが 43 名（52.4%）、クエン酸第二鉄水和物が 17 名（20.7%）であった。

本登録時の血清リン濃度はプラセボ群が 7.45±0.964 mg/dL、KHK7791 群が 7.46±0.967 mg/dL であった。ベースライン時の血清リン濃度はプラセボ群が 7.84±1.563 mg/dL、KHK7791 群が 7.82±1.422 mg/dL であった。

血液透析のタイプは血液透析ろ過を使用している被験者が最も多く、プラセボ群で 48 名（58.5%）及び KHK7791 群で 46 名（56.1%）であった。便秘薬を使用していた被験者はプラセボ群で 35 名（42.7%）及び KHK7791 群で 28 名（34.1%）であった。

Kt/V urea は、プラセボ群が 1.65±0.294、KHK7791 群が 1.58±0.263 であり、nPCR はプラセボ群が 0.93±0.167 g/kg/day、KHK7791 群が 0.94±0.163 g/kg/day であった。

Table 1.3.1-1 7791-004 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）

Parameter (unit)		Placebo N=82	KHK7791 N=82
Sex	Female	27 (32.9)	29 (35.4)
	Male	55 (67.1)	53 (64.6)
Age (yrs)	n	82	82
	Mean	64.8	64.1
	SD	10.37	10.95
	Min	41	33
	Median	66.0	65.5
	Max	86	82
	<65	36 (43.9)	36 (43.9)
	≥65	46 (56.1)	46 (56.1)
Height (cm)	n	82	82
	Mean	160.98	162.06
	SD	9.304	8.481
	Min	141.5	143.4
	Median	159.95	163.05
	Max	184.4	181.0
Weight (before dialysis) at Day 1 (kg)	n	82	82
	Mean	61.26	61.26
	SD	14.889	12.033
	Min	37.2	36.9
	Median	60.10	61.30
	Max	120.3	101.7
	<60	41 (50.0)	36 (43.9)
	≥60	41 (50.0)	46 (56.1)
BMI at Day 1 (kg/m^2)[a]	n	82	82
	Mean	23.45	23.22
	SD	4.294	3.699
	Min	17.0	15.9
	Median	22.45	22.85
	Max	39.7	36.0
Primary disease	Diabetic Nephropathy	32 (39.0)	26 (31.7)
	Chronic Glomerulonephritis	22 (26.8)	29 (35.4)
	Nephrosclerosis	12 (14.6)	10 (12.2)
	Polycystic Kidney Disease	5 (6.1)	6 (7.3)
	Chronic Pyelonephritis	2 (2.4)	1 (1.2)
	Other	9 (11.0)	10 (12.2)
Phosphate binder	Calcium carbonate	46 (56.1)	43 (52.4)
	Sevelamer hydrochloride	10 (12.2)	10 (12.2)
	Lanthanum carbonate	49 (59.8)	50 (61.0)
	Bixalomer	2 (2.4)	6 (7.3)
	Sucroferric oxyhydroxide	14 (17.1)	8 (9.8)
	Ferric citrate hydrate	19 (23.2)	17 (20.7)

Table 1.3.1-1 7791-004 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）(Continued)

Parameter (unit)		Placebo N=82	KHK7791 N=82
Serum Phosphorus at enrollment (mg/dL)	n	82	82
	Mean	7.45	7.46
	SD	0.964	0.967
	Min	6.1	6.1
	Median	7.25	7.10
	Max	9.9	9.9
	≤7.0	31 (37.8)	32 (39.0)
	≥7.1 to ≤8.0	31 (37.8)	29 (35.4)
	≥8.1	20 (24.4)	21 (25.6)
Serum Phosphorus at baseline (mg/dL)	n	82	82
	Mean	7.84	7.82
	SD	1.563	1.422
	Min	5.4	4.9
	Median	7.65	7.65
	Max	13.6	10.8
	≤7.0	34 (41.5)	25 (30.5)
	≥7.1 to ≤8.0	15 (18.3)	24 (29.3)
	≥8.1	33 (40.2)	33 (40.2)
Dialysate Ca concentration (mEq/L)	2.5	12 (14.6)	7 (8.5)
	2.75	37 (45.1)	39 (47.6)
	3.0	30 (36.6)	30 (36.6)
	Other	3 (3.7)	6 (7.3)
Dialysis slot	AM	47 (57.3)	50 (61.0)
	PM	27 (32.9)	22 (26.8)
	Night	8 (9.8)	10 (12.2)
Dialysis schedule[b]	Mon-Wed-Fri	62 (75.6)	53 (64.6)
	Tue-Thu-Sat	20 (24.4)	29 (35.4)
	Other	0	0
Mode of dialysis	HD	34 (41.5)	36 (43.9)
	HDF	48 (58.5)	46 (56.1)
	Other	0	0
Specific concomitant medications/therapies	Ca for supply	0	0
	Active vitamin D preparation or its derivative	72 (87.8)	63 (76.8)
	Calcimimetics, bisphosphonates, calcitonin, selective estrogen receptor modulators or teriparatide preparations	49 (59.8)	48 (58.5)
	Antidiarrheal	5 (6.1)	4 (4.9)
	Laxatives	35 (42.7)	28 (34.1)
Kt/V urea	n	82	82
	Mean	1.65	1.58
	SD	0.294	0.263
	Min	1.2	1.2
	Median	1.60	1.55
	Max	2.9	2.5

Table 1.3.1-1 7791-004 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）(Continued)

Parameter (unit)		Placebo N=82	KHK7791 N=82
nPCR (g/kg/day)	n	82	82
	Mean	0.93	0.94
	SD	0.167	0.163
	Min	0.6	0.6
	Median	0.90	0.90
	Max	1.5	1.3
BSFS at baseline	n	82	82
	Mean	4.02	4.16
	SD	0.774	0.892
	Min	2.0	2.2
	Median	4.00	4.15
	Max	6.0	6.3
Frequency of defecation at baseline	n	82	82
	Mean	8.5	7.9
	SD	3.98	3.43
	Min	3	2
	Median	7.0	7.0
	Max	21	20

HD=hemodialysis; HDF=hemodiafiltration; Max= maximum; Min=minimum; SD=standard deviation.
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 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: 5.3.5.1-3 Table 14.1-1.3.3

2）第 II 相臨床試験：7791-001 試験（5.3.5.1-1）

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を Table 1.3.1-2 に示した。

性別は、いずれの群でも男性が多く、プラセボ群、KHK7791 5 mg 群、KHK7791 10 mg 群、KHK7791 30 mg 群、KHK7791 30 mg 漸減群の順（以下同順）に、それぞれ 41 名中 28 名（68.3%）、42 名中 26 名（61.9%）、41 名中 28 名（68.3%）、42 名中 30 名（71.4%）、41 名中 27 名（65.9%）であった。

年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は、それぞれ 63.9±10.5 歳、63.6±10.4 歳、65.4±8.8 歳、63.1±9.2 歳、61.7±10.0 歳であり、各群での 65 歳以上の被験者の割合は 46.3%～57.1%であった。

Day 1 に測定した各群の体重の平均値は、透析前で 60.98～65.35 kg、透析後で 58.26～62.63 kg であった。

各群の本登録時の血清リン濃度の平均値は 7.26～7.50 mg/dL の範囲であった。本登録時の血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上 8.0 mg/dL 以下の被験者の割合が高く、各群で 76.2%～78.6%の範囲にあった。各群の投与開始前の血清リン濃度の平均値は 7.39～8.06 mg/dL の範囲であった。

原疾患として、糖尿病性腎症又は慢性糸球体腎炎を有する被験者が多かった。糖尿病性腎症を有する被験者は各群で 23.8%～48.8%、慢性糸球体腎炎を有する被験者は各群で 26.8%～41.5%であった。その他の原疾患のうち、KHK7791 30 mg 群では腎硬化症を有する被験者が 23.8%と、他の群に比べて多かった。

1st Washout 期前に使用していたリン吸着薬では、沈降炭酸カルシウム又は炭酸ランタンを使用していた被験者が多かった。各群で、沈降炭酸カルシウムを使用していた被験者の割合は

51.2%～70.7%、炭酸ランタンを使用していた被験者は 53.7%～64.3%であった。次いで多かったのはクエン酸第二鉄水和物を使用していた被験者であった。クエン酸第二鉄水和物を使用していた被験者の割合は、17.1%～31.0%であった。

Table 1.3.1-2 7791-001 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）

Parameter (unit)		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
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)

Table 1.3.1-2 7791-001 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）(Continued)

Parameter (unit)		Placebo	KHK7791 5 mg	KHK7791 10 mg	KHK7791 30 mg	KHK7791 30 mg Dose-Titration
		N=41	N=42	N=41	N=42	N=41
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

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

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

1）第 III 相臨床試験：7791-005 試験（5.3.5.1-4）

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を Table 1.3.2-1 に示した。

性別は、両群ともに男性が多く、プラセボ群では 85 名中 55 名（64.7%）、KHK7791 群では 84 名中 54 名（64.3%）であった。

年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は、プラセボ群が 60.5±11.22 歳、KHK7791 群が 61.7±11.15 歳であった。65 歳未満の人数は、プラセボ群が 51 名（60.0%）、KHK7791 群が 48 名（57.1%）であった。

透析前体重は、プラセボ群が 67.39±14.427 kg、KHK7791 群が 67.30±13.281 kg であった。

原疾患は、プラセボ群では慢性糸球体腎炎が最も多く、28 名（32.9%）であった。KHK7791 群では、糖尿病性腎症及び慢性糸球体腎炎が最も多く、各 31 名（36.9%）であった。

Day 1 に服用していたリン吸着薬（重複あり）は、プラセボ群では炭酸ランタンが最も多く 42 名（49.4%）、次いで沈降炭酸カルシウムが 38 名（44.7%）であった。KHK7791 群でも炭酸ランタンが最も多く 49 名（58.3%）、次いで沈降炭酸カルシウムが 40 名（47.6%）であった。Day 1 に 1 種類のみのリン吸着薬を服用していた被験者は、プラセボ群が 39 名（45.9%）、KHK7791 群が 33 名（39.3%）、2 種類以上のリン吸着薬を服用していた被験者は、プラセボ群が 46 名（54.1%）、KHK7791 群が 51 名（60.7%）であった。

登録時の血清リン濃度は、プラセボ群が 7.20±0.920 mg/dL、KHK7791 群が 7.15±0.850 mg/dL、ベースラインの血清リン濃度は、プラセボ群が 6.96±1.086 mg/dL、KHK7791 群が 6.74±1.063 mg/dL であった。

透析の種類については、いずれの投与群も血液透析ろ過の人数が最も多く、プラセボ群が 57 名（67.1%）、KHK7791 群が 65 名（77.4%）であった。便秘薬を使用していた被験者はプラセボ群で 33 名（38.8%）及び KHK7791 群で 33 名（39.3%）であった。

Kt/V urea は、プラセボ群が 1.55±0.255、KHK7791 群が 1.53±0.224 であり、nPCR はプラセボ群が 0.96±0.157 g/kg/day、KHK7791 群が 0.91±0.212 g/kg/day であった。

Table 1.3.2-1 7791-005 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）

Parameter (unit)		Placebo N=85	KHK7791 N=84
Sex	Female	30 (35.3)	30 (35.7)
	Male	55 (64.7)	54 (64.3)
Age (yrs)	n	85	84
	Mean	60.5	61.7
	SD	11.22	11.15
	Min	31	35
	Median	60.0	62.0
	Max	86	89
	<65	51 (60.0)	48 (57.1)
	≥65	34 (40.0)	36 (42.9)
Height (cm)	n	85	84
	Mean	162.98	162.37
	SD	8.019	8.381
	Min	146.5	141.6
	Median	164.00	162.00
	Max	181.0	184.3
Weight (before dialysis) at Day 1 (kg)	n	85	84
	Mean	67.39	67.30
	SD	14.427	13.281
	Min	46.6	45.8
	Median	65.60	64.00
	Max	116.0	103.0
	<60	31 (36.5)	30 (35.7)
	≥60	54 (63.5)	54 (64.3)
BMI at Day 1 (kg/m^2)	n	85	84
	Mean	25.29	25.52
	SD	4.532	4.672
	Min	18.2	18.5
	Median	24.60	24.65
	Max	36.4	45.6
Primary disease	Diabetic Nephropathy	25 (29.4)	31 (36.9)
	Chronic Glomerulonephritis	28 (32.9)	31 (36.9)
	Nephrosclerosis	13 (15.3)	4 (4.8)
	Polycystic Kidney Disease	8 (9.4)	8 (9.5)
	Chronic Pyelonephritis	0	0
	Other	11 (12.9)	10 (11.9)

Table 1.3.2-1 7791-005 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）(Continued)

Parameter (unit)		Placebo N=85	KHK7791 N=84
Phosphate binder at Day 1	Calcium carbonate	38 (44.7)	40 (47.6)
	Sevelamer hydrochloride	11 (12.9)	11 (13.1)
	Lanthanum carbonate	42 (49.4)	49 (58.3)
	Bixalomer	14 (16.5)	10 (11.9)
	Sucroferric oxyhydroxide	12 (14.1)	13 (15.5)
	Ferric citrate hydrate	24 (28.2)	22 (26.2)
Use of phosphate binder at Day 1	One type	39 (45.9)	33 (39.3)
	More two types	46 (54.1)	51 (60.7)
Serum Phosphorus at enrollment (mg/dL)	n	85	84
	Mean	7.20	7.15
	SD	0.920	0.850
	Min	6.1	6.1
	Median	6.90	7.00
	Max	9.7	9.8
	≤7.0	47 (55.3)	47 (56.0)
	≥7.1 to ≤8.0	23 (27.1)	21 (25.0)
	≥8.1	15 (17.6)	16 (19.0)
Serum Phosphorus at baseline (mg/dL)	n	85	84
	Mean	6.96	6.74
	SD	1.086	1.063
	Min	4.3	4.8
	Median	6.80	6.60
	Max	9.5	10.4
	≤7.0	50 (58.8)	58 (69.0)
	≥7.1 to ≤8.0	21 (24.7)	15 (17.9)
	≥8.1	14 (16.5)	11 (13.1)
Dialysate Ca concentration (mEq/L)	2.5	27 (31.8)	24 (28.6)
	2.75	34 (40.0)	33 (39.3)
	3.0	24 (28.2)	27 (32.1)
	Other	0	0
Dialysis slot	AM	41 (48.2)	47 (56.0)
	PM	28 (32.9)	22 (26.2)
	Night	16 (18.8)	15 (17.9)
Dialysis schedule	Mon-Wed-Fri	55 (64.7)	51 (60.7)
	Tue-Thu-Sat	30 (35.3)	33 (39.3)
	Other	0	0
Mode of dialysis	HD	28 (32.9)	19 (22.6)
	HDF	57 (67.1)	65 (77.4)
	Other	0	0
Specific concomitant medications/therapies	Ca for supply	0	0
	Active vitamin D preparation or its derivative	76 (89.4)	74 (88.1)
	Calcimimetics, bisphosphonates, calcitonin, selective estrogen receptor modulators or teriparatide preparations	48 (56.5)	47 (56.0)
	Antidiarrheal	6 (7.1)	2 (2.4)
	Laxatives	33 (38.8)	33 (39.3)

Table 1.3.2-1 7791-005 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）(Continued)

Parameter (unit)		Placebo N=85	KHK7791 N=84
Kt/V urea	n	85	84
	Mean	1.55	1.53
	SD	0.255	0.224
	Min	1.1	1.2
	Median	1.50	1.50
	Max	2.5	2.2
nPCR (g/kg/day)	n	85	84
	Mean	0.96	0.91
	SD	0.157	0.212
	Min	0.7	0.6
	Median	1.00	0.90
	Max	1.5	2.0
BSFS at baseline	n	85	84
	Mean	4.03	3.95
	SD	0.942	0.908
	Min	1.0	1.1
	Median	4.00	4.00
	Max	6.5	5.9
Frequency of defecation at baseline	n	85	84
	Mean	9.0	8.6
	SD	3.76	4.01
	Min	3	1
	Median	8.0	8.0
	Max	24	27

Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation; HD=hemodialysis; HDF=hemodiafiltration.
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 14.1-1.3.3

2）第 II 相臨床試験：7791-002 試験（5.3.5.1-2）

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を Table 1.3.2-2 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 24 名中 15 名（62.5%）、23 名中 19 名（82.6%）であり、両群とも男性の方が多かった。また、KHK7791 群はプラセボ群よりも男性の割合が高かった。

年齢（平均値±標準偏差、以下同様）はそれぞれ 59.4±9.2 歳、62.1±8.5 歳であり、65 歳未満の割合の方が高く、それぞれ 18 名（75.0%）、13 名（56.5%）であった。

Day 1 の透析前の体重はそれぞれ 68.27±16.97 kg、65.27±9.25 kg、Day 1 の透析後の体重はそれぞれ 64.91±16.50 kg、62.35±8.97 kg であった。

原疾患は、糖尿病性腎症が、それぞれ 9 名（37.5%）、10 名（43.5%）、慢性糸球体腎炎が、それぞれ 9 名（37.5%）、10 名（43.5%）であり、多かった。使用しているリン吸着薬（重複あり）は、沈降炭酸カルシウムがそれぞれ 16 名（66.7%）、19 名（82.6%）で最も多かった。次いで、クエン酸第二鉄水和物がそれぞれ 8 名（33.3%）、6 名（26.1%）、炭酸ランタンがそれぞれ 9 名（37.5%）、5 名（21.7%）、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 以下がそれぞれ 20 名（83.3%）、19 名（82.6%）であり、最も人数が多かった。治験薬投与開始前の血清リン濃度はそれぞれ 7.01±1.25 mg/dL、6.77±0.88 mg/dL であった。6.1 mg/dL 以上 8.0 mg/dL 以下がそれぞれ 17 名（70.8%）、16 名（69.6%）であり、最も人数が多かった。10.0 mg/dL 以上はプラセボ群 1 名（4.2%）に認められた。

Table 1.3.2-2 7791-002 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）

Parameter (unit)			KHK7791
		Placebo N=24	30 mg Dose-Titration 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 1.3.2-2 7791-002 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）(Continued)

Parameter (unit)		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

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

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

1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験（5.3.5.2-3）

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を Table 1.3.3-1 に示した。

被験者の性別は男性が多く 212 名中 128 名（60.4%）であった。

年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は 63.5±10.49 歳であり、65 歳以上が 112 名（52.8%）であった。Day 1 の透析前体重は 62.54±13.816 kg であった。

原疾患の内訳は、慢性糸球体腎炎が最も多く 77 名（36.3%）、次いで糖尿病性腎症が 62 名（29.2%）、その他が 34 名（16.0%）であった。

Day 1 に服用していたリン吸着薬（重複あり）は、炭酸ランタンが 104 名（49.1%）と最も多く、次いで沈降炭酸カルシウム 101 名（47.6%）、クエン酸第二鉄水和物 87 名（41.0%）、セベラマー塩酸塩 65 名（30.7%）であった。Day 1 に 1 種類のみのリン吸着薬を服用していた被験者は 53 名（25.0%）、2 種類以上のリン吸着薬を服用していた被験者は 159 名（75.0%）であった。

登録時の血清リン濃度は 5.24±0.855 mg/dL、ベースラインの血清リン濃度は 5.26±1.001 mg/dL であった。

血液透析の種類については血液透析ろ過が最も多く 143 名（67.5%）、次いで血液透析が 67 名（31.6%）であった。

便秘薬を使用していた被験者は 75 名（35.4%）であった。

Kt/V urea は、1.64±0.313 であり、nPCR は 0.91±0.153 g/kg/day であった。

Table 1.3.3-1 7791-007 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）

Parameter (unit)		KHK7791 N=212
Sex	Female	84 (39.6)
	Male	128 (60.4)
Age (yrs)	n	212
	Mean	63.5
	SD	10.49
	Min	31
	Median	65.0
	Max	84
	<65	100 (47.2)
	≥65	112 (52.8)
Height (cm)	n	212
	Mean	161.39
	SD	8.548
	Min	141.8
	Median	162.00
	Max	181.2
Weight (before dialysis) at Day 1 (kg)	n	212
	Mean	62.54
	SD	13.816
	Min	40.1
	Median	59.90
	Max	106.3
	<60	107 (50.5)
	≥60	105 (49.5)
BMI at Day 1 (kg/m^2)	n	212
	Mean	23.90
	SD	4.327
	Min	16.6
	Median	22.90
	Max	40.4
Primary disease	Diabetic Nephropathy	62 (29.2)
	Chronic Glomerulonephritis	77 (36.3)
	Nephrosclerosis	21 (9.9)
	Polycystic Kidney Disease	15 (7.1)
	Chronic Pyelonephritis	3 (1.4)
	Other	34 (16.0)
Phosphate binder at Day 1	Calcium carbonate	101 (47.6)
	Sevelamer hydrochloride	65 (30.7)
	Lanthanum carbonate	104 (49.1)
	Bixalomer	40 (18.9)
	Sucroferric oxyhydroxide	26 (12.3)
	Ferric citrate hydrate	87 (41.0)
Use of phosphate binder at Day 1	One type	53 (25.0)
	Two or more types	159 (75.0)

Table 1.3.3-1 7791-007 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）(Continued)

Parameter (unit)		KHK7791 N=212
Serum Phosphorus at enrollment (mg/dL)	n	212
	Mean	5.24
	SD	0.855
	Min	3.5
	Median	5.20
	Max	7.0
Serum Phosphorus at baseline (mg/dL)	n	212
	Mean	5.26
	SD	1.001
	Min	2.9
	Median	5.20
	Max	9.3
	≤7.0	203 (95.8)
	≥7.1 to ≤8.0	7 (3.3)
	≥8.1	2 (0.9)
Dialysate Ca concentration (mEq/L)	2.5	36 (17.0)
	2.75	85 (40.1)
	3.0	63 (29.7)
	Other	28 (13.2)
Dialysis slot	AM	141 (66.5)
	PM	42 (19.8)
	Night	29 (13.7)
Dialysis schedule	Mon-Wed-Fri	119 (56.1)
	Tue-Thu-Sat	93 (43.9)
	Other	0
Mode of dialysis	HD	67 (31.6)
	HDF	143 (67.5)
	Other	2 (0.9)
Specific concomitant medications/therapies	Ca for supply	1 (0.5)
	Active vitamin D preparation or its derivative	185 (87.3)
	Calcimimetics	126 (59.4)
	Bisphosphonates, calcitonin, selective estrogen receptor modulators or teriparatide preparations	18 (8.5)
	Antidiarrheal	4 (1.9)
	Laxatives	75 (35.4)
	Dyslipidemia treatment	94 (44.3)
	ESA	176 (83.0)
	Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase (HIF-PH) inhibitor	5 (2.4)
	Iron agent	50 (23.6)
Kt/V urea	n	212
	Mean	1.64
	SD	0.313
	Min	1.1
	Median	1.60
	Max	3.0

Table 1.3.3-1 7791-007 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）(Continued)

Parameter (unit)		KHK7791 N=212
nPCR (g/kg/day)	n	212
	Mean	0.91
	SD	0.153
	Min	0.5
	Median	0.90
	Max	1.4
Average of BSFS score at baseline	n	212
	Mean	3.83
	SD	1.094
	Min	1.0
	Median	4.00
	Max	6.2
Frequency of defecation at baseline	n	212
	Mean	7.56
	SD	3.988
	Min	0.9
	Median	7.00
	Max	28.0

Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation; HD=hemodialysis; HDF=hemodiafiltration.
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 14.1-1.3.2

2）第 II 相臨床試験：7791-003 試験（5.3.5.2-1）

安全性解析対象集団（mITT）の人口統計学的特性及びその他の特性を Table 1.3.3-2 に示した。

被験者の性別は男性が多く、67 名中 42 名（62.7%）であった。

年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は、62.7±10.2 歳であり、65 歳以上が 35 名（52.2%）であった。

ベースライン時の体重は、透析前体重が 60.18±12.66 kg、透析後体重が 57.51±12.42 kg であった。

原疾患では、慢性糸球体腎炎が 43 名（64.2%）であり、最も多かった。次いで、糖尿病性腎症が 13 名（19.4%）、腎硬化症が 8 名（11.9%）であった。

治験薬投与開始時のリン吸着薬の服薬量の中央値（最小値, 最大値）は、12.0 錠（6, 33 錠）であった。服薬していたリン吸着薬の種類別の被験者数は、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 1.3.3-2 7791-003 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（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)
Total number of phosphate binder at Day 1 (tablet)	n	67
	Mean	14.7
	SD	6.4
	Min	6
	Median	12.0
	Max	33

Table 1.3.3-2 7791-003 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（mITT）(Continued)

Parameter (unit)		KHK7791 30 mg Dose-Titration N=67
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

Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation.
The percentage was 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

1.3.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-006 試験（5.3.5.2-2）

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を Table 1.3.4-1 に示した。

性別では男性が多く、男性が 54 名中 38 名（70.4%）、女性が 16 名（29.6%）であった。

年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は 65.2±10.32 歳であり、65 歳以上の被験者は 32 名（59.3%）であった。体重は 64.64±12.744 kg であった。

原疾患は、腎硬化症が 17 名（31.5%）と最も多く、次いで慢性糸球体腎炎が 16 名（29.6%）、糖尿病性腎症が 14 名（25.9%）であった。

使用していたリン吸着薬は、炭酸ランタンが 33 名（61.1%）と最も多く、次いで沈降炭酸カルシウムが 21 名（38.9%）、クエン酸第二鉄水和物が 14 名（25.9%）であった。

ベースラインの血清リン濃度は 7.65±1.056 mg/dL であった。

腹膜透析方法別では APD が多く、APD が 31 名（57.4%）、CAPD が 23 名（42.6%）であった。

ベースラインの平均 BSFS スコアは 3.94±0.836 であった。便秘薬を使用していた被験者は 19 名（35.2%）であった。

Table 1.3.4-1 7791-006 試験での人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Parameter (unit)		KHK7791 N=54
Sex	Female	16 (29.6)
	Male	38 (70.4)
Age (yrs)	n	54
	Mean	65.2
	SD	10.32
	Min	36
	Median	67.0
	Max	85
	<65	22 (40.7)
	≥65	32 (59.3)

Table 1.3.4-1 7791-006 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）(Continued)

Parameter (unit)		KHK7791 N=54
Height (cm)	n	54
	Mean	163.29
	SD	8.806
	Min	144.6
	Median	162.95
	Max	179.6
Weight at Baseline (kg)	n	54
	Mean	64.64
	SD	12.744
	Min	43.2
	Median	62.60
	Max	105.1
	<60	21 (38.9)
	≥60	33 (61.1)
BMI at Baseline (kg/m^2)	n	54
	Mean	24.09
	SD	3.342
	Min	18.7
	Median	23.45
	Max	34.6
Primary disease	Diabetic Nephropathy	14 (25.9)
	Chronic Glomerulonephritis	16 (29.6)
	Nephrosclerosis	17 (31.5)
	Polycystic Kidney Disease	3 (5.6)
	Chronic Pyelonephritis	0
	Other	4 (7.4)
Phosphate binder	Calcium carbonate	21 (38.9)
	Sevelamer hydrochloride	2 (3.7)
	Lanthanum carbonate	33 (61.1)
	Bixalomer	7 (13.0)
	Sucroferric oxyhydroxide	11 (20.4)
	Ferric citrate hydrate	14 (25.9)
Serum Phosphorus at baseline (mg/dL)	n	54
	Mean	7.65
	SD	1.056
	Min	6.1
	Median	7.55
	Max	9.7
	≤7.0	18 (33.3)
	≥7.1 to ≤8.0	17 (31.5)
	≥8.1	19 (35.2)
Types of Peritoneal Dialysis	CAPD	23 (42.6)
	APD	31 (57.4)

Table 1.3.4-1 7791-006 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）(Continued)

Parameter (unit)		KHK7791 N=54
Storage Amount in 1 day (mL)	n	54
	Mean	6422.2
	SD	1999.59
	Min	3000
	Median	6000.0
	Max	12000
Dialysate Ca concentration (mEq/L)	2.3	3 (5.6)
	2.5	20 (37.0)
	3.5	9 (16.7)
	4.0	3 (5.6)
	Other	19 (35.2)
Icodextrin Dialysate Use	Yes	27 (50.0)
	No	27 (50.0)
Specific concomitant medications/therapies	Ca for supply	0
	Active vitamin D preparation or its derivative	43 (79.6)
	Calcimimetics, bisphosphonates, calcitonin, selective estrogen receptor modulators or teriparatide preparations	34 (63.0)
	Antidiarrheal	1 (1.9)
	Laxatives	19 (35.2)
Average of BSFS score at baseline	n	54
	Mean	3.94
	SD	0.836
	Min	1.2
	Median	4.10
	Max	5.6
Weekly total stool frequency at baseline	n	54
	Mean	8.37
	SD	3.209
	Min	2.8
	Median	7.90
	Max	16.6

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 14.1-1.3.3

1.3.5 安全性参考試験

1）第 III 相臨床試験：TEN-02-201 試験（5.3.5.1-5）

投与期での安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を Table 1.3.5-1 に示した。

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

96.43±27.703 kg、身長は 169.9±10.81 cm、BMI は 33.143±8.3730 kg/m^2 であった。すべての被験者が末期腎不全の病歴を有し、末期腎不全となってからの期間は 5.40±5.276 年、血液透析を開始してからの期間は 59.07±57.705 ヵ月、Kt/V は 2.287±9.919 であった。PTH は 432.6±241.70 pg/mL であった。

プラセボ対照期に移行した被験者を対象とした安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性は以下のとおりであった。男性は 164 名中 96 名（58.5%）、女性は 68 名（41.5%）であった。人種では黒人／アフリカ系アメリカ人の割合が最も多く、102 名（62.2%）であり、次いで白人が 55 名（33.5%）であった。年齢は 55.5±11.10 歳、体重は 97.93±27.631 kg、身長は 169.9±10.99 cm、BMI は 33.620±8.0609 kg/m^2 であった（5.3.5.1-5 Table 14.1.2.4）。すべての被験者が末期腎不全の病歴を有し、末期腎不全となってからの期間は 5.29±4.867 年、血液透析を開始してからの期間は 56.83±51.814 ヵ月、Kt/V は 1.619±0.328 であった。PTH は 423.8±224.60 pg/mL であった（5.3.5.1-5 Table 14.1.3.4）。

Table 1.3.5-1 TEN-02-201 試験の投与期での人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）

Characteristic	KHK7791 3 mg BID (N=74)	KHK7791 10 mg BID (N=73)	KHK7791 Dose-Titration (N=71)	KHK7791 Overall (N=218)
Age at informed consent (years)				
n	74	73	71	218
Mean (SD)	55.7 (11.49)	57.4 (10.81)	54.2 (10.87)	55.8 (11.09)
Gender - n (%)				
Male	46 (62.2)	34 (46.6)	48 (67.6)	128 (58.7)
Female	28 (37.8)	39 (53.4)	23 (32.4)	90 (41.3)
Race - n (%)				
White	30 (40.5)	25 (34.2)	30 (42.3)	85 (39.0)
Black or African American	40 (54.1)	45 (61.6)	40 (56.3)	125 (57.3)
Asian	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
American Indian or Alaskan Native	1 (1.4)	2 (2.7)	1 (1.4)	4 (1.8)
Other	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.9)
Ethnicity - n (%)				
Hispanic or Latino	13 (17.6)	8 (11.0)	18 (25.4)	39 (17.9)
Not Hispanic or Latino	61 (82.4)	65 (89.0)	53 (74.6)	179 (82.1)
Baseline weight (kg)[a]				
n	74	73	71	218
Mean (SD)	94.68 (27.584)	96.01 (29.325)	98.69 (26.315)	96.43 (27.703)
Baseline height (cm)				
n	74	73	69	216
Mean (SD)	170.4 (11.12)	168.2 (11.43)	171.1 (9.68)	169.9 (10.81)
Baseline BMI (kg/m^2)[a]				
n	74	73	69	216
Mean (SD)	32.497 (8.5216)	33.567 (8.5042)	33.387 (8.1498)	33.143 (8.3730)
Subjects with any ESRD history - n (%)	74 (100.0)	73 (100.0)	71 (100.0)	218 (100.0)
Duration since ESRD diagnosis before randomization (years)				
n	74	73	71	218
Mean (SD)	4.89 (5.174)	5.95 (5.214)	5.37 (5.461)	5.40 (5.276)

Table 1.3.5-1 TEN-02-201 試験の投与期での人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）(Continued)

Characteristic	KHK7791 3 mg BID (N=74)	KHK7791 10 mg BID (N=73)	KHK7791 Dose-Titration (N=71)	KHK7791 Overall (N=218)
PTH value prior to study entry (pg/mL)				
n	74	73	71	218
Mean (SD)	470.7 (267.91)	393.4 (237.21)	433.2 (212.68)	432.6 (241.70)
intact FGF23 value at baseline (pg/mL)[b]				
n	59	57	54	NA
Mean (SD)	8136.91 (13178.331)	10466.72 (22681.523)	10993.88 (11497.829)	NA
Duration since first hemodialysis before randomization (months)				
n	74	73	71	218
Mean (SD)	58.09 (63.059)	61.96 (53.138)	57.12 (57.080)	59.07 (57.705)
Kt/V value prior to study entry				
n	74	73	71	218
Mean (SD)	3.593 (17.019)	1.623 (0.378)	1.608 (0.278)	2.287 (9.919)

BID=twice daily; ESRD=end-stage renal disease; Kt/V=marker of dialysis adequacy, where K is dialyzer clearance of urea, t is dialysis time, and V is volume distribution of urea (approximately equal to subject's total body water); FGF23=serum fibroblast growth factor 23; ITT=Intent-to-treat; NA=not available; SD=standard deviation.
N=Number of subjects in the Safety Analysis Set and was used as the denominator for percentage calculations.
a Baseline for body weight and BMI was defined as the measurement taken at Day 1 pre-dose. If missing, the last measurement prior to the first dose of study drug was used.
b The baseline intact FGF23 values were obtained using ITT Analysis Set. Baseline was defined as the Day 1 pre-dose value. If missing, the last assessment prior to the initial dose of study drug was used.
Source: 5.3.5.1-5 Table 14.1.2.3, Table 14.1.3.3, Table 14.2.3.1

2）第 III 相臨床試験：TEN-02-202 試験（5.3.5.1-6）

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を Table 1.3.5-2 に示した。

性別は男性が 236 名中 139 名（58.9%）であった。人種は白人が 117 名（49.6%）、黒人／アフリカ系アメリカ人が 102 名（43.2%）であった。民族はヒスパニック／ラテンが 67 名（28.4%）及び非ヒスパニック／非ラテンが 167 名（70.8%）であった。事前検査時の体重（平均値±標準偏差、以下同様）は 92.97±24.511 kg、身長は 169.9±10.95 cm、BMI は 32.13±8.041 kg/m^2 であった。半数の被験者（118 名、50.0%）のリン吸着薬はセベラマーのみ又はセベラマーとセベラマー以外のリン吸着薬との併用であり、残りの半数はセベラマー以外のリン吸着薬であった。大半の被験者（212 名、89.8%）は血液透析を受けており、腹膜透析を受けている被験者（24 名、10.2%）はわずかであった。末期腎不全の診断からのベースライン時点までの期間は 4.43±4.024 年、初回の透析からの期間は 51.30±45.238 ヵ月であった。ベースライン時点の血清リン濃度は 6.83±1.348 mg/dL であった。

Table 1.3.5-2 TEN-02-202 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）

Characteristic Category/Statistic	Placebo (N=119)	KHK7791 (N=117)	Total (N=236)
Age at Screening (years)[a]			
n	119	117	236
Mean (SD)	53.88 (12.673)	55.10 (12.326)	54.49 (12.491)
Age – n (%)			
<45 years	32 (26.9)	25 (21.4)	57 (24.2)
≥45 years and <65 years	65 (54.6)	64 (54.7)	129 (54.7)
≥65 years	22 (18.5)	28 (23.9)	50 (21.2)
Sex – n (%)			
Male	74 (62.2)	65 (55.6)	139 (58.9)
Female	45 (37.8)	52 (44.4)	97 (41.1)
Race – n (%)			
White	60 (50.4)	57 (48.7)	117 (49.6)
Black or African American	50 (42.0)	52 (44.4)	102 (43.2)
Asian	4 (3.4)	2 (1.7)	6 (2.5)
American Indian or Alaska native	1 (0.8)	4 (3.4)	5 (2.1)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	2 (1.7)	1 (0.9)	3 (1.3)
Other	2 (1.7)	1 (0.9)	3 (1.3)
Ethnicity – n (%)			
Hispanic or Latino	30 (25.2)	37 (31.6)	67 (28.4)
Not Hispanic or Latino	88 (73.9)	79 (67.5)	167 (70.8)
Not reported	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
Unknown	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Baseline weight (kg)			
n	119	117	236
Mean (SD)	90.26 (25.962)	95.73 (22.720)	92.97 (24.511)
Baseline height (cm)			
n	119	116	235
Mean (SD)	170.8 (10.53)	169.1 (11.35)	169.9 (10.95)
Baseline body mass index (kg/m^2)[b]			
n	119	116	235
Mean (SD)	30.82 (8.184)	33.48 (7.696)	32.13 (8.041)
s-P level at Visit 3 – n (%)			
<7.5 mg/dL	77 (64.7)	76 (65.0)	153 (64.8)
≥7.5 mg/dL	42 (35.3)	41 (35.0)	83 (35.2)
Randomized type of phosphate binder – n (%)			
Sevelamer	58 (48.7)	57 (48.7)	115 (48.7)
Non-sevelamer	61 (51.3)	60 (51.3)	121 (51.3)

Table 1.3.5-2 TEN-02-202 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）(Continued)

Characteristic Category/Statistic	Placebo (N=119)	KHK7791 (N=117)	Total (N=236)
Actual type of phosphate binder – n (%)			
Sevelamer	57 (47.9)	61 (52.1)	118 (50.0)
Sevelamer carbonate	42 (35.3)	42 (35.9)	84 (35.6)
Sevelamer hydrochloride	3 (2.5)	4 (3.4)	7 (3.0)
Sevelamer + non-sevelamer	12 (10.1)	15 (12.8)	27 (11.4)
Non-sevelamer	62 (52.1)	56 (47.9)	118 (50.0)
Calcium acetate	23 (19.3)	25 (21.4)	48 (20.3)
Calcium carbonate	2 (1.7)	2 (1.7)	4 (1.7)
Ferric citrate	13 (10.9)	9 (7.7)	22 (9.3)
Lanthanum carbonate	1 (0.8)	3 (2.6)	4 (1.7)
Sucroferric oxyhydroxide	17 (14.3)	5 (4.3)	22 (9.3)
Other non-sevelamer	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Multiple	6 (5.0)	12 (10.3)	18 (7.6)
Duration since ESRD diagnosis at Baseline in years[c]			
n	119	117	236
Mean (SD)	4.13 (4.001)	4.73 (4.043)	4.43 (4.024)
Mode of dialysis – n (%)			
Hemodialysis	107 (89.9)	105 (89.7)	212 (89.8)
Peritoneal dialysis	12 (10.1)	12 (10.3)	24 (10.2)
Duration since first dialysis at Baseline in months[d]			
n	119	117	236
Mean (SD)	46.10 (41.367)	56.58 (48.470)	51.30 (45.238)
Baseline s-P level (mg/dL)			
n	119	117	236
Mean (SD)	6.93 (1.373)	6.73 (1.318)	6.83 (1.348)
Baseline s-P level – n (%)			
<7.5 mg/dL	80 (67.2)	87 (74.4)	167 (70.8)
≥7.5 mg/dL	39 (32.8)	30 (25.6)	69 (29.2)
Baseline iFGF23 level (pg/mL)			
n	119	117	236
Mean (SD)	15436.881 (16804.2180)	13942.305 (15692.1341)	14695.926 (16245.0678)
Baseline cFGF23 level (RU/mL)			
n	119	115	234
Mean (SD)	24107.954 (26238.8311)	22203.667 (25068.6270)	23172.086 (25633.0984)

Table 1.3.5-2 TEN-02-202 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）(Continued)

Characteristic Category/Statistic	Placebo (N=119)	KHK7791 (N=117)	Total (N=236)
Baseline PTH level (pg/mL)			
n	119	117	236
Mean (SD)	369.7 (223.17)	366.5 (231.11)	368.1 (226.66)
Kt/V level at Screening			
n	119	117	236
Mean (SD)	1.649 (0.4142)	1.597 (0.3695)	1.623 (0.3927)

cFGF23=c-terminal fibroblast growth factor 23; ESRD=end-stage renal disease; iFGF23=intact fibroblast growth factor 23; Kt/V=a measure of dialysis adequacy; SAS=statistical analysis software; SD=standard deviation; s-P=serum phosphorus; YRDIF=statistical analysis software function that returns the difference in years between 2 dates.

