ヨビパス皮下注 168μg ペン
ヨビパス皮下注 294μg ペン
ヨビパス皮下注 420μg ペン

第 2 部（モジュール 2）

2.5　臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

帝人ファーマ株式会社

目次

2.5　臨床に関する概括評価（臨床概括評価）.....7
2.5.1　製品開発の根拠.....7
2.5.1.1　科学的根拠.....7
2.5.1.1.1　副甲状腺ホルモンによる血中カルシウム濃度の調整.....7
2.5.1.1.2　副甲状腺機能低下症.....7
2.5.1.2　現在の治療法.....9
2.5.1.2.1　現在の治療法.....9
2.5.1.2.2　短時間作用型 PTH アナログ.....10
2.5.1.2.3　期待される根源的治療法.....11
2.5.1.3　ACP-014 の特徴／デザイン.....11
2.5.1.4　ACP-014 の有効性試験の概要.....12
2.5.1.5　国内の規制当局からの助言.....14
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価.....16
2.5.2.1　製剤の特徴及び投与方法.....16
2.5.2.2　治験で用いた分析法.....17
2.5.2.3　免疫原性.....17
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価.....18
2.5.3.1　薬物動態.....18
2.5.3.1.1　健康成人での単回及び反復投与時の薬物動態.....18
2.5.3.1.2　副甲状腺機能低下症患者での反復投与時の薬物動態.....20
2.5.3.1.3　吸収、分布、代謝、排泄及び内因性要因.....22
2.5.3.1.4　腎機能障害.....23
2.5.3.1.5　薬物動態に関する結論.....23
2.5.3.2　薬力学.....24
2.5.3.2.1　健康成人での単回及び反復投与時の薬力学.....24
2.5.3.2.2　副甲状腺機能低下症患者での反復投与時の薬力学.....25
2.5.3.3　免疫原性.....29
2.5.3.4　薬物相互作用.....30
2.5.3.5　結論.....30
2.5.4　有効性の概括評価.....31
2.5.4.1　有効性の評価項目.....31
2.5.4.2　有効性の結果.....34
2.5.4.2.1　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性.....34
2.5.4.2.2　有効性の主要評価項目.....36
2.5.4.2.2.1　TCP-201 試験.....36
2.5.4.2.2.2　TCP-304 試験.....40

2.5.4.2.2.3　TCP-305 試験 41
2.5.4.2.3　有効性の副次評価項目 43
2.5.4.2.3.1　血清カルシウム濃度 43
2.5.4.2.3.2　活性型ビタミン D 及びカルシウム用量 44
2.5.4.2.3.3　1 日当たりの pill burden 49
2.5.4.2.3.4　患者報告アウトカム（PRO） 51
2.5.4.2.3.5　骨代謝マーカー 54
2.5.4.2.3.6　骨密度 58
2.5.4.2.3.7　事後解析：腎機能に与える影響 59
2.5.4.2.3.8　有効性の探索的評価項目 60
2.5.4.2.4　有効性の部分集団解析 60
2.5.4.3　効果の持続、耐薬性 60
2.5.4.3.1　治験薬の用量と曝露量 61
2.5.4.3.2　免疫原性 61
2.5.4.3.3　耐薬性 61
2.5.4.3.4　継続性 62
2.5.4.3.5　離脱及び反跳現象 62
2.5.4.4　推奨用法 62
2.5.4.5　結論 63
2.5.5　安全性の概括評価 65
2.5.5.1　副甲状腺機能低下症の成人患者を対象とした安全性 65
2.5.5.1.1　曝露状況 65
2.5.5.1.2　人口統計学的及びその他の特性 66
2.5.5.1.3　有害事象の概要 66
2.5.5.1.3.1　TCP-201 試験 68
2.5.5.1.3.2　TCP-304 試験（主要試験） 69
2.5.5.1.3.3　Safety Pool II 70
2.5.5.1.3.4　TCP-305 試験 72
2.5.5.1.4　その他の重要な有害事象 73
2.5.5.1.4.1　症候性の高カルシウム血症及び低カルシウム血症 73
2.5.5.1.4.2　高カルシウム血症又は低カルシウム血症により救急／緊急治療室の受診又は入院に至った有害事象 75
2.5.5.1.4.3　特に注目すべき有害事象（TCP-304 試験及び TCP-305 試験） 75
2.5.5.1.4.4　特記すべき有害事象 76
2.5.5.1.5　内因性要因及び外因性要因 80
2.5.5.1.6　臨床検査値 80
2.5.5.1.6.1　アルブミン補正血清カルシウム濃度異常値の解析（TCP-201 試験、TCP-304 試験） 80

2.5.5.1.6.2　尿中カルシウム 82
2.5.5.1.6.3　尿中クエン酸 83
2.5.5.1.6.4　その他の血液生化学的検査の解析 83
2.5.5.1.6.5　その他の臨床検査値の解析 84
2.5.5.1.7　バイタルサイン 84
2.5.5.1.8　免疫原性 84
2.5.5.1.9　メトキシポリエチレングリコール曝露の臨床評価 85
2.5.5.1.10　特別な状況 86
2.5.5.1.10.1　薬物相互作用 86
2.5.5.1.10.2　妊婦及び授乳時の使用 86
2.5.5.1.10.3　過量投与 86
2.5.5.1.10.4　薬物乱用 86
2.5.5.1.10.5　離脱症状及び反跳現象 86
2.5.5.1.10.6　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 86
2.5.5.2　安全性の結論 87
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 88
2.5.6.1　治療の背景 88
2.5.6.1.1　疾患又は症状 88
2.5.6.1.2　現行の治療 89
2.5.6.2　ベネフィット 90
2.5.6.2.1　血液生化学的検査値（血清カルシウム濃度、血清リン濃度及び血清カルシウム・リン積）の正常化 93
2.5.6.2.2　健康関連 QOL の改善 93
2.5.6.2.3　尿細管での無機イオン処理の正常化 94
2.5.6.2.4　内因性の 1,25-$(OH)_2$ ビタミン D 産生の亢進 95
2.5.6.2.5　代謝の停滞した骨の代謝促進 95
2.5.6.2.6　特別な患者集団に対するその他のベネフィット 96
2.5.6.3　リスク 96
2.5.6.3.1　高カルシウム血症 96
2.5.6.3.2　注射部位反応 97
2.5.6.3.3　血管拡張の徴候及び症状 97
2.5.6.3.4　骨吸収及び骨形成 97
2.5.6.3.5　特別な患者集団での未知のリスク 98
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 100
2.5.7　参考文献 101

略号及び用語の定義一覧

略号	定義（英語）	定義（日本語）
1,25-$(OH)_2$ ビタミン D	The active hormonal form of vitamin D, calcitriol	活性型ビタミン D、カルシトリオール
25-(OH) ビタミン D	Calcidiol	カルシジオール
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC_{0-24}	Area under the concentration-time curve from zero to 24 h postdose	0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-120}	Area under the concentration-time curve from zero to 120 h postdose	0 時間から 120 時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC_t	Area under the concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration	0 時間から最終定量時点までの濃度-時間曲線下面積
BSAP	Bone specific alkaline phosphatase	骨型アルカリホスファターゼ
BTM	Bone turnover markers	骨代謝マーカー
CGI-S	Clinical Global Impression of Severity	臨床全般印象度－重症度
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	医薬品委員会
CI	Confidence interval	信頼区間
ClinRO	Clinician reported outcome	医療者が評価したアウトカム
C_{max}	Maximum observed concentration	最高濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	-
COVID-19	Coronavirus Infectious Disease, emerged in 2019	新型コロナウイルス感染症
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CTx	C-terminal telopeptide of type 1 collagen	I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry	二重エネルギーX 線吸収測定法
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EQ-5D	EuroQol 5-dimensional	-
EU	European Union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	食品医薬品局
FECa	Fractional excretion of calcium	カルシウム分画排泄率
HPES	Hypoparathyroidism Patient Experience Scale	-
HRQOL	Health related quality of life	健康関連 QOL
ISR	Incurred Sample Reanalysis	ー
ITT	Intent-to-treat	-
LLN	Lower limit of normal	基準値下限
LSM	Least square mean	最小二乗平均
mPEG	Methoxy-polyethylene glycol	メトキシポリエチレングリコール
MTD	Maximal tolerated dose	最大耐用量
NTx	N-telopeptide of type I collagen	I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド
OLE	Open-label extension	非盲検継続投与
P1NP	Procollagen type 1 N-terminal propeptide	I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド
PD	Pharmacodynamics	薬力学

略号	定義（英語）	定義（日本語）
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PGI-S	Patient Global Impression of Severity	-
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PRO	Patient-reported outcome	患者報告アウトカム
PT	Preferred term	基本語
PTH	Parathyroid hormone	副甲状腺ホルモン
PTH1R	Parathyroid hormone 1 receptor	副甲状腺ホルモン 1 受容体
QOL	Quality of life	生活の質
QTc	Corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate by using Fridericia's formula	Fridericia 式によって心拍数を補正した QT 間隔
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
SF-36	Short-Form 36-Item Health Survey	-
SOC	System Organ Class	器官別大分類
TBS	Trabecular bone score	海綿骨スコア
TransCon PTH	ACP-014, palopegteriparatide	ACP-014、パロペグテリパラチド
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
US	United States	米国
WLQ	Work Limitations Questionnaire	-

2.5　臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

2.5.1　製品開発の根拠

ACP-014（治験薬コード、治験薬名：TransCon PTH、一般名：パロペグテリパラチド）は Ascendis Pharma A/S によって開発された副甲状腺ホルモン（PTH）の徐放性プロドラッグであり、内因性 PTH が欠乏している副甲状腺機能低下症患者に 1 日 1 回皮下投与することによって 24 時間にわたり血中 PTH 濃度を生理学的範囲に維持する有効な補充療法としてデザインされた。本剤は、米国では 2024 年 8 月に、欧州では 2023 年 11 月に「副甲状腺機能低下症」を適応症とし、「Yorvipath®」の名称で製造販売承認を取得している。

2.5.1.1　科学的根拠

2.5.1.1.1　副甲状腺ホルモンによる血中カルシウム濃度の調整

カルシウムは筋収縮、神経伝達、及びホルモン分泌を促進するために必要な細胞内メッセンジャーである。全身のカルシウムの大部分（99%超）は骨格に蓄えられており、骨格は軟部組織の足場、生体臓器の保護、及びカルシウムの貯蔵庫として機能している。カルシウムの残りの 1%は、血中、細胞外液中、及び軟部組織に存在する[1) 2)]。

PTH とその下流のホルモンであるカルシトリオール［1,25-$(OH)_2$ ビタミン D、又は活性型ビタミン D としても知られる］は、循環血中のカルシウム濃度を狭い基準範囲に維持する中心的役割を果たしている。カルシウム濃度が低くなると、副甲状腺の主細胞での PTH の産生及び分泌が誘導され、一方でカルシウム濃度が高くなると、PTH の産生と分泌が抑制される。PTH と 1,25-$(OH)_2$ ビタミン D は、その標的器官である骨、腎臓、及び腸管に作用し、カルシウム及びリンの恒常性を維持する。主な標的器官は骨及び腎臓であり、骨に対して、PTH は骨芽細胞及び骨細胞上の細胞表面に発現している副甲状腺ホルモン 1 受容体（PTH1R）に結合して骨格からカルシウム及びリンを動員する。腎臓では、腎尿細管細胞上の PTH1R に結合して腎臓でのカルシウムの再吸収及びリンの排泄を促進し、近位尿細管上皮細胞内の 1α-ヒドロキシラーゼ活性によりカルシジオール［25-(OH)ビタミン D］をカルシトリオール[1,25-$(OH)_2$ ビタミン D]に変換する[3) 4) 5) 6)]。これらの作用により、血中のカルシウムとリンは正常な濃度に維持されている。PTH1R は平滑筋、血管内皮、腸管、及び中枢神経系を含む他の複数の組織にも発現し、PTH は広範囲に直接作用することが示唆されている[7) 8) 9) 10)]。

2.5.1.1.2　副甲状腺機能低下症

副甲状腺機能低下症の病態生理学及び典型的な症状を図 2.5.1-1 に示す。

副甲状腺機能低下症は PTH が欠乏する希少な内分泌疾患であり、カルシウム及びリン濃度の恒常性異常、腎臓でのカルシウムの再吸収及びリンの排泄の障害、骨格リモデリングの抑制による骨異常、並びに生活の質（QOL）の低下を引き起こす。本邦における PTH 不足性副甲状腺機能低下症の鑑別診断基準では、血清カルシウム濃度が 8.5 mg/dl 未満、血清リン濃度が 3.5 mg/dl 以上、

糸球体ろ過率が 30 ml/min/1.73 m2 以上かつ内在性 PTH が 30 pg/mL 未満の要件を満たすこととされている。

成人症例の病因の大半（75%以上）は手術時の副甲状腺の偶発的な除去及び損傷によるものである。前頸部手術の 0.12～4.6%では副甲状腺の偶発的な除去及び損傷を引き起こすと報告されている[11) 12)]。このうち 3～30%には慢性副甲状腺機能低下症（術後 6 か月以上又は 12 か月以上持続する副甲状腺機能低下症）が発現する[11) 12) 13)]。その他の病因として、遺伝性、自己免疫性、及び浸潤性疾患（ヘモクロマトーシス及びサラセミアなど）がある。明確に定義された病因や関連するものがない場合には特発性とみなされる[11) 12)]。米国の副甲状腺機能低下症の罹患数は 60,000～115,000 人と推定されており、希少疾患の要件を満たしている[11)]。欧州連合（EU）では、非外科的病因による副甲状腺機能低下症の有病率の推定値（20[redacted] 年）は 10,000 人当たり 1.2 人で、術後副甲状腺機能低下症は 10,000 人当たり 2.1 人である。これらの数を合わせると、20[redacted] 年の EU の副甲状腺機能低下症の総有病率は 10,000 人当たり 3.2 人［95%信頼区間（CI）: 10,000 人当たり 2.4～4.1］である[14) 15) 16) 17) 18) 19) 20)]。

本邦では非外科的病因による副甲状腺機能低下症の患者が 2,300 人、副甲状腺機能低下状態が術後 6 カ月以上継続して存在する術後副甲状腺機能低下症の患者が 31,725 人と推計されている[21) 22)]。非外科的病因による特発性副甲状腺機能低下症の患者のうち、症状及び検査所見に基づく重症度分類で中等症以上等の指定難病判定要件を満たし、本邦での指定難病受給者証を所持する患者は 311 人（令和 4 年度）とされる。また、副甲状腺機能低下状態が術後 6 カ月以上継続して存在するものは自然に回復する可能性は実際上非常に少ないとされ、術後副甲状腺機能低下症の患者のうち、既存療法の活性型ビタミン D では治療困難で新規治療を望む患者の割合は約 10～15%程度と考えられている[21)]。

PTH の欠乏は、低カルシウム血症に起因する神経筋症状、並びにけいれん発作及び咽頭痙攣など生命を脅かす可能性のある合併症を引き起こし日常生活機能に多大な影響を及ぼす[23)]。さらに、低カルシウム血症は補正 QT 間隔（QTc）の延長を含む心電図異常を引き起こす可能性があることから、副甲状腺機能低下症は心血管系にも影響を及ぼすことが示唆されている[24)]。術後副甲状腺機能低下症を有する患者を約 4 年にわたって追跡調査したところ、死亡リスクは副甲状腺機能低下症を有さない術後患者の 2 倍高かった[25)]。また、PTH の欠乏により、腎臓でのリンの排泄及びカルシウムの再吸収が抑制され、副甲状腺機能低下症患者は慢性高カルシウム尿の状態となり、腎結石や腎不全の発症リスクは 4 倍以上増加する。また腸管では PTH の欠乏によってカルシウム及びリンの吸収量が低下して低カルシウム血症の原因となる[11) 12) 13) 26) 27)]。このほか、PTH の欠乏は、骨代謝回転の低下を引き起こし、正常にリモデリングされていない高石灰化骨を蓄積させる。この状態では骨量及び骨密度は増加しているにもかかわらず、椎体骨折の発生リスクは 2 倍以上増加する[28)]。

システマティックレビューによって、術後副甲状腺機能低下症及び自己免疫性副甲状腺機能低下症の患者を対象にバリデートされた質問票を用いて QOL を評価した 5 つの臨床試験を特定した。Short-Form 36-Item Health Survey（SF-36）及び RAND36-Item Health Survey を用いて評価した 3 試験では、健康な対照群よりも副甲状腺機能低下症患者で身体的、精神的側面の QOL が低かっ

た。副甲状腺機能低下症の患者背景にマッチングさせた健康対照群と比較した 2 試験では、副甲状腺機能低下症患者での QOL 低下が示された[29]。

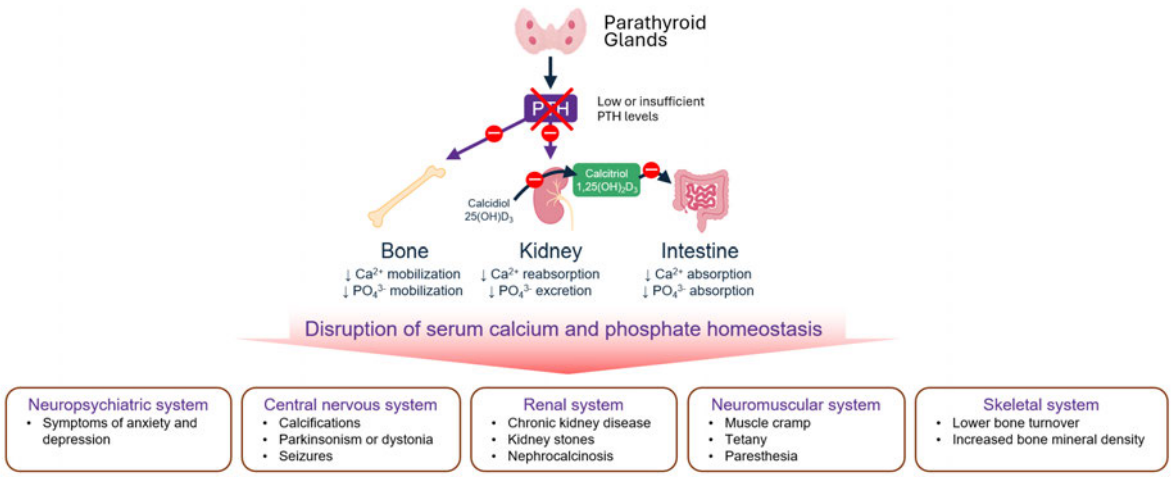


図 2.5.1-1 副甲状腺機能低下症の病態生理学及び典型的な症状

2.5.1.2　現在の治療法

2.5.1.2.1　現在の治療法

従来の治療法では、テタニーや全身痙攣などに対しては、グルコン酸 Ca の静脈投与が行われる。慢性期の治療には、血中 Ca 濃度を上昇させるために活性型ビタミン D3 製剤が主として使用される。これに加え、Ca 製剤が併用される場合がある。

これらの従来の治療法は低カルシウム血症により引き起こされる神経筋症状、並びにけいれん発作及び咽頭痙攣などの生命を脅かす可能性のある症状の予防効果を期待できる反面、病因に基づく治療法ではなく、対症療法に過ぎないため[30]長期投与によって次に示すような医原性合併症の負担も長期に及ぶ。従来の治療法の下では、腎臓でのカルシウム濾過量が増加し、腎結石症、腎石灰沈着症、及び慢性腎臓病の発症リスクが 4 倍超になることが報告されており、これら腎疾患の発症リスクの増加を伴わない治療法が望まれている[27]。

従来の治療法では、副甲状腺機能低下症において低下した骨代謝回転を正常なレベルまで回復させることはできず、年齢に応じた骨リモデリングを得ることはできない[31][32]。また、副甲状腺機能低下症に起因する身体及び認知機能に関連する症状のいずれも、従来の治療法では軽減することができないため、結果として全般的な QOL の低下を軽減できていない。さらに従来の治療法により低カルシウム血症を改善することはできるが、副甲状腺機能低下症で特徴的な血清リン濃度の上昇を抑制することはできない。その結果、血清カルシウム・リン積が増加し、腎実質での石灰化に加え、眼球、中枢神経系（特に基底核）、及び血管系での異所性石灰化が生じやすくなる[33]。

現在の標準治療に基づくと、副甲状腺機能低下症の長期療法には、1）低カルシウム血症の徴候及び症状を予防する、2）血清カルシウム濃度を低～基準範囲内又はそれよりもわずかに低い値に維持する、3）カルシウム・リン積を 55 mg^2/dL^2（4.4 $mmol^2/L^2$）未満に維持する、4）高カルシウム尿症を回避する、5）高カルシウム血症を回避する、6）腎臓（腎石灰沈着症／腎結石症）及びその他の骨格外石灰化を回避するという 6 つの目標がある [11) 32)]。

病因に基づく治療ではない従来治療では [30)]、上記の 6 つの目標すべてを達成することは困難であるため、PTH レベルを正常な生理学的範囲内に常時維持する補充療法が望まれる。

なお、欧米と本邦では副甲状腺機能低下症患者に対する標準治療（活性型ビタミン D 製剤及びカルシウム製剤の投与）の実態が異なり、本邦では欧米と比較してカルシウム製剤の投与例が少ない又は投与していても服用量が少ないことが多い。カルシウム製剤の使用に差が生じている理由は、主に食事の違いや活性型ビタミン D 製剤の保険適用の有無の違いによるものである。

遺伝子組換えヒト PTH（1-84）（Natpara®/Natpar®）は、副甲状腺機能低下患者での低カルシウム血症の治療における活性型ビタミン D 及びカルシウムの補助薬として、2015 年に米国食品医薬品局（FDA）、2017 年に欧州医薬品庁から承認を受けた。しかし、米国（US）では 2019 年 9 月にゴム小片混入の問題により Natpara の製造を中止した。さらに、Natpara の製造販売業者は、供給に関する問題を解決できないことを理由に、2024 年末までに全世界で製造を中止することを発表した [34)]。Natpara の検証的試験では、Natpara の 1 日 1 回皮下注射を受けた被験者の 55%が血清カルシウム濃度を 7.5～10.6 mg/dL に維持したまま従来の薬剤量を 50%まで減らせたことで、部分的に pill burden を軽減できた。ただし、その他に臨床的に重要な変化は認められなかった。加えて、Natpara 投与によって低カルシウム血症及び高カルシウム血症に関連する有害事象の発現を抑えられず、カルシウムの尿中排泄量の正常化及び低下も認められなかった [26)]。本邦では、Natpara®/Natpar®は未承認である。

2.5.1.2.2　短時間作用型 PTH アナログ

短時間作用型 PTH アナログを 1 日 1 回投与すると「ボーラス効果」が生じ、投与直後に急速に生理的濃度を超えて［最高濃度（C_{max}）］に達した後に、有効濃度以下へと急速に血中濃度が低下するような大幅なホルモン濃度の変動がみられる。別の短時間作用型 PTH アナログである PTH（1-34）を 1 日 2 回投与した臨床試験では、1 日 1 回投与よりも良好な血清カルシウム濃度のコントロールの改善が認められ、インフュージョンポンプを用いた持続的投与でさらに良好なコントロール改善が達成されることが示された [35) 36) 37) 38)]。短時間作用型製剤の投与後の血中 PTH 濃度の大きな変動や、間歇的な生理学的範囲を超える PTH 濃度の上昇は、持続的な投与方法によって回避可能である。PTH（1-34）の持続的静脈投与では、血清カルシウム濃度及び血清リン濃度がいずれも正常化されることに加えて、1 日 2 回投与と比較して血清カルシウム濃度の変動抑制、尿中カルシウム濃度の低下、及び骨代謝回転の正常化が認められた。これらの改善が達成された一方で、PTH（1-34）の累積用量は 1 日 2 回投与と比較して 65%減少した [37)]。

本邦では、PTH（1-34）製剤（フォルテオ®、テリボン®）はそれぞれ 1 日 1 回、週 1 回、又は週 2 回の用法であり、「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」に対してのみ承認されている。また、海外でも現在、PTH（1-34）は 1 日 1 回の用法で「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」に対してのみ承認されている（米国では Forteo®、EU では Forsteo®）。PTH（1-34）は半減期が短く、1 日 1 回、週 1 回、又は週 2 回等の間歇投与では 24 時間を通して PTH 濃度を基準範囲に維持することはできない。PTH（1-34）の薬理学的特性から、一過的に PTH（1-34）を血中に曝露させる間歇投与では強力な骨量増加作用が引き起こされるものの、長期的に PTH（1-34）を血中に曝露させる場合と比べて血中カルシウム濃度の増加作用は弱い[39]。実際に、PTH（1-34）の 1 日 1 回投与では副甲状腺機能低下症に対する有効性が十分でないことが報告されている[35]。

2.5.1.2.3　期待される根源的治療法

副甲状腺機能低下症の治療薬としては一過的に PTH（1-34）を血中に曝露させることではなく、PTH の生理的濃度を長期的に維持させることが要諦となる。この生理的かつ長期的な PTH 濃度の維持は、血清カルシウム濃度を正常域に保つだけでなく、PTH（1-84）療法も含む従来の治療法では達成できない腎臓でのカルシウム排泄の正常化や腎機能の改善効果をもたらすと期待されるが、本邦では、副甲状腺機能低下症の治療薬として PTH の生理的濃度を長期的に維持する薬剤は承認されていない。

2.5.1.3　ACP-014 の特徴／デザイン

ACP-014 は、内因性 PTH が欠乏している副甲状腺機能低下症患者に 1 日 1 回皮下投与することによって 24 時間にわたり生理的範囲の PTH 濃度を安定して維持する有効な補充療法としてデザインされた徐放性プロドラッグである。ACP-014 は、開裂可能な独自のリンカー（TransCon リンカー）を介して不活性担体のメトキシポリエチレングリコール（mPEG）と一過性に結合させた PTH（1-34）である。PTH（1-34）の配列は内因性の PTH（1-84）の N 末端側の 34 アミノ酸残基と同一であり、担体と結合した状態では PTH 活性を示さないが、担体から遊離した状態で PTH としての生理活性を示す。活性を有する PTH は、生理的な pH 及び温度で TransCon リンカーの自己切断によりプロドラッグから持続的に放出される。PTH（1-31）、PTH（1-34）、及び PTH（1-30）を評価したシグナル伝達に関する研究によると、PTH1R への結合及び活性化に必要となるのは N 末端側の 31 残基である[40) 41)]。加えて、PTH（1-34）では PTH（1-84）と同様の受容体介在性の活性化が認められ、PTH（1-34）及び PTH（1-33）は内因性の PTH（1-84）と同程度の親和性で PTH1R と結合することが示されている[41) 42) 43) 44)]［2.6.2.2 項］。

ACP-014 は 1 日 1 回皮下投与され、24 時間にわたって生理的範囲内で血中の PTH 濃度を維持する。皮下投与後、リンカーが一次反応速度式に従って開裂することで、PTH（1-34）は ACP-014 の濃度に比例した速度で放出される。遊離 PTH（1-33）と遊離 PTH（1-34）の合計である遊離 PTH の成人における見かけ上の半減期は約 60 時間である。放出された PTH（1-34）は、PTH1R を介してカルシウム及びリン濃度の恒常性を維持し、活性型ビタミン D の合成を促進する。

なお、本邦では ACP-014 は希少疾病用医薬品の指定を受けている。

2.5.1.4　ACP-014 の有効性試験の概要

本申請では、ACP-014 臨床開発プログラムとして実施した臨床試験 6 試験すべてを評価資料とした。第 I 相試験は、健康成人を対象とした単回及び反復投与試験（CT-103 試験）、副甲状腺機能低下症を有さない腎機能障害者を対象とした試験（TCP-104 試験）、並びに日本人及び非日本人を対象に動態学的な民族間差を評価したエスノブリッジング試験（TCP-105 試験）、第 II 相試験は副甲状腺機能低下症を有する成人患者を対象とした PaTH Forward 試験（TCP-201 試験）、第 III 相試験は副甲状腺機能低下症を有する成人患者を対象とした PaTHway 試験（TCP-304 試験）及び国内 TCP-305 試験であった。各治験の治験デザイン、主要評価項目、統計手法、結果を含む詳細は、各治験の総括報告書に示す。

TCP-201 試験は、4 週間の盲検期及び最長 262 週間の非盲検継続投与期から構成されるが、本申請書は最後の被験者の Week 84 の評価完了日までのデータで作成した。TCP-304 試験には 26 週間の盲検期及び 156 週間の OLE 期が含まれ、最後の被験者が Week 26 の評価を完了し OLE 期に移行した日をデータカットオフ日としたため、本治験で利用可能な OLE 期のデータは限られていた。TCP-305 試験には 26 週間の有効性評価期及び 156 週間の継続投与期が含まれ、最後の被験者が Week 52 の評価を完了した日をデータカットオフ日とした。

なお、TCP-305 試験は TCP-304 試験を補足する目的で実施した治験であり、治験デザインは非盲検非対照であることを除きほぼ同一であったが、欧米と本邦での治療実態及び食習慣の違いに基づき、TCP-305 試験の組入れ基準ではカルシウム製剤の服用量に関する選択基準を設けず、活性型ビタミン D の投与量を TCP-304 試験の規定の 2 倍量とした。これによって、TCP-304 と TCP-305 で同様の重症度の患者を組み入れられると考えた。

- TCP-304 試験：スクリーニングの 12 週間以上前から、カルシウム製剤 800 mg/日以上、かつカルシトリオール 0.5 μg/日以上又はアルファカルシドール 1.0 μg/日以上を固定用量で投与されている者
- TCP-305 試験：スクリーニング前の 12 週間以上前から、カルシトリオール 1.0 μg/日以上又はアルファカルシドール 2.0 μg/日以上の投与を安定した用量で受けている者。

開発プログラムに含めた臨床試験の一覧を表 2.5-1 に示した。

表 2.5-1　臨床開発プログラムに含めた臨床試験一覧

試験番号	対象集団	試験の目的	デザイン	治験薬の投与方法	被験者数	実施状況
CT-103 試験 （海外）	健康被験者	安全性、忍容性、PK、PD	第 I 相、単施設、無作為化、first-in-human、二重盲検、プラセボ対照、単回投与用量漸増／反復投与用量漸増試験	パート 1：PTH（1-34）として 3.5、12、32、48、72、100、及び 124 μg（最大 152 μg）、単回皮下投与 パート 2：PTH（1-34）として 3.5、7、12、16、20、24、32、40 μg（最大 48 μg）/日、1 日 1 回、10 日間反復皮下投与	パート 1：72 名 パート 2：68 名	完了 最終報告書 ［5.3.3.1-1］
TCP-105 試験 （海外）	健康被験者（日本人及び非日本人）	PK、PD、安全性、忍容性	第 I 相、単施設、無作為化、二重盲検、単回投与、並行群間比較試験	PTH（1-34）として 50、75、又は 100 μg、単回皮下投与	48 名 日本人：24 名 非日本人：24 名	完了 最終報告書 ［5.3.3.1-2］
TCP-104 試験 （海外）	腎機能正常者及び腎機能障害者	安全性、忍容性、PK、PD	第 I 相、多施設共同、非盲検、単回投与、並行群間比較試験	PTH（1-34）として 50 μg、単回皮下投与	38 名	完了 最終報告書 ［5.3.3.3-1］
TCP-201 試験 （海外）	副甲状腺機能低下症患者	有効性、安全性、PK	第 II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験 及び非盲検継続投与試験	ACP-014 群：盲検期は PTH（1-34）として 15、18 又は 21 μg/日、1 日 1 回反復投与。OLE 期の用量は 6～60 μg/日 プラセボ群：プラセボを 1 日 1 回反復投与 盲検期：4 週間 OLE 期：262 週間	59 名 ACP-014 群：44 名 プラセボ群：15 名	実施中 中間報告書 ［5.3.5.1-1］
TCP-304 試験 （海外）	副甲状腺機能低下症患者	有効性及び安全性、PK	第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験 及び非盲検継続投与試験	ACP-014 群：PTH（1-34）として 18 μg/日で投与を開始し、用量調節アルゴリズムに従って用量を調整、1 日 1 回反復投与 プラセボ群：プラセボを 1 日 1 回反復投与 盲検期：26 週間 OLE 期：156 週間	84 名 ACP-014 群：63 名 プラセボ群：21 名	実施中 中間報告書 ［5.3.5.1-2］
TCP-305 試験 （国内）	副甲状腺機能低下症患者	有効性及び安全性	第 III 相、多施設共同、単群非盲検試験 及び継続投与試験	PTH（1-34）として 18 μg/日で投与を開始し、用量調節アルゴリズムに従って用量を調整、1 日 1 回反復投与 有効性評価期：26 週間 継続投与期：156 週間	13 名	実施中 中間報告書 ［5.3.5.2-1］

2.5.1.5　国内の規制当局からの助言

Ascendis Pharma 社（相談者）は、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]相談（[redacted]）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]相談（[redacted]）を実施し、[redacted]の適切性等について機構に助言を求めた。

[redacted]



2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

本項では、治験に用いられた原薬及び治験製剤の概要を示し、生体試料中の薬物濃度及び抗薬物抗体の分析法を概括する。

生物薬剤学試験及び臨床試験で採用した生物学的分析法の要約を［2.7.1 項］に、ACP-014 の臨床試験一覧を［表 2.7.1-6］に示す。

2.5.2.1　製剤の特徴及び投与方法

パロペグテリパラチドの市販予定製剤は、異なる 3 規格の容量調整機能付き医薬品ペン型注入器付き注射剤として開発された。

- PTH（1-34）として 168 μg/0.56 mL を含有する容量調整機能付き医薬品ペン型注入器付き注射剤：PTH（1-34）として 6、9 又は 12 μg 投与用
- PTH（1-34）として 294 μg/0.98 mL を含有する容量調整機能付き医薬品ペン型注入器付き注射剤：PTH（1-34）として 15、18 又は 21 μg 投与用
- PTH（1-34）として 420 μg/1.4 mL を含有する容量調整機能付き医薬品ペン型注入器付き注射剤：PTH（1-34）として 24、27 又は 30 μg 投与用

臨床試験全体を通して、パロペグテリパラチド製剤はバイアル及びカートリッジに充填された溶液として製造された。この溶液は皮下注射用の無菌で無色、透明な溶液であり、第 II 相及び第 III 相試験、並びに市販予定製剤は、患者が自己注射する使い捨ての容量調整機能付き医薬品ペン型注入器付き注射剤として提供された。

治験で使用した製剤の組成に大きな変更はなく、CT-103 試験で使用した製剤を除き、すべて同一の組成であった。CT-103 試験で使用した製剤からの主な変更点は、*m*-クレゾールの添加量を 3.0 mg/mL から 2.5 mg/mL に減量したことであり、保存効力試験の結果より 2.5 mg/mL の *m*-クレゾールで十分であることが示されたために減量した。*m*-クレゾール濃度の変更により、マンニトール濃度の調節が行われた。また、PTH（1-34）濃度は 0.4 mg/mL から 0.3 mg/mL に変更された。

TCP-305 試験を除く治験ではプラセボを対照薬として使用した。プラセボ製剤は、いずれの治験でも薬効成分以外の組成が被験製剤と同一であった。なお、TCP-305 試験は非対照試験であり、プラセボを使用しなかった。

製剤の安定性は、30°C 以下で最大 14 日間の使用期間を含め、2～8°C で 36 ヵ月の有効期間を得ることを目標とした。

第 II 相試験及び第 III 相試験に使用した製剤の製造スケールは最大 57.9 L であった。市販予定製剤の製造スケールは 13.9～57.9 L の範囲である。なお、CT-103 試験に用いた製造スケールは最大 3.15 L であった。

第 II 相試験及び第 III 相試験でのパロペグテリパラチドの投与部位は、右腹部、左腹部、右大腿前部、又は左大腿前部であり、注射部位は毎回変えるよう被験者に推奨した。

2.5.2.2　治験で用いた分析法

臨床試験を通してバリデートされた分析法を用いて、健康被験者又は副甲状腺機能低下症の成人患者に ACP-014 を 1 日 1 回皮下投与したときの下記分析対象物質の曝露量を評価した。

- 総 PTH：プロドラッグの代用指標として測定
- 遊離 PTH：遊離 PTH（1-33）と遊離 PTH（1-34）の合計
- メトキシポリエチレングリコール（mPEG）

ヒト血漿中薬物濃度の測定に用いた分析法は、治験実施時に適用される FDA のガイドライン[45)][46)]、欧州医薬品庁（EMA）ガイドライン[47)]及びカンファレンスレポート[48)]に基づいてバリデーションを実施した。なお、バリデーション試験での許容範囲は、Knutsson らの報告[49)]に基づきより広い許容範囲を設定した。分析方法の詳細は 5.3.1.4 項のバリデーション報告書中に示した。

各検体は安定性が検証されている期間内に分析された。代謝物評価として探索的に総 PTH（1-33）の分析を行った。各治験で可能な場合には Incurred Sample Reanalysis（ISR）を実施した。その結果、高度腎機能障害者での遊離 PTH（1-34）濃度を除き、乖離度は許容基準内であった［2.7.2.2.1.1 項］。

採用した生物学的分析法は、臨床試験での ACP-014 投与後の曝露量を評価する目的に適していると考えた。

2.5.2.3　免疫原性

ACP-014、ポリエチレングリコール（PEG）及び放出された PTH に対する結合抗体及び中和抗体反応を評価するために 4 つの免疫原性分析法を構築し、バリデーションを行った。抗体陽性の判断には段階的評価を適用した。

- 抗 PTH 抗体
- 抗 ACP-014 結合抗体
- 抗 PTH 中和抗体
- 抗 PEG 抗体

各治験で適用した免疫原性分析法は［2.7.1.1.4 項］に示し、免疫原性の要約を 2.5.3.3 項に示す。また、TCP-305 試験以外の免疫原性評価結果の詳細は［5.3.5.3-1　Integrated Summary of Immunogenicity for Palopegteriparatide］に、TCP-305 試験での免疫原性評価結果は［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 CSR］に示す。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

本項では、ACP-014 の薬物動態（PK）、薬力学（PD）、投与量及び免疫原性を概括する。ACP-014 の PK 又は PD を検討する目的で、健康被験者を対象とした単回及び反復投与第 I 相試験（CT-103 試験）、腎機能障害患者を対象とした第 I 相試験（TCP-104 試験）、並びに日本人及び非日本人を対象に民族間差を評価する第 I 相試験（TCP-105 試験）の 3 つの第 I 相試験を実施した。また、ACP-014 の PK 及び PD は、副甲状腺機能低下症患者を対象とした海外第 II 相試験（TCP-201 試験）及び海外第 III 相試験（TCP-304 試験）及び国内第 III 相試験（TCP-305 試験）でも評価を行った。さらに、TCP-201 試験では PD/PK Sub-study を実施し、12 名の被験者を対象に 4 時間ごとの血液採取及び 24 時間蓄尿（4 時間ごとに分割）によって副甲状腺機能低下症患者での定常状態の PD/PK を評価した。

ACP-014 の PK を更に評価するため 2 つの母集団薬物動態（PPK）解析を実施した。1 つ目の PPK 解析（[redacted] 解析）は第 I 相試験及び海外第 II 相試験から得られたデータを対象とし、2 つ目の PPK 解析（[redacted] 解析）は第 I 相試験、海外第 II 相試験に加え、海外第 III 相試験（TCP-304 試験）から得られたデータを対象に含めた。

ACP-014 の免疫原性は CT-103 試験、TCP-104 試験、TCP-201 試験、TCP-304 試験、及び TCP-305 試験の 5 試験で評価した。結果の要約を 2.5.3.3 項に示す。また、TCP-305 試験を除く 4 試験での免疫原性の詳細を［5.3.5.3-1　Integrated Summary of Immunogenicity for Palopegteriparatide］に、TCP-305 試験での免疫原性を［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 CSR］に示す。

2.5.3.1　薬物動態

ACP-014 の臨床開発プログラムに含めた臨床試験の一覧を表 2.5-1 に示す。

2.5.3.1.1　健康成人での単回及び反復投与時の薬物動態

健康被験者での ACP-014 単回皮下投与後の血漿中遊離 PTH、総 PTH、及び mPEG の PK は CT-103 試験（単回投与コホート）、TCP-104 試験及び TCP-105 試験で評価した［2.7.2.3.1.5.1 項］。また、健康被験者での ACP-014 反復皮下投与後の遊離 PTH、総 PTH、及び mPEG の PK は CT-103 試験（反復投与コホート）で評価した［2.7.2.3.1.5.2 項］。

