KHK7791

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

協和キリン株式会社

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
ANOVA	Analysis of variance（分散分析）
ANCOVA	Analysis of covariance（共分散分析）
ALT	Alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AST	Aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
BAP	Bone specific alkaline phosphatase（骨型アルカリフォスファターゼ）
BMI	Body mass index（体重（kg）/身長（m）^{2}）
BSFS	Bristol Stool Form Scale（ブリストル便性状スケール）
BUN	Blood urea nitrogen（血中尿素窒素）
CMH	Cochran-Mentel-Haenszel
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events（有害事象共通用語基準）
CV	Coefficient of variation（変動係数）
CYP	Cytochrome P450（チトクローム P450）
DSI	Dialysis Symptom Index
EQ-5D-5L	The 5-level EQ-5D version
FGF23	Fibroblast growth factor 23（線維芽細胞増殖因子 23）
GGT	Gamma glutamyl transferase
ITT	Intention to treat（治療する意図に基づく解析）
KDQoL	Kidney Disease Quality of Life （腎疾患特異的 QOL）
LOCF	Last observation carried forward（事後検査を除く最終の評価可能な値で補完）
MMRM	Mixed effect Models for Repeated Measures
NT-pro BNP	N-terminal pro type B natriuretic peptide （N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド）
OC	Osteo-caltin（オステオカルチン）
PEPT1	Peptide transporter 1（ペプチドトランスポーター）
P-gp	P-glycoprotein（P-糖タンパク質）
PPS	Per protocol set（治験実施計画書に適合した解析集団）
PTH	Parathyroid hormone（副甲状腺ホルモン）
SF-36v2	MOS 36-Item Short-Form Health Survey version 2
TEAE	Treatment emergent adverse event（有害事象）
TRACP-5b	Tartrate-resistant acid phosphate-5b（酒石酸抵抗性ホスファターゼ-5b）
P1NP	（1 型プロコラーゲン-N-プロペプチド）
ULN	Upper limit of normal（正常値の上限）

用語の定義

用語	定義
AUC	血漿（血清）中薬物濃度―時間曲線下面積
AUC_{0-t}	投与後 t 時間までの血漿（血清）中薬物濃度―時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	無限大時間までの血漿（血清）中薬物濃度―時間曲線下面積
CL/F	みかけの全身クリアランス
CLr	腎クリアランス
C_{max}	C_{max} 最高血漿（血清）中薬物濃度
k_{el} （λ_z）	消失速度定数
Kt/V urea	標準化透析量
KHK7791	テナパノル塩酸塩を有効成分とした製剤。特に断りのない限り、含量はテナパノル換算として記載した。

用語	定義
テナパノル錠	塩酸塩を含まないテナパノルを有効成分とした錠剤
M1	KHK7791 のヒト血漿中主要代謝物（AZ13792925）
MR_{AUC}	Metabolic ratio based on AUC
MR_{Cmax}	Metabolic ratio based on Cmax
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
PT	MedDRA における基本語
SOC	MedDRA における器官別大分類
LLT	MedDRA における下層語
QTcF	Fridericia 法で補正された QT 間隔
$t_{1/2}$	血漿（血清）中消失半減期
t_{max}	最高血漿（血清）中薬物濃度到達時間
t_{last}	血漿中薬物濃度の最終測定時点（TEN-01-107）
V_z/F	消失相におけるみかけの分布容積

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 4
2.7.6 個々の試験のまとめ 11
1 日本人及び白人の健康成人を対象とした KHK7791 の第 I 相二重盲検ランダム化プラセボ対照の単回及び反復投与試験（試験番号：D5611C00005）（5.3.3.1-1） 17
1.1 試験方法の概略 17
1.2 治験対象被験者 20
1.3 試験結果 23
1.3.1 薬力学 23
1.3.1.1 糞便中の薬力学評価 23
1.3.1.2 尿中の薬力学評価 27
1.3.2 薬物動態 29
1.3.3 安全性 29
1.4 結論 32
2 健康成人を対象とした KHK7791 の第 I 相二重盲検ランダム化プラセボ対照反復投与試験（試験番号：RDX5791-102）（5.3.3.1-2） 33
2.1 試験方法の概略 33
2.2 治験対象被験者 36
2.3 試験結果 39
2.3.1 薬力学 39
2.3.2 安全性 48
2.4 結論 53
3 健康成人を対象とした ^{14}C-KHK7791 を単回経口投与したときの吸収・分布・代謝・排泄を評価する第 I 相試験（試験番号：D5611C00007）（5.3.3.1-3） 54
3.1 試験方法の概略 54
3.2 治験対象被験者 56
3.3 試験結果 58
3.3.1 薬物動態 58
3.3.2 安全性 62
3.4 結論 62
4 肝障害被験者を対象とした KHK7791 の薬物動態試験（試験番号：TEN-01-107）（5.3.3.3-1） 63
4.1 試験方法の概略 63
4.2 治験対象被験者 66
4.3 試験結果 67

4.3.1 薬物動態 67
4.3.1.1 KHK7791 の薬物動態 67
4.3.1.2 M1 の薬物動態 69
4.3.2 安全性 72
4.4 結論 74

5 健康成人を対象として KHK7791 反復経口投与がミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を評価する第 I 相単施設非盲検試験（試験番号：D5613C00003）（5.3.3.4-1） 75
5.1 試験方法の概略 75
5.2 治験対象被験者 78
5.3 試験結果 80
5.3.1 薬物動態 80
5.3.1.1 血漿中ミダゾラム濃度 80
5.3.1.2 血漿中 1'-ヒドロキシミダゾラム及び 4-ヒドロキシミダゾラム濃度 81
5.3.1.3 薬物動態パラメータの比較 83
5.3.1.4 ミダゾラムの薬物動態パラメータ 84
5.3.1.5 KHK7791 併用有無別の 1'-ヒドロキシミダゾラム及び 4-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータ 85
5.3.1.6 血漿中テナパノル濃度 86
5.3.2 薬力学 87
5.3.2.1 便の性状及び排便回数 87
5.3.3 安全性 89
5.4 結論 93

6 健康成人を対象として KHK7791 の経口反復投与が経口セファドロキシルの薬物動態に及ぼす影響を評価するための第 I 相単施設ランダム化 2 群 2 期クロスオーバー非盲検試験（試験番号：D5613C00004）（5.3.3.4-2） 94
6.1 試験方法の概略 94
6.2 治験対象被験者 98
6.3 試験結果 99
6.3.1 薬物動態 99
6.3.2 薬力学 101
6.3.3 安全性 102
6.4 結論 105

7 健康成人を対象として KHK7791 の反復投与がセファドロキシル及びミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を評価する第 I 相単施設投与順序固定非盲検試験（試験番号：TEN-01-103）（5.3.3.4-3） 106
7.1 試験方法の概略 106
7.2 治験対象被験者 110
7.3 試験結果 112
7.3.1 薬物動態 112
7.3.1.1 血漿中濃度 112

7.3.1.2 薬物動態パラメータ 115
7.3.1.3 曝露量の比較評価 117
7.3.2 薬力学 119
7.3.2.1 BSFS による便の性状 119
7.3.2.2 排便回数 119
7.3.3 安全性 121
7.4 結論 127

8 健康成人を対象として KHK7791 反復投与がエナラプリル、ジゴキシン及びワルファリンの薬物動態に及ぼす影響を評価する第 I 相単施設非盲検クロスオーバー複数コホート投与順序固定試験（試験番号：TEN-02-108）（5.3.3.4-4） 129
8.1 試験方法の概略 129
8.2 治験対象被験者 133
8.3 試験結果 134
8.3.1 薬物動態 135
8.3.2 安全性 137
8.4 結論 140

9 健康成人を対象に KHK7791 の薬物動態に及ぼすイトラコナゾール経口反復投与の影響を評価する第 I 相単施設投与順序固定非盲検試験（試験番号：TEN-01-104）（5.3.3.4-5） 142
9.1 試験方法の概略 142
9.2 治験対象被験者 144
9.3 試験結果 145
9.3.1 薬物動態 145
9.3.1.1 KHK7791 の薬物動態 145
9.3.1.2 M1 の薬物動態パラメータ 147
9.3.2 安全性 151
9.4 結論 152

10 健康成人を対象とした KHK7791 の薬力学に及ぼす食事及び胃内 pH の影響を評価する第 I 相単施設非盲検クロスオーバー試験（試験番号：D5611C00003）（5.3.4.1-1） 153
10.1 試験方法の概略 153
10.2 治験対象被験者 157
10.3 試験結果 159
10.3.1 薬力学的解析結果 159
10.3.1.1 Part A 159
10.3.1.2 Part B 162
10.3.2 薬物動態学的解析結果 165
10.3.3 安全性 166
10.4 結論 169

11 健康成人を対象に KHK7791 の薬力学に及ぼすセベラマー炭酸塩（Renvela®）の影響を評価する第 I 相単施設ランダム化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験（試験番号：D5611C00006）（5.3.4.1-2） 170
11.1 試験方法の概略 170
11.2 治験対象被験者 173
11.3 試験結果 174
11.3.1 薬力学的解析結果 174
11.3.1.1 糞便中への電解質の排泄 174
11.3.1.2 尿中への電解質の排泄 175
11.3.1.3 便の解析結果 176
11.3.2 薬物動態解析結果 176
11.3.3 安全性 177
11.4 結論 180

12 血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした KHK7791 の第 II 相二重盲検ランダム化プラセボ対照用量設定試験（試験番号：7791-001）（5.3.5.1-1） ...181
12.1 試験方法の概略 181
12.2 治験対象被験者 185
12.3 試験結果 190
12.3.1 有効性 190
12.3.1.1 主要評価項目 190
12.3.1.2 副次評価項目 192
12.3.1.3 探索的評価項目 196
12.3.2 薬物動態 197
12.3.3 安全性 197
12.4 結論 211

13 血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした KHK7791 の第 II 相二重盲検ランダム化プラセボ対照リン吸着薬併用試験（試験番号：7791-002）（5.3.5.1-2） 212
13.1 試験方法の概略 212
13.2 治験対象被験者 216
13.3 試験結果 219
13.3.1 有効性 219
13.3.1.1 主要評価項目 219
13.3.1.2 副次評価項目 220
13.3.1.3 探索的評価項目 224
13.3.2 安全性 225
13.4 結論 229

14 血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした KHK7791 の第 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（試験番号：7791-004）（5.3.5.1-3） 231
14.1 試験方法の概略 231

14.2 治験対象被験者 235
14.3 試験結果 240
14.3.1 有効性 240
14.3.1.1 主要評価項目 240
14.3.1.2 副次評価項目 240
14.3.1.3 探索的評価項目 245
14.3.2 安全性 246
14.4 結論 262

15 血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした KHK7791 の第 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（試験番号：7791-005）（5.3.5.1-4） 263
15.1 試験方法の概略 263
15.2 治験対象被験者 267
15.3 試験結果 272
15.3.1 有効性 272
15.3.1.1 主要評価項目 272
15.3.1.2 副次評価項目 273
15.3.1.3 探索的評価項目 277
15.3.2 安全性 278
15.4 結論 290

16 血液透析施行中の末期腎障害患者の高リン血症治療を目的とした KHK7791 の第 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（試験番号：TEN-02-201）（5.3.5.1-5） 292
16.1 試験方法の概略 292
16.2 治験対象被験者 297
16.3 試験結果 301
16.3.1 有効性 301
16.3.1.1 主要評価項目 301
16.3.1.2 副次評価項目 302
16.3.1.3 探索的評価項目 305
16.3.2 安全性 306
16.4 結論 320

17 高リン血症を有する末期腎不全患者を対象としたリン吸着薬との併用療法としての KHK7791 の有効性を評価するランダム化二重盲検プラセボ対照試験（試験番号：TEN-02-202）（5.3.5.1-6） 321
17.1 試験方法の概略 321
17.2 治験対象被験者 326
17.3 試験結果 329
17.3.1 有効性 329
17.3.1.1 主要評価項目 329
17.3.1.2 重要な副次評価項目 330

17.3.1.3 その他の副次評価項目 331
17.3.2 安全性 334
17.4 結論 340

18 血液透析及び腹膜透析施行中の末期腎不全患者を対象とした高リン血症治療としての KHK7791 の安全性及び有効性を評価する 12 週間のプラセボ対照ランダム化休薬及びそれに続く非盲検長期安全性延長投与を伴う 26 週間の第 III 相非盲検試験（試験番号：TEN-02-301）（5.3.5.1-7） 341
18.1 試験方法の概略 341
18.2 治験対象被験者 349
18.3 試験結果 361
18.3.1 有効性 361
18.3.1.1 主要評価項目 361
18.3.1.2 副次評価項目 365
18.3.2 安全性 371
18.4 結論 415

19 血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした KHK7791 の第 II 相非盲検リン吸着薬切替え試験（試験番号：7791-003）（5.3.5.2-1） 417
19.1 試験方法の概略 417
19.2 治験対象被験者 420
19.3 試験結果 424
19.3.1 有効性 424
19.3.1.1 リン吸着薬の減量 424
19.3.1.2 血清リン濃度 425
19.3.1.3 補正 Ca 濃度及び Ca×P 積 426
19.3.1.4 探索的評価項目 426
19.3.2 安全性 427
19.4 結論 442

20 腹膜透析施行中の高リン血症患者を対象とした KHK7791 の第 III 相非盲検単群一般臨床試験（試験番号：7791-006）（5.3.5.2-2） 443
20.1 試験方法の概略 443
20.2 治験対象被験者 447
20.3 試験結果 451
20.3.1 有効性 451
20.3.1.1 主要評価項目 451
20.3.1.2 副次評価項目 451
20.3.1.3 探索的評価項目 455
20.3.2 安全性 456
20.4 結論 471

21 血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした KHK7791 の第 III 相リン吸着薬切替え長期投与試験（試験番号：7791-007）（5.3.5.2-3） 472

21.1 試験方法の概略 472
21.2 治験対象被験者 477
21.3 試験結果 482
21.3.1 有効性 482
21.3.1.1 重要な副次評価項目 482
21.3.1.2 その他の副次評価項目 483
21.3.1.3 探索的評価項目 490
21.3.2 安全性 492
21.4 結論 593

2.7.6 個々の試験のまとめ

個々の臨床試験の概略を一覧表にまとめ、Table 2.7.6-1に示した。

Table 2.7.6-1 臨床試験の一覧表

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

Table 2.7.6-1 臨床試験の一覧表(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
D5613C00004 第 I 相 海外	薬物動態 薬力学 安全性	非盲検 ランダム化 2 群 2 期クロス オーバー	健康成人	セファドロキシル 500 mg 単回単独投与 又は KHK7791 15 mg bid 4 日間反復投与 →セファドロキシル 500 mg + KHK7791 15 mg 単回併用投与	28 名	5 日間	完了 完全な報告書	5.3.3.4-2
TEN-01-103 第 I 相 海外	薬物動態 薬力学 安全性	非盲検 投与順序固定	健康成人	セファドロキシル 500 mg 単回投与 →ミダゾラム 7.5 mg 単回投与 →KHK7791 50 mg bid 12 日間投与 →セファドロキシル + KHK7791 併用 →ミダゾラム + KHK7791 併用	28 名	14 日間	完了 完全な報告書	5.3.3.4-3
TEN-02-108 第 I 相 海外	薬物動態 安全性	非盲検 クロスオーバー 投与順序固定	健康成人	コホート 1： エナラプリル 20 mg 単回単独投与 →ジゴキシン 0.25 mg 単回単独投与 →KHK7791 30 mg bid 11 日間反復投与（KHK7791 反復投与期間中に、エナラプリル 20 mg 単回併用投与→ジゴキシン 0.25 mg 単回併用投与） コホート 2： ワルファリン 10 mg 単回単独投与 →KHK7791 30 mg bid 11 日間反復投与（KHK7791 反復投与期間中に、ワルファリン 10 mg 単回併用投与）	コホート 1：25 名 コホート 2：14 名	11 日間	完了 完全な報告書	5.3.3.4-4

Table 2.7.6-1 臨床試験の一覧表(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
TEN-01-104 第 I 相 海外	薬物動態 安全性	非盲検 投与順序固定	健康成人	KHK7791 50 mg 単回単独投与 →イトラコナゾール 200 mg bid 投与（1 日） →イトラコナゾール 200 mg qd 反復投与（4 日間） →KHK7791 50 mg 単回併用投与	14 名	2 日 （単回投与 2 回）	完了 完全な報告書	5.3.3.4-5
D5611C00003 第 I 相 海外	薬力学 安全性	Part A 非盲検 ランダム化 3 群 3 期クロスオーバー Part B 非盲検 ランダム化 2 群 2 期クロスオーバー	健康成人	Part A KHK7791 14 mg bid[c] 食直前投与 KHK7791 14 mg bid[c] 食後投与 KHK7791 14 mg bid[c] 空腹時投与 Part B KHK7791（テナパノル錠）56 mg bid 食直前単独投与 又は、 KHK7791（テナパノル錠）56 mg bid＋オメプラゾール 20 mg bid の食直前併用投与 [d]	Part A：19 名 Part B：17 名	Part A 各期 4 日間 （3 期、Washout 2 日） Part B 各期 4 日間 （2 期、Washout 5 日）	完了 完全な報告書	5.3.4.1-1
D5611C00006 第 I 相 海外	薬力学 安全性 薬物動態	非盲検 ランダム化 2 群 2 期クロスオーバー	健康成人	KHK7791 14 mg bid[c]＋セベラマー 800 mg tid 併用 KHK7791 14 mg bid[c] 単独	16 名	各期 4 日間（2 期）	完了 完全な報告書	5.3.4.1-2
7791-001 第 II 相 国内	有効性 安全性 薬物動態	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 並行群間比較 用量設定	血液透析施行中の高リン血症患者	KHK7791 5、10、30 mg bid 又は漸減投与（開始用量 30 mg bid。30→20→10→5 mg bid に減量可） プラセボ	KHK7791：166 名 プラセボ：41 名	6 週間	完了 完全な報告書	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

Table 2.7.6-1 臨床試験の一覧表(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
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
TEN-02-201 第 III 相 海外	有効性 安全性 忍容性	二重盲検 ランダム化投与及びプラセボ対照ランダム化休薬試験	血液透析施行中の高リン血症患者	8 週間ランダム化投与期： KHK7791 3、10 mg bid 又は漸減投与（開始用量 30 mg bid。30→20→15→10→3 mg bid に減量可） 4 週間プラセボ対照ランダム化休薬期： KHK7791（投与期間と同じ） プラセボ	KHK7791：219 名 プラセボ：82 名	8 週間ランダム化投与 4 週間プラセボ対照ランダム化休薬	完了 完全な報告書	5.3.5.1-5
TEN-02-202 第 III 相 海外	有効性 安全性	二重盲検 ランダム化 リン吸着薬併用 プラセボ対照 並行群間比較	血液透析又は腹膜透析施行中の高リン血症患者	二重盲検投与期： KHK7791： 30 mg bid（10～30 mg の範囲で調整） プラセボ	KHK7791：117 名 プラセボ：119 名	Run-in 期 2～4 週間、 二重盲検治療期 4 週間	完了 完全な報告書	5.3.5.1-6
TEN-02-301 第 III 相 海外	有効性 安全性 忍容性	非盲検 プラセボ対照ランダム化休薬 非盲検長期投与	血液透析又は腹膜透析施行中の高リン血症患者	炭酸セベラマー 添付文書に従った標準用法・用量（52 週間） KHK7791 30 mg bid（10～30 mg の範囲で調整） プラセボ （12 週間プラセボ対照ランダム化休薬期のみ）	KHK7791：419 名 炭酸セベラマー投与：137 名	26 週間投与、 12 週間プラセボ対照ランダム化休薬 延長投与 14 週間 （合計投与期間 52 週間）	完了 完全な報告書	5.3.5.1-7
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

Table 2.7.6-1　臨床試験の一覧表(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
7791-006 第 III 相 国内	有効性 安全性	非盲検 単群	腹膜透析施行中の高リン血症患者	KHK7791 開始用量 5 mg bid。5～30 mg の範囲で調整可	54 名	16 週間	完了 完全な報告書	5.3.5.2-2
7791-007 第 III 相 国内	安全性 有効性	非盲検 単群 リン吸着薬切替え 長期投与	血液透析施行中の高リン血症患者	KHK7791 開始用量 5 mg bid。5～30 mg の範囲で調整可	212 名	52 週間	完了 完全な報告書	5.3.5.2-3

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

1 日本人及び白人の健康成人を対象としたKHK7791の第I相二重盲検ランダム化プラセボ対照の単回及び反復投与試験（試験番号：D5611C00005）（5.3.3.1-1）

1.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	日本人健康男女被験者に KHK7791 を単回又は 1 日 2 回反復投与したときの安全性・忍容性・薬物動態・薬力学を評価する、白人健康被験者のコホートを含む第 I 相単施設ランダム化二重盲検プラセボ対照試験
実施国（施設数）	米国（1）
治験期間	2013 年 8 月 [redacted] 日～2013 年 12 月 [redacted] 日
治験の目的	**主要目的** • 有害事象、バイタルサイン、心電図、身体的所見、臨床検査による KHK7791 の安全性及び忍容性の評価 **副次目的** • 24 時間糞便中のナトリウム排泄量、24 時間糞便中のリン排泄量、1 日の排便頻度、1 日の便重量、BSFS による一日の便の性状を指標とする KHK7791 の糞便中の薬力学評価 • 24 時間尿中のナトリウム及びリン排泄量を指標とする KHK7791 の尿中の薬力学評価 • 血漿中テナパノル濃度（テナパノル塩酸塩換算）推移を指標とする KHK7791 の薬物動態評価 **探索的目的** • 将来の薬理遺伝学的研究のための血液試料の入手（薬理遺伝学的研究結果は本項及び治験総括報告書には含まれない）
開発フェーズ	第 I 相試験
試験方法	本治験は日本人及び白人の健康男女被験者を対象に、臨床薬理センターで実施した、単施設ランダム化二重盲検プラセボ対照試験である。各コホートの対象被験者及び用法・用量を以下に示した。 コホート番号 / 対象 / 用法・用量※ コホート 1 / 日本人 / 180 mg 単回投与 コホート 2 / 日本人 / 15 mg 1 日 2 回 コホート 3 / 日本人 / 30 mg 1 日 2 回 コホート 4 / 日本人 / 60 mg 1 日 2 回 コホート 5 / 日本人 / 90 mg1 日 2 回 コホート 6 / 白人 / 90 mg 1 日 2 回 ※用量はテナパノル塩酸塩換算で記載した。 本治験では、日本人被験者を対象に、単回投与 1 コホート（180 mg 8 名（KHK7791 6 名、プラセボ 2 名））、反復投与 4 コホート（15、30、60、90 mg 1 日 2 回、7 日間反復投与、各コホート 15 名（KHK7791 12 名、プラセボ 3 名））を設定した。コホート 1～4 は並行して実施した。また、主にデジタル心電図による KHK7791 の心機能への評価を目的とした白人の健康男女被験者を対象としたコホート（コホート 6、90 mg 1 日 2 回、7 日間）を設定した。本治験のコホートは全体で 6 コホートとした。 各被験者の治験参加期間は、スクリーニング期間、最長 10 日間の臨床薬理センター入所期間、フォローアップ期間を含めて、最長 47 日間とした。 90 mg 投与コホートであるコホート 5 及び 6 への移行前に、コホート 1 から 4

項目	内容
	にランダム化された 53 名を対象とした安全性のデータを盲検下でレビューし、評価した。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：83 名 • 単回投与コホート 8 名（うちプラセボ 2 名） • 反復投与コホート 75 名（各コホート 15 名（うちプラセボ 3 名）、5 コホート） **設定根拠** 反復投与の各コホート 15 名（KHK7791 12 名、プラセボ 3 名）及び単回投与コホート 8 名（KHK7791 6 名、プラセボ 2 名）の被験者数は、本治験の前に実施した第 I 相臨床試験の結果を参考に設定した。 **解析時** 安全性解析対象集団：83 名 KHK7791　コホート 1：6 名、コホート 2～6：各 12 名 プラセボ　日本人：14 名、白人：3 名 薬力学解析対象集団：83 名 KHK7791　コホート 1：6 名、コホート 2～6：各 12 名 プラセボ　日本人：14 名、白人：3 名 薬物動態解析対象集団：83 名 KHK7791　コホート 1：6 名、コホート 2～6：各 12 名 プラセボ　日本人：14 名、白人：3 名
対象被験者	日本人被験者は両親及び両者の祖父母が日本人であり、日本で生誕し、日本国外での居住期間が 5 年以下であることを条件とした。その他、年齢は 20 歳以上 45 歳以下とし、BMI は 19～27 kg/m^2 の範囲であり、体重は 45 kg 以上 100 kg 以下とした。また、病歴及び身体的所見の結果から健康であると判断され、12 誘導心電図の結果から QTcF が 340 msec 超 450 msec 未満の場合を適格とした。更に、ランダム化前 7 日間のうち 2 日以上 BSFS が 6 又は 7 の軟便の場合は不適格とした。
使用薬剤	KHK7791 15 mg カプセル（テナパノル塩酸塩として 15 mg）（ロット：[redacted]） KHK7791 30 mg カプセル（テナパノル塩酸塩として 30 mg）（ロット：[redacted]） KHK7791 60 mg カプセル（テナパノル塩酸塩として 60 mg）（ロット：[redacted]） プラセボカプセル（ロット：[redacted]）
用法・用量、投与期間	**用法・用量※、投与期間（※用量はテナパノル塩酸塩換算で記載した。）** 単回投与： KHK7791 180 mg 又はプラセボを約 240 mL の非炭酸水で、朝食の 5～10 分前に 1 回服用した。投与日は Day 1 の朝食前とした。 反復投与： KHK7791 1 回 15、30、60、90 mg 又はプラセボを約 240 mL の非炭酸水で、朝食及び夕食の 5～10 分前に 1 日 2 回服用した（KHK7791 1 日用量 30、60、120、180 mg）。投与期間は Day 1～7 の 7 日間とした。
評価項目	**安全性** • 有害事象 • バイタルサイン • 12 誘導心電図、デジタル心電図 • 身体的所見 • 臨床検査 **薬物動態** • 血漿中テナパノル濃度（テナパノル塩酸塩換算）

項目	内容
	薬力学 • 尿中ナトリウム及びリン • 糞便中ナトリウム及びリン • 排便回数 • 便の性状 • 便重量
統計手法	すべての有害事象は、MedDRA version 16.1 の PT 及び SOC 別に、投与量ごとに頻度及び割合を集計した。バイタルサイン、心電図、臨床検査の結果は、ベースラインからの変化量と合わせて要約した。臨床検査のカテゴリカルデータは検査時点ごとに頻度と割合で要約した。12 誘導心電図の解析として、波形間隔及び治験責任医師等による異常波形の有無の評価結果を要約した。デジタル心電図の解析として、波形間隔の結果を要約した。身体的評価のデータは一覧表に示した。 薬力学は、以下の項目の測定結果及びベースラインからの変化量を、試験期間をとおした平均及び検査時点ごとの記述統計量で要約した。 • 尿中ナトリウム及びリン濃度（検査日及び時点ごとの要約） • 糞便中ナトリウム及びリン濃度 • 排便回数 • 便重量 便の性状は、日々の排便時ごとに結果を得た。各被験者について、1 日ごとの便の性状の平均値は、その日のすべての排便時の便の性状を平均して算出した。1 日ごとの便の性状の平均値は、人種、KHK7791 の用法・用量又はプラセボにわけ、時点別に、記述統計量を用いて要約した。

1.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

被験者の内訳をTable 1.2-1に示した。

全体で 83 名の健康被験者が本治験でランダム化された。このうち、3 名が治験を中止し、80 名が治験を完了した。中止理由は、「引っ越しのため」が 2 名（KHK7791 コホート 1 の 1 名及び KHK7791 コホート 2 の 1 名）及び「被験者の希望」が 1 名（日本人プラセボ投与被験者）であった。

2）人口統計学的特性及び他の基準値

本治験では 83 名すべてを安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団、薬力学解析対象集団に採用した。被験者 83 名を対象とした人口統計学的及び他の基準値の特性をTable 1.2-2に示した。

全体で、男性が 55 名（66.3%）及び女性が 28 名（33.7%）であった。KHK7791 単回投与（コホート 1）では女性が多かったが、日本人被験者を対象とした反復投与コホート（コホート 2～5）及びプラセボ投与被験者では、男性が多かった。白人対象のコホート（コホート 6）及び白人プラセボ投与被験者は日本人反復投与コホートと同様に、男性が多かった。

全被験者の年齢（平均値）は 32.3 歳であった。日本人単回投与コホート（コホート 1）の年齢は 37.5 歳であり、最も高かった。日本人の反復投与被験者のうち、コホート 2 及びコホート 3 の年齢はそれぞれ 35.4 歳及び 33.2 歳であり、全体の平均値よりも高かった。コホート 4 及びコホート 5 の年齢はそれぞれ 30.3 歳及び 29.3 歳であり、全体の平均値よりも低かった。白人被験者では、コホート 6 及び白人プラセボ投与被験者はそれぞれ 33.3 歳及び 27.7 歳であった。

全被験者の体重（平均値）は 65.0 kg であった。日本人被験者対象のコホートでは、単回投与コホート（コホート 1）の体重が最も低く 54.8 kg であった。日本人被験者対象の反復投与コホート（コホート 2～5）の体重は、61.8～69.9 kg の範囲であった。白人被験者では、コホート 6 及びプラセボ投与被験者でそれぞれ 70.8 kg 及び 65.3 kg であった。

全被験者の BMI（平均値）は 22.7 kg/m^2 であった。すべての日本人被験者コホート及びプラセボ投与被験者は、コホート 3（30 mg 1 日 2 回）を除き、全体の BMI 平均値よりも低値であった。コホート 3 の BMI は 23.4 kg/m^2 であった。白人被験者の BMI は全体の平均値よりも高く、コホート 6 及びプラセボ投与被験者で、それぞれ 24.1 kg/m^2 及び 23.5 kg/m^2 であった。

Table 1.2-1 被験者の内訳

Characteristic Statistic	Cohort Number - KHK7791 Dose: Japanese Cohort 1 180 mg qd (N=6)	Japanese Cohort 2 15 mg bid (N=12)	Japanese Cohort 3 30 mg bid (N=12)	Japanese Cohort 4 60 mg bid (N=12)	Japanese Cohort 5 90 mg bid (N=12)	Caucasian Cohort 6 90 mg bid (N=12)	Placebo: Japanese Subjects (N=14)	Placebo: Caucasian Subjects (N=3)	Total All Groups (N=83)
Subjects Randomized	6	12	12	12	12	12	14	3	83
Completed the Study	5	11	12	12	12	12	13	3	80
Discontinued	1	1	0	0	0	0	1	0	3
Reason for Discontinuation									
Withdrawal from Study	1	1	0	0	0	0	0	0	3

qd = once daily; bid = twice daily
Source: 5.3.3.1-1 Table 4

Table 1.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値

Characteristic Statistic	Cohort Number - KHK7791 Dose								
	Japanese					Caucasian	Placebo		
	Cohort 1 180 mg qd (N=6)	Cohort 2 15 mg bid (N=12)	Cohort 3 30 mg bid (N=12)	Cohort 4 60 mg bid (N=12)	Cohort 5 90 mg bid (N=12)	Cohort 6 90 mg bid (N=12)	Japanese Subjects (N=14)	Caucasian Subjects (N=3)	Total All Groups (N=83)
Female, Number (%)	5 (83.3)	5 (41.7)	1 (8.3)	5 (41.7)	3 (25.0)	4 (33.3)	4 (28.6)	1 (33.3)	28 (33.7)
Male, Number (%)	1 (16.7)	7 (58.3)	11 (91.7)	7 (58.3)	9 (75.0)	8 (66.7)	10 (71.4)	2 (66.7)	55 (66.3)
Mean Age, Years (SD)	37.5 (8.67)	35.4 (5.82)	33.2 (6.70)	30.3 (5.45)	29.3 (8.06)	33.3 (7.38)	30.9 (7.98)	27.7 (2.08)	32.3 (7.22)
Median Age, Year (min, max)	41.0 (23, 45)	34.5 (28, 44)	31.5 (25,44)	30.0 (22, 39)	26.0 (20, 44)	34.5 (22, 43)	28.5 (20, 44)	27.0 (26, 30)	31.0 (20, 45)
RACE*									
Asian	6 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	0	14 (100.0)	0	68 (81.9)
White	0	0	0	0	0	12 (100.0)	0	3 (100.0)	15 (18.1)
ETHNICITY									
Hispanic or Latino	0	0	0	0	0	5 (41.7)	0	1 (33.3)	6 (7.2)
Non Hispanic or Latino	6 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	7 (58.3)	14 (100.0)	2 (66.7)	77 (92.8)
HEIGHT (cm)									
Mean (SD)	160.70 (4.650)	166.87 (7.981)	172.48 (6.956)	167.29 (7.418)	171.28 (9.307)	170.89 (9.128)	168.96 (7.625)	166.60 (9.798)	168.86 (8.214)
Median (min, max)	161.60 (153.9, 166.6)	166.75 (153.1, 182.4)	173.05 (161.7, 181.4)	166.55 (154.8, 182.1)	172.85 (150.4, 186.7)	173.75 (154.6, 180.1)	169.40 (156.3, 178.9)	165.00 (157.7, 177.1)	168.30 (150.4, 186.7)
WEIGHT (kg)									
Mean (SD)	54.83 (7.426)	61.96 (9.236)	69.88 (8.987)	61.83 (9.000)	66.05 (11.703)	70.84 (11.009)	64.27 (8.364)	65.30 (8.861)	64.96 (10.162)
Median (min, max)	54.25 (47.9, 68.4)	61.80 (49.0, 77.9)	69.25 (58.6, 86.3)	61.20 (48.9, 81.9)	69.10 (45.4, 84.9)	71.75 (49.9, 86.2)	63.65 (51.8, 83.7)	66.50 (55.9, 73.5)	64.90 (45.4, 86.3)
BMI (kg/m^2)									
Mean (SD)	21.15 (1.811)	22.16 (2.064)	23.43 (2.011)	22.06 (2.402)	22.37 (2.598)	24.13 (2.280)	22.46 (2.108)	23.53 (3.102)	22.67 (2.310)
Median (min, max)	20.60 (19.6, 24.6)	22.40 (19.2, 25.4)	23.35 (20.2, 26.3)	21.90 (19.0, 25.8)	22.15 (19.1, 26.3)	25.05 (19.7, 26.8)	22.00 (19.4, 26.8)	23.40 (20.5, 26.7)	22.30 (19.0, 26.8)

bid = twice daily; qd = once daily; SD = Standard Deviation

* Race = Asian was captured on the CRF. All subjects in the Asian race category were of Japanese origin.

Source: 5.3.3.1-1 Table 14.1.2, Table 14.1.3

1.3 試験結果

1.3.1 薬力学

1.3.1.1 糞便中の薬力学評価

糞便中の薬力学評価として、24 時間糞便中ナトリウム及びリン排泄量、1 日あたりの排便回数、1 日あたりの便重量、BSFS による便の性状を評価した。なお、1 日あたりの食事中のナトリウム量は約 4500 mg（1 食あたり 1500 mg）とし、食塩又はその他のナトリウムを含むスパイスやソースは使用不可とした。

糞便中ナトリウム及びリン排泄量をTable 1.3.1.1-1に示した。また、1 日あたりの排便回数、1 日あたりの便重量、BSFS による便の性状をTable 1.3.1.1-2に示した。

1）単回投与コホート（日本人、180 mg 単回投与）

日本人被験者に 180 mg の KHK7791 を単回投与したときの 24 時間糞便中ナトリウム排泄量及びリン排泄量は、プラセボ投与被験者に比べて増加した。24 時間糞便中ナトリウム排泄量（平均値）は、42.0 mEq/day であり、日本人のプラセボ投与被験者のナトリウム排泄量である 4.1 mEq/day よりも増加した。KHK7791 投与被験者の 24 時間便中リン排泄量（平均値）は 31.0 mEq/day であり、プラセボ投与被験者のリン排泄量である 16.8 mEq/day よりも増加した。

1 日あたりの排便回数、1 日あたりの便重量、便の性状の指標である BSFS はいずれも、KHK7791 投与被験者でプラセボ投与被験者に比べて増加した。1 日あたりの排便回数（平均値）は、KHK7791 投与被験者では 3.8 回/day であり、プラセボ投与被験者の 1.4 回/day に比べて増加した。1 日あたりの便重量（平均値）は KHK7791 投与被験者では 127.2 g/day であり、プラセボ投与被験者の 107.6 g/day に比べて増加した。BSFS による便の性状について、1 日平均の BSFS（平均値）が KHK7791 投与被験者では 5.2 であり、プラセボ投与被験者の 3.4 に比べて高値であった。

2）反復投与コホート（日本人、15～90 mg 1 日 2 回 7 日間反復投与）

日本人被験者に 15～90 mg 1 日 2 回 7 日間 KHK7791 を投与したときの、24 時間糞便中ナトリウム排泄量及びリン排泄量は、いずれの投与量でもプラセボ投与被験者に比べて増加した。KHK7791 投与被験者の投与期間中の平均 24 時間糞便中ナトリウム排泄量（平均値）は、21.3～32.2 mEq/day の範囲であり、プラセボ投与被験者のナトリウム排泄量である 4.1 mEq/day よりも増加した。KHK7791 投与被験者の投与期間中の平均 24 時間糞便中リン排泄量（平均値）は 17.6～24.8 mEq/day の範囲であり、プラセボ投与被験者のリン排泄量である 16.8 mEq/day よりも増加した。

1 日あたりの排便回数、1 日あたりの便重量、便の性状の指標である BSFS はいずれも、KHK7791 投与被験者でプラセボ投与被験者に比べて高値であった。投与期間中の 1 日あたりの平均排便回数（平均値）は、KHK7791 投与被験者では 1.8～2.1 回/day であり、プラセボ投与被験者の 1.4 回/day に比べて高値であった。投与期間中の 1 日あたりの平均便重量（平均値）は KHK7791 投与被験者では 117.5～134.1 g/day であり、プラセボ投与被験者の 107.6 g/day に比べて増加した。BSFS による便の性状について、投与期間中の 1 日平均の BSFS（平均値）

が KHK7791 投与被験者では 4.4～5.4 であり、プラセボ投与被験者の 3.4 に比べて高値であった。

いずれの指標でも、明らかな用量反応性は認められなかった。

3）白人被験者反復投与コホート（90 mg 1 日 2 回 7 日間反復投与）

白人被験者に 90 mg 1 日 2 回 7 日間 KHK7791 を投与したときの、24 時間糞便中ナトリウム排泄量及びリン排泄量は、プラセボ投与被験者に比べて増加した。KHK7791 投与被験者の投与期間中の平均 24 時間糞便中ナトリウム排泄量（平均値）は、17.2 mEq/day であり、プラセボ群のナトリウム排泄量である 3.1 mEq/day よりも増加した。KHK7791 投与被験者の投与期間中の平均 24 時間糞便中リン排泄量（平均値）は 18.8 mEq/day であり、プラセボ投与被験者のリン排泄量である 14.8 mEq/day よりも増加した。

1 日あたりの排便回数、1 日あたりの便重量、便の性状の指標である BSFS はいずれも、KHK7791 投与被験者でプラセボ投与被験者に比べて高値であった。投与期間中の 1 日あたりの平均排便回数（平均値）は、KHK7791 投与被験者では 1.4 回/day であり、プラセボ投与被験者の 1.2 回/day に比べて増加した。投与期間中の 1 日あたりの平均便重量（平均値）は KHK7791 投与被験者では 125.6 g/day であり、プラセボ投与被験者の 80.8 g/day に比べて増加した。BSFS による便の性状について、投与期間中の 1 日平均の BSFS（平均値）が KHK7791 投与被験者では 5.6 であり、プラセボ投与被験者の 3.0 に比べて高値であった。

Table 1.3.1.1-1 糞便中ナトリウム及びリン排泄量

Parameter Statistic	Cohort Number - KHK7791 Dose: Japanese Cohort 1 180 mg qd (N=6)	Japanese Cohort 2 15 mg bid (N=12)	Japanese Cohort 3 30 mg bid (N=12)	Japanese Cohort 4 60 mg bid (N=12)	Japanese Cohort 5 90 mg bid (N=12)	Caucasian Cohort 6 90 mg bid (N=12)	Placebo Japanese Subjects (N=14)	Placebo Caucasian Subjects (N=3)
Stool Sodium (mEq/day)								
N	6	12	12	12	12	12	13	3
Mean (SD)	41.94655 (25.474793)	21.33306 (17.794393)	32.19132 (16.832918)	28.36632 (23.436561)	30.84103 (15.611047)	17.18160 (10.834834)	4.13453 (3.091300)	3.13198 (3.711144)
Median (min, max)	38.41700 (17.0071, 82.1380)	16.47076 (4.3472, 61.8408)	32.85461 (8.0922 56.1322)	20.31758 (6.8557, 77.1069)	32.70624 (4.0222, 59.4121)	14.54662 (2.4685, 42.0647)	2.82400 (0.9344, 10.8305)	1.58183 (0.4472, 7.3669)
Stool Phosphorus (mEq/day)								
N	6	12	12	12	12	12	13	3
Mean (SD)	31.03777 (11.487832)	21.48055 (6.455927)	23.37992 (6.953229)	17.58807 (7.498888)	24.84132 (8.647351)	18.78158 (9.455645)	16.79434 (7.879718)	14.77206 (5.297790)
Median (min, max)	31.84755 (17.4819, 46.0726)	22.01881 (10.3807, 33.9918)	22.67510 (12.6314, 33.9601)	16.12338 (4.2688, 29.8929)	24.41668 (11.3823, 40.0507)	17.26885 (6.3300, 34.7110)	17.49143 (5.1345, 31.1996)	15.27688 (9.2399, 19.7994)

bid = twice daily; qd = once daily; SD = Standard Deviation
Data shown is average on drug.
Source: 5.3.3.1-1 Table 6, Table 14.2.2.1

Table 1.3.1.1-2 1日あたりの排便回数、1日あたりの便重量、BSFSによる便の性状

Parameter Statistic	Cohort Number - KHK7791 Dose: Japanese Cohort 1 180 mg qd (N=6)	Japanese Cohort 2 15 mg bid (N=12)	Japanese Cohort 3 30 mg bid (N=12)	Japanese Cohort 4 60 mg bid (N=12)	Japanese Cohort 5 90 mg bid (N=12)	Caucasian Cohort 6 90 mg bid (N=12)	Placebo Japanese Subjects (N=14)	Placebo Caucasian Subjects (N=3)
Stool Frequency (per day)								
N	6	12	12	12	12	12	12	3
Mean (SD)	3.83 (2.317)	1.76 (1.116)	2.11 (0.705)	1.75 (0.737)	1.86 (0.700)	1.43 (0.582)	1.38 (0.537)	1.17 (0.289)
Median (min, max)	3.50 (1.0, 7.0)	1.27 (1.0, 4.6)	1.93 (1.0, 3.0)	1.70 (1.0, 3.3)	1.63 (1.0, 3.2)	1.33 (1.0, 3.2)	1.21 (1.0, 2.9)	1.00 (1.0, 1.5)
Stool Weight (g/day)								
N	6	12	12	12	12	12	12	3
Mean (SD)	127.24 (60.235)	117.50 (31.189)	133.69 (42.363)	134.06 (79.390)	131.89 (66.865)	125.58 (71.274)	107.56 (46.687)	80.75 (25.220)
Median (min, max)	107.19 (56.3, 202.0)	122.32 (40.6, 154.0)	136.13 (67.0, 234.9)	105.11 (33.5, 301.5)	115.06 (53.0, 289.6)	112.13 (33.5, 258.5)	94.89 (43.3, 194.7)	94.00 (51.7, 96.6)
Stool Consistency (average daily BSFS)								
N	6	12	12	12	12	12	12	3
Mean (SD)	5.17 (1.987)	4.41 (1.414)	5.08 (1.305)	5.37 (0.869)	5.37 (0.819)	5.57 (1.144)	3.44 (0.487)	3.03 (0.293)
Median (min, max)	5.80 (2.0, 7.0)	4.04 (2.4, 6.8)	5.30 (2.8, 6.6)	5.66 (4.0, 6.6)	5.34 (4.0, 6.7)	6.00 (3.3, 7.0)	3.45 (2.7, 4.1)	3.00 (2.8, 3.3)

bid = twice daily; qd = once daily; SD = Standard Deviation
Data shown is average on drug.
Source: 5.3.3.1-1 Table 7, Table 14.2.3.1

1.3.1.2 尿中の薬力学評価

ナトリウム及びリンの吸収の指標として、24 時間尿中ナトリウム及びリン排泄量を検討した（Table 1.3.1.2-1）。

1）単回投与コホート（日本人、180 mg 単回投与）

日本人被験者に 180 mg の KHK7791 を単回投与したときの 24 時間尿中ナトリウム排泄量及びリン排泄量はいずれもプラセボ投与被験者に比べて減少した。24 時間尿中ナトリウム排泄量（平均値）は、110.4 mmol/24 h であり、日本人のプラセボ投与被験者のナトリウム排泄量である 142.6 mmol/24 h よりも減少した。KHK7791 投与被験者の 24 時間尿中リン排泄量（平均値）は 577.9 mg/24 h であり、プラセボ投与被験者のリン排泄量である 790.1 mg/24 h よりも減少した。

2）反復投与コホート（日本人、15～90 mg 1 日 2 回 7 日間反復投与）

日本人被験者に 15～90 mg 1 日 2 回 7 日間 KHK7791 を投与したときの、24 時間尿中ナトリウム排泄量及びリン排泄量は、いずれの投与量でもプラセボ投与被験者に比べて減少した。KHK7791 投与被験者の投与期間中の平均 24 時間尿中のナトリウム排泄量（平均値）は、101.2～111.5 mmol/24h の範囲であり、プラセボ群のナトリウム排泄量である 142.6 mmol/24 h よりも減少した。KHK7791 投与被験者の投与期間中の平均 24 時間尿中リン排泄量（平均値）は 473.1～599.7 mg/24h の範囲であり、プラセボ投与被験者の 790.1 mg/24 h よりも減少した。

いずれの指標でも、明らかな用量反応性は認められなかった。

3）白人被験者反復投与コホート（90 mg 1 日 2 回 7 日間反復投与）

白人被験者に 90 mg 1 日 2 回 7 日間 KHK7791 を投与したときの、24 時間尿中のナトリウム排泄量及びリン排泄量は、プラセボ投与被験者に比べて減少した。KHK7791 投与被験者の投与期間中の平均 24 時間尿中のナトリウム排泄量（平均値）は、76.6 mmol/24h であり、プラセボ群のナトリウム排泄量である 80.0 mmol/24h よりも減少した。KHK7791 投与被験者の投与期間中の平均 24 時間尿中リン排泄量（平均値）は 500.1 mg/24h であり、プラセボ投与被験者の 677.8 mg/24h よりも減少した。

Table 1.3.1.2-1 尿中ナトリウム及びリン排泄量

Parameter Statistic	Cohort Number - KHK7791 Dose: Japanese Cohort 1 180 mg qd (N=6)	Japanese Cohort 2 15 mg bid (N=12)	Japanese Cohort 3 30 mg bid (N=12)	Japanese Cohort 4 60 mg bid (N=12)	Japanese Cohort 5 90 mg bid (N=12)	Caucasian Cohort 6 90 mg bid (N=12)	Placebo Japanese Subjects (N=14)	Placebo Caucasian Subjects (N=3)
Urine Sodium (mmol/24h)								
N	6	12	12	12	12	12	14	3
Mean (SD)	110.41 (49.302)	104.76 (17.881)	111.53 (30.675)	105.25 (33.142)	101.22 (32.040)	76.61 (35.608)	142.60 (41.240)	79.98 (22.292)
Median (min, max)	107.23 (57.9, 190.4)	108.81 (71.7, 127.3)	108.15 (70.8, 157.7)	103.37 (59.2, 169.9)	106.59 (38.9, 156.4)	81.33 (19.5, 124.5)	136.76 (76.2, 238.7)	87.16 (55.0, 97.8)
Urine Phosphorus (mg/24h)								
N	6	12	12	12	12	12	14	3
Mean (SD)	577.86 (137.697)	543.18 (136.744)	599.66 (109.495)	480.26 (122.062)	473.06 (137.866)	500.06 (109.216)	790.13 (265.727)	677.83 (49.608)
Median (min, max)	549.45 (442.2, 788.5)	511.47 (306.9, 784.7)	605.26 (384.3, 811.9)	506.50 (252.6, 681.4)	446.66 (267.1, 683.7)	482.68 (287.8, 678.3)	762.01 (451.7, 1585.2)	677.00 (628.6, 727.8)

bid = twice daily; qd = once daily; SD = Standard Deviation
Data shown is average on drug.
Source: 5.3.3.1-1 Table 8, Table 14.2.4.1

1.3.2 薬物動態

KHK7791 単回投与（180 mg 単回投与）では、KHK7791 投与後の血漿試料 30 試料中 28 試料で血漿中テナパノル濃度（テナパノル塩酸塩換算）は定量下限（0.500 ng/mL）未満であった。投与後 4 時間時点で 2 名の被験者で血漿中テナパノル濃度（テナパノル塩酸塩換算）が定量可能であった。その濃度は 0.581 ng/mL 及び 0.698 ng/mL であった。KHK7791 反復投与では、KHK7791 投与後の血漿試料 240 試料中 239 試料で血漿中テナパノル濃度（テナパノル塩酸塩換算）は定量下限未満であった。KHK7791 60 mg 1 日 2 回投与被験者の 1 名で、Day 1 の投与後 4 時間の時点で血漿中テナパノル濃度（テナパノル塩酸塩換算）が定量可能であった。その濃度は 0.510 ng/mL であった。

1.3.3 安全性

1）有害事象の発現状況

有害事象の発現状況をTable 1.3.3-1に示した。

有害事象は、全体で 16 名の被験者に発現した。このうち、KHK7791 投与被験者では 12 名に発現した。投与コホート別の内訳は、日本人被験者の単回投与被験者で 1 名、15 mg 1 日 2 回投与被験者で 2 名、60 mg 1 日 2 回投与被験者で 2 名、90 mg 1 日 2 回投与被験者で 3 名、白人被験者の 90 mg 1 日 2 回投与被験者で 4 名であった。

事象別では、単回投与被験者では「頭痛」及び「食欲減退」が同一の 1 名に発現した。日本人の反復投与被験者全体で、2 名以上に発現したのは、「下痢」、「口腔咽頭痛」、「発疹」、「皮膚刺激」が各 2 名であった。これらの事象はプラセボ投与被験者では発現しなかった。用量に応じて発現割合が増加する事象は認められなかった。白人被験者のコホートで、2 名以上に発現したのは、「下痢」の 2 名のみであった。本事象は白人のプラセボ投与被験者では発現しなかった。すべての有害事象は「軽度」であった。

治験責任医師等によって治験薬と関連ありと判断された有害事象は 10 件発現した（Table 1.3.3-2）。KHK7791 単回投与被験者では、治験薬と関連ありとされた有害事象は発現しなかった。日本人の反復投与コホートのうち、60 mg 1 日 2 回投与被験者又は 90 mg 1 日 2 回投与被験者で、治験薬と関連ありとされた有害事象が発現した。事象別では、60 mg 1 日 2 回投与被験者では「下痢」が 1 名に、90 mg 1 日 2 回投与被験者では「下痢」及び「悪心」が各 1 名に発現した。用量に応じて発現割合が増加する事象は認められなかった。白人被験者では、「下痢」が 2 名、「腹痛」及び「頭痛」が各 1 名に発現した。日本人被験者の同用量（90 mg 1 日 2 回投与）に比べて、発現した事象は多かった。

Table 1.3.3-1 有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

SOC PT	Cohort Number - KHK7791 Dose Japanese Cohort 1 180 mg qd (N=6)	Cohort 2 15 mg bid (N=12)	Cohort 3 30 mg bid (N=12)	Cohort 4 60 mg bid (N=12)	Cohort 5 90 mg bid (N=12)	Caucasian Cohort 6 90 mg bid (N=12)	Placebo Japanese Subjects (N=14)	Caucasian Subjects (N=3)	Total All Groups (N=83)
Number (%) of Subjects With at Least One TEAE	1 (16.7%)	2 (16.7%)	0	2 (16.7%)	3 (25.0%)	4 (33.3%)	3 (21.4%)	1 (33.3%)	16 (19.3%)
胃腸障害	0	0	0	1 (8.3%)	1 (8.3%)	3	2 (14.3%)	1 (33.3%)	8 (9.6%)
腹痛	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	1 (1.2%)
口唇のひび割れ	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (1.2%)
便秘	0	0	0	0	0	0	1 (7.1%)	0	1 (1.2%)
下痢	0	0	0	1 (8.3%)	1 (8.3%)	2 (16.7%)	0	0	4 (4.8%)
悪心	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)	0	2 (2.4%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (8.3%)	0	0	2 (2.4%)
擦過傷	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	1 (1.2%)
四肢損傷	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	0	1 (1.2%)
代謝および栄養障害	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2%)
食欲減退	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2%)
神経系障害	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (33.3%)	3 (3.6%)
頭痛	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (33.3%)	3 (3.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (8.3%)	0	1 (8.3%)	0	0	1 (7.1%)	0	3 (3.6%)
鼻出血	0	0	0	0	0	0	1 (7.1%)	0	1 (1.2%)
口腔咽頭痛	0	1 (8.3%)	0	1 (8.3%)	0	0	0	0	2 (2.4%)
皮膚および皮下組織障害	0	2	0	0	2 (16.7%)	0	2 (14.3%)	0	6 (7.2%)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (7.1%)	0	1 (1.2%)
そう痒症	0	0	0	0	0	0	1 (7.1%)	0	1 (1.2%)
発疹	0	2 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	2 (2.4%)
皮膚刺激	0	0	0	0	2 (16.7%)	0	0	0	2 (2.4%)

bid = twice daily; qd = once daily
MedDRA version 16.1
Source: 5.3.3.1-1 Table 14.3.1.1

Table 1.3.3-2 治験責任医師等によって治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（安全性解析対象集団）

SOC PT	Cohort Number - KHK7791 Dose Japanese Cohort 1 180 mg QD (N=6)	Cohort 2 15 mg BID (N=12)	Cohort 3 30 mg BID (N=12)	Cohort 4 60 mg BID (N=12)	Cohort 5 90 mg BID (N=12)	Caucasian Cohort 6 90 mg BID (N=12)	Placebo Japanese Subjects (N=14)	Caucasian Subjects (N=3)	Total All Groups (N=83)
胃腸障害									
腹痛									
Possible	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	1 (1.2%)
便秘									
Possible	0	0	0	0	0	0	1 (7.1%)	0	1 (1.2%)
下痢									
Possible	0	0	0	0	0	2 (16.7%)	0	0	2 (2.4%)
Probable	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	1 (1.2%)
Definite	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	0	1 (1.2%)
悪心									
Possible	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	1 (1.2%)
神経系障害									
頭痛									
Possible	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (33.3%)	2 (2.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
鼻出血									
Possible	0	0	0	0	0	0	1 (7.1%)	0	1 (1.2%)

Related includes definite, probable, or possible relationship.
bid = twice daily; qd = once daily
MedDRA version 16.1
Source: 5.3.3.1-1 Table 14.3.1.3

2）死亡、その他の重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象

本治験では、死亡、その他の重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象は発現しなかった。

3）臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、心電図

KHK7791 の単回又は反復投与によって、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、12 誘導心電図、デジタル心電図の結果に、臨床的に意味のある変化や一定の傾向は認められなかった。

1.4 結論

日本人被験者に、KHK7791 を 180 mg の単回投与、及び 15、30、60、90 mg 1 日 2 回 7 日間の反復投与した結果、いずれの投与量でも忍容性が良好であった。日本人被験者に KHK7791 を 15～90 mg 1 日 2 回投与したとき、プラセボ投与被験者と比較して、便中のナトリウム及びリンの排泄量が増加し、あわせて尿中のナトリウム及びリンの排泄量が低下した。また、排便回数、便重量、便の性状の指標である BSFS はプラセボ群と比較して増加した。いずれの薬力学的評価指標でも、明らかな用量反応性は認められなかった。血漿中テナパノル濃度（テナパノル塩酸塩換算）は、単回投与では 30 試料中 28 試料で、反復投与では 240 試料中 239 試料で定量下限未満であった。

2 健康成人を対象とした KHK7791 の第 I 相二重盲検ランダム化プラセボ対照反復投与試験（試験番号：RDX5791-102）（5.3.3.1-2）

2.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	健康成人を対象に KHK7791 を複数の用法・用量で反復投与したときの安全性・忍容性・薬力学を評価する第 I 相単施設ランダム化二重盲検プラセボ対照試験
実施国（施設数）	米国（1）
治験期間	2011 年 7 月 [redacted] 日～2011 年 10 月 [redacted] 日
治験の目的	**主要目的** • 健康な男女の被験者に、複数の用量で KHK7791 カプセルを 1 日 1 回、1 日 2 回又は 1 日 3 回 7 日間連日反復経口投与したときの安全性を評価する **副次目的** • 複数の用法用量で KHK7791 カプセルを反復経口投与したときの薬力学を、排便時間、糞便の性状、排便回数、尿及び糞便へのナトリウム排泄を指標に評価する
開発フェーズ	第 I 相試験
試験方法	本治験は、健康な男女の被験者を対象に、KHK7791 を複数の用法用量で投与したときの安全性、忍容性、薬力学を評価する単施設ランダム化二重盲検プラセボ対照試験として実施した。 被験者は、臨床薬理センターに入所する前 3 週間以内に事前検査を受けた。各コホートの被験者数は 15 名（KHK7791 投与 12 名、プラセボ投与 3 名）とし、被験者は投与開始日（Day 1）の 5 日前の夕食前に臨床薬理センターに入所した。各被験者が摂る入所期間中の食事は、ナトリウム量を一定にコントロールされたものとした。被験者は KHK7791（又はプラセボ）を Day 1～7 の期間に約 240 mL の非炭酸水で服用した。被験者には服用後 10 分以内に食事が供された。治験薬は各食事（朝食、昼食、夕食）の食直前に、1 日 1 回（朝食）、1 日 2 回（朝食及び夕食）、1 日 3 回（朝食、昼食、夕食）のいずれかで治験薬を服用した。 安全性の評価では、臨床徴候、バイタルサイン、臨床検査、心電図検査、有害事象を定期的にモニタリングした。薬力学の評価では尿又は糞便中のナトリウム排泄の変化、排便時間、排便回数、BSFS による便の性状、便重量、血清生化学マーカー（アルドステロン、レニン、NT-pro BNP）の変化を評価した。 これまでに経験のある累積投与量を上回る増量をする場合は、臨床薬理センターは、治験責任医師と治験依頼者のメディカルモニターがそれ以前のコホートの安全性評価結果より増量しても被験者の安全に問題がないと合意できるまでは治験薬の増量を行わなかった。コホート移行の中止基準として以下を定めた。 • BSFS が 6 以上かつ 1 日 7 回を超える排便回数（CTCAE v4.0：Grade 3 相当）がコホートあたり 6 名以上に認められた場合 • 臨床的に意義のある副作用（中等度から高度）がコホートあたり 6 名以上に認められた場合 • KHK7791 との関連が否定できない重篤な有害事象が発現した場合
被験者数	**計画時** 目標被験者数：最大 105 名（各コホート 15 名（プラセボ 3 名）、7 コホート） **設定根拠** 被験者数の決定に際して、正式な算出は実施していない。各コホート 15 名（KHK7791 12 名、プラセボ 3 名）は、本治験のような第 I 相臨床試験では典型的な被験者数であり、また試験目的が達成できる観察結果が十分に得られる被

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>験者数である。
解析時
105 名（安全性及び薬力学解析対象集団）
（KHK7791：各コホート 12 名、プラセボ：21 名）</td></tr>
<tr><td>対象被験者</td><td>19 歳から 65 歳までの健康な男女を対象とした。BMI が 18～29.9 kg/m^2 で、病歴、身体的検査、事前検査時の臨床検査の結果から臨床的に意義のある異常がなかった者を適格とした。女性の場合、妊婦や授乳婦ではなく、かつ閉経後 12 ヵ月以上経過している又は同意書に署名後から治験終了後 45 日後まで有効な避妊法により避妊することとした。男性の場合は、不妊、禁欲、又は入所時から最終来院後 45 日まで承認された避妊法により避妊することとした。</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>KHK7791 15 mg カプセル（テナパノル塩酸塩として 15 mg）（ロット：[redacted]）
プラセボカプセル（ロット：[redacted]）</td></tr>
<tr><td>用法・用量、投与期間</td><td>用法・用量、投与期間
投与量：
各コホートでは以下に従って投与した。
<table>
<tr><th>コホート</th><th>1 回投与量※1</th><th>投与回数</th><th>1 日投与量※1</th></tr>
<tr><td>1</td><td>30 mg</td><td>1 日 2 回</td><td>60 mg</td></tr>
<tr><td>2</td><td>30 mg</td><td>1 日 3 回</td><td>90 mg</td></tr>
<tr><td>3</td><td>60 mg</td><td>1 日 2 回</td><td>120 mg</td></tr>
<tr><td>4</td><td>15 mg</td><td>1 日 2 回</td><td>30 mg</td></tr>
<tr><td>5</td><td>30 mg</td><td>1 日 1 回</td><td>30 mg</td></tr>
<tr><td>6</td><td>用量漸増</td><td>1 日 2 回</td><td>30、60 又は 90 mg</td></tr>
<tr><td>7</td><td>30 mg サイリウム※2 併用</td><td>1 日 2 回</td><td>60 mg</td></tr>
</table>
※1 投与量はテナパノル塩酸塩換算で記載した。
※2 膨張剤。1 日 3 回まで投与した（最大用量 15 g）

投与方法：
食直前に経口投与とした。
投与期間：
7 日間連日投与</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>薬力学
KHK7791 がもつ薬理活性の指標として、以下の項目を評価した。
• 尿中ナトリウム排泄
• 糞便中ナトリウム排泄
• 最初の排便までの時間
• 排便ごとの便の性状（BSFS により測定）
• 便重量
• 排便回数（1 日あたり）
• 血清中アルドステロン、レニン、NT-pro BNP
1 回以上薬剤の投与を受け、少なくとも 1 時点の投与後の薬力学評価結果を有する被験者を薬力学評価対象集団に採用した。
安全性
安全の評価項目は以下のとおりとした。
• 身体的評価
• バイタルサイン
• 12 誘導心電図
• 血清生化学検査
• 血液学的検査
• 尿検査
• 有害事象</td></tr>
</table>

項目	内容
	• 併用薬 1 回以上薬剤の投与を受けた被験者を安全性解析対象集団に採用した。
統計手法	本治験では、主には記述のみであることから、統計的な仮説検定は計画しなかった。 カテゴリカルデータはパラメータの各カテゴリー（欠測値を含む）に含まれる被験者の頻度及び割合で表に要約した。連続データは被験者数、平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値を示した。Time-to-event データは、Kaplan-Meier 法を用いて、25 パーセンタイル値、50 パーセンタイル値（中央値）、75 パーセンタイル値を両側 95%信頼区間とともに要約し、更に観察を打ち切った被験者数と割合を要約した。 各薬力学的評価項目は、ベースラインからの変化量とともに、主に時点ごとの記述統計量を用いて表に要約した。統計学的な検討では、投与群ごとのベースラインからの変化量の平均値の 95%信頼区間、及びプールしたプラセボ群に対する各 KHK7791 投与群との差の 95%信頼区間を算出した。ベースラインからの変化量の最小二乗平均値及びその 95%信頼区間は、投与群を固定効果、ベースライン値を共変量とした、ANCOVA モデルを用いて算出した。各 KHK7791 投与群とプラセボ群との最小二乗平均値の差及びその 95%信頼区間も算出した。用法用量が尿中ナトリウム排泄に及ぼす影響、及びサイリウムの使用が排便習慣に及ぼす影響を検討するために結果を図示した。 ナトリウム摂取やサンプル採取の不備等による誤差の可能性を説明するために、以下の補正を行った。すなわち、尿中ナトリウムを尿中クレアチニンで補正した。尿中クレアチニンで補正した尿中ナトリウムを食事から摂取したナトリウムの割合で示した。糞便中ナトリウムを食事から摂取したナトリウムの割合で示した。 すべての有害事象は、MedDRA version 14.0 の PT 及び SOC 別に頻度を集計した。有害事象の集計は、投与開始後から試験終了までに発現又は悪化した有害事象を対象とした。有害事象の発現割合に関する統計的な仮説検定は実施していない。 臨床検査項目の計量値については、事前検査、Day −4、Day 9 の測定値及び Day −4 に対する Day 9 の検査値の変化量を要約して示した。バイタルサインについては、実測値及びベースラインに対する各測定時点の変化量を要約した。心電図の計量値については、事前検査及び Day 9 の測定値及び事前検査に対する Day 9 の検査値の変化量の記述統計量を示した。心電図の評価結果については、「異常なし」、「異常あり」、「臨床的に問題のある異常あり」の 3 カテゴリーについて、事前検査と Day 9 での頻度及び割合を要約した。

2.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

被験者の内訳をTable 2.2-1に示した。

全体で 105 名の被験者が本治験に登録された。登録被験者は、15 名（KHK7791 12 名、プラセボ 3 名）ずつ各コホートに割り付けられた。全体で、84 名に KHK7791 が投与され、21 名にプラセボが投与された。コホート 3（60 mg 1 日 2 回）の被験者 2 名を除き、すべての被験者が試験を完了した。中止した被験者の中止理由は、「有害事象のため」及び「被験者の希望」が各 1 名であった。

2）人口統計学的特性及び他の基準値

本治験では 105 名すべてを薬力学解析対象集団及び安全性解析対象集団に採用した。被験者 105 名を対象とした人口統計学的特性及び他の基準値をTable 2.2-2に示した。

全体として、被験者の多くは男性（74 名、70.5%）であった。年齢の中央値（最小値, 最大値、以下同様）は 36.0 歳（20, 63 歳）であった。人種は、大部分が白人（68 名、64.8%）であり、黒人が 27 名（25.7%）、アジア人が 5 名（4.8%）であった。BMI の中央値は 25.7 kg/m^2（19, 30 kg/m^2）であった。コホート間では性別又は人種にばらつきがあったものの、各コホートの人口統計学的特性は全体と同様であった。

Table 2.2-1 被験者の内訳

Disposition	Cohort 1 30 mg bid	Cohort 2 30 mg tid	Cohort 3 60 mg bid	Cohort 4 15 mg bid	Cohort 5 30 mg qd	Cohort 6 Escalating Dose	Cohort 7 30 mg bid w/Psyllium	Placebo	Total
Total Number of Subjects, n (%)									
Enrolled (randomized)	12	12	12	12	12	12	12	21	105
Dosed[a]	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	21 (100.0)	105 (100.0)
Completed the Study[b]	12 (100.0)	12 (100.0)	10 (83.3)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	21 (100.0)	103 (98.1)
Discontinued	0	0	2 (16.7)	0	0	0	0	0	2 (1.9)
Primary Reason for Discontinuation, n (%)									
Adverse Event	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (1.0)
Withdrawal by Subject	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (1.0)[c]

bid = twice daily; qd = once daily; tid = three times daily.

a Percentage based on the number enrolled.

b Percentage and all subsequent percentages based on the number dosed.

c Study drug was discontinued due to an AE in Subject 3005, who subsequently withdrew his/her consent.

Source: 5.3.3.1-2 Table 14.1.1

Table 2.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値

Parameter	Cohort 1 30 mg bid (N=12)	Cohort 2 30 mg tid (N=12)	Cohort 3 60 mg bid (N=12)	Cohort 4 15 mg bid (N=12)	Cohort 5 30 mg qd (N=12)	Cohort 6 Escalating Dose (N=12)	Cohort 7 30 mg bid w/Psyllium (N=12)	Placebo (N=21)	Total (N=105)
Age, years									
Mean (SD)	38.8 (16.49)	35.1 (12.62)	37.8 (11.78)	38.7 (12.91)	39.0 (12.37)	37.5 (13.30)	39.3 (13.49)	40.2 (13.27)	38.4 (12.97)
Median	31.0	30.0	33.5	36.5	34.5	36.0	38.0	41.0	36.0
Min, Max	20, 63	21, 56	22, 61	20, 60	26, 60	20, 62	21, 58	23, 63	20, 63
Gender, n (%)									
Female	3 (25.0)	2 (16.7)	3 (25.0)	2 (16.7)	5 (41.7)	4 (33.3)	3 (25.0)	9 (42.9)	31 (29.5)
Male	9 (75.0)	10 (83.3)	9 (75.0)	10 (83.3)	7 (58.3)	8 (66.7)	9 (75.0)	12 (57.1)	74 (70.5)
Weight, kg									
Mean (SD)	73.7 (11.39)	75.1 (13.25)	79.3 (9.98)	78.7 (12.99)	74.4 (13.07)	79.1 (12.96)	78.8 (11.41)	75.0 (13.46)	76.6 (12.25)
Median	71.7	71.7	75.7	79.7	75.2	78.5	79.5	70.3	75.5
Min, Max	58, 91	58, 101	67, 103	60, 101	56, 96	59, 97	63, 101	54, 101	54, 103
Body mass index, kg/m^2									
Mean (SD)	24.6 (2.69)	25.3 (3.04)	26.1 (2.46)	25.7 (2.87)	25.1 (2.64)	26.5 (2.68)	25.8 (3.34)	25.5 (3.12)	25.6 (2.85)
Median	24.3	24.7	26.2	25.9	24.4	25.8	26.4	25.5	25.7
Min, Max	19, 29	21, 30	22, 29	20, 30	21, 29	21, 30	20, 30	21, 30	19, 30
Race, n (%)									
Asian	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	1 (4.8)	5 (4.8)
Black	2 (16.7)	3 (25.0)	6 (50.0)	4 (33.3)	2 (16.7)	2 (16.7)	4 (33.3)	4 (19.0)	27 (25.7)
White	7 (58.3)	8 (66.7)	5 (41.7)	6 (50.0)	9 (75.0)	9 (75.0)	8 (66.7)	16 (76.2)	68 (64.8)
Other	2 (16.7)	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	4 (3.8)
Missing	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (1.0)

bid = twice daily; qd = once daily; SD = standard deviation; tid = three times daily.
Source: 5.3.3.1-2 Table 14.1.2

2.3 試験結果

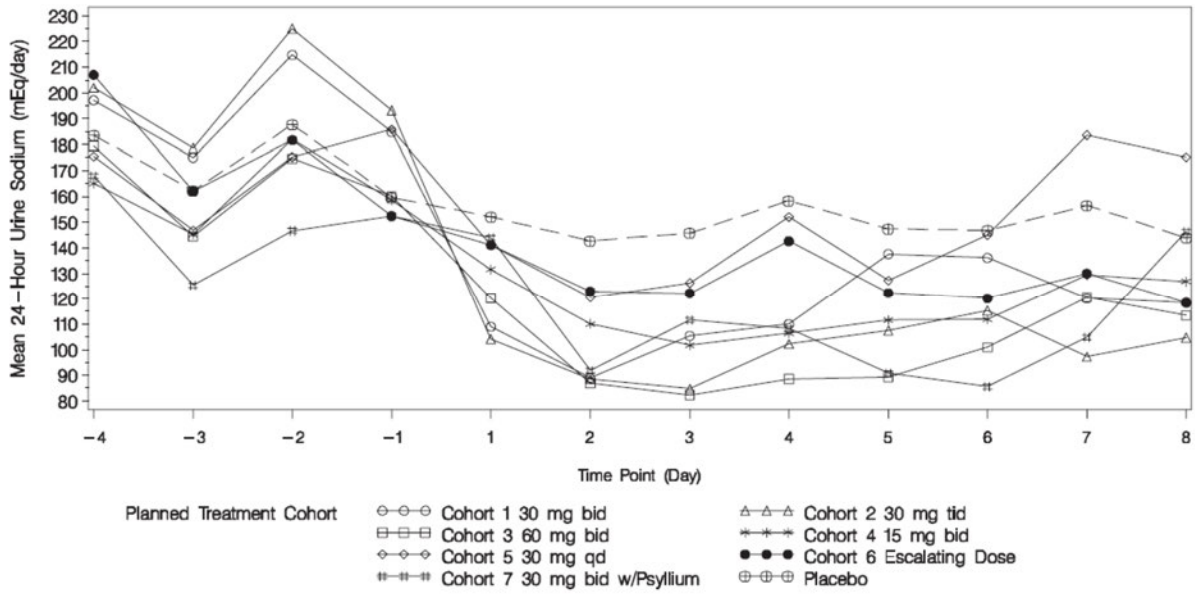
2.3.1 薬力学

1）尿中ナトリウム

24 時間蓄尿による尿中ナトリウム排泄量（平均値）をFigure 2.3.1-1に、尿中ナトリウム排泄量のベースラインからの変化量（平均値）をFigure 2.3.1-2に示した。KHK7791 投与コホートでは、いずれも投与開始後の 2 日間でベースラインから低下した。Day 1 では、KHK7791 30 mg 1 日 2 回、30 mg 1 日 3 回、60 mg 1 日 2 回のコホートで、尿中ナトリウム排泄量はプラセボ投与被験者よりも低値であった。また、Day 2 では用量漸増コホートを除いた KHK7791 投与被験者で、尿中ナトリウム排泄量はプラセボ投与被験者よりも低値であった。1 日ごとの尿中ナトリウム排泄量は、いくつかのコホートで Day 8 でベースライン付近の値となった。Day 8 では、KHK7791 30 mg 1 日 2 回、30 mg 1 日 3 回、60 mg 1 日 2 回の投与集団の尿中ナトリウム排泄量はプラセボ投与被験者に比べて低値であった。

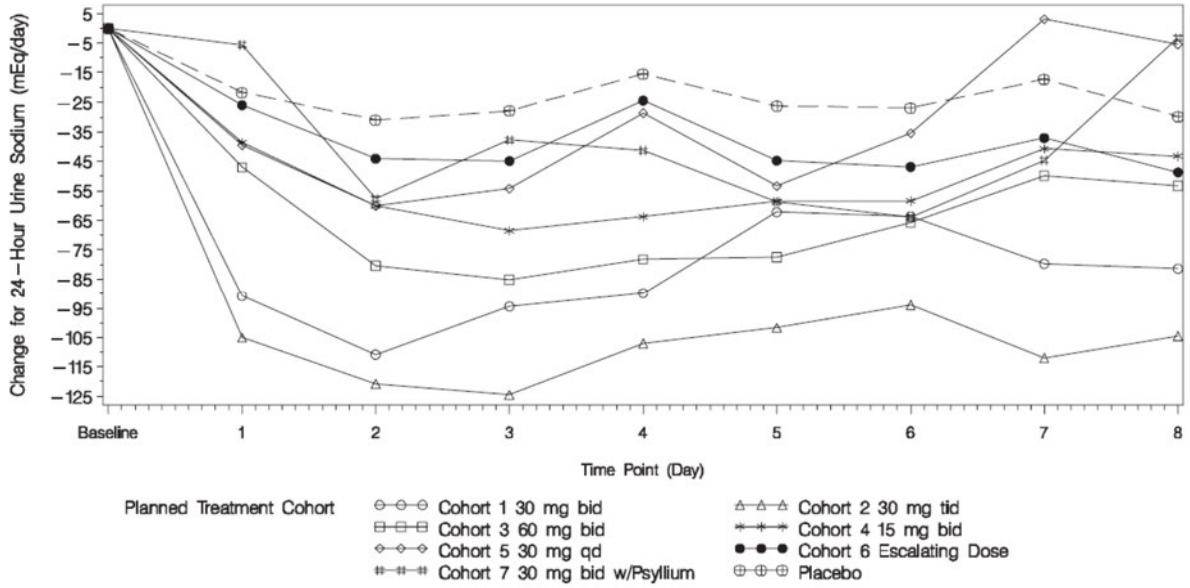
同様の推移は、尿中クレアチニンで補正した場合や食事から摂取したナトリウム量の割合で示した場合でも認められた（5.3.3.1-2 Figure 14.2.2.1、Figure 14.2.3.1）。

Figure 2.3.1-1 尿中ナトリウム排泄量（平均値）



bid = twice daily; qd = once daily; tid = three times daily.
a The 24-hour collection period begins after the morning void of the day indicated through the morning void of the following day.
Source: 5.3.3.1-2 Figure 14.2.1.1

Figure 2.3.1-2　尿中ナトリウム排泄量のベースラインからの変化量（平均値）



bid = twice daily; qd = once daily; tid = three times daily.
a　The 24-hour collection period begins after the morning void of the day indicated through the morning void of the following day.
Source: 5.3.3.1-2 Figure 14.2.1.6

2）糞便中ナトリウム

24 時間ごとの糞便中ナトリウム量（平均値）の変化量の推移をTable 2.3.1-1に示した。

ベースラインの糞便中ナトリウム量は、1.41 mEq/day（KHK7791 30 mg 1 日 1 回）～5.54 mEq/day（30 mg 1 日 2 回サイリウム併用）の範囲で、投与コホート間で同程度であった（5.3.3.1-2 Table 14.2.5）。Day 1 の糞便中ナトリウム量は、KHK7791 投与被験者で、プラセボ投与被験者と比較して明らかにベースラインから増加した。KHK7791 投与被験者では、試験期間中の糞便中ナトリウム量はプラセボ投与被験者よりも高値を維持した。特に Day 4～8 の期間では、30 mg 1 日 1 回投与コホートを除き、KHK7791 投与被験者で、プラセボ投与被験者に比べて糞便中ナトリウム排泄量は多かった。

同様の推移は、食事から摂取したナトリウム量の割合で示した場合でも認められた（5.3.3.1-2 Table 14.2.6）。

3）尿中ナトリウム排泄量と糞便中ナトリウム量の比

ベースラインでは糞便中ナトリウムに対する尿中ナトリウムの比は 68.3（30 mg 1 日 2 回サイリウム併用）～452.3（60 mg 1 日 2 回）の範囲であった。Day 1 以降の糞便中ナトリウムに対する尿中ナトリウムの比は、Day 8 まですべての KHK7791 投与コホートでベースラインよりも低値であった。KHK7791 投与被験者の糞便中ナトリウムに対する尿中ナトリウムの比は、Day 6 の 15 mg 1 日 2 回投与コホートを除き、プラセボ投与被験者よりも明らかに低値であった（5.3.3.1-2 Table 14.2.8）。

Table 2.3.1-1 糞便中ナトリウムの変化量の推移

Time Point	Cohort 1 30 mg bid (N=12)	Cohort 2 30 mg tid (N=12)	Cohort 3 60 mg bid (N=12)	Cohort 4 15 mg bid (N=12)	Cohort 5 30 mg qd (N=12)	Cohort 6 Escalating Dose (N=12)	Cohort 7 30 mg bid w/Psyllium (N=12)	Placebo (N=21)
Day 1, n	9	11	11	11	10	12	11	15
Mean (SD)	25.04 (30.526)	52.68 (60.096)	44.46 (47.462)	18.96 (30.618)	9.03 (10.005)	13.59 (15.893)	23.74 (22.237)	-0.56 (2.140)
LS mean (SE)	19.45 (10.517)	55.63 (9.395)	44.83 (9.334)	19.51 (9.336)	11.87 (9.843)	15.47 (9.359)	17.81 (9.579)	1.02 (8.013)
95% CI	-1.5, 40.4	36.9, 74.3	26.3, 63.4	0.9, 38.1	-7.7, 31.5	-3.1, 34.1	-1.3, 36.9	-14.9, 17.0
Day 2, n	11	7	10	10	10	10	11	15
Mean (SD)	17.16 (19.209)	54.00 (43.968)	43.61 (38.990)	21.52 (25.470)	8.17 (10.779)	19.87 (18.781)	36.33 (20.246)	0.33 (3.108)
LS mean (SE)	15.46 (7.176)	55.61 (8.958)	43.89 (7.455)	21.91 (7.456)	9.99 (7.529)	21.20 (7.494)	32.09 (7.530)	1.39 (6.117)
95% CI	1.2, 29.8	37.8, 73.5	29.0, 58.7	7.1, 36.8	-5.0, 25.0	6.3, 36.1	17.1, 47.1	-10.8, 13.6
Day 3, n	12	12	11	10	10	11	12	16
Mean (SD)	18.80 (19.677)	36.55 (36.039)	37.77 (33.426)	23.64 (27.223)	10.57 (10.615)	26.75 (15.630)	34.90 (20.829)	-0.43 (2.412)
LS mean (SE)	16.73 (6.419)	38.89 (6.433)	38.38 (6.657)	23.65 (6.978)	12.73 (7.026)	28.27 (6.678)	29.72 (6.672)	0.44 (5.526)
95% CI	4.0, 29.5	26.1, 51.7	25.1, 51.6	9.8, 37.5	-1.2, 26.7	15.0, 41.6	16.5, 43.0	-10.5, 11.4
Day 4, n	10	10	10	10	10	11	11	17
Mean (SD)	24.45 (19.516)	39.35 (31.015)	43.23 (34.817)	31.34 (23.546)	10.76 (12.699)	33.33 (17.716)	35.53 (19.207)	0.89 (3.510)
LS mean (SE)	20.42 (6.572)	41.45 (6.464)	43.43 (6.423)	33.72 (6.475)	13.47 (6.491)	34.89 (6.148)	28.44 (6.595)	2.49 (4.957)
95% CI	7.3, 33.5	28.6, 54.3	30.7, 56.2	20.8, 46.6	0.6, 26.4	22.7, 47.1	15.3, 41.6	-7.4, 12.4
Day 5, n	8	11	8	10	10	10	10	15
Mean (SD)	28.15 (20.835)	36.13 (29.627)	52.40 (33.700)	28.04 (23.507)	13.56 (11.938)	33.20 (15.073)	36.94 (17.024)	0.03 (3.183)
LS mean (SE)	26.05 (7.285)	37.63 (6.179)	52.18 (7.153)	28.52 (6.405)	15.00 (6.467)	34.16 (6.428)	33.05 (6.890)	0.84 (5.250)
95% CI	11.5, 40.6	25.3, 49.9	37.9, 66.4	15.8, 41.3	2.1, 27.9	21.3, 47.0	19.3, 46.8	-9.6, 11.3
Day 6, n	10	11	10	10	8	9	10	17
Mean (SD)	23.43 (19.373)	31.67 (26.772)	41.46 (33.196)	29.37 (23.925)	10.32 (11.750)	33.61 (15.847)	36.04 (17.141)	0.92 (3.893)
LS mean (SE)	21.30 (6.404)	33.70 (6.106)	41.78 (6.300)	29.71 (6.301)	12.32 (7.125)	34.69 (6.665)	31.37 (6.793)	1.70 (4.849)
95% CI	8.5, 34.1	21.5, 45.9	29.2, 54.3	17.2, 42.3	-1.9, 26.5	21.4, 48.0	17.8, 44.9	-8.0, 11.4
Day 7, n	11	9	9	10	8	10	12	16
Mean (SD)	23.31 (17.750)	38.57 (24.318)	48.60 (34.104)	31.19 (24.653)	11.56 (11.417)	33.27 (14.359)	31.82 (14.860)	1.12 (3.410)
LS mean (SE)	21.38 (5.641)	40.04 (6.203)	48.65 (6.173)	31.64 (5.859)	13.40 (6.592)	34.51 (5.879)	27.94 (5.586)	2.53 (4.667)
95% CI	10.1, 32.6	27.7, 52.4	36.4, 60.9	20.0, 43.3	0.3, 26.5	22.8, 46.2	16.8, 39.1	-6.8, 11.8

Table 2.3.1-1 糞便中ナトリウムの変化量の推移(Continued)

Time Point	Cohort 1 30 mg bid (N=12)	Cohort 2 30 mg tid (N=12)	Cohort 3 60 mg bid (N=12)	Cohort 4 15 mg bid (N=12)	Cohort 5 30 mg qd (N=12)	Cohort 6 Escalating Dose (N=12)	Cohort 7 30 mg bid w/Psyllium (N=12)	Placebo (N=21)
Day 8, n	8	10	6	8	8	9	9	11
Mean (SD)	25.24 (16.606)	32.17 (22.232)	46.58 (36.359)	29.82 (22.444)	7.20 (3.627)	31.70 (12.856)	27.61 (15.365)	0.40 (3.243)
LS mean (SE)	21.90 (6.008)	34.41 (5.340)	47.87 (6.850)	32.48 (5.977)	9.89 (5.978)	32.86 (5.595)	20.29 (6.004)	1.25 (5.057)
95% CI	9.9, 33.9	23.7, 45.1	34.2, 61.6	20.5, 44.4	-2.1, 21.8	21.7, 44.0	8.3, 32.3	-8.9, 11.4

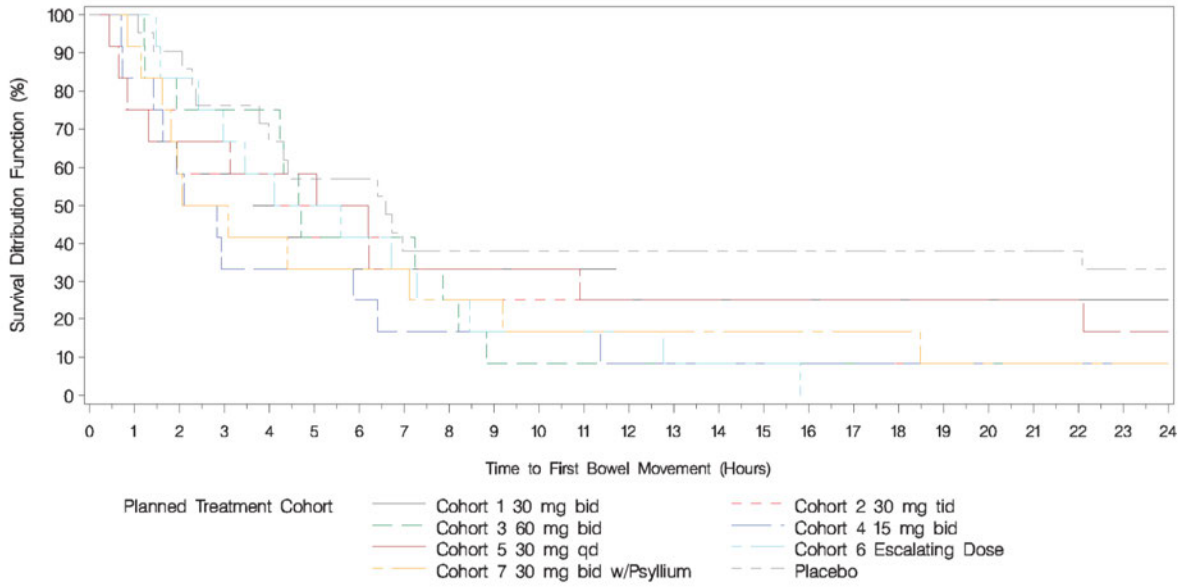
bid = twice daily; CI = confidence interval; LS = least squares; qd = once daily; SD = standard deviation; SE = standard error; tid = three times daily.
a Values are presented as mEq/day.
Source: 5.3.3.1-2 Table 14.2.5

4）排便までの時間

投与開始後、最初の排便までの時間の Kaplan-Meier プロットをFigure 2.3.1-3に示した。

最初の排便までの時間（中央値）は、プラセボ投与被験者に比べて KHK7791 投与被験者ではいずれも短縮した。最初の排便までの時間は、KHK7791 15 mg 1 日 2 回及び 30 mg 1 日 2 回サイリウム併用コホートでそれぞれ 2.5 時間及び 2.6 時間であり、いずれも 3 時間未満であった。30 mg 1 日 2 回、30 mg 1 日 3 回、60 mg 1 日 2 回、用量漸増のコホートでは、それぞれ 4.0 時間、4.6 時間、4.7 時間、4.9 時間であり、4～5 時間の範囲であった。30 mg 1 日 1 回のコホートでは 5.6 時間であった。プラセボ投与被験者では 6.6 時間であり、KHK7791 投与被験者では排便までの時間が短縮することが示された（5.3.3.1-2 Table 14.2.9）。

Figure 2.3.1-3　最初の排便までの時間の Kaplan-Meier プロット



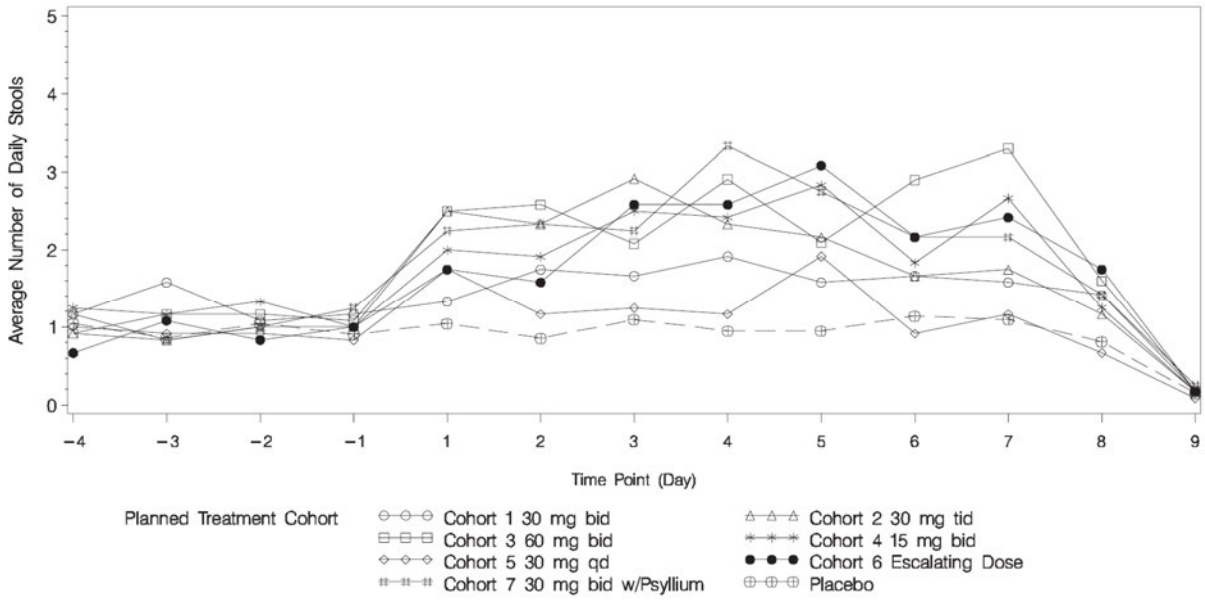
bid = twice daily; qd = once daily; tid = three times daily.
Subjects who did not have a bowel movement within 24 hours of the first dose were censored at 24 hours.
Source: 5.3.3.1-2 Figure 14.2.9

5）排便回数

1 日あたりの排便回数の推移をFigure 2.3.1-4に示した。

全般的に、KHK7791 投与被験者では投与開始後に 1 日あたりの排便回数は増加し、投与期間中をとおしてその増加が維持された。一方プラセボ投与被験者では投与開始前後の試験期間をとおして、一定の排便回数であった。