Note: % = 100 × n/N. Baseline was defined as the measurement collected at Visit 4 (Day 1). If missing, the last measurement prior to the first dose of study drug was used. Weight and height were measured at Screening.

a Age at Screening (years) was calculated using the following SAS function: YRDIF (Date of Birth, Date of the Screening Visit, 'Actual').

b Body mass index = weight in kg/(height in cm/100)^2.

c Duration since ESRD diagnosis at Baseline (years) was calculated using the following SAS function: YRDIF (Reported or Imputed Date of ESRD Diagnosis, First Randomization Date, 'Actual').

d Duration since first dialysis at Baseline (months) was derived as: YRDIF (Reported or Imputed Date of First Diagnosis, First Randomization Date, 'Actual') × 12.

Source: 5.3.5.1-6 Table 14.1.2.1

3）第 III 相臨床試験：TEN-02-301 試験（5.3.5.1-7）

投与期、ランダム化休薬期、安全性延長投与期での安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性をそれぞれ Table 1.3.5-3、Table 1.3.5-4、Table 1.3.5-5 に示した。

投与期では、性別は男性が 556 名中 356 名（64.0%）であった。人種は白人が 259 名（46.6%）、及び黒人／アフリカ系アメリカ人が 255 名（45.9%）であった。民族は非ヒスパニック／ラテンが 398 名（71.6%）であった。事前検査時の年齢の平均値は 58.05 歳、身長の平均値は 169.3 cm であった。ベースライン時の体重の平均値は 89.91 kg、BMI の平均値は 31.33 kg/m^2 であった。被験者の大半（89.6%）は血液透析を受けており、残りの被験者（10.4%）は腹膜透析を受けていた。末期腎不全と診断されてからベースライン時までの期間の平均値は 4.89 年、初回の透析の記録からベースライン時までの期間の平均値は 55.47 ヵ月、ベースライン時の血清リン濃度の平均値は 7.38 mg/dL であった。

ランダム化休薬期では、性別は男性が 367 名中 229 名（62.4%）であった。人種は黒人／アフリカ系アメリカ人が 178 名（48.5%）、白人が 166 名（45.2%）であった。民族は非ヒスパニック／ラテンが 265 名（72.2%）であった。事前検査時の年齢の平均値は 57.47 歳、身長の平均値は 169.1 cm であった。ベースライン時の体重の平均値は 91.31 kg、BMI の平均値は 31.88 kg/m^2 であった。被験者の大半（91.3%）は血液透析を受けており、残りの被験者（8.7%）は腹膜透析を受けていた。末期腎不全と診断されてからベースライン時までの期間の平均値は 4.78 年、初回の透析の記録からベースライン時までの期間の平均値は 54.59 ヵ月であった。ベースライン時の血清リン濃度の平均値は 7.23 mg/dL であった。

安全性延長投与期では、性別は男性が 330 名中 207 名（62.7%）であった。人種は黒人／アフリカ系アメリカ人が 162 名（49.1%）、白人が 147 名（44.5%）であった。民族は非ヒスパニック／ラテンが 240 名（72.7%）であった。事前検査時の年齢の平均値は 57.51 歳、身長の平均値は 169.2 cm であった。ベースライン時の体重の平均値は 91.44 kg、BMI の平均値は 31.83 kg/m^2 であった。被験者の大半（92.1%）は血液透析を受けており、残りの被験者（7.9%）は腹膜透析を受けていた。末期腎不全と診断されてからベースライン時までの期間の平均値は 4.95 年、初

回の透析の記録からベースライン時までの期間の平均値は 56.50 ヵ月であった。ベースライン時の血清リン濃度の平均値は 7.22 mg/dL であった。

Table 1.3.5-3 TEN-02-301 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（投与期、安全性解析対象集団）

Characteristic Category/Statistic	Sevelamer Carbonate (N=137)	All KHK7791 (N=419)	Total (N=556)
Age at screening (years)[a]			
n	137	419	556
Mean (SD)	59.00 (12.638)	57.74 (12.639)	58.05 (12.639)
Age – n (%)			
<45 years	20 (14.6)	65 (15.5)	85 (15.3)
≥45 and <65 years	72 (52.6)	222 (53.0)	294 (52.9)
≥65 years	45 (32.8)	132 (31.5)	177 (31.8)
Sex – n (%)			
Male	91 (66.4)	265 (63.2)	356 (64.0)
Female	46 (33.6)	154 (36.8)	200 (36.0)
Race – n (%)			
White	70 (51.1)	189 (45.1)	259 (46.6)
Black or African American	60 (43.8)	195 (46.5)	255 (45.9)
Asian	7 (5.1)	21 (5.0)	28 (5.0)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	11 (2.6)	11 (2.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
Other	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
Ethnicity – n (%)			
Hispanic or Latino	41 (29.9)	115 (27.4)	156 (28.1)
Not Hispanic or Latino	96 (70.1)	302 (72.1)	398 (71.6)
Not reported	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
Unknown	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
Baseline weight (kg)			
n	137	419	556
Mean (SD)	90.36 (24.936)	89.77 (23.481)	89.91 (23.826)
Height at screening (cm)			
n	137	417	554
Mean (SD)	169.8 (10.86)	169.1 (10.45)	169.3 (10.55)
Baseline BMI (kg/m^2)[b]			
n	137	417	554
Mean (SD)	31.41 (9.918)	31.30 (7.505)	31.33 (8.159)
Duration since ESRD diagnosis at baseline in years[c]			
n	137	419	556
Mean (SD)	5.14 (5.097)	4.81 (4.444)	4.89 (4.611)
Mode of dialysis – n (%)			
Hemodialysis	122 (89.1)	376 (89.7)	498 (89.6)
Peritoneal dialysis	15 (10.9)	43 (10.3)	58 (10.4)

Table 1.3.5-3 TEN-02-301 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（投与期、安全性解析対象集団）(Continued)

Characteristic Category/Statistic	Sevelamer Carbonate (N=137)	All KHK7791 (N=419)	Total (N=556)
Duration since first dialysis at baseline in months[d]			
n	137	419	556
Mean (SD)	59.24 (57.465)	54.24 (50.994)	55.47 (52.652)
Baseline s-P level (mg/dL)			
n	137	419	556
Mean (SD)	7.20 (1.454)	7.44 (1.437)	7.38 (1.443)
Baseline s-P level – n (%)			
<7.5 mg/dL	85 (62.0)	210 (50.1)	295 (53.1)
≥7.5 mg/dL	52 (38.0)	209 (49.9)	261 (46.9)
Baseline iFGF23 level (pg/mL)			
n	137	419	556
Mean (SD)	11466.994 (14054.6880)	12316.399 (14772.8790)	12107.103 (14591.2854)
Baseline cFGF23 level (RU/mL)			
n	137	418	555
Mean (SD)	17057.769 (20616.3740)	17048.505 (20567.5281)	17050.792 (20560.9700)
Baseline intact PTH level (pg/mL)			
n	137	419	556
Mean (SD)	402.0 (254.95)	421.4 (252.19)	416.6 (252.79)
Baseline Ca × P level (mg^2/dL^2)			
n	137	419	556
Mean (SD)	60.2 (13.87)	62.8 (13.48)	62.1 (13.61)
Kt/V level at screening			
n	137	419	556
Mean (SD)	1.664 (0.4149)	1.624 (0.3414)	1.634 (0.3609)

Ca × P=calcium-phosphorus product; cFGF23=c-terminal fibroblast growth factor 23; ESRD=end-stage renal disease; iFGF23=intact fibroblast growth factor 23; Kt/V=a measure of dialysis dose; SD=standard deviation; s-P=serum phosphorus.
Note: %=100 × n/N.
Baseline was defined as the last measurement collected prior to the first dose of study drug in the study.
a Age at screening (years) was calculated using the following SAS function: YRDIF (date of birth, date of the screening visit, 'actual').
b BMI=weight in kg/(height in cm/100)^2.
c Duration since ESRD diagnosis at baseline (years) was calculated using the following SAS function: YRDIF (reported or imputed date of ESRD diagnosis, first randomization date, 'actual').
d Duration since first dialysis at baseline (months) was derived as: YRDIF (reported or imputed date of first diagnosis, first randomization date, 'actual') × 12.
Source: 5.3.5.1-7 Table 14.1.2.1

Table 1.3.5-4 TEN-02-301 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（ランダム化休薬期、安全性解析対象集団）

Characteristic Category/Statistic	Sevelamer Carbonate (N=116)	Placebo (N=126)	KHK7791 10 mg bid (N=14)	KHK7791 20 mg bid (N=33)	KHK7791 30 mg bid (N=78)	All KHK7791 (N=125)	Total (N=367)
Age at screening (years)[a]							
n	116	126	14	33	78	125	367
Mean (SD)	58.43 (13.194)	57.50 (12.793)	58.81 (12.445)	55.53 (12.339)	56.58 (10.742)	56.55 (11.315)	57.47 (12.432)
Age – n (%)							
<45 years	20 (17.2)	21 (16.7)	2 (14.3)	7 (21.2)	10 (12.8)	19 (15.2)	60 (16.3)
≥45 and <65 years	58 (50.0)	66 (52.4)	8 (57.1)	20 (60.6)	46 (59.0)	74 (59.2)	198 (54.0)
≥65 years	38 (32.8)	39 (31.0)	4 (28.6)	6 (18.2)	22 (28.2)	32 (25.6)	109 (29.7)
Sex – n (%)							
Male	75 (64.7)	72 (57.1)	8 (57.1)	27 (81.8)	47 (60.3)	82 (65.6)	229 (62.4)
Female	41 (35.3)	54 (42.9)	6 (42.9)	6 (18.2)	31 (39.7)	43 (34.4)	138 (37.6)
Race – n (%)							
White	60 (51.7)	49 (38.9)	4 (28.6)	12 (36.4)	41 (52.6)	57 (45.6)	166 (45.2)
Black or African American	50 (43.1)	68 (54.0)	10 (71.4)	17 (51.5)	33 (42.3)	60 (48.0)	178 (48.5)
Asian	6 (5.2)	4 (3.2)	0 (0.0)	2 (6.1)	2 (2.6)	4 (3.2)	14 (3.8)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	4 (3.2)	0 (0.0)	2 (6.1)	2 (2.6)	4 (3.2)	8 (2.2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Ethnicity – n (%)							
Hispanic or Latino	32 (27.6)	30 (23.8)	4 (28.6)	7 (21.2)	28 (35.9)	39 (31.2)	101 (27.5)
Not Hispanic or Latino	84 (72.4)	95 (75.4)	10 (71.4)	26 (78.8)	50 (64.1)	86 (68.8)	265 (72.2)
Not reported	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Baseline weight (kg)							
n	116	126	14	33	78	125	367
Mean (SD)	89.53 (26.255)	91.59 (24.684)	90.50 (26.794)	93.05 (21.504)	92.92 (23.300)	92.69 (23.072)	91.31 (24.632)
Height at screening (cm)							
n	116	124	14	33	78	125	365
Mean (SD)	169.4 (11.29)	168.3 (10.74)	165.6 (10.90)	171.5 (8.80)	169.4 (9.87)	169.5 (9.78)	169.1 (10.59)

Table 1.3.5-4 TEN-02-301 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（ランダム化休薬期、安全性解析対象集団）(Continued)

Characteristic Category/Statistic	Sevelamer Carbonate (N=116)	Placebo (N=126)	KHK7791 10 mg bid (N=14)	KHK7791 20 mg bid (N=33)	KHK7791 30 mg bid (N=78)	All KHK7791 (N=125)	Total (N=367)
Baseline BMI (kg/m^2)[b]							
n	116	124	14	33	78	125	365
Mean (SD)	31.28 (10.504)	32.08 (7.652)	32.99 (9.577)	31.57 (6.509)	32.37 (7.337)	32.23 (7.360)	31.88 (8.560)
Duration since ESRD diagnosis at baseline in years[c]							
n	116	126	14	33	78	125	367
Mean (SD)	5.30 (5.294)	4.58 (4.522)	4.32 (2.991)	5.05 (5.714)	4.27 (3.435)	4.48 (4.099)	4.78 (4.649)
Mode of dialysis – n (%)							
Hemodialysis	102 (87.9)	116 (92.1)	13 (92.9)	32 (97.0)	72 (92.3)	117 (93.6)	335 (91.3)
Peritoneal dialysis	14 (12.1)	10 (7.9)	1 (7.1)	1 (3.0)	6 (7.7)	8 (6.4)	32 (8.7)
Duration since first dialysis at baseline in months[d]							
n	116	126	14	33	78	125	367
Mean (SD)	61.24 (59.105)	49.41 (46.979)	51.93 (35.792)	63.49 (69.799)	49.78 (41.795)	53.64 (50.118)	54.59 (52.211)
Baseline s-P level (mg/dL)							
n	116	126	14	33	78	125	367
Mean (SD)	7.26 (1.496)	7.17 (1.498)	7.47 (1.266)	7.22 (1.039)	7.24 (1.391)	7.26 (1.286)	7.23 (1.426)
Baseline s-P level – n (%)							
<7.5 mg/dL	69 (59.5)	69 (54.8)	9 (64.3)	19 (57.6)	42 (53.8)	70 (56.0)	208 (56.7)
≥7.5 mg/dL	47 (40.5)	57 (45.2)	5 (35.7)	14 (42.4)	36 (46.2)	55 (44.0)	159 (43.3)
Baseline iFGF23 level (pg/mL)							
n	116	126	14	33	78	125	367
Mean (SD)	11891.840 (14516.4535)	11460.026 (15026.3522)	10607.961 (17043.4805)	7186.200 (8795.5713)	10369.751 (14293.3638)	9555.973 (13390.9630)	10947.993 (14321.7866)
Baseline cFGF23 level (RU/mL)							
n	116	126	14	33	78	125	367
Mean (SD)	17702.311 (21422.6343)	16882.792 (22235.6170)	20471.364 (31358.6690)	12344.712 (13182.9338)	15426.555 (17900.1220)	15177.967 (18768.3116)	16561.160 (20820.7208)
Baseline intact PTH level (pg/mL)							
n	116	126	14	33	78	125	367
Mean (SD)	398.8 (251.24)	445.3 (242.32)	386.6 (211.66)	310.2 (193.61)	391.4 (250.43)	369.4 (233.64)	404.8 (243.69)

Table 1.3.5-4 TEN-02-301 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（ランダム化休薬期、安全性解析対象集団）(Continued)

Characteristic Category/Statistic	Sevelamer Carbonate (N=116)	Placebo (N=126)	KHK7791 10 mg bid (N=14)	KHK7791 20 mg bid (N=33)	KHK7791 30 mg bid (N=78)	All KHK7791 (N=125)	Total (N=367)
Baseline Ca × P level (mg^2/dL^2)							
n	116	126	14	33	78	125	367
Mean (SD)	60.8 (14.38)	61.4 (13.44)	61.4 (14.09)	58.5 (11.88)	60.3 (12.57)	60.0 (12.50)	60.7 (13.41)
Kt/V level at screening							
n	116	126	14	33	78	125	367
Mean (SD)	1.659 (0.4065)	1.629 (0.3606)	1.611 (0.3356)	1.606 (0.3724)	1.574 (0.3332)	1.587 (0.3418)	1.624 (0.3698)

bid=twice daily; Ca × P=calcium-phosphorus product; cFGF23=c-terminal fibroblast growth factor 23; ESRD=end-stage renal disease; iFGF23=intact fibroblast growth factor 23; Kt/V=a measure of dialysis dose; SD=standard deviation; s-P=serum phosphorus.

Note: %=100 × n/N.

Baseline was defined as the last measurement collected prior to the first dose of study drug in the study.

a Age at screening (years) was calculated using the following SAS function: YRDIF (date of birth, date of the screening visit, 'actual').

b BMI=weight in kg/(height in cm/100)^2.

c Duration since ESRD diagnosis at baseline (years) was calculated using the following SAS function: YRDIF (reported or imputed date of ESRD diagnosis, first randomization date, 'actual').

d Duration since first dialysis at baseline (months) was derived as: YRDIF (reported or imputed date of first diagnosis, first randomization date, 'actual') × 12.

Source: 5.3.5.1-7 Table 14.1.2.3

Table 1.3.5-5 TEN-02-301 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（安全性延長投与期、安全性解析対象集団）

Characteristic Category/Statistic	Sevelamer Carbonate (N=110)	All KHK7791 (N=220)	Total (N=330)
Age at screening (years)[a]			
n	110	220	330
Mean (SD)	58.23 (13.396)	57.15 (11.723)	57.51 (12.296)
Age – n (%)			
<45 years	20 (18.2)	34 (15.5)	54 (16.4)
≥45 and <65 years	55 (50.0)	124 (56.4)	179 (54.2)
≥65 years	35 (31.8)	62 (28.2)	97 (29.4)
Sex – n (%)			
Male	73 (66.4)	134 (60.9)	207 (62.7)
Female	37 (33.6)	86 (39.1)	123 (37.3)
Race – n (%)			
White	56 (50.9)	91 (41.4)	147 (44.5)
Black or African American	48 (43.6)	114 (51.8)	162 (49.1)
Asian	6 (5.5)	7 (3.2)	13 (3.9)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	7 (3.2)	7 (2.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
Ethnicity – n (%)			
Hispanic or Latino	30 (27.3)	59 (26.8)	89 (27.0)
Not Hispanic or Latino	80 (72.7)	160 (72.7)	240 (72.7)
Not reported	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
Baseline weight (kg)			
n	110	220	330
Mean (SD)	89.47 (26.755)	92.43 (24.310)	91.44 (25.149)
Height at screening (cm)			
n	110	218	328
Mean (SD)	169.6 (11.20)	169.1 (10.13)	169.2 (10.49)
Baseline BMI (kg/m^2)[b]			
n	110	218	328
Mean (SD)	31.17 (10.728)	32.16 (7.508)	31.83 (8.717)
Duration since ESRD diagnosis at baseline in years[c]			
n	110	220	330
Mean (SD)	5.49 (5.361)	4.68 (4.416)	4.95 (4.759)
Mode of dialysis – n (%)			
Hemodialysis	98 (89.1)	206 (93.6)	304 (92.1)
Peritoneal dialysis	12 (10.9)	14 (6.4)	26 (7.9)
Duration since first dialysis at baseline in months[d]			
n	110	220	330
Mean (SD)	63.09 (60.031)	53.20 (49.557)	56.50 (53.391)
Baseline s-P level (mg/dL)			
n	110	220	330
Mean (SD)	7.30 (1.516)	7.18 (1.416)	7.22 (1.449)
Baseline s-P level – n (%)			
<7.5 mg/dL	63 (57.3)	125 (56.8)	188 (57.0)
≥7.5 mg/dL	47 (42.7)	95 (43.2)	142 (43.0)

Table 1.3.5-5 TEN-02-301 試験での人口統計学的特性及びその他の特性（安全性延長投与期、安全性解析対象集団）(Continued)

Characteristic Category/Statistic	Sevelamer Carbonate (N=110)	All KHK7791 (N=220)	Total (N=330)
Baseline iFGF23 level (pg/mL)			
n	110	220	330
Mean (SD)	12133.209 (14807.6546)	10409.916 (14233.3017)	10984.347 (14427.7226)
Baseline cFGF23 level (RU/mL)			
n	110	220	330
Mean (SD)	18126.865 (21856.9554)	15933.166 (20443.2306)	16664.399 (20917.4681)
Baseline intact PTH level (pg/mL)			
n	110	220	330
Mean (SD)	398.6 (256.56)	410.7 (250.34)	406.7 (252.11)
Baseline Ca × P level (mg^2/dL^2)			
n	110	220	330
Mean (SD)	61.0 (14.64)	60.3 (13.07)	60.5 (13.59)
Kt/V level at screening			
n	110	220	330
Mean (SD)	1.658 (0.4112)	1.604 (0.3439)	1.622 (0.3679)

Ca × P=calcium-phosphorus product; cFGF23=c-terminal fibroblast growth factor 23; ESRD=end-stage renal disease; iFGF23=intact fibroblast growth factor 23; Kt/V=a measure of dialysis dose; SD=standard deviation; s-P=serum phosphorus.
Note: %=100 × n/N.
Baseline was defined as the last measurement collected prior to the first dose of study drug in the study.
a Age at screening (years) was calculated using the following SAS function: YRDIF (date of birth, date of the screening visit, 'actual').
b BMI=weight in kg/(height in $cm/100)^2$.
c Duration since ESRD diagnosis at baseline (years) was calculated using the following SAS function: YRDIF (reported or imputed date of ESRD diagnosis, first randomization date, 'actual').
d Duration since first dialysis at baseline (months) was derived as: YRDIF (reported or imputed date of first diagnosis, first randomization date, 'actual') × 12.
Source: 5.3.5.1-7 Table 14.1.2.7

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.1.1.1 比較的よく見られる有害事象の表示

安全性評価試験及び安全性参考試験で発現した有害事象のうち、2%以上かつ複数名（複数の投与群がある場合はいずれかの群で 2%以上かつ複数名）に発現した有害事象を比較的よく見られる有害事象とした。副作用についても同様に、安全性評価試験及び安全性参考試験で発現した副作用のうち、2%以上かつ複数名（複数の投与群がある場合はいずれかの群で 2%以上かつ複数名）に発現した副作用を比較的よく見られる副作用とした。

2.1.1.1.1 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）

有害事象の表示

7791-004 試験での比較的よく見られる有害事象を Table 2.1.1.1.1-1 に示した。7791-004 試験での全有害事象は 2.7.6-14.3.2 Table 14.3.2-1 に示した。

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

Table 2.1.1.1.1-1 7791-004 試験での比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

PT	Placebo N=82		KHK7791 N=82	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	54	(65.9)	76	(92.7)
下痢	16	(19.5)	61	(74.4)
発熱	6	(7.3)	5	(6.1)
シャント狭窄	3	(3.7)	5	(6.1)
軟便	4	(4.9)	5	(6.1)
注射部位疼痛	0		3	(3.7)
筋痙縮	1	(1.2)	3	(3.7)
上咽頭炎	3	(3.7)	3	(3.7)

Table 2.1.1.1.1-1 7791-004 試験での比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

PT	Placebo N=82		KHK7791 N=82	
	n	(%)	n	(%)
ワクチン接種部位疼痛	1	(1.2)	3	(3.7)
関節痛	3	(3.7)	2	(2.4)
転倒	0		2	(2.4)
高血圧	0		2	(2.4)
低血圧	0		2	(2.4)
頚部痛	1	(1.2)	2	(2.4)
皮膚擦過傷	2	(2.4)	2	(2.4)
鉄欠乏性貧血	2	(2.4)	1	(1.2)
四肢痛	4	(4.9)	1	(1.2)
口腔咽頭痛	2	(2.4)	1	(1.2)
頭痛	3	(3.7)	0	
筋肉痛	2	(2.4)	0	
悪心	2	(2.4)	0	
そう痒症	2	(2.4)	0	
ワクチン接種合併症	3	(3.7)	0	

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.3.1-3.2.2

副作用の表示

7791-004 試験での比較的よく見られる副作用を Table 2.1.1.1.1-2 に示した。7791-004 試験での全副作用は 2.7.6-14.3.2 Table 14.3.2-2 に示した。

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

Table 2.1.1.1.1-2 7791-004 試験での比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

PT	Placebo N=82		KHK7791 N=82	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	13	(15.9)	62	(75.6)
下痢	8	(9.8)	58	(70.7)
軟便	4	(4.9)	4	(4.9)

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.3.1-4.2.2

2）第 II 相臨床試験：7791-001 試験（5.3.5.1-1）

有害事象の表示

7791-001 試験の治験全体での比較的よく見られる有害事象を Table 2.1.1.1.1-3 に示した。7791-001 試験での全有害事象は 2.7.6-12.3.3 Table 12.3.3-1 に示した。

治験全体で、プラセボ群の 41 名中 21 名（51.2%）、KHK7791 5 mg 群の 42 名中 33 名（78.6%）、KHK7791 10 mg 群の 41 名中 32 名（78.0%）、KHK7791 30 mg 群の 42 名中 36 名（85.7%）、KHK7791 30 mg 漸減群の 41 名中 33 名（80.5%）に有害事象が発現した。

プラセボ群で最も多く発現した事象は「下痢」であり、9 名（22.0%）に発現した。次いで、「上咽頭炎」、「関節痛」が各 3 名（7.3%）に発現した。KHK7791 5 mg 群で最も多く発現した事象は「下痢」であり、24 名（57.1%）に発現した。次いで、「上咽頭炎」が 3 名（7.1%）、「便秘」、「湿疹」が各 2 名（4.8%）に発現した。KHK7791 10 mg 群で最も多く発現した事象は「下痢」であり、27 名（65.9%）に発現した。次いで、「上咽頭炎」が 4 名（9.8%）、「軟便」、「背部痛」が各 2 名（4.9%）に発現した。KHK7791 30 mg 群で最も多く発現した事象は「下痢」であり、32 名（76.2%）に発現した。次いで、「上咽頭炎」が 4 名（9.5%）、「挫傷」が 2 名（4.8%）に発現した。KHK7791 30 mg 漸減群で最も多く発現した事象は「下痢」であり、29 名（70.7%）に発現した。次いで、「上咽頭炎」が 6 名（14.6%）、「皮膚擦過傷」が 2 名（4.9%）に発現した。

Table 2.1.1.1.1-3　7791-001 試験の治験全体での比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

PT	Placebo		KHK7791 5 mg		KHK7791 10 mg		KHK7791 30 mg		KHK7791 30 mg Dose-Titration	
	N=41		N=42		N=41		N=42		N=41	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	21	(51.2)	33	(78.6)	32	(78.0)	36	(85.7)	33	(80.5)
下痢	9	(22.0)	24	(57.1)	27	(65.9)	32	(76.2)	29	(70.7)
上咽頭炎	3	(7.3)	3	(7.1)	4	(9.8)	4	(9.5)	6	(14.6)
皮膚擦過傷	0		0		1	(2.4)	0		2	(4.9)
軟便	0		1	(2.4)	2	(4.9)	0		1	(2.4)
挫傷	0		0		0		2	(4.8)	0	
関節痛	3	(7.3)	0		0		1	(2.4)	0	
背部痛	0		0		2	(4.9)	1	(2.4)	0	
便秘	0		2	(4.8)	0		0		0	
湿疹	0		2	(4.8)	0		0		0	

Coding Dictionary: MedDRA version 22.1
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-3.1.2

評価期中の有害事象は、プラセボ群、KHK7791 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群で、それぞれ 41 名中 18 名（43.9%）、42 名中 30 名（71.4%）、41 名中 30 名（73.2%）、42 名中 35 名（83.3%）、41 名中 31 名（75.6%）に発現した（5.3.5.1-1 Table 14.3.1-3.2.2）。最も多く発現した事象は「下痢」であり、プラセボ群で 7 名（17.1%）、KHK7791 5 mg 群で 23 名（54.8%）、KHK7791 10 mg 群で 27 名（65.9%）、KHK7791 30 mg 群で 32 名（76.2%）、KHK7791 30 mg 漸減群で 29 名（70.7%）に発現した。次いで、「上咽頭炎」が、KHK7791 5 mg 群で 2 名（4.8%）、KHK7791 10 mg 群で 3 名（7.3%）、KHK7791 30 mg 群で 2 名（4.8%）、KHK7791 30 mg 漸減群で 5 名（12.2%）に発現し、「湿疹」が KHK7791 5 mg 群の 2 名（4.8%）に発現した。

副作用の表示

7791-001 試験の治験全体での比較的よく見られる副作用を Table 2.1.1.1.1-4 に示した。7791-001 試験での全副作用は 2.7.6-12.3.3 Table 12.3.3-2 に示した。

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

Table 2.1.1.1.1-4 7791-001 試験の治験全体での比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

PT	Placebo		KHK7791							
			5 mg		10 mg		30 mg		30 mg Dose-Titration	
	N=41		N=42		N=41		N=42		N=41	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	7	(17.1)	22	(52.4)	28	(68.3)	32	(76.2)	28	(68.3)
下痢	4	(9.8)	21	(50.0)	27	(65.9)	32	(76.2)	27	(65.9)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.1
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-4.1.2

評価期中の副作用は、それぞれ 7 名（17.1%）、22 名（52.4%）、28 名（68.3%）、32 名（76.2%）、28 名（68.3%）に発現した（5.3.5.1-1 Table 14.3.1-4.2.2）。事象別で最も発現被験者数が多かったのは「下痢」であり、発現被験者数は治験全体の発現被験者数と同じであった。

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

1）第 III 相臨床試験：7791-005 試験（5.3.5.1-4）

有害事象の表示

7791-005 試験での比較的よく見られる有害事象を Table 2.1.1.1.2-1 に示した。7791-005 試験での全有害事象は 2.7.6-15.3.2 Table 15.3.2-1 に示した。

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

Table 2.1.1.1.2-1 7791-005 試験での比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

PT	Placebo N=85		KHK7791 N=84	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	53	(62.4)	72	(85.7)
下痢	12	(14.1)	53	(63.1)
発熱	7	(8.2)	11	(13.1)
四肢痛	5	(5.9)	4	(4.8)
軟便	0		4	(4.8)
上咽頭炎	2	(2.4)	3	(3.6)
嘔吐	2	(2.4)	3	(3.6)
皮膚擦過傷	0		3	(3.6)
ワクチン接種部位疼痛	1	(1.2)	3	(3.6)
血圧低下	2	(2.4)	2	(2.4)
高カリウム血症	1	(1.2)	2	(2.4)
注射部位疼痛	1	(1.2)	2	(2.4)
悪心	1	(1.2)	2	(2.4)
ワクチン接種合併症	1	(1.2)	2	(2.4)
挫傷	1	(1.2)	2	(2.4)
創傷	0		2	(2.4)
腹部不快感	2	(2.4)	1	(1.2)
頭痛	2	(2.4)	1	(1.2)
筋痙縮	2	(2.4)	1	(1.2)
ワクチン接種後症候群	2	(2.4)	1	(1.2)
関節痛	2	(2.4)	0	
背部痛	2	(2.4)	0	
靭帯捻挫	2	(2.4)	0	
シャント感染	2	(2.4)	0	
下肢静止不能症候群	2	(2.4)	0	
シャント狭窄	4	(4.7)	0	
末梢動脈閉塞性疾患	2	(2.4)	0	

Cording Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.1-4 Table 14.3.1-3.2.2

副作用の表示

7791-005 試験での比較的よく見られる副作用を Table 2.1.1.1.2-2 に示した。7791-005 試験での全副作用は 2.7.6-15.3.2 Table 15.3.2-2 に示した。

副作用はプラセボ群 12 名（14.1%）、KHK7791 群 54 名（64.3%）に発現した。プラセボ群で最も多く発現した事象は「下痢」であり、8 名（9.4%）に発現した。次いで、「腹部不快感」が 2 名（2.4%）に発現した。その他の事象は各 1 名にのみ発現した。KHK7791 群で最も多く発現した副作用は「下痢」であり、49 名（58.3%）に発現した。次いで、「軟便」が 4 名（4.8%）、「悪心」が 2 名（2.4%）に発現した。プラセボ群で KHK7791 群に比べて発現割合が 5%以上高かった副作用はなかった。一方、KHK7791 群でプラセボ群に比べて発現割合が 5%以上高かった副作用は「下痢」（プラセボ群：9.4%、KHK7791 群：58.3%）であった。

Table 2.1.1.1.2-2 7791-005 試験での比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

PT	Placebo N=85		KHK7791 N=84	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	12	(14.1)	54	(64.3)
下痢	8	(9.4)	49	(58.3)
軟便	0		4	(4.8)
悪心	0		2	(2.4)
腹部不快感	2	(2.4)	0	

Cording Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.1-4 Table 14.3.1-4.2.2

2）第 II 相臨床試験：7791-002 試験（5.3.5.1-2）

有害事象の表示

7791-002 試験での比較的よく見られる有害事象を Table 2.1.1.1.2-3 に示した。7791-002 試験での全有害事象は 2.7.6-13.3.2 Table 13.3.2-1 に示した。

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

Table 2.1.1.1.2-3 7791-002 試験での比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

PT	Placebo N=24		KHK7791 30 mg Dose-Titration N=23	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	9	(37.5)	18	(78.3)
下痢	4	(16.7)	15	(65.2)
上咽頭炎	1	(4.2)	2	(8.7)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.1
Source: 5.3.5.1-2 Table 14.3.1-3.2

副作用の表示

7791-002 試験での比較的よく見られる副作用を Table 2.1.1.1.2-4 に示した。7791-002 試験での全副作用は 2.7.6-13.3.2 Table 13.3.2-2 に示した。

7791-002 試験で、副作用はプラセボ群の 2 名（8.3%）、KHK7791 群の 16 名（69.6%）に発現した。最も多く発現した事象は「下痢」であり、プラセボ群の 2 名（8.3%）、KHK7791 群の 15 名（65.2%）に発現した。

Table 2.1.1.1.2-4 7791-002 試験での比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

PT	Placebo N=24		KHK7791 30 mg Dose-Titration N=23	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	2	(8.3)	16	(69.6)
下痢	2	(8.3)	15	(65.2)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.1
Source: 5.3.5.1-2 Table 14.3.1-4.2

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

1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験（5.3.5.2-3）

有害事象の表示

7791-007 試験での比較的よく見られる有害事象を Table 2.1.1.1.3-1 に示した。7791-007 試験での全有害事象は 2.7.6-21.3.2 Table 21.3.2-1 に示した。

有害事象は 212 名中 204 名（96.2%）に発現した。事象別で最も発現被験者数が多かったのは「下痢」であり、135 名（63.7%）に発現した。次いで「ワクチン接種合併症」が 42 名（19.8%）、「発熱」が 37 名（17.5%）、「挫傷」が 28 名（13.2%）、「背部痛」、「上咽頭炎」が各 20 名（9.4%）、「シャント狭窄」が 18 名（8.5%）に発現した。

Table 2.1.1.1.3-1 7791-007 試験での比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

PT	KHK7791 N = 212	
	n	(%)
Subjects with any TEAE	204	(96.2)
下痢	135	(63.7)
ワクチン接種合併症	42	(19.8)
発熱	37	(17.5)
挫傷	28	(13.2)
背部痛	20	(9.4)
上咽頭炎	20	(9.4)
シャント狭窄	18	(8.5)
高カリウム血症	15	(7.1)
関節痛	13	(6.1)
四肢痛	12	(5.7)
COVID-19	12	(5.7)
頭痛	11	(5.2)
靭帯捻挫	11	(5.2)
筋痙縮	11	(5.2)
悪心	11	(5.2)
シャント閉塞	11	(5.2)
湿疹	10	(4.7)
嘔吐	10	(4.7)
ワクチン接種部位疼痛	10	(4.7)

Table 2.1.1.1.3-1 7791-007 試験での比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

PT	KHK7791 N = 212	
	n	(%)
軟便	9	(4.2)
腹痛	8	(3.8)
過角化	8	(3.8)
低カルシウム血症	8	(3.8)
鉄欠乏性貧血	8	(3.8)
創傷	8	(3.8)
皮下出血	7	(3.3)
高血圧	7	(3.3)
回転性めまい	7	(3.3)
ワクチン接種部位反応	7	(3.3)
便秘	6	(2.8)
接触皮膚炎	6	(2.8)
注射部位疼痛	6	(2.8)
不眠症	6	(2.8)
そう痒症	6	(2.8)
皮膚擦過傷	6	(2.8)
狭心症	5	(2.4)
心房細動	5	(2.4)
血圧低下	5	(2.4)
蜂巣炎	5	(2.4)
齲歯	5	(2.4)
毛包炎	5	(2.4)
麦粒腫	5	(2.4)
腰部脊柱管狭窄症	5	(2.4)
倦怠感	5	(2.4)
筋肉痛	5	(2.4)
関節周囲炎	5	(2.4)
咽頭炎	5	(2.4)
皮膚剥脱	5	(2.4)
皮膚乳頭腫	5	(2.4)
足部白癬	5	(2.4)
熱傷	5	(2.4)
透析低血圧	5	(2.4)

Cording Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.3.1-3.2.2

副作用の表示

7791-007 試験での比較的よく見られる副作用を Table 2.1.1.1.3-2 に示した。7791-007 試験での全副作用は 2.7.6-21.3.2 Table 21.3.2-2 に示した。

副作用は 212 名中 134 名（63.2%）に発現した。事象別で最も発現被験者数が多かったのは「下痢」であり、120 名（56.6%）に発現した。次いで「軟便」が 9 名（4.2%）に発現した。

Table 2.1.1.1.3-2 7791-007 試験での比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

PT	KHK7791 N = 212	
	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	134	(63.2)
下痢	120	(56.6)
軟便	9	(4.2)

Cording Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.3.1-4.2.2

2）第 II 相臨床試験：7791-003 試験（5.3.5.2-1）

有害事象の表示

7791-003 試験での比較的よく見られる有害事象を Table 2.1.1.1.3-3 に示した。7791-003 試験での全有害事象は 2.7.6-19.3.2 Table 19.3.2-1 に示した。

有害事象は 67 名中 62 名（92.5%）に発現した。事象別で最も発現被験者数が多かったのは「下痢」であり、51 名（76.1%）に発現した。次いで、「上咽頭炎」が 9 名（13.4%）、「悪心」、「発熱」、「シャント狭窄」が各 3 名（4.5%）に発現した。

Table 2.1.1.1.3-3 7791-003 試験での比較的よく見られる有害事象の発現状況（mITT）

PT	KHK7791 30 mg Dose-Titration N=67	
	n	(%)
Subjects with any TEAE	62	(92.5)
下痢	51	(76.1)
上咽頭炎	9	(13.4)
悪心	3	(4.5)
発熱	3	(4.5)
シャント狭窄	3	(4.5)
メレナ	2	(3.0)
軟便	2	(3.0)
外耳炎	2	(3.0)
咽頭炎	2	(3.0)
節足動物刺傷	2	(3.0)
挫傷	2	(3.0)
背部痛	2	(3.0)
手根管症候群	2	(3.0)
脳梗塞	2	(3.0)

Cording Dictionary: MedDRA version 22.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-3.2

副作用の表示

7791-003 試験での比較的よく見られる副作用を Table 2.1.1.1.3-4 に示した。7791-003 試験での全副作用は 2.7.6-19.3.2 Table 19.3.2-2 に示した。

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

Table 2.1.1.1.3-4 7791-003 試験での比較的よく見られる副作用の発現状況（mITT）

PT	KHK7791 30 mg Dose-Titration N=67	
	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	51	(76.1)
下痢	50	(74.6)
軟便	2	(3.0)

Cording Dictionary: MedDRA version 22.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-4.2

2.1.1.1.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-006 試験（5.3.5.2-2）

有害事象の表示

7791-006 試験での比較的よく見られる有害事象を Table 2.1.1.1.4-1 に示した。7791-006 試験での全有害事象は 2.7.6-20.3.2 Table 20.3.2-1 に示した。

有害事象は 54 名中 48 名（88.9%）に発現した。事象別で最も発現被験者数が多かったのは「下痢」であり、40 名（74.1%）に発現した。次いで「発熱」が 5 名（9.3%）、「腹膜炎」、「軟便」が各 3 名（5.6%）に発現した。

Table 2.1.1.1.4-1 7791-006 試験での比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

PT	KHK7791 N=54	
	n	(%)
Subjects with any TEAE	48	(88.9)
下痢	40	(74.1)
発熱	5	(9.3)
腹膜炎	3	(5.6)
軟便	3	(5.6)
関節痛	2	(3.7)
不眠症	2	(3.7)
筋肉痛	2	(3.7)
カテーテル留置部位感染	2	(3.7)
食欲減退	2	(3.7)

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-3.2.2

副作用の表示

7791-006 試験での比較的よく見られる副作用を Table 2.1.1.1.4-2 に示した。7791-006 試験での全副作用は 2.7.6-20.3.2 Table 20.3.2-2 に示した。

副作用は 40 名（74.1%）に発現した。事象別で最も発現被験者数が多かったのは「下痢」であり、38 名（70.4%）に発現した。次いで、「軟便」が 3 名（5.6%）に発現した。

Table 2.1.1.1.4-2 7791-006 試験での比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

PT	KHK7791 N=54	
	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	40	(74.1)
下痢	38	(70.4)
軟便	3	(5.6)

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-4.2.2

2.1.1.1.5 安全性参考試験

1）第 III 相臨床試験：TEN-02-201 試験（5.3.5.1-5）

有害事象の表示

TEN-02-201 試験の投与期での有害事象は 5.3.5.1-5 Updated Adverse Event Tables and Listings Table 14.3.1.3.1 に示した。プラセボ対照期での有害事象は 5.3.5.1-5 Updated Adverse Event Tables and Listings Table 14.3.1.3.2 に示した。