なお、$t_{1/2}$ の推定値はいずれも $t_{1/2}$ の 2 倍未満の期間のデータを用いて算出されており、評価には注意が必要である。

遊離 PTH

単回投与時の遊離 PTH 濃度の t_{max} は、用量群ごとの中央値で 4.00～8.03 時間であった。見かけの半減期（$t_{1/2}$）は、用量群ごとの平均値で単回投与時及び反復投与時でそれぞれ 51.0～55.7 時間及び 51.7～69.0 時間であった。反復投与時の遊離 PTH 濃度は 7 日目までに定常状態に達すると考えられた。Day 10 の遊離 PTH 濃度のピーク対トラフ比は 1.27～1.55 で持続的静脈内投与に類似しており、投与後 24 時間にわたって算出された生理的濃度範囲内で推移した。

遊離 PTH 濃度の C_{max} 及び 0 時間から最終定量時点までの濃度-時間曲線下面積（AUC_t）は、単回投与時、反復投与時のいずれでも用量に比例して上昇した。

幾何変動係数（CV%）の評価より、遊離 PTH 濃度の AUC_t 及び C_{max} にはおおむね低度から中程度の被験者間変動が認められた。

総 PTH

単回投与時の血漿中総 PTH 濃度は緩徐に上昇し、用量群ごとの t_{max} の中央値は 48～72 時間であった。48 μg［ACP-014 の用量は PTH（1-34）としての用量を示した］以上を投与したときの血漿中総 PTH 濃度は t_{max} 以降緩徐に低下し、最も長期にわたって PK を評価した TCP-104 試験での $t_{1/2}$ は 70.5 時間であった。血漿中総 PTH 濃度の $t_{1/2}$ は ACP-014 分解の $t_{1/2}$ である約 60 時間を超えており、ACP-014 の投与部位から循環血中への吸収速度が循環血中での消失速度よりも遅いフリップフロップ現象が認められた。

10 日間の反復投与でトラフ濃度推移に頭打ち傾向が認められたため、定常状態に近づいていることが示唆された。ACP-014 の 1 日 1 回 10 日間の反復投与により血漿中総 PTH 濃度には累積が認められた。AUC_τ 及び C_{max} の累積係数は、用量群ごとの幾何平均値でそれぞれ 7.49～18.3 及び 4.62～12.5 であった。Day 10 のピーク対トラフ比は用量群間で一貫しており、用量群ごとの幾何平均値は 1.01～1.11 であった。総 PTH 濃度の C_{max} 及び AUC_t は、単回投与時、反復投与時のいずれでも用量に比例して上昇した。

幾何 CV%の評価より、総 PTH 濃度の AUC_t 及び C_{max} にはおおむね中程度から高度の被験者間変動が認められた。

mPEG

ACP-014 単回皮下投与後の血漿中 mPEG 濃度は緩徐に上昇し、TCP-104 試験の腎機能正常群及び TCP-105 試験での単回投与時の用量群ごとの t_{max} の中央値は 96.00～119.92 時間であり、CT-103 試験での 10 日間反復後の用量群ごとの t_{max} の中央値は 36.00～95.00 時間であった。TCP-104 試験の腎機能正常群での血漿中 mPEG 濃度の $t_{1/2}$ は 200 時間であった。CT-103 試験での 10 日間反復後の用量群ごとの 0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-24}）及び C_{max} は、いずれもわずかに用量比を下回って上昇した。投与 10 日目のピーク対トラフ比は用量群間で一貫しており、用量群ごとの幾何平均値は 1.06～1.19 であった。いずれの用量群でも 10 日間の投与終了時点で mPEG 濃度は上昇が続いており、定常状態に到達しなかった。AUC_{0-24} 及び C_{max} の累積係数は、用量群ごとの幾何平均値でそれぞれ 13.5～25.2 及び 9.23～19.4 であった。

幾何 CV%の評価から、mPEG 濃度の AUC_t と C_{max} にはおおむね中程度から高度の被験者間変動が認められた。

薬物動態の民族差

TCP-105 試験で ACP-014 単回投与後の PK を日本人と非日本人の健康被験者で比較した結果、総 PTH、mPEG 及び遊離 PTH の血漿中濃度推移はいずれも日本人と非日本人で類似しており、総 PTH 及び mPEG の曝露量（C_{max}、0 時間から 120 時間までの濃度-時間曲線下面積［AUC_{0-120}］及

び AUC_t）は日本人及び非日本人のいずれでもおおむね ACP-014 の用量増加に伴って上昇したことから、ACP-014 の PK に日本人と非日本人で差異はないと判断した。

2.5.3.1.2　副甲状腺機能低下症患者での反復投与時の薬物動態

副甲状腺機能低下症患者での ACP-014 反復皮下投与後の遊離 PTH の PK は TCP-201 試験及び TCP-304 試験、総 PTH 及び mPEG の PK は TCP-201 試験で評価した［2.7.2.3.1.5.3 項］。

遊離 PTH

TCP-201 試験では PD/PK Sub-study を実施し、12 名の被験者を対象に 24 時間の入院条件下で 4 時間ごとの血液採取によって副甲状腺機能低下症患者での定常状態の遊離 PTH 濃度を評価した。なお、Sub-study の被験者のうち 5 名は 24 時間の入院期間の途中で ACP-014 を投与したため、投与後の 24 時間採血は実施できなかった。

PD/PK Sub-study での遊離 PTH 濃度は 24 時間にわたり生理的範囲で維持され、健康成人被験者を対象とした CT-103 試験と同様に、持続的投与に類似した PK プロファイルを示した（図 2.5-1）。

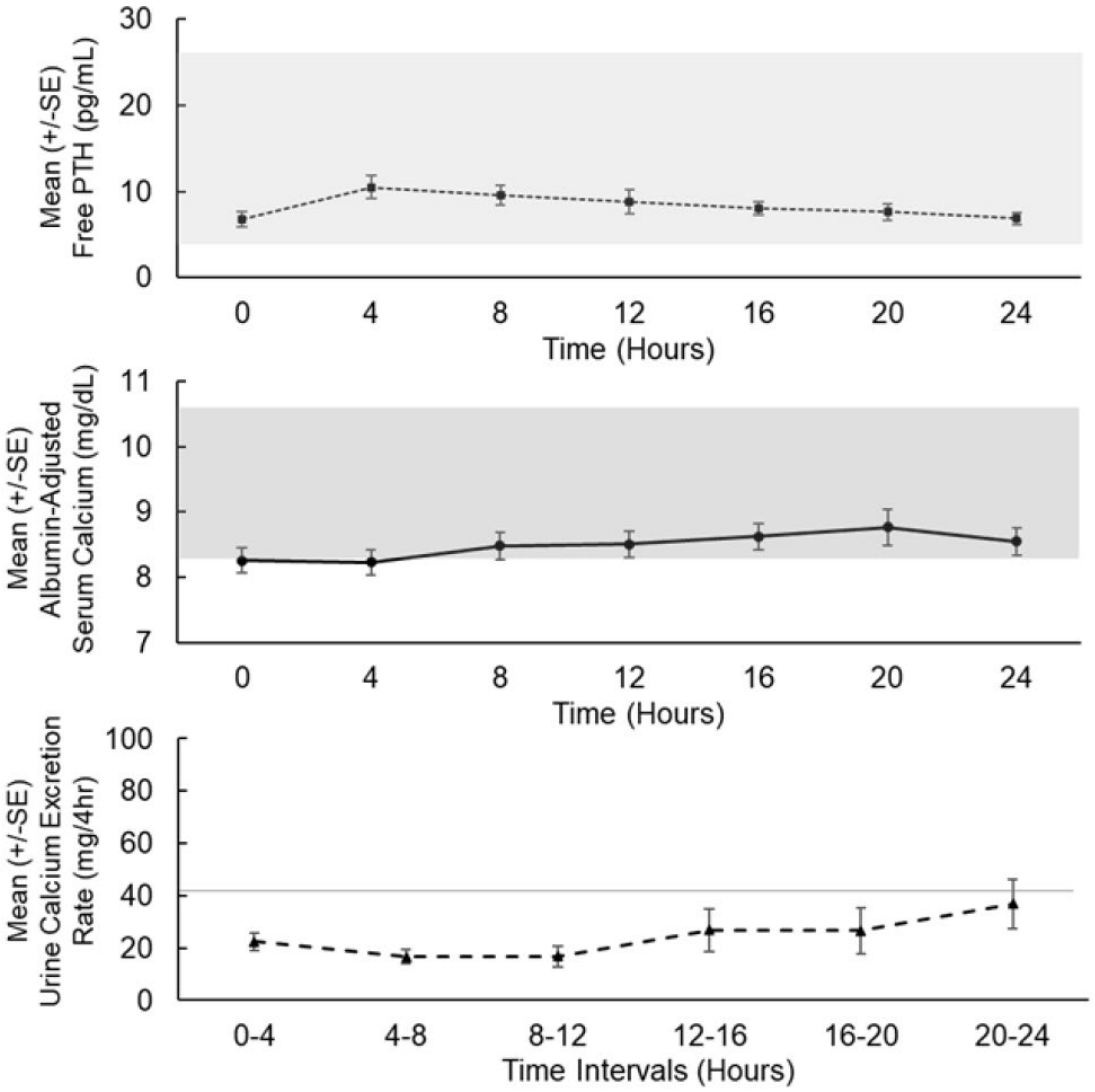


図 2.5-1　ACP-014 を 1 日 1 回反復投与したときの遊離 PTH 濃度、アルブミン補正血清カルシウム濃度及び尿中カルシウム排泄量（TCP-201 試験、PD/PK Sub-study）

Source: Adapted from［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 Table 14.5.1.1, Table 14.5.1.11, and derived from Table 14.5.1.23］
Abbreviations: PD/PK = pharmacodynamic/pharmacokinetic; PTH = parathyroid hormone, SE = standard error.
Note: The mean ACP-014 dose (range) for 7 subjects in the PDPK sub-study was: 22.3 (12-33) µg PTH(1-34)/day
[1] The estimated normal range for PTH(1-34) is approximately 4 to 26 pg/mL and calculated based on the normal range for PTH(1-84) of 10 to 65 pg/mL and a 40% lower molecular weight of PTH(1-34).
[2] The normal range for albumin-adjusted serum calcium is 8.3 to 10.6 mg/dL
[3] Upper limit of normal for urine calcium excretion rate defined as 42 mg/4 hour, derived from a daily upper limit of normal 250 mg/day divided into 6 intervals

TCP-304 試験でのベースライン時、Week 4、8、12 及び 26 の遊離 PTH 濃度の要約を［5.3.5.1-2 TCP-304 試験 Table 14.4.1.10］に示し、ACP-014 を 1 日 1 回最長 26 週間投与したときの遊離 PTH 濃度の推移を図 2.5-2 に示す。

血漿中遊離 PTH 濃度はほぼ用量依存的に上昇し、定常状態では時間依存的な変化は認められず、持続的静脈内投与に類似した PK プロファイルを示した。

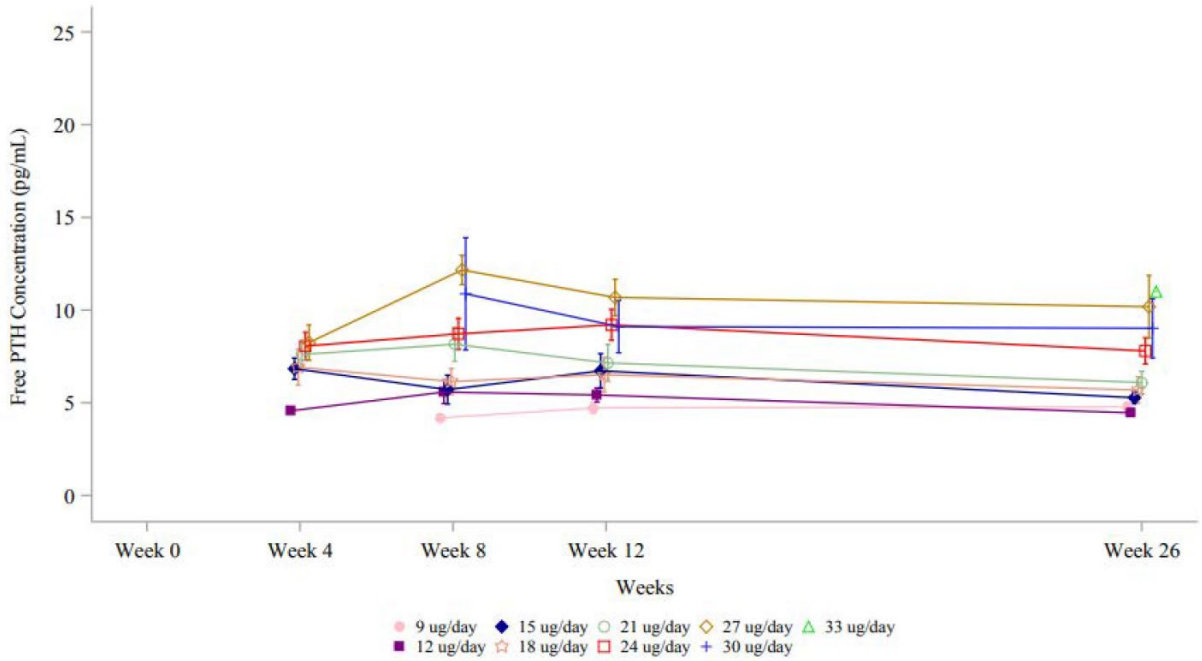


図 2.5-2　1 日 1 回反復投与後の平均遊離 PTH 濃度推移（TCP-304 試験）

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Figure 14.4.1.13］(arithmetic mean [±SE])
Abbreviations: PTH = parathyroid hormone.
Dose of palopegteriparatide refers to dose of PTH(1-34) administered
Note: All subjects from Sites 70002, 70029, 70030, and 70055 were excluded due to suspicion that the samples were not collected correctly as the dose- normalized concentrations were 2-3 times higher compared to the other sites, as also illustrated in the modelling report ([redacted]).
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.4.1.10］

総 PTH

TCP-201 試験では、定常状態に到達してから Week 84 まで、総 PTH 濃度に長期投与による変動は認められなかった［2.7.2.3.1.5.3 項］。

mPEG

血漿中 mPEG 濃度が定常状態に到達するまでの期間は投与 8 週前後であり、これは健康被験者で算出された単回投与時の $t_{1/2}$（約 200 時間）から推定される定常状態到達時期と一致した。定常状態到達以降の mPEG 濃度は 54.2～1010 ng/mL であり、Week 84 まで mPEG 濃度に長期投与による変動は認められなかった。

母集団薬物動態（PPK）解析で推定した ACP-014 60 μg/日を投与したときの mPEG の C_{max} は 1050 ng/mL（範囲：444～2000 ng/mL）であった。

2.5.3.1.3　吸収、分布、代謝、排泄及び内因性要因

遊離 PTH、総 PTH 及び mPEG の濃度が一定に維持されること、並びに遊離 PTH 濃度は ACP-014 の用量に比例することが PK 評価及び PPK モデルで示された。

女性被験者での総 PTH 及び mPEG の定常状態における見かけの分布容積（CV%）は 4.8 L（50%）、クリアランス（CV%）は 0.58 L/日（52%）と推定された。

放出された PTH には、PTH（1-34）と代謝物である PTH（1-33）が含まれる。PTH（1-33）及び PTH（1-34）は、PTH1R に対する同等の親和性及び活性化能を有する。PTH は主に腎臓及び肝臓で代謝されることが以前より示唆されている [50]。

PPK 解析において、体重、性別、年齢、クレアチニンクリアランスの遊離 PTH の曝露量に対する影響を評価したが、内因性 PTH（1-84）の分解の影響を受けた可能性があるクレアチニンクリアランスが 15 mL/min の被験者を除き、臨床的に意義のある変化は認められなかった。したがって、いずれの部分集団においても、ACP-014 18 µg の 1 日 1 回投与が適切かつ安全な開始用量であると考えられる。

休薬の影響を推定するため、PPK モデルを用いたシミュレーションを実施した［2.7.2.3.4.2 項］。1 回又は 2 回の連続した休薬による遊離 PTH 濃度への影響はわずかであったが、4 回又は 7 回の連続した休薬ではそれぞれ約 60%及び約 80%の低下が認められた。

2.5.3.1.4　　腎機能障害

TCP-104 試験では軽度、中等度及び高度腎機能障害者及び腎機能正常者を対象に ACP-014 50 µg を単回皮下投与した。腎機能群ごとの総 PTH 及び mPEG 濃度の推移を評価した結果、軽度、中等度及び高度腎機能障害者での総 PTH 及び mPEG の曝露量（C_{max} 及び AUC_t）の平均値及びばらつきは腎機能正常者と類似しており、腎機能障害がこれらの曝露量に影響を及ぼさないことが示された。臨床的に意義がある差異は認められなかった。

2.5.3.1.5　　薬物動態に関する結論

ACP-014 は PTH の血漿中濃度を 24 時間にわたって維持することを目的に、持続的に PTH を放出するよう設計されている。健康被験者を対象とした PK 評価の結果、ACP-014 から放出された遊離 PTH のピーク対トラフ比は 1.27～1.55 であり、持続的静脈内投与と類似することが示された。また、遊離 PTH 濃度はほぼ用量に比例して上昇することが示された。副甲状腺機能低下症を有する成人でも、ACP-014 を 1 日 1 回皮下投与したときに 24 時間にわたって生理的範囲内で PTH 濃度を維持することが示された。

総 PTH 濃度は用量に比例して、mPEG 濃度は用量比をわずかに下回って上昇し、ピーク対トラフ比は 1.0～1.2 といずれも低かった。副甲状腺機能低下症を有する成人では、定常状態に到達してから総 PTH 濃度及び mPEG 濃度に変動は認められず、84 週間の投与期間にわたって維持された。

AUC_t 及び C_{max} の被験者間変動は、用量群及び評価時点ごとの幾何 CV%を用いて評価した。遊離 PTH 濃度の被験者間変動は軽度から中程度であったが、総 PTH 濃度及び mPEG 濃度には中程度から高度のばらつきが認められた。

ACP-014 単回投与後の PK を日本人と非日本人の健康被験者で比較した試験の結果、総 PTH、mPEG 及び遊離 PTH の血漿中濃度推移はいずれも日本人と非日本人で類似しており、ACP-014 の PK に日本人と非日本人で差異は認められなかった。

2.5.3.2　薬力学

ACP-014 は副甲状腺機能低下症を有する被験者の PTH 濃度を生理的なレベルに維持することを目的としている。副甲状腺機能低下症の明らかにされている病態生理学（2.5.1.1 項、[2.7.2.2.1.2 項]）に基づき、臨床試験では ACP-014 の有効性及び安全性を評価する目的で以下の PD バイオマーカーを測定した。

- 血液生化学的検査
  血清カルシウム（アルブミン補正）、血清リン、血清マグネシウム、及び血清カルシウム・リン積［2.7.3.3.2.3 項］
- 尿検査
  カルシウム分画排泄率（FECa）
  24 時間尿中カルシウム、リン、及びクエン酸排泄量［2.7.4.3.1.3 項］
- 骨代謝マーカー（BTM）
  I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド（NTx）及び骨型アルカリホスファターゼ（BSAP）［2.7.2.3.2 項］
  I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（CTx）及び血清 I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド（P1NP）［2.7.2.3.2 項］

2.5.3.2.1　健康成人での単回及び反復投与時の薬力学

CT-103 試験では、ACP-014 の持続的 PTH の放出特性を反映して、ACP-014 単回投与後のアルブミン補正血清カルシウム濃度は用量依存的に上昇し、単回投与コホートで ACP-014 を 72 µg 以上を投与した被験者及び反復投与コホートで 1 日 16 µg 以上を 10 日間投与した被験者では、アルブミン補正血清カルシウム濃度は基準値上限（ULN）を上回った。活性型ビタミン D 濃度はわずかに低下した。血清リン濃度は ACP-014 投与によって低下する傾向が認められたが、基準範囲内の変動であった。

高用量の ACP-014 を単回又は 3～10 日間反復投与して中等度の高カルシウム血症が発現した被験者では、カルシウム濾過の負荷が増大したにもかかわらず FECa は基準範囲内であった。このことから、PTH を生理的な濃度に維持することによって副甲状腺機能低下症患者での血中及び尿中のカルシウム濃度はコントロールが可能であると考えた。FECa の維持は、PTH に持続して曝露されることによるカルシウムの尿細管再吸収に及ぼす直接的な作用と一致した。

PTH の持続的な暴露によって BSAP 及び P1NP の増加は認められず、骨形成作用は示されなかった。ACP-014 投与によって骨吸収マーカーである CTx は一時的に増加し、その後ベースラインレベルに戻ったが、この作用は短半減期の PTH で報告されている増加より小さく [51) 52)]、短半減期の PTH での結果 [53)] と異なっていた。骨吸収マーカーである尿中 NTx の一貫した増加はみられなかった。これらの結果は、PTH の持続的投与の効果を示した公表文献の結果 [37) 51) 54)] と類似していた。

2.5.3.2.2　副甲状腺機能低下症患者での反復投与時の薬力学

第 II 相試験及び第 III 相試験で示された ACP-014 の PD マーカーに及ぼす効果は、インフュージョンポンプを用いて副甲状腺機能低下症患者に PTH を持続的に投与した公表論文の結果[37]と全般的に一致した。TCP-201 試験、TCP-304 試験及び TCP-305 試験での、アルブミン補正血清カルシウム濃度、血清リン濃度、尿中カルシウム排泄量、尿中リン排泄量及び骨代謝マーカー（P1NP 及び CTx）に及ぼす薬力学的効果を以下に示す。

アルブミン補正血清カルシウム濃度

副甲状腺機能低下症の被験者でのアルブミン補正血清カルシウム濃度の評価は、TCP-201 試験の PD/PK Sub-study、TCP-201 試験、TCP-304 試験及び TCP-305 試験の全コホートで実施した。ACP-014 投与後の血漿中 PTH は持続的投与と類似した PK プロファイルを示し、投与後 24 時間を通してアルブミン補正血清カルシウム濃度は基準範囲内に維持されることが示された。なお、TCP-201 試験の Sub-study の被験者 12 名のうち 5 名は 24 時間の入院期間の途中で ACP-014 を投与したため、投与後の 24 時間採血は実施できなかった。したがって、PD 評価項目の経時的変化は 7 名を対象に解析した。

TCP-201 試験でのアルブミン補正血清カルシウム濃度の平均値は、投与開始後 Week 2 及び Week 4 に上昇し、OLE 期中は投与期間を通して基準範囲内（8.3～10.6 mg/dL）を維持した（図 2.5-3）。また、TCP-201 試験 PD/PK Sub-study での被験者ごとのアルブミン補正血清カルシウム濃度は、ACP-014 の 1 日 1 回反復投与によって 1 名を除き 24 時間にわたりすべての評価時点で基準範囲内又はそれより少し低いレベルで維持された（図 2.5-1）。

TCP-304 試験では、アルブミン補正血清カルシウム濃度は、ACP-014 投与開始後に速やかに上昇し、用量調節期間中の Week 2 に最高値に達した。その後徐々に低下したがベースラインを超えており、26 週間の投与期間を通して基準範囲内（8.3～10.6 mg/dL）を維持した。プラセボ群では Week 2 の平均値（8.23 mg/dL）はベースラインと比較して低下し、Week 26 の平均値（8.22 mg/dL）は基準範囲に達しなかった（図 2.5-4）。アルブミン補正血清カルシウム濃度のベースラインからの変化量の群間比較ではいくつかの評価時点で統計学的な有意差が認められた。Week 26 の投与群間の最小二乗平均（LSM）の差は 0.693 mg/dL（95% CI：0.398、0.988；名目上の $P < 0.0001$）であった。

TCP-305 試験でのアルブミン補正血清カルシウム濃度は ACP-014 投与開始後早期に上昇して用量調節期間中の Week 2 に最高値に達し、その後徐々に低下したが、52 週間の投与期間を通して基準範囲内（8.3～10.6 mg/dL）を維持した（図 2.5-5）。

ACP-014 投与開始後のアルブミン補正血清カルシウム濃度の変動は、試験間で一貫性が認められた。

血清リン濃度

血清リン濃度は、いずれの試験でも ACP-014 投与開始後早期（2 週後）に明らかに低下した。その後血清リン濃度はわずかに上昇する傾向が認められたが、TCP-304 試験では 26 週間の投与期

間を通してベースラインよりも低く、基準範囲内を維持した（図 2.5-7）。同様の傾向が TCP-201 試験及び TCP-305 試験でも確認され、それぞれ 84 週及び 52 週まで投与期間を通して ACP-014 投与開始後の血清リン濃度はベースラインよりも低く、基準範囲内を維持した（図 2.5-6、図 2.5-8）。一方、プラセボ群の血清リン濃度には投与期間を通して変動が認められず、基準範囲内を維持した（図 2.5-7）。

尿中カルシウム排泄量

24 時間にわたって血清 PTH 濃度を維持することにより、同じ期間に一貫した尿中カルシウム再吸収が維持されることが期待される。TCP-201 試験 PD/PK Sub-study の結果より、24 時間にわたって尿中カルシウム排泄量がおおむね安定しており、4 時間ごとの尿中カルシウム排泄量は ULN（1 日排泄量の ULN である 250 mg を 6 等分して 4 時間ごとの排泄量の ULN を 42 mg と定義した）を下回っていた。また、TCP-201 試験の 24 時間尿中カルシウム排泄量は、ベースラインの 428mg/日に対し Week 26 以降は ULN である 250mg 以下となったことから、恒常性の重要な要素である尿中カルシウム再吸収の回復が示された（図 2.5-1）。

尿中リン排泄量

TCP-201 試験 PD/PK Sub-study の結果より、PTH 補充によるリンの腎排泄を促進する薬力学的効果が認められた。食事からの 1 日摂取量の変動に起因する若干のばらつきが観察されたが、尿中リン排泄量は 24 時間を通して安定かつ一貫していた［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 11.4.6.2.3 項］。

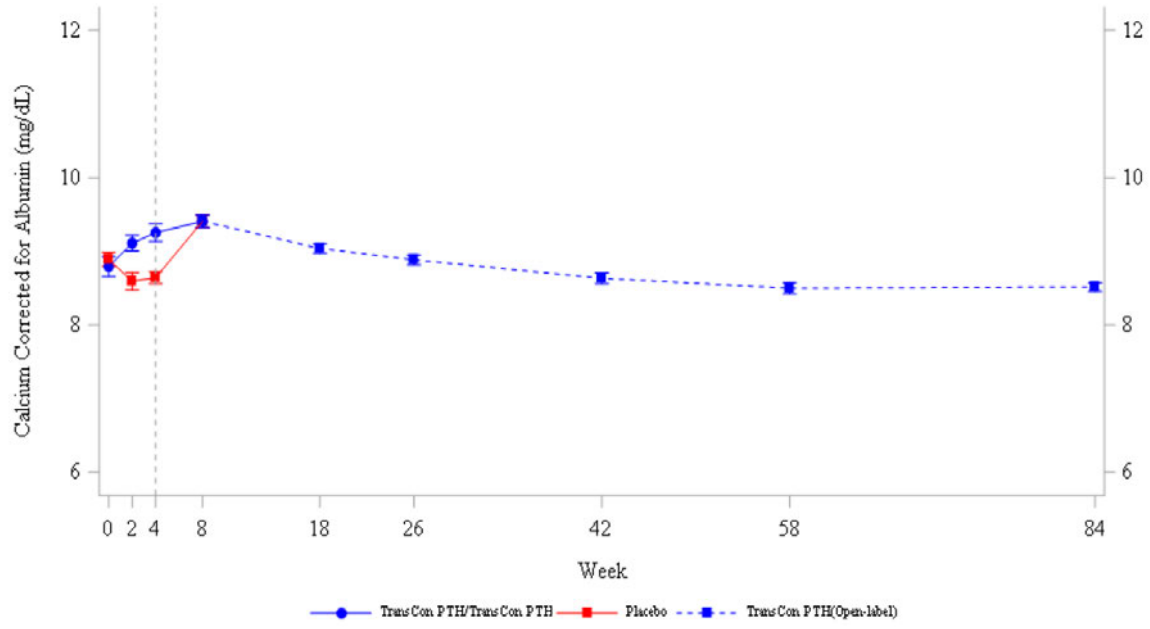


図 2.5-3　ACP-014 を 1 日 1 回反復投与したときのアルブミン補正血清カルシウム濃度の平均値（SE）の推移（TCP-201 試験）

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Figure 14.400.3］
Abbreviations: SC = subcutaneous; SE = standard error; TransCon PTH = palopegteriparatide.
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 Table 14.2.3.7.2］

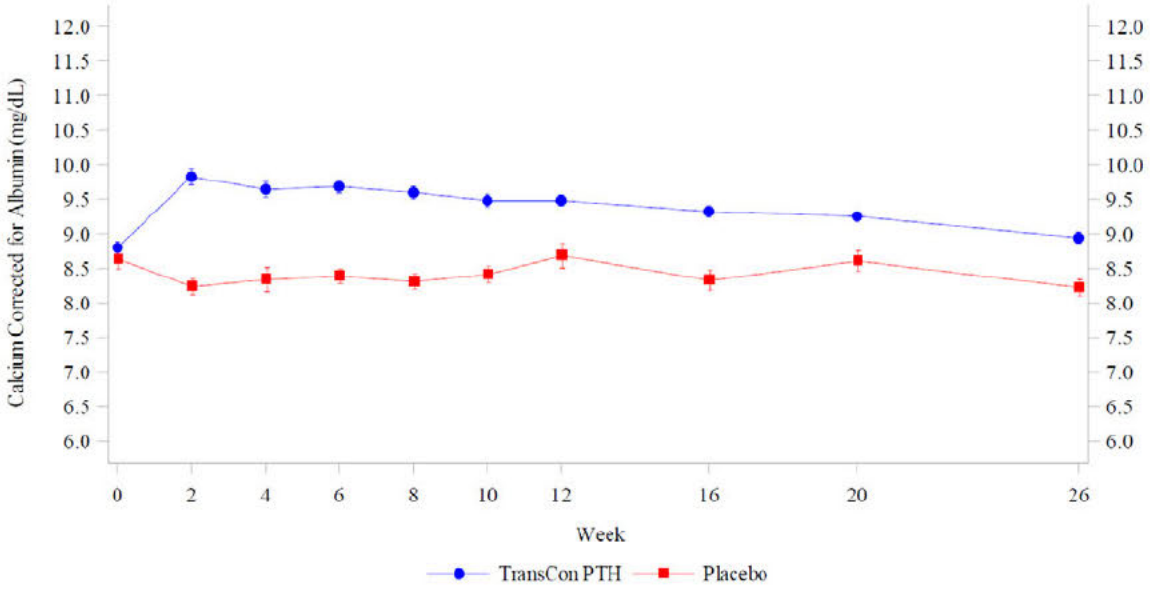


図 2.5-4　ACP-014 を 1 日 1 回反復投与したときのアルブミン補正血清カルシウム濃度の平均値（SE）の推移（TCP-304 試験）

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Figure 14.2.3.7.3］
Abbreviations: SC = subcutaneous; SE = standard error; TransCon PTH = palopegteriparatide.
Note: Dose of palopegteriparatide refers to dose of μg PTH(1-34)/day administered.
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.3.7.2］

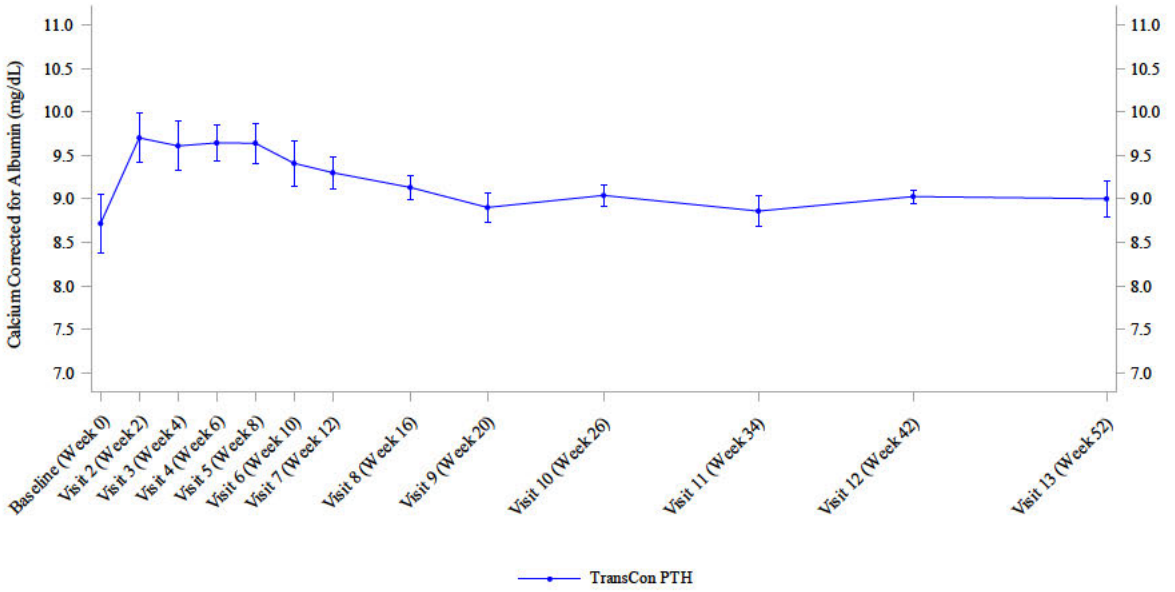


図 2.5-5　ACP-014 を 1 日 1 回反復投与したときのアルブミン補正血清カルシウム濃度の平均値（SE）の推移（TCP-305 試験）

Source:［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Figure 14.2.3.6.3］
Abbreviations: SE: standard error; TransCon PTH: ACP-014.
Dose of ACP-014 refers to dose of μg PTH(1-34)/day administered.
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.3.6.2］

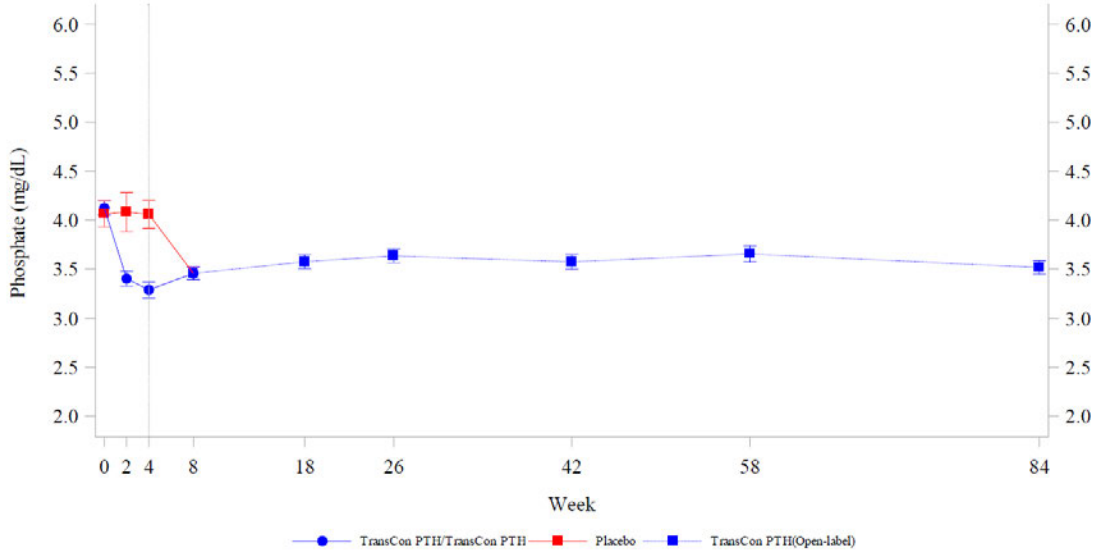


図 2.5-6　ACP-014 を 1 日 1 回反復投与したときの血清リン濃度の平均値（SE）の推移（TCP-201 試験）

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 Figure 14.400.1 ad hoc］
Abbreviations: SC = subcutaneous; SE = standard error; TransCon PTH = Palopegteriparatide
Note: Dose of palopegteriparatide refers to dose of µg PTH(1-34)/day administered. Mean serum phosphate concentrations from Week 4 to Week 8 for subjects randomized to placebo treatment during the Blinded Period but treated with palopegteriparatide after crossover at end of Week 4 are shown in red.
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 Table 14.2.3.5.2］

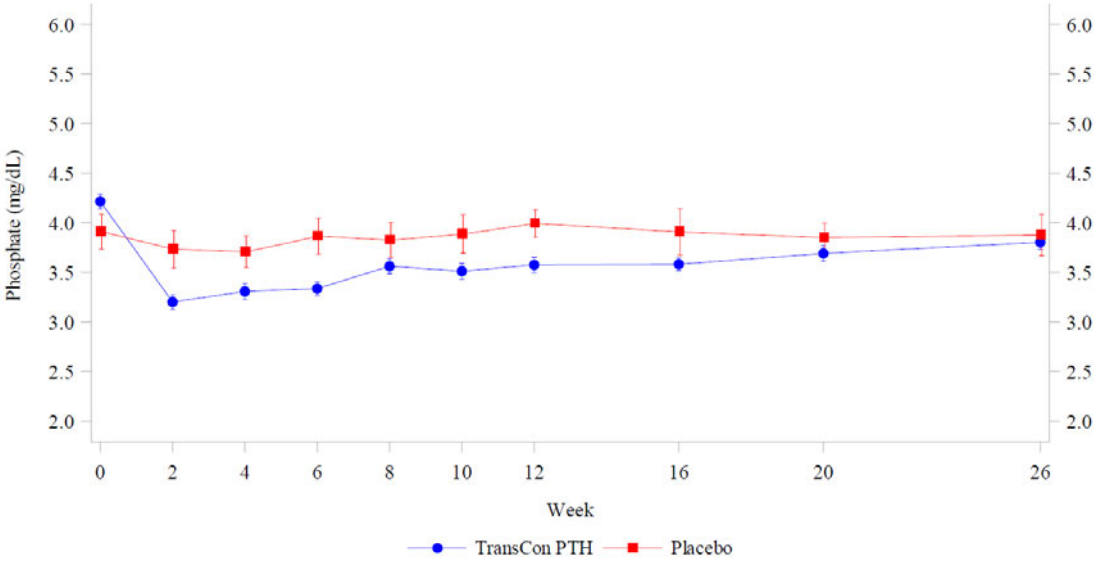


図 2.5-7　ACP-014 を 1 日 1 回反復投与したときの血清リン濃度の平均値（SE）の推移（TCP-304 試験）

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Figure 14.2.3.5.3］
Abbreviations: SC = subcutaneous; SE = standard error; TransCon PTH = palopegteriparatide.
Dose of palopegteriparatide refers to dose of µg PTH(1-34)/day administered

Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.3.5.2］

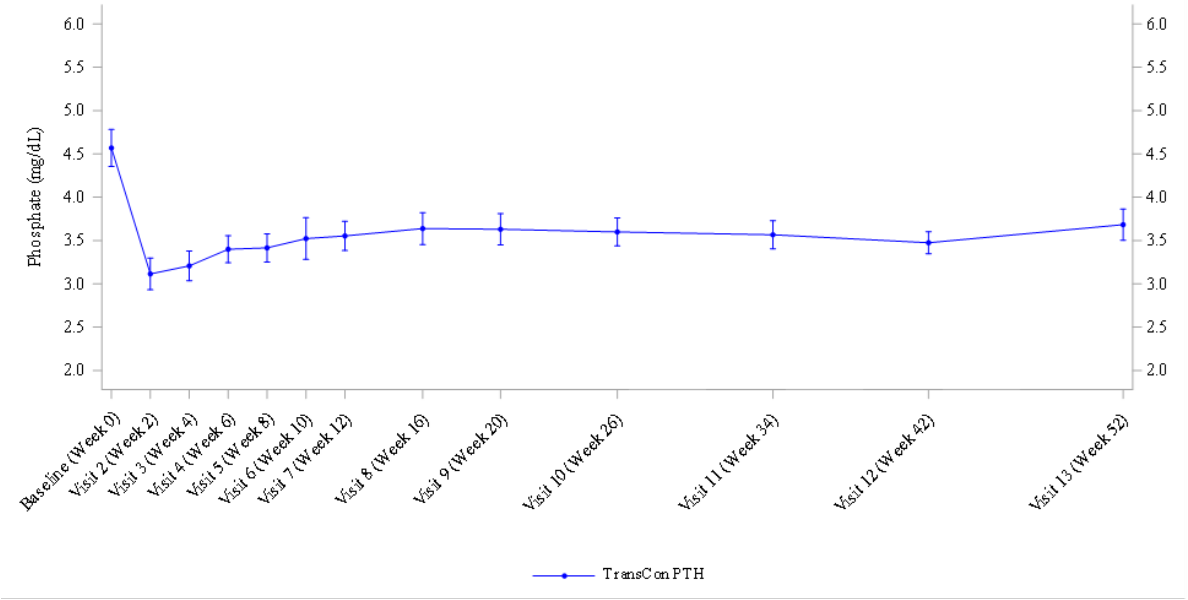


図 2.5-8　ACP-014 を 1 日 1 回反復投与したときの血清リン濃度の平均値（SE）の推移（TCP-305 試験）

Source:［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Figure 14.2.3.4.3］
Abbreviations: SE: standard error; TransCon PTH: ACP-014.
Dose of ACP-014 refers to dose of μg PTH(1-34)/day administered.
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.3.4.2］