Figure 2.3.1-4　1 日あたりの排便回数の推移



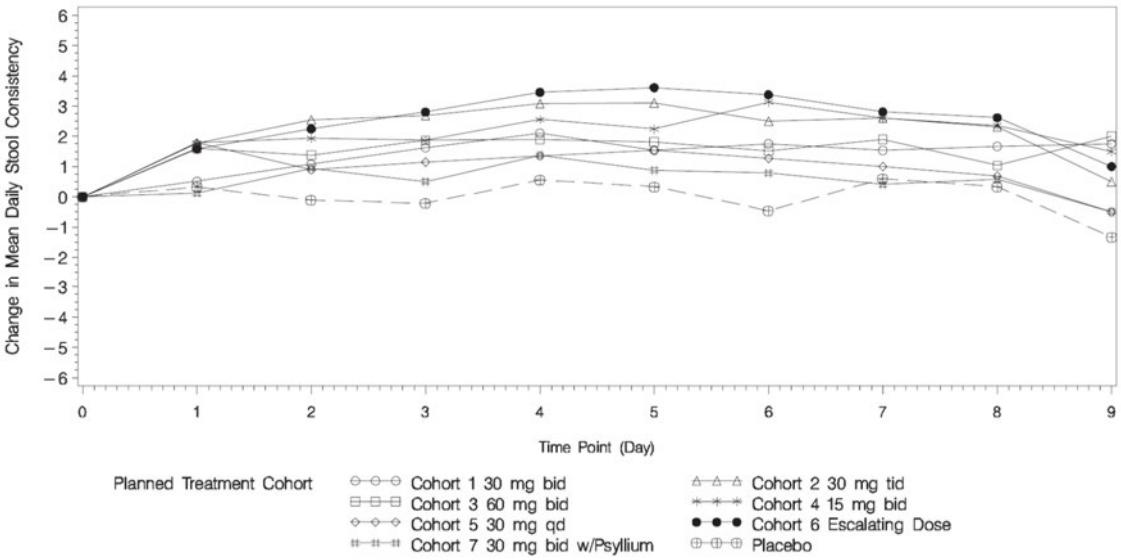
bid = twice daily; qd = once daily; tid = three times daily.
Subjects were discharged the morning of Day 9; therefore, the Day 9 average does not reflect a 24-hour period.
Source: 5.3.3.1-2 Figure 14.2.10.1

6）便の性状

便の性状は BSFS により評価した。BSFS のベースラインからの変化量の推移をFigure 2.3.1-5に示した。また、各時点の BSFS の基本統計量をTable 2.3.1-2に示した。

投与前の BSFS（中央値、以下同様）は 2.0～5.0 の範囲であった。プラセボ投与被験者では試験期間中をとおして BSFS は 3.0～4.0 の範囲にあり、ベースラインからの変動は明らかではなかった。一方、KHK7791 投与被験者では、いずれのコホートでも投与開始後にベースラインから増加した。変化量の平均値は Day 2 までに増加し、その後投与期間をとおして増加が維持された。KHK7791 30 mg 1 日 3 回又は漸増投与時に BSFS の増加幅は最も大きかった。

Figure 2.3.1-5　BSFS のベースラインからの変化量



bid = twice daily; qd = once daily; tid = three times daily.
Baseline (Day 0) is the 24-hour collection period ending prior to dosing on Day 1.
Source: 5.3.3.1-2 Figure 14.2.11.1

Table 2.3.1-2 各時点の BSFS の基本統計量

Time Point	Cohort 1 30 mg bid (N=12)	Cohort 2 30 mg tid (N=12)	Cohort 3 60 mg bid (N=12)	Cohort 4 15 mg bid (N=12)	Cohort 5 30 mg qd (N=12)	Cohort 6 Escalating Dose (N=12)	Cohort 7 30 mg bid w/Psyllium (N=12)	Placebo (N=21)
Baseline, n	12	12	12	12	12	11	12	21
Mean (SD)	3.00 (1.610)	2.67 (1.155)	3.61 (1.127)	2.85 (1.048)	2.46 (0.891)	2.64 (1.027)	4.54 (0.891)	3.45 (1.117)
Median	3.50	2.00	3.50	3.00	2.75	2.00	5.00	3.00
Min, max	1.0, 5.0	1.0, 5.0	2.0, 6.0	1.0, 5.0	1.0, 4.0	2.0, 5.0	2.0, 5.0	2.0, 6.0
Day 1, n	9	11	11	11	11	11	11	15
Mean (SD)	3.62 (1.863)	4.50 (2.007)	5.26 (1.422)	4.43 (1.722)	4.19 (1.711)	4.41 (1.782)	4.62 (1.125)	3.55 (1.086)
Median	3.00	5.00	5.67	5.00	4.75	4.00	5.00	3.50
Min, max	1.5, 6.0	2.0, 7.0	2.0, 7.0	1.0, 6.0	2.0, 7.0	1.0, 6.7	2.0, 6.0	2.0, 5.0
Day 2, n	11	8	10	11	10	10	11	15
Mean (SD)	4.25 (1.901)	5.54 (1.321)	5.21 (0.989)	4.95 (1.326)	3.25 (1.687)	4.95 (1.254)	5.53 (0.785)	3.26 (1.274)
Median	4.00	6.00	5.00	5.20	3.00	5.00	5.33	3.00
Min, max	2.0, 7.0	3.0, 6.9	3.0, 6.8	2.0, 6.3	1.0, 6.0	2.0, 6.8	4.5, 7.0	2.0, 6.0
Day 3, n	12	12	12	10	10	11	11	16
Mean (SD)	4.63 (1.721)	5.36 (1.256)	5.47 (1.303)	4.69 (2.005)	3.50 (1.764)	5.44 (1.371)	5.00 (1.466)	3.41 (1.405)
Median	5.00	5.25	6.00	5.25	3.25	6.00	6.00	3.50
Min, max	2.0, 6.5	3.0, 7.0	3.0, 7.0	1.0, 6.9	1.0, 6.0	2.0, 7.0	2.0, 6.0	1.5, 6.0
Day 4, n	10	9	10	10	10	11	12	18
Mean (SD)	5.50 (1.106)	5.97 (0.884)	5.79 (0.775)	5.17 (1.632)	4.00 (1.716)	5.78 (1.547)	5.91 (0.637)	3.92 (1.647)
Median	5.75	6.00	6.08	6.00	3.75	6.50	5.94	3.50
Min, max	3.0, 7.0	4.5, 7.0	4.0, 6.5	2.0, 6.7	2.0, 7.0	3.0, 7.0	5.0, 7.0	1.0, 7.0
Day 5, n	8	11	8	12	11	11	10	15
Mean (SD)	5.17 (1.257)	5.92 (1.037)	5.94 (0.563)	5.08 (1.815)	3.95 (1.848)	6.24 (0.747)	5.43 (0.624)	3.83 (1.447)
Median	5.00	6.25	6.00	5.75	4.33	6.67	5.50	4.00
Min, max	3.0, 7.0	4.0, 7.0	5.0, 7.0	1.0, 7.0	1.7, 7.0	4.5, 7.0	4.0, 6.0	2.0, 6.0
Day 6, n	9	10	10	10	8	11	10	16
Mean (SD)	4.97 (1.770)	5.30 (1.513)	5.32 (1.277)	5.94 (1.044)	3.71 (2.271)	6.07 (0.415)	5.33 (1.214)	3.25 (1.111)
Median	5.00	6.00	6.00	6.00	2.33	6.00	6.00	3.00
Min, max	2.0, 7.0	2.0, 7.0	3.0, 6.3	4.0, 7.0	2.0, 7.0	5.5, 7.0	2.7, 6.0	2.0, 5.0

Table 2.3.1-2 各時点の BSFS の基本統計量(Continued)

Time Point	Cohort 1 30 mg bid (N=12)	Cohort 2 30 mg tid (N=12)	Cohort 3 60 mg bid (N=12)	Cohort 4 15 mg bid (N=12)	Cohort 5 30 mg qd (N=12)	Cohort 6 Escalating Dose (N=12)	Cohort 7 30 mg bid w/Psyllium (N=12)	Placebo (N=21)
Day 7, n	10	7	8	10	9	11	12	18
Mean (SD)	4.93 (1.530)	5.31 (1.616)	5.89 (0.373)	5.22 (1.767)	3.50 (2.000)	5.19 (1.390)	4.94 (1.490)	3.95 (1.264)
Median	5.42	6.00	6.00	6.00	3.00	5.75	5.33	4.00
Min, max	2.0, 6.5	3.0, 6.9	5.3, 6.6	2.0, 6.7	1.0, 6.0	2.0, 6.3	2.0, 7.0	1.7, 6.0
Day 8, n	9	10	8	8	8	10	9	11
Mean (SD)	4.78 (1.583)	5.10 (1.776)	5.03 (1.526)	4.81 (1.557)	3.25 (1.282)	5.32 (1.140)	4.97 (1.382)	3.70 (1.222)
Median	5.00	6.00	5.38	4.75	3.00	5.58	5.20	3.50
Min, max	2.5, 7.0	2.5, 7.0	2.0, 6.5	2.0, 7.0	2.0, 6.0	3.0, 6.7	2.0, 6.0	2.0, 5.5

bid = twice daily; qd = once daily; SD = standard deviation; tid = three times daily.
Source: 5.3.3.1-2 Table 14.2.11

7）便重量

ベースラインの便重量の平均値は 78.50 g（漸増投与）～138.83 g（30 mg 1 日 2 回サイリウム併用）の範囲であった（5.3.3.1-2 Table 14.2.13）。KHK7791 投与集団の便重量は、おおむね投与開始後 Day 1 からベースラインよりも増加し、試験期間中ベースラインからの増加が維持された（5.3.3.1-2 Figure 14.2.13.1）。このうち、30 mg 1 日 3 回投与コホート及び 30 mg 1 日 2 回サイリウム併用コホートで変化量が最も大きかった。なお、KHK7791 30 m 1 日 1 回投与コホートでは投与開始後すぐに便重量は増加したが、その後徐々に便重量は低下した。プラセボ投与被験者の便重量は試験期間中をとおしてベースラインと同程度で推移した（5.3.3.1-2 Figure 14.2.13.1）。

8）アルドステロン濃度、NT-pro BNP 濃度、レニン活性

アルドステロン濃度の平均値は、ベースラインでは 0.13 nmol/L（30 mg 1 日 1 回投与）～0.27 nmol/L（60 mg 1 日 2 回投与）の範囲にあった。KHK7791 の投与開始後 Day 3 では、30 mg 1 日 2 回、30 mg 1 日 3 回、60 mg 1 日 2 回のコホートで、アルドステロン濃度の平均値はプラセボ投与被験者よりも明らかに高値であった。その他の KHK7791 投与被験者では、プラセボ投与被験者に比べて明らかな違いは認められなかった。Day 6 では 60 mg 1 日 2 回投与でプラセボ群よりも高値のままであった。なお、60 mg 1 日 2 回投与コホートのアルドステロン濃度は、試験期間中をとおして他のコホートに比べて高値であった（5.3.3.1-2 Table 14.2.16）。

NT-pro BNP 濃度の平均値は、プラセボを含めたすべての群で、Day −4 から Day −1 にかけて低下した。これは、入所後に提供される標準化された食事の影響と推察される。NT-pro BNP 濃度の平均値は、ベースラインでは 13.00 ng/L（15 mg 1 日 2 回及び漸増投与）～27.17 ng/L（30 mg 1 日 2 回）の範囲であった。Day 3 では KHK7791 の投与を受けたすべての集団の NT-pro BNP 濃度がベースラインよりも低値を示した。特に、30 mg 1 日 2 回、30 mg 1 日 3 回、60 mg 1 日 2 回、30 mg 1 日 2 回サイリウム併用コホートでは、プラセボ投与被験者よりも明らかに低値であった。Day 6 では、30 mg 1 日 2 回投与コホートではプラセボよりも低値であったが、その他のコホートはベースライン付近へ回復する傾向が認められた。Day 9 ではすべてのコホートでベースライン付近の値となった（5.3.3.1-2 Table 14.2.16）。

レニン活性の平均値は、ベースラインでは 0.24 ng/L/sec（30 mg 1 日 1 回）～0.63 ng/L/sec（漸増投与）の範囲であった。レニン活性は Day 3 ではベースラインよりも増加する傾向がみられたものの、プラセボ投与被験者よりも高値であったのは、30 mg 1 日 3 回コホートのみであった。いずれの KHK7791 投与コホートでも Day 3 以降レニン活性は徐々にベースライン付近まで低下し、プラセボ投与被験者と明らかな差は認められなかった（5.3.3.1-2 Table 14.2.16）。

9）体重、血圧、水分摂取量、尿量

KHK7791 投与被験者の Day 9 の体重及び血圧は、プラセボ投与被験者と比較したときに明らかな差は認められなかった（5.3.3.1-2 Table 14.2.14、Table 14.2.15）。

水分摂取量は、KHK7791 投与被験者とプラセボ投与被験者では明らかな差は認められなかった（5.3.3.1-2 Table 14.2.17）。

尿量は、一部の時点で KHK7791 投与被験者ではプラセボ投与被験者よりも尿量が低下したものの、おおむね一定の値で推移した（5.3.3.1-2 Table 14.2.17）。

2.3.2 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

有害事象及び副作用の発現状況をTable 2.3.2-1及びTable 2.3.2-2に示した。

有害事象は、KHK7791 投与被験者 84 名中 30 名（35.7%）に、プラセボ投与被験者 21 名中 8 名（38.1%）に発現した。KHK7791 30 mg 1 日 2 回投与被験者では有害事象は発現しなかったが、その他の KHK7791 投与被験者では各コホート 4～6 名（33.3%～50.0%）に発現した。副作用は KHK7791 投与被験者の 19 名（22.6%）及びプラセボ投与被験者の 6 名（28.6%）に発現した。すべての有害事象及び副作用は軽度又は中等度であった。

事象別に最も多く発現したのは、SOC「胃腸障害」に含まれる事象であった。PT 別では、「腹痛」（KHK7791 投与被験者 8 名（9.5%）、プラセボ投与被験者 3 名（14.3%）、以下同順）、「胃腸音異常」（5 名（6.0%）及び 0 名）、「腹部不快感」（4 名（4.8%）及び 0 名）が多かった。その他に発現頻度の高かった事象は「頭痛」（6 名（7.1%）及び 2 名（9.5%））及び「発疹」（2 名（2.4%）及び 0 名）であった。SOC「胃腸障害」に含まれる有害事象のほとんどは、治験責任医師等により副作用と判断された。

Table 2.3.2-1 有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

SOC PT	Cohort 1 30 mg bid (N=12)	Cohort 2 30 mg tid (N=12)	Cohort 3 60 mg bid (N=12)	Cohort 4 15 mg bid (N=12)	Cohort 5 30 mg qd (N=12)	Cohort 6 Escalating Dose (N=12)	Cohort 7 30 mg bid w/Psyllium (N=12)	Placebo (N=21)	All Active (N=84)
At Least 1 TEAE	0	4 (33.3)	6 (50.0)	4 (33.3)	4 (33.3)	6 (50.0)	6 (50.0)	8 (38.1)	30 (35.7)
胃腸障害	0	3 (25.0)	4 (33.3)	1 (8.3)	3 (25.0)	4 (33.3)	6 (50.0)	6 (28.6)	21 (25.0)
腹部不快感	0	0	0	0	0	3 (25.0)	1 (8.3)	0	4 (4.8)
腹痛	0	2 (16.7)	4 (33.3)	0	0	2 (16.7)	0	3 (14.3)	8 (9.5)
上腹部痛	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	2 (2.4)
便秘	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
便失禁	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (1.2)
鼓腸	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	2 (2.4)
胃腸音異常	0	0	0	0	0	1 (8.3)	4 (33.3)	0	5 (6.0)
血便排泄	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
悪心	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	0	1 (4.8)	3 (3.6)
肛門周囲痛	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (1.2)
直腸出血	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (1.2)
直腸しぶり	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
歯痛	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.2)
嘔吐	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)	0	0	2 (2.4)
胸痛	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
疲労	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (1.2)
臨床検査	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (4.8)	1 (1.2)
尿中血陽性	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (1.2)
肝機能検査異常	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
尿色調異常	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (1.2)
代謝および栄養障害	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (1.2)
食欲減退	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (1.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (1.2)
筋骨格痛	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (1.2)

Table 2.3.2-1 有害事象の一覧（安全性解析対象集団）(Continued)

SOC PT	Cohort 1 30 mg bid (N=12)	Cohort 2 30 mg tid (N=12)	Cohort 3 60 mg bid (N=12)	Cohort 4 15 mg bid (N=12)	Cohort 5 30 mg qd (N=12)	Cohort 6 Escalating Dose (N=12)	Cohort 7 30 mg bid w/Psyllium (N=12)	Placebo (N=21)	All Active (N=84)
神経系障害	0	1 (8.3)	0	0	2 (16.7)	3 (25.0)	0	3 (14.3)	6 (7.1)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
頭痛	0	1 (8.3)	0	0	2 (16.7)	3 (25.0)	0	2 (9.5)	6 (7.1)
失神	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
精神障害	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (1.2)
不眠症	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (1.2)
腎および尿路障害	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (1.2)
排尿困難	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (1.2)
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
月経困難症	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	2 (16.7)	0	0	0	1 (4.8)	2 (2.4)
多汗症	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
そう痒症	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (1.2)
全身性そう痒症	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (1.2)
発疹	0	0	0	2 (16.7)	0	0	0	0	2 (2.4)

bid = twice daily; qd = once daily; tid = three times daily.
If a subject experienced more than 1 event in a given SOC, that subject was counted once for the SOC. If a subject experienced more than 1 event with a given preferred term, that subject was counted only once for that preferred term.
MedDRA version 14.0
Source: 5.3.3.1-2 Table 14.3.1.2

Table 2.3.2-2　副作用の一覧（安全性解析対象集団）

SOC PT	Cohort 1 30 mg bid (N=12)	Cohort 2 30 mg tid (N=12)	Cohort 3 60 mg bid (N=12)	Cohort 4 15 mg bid (N=12)	Cohort 5 30 mg qd (N=12)	Cohort 6 Escalating Dose (N=12)	Cohort 7 30 mg bid w/Psyllium (N=12)	Placebo (N=21)	All Active (N=84)
At Least 1 TEAE Related to Study Drug	0	2 (16.7)	5 (41.7)	1 (8.3)	2 (16.7)	3 (25.0)	6 (50.0)	6 (28.6)	19 (22.6)
胃腸障害	0	2 (16.7)	4 (33.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	3 (25.0)	6 (50.0)	5 (23.8)	18 (21.4)
腹部不快感	0	0	0	0	0	2 (16.7)	1 (8.3)	0	3 (3.6)
腹痛	0	2 (16.7)	4 (33.3)	0	0	2 (16.7)	0	3 (14.3)	8 (9.5)
上腹部痛	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	2 (2.4)
便失禁	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (1.2)
鼓腸	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	2 (2.4)
胃腸音異常	0	0	0	0	0	1 (8.3)	4 (33.3)	0	5 (6.0)
血便排泄	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
悪心	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	0	1 (4.8)	2 (2.4)
肛門周囲痛	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (1.2)
直腸出血	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (1.2)
直腸しぶり	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
臨床検査	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
肝機能検査異常	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (1.2)
筋骨格痛	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (1.2)
神経系障害	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (4.8)	1 (1.2)
頭痛	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (1.2)
失神	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0

bid = twice daily; qd = once daily; tid = three times daily.
If a subject experienced more than 1 event in a given SOC, that subject was counted once for the SOC. If a subject experienced more than 1 event with a given preferred term, that subject was counted only once for that preferred term.
MedDRA version 14.0
Source: 5.3.3.1-2 Table 14.3.1.3

2）死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では死亡及びその他の重篤な有害事象は発現しなかった。

3）治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧をTable 2.3.2-3に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、60 mg 1 日 2 回投与コホートの 2 名に発現した。このうち 1 名は「腹痛」及び「悪心」により、もう 1 名は「腹痛」及び「肛門周囲痛」により、治験薬の投与を中止した。いずれの事象も副作用と判断された。

Table 2.3.2-3 治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

First Dose/ Last Dose	Preferred Term	Onset Date/ Study Day	Resolved Date/ Study Day	Severity	Relation	SAE
被験者番号：[redacted]、Cohort 3 (60 mg bid)						
26AUG2011 28AUG2011	腹痛	26AUG2011/ 1	30AUG2011/ 5	MODERATE	Possibly Related	No
	悪心	27AUG2011/ 2	30AUG2011/ 5	MILD	Possibly Related	No
被験者番号：[redacted]、Cohort 3 (60 mg bid)						
26AUG2011 29AUG2011	腹痛	29AUG2011/ 4	01SEP2011/ 7	MILD	Probably Related	No
	肛門周囲痛	29AUG2011/ 4	06SEP2011/ 12	MILD	Probably Related	No

MedDRA version 14.0
Source: 5.3.3.1-2 Table 14.3.2.3

4）臨床検査

血液学的検査では、Day 9 の好塩基球及び好酸球の値が、複数のコホートでベースラインから 20%超の変動が認められた。しかしながら、これらの変動に一定の傾向は認められなかった。ヘマトクリット値については、ベースラインから変動は認められなかった。

血液生化学検査では、いくつかのパラメータが、複数のコホートでベースラインから 20%超の変動が認められた。肝機能検査値（ALT、AST、GGT）は、KHK7791 投与被験者で、低下する傾向が認められたが、プラセボ投与被験者では増加する傾向が認められた。また、BUN 及び血清リン濃度は、プラセボ投与被験者を含めたすべてのコホートで増加する傾向が認められた。ナトリウムやその他の電解質（カルシウム、クロライド、カリウム）はベースラインからの変動は認められなかった。

尿検査の結果から、プラセボ投与を含むすべてのコホートで尿中カルシウムの低下が認められた。また、尿中カリウム、尿中クロライド、尿中クレアチニンは変動が認められなかった。

SOC「臨床検査」に該当する有害事象が 2 名に認められた。1 名は KHK7791 を 15 mg 1 日 2 回投与された被験者で、「尿中血陽性」及び「尿色調異常」の有害事象が発現した。いずれの有害事象も重症度は軽度であり、治験薬との関連はなしとされた。また、もう 1 名はプラセボを投与された被験者で、「肝機能検査異常」の有害事象が発現した。この有害事象の重症度は中等度であり、治験薬との関連はおそらく関連ありとされた。

5）バイタルサイン、身体的所見、心電図

バイタルサイン（体温、呼吸数、血圧、脈拍）は、試験期間をとおしておおむね一定であった。脈拍及び収縮期血圧はプラセボ及びすべての KHK7791 投与コホートで、わずかに低下した。

身体的所見の結果からは、治験薬に関連すると考えられる異常所見が散見された。

心電図については、臨床的に意義のある所見を含めて、実質的な変化はいずれのパラメータでも認められなかった。

2.4 結論

KHK7791 は 1 回 60 mg 1 日 2 回まで、1 回 30 mg 1 日 1 回、1 回 30 mg 1 日 3 回の用法・用量で、忍容性は良好であった。薬力学の結果から、KHK7791 の作用機序に基づく薬剤の効果の予備的なエビデンスが得られた。

3 健康成人を対象とした ^{14}C-KHK7791 を単回経口投与したときの吸収・分布・代謝・排泄を評価する第 I 相試験（試験番号：D5611C00007）（5.3.3.1-3）

3.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	健康男性被験者に ^{14}C-KHK7791 を単回経口投与したときの吸収・分布・代謝・排泄を評価する第 I 相単施設非盲検試験
実施国（施設数）	英国（1）
治験期間	2014 年 4 月 [redacted] 日～2014 年 5 月 [redacted] 日
治験の目的	**主要目的** • 健康男性被験者に ^{14}C-KHK7791 を単回経口投与したときの吸収・分布・代謝・排泄の評価 **副次目的** • 健康男性被験者に KHK7791 を単回経口投与したときの、有害事象、バイタルサイン（血圧及び脈拍）、心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）による安全性及び忍容性の評価 **探索的目的** • 将来の薬理遺伝学的研究のための血液試料の入手（薬理遺伝学的研究結果は本項及び治験総括報告書には含まれない）
開発フェーズ	第 I 相試験
試験方法	本治験は非盲検、単回投与試験であり、50 歳以上の健康男性被験者 8 名を対象に単群で実施した。被験者は、治験薬投与前日（Day −1）の午前に臨床薬理センターに来所し、その後 Day 8（投与後 168 時間）まで入所した。事前検査（Visit 1）は入所日（Visit 2）前 4 週間以内に実施し、Day 8 の退所後 10～14 日後に追跡調査（Visit 3）を実施した。投与した放射能の回収及び測定のため、採血、採尿、採便は時間を設定して実施した。被験者が嘔吐した場合は吐しゃ物を回収し、放射能を算出することとした。安全性のデータは治験期間中をとおして収集した。 入所期間は、発生したデータに基づいて適当な場合には延長することとした。マスバランスの結果から累積の放射能回収率が投与放射能の 95%超となった場合、又は 2 日間連続して尿若しくは便中の放射能が投与放射能の 1%未満となった場合は退所してもよいこととした。発生したデータから、7 日間（Day 8 時点）の観察では十分に投与した放射能が回収できていないと考えられた場合、更に 3 日間入所又は外来での採尿及び採便を、被験者に依頼することとした。追加での採尿又は採便でも十分な投与放射能の回収が得られなかった場合、24 時間採取のため臨床薬理センターに戻って更に 7 日間入所することとした。追加の入所が必要となった被験者の場合は、最終の追跡調査は採尿又は採便の最終日に実施することとした。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：8 名 **設定根拠** 目標被験者数の 8 名は以前に実施した同様のマスバランス試験の経験から設定した。検出力の算出は実施していない。 **解析時** 薬物動態解析対象集団：8 名 安全性解析対象集団：8 名

項目	内容
対象被験者	50 歳以上の健康成人男性で、毎日定期的に排便があり、BMI が 18～32 kg/m^2、体重が 50 kg 以上 110 kg 以下の場合を試験に適格とした。
使用薬剤	^{14}C-KHK7791 15 mg 溶液（11.1 MBq（300 μCi）、20 mL）（Batch Number : [redacted]）
用法・用量、投与期間	**用法・用量、投与期間** ^{14}C-KHK7791 は Day 1 に経口単回投与した。 試験期間は、スクリーニング（入所前 4 週間以内）及び追跡期間（退所後 10～14 日（治験薬投与後 17～21 日））を含め、約 7 週間とした。投与後の評価期間は 7 日間とした。
評価項目	**薬物動態** • 尿及び糞中で回収された総 ^{14}C 放射能及び投与された放射能に対する尿及び糞中の回収率 • 血漿中テナパノル濃度 – 血漿中 ^{14}C-KHK7791 放射能 – 血液-血漿中の ^{14}C 放射能比 – ^{14}C-KHK7791 の血球移行性 – 血漿中テナパノル濃度、血漿及び血液中 ^{14}C-KHK7791 放射能に関する以下の薬物動態パラメータの算出 • AUC、AUC_{0-t}、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、k_{el}、CL/F、V_z/F – 血漿中 ^{14}C 放射能に対する血中 ^{14}C 放射能の AUC 及び C_{max} の比 • 尿中総放射能及び KHK7791 の評価 – 時点ごとの尿中総排泄放射能、累積尿中総排泄放射能、投与放射能に対する尿中放射能の割合、CLr • 糞便中総放射能及び KHK7791 の評価 – 時点ごとの糞便中総排泄放射能、累積糞便中総排泄放射能、投与放射能に対する糞便中放射能の割合 • 血漿中、尿中、糞便中の KHK7791 代謝物の評価（別途報告） **安全性** • 有害事象 • バイタルサイン • 心電図 • 血液学的検査 • 血液生化学検査 • 尿検査 • 身体的所見
統計手法	本治験では仮説検定は実施しなかった。薬物動態及び安全性の評価結果は、一覧表、グラフ、要約統計量で記述した。要約統計量は、算術平均、標準偏差、中央値、最小値、最大値、幾何平均値及び変動係数、又は頻度分布で示した。 すべての有害事象は、MedDRA version 17.0 の PT 及び SOC 別に頻度及び割合を集計した。

3.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

被験者の内訳をTable 3.2-1に示した。

本治験には 8 名の被験者が登録され、すべての被験者に ^{14}C-KHK7791 が単回投与された。すべての被験者が治験を完了した。

尿及び便サンプルの採取は、8 名中 5 名で Day 11（投与後 240～264 時間）まで、1 名で Day 10（投与後 216～240 時間）まで、2 名で Day 7（投与後 144～168 時間）まで実施した。

Table 3.2-1 被験者の内訳

	Number (%) of subjects All subjects KHK7791 (N = 8)
Subjects enrolled	8 (100.0%)
Subjects who received treatment	8 (100.0%)
Subjects who did not receive treatment	0 (0.0%)
Subjects who completed study	8 (100.0%)
Subjects who discontinued study	0 (0.0%)

Percentage was of the number enrolled (ie, administered the investigational product) for all percent calculations
Source: 5.3.3.1-3 Source Table 11.1.1

2）人口統計学的特性及び他の基準値

本治験では 8 名すべてを薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団に採用した。被験者 8 名を対象とした人口統計学的及び他の基準値の特性をTable 3.2-2に示した。

年齢（平均値）は 56 歳であった。被験者の多くは白人（8 名中 6 名、75.0%）であった。BMI（平均値）は 26.53 kg/m^2 であり、治験実施計画書で設定した範囲内（18～32 kg/m^2）であった。

Table 3.2-2 人口統計学的及び他の基準値の特性

Characteristic/statistic	Number (%) of subjects All subjects KHK7791[a] (N = 8)
Age (years)	
Mean	56
SD	7
Median	52
Minimum	50
Maximum	69
Sex n (%)	
Male	8 (100.0%)
Race n (%)	
White	6 (75.0%)
Black or African American	2 (25.0%)
Ethnicity n (%)	
Not Hispanic or Latino	8 (100.0%)
Height (cm)	
Mean	176
SD	7
Median	178
Minimum	166
Maximum	186
Weight (kg)	
Mean	82.3
SD	6.0
Median	83.1
Minimum	74.1
Maximum	92.2
BMI (kg/m²)	
Mean	26.53
SD	2.43
Median	26.67
Minimum	23.39
Maximum	29.25

BMI=body mass index; SD=standard deviation.
a Single oral dose of 15 mg (11.1 MBq) of ^{14}C-KHK7791 administered on Day 1.
Source: 5.3.3.1-3 Tables 11.1.2, Table 11.1.3

3.3 試験結果

3.3.1 薬物動態

1）血漿中及び尿中のテナパノル濃度

すべての血漿中及び尿中のテナパノル濃度は定量下限（0.5 ng/mL）未満であった（5.3.3.1-3 Table 11.2.1、Appendix 12.2.6.1.6）。

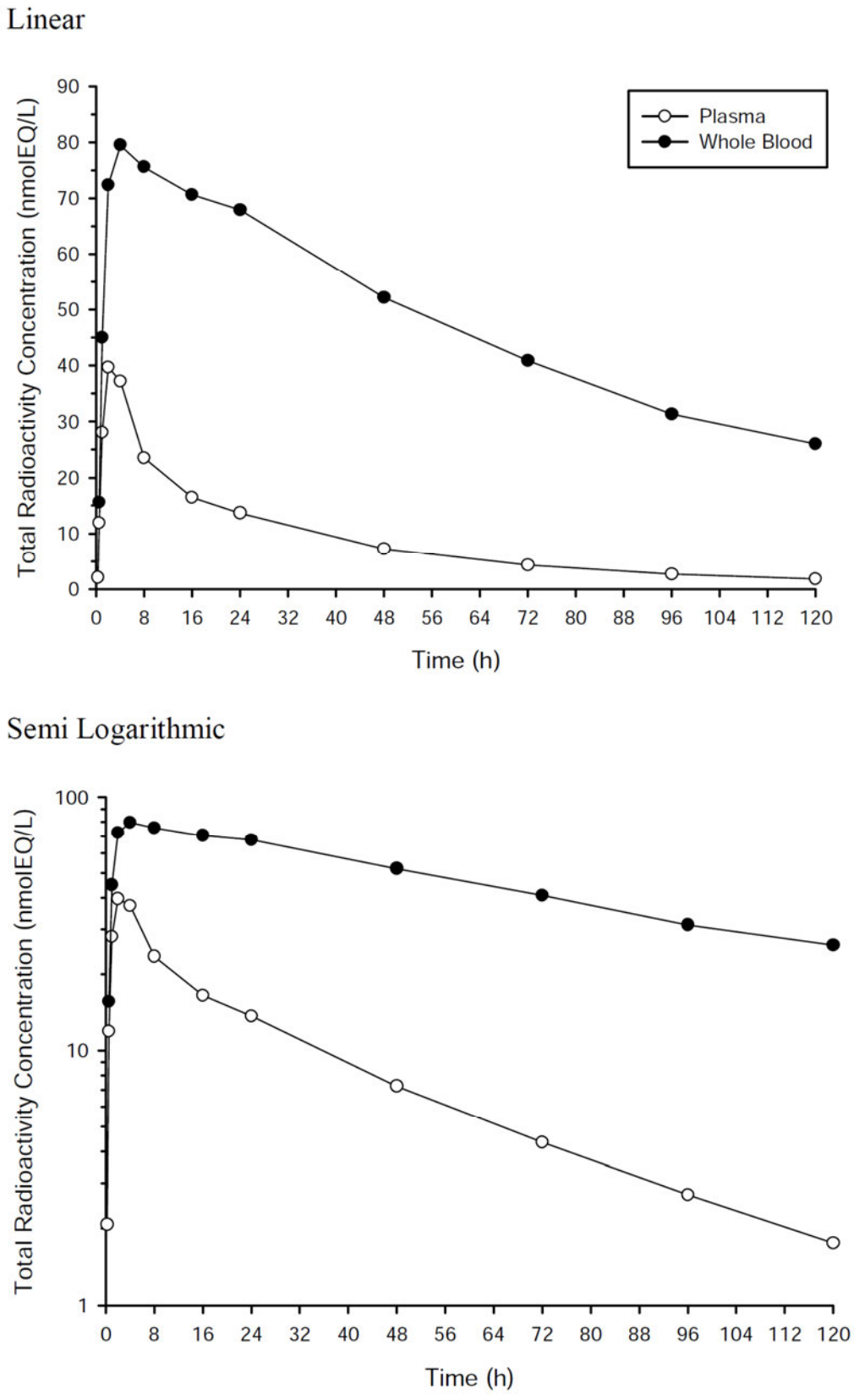
2）血漿中及び全血中の総放射能濃度

^{14}C-KHK7791 を単回経口投与したときの血漿中及び全血中総放射能濃度の推移を Figure 3.3.1-1に示した。全血中の放射能は一相性に消失し、血漿中の放射能は多相性に消失した。

^{14}C-KHK7791 経口投与後、放射能は速やかに吸収され、一部の被験者では投与後 0.25 時間で血漿中又は全血中に認められた。すべての被験者の血漿中及び全血中放射能濃度は投与後 120 時間であっても定量下限（血漿：0.794 nmol eq./L、全血：2.289 nmol eq./L）超であった（5.3.3.1-3 Table 11.2.2、Table 11.2.3）。

全血中の放射能に対する血漿中の放射能の比の幾何平均値は、投与後 0.5 時間で 1.10 であり、投与後 120 時間で 13.2 まで上昇した。この結果から、代謝物等が血球に移行又は結合している可能性が考えられた（5.3.3.1-3 Table 11.2.4）。

Figure 3.3.1-1 ^{14}C-KHK7791 を単回経口投与したときの血漿中及び全血中総放射能濃度の推移



Source: 5.3.3.1-3 Figure 11.2.3

3）血漿中及び全血中総放射能濃度の薬物動態パラメータ

血漿中及び全血中の薬物動態パラメータをTable 3.3.1-1に示した。

^{14}C-KHK7791 単回経口投与後の血漿中総放射能濃度について、t_{max}（中央値（最小値, 最大値）、以下同様）は 2.00 時間（2.00, 4.00 時間）、AUC_{0-t}（幾何平均値（変動係数）、以下同様）は 1040 nmol eq.·h/L（39.6%）、C_{max}（幾何平均値（変動係数）、以下同様）は 41.4 nmol eq./L（45.6%）、$t_{1/2}$（幾何平均値、以下同様）は 35.7 時間、血漿中総放射能を用いて算出した CL_r（幾何平均値、以下同様）は 1.15 L/h であった。

^{14}C-KHK7791 単回経口投与後の全血中総放射能濃度について、t_{max} は 4.00 時間（2.00, 16.02 時間）、AUC_{0-t} は 5240 nmol eq.·h/L（47.7%）、C_{max} は 74.5 nmol eq./L（43.6%）、$t_{1/2}$ は 70.7 時間、全血中総放射能濃度を用いて算出した CL_r は 0.228 L/h であった。また、ヘマトクリット値を用いて算出される全血中放射能に対する血球中放射能の比は、投与後 0.5 時間で 47.7%、投与後 120 時間で 95.6%であった。

全血中総放射能濃度の AUC_{0-t} 及び C_{max} は血漿中総放射能濃度の AUC_{0-t} 及び C_{max} に比べて、5.0 倍及び 1.8 倍であった。

Table 3.3.1-1　血漿中及び全血中の薬物動態パラメータ

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

Geo. CV% = geometric coefficient of variation in percent, Geo. mean=geometric mean, ND=not determined.
The nominal dose to be used for this study was 15 mg KHK7791. Analysis of the dose solution determined that the actual dose administered was equivalent to 15.2 mg (12479.8 nmols) of KHK7791 and this value was used in the computation of the PK parameters
Source: 5.3.3.1-3 Table 11.2.6, Table 11.2.7

4）尿及び糞便中の放射能回収率（マスバランス）

尿及び糞便中の総放射能の回収率をTable 3.3.1-2に、尿及び糞便中の累積総放射能排泄量の推移をFigure 3.3.1-2に示した。

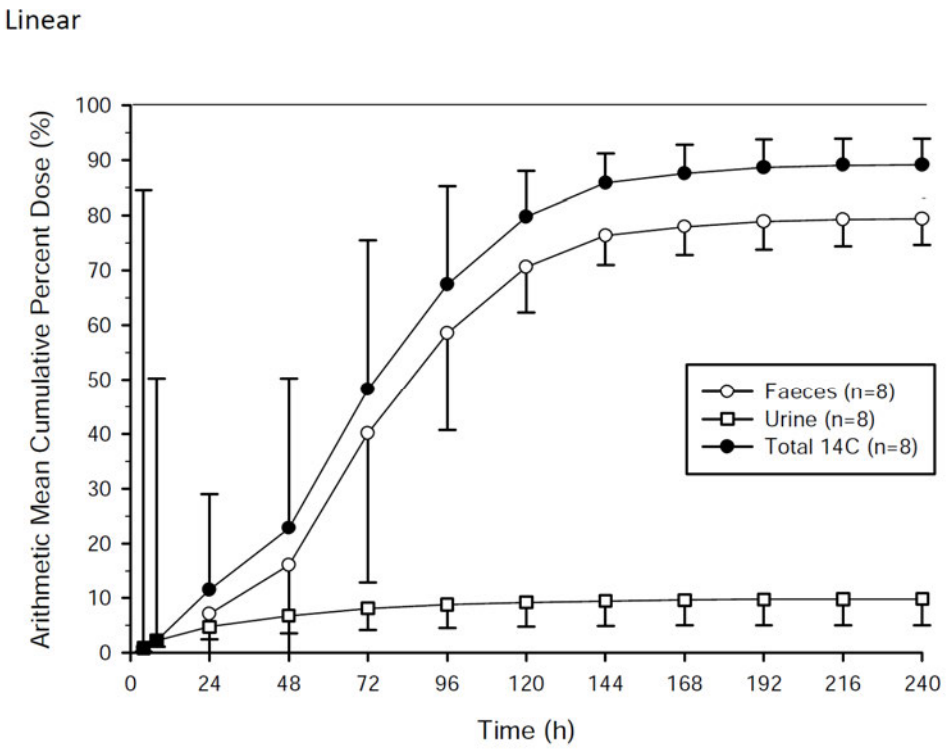
最終の試料採取時点（投与後 240 時間）までに、尿及び糞便中に回収された累積総放射能の合計は投与放射能の 89.2%（変動係数 2.1%）であった。投与放射能の 85%超が投与後 144 時間までに回収された。累積の投与放射能に対する尿中放射能の割合（幾何平均値（最小値, 最大値）、以下同様）及び累積の投与放射能に対する糞便中放射能の割合は、8.99%（4.81%, 19.9%）及び 79.3%（69.2%, 84.7%）であったことから、主たる放射能の消失経路は糞便中であることが示された。

Table 3.3.1-2　尿及び糞便中の総放射能の回収率

Summary statistic	Radioactivity in urine		Radioactivity in faeces		Radioactivity (urine + faeces)	
	Cumulative amount (nmol.eq)	Cumulative dose recovered (%)	Cumulative amount (nmol.eq)	Cumulative dose recovered (%)	Cumulative amount (nmol.eq)	Cumulative dose recovered (%)
n	8	8	8	8	8	8
Geometric mean	1190	8.99	10500	79.3	11800	89.2
Geometric CV%	46.9	47.0	6.2	6.3	2.0	2.1
Minimum	639	4.81	9190	69.2	11500	86.6
Maximum	2640	19.9	11200	84.7	12100	91.5

Source: 5.3.3.1-3 Table 11.2.12

Figure 3.3.1-2　尿及び糞便中総放射能の累積排泄量の推移



Source: 5.3.3.1-3 Figure 11.2.4

3.3.2 安全性

1）有害事象の発現状況

有害事象及の発現状況をTable 3.3.2-1に示した。

有害事象は 2 名（25.0%）に発現した。事象別では、「医療機器不具合」及び「頭痛」が各 1 名（12.5%）に発現した。いずれの事象も軽度であり、治験薬との因果関係も治験責任医師によりなしと判断された。いずれの事象も治験終了までに回復・消失した。

Table 3.3.2-1 有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

SOC PT	Number (%) of subjects All subjects KHK7791 [a] (N = 8)
Subjects with any AE	2 (25.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (12.5%)
医療機器不具合	1 (12.5%)
神経系障害	1 (12.5%)
頭痛	1 (12.5%)

AE=adverse event
Number (%) of subjects with AEs, sorted by system organ class followed by preferred term in decreasing order of frequency.
A subject can have one or more preferred terms reported under a given system organ class.
a Single oral dose of 15 mg (11.1 MBq) of ^{14}C-KHK7791 administered on Day 1.
MedDRA version 17.0
Source: 5.3.3.1-3 Table 11.3.1.2

2）死亡、その他の重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象

本治験では、死亡、その他の重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象は発現しなかった。

3）臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、心電図

KHK7791 の単回又は反復投与によって、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、12 誘導心電図の結果に、臨床的に意味のある変化や一定の傾向は認められなかった。

3.4 結論

投与した ^{14}C-KHK7791 の放射能のうち、89.2%が回収された。KHK7791 の主な消失経路は糞便中であり、排泄割合は 79.3%であった。また、尿中排泄割合は 8.99%であった。尿及び血漿中に KHK7791 の未変化体は検出されず、血漿中及び尿中の放射能は代謝物由来であった。全血中総放射能の AUC_{0-t} は血漿中総放射能の 5 倍であり、また $t_{1/2}$ は 2 倍であった。KHK7791 は被験者に対する安全性と良好な忍容性を示した。

4 肝障害被験者を対象とした KHK7791 の薬物動態試験（試験番号：TEN-01-107）（5.3.3.3-1）

4.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	肝障害被験者又は正常肝機能被験者を対象に KHK7791 単回投与の薬物動態を検討する第 I 相非盲検試験
実施国（施設数）	米国（3）
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験の目的	**主要目的** KHK7791 単回経口投与後の KHK7791 及び主要代謝物である M1 の薬物動態に及ぼす肝障害の影響を評価する。 **副次目的** 肝障害被験者及び正常肝機能被験者に対する KHK7791 単回投与の安全性と忍容性を評価する。
開発フェーズ	第 I 相試験
試験方法	本治験は第 I 相、非盲検試験であり、KHK7791 単回投与の肝障害患者での薬物動態、安全性、忍容性を検討した。はじめに中等度肝障害被験者が登録され、このグループから得られた KHK7791 及び M1 の薬物動態、安全性、忍容性データに基づいて、軽度肝障害被験者の登録の必要性を判断した。その結果、治験依頼者は軽度肝障害被験者の登録は不要であると判断した。 被験者は Child-Pugh 分類により、以下の 2 群のいずれかに組み入れられた。 • 正常肝機能群：10 名 • 中等度肝障害群：10 名 すべての被験者に絶食下で KHK7791 100 mg を単回経口投与した（Day 1）。 正常な肝機能を有する 10 名の被験者集団は、年齢（±10 歳）、BMI（±20%）、性別を 10 名の中等度肝障害被験者集団と一致させた。 登録候補となる被験者は Day −29～Day −2 に適格性を判断した。登録被験者は Day −1 に治験センターに入所し、Day 5 に退所した後、Day 8（±1）に追跡調査のため来所した。 薬物動態の解析のために以下のスケジュールで採血した。 Day 1、2、3、4、5（それぞれ、KHK7791 投与 0、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、16、24、36、48、72、96 時間後）
被験者数	**計画時** 目標被験者数：合計 40 名 （正常肝機能群：20 名、軽度肝障害群：10 名、中等度肝障害群：10 名） **設定根拠** 被験者数は、検出力を考慮せず、試験デザインが類似している他の薬物動態試験に基づき設定した。中等度肝障害群の最低 8 名が試験を完了するために 10 名を登録した。 正常肝機能群も同様に最低 8 名が試験を完了するために 10 名を登録した。 **解析時（薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団）** 登録被験者数：合計 20 名 （正常肝機能群：10 名、中等度肝障害群：10 名）
対象被験者	**対象** 正常肝機能被験者及び中等度肝障害被験者

項目	内容
	主な組入れ基準： 年齢が 18～75 歳、BMI が 18.0～38.0 kg/m^2 である男女の被験者。被験者は Child-Pugh 分類に基づいて選択した。正常な肝機能を有する 10 名の被験者集団は、年齢（±10 歳）、BMI（±20%）、性別を 10 名の中等度肝障害被験者集団と一致させた。
使用薬剤	KHK7791：50 mg 錠 （manufacturer batch number：[redacted]、label butch number [redacted]）
用法・用量、投与期間	**用法・用量、投与期間** Day 1 に絶食下で KHK7791 100 mg（50 mg 錠を 2 錠として）を単回経口投与した。
評価項目	**主要評価項目** 以下の薬物動態パラメータを算出した。 • $AUC_{0-\infty}$ • AUC_{0-t} • C_{max} • t_{max} • $t_{1/2}$ • CL/F（KHK7791 のみ） • V_z/F（KHK7791 のみ） • MR_{AUC}（M1 のみ） • MR_{Cmax}（M1 のみ） **副次評価項目** • 有害事象 • 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、凝固系検査、尿検査） • 12 誘導心電図 • バイタルサイン • 身体所見
統計手法	**薬物動態**： KHK7791 及び M1 の血漿中濃度又は薬物動態パラメータは、記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、幾何平均値、幾何平均 CV%、中央値、最小値、最大値）を用いて、群別に要約した。 肝障害が KHK7791 及び M1 の薬物動態に及ぼす影響を評価するために、正常肝機能群及び中等度肝障害群の薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}及び C_{max}）を比較した。これらの薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}及び C_{max}）は対数変換後に、正常肝機能群と中等度肝障害群との差を、対応のある t 検定を用いて解析し、p 値を算出した。各パラメータについて、正常肝機能群に対する、中等度肝障害群の幾何平均値の比の 90%信頼区間を推定した。 **安全性**： すべての有害事象は被験者群、重症度及び治験薬との因果関係ごとに一覧に示した。また、これらの有害事象を発現した被験者数及びその割合（%）を、有害事象の件数とともに、MedDRA version 21.1 の SOC 及び PT 別に示した。有害事象と治験薬との因果関係は、「関連なし」（Not Related）、「おそらく関連なし」（Unlikely Related）、「おそらく関連あり」（Possibly Related）、「関連あり」（Related）の 4 段階で判定した。有害事象のうち治験薬との因果関係が「関連あり」（Related）、「おそらく関連あり」（Possibly Related）と判定された事象を「副作用」と定義した。 治験期間中に同一有害事象の重症度が変化した場合は、重症度が最も高度である有害事象を表に示した。 血液生化学検査、血液学的検査、凝固検査のデータは肝機能の群ごとに被験者

項目	内容
	別に算出した。これらの臨床検査値及び尿検査値が基準範囲から外れた場合はすべて、パラメータ及び被験者の肝機能群別に一覧に示した。 バイタルサインデータは、平均値及びベースラインからの変化量の平均値を被験者の肝機能群別に要約した。

4.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

本治験の被験者の内訳をTable 4.2-1に示した。本治験では、登録された 20 名すべてが治験を完了し、いずれも薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団に含まれた。

Table 4.2-1 被験者の内訳

	Statistic	Normal Hepatic Function (N=10)	Moderate Hepatic Function (N=10)	Overall (N=20)
Enrolled	N	10	10	20
Dosed	n (%)	10 (100%)	10 (100%)	20 (100%)
Completed Study	n (%)	10 (100%)	10 (100%)	20 (100%)
Withdrawn	n (%)	---	---	---

Abbreviations: N= number of subjects; n=number of observations; SD=standard deviation
Source: 5.3.3.3-1 Table 14.1-1

2）人口統計学的特性及び他の基準値

人口統計学的特性及び他の基準値をTable 4.2-2に示した。被験者の年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は正常肝機能群及び中等度肝障害群の順（以下同様）に 52±7.1 歳及び 54±7.6 歳、体重は 86.7±7.99 kg 及び 90.9±22.02 kg、身長は 174.5±3.66 cm 及び 173.4±9.94 cm、BMI は 28.5±2.47 kg/m^2 及び 29.9±4.57 kg/m^2 であった。被験者の性別は正常肝機能群及び中等度肝障害群ともに男性 7 名（70.0%）及び女性 3 名（30.0%）であった。人種は正常肝機能群では黒人／アフリカ系アメリカ人が 2 名（20.0%）及び白人が 8 人（80.0%）であったのに対し、中等度肝障害群では白人が 10 名（100%）であった。いずれの被験者でも、懸念となるような現病歴はみられなかった。また、被験者背景に群間差はみられなかった。

Table 4.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値

Demographic		Statistic	Normal Hepatic Function (N=10)	Moderate Hepatic Impairment (N=10)	Overall (N=20)
Age (years)		Mean (SD)	52 (7.1)	54 (7.6)	53 (7.2)
Sex	Male	n (%)	7 (70.0%)	7 (70.0%)	14 (70.0%)
	Female	n (%)	3 (30.0%)	3 (30.0%)	6 (30.0%)
Race	Black or African American	n (%)	2 (20.0%)	---	2 (10.0%)
	White	n (%)	8 (80.0%)	10 (100%)	18 (90.0%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	n (%)	2 (20.0%)	4 (40.0%)	6 (30.0%)
	Not Hispanic or Latino	n (%)	7 (70.0%)	6 (60.0%)	13 (65.0%)
	Unknown	n (%)	1 (10.0%)	---	1 (5.0%)
Weight (kg)		Mean (SD)	86.7 (7.99)	90.9 (22.02)	88.8 (16.26)
Height (cm)		Mean (SD)	174.5 (3.66)	173.4 (9.94)	173.9 (7.31)
BMI (kg/m^2)		Mean (SD)	28.5 (2.47)	29.9 (4.57)	29.2 (3.64)

Abbreviations: BMI = body mass index; N = number of subjects; n = number of observations; SD = standard deviation
Source: 5.3.3.3-1 Table 14.1-2

4.3 試験結果

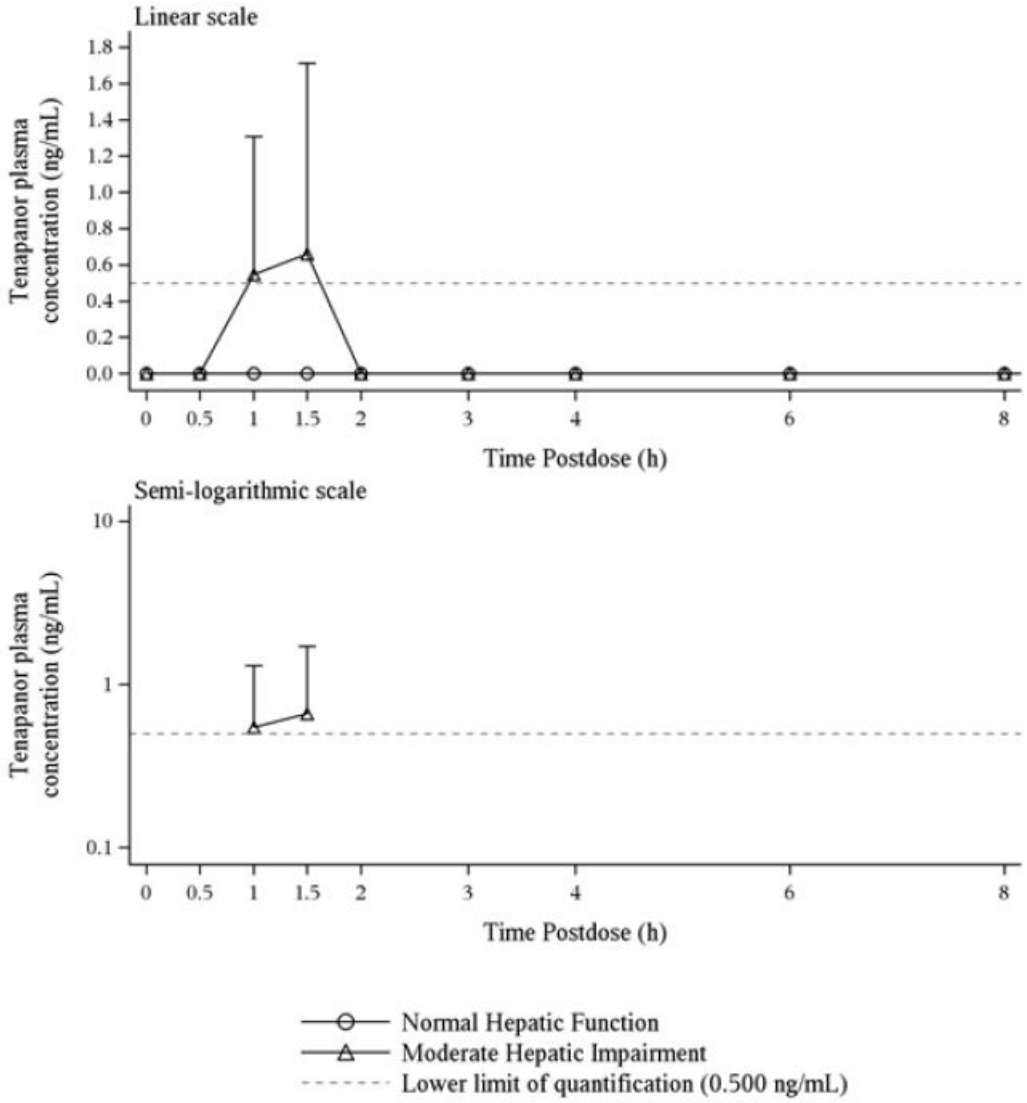
4.3.1 薬物動態

4.3.1.1 KHK7791 の薬物動態

正常肝機能被験者又は中等度肝障害被験者に KHK7791 100 mg を単回投与したときの血漿中テナパノル濃度推移をFigure 4.3.1.1-1に示した。また、薬物動態パラメータをTable 4.3.1.1-1に示した。KHK7791 100 mg 単回投与後のバイオアベイラビリティは低かった（Table 4.3.1.1-1）。中等度肝障害被験者 10 名中 4 名及び正常肝機能被験者 10 名中 7 名では、血漿中テナパノル濃度はいずれの測定時点でも定量下限（0.5 ng/mL）未満であり、これら被験者の薬物動態パラメータは算出不能であった（5.3.3.3-1 Table 14.2.1-3）。また、中等度肝障害被験者 10 名中 3 名及び正常肝機能被験者 10 名中 2 名では、C_{max} 以降に最低 3 つの連続した定量可能値は検出されなかったため、C_{max}、t_{max} 及び t_{last} のみを示し、他の薬物動態パラメータは算出しなかった。

C_{max} の幾何平均値は正常肝機能群に対して、中等度肝障害群で 53%高かったものの、値としては、正常肝機能群で 0.830 ng/mL、中等度肝障害群で 1.27 ng/mL であり、両群で低い値であった（Table 4.3.1.1-1）。t_{max} の中央値（最小値, 最大値、以下同様）は正常肝機能群が 0.50 時間（0.50, 1.00 時間）、中等度肝障害群が 1.25 時間（0.50, 4.00 時間）であり、中等度肝障害群で t_{max} は延長していた。

Figure 4.3.1.1-1　血漿中テナパノル濃度推移（平均値+SD、薬物動態解析対象集団）



SD = standard deviation
Tenapanor= KHK7791
Source: 5.3.3.3-1 Figure 14.2.1-1

Table 4.3.1.1-1　KHK7791 投与後の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

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

Abbreviations: N = number of subjects; NC = not calculated;
Note: geometric mean (geometric CV%) results are presented unless otherwise indicated. median (minimum,maximum) results are presented for t_{max} and t_{last}.
a: n= 6, b: n= 3.
Source: 5.3.3.3-1 Table 14.2.1-2

4.3.1.2 M1 の薬物動態

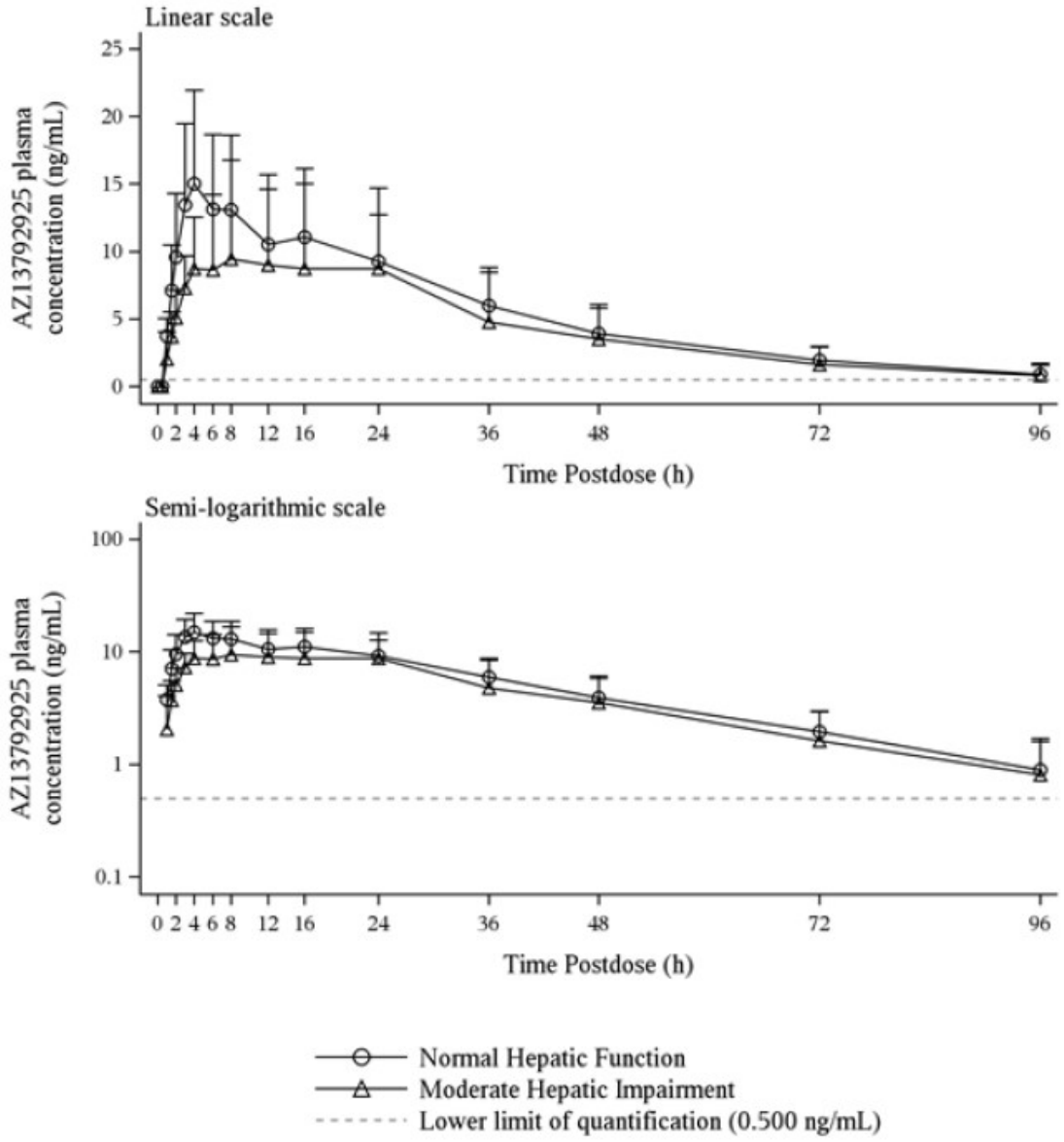
正常肝機能被験者又は中等度肝障害被験者に KHK7791 100 mg を単回投与したときの血漿中 M1 濃度推移をFigure 4.3.1.2-1に示した。また、M1 の薬物動態パラメータをTable 4.3.1.2-1に、M1 の薬物動態の統計解析結果をTable 4.3.1.2-2に示した。KHK7791 100 mg 単回投与後の血漿中 M1 濃度は、両群ともに安定して検出され、最終採血時点（投与 96 時間後）では、中等度肝障害被験者 10 名中 6 名及び正常肝機能被験者 10 名中 7 名で定量可能な値であった（5.3.3.3-1 Table 14.2.1-3）。t_{max} の中央値（最小値, 最大値）は正常肝機能群、中等度肝障害群の順（以下同順）に 4.00 時間（4.00, 24.00 時間）、8.00 時間（4.00, 16.00 時間）であった。C_{max} に到達後、血漿中 M1 濃度は多相性の消失を示した。$t_{1/2}$（平均値±標準偏差）は 25.4±9.52 時間、23.8±8.91 時間と両群で類似した値であった。

MR_{Cmax} の幾何平均値は 80.5 及び 21.8 であり、中等度肝障害群で低値であった。MR_{AUC} は $AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-t} の算出値に基づいて計算したが、KHK7791 の $AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-t} が算出可能であったのは、それぞれ 1 名（中等度肝障害被験者の 1 名）及び 4 名（正常肝機能被験者の 1 名、中等度肝障害被験者の 3 名）と限られており、MR_{AUC} の結果を考察することは困難であった（5.3.3.3-1 Table 14.2.1-2）。

C_{max} 及び各種 AUC の幾何平均 CV%は、正常肝機能群では 37.8%～44.2%の範囲であり、中等度肝障害被験者では 56.5%～73.2%の範囲であった。被験者間の C_{max} 及び各種 AUC のばらつきは正常肝機能群と比較して、中等度肝障害被験者群で大きかった。

M1 の薬物動態パラメータについて、中等度肝障害群と正常肝機能群で対応のある t 検定による比較を行った。正常肝機能群に対する、中等度肝障害群の M1 の $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、C_{max} の幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 73.0%（45.3%, 117%）、64.6%（38.0%, 110%）、67.2%（43.7%, 103%）であった。

Figure 4.3.1.2-1　血漿中 M1 濃度推移（平均値+SD、薬物動態解析対象集団）



SD = standard deviation
AZ13792925= KHK7791
Source: 5.3.3.3-1 Figure 14.2.1-1

Table 4.3.1.2-1 KHK7791 投与後の M1 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

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

Abbreviations: N = number of subjects; NC = not calculated.
Note: geometric mean (geometric CV%) results are presented unless otherwise indicated. median (minimum, maximum) results are presented for t_{max} and t_{last}. arithmetic mean (SD) results are presented for $t_{1/2}$.
a: n=9, b: n=6, c: n=3.
Source: 5.3.3.3-1 Table 14.2.1-2

Table 4.3.1.2-2 M1 の薬物動態パラメータの統計解析結果（薬物動態解析対象集団）

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

n = number of observations; CI = confidence interval
Each subject in the moderate hepatic impairment group is matched to one subject in the normal hepatic function group.
The ratio and corresponding confidence limits (expressed as percentages) are back-transformed from the difference and confidence limits calculated on the log scale.
The p-value is obtained from the paired t-test to assess the difference between the moderate hepatic impairment group versus the normal hepatic function group, for each log-transformed parameter.
Source: 5.3.3.3-1 Table 14.2.1-1

4.3.2 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

本治験で発現した有害事象及び副作用を SOC 別及び PT 別に集計しTable 4.3.2-1及びTable 4.3.2-2に示した。

有害事象は正常肝機能群 10 名中 3 名（30.0%）に、中等度肝障害群 10 名中 3 名（30.0%）に発現した。事象別には、正常肝機能群では「下痢」が 2 名（20.0%）に、「腹痛」及び「悪心」が各 1 名（10.0%）に発現し、中等度肝障害群では「頭痛」が 2 名（20.0%）に、「下痢」、「血中クレアチニン増加」、「頚部痛」が各 1 名（10.0%）に発現した。

副作用は合計 3 名（15.0%）に発現した。群別では、正常肝機能群で 2 名（20.0%）に、中等度肝障害群で 1 名（10.0%）に発現した。事象別には正常肝機能群で「下痢」が 2 名（20.0%）に、中等度肝障害群で「下痢」及び「血中クレアチニン増加」が各 1 名（10.0%）に発現した。

Table 4.3.2-1 有害事象一覧（安全性解析対象集団）

SOC PT	Normal Hepatic Function (N = 10)	Moderate Hepatic Impairment (N = 10)	Overall (N =20)
Overall Total	3 (30.0%) [4]	3 (30.0%) [5]	6 (30.0%) [9]
胃腸障害	3 (30.0%) [4]	1 (10.0%) [1]	4 (20.0%) [5]
下痢	2 (20.0%) [2]	1 (10.0%) [1]	3 (15.0%) [3]
腹痛	1 (10.0%) [1]	---	1 (5.0%) [1]
悪心	1 (10.0%) [1]	---	1 (5.0%) [1]
神経系障害	---	2 (20.0%) [2]	2 (10.0%) [2]
頭痛	---	2 (20.0%) [2]	2 (10.0%) [2]
臨床検査	---	1 (10.0%) [1]	1 (5.0%) [1]
血中クレアチニン増加	---	1 (10.0%) [1]	1 (5.0%) [1]
筋骨格系および結合組織障害	---	1 (10.0%) [1]	1 (5.0%) [1]
頚部痛	---	1 (10.0%) [1]	1 (5.0%) [1]

Abbreviations: N = number of subjects.
Note: ( ) = percentage of subjects with adverse events; [ ] = number of adverse events; events were coded using MedDRA (Version 21.1)
Source: 5.3.3.3-1 Table 14.3.1-2

Table 4.3.2-2 副作用一覧（安全性解析対象集団）

SOC PT	Normal Hepatic Function (N = 10)	Moderate Hepatic Impairment (N = 10)	Overall (N =20)
Overall Total	2 (20.0%) [2]	1 (10.0%) [2]	3 (15.0%) [4]
胃腸障害	2 (20.0%) [2]	1 (10.0%) [1]	3 (15.0%) [3]
下痢	2 (20.0%) [2]	1 (10.0%) [1]	3 (15.0%) [3]
臨床検査	---	1 (10.0%) [1]	1 (5.0%) [1]
血中クレアチニン増加	---	1 (10.0%) [1]	1 (5.0%) [1]

Abbreviations: N = number of subjects.
Note: ( ) = percentage of subjects with adverse events; [ ] = number of adverse events; events were coded using MedDRA (Version 21.1)
Source: 5.3.3.3-1 Table 14.3.1-4

2）重症度別の有害事象及び副作用の発現状況

本治験で発現した重症度別有害事象及び副作用の発現状況をTable 4.3.2-3に示した。正常肝機能群の 3 名に発現した事象の重症度はいずれも「軽度」と判定された。中等度肝障害群の 3 名に発現した事象のうち 2 名に発現した「頚部痛」（KHK7791 との因果関係：Not Related）及び「血中クレアチニン増加」（KHK7791 との因果関係：Possibly Related）はいずれも「中等度」と判定された（5.3.3.3-1 Listing 16.2.7-1）。

Table 4.3.2-3　重症度別の有害事象及び副作用の一覧

	Normal Hepatic Function (N = 10)	Moderate Hepatic Impairment (N = 10)	Overall (N =20)
Subjects with Adverse Events	3 (30.0%)	3 (30.0%)	6 (30.0%)
Number of Adverse Events	4	5	9
Subjects with Serious Adverse Events	---	---	---
Subjects Discontinued Due to Adverse Events	---	---	---
Severity (All Adverse Events)			
Mild	3 (30.0%) [4]	3 (30.0%) [3]	6 (30.0%) [7]
Moderate	---	2 (20.0%) [2]	2 (10.0%) [2]
Severe	---	---	---
Total	3 (30.0%) [4]	3 (30.0%) [5]	6 (30.0%) [9]
Severity (Possibly Related or Related to KHK7791)			
Mild	2 (20.0%) [2]	1 (10.0%) [1]	3 (15.0%) [3]
Moderate	---	1 (10.0%) [1]	1 (5.0%) [1]
Severe	---	---	---
Total	2 (20.0%) [2]	1 (10.0%) [2]	3 (15.0%) [4]
Relationship to Study Treatment (KHK7791)			
Not Related	---	1 (10.0%) [2]	1 (5.0%) [2]
Unlikely Related	1 (10.0%) [2]	1 (10.0%) [1]	2 (10.0%) [3]
Possibly Related	1 (10.0%) [1]	1 (10.0%) [2]	2 (10.0%) [3]
Related	1 (10.0%) [1]	---	1 (5.0%) [1]

Abbreviations: N = number of subjects.
Note: ( ) = percentage of subjects with adverse events; [ ] = number of adverse events; events were coded using MedDRA (Version 21.1)
Source: 5.3.3.3-1 Table 14.3.1-1

3）死亡、その他の重篤な有害事象、治験の中止に至った有害事象

本治験では死亡、その他の重篤な有害事象、治験の中止に至った有害事象は発現しなかった。

4）臨床検査及びバイタルサイン

数名の被験者で、基準範囲から外れた臨床検査値が散見されたが、これらの変動は一過性のものであり、治験薬及び治験薬の投与量との関連はないものと考えられた。1 名の被験者では「血中クレアチニン増加」が認められた。本事象の詳細は以下のとおりであった。

- 被験者番号[redacted]：中等度肝障害群

  投与前のクレアチニン値は 0.74 mg/dL（基準範囲：0.7～1.3 mg/dL）であったが、Day 2 に 2.03 mg/dL（基準範囲上限値の 1.56 倍）に上昇し、有害事象として報告された。Day 2 に 250 mL の塩化ナトリウムを 1 日 2 回静脈内投与した。Day 2 の追加の検査にて、クレアチニン値は 1.90 mg/dL、1.57 mg/dL と低下し、Day 3 には 1.05 mg/dL と正常レベルまで回復した。以降のクレアチニン値は、Day 4 が 1.03 mg /dL、Day 5 が 0.96 mg/dL、Day 8 が 0.79 mg/dL

と推移した。治験責任医師は当該事象の KHK7791 との因果関係を「Possibly Related」と判定した。

KHK7791 の単回投与により、臨床検査、バイタルサイン、身体所見、12 誘導心電図の結果に、臨床的に意味のある変化や一定の傾向は認められなかった。

4.4 結論

本治験では、KHK7791 単回投与の肝障害患者での薬物動態、安全性、忍容性を検討した。KHK7791 の血漿中曝露は正常肝機能群及び中等度肝障害群いずれにおいても低かった。C_{max} の幾何平均値は正常肝機能群に対して、中等度肝障害群で 53%高かったものの、値としては、正常肝機能群で 0.830 ng/mL、中等度肝障害群で 1.27 ng/mL であり、両群で低い値であった。KHK7791 の低い血漿中曝露により、多くの被験者で血漿中テナパノル濃度は定量下限（0.5 ng/mL）未満であり、統計学的な評価はできなかった。

C_{max} 及び各種 AUC で評価した M1 の全身曝露は、正常肝機能群と比較して中等度肝障害群で 27.0%～35.4%低かった。

M1 の t_{max} の中央値は正常肝機能群に対して、中等度肝障害群で 4.00 時間の延長が認められた。また、M1 の $t_{1/2}$ の平均値は正常肝機能群で 25.4 時間、中等度肝障害群で 23.8 時間と類似した値であった。

正常肝機能群及び中等度肝障害群との間で薬物動態パラメータ（C_{max} 及び各種 AUC の幾何平均値、$t_{1/2}$ の平均値、t_{max} の中央値）に違いが認められたものの、KHK7791 及び M1 の全身曝露が低いことや、M1 は薬理活性を持たないことから、これらの違いに臨床的な関連はないものと考えられた。

KHK7791 100 mg の単回投与は、正常肝機能群及び中等度肝障害群ともに良好な忍容性を示した。有害事象の発現率は両群間で類似しており、発現した有害事象の多くは、重症度が軽度であった。重篤な有害事象又は治験の中止に至った有害事象の発現はなかった。いずれの事象も治験終了時の転帰は回復であった。

5 健康成人を対象として KHK7791 反復経口投与がミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を評価する第 I 相単施設非盲検試験（試験番号：D5613C00003）（5.3.3.4-1）

5.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	健康成人を対象として KHK7791 反復経口投与がミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を評価する第 I 相単施設投与順序固定非盲検試験
実施国（施設数）	米国（1）
治験期間	2014 年 5 月 [redacted] 日～2014 年 8 月 [redacted] 日
治験の目的	**主要目的** • 健康成人を対象として KHK7791 反復経口投与がミダゾラムの曝露に及ぼす影響を評価する。 **副次目的** • 健康成人を対象として KHK7791 投与の有無別に 1'-ヒドロキシミダゾラム及び 4-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態を評価する。 • 健康成人を対象として血漿中テナパノル濃度を評価する。 • 健康成人を対象として KHK7791 の薬力学を評価する。 **安全性目的** • 健康成人を対象としてミダゾラムを併用投与したときの KHK7791 の安全性を評価する。 **探索的目的** • KHK7791 の薬物動態、薬力学、安全性、忍容性に影響を与えうるバイオマーカー又は遺伝子変異について将来的に解析することを目的として、血液サンプルを収集する。
開発フェーズ	第 I 相試験
試験方法	本治験は健康成人を対象とした第 I 相、投与順序固定、非盲検試験であり、KHK7791 反復経口投与がミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を評価した。 少なくとも 24 名が治験を完了するために、合計 28 名の健康成人を登録した。 本治験は、スクリーニング、2 つの投与期、追跡調査から構成された。すべての被験者に以下の用法で治験薬を投与した。 • 用法 A：Day 1 にミダゾラム 7.5 mg を単回経口投与した。 • 用法 B：Day 2～Day 14 に KHK7791 15 mg を 1 日 2 回経口投与した。 • 用法 AB：Day 15 の朝にミダゾラム 7.5 mg と KHK7791 15 mg を併用投与し、夜に KHK7791 15 mg を単独投与した。 なお、KHK7791 及びミダゾラムを治験薬と定義した。 本治験では以下の目的で 4 回の visit を設定した。 • スクリーニング（visit 1）： – Day 1 の前 28 日以内に、自らの意思により同意文書に署名した健康成人を対象にスクリーニング検査を実施した。 • 投与期 1（visit 2：Day −1～Day 2、入所期間）−用法 A： – 被験者は Day −1 に実施医療機関に入所後、Day 1 の朝食開始 5～10 分前にミダゾラム 7.5 mg を服用した。被験者は、ミダゾラム服用 24 時間後の薬物動態評価用採血後、Day 2 に退所した。 • 投与期 2（visit 3：非入所期間及び入所期間）−用法 B： – Day 2～Day 13（非入所期間）：被験者は自宅にて、KHK7791 15 mg を 1 日 2 回朝食及び夕食開始 5～10 分前に服用した。被験者は、当該期間

項目	内容
	中（Day 14 の朝の入所まで）の 1 日ごとの排便回数及び BSFS を用いて評価した便の性状を日記に記載した。 – Day 14～Day 16（入所期間）：被験者は Day 14 の朝に絶食下で再入所した。Day 14 の朝及び夜の KHK7791 投与は実施医療機関にて行った。 – 用法 AB：被験者は、Day 15 の朝食開始 5～10 分前にミダゾラム 7.5 mg と KHK7791 15 mg を同時に服用し、夕食開始 5～10 分前に KHK7791 15 mg を単独で服用した。被験者は治験薬服用 24 時間後の薬物動態評価用採血後、Day 16 に退所した。 • 追跡調査（visit 4）： – 被験者は、Day 15（visit 3）の治験薬最終投与 7～10 日後に、追跡調査のため実施医療機関に再来所した。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：28 名 **設定根拠** KHK7791 がミダゾラムの薬物動態に影響を及ぼさないと仮定し、対数変換後の薬物動態パラメータの変動として標準偏差が最大で 0.5 とした。また、24 名の健康被験者から測定可能なデータが得られたとき、薬物動態パラメータの比（KHK7791 とミダゾラム併用投与時／ミダゾラム単独投与時）の両側 90%信頼区間が 70.0%～143.0%の許容域内に完全に含まれる確率は 90%と算出された。これらのことから、測定可能な 24 名の健康被験者を確保するために、最大 28 名を登録することとした。 **解析時** 安全性解析対象集団：28 名 薬物動態解析対象集団：28 名 薬力学解析対象集団：27 名
対象被験者	**対象** 18 歳以上 50 歳以下の健康成人男女 **主な選択基準** • カニューレ挿入又は繰り返し静脈穿刺に適した静脈を有するもの。 • 女性被験者の場合、妊娠検査が陰性であり、非授乳婦であること。 • BMI が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下かつ体重が 50 kg 以上 100 kg 以内であるもの。
使用薬剤	KHK7791：15 mg 錠（Batch number：[redacted]） ミダゾラム：2 mg/mL（7.5 mg syrup in a prefilled oral syringe）（Batch number：[redacted]）
用法・用量、投与期間	**用法・用量、投与期間** • 用法 A（Day 1）： – 朝食開始 5～10 分前にミダゾラム 7.5 mg を単回経口投与した。 • 用法 B（Day2～Day 14）： – KHK7791 15 mg を 1 日 2 回、朝食及び夕食開始 5～10 分前に経口投与した。 • 用法 AB（Day 15）： – 朝食開始 5～10 分前に KHK7791 15 mg とミダゾラム 7.5 mg を併用投与し、夕食開始 5～10 分前に KHK7791 15 mg を単独投与した。
評価項目	**主要評価項目** **薬物動態**：血漿中ミダゾラムについて、以下の薬物動態パラメータを算出した。 • C_{max} • t_{max} • AUC_{0-t}

項目	内容
	• $AUC_{0-\infty}$ • $t_{1/2}$ • k_{el} **副次評価項目** **薬物動態**：ミダゾラムの代謝物である 1'-ヒドロキシミダゾラム及び 4-ヒドロキシミダゾラムについて、以下の薬物動態パラメータを算出した。また、血漿中テナパノル濃度を測定した。 • C_{max} • t_{max} • AUC_{0-t} • $AUC_{0-\infty}$ • $t_{1/2}$ • k_{el} **薬力学**： • 便の性状 • 排便回数 **安全性** • 有害事象 • バイタルサイン • 心電図 • 血液学的検査 • 血液生化学検査 • 尿検査 • 身体所見
統計手法	薬物動態パラメータはパラメータ別、用法別に一覧に要約した。個々の薬物動態パラメータの幾何平均値はパラメータ別、用法別に図に示した。 ミダゾラム及びその代謝物の C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$の対数変換値について、各パラメータを応答変数とし、用法を固定効果及び被験者を変量効果とした mixed-effect ANOVA を用いて解析した。用法 AB と用法 A との差の点推定値及び 90%信頼区間を算出し、指数変換して比（KHK7791 とミダゾラム併用投与時／ミダゾラム単独投与時）を求めた。各薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$）について、幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間が 70.0%～143.0%の許容域内であれば、臨床的に意義のある薬物相互作用は認められないと結論することとした。 排便回数及び BSFS による便の性状に関する薬力学的解析結果は、用法ごと及び検査日ごとに基本統計量として一覧に要約した。いずれかの検査日に複数のサンプルが得られた場合は、その平均値を用いて、基本統計量を算出した。 すべての有害事象は医師記載名をもとに MedDRA version 17.0 の LLT に読み替え、対応する PT 及び SOC とともに一覧表に示した。すべての有害事象を対象として、有害事象の有無別及び内容別の発現割合を用法別に集計した。内容別の発現割合の集計は、MedDRA の PT、SOC 別に行った。有害事象と治験薬との因果関係は、治験実施計画書に規定した質問に基づいて「合理的な可能性」（resonable possibility）を判定し、因果関係別、用法別に集計した。重症度は「軽度」、「中等度」、「高度」の 3 段階で判定し重症度別に集計した。また、転帰が「死亡」の有害事象、「その他の重篤な有害事象」、「他の重要な有害事象」、「治験の中止に至った有害事象」についても、用法別及びその他の解析対象別に集計した。 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）及びバイタルサインについては表及び一覧に示し、身体所見及び心電図については一覧に示した。これらの継続的な検査値データは、すべての用法について絶対値及びベースラインからの変化量として要約した。臨床検査値の一覧では、異常値又は基準範囲外の値であった場合は、フラグ付けを行った。

5.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

本治験の被験者の内訳を Table 5.2-1 に示した。

本治験では 28 名の被験者が登録され、すべての被験者は治験薬投与を受けた。治験薬投与後に 2 名が有害事象のため治験を中止し、26 名が治験を完了した。

Table 5.2-1 被験者の内訳（全被験者）

	Number (%) of subjects All subjects (N=28)
Subjects enrolled	28
Subjects who received treatment	28 (100.0%)
Subjects who did not receive treatment	0 (0.0%)
Subjects who completed study	26 (92.9%)
Subjects who discontinued study	2 (7.1%)
Adverse event	2 (7.1%)

N= Number of subjects
Percentage was of the number of subjects who received treatment for all % calculations
Source: 5.3.3.4-1 Table 11.1.1

2）人口統計学的特性及び他の基準値

本治験に登録された 28 名すべての被験者は、安全性解析対象集団に採用された。中止した被験者 2 名も Day 1 の薬物動態データは解析可能であったため、両被験者ともに薬物動態解析対象集団に採用された。一方で、Day 1 の有害事象「頭痛」により中止に至った被験者の 1 名は、Day 1 の糞便サンプルが採取できなかったため、薬力学解析対象集団から除外された。

本治験の安全性解析対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値を Table 5.2-2 に示した。安全性解析対象集団 28 名の年齢の平均値（最小値, 最大値）は 29 歳（18, 48 歳）であり、性別は男女各 14 名（50.0%）であった。人種は白人が 15 名（53.6%）、黒人／アフリカ系アメリカ人が 11 名（39.3%）であった。BMI の平均値は 25.38 kg/m^2 であり、治験実施計画書の適格基準である 18～30 kg/m^2 の範囲内であった。

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

Variable/Category	All subjects (N=28)
Age (years)	
N	28
Mean	29
SD	9
Median	27
Minimum	18
Maximum	48
Sex n (%)	
Female	14 (50.0%)
Male	14 (50.0%)
Race n (%)	
American Indian or Alaska Native	1 (3.6%)
Asian	1 (3.6%)
Black or African American	11 (39.3%)
White	15 (53.6%)
Ethnicity n (%)	
Hispanic or Latino	2 (7.1%)
Not Hispanic or Latino	26 (92.9%)
Height (cm)	
N	28
Mean	171.1
SD	8.7
Median	172.0
Minimum	152.0
Maximum	188.6
Weight (kg)	
N	28
Mean	74.4
SD	11.6
Median	73.2
Minimum	56.1
Maximum	92.7
Body mass index (kg/m²)	
N	28
Mean	25.38
SD	3.18
Median	25.91
Minimum	18.75
Maximum	29.84

N= number of subjects, SD= standard deviation
Source: 5.3.3.4-1 Table 11.1.2, Table 11.1.3

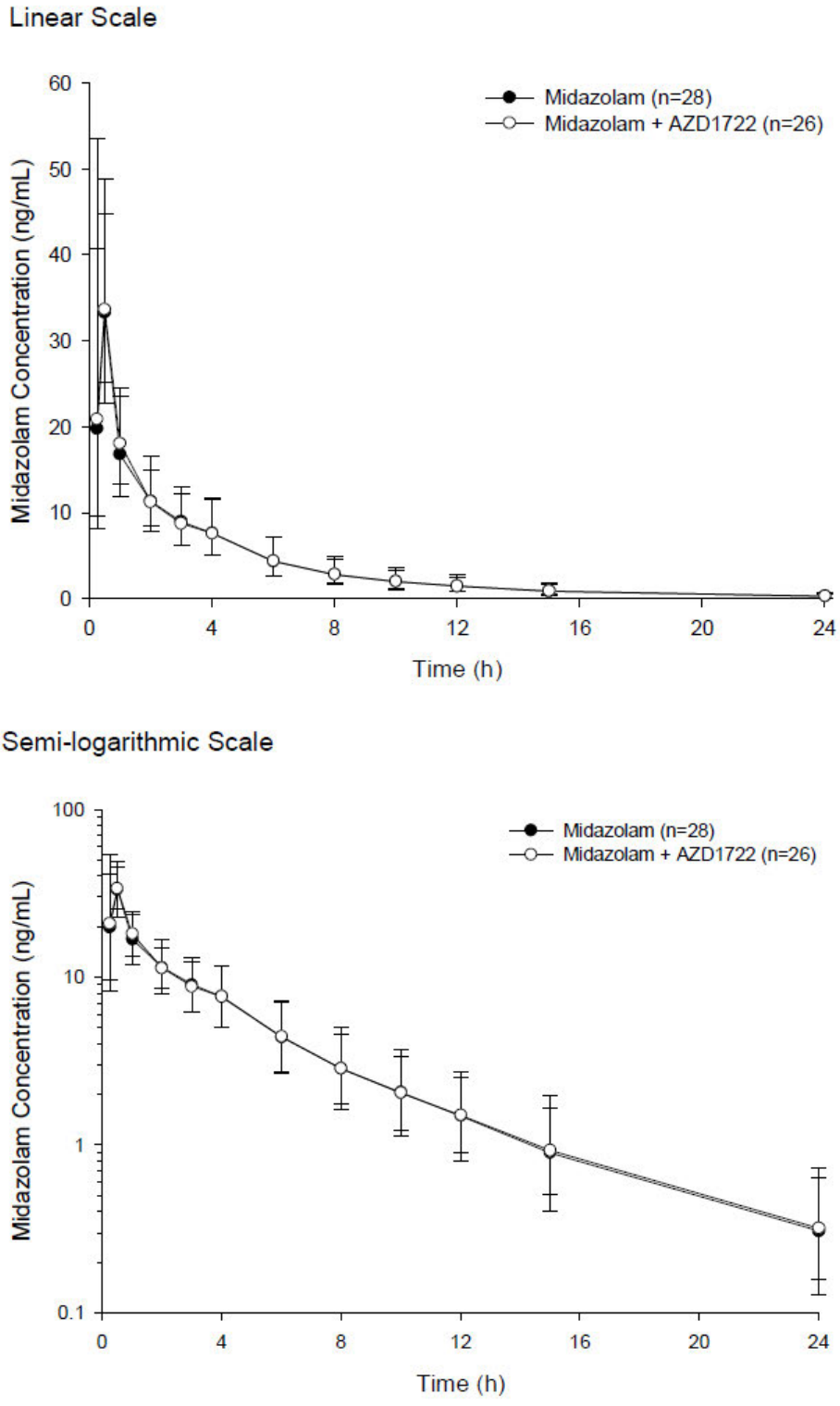
5.3 試験結果

5.3.1 薬物動態

5.3.1.1 血漿中ミダゾラム濃度

KHK7791 併用有無別の血漿中ミダゾラム濃度推移を Figure 5.3.1.1-1 に示した。血漿中ミダゾラム（幾何平均値±標準偏差）は、ミダゾラムを単独投与時（用法 A）と KHK7791 併用投与時（用法 AB）で同様に推移した。ミダゾラムは KHK7791 併用の有無にかかわらず、投与後速やかに血漿中に分布し、投与 1 時間後から一相性に消失した。

Figure 5.3.1.1-1 KHK7791 併用有無別の血漿中ミダゾラム濃度推移（幾何平均値±標準偏差、薬物動態解析対象集団）



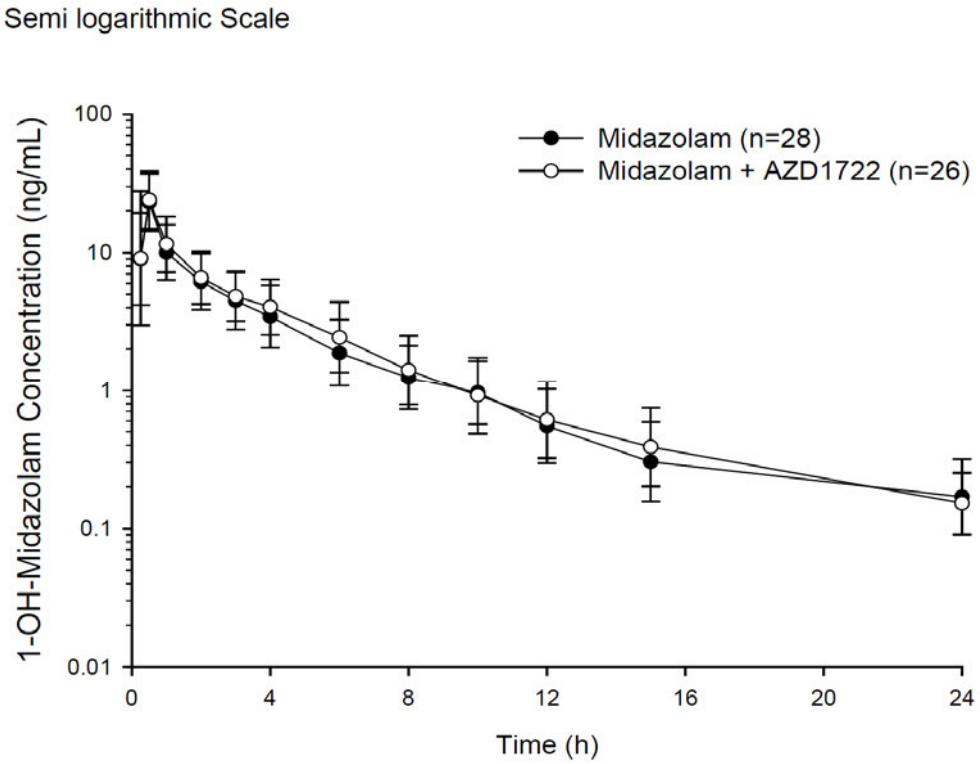
AZD1722= KHK7791
Source: 5.3.3.4-1 Figure 11.2.1

5.3.1.2 血漿中 1'-ヒドロキシミダゾラム及び 4-ヒドロキシミダゾラム濃度

KHK7791 併用有無別の血漿中 1'-ヒドロキシミダゾラム濃度推移を Figure 5.3.1.2-1 に、血漿中 4-ヒドロキシミダゾラム濃度推移を Figure 5.3.1.2-2 に示した。1'-ヒドロキシミダゾラム及び

4-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度（幾何平均値±標準偏差）は、ミダゾラムを単独投与時（用法 A）と KHK7791 併用投与時（用法 AB）で同様の推移を示した。ミダゾラム投与後、KHK7791 併用の有無にかかわらず、いずれの代謝物も速やかに血漿中に分布した後、一相性に減少した。血漿中 4-ヒドロキシミダゾラムの幾何平均値は投与 8 時間後に定量下限（0.1 ng/mL）未満であった。