投与期中に有害事象が発現した被験者は、KHK7791 3 mg 群では 74 名中 39 名（52.7%）、KHK7791 10 mg 群では 73 名中 51 名（69.9%）、KHK7791 漸減群では 71 名中 49 名（69.0%）であった。事象別に、最も多く発現した有害事象は、いずれの投与群でも「下痢」であった。「下痢」は、KHK7791 3 mg 群の 22 名（29.7%）、KHK7791 10 mg 群の 30 名（41.1%）、KHK7791 漸減群の 34 名（47.9%）に発現した。次いで多く発現したのは、「高リン酸塩血症」であり、KHK7791 3 mg 群の 3 名（4.1%）、KHK7791 10 mg 群の 5 名（6.8%）、KHK7791 漸減群の 4 名（5.6%）に発現した。また、「嘔吐」が KHK7791 3 mg 群の 3 名（4.1%）、KHK7791 10 mg 群の 3 名（4.1%）、KHK7791 漸減群の 4 名（5.6%）に発現した。

プラセボ対照期中に有害事象が発現した被験者は、プラセボ群では 82 名中 21 名（25.6%）、KHK7791 3 mg 群では 25 名中 4 名（16.0%）、KHK7791 10 mg 群では 23 名中 7 名（30.4%）、KHK7791 漸減群では 34 名中 12 名（35.3%）であった。事象別に、いずれかの群で複数名に発現した事象は、「高リン酸塩血症」、「高カリウム血症」、「水分過負荷」、「下痢」であった。「高リン酸塩血症」は、プラセボ群の 3 名（3.7%）、KHK7791 10 mg 群の 1 名（4.3%）に発現した。「高カリウム血症」は、KHK7791 10 mg 群の 1 名（4.3%）、KHK7791 漸減群の 2 名（5.9%）に発現した。「水分過負荷」はプラセボ群の 2 名（2.4%）に発現した。「下痢」はプラセボ群の 2 名（2.4%）、KHK7791 漸減群の 1 名（2.9%）に発現した。

副作用の表示

TEN-02-201 試験の投与期での副作用を 5.3.5.1-5 Updated Adverse Event Tables and Listings Table 14.3.1.5.3 に示した。プラセボ対照期での副作用は 5.3.5.1-5 Updated Adverse Event Tables and Listings Table 14.3.1.5.4 に示した。

投与期中に副作用が発現した被験者は、KHK7791 3 mg 群では 24 名（32.4%）、KHK7791 10 mg 群では 38 名（52.1%）、KHK7791 漸減群では 33 名（46.5%）であった。事象別に、最も多く発現した副作用は、いずれの投与群でも「下痢」であった。「下痢」は、KHK7791 3 mg 群の 19

名（25.7%）、KHK7791 10 mg 群の 30 名（41.1%）、KHK7791 漸減群の 28 名（39.4%）に発現した。

プラセボ対照期中に副作用が発現した被験者は、プラセボ群では 5 名（6.1%）、KHK7791 10 mg 群では 1 名（4.3%）であった。KHK7791 3 mg 群及び漸減群では副作用は発現しなかった。事象別に、複数名に発現したのは「高リン酸塩血症」であり、プラセボ群の 2 名（2.4%）及び KHK7791 10 mg 群の 1 名（4.3%）に発現した。その他の副作用はいずれもプラセボ群で 1 名（1.2%）に発現した。

2）第 III 相臨床試験：TEN-02-202 試験（5.3.5.1-6）

有害事象の表示

TEN-02-202 試験での有害事象は 5.3.5.1-6 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.1.3 に示した。有害事象はプラセボ群 119 名中 33 名（27.7%）、KHK7791 群 117 名中 60 名（51.3%）に発現した。事象別では、プラセボ群では「下痢」が最も多く、8 名（6.7%）に発現した。次いで、「嘔吐」が 4 名（3.4%）、「悪心」、「便秘」、「高カリウム血症」が各 3 名（2.5%）に発現した。KHK7791 群では「下痢」が最も多く、50 名（42.7%）に発現した。次いで、「悪心」が 6 名（5.1%）、「嘔吐」が 3 名（2.6%）に発現した。

副作用の表示

TEN-02-202 試験での副作用は 5.3.5.1-6 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.2.2.1 に示した。副作用はプラセボ群 119 名中 15 名（12.6%）、KHK7791 群 117 名中 51 名（43.6%）に発現した。事象別では、プラセボ群では「下痢」が最も多く、8 名（6.7%）に発現した。次いで、「悪心」が 3 名（2.5%）に発現した。KHK7791 群では「下痢」が最も多く、47 名（40.2%）に発現した。次いで、「悪心」が 6 名（5.1%）に発現した。

3）第 III 相臨床試験：TEN-02-301 試験（5.3.5.1-7）

有害事象の表示

TEN-02-301 試験の投与期での有害事象を 5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.1.3.1 に示した。ランダム化休薬期での有害事象を 5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.1.3.4 に示した。安全性延長投与期での有害事象を 5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.1.3.5 に示した。

投与期では、有害事象は炭酸セベラマー群 137 名中 88 名（64.2%）、KHK7791 群 419 名中 337 名（80.4%）に発現した。事象別で投与期に最も多く見られた有害事象は「下痢」であり、炭酸セベラマー群の 10 名（7.3%）、KHK7791 群の 222 名（53.0%）に発現した。次いで、「高リン酸塩血症」が炭酸セベラマー群の 3 名（2.2%）、KHK7791 群の 27 名（6.4%）に発現した。「下痢」は投与期の最初の 3 ヵ月では、炭酸セベラマー群の 7 名（5.1%）、KHK7791 群の 211 名（50.4%）に発現した（5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.1.3.2）。一方、後半の 3 ヵ月では、「下痢」は炭酸セベラマー群の 4 名（2.9%）、KHK7791 群の 22 名（5.3%）に発現した（5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.1.3.3）。

ランダム化休薬期では、炭酸セベラマー群 116 名中 48 名（41.4%）、プラセボ群 126 名中 70 名（55.6%）、KHK7791 群（全用量群を併合）125 名中 58 名（46.4%）に有害事象が発現した。

KHK7791 の用量群別では、10 mg 群 14 名中 8 名（57.1%）、20 mg 群 33 名中 14 名（42.4%）、30 mg 群 78 名中 36 名（46.2%）に有害事象が発現した。事象別では、「高リン酸塩血症」が最も多く、プラセボ群の 15 名（11.9%）、KHK7791 群の 7 名（5.6%）にそれぞれ発現した。「高リン酸塩血症」は炭酸セベラマー群では発現しなかった。次いで「下痢」が炭酸セベラマー群の 5 名（4.3%）、プラセボ群の 2 名（1.6%）、KHK7791 群 5 名（4.0%）にそれぞれ発現した。

安全性延長投与期では、炭酸セベラマー群 110 名中 43 名（39.1%）、KHK7791 群 220 名中 102 名（46.4%）に有害事象が発現した。事象別では、「下痢」が最も多く、KHK7791 群の 15 名（6.8%）に発現した。「下痢」は炭酸セベラマー群では発現しなかった。

副作用の表示

TEN-02-301 試験の投与期での副作用を 5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan6, 2021) Table 14.3.1.6.1 に示した。ランダム化休薬期での副作用を 5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.1.6.4 に示した。安全性延長投与期での副作用を 5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.1.6.5 に示した。

投与期では、炭酸セベラマー群 5 名（3.6%）、KHK7791 群 244 名（58.2%）に副作用が発現した。事象別では、「下痢」が最も多く、炭酸セベラマー群の 2 名（1.5%）、KHK7791 群の 219 名（52.3%）にそれぞれ発現した。次いで「高リン酸塩血症」が KHK7791 群の 16 名（3.8%）に発現した。「高リン酸塩血症」は炭酸セベラマー群では発現しなかった。「下痢」の副作用は投与期の最初の 3 ヵ月では、炭酸セベラマー群の 2 名（1.5%）、KHK7791 群の 208 名（49.6%）に発現した（5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.1.6.2）。後半の 3 ヵ月では、副作用の「下痢」は、炭酸セベラマー群では発現せず、KHK7791 群の 20 名（4.8%）に発現した（5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.1.6.3）。

ランダム化休薬期では、炭酸セベラマー群 2 名（1.7%）、プラセボ群 17 名（13.5%）、KHK7791 群 12 名（9.6%）に副作用が発現した。KHK7791 の用量群別では、10 mg 群 3 名（21.4%）、20 mg 群 3 名（9.1%）、30 mg 群 6 名（7.7%）にそれぞれ発現した。事象別では、「高リン酸塩血症」、「下痢」が多く、副作用「高リン酸塩血症」はプラセボ群 10 名（7.9%）、KHK7791 群 4 名（3.2%）にそれぞれ発現し、副作用「下痢」はプラセボ群 2 名（1.6%）、KHK7791 群 4 名（3.2%）にそれぞれ発現した。副作用「高リン酸塩血症」、「下痢」は炭酸セベラマー群では発現しなかった。

安全性延長投与期では、炭酸セベラマー群 1 名（0.9%）、KHK7791 群 19 名（8.6%）に副作用が発現した。事象別では、「下痢」が最も多く、副作用「下痢」は KHK7791 群 14 名（6.4%）で発現し、炭酸セベラマー群では発現しなかった。

2.1.1.2 比較的よく見られる有害事象の分析

2.1.1.2.1 重症度別有害事象及び副作用の発現状況

KHK7791 の臨床試験で発現した多くの有害事象及び副作用は軽度又は中等度だった。本項では、各試験で発現した全有害事象及び全副作用のうち、重症度が高度だった事象について特記した。

2.1.1.2.1.1 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 試験で重症度が高度であった有害事象はプラセボ群で 82 名中 4 名（4.9%）及び KHK7791 群で 82 名中 1 名（1.2%）に発現した（5.3.5.1-3 Table 14.3.1-5.2）。事象別には、プラセボ群では「心不全」、「肺炎」、「尿路感染」、「腎嚢胞感染」が各 1 名（1.2%）、KHK7791 群では「突発性難聴」が 1 名（1.2%）に発現した。これらの事象はすべて、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された（5.3.5.1-3 Table 14.3.1-6.2）。

2）第 II 相臨床試験：7791-001 試験（5.3.5.1-1）

7791-001 試験で重症度が高度であった有害事象は、KHK7791 10 mg 群の 1 名（2.4%）に発現した「憩室炎」のみであった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1-5.1.2）。当該事象は、評価期間中に発現し（5.3.5.1-1 Table 14.3.1-5.2.2）、副作用と判断された（5.3.5.1-1 Table 14.3.1-6.2.2）。

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

1）第 III 相臨床試験：7791-005 試験（5.3.5.1-4）

7791-005 試験で重症度が高度であった有害事象はプラセボ群の 85 名中 2 名（2.4%）、KHK7791 群の 84 名中 1 名（1.2%）に発現した。事象別では、プラセボ群では「シャント狭窄」、「四肢損傷」、「末梢動脈閉塞性疾患」が各 1 名（1.2%）、KHK7791 群では「脳血栓症」が 1 名（1.2%）に発現した（5.3.5.1-4 Table 14.3.1-5.2）。これらの事象はすべて、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された（5.3.5.1-4 Table 14.3.1-6.2）。

2）第 II 相臨床試験：7791-002 試験（5.3.5.1-2）

7791-002 試験で重症度が高度であった有害事象として KHK7791 群 1 名（4.3%）に「足関節部骨折」が発現した（5.3.5.1-2 Table 14.3.1-5.2）。当該事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された（5.3.5.1-2 Table 14.3.1-6.2）。プラセボ群では高度な有害事象は発現しなかった。

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

1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験（5.3.5.2-3）

7791-007 試験で、重症度が高度であった有害事象は 212 名中 14 名（6.6%）に発現した（5.3.5.2-3 Table 14.3.1-5.2）。事象別に複数名に発現したのは、「下痢」、「シャント閉塞」が各 2 名（0.9%）であった。その他に、「心房細動」、「プリンツメタル狭心症」、「大腸炎」、「十二指腸穿孔」、「憩室穿孔」、「蜂巣炎」、「細菌感染」、「COVID-19」、「大動脈瘤」、「末梢動脈閉塞性疾患」が各 1 名（0.5%）に発現した。これらの事象のうち、「下痢」（2 名（0.9%））、「大腸炎」、「憩室穿孔」（各 1 名（0.5%））は副作用と判断された。それ以外の事象は治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された（5.3.5.2-3 Table 14.3.1-6.2）。

2）第 II 相臨床試験：7791-003 試験（5.3.5.2-1）

7791-003 試験で重症度が高度であった有害事象は 4 名（6.0%）に発現した。事象別では、複数名に発現した事象はなく、「急性心筋梗塞」、「血管穿刺部位疼痛」、「憩室炎」、「脳梗塞」

が各 1 名（1.5%）に発現した（5.3.5.2-1 Table 14.3.1-5.2）。このうち「急性心筋梗塞」は副作用と判断された（5.3.5.2-1 Table 14.3.1-6.2）。

2.1.1.2.1.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-006 試験（5.3.5.2-2）

7791-006 試験で重症度が高度であった有害事象は 54 名中 4 名（7.4%）に発現した（5.3.5.2-2 Table 14.3.1-5.2）。事象別では、「冠動脈硬化症」、「腹膜炎」、「鎖骨骨折」、「後天性陰嚢水瘤」が各 1 名（1.9%）に発現した。これらの事象はすべて、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された（5.3.5.2-2 Table 14.3.1-6.2）。

2.1.1.2.1.5 安全性参考試験

1）第 III 相臨床試験：TEN-02-201 試験（5.3.5.1-5）

TEN-02-201 試験の投与期中に重症度が高度であった有害事象は、KHK7791 3 mg 群では 74 名中 9 名（12.2%）、KHK7791 10 mg 群では 73 名中 9 名（12.3%）、KHK7791 漸減群では 71 名中 11 名（15.5%）に発現した（5.3.5.1-5 Updated Adverse Event Tables and Listings Table 14.3.1.6.5）。事象別に、いずれかの群で複数名に発現したのは「下痢」、「蜂巣炎」であった。「下痢」は KHK7791 3 mg 群の 1 名（1.4%）、KHK7791 10 mg 群の 3 名（4.1%）、KHK7791 漸減群の 3 名（4.2%）に発現した。「蜂巣炎」は KHK7791 3 mg 群の 2 名（2.7%）に発現し、KHK7791 10 mg 群及び漸減群では発現しなかった。

プラセボ対照期中に重症度が高度であった有害事象は、プラセボ群では 82 名中 3 名（3.7%）、KHK7791 漸減群では 34 名中 1 名（2.9%）に発現した（5.3.5.1-5 Updated Adverse Event Tables and Listings Table 14.3.1.6.6）。プラセボ対照期に重症度が高度であった有害事象はいずれも 1 名で発現した。

2）第 III 相臨床試験：TEN-02-202 試験（5.3.5.1-6）

TEN-02-202 試験で重症度が高度と判定された有害事象はプラセボ群 119 名中 2 名（1.7%）、KHK7791 群 117 名中 6 名（5.1%）に発現した。事象別では、プラセボ群では「代謝障害」、「急性肺水腫」、「急性呼吸不全」、「気胸」、「肺炎」、「狭心症」、「結節性不整脈」が各 1 名（0.8%）に発現した。KHK7791 群では、「下痢」が 4 名（3.4%）、「憩室炎」、「心肺停止」が各 1 名（0.9%）に発現した（5.3.5.1-6 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.1.4）。重症度が高度と判定された副作用はプラセボ群には発現せず、KHK7791 群 4 名（3.4%）に発現した。事象別では、いずれも「下痢」であった（5.3.5.1-6 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.2.3）。

3）第 III 相臨床試験：TEN-02-301 試験（5.3.5.1-7）

TEN-02-301 試験で重症度が高度と判定された有害事象は、投与期では全体で 556 名中 104 名（18.7%）、ランダム化休薬期では全体で 367 名中 31 名（8.4%）、安全性延長投与期では全体で 330 名中 35 名（10.6%）に発現した（5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.1.4.1、Table 14.3.1.4.4、Table 14.3.1.4.5）。重症度が高度と判定された副作用は、投与期では 31 名（5.6%）、ランダム化休薬期では 4 名（1.1%）、安全性延長投与期では 1 名

（0.3%）に発現した（5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.1.7.1、Table 14.3.1.7.4、Table 14.3.1.7.5）。

投与期では、重症度が高度と判定された有害事象は「下痢」が最も多く、KHK7791 群 419 名中 26 名（6.2%）に発現した（5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.1.4.1）。「下痢」は炭酸セベラマー群では発現しなかった。重症度が高度と判定された副作用は「下痢」が最も多く、KHK7791 群 26 名（6.2%）に発現した（5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.1.7.1）。「下痢」は炭酸セベラマー群では発現しなかった。ランダム化休薬期では、高度の「下痢」はプラセボ群 126 名中 1 名（0.8%、全体の 0.3%）に発現し、この「下痢」は副作用であった（5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.1.4.4、Table 14.3.1.7.4）。安全性延長投与期に高度の「下痢」は発現しなかった（5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.1.4.5）。

ランダム化休薬期では、重症度が高度と判定された有害事象は「高リン酸塩血症」が最も多く、全体で 367 名中 3 名（0.8%）に発現した（5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.1.4.4）。

安全性延長投与期では、重症度が高度と判定された有害事象は「心房細動」が最も多く、全体で 330 名中 4 名（1.2%）に発現した（5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.1.4.5）。

2.1.1.2.2 比較的よく見られる有害事象及び副作用の発現状況の部分集団解析

2.1.1.2.2.1 性別

2.1.1.2.2.1.1 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 試験での性別の比較的よく見られる有害事象の発現状況を Table 2.1.1.2.2.1.1-1 に示した。

女性では、プラセボ群の 27 名中 22 名（81.5%）及び KHK7791 群の 29 名中 29 名（100.0%）で有害事象が発現した。事象別に、プラセボ群では「下痢」が最も多く 6 名（22.2%）に発現した。次いで、「発熱」、「関節痛」、「頭痛」が各 3 名（11.1%）、「悪心」、「ワクチン接種合併症」が各 2 名（7.4%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。KHK7791 群では「下痢」が最も多く 24 名（82.8%）に発現した。次いで、「軟便」、「ワクチン接種部位疼痛」が各 3 名（10.3%）、「シャント狭窄」、「筋痙縮」、「高血圧」が各 2 名（6.9%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

男性では、プラセボ群の 55 名中 32 名（58.2%）及び KHK7791 群の 53 名中 47 名（88.7%）で有害事象が発現した。事象別に、プラセボ群では「下痢」が最も多く 10 名（18.2%）に発現した。次いで、「発熱」、「軟便」、「四肢痛」が各 3 名（5.5%）、「シャント狭窄」、「上咽頭炎」、「皮膚擦過傷」、「鉄欠乏性貧血」が各 2 名（3.6%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。KHK7791 群では「下痢」が最も多く 37 名（69.8%）に発現した。次いで、「発熱」が 4 名（7.5%）、「シャント狭窄」、「注射部位疼痛」、「上咽頭炎」が各 3 名（5.7%）、「軟便」、「低血圧」、「頚部痛」、「皮膚擦過傷」が各 2 名（3.8%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

Table 2.1.1.2.2.1.1-1 7791-004 試験での性別の比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	Placebo N=82				KHK7791 N=82			
Sex	Female N1 = 27		Male N1 = 55		Female N1 = 29		Male N1 = 53	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	22	(81.5)	32	(58.2)	29	(100.0)	47	(88.7)
下痢	6	(22.2)	10	(18.2)	24	(82.8)	37	(69.8)
発熱	3	(11.1)	3	(5.5)	1	(3.4)	4	(7.5)
シャント狭窄	1	(3.7)	2	(3.6)	2	(6.9)	3	(5.7)
軟便	1	(3.7)	3	(5.5)	3	(10.3)	2	(3.8)
注射部位疼痛	0		0		0		3	(5.7)
筋痙縮	1	(3.7)	0		2	(6.9)	1	(1.9)
上咽頭炎	1	(3.7)	2	(3.6)	0		3	(5.7)
ワクチン接種部位疼痛	0		1	(1.8)	3	(10.3)	0	
関節痛	3	(11.1)	0		1	(3.4)	1	(1.9)
転倒	0		0		1	(3.4)	1	(1.9)
高血圧	0		0		2	(6.9)	0	
低血圧	0		0		0		2	(3.8)
頚部痛	1	(3.7)	0		0		2	(3.8)
皮膚擦過傷	0		2	(3.6)	0		2	(3.8)
鉄欠乏性貧血	0		2	(3.6)	1	(3.4)	0	
四肢痛	1	(3.7)	3	(5.5)	1	(3.4)	0	
口腔咽頭痛	1	(3.7)	1	(1.8)	0		1	(1.9)
頭痛	3	(11.1)	0		0		0	
筋肉痛	1	(3.7)	1	(1.8)	0		0	
悪心	2	(7.4)	0		0		0	
そう痒症	1	(3.7)	1	(1.8)	0		0	
ワクチン接種合併症	2	(7.4)	1	(1.8)	0		0	

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
N1: Number of subjects who in each subgroup at baseline
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.3.2-3.1.2

7791-004 試験での性別の比較的よく見られる副作用の発現状況を Table 2.1.1.2.2.1.1-2 に示した。

女性では、プラセボ群の 5 名（18.5%）及び KHK7791 群の 25 名（86.2%）で副作用が発現した。事象別に、プラセボ群では「下痢」が 3 名（11.1%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。KHK7791 群では「下痢」が最も多く 23 名（79.3%）に発現した。次いで、「軟便」が 2 名（6.9%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

男性では、プラセボ群の 8 名（14.5%）及び KHK7791 群の 37 名（69.8%）で副作用が発現した。事象別に、プラセボ群では「下痢」が最も多く 5 名（9.1%）に発現した。次いで「軟便」が 3 名（5.5%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。KHK7791 群では「下痢」が最も多く 35 名（66.0%）に発現した。次いで「軟便」が 2 名（3.8%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

Table 2.1.1.2.2.1.1-2 7791-004 試験での性別の比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

Sex	Placebo N=82				KHK7791 N=82			
	Female N1 = 27		Male N1 = 55		Female N1 = 29		Male N1 = 53	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	5	(18.5)	8	(14.5)	25	(86.2)	37	(69.8)
下痢	3	(11.1)	5	(9.1)	23	(79.3)	35	(66.0)
軟便	1	(3.7)	3	(5.5)	2	(6.9)	2	(3.8)

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
N1: Number of subjects who in each subgroup at baseline
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.3.2-3.2.2

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

1）第 III 相臨床試験：7791-005 試験（5.3.5.1-4）

7791-005 試験での性別の比較的よく見られる有害事象の発現状況を Table 2.1.1.2.2.1.2-1 に示した。

女性では、プラセボ群の 30 名中 19 名（63.3%）、KHK7791 群の 30 名中 26 名（86.7%）に有害事象が発現した。事象別に、プラセボ群では「下痢」が最も多く 3 名（10.0%）に発現した。次いで、「発熱」、「上咽頭炎」、「頭痛」、「筋痙縮」が各 2 名（6.7%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。KHK7791 群では「下痢」が最も多く 20 名（66.7%）に発現した。次いで、「発熱」が 7 名（23.3%）、「嘔吐」が 3 名（10.0%）、「四肢痛」、「血圧低下」、「ワクチン接種合併症」が各 2 名（6.7%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

男性では、プラセボ群の 55 名中 34 名（61.8%）、KHK7791 群の 54 名中 46 名（85.2%）に有害事象が発現した。事象別に、プラセボ群では「下痢」が最も多く 9 名（16.4%）に発現した。次いで、「発熱」が 5 名（9.1%）、「四肢痛」が 4 名（7.3%）、「シャント狭窄」が 3 名（5.5%）、「血圧低下」、「腹部不快感」、「シャント感染」、「末梢動脈閉塞性疾患」が各 2 名（3.6%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。KHK7791 群では「下痢」が最も多く 33 名（61.1%）に発現した。次いで、「発熱」が 4 名（7.4%）、「軟便」、「上咽頭炎」が各 3 名（5.6%）、「四肢痛」、「皮膚擦過傷」、「ワクチン接種部位疼痛」、「高カリウム血症」、「挫傷」、「創傷」が各 2 名（3.7%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

Table 2.1.1.2.2.1.2-1 7791-005 試験での性別の比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

Sex	Placebo N=85				KHK7791 N=84			
	Female N1 = 30		Male N1 = 55		Female N1 = 30		Male N1 = 54	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	19	(63.3)	34	(61.8)	26	(86.7)	46	(85.2)
下痢	3	(10.0)	9	(16.4)	20	(66.7)	33	(61.1)
発熱	2	(6.7)	5	(9.1)	7	(23.3)	4	(7.4)
四肢痛	1	(3.3)	4	(7.3)	2	(6.7)	2	(3.7)
軟便	0		0		1	(3.3)	3	(5.6)
上咽頭炎	2	(6.7)	0		0		3	(5.6)
嘔吐	1	(3.3)	1	(1.8)	3	(10.0)	0	
皮膚擦過傷	0		0		1	(3.3)	2	(3.7)
ワクチン接種部位疼痛	1	(3.3)	0		1	(3.3)	2	(3.7)
血圧低下	0		2	(3.6)	2	(6.7)	0	
高カリウム血症	0		1	(1.8)	0		2	(3.7)
注射部位疼痛	1	(3.3)	0		1	(3.3)	1	(1.9)
悪心	1	(3.3)	0		1	(3.3)	1	(1.9)
ワクチン接種合併症	1	(3.3)	0		2	(6.7)	0	
挫傷	0		1	(1.8)	0		2	(3.7)
創傷	0		0		0		2	(3.7)
腹部不快感	0		2	(3.6)	1	(3.3)	0	
頭痛	2	(6.7)	0		1	(3.3)	0	
筋痙縮	2	(6.7)	0		1	(3.3)	0	
ワクチン接種後症候群	1	(3.3)	1	(1.8)	0		1	(1.9)
関節痛	1	(3.3)	1	(1.8)	0		0	
背部痛	1	(3.3)	1	(1.8)	0		0	
靭帯捻挫	1	(3.3)	1	(1.8)	0		0	
シャント感染	0		2	(3.6)	0		0	
下肢静止不能症候群	1	(3.3)	1	(1.8)	0		0	
シャント狭窄	1	(3.3)	3	(5.5)	0		0	
末梢動脈閉塞性疾患	0		2	(3.6)	0		0	

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
N1: Number of subjects who in each subgroup at baseline
Source: 5.3.5.1-4 Table 14.3.2-3.1.2

7791-005 試験での性別の比較的よく見られる副作用の発現状況を Table 2.1.1.2.2.1.2-2 に示した。

女性では、プラセボ群の 4 名（13.3%）及び KHK7791 群の 19 名（63.3%）で副作用が発現した。事象別に、プラセボ群では「下痢」が 3 名（10.0%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。KHK7791 群では「下痢」が最も多く 19 名（63.3%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

男性では、プラセボ群の 8 名（14.5%）及び KHK7791 群の 35 名（64.8%）で副作用が発現した。事象別に、プラセボ群では「下痢」が最も多く 5 名（9.1%）に発現した。次いで「腹部不快感」が 2 名（3.6%）に発現した。KHK7791 群では「下痢」が最も多く 30 名（55.6%）に発現した。次いで「軟便」が 3 名（5.6%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

Table 2.1.1.2.2.1.2-2 7791-005 試験での性別の比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

Sex	Placebo N=85				KHK7791 N=84			
	Female N1 = 30		Male N1 = 55		Female N1 = 30		Male N1 = 54	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	4	(13.3)	8	(14.5)	19	(63.3)	35	(64.8)
下痢	3	(10.0)	5	(9.1)	19	(63.3)	30	(55.6)
軟便	0		0		1	(3.3)	3	(5.6)
悪心	0		0		1	(3.3)	1	(1.9)
腹部不快感	0		2	(3.6)	0		0	

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
N1: Number of subjects who in each subgroup at baseline
Source: 5.3.5.1-4 Table 14.3.2-3.2.2

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

1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験（5.3.5.2-3）

7791-007 試験での性別の比較的よく見られる有害事象の発現状況を Table 2.1.1.2.2.1.3-1 に示した。

女性では、84 名中 80 名（95.2%）に有害事象が発現した。事象別には、「下痢」が最も多く 52 名（61.9%）に発現した。次いで「挫傷」が 19 名（22.6%）、「発熱」が 18 名（21.4%）、「ワクチン接種合併症」が 16 名（19.0%）、「背部痛」が 13 名（15.5%）、「上咽頭炎」が 12 名（14.3%）、「高カリウム血症」が 10 名（11.9%）、「シャント狭窄」、「関節痛」、「四肢痛」、「頭痛」、「筋痙縮」、「シャント閉塞」、「湿疹」、「ワクチン接種部位疼痛」、「腹痛」が各 6 名（7.1%）、「COVID-19」、「悪心」、「嘔吐」が各 5 名（6.0%）、「高血圧」、「回転性めまい」、「そう痒症」、「腰部脊柱管狭窄症」、「咽頭炎」が各 4 名（4.8%）、「靭帯捻挫」、「創傷」、「皮下出血」、「接触皮膚炎」、「齲歯」、「麦粒腫」、「筋肉痛」、「皮膚乳頭腫」、「透析低血圧」が各 3 名（3.6%）、「過角化」、「低カルシウム血症」、「鉄欠乏性貧血」、「ワクチン接種部位反応」、「便秘」、「注射部位疼痛」、「狭心症」、「血圧低下」、「毛包炎」、「関節周囲炎」、「皮膚剥脱」、「熱傷」が各 2 名（2.4%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

男性では、128 名中 124 名（96.9%）に有害事象が発現した。事象別には、「下痢」が最も多く 83 名（64.8%）に発現した。次いで「ワクチン接種合併症」が 26 名（20.3%）、「発熱」が 19 名（14.8%）、「シャント狭窄」が 12 名（9.4%）、「挫傷」が 9 名（7.0%）、「上咽頭炎」、「靭帯捻挫」、「軟便」が各 8 名（6.3%）、「背部痛」、「関節痛」、「COVID-19」が各 7 名（5.5%）、「四肢痛」、「悪心」、「過角化」、「低カルシウム血症」、「鉄欠乏性貧血」、「皮膚擦過傷」が各 6 名（4.7%）、「高カリウム血症」、「頭痛」、「筋痙縮」、「シャント閉塞」、「嘔吐」、「創傷」、「ワクチン接種部位反応」、「不眠症」が各 5 名（3.9%）、「湿疹」、「ワクチン接種部位疼痛」、「皮下出血」、「便秘」、「注射部位疼痛」、「心房細動」、「蜂巣炎」、「倦怠感」、「足部白癬」が各 4 名（3.1%）、「高血圧」、「回転性めまい」、「接触皮膚炎」、「狭心症」、「血圧低下」、「毛包炎」、「関節周囲炎」、「皮膚剥脱」、「熱傷」が各 3 名（2.3%）、「腹痛」、「そう痒症」、「齲歯」、「麦粒腫」、「筋肉痛」、「皮膚

乳頭腫」、「透析低血圧」が各 2 名（1.6%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

Table 2.1.1.2.2.1.3-1 7791-007 試験での性別の比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	KHK7791 N = 212			
Sex	Female N1 = 84		Male N1 = 128	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	80	(95.2)	124	(96.9)
下痢	52	(61.9)	83	(64.8)
ワクチン接種合併症	16	(19.0)	26	(20.3)
発熱	18	(21.4)	19	(14.8)
挫傷	19	(22.6)	9	(7.0)
背部痛	13	(15.5)	7	(5.5)
上咽頭炎	12	(14.3)	8	(6.3)
シャント狭窄	6	(7.1)	12	(9.4)
高カリウム血症	10	(11.9)	5	(3.9)
関節痛	6	(7.1)	7	(5.5)
四肢痛	6	(7.1)	6	(4.7)
COVID-19	5	(6.0)	7	(5.5)
頭痛	6	(7.1)	5	(3.9)
靭帯捻挫	3	(3.6)	8	(6.3)
筋痙縮	6	(7.1)	5	(3.9)
悪心	5	(6.0)	6	(4.7)
シャント閉塞	6	(7.1)	5	(3.9)
湿疹	6	(7.1)	4	(3.1)
嘔吐	5	(6.0)	5	(3.9)
ワクチン接種部位疼痛	6	(7.1)	4	(3.1)
軟便	1	(1.2)	8	(6.3)
腹痛	6	(7.1)	2	(1.6)
過角化	2	(2.4)	6	(4.7)
低カルシウム血症	2	(2.4)	6	(4.7)
鉄欠乏性貧血	2	(2.4)	6	(4.7)
創傷	3	(3.6)	5	(3.9)
皮下出血	3	(3.6)	4	(3.1)
高血圧	4	(4.8)	3	(2.3)
回転性めまい	4	(4.8)	3	(2.3)
ワクチン接種部位反応	2	(2.4)	5	(3.9)
便秘	2	(2.4)	4	(3.1)
接触皮膚炎	3	(3.6)	3	(2.3)
注射部位疼痛	2	(2.4)	4	(3.1)
不眠症	1	(1.2)	5	(3.9)
そう痒症	4	(4.8)	2	(1.6)
皮膚擦過傷	0		6	(4.7)
狭心症	2	(2.4)	3	(2.3)
心房細動	1	(1.2)	4	(3.1)
血圧低下	2	(2.4)	3	(2.3)
蜂巣炎	1	(1.2)	4	(3.1)
齲歯	3	(3.6)	2	(1.6)
毛包炎	2	(2.4)	3	(2.3)
麦粒腫	3	(3.6)	2	(1.6)
腰部脊柱管狭窄症	4	(4.8)	1	(0.8)
倦怠感	1	(1.2)	4	(3.1)
筋肉痛	3	(3.6)	2	(1.6)
関節周囲炎	2	(2.4)	3	(2.3)
咽頭炎	4	(4.8)	1	(0.8)
皮膚剥脱	2	(2.4)	3	(2.3)
皮膚乳頭腫	3	(3.6)	2	(1.6)
足部白癬	1	(1.2)	4	(3.1)

Table 2.1.1.2.2.1.3-1 7791-007 試験での性別の比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

Sex	KHK7791 N = 212			
	Female N1 = 84		Male N1 = 128	
PT	n	(%)	n	(%)
熱傷	2	(2.4)	3	(2.3)
透析低血圧	3	(3.6)	2	(1.6)

Cording Dictionary: MedDRA version 24.1
N1: Number of subjects who in each subgroup at baseline
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.3.2-3.1.2

7791-007 試験での性別の比較的よく見られる副作用の発現状況を Table 2.1.1.2.2.1.3-2 に示した。

女性では、84 名中 51 名（60.7%）に副作用が発現した。事象別には、「下痢」が最も多く 45 名（53.6%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

男性では、128 名中 83 名（64.8%）に副作用が発現した。事象別には、「下痢」が最も多く 75 名（58.6%）に発現した。次いで「軟便」が 8 名（6.3%）に発現した。

Table 2.1.1.2.2.1.3-2 7791-007 試験での性別の比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

Sex	KHK7791 N = 212			
	Female N1 = 84		Male N1 = 128	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	51	(60.7)	83	(64.8)
下痢	45	(53.6)	75	(58.6)
軟便	1	(1.2)	8	(6.3)

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
N1: Number of subjects who in each subgroup at baseline
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.3.2-3.2.2

2.1.1.2.2.1.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-006 試験（5.3.5.2-2）

7791-006 試験での性別の比較的よく見られる有害事象の発現状況を Table 2.1.1.2.2.1.4-1 に示した。

女性では、有害事象は 16 名中 15 名（93.8%）に発現した。事象別では、「下痢」が最も多く 11 名（68.8%）に発現した。次いで、「発熱」が 2 名（12.5%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

男性では、有害事象は 38 名中 33 名（86.8%）に発現した。事象別では、「下痢」が最も多く 29 名（76.3%）に発現した。次いで、「発熱」、「腹膜炎」が各 3 名（7.9%）、「軟便」、「関節痛」、「筋肉痛」、「カテーテル留置部位感染」、「食欲減退」が各 2 名（5.3%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

Table 2.1.1.2.2.1.4-1 7791-006 試験での性別の比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

Sex	KHK7791 N=54			
	Female N1 = 16		Male N1 = 38	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	15	(93.8)	33	(86.8)
下痢	11	(68.8)	29	(76.3)
発熱	2	(12.5)	3	(7.9)
腹膜炎	0		3	(7.9)
軟便	1	(6.3)	2	(5.3)
関節痛	0		2	(5.3)
不眠症	1	(6.3)	1	(2.6)
筋肉痛	0		2	(5.3)
カテーテル留置部位感染	0		2	(5.3)
食欲減退	0		2	(5.3)

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
N1: Number of subjects in each subgroup at baseline
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.2-3.1.2

7791-006 試験での性別の比較的よく見られる副作用の発現状況を Table 2.1.1.2.2.1.4-2 に示した。

女性では、副作用は 10 名（62.5%）に発現した。事象別では、「下痢」が最も多く 9 名（56.3%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

男性では、副作用は 30 名（78.9%）に発現した。事象別では、「下痢」が最も多く 29 名（76.3%）に発現した。次いで、「軟便」が 2 名（5.3%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

Table 2.1.1.2.2.1.4-2 7791-006 試験での性別の比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

Sex	KHK7791 N=54			
	Female N1 = 16		Male N1 = 38	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	10	(62.5)	30	(78.9)
下痢	9	(56.3)	29	(76.3)
軟便	1	(6.3)	2	(5.3)

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
N1: Number of subjects in each subgroup at baseline
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.2-3.2.2

2.1.1.2.2.2 年齢

2.1.1.2.2.2.1 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 試験での年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の比較的よく見られる有害事象の発現状況を Table 2.1.1.2.2.2.1-1 に示した。

65 歳未満では、プラセボ群の 36 名中 20 名（55.6%）及び KHK7791 群の 36 名中 33 名（91.7%）で有害事象が発現した。事象別に、プラセボ群では「下痢」が最も多く 5 名（13.9%）に発現した。次いで、「発熱」が 4 名（11.1%）、「鉄欠乏性貧血」が 2 名（5.6%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。KHK7791 群では「下痢」が最も多く 25 名（69.4%）に発現した。次いで、「発熱」が 4 名（11.1%）、「軟便」が 3 名（8.3%）、「シャント狭窄」、「注射部位疼痛」、「上咽頭炎」、「低血圧」、「皮膚擦過傷」が各 2 名（5.6%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

65 歳以上では、プラセボ群の 46 名中 34 名（73.9%）及び KHK7791 群の 46 名中 43 名（93.5%）に有害事象が発現した。事象別に、プラセボ群では「下痢」が最も多く 11 名（23.9%）に発現した。次いで、「四肢痛」が 4 名（8.7%）、「シャント狭窄」、「軟便」、「関節痛」、「頭痛」、「ワクチン接種合併症」が各 3 名（6.5%）、「発熱」、「上咽頭炎」、「皮膚擦過傷」、「筋肉痛」、「悪心」、「そう痒症」が各 2 名（4.3%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。KHK7791 群では「下痢」が最も多く 36 名（78.3%）に発現した。次いで、「シャント狭窄」、「筋痙縮」が各 3 名（6.5%）、「軟便」、「ワクチン接種部位疼痛」、「関節痛」、「高血圧」、「頚部痛」が各 2 名（4.3%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

Table 2.1.1.2.2.2.1-1 7791-004 試験での年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	Placebo N=82				KHK7791 N=82			
Age (yrs)	<65 N1 = 36		≥65 N1 = 46		<65 N1 = 36		≥65 N1 = 46	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	20	(55.6)	34	(73.9)	33	(91.7)	43	(93.5)
下痢	5	(13.9)	11	(23.9)	25	(69.4)	36	(78.3)
発熱	4	(11.1)	2	(4.3)	4	(11.1)	1	(2.2)
シャント狭窄	0		3	(6.5)	2	(5.6)	3	(6.5)
軟便	1	(2.8)	3	(6.5)	3	(8.3)	2	(4.3)
注射部位疼痛	0		0		2	(5.6)	1	(2.2)
筋痙縮	0		1	(2.2)	0		3	(6.5)
上咽頭炎	1	(2.8)	2	(4.3)	2	(5.6)	1	(2.2)
ワクチン接種部位疼痛	0		1	(2.2)	1	(2.8)	2	(4.3)
関節痛	0		3	(6.5)	0		2	(4.3)
転倒	0		0		1	(2.8)	1	(2.2)
高血圧	0		0		0		2	(4.3)
低血圧	0		0		2	(5.6)	0	
頚部痛	1	(2.8)	0		0		2	(4.3)
皮膚擦過傷	0		2	(4.3)	2	(5.6)	0	
鉄欠乏性貧血	2	(5.6)	0		0		1	(2.2)
四肢痛	0		4	(8.7)	0		1	(2.2)
口腔咽頭痛	1	(2.8)	1	(2.2)	1	(2.8)	0	
頭痛	0		3	(6.5)	0		0	
筋肉痛	0		2	(4.3)	0		0	
悪心	0		2	(4.3)	0		0	