骨代謝マーカー

TCP-201 試験では、P1NP 及び CTx は副甲状腺機能低下症で想定されるとおりベースライン時に低値～基準範囲にあり、ACP-014 投与によって CTx は Week 12、P1NP は Week 26 にピークを示し、その後 Week 58 まで低下する傾向が認められたが、ベースライン時より高い値を維持した。骨代謝マーカーに及ぼす効果の詳細は 2.5.4.2.3.5 項に示す。P1NP 及び CTx の変動パターンは、骨リモデリングの初期増加に続く骨格からのカルシウムの生理的動員の傾向と一致する。

ACP-014 投与開始後の骨代謝マーカーの変動には、TCP-201 試験、TCP-304 試験及び TCP-305 試験の各試験で類似していた。

2.5.3.3　免疫原性

安全性に関連する免疫原性の結果は 2.5.5.1.8 項に示す。また、TCP-305 試験を除く 4 試験での免疫原性の詳細を［5.3.5.3-1 Integrated Summary of Immunogenicity for Palopegteriparatide］に、TCP-305 試験での免疫原性を［5.3.5.2-1 TCP-305 試験 CSR］に示す。

治験期間を通して抗 PTH 抗体が検出された被験者は、TCP-201 試験の 1 名のみであった。抗 PTH 中和抗体が検出された被験者はいなかった。

治験薬投与後に発現した抗 PEG 抗体は、TCP-305 試験以外の臨床試験で ACP-014 投与例の 5%で検出された。TCP-305 試験で治験薬投与後に発現した抗 PEG 抗体が検出された被験者は 1 名で

あった。副甲状腺機能低下症患者では、治験薬投与前に低抗体価の抗 PEG 抗体を示し、かつ治験薬投与により一過的に抗体価が増加した被験者が 1.7%で認められ、これらの被験者では総 PTH 及び mPEG のクリアランスの一時的な増加と PTH 濃度の低下が認められたが、アルゴリズムに従った適切な用量調節によって ACP-014 の有効性は維持された。

2.5.3.4　薬物相互作用

ACP-014 と他の薬剤との薬物相互作用試験は実施していない。

単独で血清カルシウム濃度に作用を示す薬剤は、ACP-014 の治療効果に影響を及ぼす可能性がある。ACP-014 の臨床試験では、ビスホスホネート製剤、デノスマブ、ロモソズマブ、サイアザイド系及びループ利尿薬、全身性コルチコステロイド、並びにリチウム製剤等を使用したときの血清カルシウム濃度に対する作用を系統的に評価していない。これらの薬物を併用する場合は、血清カルシウム濃度をモニタリングする必要がある。ジゴキシンは治療域が狭くカルシウム濃度の影響を受けることを踏まえ、ACP-014 とジゴキシンを併用する場合は、ジゴキシンによる副作用の徴候及び症状を慎重に観察する必要がある。

2.5.3.5　結論

臨床試験で ACP-014 を 1 日 1 回皮下投与したとき、PTH は持続的に放出され遊離 PTH 濃度は 24 時間にわたって生理的範囲内で維持されることが示された。

臨床試験で評価された PD マーカーに対する ACP-014 の効果は、インフュージョンポンプを用いて持続的に PTH を投与した報告 [37] と全体的に一致していた。ACP-014 の 1 日 1 回皮下投与により、遊離 PTH に持続的に曝露されることで、カルシウムとリンの恒常性に対して期待どおりの薬力学的効果が得られた。ACP-014 を 1 日 1 回皮下投与したときの遊離 PTH 濃度の見かけの $t_{1/2}$ は約 60 時間であり、約 7 日後に定常状態に達し、24 時間にわたってピーク対トラフ比は低かった。循環血中の遊離 PTH 濃度及び血清カルシウム濃度は、ACP-014 の用量に依存して上昇したことから、各々の患者での血清カルシウム濃度をモニタリングしながら、ACP-014 の用量を調節することにより、血清カルシウム濃度を基準範囲内に維持することが可能であることを支持した［2.7.2.3.3 項］。

PTH (1-34) の主要な代謝物は、PTH (1-33) であり、PTH (1-34) と同様の活性を有する［2.7.2.3.1.7 項］。総 PTH 濃度及び mPEG 濃度は、それぞれ Day 10 及び Week 8 にほぼ定常状態に到達し、84 週間の投与期間を通して維持された。

第 II 相試験及び第 III 相試験での副甲状腺機能低下症の被験者では、ACP-014 投与開始後初期にベースラインからのアルブミン補正血清カルシウム濃度の増加が認められたが、ACP-014 の漸増及び従来治療からの離脱があり、平均アルブミン補正血清カルシウム濃度は投与後 24 時間にわたって基準範囲内に維持され、その後の試験期間を通して基準範囲内で安定した。一方、プラセボ群の被験者の多くは同期間のアルブミン補正血清カルシウム濃度は基準値下限（LLN）付近又は LLN よりわずかに低値のままであり、従来治療を中止することができなかった。副甲状腺機能低下症で特徴的な血清リン濃度の上昇は、ACP-014 投与開始後の早期に低下を示し、いずれの試

験でもプラセボ群を含めて基準範囲内であった。骨密度に対する効果の詳細は 2.5.4.2.3.6 項に示す。

治験期間を通して抗 PTH 抗体が検出された被験者は、TCP-201 試験の 1 名のみであった。抗 PTH 中和抗体が検出された被験者はいなかった。

治験薬投与後に発現した抗 PEG 抗体は、TCP-305 試験以外の臨床試験で ACP-014 投与例の約 5%で検出された。TCP-305 試験で治験薬投与後に発現した抗 PEG 抗体が検出された被験者は 1 名であった。副甲状腺機能低下症患者では、治験薬投与前に低抗体価の抗 PEG 抗体を示し、かつ治験薬投与により一過的に抗体価が増加した被験者が 1.7%で認められ、これらの被験者では総 PTH 及び mPEG のクリアランスの増加と遊離 PTH 濃度の低下が認められたが、アルゴリズムに従った適切な用量調節によって ACP-014 の有効性は維持された。

PPK 解析において、体重、性別、年齢、クレアチニンクリアランスの遊離 PTH の曝露量に対する影響を評価したが、内因性 PTH（1-84）の分解の影響を受けた可能性があるクレアチニンクリアランスが 15 mL/min の被験者を除き、臨床的に意義のある変化は認められなかった。したがって、特殊集団においても、ACP-014 18 μg の 1 日 1 回投与が適切かつ安全な開始用量であると考えられる。

休薬の影響を推定するため、PPK モデルを用いたシミュレーションを実施した［2.7.2.3.4.2 項］。1 回又は 2 回の連続した休薬による遊離 PTH 濃度への影響はわずかであったが、4 回又は 7 回の連続した休薬ではそれぞれ約 60%及び約 80%の減少が認められた。

臨床的 PK 及び PD データは、ACP-014 が副甲状腺機能低下症を有する成人での PTH 補充療法としての使用が可能であることを示した。

2.5.4　有効性の概括評価

本項では、海外 TCP-201 試験、海外 TCP-304 試験、及び国内 TCP-305 試験の結果を要約した。TCP-201 試験では、データカットオフ時点で有効性を評価する盲検期（4 週間）が完了し、長期有効性を評価する OLE 期（262 週間）は Week 84 まで完了した。TCP-304 試験では、データカットオフ時点で盲検期（26 週間）は完了し、OLE 期（156 週間）が継続中であったため、利用可能なデータは限られていた。TCP-305 試験では、データカットオフ時点で有効性評価期（26 週間）は完了し、継続投与期（156 週間）は Week 52 まで完了し、13 名中 12 名が治験継続中であった。

この 3 試験の有効性の結果の全体的な要約は［2.7.3 項］に示し、詳細はそれぞれ［5.3.5.1-1 TCP-201 試験 CSR］、［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 CSR］、及び［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 CSR］に示した。

治験デザイン及び試験対象集団は表 2.5-1 に示す。

2.5.4.1　有効性の評価項目

有効性を評価した 3 試験の有効性評価項目を表 2.5-2 に示す。

表 2.5-2　有効性を評価した 3 試験の有効性評価項目

TCP-201試験	TCP-304試験	TCP-305試験
有効性の主要評価項目		
Week 4に以下のすべてを満たす被験者の割合 ・ アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲である ・ FECa（午前中に採取した随時尿）が基準範囲（2%以下）である、又はベースラインから50%以上減少している ・ 活性型ビタミンDを投与していない ・ カルシウム用量が1000 mg/日以下である	Week 26に以下のすべてを満たす被験者の割合 ・ Week 26来院前4週間以内及びWeek 26来院時のアルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内（8.3～10.6 mg/dL）[a] ・ Week 26来院前4週間以内に活性型ビタミンD投与から離脱[b] ・ Week 26来院前4週間以内に治療用量のカルシウム投与から離脱（カルシウムの平均1日用量が600 mg以下）[c] ・ Week 26来院前4週間以内に処方された治験薬の増量なし[d]	Week 26に以下の基準をすべて満たす被験者の割合 ・ アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内（8.3～10.6 mg/dL） ・ 活性型ビタミンDからの離脱 ・ 治療用量のカルシウムからの離脱（すなわち、カルシウムの用量が600 mg以下）
主要な副次評価項目		
有効性の主要評価項目のレスポンダー基準のうち、カルシウムの用量の基準を500 mg/日以下に変更したときのレスポンダーの割合	以下の評価項目のベースラインからWeek 26までの変化量 ・ HPES-Symptoms身体症状領域スコア ・ HPES-Symptoms認知症状領域スコア ・ HPES-Impact身体機能領域スコア ・ HPES-Impact日常生活領域スコア ・ SF-36身体機能下位尺度スコア	SF-36下位尺度スコア及びコンポーネントスコアのベースラインからWeek 26までの変化量
その他の副次評価項目		
盲検期及びOLE期を通して以下の項目を評価した。 ・ カルシウム及び活性型ビタミンD用量 ・ 1日当たりのpill burden（カルシウム及び活性型ビタミンD） ・ FECa（午前中に採取した随時尿） ・ 血清リン濃度 ・ 血清マグネシウム濃度 ・ 血清カルシウム・リン積（55 mg^2/dL^2 以下、52 mg^2/dL^2 以下、及び44 mg^2/dL^2 以下の被験者の割合） ・ アルブミン補正血清カルシウム濃度 上記の項目に加え、OLE期では以下の項目を評価した。 ・ 24時間尿中カルシウム排泄量	以下の評価項目は、盲検期の事前に規定した時点で評価し、OLE期でも評価した。 ・ カルシウム及び活性型ビタミンD用量 ・ 活性型ビタミンD及びカルシウムの1日当たりのpill burden ・ 血清リン濃度 ・ アルブミン補正血清カルシウム・リン積 ・ アルブミン補正血清カルシウム濃度 ・ DXAによる骨密度及びTBS ・ 骨代謝マーカー（血清P1NP及びCTx） ・ 血清マグネシウム濃度 ・ EQ-5D ・ CGI-S ・ HPES-Impact領域スコア（心理的健康スコア並びに社会生活及び社会的関係領域スコア）並びにHPES-Symptoms及びHPES-Impactの合計スコア（主要な副次評価項目以外のスコア） ・ SF-36下位尺度スコア及びSF-36コンポーネントサマリースコア（主要な副次評価項目以外のスコア）	継続投与期のWeek 52（又は必要に応じて他の時点）に以下の基準をすべて満たした被験者の割合 ・ アルブミン補正血清カルシウムが基準範囲内（8.3～10.6 mg/dL） ・ 活性型ビタミンDからの離脱 ・ 治療用量のカルシウムからの離脱 以下を有効性評価期及び継続投与期の事前に規定した時点に評価する。 ・ 活性型ビタミンD及びカルシウム用量 ・ 活性型ビタミンD及びカルシウムの1日当たりのpill burden ・ 血清リン ・ アルブミン補正血清カルシウム・リン積 ・ アルブミン補正血清カルシウム ・ DXAによる骨密度及びTBS ・ 骨代謝マーカー（血清P1NP及びCTx） ・ 血清マグネシウム ・ CGI-S
探索的評価項目		
盲検期終了時（Week 4）に以下の項目を評価する。 ・ PRO評価 ・ 骨代謝マーカー（血清P1NP及びCTx） ・ 投与デバイスの有用性質問票 OLE期を通して定期的に以下の項目を評価する。 ・ DXAによる骨密度及びTBS ・ 24時間尿中カルシウム排泄量 ・ 臨床アウトカム評価 ・ 骨代謝マーカー（血清P1NP及びCTx） ・ アルブミン補正血清カルシウム濃度、血清マグネシウム濃度、血清リン濃度、及び血清カルシウム・リン積	・ 投与デバイス有用性質問票 ・ WLQを用いて測定した患者報告による症状、影響、就労状況に対する治療効果 ・ PGI-S症状スコア及び影響スコア	投与デバイス有用性を事前に規定した時点で評価する。

Abbreviations: CGI-S：Clinical Global Impression of Severity、ClinRO：医療者が評価したアウトカム、CTx：I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド、DXA：二重エネルギーX 線吸収測定法、EQ-5D：EuroQol-5 dimensions、FECa：尿中カルシウム分画排泄率、HPES：Hypoparathyroidism Patient Experience Scale、HRQOL：健康関連 QOL、OLE：非盲検継続投与、PD：薬力学、PEG：ポリエチレングリコール、PGI-S：Patient Global Impression of Severity、PRO：患者報告アルトカム、PTH：副甲状腺ホルモン、P1NP：I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド、SF-36：Short-Form 36-Item Health Survey、TBS：海綿骨スコア、QOL：生活の質、WLQ：Work Limitations Questionnaire

[a] Except for at the Week 26 visit, confirmation that an albumin-adjusted serum calcium is “abnormal” required 2 consecutive results outside the normal range within 4 weeks prior to the Week 26 visit.

[b] Independence from active vitamin D is defined as a daily standing dose equal to zero on all days AND use of any PRN vitamin D ≤7 days within 4 weeks prior to the Week 26 visit.

[c] This dose of calcium ≤600 mg/day in the form of tablets, powder, liquid suspension, or transdermal patch is considered as “supplemental” to meeting recommended daily intake for general health, as opposed to a “therapeutic” dose to treat hypoparathyroidism. Independence from therapeutic calcium is defined as average daily standing dose ≤600 mg AND use of PRN doses on ≤7 days within 4 weeks prior to the Week 26 visit.

[d] Dose decrease allowed for safety reasons.

TCP-201 試験の主要評価項目及び主要な副次評価項目では、最大の解析対象集団を対象に ACP-014 群（全体及び各用量群）とプラセボ群の間でレスポンダーの割合を比較した。群間比較には、Fisher の正確確率検定を用いた。その他の有効性の副次評価項目（連続変数）は、各パラメータのベースラインからの変化量を目的変数、投与群を固定効果、各パラメータのベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。その他の副次評価項目（カテゴリ変数）は、Fisher の正確確率検定を用いて解析した。有効性の主要評価項目の解析では、レスポンダー基準のデータが 1 つ以上欠測している場合、ノンレスポンダーと判定した［詳細は統計解析計画書（SAP）参照］［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 SAP］。

TCP-304 試験の有効性の解析は Intent-to-treat（ITT）解析対象集団を対象に実施した。主要解析では、割付因子（副甲状腺機能低下症の病因：術後及びそれ以外）を層別因子として調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いた。連続変数の有効性評価項目では不等分散を考慮した ANCOVA モデル及び Satterthwaite の自由度の近似式を用いて解析した。原則として、連続変数の測定値又はベースラインからの変化量を目的変数としてモデルに含めた。投与群と副甲状腺機能低下症の病因を固定効果とし、求める変数のベースライン値を共変量とした。有効性の主要解析では、Week 26 のアルブミン補正血清カルシウム濃度のデータが欠測している被験者、活性型ビタミン D 及びカルシウムの日誌データが 4 週間で 25%超（7 日超）欠測している被験者はノンレスポンダーと判定した。一部の評価項目では、多重代入法を用いて欠測値を補完した解析も実施した（詳細は SAP 参照）［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 SAP］。すべての解析では両側検定を実施し、有意水準は 0.05 とした。特に明記しない限り、両側 95% CI を算出した。主要評価項目及び 5 つの主要な副次評価項目の解析は閉手順で実施し、全体としての第 1 種の過誤を両側 0.05 に制御した。

TCP-305 試験の有効性の解析は最大の解析対象集団を対象に実施した。有効性評価期及び Week 52 までの継続投与期の有効性データを解析した。有効性の解析結果はいずれも要約統計量で示し、統計学的検定は実施しなかった。Week 26 のアルブミン補正カルシウム濃度並びに Week 26 の活性型ビタミン D 及びカルシウムの日誌データが欠測している被験者はノンレスポンダーと判定した（詳細は SAP 参照）［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 SAP］。

いずれの治験でも、主要評価項目のレスポンダー基準を変更して感度分析を実施した。

2.5.4.2　有効性の結果

2.5.4.2.1　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

有効性を評価した 3 試験の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性を表 2.5-3 に示す。

副甲状腺機能低下症の病因を含む人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は、病因を除きいずれの治験でも同様であり、TCP-201 試験及び TCP-304 試験では投与群間でも同様であった。

表 2.5-3　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性（TCP-201 試験、TCP-304 試験、及び TCP-305 試験）

	TCP-201 (N=59)	**TCP-304 (N=82)**	**TCP-305 (N=13)**
Age (years)			
n	59	82	13
Mean	49.82	48.6	53.8
SD, SE	12.094, 1.574	12.67, 1.40	12.38, 3.43
Median	48.40	48.5	54.0
Min, Max	25.4, 76.4	19, 78	32, 72
Age Group (years) – n (%)			
<30	3 (5.1)	N/A	N/A
≥30 – <65	51 (86.4)	N/A	N/A
≥65	5 (8.5)	N/A	N/A
<50	N/A	42 (51.2)	5 (38.5)
≥50	N/A	40 (48.8)	8 (61.5)
Sex at Birth – n (%)			
Female	48 (81.4)	64 (78.0)	9 (69.2)
Male	11 (18.6)	18 (22.0)	4 (30.8)
Race - n (%)			
Asian	2 (3.4)	5 (6.1)	13 (100.0)
White	54 (91.5)	76 (92.7)	0
Other	3 (5.1)	1 (1.2)	0
Asian Category - n (%)			
Japanese	0	0	13 (100.0)
Korean	0	1 (1.2)	0
Other	2 (3.4)	4 (4.9)	0
Ethnicity – n (%)			
Hispanic or Latino	1 (1.7)	0	0
Not Hispanic or Latino	58 (98.3)	75 (91.5)	13 (100.0)
Not Reported	N/A	4 (4.9)	0
Unknown	0	3 (3.7)	0
Geographic Region – n (%)			
North America	38 (64.4)	51 (62.2)	N/A
Europe	21 (35.6)	31 (37.8)	N/A
Height (cm)			
n	59	82	13
Mean	165.75	167.82	158.97
SD, SE	9.520, 1.239	8.450, 0.933	9.639, 2.673
Median	165.00	167.57	159.20
Min, Max	143.3, 191.0	149.0, 185.6	146.1, 173.9

表 2.5-3　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性（TCP-201 試験、TCP-304 試験、及び TCP-305 試験）（続き）

	TCP-201 (N=59)	TCP-304 (N=82)	TCP-305 (N=13)
Weight (kg)			
n	59	82	13
Mean	76.32	78.31	68.55
SD, SE	16.869, 2.196	16.932, 1.870	12.455, 3.454
Median	75.00	77.81	68.90
Min, Max	48.3, 127.5	49.0, 130.2	53.6, 91.8
Body Mass Index (kg/m^2)			
n	59	82	13
Mean	27.57	27.83	26.93
SD, SE	4.415, 0.575	5.828, 0.644	2.575, 0.714
Median	27.20	26.26	26.70
Min, Max	18.8, 39.4	17.4, 40.0	23.1, 30.9
Menopausal Status – n (%)			
n	48	N/A	N/A
Premenopausal	31 (64.6)	42 (65.6)	6 (66.7)
Postmenopausal	17 (35.4)	22 (34.4)	3 (33.3)
Cause of Hypoparathyroidism – n (%)			
Acquired from neck surgery	N/A	70 (85.4)	5 (38.5)
Autoimmune disease	N/A	1 (1.2)	0
Intrinsic genetic defects of the parathyroid glands[a]	N/A	3 (3.7)	2 (15.4)
Magnesium deficiency	N/A	0	0
Idiopathic disease	N/A	7 (8.5)	6 (46.2)
Other	N/A	1 (1.2)	0

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 Table 14.1.2.1、5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.1.2.1、Table 14.1.2.16、5.3.5.2-1 TCP-305 試験 Table 14.1.2.1、Table 14.1.2.2］

Abbreviations: ITT: intent-to-treat; TransCon PTH: palopegteriparatide.

Percentages were calculated based on the number of subjects in the Full Analysis Population (TCP-201 and TCP-305) or in the ITT Population (TCP-304).

Percentages for menopausal status were based on the number of female subjects.

[a] For TCP-304, 1 with autosomal dominant hypocalcemia (activating mutation of the calcium-sensing receptor [CaSR]), 1 with HDR syndrome (hypoparathyroidism, sensorineural deafness, and renal disease; also known as Barakat syndrome), and 1 with DiGeorge syndrome; For TCP-305, 1 autosomal dominant hypocalcemia (activating mutation of the calcium-sensing receptor [CaSR]), and 1 congenital origin (genetic background unknown).

2.5.4.2.2　有効性の主要評価項目

2.5.4.2.2.1　TCP-201 試験

TCP-201 試験の Week 4 及び Week 84 の主要評価項目に関する主要解析及び感度分析の結果をそれぞれ表 2.5-4 及び表 2.5-5 に要約した。

表 2.5-4　Week 4 の主要評価項目に関する主要解析及び感度分析の結果（TCP-201 試験）

	主要解析	感度分析 2
レスポンダー基準		
アルブミン補正血清カルシウム	8.3～10.6 mg/dL（基準範囲）	8.8～10.0 mg/dL
FECa（午前中に採取した随時尿）	基準範囲（2%以下）又はベースラインから 50%以上の減少	主要解析と同様
活性型ビタミン D	投与していない	主要解析と同様
カルシウム	用量が 1000 mg/日以下	主要解析と同様
レスポンダー割合		
ACP-014 群全体	50.0%（22/44 名）	57.7%（15/26 名）
プラセボ群	26.7%（4/15 名）	66.7%（4/6 名）

表 2.5-5　Week 84 の主要評価項目に関する主要解析及び感度分析の結果（TCP-201 試験）

	主要解析	感度分析 4	感度分析 6
レスポンダー基準			
アルブミン補正血清カルシウム	8.3～10.6 mg/dL（基準範囲）	主要解析と同様	7.5～10.6 mg/dL
24 時間尿中カルシウム排泄量	基準範囲（女性：250 mg/日以下、男性：300 mg/日以下）	基準無し	基準無し
活性型ビタミン D	投与していない	主要解析と同様	主要解析と同様
カルシウム	用量が 1000 mg/日以下	用量が 600 mg/日以下	用量が 600 mg/日以下
レスポンダー割合			
ACP-014 群全体	66.7%（28/42 名）	67.2%（39/58 名）	93.1%（54/58 名）

（1）盲検期終了時（Week 4）の主要解析の結果

TCP-201 試験では、レスポンダー基準は盲検期終了時（Week 4）に以下のすべてを満たすこととした。

1）アルブミン補正血清カルシウムが基準範囲（8.3～10.6 mg/dL）
2）FECa（午前中に採取した随時尿）が基準範囲（2%以下）又はベースラインから 50%以上の減少
3）活性型ビタミン D を投与していない
4）カルシウム用量が 1000 mg/日以下

盲検期終了時（Week 4）にレスポンダー基準を満たした被験者の割合は、ACP-014 群全体で 50.0%（22/44 名、95% CI：34.6, 65.4）、プラセボ群で 26.7%（4/15 名、95% CI：7.8, 55.1）であった。その差は統計学的に有意ではなかった。

ACP-014 群の大部分（85%超）は、Week 4 で「アルブミン補正血清カルシウムが基準範囲」、「活性型ビタミン D を投与していない」、及び「カルシウム用量は 1000 mg/日以下」に該当した。用量群により異なるものの、少数の被験者が「FECa（午前中に採取した随時

尿）が基準範囲又はベースラインから 50%以上の減少」に該当した（範囲：53.3～71.4%）。

プラセボ群では、ほぼ全員（14/15 名、93.3%）が「アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲」に該当したが、「活性型ビタミン D を投与していない」が 40.0%（6/15 名）、「カルシウム用量が 1000 mg/日以下」が 53.3%（8/15 名）であった。

（2）盲検期終了時（Week 4）の主要解析の感度分析

感度分析 2 では Week 4 のアルブミン補正血清カルシウムが 8.8～10.0 mg/dL であった被験者に限定して解析した。レスポンダー基準は、盲検期終了時（Week 4）に以下のすべてを満たすこととした。

1）FECa（午前中に採取した随時尿）が基準範囲（2%以下）又はベースラインから 50%以上の減少
2）活性型ビタミン D を投与していない
3）カルシウム用量が 1000 mg/日以下

レスポンダー割合は、ACP-014 群全体で主要解析に比べて約 8%増加して 57.7%（15/26 名、95% CI：36.9, 76.6）、プラセボ群で 66.7%（4/6 名、95% CI：22.3, 95.7）であった（名目上の P> 0.9999）［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 11.4.1.2.2 項］。

（3）OLE 期の Week 84 の主要解析及び感度分析の結果

ACP-014 の長期有効性の解析の結果、ACP-014 の有効性が長期間にわたって維持されることが示された。これらの有効性の結果は、以下に示すとおり事前に規定した解析、感度分析、及びレスポンダー基準を変更した事後解析で一貫していた。

Week 84 の主要評価項目の解析では、FECa（午前中に採取した随時尿）の代わりに 24 時間尿中カルシウム排泄量を使用し、レスポンダー基準は以下のすべてを満たすこととした。

1）アルブミン補正血清カルシウムが基準範囲（8.3～10.6 mg/dL）
2）24 時間尿中カルシウム排泄量が基準範囲（女性：250 mg/日以下、男性：300 mg/日以下）
3）活性型ビタミン D を投与していない
4）カルシウム用量が 1000 mg/日以下

レスポンダー割合は、レスポンダー判定に必要なすべての基準に関するデータが得られた 42 名のうち、66.7%（28/42 名、95% CI：50.5, 80.4）であった。

事前に規定された感度分析 4 のレスポンダー基準は、主要解析から 24 時間尿中カルシウム排泄量を削除し、以下のすべて満たすこととした（TCP-304 試験の治験実施計画書作成時の基準と同様であった）［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 11.4.1.2.5 項］。感度分析 4 は Week 4（事後解析）並びに OLE 期の Week 26、Week 58、及び Week 84 に実施した。

1）アルブミン補正血清カルシウムが基準範囲（8.3～10.6 mg/dL）
2）活性型ビタミン D を投与していない
3）カルシウム用量が 600 mg/日以下

ACP-014 を投与された被験者のレスポンダー割合は、Week 26 で 85.7%（48/56 名、95% CI: 73.8, 93.6）、Week 84 で 67.2%（39/58 名、95% CI：53.7, 79.0）であり、長期間の評価を通して同様であった。

感度分析 6 のレスポンダー基準では、以下の理由により血清カルシウム濃度の基準範囲の下限を 7.5 mg/dL に拡大した。

1）血清カルシウム濃度が基準範囲よりわずかに低いことを目指す現行の臨床ガイドラインとの比較を可能にするため [11)]

2）短時間作用型 PTH アナログの臨床試験で使用されたカルシウム基準との比較を可能にするため

レスポンダー基準は、以下のすべてを満たすこととした［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 11.4.1.2.6 項］。

1）アルブミン補正血清カルシウムが基準範囲（7.5～10.6 mg/dL）

2）活性型ビタミン D を投与していない

3）カルシウム用量が 600 mg/日以下

ACP-014 を投与された被験者のレスポンダー割合は長期間の評価を通して同様であり、Week 84 に最大値の 93.1%（54/58 名、95% CI: 83.3, 98.1）となった。

2.5.4.2.2.2　TCP-304 試験

TCP-304 試験の Week 26 の主要評価項目に関する主要解析及び感度分析の結果を表 2.5-6 に要約した。

表 2.5-6　主要評価項目に関する主要解析及び感度分析の結果（TCP-304 試験）

	主要解析	感度分析 5	感度分析 7
レスポンダー基準			
アルブミン補正血清カルシウム	基準範囲（8.3～10.6 mg/dL）	同左	7.5～10.6 mg/dL
活性型ビタミン D	4 週間以内の活性型ビタミン D の 1 日用量が 0 かつ頓用での使用が 7 日以内	4 週間以内の活性型ビタミン D の 1 日用量が 0 かつ頓用で使用していない	主要解析と同様
カルシウム	4 週間以内のカルシウムの 1 日用量が 600 mg 以下かつ頓用での使用が 7 日以内	4 週間以内のカルシウムの 1 日用量が 600 mg 以下かつ頓用で使用していない	主要解析と同様
治験薬	Week 26 来院前 4 週間以内に治験薬の増量を必要としない	主要解析と同様	主要解析と同様
レスポンダー割合			
ACP-014 群	78.7%（48/61 名）	73.8%（45/61 名）	88.5%（54/61 名）
プラセボ群	4.8%（1/21 名）	4.8%（1/21 名）	4.8%（1/21 名）

（1）主要解析

TCP-304 試験では、レスポンダーの定義は盲検期終了時（Week 26）に以下のすべてを満たすこととした。

1）アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲（8.3～10.6 mg/dL）
2）活性型ビタミン D 投与からの離脱（4 週間以内の活性型ビタミン D の 1 日用量が 0 かつ頓用での使用が 7 日以内）
3）治療用量（600 mg/日以下）のカルシウム投与からの離脱（4 週間以内のカルシウムの 1 日用量が 600 mg/日以下かつ頓用での使用が 7 日以内）
4）Week 26 来院前 4 週間以内に治験薬の増量を必要としない

盲検期終了時（Week 26）にレスポンダーと判定された被験者の割合は、ACP-014 群で 78.7%（48/61 名、95% CI : 66.3, 88.1）及びプラセボ群で 4.8%（1/21 名、95% CI : 0.1, 23.8）であり、統計学的に有意な差が認められた（P< 0.0001）。

ACP-014 群では、「アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲」に該当した被験者は 80.3%（49/61 名）、「治療用量のカルシウム投与からの離脱」に該当した被験者は 93.4%（57/61 名）、「Week 26 来院前 4 週間以内に治験薬の増量を必要としない」に該当した被験者は 93.4%（57/61 名）であった。1 名を除き、すべての被験者が「活性型ビタミン D 投与からの離脱」に該当した［98.4%（60/61 名）］。「活性型ビタミン D 投与からの離脱」に該

当しなかった 1 名は 7[redacted] 歳で心停止によって死亡したため、盲検期を完了しなかった。心停止は治験薬と関連なしと判定された。当該被験者にはスクリーニング時点で心血管疾患の既往歴はなかったが、高コレステロール、高血圧、及び病的肥満などの重要なリスク因子を多数有していた。

プラセボ群では、「アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲」に該当した被験者は 47.6%（10/21 名）、「治験薬の増量を必要としない」に該当した被験者は 57.1%（12/21 名）、「活性型ビタミン D 投与からの離脱」に該当した被験者は 23.8%（5/21 名）、「治療用量のカルシウム投与からの離脱」に該当した被験者は 4.8%（1/21 名）であった。

（2）感度分析

主要評価項目の頑健性を評価するため、7 つの感度分析を行った［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 11.4.1.2.2 項］。

感度分析 5 では、「Week 26 来院前 4 週間以内にカルシウム又は活性型ビタミン D を頓用で使用」に該当した被験者はノンレスポンダーとし、レスポンダー基準を以下のすべてを満たすこととした。

1）アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲（8.3～10.6 mg/dL）
2）活性型ビタミン D 投与からの離脱（4 週間以内の活性型ビタミン D の 1 日用量が 0 かつ頓用で使用していない）
3）治療用量（600 mg/日以下）のカルシウム投与からの離脱（4 週間以内のカルシウムの 1 日用量が 600 mg 以下かつ頓用で使用していない）
4）Week 26 来院前 4 週間以内に治験薬の増量を必要としない

レスポンダーと判定された被験者は、ACP-014 群で 73.8%（45/61 名、95% CI：60.9, 84.2）、プラセボ群で 4.8%（1/21 名、95% CI：0.1, 23.8）であり、差が認められた（名目上の P< 0.0001）。

事後解析の感度分析 7 は、血清カルシウム濃度の下限範囲を 7.5 mg/dL まで広げ、それ以外は主要解析と同様の基準を使用した。レスポンダーと判定された被験者は、ACP-014 群で 88.5%（54/61 名、95% CI：77.8, 95.3）、プラセボ群で 4.8%（1/21 名、95% CI：0.1, 23.8）であった（名目上の P< 0.0001）。

2.5.4.2.2.3　TCP-305 試験

TCP-305 試験の Week 26 の主要評価項目に関する主要解析及び感度分析の結果を表 2.5-7 に要約した。

表 2.5-7　Week 26 の主要評価項目に関する主要解析及び感度分析の結果（TCP-305 試験）

	主要解析	感度分析 1	感度分析 2
レスポンダー基準			
アルブミン補正血清カルシウム	8.3～10.6 mg/dL（基準範囲）	同左	同左
活性型ビタミン D	Week 26 及びその前日の 1 日の活性型ビタミン D 用量が 0／頓用なし	主要解析と同様	Week 26 来院前 4 週間以内の 1 日の活性型ビタミン D 用量が 0／頓用での使用が 4 週間以内に 7 日間以下
カルシウム	Week 26 及びその前日の 1 日のカルシウム用量が 600 mg 以下／頓用なし	主要解析と同様	Week 26 来院前 4 週間以内の 1 日のカルシウム用量が 600 mg 以下／頓用での使用が 4 週間以内に 7 日間以下
治験完了集団	基準無し	最大の解析対象集団のうち、26 週間の治験薬投与を完了し、主要評価項目のすべての項目のデータが得られた被験者のみを対象	主要解析と同様
治験薬	基準無し	基準無し	Week 26 来院前 4 週間以内に処方された治験薬の増量なし
レスポンダー割合			
ACP-014 群	92.3%（12/13 名）	92.3%（12/13 名）	84.6%（11/13 名）

（1）有効性評価期終了時（Week 26）の有効性の主要解析の結果

TCP-305 試験では、レスポンダーの定義を Week 26 に以下のすべてを満たすこととした。

1）アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲

2）活性型ビタミン D 投与からの離脱（頓用での使用なし）

3）治療用量のカルシウム投与からの離脱（すなわち Week 26 及びその前日の 1 日のカルシウム用量が 600 mg 以下）（頓用での使用なし）

Week 26 に複合エンドポイントを達成してレスポンダーと判定された被験者の割合は 92.3%（12/13 名、95% CI：64.0, 99.8）であった。

すべての被験者が「活性型ビタミン D 投与からの離脱」及び「治療用量のカルシウム投与からの離脱」に該当した。1 名を除く全員が「アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲」に該当した。Week 26 に血清カルシウム濃度が基準範囲外であった被験者の血清カルシウム濃度は 7.9 mg/dL であり、当該被験者の Week 26 以前のカルシウム濃度はベースラインを除き基準範囲内であった。

（2）Week 26（有効性評価期終了時）の有効性の感度分析の結果

感度分析 1 では、治験完了者集団（最大の解析対象集団のうち、26 週間の治験薬投与を

完了し、主要評価項目のすべての項目のデータが得られた被験者と定義）を対象として主要評価項目を再度解析した。13 名全員が 26 週間の投与期間を完了したことから、この解析の結果は主要解析の結果と同様であった。

感度分析 2 では、TCP-304 試験の主要評価項目（レスポンダー基準「Week 26 来院前 4 週間以内に処方された治験薬の増量なし」を追加）を用いて、レスポンダーの基準は以下のすべてを満たすこととした。

1）アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲
2）活性型ビタミン D 投与からの離脱（すなわち Week 26 来院前 4 週間以内の活性型ビタミン D の 1 日用量が 0 µg かつ頓用での使用が 7 日以内）
3）治療用量のカルシウム投与からの離脱（すなわち Week 26 来院前 4 週間以内のカルシウムの 1 日用量が 600 mg 以下かつ頓用での使用が 7 日以内）
4）Week 26 来院前 4 週間以内に処方された治験薬の増量なし

本解析の結果も主要解析の結果とほぼ同様であり、Week 26 のレスポンダー割合は 84.6%（11/13 名、95% CI：54.6, 98.1）であった。

（3）Week 52 の有効性の主要解析の結果

主要評価項目と同様の解析を Week 52 に実施した。継続投与期に移行した被験者の 91.7%（11/12 名、95% CI : 61.5, 99.8）が Week 52 にレスポンダー基準を満たした。すべての被験者が活性型ビタミン D 及び治療用量のカルシウム投与からの離脱（すなわち、600 mg/日以下のカルシウム投与）を達成した。また、12 名中 11 名でアルブミン補正血清カルシウムが基準範囲内となった。

2.5.4.2.3　有効性の副次評価項目

主要な副次評価項目とその他の副次評価項目を表 2.5-2 に示した。本項では以下の副次評価項目の結果を要約した。

- 血清カルシウム濃度
- 活性型ビタミン D 用量
- カルシウム用量
- 1 日当たりの pill burden
- 患者報告アウトカム（PRO）
- 骨代謝マーカー
- 骨密度

2.5.4.2.3.1　血清カルシウム濃度

TCP-201 試験では、ACP-014 群全体のアルブミン補正血清カルシウム濃度の平均値は、ベースラインで 8.80 mg/dL（範囲 : 7.80～13.50 mg/dL）、Week 2 で 9.11 mg/dL（範囲 : 7.70～11.50 mg/dL）、

Week 4 で 9.25 mg/dL（範囲：7.40～11.08 mg/dL）であり、ベースラインから基準範囲で安定して上昇した（図 2.5-3）。プラセボ群のアルブミン補正血清カルシウム濃度は、ベースライン［8.89 mg/dL（範囲：7.90～9.28 mg/dL）］から低下し、Week 2 で 8.59 mg/dL（範囲：7.90～9.60 mg/dL）、Week 4 で 8.64 mg/dL（範囲：7.80～9.12 mg/dL）となった。盲検期終了時（Week 4）の ACP-014 群全体とプラセボの群間差の LSM は 0.61 mg/dL（95% CI：0.18, 1.03、名目上の P= 0.0063）であり、ACP-014 群全体で改善が認められた。OLE 期では、アルブミン補正血清カルシウム濃度の平均値はすべての来院時で基準範囲であった。Week 84 の全体のアルブミン補正血清カルシウム濃度の平均値は 8.52 mg/dL（範囲：7.30～9.50 mg/dL）であった。

TCP-304 試験では、ACP-014 群のアルブミン補正血清カルシウム濃度はベースライン（平均値：8.80 mg/dL）から上昇が認められたものの基準範囲であった（図 2.5-4）。その後、経時的にベースライン値まで戻った。ACP-014 群でのベースラインからの変化量の LSM は、Week 2 で 1.08 mg/dL（95% CI：0.79, 1.37）、盲検期終了時（Week 26）で 0.31 mg/dL（95% CI：0.08, 0.53）であった。プラセボ群ではアルブミン補正血清カルシウム濃度の平均値はベースライン（8.63 mg/dL）から低下し、Week 2（8.23 mg/dL）及び Week 26（8.22 mg/dL）では基準範囲を下回った。

ベースラインから Week 26 までの変化量の群間差の LSM は 0.69 mg/dL（95% CI：0.40, 0.99、名目上の P< 0.0001）であった。

