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）

2.7 臨床概要

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

帝人ファーマ株式会社

目次

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 背景 4
2.7.1.1.2 原薬及び製剤 4
2.7.1.1.3 治験で用いた分析法 6
2.7.1.1.3.1 血漿中薬物濃度分析法 6
2.7.1.1.4 免疫原性の分析法 11
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 14
2.7.1.4 参考文献 15
2.7.1.5 付録 16

略号及び用語の定義一覧

略号	定義（英語）	定義（日本語）
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CV	Coefficient of variation	変動係数
eCTD	electronic common technical document	電子化コモン・テクニカル・ドキュメント
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
EMA/EMEA	European medicines agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and drug administration	食品医薬品局
IS	Internal standard	内部標準
ISR	Incurred Sample Reanalysis	－
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限値
MAD	Multiple ascending dose	増量反復投与
mPEG	Methoxy-polyethylene Glycol	メトキシポリエチレングリコール
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PEG	Polyethylene Glycol	ポリエチレングリコール
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PTH	Parathyroid Hormone	副甲状腺ホルモン
QC	Quality Control	品質管理
SAD	Single ascending dose	単回漸増投与
TransCon PTH	ACP-014, palopegteriparatide	ACP-014、パロペグテリパラチド
UHPLC-MS/MS	Ultra-High-Performance Liquid chromatography with tandem mass spectrometry	超高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析
ULOQ	Upper limit of quantification	定量上限値

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　背景

ACP-014（TransCon PTH、一般名：パロペグテリパラチド）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 時間にわたり生理学的範囲で安定した副甲状腺ホルモン（PTH）濃度を維持する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。本モジュールでは、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について記載した。

2.7.1.1.2　原薬及び製剤

パロペグテリパラチドは、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（図 2.7.1-1）。PTH（1-34）は、84 アミノ酸から構成される内因性ヒト PTH の N 末端側の 34 アミノ酸と同一の配列を有するポリペプチドであり、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。mPEG 担体は、2 本に分枝した約 40kDa（20kDa × 2）の mPEG 鎖を有している。活性本体の PTH は、生理的な pH 及び温度条件下で 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。

また、担体と結合した PTH（1-34）の一部は、担体と結合した状態のまま生体内で PTH（1-33）に代謝されるため、プロドラッグは PTH（1-34）と PTH（1-33）の両方を放出する。PTH（1-33）は PTH（1-34）と同等の PTH 活性を有している。

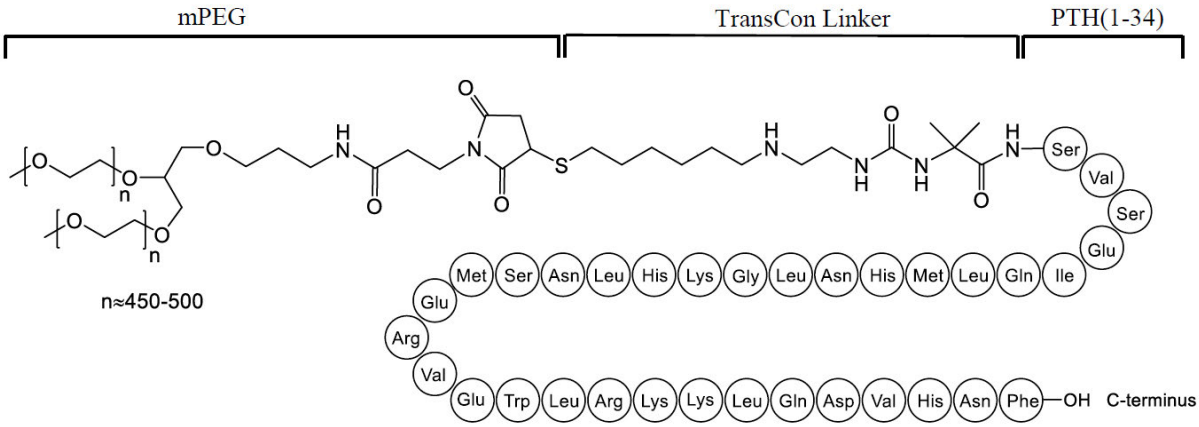


図 2.7.1-1　パロペグテリパラチドの構造

パロペグテリパラチドの市販予定製剤は、異なる 3 規格［PTH（1-34）として 168 µg/0.56 mL、294 µg/0.98 mL、又は 420 µg/1.4 mL］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。パロペグテリパラチド製剤は皮下注射用の無色透明の液体であり、臨床開発全体を通

してバイアル又はカートリッジに充填された製剤として製造された。第 II 相試験以降の治験では、市販予定製剤と同じく、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、剤型及び充填量を表 2.7.1-1 に示す。臨床試験全体を通して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）の濃度は 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。製剤開発に関する詳細は［3.2.P.2 項］に示す。

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。

表 2.7.1-1　治験で使用した製剤の組成、剤型及び充填量

Description		**Phase 1**		**Phase 1**		**Phase 2 and 3 (composition to be marketed)**	
Clinical Trial No.		CT-103		TCP-104、TCP-105		TCP-201、TCP-304、TCP-305	
Product/Placebo		Drug product	Placebo	Drug product	Placebo	Drug product	Placebo
Composition of 1.0 mL	Active Pharmaceutical Ingredient (mg PTH(1-34))	0.4 mg PTH(1-34)	-	0.3 mg PTH(1-34)	-	0.3 mg PTH(1-34)	-
	Succinic acid	1.18 mg	1.18 mg	1.18 mg	1.18 mg	1.18 mg	1.18 mg
	Mannitol	41.0 mg	41.0 mg	41.7 mg	41.7 mg	41.7 mg	41.7 mg
	Metacresol	3.0 mg	3.0 mg	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg
	1 N Sodium hydroxide	-	-	3.5 mg	3.5 mg	3.5 mg	3.5 mg
	Sodium hydroxide / Hydrochloride acid	q.s. to pH 4.0	q.s. to pH 4.0	q.s. to pH 4.0	q.s. to pH 4.0	q.s. to pH 4.0	q.s. to pH 4.0
	Water for Injection	q.s. to 1.00 mL	q.s. to 1.00 mL	q.s. to 1.00 mL	q.s. to 1.00 mL	q.s. to 1.00 mL	q.s. to 1.00 mL
Primary packaging, liquid solution		2 mL Vial		1.5 mL Cartridge		1.5 mL Cartridge	
Fill volume (vials) Extractable volume (cartridges)		0.7 mL	0.7 mL	0.56 mL	0.56 mL	0.56 mL 0.98 mL 1.40 mL	0.56 mL 0.98 mL 1.40 mL
Device		Syringe and needle	Syringe and needle	Syringe and needle	Syringe and needle	Prefilled pens	Prefilled pens

q.s. = Quantum satis

2.7.1.1.3　治験で用いた分析法

2.7.1.1.3.1　血漿中薬物濃度分析法

ACP-014 の薬物動態及び代謝の評価に用いた分析対象物質を表 2.7.1-2 に示す。

循環血中の総 PTH、総 PTH（1-34）、遊離 PTH（1-34）、遊離 PTH（1-33）及び mPEG 濃度の分析法、並びに免疫原性の分析法はバリデートされ、各検体は安定性が検証されている期間内に分析された。総 PTH（1-33）は、代謝物評価の一環として探索的に測定した。

治験では健康被験者又は副甲状腺機能低下症を有する成人被験者に ACP-014 を 1 日 1 回皮下投与したときの総 PTH、総 PTH（1-34）、遊離 PTH、遊離 PTH（1-34）、遊離 PTH（1-33）、及び mPEG の曝露量を評価した。健康被験者（CT-103 試験）、日本人被験者（TCP-105 試験）、腎機能障害者（TCP-104 試験）、及び副甲状腺機能低下症の成人被験者（TCP-201 試験）から採取した検体を対象に Incurred Sample Reanalysis（ISR）を実施した。乖離度は高度腎機能障害者での遊離 PTH（1-34）濃度を除き許容基準内であった［2.7.2.2.1.1 項］。

表 2.7.1-2　ACP-014 の薬物動態及び代謝の評価に用いた分析対象物質

Analyte	Measure of	Minor Contributions from	Measured as
Total PTH	PTH (PTH(1-34) and PTH(1-33)) in the prodrug in the systemic circulation. Used as surrogate measure of the prodrug concentration [a]	All forms of released and endogenous PTH	Signature peptide 1 after proteolytic digestion of the sample
Total PTH(1-34)	PTH(1-34) in the prodrug in the systemic circulation	PTH(1-34) released from the prodrug	Signature peptide 2 after proteolytic digestion of the sample
Total PTH(1-33) [b]	PTH(1-33) in the prodrug in the systemic circulation	PTH(1-33) released from the prodrug and PTH(1-33) generated from metabolism of the released PTH(1-34)	Signature peptide 3 after proteolytic digestion of the sample
Free PTH(1-34)	PTH(1-34) released from the prodrug	-	Intact peptide PTH(1-34)
Free PTH(1-33)	PTH(1-33) released from the prodrug	PTH(1-33) generated from metabolism of the released PTH(1-34)	Intact peptide PTH(1-33)
Free PTH [c]	Sum of Free PTH(1-34) and Free PTH(1-33)	-	-
mPEG	mPEG bound in the prodrug as well as the mPEG carrier remaining in the circulation after release of PTH	-	mPEG-specific fragment ion after sample hydrolysis

a　Concentration of Total PTH is measured in PTH equivalents, corresponding to approximately 10% of total prodrug in terms of molecular weight［3.2.S.1.3 General Properties］

b　Used only for metabolism assessment, exploratory method

c　Calculated value

ACP-014 の治験に用いた ACP-014 の関連物質のヒト血漿中濃度分析法の概要を表 2.7.1-3、分析対象物質の模式図を図 2.7.1-2、ヒト血漿中濃度分析法のバリデーション試験の一覧及びその結果の概要を 2.7.1.5 項に示す。また、分析法ごとのバリデーションレポートを 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書に添付する。

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米国 FDA のガイドライン[1) 2)]、EMA ガイドライン[3)] 及びカンファレンスレポート[4)] に基づいてバリデーションを実施した。バリデーションには、線形性、感度、真度及び精度、最大バッチサイズ、希釈の妥当性、特異性及び選択性（マトリックス効果）、キャリーオーバー、並びに安定性（再注入、サンプル処理のオートサンプラー、ベンチトップ、凍結融解及び長期保存）の評価を含めた。ISR は、選択した治験で測定物質ごとに 1 回、総検体数の 10%以上を対象に実施した。なお、バリデーション試験での許容範囲は、Knutsson らの報告[5)] に基づきより広い許容範囲を設定した。

表 2.7.1-3　ヒト血漿中薬物濃度分析法の概要

Method/Assay	Assay Type	Sensitivity	Validation Study No.	Clinical Trial
Total PTH and Total PTH(1-34) [a]	UHPLC-MS/MS	0.100 ng PTH/mL[b]	[redacted]	CT-103 TCP-104 TCP-105 TCP-201
Free PTH(1-34) and Free PTH(1-33)	UHPLC-MS/MS	Free PTH(1-34): 1.40 pg/mL Free PTH(1-33): 0.958 pg/mL (in neat plasma) Free PTH(1-34): 1.00 pg/mL Free PTH(1-33): 0.684pg/mL (in acidified plasma) Free PTH: NA	[redacted]	CT-103 TCP-104 TCP-105 TCP-201 TCP-304
mPEG	UHPLC-MS/MS	5.00 ng/mL	[redacted]	CT-103
mPEG	UHPLC-MS/MS	5.00 ng/mL	[redacted]	TCP-104 TCP-105 TCP-201

a　Total PTH(1-34) only included in CT-103

b　Within criteria for Total PTH at 0.100 ng PTH/mL; Results for Total PTH(1-34) between 0.100 and 0.200 ng PTH/mL should be marked as indicative; Within criteria for Total PTH(1-34) at 0.200 ng PTH/mL

UHPLC-MS/MS = Ultra-high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry

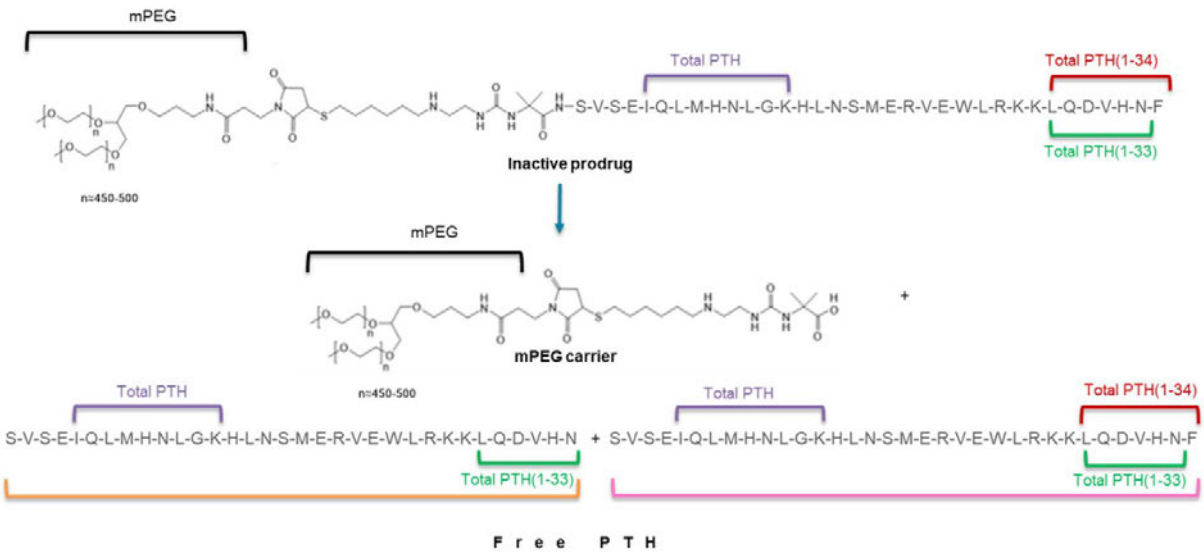


図 2.7.1-2　各測定法における分析対象物質

Analytes for Total PTH:
Total PTH, that quantifies the total PTH exposure using signature peptide 1 (marked in purple)
Total PTH(1-34), that quantifies the total PTH(1-34) exposure using signature peptide 2 (marked in red)
Total PTH(1-33), that quantifies the total PTH(1-33) exposure using signature peptide 3 (marked in green); exploratory, for metabolism assessment only
Analytes for Free PTH:
Free PTH(1-34), that quantifies the intact peptide PTH(1-34) exposure (marked in pink)
Free PTH(1-33), that quantifies the intact peptide PTH(1-33) exposure (marked in orange)
Free PTH is calculated as the sum of Free PTH(1-34) and Free PTH(1-33)
Analytes for mPEG:
mPEG, that quantifies mPEG exposure using the accumulated transitions of insource fragments of mPEG (marked in black)

2.7.1.1.3.1.1　遊離 PTH の測定法

遊離 PTH は、バリデーションされた UHPLC-MS/MS 分析法で測定した。遊離 PTH の測定には、酸性化したヒトエチレンジアミン四酢酸（EDTA）血漿を用いた。プロドラッグからの PTH 放出を最小化するために、採血直後にクエン酸緩衝液（pH 4）を添加して酸性化した。酸性化した EDTA 血漿検体を、たん白質沈殿、液-液抽出、及び固相抽出によって前処理した。遊離 PTH として、2 つのペプチドのマストランジションを収集することによって PTH（1-34）と PTH（1-33）を同時に測定した。また、安定同位体で標識した内標準物質も測定した。酸性化した血漿中の PTH（1-34）及び PTH（1-33）の検量線の範囲はそれぞれ 1.00～200 pg/mL 及び 0.684～137 pg/mL であり、通常血漿中の PTH（1-34）及び PTH（1-33）としてそれぞれ 1.40～280 pg/mL 及び 0.958～192 pg/mL に相当する。

循環血中の遊離 PTH を測定するには、高感度の遊離 PTH 分析法が必要であった。しかし、想定される遊離 PTH 濃度がプロドラッグ濃度と比較して著しく低いため、遊離 PTH 分析法の構築は技術的に困難であった。臨床的に重要で意味のあるデータを提供するため、バリデーション試験での許容範囲は、Knutsson らの報告 [5] に基づきより広い許容範囲を設定した。この分析法では、プロドラッグ（ACP-014）による遊離 PTH の測定への干渉はみられなかった。検体中にプロドラ

ッグが存在するときと存在しないときの両方で安定性を評価した結果、プロドラッグの存在は遊離 PTH の安定性に影響を及ぼさなかった。

バリデーションの真度と精度の結果に基づき、真度の許容範囲は規定濃度の± 20%以内とし、定量下限値（LLOQ）並びに PTH（1-34）及び PTH（1-33）でそれぞれ 3.00 及び 2.05 pg/mL 以下の濃度では± 25%以内と設定した。また、精度［変動係数（CV）値］の許容範囲は規定濃度の 20%以下とし、LLOQ 並びに PTH（1-34）及び PTH（1-33）でそれぞれ 3.00 及び 2.05 pg/mL 以下の濃度では 25%以下と設定した。酸性化したブランク血漿中にマトリックス由来の妨害ピークが観察され、これによって LLOQ 濃度で最大 50%のマトリックスに起因する変動が生じた。バックグラウンドの妨害ピークの影響を避けるため、あらかじめスクリーニングした血漿を酸性化して検量線試料及び QC 試料を調製した。

遊離 PTH の分析法のバリデーション試験一覧を表 2.7.1-7 に、バリデーション試験結果の概要を表 2.7.1-8 に示す。

遊離 PTH は遊離 PTH（1-34）と遊離 PTH（1-33）の合計値であり、遊離 PTH（1-34）と遊離 PTH（1-33）の測定値が共に得られた場合に限り算出した。

2.7.1.1.3.1.2　　総 PTH の測定法

総 PTH は、バリデーションされた UHPLC-MS/MS 分析法で測定した。総 PTH の測定には EDTA 血漿を用い、検体はタンパク質沈殿の後、タンパク質分解酵素である Glu-C 及びトリプシンを併用したタンパク質分解で前処理した。この前処理によってプロドラッグ中の PTH が分解され、総 PTH 由来の signature peptide 1［IQLMHNLGK（N 末端の I5－K13）］及び総 PTH（1-34）由来の signature peptide 2［LQDVHNF（C 末端の L28－F34）］が放出される。この放出された 2 つの signature peptide を測定することによって、血漿検体中の総 PTH 及び総 PTH（1-34）を評価した（図 2.7.1-3）。また、signature peptide と共に安定同位体で標識した内標準物質も測定した。

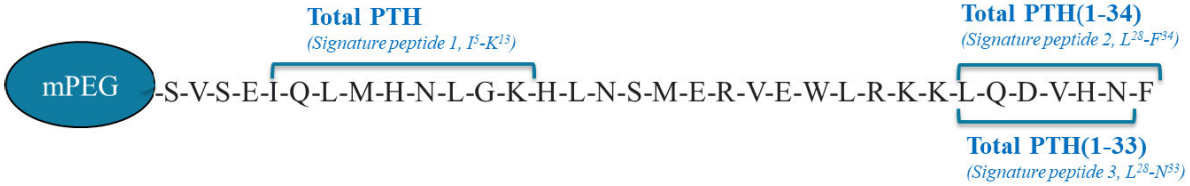


図 2.7.1-3　総 PTH の分析対象物質

この総 PTH の測定に用いた分析法では、プロドラッグ中の PTH と同時に遊離 PTH（1-34）、遊離 PTH（1-33）、及び内因性 PTH（1-84）も合わせて測定する。しかし、総 PTH 濃度が ng/mL のレベルであるのに対して、遊離型 PTH 及び内因性 PTH 濃度は pg/mL のレベルであることから、総 PTH 濃度に対してこれらの物質が与える影響は無視できると考えた［2.7.2 項、表 2.7.2-4 及び表 2.7.2-6］。したがって、本分析法で測定された総 PTH は、担体と結合したプロドラッグ中の PTH に相当すると判断した。

血漿検体の前処理としてタンパク質分解を行うことから、バリデーション試験での許容範囲は、Knutsson らの報告[5]に基づきより広い許容範囲を設定した。真度の許容範囲は規定濃度の± 20%以内（LLOQ では± 25%以内）、精度（CV 値）の許容範囲は 20%以下（LLOQ では 25%以下）と設定した。総 PTH 及び総 PTH（1-34）の感度はいずれも 0.100 ng PTH/mL であった。検量線の範囲はいずれも 0.100～100 ng PTH/mL であったが、臨床試験では選択性及びマトリックス効果の観点から、0.100～0.200 ng PTH/mL のレベルの総 PTH（1-34）濃度は参考値とした。試験試料によって酵素の消化効率が異なり、マトリックス効果と回収率に影響を及ぼした。

総 PTH 濃度の分析法のバリデーション試験一覧を表 2.7.1-9 に、バリデーション試験結果の概要を表 2.7.1-10 に示す。

C 末端から 1 アミノ酸が短縮したプロドラッグに相当する総 PTH（1-33）の分析法を探索的に構築した。本分析法では総 PTH（1-34）、総 PTH（1-33）、及び総 PTH 濃度を測定した。血漿検体をタンパク質分解処理した後、signature peptide 1（IQLMHNLGK）、signature peptide 2（LQDVHNF）、及び signature peptide 3（LQDVHN）を測定し、それぞれ総 PTH、総 PTH（1-34）、及び総 PTH（1-33）を評価した。総 PTH（1-33）の測定を含む本分析法は CT-103 試験での代謝物評価のみに適用した。