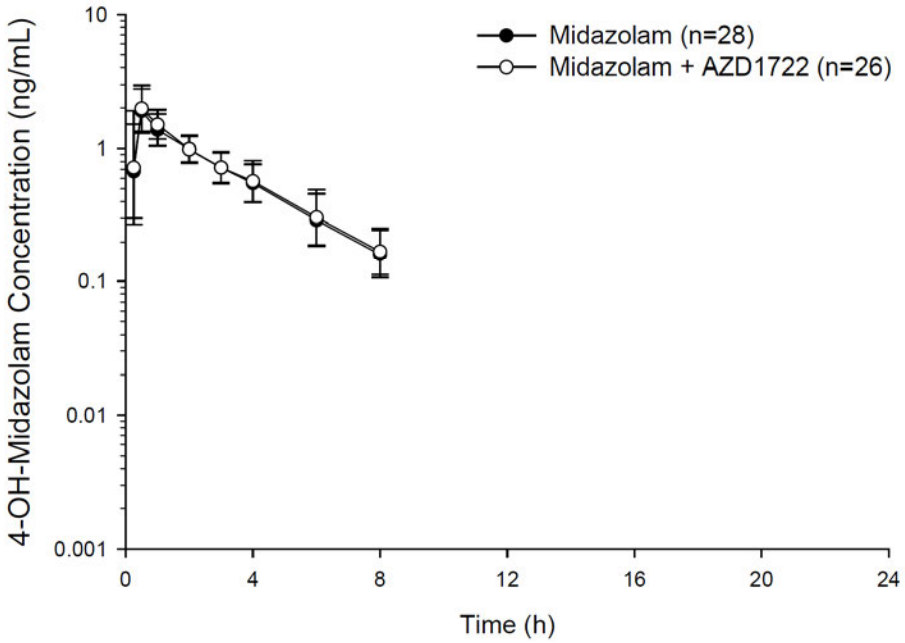
Figure 5.3.1.2-1　KHK7791 併用有無別の血漿中 1'-ヒドロキシミダゾラムの濃度推移（幾何平均値±標準偏差、薬物動態解析対象集団）



AZD1722= KHK7791
Source: 5.3.3.4-1 Figure 11.2.2

Figure 5.3.1.2-2 KHK7791 併用有無別の血漿中 4-ヒドロキシミダゾラムの濃度推移（幾何平均値±標準偏差、薬物動態解析対象集団）

Semi-logarithmic Scale



AZD1722= KHK7791
Source: 5.3.3.4-1 Figure 11.2.3

5.3.1.3 薬物動態パラメータの比較

ミダゾラム及びその代謝物の薬物動態パラメータの幾何平均比を用法間で統計学的に比較した結果を Table 5.3.1.3-1 に示した。ミダゾラム及びその代謝物の各薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、C_{max}）の幾何最小二乗平均比（KHK7791 併用投与（用法 AB）／ミダゾラム単独投与（用法 A））に関して、その 90%信頼区間はいずれも事前に設定した同等性の許容域（70.0%～143.0%）内であった。具体的には、ミダゾラム単独投与時（用法 A）に対する KHK7791 併用投与時（用法 AB）のミダゾラムの各薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均比（90%信頼区間）は、$AUC_{0-\infty}$ で 107.03%（100.96%, 113.46%）、AUC_{0-t} で 106.19%（100.06%, 112.70%）、C_{max} で 104.48%（89.56%, 121.88%）であった。

ミダゾラム単独投与時（用法 A）に対する KHK7791 併用投与時（用法 AB）の 1'-ヒドロキシミダゾラムの各薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均比（90%信頼区間）は $AUC_{0-\infty}$ で 109.56%（103.13%, 116.39%）、AUC_{0-t} で 109.79%（103.57%, 116.38%）、C_{max} で 103.17%（87.19%, 122.08%）であった。ミダゾラム単独投与時（用法 A）に対する KHK7791 併用投与時（用法 AB）の 4-ヒドロキシミダゾラムの幾何最小二乗平均比（90%信頼区間）は $AUC_{0-\infty}$ で 104.87%（98.65%, 111.48%）、AUC_{0-t} で 105.79%（99.06%, 112.97%）、C_{max} で 105.26%（90.50%, 122.43%）であった。

Table 5.3.1.3-1 ミダゾラム及びその代謝物の薬物動態パラメータの統計学的比較（薬物動態解析対象集団）

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

LS= least squares; CI= confidence interval
Results performed using linear mixed effects analysis of variance model using the natural logarithm of $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t}, and as the response variables, treatment as fixed effects and subject as a random effect.
[a] Treatment A: Day 1 (Clinic): Single oral dose of 7.5 mg midazolam syrup
Treatment AB: Day 15 (Clinic): Concurrent single oral dose of 7.5 mg midazolam and 15 mg KHK7791 tablet in the morning followed by a single oral dose of 15 mg KHK7791 tablet in the evening.
Source: 5.3.3.4-1 Table 11.2.4

5.3.1.4 ミダゾラムの薬物動態パラメータ

KHK7791 併用有無別のミダゾラムの薬物動態パラメータの基本統計量を Table 5.3.1.4-1 に示した。ミダゾラムの t_{max} の中央値（最小値, 最大値）はミダゾラム単独投与時（用法 A）と KHK7791 併用投与時（用法 AB）で同じであり、いずれも 0.50 時間（0.25, 0.55 時間）であった。また、$t_{1/2}$ の幾何平均値についても、各用法間で同様であり、ミダゾラム単独投与時（用法 A）で 5.15 時間、KHK7791 併用投与時（用法 AB）で 5.33 時間であった。

Table 5.3.1.4-1 KHK7791 併用有無別のミダゾラムの薬物動態パラメータの基本統計量（薬物動態解析対象集団）

Parameter (units)	Statistic	Midazolam alone	Midazolam + KHK7791
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	n	27	26
	Geometric mean	92.5	98.5
	GCV%	29.2	28.8
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	n	28	26
	Geometric mean	93.9	95.2
	GCV%	37.9	28.2
C_{max} (ng/mL)	n	28	26
	Geometric mean	36.8	38.3
	GCV%	40.7	38.4
t_{max} (h)	n	28	26
	Median	0.50	0.50
	(Minimum, Maximum)	(0.25, 0.55)	(0.25, 0.55)
$t_{1/2}$ (h)	n	28	26
	Geometric mean	5.15	5.33
	GCV%	34.4	28.5
k_{el} (1/h)	n	28	26
	Geometric mean	0.135	0.130
	GCV%	34.4	28.5

GCV%= geometric coefficient of variation
n= number of subjects included in summary of data
Subjects [redacted] and [redacted] had incomplete concentration data as they prematurely discontinued the study.
Source: 5.3.3.4-1 Table 11.2.3.1

5.3.1.5 KHK7791 併用有無別の 1'-ヒドロキシミダゾラム及び 4-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータ

KHK7791 併用有無別の 1'-ヒドロキシミダゾラム及び 4-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータの基本統計量を Table 5.3.1.5-1 に示した。1'-ヒドロキシミダゾラム及び 4- ヒドロキシミダゾラムの t_{max} の中央値はミダゾラム単独投与時（用法 A）と KHK7791 併用投与時（用法 AB）で同じであり、いずれも 0.50 時間であったことから、KHK7791 併用投与はミダゾラムの代謝物生成速度に影響を与えないものと考えられた。

また、$t_{1/2}$ の幾何平均値についても、各用法間で同様であった。$t_{1/2}$ の幾何平均値はミダゾラム単独投与時（用法 A）及び KHK7791 併用投与時（用法 AB）の順にそれぞれ、1'-ヒドロキシミダゾラムでは 4.64 時間及び 4.73 時間、4-ヒドロキシミダゾラムでは 2.37 時間及び 2.30 時間であった。

Table 5.3.1.5-1 KHK7791 併用有無別の 1'-ヒドロキシミダゾラム及び 4-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータの基本統計量（薬物動態解析対象集団）

Parameter (units)	Statistics	Midazolam alone	Midazoram + KHK7791
1'-OH midazolam			
$AUC_{0-\infty}$	n	28	25
(ng·h/mL)	Geometric mean	48.8	55.0
	GCV%	43.6	43.5
AUC_{0-t}	n	28	26
(ng·h/mL)	Geometric mean	47.2	52.7
	GCV%	43.1	43.8
C_{max}	n	28	26
(ng/mL)	Geometric mean	24.1	25.2
	GCV%	47.8	51.3
t_{max}	n	28	26
(h)	Median	0.50	0.50
	(Minimum, Maximum)	(0.25, 0.55)	(0.25, 0.55)
$t_{1/2}$	n	28	25
(h)	Geometric mean	4.64	4.73
	GCV%	50.0	37.1
k_{el}	n	28	26
(1/h)	Geometric mean	0.149	0.145
	GCV%	50.1	36.9
4-OH midazolam			
$AUC_{0-\infty}$	n	28	26
(ng·h/mL)	Geometric mean	5.96	6.14
	GCV%	25.3	24.3
AUC_{0-t}	n	28	26
(ng·h/mL)	Geometric mean	5.47	5.69
	GCV%	26.9	25.3
C_{max}	n	28	26
(ng/mL)	Geometric mean	1.99	2.10
	GCV%	37.6	33.8
t_{max}	n	28	26
(h)	Median	0.50	0.50
	(Minimum, Maximum)	(0.25, 1.02)	(0.25, 2.00)
$t_{1/2}$	n	28	26
(h)	Geometric mean	2.37	2.30
	GCV%	30.2	22.0
k_{el}	n	28	26
(1/h)	Geometric mean	0.292	0.301
	GCV%	30.3	21.9

GCV%= geometric coefficient of variation
n= number of subjects included in summary of data
Subjects [redacted] and [redacted] had incomplete concentration data as they prematurely discontinued the study.
Source: 5.3.3.4-1 Table 11.2.3.2, Table 11 2 3 3

5.3.1.6 血漿中テナパノル濃度

血漿中テナパノル濃度はすべての被験者で定量下限（0.5 ng/mL）未満であった。

5.3.2 薬力学

5.3.2.1 便の性状及び排便回数

BSFS で評価した便の性状及び 1 日あたりの排便回数の推移を、Table 5.3.2.1-1 に示した。BSFS（平均値）は Day −1 で 4.0 であった。BSFS は治験薬投与後に上昇し、KHK7791 反復投与期間（Day 2～Day 14）では 4.0～5.6 の範囲で推移した。ミダゾラムと KHK7791 の併用投与後（Day 15）の BSFS は 5.5 であった。

排便回数（平均値）は Day −1 で 1.0 回であった。排便回数は治験薬投与後に上昇し、ミダゾラム単回投与（Day 1）及び KHK7791 反復投与（Day 2～Day 14）の治験薬投与期間を通じて 1.2～2.2 回の範囲で推移した。ミダゾラムと KHK7791 の併用投与後（Day 15）の排便回数は 1.6 回であった。

Table 5.3.2.1-1 BSFS で評価した便の性状及び 1 日あたりの排便回数の推移（薬力学解析対象集団）

Parameter/ Summary statistic	Pre-treatment	Post-dose assessment in a treatment period														
		Treatment A	Treatment B												Treament AB	
	Day -1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9	Day 10	Day 11	Day 12	Day 13	Day 14	Day 15	Day 16
BSFS [a]																	
N	3	13	23	25	26	25	26	25	27	24	24	25	23	24	18	17	2
Mean	4.0	3.0	4.0	4.8	4.7	5.3	5.2	5.5	5.3	5.4	5.2	5.2	5.2	5.5	5.6	5.5	7.0
SD	2.6	0.9	1.2	1.2	1.5	1.5	1.5	1.2	1.4	1.3	1.6	1.4	1.5	1.4	1.5	1.3	0.0
CV%	66.1	31.2	30.5	24.9	31.1	28.4	28.3	22.6	25.7	23.9	30.6	26.2	28.5	25.6	26.4	22.6	0.0
Median	3.0	3.0	4.0	4.8	4.6	5.7	5.0	6.0	5.0	5.3	5.2	5.5	5.0	6.0	6.0	6.0	7.0
Minimum	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	1.0	2.0	2.5	3.0	3.0	1.0	2.5	1.0	2.0	3.0	4.0	7.0
Maximum	7.0	4.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
Stool frequency [b]																	
N	3	13	23	25	26	25	26	25	27	24	24	25	23	24	18	17	2
Mean	1.0	1.2	1.6	2.1	1.7	2.0	2.0	2.0	1.9	2.0	2.2	1.8	2.0	2.0	1.6	1.6	1.5
SD	0.0	0.4	0.8	1.2	0.9	1.1	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.9	1.0	1.1	0.6	1.3	0.7
CV%	0.0	32.5	53.9	55.0	52.2	54.0	49.0	52.0	51.6	48.7	44.2	51.3	50.0	55.3	39.6	77.2	47.1
Median	1.0	1.0	1.0	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.5	1.0	1.5
Minimum	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Maximum	1.0	2.0	4.0	5.0	4.0	5.0	4.0	5.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	5.0	3.0	6.0	2.0

BSFS=Bristol Stool Form Score; CV%= coefficient of variation; SD= standard deviation.
[a] BSFS Frequencies on each day is summarized.
[b] If multiple samples are collected on any one day, the values will be averaged prior to the generation of summary statistics.
Treatment A: Day 1 (Clinic): Single oral dose of 7.5 mg midazolam syrup;
Treatment B: Day 2 – Day 13 (Home): Single oral dose of 15 mg KHK7791 tablet twice daily; Day 14 (Clinic):- Single oral dose of 15 mg KHK7791 tablet at morning and evening;
Treatment AB: Day 15 (Clinic): Concurrent single oral dose of 7.5 mg midazolam and 15 mg KHK7791 tablet in the morning followed by a single oral dose of 15 mg KHK7791 tablet in the evening
Source: 5.3.3.4-1 Table 11.2.5

5.3.3 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

本治験で発現した有害事象を SOC 別及び PT 別に集計し Table 5.3.3-1 に示した。安全性解析対象集団の全被験者（28 名中 28 名、100.0%）で少なくとも 1 件の有害事象が認められた。用法別の有害事象発現被験者数（発現割合）は、ミダゾラム単独投与時（用法 A）で 28 名中 27 名（96.4%）、KHK7791 併用投与時（用法 AB）で 26 名中 26 名（100.0%）であり、両用法間で同様であった。また、KHK7791 単独投与時（用法 B）では 27 名中 9 名（33.3%）に有害事象が認められた。事象別には、用法 A 及び用法 AB で最も多く認められた事象は SOC「神経系障害」に含まれる「傾眠」であり、用法 A の 28 名中 27 名（96.4%）及び用法 AB の 26 名中 26 名（100.0%）に発現した。用法 B の SOC 別では「胃腸障害」に含まれる事象が最も多く、27 名中 5 名（18.5%）に発現した。用法 B の PT 別で複数名に認められた事象は「胃腸音異常」及び「浮動性めまい」（各 2 名、7.4%）であった。

本治験で発現した副作用を PT 別に集計し Table 5.3.3-2 に示した。KHK7791 に関連した副作用は用法 A 及び用法 AB では認められず、用法 B の 27 名中 3 名（11.1%）に認められた。用法 B の被験者に発現した副作用の内訳は、「胃腸音異常」（2 名、7.4%）及び「便意切迫」（1 名、3.7%）であった。

1 名の被験者に発現した中等度の有害事象 2 件（「頭痛」及び「悪心」）を除いて、その他の有害事象はいずれも軽度であった。ほとんどの有害事象は治験終了時の転帰が回復であった（5.3.3.4-1 Table 11.3.1.4）。

Table 5.3.3-1 有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

SOC PT	Number (%) of subjects Period 1 Treatment A [a] (N=28)	Period 2 Treatment B [a] (N=27)	Period 2 Treatment AB [a] (N=26)	Total (N=28)
Subjects with AE	27 (96.4%)	9 (33.3%)	26 (100.0%)	28 (100.0%)
眼障害	1 (3.6%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)	2 (7.1%)
眼瞼紅斑	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)	1 (3.6%)
霧視	1 (3.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)
胃腸障害	1 (3.6%)	5 (18.5%)	0 (0.0%)	6 (21.4%)
胃腸音異常	0 (0.0%)	2 (7.4%)	0 (0.0%)	2 (7.1%)
腹痛	0 (0.0%)	1 (3.7%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)
便意切迫	0 (0.0%)	1 (3.7%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)
舌乳頭肥大	0 (0.0%)	1 (3.7%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)
悪心	1 (3.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)
嘔吐	1 (3.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	2 (7.4%)	0 (0.0%)	2 (7.1%)
疲労	0 (0.0%)	1 (3.7%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)
ヘルニア	0 (0.0%)	1 (3.7%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)
末梢性浮腫	0 (0.0%)	1 (3.7%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	1 (3.7%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)
擦過傷	0 (0.0%)	1 (3.7%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)
臨床検査	0 (0.0%)	1 (3.7%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)
白血球数増加	0 (0.0%)	1 (3.7%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)
神経系障害	27 (96.4%)	3 (11.1%)	26 (100.0%)	28 (100.0%)
傾眠	27 (96.4%)	0 (0.0%)	26 (100.0%)	28 (100.0%)
頭痛	2 (7.1%)	1 (3.7%)	1 (3.8%)	4 (14.3%)
浮動性めまい	0 (0.0%)	2 (7.4%)	0 (0.0%)	2 (7.1%)
緊張性頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)	1 (3.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	1 (3.7%)	1 (3.8%)	2 (7.1%)
鼻閉	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)	1 (3.6%)
口腔咽頭痛	0 (0.0%)	1 (3.7%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)

AE= adverse event; IP= investigational product
Number (%) of subjects with AEs, sorted by SOC followed by PT in decreasing order of frequency (sorted by total number on AZ IP).
A subject can have one or more preferred terms reported under a given system organ class. Diarrhea was not reported as an AE.
MedDRA version 17.0
[a] Treatment A: Day 1 (Clinic): Single oral dose of 7.5 mg midazolam syrup
Treatment B: Day 2 – Day 13 (Home): Single oral dose of 15 mg KHK7791 tablet twice daily;
Day 14 (Clinic): Single oral dose of 15 mgKHK7791 tablet at morning and evening
Treatment AB: Day 15 (Clinic): Concurrent single oral dose of 7.5 mg midazolam and 15 mg KHK7791 tablet in the morning followed by a single oral dose of 15 mg KHK7791 tablet in the evening.
Source: 5.3.3.4-1 Table 11.3.1.2

Table 5.3.3-2 副作用発現状況（安全性解析対象集団）

PT	Number (%) of subjects Period 1 Treatment A [a] (N=28)	Period 2 Treatment B [a] (N=27)	Period 2 Treatment AB [a] (N=26)	Total (N=28)
Number of subjects with related AEs	0 (0.0%)	3 (11.1%)	0 (0.0%)	3 (10.7%)
便意切迫	0 (0.0%)	1 (3.7%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)
胃腸音異常	0 (0.0%)	2 (7.4%)	0 (0.0%)	2 (7.1%)

AE= adverse event
Each subject has only been represented with maximum reported causality for each preferred term. Diarrhea was not reported as an AE.
MedDRA version 17.0
[a] Treatment A: Day 1 (Clinic): Single oral dose of 7.5 mg midazolam syrup
Treatment B: Day 2 – Day 13 (Home): Single oral dose of 15 mg KHK7791 tablet twice daily;
Day 14 (Clinic): Single oral dose of 15 mgKHK7791 tablet at morning and evening
Treatment AB: Day 15 (Clinic): Concurrent single oral dose of 7.5 mg midazolam and 15 mg KHK7791 tablet in the morning followed by a single oral dose of 15 mg KHK7791 tablet in the evening.
Source: 5.3.3.4-1 Table 11.3.1.3a

2）死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は報告されなかった。

3）治験の中止に至った有害事象

治験の中止に至った有害事象の一覧を Table 5.3.3-3 に示した。登録された被験者 28 名のうち 2 名（7.1%）が有害事象の発現により治験を中止した。

- 被験者 [redacted] : 被験者は 35 歳の白人女性であり、Day 14 に白血球数が 12.5×10^9 /L 及び 14.0×10^9 /L に上昇し（2 回の連続した測定にて）、軽度の「白血球数増加」として報告された。当該事象発現前の直近の治験薬投与は、Day 14 の朝の KHK7791 単独投与（用法 B）であった。被験者は、当該事象が発現したため治験を中止し、Day 14 の夕方の KHK7791 を服用しなかった。治験責任医師により、当該事象とミダゾラム単独投与（用法 A）及び KHK7791 単独投与（用法 B）は「関連なし」と判断された。当該事象は Day 16 の試験終了時まで継続しており、Day 16 及び追跡調査時での白血球数はそれぞれ 12.1×10^9 /L 及び 13.1×10^9 /L であった。
- 被験者 [redacted] : 被験者は 26 歳の白人女性であり、Day 1 のミダゾラム単独投与（用法 A）後に中等度の有害事象「頭痛」及び「悪心」、軽度の有害事象「傾眠」及び「嘔吐」が発現した。これら 4 件の有害事象は、治験責任医師により用法 A との「関連あり」と判断された。当該被験者は「頭痛」の有害事象により、治験を中止した。これら 4 件の有害事象は Day 1 に軽快／回復した。

Table 5.3.3-3 治験の中止に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Period/ Treatment [a]	AE Investigator term/ Preferred term	Time from start of TRT to onset of AE (days)	Time from start of TRT to discontinuation (days)	SAE	Outcome	Reasonable possibility AE caused by IP
[redacted]	35/F/W	2/B	Increased WBC/ 白血球数増加	14	14	No	Not Recovered/ Not Resolved	Not Related
[redacted]	26/F/W	1/A	Headache/ 頭痛	1	1	No	Recovered/ Resolved	Related

AE= adverse event; F= female; IP= investigational product; SAE= serious adverse event; TRT= treatment; W= white.
Diarrhea was not reported as an AE.
[a] Treatment A: Day 1 (Clinic): Single oral dose of 7.5 mg midazolam syrup
Treatment B: Day 2 – Day 13 (Home): Single oral dose of 15 mg KHK7791 tablet twice daily;
Day 14 (Clinic): Single oral dose of 15 mgKHK7791 tablet at morning and evening
Treatment AB: Day 15 (Clinic): Concurrent single oral dose of 7.5 mg midazolam and 15 mg KHK7791 tablet in the morning followed by a single oral dose of 15 mg KHK7791 tablet in the evening.
Source: 5.3.3.4-1 Table 11.3.4.1

4）他の重要な有害事象

本治験では他の重要な有害事象は発現しなかった。

5）臨床検査

臨床検査値（血液学的検査、生化学検査、尿検査）の平均値及び中央値に一定の傾向を示すような変化は認められなかった。1 名の被験者（被験者番号：[redacted]）で Day 14、Day 16、追跡調査時に白血球数の増加が認められた。治験責任医師により当該事象と治験薬との因果関係は否定された。

臨床検査値が事前に設定した基準範囲外に変化した被験者に関する、主要な情報を Table 5.3.3-4 にまとめた。

Table 5.3.3-4 臨床検査値が基準範囲外に変化した被験者に関する主要な情報（安全性解析対象集団）

Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Period/Treatment [a]	Scheduled day	Variable	Value with SI unit	Change from baseline [b]
[redacted]	20/F/B	2/B	Day 14	Lymphocytes	4.5×10^9/L C	2.3
			Day 14	Neutrophils	1.3×10^9/L LC	-0.5
			Follow up	Neutrophils	1.2×10^9/L LC	-0.6
[redacted]	20/M/B	1/A	Day 2	Neutrophils	1.4×10^9/L C	-0.2
			Unscheduled	Neutrophils	1.3×10^9/L LC	-0.3
		2/AB	Day 16	Neutrophils	1.3×10^9/L LC	-0.3

B= Black or African American; F= female; M= male; C= clinical laboratory outlier; LC (Low Change)= decrease from baseline
[a] Treatment A: Day 1 (Clinic): Single oral dose of 7.5 mg midazolam syrup
Treatment B: Day 2 – Day 13 (Home): Single oral dose of 15 mg KHK7791 tablet twice daily;
Day 14 (Clinic): Single oral dose of 15 mgKHK7791 tablet at morning and evening
Treatment AB: Day 15 (Clinic): Concurrent single oral dose of 7.5 mg midazolam and 15 mg KHK7791 tablet in the morning followed by a single oral dose of 15 mg KHK7791 tablet in the evening.
[b] Baseline was the last measureable value taken prior to first investigational product administration.
Source: 5.3.3.4-1 Table 11.3.5.2.1

6）バイタルサイン、心電図、身体所見

バイタルサインの平均値及び中央値に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

12 誘導心電図では、異常所見が散見されたものの、治験責任医師によって臨床的に意義があると判断されるものではなかった。

治験中に特筆すべき身体所見の異常は認められなかった。

5.4 結論

本治験は健康成人を対象とした第 I 相、投与順序固定、非盲検試験であり、KHK7791 反復経口投与がミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を評価した。

KHK7791 15 mg 14 日間の反復投与は、ミダゾラム、1'-ヒドロキシミダゾラム、4-ヒドロキシミダゾラムの曝露に影響を与えなかった。

KHK7791 15 mg 14 日間の反復投与により、排便回数の増加及び BSFS（便の性状の指標）の上昇が認められた。

血漿中テナパノル濃度はすべての被験者で定量下限（0.5 ng/mL）未満であった。

KHK7791 15 mg 反復投与は、ミダゾラムを併用した場合においても忍容性は良好であり、新たな安全性上の懸念は見出されなかった。

6 健康成人を対象として KHK7791 の経口反復投与が経口セファドロキシルの薬物動態に及ぼす影響を評価するための第 I 相単施設ランダム化 2 群 2 期クロスオーバー非盲検試験（試験番号：D5613C00004）（5.3.3.4-2）

6.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	健康成人を対象として KHK7791 の経口反復投与が経口セファドロキシルの薬物動態に及ぼす影響を評価するための第 I 相単施設ランダム化 2 群 2 期クロスオーバー非盲検試験
実施国（施設数）	米国（1）
治験期間	2014 年 5 月 [redacted] 日～2014 年 8 月 [redacted] 日
治験の目的	**主要目的** • 健康成人を対象に KHK7791 の経口反復投与がセファドロキシルの曝露量に及ぼす影響を評価する。 **副次目的** • 健康成人を対象に KHK7791 の薬力学的評価を行う。 • 健康成人を対象に血漿中テナパノル濃度を評価する。 **安全性目的** • 健康成人を対象にセファドロキシルと併用したときの KHK7791 の安全性を評価する。
開発フェーズ	第 I 相試験
試験方法	本治験は、健康成人を対象に、KHK7791 の経口反復投与がセファドロキシルの薬物動態に及ぼす影響を評価した非盲検、ランダム化、2 群 2 期クロスオーバー試験である。 18 歳以上 50 歳以下の計 28 名の健康成人男女を、1 つの実施医療機関で登録した。被験者を 1：1 の比率で 2 つの異なる投与群にランダムに割り付けた。投与群 A/B に対しては用法 A から用法 B へ、投与群 B/A に対しては用法 B から用法 A へと、2 つの投与期間（第 1 期 Visit 2 及び第 2 期 Visit 3）にわたってクロスオーバー法で治験薬を投与した。用法 A 及び用法 B は、以下のとおりとした。 • 用法 A：Day 1 の朝にセファドロキシル 500 mg を単回投与した。 • 用法 B：Day 1～Day 4 まで KHK7791 15 mg を 1 日 2 回投与し、その後 Day 5 の朝にセファドロキシル 500 mg の単回投与と同時に KHK7791 15 mg を単回投与した。 第 1 期の最終投与から第 2 期の初回投与までの間に 4 日間以上の休薬期間を設け、2 つの投与期間を区切ることとした。被験者は、実施医療機関に入所期間中の夜間は、治験薬投与前の 8 時間以上絶食することとした。また、KHK7791 及びセファドロキシルの投与は、食事（朝食及び／又は夕食）の 5～10 分前とした。 本治験の被験者は、以下の目的で実施医療機関に 4 回来所した。 Visit 1（スクリーニング） Day 1 の前 28 日以内に実施した。自発的な署名及び日付が記入された同意文書を提出した健康成人を対象にスクリーニング検査を実施した。 Visit 2（第 1 期） 投与群 A/B に割り付けられた被験者は 1 泊の入所とし（Day −1～Day 1）、

項目	内容
	投与群 B/A に割り付けられた被験者は 5 泊の入所とした（Day −1～Day 5）。いずれの投与群でも、Day −1 の朝に被験者は実施医療機関に入所した。 • 投与群 A/B にランダム割付けされた被験者には、第 1 期では用法 A（Day 1 にセファドロキシル 500 mg 単回経口投与）を投与し、Day 1 の 12 時間後薬物動態サンプル採取終了後に退所した。 • 投与群 B/A にランダム割付けされた被験者には、第 1 期では用法 B（Day 1～Day 4 まで KHK7791 15 mg を 1 日 2 回投与し、その後 Day 5 にセファドロキシル 500 mg の単回投与と同時に KHK7791 15 mg を単回投与）を投与し、Day 5 の 12 時間後薬物動態サンプル採取終了後に退所した。 **Visit 3（第 2 期）** 投与群 A/B に割り付けられた被験者は 5 泊の入所とし（Day −1～Day 5）、投与群 B/A に割り付けられた被験者は 1 泊の入所とした（Day −1～Day 1）。いずれの投与群でも、Day −1 の朝に被験者は実施医療機関に入所した。 • 投与群 A/B にランダム割付けされた被験者には、第 2 期では用法 B を投与し、Day 5 の 12 時間後薬物動態サンプル採取終了後に退所した。 • 投与群 B/A にランダム割付けされた被験者には、第 2 期では用法 A を投与し、Day 1 の 12 時間後薬物動態サンプル採取終了後に退所した。 **Visit 4（追跡調査）** 被験者は、治験薬最終投与の 7～10 日後に追跡調査のために実施医療機関に来所した。 薬物動態を目的とした採血は、セファドロキシルに対しては Day 1 又は Day 5 の単回投与から 12 時間にわたって行い、KHK7791 に対しては Day 5 の朝の最終投与から 4 時間にわたって行った。また、薬力学評価（便の性状及び排便回数）は、第 1 期の Day −1（24 時間便）、用法 A の Day 1（12 時間便）、用法 B の Day 1～Day 5（Day 1～Day 4 の 24 時間便及び Day 5 の 12 時間便）に実施した。第 2 期の Day −1、休薬期間中及び追跡調査時には薬力学評価を目的とした検査を行わなかった。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：28 名（投与群 A/B 14 名、投与群 B/A 14 名） **設定根拠** 過去に実施した同様の試験に基づき、十分に評価可能な被験者数は 24 名（健康成人）と考えられた。セファドロキシルの薬物動態に対して KHK7791 の影響がなく、かつ対数変換した薬物動態パラメータの変化量の標準偏差が最大で 0.3 であると仮定すると、（KHK7791 とセファドロキシル併用時）／（セファドロキシル単独投与時）の薬物動態パラメーターの比の両側 90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲内に含まれる確率は 90%であった。 **解析時** 薬物動態解析対象集団：28 名（投与群 A/B 14 名、投与群 B/A 14 名） 薬力学解析対象集団：27 名（投与群 A/B 14 名、投与群 B/A 13 名） 安全性解析対象集団：28 名（投与群 A/B 14 名、投与群 B/A 14 名）
対象被験者	**対象** 18 歳以上 50 歳以下の計 28 名の健康成人男女 **主な選択基準** • 本治験の手順を行う前に、署名及び日付が記入された同意文書を提出したもの。 • カニューレの挿入又は静脈穿刺の反復に適した静脈を有する 18 歳以上 50 歳以下の健康な男女志願者。

項目	内容
	• 妊孕性を有する被験者は、治験実施計画書で定める方法で避妊するもの。妊孕性を有する女性は、スクリーニング時の妊娠検査で陰性であり、かつ治験薬投与期間中に授乳しないもの。 • BMI が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下で、かつ体重が 50 kg 以上 100 kg 以下のもの。 **主な除外基準** • 治験の実施及び結果等に影響を及ぼす可能性がある臨床的に重大な疾患又は障害の既往歴を有するもの。 • 原疾患又は既往歴として、消化管疾患、肝疾患、腎疾患、又は医薬品の吸収・分布・代謝・排泄を阻害するその他の疾患を有するもの。 • 臨床化学的検査、血液学的検査又は尿検査の結果に臨床的に重要な異常があると治験責任医師が判断したもの。 • B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎抗体及び／又はヒト免疫不全ウイルスのいずれかがスクリーニング検査で陽性のもの。 • 10 分間の仰臥安静後の測定で、以下のバイタルサイン異常が認められるもの。 – 収縮期血圧：90 mmHg 未満又は 140 mmHg 以上 – 拡張期血圧：50 mmHg 未満又は 90 mmHg 以上 – 心拍数：40 回/分未満又は 85 回/分以上 • 臨床的に重要な異常が、安静時の心電図のリズム、伝導又は形状に認められるもの。 – QTcF が 340 msec 以下若しくは 450 msec 以上のもの、又は QT 延長症候群の家族歴を有するもの。 • 治験責任医師の判断により薬物乱用の既往又は疑いがあるもの。 • 喫煙又はニコチン製剤の使用を試験期間中に中止できないもの。 • 治験責任医師の判断によりアルコール乱用又は過剰摂取の既往があるもの。 • 治験実施計画書に定める検査で、乱用薬物又はアルコール検査が陽性のもの。 • 治験実施計画書で禁止する条件に抵触して、医薬品、食品及び／又は飲料を摂取したもの。 • 酵素誘導作用を有する薬剤又は物質を治験薬初回投与前 4 週間以内に使用したもの。 • スクリーニング前 1 ヵ月以内に血漿供血したもの、又はスクリーニング前 3 ヵ月間に 500 mL 以上の献血若しくは出血をしたもの。 • 軟便（BSFS が 6 又は 7）が、治験薬投与前 7 日間で 2 日間以上認められたもの。 • 骨髄移植歴を有するもの。
使用薬剤	KHK7791：15 mg 錠（Batch Number [redacted]） セファドロキシル：500 mg カプセル（Batch Number [redacted]）
用法・用量、投与期間	**用法・用量、投与期間** 本治験では、以下の条件で用法 A 及び用法 B を行った。 • 用法 A：Day 1 の朝にセファドロキシル 500 mg を単回経口投与した。 • 用法 B：Day 1～Day 4 まで KHK7791 15 mg を 1 日 2 回投与し、その後 Day 5 の朝にセファドロキシル 500 mg の単回投与と同時に KHK7791 15 mg を単回投与した。 本治験では、投与群 A/B 及び投与群 B/A の 2 群を設け、用法 A 及び用法 B をクロスオーバー法で実施した。具体的には、投与群 A/B に対しては、第 1 期に用法 A、第 2 期に用法 B を投与した。一方、投与群 B/A に対しては、第 1 期に用法 B、第 2 期に用法 A を投与した。なお、第 1 期の最終投与から第 2 期の初回投与までの間に 4 日間以上の休薬期間を設け、2 つの投与期間を区切ることとした。

項目	内容
	被験者は、実施医療機関に入所期間中の夜間は、治験薬投与前の 8 時間以上絶食することとした。また、KHK7791 及びセファドロキシルの投与は、食事（朝食及び／又は夕食）の 5～10 分前とした。
評価項目	**薬物動態** **主要評価項目** • セファドロキシルの $AUC_{0-\infty}$、C_{max}、AUC_{0-t} **副次評価項目** • セファドロキシルの t_{max}、k_{el}、$t_{1/2}$ • 血漿中テナパノル濃度 **薬力学** • 排便回数及び BSFS による便の性状 **安全性** • 有害事象、バイタルサイン、心電図、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、身体所見
統計手法	薬物動態パラメータを一覧化し、用法別（用法 A／用法 B）及びその他の解析対象別に要約した。個々の被験者の薬物動態パラメータ及び薬物動態パラメータの幾何平均値は、用法別及びその他の解析対象別に図示した。 セファドロキシルの C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$の対数変換値を対象に、各薬物動態パラメータを応答変数、投与群（投薬及び投与順）及び投与期を固定効果、並びに被験者を変量効果とした mixed-effect ANOVA を用いて解析した。対数変換された薬物動態パラメータに関する用法 A と用法 B の差について点推定値と 90%信頼区間を算出し、この点推定値と 90%信頼区間を指数変換して戻して、評価目的の比を求めた。更に、C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$の逆変換した幾何平均値と 95%信頼区間を推定した。 排便回数及び BSFS による便の性状を指標とした薬力学的評価では、結果を一覧化し、適切な基本統計量を用いて用法別及び投与日別に要約した。いずれかの 1 日に複数の検体を採取した場合、それらの値の平均値を基本統計量の算出に用いた。 すべての有害事象は症例報告書の記載用語をもとに MedDRA version 17.0 の LLT に読み替え、対応する PT 及び SOC とともに示した。すべての有害事象を対象として、有害事象の有無及び内容別の発現割合を用法別に集計した。内容別の発現割合は、MedDRA の PT、SOC 別に集計することを基本とした。 有害事象と治験薬との因果関係は、「関連なし」又は「関連あり」の 2 段階で判定し、因果関係別に集計した。重症度は、「軽度」、「中等度」又は「高度」の 3 段階で判定し重症度別に集計した。また、転帰が「死亡」の有害事象、「重篤な有害事象」、治験薬の投与を中止した「中止に至った有害事象」、及びスポンサーの臨床薬理関連の医師との相談のもとで医学専門家が特に臨床的に重要だと判断した「他の重要な有害事象」についても、用法別及びその他の解析対象別に集計した。 なお、有害事象及び副作用の発現被験者数は、同一被験者で同一 SOC、同一 PT の有害事象又は副作用が複数件観察されたとしても集計では 1 名にまとめた。その際に、治験薬との因果関係が「関連あり」と一度でも報告があった場合は、「関連あり」として集計した。

6.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

本治験の被験者の内訳をTable 6.2-1に示した。本治験では、組み入れられた 28 名すべての被験者がランダム割付けされた。すべての被験者は、治験薬の投与を受けた後に、治験薬の投与中止や治験の中止をすることなく、治験薬の投与及び治験を完了した。

Table 6.2-1 被験者の内訳

	Number (%) of subjects All subjects (N=28)
Subjects enrolled [a]	28
Subjects randomized	28 (100.0%)
Subjects who received treatment	28 (100.0%)
Subjects who did not receive treatment	0 (0.0%)
Subjects who completed treatment	28 (100.0%)
Subjects who discontinued treatment	0 (0.0%)
Subjects who completed study	28 (100.0%)
Subjects who withdrawn from study	0 (0.0%)

Percentage will be of the number of randomized (i.e., dosed) for all % calculations.
[a] Informed consent received.
Source: 5.3.3.4-2 Table 11.1.1

2）人口統計学的特性及び他の基準値

本治験に登録された 28 名すべての被験者は、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団に採用された。また、薬力学解析対象集団は、治験薬投与後の薬力学的評価項目のデータがなかった 1 名を除外した 27 名であった。除外された被験者は、投与群 B/A に割り付けられた被験者であり、薬力学的評価の検体提供への寄与が Day −1 のみに限られていた。

本治験の安全性解析対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値の特性をTable 6.2-2に示した。安全性解析対象集団 28 名の平均年齢は 32 歳であり、そのうち 18 名（64.3%）が男性であった。人種別には約半数が白人であり、民族別には 2 名を除く全員が非ヒスパニック／非ラテン系であった。BMI の範囲は 19.43～29.75 kg/m^2、体重の範囲は 55.8～95.8 kg であり、選択基準に合致していた。

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

Characteristic	Statistic	Number (%) of subjects All Subjects (N=28)
Age (years)	n	28
	Mean	32
	SD	10
	Median	30
	Minimum	19
	Maximum	49
Sex n (%)	Male	18 (64.3%)
	Female	10 (35.7%)
Race n (%)	White	14 (50.0%)
	Black or African American	13 (46.4%)
	American Indian or Alaska Native	1 (3.6%)
Ethnicity n (%)	Not Hispanic or Latino	26 (92.9%)
	Hispanic or Latino	2 (7.1%)
Height (cm)	N	28
	Mean	171.2
	SD	8.1
	Median	171.8
	Minimum	155.1
	Maximum	184.9
Weight (kg)	N	28
	Mean	76.3
	SD	10.7
	Median	78.2
	Minimum	55.8
	Maximum	95.8
BMI (kg/m²)	N	28
	Mean	25.98
	SD	2.75
	Median	26.51
	Minimum	19.43
	Maximum	29.75

SD = standard deviation; BMI = body mass index
N: Total number of subjects; n: Number of subjects with data available for the particular category;
Percentage was of the number of randomized subjects (i.e., dosed) for all % calculations.
Source: 5.3.3.4-2 Table 11.1.2, Table 11.1.3

6.3 試験結果

6.3.1 薬物動態

薬物動態評価の主要評価項目は、セファドロキシルの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、C_{max} である。Table 6.3.1-1に、セファドロキシルの薬物動態パラメータの統計学的な比較として、セファドロキシルを単独投与した場合と KHK7791 と併用投与した場合のセファドロキシルの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、C_{max} の幾何最小二乗平均値の比をまとめた。幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）は、$AUC_{0-\infty}$では 93.27%（90.58%, 96.04%）、AUC_{0-t} では 93.35%（90.68%, 96.11%）、C_{max} では 95.94%（89.84%, 102.46%）であった。

副次的評価項目であるセファドロキシルの t_{max}、k_{el}、$t_{1/2}$ の基本統計量を用法別にTable 6.3.1-2に示した。セファドロキシルの t_{max} の中央値及び範囲は、用法 A 及び用法 B の間で同等であり、ともに中央値が 1.5 時間、範囲が 1.0～4.0 時間であった。また、セファドロキシルの $t_{1/2}$ の幾何平均値も、用法 A では 2.04 時間、用法 B では 2.05 時間であり、両者は同様であった。

なお、血漿中テナパノル濃度はすべての被験者で定量下限（0.5 ng/mL）未満であったため、統計学的な解析を行わなかった（5.3.3.4-2 Table 11.2.1）。

Table 6.3.1-1 セファドロキシルの薬物動態パラメータの比較（薬物動態解析対象集団）

Parameter (unit)	Treatment [a]	n	Geometric LS mean	95% CI	Comparison of Treatment B vs. Treatment A	
					Ratio (%)	90%CI
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	A	28	53810	(50430, 57410)		
	B	28	50190	(47040, 53550)	93.27	(90.58, 96.04)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	A	28	52680	(49390, 56190)		
	B	28	49180	(46110, 52450)	93.35	(90.68, 96.11)
C_{max} (ng/mL)	A	28	14750	(13540, 16080)		
	B	28	14160	(12990, 15430)	95.94	(89.84, 102.46)

CI = confidence intervals; LS = least squares.
Results based on linear mixed effects ANOVA model using the natural logarithm of $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} and C_{max} as the response variables, with terms for sequence, period, and treatment as fixed effects and subject nested sequence as a random effect.
[a] Treatment A: single oral cefadroxil administered alone on Day 1.
Treatment B: KHK7791 administered bid for 4 days (Days 1 through 4) followed by a single dose of KHK7791 administered concurrently with a single dose of cefadroxil on the morning of Day 5.
Source: 5.3.3.4-2 Table 11.2.4

Table 6.3.1-2 セファドロキシルの t_{max}、k_{el}、$t_{1/2}$ の基本統計量（薬物動態解析対象集団）

Treatment [a]	Summary Statics	t_{max} (h)	k_{el} (1/h)	$t_{1/2}$ (h)
A (N=28)	n	28	28	28
	Geometric mean	NA	0.340	2.04
	GCV%	NA	11.1	11.1
	Median	1.5	0.346	2.01
	Minimum	1.0	0.242	1.72
	Maximum	4.0	0.403	2.86
B (N=28)	n	28	28	28
	Geometric mean	NA	0.337	2.05
	GCV%	NA	11.8	11.8
	Median	1.5	0.331	2.10
	Minimum	1.0	0.263	1.54
	Maximum	4.0	0.451	2.63

GCV% = geometric coefficient of variation; NA= not applicable
[a] Treatment A: single oral cefadroxil administered alone on Day 1.
Treatment B: KHK7791 administered bid for 4 days (Days 1 through 4) followed by a single dose of KHK7791 administered concurrently with a single dose of cefadroxil on the morning of Day 5.
Source: 5.3.3.4-2 Table 11.2.3

6.3.2 薬力学

用法別の平均排便回数を、治験薬の投与前（Day −1）、用法 A の Day 1、並びに用法 B の各投与日（Day 1～5）の投与日別及び Day 1～5 全体の平均値として集計し、その基本統計量を Table 6.3.2-1に示した。用法 B の排便回数は、治験薬投与前の平均値は 1.4 回であったのに対し、KHK7791 反復投与期間全体での平均値は 1.8 回へと増加した。

便の性状の評価として、用法別の BSFS 平均値を、治験薬の投与前（Day −1）、用法 A の Day 1、並びに用法 B の各投与日（Day 1～5）の投与日別及び Day 1～5 の平均値として集計し、その基本統計量をTable 6.3.2-2に示した。用法 B の BSFS は、治験薬投与前の平均値は 3.7 であったのに対し、KHK7791 反復投与期間全体での平均値は 5.4 へと変化した。

Table 6.3.2-1 用法別及び投与日別の平均排便回数（薬力学解析対象集団）

Treatment [a]	Pre-treatment Run-in	Post-dose assessment in a treatment period					Average [c]
Summary Statistic	Day -1 [b]	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Post-dose
A (N=27)							
n	12	14	NA	NA	NA	NA	14
Mean	1.3	1.1	NA	NA	NA	NA	1.1
SD	0.49	0.36	NA	NA	NA	NA	0.36
CV%	36.9	31.8	NA	NA	NA	NA	31.8
Median	1.0	1.0	NA	NA	NA	NA	1.0
Minimum	1.0	1.0	NA	NA	NA	NA	1.0
Maximum	2.0	2.0	NA	NA	NA	NA	2.0
B (N=27)							
n	9	21	21	22	18	14	27
Mean	1.4	2.5	2.0	1.8	1.8	1.6	1.8
SD	0.53	2.23	1.12	0.85	1.22	0.65	0.81
CV%	36.5	88.3	54.5	46.9	68.4	41.1	43.9
Median	1.0	2.0	2.0	2.0	1.0	1.5	1.6
Minimum	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Maximum	2.0	10.0	5.0	4.0	5.0	3.0	3.6

CV% = coefficient of variation; NA = not applicable; SD = standard deviation
[a] Treatment A: single oral cefadroxil administered alone on Day 1.
Treatment B: KHK7791 administered bid for 4 days (Days 1 through 4) followed by a single dose of KHK7791 administered concurrently with a single dose of cefadroxil on the morning of Day 5.
[b] The summary includes Day -1 of only Period 1 for both sequences.
[c] Values collected for each of PD variables on the scheduled day was averaged (i.e., average of post-dose assessment).
Source: 5.3.3.4-2 Table 11.2.5

Table 6.3.2-2 用法別及び投与日別の BSFS[d]平均値（薬力学解析対象集団）

Treatment [a]	Pre-treatment Run-in	Post-dose assessment in a treatment period					Average [c]
Summary Statistic	Day -1 [b]	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Post-dose
A (N=27)							
n	12	14	NA	NA	NA	NA	14
Mean	2.8	4.0	NA	NA	NA	NA	4.0
SD	1.03	1.31	NA	NA	NA	NA	1.31
CV%	37.6	33.0	NA	NA	NA	NA	33.0
Median	2.3	4.0	NA	NA	NA	NA	4.0
Minimum	2.0	1.0	NA	NA	NA	NA	1.0
Maximum	5.0	6.0	NA	NA	NA	NA	6.0
B (N=27)							
n	9	21	21	22	18	14	27
Mean	3.7	5.0	5.7	5.5	5.5	5.9	5.4
SD	1.00	1.58	1.35	1.35	1.40	0.82	1.17
CV%	27.0	31.5	23.6	24.4	25.5	13.9	21.6
Median	4.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	5.8
Minimum	2.0	2.0	3.0	2.5	3.0	4.0	3.0
Maximum	5.5	6.9	7.0	7.0	7.0	7.0	6.9

BSFS = Bristol stool form scale; CV% = coefficient of variation; NA = not applicable; SD = standard deviation
[a] Treatment A: single oral cefadroxil administered alone on Day 1.
Treatment B: KHK7791 administered bid for 4 days (Days 1 through 4) followed by a single dose of KHK7791 administered concurrently with a single dose of cefadroxil on the morning of Day 5.
[b] The summary includes Day -1 of only Period 1 for both sequences.
[c] Values collected for each of PD variables on the scheduled day was averaged (i.e., average of post-dose assessment).
[d] Type 1: Separate hard lumps, like nuts (hard to pass); Type 2: Sausage-shaped but lumpy; Type 3: Like a sausage but with cracks on its surface; Type 4: Like a sausage or snake, smooth and soft; Type 5: Soft blobs with clear–cut edges (passed easily); Type 6: Fluffy pieces with ragged edges, a mushy stool; Type 7: Watery no solid pieces (entirely liquid).
Source: 5.3.3.4-2 Table 11.2.5

6.3.3 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

本治験で発現した有害事象を SOC 別及び PT 別に集計しTable 6.3.3-1に示した。安全性解析対象集団 28 名中 11 名（39.3%）で少なくとも 1 件の有害事象が報告された。最も高い割合で報告された有害事象は、SOC 別には「胃腸障害」（10 名、35.7%）であり、PT 別には「腹部膨満」及び「腹痛」（各 4 名、14.3%）であった。これらの有害事象は、KHK7791 の投与後（用法 B の Day 1～4）に報告された。いずれの有害事象も転帰は回復であった（5.3.3.4-2 Appendix 12.2.7.3）。

観察期間の長さが両群で異なるものの、用法 A と用法 B の Day 5 の間で、有害事象の発現割合に差はなかった。KHK7791 とセファドロキシルの併用投与で報告された有害事象は、「腹部圧痛」（1 名、3.6%）であった。

本治験で発現した副作用を PT 別に集計しTable 6.3.3-2に示した。安全性解析対象集団 28 名中 10 名（35.7%）で少なくとも 1 件の副作用が報告された。有害事象のほとんどは副作用としても報告されたが、「頻尿」及び「斑状皮疹」は因果関係が否定された。

Table 6.3.3-1 有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

SOC PT	Number (%) of subjects Treatment A (N=28)	Treatment B Days 1 to 4 (N=28)	Treatment B Day 5 [a] (N=28)	Overall (N=28)
Subjects with any AE	1 (3.6%)	11 (39.3%)	1 (3.6%)	11 (39.3%)
胃腸障害	0 (0.0%)	10 (35.7%)	1 (3.6%)	10 (35.7%)
腹部膨満	0 (0.0%)	4 (14.3%)	0 (0.0%)	4 (14.3%)
腹痛	0 (0.0%)	4 (14.3%)	0 (0.0%)	4 (14.3%)
胃腸音異常	0 (0.0%)	3 (10.7%)	0 (0.0%)	3 (10.7%)
下痢	0 (0.0%)	2 (7.1%)	0 (0.0%)	2 (7.1%)
放屁	0 (0.0%)	2 (7.1%)	0 (0.0%)	2 (7.1%)
腹部圧痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)
悪心	0 (0.0%)	1 (3.6%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)
神経系障害	0 (0.0%)	1 (3.6%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)
浮動性めまい	0 (0.0%)	1 (3.6%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)
腎および尿路障害	0 (0.0%)	1 (3.6%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)
頻尿	0 (0.0%)	1 (3.6%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)
皮膚および皮下組織障害	1 (3.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)
斑状皮疹	1 (3.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)

AE = adverse event
MedDRA version 17.0
[a] Includes AEs that occurred up until the first dose of Period 2 (for treatment B given during Period 1) or follow-up (for treatment B given during Period 2).
Number (%) of subjects with AEs, sorted by system organ class followed by preferred term in decreasing order of frequency (sorted by total number). Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category.
Adverse events occurring during the washout period between treatments were attributed to the last treatment received prior to washout.
The number of subjects in each column cannot be added because a subject may have had more than one adverse event.
Treatment A: single oral cefadroxil administered alone on Day 1.
Treatment B: KHK7791 administered bid for 4 days (Days 1 through 4) followed by a single dose of KHK7791 administered concurrently with a single dose of cefadroxil on the morning of Day 5.
Source: 5.3.3.4-2 Table 11.3.1.2

Table 6.3.3-2 副作用発現状況（安全性解析対象集団）

	Number (%) of subjects			
	Treatment A	Treatment B		Overall
		Days 1 to 4	Day 5 [a]	
PT	(N=28)	(N=28)	(N=28)	(N=28)
Subjects with any related AE	0 (0.0%)	10 (35.7%)	1 (3.6%)	10 (35.7%)
腹部膨満	0 (0.0%)	4 (14.3%)	0 (0.0%)	4 (14.3%)
腹痛	0 (0.0%)	4 (14.3%)	0 (0.0%)	4 (14.3%)
腹部圧痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)
下痢	0 (0.0%)	2 (7.1%)	0 (0.0%)	2 (7.1%)
浮動性めまい	0 (0.0%)	1 (3.6%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)
放屁	0 (0.0%)	2 (7.1%)	0 (0.0%)	2 (7.1%)
胃腸音異常	0 (0.0%)	3 (10.7%)	0 (0.0%)	3 (10.7%)
悪心	0 (0.0%)	1 (3.6%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)
頻尿	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
斑状皮疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

AE = adverse event
MedDRA version 17.0
[a] Includes AEs that occurred up until the first dose of Period 2 (for treatment B given during Period 1) or follow-up (for treatment B given during Period 2).
Each subject has only been represented with maximum reported causality for each preferred term. Number (%) of subjects with AEs, sorted by system organ class followed by preferred term in decreasing order of frequency (sorted by total number).
Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Adverse events occurring during the washout period between treatments were attributed to the last treatment received prior to washout. The number of subjects in each column cannot be added because a subject may have had more than one adverse event.
Treatment A: single oral cefadroxil administered alone on Day 1.
Treatment B: KHK7791 administered bid for 4 days (Days 1 through 4) followed by a single dose of KHK7791 administered concurrently with a single dose of cefadroxil on the morning of Day 5.
Source: 5.3.3.4-2 Table 11.3.1.3

2）重症度別有害事象及び副作用発現状況

本治験で発現した有害事象及び副作用は、すべて重症度が軽度として報告され、中等度及び高度の報告はなかった（5.3.3.4-2 Table 11.3.1.4）。いずれの有害事象も転帰は回復であった。

3）死亡に至った有害事象

本治験では、死亡に至った有害事象は報告されなかった（5.3.3.4-2 Table 11.3.1.1）。

4）重篤な有害事象

本治験では、重篤な有害事象は報告されなかった（5.3.3.4-2 Table 11.3.1.1）。

5）中止に至った有害事象

本治験では、中止に至った有害事象は報告されなかった（5.3.3.4-2 Table 11.3.1.1）。

6）他の重要な有害事象

本治験では、他の重要な有害事象として扱われるに至った有害事象は報告されなかった。

7）臨床検査及びバイタルサイン

いずれの被験者でも、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査の各パラメータで、臨床的に重要な変化は治験期間中認められなかった。臨床検査値の平均値及び中央値に変動が認められたが、経時的に一定の変化又は用法別での差異を示唆する傾向は認められなかった。また、認められた臨床検査値異常で、有害事象として報告されたものはなかった（5.3.3.4-2 Table 11.3.5.1.1、Table 11.3.5.1.4）。

バイタルサインの平均値及び中央値の測定値に変動が認められたが、経時的に一定の変化又は用法別での差異を示唆する傾向は認められなかった。また、12 誘導心電図の異常が治験期間中に報告されたが、いずれも臨床的に重要とは見なされなかった（5.3.3.4-2 Appendix 12.2.10.1）。

本治験では、いずれの被験者でも身体所見の異常は報告されなかった。

6.4 結論

本治験は、健康成人を対象に KHK7791 の経口反復投与が、PEPT1 の基質であるセファドロキシルの薬物動態に及ぼす影響を評価した。本治験では 28 名の被験者がランダム割付けされ、全被験者が治験薬の投与及び治験を完了した。

統計解析の結果、KHK7791 反復投与の後にセファドロキシルを KHK7791 と併用しても、セファドロキシルの全身曝露は影響を受けないことが示された。用法 A と用法 B の間で、セファドロキシルの $t_{1/2}$ 幾何平均値が同様であったことから、KHK7791 反復投与の後にセファドロキシルを KHK7791 と併用しても、セファドロキシルの消失過程は影響を受けないことが示された。また、セファドロキシルの全身曝露量は KHK7791 の反復投与により影響を受けなかったことから、KHK7791 とセファドロキシル間で、PEPT1 を介した薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。

血漿中テナパノル濃度は、被験者に KHK7791 15 mg を投与しても定量されなかった。しかし、KHK7791 が消化管中に存在したことは、被験者の排便回数が増加したこと及び便が柔らかくなったことから確認された。

本治験では、死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、他の重要な有害事象として扱われるに至った有害事象は報告されなかった。また、KHK7791 とセファドロキシルの併用投与により有害事象の発現割合は増加しなかった。有害事象のほとんどが副作用として報告されたが、「頻尿」及び「斑状皮疹」は KHK7791 との因果関係は否定された。本治験で発現した有害事象の重症度はすべて軽度であり、転帰は回復として報告された。

KHK7791 の安全性及び忍容性は、過去に実施された同様の臨床試験と一貫していた。本治験から、新たな安全性への懸念は認められなかった。

7 健康成人を対象として KHK7791 の反復投与がセファドロキシル及びミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を評価する第 I 相単施設投与順序固定非盲検試験（試験番号：TEN-01-103）（5.3.3.4-3）

7.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	健康成人を対象として KHK7791 の反復投与がセファドロキシル及びミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を評価する第 I 相単施設投与順序固定非盲検試験
実施国（施設数）	米国（1）
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験の目的	**主要目的** • KHK7791 の反復投与がセファドロキシル及びミダゾラムの曝露量に及ぼす影響を検討する。 **副次目的** • KHK7791 併用下又は非併用下でミダゾラムを投与し、ミダゾラムの代謝物である 1'-ヒドロキシミダゾラム及び 4-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態に及ぼす KHK7791 の影響を検討する。 • KHK7791 及び代謝物 M1 の血漿中濃度と薬物動態を検討する。 • KHK7791 の薬力学を検討する。 • セファドロキシル又はミダゾラムと併用投与したときの KHK7791 の安全性を検討する。
開発フェーズ	第 I 相試験
試験方法	本治験は第 I 相、単施設、非盲検、投与順序固定試験であり、健康成人を対象として KHK7791 反復投与がセファドロキシル（PEPT1 基質）及びミダゾラム（CYP3A 基質）の薬物動態に及ぼす影響を検討した。 本治験はスクリーニング、5 つの投与期、追跡調査で構成された。 • スクリーニング：スクリーニング検査は自らの意思により同意文書に署名をした被験者のみを対象とし、Day −1 前 28 日以内に実施した。 • 投与期 1：被験者は Day −1 に実施医療機関に入所し、Day 1 の朝食開始 5 ～ 10 分前にセファドロキシル 500 mg を単回服用した。薬物動態評価用サンプルの採取はセファドロキシル投与 12 時間後までスケジュールに従って実施した。 • 投与期 2：被験者は Day 2 の朝食開始 5～10 分前にミダゾラム 7.5 mg を単回服用した。薬物動態評価用サンプルの採取はミダゾラム投与 24 時間後までスケジュールに従って実施した。被験者はミダゾラム投与 24 時間後サンプルを採取後、Day 3 に実施医療機関を退所した。 • 投与期 3：入所期間と非入所期間で構成された。 – 非入所期間（Day 3～Day 13）：被験者は自宅にて KHK7791 50 mg を 1 日 2 回朝食及び夕食開始 5～10 分前に服用した。Day 3 から Day 14 の朝に入所するまでの期間、被験者は排便時刻と BSFS によって評価した便の性状を日記に記録するよう求められた。被験者は Day 3 の朝食前に実施医療機関にて KHK7791 を服用し、Day 8 までの治験薬を持って帰宅した。Day 8 にコンプライアンス確認のための来所日を設け、被験者はその際に残りの治験期間で必要な治験薬を受け取った。治験薬服用と日記記録を維持するために、被験者にはリマインダーメールが送信された。リマインダーメールを受け取れない場合、被験者は実施医療機関との連絡を維持するよう求められた。

項目	内容
	– 入所期間（Day 14～Day 17）：Day 14 の朝及び夜の KHK7791 は実施医療機関にて投与された。一連の薬物動態評価用サンプルは Day 15（セファドロキシルと KHK7791 併用投与日）及び Day 16（ミダゾラムと KHK7791 併用投与日）に、それぞれの朝の治験薬投与前及び投与 1、2、4、6、8、12 時間後に採取した。 • 投与期 4 : 被験者は Day 15 の朝食開始 5～10 分前に KHK7791 50 mg とセファドロキシル 500 mg を同時に服用した。Day 15 の夜は、夕食開始 5～10 分前に KHK7791 50 mg 単剤を服用した。薬物動態評価用サンプルの採取は朝の併用投与 12 時間後までスケジュールに従って実施した。 • 投与期 5 : 被験者は Day 16 の朝食開始 5～10 分前に KHK7791 50 mg とミダゾラム 7.5 mg を同時に服用した。Day 16 の夜は、夕食開始 5～10 分前に KHK7791 50 mg 単剤を服用した。薬物動態評価用サンプルの採取は併用投与 24 時間後の朝までスケジュールに従って実施した。被験者は投与 24 時間後サンプルを採取後、Day 17 に実施医療機関を退所した。 • 追跡調査 : 被験者は Day 16 の治験薬投与 7～10 日後に、追跡調査のために再来所するよう求められた。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：28 名 **設定根拠** 過去の類似した試験より、被験者数は 24 名で十分であると考えられた。KHK7791 がセファドロキシルの薬物動態に影響しないとの仮定のもと、自然対数変換後の薬物動態パラメータの変化量の標準偏差を最大で 0.3、被験者間の応答の相関係数を 0.25 としたとき、セファドロキシルの薬物動態パラメータの比（KHK7791 とセファドロキル併用時／セファドロキシル単独投与時）の両側 90%信頼区間が 80.0%～125.0%に完全に含まれる確率は 90%と算出された。同様に、KHK7791 がミダゾラムの薬物動態に影響しないとの仮定のもと、自然対数変換後の薬物動態パラメータの変化量の標準偏差を最大で 0.5、被験者間の応答の相関係数を 0.31 としたとき、ミダゾラムの薬物パラメータの比（KHK7791 とミダゾラム併用投与時／ミダゾラム単独投与時）の両側 90%信頼区間が 70.0%～143.0%に完全に含まれる確率は 90%と算出された。以上のことから、24 名の評価可能な被験者を得るために、最大 28 名の被験者を登録した。 **解析時** 薬物動態解析対象集団：28 名 薬力学解析対象集団：28 名 安全性解析対象集団：28 名
対象被験者	**対象** 18 歳以上 50 歳以下の健康成人男女 **主な選択基準** • カニューレ挿入又は繰り返し静脈穿刺に適した静脈を有するもの。 • 女性被験者の場合、妊娠検査が陰性であり、非授乳婦であること。 • BMI が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下かつ体重が 50 kg 以上 100 kg 以内であるもの。
使用薬剤	KHK7791：50 mg 錠（ロット [redacted]） セファドロキシル：500 mg カプセル（ロット [redacted]） ミダゾラム : 2 mg/mL シロップ（7.5 mg syrup in a prefilled syringe）（ロット [redacted]）
用法・用量、投与期間	**用法・用量、投与期間** セファドロキシル 500 mg を Day 1 及び Day 15 の朝食開始 5～10 分前に 240 mL の水で単回経口投与した。Day 15 の朝のセファドロキシルは KHK7791 50 mg と同時に投与した。

項目	内容
	ミダゾラム 7.5 mg を Day 2 及び Day 16 の朝食開始 5～10 分前に 240 mL の水で単回経口投与した。Day 16 の朝のミダゾラムは KHK7791 50 mg と同時に投与した。 KHK7791 は Day 3 から Day 16 まで、1 錠を 1 日 2 回、朝食（又は 1 日の最初の食事）及び夕食の食事開始 5～10 分前に 240 mL の水で経口投与した。KHK7791 は 50 mg 錠（52.6 mg 塩酸塩錠）として投与した。経口投与は治療的使用で想定される投与経路であった。
評価項目	**主要評価項目** • セファドロキシル及びミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、C_{max} **副次評価項目** **薬物動態** • 1'-ヒドロキシミダゾラムと 4-ヒドロキシミダゾラムに関する薬物動態パラメータ：$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、C_{max} セファドロキシル、ミダゾラム、1'-ヒドロキシミダゾラム、4-ヒドロキシミダゾラムに関する薬物動態パラメータ：t_{max}、$t_{1/2}$、k_{el} • 血漿中テナパノル濃度 **薬力学** • BSFS による便の性状及び排便回数 • 身体所見、心電図、臨床検査値、バイタルサイン、有害事象
統計手法	**薬物動態パラメータ**： KHK7791 及びその代謝物である M1、セファドロキシル、ミダゾラム及びその代謝物の血漿中濃度は測定時点ごとに一覧に要約した。セファドロキシル、ミダゾラム、1'-ヒドロキシミダゾラム、4-ヒドロキシミダゾラム、KHK7791、M1 の薬物動態パラメータは用法ごとに基本統計量を用いて一覧に要約した。 セファドロキシル及びミダゾラムについて、C_{max}、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t} を自然対数変換後に、用法を固定効果、被験者を変量効果とした分散分析の混合効果モデルを用いて解析した。これらの薬物動態パラメータの用法間の差（セファドロキシル単独投与時と KHK7791 併用時の差、ミダゾラム単独投与時と KHK7791 併用時の差）の点推定値及び 90%信頼区間を算出した。得られた算出値を指数に変換して戻して、用法間の比（KHK7791 併用時／セファドロキシル単独投与時、KHK7791 併用時／ミダゾラム単独投与時）の点推定値と 90%信頼区間を算出した。更に、C_{max}、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t} については、逆変換後の幾何平均値及びその 95%信頼区間を推定した。各薬物動態パラメータ（C_{max}、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}）について、用法間の比の 90%信頼区間が、セファドロキシルでは 80.0%～125.0%、ミダゾラムでは 70.0%～143.0%の範囲内であるとき、KHK7791 とこれらの薬剤との薬物相互作用はないものと結論付けることとした。 セファドロキシル及びミダゾラムについて、t_{max} の比較は、ウィルコクソンの符号順位検定を用いて解析した。また、t_{max} の用法間の差について、ホッジズ・レーマン推定量及び 95%信頼区間を算出した。 1'-ヒドロキシミダゾラム及び 4-ヒドロキシミダゾラムの各種薬物動態パラメータ（C_{max}、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、t_{max}）についても同様に解析した。 **薬力学パラメータ**： 排便回数及び BSFS による便の性状は投薬別、投与日別に適切な基本統計量を用いて一覧にまとめた。1 日に複数の糞便サンプルが得られた場合は、BSFS の最も大きなカテゴリー値を統計量の算出に用いた。 **安全性**： すべての有害事象は症例報告書の記載用語をもとに MedDRA version 19.0 の LLT に読み替え、対応する PT 及び SOC とともに示した。すべての有害事象を対象として、有害事象の有無及び内容別の発現割合を投与期間別及び用法別に集計した。更に、重篤な有害事象及び治験薬の中止に至った有害事象についても集計

項目	内容
	した。 　また、有害事象の重症度は、CTCAE Version 4.0 に従って判定したが、CTCAE で判定できない有害事象については Grade 1（Mild）、Grade 2（Moderate）、Grade 3（Severe）、Grade 4（Life-threatening）の 4 段階で判定した。 　有害事象と治験薬との因果関係は、definitely、probably、possibly、unlikely、unrelated の 5 段階で判定した。このうち definitely、probably、possibly と判定された事象を「副作用」と定義した。 　血圧、心拍数、心電図、臨床検査値については、適切な基本統計量（平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値）を用いて表にまとめた。 　臨床検査値に関して、基準範囲外の値は一覧中でフラグ付けするとともに、臨床的に意義のある変動について一覧に示した。

7.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

本治験の被験者の内訳をTable 7.2-1に示した。

本治験では、28 名の被験者が登録され、すべての被験者が治験を完了した。また、28 名すべての被験者を安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団、薬力学解析対象集団に採用した。

Table 7.2-1 被験者の内訳（全被験者）

	All Subjects (N=28)
Completion Status, n (%)	
Yes	28 (100)
No	0
Analysis Populations, n (%)	
Safety	28 (100)
Pharmacokinetic	28 (100)
Pharmacodynamic	28 (100)

Note: Percentage is based on the total number of subjects.
Note: Safety analysis population consists of all subjects who received at least one dose of study medication.
Note: Pharmacokinetic (PK) analysis population consists of all subjects who received at least one dose of study drug and provided at least one measured concentration for any analyte at a scheduled PK timepoint postdose.
Note: Pharmacodynamic (PD) analysis population consists of subjects who received at least one dose of study drug and provided at least one non-missing daily stool frequency or BSFS entry.
Source: 5.3.3.4-3 Table 14.1.1

2）人口統計学的特性及び他の基準値

本治験の安全性解析対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値をTable 7.2-2に示した。安全性解析対象集団 28 名の年齢（平均値±標準偏差）は 28.8±9.83 歳であり、BMI（平均値±標準偏差）は 24.4±3.37 kg/m^2 であった。性別は男性（16 名、57%）が過半数であり、人種別の内訳は白人（22 名、79%）、黒人／アフリカ系アメリカ人（5 名、18%）、アメリカ先住民／アラスカ先住民（1 名、4%）であった。民族別には、大多数（24 名、86%）が、非ヒスパニック／非ラテンであった。

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

	All Subjects (N=28)
Age	
n	28
Mean (SD)	28.8 (9.83)
Median	26.4
Min, Max	18.8, 49.9
Gender, n (%)	
Male	16 (57)
Female	12 (43)

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

	All Subjects (N=28)
Race, n (%)	
White	22 (79)
Black or African American	5 (18)
Asian	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0
American Indian or Alaska Native	1 (4)
Other	0
Ethnicity, n (%)	0
Not Hispanic or Latino	24 (86)
Hispanic or Latino	4 (14)
Height (cm)	
n	28
Mean (SD)	171.4 (9.59)
Median	171.2
Min, Max	149.5, 187.4
Weight (kg)	
n	28
Mean (SD)	71.9 (12.62)
Median	71
Min, Max	50.2, 95.6
BMI (kg/m^2)	
n	28
Mean (SD)	24.4 (3.37)
Median	25
Min, Max	19.1, 30.0

Note: Percentage is based on the total number of subjects; SD = standard deviation, Min=minimum, Max=maximum.
Summary statistics calculated from data collected at baseline (screening).
Source: 5.3.3.4-3 Table 14.1.2

7.3 試験結果

7.3.1 薬物動態

7.3.1.1 血漿中濃度

1）血漿中セファドロキシル濃度

KHK7791 併用有無別の血漿中セファドロキシル濃度（平均値±標準偏差）の推移を Figure 7.3.1.1-1に示した。血漿中セファドロキシル濃度はセファドロキシル単独投与時と KHK7791 併用投与時で同様の推移を示した。両用法で約 1.5 時間後の最高血漿中濃度は同様であり、その後投与 12 時間後まで一相性に低下した。

2）血漿中ミダゾラム濃度

KHK7791 併用有無別の血漿中ミダゾラム濃度（平均値±標準偏差）の推移をFigure 7.3.1.1-2に示した。血漿中ミダゾラム濃度（平均値）はミダゾラム単独投与時と KHK7791 併用投与時で同様の推移を示した。両用法で約 0.5 時間後の最高血漿中濃度が同様であり、投与 1 時間後から 24 時間後にかけて一相性に低下した。

3）血漿中 1'-ヒドロキシミダゾラム濃度及び血漿中 4-ヒドロキシミダゾラム濃度

KHK7791 併用有無別の血漿中 1'-ヒドロキシミダゾラム濃度（平均値±標準偏差）及び血漿中 4-ヒドロキシミダゾラム濃度（平均値±標準偏差）の推移をFigure 7.3.1.1-3に示した。血漿中 1'-ヒドロキシミダゾラム濃度及び血漿中 4-ヒドロキシミダゾラム濃度はミダゾラム単独投与時と KHK7791 併用投与時で同様の推移を示した。これらの代謝物は、いずれも両用法で約 0.5 時間後に最高血漿中濃度に到達し、その後低下した。

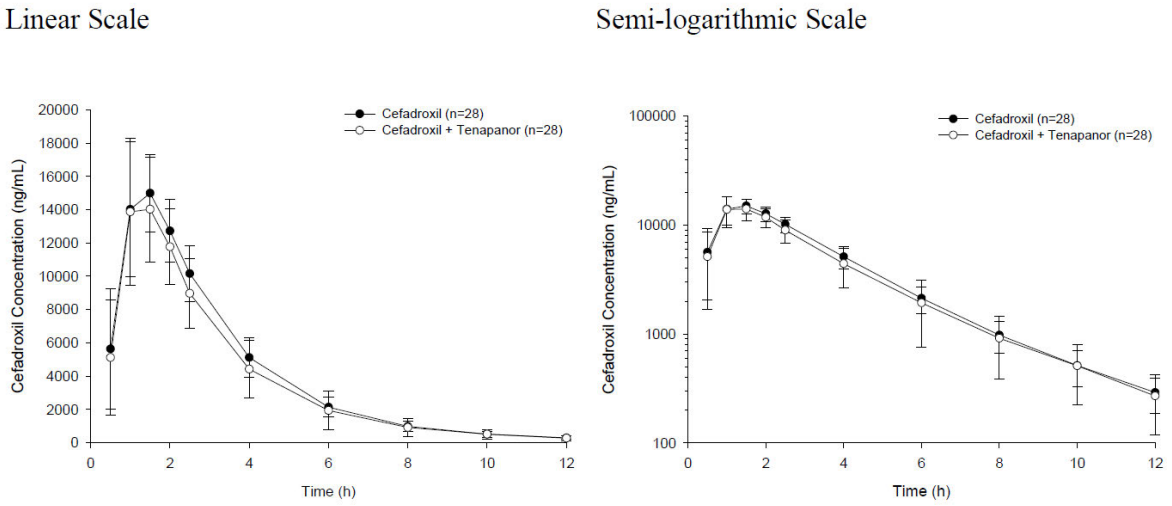
4）血漿中テナパノル濃度

血漿中テナパノル濃度は 1 つの測定サンプルを除き、すべて定量下限（0.5 ng/mL）未満であった（5.3.3.4-3 Table 14.2.1.5）。

5）血漿中 M1 濃度

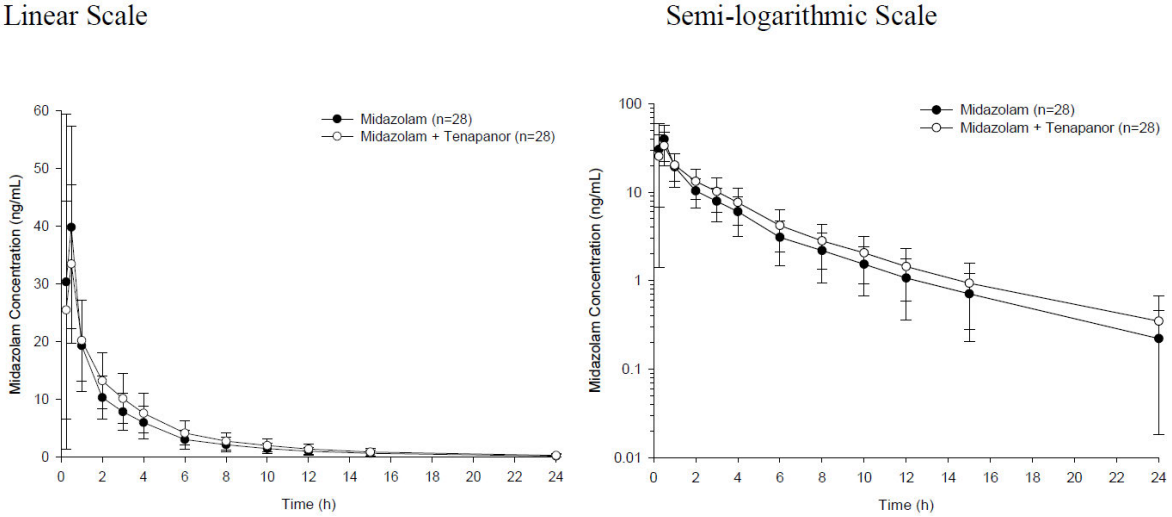
血漿中 M1 濃度（平均値±標準偏差）の推移をFigure 7.3.1.1-4に示した。KHK7791 を 1 日 2 回反復投与した結果、KHK7791 の主要代謝物である M1 の血漿中濃度は、Day 15 及び Day 16 の治験薬投与前の測定サンプルで定量可能な値であった。血漿中 M1 濃度（平均値）は、セファドロキシル又はミダゾラムと KHK7791 との併用投与前から投与 12 時間後まで同様であり、10.2 ～ 15.4 ng/mL の範囲で推移した（5.3.3.4-3 Table 14.2.1.6）。

Figure 7.3.1.1-1 KHK7791 併用有無別の血漿中セファドロキシル濃度の推移（平均値±標準偏差、薬物動態解析対象集団）



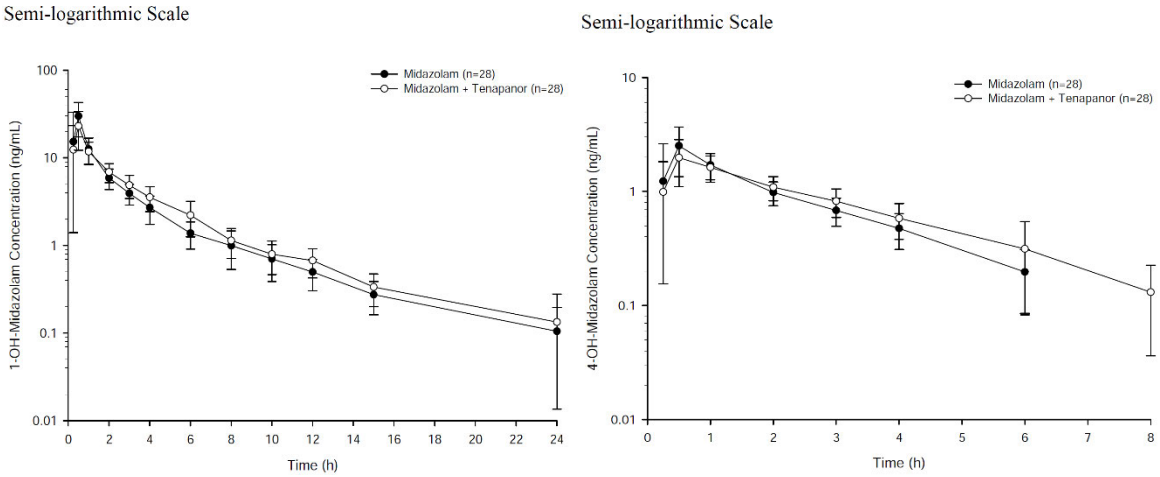
Cefadroxil: A single, oral dose of 500 mg Cefadroxil was administered in the morning on Day 1
Cefadroxil + Tenapanor: Cefadroxil (500 mg) was administered concurrently with the morning dose of KHK7791 (50 mg) on Day 15.
Tenapanor= KHK7791
Source: 5.3.3.4-3 Figure 14.2.1.1

Figure 7.3.1.1-2 KHK7791 併用有無別の血漿中ミダゾラム濃度の推移（平均値±標準偏差、薬物動態解析対象集団）



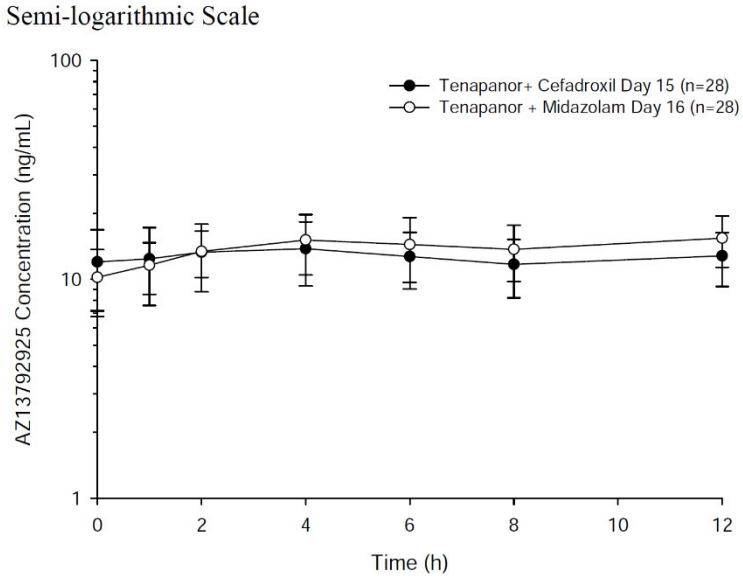
Midazolam: A single, oral dose of 7.5 mg Midazolam syrup was administered in the morning on Day 2.
Midazolam + Tenapanor: Midazolam (7.5 mg) was administered concurrently with the morning dose of KHK7791 (50 mg) on Day 16.
Tenapanor= KHK7791
Source: 5.3.3.4-3 Figure 14.2.1.2

Figure 7.3.1.1-3 KHK7791 併用有無別の血漿中 1'-ヒドロキシミダゾラム濃度及び血漿中 4-ヒドロキシミダゾラム濃度の推移（平均値±標準偏差、薬物動態解析対象集団）



Midazolam: A single, oral dose of 7.5 mg Midazolam syrup was administered in the morning on Day 2.
Midazolam + Tenapanor: Midazolam (7.5 mg) was administered concurrently with the morning dose of KHK7791 (50 mg) on Day 16.
Tenapanor= KHK7791
Source: 5.3.3.4-3 Figure 14.2.1.3, Figure 14.2.1.4

Figure 7.3.1.1-4 血漿中 M1 濃度推移（平均値±標準偏差、薬物動態解析対象集団）



Cefadroxil + KHK7791: Cefadroxil (500 mg) was administered concurrently with the morning dose of KHK7791(50 mg) on Day 15.
Midazolam + Tenapanor: Midazolam (7.5 mg) was administered concurrently with the morning dose of KHK7791(50 mg) on Day 16.
Tenapanor= KHK7791
Source: 5.3.3.4-3 Figure 14.2.1.6

7.3.1.2 薬物動態パラメータ

1）セファドロキシルの薬物動態パラメータ

KHK7791 併用有無別のセファドロキシル薬物動態パラメータの基本統計量をTable 7.3.1.2-1に示した。

Table 7.3.1.2-1 KHK7791 併用有無別のセファドロキシル薬物動態パラメータの基本統計量（薬物動態解析対象集団）

Parameter (units)	Statistic	Cefadroxil	Cefadroxil + KHK7791
$AUC_{0-\infty}$, n=28 (ng·h/mL)	Mean (%CV)	50100 (13.0)	45900 (18.0)
	Geometric mean	49700	45100
AUC_{0-t}, n=28 (ng·h/mL)	Mean (%CV)	49200 (12.9)	45000 (17.7)
	Geometric mean	48800	44300
C_{max}, n=28 (ng/mL)	Mean (%CV)	15700 (15.8)	15500 (19.4)
	Geometric mean	15500	15200
t_{max}, (h) n=28	Median (range)	1.50 (1.00-2.00)	1.00 (0.98-2.50)
k_{el}, n=28 (1/h)	Mean (%CV)	0.318 (11.2)	0.320 (9.4)
	Geometric mean	0.316	0.319
$t_{1/2}$, n=28 (h)	Mean (%CV)	2.21 (10.4)	2.18 (9.8)
	Geometric mean	2.20	2.17

Note: SD = standard deviation; %CV = coefficient of variation
Source: 5.3.3.4-3 Table 14.2.1.7

2）ミダゾラムの薬物動態パラメータ

KHK7791 併用有無別のミダゾラムの薬物動態パラメータの基本統計量をTable 7.3.1.2-2に示した。

Table 7.3.1.2-2 KHK7791 併用有無別のミダゾラムの薬物動態パラメータの基本統計量（薬物動態解析対象集団）

Parameter (units)	Statistic	Midazolam	Midazolam + KHK7791
$AUC_{0-\infty}$, n=28 (ng·h/mL)	Mean (%CV)	85.6 (39.6)	99.4 (36.0)
	Geometric mean	79.5	92.9
AUC_{0-t}, n=28 (ng·h/mL)	Mean (%CV)	83.2 (39.3)	95.7 (35.0)
	Geometric mean	77.4	89.8
C_{max}, n=28 (ng/mL)	Mean (%CV)	46.2 (54.4)	38.6 (42.1)
	Geometric mean	40.6	35.5
t_{max}, (h) n=28	Median (range)	0.50 (0.25-1.00)	0.50 (0.25-2.00)
k_{el}, n=28 (1/h)	Mean (%CV)	0.163 (36.9)	0.146 (36.4)
	Geometric mean	0.153	0.137
$t_{1/2}$, n=28 (h)	Mean (%CV)	4.82 (34.6)	5.34 (35.0)
	Geometric mean	4.54	5.05

Note: SD = standard deviation; %CV = coefficient of variation
Source: 5.3.3.4-3 Table 14.2.1.8

3） 1'-ヒドロキシミダゾラム及び血漿中 4-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータ

KHK7791 併用有無別の血漿中 1'-ヒドロキシミダゾラム及び血漿中 4-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータの基本統計量をTable 7.3.1.2-3に示した。

Table 7.3.1.2-3 KHK7791 併用有無別の血漿中 1'-ヒドロキシミダゾラム及び血漿中 4-ヒドロキシミダゾラム薬物動態パラメータの基本統計量（薬物動態解析対象集団）

Parameter (units)	Statistic	Midazolam	Midazolam + KHK7791
1'-OH-midazolam			
$AUC_{0-\infty}$, n=28	Mean (%CV)	47.5 (27.8)	49.7 (24.6) [a]
(ng·h/mL)	Geometric mean	45.8	48.4 [a]
AUC_{0-t}, n=28	Mean (%CV)	46.0 (28.6)	48.7 (24.6)
(ng·h/mL)	Geometric mean	44.2	47.3
C_{max}, n=28	Mean (%CV)	31.2 (43.2)	24.2 (43.1)
(ng/mL)	Geometric mean	28.1	22.0
t_{max}, (h) n=28	Median (range)	0.50 (0.25-1.00)	0.50 (0.25-1.03)
k_{el}, n=28	Mean (%CV)	0.144 (45.2)	0.162 (36.0) [a]
(1/h)	Geometric mean	0.130	0.152 [a]
$t_{1/2}$, n=28	Mean (%CV)	5.92 (52.3)	4.84 (34.7) [a]
(h)	Geometric mean	5.31	4.55 [a]
4-OH-midazolam			
$AUC_{0-\infty}$, n=28	Mean (%CV)	5.67 (28.8)	6.13 (25.5) [b]
(ng·h/mL)	Geometric mean	5.45	5.93 [b]
AUC_{0-t}, n=28	Mean (%CV)	5.23 (31.0)	5.81 (27.2)
(ng·h/mL)	Geometric mean	5.00	5.59
C_{max}, n=28	Mean (%CV)	2.62 (43.5)	2.11 (35.1)
(ng/mL)	Geometric mean	2.41	1.99
t_{max}, (h) n=28	Median (range)	0.50 (0.25-1.00)	0.50 (0.25-2.00)
(h)			
k_{el}, n=28	Mean (%CV)	0.381 (23.6)	0.338 (33.1) [b]
(1/h)	Geometric mean	0.369	0.323 [b]
$t_{1/2}$, n=28	Mean (%CV)	1.95 (31.6)	2.25 (31.5) [b]
(h)	Geometric mean	1.88	2.15 [b]

Note: SD = standard deviation; %CV = coefficient of variation
a: n= 27, b: n= 25
Source: 5.3.3.4-3 Table 14.2.1.9, Table 14 2 10

4）KHK7791 の薬物動態パラメータ

KHK7791 の薬物動態パラメータは、セファドロキシル及びミダゾラムを併用する Day 15、Day 16 のすべての測定時点で、定量下限（0.5 ng/mL）未満であったため、評価不能であった。

5）M1 の薬物動態パラメータ

M1 の薬物動態パラメータの基本統計量をTable 7.3.1.2-4に示した。曝露に関する薬物動態パラメータは 2 つの併用用法の間で同様であった。

Table 7.3.1.2-4　M1 の薬物動態パラメータの基本統計量（薬物動態解析対象集団）

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

Note: $AUC_{(0\text{-}12),ss}$: Area under the plasma concentration-time curve from zero to 12 hour following multiple dose administration;
$AUC_{(0\text{-}t),ss}$: Area under the plasma concentration-time curve from zero to last quantifiable concentration following multiple dose administration;
$C_{max,\ ss}$: Maximum observed concentration in plasma following multiple dose administration;
$t_{max,ss}$: Time to C_{max} following multiple dose administration;
Note: ss = steady state; SD = standard deviation; %CV = coefficient of variation
Source: 5.3.3.4-3 Table 14.2.1.12

7.3.1.3　曝露量の比較評価

KHK7791 併用有無別のセファドロキシル並びにミダゾラム及びその代謝物の薬物動態パラメータの統計学的比較をTable 7.3.1.3-1及びTable 7.3.1.3-2に示した。

セファドロキシル単独投与時に対する KHK7791 併用時の各薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}\infty}$、$AUC_{0\text{-}t}$、C_{max}）に関して、幾何最小二乗平均比の 90%信頼区間は、事前に設定した同等性の許容域（80.0%～125.0%）内であった。セファドロキシルの t_{max} の中央値（最小値, 最大値）はセファドロキシル単独投与時が 1.50 時間（1.00, 2.00 時間）、KHK7791 併用投与時が 1.00 時間（0.98, 2.50 時間）であり、類似した値であった（Table 7.3.1.2-1）。

ミダゾラム単独投与時に対する KHK7791 併用時の、ミダゾラム及び 4-ヒドロキシミダゾラムの各薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}\infty}$、$AUC_{0\text{-}t}$、C_{max}）に関して、幾何最小二乗平均比の 90%信頼区間は、事前に設定した同等性の許容域（70.0%～143.0%）内であった。

ミダゾラム単独投与時に対する KHK7791 併用時の 1'-ヒドロキシミダゾラムに関して、C_{max} の幾何最小二乗平均比の 90%信頼区間は 68.15%～90.00%であり、事前に設定した同等性の許容域（70.0%～143.0%）内に完全には含まれていなかった。一方、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び $AUC_{0\text{-}t}$ の幾何最小二乗平均比の 90%信頼区間は事前に設定した同等性の許容域（70.0%～143.0%）内であった。

ミダゾラム及びその代謝物の t_{max} の中央値は、ミダゾラム単独投与時と KHK7791 併用投与時で類似した値であった（Table 7.3.1.2-2、Table 7.3.1.2-3）。

Table 7.3.1.3-1 KHK7791 併用有無別のセファドロキシル薬物動態パラメータの統計学的比較（薬物動態解析対象集団）

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

Note: C alone = Cefadroxil alone; C + KHK7791 = Cefadroxil + KHK7791; CI= confidence interval; LS= least squares
Note: $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} and C_{max} were natural log (ln) transformed prior to analysis.
Note: Ratio (and corresponding 90% CI) represents the exponentiated (back-transformed) point estimate and 90% CI for the difference between treatments (C + KHK7791) versus C Alone, constructed from the mixed effect analysis of variance model with treatment as a fixed effect and subject as a random effect. Geometric LS Mean (and 95% CI) represents the exponentiated (back-transformed) point estimate and 95% CI for the treatment mean estimated from the same mixed effect analysis of variance model.
Source: 5.3.3.4-3 Table 14.2.1.13

Table 7.3.1.3-2 KHK7791 併用有無別のミダゾラム及びその代謝物の薬物動態パラメータの統計学的比較（薬物動態解析対象集団）

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

Note: M Alone = Midazolam alone; M + KHK7791 = Midazolam + KHK7791.
Note: $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} and C_{max} were natural log (ln) transformed prior to analysis; CI= confidence interval; LS= least squares
Note: Ratio (and corresponding 90% CI) represents the exponentiated (back-transformed) point estimate and 90% CI for the difference between treatments (M + KHK7791) versus M Alone, constructed from the mixed effect analysis of variance model with treatment as a fixed effect and subject as a random effect. Geometric LS Mean (and 95% CI) represents the exponentiated (back-transformed) point estimate and 95% CI for the treatment mean estimated from the same mixed effect analysis of variance model.
Source: 5.3.3.4-3 Table 14.2.1.14, Table 14.2.1.15, Table 14.2.1.16