TCP-305 試験では、アルブミン補正血清カルシウム濃度の平均値は基準範囲で推移した。治験薬の投与開始後、Week 2 でアルブミン補正血清カルシウム濃度は最大値となり、治験薬の用量調節を行った後はベースライン（8.72 mg/dL）からの変化量が経時的に低下した。アルブミン補正血清カルシウム濃度の平均値［標準誤差（SE）］は、Week 26 までに 9.04 mg/dL（0.122 mg/dL）、Week 52 までに 9.00 mg/dL（0.208 mg/dL）となった。

2.5.4.2.3.2　活性型ビタミン D 及びカルシウム用量

TCP-201 試験では、ACP-014 群全体の活性型ビタミン D 用量の平均値は、ベースライン［1.15 μg/日（範囲：0.50～4.00 μg/日）］から Week 2 に 0.02 μg/日（範囲：0.00～0.50 μg/日）、Week 4 に 0.01 μg/日（範囲：0.00～0.50 μg/日）に減少した。プラセボ群では、活性型ビタミン D 用量は投与開始後に緩やかに減少し、ベースライン［1.12 μg/日（範囲：0.25～4.00 μg/日）］から Week 2 に 0.88 μg/日（範囲：0.00～4.00 μg/日）、Week 4 に 0.87 μg/日（範囲：0.00～4.00 μg/日）に減少した。

OLE 期では、Week 6 から Week 84 まで、すべての被験者が活性型ビタミン D の投与から離脱した（図 2.5-9）。盲検期終了時（Week 4）の ACP-014 の各用量群及び ACP-014 群全体とプラセボ群の比較では、いずれも ACP-014 群で良好な結果であった。ACP-014 群全体とプラセボ群の群間差の LSM は−0.86 μg/日（95% CI：−1.18, −0.55、名目上の P< 0.0001）であった。

TCP-201 試験のベースラインのカルシウム用量の平均値は、ACP-014 群全体で 2214 mg（範囲：500～8000 mg）、プラセボ群で 1685 mg（範囲：800～3200 mg）であった（図 2.5-10）。Week 4 の 1 日当たりのカルシウム用量の平均値は、ACP-014 群全体で 561 mg（範囲：0～8000 mg）、プラセボ群では 1368 mg（範囲：400～3000 mg）であった。Week 4 のカルシウム用量の群間差の LSM（ACP-

014 群全体−プラセボ群）は−1119 mg（95% CI：−1715, −523）であり、ACP-014 群全体で減少が認められた（名目上の P= 0.0004）。

OLE 期の Week 84 では、全体（58 名）のカルシウム用量の平均値は 412 mg（範囲：0〜12000 mg）まで減少した。この 58 名のベースラインのカルシウム用量の平均値は 2094 mg であり、Week 84 までの平均変化量は−1682 mg であった（図 2.5-10）。なお、カルシウム錠 600 mg/日以下の経口投与は、一般的な健康のために推奨されている日常的な用量の補給用量である。

TCP-304 試験では、活性型ビタミン D 用量の平均値は、いずれの群でもベースライン（ACP-014 群：0.99 µg、プラセボ群：0.94 µg）から急激に減少した。Week 2 ではプラセボ群に比べて ACP-014 群でより減少が認められた［変化量の群間差の LSM：−0.25 µg（95% CI：−0.37, −0.13）、名目上の P= 0.0001］（図 2.5-11）。盲検期終了時（Week 26）の活性型ビタミン D 用量は、ACP-014 群のベースラインからの変化量は LSM：−0.99 µg（95% CI：−1.11, −0.87）、プラセボ群は−0.37 µg（95% CI：−0.56, −0.19）であった。ACP-014 群では、Week 8 ですべての被験者が治療用量の活性型ビタミン D の投与から離脱した。ベースラインから Week 26 までの変化量の群間差の LSM は−0.62 µg（95% CI：−0.80, −0.44、名目上の P< 0.0001）であった。

TCP-304 試験の ACP-014 群でのカルシウム用量の平均値は、ベースライン（ACP-014 群：1748 mg、プラセボ群：2104 mg）から急激に減少した。ACP-014 群のカルシウム用量はいずれの時点でも減少が認められた（図 2.5-12）。また、Week 4 までに ACP-014 群とプラセボ群の間で差が認められた［変化量の群間差の LSM：−1123 mg（95% CI：−1675, −572）、名目上の P= 0.0003］。盲検期終了時（Week 26）のカルシウム用量は、ACP-014 群で減少が認められたが［ベースラインからの変化量の LSM：−1177 mg（95% CI：−1613, −741）］、プラセボ群では認められなかった［324 mg（95% CI：−415, 1064）］。Week 26 までの変化量の群間差の LSM は−1501 mg（95% CI：−2238, −765、名目上の P= 0.0003）であった。

TCP-305 試験では、活性型ビタミン D 用量の平均値はベースライン（2.58 µg）から急激に低下し、Week 10 までにすべての被験者が活性型ビタミン D 投与から離脱（1 日用量 = 0 µg）し、その状態を Week 52 まで維持した（図 2.5-13）。活性型ビタミン D 用量の平均変化量（SE）は、Week 26 に−2.58 µg（0.238 µg）、Week 52 に−2.46 µg（0.224 µg）であった。

TCP-305 試験のカルシウム用量の平均値はベースライン（585.4 mg）からわずかに増加し、Week 2 以降は減少した（図 2.5-14）。Week 26 の平均値は 23.5 mg であり、ベースラインからの平均変化量（SE）は−561.9 mg（316.21 mg）であった。また、Week 52 の平均値は 25.4 mg であり、ベースラインからの平均変化量（SE）は−358.8 mg（263.41 mg）であった。

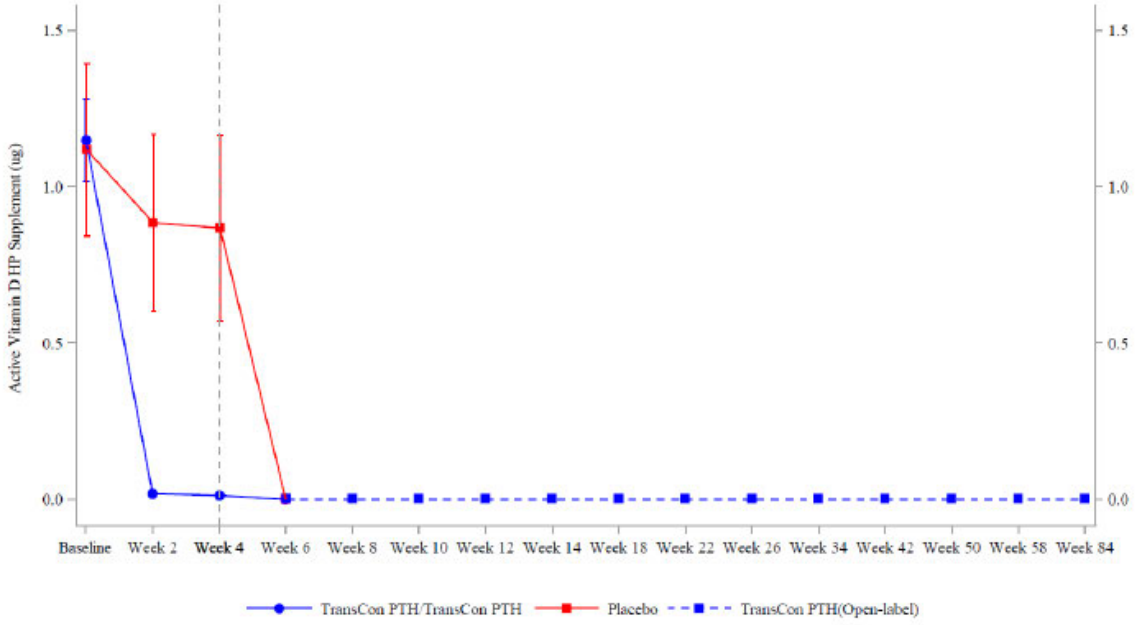


図 2.5-9　活性型ビタミン D 用量の平均値（SE）の推移（最大の解析対象集団、TCP-201 試験）

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Figure 14.2.3.2.2］
Abbreviations: SE = standard error; TransCon PTH = palopegteriparatide.
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.2.3.2.1.1］

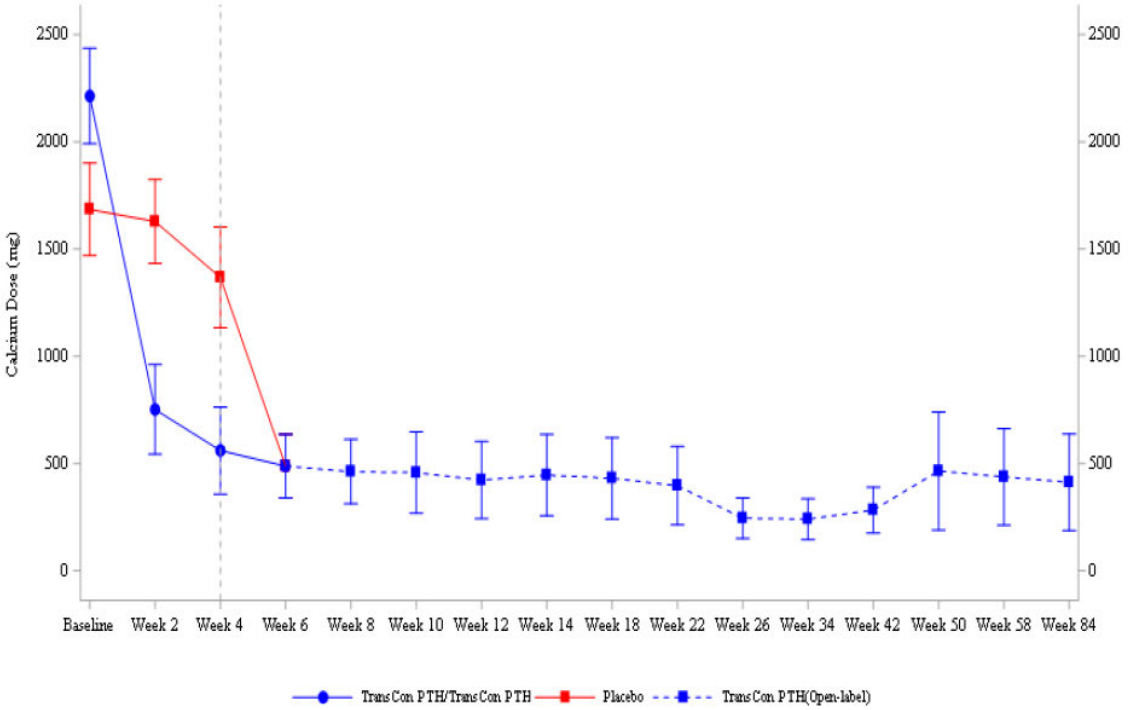


図 2.5-10　カルシウム用量の平均値（SE）の推移（最大の解析対象集団、TCP-201 試験）

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Figure 14.2.3.1.2］
Abbreviations: SE = standard error; TransCon PTH = palopegteriparatide.
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.2.3.1.1］

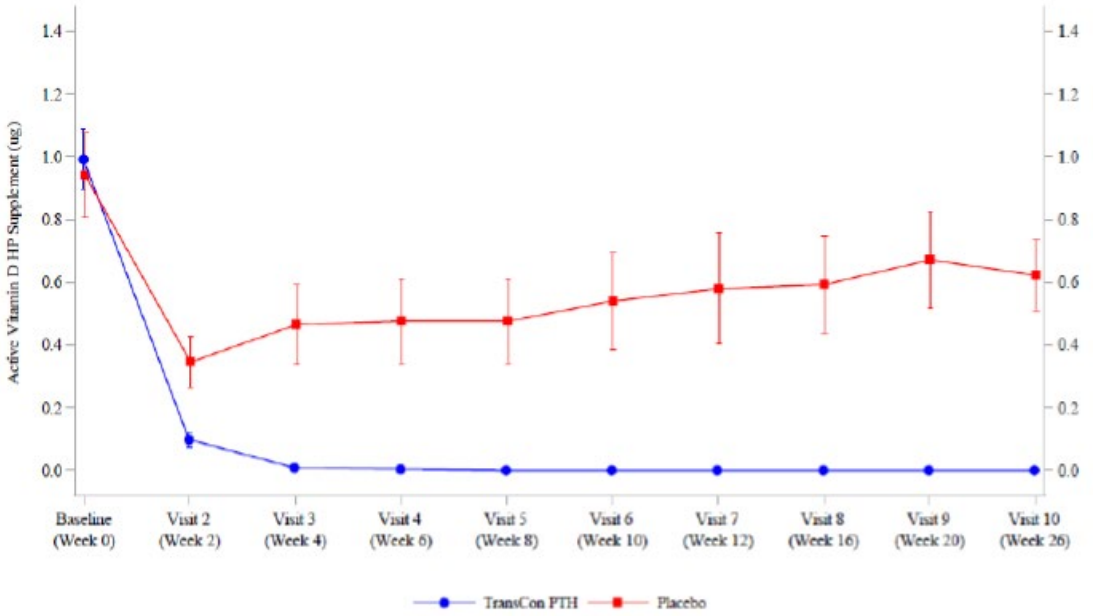


図 2.5-11　活性型ビタミン D 用量の平均値（SE）の推移（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Figure 14.2.3.3.2］
Abbreviations: ITT = intent-to-treat; SE = standard error; TransCon PTH = palopegteriparatide.
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.3.3.1］

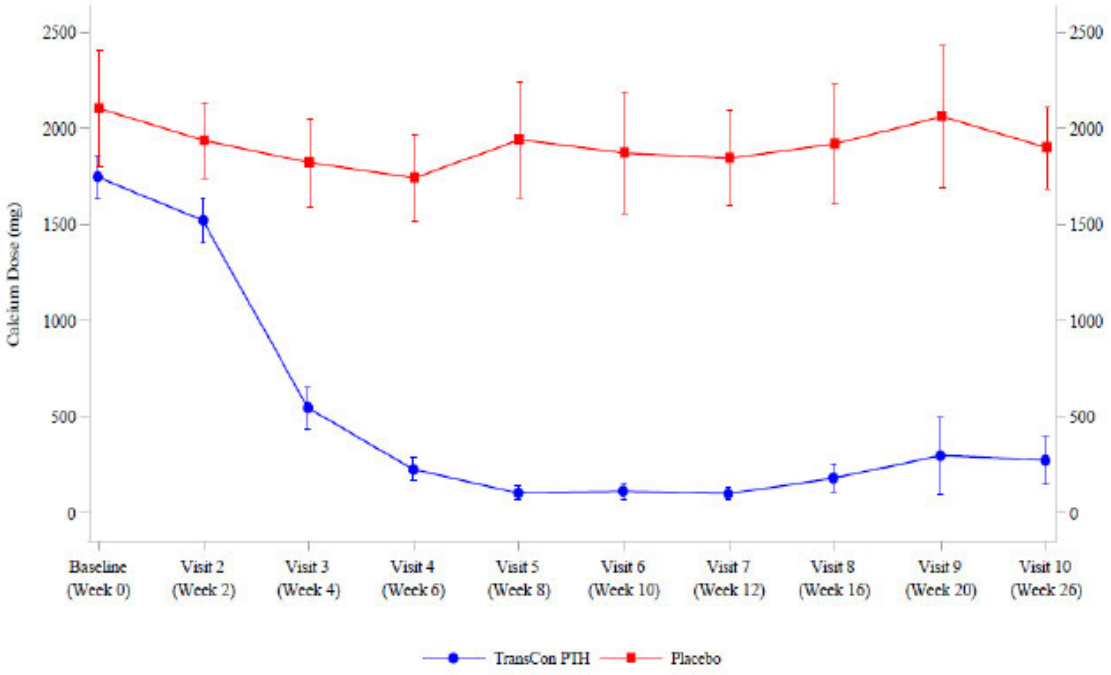


図 2.5-12　カルシウム用量の平均値（SE）の推移（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Figure 14.2.3.2.2］
Abbreviations: ITT = intent-to-treat; SE = standard error; TransCon PTH = palopegteriparatide.
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.3.2.1］

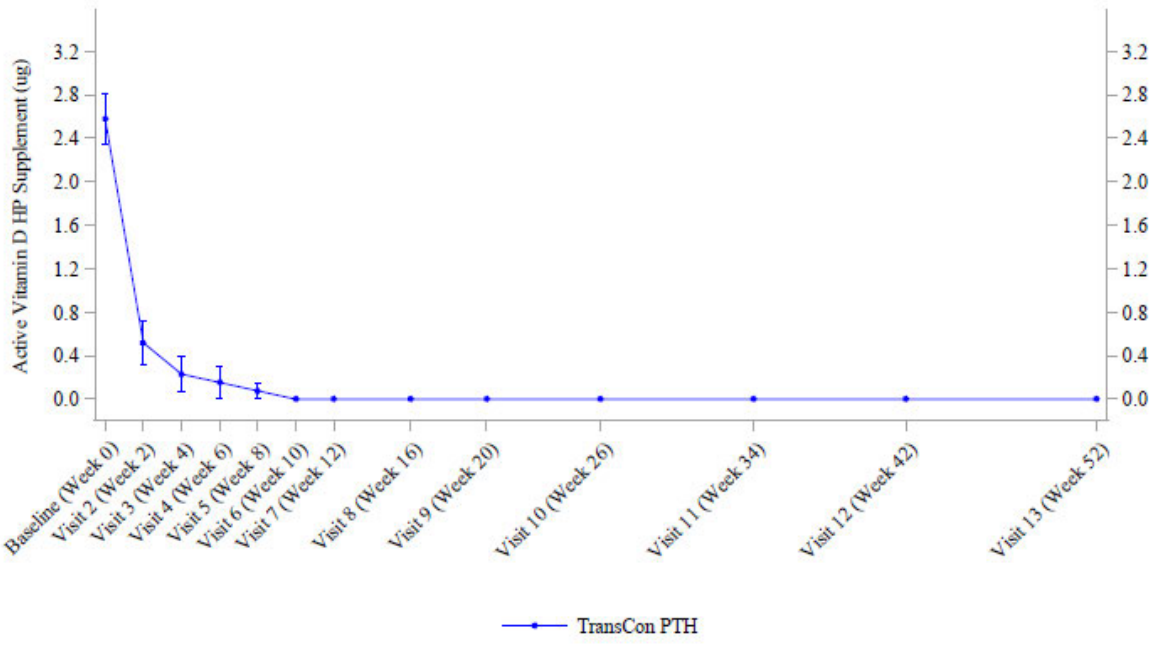


図 2.5-13　活性型ビタミン D 用量の平均値（SE）の推移（最大の解析対象集団、TCP-305 試験）

Source:［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Figure 14.2.3.2.2］
Abbreviations: SE = standard error; TransCon PTH = palopegteriparatide.
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.3.2.1］

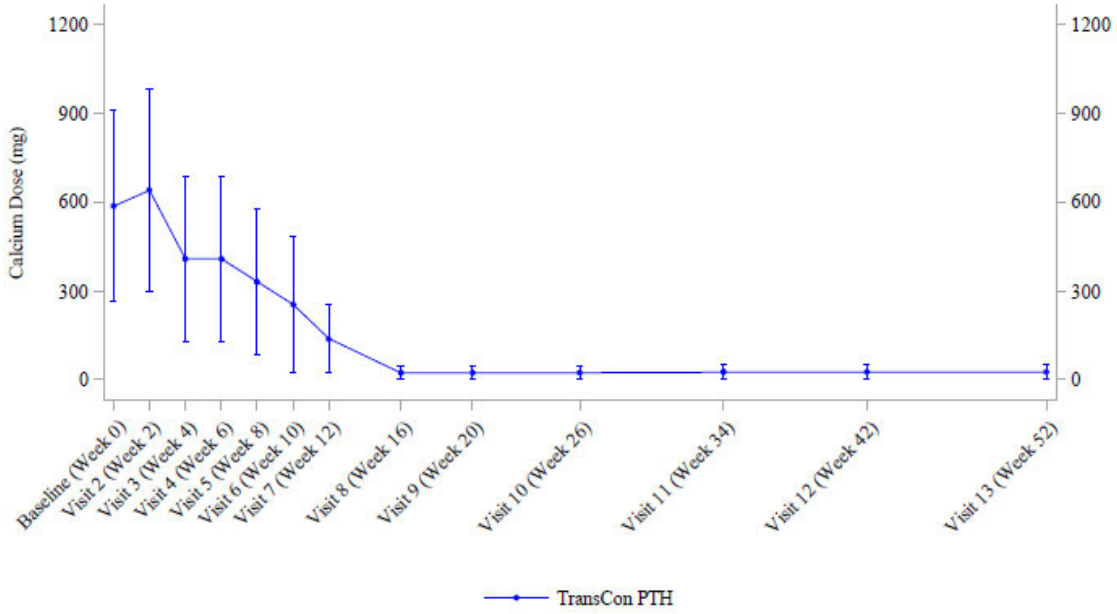


図 2.5-14　カルシウム用量の平均値（SE）の推移（最大の解析対象集団、TCP-305 試験）

Source:［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Figure 14.2.3.1.2］
Abbreviations: SE = standard error; TransCon PTH = palopegteriparatide.
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.3.1.1］

2.5.4.2.3.3　1 日当たりの pill burden

TCP-201 試験では、1 日当たりの pill burden を、被験者が 1 日に服用したカルシウム、活性型ビタミン D、及びマグネシウムの総錠数と定義した。ベースラインの 1 日当たりの pill burden の平均値は ACP-014 群全体で 8.5 錠/日（範囲：3.0～20.0 錠/日）であった。その後、Week 2 までに急激に減少して 2.3 錠/日（範囲：0.0～16.0 錠/日）となり、Week 4 に 1.9 錠/日（範囲：0.0～16.0 錠/日）となった（図 2.5-15）。

プラセボ群のベースラインの 1 日当たりの pill burden の平均値は 8.7 錠/日（範囲：3.5～21.0 錠/日）であった。その後、Week 2 に 7.3 錠/日（範囲：2.5～19.0 錠/日）に減少し、Week 4 に 6.5 錠/日（範囲：1.0～20.0 錠/日）となった。

盲検期終了時（Week 4）の ACP-014 の各用量群及び ACP-014 群全体とプラセボ群の間にいずれも差が認められ、ACP-014 群全体とプラセボ群の群間差の LSM は−4.5 錠/日（95% CI：−6.0, −3.0、名目上の P< 0.0001）であった。

OLE 期では、盲検期にプラセボ群であった被験者の 1 日当たりの pill burden は、ACP-014 投与開始から 2 週間後の Week 6 までに急激に減少した。全体の 1 日当たりの pill burden の平均値は、Week 6 に 1.9 錠/日（範囲：0.0～17.0 錠/日）となり、その後は変化なく、Week 84 にわずかに減少して 1.4 錠/日（範囲：0.0～33.0 錠/日）となった。

TCP-304 試験では、1 日当たりの pill burden を、被験者が 1 日当たりに使用した活性型ビタミン D 及びカルシウム（経口錠、散剤、液体製剤、懸濁液、及び経皮パッチ）の総量と定義した。ベースラインの 1 日当たりの pill burden の平均値は ACP-014 群で 6.7 錠/日（範囲：2.0～12.0 錠/日）及びプラセボ群 6.7 錠/日（範囲：2.0～14.0 錠/日）であり、投与群間で同程度であった（図 2.5-16）。

ACP-014 群の 1 日当たりの pill burden は投与開始から盲検期終了時（Week 26）までに減少した［ベースラインからの変化量の LSM：−5.6 錠/日（95% CI：−6.2, −5.0）］。プラセボ群では、Week 2 に減少が認められたものの［ベースラインからの変化量の LSM：−2.0 錠/日（95% CI：−3.0, −1.0）］、Week 8 ではベースライン値まで戻り［ベースラインからの変化量の LSM：−1.4 錠/日（95% CI：−3.0, 0.3）］、投与開始から Week 26 までの変化量の LSM は−0.5 錠/日（95% CI：−2.1, 1.0）であった。ベースラインからの変化量の群間差の LSM は、Week 4 で−3.9 錠/日（95% CI：−5.2, −2.5、名目上の P< 0.0001）であり、Week 26 で−5.1 錠/日（95% CI：−6.6, −3.6、名目上の P< 0.0001）であった。

TCP-305 試験では、1 日当たりの pill burden を、被験者が 1 日当たりに使用した活性型ビタミン D 及びカルシウム（経口錠、散剤、液剤、懸濁液又は経皮パッチ）の総量と定義した。ベースラインの 1 日当たりの pill burden の平均値は 3.8 錠/日（範囲：2～7 錠/日）であった（図 2.5-17）。

ACP-014 投与により 1 日当たりの pill burden は急激に減少した。Week 26 の平均値は 0.1 錠/日であり、平均変化量（SE）は−3.7 錠/日（0.44 錠/日）であった。Week 52 の 1 日当たりの pill burden の平均値は Week 26 と同じ 0.1 錠/日であり、平均変化量（SE）は−3.5 錠/日（0.44 錠/日）であった。

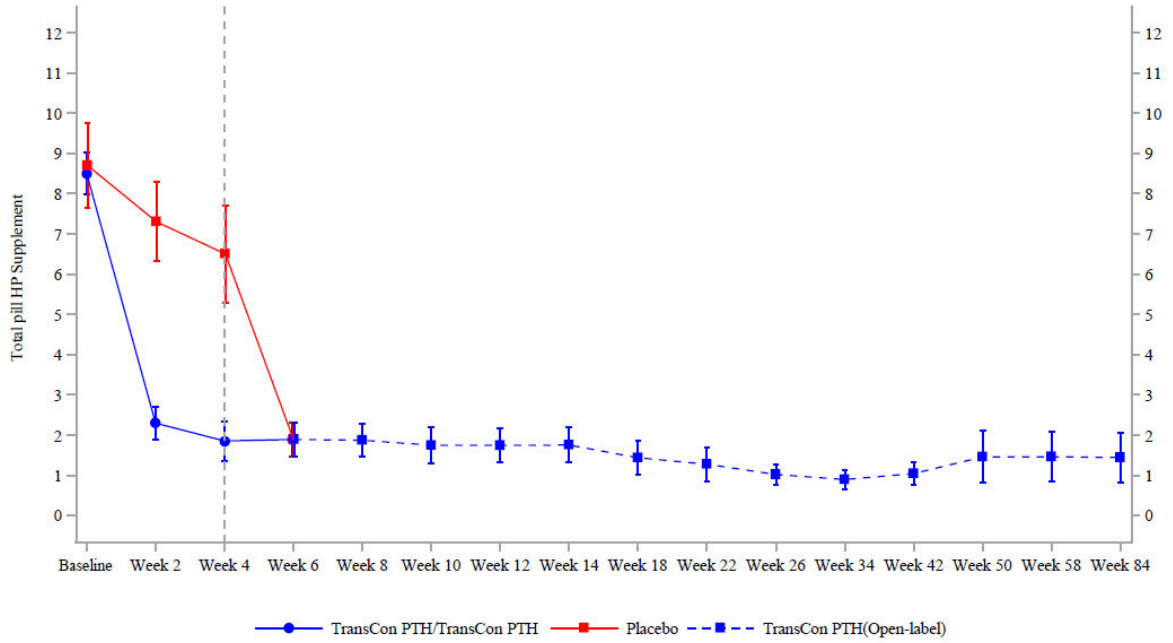


図 2.5-15　Pill Burden の平均値（SE）の推移（最大の解析対象集団、TCP-201 試験）

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Figure 14.2.3.3.2］
Abbreviations: SE = standard error; TransCon PTH = palopegteriparatide.
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.2.3.3.1］

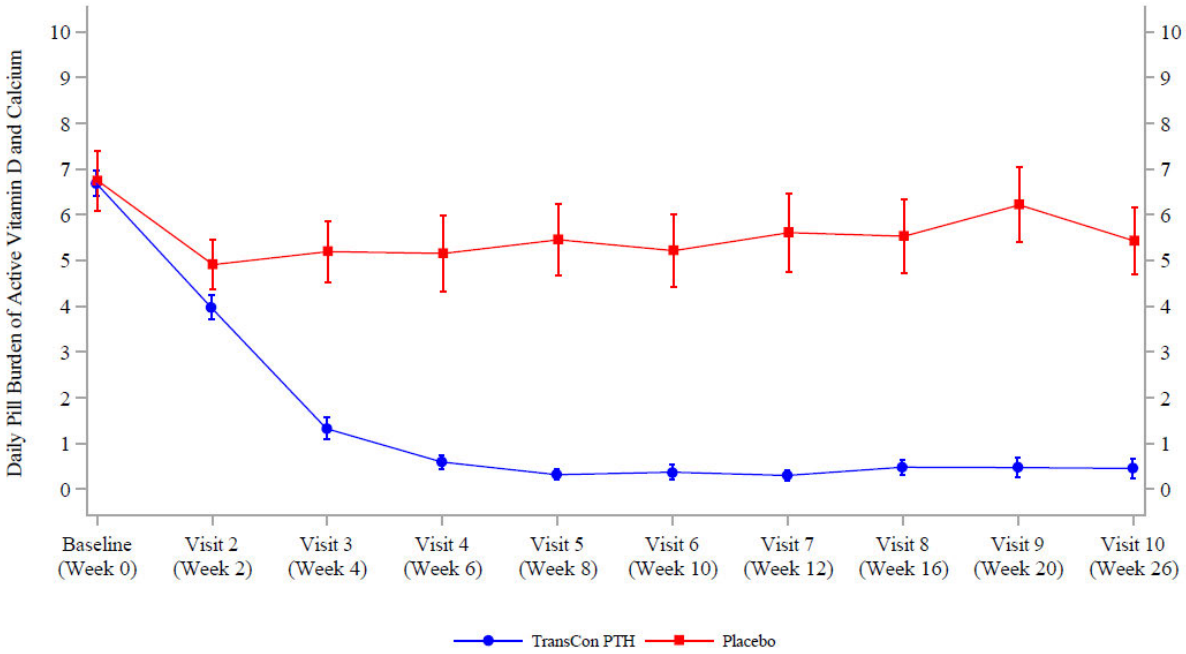


図 2.5-16　Pill Burden の平均値（SE）の推移（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Figure 14.2.3.4.2］
Abbreviations: ITT = intent-to-treat; SE = standard error; TransCon PTH = palopegteriparatide.
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.3.4.1］

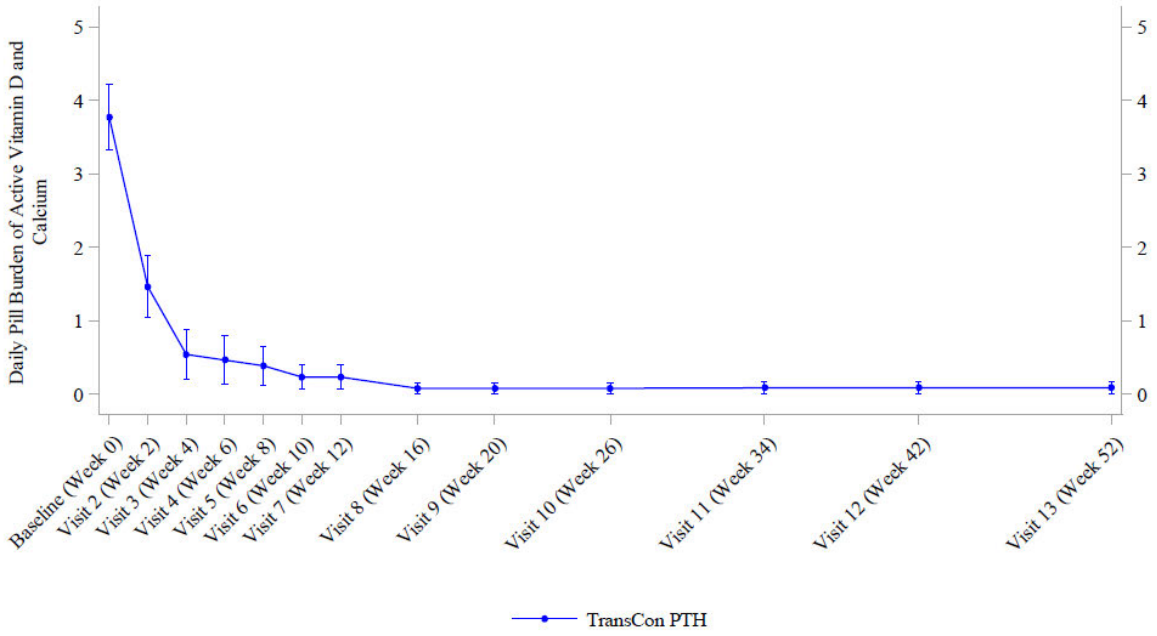


図 2.5-17　Pill Burden の平均値（SE）の推移（最大の解析対象集団、TCP-305 試験）

Source:［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Figure 14.2.3.3.2］
Abbreviations: SE = standard error; TransCon PTH = palopegteriparatide.
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.3.3.1］

2.5.4.2.3.4　　患者報告アウトカム（PRO）

TCP-201 試験では、盲検期終了時（Week 4）の ACP-014 群全体の Hypoparathyroidism Patient Experience Scale（HPES）-Symptoms 身体症状領域スコア及び HPES-Symptoms 認知症状領域スコアは、いずれもベースラインから減少（改善）した。このときの身体症状領域スコアの群間差の LSM は−18.1（95% CI : −27.3, −8.8、名目上の P= 0.0003）であり、認知症状領域スコアの群間差の LSM は、−20.8（95% CI : −32.0, −9.5、名目上の P= 0.0005）であった。OLE 期では、全体の HPES-Symptoms 身体症状領域スコアは、Week 58 までベースライン値（38.8）を上回ることはなかった。Week 58 での平均値は 17.3（範囲：0〜48）と低かった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.2.4.1］。全体の認知症状領域スコアの平均値は、Week 58 までベースライン値（37.6）を上回ることはなかった。Week 58 での平均値は 18.3（範囲：0〜75）と低かった。

ACP-014 群全体の HPES-Impact スコア（身体機能領域、日常生活領域、心理的健康領域、社会生活及び社会的関係領域、並びに総スコア）の平均値はいずれもベースラインから減少（改善）した。Week 4 の身体機能領域スコアの群間差の LSM は−16.1（95% CI : −27.8, −4.4、名目上の P= 0.0077）であり、日常生活領域スコアの群間差の LSM は−17.7（95% CI : −28.3, −7.1、名目上の P= 0.0015）であった。Week 58 の全体の身体機能領域スコアの平均変化量は−24.6 であり、日常生活領域スコアの平均変化量は−24.0 であった。

すべての SF-36 スコアに関して ACP-014 群とプラセボ群の間に差が認められ、ACP-014 群で良好な結果であった。Week 4 の身体機能スコアの群間差の LSM は 4.0（95% CI : 0.4, 7.6、名目上の P= 0.0292）であった。

盲検期終了時（Week 4）では、身体的症状及び認知症状の臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアに関して、ACP-014 の各用量群及び ACP-014 群全体とプラセボ群の間にいずれも差が認められ、ACP-014 群で良好な結果であった。全体的な症状に関しては、15 μg/日群とプラセボ群の投与群間で差が認められなかった。

TCP-304 試験では、全体としての第 1 種の過誤を両側 0.05 に制御するため、主要な副次評価項目である PRO の解析を閉手順を用いて検定の多重性を考慮した（詳細は統計解析計画書参照［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 SAP 11.10.3.1 項］）。

主要な副次評価項目のベースラインと、Week 10、Week 20、及び Week 26 での平均値、並びにベースラインから Week 26 までの変化量の LSM を表 2.5-8 及び表 2.5-9 に示す。盲検期終了時（Week 26）の ACP-014 群とプラセボ群の比較を含むこれらの結果の詳細を本項に示す。なお、HPES スコアの減少は健康関連 QOL（HRQOL）の改善を示し、SF-36 スコアの増加は HRQOL の改善を示す。

すべての主要な副次評価項目において群間で統計学的に有意な差が認められ、ベースラインからの変化量の投与群間差の LSM は、HPES-Symptoms 身体症状領域スコアで−16.20（95% CI: −26.61, −5.79、P= 0.0038）、HPES-Symptoms 認知症状領域スコアで−14.33（95% CI: −24.00, −4.66、P= 0.0055）、HPES-Impact 身体機能領域スコアで−17.28（95% CI：−28.66, −5.89、P= 0.0046）、HPES-Impact 日常生活領域スコアで−17.29（95% CI：−29.08, −5.49、P= 0.0061）、SF-36 身体機能下位尺度スコアで 5.16（95% CI：0.41, 9.92、P= 0.0347）であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 11.4.1.3］。

HRQOL 又は PRO に関連するその他の副次評価項目では、ACP-014 群でベースライン以降におおむね改善が認められ、プラセボ群と比較して ACP-014 群でより改善が認められた。

Work Limitations Questionnaire、Patient Global Impression of Severity（PGI-S）症状スコア、及び PGI-S 影響スコアを含むすべての探索的評価項目でも、ACP-014 群で改善が認められた。

TCP-305 試験では、ベースラインの SF-36 下位尺度スコアは基準範囲（欧米人の基準に基づく）であり、治験期間を通して安定して推移した。文化的な背景から日本人集団は西洋人集団に比べて PRO に中立的な回答を選択する傾向が高いことが報告されている[55)]。

表 2.5-8　主要な副次評価項目：ACP-014 群の PRO 評価項目（平均値）の推移（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）

Instrument	Domain Score/Score	Baseline	Observed value at Week 10	Observed value at Week 20	Observed value at Week 26	LS mean change from Baseline[a] (95% CI) at Week 26
HPES-Symptom	Physical	41.39	22.21	21.61	21.65	-21.01 (-25.41, -16.60)
HPES-Symptom	Cognitive	39.34	25.09	22.22	18.05	-20.49 (-25.67, -15.31)
HPES-Impact	Physical Functioning	35.90	19.46	17.59	17.29	-18.29 (-23.59, -12.99)
HPES-Impact	Daily Life	31.28	16.89	14.41	13.91	-17.65 (-22.39, -12.91)
SF-36	Physical Functioning	46.31	49.32	50.74	51.58	5.29 (3.47, 7.10)

Source: ［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.2.1、Table 14.2.2.18、及び Table 14.2.2.35］
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LS = least squares.
[a] The ANCOVA model with unequal variance included the change from baseline as the response variable, treatment and etiology of hypoparathyroidism as fixed effects and baseline value of the parameter as a covariate based on observed cases in non-imputed dataset (i.e., subjects with both baseline and the corresponding visit values available).
Note that a decrease in HPES scores denotes an improvement in HRQoL. An increase in the SF-36 score denotes an improvement in HRQoL.

表 2.5-9　主要な副次評価項目：PRO 評価項目（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）

Key Secondary Endpoints	Week 26, Change in LS Mean (SE)[a]			p-value
	ACP-014 (n/N=59/61)[b]	Placebo (n/N=19/21)[b]	Difference	
HPES-Symptom				
Physical domain score	-21.01 (2.202)	-4.81 (5.018)	-16.20 (5.025)	0.0038
Cognitive domain score	-20.49 (2.589)	-6.16 (4.714)	-14.33 (4.673)	0.0055
HPES-Impact				
Physical Functioning domain score	-18.29 (2.652)	-1.01 (5.491)	-17.28 (5.498)	0.0046
Daily Life domain score	-17.65 (2.368)	-0.36 (5.682)	-17.29 (5.668)	0.0061
SF-36				
Physical Functioning subscale score	5.29 (0.906)	0.12 (2.293)	5.16 (2.291)	0.0347

Source: ［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.2.1、Table 14.2.2.18、及び Table 14.2.2.35］
Abbreviations: HPES = Hypoparathyroidism Patient Experience Scale; LS = Least squares; ITT = intent-to-treat; SE = standard error; SF-36 = Short-Form 36-Item Health Survey.
[a] The ANCOVA model with unequal variance includes the change from baseline as the response variable, treatment and etiology of hypoparathyroidism as fixed effects and baseline value of the parameter as a covariate based on observed cases in non-imputed dataset (i.e, subjects with both baseline and the corresponding visit values available).
[b] N is the number of subjects in ITT population; n is the number of subjects with data at both baseline and Week 26. Change from baseline is calculated for subjects with data at both baseline and Week 26.