2.7.1.1.3.1.3　mPEG の測定法

mPEG は、バリデーションされた UHPLC-MS/MS 分析法で測定した。EDTA 血漿を用いて mPEG を測定する本分析法では、プロドラッグ中の mPEG と PTH 放出後に循環血中に残存する mPEG 担体を合わせて測定した。検体はタンパク質沈殿の後、加水分解によって前処理した。サイズ排除クロマトグラフィーで分離し、多重反応モニタリングを用いて、mPEG を複数のトランジションで測定して積算した。内標準物質がないことから、Knutsson らの報告[5]に基づき、より広い許容範囲を設定した。真度の許容範囲は規定濃度の± 20%以内（LLOQ では± 25%以内）、精度（CV 値）の許容範囲は 20%以下（LLOQ では 25%以下）と設定した。mPEG の検量線の範囲は 5.00～1000 ng/mL であった。

mPEG の分析法のバリデーション試験一覧を表 2.7.1-11 に、バリデーション試験結果の概要を表 2.7.1-12 及び表 2.7.1-13 に示す。

2.7.1.1.3.1.4　血漿中薬物濃度分析法の結論

循環血中の総 PTH、総 PTH（1-34）、遊離 PTH（1-34）、遊離 PTH（1-33）、及び mPEG 濃度の分析法はバリデートされ、各検体は安定性が検証されている期間内に分析された。総 PTH（1-33）は代謝物評価の一環として探索的に測定した。

各治験で可能な場合には ISR を実施し、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］。

ヒト血漿中薬物濃度の測定に用いた分析法は、FDA 及び EMA の生体試料分析法に関するガイドライン[1) 2) 3)]、並びにカンファレンスレポート[4)]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[5)]に従い、リガンド結合法の基準を用いてより広い許容範囲を設定した。遊離 PTH 分析のための 3 つの異なる試料調製ステップの併用、

総 PTH 分析のためのタンパク質分解ステップ、及び signature peptide の使用、並びに mPEG 分析のための内標準物質の欠如は、いずれも分析結果のばらつきに影響を及ぼし、結果としてより広い許容範囲を必要とした。

以上をまとめると、これらの分析法は臨床試験での ACP-014 投与後の全身曝露量を評価する目的に適していると考えた。

2.7.1.1.4　免疫原性の分析法

ACP-014、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。免疫原性分析法の概要を表 2.7.1-4 に示す。

表 2.7.1-4　免疫原性分析法の概要

Analyte	Method	Validation Study	Clinical Trial
Anti-PTH binding antibodies	Bridging ECLIA	[redacted] (addendum to include disease matrix and reagents qualification)	CT-103 TCP-201 TCP-304 TCP-305
Anti-ACP-014 binding antibodies	In-direct ECLIA	[redacted]	TCP-304 TCP-305
Neutralizing anti-PTH antibodies	Cell-based proliferation assay	[redacted] (amendment to correct unit error)	TCP-201 TCP-304
Anti-PEG binding antibodies	In-direct ECLIA	[redacted] (amendment to include reagent qualification and assess additional drug tolerance with the PEG-linker moiety)	CT-103 TCP-104 TCP-201 TCP-304 TCP-305

ECLIA = Electrochemiluminescence immunoassay

抗体陽性の判断には段階的評価を適用した。抗 PTH 結合抗体が検出された場合は、細胞を用いた分析法によって in vitro で中和活性を評価した。抗 ACP-014 結合抗体が検出された場合は、抗 PEG 抗体の陽性が確認されなかった場合に、中和抗体の分析を行うこととした。抗 PEG 抗体の中和活性は評価しなかった。段階的評価の手順を図 2.7.1-4 及び表 2.7.1-5 に示す。

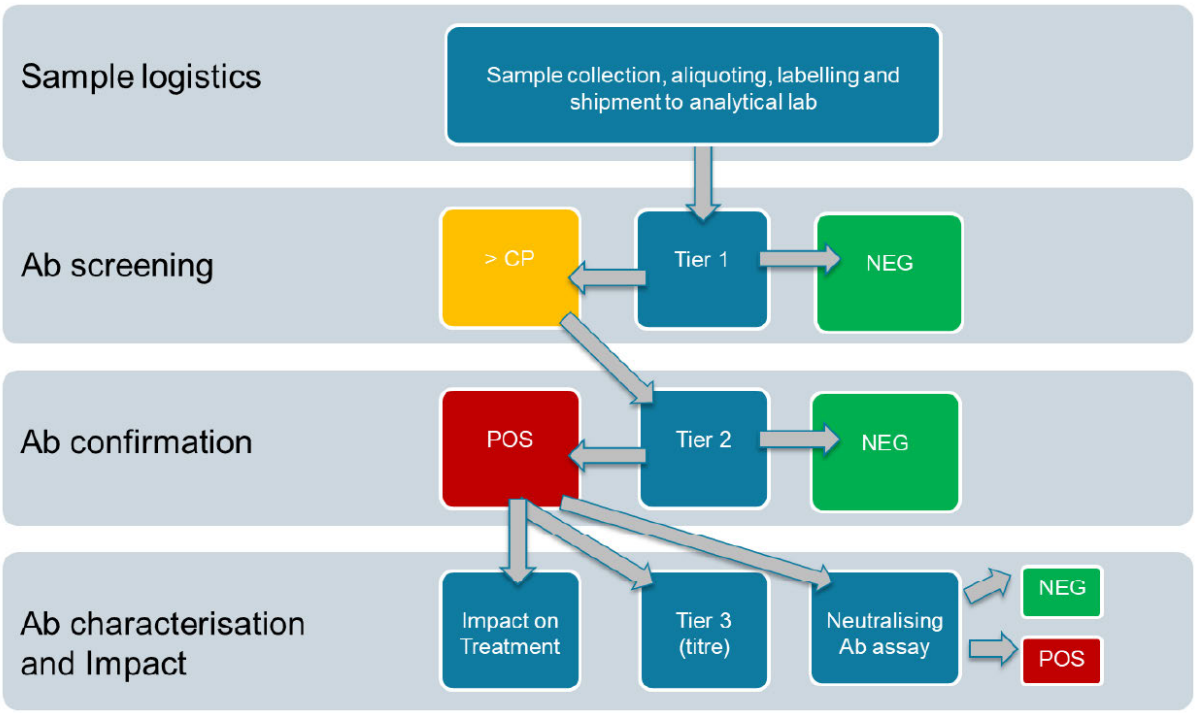


図 2.7.1-4　段階的評価の概要

Abbreviations: Ab: Antibody; CP: cut-point; NEG: negative; POS: positive

表 2.7.1-5　抗体分析の段階的評価

Method	Analytical tier
Anti-PTH antibodies	Tier 1: Screening for anti-PTH binding antibodies Tier 2: Confirmation of anti-PTH binding antibodies Tier 3: Titration and analysis for neutralizing anti-PTH antibodies
Anti-ACP-014 antibodies	Tier 1: Screening for anti-ACP-014 binding antibodies Tier 2: Confirmation of anti-ACP-014 binding antibodies Tier 3: Titration and, if antibodies were not detected in the anti-PEG antibody assay at the same time, analysis for neutralizing anti-PTH antibodies
Anti-PEG antibodies	Tier 1: Screening for anti-PEG binding antibodies Tier 2: Confirmation of anti-PEG binding antibodies Tier 3: Titration of anti-PEG binding antibodies

Assays were developed and validated based on current scientific practice published in white papers (Mire-Sluis 2004[6)] , Shankar 2008[7)] , Gupta 2007[8)] , Gupta 2011[9)]) and regulatory guidance documents (FDA Guidance 2019, EMA Guideline 2017, USP 1106, USP 1106-1).

Abbreviations: PEG: Polyethylene glycol; PTH: Parathyroid hormone

各分析法のバリデーション試験では、分析感度、最小希釈倍率、薬剤の干渉及び耐性、スクリーニング試験でのカットポイント、確認試験でのカットポイント、分析内及び分析間の精度、頑健性、選択性、短期間の保存安定性、凍結融解安定性、及びサンプル溶血の影響評価を行った。すべての分析法についてデータに基づいた統計学的アプローチを用いて試験のカットポイントを設定した。各試験のカットポイントは、スクリーニング試験では 5%の偽陽性が含まれるように設定し、中和活性及び確認試験では 1%の偽陽性が含まれるように設定した。バリデーションされた

カットポイントの妥当性を治験で評価した。分析法ごとのバリデーションレポートを 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書に添付する。

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 治験総括報告書（CSR）］に示す。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

副甲状腺機能低下症患者を対象とした ACP-014 の申請パッケージとして、3 つの第 I 相試験（健康成人を対象とした単回及び反復投与試験、日本人及び非日本人の健康成人を対象とした試験、及び腎機能障害を有する被験者を対象とした薬物動態試験）、副甲状腺機能低下症を有する成人患者を対象とした海外第 II 相試験及び海外第 III 相試験、並びに副甲状腺機能低下症を有する日本人患者を対象とした第 III 相試験の合計 6 つの治験を実施した。バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験は実施しなかった。

ACP-014 の臨床試験一覧を表 2.7.1-6 に示す。実施した治験で得られた薬物動態（PK）及び薬力学（PD）の結果は［2.7.2 項］に、有効性の結果は［2.7.3 項］に、安全性の結果は［2.7.4 項］に示す。

表 2.7.1-6　臨床試験一覧

Trial ID	Description/Dose Levels/Administration	Status
Phase 1		
CT-103	SAD and MAD trial in healthy volunteers Randomized, double-blind, placebo-controlled, sequential cohort trial SAD: 3.5, 12, 32, 48, 72, 100, and 124 µg PTH(1-34) or placebo MAD: 3.5, 7, 12, 16, 20, and 24 µg PTH (1-34) or placebo x 10 days To evaluate safety, tolerability, PK, and pharmacodynamic (PD) Syringe/needle and vial	Completed Narrative in ［Module 2.7.2］
TCP-104	RI trial in normal, mild, moderate, severe RI subjects Open-label trial with a single dose of ~50 µg of PTH(1-34)[a] To compare the PK, PD and safety of palopegteriparatide in mild, moderate and severe RI subjects to subjects with normal renal function Syringe/needle and cartridge	Completed Narrative in Module 2.7.2
TCP-105	Ethnobridging trial in healthy Japanese and non-Japanese subjects Randomized, double -blinded, parallel, single dose trial Single doses of ~50 µg, 75 µg or ~100 µg of PTH(1-34)[b] or placebo To compare the PK and PD profile of palopegteriparatide in healthy adult Japanese and non-Japanese subjects Syringe/needle and cartridge	Completed Narrative in Module 2.7.2
Phase 2		
TCP-201 “PaTH forward”	Randomized, placebo-controlled, double blinded, parallel group trial with open-label extension in adult patients with hypoparathyroidism Starting randomized doses of 15, 18 or 21 µg PTH(1-34)/day or placebo as fixed doses for 4 weeks, followed by a long-term open label extension trial with titration to each subject’s optimal dose of an anticipated range of 6-60 µg PTH(1-34)/day Prefilled pens	Blinded period and extension p to Week 84 completed Extension ongoing Narrative in Module 2.7.2,［2.7.3 and 2.7.4］

Trial ID	Description/Dose Levels/Administration	Status
Phase 3		
TCP-304 "PaTHway"	Randomized, placebo-controlled, double blinded, parallel group trial with open-label extension in adult patients with hypoparathyroidism Starting dose of 18 µg PTH(1-34)/day or placebo with titration to each subject's optimal dose of an anticipated range of 6-60 µg PTH(1-34)/day for 26 weeks followed by a long-term open label extension trial Prefilled pens	Blinded period completed Extension ongoing Narrative in Module 2.7.2, 2.7.3 and 2.7.4
TCP-305 "PaTHway Japan"	Multicenter, single-arm, open-label trial with a 26-week efficacy period and a 156 week extension period in adult patients with hypoparathyroidism Starting dose of 18 µg PTH(1-34)/day with titration to each subject's optimal dose of an anticipated range of 6-60 µg PTH(1-34)/day for 26 weeks followed by a long-term open label extension trial Prefilled pens	Efficacy period completed Extension ongoing Narrative in Module 2.7.2, 2.7.3 and 2.7.4

a) volume of approximately 165 µL was administered via syringe and needle

b) volumes of approximately 170, 250 and 330 µL were administered respectively, via syringe and needle

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験は実施しなかった。

2.7.1.4 参考文献

1）Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Veterinary Medicine (CVM). Guidance for Industry: Bioanalytical method validation – General Considerations. 2001.

2）Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Veterinary Medicine (CVM). Guidance for Industry: Bioanalytical method validation – General Considerations. 2018.

3）European Medicines Agency. Guideline on bioanalytical method validation. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 21 July 2011. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2.

4）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.

5）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.

6）Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. Journal of Immunological Methods. 2004;289:1-16.

7）Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2008;48:1267-1281.

8）Gupta S, Indelicato SR, Jethwa V, et al. Recommendations for the design, optimization, and qualification of cell-based assays used for the detection of neutralizing antibody responses elicited to biological therapeutics. Journal of Immunological Methods. 2007;321:1-18.

9）Gupta S, Devanarayan V, Finco D, et al. Recommendations for the validation of cell-based assays used for the detection of neutralizing antibody immune responses elicited against biological therapeutics. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2011;55:878-888.

2.7.1.5 付録

表 2.7.1-7 遊離 PTH 濃度分析法のバリデーション試験

	Method Validation	Study CT-103	Study TCP-104	Study TCP-105	Study TCP-201	Study TCP-304
Analyte	Free PTH(1-34) and Free PTH(1-33)	Free PTH(1-34) and Free PTH(1-33)	Free PTH(1-34)	Free PTH(1-34) and Free PTH(1-33)	Free PTH(1-34) and Free PTH(1-33)	Free PTH(1-34) and Free PTH(1-33)
Validation type	Full validation	In-study	In-study	In-study	In-study	In-study
eCTD reference number	[redacted] and [Amendment (AM-1)]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Method ID	PRA-NL-SML-2028					
Duration of time method is in use	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bioanalytical site	[redacted]					
Matrix	Acidified human EDTA plasma					
Platform	Ultra-high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection (UHPLC-MS/MS)					
Format	Not Applicable					
Stock reference, lot number, expiration date	**Free PTH(1-34)** batch 7000010, expiry date [redacted] batch 1067983 expiry date [redacted] **Free PTH(1-33)** batch LB1459 expiry date [redacted] (purity was corrected through the validation); batch LB3218 expiry date [redacted]	**Free PTH(1-34)** batch 7000010, expiry date [redacted]; batch 1067983 expiry date [redacted] **Free PTH(1-33)** batch LB1459 expiry date [redacted]	**Free PTH(1-34)** batch 1067983, expiry date [redacted] **Free PTH(1-33)** batch LB3218-2 expiry date [redacted]	**Free PTH(1-34)** batch 1067983, expiry date [redacted] **Free PTH(1-33)** batch LB3218-2 expiry date [redacted]	**Free PTH(1-34)** batch 1067983, expiry date [redacted] **Free PTH(1-33)** batch LB3218-2 expiry date [redacted]	**Free PTH(1-34)** batch 1067983, expiry date [redacted] **Free PTH(1-33)** batch LB3218-2 expiry date [redacted]

	Method Validation	Study CT-103	Study TCP-104	Study TCP-105	Study TCP-201	Study TCP-304
Calibration range from the lower limit of quantitation (LLOQ) to the upper limit of quantitation (ULOQ)	**Free PTH(1-34)** 1.00 ng/mL (LLOQ) to 200 pg/mL (ULOQ) **Free PTH(1-33)** 0.684 ng/mL (LLOQ) to 137 pg/mL (ULOQ)	**Free PTH(1-34)** 1.00 ng/mL (LLOQ) to 200 pg/mL (ULOQ) **Free PTH(1-33)** 0.684 ng/mL (LLOQ) to 137 pg/mL (ULOQ)	**Free PTH(1-34)** 1.00 ng/mL (LLOQ) to 200 pg/mL (ULOQ)	**Free PTH(1-34)** 1.00 ng/mL (LLOQ) to 200 pg/mL (ULOQ) **Free PTH(1-33)** 0.684 ng/mL (LLOQ) to 137 pg/mL (ULOQ)	**Free PTH(1-34)** 1.00 ng/mL (LLOQ) to 200 pg/mL (ULOQ) **Free PTH(1-33)** 0.684 ng/mL (LLOQ) to 137 pg/mL (ULOQ)	**Free PTH(1-34)** 1.00 ng/mL (LLOQ) to 200 pg/mL (ULOQ) **Free PTH(1-33)** 0.684 ng/mL (LLOQ) to 137 pg/mL (ULOQ)
Matrix study population	Healthy	Healthy	Healthy and subjects with renal impairment	Healthy	Patients with hypoparathyroidism	Patients with hypoparathyroidism
Link to reports and applicable amendments	[redacted] and [Amendment (AM-1)]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Synopsis of amendment history	AM-1: Partial validation to assess any lipemic effect and frozen storage stability at -20°C	Not Applicable	Not Applicable	Not Applicable	Not Applicable	Not Applicable

表 2.7.1-8　遊離 PTH 濃度分析法のバリデーション試験結果の概要

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of a method for the determination of Free PTH(1-34) and Free PTH(1-33) in acidified human EDTA plasma samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500); AM-1 to the Method Validation Report; [redacted] and [redacted] AM-1]		
Method description	Protein precipitation followed by liquid-liquid extraction, subsequent solid-phase extraction, and ultra-high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry (UHPLC-MS/MS) using a stable isotope labelled internal standard. Acidified human EDTA plasma was used in this method to prevent release of Free PTH(1-34) from TransCon PTH during sample storage		
Materials used for standard calibration curve and concentration	**Free PTH(1-34)** Blank acidified human EDTA plasma; 1.00 (LLOQ), 2.00, 5.00, 25.0, 40.0, 100, 160, 200 (ULOQ) pg/mL **Free PTH(1-33)** Blank acidified human EDTA plasma; 0.684 (LLOQ), 1.37, 3.42, 17.1, 27.4, 68.4, 109, 137 (ULOQ) pg/mL		
Validated assay range	**Free PTH(1-34)** 1.00 - 200 pg/mL **Free PTH(1-33)** 0.684 - 137 pg/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	**Free PTH(1-34)** Blank human EDTA plasma; 1.00, 2.00, 3.00, 6.00, 30.0, 160 pg/mL **Free PTH(1-33)** Blank human EDTA plasma; 0.684, 1.37, 2.05, 4.10, 20.5, 109 pg/mL		
Regression model and weighting	Linear regression with weighting factor $1/x^2$		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 2 in [redacted]
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ		
	Free PTH(1-34)	-4.1% to +2.0%	Table 2 in [redacted]
	Free PTH(1-33)	-4.1% to +2.6%	Table 3 in [redacted]
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ		
	Free PTH(1-34)	≤ 5.9%	Table 2 in [redacted]
	Free PTH(1-33)	≤ 8.5%	Table 3 in [redacted]
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 6 QCs		
	Free PTH(1-34)	-9.3% to +10.2%	Table 6 in [redacted]
	Free PTH(1-33)	-1.3% to +10.1%	Table 7 in [redacted]
	Inter-batch %CV		
	Free PTH(1-34)	≤7.7%	Table 6 in [redacted]
	Free PTH(1-33)	≤15.6%	Table 7 in [redacted]

Selectivity & matrix effect	**Free PTH(1-34)** Average bias at 1.00 pg/mL: 48.1%; Average bias at 2.00 pg/mL: 21.5%; Average bias at 3.00 pg/mL: 25.9%; Clinical samples were reported with a possible positive bias of 50.0%, 26.0% and 26.0% for concentrations of 1.00 - 2.00 pg/mL, 2.00 - 3.00 pg/mL and 3.00 - 5.00 pg/mL, respectively. **Free PTH(1-33)** Average bias at 0.684 pg/mL: 4.6%; Average bias at 1.37 pg/mL: 6.2%; Average bias at 2.05 pg/mL: 4.4%.	Summary and Conclusion in [redacted] Summary and Conclusion in [redacted]
Interference & specificity	**Free PTH(1-34) and Free PTH(1-33)** No interference at RT of analyte or IS. No interference in presence of TransCon PTH	Tables 30, 31, 32, 33 in [redacted]
Hemolysis effect	2% (v/v) lysed human whole blood spiked in acidified human EDTA plasma **Free PTH(1-34)** Bias at 1.00 pg/mL PTH(1-34): 166.9%, 125.9%, 141.6%; Bias at 2.00 pg/mL PTH(1-34): -16.9%, -7.3%, -3.3%; Bias at 3.00 pg/mL PTH(1-34): -13.1%, -2.0%, -3.4%; Hemolytic samples with a concentration between 1.00 and 2.00 pg/mL for Free PTH(1-34) must be reported with a remark to indicate that the sample was hemolytic. **Free PTH(1-33)** Bias at 0.684 pg/mL PTH(1-33): 51.7%, 61.5%, 34.4%; Bias at 1.37 pg/mL PTH(1-33): -2.6%, 3.8%, -8.4%; Bias at 2.05 pg/mL PTH(1-33): -17.2%, -6.2%, 4.8%. Hemolytic samples with a concentration between 0.684 and 1.37 pg/mL for Free PTH(1-33) must be reported with a remark to indicate that the sample was hemolytic.	Tables 24, 25, 26 in [redacted] Tables 27, 28, 29 in [redacted]
Lipemic effect	Within acceptance criteria **Free PTH(1-34)** Bias ≤50.0% at 1.00 pg/mL and ≤25.0% at 2.00 and 3.00 pg/mL **Free PTH(1-33)** Bias ≤50.0% at 0.684 pg/mL and ≤25.0% at 1.37 and 2.05 pg/mL (2/3 did not fulfil the acceptance with -26.4% and -28.4%), no effect of lipemic plasma was observed as the two lowest concentrations tested were accepted	Table 10 in [redacted] AM-1 Table 11 in [redacted] AM-1
Dilution linearity	**Free PTH(1-34)** 5-fold up to 200 pg/mL, bias 3% **Free PTH(1-33)** 5-fold up to 137 pg/mL, bias 8.1%	Table 8 in [redacted] Table 9 in [redacted]
Bench-top/process stability	**Free PTH(1-34)** Whole blood (acidified within 300 seconds on wet ice): 45 minutes Plasma: 20 h on wet ice Processed samples: 51 h at +10°C **Free PTH(1-33)** Whole blood (acidified within 300 seconds on wet ice): 45 minutes Plasma: 25 h on wet ice Processed samples: 121 h at +10°C	Tables 42, 44, 56 in [redacted] Tables 43, 45, 57 in [redacted]

