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）

17.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	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
実施国（施設数）	米国（51）
治験期間	2019 年 2 月 [redacted] 日～2019 年 7 月 [redacted] 日
治験の目的	**主要目的** 一定の条件でリン吸着薬による治療を受けている高リン血症を有する末期腎不全患者に対し、併用療法として KHK7791 を 1 日 2 回 28 日間経口投与したときの血清リン濃度の変化量により KHK7791 の効果を評価する。 **副次目的** • リン吸着薬との併用療法としての KHK7791 が被験者の血清リン濃度を 5.5 mg/mL 未満に低下させる効果をプラセボとの比較により評価する。 • リン吸着薬との併用療法としての KHK7791 の intact FGF23 及び c-terminal FGF23 に対する効果をプラセボとの比較により評価する。 • リン吸着薬との併用療法として KHK7791 の PTH に対する効果をプラセボとの比較により評価する。 **探索目的** 心腎疾患及び／又は骨代謝に関連する、又は KHK7791 の反応（分布、安全性、忍容性、有効性）に影響を及ぼす可能性がある血清／血漿バイオマーカーについての将来の探索的な研究のために血清／血漿を収集及び保存する。
開発フェーズ	第 III 相試験
試験方法	本治験は、コントロール不良（血清リン濃度が 5.5 mg/dL 以上）の高リン血症を有する透析施行中の慢性腎不全患者（透析施行中の末期腎不全患者）を対象とするランダム化二重盲検プラセボ対照試験であり、リン吸着薬との併用での KHK7791 の有効性を評価した。KHK7791 は 1 日 2 回 28 日間（1 日量は 20～60 mg の範囲）経口投与され、同様に 28 日間投与したプラセボと比較した。その間、被験者は各々の標準的なリン吸着薬による治療を継続した。 本治験は、事前検査、2 週間から 4 週間の Run-in 期及び 4 週間の二重盲検投与期からなる。二重盲検投与期には、被験者は KHK7791 又はプラセボに 1：1 の比でランダムに割り付けられ、1 回 30 mg（各回 10 mg 錠を 3 錠）1 日 2 回の投与を受けた。治験全体を通じて（事前検査から治験終了まで）元々のリン吸着薬による治療は継続し、また用量も変更しないこととした。 血液透析を実施している被験者については、事前検査時（Visit 1）及び本治験でのその他のすべての来院は最短の透析間隔後（月・水・金の透析スケジュールの場合は水曜又は金曜、火・木・土の透析スケジュールの場合は木曜又は土曜）に設定した。体重、バイタルサイン及び臨床検査のための採血は透析前に実施した。その他のすべての評価は透析前、透析中又は透析後に実施したが、すべての来院で同じ時間に実施した。 血清リン濃度は Run-in 期のすべての来院時に測定した。被験者は事前検査時

項目	内容
	（Visit 1）、Run-in 期終了時（Visit 3）の血清リン濃度が 5.5 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 以下でなくてはならないと選択基準に定めた。Visit 3 での血清リン濃度に基づくランダム化の基準を満たさない被験者は不適格としたが、事前検査時（Visit 1）での血清リン濃度の基準を満たしている場合は再検査を可とした。ただし、不適格が判明してから再検査までは少なくとも 1 週間空けた。 血清リン濃度についての再検査の基準を試験中に変更し、事前検査時（Visit 1）に不適格となった被験者が再検査を受けること又は血清リン濃度を再測定することを可とした。もし、本治験の中央測定施設で測定された事前検査時（Visit 1）の血清リン濃度が 4.5 mg/dL 以上 11.0 mg/dL 以下であった場合、最短の透析間隔後の元々の事前検査日の 9 日以内に実施医療機関が被験者の血清リン濃度を再測定することを可とした。事前検査時（Visit 1）の血清リン濃度が 4.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下であった被験者については、血清リン濃度が 9 日以内に再測定されていない場合で、2 ヵ月前以内に測定された過去の血清リン濃度が 5.5 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 以下の場合に、これらの被験者は再検査を受けることを可とした。 投与期の間、被験者は開始用量 30 mg（各回 10 mg 錠を 3 錠）で 1 日 2 回、KHK7791 又はプラセボを服用した。KHK7791 又はプラセボは朝食又は夕食の直前に服用した。透析開始直前の食事の際には治験薬を服用しないよう指導を受けた。朝食又は夕食が透析の直前であった場合、治験薬は別の食事の時又は透析の終了が近づく頃に軽食とともに服用した。 ランダム化（Visit 4）後から Day 15（Visit 6）までの間、治験責任医師は、血清リン濃度と消化器症状の忍容性の両方又はいずれか一方に基づき 10 mg ずつ最小 10 mg 1 日 2 回から最大 30 mg 1 日 2 回の間で治験薬の投与量を減量又は増量することを可能とした。用量調整は来院の間に可能とした。安全性評価には身体所見、体重、バイタルサイン、安全性に関する臨床検査、12 誘導心電図、及び有害事象の記録が含まれ、治験中の種々の時点で実施した。 血液サンプルは、探索的バイオマーカーの将来的な評価のため、適切な採取、血清又は血漿への処理、保管がなされた。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：214 名（KHK7791 群 107 名、プラセボ群 107 名） **設定根拠** 本治験は 214 名の慢性腎不全患者を組み入れることを計画した。標準偏差を 1.0 mg/dL と仮定すると、被験者数 214 名（各群 107 名）は、主要評価項目での KHK7791 群とプラセボ群との−0.5 mg/dL の差を検出する検出力が 95%と推定された。この計算は、SAS PROC POWER を用いた有意水準両側 0.05 での二標本 t 検定に基づく。上記の仮定の下、被験者数 214 名は、有意水準両側 0.01 での検出力が少なくとも 85%であった。 **解析時** ITT 解析対象集団及び安全性解析対象集団（同一集団）：236 名（KHK7791 群 117 名、プラセボ群 119 名） FAS：235 名（KHK7791 群 116 名、プラセボ群 119 名） Week 4 Completers：229 名（KHK7791 群 112 名、プラセボ群 117 名） Per-Protocol 解析対象集団：183 名（KHK7791 群 90 名、プラセボ群 93 名）
対象被験者	**対象** 事前検査時（Visit 1）に 18 歳から 80 歳であり、週 3 回の長期維持血液透析を少なくとも 3 ヵ月又は長期維持腹膜透析を少なくとも 6 ヵ月受け、リン吸着薬を 1 日に少なくとも 3 回処方され、服用している患者とした。また、事前検査時（Visit 1）及び Run-in 期終了時（Visit 3）の血清リン濃度が 5.5 mg/dL 以上

項目	内容
	10.0 mg/dL 以下であることとした。重症の高リン血症（事前検査時（Visit 1）より前 3 ヵ月間の日常診療の任意の時点での血清リン濃度がリン吸着薬併用下で 10.0 mg/dL より高い）の場合、診療記録での血清／血漿中 PTH 濃度の直近の値が 1200 pg/mL より高い場合、事前検査時（Visit 1）に治験責任医師が血液量減少の臨床徴候があると判断した場合、若しくは炎症性腸疾患又は下痢型過敏性腸症候群の既往がある場合は、本治験から除外された。
使用薬剤	Blended Packaging Lot：[redacted] KHK7791 10 mg 錠　Bulk Manufacturing Lot：[redacted] Individual Packaging Lot：[redacted] プラセボ錠　Bulk Manufacturing Lot：[redacted] Individual Packaging Lot：[redacted] Blended Packaging Lot：[redacted] KHK7791 10 mg 錠　Bulk Manufacturing Lot：[redacted] Individual Packaging Lot：[redacted] プラセボ錠　Bulk Manufacturing Lot：[redacted] Individual Packaging Lot：[redacted]
用法・用量、投与期間	**用法・用量、投与期間** • KHK7791 10 mg を含む錠剤及び対応するプラセボを 1 日 2 回朝食及び夕食直前に投与した。 • 血液透析の被験者は、透析直前の食事のときには治験薬を服用せず、代わりにその他の食事の直前に服用することとした。 • 1 回の投与量は 1～3 錠であり、1 日の総投与量は KHK7791 20、40、60 mg とした。もし食事を抜いた場合は、被験者は同日の他の食事のとき又は食事を取っていたとされる時刻に服用するよう指導された。 • すべての被験者は 1 回 30 mg 1 日 2 回（各回 3 錠の KHK7791 10 mg 錠又はプラセボ錠）から開始した。 • ランダム化（Visit 4）後から Day 15（Visit 6）までは、血清リン濃度又は／及び消化器症状の忍容性に基づき 1 回投与量を 10 mg 間隔で調整することができた。 • 治験責任医師は、30 mg 1 日 2 回から 20 mg 1 日 2 回及び 20 mg 1 日 2 回から 10 mg 1 日 2 回に減量、並びに 10 mg 1 日 2 回から 20 mg 1 日 2 回及び 20 mg 1 日 2 回から 30 mg 1 日 2 回へ増量することができた。 **投与期間** 4 週間（2～4 週間の Run-in 期の後に開始）
評価項目	**有効性** **主要評価項目** 有効性の主要評価項目は Week 4 での血清リン濃度のベースラインからの変化量とし、リン吸着薬との併用療法としての KHK7791 の有効性を、Week 4 での血清リン濃度のベースラインからの平均変化量のプラセボ群と KHK7791 群との差に基づき評価した。 **重要な副次評価項目** • Week 4 での血清リン濃度 5.5 mg/dL 未満の達成 • Week 4 での intact FGF23 のベースラインからの相対変化量（Week 4 の値／ベースライン値－1 として算出） • Week 4 での c-terminal FGF23 のベースラインからの相対変化量（Week 4 の値

項目	内容
	／ベースライン値－1 として算出） **その他の副次評価項目** • Week 1、Week 2、Week 3 での血清リン濃度のベースラインからの変化量 • Week 1、Week 2、Week 3 での血清リン濃度が 5.5 mg/dL 未満の達成 • Week 4 での PTH のベースラインからの変化量 **安全性** 身体所見、体重、バイタルサイン、臨床検査、12 誘導心電図及び有害事象の記録
統計手法	**有効性** **主要評価項目** 有効性の主要評価項目は Week 4 での血清リン濃度のベースラインからの変化量とし Week 4 での血清リン濃度のベースラインからの変化量を、FAS を対象に MMRM を用いて KHK7791 群とプラセボ群を比較した。MMRM では、リン吸着薬の種類（セベラマー、セベラマー以外）、Visit 3 での血清リン濃度（7.5 mg/dL 未満、7.5 mg/dL 以上）、投与群、来院時点（Week 1～Week 4）、及び投与群と来院時点の交互作用を固定効果とし、ベースライン時の血清リン濃度及びベースラインと来院時点の交互作用を共変量、被験者をランダム効果とした。 リン吸着薬との併用下での KHK7791 の有効性は、Week 4 での血清リン濃度の KHK7791 群とプラセボ群との差の最小二乗平均値が負、かつ両側 p 値が 0.05 以下であったときに認められるとした。 有効性の主要解析の堅牢性を評価するため、FAS を対象とした MMRM による解析を Per Protocol 解析対象集団及び Week 4 Completers を対象に実施した。また、主要解析での欠測の影響を評価するため、FAS を対象に delta-adjusting imputation を用いた tipping point analysis を実施した。 本治験では、9 名の被験者がリン吸着薬の記録の誤りにより、誤った層別化に基づきランダム化された。誤ったランダム化の主要解析に対する影響を評価するため、MMRM 及び共分散分析を用い、実際のリン吸着薬に基づく感度分析を事後解析として実施した。 **重要な副次評価項目** Week 4 に血清リン濃度 5.5 mg/dL 未満を達成した被験者の割合を投与群ごとに算出し、リン吸着薬の種類（セベラマー、セベラマー以外）及び Visit 3 での血清リン濃度（7.5 mg/dL 未満、7.5 mg/dL 以上）で調整した CMH 検定を用いて KHK7791 群とプラセボ群を比較した。 Week 4 での intact FGF23 又は c-terminal FGF23 のベースラインからの変化率は対数変換した Week 4 での変化率（Week 4 での血清リン濃度値をベースライン時の値で除した値）を独立変数とした分散分析モデルを用いて解析した。分散分析モデルの因子は、リン吸着薬の種類（セベラマー、セベラマー以外）、Visit 3 での血清リン濃度（7.5 mg/dL 未満、7.5 mg/dL 以上）及び投与群とした。 誤ったランダム化の影響を評価するため、実際のリン吸着薬に基づく事後の感度分析を重要な副次評価項目に対しても実施した。 **その他の副次評価項目** Week 1、Week 2、Week 3 での血清リン濃度のベースラインからの変化量の平均を投与群ごとに算出し、主要評価項目に対する主要解析での MMRM を用いて KHK7791 群とプラセボ群を比較した。 ベースライン以降 Week 4 までの各時点で血清リン濃度が 5.5 mg/dL 未満を達成

項目	内容
	した被験者の割合を投与群ごとに算出し、KHK7791 群とプラセボ群を比較した。p 値はリン吸着薬（セベラマー、セベラマー以外）及び、Visit 3 での血清リン濃度（7.5 mg/dL 未満、7.5 mg/dL 以上）で調整した CMH 検定を用いて算出した。 Week 4 での PTH のベースラインの変化量を、Week 4 での変化量を独立変数とした共分散分析モデルを用いて解析した。共分散分析モデルは、リン吸着薬の種類（セベラマー、セベラマー以外）、及び Visit 3 での血清リン濃度（7.5 mg/dL 未満、7.5 mg/dL 以上）及び投与群を因子とし、ベースライン時の PTH を共変量とした。 **部分集団解析** 主要評価項目及び重要な副次評価項目について、FAS を対象に、年齢（45 歳未満、45 歳以上 65 歳未満、65 歳以上）、性別（男性、女性）、人種（白人、黒人／アフリカ系アメリカ人）、実施医療機関の地域（西部、中部、東部）、実際のリン吸着薬（セベラマー、セベラマー以外）、ベースライン時の血清リン濃度（7.5 mg/dL 未満、7.5 mg/dL 以上）及び透析方法（血液透析、腹膜透析）別に、基本統計量を用いて要約した。 **安全性** 本治験では有害事象の調査、臨床検査、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図の測定、身体所見の調査を実施した。すべての安全性測定項目は、安全性解析対象集団を対象に、実際に投与された投与群別に基本統計量で要約した。なお、統計学的な検定は実施しなかった。

17.2 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 17.2-1に示した。

本治験では、511 名の被験者が事前検査を受け、そのうち 275 名（53.8%）が不適格であった。不適格となった主な理由とその被験者数は、「選択・除外基準を満たさなかった」が 255 名（49.9%）であり、その大半は、「事前検査時（Visit 1）及び Run-in 期終了時（Visit 3）の血清リン濃度が 5.5 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 以下」を満たさなかったためであった（221 名、43.2%）。

事前検査で適格となった 236 名を、プラセボ群に 119 名、KHK7791 群に 117 名ランダムに割り付け、ITT 解析対象集団に組み入れた。KHK7791 群に組み入れた 1 名（0.9%）を除く 235 名を FAS に組み入れた。FAS の 235 名の被験者のうち、Week 4 の血清リン濃度の測定値がある 229 名を Week 4 Completers とした。

ランダム化された 236 名のうち、228 名が治験を完了した。最も多い中止理由は「有害事象」であり、5 名（プラセボ群：1 名、KHK7791 群：4 名）が該当した。なお、Day 18 を最終投与日として治験を中止したプラセボ群の 1 名の被験者については、Day 32 に中止時検査として測定した Week 4 の血清リン濃度があることから Week 4 Completers に組み入れた。

Table 17.2-1 被験者の内訳（All Screened Subjects）

Characteristics	Placebo	KHK7791	Total
Screened – n			511
Screen failure – n (%)[a]			275 (53.8)
Primary reason for screen failure – n (%)[a]			
Adverse event			2 (0.4)
Death			0 (0.0)
Failure to meet inclusion/exclusion criteria			255 (49.9)
Investigator decision			4 (0.8)
Withdrawal by subject			5 (1.0)
Other			9 (1.8)
Randomized – n (%)[a]	119	117	236 (46.2)
ITT Population[c] – n (%)[b]	119 (100.0)	117 (100.0)	236 (100.0)
Safety Population[d] – n (%)[b]	119 (100.0)	117 (100.0)	236 (100.0)
Reason excluded from Safety Population – n (%)[b]			
Did not receive KHK7791 or placebo	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
FAS[e] – n (%)[b]	119 (100.0)	116 (99.1)	235 (99.6)
Reason excluded from FAS – n (%)[b]			
Did not have at least 1 post-Baseline s-P measurement	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
PP Population[f] – n (%)[b]	93 (78.2)	90 (76.9)	183 (77.5)
Reason excluded from PP Population			
Deviation from 2-day dialysis interval at Day 1 or Week 4 visit	9 (7.6)	9 (7.7)	18 (7.6)
Major deviation from inclusion or exclusion criteria	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.8)
No valid s-P measurement at Day 1 or Week 4 visit	3 (2.5)	4 (3.4)	7 (3.0)
Overall treatment compliance <65% or >135%	14 (11.8)	18 (15.4)	32 (13.6)
s-P lab sample for Week 4 visit collected >5 days out of window	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Week 4 Completers[g] – n (%)[b]	117 (98.3)	112 (95.7)	229 (97.0)

Table 17.2-1 被験者の内訳（All Screened Subjects）(Continued)

Characteristics	Placebo	KHK7791	Total
Early withdrawal from study – n (%)[b]	3 (2.5)	5 (4.3)	8 (3.4)
Primary reason for early withdrawal – n (%)[b]			
Adverse event	1 (0.8)	4 (3.4)	5 (2.1)
Withdrawal by subject	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Other	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.8)

a Percentages were calculated using the number of subjects screened as the denominator.
b Percentages were calculated using the number of subjects randomized as the denominator.
c The ITT Population was comprised of all randomized subjects.
d The Safety Population included all ITT subjects who received at least 1 dose of the study medication (KHK7791 or placebo).
e The FAS included all ITT subjects who had at least 1 post-Baseline s-P measurement during the study.
f The PP Population was a subset of the FAS. Any subject who had a significant protocol deviation that could have altered his/her efficacy outcome to treatment was excluded from the PP Population.
g Week 4 Completers was a subset of the FAS. It included all FAS subjects who completed the s-P assessment at Week 4. FAS=Full Analysis Set; ITT=Intent-to-Treat; PP=Per-Protocol; s-P=serum phosphorus.
Source: 5.3.5.1-6 Table 14.1.1.1

2）人口統計学的特性及び他の基準値

ITT 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Table 17.2-2に示した。

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

Table 17.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（ITT 及び安全性解析対象集団）

Characteristic Category/Statistic	Placebo (N=119)	KHK7791 (N=117)	Total (N=236)
Age at Screening (years)[a]			
n	119	117	236
Mean (SD)	53.88 (12.673)	55.10 (12.326)	54.49 (12.491)
Age – n (%)			
<45 years	32 (26.9)	25 (21.4)	57 (24.2)
≥45 years and <65 years	65 (54.6)	64 (54.7)	129 (54.7)
≥65 years	22 (18.5)	28 (23.9)	50 (21.2)
Sex – n (%)			
Male	74 (62.2)	65 (55.6)	139 (58.9)
Female	45 (37.8)	52 (44.4)	97 (41.1)

Table 17.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（ITT 及び安全性解析対象集団）(Continued)

Characteristic Category/Statistic	Placebo (N=119)	KHK7791 (N=117)	Total (N=236)
Race – n (%)			
White	60 (50.4)	57 (48.7)	117 (49.6)
Black or African American	50 (42.0)	52 (44.4)	102 (43.2)
Asian	4 (3.4)	2 (1.7)	6 (2.5)
American Indian or Alaska native	1 (0.8)	4 (3.4)	5 (2.1)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	2 (1.7)	1 (0.9)	3 (1.3)
Other	2 (1.7)	1 (0.9)	3 (1.3)
Ethnicity – n (%)			
Hispanic or Latino	30 (25.2)	37 (31.6)	67 (28.4)
Not Hispanic or Latino	88 (73.9)	79 (67.5)	167 (70.8)
Not reported	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
Unknown	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Baseline weight (kg)			
n	119	117	236
Mean (SD)	90.26 (25.962)	95.73 (22.720)	92.97 (24.511)
Baseline height (cm)			
n	119	116	235
Mean (SD)	170.8 (10.53)	169.1 (11.35)	169.9 (10.95)
Baseline body mass index (kg/m^2)[b]			
n	119	116	235
Mean (SD)	30.82 (8.184)	33.48 (7.696)	32.13 (8.041)
s-P level at Visit 3 – n (%)			
<7.5 mg/dL	77 (64.7)	76 (65.0)	153 (64.8)
≥7.5 mg/dL	42 (35.3)	41 (35.0)	83 (35.2)
Randomized type of phosphate binder – n (%)			
Sevelamer	58 (48.7)	57 (48.7)	115 (48.7)
Non-sevelamer	61 (51.3)	60 (51.3)	121 (51.3)
Actual type of phosphate binder – n (%)			
Sevelamer	57 (47.9)	61 (52.1)	118 (50.0)
Sevelamer carbonate	42 (35.3)	42 (35.9)	84 (35.6)
Sevelamer hydrochloride	3 (2.5)	4 (3.4)	7 (3.0)
Sevelamer + non-sevelamer	12 (10.1)	15 (12.8)	27 (11.4)
Non-sevelamer	62 (52.1)	56 (47.9)	118 (50.0)
Calcium acetate	23 (19.3)	25 (21.4)	48 (20.3)
Calcium carbonate	2 (1.7)	2 (1.7)	4 (1.7)
Ferric citrate	13 (10.9)	9 (7.7)	22 (9.3)
Lanthanum carbonate	1 (0.8)	3 (2.6)	4 (1.7)
Sucroferric oxyhydroxide	17 (14.3)	5 (4.3)	22 (9.3)
Other non-sevelamer	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Multiple	6 (5.0)	12 (10.3)	18 (7.6)
Duration since ESRD diagnosis at Baseline in years[c]			
n	119	117	236
Mean (SD)	4.13 (4.001)	4.73 (4.043)	4.43 (4.024)
Type of dialysis – n (%)			
Hemodialysis	107 (89.9)	105 (89.7)	212 (89.8)
Peritoneal dialysis	12 (10.1)	12 (10.3)	24 (10.2)
Duration since first dialysis at Baseline in months[d]			
n	119	117	236
Mean (SD)	46.10 (41.367)	56.58 (48.470)	51.30 (45.238)

Table 17.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（ITT 及び安全性解析対象集団）(Continued)

Characteristic Category/Statistic	Placebo (N=119)	KHK7791 (N=117)	Total (N=236)
Baseline s-P level (mg/dL)			
n	119	117	236
Mean (SD)	6.93 (1.373)	6.73 (1.318)	6.83 (1.348)
Baseline s-P level – n (%)			
<7.5 mg/dL	80 (67.2)	87 (74.4)	167 (70.8)
≥7.5 mg/dL	39 (32.8)	30 (25.6)	69 (29.2)
Baseline iFGF23 level (pg/mL)			
n	119	117	236
Mean (SD)	15436.881 (16804.2180)	13942.305 (15692.1341)	14695.926 (16245.0678)
Baseline cFGF23 level (RU/mL)			
n	119	115	234
Mean (SD)	24107.954 (26238.8311)	22203.667 (25068.6270)	23172.086 (25633.0984)
Baseline PTH level (pg/mL)			
n	119	117	236
Mean (SD)	369.7 (223.17)	366.5 (231.11)	368.1 (226.66)
Kt/V level at Screening			
n	119	117	236
Mean (SD)	1.649 (0.4142)	1.597 (0.3695)	1.623 (0.3927)

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

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

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

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

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

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

Source: 5.3.5.1-6 Table 14.1.2.1

17.3 試験結果

17.3.1 有効性

主たる有効性の解析対象集団である FAS の結果を記載した。

17.3.1.1 主要評価項目

ベースライン及び Week 4 での血清リン濃度並びに主要評価項目である Week 4 での血清リン濃度のベースラインからの変化量を要約した結果をTable 17.3.1.1-1に示した。

Week 4 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）は、プラセボ群が−0.19 mg/dL（−0.45, 0.07 mg/dL）、KHK7791 群が−0.84 mg/dL（−1.10, −0.58 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−0.65 mg/dL（−1.01, −0.29 mg/dL）であり、Week 4 での KHK7791 群の血清リン濃度はプラセボと比較して有意に低下した（p=0.0004：MMRM）。以上より、4 週間の投与期間での KHK7791 による血清リン濃度低下作用がプラセボよりも高いことが示された。

主要評価項目に対する感度分析でも、4 週間の投与期間での KHK7791 の血清リン濃度低下作用は一貫して確認された。

Table 17.3.1.1-1 ベースライン及び Week 4 での血清リン濃度並びに Week 4 での血清リン濃度のベースラインからの変化量の要約（MMRM、FAS）

Visit Statistics	Placebo (N=119)	KHK7791 (N=116)
Baseline[a]		
n	119	116
Mean (SD)	6.93 (1.373)	6.73 (1.324)
Week 4[b]		
n	117	112
Mean (SD)	6.67 (1.551)	5.92 (1.513)
Change from Baseline to Week 4[b]		
Mean (SD)	−0.29 (1.636)	−0.85 (1.375)
LS mean (SE)	−0.19 (0.130)	−0.84 (0.131)
95% CI LS mean	(−0.45, 0.07)	(−1.10, −0.58)

	Difference (Treatment – Placebo)			
		95% CI	99% CI	
Treatment comparison	LS mean (SE)	LS Mean Difference	LS Mean Difference	p-value
KHK7791 vs placebo	−0.65 (0.182)	(−1.01, −0.29)	(−1.13, −0.18)	0.0004

The LS means, SEs, CIs, and p-value came from an MMRM model with change from Baseline as the dependent variable; and IRT-recorded phosphate binder type (sevelamer or non-sevelamer), s-P level at Visit 3 (<7.5 mg/dL or ≥7.5 mg/dL), treatment, Visit (Week 1 through Week 4), and Treatment-by-Visit interaction as fixed effects; Baseline s-P level and Baseline-by-Visit as covariates; and subject as a random effect.
a Baseline was defined as the measurement collected at Visit 4 (Day 1). If missing, the last measurement prior to the first dose of study medication was used.
b The Week 4 value was the measurement collected at Visit 8.
CI=confidence interval; IRT=Interactive Response Technology; LS=least squares; MMRM=mixed-effects model for repeated measures; SD=standard deviation; SE=standard error; s-P=serum phosphorus; vs=versus.
Sources: 5.3.5.1-6 Tables 14.2.1.1.1, Table 14.2.2.1.

17.3.1.2 重要な副次評価項目

1）Week 4 での血清リン濃度 5.5 mg/dL 未満の達成

Week 4 での血清リン濃度 5.5 mg/dL 未満の達成を要約した結果をTable 17.3.1.2-1に示した。Week 4 に血清リン濃度 5.5 mg/dL 未満を達成した被験者の割合（漸近的 95% Wald 信頼区間）は、プラセボ群が 21.8%（14.4%, 29.3%）、KHK7791 群が 37.1%（28.3%, 45.9%）であった。プラセボ群と KHK7791 群の差（KHK7791 群−プラセボ群（漸近的 95% Wald 信頼区間））は 15.2%（3.7%, 26.7%）であり、KHK7791 群は Week 4 での血清リン濃度 5.5 mg/dL 未満を達成した被験者の割合がプラセボ群より有意に高かった（p=0.0097：CMH 検定）。

Table 17.3.1.2-1　Week 4 での血清リン濃度 5.5 mg/dL 未満の達成の要約（LOCF、FAS）

Statistic	Placebo (N=119)	KHK7791 (N=116)
Number of s-P responders (n)	26	43
s-P response rate (%)	21.8	37.1
Asymptotic 95% Wald CI	(14.4, 29.3)	(28.3, 45.9)
Asymptotic 99% Wald CI	(12.1, 31.6)	(25.5, 48.6)
Treatment comparison: KHK7791 vs placebo		
Rate difference (%)	15.2	
Asymptotic 95% Wald CI	(3.7, 26.7)	
Asymptotic 99% Wald CI	(0.1, 30.3)	
Breslow-Day test, p-value	0.2025	
Common odds ratio	2.1	
Asymptotic 95% CI	(1.2, 3.8)	
Asymptotic 99% CI	(1.0, 4.5)	
CMH test, p-value[a]	0.0097	

Note: % = 100 × n/N.
The s-P response was defined as achieving an s-P level <5.5 mg/dL.
Missing data at Week 4 was imputed using the LOCF approach.
a p-value was obtained from the CMH test adjusting for IRT-recorded phosphate binder type (sevelamer or non-sevelamer) and s-P level at Visit 3 (<7.5 mg/dL or ≥7.5 mg/dL).
CI=confidence interval; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; IRT=Interactive Response Technology; LOCF=last-observation-carried-forward; s-P=serum phosphorus; vs=versus.
Source: 5.3.5.1-6 Table 14.2.3.1.1

2）Week 4 での intact FGF23 のベースラインからの相対変化量

Week 4 での intact FGF23 のベースラインからの相対変化量の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、プラセボ群が−0.069（−0.155, 0.025）、KHK7791 群が−0.244（−0.314, −0.166）であった（5.3.5.1-6 Table 14.2.3.2.3）。Week 4 の値／ベースライン値の最小二乗幾何平均値のプラセボ群と KHK7791 群の比（95%信頼区間、KHK7791 群／プラセボ群）は、0.813（0.710, 0.930）であり、KHK7791 がプラセボより intact FGF23 を有意に低下させた（p=0.0027：分散分析）（5.3.5.1-6 Table 14.2.3.2.3）。

3）Week 4 での c-terminal FGF23 のベースラインからの相対変化量

Week 4 での c-terminal FGF23 のベースラインからの相対変化量（Week 4 の値／ベースライン値－1）の最小二乗幾何平均値（95%信頼区間）はプラセボ群が−0.053（−0.129, 0.030）、KHK7791 群が−0.221（−0.284, −0.152）であった（5.3.5.1-6 Table 14.2.3.2.1）。Week 4 の値／ベースライン値の最小二乗幾何平均値のプラセボ群と KHK7791 群の比（95%信頼区間、KHK7791 群／プラセボ群）は、0.823（0.732, 0.924）であり、KHK7791 がプラセボより有意に c-terminal FGF23 を低下させた（p=0.0011：分散分析）（5.3.5.1-6 Table 14.2.3.2.1）。

17.3.1.3　その他の副次評価項目

1）Week 1、Week 2、Week 3 での血清リン濃度のベースラインからの変化量

ベースライン以降の各時点での血清リン濃度のベースラインからの変化量の要約を Table 17.3.1.3-1に、血清リン濃度のベースラインからの変化量の経時的推移を Figure 17.3.1.3-1 に示した。

プラセボ群の血清リン濃度のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、Week 1 で−0.14±0.120 mg/dL、Week 2 で−0.17±0.135 mg/dL、Week 3 で−0.21±0.120 mg/dL、Week 4

で−0.19±0.130 mg/dL であった。KHK7791 群の血清リン濃度のベースラインからの変化量は、Week 1 で−0.98±0.121 mg/dL、Week 2 で−0.99±0.135 mg/dL、Week 3 で−1.21±0.120 mg/dL、Week 4 で−0.84±0.131 mg/dL であった。KHK7791 群の血清リン濃度のベースラインからの変化量（低下量）は Week 1、Week 2、Week 3 いずれの時点でもプラセボよりも有意に大きかった（各時点 p<0.0001：MMRM）。KHK7791 群での血清リン濃度の低下はベースライン後最初の時点である Week 1 で認められ、4 週間の投与期間終了まで維持された。

Table 17.3.1.3-1 ベースライン以降の各時点での血清リン濃度の変化量の要約（MMRM、FAS）

Visit Statistics	Placebo	KHK7791
Week 1 (Visit 5)		
n	116	113
Change from Baseline[a] LS mean (SE)	−0.14 (0.120)	−0.98 (0.121)
Week 2 (Visit 6)		
n	115	114
Change from Baseline[a] LS mean (SE)	−0.17 (0.135)	−0.99 (0.135)
Week 3 (Visit 7)		
n	112	113
Change from Baseline[a] LS mean (SE)	−0.21 (0.120)	−1.21 (0.120)
Week 4 (Visit 8)		
n	117	112
Change from Baseline[a] LS mean (SE)	−0.19 (0.130)	−0.84 (0.131)

Treatment comparison	Difference (Treatment – Placebo)			
KHK7791 vs placebo	LS mean (SE)	95% CI	99% CI	p−value
Week 1 (Visit 5)	−0.84 (0.168)	(−1.17, −0.51)	(−1.27, −0.40)	<0.0001
Week 2 (Visit 6)	−0.82 (0.188)	(−1.19, −0.45)	(−1.31, −0.33)	<0.0001
Week 3 (Visit 7)	−0.99 (0.167)	(−1.32, −0.66)	(−1.43, −0.56)	<0.0001
Week 4 (Visit 8)	−0.65 (0.182)	(−1.01, −0.29)	(−1.13, −0.18)	0.0004

The LS means, SEs, CIs, and p-values came from an MMRM model with change from Baseline as the dependent variable; IRT-recorded phosphate binder type (sevelamer or non-sevelamer), s-P level at Visit 3 (<7.5 mg/dL or ≥7.5 mg/dL), treatment, visit (Week 1 through Week 4), and Treatment-by-Visit interaction as fixed effects; Baseline s-P level and Baseline-by-Visit as covariates; and subject as a random effect.
a Baseline was defined as the measurement collected at Visit 4 (Day 1). If missing, the last measurement prior to the first dose of study medication was used.
CI=confidence interval; IRT=Interactive Response Technology; LS=least squares; MMRM=mixed-effects model for repeated measures; SD=standard deviation; SE=standard error; s-P=serum phosphorus; vs=versus.
Source: 5.3.5.1-6 Table 14.2.3.3.1

Figure 17.3.1.3-1 血清リン濃度のベースラインからの変化量の推移（最小二乗平均値±標準誤差、FAS）

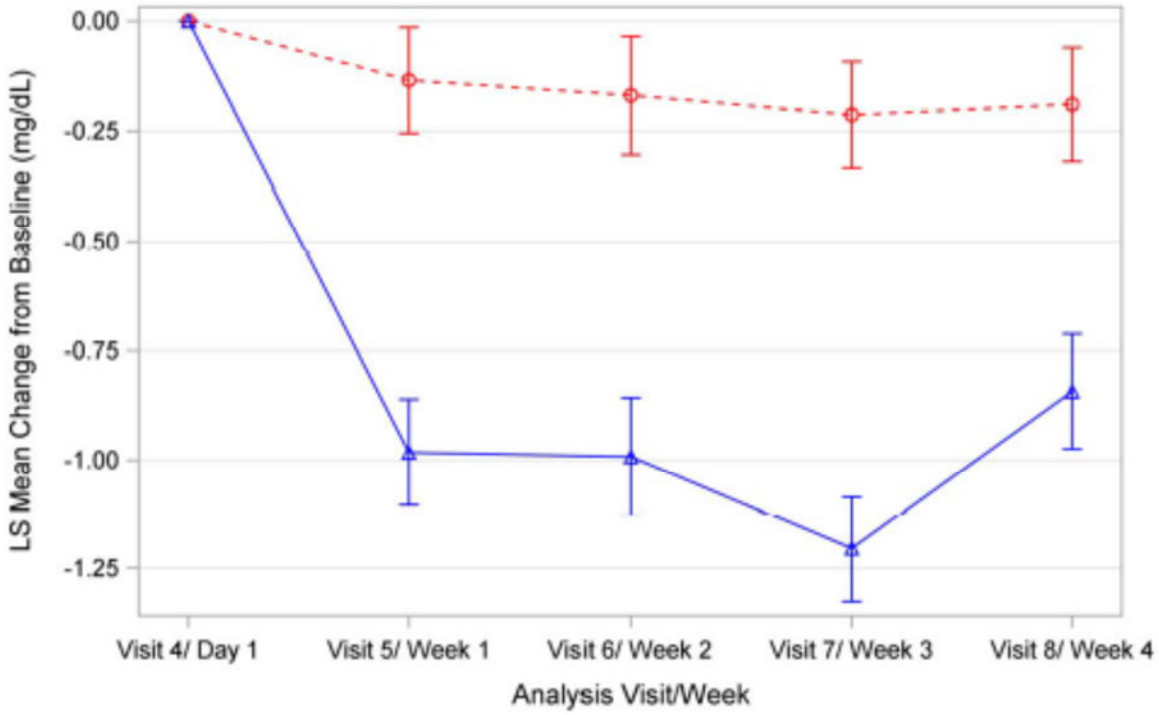


Figure legend: red circle=Placebo; blue triangle=KHK7791
Note: The LS means and SEs came from an MMRM model with change from Baseline as the dependent variable; and IRT-recorded phosphate binder type (sevelamer or non-sevelamer), s-P level at Visit 3 (<7.5 mg/dL or ≥7.5 mg/dL), treatment, Visit (Week 1 through Week 4), and Treatment-by-Visit interaction as fixed effects; Baseline (Visit 4) s-P level and Baseline-by-Visit as covariates; and subject as a random effect. Baseline was defined as the measurement collected at Visit 4 (Day 1). If missing, the last measurement prior to the first dose of study medication was used.
IRT=Interactive Response Technology; LS=least squares; MMRM=mixed-effects model for repeated measures; SE=standard error; s-P=serum phosphorus.
Source: 5.3.5.1-6 Figure 14.2.3.1

2）Week 1、Week 2、Week 3 の血清リン濃度 5.5 mg/dL 未満の達成

ベースライン以降の各時点での血清リン濃度 5.5 mg/dL 未満の達成の要約をTable 17.3.1.3-2に示した。

プラセボ群（119 名）で血清リン濃度 5.5 mg/dL 未満を達成した被験者の割合は、Week 1 で 21.0%（25 名）、Week 2 で 23.5%（28 名）、Week 3 で 17.6%（21 名）、Week 4 で 21.8%（26 名）、KHK7791 群（116 名）で血清リン濃度 5.5 mg/dL 未満を達成した被験者の割合は、Week 1 で 49.1%（57 名）、Week 2 で 41.4%（48 名）、Week 3 で 47.4%（55 名）、Week 4 で 37.1%（43 名）であった。ベースライン以降の各時点での血清リン濃度 5.5 mg/dL 未満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有意に高かった（p≤0.0026：CMH 検定）。

Table 17.3.1.3-2 ベースライン以降の各時点での血清リン濃度 5.5 mg/dL 未満の達成の要約（LOCF、FAS）

Visit Statistics	Placebo (N=119)	KHK7791 (N=116)
Week 1 (Visit 5)		
Number of s-P responders, n (s-P response rate, %)	25 (21.0)	57 (49.1)
Week 2 (Visit 6)		
Number of s-P responders, n (s-P response rate, %)	28 (23.5)	48 (41.4)
Week 3 (Visit 7)		
Number of s-P responders, n (s-P response rate, %)	21 (17.6)	55 (47.4)
Week 4 (Visit 8)		
Number of s-P responders, n (s-P response rate, %)	26 (21.8)	43 (37.1)

	Difference (Treatment – Placebo)			
Treatment comparison KHK7791 vs placebo	Rate difference (%)	Asymptotic 95% Wald CI	Asymptotic 99% Wald CI	Breslow-Day test p-value
Week 1 (Visit 5)	28.1	(16.5, 39.8)	(12.8, 43.5)	0.5562
Week 2 (Visit 6)	17.8	(6.1, 29.6)	(2.4, 33.3)	0.4819
Week 3 (Visit 7)	29.8	(18.4, 41.1)	(14.8, 44.7)	0.9286
Week 4 (Visit 8)	15.2	(3.7, 26.7)	(0.1, 30.3)	0.2025
Treatment comparison KHK7791 vs placebo	Common odds ratio	Asymptotic 95% CI	Asymptotic 99% CI	CMH test p-value[a]
Week 1 (Visit 5)	4.1	(2.2, 7.4)	(1.8, 9.0)	<0.0001
Week 2 (Visit 6)	2.4	(1.4, 4.3)	(1.1, 5.2)	0.0026
Week 3 (Visit 7)	4.6	(2.5, 8.4)	(2.0, 10.2)	<0.0001
Week 4 (Visit 8)	2.1	(1.2, 3.8)	(1.0, 4.5)	0.0097

Note: % = 100 × n/N.
The s-P response was defined as achieving an s-P level <5.5 mg/dL. Missing data at Week 4 was imputed using the LOCF approach.
a p-value was obtained from the CMH test adjusting for IRT-recorded phosphate binder type (sevelamer or non-sevelamer) and s-P level at Visit 3 (<7.5 mg/dL or ≥7.5 mg/dL).
CI=confidence interval; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; IRT=Interactive Response Technology; LOCF=last-observation-carried-forward; s-P=serum phosphorus; vs=versus.
Source: 5.3.5.1-6 Table 14.2.3.5.1

3）Week 4 での PTH のベースラインからの変化量

Week 4 での PTH 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−0.8 pg/mL（−26.5, 24.9 pg/mL）、KHK7791 群が−9.3 pg/mL（−35.4, 16.8 pg/mL）であった（5.3.5.1-6 Table 14.2.3.4.1）。プラセボ群と KHK7791 群との差（KHK7791 群−プラセボ群（95%信頼区間））は、−8.5 pg/mL（−44.3, 27.3 pg/mL）であり、有意な差ではなかった（p=0.6411：共分散分析）（5.3.5.1-6 Table 14.2.3.4.1）。

17.3.2 安全性

本治験では、治験総括報告書制定後に誤りが判明したため、有害事象を再集計した。本項は、再集計した結果（5.3.5.1-6 Adverse Event Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021)）に基づき記載した。

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 17.3.2-1に示した。

有害事象はプラセボ群 119 名中 33 名（27.7%）、KHK7791 群 117 名中 60 名（51.3%）に発現した。事象別では、プラセボ群では「下痢」が最も多く、8 名（6.7%）に発現した。次いで、

「嘔吐」が 4 名（3.4%）、「悪心」、「便秘」、「高カリウム血症」が各 3 名（2.5%）、「非心臓性胸痛」が 2 名（1.7%）に発現し、その他の事象はいずれも 1 名（0.8%）に発現した。KHK7791 群では「下痢」が最も多く、50 名（42.7%）に発現した。次いで、「悪心」が 6 名（5.1%）、「嘔吐」が 3 名（2.6%）、「腹痛」が 2 名（1.7%）に発現し、その他の事象はいずれも 1 名（0.9%）に発現した。

Table 17.3.2-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	Placebo (N=119) n %	KHK7791 (N=117) n %	Total (N=236) n %
Subjects with any TEAE	33 (27.7)	60 (51.3)	93 (39.4)
[胃腸障害]	17 (14.3)	51 (43.6)	68 (28.8)
下痢	8 (6.7)	50 (42.7)	58 (24.6)
悪心	3 (2.5)	6 (5.1)	9 (3.8)
嘔吐	4 (3.4)	3 (2.6)	7 (3.0)
腹痛	1 (0.8)	2 (1.7)	3 (1.3)
便秘	3 (2.5)	0 (0.0)	3 (1.3)
上腹部痛	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.8)
消化不良	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
変色便	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
鼓腸	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
舌不快感	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
[代謝および栄養障害]	10 (8.4)	3 (2.6)	13 (5.5)
高カリウム血症	3 (2.5)	0 (0.0)	3 (1.3)
高リン酸塩血症	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.8)
水分過負荷	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
痛風	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
高血糖	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
低アルブミン血症	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
低カリウム血症	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
低リン酸血症	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
代謝性アシドーシス	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
代謝障害	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	5 (4.2)	4 (3.4)	9 (3.8)
急性肺水腫	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.8)
急性呼吸不全	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.8)
咳嗽	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.8)
呼吸困難	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.8)
鼻出血	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
気胸	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
肺水腫	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
ラ音	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)

Table 17.3.2-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	Placebo (N=119) n %	KHK7791 (N=117) n %	Total (N=236) n %
[臨床検査]	4 (3.4)	4 (3.4)	8 (3.4)
トロポニン増加	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.8)
血中乳酸増加	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
血中リン減少	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
血中リン増加	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
血圧上昇	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
肝酵素異常	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
体重減少	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
[感染症および寄生虫症]	2 (1.7)	5 (4.3)	7 (3.0)
肺炎	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.8)
歯感染	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.8)
憩室炎	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
インフルエンザ	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
上咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
敗血症性ショック	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
[傷害、中毒および処置合併症]	3 (2.5)	2 (1.7)	5 (2.1)
吻合部狭窄	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
動静脈瘻瘤	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
処置後出血	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
処置による疼痛	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
血管確保合併症	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
[神経系障害]	2 (1.7)	3 (2.6)	5 (2.1)
頭痛	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.8)
ジスキネジア	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
ラクナ梗塞	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
嗜眠	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
失神	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
[血管障害]	1 (0.8)	4 (3.4)	5 (2.1)
高血圧	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.8)
高血圧緊急症	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
低血圧	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
静脈狭窄	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
[皮膚および皮下組織障害]	1 (0.8)	2 (1.7)	3 (1.3)
血管浮腫	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
接触皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
全身性そう痒症	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)

Table 17.3.2-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	Placebo (N=119) n %	KHK7791 (N=117) n %	Total (N=236) n %
[心臓障害]	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.8)
狭心症	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
心肺停止	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
心筋梗塞	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
結節性不整脈	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.8)
非心臓性胸痛	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.8)
[筋骨格系および結合組織障害]	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.8)
筋骨格系胸痛	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
筋肉痛	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
[血液およびリンパ系障害]	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
白血球増加症	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
[耳および迷路障害]	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
回転性めまい	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
[腎および尿路障害]	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
頻尿	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)

Note: %=100 × n/N.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) for the Double-Blind Treatment Period are defined as adverse events (AEs) with treatment start date ≤AE start date ≤treatment end date, as well as all suspected adverse reactions (SARs) regardless of the AE start date. SARs are AEs that were considered related or possibly related to study drug by the Investigator.
AE reported terms were coded using the MedDRA Version 21.0.
Source: 5.3.5.1-6 Adverse Event Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.1.2

本治験で発現した副作用を SOC 別 PT 別に集計し、Table 17.3.2-2に示した。

副作用はプラセボ群 119 名中 15 名（12.6%）、KHK7791 群 117 名中 51 名（43.6%）に発現した。事象別では、プラセボ群では「下痢」が最も多く、8 名（6.7%）に発現した。次いで、「悪心」が 3 名（2.5%）、「嘔吐」、「便秘」が各 2 名（1.7%）に発現し、その他の事象はいずれも 1 名（0.8%）に発現した。KHK7791 群では「下痢」が最も多く、47 名（40.2%）に発現した。次いで、「悪心」が 6 名（5.1%）、「腹痛」が 2 名（1.7%）に発現し、その他の事象はいずれも 1 名（0.9%）に発現した。

Table 17.3.2-2 副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	Placebo (N=119) n %	KHK7791 (N=117) n %	Total (N=236) n %
Subjects with any suspected adverse reaction (SAR)	15 (12.6)	51 (43.6)	66 (28.0)
[胃腸障害]	14 (11.8)	48 (41.0)	62 (26.3)
下痢	8 (6.7)	47 (40.2)	55 (23.3)
悪心	3 (2.5)	6 (5.1)	9 (3.8)
腹痛	1 (0.8)	2 (1.7)	3 (1.3)
嘔吐	2 (1.7)	1 (0.9)	3 (1.3)
上腹部痛	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.8)
便秘	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.8)
変色便	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
[代謝および栄養障害]	1 (0.8)	2 (1.7)	3 (1.3)
高リン酸塩血症	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
低カリウム血症	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
低リン酸血症	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)

Table 17.3.2-2 副作用の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	Placebo (N=119) n %	KHK7791 (N=117) n %	Total (N=236) n %
[臨床検査]	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
血中リン減少	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
[神経系障害]	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
頭痛	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
[血管障害]	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
低血圧	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)

Note: % = 100 × n/N.
Treatment-emergent adverse events for the Double-Blind Treatment Period were defined as adverse events with treatment start date ≤ adverse event start date ≤ treatment end date, as well as all SARs regardless of the adverse event start date. SARs were adverse events that were considered related or possibly related to study drug by the Investigator.
Adverse event reported terms were coded using the MedDRA Version 21.0.
SAR=suspected adverse reaction.
Source: 5.3.5.1-6 Adverse Event Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.2.1.1

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

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

本治験で発現したその他の重篤な有害事象をTable 17.3.2-3に、その他の重篤な有害事象の一覧を 5.3.5.1-6 Listing 16.2.7.2 に示した。

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

Table 17.3.2-3　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=119) n %	KHK7791 (N=117) n %	Total (N=236) n %
Subjects with any serious adverse event (SAE)	5 (4.2)	3 (2.6)	8 (3.4)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2 (1.7)	2 (1.7)	4 (1.7)
急性肺水腫	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.8)
急性呼吸不全	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
呼吸困難	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
気胸	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
肺水腫	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
[心臓障害]	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.8)
狭心症	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
心肺停止	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
結節性不整脈	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
[感染症および寄生虫症]	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.8)
憩室炎	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
肺炎	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
[胃腸障害]	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
嘔吐	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
非心臓性胸痛	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
[傷害、中毒および処置合併症]	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
動静脈瘻瘤	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
[臨床検査]	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
トロポニン増加	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
[代謝および栄養障害]	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
水分過負荷	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
[筋骨格系および結合組織障害]	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
筋肉痛	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
[神経系障害]	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
ラクナ梗塞	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)

Note: % = 100 × n/N.
Treatment-emergent adverse events for the Double-Blind Treatment Period were defined as adverse events with treatment start date ≤ adverse event start date ≤ treatment end date, as well as all SARs, regardless of the adverse event start date. Suspected adverse reactions were adverse events that were considered related or possibly related to the study medication by the Investigator.
An adverse event was considered a serious adverse event if the Investigator selected "Yes" to the question "Is the adverse event serious?" in the Adverse Event eCRF.
Serious adverse events discussed in the safety analysis refer to treatment-emergent adverse events only, not those that occurred prior to the Treatment Period.
Adverse event reported terms were coded using the MedDRA Version 21.0.
eCRF=electronic case report form; SAR=suspected adverse reaction
Source: 5.3.5.1-6 Adverse Event Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.2.1.2

5）治験薬投与中止に至った有害事象

治験期間中に発現した治験薬投与中止に至った有害事象一覧を 5.3.5.1-6 Listing 16.2.7.4 に示した。

治験薬投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 119 名中 2 名（1.7%）、KHK7791 群 117 名中 5 名（4.3%）に発現した。事象別では、プラセボ群では「下痢」が 2 名（1.7%）、「腹痛」及び「悪心」が各 1 名（0.8%）に発現した。KHK7791 群では、「下痢」が 4 名（3.4%）、「悪心」が 2 名（1.7%）、「低血圧」が 1 名（0.9%）に発現した。プラセボ群、KHK7791 群ともにいずれの事象も副作用であった。

6）臨床検査及びバイタルサイン

臨床的に意義のある臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体所見については、臨床的に意義のあるベースラインからの変動及びプラセボ群と KHK7791 群の差は認められなかった。

17.4 結論

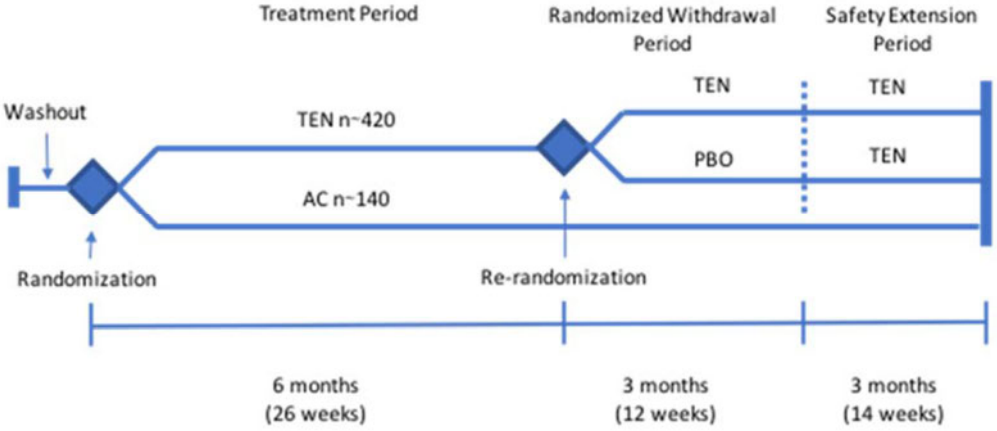
有害事象の発現割合は KHK7791 群がプラセボ群より高かったが、大半の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。重篤な副作用は発現せず、治験薬投与の中止に至った有害事象の発現割合も低かった（236 名中 7 名、3.0%）。治験薬投与の中止に至った有害事象のうち、最も多く見られた事象は「下痢」であった。臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体所見については、臨床的に意義のあるベースラインからの変動及びプラセボ群と KHK7791 群の差は認められなかった。

本治験の結果は、血清リン濃度のコントロールが不良（5.5 mg/dL 以上）な末期腎不全患者に対し、KHK7791 をリン吸着薬と併用したときの有効性及び安全性を支持している。主要評価項目及びすべての重要な副次評価項目について、統計学的に有意なプラセボ群と KHK7791 群の差が認められた（$p \leq 0.0097$）。本結果は、感度分析及び部分集団解析でも一貫して得られており、4 週間の KHK7791 投与が有意に血清リン濃度を低下させた。また、プラセボと比較して KHK7791 は有意に高い血清リン濃度の奏効割合（Week 4 に血清リン濃度 5.5 mg/dL 未満を達成した被験者の割合）を示し、有意に大きく c-terminal FGF23 及び intact FGF23 をベースラインから低下させた。

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）

18.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	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
実施国（施設数）	米国（104）
治験期間	2018 年 1 月 [redacted] 日～2020 年 2 月 [redacted] 日
治験の目的	**主要目的** • 血液透析及び腹膜透析施行中の末期腎不全患者高リン血症の治療のため 1 日 2 回最長 52 週間投与したときの KHK7791 の安全性及び忍容性を評価する。 • 有効性解析対象集団を対象に最長 12 週間のランダム化休薬期終了時又はランダム化休薬期の評価時点の血清リン濃度の投与期終了時からの変化量に基づき KHK7791 の血清リン濃度の低下効果をプラセボと比較する。 **副次目的** • ITT 解析対象集団並びに有効性解析対象集団及び ITT 解析対象集団両方での KHK7791 各用量群及びプラセボ群を対象に、ランダム化休薬期終了時又はランダム化休薬期の評価時点の血清リン濃度の投与期終了時からの変化量に基づき KHK7791 の血清リン濃度低下効果をプラセボと比較する。 • 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に対する KHK7791 の効果を評価する。 • 投与期に血清リン濃度の目標値（5.5 mg/dL）を達成した被験者数に対する KHK7791 の効果を評価する。 • 3 つのすべての期間（投与期、ランダム化休薬期及び安全性延長投与期）での Ca×P 積に対する KHK7791 の効果を評価する。 • 3 つのすべての期間での intact FGF23 及び c-terminal FGF23 濃度に対する KHK7791 の効果を評価する。 • 3 つのすべての期間での KDQoL 調査に対する KHK7791 の効果を評価する。 • 3 つのすべての期間での DSI 調査に対する KHK7791 の効果を評価する（英語を話せる被験者に限る）。 • KHK7791 の長期安全性を実薬対照である炭酸セベラマーと比較する。 **探索的目的** 心腎疾患及び／又は骨代謝に関連する、又は KHK7791 の反応（分布、安全性、忍容性、有効性）に影響を及ぼす可能性がある血清／血漿バイオマーカーについての将来の探索的な研究のために血漿／血清を収集及び保存する。
開発フェーズ	第 III 相試験

項目	内容
試験方法	本治験の治験デザインの概略を下記に示した。 **治験デザインの概略図**  Note: Treatment period and safety extension period are open label AC=active control; PBO=placebo; TEN=tenapanor Source: 5.3.5.1-7 Figure 1 本治験は、事前検査、リン吸着薬を休薬する最長 4 週間の Washout 期、26 週間の投与期、最長 12 週間のプラセボ対照ランダム化休薬期、14 週間の安全性延長投与期からなる。ランダム化休薬期では、被験者は Day 183（Visit 13、投与期終了時）の用量での KHK7791 投与継続又はプラセボ投与に 1：1 の比でランダムに割り付けられた。非盲検の安全性延長投与期はランダム化休薬期の後に続き、治験薬投与期間は計 52 週間であった。安全性解析の目的で設定された実薬対照群の被験者には非盲検下で炭酸セベラマーを 52 週間の治験期間を通して投与した。 血液透析施行中の被験者については、事前検査（Visit 1）及び治験中のその他のすべての来院は最短の透析間隔後とした（透析日が月水金の被験者の場合は水曜日又は金曜日、火木土の場合は木曜日又は土曜日）。体重、バイタルサイン、臨床検査のための採血は必ず透析前に実施することとし、その他の評価は透析前、透析中、透析後のいずれでも可としたが毎回同じ時刻に実施することとした。腹膜透析施行中の被験者の各週の来院には、可能な限り同じ曜日にすることとした。血液透析、腹膜透析どちらの場合も事前検査時に測定した血清リン濃度が 4.0 mg/dL 以上 8.0 mg/dL 以下の被験者を適格とし、Washout 期を開始した。事前検査時（Visit 1）での血清リン濃度が組入れ基準範囲外であった被験者は、事前検査の直近 2 ヵ月間の血清リン濃度が 4.5 mg/dL より高く 7.5 mg/dL 未満であった場合、最短 1 週間後に再検査を受けることを可とした。 Washout 期は事前検査の直後から開始した。Washout 期中は、被験者が選択基準に合致するか確認するため、週 1 回（血液透析施行中の被験者については最短の透析間隔後の透析実施前に）血清リン濃度を測定した。 週の 2 回目の最短の透析間隔後の透析日に実施されるランダム化の前にデータを取得できるよう、血液透析施行中の被験者の Washout 期中の来院は、週の最初の最短の透析間隔後とした。それができない場合は、ランダム化のため来院を次の週の最初の最短の透析間隔後とした。ゆえに、リン吸着薬の Washout 期は最長 4 週間であった。 Washout 期は最短 1 週間とし、血清リン濃度の上昇に応じて最長 4 週間とした。Washout 期を最長 4 週間以内とするため、休薬期の血清リン濃度が基準（Visit 2、Visit 3 又は Visit 4 の後）を満たした 1 週間以内に被験者をランダム化した。 血清リン濃度が 6.0 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 以下、かつリン吸着薬 Washout 前（Visit 1）と比較して 1.5 mg/dL 以上血清リン濃度が上昇し、すべての選択・除外基準を満たした被験者を Visit 2、3 又は 4 の後（Washout 開始 1、2 又は 3 週後）

項目	内容
	に 3：1 の比で KHK7791 30 mg 1 日 2 回投与又は添付文書（標準療法）に基づく炭酸セベラマー投与に割り付けた。 KHK7791 群に割り付けた被験者には KHK7791 30 mg を 1 日 2 回、朝夕食直前に投与した。血液透析施行中の被験者は KHK7791 を透析直前には服用せず、透析後の次の食事のときに服用するよう指導した。実薬対照群に割り付けられた被験者には添付文書に基づき 52 週間炭酸セベラマーを投与した。実薬対照群の被験者は Visit 14、16 及び 18 は設定しなかった。 治験責任医師が、血清リン濃度及び消化器症状の忍容性に基づき KHK7791 を増量又は減量をすることを可とした。用量の変更は、組入れから Day 183（Visit 13、投与期終了時）の間の来院時に、最小 10 mg 1 日 2 回、最大 30 mg 1 日 2 回で 10 mg 間隔で実施することとした。炭酸セベラマーについては、52 週間の治験期間中添付文書に基づき用量調整することを可とした。 26 週間の投与期及び安全性延長投与期の間、KHK7791 群の被験者で血清リン濃度が Week 2 以降のいずれかの時点で 10 mg/dL 以上、又は 2 回連続で 9 mg/dL 以上であった KHK7791 群の被験者は治験を中止し、可能な範囲で Visit 23 のすべての検査及び評価を実施した。血清リン濃度が 9 mg/dL 以上となりランダム化休薬期中に中止した被験者は、非盲検安全性延長投与期に入ることを可とした。 初回のランダム化の際に KHK7791 群に割り付けられ、ランダム化休薬期を完了又はランダム化休薬期中に中止した被験者は、追加の 14 週間の非盲検安全性延長投与期への組入れ適格とした。当該被験者には安全性延長投与期中 KHK7791 を投与した。 有効性の評価項目に関連する臨床検査は規定の来院時に実施した。なお、血清リン濃度は毎来院時に測定した。 安全性評価には、身体所見の調査、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、体重、臨床検査、12 誘導心電図の測定、有害事象の観察があり、治験期間を通じて実施した。血液試料は、心腎疾患又は骨代謝に関連する、若しくは KHK7791 の反応（分布、安全性、忍容性及び有効性）に影響を与える探索的なバイオマーカーの将来の評価のため適宜採取及び保存した。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：560 名（KHK7791 群 420 名、実薬対照群 140 名） **設定根拠** 有効性の主要評価項目はランダム化休薬期の評価時点の血清リン濃度の Visit 13 時点からの変化量であり、主要評価項目に対する主要な解析は有効性解析対象集団を対象に実施した。有効性解析対象集団は選択・除外基準を満たし、投与期に少なくとも 1 回 KHK7791 を投与され、投与期を完了し、投与期終了時にベースライン（Visit 5、Day 1）から血清リン濃度が 1.2 mg/dL 以上低下した被験者から構成された。標準偏差を 1.6 mg/dL、被験者数 146 名（各群 73 名）と仮定した場合、主要評価項目の KHK7791 群とプラセボ群との差−1.0 mg/dL を検出力 96%で検出できると期待された。この計算は SAS® PROC POWER を用いた有意水準両側 0.05 の二標本 t 検定に基づき実施した。 中止割合を 30%、投与期終了時の KHK7791 群の奏効割合 50%と仮定すると、ランダム化休薬期に 146 名を組み入れるには Day 1 に 417 名を KHK7791 群に割り付ける必要があった。よって、Day 1 での割付け比 3：1 を考慮し、KHK7791 群に割り付ける目標被験者を 420 名、全体の目標被験者数を 560 名とした。 **解析時** 投与期 • 安全性解析対象集団：556 名（KHK7791 群 419 名、実薬対照群 137 名） • ITT 解析対象集団：407 名（KHK7791 群のみ）

項目	内容
	ランダム化休薬期 • 安全性解析対象集団：367 名 （実薬対照群：116 名、プラセボ群：126 名、KHK7791 10 mg 群 14 名、20 mg 群 33 名、30 mg 群 78 名） • ITT 解析対象集団：243 名 （プラセボ群 123 名、KHK7791 10 mg 群 14 名、20 mg 群 32 名、30 mg 群 74 名） • Per protocol 解析対象集団：189 名 （プラセボ群 96 名、KHK7791 10 mg 群 12 名、20 mg 群 26 名、30 mg 群 55 名） • 有効性解析対象集団：131 名 （プラセボ群 68 名、KHK7791 10 mg 群 6 名、20 mg 群 22 名、30 mg 群 35 名） 安全性延長投与期 • 安全性解析対象集団：330 名（実薬対照群 110 名、KHK7791 群 220 名） • ITT 解析対象集団：213 名（KHK7791 群のみ）
対象被験者	**対象** 本治験には 18 歳以上の男女を組み入れた。長期維持血液透析を週 3 回少なくとも 3 ヵ月又は長期維持腹膜透析を少なくとも 6 ヵ月受けている患者を対象とした。被験者は少なくとも 1 日 3 回のリン吸着薬を処方され、服用しており、事前検査時又は再検査時の血清リン濃度が 4.0 mg/dL 以上 8.0 mg/dL 以下であることとした。Visit 1 での血清リン濃度が組入れ基準範囲外であった被験者は、事前検査の直近 2 ヵ月間に血清リン濃度が 4.5 mg/dL より高く 7.5 mg/dL 未満であった場合、最短 1 週間後に再検査を受けることを可とした。 重度の高リン血症（事前検査時より前 3 ヵ月の日常診療での血清リン濃度が 10.0 mg/dL より高いと定義）の場合、血清／血漿中 PTH 濃度が 1200 pg/mL より高い場合、血液量減少の徴候があると治験責任医師が判断した場合、若しくは炎症性腸疾患又は下痢型過敏性腸症候群の既往がある場合は除外した。
使用薬剤	KHK7791：10 mg 錠（ロット：[redacted]、[redacted]） プラセボ：10 mg プラセボ錠（ロット：[redacted]） 炭酸セベラマー：800 mg 錠（ロット：[redacted]）
用法・用量、投与期間	**用法・用量、投与期間** • 投与期には KHK7791、12 週間のランダム化休薬期にはプラセボ又は KHK7791、14 週間の安全性延長投与期には KHK7791 を投与した。実薬対照の炭酸セベラマーは 52 週間通して投与した。 • KHK7791 10 mg 錠を調整した用量に応じて 1～3 錠を 1 日 2 回経口投与した（1 回投与量として 10、20、30 mg）。用量調整は投与期又は 14 週間の安全性延長投与期にのみ可とした。 • 10 mg プラセボ錠は 1 日 2 回経口投与した。プラセボ錠は 12 週間のランダム化休薬期にのみ投与した。 • 炭酸セベラマー800 mg 錠は添付文書に記載の標準療法に従って投与した。
評価項目	**有効性** **主要評価項目** ランダム化休薬期の評価時点（血清リン濃度の測定値がある最終時点）の血清リン濃度の投与期終了時点（Visit 13、ランダム化休薬期のベースライン）からの変化量

項目	内容
	副次評価項目 • ランダム化休薬期のベースライン以降の各時点（Visit 14～19）での血清リン濃度のランダム化休薬期のベースライン（Visit 13）からの変化量 • 投与期のベースライン以降の各時点（Visit 6～13）での血清リン濃度の投与期のベースライン（Visit 5、Day 1）からの変化量 • 投与期のベースライン以降の各時点(Visit 6～13)での血清リン濃度 5.5 mg/dL 未満の達成 • 以下の評価項目は、投与期、ランダム化休薬期、安全性延長投与期それぞれの期間について評価した。 – 各期のベースライン以降の各時点での Ca×P 積の各期のベースラインからの変化量 – 各期のベースライン以降の各時点での intact FGF23 の各期のベースラインからの相対変化率（ベースライン以降の値／ベースライン値− 1） – 各期のベースライン以降の各時点での c-terminal FGF 23 の各期のベースラインからの相対変化率 – 各期のベースライン以降の各時点での KDQoL-36 composite score の各期のベースラインからの変化量 – 各期のベースライン以降の各時点での以下の KDQoL™ subscale の各期のベースラインからの変化量 • Physical Component Summary • Mental Component Summary • Burden of Kidney Disease • Symptoms and Problems • Effects of Kidney Disease on Daily Life • 各期のベースライン以降の各時点での DSI overall symptom burden score の各期のベースラインからの変化量（英語を話せる被験者のみ） • 各期のベースライン以降の各時点での DSI overall symptom severity score の各期のベースラインからの変化量（英語を話せる被験者のみ） **安全性** 安全性評価には身体所見の調査、バイタルサイン、体重、臨床検査、12 誘導心電図の測定、有害事象の観察等があり、治験中を通して実施した。
統計手法	本治験で設定した解析対象集団は、投与期、ランダム化休薬期、安全性延長投与期それぞれについて設定した安全性解析対象集団及び ITT 解析対象集団並びにランダム化休薬期にのみ設定した Per protocol 解析対象集団及び有効性解析対象集団がある。 各期の安全性解析対象集団には、少なくとも 1 回治験薬（KHK7791、実薬対照又はプラセボ）を投与した被験者を組み入れ、各期での安全性解析の対象集団とした。安全性解析対象集団の被験者（投与を受けた被験者）は実際に投与を受けた治療によって分類した。 各期の ITT 解析対象集団には、選択・除外基準を満たし、少なくとも 1 回治験薬（KHK7791 又はプラセボ）を投与し、治験薬投与後に少なくとも 1 時点で血清リン濃度が測定された被験者を組み入れた。実薬対照群に割り付けられた被験者は組み入れなかった。特に断りのない限り、ITT 解析対象集団の被験者は実際に受けた治療にかかわらず、割り付けられた投与群に基づき分類した。 Per protocol 解析対象集団はランダム化休薬期の ITT 解析対象集団の部分集団であり、ITT 解析対象集団のうち、主要評価項目に影響のある重大な治験実施計画書からの逸脱がなくランダム化休薬期を完了した被験者集団とした。Per protocol 解析対象集団は主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析を支持する感度分

項目	内容
	析のための解析集団であり、割り付けられた投与群に基づき分類した。 有効性解析対象集団はランダム化休薬期の ITT 解析対象集団の部分集団であり、ITT 解析対象集団の被験者のうち、選択・除外基準を満たし、投与期に 1 回以上治験薬を投与し、投与期を完了し、投与期終了時の血清リン濃度がベースラインから 1.2 mg/dL 以上低下した被験者を組み入れた。有効性解析対象集団は主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析対象集団とした。 **有効性の解析** 特に断りのない限り、実際に受けた治療にかかわらず、割り付けられた投与群に基づき被験者を分類し解析した。血清リン濃度、Ca×P 積、KDQoL、DSI に対しては、実測値及び各期のベースラインからの変化量を、有効性解析対象集団（ランダム化休薬期のみ）及び 3 つすべての期間での ITT 解析対象集団を対象に各時点での基本統計量を用いて要約した。intact FGF23 及び c-terminal FGF23 に対しては、ベースラインからの変化量の代わりにベースラインからの相対変化率を要約した。 血清リン濃度の平均値、血清リン濃度の各期のベースラインからの平均変化量、血清リン濃度の各期のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（値がある場合）について、有効性解析対象集団（ランダム化休薬期のみ）及び 3 つすべての期間での ITT 解析対象集団を対象に経時的推移を示した。 <u>有効性の主要評価項目の解析</u> 主要解析 主要解析として、有効性解析対象集団を対象に共分散分析モデルを用いて血清リン濃度の変化量を投与群間で比較した。共分散分析モデルの固定効果は投与群とプールされた実施医療機関、連続量の共変量はランダム化休薬期のベースライン時の血清リン濃度とした。 主要評価項目の各群間内での最小二乗平均値を示した。KHK7791 群とプラセボ群との差の最小二乗平均値を 95%信頼区間及び p 値とともに示した。ランダム化休薬期の評価時点での血清リン濃度の Visit 13 時点からの変化量の、KHK7791 群とプラセボ群の差の推定された最小二乗平均値が負（0 未満）であり、両側 p 値が 0.05 以下であった場合に、KHK7791 の有効性を結論づけることとした。 重要な副次的解析 上記に示した解析手法は以下の重要な副次的解析に対しても適用した。 • ランダム化休薬期の ITT 解析対象集団を対象とした KHK7791 とプラセボとの間の主要評価項目の解析 • 有効性解析対象集団のうち 15 名以上の被験者数の用量群を対象とした個々の用量の KHK7791 群とプラセボ群との間の主要評価項目の解析 • ランダム化休薬期の ITT 解析対象集団のうち 15 名以上の被験者数の用量群を対象とした個々の用量の KHK7791 群とプラセボ群との間の主要評価項目の解析 Statistical Analysis Plan に定めた階層的な検定手順により、主要な解析及び重要な副次的な解析での全体の第一種の過誤確率を両側 5%に制御した。 感度分析 Per protocol 解析対象集団を対象として上記の主要な解析及び重要な副次的解析を実施した。具体的には、ITT 解析対象集団を対象に実施した解析は Per protocol 解析対象集団を対象に実施し、有効性解析対象集団を対象に実施した解析は、有効性解析対象集団及び Per protocol 解析対象集団両方に属する被験者集団を対象に実施した。