2.5.4.2.3.5　骨代謝マーカー

副甲状腺機能低下症は、骨代謝回転の低下により、骨格が高石灰化する（海綿骨量及び骨密度が平均以上の数値を示す）ことを特徴とする。PTH ホルモン補充療法による副甲状腺機能低下症の治療目標は骨代謝回転の正常化により高石灰化した骨格から生理的にカルシウムを動員することであり、これにより骨密度がわずかに低下する。

TCP-201 試験、TCP-304 試験、及び TCP-305 試験の骨代謝マーカーの基準範囲を［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 Appendix 16.1.10］に示した。

TCP-201 試験では、ACP-014 群全体の P1NP 濃度の平均値は、ベースライン値［34 ng/mL（範囲：10～69 ng/mL）］から Week 2 に 25 ng/mL（範囲：9～51 ng/mL）まで低下したが、Week 4 でベースライン値と同程度［35 ng/mL（範囲：9～107 ng/mL）］まで戻った（図 2.5-18）。同様の期間のプラセボ群では、P1NP 濃度に大きな変化は認められなかった（± 0.4 ng/mL 未満の変化）。OLE 期では、全体の P1NP 濃度の平均値は、Week 26 で最大値の 88 ng/mL（範囲：20～213 ng/mL）となり、Week 58 で 70 ng/mL（範囲：26～131 ng/mL）に減少したもののベースライン値を上回ったままであった。

ACP-014 群全体の CTx 濃度の平均値は、ベースライン値［195 ng/L（範囲：70～590 ng/L）］から Week 2 で 423 ng/L（範囲：90～1450 ng/L）に上昇し、Week 4 で 520 ng/L（範囲：90～1260 ng/L）となった。同様の期間のプラセボ群では、CTx 濃度の平均値は、ベースライン［224 ng/L（範囲：60～490 ng/L）］以降、Week 2 に 245 ng/L（範囲：90～410 ng/L）までわずかに上昇し、Week 4 で 225 ng/L（範囲：80～450 ng/L）までわずかに低下した（図 2.5-19）。OLE 期では、全体の血清 CTx 濃度の平均値は Week 12 に最大値の 804 ng/L（範囲：230～2540 ng/L）となった後、徐々に低下して Week 58 に 533 ng/L（範囲：80～2170 ng/L）となったものの、ベースライン値を上回ったままであった。

TCP-304 試験では、ACP-014 群の P1NP 濃度の平均値は、ベースライン値［34 ng/mL（範囲：8～132 ng/mL）］から Week 12 までに 100 ng/mL（範囲：14～241 ng/mL）に上昇し、Week 26 で 120 ng/mL（範囲：22～287 ng/mL）とわずかに上昇した。プラセボ群では P1NP 濃度に変化は認められなかった（図 2.5-20）。

ACP-014 群の CTx 濃度の平均値は、ベースライン値［228 ng/L（範囲：60～1420 ng/L）］から Week 12 までに 1079 ng/L（範囲：110～2710 ng/L）に上昇した後、わずかに減少した。プラセボ群では CTx 濃度に変化は認められなかった（図 2.5-21）。

TCP-305 試験では、P1NP 濃度の平均値（SE）は、ベースライン値［37 ng/mL（3.5 ng/mL）］から Week 12［68 ng/mL（7.5 ng/mL）］までに上昇し、ベースラインからの平均変化量は 30 ng/mL（5.9 ng/mL）であった（図 2.5-22）。その後、P1NP 濃度は比較的安定して推移し、Week 26 の平均値（SE）は 74 ng/mL（8.4 ng/mL）、Week 52 では 68 ng/mL（6.8 ng/mL）であった。

CTx 濃度の平均値（SE）は、ベースライン［176 ng/L（27.1 ng/L）］以降、Week 12 に最大値［707 ng/L（87.0 ng/L）］となり、ベースラインからの平均変化量は 532 ng/L（75.1 ng/L）であった（図 2.5-23）。その後、CTx 濃度は年齢及び性別に応じて設定された基準範囲に向かって低下傾向を示し、

Week 26 の平均値（SE）は 680 ng/L（63.5 ng/L）［平均変化量：505 ng/L（54.9 ng/L）］、Week 52 では 482 ng/L（61.8 ng/L）［平均変化量：312 ng/L（56.9 ng/L）］であった。

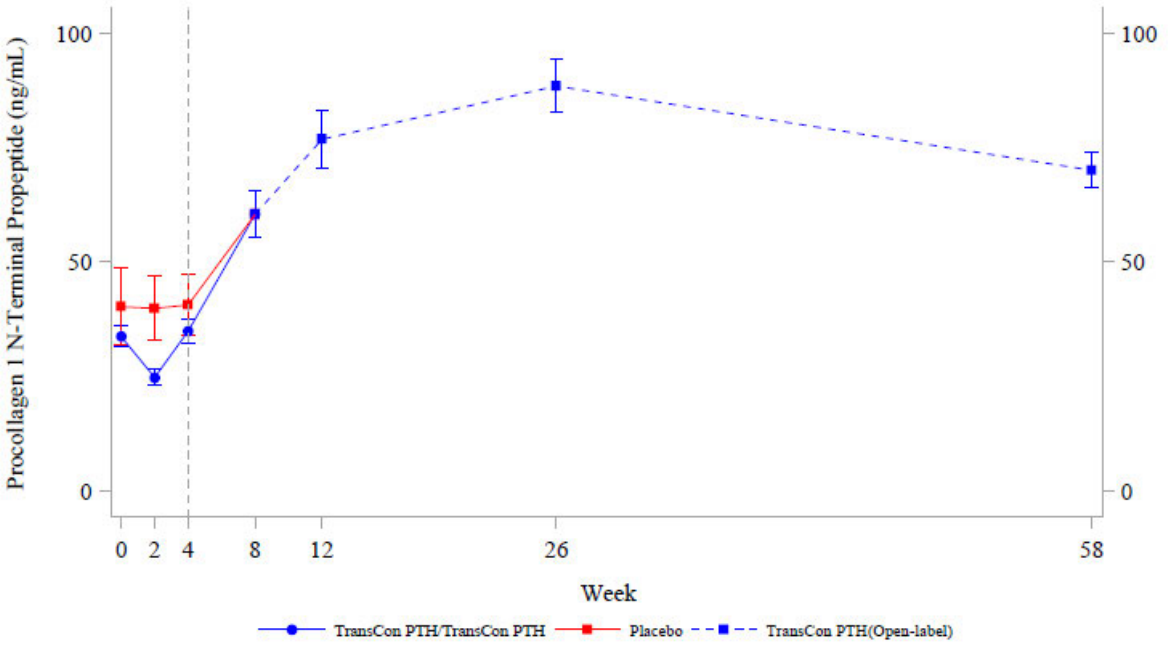


図 2.5-18　P1NP の平均値（SE）の推移（最大の解析対象集団、TCP-201 試験）

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Figure 14.400.5］
Abbreviations: SE = standard error; TransCon PTH = palopegteriparatide.
Note: Procollagen 1 N-Terminal Propeptide normal ranges (ng/mL): premenopausal women (age ≥18 yo) = 15-59; postmenopausal women (age ≥18 yo) = 16-74; men (age ≥18 yo) = 14-86
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.2.5.1.1］

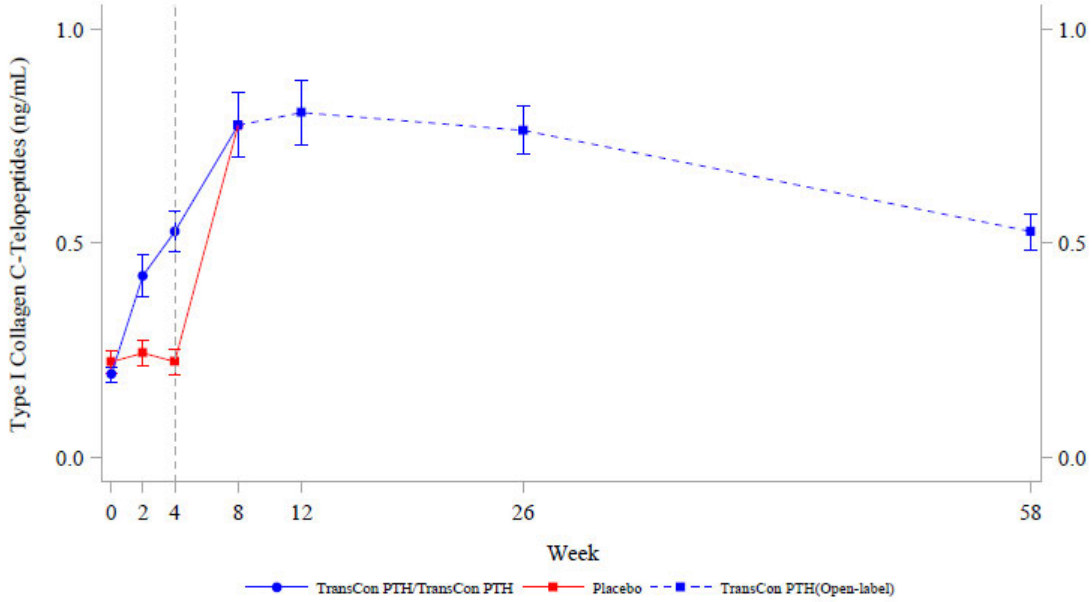


図 2.5-19　CTx の平均値（SE）の推移（最大の解析対象集団、TCP-201 試験）

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Figure 14.400.6］
Abbreviations: SE = standard error; TransCon PTH = palopegteriparatide.

Note: Type I Collagen C-Telopeptide normal ranges (ng/L): premenopausal women (age ≥18 years old) = 30-570; postmenopausal women (age ≥18 y) = 100-1010; men (age: 18-30 y) = 160-870; men (age: 31-50 y) = 90-630; men (age: 51-71 y) = 40-840; men (age ≥71 y) = no reference range ([redacted] 20[redacted]).
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.2.5.2.1］

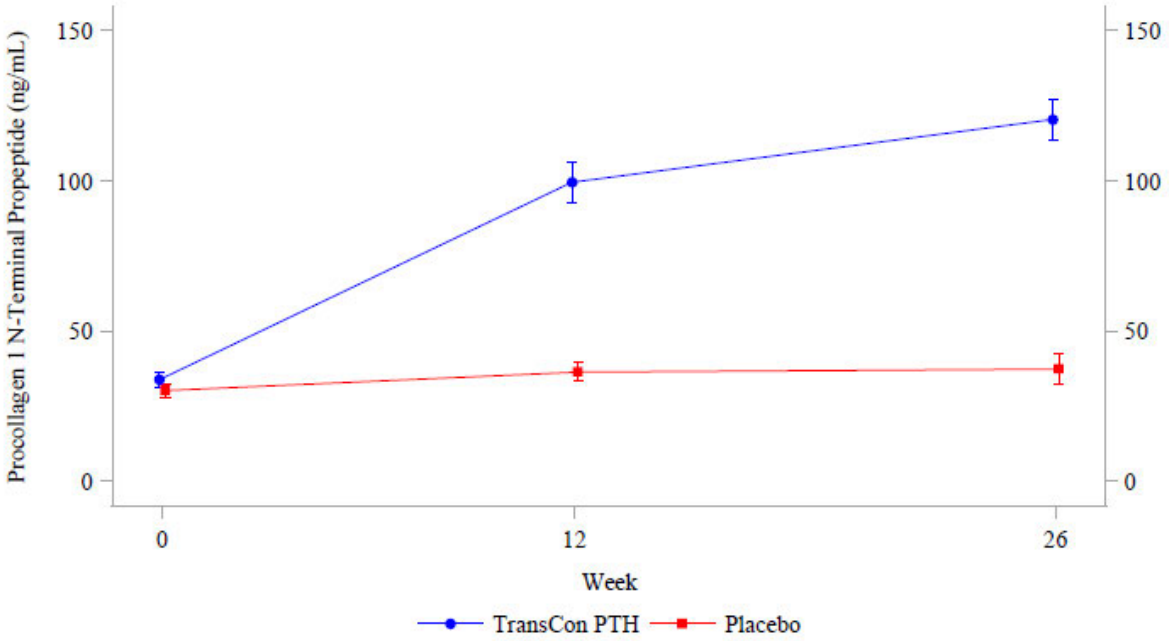


図 2.5-20　P1NP の平均値（SE）の推移（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Figure 14.400.5］
Abbreviations: ITT = intent-to-treat; SE = standard error; TransCon PTH = palopegteriparatide.
Note: Procollagen 1 N-Terminal Propeptide normal ranges (ng/mL): premenopausal women (age ≥18 yo) = 15-59; postmenopausal women (age ≥18 yo) = 16-74; men (age ≥18 yo) = 14-86.
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.5.1.1］

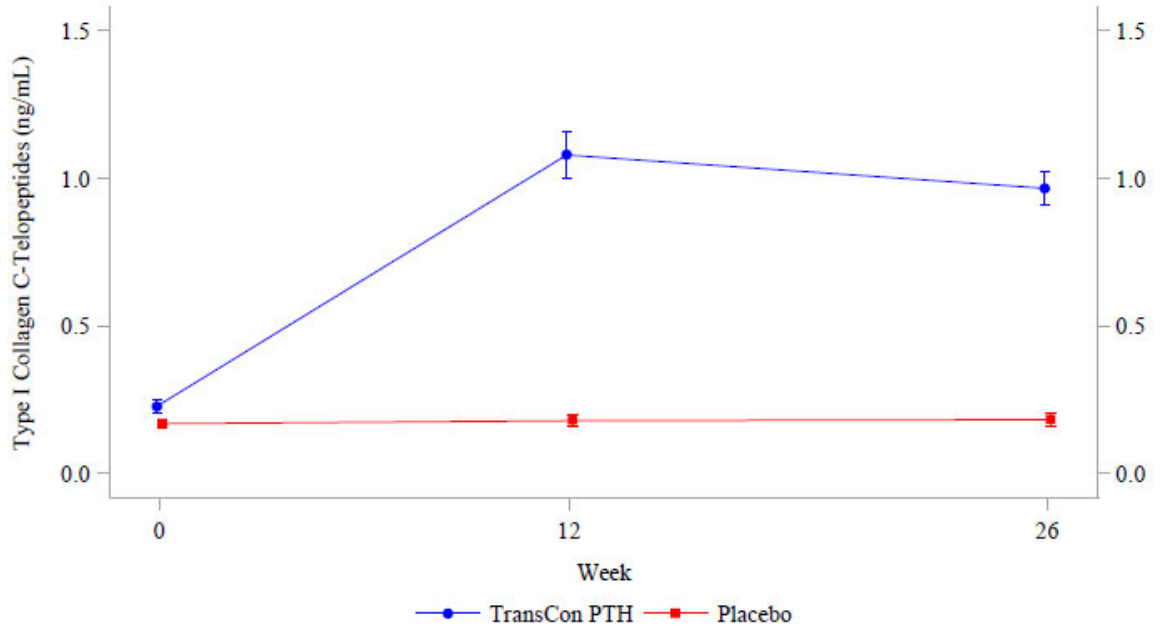


図 2.5-21　CTx の平均値（SE）の推移（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Figure 14.400.6］

Abbreviations: ITT: intent-to-treat; SE: standard error; TransCon PTH: palopegteriparatide.
Type I Collagen C-Telopeptide normal ranges (ng/L): premenopausal women (age ≥18 years) = 30 to 570; postmenopausal women (age ≥ 18 years) = 100 to 1010; men (age: 18 to 30 years) = 160 to 870; men (age: 31 to 50 years) = 90 to 630; men (age: 51 to 71 years) = 40 to 840; men (age ≥ 71 years) = no reference range ([redacted] 20[redacted]).
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.5.2.1］

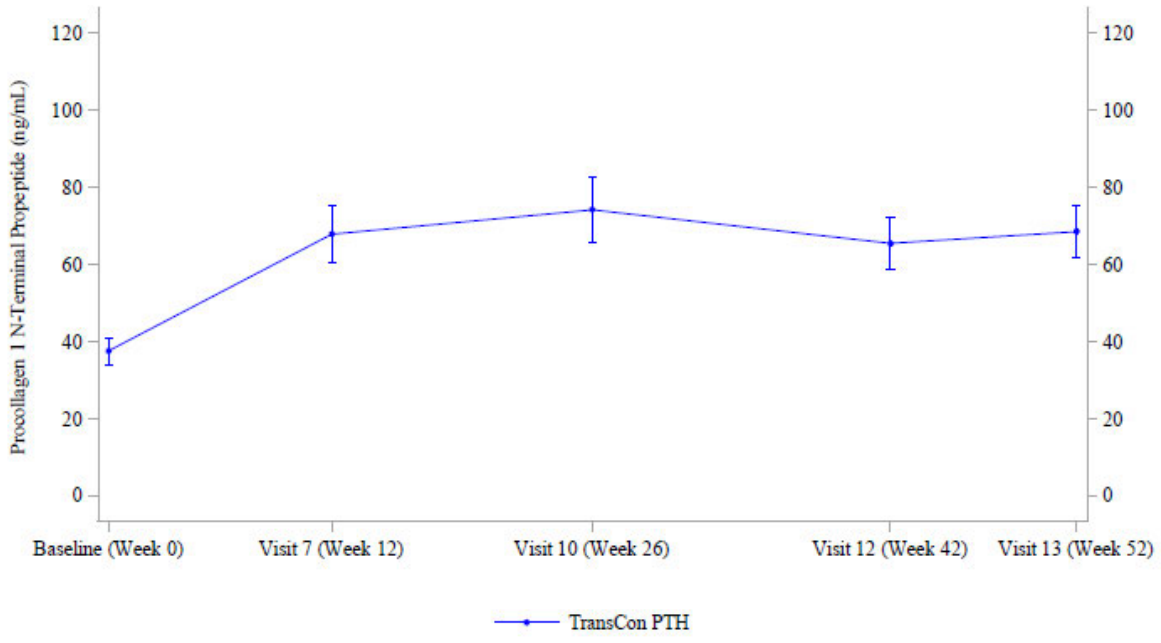


図 2.5-22　P1NP の平均値（SE）の推移（最大の解析対象集団、TCP-305 試験）

Source:［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Figure 14.2.5.1.3］
Abbreviations: SE = standard error; TransCon PTH = palopegteriparatide.
Procollagen 1 N-Terminal Propeptide normal ranges (ng/mL): premenopausal women (age ≥18 years) = 15 to 59; postmenopausal women (age ≥18 years) = 16 to 74; men (age ≥18 years) = 14 to 86 ([redacted] 20[redacted]).
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.5.1.1］

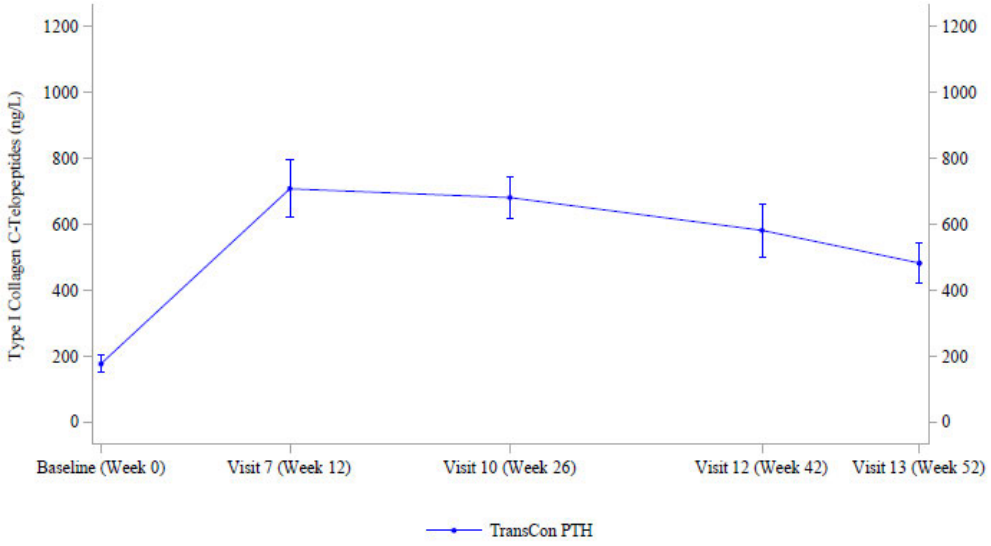


図 2.5-23　CTx の平均値（SE）の推移（最大の解析対象集団、TCP-305 試験）

Source:［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Figure 14.2.5.2.3］

Abbreviations: SE: standard error; TransCon PTH: palopegteriparatide.
Note: 1 ng/mL = 1000 ng/L.
Type I Collagen C-Telopeptide normal ranges (ng/L): premenopausal women (age ≥18 years) = 30 to 570; postmenopausal women (age ≥18 years) = 100 to 1010; men (age: 18 to 30 years) = 160 to 870; men (age: 31 to 50 years) = 90 to 630; men (age: 51 to 71 years) = 40 to 840; men (age ≥71 years) = no reference range ([redacted] 20[redacted])
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.5.2.2］

2.5.4.2.3.6　骨密度

PTH の間歇投与による骨粗鬆症の治療目標は骨形成を亢進させ骨密度を増加させることであるのに対し、PTH ホルモン補充療法による副甲状腺機能低下症の治療目標は高石灰化した骨格から生理的範囲でカルシウムを動員することであり、これにより骨密度がわずかに低下する。

TCP-201 試験では、ベースライン、Week 26、及び Week 58 の骨密度の変化量を二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）より評価した。骨密度の測定値（g/cm^2）は T スコア及び Z スコアに変換した。副甲状腺機能低下症患者で予想されたとおり、骨密度、T スコア、及び Z スコアのベースライン値は、年齢及び性別を対応させた基準値を上回っていた[56)]。ACP-014 群の Z スコアの平均値は、年齢及び性別を対応させた基準値（Z スコアが 0.0）に向かって減少（正常化に向かって推移）した。Z スコアの最も大きな変化が認められたのは Week 26 であった。骨密度の変化の傾向は CTx 及び P1NP の変化の傾向と一致していた。

TCP-304 試験では、副甲状腺機能低下症の被験者で予想されたとおり、T スコア及び Z スコアのベースライン値は年齢及び性別を対応させた基準範囲を上回っていた（表 2.5-10）。ACP-014 群では、投与開始から Week 26 までに骨密度がわずかに減少（正常化）した。特に、橈骨 1/3 遠位部では変化が小さかった［2.7.3 項　表 2.7.3-16］。橈骨 1/3 遠位部は、他の解剖学的部位よりも皮質骨の比率が海綿骨よりも高い[57)]。海綿骨は皮質骨に比べて、破骨細胞の供給源である骨髄や血液に接する面積が大きく、骨代謝回転が高い[58)]。海綿骨の骨吸収は骨梁骨面で広く生じるのに対し、皮質骨では内骨膜面とハバース管面で生じる。

TCP-305 試験では、副甲状腺機能低下症患者で予想されたとおり、白人の基準値を用いたときの T スコア及び Z スコアのベースライン値は年齢及び性別を対応させた基準値を上回っており、日本人の基準値を用いたときの腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頚部の値は白人の基準値を用いた場合より高かった。前腕／橈骨 1/3 遠位部（主に皮質骨）を除く、主に海綿骨部位での Z スコアの平均値は Week 26 に大きく減少し、Week 26 から Week 52 まではより緩やかに減少（正常化に向かって推移）した。日本人の基準値で補正した T スコア及び Z スコアは、白人の基準値で補正した T スコア及び Z スコアと同程度の変化を示した。Week 26 及び Week 52 の測定値は年齢及び性別を対応させた日本人の基準値を上回って推移したが、基準範囲に戻る（正常化に向かう）傾向がみられた。

年齢及び性別を対応させた基準値を上回っていた骨密度スコアのベースライン値が ACP-014 投与後に減少したことは、骨代謝マーカーの変化と一致していた（2.5.4.2.3.5 項）。TCP-304 試験では、ACP-014 群で CTx 濃度及び P1NP 濃度の上昇が認められた。CTx 濃度は Week 12 に最大値となり、その後低下した。P1NP 濃度は Week 12 に上昇し、Week 26 までにわずかに上昇した。TCP-201 試験でも同様の傾向が認められ、CTx 濃度は Week 12 に、P1NP は Week 26 に最大値となっ

た。その後、いずれの骨代謝マーカーでも最終測定時点の Week 58 までに低下が認められたが、ベースライン値を上回ったままであった。これらの所見は骨リモデリングが早期に亢進した後、骨密度が年齢及び性別を対応させた基準値に向かって低下する傾向と一致している。以上の結果は、高石灰化した骨格からのカルシウムの生理的な動員と一致しており、実質的な骨形成作用は認められなかった。

表 2.5-10　ベースラインから Week 26 までの DXA による骨密度の変化量（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）

Region	Corrected Z-Score									P-value
	Palopegteriparatide (N=61)				Placebo (N=21)				LS Mean Difference (SE)	
	n[a]	Baseline Mean (SD)	Week 26 Mean (SD)	CFB[b] LS Mean (SE)	n[a]	Baseline Mean (SD)	Week 26 Mean (SD)	CFB[b] LS Mean (SE)		
Lumbar Spine/ Adjusted Total	55	1.5 (1.57)	0.7 (1.49)	-0.8 (0.07)	17	1.8 (0.88)	1.8 (1.02)	0.1 (0.09)	-0.9 (0.09)	<0.0001
Hip/ Total	56	1.0 (1.30)	0.5 (1.28)	-0.5 (0.05)	17	1.1 (0.73)	1.1 (0.71)	0.0 (0.05)	-0.5 (0.05)	<0.0001
Hip/ Femoral Neck	56	0.8 (1.26)	0.4 (1.31)	-0.5 (0.06)	17	0.9 (0.73)	1.0 (0.77)	0.1 (0.07)	-0.6 (0.07)	<0.0001
Forearm/Radius 1/3 Distal	56	0.3 (1.03)	0.3 (1.05)	0.0 (0.05)	18	0.6 (0.89)	0.5 (0.92)	0.0 (0.08)	0.0 (0.08)	0.7993

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.6.1］
Abbreviations: CFB = change from baseline; ITT = intent-to-treat; SD = standard deviation; SE = standard error; LS = least squares;
[a] n is the number of subjects with data at both baseline and Week 26. Baseline and change from baseline are summarised for subjects with data at both baseline and Week 26.
[b] From baseline to Week 26.

2.5.4.2.3.7　事後解析：腎機能に与える影響

TCP-304 試験の事後解析として、ACP-014 が腎機能に与える影響を検討した。成人の副甲状腺機能低下症患者を 26 週間にわたり観察した結果、Week 26 でのベースラインからの推定糸球体濾過量（eGFR）変化量の平均値［標準偏差（SD）］は、ACP-014 群では 7.9 mL/min/1.73 m^2（10.4）（対応のある t 検定、名目上の P< 0.0001）、プラセボ群では−1.9 mL/min/1.73 m^2（8.6）（対応のある t 検定、名目上の P= 0.3468）であった。さらに、非盲検継続投与期間を含む 52 週間にわたり観察した結果においても、ACP-014 群の Week 52 のベースラインからの eGFR 変化量の平均値（SD）は、9.3 mL/min/1.73 m^2（11.7）（対応のある t 検定、名目上の P< 0.0001）、Week 26 から ACP-014 の投与を開始したプラセボ群でも、Week 52 のベースラインからの eGFR 変化量の平均値（SD）は、7.6 mL/min/1.73 m^2（8.7）（対応のある t 検定、名目上の P= 0.0014）であった（図 2.5-24）。以上、腎機能の維持又は改善が示唆された [59)]。

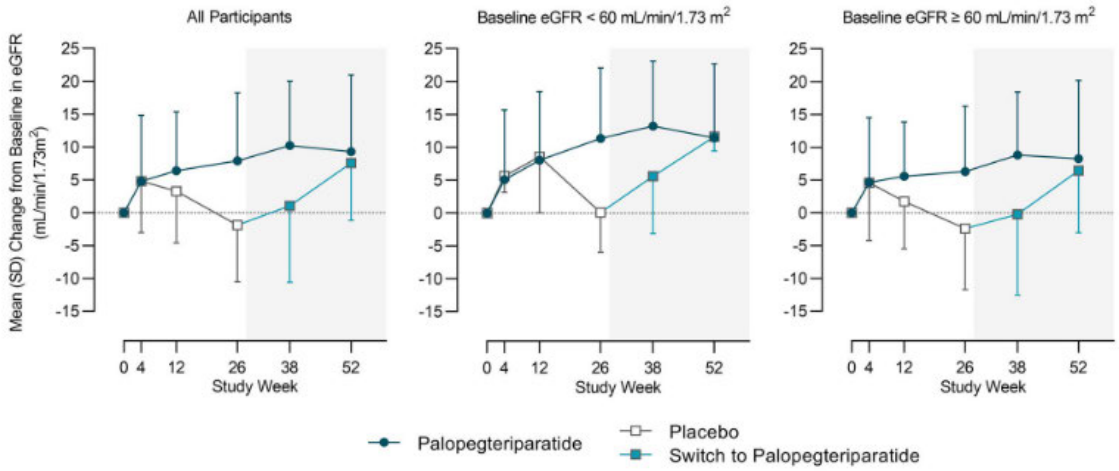


図 2.5-24　eGFR のベースラインからの変化量の推移

2.5.4.2.3.8　有効性の探索的評価項目

有効性を評価した 3 試験の探索的評価項目は表 2.5-2 に要約した。

2.5.4.2.3.8.1　投与デバイスの有用性評価

故障を含むプレフィルドペンの有用性を評価するため、投与デバイス有用性質問票を使用した。

いずれの治験でも、ACP-014 群とプラセボ群のほとんどが「大きな不快感はなかった」、「薬剤の開封、操作、及び投与を誤りなく容易に行うことができた」、「便利であった」、「準備に手間取ることがなかった」、「皮膚刺激が最小限であった」、又は「重大な安全性の懸念なく使用できた」などの点で投与デバイスに不満はないと回答した［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.1.3.2、5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.1.3.4、5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.1.3.5］。

2.5.4.2.4　有効性の部分集団解析

3 試験（TCP-201 試験、TCP-304 試験及び TCP-305 試験）で患者背景（病因）、主要評価項目及び主要な副次評価項目に対する部分集団解析を実施した。TCP-201 試験では骨密度に関してのみ、特定の部分集団で解析した［2.7.3.3.3.3 項］。TCP-304 試験の主要評価項目及び主要な副次評価項目の部分集団解析では、一部の部分集団では被験者数が少ないことによりばらつきが認められたものの、一貫して ACP-014 群で良好な結果であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 11.4.1.2.3 項、11.4.1.3.1～11.4.1.3.6 項］。

2.5.4.3　効果の持続、耐薬性

ACP-014 の用量及び曝露量、有効性の主要解析及び感度解析の結果、並びに免疫原性の結果から ACP-014 の効果の耐薬性及び持続性を示す。

2.5.4.3.1　治験薬の用量と曝露量

TCP-201 試験では、OLE 期開始時（Week 4）の ACP-014 の 1 日平均用量の平均値は ACP-014 群全体で 17.9 µg であり、Week 4 以降に治験薬の用量を調節した。OLE 期の Week 6～Week 58 の 1 日平均用量は 17.6～19.6 µg の範囲であった。Week 84 にわずかに用量の増加が認められ、1 日の平均用量は 22.8 µg であった。TCP-201 試験における 1 日用量の最小値は 6 µg、最大値は 54 µg であった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 Table 14.1.3.3］。治験薬の用量のばらつきは、アルブミン補正血清カルシウム濃度の正常化並びに治療用量のカルシウム及び活性型ビタミン D 投与からの離脱を達成するために、個別に用量を調節した結果を反映していた。

TCP-304 試験では、ACP-014 の 1 日平均用量の平均値はベースラインの 18.0 µg から Week 4 には 21.4 µg に増加し、Week 26 も 21.4 µg であった。TCP-304 試験における 1 日用量の最小値は 9 µg、最大値は 54 µg であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.1.3.2］。Week 4 以降、盲検期を通して治験薬の用量に大きな変動は認められなかった。ACP-014 群の 93.4%（57/61 名）が、主要評価項目のレスポンダー基準の一つである「Week 26 来院前 4 週間以内に治験薬の増量を必要としない」を達成した。

TCP-305 試験では、ACP-014 の 1 日平均用量の平均値はベースラインの 18.0 µg から Week 2 には 21.0 µg、Week 26 には 21.3 µg に増加し、その後は継続投与期を通して大きな変動は認められなかった。TCP-305 試験における 1 日用量の最小値は 12 µg、最大値は 45 µg であった［5.3.5.2-1 TCP-305 試験 Table 14.1.3.2］。

2.5.4.3.2　免疫原性

海外試験の併合解析の結果、全体で 0.8%に抗 PTH 抗体が検出されたが、抗体価は低く、中和抗体ではなかった。また、ACP-014 群の 5%で治験薬投与後の抗 PEG 抗体の発現が認められたが、抗体価は低かった。治験薬投与前に抗 PEG 抗体が認められた ACP-014 群の 2 名（1.7%）では、PK 及びアルブミン補正血清カルシウム濃度への一時的な影響が認められたが、用量調節アルゴリズムに従って ACP-014 の用量を適切に調節することによって治療効果は維持された。免疫原性の詳細は［5.3.5.3-1　ISI 5.3.2.1 項、5.3.2.2 項、及び 2.7.4.4.4 項］に示した。

TCP-305 試験では、ベースラインから Week 52 までに抗 PTH 抗体が検出された被験者はいなかった。また、ベースライン時に抗 ACP-014 抗体又は抗 PEG 抗体は検出されなかった。試験治療下で発現した抗 ACP-014 抗体が 1 名で検出され、Week 42 及び Week 52 に陽性が確認された。当該被験者では試験治療下で発現した抗 PEG 抗体も検出されており、Week 26、Week 34、Week 42 及び Week 52 に陽性が確認された。この 1 名以外に抗 PEG 抗体が検出された被験者はいなかった。

2.5.4.3.3　耐薬性

TCP-201 試験の Week 84、TCP-304 試験の Week 26、又は TCP-305 試験の Week 52 までに ACP-014 に対する耐薬性は認められなかった。

TCP-201 試験、TCP-304 試験、及び TCP-305 試験では、治験期間中を通して主要評価項目及び副次評価項目の持続的な改善が認められ、有効性の欠如、疾患の悪化、又は治験薬と関連ありと

判定された有害事象による治験薬の投与中止若しくは治験中止は認められなかった。有効性は維持され、ACP-014 の平均投与量の中央値の変化はごくわずかであった。

2.5.4.3.4　継続性

TCP-201 試験、TCP-304 試験、及び TCP-305 試験のいずれでも治験薬と関連のある有害事象のために投与又は治験を中止した被験者はいなかった。

TCP-201 試験では、治験薬投与を受けた 59 名のうち 58 名が Week 84 に治験を継続していた。プラセボ群の 1 名が避妊要件の不遵守により、治験薬の投与及び治験を中止した。有害事象及び有効性の欠如によって試験を中止した被験者はいなかった。残りの 58 名は Week 84 時点で治験を継続していた。

TCP-304 試験では、治験薬の投与を受けた 82 名のうち 79 名（ACP-014 群 60 名、プラセボ群 19 名）が盲検期終了時（Week 26）に治験を継続していた。3 名（ACP-014 群：1 名、プラセボ群：2 名）が有害事象により治験薬の投与及び治験を中止した。この中止理由の内訳として、ACP-014 群の 1 名は心血管疾患のリスク因子を複数有する 7[redacted] 歳の被験者であり、心停止による死亡であった。プラセボ群の 2 名ではそれぞれ乳癌の発現及び同意撤回（当該被験者は双極性障害と診断されていた）であった。盲検期終了時（Week 26）では、79 名（ACP-014 群 60 名、プラセボ群 19 名）が治験を継続していた［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Figure 4］。

TCP-305 試験では、ACP-014 の投与を受けた 13 名全員が有効性評価期を完了し、12 名が Week 52 に治験を継続していた。13 名全員が有効性評価期を完了したが、1 名が医師判断（治験薬の投薬遵守状況が低い可能性があったため）により継続投与期には移行しなかった。Week 52 時点で、12 名が治験を継続していた。

2.5.4.3.5　離脱及び反跳現象

ACP-014 の治験では、特に離脱症状及び反跳現象を評価しなかった。なお、不測の事態を除き、患者が日常的に ACP-014 を休薬するとは考えにくい。

2.5.4.4　推奨用法

CT-103 試験の結果から、PTH（1-34）12～20 μg/日の範囲の用量で有効性が認められ、忍容性も良好であることが示唆された。健康成人では、血管拡張症状に基づき PTH（1-34）20 μg/日が MTD と判断され、PTH（1-34）12 μg/日はアルブミン補正血清カルシウムの上昇が認められた最低用量であった。副甲状腺機能低下症患者では、PTH（1-34）20 μg/日を超える用量が有効で、忍容性も良好である可能性が考えられた。したがって、TCP-201 試験の 4 週間の盲検期では用量を PTH（1-34）15、18、及び 21 μg/日に設定し、用量は変更しないこととした。ただし、アルブミン補正血清カルシウム濃度が LLN 以上 ULN 以下を保つために、補給用量のカルシウム及び活性型ビタミン D の用量は調節した。OLE 期では、個別の至適用量［PTH（1-34）6～60 μg/日］まで用量を調節した。

TCP-201 試験では、4 週間の盲検期に ACP-014 を固定用量（15、18、又は 21 μg/日）で投与した。その結果、ACP-014 18 μg/日では有効性及び良好な忍容性が認められ、ACP-014 21 μg/日と比較して高カルシウム血症の発現割合が低く、意味のある低カルシウム血症も認められなかった。

有害事象の発現割合に関して、ACP-014 15～21 μg/日の間で、低カルシウム血症又は高カルシウム血症に関連する有害事象を含め大きな差は認められなかった[5.3.5.1-1　TCP-201 試験 12.2.1 項、12.2.2 項]。よって、TCP-304 試験の盲検期の開始用量は ACP-014 18 μg/日とし、その後 6～60 μg/日の範囲で用量調整することで、アルブミン補正血清カルシウム濃度の正常化並びにカルシウム及び活性型ビタミン D 投与からの離脱の達成を目指した。

TCP-304 試験では、すべての被験者の開始用量を ACP-014 18 μg/日とし、用量調節アルゴリズムに従って被験者ごとに 3 μg/日ずつ至適用量まで用量を調節した［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Figure 3］。治験薬に加え、カルシウム及び活性型ビタミン D の用量も、アルブミン補正血清カルシウム濃度測定時に用量調節アルゴリズムに従って調節した。

盲検期（26 週間）の結果から、ACP-014 の開始用量を 18 μg/日とし、アルブミン補正血清カルシウム濃度の測定値に基づき個別に至適用量まで調節することが支持された。

盲検期終了時（Week 26）、ACP-014 群の被験者の多くでアルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲であった。Week 26 の ACP-014 の用量の範囲は 9～39 μg/日であり、被験者ごとに異なる用量の必要性が示唆された［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.1.3.2］。多くの被験者の用量は 15～30 μg/日であった。

TCP-305 試験では、TCP-304 試験と同様に開始用量を 18 μg/日とし、用量調節アルゴリズムに従って個別に 3 μg/日ずつ至適用量まで用量を調節した[5.3.5.2-1　TCP-305 試験　治験実施計画書 1.2 項　Figure 2]。用量範囲は 6～60 μg/日とした。

TCP-305 試験でも、Week 26 で治療用量のカルシウム及び活性型ビタミン D 投与から離脱した被験者の多くでアルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲であった。Week 26 までの ACP-014 の用量の範囲は 12～45 μg/日であり、日本人集団でも、全体集団と同様の用量で有効性が認められた。

以上の試験結果より、臨床上の用法及び用量は「パロペグテリパラチドを、PTH（1-34）として 1 回 18 μg を開始用量とし、 1 日 1 回、皮下注射する。以後、患者の血清カルシウム濃度の十分な管理のもとに、1日1回6～60 μgの範囲で適宜用量を増減して皮下投与するが、増量又は減量は3 μg ずつ行うこと。」と設定した。

2.5.4.5　結論

副甲状腺機能低下症の成人患者に対する ACP-014 による持続的な PTH 補充療法は、血清カルシウム濃度を正常に維持するのに有効であったと同時に、カルシウム及び活性型ビタミン D 投与からの離脱を可能にした。第 III 相試験の TCP-304 試験及び TCP-305 試験の結果、並びに第 II 相試験の TCP-201 試験の長期データから、ACP-014 の投与によって、PTH の生理的作用を回復させ、下流のホルモンである内因性のカルシトリオールの産生を可能にすることが示された。これは、

血液生化学的検査値の持続的な正常化、尿中カルシウム排泄量の正常化、並びに血清骨代謝マーカー及び骨密度によって示される骨格からのカルシウムの生理的動員からも明らかである。