Freeze-Thaw stability	**Free PTH(1-34) and Free PTH(1-33)** 5 cycles at -70°C	Tables 48 and 49 in [redacted]
Long-term storage	**Free PTH(1-34) and Free PTH(1-33)** 189 days in plasma at -20°C in the absence and presence of TransCon PTH 209 days in plasma at -70°C in the absence and presence of TransCon PTH	Tables 12, 13, 14, 15 in [redacted] AM-1 Tables 52, 53, 54, 55 in [redacted]
Carry over	**Free PTH(1-34)** <25.0% of the response at the LLOQ level **Free PTH(1-33)** The responses were >25.0% (up to 77%) of the response at the LLOQ level. Most likely, this is not carry-over, and response was caused by low level interference Both selectivity and some potential carry-over were carefully monitored and evaluated in each run	Table 38 in [redacted] Section 5.9.2 in [redacted] AM-1
Method performance in study CT-103 [redacted]		
Assay pass rate	**Free PTH(1-34)** 87.5% (21/24) **Free PTH(1-33)** 87.5% (21/24)	Table 2 in [redacted]
Standard curve performance	**Free PTH(1-34)** • Cumulative bias range: -5.0% to +4.0% • Cumulative precision: ≤ 5.9% CV **Free PTH(1-33)** • Cumulative bias range: -3.6% to +3.3% • Cumulative precision: ≤ 8.8% CV	Table 3 in [redacted] Table 4 in [redacted]
QC performance	**Free PTH(1-34)** • Cumulative bias range: 1.7% to 9.4% • Cumulative precision: ≤ 7.7% CV **Free PTH(1-33)** • Cumulative bias range: 1.5% to 5.5% • Cumulative precision: ≤ 8.6% CV	Table 7 in [redacted] Table 8 in [redacted]
Method reproducibility	**Free PTH(1-34)** ISR was performed in 109/1085 (10.0%) of study samples. 100.0% of the samples were within the acceptance criteria (absolute relative difference ≤30.0%) The criteria for reproducibility (at least 2/3 of the samples within acceptance criteria) were met for Free PTH(1-34) **Free PTH(1-33)** ISR was performed in 110/1088 (10.1%) of study samples. 98.2% of the samples were within the acceptance criteria (absolute relative difference ≤30.0%) The criteria for reproducibility (at least 2/3 of the samples within acceptance criteria) were met for Free PTH(1-33)	Table 11 in [redacted] Table 12 in [redacted]
Study sample analysis/ stability	All calibration, QC and study samples were analyzed within the validated stability period (up to 209 days at -70°C). Spiked calibration samples and QC samples were stored under similar storage conditions as the study samples	Section 6.1 in [redacted]
Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	**Free PTH(1-34)** Eight standard calibrators were used: 1.00 (LLOQ), 2.00, 5.00, 25.00, 40.00, 100.0, 160.0, and 200.0 (ULOQ) pg/mL **Free PTH(1-33)** Eight standard calibrators were used: 0.684 (LLOQ), 1.37, 3.42, 17.1, 27.4, 68.4, 109, and 137 (ULOQ) pg/mL	

Method performance in study TCP-104 [redacted]		
Assay passing rate	**Free PTH(1-34)** 100% (14/14)	Table 2 in [redacted]
Standard curve performance	**Free PTH(1-34)** • Cumulative bias range: -4.4% to +3.2% • Cumulative precision: ≤ 8.3% CV	Table 6 in [redacted]
QC performance	**Free PTH(1-34)** • Cumulative bias range: -0.4% to +1.0% • Cumulative precision: ≤ 11.1% CV	Table 12 in [redacted]
Method reproducibility	In total, 65/680 (9.6%) samples were selected for the assessment of ISR and 95.4% passed the acceptance criteria (absolute relative difference ≤30.0%). The criteria for reproducibility (at least 2/3 of the samples within acceptance criteria) were met for Free PTH(1-34)	Table 15 in [redacted]
Study sample analysis/ stability	All calibration, QC and study samples were analyzed within the validated stability period (up to 189 days at -20°C and up to 209 days at -70°C, samples were stored for up to 29 days at -20°C and then moved to -70°C). Additional long-term frozen stability assessment was performed to support the study, as Free PTH(1-34) was found to be stable for up to 329 days in plasma at -70°C. Spiked calibration samples and QC samples were stored under similar storage conditions as the study samples	Sections 5.1, 6.1 and 7.1 in [redacted]
Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	**Free PTH(1-34)** Eight standard calibrators were used: 1.00 (LLOQ), 2.00, 5.00, 25.00, 40.00, 100.0, 160.0, and 200.0 (ULOQ) pg/mL	
Method performance in study TCP-105 [redacted]		
Assay passing rate	**Free PTH(1-34)** 91.6% (11/12) **Free PTH(1-33)** 100% (5/5)	Table 2 in [redacted]
Standard curve performance	**Free PTH(1-34)** • Cumulative bias range: -7.2% to +5.5% • Cumulative precision: ≤ 9.3% CV **Free PTH(1-33)** • Cumulative bias range: -5.8% to +4.8% • Cumulative precision: ≤ 11.0% CV	Table 3 in [redacted] Table 4 in [redacted]
QC performance	**Free PTH(1-34)** • Cumulative bias range: -3.4% to +5.0% • Cumulative precision: ≤ 14.6% CV **Free PTH(1-33)** • Cumulative bias range: -10.2% to -0.7% • Cumulative precision: ≤ 13.7% CV	Table 7 in [redacted] Table 8 in [redacted]
Method reproducibility	**Free PTH(1-34)** ISR was performed in 74/588 (12.6%) of study samples. 89.2% of the samples were within the acceptance criteria (absolute relative difference ≤30.0%) The criteria for reproducibility (at least 2/3 of the samples within acceptance criteria) were met for Free PTH(1-34) **Free PTH(1-33)** ISR was performed in 25/196 (12.8%) of study samples. 84.0% of the samples were within the acceptance criteria (absolute relative difference ≤30.0%). The criteria for reproducibility (at least 2/3 of the samples within acceptance criteria) were met for Free PTH(1-33)	Table 9 in [redacted] Table 10 in [redacted]

Study sample analysis/ stability	All calibration, QC and study samples were analyzed within the validated stability period (up to 209 days at -70°C). Spiked calibration samples and QC samples were stored under same conditions as study samples	Section 5.1 in [redacted]
Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	**Free PTH(1-34)** Eight standard calibrators were used: 1.00 (LLOQ), 2.00, 5.00, 25.0, 40.0, 100, 160, and 200 (ULOQ) pg/mL in acidified plasma **Free PTH(1-33)** Eight standard calibrators were used: 0.684 (LLOQ), 1.37, 3.42, 17.1, 27.4, 68.4, 109 and 137 (ULOQ) pg/mL in acidified plasma	
Method performance in study TCP-201 [redacted]		
Assay passing rate	**Free PTH(1-34)** 100% (7/7) **Free PTH(1-33)** 85.7% (6/7)	Table 2 in [redacted]
Standard curve performance	**Free PTH(1-34)** • Cumulative bias range: -2.6% to +4.5% • Cumulative precision: ≤ 10.3% CV **Free PTH(1-33)** • Cumulative bias range: -2.2% to +2.6% • Cumulative precision: ≤ 7.4% CV	Table 3 in [redacted] Table 4 in [redacted]
QC performance	**Free PTH(1-34)** • Cumulative bias range: -0.6% to +3.0% • Cumulative precision: ≤ 6.9% CV **Free PTH(1-33)** • Cumulative bias range: 0.9% to 3.9% • Cumulative precision: ≤ 12.2% CV	Table 7 in [redacted] Table 8 in [redacted]
Method reproducibility	**Free PTH(1-34)** ISR was performed in 30/264 (11.4%) of study samples. 90.0% of the samples were within the acceptance criteria (absolute relative difference ≤30.0%) The criteria for reproducibility (at least 2/3 of the samples within acceptance criteria) were met for Free PTH(1-34) **Free PTH(1-33)** ISR was performed in 30/264 (11.4%) of study samples. 93.3% of the samples were within the acceptance criteria (absolute relative difference ≤30.0%). The criteria for reproducibility (at least 2/3 of the samples within acceptance criteria) were met for Free PTH(1-33)	Table 9 in [redacted] Table 10 in [redacted]
Study sample analysis/ stability	All calibration, QC and study samples were analyzed within the validated stability period (up to 209 days at -70°C). Spiked calibration samples and QC samples were stored under same conditions as study samples	Section 5.1 in [redacted]
Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	**Free PTH(1-34)** Eight standard calibrators were used: 1.00 (LLOQ), 2.00, 5.00, 25.0, 40.0, 100, 160, and 200 (ULOQ) pg/mL in acidified plasma **Free PTH(1-33)** Eight standard calibrators were used: 0.684 (LLOQ), 1.37, 3.42, 17.1, 27.4, 68.4, 109 and 137 (ULOQ) pg/mL in acidified plasma	

Method performance in study TCP-304 [redacted]		
Assay passing rate	**Free PTH(1-34)** 87.5% (7/8) **Free PTH(1-33)** 72.7% (8/11)	Table 2 in [redacted]
Standard curve performance	**Free PTH(1-34)** • Cumulative bias range: -5.6% to +11.0% • Cumulative precision: ≤ 7.2% CV **Free PTH(1-33)** • Cumulative bias range: -3.5% to +3.7% • Cumulative precision: ≤ 7.7% CV	Table 3 in [redacted] Table 7 in [redacted]
QC performance	**Free PTH(1-34)** • Cumulative bias range: -0.6% to +16.0% • Cumulative precision: ≤ 15.3% CV **Free PTH(1-33)** • Cumulative bias range: 2.0% to 13.9.7% • Cumulative precision: ≤ 13.7% CV	Table 5 in [redacted] Table 9 in [redacted]
Method reproducibility	**ISR was not included in this study**, as it is covered by ACP19173-19173X using the same method in the same population	NA
Study sample analysis/ stability	All calibration, QC and study samples were analyzed within the validated stability period (up to 209 days at -70°C). Spiked calibration samples and QC samples were stored under same conditions as study samples.	Section 5.1 in [redacted]
Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	**Free PTH(1-34)** There were eight standard calibrators: 1.00 (LLOQ), 2.00, 5.00, 25.0, 40.0, 100, 160, and 200 (ULOQ) pg/mL in acidified plasma **Free PTH(1-33)** There were eight standard calibrators: 0.684 (LLOQ), 1.37, 3.42, 17.1, 27.4, 68.4, 109 and 137 (ULOQ) pg/mL in acidified plasma	

AM = Amendment; CV = Coefficient of variation; EDTA = Ethylenediaminetetraacetic acid; IS = Internal standard; ISR = Incurred sample reproducibility; LC-MS/MS = Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry; LLOQ = Low limit of quantification; NA = Not Available; QC = Quality control; RT = Room temperature; UHPLC-MS/MS = Ultra-high-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry; ULOQ = Upper limit of quantification

表 2.7.1-9　総 PTH 濃度分析法のバリデーション試験

	Method Validation	Study CT-103	Study TCP-104	Study TCP-105	Study TCP-201
Analyte	Total PTH and Total PTH(1-34)	Total PTH and Total PTH(1-34)	Total PTH	Total PTH	Total PTH
Validation type	Full validation	In-study	In-study	In-study	In-study
eCTD reference number	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Method ID	PRA-NL-SML-1991				
Duration of time method is in use	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bioanalytical site	[redacted]				
Matrix	Human EDTA plasma				
Platform	Ultra-high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection (UHPLC-MS/MS)				
Format	Not Applicable				
Stock reference, lot number, expiration date	TransCon PTH; Batch HD-BLU-000164.002; expiry date [redacted]	TransCon PTH; Batch HD-BLU-000164.002; expiry date [redacted]	TransCon PTH; Batch 1074269; expiry date [redacted]	TransCon PTH; Batch 1074269; expiry date [redacted]	TransCon PTH; Batch 1074269; expiry date [redacted]
Calibration range from the lower limit of quantitation (LLOQ) to the upper limit of quantitation (ULOQ)	0.1 ng/mL (LLOQ) to 100 ng PTH/mL (ULOQ) for both Total PTH and Total PTH(1-34)				
Matrix study population	Healthy	Healthy	Healthy and subjects with renal impairment	Healthy	Patients with hypoparathyroidism
Link to reports and applicable amendments	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Synopsis of amendment history	None	Not Applicable	Not Applicable	Not Applicable	Not Applicable

表 2.7.1-10 総 PTH 濃度分析法のバリデーション試験結果の概要

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of a method for the determination of Total PTH and Total PTH(1-34) in human EDTA plasma samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500), [redacted]		
Method description	Protein precipitation followed by proteolytic digestion and ultra-high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry (UHPLC-MS/MS) using a stable isotope labelled internal standard		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Blank human EDTA plasma; 0.100 (LLOQ), 0.200, 0.500, 2.00, 5.00, 20.0, 50.0, 80.0, 100 (ULOQ) ng PTH/mL		
Validated assay range	0.100-100 ng PTH/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Blank human EDTA plasma; 0.300, 5.00, 80.0 ng PTH/mL		
Regression model and weighting	Linear regression with weighting factor $1/x^2$		
Validation parameters	**Method Validation Summary**		**Source Location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	9	Tables 2 and 3 in [redacted]
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ		
	Total PTH:	-3.1% to +6.7%	Table 2 in [redacted]
	Total PTH(1-34):	-2.7% to +2.5%	Table 3 in [redacted]
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ		
	Total PTH:	≤ 8.1%	Table 2 in [redacted]
	Total PTH(1-34):	≤ 3.1%	Table 3 in [redacted]
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs		
	Total PTH:	-5.3% to -1.9%	Table 8 in [redacted]
	Total PTH(1-34):	-3.8% to +1.9%	Table 9 in [redacted]
	Inter-batch %CV		
	Total PTH:	≤ 11.1%	Table 8 in [redacted]
	Total PTH(1-34):	≤ 2.3%	Table 9 in [redacted]

Selectivity & matrix effect	**Total PTH** Selectivity within criteria at 0.100 ng PTH/mL (response at the RT of Total PTH <25.0% of the mean response for Total PTH in the 6 samples spiked at 0.100 ng PTH/mL) **Total PTH(1-34)** Within criteria at 0.200 ng PTH/mL (response at the RT of Total PTH(1-34) <25.0% of the mean response for Total PTH(1-34) in the 6 samples spiked at 0.200 ng PTH/mL). Results between 0.100 and 0.200 ng PTH/mL should be marked as indicative for study samples The detection of the analytes was affected by digestion efficacy of the enzyme in test solutions	Tables 10, 12 in [redacted] Tables 11, 13 in [redacted] Tables 22 and 23 in [redacted]
Interference & specificity	**Total PTH and Total PTH(1-34)** No interference at RT of analyte or IS	Tables 10, 11, 12, 13 in [redacted]
Hemolysis effect	2% (v/v) hemolyzed whole blood spiked into plasma **Total PTH** %Bias: -1.2 to +0.4 **Total PTH(1-34)** %Bias: 18.7 to 20.2	Table 18 in [redacted] Table 19 in [redacted]
Lipemic effect	**Total PTH** %Bias: -13.1 to -0.5 **Total PTH(1-34)** %Bias: 7.8 to 12.5	Table 20 in [redacted] Table 21 in [redacted]
Dilution linearity	Not tested	NA
Bench-top/process stability	**Total PTH and Total PTH(1-34)** Blood: 2 h at 0°C and at RT Plasma: 23 h at RT Processed samples: 64 h in autosampler at +4°C Reinjection Reproducibility (Original Calibration Curve): 142 h +4°C Reinjection Reproducibility (Reinjected Calibration Curve): 142 h +4°C	Tables 34, 36, 46 in [redacted] Tables 35, 37, 47 in [redacted]
Freeze-Thaw stability	**Total PTH and Total PTH(1-34)** 5 cycles at -20°C and at -70°C	Tables 38, 40 in [redacted] Tables 39, 41 in [redacted]
Long-term storage	**Total PTH and Total PTH(1-34)** 246 days at -20°C and at -70°C	Tables 42, 44 in [redacted] Tables 43, 45 in [redacted]
Carry over	**Total PTH and Total PTH(1-34)** Method was not affected by carry-over Carry-over < 25% of LLOQ	Table 30 in [redacted] Table 31 in [redacted]

Method performance in CT-103 [redacted]		
Assay pass rate	**Total PTH** 88.9% (24/27) **Total PTH(1-34)** 85.2% (23/27)	Table 2 in [redacted]
Standard curve performance	**Total PTH** • Cumulative bias range: -3.9% to +3.5% • Cumulative precision: ≤ 7.1% CV **Total PTH(1-34)** • Cumulative bias range: -2.0% to +2.0% • Cumulative precision: ≤ 6.4% CV	Table 3 in [redacted] Table 4 in [redacted]
QC performance	**Total PTH** • Cumulative bias range: -3.3% to -2.6% • Cumulative precision: ≤ 10.1% CV **Total PTH(1-34)** • Cumulative bias range: -2.7% to -1.0% • Cumulative precision: ≤ 9.2% CV	Table 7 in [redacted] Table 8 in [redacted]
Method reproducibility	**Total PTH** ISR was performed in 172/2401 (7.2%) of study samples. 99.4% of the samples were within the acceptance criteria (absolute relative difference ≤20.0%) The criteria for reproducibility (at least 2/3 of the samples within acceptance criteria) were met for Total PTH **Total PTH(1-34)** ISR was performed in 172/2401 (7.2%) of study samples. 98.8% of the samples were within the acceptance criteria (absolute relative difference ≤20.0%) The criteria for reproducibility (at least 2/3 of the samples within acceptance criteria) were met for Total PTH(1-34)	Table 9 in [redacted] Table 10 in [redacted]
Study sample analysis/ stability	All calibration, QC and study samples were analyzed within the validated stability period (up to 246 days at -20°C and -70°C). Spiked calibration samples and QC samples were stored at -20°C. Study samples were stored at -70°C	Section 5.1 in [redacted]
Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	Nine standard calibrators were used for both analytes: 0.100 (LLOQ), 0.200, 0.500, 2.00, 5.00, 20.0, 50.0, 80.0 and 100 (ULOQ) ng/mL	
Method performance in study TCP-104 [redacted]		
Assay passing rate	**Total PTH** 90% (9/10)	Table 2 in [redacted]
Standard curve performance	**Total PTH** • Cumulative bias range: -1.5% to +1.6% • Cumulative precision: ≤ 7.1% CV	Table 6 in [redacted]
QC performance	**Total PTH** • Cumulative bias range: -4.8% to -1.3% • Cumulative precision: ≤ 6.4% CV	Table 8 in [redacted]
Method reproducibility	ISR was performed in 74/684 (21%) of study samples, and 100% of the samples met the pre-specified criteria	Table 9 in [redacted]

Study sample analysis/ stability	All calibration, QC and study samples were analyzed within the validated stability period (up to 246 days at -20°C and -70°C, samples were stored at -20°C for up to 29 days before they were moved to -70°C). Additional long-term frozen stability assessment was performed to support the storage period of samples within the trial. Method for Total PTH analysis was shown to be stable for up to 308 days in plasma at -70°C	Section 5.1, 5.12 and 6.1 in [redacted]
Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	Nine standard calibrators were used for both analytes: 0.100 (LLOQ), 0.200, 0.500, 2.00, 5.00, 20.0, 50.0, 80.0 and 100 (ULOQ) ng/mL	
Method performance in TCP-105 [redacted]		
Assay passing rate	**Total PTH** 100% (8/8)	Table 2 in [redacted]
Standard curve performance	**Total PTH** • Cumulative bias range: -3.5% to +7.0% • Cumulative precision: ≤ 2.4% CV	Table 3 in [redacted]
QC performance	**Total PTH** • Cumulative bias range: -2.4% to +1.7% • Cumulative precision: ≤ 11.3% CV	Table 5 in [redacted]
Method reproducibility	ISR was performed in 60/588 (10.2%) of study samples. 96.7% of the samples were within the acceptance criteria (absolute relative difference ≤30.0%) The criteria for reproducibility (at least 2/3 of the samples within acceptance criteria) were met for Total PTH	Table 6 in [redacted]
Study sample analysis/ stability	All calibration, QC and study samples were analyzed within the validated stability period (up to 246 days at -70°C). Spiked calibration samples and QC samples were stored under the same conditions as study samples	Section 5.1 in [redacted]
Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	Nine standard calibrators were used: 0.100 (LLOQ), 0.200, 0.500, 2.00, 5.00, 20.0, 50.0, 80.0 and 100 (ULOQ) ng PTH/mL	
Method performance in study TCP-201 [redacted]		
Assay passing rate	**Total PTH** 73.3% (11/15)	Table 2 in [redacted]
Standard curve performance	**Total PTH** • Cumulative bias range: -2.8% to +4.6% • Cumulative precision: ≤ 8.6% CV	Table 3 in [redacted]
QC performance	**Total PTH** • Cumulative bias range: -3.4% to -0.1% • Cumulative precision: ≤ 11.8% CV	Table 5 in [redacted]
Method reproducibility	ISR was performed in 59/554 (11%) of study samples, and 94.9% of the samples met the pre-specified criteria.	Table 6 in [redacted]
Study sample analysis/ stability	Maximum frozen storage for STDs/QCs and study samples was 304 days. Samples and STDS/QCs were analyzed within proven frozen stability of 308 days at -70°C.	Section 5.1 in [redacted]
Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	Nine standard calibrators were used: 0.100 (LLOQ), 0.200, 0.500, 2.00, 5.00, 20.0, 50.0, 80.0 and 100 (ULOQ) ng PTH/mL	