項目	内容
	有効性の副次評価項目の解析 以下のランダム化休薬期の連続量の副次評価項目に対する推測解析を実施した。 • Observed case による MMRM を用い、有効性解析対象集団、Per protocol 解析対象集団、ITT 解析対象集団の各解析対象集団に対し個別に、ランダム化休薬期のベースライン後の各時点での血清リン濃度の Visit 13 からの平均変化量を、各投与群について推定し、また KHK7791 群とプラセボ群を比較した。それぞれの MMRM では、プールされた実施医療機関、投与群及び投与群と来院時点の交互作用を固定効果、ランダム化休薬期のベースライン時の血清リン濃度及びベースラインと来院の交互作用を共変量、被験者をランダム効果とした。非構造化共変量マトリックスを被験者内の過誤をモデル化するために用いた。非構造化 MMRM はまた、血清リン濃度のベースラインからの変化量として規定される評価項目の KHK7791 各用量群とプラセボ群との間の比較にも適用した。 • 上記で言及した血清リン濃度のベースラインからの変化量として規定される評価項目に対する MMRM 解析は、Visit 15、17、19 での Ca×P 積の Visit 13 からの変化量についても実施した。各期のベースラインに関わる共変量（ランダム化休薬期のベースライン及びベースラインと来院の交互作用）を用いない MMRM 解析を対数変換した Visit 15、17、19 での intact FGF23 及び c-terminal FGF23 の相対変化率について実施した。逆変換した点推定値及び 95%信頼区間を両方の FGF23 についての評価項目に対して報告した。 • KDQoL composite score 及び subscale 並びに DSI score の Visit 19 でのベースラインからの変化量について LOCF を用いた共分散分析を実施した。それぞれの共分散分析モデルは、投与群（KHK7791 及びプラセボ、又は個々の KHK7791 用量群とプラセボ）及びプールした実施医療機関を固定効果、ランダム化休薬期のベースライン値を連続量の共変量とした。 それぞれの MMRM 解析について、非構造化モデルがカバーできない場合は heterogenious compound symmetry covariance structure を用いた。heterogenous compound symmetry モデルがカバーできない場合は compound symmetry structure を用いた。 投与期及び安全性延長投与期での連続量の副次評価項目に対しては推測解析を実施しなかった。 二値の評価項目については、投与期の ITT 解析対象集団を対象に投与期のベースライン以降の各時点での血清リン濃度の奏効割合（血清リン濃度 5.5 mg/dL 未満を達成した被験者の割合）を漸近的 95%信頼区間とともに推定した。 部分集団解析 部分集団間での治療効果の一貫性を評価するため、有効性解析対象集団及びランダム化休薬期の ITT 解析対象集団を対象に、年齢（45 歳未満、45 歳以上 65 歳未満、65 歳以上）、性別（男性、女性）、人種（白人、黒人／アフリカ系アメリカ人）、プールした実施医療機関（西部、中部、東部）、ランダム化休薬期のベースライン時の血清リン濃度（7.5 mg/dL 未満、7.5 mg/dL 以上）、透析方法（血液透析、腹膜透析）ごとに主要評価項目について基本統計量を用いて要約し、解析した。 安全性の解析 本治験で収集する安全性の調査・測定には有害事象の調査、臨床検査、バイタルサイン、体重の測定及び身体所見の調査を含めた。すべての安全性測定結果はすべての期間の安全性解析対象集団を対象に、実際に投与された治療ごとに基本

項目	内容
	統計量を用いて要約した。誤ってプラセボと KHK7791 を両方投与された被験者は、KHK7791 群に組み入れて、当該期間の安全性解析を実施した。 有害事象及び副作用、重篤な有害事象及び副作用、死亡に至った有害事象並びに治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用を発現した被験者数及び割合を要約した。 有害事象の要約では、有害事象を発現した被験者を MedDRA version 21.0 の PT 並びに PT 及び SOC とともに示した。同じ SOC 又は PT の有害事象を複数回発現した被験者については該当の SOC 又は PT の有害事象を 1 回のみ発現したとして集計した。同様の集計表を副作用、重篤な有害事象及び副作用についても作成した。また、有害事象、副作用については PT、SOC 及び重症度（軽度、中等度、重度）別の集計表を作成した。投与期では、安全性解析対象集団を対象とした前半 3 ヵ月間（Day 91 まで）の集計表、及び安全性解析対象集団のうち Day 91 以降に 1 回以上治験薬（KHK7791、実薬対照又はプラセボ）を投与した被験者集団を対象とした後半 3 ヵ月間（Day 92 以降）の集計表を作成した。

18.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

本治験の投与期、ランダム化休薬期及び安全性延長投与期での被験者の内訳をTable 18.2-1、Table 18.2-2及びTable 18.2-3にそれぞれ示した。

本治験では、1559 名が事前検査を受け、995 名（63.8%）が不適格であった。不適格となった理由と人数（%）は、「選択・除外基準を満たさなかった」が最も多く 896 名（57.5%）、次いで「被験者が同意を撤回した」が 44 名（2.8%）、「その他」が 23 名（1.5%）、「治験責任医師の判断」が 16 名（1.0%）、「有害事象が発現した」が 12 名（0.8%）、「被験者が死亡した」が 4 名（0.3%）であった。

全体で 564 名の被験者（炭酸セベラマー群 141 名、KHK7791 群 423 名）が投与期に入り、そのうち 373 名（炭酸セベラマー群 117 名（83.0%）、KHK7791 群 256 名（60.5%））が投与期を完了した。炭酸セベラマー群 24 名（17%）及び KHK7791 群 167 名（39.5%）が投与期に中止した。中止理由は有害事象が最も多く、全体で 79 名（14.0%）が中止し、投与群別では炭酸セベラマー群 2 名（1.4%）、KHK7791 群 77 名（18.2%）が中止した。有害事象により中止した 79 名のうち 69 名は「下痢」による中止であり、その大半（67 名）は KHK7791 群の被験者であった。その他の主な中止理由は、被験者申し出による中止（炭酸セベラマー群 10 名（7.1%）、KHK7791 群 34 名（8.0%））、高リン血症（炭酸セベラマー群 1 名（0.7%）、KHK7791 群 22 名（5.2%））であった。10 名の被験者（炭酸セベラマー群 4 名、KHK7791 群 6 名）は腎移植により中止した。10 名の被験者が死亡により中止した。そのうち KHK7791 群の 1 名は投与開始後に発現した有害事象「呼吸不全」の転帰として Day 30 に死亡に至ったが、当該事象と治験薬との因果関係はないと判断された。

全体で 372 名がランダム化休薬期に入った。投与期に KHK7791 群に割り付けられていた被験者は再度プラセボ群又は KHK7791 群にランダムに割り付けられた（プラセボ群 127 名、KHK7791 群 128 名）。ランダム化休薬期を完了した被験者は全体で 310 名、投与群別では炭酸セベラマー群 112 名（95.7%）、プラセボ群 99 名（78.0%）、KHK7791 群 99 名（77.3%）であった。ランダム化休薬期中に治験中止した被験者は全体で 62 名（16.7%）、投与群別では、炭酸セベラマー群 5 名（4.3%）、プラセボ群 28 名（22.0%）、KHK7791 群 29 名（22.7%）であった。主な中止理由は、高リン血症（炭酸セベラマー群 0 名、プラセボ群 14 名（11.0%）、KHK7791 群 7 名（5.5%））及び被験者申し出（炭酸セベラマー群 0 名、プラセボ群 2 名（1.6%）、KHK7791 群 8 名（6.3%））であった。KHK7791 群の 1 名（0.8%）は腎移植により中止した。有害事象による中止は KHK7791 群の 3 名（2.3%）のみであり、そのうち 1 名（0.8%）が「下痢」による中止であった。全体で 3 名（0.8%）の被験者が死亡により中止した。そのうち炭酸セベラマー群の 1 名（0.3%）は治験薬投与開始後に発現した有害事象「心肺停止」により Day 192 に死亡に至ったが、当該事象と治験薬との因果関係はないと判断された。

全体で 334 名（炭酸セベラマー群 112 名、KHK7791 群 222 名）が安全性延長投与期に入り、そのうち全体で 314 名（94.0%）、投与群別では炭酸セベラマー群 109 名（97.3%）、KHK7791 群 205 名（92.3%）が安全性延長投与期を完了した。安全性延長投与期中に中止した被験者は全体で 20 名（6.0%）、投与群別では炭酸セベラマー群 3 名（2.7%）、KHK7791 群 17 名（7.7%）であった。KHK7791 群の 3 名（1.4%）の被験者は腎移植による中止であった。KHK7791 群の 2 名（0.9%）の被験者が有害事象により中止したが、「下痢」による中止ではなかった。全体で

5 名（1.5%）の被験者が死亡により中止したが、これらの死亡は治験薬投与開始後に発現した有害事象に起因するものではなく、治験薬との因果関係もないと判断された。

Table 18.2-1 被験者の内訳（投与期、All Screened Subjects）

Category	Sevelamer Carbonate	All KHK7791	Total
Screened – n			1559
Screen failure – n (%)[a]			995 (63.8)
Primary reason for screen failure – n (%)[a]			
Adverse event			12 (0.8)
Death			4 (0.3)
Failure to meet inclusion/exclusion criteria			896 (57.5)
Investigator decision			16 (1.0)
Withdrawal by subject			44 (2.8)
Other			23 (1.5)
Randomized – n (%)[a]	141	423	564 (36.2)
Completed 26-week treatment period – n (%)[b]	117 (83.0)	256 (60.5)	373 (66.1)
Withdrew prior to completing 26-week treatment period – n (%)[b]	24 (17.0)	167 (39.5)	191 (33.9)
Primary reason for early withdrawal from 26-week treatment period – n (%)[b]			
Adverse event	2 (1.4)	77 (18.2)	79 (14.0)
Death	3 (2.1)	7 (1.7)	10 (1.8)
Hyperphosphatemia	1 (0.7)	22 (5.2)	23 (4.1)
Hypophosphatemia	0 (0.0)	5 (1.2)	5 (0.9)
Lost to follow-up	1 (0.7)	3 (0.7)	4 (0.7)
Physician decision	1 (0.7)	9 (2.1)	10 (1.8)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal by subject	10 (7.1)	34 (8.0)	44 (7.8)
Protocol deviation	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
Other	6 (4.3)	9 (2.1)	15 (2.7)
Safety analysis set[c] – n (%)[b]	137 (97.2)	419 (99.1)	556 (98.6)
Reason excluded from Safety analysis set – n (%)[b]			
Did not receive KHK7791 or sevelamer carbonate	2 (1.4)	2 (0.5)	4 (0.7)
Serious GCP breach	2 (1.4)	2 (0.5)	4 (0.7)
ITT analysis set[d] – n (%)[b]		407 (96.2)	407 (72.2)
Reason excluded from ITT analysis set – n (%)[b]			
Did not meet inclusion/exclusion criteria		9 (2.1)	9 (1.6)
Did not receive KHK7791		2 (0.5)	2 (0.4)
Did not have at least 1 post-treatment s-P measurement		5 (1.2)	5 (0.9)
Serious GCP breach		2 (0.5)	2 (0.4)

a Percentages were calculated using the number of subjects screened as the denominator.
b Percentages were calculated using the number of subjects randomized as the denominator.
c The Safety analysis set for the 26-week treatment period included all subjects who received at least 1 dose of study drug (KHK7791 or sevelamer carbonate) during this study period.
d The ITT analysis set for the 26-week treatment period included all subjects who met the study entry inclusion/exclusion criteria, received at least 1 dose of KHK7791, and had at least 1 post-treatment s-P measurement during this study period. Subjects randomized to the sevelamer carbonate (active control) group were not included in this ITT analysis set.

GCP=Good Clinical Practice; ITT=Intent-to-Treat; s-P=serum phosphorus.
Source: 5.3.5.1-7 Table 14.1.1.1

Table 18.2-2 被験者の内訳（ランダム化休薬期、All Screened Subjects）

Category	Sevelamer Carbonate (N=117) n (%)	Placebo (N=127) n (%)	KHK7791 10 mg bid (N=15) n (%)	KHK7791 20 mg bid (N=34) n (%)	KHK7791 30 mg bid (N=79) n (%)	All KHK7791 (N=128) n (%)	Total (N=372) n (%)
Entered RW period[a]	117 (83.0)	127	15	34	79	128	372 (66.0)
Completed RW period[b]	112 (95.7)	99 (78.0)	10 (66.7)	27 (79.4)	62 (78.5)	99 (77.3)	310 (83.3)
Withdrew prior to completing RW period[b]	5 (4.3)	28 (22.0)	5 (33.3)	7 (20.6)	17 (21.5)	29 (22.7)	62 (16.7)
Primary reason for early withdrawal from RW period[b]							
Adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	1 (1.3)	3 (2.3)	3 (0.8)
Death	1 (0.9)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	3 (0.8)
Hyperphosphatemia	0 (0.0)	14 (11.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	5 (6.3)	7 (5.5)	21 (5.6)
Hypophosphatemia	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	3 (0.8)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.3)	2 (1.6)	2 (0.5)
Physician decision	2 (1.7)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	3 (2.3)	8 (2.2)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal by subject	0 (0.0)	2 (1.6)	3 (20.0)	3 (8.8)	2 (2.5)	8 (6.3)	10 (2.7)
Protocol deviation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	2 (1.7)	4 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	3 (2.3)	9 (2.4)
Not reported[c]	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (0.8)
Safety analysis set[b, d]	116 (99.1)	126 (99.2)	14 (93.3)	33 (97.1)	78 (98.7)	125 (97.7)	367 (98.7)
Reason excluded from Safety analysis set[b]							
Did not receive study drug	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.5)
Serious GCP breach	1 (0.9)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	3 (0.8)
ITT analysis set[b, e]		123 (96.9)	14 (93.3)	32 (94.1)	74 (93.7)	120 (93.8)	243 (65.3)
Reason excluded from ITT analysis set[b]							
Did not meet inclusion/exclusion criteria		2 (1.6)	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (2.5)	3 (2.3)	5 (1.3)
Did not receive KHK7791 or placebo		0 (0.0)	1 (6.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.5)
Did not have at least 1 post-treatment s-P measurement		1 (0.8)	1 (6.7)	1 (2.9)	2 (2.5)	4 (3.1)	5 (1.3)
Serious GCP breach		1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	2 (0.5)

Table 18.2-2 被験者の内訳（ランダム化休薬期、All Screened Subjects）(Continued)

Category	Sevelamer Carbonate (N=117) n (%)	Placebo (N=127) n (%)	KHK7791 10 mg bid (N=15) n (%)	KHK7791 20 mg bid (N=34) n (%)	KHK7791 30 mg bid (N=79) n (%)	All KHK7791 (N=128) n (%)	Total (N=372) n (%)
PP analysis set[b, f]		96 (75.6)	12 (80.0)	26 (76.5)	55 (69.6)	93 (72.7)	189 (50.8)
Reason excluded from PP analysis set[b]							
Deviation from 2-day dialysis interval at Baseline or Endpoint Visit with observed s-P level		17 (13.4)	0 (0.0)	5 (14.7)	11 (13.9)	16 (12.5)	33 (8.9)
RW period treatment compliance rate <60%		11 (8.7)	2 (13.3)	2 (5.9)	5 (6.3)	9 (7.0)	20 (5.4)
Use of prohibited medication during the RW period		7 (5.5)	0 (0.0)	1 (2.9)	6 (7.6)	7 (5.5)	14 (3.8)
Efficacy analysis set[b, g]		68 (53.5)	6 (40.0)	22 (64.7)	35 (44.3)	63 (49.2)	131 (35.2)
Reason excluded from Efficacy analysis set[b]							
Was not included in ITT analysis set		4 (3.1)	1 (6.7)	2 (5.9)	5 (6.3)	8 (6.3)	12 (3.2)
Did not receive KHK7791 during the treatment period		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Did not complete the treatment period		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Did not achieve a reduction of ≥1.2 mg/dL in s-P level from period-level baseline to the end of the treatment period		55 (43.3)	8 (53.3)	10 (29.4)	39 (49.4)	57 (44.5)	112 (30.1)

a Percentages were calculated using the number of subjects entering the 26-week treatment period (i.e. all randomized subjects) as the denominator.
b Percentages were calculated using the number of subjects entering the 12-week RW period as the denominator.
c The reason for early withdrawal from the RW period was not recorded for subjects who discontinued early from both the RW period and the safety extension period.
d The Safety analysis set for the 12-week RW period included all subjects who received at least 1 dose of study drug (KHK7791, placebo, or sevelamer carbonate) during this study period.
e The ITT analysis set for the 12-week RW period included all subjects who met the study entry inclusion/exclusion criteria, received at least 1 dose of study drug (KHK7791 or placebo), and had at least 1 post-treatment s-P measurement during this study period.
f The PP analysis set was a subset of the ITT analysis set. It included all ITT subjects who completed the RW period as planned with no major protocol deviations that could impact the primary efficacy endpoint.
g The Efficacy analysis set was a subset of the ITT analysis set for the RW period. It included all ITT subjects who met the study entry inclusion/exclusion criteria, received at least 1 dose of KHK7791 during the treatment period, completed the treatment period, and achieved a reduction of ≥1.2 mg/dL in s-P level from period-level baseline to the end of the treatment period.
bid=twice daily; GCP=Good Clinical Practice; ITT=Intent-to-Treat; PP=Per-Protocol; RW=randomized withdrawal; s-P=serum phosphorus.
Source: 5.3.5.1-7 Table 14.1.1.2

Table 18.2-3 被験者の内訳（安全性延長投与期、All Screened Subjects）

Category	Sevelamer Carbonate (N=112) n (%)	All KHK7791 (N=222) n (%)	Total (N=334) n (%)
Entered safety extension period[a]	112 (79.4)	222 (52.5)	334 (59.2)
Completed safety extension period[b]	109 (97.3)	205 (92.3)	314 (94.0)
Withdrew prior to completing safety extension period[b]	3 (2.7)	17 (7.7)	20 (6.0)
Primary reason for early withdrawal from safety extension period[b]			
Adverse event	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.6)
Death	1 (0.9)	4 (1.8)	5 (1.5)
Hyperphosphatemia	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
Hypophosphatemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Physician decision	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal by subject	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
Other	0 (0.0)	7 (3.2)	7 (2.1)
Safety analysis set[b, c]	110 (98.2)	220 (99.1)	330 (98.8)
Reason excluded from Safety analysis set[b]			
Did not receive study drug	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
Serious GCP breach	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
ITT analysis set[b, d]		213 (95.9)	213 (63.8)
Reason excluded from ITT analysis set[b]			
Did not meet inclusion/exclusion criteria		5 (2.3)	5 (1.5)
Did not receive KHK7791		0 (0.0)	0 (0.0)
Did not have at least 1 post-treatment s-P measurement		2 (0.9)	2 (0.6)
Serious GCP breach		2 (0.9)	2 (0.6)

a Percentages were calculated using the number of subjects entering the 26-week treatment period (i.e. all randomized subjects) as the denominator.
b Percentages were calculated using the number of subjects entering the 14-week safety extension period as the denominator.
c The Safety analysis set for the 14-week safety extension period included all subjects who received at least 1 dose of study drug (KHK7791 or sevelamer carbonate) during this study period.
d The ITT analysis set for the 14-week safety extension period included all subjects who met the study entry inclusion/exclusion criteria, received at least 1 dose of KHK7791, and had at least 1 post-treatment s-P measurement during this study period. Subjects randomized to the sevelamer carbonate (active control) group were not included in this ITT analysis set.
GCP=Good Clinical Practice; ITT=Intent-to-Treat; s-P=serum phosphorus.
Source: 5.3.5.1-7 Table 14.1.1.3

2）人口統計学的特性及び他の基準値

投与期、ランダム化休薬期、安全性延長投与期での安全性解析対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値をそれぞれTable 18.2-4、Table 18.2-5及びTable 18.2-6に示した。

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

ランダム化休薬期では、性別は男性（62.4%）、人種は黒人／アフリカ系アメリカ人（48.5%）及び白人（45.2%）、民族は非ヒスパニック／ラテン（72.2%）が多かった。事前検査時の年齢の平均値は 57.47 歳、身長の平均値は 169.1 cm であった。ベースライン時の体重の平均値は

91.31 kg、BMI の平均値は 31.88 kg/m^2 であった。被験者の大半（91.3%）は血液透析を受けており、残りの被験者（8.7%）が腹膜透析を受けていた。末期腎不全と診断されてからベースライン時までの期間の平均値は 4.78 年、初回の透析の記録からベースライン時までの期間の平均値は 54.59 ヵ月であった。ベースライン時の血清リン濃度の平均値は 7.23 mg/dL であった。

安全性延長投与期では、性別は男性（62.7%）、人種は黒人／アフリカ系アメリカ人（49.1%）及び白人（44.5%）、民族は非ヒスパニック／ラテン（72.7%）が多かった。事前検査時の年齢の平均値は 57.51 歳、身長の平均値は 169.2 cm であった。ベースライン時の体重の平均値は 91.44 kg、BMI の平均値は 31.83 kg/m^2 であった。被験者の大半（92.1%）は血液透析を受けており、残りの被験者（7.9%）が腹膜透析を受けていた。末期腎不全と診断されてからベースライン時までの期間の平均値は 4.95 年、初回の透析の記録からベースライン時までの期間の平均値は 56.50 ヵ月であった。ベースライン時の血清リン濃度の平均値は 7.22 mg/dL であった。

Table 18.2-4 人口統計学的特性及び他の基準値（投与期、安全性解析対象集団）

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

Table 18.2-4 人口統計学的特性及び他の基準値（投与期、安全性解析対象集団）(Continued)

Characteristic Category/Statistic	Sevelamer Carbonate (N=137)	All KHK7791 (N=419)	Total (N=556)
Duration since ESRD diagnosis at baseline in years[c]			
n	137	419	556
Mean (SD)	5.14 (5.097)	4.81 (4.444)	4.89 (4.611)
Type of dialysis – n (%)			
Hemodialysis	122 (89.1)	376 (89.7)	498 (89.6)
Peritoneal dialysis	15 (10.9)	43 (10.3)	58 (10.4)
Duration since first dialysis at baseline in months[d]			
n	137	419	556
Mean (SD)	59.24 (57.465)	54.24 (50.994)	55.47 (52.652)
Baseline s-P level (mg/dL)			
n	137	419	556
Mean (SD)	7.20 (1.454)	7.44 (1.437)	7.38 (1.443)
Baseline s-P level – n (%)			
<7.5 mg/dL	85 (62.0)	210 (50.1)	295 (53.1)
≥7.5 mg/dL	52 (38.0)	209 (49.9)	261 (46.9)
Baseline iFGF23 level (pg/mL)			
n	137	419	556
Mean (SD)	11466.994 (14054.6880)	12316.399 (14772.8790)	12107.103 (14591.2854)
Baseline cFGF23 level (RU/mL)			
n	137	418	555
Mean (SD)	17057.769 (20616.3740)	17048.505 (20567.5281)	17050.792 (20560.9700)
Baseline intact PTH level (pg/mL)			
n	137	419	556
Mean (SD)	402.0 (254.95)	421.4 (252.19)	416.6 (252.79)
Baseline Ca × P level (mg^2/dL^2)			
n	137	419	556
Mean (SD)	60.2 (13.87)	62.8 (13.48)	62.1 (13.61)
Kt/V level at screening			
n	137	419	556
Mean (SD)	1.664 (0.4149)	1.624 (0.3414)	1.634 (0.3609)

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

Table 18.2-5 人口統計学的特性及び他の基準値（ランダム化休薬期、安全性解析対象集団）

Characteristic Category/Statistic	Sevelamer Carbonate (N=116)	Placebo (N=126)	KHK7791 10 mg bid (N=14)	KHK7791 20 mg bid (N=33)	KHK7791 30 mg bid (N=78)	All KHK7791 (N=125)	Total (N=367)
Age at screening (years)[a]							
n	116	126	14	33	78	125	367
Mean (SD)	58.43 (13.194)	57.50 (12.793)	58.81 (12.445)	55.53 (12.339)	56.58 (10.742)	56.55 (11.315)	57.47 (12.432)
Age – n (%)							
<45 years	20 (17.2)	21 (16.7)	2 (14.3)	7 (21.2)	10 (12.8)	19 (15.2)	60 (16.3)
≥45 and <65 years	58 (50.0)	66 (52.4)	8 (57.1)	20 (60.6)	46 (59.0)	74 (59.2)	198 (54.0)
≥65 years	38 (32.8)	39 (31.0)	4 (28.6)	6 (18.2)	22 (28.2)	32 (25.6)	109 (29.7)
Sex – n (%)							
Male	75 (64.7)	72 (57.1)	8 (57.1)	27 (81.8)	47 (60.3)	82 (65.6)	229 (62.4)
Female	41 (35.3)	54 (42.9)	6 (42.9)	6 (18.2)	31 (39.7)	43 (34.4)	138 (37.6)
Race – n (%)							
White	60 (51.7)	49 (38.9)	4 (28.6)	12 (36.4)	41 (52.6)	57 (45.6)	166 (45.2)
Black or African American	50 (43.1)	68 (54.0)	10 (71.4)	17 (51.5)	33 (42.3)	60 (48.0)	178 (48.5)
Asian	6 (5.2)	4 (3.2)	0 (0.0)	2 (6.1)	2 (2.6)	4 (3.2)	14 (3.8)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	4 (3.2)	0 (0.0)	2 (6.1)	2 (2.6)	4 (3.2)	8 (2.2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Ethnicity – n (%)							
Hispanic or Latino	32 (27.6)	30 (23.8)	4 (28.6)	7 (21.2)	28 (35.9)	39 (31.2)	101 (27.5)
Not Hispanic or Latino	84 (72.4)	95 (75.4)	10 (71.4)	26 (78.8)	50 (64.1)	86 (68.8)	265 (72.2)
Not reported	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Baseline weight (kg)							
n	116	126	14	33	78	125	367
Mean (SD)	89.53 (26.255)	91.59 (24.684)	90.50 (26.794)	93.05 (21.504)	92.92 (23.300)	92.69 (23.072)	91.31 (24.632)
Height at screening (cm)							
n	116	124	14	33	78	125	365
Mean (SD)	169.4 (11.29)	168.3 (10.74)	165.6 (10.90)	171.5 (8.80)	169.4 (9.87)	169.5 (9.78)	169.1 (10.59)
Baseline BMI (kg/m^2)[b]							
n	116	124	14	33	78	125	365
Mean (SD)	31.28 (10.504)	32.08 (7.652)	32.99 (9.577)	31.57 (6.509)	32.37 (7.337)	32.23 (7.360)	31.88 (8.560)

Table 18.2-5 人口統計学的特性及び他の基準値（ランダム化休薬期、安全性解析対象集団）(Continued)

Characteristic Category/Statistic	Sevelamer Carbonate (N=116)	Placebo (N=126)	KHK7791 10 mg bid (N=14)	KHK7791 20 mg bid (N=33)	KHK7791 30 mg bid (N=78)	All KHK7791 (N=125)	Total (N=367)
Duration since ESRD diagnosis at baseline in years[c]							
n	116	126	14	33	78	125	367
Mean (SD)	5.30 (5.294)	4.58 (4.522)	4.32 (2.991)	5.05 (5.714)	4.27 (3.435)	4.48 (4.099)	4.78 (4.649)
Type of dialysis – n (%)							
Hemodialysis	102 (87.9)	116 (92.1)	13 (92.9)	32 (97.0)	72 (92.3)	117 (93.6)	335 (91.3)
Peritoneal dialysis	14 (12.1)	10 (7.9)	1 (7.1)	1 (3.0)	6 (7.7)	8 (6.4)	32 (8.7)
Duration since first dialysis at baseline in months[d]							
n	116	126	14	33	78	125	367
Mean (SD)	61.24 (59.105)	49.41 (46.979)	51.93 (35.792)	63.49 (69.799)	49.78 (41.795)	53.64 (50.118)	54.59 (52.211)
Baseline s-P level (mg/dL)							
n	116	126	14	33	78	125	367
Mean (SD)	7.26 (1.496)	7.17 (1.498)	7.47 (1.266)	7.22 (1.039)	7.24 (1.391)	7.26 (1.286)	7.23 (1.426)
Baseline s-P level – n (%)							
<7.5 mg/dL	69 (59.5)	69 (54.8)	9 (64.3)	19 (57.6)	42 (53.8)	70 (56.0)	208 (56.7)
≥7.5 mg/dL	47 (40.5)	57 (45.2)	5 (35.7)	14 (42.4)	36 (46.2)	55 (44.0)	159 (43.3)
Baseline iFGF23 level (pg/mL)							
n	116	126	14	33	78	125	367
Mean (SD)	11891.840 (14516.4535)	11460.026 (15026.3522)	10607.961 (17043.4805)	7186.200 (8795.5713)	10369.751 (14293.3638)	9555.973 (13390.9630)	10947.993 (14321.7866)
Baseline cFGF23 level (RU/mL)							
n	116	126	14	33	78	125	367
Mean (SD)	17702.311 (21422.6343)	16882.792 (22235.6170)	20471.364 (31358.6690)	12344.712 (13182.9338)	15426.555 (17900.1220)	15177.967 (18768.3116)	16561.160 (20820.7208)
Baseline intact PTH level (pg/mL)							
n	116	126	14	33	78	125	367
Mean (SD)	398.8 (251.24)	445.3 (242.32)	386.6 (211.66)	310.2 (193.61)	391.4 (250.43)	369.4 (233.64)	404.8 (243.69)
Baseline Ca × P level (mg^2/dL^2)							
n	116	126	14	33	78	125	367
Mean (SD)	60.8 (14.38)	61.4 (13.44)	61.4 (14.09)	58.5 (11.88)	60.3 (12.57)	60.0 (12.50)	60.7 (13.41)

Table 18.2-5 人口統計学的特性及び他の基準値（ランダム化休薬期、安全性解析対象集団）(Continued)

Characteristic Category/Statistic	Sevelamer Carbonate (N=116)	Placebo (N=126)	KHK7791 10 mg bid (N=14)	KHK7791 20 mg bid (N=33)	KHK7791 30 mg bid (N=78)	All KHK7791 (N=125)	Total (N=367)
Kt/V level at screening							
n	116	126	14	33	78	125	367
Mean (SD)	1.659 (0.4065)	1.629 (0.3606)	1.611 (0.3356)	1.606 (0.3724)	1.574 (0.3332)	1.587 (0.3418)	1.624 (0.3698)

Note: %=100 × n/N.
Baseline was defined as the last measurement collected prior to the first dose of study drug in the study.
a Age at screening (years) was calculated using the following SAS function: YRDIF (date of birth, date of the screening visit, 'actual').
b BMI=weight in kg/(height in cm/100)^2.
c Duration since ESRD diagnosis at baseline (years) was calculated using the following SAS function: YRDIF (reported or imputed date of ESRD diagnosis, first randomization date, 'actual').
d Duration since first dialysis at baseline (months) was derived as: YRDIF (reported or imputed date of first diagnosis, first randomization date, 'actual') × 12.
bid=twice daily; BMI=body mass index; Ca × P=calcium-phosphorus product; cFGF23=c-terminal fibroblast growth factor 23; ESRD=end-stage renal disease; iFGF23=intact fibroblast growth factor 23; Kt/V=a measure of dialysis dose; PTH=parathyroid hormone; SD=standard deviation; s-P=serum phosphorus.
Source: 5.3.5.1-7 Table 14.1.2.3

Table 18.2-6 人口統計学的特性及び他の基準値（安全性延長投与期、安全性解析対象集団）

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

Table 18.2-6 人口統計学的特性及び他の基準値（安全性延長投与期、安全性解析対象集団）(Continued)

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

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

18.3 試験結果

18.3.1 有効性

主要評価項目及び一部の重要な副次評価項目についてはランダム化休薬期の有効性解析対象集団を対象とした解析結果、その他の有効性の評価項目については当該期間の ITT 解析対象集団を対象とした解析結果を示した。

18.3.1.1 主要評価項目

本治験の主要評価項目はランダム化休薬期終了時の血清リン濃度の投与期終了時からの変化量である。主要評価項目に対する主要な解析として、ランダム化休薬期の有効性解析対象集団を対象に KHK7791 群（全用量群を併合）とプラセボ群を比較した結果の要約をTable 18.3.1.1-1に示した。有効性解析対象集団での、ランダム化休薬期終了時血清リン濃度の投与期終了時からの変化量の最小二乗平均値は、KHK7791 群で 0.43 mg/dL、プラセボ群で 1.80 mg/dL であった。血清リン濃度の変化量の KHK7791 群とプラセボ群との差（KHK7791 群−プラセボ群）の最小二乗平均値は−1.37 mg/dL であり、その差は統計学的に有意であった（p<0.0001：共分散分析）。

主要評価項目に対する副次的な解析として、ランダム化休薬期の ITT 解析対象集団を対象に KHK7791 群（全用量群を併合）とプラセボ群を比較した結果の要約をTable 18.3.1.1-2に示した。ITT 解析対象集団での、ランダム化休薬期終了時の血清リン濃度の投与期終了時からの変化量の最小二乗平均値は、KHK7791 群が 0.22 mg/dL、プラセボ群が 0.88 mg/dL であった。血清リン濃度の変化量の KHK7791 群とプラセボ群の差の最小二乗平均値は−0.66 mg/dL であり、その差は統計学的に有意であった（p=0.0020：共分散分析）。

主要評価項目に対する副次的な解析として、ランダム化休薬期の有効性解析対象集団を対象に KHK7791 各用量群とプラセボ群を比較した結果の要約をTable 18.3.1.1-3に示した。血清リン濃度の投与期終了時からの変化量の最小二乗平均値の推移をFigure 18.3.1-1に示した。有効性解析対象集団での、ランダム化休薬期終了時の血清リン濃度の投与期終了時からの変化量の最小二乗平均値は、KHK7791 30 mg 群が 0.11 mg/dL、20 mg 群が 0.85 mg/dL、10 mg 群が 0.79 mg/dL、プラセボ群が 1.81 mg/dL であった。血清リン濃度の変化量の KHK7791 各用量群とプラセボ群の差（KHK7791 各用量群−プラセボ群）の最小二乗平均値は、30 mg 群が−1.69 mg/dL、20 mg 群が−0.96 mg/dL、10 mg 群が−1.02 mg/dL であった。30 mg 群及び 20 mg 群とプラセボ群の血清リン濃度の変化量の差は統計学的に有意であった（p<0.0001（30 mg 群）、p=0.0138（20 mg 群）：共分散分析）。10 mg 群については、被験者数（6 名）が事前に決めた検定実施に必要な被験者数（15 名）に満たなかったため、プラセボ群との差の p 値は算出しなかった。

主要評価項目に対する副次的な解析として、ランダム化休薬期の ITT 解析対象集団を対象に KHK7791 各用量群とプラセボ群を比較した結果の要約をTable 18.3.1.1-4に示した。ITT 解析対象集団の、ランダム化休薬期終了時での血清リン濃度の投与期終了時からの変化量の最小二乗平均値は、KHK7791 30 mg 群が 0.10 mg/dL、20 mg 群が 0.35 mg/dL、10 mg 群が 0.56 mg/dL、プラセボ群が 0.88 mg/dL であった。血清リン濃度の変化量の KHK7791 各用量群とプラセボ群との差の最小二乗平均値は、30 mg 群が−0.78 mg/dL、20 mg 群が−0.53 mg/dL、10 mg 群が−0.32 mg/dL であった。30 mg 群とプラセボ群の血清リン濃度の変化量の差は統計学的に有意であった（p=0.0015：共分散分析）。20 mg 群とプラセボ群との差は有意ではなかったが、20 mg 群の血清リン濃度の変化量（低下量）がプラセボ群より大きい傾向であった。10 mg 群については、

被験者数（14 名）が事前に決めた検定実施に必要な被験者数（15 名）に満たなかったため、プラセボ群との差の p 値は算出しなかった。

主要評価項目に対する部分集団解析の結果も主要解析の結果を支持した。有効性解析対象集団及びランダム化休薬期の ITT 解析対象集団のどちらについても、ランダム化休薬期終了時の血清リン濃度の投与期終了時からの低下量の平均値は、ITT 解析対象集団でのベースライン時の血清リン濃度 7.5 mg/dL 以上の部分集団を除くすべての部分集団で KHK7791 群がプラセボ群よりも大きかった。ただし、当該部分集団は被験者数が少なかった（243 名中 35 名）。個々の部分集団の被験者数は全体集団と比較して小さかったが、有効性解析対象集団では 14 中 12、ランダム化休薬期の ITT 解析対象集団では 14 中 7 の部分集団で KHK7791 群とプラセボ群の統計学的に有意な差が認められた。

Table 18.3.1.1-1 主要解析：ランダム化休薬期終了時の血清リン濃度（mg/dL）の投与期終了時からの変化量（共分散分析、ランダム化休薬期、有効性解析対象集団)

	Placebo (N=68)	All KHK7791 (N=63)
Period-level baseline[a]		
n	68	63
Mean (SD)	5.08 (1.250)	5.21 (1.129)
Change from period-level baseline to the end of the 12-week RW period[b]		
LS mean (SE)	1.80 (0.196)	0.43 (0.199)
95% CI LS mean	(1.41, 2.19)	(0.04, 0.83)
LS mean difference (SE) (versus placebo)		−1.37 (0.278)
95% CI LS mean difference (versus placebo)		(−1.92, −0.82)
p-value (versus placebo)		<0.0001

The LS means, SEs, 95% CIs, and p-value were from an ANCOVA model with treatment and pooled site as factors and period-level baseline value as a covariate.

a For the 12-week RW period, period-level baseline was defined as the last measurement collected prior to the first dose of study drug during the 12-week RW period.

b End of 12-week RW period was defined as the last assessment during the 12-week RW period.

ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; LS=least squares; RW=randomized withdrawal; SD=standard deviation; SE=standard error.

Source: 5.3.5.1-7 Table 14.2.2.1

Table 18.3.1.1-2 重要な副次的解析：ランダム化休薬期終了時の血清リン濃度（mg/dL）の投与期終了時からの変化量（共分散分析、ランダム化休薬期、ITT 解析対象集団）

	Placebo (N=123)	All KHK7791 (N=120)
Period-level baseline[a]		
n	123	120
Mean (SD)	5.80 (1.436)	5.93 (1.484)
Change from period-level baseline to the end of the 12-week RW period[b]		
LS mean (SE)	0.88 (0.150)	0.22 (0.149)
95% CI LS mean	(0.58, 1.17)	(−0.07, 0.51)
LS mean difference (SE) (versus placebo)		−0.66 (0.210)
95% CI LS mean difference (versus placebo)		(−1.07, −0.24)
p-value (versus placebo)		0.0020

The LS means, SEs, 95% CIs, and p-value were from an ANCOVA model with treatment and pooled site as factors and period-level baseline value as a covariate.

a For the 12-week RW period, period-level baseline was defined as the last measurement collected prior to the first dose of study drug during the 12-week RW period.

b The end of the 12-week RW period was defined as the last assessment during the 12-week RW period.

ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; LS=least squares; RW=randomized withdrawal; SD=standard deviation; SE=standard error.

Source: 5.3.5.1-7 Table 14.2.2.2.1

Table 18.3.1.1-3 重要な副次的解析：各用量群のランダム化休薬期終了時の血清リン濃度（mg/dL）の投与期終了時からの変化量（共分散分析、ランダム化休薬期、有効性解析対象集団）

	Placebo (N=68)	KHK7791 10 mg bid (N=6)	KHK7791 20 mg bid (N=22)	KHK7791 30 mg bid (N=35)
Period−level baseline[a]				
n	68	6	22	35
Mean (SD)	5.08 (1.250)	5.57 (1.247)	5.04 (0.847)	5.26 (1.268)
Change from period−level baseline to the end of the 12−week RW period[b]				
LS mean (SE)	1.81 (0.195)	0.79 (0.642)	0.85 (0.337)	0.11 (0.266)
95% CI LS mean	(1.42, 2.19)	(−0.49, 2.06)	(0.18, 1.51)	(−0.41, 0.64)
LS mean difference (SE) (versus placebo)		−1.02 (0.672)	−0.96 (0.385)	−1.69 (0.331)
95% CI LS mean difference (versus placebo)		(−2.35, 0.31)	(−1.72, −0.20)	(−2.35, −1.04)
p−value (versus placebo)			0.0138	<0.0001

Note: Only dose groups with at least 15 subjects in the Efficacy analysis set were included.

The LS means, SEs, 95% CIs, and p-value were from an ANCOVA model with treatment and pooled site as factors and period-level baseline value as a covariate.

a For the 12-week RW period, period-level baseline was defined as the last measurement collected prior to the first dose of study drug during the 12-week RW period.

b The end of the 12-week RW period was defined as the last assessment during the 12-week RW period.

ANCOVA=analysis of covariance; bid=twice daily; CI=confidence interval; LS=least squares; RW=randomized withdrawal; SD=standard deviation; SE=standard error.

Source: 5.3.5.1-7 Table 14.2.2.2.2

Table 18.3.1.1-4 重要な副次的解析：各用量群のランダム化休薬期終了時の血清リン濃度（mg/dL）の投与期終了時からの変化量（共分散分析、ランダム化休薬期、ITT 解析対象集団）

	Placebo (N=123)	KHK7791 10 mg bid (N=14)	KHK7791 20 mg bid (N=32)	KHK7791 30 mg bid (N=74)
Period−level baseline[a]				
n	123	14	32	74
Mean (SD)	5.80 (1.436)	6.44 (1.213)	5.56 (1.159)	5.99 (1.625)
Change from period−level baseline to the end of the 12−week RW period[b]				
LS mean (SE)	0.88 (0.150)	0.56 (0.440)	0.35 (0.290)	0.10 (0.190)
95% CI LS mean	(0.59, 1.18)	(−0.31, 1.42)	(−0.22, 0.92)	(−0.28, 0.47)
LS mean difference (SE) (versus placebo)		−0.32 (0.462)	−0.53 (0.324)	−0.78 (0.243)
95% CI LS mean difference (versus placebo)		(−1.24, 0.59)	(−1.16, 0.11)	(−1.26, −0.30)
p−value (versus placebo)			0.1047	0.0015

Note: Only dose groups with at least 15 subjects in the ITT analysis set were included.
The LS means, SEs, 95% CIs, and p-value were from an ANCOVA model with treatment and pooled site as factors and period-level baseline value as a covariate.

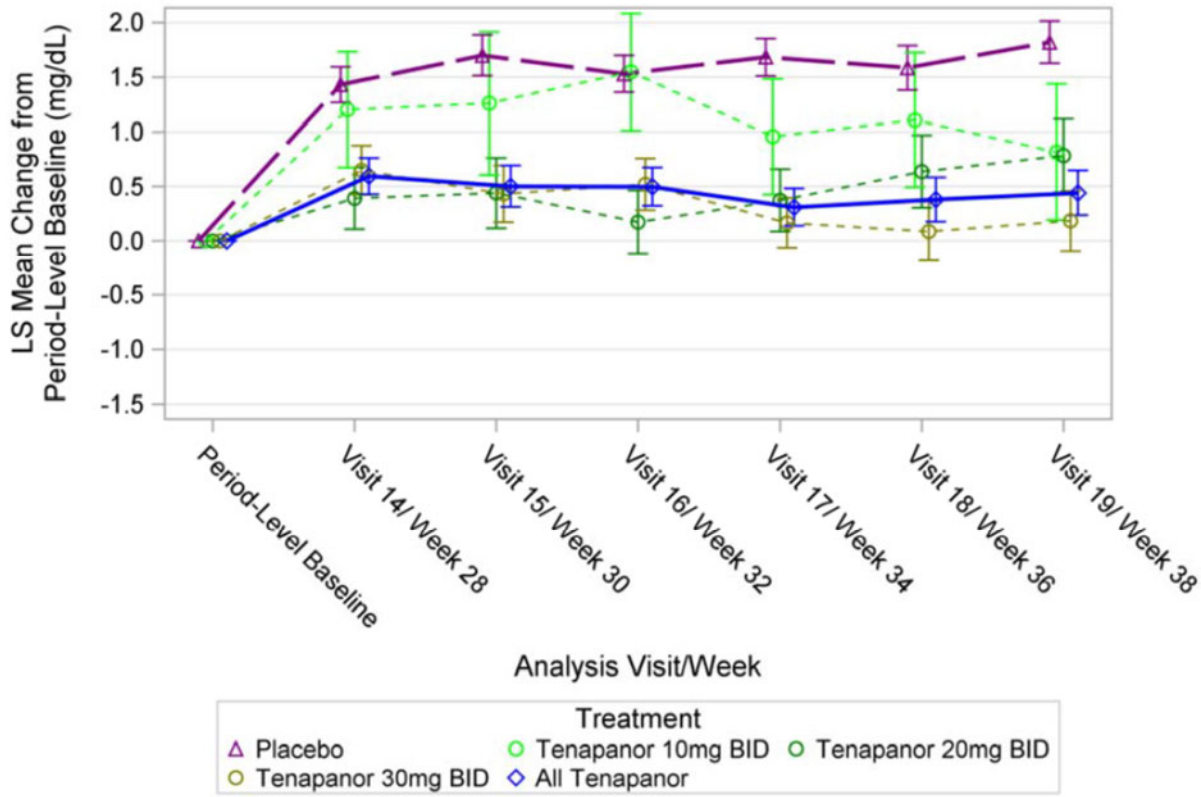
a For the 12-week RW period, period-level baseline was defined as the last measurement collected prior to the first dose of study drug during the 12-week RW period.

b The end of the 12-week RW period was defined as the last assessment during the 12-week RW period.

ANCOVA=analysis of covariance; bid=twice daily; CI=confidence interval; ITT=Intent-to-Treat; LS=least squares; RW=randomized withdrawal; SD=standard deviation; SE=standard error.

Source: 5.3.5.1-7 Table 14.2.2.2.3

Figure 18.3.1-1 血清リン濃度（mg/dL）の投与期終了時からの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）の推移（ランダム化休薬期、有効性解析対象集団）



Note: The LS means and SEs came from a mixed effect model repeated measurement model with change from period-level baseline as the dependent variable; pooled site, treatment, visit, and treatment-by-visit interaction as fixed factors; period-level baseline and baseline-by-visit as covariates; and subject as a random effect. For the 12-week RW period, period-level baseline was defined as the last measurement collected prior to the first dose of study drug during the 12-week RW period.
BID=twice daily; LS=least squares; RW=randomized withdrawal; SE=standard error; Tenapanor=KHK7791.
Source: 5.3.5.1-7 Figure 14.2.3.1.2

18.3.1.2 副次評価項目

1）投与期での血清リン濃度 5.5 mg/dL 未満の達成

投与期の ITT 解析対象集団を対象に、投与期の各時点の血清リン濃度の目標値 5.5 mg/dL 未満を達成した被験者の割合をTable 18.3.1.2-1に示した。Week 1 までに 27.3%の被験者が、投与期終了時には 33.7%の被験者が血清リン濃度の目標値を達成した。血清リン濃度の目標値を達成した被験者の割合は Week 17 が最も高く、35.6%であった。なお、すべての投与期の ITT 解析対象集団の被験者には KHK7791 が投与された。

Table 18.3.1.2-1 各時点での血清リン濃度の目標値 5.5 mg/dL 未満を達成した被験者の割合（投与期、ITT 解析対象集団）

Visit Statistic	All KHK7791 (N=407)
Visit 6/Week 1	
Number of s-P responders (n)	111
s-P response rate (%)	27.3
Asymptotic 95% Wald CI	22.9, 31.6
Visit 7/Week 2	
Number of s-P responders (n)	125
s-P response rate (%)	30.7
Asymptotic 95% Wald CI	26.2, 35.2
Visit 8/Week 4	
Number of s-P responders (n)	122
s-P response rate (%)	30.0
Asymptotic 95% Wald CI	25.5, 34.4
Visit 9/Week 8	
Number of s-P responders (n)	130
s-P response rate (%)	31.9
Asymptotic 95% Wald CI	27.4, 36.5
Visit 10/Week 12	
Number of s-P responders (n)	115
s-P response rate (%)	28.3
Asymptotic 95% Wald CI	23.9, 32.6
Visit 11/Week 17	
Number of s-P responders (n)	145
s-P response rate (%)	35.6
Asymptotic 95% Wald CI	31.0, 40.3
Visit 12/Week 22	
Number of s-P responders (n)	132
s-P response rate (%)	32.4
Asymptotic 95% Wald CI	27.9, 37.0
Visit 13/Week 26	
Number of s-P responders (n)	136
s-P response rate (%)	33.4
Asymptotic 95% Wald CI	28.8, 38.0
End of the 26-week treatment period	
Number of s-P responders (n)	137
s-P response rate (%)	33.7
Asymptotic 95% Wald CI	29.1, 38.3

Note: %=100 × n/N.
The s-P response was defined as achieving an s-P level <5.5 mg/dL.
Missing data at each visit was imputed using the last-observation-carried-forward approach.
CI=confidence interval; s-P=serum phosphorus.
Source: 5.3.5.1-7 Table 14.2.3.7.1

2）血清リン濃度の推移

投与期の ITT 解析対象集団を対象に、事前検査時、ベースライン時、投与期のベースライン以降の各時点の血清リン濃度の要約をTable 18.3.1.2-2に示した。投与期のベースライン（治験全体のベースライン）時の血清リン濃度の平均値は 7.45 mg/dL であった。投与期終了時までに血

清リン濃度の平均値は 6.18 mg/dL まで低下し、投与期のベースライン時からの変化量の平均値は−1.27 mg/dL であった。

ランダム化休薬期の有効性解析対象集団を対象に、ランダム化休薬期の各時点での血清リン濃度の投与期終了時からの変化量の要約をTable 18.3.1.2-3に示した。ランダム化休薬期終了時（Week 38：ランダム化休薬期の Week 12）での血清リン濃度の投与期終了時からの変化量の最小二乗平均値は、KHK7791 群（全用量群を併合）が 0.46 mg/dL、プラセボ群が 1.82 mg/dL であった。血清リン濃度の変化量の KHK7791 群とプラセボ群の差（KHK7791 群−プラセボ群）は、Week 28（ランダム化休薬期の Week 2）では−0.82 mg/dL、Week 38（ランダム化休薬期の Week 12）では−1.36 mg/dL であり、KHK7791 群の血清リン濃度が改善（低下）した。ランダム化休薬期中の血清リン濃度の変化量の差は−1.36〜−0.82 mg/dL の範囲であった。有効性解析対象集団での、ランダム化休薬期の各時点での KHK7791 群とプラセボ群との差は統計学的に有意であった（p≤0.0006：MMRM）。

ランダム化休薬期の ITT 解析対象集団での、ランダム化休薬期の各時点での血清リン濃度の投与期終了時からの変化量の要約をTable 18.3.1.2-4に示した。ランダム化休薬期終了時（Week 38：ランダム化休薬期の Week 12）での血清リン濃度の投与期終了時からの変化量の最小二乗平均値は、KHK7791 群（全用量群を併合）が 0.23 mg/dL、プラセボ群が 0.91 mg/dL であった。血清リン濃度の変化量の KHK7791 群とプラセボ群の差（KHK7791 群−プラセボ群）は、Week 28（ランダム化休薬期の Week 2）では−0.59 mg/dL、Week 38（ランダム化休薬期の Week 12）では−0.68 mg/dL であり、KHK7791 群の血清リン濃度が改善（低下）した。ランダム化休薬期中の血清リン濃度の変化量の差は−0.78〜−0.59 mg/dL の範囲であった。有効性解析対象集団での、ランダム化休薬期の各時点での KHK7791 群とプラセボ群との差は統計学的に有意であった（p≤0.0023：MMRM）。

ランダム化休薬期の Per protocol 解析対象集団での、ランダム化休薬期終了時（Week 38：ランダム化休薬期の Week 12）での血清リン濃度の投与期終了時からの変化量の最小二乗平均値は、KHK7791 群（全用量群を併合）が 0.22 mg/dL、プラセボ群が 0.91 mg/dL であった（5.3.5.1-7 Table 14.2.3.1.3）。ランダム化休薬期の各時点の血清リン濃度の変化量の KHK7791 群とプラセボ群の差（KHK7791 群−プラセボ群）の最小二乗平均値は−0.79〜−0.58 mg/dL の範囲で一定であった（5.3.5.1-7 Table 14.2.3.1.3）。Per protocol 解析対象集団での、ランダム化休薬期の各時点での KHK7791 群とプラセボ群との差は統計学的に有意であった（p≤0.0059：MMRM）（5.3.5.1-7 Table 14.2.3.1.3）。

Table 18.3.1.2-2　血清リン濃度（mg/dL）の要約（投与期、ITT 解析対象集団）

	All KHK7791 (N=407)	
		Change From Period−Level Baseline
Visit Statistic	s−P	in s−P
Visit 1/Screening Week −3		
n	405	
Mean (SD)	5.49 (0.932)	
Median (min, max)	5.40 (4.0, 8.0)	
Visit 2/Washout Week −2		
n	386	
Mean (SD)	6.95 (1.424)	
Median (min, max)	6.80 (2.8, 10.0)	

Table 18.3.1.2-2 血清リン濃度（mg/dL）の要約（投与期、ITT 解析対象集団）(Continued)

	All KHK7791 (N=407)	
		Change From Period−Level Baseline
Visit Statistic	s−P	in s−P
Visit 3/Washout Week −1		
n	245	
Mean (SD)	7.16 (1.272)	
Median (min, max)	7.20 (2.8, 10.0)	
Visit 4/Washout Day −1		
n	91	
Mean (SD)	7.60 (1.041)	
Median (min, max)	7.40 (6.0, 9.9)	
Visit 5/Day 1		
n	401	
Mean (SD)	7.44 (1.439)	
Median (min, max)	7.40 (2.8, 14.2)	
Period−level baseline[a]		
n	407	
Mean (SD)	7.45 (1.431)	
Median (min, max)	7.50 (2.8, 14.2)	
Visit 6/Week 1		
n	399	399
Mean (SD)	6.37 (1.571)	−1.08 (1.399)
Median (min, max)	6.30 (1.6, 11.1)	−1.10 (−5.8, 3.4)
Visit 7/Week 2		
n	382	382
Mean (SD)	6.23 (1.561)	−1.20 (1.504)
Median (min, max)	6.20 (1.0, 11.4)	−1.15 (−7.7, 3.3)
Visit 8/Week 4		
n	366	366
Mean (SD)	6.23 (1.642)	−1.18 (1.661)
Median (min, max)	6.20 (1.0, 11.9)	−1.20 (−6.8, 4.2)
Visit 9/Week 8		
n	329	329
Mean (SD)	5.99 (1.481)	−1.41 (1.744)
Median (min, max)	5.90 (2.1, 10.1)	−1.40 (−8.5, 3.8)
Visit 10/Week 12		
n	309	309
Mean (SD)	6.16 (1.393)	−1.21 (1.658)
Median (min, max)	6.20 (2.3, 10.4)	−1.30 (−8.5, 3.1)
Visit 11/Week 17		
n	298	298
Mean (SD)	5.87 (1.592)	−1.51 (1.871)
Median (min, max)	5.80 (2.2, 11.1)	−1.50 (−8.3, 3.9)
Visit 12/Week 22		
n	271	271
Mean (SD)	5.92 (1.486)	−1.37 (1.789)
Median (min, max)	5.90 (1.3, 10.6)	−1.50 (−6.8, 3.2)

Table 18.3.1.2-2 血清リン濃度（mg/dL）の要約（投与期、ITT 解析対象集団）(Continued)

	All KHK7791 (N=407)	
Visit Statistic	s−P	Change From Period−Level Baseline in s−P
Visit 13/Week 26		
n	248	248
Mean (SD)	5.88 (1.455)	−1.36 (1.779)
Median (min, max)	5.80 (2.4, 11.1)	−1.30 (−8.1, 4.9)
End of 26−week treatment period[b]		
n	407	407
Mean (SD)	6.18 (1.688)	−1.27 (1.833)
Median (min, max)	6.10 (1.6, 12.7)	−1.30 (−8.1, 4.9)

a For the 26-week treatment period, period-level baseline was defined as the last measurement collected prior to the first dose of study drug during the 26-week treatment period.
b End of 26-week treatment period was defined as the last assessment during the 26-week treatment period.
max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation; s-P=serum phosphorus.
Source: 5.3.5.1-7 Table 14.2.1.1.1

Table 18.3.1.2-3 ランダム化休薬期の各時点での血清リン濃度（mg/dL）の投与期終了時からの変化量（ランダム化休薬期、MMRM、有効性解析対象集団）

		Change From Period−Level Baseline[a]	Difference From Placebo		
Visit	Treatment Group	LS Mean (SE)	LS Mean (SE)	95% CI	p−value
Visit 14/Week 28	Placebo (N=65)	1.43 (0.162)			
	All KHK7791 (N=60)	0.61 (0.166)	−0.82 (0.232)	(−1.28, −0.36)	0.0006
Visit 15/Week 30	Placebo (N=66)	1.70 (0.186)			
	All KHK7791 (N=60)	0.52 (0.193)	−1.18 (0.268)	(−1.71, −0.65)	<0.0001
Visit 16/Week 32	Placebo (N=61)	1.53 (0.172)			
	All KHK7791 (N=56)	0.51 (0.177)	−1.03 (0.247)	(−1.52, −0.54)	<0.0001
Visit 17/Week 34	Placebo (N=57)	1.68 (0.169)			
	All KHK7791 (N=56)	0.32 (0.170)	−1.36 (0.240)	(−1.84, −0.89)	<0.0001
Visit 18/Week 36	Placebo (N=52)	1.59 (0.203)			
	All KHK7791 (N=54)	0.39 (0.200)	−1.20 (0.285)	(−1.76, −0.63)	<0.0001
Visit 19/Week 38	Placebo (N=61)	1.82 (0.194)			
	All KHK7791 (N=55)	0.46 (0.202)	−1.36 (0.280)	(−1.92, −0.81)	<0.0001

The LS means, SEs, CIs, and p-values came from an MMRM model with change from period-level baseline as the dependent variable; pooled site, treatment, visit, and treatment-by-visit interaction as fixed factors; period-level baseline and baseline-by-visit as covariates; and subject as a random effect.
a For the 12-week RW period, period-level baseline was defined as the last measurement collected prior to the first dose of study drug during the 12-week RW period.
CI=confidence interval; LS=least squares; MMRM=mixed-effects model for repeated measures; RW=randomized withdrawal; SE=standard error.
Source: 5.3.5.1-7 Table 14.2.3.1.1

Table 18.3.1.2-4 ランダム化休薬期の各時点での血清リン濃度（mg/dL）の投与期終了時からの変化量（ランダム化休薬期、MMRM、ITT 解析対象集団）

Visit	Treatment Group	Change From Period−Level Baseline[a] LS Mean (SE)	Difference From Placebo LS Mean (SE)	95% CI	p−value
Visit 14/Week 28	Placebo (N=114)	0.81 (0.136)			
	All KHK7791 (N=114)	0.22 (0.135)	−0.59 (0.192)	(−0.97, −0.21)	0.0023
Visit 15/Week 30	Placebo (N=114)	0.86 (0.150)			
	All KHK7791 (N=112)	0.08 (0.150)	−0.78 (0.212)	(−1.20, −0.36)	0.0003
Visit 16/Week 32	Placebo (N=105)	0.83 (0.138)			
	All KHK7791 (N=107)	0.23 (0.136)	−0.60 (0.193)	(−0.98, −0.22)	0.0022
Visit 17/Week 34	Placebo (N=100)	0.88 (0.139)			
	All KHK7791 (N=102)	0.15 (0.137)	−0.73 (0.194)	(−1.11, −0.34)	0.0002
Visit 18/Week 36	Placebo (N=94)	0.77 (0.148)			
	All KHK7791 (N=96)	0.12 (0.146)	−0.64 (0.207)	(−1.05, −0.23)	0.0022
Visit 19/Week 38	Placebo (N=112)	0.91 (0.148)			
	All KHK7791 (N=101)	0.23 (0.153)	−0.68 (0.212)	(−1.10, −0.26)	0.0016

The LS means, SEs, CIs, and p-values came from an MMRM model with change from period-level baseline as the dependent variable; pooled site, treatment, visit, and treatment-by-visit interaction as fixed factors; period-level baseline and baseline-by-visit as covariates; and subject as a random effect.

a For the 12-week RW period, period-level baseline was defined as the last measurement collected prior to the first dose of study drug during the 12-week RW period.

CI=confidence interval; LS=least squares; MMRM=mixed-effects model for repeated measures; RW=randomized withdrawal; SE=standard error.

Source: 5.3.5.1-7 Table 14.2.3.1.2

2）Ca×P 積の推移

投与期の ITT 解析対象集団では、ベースライン時の Ca×P 積の平均値が 62.9 $(mg/dL)^2$ であった（5.3.5.1-7 Table 14.2.1.2.1）。投与期終了時には Ca×P 積の平均値は 53.6 $(mg/dL)^2$ に低下し、ベースラインからの変化量の平均値は−9.2 $(mg/dL)^2$ であった（5.3.5.1-7 Table 14.2.1.2.1）。

ランダム化休薬期の有効性解析対象集団では、ランダム化休薬期終了時（Week 38：ランダム化休薬期の Week 12）の Ca×P 積の平均値は、KHK7791 群（全用量群を併合）が 3.83 $(mg/dL)^2$、プラセボ群が 14.38 $(mg/dL)^2$ であった（5.3.5.1-7 Table 14.2.3.2.1）。Ca×P 積の投与期終了時からの変化量の最小二乗平均値は、Week 30 で−9.34 $(mg/dL)^2$、Week 38 で−10.54 $(mg/dL)^2$ であり、KHK7791 群での Ca×P 積の改善（低下）がみられた。有効性解析対象集団のランダム化休薬期での Ca×P 積の KHK7791 群とプラセボ群の差は、各時点で統計学的に有意であった（p<0.0001：MMRM）（5.3.5.1-7 Table 14.2.3.2.1）。

3）intact FGF23 の推移

投与期の ITT 解析対象集団では、ベースライン時の intact FGF23 の中央値は 6417.500 pg/mL であった。投与期終了時の intact FGF23 の中央値は 5051.600 pg/mL に減少し、ベースラインからの相対変化率（（各時点の値／ベースライン値）−1）の平均値は−23.2%であった（5.3.5.1-7 Table 14.2.1.6.1）。

ランダム化休薬期の有効性解析対象集団では、KHK7791 群（全用量群を併合）の intact FGF23 の投与期終了時に対する相対変化率の推定平均値は、Week 30（ランダム化休薬期の Week 4）で 15.5%、Week 34（ランダム化休薬期の Week 8）で 1.1%、Week 38（ランダム化休薬期の Week 12）で 13.7%であった（5.3.5.1-7 Table 14.2.3.4.1）。一方、プラセボ群では、Week 30 で 76.7%、Week 34

で 86.7%、Week 38 で 110.6%であった（5.3.5.1-7 Table 14.2.3.4.1）。対数変換した intact FGF23 の相対変化率の KHK7791 群とプラセボ群との差は、各時点で統計学的に有意であった（p≤0.0002）（5.3.5.1-7 Table 14.2.3.4.1）。

4）c-termnial FGF23 の推移

投与期の ITT 解析対象集団では、ベースライン時の c-terminal FGF23 の中央値は 9962.500 RU/mL であった（5.3.5.1-7 Table 14.2.1.5.1）。投与期終了時の中央値は 8400.100 RU/mL に減少し、ベースラインからの相対変化率（（各時点の値／ベースライン値）−1）の平均値は −14.4%であった（5.3.5.1-7 Table 14.2.1.5.1）。

ランダム化休薬期の有効性解析対象集団では、KHK7791 群（全用量群を併合）の c-terminal FGF23 の投与期終了時に対する相対変化率の推定平均値は、Week 30（ランダム化休薬期の Week 4）で 14.5%、Week 34（ランダム化休薬期の Week 8）で 9.2%、Week 38（ランダム化休薬期の Week 12）で 11.2%であった（5.3.5.1-7 Table 14.2.3.3.1）。一方、プラセボ群では Week 30 で 42.6%、Week 34 で 47.4%、Week 38 で 66.9%であった（5.3.5.1-7 Table 14.2.3.3.1）。対数変換した c-terminal FGF23 の相対変化率の KHK7791 群とプラセボ群との差は、各時点で統計学的に有意であった（p≤0.0102）（5.3.5.1-7 Table 14.2.3.3.1）。

5）KDQoL の推移

投与期の ITT 解析対象集団では、投与期終了時の KDQoL composite score のベースラインからの変化量の平均値は−0.22 であった（5.3.5.1-7 Table 14.2.1.3.1）。ランダム化休薬期の有効性解析対象集団では、KHK7791 群（全用量群を併合）及びプラセボ群のどちらについても、ランダム化休薬時終了時の KDQoL subscale 及び composite score の投与期終了時からの変化量はわずかであり、−2.10～1.28 の範囲であった（5.3.5.1-7 Table 14.2.3.5.1）。KHK7791 群とプラセボ群の差の最小二乗平均値（−2.60～2.76）は統計学的に有意ではなかった（5.3.5.1-7 Table 14.2.3.6.1）。

6）DSI の推移

投与期の ITT 解析対象集団では、投与期終了時の DSI overall symptom burden score 及び DSI overall symptom severity score のベースラインからの変化量は、それぞれ 0.16 及び−0.00 であった（5.3.5.1-7 Table 14.2.1.4.1）。ランダム化休薬期の有効性解析対象集団では、KHK7791 群（全投与両群を併合）及びプラセボ群のどちらについても、ランダム化休薬期終了時の DSI overall symptom burden score 及び overall symptom severity score の投与期終了時からの変化量はわずかであり、−0.64～0.01 の範囲であった（5.3.5.1-7 Table 14.2.3.6.1）。KHK7791 群とプラセボ群の差の最小二乗平均値（overall symptom burden score：0.61、overall symptom severity score：0.08）は統計学的に有意ではなかった（5.3.5.1-7 Table 14.2.3.6.1）。

18.3.2 安全性

本治験の安全性の解析では、治験総括報告書の制定後に有害事象の集計に誤りがあったことが判明し、再集計を実施した。本項は、再集計した結果（5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021)）に基づき記載した。

1）有害事象及び副作用の発現状況

投与期

投与期に発現した有害事象を SOC 別及び PT 別に集計しTable 18.3.2-1に示し、副作用を SOC 別及び PT 別に集計しTable 18.3.2-2に示した。

投与期では、有害事象は炭酸セベラマー群 137 名中 88 名（64.2%）、KHK7791 群 419 名中 337 名（80.4%）に発現した。PT 別で投与期に最も多く見られた有害事象は「下痢」であり、炭酸セベラマー群 10 名（7.3%）、KHK7791 群 222 名（53.0%）に発現した。投与期の最初の 3 ヵ月では、炭酸セベラマー群 7 名（5.1%）、KHK7791 群 211 名（50.4%）に「下痢」が発現した（5.3.5.1-7 Table 14.3.1.2.2）。一方、後半の 3 ヵ月では、炭酸セベラマー群 4 名（2.9%）、KHK7791 群 22 名（5.3%）に「下痢」が発現した（5.3.5.1-7 Table 14.3.1.2.3）。「下痢」の発現割合は、ランダム化休薬期及び安全性延長投与期では低下した。「下痢」を発現した被験者は、ランダム化休薬期では炭酸セベラマー群 116 名中 5 名（4.3%）、プラセボ群 126 名中 2 名（1.6%）、KHK7791 群 125 名中 5 名（4.0%）、安全性延長投与期では、炭酸セベラマー群 0 名、KHK7791 群 220 名中 15 名（6.8%）であった。

投与期に 5%より多い被験者に発現した有害事象は、炭酸セベラマー群では「水分過負荷」（8 名、5.8%）、「高カリウム血症」、「肺炎」（各 7 名、5.1%）、「転倒」（10 名、7.3%）、「動静脈瘻血栓症」（7 名、5.1%）、「咳嗽」（9 名、6.6%）、「高血圧」（7 名、5.1%）であり、KHK7791 群では「下痢」を除くと「高リン酸塩血症」（27 名、6.4%）であった。KHK7791 群の「下痢」の発現割合（53.0%）は、炭酸セベラマー群（7.3%）よりも高かった。「高リン酸塩血症」は原疾患の悪化として報告された。

投与期では、炭酸セベラマー群 5 名（3.6%）、KHK7791 群 244 名（58.2%）に副作用が発現した。SOC 別では「胃腸障害」及び「代謝および栄養障害」が多く、「胃腸障害」は炭酸セベラマー群 4 名（2.9%）、KHK7791 群 226 名（53.9%）にそれぞれ発現し、「代謝および栄養障害」は炭酸セベラマー群 0 名、KHK7791 群 26 名（6.2%）に発現した。その他の SOC 別の副作用の発現割合はいずれの投与群でも 0.7%以下であった。PT 別では、「下痢」が最も多く、炭酸セベラマー群 2 名（1.5%）、KHK7791 群 219 名（52.3%）にそれぞれ発現した。投与期の最初の 3 ヵ月では、炭酸セベラマー群 2 名（1.5%）、KHK7791 群 208 名（49.6%）に副作用「下痢」が発現した（5.3.5.1-7 Table 14.3.1.5.2）。後半 3 ヵ月間では、副作用「下痢」は、炭酸セベラマー群では発現せず、KHK7791 群 20 名（4.8%）に発現した（5.3.5.1-7 Table 14.3.1.5.3）。

ランダム化休薬期

ランダム化休薬期に発現した有害事象を SOC 別及び PT 別に集計しTable 18.3.2-3に、副作用を SOC 別及び PT 別に集計しTable 18.3.2-4にそれぞれ示した。

ランダム化休薬期では、炭酸セベラマー群 116 名中 48 名（41.4%）、プラセボ群 126 名中 70 名（55.6%）、KHK7791 群（全用量群を併合）125 名中 58 名（46.4%）に有害事象が発現した。KHK7791 の用量群別では、10 mg 群 14 名中 8 名（57.1%）、20 mg 群 33 名中 14 名（42.4%）、30 mg 群 78 名中 36 名（46.2%）に有害事象が発現した。SOC 別では、「感染症および寄生虫症」が最も多く、炭酸セベラマー群 15 名（12.9%）、プラセボ群 20 名（15.9%）、KHK7791 群 13 名（10.4%）にそれぞれ発現した。PT 別では「高リン酸塩血症」が最も多く、炭酸セベラマー群 0 名、プラセボ群 15 名（11.9%）、KHK7791 群 7 名（5.6%）にそれぞれ発現した。

ランダム化休薬期では、炭酸セベラマー群 2 名（1.7%）、プラセボ群 17 名（13.5%）、KHK7791 群 12 名（9.6%）に副作用が発現した。KHK7791 の用量群別では、10 mg 群 3 名（21.4%）、20 mg 群 3 名（9.1%）、30 mg 群 6 名（7.7%）にそれぞれ発現した。SOC 別では、「代謝および栄養

障害」が最も多く、炭酸セベラマー群 0 名、プラセボ群 11 名（8.7%）、KHK7791 群 6 名（4.8%）にそれぞれ発現した。次いで「胃腸障害」が多く、炭酸セベラマー群 2 名（1.7%）、プラセボ群 3 名（2.4%）、KHK7791 群 4 名（3.2%）にそれぞれ発現した。その他の SOC 別の副作用の発現割合はいずれの投与群でも 2.4%以下であった。PT 別では、「高リン酸塩血症」及び「下痢」が多く、副作用「高リン酸塩血症」は炭酸セベラマー群 0 名、プラセボ群 10 名（7.9%）、KHK7791 群 4 名（3.2%）にそれぞれ発現し、副作用「下痢」は炭酸セベラマー群 0 名、プラセボ群 2 名（1.6%）、KHK7791 群 4 名（3.2%）にそれぞれ発現した。