このような生化学的効果及び標的臓器に対する効果に加え、ACP-014 は副甲状腺機能低下症患者の症状及び HRQOL の両方を持続的に改善した。また、これらの改善は活性型ビタミン D 及び治療用量のカルシウム投与から離脱した状態で認められた。

第 II 相試験及び第 III 相試験の最初の 26 週間では、血液生化学的検査の評価項目で同様の結果が認められたことから、TCP-304 試験の長期有効性の結果（骨密度、骨代謝マーカー、及び HRQOL）も、TCP-201 試験の結果と同程度になることが予測される。TCP-305 試験の結果から、日本人でも TCP-304 試験の結果と同様の傾向が認められ、副甲状腺機能低下症患者に対する ACP-014 の有効性が確認された。

第 II 相及び第 III 相のいずれの治験でも、ACP-014 の用量の平均値は治験期間を通しておおむね一定であり、免疫原性は発現割合が低く臨床的に持続的な影響はなかった。

投与継続率が高かったことから示されるように、ACP-014 のベネフィットは治験期間を通して持続した。

2.5.5　安全性の概括評価

安全性の主要なエビデンスは海外 TCP-201 試験、海外 TCP-304 試験、及び国内 TCP-305 試験に基づいており、海外 TCP-201 試験及び海外 TCP-304 試験は副甲状腺機能低下症の成人患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験（OLE 期又は継続投与期を含む）、国内 TCP-305 試験は副甲状腺機能低下症の成人患者を対象とした単群非盲検試験であった。開発プログラムに含めた臨床試験の一覧を表 2.5-1 に示す。

各試験の個別の安全性データの要約に加えて、副甲状腺機能低下症の成人患者を対象に ACP-014 を投与した海外第 II 相試験（TCP-201 試験）及び海外第 III 相試験（TCP-304 試験）の結果を併合した Safety Pool II の結果を示した。

曝露状況、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、免疫原性、mPEG 曝露の臨床評価、並びに内因性要因及び外因性要因を含む、安全性データの概要を 2.5.5.1 項に示す。2.5.5.1.6 項で考察したアルカリホスファターゼを除き、骨代謝マーカー及び骨密度をそれぞれ有効性の 2.5.4.2.3.5 項及び 2.5.4.2.3.6 項に要約する。

安全性データの詳細を［2.7.4 項］に、個々の治験の安全性データを治験総括報告書［5.3.3.1-1～2、5.3.3.3-1、5.3.5.1-1～2、5.3.5.2-1 項］に示した。

2.5.5.1　副甲状腺機能低下症の成人患者を対象とした安全性

2.5.5.1.1　曝露状況

TCP-201 試験の盲検期では、治験を中止した被験者はいなかった。OLE 期では、プラセボ群の 1 名は妊娠希望のため、OLE 期の Visit 4（Week 6）以降に治験を中止した［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 10.1 項］。

TCP-304 試験では、ACP-014 群 1 名及びプラセボ群 2 名は盲検期完了前に有害事象のため治験薬の投与を中止したが、いずれの有害事象も治験担当医師により治験薬と関連なしと判定された［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 10.1 項］。

Safety Pool II では、ACP-014 併合群の 99.0%（104/105 名）及びプラセボ併合群の 94.4%（34/36 名）が盲検期を完了し、OLE 期に移行して ACP-014 の投与を継続した［2.7.4.1.2.1 項］。

TCP-305 試験では、すべての被験者が有効性評価期を完了した。治験薬の服薬コンプライアンスが低い可能性があったため、1 名は継続投与期に移行せずに治験を中止した［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 10.1 項］。

TCP-201 試験では、ACP-014 投与期（ACP-014 の総投与期間）の曝露期間の中央値は 619.0 日（範囲：18～711 日）であった。また、盲検期の投与率の平均値は ACP-014 群で 98.2%、プラセボ群で 99.5%であった。プラセボ群と ACP-014 群で曝露期間及び投与率に差がなかった。ACP-014 投与期の投与率は 99.8%であった。

TCP-304 試験では、盲検期の曝露期間の中央値はいずれの群も 182.0 日（範囲：ACP-014 群で 109～213 日、プラセボ群で 26～196 日）であった。52 週間以上投与した被験者はいなかった［表 2.7.4-5］。盲検期の投与率の中央値は ACP-014 群で 97.8%、プラセボ群で 97.2%であった。プラセボ群と ACP-014 群で曝露期間及び投与率に差がなかった。

Safety Pool II の曝露期間の中央値は 241.0 日（範囲：1～711 日）であった。曝露期間の平均値は 358.7 日であった。投与率の平均値は 97.4%であった。

TCP-305 試験では、ACP-014 投与期の曝露期間の中央値は 434.0 日（範囲：185～526 日）であった。有効性評価期の投与率の中央値は 98.9%であった。また、有効性評価期+継続投与期（Week 0～52）の投与率の中央値は 99.5%であった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 13.1 項］。

ACP-014 の 1 日平均投与量の中央値は、TCP-201 試験（盲検期 18.000 μg、ACP-014 投与期 19.102 μg）、TCP-304 試験（20.867 μg）、及び TCP-305 試験（有効性評価期 20.885 μg、ACP-014 投与期 22.912 μg）でほぼ同量であった［表 2.7.4-4］。各試験のデータカットオフ時点に基づく ACP-014 の実際の投与回数及び実際の総投与量の中央値は、TCP-201 試験で 617.0 回及び 11844.0 μg、TCP-304 試験で 178.0 回及び 3795.0 μg、並びに TCP-305 試験で 427.0 回及び 9273.0 μg であり、TCP-304 試験では TCP-201 試験の約 1/3 であった。

2.5.5.1.2　人口統計学的及びその他の特性

TCP-201 試験、TCP-304 試験、及び TCP-305 試験の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性はいずれの治験でも同様であり、TCP-201 試験及び TCP-304 試験では投与群間でも同様であった［表 2.7.4-6］。

2.5.5.1.3　有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.5.5-1 に示す。いずれかの ACP-014 群で発現割合が 2%以上の有害事象を［表 2.7.4-10］に、治験担当医師により治験薬と関連ありと判定されたすべての有害事象を［表 2.7.4-12］示す。

表 2.5.5-1 有害事象の概要（安全性解析対象集団：TCP-304 試験、TCP-201 試験、Safety Pool II、及び TCP-305 試験）

	TCP-304 [a]		TCP-201 [b]			Safety Pool II			TCP-305	
	Blinded Period (Weeks 1-26)		Blinded Period (Weeks 1-4)		ACP-014 Period (Weeks 1-84)	Blinded Period [c]		ACP-014 Period [d]	Efficacy Period (Weeks 0-26)	ACP-014 Period (Weeks 0-52)
Subjects with:	ACP-014 (N=61) n (%)	Placebo (N=21) n (%)	ACP-014 (N=44) n (%)	Placebo [b] (N=15) n (%)	All ACP-014 (N=59) n (%)	ACP-014 (N=105) n (%)	Placebo (N=36) n (%)	All ACP-014 (N=139) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)
Treatment-emergent adverse events (TEAEs)	50 (82.0)	21 (100.0)	18 (40.9)	6 (40.0)	51 (86.4)	68 (64.8)	27 (75.0)	107 (77.0)	10 (76.9)	10 (76.9)
Serious TEAEs (TESAEs)	5 (8.2)	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.5)	5 (4.8)	3 (8.3)	10 (7.2)	0 (0.0)	2 (15.4)
Severity										
Grade 4	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3	1 (1.6)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.1)	1 (1.0)	1 (2.8)	5 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 2	21 (34.4)	9 (42.9)	3 (6.8)	3 (20.0)	17 (28.8)	24 (22.9)	12 (33.3)	38 (27.3)	2 (15.4)	5 (38.5)
Grade 1	27 (44.3)	11 (52.4)	15 (34.1)	3 (20.0)	31 (52.5)	42 (40.0)	14 (38.9)	63 (45.3)	8 (61.5)	5 (38.5)
Related TEAE	30 (49.2)	8 (38.1)	9 (20.5)	1 (6.7)	22 (37.3)	39 (37.1)	9 (25.0)	54 (38.8)	4 (30.8)	4 (30.8)
Serious related TEAE	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
TEAE related to hyper- or hypocalcemia leading to ER/Urgent Care visit and/or hospitalization	4 (6.6)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.8)	2 (5.6)	4 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
TEAE leading to discontinuation of study drug	1 (1.6)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (5.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
TEAE leading to discontinuation of trial	1 (1.6)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (2.8)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
TEAE leading to death	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source:［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.3］

Abbreviations: ER = emergency rooms; TEAE: treatment-emergent adverse event.

Percentages were calculated based on the number of subjects in the Safety Analysis Population. In the severity categories, subjects are displayed for the highest severity only. AE severity was assessed by WHO toxicity grading scale.

a For TCP-304, TEAEs occurring prior to the first dose of open-label treatment are included.

b For TCP-201, All ACP-014 are the group of subjects who received palopegteriparatide during the Blinded Period and/or during the Open-label Extension.

A TEAE was considered a ACP-014 Period TEAE if it occurred after the first dose of palopegteriparatide. The placebo group consists of pooled dosage placebo groups.

c In Safety Pool II, a Blinded Treatment Period TEAE is defined as TEAE occurring prior to the first dose of open-label palopegteriparatide.

d In Safety Pool II, ACP-014 Period TEAE is defined as TEAE occurring after the first dose of palopegteriparatide.

TCP-201 試験、TCP-304 試験、及び TCP-305 試験で認められた有害事象は、ほとんどが Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 の有害事象、重篤な有害事象、高カルシウム血症又は低カルシウム血症により救急／緊急治療室の受診及び入院に至った有害事象の発現割合はいずれの治験でも低かった。治験薬と関連のある重篤な有害事象は、TCP-304 試験の ACP-014 群で 1 件のみ（高カルシウム血症）認められた。また、死亡に至った有害事象は、TCP-304 試験の ACP-014 群で 1 件（心停止）のみ認められ、治験担当医師により治験薬と関連なしと判定された。TCP-201 試験の盲検期及び TCP-305 試験の有効性評価期では、重篤な有害事象は認められなかった。安全性の評価に用いた試験全体の ACP-014 群で、治験薬の投与中止及び治験中止に至った有害事象は心停止のみであった。

プラセボ群では、治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象（浸潤性乳癌及び双極性障害）が 2 件認められた。浸潤性乳癌を発現した被験者は本事象のために治験を中止し、双極性障害を発現した被験者は同意撤回により治験を中止した（有害事象による治験中止ではない）。

2.5.5.1.3.1　TCP-201 試験

（1）比較的よく見られる有害事象

盲検期に ACP-014 群で発現割合が高かった有害事象は、頭痛［11.4%（5/44 名）］、悪心［9.1%（4/44 名）］、及び高カルシウム血症［6.8%（3/44 名）］であった。このうち ACP-014 群でプラセボ群と比較して発現割合が高かった有害事象は、高カルシウム血症［ACP-014 群：6.8%（3/44 名）、プラセボ群：0%（0/15 名）、以降同順］、及び頭痛［11.4%（5/44 名）、6.7%（1/15 名）］であった。治験薬と関連のある有害事象は ACP-014 群で 20.5%（9/44 名）、プラセボ群で 6.7%（1/15 名）に認められた。ACP-014 群で発現割合が高かった治験薬と関連のある有害事象は、高カルシウム血症及び頭痛［各 6.8%（3/44 名）］であった。ACP-014 群でプラセボ群と比較して発現割合が高かった治験薬と関連のある有害事象は、高カルシウム血症及び頭痛［各 6.8%（3/44 名）、0%（0/15 名）］であった。各群の患者数が少なく用量反応関係の評価に限界があった。

ACP-014 投与期に発現割合が高かった有害事象は、頭痛［22.0%（13/59 名）］、疲労及び筋痙縮［各 11.9%（7/59 名）］、並びに高血圧、悪心、及び錯感覚［各 10.2%（6/59 名）］であった。治験薬と関連のある有害事象は 37.3%（22/59 名）に認められた。発現割合が高かった治験薬と関連のある有害事象は、頭痛［11.9%（7/59 名）］及び高カルシウム血症［6.8%（4/59 名）］であった。

（2）死亡

死亡に至った被験者はいなかった［2.7.4.2.1.2 項］。

（3）重篤な有害事象

盲検期にいずれの投与群でも重篤な有害事象は認められなかった。OLE 期の重篤な有害事象の発現割合は 8.5%（5/59 名）であり、内訳は慢性副鼻腔炎、乳頭様腎盂腫瘍、浸潤性

乳管癌、脱水、低カリウム血症、頭痛、腎結石症、脊椎骨折、及び胸椎骨折の 9 件であった。いずれの重篤な有害事象も治験薬との因果関係は否定された。データカットオフ時点で軽快した浸潤性乳管癌 1 名を除き、いずれの重篤な有害事象も回復した[2.7.4.2.1.3 項]。

(4) 重症度が Grade 3 以上の有害事象

盲検期に Grade 3（高度）以上の有害事象はなかった。ACP-014 投与期に認めた Grade 3 の有害事象は 5.1%（3/59 名）に 5 件発現し、内訳は頭痛、低カリウム血症、腎結石症、浸潤性乳管癌、及び乳頭様腎盂腫瘍であった。いずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判定された［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 12.2.3.1 項、12.2.3.2 項］。

(5) 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止又は治験の中止に至った有害事象は認められなかった[5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.17 及び 5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.18]。

2.5.5.1.3.2　TCP-304 試験（主要試験）

(1) 比較的よく見られる有害事象

盲検期に ACP-014 群で発現割合が高かった有害事象は、注射部位反応[31.1%(19/61 名)]、頭痛［21.3%（13/61 名)]、錯感覚［18.0%（11/61 名)]、疲労［14.8%（9/61 名)]、悪心及び筋痙縮［各 11.5%（7/61 名)]、並びに高カルシウム血症、低カルシウム血症、関節痛、及び下痢［各 9.8%（6/61 名)］であった。このうち ACP-014 群でプラセボ群と比較して発現割合が高かった有害事象は、注射部位反応［ACP-014 群：31.1%（19/61 名)、プラセボ群：0%（0/21 名)、以降同順]、頭痛［21.3%（13/61 名)、9.5%（2/21 名)]、及び高カルシウム血症［9.8%（6/61 名)、0%（0/21 名)］であった。盲検期では、治験薬と関連のある有害事象は ACP-014 群で 49.2%（30/61 名)、プラセボ群で 38.1%（8/21 名）に認められた。ACP-014 群で発現割合が高かった治験薬と関連のある有害事象は、注射部位反応［31.1%（19/61 名)]、並びに高カルシウム血症及び頭痛［各 9.8%（6/61 名)］であった。ACP-014 群でプラセボ群と比較して発現割合が高かった治験薬と関連のある有害事象は、注射部位反応［31.1%（19/61 名)、0%（0/21 名)]、及び高カルシウム血症［9.8%（6/61 名)、0%（0/21 名)］であった。頭痛、錯感覚、疲労、筋痙縮、及び悪心の有害事象は、血清カルシウム濃度の上昇に伴って発現することが予測された。

(2) 死亡

ACP-014 群の 1 名が心停止により死亡したが、治験担当医師により治験薬と関連なしと判定された［表 2.7.4-13]。

(3) 重篤な有害事象

盲検期の重篤な有害事象の発現割合は、ACP-014 群で 8.2%(5/61 名)、プラセボ群で 14.3%

（3/21 名）であり、ACP-014 群でプラセボ群と比較して低かった。ACP-014 群で発現した重篤な有害事象は心停止、大腸炎、直腸出血、高カルシウム血症、及び低カルシウム血症であった。このうち、治験薬と関連のある重篤な有害事象は高カルシウム血症 1.6%（1/61 名）であった。心停止（死亡）、双極性障害（未回復）、及び子宮内膜障害（転帰不明）を除く重篤な有害事象は、軽快又は回復した［2.7.4.2.1.3 項］。

（4）重症度が Grade 3 以上の有害事象

盲検期に Grade 3 以上の有害事象は ACP-014 群で 3.3%（2/61 名）、プラセボ群で 4.8%（1/21 名）に発現した。ACP-014 群に発現した Grade 3 以上の有害事象は、Grade 3 の高カルシウム血症［1.6%（1/61 名）］及び Grade 4 の心停止［1.6%（1/61 名）］であった［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.14］。

（5）投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、ACP-014 群で 1 名（心停止）及びプラセボ群で 2 名（浸潤性乳癌及び双極性障害）に認められた［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.18］。治験中止に至った有害事象は、心停止及び浸潤性乳癌であった［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.17］。双極性障害を発現した被験者は同意撤回により治験を中止した（有害事象による治験中止ではない）。これらはいずれも重篤な有害事象であり、治験薬と関連なしと判定された。いずれの事象も盲検期に認められ、データカットオフ時点までの OLE 期に認められなかった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 12.4 項］。

（6）OLE 期の有害事象

有害事象は OLE 期に移行した 79 名の 30.4%（24/79 名）に 37 件認められた［5.3.5.1-2 TCP-304 試験 12.4 項］。有害事象の大部分は Grade 1［91.9%（34/37 名）］であり、治験担当医師により治験薬と関連なしと判定された。Grade 3 以上の有害事象は 1 名に発現し（低カルシウム血症）、治験薬と関連ありと判定された［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Listing 16.99.2］。データカットオフ時点までに重篤な有害事象、又は治験薬の投与中止若しくは治験中止に至った有害事象は認められなかった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 12.4 項］。

2.5.5.1.3.3　Safety Pool II

（1）比較的よく見られる有害事象

Safety Pool II では、有害事象の発現割合に、大きな群間差は認められなかった。

盲検期に ACP-014 併合群で発現割合が高かった有害事象は、注射部位反応［18.1%（19/105 名）］、頭痛［17.1%（18/105 名）］、錯感覚、疲労、及び悪心［各 10.5%（11/105 名）］、並びに高カルシウム血症［8.6%（9/105 名）］であった。ACP-014 併合群でプラセボ併合群と比較して発現割合が高かった有害事象は、注射部位反応［ACP-014 併合群：18.1%（19/105 名）、プラセボ併合群：0%（0/36 名）、以降同順］、頭痛［17.1%（18/105 名）、8.3%（3/36 名）］、

及び高カルシウム血症［8.6%（9/105 名）、0%（0/36 名）］であった。治験薬と関連のある有害事象は ACP-014 併合群で 37.1%（39/105 名）、プラセボ併合群で 25.0%（9/36 名）に認められ、ACP-014 併合群でプラセボ併合群と比較して高かった。ACP-014 併合群で発現割合が高かった治験薬と関連のある有害事象は、注射部位反応［18.1%（19/105 名）］、並びに高カルシウム血症及び頭痛［各 8.6%（9/105 名）］であった。ACP-014 併合群でプラセボ併合群と比較して発現割合が高かった治験薬と関連のある有害事象は、注射部位反応［18.1%（19/105 名）、0%（0/36 名）］、高カルシウム血症［8.6%（9/105 名）、0%（0/36 名）］、及び頭痛［8.6%（9/105 名）、2.8%（1/36 名）］であった。

ACP-014 投与期に発現割合が高かった有害事象は、頭痛［18.7%（26/139 名）］、注射部位反応［14.4%（20/139 名）］、錯感覚［13.7%（19/139 名）］、疲労［11.5%（16/139 名）］、筋痙縮［10.8%（15/139 名）］、悪心［10.1%（14/139 名）］、低カルシウム血症［8.6%（12/139 名）］、関節痛［7.9%（11/139 名）］、及び高カルシウム血症［7.2%（10/139 名）］であった。ACP-014 投与期では、治験薬と関連のある有害事象は 38.8%（54/139 名）に認められた。発現割合が高かった治験薬と関連のある有害事象は、注射部位反応［14.4%（20/139 名）］、頭痛［9.4%（13/139 名）］、及び高カルシウム血症［7.2%（10/139 名）］であった。

（2）死亡

死亡は、海外第 III 相試験（TCP-304 試験）でのみ「心停止（死亡）」が認められた［2.7.4.2.1.2 項］。

（3）重篤な有害事象

盲検期の重篤な有害事象の発現割合は ACP-014 併合群で 4.8%（5/105 名）、プラセボ併合群で 8.3%（3/36 名）であった。治験薬と関連ありの重篤な有害事象の発現割合は、ACP-014 併合群で 1.0%（1/105 名）、プラセボ併合群で 0%（0/36 名）であり、ACP-014 併合群の高カルシウム血症のみであった。

ACP-014 投与期に認めた重篤な有害事象の発現割合は ACP-014 併合群で 7.2%（10/139 名）であった。治験薬と関連ありの重篤な有害事象の発現割合は 0.7%（1/139 名）であり、高カルシウム血症のみであった。その他の重篤な有害事象は、いずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判定された［2.7.4.2.1.3 項］。

（4）重症度が Grade 3 以上の有害事象

盲検期の Grade 4 の有害事象は ACP-014 併合群で 1.0%（1/105 名）、プラセボ併合群で 0%（0/36 名）、Grade 3 の有害事象は ACP-014 併合群で 1.0%（1/105 名）、プラセボ併合群で 2.8%（1/36 名）に発現した。ACP-014 併合群に認めた内訳は Grade 4 の心停止及び Grade 3 の高カルシウム血症の 2 件であった。治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された有害事象は、高カルシウム血症であった。

ACP-014 投与期に認めた Grade 4 の有害事象は 0.7%（1/139 名）、Grade 3 の有害事象は 3.6%（5/139 名）に発現した。高カルシウム血症及び低カルシウム血症を除いて治験担当医

師により治験薬と関連なしと判定された［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.14］。

（5）投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、TCP-304 試験の ACP-014 群で 1 名（心停止）及びプラセボ群で 2 名（浸潤性乳癌及び双極性障害）に認められた［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.18］。双極性障害を発現した被験者は同意撤回により治験を中止した（有害事象による治験中止ではない）。いずれも治験薬と関連なしと判定され、盲検期に認められた［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 12.4 項］。

（6）曝露期間で調整した解析

Safety Pool II の曝露期間で調整した有害事象の発現率を ACP-014 併合群とプラセボ併合群で比較した。また、TCP-305 試験の曝露期間で調整した有害事象の発現率も示した［2.7.4.2.1.1.1.1 項］。ACP-014 併合群の曝露期間で調整した有害事象の発現率は、ACP-014 を 1 回以上投与したすべての被験者を対象に ACP-014 への総曝露期間（人年）当たりの ACP-014 投与期に認められた有害事象の発現件数と定義した。プラセボ併合群の曝露期間で調整した有害事象の発現率は、プラセボへの総曝露期間（人年）当たりの盲検期に認められた有害事象の発現件数と定義した。

Safety Pool II では、曝露期間で調整した有害事象の発現率は、プラセボ併合群（9.55 件／人年）と比較して ACP-014 併合群（4.45 件／人年）で低かった。器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別の曝露期間で調整した有害事象の発現率は、大部分がプラセボ併合群と比較して ACP-014 併合群で低かった。ACP-014 併合群とプラセボ併合群を比較して、曝露期間で調整した有害事象の発現率の差が大きかった有害事象は、SOC 別では「代謝および栄養障害」（ACP-014 併合群：0.31 件／人年、プラセボ併合群：1.38 件／人年、以降同順）に、PT 別では低カルシウム血症（0.12 件／人年、1.38 件／人年）、錯感覚（0.19 件／人年、1.10 件／人年）、疲労（0.14 件／人年、0.46 件／人年）、及び関節痛（0.10 件／人年、0.37 件／人年）であった。

TCP-305 試験では、曝露期間で調整した有害事象の発現率は 3.19 件／人年であった。発現率が高かった SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」及び「皮膚および皮下組織障害」（各 0.47 件／人年）、「筋骨格系および結合組織障害」（0.33 件／人年）、並びに「胃腸障害」（0.40 件／人年）、PT 別では発疹（0.33 件／人年）であった。

2.5.5.1.3.4　TCP-305 試験

（1）比較的よく見ら れる有害事象

Week 26（有効性評価期）までに発現割合が高かった有害事象は、上咽頭炎、起立性低血圧、及び注射部位紅斑［各 15.4%（2/13 名）］であり、その他は 1 名のみに認められた。治験薬と関連のある有害事象は 30.8%（4/13 名）に認められ、高カルシウム血症、高カルシウム尿症、注射部位紅斑、及び投薬過誤が各 7.7%（1/13 名）であった。

Week 52（継続投与期）までに発現割合が高かった有害事象は、上咽頭炎、発疹、及び起立性低血圧［各 23.1%（3/13 名）］、並びに COVID-19 及び注射部位紅斑［各 15.4%（2/13 名）］であった。Week 26 以降、Week 52 までに治験薬と関連のある有害事象は新たに認められなかった。

（2）死亡

死亡に至った被験者はいなかった［2.7.4.2.1.2 項］。

（3）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は 15.4%（2/13 名）であり、再発甲状腺癌及び変形性関節症の 2 件であった。いずれの事象も Week 26 から Week 52 までの継続投与期に発現した。治験薬との因果関係はいずれも否定され、転帰は軽快又は回復であった［2.7.4.2.1.3 項］。

（4）重症度が Grade 3 以上の有害事象

国内 TCP-305 試験では、Grade 3 以上の有害事象は認められなかった［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.14］。

（5）投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止又は治験の中止に至った有害事象は認められなかった［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.17 及び Table 2.18］。

2.5.5.1.4　その他の重要な有害事象

2.5.5.1.4.1　症候性の高カルシウム血症及び低カルシウム血症

（1）TCP-201 試験

ACP-014 投与期で高カルシウム血症は 6.8%（4/59 名）に 6 件認められた。いずれの事象も非重篤かつ Grade 1 であり、治験薬と関連ありと判定された［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 12.2.2 項、5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.23-1-2、Table 2.14、Table 2.15］。このうち 3 名では盲検期（それぞれ Day 7、8、及び 10）に、3 名（盲検期に高カルシウム血症を発現した 2 名を含む）では OLE 期（それぞれ Day 32、33、600）に高カルシウム血症が認められた。プラセボ群では高カルシウム血症は認められなかった。

盲検期での低カルシウム血症の発現割合は、プラセボ群のみで 6.7%（1/15 名）であった。OLE 期では、治験薬を数ヵ月（範囲 : Day 238～497）投与した後に ACP-014 群の 5.1%（3/59 名）に低カルシウム血症が認められ、この結果は基準範囲を下回る血清カルシウム低値の発現割合がわずかに上昇していたことと一貫していた（2.5.5.1.6.1 項、［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 12.2.2 項、DB Table 14.3.1.12 及び OLE Table 14.3.1.2］）。

これらの事象はいずれも、7 日超の持続的な高度の高カルシウム血症又は低カルシウム血症ではなかった。

（2）TCP-304 試験

盲検期での高カルシウム血症の発現割合は、ACP-014 群のみで 9.8%（6/61 名）であった。盲検期での高カルシウム血症は、すべて最初の 3 ヵ月間に発現し、そのほとんどが最初の 1 ヵ月に発現していた［5.3.5.1-2 TCP-304 試験 12.2.2 項］。この結果は、血清カルシウム濃度の上昇は治験薬の用量調節期間中にみられ、血清カルシウム高値への変動はほとんどが最初の 3 ヵ月間に認められたことと一致していた（2.5.5.1.6.1 項）。高カルシウム血症 1 件は Grade 3 かつ重篤であり、治験薬と関連ありと判定された（2.5.5.1.3.2 項）。プラセボ群では高カルシウム血症は認められなかった。

盲検期での低カルシウム血症の発現割合は、ACP-014 群で 9.8%（6/61 名）、プラセボ群で 42.9%（9/21 名）であった。このうち ACP-014 群の 2 名は盲検期の最初の 3 ヵ月間に低カルシウム血症が認められ、残りの 4 名は盲検期の最後の 3 ヵ月間に低カルシウム血症を発現した。プラセボ群のほとんどの被験者（7/9 名）は盲検期の最初の 3 ヵ月間に低カルシウム血症を認めた。これは血清カルシウム低値への変動の増加率及び発現割合と一致していた（2.5.5.1.6.1 項）。さらに、OLE 期に Grade 3 の非重篤な低カルシウム血症が 1 件認められた［5.3.5.1-2 TCP-304 試験 Listing 16.99.2］。

（3）TCP-305 試験

有効性評価期での高カルシウム血症の発現割合は 7.7%（1/13 名）であった。本事象の発現時期は最初の 3 ヵ月間であり、海外試験で高カルシウム血症のほとんどが最初の 1 ヵ月間に発現していたことと一致していた［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 12.6 項］。発現した高カルシウム血症は Grade 1 であり、治験薬と関連ありと判定された。Week 26 以降、Week 52 までに高カルシウム血症は新たに認められなかった。また、重篤な高カルシウム血症は認められなかった。

有効性評価期に低カルシウム血症は認められなかった。ACP-014 投与期での低カルシウム血症の発現割合は 7.7%（1/13 名）であり、Grade 2 であった。本事象は当初、持続的な高度の低カルシウム血症［特に注目すべき有害事象（AESI）］と判断されたが、後日、治験担当医師により AESI の基準を満たしていないと判断された［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 12.3.1.4 項］。

2.5.5.1.4.2　高カルシウム血症又は低カルシウム血症により救急／緊急治療室の受診又は入院に至った有害事象

（1）TCP-201 試験

救急／緊急治療室の受診又は入院に至った高カルシウム血症若しくは低カルシウム血症は認められなかった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 12.3.3 項］。

（2）TCP-304 試験

高カルシウム血症又は低カルシウム血症に関連する有害事象の発現割合は、ACP-014 群で 6.6%（4/61 名）、プラセボ群で 9.5%（2/21 名）でほぼ同程度に認められ、救急／緊急治療室の受診又は入院に至った［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 12.3.1.5 項及び Table 14.3.1.9］。多くの事象は Grade 1 又は Grade 2 であり、高カルシウム血症 1 件のみが Grade 3 の重篤な有害事象であった（2.5.5.1.3.2 項）。いずれの事象も盲検期に発現し、OLE 期に認められなかった。

高カルシウム血症又は低カルシウム血症に関連する有害事象が認められ、救急／緊急治療室の受診及び入院に至った ACP-014 群 4 名のうち 3 名で高カルシウム血症が認められたが、いずれも治験担当医師により治験薬と関連ありと判定され、治験薬の投与を中断した。いずれの事象も転帰は回復であり、全被験者が治験を継続した。プラセボ群の 2 名ではいずれも低カルシウム血症が認められたが、治験担当医師により治験薬と関連なしと判定された。1 名は治験薬を増量し、他の 1 名は治験薬の用量を変更しなかった。

（3）TCP-305 試験

救急／緊急治療室の受診又は入院に至った高カルシウム血症若しくは低カルシウム血症は認められなかった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験　Table 14.3.1.9］。

2.5.5.1.4.3　特に注目すべき有害事象（TCP-304 試験及び TCP-305 試験）

ACP-014 の AESI は以下と定義した。

- 起立性めまい、頭部ふらふら感、脱力、霧視、失神寸前の状態、失神、頭痛、起立性低血圧、起立性頻脈又は動悸などを含む血管拡張に関連する徴候及び症状
- 7 日超の持続的な高度の低カルシウム血症
- 7 日超の持続的な高度の高カルシウム血症

TCP-304 試験では、プラセボ群で AESI は認められなかった。ACP-014 群で 13.1%（8/61 名）に AESI が認められたが、重篤な有害事象又は高度の有害事象ではなかった。いずれの AESI も血管拡張に関連する徴候及び症状であり、PTH の既知の生理的作用と一致して低頻度で認められた。AESI の発現割合は、体位性めまい及び起立性頻脈症候群が各 3.3%（2/61 名）、起立血圧低下、頭痛、起立性低血圧、動悸、及び失神が各 1.6%（1/61 名）であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 12.3.1.4

項及び Table 14.3.1.17］。持続的な高度の高カルシウム血症又は低カルシウム血症の AESI は、認められなかった。

TCP-305 試験では 30.8%（4/13 名）に AESI が認められた。ACP-014 投与期（Week 0～52）の AESI の発現割合は、起立性低血圧が 23.1%（3/13 名）及び低カルシウム血症が 7.7%（1/13 名）であった。内訳は有効性評価期（Week 0～26）に起立性低血圧が 2 名、継続投与期（Week 26～52）に起立性低血圧及び低カルシウム血症が各 1 名であった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 12.3.1.4 項及び Listing 16.2.7.1.9］。いずれの AESI も治験薬と関連なしと判定された。起立性低血圧はいずれも Grade 1 であり、低カルシウム血症は Grade 2 であった。すべての AESI は回復した。

TCP-201 試験では、治験実施計画書改訂第 3 版に AESI を規定したため、TCP-201 試験のデータカットオフ時点で AESI は認められなかった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 12.2.1 項］。

2.5.5.1.4.4　特記すべき有害事象

「特記すべき有害事象」は、高カルシウム血症、起立性低血圧、頭痛、心血管系の事象、注射部位反応、消化器症状、異所性石灰化、尿石症、アナフィラキシー、低カルシウム血症、骨肉腫に関連する有害事象とした。特記すべき有害事象の定義は［表 2.7.4-368］に示す。

特記すべき有害事象のうち、高カルシウム血症、起立性低血圧、頭痛、骨肉腫について、Safety Pool II 及び TCP-305 試験の結果を以下に示す。なお、注射部位反応は併合せず、TCP-201 試験、TCP-304 試験、及び TCP-305 試験の各試験結果のみを示した。心血管系の事象、消化器症状、異所性石灰化、尿石症、アナフィラキシー、及び低カルシウム血症では、特に大きな問題は認められなかった［2.7.4.2.1.5.1 項］。

2.5.5.1.4.4.1　高カルシウム血症

（1）Safety Pool II

盲検期での高カルシウム血症関連の有害事象の発現割合は、ACP-014 併合群で 8.6%（9/105 名）、プラセボ併合群で 0%（0/36 名）であり、プラセボ併合群と比較して ACP-014 併合群で高かった。発現した高カルシウム血症関連の有害事象は高カルシウム血症のみで、すべて治験薬と関連ありと判定された。盲検期の ACP-014 併合群で高カルシウム血症関連の重篤な有害事象が 1 名に認められた。

ACP-014 投与期での高カルシウム血症関連事象の発現割合は、ACP-014 併合群で 7.2%（10/139 名）であった。発現した高カルシウム血症関連の有害事象は高カルシウム血症のみで、すべて治験薬と関連ありと判定された。ACP-014 併合群で高カルシウム血症関連の重篤な有害事象が 1 名に認められた。

（2）TCP-305 試験

有効性評価期での高カルシウム血症関連の有害事象の発現割合は 7.7%（1/13 名）であり、治験薬と関連ありと判定された。高カルシウム血症関連の重篤な有害事象は認められなかった。Week 26 以降、Week 52 までに高カルシウム血症関連の有害事象は新たに認められな

かった。

2.5.5.1.4.4.2　起立性低血圧

（1）Safety Pool II

盲検期での起立性低血圧関連の有害事象の発現割合は、ACP-014 併合群で 26.7%（28/105 名）、プラセボ併合群で 22.2%（8/36 名）であり、プラセボ併合群と ACP-014 併合群で同程度であった。起立性低血圧関連の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、ACP-014 併合群で 5.7%（6/105 名）、プラセボ併合群で 2.8%（1/36 名）であり、ACP-014 併合群とプラセボ併合群で大きな差がなかった。盲検期の起立性低血圧関連の重篤な有害事象は認められなかった。

ACP-014 投与期での起立性低血圧関連の有害事象の発現割合は、ACP-014 併合群で 25.9%（36/139 名）であった。起立性低血圧関連の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、ACP-014 併合群で 6.5%（9/139 名）であった。ACP-014 投与期の起立性低血圧関連の重篤な有害事象は認められなかった。

（2）TCP-305 試験

有効性評価期での起立性低血圧関連の有害事象の発現割合は 15.4%（2/13 名）であった。発現した起立性低血圧関連の有害事象は起立性低血圧のみで、いずれの事象も治験薬と関連なしと判定された。

ACP-014 投与期での起立性低血圧関連の有害事象の発現割合は 23.1%（3/13 名）であった。発現した起立性低血圧関連の有害事象は起立性低血圧のみで、治験薬と関連なしと判定された。

TCP-305 試験では、起立性低血圧関連の重篤な有害事象は認められなかった。

2.5.5.1.4.4.3　頭痛

（1）Safety Pool II

盲検期での頭痛関連の有害事象の発現割合は、ACP-014 併合群で 17.1%（18/105 名）、プラセボ併合群で 8.3%（3/36 名）であり、プラセボ併合群と比較して ACP-014 併合群で高かった。発現した頭痛関連の有害事象は頭痛のみであった。頭痛関連の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、ACP-014 併合群で 8.6%（9/105 名）、プラセボ併合群で 2.8%（1/36 名）であり、プラセボ群と比較して ACP-014 群で高かった。盲検期の頭痛関連の重篤な有害事象は認められなかった。

ACP-014 投与期での頭痛関連の有害事象の発現割合は、ACP-014 併合群で 18.7%（26/139 名）であった。発現した頭痛関連の有害事象は頭痛のみであった。頭痛関連の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、ACP-014 併合群で 9.4%（13/139 名）であった。

ACP-014 投与期で頭痛関連の重篤な有害事象が 1 名に認められた。

（2）TCP-305 試験

有効性評価期では頭痛関連の有害事象は認められなかった。ACP-014 投与期での頭痛関連の有害事象の発現割合は 7.7%（1/13 名）であり、頭痛関連の治験薬と関連ありの有害事象は認められなかった。

TCP-305 試験では、頭痛関連の重篤な有害事象は認められなかった。

2.5.5.1.4.4.4　注射部位反応

TCP-201 試験と、TCP-304 試験及び TCP-305 試験との間では、注射部位反応の収集方法に違いがあった［2.7.4.2.1.5.1.5 項］。注射部位反応のデータ収集は、TCP-201 試験とは異なり TCP-304 試験及び TCP-305 試験でより明確に定義され、注射部位反応並びに関連する徴候及び症状を治験開始時から有害事象として把握するために特別に調査を行った。一方、TCP-201 試験のデータ収集方法は、データカットオフ日に近くなるまで TCP-304 試験及び TCP-305 試験と同様の要件ではなかった。この収集方法の違いにより、注射部位反応について TCP-201 試験、TCP-304 試験、及び TCP-305 試験の併合解析は実施しなかった。

TCP-304 試験では、盲検期での注射部位反応関連の有害事象の発現割合は全体で 28.0%（23/82 名）であり、プラセボ群［4.8%（1/21 名）］より ACP-014 群［36.1%（22/61 名）］で多かった。ACP-014 群に認められた注射部位反応関連の有害事象は、PT 別では注射部位反応（19 名）、注射部位紅斑（2 名）、及び注射部位発疹（1 名）であり、プラセボ群では注射部位内出血（1 名）のみであった。注射部位反応関連の有害事象の多くは Grade 1 であり、注射部位反応関連の重篤な有害事象、注射部位反応関連の治験薬の投与中止又は治験中止に至った事象は認められなかった。ACP-014 群で注射部位反応が認められた 22 名の症状は以下のとおりで、発赤は 0～2 cm 未満［54.5%（12/22 名）］又は 2～5 cm 未満［45.5%（10/22 名）］、そう痒なし［81.8%（18/22 名）］、腫脹なし［68.2%（15/22 名）］、及び疼痛なし［100%（22/22 名）］であった。ACP-014 群では、5 cm を超える発赤、中等度若しくは高度のそう痒、又は 4 cm 超の腫脹は認められなかった。注射部位反応の持続時間の中央値は 72 時間であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 12.3.1.6 項］。

TCP-305 試験では、注射部位反応を TCP-304 試験と同様の定義とした。注射部位紅斑は 15.4%（2/13 名）に認められ、いずれも有効性評価期に発現した。注射部位反応関連の重篤な有害事象は認められなかった。

2.5.5.1.4.4.4.1　局所所見の評価

TCP-201 試験、TCP-304 試験、及び TCP-305 試験では、治験薬投与時及び投与後 15 分以上経過した時点で局所所見を評価した。Week 0 では、ほとんどの被験者［TCP-201 試験（80%超）及び TCP-304 試験（90%超）］が治験薬投与時に局所所見の評価を受け、ACP-014 群とプラセボ群で同様の結果が得られた。ACP-014 群の半数の被験者からは投与 15 分後の結果が得られ、いずれの被験者でも各パラメータの局所所見は投与時と同様であった。TCP-201 試験では、疼痛の程度は ACP-014 の各用量群（15、18、及び 21 μg/日）で同程度であった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 12.1.1 項］。