CV = Coefficient of variation; EDTA = Ethylenediaminetetraacetic acid; IS = Internal standard; ISR = Incurred sample reproducibility; LC-MS/MS = Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry; LLOQ = Low limit of quantification; QC = Quality control; RT = Room temperature; UHPLC-MS/MS = Ultra-high-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry; ULOQ = Upper limit of quantification

表 2.7.1-11　mPEG 濃度分析法のバリデーション試験

	Method Validation	Method Validation	Study CT-103	Study TCP-104	Study TCP-105	Study TCP-201
Analyte	mPEG	mPEG	mPEG	mPEG	mPEG	mPEG
Validation type	Full validation	Partial validation	In-study	In-study	In-study	In-study
eCTD reference number	[redacted] and [AM-1]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Method ID	PRA-NL-SML-2009	PRA-NL-SML-2221	PRA-NL-SML-2009	PRA-NL-SML-2221	PRA-NL-SML-2221	PRA-NL-SML-2221
Duration of time method is in use	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bioanalytical site	[redacted]					
Matrix	Human EDTA plasma					
Platform	Ultra-high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection (UHPLC-MS/MS)					
Format	Not Applicable					
Stock reference, lot number, expiration date	TransCon PTH; Batch HD-BLU-000164.002; expiry date [redacted]	TransCon PTH; Batch HD-BLU-000164.002; expiry date [redacted]	TransCon PTH; Batch HD-BLU-000164.002; expiry date [redacted]	TransCon PTH; Batch 1074269; expiry date [redacted]	TransCon PTH; Batch 1074269; expiry date [redacted]	TransCon PTH; Batch 1074269; expiry date [redacted]
Calibration range from the lower limit of quantitation (LLOQ) to the upper limit of quantitation (ULOQ)	5.00 ng/mL (LLOQ) to 1000 ng PTH/mL (ULOQ)					
Matrix study population	Healthy	Healthy	Healthy	Healthy and subjects with renal impairment	Healthy	Patients with hypoparathyroidism
Link to reports and applicable amendments	[redacted] and [AM-1]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Synopsis of amendment history	AM-1: Long-term frozen stability extended	Partial validation. Modification of selected steps during sample preparation to improve method performance	Not Applicable	Not Applicable	Not Applicable	Not Applicable

表 2.7.1-12　mPEG 濃度分析法のバリデーション試験結果の概要

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of a method for the determination of mPEG in human EDTA plasma samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500); AM-1 to the Method Validation Report; [redacted] and [redacted] AM-1]		
Method description	Protein precipitation followed by hydrolysis and ultra-high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry (UHPLC-MS/MS)		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Blank human EDTA plasma; 5.00 (LLOQ)-10.0-25.0-125-200-500-800-1000 (ULOQ) ng/mL; initial validation used one set of calibration samples per analytical run. P/A batches were subsequent repeated using two sets of calibration samples per analytical run (one set at the beginning and one set at the end of the run)		
Validated assay range	5.0-1000 ng PTH/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Blank human EDTA plasma; 15.0-150-800 ng/mL		
Regression model and weighting	Quadratic regression with weighting factor 1/x		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8 (one set)	Table 3 in [redacted]
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	One set: -6.5% to +8.8% Two sets: -3.6% to +4.4%	Table 2 in [redacted] Table 3 in [redacted]
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	One set: ≤ 9.7% Two sets: ≤ 5.7%	Table 2 in [redacted] Table 3 in [redacted]
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs	One set: -8.6% to +2.4% Two sets: -14.1% to -0.3%	Table 7 in [redacted] Table 8 in [redacted]
	Inter-batch %CV	One set: ≤ 10.0% Two sets: ≤ 7.1%	Table 7 in [redacted] Table 8 in [redacted]
Selectivity & matrix effect	Selectivity within criteria at 5.00 ng/mL (response at RT of mPEG <25.0% of the mean response for mPEG in the 6 spiked samples) Matrix effect was not assessed as the efficiency of hydrolysis is different in test solutions and in plasma and thereby will impact the determination of matrix effect		Table 10 in [redacted] Table 11 in [redacted]
Interference & specificity	No interference at RT of analyte		Table 10 in [redacted]
Hemolysis effect	%Bias: -15.7 to -1.8		Table 12 in [redacted]
Lipemic effect	%Bias: -10.7 to 7.0		Table 13 in [redacted]
Dilution linearity	Highest concentration tested: 8000 ng/mL Highest dilution tested: 10-fold dilution %Bias -9.0%		Table 9 in [redacted]

Bench-top/process stability	Whole Blood: 2 h at 0°C and at RT Plasma: 24 h at RT Processed samples: 21 h at +10°C Reinjection reproducibility (reinjected calibration curve): 73 h at +10°C	Table 24 Table 20 Table 18 Table 16 in [redacted]
Freeze-Thaw stability	Up to 5 cycles at -20°C and at -70°C	Table 21 in [redacted]
Long-term storage	210 days at -20°C 498 days at -70°C	Table 5 in [redacted] AM-1 Table 6 in [redacted] AM-1
Carry over	Method was not affected by carry-over Carry-over < 25% of LLOQ	Table 17 in [redacted]
Method performance in CT-103 [redacted]		
Assay passing rate	63.6% (14/22). The low passing rate was likely caused by a combination of factors that were inherent to the method: no IS was used, and the analyte response is an indirect measurement of fragments that arise in the ion source. Possibly, there could be a step in the method which is more critical for study samples than for calibration and QC samples, which could not be identified	Table 1 and Section 6.3 in [redacted]
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -2.2% to +2.4% • Cumulative precision: ≤ 10.3% CV	Table 2 in [redacted]
QC performance	• Cumulative bias range: -7.3% to -0.7% • Cumulative precision: ≤ 12.4% CV	Table 4 in [redacted]
Method reproducibility	ISR analysis was performed in 116/1226 (9.4%) of study samples. 78.4% of the samples were within the acceptance criteria (absolute relative difference ≤30.0%). The criteria for reproducibility (at least 2/3 of the samples within acceptance criteria) were met	Table 6 in [redacted]
Study sample analysis/ stability	All calibration, QC and study samples were analyzed within the validated stability period (up to 498 days at -70°C). Spiked calibration samples and QC samples were stored under similar storage conditions as the study samples	Section 5.1 in [redacted]
Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	Eight standard calibrators were used: 5.00 (LLOQ)-10.0-25.0-125-200-500-800-1000 (ULOQ) ng/mL; initial batches were analyzed using one set of calibration samples per run. To improve the robustness of the method, a second set of calibration samples was added to the end of each run following validation ([redacted]). Two sets of calibration samples per analytical run (one set at the beginning and one set at the end of the run)	

AM = Amendment; CV = Coefficient of variation; EDTA = Ethylenediaminetetraacetic acid; IS = Internal standard; ISR = Incurred sample reproducibility; LC-MS/MS = Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry; LLOQ = Low limit of quantification; QC = Quality control; RT = Room temperature; ULOQ = Upper limit of quantification

表 2.7.1-13　mPEG 濃度分析法（改定版）のパーシャルバリデーション試験結果の概要

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Validation of a method for the determination of mPEG in human EDTA plasma samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500), ［[redacted]］		
Changes in method	Selected steps during sample preparation were modified to improve method performance (precipitation solvent, vortex mixing and centrifugation time for pellet formation). A partial validation was carried out including the parameters which might be affected by the updated sample preparation procedure		
New validated assay range if any	Assay range not changed: 5.00 ng/mL (LLOQ) to 1000 ng PTH/mL (ULOQ)		
Validation parameters	**Method validation performance**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-2.3% to +2.5%	Table 2 in [redacted]
	Cumulative precision (% CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 5.1%	Table 2 in [redacted]
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in 4 QCs	3.5% to 8.0%	Table 5 in [redacted]
	Inter-batch % CV	≤ 2.9%	Table 5 in [redacted]
List other parameters	Integrity of Dilution: %Bias 19.1%, 10-fold dilution (8000 ng/mL) Selectivity and Matrix Variability: Within acceptance criteria Effect of Plasma Hemolysis: %Bias 7.5 to 8.2 % for accepted samples (2/3) Effect of Lipemic Plasma: %Bias -2.8 to +1.0 % for accepted samples (3/3) Carry-over: No carry-over was observed Stability assessments were not a part of this validation and have been validated previously in the study ［[redacted]］, except: Relative Autosampler Stability: 111 h at +10°C in processed sample Reinjection Reproducibility (Original Calibration Curve): 113 h at +10°C in processed sample Reinjection Reproducibility (Reinjected Calibration Curve) 113 h at +10°C in processed sample		Table 6 Tables 7 and 8 Table 9 Table 10 Table 13 Table 14 in [redacted]
Method performance in study TCP-104 ［[redacted]］			
Assay passing rate	84.6% (11/13)		Table 2 in [redacted]
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -2.8% to +1.0% • Cumulative precision: ≤ 10.0% CV		Table 6 in [redacted]
QC performance	• Cumulative bias range: -1.3% to +6.5% • Cumulative precision: ≤ 13.1% CV		Table 8 in [redacted]
Method reproducibility	ISR was performed in 74/684 (10.8%) of study samples, and 90.5% of the samples met the pre-specified criteria		Table 9 in [redacted]

Study sample analysis/ stability	All calibration, QC and study samples were analyzed within the validated stability period (up to 210 days at -20°C and up to 498 days at -70°C, samples were stored at -20°C for up to 29 days and then moved to -70°C). Spiked calibration samples and QC samples were stored under similar storage conditions as the study samples	Section 5.1 in [redacted]
Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	Eight standard calibrators were used: 5.00 (LLOQ)-10.0-25.0-125-200-500-800-1000 (ULOQ) ng/mL; two sets of calibration samples per analytical run (one set at the beginning and one set at the end of the run)	
Method performance in study TCP-105 [redacted]		
Assay passing rate	88.9% (8/9)	Table 2 in [redacted]
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -1.0% to +2.0% • Cumulative precision: ≤ 11.2% CV	Table 3 in [redacted]
QC performance	• Cumulative bias range: 9.9% to 16.7% • Cumulative precision: ≤ 9.3% CV	Tables 5 and 6 in [redacted]
Method reproducibility	ISR was performed in 60/588 (10.2%) of study samples, and 93.9% of the samples met the pre-specified criteria (the absolute relative difference ≤30.0%)	Table 9 in [redacted]
Study sample analysis/ stability	All calibration, QC and study samples were analyzed within the validated stability period (up to 498 days at -70°C). Spiked calibration samples and QC samples were stored under similar storage conditions as the study samples	Section 5.1 in [redacted]
Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	Eight standard calibrators were used: 5.00 (LLOQ)-10.0-25.0-125-200-500-800-1000 (ULOQ) ng/mL; two sets of calibration samples per analytical run (one set at the beginning and one set at the end of the run)	
Method performance in study TCP-201 [redacted]		
Assay passing rate	70.6% (12/17)	Table 2 in [redacted]
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -4.0% to +3.0% • Cumulative precision: ≤ 9.7% CV	Table 3 in [redacted]
QC performance	• Cumulative bias range: 4.0% to 8.7% • Cumulative precision: ≤ 13.2% CV	Tables 5 and 6 in [redacted]
Method reproducibility	ISR was performed in 59/550 (10.7%) of study samples, and 84.7% of the samples met the pre-specified criteria (the absolute relative difference ≤30.0%).	Table 7 in [redacted]
Study sample analysis/ stability	All calibration, QC and study samples were analyzed within the validated stability period (up to 498 days at -70°C). Spiked calibration samples and QC samples were stored under similar storage conditions as the study samples.	Section 5.1 in [redacted]
Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	Eight standard calibrators were used: 5.00 (LLOQ)-10.0-25.0-125-200-500-800-1000 (ULOQ) ng/mL; 2 sets of calibration samples per analytical run (1 set at the beginning and 1 set at the end of the run)	

CV = Coefficient of variation; EDTA = Ethylenediaminetetraacetic acid; ISR = Incurred sample reproducibility; LC-MS/MS = Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry; LLOQ = Low limit of quantification; QC = Quality control; ULOQ = Upper limit of quantification

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）

2.7 臨床概要

2.7.2　臨床薬理の概要

帝人ファーマ株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理の概要 6
2.7.2.1 背景及び概観 6
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 10
2.7.2.2.1 試験デザインと分析方法 10
2.7.2.2.1.1 薬物濃度及び免疫原性の分析方法 12
2.7.2.2.1.2 薬力学の分析方法 13
2.7.2.2.2 試験結果の要約 14
2.7.2.2.2.1 CT-103 試験 14
2.7.2.2.2.2 TCP-104 試験 14
2.7.2.2.2.3 TCP-105 試験 15
2.7.2.2.2.4 TCP-201 試験 16
2.7.2.2.2.5 TCP-304 試験 16
2.7.2.2.2.6 TCP-305 試験 17
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 17
2.7.2.3.1 薬物動態の結果 17
2.7.2.3.1.1 薬物動態を検討した臨床試験 17
2.7.2.3.1.2 薬物動態の評価項目 17
2.7.2.3.1.3 薬物動態の解析方法 17
2.7.2.3.1.4 母集団薬物動態解析 18
2.7.2.3.1.5 吸収及び薬物動態 24
2.7.2.3.1.6 分布 41
2.7.2.3.1.7 代謝及び排泄 42
2.7.2.3.1.8 内因性要因 43
2.7.2.3.1.9 外因性要因 46
2.7.2.3.2 薬力学の結果 47
2.7.2.3.2.1 薬力学を検討した臨床試験 47
2.7.2.3.2.2 健康被験者での単回投与時の薬力学 48
2.7.2.3.2.3 健康被験者での反復投与時の薬力学 49
2.7.2.3.2.4 副甲状腺機能低下症を有する被験者での薬力学 54
2.7.2.3.2.5 副甲状腺機能低下症を有する被験者での薬力学の結論 67
2.7.2.3.3 曝露反応関係 68
2.7.2.3.3.1 遊離 PTH 濃度と血清カルシウム値の関係 68
2.7.2.3.4 用法・用量の検討 69
2.7.2.3.4.1 開始用量及び維持用量 69
2.7.2.3.4.2 休薬の影響 70
2.7.2.4 特別な試験 72

2.7.2.4.1 免疫原性 72
2.7.2.4.2 QT/QTc 評価試験 72
2.7.2.5 考察 72
2.7.2.6 参考文献 74
2.7.2.7 付録 76
2.7.2.7.1 分析法 76
2.7.2.7.2 CT-103 試験の結果の概要 77
2.7.2.7.3 TCP-104 試験の結果の概要 83
2.7.2.7.4 TCP-105 試験の結果の概要 95
2.7.2.7.5 TCP-201 試験の結果の概要 102
2.7.2.7.6 TCP-304 試験の結果の概要 106
2.7.2.7.7 TCP-305 試験の結果の概要 109

略号及び用語の定義一覧

略号	定義（英語）	定義（日本語）
$1,25\text{-}(OH)_2D_3$	Calcitriol, the active hormonal form of vitamin D	カルシトリオール、活性型ビタミン D
$\%AUC_{extrap}$	Area under the concentration-time curve extrapolated from time zero to infinity as a percentage of total area under the concentration time curve	0 時間から無限時間までの濃度-時間曲線下面積の計算のために外挿した面積の割合
ACP-014	TransCon PTH, INN: palopegteriparatide	パロペグテリパラチド
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
AR	Accumulation ratios	累積係数
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24}$	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
$AUC_{0\text{-}96}$	Area under the concentration-time curve from zero to 96 h postdose	0 時間から 96 時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}120}$	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_{inf}	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity	0 時間から無限時間までの濃度-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
AUC_τ	Area under the concentration time curve over a dosing interval	1 投与間隔の濃度-時間曲線下面積
BLQ	Below limit of quantification	定量下限未満
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
BW	Body weight	体重
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	Maximum observed concentration	最高濃度
CrCl	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	欧州医薬品委員会
COSSAC	Stepwise Approach based on Correlation tests	－
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	シトクロム
DB	double-blind	二重盲検
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
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
ID	Identification	識別番号
IIV	Inter-individual variability	個体間変動
ISR	Incurred Sample Reanalysis	－
k_a	Absorption rate	吸収速度定数
k_{diss}	Dissociation rate	乖離速度定数
k_{metab}	Metabolism rate	代謝速度定数
k_{PTH}	Elimination rate	消失速度定数

略号	定義（英語）	定義（日本語）
LLN	Lower limit for normal	正常値下限
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限値
MAD	Multiple ascending dose	増量反復投与
mPEG	Methoxy-polyethylene Glycol	メトキシポリエチレングリコール
N	Number of subjects dosed	投与例数
NA	Not applicable	該当なし
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 amino-terminal propeptide	I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PEG	Polyethylene Glycol	ポリエチレングリコール
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PPK	Population Pharmacokinetic(s)	母集団薬物動態
PTH	Parathyroid Hormone	副甲状腺ホルモン
QSAR	Quantitative Structure-Activity Relationship	定量的構造活性相関
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	Corrected QT interval	補正 QT 間隔
RI	Renal impairment	腎機能障害
SAD	Single ascending dose	単回漸増投与
SC	Subcutaneous	皮下
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
$t_{1/2}$	Apparent terminal elimination half-life	見かけの消失半減期
t_{last}	Time of last quantifiable concentration	定量可能濃度の最終時間
t_{max}	Time of maximum observed concentration	最高濃度到達時間
TransCon PTH	ACP-014, palopegteriparatide	ACP-014、パロペグテリパラチド
UHPLC-MS/MS	Ultra-High-Performance Liquid chromatography with tandem mass spectrometry	超高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析
ULN	Upper limit of normal	正常値上限
V/F	Volume of distribution	分布容積

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び概観

ACP-014（TransCon PTH、一般名：パロペグテリパラチド）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 時間にわたり生理学的範囲で安定した副甲状腺ホルモン（PTH）濃度を維持する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、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）からなる（図 2.7.2-1）。PTH（1-34）は、84 アミノ酸から構成される内因性ヒト PTH の N 末端から最初の 34 アミノ酸と同一の配列を有するポリペプチドであり、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。mPEG 担体は、2 本に分枝した約 40 kDa（20 kDa × 2）の mPEG 鎖を有している。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。

また、担体と結合した PTH（1-34）の一部は、担体と結合した状態のまま生体内で PTH（1-33）に代謝されるため、ACP-014 は PTH（1-34）と PTH（1-33）の両方を放出する。PTH（1-33）は PTH（1-34）と同様に PTH 活性を有している。

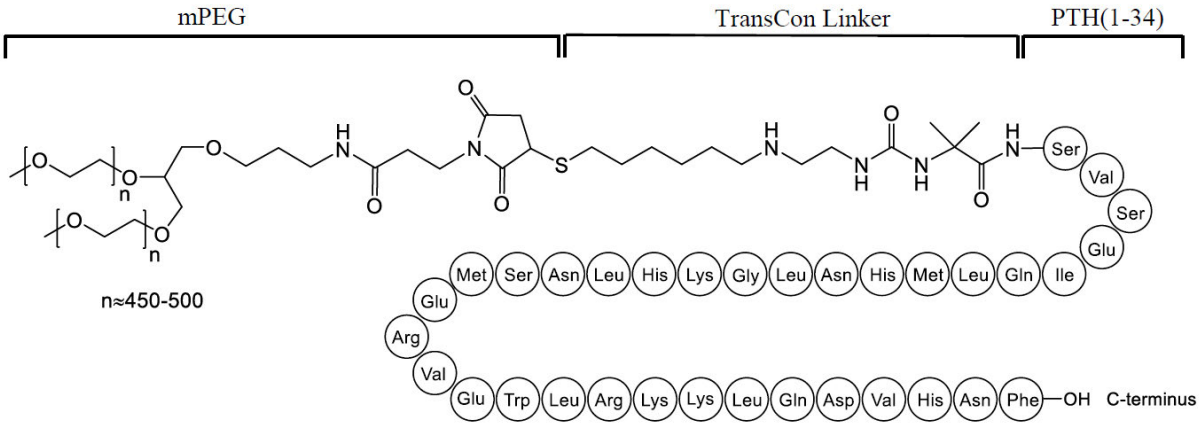


図 2.7.2-1 ACP-014 の構造

Source:［3.2.S.1.2］
Abbreviations: mPEG: Methoxypolyethylene glycol; PTH: Parathyroid hormone