Table 2.1.1.2.2.2.1-1 7791-004 試験での年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

	Placebo N=82				KHK7791 N=82			
Age (yrs)	<65 N1 = 36		≥65 N1 = 46		<65 N1 = 36		≥65 N1 = 46	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
そう痒症	0		2	(4.3)	0		0	
ワクチン接種合併症	0		3	(6.5)	0		0	

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
N1: Number of subjects who in each subgroup at baseline
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.3.2-3.3.2

7791-004 試験での年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の比較的よく見られる副作用の発現状況を Table 2.1.1.2.2.2.1-2 に示した。

65 歳未満では、プラセボ群の 6 名（16.7%）及び KHK7791 群の 26 名（72.2%）で副作用が発現した。事象別には、プラセボ群では「下痢」が最も多く 5 名（13.9%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。KHK7791 群で最も多く発現したのは「下痢」であり、24 名（66.7%）に発現した。次いで、「軟便」が 3 名（8.3%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

65 歳以上では、プラセボ群の 7 名（15.2%）及び KHK7791 群の 36 名（78.3%）に副作用が発現した。事象別には、プラセボ群では「下痢」、「軟便」が最も多く各 3 名（6.5%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。KHK7791 群で最も多く発現したのは「下痢」であり、34 名（73.9%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

Table 2.1.1.2.2.2.1-2 7791-004 試験での年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

	Placebo N=82				KHK7791 N=82			
Age (yrs)	<65 N1 = 36		≥65 N1 = 46		<65 N1 = 36		≥65 N1 = 46	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	6	(16.7)	7	(15.2)	26	(72.2)	36	(78.3)
下痢	5	(13.9)	3	(6.5)	24	(66.7)	34	(73.9)
軟便	1	(2.8)	3	(6.5)	3	(8.3)	1	(2.2)

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
N1: Number of subjects who in each subgroup at baseline
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.3.2-3.4.2

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

1）第 III 相臨床試験：7791-005 試験（5.3.5.1-4）

7791-005 試験での年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の比較的よく見られる有害事象の発現状況を Table 2.1.1.2.2.2.2-1 に示した。

65 歳未満では、プラセボ群の 51 名中 32 名（62.7%）、KHK7791 群の 48 名中 41 名（85.4%）に有害事象が発現した。事象別に、プラセボ群では「下痢」が最も多く 6 名（11.8%）に発現した。次いで、「発熱」が 5 名（9.8%）、「四肢痛」が 3 名（5.9%）、「上咽頭炎」、「嘔吐」、

「腹部不快感」、「関節痛」、「背部痛」、「シャント狭窄」が各 2 名（3.9%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。KHK7791 群では「下痢」が最も多く 29 名（60.4%）に発現した。次いで、「発熱」が 9 名（18.8%）、「四肢痛」、「軟便」、「上咽頭炎」、「嘔吐」、「ワクチン接種部疼痛」、「血圧低下」、「注射部位疼痛」、「悪心」、「創傷」が各 2 名（4.2%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

65 歳以上では、プラセボ群の 34 名中 21 名（61.8%）、KHK7791 群の 36 名中 31 名（86.1%）に有害事象が発現した。事象別に、プラセボ群では「下痢」が最も多く 6 名（17.6%）に発現した。次いで、「発熱」、「四肢痛」、「シャント狭窄」が各 2 名（5.9%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。KHK7791 群では「下痢」が最も多く 24 名（66.7%）に発現した。次いで、「皮膚擦過傷」が 3 名（8.3%）、「発熱」、「四肢痛」、「軟便」、「ワクチン接種合併症」が各 2 名（5.6%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

Table 2.1.1.2.2.2.2-1　7791-005 試験での年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	Placebo N=85				KHK7791 N=84			
Age (yrs)	<65 N1 = 51		≥65 N1 = 34		<65 N1 = 48		≥65 N1 = 36	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	32	(62.7)	21	(61.8)	41	(85.4)	31	(86.1)
下痢	6	(11.8)	6	(17.6)	29	(60.4)	24	(66.7)
発熱	5	(9.8)	2	(5.9)	9	(18.8)	2	(5.6)
四肢痛	3	(5.9)	2	(5.9)	2	(4.2)	2	(5.6)
軟便	0		0		2	(4.2)	2	(5.6)
上咽頭炎	2	(3.9)	0		2	(4.2)	1	(2.8)
嘔吐	2	(3.9)	0		2	(4.2)	1	(2.8)
皮膚擦過傷	0		0		0		3	(8.3)
ワクチン接種部位疼痛	1	(2.0)	0		2	(4.2)	1	(2.8)
血圧低下	1	(2.0)	1	(2.9)	2	(4.2)	0	
高カリウム血症	0		1	(2.9)	1	(2.1)	1	(2.8)
注射部位疼痛	0		1	(2.9)	2	(4.2)	0	
悪心	0		1	(2.9)	2	(4.2)	0	
ワクチン接種合併症	1	(2.0)	0		0		2	(5.6)
挫傷	1	(2.0)	0		1	(2.1)	1	(2.8)
創傷	0		0		2	(4.2)	0	
腹部不快感	2	(3.9)	0		1	(2.1)	0	
頭痛	1	(2.0)	1	(2.9)	1	(2.1)	0	
筋痙縮	1	(2.0)	1	(2.9)	1	(2.1)	0	
ワクチン接種後症候群	1	(2.0)	1	(2.9)	1	(2.1)	0	
関節痛	2	(3.9)	0		0		0	
背部痛	2	(3.9)	0		0		0	
靭帯捻挫	1	(2.0)	1	(2.9)	0		0	
シャント感染	1	(2.0)	1	(2.9)	0		0	
下肢静止不能症候群	1	(2.0)	1	(2.9)	0		0	
シャント狭窄	2	(3.9)	2	(5.9)	0		0	
末梢動脈閉塞性疾患	1	(2.0)	1	(2.9)	0		0	

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
N1: Number of subjects who in each subgroup at baseline
Source: 5.3.5.1-4 Table 14.3.2-3.3.2

7791-005 試験での年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の比較的よく見られる副作用の発現状況を Table 2.1.1.2.2.2.2-2 に示した。

65 歳未満では、プラセボ群 7 名（13.7%）、KHK7791 群 29 名（60.4%）に副作用が発現した。事象別に、プラセボ群では「下痢」が最も多く 4 名（7.8%）に発現した。次いで、「腹部不快

感」が 2 名（3.9%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。KHK7791 群では「下痢」が最も多く 26 名（54.2%）に発現した。次いで、「軟便」、「悪心」が各 2 名（4.2%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

65 歳以上では、プラセボ群 5 名（14.7%）、KHK7791 群 25 名（69.4%）に副作用が発現した。事象別に、プラセボ群では「下痢」が 4 名（11.8%）に発現した。KHK7791 群では「下痢」が最も多く 23 名（63.9%）に発現した。次いで、「軟便」が 2 名（5.6%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

Table 2.1.1.2.2.2.2-2 7791-005 試験での年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

	Placebo N=85				KHK7791 N=84			
Age (yrs)	<65 N1 = 51		≥65 N1 = 34		<65 N1 = 48		≥65 N1 = 36	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	7	(13.7)	5	(14.7)	29	(60.4)	25	(69.4)
下痢	4	(7.8)	4	(11.8)	26	(54.2)	23	(63.9)
軟便	0		0		2	(4.2)	2	(5.6)
悪心	0		0		2	(4.2)	0	
腹部不快感	2	(3.9)	0		0		0	

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
N1: Number of subjects who in each subgroup at baseline
Source: 5.3.5.1-4 Table 14.3.2-3.4.2

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

1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験（5.3.5.2-3）

7791-007 試験での年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の比較的よく見られる有害事象の発現状況を Table 2.1.1.2.2.2.3-1 に示した。

65 歳未満では 100 名中 97 名（97.0%）に有害事象が発現した。事象別には、「下痢」が最も多く 61 名（61.0%）に発現した。次いで「ワクチン接種合併症」が 29 名（29.0%）、「発熱」が 24 名（24.0%）、「挫傷」が 12 名（12.0%）、「背部痛」が 11 名（11.0%）、「上咽頭炎」が 10 名（10.0%）、「悪心」が 8 名（8.0%）、「シャント狭窄」、「COVID-19」、「シャント閉塞」、「鉄欠乏性貧血」が各 7 名（7.0%）、「高カリウム血症」、「靭帯捻挫」、「ワクチン接種部位疼痛」、「腹痛」、「回転性めまい」が各 6 名（6.0%）、「関節痛」、「四肢痛」、「筋痙縮」、「過角化」、「ワクチン接種部位反応」、「皮膚乳頭腫」が各 5 名（5.0%）、「湿疹」、「軟便」、「低カルシウム血症」、「皮下出血」、「そう痒症」、「血圧低下」、「蜂巣炎」、「筋肉痛」、「関節周囲炎」、「足部白癬」が各 4 名（4.0%）、「頭痛」、「嘔吐」、「高血圧」、「便秘」、「注射部位疼痛」、「不眠症」、「狭心症」、「齲歯」、「毛包炎」、「麦粒腫」、「透析低血圧」が各 3 名（3.0%）、「接触皮膚炎」、「倦怠感」、「咽頭炎」、「熱傷」が各 2 名（2.0%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

65 歳以上では 112 名中 107 名（95.5%）に有害事象が発現した。事象別には、「下痢」が最も多く 74 名（66.1%）に発現した。次いで「挫傷」が 16 名（14.3%）、「ワクチン接種合併症」、「発熱」が各 13 名（11.6%）、「シャント狭窄」が 11 名（9.8%）、「上咽頭炎」が 10 名（8.9%）、「背部痛」、「高カリウム血症」が各 9 名（8.0%）、「関節痛」、「頭痛」が各 8 名（7.1%）、「四肢痛」、「嘔吐」、「創傷」が各 7 名（6.3%）、「筋痙縮」、「湿疹」が各 6 名（5.4%）、

「COVID-19」、「靭帯捻挫」、「軟便」、「皮膚擦過傷」が各 5 名（4.5%）、「シャント閉塞」、「ワクチン接種部位疼痛」、「低カルシウム血症」、「高血圧」、「接触皮膚炎」、「心房細動」、「腰部脊柱管狭窄症」、「皮膚剥脱」が各 4 名（3.6%）、「悪心」、「過角化」、「皮下出血」、「便秘」、「注射部位疼痛」、「不眠症」、「倦怠感」、「咽頭炎」、「熱傷」が各 3 名（2.7%）、「腹痛」、「ワクチン接種部位反応」、「そう痒症」、「狭心症」、「齲歯」、「毛包炎」、「麦粒腫」、「透析低血圧」が各 2 名（1.8%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

Table 2.1.1.2.2.2.3-1 7791-007 試験での年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	KHK7791 N = 212			
Age (yrs)	< 65 N1 = 100		≥ 65 N1 = 112	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	97	(97.0)	107	(95.5)
下痢	61	(61.0)	74	(66.1)
ワクチン接種合併症	29	(29.0)	13	(11.6)
発熱	24	(24.0)	13	(11.6)
挫傷	12	(12.0)	16	(14.3)
背部痛	11	(11.0)	9	(8.0)
上咽頭炎	10	(10.0)	10	(8.9)
シャント狭窄	7	(7.0)	11	(9.8)
高カリウム血症	6	(6.0)	9	(8.0)
関節痛	5	(5.0)	8	(7.1)
四肢痛	5	(5.0)	7	(6.3)
COVID-19	7	(7.0)	5	(4.5)
頭痛	3	(3.0)	8	(7.1)
靭帯捻挫	6	(6.0)	5	(4.5)
筋痙縮	5	(5.0)	6	(5.4)
悪心	8	(8.0)	3	(2.7)
シャント閉塞	7	(7.0)	4	(3.6)
湿疹	4	(4.0)	6	(5.4)
嘔吐	3	(3.0)	7	(6.3)
ワクチン接種部位疼痛	6	(6.0)	4	(3.6)
軟便	4	(4.0)	5	(4.5)
腹痛	6	(6.0)	2	(1.8)
過角化	5	(5.0)	3	(2.7)
低カルシウム血症	4	(4.0)	4	(3.6)
鉄欠乏性貧血	7	(7.0)	1	(0.9)
創傷	1	(1.0)	7	(6.3)
皮下出血	4	(4.0)	3	(2.7)
高血圧	3	(3.0)	4	(3.6)
回転性めまい	6	(6.0)	1	(0.9)
ワクチン接種部位反応	5	(5.0)	2	(1.8)
便秘	3	(3.0)	3	(2.7)
接触皮膚炎	2	(2.0)	4	(3.6)
注射部位疼痛	3	(3.0)	3	(2.7)
不眠症	3	(3.0)	3	(2.7)
そう痒症	4	(4.0)	2	(1.8)
皮膚擦過傷	1	(1.0)	5	(4.5)
狭心症	3	(3.0)	2	(1.8)
心房細動	1	(1.0)	4	(3.6)
血圧低下	4	(4.0)	1	(0.9)
蜂巣炎	4	(4.0)	1	(0.9)
齲歯	3	(3.0)	2	(1.8)

Table 2.1.1.2.2.3-1 7791-007 試験での年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

Age (yrs)	KHK7791 N = 212			
	< 65 N1 = 100		≥ 65 N1 = 112	
PT	n	(%)	n	(%)
毛包炎	3	(3.0)	2	(1.8)
麦粒腫	3	(3.0)	2	(1.8)
腰部脊柱管狭窄症	1	(1.0)	4	(3.6)
倦怠感	2	(2.0)	3	(2.7)
筋肉痛	4	(4.0)	1	(0.9)
関節周囲炎	4	(4.0)	1	(0.9)
咽頭炎	2	(2.0)	3	(2.7)
皮膚剥脱	1	(1.0)	4	(3.6)
皮膚乳頭腫	5	(5.0)	0	
足部白癬	4	(4.0)	1	(0.9)
熱傷	2	(2.0)	3	(2.7)
透析低血圧	3	(3.0)	2	(1.8)

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
N1: Number of subjects who in each subgroup at baseline
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.3.2-3.3.2

7791-007 試験での年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の比較的よく見られる副作用の発現状況を Table 2.1.1.2.2.3-2 に示した。

65 歳未満では 100 名中 58 名（58.0%）に副作用が発現した。事象別には、「下痢」が最も多く 53 名（53.0%）に発現した。次いで、「軟便」が 4 名（4.0%）に発現した。

65 歳以上では 112 名中 76 名（67.9%）に副作用が発現した。事象別には、「下痢」が最も多く 67 名（59.8%）に発現した。次いで「軟便」が 5 名（4.5%）に発現した。

Table 2.1.1.2.2.3-2 7791-007 試験での年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

Age (yrs)	KHK7791 N = 212			
	< 65 N1 = 100		≥65 N1 = 112	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	58	(58.0)	76	(67.9)
下痢	53	(53.0)	67	(59.8)
軟便	4	(4.0)	5	(4.5)

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
N1: Number of subjects who in each subgroup at baseline
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.3.2-3.4.2

2.1.1.2.2.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-006 試験（5.3.5.2-2）

7791-006 試験での年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の比較的よく見られる有害事象の発現状況を Table 2.1.1.2.2.4-1 に示した。

65 歳未満では、有害事象は 22 名中 20 名（90.9%）に発現した。事象別では、「下痢」が最も多く 15 名（68.2%）、次いで、「発熱」が 3 名（13.6%）、「関節痛」が 2 名（9.1%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

65 歳以上では、有害事象は 32 名中 28 名（87.5%）に発現した。事象別では、「下痢」が最も多く 25 名（78.1%）、次いで、「腹膜炎」が 3 名（9.4%）、「発熱」、「軟便」、「不眠症」、「カテーテル留置部位感染」が各 2 名（6.3%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

Table 2.1.1.2.2.2.4-1 7791-006 試験での年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	KHK7791 N=54			
Age (yrs)	<65 N1 = 22		≥65 N1 = 32	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	20	(90.9)	28	(87.5)
下痢	15	(68.2)	25	(78.1)
発熱	3	(13.6)	2	(6.3)
腹膜炎	0		3	(9.4)
軟便	1	(4.5)	2	(6.3)
関節痛	2	(9.1)	0	
不眠症	0		2	(6.3)
筋肉痛	1	(4.5)	1	(3.1)
カテーテル留置部位感染	0		2	(6.3)
食欲減退	1	(4.5)	1	(3.1)

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
N1: Number of subjects in each subgroup at baseline
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.2-3.3.2

7791-006 試験での年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の比較的よく見られる副作用の発現状況を Table 2.1.1.2.2.2.4-2 に示した。

65 歳未満では、副作用は 16 名（72.7%）に発現した。事象別では、「下痢」が 15 名（68.2%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

65 歳以上では、副作用は 24 名（75.0%）に発現した。事象別では、「下痢」が最も多く 23 名（71.9%）、次いで、「軟便」が 2 名（6.3%）に発現した。

Table 2.1.1.2.2.2.4-2 7791-006 試験での年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

	KHK7791 N=54			
Age (yrs)	<65 N1 = 22		≥65 N1 = 32	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	16	(72.7)	24	(75.0)
下痢	15	(68.2)	23	(71.9)
軟便	1	(4.5)	2	(6.3)

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
N1: Number of subjects in each subgroup at baseline
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.2-3.4.2

2.1.1.2.2.3 体重

2.1.1.2.2.3.1 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 試験での体重別（60 kg 未満、60 kg 以上）の比較的よく見られる有害事象の発現状況を Table 2.1.1.2.2.3.1-1 に示した。

60 kg 未満では、プラセボ群の 41 名中 30 名（73.2%）及び KHK7791 群の 36 名中 35 名（97.2%）で有害事象が発現した。事象別に、プラセボ群では「下痢」が最も多く 8 名（19.5%）に発現した。次いで、「発熱」が 4 名（9.8%）、「四肢痛」、「頭痛」、「ワクチン接種合併症」が各 3 名（7.3%）、「シャント狭窄」、「軟便」、「上咽頭炎」、「関節痛」が各 2 名（4.9%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。KHK7791 群では「下痢」が最も多く 30 名（83.3%）に発現した。次いで、「シャント狭窄」、「筋痙縮」、「ワクチン接種部位疼痛」が各 3 名（8.3%）、「発熱」、「注射部位疼痛」、「低血圧」が各 2 名（5.6%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

60 kg 以上では、プラセボ群の 41 名中 24 名（58.5%）及び KHK7791 群の 46 名中 41 名（89.1%）に有害事象が発現した。事象別に、プラセボ群では「下痢」が最も多く 8 名（19.5%）に発現した。次いで、「発熱」、「軟便」、「鉄欠乏性貧血」が各 2 名に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。KHK7791 群では「下痢」が最も多く 31 名（67.4%）に発現した。次いで、「軟便」が 4 名（8.7%）、「発熱」が 3 名（6.5%）、「シャント狭窄」、「上咽頭炎」、「頚部痛」、「皮膚擦過傷」が各 2 名（4.3%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

Table 2.1.1.2.2.3.1-1 7791-004 試験での体重別（60 kg 未満、60 kg 以上）の比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	Placebo N=82				KHK7791 N=82			
Weight (kg)	<60 N1 = 41		≥60 N1 = 41		<60 N1 = 36		≥60 N1 = 46	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	30	(73.2)	24	(58.5)	35	(97.2)	41	(89.1)
下痢	8	(19.5)	8	(19.5)	30	(83.3)	31	(67.4)
発熱	4	(9.8)	2	(4.9)	2	(5.6)	3	(6.5)
シャント狭窄	2	(4.9)	1	(2.4)	3	(8.3)	2	(4.3)
軟便	2	(4.9)	2	(4.9)	1	(2.8)	4	(8.7)
注射部位疼痛	0		0		2	(5.6)	1	(2.2)
筋痙縮	1	(2.4)	0		3	(8.3)	0	
上咽頭炎	2	(4.9)	1	(2.4)	1	(2.8)	2	(4.3)
ワクチン接種部位疼痛	1	(2.4)	0		3	(8.3)	0	
関節痛	2	(4.9)	1	(2.4)	1	(2.8)	1	(2.2)
転倒	0		0		1	(2.8)	1	(2.2)
高血圧	0		0		1	(2.8)	1	(2.2)
低血圧	0		0		2	(5.6)	0	
頚部痛	1	(2.4)	0		0		2	(4.3)
皮膚擦過傷	1	(2.4)	1	(2.4)	0		2	(4.3)

Table 2.1.1.2.2.3.1-1 7791-004 試験での体重別（60 kg 未満、60 kg 以上）の比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

	Placebo N=82				KHK7791 N=82			
Weight (kg)	<60 N1 = 41		≥60 N1 = 41		<60 N1 = 36		≥60 N1 = 46	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
鉄欠乏性貧血	0		2	(4.9)	0		1	(2.2)
四肢痛	3	(7.3)	1	(2.4)	1	(2.8)	0	
口腔咽頭痛	1	(2.4)	1	(2.4)	0		1	(2.2)
頭痛	3	(7.3)	0		0		0	
筋肉痛	1	(2.4)	1	(2.4)	0		0	
悪心	1	(2.4)	1	(2.4)	0		0	
そう痒症	1	(2.4)	1	(2.4)	0		0	
ワクチン接種合併症	3	(7.3)	0		0		0	

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
N1: Number of subjects who in each subgroup at baseline
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.3.2-3.5.2

7791-004 試験での体重別（60 kg 未満、60 kg 以上）の比較的よく見られる副作用の発現状況を Table 2.1.1.2.2.3.1-2 に示した。

60 kg 未満では、プラセボ群の 8 名（19.5%）及び KHK7791 群の 28 名（77.8%）で副作用が発現した。事象別に、プラセボ群では「下痢」が最も多く 5 名（12.2%）に発現した。次いで、「軟便」が 2 名（4.9%）に発現した。KHK7791 群では「下痢」が 28 名（77.8%）に発現した。

60 kg 以上では、プラセボ群の 5 名（12.2%）及び KHK7791 群の 34 名（73.9%）に副作用が発現した。事象別に、プラセボ群では「下痢」が最も多く 3 名（7.3%）に発現した。次いで、「軟便」が 2 名（4.9%）に発現した。KHK7791 群では「下痢」が最も多く 30 名（65.2%）に発現した。次いで、「軟便」が 4 名（8.7%）に発現した。

Table 2.1.1.2.2.3.1-2 7791-004 試験での体重別（60 kg 未満、60 kg 以上）の比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

	Placebo N=82				KHK7791 N=82			
Weight (kg)	<60 N1 = 41		≥60 N1 = 41		<60 N1 = 36		≥60 N1 = 46	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	8	(19.5)	5	(12.2)	28	(77.8)	34	(73.9)
下痢	5	(12.2)	3	(7.3)	28	(77.8)	30	(65.2)
軟便	2	(4.9)	2	(4.9)	0		4	(8.7)

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
N1: Number of subjects who in each subgroup at baseline
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.3.2-3.6.2

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

1）第 III 相臨床試験：7791-005 試験（5.3.5.1-4）

7791-005 試験での体重別（60 kg 未満、60 kg 以上）の比較的よく見られる有害事象の発現状況を Table 2.1.1.2.2.3.2-1 に示した。

60 kg 未満では、プラセボ群の 31 名中 20 名（64.5%）、KHK7791 群の 30 名中 26 名（86.7%）に有害事象が発現した。プラセボ群では「下痢」が最も多く 4 名（12.9%）に発現した。次いで、「発熱」が 3 名（9.7%）、「筋痙縮」、「ワクチン接種後症候群」、「靭帯捻挫」が各 2 名（6.5%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。KHK7791 群では「下痢」が最も多く 21 名（70.0%）に発現した。次いで、「発熱」が 3 名（10.0%）、「四肢痛」、「軟便」、「嘔吐」、「ワクチン接種合併症」が各 2 名（6.7%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

60 kg 以上では、プラセボ群の 54 名中 33 名（61.1%）、KHK7791 群の 54 名中 46 名（85.2%）に有害事象が発現した。プラセボ群では「下痢」が最も多く 8 名（14.8%）に発現した。次いで、「発熱」、「四肢痛」が各 4 名（7.4%）、「シャント狭窄」が 3 名（5.6%）、「嘔吐」、「血圧低下」、「シャント感染」、「末梢動脈閉塞性疾患」が各 2 名（3.7%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。KHK7791 群では「下痢」が最も多く 32 名（59.3%）に発現した。次いで、「発熱」が 8 名（14.8%）、「上咽頭炎」、「ワクチン接種部位疼痛」が各 3 名（5.6%）、「四肢痛」、「軟便」、「皮膚擦過傷」、「高カリウム血症」、「注射部位疼痛」、「挫傷」、「創傷」が各 2 名（3.7%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

Table 2.1.1.2.2.3.2-1 7791-005 試験での体重別（60 kg 未満、60 kg 以上）の比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	Placebo N=85				KHK7791 N=84			
Weight (kg)	<60 N1 = 31		≥60 N1 = 54		<60 N1 = 30		≥60 N1 = 54	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	20	(64.5)	33	(61.1)	26	(86.7)	46	(85.2)
下痢	4	(12.9)	8	(14.8)	21	(70.0)	32	(59.3)
発熱	3	(9.7)	4	(7.4)	3	(10.0)	8	(14.8)
四肢痛	1	(3.2)	4	(7.4)	2	(6.7)	2	(3.7)
軟便	0		0		2	(6.7)	2	(3.7)
上咽頭炎	1	(3.2)	1	(1.9)	0		3	(5.6)
嘔吐	0		2	(3.7)	2	(6.7)	1	(1.9)
皮膚擦過傷	0		0		1	(3.3)	2	(3.7)
ワクチン接種部位疼痛	0		1	(1.9)	0		3	(5.6)
血圧低下	0		2	(3.7)	1	(3.3)	1	(1.9)
高カリウム血症	0		1	(1.9)	0		2	(3.7)
注射部位疼痛	1	(3.2)	0		0		2	(3.7)
悪心	1	(3.2)	0		1	(3.3)	1	(1.9)
ワクチン接種合併症	1	(3.2)	0		2	(6.7)	0	
挫傷	0		1	(1.9)	0		2	(3.7)
創傷	0		0		0		2	(3.7)
腹部不快感	1	(3.2)	1	(1.9)	1	(3.3)	0	
頭痛	1	(3.2)	1	(1.9)	0		1	(1.9)
筋痙縮	2	(6.5)	0		0		1	(1.9)
ワクチン接種後症候群	2	(6.5)	0		0		1	(1.9)
関節痛	1	(3.2)	1	(1.9)	0		0	
背部痛	1	(3.2)	1	(1.9)	0		0	
靭帯捻挫	2	(6.5)	0		0		0	
シャント感染	0		2	(3.7)	0		0	
下肢静止不能症候群	1	(3.2)	1	(1.9)	0		0	
シャント狭窄	1	(3.2)	3	(5.6)	0		0	
末梢動脈閉塞性疾患	0		2	(3.7)	0		0	

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
N1: Number of subjects who in each subgroup at baseline
Source: 5.3.5.1-4 Table 14.3.2-3.5.2

7791-005 試験での体重別（60 kg 未満、60 kg 以上）の比較的よく見られる副作用の発現状況を Table 2.1.1.2.2.3.2-2 に示した。

60 kg 未満ではプラセボ群の 5 名（16.1%）、KHK7791 群の 20 名（66.7%）に副作用が発現した。プラセボ群では「下痢」が最も多く 3 名（9.7%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。KHK7791 群では「下痢」が最も多く 18 名（60.0%）に発現した。次いで、「軟便」が 2 名（6.7%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

60 kg 以上では、プラセボ群の 7 名（13.0%）、KHK7791 群の 34 名（63.0%）に副作用が発現した。プラセボ群では「下痢」が最も多く 5 名（9.3%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。KHK7791 群では「下痢」が最も多く 31 名（57.4%）に発現した。次いで、「軟便」が 2 名（3.7%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

Table 2.1.1.2.2.3.2-2 7791-005 試験での体重別（60 kg 未満、60 kg 以上）の比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

Weight (kg)	Placebo N=85				KHK7791 N=84			
	<60 N1 = 31		≥60 N1 = 54		<60 N1 = 30		≥60 N1 = 54	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	5	(16.1)	7	(13.0)	20	(66.7)	34	(63.0)
下痢	3	(9.7)	5	(9.3)	18	(60.0)	31	(57.4)
軟便	0		0		2	(6.7)	2	(3.7)
悪心	0		0		1	(3.3)	1	(1.9)
腹部不快感	1	(3.2)	1	(1.9)	0		0	

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
N1: Number of subjects who in each subgroup at baseline
Source: 5.3.5.1-4 Table 14.3.2-3.6.2

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

1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験（5.3.5.2-3）

7791-007 試験での体重別（60 kg 未満、60 kg 以上）の比較的よく見られる有害事象の発現状況を Table 2.1.1.2.2.3.3-1 に示した。

60 kg 未満では 107 名中 102 名（95.3%）に有害事象が発現した。事象別には、「下痢」が最も多く 68 名（63.6%）に発現した。次いで「発熱」が 21 名（19.6%）、「ワクチン接種合併症」が 18 名（16.8%）、「挫傷」が 14 名（13.1%）、「シャント狭窄」が 12 名（11.2%）、「背部痛」、「高カリウム血症」、「関節痛」が各 9 名（8.4%）、「上咽頭炎」、「四肢痛」、「湿疹」が各 7 名（6.5%）、「COVID-19」、「頭痛」、「筋痙縮」、「嘔吐」、「腹痛」、「創傷」が各 6 名（5.6%）、「ワクチン接種部位疼痛」、「注射部位疼痛」、「皮膚擦過傷」が各 5 名（4.7%）、「悪心」、「シャント閉塞」、「軟便」、「鉄欠乏性貧血」、「皮下出血」、「高血圧」、「便秘」、「血圧低下」、「腰部脊柱管狭窄症」、「筋肉痛」が各 4 名（3.7%）、「靭帯捻挫」、「低カルシウム血症」、「回転性めまい」、「接触皮膚炎」、「狭心症」、「倦怠感」、「関節周囲炎」、「咽頭炎」、「皮膚剥脱」が各 3 名（2.8%）、「ワクチン接種部位反応」、「不眠症」、「そう痒症」、「心房細動」、「蜂巣炎」、「齲歯」、「毛包炎」が各 2 名（1.9%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

60 kg 以上では 105 名中 102 名（97.1%）に有害事象が発現した。事象別には、「下痢」が最も多く 67 名（63.8%）に発現した。次いで「ワクチン接種合併症」が 24 名（22.9%）、「発熱」

が 16 名（15.2%）、「挫傷」が 14 名（13.3%）、「上咽頭炎」が 13 名（12.4%）、「背部痛」が 11 名（10.5%）、「靭帯捻挫」が 8 名（7.6%）、「悪心」、「シャント閉塞」、「過角化」が各 7 名（6.7%）、「シャント狭窄」、「高カリウム血症」、「COVID-19」が各 6 名（5.7%）、「四肢痛」、「頭痛」、「筋痙縮」、「ワクチン接種部位疼痛」、「軟便」、「低カルシウム血症」、「ワクチン接種部位反応」、「足部白癬」、「熱傷」が各 5 名（4.8%）、「関節痛」、「嘔吐」、「鉄欠乏性貧血」、「回転性めまい」、「不眠症」、「そう痒症」、「麦粒腫」、「皮膚乳頭腫」、「透析低血圧」、が各 4 名（3.8%）、「湿疹」、「皮下出血」、「高血圧」、「接触皮膚炎」、「心房細動」、「蜂巣炎」、「齲歯」、「毛包炎」が各 3 名（2.9%）、「腹痛」、「創傷」、「便秘」、「狭心症」、「倦怠感」、「関節周囲炎」、「咽頭炎」、「皮膚剥脱」が各 2 名（1.9%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

Table 2.1.1.2.2.3.3-1 7791-007 試験での体重別（60 kg 未満、60 kg 以上）の比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	KHK7791 N = 212			
Weight (kg)	< 60 N1 = 107		≥ 60 N1 = 105	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	102	(95.3)	102	(97.1)
下痢	68	(63.6)	67	(63.8)
ワクチン接種合併症	18	(16.8)	24	(22.9)
発熱	21	(19.6)	16	(15.2)
挫傷	14	(13.1)	14	(13.3)
背部痛	9	(8.4)	11	(10.5)
上咽頭炎	7	(6.5)	13	(12.4)
シャント狭窄	12	(11.2)	6	(5.7)
高カリウム血症	9	(8.4)	6	(5.7)
関節痛	9	(8.4)	4	(3.8)
四肢痛	7	(6.5)	5	(4.8)
COVID-19	6	(5.6)	6	(5.7)
頭痛	6	(5.6)	5	(4.8)
靭帯捻挫	3	(2.8)	8	(7.6)
筋痙縮	6	(5.6)	5	(4.8)
悪心	4	(3.7)	7	(6.7)
シャント閉塞	4	(3.7)	7	(6.7)
湿疹	7	(6.5)	3	(2.9)
嘔吐	6	(5.6)	4	(3.8)
ワクチン接種部位疼痛	5	(4.7)	5	(4.8)
軟便	4	(3.7)	5	(4.8)
腹痛	6	(5.6)	2	(1.9)
過角化	1	(0.9)	7	(6.7)
低カルシウム血症	3	(2.8)	5	(4.8)
鉄欠乏性貧血	4	(3.7)	4	(3.8)
創傷	6	(5.6)	2	(1.9)
皮下出血	4	(3.7)	3	(2.9)
高血圧	4	(3.7)	3	(2.9)
回転性めまい	3	(2.8)	4	(3.8)
ワクチン接種部位反応	2	(1.9)	5	(4.8)
便秘	4	(3.7)	2	(1.9)
接触皮膚炎	3	(2.8)	3	(2.9)
注射部位疼痛	5	(4.7)	1	(1.0)
不眠症	2	(1.9)	4	(3.8)
そう痒症	2	(1.9)	4	(3.8)
皮膚擦過傷	5	(4.7)	1	(1.0)
狭心症	3	(2.8)	2	(1.9)

Table 2.1.1.2.2.3.3-1 7791-007 試験での体重別（60 kg 未満、60 kg 以上）の比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

Weight (kg)	KHK7791 N = 212			
	< 60 N1 = 107		≥ 60 N1 = 105	
PT	n	(%)	n	(%)
心房細動	2	(1.9)	3	(2.9)
血圧低下	4	(3.7)	1	(1.0)
蜂巣炎	2	(1.9)	3	(2.9)
齲歯	2	(1.9)	3	(2.9)
毛包炎	2	(1.9)	3	(2.9)
麦粒腫	1	(0.9)	4	(3.8)
腰部脊柱管狭窄症	4	(3.7)	1	(1.0)
倦怠感	3	(2.8)	2	(1.9)
筋肉痛	4	(3.7)	1	(1.0)
関節周囲炎	3	(2.8)	2	(1.9)
咽頭炎	3	(2.8)	2	(1.9)
皮膚剥脱	3	(2.8)	2	(1.9)
皮膚乳頭腫	1	(0.9)	4	(3.8)
足部白癬	0		5	(4.8)
熱傷	0		5	(4.8)
透析低血圧	1	(0.9)	4	(3.8)

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
N1: Number of subjects who in each subgroup at baseline
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.3.2-3.5.2

7791-007 試験での体重別（60 kg 未満、60 kg 以上）の比較的よく見られる副作用の発現状況を Table 2.1.1.2.2.3.3-2 に示した。

60 kg 未満では 107 名中 69 名（64.5%）に副作用が発現した。事象別には、「下痢」が最も多く 60 名（56.1%）に発現した。次いで「軟便」が 4 名（3.7%）に発現した。

60 kg 以上では 105 名中 65 名（61.9%）に副作用が発現した。事象別には、「下痢」が最も多く 60 名（57.1%）に発現した。次いで「軟便」が 5 名（4.8%）に発現した。

Table 2.1.1.2.2.3.3-2 7791-007 試験での体重別（60 kg 未満、60 kg 以上）の比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

Weight (kg)	KHK7791 N = 212			
	< 60 N1 = 107		≥ 60 N1 = 105	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	69	(64.5)	65	(61.9)
下痢	60	(56.1)	60	(57.1)
軟便	4	(3.7)	5	(4.8)

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
N1: Number of subjects who in each subgroup at baseline
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.3.2-3.6.2

2.1.1.2.2.3.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-006 試験（5.3.5.2-2）

7791-006 試験での体重別（60 kg 未満、60 kg 以上）の比較的よく見られる有害事象の発現状況を Table 2.1.1.2.2.3.4-1 に示した。

60 kg 未満では、有害事象は 21 名中 19 名（90.5%）に発現した。事象別では、「下痢」が最も多く 16 名（76.2%）に発現した。次いで、「不眠症」が 2 名（9.5%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

60 kg 以上では、有害事象は 33 名中 29 名（87.9%）に発現した。事象別では、「下痢」が最も多く 24 名（72.7%）に発現した。次いで、「発熱」が 4 名（12.1%）、「腹膜炎」、「軟便」、「関節痛」が各 2 名（6.1%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

Table 2.1.1.2.2.3.4-1 7791-006 試験での体重別（60 kg 未満、60 kg 以上）の比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	KHK7791 N=54			
Weight (kg)	<60 N1 = 21		≥60 N1 = 33	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	19	(90.5)	29	(87.9)
下痢	16	(76.2)	24	(72.7)
発熱	1	(4.8)	4	(12.1)
腹膜炎	1	(4.8)	2	(6.1)
軟便	1	(4.8)	2	(6.1)
関節痛	0		2	(6.1)
不眠症	2	(9.5)	0	
筋肉痛	1	(4.8)	1	(3.0)
カテーテル留置部位感染	1	(4.8)	1	(3.0)
食欲減退	1	(4.8)	1	(3.0)

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
N1: Number of subjects in each subgroup at baseline
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.2-3.5.2

7791-006 試験での体重別（60 kg 未満、60 kg 以上）の比較的よく見られる副作用の発現状況を Table 2.1.1.2.2.3.4-2 に示した。

60 kg 未満では、副作用は 15 名（71.4%）に発現した。事象別では、「下痢」が最も多く 14 名（66.7%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

60 kg 以上では、副作用は 25 名（75.8%）に発現した。事象別では、「下痢」が最も多く 24 名（72.7%）に発現した。次いで、「軟便」が 2 名（6.1%）に発現した。

Table 2.1.1.2.2.3.4-2 7791-006 試験での体重別（60 kg 未満、60 kg 以上）の比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

	KHK7791 N=54			
Weight (kg)	<60 N1 = 21		≥60 N1 = 33	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	15	(71.4)	25	(75.8)
下痢	14	(66.7)	24	(72.7)
軟便	1	(4.8)	2	(6.1)

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
N1: Number of subjects in each subgroup at baseline
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.2-3.6.2

2.1.1.2.2.4 Day 1 のリン吸着薬の種類別

2.1.1.2.2.4.1 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 Day 1 時点で使用していたリン吸着薬の種類別（沈降炭酸カルシウム、セベラマー塩酸塩、炭酸ランタン、ビキサロマー、スクロオキシ水酸化鉄、クエン酸第二鉄水和物）の比較的よく見られる有害事象の発現状況を Table 2.1.1.2.2.4.1-1 に示した。なお、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ごとに重複して集計した。

沈降炭酸カルシウム

Day 1 に沈降炭酸カルシウムを使用していた被験者（プラセボ群：38 名、KHK7791 群：40 名）では、プラセボ群 22 名（57.9%）、KHK7791 群 34 名（85.0%）に有害事象が発現した。事象別に、プラセボ群では「下痢」、「シャント狭窄」が最も多く各 3 名（7.9%）に発現した。次いで、「四肢痛」、「シャント感染」、「下肢静止不能症候群」が各 2 名（5.3%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。KHK7791 群では「下痢」が最も多く 27 名（67.5%）に発現した。次いで、「発熱」が 7 名（17.5%）、「四肢痛」が 3 名（7.5%）、「軟便」、「上咽頭炎」、「嘔吐」、「皮膚擦過傷」、「ワクチン接種部位疼痛」、「高カリウム血症」、「悪心」が各 2 名（5.0%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

セベラマー塩酸塩

Day 1 にセベラマー塩酸塩を使用していた被験者（プラセボ群：11 名、KHK7791 群：11 名）では、プラセボ群 8 名（72.7%）、KHK7791 群 9 名（81.8%）に有害事象が発現した。事象別に、プラセボ群では「四肢痛」が最も多く 2 名（18.2%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。KHK7791 群では「下痢」が最も多く 5 名（45.5%）に発現した。次いで、「軟便」が 2 名（18.2%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