TCP-304 試験では、投与時及び投与 15 分以上経過した時点のいずれでも、75%以上の被験者には発赤、そう痒、腫脹、及び疼痛の症状は認められなかった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 12.3.1.7 項］。

TCP-305 試験では、Week 0 に全員が、Week 26 では 90%超の被験者が局所所見の評価を受けた。全体として、Week 0 若しくは Week 26 の投与時、又は投与 15 分以上経過した時点のいずれでも、75%以上の被験者には発赤、そう痒、腫脹、及び疼痛の症状は認められなかった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 12.3.1.7 項］。

2.5.5.1.4.4.5　　骨肉腫

ラットを用いたがん原性試験における骨肉腫の発生に基づき、承認された短時間作用型 PTH アナログである Forteo®及び Natpara®は、米国では枠囲み警告（boxed warning）が付されているか[60]、過去に付されていた[61]。EU では、短時間作用型 PTH アナログの医薬品市販承認取得者は、骨肉腫の発生を評価するために承認後試験を実施する義務がある[62][63]。しかし、サルを含むその他の動物種や慢性副甲状腺機能亢進症などでみられるように生理的レベル以上の PTH に長期間曝露されたヒトにおいて、PTH によって骨肉腫が誘発されるという証拠はない[64][65][66][67][68]。同様に、Forteo®で最長 2 年間治療された骨粗鬆症患者において骨肉腫の発現率が増加するという報告はない[69][70][71][72][73][74][75]。これらの理由により、2020 年 11 月に Forteo の添付文書から骨肉腫に関する枠囲み警告が削除されるとともに治療期間が更新され、骨折リスクが高い状態が続いている患者、又は骨折リスクが高い状態に戻った患者については、2 年を超えて治療を行うことが可能となった[61]。また、Natpara による治療後の骨肉腫のリスク増加は、最長で 8 年間報告されていない。全体として、ACP-014 から遊離する活性型 PTH がヒトにおいて骨肉腫のリスクをもたらすという証拠はない。

科学的根拠の重要度（weight of evidence）及び 3R（代替法の活用、使用数の削減、苦痛の軽減）の原則に基づき、FDA（FDA 参照 ID：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付[redacted]）及び医薬品委員会（CHMP）（[redacted]）が合意のとおり、ACP-014 についてげっ歯類を用いたがん原性試験は必要ないと考えられた。また、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）相談（相談受付番号：[redacted]、議事録日付：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、薬機審長発第[redacted]号）の結果、げっ歯類のがん原性試験を実施しないことについて受け入れ可能との回答を得ている。

さらに、補充療法として意図された ACP-014 の臨床使用は、PTH の全身曝露を生理的濃度範囲内で持続させるものであり、副甲状腺機能低下症の患者に対して、一般的なヒト集団での発がんリスクを上回るものではないと判断した［2.6.6.4 項、2.6.6.5 項］。

なお、国内外臨床試験における、骨肉腫関連の有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象の発現割合をそれぞれ［表 2.7.4-25］及び［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.23-12-2］に示す。

（1）Safety Pool II

盲検期での骨肉腫関連の有害事象の発現割合は、ACP-014 併合群で 0%（0/105 名）、プラセボ併合群で 2.8%（1/36 名）であり、ACP-014 併合群で発現はなかった。

ACP-014 投与期に骨肉腫関連の有害事象は認められなかった。

（2）TCP-305 試験

有効性評価期及び ACP-014 投与期に、骨肉腫関連の有害事象は認められなかった。

2.5.5.1.5　内因性要因及び外因性要因

ACP-014 投与による安全性プロファイルに影響しうる内因性要因として、性別、年齢、人種、腎機能障害の影響について検討した。

内因性要因のうち、腎機能障害の影響の結果を以下に示す。その他の要因については、特筆すべき事項はなかった［2.7.4.5.1 項］。

第 I 相試験の TCP-104 試験では、副甲状腺機能低下症を有さない、腎機能正常（13 名）、軽度腎機能障害（9 名）、中等度腎機能障害（8 名）、及び高度腎機能障害（8 名）の被験者を対象に ACP-014 の効果を評価した。全体で有害事象は 4/38 名（10.5%）に 5 件認められ、軽度腎機能障害群又は中等度腎機能障害群であった（各 2 名）。重症度はいずれも軽度であり、4 名中 3 名が治験担当医師により ACP-014 と関連ありと判定された。安全性シグナルは検出されなかった［5.3.3.3-1 TCP-104 試験 12 項］。副甲状腺機能低下症患者を対象とした治験では eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上の被験者に対して開始用量又は漸増方法を調節しなかった。なお、副甲状腺機能低下症及び高度の腎機能障害（eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満）を有する患者を対象とした ACP-014 の試験は実施されていない。

2.5.5.1.6　臨床検査値

治験実施計画書で規定した評価時点に臨床検査値の評価（血液学的検査、血液生化学的検査、24 時間蓄尿検査）を実施した。ACP-014 の作用に密接に関連するパラメータであるアルブミン補正血清カルシウム濃度（以下、血清カルシウム）、血清リン濃度、血清カルシウム・リン積、及び 24 時間蓄尿検査には特に注目して評価した。臨床検査値の概要を［2.7.4.3.1 項］に示す。

2.5.5.1.6.1　アルブミン補正血清カルシウム濃度異常値の解析（TCP-201 試験、TCP-304 試験）

TCP-201 試験の血液生化学的検査値では、ACP-014 群とプラセボ群との間に臨床的に意味のある差又は傾向は認められず、アルブミン補正血清カルシウム濃度の平均値はいずれの測定時点でも基準範囲内であった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 Table 14.3.4.1.2、2.7.4.3.3.1.1 項］。TCP-304 試験では、いずれの群でもアルブミン補正血清カルシウム濃度の平均値（有効性の副次評価項目として解析）の変動が認められた。

TCP-201 試験及び TCP-304 試験で血清カルシウム濃度が基準範囲（8.3～10.6 mg/dL）、高値（>10.6 mg/dL）、又は低値（<8.3 mg/dL）の被験者の割合（被験者割合）を算出した。以下に治験ごとの解析結果を示す。

（1）TCP-201 試験

ACP-014 群の Week 84 までの事後解析では、低カルシウム濃度への変動の被験者割合は Week 4～12 に最初は低下したが、その後上昇して Week 58～84 は高値（約 30%）で推移した。プラセボ群では、盲検期を通してほとんど変動は認められなかった［表 2.7.4-28］。

プラセボ群ではカルシウム高値への変動は認められなかった。また、ACP-014 群でもカルシウム高値への変動はほとんどみられず、Day 1～Week 4 の被験者割合及び発生率の最高値はそれぞれ 9.1%及び 3.8%であり、その後 Week 12～26 には 0%となった［表 2.7.4-28 及び表 2.7.4-29］。

（2）TCP-304 試験

26 週間の盲検期の解析では、ACP-014 群とプラセボ群の両群でカルシウム低値（8.3 mg/dL 未満）への変動が認められ、その被験者割合はプラセボ群の方が ACP-014 群よりも高かった。カルシウム低値への変動は盲検期を通して認められた（最初の 3 ヵ月間での ACP-014 群及びプラセボ群の被験者割合はそれぞれ 13.1%及び 76.2%、発生率はそれぞれ 4.1%及び 41.4%）［表 2.7.4-30 及び表 2.7.4-31］。

カルシウム高値（10.6 mg/dL 超）への変動が認められた被験者のほとんどは ACP-014 群であり、盲検期の最初の 3 ヵ月間にのみ認められたことから（最初の 3 ヵ月間での ACP-014 群及びプラセボ群の被験者割合はそれぞれ 32.8%及び 4.8%、発生率はそれぞれ 7.9%及び 1.0%）、用量調節アルゴリズムによるものと考えられた［表 2.7.4-30 及び表 2.7.4-31］。

TCP-201 試験及び TCP-304 試験のいずれも、血清カルシウム濃度の下限を 8.3 mg/dL から 7.5 mg/dL に引き下げたところ、ACP-014 群とプラセボ群のいずれでも、すべての評価時点で血清カルシウム低値の被験者割合及び発生率が約 2～15 倍減と顕著に低下した［5.3.5.1-2 TCP-304 試験 12.5.2.2.1 項］。

血清カルシウム異常値は、徴候又は症状を伴わない限り有害事象とみなさなかった。そのため、TCP-201 試験及び TCP-304 試験共に、ACP-014 群とプラセボ群の高カルシウム血症又は低カルシウム血症の有害事象の発現割合は、いずれもカルシウム濃度の変動（低値又は高値）の発生率よりも低かった［表 2.7.4-32、表 2.7.4-33、表 2.7.4-34 及び表 2.7.4-35］。各治験での高カルシウム血症及び低カルシウム血症の発現時期は、カルシウム濃度変動の発現時期とおおむね一致していた。

また、従来の治療法から離脱した被験者（カルシウム摂取量 600 mg/日以下及び活性型ビタミン D からの離脱と定義）を対象に血清カルシウム変動の解析を追加で実施した［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 12.4.2.1.1.3 項、2.7.4.3.3.1 項、5.3.5.1-2　TCP-304 試験 12.5.2.2.2 項］。従来の治療法から離脱した被験者では、TCP-201 試験及び TCP-304 試験共に、各治験のデータカットオフ時点まで治験薬の用量が安定していた。ACP-014 群の被験者では、TCP-304 試験の Week 10 及び TCP-201 試験の Week 8（すなわち、治験開始から 3 ヵ月間）より後に血清カルシウム高値への変動は認められず、従来の治療法から離脱しているか否かを問わない被験者全体での結果と同様であった。従来の治療法から離脱した被験者では、

被験者全体での結果と同時期に血清カルシウム低値への変動が認められた。

なお、従来の治療法又は Natpara®による治療を受けた副甲状腺機能低下症患者の公表データと比較して、カルシウム濃度の変動（症候性及び無症候性の両方）は全体的に少なかった[26)]。

2.5.5.1.6.2　尿中カルシウム

TCP-201 試験では、24 時間尿中カルシウム排泄量の傾向は随時尿の FECa と類似しており、Week 26 までに正常化し、ACP-014 の投与期間にわたって持続的な改善がみられた。24 時間尿中カルシウム濃度の平均値は、ベースラインの 428 mg/日（高値）から、Week 26、Week 58 及び Week 84 にそれぞれ 178、149 及び 134 mg/日（正常値は 250 mg/日未満）に低下し、Week 26 までに正常化した［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 11.4.1.3.3.6 項］。TCP-201 試験の PD/PK サブセット試験［5.3.5.1-1 TCP-201 試験 11.4.6.2.3.4 項］では尿中カルシウム排泄量はおおむね安定しており、4 時間ごとの各採取時に基準範囲上限を下回っていた（1 日の基準範囲上限 250 mg/日を 6 分割し、各採取時の ULN を 42 mg/4 h と定義した）。

TCP-304 試験では、24 時間尿中カルシウム濃度のベースライン値は高かったが、投与群間で同程度であり、平均値は ACP-014 群で 391.95 mg/日（範囲：102.0～924.0）、プラセボ群では 328.95 mg/日（範囲：64.0～587.0）であった。いずれの投与群でも Week 12 及び Week 26 の 24 時間尿中カルシウム濃度はベースライン値から低下し、特に ACP-014 群では大幅な低下がみられた。ANCOVA を用いた事後解析（すべての副次的評価項目の解析方法と同様）の結果、ACP-014 群では Week 12 及び Week 26 にベースラインからの有意な低下が認められた。ACP-014 群での Week 12 の 24 時間尿中カルシウム濃度の平均値は 298.02 mg/日、ベースラインからの変化量の LSM は−91.53 mg/日（95% CI：−147.48, −35.59）であり、Week 26 の平均値は 219.79 mg/日、ベースラインからの変化量の LSM は−154.25 mg/日（95% CI：−196.60, −111.91）であった。ACP-014 群では基準範囲内（250 mg/日未満）への低下がみられたが、プラセボ群ではベースラインからの有意な低下は認められなかった［Week 12 のベースラインとの LSM 差：−68.42 mg/日（95% CI：−166.74, 29.91）、Week 26 のベースラインとの LSM 差：−64.44 mg/日（95% CI：−130.88, 2.00）］。Week 26 では ACP-014 群とプラセボ群の間に差が認められた［LSM 差：−89.81 mg/日（95% CI：−154.82, -24.80）、名目 P=0.0085］。Week 26 の 24 時間尿中カルシウム排泄量が 250 mg/日未満であった被験者の割合は、ACP-014 投与群は 60.7%、プラセボ群は 28.6%であった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 12.5.2.2 項、12.5.2.3 項、2.7.4.3.4.1 項］。

TCP-305 試験では、ベースラインの 24 時間尿中カルシウム濃度の平均値は 170.8 mg/日［中央値：180.0 mg/日（範囲：10～320）］であり、基準範囲内であった。24 時間尿中カルシウム濃度の平均値は、Week 26 に 129.2 mg/日、Week 52 に 114.2 mg/日まで低下した。2 名では、ベースラインの 24 時間尿中カルシウム濃度が上昇していた（250 mg/日超）が、Week 26 及び Week 52 時の濃度はすべての被験者で基準範囲内であった。ベースラインの 24 時間尿中カルシウム排泄量は 11/13 名（84.6%）が基準範囲内（250 mg/日以下）であった。有効性評価期終了時（Week 26）の 24 時間

尿中カルシウム排泄量は 13 名全員が基準範囲内であり、継続投与期に移行した 12 名全員の 24 時間尿中カルシウム排泄量も Week 52 まで基準範囲内で推移した。

2.5.5.1.6.3　尿中クエン酸

副甲状腺機能低下症を対象にした治験では、1 日 2 回又は 1 日 3 回投与する PTH（1-34）療法により腎結石症、腎石灰沈着症、慢性腎臓病の危険因子として認識されている尿中クエン酸濃度の低下が認められたことは報告されている [76]。

TCP-304 試験では、盲検期での 24 時間尿中クエン酸濃度のベースラインの平均値は投与群間で同程度であり、ACP-014 群で 755.13 mg/日（範囲：26.1～1686.0）、プラセボ群で 693.42 mg/日（範囲：144.0～1209.0）であった。24 時間尿中クエン酸濃度の平均値は、Week 12 でベースラインから 56.10 mg/日低下し、Week 26 で 88.25 mg/日低下した。24 時間尿中クエン酸濃度のプロファイルは投与群間で同様であった［5.3.5.1-2 TCP-304 試験 12.5.2.3 項］。24 時間尿中クエン酸濃度の低下はみられたものの、尿結石のリスク増加となり得るクエン酸濃度の範囲（320 mg/日未満）までは低下しなかった [77]。24 時間尿中クエン酸濃度の結果は TCP-201 試験と同様であった。

2.5.5.1.6.4　その他の血液生化学的検査の解析

血清マグネシウム、血清リン、ビタミン D、及び大半のその他の血液生化学的検査パラメータの平均値では、ACP-014 群とプラセボ群の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

TCP-201 試験の ACP-014 群では、1,25-$(OH)_2$ ビタミン D 濃度の平均値はベースラインの 44.1 pg/mL から Week 4 には 30.3 pg/mL へと治験薬の投与開始後早期に低下し、その後 Week 84 までにベースライン値と同程度（45.5 pg/mL）まで戻った。

1,25-$(OH)_2$ ビタミン D 濃度の平均値は、TCP-304 試験でも同様の傾向がみられ、ベースラインの 38.5 pg/mL から Week 4 には 31.1 pg/mL へと治験薬の投与開始後早期に低下し、その後 Week 26 までにベースライン値と同程度（39.6 pg/mL）まで戻った。プラセボ群でも同様の傾向であり、ベースラインの 40.0 pg/mL から Week 4 には 32.0 pg/mL へと治験薬の投与開始後早期に低下し、Week 26 まで低濃度で維持された。治験期間を通して、いずれの投与群でも血清 1,25-$(OH)_2$ ビタミン D 濃度の平均値は基準範囲内（20.8～105.4 pg/mL）で維持された［2.7.3.3.2.3 項］。

TCP-305 試験でも、1,25-$(OH)_2$ ビタミン D 濃度の平均値はベースラインの 51.5 pg/mL から Week 4 に 45.5 pg/mL へと治験薬の投与開始後早期に低下し、その後 Week 52 までにベースライン値と同程度（55.7 pg/mL）まで戻った（基準範囲：20～60 pg/ml）。

治験薬の投与開始後早期に認められた 1,25-$(OH)_2$ ビタミン D 濃度の低下は、用量調節期間中に活性型ビタミン D の用量が減少したことに起因すると考えられた。活性型ビタミン D 投与から離脱した状態でも、1,25-$(OH)_2$ ビタミン D 濃度はベースライン値まで回復することが示され、ACP-014 の投与によって PTH の下流のホルモンである内因性の 1,25-$(OH)_2$ ビタミン D の産生が回復し、活性型ビタミン D 投与からの離脱を可能にしたことが示唆された。

TCP-201 試験及び TCP-304 試験のいずれでもアルカリホスファターゼ濃度は基準範囲内で維持されたものの、ACP-014 群では Week 26 までベースラインと比較して約 50%高い濃度で推移した

（プラセボ群では同様の傾向は認められなかった）［2.7.4.3.5.1 項］。TCP-201 試験では、アルカリホスファターゼ濃度は Week 26 までに最大値に到達し、Week 84 までにベースラインの水準に低下した。アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びビリルビンには同様の変化が認められなかったため、アルカリホスファターゼの変動は肝由来ではないことが示唆された。いずれの治験でも有害事象として報告されたアルカリホスファターゼ増加はなかった。TCP-305 試験のアルカリホスファターゼ濃度は基準範囲内（38～138 U/L）内で維持されたものの、中央値がベースラインの 65.0 U/L（範囲：43～97 U/L）から Week 26 には 98.0 U/L（範囲：57～139 U/L）に、Week 52 には 94.0 U/L（範囲：57～126 U/L）に上昇した［2.7.4.3.5.2 項］。

アルカリホスファターゼは骨代謝マーカーと考えられており、アルカリホスファターゼ濃度の上昇は ACP-014 投与による非臨床データに基づいて予想され、線維芽細胞及び骨芽細胞の活性を反映している可能性があった［2.6.6.3.1.3 項］。

2.5.5.1.6.5　その他の臨床検査値の解析

血液学的検査パラメータでは、TCP-201 試験又は TCP-304 試験のいずれでも ACP-014 群とプラセボ群の間で臨床的に意味のある差は認められなかった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 12.4.2.2 項、5.3.5.1-2 TCP-304 試験 12.5.2.1 項］。血液学的検査値異常に関連する有害事象の発現頻度は低く、治験薬と関連のある有害事象は認められなかった［2.7.4.3.2 項］。

TCP-305 試験では、血液学的検査パラメータの変化は全般的に小さかった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 12.4.2.1 項］。

2.5.5.1.7　バイタルサイン

全体として、TCP-201 試験、TCP-304 試験、又は TCP-305 試験のいずれでもバイタルサインの各パラメータについて明らかな変化は認められなかった。多くみられたバイタルサインに関連する有害事象は、血管拡張に関連する徴候、症状の事象、及び高血圧であり、ほぼすべての事象が Grade 1 及び 2 の非重篤な有害事象であった［2.7.4.4.1.2］。2.5.5.1.4.3 項に示したように、血管拡張に関連する徴候及び症状の AESI は TCP-304 試験の ACP-014 群のみで認められ、多くみられた AESI は体位性めまい及び起立性頻脈症候群（各 2 名）であった。

TCP-305 試験では、バイタルサインに関連する有害事象は認められなかった［2.7.4.4.1.2 項］。なお、投与後に Fridericia 式によって心拍数を補正した QT 間隔（QTcF）値が新規に 500 msec 以上であった被験者又はベースラインから 30 msec 以上の QTcF 値増加が認められた被験者はおらず、日本人でも新たな懸念はなく QTc 評価試験を実施しなかった［2.7.4.4.3 項］。

2.5.5.1.8　免疫原性

ACP-014 投与を受けた被験者の 0.8%（1/120 名）から抗 PTH 抗体が検出され、中和抗体は検出されなかった［5.3.5.3-1　ISI 6 項］。

投与前の抗 PEG 抗体は、副甲状腺機能低下症を有する患者の約 20%に認められた。ACP-014 投与を受けた被験者の 5%では治験薬投与後の抗 PEG 抗体価が低かった。投与前より抗 PEG 抗体を有する ACP-014 群の 1.7%（2/120 名）では、PK 及び血清カルシウム濃度に一過性の影響が認められた［2.7.6.5.6 項］。しかし、治験の用量調節アルゴリズムに従って ACP-014 の用量を適切に調節したところ、治療効果は維持された。

1 検体を除き、抗 ACP-014 抗体陽性の検体は抗 PEG 抗体も陽性であった。このことから、抗 ACP-014 抗体分析によって検出された抗体は、抗 PEG 抗体であった可能性が高かった。

注射部位反応が ACP-014 の免疫原性又は投与前の抗体に関連することを示す結果は得られなかった［5.3.5.3-1　ISI 6 項］。

TCP-305 試験では、ベースライン及び Week 52 までの投与期間に抗 PTH 抗体が検出された被験者はいなかった。ベースライン時に抗 ACP-014 抗体又は抗 PEG 抗体が検出された被験者はなく、投与開始後に 1 名で抗 ACP-014 抗体及び抗 PEG 抗体が検出された［2.7.4.4.4 項］。

以上から、治験で認められた一過性の抗体反応は、治験の用量調節アルゴリズムに従った ACP-014 の用量調節によって、曝露量、血清カルシウム濃度、及び安全性に対して長期的な影響を及ぼさないことが示唆された。

免疫原性の詳細な解析結果は、Integrated Summary of Immunogenicity［5.3.5.3-1　ISI 6 項］及び個々の CSR［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 12.1.2 項、5.3.5.1-2　TCP-304 試験 12.5.3 項、及び 5.3.5.2-1 TCP-305 試験 12.4.3 項］に示す。

2.5.5.1.9　メトキシポリエチレングリコール曝露の臨床評価

ACP-014 の臨床試験を支持するために実施した非臨床安全性プログラム全体では、mPEG に関連する有害所見は認められなかった［2.6.6.10.3 項］。

高分子量 PEG（30 kDa 以上）は、脈絡叢上皮細胞及び様々な臓器のマクロファージにおける細胞空砲化と関連していることが非臨床動物試験で報告されている。CHMP Safety Working Party は脈絡叢上皮細胞の空胞化に対する閾値用量を 0.40 µmol PEG/kg/月と定義した。この用量は分子量 40 kDa の PEG の 1 日用量に換算すると 530 µg/kg に相当する。カニクイザルに 40 kDa の PEG 含有化合物を長期投与したときの脈絡叢上皮細胞の空胞化について、定常状態での全身曝露に基づく閾値として 100,000 ng PEG/mL が確立されている [78) 79)]。

ACP-014 60 µg/日を投与したときの mPEG の投与量及び曝露量は、脈絡叢上皮細胞の空胞化を誘導する閾値に対してそれぞれ 1/46 及び 1/95 未満であった。全身性 mPEG 濃度の安全性については、［2.6.6.10.3 項］及び［2.7.4.4.5 項］に示す。

ACP-014 の臨床開発プログラム全体を通して、mPEG 曝露に起因する予期しない臨床的に重要な安全性所見は認められなかった。TCP-201 試験及び TCP-304 試験での ACP-014 の安全性プロファイルは、PTH の生理学及び皮下注射投与経路での所見と一致していた。

PEG に関する理論的なリスクは［2.7.4.4.5 項］で考察する。

2.5.5.1.10　特別な状況

2.5.5.1.10.1　薬物相互作用

PTH 及び mPEG のいずれもシトクロム P450（CYP）基質ではないため、薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考え、特別な薬物動態学的相互作用試験を実施していない［2.7.2.3.1.9.1 項］。薬物-薬物相互作用の非臨床試験の要約は［2.6.4.7 項及び 2.6.2.6 項］に示した。

2.5.5.1.10.2　妊婦及び授乳時の使用

妊婦への ACP-014 投与データはないため、ACP-014 が発達に及ぼす影響に関する結論は得られていない。非臨床の生殖発生毒性試験の結果から、受胎能、初期胚発生、又は胚・胎児発生に対する ACP-014 の有害作用は認められなかった［2.6.6.6 項］。

ACP-014 のヒト乳汁中への移行、並びに授乳児及び母乳量への影響に関するデータは得られてない。

2.5.5.1.10.3　過量投与

TCP-201 試験及び TCP-304 試験の ACP-014 群で過量投与又は投薬過誤が 3 件報告された。いずれの事象も非重篤及び Grade 1 であり、これらの事象の評価に基づくさらなる安全性の懸念は特定されなかった［2.7.4.5.4 項］。

TCP-305 試験では、1 名（7.7%）に投薬過誤が報告された。本事象は Grade 1 で治験薬と関連ありと判定された。

2.5.5.1.10.4　薬物乱用

ACP-014 は PTH（1-34）のプロドラッグであり、指定薬物ではないため、薬物乱用の可能性を評価する特別な臨床試験は実施しなかった。ただし、PTH（1-34）の不適切な使用によって、重大な健康被害が生じる可能性はある。臨床試験では、意図的な誤用又は転用に関する報告はなかった。

2.5.5.1.10.5　離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象の可能性を評価する試験は実施していないが、ACP-014 の作用機序から可能性は低いと考えられる。

2.5.5.1.10.6　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ACP-014 による自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を評価する試験は実施しなかった。

2.5.5.2　安全性の結論

（1）国内 TCP-305 試験での有害事象の発現状況は、海外 TCP-304 試験と大きな差は認められず、日本人に特徴的な有害事象の発現は認められなかった。

（2）国内外臨床試験では、TCP-304 試験で 1 名が死亡した（心停止）。本事象は複数の心血管系の病歴を有する被験者の Day 111 に発現し、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。また、本事象は、ACP-014 の投与中止及び治験中止に至った唯一の有害事象であった。

（3）国内外臨床試験で重症度が Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は低く、海外試験で群間差も認められなかった。ほぼすべての重篤な有害事象はデータカットオフ時点までに回復した。治験薬と関連ありと判定された重篤な有害事象は、データカットオフ時点までに 1 件のみ認められた（TCP-304 試験の ACP-014 群の高カルシウム血症）。

（4）AESI の発現割合は、海外 TCP-304 試験では ACP-014 群で 13.1%（8/61 名）及びプラセボ群で 0%であり、国内 TCP-305 試験では 30.8%（4/13 名）であった。Grade 3 以上又は重篤な AESI はなかった。

（5）国内外の臨床試験から ACP-014 投与により発現する可能性のある有害事象として、高カルシウム血症、頭痛、錯感覚、悪心、注射部位反応が考えられた。

（6）曝露期間で調整した有害事象の発現率は、Safety Pool II ではプラセボ併合群（9.55 件／人年）と比較して ACP-014 併合群（4.45 件／人年）で半減した。このことは、ACP-014 併合群の曝露期間で調整した有害事象の発現率の多くがプラセボ併合群より低く、特に低カルシウム血症（プラセボ併合群より 11 倍低い）での発現率を反映していた。曝露期間で調整した注射部位反応及び高カルシウム血症の発現率はプラセボ併合群より ACP-014 併合群で高かったが、全体的な発現割合は低かった。

（7）TCP-304 試験では、7 日間を超える持続的な高度の高カルシウム血症及び低カルシウム血症は認められなかった。救急／緊急治療室の受診又は入院に至った有害事象は、ACP-014 群とプラセボ群で同程度であった。高カルシウム血症は ACP-014 群のみに認められ、治験の初期（盲検期で最も漸増した期間）に発現したが、血清カルシウム濃度が治験薬の用量調節期間中の初期に上昇した結果と一致している。

TCP-305 試験では、持続的な低カルシウム血症が認められたが、治験薬と関連なしと判定された。

（8）腎機能障害を有する被験者でも、血液学的検査及びバイタルサインの安全性シグナルは検出されなかった。

（9）以上から、副甲状腺機能低下症の成人患者に対する徐放性の PTH（1-34）補充療法として、ACP-014 の忍容性は良好であった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

従来の治療法であるカルシウム製剤及び活性型ビタミン D 製剤は、低カルシウム血症により引き起こされる神経筋症状、並びにけいれん発作や咽頭痙攣などの生命を脅かす可能性のある症状を予防する効果が期待できる反面、長期投与によって医原性合併症の負担の増加も長期に及ぶ。従来の治療法では、腎臓でのカルシウム濾過量が増加し、腎結石症、腎石灰沈着症、及び慢性腎臓病の発症リスクが 4 倍超高くなることが報告されており、これら腎疾患の発症リスクを増加させない治療法が望まれている（2.5.1.2 項）。そのため、腎疾患のような医原性合併症を発症させることなく、PTH 濃度を 24 時間にわたって基準範囲に維持する真の補充療法が求められている。ACP-014 は、1 日 1 回の皮下投与により、24 時間にわたって血中 PTH 濃度を生理的範囲に維持し、血中のカルシウム濃度を基準範囲に維持する有効な PTH 補充療法として開発された。

2.5.6.1.1　疾患又は症状

副甲状腺機能低下症は PTH が欠乏する希少な内分泌疾患であり、カルシウム及びリン濃度の恒常性異常、腎臓でのカルシウムの再吸収及びリンの排泄の障害、骨格リモデリングの抑制による骨異常、並びに身体的、精神的側面での QOL の低下を引き起こす。

米国の副甲状腺機能低下症の罹患数は 60,000～115,000 人と推定されており、希少疾患の要件を満たしている [11]。欧州での罹患率（20[redacted] 年）は 3.2 人／1 万人とされていることから、副甲状腺機能低下症の患者は約 14 万人と推計される [14] [15] [16] [17] [18] [19] [20]。本邦では非外科的病因による副甲状腺機能低下症の患者が 2,300 人、術後副甲状腺機能低下症の患者が 31,725 人と推計されている [21] [22]。非外科的病因による特発性副甲状腺機能低下症の患者のうち、中等症以上等の指定難病判定要件を満たし、指定難病受給者証を所持する患者は 311 人（令和 4 年度）とされる。

PTH の欠乏は、低カルシウム血症に起因する神経筋症状、並びにけいれん発作や咽頭痙攣など生命を脅かす可能性のある合併症を引き起こし、日常生活機能に多大な影響を及ぼす [23]。術後副甲状腺機能低下症を有する患者を約 4 年にわたって追跡調査したところ、死亡リスクは副甲状腺機能低下症を有さない術後患者の 2 倍であった [25]。PTH が欠乏すると、腎臓ではリンの排泄量及びカルシウムの再吸収量が低下するため、副甲状腺機能低下症患者は慢性高カルシウム尿症を発症し、腎結石や腎不全の発症リスクが 4 倍以上増加する。腸管では PTH の欠乏によってカルシウム及びリンの吸収量が低下して低カルシウム血症の原因となる [11] [12] [13] [26] [27]。このほか骨においては、PTH の欠乏により骨代謝回転が低下してリモデリングされていない高石灰化骨が蓄積し、骨量及び骨密度は増加するものの、椎体骨折の発生リスクは増加する [28]。

システマティックレビューによって、術後副甲状腺機能低下症及び自己免疫性副甲状腺機能低下症の患者を対象に、バリデートされた質問票を用いて QOL を評価した 5 つの臨床試験を特定した。SF-36 及び RAND36-Item Health Survey を用いて評価した 3 試験では、健康な対照群よりも副甲状腺機能低下症患者で QOL が低かった。残りの 2 試験では、副甲状腺機能低下症の患者背景にマッチングさせた健康対照群と比較した結果、副甲状腺機能低下症患者での QOL 低下が示された [29]。

2.5.6.1.2　現行の治療

本邦での副甲状腺機能低下症の現在の治療は、高用量の経口カルシウム製剤と活性型ビタミン D 製剤の併用投与に限定されている。

現在の治療の目標は、カルシウム及び活性型ビタミン D の投与、必要に応じてマグネシウムの投与によって症状を緩和し、血中のカルシウム及びリン濃度を維持することである。しかし、カルシウム及び活性型ビタミン D の長期投与には深刻なリスクが伴うことがよく知られている[80]。例えば、高カルシウム尿症が発症する可能性があり、それに続いて腎結石症、腎石灰化症、及び慢性腎臓病のリスクが高まる[27) 37)]。さらに、PTH 濃度の不足によって骨代謝が低下することにより骨量及び骨密度は増加するものの、椎体骨折の発生リスクは増加する[28)]。従来の治療では、血清カルシウム濃度（副甲状腺機能低下症では低値）及び血清リン濃度（副甲状腺機能低下症では上昇）が上昇することによって血清カルシウム・リン積が増加するため、血管系、腎実質、眼の水晶体、及び中枢神経系（特に基底核）での骨外性石灰化が生じやすくなる[33)]。

ビタミン D を含む従来治療を受けているにもかかわらず、副甲状腺機能低下症の患者は、依然として QOL の低下を訴え、身体機能や健康状態の障害を経験していると報告されている[81)]。

現在の標準治療に基づくと、副甲状腺機能低下症の長期療法には、1）低カルシウム血症の徴候及び症状を予防する、2）血清カルシウム濃度を低～基準範囲内又はそれよりもわずかに低い値に維持する、3）カルシウム・リン積を 55 mg^2/dL^2（4.4 $mmol^2/L^2$）未満に維持する、4）高カルシウム尿症を回避する、5）高カルシウム血症を回避する、6）腎臓（腎石灰沈着症／腎結石症）及びその他の骨格外石灰化を回避するという 6 つの目標がある[11) 32)]。

従来治療は病因に基づく治療ではなく[30)]、上記の 6 つの目標を達成することは困難であった。24 時間にわたって生理的基準範囲の血中 PTH 濃度を維持する真の補充療法によって内因性の活性型ビタミン D 産生を回復させる治療法が長い間待ち望まれてきた。

本邦では、PTH（1-34）製剤（フォルテオ®、テリボン®）はそれぞれ 1 日 1 回、週 1 回、又は週 2 回の用法であり、「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」に対してのみ承認されている。

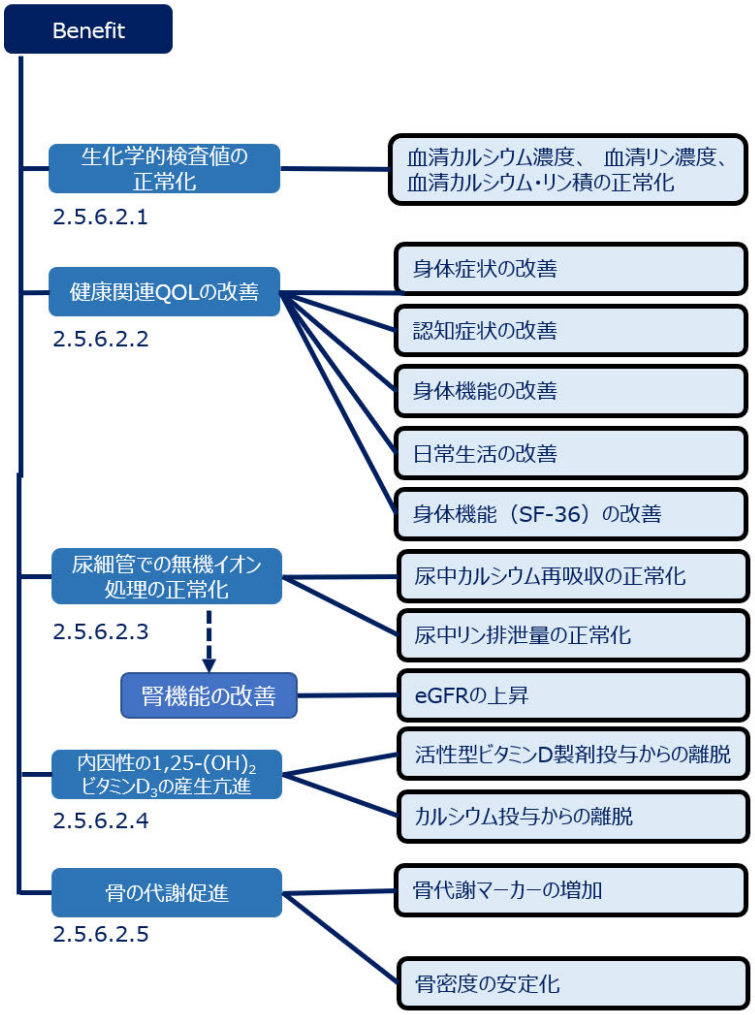
PTH（1-34）は半減期が短く、1 日 1 回、週 1 回、又は週 2 回等の間歇投与では 24 時間を通して PTH 濃度を基準範囲に維持することはできない。PTH（1-34）の薬理学的特性から、一過的に PTH（1-34）を血中に曝露させる間歇投与では強力な骨量増加作用が引き起こされるものの、長期的に PTH（1-34）を血中に曝露させる場合と比べて血中カルシウム濃度の増加作用は弱い[39)]。実際に、PTH（1-34）の 1 日 1 回投与では副甲状腺機能低下症に対する有効性が十分でないことが報告されている[35)]。このため、副甲状腺機能低下症の治療薬としては一過的に PTH（1-34）を血中に曝露させることではなく、PTH の生理的濃度を長期的に維持させることが要諦となる。この生理的かつ長期的な PTH 濃度の維持は、血清カルシウム濃度を正常域に保つだけでなく、従来の治療法では達成できない腎臓でのカルシウム排泄の正常化や腎機能の改善効果、さらには QOL の改善効果をもたらすと期待される。

2.5.6.2　ベネフィット

ACP-014 は、開裂可能な独自のリンカー（TransCon リンカー）を介して不活性担体のメトキシポリエチレングリコール（mPEG）と一過性に結合させた PTH（1-34）である。PTH（1-34）の配列は内因性の PTH（1-84）の N 末端側の 34 アミノ酸残基と同一であり、担体と結合した状態では PTH 活性を示さないが、担体から遊離した状態で PTH としての生理活性を示す。活性を有する PTH は、生理的な pH 及び温度で TransCon リンカーの自己切断によりプロドラッグから持続的に放出される。この特徴により、ACP-014 は副甲状腺機能低下症患者に 1 日 1 回皮下投与することによって 24 時間にわたって生理的範囲の PTH 濃度を安定して維持可能な有効な補充療法として機能を発揮する。本剤による治療には以下のベネフィットがある。

（1）血液生化学的検査値（血清カルシウム濃度、血清リン濃度、血清カルシウム・リン積及び 24 時間尿中カルシウム濃度）の正常化
（2）健康関連 QOL の改善
（3）尿細管での無機イオン処理の正常化
（4）内因性の 1,25-$(OH)_2$ ビタミン D 産生の亢進
（5）骨の代謝促進

ベネフィットに関連する有効性データの要約を図 2.5-25 に示す。



	TCP-304（海外Phase III, RCT）		TCP-305 (国内 Phase III, 単群)
	ACP-014（N=61）	Placebo（N=21）	ACP-014（N=13）
Responder [a]，n（%） Week 26	78.7%（48/61） P<0.0001,CMH test	4.8% (1/21)	92.3%（12/13）
Albumin-adjusted sCa within the normal range，n（%）	80.3%（49/61）	47.6%（10/21）	92.3%（12/13）
HPES-Symptoms身体症状領域スコア変化量 Week 26，LS mean（SE）	-21.007 (2.2018) P=0.0038，ANCOVA	-4.811 (5.0177)	—
HPES-Symptoms認知症状領域スコア変化量 Week 26，LS mean（SE）	-20.489 (2.5891) P=0.0055，ANCOVA	-6.160 (4.7143)	—
HPES-Impact身体機能領域スコア変化量 Week 26，LS mean（SE）	-18.287 (2.6518) P= 0.0046，ANCOVA	-1.010 (5.4907)	—
HPES-Impact日常生活領域スコア変化量 Week 26，LS mean（SE）	-17.650 (2.3678) P=0.0061，ANCOVA	-0.362 (5.6817)	—
SF-36身体機能下位尺度スコア変化量 Week 26，LS mean（SE）	5.285 (0.9063) P=0.0347，ANCOVA	0.122 (2.2928)	0.296（2.4718） mean (SD)
尿中カルシウム排泄量が正常（250 mg/24h以下）又は尿中カルシウム排泄量が50%以上減少した被験者の割合	250 mg/24h超：71.4%（30/42） 300 mg/24h超：71.4%（25/35）	250 mg/24h超：28.6%（4/14） 300 mg/24h超：18.2%（2/11）	100.0% (13/13)
eGFR変化量（mL/min/1.73 m²） Week 26，mean（SD）	7.92（10.430）	-1.91（8.597）	—
Independence from active vitamin D，n（%）	98.4%（60/61）	23.8%（5/21）	100.0%（13/13）
Independence from therapeutic doses of calcium，n（%）	93.4%（57/61）	4.8%（1/21）	100.0%（13/13）
P1NP変化量（ng/mL） Week 26，LS mean（SE）	81.319（5.8801） P<0.0001，ANCOVA	3.571（4.0283）	36.65（26.087） mean (SD)
CTx変化量 (ng/mL) Week 26，LS mean（SE）	0.765（0.0517） P<0.0001，ANCOVA	0.052（0.0350）	504.6（198.00） mean (SD)
BMD変化量 (Lumbar Spine/Adjusted Total) (Zスコア) Week 26，LSM (SE)	-0.804 (0.0731) P<0.0001，ANCOVA	0.079 (0.0895)	-0.489 (0.2997) [b] mean (SD)

図 2.5-25　ベネフィットに関連する有効性データの要約（TCP-304 試験及び TCP-305 試験）

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.2, Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.18,Table 14.2.2.35, Table 14.3.4.3.3, Table 14.3.4.1.2, Table 14.2.5.1.1, Table 14.2.5.2.1, Table 14.2.6.1; 5.3.5.2-1　TCP-305 試験　Table 14.2.2.1,Table 14.3.4.3.6, Table 14.2.1.1, Table 14.2.5.1.1, Table 14.2.5.2.1, Table 14.2.6.1］

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BMD = bone mineral density; CMH = Cochran–Mantel–Haenszel; CTx = C-terminal telopeptide of type 1 collagen; eGFR = estimated

glomerular filtration rate; LS = least squares; LSM = least square mean; P1NP = procollagen type 1 amino-terminal propeptide; QOL = quality of life; RCT = randomized controlled trial; sCa = serum calcium; SD = standard deviation; SE = standard error.