7.3.2 薬力学

7.3.2.1 BSFS による便の性状

BSFS による便の性状の推移をTable 7.3.2.1-1に示した。Day −1～Day 2 の便の性状は、被験者の多くで便秘（BSFS スコア : 1 又は 2）又は普通便（BSFS スコア : 3 又は 4）であった。KHK7791 の 1 日 2 回投与により、便の性状は軟便（BSFS スコア : 5）又は下痢（BSFS スコア : 6 又は 7）に変化した。セファドロキシル又はミダゾラム単独投与時では、これらの薬剤を KHK7791 と併用したときと比較して、BSFS スコアは低かった。

セファドロキシル及びミダゾラムの単独投与時では、BSFS スコア 3～5 に分類される被験者が最も多かった。KHK7791 の 1 日 2 回単独投与を開始した Day 3 では、被験者の多くが BSFS スコア 3～5 に分類されたものの、Day 6～Day 14 では BSFS スコア 6～7 に分類される被験者が最も多かった。セファドロキシルと KHK7791 併用時及びミダゾラムと KHK7791 併用時の便の性状は、いずれの場合も BSFS スコア 6～7 に分類される被験者が最も多く同様であり、Day 12 ～ Day 13 以前の KHK 7791 単独投与時から大きな変化はみられなかった。

Table 7.3.2.1-1 BSFS による便の性状の推移（薬力学解析対象集団）

	Pre-dose	Post-dose assessment: Worst reported score [n (%)] [N = 28]							
BSFS rating	Day −1	Day 1 (C)	Day 2 (M)	Day 3 (T)	Day 4 (T)	Day 5 (T)	Day 6 (T)	Day 7 (T)	Day 8 (T)
1-2	9 (32)	4 (14)	5 (18)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
3-5	13 (46)	16 (57)	15 (54)	18 (64)	15 (54)	16 (57)	12 (43)	9 (32)	12 (43)
6-7	1 (4)	0 (0)	3 (11)	9 (32)	10 (36)	10 (36)	15 (54)	16 (57)	13 (46)
BSFS rating		Day 9 (T)	Day10 (T)	Day11 (T)	Day12 (T)	Day13 (T)	Day14 (T)	Day15 (C + T)	Day16 (M + T)
1-2		0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	2 (7)	0 (0)
3-5		13 (46)	10 (36)	12 (43)	10 (36)	11 (39)	8 (29)	7 (25)	10 (36)
6-7		13 (46)	15 (54)	13 (46)	16 (57)	11 (39)	15 (54)	18 (64)	12 (43)

Note: Period 1/Day 1 = single dose of 500 mg cefadroxil; Period 2/Day 2 = single dose of 7.5 mg midazolam; Period 3/Days 3-14 = 50 mg KHK7791 daily; Period 4/Day 15 = 50 mg KHK7791 twice daily + 500 mg cefadroxil administered concurrently with KHK7791 in the morning; Period 4/Day 16 = 50 mg KHK7791 twice daily + 7.5 mg midazolam administered concurrently with KHK7791 in the morning; C= cefadroxil, M= midazolam, T= KHK7791
Source: 5.3.3.4-3 Table 14.2.2.5

7.3.2.2 排便回数

1 日あたりの排便回数の推移をTable 7.3.2.2-1に示した。1 日あたりの排便回数（平均値）は治験薬投与前（Day −1）で 1.1 回であった。Day 3～Day 14 の KHK7791 単剤反復投与期間中は 1.9 ～ 2.5 回の範囲で推移した。セファドロキシルと KHK7791 を併用投与した Day 15 では 2.5 回、ミダゾラムと KHK7791 を併用投与した Day 16 では 1.3 回であった。

Table 7.3.2.2-1　1 日あたりの排便回数の推移（薬力学解析対象集団）

Statistic	Pre-dose	Day (Treatment): Post-dose assessment of daily bowel movements [N = 28]							
	Day −1	Day 1 (C)	Day 2 (M)	Day 3 (T)	Day 4 (T)	Day 5 (T)	Day 6 (T)	Day 7 (T)	Day 8 (T)
Mean	1.1	1.0	1.2	1.9	2.3	2.2	2.4	2.5	2.1
SD	0.79	0.79	0.90	0.80	1.73	1.36	1.31	1.45	1.34
Min	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Max	3	3	3	4	8	5	6	5	5
		Day 9 (T)	Day10 (T)	Day11 (T)	Day12 (T)	Day13 (T)	Day14 (T)	Day15 (C + T)	Day16 (M + T)
Mean		2.3	2.1	2.2	2.1	2.0	2.0	2.5	1.3
SD		1.24	1.25	1.42	1.51	1.43	1.73	1.77	1.06
Min		0	0	0	0	0	0	0	0
Max		5	4	5	5	5	7	6	4

Note: Period 1/Day 1 = single dose of 500 mg cefadroxil; Period 2/Day 2 = single dose of 7.5 mg midazolam; Period 3/Days 3-14 = 50 mg KHK7791 twice daily; Period 4/Day 15 = 50 mg KHK7791 twice daily + 500 mg cefadroxil administered concurrently with KHK7791 in the morning; Period 4/Day 16 = 50 mg KHK7791 twice daily + 7.5 mg midazolam administered concurrently with KHK7791 in the morning; SD = standard deviation; C= cefadroxil, M= midazolam, T= KHK7791
Source: 5.3.3.4-3 Table 14.2.2.6

7.3.3 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

本治験で発現した有害事象の一覧を SOC 別及び PT 別に集計しTable 7.3.3-1に示した。安全性解析対象集団のすべての被験者（28 名、100%）に有害事象が発現した。被験者全体で最も多く発現した有害事象は、SOC 別では「神経系障害」（28 名、100%）及び「胃腸障害」（24 名、86%）であり、PT 別では「傾眠」（27 名、96%）及び「下痢」（24 名、86%）であった。試験期間中に発現したすべての有害事象は CTCAE の Grade 1 に分類された。

投与期別に 2 名以上の被験者で発現した有害事象を以下にまとめた。

- 投与期 1／Day 1／セファドロキシル単独投与時:2 名以上に発現した有害事象はなかった。
- 投与期 2／Day 2／ミダゾラム単独投与時：「傾眠」（25 名、89%）、「下痢」及び「浮動性めまい」（各 2 名、7%）が発現した。
- 投与期 3／Day 3～Day 14／KHK7791 単独投与時：「下痢」（22 名、79%）、「胃腸音異常」（4 名、14%）、「腹痛」及び「頭痛」（各 3 名、11%）、「悪心」及び「鼓腸」（各 2 名、7%）が発現した。
- 投与期 4／Day 15／セファドロキシルと KHK7791 併用投与時：「下痢」（4 名、14%）及び「頭痛」（2 名、7%）が発現した。
- 投与期 4／Day 16／ミダゾラムと KHK7791 併用投与時：「傾眠」（21 名、75%）及び「疲労」（2 名、7%）

本治験で発現した KHK7791 と関連する副作用の一覧を SOC 別及び PT 別に集計し、Table 7.3.3-2に示した。副作用は被験者 28 名中 24 名（86%）に発現した。これらの副作用はすべて CTCAE の Grade 1 に分類された。用法別に 2 名以上の被験者で発現した副作用を以下にまとめた。

- 投与期 3／Day 3～Day 14／KHK7791 単独投与時：「下痢」（22 名、79%）、「胃腸音異常」及び「腹痛」（各 4 名、14%）、「鼓腸」（2 名、7%）が発現した。
- 投与期 4／Day 15／セファドロキシルと KHK7791 併用投与時：「下痢」（4 名、14%）が発現した。
- 投与期 5／Day 16／ミダゾラムと KHK7791 併用投与時：2 名以上に発現した副作用はなかった。

Table 7.3.3-1 有害事象の発現状況一覧（安全性解析対象集団）

SOC/ PT	Period 1/ Day 1/ Cefadroxil Alone (N=28)	Period 2/ Day 2/ Midazolam Alone (N=28)	Period 3/ Day 3-14/ KHK7791 Alone (N=28)	Period 4/ Day 15/ Cefadroxil + KHK7791 (N=28)	Period 5/ Day 16/[1] Midazolam + KHK7791 (N=28)	Follow-up/ 7 to 10 days/ after last dose (N=28)	All Subjects (N=28)
Number (%) of subjects with TEAEs	3 (11)	28 (100)	22 (79)	8 (29)	23 (82)	1 (4)	28 (100)
眼障害	0	0	1 (4)	0	0	0	1 (4)
結膜刺激	0	0	1 (4)	0	0	0	1 (4)
胃腸障害	2 (7)	2 (7)	22 (79)	7 (25)	3 (11)	0	24 (86)
下痢	1 (4)	2 (7)	22 (79)	4 (14)	1 (4)	0	24 (86)
腹痛	0	0	3 (11)	1 (4)	0	0	4 (14)
胃腸音異常	0	0	4 (14)	0	1 (4)	0	4 (14)
腹部膨満	0	1 (4)	1 (4)	1 (4)	0	0	3 (11)
悪心	1 (4)	0	2 (7)	0	0	0	3 (11)
鼓腸	0	0	2 (7)	0	0	0	2 (7)
異常便	0	0	1 (4)	0	0	0	1 (4)
便秘	0	0	0	0	1 (4)	0	1 (4)
肛門周囲痛	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	3 (11)	0	3 (11)
疲労	0	0	0	0	2 (7)	0	2 (7)
適用部位疼痛	0	0	0	0	1 (4)	0	1 (4)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	1 (4)	1 (4)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (4)	1 (4)
神経系障害	1 (4)	27 (96)	3 (11)	2 (7)	21 (75)	0	28 (100)
傾眠	0	25 (89)	0	0	21 (75)	0	27 (96)
頭痛	1 (4)	0	3 (11)	2 (7)	0	0	6 (21)
浮動性めまい	0	2 (7)	0	0	1 (4)	0	2 (7)
失神寸前の状態	0	1 (4)	0	0	0	0	1 (4)

Table 7.3.3-1 有害事象の発現状況一覧（安全性解析対象集団）(Continued)

SOC/ PT	Period 1/ Day 1/ Cefadroxil Alone (N=28)	Period 2/ Day 2/ Midazolam Alone (N=28)	Period 3/ Day 3-14/ KHK7791 Alone (N=28)	Period 4/ Day 15/ Cefadroxil + KHK7791 (N=28)	Period 5/ Day 16/[1] Midazolam + KHK7791 (N=28)	Follow-up/ 7 to 10 days/ after last dose (N=28)	All Subjects (N=28)
精神障害	0	1 (4)	0	0	0	0	1 (4)
多幸気分	0	1 (4)	0	0	0	0	1 (4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (4)	0	0	0	1 (4)
鼻出血	0	0	1 (4)	0	0	0	1 (4)

Note: TEAE =a TEAE is defined as any AE that began or worsened following the start of dosing up to 30 days after last dose
Note: SOC and PT were assigned based on MedDRA dictionary, version 19.0.
Note: Adverse events are categorized into period/treatment/day based on the start date of the event
Note: Within each period/day/treatment group, a subject experiencing multiple occurrences of an adverse event was counted, at most, once per SOC and PT. For the All Subjects column, subjects who experienced the same adverse event in multiple period/day/treatment groups were counted only once for that event.
Note: Percentage is based on the total number of subjects within each period/day/treatment.
[1] = Day 16 is the treatment day in Period 5. Adverse Events resulting from the Period 5 treatment may happen on Day 17 as well.
Source: 5.3.3.4-3 Table 14.3.1.2

Table 7.3.3-2 副作用の発現状況一覧（安全性解析対象集団）

SOC/ PT	Severity Grade	Period 1/ Day 1/ Cefadroxil Alone (N=28)	Period 2/ Day 2/ Midazolam Alone (N=28)	Period 3/ Day 3-14/ KHK7791 Alone (N=28)	Period 4/ Day 15/ Cefadroxil + KHK7791 (N=28)	Period 5/ Day 16/[1] Midazolam + KHK7791 (N=28)	Follow-up/ 7 to 10 days/ after last dose (N=28)	All Subjects (N=28)
Number (%) of subjects with:								
Grade 1 TEAEs	1	0	0	22 (79)	7 (25)	3 (11)	0	24 (86)
Grade 2 TEAEs	2	0	0	0	0	0	0	0
Grade 3 TEAEs	3	0	0	0	0	0	0	0
Grade 4 TEAEs	4	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害								
腹部膨満	1	0	0	1 (4)	1 (4)	0	0	2 (7)
	2	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0
腹痛	1	0	0	3 (11)	1 (4)	0	0	4 (14)
	2	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0
異常便	1	0	0	1 (4)	0	0	0	1 (4)
	2	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0
便秘	1	0	0	0	0	1 (4)	0	1 (4)
	2	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0

Table 7.3.3-2 副作用の発現状況一覧（安全性解析対象集団）(Continued)

SOC/ PT	Severity Grade	Period 1/ Day 1/ Cefadroxil Alone (N=28)	Period 2/ Day 2/ Midazolam Alone (N=28)	Period 3/ Day 3-14/ KHK7791 Alone (N=28)	Period 4/ Day 15/ Cefadroxil + KHK7791 (N=28)	Period 5/ Day 16/[1] Midazolam + KHK7791 (N=28)	Follow-up/ 7 to 10 days/ after last dose (N=28)	All Subjects (N=28)
下痢	1	0	0	22 (79)	4 (14)	1 (4)	0	24 (86)
	2	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0
鼓腸	1	0	0	2 (7)	0	0	0	2 (7)
	2	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0
胃腸音異常	1	0	0	4 (14)	0	1 (4)	0	4 (14)
	2	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0
悪心	1	0	0	1 (4)	0	0	0	1 (4)
	2	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0
肛門周囲痛	1	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (4)
	2	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0

Table 7.3.3-2 副作用の発現状況一覧（安全性解析対象集団）(Continued)

SOC/ PT	Severity Grade	Period 1/ Day 1/ Cefadroxil Alone (N=28)	Period 2/ Day 2/ Midazolam Alone (N=28)	Period 3/ Day 3-14/ KHK7791 Alone (N=28)	Period 4/ Day 15/ Cefadroxil + KHK7791 (N=28)	Period 5/ Day 16/[1] Midazolam + KHK7791 (N=28)	Follow-up/ 7 to 10 days/ after last dose (N=28)	All Subjects (N=28)
神経系障害								
頭痛	1	0	0	1 (4)	0	0	0	1 (4)
	2	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0

Note: TEAE = a TEAE is defined as any AE that began or worsened following the start of dosing up to 30 days after last dose.
Note: SOC and PT were assigned based on MedDRA dictionary, version 19.0.
Note: Adverse events are categorized into period/treatment/day based on the start date of the event
Note: Within each period/day/treatment group, a subject experiencing multiple occurrences of an adverse event was counted, at most, once per SOC and PT. For the All Subjects column, subjects who experienced the same adverse event in multiple period/day/treatment groups were counted only once for that event.
Note: Percentage is based on the total number of subjects within each period/day/treatment.
Note: Severity grades were assigned according to CTCAE Version 4.0. Severity of AEs that cannot be graded by CTCAE were categorized/estimated according to additional criteria as defined in the protocol.
[1] = Day 16 is the treatment day in Period 5. Adverse Events resulting from the Period 5 treatment may happen on Day 17
Source: 5.3.3.4-3 Table 14.3.1.6

2）死亡、他の重篤な有害事象、治験の中止に至った有害事象

本治験では死亡、他の重篤な有害事象、治験の中止に至った有害事象は発現しなかった。

3）臨床検査及びバイタルサイン

治験期間を通じて、血液学的検査の各項目の平均値に臨床的に意味のある変動は認められなかった。また、血液学的検査のいずれの項目についても、その平均値の変動に用法間で重要な差はみられなかった。

血液生化学検査の結果から、3 名の被験者で臨床的に意義のある異常所見が観察された。各事象について以下に詳細をまとめた。

- 被験者番号（[redacted]）：Day 14 に ALT 上昇が発現し、以降の 3 回の visit でも ALT 上昇は継続していた。加えて、Day 17 の追跡調査時に実施した規定外の検査で、AST 上昇が認められた。
- 被験者番号（[redacted]）：Day 17 にビリルビン上昇が認められた。当該事象はジルベール症候群と考えられた。
- 被験者番号（[redacted]）：Day 14 に血糖の低下が認められた。

臨床検査に関連して、尿検査の結果から、10 名の被験者で 18 件の異常が観察された。このうち 4 名の被験者で、治験薬の投与期間中の少なくとも 1 回の測定時点で複数の尿検査値異常が認められた。1 名の被験者（[redacted]）では、KHK7791 投与期間中の Day 3 及び Day 14 で尿中白血球陽性が観察された。また、別の 1 名の被験者（[redacted]）で KHK7791 投与期間中の Day 3 及び追跡調査時（Day 17）に尿中白血球陽性が観察されたが、当該事象は治験責任医師により検体収集技術に起因するものと判断された。

身体所見に関して、ほとんどの被験者で臨床的に意義のある異常は観察されなかった。1 名の被験者（[redacted]）が追跡調査時に腹部の圧痛を訴え、治験責任医師により臨床的に意義ありと判断された。この症状は有害事象「便秘」に関連したものであり、治療介入することなく軽快／回復した。

心電図に関して、被験者 28 名中 6 名に異常が観察されたものの、これらの事象は治験責任医師により、臨床的に問題となる異常ではないと判断された。

以上のとおり、バイタルサイン、身体所見、心電図に関して異常が観察されたものの、上述の「便秘」に関連した身体所見を除いて、治験責任医師により臨床的に意義ありと判断されたものはなかった。

7.4 結論

本治験では、健康成人を対象として KHK7791 がセファドロキシル及びミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を評価した。

KHK7791 50 mg の 1 日 2 回反復投与の安全性及び良好な忍容性が確認された。

KHK7791 50 mg の 1 日 2 回反復投与は、PEPT1 基質であるセファドロキシルの曝露に影響を及ぼさなかった。

KHK7791 50 mg の 1 日 2 回反復投与は、CYP3A 基質であるミダゾラム及びその代謝物である 4-ヒドロキシミダゾラムの曝露に影響を及ぼさなかった。KHK7791 50 mg の 1 日 2 回反復投与がミダゾラムの代謝物である 1'-ヒドロキシミダゾラムの曝露に対して影響を及ぼさないことは本治験から結論づけられなかった。

血漿中テナパノル濃度は 392 検体のうち 391 検体で定量下限（0.5 ng/mL）未満であった。一方で KHK7791 の代謝物である M1 の血漿中濃度は、KHK7791 50 mg 12 日間反復投与後の検体で定量可能であり、その後（Day 15 及び Day 16）の KHK7791 とセファドロキシル又はミダゾラムとの併用投与後の検体からも検出された。KHK7791 を反復投与した結果、BSFS スコアは上昇し、排便回数は増加した。

8 健康成人を対象として KHK7791 反復投与がエナラプリル、ジゴキシン及びワルファリンの薬物動態に及ぼす影響を評価する第 I 相単施設非盲検クロスオーバー複数コホート投与順序固定試験（試験番号：TEN-02-108）（5.3.3.4-4）

8.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	健康成人を対象として KHK7791 の反復投与がエナラプリル、ジゴキシン及びワルファリンの薬物動態に及ぼす薬物間相互作用を評価するための第 I 相単施設非盲検クロスオーバー複数コホート投与順序固定試験
実施国（施設数）	米国（1）
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験の目的	**主要目的** 健康成人を対象として、エナラプリル、ジゴキシン又はワルファリン単回経口投与時の薬物動態に KHK7791 の反復投与が及ぼす影響を評価する。 **副次目的** 健康成人を対象として、エナラプリル、ジゴキシン又はワルファリン単回経口投与と併用したときの KHK7791 反復投与の安全性及び忍容性を評価する。
開発フェーズ	第 I 相試験
試験方法	本治験は、健康成人を対象とした第 I 相、単施設、非盲検、クロスオーバー、複数コホート、投与順序固定試験であり、KHK7791 と併用する可能性がある薬剤との薬物相互作用を評価するためにデザインされた。 本治験は 2 つの独立したコホートから構成された。コホート 1 に登録された被験者では、KHK7791 とエナラプリル（及びその活性代謝物エナラプリラト）、並びに KHK7791 とジゴキシンの薬物相互作用を評価した。コホート 2 に登録された被験者では KHK7791 とワルファリンの薬物相互作用を評価した。 **コホート 1：** 適格性が確認された被験者は Day −1 に実施医療機関に入所した。Day 1 の朝に絶食条件下でエナラプリル 20 mg を単回経口投与した。その後、エナラプリル及びエナラプリラトの薬物動態評価のために血液検体を投与後 96 時間まで採取した。なお、薬物動態の測定対象時間は、エナラプリルは投与後 8 時間まで、エナラプリラトは投与後 96 時間までとした。 Day 5 の朝に、絶食条件下でジゴキシン 0.25 mg を単回経口投与した。その後、ジゴキシンの薬物動態評価のために血液検体を投与後 72 時間まで採取した。Day 8 の最終の血液検体採取後、被験者は実施医療機関を退所した。その際、Day 17 に実施医療機関に再入所するよう被験者へ依頼した。 Day 18～Day 28 にわたる 11 日間、被験者に KHK7791 30 mg を 1 日 2 回反復経口投与した（計 22 回）。KHK7791 の投与間隔は約 12 時間とし、朝食前 30 分以内及び夕食前 30 分以内に投与した。 Day 22 は、エナラプリル 20 mg の単回経口投与と同時に、KHK7791 の朝の投与を行った。その後、エナラプリル及びエナラプリラトの薬物動態評価のために血液検体を投与後 96 時間まで採取した。薬物動態の測定対象時間は、エナラプリルは投与後 8 時間まで、エナラプリラトは投与後 96 時間までとした。 Day 26 は、ジゴキシン 0.25 mg の単回経口投与と同時に、KHK7791 の朝の投与を行った。その後、ジゴキシンの薬物動態評価のために血液検体を投与後 72 時間

項目	内容
	まで採取した。 また、Day 22～Day 29 の期間は、KHK7791 及びその主要代謝物である M1 の血漿中トラフ濃度の測定のために血液検体を採取した。 Day 29 の最終の血液検体採取後、被験者は実施医療機関を退所した。その際、追跡調査のために、KHK7791 最終投与から約 7 日後に相当する Day 35 に実施医療機関に再来所するよう被験者に依頼した。 **コホート 2**： 適格性が確認された被験者は Day −1 に実施医療機関に入所した。Day 1 の朝に絶食条件下でワルファリン 10 mg を単回経口投与した。その後、R-ワルファリン及び S-ワルファリンの薬物動態評価のために血液検体を投与後 168 時間まで採取した。Day 8 に、投与後 168 時間の血液検体採取後、被験者は実施医療機関を退所した。その際、Day 17 に実施医療機関に再入所するよう被験者へ依頼した。 Day 18～Day 28 にわたる 11 日間、被験者に KHK7791 30 mg を 1 日 2 回反復経口投与した（計 22 回）。KHK7791 の投与間隔は約 12 時間とし、朝食前 30 分以内及び夕食前 30 分以内に投与した。 Day 22 は、ワルファリン 10 mg の単回経口投与と同時に、KHK7791 の朝の投与を行った。その後、R-ワルファリン及び S-ワルファリンの薬物動態評価のために血液検体を投与後 168 時間まで採取した。 また、Day 22～Day 29 の期間は、KHK7791 及び主要代謝物である M1 の血漿中トラフ濃度の測定のために血液検体を採取した。 Day 29 の最終の血液検体採取後、被験者は実施医療機関を退所した。その際、追跡調査のために、KHK7791 最終投与から約 7 日後に相当する Day 35 に実施医療機関に再来所するよう被験者に依頼した。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：38 名（コホート 1：24 名、コホート 2：14 名） **設定根拠** • コホート 1：エナラプリル及びジゴキシン エナラプリル及びジゴキシンの被験者内変動を考慮し、被験者数を推定した。過去のデータに基づくと、エナラプリルの被験者内変動係数は C_{max} で約 20%、AUC で 15%未満であり、ジゴキシンの被験者内変動係数は C_{max} で約 23%、AUC で約 13%であった。被験者内変動係数の推定最大値に基づき、KHK7791 の併用投与がジゴキシン、エナラプリル、エナラプリラトの薬物動態に影響を及ぼさないと仮定した場合、統計的検出力 α が 80%以上で、許容域 80%～125%の条件を満たす最小の被験者数は、エナラプリルで 12 名、ジゴキシンで 17 名と推定された。その上で、脱落の可能性並びにエナラプリル及びジゴキシンの被験者内変動係数の推定値の誤差を考慮し、24 名の登録で足りるものと考えられた。 • コホート 2：ワルファリン 過去のデータに基づくと、ワルファリン単回投与後の被験者内変動係数は C_{max} で約 15%、$AUC_{0\text{-}t}$ で 10%未満であると考えられた。KHK7791 の併用投与がワルファリンの R 及び S 鏡像異性体の薬物動態に影響を及ぼさないと仮定した場合、統計的検出力 α が 80%以上で許容域 80%～125%の条件を満たす最小の被験者数は約 8 名と推定された。その上で、脱落の可能性を考慮し、十分な被験者数として 14 名と設定した。 **解析時** 安全性解析対象集団：39 名（コホート 1：25 名、コホート 2：14 名） 薬物動態解析対象集団：39 名（コホート 1：25 名、コホート 2：14 名）

項目	内容
対象被験者	**対象** 18 歳以上 55 歳未満の健康成人男女 **主な選択基準** • 非喫煙者又は元喫煙者。 • BMI が 18.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下のもの。 • 臨床検査値が施設基準値の範囲内であるもの（ただし、範囲外であっても臨床的に意義のない場合は登録を可とした）。 • 女性被験者の場合、妊娠検査が陰性のもの。 • 既往歴並びに医師の身体診察（バイタルサインを含む）及び／又は心電図の所見で、臨床的に重大な疾患が認められないもの。
使用薬剤	KHK7791：10 mg 錠（Lot Number：[redacted]） なお、ジゴキシン、エナラプリル及びワルファリンは、実施医療機関で用意したものを使用した。
用法・用量、投与期間	**用法・用量、投与期間** • コホート 1： KHK7791：Day 18～Day 28 にわたる 11 日間、30 mg※を 1 日 2 回反復経口投与 エナラプリル：Day 1 及び Day 22 の朝に、20 mg を単回経口投与 ジゴキシン：Day 5 及び Day 26 の朝に、0.25 mg を単回経口投与 • コホート 2： KHK7791：Day 18～Day 28 にわたる 11 日間、30 mg※を 1 日 2 回反復経口投与 ワルファリン：Day 1 及び Day 22 の朝に、10 mg を単回経口投与 ※ KHK7791 は、1 回に 10 mg 錠 3 錠を投与した。投与間隔は約 12 時間とし、朝食前 30 分以内及び夕食前 30 分以内に投与した。 **治験期間** • スクリーニング期： Day −28～Day −1 の期間中で、最長で 28 日間とした。 • コホート 1 及び 2： 被験者一人当たりの治験期間は全体で約 37 日間であった。被験者は Day −1（Day 1 の投与の 10 時間以上前）に実施医療機関へ入所し、Day 8 の最終の血液検体採取後に退所した。その後、Day 17（Day 18 の投与の 10 時間以上前）に再入所し、Day 29 の最終の血液検体採取後に退所した。Day 35 に再来所して追跡調査を行った。
評価項目	**薬物動態** 1） 主要評価項目は、基質薬であるジゴキシン、エナラプリル（及びその活性代謝物エナラプリラト）及びワルファリン（R-ワルファリン及び S-ワルファリン）に関する以下の薬物動態パラメータとした。 C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$（ジゴキシンのみ AUC_{0-72} として算出） 2） 副次評価項目は、以下の薬物動態パラメータを算出した。 t_{max}、k_{el}、$t_{1/2}$ **安全性** 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図及び身体所見とした。
統計手法	薬物動態解析は、血漿中濃度–時間データについてノンコンパートメント解析を実施した。基本統計量として、各測定時点の濃度及びすべての薬物動態パラメータに対して、観察時点の被験者数（n）、最小値、算術平均値、幾何平均値、中央値、最大値、標準偏差、変動係数を算出した。 KHK7791 が各基質薬（エナラプリル、エナラプリラト、ジゴキシン、R-ワルフ

項目	内容
	ァリン又は S-ワルファリン）の薬物動態に及ぼす影響は、KHK7791 併用投与時及び単独投与時の薬物動態パラメータについて、自然対数変換した値の差を指数変換して算出した幾何最小二乗平均値の比及びその 90%信頼区間から評価した。薬物動態パラメータ（C_{max}、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}）について、幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間が 80%～125%の基準範囲内であれば、臨床的に意義のある薬物相互作用は認められないと結論することとした。 すべての有害事象は電子症例報告書の記載用語をもとに MedDRA version 22.1 の LLT に読み替え、対応する PT 及び SOC とともに示した。すべての有害事象を対象として、有害事象の有無及び内容別の発現割合をコホート別及び投与期間別に集計した。内容別の発現割合の集計は、MedDRA の PT、SOC 別に行った。 有害事象と治験薬との因果関係は、「関連なし」（Not Related）、「おそらく関連なし」（Unlikely Related）、「関連あるかもしれない」（Possibly Related）、「関連あり」（Related）の 4 段階で判定した。このうち「関連あるかもしれない」又は「関連あり」と判定された事象を「副作用」と定義した。また、有害事象の重症度は、「軽度」（Mild）、「中等度」（Moderate）、「高度」（Severe）の 3 段階で判定した。 有害事象及び副作用の発現被験者数は、同一被験者で同一 SOC、同一 PT の有害事象又は副作用が複数件観察されたとしても集計では 1 名にまとめた。その際に、重症度別の集計では、重症度が最も重いものを採用した。また、転帰が「死亡」の有害事象、「重篤な有害事象」、治験薬の処置が「中止」であった非重篤な有害事象を「他の重要な有害事象」と定義し、これらの事象についても集計した。

8.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

被験者の内訳をTable 8.2-1に示した。本治験では、全体として 39 名の被験者が登録され、そのうち 25 名がコホート 1 に、14 名がコホート 2 に登録された。コホート 1 では、25 名中 23 名（92.0%）が治験を完了し、2 名（8.0%）が治験を中止した。中止理由は、2 名の被験者いずれも、治験薬投与後に生じた被験者の家族の事情であった。なお、コホート 2 では、14 名中 14 名（100.0%）が治験を完了した。

本治験に登録された 39 名の被験者すべてが、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団に採用された。

Table 8.2-1 被験者の内訳

	Cohort 1	Cohort 2	Overall
Subjects Enrolled [N]	25	14	39
Subjects Completed the Study [n(%)]			
YES	23 (92.0)	14 (100.0)	37 (94.9)
NO	2 (8.0)	0	2 (5.1)
If No, Reason of Study Discontinuation [n(%)]			
Adverse Event	0	0	0
Withdrawal By Subject	0	0	0
Study Terminated By Sponsor	0	0	0
Physician Decision	0	0	0
Protocol Deviation	0	0	0
Death	0	0	0
Lost To Follow-Up	0	0	0
Other	2 (8.0)	0	2 (5.1)
Subjects Included in Each Analysis Population [n(%)]			
Safety Population	25 (100.0)	14 (100.0)	39 (100.0)
Pharmacokinetic Population	25 (100.0)	14 (100.0)	39 (100.0)

Source: 5.3.3.4-4 Table 14.1.1

2）人口統計学的特性及び他の基準値

本治験の薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値を、コホート別にTable 8.2-2に示した。

コホート 1 の平均年齢は 37.2 歳で、その範囲は 18 歳から 55 歳であった。人種では黒人／アフリカ系アメリカ人が被験者の過半数（60.0%）であり、性別では男性が過半数（60.0%）であった。BMI の平均値±標準偏差は、24.54±2.656 kg/m^2 であった。

コホート 2 の平均年齢は 40.7 歳で、その範囲は 21 歳から 54 歳であった。人種では白人が被験者の過半数（57.1%）であり、性別では男性が過半数（78.6%）であった。BMI の平均値±標準偏差は、25.57±2.930 kg/m^2 であった。

Table 8.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団）

		Cohort 1 N=25	Cohort 2 N=14
Age (years)	Mean (SD)	37.2 (10.38)	40.7 (10.09)
	Median	37.0	37.5
	Min, Max	18, 55	21, 54
Gender [n (%)]	Male	15 (60.0)	11 (78.6)
	Female	10 (40.0)	3 (21.4)
Ethnicity [n (%)]	Hispanic/Latino	1 (4.0)	0
	Not Hispanic/Latino	24 (96.0)	13 (92.9)
	Unknown	0	1 (7.1)
Race [n (%)]	American Indian or Alaska Native	1 (4.0)	0
	Asian	0	0
	Black or African American	15 (60.0)	6 (42.9)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0
	White	9 (36.0)	8 (57.1)
Weight (kg)	Mean (SD)	71.13 (11.414)	79.12 (9.502)
	Median	67.80	79.35
	Min, Max	57.2, 97.6	65.4, 101.0
Height (cm)	Mean (SD)	169.96 (9.094)	176.21 (10.922)
	Median	166.50	176.50
	Min, Max	157.0, 186.0	159.0, 194.0
Body Mass Index (kg/m^2)	Mean (SD)	24.54 (2.656)	25.57 (2.930)
	Median	24.20	25.65
	Min, Max	19.0, 28.8	18.6, 29.4

Max = Maximum; Min = Minimum; SD = Standard deviation
Source: 5.3.3.4-4 Table 14.1.2.1.1, Table 14.1.2.1.2

8.3 試験結果

本治験では、基質薬の投与前に KHK7791 の前投与期間として 4 日間を設定した。この条件により、KHK7791 の影響は定常状態に到達し維持されていることが、KHK7791 の主要代謝物である M1 の血漿中トラフ濃度の結果から示された。KHK7791 を Day 18～Day 28 にわたる 11 日間反復経口投与し、血漿中テナパノル及び血漿中 M1 のトラフ濃度を Day 22～Day 29 の期間測定した。その結果、血漿中テナパノルのトラフ濃度は、全被験者で測定期間をとおして定量下限（0.5 ng/mL）未満であったため測定できなかった。一方で、M1 の血漿中トラフ濃度は、全被験者で測定期間をとおして定量可能であり、コホート 1 の平均値は 12.2～15.2 ng/mL の範囲内、コホート 2 の平均値は 8.15～11.4 ng/mL の範囲内で推移した。日間差及び被験者間差は両コホート間で同様であり、これらの変動係数は 24.8%～37.6%の範囲内であった（5.3.3.4-4 Table 14.2.1.1.1.2、Table 14.2.1.2.1.2）。

8.3.1 薬物動態

エナラプリル及びエナラプリラト

エナラプリル及びエナラプリラトの薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$）の幾何最小二乗平均値、並びに KHK7791 併用投与時／単独投与時の比及びその 90%信頼区間を Table 8.3.1-1に示した。KHK7791 反復投与後にエナラプリルを併用した場合、単独投与の場合と比較して、エナラプリル及びエナラプリラトの血漿中曝露量は低下した。具体的には、単独投与の場合を 100%として、エナラプリルの C_{max} は 30.95%、AUC_{0-t} は 36.15%へと低下し、エナラプリラトの C_{max} は 32.11%、AUC_{0-t} は 47.90%へと低下した。C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何最小二乗平均値の KHK7791 併用投与時／単独投与時の比に関して、その 90%信頼区間は、エナラプリル及びエナラプリラトともに薬物相互作用が認められないと結論する基準範囲（80%～125%）の下限値（80%）を下回っていた。また、KHK7791 は、エナラプリル及びエナラプリラトの血漿中曝露をともに同程度低下させた結果（それぞれ約 69%及び約 68%の低下）から、KHK7791 は、エナラプリルの代謝に影響したのではなく、エナラプリルの吸収を有意に低下させたものと考えられた。

なお、薬物動態パラメータの基本統計量は、エナラプリルについて 5.3.3.4-4 Table 14.2.1.1.2.1 に、及びエナラプリラトについて 5.3.3.4-4 Table 14.2.1.1.2.2 に示した。

Table 8.3.1-1 エナラプリル及びエナラプリラトの薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$）の幾何最小二乗平均値、並びに KHK7791 併用投与時／単独投与時の比及び 90%信頼区間（薬物動態解析対象集団）

Parameter (unit)	Geometric LS means		Ratio (90% CI)
	Enalapril + KHK7791	Enalapril Alone	
Enalapril			
C_{max} (ng/mL), n=25	40.06	129.46	30.95 (27.13, 35.30)
AUC_{0-t} (ng·h/mL), n=25	68.81	190.33	36.15 (32.41, 40.33)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL), n=17	75.41	193.77	38.92 (34.06, 44.47)
Enalaprilat			
C_{max} (ng/mL), n=25	28.10	87.52	32.11 (27.64, 37.30)
AUC_{0-t} (ng·h/mL), n=25	378.38	789.87	47.90 (44.20, 51.92)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL), n=25	411.63	829.04	49.65 (46.04, 53.55)

Note: The ratio of geometric least squares (LS) means and 90% confidence interval (CI) of the ratio were obtained by exponentiating the estimates from a mixed-effects model on ln-transformed pharmacokinetic parameter with treatment as fixed effect and subject as a random effect.
Source: 5.3.3.4-4 Table 14.2.1.1.3.1, Table 14 2 1 1 3 2

ジゴキシン

ジゴキシンの薬物動態パラメータ（C_{max}及びAUC_{0-72}）の幾何最小二乗平均値、並びにKHK7791併用投与時／単独投与時の比及びその90%信頼区間をTable 8.3.1-2に示した。KHK7791反復投与後にジゴキシンを併用した場合、単独投与の場合と比較して、ジゴキシンの血漿中曝露量は低下する傾向が認められた。具体的には、単独投与の場合を100%として、ジゴキシンのC_{max}は87.39%、AUC_{0-72}は90.01%へと低下した。しかしながら、C_{max}及びAUC_{0-72}の幾何最小二乗平均値のKHK7791併用投与時／単独投与時の比に関して、その90%信頼区間は薬物相互作用が認められないと結論する基準範囲内（80%～125%）に収まっていた。この結果から、KHK7791の反復投与（30 mg、1日2回）は、ジゴキシンに対して臨床的に意義のある薬物相互作用を示さないと結論した。

なお、ジゴキシンの薬物動態パラメータの基本統計量は、5.3.3.4-4 Table 14.2.1.1.2.3に示した。

Table 8.3.1-2 ジゴキシンの薬物動態パラメータ（C_{max}及びAUC_{0-72}）の幾何最小二乗平均値、並びにKHK7791併用投与時／単独投与時の比及び90%信頼区間（薬物動態解析対象集団）

Parameter (unit)	Geometric LS means		Ratio (90% CI)
	Digoxin + KHK7791	Digoxin Alone	
Digoxin			
C_{max} (ng/mL), n=25	1.06	1.21	87.39 (80.82, 94.49)
AUC_{0-72} (ng·h/mL), n=19	13.44	14.94	90.01 (84.78, 95.57)

Note: The ratio of geometric least squares (LS) means and 90% confidence interval (CI) of the ratio were obtained by exponentiating the estimates from a mixed-effects model on ln-transformed pharmacokinetic parameter with treatment as fixed effect and subject as a random effect.
Source: 5.3.3.4-4 Table 14.2.1.1.3.3

R-ワルファリン及びS-ワルファリン

R-ワルファリン及びS-ワルファリンの薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$）の幾何最小二乗平均値、並びにKHK7791併用投与時／単独投与時の比及びその90%信頼区間をTable 8.3.1-3に示した。C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$の幾何最小二乗平均値のKHK7791併用投与時／単独投与時の比に関して、その90%信頼区間は、R-ワルファリン及びS-ワルファリンともに薬物相互作用が認められないと結論する基準範囲内（80%～125%）に収まっていた。この結果から、KHK7791とワルファリンの間に臨床的に意義のある薬物相互作用は認められないと結論された。また、これらの結果から、KHK7791とワルファリンを併用してもワルファリンの有効性及び安全性に影響がないこと、及びワルファリン以外のCYP2C9基質薬に対してもKHK7791が臨床的に意義のある薬物相互作用を有する可能性は低いことが考えられた。

なお、薬物動態パラメータの基本統計量は、R-ワルファリンについて5.3.3.4-4 Table 14.2.1.2.2.1に、及びS-ワルファリンについて5.3.3.4-4 Table 14.2.1.2.2.2に示した。

Table 8.3.1-3 R-ワルファリン及び S-ワルファリンの薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$）の幾何最小二乗平均値、並びに KHK7791 併用投与時／単独投与時の比及び 90%信頼区間（薬物動態解析対象集団）

Parameter (unit)	Geometric LS means		Ratio (90% CI)
	Warfarin + KHK7791	Warfarin Alone	
R-Warfarin			
C_{max} (ng/mL), n=14	643.30	622.28	103.38 (91.67, 116.59)
AUC_{0-t} (ng·h/mL), n=14	30453.38	27947.45	108.97 (106.07, 111.94)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL), n=14	34254.21	31112.32	110.10 (106.58, 113.73)
S-Warfarin			
C_{max} (ng/mL), n=14	629.79	621.00	101.42 (87.87, 117.05)
AUC_{0-t} (ng·h/mL), n=14	21312.42	19064.56	111.79 (106.65, 117.18)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL), n=13	23108.72	20768.58	111.27 (105.98, 116.82)

Note: The ratio of geometric least squares (LS) means and 90% confidence interval (CI) of the ratio were obtained by exponentiating the estimates from a mixed-effects model on ln-transformed pharmacokinetic parameter with treatment as fixed effect and subject as a random effect.
Source: 5.3.3.4-4 Table 14.2.1.2.3.1, Table 14 2 1 2 3 2

8.3.2 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

本治験で発現した有害事象を SOC 別及び PT 別、並びに投与期別に集計し、コホート 1 の結果をTable 8.3.2-1に、コホート 2 の結果をTable 8.3.2-2に示した。

コホート 1 の 25 名中 12 名（48.0%）で有害事象が報告された。いずれかの投与期中に複数名に報告された有害事象は「下痢」のみであり、KHK7791 を単独で反復投与した期間中に 9 名（36.0%）で報告された。これらの「下痢」はいずれも副作用として報告された（5.3.3.4-4 Table 14.3.1.3.1）。それ以外の有害事象は、1 名（4.0%）のみでの報告であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

コホート 2 の 14 名中 6 名（42.9%）で有害事象が報告された。いずれかの投与期中に複数名に報告された有害事象は「下痢」のみであり、KHK7791 を単独で反復投与した期間中に 4 名（28.6%）で報告された。「下痢」は KHK7791 とワルファリンを併用投与後の 1 名（7.1%）でも報告された。これらの「下痢」はいずれも副作用として報告された（5.3.3.4-4 Table 14.3.1.3.2）。それ以外の有害事象は、1 名（7.1%）のみでの報告であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

Table 8.3.2-1　コホート 1 で報告された有害事象一覧（安全性解析対象集団）

SOC PT [n(%)]	Enalapril Period 1 Day 1-4 (N=25)	Digoxin Period 1 Day 5-8 (N=25)	Washout Period 1 Day 9-17 (N=25)	KHK7791 Period 2 Day 18-21 (N=25)	Enalapril & KHK7791 Period 2 Day 22-25 (N=25)	Digoxin & KHK7791 Period 2 Day 26-35 (N=25)	Overall (N=25)
Subjects With Any TEAE	0	3 (12.0)	0	9 (36.0)	1 (4.0)	2 (8.0)	12 (48.0)
胃腸障害							
下痢	0	0	0	9 (36.0)	0	0	9 (36.0)
皮膚および皮下組織障害							
斑状出血	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)	2 (8.0)
一般・全身障害および投与部位の状態							
発熱	0	1 (4.0)	0	0	0	0	1 (4.0)
感染症および寄生虫症							
上気道感染	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)
傷害、中毒および処置合併症							
節足動物咬傷	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)
臨床検査							
心拍数増加	0	1 (4.0)	0	0	0	0	1 (4.0)
神経系障害							
頭痛	0	1 (4.0)	0	0	0	0	1 (4.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害							
鼻閉	0	1 (4.0)	0	0	0	0	1 (4.0)
咽喉刺激感	0	1 (4.0)	0	0	0	0	1 (4.0)

Note: Each TEAE is counted only once for each subject within each System Organ Class and MedDRA Preferred Term (version 22.1).
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event
Source: 5.3.3.4-4 Table 14.3.1.2.1

Table 8.3.2-2　コホート 2 で報告された有害事象一覧（安全性解析対象集団）

SOC PT [n(%)]	Warfarin Period 1 Day 1-8 (N=14)	Washout Period 1 Day 9-17 (N=14)	KHK7791 Period 2 Day 18-21 (N=14)	Warfarin & KHK7791 Period 2 Day 22-35 (N=14)	Overall (N=14)
Subjects with Any TEAE	2 (14.3)	0	4 (28.6)	2 (14.3)	6 (42.9)
胃腸障害					
下痢	0	0	4 (28.6)	1 (7.1)	5 (35.7)
一般・全身障害および投与部位の状態					
発熱	1 (7.1)	0	0	0	1 (7.1)
感染症および寄生虫症					
上気道感染	1 (7.1)	0	0	0	1 (7.1)
筋骨格系および結合組織障害					
背部痛	1 (7.1)	0	0	0	1 (7.1)
神経系障害					
頭痛	1 (7.1)	0	0	0	1 (7.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
鼻閉	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)

Note: Each TEAE is counted only once for each subject within each System Organ Class and MedDRA Preferred Term (version 22.1).
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event
Source: 5.3.3.4-4 Table 14.3.1.2.2

2）重症度別有害事象及び副作用発現状況

本治験で発現した有害事象及び副作用は、すべて重症度が軽度又は中等度として報告され、高度の報告はなかった（5.3.3.4-4 Table 14.3.1.1.1、Table 14.3.1.1.2）。

3）死亡に至った有害事象

本治験では、死亡に至った有害事象は報告されなかった（5.3.3.4-4 Table 14.3.1.1.1、Table 14.3.1.1.2）。

4）重篤な有害事象

本治験では、重篤な有害事象は報告されなかった（5.3.3.4-4 Table 14.3.1.1.1、Table 14.3.1.1.2）。

5）他の重要な有害事象

本治験では、他の重要な有害事象は報告されなかった（5.3.3.4-4 Table 14.3.1.1.1、Table 14.3.1.1.2）。

6）臨床検査、心電図、バイタルサイン、身体所見

臨床検査及び心電図について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

臨床的に重要なバイタルサインの異常として、「発熱」及び「心拍数増加」が、コホート 1 の 1 名で、ジゴキシン単独投与後の Day 7 及び Day 8 に報告された（「発熱」は同一事象名の 2 件として報告された）。いずれの事象も、軽度又は中等度の有害事象であり、治験薬との因果関係は否定され、治験終了時までに回復した。

臨床的に重要な身体所見が、コホート 1 の 2 名で追跡調査の来院時に報告された。この身体所見に伴い、軽度の有害事象として「斑状出血」が 1 件 1 名及び「上気道感染」が 1 件 1 名に報告された。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、治験終了時までに回復又は軽快した。

8.4 結論

本治験は、KHK7791 と基質薬（エナラプリル及びその活性代謝物エナラプリラト、ジゴキシン、又はワルファリン）の間での薬物相互作用の可能性を評価するためにデザインされた。2 つの並行コホート（コホート 1 及びコホート 2）を設け、それぞれのコホートで薬物の投与順を固定したデザインを採用した。薬物相互作用を最大限検出する臨床試験として、KHK7791 の投与条件の適切性は、KHK7791 の主要代謝物である M1 の結果から示された。M1 の血漿中トラフ濃度は、KHK7791 30 mg を 1 日 2 回反復投与した期間をとおして低く維持され、KHK7791 の影響は定常状態に到達していることが示された。

エナラプリルは KHK7791 と同じ治療対象集団で使用される可能性があることから、エナラプリルと KHK7791 の薬物相互作用の影響の可能性を評価した。エナラプリル及びエナラプリラトは、KHK7791 との併用により、いずれも全身曝露量が約 70%低下したものの、エナラプリラトは血管作用性化合物としての治療濃度域内に保たれていた。よって、エナラプリルを KHK7791 と併用することによる安全性及び有効性の懸念はないと考えられた。また、慢性腎不全患者にエナラプリルを単独投与するとエナラプリラトの C_{max} の上昇が通常認められるが、これは KHK7791 との併用下で認められる C_{max} の低下によって相殺される可能性が考えられた。したがって、KHK7791 と併用投与する際に、エナラプリルの用量調節は必要ないと考えられた。

ジゴキシンとワルファリンはいずれも治療濃度域が狭い医薬品であり、かつ KHK7791 と同じ治療対象集団で使用される可能性があることから、両剤と KHK7791 の間での薬物相互作用の影響の可能性を評価した。その結果、両剤ともに、幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間はいずれも 80%～125%の範囲内であったため、KHK7791 との薬物相互作用はないものと結論された。更に、これらの結果から、P-gp 及び CYP2C9 に対して KHK7791 は阻害作用及び誘導作用を有さない可能性、及び P-gp 又は CYP2C9 の主な基質となる医薬品の薬物動態に対しても KHK7791 は影響を及ぼさない可能性が示唆された。

健康成人を対象とした KHK7791 単独の反復投与、並びにエナラプリル、ジゴキシン、又はワルファリン単回経口投与との KHK7791 の併用投与は、安全であり、忍容性も良好であった。また、本治験では、死亡を含め重篤な有害事象は認められず、かつ、治験責任医師が安全性上の理由で治験を中止した被験者も認められなかった。

9 健康成人を対象に KHK7791 の薬物動態に及ぼすイトラコナゾール経口反復投与の影響を評価する第 I 相単施設投与順序固定非盲検試験（試験番号：TEN-01-104）（5.3.3.4-5）

9.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	健康成人を対象に KHK7791 の薬物動態に及ぼすイトラコナゾール経口反復投与の影響を評価する第 I 相単施設投与順序固定非盲検試験
実施国（施設数）	米国（1）
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験の目的	**主要目的** 健康成人を対象に、イトラコナゾールの経口反復投与が、KHK7791 単回投与時の KHK7791 及びその代謝物 M1 の薬物動態に及ぼす影響を評価する。 **副次目的** 健康成人を対象に、イトラコナゾールと併用投与したとき、KHK7791 の安全性及び忍容性を評価する。
開発フェーズ	第 I 相試験
試験方法	本治験は健康成人男女を対象に、イトラコナゾール（CYP3A 及び P-gp の阻害薬）を経口反復投与したとき、KHK7791 及びその代謝物 M1 の薬物動態に及ぼす影響を評価する第 I 相、投与順序固定、非盲検試験である。 • Day 1 及び Day 6：KHK7791 50 mg を経口単回投与する。 • Day 3：イトラコナゾール 200 mg を 1 日 2 回経口投与する。 • Day 4～Day 7：イトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。 登録候補となる被験者は治験薬の投与開始前 29 日以内に治験参加の適格性が判断された。登録された被験者は Day −1 に入所し、Day 8 に退所した。被験者は治験薬の最終投与 5～7 日後に追跡調査のため再来所した。 治験期間は、スクリーニングから追跡調査までの約 6 週間であった。 治験の開始日は、最初に登録された被験者が同意書に署名した日とした。治験の終了日は、最後の被験者の最終検査日とした。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：14 名（安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団） **設定根拠** 12 名の被験者が治験を完了することを担保するため、14 名の被験者が登録された。被験者数は、類似した他の薬物動態試験に基づいて設定し、検出力は算出しなかった。 **解析時** 安全性解析対象集団：14 名 薬物動態解析対象集団：14 名
対象被験者	**対象** 健康成人男女 **主な選択基準** 年齢が 18 歳以上 50 歳以下、かつ BMI が 18 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下。
使用薬剤	KHK7791：KHK7791 50 mg 錠（lot number：[redacted]、batch number：[redacted]） イトラコナゾール：イトラコナゾール 100 mg カプセル（lot number：[redacted]）
用法・用量、投与期間	**用法・用量、投与期間** イトラコナゾール及び KHK7791 はそれぞれ約 240 mL の室温の水で経口投与し

項目	内容
	た。イトラコナゾールと KHK7791 を同時投与する際は、両薬剤を約 240 mL の室温の水で経口投与した。Day 1 の KHK7791 単独投与及び Day 6 の KHK7791 とイトラコナゾールの併用投与は、10 時間以上の絶食下で投与した。Day 3～Day 5 及び Day 7 のイトラコナゾールの単独投与は、食事の約 30 分後（±5 分）に投与した。 治験薬の投与は被験者の番号順とし、KHK7791 投与後に仰臥位をとることは有害事象かつ／又は治験手順の場合のみ許容した。
評価項目	**有効性** **主要評価項目** KHK7791 を Day 1 及び Day6 に経口投与したときの KHK7791 及び M1 の薬物動態を下記の指標をもとに評価した。 • $AUC_{0-\infty}$ • AUC_{0-t} • C_{max} • t_{max} • その他の薬物動態パラメータ（$t_{1/2}$、t_{last}、V_z/F、CL/F）についても算出した。（V_z/F 及び CL/F については KHK7791 のみ算出した。） **副次評価項目** • 有害事象 • 臨床検査値（血液学的検査、生化学検査、尿検査） • 12 誘導心電図 • バイタルサイン • 身体所見
統計手法	イトラコナゾールが KHK7791 及び M1 の薬物動態に及ぼす影響を、信頼区間法により評価した。Day 1 及び Day 6 の KHK7791 と M1 の $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、C_{max}、t_{max} を主要評価項目とした。 対数変換した AUC 及び C_{max} について、用法を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合モデルを用いて解析した。AUC 及び C_{max} の幾何平均比（イトラコナゾール併用投与時／KHK7791 単独投与時）及びその 90%信頼区間を推定した。 t_{max} については正規分布を仮定せず、ウィルコクソンの符号順位検定を用いて解析した。t_{max} の用法間の差（中央値）及びその 90%信頼区間を算出した。 すべての有害事象は医師記載名をもとに MedDRA version 21.0 の LLT に読み替え、対応する PT 及び SOC とともに示した。すべての有害事象を対象として、有害事象の有無及び内容別の発現割合を投与群別に集計した。内容別の発現割合の集計は、MedDRA の PT、SOC 別に行った。 有害事象の重症度は「Mild」、「Moderate」、「Severe」の 3 段階で判定した。 有害事象と治験薬との因果関係は、「関連なし」（Not Related）、「おそらく関連なし」（Unlikely Related）、「おそらく関連あり」（Possibly Related）、「関連あり」（Related）の 4 段階で判定した。有害事象のうち治験薬との因果関係が「おそらく関連あり」（Possibly Related）、「関連あり」（Related）と判定された事象を「副作用」と定義した。

9.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

本治験の被験者の内訳をTable 9.2-1に示した。

本治験では、14 名の被験者が登録され、すべての被験者に治験薬が投与された。また、すべての被験者は治験を完了し、安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に採用された。

Table 9.2-1 被験者の内訳（安全性解析対象集団）

	Statistic	Overall N (%)
Enrolled	n	14
Received at least one dose of KHK7791	n (%)	14 (100%)
Received at least one dose of itraconazole	n (%)	14 (100%)
Completed Study	n (%)	14 (100%)
Withdrawn	n (%)	---
Adverse Event	n (%)	---
Withdrawal by Subject	n (%)	---
Lost to Follow-up	n (%)	---
Study Terminated by Sponsor	n (%)	---
Death	n (%)	---
Protocol Deviation	n (%)	---
Pregnancy	n (%)	---
Progressive Disease	n (%)	---
Other	n (%)	---

N= number of subjects, n= number of subjects studied
Day 1= 50 mg KHK7791 QD; Day 3= 200 mg itraconazole BID; Days 4, 5 and 7= 200 mg itraconazole QD; Day 6= 50 mg KHK7791 with 200 mg itraconazole QD.
BID= twice daily, QD= once daily
Source: 5.3.3.4-5 Table 14.1.1

2）人口統計学的特性及び他の基準値

本治験の安全性解析対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値をTable 9.2-2に示した。

安全性解析対象集団 14 名の年齢（平均値±標準偏差）は 36.1±8.11 歳であり、性別は男性 9 名（64.3%）が多かった。人種別には白人が 10 名（71.4%）、黒人／アフリカ系アメリカ人が 4 名（28.6%）であった。BMI（平均値±標準偏差）は 27.3±2.15 kg/m^2 であり、治験実施計画書の適格基準である 18～32 kg/m^2 の範囲内であった。

Table 9.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（安全性解析対象集団）

Demographic	Statistic	Overall (N = 14)
Age (years)	Mean	36.1
	SD	8.11
Sex		
Male	n (%)	9 (64.3%)
Female	n (%)	5 (35.7%)
Race		
White	n (%)	10 (71.4%)
Black or African American	n (%)	4 (28.6%)
Ethnicity		
Hispanic or Latino	n (%)	5 (35.7%)
Not Hispanic or Latino	n (%)	9 (64.3%)
Weight (kg)	Mean	76.9
	SD	9.19
Height (cm)	Mean	167.8
	SD	7.54
BMI (kg/m^2)	Mean	27.3
	SD	2.15

BMI= body mass index; N= number of subjects; n= number of subjects studied; SD= standard deviation.
Source: 5.3.3.4-5 Table 14.1.2

9.3 試験結果

9.3.1 薬物動態

9.3.1.1 KHK7791 の薬物動態

イトラコナゾール併用有無別の血漿中テナパノル濃度推移をFigure 9.3.1.1-1に、イトラコナゾール併用有無別の KHK7791 薬物動態パラメータの基本統計量をTable 9.3.1.1-1に示した。

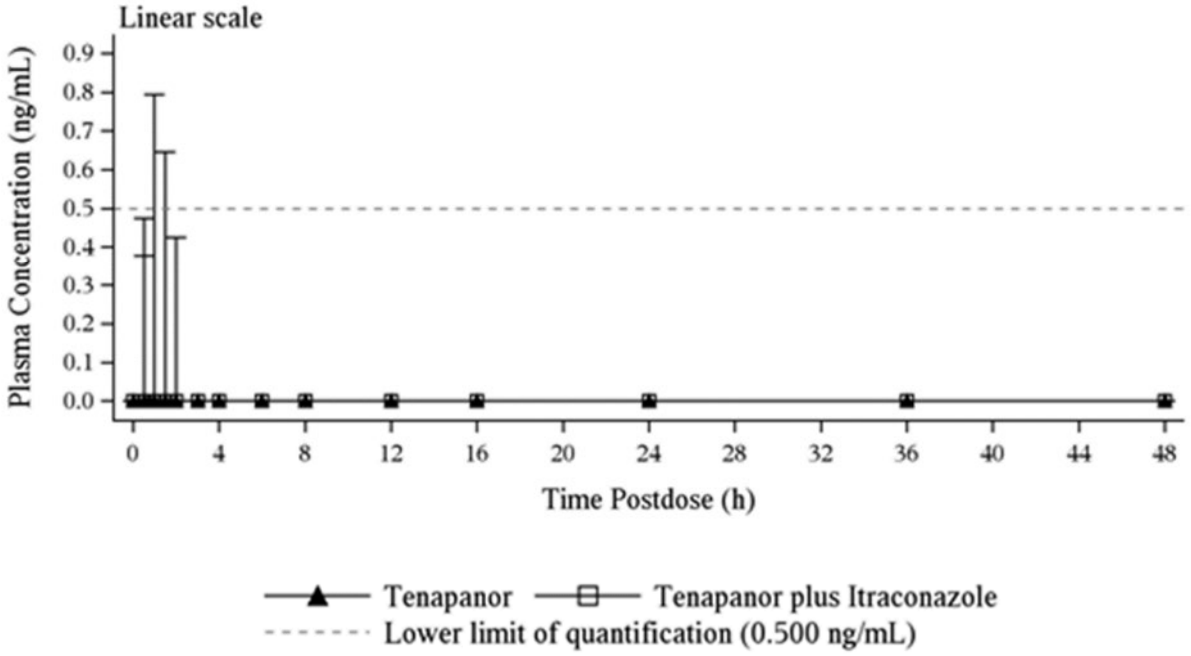
KHK7791 50 mg を単回経口投与したとき、KHK7791 の血漿中曝露は低かった（Table 9.3.1.1-1）。被験者 14 名中 11 名のすべての測定サンプルで、血漿中テナパノル濃度は定量下限（0.5 ng/mL）未満であった（5.3.3.4-5 Table 14.2.1-3）。被験者 14 名中 3 名では、KHK7791 の投与 0.5 時間後のサンプルで KHK7791 濃度が定量可能であった。したがって、これらの定量値をもとに、C_{max}、t_{max}、t_{last} については算出可能であったが、その他の薬物動態パラメータについては算出できなかった。

血漿中テナパノル濃度は、KHK7791 を単独投与したときと比較して、イトラコナゾールと併用投与したときにより多くの測定サンプルで定量可能であった（5.3.3.4-5 Table 14.2.1-3）。これらの定量可能な値は、被験者 14 名中 7 名の KHK7791 投与 0.5～2 時間後の測定サンプルで検出された。被験者 7 名の検出時点数の内訳は、4 名が 3 時点、2 名が 2 時点、1 名が 1 時点であった。

KHK7791 とイトラコナゾールを併用投与したとき、KHK7791 の C_{max}（幾何平均値）は KHK7791 単独投与時と比較して約 44%上昇した（Table 9.3.1.1-1）。しかし、血漿中テナパノル濃度は両用法の測定サンプルの多くで定量下限未満であったことから、イトラコナゾールが KHK7791 の薬物動態に及ぼす影響を十分に結論付けることはできなかった。また、定量可能な

値が得られたサンプル数が限られていたことから、KHK7791 の薬物動態パラメータについての統計解析は行わなかった。

Figure 9.3.1.1-1　イトラコナゾール併用有無別の血漿中テナパノル濃度推移（幾何平均値±標準偏差、薬物動態解析対象集団）



Day 1= 50 mg KHK7791 QD; Day 3= 200 mg itraconazole BID; Days 4, 5 and 7= 200 mg itraconazole QD; Day 6= 50 mg KHK7791 with 200 mg itraconazole QD.
BID= twice daily; QD = once daily; Tenapanor= KHK7791
All arithmetic mean concentrations were zero and therefore cannot be plotted on semi-log scale.
Source: 5.3.3.4-5 Figure 14.2.1-2

Table 9.3.1.1-1　イトラコナゾール併用有無別の KHK7791 薬物動態パラメータの基本統計量（薬物動態解析対象集団）

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

Note: Geometric mean (CV%) data are presented;
CV = coefficient of variation; SD= standard deviation; N= number of subjects; NC= not calculated
a: Median (min, max), b: Arithmetic mean (SD), c: N= 0, d: N= 3, e: N= 7, f: Total number of subjects who completed the study, including subjects with PK data that were not evaluable.
Source: 5.3.3.4-5 Table 14.2.1-2

9.3.1.2 M1 の薬物動態パラメータ

M1 の薬物動態パラメータの解釈では、以下の点に留意する必要がある。

- 5 名の被験者で、Day 6 の治験薬（KHK7791 とイトラコナゾール併用）投与前の血漿中 M1 濃度が定量可能値であった。治験薬投与前の血漿中 M1 濃度が定量可能であった被験者 5 名のうち 4 名では、治験薬投与前の血漿中 M1 濃度が C_{max} の 5%を超えていたため、これらの被験者のデータは、イトラコナゾール併用投与時の薬物動態パラメータの算出には用いなかった。
- ほとんどの被験者で血漿中テナパノル濃度は定量下限未満であったため、KHK7791 の $AUC_{0-\infty}$は算出不能であった。したがって、MR_{AUC} の算出には AUC_{0-t} を用いた。

イトラコナゾール併用有無別の血漿中 M1 濃度推移及び M1 薬物動態パラメータの基本統計量をそれぞれFigure 9.3.1.2-1及びTable 9.3.1.2-1に示した。

KHK7791 50 mg を単回経口投与したとき、血漿中 M1 濃度は経時的に上昇し、t_{max} の中央値は用法間で類似した値であった。M1 の t_{max} の中央値（最小値, 最大値）は KHK7791 単独投与時で 4.00 時間（3.00, 8.00 時間）、イトラコナゾール併用投与時で 4.00 時間（3.00, 16.00 時間）であった。C_{max} に到達後、血漿中 M1 濃度の消失は多相性であった。イトラコナゾールの併用有無によらず、薬物動態評価用サンプル最終採取時（KHK7791 投与 48 時間後）のすべての測定サンプルで血漿中 M1 濃度は定量可能であった。M1 の $t_{1/2}$（平均値）は KHK7791 単独投与時と比較してイトラコナゾール併用投与時では 11.6 時間（62%）延長した。しかし、M1 について算出された $t_{1/2}$ の多くは $t_{1/2}$ の 2 倍以上経過時点の採血サンプルがなかったこと、算出された $AUC_{0-\infty}$ の外挿部分が 30%を超えていたことから、k_{el} をもとに算出したイトラコナゾール併用投与後のこれら薬物動態パラメータの解釈について十分に結論付けることができなかった。

幾何平均 M1／未変化体 C_{max} 比（MR_{Cmax}）は、KHK7791 単独投与時と比較して、イトラコナゾール併用投与時では 1/3 程度であったが、血漿中テナパノル濃度の定量可能値は限られていたことから、結果の解釈には注意すべきと考えられた。

M1 薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$）の幾何平均 CV%は 14.0%～45.8%の範囲であり、被験者間のばらつきは小さくなかった（Table 9.3.1.2-1）。

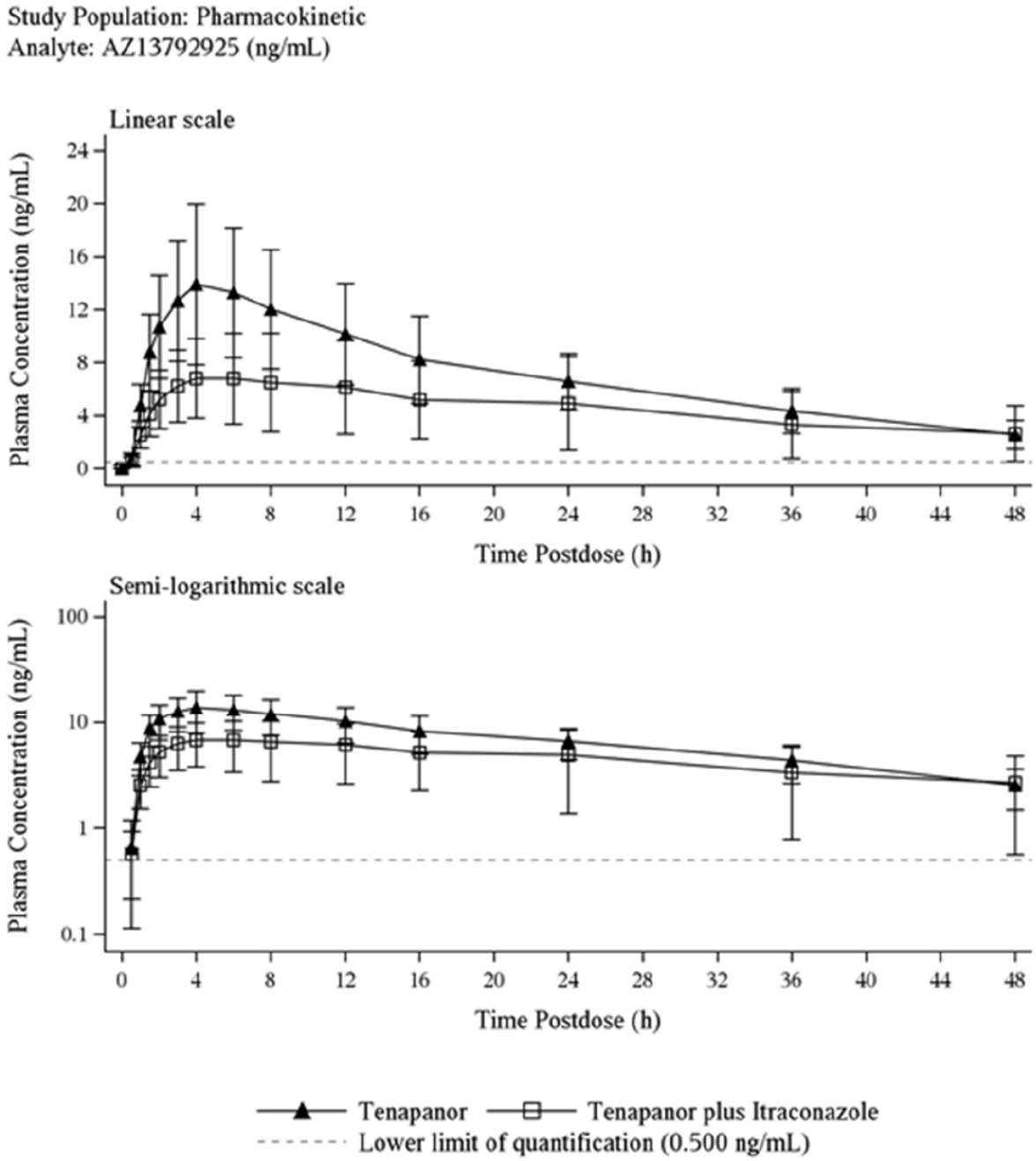
統計学的な比較として、M1 の薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比（イトラコナゾール併用投与時／KHK7791 単独投与時）及び 90%信頼区間をTable 9.3.1.2-2に示した。

KHK7791 とイトラコナゾールを併用投与したとき、M1 の薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比は、KHK7791 単独投与時と比較して C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$の順にそれぞれ 53.4%、66.1%、58.4%低下した（Table 9.3.1.2-2）。M1 の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間（上限値）は C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$のいずれも 100%を下回った。

M1 の C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$について、用法間の比から幾何平均 CV%を求めたところ、19.3%～25.8%の範囲であり、被験者間のばらつきは顕著ではなかった。

t_{max} の中央値について用法間の差及び 90%信頼区間を算出したところ、1 時間（−0.50, 3.00 時間）であり、信頼区間に 0 が含まれた（Table 9.3.1.2-2）。

Figure 9.3.1.2-1 イトラコナゾール併用有無別の血漿中M1濃度推移（幾何平均値±標準偏差、薬物動態解析対象集団）



Day 1 = 50 mg KHK7791 QD; Day 3 = 200 mg itraconazole BID; Days 4, 5 and 7 = 200 mg itraconazole QD; Day 6 = 50 mg KHK7791 with 200 mg itraconazole QD.
BID = twice daily, QD = once daily; AZ13792925= M1; Tenapanor= KHK7791
Source: 5.3.3.4-5 Figure 14.2.1-2

Table 9.3.1.2-1 イトラコナゾール併用有無別の M1 薬物動態パラメータの基本統計量（薬物動態解析対象集団）

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

CV = coefficient of variation; N = number of subjects; NC = not calculated;
MR_{AUC} = metabolic ratio based on AUC; MR_{Cmax} = metabolic ratio based on C_{max};
Note: Geometric mean (CV%) data are presented; a: Median (min , max), b: Arithmetic mean (SD), c: N= 0, d: N= 3, e: N= 5, f: N= 10, g: Total number of subjects who completed the study, including subjects with PK data that were not evaluable.
Source: 5.3.3.4-5 Table 14.2.1-2

Table 9.3.1.2-2 M1 の薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比（イトラコナゾール併用投与時／KHK7791 単独投与時）及び 90%信頼区間（薬物動態解析対象集団）

Parameter	Treatment	n	Geometric least squares mean	Ratio of geometric least squares means (Test:Reference)	90% CI for the ratio (Test: Reference)		Within-subject CV%
					lower	upper	
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	KHK7791 (Reference)	14	378				
	KHK7791 plus Itraconazole (Test)	3	220	58.4	36.3	93.8	19.3
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	KHK7791 (Reference)	14	312				
	KHK7791 plus Itraconazole (Test)	10	206	66.1	54.0	80.8	25.8
C_{max} (ng/mL)	KHK7791 (Reference)	14	13.2				
	KHK7791 plus Itraconazole (Test)	10	7.07	53.4	44.2	64.5	23.8
t_{max} (h)#	KHK7791 (Reference)	14	4.00				
	KHK7791 plus Itraconazole (Test)	10	4.00	1.00	-0.50	3.00	

Day 1 = 50 mg KHK7791 QD; Day 3 = 200 mg itraconazole BID; Days 4, 5, and 7 = 200 mg itraconazole QD; Day 6 = 50 mg KHK7791 with 200 mg itraconazole QD.
BID = twice daily; QD = once daily
n = number of subjects studied; CI= confidence interval; CV= coefficient of variation
The linear mixed model analysis of variance assumed a fixed effect for treatment and a random effect for subject.
The ratio and corresponding confidence limits (expressed as percentages) were back-transformed from the difference and CI limits calculated on the log scale.
Medians, median difference, and approximate 90% CI for the difference are presented.
Source: 5.3.3.4-5 Table 14.2.1-1

9.3.2 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

本治験で発現した有害事象は以下の基準をもとに用法別に分類した。

- Day 1 の KHK7791 投与後から Day 3 のイトラコナゾール投与前までに発現した有害事象は「KHK7791 単独投与」の用法に分類した。
- Day 3 のイトラコナゾール投与後から Day 6 の KHK7791 とイトラコナゾールの併用投与前までに発現した有害事象は「イトラコナゾール単独投与」の用法に分類した。
- Day 6 の KHK7791 とイトラコナゾールの併用投与後から Day 14 の追跡調査までに発現した有害事象は「KHK7791 とイトラコナゾールの併用投与」の用法に分類した。

本治験で発現した有害事象を SOC 別及び PT 別に集計し、Table 9.3.2-1に示した。

全体で有害事象が 3 名（21.4%）に発現した。用法別の発現被験者数は、KHK7791 単独投与で 1 名（7.1%）、イトラコナゾールと KHK7791 併用投与で 2 名（14.3%）であった。PT 別には「尿臭異常」が KHK7791 単独投与の 1 名（7.1%）に、「血尿」及び「下痢」が KHK7791 とイトラコナゾールの併用投与で各 1 名（7.1%）に発現した。これらの有害事象はいずれも KHK7791 投与との因果関係は否定された（5.3.3.4-5 Table 14.3.1-4）。

Table 9.3.2-1 有害事象の発現状況一覧（安全性解析対象集団）

SOC PT	KHK7791 (N = 14)	Itraconazole (N = 14)	KHK7791 plus Itraconazole (N = 14)	Overall (N = 14)
Overall Total	1 (7.1%) [1]	---	2 (14.3%) [2]	3 (21.4%) [3]
腎および尿路障害	1 (7.1%) [1]	---	1 (7.1%) [1]	2 (14.3%) [2]
血尿	---	---	1 (7.1%) [1]	1 (7.1%) [1]
尿臭異常	1 (7.1%) [1]	---	---	1 (7.1%) [1]
胃腸障害	---	---	1 (7.1%) [1]	1 (7.1%) [1]
下痢	---	---	1 (7.1%) [1]	1 (7.1%) [1]

Day 1 = 50 mg KHK7791 QD; Day 3 = 200 mg itraconazole BID; Days 4, 5 and 7 = 200 mg itraconazole QD; Day 6 = 50 mg KHK7791 with 200 mg itraconazole QD.
BID = twice daily, QD = once daily
N = number of subjects; ( ) = percentage of subjects with adverse events; [ ] = number of adverse events
Events were coded using MedDRA (Version 21.0).
For adverse events that change severity rating, the adverse event will be included only once under the maximum severity rating.
Source: 5.3.3.4-5 Table 14.3.1-2

2）重症度別有害事象及び副作用発現状況

本治験で発現した有害事象はすべて「軽度」であり、「中等度」及び「高度」の有害事象は発現しなかった（5.3.3.4-5 Table 14.3.1-1）。

3）死亡、他の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象

本治験では死亡、他の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象は発現しなかった（5.3.3.4-5 Table 14.3.2-1、Table 14.3.2-2）。

4）臨床検査及びバイタルサイン

臨床検査値の結果から、有害事象となる臨床検査値異常は報告されなかった。基準範囲外の値が散見されたものの、治験薬との関連を示唆する明らかな傾向は認められなかった。

バイタルサインや心電図の結果について、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

身体所見について、スクリーニング時の結果から臨床的に意義のある異常は観察されなかった。また、追跡調査時に、症状に基づく身体検査は発生しなかった。

9.4 結論

本治験は健康成人男女を対象に、CYP3A 及び P-gp の強力な阻害薬であるイトラコナゾールを経口反復投与したとき、KHK7791 及びその代謝物 M1 の薬物動態に及ぼす影響を評価した。

KHK7791 50 mg を単回経口投与したとき、イトラコナゾールの併用有無によらず、KHK7791 の血漿中曝露は低かった。KHK7791 の血漿中曝露が低かったことから、イトラコナゾールが KHK7791 の薬物動態に及ぼす影響を十分に結論付けることはできなかった。

KHK7791 とイトラコナゾールを併用投与したとき、M1 の C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$は、KHK7791 単独投与時と比較してそれぞれ 33.9%～46.6%低下した。この結果は、CYP3A を介した KHK7791 から M1 への代謝がイトラコナゾールにより阻害されたことを示唆するものであった。しかし、イトラコナゾール併用が M1 の薬物動態に及ぼす影響は、M1 が薬理学的活性を有さないこと、KHK7791 の血漿中曝露はイトラコナゾール併用の有無によらず低いことを考慮すると、臨床的に問題となるものではないと考えられた。

M1 の t_{max} は KHK7791 単独投与時とイトラコナゾール併用投与時で大きな差はなかった。

本治験から、健康成人を対象にイトラコナゾールを併用投与したときの KHK7791 50 mg 単回経口投与の安全性と良好な忍容性が確認された。

10 健康成人を対象とした KHK7791 の薬力学に及ぼす食事及び胃内 pH の影響を評価する第 I 相単施設非盲検クロスオーバー試験（試験番号：D5611C00003）（5.3.4.1-1）

10.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	健康成人を対象に KHK7791 を経口投与したときの薬力学に及ぼす食事の影響を評価する第 I 相ランダム化非盲検単施設 3 群 3 期クロスオーバー試験（Part A）及び健康成人を対象にテナパノル錠を経口投与したときの胃内 pH の影響を評価する第 I 相ランダム化非盲検単施設 2 群 2 期クロスオーバー試験（Part B）
実施国（施設数）	米国（1）
治験期間	2013 年 3 月 [redacted] 日～2013 年 10 月 [redacted] 日
治験の目的	**主要目的** • KHK7791 を 1 日 2 回投与したときに、KHK7791 の薬力学に及ぼす食事の影響を糞便中ナトリウム及びリン排泄量を指標に、空腹時と比較して評価する。 **副次目的** • KHK7791 を 1 日 2 回投与したときに、KHK7791 の薬力学に及ぼす食事の影響を排便回数、便重量、便の性状を指標に、空腹時と比較して評価する。 • KHK7791 を 1 日 2 回投与したときに、KHK7791 の薬力学に及ぼす食事の影響を尿中ナトリウム及びリン排泄量を指標に、空腹時と比較して評価する。 • 血漿中テナパノル濃度を評価する。 **安全性目的** • KHK7791 の安全性を有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見、臨床検査値を指標に評価する。 **探索的目的** • 健康成人にテナパノル錠を 1 日 2 回経口投与したときの KHK7791 の薬力学に及ぼす胃内 pH の影響を評価するために、オメプラゾール併用／非併用下で糞便中ナトリウム及びリン排泄量、排便回数、便の性状、便重量、尿中ナトリウム及びリン排泄量について検討する。 • 将来の薬理遺伝学的研究のための血液試料を入手する（薬理遺伝学的研究結果は本項及び治験総括報告書には含まれない）。
開発フェーズ	第 I 相試験
試験方法	本治験は Part A と Part B の 2 部構成として設定した。 Part A：Part A は非盲検、ランダム化、単施設、3 群 3 期クロスオーバー試験であり、健康成人を対象に KHK7791 14 mg1 日 2 回投与の薬力学に及ぼす食事の影響を評価した。Part A は 3 つの投与期（投与期 1、2、3）、投与期 1 の前に設定した 2 日間の Run-in 期、各投与期の間に設定した 2 日間の Washout 期からなる。被験者は Day −2 に実施医療機関に入所し、Day 1 に以下の 3 用法の投与期の順序が異なるグループに割り付けられた後、KHK7791 の服用を開始した。なお、被験者は入所期間を通じて、ナトリウム量を一定にコントロールされた食事の提供を受けた。 • 用法 A（食直前投与）：KHK7791 を朝食及び夕食の 5～10 分前に投与する。 • 用法 B（食後投与）：KHK7791 を朝食及び夕食の 30 分後に投与する。 • 用法 C（空腹時投与）：KHK7791 を朝（朝食 1 時間前）及び夜（夕食の開始から 3 時間後／次の食事（夜食）摂取の 1 時間前）に投与する。 被験者に KHK7791 14 mg を 1 日 2 回（朝・夕）、Day 1～4（投与期 1）、Day 7～10（投与期 2）及び Day 13～16（投与期 3）に投与した。被験者は Day 17 に退所し、フォローアップのための来所は KHK7791 の最終投与 7～10 日後とした。

項目	内容
	安全性の評価では、バイタルサイン、臨床検査値、12 誘導心電図、有害事象をモニタリングした。薬力学の評価では、糞便及び尿サンプルを Day −2～17 の朝食前に採取し、排便回数・排便タイミング、便の性状、便重量、糞便中ナトリウム排泄量、尿中ナトリウム排泄量を評価した。血漿中テナパノル濃度測定のため、Day 1、4、7、10、13、16 の朝の投与 4 時間後に採血した。 Part B：Part B は非盲検、ランダム化、単施設、2 群 2 期クロスオーバー試験として実施した。KHK7791 1 日 2 回投与の薬力学に及ぼす胃内 pH の影響を評価することを目的として、テナパノル錠 56 mg（14 mg 錠×4 錠）を 1 日 2 回、オメプラゾール併用下（用法 E）／オメプラゾール非併用下（用法 D）で投与した。Part B は 2 つの投与期（投与期 1 及び 2）及び各投与期前のナトリウム摂取量を一定にするための 2 日間の in-clinic run-in 期からなる。更に用法 E では、薬力学的な状態を一定にするためにオメプラゾールを 1 日 2 回投与する前投与期間（投与期の割付けに応じて投与期 1：Day −5～−1、投与期 2：Day 5～9）を設けた。被験者は Day −5 に来院し、以下の 2 用法の投与期の順序が異なるグループに割り付けられた。 • 用法 D（低 pH／オメプラゾール非併用）：テナパノル錠を朝食及び夕食 5～10 分前に投与する。 • 用法 E（高 pH／オメプラゾール併用）：テナパノル錠を朝食及び夕食 5～10 分前に投与する：オメプラゾールは、割り付けた投与期に応じて Day−5～−1 又は Day 5～9 の朝食及び夕食 1 時間前、Day 1～4 又は Day 10～13 のテナパノル錠投与 1 時間前に投与する。 投与期 1 の用法 D に割り付けられた被験者は Day −5 に帰宅した。投与期 1 の用法 E に割り付けられた被験者は Day −5 の来院時にオメプラゾールの服用を開始し、帰宅後も 1 日 2 回の服用を継続した。すべての被験者は Day −2 に入所し、Day 14 の退所までの入所期間中はナトリウム量を一定にした食事の提供を受けた。 被験者は Day 1～4（投与期 1）及び Day 10～13（投与期 2）の朝・夕にテナパノル錠 56 mg（14 mg 錠×4 錠）を服用した。更に、投与期 1 の用法 E に割り付けられた被験者は、オメプラゾールの前投与を Day −5～−1 に受けた。投与期 2 の用法 E に割り付けられた被験者はオメプラゾールの前投与を Day 5～9（Washout 期／run-in 期）に受けた。フォローアップのための来院はテナパノル錠の最終投与 7～10 日後とした。 安全性の評価では、バイタルサイン、臨床検査値、12 誘導心電図、有害事象をモニタリングした。薬力学の評価では、糞便及び尿サンプルを Day −2～14 の朝食前に採取し、排便回数・排便タイミング、便の性状、便重量、糞便中ナトリウム排泄量、尿中ナトリウム排泄量を評価した。血漿中テナパノル濃度測定のため、Day 1、4、7、10、13 の朝の投与 4 時間後に採血した。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：各 Part 18 名（Part A、Part B） **設定根拠** 各 Part で最低 15 名の評価可能な被験者を確保するため、目標被験者数を 18 名とした。各用法間の糞便中ナトリウム排泄量の差を 13 mmol/24 時間としたとき、この差を検出力 80%、片側有意水準 5%で検出するためには 15 名が必要と見積もられた。なお、糞便中ナトリウム排泄量の標準偏差は過去の報告に基づき、20 mmol/24 時間と設定した。 **解析時** 薬力学解析対象集団（Part A：18 名、Part B：17 名） 安全性解析対象集団（Part A：19 名、Part B：17 名）

項目	内容
対象被験者	**対象被験者**： 健康成人男女 **主な組入れ基準**： 年齢 18～65 歳で体重が 50～100 kg かつ BMI が 18～30 kg/m^2 である健康成人
使用薬剤	KHK7791 14 mg（テナパノル塩酸塩として 15 mg）　Batch number：[redacted] テナパノル錠 14 mg　Batch number：[redacted] オメプラゾール錠 20 mg　Batch number：[redacted]
用法・用量、投与期間	**用法・用量、投与期間** Part A：Day 1～4、7～10 及び 13～16 に KHK7791 14 mg を 1 日 2 回経口投与した。 • 用法 A（食直前投与）：KHK7791 を朝食及び夕食の食事開始 5～10 分前に投与する。 • 用法 B（食後投与）：KHK7791 を朝食及び夕食の食事開始後 30 分後に投与する。 • 用法 C（空腹時投与）：KHK7791 を朝（朝食 1 時間前）及び夜（夕食の開始から 3 時間後／次の食事（夜食）摂取の 1 時間前）に投与する。 Part B：Day 1～4、Day 10～13 にテナパノル錠 56 mg（14 mg 錠×4 錠）を 1 日 2 回朝食及び夕食の食事開始 5～10 分前に経口投与する。オメプラゾールを併用する用法 E では、オメプラゾール 20 mg を 1 日 2 回前投与した。オメプラゾールの前投与は投与期 1 に割り付けられた場合は Day −5～−1 に、投与期 2 に割り付けられた場合は Day 5～9 に投与した。オメプラゾールの投与タイミングは、前投与期間では朝食及び夕食 5～10 分前とし、投与期では Day 1～4（投与期 1）又は Day 10～13（投与期 2）のテナパノル錠投与 1 時間前とした。
評価項目	**主要評価項目** KHK7791 を 1 日 2 回投与したときの KHK7791 の薬力学に及ぼす食事の影響を評価する。 • 薬力学：糞便中ナトリウム及びリン排泄量 **副次評価項目** KHK7791 を 1 日 2 回投与したときの KHK7791 の薬力学に及ぼす食事の影響を評価する。 • 薬力学：排便回数、便の性状、便重量 • 薬力学：尿中ナトリウム及びリン排泄量 血漿中テナパノル濃度を評価する。 • 薬物動態学：血漿中テナパノル濃度 **安全性評価項目** KHK7791 の安全性を評価する。 • 有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見、臨床検査 **探索的評価項目** テナパノル錠を 1 日 2 回投与したときの KHK7791 の薬力学に及ぼす胃内 pH の影響を評価する。 • 薬力学：糞便中ナトリウム及びリン排泄量、排便回数、便重量、便の性状、尿中ナトリウム及びリン排泄量 • KHK7791 の薬力学、薬物動態、安全性、忍容性に影響を及ぼしうるバイオマーカーや遺伝的要因について将来的に探索するために、血液サンプルを採取する。 • 薬理遺伝学：遺伝子及びバイオマーカーの解析

項目	内容
統計手法	**薬力学**： 薬力学的評価項目は各 Part に適切な記述統計量を用いて用法、評価時間及び日単位ごとに要約した。更に、記述統計量は KHK7791 投与 4 日間の平均値をそれぞれの薬力学的パラメーターごとに示した。 時点ごとの平均糞便中ナトリウム及びリン排泄量並びに平均尿中ナトリウム及びリン排泄量は、用法、順序、投与期を固定効果とし、順序内の被験者をランダム効果とした分散分析モデルを用いて、各用法間で比較した。その際に、用法別の最小二乗平均値に加え、各用法間の差の 90%信頼区間及び p 値を算出した。 **安全性**： 治験薬投与開始後に発現又は悪化したすべての有害事象を対象として、MedDRA version 16.0 の PT 及び SOC 別に頻度を集計した。また、死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象を一覧に示した。更に、有害事象、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象、重症度別の有害事象、治験責任医師が治験薬との因果関係ありと判断した有害事象について、発現被験者数を要約した。連続データ（血液学検査、生化学検査、バイタルサイン）は用法別及び評価時点別に、記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を用いて要約した。カテゴリカルデータは用法別及び試験 Part 別に頻度と割合を一覧に示した。 臨床検査値は国際単位で示し、「異常値」又は「基準値範囲外」に分類した。これらの臨床検査値は、更に「基準値下限以下」、「基準値範囲内」及び「基準値上限以上」の 3 つに分類した。 身体所見については、一覧に示した。

10.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

本治験の被験者の内訳をTable 10.2-1及びTable 10.2-2に示した。

Part A では、19 名の被験者が登録され、うち 1 名が治験実施計画書からの重大な逸脱により治験を中止したため、18 名が治験を完了した。

Part B では 18 名の被験者が登録され、そのうち 1 名は有害事象「頭痛」が発現したため、治験薬投与前の Run-in 期に治験を中止した。治験薬投与を開始した 17 名のうち、2 名を除く 15 名が治験を完了した。中止した被験者 2 名の中止理由は、「患者からの中止の申し出」であった。

Table 10.2-1 被験者の内訳（Part A）

Disposition	Number (%) of subjects
	All subjects (N = 19)
Subjects enrolled [a]	19 (100.0%)
Subjects randomized	19 (100.0%)
Subjects who received IP treatment	19 (100.0%)
Subjects who did not receive IP treatment	0 (0.0%)
Subjects who completed IP treatment	18 (94.7%)
Subjects who discontinued IP treatment	1 (5.3%)
Subjects who completed study	18 (94.7%)
Subjects withdrawn from study	1 (5.3%)
Severe non-compliance to protocol	1 (5.3%)

IP= investigational product.
Percentage calculated based on the number of subjects randomized.
[a]= Informed consent received.
Source: 5.3.4.1-1 Table 11.1.1.1

Table 10.2-2 被験者の内訳（Part B）

Disposition	Number (%) of subjects
	All subjects (N = 18)
Subjects enrolled [a]	18 (100.0%)
Subjects randomized	18 (100.0%)
Subjects who received IP treatment	17 (94.4%)
Subjects who did not receive IP treatment	1 (5.6%)
Adverse event	1 (5.6%)
Subjects who completed IP treatment	16 (88.9%)
Subjects who discontinued IP treatment	1 (5.6%)
Subject decision	1 (5.6%)
Subjects who completed study	15 (83.3%)
Subjects withdrawn from study	3 (16.7%)
Adverse event	1 (5.6%)
Subject decision	2 (11.1%)

IP= investigational product.
Subject [redacted] received only Omeprazole but no IP treatment. Subject [redacted] discontinued after receiving all doses of IP treatment.
Percentages calculated based on the number of subjects randomized.
[a]= Informed consent received.
Source: 5.3.4.1-1 Table 11.1.1.2