炭酸ランタン

Day 1 に炭酸ランタンを使用していた被験者（プラセボ群：42 名、KHK7791 群：49 名）では、プラセボ群 30 名（71.4%）、KHK7791 群 42 名（85.7%）に発現した。事象別に、プラセボ群では「下痢」が最も多く 10 名（23.8%）に発現した。次いで、「発熱」が 3 名（7.1%）、「嘔吐」、「頭痛」、「ワクチン接種後症候群」、「関節痛」、「シャント感染」が各 2 名（4.8%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。KHK7791 群では、「下痢」が最も多く 31 名（63.3%）に発現した。次いで、「発熱」が 7 名（14.3%）、「四肢痛」、「嘔吐」が各 3 名（6.1%）、「軟便」、「血圧低下」が各 2 名（4.1%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

ビキサロマー

Day 1 にビキサロマーを使用していた被験者（プラセボ群：14 名、KHK7791 群：10 名）では、プラセボ群 10 名（71.4%）、KHK7791 群 9 名（90.0%）に有害事象が発現した。事象別に、プラセボ群では「嘔吐」、「シャント狭窄」が最も多く各 2 名（14.3%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。KHK7791 群では「下痢」が最も多く 7 名（70.0%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

スクロオキシ水酸化鉄

Day 1 にスクロオキシ水酸化鉄を使用していた被験者（プラセボ群：12 名、KHK7791 群：13 名）では、プラセボ群 7 名（58.3%）、KHK7791 群 10 名（76.9%）に有害事象が発現した。事象別に、プラセボ群では「発熱」が最も多く 4 名（33.3%）に発現した。次いで、「下痢」が 2 名（16.7%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。KHK7791 群では「下痢」が最も多く 6 名（46.2%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

クエン酸第二鉄水和物

Day 1 にクエン酸第二鉄水和物を使用していた被験者（プラセボ群：24 名、KHK7791 群：22 名）では、プラセボ群 12 名（50.0%）、KHK7791 群 19 名（86.4%）に有害事象が発現した。事象別に、プラセボ群では「下痢」、「発熱」が最も多く各 3 名（12.5%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。KHK7791 群では「下痢」が最も多く 17 名（77.3%）に発現した。次いで、「四肢痛」が 2 名（9.1%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

Table 2.1.1.2.2.4.1-1 7791-005 試験での Day 1 のリン吸着薬の種類別の比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	Placebo N=85													KHK7791 N=84											
Phosphate binder	Total		Calcium carbonate		Sevelamer hydrochloride		Lanthanum carbonate		Bixalomer		Sucroferric oxyhydroxide		Ferric citrate hydrate		Total		Calcium carbonate		Sevelamer hydrochloride		Lanthanum carbonate		Bixalomer		Sucroferric oxyhydroxide		Ferric citrate hydrate	
	N1 = 85		N1 = 38		N1 = 11		N1 = 42		N1 = 14		N1 = 12		N1 = 24		N1 = 84		N1 = 40		N1 = 11		N1 = 49		N1 = 10		N1 = 13		N1 = 22	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	53	(62.4)	22	(57.9)	8	(72.7)	30	(71.4)	10	(71.4)	7	(58.3)	12	(50.0)	72	(85.7)	34	(85.0)	9	(81.8)	42	(85.7)	9	(90.0)	10	(76.9)	19	(86.4)
下痢	12	(14.1)	3	(7.9)	0		10	(23.8)	1	(7.1)	2	(16.7)	3	(12.5)	53	(63.1)	27	(67.5)	5	(45.5)	31	(63.3)	7	(70.0)	6	(46.2)	17	(77.3)
発熱	7	(8.2)	1	(2.6)	1	(9.1)	3	(7.1)	0		4	(33.3)	3	(12.5)	11	(13.1)	7	(17.5)	1	(9.1)	7	(14.3)	1	(10.0)	1	(7.7)	0	
四肢痛	5	(5.9)	2	(5.3)	2	(18.2)	1	(2.4)	0		1	(8.3)	1	(4.2)	4	(4.8)	3	(7.5)	0		3	(6.1)	0		0		2	(9.1)
軟便	0		0		0		0		0		0		0		4	(4.8)	2	(5.0)	2	(18.2)	2	(4.1)	0		0		0	
上咽頭炎	2	(2.4)	0		0		1	(2.4)	1	(7.1)	0		1	(4.2)	3	(3.6)	2	(5.0)	0		1	(2.0)	0		0		0	
嘔吐	2	(2.4)	1	(2.6)	0		2	(4.8)	2	(14.3)	0		1	(4.2)	3	(3.6)	2	(5.0)	0		3	(6.1)	0		0		1	(4.5)
皮膚擦過傷	0		0		0		0		0		0		0		3	(3.6)	2	(5.0)	0		1	(2.0)	0		1	(7.7)	0	
ワクチン接種部位疼痛	1	(1.2)	1	(2.6)	0		1	(2.4)	0		0		0		3	(3.6)	2	(5.0)	0		1	(2.0)	0		0		0	
血圧低下	2	(2.4)	0		1	(9.1)	1	(2.4)	0		0		0		2	(2.4)	1	(2.5)	0		2	(4.1)	0		0		1	(4.5)
高カリウム血症	1	(1.2)	0		0		1	(2.4)	0		0		0		2	(2.4)	2	(5.0)	0		1	(2.0)	0		0		0	
注射部位疼痛	1	(1.2)	0		0		0		1	(7.1)	0		0		2	(2.4)	1	(2.5)	0		1	(2.0)	0		1	(7.7)	1	(4.5)
悪心	1	(1.2)	1	(2.6)	0		0		0		0		1	(4.2)	2	(2.4)	2	(5.0)	0		1	(2.0)	1	(10.0)	0		1	(4.5)
ワクチン接種合併症	1	(1.2)	0		0		1	(2.4)	0		0		0		2	(2.4)	1	(2.5)	0		1	(2.0)	0		1	(7.7)	0	
挫傷	1	(1.2)	0		0		1	(2.4)	0		0		1	(4.2)	2	(2.4)	1	(2.5)	0		1	(2.0)	0		0		1	(4.5)
創傷	0		0		0		0		0		0		0		2	(2.4)	1	(2.5)	1	(9.1)	0		1	(10.0)	0		0	
腹部不快感	2	(2.4)	1	(2.6)	1	(9.1)	1	(2.4)	0		1	(8.3)	0		1	(1.2)	0		0		0		1	(10.0)	0		1	(4.5)
頭痛	2	(2.4)	1	(2.6)	0		2	(4.8)	0		0		0		1	(1.2)	1	(2.5)	0		1	(2.0)	0		0		0	
筋痙縮	2	(2.4)	0		1	(9.1)	0		0		1	(8.3)	0		1	(1.2)	0		0		1	(2.0)	0		0		0	
ワクチン接種後症候群	2	(2.4)	1	(2.6)	0		2	(4.8)	0		0		0		1	(1.2)	1	(2.5)	0		0		1	(10.0)	0		0	
関節痛	2	(2.4)	0		1	(9.1)	2	(4.8)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
背部痛	2	(2.4)	0		1	(9.1)	1	(2.4)	0		0		1	(4.2)	0		0		0		0		0		0		0	
靭帯捻挫	2	(2.4)	1	(2.6)	1	(9.1)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
シャント感染	2	(2.4)	2	(5.3)	0		2	(4.8)	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
下肢静止不能症候群	2	(2.4)	2	(5.3)	0		0		0		1	(8.3)	1	(4.2)	0		0		0		0		0		0		0	
シャント狭窄	4	(4.7)	3	(7.9)	1	(9.1)	1	(2.4)	2	(14.3)	1	(8.3)	1	(4.2)	0		0		0		0		0		0		0	
末梢動脈閉塞性疾患	2	(2.4)	1	(2.6)	0		0		1	(7.1)	0		1	(4.2)	0		0		0		0		0		0		0	

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
N1: Number of subjects who in each subgroup at baseline
Source: 5.3.5.1-4 Table 14.3.2-3.7.2

7791-005 試験での Day 1 時点で使用していたリン吸着薬の種類別（沈降炭酸カルシウム、セベラマー塩酸塩、炭酸ランタン、ビキサロマー、スクロオキシ水酸化鉄、クエン酸第二鉄水和物）の比較的よく見られる副作用の発現状況を Table 2.1.1.2.2.4.1-2 に示した。

沈降炭酸カルシウム

Day 1 に沈降炭酸カルシウムを使用していた被験者では、プラセボ群の 4 名（10.5%）、KHK7791 群の 27 名（67.5%）に副作用が発現した。事象別に、プラセボ群では、「下痢」が 2 名（5.3%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。KHK7791 群では「下痢」が最も多く 25 名（67.5%）に発現した。次いで、「軟便」、「悪心」が各 2 名（5.0%）に発現した。

セベラマー塩酸塩

Day 1 にセベラマー塩酸塩を使用していた被験者では、プラセボ群の 2 名（18.2%）、KHK7791 群の 6 名（54.5%）に副作用が発現した。プラセボ群では複数名に発現した比較的よく見られる副作用はなかった。KHK7791 群では、「下痢」が最も多く 4 名（36.4%）に発現した。次いで、「軟便」が 2 名（18.2%）に発現した。

炭酸ランタン

Day 1 に炭酸ランタンを使用していた被験者では、プラセボ群の 9 名（21.4%）、KHK7791 群の 33 名（67.3%）に副作用が発現した。事象別に、プラセボ群では、「下痢」が 7 名（16.7%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。KHK7791 群では、「下痢」が最も多く 29 名（59.2%）に発現した。次いで、「軟便」が 2 名（4.1%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

ビキサロマー

Day 1 にビキサロマーを使用していた被験者では、KHK7791 群の 7 名（70.0%）に副作用が発現した。プラセボ群では比較的よく見られる副作用の発現はなかった。事象別に、KHK7791 群では「下痢」が最も多く 7 名（70.0%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

スクロオキシ水酸化鉄

Day 1 にスクロオキシ水酸化鉄を使用していた被験者では、プラセボ群の 1 名（8.3%）、KHK7791 群の 6 名（46.2%）に副作用が発現した。プラセボ群では複数名に発現した比較的よく見られる副作用はなかった。事象別に、KHK7791 群では「下痢」が 5 名（38.5%）に発現した。

クエン酸第二鉄水和物

Day 1 にクエン酸第二鉄水和物を使用していた被験者では、プラセボ群の 4 名（16.7%）、KHK7791 群の 16 名（72.7%）に副作用が発現した。事象別に、プラセボ群では「下痢」が 3 名（12.5%）に発現した。KHK7791 群では「下痢」が最も多く 16 名（72.7%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

Table 2.1.1.2.2.4.1-2 7791-005 試験での Day 1 のリン吸着薬の種類別の比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

	Placebo N=85														KHK7791 N=84											
Phosphate binder	Total		Calcium carbonate		Sevelamer hydrochloride		Lanthanum carbonate		Bixalomer		Sucroferric oxyhydroxide		Ferric citrate hydrate		Total		Calcium carbonate		Sevelamer hydrochloride		Lanthanum carbonate		Bixalomer		Sucroferric oxyhydroxide		Ferric citrate hydrate	
	N1 = 85		N1 = 38		N1 = 11		N1 = 42		N1 = 14		N1 = 12		N1 = 24		N1 = 84		N1 = 40		N1 = 11		N1 = 49		N1 = 10		N1 = 13		N1 = 22	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	12	(14.1)	4	(10.5)	2	(18.2)	9	(21.4)	0		1	(8.3)	4	(16.7)	54	(64.3)	27	(67.5)	6	(54.5)	33	(67.3)	7	(70.0)	6	(46.2)	16	(72.7)
下痢	8	(9.4)	2	(5.3)	0		7	(16.7)	0		0		3	(12.5)	49	(58.3)	25	(62.5)	4	(36.4)	29	(59.2)	7	(70.0)	5	(38.5)	16	(72.7)
軟便	0		0		0		0		0		0		0		4	(4.8)	2	(5.0)	2	(18.2)	2	(4.1)	0		0		0	
悪心	0		0		0		0		0		0		0		2	(2.4)	2	(5.0)	0		1	(2.0)	1	(10.0)	0		1	(4.5)
腹部不快感	2	(2.4)	1	(2.6)	1	(9.1)	1	(2.4)	0		1	(8.3)	0		0		0		0		0		0		0		0	

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
N1: Number of subjects who in each subgroup at baseline
Source: 5.3.5.1-4 Table 14.3.2-3.8.2

2.1.1.2.2.4.2 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 Day 1 時点で使用していたリン吸着薬の種類別（沈降炭酸カルシウム、セベラマー塩酸塩、炭酸ランタン、ビキサロマー、スクロオキシ水酸化鉄、クエン酸第二鉄水和物）の比較的よく見られる有害事象の発現状況を Table 2.1.1.2.2.4.2-1 に示した。なお、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ごとに重複して集計した。

沈降炭酸カルシウム

Day 1 時点で沈降炭酸カルシウムを使用していた被験者 101 名中 98 名（97.0%）に有害事象が発現した。事象別には、「下痢」が最も多く 66 名（65.3%）に発現した。次いで「ワクチン接種合併症」が 22 名（21.8%）、「発熱」が 21 名（20.8%）、「挫傷」が 16 名（15.8%）、「上咽頭炎」が 12 名（11.9%）、「背部痛」が 11 名（10.9%）、「シャント狭窄」が 9 名（8.9%）、「高カリウム血症」が 7 名（6.9%）、「悪心」、「腹痛」、「低カルシウム血症」、「回転性めまい」が各 6 名（5.9%）、「筋痙縮」、「軟便」、「ワクチン接種部位反応」が各 5 名（5.0%）、「シャント閉塞」、「嘔吐」、「ワクチン接種部位疼痛」、「接触皮膚炎」、「注射部位疼痛」、「不眠症」、「蜂巣炎」が各 4 名（4.0%）、「関節痛」、「四肢痛」、「COVID-19」、「頭痛」、「靭帯捻挫」、「鉄欠乏性貧血」、「創傷」、「皮下出血」、「高血圧」、「心房細動」、「腰部脊柱管狭窄症」、「皮膚乳頭腫」、「透析低血圧」が各 3 名（3.0%）、「湿疹」、「過角化」、「便秘」、「皮膚擦過傷」、「血圧低下」、「齲歯」、「毛包炎」、「麦粒腫」、「筋肉痛」、「関節周囲炎」、「咽頭炎」、「足部白癬」が各 2 名（2.0%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

セベラマー塩酸塩

Day 1 時点でセベラマー塩酸塩を使用していた被験者 65 名中 63 名（96.9%）に有害事象が発現した。事象別には、「下痢」が最も多く 39 名（60.0%）に発現した。次いで「ワクチン接種合併症」が 22 名（33.8%）、「発熱」が 10 名（15.4%）、「上咽頭炎」が 8 名（12.3%）、「靭帯捻挫」が 7 名（10.8%）、「挫傷」、「関節痛」、「COVID-19」が各 5 名（7.7%）、「背部痛」、「シャント狭窄」、「ワクチン接種部位疼痛」、「創傷」、「ワクチン接種部位反応」が各 4 名（6.2%）、「高カリウム血症」、「四肢痛」、「過角化」、「鉄欠乏性貧血」、「皮下出血」、「回転性めまい」、「麦粒腫」が各 3 名（4.6%）、「筋痙縮」、「シャント閉塞」、「嘔吐」、「高血圧」、「便秘」、「不眠症」、「そう痒症」、「心房細動」、「腰部脊柱管狭窄症」、「筋肉痛」、「関節周囲炎」、「咽頭炎」、「皮膚剥脱」、「皮膚乳頭腫」、「足部白癬」が各 2 名（3.1%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

炭酸ランタン

Day 1 時点で炭酸ランタンを使用していた被験者 104 名中 99 名（95.2%）に有害事象が発現した。事象別には、「下痢」が最も多く 65 名（62.5%）に発現した。次いで「ワクチン接種合併症」が 17 名（16.3%）、「発熱」が 16 名（15.4%）、「背部痛」が 15 名（14.4%）、「上咽頭炎」が 13 名（12.5%）、「挫傷」が 12 名（11.5%）、「高カリウム血症」が 11 名（10.6%）、「筋痙縮」、「軟便」が各 8 名（7.7%）、「シャント狭窄」、「四肢痛」、「頭痛」、「湿疹」、が各 7 名（6.7%）、「関節痛」、「悪心」、「シャント閉塞」、「鉄欠乏性貧血」が各 6 名（5.8%）、「COVID-19」、「ワクチン接種部位疼痛」、「過角化」、「低カルシウム血症」、「創傷」、

「皮下出血」、「高血圧」、「ワクチン接種部位反応」、「接触皮膚炎」、「注射部位疼痛」、「そう痒症」、「皮膚剥脱」、「熱傷」、「透析低血圧」が各 5 名（4.8%）、「靭帯捻挫」、「不眠症」、「倦怠感」、「筋肉痛」が各 4 名（3.8%）、「嘔吐」、「腹痛」、「便秘」、「皮膚擦過傷」、「毛包炎」、「心房細動」、「血圧低下」、「足部白癬」が各 3 名（2.9%）、「狭心症」、「蜂巣炎」、「齲歯」、「麦粒腫」、「腰部脊椎管狭窄症」、「関節周囲炎」、「咽頭炎」、「皮膚乳頭腫」が各 2 名（1.9%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

ビキサロマー

Day 1 時点でビキサロマーを使用していた被験者 40 名中 36 名（90.0%）に有害事象が発現した。事象別には、「下痢」が最も多く 25 名（62.5%）に発現した。次いで、「発熱」が 8 名（20.0%）、「挫傷」が 7 名（17.5%）、「ワクチン接種合併症」、「背部痛」、「腹痛」が各 4 名（10.0%）、「関節痛」、「悪心」、「回転性めまい」が各 3 名（7.5%）、「頭痛」、「シャント閉塞」、「嘔吐」、「皮下出血」、「ワクチン接種部位反応」、「皮膚剥脱」が各 2 名（5.0%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

スクロオキシ水酸化鉄

Day 1 時点でスクロオキシ水酸化鉄を使用していた被験者 26 名中 25 名（96.2%）に有害事象が発現した。事象別には、「下痢」が最も多く 17 名（65.4%）に発現した。次いで「ワクチン接種合併症」が 7 名（26.9%）、「発熱」が 6 名（23.1%）、「挫傷」、「筋痙縮」が各 3 名（11.5%）、「頭痛」、「靭帯捻挫」、「悪心」、「湿疹」、「血圧低下」、「麦粒腫」が各 2 名（7.7%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

クエン酸第二鉄水和物

Day 1 時点でクエン酸第二鉄水和物を使用していた被験者 87 名中 86 名（98.9%）に有害事象が発現した。事象別には、「下痢」が最も多く 53 名（60.9%）に発現した。次いで「ワクチン接種合併症」が 18 名（20.7%）、「発熱」、「挫傷」が各 15 名（17.2%）、「背部痛」が 12 名（13.8%）、「上位咽頭炎」、「シャント狭窄」が各 11 名（12.6%）、「シャント閉塞」が 9 名（10.3%）、「高カリウム血症」、「四肢痛」、「ワクチン接種部位疼痛」が各 8 名（9.2%）、「関節痛」、「COVID-19」、「嘔吐」が各 7 名（8.0%）、「頭痛」、「筋痙縮」、「湿疹」、「軟便」が各 6 名（6.9%）、「高血圧」が 5 名（5.7%）、「靭帯捻挫」、「悪心」、「低カルシウム血症」、「鉄欠乏性貧血」、「蜂巣炎」、「齲歯」、「倦怠感」、「咽頭炎」が各 4 名（4.6%）、「過角化」、「皮下出血」、「回転性めまい」、「便秘」、「注射部位疼痛」、「不眠症」、「皮膚擦過傷」、「狭心症」、「毛包炎」、「筋肉痛」、「関節周囲炎」、「透析低血圧」が各 3 名（3.4%）、「腹痛」、「創傷」、「そう痒症」、「皮膚剥脱」、「皮膚乳頭腫」、「熱傷」が各 2 名（2.3%）に発現した。その他複数名に発現した事象はなかった。

Table 2.1.1.2.2.4.2-1 7791-007 試験での Day 1 のリン吸着薬の種類別の比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	KHK7791 N = 212													
Phosphate binder at Day 1	Total N1 = 212		Calcium carbonate N1 = 101		Sevelamer hydrochloride N1 = 65		Lanthanum carbonate N1 = 104		Bixalomer N1 = 40		Sucroferric oxyhydroxide N1 = 26		Ferric citrate hydrate N1 = 87	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	204	(96.2)	98	(97.0)	63	(96.9)	99	(95.2)	36	(90.0)	25	(96.2)	86	(98.9)
下痢	135	(63.7)	66	(65.3)	39	(60.0)	65	(62.5)	25	(62.5)	17	(65.4)	53	(60.9)
ワクチン接種合併症	42	(19.8)	22	(21.8)	22	(33.8)	17	(16.3)	4	(10.0)	7	(26.9)	18	(20.7)
発熱	37	(17.5)	21	(20.8)	10	(15.4)	16	(15.4)	8	(20.0)	6	(23.1)	15	(17.2)
挫傷	28	(13.2)	16	(15.8)	5	(7.7)	12	(11.5)	7	(17.5)	3	(11.5)	15	(17.2)
背部痛	20	(9.4)	11	(10.9)	4	(6.2)	15	(14.4)	4	(10.0)	0		12	(13.8)
上咽頭炎	20	(9.4)	12	(11.9)	8	(12.3)	13	(12.5)	1	(2.5)	1	(3.8)	11	(12.6)
シャント狭窄	18	(8.5)	9	(8.9)	4	(6.2)	7	(6.7)	0		1	(3.8)	11	(12.6)
高カリウム血症	15	(7.1)	7	(6.9)	3	(4.6)	11	(10.6)	1	(2.5)	1	(3.8)	8	(9.2)
関節痛	13	(6.1)	3	(3.0)	5	(7.7)	6	(5.8)	3	(7.5)	1	(3.8)	7	(8.0)
四肢痛	12	(5.7)	3	(3.0)	3	(4.6)	7	(6.7)	1	(2.5)	1	(3.8)	8	(9.2)
COVID-19	12	(5.7)	3	(3.0)	5	(7.7)	5	(4.8)	1	(2.5)	1	(3.8)	7	(8.0)
頭痛	11	(5.2)	3	(3.0)	1	(1.5)	7	(6.7)	2	(5.0)	2	(7.7)	6	(6.9)
靱帯捻挫	11	(5.2)	3	(3.0)	7	(10.8)	4	(3.8)	0		2	(7.7)	4	(4.6)
筋痙縮	11	(5.2)	5	(5.0)	2	(3.1)	8	(7.7)	1	(2.5)	3	(11.5)	6	(6.9)
悪心	11	(5.2)	6	(5.9)	1	(1.5)	6	(5.8)	3	(7.5)	2	(7.7)	4	(4.6)
シャント閉塞	11	(5.2)	4	(4.0)	2	(3.1)	6	(5.8)	2	(5.0)	0		9	(10.3)
湿疹	10	(4.7)	2	(2.0)	1	(1.5)	7	(6.7)	0		2	(7.7)	6	(6.9)
嘔吐	10	(4.7)	4	(4.0)	2	(3.1)	3	(2.9)	2	(5.0)	1	(3.8)	7	(8.0)
ワクチン接種部位疼痛	10	(4.7)	4	(4.0)	4	(6.2)	5	(4.8)	0		0		8	(9.2)
軟便	9	(4.2)	5	(5.0)	0		8	(7.7)	0		1	(3.8)	6	(6.9)
腹痛	8	(3.8)	6	(5.9)	1	(1.5)	3	(2.9)	4	(10.0)	1	(3.8)	2	(2.3)
過角化	8	(3.8)	2	(2.0)	3	(4.6)	5	(4.8)	0		1	(3.8)	3	(3.4)
低カルシウム血症	8	(3.8)	6	(5.9)	1	(1.5)	5	(4.8)	0		0		4	(4.6)
鉄欠乏性貧血	8	(3.8)	3	(3.0)	3	(4.6)	6	(5.8)	0		1	(3.8)	4	(4.6)
創傷	8	(3.8)	3	(3.0)	4	(6.2)	5	(4.8)	0		1	(3.8)	2	(2.3)
皮下出血	7	(3.3)	3	(3.0)	3	(4.6)	5	(4.8)	2	(5.0)	1	(3.8)	3	(3.4)
高血圧	7	(3.3)	3	(3.0)	2	(3.1)	5	(4.8)	0		0		5	(5.7)
回転性めまい	7	(3.3)	6	(5.9)	3	(4.6)	1	(1.0)	3	(7.5)	1	(3.8)	3	(3.4)
ワクチン接種部位反応	7	(3.3)	5	(5.0)	4	(6.2)	5	(4.8)	2	(5.0)	0		1	(1.1)

Table 2.1.1.2.2.4.2-1 7791-007 試験での Day 1 のリン吸着薬の種類別の比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）
(Continued)

Phosphate binder at Day 1	KHK7791 N = 212													
	Total		Calcium carbonate		Sevelamer hydrochloride		Lanthanum carbonate		Bixalomer		Sucroferric oxyhydroxide		Ferric citrate hydrate	
	N1 = 212		N1 = 101		N1 = 65		N1 = 104		N1 = 40		N1 = 26		N1 = 87	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
便秘	6	(2.8)	2	(2.0)	2	(3.1)	3	(2.9)	1	(2.5)	0		3	(3.4)
接触皮膚炎	6	(2.8)	4	(4.0)	1	(1.5)	5	(4.8)	0		1	(3.8)	1	(1.1)
注射部位疼痛	6	(2.8)	4	(4.0)	1	(1.5)	5	(4.8)	0		1	(3.8)	3	(3.4)
不眠症	6	(2.8)	4	(4.0)	2	(3.1)	4	(3.8)	1	(2.5)	0		3	(3.4)
そう痒症	6	(2.8)	1	(1.0)	2	(3.1)	5	(4.8)	1	(2.5)	0		2	(2.3)
皮膚擦過傷	6	(2.8)	2	(2.0)	1	(1.5)	3	(2.9)	1	(2.5)	0		3	(3.4)
狭心症	5	(2.4)	0		1	(1.5)	2	(1.9)	1	(2.5)	0		3	(3.4)
心房細動	5	(2.4)	3	(3.0)	2	(3.1)	3	(2.9)	0		1	(3.8)	1	(1.1)
血圧低下	5	(2.4)	2	(2.0)	1	(1.5)	3	(2.9)	1	(2.5)	2	(7.7)	1	(1.1)
蜂巣炎	5	(2.4)	4	(4.0)	0		2	(1.9)	1	(2.5)	0		4	(4.6)
齲歯	5	(2.4)	2	(2.0)	0		2	(1.9)	1	(2.5)	1	(3.8)	4	(4.6)
毛包炎	5	(2.4)	2	(2.0)	1	(1.5)	3	(2.9)	1	(2.5)	1	(3.8)	3	(3.4)
麦粒腫	5	(2.4)	2	(2.0)	3	(4.6)	2	(1.9)	1	(2.5)	2	(7.7)	1	(1.1)
腰部脊柱管狭窄症	5	(2.4)	3	(3.0)	2	(3.1)	2	(1.9)	0		0		1	(1.1)
倦怠感	5	(2.4)	0		0		4	(3.8)	1	(2.5)	0		4	(4.6)
筋肉痛	5	(2.4)	2	(2.0)	2	(3.1)	4	(3.8)	1	(2.5)	0		3	(3.4)
関節周囲炎	5	(2.4)	2	(2.0)	2	(3.1)	2	(1.9)	1	(2.5)	0		3	(3.4)
咽頭炎	5	(2.4)	2	(2.0)	2	(3.1)	2	(1.9)	0		0		4	(4.6)
皮膚剥脱	5	(2.4)	1	(1.0)	2	(3.1)	5	(4.8)	2	(5.0)	0		2	(2.3)
皮膚乳頭腫	5	(2.4)	3	(3.0)	2	(3.1)	2	(1.9)	1	(2.5)	1	(3.8)	2	(2.3)
足部白癬	5	(2.4)	2	(2.0)	2	(3.1)	3	(2.9)	1	(2.5)	0		0	
熱傷	5	(2.4)	1	(1.0)	1	(1.5)	5	(4.8)	0		0		2	(2.3)
透析低血圧	5	(2.4)	3	(3.0)	1	(1.5)	5	(4.8)	0		0		3	(3.4)

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
N1: Number of subjects who in each subgroup at baseline
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.3.2-3.7.2

7791-007 試験での Day 1 時点で使用していたリン吸着薬の種類別（沈降炭酸カルシウム、セベラマー塩酸塩、炭酸ランタン、ビキサロマー、スクロオキシ水酸化鉄、クエン酸第二鉄水和物）の比較的よく見られる副作用の発現状況を Table 2.1.1.2.2.4.2-2 に示した。

沈降炭酸カルシウム

Day 1 時点で沈降炭酸カルシウムを使用していた被験者 101 名中 69 名（68.3%）に副作用が発現した。事象別には、「下痢」が最も多く 59 名（58.4%）に発現した。次いで「軟便」が 5 名（5.0%）に発現した。

セベラマー塩酸塩

Day 1 時点でセベラマー塩酸塩を使用していた被験者 65 名中 33 名（50.8%）に副作用が発現した。事象別には、「下痢」が 31 名（47.7%）に発現した。

炭酸ランタン

Day 1 時点で炭酸ランタンを使用していた被験者 104 名中 69 名（66.3%）に副作用が発現した。事象別には、「下痢」が最も多く 60 名（57.7%）に発現した。次いで「軟便」が 8 名（7.7%）に発現した。

ビキサロマー

Day 1 時点でビキサロマーを使用していた被験者 40 名中 24 名（60.0%）に副作用が発現した。事象別には、「下痢」が 22 名（55.0%）に発現した。

スクロオキシ水酸化鉄

Day 1 時点でスクロオキシ水酸化鉄を使用していた被験者 26 名中 14 名（53.8%）に副作用が発現した。事象別には、「下痢」が最も多く 13 名（50.0%）に発現した。次いで「軟便」が 1 名（3.8%）に発現した。

クエン酸第二鉄水和物

Day 1 時点でクエン酸第二鉄水和物を使用していた被験者 87 名中 54 名（62.1%）に副作用が発現した。事象別には、「下痢」が最も多く 48 名（55.2%）に発現した。次いで「軟便」が 6 名（6.9%）に発現した。

Table 2.1.1.2.2.4.2-2 7791-007 試験での Day 1 のリン吸着薬の種類別の比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

Phosphate binder at Day 1	KHK7791 N = 212													
	Total N1 = 212		Calcium carbonate N1 = 101		Sevelamer hydrochloride N1 = 65		Lanthanum carbonate N1 = 104		Bixalomer N1 = 40		Sucroferric oxyhydroxide N1 = 26		Ferric citrate hydrate N1 = 87	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	134	(63.2)	69	(68.3)	33	(50.8)	69	(66.3)	24	(60.0)	14	(53.8)	54	(62.1)
下痢	120	(56.6)	59	(58.4)	31	(47.7)	60	(57.7)	22	(55.0)	13	(50.0)	48	(55.2)
軟便	9	(4.2)	5	(5.0)	0		8	(7.7)	0		1	(3.8)	6	(6.9)

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
N1: Number of subjects who in each subgroup at baseline
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.3.2-3.8.2

2.1.2 死亡

2.1.2.1 安全性評価試験

7791-004 試験では、死亡に至った有害事象がプラセボ群の 2 名（2.4%）に発現した（5.3.5.1-3 Table 14.3.2-1.1.2）。事象別では「心不全」、「肺炎」が各 1 名（1.2%）であった。いずれの事象についても治験責任医師等は治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

7791-007 試験では、死亡に至った有害事象として、「COVID-19」が 1 名（0.5%）に発現した（5.3.5.2-3 Table 14.3.2-1.1.2）。当該事象について、治験責任医師等は治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

7791-001 試験、7791-002 試験、7791-003 試験、7791-005 試験、7791-006 試験では、死亡に至った有害事象は発現しなかった（5.3.5.1-1 Table 14.3.2-1.1.2、5.3.5.1-2 Table 14.3.2-1.2、5.3.5.2-1 Table 14.3.2-1.2、5.3.5.1-4 Table 14.3.2-1.1.2、5.3.5.2-2 Table 14.3.2-1.1.2）。

2.1.2.2 安全性参考試験

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

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

TEN-02-202 試験では、死亡に至った有害事象は発現しなかった。

2.1.3 その他の重篤な有害事象

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）

7791-004 試験では、その他の重篤な有害事象はプラセボ群で 3 名（3.7%）及び KHK7791 群で 4 名（4.9%）に発現した（5.3.5.1-3 Table 14.3.2-1.2.2）。事象別では、プラセボ群で「腎嚢胞感染」、「尿路感染」、「シャント感染」が各 1 名（1.2%）、KHK7791 群で「冠動脈狭窄」、「腎嚢胞感染」、「骨折」、「手骨折」が各 1 名（1.2%）に発現した。

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

2）第 II 相臨床試験：7791-001 試験（5.3.5.1-1）

7791-001 試験では、その他の重篤な有害事象は KHK7791 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群の順に、それぞれ 42 名中 1 名（2.4%）、41 名中 2 名（4.9%）、42 名中 1 名（2.4%）、41 名中 2 名（4.9%）に発現した（5.3.5.1-1 Table 14.3.2-2.1.2）。プラセボ群ではその他の重篤な有害事象は発現しなかった。事象別では、「狭心症」、「憩室炎」が KHK7791 10 mg 群の各 1 名（2.4%）、「シャント閉塞」、「胃癌」が KHK7791 30 mg 漸減群の各 1 名（2.4%）、「シャント狭窄」が KHK7791 5 mg 群の 1 名（2.4%）、「関節炎」が KHK7791 30 mg 群の 1 名（2.4%）に発現した。その他の重篤な有害事象は、KHK7791 30 mg 漸減群の 1 名で、2nd Washout 期の Day 52 に発現した「胃癌」を除き、すべて評価期中に発現したものであった。

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

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

1）第 III 相臨床試験：7791-005 試験（5.3.5.1-4）

7791-005 試験では、その他の重篤な有害事象はプラセボ群 3 名（3.5%）、KHK7791 群 2 名（2.4%）に発現した（5.3.5.1-4 Table 14.3.2-1.2.2）。事象別では、プラセボ群で「シャント狭窄」が 2 名（2.4%）、「四肢損傷」、「末梢動脈閉塞性疾患」が各 1 名（1.2%）に発現し、KHK7791 群で「大腸ポリープ」、「脳血栓症」が各 1 名（1.2%）に発現した。

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

2）第 II 相臨床試験：7791-002 試験（5.3.5.1-2）

7791-002 試験では、その他の重篤な有害事象として「足関節部骨折」が KHK7791 群の 1 名（4.3%）に発現した（5.3.5.1-2 Table 14.3.2-2.2）。プラセボ群ではその他の重篤な有害事象は発現しなかった。

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

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

1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験（5.3.5.2-3）

7791-007 試験では、その他の重篤な有害事象は 212 名中 43 名（20.3%）に発現した（5.3.5.2-3 Table 14.3.2-1.2.2）。事象別では「シャント閉塞」、「COVID-19」が各 7 名（3.3%）、「狭心症」が 5 名（2.4%）、「蜂巣炎」、「末梢動脈閉塞性疾患」が各 3 名（1.4%）、「結腸癌」、「脳梗塞」が各 2 名（0.9%）、その他の事象が各 1 名（0.5%）に発現した。

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

2）第 II 相臨床試験：7791-003 試験（5.3.5.2-1）

7791-003 試験では、その他の重篤な有害事象は 67 名中 5 名（7.5%）に発現した（5.3.5.2-1 Table 14.3.2-2.2）。事象別では、「急性心筋梗塞」、「下痢」、「血管穿刺部位疼痛」、「憩室炎」、「脳梗塞」が各 1 名（1.5%）に発現した。

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

2.1.3.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-006 試験（5.3.5.2-2）

7791-006 試験では、その他の重篤な有害事象は 54 名中 7 名（13.0%）に発現した（5.3.5.2-2 Table 14.3.2-1.2.2）。事象別では、「腹膜炎」が 3 名（5.6%）、「冠動脈硬化症」、「鎖骨骨折」、「脳梗塞」、「後天性陰嚢水瘤」が各 1 名（1.9%）に発現した。

7791-006 試験では、その他の重篤な副作用は発現しなかった。

2.1.3.5 安全性参考試験

1）第 III 相臨床試験：TEN-02-201 試験（5.3.5.1-5）

TEN-02-201 試験の投与期では、重篤な有害事象は KHK7791 3 mg 群 74 名中 11 名（14.9%）、KHK7791 10 mg 群 73 名中 5 名（6.8%）、KHK7791 漸減群 71 名中 5 名（7.0%）に発現した（5.3.5.1-5 Updated Adverse Event Tables and Listings Table 14.3.2.2.1）。事象別では、KHK7791 3 mg 群では「肺炎」、「蜂巣炎」が各 2 名（2.7%）、「肺気腫」、「急性心筋梗塞」、「虚血性脳卒中」、「失神」、「下痢」、「イレウス」、「腸管穿孔」、「小腸閉塞」、「カテーテル留置部位出血」、「非心臓性胸痛」、「慢性腎臓病」、「白血球増加症」、「動静脈瘻血栓症」、「子宮付属器腫瘤」が各 1 名（1.4%）に発現した。KHK7791 10 mg 群では、「肺炎」、「ブドウ球菌性創感染」、「肺高血圧症」、「肺水腫」、「呼吸窮迫」、「水分過負荷」、「高カリウム血症」、「うっ血性心不全」、「慢性腎臓病」、「深部静脈血栓症」が各 1 名（1.4%）に発現した。KHK7791 漸減群では、「水分過負荷」が 2 名（2.8%）、「心内膜炎」、「腸球菌性敗血症」、「腸球菌性尿路感染」、「急性呼吸不全」、「低酸素症」、「肺塞栓症」、「うっ血性心不全」、「大脳石灰化」、「脳血管発作」、「脳症」が各 1 名（1.4%）に発現した。

TEN-02-201 試験の投与期では、重篤な副作用として「下痢」が KHK7791 3 mg 群の 1 名（1.4%）で発現した（5.3.5.1-5 Updated Adverse Event Tables and Listings Listing 16.2.7.2、Table 14.3.1.1.1）。

プラセボ対照期では、プラセボ群 82 名中 4 名（4.9%）に重篤な有害事象が発現した（5.3.5.1-5 Updated Adverse Event Tables and Listings Table 14.3.2.2.2）。事象別では、「水分過負荷」が 2 名（2.4%）、「うっ血性心不全」、「心筋梗塞」、「乳頭様甲状腺癌」、「急性呼吸不全」、「肺水腫」、「高血圧」がプラセボ群の各 1 名（1.2%）に発現した。KHK7791 群では重篤な有害事象は発現しなかった。

TEN-02-201 試験のプラセボ対照期では、重篤な副作用は発現しなかった（5.3.5.1-5 Updated Adverse Event Tables and Listings Table 14.3.1.1.2）。

2）第 III 相臨床試験：TEN-02-202 試験（5.3.5.1-6）

TEN-02-202 試験では、プラセボ群 119 名中 5 名（4.2%）、KHK7791 群 117 名中 3 名（2.6%）に重篤な有害事象が発現した（5.3.5.1-6 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.2.1.2）。事象別では、プラセボ群で「急性肺水腫」、「急性呼吸不全」、「呼吸困難」、「気胸」、「狭心症」、「結節性不整脈」、「肺炎」、「非心臓性胸痛」、「動静脈瘻瘤」、「水分過負荷」、「筋肉痛」、「ラクナ梗塞」が各 1 名（0.8%）に発現した。KHK7791 群では、「急

性肺水腫」、「肺水腫」、「心肺停止」、「憩室炎」、「嘔吐」、「トロポニン増加」が各 1 名（0.9%）に発現した。

TEN-02-202 試験では、重篤な副作用は発現しなかった（5.3.5.1-6 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.1.1）。

3）第 III 相臨床試験：TEN-02-301 試験（5.3.5.1-7）

TEN-02-301 試験の投与期では、重篤な有害事象は炭酸セベラマー群の 137 名中 32 名（23.4%）、KHK7791 群の 419 名中 73 名（17.4%）に発現した（5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.2.1.1）。事象別では、炭酸セベラマー群で「肺炎」が 5 名（3.6%）、「水分過負荷」が 4 名（2.9%）、「高カリウム血症」、「急性心筋梗塞」、「動静脈瘻血栓症」が各 3 名（2.2%）、「蜂巣炎」、「敗血症」、「急性肺水腫」、「狭心症」、「脳血管発作」、「非心臓性胸痛」が各 2 名（1.5%）に発現した。その他複数名に発現した重篤な有害事象はなかった。KHK7791 群では、「急性呼吸不全」が 7 名（1.7%）、「水分過負荷」、「高カリウム血症」が各 5 名（1.2%）、「蜂巣炎」、「骨髄炎」が各 4 名（1.0%）、「肺炎」、「呼吸不全」、「急性心筋梗塞」、「高血圧クリーゼ」、「脳血管発作」が各 3 名（0.7%）、「敗血症」、「動静脈グラフト部位感染」、「ブドウ球菌性菌血症」、「急性肺水腫」、「呼吸困難」、「心房細動」、「うっ血性心不全」、「冠動脈疾患」、「高血圧」、「深部静脈血栓症」、「高血圧緊急症」、「低血圧」、「末梢血管障害」、「腹痛」、「下痢」、「胃腸出血」、「悪心」、「嘔吐」、「足関節部骨折」、「非心臓性胸痛」、「精神状態変化」が各 2 名（0.5%）に発現した。その他複数名に発現した重篤な有害事象はなかった。