[a] Responder の定義は、Albumin-adjusted sCa within the normal range、Independence from active vitamin D、Independence from therapeutic doses of calcium のいずれの基準も満たした患者とした。

[b] The BMD data is based on “Lumbar Spine/Adjusted Total Corrected Z-Score Orimo.”

2.5.6.2.1　血液生化学的検査値（血清カルシウム濃度、血清リン濃度及び血清カルシウム・リン積）の正常化

海外第 II 相試験である TCP-201 試験、海外第 III 相試験である TCP-304 試験、及び国内第 III 相試験である TCP-305 試験のいずれでも、ACP-014 投与によって血液生化学的検査値は持続的に基準範囲内で維持された。すなわち、血清カルシウム濃度及び血清リン濃度が基準範囲内となり、それによって血清カルシウム・リン積も基準範囲内で維持された。これによって、血管系、腎実質、眼の水晶体、及び中枢神経系（主に基底核）などでの骨外性石灰化が起こりにくくなる可能性がある[33)]。ベースラインの血清カルシウム濃度、血清リン濃度、及び血清カルシウム・リン積の平均値はおおむね基準範囲内であり、TCP-201 試験では Week 4 及び OLE 期の Week 84 まで、TCP-304 試験では Week 26 まで、TCP-305 試験では Week 52 まで基準範囲内で維持された。

TCP-201 試験では、事前に設定した感度分析でのレスポンダー基準を血清カルシウム濃度が基準範囲（8.3～10.6 mg/dL）、活性化ビタミン D から離脱、カルシウムの 1 日投与量が 600 mg 以下であることとした。この感度分析は、OLE 期の Week 26、58 及び 84 に実施した。ACP-014 群でのレスポンダーの割合は長期の評価期間を通じてほぼ一定であり、Week 26 で 85.7%と高く、Week 84 で 67.2%と長期にわたって維持した。PD/PK サブ試験では、血清カルシウム濃度の平均値は 24 時間にわたって安定して推移した。

TCP-304 試験では、主要評価項目のレスポンダー基準を血清カルシウム濃度が基準範囲（8.3～10.6 mg/dL）、活性型ビタミン D からの離脱、カルシウムの 1 日投与量が 600 mg 以下、及び盲検期の 4 週間に ACP-014 が増量されていないこととした。Week 26 にこの複合エンドポイントを達成した被験者の割合は、ACP-014 群で 78.7%（48/61 名）、プラセボ群で 4.8%（1/21 名）であった（P< 0.0001）。

TCP-305 試験では、主要評価項目のレスポンダー基準を血清カルシウム濃度が基準範囲（8.3～10.6 mg/dL）、活性型ビタミン D からの離脱、及びカルシウムの 1 日投与量が 600 mg 以下であることとした。Week 26 にこの複合エンドポイントを達成した被験者の割合は 92.3%（12/13 名）であった。また、血清リン濃度は Week 2 までに正常化し、Week 52 まで基準範囲で推移した。

2.5.6.2.2　健康関連 QOL の改善

海外試験では、ACP-014 の投与によって大部分の PRO（CGI-S、SF-36、PGI-S、HPES-Symptom、及び HPES-Impact）で速やかかつ有意な変化が認められたことから、58 週間の追跡調査期間（データが入手可能な最終時点）に QOL の改善が認められた。一方、国内試験では SF-36 のベースライン値が基準範囲であり、治験期間を通して安定して推移した。

TCP-201 試験の ACP-014 群では、HPES-Symptoms 及び HPES-Impact のすべての副次評価項目で Week 4 にプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。OLE 期では、Week 58 まで ACP-014 に対する良好な反応が認められた。

TCP-304 試験の ACP-014 群では、PRO に関する主要な副次評価項目（HPES-Symptoms 身体症状領域スコア、HPES-Symptoms 認知症状領域スコア、HPES-Impact 身体機能領域スコア、HPES-Impact

日常生活領域スコア、及び SF-36 身体機能下位尺度スコア）のすべてについて、Week 26 にプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

TCP-305 試験では、ベースラインの SF-36 下位尺度スコアは基準範囲内（欧米人の基準に基づく）であり、治験期間を通して安定して推移した。

国内試験はベースライン値が基準範囲内であったため、ACP-014 投与による QOL の改善は検出できなかったが、海外試験では改善が認められた。文化的な背景から日本人集団は西洋人集団に比べて PRO に中立的な回答を選択する傾向が高いことが報告されている[55)]。ACP-014 の投与により、TCP-201 試験及び TCP-304 試験ではすべての PRO（HPES-Symptoms、HPES-Impact、及び SF-36）についてプラセボと比較して統計学的に有意な改善が認められた。ACP-014 は、副甲状腺機能低下症による身体症状及び認知症状の両方を軽減することにより QOL を有意に改善した。

2.5.6.2.3　尿細管での無機イオン処理の正常化

副甲状腺機能低下症患者では、通常、高用量のカルシウム投与による医原性の合併症として、24 時間尿中カルシウム濃度が異常高値となる。その結果、腎結石症、腎石灰沈着症、及び慢性腎臓病のリスクが上昇する可能性がある。ACP-014 の臨床試験では、ACP-014 投与によって 24 時間尿中カルシウム排泄量の平均値が正常化し、プラセボと比較して 24 時間尿中カルシウム濃度が大幅に低下した。TCP-201 試験では、ACP-014 投与によって Week 26 までに 24 時間尿中カルシウム排泄量の平均値が正常化し、Week 84 まで改善が維持された。TCP-304 試験の 24 時間尿中カルシウム排泄量の平均値は、ACP-014 群ではベースラインの 392 mg/日から Week 26 には 220 mg/日に減少し［ベースラインからの変化量の LSM：−154 mg/日（95% CI：−197, −112）］、プラセボ群ではベースラインの 329 mg/日から Week 26 には 292 mg/日に減少した［ベースラインからの変化量の LSM：−64 mg/日（95% CI：−131, 2）］。このように、Week 26 の時点で ACP-014 群とプラセボ群の間に有意な差が認められた［変化量の群間差の LSM：−90 mg/日（95% CI：−155, −25）、名目上の P= 0.0085］。この持続的な作用により、長期的な腎合併症（異所性石灰化、腎疾患、及びそれらに関連した後遺症など）のリスクが低減する可能性がある。

腎臓は、PTH の主要な標的器官の一つである。ACP-014 の投与は、濾過されたカルシウムの再吸収及び濾過されたリンの排泄を回復させることにより、血清カルシウム濃度及び血清リン濃度の正常化を促す。

TCP-201 試験の PD/PK Sub-study の結果から、24 時間にわたって尿中カルシウム排泄量及び尿中リン排泄量の平均値が正常化することが示された。

TCP-304 試験及び TCP-201 試験のいずれでも、プラセボ群とは対照的に、ACP-014 投与群では 24 時間尿中カルシウム排泄量の平均値が基準範囲（250 mg/日以下と定義）となった。TCP-201 試験では、24 時間尿中カルシウム排泄量の平均値は Week 26 までに基準範囲となり、Week 84 までの投与期間を通じて改善が維持された。

TCP-305 試験では、一部の被験者でベースラインの 24 時間尿中カルシウム排泄量が基準範囲外であったが、Week 26 にはすべての被験者で基準範囲内となり、Week 52 でも同様であった。

なお、TCP-304 試験で ACP-014 が腎機能に与える影響を検討した事後解析では、成人の副甲状腺機能低下症患者を 1 年間観察した結果、従来の治療から ACP-014 による PTH 補充療法へ移行することで腎機能が維持又は改善されることが示唆された[59)]。

2.5.6.2.4　内因性の 1,25-$(OH)_2$ ビタミン D 産生の亢進

ACP-014 は持続的に PTH を基準範囲[82)]に維持することにより、活性型ビタミン D の補充を必要とすることなく、内因性ホルモンである 1,25-$(OH)_2$ ビタミン D の産生を含む PTH の生理学的作用を回復させる。活性型ビタミン D［1,25-$(OH)_2$ ビタミン D］は腸管からのカルシウム吸収を促進するため、カルシウム及び活性型ビタミン D の必要量が減少し、従来の治療からの離脱が可能となる。

TCP-201 試験及び TCP-304 試験のいずれでも、血清 1,25-$(OH)_2$ ビタミン D 濃度は当初低下したものの、外因性の活性型ビタミン D の補充を要することなく、Week 26 に着実にベースラインまで回復した。TCP-305 試験でも、1,25-$(OH)_2$ ビタミン D 濃度の平均値はベースラインの 51.5 pg/mL から Week 4 に 45.5 pg/mL へと治験薬の投与開始後早期に低下し、その後 Week 52 までにベースライン値と同程度（55.7 pg/mL）まで戻った。このことは、ACP-014 による PTH 補充療法後、内因性の 1,25-$(OH)_2$ ビタミン D 産生が回復し、生理機能が正常に回復したことを示している。

TCP-201 試験では、ACP-014 を投与された被験者でカルシウム及び活性型ビタミン D の用量を減量することができ、盲検期終了時（Week 4）までに従来の治療からの離脱が可能となった。これらの変化は OLE 期を通じて Week 84 まで維持された。

TCP-304 試験では、ACP-014 群で Week 2（活性型ビタミン用量）又は Week 3（カルシウム用量及び 1 日当たりの pill burden）と早期にカルシウムの用量、活性型ビタミン D の用量、及び 1 日当たりの pill burden が減少した。これらの変化は盲検期を通じて Week 26 まで維持された。

TCP-305 試験では、Week 26 にすべての被験者がカルシウム及び活性型ビタミン D 投与から離脱し、Week 52 までそのまま維持された。

TCP-201 試験、TCP-304 試験、及び TCP-305 試験のいずれでも、すべての被験者が外因性の活性型ビタミン D 投与を継続的に中止することができた。

2.5.6.2.5　代謝の停滞した骨の代謝促進

骨は PTH の標的器官の一つである。副甲状腺機能低下症による骨代謝回転の低下は、異常な骨密度の増加と骨代謝マーカー（P1NP 及び CTx）の減少を特徴とする。

ACP-014 は、PTH の徐放を通じて骨格からのカルシウムの生理的動員を回復させ、骨格の健康状態の正常化を促進する。その結果として、年齢に応じた骨リモデリング速度が達成される。この点は、骨構造の調節によって、絶えず変化する力学的ニーズに対応し、骨基質の微小な損傷を修復する上で重要である。

TCP-304 試験では、副甲状腺機能低下症で予想されるとおり、ベースラインの血清 P1NP 濃度及び血清 CTx 濃度はいずれも基準範囲内の低値であった。ACP-014 群の血清 P1NP 濃度は Week 12 までに上昇し、Week 26 でさらにわずかに上昇した。ACP-014 群の血清 CTx 濃度は Week 12 ま

でに上昇し、安定して推移した後、わずかに低下した。プラセボ群では、血清 P1NP 濃度及び血清 CTx 濃度に変化は認められなかった。その他の試験でも骨代謝マーカーの変化は TCP-304 試験と同様であり、TCP-201 試験では Week 26 及び Week 12 に血清 P1NP 濃度及び血清 CTx 濃度がそれぞれ最大値となった。TCP-305 試験では、血清 P1NP 濃度は投与開始後早期の Week 12 で上昇し、その後は比較的安定して推移した。血清 CTx 濃度は Week 12 に最大値となり、その後は年齢及び性別を対応させた基準値に向かって低下傾向を示した。

副甲状腺機能低下症は、骨代謝回転の低下及び平均値を上回る海綿骨量を特徴とし、その結果、主に海綿骨で構成される領域で骨密度が平均以上となる。TCP-304 試験では、ベースラインの骨密度（DXA により評価）は年齢及び性別を対応させた基準範囲を上回っていた。26 週間の ACP-014 投与後、腰椎、股関節、及び大腿骨頚部（海綿骨が 50%以上を占める領域）の骨密度は、年齢及び性別を対応させた基準値に向かって減少する傾向を示した。橈骨の遠位 3 分の 1（主に皮質骨から成る領域）では骨密度に変化は認められなかった。TCP-201 試験でも同様の変化が認められ、Week 26 で最も大幅な減少が認められた後、Week 58 には比較的安定していた。TCP-305 試験でも同様の変化が認められた。このような骨密度の変化のパターンは、血清 CTx 濃度及び血清 P1NP 濃度の変化のパターンと一致していた。

これらの結果は、高石灰化した骨格からのカルシウムの生理的な動員とも一致しており、追跡調査期間の範囲で実質的な骨形成作用は認められなかった。

2.5.6.2.6　特別な患者集団に対するその他のベネフィット

現在までの本臨床開発プログラムの結果を踏まえ、以下の患者集団では用量調節を不要とした。

- 65 歳以上の患者
- 軽度から中等度の腎機能障害者。なお、腎機能障害者を対象とした第 I 相試験の結果では、高度腎機能障害者での ACP-014 単回投与による血清カルシウム濃度への影響は、腎機能障害のない患者と同様であった。

2.5.6.3　リスク

TCP-201 試験、TCP-304 試験、及び TCP-305 試験のデータ、並びに非臨床試験のデータを踏まえ、ACP-014 投与によって生じる可能性のある主なリスクを以下の項に記述する。

リスクに関連する安全性データの要約を図 2.5-26 に示す。

2.5.6.3.1　高カルシウム血症

ACP-014 は PTH 受容体の刺激を介し、血中カルシウム濃度の上昇させる可能性がある。海外で実施した TCP-201 試験及び TCP-304 試験の併合解析では、盲検期の高カルシウム血症に関連する有害事象の発現割合は、ACP-014 併合群で 8.6%（9/105 名）、プラセボ併合群で 0%（0/36 名）であり、ACP-014 群の方がプラセボ群よりも発現割合が高かった。重篤な高カルシウム血症の発現割合は、ACP-014 併合群で 1.0%（1/105 名）であった。

TCP-305 試験では、高カルシウム血症に関連する有害事象の発現割合は 7.7%（1/13 名）であり、重篤例はなかった。

また、高カルシウム血症の発現時期は治験の早期（盲検期及び漸増期）にほぼ限定されていた。

ACP-014 の投与後、血清カルシウム値が変動する可能性があるため、定期的に血清カルシウム濃度を測定し、高カルシウム血症の発症がないよう十分注意すること、また、高カルシウム血症の発現又は発現のおそれがある場合にはカルシウム剤や活性型ビタミン D の減量・中止、本剤の減量等も考慮することを添付文書の重要な基本的注意の項に記載し、注意喚起する。

2.5.6.3.2　注射部位反応

内出血、紅斑、及び発疹などの注射部位反応は、PTH 製剤のクラスエフェクトとして知られている。TCP-304 試験の盲検期に認められた注射部位反応に関連する有害事象は、ACP-014 群で 36.1%（22/61 名）、プラセボ群で 4.8%（1/21 名）であり、ACP-014 群の方がプラセボ群よりも発現割合が高かった。また、注射部位反応関連の有害事象の多くは Grade 1 であり、注射部位反応関連の重篤な有害事象は認められなかった。TCP-305 試験で認められた注射部位反応に関連する有害事象は 15.4%（2/13 名)であった。

以上、国内外臨床試験で注射部位反応の発現割合が高いため、添付文書のその他の副作用に記載し注意喚起する。

2.5.6.3.3　血管拡張の徴候及び症状

起立性低血圧、失神寸前の状態、失神、浮動性めまい、及び頻脈等の血管拡張作用は、PTH の既知の生理的作用による臨床症状を反映しているものと考えた。

TCP-304 試験では、血管拡張の徴候及び症状が ACP-014 群で 13.1%（8/61 名）に認められ、内訳は体位性めまい及び起立性頻脈症候群が各 3.3%（2/61 名）、起立血圧低下、頭痛、起立性低血圧、動悸、及び失神が各 1.6%（1/61 名）であった。プラセボ群では血管拡張の徴候及び症状の報告はなかった。重篤な有害事象はなかった。

TCP-305 試験では、血管拡張の徴候及び症状として起立性低血圧が 23.1%（3/13 名）に認められた。いずれも Grade 1 であり、治験担当医師により治験薬と関連なしと判定された。

めまいや立ちくらみ等が現れることがあるため、危険を伴う作業に注意させることを添付文書の重要な基本的注意に記載し注意喚起する。

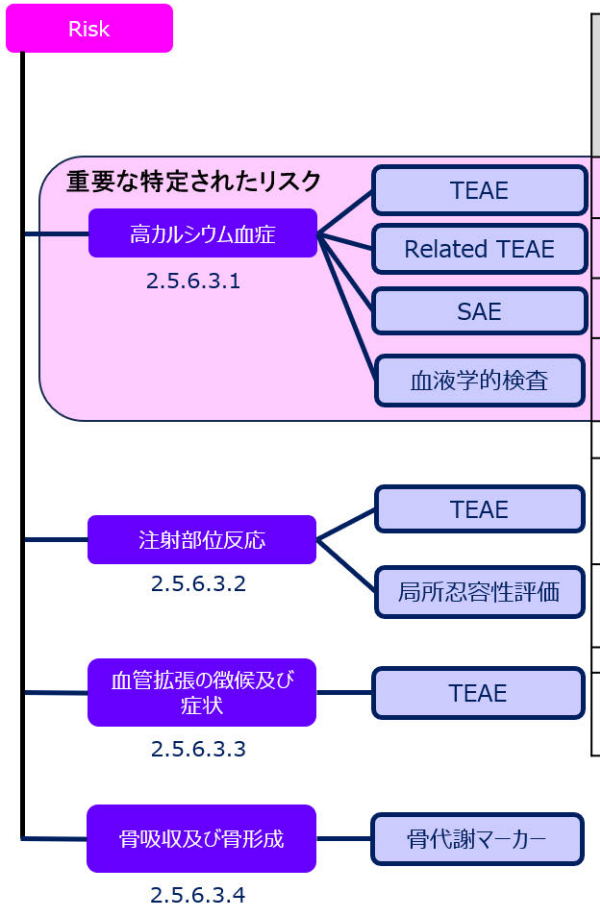
2.5.6.3.4　骨吸収及び骨形成

骨代謝マーカー（CTx 及び P1NP）は投与開始後早期に上昇し、Week 12 から Week 26 までの間に最大値となり、その後、年齢及び性別を対応させた基準値に向かって低下傾向を示した。この結果は、PTH で想定される骨リモデリングに対する影響と一致していた。TCP-201 試験、TCP-304 試験、及び TCP-305 試験で認められた ACP-014 投与による骨形成及び骨吸収マーカーの安定的な変化から、実質的な骨形成作用は認められず、骨肉腫のリスクは増加しないと考える。

2.5.6.3.5 特別な患者集団での未知のリスク

以下の集団では ACP-014 の試験を実施していないため、リスクは不明である。

- 小児への投与：小児での安全性及び有効性は確立されていない。
- 高度の腎機能障害患者への投与：副甲状腺機能低下症を有する高度の腎機能障害患者での安全性及び有効性の結果は得られていない。このため、本剤を投与する場合は、注意深く観察しながら、慎重に投与する。
- 妊婦、授乳婦への投与：妊婦及び授乳婦を対象とした試験は実施していない。母親に対するベネフィットが胎児に対する潜在的なリスクを上回ると判断される場合にのみ投与する。



	TCP-304 Blinded period (Weeks 1-26)		TCP-201 Blinded period (Weeks 1-4)		Safety Pool II Blinded period		TCP-305 Efficacy Period (Weeks 0-26)
	ACP-014 (N=61)	Placebo (N=21)	ACP-014 (N=44)	Placebo (N=15)	ACP-014 (N=105)	Placebo (N=36)	ACP-014 (N=13)
発現割合，n（%）高カルシウム血症関連	9.8% (6/61)	0% (0/21)	6.8% (3/44)	0% (0/15)	8.6% (9/105)	0% (0/36)	7.7% (1/13)
発現割合，n（%）高カルシウム血症関連	9.8% (6/61)	0% (0/21)	6.8% (3/44)	0% (0/15)	8.6% (9/105)	0% (0/36)	7.7% (1/13)
発現割合，n（%）高カルシウム血症関連	1.6%* (1/61)	0% (0/21)	0% (0/44)	0% (0/15)	1.0%* (1/105)	0% (0/36)	0% (0/13)
血清カルシウム値が10.6 mg/dLを超えた被験者数	32.8% (20/61) Week 26	4.8% (1/21) Week 26	9.1% (4/44) Week 4	0% (0/15) Week 4	N/A	N/A	N/A
発現割合，n（%）注射部位関連事象が1件以上発現した被験者（非重篤）	36.1% (22/61)	4.8% (1/21)	0%	0%	N/A	N/A	15.4% (2/13)
redness, itching, swellingの発現なし (Visit 1, at dosing)	>70%	>90%	≥75%	≥85%	N/A	N/A	100.0%
発現割合，n（%）血管拡張の徴候及び症状（非重篤）	13.1% (8/61)	0% (0/21)	N/A	N/A	N/A	N/A	23.1% (3/13)

ベネフィット2.5.6.2.5参照。

図 2.5-26　リスクに関連する安全性データの要約（TCP-201 試験、TCP-304 試験、Safety Pool II 及び TCP-305 試験）

Source:［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2-15, Table 2.23-1-1, Table 2.23-1-2, Table 2.26; 5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.300.4, Table 14.3.1.17, Table 14.3.1.18, Table 14.3.1.20, Section 12.3.1.4; 5.3.5.1-1　TCP-201 試験 Table 14.300.5, DB Table 14.3.1.17, OLE Table 14.3.1.17, Section 12.3.1.3; 5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.3.1.18, Table 14.3.1.20, Table 14.3.1.17, Section 12.3.1.4］

Abbreviations: N/A = not applicable; SAE = serious adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event.

* This SAE was assessed as related.

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

ACP-014 は PTH の徐放性プロドラッグであり、副甲状腺機能低下症患者に 1 日 1 回皮下投与することによって 24 時間にわたり血中の PTH 濃度を生理学的範囲に維持することを可能にした新規の薬剤である。

ピボタル試験である海外第 III 相試験（TCP-304 試験）及び国内第 III 相試験（TCP-305 試験）、並びに海外第 II 相試験（TCP-201 試験）の長期データから、副甲状腺機能低下症の成人患者に対する ACP-014 の投与は、生化学的検査値（血清カルシウム濃度、血清リン濃度、血清カルシウム・リン積、及び 24 時間尿中カルシウム濃度）を正常に維持するのに有効であり、カルシウム及び活性型ビタミン D 製剤の投与からの離脱を可能にした。また、様々な身体的症状の改善に伴い、HRQOL の改善が認められた。第 II 相及び第 III 相のいずれの治験でも、ACP-014 の平均用量は治験期間を通しておおむね一定であり、免疫原性の発現割合は低かった。海外第 III 相試験の 26 週時点で 98%（60/61 名）が試験を完了しており、ACP-014 のベネフィットは治験期間を通して持続した。ACP-014 による生化学的検査値の正常化は、PTH の生理作用、すなわち骨の代謝促進に伴う骨格からのカルシウム動員、尿細管中の無機イオンを正常化、内因性の $1,25\text{-}(OH)_2$ ビタミン D 産生促進、を介したものと考えられた。また、海外第 III 相試験の腎機能に関する事後解析では、尿細管でのカルシウム再吸収及びリン排泄の正常化に加えて、副甲状腺機能低下症患者における腎機能の改善効果が示唆された。

TCP-304 試験、TCP-201 試験、及び TCP-305 試験において、ACP-014 の投与群で発現した有害事象の多くが Grade 1 又は Grade 2 であり、治験薬と関連ありの重篤な有害事象は 1 名（高カルシウム血症）のみであった。ACP-014 の非臨床試験データ及び臨床試験データから、高カルシウム血症を重要な特定されたリスクとした。その他、ACP-014 の投与による主なリスクは、注射部位反応、並びに血管拡張の徴候及び症状（頭痛、起立性低血圧等）と考えた。これらのリスクは、添付文書等での注意喚起により管理可能と考える。また、腎機能障害患者への投与、妊婦及び授乳婦への投与、並びに長期投与時の安全性については、臨床試験では十分な情報が蓄積できていないため、市販後も引き続き監視する必要がある。

ACP-014 投与により懸念されるリスクが管理可能であることを勘案すると、生化学的検査の正常化、カルシウム及び活性型ビタミン D 製剤投与からの離脱、QOL の改善などにより得られるベネフィットは副甲状腺機能低下症の患者にとって臨床的に重要と考える。そのため、ベネフィットがリスクを上回り、ベネフィット・リスクプロファイルが良好と考え、ACP-014 は成人の副甲状腺機能低下症患者に対するベネフィット・リスクプロファイルに優れた新規の治療法となりうると考える。

2.5.7　参考文献

1）Brown EM, Juppner H. Parathyroid hormone: synthesis, secretion, and action. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 2006:90-99.

2）Gilsenan A, Harding A, Kellier-Steele N, et al. The Forteo Patient Registry linkage to multiple state cancer registries: study design and results from the first 8 years. Osteoporos Int. 2018;29(10):2335-2343.

3）DeLuca HF. The kidney as an endocrine organ for the production of 1,25-dihydroxyvitamin D 3, a calcium-mobilizing hormone. N Engl J Med. 1973;289(7):359-365.

4）Haussler MR, McCain TA. Basic and clinical concepts related to vitamin D metabolism and action (First of two parts). N Engl J Med. 1977a;297(18):974-983.

5）Haussler MR, McCain TA. Basic and clinical concepts related to vitamin D metabolism and action (Second of two parts). N Engl J Med. 1977b;297(19):1041-1050.

6）Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. N Engl J Med. 1989;320(15):980-991.

7）Lupp A, Klenk C, Röcken C, et al. Immunohistochemical identification of the PTHR1 parathyroid hormone receptor in normal and neoplastic human tissues. Eur J Endocrinol. 2010;162(5):979-986.

8）Reppe S, Stilgren L, Abrahamsen B, et al. Abnormal muscle and hematopoietic gene expression may be important for clinical morbidity in primary hyperparathyroidism. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007;292(5):E1465-1473.

9）Cheloha RW, Gellman SH, Vilardaga JP, et al. PTH receptor-1 signalling-mechanistic insights and therapeutic prospects. Nat Rev Endocrinol. 2015;11(12):712-724.

10）Clemens TL, Cormier S, Eichinger A, et al. Parathyroid hormone-related protein and its receptors: nuclear functions and roles in the renal and cardiovascular systems, the placental trophoblasts and the pancreatic islets. Br J Pharmacol. 2001;134(6):1113-1136.

11）Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, et al. Management of hypoparathyroidism: summary statement and guidelines. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(6):2273-2283.

12）Clarke BL, Brown EM, Collins MT, et al. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(6):2284-2299.

13）Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, et al. Presentation of Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(6):2300-2312.

14）Astor MC, Løvås K, Debowska A, et al. Epidemiology and Health-Related Quality of Life in Hypoparathyroidism in Norway. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(8):3045-3053.

15）Cianferotti L, Parri S, Gronchi G, et al. Prevalence of Chronic Hypoparathyroidism in a Mediterranean Region as Estimated by the Analysis of Anonymous Healthcare Database. Calcif Tissue Int. 2018;103(2):144-150.

16）Clarke BL, Leibson C, Emerson J, et al. Co-morbid-medical conditions associated with prevalent

hypoparathyroidism: a population-based study. Journal of Bone and Mineral Research. 2011;S182:26 (Abstract SA1070).

17）Powers J, Joy K, Ruscio A, et al. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. J Bone Miner Res. 2013;28(12):2570-2576.

18）Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, et al. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study. J Bone Miner Res. 2013;28(11):2277-2285.

19）Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, et al. The Epidemiology of Nonsurgical Hypoparathyroidism in Denmark: A Nationwide Case Finding Study. J Bone Miner Res. 2015;30(9):1738-1744.

20）Vadiveloo T, Donnan PT, Leese GP. A Population-Based Study of the Epidemiology of Chronic Hypoparathyroidism. J Bone Miner Res. 2018;33(3):478-485.

21）Yoshimasa S, Tsuneo I, Makato K, et al. Prevalence of postsurgical hypoparathyroidism in Japan: Estimated from the data of multiple institutes. J JAES JSTS. 2017;34(1):51-56.

22）Takatani R, Kubota T, Minagawa M, et al. Prevalence of Pseudohypoparathyroidism and Nonsurgical Hypoparathyroidism in Japan in 2017: A Nationwide Survey. J Epidemiol. 2023;33(11):569-573.

23）Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. N Engl J Med. 2008;359(4):391-403.

24）Khan AA, Bilezikian JP, Brandi ML, et al. Evaluation and Management of Hypoparathyroidism Summary Statement and Guidelines from the Second International Workshop. J Bone Miner Res. 2022 Dec;37(12):2568-2585. doi: 10.1002/jbmr.4691. Epub 2022 Nov 14. PMID: 36054621.

25）Almquist M, Ivarsson K, Nordenström E, et al. Mortality in patients with permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. Br J Surg. 2018;105(10):1313-1318.

26）Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013;1(4):275-283.

27）Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker RV, et al. Hypoparathyroidism. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17080.

28）Cipriani C, Minisola S, Bilezikian JP, et al. Vertebral Fracture Assessment in Postmenopausal Women With Postsurgical Hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(5):1303-1311.

29）Büttner M, Musholt TJ, Singer S. Quality of life in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment: a systematic review. Endocrine. 2017;58(1):14-20.

30）山内美香. 低カルシウム血症と内分泌疾患. 日本内科学会雑誌. 109 (4), 733-739, 2020-04-10.

31）Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, et al. Long-Term Follow-Up of Patients with Hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(12):4507-4514.

32）Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, et al. Primary hyperparathyroidism. Nat Rev Dis Primers.

2016;2:16033.

33）Abate EG, Clarke BL. Review of Hypoparathyroidism. Front Endocrinol (Lausanne). 2017;7:172.

34）Takeda Statement, 04 October 2022. Available from: https://www.takeda.com/en-us/newsroom/statements/2022/takeda-to-discontinue-manufacturing-of-natpar-natpara/#:~:text=OSAKA%2C%20Japan%20and%20CAMBRIDGE%2C%20Massachusetts,issues%20that%20are%20specific%20to

35）Winer KK, Yanovski JA, Sarani B, et al. A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 in treatment of hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(10):3480-3486.

36）Winer KK, Sinaii N, Peterson D, et al. Effects of once versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 therapy in children with hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(9):3389-3395.

37）Winer KK, Zhang B, Shrader JA, et al. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 replacement therapy: a randomized crossover trial comparing pump versus injections in the treatment of chronic hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(2):391-399.

38）Winer KK, Kelly A, Johns A, et al. Long-Term Parathyroid Hormone 1-34 Replacement Therapy in Children with Hypoparathyroidism. J Pediatr. 2018;203:391-399.

39）Iida-Klein A, Lu SS, Kapadia R, et al. Short-term continuous infusion of human parathyroid hormone 1-34 fragment is catabolic with decreased trabecular connectivity density accompanied by hypercalcemia in C57BL/J6 mice. J Endocrinol. 2005;186(3):549-557.

40）Takasu H, Bringhurst FR. Type-1 parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide (PTHrP) receptors activate phospholipase C in response to carboxyl-truncated analogs of PTH (1-34). Endocrinology. 1998;139(10):4293-4299.

41）Morley P, Whitfield JF, Willick GE. Design and applications of parathyroid hormone analogues. Curr Med Chem. 1999;6(11):1095-1106.

42）Habener JF, Rosenblatt M, Potts JT Jr. Parathyroid hormone: biochemical aspects of biosynthesis, secretion, action, and metabolism. Physiol Rev. 1984;64(3):985-1053.

43）Lee C, Luck MD, Jüppner H, et al. Homolog-scanning mutagenesis of the parathyroid hormone (PTH) receptor reveals PTH-(1-34) binding determinants in the third extracellular loop. Mol Endocrinol. 1995;9(10):1269-1278.

44）Drechsler N, Fröbel J, Jahreis G, et al. Binding specificity of the ectodomain of the parathyroid hormone receptor. Biophys Chem. 2011;154(2-3):66-72.

45）Food and Drug Administration. FDA Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation. 2001.
https://www.federalregister.gov/documents/2001/05/23/01-12908/guidance-for-industry-on-bioanalytical-method-validation-availability.

46）Food and Drug Administration. FDA Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation.

May 2018.

47）European Medicines Agency. Guideline on Bioanalytical Method Validation. EMEA/Committee for Medicinal Products for Human Use. 2011.

48）Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, et al. Quantitative bioanalytical methods validation and implementation: best practices for chromatographic and ligand binding assays. Pharm Res. 2007;24(10):1962-1973.

49）Knutsson M, Schmidt R, Timmerman P. LC-MS/MS of large molecules in a regulated bioanalytical environment - which acceptance criteria to apply? Bioanalysis. 2013;5(18):2211-2214.

50）Corvilain J, Manderlier T, Struyven J, et al. Metabolism of Human PTH by the Kidney and the liver. Horm Metab Res. 1977;9:239-242.

51）Horwitz MJ, Tedesco MB, Sereika SM, et al. A 7-day continuous infusion of PTH or PTHrP suppresses bone formation and uncouples bone turnover. J Bone Miner Res. 2011;26(9):2287-2297.

52）Rubin MR, Cusano NE, Fan WW, et al. Therapy of hypoparathyroidism with PTH(1-84): a prospective six year investigation of efficacy and safety. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(7):2742-2750.

53）Mannstadt M, Clarke BL, Bilezikian JP, et al. Safety and Efficacy of 5 Years of Treatment With Recombinant Human Parathyroid Hormone in Adults With Hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(11):5136-5147.

54）Winer KK, Fulton KA, Albert PS, et al. Effects of pump versus twice-daily injection delivery of synthetic parathyroid hormone 1-34 in children with severe congenital hypoparathyroidism. J Pediatr. 2014;165(3):556-563.

55）Herdman M. Using Patient Reported Outcome measures in a cross-cultural context: conceptual and linguistic issues. ISPOR 2023.

56）[redacted]. Charter for Independent Imaging Assessment, Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA). 20[redacted].

57）Clarke J, Hurst C, Martin P, et al. Duration of chronic toxicity studies for biotechnology-derived pharmaceuticals: is 6 months still appropriate? Regul Toxicol Pharmacol. 2008;50(1):2-22.

58）Parfitt AM. Misconceptions (2): turnover is always higher in cancellous than in cortical bone. Bone. 2002;30(6):807-809.

59）Rejnmark L, Gosmanova EO, Khan AA, et al. Palopegteriparatide treatment improves renal function in adults with chronic hypoparathyroidism: 1-year results from the Phase 3 PaTHway Trial. Adv Ther. 2024;41(6):2500-2518.

60）Natpara USPI. Prescribing Information for Natpara: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125511s028lbl.pdf

61）Forteo USPI (recent major change 2020, accessed 30 Aug 2024). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021318s054lbl.pdf

62）Forsteo EPAR – Scientific Discussion. 2005. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/forsteo-epar-scientific-discussion_en.pdf

63）Natpar EPAR - Public Assessment Report, 2017. Accessed 30-Aug-2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/natpar-epar-public-assessment-report_en.pdf

64）Jerome CP, Burr DB, Van Bibber T, et al. Treatment with human parathyroid hormone (1-34) for 18 months increases cancellous bone volume and improves trabecular architecture in ovariectomized cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis). Bone. 2001;28(2):150-159.

65）Jimenez C, Yang Y, Kim HW, et al. Primary hyperparathyroidism and osteosarcoma: examination of a large cohort identifies three cases of fibroblastic osteosarcoma. J Bone Miner Res. 2005;20(9):1562-1568.

66）Cinamon U, Turcotte RE. Primary hyperparathyroidism and malignancy: “studies by nature”. Bone. 2006;39(2):420-423.

67）Fox J, Miller MA, Newman MK, et al. Treatment of skeletally mature ovariectomized rhesus monkeys with PTH(1-84) for 16 months increases bone formation and density and improves trabecular architecture and biomechanical properties at the lumbar spine. J Bone Miner Res. 2007;22(2):260-273.

68）Vahle JL, Zuehlke U, Schmidt A et al. Lack of bone neoplasms and persistence of bone efficacy in cynomolgus macaques after long-term treatment with teriparatide [rhPTH(1-34)]. J Bone Miner Res. 2008;23(12):2033-2039.

69）Andrews EB, Gilsenan AW, Midkiff K, et al. The US postmarketing surveillance study of adult osteosarcoma and teriparatide: study design and findings from the first 7 years. J Bone Miner Res. 2012;27(12):2429-2437.

70）Cipriani C, Irani D, Bilezikian JP. Safety of osteoanabolic therapy: a decade of experience. J Bone Miner Res. 2012;27(12):2419-2428.

71）Nishikawa A, Yoshiki F, Taketsuna M, et al. Safety and effectiveness of daily teriparatide for osteoporosis in patients with severe stages of chronic kidney disease: post hoc analysis of a postmarketing observational study. Clin Interv Aging. 2016;11:1653-1659.

72）Gilsenan A, Harding A, Kellier-Steele N, et al. The Forteo Patient Registry linkage to multiple state cancer registries: study design and results from the first 8 years. Osteoporos Int. 2018;29(10):2335-2343.

73）Gilsenan A, Harris D, Reynolds M, et al. Long-Term Cancer Surveillance: Results from the Forteo Patient Registry Surveillance Study. Osteoporos Int. 2021a;32:645-651.

74）Gilsenan A, Midkiff K, Harris D, et al. Teriparatide did not Increase Adult Osteosarcoma Incidence in a 15-Year US Postmarketing Surveillance Study. J Bone Miner Res. 2021b;36(2):244-251.

75）Forteo Patient Registry. Accessed 30 Aug 2024.

https://www.rtihs.org/publications/long-termcancer-surveillance-five-year-update-forteo-patient-registry-surveillance

76）Gafni RI, Langman CB, Guthrie LC, et al. Hypocitraturia Is an Untoward Side Effect of Synthetic Human Parathyroid Hormone (hPTH) 1-34 Therapy in Hypoparathyroidism That May Increase Renal Morbidity. J Bone Miner Res. 2018;33(10):1741-1747.

77）Zuckerman JM, Assimos DG. Hypocitraturia: pathophysiology and medical management. Rev Urol. 2009;11(3):134-144.

78）BPAC Briefing Document. BLA 125611 Coagulation Factor IX (Recombinant), GlycoPEGylated N9-GP. FDA Blood Products Advisory Committee. 04 April 2017.

79）Baumann A. PEGylated biologics in haemophilia treatment: Current understanding of their long-term safety. Haemophilia. 2020;26(1):e11-e13.

80）難病医学研究財団/難病情報センター. 235 副甲状腺機能低下症. https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/File/235-202404-kijyun.pdf.

81）Hadker N, Egan J, Sanders J, et al. Understanding the burden of illness associated with hypoparathyroidism reported among patients in the PARADOX study. Endocr Pract. 2014;20(7):671-679.

82）Karpf DB, Pihl S, Mourya S, et al. A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled First-In-Human Phase 1 Trial of TransCon PTH in Healthy Adults. J Bone Miner Res. 2020 Aug;35(8):1430-1440.