安全性延長投与期

安全性延長投与期に発現した有害事象を SOC 別及び PT 別に集計しTable 18.3.2-5に、副作用を SOC 別及び PT 別に集計しTable 18.3.2-6にそれぞれ示した。

安全性延長投与期では、炭酸セベラマー群 110 名中 43 名（39.1%）、KHK7791 群 220 名中 102 名（46.4%）に有害事象が発現した。SOC 別では「感染症および寄生虫症」が最も多く、炭酸セベラマー群 13 名（11.8%）、KHK7791 群 33 名（15.0%）にそれぞれ発現した。PT 別では「下痢」が最も多く、炭酸セベラマー群 0 名、KHK7791 群 15 名（6.8%）にそれぞれ発現した。

安全性延長投与期では、炭酸セベラマー群 1 名（0.9%）、KHK7791 群 19 名（8.6%）に副作用が発現した。SOC 別では「胃腸障害」及び「代謝および栄養障害」が多く、副作用「胃腸障害」は炭酸セベラマー群 0 名、KHK7791 群 15 名（6.8%）にそれぞれ発現し、副作用「代謝および栄養障害」は炭酸セベラマー群 0 名、KHK7791 群 3 名（1.4%）にそれぞれ発現した。その他の SOC 別の副作用の発現割合はいずれの投与群でも 0.9%以下であった。PT 別では、「下痢」が最も多く、副作用「下痢」は炭酸セベラマー群 0 名、KHK7791 群 14 名（6.4%）にそれぞれ発現した。

Table 18.3.2-1 投与期での有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=137) n (%)	All KHK7791 (N=419) n (%)	Total (N=556) n (%)
Subjects with any TEAE	88 (64.2)	337 (80.4)	425 (76.4)
[胃腸障害]	33 (24.1)	245 (58.5)	278 (50.0)
下痢	10 (7.3)	222 (53.0)	232 (41.7)
悪心	6 (4.4)	15 (3.6)	21 (3.8)
嘔吐	6 (4.4)	13 (3.1)	19 (3.4)
腹痛	3 (2.2)	7 (1.7)	10 (1.8)
便秘	6 (4.4)	2 (0.5)	8 (1.4)
胃食道逆流性疾患	3 (2.2)	5 (1.2)	8 (1.4)
上腹部痛	4 (2.9)	2 (0.5)	6 (1.1)
腹部不快感	0 (0.0)	4 (1.0)	4 (0.7)
鼓腸	0 (0.0)	4 (1.0)	4 (0.7)
軟便	0 (0.0)	3 (0.7)	3 (0.5)
直腸出血	0 (0.0)	3 (0.7)	3 (0.5)
腹水	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
大腸炎	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
糖尿病性胃不全麻痺	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)
腸憩室	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)
消化不良	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.4)
胃腸出血	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
腹部膨満	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
腹部ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
後天性食道ウエッブ	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
便意切迫	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
齲歯	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
憩室	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
びらん性食道炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
歯肉出血	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
痔出血	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
裂孔ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
イレウス	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
鼠径ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
腸管嚢胞	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
腸管虚血	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
大腸ポリープ	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
食道炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
口腔内痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
直腸炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
歯痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[代謝および栄養障害]	24 (17.5)	82 (19.6)	106 (19.1)
高リン酸塩血症	3 (2.2)	27 (6.4)	30 (5.4)
高カリウム血症	7 (5.1)	19 (4.5)	26 (4.7)
水分過負荷	8 (5.8)	8 (1.9)	16 (2.9)
低リン酸血症	2 (1.5)	7 (1.7)	9 (1.6)
低カルシウム血症	1 (0.7)	7 (1.7)	8 (1.4)
低カリウム血症	2 (1.5)	4 (1.0)	6 (1.1)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	5 (1.2)	5 (0.9)

Table 18.3.2-1 投与期での有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=137) n (%)	All KHK7791 (N=419) n (%)	Total (N=556) n (%)
食欲減退	1 (0.7)	3 (0.7)	4 (0.7)
脱水	0 (0.0)	4 (1.0)	4 (0.7)
低血糖	1 (0.7)	3 (0.7)	4 (0.7)
糖尿病性ケトアシドーシス	0 (0.0)	3 (0.7)	3 (0.5)
高血糖	0 (0.0)	3 (0.7)	3 (0.5)
痛風	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)
高カルシウム血症	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.4)
高脂血症	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
低マグネシウム血症	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
乳酸アシドーシス	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)
代謝性アシドーシス	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
アシドーシス	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
カルシフィラキシス	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
低アルブミン血症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
血液量減少症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
鉄欠乏	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
2 型糖尿病	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[感染症および寄生虫症]	28 (20.4)	72 (17.2)	100 (18.0)
肺炎	7 (5.1)	5 (1.2)	12 (2.2)
上咽頭炎	4 (2.9)	7 (1.7)	11 (2.0)
気管支炎	4 (2.9)	6 (1.4)	10 (1.8)
上気道感染	5 (3.6)	5 (1.2)	10 (1.8)
蜂巣炎	2 (1.5)	6 (1.4)	8 (1.4)
骨髄炎	1 (0.7)	7 (1.7)	8 (1.4)
尿路感染	1 (0.7)	7 (1.7)	8 (1.4)
敗血症	2 (1.5)	4 (1.0)	6 (1.1)
インフルエンザ	2 (1.5)	3 (0.7)	5 (0.9)
腹膜炎	1 (0.7)	4 (1.0)	5 (0.9)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.7)	3 (0.7)	4 (0.7)
副鼻腔炎	1 (0.7)	3 (0.7)	4 (0.7)
動静脈瘻部位感染	0 (0.0)	3 (0.7)	3 (0.5)
動静脈グラフト部位感染	0 (0.0)	3 (0.7)	3 (0.5)
胃腸炎	1 (0.7)	2 (0.5)	3 (0.5)
四肢膿瘍	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
カテーテル留置部位感染	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)
椎間板炎	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
限局性感染	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)
急性中耳炎	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
ブドウ球菌性菌血症	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
ブドウ球菌感染	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
血管確保部位感染	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.4)
細菌感染	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
細菌性敗血症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
トコジラミ寄生	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
乳房膿瘍	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
細気管支炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)

Table 18.3.2-1 投与期での有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=137) n (%)	All KHK7791 (N=419) n (%)	Total (N=556) n (%)
細菌性気管支炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
胸壁膿瘍	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
医療機器関連感染	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
糖尿病性足感染	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
毛包炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
せつ	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
壊疽	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
ガス壊疽	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
歯肉炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
鼠径部膿瘍	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
メタニューモウイルス感染	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
急性骨髄炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
病原体耐性	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
細菌性腹膜炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
肺炎球菌性肺炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
セラチア感染	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
細菌性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
真菌性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
軟部組織感染	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
ブドウ球菌性敗血症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
歯膿瘍	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
歯感染	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
真菌性尿路感染	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
ウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
ウイルス性上気道感染	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
[傷害、中毒および処置合併症]	30 (21.9)	54 (12.9)	84 (15.1)
転倒	10 (7.3)	14 (3.3)	24 (4.3)
動静脈瘻血栓症	7 (5.1)	6 (1.4)	13 (2.3)
動静脈瘻部位合併症	5 (3.6)	7 (1.7)	12 (2.2)
動静脈グラフト血栓症	2 (1.5)	3 (0.7)	5 (0.9)
皮膚擦過傷	0 (0.0)	5 (1.2)	5 (0.9)
足関節部骨折	0 (0.0)	4 (1.0)	4 (0.7)
動静脈瘻部位出血	0 (0.0)	4 (1.0)	4 (0.7)
外傷後疼痛	0 (0.0)	4 (1.0)	4 (0.7)
血管アクセス機能不全	2 (1.5)	2 (0.5)	4 (0.7)
血管確保部位疼痛	1 (0.7)	2 (0.5)	3 (0.5)
創傷	1 (0.7)	2 (0.5)	3 (0.5)
動静脈グラフト部位狭窄	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
挫傷	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
裂傷	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
半月板損傷	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
処置による低血圧	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
熱傷	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)
血管確保合併症	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)

Table 18.3.2-1 投与期での有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=137) n (%)	All KHK7791 (N=419) n (%)	Total (N=556) n (%)
創離開	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.4)
動静脈瘻瘤	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
動静脈瘻閉塞	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
節足動物咬傷	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
第 2 度熱傷	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
顔面骨骨折	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
腓骨骨折	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
足骨折	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
前腕骨折	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
靭帯捻挫	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
四肢損傷	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
処置による疼痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
処置による嘔吐	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
橈骨骨折	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
交通事故	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
シャント血栓症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
脊椎骨折	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
血管確保部位偽動脈瘤	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
血管確保部位血栓	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
移植血管狭窄	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
血管偽動脈瘤	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	20 (14.6)	44 (10.5)	64 (11.5)
咳嗽	9 (6.6)	9 (2.1)	18 (3.2)
急性呼吸不全	1 (0.7)	9 (2.1)	10 (1.8)
呼吸困難	1 (0.7)	8 (1.9)	9 (1.6)
胸水	3 (2.2)	5 (1.2)	8 (1.4)
肺腫瘤	5 (3.6)	0 (0.0)	5 (0.9)
肺水腫	2 (1.5)	3 (0.7)	5 (0.9)
急性肺水腫	2 (1.5)	2 (0.5)	4 (0.7)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	4 (1.0)	4 (0.7)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	3 (0.7)	3 (0.5)
低酸素症	0 (0.0)	3 (0.7)	3 (0.5)
肺うっ血	0 (0.0)	3 (0.7)	3 (0.5)
呼吸不全	0 (0.0)	3 (0.7)	3 (0.5)
喘息	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)
鼻出血	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
喀血	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.4)
湿性咳嗽	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
アレルギー性鼻炎	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.4)
鼻壊死	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
鼻閉塞	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
非心原性肺水腫	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
副鼻腔分泌過多	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
誤嚥性肺炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
気胸	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
肺塞栓症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
肺高血圧症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)

Table 18.3.2-1 投与期での有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=137) n (%)	All KHK7791 (N=419) n (%)	Total (N=556) n (%)
呼吸窮迫	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
上気道うっ血	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
上気道咳症候群	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
喘鳴	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[血管障害]	18 (13.1)	42 (10.0)	60 (10.8)
高血圧	7 (5.1)	15 (3.6)	22 (4.0)
低血圧	6 (4.4)	7 (1.7)	13 (2.3)
高血圧クリーゼ	1 (0.7)	5 (1.2)	6 (1.1)
高血圧緊急症	0 (0.0)	3 (0.7)	3 (0.5)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
血腫	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)
末梢血管障害	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
スチール症候群	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)
血管異形成	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
大動脈解離	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
大動脈狭窄	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
動脈硬化症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
拡張期高血圧	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
乾性壊疽	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
ほてり	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
起立性低血圧	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
末梢血管塞栓症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
ショック	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
出血性ショック	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
血管石灰化	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
静脈狭窄	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
[神経系障害]	14 (10.2)	37 (8.8)	51 (9.2)
頭痛	5 (3.6)	8 (1.9)	13 (2.3)
失神	3 (2.2)	5 (1.2)	8 (1.4)
浮動性めまい	3 (2.2)	4 (1.0)	7 (1.3)
脳血管発作	2 (1.5)	4 (1.0)	6 (1.1)
痙攣発作	1 (0.7)	3 (0.7)	4 (0.7)
脳症	1 (0.7)	2 (0.5)	3 (0.5)
代謝性脳症	1 (0.7)	2 (0.5)	3 (0.5)
頚動脈狭窄	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)
断端痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
顔面麻痺	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
肝性脳症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
虚血性脳卒中	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
嗜眠	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
運動機能障害	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
錯感覚	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
幻痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
可逆性後白質脳症症候群	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)

Table 18.3.2-1 投与期での有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=137) n (%)	All KHK7791 (N=419) n (%)	Total (N=556) n (%)
失神寸前の状態	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
てんかん重積状態	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
緊張性頭痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
刺激無反応	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
尿毒症性脳症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[筋骨格系および結合組織障害]	15 (10.9)	35 (8.4)	50 (9.0)
背部痛	2 (1.5)	9 (2.1)	11 (2.0)
関節痛	2 (1.5)	6 (1.4)	8 (1.4)
四肢痛	5 (3.6)	3 (0.7)	8 (1.4)
筋力低下	0 (0.0)	5 (1.2)	5 (0.9)
頚部痛	3 (2.2)	2 (0.5)	5 (0.9)
筋痙縮	3 (2.2)	1 (0.2)	4 (0.7)
筋骨格系胸痛	1 (0.7)	2 (0.5)	3 (0.5)
筋骨格痛	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)
筋肉痛	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
変形性関節症	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
足関節変形	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
関節炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
関節障害	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
頚部脊柱管狭窄症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
尾骨痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
肋軟骨炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
側腹部痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
足変形	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
靭帯障害	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
腰部脊柱管狭窄症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
骨減少症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
変形性脊椎症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
脊椎関節障害	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
腱炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[心臓障害]	15 (10.9)	30 (7.2)	45 (8.1)
心房細動	4 (2.9)	5 (1.2)	9 (1.6)
急性心筋梗塞	4 (2.9)	3 (0.7)	7 (1.3)
徐脈	2 (1.5)	2 (0.5)	4 (0.7)
うっ血性心不全	0 (0.0)	4 (1.0)	4 (0.7)
冠動脈疾患	0 (0.0)	3 (0.7)	3 (0.5)
急性左室不全	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)
狭心症	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.4)
心房粗動	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
第一度房室ブロック	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)
第二度房室ブロック	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
左脚ブロック	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)
心拡大	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
心筋症	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.4)
動悸	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
不安定狭心症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
大動脈弁狭窄	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)

Table 18.3.2-1 投与期での有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=137) n (%)	All KHK7791 (N=419) n (%)	Total (N=556) n (%)
房室ブロック	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
完全房室ブロック	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
心停止	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
心不全	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
心肺停止	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
冠動脈狭窄	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
心室内伝導障害	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
左室不全	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
左室肥大	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
心筋梗塞	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
心筋虚血	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
結節性不整脈	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
心嚢液貯留	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
右室不全	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
洞性徐脈	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
上室性期外収縮	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
頻脈	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
三尖弁閉鎖不全症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	13 (9.5)	25 (6.0)	38 (6.8)
非心臓性胸痛	3 (2.2)	6 (1.4)	9 (1.6)
発熱	4 (2.9)	2 (0.5)	6 (1.1)
疼痛	0 (0.0)	4 (1.0)	4 (0.7)
悪寒	2 (1.5)	1 (0.2)	3 (0.5)
末梢性浮腫	0 (0.0)	3 (0.7)	3 (0.5)
末梢腫脹	2 (1.5)	1 (0.2)	3 (0.5)
胸痛	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
治癒不良	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)
医薬品副作用	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
カテーテル留置部位炎症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
カテーテル留置部位痂皮	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
疲労	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
ヘルニア痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
低体温	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
注入部位血管外漏出	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
倦怠感	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
腫瘤	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
[臨床検査]	8 (5.8)	18 (4.3)	26 (4.7)
心電図 QT 延長	2 (1.5)	3 (0.7)	5 (0.9)
血中カリウム増加	1 (0.7)	2 (0.5)	3 (0.5)
心雑音	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)
心電図 T 波逆転	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
抗凝固薬濃度治療量以上	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
出血時間延長	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
血中クロール減少	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)

Table 18.3.2-1 投与期での有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=137) n (%)	All KHK7791 (N=419) n (%)	Total (N=556) n (%)
血中マグネシウム減少	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
血中リン増加	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
尿中血陽性	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
クロストリジウム検査陽性	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
乳房コンピュータ断層撮影異常	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
胸部コンピュータ断層撮影異常	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
コロナウイルス検査陽性	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
心筋虚血の心電図所見	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
心電図 PR 延長	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
心電図 ST-T 変化	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
心拍数不整	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
肝酵素上昇	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
平均赤血球容積増加	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
QRS 軸異常	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
トロポニン増加	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
静脈圧上昇	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
白血球数増加	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[皮膚および皮下組織障害]	8 (5.8)	16 (3.8)	24 (4.3)
そう痒症	2 (1.5)	3 (0.7)	5 (0.9)
全身性そう痒症	1 (0.7)	3 (0.7)	4 (0.7)
糖尿病性足病変	1 (0.7)	2 (0.5)	3 (0.5)
皮膚潰瘍	1 (0.7)	2 (0.5)	3 (0.5)
脱毛症	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
褥瘡性潰瘍	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
接触皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
糖尿病性潰瘍	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
湿疹	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
過角化	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
嵌入爪	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
間擦疹	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
寝汗	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
発疹	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚びらん	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚壊死	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[血液およびリンパ系障害]	5 (3.6)	10 (2.4)	15 (2.7)
貧血	3 (2.2)	2 (0.5)	5 (0.9)
白血球増加症	1 (0.7)	3 (0.7)	4 (0.7)
汎血球減少症	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
好酸球増加症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
出血性貧血	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
リンパ節症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
鎌状赤血球貧血クリーゼ	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[腎および尿路障害]	3 (2.2)	8 (1.9)	11 (2.0)
排尿困難	0 (0.0)	3 (0.7)	3 (0.5)
腎結石症	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
高窒素血症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
血尿	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)

Table 18.3.2-1 投与期での有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=137) n (%)	All KHK7791 (N=419) n (%)	Total (N=556) n (%)
水腎症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
高血圧性腎症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
腎萎縮	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
腎嚢胞	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[眼障害]	3 (2.2)	7 (1.7)	10 (1.8)
霧視	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
白内障	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
霰粒腫	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼出血	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼そう痒症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
変視症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
縮瞳	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
眼窩周囲浮腫	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
強膜変色	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
視力障害	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
硝子体浮遊物	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
[精神障害]	1 (0.7)	9 (2.1)	10 (1.8)
精神状態変化	1 (0.7)	4 (1.0)	5 (0.9)
不安	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
錯乱状態	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
薬物乱用	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
遺糞	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
自殺企図	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	0 (0.0)	6 (1.4)	6 (1.1)
皮膚有棘細胞癌	0 (0.0)	3 (0.7)	3 (0.5)
基底細胞癌	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
脂肪腫	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
直腸癌	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
扁平上皮癌	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[生殖系および乳房障害]	1 (0.7)	5 (1.2)	6 (1.1)
乳房嚢胞	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
乳房腫瘤	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
出血性卵巣嚢胞	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
卵巣腫大	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
骨盤痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
持続勃起症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
前立腺腫大	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
外陰腟そう痒症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[肝胆道系障害]	1 (0.7)	4 (1.0)	5 (0.9)
胆石症	1 (0.7)	2 (0.5)	3 (0.5)
胆道仙痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
肝硬変	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
肝嚢胞	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[耳および迷路障害]	0 (0.0)	4 (1.0)	4 (0.7)
回転性めまい	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
片耳難聴	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
耳鳴	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)

Table 18.3.2-1 投与期での有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=137) n (%)	All KHK7791 (N=419) n (%)	Total (N=556) n (%)
[免疫系障害]	1 (0.7)	3 (0.7)	4 (0.7)
季節性アレルギー	1 (0.7)	2 (0.5)	3 (0.5)
薬物過敏症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[製品の問題]	1 (0.7)	3 (0.7)	4 (0.7)
医療機器内血栓	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)
医療機器位置異常	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
医療機器機能不良	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
医療機器閉塞	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[先天性、家族性および遺伝性障害]	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
先天性嚢胞性腎疾患	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
頭蓋内脂肪腫	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[内分泌障害]	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
副甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
続発性副甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)

Note: %=100 × n/N.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) for a study period are defined as adverse events (AEs) with treatment start date ≤ AE start date ≤ treatment end date, as well as suspected adverse reactions (SARs) with treatment end date of the study period < AE start date < treatment start date of the subsequent study period or AE start date > treatment end date if the study period is the last study period for the subject. SARs are AEs that were considered related or possibly related to study drug by the Investigator.
AE reported terms were coded using the MedDRA Version 21.0.
Source: 5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.1.2.1

Table 18.3.2-2 投与期での副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=137) n (%)	All KHK7791 (N=419) n (%)	Total (N=556) n (%)
Subjects with any suspected adverse reaction (SAR)	5 (3.6)	244 (58.2)	249 (44.8)
[胃腸障害]	4 (2.9)	226 (53.9)	230 (41.4)
下痢	2 (1.5)	219 (52.3)	221 (39.7)
腹部不快感	0 (0.0)	4 (1.0)	4 (0.7)
鼓腸	0 (0.0)	4 (1.0)	4 (0.7)
悪心	1 (0.7)	3 (0.7)	4 (0.7)
軟便	0 (0.0)	3 (0.7)	3 (0.5)
腹痛	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
便秘	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.4)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
便意切迫	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
痔出血	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
嘔吐	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[代謝および栄養障害]	0 (0.0)	26 (6.2)	26 (4.7)
高リン酸塩血症	0 (0.0)	16 (3.8)	16 (2.9)
低リン酸血症	0 (0.0)	5 (1.2)	5 (0.9)
脱水	0 (0.0)	3 (0.7)	3 (0.5)
食欲減退	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
アシドーシス	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)

Table 18.3.2-2 投与期での副作用の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=137) n (%)	All KHK7791 (N=419) n (%)	Total (N=556) n (%)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	0 (0.0)	3 (0.7)	3 (0.5)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
疼痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
末梢腫脹	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[神経系障害]	0 (0.0)	3 (0.7)	3 (0.5)
脳血管発作	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
頭痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
可逆性後白質脳症症候群	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
失神寸前の状態	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[血液およびリンパ系障害]	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
好酸球増加症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[心臓障害]	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
結節性不整脈	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
洞性徐脈	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[眼障害]	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼出血	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
[精神障害]	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
遺糞	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[腎および尿路障害]	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
排尿困難	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[生殖系および乳房障害]	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
外陰腟そう痒症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
喘息	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[皮膚および皮下組織障害]	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
そう痒症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[血管障害]	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
高血圧	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)

Note: %=100 × n/N.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) for a study period are defined as adverse events (AEs) with treatment start date ≤ AE start date ≤ treatment end date, as well as suspected adverse reactions (SARs) with treatment end date of the study period < AE start date < treatment start date of the subsequent study period or AE start date > treatment end date if the study period is the last study period for the subject. SARs are AEs that were considered related or possibly related to study drug by the Investigator.
AE reported terms were coded using the MedDRA Version 21.0.
Source: 5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.1.5.1

Table 18.3.2-3 有害事象の発現状況（ランダム化休薬期、安全性解析対象集団）

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=116) n (%)	Placebo (N=126) n (%)	KHK7791 10 mg bid (N=14) n (%)	KHK7791 20 mg bid (N=33) n (%)	KHK7791 30 mg bid (N=78) n (%)	All KHK7791 (N=125) n (%)	Total (N=367) n (%)
Subjects with any TEAE	48 (41.4)	70 (55.6)	8 (57.1)	14 (42.4)	36 (46.2)	58 (46.4)	176 (48.0)
[感染症および寄生虫症]	15 (12.9)	20 (15.9)	3 (21.4)	3 (9.1)	7 (9.0)	13 (10.4)	48 (13.1)
蜂巣炎	3 (2.6)	2 (1.6)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (2.6)	3 (2.4)	8 (2.2)
上咽頭炎	1 (0.9)	5 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.6)
上気道感染	2 (1.7)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	5 (1.4)
尿路感染	0 (0.0)	3 (2.4)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (1.6)	5 (1.4)
インフルエンザ	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (0.8)
肺炎	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	3 (0.8)
気管支炎	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
歯肉炎	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
外耳炎	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.5)
腹膜炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
敗血症性ショック	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
細菌性関節炎	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
カテーテル留置部位感染	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
膀胱炎	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
せつ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
骨髄炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
術後創感染	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
RS ウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
真菌性気道感染	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
サルモネラ性菌血症	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
敗血症	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

Table 18.3.2-3 有害事象の発現状況（ランダム化休薬期、安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=116) n (%)	Placebo (N=126) n (%)	KHK7791 10 mg bid (N=14) n (%)	KHK7791 20 mg bid (N=33) n (%)	KHK7791 30 mg bid (N=78) n (%)	All KHK7791 (N=125) n (%)	Total (N=367) n (%)
ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
ウイルス性敗血症	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
創傷感染	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
[代謝および栄養障害]	11 (9.5)	19 (15.1)	2 (14.3)	1 (3.0)	10 (12.8)	13 (10.4)	43 (11.7)
高リン酸塩血症	0 (0.0)	15 (11.9)	2 (14.3)	0 (0.0)	5 (6.4)	7 (5.6)	22 (6.0)
高カリウム血症	4 (3.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	6 (1.6)
水分過負荷	3 (2.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)
低リン酸血症	1 (0.9)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	3 (0.8)
食欲減退	1 (0.9)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
高血糖	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
低カルシウム血症	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.5)
低カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
鉄欠乏	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
カルシフィラキシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
脱水	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
高脂血症	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
低血糖	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
低マグネシウム血症	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
[胃腸障害]	12 (10.3)	14 (11.1)	0 (0.0)	4 (12.1)	8 (10.3)	12 (9.6)	38 (10.4)
下痢	5 (4.3)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (6.1)	3 (3.8)	5 (4.0)	12 (3.3)
嘔吐	4 (3.4)	4 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.0)	2 (2.6)	3 (2.4)	11 (3.0)
便秘	4 (3.4)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	8 (2.2)
悪心	3 (2.6)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	7 (1.9)
歯痛	1 (0.9)	2 (1.6)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	4 (1.1)
腹痛	2 (1.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)
胃炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.5)
胃腸出血	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
下腹部痛	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

Table 18.3.2-3 有害事象の発現状況（ランダム化休薬期、安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=116) n (%)	Placebo (N=126) n (%)	KHK7791 10 mg bid (N=14) n (%)	KHK7791 20 mg bid (N=33) n (%)	KHK7791 30 mg bid (N=78) n (%)	All KHK7791 (N=125) n (%)	Total (N=367) n (%)
糖尿病性胃不全麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
嚥下障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
鼓腸	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
イレウス	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
腸管腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
腸閉塞	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
食道炎	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
上部消化管出血	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
[傷害、中毒および処置合併症]	12 (10.3)	10 (7.9)	2 (14.3)	4 (12.1)	4 (5.1)	10 (8.0)	32 (8.7)
転倒	1 (0.9)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	2 (1.6)	5 (1.4)
動静脈瘻血栓症	2 (1.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	4 (1.1)
動静脈グラフト血栓症	0 (0.0)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)
血管アクセス機能不全	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.6)	3 (0.8)
動静脈グラフト部位狭窄	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
挫傷	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.5)
裂傷	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
動静脈瘻瘤	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
動静脈瘻部位合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
腓骨骨折	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
靭帯捻挫	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
腹膜透析合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
処置後出血	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
術後イレウス	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
処置による低血圧	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
処置による悪心	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
処置による嘔吐	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
漿液腫	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

Table 18.3.2-3 有害事象の発現状況（ランダム化休薬期、安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=116) n (%)	Placebo (N=126) n (%)	KHK7791 10 mg bid (N=14) n (%)	KHK7791 20 mg bid (N=33) n (%)	KHK7791 30 mg bid (N=78) n (%)	All KHK7791 (N=125) n (%)	Total (N=367) n (%)
血管確保合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
血管確保部位挫傷	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
血管確保部位偽動脈瘤	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
移植血管閉塞	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
移植血管狭窄	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
創離開	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
[筋骨格系および結合組織障害]	3 (2.6)	9 (7.1)	2 (14.3)	1 (3.0)	5 (6.4)	8 (6.4)	20 (5.4)
関節痛	0 (0.0)	5 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.6)	7 (1.9)
四肢痛	1 (0.9)	2 (1.6)	1 (7.1)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	5 (1.4)
側腹部痛	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	3 (0.8)
筋骨格痛	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
背部痛	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
滑液包炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
変形性関節症	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
関節周囲炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
関節リウマチ	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
滑液嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
[心臓障害]	6 (5.2)	8 (6.3)	1 (7.1)	0 (0.0)	3 (3.8)	4 (3.2)	18 (4.9)
狭心症	0 (0.0)	4 (3.2)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (1.6)	6 (1.6)
急性心筋梗塞	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
心房細動	1 (0.9)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
左脚ブロック	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
うっ血性心不全	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)

Table 18.3.2-3 有害事象の発現状況（ランダム化休薬期、安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=116) n (%)	Placebo (N=126) n (%)	KHK7791 10 mg bid (N=14) n (%)	KHK7791 20 mg bid (N=33) n (%)	KHK7791 30 mg bid (N=78) n (%)	All KHK7791 (N=125) n (%)	Total (N=367) n (%)
不整脈	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
心障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
心肺停止	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
心筋症	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
冠動脈疾患	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
虚血性心筋症	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
僧帽弁閉鎖不全症	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
洞性頻脈	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
上室性頻脈	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
頻脈	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
三尖弁閉鎖不全症	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	9 (7.8)	6 (4.8)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (2.6)	3 (2.4)	18 (4.9)
急性呼吸不全	3 (2.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)
肺水腫	1 (0.9)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	3 (0.8)
喘息	1 (0.9)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
咳嗽	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.5)
胸水	1 (0.9)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
喀血	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
低酸素症	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
間質性肺疾患	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
肺高血圧症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
肺腫瘤	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
ラ音	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
呼吸不全	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
喘鳴	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

Table 18.3.2-3 有害事象の発現状況（ランダム化休薬期、安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=116) n (%)	Placebo (N=126) n (%)	KHK7791 10 mg bid (N=14) n (%)	KHK7791 20 mg bid (N=33) n (%)	KHK7791 30 mg bid (N=78) n (%)	All KHK7791 (N=125) n (%)	Total (N=367) n (%)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	4 (3.4)	4 (3.2)	0 (0.0)	3 (9.1)	6 (7.7)	9 (7.2)	17 (4.6)
非心臓性胸痛	1 (0.9)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.3)	2 (1.6)	4 (1.1)
注入部位血管外漏出	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	3 (0.8)
倦怠感	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.5)
末梢性浮腫	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
悪寒	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
顔面浮腫	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
[神経系障害]	6 (5.2)	3 (2.4)	3 (21.4)	0 (0.0)	4 (5.1)	7 (5.6)	16 (4.4)
頚動脈閉塞	1 (0.9)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
頭痛	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.5)
失神寸前の状態	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
頚動脈狭窄	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
手根管症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
大脳萎縮	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
浮動性めまい	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
味覚異常	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
嗜眠	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
代謝性脳症	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
痙攣発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
失神	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

Table 18.3.2-3 有害事象の発現状況（ランダム化休薬期、安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=116) n (%)	Placebo (N=126) n (%)	KHK7791 10 mg bid (N=14) n (%)	KHK7791 20 mg bid (N=33) n (%)	KHK7791 30 mg bid (N=78) n (%)	All KHK7791 (N=125) n (%)	Total (N=367) n (%)
中毒性脳症	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
尿毒症性脳症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
第 6 脳神経麻痺	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
[皮膚および皮下組織障害]	2 (1.7)	4 (3.2)	1 (7.1)	1 (3.0)	6 (7.7)	8 (6.4)	14 (3.8)
そう痒症	0 (0.0)	2 (1.6)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (1.6)	4 (1.1)
発疹	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
水疱	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
褥瘡性潰瘍	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
接触皮膚炎	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
糖尿病性足病変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
皮膚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
皮膚病変	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
[血管障害]	5 (4.3)	3 (2.4)	1 (7.1)	0 (0.0)	4 (5.1)	5 (4.0)	13 (3.5)
高血圧	2 (1.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (1.6)	4 (1.1)
低血圧	1 (0.9)	1 (0.8)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (1.6)	4 (1.1)
高血圧緊急症	1 (0.9)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
大動脈狭窄	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
高血圧クリーゼ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
出血性ショック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
鎖骨下静脈狭窄	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
静脈狭窄	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
[臨床検査]	5 (4.3)	3 (2.4)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (2.6)	3 (2.4)	11 (3.0)
心電図 QT 延長	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
ヘモグロビン減少	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
抗凝固薬濃度治療量以上	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

Table 18.3.2-3 有害事象の発現状況（ランダム化休薬期、安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=116) n (%)	Placebo (N=126) n (%)	KHK7791 10 mg bid (N=14) n (%)	KHK7791 20 mg bid (N=33) n (%)	KHK7791 30 mg bid (N=78) n (%)	All KHK7791 (N=125) n (%)	Total (N=367) n (%)
血中リン減少	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
血中リン増加	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
収縮期血圧上昇	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
頭部コンピュータ断層撮影異常	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
心拍数不整	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
トロポニン増加	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
静脈圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
[精神障害]	4 (3.4)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.9)
うつ病	2 (1.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)
不眠症	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
錯乱状態	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
物質乱用	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
[耳および迷路障害]	1 (0.9)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	4 (1.1)
両耳難聴	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
耳痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
頭位性回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
[生殖系および乳房障害]	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.6)	4 (1.1)
乳房嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
陰茎出血	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
精巣腫脹	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
子宮脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
腟脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
[血液およびリンパ系障害]	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.6)	3 (0.8)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.6)	2 (0.5)
汎血球減少症	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

Table 18.3.2-3 有害事象の発現状況（ランダム化休薬期、安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=116) n (%)	Placebo (N=126) n (%)	KHK7791 10 mg bid (N=14) n (%)	KHK7791 20 mg bid (N=33) n (%)	KHK7791 30 mg bid (N=78) n (%)	All KHK7791 (N=125) n (%)	Total (N=367) n (%)
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.3)	2 (1.6)	3 (0.8)
血管腫	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
肺腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
皮膚有棘細胞癌	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
子宮平滑筋腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
[腎および尿路障害]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	2 (2.6)	3 (2.4)	3 (0.8)
膀胱脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
水腎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
腎腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
[眼障害]	1 (0.9)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
核性白内障	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
眼痛	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
眼部腫脹	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
後嚢部混濁	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
網膜動脈閉塞	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
網膜虚血	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
[肝胆道系障害]	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
急性胆嚢炎	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
門脈圧亢進症	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
[免疫系障害]	1 (0.9)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
薬物過敏症	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
サルコイドーシス	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
季節性アレルギー	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

Table 18.3.2-3 有害事象の発現状況（ランダム化休薬期、安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=116) n (%)	Placebo (N=126) n (%)	KHK7791 10 mg bid (N=14) n (%)	KHK7791 20 mg bid (N=33) n (%)	KHK7791 30 mg bid (N=78) n (%)	All KHK7791 (N=125) n (%)	Total (N=367) n (%)
[内分泌障害]	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
[製品の問題]	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
医療機器位置異常	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

Note: %=100 × n/N.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) for a study period are defined as adverse events (AEs) with treatment start date ≤ AE start date ≤ treatment end date, as well as suspected adverse reactions (SARs) with treatment end date of the study period < AE start date < treatment start date of the subsequent study period or AE start date > treatment end date if the study period is the last study period for the subject.
AE reported terms were coded using the MedDRA Version 21.0.
Source: 5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.1.2.4

Table 18.3.2-4　ランダム化休薬期での副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=116) n (%)	Placebo (N=126) n (%)	KHK7791 10 mg bid (N=14) n (%)	KHK7791 20 mg bid (N=33) n (%)	KHK7791 30 mg bid (N=78) n (%)	All KHK7791 (N=125) n (%)	Total (N=367) n (%)
Subjects with any suspected adverse reaction (SAR)	2 (1.7)	17 (13.5)	3 (21.4)	3 (9.1)	6 (7.7)	12 (9.6)	31 (8.4)
[代謝および栄養障害]	0 (0.0)	11 (8.7)	2 (14.3)	1 (3.0)	3 (3.8)	6 (4.8)	17 (4.6)
高リン酸塩血症	0 (0.0)	10 (7.9)	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (2.6)	4 (3.2)	14 (3.8)
カルシフィラキシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
食欲減退	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
低カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
[胃腸障害]	2 (1.7)	3 (2.4)	0 (0.0)	2 (6.1)	2 (2.6)	4 (3.2)	9 (2.5)
下痢	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (6.1)	2 (2.6)	4 (3.2)	6 (1.6)
嘔吐	1 (0.9)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
便秘	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
鼓腸	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
悪心	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
[皮膚および皮下組織障害]	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (2.6)	3 (2.4)	4 (1.1)
そう痒症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (1.6)	3 (0.8)
全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
[心臓障害]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
左脚ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
[感染症および寄生虫症]	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
歯肉炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
[精神障害]	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
うつ病	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)

Note: %=100 × n/N.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) for a study period are defined as adverse events (AEs) with treatment start date ≤ AE start date ≤ treatment end date, as well as suspected adverse reactions (SARs) with treatment end date of the study period < AE start date < treatment start date of the subsequent study period or AE start date > treatment end date if the study period is the last study period for the subject. SARs are AEs that were considered related or possibly related to study drug by the Investigator.
AE reported terms were coded using the MedDRA Version 21.0.
Source: 5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.1.5.4

Table 18.3.2-5 安全性延長投与期での有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=110) n (%)	All KHK7791 (N=220) n (%)	Total (N=330) n (%)
Subjects with any TEAE	43 (39.1)	102 (46.4)	145 (43.9)
[感染症および寄生虫症]	13 (11.8)	33 (15.0)	46 (13.9)
肺炎	4 (3.6)	3 (1.4)	7 (2.1)
敗血症	0 (0.0)	5 (2.3)	5 (1.5)
上気道感染	1 (0.9)	4 (1.8)	5 (1.5)
気管支炎	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
骨髄炎	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (0.9)
副鼻腔炎	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
よう	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.6)
蜂巣炎	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.6)
糖尿病性足感染	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
壊疽	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.6)
胃腸炎	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.6)
帯状疱疹	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.6)
上咽頭炎	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
腹膜炎	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.6)
ブドウ球菌感染	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
肛門直腸蜂巣炎	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
動静脈瘻部位感染	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
動静脈グラフト部位感染	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
乳房膿瘍	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
ウイルス性消化管感染	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
感染性皮膚潰瘍	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
下気道感染	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
細菌性肺炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
敗血症性ショック	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
ブドウ球菌性菌血症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
ブドウ球菌性敗血症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
皮下組織膿瘍	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
歯膿瘍	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
歯感染	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
尿路感染	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
ウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
創傷感染	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
[胃腸障害]	4 (3.6)	29 (13.2)	33 (10.0)
下痢	0 (0.0)	15 (6.8)	15 (4.5)
嘔吐	1 (0.9)	7 (3.2)	8 (2.4)
悪心	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
腹痛	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
上腹部痛	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
便秘	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.6)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
肛門失禁	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)

Table 18.3.2-5 安全性延長投与期での有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=110) n (%)	All KHK7791 (N=220) n (%)	Total (N=330) n (%)
セリアック病	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
大腸炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
胃前庭部毛細血管拡張症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
痔出血	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
メレナ	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
食道炎	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
急性膵炎	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
肛門周囲痛	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
舌潰瘍	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
歯痛	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
上部消化管出血	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
[傷害、中毒および処置合併症]	11 (10.0)	21 (9.5)	32 (9.7)
転倒	4 (3.6)	2 (0.9)	6 (1.8)
動静脈グラフト血栓症	0 (0.0)	4 (1.8)	4 (1.2)
裂傷	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
動静脈瘻部位合併症	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.6)
動静脈瘻部位出血	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.6)
動静脈瘻血栓症	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.6)
血管アクセス機能不全	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.6)
動物咬傷	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
角膜擦過傷	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
眼外傷	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
関節損傷	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
四肢損傷	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
骨盤骨折	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
外傷後疼痛	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
処置による出血	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
処置による疼痛	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
恥骨骨折	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
橈骨骨折	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
肋骨骨折	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
肩甲骨骨折	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚擦過傷	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
眼の擦過傷	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
上肢骨折	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
血管確保部位挫傷	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
血管確保部位疼痛	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
血管確保部位偽動脈瘤	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
移植血管合併症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
[血管障害]	9 (8.2)	15 (6.8)	24 (7.3)
低血圧	2 (1.8)	4 (1.8)	6 (1.8)
高血圧	2 (1.8)	3 (1.4)	5 (1.5)
スチール症候群	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
高血圧クリーゼ	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
末梢血管障害	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)

Table 18.3.2-5 安全性延長投与期での有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）
(Continued)

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=110) n (%)	All KHK7791 (N=220) n (%)	Total (N=330) n (%)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
血腫	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
高血圧緊急症	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
末梢動脈閉塞性疾患	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
レイノー現象	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
鎖骨下静脈閉塞	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
静脈狭窄	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
[神経系障害]	7 (6.4)	16 (7.3)	23 (7.0)
頭痛	2 (1.8)	5 (2.3)	7 (2.1)
浮動性めまい	3 (2.7)	0 (0.0)	3 (0.9)
失神	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (0.9)
失語症	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
脳症	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.6)
肝性脳症	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.6)
下肢静止不能症候群	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.6)
平衡障害	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
脳血管発作	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
片麻痺	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
高血圧性脳症	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
記憶障害	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
外傷後頭痛	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
坐骨神経痛	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
[心臓障害]	6 (5.5)	14 (6.4)	20 (6.1)
心房細動	2 (1.8)	4 (1.8)	6 (1.8)
うっ血性心不全	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
冠動脈疾患	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
急性心筋梗塞	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.6)
頻脈	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
急性左室不全	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
狭心症	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
不安定狭心症	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
冠動脈硬化症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
心房粗動	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
心不全	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
心肺停止	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
心筋症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
慢性左室不全	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
左室機能不全	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
上室性頻脈	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
[筋骨格系および結合組織障害]	6 (5.5)	14 (6.4)	20 (6.1)
関節痛	1 (0.9)	3 (1.4)	4 (1.2)
四肢痛	2 (1.8)	2 (0.9)	4 (1.2)
背部痛	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.6)
筋痙縮	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.6)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.6)

Table 18.3.2-5 安全性延長投与期での有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=110) n (%)	All KHK7791 (N=220) n (%)	Total (N=330) n (%)
側腹部痛	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
運動性低下	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
筋骨格痛	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
頚部痛	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
変形性関節症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
軟部組織腫脹	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
滑液嚢腫	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
全身性エリテマトーデス	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
腱炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	8 (7.3)	12 (5.5)	20 (6.1)
咳嗽	2 (1.8)	3 (1.4)	5 (1.5)
急性呼吸不全	3 (2.7)	1 (0.5)	4 (1.2)
口腔咽頭痛	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
肺水腫	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
急性肺水腫	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
喘息	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
低酸素症	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
肺浸潤	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
鼻閉	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
起坐呼吸	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
肺臓炎	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
湿性咳嗽	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
肺高血圧症	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
呼吸不全	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
鼻漏	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
[代謝および栄養障害]	5 (4.5)	14 (6.4)	19 (5.8)
水分過負荷	1 (0.9)	4 (1.8)	5 (1.5)
高リン酸塩血症	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (0.9)
カルシフィラキシス	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.6)
低リン酸血症	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
食欲減退	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
脱水	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
高アンモニア血症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
高血糖	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
高カリウム血症	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
低アルブミン血症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
低カルシウム血症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
低血糖	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
低カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
栄養障害	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
代謝症候群	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)

Table 18.3.2-5 安全性延長投与期での有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=110) n (%)	All KHK7791 (N=220) n (%)	Total (N=330) n (%)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	10 (9.1)	6 (2.7)	16 (4.8)
胸痛	2 (1.8)	1 (0.5)	3 (0.9)
非心臓性胸痛	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
末梢性浮腫	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
末梢腫脹	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.6)
発熱	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.6)
無力症	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
疲労	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
倦怠感	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
疼痛	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
腫脹	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
[臨床検査]	2 (1.8)	7 (3.2)	9 (2.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.6)
血中カリウム増加	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
トロポニン増加	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
血中カリウム減少	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
肝機能検査異常	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
肝機能検査値上昇	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
便潜血	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
ビタミン B12 減少	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
白血球数減少	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
[精神障害]	4 (3.6)	5 (2.3)	9 (2.7)
不眠症	3 (2.7)	1 (0.5)	4 (1.2)
精神状態変化	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (0.9)
不安	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
うつ病	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
[血液およびリンパ系障害]	2 (1.8)	5 (2.3)	7 (2.1)
貧血	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
出血性貧血	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
汎血球減少症	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.6)
大球性貧血	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
[皮膚および皮下組織障害]	5 (4.5)	2 (0.9)	7 (2.1)
褥瘡性潰瘍	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚嚢腫	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
そう痒症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
全身性そう痒症	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
発疹	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚病変	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
皮膚潰瘍	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
顔面腫脹	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)

Table 18.3.2-5 安全性延長投与期での有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=110) n (%)	All KHK7791 (N=220) n (%)	Total (N=330) n (%)
[耳および迷路障害]	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
回転性めまい	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.6)
耳垢栓塞	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
[眼障害]	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (0.9)
片側失明	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
糖尿病網膜症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
異常 3 色覚	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
霧視	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
[肝胆道系障害]	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (0.9)
胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
急性胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
肝臓うっ血	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
[製品の問題]	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (0.9)
医療機器破損	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
医療機器位置異常	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
医療機器内血栓	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
[生殖系および乳房障害]	2 (1.8)	1 (0.5)	3 (0.9)
膀胱瘤	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
勃起不全	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
骨盤脱	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
閉経後出血	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
直腸瘤	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
子宮脱	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
[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)	2 (0.9)	2 (0.6)
乳頭状腎細胞癌	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
子宮平滑筋腫	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
[内分泌障害]	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
[免疫系障害]	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
季節性アレルギー	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
[腎および尿路障害]	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
緊張性膀胱	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)

Note: %=100 × n/N.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) for a study period are defined as adverse events (AEs) with treatment start date ≤ AE start date ≤ treatment end date, as well as suspected adverse reactions (SARs) with treatment end date of the study period < AE start date < treatment start date of the subsequent study period or AE start date > treatment end date if the study period is the last study period for the subject. SARs are AEs that were considered related or possibly related to study drug by the Investigator.
AE reported terms were coded using the MedDRA Version 21.0.
Source: 5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.1.2.5

Table 18.3.2-6　安全性延長投与期での副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=110) n (%)	All KHK7791 (N=220) n (%)	Total (N=330) n (%)
Subjects with any suspected adverse reaction (SAR)	1 (0.9)	19 (8.6)	20 (6.1)
[胃腸障害]	0 (0.0)	15 (6.8)	15 (4.5)
下痢	0 (0.0)	14 (6.4)	14 (4.2)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
肛門失禁	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
[代謝および栄養障害]	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (0.9)
高リン酸塩血症	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.6)
低リン酸血症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
[臨床検査]	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.6)
[筋骨格系および結合組織障害]	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
側腹部痛	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
筋骨格痛	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)

Note: %=100 × n/N.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) for a study period are defined as adverse events (AEs) with treatment start date ≤ AE start date ≤ treatment end date, as well as suspected adverse reactions (SARs) with treatment end date of the study period < AE start date < treatment start date of the subsequent study period or AE start date > treatment end date if the study period is the last study period for the subject. SARs are AEs that were considered related or possibly related to study drug by the Investigator.
AE reported terms were coded using the MedDRA Version 21.0.
Source: 5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.1.5.5

2）重症度別有害事象及び副作用発現状況

治験全体では、大半の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。

重症度が重度と判定された有害事象は、投与期では 556 名中 104 名（18.7%）、ランダム化休薬期では 367 名中 31 名（8.4%）、安全性延長投与期では 330 名中 35 名（10.6%）に発現した（5.3.5.1-7 Table 14.3.1.4.1、Table 14.3.1.4.4、Table 14.3.1.4.5）。重症度が重度と判定された副作用は、投与期では 31 名（5.6%）、ランダム化休薬期では 4 名（1.1%）、安全性延長投与期では 1 名（0.3%）に発現した（5.3.5.1-7 Table 14.3.1.7.1、Table 14.3.1.7.4、Table 14.3.1.7.5）。

投与期では、重症度が重度と判定された有害事象は「下痢」が最も多く、炭酸セベラマー群 0 名、KHK7791 群 419 名中 26 名（6.2%）に発現した（5.3.5.1-7 Table 14.3.1.4.1）。重症度が重度と判定された副作用も「下痢」が最も多く、炭酸セベラマー群 0 名、KHK7791 群 26 名（6.2%）に発現した（5.3.5.1-7 Table 14.3.1.7.1）。ランダム化休薬期では、重度の「下痢」はプラセボ群 126 名中 1 名（0.8%、全体の 0.3%）に発現し、この「下痢」は副作用であった。（5.3.5.1-7 Table 14.3.1.4.4、Table 14.3.1.7.4）。安全性延長投与期に重度の「下痢」は発現しなかった（5.3.5.1-7 Table 14.3.1.4.5）。

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

安全性延長投与期では、重症度が重度と判定された有害事象は「心房細動」が最も多く、全体で 330 名中 4 名（1.2%）に発現した（5.3.5.1-7 Table 14.3.1.4.5）。

3）死亡に至った有害事象

本治験で発現した死亡に至った有害事象の一覧をTable 18.3.2-7に示した。その他の死亡を含む本治験での死亡の一覧を 5.3.5.1-7 Listing 16.2.7.5 に示した。

本治験全体では 18 名が死亡した。そのうち、死亡に至った有害事象は 2 名に発現した。

投与期では、556 名中 10 名（1.8%）が死亡した。投与群別では、炭酸セベラマー群 137 名中 3 名（2.1%）、KHK7791 群 419 名中 7 名（1.7%）であった。そのうち、KHK7791 群の 1 名（582-013）は、治験薬投与開始後に発現した「呼吸不全」の転帰として死亡に至ったが、当該事象は、副作用とは判断されなかった。

ランダム化休薬期では、367 名中 3 名（0.8%）が死亡した。投与群別では、炭酸セベラマー群 116 名中 1 名（0.9%）、プラセボ群 126 名中 1 名（0.8%）、KHK7791 群（全用量群を併合）125 名中 1 名（0.8%）であった。そのうち、炭酸セベラマー群の 1 名（599-013）は、治験薬投与開始後に発現した「心肺停止」の転帰として死亡に至ったが、当該事象は、副作用とは判断されなかった。

安全性延長投与期に 330 名中 5 名（1.5%）が死亡した。投与群別では、炭酸セベラマー群 110 名中 1 名（0.9%）、KHK7791 群 220 名中 4 名（1.8%）であった。死亡に至った有害事象は発現しなかった。

Table 18.3.2-7　TEN-02-301 試験での死亡に至った有害事象の一覧

Treatment Subject 年齢 性別	TEAE?/ SAE/ Period/ New?	Reported Term (PT) [SOC]	First Dose Date/ Start Date (Day)/ End Date (Day)/ Duration (Days)	Severity/ Related?[a]/ Outcome[b]/ Sequelae	Action Taken[c]/ Other Action Taken
Sevelamer Carbonate					
[redacted] 69 歳 女性	YES/ YES/ RWP/	CARDIOPULMONARY ARREST (心肺停止) [心臓障害]	07NOV2018/ 17MAY2019(192)/ 17MAY2019(192)/ 1	SEVERE/ N/ 1	4/Concomitant medication needed
	その他の有害事象： 下痢、上気道感染、胃腸炎、水分過負荷、左室不全、急性心筋梗塞、不整脈、うっ血性心不全、急性胆嚢炎、胸水				
KHK7791					
[redacted] 66 歳 男性	YES/ YES/ RTP/	HYPERCAPNIC / HYPOXIC RESPIRATORY FAILUTE (呼吸不全) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	27SEP2018/ 04OCT2018(8)/ 26OCT2018(30)/ 23	SEVERE/ N/ 1	4/Concomitant medication needed; Procedure needed: INTUBATION, THORACENTESIS
	その他の有害事象：精神状態変化、胸水、気胸				

Note: For subjects randomized to Active Control group, treatment is displayed as Sevelamer Carbonate; For subjects randomized to KHK7791 group, treatments of all three periods are presented.
PRE=Pre-Dose, RTP=26-Week Randomized Treatment Period, RWP=12-Week Randomized Withdrawal Period, SEP=14-Week Safety Extension Period
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) for a study period are defined as adverse events (AEs) with treatment start date ≤ AE start date ≤ treatment end date, as well as suspected adverse reactions (SARs) with treatment end date of the study period < AE start date < treatment start date of the subsequent study period or AE start date > treatment end date if the study period is the last study period for the subject.
Day=Date - Date of First Randomization (+ 1 if Date ≥ Date of First Randomization).
AE reported terms were coded using the MedDRA Version 21.0.
a Relationship to study treatment: R=Related to Study Drug, N=Not Related to Study Drug, P=Possibly Related to Study Drug, NR=Not Rated.
b Outcome: 1= Fatal, 2=Not Recovered or Not Resolved, 3=Recovered or Resolved, 4=Recovered or Resolved with Sequelae, 5=Recovering or Resolving, 6=Unknown, 7=Not Reported.
c Action taken with study treatment: 1=Dose Not Changed, 2=Dose Reduced, 3=Drug Interrupted, 4=Drug Withdrawn, 5=Not Applicable, 6=Unknown, 7=Other, 8=Not Reported.
Source: 5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Listing 16.2.7.5

4）その他の重篤な有害事象

投与期に発現したその他の重篤な有害事象をTable 18.3.2-8に、副作用をTable 18.3.2-9にそれぞれ示した。ランダム化休薬期に発現したその他の重篤な有害事象をTable 18.3.2-11に、安全性延長投与期に発現したその他の重篤な有害事象をTable 18.3.2-12にそれぞれ示した。本治験での重篤な副作用の一覧をTable 18.3.2-10に示した。その他の重篤な有害事象の一覧を 5.3.5.1-7 Listing 16.2.7.2 に示した。

その他の重篤な有害事象は、投与期では、炭酸セベラマー群 137 名中 32 名（23.4%）、KHK7791 群 419 名中 73 名（17.4%）に、ランダム化休薬期では、炭酸セベラマー群 116 名中 19 名（16.4%）、プラセボ群 126 名中 13 名（10.3%）、KHK7791 群 125 名中 14 名（11.2%）に、安全性延長投与期では、炭酸セベラマー群 110 名中 22 名（20.0%）、KHK7791 群 220 名中 35 名（15.9%）にそれぞれ発現した。

SOC 別では「感染症および寄生虫症」が最も多く、投与期では全 556 名中 32 名（5.8%）、ランダム化休薬期では全 367 名中 16 名（4.4%）、安全性延長投与期では全 330 名中 19 名（5.8%）にそれぞれ発現した。炭酸セベラマー群では、投与期及びランダム化休薬期での SOC「心臓障害」の発現割合が KHK7791 群より高く、投与期では炭酸セベラマー群 7 名（5.1%）、KHK7791 群 11 名（2.6%）、ランダム化休薬期では、炭酸セベラマー群 3 名（2.6%）、KHK7791 群 1 名（0.8%）であった。

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

Table 18.3.2-8　投与期での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	Sevelamer Carbonate (N=137) n (%)	All KHK7791 (N=419) n (%)	Total (N=556) n (%)
Subjects with any serious adverse event (SAE)	32 (23.4)	73 (17.4)	105 (18.9)
[感染症および寄生虫症]	11 (8.0)	21 (5.0)	32 (5.8)
肺炎	5 (3.6)	3 (0.7)	8 (1.4)
蜂巣炎	2 (1.5)	4 (1.0)	6 (1.1)
骨髄炎	1 (0.7)	4 (1.0)	5 (0.9)
敗血症	2 (1.5)	2 (0.5)	4 (0.7)
動静脈グラフト部位感染	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
腹膜炎	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)
ブドウ球菌性菌血症	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
四肢膿瘍	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
動静脈瘻部位感染	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
細菌性敗血症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
乳房膿瘍	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
細気管支炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
気管支炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
糖尿病性足感染	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
壊疽	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
ガス壊疽	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
椎間板炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
急性骨髄炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
肺炎球菌性肺炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)

Table 18.3.2-8 投与期での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） (Continued)

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=137) n (%)	All KHK7791 (N=419) n (%)	Total (N=556) n (%)
真菌性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
ブドウ球菌性敗血症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
上気道感染	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
尿路感染	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	7 (5.1)	17 (4.1)	24 (4.3)
急性呼吸不全	1 (0.7)	7 (1.7)	8 (1.4)
急性肺水腫	2 (1.5)	2 (0.5)	4 (0.7)
呼吸困難	1 (0.7)	2 (0.5)	3 (0.5)
呼吸不全	0 (0.0)	3 (0.7)	3 (0.5)
胸水	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
低酸素症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
鼻壊死	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
非心原性肺水腫	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
気胸	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
肺うっ血	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
肺水腫	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸窮迫	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[代謝および栄養障害]	7 (5.1)	12 (2.9)	19 (3.4)
水分過負荷	4 (2.9)	5 (1.2)	9 (1.6)
高カリウム血症	3 (2.2)	5 (1.2)	8 (1.4)
脱水	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
糖尿病性ケトアシドーシス	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
低血糖	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[心臓障害]	7 (5.1)	11 (2.6)	18 (3.2)
急性心筋梗塞	3 (2.2)	3 (0.7)	6 (1.1)
心房細動	1 (0.7)	2 (0.5)	3 (0.5)
狭心症	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.4)
うっ血性心不全	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
冠動脈疾患	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
急性左室不全	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
不安定狭心症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
心停止	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
心肺停止	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
心拡大	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
左室不全	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
心筋梗塞	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
結節性不整脈	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[血管障害]	3 (2.2)	14 (3.3)	17 (3.1)
高血圧クリーゼ	1 (0.7)	3 (0.7)	4 (0.7)
高血圧	1 (0.7)	2 (0.5)	3 (0.5)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
高血圧緊急症	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
低血圧	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
末梢血管障害	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
大動脈解離	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)

Table 18.3.2-8 投与期での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） (Continued)

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=137) n (%)	All KHK7791 (N=419) n (%)	Total (N=556) n (%)
乾性壊疽	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
血腫	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
[神経系障害]	4 (2.9)	12 (2.9)	16 (2.9)
脳血管発作	2 (1.5)	3 (0.7)	5 (0.9)
脳症	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)
代謝性脳症	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)
失神	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)
頚動脈狭窄	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
肝性脳症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
虚血性脳卒中	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
幻痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
痙攣発作	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
てんかん重積状態	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[胃腸障害]	2 (1.5)	13 (3.1)	15 (2.7)
腹痛	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
下痢	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
胃腸出血	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
悪心	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
嘔吐	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
腹水	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
大腸炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
糖尿病性胃不全麻痺	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
びらん性食道炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
イレウス	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
腸管虚血	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
直腸出血	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[傷害、中毒および処置合併症]	6 (4.4)	7 (1.7)	13 (2.3)
動静脈瘻血栓症	3 (2.2)	1 (0.2)	4 (0.7)
足関節部骨折	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
動静脈瘻瘤	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
動静脈瘻部位合併症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
動静脈瘻部位出血	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
動静脈グラフト部位狭窄	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
節足動物咬傷	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
シャント血栓症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
血管アクセス機能不全	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
血管偽動脈瘤	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	2 (1.5)	3 (0.7)	5 (0.9)
非心臓性胸痛	2 (1.5)	2 (0.5)	4 (0.7)
発熱	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[筋骨格系および結合組織障害]	2 (1.5)	3 (0.7)	5 (0.9)
背部痛	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)
関節痛	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
肋軟骨炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
腰部脊柱管狭窄症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)

Table 18.3.2-8 投与期での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）(Continued)

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=137) n (%)	All KHK7791 (N=419) n (%)	Total (N=556) n (%)
[精神障害]	0 (0.0)	4 (1.0)	4 (0.7)
精神状態変化	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
薬物乱用	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
自殺企図	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[血液およびリンパ系障害]	1 (0.7)	2 (0.5)	3 (0.5)
貧血	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)
鎌状赤血球貧血クリーゼ	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[腎および尿路障害]	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)
血尿	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
水腎症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[皮膚および皮下組織障害]	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
接触皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
糖尿病性足病変	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[肝胆道系障害]	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
胆石症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
[臨床検査]	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
心電図 QT 延長	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
直腸癌	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[製品の問題]	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
医療機器位置異常	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
医療機器機能不良	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)

Note: %=100 × n/N.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) for a study period are defined as adverse events (AEs) with treatment start date ≤ AE start date ≤ treatment end date, as well as suspected adverse reactions (SARs) with treatment end date of the study period < AE start date < treatment start date of the subsequent study period or AE start date > treatment end date if the study period is the last study period for the subject. SARs are AEs that were considered related or possibly related to study drug by the Investigator.
AE reported terms were coded using the MedDRA Version 21.0.
Source: 5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.2.1.1

Table 18.3.2-9 投与期でのその他の重篤な副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=137) n (%)	All KHK7791 (N=419) n (%)	Total (N=556) n (%)
Subjects with any serious SAR	0 (0.0)	3 (0.7)	3 (0.5)
[胃腸障害]	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
下痢	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
[心臓障害]	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
結節性不整脈	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
[代謝および栄養障害]	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
脱水	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)

Note: %=100 × n/N.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) for a study period are defined as adverse events (AEs) with treatment start date ≤ AE start date ≤ treatment end date, as well as suspected adverse reactions (SARs) with treatment end date of the study period < AE start date < treatment start date of the subsequent study period or AE start date > treatment end date if the study period is the last study period for the subject. SARs are AEs that were considered related or possibly related to study drug by the Investigator.
AE reported terms were coded using the MedDRA Version 21.0.
Source: 5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.2.2.1

Table 18.3.2-10 その他の重篤な副作用の一覧

Subject 年齢 性別	TEAE?/ SAE/ Period/ New?	Reported Term (PT) [SOC]	First Dose Date/ Start Date (Day)/ End Date (Day)/ Duration (Days)	Severity/ Related?[a]/ Outcome[b]/ Sequelae	Action Taken[c]/ Other Action Taken
KHK7791 群					
[redacted] 58 歳 女性	YES/ YES/ RTP	DIARRHEA (下痢) [胃腸障害]	20SEP2018/ 29SEP2018 (10)/ 16NOV2018 (58)/ 49	SEVERE/ P/ 3	5/Concomitant medication needed/ Procedure needed: CT SCAN
	その他の有害事象：嘔吐				
[redacted] 74 歳 男性	YES/ YES/ RTP	JUNCTIONAL RHYTHYM BRADYCARDIA (結節性不整脈) [心臓障害]	02JUL2018/ 06AUG2018 (36) 08AUG2018 (38) 3	SEVERE/ P/ 4/JUNCTIONAL RHYTHM RESLOVED WHILE SEVERE SINUS BRADYCARDIA CONTINUES.	4/Concomitant medication needed/ Procedure needed: EKG, IJ CATHETER PLACEMENT
	その他の有害事象： 下痢、高血圧、低ナトリウム血症、アシドーシス、脱水、高カリウム血症、失神寸前の状態、洞性徐脈				
[redacted] 68 歳 男性	YES/ YES/ RTP	SEVERE DIARRHEA (下痢) [胃腸障害]	21DEC2018/ 26DEC2018 (6)/ 16JAN2019 (27)/ 22	SEVERE R/ 3	4/Concomitant medication needed
	YES/ YES/ RTP	DEHYDRATION (脱水) [代謝および栄養障害]	21DEC2018/ 26DEC2018 (6)/ 27DEC2018 (7)/ 2	MODERATE/ R/ 3	3/-
	その他の有害事象：低血圧				

Note: For subjects randomized to Active Control group, treatment is displayed as Sevelamer Carbonate; For subjects randomized to KHK7791 group, treatments of all three periods are presented.
PRE=Pre-Dose, RTP=26-Week Randomized Treatment Period, RWP=12-Week Randomized Withdrawal Period, SEP=14-Week Safety Extension Period.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) for a study period are defined as adverse events (AEs) with treatment start date ≤ AE start date ≤ treatment end date, as well as suspected adverse reactions (SARs) with treatment end date of the study period < AE start date < treatment start date of the subsequent study period or AE start date > treatment end date if the study period is the last study period for the subject.
Day=Date - Date of First Randomization (+ 1 if Date >= Date of First Randomization).
AE reported terms were coded using the MedDRA Version 21.0.
a Relationship to study treatment: R=Related to Study Drug, N=Not Related to Study Drug, P=Possibly Related to Study Drug.
b Outcome: 1= Fatal, 2=Not Recovered or Not Resolved, 3=Recovered or Resolved, 4=Recovered or Resolved with Sequelae, 5=Recovering or Resolving, 6=Unknown.
c Action taken with study treatment: 1=Dose Not Changed, 2=Dose Reduced, 3=Drug Interrupted, 4=Drug Withdrawn, 5=Not Applicable, 6=Unknown, 7=Other.
Source: 5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Listing 16.2.7.2

Table 18.3.2-11 ランダム化休薬期での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	Sevelamer Carbonate (N=116) n (%)	Placebo (N=126) n (%)	KHK7791 10 mg bid (N= 14) n (%)	KHK7791 20 mg bid (N= 33) n (%)	KHK7791 30 mg bid (N= 78) n (%)	All KHK7791 (N=125) n (%)	Total (N=367) n (%)
Subjects with any serious adverse event (SAE)	19 (16.4)	13 (10.3)	2 (14.3)	2 (6.1)	10 (12.8)	14 (11.2)	46 (12.5)
[感染症および寄生虫症]	8 (6.9)	5 (4.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (2.6)	3 (2.4)	16 (4.4)
蜂巣炎	3 (2.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)
肺炎	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
細菌性関節炎	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
カテーテル留置部位感染	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
インフルエンザ	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
骨髄炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
腹膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
術後創感染	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
RS ウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
敗血症	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
尿路感染	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
ウイルス性敗血症	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
創傷感染	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
[心臓障害]	3 (2.6)	4 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	8 (2.2)
狭心症	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	3 (0.8)
急性心筋梗塞	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
心障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
うっ血性心不全	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
心肺停止	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
心筋症	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
冠動脈疾患	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
虚血性心筋症	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)

Table 18.3.2-11 ランダム化休薬期での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）(Continued)

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=116) n (%)	Placebo (N=126) n (%)	KHK7791 10 mg bid (N= 14) n (%)	KHK7791 20 mg bid (N= 33) n (%)	KHK7791 30 mg bid (N= 78) n (%)	All KHK7791 (N=125) n (%)	Total (N=367) n (%)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	4 (3.4)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.6)	8 (2.2)
急性呼吸不全	3 (2.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)
肺水腫	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
胸水	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
肺高血圧症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
呼吸不全	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
[胃腸障害]	1 (0.9)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	3 (2.4)	7 (1.9)
悪心	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
嘔吐	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
糖尿病性胃不全麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
嚥下障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
胃炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
腸閉塞	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
上部消化管出血	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
[代謝および栄養障害]	4 (3.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	6 (1.6)
水分過負荷	1 (0.9)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
高カリウム血症	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
脱水	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
低カルシウム血症	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
[神経系障害]	3 (2.6)	1 (0.8)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (1.6)	6 (1.6)
頚動脈閉塞	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
頚動脈狭窄	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
代謝性脳症	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
失神寸前の状態	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
痙攣発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)

Table 18.3.2-11 ランダム化休薬期での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）(Continued)

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=116) n (%)	Placebo (N=126) n (%)	KHK7791 10 mg bid (N= 14) n (%)	KHK7791 20 mg bid (N= 33) n (%)	KHK7791 30 mg bid (N= 78) n (%)	All KHK7791 (N=125) n (%)	Total (N=367) n (%)
失神	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
中毒性脳症	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
尿毒症性脳症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
[傷害、中毒および処置合併症]	1 (0.9)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	4 (1.1)
血管アクセス機能不全	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
処置後出血	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
術後イレウス	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
創離開	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	2 (2.6)	3 (2.4)	3 (0.8)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.3)	2 (1.6)	2 (0.5)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
[血管障害]	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	3 (0.8)
高血圧	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
高血圧クリーゼ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
高血圧緊急症	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
[臨床検査]	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
ヘモグロビン減少	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
[血液およびリンパ系障害]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
[眼障害]	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
網膜動脈閉塞	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
[免疫系障害]	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
サルコイドーシス	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
[筋骨格系および結合組織障害]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
側腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
[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 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
肺腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)

Table 18.3.2-11　ランダム化休薬期での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）(Continued)

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=116) n (%)	Placebo (N=126) n (%)	KHK7791 10 mg bid (N= 14) n (%)	KHK7791 20 mg bid (N= 33) n (%)	KHK7791 30 mg bid (N= 78) n (%)	All KHK7791 (N=125) n (%)	Total (N=367) n (%)
[精神障害]	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
物質乱用	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
[腎および尿路障害]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)
水腎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.3)

Note: %=100 × n/N.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) for a study period are defined as adverse events (AEs) with treatment start date ≤ AE start date ≤ treatment end date, as well as suspected adverse reactions (SARs) with treatment end date of the study period < AE start date < treatment start date of the subsequent study period or AE start date > treatment end date if the study period is the last study period for the subject. SARs are AEs that were considered related or possibly related to study drug by the Investigator.
AE reported terms were coded using the MedDRA Version 21.0.
Source: 5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.2.1.4

Table 18.3.2-12 安全性延長投与期での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	Sevelamer Carbonate (N=110) n (%)	All KHK7791 (N=220) n (%)	Total (N=330) n (%)
Subjects with any serious adverse event (SAE)	22 (20.0)	35 (15.9)	57 (17.3)
[感染症および寄生虫症]	5 (4.5)	14 (6.4)	19 (5.8)
肺炎	2 (1.8)	2 (0.9)	4 (1.2)
敗血症	0 (0.0)	4 (1.8)	4 (1.2)
蜂巣炎	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.6)
壊疽	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.6)
骨髄炎	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.6)
ブドウ球菌感染	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
肛門直腸蜂巣炎	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
動静脈瘻部位感染	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
動静脈グラフト部位感染	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
気管支炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
糖尿病性足感染	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
腹膜炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
細菌性肺炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
皮下組織膿瘍	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
創傷感染	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
[心臓障害]	3 (2.7)	10 (4.5)	13 (3.9)
心房細動	0 (0.0)	4 (1.8)	4 (1.2)
急性心筋梗塞	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.6)
心房粗動	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
心不全	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
心肺停止	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
慢性左室不全	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
冠動脈疾患	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
左室機能不全	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
上室性頻脈	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	3 (2.7)	5 (2.3)	8 (2.4)
急性呼吸不全	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
急性肺水腫	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
低酸素症	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
肺臓炎	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
湿性咳嗽	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
肺水腫	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
呼吸不全	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
鼻漏	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
[血管障害]	5 (4.5)	3 (1.4)	8 (2.4)
低血圧	2 (1.8)	1 (0.5)	3 (0.9)
高血圧	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.6)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
血腫	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
高血圧緊急症	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
スチール症候群	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)

Table 18.3.2-12 安全性延長投与期での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）(Continued)

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=110) n (%)	All KHK7791 (N=220) n (%)	Total (N=330) n (%)
[傷害、中毒および処置合併症]	4 (3.6)	3 (1.4)	7 (2.1)
動静脈瘻血栓症	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.6)
動静脈瘻部位出血	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
動静脈グラフト血栓症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
骨盤骨折	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
肋骨骨折	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
血管確保部位偽動脈瘤	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
[神経系障害]	2 (1.8)	4 (1.8)	6 (1.8)
頭痛	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
肝性脳症	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.6)
失語症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
脳血管発作	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
脳症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
片麻痺	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
高血圧性脳症	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	2 (1.8)	2 (0.9)	4 (1.2)
胸痛	2 (1.8)	1 (0.5)	3 (0.9)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
[代謝および栄養障害]	1 (0.9)	3 (1.4)	4 (1.2)
水分過負荷	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
カルシフィラキシス	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
[胃腸障害]	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
嘔吐	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
食道炎	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
上部消化管出血	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
[筋骨格系および結合組織障害]	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (0.9)
背部痛	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
運動性低下	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
変形性関節症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
全身性エリテマトーデス	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
[精神障害]	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (0.9)
精神状態変化	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (0.9)
[血液およびリンパ系障害]	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
貧血	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
大球性貧血	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
[肝胆道系障害]	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.6)
胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
急性胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
[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)	2 (0.9)	2 (0.6)
乳頭状腎細胞癌	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
子宮平滑筋腫	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
[眼障害]	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
片側失明	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
異常 3 色覚	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)