2）人口統計学的特性及び他の基準値

本治験の解析対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値をTable 10.2-3に示した。

Part A では治験を完了した 18 名を薬力学解析対象集団に、治験薬投与を受けた 19 名を安全性解析対象集団に採用した。Part B では治験薬投与を受けた 17 名を薬力学解析対象集団及び安全性解析対象集団に採用した。

被験者の性別は Part A では男性 14 名（73.7%）及び女性 5 名（26.3%）、Part B では男性 17 名（94.4%）及び女性 1 名（5.6%）であった。人種は Part A では白人 8 名（42.1%）及び黒人／アフリカ系アメリカ人 8 名（42.1%）、Part B では白人 9 名（50.0%）及び黒人／アフリカ系アメリカ人 8 名（44.4%）がほとんどであった。Part A 及び Part B の被験者の年齢（平均値±標準偏差、以下同様）はそれぞれ 35±11 及び 36±12 歳、身長はそれぞれ 170.9±6.9 及び 173.7±8.0 cm、体重はそれぞれ 76.4±11.1 及び 77.1±11.1 kg、BMI はそれぞれ 26.12±2.95 及び 25.43±2.21 kg/m^2 であった。

すべての被験者で特筆すべき進行中の疾患はなく健康であった。

Table 10.2-3 人口統計学的特性及び他の基準値（All randomized subjects）

Variable(unit)/ Category	Statistics	Part A N = 19	Part B N = 18
Sex:	n (%)		
Male		14 (73.7)	17 (94.4)
Female		5 (26.3)	1 (5.6)
Age (years)	Mean ±SD (range)	35 ±11 (21-60)	36 ±12 (22-62)
Race:	n (%)		
White		8 (42.1)	9 (50.0)
Black/African American		8 (42.1)	8 (44.4)
Asian		2 (10.5)	0
Native Hawaiian/Pacific Islander		1 (5.3)	0
American Indian/Alaska Native		0	1 (5.6)
Ethnicity:	n (%)		
Not Hispanic/Latino		17 (89.5)	17 (94.4)
Hispanic/Latino		2 (10.5)	1 (5.6)
Height (cm)	Mean ±SD (range)	170.9 ±6.9 (158.7-181.4)	173.7 ±8.0 (154.1-183.8)
Weight (kg)	Mean ±SD (range)	76.4 ±11.1 (56.1-97.3)	77.1 ±11.1 (54.4-95.7)
BMI (kg/m^2)	Mean ±SD (range)	26.12 ±2.95 (21.56-29.90)	25.43 ±2.21 (20.37-28.33)

SD= standard deviation
Source: 5.3.4.1-1 Table 11.1.2.1, Table 11 1 2 2, Table 11.1.3.1, Table11.1.3.2

10.3 試験結果

10.3.1 薬力学的解析結果

10.3.1.1 Part A

10.3.1.1.1 糞便中ナトリウム排泄量

食事の前後及び有無によらず、すべての用法で KHK7791 投与後の糞便中ナトリウム排泄量は増加し、その増加は投与初日より認められた。KHK7791 の空腹時投与（用法 C）の、糞便中ナトリウム排泄量は Day 1 と比較して Day −2 時点で高値であった（5.3.4.1-1 Table 11.2.2.1）。この理由として、空腹時投与（用法 C）で糞便中ナトリウム排泄量が高値であった被験者の多くは、前の投与期で治験薬投与を受けており、Washout 期間が不十分であったことが原因と考えられた。

10.3.1.1.2 糞便中リン排泄量

KHK7791 投与後の糞便中リン排泄量は食直前投与（用法 A）及び食後投与（用法 B）で上昇し、その上昇は投与初日より認められた（5.3.4.1-1 Table 11.2.2.1）。

10.3.1.1.3 KHK7791 用法間の糞便中ナトリウム及びリン排泄量の比較

KHK7791 用法間の糞便中ナトリウム及びリン排泄量の比較をTable 10.3.1.1.3-1に示した。KHK7791 投与後の糞便中ナトリウム排泄量の最小二乗平均値（90%信頼区間）は食直前投与（用法 A）では 25.9 mEq/day（19.5, 32.4 mEq/day）、食後投与（用法 B）では 17.2 mEq/day（10.7, 23.6 mEq/day）、空腹時投与（用法 C）では 14.1 mEq/day（7.7, 20.6 mEq/day）であり、食直前投与では食後及び空腹時投与と比較して有意に高値を示した（A vs B：p=0.0060、A vs C：p=0.0004：分散分析）。食後投与（用法 B）と空腹時投与（用法 C）では糞便中ナトリウム排泄量に有意な差は認められなかった（B vs C：p=0.3147：分散分析）。KHK7791 投与後の糞便中リン排泄量の最小二乗平均値（90%信頼区間）は食直前投与（用法 A）では 27.3 mEq/day（24.0, 30.5 mEq/day）、食後投与（用法 B）では 25.6 mEq/day（22.3, 28.9 mEq/day）、空腹時投与（用法 C）では 22.3 mEq/day（19.1, 25.6 mEq/day）であり、食直前投与では空腹時投与と比較して有意に高値を示した（A vs C：p=0.0059：分散分析）。食直前投与と食後投与及び食後投与と空腹時投与の比較では、糞便中リン排泄量に有意な差は認められなかった（A vs B：p=0.3298、B vs C：p=0.0585：分散分析）。

Table 10.3.1.1.3-1 KHK7791 用法間の糞便中ナトリウム及びリン排泄量の比較（薬力学解析対象集団、Part A）

Parameter (units)	Trt	N	n	LS mean	95% CI	Pairwise Comparisons			
						Pair	Diff	90% CI	p-value
Sodium (mEq/day)	A	18	18	25.9388	(19.4989, 32.3788)	A vs B	8.7767	(3.7295, 13.8240)	0.0060
	B	18	18	17.1621	(10.7221, 23.6021)	B vs C	3.0439	(-2.0034, 8.0911)	0.3147
	C	18	18	14.1182	(7.6783, 20.5582)	A vs C	11.8206	(6.7733, 16.8679)	0.0004
Sodium (g/day)	A	18	18	0.5961	(0.4481, 0.7441)	A vs B	0.2017	(0.0857, 0.3177)	0.0060
	B	18	18	0.3944	(0.2464, 0.5424)	B vs C	0.0699	(-0.0460, 0.1859)	0.3147
	C	18	18	0.3244	(0.1764, 0.4724)	A vs C	0.2716	(0.1557, 0.3876)	0.0004
Phosphorus (mEq/day)	A	18	18	27.2596	(23.9791, 30.5400)	A vs B	1.6462	(-1.1715, 4.4640)	0.3298
	B	18	18	25.6133	(22.3329, 28.8938)	B vs C	3.2638	(0.4461, 6.0815)	0.0585
	C	18	18	22.3495	(19.0691, 25.6300)	A vs C	4.9100	(2.0923, 7.7278)	0.0059
Phosphorus (g/day)	A	18	18	0.8442	(0.7426, 0.9458)	A vs B	0.0510	(-0.0363, 0.1382)	0.3297
	B	18	18	0.7932	(0.6916, 0.8948)	B vs C	0.1011	(0.0138, 0.1883)	0.0585
	C	18	18	0.6922	(0.5906, 0.7938)	A vs C	0.1521	(0.0648, 0.2393)	0.0059

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

10.3.1.1.4 尿中ナトリウム排泄量

食事の前後及び有無によらず、すべての用法で KHK7791 投与後の尿中ナトリウム排泄量は減少し、その減少は投与初日より認められた（5.3.4.1-1 Table 11.2.3.2）。

10.3.1.1.5 尿中リン排泄量

食事の前後及び有無によらず、すべての用法で KHK7791 投与後の尿中リン排泄量は減少し、その減少は投与初日より認められた（5.3.4.1-1 Table 11.2.3.2）。

10.3.1.1.6 KHK7791 用法間の尿中ナトリウム及びリン排泄量の比較

KHK7791 用法間の尿中ナトリウム及びリン排泄量の比較をTable 10.3.1.1.6-1に示した。食事の前後及び有無によらず、すべての用法間で KHK7791 投与後の尿中ナトリウム排泄量に有意な差は認められなかった。次に KHK7791 投与後の尿中リン排泄量の最小二乗平均値（90%信頼区間）は食直前投与（用法 A）では 21.4 mEq/day（17.8, 25.0 mEq/day）、食後投与（用法 B）では 21.6 mEq/day（18.0, 25.2 mEq/day）、空腹時投与（用法 C）では 25.3 mEq/day（21.7, 28.9 mEq/day）であり、食直前又は食後投与では空腹時投与と比較して有意に低値を示した（A vs C：p=0.0005、B vs C：p=0.0009：分散分析）。一方で、食直前投与と食後投与間の比較では、尿中リン排泄量に有意な差は認められなかった（A vs B：p=0.8131：分散分析）。

Table 10.3.1.1.6-1 KHK7791 用法間の尿中ナトリウム及びリン排泄量の比較（薬力学解析対象集団、Part A）

						Pairwise comparisons			
Parameter (units)	Trt	N	n	LS mean	95% CI	Pair	Diff	90% CI	p-value
Sodium (mEq or mmol/day)	A	18	18	127.1	(109.3, 144.9)	A vs B	0.3	(-10.6, 11.2)	0.9590
	B	18	18	126.7	(108.9, 144.5)	B vs C	-6.8	(-17.7, 4.1)	0.2999
	C	18	18	133.5	(115.7, 151.3)	A vs C	-6.4	(-17.3, 4.5)	0.3239
Phosphorus (mmol/day)	A	18	18	21.373	(17.795, 24.950)	A vs B	-0.240	(-1.949, 1.468)	0.8131
	B	18	18	21.613	(18.036, 25.191)	B vs C	-3.685	(-5.394, -1.976)	0.0009
	C	18	18	25.298	(21.721, 28.876)	A vs C	-3.926	(-5.634, -2.217)	0.0005
Phosphorus (mg/day)	A	18	18	661.70	(550.94, 772.45)	A vs B	-7.42	(-60.32, 45.47)	0.8136
	B	18	18	669.12	(558.36, 779.88)	B vs C	-114.13	(-167.02, -61.23)	0.0009
	C	18	18	783.25	(672.49, 894.00)	A vs C	-121.55	(-174.44, -68.65)	0.0005

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

10.3.1.1.7 排便回数

1 日あたりの排便回数の推移をTable 10.3.1.1.7-1に示した。KHK7791 投与後の 1 日あたりの排便回数（平均値±標準偏差）は食直前投与（用法 A）では 1.6±0.6 回、食後投与（用法 B）では 1.4±0.5 回、空腹時投与（用法 C）では 1.4±0.5 回であり、食事の前後及び有無にかかわらず同様であった。

Table 10.3.1.1.7-1 1 日あたりの排便回数の推移（薬力学解析対象集団、Part A）

		Pretreatment run-in		Postdose assessments				Average	
Trt	Summary statistics	Day -2	Day -1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Run-in	Postdose
A (N=18)	n	16	15	16	18	18	14	18	18
	Mean	1.3	1.2	1.6	1.4	1.7	1.9	1.3	1.6
	SD	0.6	0.4	1.0	0.5	0.8	1.3	0.5	0.6
	CV%	46.2	34.5	63.1	36.1	46.0	65.8	42.9	39.4
B (N=18)	n	13	17	18	17	15	17	18	18
	Mean	1.2	1.2	1.5	1.4	1.4	1.6	1.2	1.4
	SD	0.6	0.6	0.8	0.7	0.7	0.9	0.3	0.5
	CV%	48.7	45.5	52.4	51.9	52.6	59.1	29.2	36.8
C (N=18)	n	15	13	18	18	16	16	18	18
	Mean	1.3	1.4	1.3	1.6	1.4	1.4	1.4	1.4
	SD	0.5	0.5	0.5	0.9	0.6	0.6	0.5	0.5
	CV%	36.6	36.6	36.1	55.0	45.0	43.8	32.6	33.4

Trt= treatment; SD= standard deviation; CV= coefficient of variation
Treatment A: KHK7791 administered 5 to 10 minutes before start of intake of breakfast and dinner
Treatment B: KHK7791 administered 30 minutes after start of intake of breakfast and dinner
Treatment C: KHK7791 administered 1 hour before breakfast and 3 hours after start of intake of dinner and 1 hour before next meal consumption
Source: 5.3.4.1-1 Table 11.2.2.1

10.3.1.1.8 便の性状

BSFS で評価した便の性状の推移をTable 10.3.1.1.8-1に示した。KHK7791 投与により BSFS スコアは 3 から 5 又は 3 から 4 に上昇する傾向が認められた。この傾向は食直前（用法 A）又は食後投与（用法 B）でみられ、投与初日から認められた。

Table 10.3.1.1.8-1 BSFS で評価した便の性状の推移（薬力学解析対象集団、Part A）

Trt	Summary statistics	Pretreatment run-in		Postdose assessments				Average	
		Day -2	Day -1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Run-in	Postdose
A	n	16	15	16	18	18	13	18	18
(N=18)	Mean	3.4	2.5	4.4	4.6	4.8	5.2	3.1	4.7
	SD	1.2	1.1	1.3	1.5	1.3	1.3	1.1	1.1
	CV%	34.9	41.8	28.9	32.1	26.8	25.3	35.5	24.1
B	n	13	17	18	17	15	17	18	18
(N=18)	Mean	2.8	3.0	3.4	4.7	4.5	4.3	2.9	4.2
	SD	1.1	1.1	1.4	1.4	1.9	1.4	1.1	1.3
	CV%	39.5	38.8	42.9	29.8	43.0	31.7	36.8	31.1
C	n	15	13	18	18	16	16	18	18
(N=18)	Mean	4.2	3.3	3.4	4.6	4.4	4.2	3.8	4.1
	SD	1.2	1.5	1.1	1.4	1.4	1.4	1.1	1.0
	CV%	27.7	45.0	31.4	30.5	31.6	32.5	29.5	24.4

Trt= treatment; SD= standard deviation; CV= coefficient of variation
Treatment A: KHK7791 administered 5 to 10 minutes before start of intake of breakfast and dinner
Treatment B: KHK7791 administered 30 minutes after start of intake of breakfast and dinner
Treatment C: KHK7791 administered 1 hour before breakfast and 3 hours after start of intake of dinner and 1 hour before next meal consumption
Source: 5.3.4.1-1 Table 11.2.2.1

10.3.1.1.9 便重量

1 日あたりの便重量は KHK7791 投与により増加し、特に食直前投与（用法 A）及び食後投与（用法 B）で明らかであった。この増加は投与初日より認められた（5.3.4.1-1 Table 11.2.2.1）。

10.3.1.2 Part B

10.3.1.2.1 糞便中ナトリウム排泄量

テナパノル錠投与により糞便中ナトリウム排泄量は、低 pH／オメプラゾール非併用（用法 D）及び高 pH／オメプラゾール併用（用法 E）の両用法で増加した（5.3.4.1-1 Table 11.2.2.2）。

10.3.1.2.2 糞便中リン排泄量

テナパノル錠投与後の糞便中リン排泄量は、低 pH／オメプラゾール非併用（用法 D）及び高 pH／オメプラゾール併用（用法 E）の両用法で増加した（5.3.4.1-1 Table 11.2.2.2）。

10.3.1.2.3 用法間の糞便中ナトリウム及びリン排泄量の比較

用法間の糞便中ナトリウム及びリン排泄量の比較をTable 10.3.1.2.3-1に示した。テナパノル錠投与後の糞便中ナトリウム排泄量の最小二乗平均値（90%信頼区間）は低 pH／オメプラゾール非併用（用法 D）では 39.3 mEq/day（26.8, 51.9 mEq/day）、高 pH／オメプラゾール併用（用法 E）では 25.3 mEq/day（12.6, 38.1 mEq/day）であり、低 pH／オメプラゾール非併用（用法 D）

で有意に高値であった（p=0.0229：分散分析）。テナパノル錠投与後の糞便中リン排泄量については用法間で有意な差は認められなかった（p=0.5356：分散分析）。

Table 10.3.1.2.3-1 用法間の糞便中ナトリウム及びリン排泄量の比較（薬力学解析対象集団、Part B）

						Pairwise Comparison			
PD variable (units)	Trt	N	n	LS mean	95% CI	Pair	Diff	90% CI	p-value
Sodium (mEq/day)	D	17	17	39.3478	(26.8353, 51.8603)	D vs E	14.0152	(4.3386, 23.6919)	0.0229
	E	16	16	25.3326	(12.5952, 38.0700)				
Sodium (g/day)	D	17	17	0.9042	(0.6167, 1.1918)	D vs E	0.3221	(0.0997, 0.5444)	0.0229
	E	16	16	0.5821	(0.2894, 0.8749)				
Phosphorus (mEq/day)	D	17	17	36.0452	(27.5782, 44.5121)	D vs E	2.2060	(-3.9035, 8.3155)	0.5356
	E	16	16	33.8392	(25.2391, 42.4392)				
Phosphorus (g/day)	D	17	17	1.1163	(0.8541, 1.3786)	D vs E	0.0683	(-0.1209, 0.2575)	0.5356
	E	16	16	1.0480	(0.7816, 1.3144)				

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

10.3.1.2.4 尿中ナトリウム排泄量

テナパノル錠投与後の尿中ナトリウム排泄量は、低 pH／オメプラゾール非併用（用法 D）及び高 pH／オメプラゾール併用（用法 E）の両用法で低下し、この低下は投与初日より認められた（5.3.4.1-1 Table 11.2.4.2）。

10.3.1.2.5 尿中リン排泄量

テナパノル錠投与後の尿中リン排泄量は、低 pH／オメプラゾール非併用（用法 D）及び高 pH／オメプラゾール併用（用法 E）の両用法で低下し、この低下は投与初日より認められた。（5.3.4.1-1 Table 11.2.4.2）。

10.3.1.2.6 用法間の尿中ナトリウム及びリン排泄量の比較

用法間の尿中ナトリウム及びリン排泄量の比較をTable 10.3.1.2.6-1に示した。テナパノル錠投与後の尿中ナトリウム排泄量の最小二乗平均値（90%信頼区間）は低 pH／オメプラゾール非併用（用法 D）では 105.1 mEq（85.0, 125.1 mEq）、高 pH／オメプラゾール併用（用法 E）では 125.6 mEq（105.3, 146.0 mEq）であり、用法 D で有意に低値であった（p=0.0205：分散分析）。一方で、テナパノル錠投与後の尿中リン排泄量については両用法で有意な差は認められなかった（p=0.4527：分散分析）。

Table 10.3.1.2.6-1 用法間の尿中ナトリウム及びリン排泄量の比較（薬力学解析対象集団、Part B）

PD variable (units)	Trt	N	n	LS mean	95% CI	Pairwise comparisons: Pair	Diff	90% CI	p-value
Sodium (mEq)	D	17	17	105.1	(85.0, 125.1)	D vs E	-20.6	(-34.5, -6.7)	0.0205
	E	16	16	125.6	(105.3, 146.0)				
Phosphorus (mmol)	D	17	17	19.205	(15.819, 22.591)	D vs E	-0.740	(-2.425, 0.946)	0.4527
	E	16	16	19.944	(16.534, 23.355)				
Phosphorus (mg)	D	17	17	594.53	(489.70, 699.36)	D vs E	-22.91	(-75.03, 29.20)	0.4520
	E	16	16	617.44	(511.84, 723.03)				

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

10.3.1.2.7 排便回数

1 日あたりの排便回数の推移をTable 10.3.1.2.7-1に示した。1 日あたりの排便回数（平均値±標準偏差）は Run-in 期及びテナパノル錠投与後の順に、低 pH／オメプラゾール非併用（用法 D）では 1.5±1.0 回及び 2.6±1.4 回で、高 pH／オメプラゾール併用（用法 E）では 1.3±0.4 回及び 2.0±1.0 回であり、両用法ともに排便回数は Run-in 期と比較してテナパノル錠投与後に増加した。

Table 10.3.1.2.7-1 1 日あたりの排便回数の推移（薬力学解析対象集団、Part B）

Trt	Summary statistics	Pretreatment run-in: Day -2	Pretreatment run-in: Day -1	Postdose assessment: Day 1	Postdose assessment: Day 2	Postdose assessment: Day 3	Postdose assessment: Day 4	Average: Run-in	Average: Postdose
D (N=17)	n	9	14	16	14	14	15	16	17
	Mean	1.4	1.6	2.6	2.5	2.6	3.1	1.5	2.6
	SD	0.7	1.6	1.8	1.3	1.3	2.1	1.0	1.4
	CV%	50.3	97.3	69.8	53.8	50.6	65.9	67.8	53.4
E (N=16)	n	8	13	15	13	15	13	15	16
	Mean	1.4	1.3	1.9	2.2	1.7	2.5	1.3	2.0
	SD	0.5	0.5	1.4	1.1	0.8	1.8	0.4	1.0
	CV%	37.6	36.7	71.7	53.1	49.0	71.2	31.8	49.8

Trt= treatment; SD= standard deviation; CV= coefficient of variation
Treatment D: Tenapanor alone administered before breakfast and dinner
Treatment E: 5-day run-in with omeprazole twice daily followed by Tenapanor and omeprazole twice daily before breakfast and dinner
Source: 5.3.4.1-1 Table 11.2.2.2

10.3.1.2.8 便の性状

BSFS で評価した便の性状の推移をTable 10.3.1.2.8-1に示した。BSFS スコアは低 pH／オメプラゾール非併用（用法 D）及び高 pH／オメプラゾール併用（用法 E）の両用法で、Run-in 期と比較してテナパノル錠投与後に上昇し、3 又は 4 から 5 又は 6 に変化した。

Table 10.3.1.2.8-1 BSFS で評価した便の性状の推移（薬力学解析対象集団、Part B）

		Pretreatment run-in		Postdose assessments				Average	
Trt	Summary statistics	Day -2	Day -1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Run-in	Postdose
D (N=17)	n	9	14	16	14	14	15	16	17
	Mean	3.6	3.2	5.6	6.3	6.1	6.3	3.5	5.9
	SD	1.7	1.4	1.0	1.4	1.0	0.9	1.3	1.0
	CV%	46.9	42.6	18.0	21.8	15.6	14.1	37.8	16.8
E (N=16)	n	8	13	15	13	15	13	15	16
	Mean	3.7	3.0	5.0	5.8	5.4	6.0	3.2	5.3
	SD	0.9	1.3	1.7	1.7	1.6	1.1	1.2	1.3
	CV%	24.0	43.3	33.0	29.7	29.4	19.0	37.4	24.0

Trt= treatment; SD= standard deviation; CV= coefficient of variation
Treatment D: Tenapanor alone administered before breakfast and dinner
Treatment E: 5-day run-in with omeprazole twice daily followed by Tenapanor and omeprazole twice daily before breakfast and dinner
Source: 5.3.4.1-1 Table 11.2.2.2

10.3.1.2.9 便重量

1 日あたりの便重量は低 pH／オメプラゾール非併用（用法 D）及び高 pH／オメプラゾール併用（用法 E）の両群で、テナパノル錠投与後に増加した（5.3.4.1-1 Table 11.2.2.2）。

10.3.2 薬物動態学的解析結果

Part B の 1 名を除き、Part A 及び Part B の被験者の血漿中テナパノル濃度はすべての測定時点で定量下限（0.5 ng/mL）未満であった。被験者の 1 名では、Day 13 のテナパノル錠投与 1 時間後（オメプラゾール非併用）の血漿中テナパノル濃度が 0.639 ng/mL であった（5.3.4.1-1 Table 11.2.1.1、Table 11.2.1.2）。

10.3.3 安全性

1） 有害事象及び副作用の発現状況

Part A の有害事象発現状況及び副作用発現状況をそれぞれTable 10.3.3-1及びTable 10.3.3-2に示した。Part A では有害事象は、食直前投与（用法 A）18 名中 2 名（11.1%）、食後投与（用法 B）18 名中 4 名（22.2%）、空腹時投与（用法 C）19 名中 4 名（21.1%）に発現した。用法間で有害事象の発現被験者数（発現割合）に臨床的な関連は認められなかった。Part A 全体で複数名に発現した事象は、「下痢」、「消化不良」、「口腔咽頭痛」であり、各 2 名（10.5%）に発現した。その他の事象は各 1 名（5.3%）に発現した。

Part B の有害事象発現状況及び副作用発現状況をそれぞれTable 10.3.3-3及びTable 10.3.3-4に示した。Part B では有害事象は、低 pH／オメプラゾール非併用（用法 D）17 名中 14 名（82.4%）、高 pH／オメプラゾール併用（用法 E）16 名中 9 名（56.3%）に発現し、用法 E と比較して用法 D で多く発現した。Part B 全体で、最も多く発現した事象は「下痢」8 名（47.1%）であり、次いで多く発現した事象は「消化不良」及び「頭痛」で各 5 名（29.4%）であった。その他で複数名に発現した事象は「腹部不快感」及び「鼓腸」であり、各 4 名（23.5%）に発現した。

Table 10.3.3-1 Part A の有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

SOC Preferred Term	Number (%) of subjects Treatment A (N=18)		Treatment B (N=18)		Treatment C (N=19)		Overall (N=19)	
Subjects with any AE	2	(11.1%)	4	(22.2%)	4	(21.1%)	9	(47.4%)
胃腸障害	2	(11.1%)	0		4	(21.1%)	6	(31.6%)
下痢	1	(5.6%)	0		1	(5.3%)	2	(10.5%)
消化不良	1	(5.6%)	0		1	(5.3%)	2	(10.5%)
腹部不快感	0		0		1	(5.3%)	1	(5.3%)
腹痛	1	(5.6%)	0		0		1	(5.3%)
排便回数増加	0		0		1	(5.3%)	1	(5.3%)
感染症および寄生虫症	0		1	(5.6%)	0		1	(5.3%)
クラミジア性尿道炎	0		1	(5.6%)	0		1	(5.3%)
神経系障害	0		1	(5.6%)	0		1	(5.3%)
頭痛	0		1	(5.6%)	0		1	(5.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		1	(5.6%)	1	(5.3%)	2	(10.5%)
口腔咽頭痛	0		1	(5.6%)	1	(5.3%)	2	(10.5%)
皮膚および皮下組織障害	0		1	(5.6%)	0		1	(5.3%)
皮膚病変	0		1	(5.6%)	0		1	(5.3%)

Treatment A: KHK7791 administered 5 to 10 minutes before start of intake of breakfast and dinner
Treatment B: KHK7791 administered 30 minutes after start of intake of breakfast and dinner
Treatment C: KHK7791 administered 1 hour before breakfast and 3 hours after start of intake of dinner and 1 hour before next meal consumption
MedDRA version 16.0
Source: 5.3.4.1-1 Table 11.3.2.2.1

Table 10.3.3-2 Part A の副作用発現状況（安全性解析対象集団）

	Number (%) of subjects							
	Treatment A (N=18)		Treatment B (N=18)		Treatment C (N=19)		Overall (N=19)	
	Assessed causality		Assessed causality		Assessed causality		Assessed causality	
Preferred Term	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No
Subjects with any related AE	2 (11.1%)	0	0	4 (22.2%)	3 (15.8%)	1 (5.3%)	5 (26.3%)	4 (21.1%)
腹部不快感	0	0	0	0	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)	0
腹痛	1 (5.6%)	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
下痢	1 (5.6%)	0	0	0	1 (5.3%)	0	2 (10.5%)	0
消化不良	1 (5.6%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)
排便回数増加	0	0	0	0	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)	0
頭痛	0	0	0	1 (5.6%)	0	0	0	1 (5.3%)
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (5.6%)	0	1 (5.3%)	0	2 (10.5%)
皮膚病変	0	0	0	1 (5.6%)	0	0	0	1 (5.3%)
クラミジア性尿道炎	0	0	0	1 (5.6%)	0	0	0	1 (5.3%)

Treatment A: KHK7791 administered 5 to 10 minutes before start of intake of breakfast and dinner
Treatment B: KHK7791 administered 30 minutes after start of intake of breakfast and dinner
Treatment C: KHK7791 administered 1 hour before breakfast and 3 hours after start of intake of dinner and 1 hour before next meal consumption
MedDRA version 16.0
Source: 5.3.4.1-1 Table 11.3.2.3.1

Table 10.3.3-3 Part B の有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	Number (%) of subjects					
SOC	Treatment D		Treatment E		Overall	
PT	(N=17)		(N=16)		(N=17)	
Subjects with any AE	14	(82.4%)	9	(56.3%)	14	(82.4%)
眼障害	1	(5.9%)	0		1	(5.9%)
眼痛	1	(5.9%)	0		1	(5.9%)
胃腸障害	13	(76.5%)	8	(50.0%)	13	(76.5%)
下痢	7	(41.2%)	4	(25.0%)	8	(47.1%)
消化不良	4	(23.5%)	2	(12.5%)	5	(29.4%)
腹部不快感	3	(17.6%)	1	(6.3%)	4	(23.5%)
鼓腸	3	(17.6%)	2	(12.5%)	4	(23.5%)
胃腸音異常	1	(5.9%)	1	(6.3%)	1	(5.9%)
悪心	0		1	(6.3%)	1	(5.9%)
直腸炎	1	(5.9%)	0		1	(5.9%)
筋骨格系および結合組織障害	0		2	(12.5%)	2	(11.8%)
筋攣縮	0		1	(6.3%)	1	(5.9%)
筋骨格痛	0		1	(6.3%)	1	(5.9%)
神経系障害	3	(17.6%)	3	(18.8%)	5	(29.4%)
頭痛	3	(17.6%)	3	(18.8%)	5	(29.4%)
腎および尿路障害	1	(5.9%)	0		1	(5.9%)
排尿躊躇	1	(5.9%)	0		1	(5.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(11.8%)	0		2	(11.8%)
咳嗽	1	(5.9%)	0		1	(5.9%)
鼻閉	1	(5.9%)	0		1	(5.9%)

Treatment D: Tenapanor alone administered before breakfast and dinner
Treatment E: 5-day run-in with omeprazole twice daily followed by Tenapanor and omeprazole twice daily before breakfast and dinner

MedDRA version 16.0
Source: 5.3.4.1-1 Table 11.3.2.2.2

Table 10.3.3-4 Part B の副作用発現状況（安全性解析対象集団）

	Number (%) of subjects					
	Treatmnt D (N=17)		Treatmnt E (N=16)		Overall (N=17)	
	Assessed causality		Assessed causality		Assessed causality	
PT	Yes	No	Yes	No	Yes	No
Subjects with any related AE	13 (76.5%)	1 (5.9%)	9 (56.3%)	0	13 (76.5%)	1 (5.9%)
腹部不快感	3 (17.6%)	0	1 (6.3%)	0	4 (23.5%)	0
咳嗽	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (5.9%)
下痢	7 (41.2%)	0	4 (25.0%)	0	8 (47.1%)	0
消化不良	4 (23.5%)	0	2 (12.5%)	0	5 (29.4%)	0
眼痛	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (5.9%)
鼓腸	2 (11.8%)	1 (5.9%)	2 (12.5%)	0	3 (17.6%)	1 (5.9%)
胃腸音異常	1 (5.9%)	0	1 (6.3%)	0	1 (5.9%)	0
頭痛	1 (5.9%)	2 (11.8%)	2 (12.5%)	1 (6.3%)	3 (17.6%)	2 (11.8%)
筋攣縮	0	0	1 (6.3%)	0	1 (5.9%)	0
筋骨格痛	0	0	0	1 (6.3%)	0	1 (5.9%)
鼻閉	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (5.9%)
悪心	0	0	1 (6.3%)	0	1 (5.9%)	0
直腸炎	1 (5.9%)	0	0	0	1 (5.9%)	0
排尿躊躇	1 (5.9%)	0	0	0	1 (5.9%)	0

Treatment D: Tenapanor alone administered before breakfast and dinner
Treatment E: 5-day run-in with omeprazole twice daily followed by Tenapanor and omeprazole twice daily before breakfast and dinner
MedDRA version 16.0
Source: 5.3.4.1-1 Table 11.3.2.3.2

2） 死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では死亡及びその他の重篤な有害事象は発現しなかった。

3） 治験薬の投与後に治験中止に至った有害事象

本治験では治験薬の投与後に治験の中止に至った有害事象は発現しなかった。

4） 臨床検査

Part A 及び Part B を通じて、臨床検査値の平均値や中央値に、臨床的に意義のある変化又は一定の傾向は認められなかった。治験を通じて、臨床検査値の平均値や中央値にわずかな変化が散見されたが、治験薬投与との臨床的な関連は示されなかった。

Part A では、クレアチンキナーゼ（平均値±標準偏差）が Day −2 の 145±86 U/L から 293±518 U/L（フォローアップのための来所）に上昇した。しかしながら、この上昇は 1 名の被験者がフォローアップのための来所の前に激しい運動をしたため、クレアチンキナーゼが Day −2 の 278 U/L から 2382 U/L（フォローアップのための来所）に上昇したことが原因と考えられた。そのため、この上昇に臨床的な意義はないと判断された。（5.3.4.1-1 Table 11.3.7.1.1.1、Table 11.3.7.1.5.2）。

臨床検査値の異常に関連した有害事象は報告されなかった。

5） バイタルサイン、身体的所見、心電図

Part A 及び Part B ともに、臨床的に問題となるバイタルサインの変動はみられなかった。バイタルサインに関連した有害事象の報告はなく、個々の被験者のバイタルサインは安定していた。

身体所見については、Part A では特筆すべき所見はなかった。Part B の被験者 2 名で以下の所見が認められた。

- 被験者番号 [redacted] : Day 14 の退所日に軽度の「腹部不快感」の所見が認められた。当該所見は、Day 1 のテナパノル錠投与 9 時間後に発現した有害事象「腹部不快感」（軽度、治験薬との因果関係あり）との一貫性がある所見であった。有害事象「腹部不快感」は治験終了時点でも継続していた。
- 被験者番号 [redacted] ：フォローアップ検査で「鼻閉」（軽度、治験薬との因果関係なし）が認められ、発現から 7 時間後に回復した。

心電図に関連した有害事象は報告されず、治験責任医師により異常又は臨床的に問題ありと判断されるような所見は認められなかった。

10.4 結論

本治験の Part A では、米国の健康成人に KHK7791 14 mg を 1 日 2 回経口投与したときの食事の影響を評価した。糞便中ナトリウム排泄量は、KHK7791 の食後投与（用法 B）又は空腹時投与（用法 C）と比較して、食直前投与（用法 A）で有意に高値であった。糞便中リン排泄量は KHK7791 の空腹時投与（用法 C）と比較して、食直前投与（用法 A）で有意に高値であった。排便回数に及ぼす KHK7791 の影響はいずれの用法でも同様であった。便の性状に及ぼす KHK7791 の影響は、食直前投与（用法 A）及び食後投与（用法 B）で BSFS スコアの上昇が認められた一方、空腹時投与（用法 C）では BSFS スコアの上昇は認められなかった。便重量への KHK7791 の影響は、食直前投与（用法 A）及び食後投与（用法 B）であきらかな便重量の増加が認められた。尿中ナトリウム排泄量については KHK7791 の投与用法間で有意な差は認められなかった。尿中リン排泄量は、KHK7791 の空腹時投与（用法 C）と比較して食直前投与（用法 A）又は食後投与（用法 B）で有意に高値であった。

本治験の Part B では、米国の健康成人にテナパノル錠 56 mg を 1 日 2 回経口投与したときの胃内 pH の影響を評価した。糞便中及び尿中ナトリウム排泄量は、高 pH／オメプラゾール併用（用法 E）と比較して、低 pH／オメプラゾール非併用（用法 D）で有意に高値であった。一方で、糞便中及び尿中リン排泄量については両用法で有意な差は認められなかった。テナパノル錠投与が排便回数、便重量及び便の性状に及ぼす影響は、胃内 pH にかかわらず両用法で同様であった。

Part A 及び Part B を通じて、血漿中テナパノル濃度は Part B の被験者 1 名を除き、いずれの測定時点でも定量下限（0.5 ng/mL）未満であった。

KHK7791 を健康成人に投与した結果、食事の有無（Part A）やオメプラゾール併用の有無（Part B）による、安全性及び忍容性の懸念は見出されなかった。

11 健康成人を対象に KHK7791 の薬力学に及ぼすセベラマー炭酸塩（Renvela®）の影響を評価する第 I 相単施設ランダム化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験（試験番号：D5611C00006）（5.3.4.1-2）

11.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	健康成人を対象に KHK7791 の薬力学に及ぼす Renvela®の影響を評価する第 I 相単施設ランダム化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験
実施国（施設数）	米国（1）
治験期間	2013 年 3 月 [redacted] 日～2013 年 5 月 [redacted] 日
治験の目的	**主要目的** 健康成人男女を対象として、KHK7791 を 1 日 2 回 4 日間経口投与したときの薬力学に及ぼす Renvela®の影響を評価する。 **副次目的** KHK7791 の安全性を評価する。 血漿中テナパノル濃度（テナパノル塩酸塩換算）を評価する。 **探索目的** KHK7791 の反応性（分布、安全性、忍容性及び有効性）に影響を及ぼしうる心腎疾患領域の遺伝子変異を将来的に解析するために、DNA を収集及び保管する。
開発フェーズ	第 I 相試験
試験方法	本治験は健康成人を対象とした第 I 相単施設ランダム化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験であり、KHK7791 を 1 日 2 回 4 日間経口投与したときの薬力学に及ぼす Renvela®の影響を評価した。 被験者は Day −2 の夕食前に実施医療機関に入所した。なお、すべての被験者は入所期間を通じてナトリウム量を一定にコントロールされた食事の提供を受けた。 被験者は Day 1 の治験薬投与前にランダム化スケジュールに従って用法 1（Day 1～4）／用法 2（Day 7～10）又は用法 2（Day 1～4）／用法 1（Day 7～10）のいずれかに 1:1 の比率でランダムに割り付けられた。 • 用法 1：KHK7791 15 mg を 1 日 2 回朝食及び夕食の開始 5 分前に投与した。 • 用法 2：KHK7791 15 mg の 1 日 2 回朝食及び夕食の開始 5 分前の投与に加え Renvela® 800 mg を各食事前（朝食、昼食、夕食）に投与した。 被験者は KHK7791 投与から約 5 分以内に食事の提供を受けた。用法間の休薬は 2 日間とした。 被験者はすべての安全性評価及び薬力学サンプルの回収を終えた後、Day 11 に退所した。Follow-up の電話は Day 25（± 2）に行った。 安全性の評価は、有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、心電図、身体所見について実施した。薬力学的解析は、尿中及び糞便中への電解質（ナトリウム、リン、カリウム）の排泄量、排便回数、排便時刻、便の性状、便重量、尿中クレアチニン変化量を対象として評価した。薬物動態解析として血漿中テナパノル濃度（テナパノル塩酸塩換算）を測定した。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：16 名（用法 1/2：8 名、用法 2/1：8 名） **設定根拠** 少なくとも 15 名の評価可能な被験者数を確保するため、目標被験者数を 16 名とした。KHK7791 単剤（用法 1）及び Renvela®併用（用法 2）の糞便中ナトリウム排泄量の差を 13 mmol/24 時間としたとき、この差を検出力 80%、片側有意

項目	内容
	水準 5%で検出するために必要な被験者数は 15 名と見積もられた。なお、糞便中ナトリウム排泄量の標準偏差は過去の報告に基づき、20 mmol/24 時間として算出した。 **解析時** 安全性解析対象集団：16 名（用法 1/2：8 名、用法 2/1：8 名） 薬力学解析対象集団：16 名（用法 1/2：8 名、用法 2/1：8 名）
対象被験者	**対象被験者**： 健康成人男女 **主な組入れ基準**： 年齢 19～65 歳で BMI が 18.0～29.9 kg/m^2 である健康成人男女
使用薬剤	KHK7791：15 mg 錠（テナパノル塩酸塩として 15 mg）（batch [redacted]） Renvela®：800 mg 錠（lot [redacted]）
用法・用量、投与期間	**用法・用量、投与期間** KHK7791 15 mg 錠（テナパノル塩酸塩として 15 mg）は朝食及び夕食前の 1 日 2 回、約 240 mL の炭酸を含まない水で投与した。投与期間は用法 1、用法 2 いずれも 4 日間とし、用法間の休薬は 2 日間とした。被験者はランダム割付けに応じて、Day 1～4 及び Day 7～10 に KHK7791 単剤又は KHK7791 と Renvela®の併用投与を受けた。 被験者は用法 2 への割付け時に、KHK7791 に加え Renvela® 800 mg を各食事前（朝食、昼食、夕食）に服用した（Day 1～4 又は Day 7～10）。
評価項目	**主要評価項目** **薬力学**： Renvela®を併用したときの KHK7791 の薬力学を以下の項目をもとに評価した。 • 糞便中及び尿中への電解質（ナトリウム、リン、カリウム）排泄量 • 尿中クレアチニン排泄量 • 朝の KHK7791 投与から最初の排便までの時間 • 排便回数 • 便の性状 • 便重量 **副次評価項目** **安全性**： 安全性の評価項目は以下のとおりとした。 • 有害事象 • バイタルサイン • 臨床検査値 • 12 誘導心電図 • 身体所見 **薬物動態**： • 血漿中テナパノル濃度（テナパノル塩酸塩換算） **探索評価項目** **薬理遺伝学**： • KHK7791 反応性予測を目的とした遺伝子解析用検体の採取。
統計手法	4 日間の各用法中の糞便中及び尿中ナトリウム排泄量について平均値を算出し、投与順序、投与期、用法を固定効果とし、同一投与順序内の被験者を変量効果とした mixed-effect ANOVA を用いて解析した。各用法の最小二乗平均値及び各用法間の最小二乗平均値の差は点推定値及び両側 90%信頼区間を算出した。用法間の比較は、用法 1 を対照群、用法 2 を被験群として比較した。 糞便中及び尿中への電解質（ナトリウム、リン、カリウム）排泄量、尿中クレアチニン排泄量、最初の排便までの時間、排便回数、便の性状、便重量は基本統

項目	内容
	計量として要約した。血漿中テナパノル濃度（テナパノル塩酸塩換算）は基本統計量として時点別に表に要約した。 治験薬投与開始以降、追跡調査までに発現したすべての有害事象は、MedDRA version 15.1 の PT 及び SOC 別に発現被験者数及びその割合（%）を集計した。 有害事象と治験薬との因果関係は、「関連なし」（Unrelated）、「関連あるかもしれない」（Possibly Related）、「おそらく関連あり」（Probably Related）の 3 段階で判定した。有害事象のうち治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」（Possibly Related）、「おそらく関連あり」（Probably Related）と判定された事象を「副作用」と定義した。重症度は「軽度」、「中等度」、「高度」の 3 段階で判定し重症度別に集計した。また、転帰が「死亡」の有害事象、「重篤な有害事象」、「治験の中止に至った有害事象」についても用法別に集計した。 有害事象及び副作用の発現被験者数は、同一被験者で同一 SOC、同一 PT の有害事象又は副作用が複数件観察されたとしても集計では 1 名にまとめた。その際に、重症度別の集計では、重症度が最も高度な事象として採用した。

11.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

被験者の内訳をTable 11.2-1に示した。

本治験では、16 名の被験者が登録され、すべての被験者に KHK7791 が投与された。すべての被験者が治験を完了した。

Table 11.2-1 被験者の内訳（Randomized Population）

	Overall (N = 16)
Subjects randomized (%)	16 (100.0%)
Subjects who completed the study (%)	16 (100.0%)
Subject who did not complete the study (%)	0 (0.0%)
Safety population (%)	16 (100.0%)
Pharmacodynamic evaluable population (%)	16 (100.0%)

Source: 5.3.4.1-2 Table 11.1.1

2）人口統計学的特性及び他の基準値

本治験では 16 名すべてを薬力学解析対象集団及び安全性解析対象集団に採用した。被験者 16 名の人口統計学的特性及び他の基準値をTable 11.2-2に示した。

年齢（平均値±標準偏差）は 45.3±8.98 歳であった。性別は男性が 11 名（68.8%）及び女性が 5 名（31.3%）であった。被験者の多くは白人（16 名中 12 名、75.0%）であった。

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

		Overall (N = 16)
Age (Years)	n	16
	Mean (SD)	45.3 (8.98)
	Median	47.0
	Min, Max	27, 58
Sex (n [%])	Male	11 (68.8)
	Female	5 (31.3)
Race (n [%])	Black or African American	4 (25.0)
	White	12 (75.0)
Ethnicity (Hispanic or Latino) (n [%])	Yes	5 (31.3)
	No	11 (68.8)

SD= standard deviation
Source: 5.3.4.1-2 Table11.1.2

11.3 試験結果

11.3.1 薬力学的解析結果

11.3.1.1 糞便中への電解質の排泄

11.3.1.1.1 糞便中ナトリウム排泄量

糞便中ナトリウム排泄量（平均値±標準偏差）は Day −1 時点で 3.64±6.193 mEq/日であった。治験薬投与 4 日間の平均値は KHK7791 単剤（用法 1）で 29.17±19.303 mEq/日であり、Renvela® 併用（用法 2）で 25.73±17.889 mEq/日であった（5.3.4.1-2 Table 11.2.2.2）。

糞便中ナトリウム排泄量の統計解析結果をTable 11.3.1.1.1-1に示した。KHK7791 単剤（用法 1）と Renvela®併用（用法 2）の糞便中ナトリウム排泄量の最小二乗平均値の差（90%信頼区間）は −3.43 mEq/日（−8.70, 1.84 mEq/日）であった。投与 4 日間の両用法の糞便中ナトリウム排泄量は同程度であった。

Table 11.3.1.1.1-1 糞便中ナトリウム排泄量（mEq／日）の統計解析結果（薬力学解析対象集団）

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

Abbreviations; CI= confidence interval, N= number
Treatment 1= KHK7791 alone; Treatment 2= KHK7791 with Renvela®
Source: 5.3.4.1-2 Table 11.2.2.4

11.3.1.1.2 糞便中リン排泄量

用法ごとの糞便中リン排泄量の推移をTable 11.3.1.1.2-1に示した。糞便中リン排泄量（平均値±標準偏差）は Day −1 時点で 17.11±9.832 mEq/日であった。治験薬投与 4 日間の平均値は KHK7791 単剤（用法 1）で 37.40±11.375 mEq/日であり、Renvela®併用（用法 2）で 37.72±7.465 mEq/日であった。投与 4 日間の両用法の糞便中リン排泄量は同程度であった。

Table 11.3.1.1.2-1 用法ごとの糞便中リン排泄量（mEq／日）の推移（薬力学解析対象集団）

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

Abbreviations; SD= standard deviation, N= number
Treatment 1= KHK7791 alone; Treatment 2= KHK7791 with Renvela®
Source: 5.3.4.1-2 Table 11.2.2.2

11.3.1.2 尿中への電解質の排泄

11.3.1.2.1 尿中ナトリウム排泄量

尿中ナトリウム排泄量（平均値±標準偏差）は Day −1 時点で 127.43±39.795 mEq/日であった。治験薬投与 4 日間の平均値は KHK7791 単剤（用法 1）で 133.32±27.609 mEq/日であり、Renvela® 併用（用法 2）で 137.15±30.025 mEq/日であった（5.3.4.1-2 Table 11.2.2.1）。

尿中ナトリウム排泄量の統計解析結果をTable 11.3.1.2.1-1に示した。KHK7791 単剤（用法 1）と Renvela®併用（用法 2）の尿中ナトリウム排泄量の最小二乗平均値の差（90%信頼区間）は 3.83 mEq/日（−5.40, 13.06 mEq/日）であった。投与 4 日間の両用法の尿中ナトリウム排泄量は同程度であった。

Table 11.3.1.2.1-1 尿中ナトリウム排泄量（mEq／日）の統計解析結果（薬力学解析対象集団）

Parameter	Treatment (N)	Least Square Mean (90% CI)	Treatment Comparison	Difference of Least Square Mean (90% CI)
Mean sodium amount (mEq) from Day 1 to Day 4	1 (16)	133.32 (120.40, 146.23)	2 vs 1	3.83 (−5.40, 13.06)
	2 (16)	137.15 (124.23, 150.06)		

Abbreviations; CI= confidence interval, N= number
Treatment 1= KHK7791 alone; Treatment 2= KHK7791 with Renvela®
Source: 5.3.4.1-2 Table 11.2.2.3

11.3.1.2.2 尿中リン排泄量

用法ごとの尿中リン排泄量（平均値±標準偏差）の推移をTable 11.3.1.2.2-1に示した。尿中リン排泄量は Day −1 時点で 0.97±0.208 mEq/日であった。治験薬投与 4 日間の平均値は KHK7791 単剤（用法 1）で 0.81±0.162 mEq/日であり、Renvela®併用（用法 2）で 0.78±0.153 mEq/日であった。投与 4 日間の両用法の尿中リン排泄量は同程度であった。

Table 11.3.1.2.2-1 用法ごとの尿中リン排泄量（mEq／日）の推移（薬力学解析対象集団）

Day	Time interval (hours)	Treatment	N	Mean (SD)
Day −1	0-24	Overall	16	0.97 (0.208)
Mean of Days 1 to 4	0-24	1	16	0.81 (0.162)
		2	16	0.78 (0.153)

Abbreviations; SD= standard deviation, N= number
Treatment 1= KHK7791 alone; Treatment 2= KHK7791 with Renvela®
Source: 5.3.4.1-2 Table 11.2.2.1

11.3.1.2.3 尿中カリウム排泄量

尿中カリウム排泄量（平均値±標準偏差）は Day −1 時点で 44.81±11.056 mEq/日であった。治験薬投与 4 日間の平均値は KHK7791 単剤（用法 1）で 71.54±11.309 mEq/日であり、Renvela®併用（用法 2）で 78.95±13.992 mEq/日であった（5.3.4.1-2 Table 11.2.2.1）。

11.3.1.2.4 尿中クレアチニン排泄量

尿中クレアチニン排泄量（平均値±標準偏差）は Day −1 時点で 1.84±0.570 g/日であった。治験薬投与 4 日間の平均値は KHK7791 単剤（用法 1）で 1.90±0.520 g/日であり、Renvela®併用（用法 2）で 1.94±0.516 g/日であった（5.3.4.1-2 Table 11.2.2.1）。

11.3.1.3 便の解析結果

11.3.1.3.1 朝の KHK7791 投与から最初の排便までの時間

KHK7791 投与初日における朝の KHK7791 投与から最初の排便までの時間（平均値±標準偏差）は、KHK7791 単剤（用法 1）で 3.34±3.394 時間であり、Renvela®併用（用法 2）で 3.66±3.247 時間であった。治験薬投与 4 日間の最終日における朝の KHK7791 投与から最初の排便までの平均時間は KHK7791 単剤（用法 1）で 6.74±3.937 時間、Renvela®併用（用法 2）で 6.26±3.284 時間であった。投与初日と比較して投与 4 日間の最終日では、両用法ともに最初の排便までの時間に延長が認められた（5.3.4.1-2 Table 11.2.2.5）。

11.3.1.3.2 排便回数

平均排便回数が 3 回／日以上であった被験者数（割合）は、Day −1 時点で 16 名中 2 名（12.5%）であった。治験薬投与 4 日間の平均排便回数が 3 回／日以上であった被験者数（割合）は KHK7791 単剤（用法 1）で 16 名中 10 名（62.5%）、Renvela®併用（用法 2）で 16 名中 8 名（50%）であった（5.3.4.1-2 Table 11.2.2.6）。

11.3.1.3.3 便の性状

BSFS によって評価した便の性状（平均値±標準偏差）は Day −1 時点で 3.49±1.187 であった。治験薬投与 4 日間の平均値は KHK7791 単剤（用法 1）で 4.80±0.878 であり、Renvela®併用（用法 2）で 4.62±1.045 であった（5.3.4.1-2 Table 11.2.2.7）。

11.3.1.3.4 便重量

便重量（平均値±標準偏差）は Day −1 時点で 137.1±122.37 g/日であった。治験薬投与 4 日間の平均値は KHK7791 単剤（用法 1）で 292.3±150.98 g/日であり、Renvela®併用（用法 2）で 265.6±121.14 g/日であった（5.3.4.1-2 Table 11.2.2.8）。

11.3.2 薬物動態解析結果

すべての測定サンプルで血漿中テナパノル濃度（テナパノル塩酸塩換算）は定量下限（0.5 ng/mL）未満であった（5.3.4.1-2 Listing 12.2.5.2）。

11.3.3 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

本治験で発現した有害事象の発現状況一覧をTable 11.3.3-1に、因果関係別の有害事象発現状況の一覧をTable 11.3.3-2に示した。安全性解析対象集団 16 名中、有害事象は合計 6 名（37.5%）に発現した。用法別では KHK7791 単剤（用法 1）で 3 名（18.8%）、Renvela®併用（用法 2）で 5 名（31.3%）に発現した。事象別では SOC「胃腸障害」に含まれる有害事象が最も多く 5 名（31.3%）に発現した。全被験者で複数名に発現した有害事象は、「鼓腸」（3 名、18.8%）、「腹痛」及び「頭痛」（各 2 名、12.5%）であった。

副作用（Possibly Related 又は Probably Related）は合計 5 名（31.3%）に発現した。用法別では KHK7791 単剤（用法 1）で 3 名（18.8%）、Renvela®併用（用法 2）で 4 名（25.0%）に発現し、これらの副作用のほとんどは SOC「胃腸障害」に含まれる事象であった。

Table 11.3.3-1 有害事象の発現状況一覧（安全性解析対象集団）

	Number (%) of Subjects		
SOC PT	Treatment 1 (N=16)	Treatment 2 (N=16)	Overall (N=16)
Number of Subjects with at least one AE	3 (18.8)	5 (31.3)	6 (37.5)
胃腸障害	3 (18.8)	4 (25.0)	5 (31.3)
鼓腸	2 (12.5)	3 (16.6)	3 (18.8)
腹痛	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (12.5)
腹部膨満	0	1 (6.3)	1 (6.3)
悪心	0	1 (6.3)	1 (6.3)
神経系障害	0	2 (12.5)	2 (12.5)
頭痛	0	2 (12.5)	2 (12.5)
錯感覚	0	1 (6.3)	1 (6.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (6.3)	0	1 (6.3)
皮膚病変	1 (6.3)	0	1 (6.3)

Note: If a subject experienced more than one event within the same system organ class or preferred term for a treatment, only one occurrence was included in the incidence for that treatment.
Treatment 1= KHK7791 alone; Treatment 2= KHK7791 with Renvela®
MedDRA version 15.1
Source: 5.3.4.1-2 Table 11.3.2.1, Table 11 3 2 2

Table 11.3.3-2 因果関係別の有害事象発現状況の一覧（安全性解析対象集団）

SOC PT	Relationship	Number (%) of Subjects Treatment 1 (N=16)	 Treatment 2 (N=16)	 Overall (N=16)
Any AE	Unrelated	0	1 (6.3)	1 (6.3)
	Possibly Related	0	0	0
	Probably Related	3 (18.8)	4 (25.0)	5 (31.3)
胃腸障害	Unrelated	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0
	Probably Related	3 (18.8)	4 (25.0)	5 (31.3)
鼓腸	Unrelated	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0
	Probably Related	2 (12.5)	3 (18.8)	3 (18.8)
腹痛	Unrelated	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0
	Probably Related	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (12.5)
腹部膨満	Unrelated	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0
	Probably Related	0	1 (6.3)	1 (6.3)
悪心	Unrelated	0	0	0
	Possibly Related	0	1 (6.3)	1 (6.3)
	Probably Related	0	0	0
神経系障害	Unrelated	0	2 (12.5)	2 (12.5)
	Possibly Related	0	0	0
	Probably Related	0	0	0
頭痛	Unrelated	0	2 (12.5)	2 (12.5)
	Possibly Related	0	0	0
	Probably Related	0	0	0
錯感覚	Unrelated	0	1 (6.3)	1 (6.3)
	Possibly Related	0	0	0
	Probably Related	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	Unrelated	1 (6.3)	0	1 (6.3)
	Possibly Related	0	0	0
	Probably Related	0	0	0
皮膚病変	Unrelated	1 (6.3)	0	1 (6.3)
	Possibly Related	0	0	0
	Probably Related	0	0	0

Note: If a subject experienced more than one event within the same system organ class or preferred term for a treatment, only the most related occurrence was included in the incidence for that treatment.
Treatment 1= KHK7791 alone; Treatment 2= KHK7791 with Renvela®
MedDRA version 15.1
Source: 5.3.4.1-2 Table 11.3.2.4

2）重症度別有害事象及び副作用発現状況

本治験で発現した有害事象を重症度別にまとめ、Table 11.3.3-3に示した。すべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。4 名（25.0%）の被験者に中等度の有害事象が発現した。これらの有害事象の内訳は、「鼓腸」（2 名、12.5%）、「腹痛」及び「頭痛」（各 1 名、6.3%）であった。すべての有害事象の転帰は治験終了時に軽快／回復であった（5.3.4.1-2 Listing 12.2.7.1）。これらの中等度の有害事象のうち「頭痛」は、治験薬との因果関係はないと判断された（5.3.4.1-2 Listing 12.2.7.1）。

Table 11.3.3-3 重症度別の有害事象発現状況の一覧（安全性解析対象集団）

SOC PT	Intensity	Number (%) of Subjects Treatment 1 (N=16)	 Treatment 2 (N=16)	 Overall (N=16)
Any AE	Mild	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (12.5)
	Moderate	2 (12.5)	4 (25.0)	4 (25.0)
	Severe	0	0	0
胃腸障害	Mild	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (12.5)
	Moderate	2 (12.5)	3 (18.8)	3 (18.8)
	Severe	0	0	0
鼓腸	Mild	0	1 (6.3)	1 (6.3)
	Moderate	2 (12.5)	2 (12.5)	2 (12.5)
	Severe	0	0	0
腹痛	Mild	1 (6.3)	0	1 (6.3)
	Moderate	0	1 (6.3)	1 (6.3)
	Severe	0	0	0
腹部膨満	Mild	0	1 (6.3)	1 (6.3)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
悪心	Mild	0	1 (6.3)	1 (6.3)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
神経系障害	Mild	0	1 (6.3)	1 (6.3)
	Moderate	0	1 (6.3)	1 (6.3)
	Severe	0	0	0
頭痛	Mild	0	1 (6.3)	1 (6.3)
	Moderate	0	1 (6.3)	1 (6.3)
	Severe	0	0	0
錯感覚	Mild	0	1 (6.3)	1 (6.3)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	Mild	1 (6.3)	0	1 (6.3)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
皮膚病変	Mild	1 (6.3)	0	1 (6.3)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

Note: If a subject experienced more than one event within the same system organ class or preferred term for a treatment, only the most severe occurrence was included in the incidence for that treatment.
Treatment 1= KHK7791 alone; Treatment 2= KHK7791 with Renvela®
MedDRA version 15.1
Source: 5.3.4.1-2 Table 11.3.2.3

3）死亡、重篤な有害事象、治験の中止に至った有害事象

本治験では死亡、重篤な有害事象、治験の中止に至った有害事象は発現しなかった（5.3.4.1-2 Table 11.3.3.1、Table 11.3.4.1、Table 11.3.5.1）。

4）臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、心電図

KHK7791 の投与によって、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、12 誘導心電図の結果に、臨床的に意味のある変化や一定の傾向は認められなかった（5.3.4.1-2 Table 11.3.7.1.1、Table 11.3.7.2.1）。

11.4 結論

本治験では、健康成人被験者を対象にKHK7791 1日2回4日間投与の薬力学に及ぼすRenvela®併用投与の影響を評価した。

糞便中及び尿中ナトリウム排泄量への影響は、KHK7791 単剤（用法 1）及びRenvela®併用（用法 2）で同様であった。

糞便中及び尿中リン排泄量への影響についても、KHK7791 単剤（用法 1）及びRenvela®併用（用法 2）で同様であった。

すべての測定サンプルで血漿中テナパノル濃度（テナパノル塩酸塩換算）は定量下限（0.5 ng/mL）未満であった。

KHK7791 は健康成人被験者に対して、Renvela®併用の有無によらず、良好な忍容性を示した。

12 血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした KHK7791 の第 II 相二重盲検ランダム化プラセボ対照用量設定試験（試験番号：7791-001）（5.3.5.1-1）

12.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした KHK7791 の第 II 相二重盲検ランダム化プラセボ対照用量設定試験
実施国（施設数）	日本（31）
治験期間	2019 年 3 月 [redacted] 日～2019 年 12 月 [redacted] 日
治験の目的	**主要目的** 高リン血症を伴う血液透析患者を対象に KHK7791 を 6 週間反復投与したときの血清リン濃度の治験薬投与開始前値に対する変化量をプラセボと比較することで、KHK7791 の有効性を評価し、臨床推奨用量を検討する **副次目的** 高リン血症を伴う血液透析患者を対象に KHK7791 を 6 週間反復投与及び 3 週間休薬したときの血清リン濃度の変化を、各種指標を用いてプラセボと比較することで、KHK7791 の有効性を評価する 高リン血症を伴う血液透析患者を対象に KHK7791 を 6 週間反復投与及び 3 週間休薬したときの Ca×P 積及び補正 Ca 濃度に及ぼす影響を評価する **探索的目的** 高リン血症を伴う血液透析患者を対象に KHK7791 を 6 週間反復投与及び 3 週間休薬したときの各種バイオマーカーの推移を探索的に評価する **安全性目的** 高リン血症を伴う血液透析患者を対象に KHK7791 を 6 週間反復投与及び 3 週間休薬したときの安全性を評価する **薬物動態** 高リン血症を伴う血液透析患者を対象に KHK7791 を 6 週間反復投与したときの血漿中代謝物（M1）濃度を評価する
開発フェーズ	第 II 相試験
試験方法	本治験は、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量設定試験として実施した。本治験は同意取得日から仮登録までのスクリーニング期、仮登録後本登録まで最大 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）より構成された。治験薬の投与群として、KHK7791 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群、プラセボ群の 5 群を設定した。 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、「本登録基準を満たしたことを確認したときの血清リン濃度」及び「実施医療機関」で層別化して、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

項目	内容
	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）。減量の判断は 3 回まで行うことができることとした。また、増量の判断はできないこととした。6 週間の評価期終了後、3 週間の 2nd Washout 期では治験薬の投与は行わず、週 1 回規定の検査を受けた。3 週間の 2nd Washout 期を終了後、治験を終了した。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：200 名 KHK7791 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群、プラセボ群：各 40 名 **設定根拠** 本治験の治験薬投与開始 6 週後の血清リン濃度の治験薬投与開始前値からの変化量について、プラセボ群に対する KHK7791 30 mg 群の効果の大きさを 1.5 mg/dL 以上、標準偏差を 2.0 mg/dL と仮定し、4 群の Williams 検定で有意水準片側 2.5%、検出力 90%で差を検出するために必要な被験者数を算出すると 1 群あたり 40 名となった。以上より、本治験では投与被験者として KHK7791 漸減群も含め 1 群 40 名、合計 200 名と設定した。 **解析時** mITT：207 名 KHK7791 5 mg 群：42 名、10 mg 群：41 名、30 mg 群：42 名、30 mg 漸減群：41 名、プラセボ群：41 名 PPS：166 名 KHK7791 5 mg 群：36 名、10 mg 群：32 名、30 mg 群：30 名、30 mg 漸減群：35 名、プラセボ群：33 名 安全性解析対象集団：207 名 KHK7791 5 mg 群：42 名、10 mg 群：41 名、30 mg 群：42 名、30 mg 漸減群：41 名、プラセボ群：41 名 薬物動態解析対象集団：166 名 KHK7791 5 mg 群：42 名、10 mg 群：41 名、30 mg 群：42 名、30 mg 漸減群：41 名
対象被験者	20 歳以上 80 歳未満で、週 3 回 12 週間以上、一定の透析条件で血液透析を受けている高リン血症患者を対象とした。このうち、リン吸着薬休薬後の血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満かつ休薬前から 1.0 mg/dL 以上増加した患者を適格とした。一方、炎症性腸疾患や下痢型過敏性腸症候群の既往がある患者、本登録前 1 週間以内に下痢（2 日間以上 BSFS が 6 以上かつ排便 3 回以上）を有する患者は不適格とした。
使用薬剤	KHK7791 5 mg 錠（ロット：[redacted]、[redacted]） KHK7791 10 mg 錠（ロット：[redacted]、[redacted]） 5 mg 錠プラセボ錠（ロット：[redacted]、[redacted]） 10 mg 錠プラセボ錠（ロット：[redacted]、[redacted]）
用法・用量、投与期間	**用法・用量、投与期間** 投与量： 1 回投与量として 5、10、30 mg、又は 30 mg 漸減 投与方法： • 1 日 2 回、原則として朝食及び夕食の食直前に、KHK7791 及びプラセボを投与した。

項目	内容
	• 朝食又は夕食をとれない場合には、昼食等の他の食事の食直前に投与するか、又は通常食事をとっている時刻に投与することとした。 • 透析日では、原則として透析直前及び透析中には投与しないこととし、昼食等、他の食事の食直前に投与することとした。ただし、治験責任医師等が被験者の安全に問題ないと判断した場合には、透析直前又は透析中に投与してもよいこととした。 • 投与は最大透析間隔後の透析終了後の食直前から開始した。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。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開始した。 用量調整： すべての被験者で、毎週消化器症状の発現状況を確認し、用量調整の要否を判断した。用量調整は、最大透析間隔後の透析終了後の食直前投与時に行うこととした。用量調整の要否の判断は二重盲検下で実施され、実際に用量を調整されたのは KHK7791 30 mg 漸減群のみであった。KHK7791 30 mg 漸減群は用量を調整する場合、30→20→10→5 mg の順に減量した。 投与期間： 6 週間（43 日間）
評価項目	**有効性** **主要評価項目** • 投与開始 6 週後の血清リン濃度の治験薬投与開始前値に対する変化量 **副次評価項目** • 治験薬投与後の血清リン濃度に関する以下の項目 – 各時点の血清リン濃度の治験薬投与開始前値に対する変化量 – 血清リン濃度の推移 – 血清リン濃度の目標値（血清リン濃度：6.0 又は 5.5 mg/dL 以下）の達成有無 – 血清リン濃度の目標値（血清リン濃度：6.0 又は 5.5 mg/dL 以下）の達成時期 • 各時点の Ca×P 積及び補正 Ca 値の治験薬投与開始前値に対する変化量 **探索的評価項目** • intact FGF23 濃度、c-terminal FGF23 濃度、intact PTH 濃度の経時的推移 • 骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、OC、P1NP）の経時的推移 **薬物動態** • 血漿中代謝物（M1）濃度 **安全性** • 有害事象 • 臨床検査値 • バイタルサイン
統計手法	**有効性**： **主要評価項目** Week 6 時点での治験薬投与前値からの血清リン濃度の変化量について、基本統計量を算出した。各 KHK7791 固定用量群（5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群）とプラセボ群との差及びその 95%信頼区間を算出した。Williams 多重比較検定を実施し、プラセボ群との差が認められる最も低用量の投与群を確認した。また、血清リン濃度の評価期間中の変化量を応答変数、投与群を説明変数、評価時点、Day 1 の血清リン濃度、投与群と評価時点の交互作用を共変量とする MMRM による感度分析も実施した。 KHK7791 30 mg 漸減群とプラセボ群及び KHK7791 30 mg 漸減群と 30 mg 群の比較は、t 検定による 2 群間比較及び MMRM による解析を行った。 Week 6 時点の血清リン濃度が欠測となった場合、主要な解析は LOCF により最

項目	内容
	終測定時点の血清リン濃度で補完した。 Williams 多重比較検定は片側 p 値で 2.5%、その他検証的な仮説は設定していないが、検定手法を用いる解析には両側 p 値で 5%を有意水準として用いた。 **副次評価項目** 各評価時点の血清リン濃度及びその治験薬投与前値からの変化量について、基本統計量を算出した。また、平均値及び標準偏差を図に示した。 血清リン濃度の目標値（6.0 mg/dL 以下又は 5.5 mg/dL 以下）を達成した被験者数及びその割合（%）を、評価時点ごとに算出した。また、各被験者が最初に目標値を達成した時期の基本統計量を算出した。 各評価時点の Ca×P 積及び補正 Ca 濃度並びにその治験薬投与前値からの変化量について、基本統計量を算出した。また、平均値及び標準偏差を図に示した。 **探索的評価項目** Intact FGF23、c-terminal FGF23、intact PTH について、各評価時点の濃度並びにその変化量及び変化率の基本統計量を算出した。また、平均値及び標準偏差を図に示した。 骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、OC、P1NP）について、各評価時点の濃度及びその変化量の基本統計量を算出した。また、平均値及び標準偏差を図に示した。 **薬物動態**： 血漿中 M1 濃度について、被験者ごとに一覧に示した。 **安全性**： 治験薬投与開始後に発現又は悪化したすべての有害事象を対象として、MedDRA version 22.1 の PT 及び SOC 別に頻度を集計した。また、評価期中の有害事象についても集計した。これらの集計は、投与群ごとに行った。有害事象のうち、治験薬との因果関係が「関係あり」と判断されたものを副作用と定義した。転帰が死亡となった有害事象を「死亡に至った有害事象」、死亡以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」と定義した。重篤な有害事象以外の有害事象のうち、治験薬投与を中止したすべての有害事象を「他の重要な有害事象」と定義した。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。 臨床検査項目、バイタルサイン、12 誘導心電図の計量値検査項目については、評価時点別に基本統計量を算出した。また、安全性に関するすべての検査結果を一覧に示した。

12.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

被験者の内訳をTable 12.2-1に示した。

本治験では 384 名の患者より治験参加の同意を取得した。このうち、283 名が仮登録基準を満たし、207 名が本登録基準を満たした。仮登録基準及び本登録基準により不適格となった被験者は、それぞれ 101 名及び 76 名であった。仮登録時の主な不適格理由は「事前検査時の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下の患者」に合致しなかったためであり、89 名であった。また、本登録時の主な不適格理由は「リン吸着薬の服用を中止し、1st Washout 開始 1 週後又は 2 週後に、血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満かつ事前検査時の値と比較した変化量が 1.0 mg/dL 以上増加した患者」に合致しなかったためであり、62 名であった。

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た。評価期を完了した被験者は全体で 160 名であり、治験を完了した被験者は全体で 141 名（68.1%）であった。

投与開始後、合計 66 名（31.9%）が治験を中止した。群ごとの内訳は、それぞれ 15 名（36.6%）、10 名（23.8%）、14 名（34.1%）、17 名（40.5%）、10 名（24.4%）であり、KHK7791 30 mg 群で中止被験者の割合が最も高かった。試験期間ごとの内訳では、評価期に中止した被験者が 47 名（群ごとの内訳：12 名、5 名、10 名、13 名、7 名）であり、2nd Washout 期では 19 名（群ごとの内訳：3 名、5 名、4 名、4 名、3 名）であった。評価期の中止理由のうち、「血清リン濃度が 10 mg/dL 以上となった場合」で中止した被験者はプラセボ群が最も多かった。一方「被験者より中止の申し出があった場合」及び「有害事象が発現し、治験責任医師等が中止すべきと判断した場合」で中止した被験者は、いずれもプラセボ群に比べて KHK7791 投与群で多かった。2nd Washout 期では、いずれの群でも共通して「血清リン濃度が 10 mg/dL 以上となった場合」で中止した被験者が最も多かった。

KHK7791 30 mg 漸減群の投与量は次のとおりであった。最終投与時点で治験薬を服用した 35 名のうち 25 名（71.4%）が開始用量である 30 mg を服用した。その他の投与量を服用した被験者数は、20 mg、10 mg、5 mg の順に、それぞれ 4 名（11.4%）、5 名（14.3%）、1 名（2.9%）であった（5.3.5.1-1 Table 14.1-1.4.2）。

Table 12.2-1 被験者の内訳

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

Table 12.2-1 被験者の内訳(Continued)

	Total		Placebo		KHK7791							
					5 mg		10 mg		30 mg		30 mg Dose-Titration	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
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

a Pre-enrollment criteria are as follow. The subjects who had more than one reason were counted as each reason;

Inclusion criteria 4: 事前検査実施前 2 週間のドライウェイト以外の透析条件（透析液、血液浄化器、週あたりの処方透析回数、処方透析時間、処方血流量、処方透析液・補充液量）が一定の患者

Inclusion criteria 5: リン吸着薬を 1 日 3 回服用しており、事前検査実施前 4 週間の処方薬剤、用法・用量が一定の患者

Inclusion criteria 6: 事前検査時の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下の患者

Inclusion criteria 7: ビタミン D 補充療法又はカルシミメティクスの投与を受けている場合は、事前検査実施前 4 週間の処方薬剤、用法・用量が一定の患者

Inclusion criteria 8: 事前検査実施前直近の日常診療内の検査において、Kt/V urea が 1.2 以上であった患者

Exclusion criteria 1: intact PTH が 600 pg/mL を超える患者（診療録等に記録されている仮登録前直近の値を用いて判断する）

Exclusion criteria 2: 炎症性腸疾患又は下痢型過敏性腸症候群の合併又は既往歴がある患者

Exclusion criteria 3: 胃又は腸切除術（内視鏡的切除術や虫垂切除は除く）の既往のある患者、又は事前検査実施前 3 ヵ月以内に消化管の手術を受けた患者

Exclusion criteria 8: 事前検査実施前 5 年以内に悪性腫瘍の診断及び治療歴を有する患者（基底細胞癌又は外科切除された子宮頸部上皮内癌の患者は除く）

Exclusion criteria 16: その他治験責任医師等によって、治験の参加が適切でないと判断された患者

b Enrollment criteria are as follow. The subjects who had more than one reason were counted as each reason;

Inclusion criteria 2: 仮登録後も継続してドライウェイト以外の透析条件（透析液、血液浄化器、週あたりの処方透析回数、処方透析時間、処方血流量、処方透析液・補充液量）が一定の患者

Inclusion criteria 4: リン吸着薬の服用を中止し、1st Washout 開始 1 週後又は 2 週後に、血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満かつ事前検査時の値と比較した変化量が 1.0 mg/dL 以上増加した患者

Inclusion criteria 5: ビタミン D 補充療法又はカルシミメティクスの投与を受けている場合は、引き続き本登録までその用法・用量が一定の患者

Exclusion criteria 7: 本登録前 1 週間以内に、BSFS（治験実施計画書（別冊）別紙 7 参照（付録 16.1.1））が 6 以上かつ排便 3 回以上が 2 日間以上の下痢又は軟便が認められた患者

Exclusion criteria 16: その他、仮登録後、新たに治験責任医師等によって、治験の参加が適切でないと判断された患者

Source: 5.3.5.1-1 Table 14.1-1.1.1

2）人口統計学的特性及び他の基準値

本治験ではランダム化された被験者 207 名すべてを mITT 及び安全性解析対象集団に採用した。mITT 及び安全性解析対象集団のうち 166 名を PPS に採用した。実薬投与群に割り付けられた 166 名を薬物動態解析対象集団に採用した。

mITT 及び安全性解析対象集団（同一集団）207 名の人口統計学的特性及び他の基準値を Table 12.2-2に示した。207 名の内訳は、プラセボ群、KHK7791 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群の順に（以下同順）、それぞれ 41 名、42 名、41 名、42 名、41 名であった。

性別は、いずれの群でも男性が多く、それぞれ 28 名（68.3%）、26 名（61.9%）、28 名（68.3%）、30 名（71.4%）、27 名（65.9%）であった。同意取得時点の年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は、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 以下であった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 12.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（mITT、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)

Table 12.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（mITT、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 binder before 1st Washout	Calcium carbonate	21 (51.2)	25 (59.5)	28 (68.3)	22 (52.4)	29 (70.7)
	Sevelamer hydrochloride	9 (22.0)	7 (16.7)	11 (26.8)	5 (11.9)	5 (12.2)
	Lanthanum carbonate	25 (61.0)	26 (61.9)	25 (61.0)	27 (64.3)	22 (53.7)
	Bixalomer	5 (12.2)	1 (2.4)	6 (14.6)	6 (14.3)	0
	Sucroferric oxyhydroxide	2 (4.9)	4 (9.5)	4 (9.8)	5 (11.9)	4 (9.8)
	Ferric citrate hydrate	7 (17.1)	11 (26.2)	12 (29.3)	13 (31.0)	10 (24.4)
Phosphate at enrollment (mg/dL)	n	41	42	41	42	41
	Mean	7.46	7.26	7.50	7.32	7.35
	SD	0.95	0.75	0.81	0.95	0.83
	Min	6.2	6.2	6.2	6.3	6.1
	Median	7.10	7.10	7.40	6.90	7.20
	Max	9.8	9.1	9.5	9.5	9.4
	≥6.1 to ≤8.0	32 (78.0)	33 (78.6)	32 (78.0)	32 (76.2)	32 (78.0)
	≥8.1 to <10.0	9 (22.0)	9 (21.4)	9 (22.0)	10 (23.8)	9 (22.0)
Phosphate at baseline (mg/dL)	n	41	42	41	42	41
	Mean	7.55	7.46	8.06	7.65	7.39
	SD	1.32	1.09	1.13	1.40	1.13
	Min	4.8	5.5	5.7	4.6	5.2
	Median	7.70	7.35	8.10	7.35	7.50
	Max	10.6	10.1	10.5	10.7	9.6
	≤6.0	6 (14.6)	2 (4.8)	2 (4.9)	4 (9.5)	6 (14.6)
	≥6.1 to ≤8.0	20 (48.8)	27 (64.3)	18 (43.9)	23 (54.8)	23 (56.1)
	≥8.1 to <10.0	14 (34.1)	12 (28.6)	19 (46.3)	12 (28.6)	12 (29.3)
	≥10.0	1 (2.4)	1 (2.4)	2 (4.9)	3 (7.1)	0

SD = standard deviation
The percentage is 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

12.3 試験結果

12.3.1 有効性

主たる有効性の解析対象集団である mITT の結果を記載した。

12.3.1.1 主要評価項目

主要評価項目である、投与開始 6 週後の血清リン濃度の治験薬投与開始前値に対する変化量について、KHK7791 固定用量群（5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群）とプラセボ群との比較結果を Table 12.3.1.1-1に示した。また、KHK7791 30 mg 漸減群について、プラセボ群との比較結果を Table 12.3.1.1-2に、KHK7791 30 mg 群との比較結果をTable 12.3.1.1-3に示した。

Week 6（LOCF）での、血清リン濃度の治験薬投与開始前値に対する変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群、KHK7791 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群の順に、それぞれ、0.64±1.55 mg/dL、−0.93±1.74 mg/dL、−1.36±1.52 mg/dL、−1.92±1.17 mg/dL、−1.99±1.12 mg/dL であった。

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

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

Week 6（LOCF）での KHK7791 30 mg 漸減群と 30 mg 群との血清リン濃度の変化量の差（KHK779130 mg 漸減群−KHK7791 30 mg 群（95%信頼区間））は、−0.06 mg/dL（−0.56, 0.44 mg/dL）であった。両群間では血清リン濃度の治験薬投与開始前値からの変化量に有意な差は認められなかった（p=0.807：t 検定）。

以上より、投与開始 6 週後の血清リン濃度の治験薬投与開始前値に対する変化量は、本治験の KHK7791 の最低用量である 5 mg 群より、プラセボ群に比べて統計学的に有意に大きかった。一方、KHK7791 30 mg 群と KHK7791 30 mg 漸減群では有意な差は認められなかった。

Table 12.3.1.1-1 投与開始 6 週後の血清リン濃度の治験薬投与開始前値に対する変化量（プラセボ群及び KHK7791 固定用量群、mITT）

Parameter (unit)	Visit			KHK7791		
			Placebo N = 41	5 mg N = 42	10 mg N = 41	30 mg N = 42
Phosphate (mg/dL)	Week 6 (LOCF)	n	41	42	41	42
		Mean	0.64	-0.93	-1.36	-1.92
		SD	1.55	1.74	1.52	1.17
		Min	-2.1	-4.8	-4.7	-4.4
		Median	0.40	-1.00	-1.50	-2.05
		Max	4.9	5.2	2.8	0.3
		Difference		-1.57	-2.00	-2.56
		95% CI		[-2.29, -0.85]	[-2.67, -1.33]	[-3.16, -1.96]
		Adjusted mean	0.64	-0.93	-1.36	-1.92
		Difference in adjusted mean		-1.57	-2.00	-2.56
		p-value		(#) <.001	(#) <.001	(#) <.001

CI= confidence interval, SD = standard deviation
The baseline value was the most recent non-missing value obtained prior to first administration of Investigational Product.
A closed testing procedure was used to maintain the type I error rate. The test was performed in the order of the 30 mg group vs. the placebo group, the 10 mg group vs. the placebo group and the 5 mg group vs. the placebo group until no statistical significance was detected. In the closed-test procedure, valid results were shown as (#).
A one-sided p-value of 2.5% was used for a Williams test.
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.1-1.1.1

Table 12.3.1.1-2 投与開始 6 週後の血清リン濃度の治験薬投与開始前値に対する変化量（プラセボ群及び KHK7791 30 mg 漸減群、mITT）

Parameter (unit)	Visit			KHK7791
			Placebo N = 41	30 mg Dose-Titration N = 41
Phosphate (mg/dL)	Week 6 (LOCF)	n	41	41
		Mean	0.64	-1.99
		SD	1.55	1.12
		Min	-2.1	-4.2
		Median	0.40	-2.00
		Max	4.9	0.6
		Difference		-2.62
		95% CI		[-3.22, -2.03]
		p-value		<.001

CI= confidence interval, SD = standard deviation
The baseline value was the most recent non-missing value obtained prior to first administration of Investigational Product.
A two-sided p value of 5% was used for t-test.
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.1-1.3.1

Table 12.3.1.1-3 投与開始 6 週後の血清リン濃度の治験薬投与開始前値に対する変化量（KHK7791 30 mg 群及び 30 mg 漸減群、mITT）

Parameter (unit)	Visit		KHK7791	
			30 mg N = 42	30 mg Dose-Titration N = 41
Phosphate (mg/dL)	Week 6(LOCF)	n	42	41
		Mean	-1.92	-1.99
		SD	1.17	1.12
		Min	-4.4	-4.2
		Median	-2.05	-2.00
		Max	0.3	0.6
		Difference		-0.06
		95% CI		[-0.56, 0.44]
		p-value		0.807

CI= confidence interval, SD = standard deviation
The baseline value was the most recent non-missing value obtained prior to first administration of Investigational Product.
A two-sided p value of 5% was used for t-test.
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.1-1.4.1

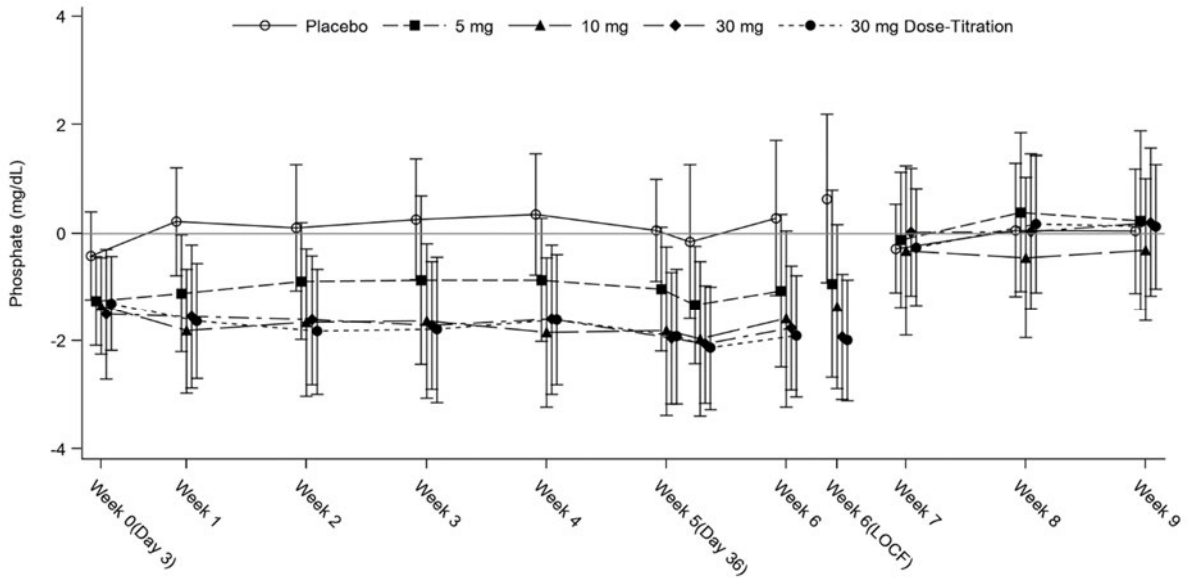
12.3.1.2 副次評価項目

1）血清リン濃度の治験薬投与開始前値に対する変化量

血清リン濃度の治験薬投与前値からの変化量の経時的推移をFigure 12.3.1.2-1に示した。

治験薬投与開始後の各検査時点について、治験薬投与開始前値に対する血清リン濃度の変化量（平均値、以下同様）は以下のとおりであった。プラセボ群では、評価期の Week 0（Day 3）～Week 6 及び 2nd Washout 期の Week 7～9 で、それぞれ−0.42～0.35 mg/dL 及び−0.29～0.06 mg/dL の範囲で推移した。KHK7791 投与群では、5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群の順に、評価期の Week 0～6 で−1.33～−0.87 mg/dL、−1.96～−1.35 mg/dL、−2.07～−1.50 mg/dL、−2.14～−1.30 mg/dL の範囲で推移し、いずれの群でもプラセボ群よりも低下量が大きかった。2nd Washout 期の Week 7～9 では、それぞれ−0.12～0.39 mg/dL、−0.45～−0.31 mg/dL、0.02～0.20 mg/dL、−0.26～0.17 mg/dL の範囲で推移し、いずれの群でもプラセボ群と同程度であった。

Figure 12.3.1.2-1 血清リン濃度の治験薬投与前値からの変化量の経時的推移（平均値±標準偏差）



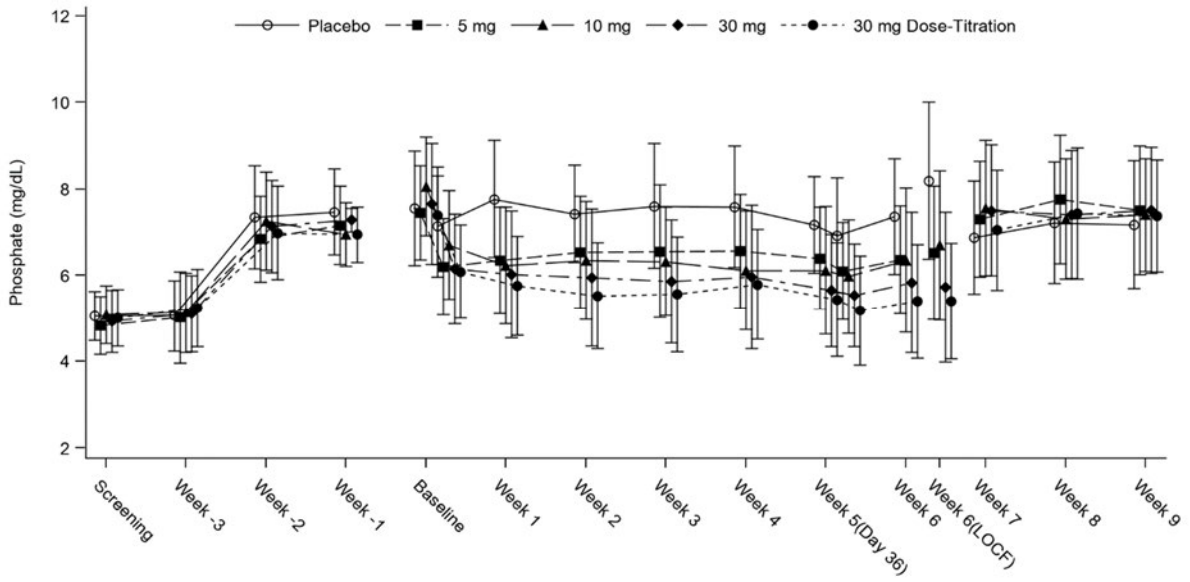
The baseline value was the most recent non-missing value obtained prior to first administration of Investigational Product.
The LOCF-imputed data was shown next to Week 6.
Source: 5.3.5.1-1 Figure 14.2.1-2.2

2）血清リン濃度の推移

血清リン濃度の経時的推移をFigure 12.3.1.2-2に示した。

1st Washout 期でリン吸着薬を休薬した結果、血清リン濃度は事前検査値から上昇した。KHK7791 投与群では、治験薬の開始後 Week 1 まで血清リン濃度が低下し、その後は Week 1 と同程度の値で Week 6 まで推移した。一方、プラセボ群では治験薬投与前値と同程度の濃度で推移した。2nd Wsahout 期では、KHK7791 投与群の血清リン濃度は Week 6 の値に比べて上昇し、Week 7 以降の血清リン濃度はプラセボ群と同程度であった。

Figure 12.3.1.2-2 血清リン濃度の経時的推移（平均値±標準偏差）



The baseline value was the most recent non-missing value obtained prior to first administration of Investigational Product.
The LOCF-imputed data was shown next to Week 6.
Source: 5.3.5.1-1 Figure 14.2.1-2.1

3）血清リン濃度の目標値達成の有無及び達成時期

各評価時点で、血清リン濃度の目標値（6.0 mg/dL 又は 5.5 mg/dL 以下）を達成した被験者数をまとめた結果をTable 12.3.1.2-1に示した。また、血清リン濃度の目標値（6.0 mg/dL 又は 5.5 mg/dL 以下）を初めて達成した時期の要約をTable 12.3.1.2-2に示した。

Week 6（LOCF）で血清リン濃度が目標値の 6.0 mg/dL 以下を達成した被験者はプラセボ群、KHK7791 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群の順（以下同順）に、それぞれ 5 名（12.2%）、17 名（40.5%）、18 名（43.9%）、28 名（66.7%）、29 名（70.7%）であった。また、Week 6（LOCF）で血清リン濃度が目標値の 5.5 mg/dL 以下を達成した被験者は、それぞれ 3 名（7.3%）、9 名（21.4%）、12 名（29.3%）、20 名（47.6%）、24 名（58.5%）であった。いずれの目標値に対しても、プラセボ群に比べて KHK7791 投与群では目標値を達成した被験者の割合が高く、用量の増加に応じて割合が高くなる傾向が認められた。

2nd Washout 期に KHK7791 投与群では、血清リン濃度が目標値を達成した被験者の割合は低下した。Week 9 時点で血清リン濃度が目標値の 6.0 mg/dL 以下を達成した被験者は、それぞれ 7 名、6 名、5 名、4 名、5 名であり、mITT 全被験者のそれぞれ 17.1%、14.3%、12.2%、9.5%、12.2%であった。また、Week 9 時点で血清リン濃度が目標値の 5.5 mg/dL 以下を達成した被験者は、2 名、3 名、3 名、3 名、1 名であり、mITT 全被験者のそれぞれ 4.9%、7.1%、7.3%、7.1%、2.4%であった。

一度でも血清リン濃度の目標値 6.0 mg/dL を達成した被験者は、それぞれ 17 名、35 名、29 名、36 名、36 名で、初めて目標値 6.0 mg/dL を達成した時期（平均値±標準偏差、以下同様）は、それぞれ 19.9±19.8 日、11.9±13.1 日、11.3±11.0 日、11.3±13.0 日、6.3±5.5 日であった。また、一度でも血清リン濃度の目標値 5.5 mg/dL を達成した被験者は、それぞれ 9 名、23 名、25 名、29 名、32 名で、初めて目標値を達成した時期は 28.2±19.3 日、8.1±10.6 日、15.0±11.5 日、13.6±14.3 日、