ACP-014 の臨床試験の一覧を表 2.7.2-1 に示す。ACP-014 の薬物動態（PK）及び薬力学（PD）は、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）、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）、海外第 III 相試験（TCP-304 試験）及び国内第 III 相試験（TCP-305 試験）の合計 6 試験で評価した。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。また、国内第 III 相試験（TCP-305 試験）では日本人の副甲状腺機能低下症患者を対象に ACP-014 の PD を評価した。

表 2.7.2-1　ACP-014 の臨床試験一覧

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	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-104 試験 （海外）	健康被験者及び腎機能障害者	安全性、忍容性、PK、PD	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-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	単施設、無作為化、二重盲検、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-201 試験 （海外）	副甲状腺機能低下症患者	有効性、安全性、PK	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 15、18 又は 21 μg/日、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 二重盲検期：4 週間 非盲検継続投与期：210 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	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験 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 二重盲検期：26 週間 非盲検継続投与期：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	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 有効性評価期間：26 週間 非盲検継続投与期：156 週間	13 名	実施中 中間報告書 ［5.3.5.2-1］

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。

臨床試験における PK 及び PD の結果、並びに PPK 解析の結果を以下に要約すると共に、PPK 解析の結果の詳細を［5.3.3.5 [redacted]］及び［5.3.3.5 [redacted]］に示す。

（1）要約

ACP-014 は、1 日 1 回皮下投与することによって 24 時間にわたり生理学的範囲で安定した PTH 濃度を維持するようにデザインされた徐放性プロドラッグである。

ACP-014 を 1 日 1 回反復投与したときの遊離 PTH の見かけの半減期は約 60 時間、投与開始から定常状態に到達するまでの期間は約 7 日であり、投与期間中の血清カルシウム濃度は 24 時間にわたってほぼ一定であった。

定常状態での遊離 PTH 濃度は、持続的静脈内投与と類似したプロファイルが得られ、ピーク濃度とトラフ濃度の比は 1.5 と低値であった。

遊離 PTH 濃度及び血清カルシウム値には用量依存性が認められ、ACP-014 の用量を調節することにより、血中カルシウム濃度を調節可能であることを支持した。

総 PTH 及び mPEG 濃度は、それぞれ約 10～14 日目及び 8 週目に定常状態に達し、84 週間以上の投与期間を通して一定の値を維持した。

骨形成及び骨吸収の生化学的マーカーは、副甲状腺機能低下症患者では ACP-014 投与開始後早期は一過性に増加し、その後は年齢及び性別に相応した標準的な水準に向けて低下する傾向が認められた。ACP-014 投与による骨形成促進効果は認めなかった。

ACP-014 を投与した被験者の 0.8%（1 名、TCP-201 試験）で抗 PTH 抗体が検出されたが、中和活性は認められなかった。

ACP-014 を投与した被験者の 5%で、治療下で発現した低い抗体価の抗 PEG 抗体が認められた。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、試験の用量調節アルゴリズムに従った ACP-014 の適切な用量調節によって治療効果は維持された。

PPK 解析では、用量の選択に影響を与える重要な共変量は特定されなかった。したがって、ACP-014 18 μg PTH(1-34)の 1 日 1 回投与は、開始用量として適切かつ安全であると判断された。

休薬の影響の評価では、1～2 回連続して休薬したときの遊離 PTH 濃度への影響は軽微であったが、4 回又は 7 回休薬したときにはそれぞれ約 60%及び約 80%の低下が認められた。

（2）結論

臨床試験での遊離 PTH の PK 評価の結果、ACP-014 が 24 時間にわたって PTH を持続的に放出し、持続的静脈内投与に類似した PK プロファイルを有することが示された。1 日 1 回反復投与による安定した遊離 PTH 濃度の維持は、血中のカルシウム及びリンの恒常性維持並びに骨代謝に対する期待通りの薬力学効果を示した。以上より、ACP-014 はホルモン補充療法として有用であると判断された。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 試験デザインと分析方法

ACP-014 の臨床試験の PK 及び PD 評価項目一覧を表 2.7.2-2 に示す。

表 2.7.2-2 ACP-014 の臨床試験の PK 及び PD 評価項目一覧

Trial ID	Description/ Population/ Dose
Phase 1	
CT-103	**Title:** A Phase 1, Randomized, Placebo-Controlled, Single and Multiple Ascending Dose Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of TransCon PTH in Healthy Adult Subjects (TransCon PTH Phase 1) **Population:** Healthy adult males and females **Dosing:** Syringe/needle and vial SAD: 3.5, 12, 32, 48, 72, 100, and 124 µg PTH(1-34) or placebo MAD: 3.5, 7, 12, 16, 20, and 24 µg PTH(1-34) or placebo x 10 days **Key objectives**: Safety, tolerability, PK, and PD **Key PK endpoints**: PK parameters of Free PTH, Total PTH, Total PTH(1-34), and mPEG after single and multiple dosing (10 days) **Key PD endpoints**: Albumin-adjusted serum calcium, FECa, endogenous PTH(1-84), bone turnover markers (P1NP, BSAP, CTx, and NTx), serum phosphate, and 1,25-$(OH)_2D_3$ concentrations over time after single and multiple dosing (10 days)
TCP-104	**Title:** A Multicenter, Open-Label, Single-Dose, Parallel-Group Trial to Investigate the Effect of Varying Degrees of Renal Function on the Pharmacokinetics of TransCon PTH **Population:** Subjects with mild, moderate, or severe RI and healthy controls **Dosing:** PTH administered as a single subcutaneous (SC) injection of approximately 50 µg PTH(1-34) using syringe/needle and cartridge **Key objectives:** To compare the PK, PD, and safety after a single dose of ~50 µg of PTH(1-34) of ACP-014 in mild, moderate, and severe RI subjects to subjects with normal renal function **Key PK endpoints**: PK parameters of Free PTH(1-34), Total PTH, and mPEG after single dosing **Key PD endpoints**: Albumin-adjusted serum calcium, FECa, endogenous PTH(1-84), and 1,25-$(OH)_2D_3$ concentrations over time after single dose
TCP-105	**Title:** A Single Center, Phase 1, Randomized, Double-blind Study Comparing the PK and PD of TransCon PTH Administered as a Single Subcutaneous Dose in Healthy Adult Japanese and Non-Japanese Volunteers **Population:** Healthy adult Japanese and non-Japanese males **Dosing:** PTH administered as a single subcutaneous (SC) injection of ~50 µg, 75 µg or ~100 µg of PTH(1-34) or placebo using syringe/needle and cartridge **Key objectives:** To compare the PK profile of ACP-014, measured as C_{max} and $AUC_{0\text{-}120h}$ of Free PTH(1-34), Total PTH, mPEG, and Free PTH (only at ~100 µg dose) when administered SC in healthy adult Japanese and non-Japanese subjects. **Key PK endpoints**: PK of Free PTH(1-34), Total PTH, mPEG, and Free PTH (only at ~100 µg dose) after SC administration in healthy adult Japanese and non-Japanese subjects

Trial ID	Description/ Population/ Dose
	Key PD endpoints: Albumin-adjusted serum calcium and serum phosphate profiles in healthy adult Japanese and non-Japanese subjects
Phase 2	
TCP-201	**Title**: PaTH Forward: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Trial with an Open-Label Extension, Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of TransCon PTH Administered Subcutaneously Daily in Adults with Hypoparathyroidism **Population:** Adult subjects with postsurgical chronic hypoparathyroidism or auto-immune, genetic, or idiopathic hypoparathyroidism for at least 26 weeks being treated with conventional therapy **Dosing:** Starting randomized doses of 15, 18 or 21 µg PTH(1-34)/day or placebo as fixed doses for 4 weeks, followed by an open-label extension period for 4 years, with titration over 10-12 weeks to each subject's optimal dose of an anticipated range within approximately 6-60 µg PTH(1-34)/day (using prefilled pens, to be marketed) **Key objectives:** Effectiveness of daily ACP-014 on serum and urine calcium levels, active vitamin D, and calcium doses at 4 weeks of double-blind treatment; long-term efficacy and safety during 4 years of OLE period **Key PK endpoints:** Systemic exposure of Free PTH over 12 weeks and Total PTH and mPEG over the dosing period PD/PK subset study: Free PTH concentration profile over 24 h **Key PD endpoints:** Albumin-adjusted serum calcium, serum phosphate, and bone turnover markers (P1NP and CTx) over time PD/PK subset study: Albumin-adjusted serum calcium concentration profile over 24 h
Phase 3	
TCP-304	**Title:** PaTHway: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Trial, with an Open-Label Extension, Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of TransCon PTH Administered Subcutaneously Daily in Adults with Hypoparathyroidism **Population:** Adult subjects with postsurgical chronic hypoparathyroidism or auto-immune, genetic, or idiopathic hypoparathyroidism for at least 26 weeks being treated with conventional therapy **Dosing:** Starting randomized dose of 18 µg PTH(1-34)/day or placebo as fixed doses and then individually and progressively titrated to an optimal dose in increments of 3 µg/day for 26 weeks to an anticipated range within approximately 6-60 µg PTH(1-34)/day (using prefilled pens, to be marketed) **Key objectives:** Effectiveness of daily ACP-014 on serum calcium levels, and therapeutic doses of active vitamin D and calcium at 26 weeks of blinded treatment period **Key PK endpoints:** Free PTH, Free PTH(1-34), and Free PTH(1-33) plasma concentrations over time **Key PD endpoints:** Albumin-adjusted serum calcium, serum phosphate, and bone turnover markers (P1NP and CTx) over time
TCP-305	**Title:** PaTHway Japan Trial: A Phase 3, Multicenter, Single-arm, Open-label Trial, Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of TransCon PTH Administered Subcutaneously Daily in Adults with Hypoparathyroidism **Population:** Japanese adult subjects with postsurgical chronic hypoparathyroidism or auto-immune, genetic, or idiopathic hypoparathyroidism for at least 12 weeks being treated with conventional therapy **Dosing:** Starting randomized dose of 18 µg PTH(1-34)/day as fixed doses and then individually and progressively titrated to an optimal dose in increments of 3 µg/day for 26 weeks to an anticipated range within approximately 6-60 µg PTH(1-34)/day (using prefilled pens, to be marketed) **Key objectives:** Effectiveness of daily ACP-014 on serum calcium levels, and therapeutic doses of active vitamin D and calcium at 26 weeks of treatment **Key PD endpoints:** Albumin-adjusted serum calcium, serum phosphate, and bone turnover markers (P1NP and CTx) over time

Abbreviations: 1,25-$(OH)_2D_3$: Calcitriol, the active hormonal form of vitamin D; $AUC_{0\text{-}120h}$: Area under the concentration-time curve from zero to 120 h postdose; BSAP: Bone specific alkaline phosphatase; C_{max}: Maximum observed concentration; CTx: C-terminal telopeptide of type 1 collagen ; FECa: Fractional excretion of calcium; MAD: Multiple ascending dose; mPEG: Methoxypolyethylene glycol; NTx: N-telopeptide of type I collagen; OLE: Open-label extension; P1NP: Procollagen type 1 amino-terminal propeptide; PD: Pharmacodynamic(s);
PK: Pharmacokinetic(s); PTH: Parathyroid hormone; RI; Renal impairment; SAD: Single ascending dose; SC: Subcutaneous

2.7.2.2.1.1　薬物濃度及び免疫原性の分析方法

総 PTH、総 PTH（1-34）、遊離 PTH、遊離 PTH（1-34）、遊離 PTH（1-33）及び mPEG を超高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析（UHPLC-MS/MS）により定量した。代謝評価には総 PTH（1-33）の探索的解析を含めた。薬物濃度分析法の詳細を表 2.7.2-9 及び［2.7.1.1.3.1 項］に示す。

各測定法における分析対象物質を図 2.7.2-2 に示す。PTH（1-33）は PTH（1-34）の主要な代謝物であり、遊離 PTH 分析は遊離 PTH（1-34）と遊離 PTH（1-33）を同時に測定することから、遊離 PTH が循環血中に放出された PTH の全体量を示すと考えた。

ヒト血漿中薬物濃度の定量に用いた分析法は、試験実施時に適用されるガイドラインに基づいてバリデーションを実施した［2.7.1.1.3.1 項］。CT-103 試験、TCP-104 試験、TCP-105 試験及び TCP-201 試験から得られた試料を対象に Incurred Sample Reanalysis（ISR）を実施し、乖離度は TCP-104 試験の高度腎機能障害者での遊離 PTH（1-34）濃度を除き許容基準内であった［2.7.1.1.3.1 項］。

また、免疫学的分析法を用いて PTH、ACP-014 及び PEG に対する抗薬物抗体のスクリーニング評価及び特性評価を行った。抗 PTH 結合抗体が陽性、又は抗 ACP-014 結合抗体が陽性で抗 PEG 抗体が陰性の検体は、細胞ベースの中和抗体分析を行った。抗薬物抗体分析法の詳細は［2.7.1.1.4 項］に示す。

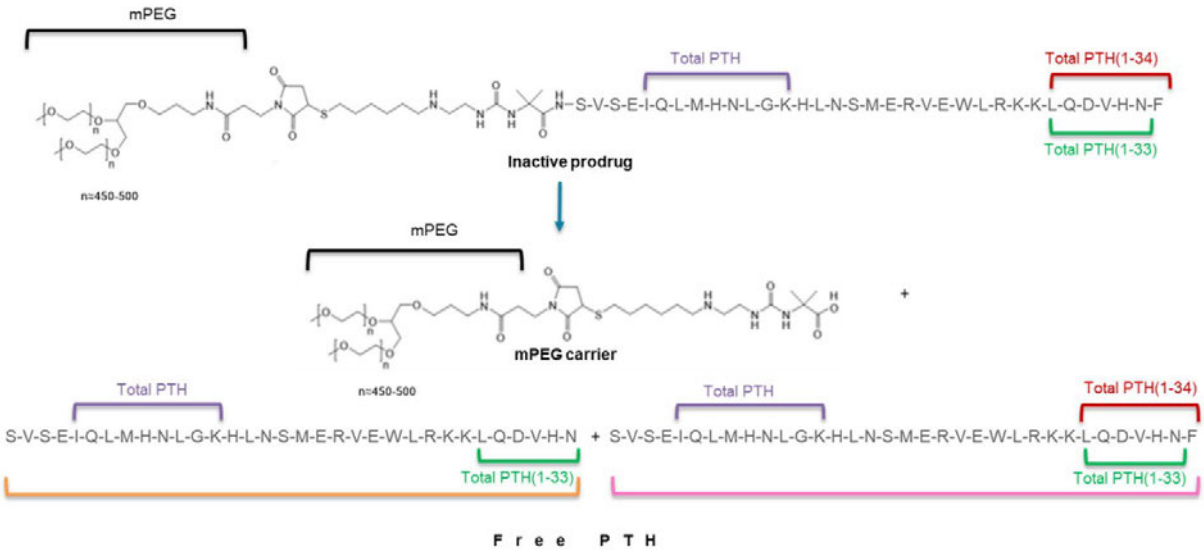


図 2.7.2-2　各測定法における分析対象物質

Analytes for Total PTH:
Total PTH quantifies the total PTH exposure using signature peptide 1 (marked in purple).
Total PTH(1-34) quantifies the total PTH(1-34) exposure using signature peptide 2 (marked in red).

Total PTH(1-33) quantifies the total PTH(1-33) exposure using signature peptide 3 (marked in green); exploratory, for metabolism assessment only.
Analytes for Free PTH:
Free PTH(1-34) quantifies the intact peptide PTH(1-34) exposure (marked in pink).
Free PTH(1-33) quantifies the intact peptide PTH(1-33) exposure (marked in orange).
Free PTH is calculated as the sum of Free PTH(1-34) and Free PTH(1-33).
Analytes for mPEG:
mPEG exposure is quantified using the accumulated transitions of insource fragments of mPEG (marked in black).
Abbreviations: mPEG: Methoxy-polyethylene glycol; PTH: Parathyroid hormone.

2.7.2.2.1.2 薬力学の分析方法

内因性 PTH は副甲状腺から放出される 84 個のアミノ酸からなるペプチドホルモンであり、生体の細胞外カルシウムとリンの恒常性維持に重要な役割を果たしている。カルシウム濃度は非常に狭い範囲で維持されており、血清カルシウム濃度が低下すると副甲状腺から PTH が放出される。腎臓では PTH は腎 PTH1 受容体を介してカルシウムの再吸収の促進、リンの再吸収の抑制、及びプロホルモンである 25-ヒドロキシビタミン D から活性型である 1,25-ジヒドロキシビタミン D への変換を促進する。活性型ビタミン D は、小腸でのカルシウム及びリンの吸収を促進する。また、PTH は骨芽細胞や骨細胞を直接的に活性化し、その結果破骨細胞も活性化させ血清カルシウム及びリン濃度を上昇させる [1)]。

副甲状腺機能低下症は、PTH 分泌低下による PTH 作用障害から低カルシウム血症や高リン血症が惹起され、主に低カルシウム血症による症状が問題となる疾患と定義される。腎臓では、副甲状腺機能低下によってカルシウム再吸収、リン排泄、25-ヒドロキシビタミン D から活性型ビタミン D への変換が減少する。腎臓での活性型ビタミン D 産生低下の結果、カルシウム及びリンの腸管吸収は低下し、骨芽細胞及び破骨細胞の活性が低下して年齢及び性別に対応する以上の過石灰化骨が生じ、骨密度が増加する。活性型ビタミン D 産生が低下している状況では消化管からのリン吸収が低下するが、副甲状腺機能低下症の患者では一般的に腎臓からのリン排泄の低下により、血清リン濃度は上昇又は正常から高値を維持する。

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。

- 血清生化学検査
  - 血清カルシウム
  - 血清リン
  - 血清マグネシウム［2.7.3.3.2.3 項参照］
  - 血清カルシウム・リン積［2.7.3.3.2.3 項参照］
- 尿検査
  - カルシウム分画排泄率（FECa）
  - 24 時間尿中カルシウム排泄量［2.7.4.3.4 項参照］
  - 24 時間尿中リン排泄量［2.7.4.3.4 項参照］

- 24 時間尿中クエン酸排泄量［2.7.4.3.4 項参照］

- 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）（CT-103 試験のみ）
  - 骨型アルカリホスファターゼ（BSAP）（CT-103 試験のみ）
  - I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（CTx）
  - 血清 I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド（P1NP）

2.7.2.2.2 試験結果の要約

2.7.2.2.2.1 CT-103 試験

CT-103 試験は、健康成人男女を対象に、7 用量の単回投与コホートと 6 用量の 10 日間反復投与コホートで行われた。遊離 PTH 濃度の用量依存的な増加が認められ、見かけの半減期は約 60 時間であった。1 日 1 回 10 日間投与後のほぼ定常状態において、投与後 24 時間におけるピーク対トラフ比は 1.27～1.55 と低く、持続的静脈内投与に類似した PK プロファイルが得られた。反復投与後の PK パラメータは、本治験でのみ算出した（2.7.2.3.1.5.2 項）。

ACP-014 は、遊離 PTH の用量依存的な増加を示し、遊離 PTH（1-34）濃度は正常範囲内［PTH（1-34）換算で約 4～26 pg/mL］の低値で維持され、定常状態では持続的静脈内投与に類似したプロファイルを示した。結果の詳細は 2.7.2.7.2 項及び［5.3.3.1-1　CT-103 試験 CSR］に示す。この曝露により、用量依存的に血清カルシウム濃度が増加し、高用量では軽度の高カルシウム血症（正常範囲の上限値を上回る）が発生した。これらの血清カルシウム濃度の上昇とそれによる腎濾過カルシウムの増加にもかかわらず、FECa はすべてのコホートで正常範囲内を維持した。

ACP-014 から放出された PTH は、骨芽細胞特異的な骨形成マーカーである P1NP の減少と相関したが、BSAP に変動は認められなかった。また、破骨細胞特異的な骨吸収マーカーである CTx を増加させたが、短半減期の PTH アナログで報告されたデータ [2)] より軽度であり、NTx に変動は認められず、持続的静脈内投与に類似するプロファイルであった。ACP-014 は、血漿中遊離 PTH 濃度を基準範囲に保つことにより骨形成を促進しないことが示唆された。

反復投与コホート、特に 16 μg PTH(1-34)/日以上の用量でプラセボ群と比較して ACP-014 の用量の増加に伴い血清リン濃度は低下し、血清マグネシウム濃度は増加する傾向が認められた。活性型ビタミン D 濃度は、健康被験者ではベースラインから ACP-014 の用量に依存して軽度に減少した。

2.7.2.2.2.2 TCP-104 試験

TCP-104 試験では、すべての被験者に約 50 μg PTH(1-34)（以降、50 μg PTH(1-34)と表記する）を単回皮下投与した。軽度［推定糸球体濾過量（eGFR）60 mL/min/1.73m^2 以上、90 mL/min/1.73m^2 未満］、中等度（eGFR 30 mL/min/1.73m^2 以上、60 mL/min/1.73m^2 未満）及び高度（eGFR 30 mL/min/1.73m^2 未満かつ透析を必要としない）の腎機能障害が PK に及ぼす影響を、被験者背景を対応させた腎機能正常者と比較した。被験者数は 38 名（腎機能正常者、軽度腎機能障害者、中

等度腎機能障害者、及び高度腎機能障害者でそれぞれ 13、9、8 及び 8 名）であった。結果の詳細は 2.7.2.7.3 項及び［5.3.3.3-1　TCP-104 試験 CSR］に示す。