Table 18.3.2-12 安全性延長投与期での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）(Continued)

[SOC] PT	Sevelamer Carbonate (N=110) n (%)	All KHK7791 (N=220) n (%)	Total (N=330) n (%)
[臨床検査]	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
血中カリウム増加	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
[製品の問題]	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
医療機器位置異常	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
[生殖系および乳房障害]	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
子宮脱	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)

Note: %=100 × n/N.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) for a study period are defined as adverse events (AEs) with treatment start date ≤ AE start date ≤ treatment end date, as well as suspected adverse reactions (SARs) with treatment end date of the study period < AE start date < treatment start date of the subsequent study period or AE start date > treatment end date if the study period is the last study period for the subject. SARs are AEs that were considered related or possibly related to study drug by the Investigator.
AE reported terms were coded using the MedDRA Version 21.0.
Source: 5.3.5.1-7 Adverse Events Tables and Listings Updates (Jan 6, 2021) Table 14.3.2.1.5

5）治験薬投与中止に至った有害事象

本治験全体で、治験薬投与中止に至った有害事象一覧を 5.3.5.1-7 Listing 16.2.7.4 に示した。

治験薬投与中止に至った有害事象は、投与期では全 556 名中 104 名（18.7%）、ランダム化休薬期では全 367 名中 29 名（7.9%）、安全性延長投与期では全 330 名中 3 名（0.9%）に発現した（5.3.5.1-7 Table 14.3.1.1.1、Table 14.3.1.1.4、Table 14.3.1.1.5）。事象別（PT）では、「下痢」、「高リン酸塩血症」、「低リン酸血症」が多かった。「下痢」による中止は治験全体で計 68 名であり、投与群別では炭酸セベラマー群 2 名、プラセボ群 0 名、KHK7791 群 66 名であった。「高リン酸塩血症」による中止は計 49 名で、投与群別では炭酸セベラマー群 1 名、プラセボ群 3 名、KHK7791 群 45 名であった。「低リン酸血症」による中止は、計 7 名で炭酸セベラマー群 0 名、プラセボ群 1 名、KHK7791 群 6 名であった。

治験薬投与中止に至った副作用は、投与期では全 556 名中 88 名（15.8%）に発現し、投与群別では、炭酸セベラマー群 0 名、KHK7791 群 419 名中 88 名（21.0%）であった（5.3.5.1-7 Table 14.3.1.1.1）。ランダム化休薬期では、全 367 名中 15 名（4.1%）に発現し、投与群別では、炭酸セベラマー群 0 名、プラセボ群 126 名中 10 名（7.9%）、KHK7791 群 125 名中 5 名（4.0%）であった（5.3.5.1-7 Table 14.3.1.1.4）。安全性延長投与期では、全 330 名中 1 名（0.3%）に発現し、投与群別では炭酸セベラマー群 0 名、KHK7791 群 220 名中 1 名（0.5%）であった（5.3.5.1-7 Table 14.3.1.1.5）。

6）臨床検査及びバイタルサイン

臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見等その他の安全性に関する評価結果について投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

18.4 結論

本治験の結果は、透析施行中の慢性腎不全患者の血清リン濃度を管理することに対する KHK7791 の有効性及び安全性を支持している。

有効性の主要評価項目であるランダム化休薬期終了時の血清リン濃度の投与期終了時からの変化量は達成された。有効性解析対象集団を対象とする主要解析において、KHK7791 群は投与

期終了時からランダム化休薬期終了時まで血清リン濃度をプラセボ群よりも大きく低下させ、血清リン濃度の変化量のプラセボ群と KHK7791 群の差の最小二乗平均値−1.37 mg/dL は統計学的に有意であった（p<0.0001：共分散分析）。有効性解析対象集団及びランダム化休薬期の ITT 解析対象集団両方を対象とした主要評価項目に対する重要な副次解析でも、投与期の血清リン濃度を維持することに対する KHK7791 の有効性を示した（全用量の併合群又は 20 mg 及び 30 mg bid 群）。部分集団解析の結果も、主要解析の結果を支持し、多くが統計学的に有意であった。副次評価項目に対する解析結果もプラセボに対する KHK7791 の有効性を支持した。

ほとんどの有害事象及び重篤な有害事象は被験者の疾患背景に関連するものであった。本治験以前に実施した臨床試験結果から想定されたとおり、5%超の被験者で発現した副作用は「下痢」のみであり、KHK7791 群でプラセボ群や炭酸セベラマー群と比較して多く発現した。懸念のある有害事象や臨床検査の異常値で KHK7791 と関連のあるものはなかった。重篤な有害事象の発現割合は炭酸セベラマー群で高かった。死亡した被験者の割合は、3 つの期間を通じて炭酸セベラマー群と KHK7791 群で同程度であった。

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）

19.1 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 相非盲検リン吸着薬切替え試験
実施国（施設数）	日本（8）
治験期間	2018 年 12 月 [redacted] 日～2019 年 11 月 [redacted] 日
治験の目的	**主要目的** • リン吸着薬から KHK7791 への切替え時のリン吸着薬減量に対する影響の評価 **副次目的** • リン吸着薬から KHK7791 への切替え時の血清リン濃度に及ぼす影響の評価 • リン吸着薬から KHK7791 への切替え時の Ca×P 積及び補正 Ca 濃度に及ぼす影響の評価 • リン吸着薬から KHK7791 への切替え時の各種バイオマーカーの探索的な評価 • リン吸着薬から KHK7791 への切替え時の安全性の評価
開発フェーズ	第 II 相試験
試験方法	本治験は、多施設共同、非盲検、単群、リン吸着薬切替え試験として実施した。本治験ではスクリーニング期、3 週間の観察期、26 週間の評価期を設定した。 文書による同意を取得した血液透析施行中の高リン血症患者に対し事前検査を実施した。事前検査の結果、仮登録基準の適格性が確認された患者を仮登録した。仮登録した患者について、3 週間の観察期中の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 以下であること等、本登録基準の適格性を確認した。本登録された被験者に対し、Day 1 より KHK7791 30 mg の 1 日 2 回の投与を開始した。KHK7791 の投与は最大透析間隔後の透析終了後の食直前に開始した。透析中に食事をとる場合は次の食事の食直前より投与を開始した。また、リン吸着薬の投与は、各被験者が投与されていた用法に従って、継続して投与した。評価期では、週 1 回治験薬の交付と、規定来院日に検査を受けた。26 週間の投与終了後、規定の検査を受けて、治験を終了した。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：60 名 **設定根拠** 30%の錠数減少を達成する被験者の割合を 40%と想定し、閾値割合を 20%としたとき、KHK7791 の処方錠数減少効果を片側有意水準 2.5%の二項検定により、検出力 90%以上で安定的に検出できる被験者数は 59 名以上と算出された。よって、本治験の目標被験者数を 60 名と設定した。 **解析時** mITT：67 名 PPS：50 名
対象被験者	**対象** 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、リン吸着薬を 1 日 3 回、1 回 2 錠以上を一定の用法用量で 2 週間以上服用しており、かつ血清リン濃度が

項目	内容
	3.5 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 以下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、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）の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]） KHK7791 20 mg 錠（ロット：[redacted]） KHK7791 30 mg 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。
用法・用量、投与期間	**用法・用量** KHK7791： KHK7791 の投与量は 1 回 30 mg とし、1 日 2 回、原則として朝食及び夕食の食直前に服用した。ただし、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、又は被験者が普段食事をとっている時刻に投与することとした。 また、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、被験者の状態等を考慮し、治験責任医師等が可能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。 治験薬との因果関係が否定できない消化器症状又は有害事象が発現した場合、1 回用量を 30→20→10→5 mg の順に 1 段階ずつ減量してよいこととした。 リン吸着薬： 仮登録時に使用していた薬剤を、仮登録時の用法・用量で使用を継続し、血清リン濃度を、ベースライン時の血清リン濃度±0.5 mg/dL となるように、適宜増減した。 **投与期間** 26 週間（182 日間）
評価項目	**有効性** **主要評価項目** • KHK7791 投与開始 9 週以降の最終評価時点前直近の 3 時点におけるリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数の平均について、ベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数からの 30%以上減少の達成 **副次評価項目** • 投与開始後各時点でのリン吸着薬及び KHK7791 の合計 1 日処方錠数について、ベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数からの 30%以上減少の達成 • 投与開始後各時点でのリン吸着薬及び KHK7791 の合計 1 日処方錠数、合計 1 日処方薬重量、合計 1 日処方薬体積、並びにそれぞれのベースラインに対する変化量及び変化率 • 投与開始後各時点の血清リン濃度及びベースラインに対する変化量 • 投与開始後各時点の Ca×P 積及び補正 Ca 濃度、並びにそれぞれのベースラインに対する変化量 **探索的評価項目** • intact FGF23 濃度、c-terminal FGF23 濃度、intact PTH 濃度のベースラインからの推移 • 骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、OC、P1NP）のベースラインからの推移 **安全性** • 有害事象及び副作用の有無とその内容 • 臨床検査値 • バイタルサイン

項目	内容
統計手法	特に断りのない限り、カテゴリカルデータは頻度と割合で、連続データは基本統計量で要約した。基本統計量は被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値を算出した。 **有効性の解析** **主要評価項目** KHK7791 投与開始後 9 週以降の最終評価時点前直近の 3 時点におけるリン吸着薬及び KHK7791 の合計 1 日処方錠数の平均が、ベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数と比較して 30%以上減少した被験者の割合を算出した。また、割合の Clopper-Pearson 95%信頼区間を算出した。更に、閾値割合（20%）に対して、片側有意水準 2.5%で二項検定を行った。 探索的な解析として、KHK7791 投与開始後 9 週以降の最終評価時点前直近の 3 時点におけるリン吸着薬及び KHK7791 の合計 1 日処方錠数の平均が、ベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数と比較して 50%以上減少した被験者の割合を算出した。また、Clopper-Pearson 95%信頼区間を算出した。 **副次的評価項目** • 投与開始後各時点でのリン吸着薬及び KHK7791 の合計 1 日処方錠数が、ベースライン時のリン吸着薬処方錠数と比較して 30%以上又は 50%以上減少した被験者の割合を算出した。 • 投与開始後各時点でのリン吸着薬の 1 日処方錠数が、ベースライン時のリン吸着薬処方錠数と比較して 30%以上、50%以上又は 100%減少した被験者の割合を算出した。 • 投与開始後各時点でのリン吸着薬の 1 日処方錠数並びにリン吸着薬及び KHK7791 の合計 1 日処方錠数について、ベースラインのリン吸着薬処方錠数に対する変化量及び変化率を算出した。 • 投与開始後各時点でのリン吸着薬及び KHK7791 の合計 1 日処方薬重量及び合計 1 日処方薬体積について、それぞれのベースライン時のリン吸着薬に対する変化量及び変化率を算出した。 • 投与開始後各時点の血清リン濃度及びベースラインに対する変化量について要約し、平均値の推移図を作成した。 • 投与開始後各時点の Ca×P 積及び補正 Ca 値、並びにベースラインに対する変化量を要約した。また、Ca×P 積の平均値の推移図を作成した。 **探索的評価項目** • intact FGF23 濃度、c-terminal FGF23 濃度、intact PTH 濃度の変化量及び変化率を算出した。また、平均値の推移図を作成した。 • 骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、OC、P1NP）の変化量及び変化率を算出した。また、平均値の推移図を作成した。 **安全性の解析** 治験薬投与開始後から投与期間終了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 別に頻度を集計した。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、休薬又は減量したすべての有害事象を「他の重要な有害事象」と定義した。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。

19.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

被験者の内訳をTable 19.2-1に示した。

本治験では、92 名の患者より同意を取得した。このうち、9 名が仮登録基準により不適格となったため、残りの 83 名が仮登録された。仮登録された 83 名のうち、16 名が本登録基準により不適格となったため、67 名が本治験に本登録された。主な不適格な理由は、血清リン濃度が基準を満たさなかったことであり、仮登録時不適格患者の 8 名、本登録時不適格患者の 11 名が該当した。本登録された 67 名全員に治験薬が投与された。投与開始後に 24 名（35.8%）が治験を中止し、43 名（64.2%）が治験を完了した。治験を中止した被験者のうち、Week 9 までに中止した被験者は 14 名であった。

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

Table 19.2-1 被験者の内訳

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

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

2）人口統計学的特性及び他の基準値

本治験に本登録された 67 名の全被験者が、mITT に採用された。mITT を対象に有効性及び安全性を評価した。mITT の人口統計学的及び他の基準値の特性をTable 19.2-2に示した。

被験者の性別は男性が多く、42 名（62.7%）であった。年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は、62.7±10.2 歳であり、65 歳以上が 35 名（52.2%）であった。ベースライン時の体重は、透析前体重が 60.18±12.66 kg、透析後体重が 57.51±12.42 kg であった。原疾患では、慢性糸球体腎炎が 43 名（64.2%）であり、最も多かった。次いで、糖尿病性腎症が 13 名（19.4%）、腎硬化症が 8 名（11.9%）であった。

治験薬投与開始時のリン吸着薬の服薬量（中央値（最小値, 最大値））は、12.0 錠（6, 33 錠）であった。服薬していたリン吸着薬の種類別の被験者数は、塩酸セベラマーが最も多く 51 名（76.1%）であった。次いで、沈降炭酸カルシウムが 26 名（38.8%）、炭酸ランタンが 21 名（31.3%）、クエン酸第二鉄水和物が 18 名（26.9%）であった。

Table 19.2-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（mITT）

Parameter (unit)		KHK7791 30 mg Dose-Titration N = 67
Sex	Female	25 (37.3)
	Male	42 (62.7)
Age (yrs)	n	67
	Mean	62.7
	SD	10.2
	Min	34
	Median	65.0
	Max	79
	<65	32 (47.8)
	≥65	35 (52.2)
Height (cm)	n	67
	Mean	161.34
	SD	9.33
	Min	145.0
	Median	161.20
	Max	180.5
Weight at Day 1 before dialysis (kg)	n	67
	Mean	60.18
	SD	12.66
	Min	37.1
	Median	60.40
	Max	91.8
Weight at Day 1 after dialysis (kg)	n	67
	Mean	57.51
	SD	12.42
	Min	34.0
	Median	57.40
	Max	87.6
BMI (kg/m^2)	n	67
	Mean	22.92
	SD	3.21
	Min	17.4
	Median	22.60
	Max	30.6
Primary disease	Diabetic Nephropathy	13 (19.4)
	Chronic Glomerulonephritis	43 (64.2)
	Nephrosclerosis	8 (11.9)
	Polycystic Kidney Disease	1 (1.5)
	Chronic Pyelonephritis	0
	Other	2 (3.0)
Name of phosphate binder at Day 1	Calcium carbonate	26 (38.8)
	Sevelamer hydrochloride	51 (76.1)
	Lanthanum carbonate	21 (31.3)
	Bixalomer	12 (17.9)
	Sucroferric oxyhydroxide	7 (10.4)
	Ferric citrate hydrate	18 (26.9)

Table 19.2-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（mITT）(Continued)

Parameter (unit)		KHK7791 30 mg Dose-Titration N = 67
Total number of phosphate binder at Day 1 (tablet)	n	67
	Mean	14.7
	SD	6.4
	Min	6
	Median	12.0
	Max	33
Total weight of phosphate binder at Day 1 (mg)	n	67
	Mean	5968.01
	SD	2741.59
	Min	1950.0
	Median	5448.00
	Max	12885.0
Total volume of phosphate binder at Day 1 (mm^3)	n	67
	Mean	5252.32
	SD	2528.89
	Min	1947.9
	Median	4585.50
	Max	13123.5

SD = standard deviation
The percentage is shown in the parenthesis.
Total number/weight/volume of phosphate binder at Day 1 mean summary of prescribed phosphate binder at baseline.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1-1.3.1

19.3 試験結果

19.3.1 有効性

本治験では、mITT を主たる有効性の解析対象集団とした。本項では、断りのない限り mITT を対象とした解析結果を示した。

19.3.1.1 リン吸着薬の減量

主要評価項目である、Week 9 以降の最終評価時点直近の 3 時点におけるリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数の平均がベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数から 30%以上減少を達成した被験者の割合をTable 19.3.1.1-1に示した。mITT の 67 名中 48 名（71.6%; 95%信頼区間: 59.3%, 82.0%）がベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数から 30%以上減少を達成した。本試験で得られた達成被験者の割合が事前設定した閾値割合（20%）の仮定のもとで得られる確率は低く（p<0.001：二項検定）、KHK7791 の有効率は 20%を上回ることが検証された。以上より、KHK7791 投与によるリン吸着薬の減量効果が示された。

更に、Week 9 以降の最終評価時点直近の 3 時点におけるリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数の平均がベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数から 50%以上減少を達成した被験者は、35 名（52.2%; 95%信頼区間: 39.7%, 64.6%）であった（5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.2.1）。

Table 19.3.1.1-1 Week 9 以降の最終評価時点直近の 3 時点におけるリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数の平均がベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数から 30%以上減少を達成した被験者の割合（mITT）

	KHK7791 30 mg Dose-Titration N = 67			
	n	(%)	95%CI	p-value
≥ 30% decrease	48	(71.6)	[59.3, 82.0]	<.001

n = Number of subjects achieving specified level in analysis value compared to baseline value, CI = confidence interval
The baseline value was the number of prescribed daily tablets of the most recent non-missing phosphate binders value obtained prior to first administration of Investigational Product.
The analysis value was the mean of the total number of phosphate binder and KHK7791 tablets prescribed daily at the most recent 3 time points before the last assessment at or after Week 9.
When data were collected only at < 3 time points for the number of tablets prescribed at or after Week 9 after the start of KHK7791 treatment, it was considered failure to achieve the primary endpoint.
p-value is based on a binomial test with a threshold level of 20% achievement rate by using the one-sided significance level of 2.5%.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.1.1

KHK7791 の投与開始後、合計 1 日処方錠数が 30%以上減少した被験者は、Week 25 時点では 41 名であった。これは、Week 25 時点で KHK7791 を投与された被験者 43 名の 95.3%であり、mITT 被験者全体 67 名の 61.2%であった。また、合計 1 日処方錠数が 50%以上減少した被験者は、Week 25 時点では 30 名であった（5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.3.1）。これは、KHK7791 を投与された被験者 43 名の 69.8%であり、mITT 被験者全体 67 名の 44.8%であった。

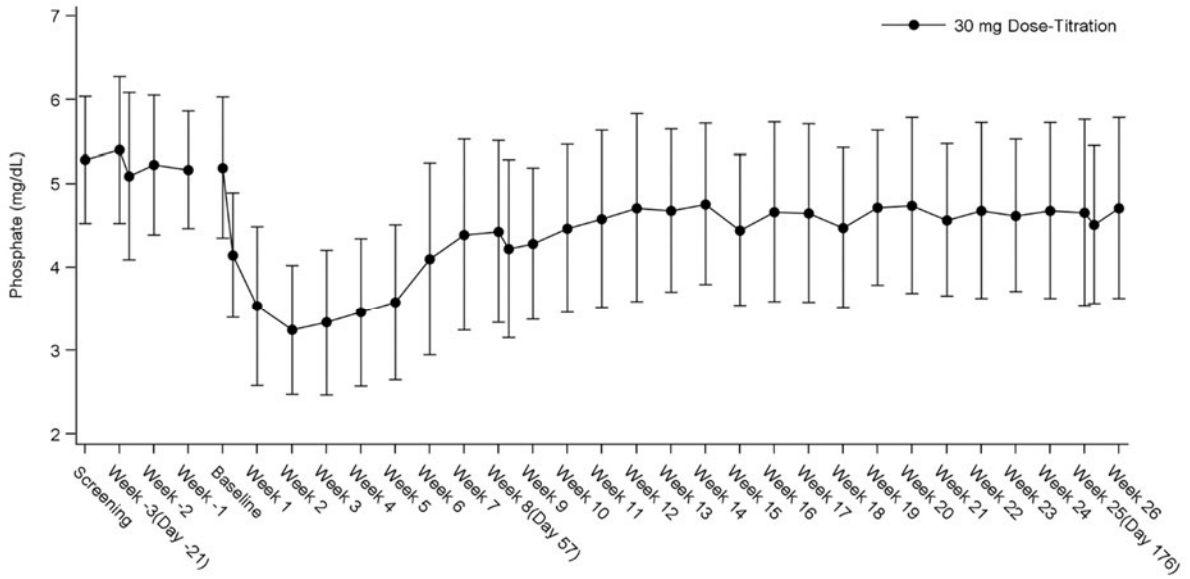
リン吸着薬の 1 日処方錠数（KHK7791 の処方錠数を含まない）が、リン吸着薬の 1 日処方錠数が 100%減少した被験者（リン吸着薬から KHK7791 へすべて切り替えることができた被験者）は投与開始後 Week 3 より認められ、Week 15 以降は各時点の KHK7791 投与被験者の 30%以上となった。Week 25 時点では 18 名が投与薬剤をリン吸着薬から KHK7791 へすべて切り替えた（5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.4.1）。これは、Week 25 投与被験者 43 中の 41.9%であり、mITT 全被験者 67 名の 26.9%であった。

投与開始後各時点でのリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数、合計 1 日処方薬重量、合計 1 日処方薬体積の変化量及び変化率は以下のとおりであった。ベースライン時点ではリン吸着薬の 1 日処方錠数（平均値±標準偏差、以下同様）は 14.7±6.4 錠であった。投与開始後 Week 2 以降、リン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数は、ベースライン時のリン吸着薬 1 日処方錠数から減少した。Week 25 まで継続できた被験者 43 名のリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数は 5.0±3.1 錠であった。ベースラインからの変化量（変化率）（ともに平均値、以下同様）は、−10.1 錠（−64.26%）であった（5.3.5.2-1 Table 14.2.1-2.1.1）。同様に、ベースライン時点ではリン吸着薬の 1 日処方薬重量は 5968.01±2741.59 mg であり、Week 25 時点まで継続できた被験者 43 名のリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方薬重量は 2183.21±2098.48 mg に減少した。ベースラインからの変化量（変化率）は−4138.02 mg（−66.75%）であった（5.3.5.2-1 Table 14.2.1-2.2.1）。また、ベースライン時点のリン吸着薬の合計 1 日処方薬体積は 5252.32±2528.89 mm^3 であり、Week 25 時点まで継続できた被験者 43 名のリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方薬体積は 1448.60±1263.92 mm^3 に減少した。ベースラインからの変化量（変化率）は−4134.76 mm^3（−72.77%）であった（5.3.5.2-1 Table 14.2.1-2.3.1）。

19.3.1.2 血清リン濃度

血清リン濃度の推移をFigure 19.3.1-1に示した。本治験では、KHK7791 の投与開始後、血清リン濃度がベースライン値の±0.5 mg/dL となるように、リン吸着薬を調整することとした。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 5.19±0.84 mg/dL であった。血清リン濃度は投与開始後に低下し、Week 2 時点で最低値（3.25±0.77 mg/dL）を示した。その後、血清リン濃度は上昇し、Week 7 以降はほぼ一定の濃度範囲で推移した。Week 9 以降の平均値は 4.28～4.76 mg/dL の範囲であった（5.3.5.2-1 Table 14.2.1-3.1）。

Figure 19.3.1-1 血清リン濃度の推移（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.
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-3.1

19.3.1.3 補正 Ca 濃度及び Ca×P 積

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 9.20±0.55 mg/dL であった。投与開始後も低下又は上昇傾向は認めず、各時点の平均値は、9.15～9.58 mg/dL の範囲で推移した（5.3.5.2-1 Table 14.2.1-3.2）。

Ca×P 積は、血清リン濃度の推移と同様に、ベースライン値（47.632±7.738 $(mg/dL)^2$）から投与開始後に低下し、Week 2 で最低値（30.822±7.459 $(mg/dL)^2$）を示した。その後 Ca×P 積は上昇し、Week 9 以降の平均値は 39.899～44.085 $(mg/dL)^2$ の範囲で推移した（5.3.5.2-1 Table 14.2.1-3.2）。

19.3.1.4 探索的評価項目

1）intact FGF23 濃度

intact FGF23 濃度は個人差が大きかった。intact FGF23 濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は、ベースラインでは 6543.39±7700.70 pg/mL であり、Week 26 では 4720.87±6422.36 pg/mL と低下した。ベースラインからの変化量（中央値（最小値, 最大値）、以下同様）は−938.00 pg/mL（−13000.0, 7000.0 pg/mL）であり、変化率は−47.90%（−90.2%, 511.2%）であった（5.3.5.2-1 Table 14.2.1-4.1）。

2）c-terminal FGF23 濃度

c-terminal FGF23 濃度は個人差が大きかった。c-terminal FGF23 濃度は、KHK7791 の投与開始後一時的に低下し、その後ベースライン付近を推移した。c-terminal FGF23 濃度は、ベースラインでは 5644.64±5767.67 RU/mL であり、Week 8 では 4359.79±6619.29 RU/mL であった。その後、Week 26 では 4851.33±5584.95 RU/mL であった。Week 8 及び Week 26 時点での、ベースラインからの変化量は、それぞれ−710.00 RU/mL（−13920.0, 19700.0 RU/mL）及び−320.00 RU/mL（−7350.0, 15760.0 RU/mL）であった。また変化率は、それぞれ−35.60%（−87.8%, 187.4%）及び−18.20%（−74.8%, 736.4%）であった（5.3.5.2-1 Table 14.2.1-4.2）。

3）intact PTH 濃度

intact PTH 濃度は、KHK7791 の投与前後で明らかな変化は認められなかった。intact PTH 濃度はベースラインでは 112.9±66.8 pg/mL であり、投与後は、各時点の平均値は 92.2～127.0 pg/mL の範囲で推移した（5.3.5.2-1 Table 14.2.1-4.3）。

4）骨代謝マーカー

骨代謝マーカーである BAP、TRACP-5b、OC、P1NP はいずれも、投与後に明らかな変化は認められなかった（5.3.5.2-1 Table 14.2.1-4.4）。

19.3.2 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 19.3.2-1及びTable 19.3.2-2に示した。

本治験では 67 名中 62 名（92.5%）に有害事象が発現した。事象別では、「下痢」が最も多く 51 名（76.1%）に発現した。次いで、「上咽頭炎」が 9 名（13.4%）、「悪心」、「発熱」、「シャント狭窄」が各 3 名（4.5%）に発現した。

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

Table 19.3.2-1 有害事象の発現状況（mITT）

[SOC] PT	KHK7791 30 mg Dose-Titration N = 67	
	n	(%)
Subjects with any TEAE	62	(92.5)
[血液およびリンパ系障害]	1	(1.5)
失血性貧血	1	(1.5)
[心臓障害]	2	(3.0)
急性心筋梗塞	1	(1.5)
冠動脈狭窄	1	(1.5)
[内分泌障害]	1	(1.5)
続発性副甲状腺機能亢進症	1	(1.5)
[眼障害]	1	(1.5)
緑内障	1	(1.5)
[胃腸障害]	53	(79.1)
下痢	51	(76.1)
悪心	3	(4.5)
メレナ	2	(3.0)
軟便	2	(3.0)
腹部不快感	1	(1.5)
便秘	1	(1.5)
齲歯	1	(1.5)
消化不良	1	(1.5)
口内炎	1	(1.5)
嘔吐	1	(1.5)
痔出血	1	(1.5)
出血性びらん性胃炎	1	(1.5)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	6	(9.0)
発熱	3	(4.5)
胸痛	1	(1.5)
末梢性浮腫	1	(1.5)
血管穿刺部位疼痛	1	(1.5)
[免疫系障害]	2	(3.0)
季節性アレルギー	1	(1.5)
医療機器アレルギー	1	(1.5)

Table 19.3.2-1 有害事象の発現状況（mITT）(Continued)

[SOC] PT	KHK7791 30 mg Dose-Titration N = 67	
	n	(%)
[感染症および寄生虫症]	19	(28.4)
上咽頭炎	9	(13.4)
外耳炎	2	(3.0)
咽頭炎	2	(3.0)
気管支炎	1	(1.5)
蜂巣炎	1	(1.5)
憩室炎	1	(1.5)
麦粒腫	1	(1.5)
膿痂疹	1	(1.5)
歯冠周囲炎	1	(1.5)
肺炎	1	(1.5)
[傷害、中毒および処置合併症]	12	(17.9)
シャント狭窄	3	(4.5)
節足動物刺傷	2	(3.0)
挫傷	2	(3.0)
第 2 度熱傷	1	(1.5)
靭帯捻挫	1	(1.5)
シャント閉塞	1	(1.5)
皮下血腫	1	(1.5)
腱断裂	1	(1.5)
創傷	1	(1.5)
[臨床検査]	3	(4.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(1.5)
血圧低下	1	(1.5)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	(1.5)
[代謝および栄養障害]	3	(4.5)
高カルシウム血症	1	(1.5)
脂質異常症	1	(1.5)
食欲減退	1	(1.5)
[筋骨格系および結合組織障害]	5	(7.5)
背部痛	2	(3.0)
関節痛	1	(1.5)
四肢痛	1	(1.5)
関節周囲炎	1	(1.5)
筋骨格硬直	1	(1.5)
[神経系障害]	9	(13.4)
手根管症候群	2	(3.0)
脳梗塞	2	(3.0)
頚動脈狭窄	1	(1.5)
頭痛	1	(1.5)
感覚鈍麻	1	(1.5)
意識消失	1	(1.5)
失神寸前の状態	1	(1.5)
振戦	1	(1.5)
[精神障害]	1	(1.5)
不眠症	1	(1.5)

Table 19.3.2-1 有害事象の発現状況（mITT）(Continued)

[SOC] PT	KHK7791 30 mg Dose-Titration N = 67	
	n	(%)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	1	(1.5)
咳嗽	1	(1.5)
[皮膚および皮下組織障害]	6	(9.0)
褥瘡性潰瘍	1	(1.5)
湿疹	1	(1.5)
汗疹	1	(1.5)
そう痒症	1	(1.5)
蕁麻疹	1	(1.5)
糖尿病性潰瘍	1	(1.5)
[血管障害]	1	(1.5)
起立性低血圧	1	(1.5)

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

Table 19.3.2-2 副作用の一覧（mITT）

[SOC] PT	KHK7791 30 mg Dose-Titration N = 67	
	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	51	(76.1)
[心臓障害]	1	(1.5)
急性心筋梗塞	1	(1.5)
[胃腸障害]	51	(76.1)
下痢	50	(74.6)
軟便	2	(3.0)
腹部不快感	1	(1.5)
メレナ	1	(1.5)
悪心	1	(1.5)
嘔吐	1	(1.5)
[代謝および栄養障害]	1	(1.5)
食欲減退	1	(1.5)

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

2）重症度別有害事象及び副作用発現状況

重症度が高度であった有害事象は 4 名（6.0%）に発現した。事象別では、複数名に発現した事象はなく、「急性心筋梗塞」、「血管穿刺部位疼痛」、「憩室炎」、「脳梗塞」が各 1 名（1.5%）に発現した（5.3.5.2-1 Table 14.3.1-5.2）。このうち「急性心筋梗塞」は副作用とされた（5.3.5.2-1 Table 14.3.1-6.2）。

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

死亡以外のその他の重篤な有害事象の発現状況をTable 19.3.2-3に示した。重篤な有害事象は67名中5名（7.5%）に発現した。事象別には、複数名で発現した事象はなく、すべて1名（1.5%）に発現した。このうち、「急性心筋梗塞」及び「下痢」は、KHK7791との因果関係が「関連あり」と判断された。

Table 19.3.2-3 その他の重篤な有害事象発現状況（mITT）

[SOC] PT	KHK7791 30 mg Dose-Titration N = 67	
	n	(%)
Subjects with any other serious TEAE	5	(7.5)
[心臓障害]	1	(1.5)
急性心筋梗塞	1	(1.5)
[胃腸障害]	1	(1.5)
下痢	1	(1.5)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	1	(1.5)
血管穿刺部位疼痛	1	(1.5)
[感染症および寄生虫症]	1	(1.5)
憩室炎	1	(1.5)
[神経系障害]	1	(1.5)
脳梗塞	1	(1.5)

MedDRA version 22.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.2-2.2

各被験者で発現した重篤な有害事象の詳細情報を以下に示した。

（1）被験者番号：[redacted]

有害事象名	：	血管穿刺部位疼痛（puncture difficulty[pain]）
性別	：	女性
年齢	：	60
原疾患	：	慢性糸球体腎炎
病歴	：	二次性副甲状腺機能亢進症、高血圧、脂質異常症、高カリウム血症、腎性貧血、鉄欠乏性貧血、便秘、外痔核、左室肥大、萎縮性胃炎、多発性小腸潰瘍、皮脂欠乏症、腎嚢胞、胆嚢結石、嗅覚障害、高尿酸血症
併用薬	：	リンデロン、フェジン、メチコバール、アーガメイト、ピコスルファートナトリウム、タリビッド、ナゾネックス、エポジン、アムロジピン、カルベジロール、ロスバスタチン、ビーマス
併用制限薬	：	カルフィーナ
リン吸着薬	：	沈降炭酸カルシウム、塩酸セベラマー
経過	：	2019-03-26 (Day1)：KHK7791 投与開始（30 mg 1 日 2 回） 2019-06-25 (Day 92)：有害事象発現 2019-07-11 (Day 108)：入院 2019-07-12 (Day 109)：シャント手術 2019-07-14 (Day 111)：退院 2019-07-30 (Day 127)：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 ： 変更せず
対策としてとられた処置 ： 他剤使用：ロキソプロフェン
その他：シャント手術
因果関係 ： 関連なし
医師コメント ： ブラッドアクセスの経年劣化のため、治験薬との因果関係は否定する

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 [Detail] Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Otitis externa (外耳炎) [感染症および寄生虫症]	2019-04-25 31	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN -	2019-07-09 106 RECOVERED/RESOLVED
Vasovagal reaction (失神寸前の状態) [神経系障害]	2019-05-02 38	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED NONE -	2019-05-02 38 RECOVERED/RESOLVED
Hypercalcemia (高カルシウム血症) [代謝および栄養障害]	2019-07-11 108	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED NONE -	2019-07-23 120 RECOVERED/RESOLVED
Insomnia (不眠症) [精神障害]	2019-08-08 136	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN -	2019-08-30 158 RECOVERED/RESOLVED
Cough (咳嗽) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2019-08-13 141	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN -	2019-09-20 179 RECOVERED/RESOLVED

IP: Investigational Product
Coding Dictionary: MedDRA version 22.1
N=not serious
Source: 5.3.5.2-1 Listing 16.2.7-1.2

（2）被験者番号：[redacted]

有害事象名 ： 脳梗塞（Cerebral infarction）
性別 ： 女性
年齢 ： 67
原疾患 ： 慢性糸球体腎炎
病歴 ： 高血圧、高コレステロール血症、高尿酸血症、そう痒症、二次性副甲状腺機能亢進症、便秘、慢性閉塞性肺疾患、パントテン酸欠乏症、腰痛症、腎性貧血
併用薬 ： ザイロリック、ロコイド、ラシックス、モーラス、アダラート、パントシン、センノシド、ヒルロイド、エルカルチン、アレロック、ミカルディス、ネキシウム、ゼチーア、ミヤ BM、レミッチ、ミルセラ、ウリアデック
併用制限薬 ： オキサロール
リン吸着薬 ： ビキサロマー、クエン酸第二鉄水和物
経過 ： 2019-02-26 (Day1)：KHK7791 投与開始（30 mg 1 日 2 回）

2019-03-05 (Day 8)：KHK7791 減量（20 mg 1 日 2 回）
2019-04-02 (Day 36)：KHK7791 減量（10 mg 1 日 2 回）
2019-04-08 (Day 42)：有害事象の発現
2019-04-09 (Day 43)：入院。有害事象のため、治験中止
2019-04-30 (Day 64)：有害事象の転帰確認（後遺症あり）

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：オザグレル、ナイロジン
因果関係 ： 関連なし
医師コメント ： 直近の透析時も状態は安定していた。透析中の血圧も安定しており、透析後半の急落もなし。体水分量も適正範囲内であり、治験薬との関連はないと考える。

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship [Detail] Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2019-02-27 2	RELATED [3)] MILD N	DOSE REDUCED OTHER [Discontinuation of other drugs]	2019-04-09 43 RECOVERED/RESOLVED

IP: Investigational Product
Coding Dictionary: MedDRA version 22.1
N=not serious
It follows details of relationship.
3) Time to onset plausible
Source: 5.3.5.2-1 Listing 16.2.7-1.2

（3）被験者番号：[redacted]

有害事象名 ： 急性心筋梗塞（Acute myocardial infarction）
性別 ： 男性
年齢 ： 76
原疾患 ： 慢性糸球体腎炎
病歴 ： 高血圧、皮膚そう痒症、高リン血症、胃食道逆流症、アステトーシス、腎性貧血、喘息、二次性副甲状腺機能亢進症、鉄欠乏性貧血、高カリウム血症、膵嚢胞、大動脈弁狭窄症
併用薬 ： フェジン、ケイキサレート、パルミコート、ラベプラゾール、ネスプ、正露丸、ビオスリー
併用制限薬 ： オキサロール、オルケディア
リン吸着薬 ： セベラマー塩酸塩
経過 ： 2019-03-05 (Day1)：KHK7791 投与開始（30 mg 1 日 2 回）
2019-07-05 (Day 123)：有害事象の発現
2019-07-07 (Day 125)：入院
2019-07-11 (Day 129)：KHK7791 未投与（2019-07-15 まで）
2019-07-12 (Day 130)：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 : 高度
治験薬の処置 : 変更せず
対策としてとられた処置 : その他の処置：PCI
因果関係 : 関連あり：治験責任医師等による判断
医師コメント : 現時点、完全に治療薬との因果関係は否定できないため、因果関係ありと判断した。

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 [Detail] Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2019-05-29 86	RELATED [3)] MILD N	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN -	2019-05-29 86 RECOVERED/RESOLVED
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2019-05-21 78	RELATED [3)] MILD N	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN -	2019-05-27 84 RECOVERED/RESOLVED
Worsening of Secondary Hyperparathyroidism (続発性副甲状腺機能亢進症) [内分泌障害]	2019-06-18 106	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED OTHER [Dose increase ORKEDIA TABLETS]	2019-07-23 141 RECOVERED/RESOLVED

IP: Investigational Product
Coding Dictionary: MedDRA version 22.1
N=not serious
It follows details of relationship.
3) Time to onset plausible
Source: 5.3.5.2-1 Listing 16.2.7-1.2

（4）被験者番号：[redacted]

有害事象名 : 憩室炎（Diverticulitis [Ascending colon]）
性別 : 男性
年齢 : 70
原疾患 : 慢性糸球体腎炎
病歴 : 腎性貧血、便秘、不眠症、高血圧、狭心症、慢性胃炎、胆嚢結石、乾皮症、肝性脂肪症、後天性腎嚢胞（両側）、鉄欠乏性貧血、胃ポリープ、高カリウム血症
併用薬 : アスピリン、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ニフェジピン、ロペラミド塩酸塩、尿素、ドンペリドン、ポリカルボフィルカルシウム、エチゾラム、ブロチゾラム、カルベジロール、ランソプラゾール、ビフィズス菌、ダルベポエチンアルファ
併用制限薬 : なし
リン吸着薬 : 沈降炭酸カルシウム、セベラマー塩酸塩
経過 : 2019-02-25 (Day 1)：KHK7791 投与開始（30 mg 1 日 2 回）
2019-03-04 (Day 8)：KHK7791 減量（20 mg 1 日 2 回）
2019-03-14 (Day 18)：KHK7791 未投与（2019-03-18 まで）
2019-03-16 (Day 20)：有害事象発現、入院
2019-03-18 (Day 22)：被験者の申し出により治験中止

2019-03-26 (Day 30)：退院
2019-04-01 (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 ： 高度
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：フロモキセフナトリウム
因果関係 ： 関連なし
医師コメント ： 感染による発症であり、治験薬の作用との因果関係はなし。重症度は高度と判断した。

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 [Detail] Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Heartburn (消化不良) [胃腸障害]	2019-02-25 1	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN -	2019-03-22 26 RECOVERED/RESOLVED
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2019-02-26 2	RELATED [2)] MILD N	DOSE REDUCED OTHER DRUG TAKEN -	2019-03-18 22 RECOVERED/RESOLVED
Nausea (悪心) [胃腸障害]	2019-03-08 12	RELATED [2)] MODERATE N	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN -	2019-03-18 22 RECOVERED/RESOLVED
Vomiting (嘔吐) [胃腸障害]	2019-03-08 12	RELATED [2)] MODERATE N	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN -	2019-03-18 22 RECOVERED/RESOLVED
Anorexia (食欲減退) [代謝および栄養障害]	2019-03-08 12	RELATED [2)] MODERATE N	DOSE NOT CHANGED NONE -	2019-03-18 22 RECOVERED/RESOLVED
Hemorrhoidal bleeding (痔出血) [胃腸障害]	2019-03-14 18	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED NONE -	2019-03-21 25 RECOVERED/RESOLVED

IP: Investigational Product
Coding Dictionary: MedDRA version 22.1
N=not serious
It follows details of relationship.
2) Definitive(i.e., clearly defined, well documented specific case histories)
Source: 5.3.5.2-1 Listing 16.2.7-1.2

（5）被験者番号：[redacted]

有害事象名 ： 下痢（diarrhea）
性別 ： 女性
年齢 ： 65
原疾患 ： 糖尿病性腎症
病歴 ： 頸椎椎間板ヘルニア、狭心症、手根管症候群、腎性貧血、二次性副甲状腺機能亢進症、2 型糖尿病、高血圧、便秘、皮膚そう痒症、カルニチン欠乏症、肩関節周囲炎、高眼圧症

併用薬	：	アスピリン、スベニール、エルカルチン、ロキソプロフェンナトリウム、エポエチンアルファ、ボグリボース、ネキシウム、トラゼンタ、ナルフラフィン塩酸塩、硝酸イソソルビド、デュオトラバ
併用制限薬	：	マキサカルシトール、オルケディア
リン吸着薬	：	クエン酸第二鉄水和物、炭酸ランタン、セベラマー塩酸塩
経過	：	2019-03-18 (Day 1)：KHK7791 投与開始（30 mg 1 日 2 回） 2019-03-23 (Day 6)：有害事象発現 2019-04-22 (Day 36)：KHK7791 減量（20 mg 1 日 2 回） 2019-05-06 (Day 50)：KHK7791 減量（10 mg 1 日 2 回） 2019-05-13 (Day 57)：KHK7791 減量（5 mg 1 日 2 回） 2019-06-03 (Day 77)：入院。被験者の申し出により治験中止 2019-06-04 (Day 78)：退院 2019-06-19 (Day 94)：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	：	減量
対策としてとられた処置	：	他剤使用：ロペラミド塩酸塩、ビオフェルミン、ソルデム 1
因果関係	：	関連あり：発現時期がもっともらしい
医師コメント	：	治験薬投与開始後から下痢が発現しており、一連の事象は治験薬との因果関係ありと判断した。治験薬減量及び止痢剤にて経過を見るも症状改善することはなく、腹部症状悪化したため治験薬中止した。治験薬中止後、腹部症状回復傾向となり、退院後も症状悪化はなく 6 月 19 日に症状消失したため、本事象を回復と判断した。

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 [Detail] Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Left lower leg subcutaneous hematoma (皮下血腫) [傷害、中毒および処置合併症]	2019-03-24 7	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN/OTHER [Puncture]	2019-04-15 29 RECOVERED/RESOLVED

IP: Investigational Product
Coding Dictionary: MedDRA version 22.1
N=not serious
Source: 5.3.5.2-1 Listing 16.2.7-1.2

5）他の重要な有害事象

重篤な有害事象以外で治験薬投与を中止、休薬又は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。他の重要な有害事象の発現状況をTable 19.3.2-4に示した。また、他の重要な有害事象の一覧をTable 19.3.2-5に示した。

他の重要な有害事象は、67 名中 38 名（56.7%）に発現した。事象別では、「下痢」が最も多く、37 名（55.2%）に発現した。その他に複数名に発現した事象は認められなかった。他の重要な有害事象のうち、1 名に発現した「冠動脈狭窄」は、KHK7791 との因果関係が「関連なし」であったが、その他の事象は KHK7791 との因果関係が「関係あり」と判断された。

Table 19.3.2-4 他の重要な有害事象発現状況（mITT）

[SOC] PT	KHK7791 30 mg Dose-Titration N = 67	
	n	(%)
Subjects with any other significant TEAE	38	(56.7)
[心臓障害]	1	(1.5)
冠動脈狭窄	1	(1.5)
[胃腸障害]	38	(56.7)
下痢	37	(55.2)
腹部不快感	1	(1.5)
メレナ	1	(1.5)
軟便	1	(1.5)

MedDRA version 22.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.2-3.2

Table 19.3.2-5 他の重要な有害事象の一覧

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship [Detail] 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）				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2019-02-12 2	RELATED [9)] MILD N	DOSE REDUCED OTHER DRUG TAKEN -	2019-04-10 59 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：「シャント閉塞」、「咽頭炎」				
被験者番号：[redacted]（年齢：53、性別：女性）				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2019-02-27 2	RELATED [9)] MILD N	DOSE REDUCED OTHER DRUG TAKEN -	2019-03-22 25 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：70、性別：女性）				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2019-05-02 46	RELATED [9)] MILD N	DOSE REDUCED OTHER DRUG TAKEN -	2019-09-17 184 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：「口内炎」、「シャント狭窄」、「手根管症候群」、「蕁麻疹」				
被験者番号：[redacted]（年齢：48、性別：男性）				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2019-04-30 1	RELATED [9)] MILD N	DOSE REDUCED OTHER DRUG TAKEN -	2019-10-31 185 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：62、性別：男性）				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2019-06-07 11	RELATED [9)] MILD N	DOSE REDUCED OTHER DRUG TAKEN -	2019-11-28 185 RECOVERING/RESOLVING
その他の有害事象：「節足動物刺傷」、「関節痛」				

Table 19.3.2-5 他の重要な有害事象の一覧(Continued)

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship [Detail] Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
被験者番号：[redacted]（年齢：63、性別：男性）				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2019-05-28 2	RELATED [9)] MILD N	DOSE REDUCED OTHER DRUG TAKEN -	2019-11-27 185 RECOVERING/RESOLVING
その他の有害事象：「脳梗塞」				
被験者番号：[redacted]（年齢：54、性別：女性）				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2019-02-19 1	RELATED [3)] MODERATE N	DOSE REDUCED NONE -	2019-08-22 185 NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
その他の有害事象：「発熱」、「医療機器アレルギー」、「第 2 度熱傷」				
被験者番号：[redacted]（年齢：72、性別：女性）				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2019-05-19 63	RELATED [11)] MILD N	DOSE REDUCED OTHER DRUG TAKEN -	2019-09-08 175 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：「末梢性浮腫」				
被験者番号：[redacted]（年齢：60、性別：女性）				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2019-03-26 1	RELATED [3)] MODERATE N	DOSE REDUCED OTHER DRUG TAKEN -	2019-09-17 176 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：52、性別：男性）				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2019-04-19 19	RELATED [3)] MILD N	DOSE REDUCED NONE -	2019-10-01 184 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：「発熱」				
被験者番号：[redacted]（年齢：57、性別：男性）				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2019-04-21 6	RELATED [3)] MILD N	DOSE REDUCED NONE -	2019-10-16 184 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：「手根管症候群」、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」				
被験者番号：[redacted]（年齢：71、性別：男性）				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2019-05-07 16	RELATED [3)] MILD N	DOSE REDUCED NONE -	2019-09-28 160 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：「起立性低血圧」、「そう痒症」、「発熱」、「肺炎」				
被験者番号：[redacted]（年齢：49、性別：女性）				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2019-05-25 6	RELATED [3)] MILD N	DOSE REDUCED OTHER DRUG TAKEN -	2019-11-20 185 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：「上咽頭炎」、「感覚鈍麻」、「振戦」				

Table 19.3.2-5 他の重要な有害事象の一覧(Continued)

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship [Detail] Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
被験者番号：[redacted]（年齢：70、性別：男性）				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2019-03-06 3	RELATED [3)] MODERATE N	DOSE REDUCED NONE -	2019-09-04 185 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：「背部痛」				
被験者番号：[redacted]（年齢：70、性別：男性）				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2019-03-04 1	RELATED [3)] MODERATE N	DOSE REDUCED OTHER DRUG TAKEN -	2019-06-10 99 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：62、性別：男性）				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2019-04-18 4	RELATED [3)] MODERATE N	DOSE REDUCED NONE -	2019-10-16 185 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：「褥瘡性潰瘍」、「シャント狭窄」				
被験者番号：[redacted]（年齢：71、性別：男性）				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2019-03-19 22	RELATED [3)] MILD N	DOSE REDUCED NONE -	2019-07-16 141 RECOVERED/RESOLVED
Abdominal discomfort (腹部不快感) [胃腸障害]	2019-07-09 134	RELATED [3)] MILD N	DOSE REDUCED NONE -	2019-07-16 141 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）				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2019-02-27 2	RELATED [3)] MILD N	DOSE REDUCED OTHER [Discontinuation of other drugs]	2019-04-09 43 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：「脳梗塞」				
被験者番号：[redacted]（年齢：73、性別：男性）				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2019-03-05 8	RELATED [3)] MODERATE N	DRUG WITHDRAWN OTHER DRUG TAKEN -	2019-05-02 66 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：68、性別：男性）				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2019-03-06 3	RELATED [3)] MILD N	DOSE REDUCED OTHER DRUG TAKEN -	2019-07-01 120 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：「意識消失」				

Table 19.3.2-5 他の重要な有害事象の一覧(Continued)

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship [Detail] Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
被験者番号：[redacted]（年齢：48、性別：女性）				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2019-06-11 100	RELATED [3)] MILD N	DOSE REDUCED NONE -	2019-06-17 106 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：「下痢」、「軟便」				
被験者番号：[redacted]（年齢：56、性別：男性）				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2019-03-20 17	RELATED [3)] MILD N	DOSE REDUCED OTHER DRUG TAKEN -	2019-05-06 64 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：52、性別：男性）				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2019-03-11 7	RELATED [3)] MODERATE N	DOSE REDUCED OTHER DRUG TAKEN -	2019-06-03 91 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：70、性別：男性）				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2019-04-09 2	RELATED [3)] MODERATE N	DOSE REDUCED OTHER DRUG TAKEN -	2019-07-05 89 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：「関節周囲炎」、「上咽頭炎」				
被験者番号：[redacted]（年齢：34、性別：男性）				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2019-04-22 8	RELATED [3)] MODERATE N	DOSE REDUCED OTHER DRUG TAKEN -	2019-06-08 55 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：55、性別：男性）				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2019-05-07 8	RELATED [3)] MILD N	DOSE REDUCED NONE -	2019-05-28 29 RECOVERED/RESOLVED
Coronary artery stenosis (冠動脈狭窄) [心臓障害]	2019-05-13 14	NOT RELATED MODERATE N	DRUG WITHDRAWN OTHER [CABG]	2019-06-28 60 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：「齲歯」				
被験者番号：[redacted]（年齢：60、性別：男性）				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2019-06-04 9	RELATED [3)] MILD N	DOSE REDUCED OTHER DRUG TAKEN -	2019-11-26 184 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：「外耳炎」、「背部痛」				

Table 19.3.2-5 他の重要な有害事象の一覧(Continued)

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship [Detail] Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
被験者番号：[redacted]（年齢：63、性別：男性）				
Soft Stools (軟便) [胃腸障害]	2019-03-17 14	RELATED [6)] MILD N	DOSE REDUCED OTHER DRUG TAKEN -	2019-04-16 44 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：「下痢」、「失血性貧血」				
被験者番号：[redacted]（年齢：76、性別：男性）				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2019-04-09 2	RELATED [11)] MILD N	DRUG WITHDRAWN NONE -	2019-04-12 5 RECOVERED/RESOLVED
Melena (メレナ) [胃腸障害]	2019-04-10 3	RELATED [11)] MILD N	DRUG WITHDRAWN NONE -	2019-04-12 5 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：70、性別：女性）				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2019-02-25 8	RELATED [2)] MILD N	DOSE REDUCED OTHER DRUG TAKEN -	2019-08-21 185 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：「上咽頭炎」				
被験者番号：[redacted]（年齢：63、性別：男性）				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2019-02-19 2	RELATED [2)] MODERATE N	DRUG WITHDRAWN OTHER DRUG TAKEN -	2019-03-27 38 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：70、性別：男性）				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2019-02-26 2	RELATED [2)] MILD N	DOSE REDUCED OTHER DRUG TAKEN -	2019-03-18 22 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：「消化不良」、「憩室炎」、「悪心」、「嘔吐」、「食欲減退」、「痔出血」				
被験者番号：[redacted]（年齢：49、性別：男性）				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2019-03-04 8	RELATED [2)] MILD N	DOSE REDUCED OTHER DRUG TAKEN -	2019-09-02 190 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：72、性別：女性）				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2019-02-22 4	RELATED [2)] MODERATE N	DRUG WITHDRAWN OTHER DRUG TAKEN -	2019-05-14 85 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：「挫傷」				

Table 19.3.2-5 他の重要な有害事象の一覧(Continued)

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship [Detail] Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
被験者番号：[redacted]（年齢：67、性別：女性）				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2019-05-09 32	RELATED [2)] MODERATE N	DOSE REDUCED OTHER DRUG TAKEN -	2019-10-07 183 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：「咽頭炎」				
被験者番号：[redacted]（年齢：49、性別：男性）				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2019-05-28 1	RELATED [2)] MODERATE N	DOSE REDUCED OTHER DRUG TAKEN -	2019-11-25 182 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：「悪心」、「上咽頭炎」				
被験者番号：[redacted]（年齢：75、性別：女性）				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2019-05-29 2	RELATED [2)] MODERATE N	DOSE REDUCED OTHER DRUG TAKEN -	2019-11-26 183 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：「靭帯捻挫」				
被験者番号：[redacted]（年齢：59、性別：男性）				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2019-06-29 33	RELATED [2)] MILD N	DOSE REDUCED OTHER DRUG TAKEN -	2019-11-26 183 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				

IP: Investigational Product
Coding Dictionary: MedDRA version 22.1
N=not serious
It follows details of relationship.
2) Definitive(i.e., clearly defined, well documented specific case histories)
3) Time to onset plausible
6) Amount and duration of exposure consistent/plausible with cause and effect
9) Co-medication unlikely to play a role
11) Lack of alternative explanation
Source: 5.3.5.2-1 Listing 14.3.2-3.2, Listing 16.2.7-1.2

6）臨床検査、体重、バイタルサイン

血清リン濃度を除く臨床検査、体重、バイタルサインの変化に、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

7）心電図

4 名の被験者に Week 26 時点で臨床的に問題のある所見が認められたが、これらの所見はベースライン時にも認められたものであり、治験薬投与による影響ではないと判断された。ベースライン時点で臨床的に問題のある所見が認められなかった被験者では、治験薬投与開始後に臨床的に問題のある所見は認められなかった。また、途中で治験を中止した被験者のうち、2 名に中止時検査で臨床的に問題のある所見が認められたが、これらの所見もベースライン時にも認められたものであり、治験薬投与による影響ではないと判断された（5.3.5.2-1 Listing 14.3.6-2.1）。

重篤な副作用として、Day 123 に「急性心筋梗塞」が発現した被験者は、その後血清リン濃度が 2 回連続して 2.5 mg/dL を下回ったため、Day 150 に治験を中止した。Day 155 に中止時検査を実施したが、臨床的に問題のある所見は認められなかった（5.3.5.2-1 Listing 14.3.6-2.1）。本被験者は、ベースライン時も臨床的に問題のある所見は認められなかった。

中止に至った有害事象として、Day 14 に「冠動脈狭窄」が発現した被験者は、Day 15 に中止時検査を実施したが、心電図に臨床的に問題のある所見は認められなかった（5.3.5.2-1 Listing 14.3.6-2.1）。本被験者はベースライン時も臨床的に問題のある所見は認められなかった。

8）排便状況の評価

週あたりの BSFS の平均値は、投与開始後にベースラインから上昇した。ベースラインの BSFS（平均値±標準偏差、以下同様）は、3.42±0.94 であった。投与開始後、Week 1 では 4.78±1.38 まで上昇し、その後、各検査時点の平均値は 4.26～4.78 の範囲で推移した。試験期間中の各検査時点で、週あたりの BSFS のベースラインからの変化量（平均値）は、+0.85～+1.39 の範囲であった（5.3.5.2-1 Table 14.3.7-1）。カテゴリー別では、Week −2 からベースラインまでは 3 以上 4 未満のカテゴリーが最も多く、ベースラインでは 67 名中 27 名（40.3%）であった。その後、4 以上 5 未満又は 5 以上 6 未満のカテゴリーとなる被験者が最も多く、各時点で約 60%～70%の被験者がいずれかのカテゴリーとなった（5.3.5.2-1 Table 14.3.7-2）。

週あたりの排便回数の平均値も、投与開始後にベースラインから増加した。ベースラインの週あたりの排便回数は 8.6±4.3 回であった。投与開始後、Week 1 では 11.9±7.2 回まで増加し、その後 Week 11 までは、排便回数の平均値は 10.1～11.3 回で推移した。その後、Week 26 時点では 8.9±3.8 回であった。試験期間中の各検査時点で、週あたりの排便回数のベースラインからの変化量（平均値）は、+0.2～+3.4 回であった（5.3.5.2-1 Table 14.3.7-3）。

19.4 結論

本治験の有効性の主要評価項目の結果より、KHK7791 は統計学的に有意なリン吸着薬の減量効果を示した（閾値割合に対する二項検定：$p<0.001$）。また、血清リン濃度は投与開始後に低下し、その後リン吸着薬の減量により、ベースライン付近でコントロールが可能であった。一方、補正 Ca 濃度への影響は認められなかった。以上より、KHK7791 はリン吸着薬との併用で、血清リン濃度を併用前と同程度にコントロールしながら、1 日処方錠数を減量する効果が示された。補正 Ca 濃度や intact PTH 濃度への影響もなかったことから、カルシウム動態への影響もないと考えられた。

安全性について、有害事象が 62 名（92.5%）に発現したものの、ほとんどが軽度又は中等度であった。死亡に至る有害事象は発現せず、重篤な有害事象が発現した被験者は 5 名（7.5%）、中止に至った有害事象が発現した被験者は 6 名（9.0%）であった。本治験で多く発現した有害事象は「下痢」であったが、重篤な「下痢」は 1 名、投与中止に至った「下痢」は 4 名であり、その他は KHK7791 の減量によって、1 名を除いてすべて回復又は軽快した。以上より、安全性に問題はないと考えられた。

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）

20.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	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
実施国（施設数）	日本（20）
治験期間	2021年3月[redacted]日～2021年12月[redacted]日
治験の目的	**主要目的**： 腹膜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ベースラインの血清リン濃度に対する変化量を指標に、KHK7791の有効性を評価する。 **副次目的**： 腹膜透析施行中の高リン血症患者を対象に、KHK7791を16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指標に、KHK7791の有効性を評価する。 腹膜透析施行中の高リン血症患者を対象に、KHK7791を16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指標に、KHK7791の有効性を評価する。 腹膜透析施行中の高リン血症患者を対象にKHK7791を16週間反復投与したときの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**： 腹膜透析施行中の高リン血症患者を対象にKHK7791を16週間反復投与したときの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**： 腹膜透析施行中の高リン血症患者を対象にKHK7791を16週間反復投与したときの安全性を評価する。 **その他の目的**： 腹膜透析施行中の高リン血症患者を対象にKHK7791を16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、多施設共同非盲検単群試験であり、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のWashout期、本登録からKHK7791投与終了までの投与期で構成された。 文書による同意を取得した腹膜透析施行中の高リン血症患者に対し事前検査を実施した。事前検査の結果、仮登録基準の適格性が確認された被験者を仮登録した。仮登録は文書による同意取得後28日以内かつ事前検査当日に行った。仮登録日よりWashout期を開始し、高リン血症治療薬の投与を休止した。Washout期は仮登録から本登録まで最長4週間とした。Washout開始2週後以降にWashout開始後検査を実施し、本登録基準の適格性が確認された被験者を本登録した。本登録は本登録基準の適格性が確認されたWashout開始後検査当日に行い、本登録日（Day 1）にKHK7791を処方し、投与を開始した。ただし、Day 1のKHK7791処方後に食事を摂らない場合は、翌日の朝食直前より投与を開始してもよいこととした。 KHK7791投与開始前直近の検査値をベースラインとした。 投与期中は、KHK7791を1日2回食直前に投与した。KHK7791は1回5 mg（1日10 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

項目	内容
	（1 日 10、20、40、60 mg）の範囲で用量を調整した。用量調整は増量、減量ともに 1 段階ずつ実施した。投与期間は 16 週間としたが、主要な有効性の評価は Week 8 の検査結果をもとに行った。Week 8 の検査終了後は、治験責任医師等が忍容性のある KHK7791 の用量では血清リン濃度の低下作用が不十分と判断した場合、リン吸着薬によるレスキュー治療を可とした。Week 16 の検査終了後、治験を終了した。治験を中止した被験者は、治験中止時検査を実施し治験を終了した。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：KHK7791 投与被験者として 40 名 **設定根拠** 本治験の有効性及び安全性に関する情報が得られる被験者数として、40 名と設定した。主要評価項目である「ベースラインから投与 8 週後の血清リン濃度の変化量」において、血清リン濃度の変化量の平均が−1.0 mg/dL、標準偏差が 2.0 mg/dL と仮定した場合、95%信頼区間が（−1.6, −0.4 mg/dL）の精度で推定できる被験者数である。 **解析時** 安全性解析対象集団：54 名 mITT：52 名 PPS：39 名
対象被験者	年齢が 20 歳以上で、12 週間以上の腹膜透析を受けている、リン吸着薬で治療中の高リン血症患者を対象とした。このうち、リン吸着薬 Washout 前の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 以下の患者で、リン吸着薬 Washout 後の血清リン濃度が Washout 前よりも増加し、かつ 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満となった患者を適格とした。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が 3 回以上の日が 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]、[redacted]） KHK7791 10 mg 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、KHK7791 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 を 1 日 2 回朝食及び夕食の食直前に連日経口投与した。 • 朝食又は夕食を摂れない場合には、昼食等の他の食事の食直前に投与するか、又は通常食事を摂っている時刻に投与することとした。 **投与期間**： 16 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 • 排便状況（BSFS、排便回数） **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** ベースラインから投与 8 週後の血清リン濃度の変化量について、平均値及び 95%信頼区間（t 分布）を算出した。 **副次評価項目** • ベースラインから投与 16 週後の血清リン濃度の変化量について、平均値及び 95%信頼区間（t 分布）を算出した。 • 各評価時点の血清リン濃度及びベースラインからの変化量について、基本統計量及び 95%信頼区間（t 分布）を算出した。 • 各評価時点で血清リン濃度の管理目標値（血清リン濃度：3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）を達成した被験者の割合及び Clopper-Pearson の正確な 95%信頼区間を算出した。 • 各評価時点で血清リン濃度の管理目標値（血清リン濃度：3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下）を達成した被験者の割合及び Clopper-Pearson の正確な 95%信頼区間を算出した。 • 各被験者の血清リン濃度の管理目標値（血清リン濃度：3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）達成時期（KHK7791 投与後に管理目標値を達成した最初の時期）について基本統計量で要約した。 • 各被験者の血清リン濃度の管理目標値（血清リン濃度：3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下）達成時期（KHK7791 投与後に管理目標値を達成した最初の時期）について基本統計量で要約した。 • 各評価時点の Ca×P 積及び補正 Ca 濃度、並びにベースラインからの変化量について、基本統計量で要約した。 **探索的評価項目** intact FGF23 濃度、c-terminal FGF23 濃度、intact PTH 濃度、骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、OC、P1NP）の各評価時点の実測値、並びにベースラインからの変化量及び変化率について、基本統計量で要約した。

項目	内容
	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** KHK7791 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 別の発現割合を集計した。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、排便状況（BSFS、排便回数）については、各評価時点の基本統計量で要約した。

20.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

被験者の内訳をTable 20.2-1に示した。

本治験では、82 名の被験者より治験参加の同意を取得した。このうち、78 名が仮登録され、54 名が本登録された。仮登録基準及び本登録基準により不適格となった被験者は、それぞれ 4 名及び 24 名であった。仮登録時に最も多かった不適格理由は「その他、治験責任医師等によって、治験の参加が適切でないと判断された患者」に該当したためであり、2 名が該当した。また、本登録時に最も多かった不適格理由は「Washout 期開始後の検査で血清リン濃度が事前検査時よりも増加し、かつ 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満となった患者」に合致しなかったためであり、19 名が該当した。

本登録された 54 名の被験者全員に治験薬が投与された。本登録された被験者 54 名のうち、Week 8 の規定来院を完了した被験者は 41 名（75.9%）、それまでに中止した被験者は 13 名（24.1%）であった。また、治験を完了した被験者は 34 名（63.0%）、中止した被験者は 20 名（37.0%）であった。最も多かった中止理由は「被験者より中止の申し出があった場合」（Week 8 の規定来院まで：8 名、治験期間全体：12 名）であった。

治験薬の 1 回投与量の平均値は開始用量である 5 mg から増加し、Week 6（投与 8 週後までの最終処方時点）の 1 回投与量（平均値±標準偏差、以下同様）は 15.8±9.82 mg（44 名）であった。また、Week 14（最終処方時点）では 17.6±9.95 mg（35 名）であり、Week 6 からの大きな増減はなかった。各被験者の投与 8 週後までの最終投与時点では 15.6±10.08 mg（52 名）、投与期間全体の最終投与時点では 16.8±10.24 mg（52 名）であった（5.3.5.2-2 Table 14.1-1.4.2）。

Week 6 時点で投与を受けていた被験者 44 名の処方量は、30 mg が 11 名（25.0%）、20 mg が 9 名（20.5%）、10 mg が 14 名（31.8%）、5 mg が 9 名（20.5%）、0 mg（休薬）が 1 名（2.3%）であった。また、Week 14 時点で投与を受けていた被験者 35 名の処方量は、30 mg が 11 名（31.4%）、20 mg が 8 名（22.9%）、10 mg が 9 名（25.7%）、5 mg が 7 名（20.0%）であり、処方量の分布割合は Week 6 時点と大きく変わらなかった（5.3.5.2-2 Table 14.1-1.4.3）。

Table 20.2-1 被験者の内訳

	Total	
	n	(%)
Consented	82	
Ineligible (pre-enrollment)	4	
Reason for ineligible (pre-enrollment) [a]		
Inclusion criteria 4	1	
Inclusion criteria 7	1	
Exclusion criteria 4	1	
Exclusion criteria 20	2	
Pre-enrolled	78	
Ineligible (enrollment)	24	
Reason for ineligible (enrollment) [b]		
Inclusion criteria 2	19	
Exclusion criteria 10	1	
Exclusion criteria 12	1	
Exclusion criteria 19	5	
Enrolled	54	

Table 20.2-1 被験者の内訳(Continued)

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

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

2）人口統計学的及び他の基準値の特性

本登録された被験者 54 名のうち、治験薬の投与を受けた 54 名（100%）が安全性解析対象集団に採用された。また、mITT に 52 名（96.3%）、PPS に 39 名（72.2%）が採用された（5.3.5.2-2 Table 14.1-1.2）。

安全性解析対象集団 54 名の人口統計学的及び他の基準値の特性をTable 20.2-2に示した。

性別では男性が多く、男性が 38 名（70.4%）、女性が 16 名（29.6%）であった。同意取得時の年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は 65.2±10.32 歳であり、65 歳以上の被験者は 32 名（59.3%）であった。体重は 64.64±12.744 kg であった。

原疾患は、腎硬化症が 17 名（31.5%）と最も多く、次いで慢性糸球体腎炎が 16 名（29.6%）、糖尿病性腎症が 14 名（25.9%）であった。使用していたリン吸着薬は、炭酸ランタンが 33 名（61.1%）と最も多く、次いで沈降炭酸カルシウムが 21 名（38.9%）、クエン酸第二鉄水和物が 14 名（25.9%）であった。ベースラインの血清リン濃度は 7.65±1.056 mg/dL であった。腹膜透析方法別では自動腹膜透析が多く、自動腹膜透析が 31 名（57.4%）、連続携行式腹膜透析が 23 名

（42.6%）であった。ベースラインの平均 BSFS スコアは 3.94±0.836 であった。便秘薬を使用していた被験者は 19 名（35.2%）であった。

mITT 及び PPS の人口統計学的及び他の基準値の特性も、安全性解析対象集団の結果と類似していた（5.3.5.2-2 Table 14.1-1.3.1 及び Table 14.1-1.3.2）。

Table 20.2-2　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）

Parameter (unit)		KHK7791 N = 54
Sex	Female	16 (29.6)
	Male	38 (70.4)
Age (yrs)	n	54
	Mean	65.2
	SD	10.32
	Min	36
	Median	67.0
	Max	85
	< 65	22 (40.7)
	≥ 65	32 (59.3)
Height (cm)	n	54
	Mean	163.29
	SD	8.806
	Min	144.6
	Median	162.95
	Max	179.6
Weight at Baseline (kg)	n	54
	Mean	64.64
	SD	12.744
	Min	43.2
	Median	62.60
	Max	105.1
	< 60	21 (38.9)
	≥ 60	33 (61.1)
BMI at Baseline (kg/m^2)	n	54
	Mean	24.09
	SD	3.342
	Min	18.7
	Median	23.45
	Max	34.6
Primary disease	Diabetic Nephropathy	14 (25.9)
	Chronic Glomerulonephritis	16 (29.6)
	Nephrosclerosis	17 (31.5)
	Polycystic Kidney Disease	3 (5.6)
	Chronic Pyelonephritis	0
	Other	4 (7.4)
Phosphate binder	Calcium carbonate	21 (38.9)
	Sevelamer hydrochloride	2 (3.7)
	Lanthanum carbonate	33 (61.1)
	Bixalomer	7 (13.0)
	Sucroferric oxyhydroxide	11 (20.4)
	Ferric citrate hydrate	14 (25.9)
Serum Phosphorus at baseline (mg/dL)	n	54
	Mean	7.65

Table 20.2-2 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)

Parameter (unit)		KHK7791 N = 54
	SD	1.056
	Min	6.1
	Median	7.55
	Max	9.7
	≤ 7.0	18 (33.3)
	≥ 7.1 to ≤ 8.0	17 (31.5)
	≥ 8.1	19 (35.2)
Types of Peritoneal Dialysis	CAPD	23 (42.6)
	APD	31 (57.4)
Storage Amount in 1 day (mL)	n	54
	Mean	6422.2
	SD	1999.59
	Min	3000
	Median	6000.0
	Max	12000
Dialysate Ca concentration (mEq/L)	2.3	3 (5.6)
	2.5	20 (37.0)
	3.5	9 (16.7)
	4.0	3 (5.6)
	Other	19 (35.2)
Icodextrin Dialysate Use	Yes	27 (50.0)
	No	27 (50.0)
Specific concomitant medications/therapies	Ca for supply	0
	Active vitamin D preparation or its derivative	43 (79.6)
	Calcimimetics, bisphosphonates, calcitonin, selective estrogen receptor modulators or teriparatide preparations	34 (63.0)
	Antidiarrheal	1 (1.9)
	Laxatives	19 (35.2)
Average of BSFS score at baseline	n	54
	Mean	3.94
	SD	0.836
	Min	1.2
	Median	4.10
	Max	5.6
Weekly total stool frequency at baseline	n	54
	Mean	8.37
	SD	3.209
	Min	2.8
	Median	7.90
	Max	16.6