9.4±10.0 日であった。いずれの血清リン濃度の目標値に対しても、プラセボ群に比べて KHK7791 投与群では、初めて目標値を達成した時期が短縮した。

Table 12.3.1.2-1 血清リン濃度の目標値（6.0 mg/dL 又は 5.5 mg/dL 以下）を達成した被験者数

Parameter	Visit	Target Level (mg/dL)	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/N1	(%)	n/N1	(%)	n/N1	(%)	n/N1	(%)	n/N1	(%)
Achievement of the target serum phosphorus level	Week 0 (Day 3)	≤6.0	8/41	(19.5)	20/42	(47.6)	13/41	(31.7)	23/42	(54.8)	24/41	(58.5)
		≤5.5	3/41	(7.3)	15/42	(35.7)	7/41	(17.1)	15/42	(35.7)	17/41	(41.5)
	Week 1	≤6.0	2/41	(4.9)	15/42	(35.7)	16/37	(43.2)	18/38	(47.4)	28/40	(70.0)
		≤5.5	2/41	(4.9)	11/42	(26.2)	12/37	(32.4)	16/38	(42.1)	20/40	(50.0)
	Week 2	≤6.0	5/37	(13.5)	14/39	(35.9)	16/35	(45.7)	18/36	(50.0)	27/38	(71.1)
		≤5.5	0/37		12/39	(30.8)	12/35	(34.3)	13/36	(36.1)	20/38	(52.6)
	Week 3	≤6.0	3/35	(8.6)	18/39	(46.2)	16/33	(48.5)	19/34	(55.9)	27/35	(77.1)
		≤5.5	2/35	(5.7)	11/39	(28.2)	6/33	(18.2)	16/34	(47.1)	19/35	(54.3)
	Week 4	≤6.0	2/33	(6.1)	12/36	(33.3)	19/34	(55.9)	15/31	(48.4)	23/34	(67.6)
		≤5.5	2/33	(6.1)	7/36	(19.4)	14/34	(41.2)	11/31	(35.5)	18/34	(52.9)
	Week 5 (Day 36)	≤6.0	4/30	(13.3)	15/37	(40.5)	19/33	(57.6)	18/29	(62.1)	24/35	(68.6)
		≤5.5	2/30	(6.7)	11/37	(29.7)	13/33	(39.4)	16/29	(55.2)	17/35	(48.6)
	Week 5 (Day 38)	≤6.0	8/29	(27.6)	20/37	(54.1)	23/33	(69.7)	20/29	(69.0)	25/34	(73.5)
		≤5.5	6/29	(20.7)	11/37	(29.7)	16/33	(48.5)	17/29	(58.6)	21/34	(61.8)
	Week 6	≤6.0	5/29	(17.2)	14/37	(37.8)	17/31	(54.8)	19/29	(65.5)	25/34	(73.5)
		≤5.5	3/29	(10.3)	8/37	(21.6)	11/31	(35.5)	12/29	(41.4)	21/34	(61.8)
	Week 6 (LOCF)	≤6.0	5/41	(12.2)	17/42	(40.5)	18/41	(43.9)	28/42	(66.7)	29/41	(70.7)
		≤5.5	3/41	(7.3)	9/42	(21.4)	12/41	(29.3)	20/42	(47.6)	24/41	(58.5)
	Week 7	≤6.0	7/27	(25.9)	5/36	(13.9)	6/30	(20.0)	4/28	(14.3)	9/34	(26.5)
		≤5.5	6/27	(22.2)	2/36	(5.6)	4/30	(13.3)	2/28	(7.1)	6/34	(17.6)
	Week 8	≤6.0	7/27	(25.9)	5/35	(14.3)	5/28	(17.9)	5/26	(19.2)	6/33	(18.2)
		≤5.5	2/27	(7.4)	0/35		1/28	(3.6)	3/26	(11.5)	4/33	(12.1)
	Week 9	≤6.0	7/26	(26.9)	6/32	(18.8)	5/27	(18.5)	4/25	(16.0)	5/31	(16.1)
		≤5.5	2/26	(7.7)	3/32	(9.4)	3/27	(11.1)	3/25	(12.0)	1/31	(3.2)

n: Number of responders, N1: Number of subjects who had a valid measurement value at the specified visit
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.1-2.3.1

Table 12.3.1.2-2 血清リン濃度の目標値（6.0 mg/dL 又は 5.5 mg/dL 以下）を初めて達成した時期

Parameter (unit)	Target Level (mg/dL)		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
The time to first achievement of the target serum phosphorus level (Days)	≤6.0	n	17	35	29	36	36
		Mean	19.9	11.9	11.3	11.3	6.3
		SD	19.8	13.1	11.0	13.0	5.5
		Min	3	3	3	3	3
		Median	15.0	3.0	8.0	3.0	3.0
		Max	57	38	43	43	22
	≤5.5	n	9	23	25	29	32
		Mean	28.2	8.1	15.0	13.6	9.4
		SD	19.3	10.6	11.5	14.3	10.0
		Min	3	3	3	3	3
		Median	38.0	3.0	8.0	3.0	3.5
		Max	50	43	36	38	38

n: Number of responders
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.1-2.3.2

4）Ca×P 積及び補正 Ca 値の治験薬投与開始前値に対する変化量

補正 Ca 値（平均値±標準偏差、以下同様）の治験薬投与開始前値は、プラセボ群、KHK7791 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群の順に（以下同順）、それぞれ 8.92±0.60 mg/dL、8.68±0.56 mg/dL、8.69±0.56 mg/dL、8.82±0.65 mg/dL、8.72±0.49 mg/dL であった（5.3.5.1-1 Table 14.2.1-2.4.1）。6 週間の治験薬の投与期間中大きな変動は認められず、Week 6（LOCF）での治験薬投与開始前値からの変化量は、それぞれ 0.01±0.45 mg/dL、0.12±0.36 mg/dL、0.28±0.48 mg/dL、0.33±0.52 mg/dL、0.26±0.38 mg/dL であった（5.3.5.1-1 Table 14.2.1-2.5.1）。その後、2nd Washout 期でも大きな変動は認められず、Week 9 での治験薬投与開始前値からの変化量は、それぞれ 0.05±0.44 mg/dL、0.11±0.31 mg/dL、0.16±0.46 mg/dL、0.10±0.53 mg/dL、0.04±0.39 mg/dL であった（5.3.5.1-1 Table 14.2.1-2.5.1）。

Ca×P 積は、血清リン濃度と同様の推移を示した。治験薬投与開始前値では、それぞれ 67.548±13.593 $(mg/dL)^2$、64.631±9.702 $(mg/dL)^2$、70.043±11.014 $(mg/dL)^2$、67.429±12.816 $(mg/dL)^2$、64.351±10.179 $(mg/dL)^2$ であった（5.3.5.1-1 Table 14.2.1-2.4.1）。6 週間の治験薬投与によって、プラセボ群では大きな変動は認められなかったが、KHK7791 投与群では、治験薬投与開始後、Week 1 にかけて低下し、その後は Week 1 と同程度の値で Week 6 まで推移した。Week 6（LOCF）での治験薬投与前値に対する変化量は、それぞれ 5.654±12.195 $(mg/dL)^2$、−7.356±14.246 $(mg/dL)^2$、−10.043±13.856 $(mg/dL)^2$、−15.316±10.393 $(mg/dL)^2$、−15.988±10.167 $(mg/dL)^2$ であり、Ca×P 積の平均値は用量増加に伴って低下した（5.3.5.1-1 Table 14.2.1-2.5.1）。2nd Washout 期では、KHK7791 投与群の血清中 Ca×P 積の値は Week 6 の値に比べて上昇した。Week 9 での Ca×P 積は、それぞれ 64.286±15.449 $(mg/dL)^2$、66.622±13.751 $(mg/dL)^2$、65.394±11.909 $(mg/dL)^2$、67.493±13.834 $(mg/dL)^2$、64.555±10.946 $(mg/dL)^2$ であり、プラセボ群と各 KHK7791 投与群は同程度であった（5.3.5.1-1 Table 14.2.1-2.4.1）。

12.3.1.3 探索的評価項目

1）intact FGF23 濃度、c-terminal FGF23 濃度、intact PTH 濃度の経時的推移

intact FGF23 濃度の平均値は、プラセボ群では治験薬投与開始後に増加し、各 KHK7791 投与群では、治験薬投与前値に比べて低下した。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、Week 6 の治験薬投与開始前値に対する変化量の中央値（最小値, 最大値）は、それぞれ 1490.00 pg/mL（−6530.0, 25800.0 pg/mL）、−1530.00 pg/mL（−20500.0, 25100.0 pg/mL）、−1600.00 pg/mL（−34400.0, 7800.0 pg/mL）、−1903.00 pg/mL（−12000.0, 23800.0 pg/mL）、−1342.00 pg/mL（−21200.0, 2130.0 pg/mL）であった（5.3.5.1-1 Table 14.2.1-3.2.1）。また、治験薬投与開始前値に対する変化率の中央値（最小値, 最大値）は、19.70%（−51.8%, 196.9%）、−34.10%（−84.9%, 81.6%）、−31.70%（−89.6%, 132.9%）、−45.20%（−80.5%, 151.6%）、−50.30%（−92.2%, 57.7%）であった（5.3.5.1-1 Table 14.2.1-3.3.1）。2nd Washout 期では、プラセボ群の平均値は Week 6 の値に比べて変動しなかったが、各 KHK7791 投与群の平均値は Week 6 の値に比べて増加する傾向が認められた。

c-terminal FGF23 濃度の平均値は、プラセボ群では増加したものの、各 KHK7791 投与群では低下する傾向が認められた。Week 6 時点の治験薬投与開始前値からの変化量の中央値 (最小値, 最大値) は、プラセボ群、KHK7791 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群の順（以下同順）に、それぞれ 1090.00 RU/mL（−4810.0, 11900.0 RU/mL）、−460.00 RU/mL（−7310.0, 33000.0 RU/mL）、−1170.00 RU/mL（−31400.0, 10550.0 RU/mL）、−2030.00 RU/mL（−15200.0, 5800.0 RU/mL）、

−871.50 RU/mL（−9800.0, 7600.0 RU/mL）であった（5.3.5.1-1 Table 14.2.1-3.2.2）。また、治験薬投与開始前値からの変化率の中央値（最小値, 最大値）は、12.20%（−43.0%, 131.8%）、−12.50%（−58.2%, 122.7%）、−25.20%（−67.4%, 151.8%）、−35.80%（−71.2%, 64.0%）、−26.25%（−76.2%, 69.7%）であった（5.3.5.1-1 Table 14.2.1-3.3.2）。2nd Washout 期では、プラセボ群の平均値は変動しなかったものの、各 KHK7791 投与群の平均値は Week 6 の値に比べて増加する傾向が認められた。

intact PTH 濃度は、1st Washout 期中に、すべての群で上昇した。治験薬投与開始後、各 KHK7791 投与群の intact PTH 濃度の平均値は低下し、2nd Washout 期では Week 6 に比べて平均値は上昇した。プラセボ群では、治験薬投与によって明らかな変動は認められなかった（5.3.5.1-1 Figure 14.2.1-3.3）。

2）骨代謝マーカーの経時的推移

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

12.3.2 薬物動態

本治験では、KHK7791 の主要代謝物である M1 の血漿中濃度を測定した。血漿中 M1 濃度の各時点の最小値及び最大値をTable 12.3.2-1に示した。KHK7791 の固定用量群では、投与量の増加に伴って、各検査時点の血漿中 M1 濃度の最小値及び最大値は上昇した。

Table 12.3.2-1 各検査時点の血漿中 M1 濃度の最小値及び最大値

		KHK7791							
		5 mg[a]		10 mg		30 mg		30 mg Dose-Titration[a]	
		N = 42		N = 41		N = 42		N = 41	
	Visit	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
Plasma M1 concentrations (ng/mL)	Week 1	0.707	15.8[b]	0.806	19.0	6.39	37.1	7.31	53.9
	Week 4	1.16	9.80	1.21	21.2	4.58	29.1	1.46	39.3
	Week 6	0.946	10.7	1.63	19.5	5.84	27.0	2.82	38.6
	Withdrawal	BLQ	0.285	BLQ	10.0	3.76	44.2	BLQ	45.4

BLQ = below lower limit of quantification: <0.5 ng/mL
a Including the subjects who received KHK7791 inappropriate for allocated treatment group for the last seven days of Week 1 visit.
b A value in the subject who received KHK7791 inappropriate for allocated treatment group for the last seven days of Week 1 visit.
Source: 5.3.5.1-1 Listing 16.2.5-2.1

12.3.3 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

本治験で発現した有害事象を SOC 別及び PT 別に集計し、Table 12.3.3-1に示した。

プラセボ群では、41 名中 21 名（51.2%）に有害事象が発現した。事象別では「下痢」が最も多く 9 名（22.0%）に発現した。次いで、「上咽頭炎」及び「関節痛」が各 3 名（7.3%）に発現した。

KHK7791 5 mg 群では、42 名中 33 名（78.6%）に有害事象が発現した。事象別では「下痢」が最も多く 24 名（57.1%）に発現した。次いで、「上咽頭炎」が 3 名（7.1%）に、「便秘」及び「湿疹」が各 2 名（4.8%）に発現した。

KHK7791 10 mg 群では、41 名中 32 名（78.0%）に有害事象が発現した。事象別では「下痢」が最も多く 27 名（65.9%）に発現した。次いで、「上咽頭炎」が 4 名（9.8%）に、「軟便」及び「背部痛」が各 2 名（4.9%）に発現した。

KHK7791 30 mg では、42 名中 36 名（85.7%）に有害事象が発現した。事象別では「下痢」が最も多く 32 名（76.2%）に発現した。次いで、「上咽頭炎」が 4 名（9.5%）に、「挫傷」が 2 名（4.8%）に発現した。

KHK7791 30 mg 漸減群では、41 名中 33 名（80.5%）に有害事象が発現した。事象別では「下痢」が最も多く 29 名（70.7%）に発現した。次いで、「上咽頭炎」が 6 名（14.6%）に、「皮膚擦過傷」が 2 名（4.9%）に発現した。

以上のとおり、有害事象を発現した被験者の割合は KHK7791 30 mg 群が最も多く、次いで、30 mg 漸減群、5 mg 群、10 mg 群、プラセボ群の順であった。事象別では、いずれの群でも「下痢」が最も多かった。「下痢」を発現した被験者の割合は、KHK7791 30 mg 群、30 mg 漸減群、10 mg 群、5 mg 群、プラセボ群の順に高かった。

Table 12.3.3-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC]			KHK7791							
PT	Placebo		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 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)
貧血	0		0		0		1	(2.4)	0	
腎性貧血	0		0		0		0		1	(2.4)
[心臓障害]	0		0		1	(2.4)	0		1	(2.4)
狭心症	0		0		1	(2.4)	0		0	
上室性期外収縮	0		0		0		0		1	(2.4)
[耳および迷路障害]	1	(2.4)	0		0		0		0	
頭位性回転性めまい	1	(2.4)	0		0		0		0	
[眼障害]	1	(2.4)	3	(7.1)	0		1	(2.4)	0	
白内障	0		1	(2.4)	0		0		0	
アレルギー性結膜炎	0		1	(2.4)	0		0		0	
ドライアイ	0		0		0		1	(2.4)	0	
眼充血	1	(2.4)	0		0		0		0	
網膜出血	0		1	(2.4)	0		0		0	
ぶどう膜炎	0		0		0		1	(2.4)	0	
[胃腸障害]	10	(24.4)	25	(59.5)	29	(70.7)	32	(76.2)	30	(73.2)
下痢	9	(22.0)	24	(57.1)	27	(65.9)	32	(76.2)	29	(70.7)
軟便	0		1	(2.4)	2	(4.9)	0		1	(2.4)
便秘	0		2	(4.8)	0		0		0	
歯周病	0		1	(2.4)	0		1	(2.4)	0	
大腸ポリープ	0		0		1	(2.4)	0		1	(2.4)
腹部膨満	1	(2.4)	0		0		0		0	
上腹部痛	0		0		0		0		1	(2.4)
口角口唇炎	0		0		1	(2.4)	0		0	
齲歯	0		0		0		1	(2.4)	0	
腸炎	0		0		1	(2.4)	0		0	
悪心	0		0		0		0		1	(2.4)
口内炎	0		1	(2.4)	0		0		0	
嘔吐	0		0		0		1	(2.4)	0	

Table 12.3.3-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] 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	(%)
[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	
疲労	0		0		1	(2.4)	0		0	
発熱	0		0		0		1	(2.4)	0	
粘膜出血	0		0		1	(2.4)	0		0	
穿刺部位疼痛	0		0		0		1	(2.4)	0	
[肝胆道系障害]	0		0		0		1	(2.4)	0	
胆道仙痛	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)
上咽頭炎	3	(7.3)	3	(7.1)	4	(9.8)	4	(9.5)	6	(14.6)
結膜炎	0		0		0		0		1	(2.4)
ウイルス性結膜炎	0		0		0		0		1	(2.4)
膀胱炎	0		0		0		0		1	(2.4)
憩室炎	0		0		1	(2.4)	0		0	
インフルエンザ	0		0		0		1	(2.4)	0	
胃感染	0		0		1	(2.4)	0		0	
口腔ヘルペス	0		1	(2.4)	0		0		0	
[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)
シャント閉塞	0		1	(2.4)	0		1	(2.4)	1	(2.4)
シャント狭窄	0		1	(2.4)	0		1	(2.4)	1	(2.4)
皮膚擦過傷	0		0		1	(2.4)	0		2	(4.9)
挫傷	0		0		0		2	(4.8)	0	
熱中症	1	(2.4)	0		0		1	(2.4)	0	
動物による引っかき傷	0		0		1	(2.4)	0		0	
節足動物刺傷	0		0		0		0		1	(2.4)
靭帯捻挫	1	(2.4)	0		0		0		0	
創傷	0		0		0		0		1	(2.4)
動静脈瘻部位合併症	0		0		1	(2.4)	0		0	
処置による低血圧	1	(2.4)	0		0		0		0	
外傷後頚部症候群	1	(2.4)	0		0		0		0	
[臨床検査]	1	(2.4)	2	(4.8)	1	(2.4)	1	(2.4)	1	(2.4)
血中カルシウム減少	0		1	(2.4)	0		0		0	
血中鉄減少	0		1	(2.4)	0		0		0	
血中カリウム増加	0		0		1	(2.4)	0		0	
血圧上昇	0		0		0		1	(2.4)	0	
心電図 QT 延長	0		0		0		0		1	(2.4)
血小板数減少	1	(2.4)	0		0		0		0	
白血球数減少	1	(2.4)	0		0		0		0	
[代謝および栄養障害]	1	(2.4)	0		2	(4.9)	1	(2.4)	2	(4.9)
高カリウム血症	1	(2.4)	0		1	(2.4)	1	(2.4)	0	
低カルシウム血症	1	(2.4)	0		1	(2.4)	0		1	(2.4)
低血糖	0		0		0		0		1	(2.4)
[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)
関節痛	3	(7.3)	0		0		1	(2.4)	0	
背部痛	0		0		2	(4.9)	1	(2.4)	0	
筋骨格痛	0		1	(2.4)	1	(2.4)	1	(2.4)	0	
関節炎	0		0		0		1	(2.4)	0	
筋肉痛	1	(2.4)	0		0		0		0	
四肢痛	0		0		0		0		1	(2.4)
横紋筋融解症	1	(2.4)	0		0		0		0	
滑液嚢腫	0		1	(2.4)	0		0		0	
慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常	0		0		0		0		1	(2.4)
[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)
胃癌	0		0		0		0		1	(2.4)

Table 12.3.3-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] 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	(%)
[神経系障害]	2	(4.9)	1	(2.4)	0		0		0	
浮動性めまい	1	(2.4)	0		0		0		0	
感覚鈍麻	1	(2.4)	0		0		0		0	
味覚障害	0		1	(2.4)	0		0		0	
[腎および尿路障害]	0		1	(2.4)	0		0		0	
血尿	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)
上気道の炎症	1	(2.4)	0		0		0		0	
肺腫瘤	0		0		0		0		1	(2.4)
口腔咽頭痛	1	(2.4)	0		0		0		0	
[皮膚および皮下組織障害]	2	(4.9)	3	(7.1)	0		2	(4.8)	4	(9.8)
皮膚炎	1	(2.4)	0		0		0		1	(2.4)
接触皮膚炎	0		0		0		1	(2.4)	1	(2.4)
湿疹	0		2	(4.8)	0		0		0	
皮膚嚢腫	0		1	(2.4)	0		0		0	
過角化	1	(2.4)	0		0		0		0	
そう痒症	0		0		0		0		1	(2.4)
脂漏性皮膚炎	0		0		0		1	(2.4)	0	
皮膚びらん	0		0		0		0		1	(2.4)
皮膚剥脱	0		0		0		0		1	(2.4)
[血管障害]	1	(2.4)	1	(2.4)	0		0		0	
高血圧	1	(2.4)	0		0		0		0	
低血圧	0		1	(2.4)	0		0		0	
[製品の問題]	0		1	(2.4)	1	(2.4)	0		0	
医療機器内血栓	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

本治験で発現した副作用を SOC 別及び PT 別に集計し、Table 12.3.3-2に示した。副作用は、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。いずれの群でも最も多かった副作用は「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。その他に、複数名で発現した副作用はなかった。

Table 12.3.3-2 副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] 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 drug-related TEAE	7	(17.1)	22	(52.4)	28	(68.3)	32	(76.2)	28	(68.3)
[胃腸障害]	5	(12.2)	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)
軟便	0		1	(2.4)	1	(2.4)	0		1	(2.4)
腹部膨満	1	(2.4)	0		0		0		0	
悪心	0		0		0		0		1	(2.4)
口内炎	0		1	(2.4)	0		0		0	
[感染症および寄生虫症]	0		0		1	(2.4)	0		0	
憩室炎	0		0		1	(2.4)	0		0	
[臨床検査]	1	(2.4)	0		0		0		0	
血小板数減少	1	(2.4)	0		0		0		0	
白血球数減少	1	(2.4)	0		0		0		0	
[代謝および栄養障害]	0		0		1	(2.4)	0		0	
高カリウム血症	0		0		1	(2.4)	0		0	
[神経系障害]	1	(2.4)	1	(2.4)	0		0		0	
浮動性めまい	1	(2.4)	0		0		0		0	
味覚障害	0		1	(2.4)	0		0		0	
[皮膚および皮下組織障害]	0		0		0		0		1	(2.4)
そう痒症	0		0		0		0		1	(2.4)

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

評価期中の有害事象の発現状況を 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-3.2.2 に、副作用の発現状況を 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-4.2.2 に示した。

評価期中の有害事象は、プラセボ群、KHK7791 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群の順（以下同順）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。事象別では、評価期間中に発現した有害事象でも、「下痢」が最も多かった。「下痢」の発現割合は、それぞれ 7 名（17.1%）、23 名（54.8%）、27 名（65.9%）、32 名（76.2%）、29 名（70.7%）であった。その他、評価期間中にいずれかの群で複数名に発現した有害事象は、それぞれ 1 名（2.4%）、2 名（4.8%）、3 名（7.3%）、2 名（4.8%）、5 名（12.2%）に発現した「上咽頭炎」、及び KHK7791 5 mg 群の 2 名（4.8%）に発現した「湿疹」であった。

評価期中の副作用は、それぞれ 7 名（17.1%）、22 名（52.4%）、28 名（68.3%）、32 名（76.2%）、28 名（68.3%）に発現した。発現被験者数及び事象別の発現被験者数はTable 12.3.3-2に示した全期間の発現被験者数と同じであった。

2）重症度別有害事象及び副作用発現状況

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 14.3.1-5.2.2）。当該事象は、評価期間中に発現し（5.3.5.1-1 Table 14.3.1-3.2.2）、治験責任医師等の判断で副作用とされた（5.3.5.1-1 Table 14.3.1-6.2.2）。

3）死亡に至った有害事象

本治験では死亡に至った有害事象は発現しなかった。

4）その他の重篤な有害事象

治験薬投与開始後に発現したその他の重篤な有害事象の発現状況をTable 12.3.3-3に示した。

その他の重篤な有害事象は KHK7791 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群の順に、それぞれ 42 名中 1 名（2.4%）、41 名中 2 名（4.9%）、42 名中 1 名（2.4%）、41 名中 2 名（4.9%）に発現した。プラセボ群ではその他の重篤な有害事象は発現しなかった。事象別では複数名に発現した事象は認められなかった。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。その他の重篤な有害事象のうち、重篤な副作用とされたのは KHK7791 10 mg 群の 1 名に発現した「憩室炎」のみであった。

Table 12.3.3-3　その他の重篤な有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] 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 other serious TEAE	0		1	(2.4)	2	(4.9)	1	(2.4)	2	(4.9)
[心臓障害]	0		0		1	(2.4)	0		0	
狭心症	0		0		1	(2.4)	0		0	
[感染症および寄生虫症]	0		0		1	(2.4)	0		0	
憩室炎	0		0		1	(2.4)	0		0	
[傷害、中毒および処置合併症]	0		1	(2.4)	0		0		1	(2.4)
シャント閉塞	0		0		0		0		1	(2.4)
シャント狭窄	0		1	(2.4)	0		0		0	
[筋骨格系および結合組織障害]	0		0		0		1	(2.4)	0	
関節炎	0		0		0		1	(2.4)	0	
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	0		0		0		0		1	(2.4)
胃癌	0		0		0		0		1	(2.4)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.1
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.2-2.1.2

各被験者で発現した重篤な有害事象の詳細情報を以下に示した。

（1）被験者番号：[redacted]

有害事象名	：	胃癌（Gastric cancer）
性別	：	男性
年齢	：	78
投与群	：	30 mg 漸減
原疾患	：	慢性糸球体腎炎
病歴	：	高血圧、高尿酸血症、高カリウム血症、痛風、胃ポリープ、皮膚そう痒症、脂質欠乏性湿疹、胆嚢ポリープ、肝嚢胞、脾腫、二次性副甲状腺機能亢進症、腎結石、結腸憩室、第一度房室ブロック、良性前立腺肥大症、腰痛、鉄欠乏性貧血、リウマチ性関節炎、白内障、変形性関節症、腎性貧血、透析低血圧、骨粗鬆症、ふくらはぎの痙攣、食道裂孔ヘルニア、胃炎萎縮、肺線維形成、タイローマ、嵌入爪、爪白癬、カルニチン欠乏症、基底細胞癌（上皮腫）
併用薬	：	レスタミン、フェジン、ケトプロフェン、ニザチジン、エルカルチン、ダルベポエチンアルファ、芍薬甘草湯
併用制限薬	：	マキサカルシトール
リン吸着薬	：	沈降炭酸カルシウム、スクロオキシ水酸化鉄
経過	：	2019-09-03 (Day 1)：KHK7791 30 mg 1 日 2 回投与開始 2019-10-14 (Day 42)：KHK7791 最終投与（30 mg 1 日 2 回）

2019-10-24 (Day 52)：有害事象の発現。 幽門部胃癌を GF にて確認した。出血のため入院
2019-11-10 (Day 69)：有害事象の転帰確認（消失・回復）

重篤と判断した理由 ： その他の医学的に重大な状態
重症度 ： 中等度
治験薬の処置 ： 該当なし
対策としてとられた処置 ： 他剤使用：フェンタニル、ブドウ糖注射液、オメプラゾール、セレコックス、モサプリド、イントラリポス、六君子湯
その他：ソフト凝固
因果関係 ： 関連なし
医師コメント ： 有害事象発現日は消化器内科医が幽門部胃癌と診断した 2019 年 10 月 24 日と判断するが、治験期間中に起こりえた可能性は低いと考えられることから、治験薬との因果関係は関連なしと判断した。

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2019-09-04 2	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED NONE -	2019-10-14 42 RECOVERED/RESOLVED
Common cold (上咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2019-10-10 38	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN -	2019-10-13 41 RECOVERED/RESOLVED
Large intestine polyp (大腸ポリープ) [胃腸障害]	2019-10-23 51	NOT RELATED MILD N	NOT APPLICABLE NONE -	2019-11-05 64 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Lung nodule (肺腫瘤) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2019-10-25 53	NOT RELATED MILD N	NOT APPLICABLE NONE -	2019-11-05 64 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

IP = Investigational Product, N = not serious.
Coding Dictionary: MedDRA version 22.1
Source: 5.3.5.1-1 Listing 16.2.7-1.2

（2）被験者番号：[redacted]

有害事象名 ： 憩室炎（Sigmoid diverticulitis）
性別 ： 男性
年齢 ： 68
投与群 ： 10 mg
原疾患 ： 慢性糸球体腎炎
病歴 ： 腎性貧血、高カリウム血症、便秘、高血圧、鉄欠乏性貧血、腎性骨異栄養症、耳下腺症、関節痛（手指）、シャント狭窄症、透析アミロイドーシス、二次性副甲状腺機能亢進症、腰部脊柱管狭窄症、痔核、低カルニチン血症、口唇ヘルペス、熱傷、透析障害症候群、腎摘出術、腎癌、副甲状腺摘出術
併用薬 ： フェロミア、ケイキサレート、モーラス、エルカルチン、アローゼン、ネスプ
併用制限薬 ： アルファカルシドール、レグパラ

リン吸着薬	：	沈降炭酸カルシウム、炭酸ランタン
経過	：	2019-05-28 (Day 2)：KHK7791 投与開始（10 mg 1 日 2 回） 2019-07-06 (Day 41)：朝 KHK7791 を服用。有害事象が発現し、入院。有害事象のため治験を中止 2019-07-14 (Day 49)：退院 2019-08-05 (Day 71)：有害事象の転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由	：	治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
重症度	：	高度
治験薬の処置	：	中止
対策としてとられた処置	：	他剤使用：カロナール、フェジン、ブドウ糖注射液、セフェメタゾール、ソルデム 1 その他：内視鏡的クリッピング術
因果関係	：	関連あり
医師コメント	：	本治験薬の作用機序・性質から、腸管に何らかの影響を及ぼすことが考えられるため、本事象と治験薬との因果関係は否定できないと判断する。

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2019-06-03 8	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED NONE -	2019-07-08 43 RECOVERED/RESOLVED

IP = Investigational Product; N = not serious
Coding Dictionary: MedDRA version 22.1
Source: 5.3.5.1-1 Listing 16.2.7-1.2

（3）被験者番号：[redacted]

有害事象名	：	シャント閉塞（Shunt occlusion）
性別	：	男性
年齢	：	69
投与群	：	30 mg 漸減
原疾患	：	その他（不明）
病歴	：	慢性胃炎、腎性貧血、二次性副甲状腺機能亢進症、高血圧、味覚異常、便秘、花粉症、シャント狭窄、左上腕頭静脈閉塞、高尿酸血症、高カリウム血症、肩痛、痔核、白内障、下肢痙攣、鉄欠乏性貧血、右腎摘出
併用薬	：	ワルファリン、フェジン、フロセミド、カリメート、ケトチフェン、オキサトミド、アムロジピン、ポラプレジンク、アローゼン、ネスプ、芍薬甘草湯、テラムロ配合錠
併用制限薬	：	マキサカルシトール、レグパラ
リン吸着薬	：	炭酸ランタン、クエン酸第二鉄
経過	：	2019-06-03 (Day 1)：KHK7791 投与開始（30 mg 1 日 2 回） 2019-07-08 (Day 36)：KHK7791 30 mg 1 日 2 回投与。有害事象の発現、入院 2019-07-09 (Day 37)：KHK7791 最終投与。追跡調査不可のため、治験中止 2019-07-16 (Day 44)：退院 2019-07-17 (Day 45) ：有害事象の転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由	：	治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
重症度	：	中等度

治験薬の処置 ： 変更せず
対策としてとられた処置 ： その他：シャント増設
因果関係 ： 関連なし
医師コメント ： 治験薬の作用機序ならびに透析ごとの除水量の変化等から検討し、本事象と治験薬に合理的な因果関係があるとはいえない。

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2019-06-03 1	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED OTHER [ALOSSEN was adjusted.]	2019-07-10 38 RECOVERED/RESOLVED

IP = Investigational Product, N=not serious
Coding Dictionary: MedDRA version 22.1
Source: 5.3.5.1-1 Listing 16.2.7-1.2

（4）被験者番号：[redacted]

有害事象名 ： 関節炎（Coxitis）
性別 ： 男性
年齢 ： 71
投与群 ： 30 mg
原疾患 ： 糖尿病性腎症
病歴 ： 糖尿病、腎性貧血、腎性骨異栄養症、B 型肝炎キャリア、鉄欠乏性貧血、低アルブミン血症、C 反応性タンパク高値、皮膚そう痒症、下肢痙攣、白内障
併用薬 ： フェジン、ロコイド、ネリゾナ、エポエチンカッパ（遺伝子組換え）、シュアポスト、プロペト、トラゼンタ、ルリコン、芍薬甘草湯、リンデロン、アミユー、ケイキサレート
併用制限薬 ： なし
リン吸着薬 ： 沈降炭酸カルシウム
経過 ： 2019-06-04 (Day 1)：KHK7791 投与開始（30 mg 1 日 2 回）
2019-06-12 (Day 9)：有害事象発現
2019-06-15 (Day 12)：検査及び処置のため入院
2019-06-20 (Day 17)：退院。有害事象の転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由 ： 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
重症度 ： 中等度
治験薬の処置 ： 変更せず
対策としてとられた処置 ： 他剤使用：カロナール、セフトリアキソン
因果関係 ： 関連なし
医師コメント ： 治験薬投与後の発現であるが、 過去にも同事象があったことから、 患者素因によるものと考えられるため、 治験薬との因果関係はなしと判断した。

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2019-06-10 7	RELATED MILD N	DOSE REDUCED OTHER DRUG TAKEN -	2019-07-16 43 RECOVERED/RESOLVED
Low back pain (背部痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2019-06-17 14	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED NONE -	2019-06-25 22 RECOVERED/RESOLVED
Pain in (r) hip (関節痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2019-07-06 33	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED NONE -	2019-07-09 36 RECOVERED/RESOLVED

IP = Investigational Product, N = not serious
Coding Dictionary: MedDRA version 22.1
Source: 5.3.5.1-1 Listing 16.2.7-1.2

（5）被験者番号：[redacted]

有害事象名 ： 狭心症（Angina pectoris aggravated）
性別 ： 女性
年齢 ： 77
投与群 ： 10 mg
原疾患 ： その他（不明）
病歴 ： 高血圧、腎性貧血、高コレステロール血症、高カリウム血症、下肢閉塞性動脈硬化症、骨粗鬆症、二次性副甲状腺機能亢進症、慢性心不全、狭心症、鉄欠乏性貧血、逆流性食道炎、不眠症、内反趾爪、老年性そう痒、透析困難、腰痛症、アレルギー性鼻炎、肩筋硬直、手根管症候群（右手）、萎縮性黄斑変性、ふくらはぎの痙攣、白内障、腺腫性甲状腺腫、後天性腎嚢胞性疾患、肝機能障害、僧帽弁狭窄症、大動脈弁狭窄症、肺高血圧症、上室性不整脈、左大腿筋断裂、流涙症、乾性湿疹、肺炎、心房細動
併用薬 ： ケイキサレート、モーラス、マイアロン、ラクリミン、ロペミン、カリーユニ、メインテート、エポエチンアルファ、アムロジピン、アーチスト、タケプロン、アジルバ、コンプラビン
併用制限薬 ： アルファロール
リン吸着薬 ： 沈降炭酸カルシウム、炭酸ランタン、スクロオキシ水酸化鉄
経過 ： 2019-06-03 (Day 1)：KHK7791 投与開始（10 mg 1 日 2 回）
2019-07-14 (Day 42)：有害事象発現
2019-08-05 (Day 64)：治験完了
2019-08-12 (Day 72)：入院
2019-08-16 (Day 75)：退院。有害事象の転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由 ： 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
重症度 ： 中等度
治験薬の処置 ： 変更せず
対策としてとられた処置 ： 他剤使用：ニトロペン、バソラン
因果関係 ： 関連なし
医師コメント ： 20[redacted] 年に経皮的冠動脈形成術を施行して以降[redacted] 年以上経過しており、時間的

経過により再狭窄となるリスクがもともとあった。また、直近の血圧コントロール不良（合併症の変動の範囲内）により本事象が誘発された可能性が考えられ、治験薬との因果関係はなしと判断した。

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2019-06-10 8	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN -	2019-07-30 58 RECOVERED/RESOLVED

IP = Investigational Product, N=not serious
Coding Dictionary: MedDRA version 22.1
Source: 5.3.5.1-1 Listing 16.2.7-1.2

（6）被験者番号：[redacted]

有害事象名 ： シャント狭窄（Shunt stenosis）
性別 ： 女性
年齢 ： 62
投与群 ： 5 mg
原疾患 ： その他（腎結核）
病歴 ： 腎性貧血、便秘、高血圧、高カリウム血症、扁平苔癬、逆流性食道炎、蜂巣炎、皮膚そう痒症、二次性副甲状腺機能亢進症、色素沈着、鉄欠乏性貧血、左腎摘出、シャント狭窄、胆石症、下肢痙攣、造影剤アレルギー、頭痛
併用薬 ： バイアスピリン、フェジン、ゲンタシン、セファランチン、カリメート、デルモベート、ニフェジピン、ドキサゾシン、ヒルドイド、ロキソプロフェン、エポジン、アムロジピン、レバミピド、ランソプラゾール、プロトピック、オロパタジン、アローゼン、アジルバ、芍薬甘草湯、シナール
併用制限薬 ： オキサロール、オルケディア
リン吸着薬 ： 沈降炭酸カルシウム、炭酸ランタン
経過 ： 2019-07-30 (Day 1)：KHK7791 投与開始（5 mg 1 日 2 回）
2019-08-13 (Day 15)：有害事象発現
2019-08-15 (Day 17)：入院
2019-08-16 (Day 18)：退院。有害事象の転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由 ： 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
重症度 ： 中等度
治験薬の処置 ： 変更なし
対策としてとられた処置 ： その他：経皮的血管形成術
因果関係 ： 関連なし
医師コメント ： 治験薬投与開始前より繰り返している事象であり、治験薬との因果関係はなしと判断した。

当該被験者で発現したその他の有害事象

なし

5）他の重要な有害事象

本治験では、重篤な有害事象以外で治験薬の処置が「中止」であった事象を「他の重要な有害事象」と定義した。他の重要な有害事象の発現状況をTable 12.3.3-4に、他の重要な有害事象の一覧をTable 12.3.3-5に示した。

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

Table 12.3.3-4　他の重要な有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] 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 other significant TEAE	0		1	(2.4)	2	(4.9)	3	(7.1)	1	(2.4)
[胃腸障害]	0		1	(2.4)	1	(2.4)	3	(7.1)	1	(2.4)
下痢	0		1	(2.4)	1	(2.4)	3	(7.1)	1	(2.4)
[代謝および栄養障害]	0		0		1	(2.4)	0		0	
高カリウム血症	0		0		1	(2.4)	0		0	

Coding Dictionary: MedDRA version 22.1
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.2-3.1.2

Table 12.3.3-5　他の重要な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
被験者番号：[redacted]（年齢：73、性別：男性）、投与群：10 mg				
diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2019-09-11 2	RELATED MILD N	DRUG WITHDRAWN OTHER DRUG TAKEN -	2019-10-08 29 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：67、性別：男性）、投与群：10 mg				
Hyperkalemia (高カリウム血症) [代謝および栄養障害]	2019-07-16 15	RELATED MILD N	DRUG WITHDRAWN OTHER DRUG TAKEN -	2019-08-10 40 RECOVERING/RESOLVING
その他の有害事象：「軟便」				
被験者番号：[redacted]（年齢：72、性別：男性）、投与群：30 mg				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2019-10-22 2	RELATED MODERATE N	DRUG WITHDRAWN OTHER DRUG TAKEN -	2019-11-06 17 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：66、性別：男性）、投与群：30 mg 漸減				
diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2019-10-15 2	RELATED MODERATE N	DRUG WITHDRAWN OTHER DRUG TAKEN -	2019-10-23 10 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				

Table 12.3.3-5 他の重要な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）(Continued)

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
被験者番号：[redacted]（年齢：61、性別：男性）、投与群：30 mg				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2019-06-25 2	RELATED MILD N	DRUG WITHDRAWN OTHER DRUG TAKEN -	2019-07-29 36 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：73、性別：男性）、投与群：5 mg				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2019-08-30 5	RELATED MILD N	DRUG WITHDRAWN OTHER [Stopped laxative]	2019-09-11 17 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：69、性別：男性）、投与群：30 mg				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2019-06-27 3	RELATED MODERATE N	DRUG WITHDRAWN NONE -	2019-07-09 15 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				

IP = Investigational Product; N = not serious.
Coding Dictionary: MedDRA version 22.1
Source: 5.3.5.1-1 Listing 14.3.2-3.2, Listing 16.2.7-1.2

6）臨床検査

臨床検査値の各項目のうち、血清リン濃度はプラセボ群では明らかな変化は認められなかった。一方、KHK7791 投与の各群では、血清リン濃度は KHK7791 の投与開始後に低下し、KHK7791 の投与終了後に上昇した。血清リン濃度の低下幅は KHK7791 の投与量に依存した。その他の臨床検査項目では、治験薬の投与後にベースライン値から上昇又は低下する被験者が散見されたものの、多くの被験者はベースライン値と同程度の値で推移した。群ごとの平均値では、ベースラインから上昇又は低下する傾向は示さなかった。

KHK7791 10 mg 投与被験者の 1 名が、「高カリウム血症」の有害事象により、治験を中止した。当該有害事象は副作用とされた。当該被験者のカリウム値は、ベースライン時では 4.7 mEq/L であった。治験薬投与開始後、Day 15 で 6.4 mEq/L となり、「高カリウム血症」の有害事象が発現した。その後 Day 29 でも 6.1 mEq/L と基準範囲の上限を超えており、Day 38 に治験が中止された。Day 40 に中止時検査を実施し、4.5 mEq/L と低下が認められた。

7）心電図

心電図の各パラメータについて、いずれの投与群でも、治験薬投与開始後に 12 誘導心電図の測定値の平均値が延長又は短縮する傾向は認められなかった。

被験者ごとの評価では、治験薬投与後に、新たに臨床的に問題のある所見が認められた被験者が、KHK7791 10 mg 投与群の Week 6 及び Week 9 にそれぞれ 2 名及び 1 名認められた。また、KHK7791 30 mg 漸減群の Week 1 に 1 名認められた（5.3.5.1-1 Listing 14.3.6-2.1）。

KHK7791 30 mg 漸減群の 1 名は、Day 8（Week 1）の検査で QTc 延長が認められた。QTcB 及び QTcF は、Day 1 ではそれぞれ 461.99 msec 及び 446.12 msec であったが、Day 8 ではそれぞれ 480.85 msec 及び 453.73 msec といずれも延長した。その後、Day 29 の検査では、いずれも Day 1 と同程度の値であった。Day 29 の QTcB 及び QTcF は、それぞれ 463.57 msec 及び 442.79 msec であった。その後の検査では心電図に臨床的に問題のある所見は認められず、当該被験者は治

験を完了した。当該被験者は、Day 8 に「心電図 QT 延長」及び「上室性期外収縮」の有害事象を発現した。当該有害事象はいずれも重症度は「軽度」、治験薬との因果関係は「関連なし」であった。当該有害事象の転帰は Day 29 時点で「消失・回復」とされた。

KHK7791 10 mg 群の 1 名は、Day 43（Week 6）の検査で Q 波の波形異常が認められた。心電図のパラメータでは、QRS 間隔の延長が認められたが、その他の検査値は Day 1 と同程度であった。QRS 間隔は Day 1 では 114 msec であったが、Day 43 の検査では 157 msec であった。Day 64（Week 9）の検査では異常は認められなかった。

KHK7791 10 mg 群の 1 名は、Day 43（Week 6）の検査で ST の下降、QT の延長、上室性期外収縮が認められた。また、当該被験者は Day 64（Week 9）の検査で、ST の下降、T 波の異常が認められた。当該被験者の QT 間隔は、Day 1、Day 43、Day 64 の順（以下同順）に、それぞれ 448 msec、470 msec、438 msec であった。また、QTcB は、451.71 msec、528.96 msec、469.70 msec であり、QTcF は 450.47 msec、508.53 msec、458.88 msec であった。当該被験者は Day 42 に「狭心症」の有害事象を発現した。当該有害事象は、重篤な有害事象であり、重症度は「中等度」、治験薬との因果関係は「関連なし」であった。当該有害事象の転帰は Day 75 時点で「消失・回復」とされた。

8）バイタルサイン

体重及びバイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）については、特筆すべき事象は認められなかった。

9）排便状況の評価

週あたりの平均 BSFS（平均値±標準偏差、以下同様）について、治験薬投与開始前値は、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 の週あたりの平均 BSFS（平均値）は、それぞれ 4.01～4.28 及び 4.21～4.30 の範囲であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.7-1.1）。KHK7791 投与群では、治験薬投与開始後に BSFS は増加した。Week 1～6 の週あたりの平均 BSFS（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 4.68～4.96、4.65～5.04、5.00～5.37、5.12～5.41 であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.7-1.1）。Week 7～9 の週あたりの平均 BSFS（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 3.71～3.92、3.85～4.04、3.94～4.12、4.12～4.44 の範囲であり、各 KHK7791 投与群とプラセボ群の平均値は同程度で推移した（5.3.5.1-1 Table 14.3.7-1.1）。

BSFS のカテゴリー別では、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（5.3.5.1-1 Table 14.3.7-1.2）。一方、KHK7791 投与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 投与群では 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（5.3.5.1-1 Table 14.3.7-1.2）。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（5.3.5.1-1 Table 14.3.7-1.2）。

ベースライン時点での週あたりの排便回数は、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（5.3.5.1-1 Table 14.3.7-1.3）。KHK7791 投与群では、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（5.3.5.1-1 Table 14.3.7-1.3）。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 投与群とプラセボ群の平均値は同程度で推移した（5.3.5.1-1 Table 14.3.7-1.3）。

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。

12.4 結論

本治験の主要評価項目の結果より、血液透析施行中の高リン血症患者に KHK7791 5～30 mg を 1 日 2 回 6 週間反復投与したときに、血清リン濃度は KHK7791 の用量の増加に伴って単調に低下し、その低下量は本治験で設定した最低用量である 5 mg 群から、プラセボ群と比較して有意に大きいことが示された（いずれの群も $p<0.001$：Williams 多重比較検定）。また、本治験で設定した最高用量である 30 mg まで、用量の増加に伴う血清リン濃度の低下効果を示した。高用量では有害事象及び副作用の発現割合が増加し、また有害事象による投与の中止も増加する傾向が認められたものの 30 mg までは忍容性があると考えられた。KHK7791 30 mg 漸減群では、有害事象や副作用の発現割合や有害事象による投与の中止が 30 mg 群に比べて低下したことから、減量によりリスクが低減できると考えられた。以上のことから次相の臨床試験では、KHK7791 の開始用量を 5 mg とし、5～30 mg の範囲で用量を調整することとした。

13 血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした KHK7791 の第 II 相二重盲検ランダム化プラセボ対照リン吸着薬併用試験（試験番号：7791-002）（5.3.5.1-2）

13.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした KHK7791 の第 II 相二重盲検ランダム化プラセボ対照リン吸着薬併用試験
実施国（施設数）	日本（9）
治験期間	2019 年 3 月 [redacted] 日～2019 年 12 月 [redacted] 日
治験の目的	**主要目的** 高リン血症を伴う血液透析患者を対象に KHK7791 30 mg 及びリン吸着薬を 6 週間反復併用投与したときの血清リン濃度の変化をプラセボ及びリン吸着薬併用投与と比較することで、KHK7791 とリン吸着薬併用投与時の有効性を評価する **副次目的** 高リン血症を伴う血液透析患者を対象に KHK7791 30 mg 及びリン吸着薬を 6 週間反復併用投与したときの血清リン濃度推移及びガイドライン基準値の達成について、プラセボ及びリン吸着薬併用投与と比較することで、KHK7791 とリン吸着薬併用投与時の有効性を評価する 高リン血症を伴う血液透析患者を対象に KHK7791 30 mg 及びリン吸着薬を 6 週間反復併用投与したときの Ca×P 積及び補正 Ca 濃度に及ぼす影響を、プラセボ及びリン吸着薬併用投与と比較することで評価する **探索的目的** 高リン血症を伴う血液透析患者を対象に KHK7791 30 mg 及びリン吸着薬を 6 週間反復併用投与したときの各種バイオマーカーの推移をプラセボ及びリン吸着薬併用投与と比較することで、探索的に評価する **安全性目的** 高リン血症を伴う血液透析患者を対象に KHK7791 30 mg 及びリン吸着薬を 6 週間反復併用投与したときの安全性をプラセボ及びリン吸着薬併用投与と比較することで、評価する
開発フェーズ	第 II 相試験
試験方法	本治験は、多施設共同、ランダム化、二重盲検、リン吸着薬併用、プラセボ対照、並行群間比較試験として実施した。本治験は同意取得日から仮登録までのスクリーニング期、仮登録後最長 3 週間の観察期、投与開始後 6 週間の投与期よりなる。治験薬の投与群として、KHK7791 群及びプラセボ群の 2 群を設定し、いずれの群でも市販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、「本登録基準を満たしたことを確認したときの血清リン濃度」及び「実施医療機関」で層別化し、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

項目	内容
	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、治験薬との因果関係ありと判断された消化器症状が認められた場合、週 1 回の治験薬の交付時に、治験責任医師等の判断により 1 回投与量として 30→20→10→5 mg と 1 段階ずつ減量判断を行った。減量の判断は 3 回までできることとした。また、減量後の増量はできないこととした。6 週間の投与終了後、規定の検査を受けて、治験を終了した。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：40 名（KHK7791 群 20 名、プラセボ群 20 名） **設定根拠** 本治験の有効性評価の主要な目的は、Week 6 の血清リン濃度の治験薬投与開始前値からの変化量を KHK7791 群とプラセボ群とで比較検討することである。 目標被験者数は統計的な根拠をもって設定したものではないが、プラセボ群及び KHK7791 群の Week 6 の血清リン濃度の治験薬投与開始前値からの変化量をそれぞれ平均−0.5 mg/dL 及び−1.5 mg/dL、標準偏差を両群とも 2.0 mg/dL と仮定し、1 群 20 名の場合に得られる平均値の差について検討した。得られる平均値の差は平均 1.0 mg/dL、標準偏差 0.632 mg/dL で正規分布すると推定できるため、プラセボ群の変化量と比較して KHK7791 群の変化量が 1.0 mg/dL 以上減少した結果が得られる確率が 50.0%、0.5 mg/dL 以上減少した結果が得られる確率が 78.5%となる被験者数である。 **解析時** mITT：47 名 KHK7791 群 23 名、プラセボ群 24 名 PPS：39 名 KHK7791 群 16 名、プラセボ群 23 名 安全性解析対象集団（mITT と同一集団）：47 名 KHK7791 群 23 名、プラセボ群 24 名
対象被験者	リン吸着薬による血清リン濃度の管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした。20 歳以上 80 歳未満で、週 3 回の血液透析を 12 週間以上受け、2 週間以上透析条件が一定で、慢性腎不全症状の安定している患者を対象とした。 このうち、リン吸着薬を 1 日 3 回一定の用法・用量で 2 週間以上服用しており、かつ最大透析間隔後の透析前血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満の患者を適格とした。一方、炎症性腸疾患や下痢型過敏性腸症候群の既往がある患者、本登録前 1 週間以内に下痢又は軟便（BSFS が 6 以上、かつ 1 日排便回数 3 回以上が 2 日間以上）が認められた患者は不適格とした。
使用薬剤	KHK7791 5 mg 錠　（ロット：[redacted]） KHK7791 10 mg 錠　（ロット：[redacted]） 5 mg プラセボ錠　（ロット：[redacted]） 10 mg プラセボ錠　（ロット：[redacted]） リン吸着薬：実施医療機関で処方されているものをそのまま用いた。
用法・用量、投与期間	**用法・用量、投与期間** 投与量： 1 回投与量として 30 mg 又はプラセボ 投与方法： • 1 日 2 回、原則として朝食及び夕食の食直前に、プラセボ又は KHK7791 を投与した。 • 朝食又は夕食をとれない場合には、昼食等の他の食事の食直前に投与する

項目	内容
	か、又は通常食事をとっている時刻に投与することとした。 • 透析日では、原則として透析直前及び透析中には投与しないこととし、昼食等、他の食事の食直前に投与した。ただし、治験責任医師等が被験者の安全に問題ないと判断した場合には、透析直前又は透析中に投与することを可とした。 • 投与は最大透析間隔後の透析終了後の食直前から開始した。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。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開始した。 • 治験薬との因果関係ありと判断された消化器症状が発現した場合、治験責任医師等の判断で、1 回投与量を 30 mg→20 mg→10 mg→5 mg の順に 1 段階ずつ、最大 3 回まで減量ができることとした。更に減量が必要と判断された場合は治験を中止した。増量はできないこととした。 投与期間： 6 週間（42 日間）
評価項目	**有効性** **主要評価項目** • 投与開始 6 週後（Week 6）の血清リン濃度の治験薬投与開始前値に対する変化量 **副次評価項目** • 治験薬投与後の血清リン濃度に関する以下の項目 – 各時点の血清リン濃度の治験薬投与開始前値に対する変化量 – 血清リン濃度の推移 – 血清リン濃度の目標値（血清リン濃度：6.0 又は 5.5 mg/dL 以下）の達成有無 – 血清リン濃度の目標値（血清リン濃度：6.0 又は 5.5 mg/dL 以下）の達成時期 • 各時点の Ca×P 積及び補正 Ca 値の治験薬投与開始前値に対する変化量 **探索的評価項目** • intact FGF23 濃度、c-terminal FGF23 濃度、intact PTH 濃度の経時的推移 • 骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、OC、P1NP）の経時的推移 **安全性** • 有害事象 • 臨床検査値 • バイタルサイン
統計手法	**有効性** **主要評価項目** 投与開始時に対する投与 6 週後の血清リン濃度の変化量について、基本統計量を算出した。KHK7791 群とプラセボ群の比較には t 検定による 2 群間の比較を行った。なお、MMRM による感度分析を実施した。MMRM では血清リン濃度の変化量を応答変数、投与群を説明変数、評価時点、Day 1 の血清リン濃度及び投与群と評価時点の交互作用を共変量とした。探索的な解析として、登録時の血清リン濃度別及び治験薬投与開始前の血清リン濃度別の部分集団解析を対象に、投与開始時に対する投与 6 週後の血清リン濃度の変化量について、基本統計量を算出した。 Week 6 の血清リン濃度が欠測の場合、主要な解析に関しては LOCF により、最終測定時点の血清リン濃度で補完した。 検証すべき仮説は設定していないが、検定手法を用いる解析には両側 p 値で 5%を有意水準とした。 **副次評価項目**

項目	内容
	各評価時点の血清リン濃度及び治験薬投与開始前値に対する各評価時点の変化量について、基本統計量を算出した。 各評価時点で血清リン濃度の目標値（血清リン濃度：6.0 又は 5.5 mg/dL 以下）を達成した被験者の割合を算出した。 各被験者の血清リン濃度の目標値（血清リン濃度：6.0 又は 5.5 mg/dL 以下）達成時期（治験薬投与後に目標値を達成した最初の時期）について基本統計量を算出した。 各評価時点の Ca×P 積及び補正 Ca 値、並びに治験薬投与開始前値に対する変化量について、基本統計量を算出した。 **探索的評価項目** intact FGF23 濃度、c-terminal FGF23 濃度、intact PTH 濃度及び骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、OC、P1NP）について、評価時点別の基本統計量を算出した。 **安全性** 治験薬投与開始後から Week 6 終了時（又は中止時）までに発現又は悪化したすべての有害事象を対象として、MedDRA version 22.1 の PT 及び SOC 別に頻度を投与群別に集計した。有害事象のうち、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定されたものを副作用と定義した。転帰が死亡に至った有害事象を「死亡に至った有害事象」、死亡以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」と定義した。重篤な有害事象以外の事象のうち、治験薬投与を中止したすべての有害事象を「他の重要な有害事象」と定義した。同じ PT 及び SOC 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 回発現したとして集計した。 臨床検査項目及びバイタルサインの計量値検査項目については、投与群・評価時点別に基本統計量を算出した。また、安全性に関するすべての検査結果を一覧に示した。

13.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

本治験の被験者の内訳をTable 13.2-1に示した。

本治験では、133 名の患者から本治験の参加への文書での同意を取得した。そのうち、68 名が仮登録基準を満たし、47 名が本登録基準を満たした。

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

仮登録及び本登録基準を満たし、適格性が確認された 47 名をプラセボ群（24 名）又は KHK7791 群（23 名）にランダムに割り付け、治験薬を投与した。治験薬の投与開始後、プラセボ群 2 名（8.3%）及び KHK7791 群 7 名（30.4%）の合計 9 名が治験薬投与を中止し、プラセボ群 22 名（91.7%）及び KHK7791 群 16 名（69.6%）の合計 38 名が 6 週間の治験薬投与を完了した。

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

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。投与を完了した KHK7791 群の被験者 16 名のうち 8 名（50.0%）が開始用量である 30 mg を Week 6 まで服用した。その他の被験者は Week 3 までに投与量を減量し、投与期の最終週である Week 5 での処方量は、20 mg の被験者が 4 名（25.0%）、10 mg が 1 名（6.3%）、5 mg が 3 名（18.8%）であった（5.3.5.1-2 Table 14.1-1.4.2）。

Table 13.2-1 被験者の内訳

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

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

2）人口統計学的特性及び他の基準値

治験薬が投与されたプラセボ群 24 名（100.0%）及び KHK7791 群 23 名（100.0%）の合計 47 名の被験者すべてを mITT 及び安全性解析対象集団（同一集団）に採用した。このうちプラセボ群 24 名中 23 名（95.8%）及び KHK7791 群 23 名中 16 名（69.6%）の合計 39 名を PPS に採用した（5.3.5.1-2 Table 14.1-1.2）。

mITT 及び安全性解析対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値をTable 13.2-2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 15 名（62.5%）、19 名（82.6%）であり、両群とも男性の方が多かった。また、KHK7791 群はプラセボ群よりも

男性の割合が高かった。年齢（平均値±標準偏差、以下同様）はそれぞれ 59.4±9.2 歳、62.1±8.5 歳であり、65 歳未満の割合の方が高く、それぞれ 18 名（75.0%）、13 名（56.5%）であった。Day 1 の透析前の体重（平均値±標準偏差）はそれぞれ 68.27±16.97 kg、65.27±9.25 kg、Day 1 の透析後の体重（平均値±標準偏差）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（平均値±標準偏差）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（平均値±標準偏差）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 13.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（mITT、安全性解析対象集団）

Parameter (unit)		Placebo N = 24	KHK7791 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

Table 13.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（mITT、安全性解析対象集団）(Continued)

Parameter (unit)		Placebo N = 24	KHK7791 30 mg Dose-Titration N = 23
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)
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

The percentage is 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

13.3 試験結果

13.3.1 有効性

主たる有効性の解析対象集団である mITT の結果を記載した。

13.3.1.1 主要評価項目

主要評価項目である Week 6 の血清リン濃度の治験薬投与開始前値に対する変化量を要約した結果をTable 13.3.1.1-1に示した。なお、Week 6 の血清リン濃度が欠測の場合は、LOCF により最終測定時点の血清リン濃度で補完した。

Week 6（LOCF）の血清リン濃度の治験薬投与開始前値に対する変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群が 0.08±1.52 mg/dL、KHK7791 群が−1.99±1.24 mg/dL であった。プラセボ群と

KHK7791 群の差（KHK7791 群−プラセボ群（95%信頼区間））は−2.07 mg/dL（−2.89, −1.26 mg/dL）であり、KHK7791 群の血清リン濃度は、プラセボ群と比較して有意に低下した（p<0.001：t 検定）。

Table 13.3.1.1-1 Week 6（LOCF）の血清リン濃度の治験薬投与開始前値に対する変化量（mITT）

Parameter (unit)	Visit		Placebo N = 24	KHK7791 30 mg Dose-Titration N = 23
Phosphate (mg/dL)	Week 6(LOCF)	n	24	23
		Mean	0.08	-1.99
		SD	1.52	1.24
		Min	-2.5	-3.7
		Median	-0.20	-2.10
		Max	4.7	0.3
		Difference		-2.07
		95% CI		[-2.89, -1.26]
		p-value		<.001

The baseline value was the most recent non-missing value obtained prior to first administration of Investigational Product.
Difference: KHK7791−Placebo
Source: 5.3.5.1-2 Table 14.2.1-1.1.1

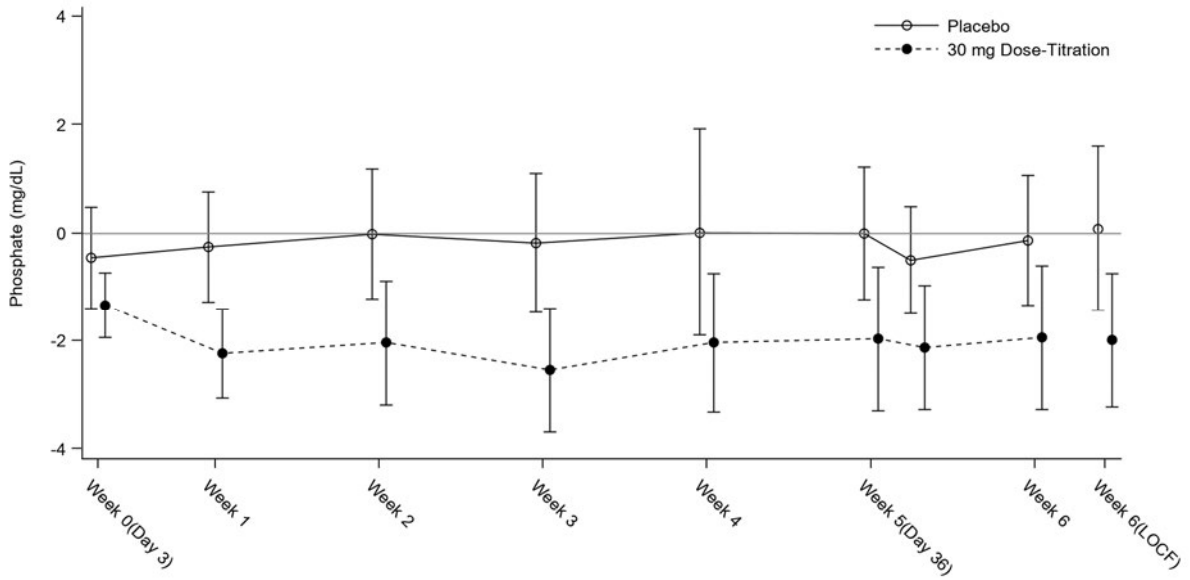
13.3.1.2 副次評価項目

1）各時点の血清リン濃度の治験薬投与開始前値に対する変化量

血清リン濃度の治験薬投与前値からの変化量の経時的推移をFigure 13.3.1.2-1に示した。

血清リン濃度の治験薬投与開始前値からの変化量の平均値は、プラセボ群では、治験薬投与開始後、−0.50～0.01 mg/dL の範囲で Week 6 まで推移した。KHK7791 群では、治験薬投与開始後に血清リン濃度の減少量が大きくなり、Week 1 の血清リン濃度の変化量（平均値±標準偏差）は−2.24±0.83 mg/dL であった。その後の血清リン濃度の変化量の平均値は−2.54～−1.94 mg/dL の範囲で Week 6 まで推移した。

Figure 13.3.1.2-1 血清リン濃度の治験薬投与前値からの変化量の推移（平均値±標準偏差、mITT）



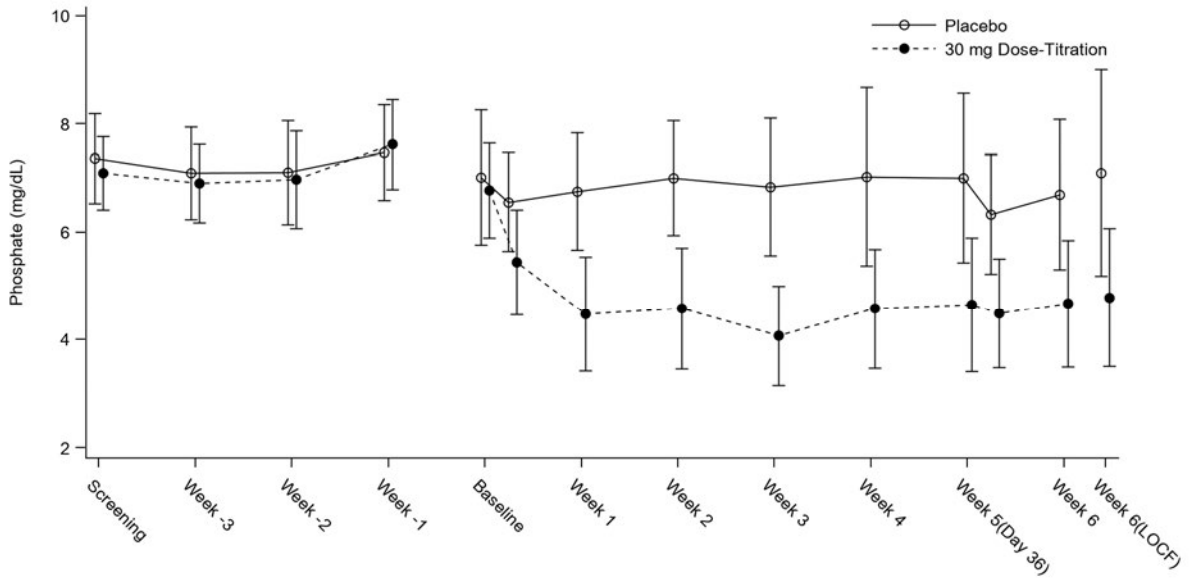
The baseline value was the most recent non-missing value obtained prior to first administration of Investigational Product.
The LOCF-imputed data was shown next to Week 6.
Source: 5.3.5.1-2 Figure 14.2.1-2.2

2）血清リン濃度の推移

血清リン濃度の経時的推移をFigure 13.3.1.2-2に示した。

血清リン濃度の治験薬投与開始前値（平均値±標準偏差、以下同様）は、プラセボ群が 7.01±1.25 mg/dL、KHK7791 群が 6.77±0.88 mg/dL であった。治験薬投与開始後、プラセボ群では、血清リン濃度の平均値は 6.33～7.03 mg/dL の範囲で Week 6 まで推移し、Week 6（LOCF）の血清リン濃度は 7.10±1.91 mg/dL であった。KHK7791 群では、治験薬投与後に血清リン濃度は低下し、Week 1 の血清リン濃度は 4.47±1.06 mg/dL であった。その後の血清リン濃度の平均値は 4.07～4.67 mg/dL の範囲で Week 6 まで推移し、Week 6（LOCF）の血清リン濃度は 4.78±1.28 mg/dL であった。

Figure 13.3.1.2-2 血清リン濃度の推移（平均値±標準偏差、mITT）



The baseline value was the most recent non-missing value obtained prior to first administration of Investigational Product.
The LOCF-imputed data was shown next to Week 6.
Source: 5.3.5.1-2 Figure 14.2.1-2.1

3）血清リン濃度の目標値（6.0 mg/dL 又は 5.5 mg/dL 以下）の達成有無及び達成時期

各評価時点での血清リン濃度の目標値（6.0 mg/dL 又は 5.5 mg/dL 以下）を達成した被験者の数をまとめた結果をTable 13.3.1.2-1に示した。血清リン濃度の目標値（6.0 mg/dL 又は 5.5 mg/dL 以下）を初めて達成した時期を要約した結果をTable 13.3.1.2-2に示した。

Week 6（LOCF）で血清リン濃度の目標値 6.0 mg/dL 以下を達成した被験者は、プラセボ群、KHK7791 群の順（以下同様）にそれぞれ 24 名中 9 名（37.5%）、23 名中 20 名（87.0%）であった。5.5 mg/dL 以下を達成した被験者はそれぞれ 24 名中 6 名（25.0%）、23 名中 17 名（73.9%）であった。また、一度でも血清リン濃度の目標値 6.0 mg/dL 以下を達成した被験者数は、それぞれ 14 名、22 名で、初めて達成した時期（平均値±標準偏差、以下同様）は、治験薬投与開始後それぞれ 20.8±17.2 日、4.1±2.1 日であった。一度でも血清リン濃度の目標値 5.5 mg/dL 以下を達成した被験者数は、それぞれ 9 名、21 名であり、初めて達成した時期は、それぞれ 17.7±16.8 日、5.6±4.5 日であった。

どちらの血清リン濃度の目標値に対しても、KHK7791 群は、プラセボ群よりも Week 6（LOCF）で血清リン濃度の目標値を達成した被験者の割合が高かった。また、一度でも達成した被験者において、KHK7791 群の達成時期は、プラセボ群よりも早かった。

Table 13.3.1.2-1 血清リン濃度の目標値（6.0 mg/dL 又は 5.5 mg/dL 以下）を達成した被験者数（mITT）

Parameter	Visit	Level	Placebo N = 24		KHK7791 30 mg Dose-Titration N = 23	
			n/N1	(%)	n/N1	(%)
Achievement of the target serum phosphorus level	Week 0(Day 3)	≤6.0	6/24	(25.0)	17/23	(73.9)
		≤5.5	4/24	(16.7)	13/23	(56.5)
	Week 1	≤6.0	5/24	(20.8)	18/19	(94.7)
		≤5.5	3/24	(12.5)	17/19	(89.5)
	Week 2	≤6.0	5/24	(20.8)	15/16	(93.8)
		≤5.5	2/24	(8.3)	14/16	(87.5)
	Week 3	≤6.0	6/24	(25.0)	15/16	(93.8)
		≤5.5	4/24	(16.7)	15/16	(93.8)
	Week 4	≤6.0	4/24	(16.7)	13/16	(81.3)
		≤5.5	4/24	(16.7)	13/16	(81.3)
	Week 5(Day 36)	≤6.0	8/23	(34.8)	14/16	(87.5)
		≤5.5	4/23	(17.4)	14/16	(87.5)
	Week 5(Day 38)	≤6.0	11/22	(50.0)	15/16	(93.8)
		≤5.5	6/22	(27.3)	13/16	(81.3)
	Week 6	≤6.0	9/22	(40.9)	14/16	(87.5)
		≤5.5	6/22	(27.3)	12/16	(75.0)
	Week 6(LOCF)	≤6.0	9/24	(37.5)	20/23	(87.0)
		≤5.5	6/24	(25.0)	17/23	(73.9)

n: Number of responders
N1: Number of subjects who had a valid measurement value at the specified visit
Source: 5.3.5.1-2 Table 14.2.1-2.3.1

Table 13.3.1.2-2 血清リン濃度の目標値（6.0 mg/dL 又は 5.5 mg/dL 以下）を初めて達成した時期（mITT）

Parameter (unit)	Level		Placebo N = 24	KHK7791 30 mg Dose-Titration N = 23
The time to first achievement of the target serum phosphorus level (Days)	≤6.0	n	14	22
		Mean	20.8	4.1
		SD	17.2	2.1
		Min	3	3
		Median	22.0	3.0
		Max	43	8
	≤5.5	n	9	21
		Mean	17.7	5.6
		SD	16.8	4.5
		Min	3	3
		Median	8.0	3.0
		Max	43	22

n: Number of responders
Source: 5.3.5.1-2 Table 14.2.1-2.3.2

4）各時点の補正 Ca 値及び Ca×P 積の治験薬投与開始前に対する変化量

補正 Ca 値の治験薬投与開始前値（平均値±標準偏差、以下同様）は、プラセボ群が 9.25±0.65 mg/dL、KHK7791 群が 9.26±0.58 mg/dL であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1-2.4.1）。治験薬投与開始後、補正 Ca 値の平均値は、プラセボ群が 9.27～9.49 mg/dL、KHK7791 群が 9.35～9.64 mg/dL の範囲で推移した（5.3.5.1-2 Table 14.2.1-2.4.1）。各評価時点での補正 Ca 値の治験薬投与開始前値に対する変化量の平均値は、プラセボ群が 0.02～0.20 mg/dL、KHK7791 群が 0.00

～0.28 mg/dL の範囲であり、プラセボ群、KHK7791 群ともに補正 Ca 値に明らかな変動は示さなかった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1-2.5.1）。

Ca×P 積の治験薬投与開始前値（平均値±標準偏差、以下同様）は、プラセボ群が 64.901±12.758 (mg/dL)^2、KHK7791 群が 62.567±8.080 (mg/dL)^2 であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1-2.4.1）。治験薬投与開始後、プラセボ群では、Ca×P 積の平均値は 59.959～66.103 (mg/dL)^2 の範囲で Week 6 まで推移し、Week 6（LOCF）の Ca×P 積は 66.175±16.237 (mg/dL)^2 であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1-2.4.1）。KHK7791 群では、Ca×P 積は、治験薬投与開始後に低下し、Week 1 の Ca×P 積は 42.638±9.377 (mg/dL)^2 であった。その後、Ca×P 積の平均値は 39.045～44.688 (mg/dL)^2 の範囲で推移し、Week 6（LOCF）の Ca×P 積は 45.061±11.820 (mg/dL)^2 であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1-2.4.1）。

Ca×P 積の治験薬投与開始前値に対する変化量の平均値は、プラセボ群では、−3.470～0.912 (mg/dL)^2 の範囲で Week 6 まで推移し、Week 6（LOCF）の Ca×P 積の変化量（平均値±標準偏差）は 1.275±12.143 (mg/dL)^2 であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1-2.5.1）。KHK7791 群では、治験薬投与開始後に Ca×P 積の減少量が大きくなり、Week 1 の Ca×P 積の変化量は −19.926±6.845 (mg/dL)^2 であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1-2.5.1）。その後の Ca×P 積の変化量の平均値は−22.702～−17.059 (mg/dL)^2 の範囲で Week 6 まで推移し、Week 6（LOCF）の Ca×P 積の変化量は−17.506±10.638 (mg/dL)^2 であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1-2.5.1）。

13.3.1.3 探索的評価項目

1）intact FGF23 濃度、c-terminal FGF23 濃度、intact PTH 濃度

intact FGF23 濃度の治験薬投与開始前値（平均値±標準偏差）は、プラセボ群が 18501.79±21854.96 pg/mL、KHK7791 群が 14427.83±9876.87 pg/mL であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1-3.1.1）。Week 6 では、プラセボ群が 17900.32±18412.18 pg/mL、KHK7791 群が 5773.13±4570.75 pg/mL であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1-3.1.1）。Week 6 での intact FGF23 濃度の治験薬投与前値に対する変化量及び変化率（ともに中央値（最小値, 最大値））は、プラセボ群がそれぞれ−1260.00 pg/mL（−8700.0, 23400.0 pg/mL）及び−13.40%（−63.5%, 164.5%）、KHK7791 群がそれぞれ−7460.00 pg/mL（−23400.0, 520.0 pg/mL）及び−64.15%（−81.3%, 15.2%）であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1-3.2.1 及び Table 14.2.1-3.3.1）。intact FGF23 濃度は個人差が大きかったものの、KHK7791 投与開始後に、intact FGF23 濃度が低下する傾向がみられた。

c-terminal FGF23 濃度の治験薬投与開始前値（平均値±標準偏差）は、プラセボ群が 13782.08±15668.18 RU/mL、KHK7791 群が 9676.52±6041.51 RU/mL であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1-3.1.2）。Week 6 では、プラセボ群が 13434.09±13430.16 RU/mL、KHK7791 群が 4760.63±3382.37 RU/mL であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1-3.1.2）。Week 6 の c-terminal FGF23 濃度の治験薬投与前値に対する変化量及び変化率（ともに中央値（最小値, 最大値））は、プラセボ群がそれぞれ 785.00 RU/mL（−13400.0, 9100.0 RU/mL）及び 5.85%（−55.1%, 87.7%）、KHK7791 群がそれぞれ−3615.00 RU/mL（−12400.0, −190.0 RU/mL）及び−50.80%（−69.2%, −12.3%）であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1-3.2.2 及び Table 14.2.1-3.3.2）。c-terminal FGF23 濃度についても、個人差が大きかったものの、KHK7791 投与開始後に低下する傾向がみられた。

治験薬投与開始前の intact PTH 濃度（平均値±標準偏差）は、プラセボ群が 174.7±130.4 pg/mL、KHK7791 群が 168.0±129.9 pg/mL であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1-3.1.3）。治験薬投与開始後、intact PTH 濃度の平均値は、プラセボ群が 157.7～172.6 pg/mL の範囲、KHK7791 群が 159.6～

169.9 pg/mL の範囲で Week 6 まで推移した（5.3.5.1-2 Table 14.2.1-3.1.3）。Week 6（LOCF）の intact PTH 濃度は、プラセボ群が 162.4±118.6 pg/mL、KHK7791 群が 166.8±122.8 pg/mL であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1-3.1.3）。各評価時点の intact PTH 濃度の治験薬投与前値からの変化量の中央値は、プラセボ群が−14.0～3.0 pg/mL の範囲、KHK7791 群が−37.5～−21.0 pg/mL の範囲の値で Week 6 まで推移した（5.3.5.1-2 Table 14.2.1-3.2.3）。Week 6（LOCF）での intact PTH の変化量の中央値（最小値, 最大値）は、プラセボ群が−1.0 pg/mL（−145, 86 pg/mL）、KHK7791 群が−28.5 pg/mL（−125, 60 pg/mL）であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1-3.2.3）。各評価時点の intact PTH 濃度の治験薬投与前値からの変化率の中央値は、プラセボ群が−9.80%～4.40%の範囲、KHK7791 群が−14.65%～−8.30%の範囲で推移した（5.3.5.1-2 Table 14.2.1-3.3.3）。Week 6（LOCF）の intact PTH 濃度の変化率の中央値（最小値, 最大値）は、プラセボ群が 0.90%（−71.4%, 159.3%）、KHK7791 群が−14.65%（−47.5%, 181.8%）であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1-3.3.3）。

以上より、intact PTH 濃度は治験薬投与後に明らかな変動は示さなかった。

2）骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、OC、P1NP）の経時的推移

いずれの骨代謝マーカーも Week 6 の値と治験薬投与開始前値は同程度であり、治験薬投与開始後に明らかな変動は示さなかった。

13.3.2 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

本治験で発現した有害事象を SOC 別及び PT 別に集計しTable 13.3.2-1に示した。

有害事象はプラセボ群 24 名中 9 名（37.5%）、KHK7791 群 23 名中 18 名（78.3%）に発現した。事象別では、プラセボ群では「下痢」が最も多く、4 名（16.7%）に発現した。その他の事象はいずれも 1 名（4.2%）に発現した。KHK7791 群では「下痢」が最も多く、15 名（65.2%）に発現した。次いで、「上咽頭炎」が 2 名（8.7%）に発現し、その他の事象はいずれも 1 名（4.3%）に発現した。

Table 13.3.2-1　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	Placebo N = 24		KHK7791 30 mg Dose-Titration N = 23	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	9	(37.5)	18	(78.3)
[胃腸障害]	4	(16.7)	16	(69.6)
下痢	4	(16.7)	15	(65.2)
悪心	0		1	(4.3)
嘔吐	0		1	(4.3)
軟便	0		1	(4.3)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	1	(4.2)	0	
血管穿刺部位疼痛	1	(4.2)	0	
穿刺部位腫脹	1	(4.2)	0	
[感染症および寄生虫症]	2	(8.3)	3	(13.0)
上咽頭炎	1	(4.2)	2	(8.7)
せつ	0		1	(4.3)
爪囲炎	0		1	(4.3)
上気道感染	1	(4.2)	0	

Table 13.3.2-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	Placebo N = 24		KHK7791 30 mg Dose-Titration N = 23	
	n	(%)	n	(%)
[傷害、中毒および処置合併症]	2	(8.3)	3	(13.0)
シャント狭窄	1	(4.2)	1	(4.3)
足関節部骨折	0		1	(4.3)
瘢痕	1	(4.2)	0	
挫傷	0		1	(4.3)
皮膚擦過傷	1	(4.2)	0	
[代謝および栄養障害]	1	(4.2)	0	
高カリウム血症	1	(4.2)	0	
[筋骨格系および結合組織障害]	1	(4.2)	1	(4.3)
筋痙縮	1	(4.2)	0	
関節周囲炎	0		1	(4.3)
[皮膚および皮下組織障害]	1	(4.2)	1	(4.3)
皮膚嚢腫	1	(4.2)	0	
発疹	0		1	(4.3)

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

本治験で発現した副作用を SOC 別及び PT 別に集計しTable 13.3.2-2に示した。

副作用はプラセボ群 2 名（8.3%）、KHK7791 群 16 名（69.6%）に発現した。事象別では、プラセボ群では「下痢」が 2 名（8.3%）に発現した。KHK7791 群では「下痢」が最も多く、15 名（65.2%）に発現した。その他の事象はいずれも 1 名（4.3%）に発現した。

Table 13.3.2-2 副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] 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)
[胃腸障害]	2	(8.3)	16	(69.6)
下痢	2	(8.3)	15	(65.2)
悪心	0		1	(4.3)
嘔吐	0		1	(4.3)
軟便	0		1	(4.3)

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

2）重症度別有害事象及び副作用発現状況

重症度が高度と判定された有害事象として 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）。治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。プラセボ群には発現しなかった。

3）死亡に至った有害事象

本治験では死亡に至った有害事象は発現しなかった。

4）その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象として KHK7791 群 1 名（4.3%）に「足関節部骨折」が発現した（5.3.5.1-2 Table 14.3.2-2.2）。治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。プラセボ群には発現しなかった。

1 各の被験者の発現した重篤な有害事象の詳細情報を以下に示した。

（1）被験者番号：[redacted]

有害事象名	：	足関節部骨折
投与群	：	KHK7791 群
性別	：	男性
年齢	：	56 歳（同意取得時）
原疾患	：	糖尿病性腎症
合併症	：	2 型糖尿病、糖尿病網膜症、高血圧、慢性心不全、尿路結石、接触性皮膚炎、慢性胃炎、橋本病、季節性アレルギー、内痔核、シャント狭窄（左）、腎嚢胞（左）、腎性貧血、大腸憩室、高尿酸血症、食道裂孔ヘルニア、核性白内障、慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常、Left palmar fibroadenoma、大腸腺腫、透析中低血圧、外果捻挫（左）
既往歴	：	なし
併用薬	：	フェジン、ニフェジピン CR、ニフェジピン L、ビソプロロールフマル酸塩、ロキソプロフェンナトリウムテープ、ドプス、ネキシウム、インスリングラルギン BS、アピドラ、ダルベポエチンアルファ、アジルバ
併用制限薬	：	ロカルトロール
リン吸着薬	：	沈降炭酸カルシウム
経過	：	2019/8/26（Day 1） 治験薬投与開始（KHK7791 30 mg 1 日 2 回） 2019/8/31（Day 6） 「足関節部骨折」発現 治験薬投与中止 2019/9/26（Day 32） 「足関節部骨折」転帰確認（軽快）
重篤と判断した理由	：	病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされたため
重症度	：	高度
治験薬の処置	：	中止
対策としてとられた処置	：	外固定
因果関係	：	関連なし
医師コメント	：	治験薬開始後に発現した未知の事象であるが、治験薬開始前からの合併症である左外踝捻挫の経過中に悪化したものであるため、治験薬との因果関係は否定的と判断する。 2019/9/26 をもって追跡を終了とする。

当該被験者で発現したその他の有害事象

なし

5）他の重要な有害事象

本治験では、重篤な有害事象以外の事象のうち、治験薬投与を中止したすべての事象を「他の重要な有害事象」と定義した。他の重要な有害事象の一覧をTable 13.3.2-3に示した。

他の重要な有害事象として KHK7791 群 3 名（13.0%）に「下痢」が発現した（5.3.5.1-2 Table 14.3.2-3.2）。いずれも治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。プラセボ群には発現しなかった。

Table 13.3.2-3　他の重要な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
被験者番号：[redacted]（年齢：55、性別：男性）、投与群：KHK7791 群				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2019-08-27 2	RELATED MODERATE N	DRUG WITHDRAWN OTHER DRUG TAKEN -	2019-08-29 4 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：69、性別：男性）、投与群：KHK7791 群				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2019-07-17 2	RELATED MODERATE N	DRUG WITHDRAWN OTHER DRUG TAKEN -	2019-07-26 11 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：嘔吐				
被験者番号：[redacted]（年齢：66、性別：男性）、投与群：KHK7791 群				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2019-09-25 2	RELATED MODERATE N	DRUG WITHDRAWN OTHER DRUG TAKEN -	2019-09-27 4 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				

IP: Investigational Product
Coding Dictionary: MedDRA version 22.1
N=not serious
Source: 5.3.5.1-2 Listing 14.3.2-3.2, Listing 16.2.7-1.2

6）臨床検査

有効性の評価項目である血清リン濃度については、KHK7791 群の被験者では治験薬投与開始後に変動がみられたが、その他の検査値については、投与開始前からの上昇又は低下する被験者が散見されたものの、多くの被験者は投与開始前値と同程度の値で Week 6 まで推移した。

7）心電図

KHK7791 群の 1 名の被験者に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。

8）バイタルサイン

体重及びバイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）については、特筆すべき事象は認められなかった。

9）排便状況の評価

BSFS の週あたりの平均値の治験薬投与前値（平均値±標準偏差）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 の週あたりの平均値は 3.32～3.70 の範囲で推移した（5.3.5.1-2 Table 14.3.7-1.1）。KHK7791 群では、BSFS の週あたりの平均値は治験薬投与開始後上昇し、Week 1 で 5.03±1.59 となった（5.3.5.1-2 Table 14.3.7-1.1）。その後の週あたりの BSFS の平均値は、4.38～4.59 の範囲で推移した（5.3.5.1-2 Table 14.3.7-1.1）。試験期間中の BSFS の週あたりの平均値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）。

治験薬投与前の BSFS の週あたりの平均値のカテゴリー別の人数（割合）は、プラセボ群は 3 以上 4 未満が最も多く 24 名中 12 名（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 23 名中 9 名（39.1%）であった（5.3.5.1-2 Table 14.3.7-1.2）。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（5.3.5.1-2 Table 14.3.7-1.2）。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 23 名中 8 名（34.8%）及び 18 名中 5 名（27.8%）であった（5.3.5.1-2 Table 14.3.7-1.2）。その後、Week 3、Week 4、Week 5 は 5 以上 6 未満が最も多く、それぞれ 16 名中 5 名（31.3%）、16 名中 6 名（37.5%）、16 名中 8 名（50.0%）であった。Week 6 では 4 以上 5 未満が最も人数が多く、16 名中 6 名（37.5%）であった（5.3.5.1-2 Table 14.3.7-1.2）。

週あたりの排便回数の治験薬投与前値（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（5.3.5.1-2 Table 14.3.7-1.3）。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（5.3.5.1-2 Table 14.3.7-1.3）。その後の週あたりの排便回数の平均値は、8.8～10.3 回の範囲の値で Week 6 まで推移した（5.3.5.1-2 Table 14.3.7-1.3）。試験期間中の週あたりの排便回数の治験薬投与前値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）。

13.4 結論

本治験の主要評価項目の結果より、既存のリン吸着薬による血清リン濃度の管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者に対して KHK7791 とリン吸着薬を 6 週間反復投与した際に、プラセボとリン吸着薬の併用投与と比較して、有意に血清リン濃度が低下することが示された（$p<0.001$：t 検定）。プラセボ群では、投与開始後も血清リン濃度は変動を示さなかったが、KHK7791 群では、投与開始後 Week 1 までに血清リン濃度が低下し、その後も同程度の値を維持した。KHK7791 群では、プラセボ群よりも血清リン濃度の目標値（6.0 mg/dL 又は 5.5 mg/dL 以下）を達成した被験者の割合が高く、また、血清リン濃度の目標値をプラセボ群よりも早期に達成した。

補正 Ca 値や intact PTH 濃度への影響がなかったことからカルシウム動態に影響を与えないと考えられた。

有害事象は、プラセボ群よりも KHK7791 群の方が多く発現した（プラセボ群 9 名（37.5%）、KHK7791 群 18 名（78.3%））。本治験で最も多く発現した有害事象は「下痢」であり、KHK7791 群の方が多く発現した。治験薬投与中止に至った有害事象として「下痢」が KHK7791 群 3 名（13.0%）に発現した。一方で、重篤な「下痢」又は重症度が高度な「下痢」は発現しなかった。KHK7791 を投与された 23 名のうち 16 名（69.6%）が投与量の減量等により消化器症状を管理しながら 6 週間の投与を完了し、減量に至った消化器症状は減量後に消失・回復した。以上よ

り、高頻度に「下痢」が認められたものの、KHK7791 の本用法・用量に忍容性はあると考えられた。

14 血液透析施行中の高リン血症患者を対象としたKHK7791の第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（試験番号：7791-004）（5.3.5.1-3）

14.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	血液透析施行中の高リン血症患者を対象としたKHK7791の第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
実施国（施設数）	日本（34）
治験期間	2021年3月[redacted]日～2021年8月[redacted]日
治験の目的	**主要目的**： 血液透析施行中の高リン血症患者を対象に、KHK7791を8週間反復投与したときの血清リン濃度の変化量をプラセボと比較することで、KHK7791の有効性を検証する。 **副次目的**： 血液透析施行中の高リン血症患者を対象に、KHK7791を8週間反復投与したときの各評価時点の血清リン濃度の変化量をプラセボと比較することで、KHK7791の有効性を評価する。 血液透析施行中の高リン血症患者を対象にKHK7791を8週間反復投与したときの血清リン濃度の管理目標値の達成をプラセボと比較することで、KHK7791の有効性を評価する。 血液透析施行中の高リン血症患者を対象にKHK7791を8週間反復投与したときのCa×P積及び補正Ca濃度の変化量をプラセボと比較することで、KHK7791がCa×P積及び補正Ca濃度に及ぼす影響を評価する。 **探索的目的**： 血液透析施行中の高リン血症患者を対象にKHK7791を8週間反復投与したときの各種バイオマーカーの変化量をプラセボと比較することで、KHK7791が各種バイオマーカーに及ぼす影響を探索的に評価する。 **安全性目的**： 血液透析施行中の高リン血症患者を対象にKHK7791を8週間反復投与したときの安全性をプラセボと比較することで評価する。 **その他の目的**： 血液透析施行中の高リン血症患者を対象にKHK7791又はプラセボを8週間反復投与したときの健康関連QOLに関する評価結果を取得する。
開発フェーズ	第III相試験
試験方法	本治験は、多施設共同プラセボ対照二重盲検ランダム化並行群間比較試験であり、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。治験薬投与被験者数として140名（KHK7791群及びプラセボ群各70名）を目標とした。 文書による同意を取得した血液透析施行中の高リン血症患者に対し事前検査を実施した。事前検査の結果、仮登録基準の適格性が確認された患者を仮登録した。仮登録は文書による同意取得後28日以内、かつ事前検査後1週間以内に行った。仮登録後、最初の最大透析間隔後の透析日よりWashout期を開始した。ただし、仮登録日が最大透析間隔後の透析日であった場合には、仮登録日からWashout期を開始した。仮登録された被験者はWashout期で高リン血症治療薬の投与を休止した。Washout期は最長3週間とし、Washout開始1週後又は2週後に血清リン濃度をはじめとする本登録基準を満たした場合、該当する検査を実施した日を起

項目	内容
	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、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 1 段階ずつ実施した。8 週間の投与終了後、規定の検査を受けて、治験を終了した。
被験者数	**計画時** 目標被験者数： 治験薬投与被験者として 140 名（プラセボ群 70 名、KHK7791 群 70 名） **設定根拠** 両群の変化量の平均の差を−1.0 mg/dL、標準偏差を 1.8 mg/dL、両側有意水準を 5%、検出力を 80%と設定したときに、必要となる被験者数は各群 52 名、計 104 名と算出される。中止割合 30%を考慮し、7791-004 試験における目標被験者数は各群 70 名、計 140 名と設定した。 **解析時** 安全性解析対象集団：164 名（プラセボ群 82 名、KHK7791 群 82 名） mITT：157 名（プラセボ群 76 名、KHK7791 群 81 名） PPS：119 名（プラセボ群 56 名、KHK7791 群 63 名）
対象被験者	年齢が 20 歳以上で、一定の条件で週 3 回の血液透析を 12 週間以上受けている、リン吸着薬で治療中の高リン血症患者を対象とした。このうち、リン吸着薬休薬前の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下の患者で、リン吸着薬休薬後の血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満かつ休薬前に比べて血清リン濃度が 1.0 mg/dL 以上増加した患者を適格とした。一方、炎症性腸疾患や下痢型過敏性腸症候群の既往歴がある患者、本登録前 1 週間以内に BSFS が 6 以上の下痢又は軟便を 3 回以上記録した日が 2 日間以上認められた患者は不適格とした。
使用薬剤	KHK7791： 5 mg 錠（ロット [redacted] ）、10 mg 錠（ロット [redacted] ） プラセボ： 5 mg 錠プラセボ錠（ロット [redacted] ）、10 mg 錠プラセボ錠（ロット [redacted] ）
用法・用量、投与期間	**用法・用量、投与期間** **投与量**： 1 回投与量として、KHK7791 又はプラセボ 5 mg を開始用量とした。投与開始後は用量調整基準に従い、1 回投与量を 5、10、20、30 mg で 1 段階ずつ増減した。 **投与方法**： • KHK7791 又はプラセボを 1 日 2 回朝食及び夕食の食直前に連日投与した。なお、被験者が透析中に排便を催すことが懸念される場合は、透析直前の投与を控え、昼食等、他の食事の食直前に投与することを許容した。 • 朝食又は夕食をとれない場合には、昼食等の他の食事の食直前に投与するか、又は通常食事をとっている時刻に投与することとした。 **投与期間**： 8 週間

項目	内容
評価項目	**有効性** **主要評価項目** • 投与開始 8 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量 **副次評価項目** • 各評価時点の血清リン濃度のベースラインからの変化量 • 各評価時点の血清リン濃度 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下の達成及び達成時期 • 各評価時点の血清リン濃度 3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下の達成及び達成時期 • 各評価時点の Ca×P 積及び補正 Ca 濃度のベースラインからの変化量 **探索的評価項目** • 各評価時点の intact FGF23 濃度、c-terminal FGF23 濃度、intact PTH 濃度のベースラインからの変化量 • 各評価時点の骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、OC、P1NP）のベースラインからの変化量 **安全性** • 有害事象 • 臨床検査値 • バイタルサイン • 標準 12 誘導心電図 **その他の評価項目** • 患者報告アウトカム（EQ-5D-5L、SF-36v2）
統計手法	**有効性**： **主要評価項目** 投与開始 8 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量について、MMRM を用いて投与群間の差（KHK7791 群−プラセボ群）及び 95%信頼区間を算出した。また、群間に差がないと仮定した帰無仮説の下での p 値も算出した。なお、MMRM は血清リン濃度の変化量を応答変数、投与群、有効性の評価時点、投与群と有効性の評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの血清リン濃度を共変量とした。 感度分析として、投与開始 8 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量が欠測であった場合に、欠測値が試験結果に及ぼす影響を評価する tipping point analysis を実施した。 **副次評価項目** • 血清リン濃度及びベースラインからの変化量について、投与群別に各評価時点の基本統計量で要約し、図示した。また、各評価時点での投与群間の差（KHK7791 群−プラセボ群）及び 95%信頼区間を算出し、図示した。 • 血清リン濃度の管理目標値（血清リン濃度 : 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）を達成した被験者の割合を、投与群別に各評価時点で算出し、図示した。また、投与群間の達成割合の差（KHK7791 群−プラセボ群）及び 95%信頼区間を、各評価時点で算出し、図示した。 • 血清リン濃度の管理目標値（血清リン濃度 : 3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下）を達成した被験者の割合を、投与群別に各評価時点で算出し、図示した。また、投与群間の達成割合の差（KHK7791 群−プラセボ群）及び 95%信頼区間を、各評価時点で算出した。 • 各被験者の血清リン濃度の管理目標値（血清リン濃度：3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）達成時期（治験薬投与後に管理目標値を達成した最初の時期）について、投与群別に基本統計量で要約した。 • 各被験者の血清リン濃度の管理目標値（血清リン濃度：3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下）達成時期（治験薬投与後に管理目標値を達成した最初の時

項目	内容
	期）について、投与群別に基本統計量で要約した。 • 各評価時点の Ca×P 積及び補正 Ca 値、並びにベースラインからの変化量について、投与群別に基本統計量で要約し、図示した。 **探索的評価項目** intact FGF23 濃度、c-terminal FGF23 濃度、intact PTH 濃度、骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、OC、P1NP）について、各評価時点の基本統計量、並びに各評価時点のベースラインからの変化量及び変化率の基本統計量を投与群別に要約し、図示した。 **その他の評価項目** EQ-5D-5L 及び SF-36v2 の評価結果を一覧に示した。 **安全性** 治験薬投与開始後に発現又は悪化したすべての有害事象を対象として、MedDRA version 24.1 の PT 及び SOC 別の発現頻度を、投与群別に集計した。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象を「副作用」と定義した。また、転帰が「死亡」の有害事象を「死亡に至った有害事象」、転帰が「死亡」以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」、重篤な有害事象以外で治験薬投与を「中止」、「休薬」、「減量」したすべての事象を「他の重要な有害事象」と定義した。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。 臨床検査項目、バイタルサインの計量値検査項目、週あたりの BSFS、排便回数については、投与群別に各評価時点の基本統計量で要約した。

14.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

本治験の被験者の内訳をTable 14.2-1に示した。

本治験では 234 名の患者より治験参加の同意を取得した。このうち、216 名が仮登録基準を満たし、165 名が本登録基準を満たした。仮登録基準及び本登録基準により不適格となった被験者は、それぞれ 18 名及び 51 名であった。仮登録時に最も多かった不適格理由は「事前検査時の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下の患者」に合致しなかったためであり、その人数は 11 名であった。また、本登録時に最も多かった不適格理由は「リン吸着薬の服用を中止し、Washout 開始 1 週後又は 2 週後に、血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満かつ事前検査時の値と比較した変化量が 1.0 mg/dL 以上増加した患者」に合致しなかったためであり、その人数は 41 名であった。

165 名の被験者をプラセボ群又は KHK7791 群にランダムに割り付けた。各群の人数は、プラセボ群が 82 名、KHK7791 群が 83 名であった。このうち、KHK7791 群の 1 名（1.2%）は治験薬投与開始前に中止したため、プラセボ群 82 名（100%）及び KHK7791 群 82 名（98.8%）に治験薬が投与された。治験を完了した被験者は全体で 123 名（74.5%）であり、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。

KHK7791 の 1 回投与量の平均値は、増量が可能な Week 2 以降、開始用量である 5 mg から増加し、最終処方時点である Week 7 の 1 回投与量（平均値±標準偏差、以下同様）は 18.1±9.91 mg（65 名）であった（5.3.5.1-3 Table 14.1-1.4.2）。Week 7 時点で投与を受けていた被験者 65 名の処方量は、30 mg が 23 名（35.4%）、20 mg が 11 名（16.9%）、10 mg が 22 名（33.8%）、5 mg が 9 名（13.8%）であった（5.3.5.1-3 Table 14.1-1.4.3）。また、各被験者の最終投与時点の 1 回投与量の平均値は 15.9±9.94 mg（81 名）であった（5.3.5.1-3 Table 14.1-1.4.2）。

Table 14.2-1 被験者の内訳

	Total		Placebo		KHK7791	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Consented	234					
Ineligible (pre-enrollment)	18					
Reason for ineligible (pre-enrollment)[a]						
Inclusion criteria 4	1					
Inclusion criteria 6	11					
Inclusion criteria 7	3					
Inclusion criteria 8	1					
Exclusion criteria 19	2					
Pre-enrolled	216					

Table 14.2-1 被験者の内訳(Continued)

	Total		Placebo		KHK7791	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ineligible (enrollment)	51					
Reason for ineligible (enrollment)[b]						
Inclusion criteria 2	1					
Inclusion criteria 4	41					
Inclusion criteria 5	2					
Exclusion criteria 6	1					
Exclusion criteria 10	2					
Exclusion criteria 17	4					
Randomized	165		82		83	
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.
a Pre-enrollment criteria are as follow. The subjects who had more than one reason were counted as each reason;
Inclusion criteria 4: 事前検査実施前 2 週間のドライウェイト以外の透析条件（透析液、血液浄化器、週あたりの処方透析回数、処方透析時間、処方血流量、処方透析液・補充液流量）が一定の患者
Inclusion criteria 6: 事前検査時の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下の患者
Inclusion criteria 7: ビタミン D 補充療法、カルシミメティクス、ビスホスホネート製剤、カルシトニン製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター製剤、テリパラチド製剤の投与を受けている場合は、事前検査実施前 4 週間の用法・用量が一定の患者
Inclusion criteria 8: 事前検査実施前直近の日常診療内の検査において、single pool Kt/V urea が 1.2 以上であった患者
Exclusion criteria 19: その他治験責任医師等によって、治験の参加が適切でないと判断された患者
b Enrollment criteria are as follow. The subjects who had more than one reason were counted as each reason;
Inclusion criteria 2: 仮登録後も継続してドライウェイト以外の透析条件（透析液、血液浄化器、週あたりの処方透析回数、処方透析時間、処方血流量、処方透析液・補充液流量）が一定の患者
Inclusion criteria 4: リン吸着薬の服用を中止し、Washout 開始 1 週後又は 2 週後に、血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満かつ事前検査時の値と比較した変化量が 1.0 mg/dL 以上増加した患者
Inclusion criteria 5: 仮登録後も継続してビタミン D 補充療法、カルシミメティクス、ビスホスホネート製剤、カルシトニン製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター製剤、テリパラチド製剤の投与を受けている場合は、引き続き本登録までその用法・用量が一定の患者
Exclusion criteria 6: 仮登録後、入院治療を要する脳血管疾患（脳梗塞、脳出血等）又は心血管疾患（急性心筋梗塞、不安定狭心症等）を発症した患者
Exclusion criteria 10: 仮登録後に、悪性腫瘍の診断又は合併が判明した患者（基底細胞癌又は外科切除された子宮頸部上皮内癌の患者は除く）
Exclusion criteria 17:その他、仮登録後、治験責任医師等によって、治験の参加が適切でないと判断された患者
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.1-1.1.1

2）人口統計学的及び他の基準値の特性

本治験では、プラセボ群にランダム化された被験者 82 名のうち、治験薬を投与された 82 名が安全性解析対象集団に、76 名が mITT に、56 名が PPS に採用された。また、KHK7791 群にランダム化された被験者 83 名のうち、治験薬を投与された 82 名が安全性解析対象集団に、81 名が mITT に、63 名が PPS に採用された。

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性をTable 14.2-2に示した。人口統計学的特性は、おおむね群間差はなかった。性別は、両群ともに男性が多く、プラセボ群では 55 名（67.1%）及び KHK7791 群では 53 名（64.6%）が男性であった。同意取得時の年齢（平均値±標準偏差、以下同様）はプラセボ群では 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。

疾患特異的なその他の背景も、おおむね群間差はなかった。原疾患は、プラセボ群では糖尿病性腎症が 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。使用していたリン吸着薬は、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。ベースラインの BSFS はプラセボ群で 4.02±0.774 及び KHK7791 群で 4.16±0.892 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。

Table 14.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（安全性解析対象集団）

Parameter (unit)		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

Table 14.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（安全性解析対象集団）(Continued)

Parameter (unit)		Placebo N = 82	KHK7791 N = 82
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)
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)

Table 14.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（安全性解析対象集団）(Continued)

Parameter (unit)		Placebo N = 82	KHK7791 N = 82
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
Type 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
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

The percentage was shown in the parenthesis.

a Body mass index (BMI) was calculated as below using the data Weight (kg) before dialysis. BMI at Day 1 (kg/m^2) = Weight (kg)/(Height [m])^2

b Mon-Wed-Fri = Monday, Wednesday, and Friday; Tue-Thu-Sat = Tuesday, Thursday, and Saturday

The baseline value of serum phosphate was the most recent non-missing serum phosphate value obtained prior to first administration of investigational product.