遊離 PTH（1-34）の最高濃度（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）の平均値、並びにそれらの範囲は、軽度腎機能障害者及び中等度腎機能障害者では腎機能正常者と類似していた。臨床的に意義のある濃度の差は認められなかった。

高度腎機能障害者での遊離 PTH（1-34）の見かけの曝露量（C_{max} 及び AUC_t）は腎機能正常者と比較して高かった。全身の PTH（1-84）濃度は、一般的に高度腎機能障害者では上昇する [3)]。高度腎機能障害者での高い遊離 PTH（1-34）濃度には、内因性 PTH（1-84）の影響があると考えられた。したがって、ACP-014 から放出される遊離 PTH（1-34）濃度に及ぼす高度腎機能障害の影響を判定することはできなかった。

軽度、中等度及び高度腎機能障害者では、腎機能正常者と比較して総 PTH 及び mPEG の曝露量（C_{max} 及び AUC_t）の平均値及び被験者間変動は同程度であり、総 PTH 及び mPEG の曝露量に対して腎機能障害の影響はなかった。臨床的に意義のある差は認められなかった。

軽度、中等度及び高度腎機能障害者、並びに腎機能正常者での ACP-014 投与後の平均血清カルシウム濃度及び FECa は類似しており、ACP-014 投与後に上昇が認められた。軽度腎機能障害者及び腎機能正常者では、血清リン濃度及び活性型ビタミン D 濃度は ACP-014 投与後にベースラインからわずかに低下したが、中等度及び高度腎機能障害者ではベースラインからの変動は認められなかった。

2.7.2.2.2.3　TCP-105 試験

TCP-105 試験では、単回皮下投与後の PK を日本人と非日本人の健康被験者で比較した。約 50、75 及び約 100 μg PTH(1-34)（以降、50、75 及び 100 μg PTH(1-34)と表記する）単回投与時の遊離 PTH（1-34）の PK プロファイルは、日本人と非日本人で類似していた。結果の詳細は 2.7.2.7.4 項及び［5.3.3.1-2　TCP-105 試験 CSR］に示す。

PTH（1-34）の 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 50～100 μg PTH(1-34)の用量範囲で ACP-014 の用量にほぼ比例して上昇した。

遊離 PTH（1-34）の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-120}）の被験者間変動は、日本人及び非日本人のいずれでもすべての用量群で小さかった［幾何変動係数（CV）は 25%未満］。

遊離 PTH（100 μg PTH(1-34)群のみ）、総 PTH 及び mPEG の血漿中濃度推移は、日本人と非日本人で類似していた。

総 PTH 及び mPEG の曝露量（C_{max}、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。mPEG の曝露量の上昇は、50～100 μg PTH(1-34)の用量範囲で日本人及び非日本人のいずれでも用量比を下回った。

日本人及び非日本人の曝露量の被験者間変動は、総 PTH で中程度～高度（幾何 CV：35.4～175.4%）、mPEG で中程度～高度（幾何 CV：29.9～134.8%）、遊離 PTH で軽度（幾何 CV：13.0～18.7%）と判断した。

50、75 及び 100 μg PTH(1-34)を単回投与したときの遊離 PTH（1-34）、総 PTH、mPEG、及び遊離 PTH（100 μg PTH(1-34)群）の全身曝露量に、日本人と非日本人で臨床的に意義のある差異は認められなかった。

2.7.2.2.2.4 TCP-201 試験

TCP-201 試験は、4 週間の盲検期と 4 年間の非盲検継続投与期（OLE 期）から構成し、本申請では Week 84 までの PK 及び PD データを評価した。結果の詳細は 2.7.2.7.5 項及び［5.3.5.1-1 TCP-201 試験 CSR］に示す。

遊離 PTH の曝露量は、正常範囲内［PTH（1-34）換算で約 4～26 pg/mL］であった。遊離 PTH の曝露量は用量依存的に上昇する傾向が認められた。定常状態での曝露量は、12 週間の投与期間にわたって維持された。総 PTH 及び mPEG の曝露量はおおむね用量に依存した上昇が認められ、84 週間の投与期間において、定常状態の曝露量に重要な変化は認められなかった。

PD/PK Sub-study を実施し、12 名の被験者を対象に 24 時間入院して 4 時間ごとの血液採取を行った。PD/PK Sub-study は、TCP-201 試験に 58 週間以上参加しており、PD/PK Sub-study 開始前に ACP-014 を 7 日間以上同一用量で使用している被験者を対象とした。PD/PK Sub-study の結果、ACP-014 投与後 24 時間にわたる持続的な PTH 曝露が確認された（2.7.2.3.1.5.3 項）。PTH 濃度は投与 4 時間後に最高値に達し、その後残りの 20 時間は緩やかに低下してピーク対トラフ比は低かった。血清カルシウム濃度は、24 時間にわたって正常範囲内又は正常範囲よりわずかに低値を維持した。

OLE 期の平均血清カルシウム濃度は、すべての評価時点で正常範囲内であった。

ベースラインの平均血清リン濃度は正常範囲内（2.2～5.1 mg/dL）であり、正常範囲内で低下し、PTH がリンの尿中排泄を促進させる既知の効果と一致した。

骨代謝マーカー（CTx 及び P1NP）は、投与開始後早期の 12～26 週にピークに達する上昇を示し、その後年齢及び性別に応じた正常範囲に向かって低下し、骨リモデリングに対する PTH の予期される影響と一致した。

2.7.2.2.2.5 TCP-304 試験

TCP-304 試験は、26 週間の盲検期と 3 年間の OLE 期から構成され、本申請では盲検期の PK 及び PD データを評価した。結果の詳細は 2.7.2.7.6 項及び［5.3.5.1-2 TCP-304 試験 CSR］に示す。

遊離 PTH への曝露量は、正常範囲内［PTH（1-34）換算で約 4～26 pg/mL］であった。遊離 PTH の曝露量は用量依存的に上昇し、26 週間の投与期間を通して一定に維持された。

血清カルシウム濃度は、ACP-014 群では速やかに上昇し、Week 2 までに最高値に達し、26 週間を通してベースラインと比較して高値を維持した。血清カルシウム濃度は、治験期間を通して正常範囲内で推移した。血清リン濃度は、ACP-014 群では低下したが正常範囲内を維持した。

骨代謝マーカーの変化は、TCP-201 試験の同じ期間に認められた変化と一致した。P1NP 濃度は ACP-014 群では Week 12 に上昇し、その後、Week 26 に更にわずかに上昇した。CTx 濃度は ACP-014 群では Week 12 に上昇し、Week 26 には同程度又はわずかに低下した。

2.7.2.2.2.6 TCP-305 試験

TCP-305 試験では、日本人の副甲状腺機能低下症患者を対象に ACP-014 の PD を評価した。26 週間の有効性評価期と 3 年間の継続投与期から構成され、本申請では投与 52 週後までの PD データを評価した。結果の詳細は 2.7.2.7.7 項及び［5.3.5.2.1 TCP-305 試験 CSR］に示す。

血清カルシウム濃度は Week 2 に上昇し、その後徐々に低下した。血清カルシウム濃度は治験期間を通して正常範囲内で推移した。血清リン濃度は Week 2 に低下し、治験期間を通してベースラインより低値を維持した。

P1NP 濃度は Week 12 に上昇した。Week 26 に更にわずかに上昇し、Week 52 に低下した。CTx 値は Week 12 に上昇し、その後年齢及び性別に応じた正常範囲に向かって低下した。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態の結果

2.7.2.3.1.1 薬物動態を検討した臨床試験

健康成人被験者を対象に ACP-014 単回皮下投与時（CT-103 試験、TCP-104 試験及び TCP-105 試験）及び 10 日間反復皮下投与時（CT-103 試験）の PK データを収集した。また、海外第 II 相試験（TCP-201 試験）及び海外第 III 相試験（TCP-304 試験）で副甲状腺機能低下症を有する被験者を対象にスパースサンプリングによる PK データを収集した。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）によって定常状態の PD/PK 用のデータを収集した。

ACP-014 の PK を更に評価するため 2 つの 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。

2.7.2.3.1.2 薬物動態の評価項目

臨床試験では、総 PTH、総 PTH（1-34）、遊離 PTH、遊離 PTH（1-34）、遊離 PTH（1-33）及び mPEG の PK を評価した（表 2.7.2-2）。

2.7.2.3.1.3 薬物動態の解析方法

被験者集団間での PK パラメータを比較するために統計学的な解析を実施した試験は TCP-104 試験と TCP-105 試験の 2 試験であった。

TCP-104 試験は単回投与試験であり、軽度、中等度及び高度の腎機能障害を有する被験者と、被験者背景を対応させた腎機能が正常な被験者の PK パラメータ［0 時間から無限時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}）、AUC_t 及び C_{max}］を、分散分析（ANOVA）を用いて比較した。

TCP-105 試験は日本人と非日本人での ACP-014 の PK の類似性を評価する単回投与試験であり、PK の主要評価項目は遊離 PTH（1-34）の $AUC_{0\text{-}120}$ 及び C_{max} であった。PK パラメータを対数変換して ANOVA を用いて用量レベルごとに比較し、各パラメータの幾何最小二乗平均値の比（日本人／非日本人）とその 90%信頼区間（CI）を算出した。

2.7.2.3.1.4 母集団薬物動態解析

ACP-014 の申請パッケージでは 2 つの PPK 解析（[redacted] 解析及び [redacted] 解析）を実施した。[redacted] 解析は、第 I 相試験（CT-103 試験、TCP-104 試験及び TCP-105 試験）及び海外第 II 相試験（TCP-201 試験）から得られたデータを対象とし、[redacted] 解析は、第 I 相試験、海外第 II 相試験及び海外第 III 相試験（TCP-304 試験）から得られたデータを対象とした。PPK 解析の詳細は［5.3.3.5 [redacted]］及び［5.3.3.5 [redacted]］に示す。

[redacted] 解析では第 I 相試験及び海外第 II 相試験での被験者背景データ及び PK データを用いて健康成人及び腎機能障害を有する被験者と副甲状腺機能低下症を有する被験者での PPK を評価した。

構造モデルを図 2.7.2-3 に示す。モデルにより、ヒト血漿中の総 PTH、総 PTH（1-34）、遊離 PTH（1-34）、遊離 PTH（1-33）及び mPEG の PK が記述された。適用したモデルは 1 次吸収過程を伴う 1 コンパートメントモデルであり、投与部位からの吸収速度定数を ka 及び ka_{PTH} で示した。中央コンパートメントからのプロドラッグ及び mPEG のクリアランスを見かけのクリアランス（CL/F）、遊離 PTH（1-34）及び遊離 PTH（1-33）の消失速度定数を k_{PTH} とした。プロドラッグからの PTH の放出、及び PTH（1-34）から PTH（1-33）への代謝の速度定数をそれぞれ k_{diss} 及び k_{metab} とした。モデルではプロドラッグからの PTH の放出、及び PTH（1-34）から PTH（1-33）への代謝は、投与部位と中央コンパートメントの両方で起きており、PTH の代謝はキャリアと結合したプロドラッグの状態と遊離した状態の両方で起きると仮定した。また、遊離 PTH（1-34）及び遊離 PTH（1-33）とプロドラッグ及び mPEG では分子量が大きく異なることから、中央コンパートメントでの遊離 PTH（1-34）及び遊離 PTH（1-33）の分布容積（V_{PTH}/F）は、プロドラッグ及び mPEG の分布容積（V/F）とは異なると仮定した。投与前に発生する可能性のあるプロドラッグの代謝は、PTH（1-33）プロドラッグ投与としてモデルに含めた。

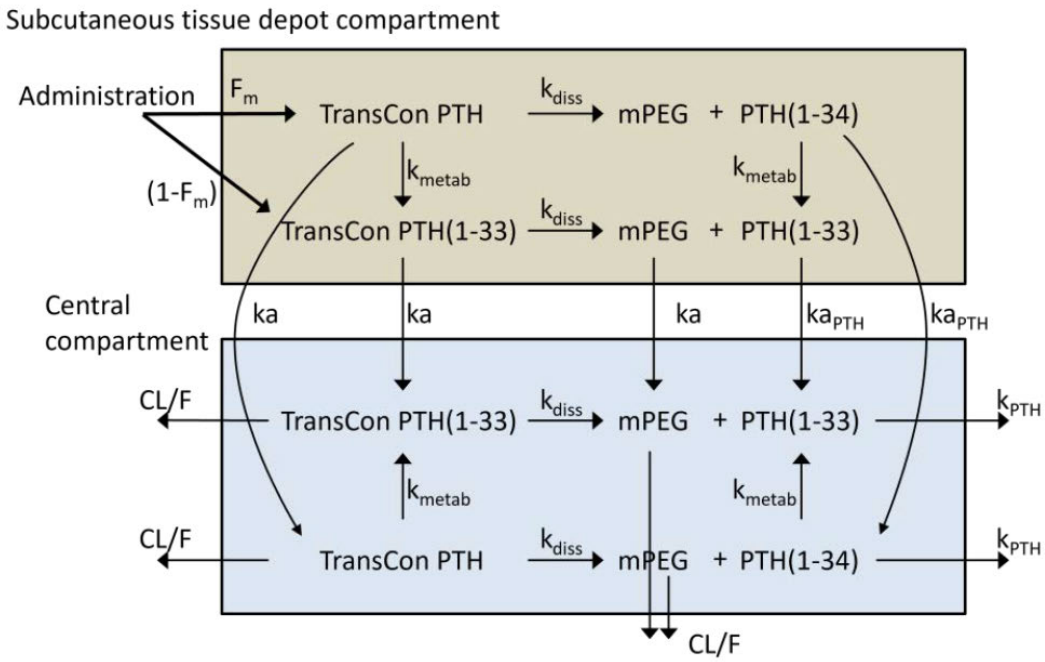


図 2.7.2-3 母集団薬物動態解析のモデル構造

Analytes are defined in 2.7.2.2.1.1 and 表 2.7.2-9.
CL/F: apparent clearance; ka: absorption rate constant for prodrug and mPEG; ka_{PTH}: absorption rate constant for Free PTH; k_{diss}: dissociation rate constant; k_{metab}: metabolism rate constant; k_{PTH}: elimination rate constant; mPEG: methoxypolyethylene glycol; PTH: Parathyroid hormone

[redacted] 解析では TCP-304 試験での 26 週間の盲検期の遊離 PTH(1-34)及び遊離 PTH(1-33)のデータを追加した。

モデル構造は、[redacted] 解析で適用したモデル構造を維持した。推定されたモデルパラメータは [redacted] 解析と [redacted] 解析で類似しており、推定値の変化は軽微であった。また、比較可能な in vitro 測定値とも整合性が認められ、[redacted] 解析で適用したモデルアプローチ及びパラメータの推定値には信頼性があると判断した。

TCP-304 試験での ACP-014 投与後の投与量で調整した遊離 PTH（1-34）及び遊離 PTH（1-33）濃度推移を図 2.7.2-4 に、ACP-014 18 µg PTH(1-34)/日を投与時の定常状態における遊離 PTH 濃度推移のシミュレーション結果を図 2.7.2-5 に示す。遊離 PTH（1-34）及び遊離 PTH（1-33）の血漿中 PK プロファイルは、定常状態でピーク対トラフ比が低く、ACP-014 は 1 日 1 回の投与で安定した血漿中濃度を維持することを示した。総 PTH の PK には、経時的な変化は認められなかった。[redacted] 解析で予測された mPEG の定常状態の C_{max} は 324 ng/mL であり、このレベルは投与期間を通して維持されることが予測された（図 2.7.2-18）。

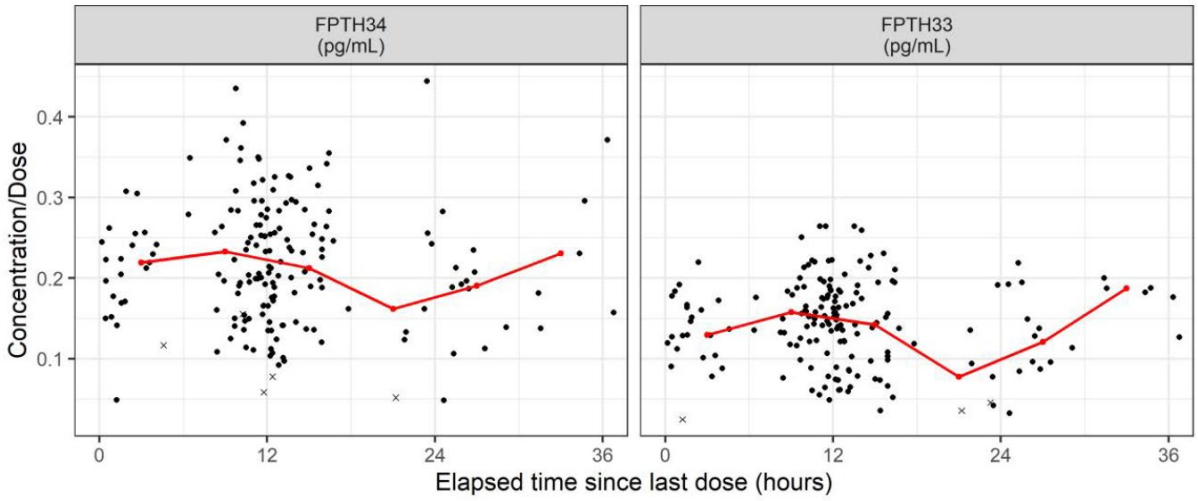


図 2.7.2-4 TCP-304 試験での ACP-014 投与後の投与量で調整した遊離 PTH 濃度推移

Observed dose-normalized concentrations of Free PTH(1-34) (FPTH34) and Free PTH(1-33) (FPTH33) versus time since last dose in TCP-304. Observations shown as black dots. BLQ observations (crosses) plotted at the LLOQ. Red curves with red points showing median in bins of the data (6 h intervals in time since last dose). [redacted]
Abbreviations: PTH: Parathyroid hormone; BLQ: Below limit of quantification; LLOQ: Lower limit of quantification.

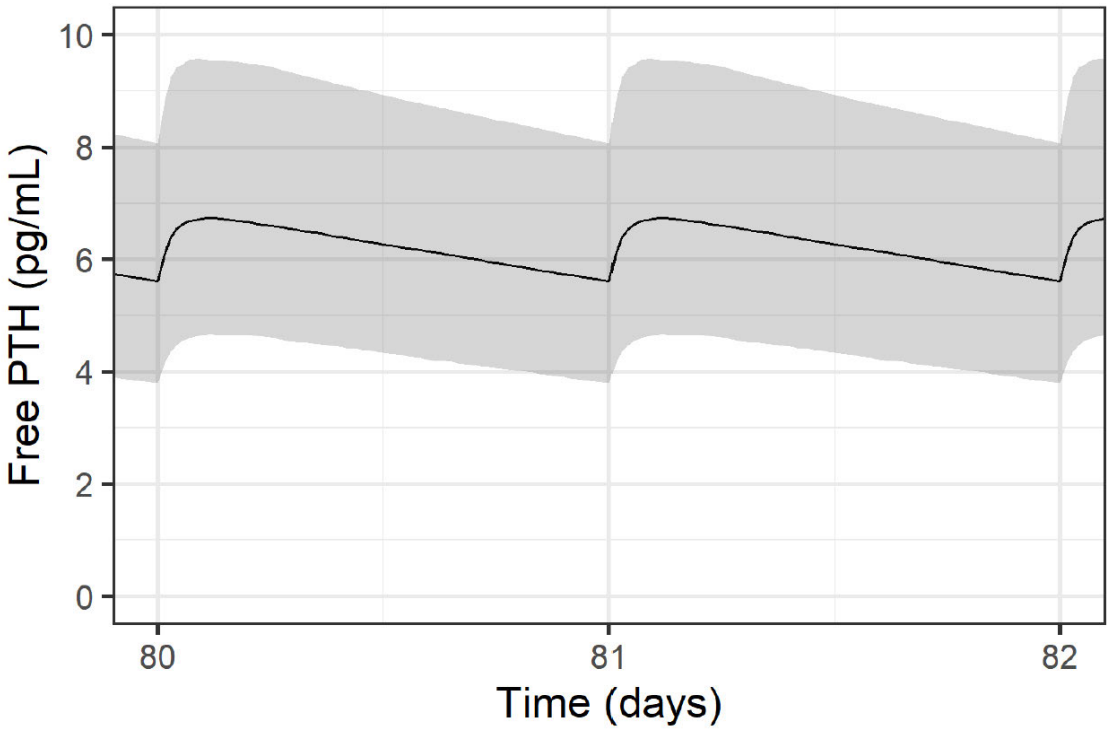


図 2.7.2-5 定常状態での遊離 PTH 濃度推移のシミュレーション結果

The simulated, median (90% PI) free PTH concentration in a typical patient population (N=2000; 1:1 female:male) after reaching steady state concentration levels (showing two dosing intervals; day 80 and 81) with ACP-014 at 18 µg PTH(1-34)/day. Average sex-dependent body weight and creatinine clearance from TCP-201 and TCP-304 were used. Female: body weight = 73.3 kg, creatinine clearance = 87.8 mL/min. Male: body weight = 92.3 kg, creatinine clearance = 94.4 mL/min. [redacted]
Abbreviations: PI: Prediction interval; PTH: Parathyroid hormone.