APD = automated peritoneal dialysis, BMI = body mass index, CAPD = continuous ambulatory peritoneal dialysis
The percentage was shown in the parenthesis.
BMI at Baseline (kg/m^2) = Weight (kg)/{Height (m)}^{2}
The baseline value of serum phosphate was the most recent non-missing serum phosphate value obtained prior to first administration of Investigational Product.
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.1-1.3.3

20.3 試験結果

20.3.1 有効性

本治験では、特に断りのない限り、mITT を主たる有効性の解析対象集団とした。

20.3.1.1 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 20.3.1.1-1に示した。

投与開始 8 週後（各被験者の投与 8 週後までの最終測定時点）の血清リン濃度のベースラインからの変化量の平均値（95%信頼区間）は、−1.18 mg/dL（−1.54, −0.81 mg/dL）であった。

PPS を対象とした解析でも、血清リン濃度の低下が認められ、主たる解析の安定性が確認された（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-1.2）。

Table 20.3.1.1-1 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（LOCF）（mITT）

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

Confidence intervals (CI) were based t distribution.
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1-1.1

また、性別、年齢、体重、ベースラインの血清リン濃度に基づく部分集団解析を実施した結果、KHK7791 投与による血清リン濃度の低下効果に明確に影響を及ぼす背景因子はないと考えられた（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-4.1）。更に、Week 2（Day 14）までの「下痢」発現有無別の部分集団解析の結果から、「下痢」の発現有無は KHK7791 投与による血清リン濃度の低下効果に明確な影響を及ぼさないと考えられた（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-4.2）。

20.3.1.2 副次評価項目

1）投与開始 16 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量

投与開始 16 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量をTable 20.3.1.2-1に示した。

投与開始 16 週後（各被験者の最終測定時点）の血清リン濃度のベースラインからの変化量の平均値（95%信頼区間）は、−1.65 mg/dL（−2.08, −1.22 mg/dL）であった。

PPS を対象とした解析でも、血清リン濃度の低下が認められ、主たる解析の安定性が確認された（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-2.1.2）。

Table 20.3.1.2-1 投与開始 16 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量（LOCF）（mITT）

Parameter (unit)	Visit		KHK7791 N = 52
Phosphate (mg/dL)	Week 16	n	52
		Mean [95%CI]	-1.65 [-2.08, -1.22]

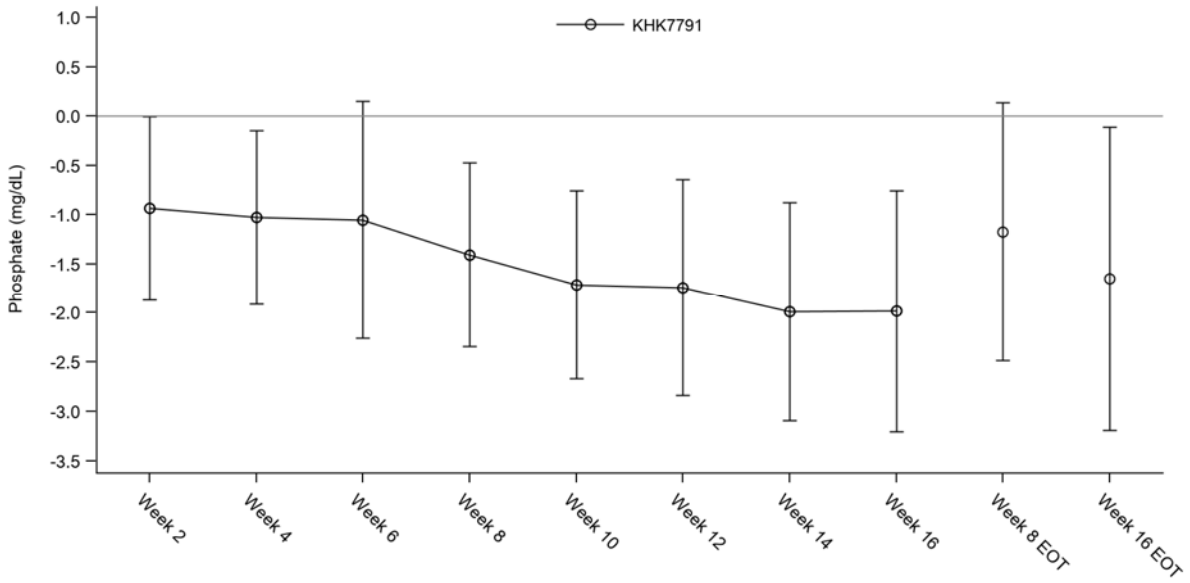
Confidence intervals (CI) were based t distribution.
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1-2.1.1

2）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 20.3.1.2-1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、7.65±1.074 mg/dL であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-2.2.1）。治験薬投与開始後、血清リン濃度は、Week 2 時点でベースラインから低下し、その後の投与期間も低下傾向を維持した。血清リン濃度のベースラインからの変化量は、Week 2 で −0.94±0.933 mg/dL、Week 8 で −1.41±0.936 mg/dL、Week 16 で −1.98±1.224 mg/dL であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-2.2.2）。

Figure 20.3.1.2-1　血清リン濃度のベースラインからの変化量の推移（平均値±標準偏差、mITT）



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

3）血清リン濃度の管理目標値達成の有無及び達成時期

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。

（1）管理目標値：3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下

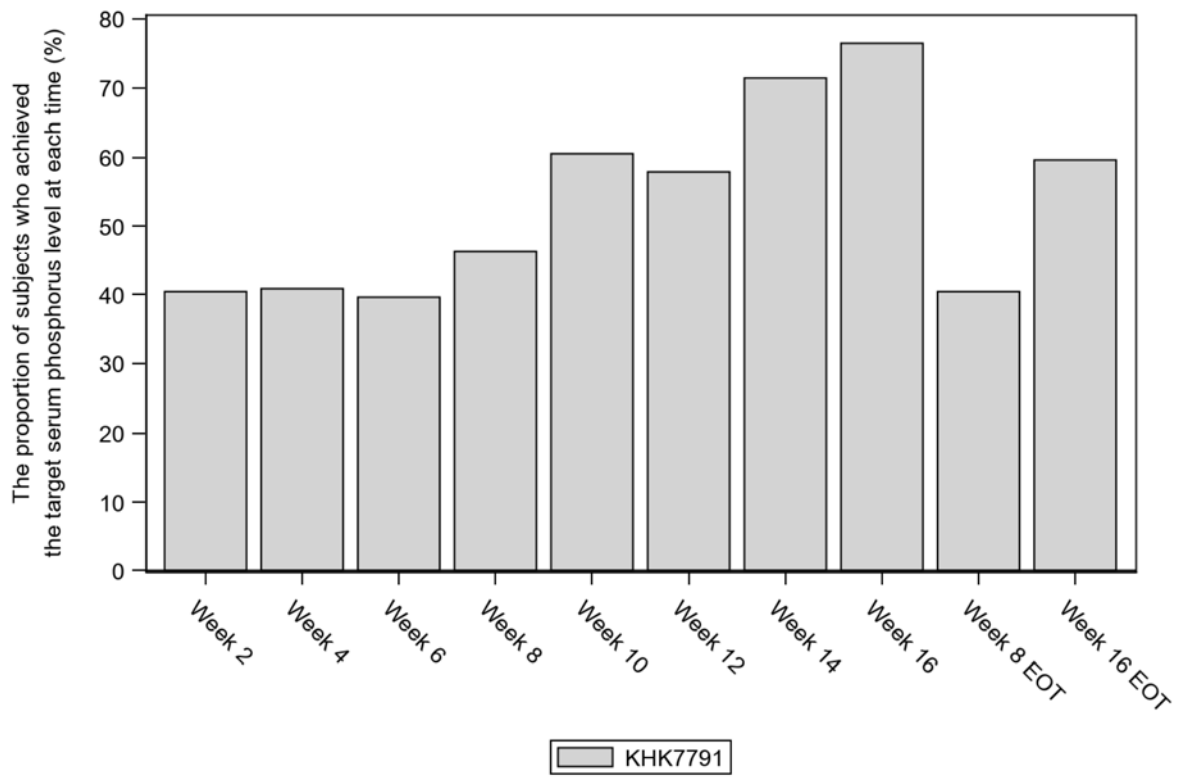
血清リン濃度の管理目標値を 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下としたとき、管理目標値を達成した被験者の割合を時点別にFigure 20.3.1.2-2に示した。

Week 2～16 までの期間、血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者の割合は 39.6%～76.5%であり、経時的に増加する傾向が認められた。血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者の割合は、Week 8 で 46.3%（41 名中 19 名）、Week 16 で 76.5%（34 名中 26 名）であった。各被験者の投与 8 週後までの最終評価時点では 40.4%（52 名中 21 名）、投与期間全体の最終評価時点では 59.6%（52 名中 31 名）であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-2.3.1）。

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、最初に管理目標値を達成するまでの期間をTable 20.3.1.2-2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 37 名であった。最初に血清リン濃度の管理目標値を達成するまでの期間（平均値±標準偏差）は、38.5±33.18 日であった。

Figure 20.3.1.2-2　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）



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

Table 20.3.1.2-2　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 6.0 mg/dL 以下、mITT）

Parameter (unit)		KHK7791 N = 52
The time (days) to first achievement of target serum phosphorus level (Days)	n	37
	Mean	38.5
	SD	33.18
	Min	15
	Median	15.0
	Max	113

n: Number of responders
Source: 5.3.5.2-2 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

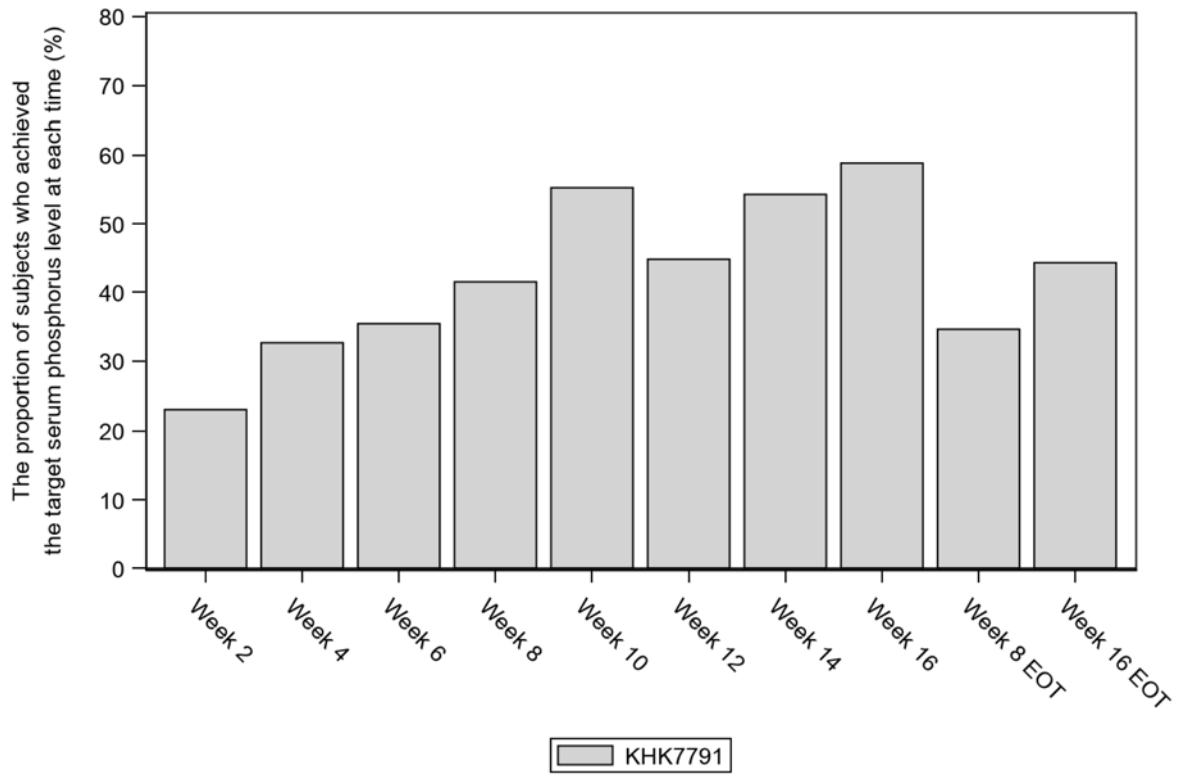
血清リン濃度の管理目標値を 3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下としたとき、管理目標値を達成した被験者の割合を時点別にFigure 20.3.1.2-3に示した。

Week 2～16 までの期間、血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者の割合は 23.1%～58.8%であり、経時的に増加する傾向が認められた。血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者の割合は、Week 8 で 41.5%（41 名中 17 名）、Week 16 で 58.8%（34 名中 20 名）であった。各被験者の投与 8 週後までの最終評価時点では 34.6%（52 名中 18 名）、投与期間全体の最終評価時点では 44.2%（52 名中 23 名）であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-2.3.2）。

一度でも血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者を対象に、最初に管理目標値を達成するまでの期間をTable 20.3.1.2-3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 33 名であった。最初に血清リン濃度の管理目標値を達成するまでの期間（平均値±標準偏差）は、45.6±33.99 日であった。

Figure 20.3.1.2-3　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 5.5 mg/dL 以下、mITT）



EOT = end of treatment
Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.1-2.2.2

Table 20.3.1.2-3　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)		KHK7791 N = 52
The time (days) to first achievement of target serum phosphorus level (Days)	n	33
	Mean	45.6
	SD	33.99
	Min	15
	Median	29.0
	Max	113

n: Number of responders
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1-2.3.4

4）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、8.87±0.699 mg/dL であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-2.4）。治験薬投与開始後、補正 Ca 濃度は Week 6 以降にベースライン

からわずかに上昇する傾向が認められたが、臨床的に意義のある変動ではないと考えられた（5.3.5.2-2 Figure 14.2.1-2.3.2）。補正 Ca 濃度のベースラインからの変化量は、Week 6 で 0.09±0.597 mg/dL、Week 8 で 0.08±0.530 mg/dL、Week 16 で 0.24±0.646 mg/dL であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-2.5）。

Ca×P 積のベースライン値は、67.720±9.7062 $(mg/dL)^2$ であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-2.4）。治験薬投与開始後、Ca×P 積は、Week 2 時点でベースラインから低下し、その後の投与期間も低下傾向を維持した（5.3.5.2-2 Figure 14.2.1-2.3.2）。Ca×P 積のベースラインからの変化量は、Week 2 で −8.349±9.4419 $(mg/dL)^2$、Week 8 で −12.055±9.2459 $(mg/dL)^2$、Week 16 で −16.108±12.4125 $(mg/dL)^2$ であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-2.5）。

20.3.1.3 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、14163.08±15318.002 pg/mL であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-3.1）。治験薬投与開始後、intact FGF23 濃度はベースラインに比べて低下した（5.3.5.2-2 Figure 14.2.1-3.2）。intact FGF23 濃度のベースラインからの変化量の中央値（最小値, 最大値）は、Week 8 で−1862.00 pg/mL（−73870.0, 13000.0 pg/mL）、Week 16 で−2223.00 pg/mL（−76700.0, 2710.0 pg/mL）であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-3.2）。また、ベースラインからの変化率の中央値（最小値, 最大値）は、Week 8 で−20.80%（−92.3%, 76.2%）、Week 16 で−40.75%（−95.9%, 200.0%）であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-3.3）。

c-terminal FGF23 濃度のベースライン値は、10918.46±12625.305 RU/mL であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-3.1）。治験薬投与開始後、c-terminal FGF23 濃度はベースラインに比べて低下した（5.3.5.2-2 Figure 14.2.1-3.2）。c-terminal FGF23 濃度のベースラインからの変化量の中央値（最小値, 最大値）は、Week 8 で−1050.00 RU/mL（−58850.0, 16200.0 RU/mL）、Week 16 で−2065.00 RU/mL（−60090.0, 7600.0 RU/mL）であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-3.2）。また、ベースラインからの変化率の中央値（最小値, 最大値）は、Week 8 で−24.40%（−93.3%, 89.8%）、Week 16 で−38.75%（−95.2%, 48.1%）であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-3.3）。

intact PTH 濃度のベースライン値は、245.0±147.50 pg/mL であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-3.1）。治験薬投与開始後、intact PTH 濃度はベースラインに比べて低下した（5.3.5.2-2 Figure 14.2.1-3.2）。intact PTH 濃度のベースラインからの変化量の中央値（最小値, 最大値）は、Week 8 で−37.0 pg/mL（−186, 188 pg/mL）、Week 16 で−56.5 pg/mL（−208, 91 pg/mL）であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-3.2）。また、ベースラインからの変化率の中央値（最小値, 最大値）は、Week 8 で−20.90%（−65.6%, 88.3%）、Week 16 で−29.60%（−83.6%, 38.9%）であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-3.3）。

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

治験薬投与開始後、OC 及び P1NP の平均値に大きな変化はなかった（5.3.5.2-2 Figure 14.2.1-3.1）。BAP 及び TRACP-5b はベースラインに比べてわずかに上昇した（5.3.5.2-2 Figure 14.2.1-3.2）。

20.3.2 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 20.3.2-1に示した。

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

Table 20.3.2-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	KHK7791 N = 54	
	n	(%)
Subjects with any TEAE	48	(88.9)
[心臓障害]	3	(5.6)
冠動脈硬化症	1	(1.9)
心房細動	1	(1.9)
徐脈	1	(1.9)
冠動脈狭窄	1	(1.9)
無症候性心筋梗塞	1	(1.9)
[耳および迷路障害]	1	(1.9)
突発性難聴	1	(1.9)
[内分泌障害]	1	(1.9)
甲状腺腫瘤	1	(1.9)
[胃腸障害]	43	(79.6)
下痢	40	(74.1)
軟便	3	(5.6)
腹部不快感	1	(1.9)
悪心	1	(1.9)
嘔吐	1	(1.9)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	10	(18.5)
発熱	5	(9.3)
注射部位疼痛	1	(1.9)
倦怠感	1	(1.9)
末梢性浮腫	1	(1.9)
腎疾患による浮腫	1	(1.9)
カテーテル留置部位出血	1	(1.9)
カテーテル留置部位疼痛	1	(1.9)
注射部位腫脹	1	(1.9)
[肝胆道系障害]	1	(1.9)
肝嚢胞	1	(1.9)
[感染症および寄生虫症]	8	(14.8)
腹膜炎	3	(5.6)
カテーテル留置部位感染	2	(3.7)
膀胱炎	1	(1.9)
爪の皮膚糸状菌症	1	(1.9)
毛包炎	1	(1.9)
[傷害、中毒および処置合併症]	4	(7.4)
鎖骨骨折	1	(1.9)
膝蓋骨骨折	1	(1.9)
挫傷	1	(1.9)
腹膜透析合併症	1	(1.9)

Table 20.3.2-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	KHK7791 N = 54	
	n	(%)
[臨床検査]	3	(5.6)
心電図 QT 延長	1	(1.9)
好酸球数増加	1	(1.9)
SARS-CoV-2 検査陽性	1	(1.9)
[代謝および栄養障害]	4	(7.4)
食欲減退	2	(3.7)
高カリウム血症	1	(1.9)
低カリウム血症	1	(1.9)
代謝性アシドーシス	1	(1.9)
[筋骨格系および結合組織障害]	7	(13.0)
関節痛	2	(3.7)
筋肉痛	2	(3.7)
背部痛	1	(1.9)
筋痙縮	1	(1.9)
変形性関節症	1	(1.9)
[神経系障害]	2	(3.7)
脳梗塞	1	(1.9)
味覚不全	1	(1.9)
[精神障害]	2	(3.7)
不眠症	2	(3.7)
[腎および尿路障害]	1	(1.9)
慢性腎臓病	1	(1.9)
[生殖系および乳房障害]	1	(1.9)
後天性陰嚢水瘤	1	(1.9)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2	(3.7)
咳嗽	1	(1.9)
呼吸困難	1	(1.9)
上気道の炎症	1	(1.9)
口腔咽頭痛	1	(1.9)
[皮膚および皮下組織障害]	4	(7.4)
接触皮膚炎	1	(1.9)
薬疹	1	(1.9)
皮下出血	1	(1.9)
過剰肉芽組織	1	(1.9)
[血管障害]	1	(1.9)
低血圧	1	(1.9)

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-3.1.2

SOC 及び PT 別の副作用の発現状況をTable 20.3.2-2に示した。

副作用は 40 名（74.1%）に発現した。事象別で最も発現被験者数が多かったのは、38 名（70.4%）に発現した「下痢」であり、次いで 3 名（5.6%）に発現した「軟便」であった。その他の副作用は各 1 名（1.9%）に発現した。

Table 20.3.2-2 副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	KHK7791 N = 54	
	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	40	(74.1)
[心臓障害]	1	(1.9)
心房細動	1	(1.9)
[胃腸障害]	40	(74.1)
下痢	38	(70.4)
軟便	3	(5.6)
悪心	1	(1.9)
嘔吐	1	(1.9)
[臨床検査]	1	(1.9)
好酸球数増加	1	(1.9)
[代謝および栄養障害]	2	(3.7)
代謝性アシドーシス	1	(1.9)
食欲減退	1	(1.9)

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.2-2 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 20.3.2-3に示した。

本治験でみられた有害事象の多くは、重症度が軽度又は中等度であり、重症度が高度であった有害事象は 54 名中 4 名（7.4%）に発現した。事象別では、「冠動脈硬化症」、「腹膜炎」、「鎖骨骨折」、「後天性陰嚢水瘤」が各 1 名（1.9%）に発現した。いずれの事象も治験薬との関連はないと判断された（5.3.5.2-2 Table 14.3.1-6.2）。

Table 20.3.2-3 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	KHK7791 N = 54	
	n	(%)
Subjects with any TEAE for severe	4	(7.4)
[心臓障害]	1	(1.9)
冠動脈硬化症	1	(1.9)
[感染症および寄生虫症]	1	(1.9)
腹膜炎	1	(1.9)
[傷害、中毒および処置合併症]	1	(1.9)
鎖骨骨折	1	(1.9)
[生殖系および乳房障害]	1	(1.9)
後天性陰嚢水瘤	1	(1.9)

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-5.2

3）初回発現時期別の「下痢」の発現状況

時期別及び投与量別で、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）が投与されたときが最も多く、54 名中 21 名（38.9%）であった。次いで、Week 1 に 5 mg が投与されたときが 54 名中 5 名（9.3%）、Week 2 に 10 mg 及び Week 3 に 10 mg が投与されたときが 52 名中 4 名（7.7%）であった（5.3.5.2-2 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 が投与されたときが最も多く、54 名中 21 名（38.9%）であった。次いで、Week 1 に 5 mg が投与されたときが 54 名中

5 名（9.3%）、Week 2 に 10 mg が投与されたときが 52 名中 4 名（7.7%）であった（5.3.5.2-2 Table 14.3.1-7.2）。

時期別で、Week 5 以降に初めて有害事象の「下痢」が発現した被験者は少なく、Week 8～9 及び Week 14～15 に各 1 名であった（5.3.5.2-2 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は発現しなかった。

5）その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象の発現状況をTable 20.3.2-4に示した。

その他の重篤な有害事象は 54 名中 7 名（13.0%）に発現した。事象別では、「腹膜炎」が 3 名（5.6%）に、「冠動脈硬化症」、「鎖骨骨折」、「脳梗塞」、「後天性陰嚢水瘤」が各 1 名（1.9%）に発現した。いずれの事象も治験薬との関連はないと判断された（5.3.5.2-2 Listing 14.3.2-2.2）。

Table 20.3.2-4　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	KHK7791 N = 54	
	n	(%)
Subjects with any other serious TEAE	7	(13.0)
[心臓障害]	1	(1.9)
冠動脈硬化症	1	(1.9)
[感染症および寄生虫症]	3	(5.6)
腹膜炎	3	(5.6)
[傷害、中毒および処置合併症]	1	(1.9)
鎖骨骨折	1	(1.9)
[神経系障害]	1	(1.9)
脳梗塞	1	(1.9)
[生殖系および乳房障害]	1	(1.9)
後天性陰嚢水瘤	1	(1.9)

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.2-2 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。有害事象名は MedDRA version 24.1 の PT で示し、括弧内に医師記載名を併記した。薬剤は有害事象発現日前日までに投与されていたもの（投与終了した薬剤を含む）を記載した。

（1）被験者番号：[redacted]

有害事象名	：	腹膜炎（Peritonitis）
性別	：	男性
年齢	：	68
投与群	：	KHK7791
原疾患	：	腎硬化症
病歴	：	高血圧、高尿酸血症、胸椎椎間板ヘルニア、アトピー性鼻炎、脂質異常症、便秘、慢性痒疹、十二指腸潰瘍、脳梗塞
併用薬	：	アルドメット、アジルバ、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、エルカルチン FF、クロピドグレル、ダルベポエチンアルファ、フロセミド、サ

ムスカ OD、アテノロール、アムロジピン OD、プロペト、ヘパリン類似物質、デルモゾール G、フェブリク、エピナスチン塩酸塩、モメタゾンフランカルボン酸エステル、COVID-19 ワクチン、タイレノール、ミヤ BM

併用制限薬	:	アルファカルシドール
止瀉薬	:	なし
便秘薬	:	アミティーザ
リン吸着薬	:	クエン酸第二鉄水和物、炭酸ランタン
経過	:	2021-06-15 (Week 0): KHK7791 投与開始（5 mg 1 日 2 回） 2021-06-29 (Week 2): KHK7791 増量（10 mg 1 日 2 回） 2021-07-13 (Week 4): KHK7791 増量（20 mg 1 日 2 回） 2021-07-27 (Week 6): KHK7791 増量（30 mg 1 日 2 回） 2021-08-03: KHK7791 最終投与（夕方） 2021-08-04 (Day 51): 有害事象発現、入院、有害事象のため治験中止 2021-08-29: 退院 2021-10-07 (Day 115): 有害事象の転帰確認（回復・消失）
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	:	なし
因果関係	:	関連なし
医師コメント	:	培養の結果より下痢が原因となる菌が検出されなかったため、治験薬と因果関係がある下痢が今回の腹膜炎を誘発した原因ではないと判断したため因果関係なしと見解を変更することとする。

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
Pyrexia (発熱) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2021-07-02 18	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-07-04 20 RECOVERED/RESOLVED
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-07-10 26	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED/OTHER [Dialysis withdrawal]	2021-08-20 67 RECOVERED/RESOLVED

IP = investigational product, N = not serious
Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.2-2 Listing 16.2.7-1.2

（2）被験者番号：[redacted]

有害事象名	:	脳梗塞（Cerebral infarction）
性別	:	男性
年齢	:	85
投与群	:	KHK7791

原疾患	:	腎硬化症
病歴	:	アトピー性皮膚炎、脂質異常症、好酸球数増加、腎性貧血、高血圧、低アルブミン血症、腎性浮腫、全身そう痒症、心房細動、医療機器部位瘻、両白内障、右下腿蜂巣炎、帯状疱疹、四肢硬直
併用薬	:	ダイアート、プレタール OD、ヒルドイド、マイザー、エルカルチン FF、ニューロタン、メバロチン、アクアチム、セレスタミン、コミナティ、ミルセラ、デルモベート、ケイキサレート、ケフレックス、フロセミド
併用制限薬	:	アルファカルシドール
止瀉薬	:	ミヤ BM
便秘薬	:	なし
リン吸着薬	:	クエン酸第二鉄水和物、炭酸ランタン
経過	:	2021-04-27 (Week 0): KHK7791 投与開始（5 mg 1 日 2 回） 2021-05-11 (Week 2): KHK7791 増量（10 mg 1 日 2 回） 2021-05-25 (Week 4): KHK7791 増量（20 mg 1 日 2 回） 2021-06-08 (Week 6): KHK7791 増量（30 mg 1 日 2 回） 2021-06-27 (Day 62): KHK7791 最終投与（朝）、有害事象発現、入院 2021-06-28 (Day 63): 被験者の同意撤回のため治験中止 2021-06-29 (Day 64): 有害事象の転帰確認（未回復・未消失）
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	:	他療法実施（リハビリテーション療法）
因果関係	:	関連なし
医師コメント	:	不整脈に伴う心原性による脳梗塞であり、治験および治験薬との因果関係はないと判断する。本事象の転帰は未回復であり、今後も通常診療内にて経過等を慎重にフォローしていく。

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]	2021-04-29 3	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-07-02 67 RECOVERED/RESOLVED
Muscle pain upper arm (筋肉痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2021-05-16 20	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-05-18 22 RECOVERED/RESOLVED
Proud flesh (過剰肉芽組織) [皮膚および皮下組織障害]	2021-05-25 29	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-06-29 64 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Serious	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Muscl pain upper arm (筋肉痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2021-06-06 41	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-06-07 42 RECOVERED/RESOLVED
Catheter site infection (カテーテル留置部位感染) [感染症および寄生虫症]	2021-06-22 57	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-06-29 64 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

IP = investigational product, N = not serious
Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.2-2 Listing 16.2.7-1.2

（3）被験者番号：[redacted]

有害事象名 : 後天性陰嚢水瘤（Communicating hydrocele）
性別 : 男性
年齢 : 54
投与群 : KHK7791
原疾患 : その他（不明）
病歴 : 脂質異常症、高血圧、高尿酸血症、鼠径ヘルニア（左）、腎性貧血、二次性副甲状腺機能亢進症、慢性心不全、肝嚢胞、変形性腰椎症、脾腫、半月板断裂（左）、上行結腸憩室症、甲状腺腺腫様結節、副甲状腺腫大、尿管結石、痛風、カテーテル感染
併用薬 : ミルセラ、ドキサゾシン、フロセミド、サムスカ OD、ビソプロロールフマル酸塩、ニフェジピン CR、オルメサルタン OD、アトルバスタチン、フェブリク、コミナティ
併用制限薬 : アルファカルシドール、オルケディア
止瀉薬 : タンニン酸アルブミン
便秘薬 : なし
リン吸着薬 : 炭酸ランタン
経過 :
2021-07-02 (Week 0): KHK7791 投与開始（5 mg 1 日 2 回）
2021-07-16 (Week 2): KHK7791 増量（10 mg 1 日 2 回）
2021-07-30 (Week 4): KHK7791 増量（20 mg 1 日 2 回）
2021-08-17 (Week 6): KHK7791 増量（30 mg 1 日 2 回）
2021-09-27 (Day 88): 有害事象発現
2021-10-03: KHK7791 最終投与（夕方）
2021-10-04 (Day 95): 腹膜透析から血液透析への透析方法変更のため治験中止、入院
2021-10-22 (Day 113): 退院、有害事象の転帰確認（回復・消失）
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 ： 他療法実施（腹膜透析の中止、腹膜透析の再開）

因果関係 ： 関連なし

医師コメント ： 交通性の陰嚢水腫は、腹膜透析患者に発症する合併症の一つであり、今回の症状発現は、腹膜透析液貯留により鼠径管から陰嚢へ透析液が漏出したことにより発現したものと考える。2021/9/28～10/1 までの腹膜透析の中止により陰嚢の腫脹は改善し、再開することで再燃していることから、鼠径管から陰嚢への交通により陰嚢水腫が発現した可能性が高く、本治験薬との因果関係は関連なしと判断。

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]	2021-07-02 1	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-10-05 96 RECOVERED/RESOLVED
Shoulder pain(left) (関節痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2021-08-12 42	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-08-15 45 RECOVERED/RESOLVED
worsening of thyroid adenomatous nodule (甲状腺腫瘤) [内分泌障害]	2021-09-10 71	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-10-29 120 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

IP = investigational product, N = not serious
Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.2-2 Listing 16.2.7-1.2

（4）被験者番号：[redacted]

有害事象名 ： 冠動脈硬化症（Exacerbation of Coronary arteriosclerotic heart disease）

性別 ： 男性

年齢 ： 72

投与群 ： KHK7791

原疾患 ： 腎硬化症

病歴 ： 高血圧、二次性副甲状腺機能亢進症、高尿酸血症、腎性貧血、鉄欠乏性貧血、冠動脈硬化性心疾患、逆流性食道炎、慢性心不全、バセドウ病、高カリウム血症、骨粗鬆症、慢性便秘、カルニチン欠乏症、乾皮症、多源性心室性期外収縮、脳梗塞、内頸動脈狭窄

併用薬 ： ビソプロロールフマル酸塩、ラベプラゾールナトリウム、エルカルチン FF、クロピドグレル、ダルベポエチンアルファ、アイトロール、アゾセミド、スピロノラクトン、サムスカ OD、シルニジピン、エナラプリルマレイン酸塩、ヘパリン類似物質、メルカゾール、ウリアデック、ケイキサレート

併用制限薬 ： ロカルトロール、オルケディア

止瀉薬 ： なし

便秘薬 ： アミティーザ

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 : 2021-05-21 (Week 0): KHK7791 投与開始（5 mg 1 日 2 回）
2021-05-31 (Day 11): 有害事象発現
2021-06-01: 入院
2021-06-09: 退院
2021-07-02 (Week 6): KHK7791 増量（10 mg 1 日 2 回）
2021-07-16 (Week 8): KHK7791 増量（20 mg 1 日 2 回）
2021-07-30 (Week 10): KHK7791 増量（30 mg 1 日 2 回）
2021-09-10 (Day 113): KHK7791 最終投与（朝）、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 : 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（ニトログリセリン、バイアスピリン、シグマート）
他療法実施（経皮的冠インターベンション）
因果関係 : 関連なし
医師コメント : 元々末期の腎疾患や高血圧などの既往があり、冠動脈疾患の発症リスクが高く、2018 年には冠動脈の治療歴もあった。治験参加時には、心不全症状は安定（NYHA I～II）で狭心症症状もなく安定した治療経過であった。今回のイベントについては治験薬との関連というより、元々発症リスクがあった冠動脈疾患が治験中に発症したと考えるのが妥当であり、治験薬や併用薬との関連はないと考える。事象の転帰は「軽快」ではあるが、今後も循環器内科で加療中であり SAE としての報告は本事象をもって終了とする。

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
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-05-23 3	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-09-10 113 RECOVERED/RESOLVED
Low back pain (背部痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2021-06-01 12	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-06-03 14 RECOVERED/RESOLVED
Insomnia (不眠症) [精神障害]	2021-06-08 19	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-06-09 20 RECOVERED/RESOLVED
Bradycardia (徐脈) [心臓障害]	2021-06-10 21	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED OTHER [Discontinuation of B-blockers]	2021-09-10 113 RECOVERING/RESOLVING

IP = investigational product, N = not serious
Coding Dictionary: MedDRA version 24.1

Source: 5.3.5.2-2 Listing 16.2.7-1.2

（5）被験者番号：[redacted]

有害事象名	：	腹膜炎（Peritonitis）
性別	：	男性
年齢	：	71
投与群	：	KHK7791
原疾患	：	慢性糸球体腎炎
病歴	：	高血圧、二次性副甲状腺機能亢進症、アトピー性皮膚炎、腰痛症、腎性貧血、高尿酸血症、逆流性食道炎、肝嚢胞、慢性膵炎、2 型糖尿病、変形性膝関節症、咳喘息、そう痒症、骨粗鬆症、胆石症、脂漏性角化症、陥入爪、爪甲下血腫、接触性皮膚炎、爪郭炎、足白癬
併用薬	：	リパクレオン、グルファスト OD、カモスタットメシル酸塩、ミルセラ、カルデナリン OD、ラシックス、アテレック、オルメサルタン OD、レザルタス配合錠、ルリコン、アンテベート、フェブリク、フルティフォーム、ルパフィン、レミッチ OD、ビオフェルミン R、コミナティ
併用制限薬	：	アルファカルシドール、アレンドロン酸、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、 セベラマー塩酸塩
経過	：	2021-04-27 (Week 0): KHK7791 投与開始（5 mg 1 日 2 回） 2021-05-11 (Week 2): KHK7791 増量（10 mg 1 日 2 回） 2021-06-08 (Week 6): KHK7791 増量（20 mg 1 日 2 回） 2021-08-16 (Day 112): KHK7791 最終投与（朝）、有害事象発現、入院 2021-08-30 (Day 126): 退院、有害事象の転帰確認（回復・消失）
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（セファゾリンナトリウム水和物、アミカシン硫酸塩）
因果関係	：	関連なし
医師コメント	：	消化器症状が不変であるため、現時点では外因性の事象（手技による）であり、治験薬との因果関係はないと判断した。排液から嫌気性菌の発育が認められなかったため、本事象に関する見解に変更はない。

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
Soft stools (軟便) [胃腸障害]	2021-04-28 2	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED MEDICATION REQUIRED -	2021-08-23 119 RECOVERED/RESOLVED

IP = investigational product, N = not serious
Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.2-2 Listing 16.2.7-1.2

（6）被験者番号：[redacted]

有害事象名	：	鎖骨骨折（Right clavicle fracture）
性別	：	男性

年齢 : 71
投与群 : KHK7791
原疾患 : 糖尿病性腎症
病歴 : 大動脈弁狭窄症、慢性咳嗽、便秘、胃炎、高血圧、内頸動脈狭窄、2 型糖尿病、腎性貧血、腹膜透析合併症、二次性副甲状腺機能亢進症、高リン血症、バレット食道、腰痛症、頭痛、腹膜炎
併用薬 : ラベプラゾールナトリウム、モサプリドクエン酸塩水和物、トラゼンタ、ダルベポエチンアルファ、ドキサゾシンメシル酸塩、フロセミド、アムロジピンベシル酸塩、アジルサルタン、ケトプロフェン、芍薬甘草湯
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 : センノシド
リン吸着薬 : クエン酸第二鉄水和物、スクロオキシ水酸化鉄
経過 : 2021-07-05 (Week 0): KHK7791 投与開始（5 mg 1 日 2 回）
2021-07-17 (Day 13): 有害事象発現
2021-07-20 (Week 2): 入院、KHK7791 増量（10 mg 1 日 2 回）
2021-07-30: KHK7791 最終投与（朝）
2021-08-03 (Day 30): 被験者の同意撤回のため治験中止、有害事象の転帰確認（未回復・未消失）
2021-08-04: 退院
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（アセトアミノフェン）
他療法実施（骨接合術）
因果関係 : 関連なし
医師コメント : 治験薬との因果関係：本事象は治験薬投与前より筋力低下の自覚が認められていたことより、因果関係はないと判断した。リハビリ中であり未回復であるが、一般診療にてフォローのため追跡終了とする。

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
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-07-30 26	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED NONE -	2021-07-31 27 RECOVERED/RESOLVED

IP = investigational product, N = not serious
Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.2-2 Listing 16.2.7-1.2

（7）被験者番号：[redacted]

有害事象名 : 腹膜炎（Peritonitis）
性別 : 男性
年齢 : 80
投与群 : KHK7791
原疾患 : 慢性糸球体腎炎
病歴 : 高血圧、高尿酸血症、腎性貧血、便秘、気管支喘息、慢性気管支炎、末梢神経

障害、低亜鉛血症、透析関連合併症、眼乾燥、皮脂欠乏性湿疹、そう痒症、眼瞼下垂、白内障

併用薬	:	アムロジピン、ノベルジン、ダーブロック、フロセミド、ヒルドイド、アンテベート、ウリアデック、メチコバール、シムビコート、カルボシステイン、クラリチンレディタブ、人工涙液マイティア、ロケルマ、ドキサゾシン、ポラプレジンク、モーラスパップ XR、アスパラカリウム
併用制限薬	:	なし
止瀉薬	:	ビオフェルミン
便秘薬	:	アミティーザ
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	:	2021-07-15 (Week 0): KHK7791 投与開始（5 mg 1 日 2 回） 2021-07-29 (Week 2): KHK7791 増量（10 mg 1 日 2 回） 2021-08-12 (Week 4): KHK7791 増量（20 mg 1 日 2 回） 2021-08-26 (Week 6): KHK7791 増量（30 mg 1 日 2 回） 2021-10-24 (Day 102): 有害事象発現、入院、KHK7791 休薬 2021-10-26: KHK7791 再開（30 mg 1 日 2 回） 2021-10-28 (Day 106): KHK7791 最終投与（朝）、有害事象のため治験中止 2021-11-05 (Day 114): 有害事象の転帰確認（未回復・未消失）
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	:	中止
対策としてとられた処置	:	他剤使用（アミカシン硫酸塩、ヘパリンナトリウム、セファゾリンナトリウム、バンコマイシン塩酸塩）
因果関係	:	関連なし
医師コメント	:	腹膜透析に伴う腹膜炎の発症と考えられるため治験薬との合理的な因果関係はなし。本事象の転帰は未回復であるが、今後も通常診療にて慎重にフォロー対応を行う。

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]	2021-07-25 11	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-10-29 107 RECOVERED/RESOLVED
Hyper Kalemia (高カリウム血症) [代謝および栄養障害]	2021-08-26 43	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-10-26 104 RECOVERED/RESOLVED
Patella fracture (膝蓋骨骨折) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-09-13 61	NOT RELATED MODERATE N	DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-11-05 114 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Hypokalaemia	2021-10-27	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	2021-11-05

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Serious	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
(低カリウム血症) [代謝および栄養障害]	105	MILD N	MEDICATION REQUIRED -	114 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

IP = investigational product, N = not serious
Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.2-2 Listing 16.2.7-1.2

6）他の重要な有害事象

他の重要な有害事象の発現状況をTable 20.3.2-5に示した。また、他の重要な有害事象の一覧をTable 20.3.2-6に示した。

他の重要な有害事象は 54 名中 11 名（20.4%）に発現した。事象別では、「下痢」が 10 名（18.5%）に、「軟便」、「食欲減退」、「呼吸困難」が各 1 名（1.9%）に発現した。「呼吸困難」以外の事象は治験薬との関連はありと判断された。

治験薬投与を中止した被験者は 3 名で、事象別では「下痢」が 3 名及び「食欲減退」が 1 名であった。治験薬を休薬したのは 7 名で、事象別では「下痢」が 6 名、「呼吸困難」が 1 名、「軟便」が 1 名であった。治験薬を減量した被験者は 2 名で、事象別では「下痢」が 2 名であった。

Table 20.3.2-5　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	KHK7791 N = 54	
	n	(%)
Subjects with any other significant TEAE	11	(20.4)
[胃腸障害]	11	(20.4)
下痢	10	(18.5)
軟便	1	(1.9)
[代謝および栄養障害]	1	(1.9)
食欲減退	1	(1.9)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	1	(1.9)
呼吸困難	1	(1.9)

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.2-1.3.2

Table 20.3.2-6　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：72、性別：男性）、投与群：KHK7791				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-07-02 2	RELATED MILD N	DRUG WITHDRAWN NONE -	2021-07-29 29 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：72、性別：男性）、投与群：KHK7791				
Shortness of breath (呼吸困難)	2021-05-19 8	NOT RELATED MILD	DRUG INTERRUPTED NONE	2021-07-09 59

Table 20.3.2-6 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
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]		N	-	RECOVERED/RESOLVED
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-06-09 29	RELATED MODERATE N	DRUG INTERRUPTED MEDICATION REQUIRED -	2021-07-20 70 RECOVERED/RESOLVED
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-08-02 83	RELATED MODERATE N	DOSE REDUCED MEDICATION REQUIRED -	2021-08-03 84 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：カテーテル留置部位出血、カテーテル留置部位感染、腎疾患による浮腫、上気道の炎症、下痢				
被験者番号：[redacted]（年齢：70、性別：女性）、投与群：KHK7791				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-07-10 12	RELATED MODERATE N	DRUG INTERRUPTED MEDICATION REQUIRED -	2021-07-17 19 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：63、性別：男性）、投与群：KHK7791				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-07-01 9	RELATED MODERATE N	DRUG WITHDRAWN MEDICATION REQUIRED -	2021-07-09 17 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：発熱				
被験者番号：[redacted]（年齢：50、性別：女性）、投与群：KHK7791				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-06-06 61	RELATED MODERATE N	DRUG INTERRUPTED MEDICATION REQUIRED/OTHER [increased amount of intestinal regulator]	2021-07-25 110 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：発熱				
被験者番号：[redacted]（年齢：72、性別：女性）、投与群：KHK7791				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-03-26 2	RELATED MODERATE N	DRUG INTERRUPTED MEDICATION REQUIRED -	2021-05-07 44 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：71、性別：男性）、投与群：KHK7791				
Soft stools (軟便) [胃腸障害]	2021-04-28 2	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED MEDICATION REQUIRED -	2021-08-23 119 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：腹膜炎				
被験者番号：[redacted]（年齢：82、性別：男性）、投与群：KHK7791				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-06-10 30	RELATED MODERATE N	DRUG INTERRUPTED NONE -	2021-06-25 45 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：68、性別：女性）、投与群：KHK7791				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-07-06 15	RELATED MODERATE N	DOSE REDUCED NONE -	2021-10-21 122 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：発熱				

Table 20.3.2-6 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：71、性別：男性）、投与群：KHK7791				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-07-30 26	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED NONE -	2021-07-31 27 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：鎖骨骨折				
被験者番号：[redacted]（年齢：66、性別：男性）、投与群：KHK7791				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-08-06 4	RELATED MILD N	DRUG WITHDRAWN NONE -	2021-10-15 74 RECOVERED/RESOLVED
Inappetence (食欲減退) [代謝および栄養障害]	2021-08-17 15	RELATED MILD N	DRUG WITHDRAWN MEDICATION REQUIRED -	2021-11-09 99 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：慢性腎臓病、好酸球数増加、心房細動、無症候性心筋梗塞				

IP = investigational product, N = not serious
Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.2-2 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

臨床検査項目では、血清リン濃度の低下を除き、特筆すべき変化は認められなかった。また、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）及び体重に特筆すべき変化は認められなかった。

12 誘導心電図について、Week 8 又は Week 16 の検査で臨床的に問題のある異常所見が認められた被験者はいなかった。中止時の検査で、新たに臨床的に問題のある異常所見が 2 名に認められた。これらは、有害事象「心電図 QT 延長」（中等度、治験薬との関連なし）及び「心房細動」（軽度、治験薬との関連あり）として報告された（5.3.5.2-2 Listing 14.3.6-1.2 及び Listing 16.2.7-1.2）。

8）排便状況の評価

BSFS 及び排便回数はいずれも、治験薬投与開始後にベースライン値よりも上昇又は増加した。結果の詳細は以下に記載した。

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 3.94±0.836 であった。BSFS は治験薬投与開始後すぐに上昇し、Week 2 では 5.00±0.870 であった。その後 Week 4～16 の期間の平均値は 4.90～5.22 の範囲であり、Week 2 と同程度で推移した（5.3.5.2-2 Table 14.3.7-1.1）。

BSFS のカテゴリー別の分布について、ベースラインで被験者の割合が最も多かったのは、BSFS が 4 以上 5 未満のカテゴリーで 48.1%であった。次いで被験者の割合が多かったのは、BSFS が 3 以上 4 未満のカテゴリーで 33.3%であった。治験薬投与開始後は、BSFS が 5 以上 6 未満のカテゴリーの割合が最も多くなり、次いで BSFS が 4 以上 5 未満のカテゴリーの割合が多い又は BSFS が 5 以上 6 未満のカテゴリーと同率であった。Week 2～16 の期間、BSFS が 5 以上 6 未満のカテゴリーの割合は 35.0%～48.1%の範囲で、BSFS が 4 以上 5 未満のカテゴリーの割合は 31.3%～37.1%の範囲で推移した（5.3.5.2-2 Table 14.3.7-1.2）。

週あたりの排便回数は、ベースラインでは 8.37±3.209 回であった。排便回数は治験薬投与開始後、ベースラインに比べて増加した。Week 2 での排便回数は 12.62±6.221 回であり、その後 Week 4～16 の期間の平均値は 10.91～12.14 回の範囲で推移した（5.3.5.2-2 Table 14.3.7-1.3）。

20.4 結論

腹膜透析施行中の高リン血症患者に、KHK7791 を 1 回 5～30 mg の投与量で 1 日 2 回 8 週間及び 16 週間投与したときの有効性が確認された。また、「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、重症度はいずれも軽度又は中等度であり、KHK7791 を 16 週間投与したときの安全性が確認された。これらのことから、本剤が、血液透析患者と同一の用法・用量で、腹膜透析患者に対しても有用な高リン血症治療薬となりうることが示された。

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）

21.1 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相リン吸着薬切替え長期投与試験
実施国（施設数）	日本（30）
治験期間	2021年3月[redacted]日～2022年6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、リン吸着薬からKHK7791へ切り替えながらKHK7791を52週間反復投与したときの安全性を検討する。 • **副次目的** 血液透析施行中の高リン血症患者を対象に、リン吸着薬からKHK7791へ切り替えながらKHK7791を52週間反復投与したときの有効性を検討する。 • **探索的目的** 血液透析施行中の高リン血症患者を対象に、リン吸着薬からKHK7791へ切り替えながらKHK7791を52週間反復投与したときの各種バイオマーカーへ及ぼす影響を探索的に検討する。 • **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、リン吸着薬からKHK7791へ切り替えながらKHK7791を52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、多施設共同非盲検単群リン吸着薬切替え長期投与試験であり、スクリーニング期及びKHK7791投与開始後52週間の投与期より構成された。 KHK7791投与被験者として200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リン吸着薬を服用している高リン血症患者に対し事前検査を実施した。事前検査の結果、登録基準の適格性が確認された患者を登録した。登録後、最初の最大透析間隔後の透析日より投与期を開始した。投与期の最初の検査日をDay 1とし、登録されたすべての被験者に対し、Day 1の透析終了後の食直前にKHK7791の投与を開始した。透析中に食事をとる場合は次の食事の食直前より投与を開始した。また、夜間に透析を実施する被験者が透析後に食事をとらない場合は、Day 1の検査終了翌日の朝食直前から投与を開始してもよいこととした。投与期開始時のリン吸着薬は、事前検査時に服用している薬剤を事前検査時の用法・用量で継続して投与した。 投与期中は、KHK7791を1日2回食直前に投与した。被験者はWeek 12までは少なくとも週1回、Week 12の検査終了後は少なくとも2週に1回の規定来院日に検査を受けた。KHK7791及びリン吸着薬の用量については、血清リン濃度を一定範囲内に管理することを目標に、用量調整基準に基づいて調整した。なお、可能な限りリン吸着薬をKHK7791に切り替えることを検討した。血清リン濃度の管理目標範囲は、血清リン濃度のベースライン値（Day 1の検査値）が6.0 mg/dL以下の場合はベースライン値±0.5 mg/dL以内（ただし6.0 mg/dL以下）、血清リン濃度のベースライン値が6.1 mg/dL以上の場合は5.5 mg/dL以上6.0 mg/dL以下とした。52週間の投与終了後、規定の検査を受けて、治験を終了した。

項目	内容
被験者数	**計画時** 目標被験者数：KHK7791 投与被験者数として 200 名 **設定根拠** KHK7791 を長期投与したときの安全性を評価するため、「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（薬審第 592 号,1995）に基づき、本治験で 100 名の被験者に 1 年間投与したときの安全性データを入手する必要があると考えた。国内第 II 相臨床試験（7791-003 試験）では、26 週間の KHK7791 の投与期間中に、投与を中止した被験者の割合は 35.8%（67 名中 24 名）であった。また、海外の長期投与試験である TEN-02-301 試験では、26 週間の KHK7791 の投与期間中に投与を中止した被験者の割合は 39.5%（423 名中 167 名）であった。本治験の KHK7791 の投与期間は 52 週間であるが、下痢等の胃腸障害に起因する中止は主に投与初期に発生し、本治験の 27 週以降の中止割合は、7791-003 試験及び TEN-02-301 試験の 26 週間投与時より低くなることが想定された。よって、本治験全体の中止割合を 50%と仮定し、目標被験者数を 200 名と設定した。 また、重要な副次評価項目である「最終評価時点前直近 3 週間におけるリン吸着薬及び KHK7791 の合計 1 日処方錠数の平均について、ベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数からの 30%以上減少の達成」について検出力を確認した。国内試験の 7791-003 試験において KHK7791 投与開始 9 週以降の最終評価時点前直近の 3 時点におけるリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数の平均について、ベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数からの 30%以上減少の達成割合は 71.6%であった。被験者数 200 名は、本治験のデータカットオフ時点並びに投与期最終時点までの最終評価時点前直近の 3 週間におけるリン吸着薬及び KHK7791 の合計 1 日処方錠数の平均について、ベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数からの 30%以上減少の達成割合を 70%と仮定した場合に、片側有意水準 1.25%の二項検定でデータカットオフ時点又は投与期最終時点のいずれかで統計的な有意差が得られる確率が 90%を超える被験者数である。 **解析時** mITT 解析対象集団： ：204 名 安全性解析対象集団： ：212 名
対象被験者	**対象** 20 歳以上で、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、リン吸着薬を服用しており、事前検査実施前 4 週間の用法・用量が一定であり、かつ事前検査時の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 以下の患者を適格とした。一方、炎症性腸疾患や下痢型過敏性腸症候群の合併又は既往歴がある患者、事前検査から登録までの間に BSFS が 6 以上の下痢又は軟便を 3 回以上経験した日が 2 日間以上認められた患者は不適格とした。
使用薬剤	**薬剤名**：KHK7791 **一般名**： テナパノル塩酸塩（JAN）、tenapanor（INN） **含量及び剤形**： KHK7791 5 mg 錠：1 錠中にテナパノルを 5 mg 含有する錠剤 KHK7791 10 mg 錠：1 錠中にテナパノルを 10 mg 含有する錠剤 KHK7791 20 mg 錠：1 錠中にテナパノルを 20 mg 含有する錠剤 KHK7791 30 mg 錠：1 錠中にテナパノルを 30 mg 含有する錠剤 **ロット番号**：

項目	内容
	KHK7791 5 mg 錠：[redacted]、[redacted] KHK7791 10 mg 錠：[redacted]、[redacted] KHK7791 20 mg 錠：[redacted]、[redacted] KHK7791 30 mg 錠：[redacted]、[redacted] **リン吸着薬**： 本治験で用いるリン吸着薬は、各実施医療機関で使用している市販の薬剤を用いた。リン吸着薬の管理については各実施医療機関で定められた手順等に従った。
用法・用量、投与期間	**用法・用量、投与期間** KHK7791： KHK7791 は 1 回投与量として 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 5、10、20、30 mg で 1 段階ずつ増減した。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。 リン吸着薬： KHK7791 の投与開始時は、事前検査時に服用している薬剤を事前検査時の用法・用量で継続して服用した。KHK7791 の投与開始後は、用量調整基準に従い、用量を調整した。なお、治験期間中はリン吸着薬の種類、剤形、規格の変更及び新規服用を不可とした。 **投与期間**： 52 週間
評価項目	**主要評価項目（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 **副次評価項目（有効性）** **重要な副次評価項目** • 最終評価時点直近 3 週間におけるリン吸着薬及び KHK7791 の合計 1 日処方錠数の平均について、ベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数からの 30%以上減少の達成 **その他の副次評価項目** • 各最大透析間隔後の透析日の評価時点のリン吸着薬及び KHK7791 の合計 1 日処方錠数、合計 1 日処方薬重量、合計 1 日処方薬体積、ベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数からの 30%以上減少の達成、並びにそれぞれのベースラインからの変化量及び変化率 • 各評価時点の血清リン濃度及び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 • 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 • 各評価時点の Ca×P 積、補正 Ca 濃度、並びに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、並びにベースラインからの変化量及び変化率 • 各評価時点の骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、OC、P1NP）、並びにベースラインからの変化量及び変化率 **その他の評価項目** • 患者報告アウトカム（EQ-5D-5L、SF-36v2）

項目	内容
統計手法	特に断りのない限り、カテゴリカルデータは頻度と割合で、連続データは基本統計量で要約した。基本統計量は被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値を算出した。 **主要評価項目（安全性）** KHK7791 投与開始後に発現又は悪化したすべての有害事象及び副作用を対象として、内容別の発現割合を集計した。内容別の発現割合の集計は、MedDRA version 24.1 の PT 及び SOC 別に実施した。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、休薬又は減量したすべての有害事象を「他の重要な有害事象」と定義した。同一被験者で同一用語・分類の有害事象又は副作用が複数件観察されたとしても集計では 1 名として扱った。重症度別の集計では、重症度は最も高いものを採用した。 臨床検査項目、バイタルサインの計量値検査項目については、各評価時点の基本統計量で要約した。 **副次評価項目（有効性）** **重要な副次評価項目** • 最終評価時点直近 3 週間におけるリン吸着薬及び KHK7791 の合計 1 日処方錠数の平均が、ベースライン時のリン吸着薬処方錠数と比較して 30%以上減少した被験者の割合及びその 95%信頼区間を算出し、二項検定を用いて閾値割合（20%）に対する検定を行った。 • 重要な副次評価項目に関連して、以下の 2 項目について事後解析を行った。 – 最終投与評価時点直近 3 週間におけるリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数の平均が、ベースライン時のリン吸着薬の処方錠数と比較して 50%以上減少を達成した被験者の割合及び Clopper-Pearson の正確な 95%信頼区間を算出した。 – 最終投与評価時点直近 3 週間におけるリン吸着薬の 1 日処方錠数の平均がベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数と比較して 100%減少（リン吸着薬から KHK7791 への完全切替え）を達成した被験者の割合及び Clopper-Pearson の正確な 95%信頼区間を算出した。 **その他の副次評価項目** • 各最大透析間隔後の透析日の評価時点でのリン吸着薬及び KHK7791 の合計 1 日処方錠数、合計 1 日処方薬重量、合計 1 日処方薬体積、ベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数からの 30%以上減少の達成、ベースライン時のリン吸着薬処方錠数、処方薬重量、処方薬体積からの変化量及び変化率について、基本統計量を算出した。処方薬重量及び処方薬体積は、各薬剤の 1 錠あたりの重量及び体積の値をもとに、1 日処方薬重量及び 1 日処方薬体積を算出した。なお、各薬剤の 1 錠あたりの体積については、三次元 X 線顕微鏡法により測定された値を用いた。 • 各評価時点の血清リン濃度及びベースラインからの変化量について、基本統計量で要約した。 • 各評価時点で血清リン濃度の目標値（血清リン濃度：3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）を達成した被験者の割合及び Clopper-Pearson の正確な 95%信頼区間を算出した。 • 各評価時点で血清リン濃度の目標値（血清リン濃度：3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下）を達成した被験者の割合及び Clopper-Pearson の正確な 95%信頼区間を算出した。 • 各評価時点の Ca×P 積、補正 Ca 濃度、並びにベースラインからの変化量について、基本統計量で要約した。

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

21.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

被験者の内訳を Table 21.2-1 に示した。

本治験では 233 名の患者より同意を取得した。このうち 20 名が登録基準により不適格となったため、213 名が治験に登録された。主な不適格理由とその被験者数（重複あり）は、選択基準「事前検査時の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 以下の患者」に合致しなかった被験者 8 名、除外基準「その他治験責任医師等によって、治験の参加が適切でないと判断された患者」に該当した被験者 8 名であった。登録された 213 名のうち、1 名（0.5%）は治験薬投与開始前に不整脈が発現したため、「治験責任医師の判断」により治験薬投与前に中止し、残りの 212 名（99.5%）に治験薬が投与された。投与開始後に 58 名（27.2%）が治験を中止し、154 名（72.3%）が Week 52 までの検査・評価を終了した。

治験期間中に治験を中止した被験者のうち、中止理由として最も多かったのは、「被験者からの申し出」であり 27 名であった。次いで、「有害事象が発現し、治験責任医師等が中止すべきと判断した場合」が 17 名、「治験実施計画書からの逸脱」が 7 名、「被験者の都合で観察、検査の実施が不可能な場合（フォローアップ不能）」が 4 名、「治験薬投与を再開できなかった場合」が 2 名、「その他、治験責任医師等が中止すべきと判断した場合」が 1 名であった。

KHK7791 の 1 回投与量の平均値は開始用量である 5 mg から経時的に増加し、最終処方時点である Week 50 の 1 回投与量（平均値±標準偏差、以下同様）は 17.4±10.40 mg であった。また、Week 50 までの各被験者の最終投与時点の 1 回投与量は 15.4±11.06 mg（204 名）であった（5.3.5.2-3 Table 14.1-1.4.2）。Week 50 時点で治験を継続していた被験者 154 名の投与量の内訳は 0 mg が 3 名（1.9%）、5 mg が 37 名（24.0%）、10 mg が 30 名（19.5%）、20 mg が 33 名（21.4%）、30 mg が 51 名（33.1%）であった（5.3.5.2-3 Table 14.1-1.4.3）。

Table 21.2-1 被験者の内訳

	KHK7791	
	n	(%)
Consented	233	
Ineligible (enrollment)	20	
Reason for ineligible (enrollment)		
Inclusion criteria 4	2	
Inclusion criteria 6	8	
Inclusion criteria 7	2	
Exclusion criteria 10	1	
Exclusion criteria 11	1	
Exclusion criteria 12	1	
Exclusion criteria 13	1	
Exclusion criteria 20	8	
Enrolled	213	
Discontinued before the first administration of IP	1	(0.5)
Reason for discontinuation		
Physician decision	1	
Received at least 1 dose of IP	212	(99.5)

Table 21.2-1 被験者の内訳(Continued)

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

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

2）人口統計学的特性及び他の基準値

最大の解析対象集団である安全性解析対象集団 212 名の人口統計学的特性及び他の基準値を Table 21.2-2 に示した。

被験者の性別は男性が多く 128 名（60.4%）であった。年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は 63.5±10.49 歳であり、65 歳以上が 112 名（52.8%）であった。身長は 161.39±8.548 cm、Day 1 の透析前体重は 62.54±13.816 kg であり、Day 1 の BMI は 23.90±4.327 kg/m^2 であった。原疾患の内訳は、慢性糸球体腎炎が最も多く 77 名（36.3%）、次いで糖尿病性腎症が 62 名（29.2%）、その他が 34 名（16.0%）であった。Day 1 に使用していたリン吸着薬（重複あり）は、炭酸ランタンが 104 名（49.1%）と最も多く、次いで沈降炭酸カルシウム 101 名（47.6%）、クエン酸第二鉄水和物 87 名（41.0%）、セベラマー塩酸塩 65 名（30.7%）であった。登録時の血清リン濃度は 5.24±0.855 mg/dL、ベースラインの血清リン濃度は 5.26±1.001 mg/dL であった。血液透析の種類については血液透析ろ過が最も多く 143 名（67.5%）、次いで血液透析が 67 名（31.6%）であった。ベースラインの Kt/V urea は 1.64±0.313、nPCR は 0.91±0.153 g/kg/day であった。ベースラインの BSFS は 3.83±1.094、排便回数は 7.56±3.988 回であった。

Table 21.2-2 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)		KHK7791 N = 212
Sex	Female	84 (39.6)
	Male	128 (60.4)
Age (yrs)	n	212
	Mean	63.5
	SD	10.49
	Min	31
	Median	65.0
	Max	84
	< 65	100 (47.2)
	≥ 65	112 (52.8)
Height (cm)	n	212
	Mean	161.39
	SD	8.548
	Min	141.8
	Median	162.00
	Max	181.2
Weight (before dialysis) at Day 1 (kg)	n	212
	Mean	62.54
	SD	13.816
	Min	40.1
	Median	59.90
	Max	106.3
	< 60	107 (50.5)
	≥ 60	105 (49.5)
BMI at Day 1 (kg/m^2)	n	212
	Mean	23.90
	SD	4.327
	Min	16.6
	Median	22.90
	Max	40.4
Primary disease	Diabetic Nephropathy	62 (29.2)
	Chronic Glomerulonephritis	77 (36.3)
	Nephrosclerosis	21 (9.9)
	Polycystic Kidney Disease	15 (7.1)
	Chronic Pyelonephritis	3 (1.4)
	Other	34 (16.0)
Phosphate binder at Day 1	Calcium carbonate	101 (47.6)
	Sevelamer hydrochloride	65 (30.7)
	Lanthanum carbonate	104 (49.1)
	Bixalomer	40 (18.9)
	Sucroferric oxyhydroxide	26 (12.3)
	Ferric citrate hydrate	87 (41.0)
Use of phosphate binder at Day 1	One type	53 (25.0)
	Two or more types	159 (75.0)

Table 21.2-2 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)		KHK7791 N = 212
Serum Phosphorus at enrollment (mg/dL)	n	212
	Mean	5.24
	SD	0.855
	Min	3.5
	Median	5.20
	Max	7.0
Serum Phosphorus at baseline (mg/dL)	n	212
	Mean	5.26
	SD	1.001
	Min	2.9
	Median	5.20
	Max	9.3
	≤ 7.0	203 (95.8)
	≥ 7.1 to ≤ 8.0	7 (3.3)
	≥ 8.1	2 (0.9)
Dialysate Ca concentration (mEq/L)	2.5	36 (17.0)
	2.75	85 (40.1)
	3.0	63 (29.7)
	Other	28 (13.2)
Dialysis slot	AM	141 (66.5)
	PM	42 (19.8)
	Night	29 (13.7)
Dialysis schedule	Mon-Wed-Fri	119 (56.1)
	Tue-Thu-Sat	93 (43.9)
	Other	0
Mode of dialysis	HD	67 (31.6)
	HDF	143 (67.5)
	Other	2 (0.9)
Specific concomitant medications/therapies	Ca for supply	1 (0.5)
	Active vitamin D preparation or its derivative	185 (87.3)
	Calcimimetics	126 (59.4)
	Bisphosphonates, calcitonin, selective estrogen receptor modulators or teriparatide preparations	18 (8.5)
	Antidiarrheal	4 (1.9)
	Laxatives	75 (35.4)
	Dyslipidemia treatment	94 (44.3)
	ESA	176 (83.0)
	Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase (HIF-PH) inhibitor	5 (2.4)
	Iron agent	50 (23.6)
Kt/V urea	n	212
	Mean	1.64
	SD	0.313
	Min	1.1
	Median	1.60
	Max	3.0

Table 21.2-2 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)		KHK7791 N = 212
nPCR (g/kg/day)	n	212
	Mean	0.91
	SD	0.153
	Min	0.5
	Median	0.90
	Max	1.4
Average of BSFS score at baseline	n	212
	Mean	3.83
	SD	1.094
	Min	1.0
	Median	4.00
	Max	6.2
Frequency of defecation at baseline	n	212
	Mean	7.56
	SD	3.988
	Min	0.9
	Median	7.00
	Max	28.0

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 IP.
SD= standard deviation; HD= hemodialysis; HDF= hemodiafiltration; ESA= erythropoiesis stimulating agent;
nPCR= normalized protein catabolic rate;
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.1-1.3.2

21.3 試験結果

21.3.1 有効性

有効性の解析では、特に断りのない限り mITT を対象とした解析結果を示した。

21.3.1.1 重要な副次評価項目

重要な副次評価項目である、最終評価時点直近 3 週間におけるリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数の平均が、ベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数から 30%以上減少を達成した被験者の割合を Table 21.3.1.1-1 に示した。

Week 26 までの解析では、mITT の 204 名中 156 名（76.5%、95%信頼区間：70.0%, 82.1%）がベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数から 30%以上減少を達成した。

Week 52 までの解析では、mITT の 204 名中 158 名（77.5%、95%信頼区間：71.1%, 83.0%）がベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数から 30%以上減少を達成した。本治験で得られた達成被験者の割合が事前設定した閾値割合（20%）の仮定のもとで得られる確率は低く（p<0.0001：二項検定）、達成被験者の割合は 20%を上回ることが検証された。以上より、リン吸着薬から切り替えながら KHK7791 を 52 週間投与したとき、リン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数は、ベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数に比べて統計学的に有意に減少することが示された。

Table 21.3.1.1-1 最終評価時点直近 3 週間におけるリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数の平均がベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数から 30%以上減少を達成した被験者の割合（mITT）

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

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

重要な副次評価項目に関連して、以下の 2 項目について事後解析を行った。

1） 最終評価時点直近 3 週間におけるリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数の平均が、ベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数から 50%以上減少を達成した被験者の割合

- Week 26 までの解析では、mITT の 204 名中 108 名（52.9%、95%信頼区間：45.8%, 59.9%）がベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数から 50%以上減少を達成した。
- Week 52 までの解析では、mITT の 204 名中 115 名（56.4%、95%信頼区間：49.3%, 63.3%）がベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数から 50%以上減少を達成した（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-1.2）。

2） 最終評価時点直近 3 週間におけるリン吸着薬の 1 日処方錠数の平均が、ベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数から 100%減少（リン吸着薬から KHK7791 への完全切替え）を達成した被験者の割合

- Week 26 までの解析では、mITT の 204 名中 80 名（39.2%、95%信頼区間：32.5%, 46.3%）がベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数から 100%減少を達成した。
- Week 52 までの解析では、mITT の 204 名中 93 名（45.6%、95%信頼区間：38.6%, 52.7%）がベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数から 100%減少を達成した（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-1.3）。

21.3.1.2 その他の副次評価項目

1）各評価時点のリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数、処方薬重量、処方薬体積のベースラインからの変化量及び変化率

その他の副次評価項目である、リン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数、合計 1 日処方薬重量、合計 1 日処方薬体積について、ベースラインからの変化量の平均値の推移をそれぞれ Figure 21.3.1.2-1、Figure 21.3.1.2-2、Figure 21.3.1.2-3 に示した。

リン吸着薬の 1 日処方錠数（平均値±標準偏差、以下同様）のベースライン値は 11.4±7.62 錠であった。KHK7791 投与開始後 Week 3 以降、リン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数は、ベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数から減少した。各評価時点で治験を継続していた被験者のリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数は、Week 3 で 11.2±7.47 錠（198 名）、Week 26 で 5.4±5.17 錠（172 名）、Week 50（最終処方時点）で 5.1±5.50 錠（154 名）であった。各評価時点のベースラインからの変化量及び変化率は、Week 3 で−0.3±2.02 錠及び−0.03±24.303%、Week 26 で−6.2±5.70 錠及び−49.93±36.072%、Week 50 で−6.5±5.58 錠及び−55.27±24.759%であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-2.1）。

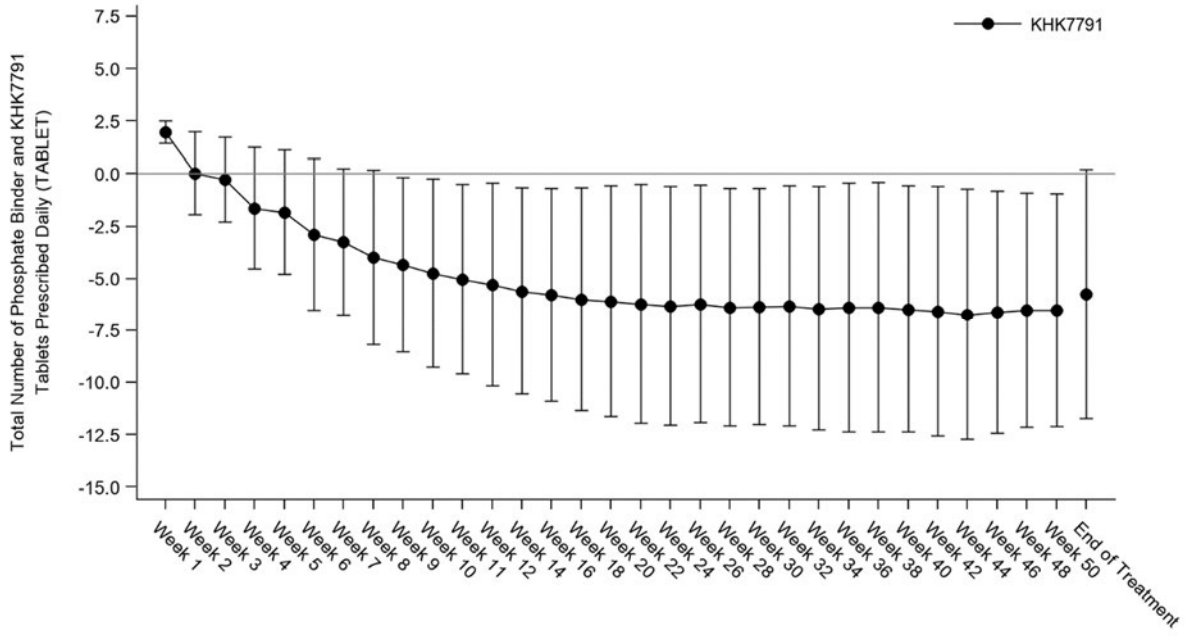
リン吸着薬の 1 日処方薬重量のベースライン値は 5730.8±3539.21 mg であった。KHK7791 投与開始後 Week 2 以降、リン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方薬重量は、ベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方薬重量から減少した。各評価時点で治験を継続していた被験者のリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方薬重量は、Week 2 で 4911.9±3495.91 mg（198 名）、Week 26 で 2082.9±2663.35 mg（172 名）、Week 50 で 1940.1±2737.68 mg（154 名）であった。各評価時点のベースラインからの変化量及び変化率は、Week 2 で−875.6±1062.17 mg 及び−18.82±24.556%、Week 26 で−3756.5±2571.37 mg 及び−67.98±38.731%、Week 50 で−3962.9±2777.24 mg 及び−71.93±25.146%であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-2.1）。