ランダム化休薬期では、重篤な有害事象は炭酸セベラマー群 116 名中 19 名（16.4%）、プラセボ群 126 名中 13 名（10.3%）、KHK7791 群 125 名中 14 名（11.2%）に発現した（5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.2.1.4）。事象別では、炭酸セベラマー群で「蜂巣炎」、「急性呼吸不全」が各 3 名（2.6%）、「急性心筋梗塞」、「高カリウム血症」、「ヘモグロビン減少」が各 2 名（1.7%）に発現した。炭酸セベラマー群ではその他複数名に発現した重篤な有害事象はなかった。プラセボ群では「狭心症」が 2 名（1.6%）に発現した。プラセボ群ではその他複数名に発現した重篤な有害事象はなかった。KHK7791 10 mg 群、KHK7791 20 mg 群、KHK7791 30 mg 群では複数名に発現した重篤な有害事象はなかった。

安全性延長投与期では、重篤な有害事象は炭酸セベラマー群 110 名中 22 名（20.0%）、KHK7791 群 220 名中 35 名（15.9%）に発現した（5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.2.1.5）。事象別では、炭酸セベラマー群で「肺炎」、「急性心筋梗塞」、「低血圧」、「高血圧」、「動静脈瘻血栓症」、「胸痛」が各 2 名（1.8%）に発現した。その他複数名に発現した重篤な有害事象はなかった。KHK7791 群では「敗血症」、「心房細動」が各 4 名（1.8%）、「精神状態変化」が 3 名（1.4%）、「肺炎」、「蜂巣炎」、「壊疽」、「骨髄炎」、「肝性脳症」、「水分過負荷」が各 2 名（0.9%）に発現した。その他複数名に発現した重篤な有害事象はなかった。

重篤な副作用は、投与期の KHK7791 群 3 名（0.7%）にのみ発現した。事象別では、「下痢」が 2 名（0.5%）に、「結節性不整脈」、「脱水」が各 1 名（0.2%）に発現した（5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.2.2.1）。ランダム化休薬期及び安全性延長投与期では重篤な副作用は発現しなかった（5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.1.1.4、Table 14.3.1.1.5）。

2.1.4 他の重要な有害事象

2.1.4.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-004 試験（5.3.5.1-3）

7791-004 試験では、重篤な有害事象以外の事象のうち、治験薬投与を中止、休薬、減量したすべての事象を他の重要な有害事象とした。

他の重要な有害事象はプラセボ群で 1 名（1.2%）に、KHK7791 群で 13 名（15.9%）に発現した（5.3.5.1-3 Table 14.3.2-1.3.2）。事象別では、プラセボ群で「悪心」が 1 名（1.2%）に発現し、KHK7791 群では「下痢」が 11 名（13.4%）に、「突発性難聴」、「軟便」が各 1 名（1.2%）に発現した。このうち、KHK7791 群に発現した「突発性難聴」、「軟便」は治験薬との因果関係はなしと判断された。それ以外の事象は副作用と判断された。

他の重要な有害事象のうち、治験薬投与中止に至った有害事象は KHK7791 群の 3 名（3.7%）に発現した（5.3.5.1-3 Listing 14.3.2-3.2）。プラセボ群では治験薬投与中止に至った有害事象は発現しなかった。事象別では「突発性難聴」が KHK7791 群の 1 名（1.2%）及び「下痢」が KHK7791 群の 2 名（2.4%）に発現した。治験薬休薬に至った有害事象はプラセボ群の 1 名（1.2%）、KHK7791 群の 8 名（9.8%）に発現した。事象別では「下痢」が KHK7791 群の 7 名（8.5%）、「軟便」が KHK7791 群の 1 名（1.2%）、「悪心」がプラセボ群の 1 名（1.2%）に発現した。治験薬減量に至った有害事象として「下痢」が KHK7791 群の 2 名（2.4%）に発現した。プラセボ群では治験薬減量に至った有害事象は発現しなかった。

2）第 II 相臨床試験：7791-001 試験（5.3.5.1-1）

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

他の重要な有害事象は KHK7791 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群の順に、それぞれ 42 名中 1 名（2.4%）、41 名中 2 名（4.9%）、42 名中 3 名（7.1%）、41 名中 1 名（2.4%）に発現した（5.3.5.1-1 Table 14.3.2-3.1.2）。プラセボ群では他の重要な有害事象は発現しなかった。事象別では、全体で複数名に発現した事象は「下痢」であり、KHK7791 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群の順に、それぞれ 1 名（2.4%）、1 名（2.4%）、3 名（7.1%）、1 名（2.4%）に発現した。その他に「高カリウム血症」が KHK7791 10 mg 群の 1 名（2.4%）に発現した。いずれも他の重要な副作用と判断された（5.3.5.1-1 Listing 14.3.2-3.2）。

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

1）第 III 相臨床試験：7791-005 試験（5.3.5.1-4）

7791-005 試験では、重篤な有害事象以外の事象のうち、治験薬投与を中止、休薬、減量したすべての事象を他の重要な有害事象とした。

他の重要な有害事象はプラセボ群 7 名（8.2%）、KHK7791 群 12 名（14.3%）に発現した（5.3.5.1-4 Table 14.3.2-1.3.2）。プラセボ群では「下痢」が 4 名（4.7%）、「腹部不快感」、「便秘」、「消化不良」、「食欲減退」が各 1 名（1.2%）に発現した。KHK7791 群では「下痢」が 11 名（13.1%）、「悪心」、「高カリウム血症」が各 1 名（1.2%）に発現した。他の重要な有害事象は、KHK7791

群の 1 名に発現した「高カリウム血症」を除き、すべて副作用と判断された（5.3.5.1-4 Listing 14.3.2-3.2）。

他の重要な有害事象のうち、治験薬投与中止に至った有害事象として「高カリウム血症」が KHK7791 群の 1 名（1.2%）に発現した（5.3.5.1-4 Listing 14.3.2-3.2）。プラセボ群では治験薬投与中止に至った有害事象は発現しなかった。治験薬休薬に至った有害事象はプラセボ群の 5 名（5.9%）、KHK7791 群の 8 名（9.5%）に発現した。事象別では「下痢」がプラセボ群の 3 名（3.5%）、KHK7791 群の 8 名（9.5%）、「便秘」、「食欲減退」、「消化不良」がプラセボ群の各 1 名（1.2%）に発現した。「便秘」、「食欲減退」、「消化不良」は KHK7791 群では発現しなかった。治験薬減量に至った有害事象はプラセボ群の 2 名（2.4%）、KHK7791 群の 3 名（3.6%）に発現した。事象別では「下痢」がプラセボ群の 1 名（1.2%）、KHK7791 群の 3 名（3.6%）に、「腹部不快感」がプラセボ群の 1 名（1.2%）に発現した。KHK7791 群では「腹部不快感」は発現しなかった。

2）第 II 相臨床試験：7791-002 試験（5.3.5.1-2）

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

他の重要な有害事象として KHK7791 群 23 名中 3 名（13.0%）に「下痢」が発現した（5.3.5.1-2 Table 14.3.2-3.2）。いずれも他の重要な副作用と判断された（5.3.5.1-2 Listing 14.3.2-3.2）。プラセボ群では他の重要な有害事象は発現しなかった。

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

1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験（5.3.5.2-3）

7791-007 試験では、重篤な有害事象以外の事象のうち、治験薬投与を中止、休薬、減量したすべての事象を他の重要な有害事象とした。

他の重要な有害事象は 212 名中 44 名（20.8%）に発現した（5.3.5.2-3 Table 14.3.2-1.3.2）。事象別では、「下痢」が 35 名（16.5%）に、「貧血」、「腹部膨満」、「腹痛」、「大腸炎」、「血便排泄」、「直腸しぶり」、「軟便」、「アシドーシス」、「低リン血症」が各 1 名（0.5%）に発現した。このうち「貧血」、「腹痛」、「大腸炎」は治験薬との因果関係はなしと判断された。それ以外の事象は副作用と判断された（5.3.5.2-3 Listing 14.3.2-3.2）。

他の重要な有害事象のうち、治験薬投与中止に至った有害事象は 13 名（6.1%）に発現した。事象別では「下痢」が 9 名（4.2%）、「貧血」、「血便排泄」、「アシドーシス」、「腹痛」が各 1 名（0.5%）に発現した（5.3.5.2-3 Listing 14.3.2-3.2）。治験薬休薬に至った有害事象は 29 名（13.7%）に発現した。事象別では「下痢」が 26 名（12.3%）、「直腸しぶり」、「低リン血症」、「大腸炎」が各 1 名（0.5%）に発現した。治験薬減量に至った有害事象は 6 名（2.8%）に発現した。事象別では「下痢」が 4 名（1.9%）、「軟便」、「腹部膨満」が各 1 名（0.5%）に発現した。

2）第 II 相臨床試験：7791-003 試験（5.3.5.2-1）

7791-003 試験では、重篤な有害事象以外の事象のうち、治験薬投与を中止、休薬、減量したすべての事象を他の重要な有害事象とした。

他の重要な有害事象は、67 名中 38 名（56.7%）に発現した（5.3.5.2-1 Table 14.3.2-3.2）。事象別では、「下痢」が最も多く、37 名（55.2%）に発現した。その他複数名に発現した事象は認められなかった。他の重要な有害事象のうち、1 名に発現した「冠動脈狭窄」は、治験薬との因果関係はなしと判断されたが、その他の事象は副作用と判断された。

他の重要な有害事象のうち、治験薬投与中止に至った有害事象は 5 名（7.5%）に発現した。事象別では「下痢」が 4 名（6.0%）、「冠動脈狭窄」、「メレナ」が各 1 名（1.5%）に発現した（5.3.5.2-1 Listing 14.3.2-3.2）。治験薬休薬に至った有害事象は発現しなかった。治験薬減量に至った有害事象は 34 名（50.7%）に発現した。事象別では「下痢」が 33 名（49.3%）、「軟便」、「腹部不快感」が各 1 名（1.5%）に発現した。

2.1.4.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-006 試験（5.3.5.2-2）

7791-006 試験では、重篤な有害事象以外の事象のうち、治験薬投与を中止、休薬、減量したすべての事象を他の重要な有害事象とした。

他の重要な有害事象は 54 名中 11 名（20.4%）に発現した（5.3.5.2-2 Table 14.3.2-1.3.2）。事象別では、「下痢」が 10 名（18.5%）に、「軟便」、「食欲減退」、「呼吸困難」が各 1 名（1.9%）に発現した。このうち、「呼吸困難」は治験薬との因果関係はなしと判断された。それ以外の事象は副作用と判断された（5.3.5.2-2 Listing 14.3.2-3.2）。

他の重要な有害事象のうち、治験薬投与中止に至った有害事象が 3 名（5.6%）に発現した（5.3.5.2-2 Listing 14.3.2-3.2）。事象別では、「下痢」が 3 名（5.6%）、「食欲減退」が 1 名（1.9%）に発現した。治験薬休薬に至った有害事象は 7 名（13.0%）に発現した。事象別では「下痢」が 6 名（11.1%）、「呼吸困難」、「軟便」が各 1 名（1.9%）に発現した。治験薬減量に至った有害事象として「下痢」が 2 名（3.7%）に発現した。

2.1.4.5 安全性参考試験

1）第 III 相臨床試験：TEN-02-201 試験（5.3.5.1-5）

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

投与期では、KHK7791 3 mg 群 74 名中 8 名（10.8%）、KHK7791 10 mg 群 73 名中 16 名（21.9%）、KHK7791 漸減群 71 名中 11 名（15.5%）に、他の重要な有害事象が発現した（5.3.5.1-5 Updated Adverse Event Tables and Listings Table 14.3.2.4.3）。他の重要な副作用は、KHK7791 3 mg 群の 6 名（8.1%）、KHK7791 10 mg 群の 15 名（20.5%）、KHK7791 漸減群の 8 名（11.3%）に発現した。他の重要な有害事象のうち、事象別では「下痢」及び「高リン酸塩血症」の発現が多かった。「下痢」は、KHK7791 3 mg 群の 5 名（6.8%）、KHK7791 10 mg 群の 8 名（11.0%）、KHK7791 漸減群の 5 名（7.0%）に発現した。「高リン酸塩血症」は、KHK7791 3 mg 群の 2 名（2.7%）、KHK7791 10 mg 群の 5 名（6.8%）、KHK7791 漸減群の 3 名（4.2%）に発現した。

プラセボ対照期では、プラセボ群 82 名中 5 名（6.1%）、KHK7791 10 mg 群 23 名中 1 名（4.3%）、KHK7791 漸減群 34 名中 1 名（2.9%）に、他の重要な有害事象が発現した（5.3.5.1-5 Updated Adverse Event Tables and Listings Table 14.3.2.4.4）。KHK7791 3 mg 群では、他の重要な有害事象は発現しなかった。他の重要な副作用は、プラセボ群の 3 名（3.7%）、KHK7791 10 mg 群の 1 名（4.3%）に発現した。他の重要な有害事象のうち、事象別では「高リン酸塩血症」が複数の

被験者に発現した。「高リン酸塩血症」は、プラセボ群の 3 名（3.7%）、KHK7791 10 mg 群の 1 名（4.3%）に発現した。

2）第 III 相臨床試験：TEN-02-202 試験（5.3.5.1-6）

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

他の重要な有害事象は、プラセボ群 119 名中 2 名（1.7%）、KHK7791 群 117 名中 5 名（4.3%）に発現した（5.3.5.1-6 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.1.1）。事象別では、プラセボ群では「下痢」が 2 名（1.7%）、「腹痛」、「悪心」が各 1 名（0.8%）に発現した。KHK7791 群では、「下痢」が 4 名（3.4%）、「悪心」が 2 名（1.7%）、「低血圧」が 1 名（0.9%）に発現した。両群で発現した他の重要な有害事象はすべて副作用と判断された（5.3.5.1-6 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Listing 16.2.7.4）。

3）第 III 相臨床試験：TEN-02-301 試験（5.3.5.1-7）

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

他の重要な有害事象は、投与期では全体で 556 名中 104 名（18.7%）、ランダム化休薬期では全体で 367 名中 29 名（7.9%）、安全性延長投与期では全体で 330 名中 3 名（0.9%）に発現した（5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.1.1.1、Table 14.3.1.1.4、Table 14.3.1.1.5）。事象別では、「下痢」、「高リン酸塩血症」、「低リン酸血症」が多かった。「下痢」は炭酸セベラマー群で 2 名、KHK7791 群で 66 名に発現した。「下痢」はプラセボ群では発現しなかった。「高リン酸塩血症」は炭酸セベラマー群で 1 名、プラセボ群で 3 名、KHK7791 群で 45 名に発現した。「低リン酸血症」はプラセボ群で 1 名、KHK7791 群で 6 名に発現した。「低リン酸血症」は炭酸セベラマー群では発現しなかった。

他の重要な副作用は、投与期では全体で 556 名中 88 名（15.8%）に発現し、KHK7791 群にのみ発現した（5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.1.1.1）。ランダム化休薬期では、全体で 367 名中 15 名（4.1%）に発現し、投与群別では、プラセボ群 126 名中 10 名（7.9%）、KHK7791 群 125 名中 5 名（4.0%）に発現した（5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.1.1.4）。炭酸セベラマー群では他の重要な副作用は発現しなかった。安全性延長投与期では、KHK7791 群にのみ発現し、全体で 330 名中 1 名（0.3%）に発現した（5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.1.1.5）。

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.1.5.1 有害事象及び副作用の器官別大分類別発現状況

2.1.5.1.1 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 試験における有害事象の SOC 別発現状況を Table 2.1.5.1.1-1 に示した。

7791-004 試験では、プラセボ群で 82 名中 54 名（65.9%）、KHK7791 群で 82 名中 76 名（92.7%）に有害事象が発現した。プラセボ群で最も多く発現した有害事象は「胃腸障害」に属する事象で、22 名（26.8%）に発現した。次いで、「傷害、中毒および処置合併症」に属する事象が 12 名（14.6%）、「筋骨格系および結合組織障害」、「感染症および寄生虫症」に属する事象が各

11 名（13.4%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が各 8 名（9.8%）に発現した。KHK7791 群で最も多く発現した有害事象は「胃腸障害」に属する事象で、66 名（80.5%）に発現した。次いで、「傷害、中毒および処置合併症」に属する事象が 14 名（17.1%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象が 10 名（12.2%）、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 7 名（8.5%）、「感染症および寄生虫症」、「血管障害」に属する事象が各 6 名（7.3%）に発現した。

プラセボ群と KHK7791 群における各事象の SOC 別の発現状況を比較したところ、プラセボ群では KHK7791 群と比較して「感染症および寄生虫症」に属する事象（プラセボ群：13.4%、KHK7791 群：7.3%）、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象（プラセボ群：9.8%、KHK7791 群：3.7%）の発現割合が 5%以上高かった。一方で、KHK7791 群ではプラセボ群と比較して「胃腸障害」に属する事象（プラセボ群：26.8%、KHK7791 群：80.5%）、「血管障害」に属する事象（プラセボ群：1.2%、KHK7791 群：7.3%）の発現割合が 5%以上高かった。

7791-004 試験で発現した副作用は、すべて「胃腸障害」に属する事象であり、プラセボ群の 13 名（15.9%）、KHK7791 群の 62 名（75.6%）に発現した（5.3.5.1-3 Table 14.3.1-4.3.2）。

Table 2.1.5.1.1-1　7791-004 試験での有害事象の SOC 別発現状況（安全性解析対象集団）

SOC	Placebo N=82		KHK7791 N=82	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	54	(65.9)	76	(92.7)
胃腸障害	22	(26.8)	66	(80.5)
傷害、中毒および処置合併症	12	(14.6)	14	(17.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	8	(9.8)	10	(12.2)
筋骨格系および結合組織障害	11	(13.4)	7	(8.5)
感染症および寄生虫症	11	(13.4)	6	(7.3)
血管障害	1	(1.2)	6	(7.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(2.4)	3	(3.7)
皮膚および皮下組織障害	8	(9.8)	3	(3.7)
代謝および栄養障害	0		2	(2.4)
血液およびリンパ系障害	3	(3.7)	1	(1.2)
心臓障害	1	(1.2)	1	(1.2)
耳および迷路障害	0		1	(1.2)
眼障害	4	(4.9)	1	(1.2)
精神障害	1	(1.2)	1	(1.2)
臨床検査	1	(1.2)	0	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3	(3.7)	0	
神経系障害	4	(4.9)	0	
腎および尿路障害	1	(1.2)	0	
生殖系および乳房障害	1	(1.2)	0	

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.3.1-3.3.2

2）第 II 相臨床試験：7791-001 試験（5.3.5.1-1）

7791-001 試験における有害事象の SOC 別発現状況を Table 2.1.5.1.1-2 に示した。

7791-001 試験では、プラセボ群で 41 名中 21 名（51.2%）、KHK7791 5 mg 群で 42 名中 33 名（78.6%）、KHK7791 10 mg 群で 41 名中 32 名（78.0%）、KHK7791 30 mg 群で 42 名中 36 名（85.7%）、KHK7791 30 mg 漸減群で 41 名中 33 名（80.5%）に有害事象が発現した。プラセボ群で最も多く発現した有害事象は「胃腸障害」に属する事象で、10 名（24.4%）に発現した。次

いで、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 5 名（12.2%）、「傷害、中毒および処置合併症」に属する事象が 4 名（9.8%）、「感染症および寄生虫症」に属する事象が 3 名（7.3%）に発現した。KHK7791 5 mg 群で最も多く発現した有害事象は「胃腸障害」に属する事象で、25 名（59.5%）に発現した。次いで、「感染症および寄生虫症」に属する事象が 4 名（9.5%）、「眼障害」、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が各 3 名（7.1%）に発現した。KHK7791 10 mg 群で最も多く発現した有害事象は「胃腸障害」に属する事象で、29 名（70.7%）に発現した。次いで、「感染症および寄生虫症」に属する事象が 5 名（12.2%）、「傷害、中毒および処置合併症」、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が各 3 名（7.3%）に発現した。KHK7791 30 mg 群で最も多く発現した有害事象は「胃腸障害」に属する事象で、32 名（76.2%）に発現した。次いで、「感染症および寄生虫症」、「傷害、中毒および処置合併症」に属する事象が各 5 名（11.9%）に発現した。KHK7791 30 mg 漸減群で最も多く発現した有害事象は「胃腸障害」に属する事象で、30 名（73.2%）に発現した。次いで、「感染症および寄生虫症」に属する事象が 8 名（19.5%）、「傷害、中毒および処置合併症」に属する事象が 6 名（14.6%）、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が 4 名（9.8%）に発現した。

7791-001 試験では、プラセボ群で 7 名（17.1%）、KHK7791 5 mg 群で 22 名（52.4%）、KHK7791 10 mg 群で 28 名（68.3%）、KHK7791 30 mg 群で 32 名（76.2%）、KHK7791 30 mg 漸減群で 28 名（68.3%）に副作用が発現した（5.3.5.1-1 Table 14.3.1-4.1.2）。プラセボ群で最も多く発現した副作用は「胃腸障害」に属する事象で、5 名（12.2%）に発現した。次いで、「臨床検査」、「神経系障害」に属する事象が各 1 名（2.4%）に発現した。KHK7791 5 mg 群で最も多く発現した副作用は「胃腸障害」に属する事象で、22 名（52.4%）に発現した。次いで、「神経系障害」に属する事象が 1 名（2.4%）に発現した。KHK7791 10 mg 群で最も多く発現した副作用は「胃腸障害」に属する事象で、28 名（68.3%）に発現した。次いで、「感染症および寄生虫症」、「代謝および栄養障害」に属する事象が各 1 名（2.4%）に発現した。KHK7791 30 mg 群で発現した副作用は「胃腸障害」に属する事象で、32 名（76.2%）に発現した。KHK7791 30 mg 漸減群で最も多く発現した副作用は「胃腸障害」に属する事象で、28 名（68.3%）に発現した。次いで、「皮下および皮下組織障害」に属する事象が 1 名（2.4%）に発現した。

Table 2.1.5.1.1-2　7791-001 試験での有害事象の SOC 別発現状況（安全性解析対象集団）

SOC	Placebo		KHK7791 5 mg		KHK7791 10 mg		KHK7791 30 mg		KHK7791 30 mg Dose-Titration	
	N=41		N=42		N=41		N=42		N=41	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	21	(51.2)	33	(78.6)	32	(78.0)	36	(85.7)	33	(80.5)
血液およびリンパ系障害	0		0		0		1	(2.4)	1	(2.4)
心臓障害	0		0		1	(2.4)	0		1	(2.4)
耳および迷路障害	1	(2.4)	0		0		0		0	
眼障害	1	(2.4)	3	(7.1)	0		1	(2.4)	0	
胃腸障害	10	(24.4)	25	(59.5)	29	(70.7)	32	(76.2)	30	(73.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0		0		2	(4.9)	2	(4.8)	0	
肝胆道系障害	0		0		0		1	(2.4)	0	
感染症および寄生虫症	3	(7.3)	4	(9.5)	5	(12.2)	5	(11.9)	8	(19.5)
傷害、中毒および処置合併症	4	(9.8)	2	(4.8)	3	(7.3)	5	(11.9)	6	(14.6)
臨床検査	1	(2.4)	2	(4.8)	1	(2.4)	1	(2.4)	1	(2.4)
代謝および栄養障害	1	(2.4)	0		2	(4.9)	1	(2.4)	2	(4.9)
筋骨格系および結合組織障害	5	(12.2)	2	(4.8)	3	(7.3)	2	(4.8)	2	(4.9)

Table 2.1.5.1.1-2 7791-001 試験での有害事象の SOC 別発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

SOC	Placebo		KHK7791 5 mg		KHK7791 10 mg		KHK7791 30 mg		KHK7791 30 mg Dose-Titration	
	N=41		N=42		N=41		N=42		N=41	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0		0		0		0		1	(2.4)
神経系障害	2	(4.9)	1	(2.4)	0		0		0	
腎および尿路障害	0		1	(2.4)	0		0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(4.9)	0		0		0		1	(2.4)
皮膚および皮下組織障害	2	(4.9)	3	(7.1)	0		2	(4.8)	4	(9.8)
血管障害	1	(2.4)	1	(2.4)	0		0		0	
製品の問題	0		1	(2.4)	1	(2.4)	0		0	

Coding Dictionary: MedDRA version 22.1
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-3.1.2

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

1）第 III 相臨床試験：7791-005 試験（5.3.5.1-4）

7791-005 試験における有害事象の SOC 別発現状況を Table 2.1.5.1.2-1 に示した。

7791-005 試験では、プラセボ群で 85 名中 53 名（62.4%）、KHK7791 群で 84 名中 72 名（85.7%）に有害事象が発現した。プラセボ群で最も多く発現した有害事象は「胃腸障害」に属する事象で、24 名（28.2%）に発現した。次いで、「傷害、中毒および処置合併症」に属する事象が 14 名（16.5%）、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 12 名（14.1%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象が 10 名（11.8%）、「感染症および寄生虫症」に属する事象が 7 名（8.2%）、「神経系障害」に属する事象が 5 名（5.9%）に発現した。KHK7791 群で最も多く発現した有害事象は「胃腸障害」に属する事象で、61 名（72.6%）に発現した。次いで、「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象が 15 名（17.9%）、「傷害、中毒および処置合併症」に属する事象が 11 名（13.1%）、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 8 名（9.5%）、「感染症および寄生虫症」に属する事象が 7 名（8.3%）に発現した。

プラセボ群と KHK7791 群における各事象の SOC 別の発現状況を比較したところ、KHK7791 群ではプラセボ群と比較して「胃腸障害」に属する事象（プラセボ群：28.2%、KHK7791 群：72.6%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象（プラセボ群：11.8%、KHK7791 群：17.9%）の発現割合が 5%以上高かった。

7791-005 試験では、プラセボ群で 12 名（14.1%）、KHK7791 群で 54 名（64.3%）に副作用が発現した（5.3.5.1-4 Table 14.3.1-4.3.2）。プラセボ群で最も多く発現した副作用は「胃腸障害」に属する事象で、12 名（14.1%）に発現した。次いで、「代謝および栄養障害」、「神経系障害」に属する事象が各 1 名（1.2%）に発現した。KHK7791 群で最も多く発現した副作用は「胃腸障害」に属する事象で、54 名（64.3%）に発現した。次いで、「代謝および栄養障害」、「精神障害」に属する事象が各 1 名（1.2%）に発現した。

Table 2.1.5.1.2-1　7791-005 試験での有害事象の SOC 別発現状況（安全性解析対象集団）

SOC	Placebo N=85		KHK7791 N=84	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	53	(62.4)	72	(85.7)
胃腸障害	24	(28.2)	61	(72.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	10	(11.8)	15	(17.9)
傷害、中毒および処置合併症	14	(16.5)	11	(13.1)
筋骨格系および結合組織障害	12	(14.1)	8	(9.5)
感染症および寄生虫症	7	(8.2)	7	(8.3)
代謝および栄養障害	2	(2.4)	4	(4.8)
神経系障害	5	(5.9)	4	(4.8)
皮膚および皮下組織障害	4	(4.7)	4	(4.8)
臨床検査	3	(3.5)	3	(3.6)
血管障害	3	(3.5)	3	(3.6)
血液およびリンパ系障害	0		1	(1.2)
眼障害	0		1	(1.2)
精神障害	0		1	(1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		1	(1.2)
心臓障害	1	(1.2)	0	
臓障害	1	(1.2)	0	
肝胆道系障害	1	(1.2)	0	
腎および尿路障害	2	(2.4)	0	

Cording Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.1-4 Table 14.3.1-3.3.2

2）第 II 相臨床試験：7791-002 試験（5.3.5.1-2）

7791-002 試験では、プラセボ群で 24 名中 9 名（37.5%）、KHK7791 群で 23 名中 18 名（78.3%）に有害事象が発現した（5.3.5.1-2 Table 14.3.1-3.2）。プラセボ群で最も多く発現した有害事象は「胃腸障害」に属する事象で、4 名（16.7%）に発現した。次いで、「感染症および寄生虫症」、「傷害、中毒および処置合併症」に属する事象が各 2 名（8.3%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「代謝および栄養障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が各 1 名（4.2%）に発現した。KHK7791 群で最も多く発現した有害事象は「胃腸障害」に属する事象で、16 名（69.6%）に発現した。次いで、「感染症および寄生虫症」、「傷害、中毒および処置合併症」に属する事象が各 3 名（13.0%）、「筋骨格系および結合組織障害」、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が各 1 名（4.3%）に発現した。

7791-002 試験で発現した副作用はすべて「胃腸障害」に属する事象であり、プラセボ群で 2 名（8.3%）、KHK7791 群で 16 名（69.6%）に発現した（5.3.5.1-2 Table 14.3.1-4.2）。

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

1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験（5.3.5.2-3）

7791-007 試験における有害事象の SOC 別発現状況を Table 2.1.5.1.3-1 に示した。

7791-007 試験では、212 名中 204 名（96.2%）に有害事象が発現した。最も多く発現した有害事象は「胃腸障害」に属する事象で、165 名（77.8%）に発現した。次いで、「傷害、中毒および処置合併症」に属する事象が 107 名（50.5%）、「感染症および寄生虫症」に属する事象が 80 名（37.7%）、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 72 名（34.0%）、「一般・全身

障害および投与部位の状態」に属する事象が 67 名（31.6%）、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が 60 名（28.3%）、「代謝および栄養障害」に属する事象が 44 名（20.8%）、「神経系障害」に属する事象が 28 名（13.2%）、「血管障害」に属する事象が 26 名（12.3%）、「心臓障害」に属する事象が 21 名（9.9%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に属する事象が 20 名（9.4%）、「眼障害」、「臨床検査」に属する事象が各 19 名（9.0%）に発現した。

7791-007 試験では、134 名（63.2%）に副作用が発現した（5.3.5.2-3 Table 14.3.1-4.3.2）。最も多く発現した副作用は「胃腸障害」に属する事象で、132 名（62.3%）に発現した。次いで、「代謝および栄養障害」に属する事象が 10 名（4.7%）、「臨床検査」に属する事象が 2 名（0.9%）、「血液およびリンパ系障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「血管障害」に属する事象が各 1 名（0.5%）に発現した。

Table 2.1.5.1.3-1 7791-007 試験での有害事象の SOC 別発現状況（安全性解析対象集団）

SOC	KHK7791 N = 212	
	n	(%)
Subjects with any TEAE	204	(96.2)
胃腸障害	165	(77.8)
傷害、中毒および処置合併症	107	(50.5)
感染症および寄生虫症	80	(37.7)
筋骨格系および結合組織障害	72	(34.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	67	(31.6)
皮膚および皮下組織障害	60	(28.3)
代謝および栄養障害	44	(20.8)
神経系障害	28	(13.2)
血管障害	26	(12.3)
心臓障害	21	(9.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20	(9.4)
眼障害	19	(9.0)
臨床検査	19	(9.0)
血液およびリンパ系障害	14	(6.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	14	(6.6)
耳および迷路障害	11	(5.2)
精神障害	8	(3.8)
腎および尿路障害	8	(3.8)
内分泌障害	7	(3.3)
肝胆道系障害	5	(2.4)
免疫系障害	2	(0.9)
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(0.5)
生殖系および乳房障害	1	(0.5)

Cording Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.3.1-3.3.2

2）第 II 相臨床試験：7791-003 試験（5.3.5.2-1）

7791-003 試験では、67 名中 62 名（92.5%）に有害事象が発現した（5.3.5.2-1 Table 14.3.1-3.2）。最も多く発現した有害事象は「胃腸障害」に属する事象で、53 名（79.1%）に発現した。次いで、「感染症および寄生虫症」に属する事象が 19 名（28.4%）、「傷害、中毒および処置合併症」に属する事象が 12 名（17.9%）、「神経系障害」に属する事象が 9 名（13.4%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が各 6 名（9.0%）、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 5 名（7.5%）、「臨床検査」、「代謝および

栄養障害」に属する事象が各 3 名（4.5%）、「心臓障害」、「免疫系障害」に属する事象が各 2 名（3.0%）、「血液およびリンパ系障害」、「内分泌障害」、「眼障害」、「精神障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「血管障害」に属する事象が各 1 名（1.5%）に発現した。

7791-003 試験では、51 名（76.1%）に副作用が発現した（5.3.5.2-1 Table 14.3.1-4.2）。最も多く発現した副作用は「胃腸障害」に属する事象で、51 名（76.1%）に発現した。次いで、「心臓障害」、「代謝および栄養障害」に属する事象が各 1 名（1.5%）に発現した。

2.1.5.1.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-006 試験（5.3.5.2-2）

7791-006 試験における有害事象の SOC 別発現状況を Table 2.1.5.1.4-1 に示した。

7791-006 試験では、54 名中 48 名（88.9%）に有害事象が発現した。最も多く発現した有害事象は「胃腸障害」に属する事象で、43 名（79.6%）に発現した。次いで、「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象が 10 名（18.5%）、「感染症および寄生虫症」に属する事象が 8 名（14.8%）、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 7 名（13.0%）、「傷害、中毒および処置合併症」、「代謝および栄養障害」、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が各 4 名（7.4%）に発現した。

7791-006 試験では、40 名（74.1%）に副作用が発現した（5.3.5.2-2 Table 14.3.1-4.3.2）。最も多く発現した副作用は「胃腸障害」に属する事象で、40 名（74.1%）に発現した。次いで、「代謝および栄養障害」に属する事象が 2 名（3.7%）、「心臓障害」、「臨床検査」に属する事象が各 1 名（1.9%）に発現した。

Table 2.1.5.1.4-1 7791-006 試験での有害事象の SOC 別発現状況（安全性解析対象集団）

SOC	KHK7791 N=54	
	n	(%)
Subjects with any TEAE	48	(88.9)
胃腸障害	43	(79.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	10	(18.5)
感染症および寄生虫症	8	(14.8)
筋骨格系および結合組織障害	7	(13.0)
傷害、中毒および処置合併症	4	(7.4)
代謝および栄養障害	4	(7.4)
皮膚および皮下組織障害	4	(7.4)
心臓障害	3	(5.6)
臨床検査	3	(5.6)
神経系障害	2	(3.7)
精神障害	2	(3.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(3.7)
耳および迷路障害	1	(1.9)
内分泌障害	1	(1.9)
肝胆道系障害	1	(1.9)
腎および尿路障害	1	(1.9)
生殖系および乳房障害	1	(1.9)
血管障害	1	(1.9)

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-3.3.2

2.1.5.2 注目すべき有害事象

2.1.5.2.1 非感染性の下痢

7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験、7791-007 試験では、非感染性の下痢を注目すべき有害事象として収集した。非感染性の下痢の定義は 1.1.3 に示した。

2.1.5.2.1.1 非感染性の下痢関連事象の発現状況

2.1.5.2.1.1.1 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 試験では、非感染性の下痢関連の有害事象は、プラセボ群の 82 名中 20 名（24.4%）、KHK7791 群の 82 名中 66 名（80.5%）に発現した（5.3.5.1-3 Table 14.3.2-2.1.2）。事象別では、プラセボ群では「下痢」が 16 名（19.5%）、「軟便」が 4 名（4.9%）に発現した。また、KHK7791 群では「下痢」が 61 名（74.4%）、「軟便」が 5 名（6.1%）、「排便回数増加」が 1 名（1.2%）に発現した。非感染性の下痢関連の副作用は、プラセボ群の 12 名（14.6%）、KHK7791 群の 62 名（75.6%）に発現した（5.3.5.1-3 Table 14.3.2-2.2.2）。事象別では、プラセボ群では「下痢」が 8 名（9.8%）、「軟便」が 4 名（4.9%）に発現した。また、KHK7791 群では「下痢」が 58 名（70.7%）、「軟便」が 4 名（4.9%）、「排便回数増加」が 1 名（1.2%）に発現した。非感染性の下痢関連の有害事象及び副作用は、ともに KHK7791 群での発現割合が高かったが、いずれの群でも重症度が高度の非感染性の下痢関連事象は発現しなかった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1-5.2）。

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

1）第 III 相臨床試験：7791-005 試験（5.3.5.1-4）

7791-005 試験では、非感染性の下痢関連の有害事象は、プラセボ群の 85 名中 12 名（14.1%）、KHK7791 群の 84 名中 56 名（66.7%）に発現した（5.3.5.1-4 Table 14.3.2-2.1.2）。事象別では、プラセボ群はすべて「下痢」であった。KHK7791 群では「下痢」が 53 名（63.1%）、「軟便」が 4 名（4.8%）、「排便回数増加」が 1 名（1.2%）に発現した。非感染性の下痢関連の副作用は、プラセボ群の 8 名（9.4%）、KHK7791 群の 52 名（61.9%）に発現した（5.3.5.1-4 Table 14.3.2-2.2.2）。事象別では、プラセボ群はすべて「下痢」であった。KHK7791 群では「下痢」が 49 名（58.3%）、「軟便」が 4 名（4.8%）、「排便回数増加」が 1 名（1.2%）に発現した。非感染性の下痢関連の有害事象及び副作用は、ともに KHK7791 群での発現割合が高かったが、いずれの群でも重症度が高度の非感染性の下痢関連事象は発現しなかった（5.3.5.1-4 Table 14.3.1-5.2）。

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

1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験（5.3.5.2-3）

7791-007 試験では、非感染性の下痢関連の有害事象は、212 名中 142 名（67.0%）に発現した（5.3.5.2-3 Table 14.3.2-2.1.2）。事象別では、「下痢」が 135 名（63.7%）、「軟便」が 9 名（4.2%）、「排便回数増加」が 2 名（0.9%）に発現した。非感染性の下痢関連の副作用は、127 名（59.9%）に発現した（5.3.5.2-3 Table 14.3.2-2.2.2）。事象別では、「下痢」が 120 名（56.6%）、「軟便」

が 9 名（4.2%）、「排便回数増加」が 2 名（0.9%）に発現した。7791-007 試験では、重症度が高度の非感染性の下痢関連事象として「下痢」が 2 名（0.9%）に発現した（5.3.5.2-3 Table 14.3.1-5.2、Table 14.3.1-6.2）。

2.1.5.2.1.1.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-006 試験（5.3.5.2-2）

7791-006 試験では、非感染性の下痢関連の有害事象は、54 名中 42 名（77.8%）に発現した（5.3.5.2-2 Table 14.3.2-2.1.2）。事象別では、「下痢」が 40 名（74.1%）、「軟便」が 3 名（5.6%）に発現した。非感染性の下痢関連の副作用は、40 名（74.1%）に発現した（5.3.5.2-2 Table 14.3.2-2.2.2）。事象別では、「下痢」が 38 名（70.4%）、「軟便」が 3 名（5.6%）に発現した。7791-006 試験では、重症度が高度の非感染性の下痢関連事象は発現しなかった（5.3.5.2-2 Table 14.3.1-5.2）。

2.1.5.2.1.2 初回発現時期別の「下痢」の発現状況

7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験、7791-007 試験では、初回発現時期別の「下痢」の発現状況を集計した。

2.1.5.2.1.2.1 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）

1 週ごとに要約した 7791-004 試験での投与量及び初回発現時期別の「下痢」の有害事象発現状況を Figure 2.1.5.2.1.2.1-1 に示した。1 週ごとに要約した 7791-004 試験での投与量及び初回発現時期別の「下痢」の副作用発現状況を Figure 2.1.5.2.1.2.1-2 に示した。