各試験で得られた PK データ及び被験者背景データを用いて ACP-014 の PK に影響を及ぼす可能性のある共変量を検討した。Monolix Suite 2019R2 の COSSAC procedure で可能性のある内因性及び外因性要因の統計学的有意性を検定し、データに対するモデルの適合性を改善する共変量を探索した。代表的な共変量である体重及び性別は、すべての PK パラメータを対象に検討した。ACP-014 及び mPEG の CL/F、並びに遊離 PTH（1-34）及び遊離 PTH（1-33）の k_{PTH} に対するクレアチニンクリアランスの影響を検討した。試験間で差異が認められたため、すべての PK パラメータを対象に試験効果（第 I 相試験 vs 第 II/III 相試験）を共変量として追加的に検討した。[redacted] 解析では、すべての PK パラメータを対象に年齢の影響を検討した。

COSSAC procedure で同定されたすべての共変量は、臨床的意義を評価するためにモデルシミュレーションによって更に評価した。mPEG、総 PTH、総 PTH（1-34）、遊離 PTH（1-34）、及び遊離 PTH（1-33）の定常状態（182 日目）の平均濃度に対する共変量の影響を検討したが、臨床的に重要な項目は遊離 PTH（1-34）及び遊離 PTH（1-33）の変化のみであると判断された。曝露反応関係が確立されていない場合は、生物学的同等性の判定基準を用いて評価した。

PPK 共変量解析の結果を図 2.7.2-6 に示す。この解析では副甲状腺機能低下症を有する女性で、体重及びクレアチンクリアランスがそれぞれ母集団の中央値である 74.8 kg、85.3 mL/min である被験者を対照とした。解析対象因子以外の共変量を基準値に固定して、各因子による影響を 1 つずつ評価した。

各因子による影響評価の参考として、ACP-014 18 μg PTH(1-34)/日投与時の定常状態の平均濃度（個体間変動を示す）と、各共変量を基準値に固定したときの ACP-014 15 及び 21 μg PTH(1-34)/日投与時の曝露量を比較した。

男性での mPEG、総 PTH、及び総 PTH（1-34）の平均血漿中濃度は女性と比較して高い傾向が示された。また、mPEG、総 PTH 及び総 PTH（1-34）について低体重の被験者集団（5 パーセンタイル値：53.9 kg）では平均血漿中濃度は高く、高体重の被験者集団（95 パーセンタイル値：107.5 kg）で平均血漿中濃度が低いことが推定された。遊離 PTH（1-34）及び遊離 PTH（1-33）の平均血漿中濃度に対する影響は認められず、性別及び体重は臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった。

遊離 PTH 及び遊離 PTH（1-34）の平均血漿中濃度は、第 I 相試験と第 II/III 相試験の間で差異が認められ、遊離 PTH（1-33）濃度も約 1.25 倍の違いがあった。この差異は健康被験者と副甲状腺機能低下症を有する被験者での PK の差異ではなく、被験者以外の要因、特に第 I 相試験の実施機関と第 II/III 相試験の実施医療機関でのサンプル取り扱い手順の差異が原因であると考えた。プロドラッグから PTH が放出される速度は温度と pH に依存するため、試料中の遊離 PTH 濃度は、温度と pH の影響を受ける。採血後にプロドラッグからの PTH の放出を最小限に抑えるため、試料は採取後直ちに氷水で冷却し酸性化する必要がある。

クレアチニンクリアランスが中央値を示す被験者集団と 5 パーセンタイル値（51.6 mL/min）及び 95 パーセンタイル値（135.5 mL/min）を示す被験者集団で比較すると、遊離 PTH（1-34）及び遊離 PTH（1-33）の平均血漿中濃度はクレアチニンクリアランスが低い被験者集団で高く、クレアチニンクリアランスが高い被験者集団で低い傾向が認められた。この効果については個体間変動も考慮した追加シミュレーションでも検討を行い、推定される遊離 PTH 濃度はクレアチニンクリアランスの低下に伴って上昇することが示された（図 2.7.2-7）。しかしながら、被験者のクレア

チニンクリアランスは、mPEG 及び総 PTH 濃度には影響を及ぼさなかった。PPK 解析のデータセットには TCP-104 試験に組み入れられた高度腎機能障害者も含まれたが、高度腎機能障害では内因性 PTH 濃度が高く遊離 PTH（1-34）濃度の測定値に干渉した可能性があったため、遊離 PTH（1-34）濃度データは PPK 解析の対象から除外した［5.3.3.5 [redacted]］。また、TCP-201 試験及び TCP-304 試験の対象に含められた腎機能障害者は、軽度又は中等度の障害を有する被験者のみであった。

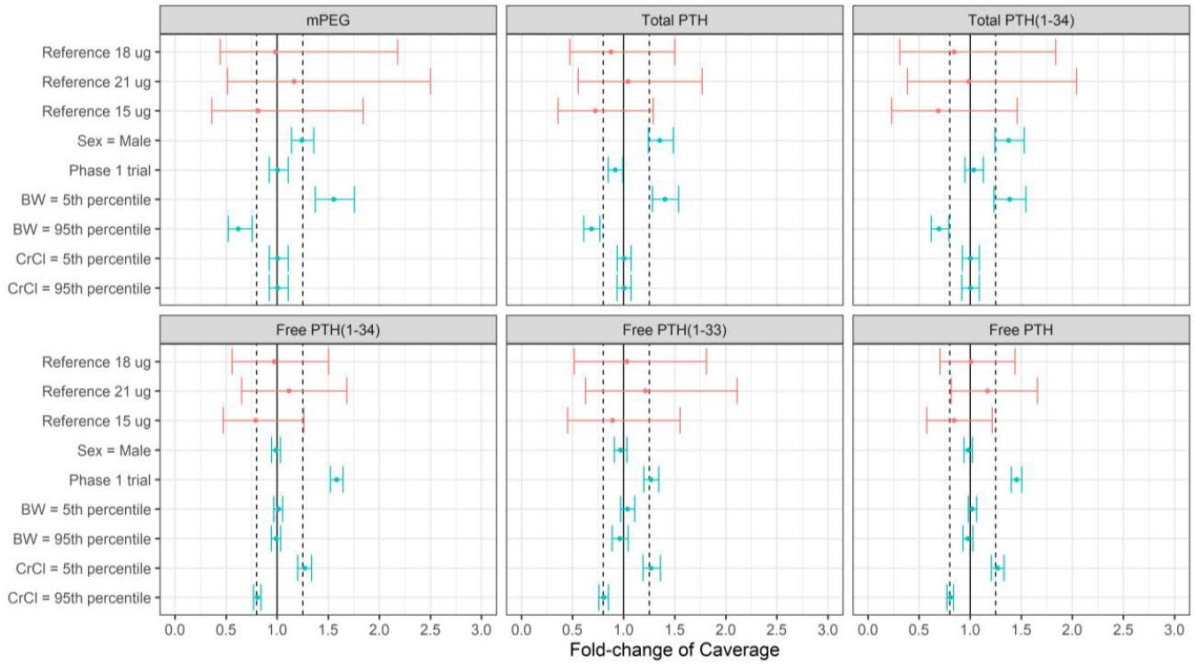


図 2.7.2-6 PPK 共変量解析

Predicted fold-change of the Caverage at steady state relative to a reference subject (female with hypoparathyroidism, body weight 74.8 kg and creatinine clearance of 85.3 mL/min – median values in the Phase 2 and 3 population). The 5th and 95th percentile for body weight was 53.9 and 107.5 kg, respectively. The 5th and 95th percentile for creatinine clearance was 51.6 and 135.5 ml/min, respectively. A dose of 18 µg ACP-014 was used for the simulation, unless otherwise indicated. Dashed lines at 0.8 and 1.25 at the x-axis indicate the bioequivalence ranges used to evaluate clinical relevance. Points with error bars display predicted median and 5th to 95th percentile. Color indicates the level of variability used for the simulations (red: IIV, blue: SE). ［[redacted]］
Abbreviations: BW: Baseline body weight; CrCl: Creatinine clearance; IIV: Inter-individual variability; mPEG: Methoxypolyethylene glycol; PK: Pharmacokinetic(s); PTH: Parathyroid hormone; SE: Standard error.

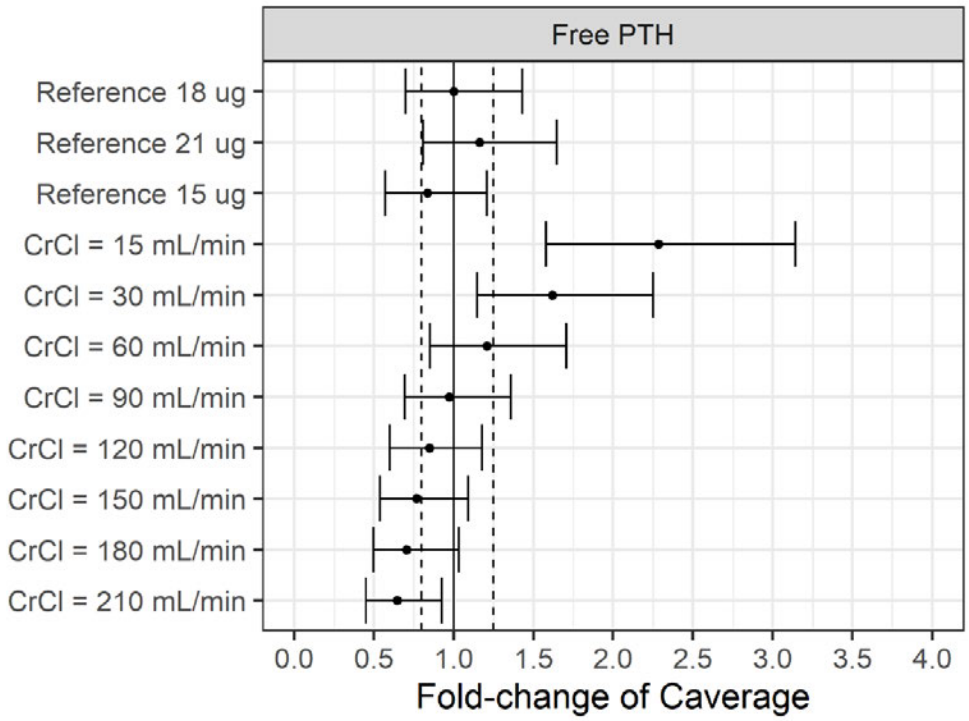


図 2.7.2-7 遊離 PTH の曝露量に及ぼすクレアチニンクリアランスの影響

Predicted fold-change of Free PTH Caverage for typical creatinine clearances of subjects with different degrees of renal elimination capacity relative to the reference group (median in Phase 2 and 3 population: 85.3 mL/min).
Unless indicated otherwise a dose 18 µg/day was used for simulations. Dashed lines at 0.8 and 1.25, points: Median, error bars: 5th to 95th percentile. All simulation without uncertainty of the PK parameter estimates but including IIV.
Creatinine clearance in reference group = 85.3 mL/min. [redacted]
Abbreviations: CrCl: Creatinine Clearance; IIV: Inter-individual variability; PTH: Parathyroid hormone.

ACP-014 の PK を評価するため、統合的な PK モデルを構築して総 PTH、総 PTH（1-34）、遊離 PTH（1-34）、遊離 PTH（1-33）、及び mPEG の PK を評価した。利用可能なすべてのデータを用いて ACP-014 の PK の特徴を明らかにし、内因性及び外因性共変量の影響を評価した。遊離 PTH 濃度に臨床的に意義のある変化をもたらす要因は確認されなかった。このモデルにはプロドラッグ及び活性成分の吸収、分布、排泄等の重要な機序だけでなく、プロドラッグからの放出と PTH の代謝も組み入れた。遊離 PTH（1-34）及び遊離 PTH（1-33）の血漿中 PK プロファイルは、24 時間の投与間隔を通して低いピーク対トラフ比を示し、ACP-014 は 1 日 1 回投与で安定した血漿中濃度の維持を達成した。ACP-014 を 1 日 1 回皮下投与したときの定常状態での遊離 PTH、総 PTH 及び mPEG の PK プロファイルに経時的な変化は確認されなかった。

シミュレーションでは、ACP-014 を一日休薬した場合でも遊離 PTH は速やかに元の定常状態の濃度に戻ることが示され（2.7.2.3.4.2 項）、被験者に発熱が認められた場合でも体温の上昇に伴う遊離 PTH 濃度の一時的な上昇が認められるが、正常体温に戻った後に速やかに正常化することが示された（2.7.2.3.1.9.2.1 項）。

2.7.2.3.1.5 吸収及び薬物動態

ACP-014 の静脈内投与後の PK データが得られていないことより、皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは明らかにされていない。

2.7.2.3.1.5.1 健康被験者での単回投与時の薬物動態

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。試験ごとの結果の概要はそれぞれ 2.7.2.7.2 項、2.7.2.7.3 項、及び 2.7.2.7.4 項に示す。

2.7.2.3.1.5.1.1 遊離 PTH 濃度

遊離 PTH 濃度は、遊離 PTH（1-34）濃度と遊離 PTH（1-33）濃度の合計値として算出した。CT-103 試験の単回投与コホートで 3.5、12 及び 32 μg PTH(1-34)を単回投与したとき、遊離 PTH（1-33）濃度は低く定量できないと考えたため測定せず、48 μg PTH(1-34)以上の用量群で遊離 PTH 濃度を算出した。48 μg PTH(1-34)を単回投与したとき、遊離 PTH（1-33）濃度は定量下限値（LLOQ = 0.958 pg/mL）付近であった。このため、50 μg PTH(1-34)を単回投与した TCP-104 試験及び 50 又は 75 μg PTH(1-34)を単回投与した TCP-105 試験では、遊離 PTH 濃度の定量は行わなかった。また、遊離 PTH の PK パラメータは CT-103 試験及び TCP-105 試験［100 μg PTH(1-34)］群で算出された。

CT-103 試験での遊離 PTH 濃度の推移を図 2.7.2-8 に、CT-103 試験及び TCP-105 試験（非日本人コホート）での遊離 PTH 濃度の PK パラメータを表 2.7.2-3 に示す。

遊離 PTH 濃度の最高濃度到達時間（t_{max}）は、用量群ごとの中央値で 4.00～8.03 時間であり、被験者ごとの範囲は 3.98～60.33 時間であった。t_{max} 以後の血漿中濃度は徐々に低下した。見かけの消失半減期（$t_{1/2}$）は、用量群ごとの平均値で 51.0～55.7 時間であり、国内既承認の PTH 製剤の半減期（0.75~1.5 時間）に比べて長かった。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 濃度の C_{max} 及び AUC_t は、CT-103 試験のそれぞれ 48～124 μg PTH(1-34)及び 72～124 μg PTH(1-34)の範囲で用量に比例して上昇した。

CT-103 試験及び TCP-105 試験を通した AUC_t 及び C_{max} の幾何 CV%は、それぞれ 17.3%～36.9%及び 11.7～45.5%であり、低度から中程度の被験者間変動が認められた。TCP-104 試験における遊離 PTH の曝露量は、CT-103 試験の単回投与時に比べてわずかに高かった。

TCP-104 試験及び TCP-105 試験での遊離 PTH（1-34）の PK パラメータをそれぞれ表 2.7.2-12 及び表 2.7.2-19 に示す。

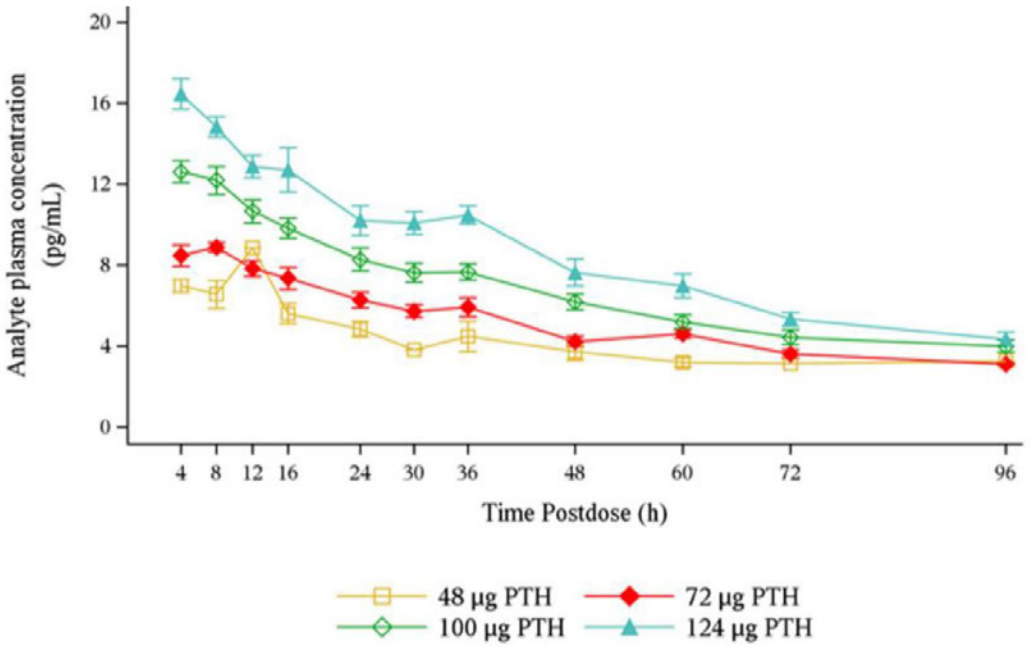


図 2.7.2-8　単回投与後の平均遊離 PTH 濃度の推移（CT-103 試験）

Source:［CT-103 CSR, Figure 14.2.1-3］(Arithmetic mean (± SE))
Dose of ACP-014 refers to dose of PTH(1-34) administered.
LLOQ for Free PTH is not applicable as it is the sum of Free PTH(1-34) (LLOQ = 1.40 pg/mL) and Free PTH (LLOQ = 0.958 pg/mL).
Abbreviation: LLOQ: Limit of quantification; PTH: Parathyroid Hormone, SC: Subcutaneous; SE: Standard error.

表 2.7.2-3　ACP-014 単回投与後の遊離 PTH の PK パラメータ（CT-103 試験、TCP-105 試験）

Trial No	CT-103	CT-103	CT-103	TCP-105 [a]	CT-103
Dose of ACP-014 (µg PTH(1-34))	48 (N=8)	72 (N=8)	100 (N=8)	100 (N=7)	124 (N=8)
AUC_t (pg·h/mL)	NC [2]	420 (20.3) [5]	594 (17.3) [8]	770 (26.1) [5]	684 (36.9) [8]
AUC_{inf} (pg·h/mL)	NC [0]	NC [1]	752 (18.5) [3]	NC	NC [2]
AUC_{0-96} (pg·h/mL)	NC [2]	464 (11.9) [5]	625 (15.2) [8]	940 [b] (18.7) [5]	696 (37.7) [8]
C_{max} (pg/mL)	6.61 (19.7) [7]	7.67 (28.5) [7]	12.9 (11.7) [8]	16.0 (15.8) [5]	13.8 (45.5) [8]
t_{max} (h) [c]	8.03 (4.00-23.98) [7]	4.00 (4.00-60.33) [7]	6.00 (4.00-8.00) [8]	7.97 (3.98-16.00) [5]	4.02 (4.00-60.00) [8]
$t_{1/2}$ (h)	NC [2]	54.4 (18.9) [5]	51.0 (32.4) [7]	NC	55.7 (37.1) [7]
Ratio of AUC_t (Free/Total PTH)	NC [2]	0.00281 (184.5) [5]	0.00140 (33.7) [8]	NC	0.00114 (29.2) [8]
Ratio of AUC_{inf} (Free/Total PTH)	NC [0]	NC [1]	NC [0]	NC	NC [0]

Source:［CT-103 CSR Table 14.2.1-3］and［TCP-105 PK report Table 10-5］(Geometric mean PK parameters (CV%) [number of observations])
a　Non-Japanese cohort
b　AUC_{0-120} (pg·h/mL) for TCP-105
c　Median (min-max)
Abbreviation: AUC_t: Area under the concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; AUC_{0-96}: Area under the concentration-time curve from zero to 96 h postdose; AUC_{inf}: Area under the concentration-

time curve from time zero to infinity; C_{max}: Maximum observed concentration; NC: not calculated; PTH: Parathyroid Hormone, SC: Subcutaneous; t_{max}: Time of maximum observed concentration; $t_{1/2}$: Apparent terminal elimination half-life, N: number of subjects dosed.