リン吸着薬の合計 1 日処方薬体積のベースライン値は 4590.18±3525.090 mm^3 であった。KHK7791 投与開始後 Week 2 以降、リン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方薬体積は、ベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方薬体積から減少した。各評価時点で治験を継続していた被験者のリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方薬体積は、Week 2 で 3890.81±3203.553 mm^3（198 名）、Week 26 で 1567.91±2133.990 mm^3（172 名）、Week 50 で 1486.79±2208.017 mm^3（154 名）であった。各評価時点のベースラインからの変化量及び変化率は、Week 2 で−745.71±984.824 mm^3 及び−19.18±24.683%、Week 26 で−3087.62±2922.423 mm^3 及び−67.33±40.888%、Week 50 で−3186.36±3041.831 mm^3 及び−70.75±25.305%であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-2.1）。

いずれの評価項目でもベースライン時と比較して Week 50 では減少した。また、Day 1 時点で使用していたリン吸着薬の種類（沈降炭酸カルシウム、セベラマー塩酸塩、炭酸ランタン、ビ

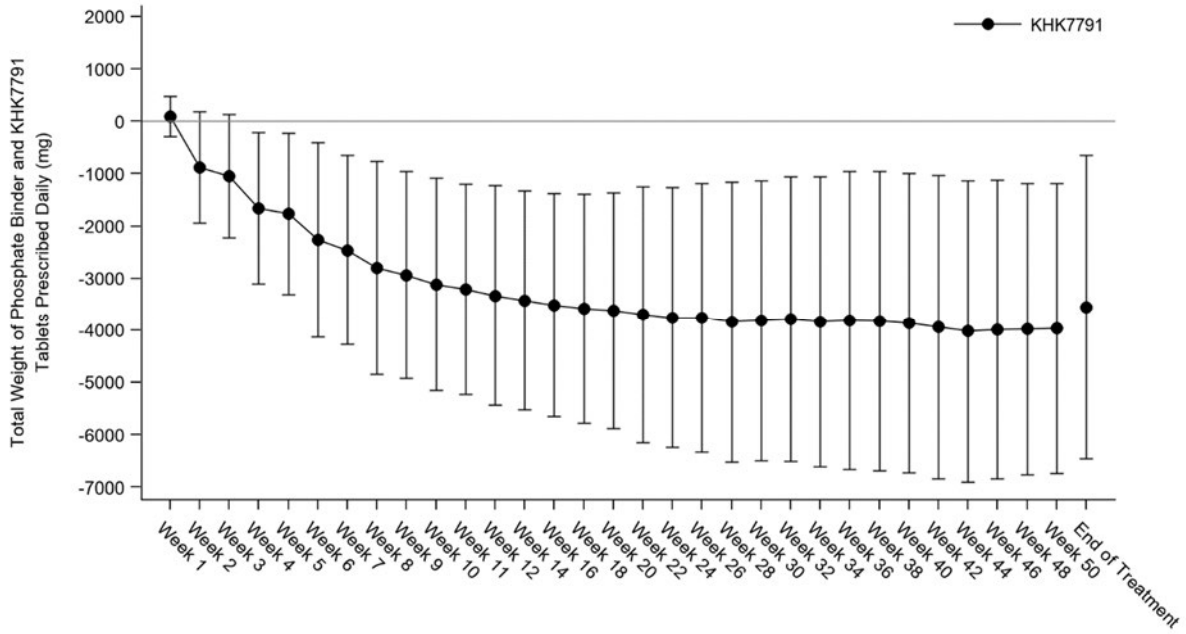
キサロマー、スクロオキシ水酸化鉄、クエン酸第二鉄水和物）によらず、Week 50 ではベースライン時と比較して処方錠数の減少が認められた（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-4.2）。

Figure 21.3.1.2-1　リン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数のベースラインからの変化量の推移（平均値±標準偏差、mITT）



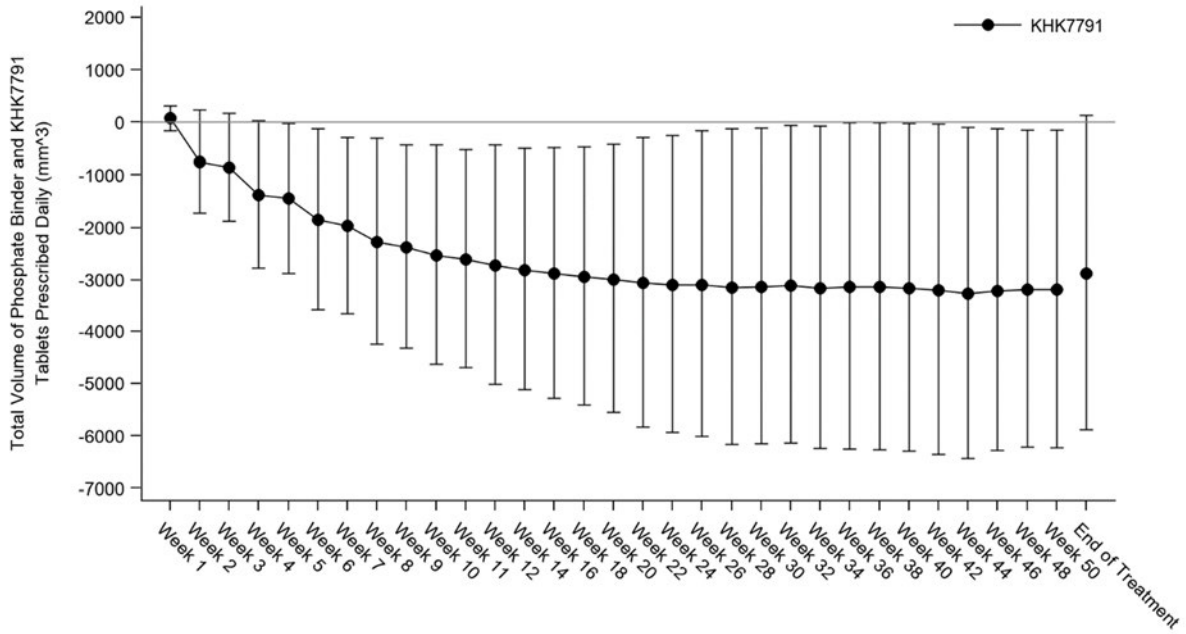
The baseline value was the number of prescribed daily tablets of the most recent non-missing phosphate binders value obtained prior to first administration of IP.
Source: 5.3.5.2-3 Figure 14.2.1-2.1.2

Figure 21.3.1.2-2　リン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方薬重量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 number of prescribed daily tablets of the most recent non-missing phosphate binders value obtained prior to first administration of IP.
Source: 5.3.5.2-3 Figure 14.2.1-2.1.2

Figure 21.3.1.2-3　リン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方薬体積のベースラインからの変化量の推移（平均値±標準偏差、mITT）



The baseline value was the number of prescribed daily tablets of the most recent non-missing phosphate binders value obtained prior to first administration of IP.
Source: 5.3.5.2-3 Figure 14.2.1-2.1.2

2）各評価時点でリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数がベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数から 30%以上又は 50%以上減少した被験者の割合

各評価時点で KHK7791 の投与を受けていた被験者を対象として、リン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数がベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数から 30%以上又は 50%以上減少した被験者の割合を Table 21.3.1.2-1 に示した。

リン吸着薬の 1 日処方錠数がベースラインから 30%以上減少した被験者割合は、KHK7791 投与開始後、経時的に上昇した。各評価時点でリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数が 30%以上減少した被験者割合は、Week 26 で 81.4%（172 名中 140 名）、Week 50 で 86.4%（154 名中 133 名）、各被験者の最終評価時点で 77.5%（204 名中 158 名）であった。

同様に、50%以上減少した被験者割合は、Week 12 で半数以上が達成し、Week 26 で 59.9%（172 名中 103 名）、Week 50 で 61.7%（154 名中 95 名）、各被験者の最終評価時点で 55.9%（204 名中 114 名）であった。

Table 21.3.1.2-1 各評価時点でリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数がベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数から 30%以上又は 50%以上減少した被験者の割合（mITT）

	Visit	KHK7791 N = 204	
		n/N1	(%)
Achievement of at Least 30% Decrease from Baseline in the Total Number of Tablets Prescribed Daily	Week 1	0/202	
	Week 2	11/198	(5.6)
	Week 3	16/198	(8.1)
	Week 4	59/195	(30.3)
	Week 5	65/190	(34.2)
	Week 6	88/189	(46.6)
	Week 7	95/188	(50.5)
	Week 8	114/187	(61.0)
	Week 9	119/186	(64.0)
	Week 10	126/185	(68.1)
	Week 11	136/184	(73.9)
	Week 12	138/183	(75.4)
	Week 14	140/180	(77.8)
	Week 16	138/176	(78.4)
	Week 18	138/173	(79.8)
	Week 20	140/173	(80.9)
	Week 22	143/173	(82.7)
	Week 24	142/172	(82.6)
	Week 26	140/172	(81.4)
	Week 28	140/170	(82.4)
	Week 30	138/169	(81.7)
	Week 32	136/169	(80.5)
	Week 34	134/165	(81.2)
	Week 36	132/165	(80.0)
	Week 38	131/165	(79.4)
	Week 40	130/163	(79.8)
	Week 42	131/161	(81.4)
	Week 44	136/159	(85.5)
	Week 46	131/157	(83.4)
	Week 48	133/156	(85.3)
	Week 50	133/154	(86.4)
	End of Treatment	158/204	(77.5)
Achievement of at Least 50% Decrease from Baseline in the Total Number of Tablets Prescribed Daily	Week 1	0/202	
	Week 2	1/198	(0.5)
	Week 3	4/198	(2.0)
	Week 4	18/195	(9.2)
	Week 5	20/190	(10.5)
	Week 6	41/189	(21.7)
	Week 7	47/188	(25.0)
	Week 8	62/187	(33.2)
	Week 9	70/186	(37.6)
	Week 10	82/185	(44.3)
	Week 11	88/184	(47.8)
	Week 12	95/183	(51.9)
	Week 14	98/180	(54.4)

Table 21.3.1.2-1 各評価時点でリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数がベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数から 30%以上又は 50%以上減少した被験者の割合（mITT）(Continued)

Visit	KHK7791 N = 204	
	n/N1	(%)
Week 16	98/176	(55.7)
Week 18	103/173	(59.5)
Week 20	100/173	(57.8)
Week 22	101/173	(58.4)
Week 24	101/172	(58.7)
Week 26	103/172	(59.9)
Week 28	104/170	(61.2)
Week 30	102/169	(60.4)
Week 32	100/169	(59.2)
Week 34	98/165	(59.4)
Week 36	98/165	(59.4)
Week 38	97/165	(58.8)
Week 40	99/163	(60.7)
Week 42	100/161	(62.1)
Week 44	101/159	(63.5)
Week 46	99/157	(63.1)
Week 48	99/156	(63.5)
Week 50	95/154	(61.7)
End of Treatment	114/204	(55.9)

n: Number of subjects achieving specified level in the total number of phosphate binder and KHK7791 tablets prescribed daily at each time point after the start of treatment compared to the number of prescribed daily tablets of phosphate binders at baseline.
N1: Number of subjects who had a valid measurement value at the specified visit.
The baseline value was the number of prescribed daily tablets of the most recent non-missing phosphate binders value obtained prior to first administration of IP.
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.2.1-2.2.1

3）各評価時点でリン吸着薬の 1 日処方錠数がベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数から 30%以上、50%以上又は 100%減少した被験者の割合

リン吸着薬の 1 日処方錠数がベースラインから 30%以上減少した被験者割合は、KHK7791 投与開始直後から上昇が認められ、Week 4 で半数以上が達成し、その後も経時的に上昇した。各評価時点でリン吸着薬の 1 日処方錠数が 30%以上減少した被験者割合は、Week 26 で 93.6%（172 名中 161 名）、Week 50 で 95.5%（154 名中 147 名）、各被験者の最終評価時点で 87.3%（204 名中 178 名）であった。

同様に、50%以上減少した被験者割合は、Week 6 で半数以上が達成し、Week 26 で 81.4%（172 名中 140 名）、Week 50 で 87.0%（154 名中 134 名）、各被験者の最終評価時点で 78.4%（204 名中 160 名）であった。

同様に、100%減少（リン吸着薬から KHK7791 への完全切替え）した被験者割合は、Week 26 で 47.7%（172 名中 82 名）、Week 50 で 51.9%（154 名中 80 名）、各被験者の最終評価時点で 47.5%（204 名中 97 名）であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-2.2.2）。

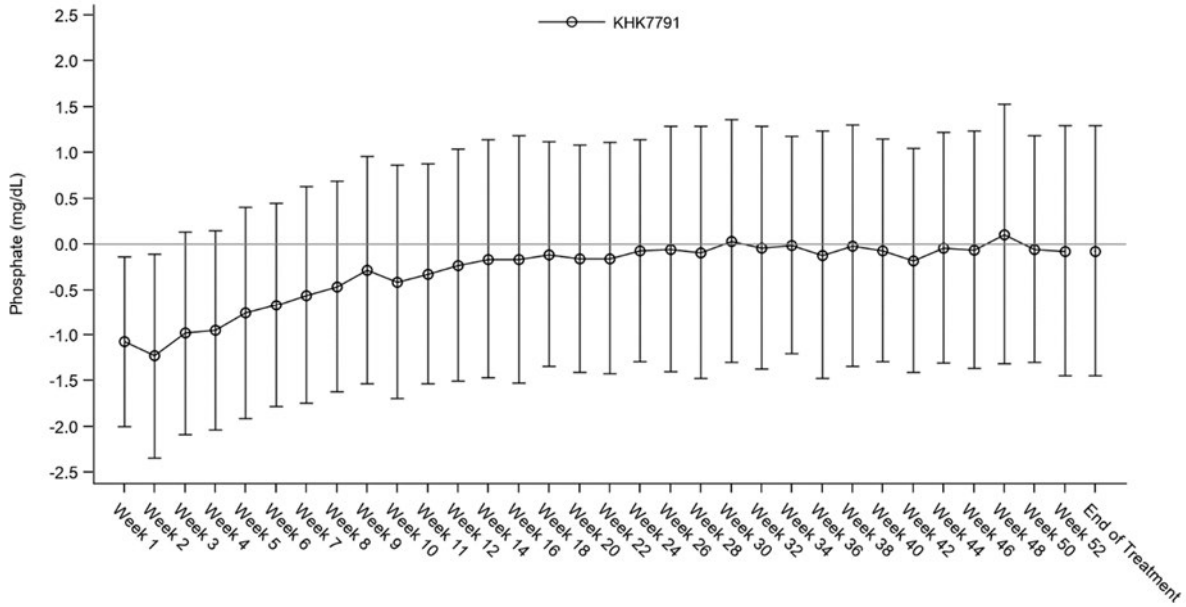
4）血清リン濃度のベースラインからの変化量の推移

各評価時点の血清リン濃度について、ベースラインからの変化量の平均値の推移を Figure 21.3.1.2-4 に示した。

本治験ではベースラインの血清リン濃度が 6.0 mg/dL 以下の場合はベースライン値±0.5 mg/dL（ただし 6.0 mg/dL 以下であること）となるよう、また、ベースラインの血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上の場合は 5.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下となるように KHK7791 又はリン吸着薬の用量を調整した。

血清リン濃度は KHK7791 投与開始後 Week 2 では、ベースライン値（5.24±0.963 mg/dL、平均値±標準偏差、以下同様）から低下し、その後は徐々にベースラインの値まで戻り、以降ベースライン値付近で推移した。血清リン濃度は Week 2 で 4.01±1.141 mg/dL、Week 26 で 5.16±1.250 mg/dL、Week 52 で 5.11±1.166 mg/dL、各被験者の最終評価時点で 5.16±1.254 mg/dL であった。血清リン濃度のベースラインからの変化量は Week 2 で−1.23±1.115 mg/dL、Week 26 で −0.06±1.343 mg/dL、Week 52 で−0.08±1.370 mg/dL、各被験者の最終評価時点で−0.08±1.371 mg/dL であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-2.3.1）。

Figure 21.3.1.2-4　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 IP.
Source: 5.3.5.2-3 Figure 14.2.1-2.2.2

5）血清リン濃度の管理目標値の達成

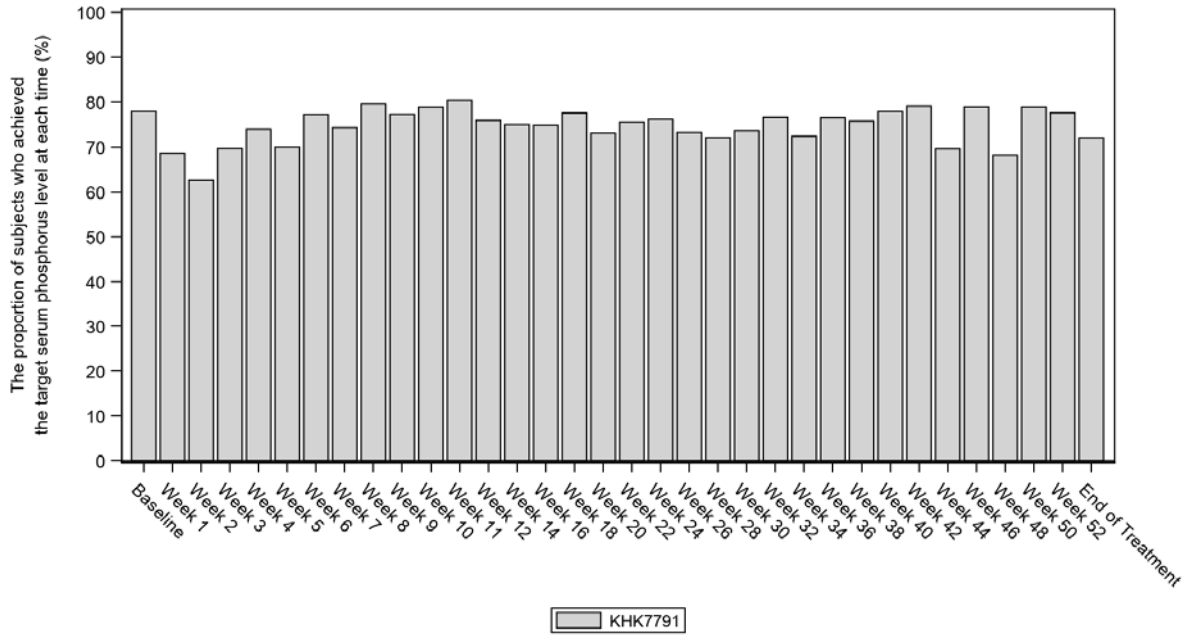
本治験では血清リン濃度の管理目標値を 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下とした場合及び 3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下とした場合のそれぞれについて、管理目標値の達成状況を評価した。いずれの管理目標値についても、管理目標値を達成した被験者の割合は、KHK7791 投与開始後、ベースラインと同程度の値で推移した。

（1）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 21.3.1.2-5 に示した。

血清リン濃度の管理目標値を 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下としたとき、ベースラインで管理目標値を達成していた被験者の割合（95%信頼区間；被験者数、以下同様）は 77.9%（71.6%, 83.4%；204 名中 159 名）であった。各評価時点で管理目標値を達成した被験者の割合は、Week 26 で 73.3%（66.0%, 79.7%；172 名中 126 名）、Week 52 で 77.6%（70.2%, 84.0%；152 名中 118 名）、各被験者の最終評価時点で 72.1%（65.4%, 78.1%；204 名中 147 名）であった。また Week 1～52 の期間で管理目標値を達成した被験者の割合は 62.6%～80.4%の範囲であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-2.4.1）。

Figure 21.3.1.2-5　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）



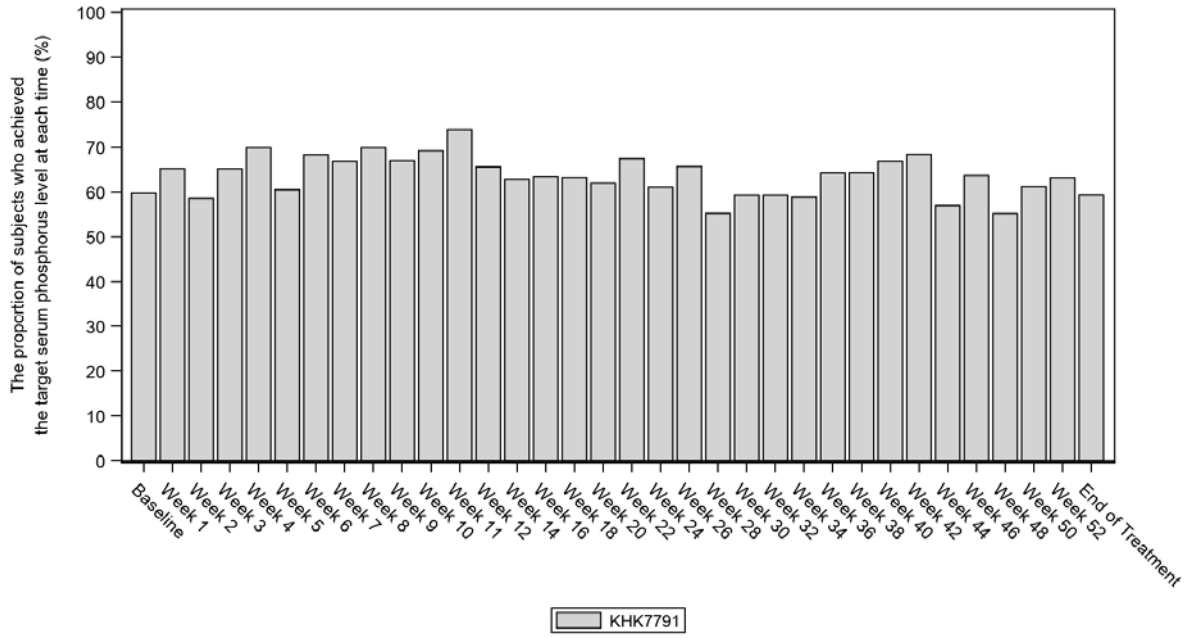
Source: 5.3.5.2-3 Figure 14.2.1-2.3.1

（2）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 21.3.1.2-6 に示した。

血清リン濃度の管理目標値を 3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下としたとき、ベースラインで管理目標値を達成していた被験者の割合（95%信頼区間；被験者数、以下同様）は 59.8%（52.7%, 66.6%；204 名中 122 名）であった。各評価時点で管理目標値を達成した被験者の割合は、Week 26 で 65.7%（58.1%, 72.8%；172 名中 113 名）、Week 52 で 63.2%（55.0%, 70.8%；152 名中 96 名）、各被験者の最終評価時点で 59.3%（52.2%, 66.1%；204 名中 121 名）であった。また Week 1～52 の期間で管理目標値を達成した被験者の割合は 55.2%～73.9%の範囲であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-2.4.2）。

Figure 21.3.1.2-6　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: 5.3.5.2-3 Figure 14.2.1-2.3.2

6）各評価時点の補正 Ca 濃度及び Ca×P 積の推移

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 9.02±0.509 mg/dL であった。

KHK7791 投与開始後、補正 Ca 濃度はベースライン値からの明らかな変化は認められなかった。補正 Ca 濃度の平均値は Week 1～52 の期間で 8.86～9.20 mg/dL の範囲で推移した。また、補正 Ca 濃度のベースラインからの変化量の平均値は Week 1～52 の期間で−0.16～0.19 mg/dL の範囲であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-2.5）。

Ca×P 積のベースライン値は 47.223±9.0059 $(mg/dL)^2$（平均値±標準偏差、以下同様）であった。Ca×P 積は血清リン濃度と同様、KHK7791 投与開始後 Week 2 にベースライン値から低下し、その後は徐々にベースラインの値まで戻り、以降ベースライン値付近で推移した。Ca×P 積は Week 2 で 36.477±10.1605 $(mg/dL)^2$、Week 26 で 46.527±11.3461 $(mg/dL)^2$、Week 52 で 45.264±10.7516 $(mg/dL)^2$、各被験者の最終評価時点で 46.063±11.4701 $(mg/dL)^2$ であった。Ca×P 積のベースラインからの変化量は、Week 2 で −10.661±9.6356 $(mg/dL)^2$、Week 26 で −0.491±11.5640 $(mg/dL)^2$、Week 52 で −1.390±12.6727 $(mg/dL)^2$、各被験者の最終評価時点で −1.160±12.5270 $(mg/dL)^2$ であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-2.5）。

21.3.1.3　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

ベースライン時の intact FGF23 濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は 5218.28±7344.017 pg/mL であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-3.1）。intact FGF23 濃度は KHK7791 投与開始後 Week 8 では低下しており、その後もベースラインより低い値で推移した。各評価時点での intact FGF23 濃度の平均値は、Week 8 で 3473.45±4996.087 pg/mL、Week 24 で 4548.27±7927.946 pg/mL、Week 52 で 3134.13±6402.653 pg/mL であった（5.3.5.2-3 Figure 14.2.1-3.1、Table 14.2.1-3.1）。各評価時点

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、以下同様）は、Week 8 で−444.00 pg/mL（−26700.0, 12450.0 pg/mL）、Week 24 で−142.00 pg/mL（−26860.0, 35000.0 pg/mL）、Week 52 で−571.70 pg/mL（−26200.0, 28200.0 pg/mL）であった。また変化率の中央値は、Week 8 で−34.70%（−90.2%, 711.4%）、Week 24 で−13.35%（−90.9%, 785.0%）、Week 52 で−47.35%（−96.1%, 1168.7%）であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-3.1）。

c-terminal FGF23 濃度は intact FGF23 濃度と同様の推移を示した。ベースライン時の c-terminal FGF23 濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は 4899.46±6077.657 RU/mL であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-3.1）。c-terminal FGF23 濃度は KHK7791 投与開始後 Week 8 ではベースラインよりも低下しており、その後もベースラインより低い値で推移した。各評価時点での c-terminal FGF23 濃度は Week 8 で 3434.94±4114.274 RU/mL、Week 24 で 3974.89±5792.849 RU/mL、Week 52 で 4589.88±9170.287 RU/mL であった（5.3.5.2-3 Figure 14.2.1-3.1、Table 14.2.1-3.1）。各評価時点での c-terminal FGF23 濃度のベースラインからの変化量の中央値（最小値, 最大値、以下同様）は、Week 8 で−408.00 RU/mL（−17000.0, 6460.0 RU/mL）、Week 24 で−303.50 RU/mL（−19770.0, 18100.0 RU/mL）、Week 52 で−226.50 RU/mL（−17950.0, 46400.0 RU/mL）であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-3.1）。また変化率の中央値は、Week 8 で−23.50%（−83.7%, 453.2%）、Week 24 で−17.70%（−83.8%, 186.0%）、Week 52 で−19.55%（−88.4%, 968.1%）であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-3.1）。

ベースライン時の intact PTH 濃度は 147.4±87.37 pg/mL（平均値±標準偏差）であった。KHK7791 投与開始後、intact PTH 濃度にベースライン値からの明らかな変動は認められなかった（5.3.5.2-3 Figure 14.2.1-3.1）。intact PTH 濃度の各評価時点の平均値は Week 1～52 の期間で 129.3～171.7 pg/mL の範囲で推移した（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-3.1）。KHK7791 投与開始後、各評価時点での intact PTH 濃度のベースラインからの変化量の中央値は−16.0～15.5 pg/mL の範囲で推移した（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-3.1）。また、変化率の中央値は−12.10%～12.60%の範囲であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1-3.1）。

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（BAP、TRACP-5b、OC、P1NP）はいずれも KHK7791 投与開始後、わずかに上昇する傾向が認められた（5.3.5.2-3 Figure 14.2.1-3.1、Table 14.2.1-3.1）。

21.3.2 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

SOC 別及び PT 別の有害事象の発現状況を Table 21.3.2-1 に示した。有害事象は 212 名中 204 名（96.2%）に発現した。事象別では「下痢」が最も多く 135 名（63.7%）に発現した。次いで「ワクチン接種合併症」が 42 名（19.8%）、「発熱」が 37 名（17.5%）、「挫傷」が 28 名（13.2%）、「上咽頭炎」及び「背部痛」が各 20 名（9.4%）、「シャント狭窄」が 18 名（8.5%）、「高カリウム血症」が 15 名（7.1%）、「関節痛」が 13 名（6.1%）、「COVID-19」及び「四肢痛」が各 12 名（5.7%）、「悪心」、「靱帯捻挫」、「シャント閉塞」、「筋痙縮」、「頭痛」が各 11 名（5.2%）に発現した。

Table 21.3.2-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	KHK7791 N = 212	
	n	(%)
Subjects with any TEAE	204	(96.2)
[血液およびリンパ系障害]	14	(6.6)
鉄欠乏性貧血	8	(3.8)
腎性貧血	4	(1.9)
貧血	2	(0.9)
巨赤芽球性貧血	1	(0.5)
赤血球増加症	1	(0.5)
[心臓障害]	21	(9.9)
狭心症	5	(2.4)
心房細動	5	(2.4)
動悸	2	(0.9)
頻脈	2	(0.9)
不安定狭心症	1	(0.5)
不整脈	1	(0.5)
徐脈	1	(0.5)
うっ血性心不全	1	(0.5)
冠動脈狭窄	1	(0.5)
プリンツメタル狭心症	1	(0.5)
上室性期外収縮	1	(0.5)
心室性期外収縮	1	(0.5)
[先天性、家族性および遺伝性障害]	1	(0.5)
皮様嚢腫	1	(0.5)
[耳および迷路障害]	11	(5.2)
回転性めまい	7	(3.3)
耳鳴	2	(0.9)
メニエール病	1	(0.5)
頭位性回転性めまい	1	(0.5)
突発性難聴	1	(0.5)
[内分泌障害]	7	(3.3)
続発性副甲状腺機能亢進症	3	(1.4)
バセドウ病	1	(0.5)
甲状腺機能低下症	1	(0.5)
慢性甲状腺炎	1	(0.5)
二次性甲状腺機能亢進症	1	(0.5)
甲状腺腫瘤	1	(0.5)

Table 21.3.2-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	KHK7791 N = 212	
	n	(%)
[眼障害]	19	(9.0)
白内障	4	(1.9)
眼瞼炎	3	(1.4)
アレルギー性結膜炎	3	(1.4)
ドライアイ	3	(1.4)
結膜出血	2	(0.9)
境界域緑内障	1	(0.5)
糖尿病網膜症	1	(0.5)
眼脂	1	(0.5)
眼出血	1	(0.5)
眼瞼浮腫	1	(0.5)
網膜静脈閉塞	1	(0.5)
[胃腸障害]	165	(77.8)
下痢	135	(63.7)
悪心	11	(5.2)
嘔吐	10	(4.7)
軟便	9	(4.2)
腹痛	8	(3.8)
便秘	6	(2.8)
齲歯	5	(2.4)
上腹部痛	4	(1.9)
痔核	4	(1.9)
口内炎	4	(1.9)
腹部不快感	3	(1.4)
歯周病	3	(1.4)
腹部膨満	2	(0.9)
大腸炎	2	(0.9)
排便回数増加	2	(0.9)
胃炎	2	(0.9)
びらん性胃炎	2	(0.9)
胃食道逆流性疾患	2	(0.9)
歯肉痛	2	(0.9)
直腸炎	2	(0.9)
歯痛	2	(0.9)
アフタ性潰瘍	1	(0.5)
慢性胃炎	1	(0.5)
口内乾燥	1	(0.5)
十二指腸穿孔	1	(0.5)
十二指腸炎	1	(0.5)
消化不良	1	(0.5)
腸炎	1	(0.5)
胃ポリープ	1	(0.5)
胃潰瘍	1	(0.5)
出血性胃潰瘍	1	(0.5)
胃腸障害	1	(0.5)
歯肉出血	1	(0.5)
歯肉腫脹	1	(0.5)
舌炎	1	(0.5)

Table 21.3.2-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	KHK7791 N = 212	
	n	(%)
血便排泄	1	(0.5)
胃前庭部毛細血管拡張症	1	(0.5)
大腸ポリープ	1	(0.5)
直腸しぶり	1	(0.5)
憩室穿孔	1	(0.5)
消化管壁肥厚	1	(0.5)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	67	(31.6)
発熱	37	(17.5)
ワクチン接種部位疼痛	10	(4.7)
ワクチン接種部位反応	7	(3.3)
注射部位疼痛	6	(2.8)
倦怠感	5	(2.4)
胸痛	3	(1.4)
異常感	2	(0.9)
末梢腫脹	1	(0.5)
穿刺部位反応	1	(0.5)
血管穿刺部位内出血	1	(0.5)
穿刺部位疼痛	1	(0.5)
注射部位損傷	1	(0.5)
ワクチン接種部位そう痒感	1	(0.5)
ワクチン接種部位腫脹	1	(0.5)
ワクチン接種部位熱感	1	(0.5)
血管穿刺部位腫脹	1	(0.5)
血管穿刺部位発疹	1	(0.5)
穿刺部位内出血	1	(0.5)
血管穿刺部位損傷	1	(0.5)
[肝胆道系障害]	5	(2.4)
急性胆嚢炎	1	(0.5)
胆石症	1	(0.5)
肝機能異常	1	(0.5)
脂肪肝	1	(0.5)
過形成性胆嚢症	1	(0.5)
[免疫系障害]	2	(0.9)
季節性アレルギー	2	(0.9)
[感染症および寄生虫症]	80	(37.7)
上咽頭炎	20	(9.4)
COVID-19	12	(5.7)
蜂巣炎	5	(2.4)
毛包炎	5	(2.4)
麦粒腫	5	(2.4)
咽頭炎	5	(2.4)
足部白癬	5	(2.4)
膀胱炎	4	(1.9)
気管支炎	3	(1.4)
歯肉炎	3	(1.4)
口腔ヘルペス	3	(1.4)
胃腸炎	2	(0.9)
帯状疱疹	2	(0.9)

Table 21.3.2-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	KHK7791 N = 212	
	n	(%)
爪囲炎	2	(0.9)
歯周炎	2	(0.9)
肺炎	2	(0.9)
上気道感染	2	(0.9)
尿路感染	2	(0.9)
シャント感染	2	(0.9)
腎嚢胞感染	2	(0.9)
感染性皮膚嚢腫	2	(0.9)
菌血症	1	(0.5)
結膜炎	1	(0.5)
憩室炎	1	(0.5)
せつ	1	(0.5)
耳下腺炎	1	(0.5)
腎盂腎炎	1	(0.5)
膿疱性皮疹	1	(0.5)
鼻炎	1	(0.5)
皮下組織膿瘍	1	(0.5)
股部白癬	1	(0.5)
ウイルス性発疹	1	(0.5)
皮膚細菌感染	1	(0.5)
ヘリコバクター感染	1	(0.5)
白癬感染	1	(0.5)
細菌感染	1	(0.5)
細菌性肺炎	1	(0.5)
細菌性結膜炎	1	(0.5)
口唇感染	1	(0.5)
血管穿刺部位感染	1	(0.5)
移植腎感染	1	(0.5)
[傷害、中毒および処置合併症]	107	(50.5)
ワクチン接種合併症	42	(19.8)
挫傷	28	(13.2)
シャント狭窄	18	(8.5)
靭帯捻挫	11	(5.2)
シャント閉塞	11	(5.2)
創傷	8	(3.8)
皮膚擦過傷	6	(2.8)
熱傷	5	(2.4)
動静脈瘻部位合併症	4	(1.9)
肋骨骨折	3	(1.4)
引っかき傷	3	(1.4)
凍瘡	2	(0.9)
脊椎圧迫骨折	2	(0.9)
皮下血腫	2	(0.9)
透析不均衡症候群	2	(0.9)
アルコール中毒	1	(0.5)
節足動物咬傷	1	(0.5)
転倒	1	(0.5)
手骨折	1	(0.5)

Table 21.3.2-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	KHK7791 N = 212	
	n	(%)
橈骨骨折	1	(0.5)
刺創	1	(0.5)
移植血管閉塞	1	(0.5)
創合併症	1	(0.5)
皮膚裂傷	1	(0.5)
シャント血栓症	1	(0.5)
眼外傷	1	(0.5)
四肢損傷	1	(0.5)
シャント機能不全	1	(0.5)
歯牙破折	1	(0.5)
処置による疼痛	1	(0.5)
熱中症	1	(0.5)
血液透析合併症	1	(0.5)
口腔化学熱傷	1	(0.5)
皮膚創傷	1	(0.5)
眼挫傷	1	(0.5)
切開部位びらん	1	(0.5)
血管確保部位そう痒感	1	(0.5)
[臨床検査]	19	(9.0)
血圧低下	5	(2.4)
便潜血陽性	3	(1.4)
血中カリウム増加	2	(0.9)
C-反応性蛋白増加	2	(0.9)
体重減少	2	(0.9)
血中カルシウム減少	1	(0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.5)
血圧上昇	1	(0.5)
カルニチン減少	1	(0.5)
ヘモグロビン増加	1	(0.5)
血小板数減少	1	(0.5)
白血球数増加	1	(0.5)
トランスアミナーゼ上昇	1	(0.5)
[代謝および栄養障害]	44	(20.8)
高カリウム血症	15	(7.1)
低カルシウム血症	8	(3.8)
低血糖	4	(1.9)
代謝性アシドーシス	4	(1.9)
食欲減退	4	(1.9)
低リン血症	3	(1.4)
アシドーシス	2	(0.9)
糖尿病	2	(0.9)
コントロール不良の糖尿病	2	(0.9)
高カルシウム血症	2	(0.9)
低アルブミン血症	2	(0.9)
カルニチン欠損症	2	(0.9)
脱水	1	(0.5)
葉酸欠乏	1	(0.5)
痛風	1	(0.5)

Table 21.3.2-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	KHK7791 N = 212	
	n	(%)
脂質異常症	1	(0.5)
低カルニチン血症	1	(0.5)
[筋骨格系および結合組織障害]	72	(34.0)
背部痛	20	(9.4)
関節痛	13	(6.1)
四肢痛	12	(5.7)
筋痙縮	11	(5.2)
腰部脊柱管狭窄症	5	(2.4)
筋肉痛	5	(2.4)
関節周囲炎	5	(2.4)
腱鞘炎	4	(1.9)
頚部痛	3	(1.4)
筋骨格硬直	3	(1.4)
関節炎	2	(0.9)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	2	(0.9)
変形性脊椎症	2	(0.9)
脊柱管狭窄症	2	(0.9)
肋軟骨炎	1	(0.5)
関節腫脹	1	(0.5)
顎痛	1	(0.5)
滑液嚢腫	1	(0.5)
筋骨格系胸痛	1	(0.5)
アミロイド関節症	1	(0.5)
椎間孔狭窄	1	(0.5)
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	14	(6.6)
皮膚乳頭腫	5	(2.4)
結腸癌	2	(0.9)
大腸腺腫	2	(0.9)
アクロコルドン	1	(0.5)
乳癌	1	(0.5)
皮膚の新生物	1	(0.5)
甲状腺新生物	1	(0.5)
卵巣胚細胞奇形腫	1	(0.5)
[神経系障害]	28	(13.2)
頭痛	11	(5.2)
一過性脳虚血発作	4	(1.9)
神経痛	3	(1.4)
脳梗塞	2	(0.9)
浮動性めまい	2	(0.9)
感覚鈍麻	2	(0.9)
脳血管障害	1	(0.5)
末梢性ニューロパチー	1	(0.5)
ヘルペス後神経痛	1	(0.5)
失神寸前の状態	1	(0.5)
第 6 脳神経麻痺	1	(0.5)
ラクナ梗塞	1	(0.5)
部分発作	1	(0.5)
頚動脈硬化症	1	(0.5)

Table 21.3.2-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	KHK7791 N = 212	
	n	(%)
血栓性脳梗塞	1	(0.5)
[精神障害]	8	(3.8)
不眠症	6	(2.8)
不安	1	(0.5)
心因性嘔吐	1	(0.5)
[腎および尿路障害]	8	(3.8)
血尿	2	(0.9)
腎機能障害	2	(0.9)
尿管結石症	2	(0.9)
排尿困難	1	(0.5)
水腎症	1	(0.5)
腎嚢胞出血	1	(0.5)
尿道狭窄	1	(0.5)
[生殖系および乳房障害]	1	(0.5)
卵巣嚢胞	1	(0.5)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	20	(9.4)
アレルギー性鼻炎	3	(1.4)
鼻漏	3	(1.4)
喘息	2	(0.9)
咳嗽	2	(0.9)
鼻出血	2	(0.9)
口腔咽頭痛	2	(0.9)
呼吸困難	1	(0.5)
肺気腫	1	(0.5)
喀血	1	(0.5)
胸水	1	(0.5)
喀痰増加	1	(0.5)
上気道の炎症	1	(0.5)
咽頭の炎症	1	(0.5)
肺陰影	1	(0.5)
[皮膚および皮下組織障害]	60	(28.3)
湿疹	10	(4.7)
過角化	8	(3.8)
皮下出血	7	(3.3)
接触皮膚炎	6	(2.8)
そう痒症	6	(2.8)
皮膚剥脱	5	(2.4)
水疱	4	(1.9)
皮脂欠乏症	4	(1.9)
皮膚乾燥	3	(1.4)
皮脂欠乏性湿疹	3	(1.4)
発疹	3	(1.4)
皮膚亀裂	3	(1.4)
手皮膚炎	3	(1.4)
皮膚嚢腫	2	(0.9)
皮膚炎	2	(0.9)
陥入爪	2	(0.9)
脂漏性皮膚炎	2	(0.9)

Table 21.3.2-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	KHK7791 N = 212	
	n	(%)
老人性乾皮症	2	(0.9)
脱毛症	1	(0.5)
褥瘡性潰瘍	1	(0.5)
薬疹	1	(0.5)
貨幣状湿疹	1	(0.5)
紅斑	1	(0.5)
掌蹠角皮症	1	(0.5)
点状出血	1	(0.5)
痂皮	1	(0.5)
日光皮膚炎	1	(0.5)
うっ滞性皮膚炎	1	(0.5)
乾皮症	1	(0.5)
逆むけ	1	(0.5)
水疱破裂	1	(0.5)
[血管障害]	26	(12.3)
高血圧	7	(3.3)
透析低血圧	5	(2.4)
低血圧	4	(1.9)
末梢動脈閉塞性疾患	3	(1.4)
起立性低血圧	2	(0.9)
血管痛	2	(0.9)
内出血	2	(0.9)
大動脈瘤	1	(0.5)
出血性ショック	1	(0.5)
腕頭静脈閉塞	1	(0.5)

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.3.1-3.1.2

SOC 別及び PT 別の副作用の発現状況を Table 21.3.2-2 に示した。副作用は 212 名中 134 名（63.2%）に発現した。事象別では「下痢」が最も多く 120 名（56.6%）に発現した。次いで「軟便」が 9 名（4.2%）、「低カルシウム血症」が 4 名（1.9%）、「低リン血症」が 3 名（1.4%）、「腹部膨満」、「腹痛」、「排便回数増加」、「代謝性アシドーシス」、「体重減少」が各 2 名（0.9%）に発現した。その他の副作用は各 1 名（0.5%）に発現した。

Table 21.3.2-2 副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	KHK7791 N = 212	
	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	134	(63.2)
[血液およびリンパ系障害]	1	(0.5)
鉄欠乏性貧血	1	(0.5)
[胃腸障害]	132	(62.3)
下痢	120	(56.6)
軟便	9	(4.2)
腹部膨満	2	(0.9)
腹痛	2	(0.9)
排便回数増加	2	(0.9)
腹部不快感	1	(0.5)
大腸炎	1	(0.5)
出血性胃潰瘍	1	(0.5)
血便排泄	1	(0.5)
悪心	1	(0.5)
直腸しぶり	1	(0.5)
憩室穿孔	1	(0.5)
[臨床検査]	2	(0.9)
体重減少	2	(0.9)
[代謝および栄養障害]	10	(4.7)
低カルシウム血症	4	(1.9)
低リン血症	3	(1.4)
代謝性アシドーシス	2	(0.9)
アシドーシス	1	(0.5)
高カリウム血症	1	(0.5)
低アルブミン血症	1	(0.5)
[皮膚および皮下組織障害]	1	(0.5)
脱毛症	1	(0.5)
[血管障害]	1	(0.5)
高血圧	1	(0.5)

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.2-3 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

重症度が高度と判定された有害事象の発現状況を Table 21.3.2-3 に示した。

重症度が高度と判定された有害事象は 212 名中 14 名（6.6%）に発現した。事象別には、「下痢」及び「シャント閉塞」が各 2 名（0.9%）に、その他の事象は各 1 名（0.5%）に発現した。重症度が高度と判定された有害事象のうち、「下痢」の 2 名（0.9%）、「大腸炎」及び「憩室穿孔」の各 1 名（0.5%）は治験責任医師等により治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。それ以外の事象は治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された（5.3.5.2-3 Table 14.3.1-6.2）。

Table 21.3.2-3　重症度が高度と判定された有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	KHK7791 N = 212	
	n	(%)
Subjects with any TEAE for severe	14	(6.6)
[心臓障害]	2	(0.9)
心房細動	1	(0.5)
プリンツメタル狭心症	1	(0.5)
[胃腸障害]	5	(2.4)
下痢	2	(0.9)
大腸炎	1	(0.5)
十二指腸穿孔	1	(0.5)
憩室穿孔	1	(0.5)
[感染症および寄生虫症]	3	(1.4)
蜂巣炎	1	(0.5)
細菌感染	1	(0.5)
COVID-19	1	(0.5)
[傷害、中毒および処置合併症]	2	(0.9)
シャント閉塞	2	(0.9)
[血管障害]	2	(0.9)
大動脈瘤	1	(0.5)
末梢動脈閉塞性疾患	1	(0.5)

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.3.1-5.2

3）初回発現時期別の「下痢」の発現状況

初回の有害事象「下痢」及び副作用「下痢」は、KHK7791 の投与開始後早期に発現する傾向が認められた。

時期別及び投与量別に、初めて有害事象の「下痢」が発現した被験者割合は、Week 0～3 の 5 mg 投与時が最も多く、当該期間で KHK7791 の投与を受けていた被験者 212 名中 87 名（41.0%）であった。次いで発現被験者割合が多かった順に、Week 8～11 の 5 mg 投与時が 187 名中 6 名（3.2%）、Week 4～7 の 5 mg 投与時が 195 名中 4 名（2.1%）であった（5.3.5.2-3 Table 14.3.1-7.3）。

時期別及び投与量別に、初めて副作用の「下痢」が発現した被験者割合は、Week 0～3 の 5 mg 投与時が最も多く、当該期間で KHK7791 の投与を受けていた被験者 212 名中 81 名（38.2%）であった。次いで発現被験者割合が多かった順に、Week 4～7 及び Week 8～11 の 5 mg 投与時がそれぞれ 195 名中 4 名（2.1%）及び 187 名中 4 名（2.1%）、Week 48～51 の 10 mg 投与時が 156 名中 2 名（1.3%）であった（5.3.5.2-3 Table 14.3.1-7.4）。

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「COVID-19」が 1 名（0.5%）に発現した（5.3.5.2-3 Table 14.3.2-1.1.2）。当該事象は治験責任医師等により、治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された（5.3.5.2-3 Listing 14.3.2-1.2）。

当該事象の詳細情報を以下に示した。なお、有害事象名は MedDRA の PT を記載し、「併用薬」、「併用制限薬、別途収集した併用薬（脂質異常症治療薬、赤血球造血刺激因子製剤（ESA）、低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素（HIF-PH）阻害薬、鉄剤）」、「止瀉薬」、「便秘薬」、「リン吸着薬」の欄には有害事象発現日前日までに投与されていた薬剤（投与終了した薬剤を含む）を記載した。

(1) 被験者番号：[redacted]

有害事象名	：	COVID-19
性別	：	男性
年齢	：	84
原疾患	：	その他（不明）
既往歴・合併症	：	ドライアイ、気管支拡張症、間質性肺炎、変形性膝関節症、慢性肺気腫、高血圧、鉄欠乏性貧血、二次性副甲状腺機能亢進症、カルニチン欠乏症、閉塞性動脈硬化症、腎性貧血
併用薬	：	エルカルチン、アテレック、アダラート、ゼポラス、ヒアルロン酸、ムコソルバン、ティアバランス、コミナティ、インフルエンザ HA ワクチン
併用制限薬、別途収集した併用薬	：	カルシトリオール、エパデール、エベレンゾ、ダーブロック、フェジン
止瀉薬	：	ビオスリー
便秘薬	：	なし
リン吸着薬	：	炭酸ランタン
経過	：	2021-05-11 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg 1 日 2 回) 2022-02-15 (Week 40)：KHK7791 最終投与 (5 mg) 2022-02-28 (Day 294)：有害事象の発現、入院 2022-03-01 (Day 295)：転帰確認 (死亡)
重篤と判断した理由	：	死亡に至るもの、生命を脅かす、入院又は入院期間の延長
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: Medication required/Procedure performed (心肺蘇生法)
因果関係	：	関連なし
医師コメント	：	本事象は、偶発的な要因によって発生した事象であり、治験薬との因果関係は否定できると考える。新型コロナウイルス感染症陽性が原因で死亡に至ったと判断する。

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 Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-05-12 2	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-03-01 295 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Cut wound (創傷) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-07-06 57	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-08-03 85 RECOVERED/RESOLVED
Shunt stenosis (シャント狭窄) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-09-15 128	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED PROCEDURES PERFORMED [Up to Week 26: PTA]	2021-09-24 137 RECOVERED/RESOLVED
Acidosis (アシドーシス) [代謝および栄養障害]	2022-02-28 294	NOT RELATED MODERATE N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-02-28 294 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 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の発現状況を Table 21.3.2-4 に示した。

その他の重篤な有害事象は 212 名中 43 名（20.3%）に発現した。事象別では「COVID-19」及び「シャント閉塞」が各 7 名（3.3%）、「狭心症」が 5 名（2.4%）、「蜂巣炎」及び「末梢動脈閉塞性疾患」が各 3 名（1.4%）、「結腸癌」及び「脳梗塞」が各 2 名（0.9%）に発現した。その他の事象は各 1 名（0.5%）に発現した。その他の重篤な有害事象のうち、治験責任医師等により治験薬との因果関係が「関連あり」と判断されたのは、「大腸炎」、「出血性胃潰瘍」、「憩室穿孔」の各 1 名（0.5%）であった。

その他の重篤な有害事象のうち、治験薬投与の中止に至った有害事象は、「出血性胃潰瘍」、「脊椎圧迫骨折」、「プリンツメタル狭心症」の各 1 名（0.5%）であった。

Table 21.3.2-4 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	KHK7791 N = 212	
	n	(%)
Subjects with any other serious TEAE	43	(20.3)
[心臓障害]	9	(4.2)
狭心症	5	(2.4)
不安定狭心症	1	(0.5)
心房細動	1	(0.5)
うっ血性心不全	1	(0.5)
冠動脈狭窄	1	(0.5)
プリンツメタル狭心症	1	(0.5)
[胃腸障害]	5	(2.4)
大腸炎	1	(0.5)
十二指腸穿孔	1	(0.5)
出血性胃潰瘍	1	(0.5)
大腸ポリープ	1	(0.5)
憩室穿孔	1	(0.5)
[肝胆道系障害]	1	(0.5)
急性胆嚢炎	1	(0.5)
[感染症および寄生虫症]	12	(5.7)
COVID-19	7	(3.3)
蜂巣炎	3	(1.4)
菌血症	1	(0.5)
シャント感染	1	(0.5)
細菌感染	1	(0.5)
[傷害、中毒および処置合併症]	9	(4.2)
シャント閉塞	7	(3.3)
肋骨骨折	1	(0.5)
脊椎圧迫骨折	1	(0.5)
シャント狭窄	1	(0.5)
[筋骨格系および結合組織障害]	3	(1.4)
肋軟骨炎	1	(0.5)
腰部脊柱管狭窄症	1	(0.5)
アミロイド関節症	1	(0.5)
[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	(1.4)
結腸癌	2	(0.9)
乳癌	1	(0.5)
[神経系障害]	5	(2.4)
脳梗塞	2	(0.9)
一過性脳虚血発作	1	(0.5)
部分発作	1	(0.5)
血栓性脳梗塞	1	(0.5)
[腎および尿路障害]	1	(0.5)
尿管結石症	1	(0.5)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	1	(0.5)
喘息	1	(0.5)
[皮膚および皮下組織障害]	1	(0.5)
薬疹	1	(0.5)

Table 21.3.2-4 その他の重篤な有害事象発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	KHK7791 N = 212	
	n	(%)
[血管障害]	5	(2.4)
末梢動脈閉塞性疾患	3	(1.4)
大動脈瘤	1	(0.5)
出血性ショック	1	(0.5)

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.2-3 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。なお、有害事象名は MedDRA の PT を記載し、「併用薬」、「併用制限薬、別途収集した併用薬（脂質異常症治療薬、赤血球造血刺激因子製剤（ESA）、低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素（HIF-PH）阻害薬、鉄剤）」、「止瀉薬」、「便秘薬」、「リン吸着薬」の欄には有害事象発現日前日までに投与されていた薬剤（投与終了した薬剤を含む）を記載した。

(1) 被験者番号：[redacted]

有害事象名	：	細菌感染
性別	：	女性
年齢	：	79
原疾患	：	その他（不明）
既往歴・合併症	：	二次性副甲状腺機能亢進症、アレルギー性鼻炎、慢性胃炎、便秘、高血圧、不眠症、腎性貧血、逆流性食道炎、閉塞性血栓血管炎、変形性脊椎炎、腰痛症、爪白癬、慢性動脈閉塞症、透析低血圧、アレルギー性結膜炎、腹膜透析カテーテル出口部感染症、偽膜性腸炎、敗血症、うっ血性心不全、スチール症候群
併用薬	：	アメジニウムメチル硫酸塩、PL 配合顆粒、エフィナコナゾール、ボノプラザンフマル酸塩、レバミピド、シロスタゾール、リマプロスタゾール、フロセミド、アムロジピンベシル酸塩、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ケトプロフェン、フルニトラゼパム、ベポタスチンベシル酸塩、ケトチフェンフマル酸塩、コミナティ、シクロシリカトナトリウム水和物、インフルエンザ HA ワクチンビケン、ビホナゾール、ネチコナゾール塩酸塩、リンデロン VG、酸化亜鉛、ジフルプレドナート、ナジフロキサシン、硫酸ゲンタマイシン、スパイクバックス、オゼノキサシン
併用制限薬、別途収集した併用薬	：	マキサカルシトール、ダルベポエチンアルファ、フェジン
止瀉薬	：	なし
便秘薬	：	センノシド、ビオフェルミン、グーフィス
リン吸着薬	：	セベラマー塩酸塩、スクロオキシ水酸化鉄
経過	：	2021-05-18 (Week 0)：KHK7791 投与開始(5 mg 1 日 2 回) 2021-07-27 (Week 10)：KHK7791 増量 (10 mg 1 日 2 回) 2021-10-05 (Week 20)：KHK7791 増量 (20 mg 1 日 2 回) 2022-04-05 (Day 323)：有害事象の発現 2022-04-09 ：入院 2022-04-12 (Week 46)：KHK7791 減量 (10 mg 1 日 2 回) 2022-04-30 (Day 348)：転帰確認 (消失・回復)、退院
重篤と判断した理由	：	入院又は入院期間の延長

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: Medication required
因果関係 : 関連なし
医師コメント : 起因菌は特定できていないがユナシン S 静注とバンコマイシン塩酸塩散で症状が改善したことから何らかの細菌感染であったことは間違いないと判断する。本事象と治験薬との因果関係は否定できると判断する。

当該被験者で発現したその他の有害事象

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
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-05-24 7	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE/MEDICATION REQUIRED -	2022-05-20 368 RECOVERED/RESOLVED
Hyperkalaemia (高カリウム血症) [代謝および栄養障害]	2021-06-22 36	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-06-29 43 RECOVERED/RESOLVED
Contact dermatitis (接触皮膚炎) [皮膚および皮下組織障害]	2021-12-02 199	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-01-06 234 RECOVERED/RESOLVED
Right knee pain (関節痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2022-01-26 254	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-17 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Dry skin (皮膚乾燥) [皮膚および皮下組織障害]	2022-04-12 330	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-17 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(2) 被験者番号 : [redacted]

有害事象名 : 冠動脈狭窄、心房細動、冠動脈狭窄、末梢動脈閉塞性疾患
性別 : 男性
年齢 : 65
原疾患 : 慢性糸球体腎炎
既往歴・合併症 : 冠動脈狭窄、慢性 B 型肝炎、高血圧、二次性副甲状腺機能亢進症、皮膚そう痒症、鉄欠乏性貧血、腎性貧血、不整脈、閉塞性動脈硬化症、皮脂欠乏症、低カ

ルニチン血症、慢性胃炎、心房細動、低カルシウム血症、高尿酸血症、左室肥大

併用薬 : 1 回目の「冠動脈狭窄」発現前日まで
ファモチジン、マーズレン S 配合顆粒、強力ネオミノファーゲン C、エルカルチン、カルベジロール、アムロジピンベシル酸塩、オルメサルタンメドキソミル、ヘパリン類似物質、フェブキソスタット、コミナティ
1 回目の「冠動脈狭窄」発現日から「心房細動」発現前日まで
ロレエースコンビネーション、インフルエンザ HA ワクチンビケン
「心房細動」発現日から 2 回目の「冠動脈狭窄」発現前日まで
スパイクバックス
2 回目の「冠動脈狭窄」発現日から「末梢動脈閉塞症」発現前日まで
新たに追加された他の種類の薬剤なし

併用制限薬、別途収集した併用薬 : 1 回目の「冠動脈狭窄」発現前日まで
アルファカルシドール、パーサビブ、ダルベポエチンアルファ、フェジン
1 回目の「冠動脈狭窄」発現日から「心房細動」発現前日まで
エナロイ
「心房細動」発現日以降
新たに追加された他の種類の薬剤なし

止瀉薬 : 1 回目の「冠動脈狭窄」発現前日まで
ロペラミド
1 回目の「冠動脈狭窄」発現日以降
なし

便秘薬 : なし

リン吸着薬 : 1 回目の「冠動脈狭窄」発現前日まで
沈降炭酸カルシウム、炭酸ランタン
1 回目の「冠動脈狭窄」発現日以降
新たに追加された他の種類の薬剤なし

経過 : 2021-06-01 (Week 0)：KHK7791 投与開始(5 mg 1 日 2 回)
2021-07-27 (Week 8)：KHK7791 増量 (10 mg 1 日 2 回)
2021-08-10 (Week 10)：KHK7791 増量 (20 mg 1 日 2 回)
2021-08-12：入院
2021-08-13 (Day 74)：1 回目の「冠動脈狭窄」発現
2021-08-14：退院
2021-09-04 (Day 96)：1 回目の「冠動脈狭窄」の転帰確認 (消失・回復)
2021-11-30 (Week 26)：KHK7791 増量 (30 mg 1 日 2 回)
2022-02-08 (Day 253)：「心房細動」発現、入院
2022-02-11 (Day 256：「心房細動」の転帰確認 (消失・回復)、退院
2022-03-10 (Day 283)：2 回目の「冠動脈狭窄」発現、入院
2022-03-12 (Day 285)：2 回目の「冠動脈狭窄」の転帰確認 (消失・回復)、退院
2022-03-31 (Day 304)：「末梢動脈閉塞性疾患」の発現
2022-05-16：入院
2022-05-31 (Day 365)：「末梢動脈閉塞性疾患」の転帰確認 (未回復)
KHK7791 最終投与 (30 mg)

重篤と判断した理由 : 1 回目の「冠動脈狭窄」: 入院又は入院期間の延長
「心房細動」: 入院又は入院期間の延長
2 回目の「冠動脈狭窄」: 入院又は入院期間の延長
「末梢動脈閉塞性疾患」: 入院又は入院期間の延長

重症度 : 1 回目の「冠動脈狭窄」: 軽度
「心房細動」: 高度
2 回目の「冠動脈狭窄」: 中等度
「末梢動脈閉塞性疾患」: 中等度

対策としてとられた処置 : 1回目の「冠動脈狭窄」
治験薬: Dose not changed
リン吸着薬: Dose not changed
その他: Procedure performed (PCI)
「心房細動」
治験薬: Dose not changed
リン吸着薬: Dose not changed
その他: Procedure performed(両側肺静脈隔離術及び上大静脈隔離術)
2回目の「冠動脈狭窄」
治験薬: Dose not changed
リン吸着薬: Dose not changed
その他: Procedure performed (PCI)
「末梢動脈閉塞性疾患」
治験薬: Dose not changed
リン吸着薬: Dose not changed
その他:Medication required/ Procedure performed (両側大腿動脈内膜全切除術及び左浅大腿動脈血管拡張術)

因果関係 : 1回目の「冠動脈狭窄」:関連なし
「心房細動」:関連なし
2回目の「冠動脈狭窄」:関連なし
「末梢動脈閉塞性疾患」:関連なし

医師コメント : 1回目の「冠動脈狭窄」
治験参加前より心機能に問題があり、2021/8/13 の他院での冠動脈造影検査で冠動脈狭窄の悪化を認めたため 2021/9/2 に治療目的で入院となった。冠動脈狭窄は治験参加前より発現していたものであるため治験薬との因果関係は否定できると判断する。
「心房細動」
治験参加前より心房細動を合併しており、2021/8/13 の他院での心機能検査で心房細動に対して治療が必要と判断されたため 2022/2/8 に予定入院となった。心房細動は治験参加前より発現しているものであるため治験薬との因果関係は否定できると判断する。
2回目の「冠動脈狭窄」
冠動脈狭窄は治験参加前より発現していたものと考えられるため治験薬との因果関係は否定できると判断する。
「末梢動脈閉塞性疾患」
閉塞性動脈硬化症は治験参加前より発現していたものであった。治験薬の薬効・薬理から本事象が悪化したことと治験薬との因果関係は否定できると判断する。

当該被験者で発現したその他の有害事象

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
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-06-02 2	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-06-01 366 RECOVERED/RESOLVED

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
Lacunar infarction (ラクナ梗塞) [神経系障害]	2021-07-01 31	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-05-31 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(3) 被験者番号：[redacted]

有害事象名 : 狭心症
性別 : 男性
年齢 : 63
原疾患 : 糖尿病性腎症
既往歴・合併症 : 糖尿病、高血圧、二次性副甲状腺機能亢進症、皮脂欠乏症、アレルギー性鼻炎、糖尿病性網膜症、腎性貧血、湿疹、皮膚そう痒症、狭心症、便秘
併用薬 : タケキャブ、トルリシティ、バイアスピリン、エフィエント、アダラート CR-20、ディオバン、コミナティ、ロキソニン、インフルエンザ HA ワクチン生研
併用制限薬、別途収集した併用薬 : ロカルトロール、アルファロール、ダルベポエチンアルファ、エポジン、フェジン
止瀉薬 : なし
便秘薬 : なし
リン吸着薬 : セベラマー塩酸塩
経過 : 2021-05-25 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg 1 日 2 回)
2021-12-22 (Day 212)：有害事象の発現、入院
2021-12-22 (Day 212)：転帰確認 (消失・回復)
重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長
重症度 : 中等度
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: Medication required/ Procedure performed [DCB]
因果関係 : 関連なし
医師コメント : 当被験者が治験参加前より発症していた合併症の経年的悪化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する。尚、治験の継続に問題はないと判断した。

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 Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Wound (Left first toe) (四肢損傷) [傷害、中毒および処置合併症]	2022-04-14 325	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-04-21 332 RECOVERED/RESOLVED
Worsening pruritus cutaneous (そう痒症) [皮膚および皮下組織障害]	2022-04-28 339	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-16 357 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(4) 被験者番号：[redacted]

有害事象名 ： 菌血症、脊椎圧迫骨折
性別 ： 男性
年齢 ： 74
原疾患 ： その他 (膀胱尿管逆流)
既往歴・合併症 ： 狭心症、心房細動、二次性副甲状腺機能亢進症、高血圧、メニエール病、甲状腺機能低下症、不眠症、変形性膝関節症、便秘、皮膚そう痒症、閉塞性動脈硬化症、腰痛症、皮脂欠乏症、腰痛症、腎性貧血、正常眼圧緑内障、右腕痛、頸部痛、アレルギー性鼻炎、左下肢痛、白内障、腰椎圧迫骨折
併用薬 ： 「菌血症」発現前日まで
ムコスタ、ロキソプロフェン、タケプロン、プラビックス、メインテート、ヘパリン類似物質外用スプレー、チラージン S、ロキソニン、カロナール、デパス、ルパフィン、コミナティ
「菌血症」発現日から「脊椎圧迫骨折」発現前日まで
ロセフィン、バンコマイシン塩酸塩、トラムセット配合錠
併用制限薬、別途収集した併用薬 ： 「菌血症」発現前日まで
オルケディア、エポジン
「菌血症」発現日から「脊椎圧迫骨折」発現前日まで
新たに追加された他の種類の薬剤なし
止瀉薬 ： なし
便秘薬 ： 「菌血症」発現前日まで
ラキソベロン、ビオフェルミン、ビーマス配合錠
「菌血症」発現日から「脊椎圧迫骨折」発現前日まで
新たに追加された他の種類の薬剤なし
リン吸着薬 ： 「菌血症」発現前日まで
セベラマー塩酸塩、スクロオキシ水酸化鉄
「菌血症」発現日から「脊椎圧迫骨折」発現前日まで
新たに追加された他の種類の薬剤なし
経過 ： 2021-05-31 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg 1 日 2 回)
2021-06-18 (Week 2)：休薬
2021-06-21 (Week 3)：再開 (5 mg 1 日 2 回)
2021-06-25 (Day 26)：「菌血症」発現、KHK7791 最終投与 (5 mg)、入院
2021-06-28 (Day 29)：退院
2021-06-30 (Day 31)：「脊椎圧迫骨折」発現、入院

2021-07-02 (Day 33)：有害事象のため治験中止
2021-07-17 (Day 48)：「菌血症」の転帰確認 (消失・回復)
2021-08-15 (Day 67)：「脊椎圧迫骨折」の転帰確認 (消失・回復)

重篤と判断した理由 ： 入院又は入院期間の延長 (いずれの事象も)

重症度 ： 中等度 (いずれの事象も)

対策としてとられた処置 ：

「菌血症」
治験薬: Drug interrupted
リン吸着薬: Dose not changed
その他: Medication required

「脊椎圧迫骨折」
治験薬: Drug withdrawn
リン吸着薬: Dose not changed
その他: Medication required

因果関係 ： 関連なし (いずれの事象も)

医師コメント ：

「菌血症」
本事象は透析を実施するうえで避けられないリスクである。当被験者は右大腿静脈パーマネントカテーテルからのアクセスとなるため、より発生リスクの高い事象であることから偶発的な事象であり、治験薬との因果関係はないと判断する。

「脊椎圧迫骨折」
本事象は治験薬投与前から発症していた合併症の悪化であり、コルセットを着用していなかったことにより引き起こされた事象であるため、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 Serious	Action taken with IP Action taken with Phosphate Binder Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-06-01 2	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED DRUG INTERRUPTED OTHER [Up to Week 26: Adjust drug dosage laxatives]	2021-06-26 27 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(5) 被験者番号：[redacted]

有害事象名 ： COVID-19

性別 ： 男性

年齢 ： 64

原疾患 ： 糖尿病性腎症

既往歴・合併症 ： 糖尿病網膜症、貨幣状湿疹、高血圧、二次性副甲状腺機能亢進症、皮膚そう痒症、腰痛症、難治性便秘症、高コレステロール血症、閉塞性動脈硬化症、不眠症、虚血性心疾患、腎性貧血、アレルギー性鼻炎、カルニチン欠乏症、肩甲上腕関節周囲炎、てんかん、糖尿病

併用薬 ： マイザー、ネキシウム、ガストローム、エルカルチン、バイアスピリン、エフィエント、メインテート、レスタミン、ボルタレン、リボトリール、マイスリー、コミナティ、エクア、インフルエンザ HA ワクチン生研、ベトネベート、ロキソニン

併用制限薬、別途収集した併用薬	：	アルファロール、ロカルトロール、パーサビブ、ローコール、エポジン、フェジン
止瀉薬	：	ビオフェルミン、ロペラミド
便秘薬	：	アローゼン、センノシド
リン吸着薬	：	セベラマー塩酸塩
経過	：	2021-05-24 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg 1 日 2 回) 2022-01-24 (Day 246)：有害事象の発現 2022-01-28：入院 2022-01-31 (Week 36)：休薬 2022-02-04：退院 2022-02-07 (Week 36)(Day 260)：KHK7791 投与再開 (5 mg 1 日 2 回) 転帰確認 (消失・回復)
重篤と判断した理由	：	入院又は入院期間の延長
重症度	：	中等度
対策としてとられた処置	：	治験薬: Drug interrupted リン吸着薬: Dose not changed その他: Medication required
因果関係	：	関連なし
医師コメント	：	現在の市内の新型コロナウイルス感染状況が高い水準であることから偶発的な事象と考え、治験薬との因果関係はないと判断する。尚、被験者の安全性を考慮した上で、現時点では治験継続に問題はないと判断した。

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 Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-05-25 2	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-23 365 RECOVERED/RESOLVED
Loss of control of blood sugar (コントロール不良の糖尿病) [代謝および栄養障害]	2021-09-08 108	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-23 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Pain in right hip (関節痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2021-12-12 203	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-12-31 222 RECOVERED/RESOLVED
Corns (過角化) [皮膚および皮下組織障害]	2022-02-19 272	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-23 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

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
Right hip sprain (靭帯捻挫) [傷害、中毒および処置合併症]	2022-04-22 334	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-23 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(6) 被験者番号：[redacted]

有害事象名	：	うっ血性心不全、喘息
性別	：	男性
年齢	：	72
原疾患	：	糖尿病性腎症
既往歴・合併症	：	便秘、脂質異常症、二次性副甲状腺機能亢進症、鉄欠乏性貧血、栄養障害、下肢閉塞性動脈硬化症、腎性貧血、白癬、気管支喘息、糖尿病、高血圧、高カリウム血症、低カルニチン血症
併用薬	：	トルリシティ、レパグリニド、エルカルチン、アムロジピン、ベロテックエロゾル 100、セレベント 50 ディスカス、フルタイド 200 ディスカス、コミナティ、マーズレン S 配合顆粒
併用制限薬、別途収集した併用薬	：	アルファカルシドール、プラバスタチン、エポエチンアルファ、フェジン
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	：	2021-04-19 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg 1 日 2 回) 2021-05-03 (Week 2)：KHK7791 増量(10 mg 1 日 2 回) 2021-06-28 (Week 10)：KHK7791 増量(20 mg 1 日 2 回) 2021-08-29 (Day 133)：「うっ血性心不全」及び「喘息」の発現、入院 2021-09-06 (Week 20)：休薬 2021-09-10 (Day 145)：「喘息」の転帰確認 (消失・回復)、退院 2021-09-22 (Day 157)：「うっ血性心不全」の転帰確認 (消失・回復)
重篤と判断した理由	：	入院又は入院期間の延長 (いずれの事象も)
重症度	：	中等度 (いずれの事象も)
対策としてとられた処置	：	「うっ血性心不全」 治験薬: Drug interrpted リン吸着薬: Dose not changed その他: Procedures performed (緊急透析) 「喘息」 治験薬: Drug interrpted リン吸着薬: Dose not changed その他: Procedures performed/ Medication required（緊急透析、酵素療法）
因果関係	：	関連なし (いずれの事象も)
医師コメント	：	他院へ入院し詳細不明であるため、現時点では治験薬との因果関係は「無し」と判断している。