Source: 5.3.5.1-3 Table 14.1-1.3.3

14.3 試験結果

14.3.1 有効性

主たる有効性の解析対象集団である mITT の結果を記載した。

14.3.1.1 主要評価項目

主要評価項目である投与開始 8 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量を Table 14.3.1.1-1に示した。

Week 8 での血清リン濃度のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（95%信頼区間、以下同様）は、プラセボ群では 0.05 mg/dL（−0.25, 0.36 mg/dL）であり、KHK7791 群では−1.89 mg/dL（−2.19, −1.60 mg/dL）であった。プラセボ群と KHK7791 群との変化量の差（KHK7791 群−プラセボ群）は、−1.95 mg/dL（−2.37, −1.53 mg/dL）であり、KHK7791 群ではプラセボ群に比べて血清リン濃度が有意に低下した（p<0.0001：MMRM）。

Table 14.3.1.1-1 投与開始 8 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量（mITT）

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

Least square (LS) Mean, confidence intervals (CI) were based on a MMRM of the change from baseline in serum phosphorus. The model included treatment groups, time, interaction of treatment groups with time points as the fixed effect and serum phosphorus at baseline as a covariate.
Difference: KHK7791 − Placebo.
Covariance matrix: unstructured
p-value: A t-test was performed for the LS mean difference at Week8 between KHK7791 group and the placebo group using the MMRM.
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-1.1

主要評価項目に対する tipping point analysis を用いた感度分析及び補助解析、並びに PPS を対象とした解析の結果より、主たる解析結果の頑健性が確認された。また、年齢、性別、体重、本登録時の血清リン濃度、ベースラインの血清リン濃度に基づく部分集団解析の結果から、主要評価項目の解析結果はこれらの背景値の影響は受けないことが示された。更に Day 14 までに発現した「下痢」は有効性に影響を与えないことが示唆された。

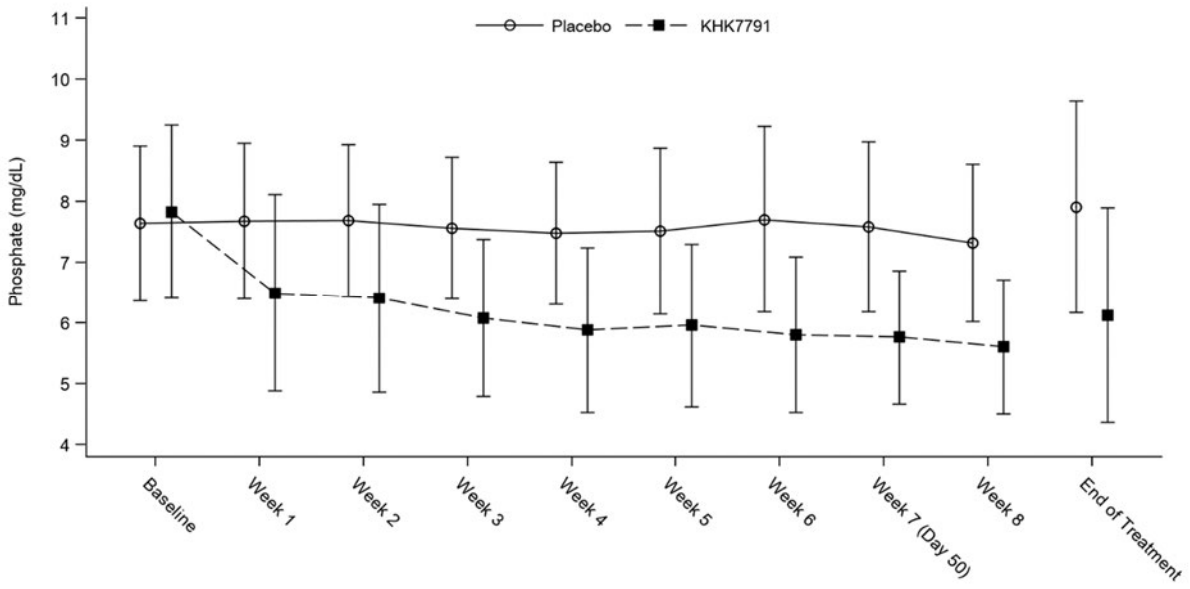
14.3.1.2 副次評価項目

1）各評価時点の血清リン濃度のベースラインからの変化量

血清リン濃度の推移をFigure 14.3.1.2-1に、各評価時点での血清リン濃度のベースラインからの変化量の推移をFigure 14.3.1.2-2に示した。血清リン濃度（平均値±標準偏差、以下同様）のベースライン値は、プラセボ群で 7.64±1.272 mg/dL 及び KHK7791 群で 7.83±1.422 mg/dL であった。治験薬投与開始後、プラセボ群の血清リン濃度はベースライン付近で推移し、ベースラインからの変化量の平均値は Week 1〜8 の期間で、−0.11〜0.20 mg/dL の範囲であった。一方、KHK7791 群での血清リン濃度は、Week 1 時点でベースラインから低下し、その後、投与期間中も低下傾向を維持した。血清リン濃度のベースラインからの変化量は、Week 1 で−1.33±1.107 mg/dL、Week 4 で−1.67±1.306 mg/dL、Week 8 で−1.99±1.308 mg/dL であった。また、血清リン濃度のベースラインからの変化量の群間差（KHK7791 群−プラセボ群：平均値の差（95%信頼区間））

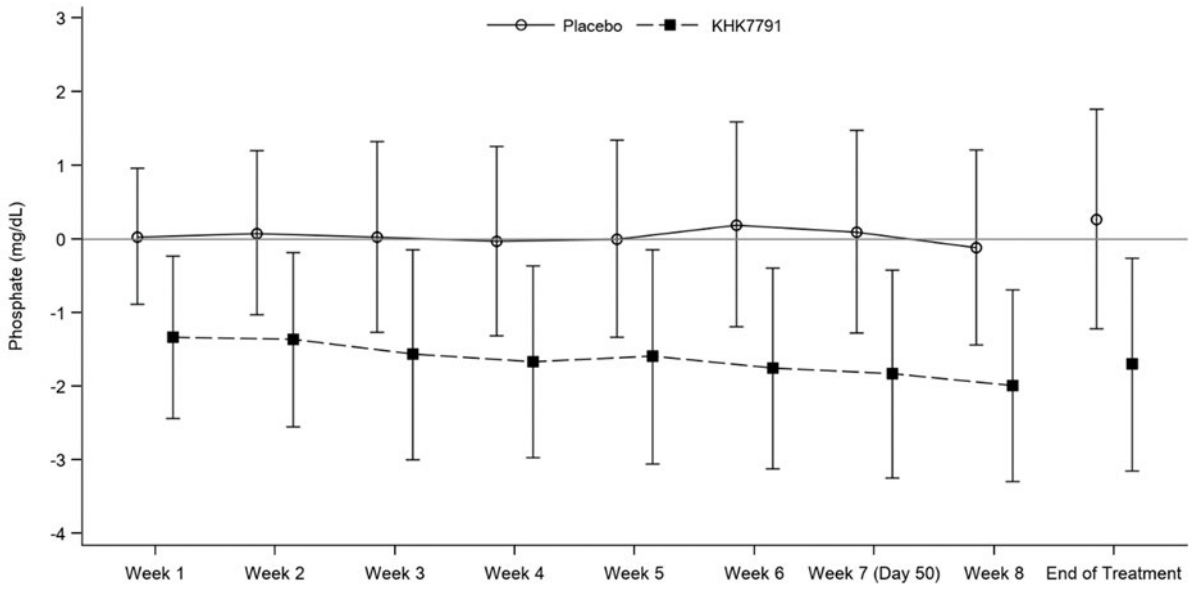
は、Week 1 で−1.37 mg/dL（−1.69, −1.05 mg/dL）、Week 4 で−1.64 mg/dL（−2.08, −1.20 mg/dL）、Week 8 で−1.88 mg/dL（−2.35, −1.41 mg/dL）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-2.2）。

Figure 14.3.1.2-1　血清リン濃度の推移（平均値±標準偏差、mITT）



The baseline value was the most recent non-missing value obtained prior to first administration of Investigational Product.
Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.2.1-2.1.1

Figure 14.3.1.2-2　血清リン濃度のベースラインからの変化量の推移（平均値±標準偏差、mITT）



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

2）血清リン濃度の管理目標値達成の有無及び達成時期

本検討は血清リン濃度の管理目標値を 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下とした場合と 3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下とした場合の 2 つについて検討を行った。いずれの管理目標値に対しても

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

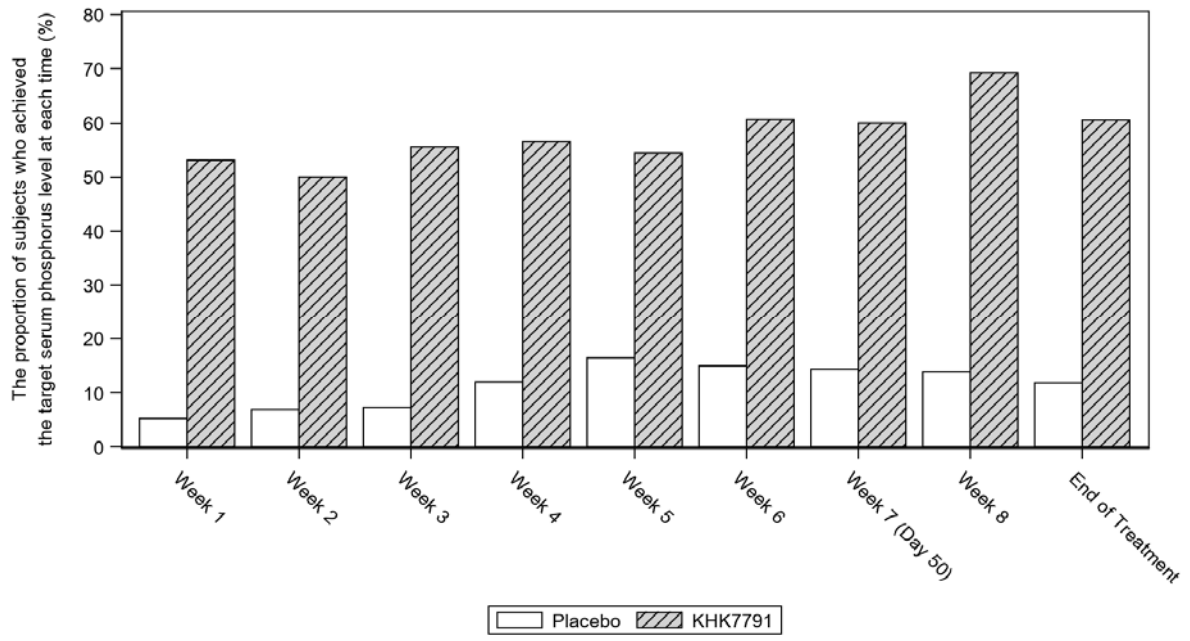
（1）管理目標値：3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下

血清リン濃度の管理目標値を 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下としたとき、管理目標値を達成した被験者の割合を時点別にFigure 14.3.1.2-3に示した。

Week 1～8 までの間に血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者の割合は、いずれの時点でも、プラセボ群に比べて KHK7791 群で高かった。プラセボ群では 5.3%～16.4%の範囲であったが、KHK7791 群では 50.0%～69.2%であった。Week 8 時点で血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者の割合は、プラセボ群で 13.8%（58 名中 8 名）及び KHK7791 群で 69.2%（65 名中 45 名）であり、その差（95%信頼区間）は 55.44%（41.13%, 69.74%）であった。各被験者の最終評価時点で、血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者の割合は、プラセボ群では 11.8%（76 名中 9 名）、KHK7791 群では 60.5%（81 名中 49 名）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-2.3.1）。

一度でも血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者を対象に、最初に血清リン濃度の管理目標値に達成するまでの期間をTable 14.3.1.2-1に示した。一度でも血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者は、プラセボ群では 20 名、KHK7791 群では 65 名であった。最初に血清リン濃度の管理目標値を達成するまでの期間（平均値±標準偏差）は、プラセボ群では 26.9±14.91 日、KHK7791 群では 14.0±11.66 日であった。プラセボ群に比べて KHK7791 群では短期間で血清リン濃度の管理目標値を達成した。

Figure 14.3.1.2-3　血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者の割合
（管理目標値：3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下、mITT）



Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.2.1-2.2.1

Table 14.3.1.2-1 最初に血清リン濃度の管理目標値を達成するまでの期間（管理目標値：3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下、mITT）

Parameter (unit)		Placebo N = 76	KHK7791 N = 81
The time (days) to first achievement of target serum phosphorus level (Days)	n	20	65
	Mean	26.9	14.0
	SD	14.91	11.66
	Min	8	8
	Median	29.0	8.0
	Max	57	57

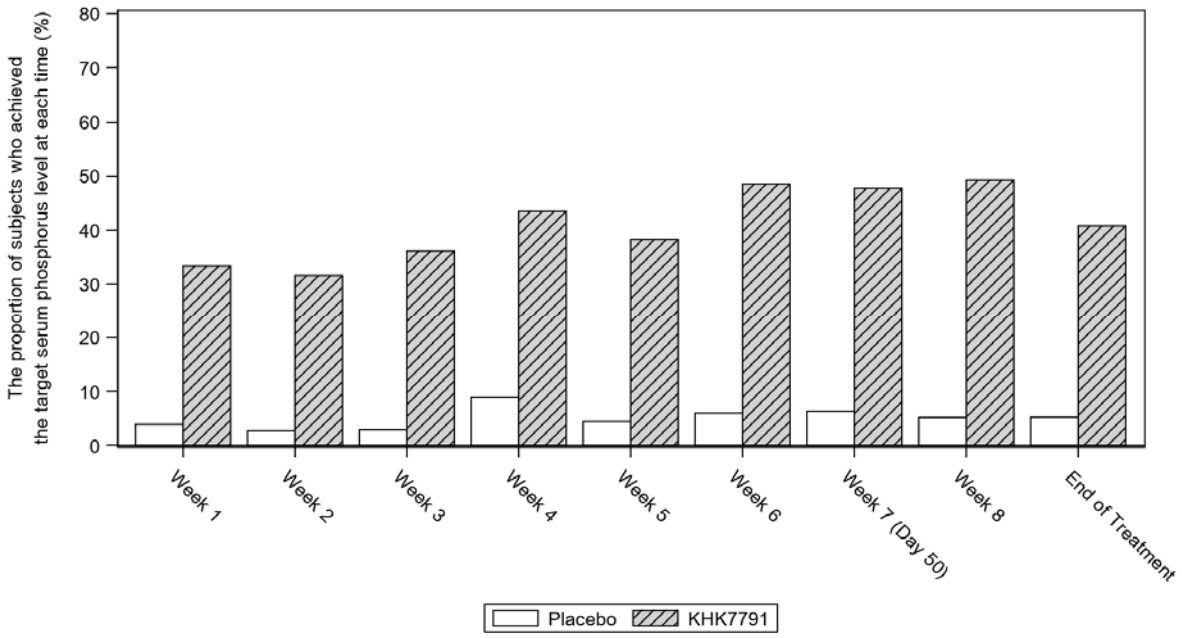
n: Number of responders
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-2.3.3

（2）管理目標値：3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下

血清リン濃度の管理目標値を 3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下としたとき、管理目標値を達成した被験者の割合を時点別にFigure 14.3.1.2-4に示した。Week 1～8 までの間に血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者の割合は、いずれの時点でも、プラセボ群に比べて KHK7791 群で高かった。プラセボ群では 2.7%～9.0%の範囲であったが、KHK7791 群では 31.6%～49.2%であった。Week 8 時点で血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者の割合は、プラセボ群で 5.2%（58 名中 3 名）及び KHK7791 群で 49.2%（65 名中 32 名）であり、その差（95%信頼区間）は 44.06%（30.63%, 57.48%）であった。各被験者の最終評価時点で血清リン濃度の管理目標値を達成した割合は、プラセボ群では 5.3%（76 名中 4 名）、KHK7791 群では 40.7%（81 名中 33 名）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-2.3.2）。

一度でも血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者を対象に、最初に血清リン濃度の管理目標値に達成するまでの期間をTable 14.3.1.2-2に示した。一度でも血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者は、プラセボ群では 12 名、KHK7791 群では 59 名であった。最初に血清リン濃度の管理目標値を達成するまでの期間（平均値±標準偏差）は、プラセボ群では 27.3±16.38 日、KHK7791 群では 19.4±14.46 日であった。プラセボ群に比べて KHK7791 群では短期間で血清リン濃度の管理目標値を達成した。

Figure 14.3.1.2-4 血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者の割合
（管理目標値：3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下、mITT）



Source: 5.3.5.1-3 Figure 14.2.1-2.2.3

Table 14.3.1.2-2 最初に血清リン濃度の管理目標値を達成するまでの期間（管理目標値：3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下、mITT）

Parameter (unit)		Placebo N = 76	KHK7791 N = 81
The time (days) to first achievement of target serum phosphorus level (Days)	n	12	59
	Mean	27.3	19.4
	SD	16.38	14.46
	Min	8	8
	Median	29.0	15.0
	Max	57	57

n: Number of responders
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.2.1-2.3.4

3）各評価時点の補正 Ca 濃度及び Ca×P 積のベースラインからの変化量

補正 Ca 濃度（平均値±標準偏差、以下同様）のベースライン値は、プラセボ群で 8.86±0.616 mg/dL 及び KHK7791 群で 8.73±0.620 mg/dL であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-2.4）。治験薬投与開始後、いずれの群でも補正 Ca 濃度はわずかに上昇した。Week 1～8 の間で、ベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群が 0.01～0.13 mg/dL の範囲、KHK7791 群が 0.13～0.24 mg/dL の範囲で推移した（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-2.5）。補正 Ca 濃度は両群ともに Week 1 でわずかに上昇し、その後ほぼ一定の変化量で推移した。また、プラセボ群と KHK7791 群のベースラインからの変化量は同程度であった。

Ca×P 積のベースライン値は、プラセボ群で 67.734±12.4582 $(mg/dL)^2$ 及び KHK7791 群で 68.397±13.4047 $(mg/dL)^2$ であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-2.4）。治験薬投与開始後、プラセボ群の Ca×P 積はベースラインからの明らかな変動はなく、Week 1～8 の間で、ベースラインからの変化量の平均値は−0.966～1.861 $(mg/dL)^2$ の範囲で推移した（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-2.5）。一方、

KHK7791 群では Ca×P 積はベースラインに比べて低下した。ベースラインからの変化量は Week 1 では−10.074±9.5352 (mg/dL)^2 であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-2.5）。その後、Ca×P 積は徐々に低下し、Week 8 のベースラインからの変化量は−16.061±11.0798 (mg/dL)^2 であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-2.5）。KHK7791 群の Ca×P 積は Week 1～8 の期間をとおして、プラセボ群よりも低値で推移した。

14.3.1.3 探索的評価項目

1）各評価時点の intact FGF23 濃度、c-terminal FGF23 濃度、intact PTH 濃度のベースラインからの変化量

intact FGF23 濃度（平均値±標準偏差、以下同様）のベースライン値は、プラセボ群では 12084.42±15663.063 pg/mL、KHK7791 群では 12175.09±15264.680 pg/mL であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-3.1）。Week 8 時点でのベースラインからの変化量の中央値（最小値, 最大値）は、プラセボ群で 1025.00 pg/mL（−7500.0, 20100.0 pg/mL）及び KHK7791 群で−1542.00 pg/mL（−23690.0, 20600.0 pg/mL）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-3.2）。また、Week 8 時点でのベースラインからの変化率の中央値（最小値, 最大値）は、プラセボ群で 11.70%（−59.8%, 705.4%）及び KHK7791 群で−43.20%（−84.4%, 120.5%）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-3.3）。

c-terminal FGF23 濃度のベースライン値は、プラセボ群では 9613.46±10684.116 RU/mL、KHK7791 群では 9810.84±11947.236 RU/mL であった。Week 8 時点でのベースラインからの変化量の中央値（最小値, 最大値）は、プラセボ群で 675.00 RU/mL（−9900.0, 26400.0 RU/mL）及び KHK7791 群で−1020.00 RU/mL（−14200.0, 13400.0 RU/mL）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-3.2）。また、Week 8 時点でのベースラインからの変化率の中央値（最小値, 最大値）は、プラセボ群で 16.50%（−55.7%, 270.1%）及び KHK7791 群で−30.50%（−77.6%, 169.5%）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-3.3）。

intact PTH 濃度のベースライン値は、プラセボ群で 226.1±141.01 pg/mL、KHK7791 群で 228.9±125.04 pg/mL であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-3.1）。治験薬投与開始後、intact PTH 濃度のプラセボ群のベースラインからの変化量の中央値（最小値, 最大値）は、Week 2 で−7.0 pg/mL（−148, 147 pg/mL）、Week 4 で−1.0 pg/mL（−395, 268 pg/mL）、Week 8 で−3.5 pg/mL（−97, 252 pg/mL）であった。一方 KHK7791 群のベースラインからの変化量の中央値（最小値, 最大値）は、Week 2 で−34.5 pg/mL（−260, 104 pg/mL）、Week 4 で−36.0 pg/mL（−209, 99 pg/mL）、Week 8 で−31.0 pg/mL（−257, 133 pg/mL）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-3.2）。また、intact PTH 濃度のプラセボ群のベースラインからの変化率の中央値（最小値, 最大値）は、Week 2 で−5.0%（−62%, 149%）、Week 4 で−0.9%（−56%, 570%）、Week 8 で−4.8%（−52%,132%）であった。一方 KHK7791 群のベースラインからの変化率の中央値（最小値, 最大値）は、Week 2 で−19.1%（−65%, 57%）、Week 4 で−16.9%（−70%, 68%）、Week 8 で−26.1%（−86%, 48%）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1-3.3）。

2）各評価時点の骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、OC、P1NP）のベースラインからの変化量

骨代謝マーカーである BAP、TRACP-5b、OC、P1NP はいずれも、両群ともに治験薬投与後に明らかな変化を示さなかった（5.3.5.1-3 Figure 14.2.1-3.1）。

14.3.2 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

SOC 及び PT 別の有害事象の発現状況を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%）及び KHK7791 群の 82 名中 76 名（92.7%）に発現した。事象別に最も発現被験者数が多かったのは、プラセボ群では 16 名（19.5%）に発現した「下痢」であり、次いで 6 名（7.3%）に発現した「発熱」、各 4 名（4.9%）に発現した「軟便」、「四肢痛」、各 3 名（3.7%）に発現した「シャント狭窄」、「上咽頭炎」、「関節痛」、「頭痛」、「ワクチン接種合併症」であった。一方、KHK7791 群で最も発現被験者数が多かったのは、61 名（74.4%）に発現した「下痢」であり、次いで各 5 名（6.1%）に発現した「発熱」、「シャント狭窄」、「軟便」、各 3 名（3.7%）に発現した「注射部位疼痛」、「筋痙縮」、「上咽頭炎」、「ワクチン接種部位疼痛」であった。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 14.3.2-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	Placebo N = 82		KHK7791 N = 82	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	54	(65.9)	76	(92.7)
[血液およびリンパ系障害]	3	(3.7)	1	(1.2)
鉄欠乏性貧血	2	(2.4)	1	(1.2)
貧血	1	(1.2)	0	
[心臓障害]	1	(1.2)	1	(1.2)
徐脈	0		1	(1.2)
冠動脈狭窄	0		1	(1.2)
心不全	1	(1.2)	0	
[耳および迷路障害]	0		1	(1.2)
突発性難聴	0		1	(1.2)
[眼障害]	4	(4.9)	1	(1.2)
眼瞼炎	0		1	(1.2)
白内障	1	(1.2)	0	
結膜出血	1	(1.2)	0	
網膜静脈閉塞	1	(1.2)	0	
硝子体出血	1	(1.2)	0	

Table 14.3.2-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	Placebo N = 82		KHK7791 N = 82	
	n	(%)	n	(%)
[胃腸障害]	22	(26.8)	66	(80.5)
下痢	16	(19.5)	61	(74.4)
軟便	4	(4.9)	5	(6.1)
腹部膨満	0		1	(1.2)
消化不良	0		1	(1.2)
排便回数増加	0		1	(1.2)
口腔内潰瘍形成	0		1	(1.2)
歯痛	0		1	(1.2)
嘔吐	1	(1.2)	1	(1.2)
上腹部痛	1	(1.2)	0	
悪心	2	(2.4)	0	
[一般・全身障害および投与部位の状態]	8	(9.8)	10	(12.2)
発熱	6	(7.3)	5	(6.1)
注射部位疼痛	0		3	(3.7)
ワクチン接種部位疼痛	1	(1.2)	3	(3.7)
穿刺部位疼痛	0		1	(1.2)
ワクチン接種部位腫脹	0		1	(1.2)
末梢腫脹	1	(1.2)	0	
[感染症および寄生虫症]	11	(13.4)	6	(7.3)
上咽頭炎	3	(3.7)	3	(3.7)
歯髄炎	0		1	(1.2)
足部白癬	1	(1.2)	1	(1.2)
シャント感染	1	(1.2)	1	(1.2)
腎嚢胞感染	1	(1.2)	1	(1.2)
結膜炎	1	(1.2)	0	
麦粒腫	1	(1.2)	0	
迷路炎	1	(1.2)	0	
外耳炎	1	(1.2)	0	
肺炎	1	(1.2)	0	
尿路感染	1	(1.2)	0	
[傷害、中毒および処置合併症]	12	(14.6)	14	(17.1)
シャント狭窄	3	(3.7)	5	(6.1)
転倒	0		2	(2.4)
皮膚擦過傷	2	(2.4)	2	(2.4)
動物咬傷	0		1	(1.2)
外傷性難聴	0		1	(1.2)
骨折	0		1	(1.2)
手骨折	0		1	(1.2)
交通事故	0		1	(1.2)
シャント閉塞	0		1	(1.2)
肉離れ	0		1	(1.2)
挫傷	1	(1.2)	1	(1.2)
皮膚裂傷	0		1	(1.2)
耳介血腫	1	(1.2)	0	
上顆炎	1	(1.2)	0	
足骨折	1	(1.2)	0	

Table 14.3.2-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	Placebo N = 82		KHK7791 N = 82	
	n	(%)	n	(%)
ワクチン接種合併症	3	(3.7)	0	
シャント血栓症	1	(1.2)	0	
四肢損傷	1	(1.2)	0	
血管確保部位そう痒感	1	(1.2)	0	
[臨床検査]	1	(1.2)	0	
血圧低下	1	(1.2)	0	
[代謝および栄養障害]	0		2	(2.4)
高カリウム血症	0		1	(1.2)
低カルシウム血症	0		1	(1.2)
食欲減退	0		1	(1.2)
[筋骨格系および結合組織障害]	11	(13.4)	7	(8.5)
筋痙縮	1	(1.2)	3	(3.7)
関節痛	3	(3.7)	2	(2.4)
頚部痛	1	(1.2)	2	(2.4)
四肢痛	4	(4.9)	1	(1.2)
背部痛	1	(1.2)	0	
筋肉痛	2	(2.4)	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	
肝新生物	1	(1.2)	0	
甲状腺乳頭癌	1	(1.2)	0	
胃腺腫	1	(1.2)	0	
[神経系障害]	4	(4.9)	0	
頭痛	3	(3.7)	0	
後頭神経痛	1	(1.2)	0	
[精神障害]	1	(1.2)	1	(1.2)
不眠症	1	(1.2)	1	(1.2)
[腎および尿路障害]	1	(1.2)	0	
排尿困難	1	(1.2)	0	
[生殖系および乳房障害]	1	(1.2)	0	
陰部そう痒症	1	(1.2)	0	
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2	(2.4)	3	(3.7)
咳嗽	0		1	(1.2)
胸水	0		1	(1.2)
口腔咽頭痛	2	(2.4)	1	(1.2)
[皮膚および皮下組織障害]	8	(9.8)	3	(3.7)
接触皮膚炎	1	(1.2)	1	(1.2)
紅斑	0		1	(1.2)
過角化	0		1	(1.2)
ざ瘡	1	(1.2)	0	
皮膚炎	1	(1.2)	0	
薬疹	1	(1.2)	0	
湿疹	1	(1.2)	0	
皮脂欠乏性湿疹	1	(1.2)	0	
そう痒症	2	(2.4)	0	

Table 14.3.2-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	Placebo N = 82		KHK7791 N = 82	
	n	(%)	n	(%)
[血管障害]	1	(1.2)	6	(7.3)
高血圧	0		2	(2.4)
低血圧	0		2	(2.4)
内出血	0		1	(1.2)
鎖骨下静脈狭窄	0		1	(1.2)
透析低血圧	1	(1.2)	0	

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.3.1-3.1.2

SOC 及び PT 別の副作用の発現状況をTable 14.3.2-2に示した。副作用は、プラセボ群で 13 名（15.9%）に、KHK7791 群で 62 名（75.6%）に発現した。事象別に最も発現被験者が多かったのは、プラセボ群では 8 名（9.8%）に発現した「下痢」であり、次いで 4 名（4.9%）に発現した「軟便」であった。一方、KHK7791 群で最も発現被験者が多かったのは、58 名（70.7%）に発現した「下痢」であり、次いで 4 名（4.9%）に発現した「軟便」であった。その他の副作用はいずれかの群で各 1 名に発現した。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 14.3.2-2 副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	Placebo N = 82		KHK7791 N = 82	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	13	(15.9)	62	(75.6)
[胃腸障害]	13	(15.9)	62	(75.6)
下痢	8	(9.8)	58	(70.7)
軟便	4	(4.9)	4	(4.9)
腹部膨満	0		1	(1.2)
排便回数増加	0		1	(1.2)
嘔吐	0		1	(1.2)
上腹部痛	1	(1.2)	0	
悪心	1	(1.2)	0	

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.3.1-4.1.2

2）重症度別有害事象及び副作用発現状況

重症度が高度であった有害事象の発現状況をTable 14.3.2-3に示した。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。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%）に、KHK7791 群では「突発性難聴」が 1 名（1.2%）に発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係はなしと判断された（5.3.5.1-3 Table 14.3.1-6.2）。その他の有害事象の重症度は、軽度又は中等度であった。

Table 14.3.2-3 重症度が高度であった有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	Placebo N = 82		KHK7791 N = 82	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE for severe	4	(4.9)	1	(1.2)
[心臓障害]	1	(1.2)	0	
心不全	1	(1.2)	0	
[耳および迷路障害]	0		1	(1.2)
突発性難聴	0		1	(1.2)
[感染症および寄生虫症]	3	(3.7)	0	
肺炎	1	(1.2)	0	
尿路感染	1	(1.2)	0	
腎嚢胞感染	1	(1.2)	0	

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.3.1-5.2

3）初回発現時期別の「下痢」の発現状況

KHK7791 群を対象に、初回発現時期別の「下痢」の有害事象発現状況を投与量別に解析した。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、Week 0 に 5 mg（初回投与量）を投与されたときが最も多く、KHK7791 投与群 82 名中 39 名（47.6%）であった。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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1-7.1）。

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。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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1-7.2）。

時期別に、Week 4 以降に初めて有害事象の「下痢」が発現した被験者数は少なく、週ごとに各 1 名であった。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（5.3.5.1-3 Table 14.3.1-7.1）。

以上より、「下痢」は KHK7791 投与開始直後に発現する傾向が認められた。

4）死亡に至った有害事象

本治験では死亡に至った有害事象がプラセボ群の 2 名（2.4%）に発現した。事象別には「心不全」、「肺炎」が各 1 名（1.2%）であった。いずれの事象も治験責任医師等は治験薬との因果関係はないと判断した。各事象の詳細情報を以下に示した。なお、有害事象名として、括弧内に医師記載名を記し、「併用薬」、「併用制限薬」、「止瀉薬」、「便秘薬」の欄には有害事象発現時に投与されていた薬剤（投与終了した薬剤を含む）を記した。

（1）被験者番号：[redacted]

有害事象名 ： 肺炎（Pneumonia）
性別 ： 男性
年齢 ： 68
投与群 ： プラセボ
原疾患 ： 糖尿病性腎症
病歴 ： 高血圧、高コレステロール血症、2 型糖尿病、便秘、甲状腺機能低下症、右足第 2 趾壊疽、慢性動脈閉塞症、腎性貧血、虚血性心疾患、重症虚血肢、鉄欠

		乏性貧血、皮脂欠乏症、逆流性食道炎、骨粗鬆症、消化不良症状、爪白癬、葉酸欠乏症、二次性副甲状腺機能亢進症、カルニチン欠乏症、ドライアイ、透析性高血圧、高カリウム血症
併用薬	:	ネキシウム、ビオスリー、エルカルチン、アルプロスタジル、バイアスピリン、シロスタゾール、フオリアミン、ダルベポエチンアルファ、一硝酸イソソルビド、フロセミド、カルベジロール、アムロジピン、ニフェジピン、アジルバ、チラージン S、ロケルマ、ウロナーゼ、リズミック
併用制限薬	:	ロカルトロール
止瀉薬	:	なし
便秘薬	:	なし
リン吸着薬	:	沈降炭酸カルシウム
経過	:	2021-05-10 (Week 0)：プラセボ投与開始（1 日 2 回） 2021-05-30 (Week 2)：プラセボ最終投与 2021-06-02 (Day 24)：有害事象発現。他院へ入院。有害事象のため治験中止 有害事象の転帰確認（死亡）
重篤と判断した理由	:	死亡に至るもの、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
重症度	:	高度
治験薬の処置	:	中止
対策としてとられた処置	:	該当なし
因果関係	:	関連なし
医師コメント	:	当該事象は、治験薬との投与期間を考慮しても治験薬との因果関係はなしと判断する。

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Serious	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
shunt stenosis (シャント狭窄) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-05-14 5	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED/PROCEDURES PERFORMED [Perctaneous Transluminal Angioplasty]	2021-05-19 10 RECOVERED/RESOLVED

IP = Investigational Product, N = not serious
Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.1-3 Listing 16.2.7-1.2

（2）被験者番号：[redacted]

有害事象名	:	心不全（Worse of Heart failure）
性別	:	男性
年齢	:	71
投与群	:	プラセボ
原疾患	:	糖尿病性腎症
病歴	:	慢性胃炎、透析性低血圧、高カリウム血症、高血圧、起立性低血圧、腎性貧血、骨粗鬆症、二次性副甲状腺機能亢進症、糖尿病、腰部脊柱管狭窄症、閉塞性動脈硬化症、うっ血性心不全、爪白癬、胆石症
併用薬	:	ダルベポエチンアルファ、オルメサルタン、ファモチジン、テネリア、クロピドグレル、シロスタゾール、リマプロストアルファデクス、メナテトレノ

ン、ドプス、クレナフィン、トアラセット配合錠、カリメート、ゲンタマイシン硫酸塩、エホチール

併用制限薬	:	アルファカルシドール、リカルボン
止瀉薬	:	なし
便秘薬	:	なし
リン吸着薬	:	炭酸ランタン
経過	:	2021-04-19 (Week 0)：プラセボ 投与開始（1 日 2 回） 2021-06-07 (Week 7)：プラセボ最終投与 2021-06-08 (Day 51)：有害事象発現 2021-06-09 (Day 52)：来院。有害事象のため治験中止 有害事象の転帰確認（死亡）
重篤と判断した理由	:	死亡に至るもの、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
重症度	:	高度
治験薬の処置	:	中止
対策としてとられた処置	:	他剤使用：ドパミン塩酸塩、アドレナリン、アトロピン硫酸塩 他療法施行：酸素療法
因果関係	:	関連なし
医師コメント	:	除水不足による心不全悪化のため、治験薬との因果関係はない。

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Serious	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Skin abrasion(right second toe) (皮膚擦過傷) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-05-02 14	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-06-07 50 RECOVERED/RESOLVED

IP = Investigational Product, N = not serious
Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.1-3 Listing 16.2.7-1.2

5）その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象はプラセボ群で 3 名（3.7%）及び KHK7791 群で 4 名（4.9%）に発現した。事象別には、いずれかの群で複数の被験者で発現したものはなく、プラセボ群では「腎嚢胞感染」、「尿路感染」、「シャント感染」が各 1 名（1.2%）、KHK7791 群では「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。いずれの事象も治験責任医師等は治験薬との因果関係はないと判断した。

各被験者で発現した重篤な有害事象の詳細情報を以下に示した。

（1）被験者番号：[redacted]

有害事象名	:	冠動脈狭窄（Coronary artery stenosis）
性別	:	男性
年齢	:	48
投与群	:	KHK7791
原疾患	:	糖尿病性腎症
病歴	:	ドライアイ、緑内障、陳旧性心筋梗塞、フェロペニック貧血、脂質異常症、

		高リン血症、高血圧、不眠症、逆流性食道炎、慢性腸炎、糖尿病、狭心症、高尿酸血症、腰痛症、アトピー性皮膚炎、乾皮症、便秘、二次性副甲状腺機能亢進症、低カルシウム血症、下肢痙攣、頭皮毛包炎、アレルギー性鼻炎、冠動脈狭窄、経皮的冠動脈形成術
併用薬	:	ネキシウム、テネリア、バイアスピリン、カルベジロール、アムロジピン、アトルバスタチン、スピラゾン、酪酸ベタメタゾン、芍薬甘草湯、サイレース、フェキソフェナジン塩酸塩、チモプトール、タプロス、アイケア、コミナティ、フェジン、モンテルカスト、ダルベポエチンアルファ、カロナール
併用制限薬	:	アルファカルシドール
止瀉薬	:	なし
便秘薬	:	グーフィス、ピコスルファート
リン吸着薬	:	炭酸ランタン
経過	:	2021-04-19 (Week 0)：KHK7791 投与開始（5 mg 1 日 2 回） 2021-05-31 (Week 6)：KHK7791 増量（10 mg 1 日 2 回） 2021-06-08 (Day 51)：有害事象発現 2021-06-10：入院 2021-06-11 (Day 54)：退院。有害事象の転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由	:	治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
重症度	:	軽度
治験薬の処置	:	変更なし
対策としてとられた処置	:	他療法施行：経皮的冠動脈形成術
因果関係	:	関連なし
医師コメント	:	過去の事象の再発と考えられ、治験薬との因果関係はないと判断する。本事象の治療に伴う透析条件の変更はなく、安全性に問題ないと考えるため、治験および治験薬投与は継続とした。

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Serious	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Bradycardia (徐脈) [心臓障害]	2021-05-12 24	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-05-14 26 RECOVERED/RESOLVED
Pyrexia (発熱) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2021-05-22 34	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-05-24 36 RECOVERED/RESOLVED

IP = Investigational Product, N = not serious
Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.1-3 Listing 16.2.7-1.2

（2）被験者番号：[redacted]

有害事象名	:	手骨折（Fractured right thumb）
性別	:	男性
年齢	:	62
投与群	:	KHK7791
原疾患	:	慢性糸球体腎炎

病歴	:	高血圧、腎性貧血、狭心症、骨粗鬆症、二次性副甲状腺機能亢進症、うっ血性心不全、前立腺肥大症、胃炎、下肢閉塞性動脈硬化症、低亜鉛血症、胆嚢結石症、低カルニチン血症
併用薬	:	ウルソデオキシコール酸、エルカルチン、ノベルジン、アスピリン、メナテトレノン、ダルベポエチンアルファ
併用制限薬	:	オキサロール、オルケディア
止瀉薬	:	なし
便秘薬	:	なし
リン吸着薬	:	沈降炭酸カルシウム、クエン酸第二鉄水和物
経過	:	2021-05-11 (Week 0)：KHK7791 投与開始（5 mg 1 日 2 回） 2021-06-15 (Week 5)：KHK7791 増量（10 mg 1 日 2 回） 2021-06-29 (Week 7)：KHK7791 増量（20 mg 1 日 2 回） 2021-07-03 (Day 55)：有害事象発現 2021-07-05 (Week 7)：KHK7791 最終投与（夕方） 2021-07-12：入院 2021-07-14：退院 2021-08-04 (Day 87)：有害事象の転帰確認（軽快）
重篤と判断した理由	:	治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
重症度	:	中等度
治験薬の処置	:	変更なし
対策としてとられた処置	:	他療法施行：手術
因果関係	:	関連なし
医師コメント	:	段差につまずき、転倒したことで起きた事象であるため、治験及び治験薬との因果関係なし。

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Serious	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Abrasion (皮膚擦過傷) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-07-03 55	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED PROCEDURES PERFORMED [Gauze protection]	2021-07-09 61 RECOVERED/RESOLVED

IP = Investigational Product, N = not serious
Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.1-3 Listing 16.2.7-1.2

（3）被験者番号：[redacted]

有害事象名	:	骨折（Fracture(sternum,rib)）
性別	:	男性
年齢	:	70
投与群	:	KHK7791
原疾患	:	腎硬化症
病歴	:	石灰沈着性炎症（左肘）、カルニチン欠乏症、便秘、胆嚢腺筋腫症、胃潰瘍、痔核、高血圧、高尿酸血症、鉄欠乏性貧血、左股関節炎、花粉症、腎性貧血、二次性副甲状腺機能亢進症、皮膚掻痒症、閉塞性動脈硬化症（左下肢）、難聴（左）、肺線維症及び肺気腫の併発、腰部脊柱管狭窄症、肩関節周囲炎、回転性めまい、胆石症、膵炎

併用薬	:	オメプラゾール、エルカルチン、シロスタゾール、ダルベポエチンアルファ、アムバロ、フェルビナク、ロキソプロフェンナトリウム、プレガバリン、レミッチ
併用制限薬	:	ロカルトロール、オルケディア
止瀉薬	:	ロペラミド塩酸塩
便秘薬	:	センノシド
リン吸着薬	:	沈降炭酸カルシウム、炭酸ランタン
経過	:	2021-05-18 (Week 0)：KHK7791 投与開始（5 mg 1 日 2 回） 2021-06-18 (Day 32)：有害事象発現 2021-06-19：入院 2021-06-28 (Week 5)：KHK7791 最終投与（夕方） 2021-06-29 (Day 43)：有害事象のため治験中止 2021-07-11：退院 2021-07-12 (Day 56)：有害事象の転帰確認（軽快）
重篤と判断した理由	:	治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
重症度	:	中等度
治験薬の処置	:	中止
対策としてとられた処置	:	他剤使用：カロナール、ロキソプロフェン 他療法施行：バストバンド
因果関係	:	関連なし
医師コメント	:	交通事故に伴う事象発現であるため、治験薬との因果関係及び治験手順との因果関係は引き続きなしと判断する。また、事象の症状はほぼ治癒しており、通常透析外来で経過をみることができると判断したため、追跡は不要と考える。

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Serious	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-05-20 3	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-07-01 45 RECOVERED/RESOLVED
Traumatic Deafness(right) (外傷性難聴) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-06-21 35	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-07-08 52 RECOVERED/RESOLVED
Dermatitis contact(puncture site of shunt) (接触皮膚炎) [皮膚および皮下組織障害]	2021-06-24 38	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-07-08 52 RECOVERED/RESOLVED

IP = Investigational Product, N = not serious
Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.1-3 Listing 16.2.7-1.2

（4）被験者番号：[redacted]

有害事象名	：	腎嚢胞感染（renal cyst infection）
性別	：	女性
年齢	：	64
投与群	：	KHK7791
原疾患	：	多嚢胞性腎
病歴	：	結膜炎、便秘、ドライアイ、鉄欠乏性貧血、慢性胃炎、腎性貧血、高血圧、二次性副甲状腺機能亢進症、逆流性食道炎、アレルギー性鼻炎、骨粗鬆症、高コレステロール血症、皮脂欠乏性湿疹、頸椎症性多発神経根症
併用薬	：	ネキシウム、レバミピド、ミルセラ、バルサルタン、アトルバスタチン、フェルビナク、ロキソプロフェンナトリウム、アレサガ、フルオロメトロン、ムコスタ、コミナティ、フェジン
併用制限薬	：	オキサロール、オルケディア
止瀉薬	：	ビオスリー、コデインリン酸塩
便秘薬	：	ラキソベロン
リン吸着薬	：	炭酸ランタン
経過	：	2021-06-14 (Week 0)：KHK7791 投与開始（5 mg 1 日 2 回） 2021-07-05 (Week 3)：KHK7791 増量（10 mg 1 日 2 回） 2021-07-27 (Day 44)：有害事象発現 2021-07-31：入院 2021-08-06 (Day 54)：退院。有害事象の転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由	：	治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
重症度	：	中等度
治験薬の処置	：	変更なし
対策としてとられた処置	：	他剤使用：カロナール、ジスロマック、メロペン
因果関係	：	関連なし
医師コメント	：	原疾患の多発性嚢胞腎が原因であると考えられるため、治験薬との因果関係はないと判断した。

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Serious	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-07-05 22	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-07-27 44 RECOVERED/RESOLVED

IP = Investigational Product, N = not serious
Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.1-3 Listing 16.2.7-1.2

（5）被験者番号：[redacted]

有害事象名	：	尿路感染（Urinary tract infection）
性別	：	男性
年齢	：	63
投与群	：	プラセボ
原疾患	：	糖尿病性腎症

病歴	:	アレルギー反応（蜂刺され）、脂質異常症、高血圧、2 型糖尿病、慢性胃炎、胆石症、脂肪肝、高尿酸血症、腰椎椎間板ヘルニア、股関節痛、腎性貧血、糖尿病性網膜症、透析困難症候群、嚢胞性肺疾患、シャント狭窄、爪白癬、鉄欠乏性貧血、結腸憩室症、二次性副甲状腺機能亢進症、睡眠時無呼吸症候群、肺気腫、胸部大動脈瘤、花粉症、結腸腺腫、皮膚掻痒症、頻脈性不整脈、齲歯、尿路感染症
併用薬	:	オメプラゾール、トルリシティ、クエン酸第一鉄ナトリウム、ダルベポエチンアルファ、アルドメット、カルベジロール、アムロジピン、アジルバ、ロスバスタチン、ロトリガ、フェブリク、エピナスチン塩酸塩
併用制限薬	:	アルファカルシドール
止瀉薬	:	なし
便秘薬	:	なし
リン吸着薬	:	沈降炭酸カルシウム、クエン酸第二鉄水和物
経過	:	2021-04-12 (Week 0)：プラセボ 投与開始（1 日 2 回） 2021-05-04 (Day 23)：有害事象発現 2021-05-10：入院 2021-05-12：退院 2021-05-31 (Day 50)：有害事象の転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由	:	治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
重症度	:	高度
治験薬の処置	:	変更なし
対策としてとられた処置	:	他剤使用：レボフロキサシン、カロナール、タゾピペ、ケフラール
因果関係	:	関連なし
医師コメント	:	細菌感染により発症した可能性が高く、また、過去にも同様の臨床経過のエピソードがあるため、治験薬との因果関係は、関連ないと考えられる。

当該被験者で発現したその他の有害事象

なし

（6）被験者番号：[redacted]

有害事象名	:	腎嚢胞感染（Renal cyst infection）
性別	:	男性
年齢	:	55
投与群	:	プラセボ
原疾患	:	慢性糸球体腎炎
病歴	:	不眠症、腎性貧血、鉄欠乏性貧血、高血圧、薬物アレルギー（PL 配合剤顆粒）、腎嚢胞、薬物アレルギー（ピレチア）、薬物アレルギー（ジスロマック錠）、皮膚掻痒症、二次性副甲状腺機能亢進症、ナファモスタットメシル酸塩アレルギー、高カリウム血症、ヨード造影剤アレルギー、慢性胃炎、逆流性食道炎、高尿酸血症、シャント狭窄、薬物アレルギー（バファリン）、シャント血栓症、下肢痙攣、カルニチン欠乏症
併用薬	:	アルドメット、ワルファリン、オメプラゾール、エルカルチン、クエン酸第一鉄ナトリウム、ダルベポエチンアルファ、ワイテンス、アムロジピン、アジルバ、ノイロトロピン、ブロチゾラム、ケイキサレート、アズレン
併用制限薬	:	アルファカルシドール、オルケディア
止瀉薬	:	なし

便秘薬 : なし
リン吸着薬 : 炭酸ランタン
経過 : 2021-05-03 (Week 0)：プラセボ投与開始（1 日 2 回）
2021-05-24 (Day 22)：有害事象発現
2021-05-27：入院
2021-06-01：退院
2021-06-25 (Day 54)：有害事象の転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由 : 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
重症度 : 高度
治験薬の処置 : 変更なし
対策としてとられた処置 : 他剤使用：バファリン A、カロナール、セレコキシブ、レボフロキサシン
因果関係 : 関連なし
医師コメント : 細菌感染により発症した可能性が高く、また被験者素因として腎嚢胞は以前より合併していたことから、治験薬との因果関係は、関連ないと考えられる。

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Serious	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Hyposphagma (結膜出血) [眼障害]	2021-05-10 8	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-05-14 12 RECOVERED/RESOLVED

IP = Investigational Product, N = not serious
Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.1-3 Listing 16.2.7-1.2

（7）被験者番号：[redacted]-[redacted]

有害事象名 : シャント感染（Shunt infection）
性別 : 女性
年齢 : 56
投与群 : プラセボ
原疾患 : 腎硬化症
病歴 : 脂質異常症、高カリウム血症、高尿酸血症、胆嚢結石症、高血圧、腎性貧血、二次性副甲状腺機能亢進症、末期腎不全、皮膚硬結
併用薬 : タケキャブ、エポエチンカッパ、アゾセミド、トラセミド、アジルバ、ロスバスタチン、ヒルドイド、ロケルマ
併用制限薬 : オキサロール
止瀉薬 : ビオスリー
便秘薬 : なし
リン吸着薬 : 沈降炭酸カルシウム、クエン酸第二鉄水和物、炭酸ランタン
経過 : 2021-06-01 (Week 0)：プラセボ投与開始（1 日 2 回）
2021-06-21 (Day 21)：有害事象発現
2021-06-23：入院
2021-06-30：退院
2021-07-06 (Day 36)：有害事象の転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由 : 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの

重症度	:	軽度
治験薬の処置	:	変更なし
対策としてとられた処置	:	他剤使用：バンコマイシン塩酸塩、メロペネム水和物、アセトアミノフェン、ダプトマイシン
因果関係	:	関連なし
医師コメント	:	本事象は、治験薬投与開始後に発現しているが、本治験薬の作用機序から偶発的事象と考えられる。よって、本治験薬と有害事象の因果関係は「関連なし」と判断する。

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Serious	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Drug eruption (薬疹) [皮膚および皮下組織障害]	2021-06-22 22	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-06-23 23 RECOVERED/RESOLVED

IP = Investigational Product, N = not serious
Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.1-3 Listing 16.2.7-1.2

6）他の重要な有害事象

本治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の発現状況をTable 14.3.2-4に示した。また、他の重要な有害事象の一覧をTable 14.3.2-5に示した。

他の重要な有害事象はプラセボ群で 1 名（1.2%）に、KHK7791 群で 13 名（15.9%）に発現した。事象別では、プラセボ群で「悪心」が 1 名（1.2%）に発現し、KHK7791 群では「下痢」が 11 名（13.4%）に、「突発性難聴」、「軟便」が各 1 名（1.2%）に発現した。このうち、KHK7791 群に発現した「突発性難聴」及び「軟便」について、治験責任医師等は治験薬との因果関係をなしと判断したが、「下痢」については、治験薬との因果関係をありと判断した。

治験薬を中止した被験者は 3 名で、事象別には「突発性難聴」が 1 名、及び「下痢」が 2 名であった。治験薬を休薬したのは 9 名で、事象別には「下痢」が 7 名、「軟便」が 1 名、「悪心」が 1 名であった。治験薬を減量した被験者は 2 名で、事象別には「下痢」が 2 名であった。

Table 14.3.2-4　他の重要な有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	Placebo N = 82		KHK7791 N = 82	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any other significant TEAE	1	(1.2)	13	(15.9)
[耳および迷路障害]	0		1	(1.2)
突発性難聴	0		1	(1.2)
[胃腸障害]	1	(1.2)	12	(14.6)
下痢	0		11	(13.4)
軟便	0		1	(1.2)
悪心	1	(1.2)	0	

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.1-3 Table 14.3.2-1.3.2

Table 14.3.2-5 他の重要な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Serious	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
被験者番号：[redacted]（年齢：54、性別：男性）、投与群：KHK7791				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-06-07 1	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED MEDICATION REQUIRED -	2021-06-16 10 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：下痢、発熱				
被験者番号：[redacted]（年齢：71、性別：男性）、投与群：KHK7791				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-05-12 3	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED MEDICATION REQUIRED -	2021-07-07 59 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：71、性別：女性）、投与群：KHK7791				
Faeces soft (軟便) [胃腸障害]	2021-05-28 12	NOT RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED NONE -	2021-06-01 16 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：67、性別：女性）、投与群：KHK7791				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-05-03 1	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED MEDICATION REQUIRED -	2021-05-29 27 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：57、性別：女性）、投与群：KHK7791				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-06-01 23	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED NONE -	2021-06-07 29 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：下痢				
被験者番号：[redacted]（年齢：79、性別：男性）、投与群：KHK7791				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-04-22 3	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED MEDICATION REQUIRED -	2021-05-27 38 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：77、性別：女性）、投与群：プラセボ				
Nausea (悪心) [胃腸障害]	2021-05-18 29	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED NONE -	2021-05-20 31 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：軟便				
被験者番号：[redacted]（年齢：76、性別：男性）、投与群：KHK7791				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-05-27 4	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED MEDICATION REQUIRED/PROCEDURES PERFORMED [Dialysis withdrawal]	2021-06-07 15 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：下痢、シャント狭窄、足部白癬、上咽頭炎、				
被験者番号：[redacted]（年齢：62、性別：男性）、投与群：KHK7791				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-06-13 7	RELATED MODERATE N	DOSE REDUCED MEDICATION REQUIRED -	2021-08-01 56 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：注射部位疼痛、低血圧、発熱				

Table 14.3.2-5 他の重要な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）(Continued)

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Serious	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
被験者番号：[redacted]（年齢：82、性別：女性）、投与群：KHK7791				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-06-08 43	RELATED MILD N	DOSE REDUCED NONE -	2021-06-10 45 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：76、性別：男性）、投与群：KHK7791				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-06-10 3	RELATED MODERATE N	DRUG INTERRUPTED MEDICATION REQUIRED -	2021-06-30 23 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：60、性別：男性）、投与群：KHK7791				
Sudden deafness (突発性難聴) [耳および迷路障害]	2021-05-08 27	NOT RELATED SEVERE N	DRUG WITHDRAWN NONE -	2021-05-10 29 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
その他の有害事象：皮膚擦過傷、転倒				
被験者番号：[redacted]（年齢：72、性別：男性）、投与群：KHK7791				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-06-09 2	RELATED MODERATE N	DRUG WITHDRAWN MEDICATION REQUIRED -	2021-07-13 36 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：66、性別：女性）、投与群：KHK7791				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-06-02 2	RELATED MODERATE N	DRUG WITHDRAWN MEDICATION REQUIRED -	2021-06-15 15 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				

IP: Investigational Product; N = not serious.
Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.1-3 Listing 14.3.2-3.2, Listing 16.2.7-1.2

7）臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図

血清リン濃度の変化を除き、特筆すべき変化は認められなかった。また、体重及びバイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）に特筆すべき変化は認められなかった。

12 誘導心電図の検査結果について、治験薬投与開始後に新たな臨床的に問題のある異常所見は認められなかった。プラセボ群の 1 名及び KHK7791 群の 2 名に Week 8 の検査で臨床的に問題のある異常所見が認められたが、いずれもベースラインの検査時でも、臨床的に問題のある異常所見が認められた被験者であった。

8）排便状況の評価

週あたりの平均 BSFS（平均値±標準偏差、以下同様）について、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。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 の期間の平均値は 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 の期間の平均値は 5.03～5.23 の範囲であり、Week 1 と同程度で推移した（5.3.5.1-3 Table 14.3.7-1.1）。

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。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（5.3.5.1-3 Table 14.3.7-1.2）。

週あたりの排便回数は、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。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（5.3.5.1-3 Table 14.3.7-1.3）。

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。

14.4 結論

本治験の主要評価項目の解析結果より、投与開始 8 週後の KHK7791 群の血清リン濃度は、プラセボ群に比べて有意に低下した（$p<0.0001$：MMRM）ことから、血液透析施行中の高リン血症患者に KHK7791 を投与したときの有効性が検証された。安全性については、プラセボ群に比べて KHK7791 群では、「下痢」の有害事象及び副作用の発現割合が高かったものの、それらの多くが軽度又は中等度であったこと、また、KHK7791 投与後の死亡及び重篤な副作用は発現しなかったことから、本治験では KHK7791 投与時の安全性が確認された。以上より、KHK7791 を 1 回 5～30 mg の投与量で 1 日 2 回 8 週間投与したときの有効性が検証され、安全性が確認された。

15 血液透析施行中の高リン血症患者を対象としたKHK7791の第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（試験番号：7791-005）（5.3.5.1-4）

15.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	血液透析施行中の高リン血症患者を対象としたKHK7791の第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
実施国（施設数）	日本（40）
治験期間	2021年3月[redacted]日～2021年9月[redacted]日
治験の目的	**主要目的** 血液透析施行中の高リン血症患者を対象にKHK7791及びリン吸着薬を8週間反復併用投与したときの血清リン濃度の変化量を、プラセボ及びリン吸着薬の8週間反復併用投与と比較することで、KHK7791とリン吸着薬併用投与時の有効性を検証する。 **副次目的** 血液透析施行中の高リン血症患者を対象にKHK7791及びリン吸着薬を8週間反復併用投与したときの各評価時点の血清リン濃度の変化量を、プラセボ及びリン吸着薬の反復併用投与と比較することで、KHK7791とリン吸着薬併用投与時の有効性を評価する。 血液透析施行中の高リン血症患者を対象にKHK7791及びリン吸着薬を8週間反復併用投与したときの管理目標値の達成を、プラセボ及びリン吸着薬の反復併用投与と比較することで、KHK7791とリン吸着薬併用投与時の有効性を評価する。 血液透析施行中の高リン血症患者を対象にKHK7791及びリン吸着薬を8週間反復併用投与したときのCa×P積及び補正Ca濃度の変化量を、プラセボ及びリン吸着薬の反復併用投与と比較することで、KHK7791とリン吸着薬の併用投与がCa×P積及び補正Ca濃度に及ぼす影響を評価する。 **探索的目的** 血液透析施行中の高リン血症患者を対象にKHK7791及びリン吸着薬を8週間反復併用投与したときの各種バイオマーカーの変化量を、プラセボ及びリン吸着薬の反復併用投与と比較することで、KHK7791とリン吸着薬の併用投与が各種バイオマーカーに及ぼす影響を探索的に評価する。 **安全性目的** 血液透析施行中の高リン血症患者を対象にKHK7791及びリン吸着薬を8週間反復併用投与したときの安全性を、プラセボ及びリン吸着薬の反復併用投与と比較することで評価する。 **その他の目的** 血液透析施行中の高リン血症患者を対象にKHK7791及びリン吸着薬を8週間反復併用投与したときの健康関連QOLに関する評価結果を取得する。
開発フェーズ	第III相試験
試験方法	本治験は、多施設共同プラセボ対照二重盲検ランダム化リン吸着薬併用並行群間比較試験である。本治験は同意取得日から仮登録までのスクリーニング期、仮登録後本登録までの最長3週間の観察期、治験薬投与開始後8週間の投与期よりなる。投与群として、KHK7791群及びプラセボ群の2群を設定し、いずれの群でも高リン血症治療薬として、既存のリン吸着薬を併用した。治験薬投与被験者として140名（各群70名）を目標とした。

項目	内容
	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、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 1 段階ずつ実施した。リン吸着薬は被験者ごとに決められた用法・用量で投与した。8 週間の投与終了後、規定の検査を受けて、治験を終了した。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：治験薬投与被験者として 140 名（KHK7791 群 70 名、プラセボ群 70 名） **設定根拠** 治験薬投与開始 8 週後の血清リン濃度のベースラインに対する変化量の平均値の群間差を−1.0 mg/dL、標準偏差を 1.8 mg/dL、両側有意水準を 5%、検出力を 80%と設定した下で必要となる被験者数は各群 52 名、計 104 名と算出された。中止割合 30%を考慮し、本治験における目標被験者数は各群 70 名、計 140 名と設定した。 **解析時** 安全性解析対象集団：169 名（KHK7791 群 84 名、プラセボ群 85 名） mITT：164 名（KHK7791 群 81 名、プラセボ群 83 名） PPS：139 名（KHK7791 群 69 名、プラセボ群 70 名）
対象被験者	**対象** 同意取得時に 20 歳以上の、一定の条件で週 3 回の血液透析を 12 週間以上受けている安定期の慢性腎不全患者で、事前検査 2 週間前から本登録まで一定の用法・用量でリン吸着薬を服用し、事前検査時及び観察期開始 1 週後又は 2 週後の血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満の患者を対象とした。intact PTH が 600 pg/mL を超える患者、炎症性腸疾患又は下痢型過敏性腸症候群の合併又は既往歴のある患者、本登録前 1 週間以内に下痢又は軟便（BSFS が 6 以上の下痢又は軟便を 3 回以上記録した日が 1 週間のうち 2 日間以上）が認められた患者は不適格とした。
使用薬剤	KHK7791： 5 mg 錠（ロット：[redacted]）、10 mg 錠（ロット：[redacted]） プラセボ： 5 mg プラセボ錠（ロット：[redacted]）、10 mg プラセボ錠（ロット：[redacted]） リン吸着薬：各実施医療機関で使用している市販の薬剤を用いた。

項目	内容
用法・用量、投与期間	**用法・用量、投与期間** **投与量**： 1 回投与量として KHK7791 5 mg を開始用量とした。投与開始後は用量調整基準（5.3.5.1-4 9.4.1.1.2 項）に従い、1 回投与量を 5、10、20、30 mg で 1 段階ずつ増減すること、及び休薬することを可とした。 **投与方法**： • KHK7791 を 1 日 2 回朝食及び夕食の食直前に連日投与した。なお、被験者が透析中に排便を催すことが懸念される場合は、透析直前の投与を控え、昼食等、他の食事の食直前に投与することを許容した。 • 朝食又は夕食をとれない場合には、昼食等の他の食事の食直前に投与するか、又は通常食事をとっている時刻に投与することとした。 **投与期間**： 8 週間
評価項目	**有効性** **主要評価項目** • 投与開始 8 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量 **副次評価項目** • 各評価時点の血清リン濃度のベースラインからの変化量 • 各評価時点の血清リン濃度 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下の達成及び達成時期 • 各評価時点の血清リン濃度 3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下の達成及び達成時期 • 各評価時点の Ca×P 積及び補正 Ca 濃度のベースラインからの変化量 **探索的評価項目** • 各評価時点の intact FGF23 濃度、c-terminal FGF23 濃度、intact PTH 濃度のベースラインからの変化量 • 各評価時点の骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、OC、P1NP）のベースラインからの変化量 **安全性** • 有害事象 • 臨床検査値 • バイタルサイン • 標準 12 誘導心電図 **その他の評価項目** • 患者報告アウトカム（EQ-5D-5L、SF-36v2）
統計手法	**有効性**： **主要評価項目** 投与開始 8 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量について、MMRM を用いて投与群間の差（KHK7791−プラセボ群）及び 95%信頼区間を算出した。また、群間に差がないと仮定した帰無仮説の下での p 値も算出した。なお、MMRM では、血清リン濃度の変化量を応答変数、投与群、有効性の評価時点、投与群と有効性の評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの血清リン濃度を共変量とした。感度分析として、投与開始 8 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量が欠測であった場合に、欠測値が試験結果に及ぼす影響を評価する tipping point analysis を実施した。 **副次評価項目** 血清リン濃度及びベースラインからの変化量について、投与群別に各評価時点

項目	内容
	での基本統計量で要約し、図示した。また、各評価時点での投与群間の差（KHK7791 群−プラセボ群）及び 95%信頼区間を算出し、図示した。 血清リン濃度の管理目標値（血清リン濃度：3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）を達成した被験者の割合を、投与群別に各評価時点で算出し、図示した。また、投与群間の達成割合の差（KHK7791 群−プラセボ群）及び 95%信頼区間を、各評価時点で算出した。 血清リン濃度の管理目標値（血清リン濃度：3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下）を達成した被験者の割合を、投与群別に各評価時点で算出し、図示した。また、投与群間の達成割合の差（KHK7791 群−プラセボ群）及び 95%信頼区間を、各評価時点で算出した。 各被験者の血清リン濃度の管理目標値（血清リン濃度：3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）達成時期（治験薬投与後に目標値を達成した最初の時期）について、投与群別に基本統計量で要約した。 各被験者の血清リン濃度の管理目標値（血清リン濃度：3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下）達成時期（治験薬投与後に目標値を達成した最初の時期）について、投与群別に基本統計量で要約した。 各評価時点の Ca×P 積及び補正 Ca 値、並びにベースラインからの変化量について、投与群別に基本統計量で要約した。 **探索的評価項目** intact FGF23 濃度、c-terminal FGF23 濃度、intact PTH 濃度、骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、OC、P1NP）について、各評価時点の基本統計量、並びに各評価時点のベースラインからの変化量及び変化率の基本統計量を投与群別に要約し、図示した。 **その他の評価項目** EQ-5D-5L 及び SF-36v2 の評価結果を一覧に示した。 **安全性**： 治験薬投与開始後に発現又は悪化したすべての有害事象を対象として、MedDRA version 24.1 の PT 及び SOC 別の発現頻度を、投与群別に集計した。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象を「副作用」と定義した。また、転帰が「死亡」の有害事象を「死亡に至った有害事象」、転帰が「死亡」以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」、重篤な有害事象以外で治験薬投与を「中止」、「休薬」、「減量」したすべての事象を「他の重要な有害事象」と定義した。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。 臨床検査項目、バイタルサイン、体重の計量値検査項目、週あたりの BSFS、排便回数については、投与群別に各評価時点の基本統計量で要約した。

15.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

本治験の被験者の内訳をTable 15.2-1に示した。

本治験では、251 名の患者から本治験への参加の文書同意を取得した。そのうち、210 名が仮登録基準を満たし、169 名が本登録基準を満たした。仮登録及び本登録基準を満たし、適格性が確認された 169 名をプラセボ群（85 名）又は KHK7791 群（84 名）にランダムに割り付け、169 名全員に治験薬投与を開始した。8 週間の治験薬投与を完了した被験者の人数（%）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。

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

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

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。

KHK7791 の 1 回投与量は、増量が可能な Week 2 の処方時点以降、開始用量の 5 mg から最終処方時点の Week 7 まで経時的に増加した。各処方時点で治験を継続していた KHK7791 群の被験者の 1 回投与量（平均値±標準偏差、以下同様）は、Week 2 が 7.3±2.51 mg（78 名）、Week 4 が 9.8±6.12 mg（75 名）、Week 6 が 12.7±9.04 mg（74 名）であった（5.3.5.1-4 Table 14.1-1.4.2）。最終処方時点である Week 7 に治験を継続していた 74 名の 1 回投与量の内訳は、30 mg が 17 名（23.0%）、20 mg が 12 名（16.2%）、10 mg が 15 名（20.3%）、5 mg が 29 名（39.2%）、0 mg が 1 名（1.4%）であった（5.3.5.1-4 Table 14.1-1.4.3）。最終処方時点である Week 7 に治験を継続していた 74 名の 1 回投与量は 14.1±10.18 mg であった（5.3.5.1-4 Table 14.1-1.4.2）。

Table 15.2-1 被験者の内訳

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

Table 15.2-1 被験者の内訳(Continued)

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

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

2）人口統計学的特性及び他の基準値

ランダム化した被験者 169 名（プラセボ群：85 名、KHK7791 群：84 名）すべてを安全性解析対象集団に採用した。mITT には、プラセボ群 83 名（97.6%）、KHK7791 群 81 名（96.4%）の計 164 名（97.0%）を採用し、PPS にはプラセボ群 70 名（82.4%）、KHK7791 群 69 名（82.1%）の計 139 名（82.2%）を採用した（5.3.5.1-4 Table 14.1-1.2）。プラセボ群に割り付けられた 1 名

（被験者番号：[redacted]）は、Week 1 の週に誤投与により KHK7791 を投与されたが、5.3.5.1-4 9.7.1.2 項のとおり、解析は割り付けられた投与群（プラセボ群）に基づいて実施した。なお、当該被験者はいずれの解析対象集団の除外基準にも該当しないため、すべての解析対象集団に採用した。

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値をTable 15.2-2に示した。

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性に、プラセボ群と KHK7791 群で明らかな差は認められなかった。また、mITT 及び PPS の人口統計学的及び他の基準値の特性も同様に投与群間の明らかな差は認められなかった（5.3.5.1-4 Table 14.1-1.3.1、5.3.5.1-4 Table 14.1-1.3.2）。以下、安全性解析対象集団の各特性の特徴について記載した。

いずれの投与群も男性の割合が高く、男性の人数（%）は、プラセボ群では 55 名（64.7%）、KHK7791 群では 54 名（64.3%）であった。年齢（平均値±標準偏差）は、プラセボ群が 60.5±11.22 歳、KHK7791 群が 61.7±11.15 歳であった。いずれの投与群も 65 歳未満の被験者の割合が高く、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。身長（平均値±標準偏差）は、プラセボ群が 162.98±8.019 cm、KHK7791 群が 162.37±8.381 cm、Day 1 での透析前体重は、プラセボ群が 67.39±14.427 kg、KHK7791 群が 67.30±13.281 kg、BMI は、プラセボ群が 25.29±4.532 kg/m^2、KHK7791 群が 25.52±4.672 kg/m^2 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（2 種類以上のリン吸着薬を使用していた被験者は重複して集計）は、プラセボ群では炭酸ランタンが最も多く 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使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（平均値±標準偏差）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。

ベースラインの BSFS スコア（平均値±標準偏差）はプラセボ群が 4.03±0.942、KHK7791 群が 3.95±0.908 であり、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。

Table 15.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（安全性解析対象集団）

Parameter (unit)		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)

Table 15.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（安全性解析対象集団）(Continued)

Parameter (unit)		Placebo N = 85	KHK7791 N = 84
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)
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)

Table 15.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（安全性解析対象集団）(Continued)

Parameter (unit)		Placebo N = 85	KHK7791 N = 84
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)
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

Table 15.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（安全性解析対象集団）(Continued)

Parameter (unit)		Placebo N = 85	KHK7791 N = 84
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

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

15.3 試験結果

15.3.1 有効性

主たる有効性の解析対象集団である mITT の結果を記載した。

15.3.1.1 主要評価項目

本治験の主要評価項目は、投与開始 8 週後（Week 8）の血清リン濃度のベースラインからの変化量とした。Week 8 の血清リン濃度のベースラインからの変化量について MMRM を用いて解析した結果をTable 15.3.1.1-1に示した。

Week 8 の血清リン濃度のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、プラセボ群が−0.24 mg/dL（−0.52, 0.04 mg/dL）、KHK7791 群が−2.00 mg/dL（−2.28, −1.72 mg/dL）であった。血清リン濃度の変化量の投与群間の差（KHK7791 群−プラセボ群）の最小二乗平均値は−1.76 mg/dL（−2.16, −1.37 mg/dL）であり、KHK7791 群ではプラセボ群と比べて有意に、血清リン濃度がベースラインから低下した（p<0.0001：MMRM）。

主要評価項目に対する主たる解析結果は、tipping point analysis を用いた感度分析及び補助解析、PPS を対象とした解析、人口統計学的及び他の基準値別の部分集団解析、「下痢」発現別解析の結果と一貫しており、解析結果の頑健性が確認された。

Table 15.3.1.1-1 Week 8 の血清リン濃度のベースラインからの変化量の要約（MMRM、mITT）

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

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

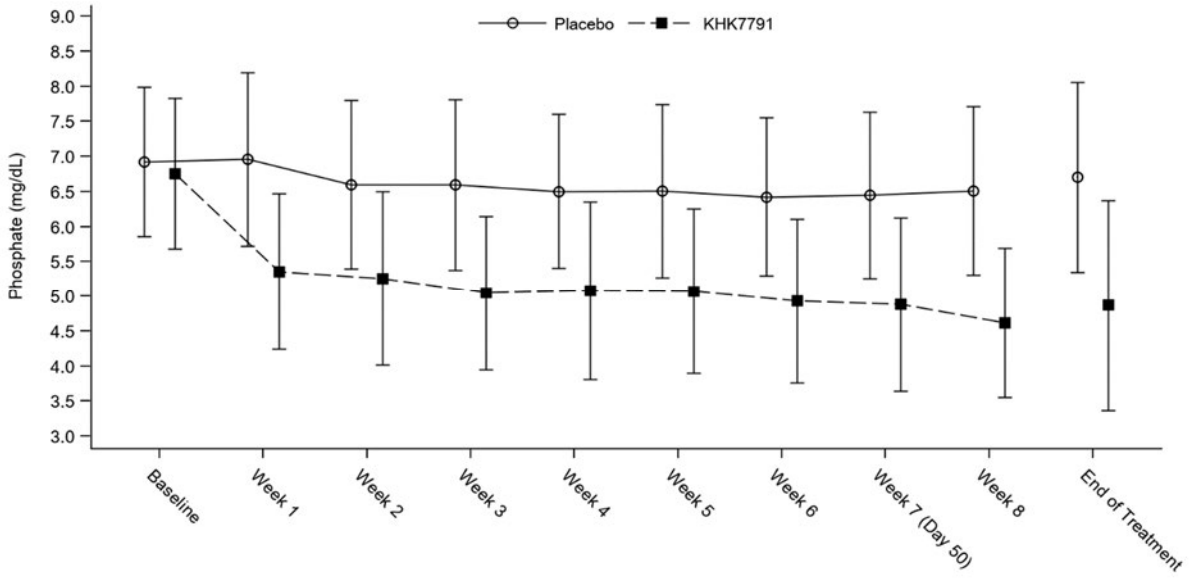
15.3.1.2 副次評価項目

1）各評価時点の血清リン濃度のベースラインからの変化量

血清リン濃度の推移をFigure 15.3.1.2-1に、血清リン濃度ベースラインからの変化量の推移をFigure 15.3.1.2-2に示した。

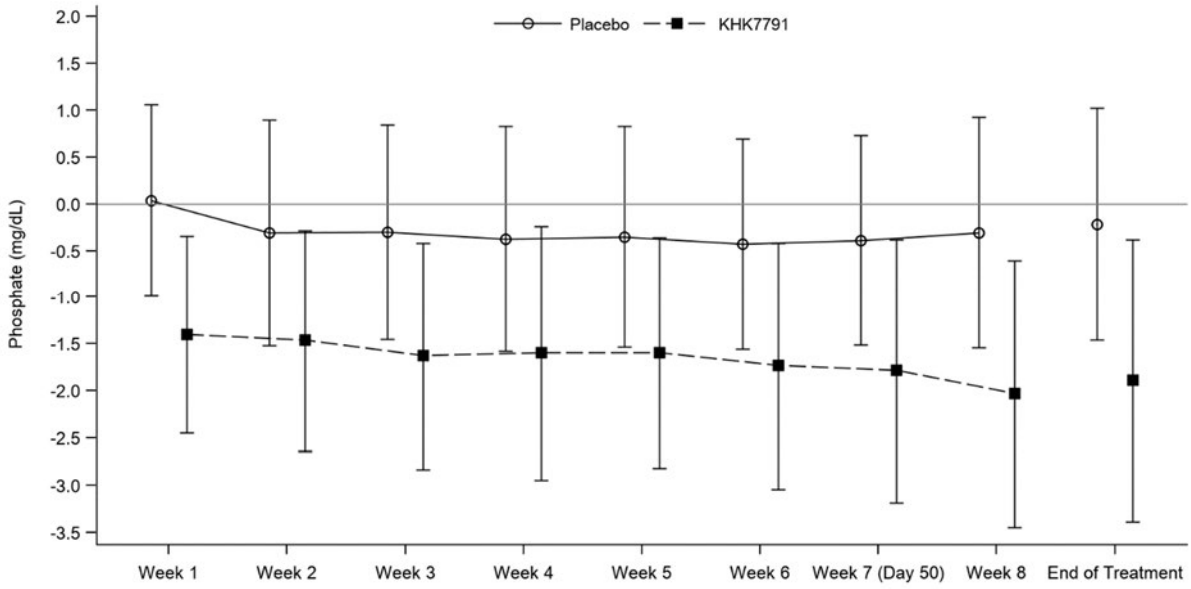
KHK7791 群の血清リン濃度は、Week 1 に大きくベースラインから低下し、その後も Week 8 まで徐々に低下した。KHK7791 群の血清リン濃度（平均値±標準偏差）は、Week 1 では 5.36±1.115 mg/dL、Week 8 では 4.62±1.067 mg/dL（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-2.1）、血清リン濃度のベースラインからの変化量は、Week 1 では−1.40±1.050 mg/dL、Week 8 では−2.03±1.418 mg/dL であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-2.2）。

Figure 15.3.1.2-1 血清リン濃度の推移（平均値±標準偏差、mITT）



Source: 5.3.5.1-4 Figure 14.2.1-2.1.1
The baseline value was the most recent non-missing value obtained prior to first administration of Investigational Product.