KHK7791 群で、有害事象「下痢」及び副作用「下痢」が初めて発現した時期は、投与開始直後である Week 0 での 5 mg 投与時が最も多かった。

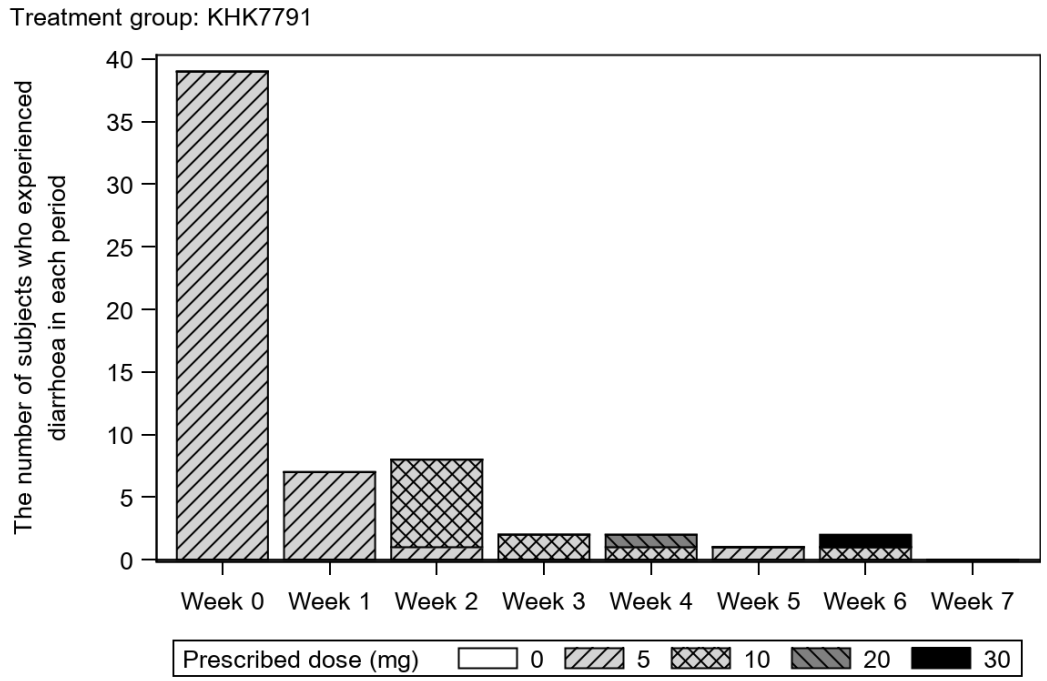
時期別及び投与量別に、初めて有害事象の「下痢」が発現した被験者の割合は、Week 0 に 5 mg（初回投与量）を投与されたときが最も多く、KHK7791 群 82 名中 39 名（47.6%）であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1-7.1）。次いで、Week 2 に 10 mg を投与されたときが 76 名中 7 名（9.2%）、Week 1 に 5 mg を投与されたときが 81 名中 7 名（8.6%）であった。

時期別及び投与量別に、初めて副作用の「下痢」が発現した被験者の割合も、Week 0 に 5 mg を投与されたときが最も多く、82 名中 38 名（46.3%）であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1-7.2）。次いで、Week 1 に 5 mg を投与されたときが 81 名中 7 名（8.6%）であり、Week 2 に 10 mg を投与されたときが 76 名中 6 名（7.9%）であった。

Week 4 以降に初めて有害事象の「下痢」が発現した被験者は少なく、Week 4 及び Week 6 は各 2 名、Week 5 は 1 名であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1-7.1）。また、投与量別に、20 mg 又は 30 mg で初めて有害事象の「下痢」が発現した被験者は各 1 名であった。

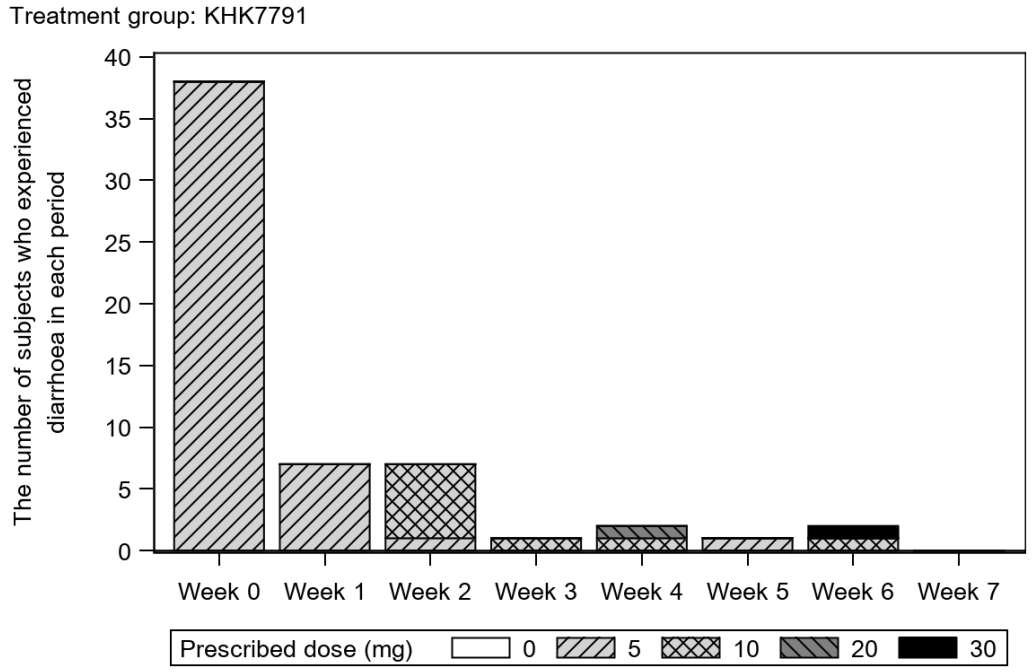
以上より、「下痢」は KHK7791 投与開始直後から発現する傾向が認められた。

Figure 2.1.5.2.1.2.1-1 7791-004 試験での投与量及び初回発現時期別の「下痢」の有害事象発現状況（KHK7791 群、安全性解析対象集団）



Week 0: Day 1-7; Week 1: Day 8-14; Week 2: Day 15-21; Week 3: Day 22-28; Week 4: Day 29-35; Week 5: Day 36-42; Week 6: Day 43-49; Week 7: Day 50-
Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.3.1-7.1

Figure 2.1.5.2.1.2.1-2 7791-004 試験での投与量及び初回発現時期別の「下痢」の副作用発現状況（KHK7791 群、安全性解析対象集団）



Week 0: Day 1-7; Week 1: Day 8-14; Week 2: Day 15-21; Week 3: Day 22-28; Week 4: Day 29-35; Week 5: Day 36-42; Week 6: Day 43-49; Week 7: Day 50-
Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.3.1-7.2

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

1）第 III 相臨床試験：7791-005 試験（5.3.5.1-4）

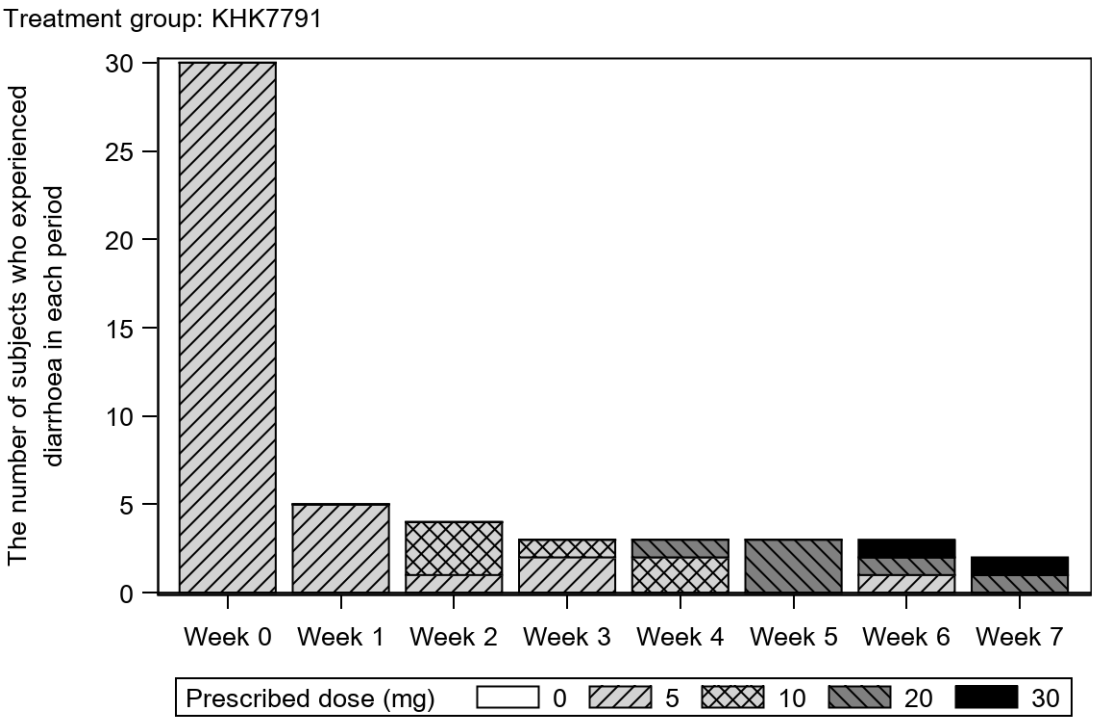
1 週ごとに要約した 7791-005 試験での投与量及び初回発現時期別の「下痢」の有害事象発現状況を Figure 2.1.5.2.1.2.2-1 に示した。1 週ごとに要約した 7791-005 試験での投与量及び初回発現時期別の「下痢」の副作用発現状況を Figure 2.1.5.2.1.2.2-2 に示した。

KHK7791 群で、有害事象「下痢」及び副作用「下痢」が初めて発現した時期は、投与開始直後である Week 0 での 5 mg 投与時が最も多かった。

時期別及び投与量別に、初めて有害事象の「下痢」が発現した被験者の割合は、Week 0 に 5 mg（初回投与量）を投与されたときが最も多く、84 名中 30 名（35.7%）であった（5.3.5.1-4 Table 14.3.1-7.1）。次いで、Week 1 に 5 mg を投与したときが 81 名中 5 名（6.2%）、Week 5 に 20 mg を投与したときが 74 名中 3 名（4.1%）、Week 2 に 10 mg を投与したときが 78 名中 3 名（3.8%）であった。

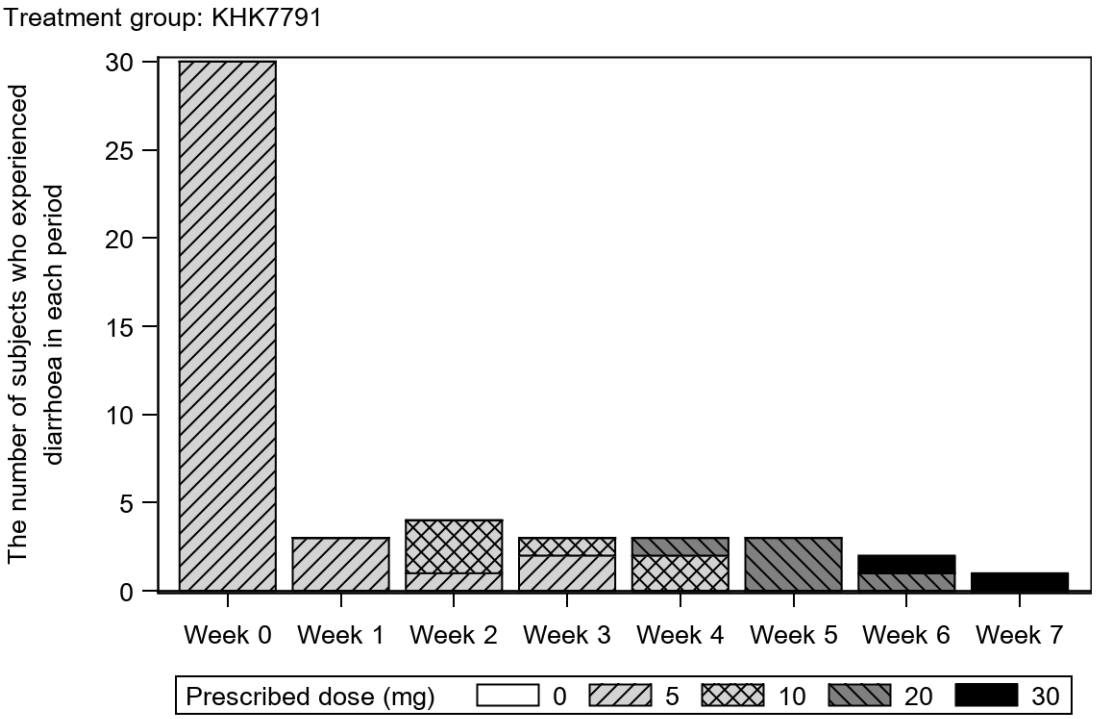
時期別及び投与量別に、初めて副作用の「下痢」が発現した被験者の割合も Week 0 に 5 mg を投与されたときが最も多く、84 名中 30 名（35.7%）であった（5.3.5.1-4 Table 14.3.1-7.2）。次いで、Week 5 に 20 mg を投与したときが 74 名中 3 名（4.1%）、Week 2 に 10 mg を投与したときが 78 名中 3 名（3.8%）、Week 1 に 5 mg を投与したときが 81 名中 3 名（3.7%）であった。

Figure 2.1.5.2.1.2.2-1 7791-005 試験での投与量及び初回発現時期別の「下痢」の有害事象発現状況（KHK7791 群、安全性解析対象集団）



Week 0: Day 1-7; Week 1: Day 8-14; Week 2: Day 15-21; Week 3: Day 22-28; Week 4: Day 29-35; Week 5: Day 36-42; Week 6: Day 43-49; Week 7: Day 50-
Source: 5.3.5.1-4 Figure 14.3.1-7.1

Figure 2.1.5.2.1.2.2-2　7791-005 試験での投与量及び初回発現時期別の「下痢」の副作用発現状況（KHK7791 群、安全性解析対象集団）



Week 0: Day 1-7; Week 1: Day 8-14; Week 2: Day 15-21; Week 3: Day 22-28; Week 4: Day 29-35; Week 5: Day 36-42; Week 6: Day 43-49; Week 7: Day 50-
Source: 5.3.5.1-4 Figure 14.3.1-7.2

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

1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験（5.3.5.2-3）

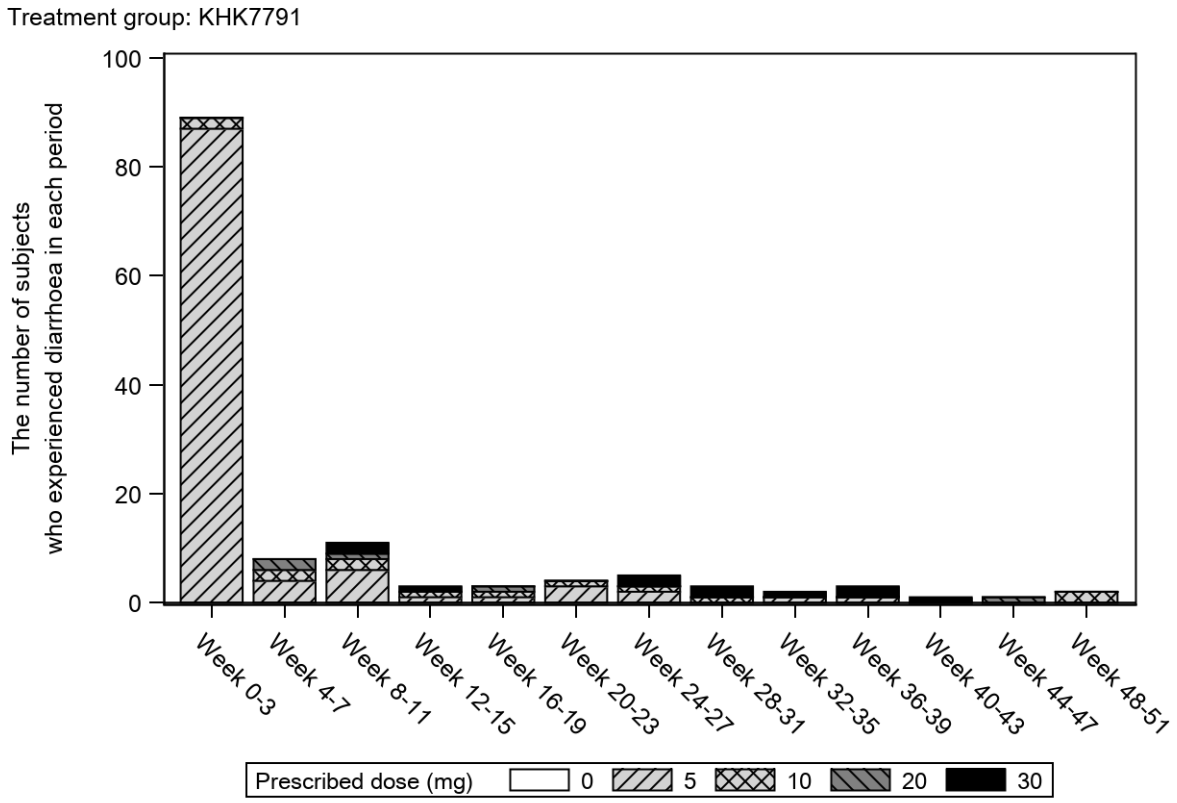
4 週ごとに要約した 7791-007 試験での投与量及び初回発現時期別の「下痢」の有害事象発現状況を Figure 2.1.5.2.1.2.3-1 に示した。4 週ごとに要約した 7791-007 試験での投与量及び初回発現時期別の「下痢」の副作用発現状況を Figure 2.1.5.2.1.2.3-2 に示した。

有害事象「下痢」を初めて発現した被験者の割合が最も高い時期及び投与量は KHK7791 の投与開始直後である Week 0～3 に 5 mg（初回投与量）を投与したときであり、212 名中 87 名（41.0%）に発現した（5.3.5.2-3 Table 14.3.1-7.3）。次いで、Week 8～11 の 5 mg を投与したときが 187 名中 6 名（3.2%）、Week 4～7 の 5 mg を投与したときが 195 名中 4 名（2.1%）であった。

副作用「下痢」を初めて発現した被験者の割合が最も高い時期及び投与量は、Week 0～3 の 5 mg を投与したときであり、212 名中 81 名（38.2%）であった（5.3.5.2-3 Table 14.3.1-7.4）。次いで、Week 4～7 の 5 mg を投与したときが 195 名中 4 名（2.1%）、Week 8～11 の 5 mg を投与したときが 187 名中 4 名（2.1%）、Week 48～51 の 10 mg を投与したときが 156 名中 2 名（1.3%）、Week 24～27 の 30 mg を投与したときが 172 名中 2 名（1.2%）、Week 20～23 の 5 mg を投与したときが 173 名中 2 名（1.2%）であった。

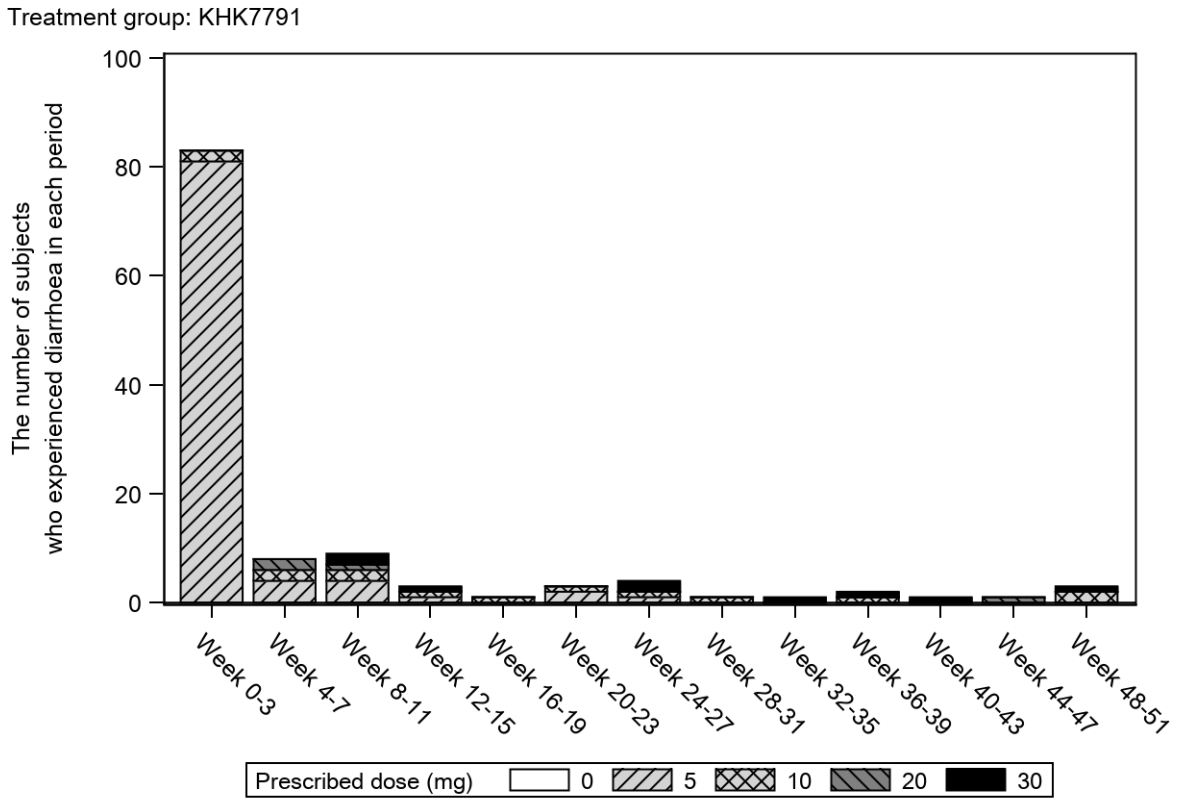
毎週又は隔週ごとに要約した初回発現時期別の「下痢」の有害事象及び副作用発現状況の解析では、有害事象「下痢」及び副作用「下痢」の初回発現時期はいずれも KHK7791 投与開始直後である Week 0 が最も多かった（5.3.5.2-3 Table 14.3.1-7.1、Table 14.3.1-7.2）。

Figure 2.1.5.2.1.2.3-1 7791-007 試験での投与量及び初回発現時期別の「下痢」の有害事象発現状況（安全性解析対象集団）



Week 0-3: Day 1-28; Week 4-7: Day 29-56; Week 8-11: Day 57-84; Week 12-15: Day 85-112; Week 16-19: Day 113-140; Week 20-23: Day 141-168; Week 24-27: Day 169-196; Week 28-31: Day 197-224; Week 32-35: Day 225-252; Week 36-39: Day 253-280; Week 40-43: Day 281-308; Week 44-47: Day 309-336; Week 48-51: Day 337-;
Source: 5.3.5.2-3 Figure 14.3.1-7.1

Figure 2.1.5.2.1.2.3-2 7791-007 試験での投与量及び初回発現時期別の「下痢」の副作用発現状況（安全性解析対象集団）



Week 0-3: Day 1-28; Week 4-7: Day 29-56; Week 8-11: Day 57-84; Week 12-15: Day 85-112; Week 16-19: Day 113-140; Week 20-23: Day 141-168; Week 24-27: Day 169-196; Week 28-31: Day 197-224; Week 32-35: Day 225-252; Week 36-39: Day 253-280; Week 40-43: Day 281-308; Week 44-47: Day 309-336; Week 48-51: Day 337-;
Source: 5.3.5.2-3 Figure 14.3.1-7.2

2.1.5.2.1.2.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-006 試験（5.3.5.2-2）

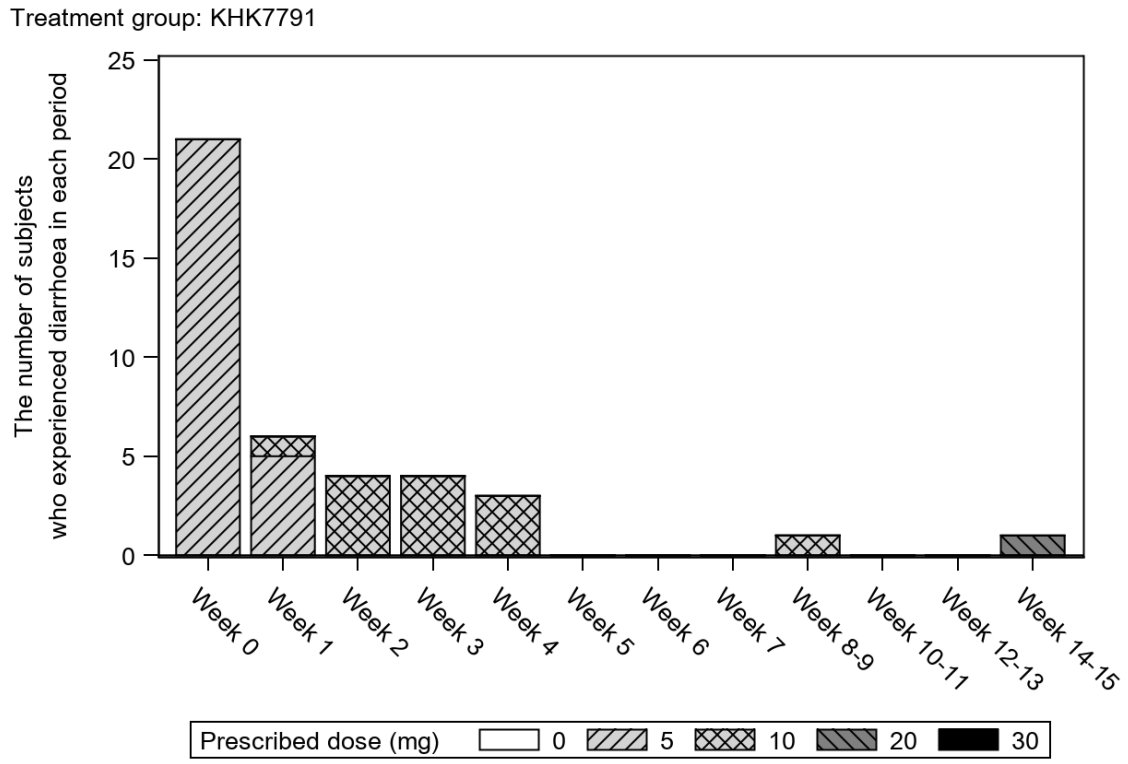
Week 7 まで 1 週ごと、以降は 2 週ごとに要約した 7791-006 試験での投与量及び初回発現時期別の「下痢」の有害事象発現状況を Figure 2.1.5.2.1.2.4-1 に示した。Week 7 まで 1 週ごと、以降は 2 週ごとに要約した 7791-006 試験での投与量及び初回発現時期別の「下痢」の副作用発現状況を Figure 2.1.5.2.1.2.4-2 に示した。

時期別及び投与量別に、初めて有害事象の「下痢」が発現した被験者の割合は、KHK7791 の投与開始直後である Week 0 に 5 mg（初回投与量）を投与されたときが最も多く、54 名中 21 名（38.9%）であった（5.3.5.2-2 Table 14.3.1-7.1）。次いで、Week 1 に 5 mg を投与されたときが 54 名中 5 名（9.3%）、Week 2 に 10 mg 及び Week 3 に 10 mg を投与されたときが 52 名中 4 名（7.7%）であった。

初めて副作用の「下痢」が発現した被験者の割合も、Week 0 に 5 mg を投与されたときが最も多く、54 名中 21 名（38.9%）であった（5.3.5.2-2 Table 14.3.1-7.2）。次いで、Week 1 に 5 mg が投与されたときが 54 名中 5 名（9.3%）、Week 2 に 10 mg を投与されたときが 52 名中 4 名（7.7%）であった。

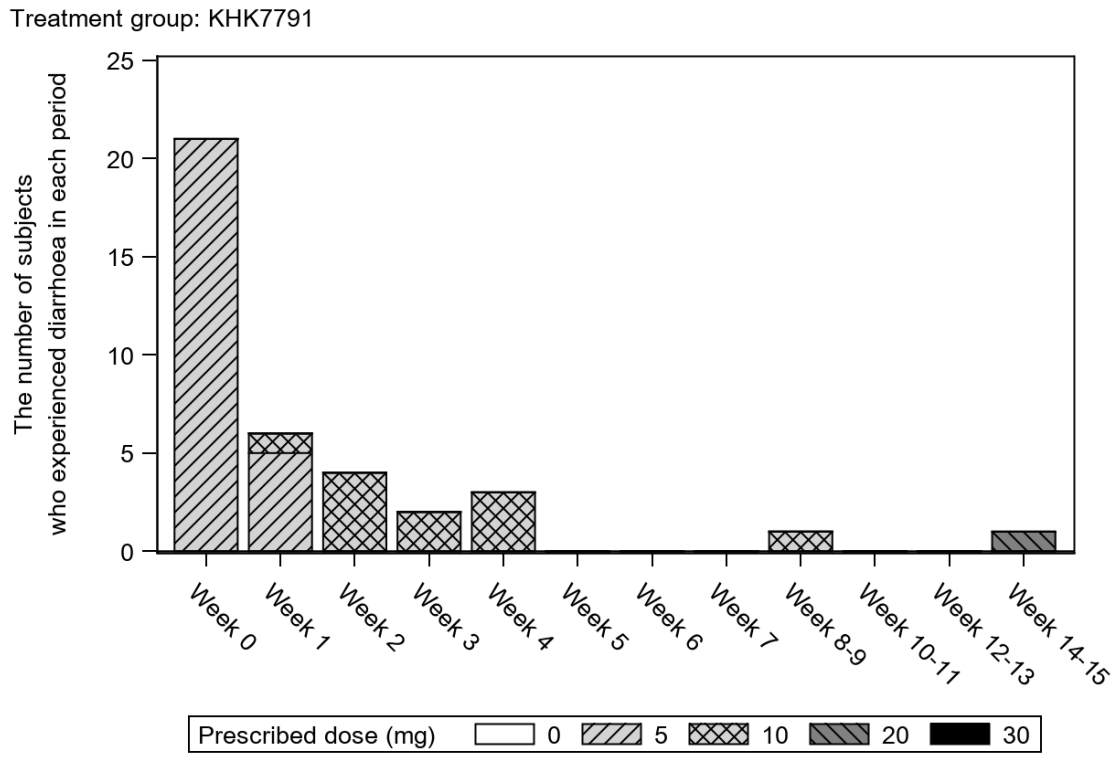
時期別で、Week 5 以降に初めて有害事象の「下痢」が発現した被験者は少なく、Week 8～9 及び Week 14～15 に各 1 名であった。

Figure 2.1.5.2.1.2.4-1 7791-006 試験での投与量及び初回発現時期別の「下痢」の有害事象発現状況（安全性解析対象集団）



Week 0: Day 1-7; Week 1: Day 8-14; Week 2: Day 15-21; Week 3: Day 22-28; Week 4: Day 29-35; Week 5: Day 36-42; Week 6: Day 43-49; Week 7: Day 50-56; Week 8-9: Day 57-70; Week 10-11: Day 71-84; Week 12-13: Day 85-98; Week 14-15: Day 99-
Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.3.1-7.1

Figure 2.1.5.2.1.2.4-2 7791-006 試験での投与量及び初回発現時期別の「下痢」の副作用発現状況（安全性解析対象集団）



Week 0: Day 1-7; Week 1: Day 8-14; Week 2: Day 15-21; Week 3: Day 22-28; Week 4: Day 29-35; Week 5: Day 36-42; Week 6: Day 43-49; Week 7: Day 50-56; Week 8-9: Day 57-70; Week 10-11: Day 71-84; Week 12-13: Day 85-98; Week 14-15: Day 99-
Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.3.1-7.2

2.1.5.2.2 脱水症状関連事象

7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験、7791-007 試験では、脱水症状関連事象を注目すべき有害事象として収集した。脱水症状関連事象の定義は 1.1.3 に示した。

7791-007 試験では脱水症状関連の有害事象として「脱水」が 1 名（0.5%）に発現した。当該事象は治験責任医師等により治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された（5.3.5.2-3 Table 14.3.2-2.3.2、Table 14.3.2-2.4.2）

7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験では、脱水症状関連の有害事象及び副作用は発現しなかった（5.3.5.1-3 Table 14.3.2-2.3.2、Table 14.3.2-2.4.2、5.3.5.1-4 Table 14.3.2-2.3.2、Table 14.3.2-2.4.2、5.3.5.2-2 Table 14.3.2-2.3.2、Table 14.3.2-2.4.2）。

2.1.5.2.3 低ナトリウム血症関連事象

7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験、7791-007 試験では、低ナトリウム血症関連事象を注目すべき有害事象として収集した。低ナトリウム血症関連事象の定義は 1.1.3 に示した。

7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験、7791-007 試験では、低ナトリウム血症関連の有害事象及び副作用は発現しなかった（5.3.5.1-3 Table 14.3.2-2.5.2、Table 14.3.2-2.6.2、5.3.5.1-4 Table 14.3.2-2.5.2、Table 14.3.2-2.6.2、5.3.5.2-2 Table 14.3.2-2.5.2、Table 14.3.2-2.6.2、5.3.5.2-3 Table 14.3.2-2.5.2、Table 14.3.2-2.6.2）。

2.2 個別有害事象の文章による説明

各試験の 2.7.6 及び各治験総括報告書に示した。

3 臨床検査値の評価

3.1 臨床検査値関連事象の発現状況

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 試験では、MedDRA SOC「臨床検査」に属する有害事象が 1 名（1.2%）に発現した（5.3.5.1-3 Table 14.3.1-3.1.2）。事象別では、「血圧低下」がプラセボ群の 1 名（1.2%）に発現した。本治験では MedDRA SOC「臨床検査」に属する副作用は発現しなかった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1-4.1.2）。

2）第 II 相臨床試験：7791-001 試験（5.3.5.1-1）

7791-001 試験では、MedDRA SOC「臨床検査」に属する有害事象がプラセボ群の 1 名（2.4%）、KHK7791 5 mg 群の 2 名（4.8%）、KHK7791 10 mg 群の 1 名（2.4%）、KHK7791 30 mg の 1 名（2.4%）、KHK7791 30 mg 漸減群の 1 名（2.4%）に発現した（5.3.5.1-1 Table 14.3.1-3.1.2）。事象別では、「血中カルシウム減少」、「血中鉄減少」が KHK7791 5 mg 群の各 1 名（2.4%）、「血中カリウム増加」が KHK7791 10 mg 群の 1 名（2.4%）、「血圧上昇」が KHK7791 30 mg 群の 1 名（2.4%）、「心電図 QT 延長」が KHK7791 30 mg 漸減群の 1 名（2.4%）、「血小板数減少」、「白血球数減少」がプラセボ群の各 1 名（2.4%）に発現した。MedDRA SOC「臨床検査」に属する副作用はプラセボ群の 1 名（2.4%）に発現した（5.3.5.1-1 Table 14.3.1-4.1.2）。事象別では、「血小板数減少」、「白血球数減少」が各 1 名（2.4%）に発現した。

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

1）第 III 相臨床試験：7791-005 試験（5.3.5.1-4）

7791-005 試験では、MedDRA SOC「臨床検査」に属する有害事象がプラセボ群の 3 名（3.5%）、KHK7791 群の 3 名（3.6%）に発現した（5.3.5.1-4 Table 14.3.1-3.1.2）。事象別では、「血圧低下」がプラセボ群の 2 名（2.4%）、KHK7791 群の 2 名（2.4%）、「血中カリウム増加」が KHK7791 群の 1 名（1.2%）、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」がプラセボ群の 1 名（1.2%）に発現した。本治験では MedDRA SOC「臨床検査」に属する副作用は発現しなかった（5.3.5.1-4 Table 14.3.1-4.1.2）。

2）第 II 相臨床試験：7791-002 試験（5.3.5.1-2）

7791-002 試験では、MedDRA SOC「臨床検査」に属する有害事象及び副作用は発現しなかった（5.3.5.1-2 Table 14.3.1-3.2、Table 14.3.1-4.2）。

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

1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験（5.3.5.2-3）

7791-007 試験では、MedDRA SOC「臨床検査」に属する有害事象が 19 名（9.0%）に発現した（5.3.5.2-3 Table 14.3.1-3.1.2）。事象別では、「血圧低下」が 5 名（2.4%）、「便潜血陽性」が

3 名（1.4%）、「血中カリウム増加」、「C-反応性蛋白増加」、「体重減少」が各 2 名（0.9%）、「血中カルシウム減少」、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」、「血圧上昇」、「カルニチン減少」、「ヘモグロビン増加」、「血小板数減少」、「白血球数増加」、「トランスアミナーゼ上昇」が各 1 名（0.5%）に発現した。本治験では MedDRA SOC「臨床検査」に属する副作用は 2 名（0.9%）に発現した（5.3.5.2-3 Table 14.3.1-4.1.2）。事象別では、「体重減少」が 2 名（0.9%）に発現した。

2）第 II 相臨床試験：7791-003 試験（5.3.5.2-1）

7791-003 試験では、MedDRA SOC「臨床検査」に属する有害事象が 3 名（4.5%）に発現した（5.3.5.2-1 Table 14.3.1-3.2）。事象別では、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」、「血圧低下」、「脳性ナトリウム利尿ペプチド増加」が各 1 名（1.5%）に発現した。本治験では、MedDRA SOC「臨床検査」に属する副作用は発現しなかった（5.3.5.2-1 Table 14.3.1-4.2）。

3.1.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-006 試験（5.3.5.2-2）

7791-006 試験では、MedDRA SOC「臨床検査」に属する有害事象が 3 名（5.6%）に発現した（5.3.5.2-2 Table 14.3.1-3.1.2）。事象別では、「心電図 QT 延長」、「好酸球数増加」、「SARS-CoV-2 検査陽性」が各 1 名（1.9%）に発現した。本治験では MedDRA SOC「臨床検査」に属する副作用は 1 名に発現した（5.3.5.2-2 Table 14.3.1-4.1.2）。事象別では、「好酸球数増加」が 1 名（1.9%）に発現した。

3.2 臨床検査値の変動

いずれの安全性評価試験でも、KHK7791 を投与された被験者では、治験薬投与後に血清リン濃度の低下が認められたが、その他の臨床検査値では特筆すべき変動は認められなかった。

4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1 バイタルサイン関連事象の発現状況

4.1.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-004 試験（5.3.5.1-3）

7791-004 試験では、バイタルサイン及び体重に関する有害事象として、プラセボ群で「発熱」が 6 名（7.3%）、「血圧低下」、「透析低血圧」が各 1 名（1.2%）に発現した。KHK7791 群で「発熱」が 5 名（6.1%）、「高血圧」、「低血圧」が各 2 名（2.4%）、「徐脈」が 1 名（1.2%）に発現した（5.3.5.1-3 Table 14.3.1-3.1.2）。いずれの事象も副作用とは判断されなかった（5.3.5.1-3 Table 14.3.1-4.1.2）。

2）第 II 相臨床試験：7791-001 試験（5.3.5.1-1）

7791-001 試験では、バイタルサイン及び体重に関する有害事象として、プラセボ群で「処置による低血圧」、「高血圧」が各 1 名（2.4%）、KHK7791 5 mg 群で「低血圧」が 1 名（2.4%）、KHK7791 30 mg 群で「発熱」、「血圧上昇」が各 1 名（2.4%）に発現した（5.3.5.1-1 Table 14.3.1-3.1.2）。いずれの事象も副作用とは判断されなかった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1-4.1.2）。

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

1）第 III 相臨床試験：7791-005 試験（5.3.5.1-4）

7791-005 試験では、バイタルサイン及び体重に関する有害事象として、プラセボ群で「発熱」が 7 名（8.2%）、「血圧低下」が 2 名（2.4%）、「低血圧」、「透析低血圧」が各 1 名（1.2%）に発現した（5.3.5.1-4 Table 14.3.1-3.1.2）。KHK7791 群で「発熱」が 11 名（13.1%）、「血圧低下」が 2 名（2.4%）、「高血圧」が 1 名（1.2%）に発現した。いずれの事象も副作用とは判断されなかった（5.3.5.1-4 Table 14.3.1-4.1.2）。

2）第 II 相臨床試験：7791-002 試験（5.3.5.1-2）

7791-002 試験では、バイタルサイン及び体重に関する有害事象は発現しなかった（5.3.5.1-2 Table 14.3.1-3.2）。

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

1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験（5.3.5.2-3）

7791-007 試験では、バイタルサイン及び体重に関する有害事象として、「発熱」が 37 名（17.5%）、「高血圧」が 7 名（3.3%）、「透析低血圧」、「血圧低下」が各 5 名（2.4%）、「低血圧」が 4 名（1.9%）、「頻脈」、「体重減少」、「起立性低血圧」が各 2 名（0.9%）、「血圧上昇」が 1 名（0.5%）に発現した（5.3.5.2-3 Table 14.3.1-3.1.2）。これらの事象のうち、2 名（0.9%）に発現した「体重減少」及び 1 名（0.5%）に発現した「高血圧」は副作用と判断された（5.3.5.2-3 Table 14.3.1-4.1.2）。

2）第 II 相臨床試験：7791-003 試験（5.3.5.2-1）

7791-003 試験では、バイタルサイン及び体重に関する有害事象として、「発熱」が 3 名（4.5%）、「血圧低下」、「起立性低血圧」が各 1 名（1.5%）に発現した（5.3.5.2-1 Table 14.3.1-3.2）。いずれの事象も副作用とは判断されなかった（5.3.5.2-1 Table 14.3.1-4.2）。