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 Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-04-20 2	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-04-26 8 RECOVERED/RESOLVED
Weight loss (体重減少) [臨床検査]	2021-05-28 40	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED OTHER [Up to Week 26: Dry weight change, After Week 26: Dry weight change]	2022-06-27 435 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Abrasion (right forehead) (皮膚擦過傷) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-06-28 71	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-07-05 78 RECOVERED/RESOLVED
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-07-04 77	RELATED MODERATE N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-08-09 113 RECOVERED/RESOLVED
Nausea (悪心) [胃腸障害]	2021-07-21 94	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-08-09 113 RECOVERED/RESOLVED
Alopecia (脱毛症) [皮膚および皮下組織障害]	2021-09-10 145	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-06-27 435 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Seborrheic dermatitis (脂漏性皮膚炎) [皮膚および皮下組織障害]	2021-09-27 162	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-04-18 365 RECOVERING/RESOLVING
diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-10-25 190	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED PROCEDURES PERFORMED [After Week 26: Dialysis withdrawal]	2021-10-26 191 RECOVERED/RESOLVED
Broken teeth (歯牙破折) [傷害、中毒および処置合併症]	2022-03-04 320	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED PROCEDURES PERFORMED [After Week 26: Tooth restoration]	2022-03-22 338 RECOVERED/RESOLVED

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
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2022-03-20 336	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED PROCEDURES PERFORMED [After Week 26: Dialysis withdrawal]	2022-04-04 351 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(7) 被験者番号：[redacted]

有害事象名 ： 出血性ショック
性別 ： 女性
年齢 ： 82
原疾患 ： 腎硬化症
既往歴・合併症 ： 高血圧、頸肩腕症候群、鉄欠乏性貧血、高カリウム血症、狭心症、胃潰瘍、二次性副甲状腺機能亢進症、透析中の低血圧、腎性貧血、有痛性筋痙攣、皮膚そう痒症、右心拡大、三尖弁閉鎖不全症、便秘、カルニチン欠乏症、変形性膝関節症、腰痛症、骨粗鬆症、花粉症
併用薬 ： ヒルドイド、レスタミン、レミッチ、アムロジン、エンレスト、ロキソプロフェン、ケイキサレート、エルカルチン、タケルダ、ラニラピッド、ツムラ芍薬甘草湯、インテバン、ケトプロフェン、MS 温シップ、レボフロキサシン、コミナティ、ドンペリドン、エンシュア、イソジン、ゲンタシン、インフルエンザ HA ワクチンビケン
併用制限薬、別途収集した併用薬 ： オキサロール、ボンビバ、パーサビブ、エポエチンアルファ BS、フェジン
止瀉薬 ： ロペラミド、コロネル
便秘薬 ： アローゼン、マグミット、ビオフェルミン
リン吸着薬 ： クエン酸第二鉄水和物、セベラマー塩酸塩
経過 ： 2021-04-27 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg1 日 2 回)
2021-11-25 (Day 213)：有害事象の発現、入院
2021-12-07 (Week 32)：KHK7791 最終投与 (5 mg)
2021-12-09 (Day 227)：転帰確認 (消失・回復)、退院
重篤と判断した理由 ： 入院又は入院期間の延長
重症度 ： 中等度
対策としてとられた処置 ： 治験薬: Dose interrupted
リン吸着薬: Dose not changed
その他: Procedures performed (輸血)
因果関係 ： 関連なし
医師コメント ： 穿刺部もしくはシャントの不具合による出血性ショックのため、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 Serious	Action taken with IP Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Cystitis (膀胱炎) [感染症および寄生虫症]	2021-06-11 46	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-06-15 50 RECOVERED/RESOLVED
Vaccination site pain (ワクチン接種部位疼痛) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2021-06-18 53	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-06-19 54 RECOVERED/RESOLVED
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-06-22 57	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-11-25 213 RECOVERED/RESOLVED
Feeling bad (異常感) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2021-06-24 59	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-07-01 66 RECOVERED/RESOLVED
Vaccination site pain (ワクチン接種部位疼痛) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2021-07-10 75	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-07-11 76 RECOVERED/RESOLVED
Cystitis (膀胱炎) [感染症および寄生虫症]	2021-08-18 114	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-08-21 117 RECOVERED/RESOLVED
cystitis (膀胱炎) [感染症および寄生虫症]	2021-09-20 147	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-09-25 152 RECOVERED/RESOLVED
Cut wound (right hand first finger) (創傷) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-09-29 156	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-10-14 171 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(8) 被験者番号：[redacted]-[redacted]

有害事象名　：　末梢動脈閉塞性疾患
性別　：　女性

年齢	:	62
原疾患	:	糖尿病性腎症
既往歴・合併症	:	自律神経系不均衡、慢性腎臓病-ミネラル及び骨障害、慢性胃炎、膀胱炎、うつ病、脂質異常症、二次性副甲状腺機能亢進症、高血圧、不眠症、鉄欠乏性貧血、肥満、腎性貧血、狭心症、便秘、2 型糖尿病、胃ポリープ、虚血性心疾患、透析中の低血圧、痔瘻、内痔核、メニエール病、カルニチン欠乏症、高尿酸血症、腰痛症
併用薬	:	プロテカジン、マーズレン、モサプリドクエン酸塩、ビオフェルミン R、ゾルトファイ、エルカルチン、コンプラビン、アメジニウムメチル硫酸塩、ニコランジル、ジルチアゼム塩酸塩、モーラス、ウリアデック、コントミン、ルーラン、レキソタン、フルニトラゼパム、ゾルピデム、テトラミド、アデホス、ベタヒスチンメチル酸塩、加味逍遥散、セイブル、コミナティ、カロナール、バクトラミン配合錠、レスタミン、アズノール、ロキソニン、ヒアルロン酸ナトリウム点眼液、ヘパリン類似物質クリーム、メサデルム、ロラタジン、インフルエンザワクチン、小柴胡湯、フスコデ配合錠、フラベリック、ムコソルバン、竹茹温胆湯、レバミピド、ロキソプロフェンナトリウム二水和物、セフカペンピボキシル塩酸塩、リスパダール、フロモックス、ゲンタシン、テルネリン、疎経活血湯、アクアチム、ミノサイクリン塩酸塩、タリージェ、セレコックス、トアラセット
併用制限薬、別途収集した併用薬	:	オキサロール、マキサカルシトール、オルケディア、クレストール、エポジン、フェジン
止瀉薬	:	なし
便秘薬	:	センノシド、ラキソベロン、D-ソルビトール、リンゼス
リン吸着薬	:	クエン酸第二鉄水和物、炭酸ランタン
経過	:	2021-04-26 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg 1 日 2 回) 2021-05-24 (Week 4)：KHK7791 増量 (10 mg 1 日 2 回) 2021-06-21 (Week 8)：KHK7791 増量 (20 mg 1 日 2 回) 2021-07-05 (Week 10)：KHK7791 増量 (30 mg 1 日 2 回) 2022-04-04 (Day 344)：有害事象の発現 2022-04-19：入院 2022-04-20：退院 2022-04-24 (Week 50)：KHK7791 最終投与 (30 mg) 2022-04-25 (Day 365)：転帰確認 (未回復)
重篤と判断した理由	:	入院又は入院期間の延長
重症度	:	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: Procedure performed (血管内治療)
因果関係	:	関連なし
医師コメント	:	治験薬開始前から検査で所見は指摘されていたが手術適応になり、入院加療となった。原因としては合併症の高脂血症・糖尿病・高血圧が考えられるため、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 Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Deterioration of Meniere's disease (メニエール病) [耳および迷路障害]	2021-04-28 3	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-05-29 34 RECOVERED/RESOLVED
Deterioration of low back pain (背部痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2021-06-17 53	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-04-25 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Injection site pain due to COVID19 vaccination (ワクチン接種部位疼痛) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2021-06-21 57	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-06-28 64 RECOVERED/RESOLVED
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-07-12 78	RELATED MODERATE N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED OTHER [Up to Week 26: Laxative dose reduction]	2021-08-20 117 RECOVERED/RESOLVED
Pruritus cutaneous (そう痒症) [皮膚および皮下組織障害]	2021-08-09 106	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-11-07 196 RECOVERED/RESOLVED
Common wart on the left thumb (皮膚乳頭腫) [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）]	2021-08-24 121	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED/PROCEDURES PERFORMED [Up to Week 26: Cryocoagulation thetapy, After Week 26: Cryocoagulation therapy]	2022-04-25 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Bruise on both legs (挫傷) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-09-13 141	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-10-04 162 RECOVERED/RESOLVED
Keratoconjunctivitis sicca (ドライアイ) [眼障害]	2021-09-16 144	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-04-25 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Acute pharyngitis (咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2021-10-19 177	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-11-07 196 RECOVERED/RESOLVED

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
Shunt malfunction (シャント機能不全) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-10-30 188	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED PROCEDURES PERFORMED [After Week 26: Artifical blood vessel replacement]	2021-11-04 193 RECOVERED/RESOLVED
Skin erosion due to eschar peeling at the surgical site after blood access surgery (切開部位びらん) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-11-29 218	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-12-22 241 RECOVERED/RESOLVED
Decreased residual renal function (腎機能障害) [腎および尿路障害]	2021-12-01 220	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED PROCEDURES PERFORMED [After Week 26: Changed quantity of blood flow from 250 mL/min to 300 mL/min on 01 Dec 2021.]	2022-04-25 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Gallstone (胆石症) [肝胆道系障害]	2022-01-13 263	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-04-25 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
sputum increased (喀痰増加) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2022-04-10 350	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-04-19 359 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(9) 被験者番号：[redacted]

有害事象名 : COVID-19
性別 : 女性
年齢 : 60
原疾患 : 糖尿病性腎症
既往歴・合併症 : 慢性心不全、便秘、脂質異常症、二次性副甲状腺機能亢進症、高血圧、透析中の低血圧、低亜鉛血症、鉄欠乏性貧血、腎性貧血、2 型糖尿病、糖尿病網膜症、両眼ドライアイ、脊柱管狭窄症、虚血性心疾患、心房細動、発作性心房細動、皮膚掻痒症、右眼圧亢進症、膵管内乳頭粘液性腫瘍、逆流性食道炎、腎破裂(左)
併用薬 : ロキソプロフェン、タケキャブ、ゾルトファイ、ノベルジン、ワルファリン、キャブピリン、メインテート、シルニジピン、アバプロ、キサラタン、ヒアレイン、コミナティ、モーラス、タリージェ、メチコバール、フェルビナク、ネオシネジン、アメジニウムメチル硫酸塩、ドプス、ロケルマ、ヒルドイド、ワソラン、ゲンタシン、オパルモン、ノイロトロピン、ノルスパン

併用制限薬、別途収集した併用薬	：	オキサロール、パーサビブ、エポジン、ダルベポエチンアルファ
止瀉薬	：	なし
便秘薬	：	グーフィス、モビコール、大承気湯、ラキソベロン、D-ソルビトール、グリセリン浣腸、ラグノス
リン吸着薬	：	クエン酸第二鉄水和物
経過	：	2021-06-07 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg 1 日 2 回) 2021-07-19 (Week 6)：KHK7791 増量 (10 mg 1 日 2 回) 2021-08-09 (Week 9)：KHK7791 増量 (20 mg 1 日 2 回) 2021-08-23 (Week 11)：KHK7791 増量 (30 mg 1 日 2 回) 2022-02-01 (Day 240)：有害事象の発現 2022-02-11 (Day 250)：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要な重篤な事象
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: Medication required
因果関係	：	関連なし
医師コメント	：	コロナウイルス感染によるものであり、治験薬との因果関係はないと考えられる。

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 Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Deterioration Spinal canal stenosis (脊柱管狭窄症) [筋骨格系および結合組織障害]	2021-07-02 26	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-23 351 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Deterioration of constipation (便秘) [胃腸障害]	2021-07-02 26	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-23 351 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Shunt stenosis (シャント狭窄) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-07-06 30	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED PROCEDURES PERFORMED [Up to Week 26: PTA]	2021-07-06 30 RECOVERED/RESOLVED
Bruise on left leg (挫傷) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-09-20 106	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED/PROCEDURES PERFORMED [Up to Week 26: Cold compress]	2021-10-11 127 RECOVERED/RESOLVED

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
supraventricular extrasystole (上室性期外収縮) [心臓障害]	2021-09-22 108	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED OTHER [Up to Week 26: Shortened dialysis time]	2021-09-29 115 RECOVERED/RESOLVED
Shunt stenosis (シャント狭窄) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-10-05 121	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED PROCEDURES PERFORMED [Up to Week 26: PTA]	2021-10-05 121 RECOVERED/RESOLVED
Hyperkalemia (高カリウム血症) [代謝および栄養障害]	2021-10-11 127	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-23 351 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Left foot second toe blisters (水疱) [皮膚および皮下組織障害]	2021-12-10 187	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED/PROCEDURES PERFORMED [After Week 26: Blister puncture]	2022-01-01 209 RECOVERED/RESOLVED
Shunt stenosis (シャント狭窄) [傷害、中毒および処置合併症]	2022-01-13 221	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED PROCEDURES PERFORMED [After Week 26: PTA]	2022-01-13 221 RECOVERED/RESOLVED
Shunt stenosis (シャント狭窄) [傷害、中毒および処置合併症]	2022-04-14 312	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED PROCEDURES PERFORMED [After Week 26: PTA]	2022-04-14 312 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(10) 被験者番号：[redacted]

有害事象名 ： シャント閉塞
性別 ： 女性
年齢 ： 60
原疾患 ： その他 (不明)
既往歴・合併症 ： 高脂血症、高血圧、腎性貧血、二次性副甲状腺機能亢進症、逆流性食道炎、甲状腺腫瘤、アレルギー性鼻炎、慢性 C 型肝炎
併用薬 ： オルメサルタン、ネキシウム、ニフェジピン
併用制限薬、別途収集した併用薬 ： マキサカルシトール、オルケディア、ピタバスタチンカルシウム、ダルベポエチンアルファ

止瀉薬	:	なし
便秘薬	:	なし
リン吸着薬	:	クエン酸第二鉄水和物
経過	:	2021-04-26 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg 1 日 2 回) 2021-06-12 (Day 48)：有害事象発現 入院 2021-06-22 (Week 8)：KHK7791 増量 (10 mg 1 日 2 回) 2021-06-28 (Day 64)：退院 転帰確認 (消失・回復)
重篤と判断した理由	:	入院又は入院期間の延長
重症度	:	中等度
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: Medication required/Procedures performed (PTA)
因果関係	:	関連なし
医師コメント	:	シャント吻合部の石灰化も進んでいたため、閉塞したと考えられる。また、治療薬投与開始後副作用の下痢もなく、発症時期から考えても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 Serious	Action taken with IP Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Drop of blood pressure (血圧低下) [臨床検査]	2021-06-11 47	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-06-11 47 RECOVERED/RESOLVED
Transaminase value increased (トランスアミナーゼ上昇) [臨床検査]	2021-07-05 71	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-07-19 85 RECOVERED/RESOLVED
Dialysis disequilibrium syndrome (透析不均衡症候群) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-10-27 185	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-10-27 185 RECOVERED/RESOLVED
Fever (発熱) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2022-02-05 286	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-02-06 287 RECOVERED/RESOLVED
Allergic conjunctivitis (アレルギー性結膜炎) [眼障害]	2022-02-28 309	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-03-31 340 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(11) 被験者番号：[redacted]

有害事象名	：	狭心症
性別	：	男性
年齢	：	54
原疾患	：	糖尿病性腎症
既往歴・合併症	：	痙攣、透析低血圧、高血圧、白内障、糖尿病性網膜症、高カリウム血症、高尿酸血症、腎性貧血、2 型糖尿病、下腿浮腫、狭心症、心不全、逆流性食道炎、二次性副甲状腺機能亢進症
併用薬	：	ランソプラゾール、トラゼンタ、バイアスピリン、ニコランジル、フロセミド、ビソプロロールフマル酸塩、ニフェジピン、芍薬甘草湯、フェブリク、カリメート、レバミピド、ロキソプロフェン、コミナティ、ゲンタシン、リンデロン VG、プレガバリン、メトリギン、ポラプレジンク、フルオロメトロン
併用制限薬、別途収集した併用薬	：	マキサカルシトール、ダルベポエチンアルファ、フェジン
止瀉薬	：	なし
便秘薬	：	なし
リン吸着薬	：	炭酸ランタン
経過	：	2021-05-18 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg 1 日 2 回) 2021-12-13 (Day 210)：有害事象の発現 2022-01-05：入院 2022-01-06 (Day 234)：転帰確認 (消失・回復)
重篤と判断した理由	：	入院又は入院期間の延長
重症度	：	中等度
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: Procedure performed (PCI)
因果関係	：	関連なし
医師コメント	：	もともと狭心症あり。また発症時期から考えても治験薬によるものとは考えにくく、治験薬との因果関係は無しと判断。

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 Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Lumbago (背部痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2021-06-27 41	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-17 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Neuropathic pain (神経痛) [神経系障害]	2021-07-01 45	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-17 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

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
Malaise (倦怠感) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2021-08-10 85	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-08-19 94 RECOVERED/RESOLVED
Thermal burns(Right hand) (熱傷) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-09-07 113	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-09-11 117 RECOVERED/RESOLVED
Sputum bloody (喀血) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2021-09-09 115	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-12-23 220 RECOVERED/RESOLVED
Anorexia (食欲減退) [代謝および栄養障害]	2021-10-12 148	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-04-07 325 RECOVERED/RESOLVED
Dyspnoeas (呼吸困難) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2021-10-28 164	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED PROCEDURES PERFORMED [Up to Week 26: Oxygen inhalation, After Week 26: Oxygen inhalation]	2022-02-08 267 RECOVERED/RESOLVED
Gastritis (胃炎) [胃腸障害]	2021-11-26 193	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-12-14 211 RECOVERED/RESOLVED
Stomatitis (口内炎) [胃腸障害]	2021-11-26 193	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-12-14 211 RECOVERED/RESOLVED
CRP increased (C-反応性蛋白増加) [臨床検査]	2021-12-13 210	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-12-21 218 RECOVERED/RESOLVED
Chest pain (胸痛) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2022-03-19 306	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-05-12 360 RECOVERED/RESOLVED
Scratch(left hand) (引っかき傷) [傷害、中毒および処置合併症]	2022-04-12 330	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED	2022-05-03 351 RECOVERED/RESOLVED

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
			-	
Malaise (倦怠感) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2022-05-10 358	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-05-12 360 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(12) 被験者番号：[redacted]

有害事象名 ： シャント感染、シャント閉塞、狭心症、シャント閉塞

性別 ： 男性

年齢 ： 54

原疾患 ： 慢性糸球体腎炎

既往歴・合併症 ： 咽頭炎、虚血性心疾患、糖尿病、高脂血症、気管支喘息、腎性貧血、二次性副甲状腺機能亢進症、便秘、不安神経症、逆流性食道炎、運動時狭心症、アレルギー性結膜炎、皮膚そう痒症、痙攣、慢性気管支炎、高血圧、慢性胃炎、アレルギー性鼻炎、白内障、糖尿病性網膜症、変形性腰椎症、浮動性めまい

併用薬 ：
「シャント感染」発現前日まで
ラスビック、ベタヒスチンメシル酸塩、コールタイジン点鼻液、ランソプラゾール、イトプリド塩酸塩、トラゼンタ、バイアスピリン、プラビックス、ニコランジル、カタプレス、アムロジピン、オルメサルタン、ロキソプロフェンナトリウム、芍薬甘草湯、モーラス、ロフラゼプ酸エチル、SP トローチ、アノーロエリプタ、ホクナリン、カルボシステイン、葛根湯、アレジオン、カリーユニ、ボルタレン、ナパゲルン、コミナティ
「シャント感染」発現日から 1 回目の「シャント閉塞」発現前日まで
ユナシン、ゲンタマイシン、バンコマイシン、ウロナーゼ
1 回目の「シャント閉塞」発現日から「狭心症」発現前日まで
ワルファリン、ミノサイクリン、インフルエンザ HA ワクチン、フェキソフェナジン
「狭心症」発現日から 2 回目の「シャント閉塞」発現前日まで
ヒルドイド、プレドニン、ミリスロール、液体ムヒ S、ニトプロ

併用制限薬、別途収集した併用薬 ：
「シャント感染」発現前日まで
マキサカルシトール、オルケディア、ロトリガ、ロスバスタチン
「シャント感染」発現日から 1 回目の「シャント閉塞」発現前日まで
新たに追加された他の種類の薬剤なし
1 回目の「シャント閉塞」発現日から「狭心症」発現前日まで
フェジン
「狭心症」発現日から 2 回目の「シャント閉塞」発現前日まで
新たに追加された他の種類の薬剤なし

止瀉薬 ：
「シャント感染」発現前日まで
ラックビー
「シャント感染」発現日以降
新たに追加された他の種類の薬剤なし

便秘薬 ：
「シャント感染」発現前日まで
センノシド、麻子仁丸

「シャント感染」発現日以降
新たに追加された他の種類の薬剤なし

リン吸着薬 : 「シャント感染」発現前日まで
ビキサロマー、クエン酸第二鉄水和物、炭酸ランタン
「シャント感染」発現日以降
新たに追加された他の種類の薬剤なし

経過 : 2021-05-18 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg 1 日 2 回)
2021-08-03 (Week 11)：KHK7791 増量 (10 mg 1 日 2 回)
2021-08-07 (Day 82)：「シャント感染」の発現
2021-08-12：入院
2021-08-23：退院
2021-08-31 (Day 106)：「シャント感染」の転帰確認 (消失・回復)
2021-09-02 (Day 108)：1 回目の「シャント閉塞」の発現、入院
2021-09-03：退院
2021-09-30 (Day 136)：1 回目の「シャント閉塞」の転帰確認 (消失・回復)
2021-11-16 (Week 24)：KHK7791 最終投与 (10 mg)
2021-11-30 (Week 28)：KHK7791 増量 (20 mg 1 日 2 回)
2021-12-03 (Day 200)：「狭心症」の発現
2022-01-11 (Week 34)：KHK7791 増量 (30 mg 1 日 2 回)
2022-03-02：入院
2022-03-04：退院
2022-03-16：入院
2022-03-17 (Day 304)：「狭心症」の転帰確認 (消失・回復)
2022-03-18：退院
2022-03-19 (Day 306)：2 回目の「シャント閉塞」の発現
2022-03-28：入院
2022-03-29：退院
2022-04-11：入院
2022-04-12 (Day 330)：2 回目の「シャント閉塞」の転帰確認 (消失・回復)

重篤と判断した理由 : 入院を必要とするか、または延長する(全有害事象)

重症度 : 中等度 (いずれの事象も)

対策としてとられた処置 :

「シャント感染」
治験薬: Dose not changed
リン吸着薬: Dose not changed
その他: Medication required

1 回目の「シャント閉塞」
治験薬: Dose not changed
リン吸着薬: Dose not changed
その他:必要な投薬/ Procedure performed (PTA)

「狭心症」
治験薬: Dose not changed
リン吸着薬: Dose not changed
その他: Procedure performed (PCI)

2 回目の「シャント閉塞」
治験薬: Dose not changed
リン吸着薬: Dose not changed
その他: Procedure performed (AVG)

因果関係 : 関連なし(すべての有害事象)

医師コメント : 「シャント感染」
8 月 6 日は自宅のプールにも入ったとのことで、それが感染につながった可能性は高い。発症時期や薬理作用にも治験薬との関連は考えにくく、因果関係はないと判断した。
1 回目の「シャント閉塞」
発症時期から考えても治験薬との因果関係はなしと判断した。

「狭心症」
もともと虚血性心疾患・労作性狭心症あり、2016 年~2019 年にも数回 PCI を実施している。また、発症時期から考えても治験薬によるものとは考えにくく、治験薬との因果関係は無いと判断した。
2 回目の「シャント閉塞」
2021 年にもシャント血栓・シャント閉塞しており、血栓は完全に無くなっていなかった。治験薬は 2022 年 1 月 11 日から 30 mg に増量しているが、ひどい下痢はなく治験薬による影響とは考えにくく、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 Serious	Action taken with IP Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Shunt thrombus (シャント血栓症) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-08-19 94	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-17 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Internal bleeding (Left hand finger) (皮下出血) [皮膚および皮下組織障害]	2021-09-09 115	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-09-18 124 RECOVERED/RESOLVED
Blister (Left hand finger) (水疱) [皮膚および皮下組織障害]	2021-09-11 117	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-09-23 129 RECOVERED/RESOLVED
Epidermis peelimg (Left hand) (皮膚剥脱) [皮膚および皮下組織障害]	2021-09-16 122	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-09-23 129 RECOVERED/RESOLVED
Muscle pain (筋肉痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2021-10-12 148	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-10-14 150 RECOVERED/RESOLVED
Right forearm swelling (末梢腫脹) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2021-10-12 148	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-10-19 155 RECOVERED/RESOLVED
Malaise (倦怠感) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2022-02-16 275	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-02-18 277 RECOVERED/RESOLVED
Blister(hand) (水疱) [皮膚および皮下組織障害]	2022-04-23 341	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-07 355 RECOVERED/RESOLVED

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
Scratch(lower leg) (引っかき傷) [傷害、中毒および処置合併症]	2022-05-03 351	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-07 355 RECOVERED/RESOLVED
Eyelid edema (眼瞼浮腫) [眼障害]	2022-05-16 364	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-05-17 365 RECOVERING/RESOLVING

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(13) 被験者番号：[redacted]

有害事象名	：	シャント閉塞
性別	：	女性
年齢	：	57
原疾患	：	糖尿病性腎症
既往歴・合併症	：	白内障、糖尿病、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、透析アミロイドーシス、脂質異常症、高カリウム血症、高血圧、陥入爪、腰痛症、花粉症、胆嚢結石、腎性貧血、高尿酸血症、二次性副甲状腺機能亢進症、鉄欠乏性貧血、逆流性食道炎、シャント狭窄、頸動脈硬化症、下肢閉塞性動脈硬化症、慢性胃炎、透析中の低血圧、手根管症候群、脂漏性皮膚炎、肩甲骨関節周囲炎
併用薬	：	ミカルディス、タケプロン、ジャヌビア、ライゾデグ、バイアスピリン、ドプス、ラシックス、アムロジピン、ロキソプロフェン、フェブリク、カロナール、メチコバール、パタノール点眼液、テルミサルタン、ランソプラゾール、トラゼンタ、コミナティ、リドメックス、ニゾラール
併用制限薬、別途収集した併用薬	：	オキサロール軟膏、オルケディア、エパデール S、リピトール、イコサペント酸エチル、アトルバスタチン、エポエチンアルファ BS、フェジン
止瀉薬	：	なし
便秘薬	：	なし
リン吸着薬	：	ビキサロマー、沈降炭酸カルシウム
経過	：	2021-04-12 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg 1 日 2 回) 2021-08-27 (Day 138)：有害事象発現 2021-08-28 (Day 139)：入院、転帰確認 (消失・回復)
重篤と判断した理由	：	入院又は入院期間の延長
重症度	：	中等度
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: Medication required/Procedures performed (動静脈シャント手術)
因果関係	：	関連なし

医師コメント : 透析中の除水に伴う低血圧により、シャント肢の血流量が保てず、血栓閉塞を来したと考えられる。そのため、治験薬及び治験関連手順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

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
Verruca (皮膚乳頭腫) [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）]	2021-07-15 95	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED/PROCEDURES PERFORMED [Up to Week 26: Cryotherapy, After Week 26: Cryotherapy]	2022-04-11 365 RECOVERING/RESOLVING
Seborrhoeic dermatitis aggravated (脂漏性皮膚炎) [皮膚および皮下組織障害]	2021-08-18 129	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-11-02 205 RECOVERED/RESOLVED
Wound pain (創合併症) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-08-28 139	NOT RELATED MODERATE N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-09-27 169 RECOVERED/RESOLVED
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-10-02 174	RELATED MODERATE N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-10-08 180 RECOVERED/RESOLVED
Cystitis (膀胱炎) [感染症および寄生虫症]	2021-10-08 180	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED/PROCEDURES PERFORMED [Up to Week 26: Bladder irrigation]	2021-10-15 187 RECOVERED/RESOLVED
Paronychia (爪囲炎) [感染症および寄生虫症]	2021-12-07 240	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-04-11 365 RECOVERING/RESOLVING
Tinea pedis (足部白癬) [感染症および寄生虫症]	2022-01-07 271	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-04-11 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Laceration of hand (皮膚裂傷) [傷害、中毒および処置合併症]	2022-01-17 281	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-01-31 295 RECOVERED/RESOLVED

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
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2022-03-20 343	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-04-18 372 RECOVERED/RESOLVED
Chronic gingivitis (歯肉炎) [感染症および寄生虫症]	2022-04-09 363	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-04-11 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(14) 被験者番号：[redacted]

有害事象名	：	脳梗塞
性別	：	男性
年齢	：	71
原疾患	：	糖尿病性腎症
既往歴・合併症	：	透析アミロイドーシス、逆流性食道炎、糖尿病、脂質異常症、高血圧、二次性副甲状腺機能亢進症、白内障、糖尿病性網膜症、頸動脈硬化症、下肢閉塞性動脈硬化症、慢性胃炎、腎性貧血、鉄欠乏性貧血、爪白癬、そう痒症、老人性乾皮症、便秘、血管拡張(胃)、心不全、虚血性心疾患
併用薬	：	レミッチ、バイアスピリン、ランソプラゾール、インスリングラルギン BS、ネシーナ、グルファスト、クロピドグレル、ラシックス、ビソプロロールフマル酸塩、アムロジピン、ゼフナート、ケラチナミンコーワ、ヘパソフトプラス、メサデルム軟膏、アンテベート、ナルフラフィン塩酸塩
併用制限薬、別途収集した併用薬	：	アルファカルシドール、クレストール、エポエチンアルファ BS
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	：	2021-04-13 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg 1 日 2 回) 2021-04-30 (Day 18)：有害事象発現、入院 2021-05-08：退院 2021-05-10 (Day 28)：転帰確認 (消失・回復、後遺症あり)
重篤と判断した理由	：	入院又は入院期間の延長
重症度	：	中等度
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: Medication required
因果関係	：	関連なし

医師コメント : 本剤の薬理作用から本事象との因果関係はなしと判断した。本事象発症については 2 型糖尿病、高血圧、慢性腎不全のほかに喫煙の継続が影響していると考えられる。

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 Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Fever (発熱) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2021-05-01 19	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-05-03 21 RECOVERED/RESOLVED
Insomnia (不眠症) [精神障害]	2021-05-03 21	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-05-08 26 RECOVERED/RESOLVED
Contusion of shoulder pain (挫傷) [障害、中毒および処置合併症]	2021-05-07 25	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-05-08 26 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(15) 被験者番号：[redacted]

有害事象名 : 不安定狭心症
性別 : 男性
年齢 : 73
原疾患 : その他 (不明)
既往歴・合併症 : 鉄欠乏性貧血、アレルギー性結膜炎、透析アミロイドーシス、脂質異常症、高血圧、高尿酸血症、低カルニチン血症、腎性貧血、そう痒症、アレルギー性鼻炎、冠動脈疾患、頸動脈硬化症、下肢閉塞性動脈硬化症、心房細動、心臓弁膜症、心房性期外収縮、心室性期外収縮、胆嚢結石、逆流性食道炎、二次性副甲状腺機能亢進症、慢性胃炎、シャント狭窄、腹部大動脈瘤、結腸憩室、白内障、皮膚腫瘍
併用薬 : メインテート、パリエット、ザイロリック、エルカルチン、ワルファリン、バイアスピリン、ラシックス、アジルバ、ヒルドイド、エバステル、パタノール点眼液、ビソプロロールフマル酸塩、ラベプラゾール、アロプリノール、コミナティ
併用制限薬、別途収集した併用薬 : ワンアルファ、アルファカルシドール、オルケディア、エパデール、リピトール、イコサペント酸エチル、アトルバスタチン、エポエチンアルファ BS、フェジン
止瀉薬 : ビオフェルミン、ロペミン
便秘薬 : なし
リン吸着薬 : ビキサロマー、沈降炭酸カルシウム
経過 : 2021-05-24 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg 1 日 2 回)

2021-05-31 (Week 1)：休薬
2021-06-28 (Week 5)：投与再開 (5 mg 1 日 2 回)
2021-06-29 (Day 37)：有害事象発現、KHK7791 最終投与 (5 mg)
2021-06-30 (Day 38)：入院、有害事象発現のため治験中止
2021-07-01 (Day 39)：転帰確認 (消失・回復)

重篤と判断した理由 ： 入院又は入院期間の延長

重症度 ： 中等度

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: Procedure performed (心臓カテーテル、経皮経管冠動脈形成術)

因果関係 ： 関連なし

医師コメント ： 合併症の冠動脈疾患、心房細動などが加齢、透析による血清カルシウム、血清リン値の異常・血圧変動により悪化し、本事象発症したと考えられる。治験薬との因果関係は無しと判断した。

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 Serious	Action taken with IP Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-05-24 1	RELATED MODERATE N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-05-31 8 RECOVERED/RESOLVED
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-06-28 36	RELATED MODERATE N	DRUG WITHDRAWN DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-06-30 38 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(16) 被験者番号：[redacted]

有害事象名 ： 大腸炎、急性胆嚢炎

性別 ： 女性

年齢 ： 68

原疾患 ： 慢性腎盂腎炎

既往歴・合併症 ： 皮膚のかゆみ、腎性貧血、便秘、二次性副甲状腺機能亢進症、透析関連低血圧、肘関節痛、鉄欠乏性貧血、逆流性食道炎、左心房拡大

併用薬 ： 「大腸炎」発現前日まで
メトリギン、リズミック、タケキャブ、ヒシセオール配合、ドプス、モーラス、ポララミン、アレジオン、コミナティ、インフルエンザ HA ワクチン生研
「大腸炎」発現日から「急性胆嚢炎」発現前日まで
メロペネム、アメジニウムメチル硫酸塩、ミドドリン塩酸塩

併用制限薬、別途収集した併用薬 : 「大腸炎」発現前日まで
ダルベポエチンアルファ、フェジン
「大腸炎」発現日から「急性胆嚢炎」発現前日まで
新たに追加された他の種類の薬剤なし

止瀉薬 : なし

便秘薬 : 「大腸炎」発現前日まで
プルゼニド
「大腸炎」発現日から「急性胆嚢炎」発現前日まで
新たに追加された他の種類の薬剤なし

リン吸着薬 : 「大腸炎」発現前日まで
ビキサロマー、沈降炭酸カルシウム、炭酸ランタン
「大腸炎」発現日以降
新たに追加された他の種類の薬剤なし

経過 : 2021-04-13 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg 1 日 2 回)
2022-02-02 (Day 296)：「大腸炎」の発現
2022-02-05 (Week 42)：KHK7791 最終投与 (5 mg)、入院
2022-02-07 (Day 301)：「急性胆嚢炎」発現
2022-02-28 (Day 322)：再開基準による治験中止
2022-03-01 (Day 323)：「急性胆嚢炎」の転帰確認 (未回復)
2022-03-23：退院
2022-06-18 (Day 432)：「大腸炎」の転帰確認 (消失・回復)

重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長 (いずれの事象も)

重症度 : 「大腸炎」: 高度
「急性胆嚢炎」: 中等度

対策としてとられた処置 :

「大腸炎」
治験薬: Drug interrupted
リン吸着薬: Drug interrupted
その他: Medication required

「急性胆嚢炎」
治験薬: Dose not changed
リン吸着薬: Dose not changed
その他: Medication required/Procedure performed (PTGBA)

因果関係 : 「大腸炎」: 関連あり
「急性胆嚢炎」: 関連なし

医師コメント : 「大腸炎」
ほかに説明できる原因がなく、治験薬との因果関係を完全には否定できないため。本事象はリン吸着薬との因果関係も完全には否定できないため、事象発現後にリン吸着薬(カルタン)も休薬した。
「急性胆嚢炎」
偶発的事象と考えられ、治験薬ならびに治験手順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

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
contusion of left shoulder (挫傷) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-12-25 257	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-03-01 323 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

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
Pyrexia (発熱) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2022-02-08 302	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-02-25 319 RECOVERED/RESOLVED
Low back pain (背部痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2022-02-15 309	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-03-01 323 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Xeroderma (乾皮症) [皮膚および皮下組織障害]	2022-02-26 320	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-03-01 323 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(17) 被験者番号：[redacted]

有害事象名 ： 出血性胃潰瘍
性別 ： 男性
年齢 ： 73
原疾患 ： 慢性糸球体腎炎
既往歴・合併症 ： 肺気腫、高カリウム血症、高血圧、左副腎腺腫、筋痙攣、下肢筋肉痛、前立腺肥大、腎性貧血、接触性皮膚炎、透析中の低血圧、結腸憩室、全身性皮膚そう痒症、二次性副甲状腺機能亢進症、鉄欠乏性貧血、腰椎変形性関節症、肩関節周囲炎、高尿酸血症
併用薬 ： アムロジピン、テルミサルタン、リンデロン VG、ナフトピジル、モーラス、ウリアデク、エピナスチン、コミナティ、クラビット、ゾルピデム酒石酸塩、デエビゴ
併用制限薬、別途収集した併用薬 ： アルファカルシドール、ダルベポエチンアルファ BS、フェジン
止瀉薬 ： なし
便秘薬 ： なし
リン吸着薬 ： ビキサロマー、沈降炭酸カルシウム
経過 ： 2021-04-05 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg 1 日 2 回)
2021-05-03 (Week 4)：KHK7791 増量 (10 mg 1 日 2 回)
2021-05-17 (Week 6)：KHK7791 増量 (20 mg 1 日 2 回)
2021-05-31 (Week 8)：KHK7791 増量 (30 mg 1 日 2 回)
2021-10-08 (Day 187)：有害事象の発現
2021-10-09：入院
2021-10-16：退院
2021-10-18 (Week 26)(Day 197)：KHK7791 最終投与 (30 mg)、有害事象による治験中止
2021-12-24 (Day 264)：転帰確認 (消失・回復)

重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長
重症度 : 中等度
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: Medication required/Procedure performed (内視鏡的温熱アブレーション)
因果関係 : 関連あり
医師コメント : 胃潰瘍の既往がまったくなく、当院で胃の薬も一切使用していない。最近著明なストレスにさらされたわけでもなく、H.pylori も陰性であった。定期処方薬の追加や変更はなかった。よって、治験薬との因果関係を否定することはできない。被験者の安全性を考慮し、治験を中止した。

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 Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Insomnia (不眠症) [精神障害]	2021-06-15 72	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-10-20 199 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Conjunctivitis bacterial (細菌性結膜炎) [感染症および寄生虫症]	2021-09-10 159	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-10-08 187 RECOVERED/RESOLVED
CRP increased (C-反応性蛋白増加) [臨床検査]	2021-09-13 162	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-09-20 169 RECOVERED/RESOLVED
WBC increased (白血球数増加) [臨床検査]	2021-09-13 162	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-09-20 169 RECOVERED/RESOLVED
Pneumonia bacterial (細菌性肺炎) [感染症および寄生虫症]	2021-10-18 197	NOT RELATED MODERATE N	NOT APPLICABLE DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-10-20 199 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(18) 被験者番号 : [redacted]

有害事象名 : 大動脈瘤
性別 : 男性
年齢 : 65
原疾患 : 糖尿病性腎症
既往歴・合併症 : 狭心症、慢性心不全、心筋梗塞、糖尿病、脂質異常症、高血圧、高尿酸血症、逆流性食道炎、糖尿病性網膜症、近視性乱視、白内障、腹部動脈瘤、代謝性ア

シドーシス、腎性貧血、末梢性めまい、鉄欠乏性貧血、胸水、二次性副甲状腺機能亢進症、亜鉛欠乏症、内頸動脈狭窄症、CAPD 腹膜炎、MRSA 感染症、背部炎症性粥腫

併用薬 : アダラート、ケイキサレート、カルベジロール、ランソプラゾール、アスピリン、ニコランジル、フロセミド、オルメサルタン、ヘパリン類似物質、ニフェジピン、コミナティ、フルービック HA

併用制限薬、別途収集した併用薬 : マキサカルシトール、エゼチミブ、アトルバスタチン、ダルベポエチンアルファ

止瀉薬 : なし

便秘薬 : センノシド

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 : 2021-04-19 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg1 日 2 回)
2021-10-04 (Week 24)：KHK7791 増量 (10 mg 1 日 2 回)
2021-11-18 (Day 214)：有害事象の発現、入院
2021-11-20：退院
2021-12-14：入院
2021-12-18 (Day 244)：転帰確認 (消失・回復)、退院

重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長

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 (腹腔内膿瘍ドレナージ)

因果関係 : 関連なし

医師コメント : 合併症である腹部大動脈瘤による症状発現と考える為、治験薬との因果関係は否定できる。

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 Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Constipation (便秘) [胃腸障害]	2021-06-07 50	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-03-20 336 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(19) 被験者番号：[redacted]

有害事象名 : 肋骨骨折

性別 : 女性

年齢 : 82

原疾患 : 腎硬化症

既往歴・合併症 : 変形性肩関節症、高血圧、腎性貧血、変形性腰椎症、骨粗鬆症、二次性副甲状腺機能亢進症、変形性膝関節症、変形性頚椎症、変形性脊椎症、皮膚そう痒症、閉塞性動脈硬化症、メニエール病、起立性低血圧、逆流性食道炎、腰部脊柱管

狭窄症、網膜動脈分枝閉塞症、大動脈弁狭窄症、狭心症、神経障害、末梢性左内頚動脈狭窄症、右椎骨動脈閉塞症、手根管症候群、不眠症、老人性乾皮症、白内障

併用薬	:	アレグラ、バイアスピリン、テプレノン、ネキシウム、モサプリドクエン酸塩、リマプロストアルファデクス、ドキサゾシン、アムロジピン、アジルバ、メコバラミン、コミナティ、アセトアミノフェン、酸化亜鉛軟膏、ケトプロフェン、ヘパリン類似物質、ヒアルロン酸ナトリウム、ロキソプロフェン、アルツ、イドメチン、キシロカイン、フェキソフェナジン、インフルエンザ HA ワクチン生研、フェルビナク、プレガバリン、ツムラ芍薬甘草湯、アドフィード、ポビドンヨード
併用制限薬、別途収集した併用薬	:	マキサカルシトール、パーサビブ、エポジン
止瀉薬	:	ミヤ BM、ロペラミド
便秘薬	:	なし
リン吸着薬	:	セベラマー塩酸塩
経過	:	2021-06-07 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg 1 日 2 回) 2021-07-19 (Week 6)：KHK7791 増量 (10 mg 1 日 2 回) 2022-01-24 (Day 232)：有害事象の発現 2022-02-02：入院 2022-02-15 (Week 36)：休薬 2022-02-25：退院 2022-02-28 (Week 38)：投与再開 (5 mg 1 日 2 回) 2021-05-11 (Day 339)：転帰確認 (消失・回復)
重篤と判断した理由	:	入院又は入院期間の延長
重症度	:	中等度
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: Medication required
因果関係	:	関連なし
医師コメント	:	治験開始前からフレイルの状態で転倒を繰り返しており、本事象は転倒によるもののため治験薬投与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 Serious	Action taken with IP Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Tinnitus (耳鳴) [耳および迷路障害]	2021-06-07 1	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-08-09 64 RECOVERED/RESOLVED
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-06-09 3	RELATED MODERATE N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-04-25 323 RECOVERED/RESOLVED

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
Drug fever (発熱) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2021-06-11 5	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-06-13 7 RECOVERED/RESOLVED
Vaccination related malaise (ワクチン接種合併症) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-06-11 5	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-06-13 7 RECOVERED/RESOLVED
Vaccination related malaise (ワクチン接種合併症) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-07-01 25	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-07-03 27 RECOVERED/RESOLVED
drug fever (発熱) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2021-07-01 25	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-07-03 27 RECOVERED/RESOLVED
periproctitis (直腸炎) [胃腸障害]	2021-07-04 28	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-02-24 263 RECOVERED/RESOLVED
Toe sprain (靭帯捻挫) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-07-11 35	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-08-16 71 RECOVERED/RESOLVED
Senile xerosis (老人性乾皮症) [皮膚および皮下組織障害]	2021-08-02 57	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-06-06 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Dry eye (ドライアイ) [眼障害]	2021-08-06 61	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-06-06 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Fever (発熱) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2021-08-19 74	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-08-21 76 RECOVERED/RESOLVED

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
Worsening of Osteoarthritis of cervical spine (変形性脊椎症) [筋骨格系および結合組織障害]	2021-09-25 111	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-06-06 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Bruising of face (挫傷) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-10-22 138	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-11-15 162 RECOVERED/RESOLVED
contusion of forehead (挫傷) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-12-20 197	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED PROCEDURES PERFORMED [After Week 26: cold method]	2021-12-24 201 RECOVERED/RESOLVED
subcutaneous haematoma (皮下血腫) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-12-20 197	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-12-22 199 RECOVERED/RESOLVED
Contused wound of right second toe (創傷) [傷害、中毒および処置合併症]	2022-01-19 227	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-02-17 256 RECOVERED/RESOLVED
Fever (発熱) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2022-02-17 256	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-02-19 258 RECOVERED/RESOLVED
occipital bruise (挫傷) [傷害、中毒および処置合併症]	2022-02-17 256	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-02-24 263 RECOVERED/RESOLVED
lumbar spine compression fracture (脊椎圧迫骨折) [傷害、中毒および処置合併症]	2022-03-31 298	NOT RELATED MODERATE N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED/PROCEDURES PERFORMED [After Week 26: lumber corset]	2022-06-06 365 RECOVERING/RESOLVING

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
Anorexia (食欲減退) [代謝および栄養障害]	2022-04-01 299	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-05-02 330 RECOVERED/RESOLVED
crust of back (痂皮) [皮膚および皮下組織障害]	2022-04-12 310	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-04-15 313 RECOVERED/RESOLVED
constipation (便秘) [胃腸障害]	2022-04-25 323	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-06-06 365 RECOVERED/RESOLVED
sacral pressure sore (褥瘡性潰瘍) [皮膚および皮下組織障害]	2022-05-27 355	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED/PROCEDURES PERFORMED [After Week 26: Debridement]	2022-06-06 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(20) 被験者番号：[redacted]

有害事象名 ： 憩室穿孔
性別 ： 男性
年齢 ： 77
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、アレルギー性鼻炎、両側内頸動脈狭窄、脂質異常症、好酸球増加症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、そう痒症、解離性腹部大動脈瘤、高血圧、腎性貧血、二次性副甲状腺機能亢進症、鉄欠乏性貧血、心臓弁膜症、左房拡大、皮脂欠乏症、高尿酸血症、高カリウム血症、肝嚢胞、前立腺肥大症、左室肥大、腰痛症、良性発作性頭位性回転性めまい、狭心症、冠硬化症、不眠症、表在性胃炎、結腸ポリープ、肩関節周囲炎、便秘、脳梗塞、肺炎
併用薬 ： アジルバ、カリメート経口液、リンデロン VG、ザーネ、ロキソニン、フェブリク、レミッチ、コミナティ、シロスタゾール、アセトアミノフェン
併用制限薬、別途収集した併用薬 ： ダルベポエチンアルファ、フェジン
止瀉薬 ： 正露丸、新ビオフェルミン S、ロペミン
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、セベラマー塩酸塩
経過 ： 2021-06-07 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg 1 日 2 回)
2021-09-20 (Week 15)：KHK7791 増量(10 mg 1 日 2 回)
2021-10-31 (Day 147)：有害事象発現

2021-11-01 (Day 148)：入院、KHK7791 休薬前の最終投与 (10 mg)
2021-11-17 ：退院
2021-11-22 (Day 169)：転帰確認 (消失・回復)、被験者申し出により治験中止

重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長

重症度 : 高度

対策としてとられた処置 : 治験薬: Drug interrupted
リン吸着薬: Drug interrupted
その他: Medication required/Procedures performed (腹腔内膿瘍ドレナージ)

因果関係 : 関連あり

医師コメント : 本剤の作用部位の腸管に今回重篤な疾患を生じたため、本剤との因果関係を否定することは現時点では難しい。このため、関連ありと考える。
カリメート経口液 20%の因果関係について、添付文書に腸管穿孔のリスクについて言及があるため、否定することは難しい。

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 Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-06-14 8	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-10-31 147 RECOVERED/RESOLVED
Muscle pain (Right upper limb) due to COVID-19 vaccine (ワクチン接種部位反応) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2021-06-21 15	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-06-23 17 RECOVERED/RESOLVED
Muscle pain (Right upper limb) due to COVID-19 vaccine (ワクチン接種部位反応) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2021-07-12 36	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-07-14 38 RECOVERED/RESOLVED
Central retinal vein occlusion (網膜静脈閉塞) [眼障害]	2021-08-12 67	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE	2021-11-22 169 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Fever (発熱) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2021-09-06 92	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-09-06 92 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(21) 被験者番号：[redacted]

有害事象名	：	尿管結石症
性別	：	男性
年齢	：	75
原疾患	：	腎硬化症
既往歴・合併症	：	低アルブミン血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、糖尿病性腎症、鉄欠乏性貧血、二次性副甲状腺機能亢進症、2 型糖尿病、狭心症、高コレステロール血症、高カリウム血症、高血圧、高尿酸血症、腎性貧血、そう痒症、不整脈、陳旧性心筋梗塞、白内障、心肥大、冠動脈石灰化、陳旧性肺炎症性変化、心臓弁膜症、両膝変形性関節症、両肩痛、慢性便秘、皮脂欠乏症、慢性胃炎、逆流性食道炎、動脈硬化性変化、両側肺の慢性炎症性変化、女性化乳房、右尿管結石、左上肢湿疹、胸膜炎
併用薬	：	バイアスピリン、アムロジピン、ネキシウム、ヒューマログ、トレシーバ、トルリシティ、硝酸イソソルビド、ニコランジル、ヘパリノン類似物質、リンデロン VG、モーラス、フェブリク、コミナティ、アセトアミノフェン
併用制限薬、別途収集した併用薬	：	オルケディア、アトルバスタチン、ダルベポエチンアルファ
止瀉薬	：	なし
便秘薬	：	センノシド、ラグノス
リン吸着薬	：	ビキサロマー、 炭酸ランタン
経過	：	2021-06-07 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg 1 日 2 回) 2021-08-11 (Day 66)：有害事象発現 2021-09-07 (Week 12)：休薬、入院 2021-09-11：退院 2021-09-13 (Day 99)：転帰確認 (消失・回復)
重篤と判断した理由	：	入院又は入院期間の延長
重症度	：	中等度
対策としてとられた処置	：	治験薬: Drug interrupted リン吸着薬: Dose not changed その他: Procedure performed (経尿道的砕石術)
因果関係	：	関連なし
医師コメント	：	本剤の機序とは関連のない事象であり、患者素因による影響が考えられるため、治験薬との因果関係は関連ないと考える。

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 Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Muscle pain (Right upper limb) due to COVID-19 vaccine (ワクチン接種部位反応) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2021-06-21 15	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-06-23 17 RECOVERED/RESOLVED

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
Insect bite (Left lower limb) (節足動物咬傷) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-07-18 42	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-07-20 44 RECOVERED/RESOLVED
Pseudogout (ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症) [筋骨格系および結合組織障害]	2021-07-29 53	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-08-04 59 RECOVERED/RESOLVED
Pain of throat (口腔咽頭痛) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2021-09-06 92	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-09-06 92 RECOVERED/RESOLVED
Glossitis (舌炎) [胃腸障害]	2021-09-13 99	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-09-16 102 RECOVERED/RESOLVED
Dry mouth (口内乾燥) [胃腸障害]	2021-09-15 101	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-06-06 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Impaired urination (排尿困難) [腎および尿路障害]	2021-09-29 115	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-11-20 167 RECOVERED/RESOLVED
Urethral stenosis (尿道狭窄) [腎および尿路障害]	2021-12-11 188	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED PROCEDURES PERFORMED [After Week 26: Urethral dilatation]	2022-06-06 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Muscle pain (Right upper limb) due to COVID-19 vaccine (ワクチン接種部位反応) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2022-02-22 261	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-02-22 261 RECOVERED/RESOLVED
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2022-05-09 337	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-05-09 337 RECOVERED/RESOLVED

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
Toothache (歯痛) [胃腸障害]	2022-05-24 352	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-06-02 361 RECOVERED/RESOLVED
Gout attack (right ankle) (痛風) [代謝および栄養障害]	2022-06-03 362	NOT RELATED MODERATE N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-06-06 365 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(22) 被験者番号：[redacted]

有害事象名 ： 部分発作
性別 ： 女性
年齢 ： 42
原疾患 ： 多発性嚢胞腎
既往歴・合併症 ： 二次性副甲状腺機能亢進症、鉄欠乏性貧血、多発性肝腫瘍、腎性貧血、アレルギー性鼻炎、食道静脈瘤、高血圧、特発性門脈圧亢進症、脾臓摘出、脳動脈瘤、肝嚢胞、上肢湿疹(左)、骨粗鬆症、頭痛、腺腫様甲状腺腫、慢性便秘、便秘型過敏性腸症候群、直腸びらん、高コレステロール血症、皮脂欠乏症、上肢皮膚感染(左)
併用薬 ： ヒルドイドソフト軟膏、コミナティ、カロナール、ミヤ BM、セフジニル、ゼビアックス、レスタミン
併用制限薬、別途収集した併用薬 ： エディロール、ゼチーア、エポジン
止瀉薬 ： なし
便秘薬 ： なし
リン吸着薬 ： スクロオキシ水酸化鉄
経過 ： 2021-04-12 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg 1 日 2 回)
2021-06-14 (Week 9)：KHK7791 増量(10 mg 1 日 2 回)
2021-09-13 (Day 155)：有害事象発現、入院
2021-09-14 (Day 156)：退院
2022-04-10 (Week 50)：KHK7791 最終投与 (10 mg)
2022-04-11 (Day 365)：転帰確認 (未回復)
2021-10-10 (Week 24)：KHK7791 最終投与 (10 mg)、転帰確認 (未回復)
重篤と判断した理由 ： 入院又は入院期間の延長
重症度 ： 中等度
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: Medication required
因果関係 ： 関連なし

医師コメント　：　本事象と治験薬との因果関係は、治験薬の作用機序からなしと判断する。

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 Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-05-05 24	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-05-10 29 RECOVERED/RESOLVED
fever (発熱) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2021-05-24 43	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-05-24 43 RECOVERED/RESOLVED
Nausea (悪心) [胃腸障害]	2021-06-16 66	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-06-16 66 RECOVERED/RESOLVED
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-06-25 75	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-06-26 76 RECOVERED/RESOLVED
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-07-09 89	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-07-09 89 RECOVERED/RESOLVED
Vaccination related fever (ワクチン接種合併症) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-07-11 91	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-07-12 92 RECOVERED/RESOLVED
Vaccination related headache (ワクチン接種合併症) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-07-11 91	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-07-12 92 RECOVERED/RESOLVED
Boil on face (せつ) [感染症および寄生虫症]	2021-07-16 96	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-07-25 105 RECOVERED/RESOLVED
Neck eczema (湿疹) [皮膚および皮下組織障害]	2021-08-30 141	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-09-05 147 RECOVERED/RESOLVED
Ribfracture (肋骨骨折) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-09-13 155	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-04-11 365 RECOVERED/RESOLVED
Internal haemorrhage (内出血) [血管障害]	2021-10-23 195	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-10-30 202 RECOVERED/RESOLVED

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
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-11-30 233	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-01-31 295 RECOVERED/RESOLVED
Warts (皮膚乳頭腫) [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）]	2022-03-08 331	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED/PROCEDURES PERFORMED [After Week 26: Incisional drainage]	2022-03-11 334 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(23) 被験者番号：[redacted]

有害事象名 ： 蜂巣炎、薬疹

性別 ： 男性

年齢 ： 55

原疾患 ： 糖尿病性腎症

既往歴・合併症 ： 口角炎、慢性便秘、糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性網膜症、ドライアイ、足脛浮腫、緑内障、副甲状腺機能亢進症、高血圧、角膜損傷、鉄欠乏性貧血、足底角化症、腎性貧血、アレルギー性鼻炎、乾皮症、乾燥性皮膚炎、2 型糖尿病、両下肢の閉塞性動脈硬化症、脂肪肝、腎嚢胞、脾腫、逆流性食道炎、胆嚢ポリープ、高尿酸血症、変形性頚椎症、肩甲上腕関節周囲炎（左）、腎結石、白内障、視野狭窄、腰痛、首肩腕症候群、前立腺結石、皮剥、上肢湿疹（左）、大腸ポリープ、葉酸欠乏、一過性高カルシウム血症

併用薬 ： 「蜂巣炎」の発現前日まで
タリオン、苓甘姜味辛夏仁湯、アセチロール、リンデロン V、ナジフロ、カリジノゲナーゼ、タケプロン、オルメテック、ヘパリン類似物質、アーチスト、リンデロン VG、タリビッド、タプロス、ディクアス、ムコスタ、オングリザ、尿素、マイザー、コミナティ、レバミピド、ナジフロ、セフポドキシムプロキセチル、ウレパール、インフルエンザ HA ワクチン、アクトシン
「蜂巣炎」発現日から「薬疹」発現前日まで
デルモベート、カルナクリン、ケフレックス、スルバシリン、ジャヌビア、ヒルドイド、ランソプラゾール、オルメサルタン、アモキシシリン、オーグメンチン配合錠

併用制限薬、別途収集した併用薬 ： 「蜂巣炎」の発現前日まで
アルファロール、エポジン、フェジン
「蜂巣炎」発現日から「薬疹」発現前日まで
ネスプ

止瀉薬 ： なし

便秘薬 ： 「蜂巣炎」の発現前日まで
アローゼン、アミティーザ
「蜂巣炎」発現日から「薬疹」発現前日まで
新たに追加された他の種類の薬剤なし

リン吸着薬 ： 「蜂巣炎」の発現前日まで
沈降炭酸カルシウム、炭酸ランタン

「蜂巣炎」発現日から「薬疹」発現前日まで
新たに追加された他の種類の薬剤なし

経過 : 2021-05-18 (Week 0)：KHK7791 投与開始(5 mg1 日 2 回)
2021-12-03 (Day 200)：「蜂巣炎」の発現
2021-12-10：入院
2021-12-17：退院
2021-12-20 (Day 217)：「薬疹」発現
2021-12-24：入院
2021-12-13 (Week 28)：KHK7791 最終投与 (5 mg)
2021-12-30：退院
2022-01-11 (Day 239)：転帰確認(「蜂巣炎」: 軽快、「薬疹」: 軽快)
被験者申し出により治験中止

重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長(いずれの事象も)

重症度 : 中等度(いずれも)

対策としてとられた処置 :

「蜂巣炎」	「薬疹」
治験薬: Drug interrupted	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: Medication required	その他: Medication required

因果関係 : 関連なし（いずれの事象も）

医師コメント : 「蜂巣炎」
本事象と治験薬との因果関係は、治験薬の作用機序からなしと判断する。
「薬疹」
本事象と治験薬との因果関係は、治験薬の作用機序からなしと判断する。

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 Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
adenomyomatosis of gallbladder (過形成性胆嚢症) [肝胆道系障害]	2021-10-01 137	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-01-11 239 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Eczema craquele (皮脂欠乏性湿疹) [皮膚および皮下組織障害]	2021-12-01 198	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-01-11 239 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(24) 被験者番号：[redacted]

有害事象名 : 結腸癌
性別 : 男性
年齢 : 76
原疾患 : 糖尿病性腎症

既往歴・合併症	：	ドライアイ、高コレステロール血症、高血圧、高尿酸血症、腎性貧血、鉄欠乏性貧血、変形性膝関節症、糖尿病、糖尿病性網膜症、便秘、腺腫様甲状腺腫、腰痛症、二次性副甲状腺機能亢進症、潜血陽性、顔面神経麻痺、白内障
併用薬	：	ボグリボース、ネシーナ、ラシックス、ロキソニン、ブロナック点眼液 0.1%、コミナティ、カロナール
併用制限薬	：	ロカルトロール、レグパラ
止瀉薬	：	なし
便秘薬	：	D-ソルビトール
リン吸着薬	：	クエン酸第二鉄水和物、炭酸ランタン
経過	：	2021-04-19 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg 1 日 2 回) 2021-07-29 (Day 102)：有害事象発現 2021-08-09 (Day 113)：転帰確認 (消失・回復)
重篤と判断した理由	：	その他医学的に重篤な有害事象
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 (ポリペクトミー、内視鏡的粘膜切除術)
因果関係	：	関連なし
医師コメント	：	本事象と治験薬との因果関係は、治験開始前に便潜血がみられていたことから、本事象は治験開始前から発現していた可能性も否定できないため、因果関係はないものと考える（ただし、治験開始前の所見は便潜血のみであり、除外基準への抵触はなく、本治験への組み入れは問題なかった）。

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 Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Vaccination adverse reaction (ワクチン接種合併症) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-05-30 42	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-06-02 45 RECOVERED/RESOLVED
Vaccintaion adverse reaction (ワクチン接種合併症) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-06-21 64	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-06-23 66 RECOVERED/RESOLVED
Gastric erosions (びらん性胃炎) [胃腸障害]	2021-08-19 123	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-04-18 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Reflux esophagitis (胃食道逆流性疾患) [胃腸障害]	2021-08-19 123	NOT RELATED MODERATE N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-04-18 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

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
Shunt Occlusion (シャント閉塞) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-12-27 253	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED PROCEDURES PERFORMED [After Week 26: Percutaneous Transluminal Angioplasty]	2022-01-04 261 RECOVERED/RESOLVED
Abrasion (left elbow) (皮膚擦過傷) [傷害、中毒および処置合併症]	2022-01-21 278	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-01-24 281 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(25) 被験者番号：[redacted]

有害事象名	：	結腸癌
性別	：	男性
年齢	：	73
原疾患	：	慢性糸球体腎炎
既往歴・合併症	：	緑内障、高コレステロール血症、二次性副甲状腺機能亢進症、高血圧、高尿酸血症、逆流性食道炎、糖尿病、リウマチ性関節炎、肺気腫、萎縮性胃炎、腎性貧血、鉄欠乏性貧血、前立腺腫大、白内障、大腿骨頚部骨折
併用薬	：	ランソプラゾール、ヒューマログ、ランタス XR 注ソロスター、フロセミド、アザルフィジン EN、COVID-19 ワクチンモデルナ、カロナール
併用制限薬、別途収集した併用薬	：	オキサロール、アトルバスタチン、エポジン、フェロミア
止瀉薬	：	ビオフェルミン、ロペミン
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	：	2021-04-26 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg 1 日 2 回) 2021-09-30 (Day 158)：有害事象発現、入院 2021-10-04：退院 2021-10-27 (Day 185)：転帰確認 (消失・回復)
重篤と判断した理由	：	入院又は入院期間の延長、 その他医学的に重篤な有害事象
重症度	：	中等度
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: Procedure performed (内視鏡的粘膜切除術、ポリペクトミー)
因果関係	：	関連なし
医師コメント	：	治験開始時期とポリープの大きさから治験薬が起因して発生したとは考えにくい。よって、治験薬との因果関係は否定でき、治験薬と治験の継続は可能と

判断した。病理検査の結果、切除したポリープの 1 つが癌であったものの、早期癌かつ完全に切除できていること、また積極的な加療の必要はないと他院にて判断されたことから、治験薬及び治験の継続は可能と判断した。

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 Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-05-05 10	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-04-25 365 RECOVERED/RESOLVED
Vaccination adverse reaction (ワクチン接種合併症) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-07-11 77	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-07-12 78 RECOVERED/RESOLVED
Occult blood positive (便潜血陽性) [臨床検査]	2021-08-09 106	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-04-25 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Lung opacity (肺陰影) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2021-10-26 184	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-04-25 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Vaccination adverse reaction (ワクチン接種合併症) [傷害、中毒および処置合併症]	2022-02-27 308	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-03-01 310 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(26) 被験者番号：[redacted]

有害事象名 ： シャント閉塞、シャント閉塞
性別 ： 女性
年齢 ： 63
原疾患 ： 糖尿病性腎症
既往歴・合併症 ： 高コレステロール血症、高血圧、低カリウム血症、不眠症、皮膚そう痒症、気管支喘息、糖尿病、二次性副甲状腺機能亢進症、腎性貧血、慢性頭痛、逆流性食道炎、慢性便秘、緑内障、肝嚢胞、両側性頸動脈狭窄、副甲状腺腫脹、関節リウマチ、鉄欠乏性貧血、左前腕痛、足関節腱鞘炎、肺結核、胆嚢ポリープ、胆嚢摘出、一過性脳虚血発作、急性虫垂炎、右大腿骨骨折、口唇ヘルペス
併用薬 ： 1 回目の「シャント閉塞」発現前日まで
ソリターT 配合顆粒 3 号、ノボラピッド、バイアスピリン、KCL 注、ケアラム、ロキソニン、カロナール、トリアゾラム、シムビコートタービュヘイラー、タ

リオン、アイファガン点眼液、エイゾプト点眼液、デタントール点眼液、グラナテック点眼液、パタノール点眼液
1回目の「シャント閉塞」発現日から2回目の「シャント閉塞」発現前日まで
プレドニゾロン、コミナティ、セラピナ、インフルエンザ HA ワクチン、ヒルドイド、ブリンゾラミド懸濁性点眼液、オロパタジン点眼剤、ヘパリン類似物質、レスタミン、クロベタゾール、アレロック、ネリゾナ・ユニバーサルクリーム

併用制限薬、別途収集した併用薬 : 1回目の「シャント閉塞」発現前日まで
ロカルトロール、アトルバスタチン、エポジン
1回目の「シャント閉塞」発現日から2回目の「シャント閉塞」発現前日まで
ウパシタ、クエン酸第一鉄ナトリウム

止瀉薬 : なし

便秘薬 : 1回目の「シャント閉塞」発現前日まで
グーフィス
1回目の「シャント閉塞」発現日から2回目の「シャント閉塞」発現前日まで
新たに追加された他の種類の薬剤なし

リン吸着薬 : 1回目の「シャント閉塞」発現前日まで
クエン酸第二鉄水和物、炭酸ランタン
1回目の「シャント閉塞」発現日から2回目の「シャント閉塞」発現前日まで
新たに追加された他の種類の薬剤なし

経過 : 2021-05-03 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg 1 日 2 回)
2021-06-28 (Day 57)：1回目の「シャント閉塞」発現、入院
2021-06-30 ：退院
2021-07-02 (Day 61)：転帰確認 (消失・回復)
2021-08-30 (Week 17)：KHK7791 増量 (10 mg 1 日 2 回)
2021-10-04 (Week 22)：KHK7791 減量 (5 mg 1 日 2 回)
2021-11-15 (Week 28)：KHK7791 増量 (10 mg 1 日 2 回)
2021-12-13 (Week 32)：KHK7791 増量 (20 mg 1 日 2 回)
2022-01-30 (Day 273)：2回目の「シャント閉塞」の発現
2022-01-31：入院
2022-02-01 (Day 275)：転帰確認 (消失・回復)、退院

重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長（いずれの事象も）

重症度 : 軽度（いずれの事象も）

対策としてとられた処置 :

1回目の「シャント閉塞」	2回目の「シャント閉塞」
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: Procedure performed (吸引血栓除去術)	その他: Procedure performed (経皮経管的血管形成術)

因果関係 : 関連なし（いずれの事象も）

医師コメント : 1回目の「シャント閉塞」
本事象はシャントの状態悪化により生じたものであり、治験薬との因果関係はないと考えられる。
2回目の「シャント閉塞」
本事象はシャントの状態悪化により生じたものであり、治験薬との因果関係はないと考えられる。

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 Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Vaccination adverse reaction (ワクチン接種合併症) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-08-03 93	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-08-06 96 RECOVERED/RESOLVED
Frequent bowel movements (排便回数増加) [胃腸障害]	2021-08-23 113	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-05-09 372 RECOVERED/RESOLVED
Vaccination site pain (ワクチン接種部位疼痛) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2021-08-24 114	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-08-27 117 RECOVERED/RESOLVED
Bruising of arm (挫傷) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-10-05 156	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-10-11 162 RECOVERED/RESOLVED
Cold symptoms (上咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2021-11-10 192	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-11-15 197 RECOVERED/RESOLVED
Worsening of pruritus cutaneous (そう痒症) [皮膚および皮下組織障害]	2022-01-17 260	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-02 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Bruising of arm (挫傷) [傷害、中毒および処置合併症]	2022-02-23 297	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-03-21 323 RECOVERED/RESOLVED
Vaccination adverse reaction (ワクチン接種合併症) [傷害、中毒および処置合併症]	2022-03-18 320	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-03-25 327 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(27) 被験者番号：[redacted]

有害事象名 : COVID-19
性別 : 女性
年齢 : 52
原疾患 : 慢性糸球体腎炎

既往歴・合併症	：	慢性胃炎、慢性頭痛、慢性便秘、高血圧、鉄欠乏性貧血、腎性貧血、二次性副甲状腺機能亢進症、皮膚そう痒症、慢性副鼻腔炎
併用薬	：	アムロジン、オルメテック、ガスターD、ムコスタ、ラシックス、アーチスト、ロキソニン、ゲンタシン、PL 配合顆粒、ムコダイン、レスプレン、アレグラ、コミナティ、インフルエンザ HA ワクチン、カリメート、ヘパリン類似物質
併用制限薬、別途収集した併用薬	：	ロカルトロール、エポジン、フェジン
止瀉薬	：	なし
便秘薬	：	アミティーザ
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	：	2021-05-03 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg1 日 2 回) 2021-08-16 (Week 14)：KHK7791 増量 (10 mg 1 日 2 回) 2021-12-22 (Week 32)：休薬 2022-01-17 (Week 36)：KHK7791 投与再開(10 mg 1 日 2 回) 2022-02-21 (Day 295)：有害事象の発現 2022-03-01 (Day 303)：転帰確認 (消失・回復)、KHK7791 最終投与 (10 mg)
重篤と判断した理由	：	その他の医学的に重要な重篤な事象
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: Medication required
因果関係	：	関連なし
医師コメント	：	本事象は、家族間でのコロナウイルス感染に起因すると考えられ、治験薬との因果関係はないと判断する。無症状であるため、治験薬および治験の継続は可能とする。

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 Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Folliculitis (毛包炎) [感染症および寄生虫症]	2021-05-12 10	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-06-14 43 RECOVERED/RESOLVED
Cold Symptoms (上咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2021-06-14 43	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-07-09 68 RECOVERED/RESOLVED
Hypophosphataemia (低リン血症) [代謝および栄養障害]	2021-06-14 43	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE REDUCED NONE -	2021-07-19 78 RECOVERED/RESOLVED