Figure 15.3.1.2-2 血清リン濃度のベースラインからの変化量の推移（平均値±標準偏差、mITT）



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

2）血清リン濃度の管理目標値（3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下又は 3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下）の達成有無及び達成時期

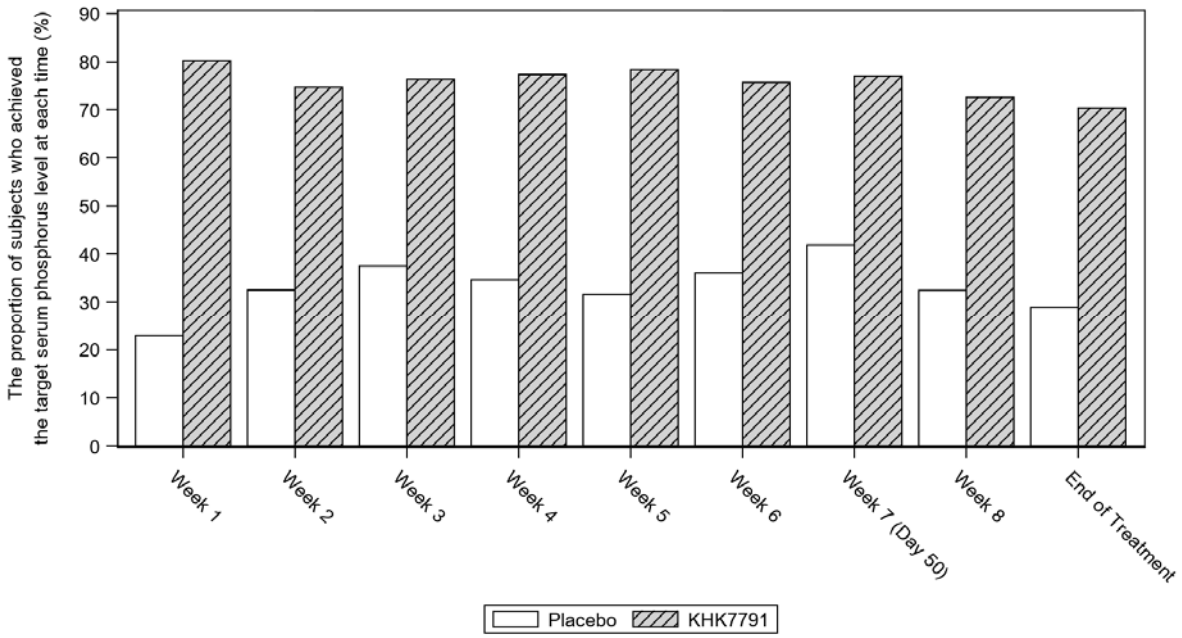
管理目標値：3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下

各評価時点で血清リン濃度 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下を達成した被験者の割合をFigure 15.3.1.2-3に示した。血清リン濃度 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下を治験薬投与開始後初めて達成するまでの期間を投与群別に要約した結果をTable 15.3.1.2-1に示した。

血清リン濃度 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下を達成した被験者の割合は、いずれの時点でもKHK7791 群がプラセボ群より高く、また KHK7791 群はプラセボ群より早く血清リン濃度 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下に到達した。Week 1～Week 8 に血清リン濃度 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下を達成した被験者の割合は、プラセボ群が 22.9%～41.9%、KHK7791 群が 72.6%～80.2%の範囲であった。Week 8 に血清リン濃度 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下を達成した被験者は、プラセボ群が 74 名中 24 名（32.4%）、KHK7791 群が 73 名中 53 名（72.6%）であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-2.3.1）。

一度でも血清リン濃度 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下を達成した被験者は、プラセボ群が 59 名、KHK7791 群が 79 名であった。初めて血清リン濃度 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下を達成するまでの期間（平均値±標準偏差）は、プラセボ群が 21.1±12.90 日、KHK7791 群が 10.7±8.19 日であった。

Figure 15.3.1.2-3 血清リン濃度 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下を達成した被験者の割合（mITT）



Source: 5.3.5.1-4 Figure 14.2.1-2.2.1

Table 15.3.1.2-1 血清リン濃度 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下を初めて達成するまでの期間（mITT）

Parameter (unit)		Placebo N = 83	KHK7791 N = 81
The time (days) to first achievement of target serum phosphorus level (Days)	n	59	79
	Mean	21.1	10.7
	SD	12.90	8.19
	Min	8	8
	Median	15.0	8.0
	Max	50	57

n: Number of responders
Source: 5.3.5.1-4 Table 14.2.1-2.3.3

管理目標値：3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下

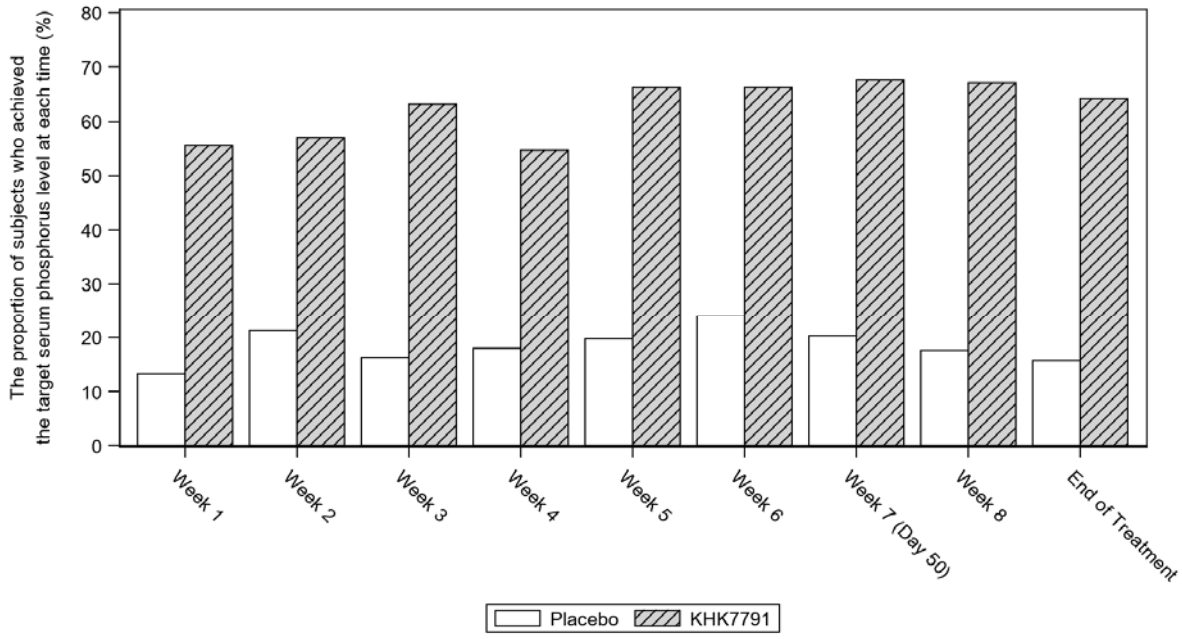
各評価時点で血清リン濃度 3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下を達成した被験者の割合をFigure 15.3.1.2-4に示した。血清リン濃度 3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下を治験薬投与開始後初めて達成するまでの期間を投与群別に要約した結果をTable 15.3.1.2-2に示した。

血清リン濃度 3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下を達成した被験者の割合は、いずれの時点でもKHK7791 群がプラセボ群より高く、また KHK7791 群はプラセボ群より早く血清リン濃度 3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下に到達した。Week 1～Week 8 に血清リン濃度 3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下を達成した被験者の割合は、プラセボ群が 13.3%～24.0%、KHK7791 群が 54.7%～67.6%の範囲であった。Week 8 に血清リン濃度 3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下を達成した被験者は、プラセボ群が 74 名中 13 名（17.6%）、KHK7791 群が 73 名中 49 名（67.1%）であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-2.3.2）。

一度でも血清リン濃度 3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下を達成した被験者は、プラセボ群が 36 名、KHK7791 群が 76 名であった。初めて血清リン濃度 3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下を達成

するまでの期間（平均値±標準偏差）は、プラセボ群が 23.8±15.55 日、KHK7791 群が 14.5±10.86 日であった。

Figure 15.3.1.2-4　血清リン濃度 3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下を達成した被験者の割合（mITT）



Source: 5.3.5.1-4 Figure 14.2.1-2.2.3

Table 15.3.1.2-2　血清リン濃度 3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下を初めて達成するまでの期間（mITT）

Parameter (unit)		Placebo N = 83	KHK7791 N = 81
The time (days) to first achievement of target serum phosphorus level (Days)	n	36	76
	Mean	23.8	14.5
	SD	15.55	10.86
	Min	8	8
	Median	18.5	8.0
	Max	57	57

n: Number of responders
Source: 5.3.5.1-4 Table 14.2.1-2.3.4

3）各評価時点の Ca×P 積及び補正 Ca 濃度のベースラインからの変化量

ベースラインの補正 Ca 濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は、プラセボ群が 9.22±0.703 mg/dL、KHK7791 群が 9.03±0.665 mg/dL であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-2.4）。治験薬投与開始後、プラセボ群の補正 Ca 濃度は Week 8 までベースライン値と同程度であった。KHK7791 群の補正 Ca 濃度は、Week 1 にベースラインからわずかに上昇したもののプラセボ群との大きな差はなく、その後は Week 1 の値と同程度であった。KHK7791 群の補正 Ca 濃度は、Week 1 では 9.19±0.658 mg/dL、Week 8 では 9.19±0.683 mg/dL（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-2.4）、補正 Ca 濃度のベースラインからの変化量は、Week 1 では 0.16±0.319 mg/dL、Week 8 では 0.16±0.431 mg/dL であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-2.5）。

ベースラインの Ca×P 積は、プラセボ群が 63.803±10.7770 $(mg/dL)^2$、KHK7791 群が 61.089±11.1951 $(mg/dL)^2$ であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-2.4）。治験薬投与開始後、プラセボ群

の Ca×P 積は、Week 2 にベースラインからわずかに低下し、その後は Week 8 まで Week 2 の値と同程度であった。プラセボ群の Ca×P 積は、Week 2 では 60.584±10.9778 (mg/dL)^2、Week 8 では 59.969±10.3432 (mg/dL)^2（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-2.4）、ベースラインからの変化量は、Week 2 では −3.117±11.3479 (mg/dL)^2、Week 8 では −2.929±11.2467 (mg/dL)^2 であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-2.5）。KHK7791 群の Ca×P 積は、Week 1 にベースラインから大きく低下し、その後も Week 8 まで徐々に低下した。KHK7791 群の Ca×P 積は、Week 1 では 49.390±11.7436 (mg/dL)^2、Week 8 では 42.576±10.8409 (mg/dL)^2（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-2.4）、ベースラインからの変化量は、Week 1 では −11.699±9.7414 (mg/dL)^2、Week 8 では −17.519±12.7143 (mg/dL)^2 であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-2.5）。

15.3.1.3 探索的評価項目

1）各評価時点での intact FGF23 濃度、c-terminal FGF23 濃度、intact PTH 濃度のベースラインからの変化量

ベースラインの intact FGF23 濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は、プラセボ群が 19003.07±18149.151 pg/mL、KHK7791 群が 16059.25±19386.269 pg/mL であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-3.1）。Week 8 での intact FGF23 濃度のベースラインからの変化量の中央値（最小値, 最大値）は、プラセボ群で −88.50 pg/mL（−40100.0, 21300.0 pg/mL）、KHK7791 群で −2690.00 pg/mL（−44600.0, 10500.0 pg/mL）であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-3.2）。ベースラインからの変化率の中央値（最小値, 最大値）は、プラセボ群で −1.90%（−88.2%, 195.4%）、KHK7791 群で −55.80%（−92.0%, 65.6%）であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-3.3）。

ベースラインの c-terminal FGF23 濃度は、プラセボ群が 15421.88±18201.030 RU/mL、KHK7791 群が 13564.11±19810.447 RU/mL であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-3.1）。Week 8 での KHK7791 群の c-terminal FGF23 濃度のベースラインからの変化量の中央値（最小値, 最大値）は、プラセボ群で −60.00 RU/mL（−61500.0, 17510.0 RU/mL）、KHK7791 群で −2610.00 RU/mL（−66800.0, 8110.0 RU/mL）であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-3.2）。ベースラインからの変化率の中央値（最小値, 最大値）は、プラセボ群で −3.30%（−77.2%, 188.5%）、KHK7791 群で −46.80%（−87.3%, 82.8%）であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-3.3）。

ベースラインの intact PTH 濃度は、プラセボ群が 191.0±120.58 pg/mL、KHK7791 群が 184.0±109.92 pg/mL であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-3.1）。プラセボ群の intact PTH 濃度のベースラインからの変化量の中央値（最大値, 最小値）は、Week 2 では −9.0 pg/mL（−119, 239 pg/mL）、Week 8 では −1.0 pg/mL（−132, 360 pg/mL）であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-3.2）。ベースラインからの変化率の中央値は、Week 2 では −7.50%（−43.4%, 179.6%）、Week 8 では −0.75%（−63.2%, 666.7%）であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-3.3）。KHK7791 群の intact PTH 濃度のベースラインからの変化量の中央値（最小値, 最大値）は、Week 2 では −23.0 pg/mL（−188, 71 pg/mL）、Week 8 では −29.0 pg/mL（−185, 67 pg/mL）であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-3.2）。ベースラインからの変化率の中央値（最小値, 最大値）は、Week 2 では −13.30%（−67.3%, 116.4%）、Week 8 では −17.70%（−63.9%, 200.0%）であった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-3.3）。

2）各評価時点での骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、OC、P1NP）のベースラインからの変化量

骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、OC、P1NP）のうち、KHK7791 群で治験薬投与後、BAP 及び TRACP-5b がわずかに上昇、OC がわずかに低下する傾向が認められた。P1NP に治験薬投与後の変化は認められなかった。プラセボ群ではいずれのマーカーについても変化は認められなかった（5.3.5.1-4 Table 14.2.1-3.1、5.3.5.1-4 Table 14.2.1-3.2、5.3.5.1-4 Table 14.2.1-3.3）。

15.3.2 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

本治験で発現した有害事象及び副作用を SOC 別及び PT 別に集計し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。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有害事象も「下痢」であり、53 名（63.1%）に発現した。次いで、「発熱」が 11 名（13.1%）、「軟便」、「四肢痛」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。その他の事象は各 1 名にのみ発現した。KHK7791 群で複数名に発現した有害事象のうち、プラセボ群よりも発現割合が 5%以上高かった事象は「下痢」（プラセボ群：14.1%、KHK7791 群：63.1%）であった。

Table 15.3.2-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	Placebo N = 85		KHK7791 N = 84	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	53	(62.4)	72	(85.7)
[血液およびリンパ系障害]	0		1	(1.2)
腎性貧血	0		1	(1.2)
[心臓障害]	1	(1.2)	0	
心房細動	1	(1.2)	0	
[眼障害]	0		1	(1.2)
結膜出血	0		1	(1.2)
[胃腸障害]	24	(28.2)	61	(72.6)
下痢	12	(14.1)	53	(63.1)
軟便	0		4	(4.8)
嘔吐	2	(2.4)	3	(3.6)
悪心	1	(1.2)	2	(2.4)
腹部不快感	2	(2.4)	1	(1.2)
腹痛	0		1	(1.2)
便秘	1	(1.2)	1	(1.2)
食中毒	0		1	(1.2)
排便回数増加	0		1	(1.2)
胃炎	0		1	(1.2)
歯肉腫脹	1	(1.2)	1	(1.2)
痔核	1	(1.2)	1	(1.2)
肛門の炎症	0		1	(1.2)
大腸ポリープ	0		1	(1.2)

Table 15.3.2-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	Placebo N = 85		KHK7791 N = 84	
	n	(%)	n	(%)
胃腸音異常	0		1	(1.2)
消化不良	1	(1.2)	0	
歯周病	1	(1.2)	0	
口内炎	1	(1.2)	0	
歯痛	1	(1.2)	0	
肛門びらん	1	(1.2)	0	
[一般・全身障害および投与部位の状態]	10	(11.8)	15	(17.9)
発熱	7	(8.2)	11	(13.1)
ワクチン接種部位疼痛	1	(1.2)	3	(3.6)
注射部位疼痛	1	(1.2)	2	(2.4)
倦怠感	0		1	(1.2)
適用部位湿疹	0		1	(1.2)
穿刺部位腫脹	1	(1.2)	0	
[肝胆道系障害]	1	(1.2)	0	
肝機能異常	1	(1.2)	0	
[感染症および寄生虫症]	7	(8.2)	7	(8.3)
上咽頭炎	2	(2.4)	3	(3.6)
爪の皮膚糸状菌症	0		1	(1.2)
毛包炎	1	(1.2)	1	(1.2)
せつ	0		1	(1.2)
単純ヘルペス	0		1	(1.2)
耳下腺炎	0		1	(1.2)
皮膚カンジダ	0		1	(1.2)
歯肉炎	1	(1.2)	0	
咽頭炎	1	(1.2)	0	
シャント感染	2	(2.4)	0	
[傷害、中毒および処置合併症]	14	(16.5)	11	(13.1)
皮膚擦過傷	0		3	(3.6)
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)
ワクチン接種後症候群	2	(2.4)	1	(1.2)
皮下血腫	0		1	(1.2)
動静脈瘻部位合併症	0		1	(1.2)
動静脈グラフト部位出血	0		1	(1.2)
歯牙破折	0		1	(1.2)
熱中症	0		1	(1.2)
足骨折	1	(1.2)	0	
靭帯捻挫	2	(2.4)	0	
肋骨骨折	1	(1.2)	0	
シャント狭窄	4	(4.7)	0	
シャント血栓症	1	(1.2)	0	
四肢損傷	1	(1.2)	0	
シャント機能不全	1	(1.2)	0	
[臨床検査]	3	(3.5)	3	(3.6)
血圧低下	2	(2.4)	2	(2.4)
血中カリウム増加	0		1	(1.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(1.2)	0	
[代謝および栄養障害]	2	(2.4)	4	(4.8)
高カリウム血症	1	(1.2)	2	(2.4)
糖尿病	0		1	(1.2)
低カルシウム血症	0		1	(1.2)
食欲減退	1	(1.2)	0	
[筋骨格系および結合組織障害]	12	(14.1)	8	(9.5)
四肢痛	5	(5.9)	4	(4.8)
関節炎	1	(1.2)	1	(1.2)
鼡径部痛	0		1	(1.2)

Table 15.3.2-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	Placebo N = 85		KHK7791 N = 84	
	n	(%)	n	(%)
関節腫脹	0		1	(1.2)
筋痙縮	2	(2.4)	1	(1.2)
筋肉痛	1	(1.2)	1	(1.2)
関節痛	2	(2.4)	0	
背部痛	2	(2.4)	0	
[神経系障害]	5	(5.9)	4	(4.8)
脳梗塞	0		1	(1.2)
脳血栓症	0		1	(1.2)
頭痛	2	(2.4)	1	(1.2)
失神	0		1	(1.2)
浮動性めまい	1	(1.2)	0	
下肢静止不能症候群	2	(2.4)	0	
[精神障害]	0		1	(1.2)
不眠症	0		1	(1.2)
[腎および尿路障害]	2	(2.4)	0	
血尿	1	(1.2)	0	
腎結石症	1	(1.2)	0	
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	0		1	(1.2)
呼吸困難	0		1	(1.2)
口腔咽頭痛	0		1	(1.2)
[皮膚および皮下組織障害]	4	(4.7)	4	(4.8)
皮下出血	0		1	(1.2)
過角化	0		1	(1.2)
そう痒症	0		1	(1.2)
爪床出血	0		1	(1.2)
水疱	1	(1.2)	0	
接触皮膚炎	1	(1.2)	0	
湿疹	1	(1.2)	0	
皮膚剥脱	1	(1.2)	0	
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	1	(1.2)	0	
[血管障害]	3	(3.5)	3	(3.6)
高血圧	0		1	(1.2)
血管痛	0		1	(1.2)
内出血	0		1	(1.2)
低血圧	1	(1.2)	0	
末梢動脈閉塞性疾患	2	(2.4)	0	
透析低血圧	1	(1.2)	0	

Cording Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.1-4 Table 14.3.1-3.1.2

本治験で発現した副作用を SOC 別及び PT 別に集計しTable 15.3.2-2に示した。

副作用は、プラセボ 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。その他の事象は各 1 名にのみ発現した。KHK7791 群で複数名に発現した副作用のうち、プラセボ群よりも発現割合が 5%以上高かった事象は「下痢」（プラセボ群：9.4%、KHK7791 群：58.3%）であった。

Table 15.3.2-2 副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	Placebo N = 85		KHK7791 N = 84	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	12	(14.1)	54	(64.3)
[胃腸障害]	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)
便秘	1	(1.2)	1	(1.2)
排便回数増加	0		1	(1.2)
胃腸音異常	0		1	(1.2)
腹部不快感	2	(2.4)	0	
消化不良	1	(1.2)	0	
[代謝および栄養障害]	1	(1.2)	1	(1.2)
低カルシウム血症	0		1	(1.2)
食欲減退	1	(1.2)	0	
[神経系障害]	1	(1.2)	0	
頭痛	1	(1.2)	0	
[精神障害]	0		1	(1.2)
不眠症	0		1	(1.2)

Cording Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.1-4 Table 14.3.1-4.1.2

2）重症度別有害事象及び副作用発現状況

重症度が高度と判定された有害事象はプラセボ群の 2 名（2.4%）、KHK7791 群の 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%）に、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）。いずれの事象も治験薬との因果関係はなしと判断された（5.3.5.1-4 Table 14.3.1-6.2）。

3）初回発現時期別の「下痢」の投与量別発現状況

KHK7791 群で発現した有害事象「下痢」及び副作用「下痢」のほとんどは、Week 0 の期間（Day 1～7）、すなわち 5 mg 投与開始直後に発現した。

KHK7791 群で、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、Week 0 の期間（Day 1～7）に 5 mg を投与したときであり、84 名中 30 名（35.7%）に発現した。次いで、Week 1 の期間（Day 8～14）に 5 mg を投与したとき（81 名中 5 名：6.2%）、Week 5 の期間（Day 36～42）に 20 mg を投与したとき、（74 名中 3 名：4.1%）、Week 2 の期間（Day 15～21）に 10 mg を投与したとき（78 名中 3 名：3.8%）であった（5.3.5.1-4 Table 14.3.1-7.1）。

KHK7791 群で副作用「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 の期間（Day 1～7）に 5 mg を投与したときであり、84 名中 30 名（35.7%）に発現した。次いで、Week 5 の期間（Day 36～42）に 20 mg を投与したとき（74 名中 3 名：4.1%）、Week 2 の期間（Day 15～21）に 10 mg を投与したとき（78 名中 3 名：3.8%）、Week 1 の期間（Day 8～14）に 5 mg を投与したとき（81 名中 3 名：3.7%）であった（5.3.5.1-4 Table 14.3.1-7.2）。

4）死亡に至った有害事象

本治験では死亡に至った有害事象は発現しなかった。

5）その他の重篤な有害事象

本治験で発現したその他の重篤な有害事象の発現状況をTable 15.3.2-3に示した。

その他の重篤な有害事象はプラセボ群 3 名（3.5%）、KHK7791 群 2 名（2.4%）に発現した。事象別では、プラセボ群で「シャント狭窄」が 2 名（2.4%）、「四肢損傷」、「末梢動脈閉塞性疾患」が各 1 名（1.2%）に発現し、KHK7791 群で「大腸ポリープ」、「脳血栓症」が各 1 名（1.2%）に発現した。その他の重篤な副作用はいずれの投与群にも発現しなかった。

Table 15.3.2-3　その他の重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	Placebo N = 85		KHK7791 N = 84	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any other serious TEAE	3	(3.5)	2	(2.4)
[胃腸障害]	0		1	(1.2)
大腸ポリープ	0		1	(1.2)
[傷害、中毒および処置合併症]	3	(3.5)	0	
シャント狭窄	2	(2.4)	0	
四肢損傷	1	(1.2)	0	
[神経系障害]	0		1	(1.2)
脳血栓症	0		1	(1.2)
[血管障害]	1	(1.2)	0	
末梢動脈閉塞性疾患	1	(1.2)	0	

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.1-4 Table 14.3.2-1.2.2

各被験者で発現した重篤な有害事象の詳細情報を以下に示した。

（1）被験者番号：[redacted]

有害事象名　：大腸ポリープ
性別　：男性
年齢　：77 歳
投与群　：KHK7791 群
原疾患　：その他（難治性ネフローゼ症候群）
既往歴・合併症　：高血圧、多発性大腸ポリープ、原発性胆汁性胆管炎、陳旧性脳梗塞、胆嚢腺筋腫症、膵仮性嚢胞、脂質異常症、腎性貧血、二次性副甲状腺機能亢進症、高尿酸血症、透析そう痒症、大腸憩室症、軽度の胆道気腫、下肢動脈硬化症、冠動脈石灰化、左腎嚢胞、左胸皮下浮腫、鎖骨上窩リンパ節浮腫、カルニチン欠乏、良性前立腺肥大症、左鎖骨下静脈狭窄、動脈硬化症、軽度腎萎縮、総胆管結石症、透析シャント狭窄
併用薬　：エポジン、ヒシファーゲン、ミヤ BM、エルカルチン、ニフェジピン、エナラプリル、アジルバ、ゼチーア、フェブリク、フェキソフェナジン塩酸塩
併用制限薬　：オキサロール
止瀉薬　：なし
便秘薬　：なし
リン吸着薬　：沈降炭酸カルシウム
経過　：
2021-07-19：　KHK7791 投与開始（5 mg 1 日 2 回）
2021-07-24：　大腸内視鏡検査実施
2021-08-02：　10 mg に増量
2021-08-16：　5 mg に減量
2021-09-08（Day 52）：　「大腸ポリープ」切除のため入院
2021-09-09：　内視鏡的粘膜切除及びコールドスネアポリペクトミー実施
2021-09-10：　退院
2021-09-12：　KHK7791 最終投与（5 mg）
2021-09-13（Day 57）：　転帰確認（軽快）

重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長
重症度 : 軽度
対策としてとられた処置 : 治験薬： Dose not changed
リン吸着薬： Dose not changed
その他： Procedures performed（Endoscopic mucosal resection, Cold snare polypectomy）
因果関係 : なし
医師コメント : 本事象（多発大腸ポリープ）は、治験薬投与 5 日目の 2021/7/24 実施の大腸内視鏡検査にて初めて明らかになった。ただし、ポリープの数や異型の程度から治験薬投与 5 日目で発現するものではないと考えられ、治験薬投与前から当該被験者が合併していたものと考えられる。また、経時的理由及び治験薬の作用機序の観点から本事象は治験薬との因果関係は無い、と判断する。

当該被験者で発現したその他の有害事象

なし

（2）被験者番号：[redacted]

有害事象名 : 脳血栓症
性別 : 男性
年齢 : 59 歳
投与群 : KHK7791 群
原疾患 : 糖尿病性腎症
既往歴・合併症 : 2 型糖尿病、二次性副甲状腺機能亢進症、高尿酸血症、腎性貧血、高血圧、透析低血圧、慢性心不全、発作性心房細動、狭心症、右足趾基節骨骨折、前胸部皮膚がん、右肩痛
併用薬 : ビソプロロールフマル酸塩、アムロジピン
併用制限薬 : アルファカルシドール
止瀉薬 : なし
便秘薬 : なし
リン吸着薬 : 沈降炭酸カルシウム
経過 :
2021-04-26： KHK7791 投与開始（5 mg 1 日 2 回）
2021-05-08（Day 13）： 「脳血栓症」発現
入院
KHK7791 最終投与（5 mg）
2021-05-09（Day 14）： 有害事象により治験薬投与中止
2021-05-13（Day 18）： 退院
転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由 : 入院及び入院期間の延長
重症度 : 高度
対策としてとられた処置 : 治験薬： Drug withdrawn
リン吸着薬： Dose not changed
その他： Procedures performed（Changed blood flow）
因果関係 : なし
医師コメント : 合併症の発作性心房細動により血栓ができ、それが脳血栓症を起こしたものであり投与薬剤間の相互作用ではないと判断する。
入院加療が必要となったため重篤と判断した。

当該被験者で発現したその他の有害事象

なし

（3）被験者番号：[redacted]

有害事象名	：	シャント狭窄
性別	：	女性
年齢	：	63 歳
投与群	：	プラセボ群
原疾患	：	慢性糸球体腎炎
既往歴・合併症	：	アレルギー性結膜炎、足の痙攣、うつ病、透析そう痒症、鉄欠乏性貧血、高コレステロール血症、不眠症、二次性副甲状腺機能亢進症、便秘、逆流性食道炎、レストレスレッグス症候群、甲状腺機能低下症、機能性ディスペプシア、本態性振戦、透析低血圧、両側性緑内障、亜鉛欠乏症、腎性貧血
併用薬	：	ネキシウム、アコファイド、ワルファリンカリウム、フェジン、エポエチンアルファ、アメジニウムメチル硫酸塩、アロチノロール塩酸塩、エゼチミブ、チラージン S、芍薬甘草湯、ニューロトロピン、ランドセン、ニュープロパッチ、プラミペキソール塩酸塩、ブロチゾラム、パロキセチン塩酸塩水和物、アレグラ、ラタノプロスト、アレジオン
併用制限薬	：	マキサカルシトール、オルケディア
止瀉薬	：	なし
便秘薬	：	大黄甘草湯、リンゼス、センノシド
リン吸着薬	：	ビキサロマー、クエン酸第二鉄水和物
経過	：	2021-07-06： プラセボ投与開始（プラセボ 5 mg 1 日 2 回） 2021-07-13（Day 9）： 「シャント狭窄」発現 入院及びシャント PTA 実施 2021-07-14（Day 10）： 退院 転帰確認（消失・回復） 2021-07-20： 10 mg に増量 2021-08-03： 20 mg に増量 2021-08-17： 30 mg に増量 2021-08-30： プラセボ最終投与（プラセボ 30 mg）
重篤と判断した理由	：	入院及び入院期間の延長
重症度	：	高度
対策としてとられた処置	：	治験薬： Dose not changed リン吸着薬： Dose not changed その他： Procedures performed（Shunt PTA）
因果関係	：	なし
医師コメント	：	治験参加前から約半年に 1 回程度、入院してシャント PTA を繰り返し実施していた。今回も治験薬投与開始前よりシャント狭窄を認めており入院も決まっていたため、治験薬との因果関係はないと判断する。

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Stomatitis (口内炎) [胃腸障害]	2021-07-13 9	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED	2021-08-02 29 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product, PB=Phosphate binder
Source: 5.3.5.1-4 Listing 16.2.7-1.2

（4）被験者番号：[redacted]

有害事象名 ： シャント狭窄
性別 ： 男性
年齢 ： 86 歳
投与群 ： プラセボ群
原疾患 ： 糖尿病性腎症
既往歴・合併症 ： 狭心症、糖尿病性末梢神経障害、脂質異常症、高血圧、腎性浮腫、2 型糖尿病、高カリウム血症、鉄欠乏性貧血、代謝性アシドーシス、骨粗鬆症、腎性貧血、二次性副甲状腺機能亢進症、閉塞性動脈硬化症、カルニチン欠乏症、脳梗塞、異所性副甲状腺腺腫
併用薬 ： フェジン、ミルセラ、レバミピド、シュアポスト、エルカルチン、ビソプロロール、アムロジピン、アジルバ、ポリスチレンスルホン酸カルシウム、バイアスピリン
併用制限薬 ： オキサロール、オルケディア
止瀉薬 ： なし
便秘薬 ： なし
リン吸着薬 ： 沈降炭酸カルシウム、塩酸セベラマー、炭酸ランタン
経過 ：
2021-06-28： プラセボ投与開始（プラセボ 5 mg1 日 2 回）
2021-07-12： プラセボ 10 mg に増量
2021-07-26： プラセボ 20 mg に増量
2021-08-02（Day 36）： 「シャント狭窄」発現
2021-08-09： プラセボ 30 mg に増量
2021-08-16（Day 50）： 入院、シャント PTA 実施、退院（日帰り入院）
転帰確認（消失・回復）
2021-08-23： プラセボ最終投与（プラセボ 30 mg）
重篤と判断した理由 ： 入院及び入院期間の延長
重症度 ： 軽度
対策としてとられた処置 ：
治験薬： Dose not changed
リン吸着薬： Dose not changed
その他： Procedures performed（Percutaneous Transluminal Angioplasty）
因果関係 ： なし
医師コメント ： シャント狭窄は血液透析を実施した経時的変化であり治験薬との因果関係はないと考える。

当該被験者で発現したその他の有害事象

なし

（5）被験者番号：[redacted]

有害事象名 ： 末梢動脈閉塞性疾患及び四肢損傷

性別 ： 男性

年齢 ： 71 歳

投与群 ： プラセボ群

原疾患 ： 糖尿病性腎症

既往歴・合併症 ： 白内障、便秘、糖尿病性網膜症、脂質異常症、副甲状腺機能亢進症、高血圧、高尿酸血症、足のしびれ、膵嚢胞、腎性貧血、甲状腺機能低下症、2 型糖尿病、心房細動、皮膚掻痒、右第三足趾傷害、下肢閉塞性動脈硬化症、右第三足趾陥入爪

併用薬 ： 「末梢動脈閉塞性疾患」発現前日まで
ゲンタマイシン硫酸塩、トラゼンタ、メイスパン、ヒルドイド、カロナール、レバミピド、ロキソプフェンナトリウム、ダルベポエチンアルファ、ベニジピン、チラージン S、フェブリク、ランドセン、コミナティ
「末梢動脈閉塞性疾患」発現後、「四肢損傷」発現前日まで
なし

併用制限薬 ： アルファカルシドール

止瀉薬 ： なし

便秘薬 ： センノシド A・B カルシウム塩

リン吸着薬 ： クエン酸第二鉄水和物

経過 ：

2021-06-22：	プラセボ投与開始（プラセボ 5 mg 1 日 2 回）
2021-07-01（Day 10）：	「末梢動脈閉塞性疾患」発現
2021-07-06（Day 15）：	「四肢損傷」発現 入院 プラセボ 10 mg に増量
2021-07-08：	血管内治療及び切断実施
2021-07-12：	中止前のプラセボ最終投与（プラセボ 10 mg）
2021-07-20：	治験の中止（被験者都合）
2021-08-10（Day 50）：	転帰確認（いずれの事象も軽快）

重篤と判断した理由 ： 入院及び入院期間の延長（いずれの事象も）

重症度 ： 高度（いずれ事象も）

対策としてとられた処置 ：

末梢動脈閉塞性疾患	四肢損傷
治験薬： Dose not changed	治験薬： Dose not changed
リン吸着薬： Dose not changed	リン吸着薬： Dose not changed
その他： Procedures performed (endo vascular treatment)	その他： Medication required, Procedures performed (amputation [right all toes])

因果関係 ： なし（いずれの事象も）

医師コメント ： 末梢動脈閉塞性疾患
合併症「閉塞性動脈硬化症」の自然経過による血管狭窄と考えられ、治験薬投与後 2 週間程度で手術が必要なほどの狭窄になるとは治験薬の作用機序からも考えにくく、治験薬との時間的関連性がないため因果関係は「なし」と判断する。
四肢損傷
合併症「下肢閉塞性動脈硬化症」および有害事象「下肢閉塞性動脈硬化症の悪化」による足趾への血流不足が創の悪化の主たる原因と考えること、および治験薬の作用機序から悪化の原因となることは考えにくいことから、治験薬との因果関係は「なし」と判断する。

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
drug induced hypersensitivity syndrome (好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応) [皮膚および皮下組織障害]	2021-07-22 31	NOT RELATED MILD N	NOT APPLICABLE DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED	2021-08-10 50 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product, PB: Phosphate binder
Source: 5.3.5.1-4 Listing 16.2.7-1.2

5）他の重要な有害事象

本治験で発現した他の重要な有害事象の発現状況をTable 15.3.2-4に示した。また、他の重要な有害事象有害事象の一覧をTable 15.3.2-5に示した。

他の重要な有害事象は、プラセボ群 7 名（8.2%）、KHK7791 群 12 名（14.3%）に発現した。プラセボ群で最も多く発現した事象は「下痢」であり、4 名（4.7%）に発現した。プラセボ群ではその他に、「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 群で最も多く発現した事象は「下痢」であり、11 名（13.1%）に発現した。KHK7791 群ではその他に、「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、治験薬との因果関係があると判断された。

Table 15.3.2-4　他の重要な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	Placebo N = 85		KHK7791 N = 84	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any other significant TEAE	7	(8.2)	12	(14.3)
[胃腸障害]	7	(8.2)	11	(13.1)
下痢	4	(4.7)	11	(13.1)
悪心	0		1	(1.2)
腹部不快感	1	(1.2)	0	
便秘	1	(1.2)	0	
消化不良	1	(1.2)	0	
[代謝および栄養障害]	1	(1.2)	1	(1.2)
高カリウム血症	0		1	(1.2)
食欲減退	1	(1.2)	0	

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.1-4 Table 14.3.2-1.3.2

Table 15.3.2-5　他の重要な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Serious	Action taken with IP Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
被験者番号：[redacted]（年齢：73 歳、性別：女性）、投与群：KHK7791 群				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-06-30 3	RELATED MODERATE N	DOSE REDUCED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED	2021-08-09 43 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				

Table 15.3.2-5 他の重要な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）(Continued)

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Serious	Action taken with IP Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
被験者番号：[redacted]（年齢：48 歳、性別：男性）、投与群：プラセボ群				
Constipation aggravated (便秘) [胃腸障害]	2021-06-02 45	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED	2021-06-16 59 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：66 歳、性別：男性）、投与群：プラセボ群				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-08-20 33	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED	2021-09-22 66 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：シャント感染、関節炎、心房細動、下痢				
被験者番号：[redacted]（年齢：60 歳、性別：女性）、投与群：KHK7791 群				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-05-12 16	RELATED MODERATE N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED	2021-05-14 18 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：下痢、適用部位湿疹				
被験者番号：[redacted]（年齢：71 歳、性別：男性）、投与群：KHK7791 群				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-05-01 5	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED	2021-06-22 57 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：57 歳、性別：男性）、投与群：プラセボ群				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-08-11 45	RELATED MILD N	DOSE REDUCED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED	2021-08-24 58 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：67 歳、性別：男性）、投与群：KHK7791 群				
Worsening of Hyperkalaemia (高カリウム血症) [代謝および栄養障害]	2021-05-11 15	NOT RELATED MODERATE N	DRUG WITHDRAWN DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED/ PROCEDURES PERFORMED [Changed the dialyzer and blood flow]	2021-06-08 43 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：下痢				
被験者番号：[redacted]（年齢：75 歳、性別：男性）、投与群：KHK7791 群				
diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-05-06 3	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED NONE	2021-05-12 9 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：下痢				
被験者番号：[redacted]（年齢：78 歳、性別：男性）、投与群：KHK7791 群				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-07-27 36	RELATED MODERATE N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED NONE	2021-08-04 44 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：下痢、関節腫脹				

Table 15.3.2-5 他の重要な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）(Continued)

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Serious	Action taken with IP Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
被験者番号：[redacted]（年齢：75 歳、性別：男性）、投与群：プラセボ群				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-07-28 16	RELATED MODERATE N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED NONE	2021-08-07 26 RECOVERED/RESOLVED
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-08-11 30	RELATED MODERATE N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED NONE	2021-08-17 36 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：71 歳、性別：男性）、投与群：KHK7791 群				
diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-06-22 2	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED	2021-08-09 50 RECOVERED/RESOLVED
diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-08-10 51	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED	2021-08-13 54 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：78 歳、性別：女性）、投与群：プラセボ群				
anorexia (食欲減退) [代謝および栄養障害]	2021-07-07 16	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED NONE	2021-07-10 19 RECOVERED/RESOLVED
epigastric distress (消化不良) [胃腸障害]	2021-07-21 30	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED NONE	2021-07-27 36 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：53 歳、性別：男性）、投与群：プラセボ群				
Abdominal discomfort (腹部不快感) [胃腸障害]	2021-06-28 29	RELATED MILD N	DOSE REDUCED DOSE NOT CHANGED NONE	2021-07-12 43 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：関節痛				
被験者番号：[redacted]（年齢：50 歳、性別：男性）、投与群：KHK7791 群				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-07-02 46	RELATED MILD N	DOSE REDUCED DOSE NOT CHANGED NONE	2021-07-13 57 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：70 歳、性別：男性）、投与群：KHK7791 群				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-05-13 4	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED	2021-05-19 10 RECOVERED/RESOLVED
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-06-07 29	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED	2021-06-08 30 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：皮膚擦過傷、下痢、熱中症				
被験者番号：[redacted]（年齢：72 歳、性別：男性）、投与群：プラセボ群				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-05-30 7	RELATED MODERATE N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED NONE	2021-06-01 9 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				

Table 15.3.2-5 他の重要な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）(Continued)

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Serious	Action taken with IP Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
被験者番号：[redacted]（年齢：47 歳、性別：男性）、投与群：KHK7791 群				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-06-28 43	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED NONE	2021-07-05 50 RECOVERED/RESOLVED
Nausea (悪心) [胃腸障害]	2021-06-28 43	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED NONE	2021-07-05 50 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：64 歳、性別：男性）、投与群：KHK7791 群				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-04-20 2	RELATED MODERATE N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED	2021-04-23 5 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：64 歳、性別：女性）、投与群：KHK7791 群				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-07-23 33	RELATED MILD N	DOSE REDUCED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED	2021-07-27 37 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：下痢				

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product, PB: Phosphate binder
Source: 5.3.5.1-4 Listing 14.3.2-3.2, 5.3.5.1-4 Listing 16.2.7-1.2

6）臨床検査、バイタルサイン、心電図

KHK7791 群の血清リン濃度の変動を除き、臨床的に重要な臨床検査値の変動は認められなかった。いずれの投与群でも臨床的に重要なバイタルサイン又は体重の変動は認められなかった。治験薬投与開始後に初めて発現し、治験薬との因果関係のある 12 誘導心電図での臨床的に重要な異常所見は認められなかった。

7）排便状況の評価

ベースラインの週あたりの平均 BSFS（平均値±標準偏差、以下同様）はプラセボ群が 4.03±0.941、KHK7791 群が 3.95±0.908 であった。プラセボ群では、週あたりの平均 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が、KHK7791 群では、週あたりの平均 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 群の週あたりの平均 BSFS は Week 1 が 4.85±1.005、Week 8 が 4.92±1.073 であった（5.3.5.1-4 Table 14.3.7-1.1）。

ベースラインの週あたりの排便回数は、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）。

15.4 結論

有効性については、本治験の主要評価項目に対する解析にて KHK7791 とリン吸着薬の併用投与開始 8 週後の血清リン濃度がプラセボとリン吸着薬の併用投与と比較して有意に低かった（$p<0.0001$：MMRM）ことから、既存のリン吸着薬による血清リン濃度の管理が困難な血液透

析施行中の高リン血症患者を対象にKHK7791を1日2回8週間リン吸着薬と併用投与したときの有効性が検証された。安全性については、KHK7791群の有害事象及び副作用の発現割合がプラセボ群よりも高く、KHK7791群で「下痢」が投与開始直後に高い割合で認められたが、「下痢」を含め大半の有害事象は軽度又は中等度であったこと、死亡又は重篤な副作用は発現しなかったこと、中止に至った有害事象は副作用ではなかったこと、その他の安全性に関する検査項目でも臨床的に重要な変動はなかったことから、本治験でKHK7791とリン吸着薬を併用投与したときの安全性が確認された。

16 血液透析施行中の末期腎障害患者の高リン血症治療を目的としたKHK7791の第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（試験番号：TEN-02-201）（5.3.5.1-5）

16.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	血液透析施行中の末期腎障害患者の高リン血症治療を目的に KHK7791 を投与したときの有効性、安全性、忍容性を検討する、4 週間のプラセボ対照ランダム化休薬期間を伴う、8 週間の多施設共同並行群間ランダム化二重盲検試験
実施国（施設数）	米国（41）
治験期間	2016 年 1 月 [redacted] 日～2017 年 1 月 [redacted] 日
治験の目的	**主要目的** • 8 週間の投与期間（投与期）の終了時から 4 週間のランダム化休薬期間（プラセボ対照期）の終わり又は期間中の最終来院時までの血清リン濃度の変化量の差について、プラセボ群とプールした KHK7791 投与群（KHK7791 継続群全体）を比較することで、KHK7791 とプラセボの有効性を比較する。 **副次目的** • ベースラインから 8 週間の投与期の終了までの血清リン濃度の変化量を示す。 • 8 週間の投与期中に血清リン濃度が 5.5 mg/dL 未満の目標値を達成した被験者数を異なる KHK7791 のレジメン間で比較する。 • 有害事象、便の性状及び頻度、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体的所見、臨床検査値をもとに KHK7791 の安全性及び忍容性を検討する。 **探索的目的** • 8 週間の投与期中の血清 PTH 濃度に及ぼす KHK7791 の影響を比較する。 • 8 週間の投与期中の血清 intact FGF23 濃度に及ぼす KHK7791 の影響を比較する。 • 将来的な心・腎臓系の疾患及び／又は骨代謝又は KHK7791 に対する反応（分布、安全性、忍容性、有効性）に及ぼす血漿中又は血清中のバイオマーカー探索のために血漿及び血清を採取し、保存する（バイオマーカー探索の結果は本総括報告書には含まれない）。
開発フェーズ	第 III 相試験
試験方法	本治験は、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、4 週間のプラセボ対照、ランダム化休薬期間を含む、8 週間の多施設共同、二重盲検、並行群間試験として実施した。本治験では事前検査、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を設定した。 事前検査（Visit 1）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。Visit 2 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。Visit 3 又は Visit 4 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、Visit 1）の

項目	内容
	値から 1.5 mg/dL 以上上昇していることとした。 Visit 4 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、用量漸減群の 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。用量漸減群では、開始用量を 30 mg 1 日 2 回とし、Week 1、2、3、4 の終了時点（それぞれ Day 8（Visit 6）、Day 15（Visit 7）、Day 22（Visit 8）、Day 29（Visit 9））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 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薬剤を服用せず、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 被験者とプラセボ投与被験者（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。 将来の薬理遺伝学的検討及び心・腎臓系の疾患、骨代謝又は KHK7791 の反応（分布、安全性、忍容性及び有効性）に影響を与える可能性のあるものに関連する薬理遺伝学的及び探索的バイオマーカーの将来的な評価のために、必要に応じて血液試料を採取し、保存した。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：200 名 **設定根拠** 有効性の主要な解析のために、KHK7791 継続群全体及びプラセボ群で各 39 名あれば、投与期の終了時からプラセボ対照期の終了時点又は期間中の最終時点の血清中リン濃度の変化量の差は、effect size を 75%以上としたときに、90%以上の検出感度が得られる。effect size が 75%以上とは、KHK7791 継続群全体及びプラセボ群の血清リン濃度の変化量の差が 1.5 mg/dL 及び差の標準偏差が 2.0 mg/dL 以下である。投与期中に 20%の被験者が中止し、かつ 50%以上の被験者で投与期終了時の血清リン濃度がベースラインより 1.2 mg/dL 以上低下すると仮定し、目標被験者数を 200 名と設定した。 **解析時** 投与期： 安全性解析対象集団：218 名（KHK7791 3 mg 群：74 名、KHK7791 10 mg 群：73 名、KHK7791 漸減群：71 名） ITT 解析対象集団：218 名（KHK7791 3 mg 群：74 名、KHK7791 10 mg 群：73 名、KHK7791 漸減群：71 名） プラセボ対照期： 安全性解析対象集団：164 名（プラセボ群：82 名、KHK7791 3 mg 群：25 名、

項目	内容
	KHK7791 10 mg 群 : 23 名、KHK7791 漸減群 : 34 名） 有効性解析対象集団:80名（プラセボ群:37名、KHK7791 3 mg群:11名、KHK7791 10 mg 群 : 13 名、KHK7791 漸減群 : 19 名）
対象被験者	**対象** 18 歳から 80 歳未満で、週 3 回 3 ヵ月以上血液透析を受けている男女の末期腎障害患者を対象とした。
使用薬剤	KHK7791 3 mg 錠（Lot : [redacted]） KHK7791 10 mg 錠（Lot : [redacted]） KHK7791 15 mg 錠（Lot : [redacted]） KHK7791 30 mg 錠（Lot : [redacted]） プラセボ錠（Lot : [redacted]）
用法・用量、試験期間	**用法・用量** KHK7791 3、10、15、30 mg 又は対応するプラセボを含む錠剤を 1 回 2 錠、1 日 2 回朝食及び夕食直前に服用した。透析日では、被験者は透析前の食直前には薬剤を服用せず、他の食事の食直前に服用することとした。各投与時には、KHK7791 錠 2 錠、KHK7791 錠 1 錠+プラセボ錠 1 錠、プラセボ錠 2 錠のいずれかを服用した。KHK7791 の投与量は 0（プラセボ対照期のみ）、3、10、15、20、30 mg を 1 日 2 回とし、1 日あたりの投与量は 0（プラセボ対照期のみ）、6、20、30、40、60 mg とした。 **試験期間** 試験期間は最長 15 週間とした。そのうち、スクリーニング期が最長 3 週間、投与期が 8 週間、プラセボ対照期が 4 週間とした。
評価項目	**有効性**： 主要な有効性の評価項目は投与期の終了時からプラセボ対照期の終了時点又は期間中の最終時点の血清リン濃度の変化量である。主要な有効性の解析は KHK7791 継続群全体とプラセボ群との差について、有効性解析対象集団（KHK7791 レスポンダー）を対象に実施した。 主要評価項目の解析対象は、投与期のレスポンダーであることとした。本治験でのレスポンダーは、投与期前から終了時点までの血清リン濃度が 1.2 mg/dL 以上低下した被験者と定義した。 投与期の副次的な評価項目は、ベースラインから Week 8 又はそれ以前の最終評価時点までの血清リン濃度の変化量、及び各評価時点で血清リン濃度が目標値である 5.5 mg/dL 未満を達成した被験者の割合を含めた。 探索的な有効性の評価項目は、投与期間及びプラセボ対照期間中の各評価時点での、PTH 及び intact FGF23 の実測値及びベースラインからの変化量を含めた。 **安全性**： 安全性の評価項目は、身体的所見、バイタルサイン、体重、BMI、12 誘導心電図、臨床検査（血清生化学検査、血液学的検査）、有害事象を含めた。 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。
統計手法	主要な有効性評価は、有効性解析対象集団（KHK7791 レスポンダー）を対象に、投与期の終了時からプラセボ対照期の終了時点又は期間中の最終時点の血清リン濃度の変化量に関する、KHK7791 継続群全体とプラセボ群との差に基づいている。両群で差がないと仮定したときの仮説検定を、両側有意水準 0.050 として実施した。 **有効性の解析** ITT 解析対象集団には、組入れ基準に合致して試験に登録された被験者のうち、投与期を完了し、かつ投与期中に 1 時点以上血清中リン濃度の測定結果が

項目	内容
	得られている被験者を含めた。被験者はランダム化された投与群に基づいて解析対象とした。ITT 解析対象集団は、投与期及びプラセボ対照期で得られた評価項目の解析に用いた。 有効性解析対象集団には、組入れ基準に合致して試験に登録された被験者のうち、投与期を完了し、かつ投与期終了時の血清リン濃度がベースライン値よりも 1.2 mg/dL 以上低下した被験者を含めた。有効性解析対象集団は主要評価項目の解析に用いる解析対象集団であり、その他のプラセボ対照期で得られた評価項目の解析に用いた。 すべての有効性の連続量の評価項目（血清リン濃度、PTH、intact FGF23）は、治験実施施設、投与群、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルで解析した。各評価時点のベースラインからの変化量を従属変数とした。投与期では、各評価時点のベースラインからの変化量の最小二乗平均値を p 値及び 95%信頼区間とともに示した。プラセボ対照期ではベースラインからの変化量の、KHK7791 継続群全体とプラセボ群との最小二乗平均値の差を p 値及び 95%信頼区間とともに示した。 有効性の主要評価項目は投与期の終了時からプラセボ対照期の終了時点又は期間中の最終時点の血清リン濃度の変化量である。有効性の主要評価項目の解析は KHK7791 継続群全体とプラセボ群との差について、有効性解析対象集団（KHK7791 レスポンダー）を対象に実施した。この解析のベースラインは、投与期の終了時の血清リン濃度とした。評価項目はプラセボ対照期中又は終了時点までに評価された最終時点の血清リン濃度とした。プラセボ群と KHK7791 継続群全体の差の最小二乗平均値を p 値及び 95%信頼区間とともに示した。 有効性の主要評価項目の解析について、プラセボ対照期中の中止の影響及びプラセボ対照期でランダム化後に生じた有効性の評価項目の変更及び KHK7791 レスポンダーの基準を定義したあとの影響を評価する感度分析を実施した。 その他のすべての連続量の評価項目は副次的な項目と位置付けた。ベースラインからの変化量及び投与期間終了時からプラセボ対照期終了までの変化量は、KHK7791 継続群全体とプラセボ群との差を含めて示した。 血清リン濃度の目標値である 5.5 mg/dL 未満を達成した被験者の割合を、投与期中の各時点について算出し、正確な 95%信頼区間とともに示した。 **安全性の解析** 治験薬を 1 回以上投与された被験者を含む安全性解析対象集団を、安全性の解析に用いた。安全性は、実際に投与された薬剤に基づいて解析した。 すべての有害事象は、MedDRA（Version 18.0）の SOC 及び PT 別の発現被験者数と割合を、試験期ごとに群別で要約した。要約表では同じ有害事象が 1 回以上発現した被験者は、PT 及び SOC ごとに 1 名として集計した。同一有害事象が複数回生じた被験者では、最も重症度が高いものを重症度として判断し、最も関連性が高いとされたものを関連性の判断結果として集計した。 治験薬と関連ありとされた有害事象（副作用）、重症度が高度の有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象も、発現被験者数と割合を、SOC 及び PT 別に集計した。すべての有害事象は被験者別の一覧表に示した。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は別途一覧表に示した。 血液生化学検査及び血液学的検査結果は、基本統計量を用いて時期ごとに群別で要約した。臨床的に意味のある臨床検査値異常の頻度を、時期ごとに群別に表に示した。施設基準値からの変動（低値、基準値内、高値）を、ベースライン値から、投与期又はプラセボ対照期のそれぞれの最悪値のシフトテーブルとして表に示した。 バイタルサイン及び心電図の結果は、実測値及びベースラインからの変化量について、基本統計量を用いて時期ごとに投与群別で要約した。すべてのバイ

項目	内容
	タルサイン、心電図、身体的所見の結果を一覧に示した。異常値又は臨床的に意味のある結果は注記した。 排便頻度及び便の硬さを試験期間中毎日記録し、週あたりの結果として、基本統計量を用いて要約した。これらの評価項目は 7 日間の平均値を用いて要約した。

16.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

投与期中の被験者の内訳をTable 16.2-1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。不適格理由は、組入れ基準に合致しなかったためが 405 名、同意の撤回が 24 名、その他の理由が 25 名であった。

試験に対し適格となった被験者 219 名を各 KHK7791 投与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。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%）、消化器系の副作用の忍容性が得られなかったためが全体で 7 名（3.2%）であった。

Table 16.2-1 投与期中の被験者の内訳

	KHK7791 3 mg BID	KHK7791 10 mg BID	KHK7791 Dose Titration	KHK7791 Overall
Screened - n				673
Screen failure - n (%)[a]				454 (67.5)
Primary reason for screen failure[a]				
Did not meet Criteria for Randomization - n (%)				405 (60.2)
Withdrawal of Consent - n (%)				24 (3.6)
Other - n (%)				25 (3.7)
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)
ITT Analysis Set - n (%)[b]	74 (100.0)	73 (100.0)	71 (98.6)	218 (99.5)

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.
BID = twice daily; GI = gastrointestinal; ITT = Intent-to-treat; RT = randomized treatment.
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 16.2-2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。中止した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 16.2-2　プラセボ対照期中の被験者の内訳

	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 (%)[a]	82 (100.0)	25 (100.0)	23 (100.0)	34 (100.0)	164 (100.0)
Efficacy Analysis Set - n (%)[b]	37 (45.1)	11 (44.0)	13 (56.5)	19 (55.9)	80 (48.8)

Percentages were calculated using the number of subjects randomized as the denominator.
a All subjects who received at least 1 dose of study drug were included in the Safety Analysis Set.
b Subjects must have met study entry inclusion and exclusion criteria, completed the 8-week RT period, and achieved at least a 1.2 mg/dL reduction in serum phosphorus from baseline to the end of the 8-week RT period to be included in the Efficacy Analysis Set.
BID = twice daily; RT = randomized treatment; RW = randomized withdrawal.
Source: 5.3.5.1-5 Table 14.1.1.2

2）人口統計学的及び他の基準値の特性

投与期の安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性をTable 16.2-3に示した。人口統計学的及び他の基準値の特性に明らかな群間差はなかった。

全体で男性が 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障害の病歴を有し、末期腎障害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。ITT 解析対象集団の intact FGF23 濃度の平均値は、KHK7791 3 mg 群で 8136.91 pg/mL、KHK7791 10 mg 群で 10466.72 pg/mL、KHK7791 漸減群で 10993.88 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及び他の基準値は以下のとおりであった。男性は 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、次いで白人の割合が 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障害の病歴を有し、末期腎障害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 16.2-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（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)
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

Table 16.2-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（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)
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)

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.

BID = twice daily; BMI = body mass index; 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; PTH = parathyroid hormone; SD = standard deviation.

Source: 5.3.5.1-5 Table 14.1.2.3, Table 14.1.3.3, Table 14.2.3.1

16.3 試験結果

16.3.1 有効性

16.3.1.1 主要評価項目

主要評価項目は、有効性解析対象集団 80 名を用いて評価した。主要評価項目である投与期終了時からプラセボ対照期終了時までの血清リン濃度の変化量をTable 16.3.1.1-1に示した。また、プラセボ対照期中の血清リン濃度の推移をFigure 16.3.1.1-1に示した。

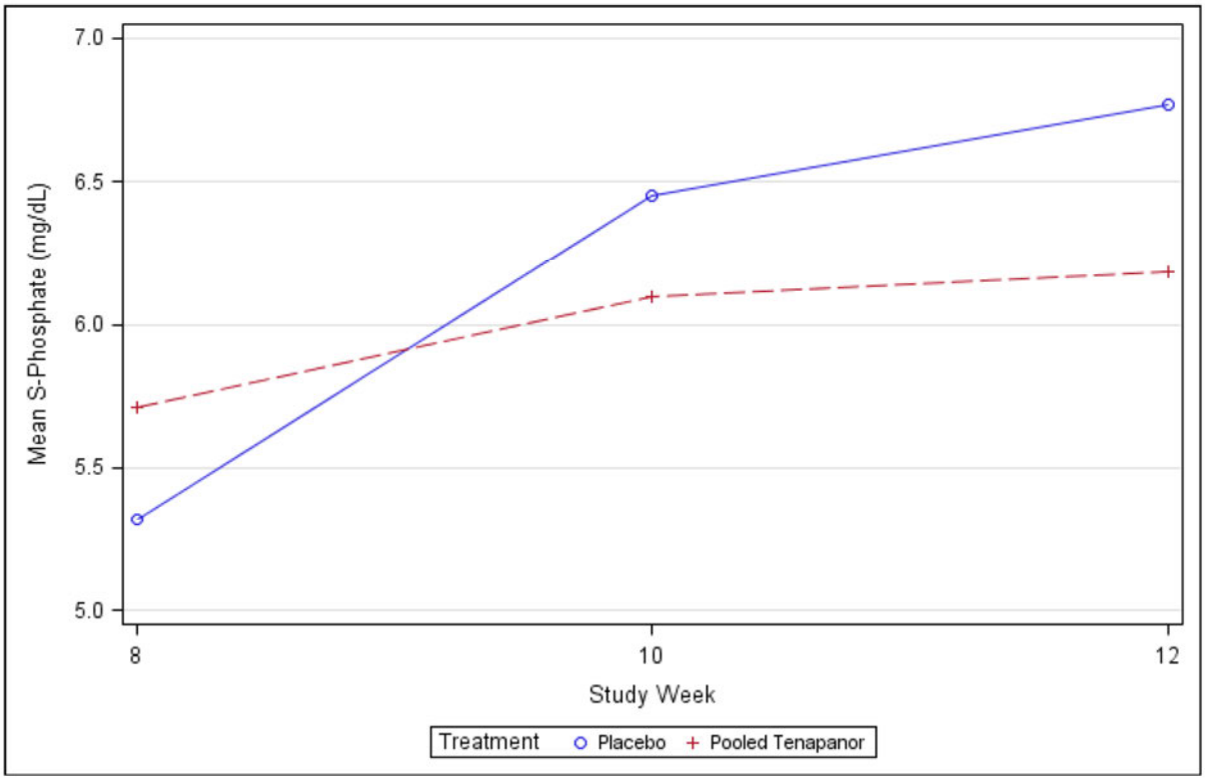
プラセボ群及び KHK7791 継続群全体のいずれでも、プラセボ対照期の血清リン濃度は上昇した。プラセボ群の血清リン濃度の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、1.38±0.228 mg/dL であり、KHK7791 継続群全体の血清リン濃度の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、0.56±0.208 mg/dL であった。両群の血清リン濃度の差（KHK7791 群−プラセボ群、最小二乗平均値±標準誤差）は−0.82±0.310 mg/dL であり、両群の間には有意な差が認められた（p=0.010：ANCOVA）。同様の結果は、ITT 解析対象集団を用いた解析（5.3.5.1-5 Table 14.2.1.3）及び感度分析の結果（5.3.5.1-5 Table 14.2.1.7、Table 14.2.1.8）からも得られた。

Table 16.3.1.1-1 投与期終了時からプラセボ対照期終了時までの血清リン濃度（mg/dL）の変化量（有効性解析対象集団）

Timepoint Statistic	Placebo (N = 37)	Pooled KHK7791 (N = 43)
End of 8-week RT period[a]		
n	37	43
Mean (SD)	5.32 (1.285)	5.71 (1.341)
End of 4-week RW period[b]		
n	36	43
Mean (SD)	6.86 (1.488)	6.16 (1.621)
Change from end of 8-week RT period to end of 4-week RW period		
n	36	43
Mean (SD)	1.46 (1.421)	0.45 (1.401)
LS mean (SE)[c]	1.38 (0.228)	0.56 (0.208)
95% CI LS mean	(0.93, 1.83)	(0.14, 0.97)
Treatment Comparison: Pooled KHK7791 vs placebo		
LS Means Difference (SE)[c]		−0.82 (0.310)
LS Means Difference 95% CI[c]		(−1.44, −0.21)
p-value[c]		0.010

a The end of the 8-week RT period was defined as the last assessment during the 8-week RT period.
b The end of the 4-week RW period was defined as the last assessment during the 4-week RW period.
c Least-squares means, SE, 95% CIs, and p-values were from an ANCOVA model with treatment and pooled Investigator site as factors and end of 8-week RT period value as a covariate.
CI = confidence interval; LS = least-squares; RT = randomized treatment; RW = randomized withdrawal; SD = standard deviation; SE = standard error; vs = versus.
Source: 5.3.5.1-5 Table 14.2.1.2

Figure 16.3.1.1-1　プラセボ対照期中の血清リン濃度の推移（平均値、有効性解析対象集団）



S-Phosphate = serum phosphorus, Tenpanor = KHK7791
Source: 5.3.5.1-5 Figure 14.2.3

16.3.1.2　副次評価項目

副次評価項目は、投与期中の血清リン濃度の評価である。ITT 解析対象集団 218 名を用いて評価を行った。

1）血清リン濃度の推移

投与期終了時の血清リン濃度のベースラインからの変化量をTable 16.3.1.2-1に、投与期中の血清リン濃度の推移をFigure 16.3.1.2-1に示した。

投与期終了時の血清リン濃度のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、KHK7791 3 mg 群で−1.05±0.167 mg/dL、KHK7791 10 mg 群で−1.07±0.170 mg/dL、KHK7791 漸減群で−1.09±0.175 mg/dL であり、統計学的に有意なベースラインからの低下を示した（p<0.001：ANCOVA）。

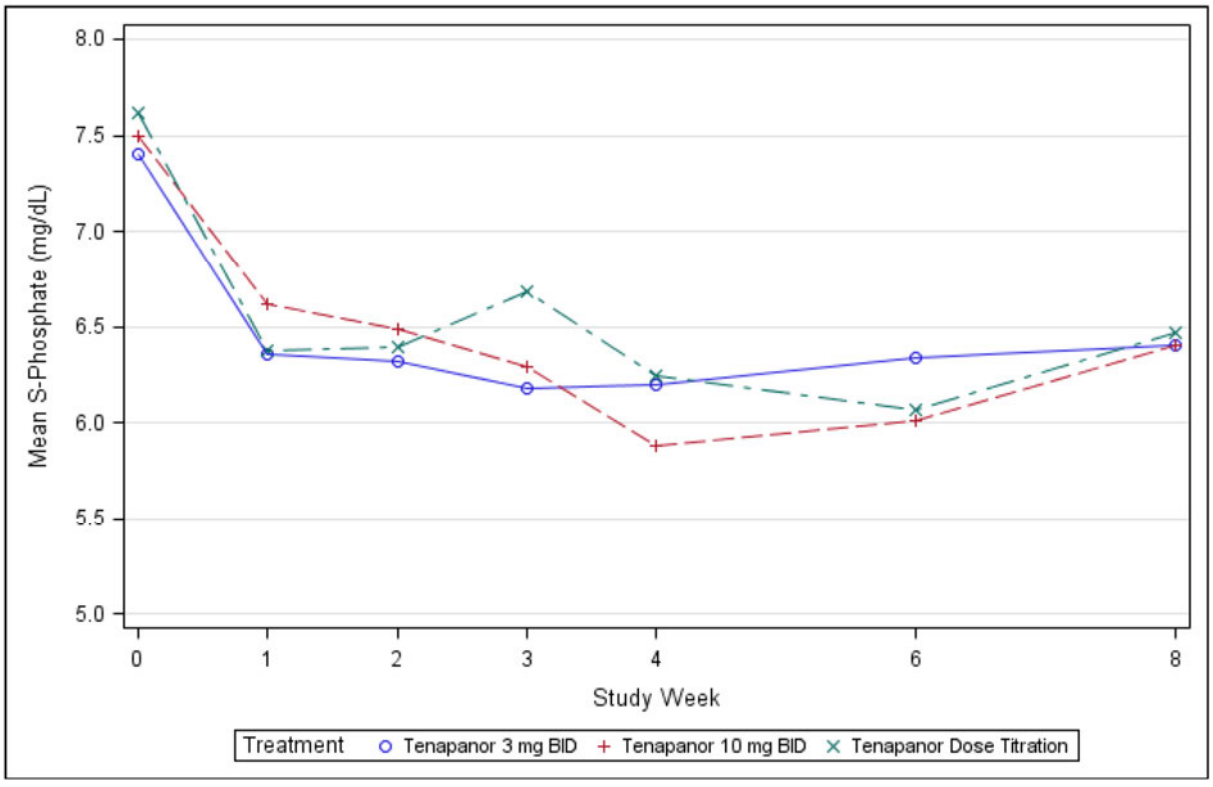
Table 16.3.1.2-1 投与期終了時点の血清リン濃度（mg/dL）のベースラインからの変化量（ITT）

Timepoint Statistic	KHK7791 3 mg BID (N = 74)	KHK7791 10 mg BID (N = 73)	KHK7791 Dose-Titration (N = 71)
Baseline[a]			
n	74	73	71
Mean (SD)	7.40 (1.574)	7.46 (1.694)	7.62 (1.427)
End of 8-week RT period[b]			
n	74	72	69
Mean (SD)	6.40 (1.667)	6.43 (1.508)	6.44 (1.577)
Change from baseline to end of 8-week RT period[b]			
n	74	72	69
Mean (SD)	−1.00 (1.727)	−1.02 (1.664)	−1.19 (1.821)
LS mean (SE)[c]	−1.05 (0.167)	−1.07 (0.170)	−1.09 (0.175)
95% CI LS mean[c]	(−1.38, −0.72)	(−1.40, −0.73)	(−1.43, −0.74)
p-value[c]	<0.001	<0.001	<0.001

a Baseline was defined as the Day 1 pre-dose value. If missing, the last assessment prior to the initial dose of the study drug was used.
b The end of 8-week RT period was defined as the last assessment during the 8-week RT period.
c Least-squares means, SE, 95% CIs, and p-values were from an ANCOVA model with treatment and pooled Investigator site as factors and baseline value as a covariate.

BID = twice daily; CI = confidence interval; ITT = Intent-to-treat; LS = least-squares; RT = randomized treatment; SD = standard deviation; SE = standard error.
Source: 5.3.5.1-5 Table 14.2.1.1

Figure 16.3.1.2-1 投与期中の血清リン濃度の推移（平均値、ITT）



BID = twice daily, S-Phosphate = serum phosphorus, Tenapanor = KHK7791.
Source: 5.3.5.1-5 Figure 14.2.1

2）血清リン濃度の目標値（5.5 mg/dL 未満）達成被験者の割合

投与期中に血清リン濃度が目標値である 5.5 mg/dL 未満となった被験者の割合を Table 16.3.1.2-2に示した。

投与期中に血清リン濃度が目標値である 5.5 mg/dL 未満となった被験者の割合は、KHK7791 3 mg群で28.8%～37.7%、KHK7791 10 mg群で24.6%～41.1%、KHK7791 漸減群で25.0%～40.7%の範囲であった。投与期終了時点での血清リン濃度が目標値である 5.5 mg/dL 未満となった被験者の割合は、KHK7791 3 mg 群で 32.4%、KHK7791 10 mg 群で 31.9%、KHK7791 漸減群で 29.0%であった。なお、KHK7791 漸減群の投与期終了時点の投与量（平均値）は 24.4 mg であった。

Table 16.3.1.2-2 投与期中に血清リン濃度が目標値である 5.5 mg/dL 未満となった被験者の割合（ITT）

Timepoint Statistic	KHK7791 3 mg BID (N = 74)	KHK7791 10 mg BID (N = 73)	KHK7791 Dose-Titration (N = 71)
Visit 6/Day 8			
n/N’	20/66	19/70	16/61
(%)	30.3	27.1	26.2
Exact 95% CI for %	(19.6, 42.9)	(17.2, 39.1)	(15.8, 39.1)
Visit 7/Day 15			
n/N’	19/66	16/65	16/64
(%)	28.8	24.6	25.0
Exact 95% CI for %	(18.3, 41.3)	(14.8, 36.9)	(15.0, 37.4)
Visit 8/Day 22			
n/N’	22/64	21/61	15/58
(%)	34.4	34.4	25.9
Exact 95% CI for %	(22.9, 47.3)	(22.7, 47.7)	(15.3, 39.0)
Visit 9/Day 29			
n/N’	23/61	21/60	15/56
(%)	37.7	35.0	26.8
Exact 95% CI for %	(25.6, 51.0)	(23.1, 48.4)	(15.8, 40.3)
Visit 10/Day 43			
n/N’	20/58	23/56	22/54
(%)	34.5	41.1	40.7
Exact 95% CI for %	(22.5, 48.1)	(28.1, 55.0)	(27.6, 55.0)
Visit 11/Day 57			
n/N’	24/70	22/69	18/65
(%)	34.3	31.9	27.7
Exact 95% CI for %	(23.3, 46.6)	(21.2, 44.2)	(17.3, 40.2)
End of 8-week RT period[a]			
n/N’	24/74	23/72	20/69
(%)	32.4	31.9	29.0
Exact 95% CI for %	(22.0, 44.3)	(21.4, 44.0)	(18.7, 41.2)

n = number of subjects reaching serum phosphorus goal of < 5.5 mg/dL; N = number of subjects in the ITT Analysis Set; N’ = number of subjects with valid serum phosphorus assessment at specified timepoint and was used as the denominator for percentage calculations.
Data collected at early termination visit are included in Visit 11/Day 57.
a The end of 8-week RT period was defined as the last assessment during the 8-week RT period.
BID = twice daily; CI = confidence interval; ITT = Intent-to-treat; RT = randomized treatment.
Source: 5.3.5.1-5 Table 14.2.1.5

16.3.1.3 探索的評価項目

探索的評価項目として、投与期終了時の PTH 及び intact FGF23 を評価した。探索的評価項目は ITT 評価対象集団を対象に評価を行った。

投与期終了時の PTH の変化量の最小二乗平均値は、KHK7791 3 mg 群で 1.0 pmol/L、KHK7791 10 mg 群で 7.3 pmol/L、KHK7791 漸減群で−24.6 pmol/L であった（5.3.5.1-5 Table 14.2.2.1）。

投与期終了時の intact PTH の変化量の最小二乗平均値は、KHK7791 3 mg 群で−1202.91 pmol/L、KHK7791 10 mg 群で−771.06 pg/mL、KHK7791 漸減群で−2167.99 pg/mL であった（5.3.5.1-5 Table 14.2.3.1）。

16.3.2 安全性

本治験では、治験総括報告書の制定後に有害事象の集計に誤りが発覚し、再集計した（5.3.5.1-5 Updated Adverse Event Tables and Listings）。本項の有害事象は、再集計したデータを掲載した。

1）有害事象及び副作用の発現状況

投与期中の有害事象及び副作用を SOC 別及び PT 別に集計しTable 16.3.2-1及びTable 16.3.2-2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。

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。

Table 16.3.2-1　投与期中の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

SOC PT	KHK7791 3 mg BID (N=74)	KHK7791 10 mg BID (N=73)	KHK7791 Dose Titration (N=71)
Subjects with any TEAE	39 (52.7)	51 (69.9)	49 (69.0)
胃腸障害	25 (33.8)	35 (47.9)	40 (56.3)
下痢	22 (29.7)	30 (41.1)	34 (47.9)
嘔吐	3 (4.1)	3 (4.1)	4 (5.6)
放屁	2 (2.7)	3 (4.1)	2 (2.8)
腹部不快感	1 (1.4)	4 (5.5)	1 (1.4)
腹痛	1 (1.4)	3 (4.1)	1 (1.4)
悪心	3 (4.1)	1 (1.4)	1 (1.4)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (2.8)
上腹部痛	2 (2.7)	1 (1.4)	0 (0.0)
腹部圧痛	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)
便秘	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)
排便回数増加	0 (0.0)	3 (4.1)	0 (0.0)
便意切迫	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)
齲歯	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
下腹部痛	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門直腸不快感	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
消化管運動過剰	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
痔出血	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)

Table 16.3.2-1 投与期中の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

SOC PT	KHK7791 3 mg BID (N=74)	KHK7791 10 mg BID (N=73)	KHK7791 Dose Titration (N=71)
イレウス	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸管穿孔	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門周囲痛	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
直腸分泌物	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸閉塞	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	11 (14.9)	5 (6.8)	9 (12.7)
蜂巣炎	3 (4.1)	2 (2.7)	1 (1.4)
鼻咽頭炎	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.8)
上気道感染	1 (1.4)	0 (0.0)	3 (4.2)
肺炎	2 (2.7)	1 (1.4)	0 (0.0)
ブドウ球菌性創感染	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
動静脈瘻部位感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
細菌性膣症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
気管支炎	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
心内膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
腸球菌性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
骨髄炎	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸球菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
代謝および栄養障害	4 (5.4)	10 (13.7)	9 (12.7)
高リン酸塩血症	3 (4.1)	5 (6.8)	4 (5.6)
水分過負荷	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.8)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (2.8)
低カルシウム血症	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (2.8)
低リン酸血症	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)
食欲減退	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
低血糖症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
代謝性アシドーシス	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	6 (8.1)	11 (15.1)	5 (7.0)
動静脈瘻部位合併症	0 (0.0)	2 (2.7)	2 (2.8)
移植血管合併症	0 (0.0)	3 (4.1)	1 (1.4)
創傷	1 (1.4)	2 (2.7)	0 (0.0)
動静脈瘻血栓症	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
転倒	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
動静脈瘻瘤	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
動静脈瘻部位出血	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
第 2 度熱傷	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
移植片血栓症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨盤骨折	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
シャント血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
血管グラフト血栓症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
手首関節骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)

Table 16.3.2-1 投与期中の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

SOC PT	KHK7791 3 mg BID (N=74)	KHK7791 10 mg BID (N=73)	KHK7791 Dose Titration (N=71)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (9.5)	5 (6.8)	3 (4.2)
無力症	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
胸痛	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)
疲労	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
空腹	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位出血	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
倦怠感	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
口渇	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (4.1)	3 (4.1)	5 (7.0)
急性肺水腫	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
咳嗽	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
肺気腫	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
低酸素症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
胸水	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
肺塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
肺高血圧症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
肺腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
肺水腫	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
呼吸性アシドーシス	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸窮迫	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
心臓障害	4 (5.4)	2 (2.7)	4 (5.6)
頻脈	2 (2.7)	1 (1.4)	0 (0.0)
狭心症	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
心房細動	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
うっ血性心不全	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)
急性心筋梗塞	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
左室肥大	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
洞性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)

Table 16.3.2-1 投与期中の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

SOC PT	KHK7791 3 mg BID (N=74)	KHK7791 10 mg BID (N=73)	KHK7791 Dose Titration (N=71)
臨床検査	5 (6.8)	2 (2.7)	2 (2.8)
血中カルシウム減少	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
血中副甲状腺ホルモン減少	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
血中カリウム増加	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚動脈雑音	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎コンピュータ断層撮影異常	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
心電図 ST-T 変化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
国際標準比増加	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
トロポニン増加	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	3 (4.1)	4 (5.5)	2 (2.8)
そう痒症	1 (1.4)	2 (2.7)	1 (1.4)
ざ瘡	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
褥瘡性潰瘍	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚嚢腫	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
糖尿病性足病変	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	2 (2.7)	4 (5.5)	3 (4.2)
低血圧	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)
高血圧	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)
動脈塞栓症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
スチール症候群	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
神経系障害	4 (5.4)	1 (1.4)	1 (1.4)
頭痛	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
大脳石灰化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
脳血管発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
浮動性めまい	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
虚血性脳卒中	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.7)	1 (1.4)	2 (2.8)
四肢痛	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
関節痛	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑液包炎	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
顎痛	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
腎および尿路障害	3 (4.1)	1 (1.4)	1 (1.4)
慢性腎臓病	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
乏尿	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎腫瘤	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

Table 16.3.2-1 投与期中の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

SOC PT	KHK7791 3 mg BID (N=74)	KHK7791 10 mg BID (N=73)	KHK7791 Dose Titration (N=71)
血液およびリンパ系障害	2 (2.7)	2 (2.7)	0 (0.0)
慢性疾患の貧血	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
白血球増加症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
汎血球減少症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
精神障害	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)
うつ病	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)
不眠症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
糖尿病性眼病変	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)
膀胱新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
前立腺癌	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
子宮付属器腫瘤	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰腟そう痒症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)

BID = twice daily, TEAE = treatment emergent adverse event
MedDRA version 18.0
Source: 5.3.5.1-5 Updated Adverse Event Tables and Listings Table 14.3.1.3.1

Table 16.3.2-2 投与期中の副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

SOC PT	KHK7791 3 mg BID (N=74)	KHK7791 10 mg BID (N=73)	KHK7791 Dose Titration (N=71)
Subjects with TEAEs Related to Study Drug	24 (32.4)	38 (52.1)	33 (46.5)
胃腸障害	21 (28.4)	34 (46.6)	31 (43.7)
下痢	19 (25.7)	30 (41.1)	28 (39.4)
放屁	1 (1.4)	3 (4.1)	2 (2.8)
腹部不快感	0 (0.0)	3 (4.1)	1 (1.4)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (2.8)
腹痛	0 (0.0)	3 (4.1)	0 (0.0)
排便回数増加	0 (0.0)	3 (4.1)	0 (0.0)
嘔吐	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)
上腹部痛	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
便意切迫	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)
腹部圧痛	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
肛門直腸不快感	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
消化管運動過剰	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
悪心	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門周囲痛	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)

Table 16.3.2-2 投与期中の副作用の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

SOC PT	KHK7791 3 mg BID (N=74)	KHK7791 10 mg BID (N=73)	KHK7791 Dose Titration (N=71)
代謝および栄養障害	1 (1.4)	6 (8.2)	2 (2.8)
高リン酸塩血症	1 (1.4)	4 (5.5)	1 (1.4)
低リン酸血症	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)
食欲減退	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.7)	2 (2.7)	0 (0.0)
空腹	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
無力症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
口渇	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	2 (2.7)	1 (1.4)
そう痒症	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)
ざ瘡	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
臨床検査	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
血中副甲状腺ホルモン減少	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
体重減少	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
乏尿	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
低血圧	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)

BID = twice daily, TEAE = treatment emergent adverse event
MedDRA version 18.0
Source: 5.3.5.1-5 Updated Adverse Event Tables and Listings Table 14.3.1.5.3

プラセボ対照期中の有害事象及び副作用を SOC 別及び PT 別に集計しTable 16.3.2-3及びTable 16.3.2-4に示した。

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。

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。

Table 16.3.2-3 プラセボ対照期中の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo (N=82)	KHK7791 3 mg BID (N=25)	KHK7791 10 mg BID (N=23)	KHK7791 Dose Titration (N=34)
Subjects with any TEAE	21 (25.6)	4 (16.0)	7 (30.4)	12 (35.3)
代謝および栄養障害	7 (8.5)	0 (0.0)	1 (4.3)	3 (8.8)
高リン酸塩血症	3 (3.7)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	2 (5.9)
水分過負荷	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高マグネシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
低カリウム血症	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低リン酸血症	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	4 (4.9)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (5.9)
動静脈瘻部位合併症	1 (1.2)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
動静脈瘻瘤	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動静脈瘻部位出血	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
転倒	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷後疼痛	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管グラフト血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
感染症および寄生虫症	2 (2.4)	2 (8.0)	1 (4.3)	2 (5.9)
副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
ウイルス性消化管感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
インフルエンザ	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿疱性皮疹	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	4 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)
下痢	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
腹部不快感	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
硬便	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食中毒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
悪心	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	2 (2.4)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (5.9)
抗凝固薬濃度治療量以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
血中ブドウ糖増加	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
国際標準比増加	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈圧上昇	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.2)	1 (4.0)	3 (13.0)	0 (0.0)
急性呼吸不全	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
肺水腫	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ラ音	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
鼻漏	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)
カテーテル留置部位出血	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)

Table 16.3.2-3 プラセボ対照期中の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

SOC PT	Placebo (N=82)	KHK7791 3 mg BID (N=25)	KHK7791 10 mg BID (N=23)	KHK7791 Dose Titration (N=34)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.4)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
そう痒症	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿毒症性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
心臓障害	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うっ血性心不全	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋梗塞	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
動脈壁肥厚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
高血圧	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
内分泌障害	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺腫	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳頭様甲状腺癌	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)

BID = twice daily, TEAE = treatment emergent adverse event
MedDRA version 18.0
Source: 5.3.5.1-5 Updated Adverse Event Tables and Listings Table 14.3.1.3.2

Table 16.3.2-4 プラセボ対照期中の副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo (N=82)	KHK7791 3 mg BID (N=25)	KHK7791 10 mg BID (N=23)	KHK7791 Dose Titration (N=34)
Subjects with TEAEs Related to Study Drug	5 (6.1)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	3 (3.7)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
高リン酸塩血症	2 (2.4)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
低リン酸血症	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺腫	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

BID = twice daily, TEAE = treatment emergent adverse event
MedDRA version 18.0
Source: 5.3.5.1-5 Updated Adverse Event Tables and Listings Table 14.3.1.5.4

2）重症度別有害事象の発現状況

発現した有害事象の多くは軽度又は中等度であった（5.3.5.1-5 Updated Adverse Event Tables and Listings Table 14.3.1.6.1、Table 14.3.1.6.2）。重症度が高度であった有害事象を、投与期及びプラセボ対照期の順にTable 16.3.2-5及びTable 16.3.2-6に示した。

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。事象別に、いずれかの群で複数名に発現したのは「下痢」及び「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。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。

Table 16.3.2-5　投与期中に発現した重症度が高度であった有害事象（安全性解析対象集団）

SOC PT	KHK7791 3 mg BID (N=74)	KHK7791 10 mg BID (N=73)	KHK7791 Dose Titration (N=71)
Subjects with Severe TEAEs	9 (12.2)	9 (12.3)	11 (15.5)
胃腸障害	2 (2.7)	4 (5.5)	4 (5.6)
下痢	1 (1.4)	3 (4.1)	3 (4.2)
放屁	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
肛門直腸不快感	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
排便回数増加	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
イレウス	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸管穿孔	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門周囲痛	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
小腸閉塞	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	3 (4.1)	1 (1.4)	1 (1.4)
蜂巣炎	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
心内膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
腸球菌性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
肺炎	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸球菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
ブドウ球菌性創感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	2 (2.7)	3 (4.2)
水分過負荷	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)
高リン酸塩血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.4)	2 (2.7)	2 (2.8)
急性呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
肺気腫	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
低酸素症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
肺塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
肺高血圧症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
肺水腫	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
呼吸窮迫	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)

Table 16.3.2-5 投与期中に発現した重症度が高度であった有害事象（安全性解析対象集団）(Continued)

SOC PT	KHK7791 3 mg BID (N=74)	KHK7791 10 mg BID (N=73)	KHK7791 Dose Titration (N=71)
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.7)	1 (1.4)	1 (1.4)
動静脈瘻血栓症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
第 2 度熱傷	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
移植片血栓症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
手首関節骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
心臓障害	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)
うっ血性心不全	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)
急性心筋梗塞	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位出血	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
大脳石灰化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
脳血管発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
脳症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
虚血性脳卒中	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
慢性腎臓病	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
スチール症候群	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)

BID = twice daily, TEAE = treatment emergent adverse event
MedDRA version 18.0
Source: 5.3.5.1-5 Updated Adverse Event Tables and Listings Table 14.3.1.6.5

Table 16.3.2-6 プラセボ対照期中に発現した重症度が高度であった有害事象（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo (N=82)	KHK7791 3 mg BID (N=25)	KHK7791 10 mg BID (N=23)	KHK7791 Dose Titration (N=34)
Subjects with Severe TEAEs	3 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
心臓障害	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋梗塞	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水分過負荷	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳頭様甲状腺癌	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性呼吸不全	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺水腫	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

BID = twice daily, TEAE = treatment emergent adverse event
MedDRA version 18.0
Source: 5.3.5.1-5 Updated Adverse Event Tables and Listings Table 14.3.1.6.6

3）死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象の一覧をTable 16.3.2-7に示した。投与期では、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。いずれの事象も、治験薬との因果関係は否定された。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。

Table 16.3.2-7　死亡に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

Treatment group	Subject/ Gender/ Age	PT/ SOC	First Dose Date/ Start Date/ Day/ Stop Date/ Day	Duration (Days)/ Severity/ Relationship	Study Drug Action Taken/ Outcome
KHK7791 3 mg BID/	[redacted]/ Female/ 71	小腸閉塞/ 胃腸障害	11MAY2016/ 01JUN2016/22/ 17JUN2016/38	17/ SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ FATAL
		慢性腎臓病/ 腎および尿路障害	11MAY2016/ 06JUN2016/27/ 17JUN2016/38	12/ SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ FATAL
		腸管穿孔/ 胃腸障害	11MAY2016/ 01JUN2016/22/ 17JUN2016/38	17/ SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ FATAL
	当該被験者に発現したその他の有害事象：小腸閉塞、イレウス、ショック				

BID = twice daily
MedDRA version 18.0
Source: 5.3.5.1-5 Listing 16.2.4.1, Updated Adverse Event Tables and Listings Listing 16.2.7.1, Listing 16.2.7.2

4）その他の重篤な有害事象

投与期中及びプラセボ対照期中に発現した、死亡を含む重篤な有害事象をTable 16.3.2-8及びTable 16.3.2-9に示した。また、死亡以外のその他の重篤な有害事象の一覧を 5.3.5.1-5 Updated Adverse Event Tables and Listing 16.2.7.2 に、その他の重篤な副作用の一覧をTable 16.3.2-10に示した。

投与期では、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、死亡を含む重篤な有害事象が発現した。事象別に、副作用と判断されたのは KHK7791 3 mg の 1 名で発現した「下痢」であった。当該有害事象は、重症度が高度と判断され、有害事象により治験薬の投与を中止した。

プラセボ対照期では、プラセボ群 82 名中 4 名（4.9%）に重篤な有害事象が発現したが、いずれの KHK7791 投与群でも重篤な有害事象は発現しなかった。事象別に、副作用と判断された有害事象はなかった。

Table 16.3.2-8　投与期中に発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

SOC PT	KHK7791 3 mg BID (N=74)	KHK7791 10 mg BID (N=73)	KHK7791 Dose Titration (N=71)
Subjects with Serious Adverse Events	11 (14.9)	5 (6.8)	5 (7.0)
感染症および寄生虫症	4 (5.4)	2 (2.7)	1 (1.4)
肺炎	2 (2.7)	1 (1.4)	0 (0.0)
蜂巣炎	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
心内膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
腸球菌性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
腸球菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
ブドウ球菌性創感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)

Table 16.3.2-8 投与期中に発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）(Continued)

SOC PT	KHK7791 3 mg BID (N=74)	KHK7791 10 mg BID (N=73)	KHK7791 Dose Titration (N=71)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.4)	2 (2.7)	2 (2.8)
急性呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
肺気腫	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
低酸素症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
肺塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
肺高血圧症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
肺水腫	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
呼吸窮迫	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	2 (2.7)	2 (2.8)
水分過負荷	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (2.8)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
心臓障害	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)
うっ血性心不全	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)
急性心筋梗塞	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	2 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.4)
大脳石灰化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
脳血管発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
脳症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
虚血性脳卒中	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
イレウス	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸管穿孔	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸閉塞	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位出血	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
慢性腎臓病	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球増加症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
動静脈瘻血栓症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮付属器腫瘤	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)

BID = twice daily
MedDRA version 18.0
Source: 5.3.5.1-5 Updated Adverse Event Tables and Listings Table 14.3.2.2.1

Table 16.3.2-9 プラセボ対照期中に発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo (N=82)	KHK7791 3 mg BID (N=25)	KHK7791 10 mg BID (N=23)	KHK7791 Dose Titration (N=34)
Subjects with Serious Adverse Events	4 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うっ血性心不全	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋梗塞	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水分過負荷	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳頭様甲状腺癌	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性呼吸不全	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺水腫	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

BID = twice daily
MedDRA version 18.0
Source: 5.3.5.1-5 Updated Adverse Event Tables and Listings Table 14.3.2.2.2

Table 16.3.2-10 その他の重篤な副作用の一覧（安全性解析対象集団）

Treatment group	Subject/ Gender/ Age	PT/ SOC	First Dose Date/ Start Date/ Day/ Stop Date/ Day	Duration (Days)/ Severity/ Relationship	Study Drug Action Taken/ Outcome
KHK7791 3 mg BID/	[redacted]/ Female/ 54	下痢/ 胃腸障害	14SEP2016/ 19OCT2016/36/ 22OCT2016/39	4/ SEVERE/ RELATED	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED
	当該被験者に発現したその他の有害事象：下痢、腹痛、腎コンピュータ断層撮影異常				

BID = twice daily
MedDRA version 18.0
Source: 5.3.5.1-5 Listing 16.2.4.1, Updated Adverse Event Tables and Listings Listing 16.2.7.1, Listing 16.2.7.2

5）治験薬投与中止に至った有害事象

投与期中及びプラセボ対照期中に発現した治験薬投与中止に至った有害事象をTable 16.3.2-11及びTable 16.3.2-12に示した。また、治験薬投与中止に至った有害事象の一覧を5.3.5.1-5 Listing 16.2.7.3 に示した。

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、治験薬投与中止に至った有害事象が発現した。治験薬投与中止に至った副作用は、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。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、事象別で発現被験者が多かったのは、「下痢」及び「高リン酸塩血症」であった。「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、治験薬投与中止に至った有害事象が発現した。KHK7791

3 mg 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。治験薬投与中止に至った副作用は、プラセボ群の 3 名（3.7%）、KHK7791 10 mg 群の 1 名（4.3%）に発現した。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、事象別で複数の被験者に発現したのは「高リン酸塩血症」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。

Table 16.3.2-11　投与期中に発現した治験薬投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

SOC PT	KHK7791 3 mg BID (N=74)	KHK7791 10 mg BID (N=73)	KHK7791 Dose Titration (N=71)
Subjects with TEAEs Leading to Study Drug Discontinuation	8 (10.8)	16 (21.9)	11 (15.5)
胃腸障害	6 (8.1)	10 (13.7)	6 (8.5)
下痢	5 (6.8)	8 (11.0)	5 (7.0)
腹痛	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門直腸不快感	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
放屁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
痔出血	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸管穿孔	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門周囲痛	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
小腸閉塞	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	2 (2.7)	7 (9.6)	4 (5.6)
高リン酸塩血症	2 (2.7)	5 (6.8)	3 (4.2)
低リン酸血症	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)
食欲減退	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
無力症	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
疲労	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

BID = twice daily, TEAE = treatment emergent adverse event
MedDRA version 18.0
Source: 5.3.5.1-5 Updated Adverse Event Tables and Listings Table 14.3.2.4.3

Table 16.3.2-12 プラセボ対照期中に発現した治験薬投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo (N=82)	KHK7791 3 mg BID (N=25)	KHK7791 10 mg BID (N=23)	KHK7791 Dose Titration (N=34)
Subjects with TEAEs Leading to Study Drug Discontinuation	5 (6.1)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (2.9)
代謝および栄養障害	4 (4.9)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
高リン酸塩血症	3 (3.7)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
低リン酸血症	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋梗塞	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)

BID = twice daily, TEAE = treatment emergent adverse event
MedDRA version 18.0
Source: 5.3.5.1-5 Updated Adverse Event Tables and Listings Table 14.3.2.4.4

6）臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体的所見

臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体的所見では、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

16.4 結論

主要評価項目である投与期終了時からプラセボ対照期終了時点までの血清リン濃度の変化量は、プラセボ群と KHK7791 継続群全体の間に統計学的に有意な差が認められた。投与期中の血清リン濃度は、KHK7791 3 mg 群、10 mg 群、漸減群のいずれでも、ベースラインから統計学的に有意な低下を示した。

血液透析施行中の末期腎障害患者に KHK7791 を投与したときの忍容性は、おおむね良好であった。投与期中では、最も多く発現した有害事象、副作用、治験薬の投与中止に至った有害事象は、いずれも「下痢」であった。プラセボ対照期中に多く発現した有害事象、副作用、中止に至った有害事象も、いずれも「下痢」であった。