4.1.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-006 試験（5.3.5.2-2）

7791-006 試験では、バイタルサイン及び体重に関する有害事象として、「発熱」が 5 名（9.3%）、「徐脈」、「低血圧」が 1 名（1.9%）に発現した（5.3.5.2-2 Table 14.3.1-3.1.2）。いずれの事象も副作用とは判断されなかった（5.3.5.2-2 Table 14.3.1-4.1.2）。

4.2 バイタルサインの変動

いずれの安全性評価試験でも、体重及びバイタルサインに臨床的に意味のある変動、特筆すべき臨床的に問題のあるバイタルサインの異常は認められなかった。

4.3 心電図の評価

4.3.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-004 試験（5.3.5.1-3）

7791-004 試験では、8 週間の投与終了時、12 誘導心電図で臨床的に問題のある所見が新たに認められた被験者はいなかった（5.3.5.1-3 Table 14.3.6-3.1）。プラセボ群の 1 名及び KHK7791 群の 2 名は、8 週間の投与終了時に臨床的に問題のある所見が認められたが、いずれもベースライン時点で当該所見が認められた被験者であった。一方で、中止時検査で臨床的に問題のある所見が認められた被験者はいなかった。

2）第 II 相臨床試験：7791-001 試験（5.3.5.1-1）

7791-001 試験では、Week 1 に KHK7791 30 mg 漸減群の 1 名、6 週間の投与終了時に KHK7791 10 mg 群の 2 名、6 週間の投与終了後 3 週間の washout 期間を経た Week 9 に KHK7791 10 mg 群の 1 名で新たな臨床的に問題のある所見が認められた（5.3.5.1-1 Table 14.3.6-3.1）。なお、中止時検査では、新たに臨床的に問題のある所見が認められた被験者はいなかった。更に、12 誘導心電図の各検査値の基本統計量を評価したところ、いずれの投与群でも、治験薬投与開始後に測定値（平均値）が延長又は短縮する傾向は認められなかった（5.3.5.1-1 Table 14.3.6-3.2、Table 14.3.6-3.3）。

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

1）第 III 相臨床試験：7791-005 試験（5.3.5.1-4）

7791-005 試験では、8 週間の投与終了時、12 誘導心電図で臨床的に問題のある所見が新たに認められた被験者はいなかった（5.3.5.1-4 Table 14.3.6-3.1）。プラセボ群の 2 名及び KHK7791 群の 1 名は、8 週間の投与終了時に臨床的に問題のある所見が認められたが、いずれもベースライン時点で当該所見が認められた被験者であった。一方で、中止時検査で初めて臨床的に問

題のある所見が認められた被験者は、KHK7791 群の 1 名であった（5.3.5.1-4 Listing 14.3.6-1.2）。当該被験者は、Day 15 の中止時検査で初めて臨床的に問題のある所見が認められた。なお、当該被験者は、Day 13 に発現した重篤な「脳血栓症」（治験薬との因果関係なし）により Day 14 に治験を中止した。

2）第 II 相臨床試験：7791-002 試験（5.3.5.1-2）

7791-002 試験では、6 週間の投与終了時に KHK7791 群の 1 名で臨床的に問題のある所見が認められたが、その所見は治験薬投与前から認められており、治験薬による影響ではないと考えられた。その他の被験者に臨床的に問題のある所見は認められなかった（5.3.5.1-2 Listing 14.3.6-2-1）。

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

1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験（5.3.5.2-3）

7791-007 試験では、ベースライン時に臨床的に問題のなかった被験者では、24 週間の投与終了時点で、治験薬投与後に新たな臨床的に問題のある所見は認められなかった。しかしながら、52 週間の投与終了時点で 2 名に臨床的に問題のある所見が新たに認められた（5.3.5.2-3 Table 14.3.6-2.1）。1 名は、Day 365 の検査時に心房細動の所見が認められた。当該被験者では Day 281 に有害事象「心房細動」（軽度）が発現したが、当該事象は治験責任医師等により治験薬との因果関係なしと判断された。もう 1 名は Day 365 に有害事象「心室性期外収縮」（軽度）が発現したが、当該事象は治験責任医師等により治験薬との因果関係なしと判断された。この他に、24 週間及び 52 週間の投与終了時点の検査で、各時点 2 名に臨床的に問題のある所見が認められたが、これらの所見はベースライン時に認められたものであり、治験薬投与による影響ではなかった。一方で、中止時検査では 2 名の被験者に臨床的に問題のある所見が認められた。1 名は Day 2 に有害事象「血便排泄」（中等度、治験薬との因果関係あり、Day 22 回復）が発現し、Day 8 に治験責任医師等の判断で中止に至った被験者であり、Day 8 の中止時検査で心房細動の所見が認められた。当該被験者は心房細動の既往歴を有しており、ベースライン時点でも当該所見が認められた（5.3.5.2-3 Listing 16.2.1-1、Listing 16.2.4-2、Listing 16.2.7-1.2）。もう 1 名は被験者からの申し出により Day 36 に中止に至った被験者であり、Day 36 に有害事象「不整脈」（軽度）が発現したが、Day 43 に回復した。当該事象は治験責任医師等により治験薬との因果関係なしと判断された。当該被験者には不整脈の既往歴はなく、ベースライン時点では臨床的に問題のある所見は認められていなかった。

2）第 II 相臨床試験：7791-003 試験（5.3.5.2-1）

7791-003 試験では、26 週間の投与終了時に 4 名の被験者で臨床的に問題のある所見が認められたが、これらの所見はベースライン時にも認められたものであり、治験薬投与による影響ではないと判断された（5.3.5.2-1 Listing 14.3.6-2）。ベースライン時点で臨床的に問題のある所見が認められなかった被験者では、治験薬投与開始後に臨床的に問題のある所見は認められなかった。一方で、中止時検査では 2 名に臨床的に問題のある所見が認められたが、これらの所見もベースライン時に認められたものであり、治験薬投与による影響ではないと判断された（5.3.5.2-1 Listing 14.3.6-2.1）。重篤な副作用として、Day 123 に「急性心筋梗塞」が発現した被験者は、その後血清リン濃度が 2 回連続して 2.5 mg/dL を下回ったため、Day 150 に治験を中止

した。Day 155 に中止時検査を実施したが、臨床的に問題のある所見は認められなかった。本被験者は、ベースライン時も臨床的に問題のある所見は認められなかった。中止に至った有害事象として、Day 14 に「冠動脈狭窄」が発現した被験者は、Day 15 に中止時検査を実施したが、心電図に臨床的に問題のある所見は認められなかった。本被験者はベースライン時も臨床的に問題のある所見は認められなかった。

4.3.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-006 試験（5.3.5.2-2）

7791-006 試験では、8 週間の投与終了時及び 16 週間の投与終了時に臨床的に問題のある所見が認められた被験者はいなかった（5.3.5.2-2 Table 14.3.6-3.1）。一方で、中止時検査では、2 名の被験者に新たな臨床的に問題のある所見が認められた。1 名は血清リン濃度が 10.0 mg/dL 以上となったために治験を中止した被験者で、中止時の検査で QTc 間隔延長が認められた（5.3.5.2-2 Listing 14.3.6-1.2）。本所見は有害事象「心電図 QT 延長」（中等度、治験薬との因果関係なし）として報告された。もう 1 名は、「下痢」、「食欲減退」の有害事象のために治験を中止した被験者で、中止時の検査で心房細動が認められた。本所見は有害事象「心房細動」（軽度、治験薬との因果関係あり）として報告された（5.3.5.2-2 Listing 16.2.1-1、Listing 16.2.7-1.2）。

4.4 排便状況の評価

被験者の排便状況は BSFS による便性状及び排便回数によって評価した。BSFS は以下の 7 段階で評価した。被験者は自身で毎日 BSFS を評価し、解析には週ごとの平均値を用いた。

- タイプ 1：硬くてコロコロの兎糞状の便
- タイプ 2：ソーセージ状であるが、ゴツゴツした感じの便
- タイプ 3：表面にひび割れのあるソーセージ状の便
- タイプ 4：表面がなめらかで柔らかいソーセージ状、あるいは蛇のようなトグロを巻く便
- タイプ 5：はっきりとしたしわや切れ目がある、柔らかい半分固形の便
- タイプ 6：境界がほぐれて、ふにゃふにゃの不定形の小片便、泥状の便
- タイプ 7：水様で、固形物を含まない

4.4.1 血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-004 試験（5.3.5.1-3）

BSFS（平均値±標準偏差）のベースライン値は、プラセボ群で 4.02±0.774、KHK7791 群で 4.16±0.892 と同程度であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.7-1.1）。プラセボ群では治験薬投与開始後も明らかな変化は認められず、Week 1～8 の期間の BSFS は 4.15～4.29 の範囲で推移した。一方 KHK7791 群では、BSFS は治験薬投与開始後すぐに上昇し、Week 1 での BSFS は 5.11±1.071 であった。その後 Week 2～8 の期間の BSFS は 5.03～5.23 の範囲であり、Week 1 と同程度で推移した。

BSFS のカテゴリー別の分布について、ベースラインでは BSFS が 4 以上 5 未満のカテゴリーの被験者の割合がプラセボ群及び KHK7791 群ともに最も多く、プラセボ群では 46.3%、KHK7791 群では 47.6%であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.7-1.2）。次いで多かったのは BSFS が 3 以上 4 未満のカテゴリー（プラセボ群 34.1%、KHK7791 群 22.0%）及び BSFS が 5 以上 6 未満のカテゴリー（プラセボ群 11.0%、KHK7791 群 18.3%）であった。プラセボ群では、治験薬投与

開始後も BSFS が 4 以上 5 未満のカテゴリーの被験者の割合が最も多く、Week 1～8 の期間中、47.6%～56.7%の範囲であった。また、次いで多かったカテゴリーは、BSFS が 3 以上 4 未満のカテゴリー（17.9%～27.4%）、及び BSFS が 5 以上 6 未満のカテゴリー（11.0%～23.2%）であった。一方 KHK7791 群では、治験薬投与開始後に被験者の割合が多かったのは、BSFS が 4 以上 5 未満、5 以上 6 未満、6 以上 7 以下のカテゴリーのいずれかであった。KHK7791 群の BSFS が 4 以上 5 未満のカテゴリーは 27.8%～38.3%の範囲で、BSFS が 5 以上 6 未満のカテゴリーは 27.7%～39.7%の範囲で、BSFS が 6 以上 7 以下のカテゴリーは 19.1%～29.2%の範囲で推移した。BSFS のカテゴリー別の分布は KHK7791 群の方がプラセボ群に比べて高い BSFS を示す被験者の割合が高かった。

週あたりの排便回数（平均値±標準偏差）は、ベースラインではプラセボ群が 8.5±3.98 回、KHK7791 群が 7.9±3.43 回であった（5.3.5.1-3 Table 14.3.7-1.3）。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排便回数であり、Week 1～8 の期間中の平均値は 8.2～9.2 回の範囲であった。一方 KHK7791 群では、治験薬投与開始後に排便回数がベースラインに比べて増加した。Week 1 時点の排便回数は 11.8±8.02 回であり、その後の平均値は、10.1～11.0 回の範囲で推移した。

以上のように、BSFS 及び排便回数は、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推移した。一方、KHK7791 群では治験薬投与開始後にベースライン値よりも増加し、プラセボ群よりも高値で推移した。

2）第 II 相臨床試験：7791-001 試験（5.3.5.1-1）

BSFS（平均値±標準偏差）のベースライン値は、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 4.09±0.92、3.84±1.04、3.99±0.90、3.88±0.61、3.98±0.81 であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.7-1.1）。プラセボ群では治験薬投与開始後も明らかな変動は認められず、Week 1～6 及び Week 7～9 の BSFS は、それぞれ 4.01～4.28 及び 4.21～4.30 の範囲であった。KHK7791 群では、治験薬投与開始後に BSFS は増加した。Week 1～6 の BSFS は、KHK7791 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群の順に、それぞれ 4.68～4.96、4.65～5.04、5.00～5.37、5.12～5.41 であった。Week 7～9 の BSFS は、KHK7791 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群の順に、それぞれ 3.71～3.92、3.85～4.04、3.94～4.12、4.12～4.44 の範囲であり、各 KHK7791 群とプラセボ群の平均値は同程度で推移した。

BSFS のカテゴリー別の分布について、治験薬投与前（Week −2 から Day 1 の投与前まで）では、いずれの群でも 3 以上 4 未満又は 4 以上 5 未満のカテゴリーが多かった（5.3.5.1-1 Table 14.3.7-1.2）。プラセボ群では治験薬投与開始後もこの傾向は継続し、全体の約 80%～90%の被験者がこのカテゴリーであった。一方、KHK7791 群では治験薬投与開始後に 3 以上 4 未満のカテゴリーの被験者の割合が低下し、5 以上 6 未満又は 6 以上 7 以下のカテゴリーの被験者の割合が増加した。KHK7791 群では BSFS が 4 以上 5 未満、5 以上 6 未満、6 以上 7 以下の被験者の割合が全体の約 80%～90%で、Week 6 まで推移した。Week 7 以降は徐々に BSFS が 5 以上 6 未満のカテゴリー又は 6 以上 7 以下のカテゴリーの被験者割合が低下し、Week 9 時点ではプラセボ群と同程度の分布となった。

ベースライン時点での週あたりの排便回数（平均値±標準偏差）は、プラセボ群、KHK7791 5 mg、10 mg、30 mg、30 mg 漸減群の順に、それぞれ 8.9±3.2 回、9.4±5.6 回、9.2±4.3 回、8.0±3.9 回、7.9±3.5 回であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.7-1.3）。プラセボ群では治験薬投与開始後も明らかな変動は認められず、Week 1～6 及び Week 7～9 の週あたりの排便回数（平均値）は、それぞ

れ 8.0～9.3 回及び 8.3～8.5 回の範囲であった。KHK7791 群では、治験薬投与開始後に排便回数は増加した。Week 1～6 の週あたりの排便回数（平均値）は、KHK7791 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群の順に、それぞれ 9.8～12.2 回、11.1～12.6 回、11.9～13.2 回、10.2～12.3 回であった。Week 7～9 の週あたりの排便回数（平均値）は、KHK7791 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群の順に、それぞれ 8.7～9.1 回、8.5～9.4 回、8.0～8.2 回、7.2～8.1 回の範囲であり、各 KHK7791 群とプラセボ群の平均値は同程度で推移した。

評価期中の週あたりの BSFS の平均値上昇及び週あたりの排便回数の増加は、KHK7791 30 mg 群で最も大きかった。

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

1）第 III 相臨床試験：7791-005 試験（5.3.5.1-4）

BSFS（平均値±標準偏差）のベースライン値は、プラセボ群で 4.03±0.941、KHK7791 群で 3.95±0.908 と同程度であった（5.3.5.1-4 Table 14.3.7-1.1）。プラセボ群では、BSFS 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。プラセボ群の Week 8 での BSFS は 4.30±1.145、ベースラインからの変化量は 0.28±0.935 であった。KHK7791 群では、BSFS は Week 1 に上昇し、その後は Week 8 まで Week 1 と同程度であった。KHK7791 群の BSFS は Week 1 が 4.85±1.005、Week 8 が 4.92±1.073、ベースラインから変化量は Week 1 が 0.89±0.883、Week 8 が 1.02±1.159 であった（5.3.5.1-4 Table 14.3.7-2.1）。

BSFS のカテゴリー別の分布について、ベースラインでは、いずれの投与群でも BSFS が 4 以上 5 未満の被験者の割合が最も多く、プラセボ群が 47.1%、KHK7791 群が 50.0%であった（5.3.5.1-4 Table 14.3.7-1.2）。次いで、3 以上 4 未満（プラセボ群：29.4%、KHK7791 群：26.2%）、5 以上 6 未満（プラセボ群：10.6%、KHK7791 群 13.1%）の順であった。

プラセボ群では、治験薬投与開始後に被験者の割合が高かったカテゴリーは、ベースラインと同様であり、Week 1～8 での BSFS は 4 以上 5 未満の被験者の割合が 36.6%～47.1%の範囲、次いで、3 以上 4 未満の被験者の割合が 19.2%～28.9%の範囲、5 以上 6 未満の被験者の割合が 12.0%～18.3%の範囲の順であった。

KHK7791 群では、治験薬投与開始後に割合が高かったカテゴリーは、4 以上 5 未満、5 以上 6 未満、6 以上 7 以下のいずれかであり、ベースラインと比べて、BSFS が高いカテゴリーに分類される被験者の割合が増加した。KHK7791 群では、Week 1～8 に 4 以上 5 未満の被験者の割合は 28.4%～46.1%の範囲、5 以上 6 未満の被験者の割合は 19.7%～37.8%の範囲、6 以上 7 以下の被験者の割合は 11.5%～21.1%の範囲（ベースライン：0%）であった。

ベースラインの週あたりの排便回数（平均値±標準偏差）は、プラセボ群が 9.0±3.76 回、KHK7791 群が 8.6±4.01 回であった。プラセボ群では、治験薬投与開始後のいずれの時点でも週あたりの排便回数はベースラインと同程度であったが、KHK7791 群では、Week 1 に週あたりの排便回数が増加し、その後は Week 8 まで Week 1 と同程度の値であった。KHK7791 群の週あたりの排便回数は Week 1 が 11.6±6.03 回、Week 8 が 10.5±5.11 回であった（5.3.5.1-4 Table 14.3.7-1.3）。ベースラインからの変化量は Week 1 が 3.0±4.35 回、Week 8 が 2.1±4.51 回であった（5.3.5.1-4 Table 14.3.7-2.2）。

以上のように、BSFS 及び週あたりの排便回数は、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推移した。一方、KHK7791 群では治験薬投与開始後にベースライン値よりも増加し、プラセボ群よりも高値で推移した。

2）第 II 相臨床試験：7791-002 試験（5.3.5.1-2）

BSFS（平均値±標準偏差）のベースライン値は、プラセボ群が 3.48±0.97、KHK7791 群が 3.52±1.04 であった（5.3.5.1-2 Table 14.3.7-1.1）。治験薬投与開始後、プラセボ群では、BSFS は 3.32～3.70 の範囲で推移した。KHK7791 群では、BSFS は治験薬投与開始後上昇し、Week 1 で 5.03±1.59 となった。その後 BSFS は、4.38～4.59 の範囲で推移した。試験期間中の BSFS の治験薬投与前値からの変化量は、プラセボ群が−0.14～0.21 の範囲、KHK7791 群が 1.02～1.51 の範囲であった（5.3.5.1-2 Table 14.3.7-2.1）。

BSFS のカテゴリー別の分布について、ベースラインでは、プラセボ群は 3 以上 4 未満が最も多く 50.0%であった（5.3.5.1-2 Table 14.3.7-1.2）。KHK7791 群は、4 以上 5 未満が最も多く 39.1%であった。治験薬投与開始後の各評価時点では、プラセボ群は 3 以上 4 未満又は 4 以上 5 未満が最も人数が多く、各評価時点の 62.5%～70.8%の被験者がいずれかのカテゴリーに属した。KHK7791 群では、Week 1 及び Week 2 は 6 以上 7 以下が最も人数が多く、それぞれ 34.8%及び 27.8%であった。その後、Week 3～5 は 5 以上 6 未満が最も人数が多く、それぞれ 31.3%、37.5%、50.0%であった。Week 6 では 4 以上 5 未満が最も人数が多く、37.5%であった。

ベースラインの週あたりの排便回数（平均値±標準偏差）は、プラセボ群が 7.4±3.3 回、KHK7791 群が 9.1±5.8 回であった（5.3.5.1-2 Table 14.3.7-1.3）。治験薬投与後、プラセボ群では大きな変化はなく、週あたりの排便回数の平均値は 8.0～8.8 回の範囲で推移した。KHK7791 群では治験薬投与開始後、週あたりの排便回数は増加し、Week 1 では最も高く 12.8±9.6 回となった。その後の週あたりの排便回数の平均値は、8.8～10.3 回の範囲で Week 6 まで推移した。試験期間中の週あたりの排便回数のベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群が 0.7～1.4 回の範囲、KHK7791 群が 0.3～3.7 回の範囲であった（5.3.5.1-2 Table 14.3.7-2.2）。

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

1）第 III 相臨床試験：7791-007 試験（5.3.5.2-3）

BSFS（平均値±標準偏差）のベースライン値は 3.83±1.094 であった（5.3.5.2-3 Table 14.3.7-1.1）。BSFS は KHK7791 の投与後 Week 1 に上昇し、その後は Week 1 の値と同程度で推移した。BSFS は Week 1～52 の期間で 4.64～4.85 の範囲であり、ベースラインからの変化量の平均値は Week 1～52 の期間で 0.82～1.10 の範囲であった。

BSFS のカテゴリー別の分布について、ベースラインでは 4 以上 5 未満が最も多く 43.4%、次いで 3 以上 4 未満が 28.8%、5 以上 6 未満が 11.8%であった（5.3.5.2-3 Table 14.3.7-1.2）。Week 52 で被験者の割合が最も高かったのは、ベースライン時と同様に 4 以上 5 未満（41.2%）であったが、次いで高かったのは 5 以上 6 未満が 30.7%、6 以上 7 以下が 15.0%であり、治験薬投与後に高スコア側にシフトする傾向が認められた。Week 1～52 の期間における BSFS のカテゴリー別被験者割合は、3 以上 4 未満が 9.2%～15.3%、4 以上 5 未満が 33.5%～43.4%、5 以上 6 未満が 22.9%～35.2%、6 以上 7 以下が 13.6%～19.7%の範囲で推移した。

週あたりの排便回数（平均値±標準偏差）のベースライン値は 7.56±3.988 回であった（5.3.5.2-3 Table 14.3.7-1.3）。週あたりの排便回数は KHK7791 投与開始後、Week 1 に上昇し、その後は Week 1 の値と同程度で推移した。各検査時点での週あたりの排便回数の平均値は Week 1～52 の期間で 9.33～11.21 回の範囲であり、ベースラインからの変化量の平均値は、Week 1～52 の期間で 2.01～3.64 回の範囲であった。

BSFS 及び排便回数はいずれも、治験薬投与開始後にベースライン値よりも上昇傾向又は増加した。

2）第 II 相臨床試験：7791-003 試験（5.3.5.2-1）

BSFS（平均値±標準偏差）のベースライン値は、3.42±0.94 であった（5.3.5.2-1 Table 14.3.7-1）。投与開始後、Week 1 では 4.78±1.38 まで上昇し、その後、各検査時点の平均値は 4.26～4.78 の範囲で推移した。試験期間中の各検査時点で、BSFS のベースラインからの変化量（平均値）は、0.85～1.39 の範囲であった。

BSFS のカテゴリー別の分布について、Week −2 からベースラインまでは 3 以上 4 未満が最も多く、ベースラインでは 40.3%であった（5.3.5.2-1 Table 14.3.7-2）。その後、4 以上 5 未満又は 5 以上 6 未満となる被験者が最も多く、各時点で約 60%～70%の被験者がいずれかのカテゴリーとなった。

週あたりの排便回数（平均値±標準偏差）も、投与開始後にベースラインから増加した（5.3.5.2-1 Table 14.3.7-3）。ベースラインの週あたりの排便回数は 8.6±4.3 回であった。投与開始後、Week 1 では 11.9±7.2 回まで増加し、その後 Week 11 までは、排便回数の平均値は 10.1～11.3 回で推移した。その後、Week 26 時点では 8.9±3.8 回であった。試験期間中の各検査時点で、週あたりの排便回数のベースラインからの変化量（平均値）は、0.2～3.4 回であった。

4.4.4 腹膜透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した試験

1）第 III 相臨床試験：7791-006 試験（5.3.5.2-2）

BSFS（平均値±標準偏差）のベースライン値は 3.94±0.836 であった（5.3.5.2-2 Table 14.3.7-1.1）。BSFS は治験薬投与開始後すぐに上昇し、Week 2 では 5.00±0.870 であった。その後 Week 4～16 の期間の BSFS は 4.90～5.22 の範囲であり、Week 2 と同程度で推移した。

BSFS のカテゴリー別の分布について、ベースラインでは、BSFS が 4 以上 5 未満のカテゴリーが最も多く 48.1%であった（5.3.5.2-2 Table 14.3.7-1.2）。次いで被験者の割合が多かったのは、BSFS が 3 以上 4 未満のカテゴリーで 33.3%であった。治験薬投与開始後は、BSFS が 5 以上 6 未満のカテゴリーの割合が最も多くなり、次いで BSFS が 4 以上 5 未満のカテゴリーの割合が多い又は BSFS が 5 以上 6 未満のカテゴリーと同率であった。Week 2～16 の期間、BSFS が 5 以上 6 未満のカテゴリーの割合は 35.0%～48.1%の範囲で、BSFS が 4 以上 5 未満のカテゴリーの割合は 31.3%～37.1%の範囲で推移した。

週あたりの排便回数（平均値±標準偏差）は、ベースラインでは 8.37±3.209 回であった（5.3.5.2-2 Table 14.3.7-1.3）。排便回数は治験薬投与開始後、ベースラインに比べて増加した。Week 2 での排便回数は 12.62±6.221 回であり、その後 Week 4～16 の期間の平均値は 10.91～12.14 回の範囲で推移した。

BSFS 及び排便回数はいずれも、治験薬投与開始後にベースライン値よりも上昇又は増加した。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

KHK7791 の安全性に及ぼす内因性要因の影響を検討するため、7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験、7791-007 試験における有害事象及び副作用を、ICH E5 にて「内因性民族的要因」と定義されるもののうち、性別、年齢別、体重別に評価した。

5.1.1 性別

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

7791-004 試験での性別の有害事象及び副作用は 2.1.1.2.2.1.1 に、7791-005 試験での性別の有害事象及び副作用は 2.1.1.2.2.1.2 に、7791-006 試験での性別の有害事象及び副作用は 2.1.1.2.2.1.4 に、7791-007 試験での性別の有害事象及び副作用は 2.1.1.2.2.1.3 に示した。

7791-004 試験及び 7791-005 試験では、プラセボ群と KHK7791 群の有害事象及び副作用の発現状況は性別それぞれで類似していた。また、KHK7791 群で性別の有害事象及び副作用の発現状況は類似していた。7791-006 試験及び 7791-007 試験でも性別の有害事象及び副作用の発現状況は類似していた。これらのことから、性別の違いによって KHK7791 投与の安全性に懸念が増すことはないと考えられた。

5.1.2 年齢

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

7791-004 試験での年齢別の有害事象及び副作用は 2.1.1.2.2.2.1 に、7791-005 試験での年齢別の有害事象及び副作用は 2.1.1.2.2.2.2 に、7791-006 試験での年齢別の有害事象及び副作用は 2.1.1.2.2.2.4 に、7791-007 試験での年齢別の有害事象及び副作用は 2.1.1.2.2.2.3 に示した。

7791-004 試験及び 7791-005 試験では、プラセボ群と KHK7791 群の有害事象及び副作用の発現状況は年齢の部分集団それぞれで類似していた。また、KHK7791 群で年齢の部分集団間の有害事象及び副作用の発現状況は類似していた。7791-006 試験及び 7791-007 試験でも年齢の部分集団間の有害事象及び副作用の発現状況は類似していた。これらのことから、年齢の違い（65 歳以上又は 65 歳未満）によって KHK7791 投与の安全性に懸念が増すことはないと考えられた。

5.1.3 体重

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

7791-004 試験での体重別の有害事象及び副作用は 2.1.1.2.2.3.1 に、7791-005 試験での体重別の有害事象及び副作用は 2.1.1.2.2.3.2 に、7791-006 試験での体重別の有害事象及び副作用は 2.1.1.2.2.3.4 に、7791-007 試験での体重別の有害事象及び副作用は 2.1.1.2.2.3.3 に示した。

7791-004 試験及び 7791-005 試験では、プラセボ群と KHK7791 群の有害事象及び副作用の発現状況は体重の部分集団それぞれで類似していた。また、KHK7791 群で体重の部分集団間の有害事象及び副作用の発現状況は類似していた。7791-006 試験及び 7791-007 試験でも体重の部分集団間の有害事象及び副作用の発現状況は類似していた。これらのことから、体重の違い（60 kg 以上又は 60 kg 未満）によって KHK7791 投与の安全性に懸念が増すことはないと考えられた。

5.2 外因性要因

5.2.1 リン吸着薬の併用

血液透析施行中の高リン血症患者に対し KHK7791 を単剤投与した 7791-004 試験及び 7791-001 試験と、血液透析施行中の高リン血症患者に対しリン吸着薬と KHK7791 を併用投与した 7791-005 試験及び 7791-002 試験の安全性プロファイルを比較したとき、有害事象の発現状況、臨床検査値の変動、バイタルサインの変動に顕著な差は認められず、いずれも安全性に大きな懸念はなかった。7791-007 試験及び 7791-003 試験では、治験期間中に可能な限りリン吸着薬から KHK7791 の切替えを行った。なお、各試験の最終評価時点直近の 3 時点におけるリン吸着薬の処方量は 2.7.3-2.4 に示した。7791-007 試験及び 7791-003 試験と、KHK7791 を単剤投与した 7791-004 試験及び 7791-001 試験、リン吸着薬と KHK7791 を併用投与した 7791-005 試験及び 7791-002 試験の安全性プロファイルを比較したとき、有害事象の発現状況、臨床検査値の変動、バイタルサインの変動に顕著な差は認められず、いずれも安全性に大きな懸念はなかった。

7791-005 試験でのリン吸着薬の種類別の有害事象及び副作用は 2.1.1.2.2.4.1 に、7791-007 試験でのリン吸着薬の種類別の有害事象及び副作用は 2.1.1.2.2.4.2 に示した。

また、7791-005 試験及び 7791-007 試験では、Day 1 のリン吸着薬の種類別に有害事象を集計した。Day 1 で使用していたリン吸着薬の種類にかかわらず、両試験の事象別の有害事象及び副作用の発現状況は、安全性解析対象集団の発現状況と同様であった。両試験の結果から、Day 1 で使用していたリン吸着薬の種類は KHK7791 の有害事象の発現状況に影響しないと考えられた。

以上のことから、KHK7791 は単剤及びリン吸着薬の併用下（切替え含む）のいずれによっても、安全性に大きな懸念はなく投与可能であると考えられた。安全性プロファイルを比較したとき、有害事象の発現状況、臨床検査値の変動、バイタルサインの変動に顕著な差は認められず、いずれも安全性に大きな懸念はなかった。

5.2.2 透析方法

7791-006 試験では腹膜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。7791-006 試験と、血液透析施行中の高リン血症患者に対し KHK7791 を単剤投与した 7791-004 試験及び 7791-001 試験の安全性プロファイルを比較したとき、有害事象の発現状況、臨床検査値の変動、バイタルサインの変動に顕著な差は認められず、いずれも安全性に大きな懸念はなかった。

以上のことから、KHK7791 は血液透析及び腹膜透析施行中の高リン血症患者のいずれに対しても、安全性に大きな懸念はなく投与可能であると考えられた。

5.3 薬物相互作用

CYP3A 基質薬（ミダゾラム）、PEPT1 基質薬（セファドロキシル）、OATP2B1 基質薬（エナラプリル）、P-gp 基質薬（ジゴキシン）、CYP2C9 基質薬（ワルファリン）の薬物動態に及ぼす KHK7791 反復投与の影響、KHK7791 の薬物動態に及ぼす CYP3A4 阻害薬（イトラコナゾール）、KHK7791 の薬力学に及ぼすリン吸着薬（炭酸セベラマー）の影響は、それぞれ健康成人を対象とした臨床薬理試験で評価した（2.7.2-2.4、2.7.2-2.5）。

エナラプリル、ジゴキシン、ワルファリンとの薬物相互作用を評価した TEN-02-108 試験（5.3.3.4-4）では、健康成人 25 名を対象に、KHK7791 30 mg を 1 日 2 回連日反復投与し、KHK7791 投与開始 4 日後にエナラプリル 20 mg を単回投与、投与開始 8 日後にジゴキシン 0.25 mg を単回投与した。また、別コホートで健康成人 14 名を対象に、KHK7791 30 mg を 1 日 2 回連日反復投与し、KHK7791 投与開始 4 日後にワルファリン 10 mg を単回投与した。OATP2B1 基質薬（エナラプリル）の薬物動態を評価した結果、KHK7791 併用時のエナラプリル及びその活性代謝物エナラプリラトの血漿中曝露は、エナラプリル単剤投与時と比較し有意に低下していた。一方で、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は臨床的意義のある薬物相互作用を示さなかった。

ミダゾラム及びセファドロキシルとの薬物相互作用を評価した TEN-01-103 試験（5.3.3.4-3）では、健康成人 28 名を対象に、KHK7791 50 mg を 1 日 2 回連日反復投与し、KHK7791 投与開始 12 日後にセファドロキシル 500 mg を単回投与し、KHK7791 投与開始 13 日後にミダゾラム 7.5 mg を単回投与した。その結果、KHK7791 の反復投与は、PEPT1 基質薬（セファドロキシル）及び 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。

イトラコナゾールとの薬物相互作用を評価した TEN-01-104 試験（5.3.3.4-5）では、健康成人 14 名を対象に、イトラコナゾール 200 mg を 1 日 2 回投与後、イトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回連日反復投与し、イトラコナゾールの反復投与開始 2 日後に KHK7791 50 mg を単回投与した。その結果、KHK7791 単剤投与及び KHK7791 とイトラコナゾールの併用投与のいずれにおいても、KHK7791 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ため、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。しかしながら、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 の薬物動態に対して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。

炭酸セベラマー（Renvela®）との薬物相互作用を評価した D5611C00006 試験（5.3.4.1-2）では、健康成人 16 名を対象に、KHK7791 錠 15 mg を 1 日 2 回、炭酸セベラマー800 mg を 1 日 3 回それぞれ連日併用投与した。その結果、炭酸セベラマーの併用下で KHK7791 を投与したときの糞便中ナトリウム及びリン排泄量は、非併用時と同程度であった。このことから、炭酸セベラマーが KHK7791 の薬力学に対し臨床的意義のある作用を示さないと考えられた。

以上の結果から、KHK7791 は CYP3A、CYP2C9、PEPT1、P-gp の基質薬の薬物動態に顕著な影響を与えないことから、安全性に及ぼす影響もないと考えられた。また、CYP3A4 阻害薬は KHK7791 の薬物動態に、リン吸着薬（炭酸セベラマー）は KHK7791 の薬力学に顕著な影響を与えないことから、安全性に及ぼす影響もないと考えられた。OATP2B1 基質薬の薬物動態については、KHK7791 が 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が、それに起因すると考えられた臨床的に重要な有害事象の発現は認められなかった。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

KHK7791 の臨床試験において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳中の女性は投与対象から除外されているため、妊婦及び授乳婦に対する使用経験はなかった。

5.5 過量投与

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

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

5.6 薬物乱用

KHK7791 の臨床試験では、依存性等の薬物乱用を検討項目とする試験は実施していない。

5.7 離脱症状及び反跳現象

KHK7791 の臨床試験では、離脱症状及び反跳現象を検討項目とする試験は実施していない。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

KHK7791 の臨床試験では、運動能及び機械操作能への影響に関する試験は実施していない。

7791-005 試験では、MedDRA の SOC で「神経系障害」に属する有害事象として「脳梗塞」、「脳血栓症」、「頭痛」、「失神」が KHK7791 群の各 1 名（1.2%）で発現したが、いずれも治験薬との因果関係は認められなかった（5.3.5.1-4 Table 14.3.1-3.1.2、Table 14.3.1-4.1.2）。

7791-007 試験では、「神経系障害」に属する有害事象として「頭痛」が 11 名（5.2%）、「一過性脳虚血発作」が 4 名（1.9%）、「神経痛」が 3 名（1.4%）、「脳梗塞」、「浮動性めまい」、「感覚鈍麻」が各 2 名（0.9%）、「脳血管障害」、「末梢性ニューロパチー」、「ヘルペス後神経痛」、「失神寸前の状態」、「第 6 脳神経麻痺」、「ラクナ梗塞」、「部分発作」、「頚動脈硬化症」、「血栓性脳梗塞」が各 1 名（0.5%）に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は認められなかった（5.3.5.2-3 Table 14.3.1-3.1.2、Table 14.3.1-4.1.2）。

7791-006 試験では、「神経系障害」に属する有害事象として「脳梗塞」、「味覚不全」が各 1 名（1.9%）に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は認められなかった（5.3.5.2-2 Table 14.3.1-3.1.2、Table 14.3.1-4.1.2）。

7791-001 試験では、「神経系障害」に属する有害事象として「味覚障害」が KHK7791 5 mg 群の 1 名（2.4%）に発現し、当該事象は副作用と判断された（5.3.5.1-1 Table 14.3.1-3.1.2、Table 14.3.1-4.1.2）。なお、当該事象の重症度は軽度であり、治験薬の投与量を変更することなく、処置なしで、発現から 7 日後に消失・回復した（5.3.5.1-1 Listing 16.2.7-1.2）。

7791-003 試験では、「神経系障害」に属する有害事象として「手根管症候群」、「脳梗塞」が各 2 名（3.0%）、「頚動脈狭窄」、「頭痛」、「感覚鈍麻」、「意識消失」、「失神寸前の状

態」、「振戦」が各 1 名（1.5%）に発現した、いずれも治験薬との因果関係は認められなかった（5.3.5.2-1 Table 14.3.1-3.2、Table 14.3.1-4.2）。

7791-004 試験及び 7791-002 試験では、KHK7791 を投与された被験者のうち、「神経系障害」に属する有害事象を発現したものはいなかった。

以上のことから、運動能及び機械操作能に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

6 市販後データ

KHK7791 は 2019 年 9 月に米国で、便秘型過敏性腸症候群患者に対する治療薬として新薬承認を取得しており、市販されている。また、便秘型過敏性腸症候群患者に対する治療薬としては、カナダでも新薬承認を取得しており、市販されている。本邦においては、2022 年 6 月時点で医薬品製造販売承認は受けておらず、市販されていない。

2022 年 4 月 5 日までに、市販の製品として推定累計人数 285 名の過敏性腸症候群患者に投与された。

2021 年 12 月 12 日から 2022 年 3 月 11 日の期間に収集された情報をもとに Periodic Adverse Drug Experience Report の 10 版が作成された。KHK7791 使用に関連する新たな安全性の懸念及び、安全性プロファイルに影響を与える知見はなかった。

7 付録

図表は本文中に組み入れた。

2.7.5 参考文献

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

Chiu et al., 2009
Chiu YW, Teitelbaum I, Misra M, et al. Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4:1089-96.

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

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

King et al., 2018
King AJ, Siegel M, He Y, et al. Inhibition of sodium/hydrogen exchanger 3 in the gastrointestinal tract by tenapanor reduces paracellular phosphate permeability. Sci Transl Med. 2018;10:eaam6474.

National kidney foundation, 2003
National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2003;42:S1-201.

Noordzij et al., 2006
Noordzij M, Korevaar JC, Bos WJ, et al. Mineral metabolism and cardiovascular morbidity and mortality risk: peritoneal dialysis patients compared with haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2006;21:2513-20.

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

フォスブロック錠インタビューフォーム, 2020
フォスブロック錠 [医薬品インタビューフォーム]. 東京, 日本: 協和キリン株式会社; 2020 年 11 月改訂（第 1 版）.

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

林 and 児嶋, 2008
林 こころ, 児嶋 長次郎. Na^+/H^+交換輸送体の機能制御機構. 生化学. 2008;80:925-32.

ホスレノールチュアブル錠 インタビューフォーム, 2020
ホスレノールチュアブル錠他 [医薬品インタビューフォーム]. 大阪, 日本: バイエル薬品株式会社; 2020 年 1 月改訂（第 1 版）.

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

キックリンカプセルインタビューフォーム, 2022
キックリンカプセル他 [医薬品インタビューフォーム]. 東京, 日本: アステラス製薬株式会社; 2022 年 4 月改訂（第 19 版）.

黒川, 1997
黒川 清. 内部環境の恒常性の維持機構と水電解質異常. 日本内科学会雑誌. 1997;86:1823-4.

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

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

レナジェル錠インタビューフォーム, 2020
レナジェル錠 [医薬品インタビューフォーム]. 東京, 日本: 中外製薬株式会社; 2020 年 1 月改訂（第 13 版）.

リオナ錠インタビューフォーム, 2022
リオナ錠 [医薬品インタビューフォーム]. 東京, 日本: 鳥居薬品株式会社; 2022 年 2 月改訂（第 12 版）.

辰巳 et al., 2014
辰巳 佐和子, 金子 一郎, 瀬川 博子, et al. 生体内リン恒常性維持機構―多臓器連関制御. Drug Delivery System. 2014;29:408-16.