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
Vaccination adverse reaction (ワクチン接種合併症) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-07-28 87	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-08-02 92 RECOVERED/RESOLVED
Frequent bowel movements (排便回数増加) [胃腸障害]	2021-08-23 113	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-03-09 311 RECOVERED/RESOLVED
Hyperkalemia (高カリウム血症) [代謝および栄養障害]	2021-12-06 218	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-04-11 344 RECOVERED/RESOLVED
acidosis (アシドーシス) [代謝および栄養障害]	2021-12-13 225	RELATED MILD N	DRUG WITHDRAWN DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-06-17 411 RECOVERING/RESOLVING
Dry Skin (皮膚乾燥) [皮膚および皮下組織障害]	2022-01-04 247	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-03-07 309 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Cold Symptoms (上咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2022-01-29 272	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-02-07 281 RECOVERED/RESOLVED
Rhinitis allergic (アレルギー性鼻炎) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2022-01-29 272	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-03-07 309 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(28) 被験者番号：[redacted]

有害事象名 ： 蜂巣炎、COVID-19
性別 ： 男性
年齢 ： 69
原疾患 ： 慢性腎盂腎炎
既往歴・合併症 ： 白内障、糖尿病網膜症、胆石症、高血圧、2 型糖尿病、睡眠時無呼吸症候群、高カリウム血症、左水腎症、高尿酸血症、両耳難聴、腎性貧血、二次性副甲状腺機能亢進症、便秘、椎間板ヘルニア、足白癬、シャント狭窄、鉄欠乏性貧血、骨粗鬆症、膀胱癌、結腸腺腫
併用薬 ： 「蜂巣炎」の発現前日まで

シュアポスト、トルリシティ、トリクロメチアジド、フロセミド、ミカルディス、ラミシール、ロコア、フェブリク、コミナティ
「蜂巣炎」発現日から「COVID-19」発現前日まで
セフトリアキソンナトリウム水和物、ゲンタマイシン硫酸塩、クリンダマイシンリン酸塩、U-パスタ、セファゾリンナトリウム、ゲベン、オーグメンチン、インフルエンザ HA ワクチン、カルボシステイン、ベタヒスチンメシル酸塩、デキストロメトルファン

併用制限薬、別途収集した併用薬 : 「蜂巣炎」の発現前日まで
アルファカルシドール、ミノドロン酸、ダルベポエチンアルファ、フェジン
「蜂巣炎」発現日から「COVID-19」発現前日まで
新たに追加された他の種類の薬剤なし

止瀉薬 : 「蜂巣炎」の発現前日まで
ロペラミド
「蜂巣炎」発現日から「COVID-19」発現前日まで
ミヤ BM

便秘薬 : なし

リン吸着薬 : 「蜂巣炎」の発現前日まで
沈降炭酸カルシウム、クエン酸第二鉄水和物
「蜂巣炎」発現日から「COVID-19」発現前日まで
新たに追加された他の種類の薬剤なし

経過 : 2021-04-06 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg1 日 2 回)
2021-04-20 (Week 2)：KKHK7791 増量 (10 mg 1 日 2 回)
2021-05-04 (Week 4)：KKHK7791 増量 (20 mg 1 日 2 回)
2021-05-18 (Week 6)：KKHK7791 増量 (30 mg 1 日 2 回)
2021-10-05 (Week 26)：KKHK7791 減量 (20 mg 1 日 2 回)
2021-10-16 (Day 194)：「蜂巣炎」の発現
2021-10-21：入院
2021-10-26 (Week 28)：KHK7791 減量 (10 mg 1 日 2 回)
2021-10-31：退院
2021-11-27 (Day 236)：「蜂巣炎」の転帰確認(消失・回復)
2021-11-30 (Week 34)：KHK7791 減量 (5 mg 1 日 2 回)
2022-02-08 (Week 44)：KHK7791 増量 (10 mg 1 日 2 回)
2022-03-15 (Day 344)：「COVID-19」の発現
2022-03-17 (Week 48)：入院、KHK7791 最終投与 (10 mg)
2022-03-26：退院
2022-04-05 (Day 365)：「COVID-19」の転帰確認 (軽快)

重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長(いずれの事象も)

重症度 : 「蜂巣炎」:高度
「COVID-19」: 軽度

対策としてとられた処置 :

「蜂巣炎」	「COVID-19」
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: Medication required	その他: Medication required

因果関係 : 関連なし（いずれの事象も）

医師コメント : 「蜂巣炎」
入院での抗生剤治療を要するため重篤な有害事象として報告。感染症または外因によるものであり、治験薬剤とは因果関係はないものと考えられる。
「COVID-19」
SARS-CoV-2 流行による感染であり、治験薬とは因果関係はないと考えられる。

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 Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Faeces soft (軟便) [胃腸障害]	2021-05-26 51	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-10-28 206 RECOVERED/RESOLVED
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-09-27 175	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-03-20 349 RECOVERED/RESOLVED
Common cold (上咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2021-11-25 234	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-12-07 246 RECOVERED/RESOLVED
Vertigo (回転性めまい) [耳および迷路障害]	2021-12-23 262	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-12-23 262 RECOVERED/RESOLVED
Common cold (上咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2022-02-23 324	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-02-25 326 RECOVERED/RESOLVED
Hypoglycemia (低血糖) [代謝および栄養障害]	2022-03-19 348	NOT RELATED MODERATE N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED/OTHER [After Week 26: SUREPOST withdrawn]	2022-03-20 349 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(29) 被験者番号：[redacted]

有害事象名 ： シャント閉塞
性別 ： 女性
年齢 ： 66
原疾患 ： その他 (高血圧性腎疾患、悪性)
既往歴・合併症 ： 膝痛、便秘、B 型肝炎キャリア、高血圧、高尿酸血症、花粉症、2 型糖尿病、脂質異常症、二次性副甲状腺機能亢進症、腎性貧血、左腸骨動脈瘤、腎嚢胞、左椎骨動脈閉塞、シャント狭窄、うっ滞性皮膚炎、左突発性難聴、意識消失
併用薬 ： アムロジピン、アジルバ、アゾセミド、コミナティ、ノフロ

併用制限薬、別途収集した併用薬	：	アルファカルシドール、パーサビブ、ダルベポエチンアルファ、ロスバスタチン
止瀉薬	：	なし
便秘薬	：	センノシド
リン吸着薬	：	クエン酸第二鉄水和物、炭酸ランタン
経過	：	2021-04-06 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg 1 日 2 回) 2021-05-04 (Week 4)：KHK7791 増量(10 mg 1 日 2 回) 2021-05-18 (Week 6)：KHK7791 増量(20 mg 1 日 2 回) 2021-06-01 (Week 8)：KHK7791 増量(30 mg 1 日 2 回) 2021-06-18 (Day 74)：有害事象発現、入院 2021-06-26 (Day 82)：転帰確認 (消失・回復)、退院
重篤と判断した理由	：	入院又は入院期間の延長
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: Medication Required/Procedure Performed (経皮経管血管形成術)
因果関係	：	関連なし
医師コメント	：	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 Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Conjunctivitis (結膜炎) [感染症および寄生虫症]	2021-05-04 29	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-05-31 56 RECOVERED/RESOLVED
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-05-29 54	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-04-05 365 RECOVERED/RESOLVED
Corns (過角化) [皮膚および皮下組織障害]	2021-10-23 201	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED/PROCEDURES PERFORMED [After Week 26: Grinder grinding]	2022-04-05 365 RECOVERING/RESOLVING
Vomiting (嘔吐) [胃腸障害]	2021-11-30 239	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-11-30 239 RECOVERED/RESOLVED
Hypotension (低血圧) [血管障害]	2021-12-18 257	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-12-18 257 RECOVERED/RESOLVED

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
Palpitations (動悸) [心臓障害]	2021-12-30 269	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-12-30 269 RECOVERED/RESOLVED
Vomiting (嘔吐) [胃腸障害]	2022-01-13 283	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-01-13 283 RECOVERED/RESOLVED
Low back pain (背部痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2022-01-14 284	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-01-17 287 RECOVERED/RESOLVED
Hyperkalemia (高カリウム血症) [代謝および栄養障害]	2022-02-08 309	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-02-15 316 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(30) 被験者番号：[redacted]

有害事象名	：	十二指腸穿孔
性別	：	男性
年齢	：	49
原疾患	：	多発性嚢胞腎
既往歴・合併症	：	高血圧、高尿酸血症、前交通動脈開窓術、腎結石、僧帽弁閉鎖不全症、二次性副甲状腺機能亢進症、腎性貧血、高カリウム血症、シャント狭窄、右裂孔原性網膜剥離
併用薬	：	臭化チキジウム、ラックビー、ニフェジピン、アムバロ、オルメサルタン、ロケルマ、コミナティ、カルボシステイン、メコバラミン
併用制限薬、別途収集した併用薬	：	アルファカルシドール、ダルベポエチンアルファ
止瀉薬	：	ミヤ BM、イリボー
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	：	2021-05-31 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg1 日 2 回) 2021-06-14 (Week 2)：KHK7791 増量 (10 mg 1 日 2 回) 2021-06-28 (Week 4)：KHK7791 増量 (20 mg 1 日 2 回) 2021-07-19 (Week 7)：KHK7791 増量 (30 mg 1 日 2 回) 2022-03-21 (Day 295)：有害事象の発現 2022-03-26：入院 2022-03-27 (Week 42)：休薬 2022-04-08 ：退院 2022-04-18 (Week 46)：KHK7791 投与再開 (20 mg 1 日 2 回) 2022-05-25 (Day 360)：転帰確認 (消失・回復)
重篤と判断した理由	：	入院又は入院期間の延長
重症度	：	高度
対策としてとられた処置	：	治験薬: Drug interrupted リン吸着薬: Drug interrupted その他: Medication required/Procedure performed (手術実施)
因果関係	：	関連なし
医師コメント	：	併用薬の炭酸ランタン OD 錠の副作用として消化管穿孔が報告されている。本事象は炭酸ランタン OD 錠の副作用により生じた可能性があるため、治験薬との因果関係はないものと考えられる。

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 Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Faeces soft (軟便) [胃腸障害]	2021-06-02 3	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-03-26 300 RECOVERED/RESOLVED

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
Vaccination adverse rection (ワクチン接種合併症) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-08-21 83	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-08-22 84 RECOVERED/RESOLVED
Bronchitis (気管支炎) [感染症および寄生虫症]	2021-10-25 148	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-12-08 192 RECOVERED/RESOLVED
Spinal stenosis (脊柱管狭窄症) [筋骨格系および結合組織障害]	2021-11-20 174	NOT RELATED MODERATE N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-30 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Hypotension (低血圧) [血管障害]	2022-01-10 225	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-01-10 225 RECOVERED/RESOLVED
Hypercalcemia (高カルシウム血症) [代謝および栄養障害]	2022-02-07 253	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED OTHER [After Week 26: Dose reduced of Alphacalcidol]	2022-02-21 267 RECOVERED/RESOLVED
Neck sprain due to road traffic accident (靱帯捻挫) [傷害、中毒および処置合併症]	2022-02-09 255	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-05-30 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Rash (発疹) [皮膚および皮下組織障害]	2022-04-01 306	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-04-20 325 RECOVERED/RESOLVED
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2022-04-20 325	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED/PROCEDURES PERFORMED [After Week 26: Dialysis withdrawal]	2022-05-31 366 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(31) 被験者番号：[redacted]

有害事象名 ： 肋軟骨炎
性別 ： 男性
年齢 ： 58
原疾患 ： 慢性糸球体腎炎

既往歴・合併症	：	足関節炎、慢性胃炎、高血圧、高尿酸血症、下腿三頭筋痙攣、肩関節周囲炎、花粉症、高カリウム血症、腎性貧血、透析そう痒症、二次性副甲状腺機能亢進症、左室肥大、大動脈解離、総胆管結石、痔核、結腸過形成性ポリープ、腰痛症、白内障、帯状疱疹後神経痛、帯状疱疹
併用薬	：	モメタゾン点鼻薬、パタノール、ノイロトロピン、カロナール、プレガバリン、ネキシウム、エルカルチン、ヘパリン類似物質、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、フェキソフェナジン塩酸塩、ポリスチレンスルホン酸カルシウム、モーラス、コミナティ、ニトロダーム、アズノール、サワシリン
併用制限薬、別途収集した併用薬	：	オルケディア、エポエチンアルファ BS
止瀉薬	：	ロペラミド
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、セベラマー塩酸塩
経過	：	2021-05-24 (Week 0)：KHK7791 投与開始(5 mg 1 日 2 回) 2021-07-26 (Week 9)：KHK7791 増量 (10 mg 1 日 2 回) 2021-11-03 (Day 164)：有害事象の発現 2021-12-13：入院 2021-12-17：退院 2022-05-23 (Day 365)：転帰確認 (未回復)、KHK7791 最終投与 (10 mg)
重篤と判断した理由	：	入院又は入院期間の延長
重症度	：	中等度
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: Medication required/Procedure performed (内視鏡的砕石術)
因果関係	：	関連なし
医師コメント	：	現状総胆管結石による痛みと考えられ、発現時期からも治験薬との因果関係は否定できる。

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 Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Posterior cervical pain (頚部痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2021-06-02 10	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-11-03 164 RECOVERED/RESOLVED
Verruca vulgaris (left 4th finger) (皮膚乳頭腫) [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）]	2021-06-08 16	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED PROCEDURES PERFORMED [Up to Week 26: cold coagulation]	2021-08-17 86 RECOVERED/RESOLVED
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-06-30 38	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-07-02 40 RECOVERED/RESOLVED

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
Shunt Stenosis (シャント狭窄) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-08-13 82	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED/PROCEDURES PERFORMED [Up to Week 26: PTA, Changed dialysis condition]	2021-08-16 85 RECOVERED/RESOLVED
Acute Pharyngitis (咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2021-09-17 117	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-09-20 120 RECOVERED/RESOLVED
Fever (発熱) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2021-09-21 121	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-09-22 122 RECOVERED/RESOLVED
Numbness (left fingers) (感覚鈍麻) [神経系障害]	2021-10-11 141	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-11-01 162 RECOVERED/RESOLVED
Gingivitis (歯肉炎) [感染症および寄生虫症]	2021-10-22 152	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-10-29 159 RECOVERED/RESOLVED
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-11-07 168	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-11-09 170 RECOVERED/RESOLVED
Myalgia (left thigh) (筋肉痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2021-12-05 196	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-12-08 199 RECOVERED/RESOLVED
Pernio (凍瘡) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-12-20 211	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-04-09 321 RECOVERED/RESOLVED
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-12-28 219	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-12-29 220 RECOVERED/RESOLVED
Worsening of hypertension (高血圧) [血管障害]	2022-01-21 243	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-23 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2022-02-21 274	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-02-22 275 RECOVERED/RESOLVED

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
Iron deficiency anemia (鉄欠乏性貧血) [血液およびリンパ系障害]	2022-04-11 323	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-23 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Common cold (上咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2022-05-16 358	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-19 361 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(32) 被験者番号：[redacted]

有害事象名	：	シャント閉塞
性別	：	男性
年齢	：	67
原疾患	：	その他 (不明)
既往歴・合併症	：	慢性膵炎、透析そう痒症、高脂血症、高尿酸血症、高血圧、総胆管結石、腎性貧血、二次性副甲状腺機能亢進症、労作性狭心症、慢性胃炎、大腸憩室炎、十二指腸炎、逆流性食道炎、大腸腺腫、鉄欠乏性貧血、シャント狭窄
併用薬	：	ポラプレジンク、バイアスピリン、カモスタットメシル酸塩、オロパタジン塩酸塩、レミッチ、コミナティ
併用制限薬、別途収集した併用薬	：	オキサロール、オルケディア、ハイボン、トコフェロールニコチン酸エステル
止瀉薬	：	なし
便秘薬	：	なし
リン吸着薬	：	クエン酸第二鉄水和物
経過	：	2021-06-01 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg 1 日 2 回) 2021-06-15 (Week 2)：KHK7791 増量(10 mg 1 日 2 回) 2021-09-07 (Week 14)：KHK7791 減量(5 mg 1 日 2 回) 2021-10-05 (Week 18)：KHK7791 増量(10 mg 1 日 2 回) 2021-10-21 (Day 143)：有害事象発現、入院 2021-10-22 ：退院 2021-10-23 (Day 145)：転帰確認 (消失・回復)
重篤と判断した理由	：	入院又は入院期間の延長
重症度	：	中等度
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 (シャント再建術)
因果関係	：	関連なし
医師コメント	：	合併症に高血圧症、高脂血症の危険因子があることから、本事象は自然経過と推察するため、治験薬との因果関係は否定できる。

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 Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-06-16 16	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-06-24 24 RECOVERED/RESOLVED
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-07-04 34	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-07-05 35 RECOVERED/RESOLVED
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-07-24 54	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-08-01 62 RECOVERED/RESOLVED
Shunt stenosis (シャント狭窄) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-10-21 143	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-05-31 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Preshock (低血圧) [血管障害]	2021-10-22 144	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED PROCEDURES PERFORMED [Up to Week 26: Add fluid replacement]	2021-10-22 144 RECOVERED/RESOLVED
Hypotension (低血圧) [血管障害]	2021-11-09 162	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED PROCEDURES PERFORMED [Up to Week 26: Add fluid replacement]	2021-11-16 169 RECOVERED/RESOLVED
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-12-29 212	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-01-13 227 RECOVERED/RESOLVED
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2022-02-01 246	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-02-03 248 RECOVERED/RESOLVED
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2022-02-12 257	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-02-16 261 RECOVERED/RESOLVED
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2022-02-26 271	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-03-04 277 RECOVERED/RESOLVED

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
Ankle sprain (right) (靭帯捻挫) [傷害、中毒および処置合併症]	2022-03-09 282	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-03-13 286 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(33) 被験者番号：[redacted]

有害事象名	：	蜂巣炎
性別	：	男性
年齢	：	54
原疾患	：	糖尿病性腎症
既往歴・合併症	：	結膜炎、ドライアイ、毛包炎、高眼圧症、2 型糖尿病、腎性貧血、便秘、足爪白癬、足白癬、下肢こむら返り、二次性副甲状腺機能亢進症、鉄欠乏性貧血、皮膚発疹、尋常性疣贅、下肢閉塞性動脈硬化症、脂漏性皮膚炎、高血圧
併用薬	：	レボフロキサシン、D·E·X 点眼液、カルテオロール塩酸塩 LA、エピナスチン塩酸塩、テネリア、エルカルチン、バイアスピリン、トコフェロールニコチン酸エステル、クレナフィン、ケトコナゾール、ルリコン、ヘパリン類似物質、ロコイド、アンテベート、ベタメタゾン酪酸プロピオン酸、ナジフロ、芍薬甘草湯、ヒアルロン酸、モーラス、カルテオロール塩酸塩 PF、トスフロ、フルオロメトロン、コミナティ
併用制限薬、別途収集した併用薬		オキサロール、パーサビブ、エポエチンアルファ BS
止瀉薬	：	なし
便秘薬	：	マグミット
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	：	2021-06-21 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg 1 日 2 回) 2021-09-26 (Day 98)：有害事象発現 2021-09-30：入院 2021-10-13：休薬 2021-11-08 (Week 20)：投与再開(5 mg 1 日 2 回) 2021-11-12：退院 2021-12-20 (Week 24)：KHK7791 最終投与 (5 mg) 2022-03-03 (Day 256)：転帰確認(消失・回復)
重篤と判断した理由	：	入院又は入院期間の延長
重症度	：	中等度
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: Medication required/Procedures performed (26 週まで：デブリードマン、陰圧創傷治療、26 週以降：デブリードマン)
因果関係	：	関連なし

医師コメント : 外的要因による右足皮下血種を契機とした蜂巣炎であり、治験薬との因果関係は否定できる。

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 Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Left elbow Tendovaginitis (腱鞘炎) [筋骨格系および結合組織障害]	2021-07-07 17	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-01-01 195 RECOVERED/RESOLVED
Lumbago (背部痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2021-09-24 96	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-09-27 99 RECOVERED/RESOLVED
Nasal discharge (鼻漏) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2021-12-30 193	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-01-02 196 RECOVERED/RESOLVED
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-12-31 194	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED/PROCEDURES PERFORMED [After Week 26: Dialysis withdrawal]	2022-01-06 200 RECOVERED/RESOLVED
Nasal discharge (鼻漏) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2022-01-08 202	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-02-07 232 RECOVERED/RESOLVED
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2022-02-16 241	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-03-26 279 RECOVERED/RESOLVED
Lumbago (背部痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2022-03-07 260	NOT RELATED MODERATE N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-06-20 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Nasal discharge (鼻漏) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2022-06-05 350	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-06-12 357 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(34) 被験者番号：[redacted]

有害事象名 : COVID-19
性別 : 男性
年齢 : 56

原疾患	:	その他 (悪性高血圧)
既往歴・合併症	:	便秘、二次性副甲状腺機能亢進症、低カルニチン血症、不眠症、片頭痛、爪白癬、起立性低血圧、そう痒症、腎性貧血、シャント狭窄、脂質異常症、高血圧、左肩鎖関節症、左室肥大
併用薬	:	アムロジン、モーラス、オルメサルタン、エルカルチン、アーチスト、ハルシオン、コミナティ、ロキソニン、SG 配合顆粒、サイトテック、ボルタレン、ナウゼリン、ウレパール、1-メントール、リンデロン V
併用制限薬、別途収集した併用薬	:	オキサロール、オルケディア、ダルベポエチンアルファ BS、フェジン
止瀉薬	:	なし
便秘薬	:	ヨーデル S
リン吸着薬	:	炭酸ランタン、スクロオキシ水酸化鉄
経過	:	2021-05-31 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg 1 日 2 回) 2021-06-14 (Week 2)：KHK7791 増量 (10 mg 1 日 2 回) 2021-08-02 (Week 9)：KHK7791 増量 (20 mg 1 日 2 回) 2021-09-20 (Week 16)：KHK7791 増量 (30 mg 1 日 2 回) 2022-04-03 (Day 308)：有害事象の発現 2022-04-04 (Week 44)：入院、休薬 2021-04-12 (Day 317)：転帰確認 (消失・回復)、退院
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: Drug interrupted リン吸着薬: Dose not changed その他: なし
因果関係	:	関連なし
医師コメント	:	本事象は、偶発的な事象と考え、治験薬との因果関係はないと判断する。尚、被験者の安全性を考慮した上で、現時点では治験継続に問題はないと判断した。

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 Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
acute alcoholic intoxication (アルコール中毒) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-08-12 74	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-08-13 75 RECOVERED/RESOLVED
Nausea (悪心) [胃腸障害]	2022-01-10 225	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-30 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
chest pain (胸痛) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2022-05-04 339	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-30 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

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
soft stool (軟便) [胃腸障害]	2022-05-11 346	RELATED MILD N	DOSE REDUCED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-05-26 361 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(35) 被験者番号：[redacted]

有害事象名	：	腰部脊柱管狭窄症
性別	：	男性
年齢	：	56
原疾患	：	糖尿病性腎症
既往歴・合併症	：	大腸憩室炎、便秘、糖尿病、糖尿病性神経障害、脂質異常症、膝痛、高血圧、高尿酸血症、低カルニチン血症、不眠症、花粉症、腎性貧血、めまい、下腿三頭筋痙攣、腰椎すべり症、腰ヘルニア、そう痒症、大腸過形成性ポリープ、胃過形成性ポリープ、血便
併用薬	：	オルメサルタン、アムロジン、エルカルチン、アテレック、リンデロン V、ツムラ芍薬甘草湯、デパス、コミナティ、アムロジピン、ロキソニン、ネオビタカイン、サイトテック、カルロナール、メリスロン、アデホスコーワ
併用制限薬、別途収集した併用薬	：	リピトール、ダルベポエチンアルファ BS なし
止瀉薬	：	ロペミン
便秘薬	：	マグミット、テレミンソフト坐剤
リン吸着薬	：	沈降炭酸カルシウム、炭酸ランタン
経過	：	2021-06-01 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg1 日 2 回) 2021-08-10 (Week 10)：KHK7791 増量 (10 mg 1 日 2 回) 2021-11-16 (Week 24)：KHK7791 増量 (20 mg 1 日 2 回) 2022-03-31 (Day 304)：有害事象の発現 2022-04-07：入院 2022-04-08：退院 2022-05-09：入院 2022-05-16 (Week 48)：KHK7791 最終投与 (20 mg) 2021-05-26 (Day 360)：転帰確認 (消失・回復)、退院
重篤と判断した理由	：	入院又は入院期間の延長
重症度	：	中等度
対策としてとられた処置	：	治験薬: Drug interrupted リン吸着薬: Dose not changed その他: Procedure performed (腰椎椎間板切除・固定術)
因果関係	：	関連なし
医師コメント	：	本事象は、腰椎すべり症の影響により引き起こされたと考える。要因が明らかであることから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 Serious	Action taken with IP Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
fever (発熱) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2021-09-07 99	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-09-08 100 RECOVERED/RESOLVED
diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-10-04 126	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED/PROCEDURES PERFORMED [After Week 26: dialysis withdrawal]	2022-06-07 372 RECOVERED/RESOLVED
Foot callus (Right plantar) (過角化) [皮膚および皮下組織障害]	2021-11-11 164	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-05-31 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
foot callus (left plantar) (過角化) [皮膚および皮下組織障害]	2021-12-07 190	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-05-31 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
fever up (発熱) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2022-02-08 253	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-02-09 254 RECOVERED/RESOLVED
Dermatitis contact (接触皮膚炎) [皮膚および皮下組織障害]	2022-02-09 254	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-03-22 295 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(36) 被験者番号：[redacted]

有害事象名 ： 一過性脳虚血発作、プリンツメタル狭心症
性別 ： 男性
年齢 ： 74
原疾患 ： 慢性糸球体腎炎
既往歴・合併症 ： 便秘、高血圧、僧帽弁閉鎖不全、狭心症、陳旧性心筋梗塞、透析時高血圧、腎性貧血、鉄欠乏性貧血、皮脂欠乏症、二次性副甲状腺機能亢進症、脂質異常症、腰痛症、慢性胃炎、不眠症、皮膚そう痒症、逆流性食道炎、腎性骨異栄養症、閉塞性動脈硬化症、結腸ポリープ、末梢神経障害性疼痛、カルニチン欠乏症、慢性気管支炎、慢性心不全、皮脂欠乏性湿疹、大動脈弁狭窄、脳梗塞、痔核、発作性心房細動

併用薬	:	「一過性脳虚血発作」発現前日まで リンデロン V、ワルファリン、エースコール、トアラセット、リリカ、エルカルチン、ポラプレジンク、バイアスピリン、一硝酸イソソルビド、ニコランジル、ビソプロロールフマル酸塩、ヘパリン類似物質、ゾルピデム酒石酸塩、コミナティ、デルモベート 「一過性脳虚血発作」発現日から「プリンツメタル狭心症」発現前日まで ビソルボン、クリアナール、ムコサール、カルボシステイン、メシル酸ベタヒスチン、ノイロトロピン、フルービック HA、ニューモバックス NP
併用制限薬、別途収集した併用薬	:	「一過性脳虚血発作」発現前日まで オキサロール、プラバスタチンナトリウム、ダルベポエチンアルファ、フェルム 「一過性脳虚血発作」発現日から「プリンツメタル狭心症」発現前日まで 新たに追加された他の種類の薬剤なし
止瀉薬	:	「一過性脳虚血発作」発現前日まで ロペミン 「一過性脳虚血発作」発現日から「プリンツメタル狭心症」発現前日まで 新たに追加された他の種類の薬剤なし
便秘薬	:	一過性脳虚血発作発現前日まで アミティーザ 「一過性脳虚血発作」発現日から「プリンツメタル狭心症」発現前日まで ラグノス
リン吸着薬	:	「一過性脳虚血発作」発現前日まで 炭酸ランタン 「一過性脳虚血発作」発現日から「プリンツメタル狭心症」発現前日まで 新たに追加された他の種類の薬剤なし
経過	:	2021-06-01 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg 1 日 2 回) 2021-07-24 (Day 54)：「一過性脳虚血発作」の発現、入院 2021-07-26 (Day 56)：「一過性脳虚血発作」の転帰確認 (消失・回復)、退院 2022-05-12 (Day 346)：「プリンツメタル狭心症」の発現、入院 2022-05-16 (Week 48)：KHK7791 最終投与 (5 mg) 2022-05-26：退院 2022-05-31 (Day 365)：「プリンツメタル狭心症」の転帰確認 (軽快)
重篤と判断した理由	:	「一過性脳虚血発作」: 入院又は入院期間の延長 「プリンツメタル狭心症」: 入院を要するか、または入院期間を延長する、その他の医学的に重要な重篤な事象
重症度	:	「一過性脳虚血発作」: 軽度 「プリンツメタル狭心症」: 高度
対策としてとられた処置	:	「一過性脳虚血発作」 治験薬: Dose not changed リン吸着薬: Dose not changed その他:なし 「プリンツメタル狭心症」 治験薬:Drug withdrawn リン吸着薬: Dose not changed その他: Medication required/Procedure performed (装着型除細動器の使用)
因果関係	:	関連なし（いずれの事象も）
医師コメント	:	「一過性脳虚血発作」 本事象は偶発的な事象のため、治験薬との因果関係は「関連なし」、併用薬との因果関係は「関連なし」と考える。 「プリンツメタル狭心症」 本事象は合併症や既往歴から予測しうる事象であり、治験薬や併用薬との因果関係は「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 Serious	Action taken with IP Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Soft stools (軟便) [胃腸障害]	2021-06-09 9	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-11 345 RECOVERED/RESOLVED
Occult blood positive (便潜血陽性) [臨床検査]	2022-02-19 264	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-05-31 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(37) 被験者番号：[redacted]

有害事象名	：	脳梗塞
性別	：	男性
年齢	：	73
原疾患	：	腎硬化症
既往歴・合併症	：	高血圧、腎性貧血、慢性胃炎、高カリウム血症、陳旧性脳梗塞、痛風、不眠症、便秘、内シャント狭窄、二次性副甲状腺機能亢進症、関節痛、下肢痙攣、レストレスレッグス症候群、結腸憩室
併用薬	：	ジルチアゼム塩酸塩、ファモチジン、バイアスピリン、アルドメット、ニフェジピン、オルメサルタン、芍薬甘草湯、ケトプロフェン、フェブリク、カリメート、コミナティ、ケフラール、インフルエンザ HA ワクチン KMB
併用制限薬、別途収集した併用薬	：	マキサカルシトール、ダルベポエチンアルファ
止瀉薬	：	なし
便秘薬	：	大黄甘草湯
リン吸着薬	：	炭酸ランタン、スクロオキシ水酸化鉄
経過	：	2021-05-18 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg1 日 2 回) 2021-11-02 (Week 24)：KHK7791 増量(10 mg 1 日 2 回) 2022-01-06 (Day 234)：有害事象の発現、入院 2022-01-19 (Day 247)：転帰確認 (消失・回復)、退院
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:なし
因果関係	：	関連なし

医師コメント : 本被験者は、高血圧、陳旧性脳梗塞の既往の動脈硬化リスクがあり、本事象は経時的変化による病態の悪化であると考えられる。したがって、治験薬(KHK7791)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 Serious	Action taken with IP Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-05-18 1	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-07-27 71 RECOVERED/RESOLVED
Blood pressure decreaced (血圧低下) [臨床検査]	2021-09-02 108	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED OTHER [Up to Week 26: Increase of DW. After Week 26 Increase of DW.]	2022-05-17 365 RECOVERING/RESOLVING
shunt stenosis (シャント狭窄) [傷害、中毒および処置合併症]	2021-09-11 117	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED PROCEDURES PERFORMED [Up to Week 26 percutaneous transluminal angioplasty .(PTA)]	2021-10-07 143 RECOVERED/RESOLVED
worsening of secondary hyperprathyroidism (二次性甲状腺機能亢進症) [内分泌障害]	2021-10-05 141	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-17 365 RECOVERING/RESOLVING
Iron deficiency anemia (鉄欠乏性貧血) [血液およびリンパ系障害]	2022-02-08 267	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-17 365 RECOVERING/RESOLVING
Bradycardia (徐脈) [心臓障害]	2022-02-12 271	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-02-15 274 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(38) 被験者番号：[redacted]

有害事象名	：	狭心症
性別	：	女性
年齢	：	65
原疾患	：	糖尿病性腎症
既往歴・合併症	：	腎性貧血、2 型糖尿病、高血圧、便秘、二次性副甲状腺機能亢進症、内シャント狭窄、糖尿病性網膜症、硝子体出血、腰痛、慢性気管支炎、高カリウム血症、黄斑浮腫、狭心症、高脂血症、逆流性食道炎、急性胃炎
併用薬	：	ネキシウム、ジルチアゼム塩酸塩、ドキサゾシン、バイアスピリン、レスプレン、アルドメット、レバミピド、カルベジロール、ニフェジピン、アジルバ、コミナティ、タケキャブ、カロナール、フォリアミン、メチコバール、照射赤血球液「Ir-RBC-LR」、アロイド G、人参養栄湯、ミヤ BM、レボフロキサシン、カルボシステイン、インフルエンザ HA ワクチン KMB
併用制限薬、別途収集した併用薬	：	マキサカルシトール、ロスバスタチン、ダルベポエチンアルファ
止瀉薬	：	ミヤ BM
便秘薬	：	なし
リン吸着薬	：	クエン酸第二鉄水和物
経過	：	2021-05-25 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg 1 日 2 回) 2021-11-23 (Week 26)：KHK7791 増量 (10 mg 1 日 2 回) 2022-01-04 (Week 32)：KHK7791 増量 (20 mg 1 日 2 回) 2022-01-27：入院 2022-01-28 (Day 249)：有害事象の発現 2022-02-01 (Day 253)：転帰確認 (消失・回復)、退院
重篤と判断した理由	：	入院又は入院期間の延長
重症度	：	中等度
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: Medication required/Procedures performed (PCI)
因果関係	：	関連なし
医師コメント	：	本被験者は、高血圧、心筋梗塞、糖尿病、高脂血症等の動脈硬化リスクがあり、本事象は経時的変化による病態の悪化であると考えられる。したがって治験薬(KHK7791)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 Serious	Action taken with IP Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
worsening of Hypertension (高血圧) [血管障害]	2021-07-31 68	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-24 365 RECOVERING/RESOLVING

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
Worsening of Nephrogenic anemia (腎性貧血) [血液およびリンパ系障害]	2021-08-03 71	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-01-28 249 RECOVERED/RESOLVED
Gastric antral vascular ectasia (胃前庭部毛細血管拡張症) [胃腸障害]	2021-09-07 106	NOT RELATED MODERATE N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED/PROCEDURES PERFORMED [Up to Week 26: Erythrocyte Transfusion, Endoscopic hemostasis]	2022-05-24 365 RECOVERING/RESOLVING
Megaloblastic anemia (巨赤芽球性貧血) [血液およびリンパ系障害]	2021-09-14 113	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-24 365 RECOVERING/RESOLVING
Anorexia (食欲減退) [代謝および栄養障害]	2021-09-16 115	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-09-30 129 RECOVERED/RESOLVED
Bronchitis (気管支炎) [感染症および寄生虫症]	2021-10-19 148	NOT RELATED MODERATE N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-10-25 154 RECOVERED/RESOLVED
pleural effusion (胸水) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2021-10-19 148	NOT RELATED MODERATE N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED PROCEDURES PERFORMED [Up to Week 26: ECUM]	2022-01-20 241 RECOVERED/RESOLVED
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-11-20 180	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED/PROCEDURES PERFORMED [Up to Week 26: Dialysis withdrawal]	2021-11-27 187 RECOVERED/RESOLVED
Worsening of Hyperkalemia (高カリウム血症) [代謝および栄養障害]	2022-01-04 225	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-24 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Old cerebral cerebrovascular disorder (脳血管障害) [神経系障害]	2022-02-03 255	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-05-24 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

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
Contusion (挫傷) [傷害、中毒および処置合併症]	2022-02-13 265	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-02-22 274 RECOVERED/RESOLVED
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2022-03-17 297	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-03-17 297 RECOVERED/RESOLVED
Vomiting (嘔吐) [胃腸障害]	2022-03-17 297	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-03-17 297 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(39) 被験者番号：[redacted]

有害事象名 ： 末梢動脈閉塞性疾患、狭心症
性別 ： 女性
年齢 ： 67
原疾患 ： 糖尿病性腎症
既往歴・合併症 ： 不安障害、大動脈狭窄、動脈閉塞、坐骨神経痛、高血圧、腎性貧血、不眠症、高コレステロール血症、閉塞性動脈硬化症、鉄欠乏性貧血、逆流性食道炎、二次性副甲状腺機能亢進症、胃潰瘍、消化管粘膜下腫瘍、カルニチン欠乏症、手根管症候群、三尖弁閉鎖不全症、卵巣嚢胞、狭心症、肩関節炎、便秘
併用薬 ： 「末梢動脈閉塞性疾患」発現前日まで
オルメテック、エルカルチン、セルベックス、タケプロン、ガスモチン、バイアスピリン、オパルモン、プレタール、アムロジン、ロキソニン、ミオナール、リリカ、ワイパックス、マイスリー、メコバラミン、コミナティ
「末梢動脈閉塞性疾患」発現日から「狭心症」発現前日まで
新たに追加された他の種類の薬剤なし
併用制限薬、別途収集した併用薬 ： 「末梢動脈閉塞性疾患」発現前日まで
マキサカルシトール、オルケディア、ダルベポエチンアルファ
「末梢動脈閉塞性疾患」発現日から「狭心症」発現前日まで
新たに追加された他の種類の薬剤なし
止瀉薬 ： なし
便秘薬 ： 「末梢動脈閉塞性疾患」発現前日まで
ビオスリー
「末梢動脈閉塞性疾患」発現日から「狭心症」発現前日まで
新たに追加された他の種類の薬剤なし
リン吸着薬 ： 「末梢動脈閉塞性疾患」発現前日まで
クエン酸第二鉄水和物
「末梢動脈閉塞性疾患」発現日から「狭心症」発現前日まで
新たに追加された他の種類の薬剤なし
経過 ： 2021-04-27 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg 1 日 2 回)
2021-06-29 (Day 64)：KHK7791 増量(10 mg 1 日 2 回)、
「末梢動脈閉塞性疾患」の発現

2021-07-26：入院
2021-07-29 (Day 94)：「狭心症」の発現
2021-07-31 (Day 96)：転帰確認(いずれの事象も消失・回復)、退院

重篤と判断した理由 ： 入院又は入院期間の延長(いずれの事象も)

重症度 ： 中等度 (いずれの事象も)

対策としてとられた処置 ：

「末梢動脈閉塞性疾患」
治験薬: Dose not changed
リン吸着薬: Dose not changed
その他: Procedures Performed (PTA)

「狭心症」
治験薬: Dose not changed
リン吸着薬: Dose not changed
その他: Medication Required/Procedures Performed (PCI)

因果関係 ： 関連なし (いずれの事象も)

医師コメント ：

「末梢動脈閉塞性疾患」
本事象に対して、カテーテル治療目的にて他院入院となったため、重篤と判断。治験開始前にも閉塞性動脈硬化症の治療として、同様の処置を行っていることから、本事象と治験薬の因果関係は否定的と考える。

「狭心症」
閉塞性動脈硬化症増悪に対して、カテーテル治療目的にて他院入院中。新規事象として本事象が認められ入院延長となったため、重篤と判断。閉塞性動脈硬化症も増悪していたことから、自然経過による狭心症の悪化と考える。そのため、治験薬の因果関係は否定的と考える。

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 Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Fever (発熱) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2021-06-22 57	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-06-23 58 RECOVERED/RESOLVED
Asteatosis (皮脂欠乏症) [皮膚および皮下組織障害]	2021-08-19 115	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-03-29 337 RECOVERED/RESOLVED
Lumbar spinal stenosis (腰部脊柱管狭窄症) [筋骨格系および結合組織障害]	2022-02-01 281	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-04-26 365 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Headaches (頭痛) [神経系障害]	2022-02-14 294	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-02-15 295 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.1

(40) 被験者番号：[redacted]

有害事象名 ： シャント狭窄、COVID-19、シャント閉塞
性別 ： 男性
年齢 ： 56
原疾患 ： その他 (不明)
既往歴・合併症 ： 心房細動、肝嚢胞、陳旧性心筋梗塞、腎結石症、腎性貧血、鉄欠乏性貧血、閉塞性動脈硬化症、高血圧、二次性副甲状腺機能亢進症、腰痛症、逆流性食道炎、慢性心不全、狭心症、起立性低血圧、冠状動脈バイパス移植
併用薬 ： 「シャント狭窄」発現前日まで
ネキシウム、ワルファリン、コミナティ
「シャント狭窄」発現日から「COVID-19」の発現前日まで
レバミピド、セフカペンピボキシル塩酸塩
「COVID-19」発現日から「シャント閉塞」発現前日まで
ゼビュディ、ラゲブリオ、エホチール、ワソラン、イノバン、ノルアドレナリン、ピモベンダン、カルベジロール
併用制限薬、別途収集した併用薬 ： 「シャント狭窄」発現前日まで
カルシトリオール、オルケディア、ダルベポエチンアルファ
「シャント狭窄」発現日以降
新たに追加された他の種類の薬剤なし
止瀉薬 ： 「シャント狭窄」発現前日まで
なし
「シャント狭窄」発現日から「COVID-19」の発現前日まで
ビオスリー
「COVID-19」発現日以降
新たに追加された他の種類の薬剤なし
便秘薬 ： なし
リン吸着薬 ： 「シャント狭窄」発現前日まで
クエン酸第二鉄水和物、セベラマー塩酸塩
「シャント狭窄」発現日以降
新たに追加された他の種類の薬剤なし
経過 ： 2021-04-26 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg 1 日 2 回)
2021-06-21 (Week 8)：KHK7791 増量 (10 mg 1 日 2 回)
2021-09-08 (Day 136)：「シャント狭窄」発現
2021-09-13 (Week 20)：KHK7791 増量 (20 mg 1 日 2 回)
2021-09-15：入院
2021-09-16 (Day 144)：「シャント狭窄」の転帰確認 (消失・回復)、退院
2021-12-06 (Week 32)：KHK7791 増量 (30 mg 1 日 2 回)
2021-12-08 (Week 32)：休薬
2021-12-13 (Week 32)：KHK7791 投与再開 (20 mg 1 日 2 回)
2022-01-03 (Week 36)：休薬
2022-01-10 (Week 36)：KHK7791 投与再開 (20 mg 1 日 2 回)
2022-01-28 (Day 278)：「COVID-19」の発現、入院
2022-02-07 (Day 288)：「COVID-19」の転帰確認(消失・回復)、退院
2022-02-18 (Day 299)：「シャント閉塞」発現
2022-02-21：入院
2022-02-22：退院
2022-02-25：入院
2022-02-26 (Day 307)：「シャント閉塞」の転帰確認 (消失・回復)、退院
重篤と判断した理由 ： 入院又は入院期間の延長（いずれの事象も）

重症度 : 「シャント狭窄」: 中等度
「COVID-19」: 軽度
「シャント閉塞」: 高度

対策としてとられた処置 :

「シャント狭窄」
治験薬: Dose not changed
リン吸着薬: Dose not changed
その他: Procedure performed(PTA)

「COVID-19」
治験薬: Dose not changed
リン吸着薬: Dose not changed
その他: Medication required

「シャント閉塞」
治験薬: Dose not changed
リン吸着薬: Dose not changed
その他: Procedure performed (PTA、上腕動脈表在化)

因果関係 : 関連なし（いずれの事象も）

医師コメント :

「シャント狭窄」、「シャント閉塞」
本事象に対して、カテーテル治療目的にて入院となったため、重篤と判断。毎日の透析の際、同部位を穿刺、終了後圧迫止血を繰り返すことにより、血栓形成。シャント静脈壁肥厚をきたし、シャント狭窄に至ったと考えるため、本治験薬とは因果関係なしと考える。

「COVID-19」
新型コロナウイルス感染症陽性となり、治療目的で入院となったため、重篤な有害事象として報告する。本事象は、偶発的な要因によって発生した事象であり、治験薬との因果関係は否定できると考える。

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 Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-12-07 226	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-12-13 232 RECOVERED/RESOLVED
Post-operation-pain (処置による疼痛) [傷害、中毒および処置合併症]	2022-02-25 306	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-02-26 307 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.1

(41) 被験者番号 : [redacted]

有害事象名 : アミロイド関節症、乳癌

性別 : 女性

年齢 : 62

原疾患 : 慢性糸球体腎炎

既往歴・合併症 : 骨粗鬆症、鉄欠乏性貧血、腎性貧血、二次性副甲状腺機能亢進症、高コレステロール血症、左側石灰沈着性関節周囲炎、慢性心不全、神経障害性疼痛、下肢痙攣、慢性便秘、上肢痛、アミロイド関節症、低カルニチン血症、慢性胃炎、湿疹、皮膚そう痒症、アレルギー性結膜炎、虚血性心疾患、起立性低血圧、不

安神経症、変形性足関節症、不眠症、甲状腺機能低下症、逆流性食道炎、老人性乾燥症、胆嚢腺筋腫、皮脂欠乏症、左足底擦過傷、左腕筋肉痛、咽頭炎

併用薬 : 「アミロイド関節症」の発現前日まで
ドプス、ムコスタ、アーチスト、タケキャブ、強力ネオミノファーゲシーP、エルカルチン、サリチル酸、ヒルドイド、ロコイド、プレドニゾロン、チラージン S、マイスリー、アズノールうがい液 4%、アタラックス P、アレジオン、ヘパリン類似物質、ミルタックス、ゼスタック、リドメックス、ザジテン、リマプロストアルファデクス、コミナティ、ロキソニン、リズミック、カロナール、バファリン、五苓散、アダラート L10、タリージェ、ウレパール
「アミロイド関節症」発現日から「乳癌」発現前日まで
メトクロプラミド、セファゾリン Na、アセリオ静注液バッグ、スルバシリン、デエビゴ、フォリアミン、ロゼレム、レバミピド、カルベジロール、SP トローチ、ラスビック、ロセフィン、セルベックス、ムコスタ、アーチスト

併用制限薬、別途収集した併用薬 : 「アミロイド関節症」の発現前日まで
オキサロール、カルチコール、オルケディア、リバロ、エポエチンアルファ、フェジン
「アミロイド関節症」発現日から「乳癌」発現前日まで
ピタバスタチンカルシウム錠、ダルベポエチンアルファ

止瀉薬 : なし

便秘薬 : 「アミロイド関節症」の発現前日まで
グリセリン浣腸オヲタ
「アミロイド関節症」発現日から「乳癌」発現前日まで
新たに追加された他の種類の薬剤なし

リン吸着薬 : 「アミロイド関節症」の発現前日まで
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
「アミロイド関節症」発現日から「乳癌」発現前日まで
新たに追加された他の種類の薬剤なし

経過 : 2021-05-18 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg 1 日 2 回)
2021-08-13 (Day 88)：「アミロイド関節症」発現
2021-09-07：入院
2021-09-21 (Week 18)：休薬
2021-09-28：退院
2021-10-05 (Week 20)：投与再開 (5 mg 1 日 2 回)
2021-10-15 (Day 151)：「乳癌の発現
2022-01-26：入院
2022-02-03：退院
2022-05-17 (Day 365)： KHK7791 最終投与 (5 mg)
転帰確認 (「アミロイド関節症」: 未回復、「乳癌」: 軽快)

重篤と判断した理由 : 「アミロイド関節症」: 入院を要するか、入院期間を延長する
「乳癌」: 入院を要するか、または入院期間を延長する、その他の医学的に重要な重篤な事象

重症度 : 「アミロイド関節症」: 中等度
「乳癌」: 軽度

対策としてとられた処置 :

「アミロイド関節症」	「乳癌」
治験薬: Drug interrupted	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: Medication required/Procedure performed(手術)	その他:なし/Medication required (手術)

因果関係 : 関連なし（いずれの事象も）

医師コメント : 「アミロイド関節症」

本事象は、加齢や長期透析に伴い発現した可能性が高く、本剤との因果関係はないと判断するのが妥当と考える。

乳癌

本事象は、被験者の加齢に伴い発現した可能性が高く、本剤との因果関係はないと判断するのが妥当と考える。

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 Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Abdominal pain (腹痛) [胃腸障害]	2021-05-20 3	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-05-22 5 RECOVERED/RESOLVED
Cramp of fingers (筋痙縮) [筋骨格系および結合組織障害]	2021-06-22 36	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-17 365 RECOVERING/RESOLVING
Lumbago (背部痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2021-07-01 45	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-17 365 RECOVERING/RESOLVING
Pain of lower limbs (四肢痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2021-07-01 45	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-17 365 RECOVERING/RESOLVING
Headache (頭痛) [神経系障害]	2021-07-06 50	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-07-29 73 RECOVERED/RESOLVED
Hypertension (高血圧) [血管障害]	2021-07-13 57	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-17 365 RECOVERING/RESOLVING
Fever (発熱) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2021-09-11 117	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-10-14 150 RECOVERED/RESOLVED
Folic acid deficiency (葉酸欠乏) [代謝および栄養障害]	2021-09-17 123	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-09-28 134 RECOVERED/RESOLVED

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
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-10-28 164	RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-10-30 166 RECOVERED/RESOLVED
Flexor tendon sheath synovitis of left forearm (腱鞘炎) [筋骨格系および結合組織障害]	2021-11-12 179	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-17 365 RECOVERING/RESOLVING
Headache (頭痛) [神経系障害]	2022-02-08 267	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-17 365 RECOVERING/RESOLVING
Hyperkalemia (高カリウム血症) [代謝および栄養障害]	2022-02-15 274	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-17 365 RECOVERING/RESOLVING
Vertigo (回転性めまい) [耳および迷路障害]	2022-03-01 288	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-17 365 RECOVERED/RESOLVED
Atrial fibrillation (心房細動) [心臓障害]	2022-03-26 313	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-17 365 RECOVERING/RESOLVING

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(42) 被験者番号：[redacted]

有害事象名 ： 大腸ポリープ
性別 ： 男性
年齢 ： 70
原疾患 ： 慢性糸球体腎炎
既往歴・合併症 ： 皮脂欠乏症、死体腎臓移植後、副腎不全、胆嚢炎、アレルギー性皮膚炎、移植腎における慢性拒絶反応、高血圧症、副腎機能低下症、鉄欠乏性貧血、逆流性食道炎、腎性貧血、腎性骨異栄養症、二次性副甲状腺機能亢進症、腰部脊柱管狭窄症、閉塞性血栓血管炎、閉塞性動脈硬化症、骨粗鬆症、慢性胃炎、狭心症、高カリウム血症、透析症候群、大動脈弁狭窄症、高コレステロール血症、難治性高血圧症、慢性便秘症、咽頭炎

併用薬	:	プラビックス、アダラート CR20、アムロジン、ネキシウム、レニベース、ヒルドイド、ロケルマ、コミナティ、SP トローチ、イソジン、インフルエンザ HA ワクチン KMB、モーラス
併用制限薬、別途収集した併用薬	:	オキサロール、オルケディア、リバロ、エポエチンアルファ、フェジン
止瀉薬	:	なし
便秘薬	:	ラキソベロン
リン吸着薬	:	炭酸ランタン、セベラマー塩酸塩
経過	:	2021-06-02 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg 1 日 2 回) 2021-11-16 (Week 24)：KHK7791 増量 (10 mg 1 日 2 回) 2021-11-24 (Day 177)：有害事象の発現 2022-01-12：入院 2022-01-13：退院 2022-03-07 (Day 280)：転帰確認 (消失・回復)
重篤と判断した理由	:	入院又は入院期間の延長
重症度	:	軽度
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: Procedure performed (ポリペクトミー)
因果関係	:	関連なし
医師コメント	:	本事象は、被験者の加齢に伴い発現したと考えられ、本試験参加前にも本事象の既往歴がある事を鑑み、本剤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 Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Traumatic throatitis (咽頭の炎症) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2021-09-14 106	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-09-23 115 RECOVERED/RESOLVED
Shoulder pain (関節痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2021-10-21 143	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-31 365 RECOVERING/RESOLVING
Fever (発熱) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2022-01-26 240	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-01-27 241 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2

(43) 被験者番号：[redacted]

有害事象名 ： 血栓性脳梗塞、COVID-19

性別 ： 女性

年齢 ： 57

原疾患 ： 慢性糸球体腎炎

既往歴・合併症 ： 高血圧、腎性貧血、二次性副甲状腺機能亢進症、鉄欠乏性貧血、乾皮症、便秘、高カリウム血症、片頭痛、肝嚢胞、末梢性神経障害、陥入爪、左腎嚢胞、頸肩腕症候群、花粉症、両足胼胝、両足白癬、高尿酸血症、右外踝腫瘤、尋常性疣贅

併用薬 ： 「血栓性脳梗塞」発現前日まで
テラムロ配合剤、フェキソフェナジン塩酸塩、ドキサゾシン、シルニジピン、カリメート、ヒルドイド、ケトプロフェン、メチコバール、アムロジピン、テルミサルタン、コミナティ、ミヤ BM、フルービック HA、セファレキシン、セレコキシブ、アセトアミノフェン
「血栓性脳梗塞」発現日から「COVID-19」発現前日まで
アルガトロバン、バイアスピリン、ラベプラゾール、フルメタ

併用制限薬、別途収集した併用薬 ： 「血栓性脳梗塞」発現前日まで
アルファロール、オルケディア、ミルセラ、フェジン
「血栓性脳梗塞」発現日から「COVID-19」発現前日まで
新たに追加された他の種類の薬剤なし

止瀉薬 ： なし

便秘薬 ： 「血栓性脳梗塞」発現前日まで
ピコスルファートナトリウム、ラクツロース
「血栓性脳梗塞」発現日から「COVID-19」発現前日まで
新たに追加された他の種類の薬剤なし

リン吸着薬 ： 「血栓性脳梗塞」発現前日まで
ビキサロマー、クエン酸第二鉄水和物
「血栓性脳梗塞」発現日から「COVID-19」発現前日まで
新たに追加された他の種類の薬剤なし

経過 ： 2021-05-24 (Week 0)：KHK7791 投与開始 (5 mg 1 日 2 回)
2021-08-02 (Week 10)：KHK7791 増量 (10 mg 1 日 2 回)
2021-09-13 (Week 16)：KHK7791 増量 (20 mg 1 日 2 回)
2022-04-06 (Day 318)：「血栓性脳梗塞」の発現、入院
2022-04-14 (Day 326)：「COVID-19」の発現
2022-04-30 (Day 342)：転帰確認、(「血栓性脳梗塞」: 回復・後遺症あり、「COVID-19」: 消失・回復)、退院

重篤と判断した理由 ： 入院又は入院期間の延長(いずれの事象も)

重症度 ： 「血栓性脳梗塞」: 中等度
「COVID-19」: 軽度

対策としてとられた処置 ：

「血栓性脳梗塞」
治験薬: Dose not changed
リン吸着薬: Dose not changed
その他: Medication required

「COVID-19」
治験薬: Dose not changed
リン吸着薬: Dose not changed
その他: Medication required

因果関係 ： 関連なし（いずれの事象も）

医師コメント ： 「血栓性脳梗塞」
被験者は血液濾過透析実施に加え、高血圧症・高尿酸血症・二次性副甲状腺機能亢進症を合併し、本事象のリスク因子を多数持った状態であった。治験薬投与下でなくとも起こり得たと考えられるため、本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判断する。

「COVID-19」
本事象は、ウイルス感染によるものであり、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 Action taken with PB Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
PIP Joint cellulitis Left index finger (蜂巣炎) [感染症および寄生虫症]	2022-02-07 260	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-03-28 309 RECOVERED/RESOLVED
Low back pain (背部痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2022-03-13 294	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-04-13 325 RECOVERED/RESOLVED
Precordial rash (発疹) [皮膚および皮下組織障害]	2022-04-13 325	NOT RELATED MILD N	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-04-20 332 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 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。他の重要な有害事象発現状況を Table 21.3.2-5、他の重要な有害事象一覧を Table 21.3.2-6 に示した。

他の重要な有害事象は 212 名中 44 名（20.8%）に発現した。事象別では、「下痢」が 35 名（16.5%）、その他の事象が各 1 名（0.5%）に発現した。他の重要な有害事象のうち「下痢」の 35 名、「腹部膨満」、「血便排泄」、「直腸しぶり」、「軟便」、「アシドーシス」、「低リン血症」の各 1 名について治験責任医師等は、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断した。それ以外の事象は治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

治験薬を中止した被験者は 13 名で、事象別では「下痢」が 9 名、「貧血」、「血便排泄」、「アシドーシス」、「腹痛」が各 1 名であった。

治験薬を休薬したのは 29 名で、事象別では「下痢」が 26 名、「直腸しぶり」、「低リン血症」、「大腸炎」が各 1 名であった。治験薬を減量した被験者は 6 名で、事象別では「下痢」が 4 名、「軟便」、「腹部膨満」が各 1 名であった。

Table 21.3.2-5　他の重要な有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	KHK7791 N = 212	
	n	(%)
Subjects with any other significant TEAE	44	(20.8)
[血液およびリンパ系障害]	1	(0.5)
貧血	1	(0.5)
[胃腸障害]	41	(19.3)
下痢	35	(16.5)
腹部膨満	1	(0.5)
腹痛	1	(0.5)
大腸炎	1	(0.5)
血便排泄	1	(0.5)
直腸しぶり	1	(0.5)
軟便	1	(0.5)
[代謝および栄養障害]	2	(0.9)
アシドーシス	1	(0.5)
低リン血症	1	(0.5)

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.3.2-1.3.2

Table 21.3.2-6 他の重要な有害事象一覧（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：74、性別：男性）				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-06-01 2	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED DRUG INTERRUPTED OTHER [Up to Week 26: Adjust drug dosage laxatives]	2021-06-26 27 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：菌血症、脊椎圧迫骨折				
被験者番号：[redacted]（年齢：58、性別：女性）				
Anemia (貧血) [血液およびリンパ系障害]	2022-04-11 316	NOT RELATED MILD N	DRUG WITHDRAWN DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-04-15 320 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
その他の有害事象：下痢、関節周囲炎				
被験者番号：[redacted]（年齢：68、性別：男性）				
diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-05-21 40	RELATED SEVERE N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-06-25 75 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：72、性別：男性）				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2022-03-20 336	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED PROCEDURES PERFORMED [After Week 26: Dialysis withdrawal]	2022-04-04 351 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：下痢、体重減少、皮膚擦過傷、悪心、うっ血性心不全、喘息、脱毛症、脂漏性皮膚炎、歯牙破折				
被験者番号：[redacted]（年齢：76、性別：男性）				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-06-22 51	RELATED SEVERE N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-09-06 127 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：低カルシウム血症、痔核				
被験者番号：[redacted]（年齢：83、性別：男性）				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-05-18 2	RELATED MILD N	DOSE REDUCED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-09-06 113 RECOVERED/RESOLVED
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-12-18 216	RELATED MODERATE N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-12-27 225 RECOVERED/RESOLVED

Table 21.3.2-6 他の重要な有害事象一覧（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
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2022-01-02 231	RELATED MILD N	DRUG WITHDRAWN DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-01-10 239 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：歯周炎、胃腸炎、四肢痛				
被験者番号：[redacted]（年齢：59、性別：女性）				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-05-26 10	RELATED MODERATE N	DRUG WITHDRAWN DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-05-27 11 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：腹痛				
被験者番号：[redacted]（年齢：68、性別：女性）				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-06-01 1	RELATED MODERATE N	DRUG WITHDRAWN DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-06-29 29 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）				
Tenesmus (直腸しぶり) [胃腸障害]	2021-05-27 3	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-26 367 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：卵巣嚢胞				
被験者番号：[redacted]（年齢：65、性別：男性）				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-04-13 2	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-06-19 69 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：ワクチン接種部位疼痛、ワクチン接種合併症				
被験者番号：[redacted]（年齢：73、性別：男性）				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-06-15 65	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-07-13 93 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：下痢、注射部位疼痛、歯周炎、ワクチン接種合併症				
被験者番号：[redacted]（年齢：67、性別：男性）				
Diarrhoea aggravated (下痢) [胃腸障害]	2021-05-18 2	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-06-11 26 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				

Table 21.3.2-6 他の重要な有害事象一覧（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：51、性別：男性）				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-05-27 10	RELATED MILD N	DOSE REDUCED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-05-24 372 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：頭痛				
被験者番号：[redacted]（年齢：57、性別：女性）				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-10-02 174	RELATED MODERATE N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-10-08 180 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：皮膚乳頭腫、脂漏性皮膚炎、シャント閉塞、創合併症、膀胱炎、爪囲炎、足部白癬、皮膚裂傷、下痢、歯肉炎				
被験者番号：[redacted]（年齢：79、性別：女性）				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-05-17 1	RELATED MODERATE N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-05-18 2 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）				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-05-24 1	RELATED MODERATE N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-05-31 8 RECOVERED/RESOLVED
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-06-28 36	RELATED MODERATE N	DRUG WITHDRAWN DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-06-30 38 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：不安定狭心症、				
被験者番号：[redacted]（年齢：72、性別：女性）				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-12-25 222	RELATED MODERATE N	DOSE REDUCED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-05-18 366 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：下痢、白内障、浮動性めまい、頭痛、低カルシウム血症、麦粒腫、代謝性アシドーシス、血管確保部位そう痒感、血小板減少、続発性副甲状腺機能亢進症、挫傷、熱傷、腱鞘炎				
被験者番号：[redacted]（年齢：73、性別：男性）				
Bloody stool (血便排泄) [胃腸障害]	2021-05-19 2	RELATED MODERATE N	DRUG WITHDRAWN DOSE NOT CHANGED OTHER [Up to Week 26: Bayaspirin tablets 100mg were withdrawn from May 22, 2021.]	2021-06-08 22 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				

Table 21.3.2-6 他の重要な有害事象一覧（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：71、性別：女性）				
Hypophosphataemia (低リン血症) [代謝および栄養障害]	2021-06-28 43	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED DRUG INTERRUPTED NONE -	2021-07-12 57 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：下痢、発熱、血尿、低アルブミン血症、アクロコルドン				
被験者番号：[redacted]（年齢：52、性別：男性）				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-04-06 2	RELATED MODERATE N	DRUG WITHDRAWN DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-04-12 8 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：77、性別：男性）				
diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-04-19 1	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-06-21 64 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：81、性別：女性）				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-05-12 2	RELATED MODERATE N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-09-07 120 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：腰部脊柱管狭窄症、直腸炎、注射部位損傷、シャント狭窄、白内障				
被験者番号：[redacted]（年齢：82、性別：女性）				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-06-09 3	RELATED MODERATE N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-04-25 323 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：耳鳴、発熱、ワクチン接種合併症、直腸炎、靭帯捻挫、老人性乾皮症、ドライアイ、変形性脊椎症、挫傷、皮下血種、創傷、肋骨骨折、脊椎圧迫骨折、食欲減退、痂皮、便秘、褥瘡性潰瘍				
被験者番号：[redacted]（年齢：52、性別：女性）				
acidosis (アシドーシス) [代謝および栄養障害]	2021-12-13 225	RELATED MILD N	DRUG WITHDRAWN DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-06-17 411 RECOVERING/RESOLVING
その他の有害事象：毛包炎、上咽頭炎、低リン血症、ワクチン接種合併症、排便回数増加、高カリウム血症、皮膚乾燥、アレルギー性鼻炎、COVID-19				
被験者番号：[redacted]（年齢：69、性別：女性）				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-06-05 41	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-09-03 131 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象： 湿疹、下痢、一過性脳虚血発作、頸動脈硬化症				

Table 21.3.2-6 他の重要な有害事象一覧（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：69、性別：男性）				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-04-28 2 	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-05-25 29 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：不整脈				
被験者番号：[redacted]（年齢：59、性別：女性）				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-04-05 1 	RELATED MODERATE N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-10-27 206 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：血管穿刺部位感染、血圧低下、食欲減退、脱水				
被験者番号：[redacted]（年齢：69、性別：男性）				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-09-27 175 	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-03-20 349 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：軟便、蜂巣炎、上咽頭炎、回転性めまい、COVID-19、低血糖				
被験者番号：[redacted]（年齢：78、性別：男性）				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-05-18 2 	RELATED MODERATE N	DRUG WITHDRAWN DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-07-14 59 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：嘔吐				
被験者番号：[redacted]（年齢：73、性別：女性）				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-10-07 129 	RELATED MILD N	DOSE REDUCED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-06-01 366 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：下痢、皮膚剥脱				
[redacted]（年齢：48、性別：男性）				
diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-06-01 2 	RELATED MODERATE N	DRUG WITHDRAWN DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-06-12 13 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：56、性別：男性）				
soft stool (軟便) [胃腸障害]	2022-05-11 346 	RELATED MILD N	DOSE REDUCED DOSE NOT CHANGED NONE -	2022-05-26 361 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：アルコール中毒、悪心、COVID-19、胸痛				

Table 21.3.2-6 他の重要な有害事象一覧（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：82、性別：男性）				
diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-06-03 3	RELATED MODERATE N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-07-27 57 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：下痢、挫傷、皮膚擦過傷、関節痛、血尿、血管穿刺部位腫脹				
被験者番号：[redacted]（年齢：77、性別：男性）				
diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-06-02 2	RELATED MODERATE N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-07-20 50 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：水疱、下痢、便秘				
被験者番号：[redacted]（年齢：61、性別：男性）				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-07-13 79	RELATED MODERATE N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-07-19 85 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：下痢、軟便、腕頭静脈閉塞、感染性皮膚嚢腫、関節周囲炎、鉄欠乏性貧血				
被験者番号：[redacted]（年齢：71、性別：女性）				
Abdominal pain by Polycystic kidney disease (腹痛) [胃腸障害]	2021-06-14 28	NOT RELATED MODERATE N	DRUG WITHDRAWN DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-06-29 43 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：下痢、帯状疱疹				
被験者番号：[redacted]（年齢：72、性別：女性）				
diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-06-09 2	RELATED MODERATE N	DRUG WITHDRAWN DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-06-16 9 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：56、性別：男性）				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-12-07 226	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-12-13 232 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：シャント狭窄、COVID-19、シャント閉塞、処置による疼痛				
被験者番号：[redacted]（年齢：67、性別：女性）				
Bloating aggravated (腹部膨満) [胃腸障害]	2021-08-31 127	RELATED MILD N	DOSE REDUCED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2022-04-26 365 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：下痢、発熱、そう痒症、上咽頭炎、穿刺部位疼痛、腰部脊柱管狭窄症、創傷				

Table 21.3.2-6 他の重要な有害事象一覧（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：72、性別：男性）				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-06-04 12	RELATED MODERATE N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED/PROCEDURES PERFORMED [Up to Week 26: Dialysis withdrawal]	2021-07-05 43 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：50、性別：女性）				
Diarrhoea (下痢) [胃腸障害]	2021-06-11 5	RELATED MILD N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-07-05 29 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：70、性別：女性）				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-09-03 110	RELATED MODERATE N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-09-05 112 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：倦怠感、皮脂欠乏性湿疹、手皮膚炎、咽頭炎、皮下血種、関節痛、四肢痛				
被験者番号：[redacted]（年齢：48、性別：男性）				
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-05-18 1	RELATED MODERATE N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-05-20 3 RECOVERED/RESOLVED
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2021-06-15 29	RELATED MODERATE N	DRUG WITHDRAWN DOSE NOT CHANGED NONE -	2021-06-16 30 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：なし				
被験者番号：[redacted]（年齢：74、性別：男性）				
Colitis (大腸炎) [胃腸障害]	2021-11-09 163	NOT RELATED MODERATE N	DRUG INTERRUPTED DOSE NOT CHANGED MEDICATION REQUIRED -	2021-11-15 169 RECOVERED/RESOLVED
その他の有害事象：下痢、四肢痛、ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症				

Coding Dictionary: MedDRA version 24.1
IP: Investigational product; PB: Phosphate binder; N= not serious
Source: 5.3.5.2-3 Listing 14.3.2-3.2, Listing 16.2.7-1.2

7）臨床検査、バイタルサイン

本治験では、特筆すべき臨床的に重要なバイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）の異常は認められなかった（5.3.5.2-3 Listing 14.3.6-1.1.1、Figure 14.3.6-2）。一部の被験者でバイタルサイン又は体重に関連した有害事象が発現したものの、いずれも重症度は軽度又は中等度であった。これらの事象は、「体重減少」の 2 名及び「高血圧」の 1 名を除き、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された（5.3.5.2-3 Listing 16.2.7-1.2）。

8）12 誘導心電図

Week 52 の検査で、新たに臨床的に問題のある異常所見が 2 名の被験者に認められた（5.3.5.2-3 Table 14.3.6-2.1）。1 名は、Day 365 の検査時に心房細動の所見が認められた。当該被験者では Day 281 に有害事象「心房細動」（軽度、既往歴なし）が発現したが、当該事象は治験責任医師等により治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された。もう 1 名は Day 365 に有害事象「心室性期外収縮」（軽度、既往歴なし）が発現したが、当該事象は治験責任医師等により治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された。

2 名の被験者に中止時検査で臨床的に問題のある所見が認められた。1 名は Day 2 に有害事象「血便排泄」（中等度、治験薬との関連あり、Day 22 回復）が発現し、Day 8 に治験責任医師等の判断で中止に至った被験者であり、Day 8 の中止時検査で心房細動の所見が認められた。当該被験者は心房細動の既往歴を有しており、ベースライン時点でも当該所見が認められた（5.3.5.2-3 Listing 16.2.1-1、Listing 16.2.4-2、Listing 16.2.7-1.2）。もう 1 名は被験者からの申し出により Day 36 に中止に至った被験者であり、Day 36 に有害事象「不整脈」（軽度、既往歴なし）が発現した。当該事象は Day 43 に消失・回復し、治験責任医師等により治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された（5.3.5.2-3 Listing 16.2.1-1、Listing 16.2.7-1.2）。

9）排便状況の評価

週あたりの平均 BSFS（平均値±標準偏差）のベースライン値は 3.83±1.094 であった。BSFS は KHK7791 の投与後 Week 1 に上昇し、その後は Week 1 の値と同程度で推移した。週あたりの平均 BSFS は Week 1～52 の期間で 4.64～4.85 の範囲であり、ベースラインからの変化量の平均値は Week 1～52 の期間で 0.82～1.10 の範囲であった（5.3.5.2-3 Table 14.3.7-1.1）。

週あたりの排便回数（平均値±標準偏差）のベースライン値は 7.56±3.988 回であった。週あたりの排便回数は KHK7791 投与開始後、Week 1 に上昇し、その後は Week 1 の値と同程度で推移した。各検査時点での週あたりの排便回数の平均値は Week 1～52 の期間で 9.33～11.21 回の範囲であり、ベースラインからの変化量の平均値は、Week 1～52 の期間で 2.01～3.64 回の範囲であった（5.3.5.2-3 Table 14.3.7-1.3）。

21.4 結論

安全性について、本治験で多く発現した有害事象は「下痢」であり、その発現頻度は高かったものの、重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。また、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図検査、その他安全性に関連する観察項目について、被験者全体で治験期間を通じて臨床上問題となる変動は認められなかった。

本治験の重要な副次評価項目の結果より、KHK7791 は統計学的に有意なリン吸着薬の減量効果を示した（閾値割合に対する二項検定：$p<0.0001$）。加えて、リン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数、処方薬重量、処方薬体積のいずれの評価項目についても、ベースライン時と比較して Week 50（最終処方時点）では減少した。血清リン濃度は KHK7791 投与開始後に低下し、その後リン吸着薬の減量によりベースライン値付近でコントロールされ、治験期間を通じて良好に管理された。また、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割合は、KHK7791 投与開始後もベースラインと同程度の値で推移した。以上より、KHK7791 の投与により、血清リン濃度の管理に影響を及ぼすことなく、リン吸着薬の減量が可能であることが示された。

血液透析施行中の高リン血症患者を対象に、リン吸着薬から切り替えながら KHK7791 を 1 日 2 回 52 週間投与したときの KHK7791 の安全性及び有効性が確認された。