2.7.2.3.1.5.1.2 総 PTH 濃度

3 つの第 I 相試験では、ACP-014 濃度の代用として総 PTH 濃度を評価した。CT-103 試験での平均総 PTH 濃度の推移を図 2.7.2-8 に、治験別用量別の ACP-014 単回投与後の総 PTH の PK パラメータを表 2.7.2-4 に示す。

ACP-014 単回皮下投与後の血漿中総 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。t_{max} 以降の血漿中濃度は緩徐に低下した。ACP-014 投与後の採血期間は CT-103 試験で 96 時間、TCP-105 試験で 120 時間、TCP-104 試験で 28 日であり、大半の被験者では期間内に終末相を十分に評価することができなかった。なお、TCP-104 試験で総 PTH 濃度が LLOQ（0.100 ng PTH/mL）以上で定量可能であった最終時点は投与後 240 時間であった。推定可能であった用量群ごとの $t_{1/2}$ の平均値は、CT-103 試験では 99.3～156 時間、TCP-104 試験では 70.5 時間であり類似していた。$t_{1/2}$ 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。また、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。総 PTH 濃度の C_{max} 及び AUC_t は、CT-103 試験で 3.5～124 µg PTH(1-34)、TCP-105 試験で 50～100 µg PTH(1-34)の用量範囲で用量に依存して上昇した。

幾何 CV%の評価より、AUC_t 及び C_{max} には中程度から高度の被験者間変動が認められた。総 PTH に対する遊離 PTH の AUC_t の比は小さく（表 2.7.2-3）、総 PTH 濃度はプロドラッグ中の PTH 濃度にほぼ相当することが確認された。遊離 PTH の CV%が総 PTH と比較して小さいことは、投与部位の皮下組織で放出された遊離 PTH のバイオアベイラビリティが高く、遊離 PTH 濃度が ACP-014 の投与部位から循環血中への吸収速度及び吸収量のばらつきによる影響を受けにくいことによって説明可能であると考える。

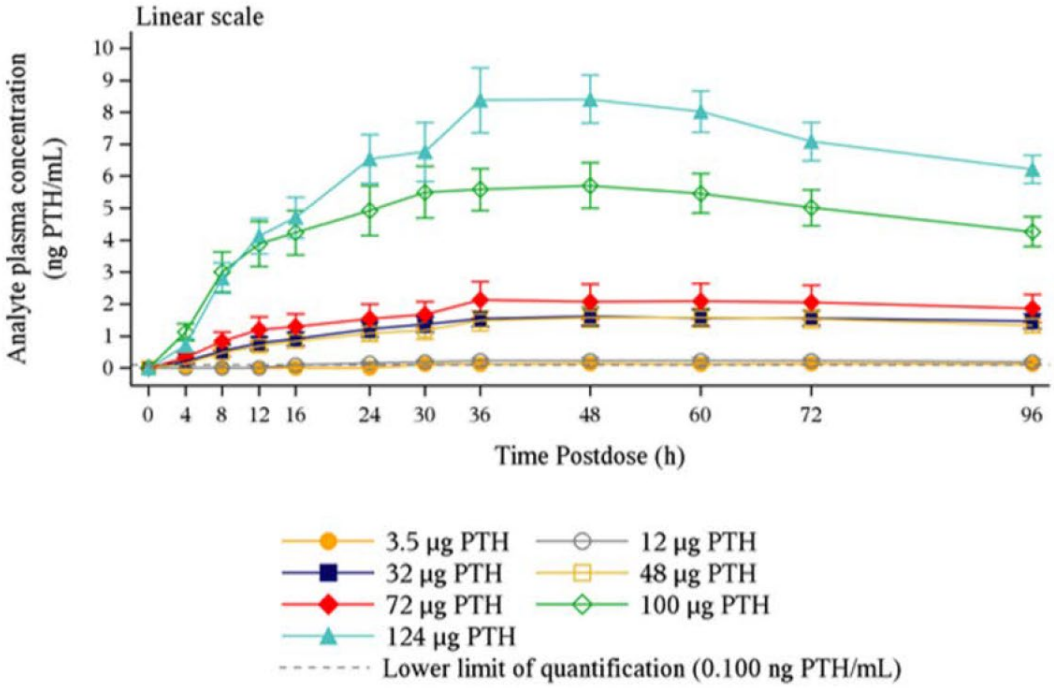


図 2.7.2-9 単回投与後の平均総 PTH 濃度の推移（CT-103 試験）

Source:［CT-103 CSR Figure 14.2.1-3］(Arithmetic mean (± SE))
Dose of ACP-014 refers to dose of PTH(1-34) administered.
Abbreviation: PTH: Parathyroid Hormone; SC: Subcutaneous; SE: Standard error.

表 2.7.2-4　ACP-014 単回投与後の総 PTH の PK パラメータ（CT-103 試験、TCP-104 試験、TCP-105 試験）

Clinical Trial	Dose (μg PTH(1-34))	AUC_t (ng PTH·h/mL)	AUC_{inf} (ng PTH·h/mL)	AUC_{0-96} (ng PTH·h/mL)	C_{max} (ng PTH/mL)	t_{max} (h) [a]	$t_{1/2}$ (h)
CT-103	3.5	15.5 (24.8)[5]	NC	15.2 (28.4)[4]	0.213 (35.1)[6]	72.00 (48.00-96.03)[6]	NC[1]
CT-103	12	32.2 (38.8)[4]	NC	32.2 (38.8)[4]	0.379 (54.8)[5]	48.02 (36.08-72.13)[5]	NC[1]
CT-103	32	111 (47.1)[7]	NC	111 (47.0)[7]	1.55 (44.9)[7]	60.00 (48.03-96.00)[7]	NC[2]
CT-103	48	130 (39.8)[7]	NC	143 (31.6)[6]	1.80 (35.3)[7]	60.00 (35.83-72.03)[7]	151 (67.6)[3]
TCP-104	50	228 (68.8)[13]	316 (37.5)[12]	NC	1.91 (67.3)[13]	48.18 (24.07-72.08)[13]	70.5 (18.6)[13]
TCP-105 [b]	50	339 (46.7)[7]	NC	338 (46.7)[7]	3.58 (50.1)[7]	47.98 (36.00-60.00)[7]	NC
CT-103	72	119 (123.2)[8]	NC	143 (108.9)[7]	1.95 (71.2)[8]	54.04 (36.00-96.00)[8]	156 (13.7)[3]
TCP-105 [b]	75	382 (66.3)[7]	NC	382 (66.3)[7]	4.25 (68.4)[7]	48.03 (30.07-71.98)[7]	NC
CT-103	100	423 (41.4)[8]	NC	423 (41.4)[8]	5.68 (38.1)[8]	48.00 (30.00-60.00)[8]	99.3 (25.7)[6]
TCP-105 [b]	100	449 (51.7)[7]	NC	449 (51.6)[7]	4.92 (55.0)[7]	48.02 (48.00-72.03)[7]	NC
CT-103	124	602 (26.4)[8]	NC	602 (26.5)[8]	8.64 (25.7)[8]	48.05 (36.00-60.02)[8]	109 (45.0)[5]

Source:［CT-103 CSR Table 14.2.1-3］、［TCP-104 CSR Table 14.4.1-2］and［TCP-105 CSR Table 10］(Geometric mean PK parameters (CV%) [number of observations])

a　Median (min-max)

b　Non-Japanese subjects, AUC_{0-120} inserted instead of AUC_{0-96}

Abbreviation: PTH: Parathyroid Hormone, SC: Subcutaneous; AUC_t: Area under the concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; AUC_{0-96}: Area under the concentration-time curve from zero to 96 h postdose; AUC_{inf}: Area under the concentration-time curve from time zero to infinity; C_{max}: Maximum observed concentration; NC: not calculated; t_{max}: Time of maximum observed concentration; $t_{1/2}$: Apparent terminal elimination half-life.

2.7.2.3.1.5.1.3　mPEG 濃度

ACP-014 単回皮下投与後の mPEG 濃度は TCP-104 試験及び TCP-105 試験で評価した。TCP-104 試験での平均 mPEG 濃度の推移を図 2.7.2-10 に、ACP-014 単回投与後の mPEG の PK パラメータを表 2.7.2-5 に示す。

TCP-104 試験では、ACP-014 単回皮下投与後の血漿中 mPEG 濃度は緩徐に上昇し、腎機能群ごとの t_{max} の中央値は 96.00～119.92 時間であった。t_{max} 以降の mPEG 濃度は徐々に低下し、$t_{1/2}$ は 200 時間であった。TCP-105 試験では採血期間が投与後 120 時間と短かったため $t_{1/2}$ を推定することはできなかった。

TCP-104 試験及び TCP-105 試験で、mPEG の曝露量に大きな被験者間変動が認められた。

全体的に幾何 CV%の評価から、AUC_t と C_{max} には中程度から高度の被験者間変動が認められた。

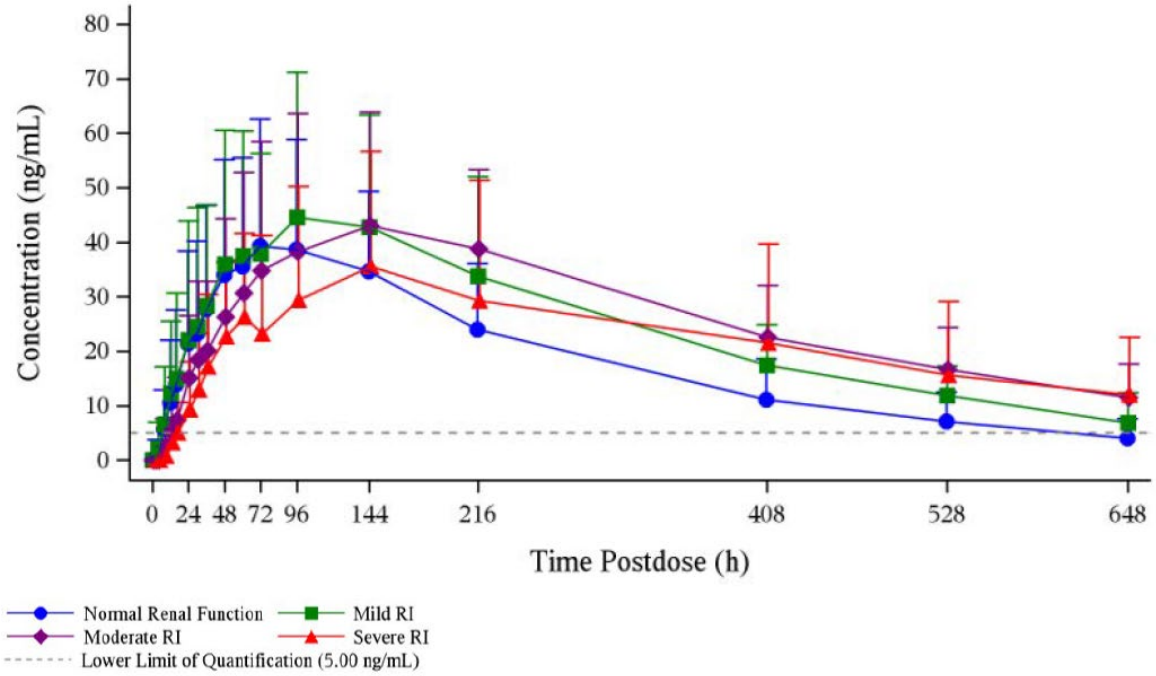


図 2.7.2-10　ACP-014 50 µg PTH(1-34)単回投与後の平均 mPEG 濃度の推移（TCP-104 試験）

Source:［TCP-104 CSR Figure 14.4.1-1］(Mean (+SD))
13 subjects with normal renal function, 9 subjects in the mild RI group, 8 subjects in the moderate RI group, and 8 subjects in the severe RI cohorts.
Abbreviation: mPEG: methoxypolyethylene glycol; PTH: Parathyroid Hormone, RI: Renal impairment;
SC: Subcutaneous, SD: Standard Deviation.

表 2.7.2-5 ACP-014 単回投与後の mPEG の PK パラメータ（TCP-104 試験、TCP-105 試験）

Clinical Trial	Dose (µg PTH (1-34))	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_{0-120} (ng·h/mL)	C_{max} (ng /mL)	t_{max} (h) [a]	$t_{1/2}$ (h)
TCP-104	50	9,110 (81.8)[13]	14,400 (31.3)[10]	NA	36.8 (63.1)[13]	96.08 (72.08-144.00)[13]	200 (33.7)[10]
TCP-105	50	7,100 (41.8)[7]	NC	7,100 (41.8)[7]	81.4 (30.8)[7]	96.00 (60.00-120.18)[7]	NC
TCP-105	75	8,280 (77.1)[7]	NC	8,280 (77.1)[7]	97.5 (54.4)[7]	119.92 (60.00-119.98)[7]	NC
TCP-105	100	9,740 (58.1)[7]	NC	9,740 (58.1)[7]	118 (47.7)[7]	96.00 (72.03-120.00)[7]	NC

Source: ［TCP-104 CSR Table 13］and ［TCP-105 CSR Table 14.4.1-2］(Geometric mean PK parameters (CV%) [number of observations])

a Median (min-max)

NC: Not calculated as the terminal phase was not defined due to the short sampling time postdose of 120 h.

Abbreviation: AUC_t: Area under the concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; AUC_{0-120}: Area under the concentration-time curve from zero to 120 h postdose; AUC_{inf}: Area under the concentration-time curve from time zero to infinity; C_{max}: Maximum observed concentration; Geometric mean PK parameters (CV%) [number of observations; mPEG: Methoxyethylene glycol; PTH: Parathyroid Hormone, SC: Subcutaneous; t_{max}: Time of maximum observed concentration; $t_{1/2}$: Apparent terminal elimination half-life.

2.7.2.3.1.5.2 健康被験者での反復投与時の薬物動態

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。

2.7.2.3.1.5.2.1 遊離 PTH 濃度

CT-103 試験反復投与コホートで ACP-014 を 1 日 1 回 10 日間投与したとき、16～24 µg PTH(1-34)の用量群での血漿中遊離 PTH 濃度は濃度推移の視覚的評価及び $t_{1/2}$ が 60 時間であることから、7 日目までに定常状態に達すると考えられた。12 µg PTH(1-34)群では評価可能な定量データが得られなかった。投与 10 日目の平均遊離 PTH 濃度推移を図 2.7.2-11 に、PK パラメータを表 2.7.2-6 に示す。

投与 10 日目の平均遊離 PTH 濃度推移は、投与間隔である 24 時間後まで遊離 PTH 濃度の低下は最小限であった。遊離 PTH のピーク対トラフ比は 1.27～1.55 であり、24 時間にわたって算出された生理的範囲内で推移した。反復投与後の遊離 PTH の $t_{1/2}$ は、用量群ごとの幾何平均値で 51.7～69.0 時間であり、単回投与後の遊離 PTH の $t_{1/2}$ 及びプロドラッグの $t_{1/2}$ と一致していた。遊離 PTH の AUC_τ 及び C_{max} は 16～24 µg PTH(1-34)の用量範囲で用量に依存して上昇した。

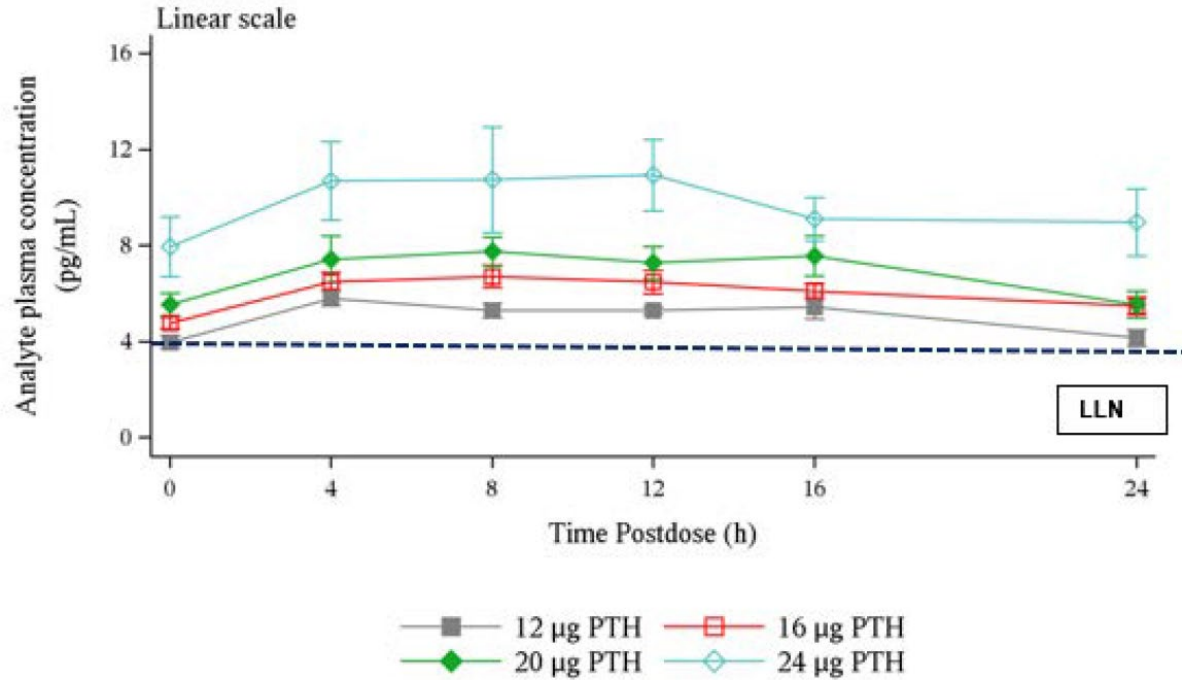


図 2.7.2-11　1 日 1 回 10 日間反復投与後の平均遊離 PTH 濃度の推移（CT-103 試験）

Source:［CT-103 CSR Figure 14.2.1-4］(Arithmetric mean (± SE))
Dose of ACP-014 refers to dose of PTH(1-34) administered.
Abbreviation: LLN: lower limit for normal as calculated for PTH(1-34), PTH: Parathyroid Hormone, SC: Subcutaneous; SE: Standard error.

表 2.7.2-6　1 日 1 回 10 日間反復投与後の遊離 PTH の PK パラメータ（CT-103 試験）

	Dose			
	12 µg PTH (N=8)	**16 µg PTH (N=8)**	**20 µg PTH (N=8)**	**24 µg PTH (N=8)**
$AUC_{0\text{-}24}$ (pg·h/mL)	122 (13.4) [5]	152 (9.4) [5]	165 (21.7) [6]	231 (24.2) [3]
C_{max} (pg/mL)	6.24 (13.1) [6]	6.87 (16.8) [7]	8.30 (21.4) [6]	11.1 (27.6) [3]
t_{max} (h) [a]	4.00 (4.00-16.02) [6]	8.00 (4.00-12.00) [7]	6.08 (4.03-16.05) [6]	7.88 (4.00-12.00) [3]
$t_{1/2}$ (h)	64.8 (39.2) [4]	60.0 (20.3) [4]	51.7 (44.5) [5]	69.0 (22.3) [3]
Peak to trough	1.55 (12.0) [5]	1.37 (6.0) [5]	1.54 (10.3) [6]	1.27 (4.4) [3]

Source: Based on ［CT-103 Pharmacokinetic Evaluation Attachment Table 12］(Geometric mean PK parameters (CV%); [number of observations])
a　Median (min - max)
Abbreviation: $AUC_{0\text{-}24}$: Area under the concentration-time curve from zero to 24 h postdose; Cmax: Maximum observed concentration; Median (min-max); N = number of subjects dosed;
PK: Pharmacokinetic(s); PTH: Parathyroid hormone; SC: Subcutaneous; tmax: Time of maximum observed concentration; $t_{1/2}$: Apparent terminal elimination half-life.

2.7.2.3.1.5.2.2　総 PTH 濃度

CT-103 試験反復投与コホートで ACP-014 を 1 日 1 回 10 日間投与したときの平均総 PTH 濃度の推移を図 2.7.2-12 に、投与 10 日目の PK パラメータを表 2.7.2-7 に示す。

10 日間の反復投与で総 PTH 濃度推移はフラットになり、定常状態に近づいていることが示唆された。3.5～20 µg PTH(1-34)の ACP-014 を 10 日間反復投与したときの $t_{1/2}$ の幾何平均値は 79.7～

100 時間であった。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。また、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。

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。3.5～24 µg PTH(1-34)の用量範囲の AUC_{τ} 及び C_{max} は、用量に比例した上昇が認められた。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。

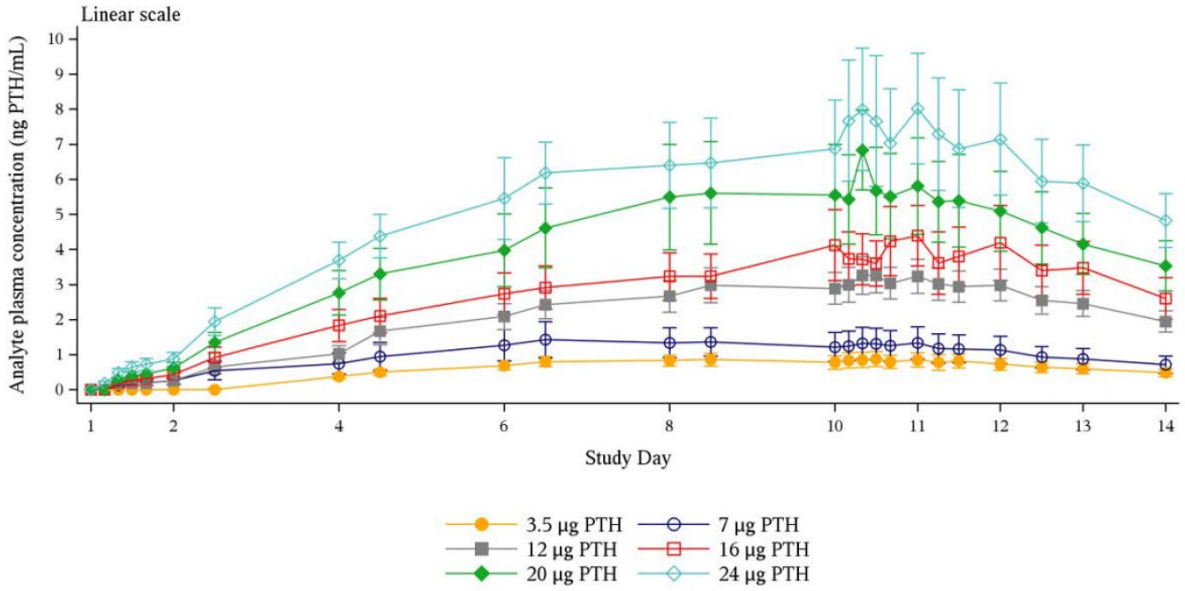


図 2.7.2-12　1 日 1 回 10 日間反復投与時の平均総 PTH 濃度の推移（CT-103 試験）

Source:［CT-103 CSR Table 14.2.1-5］(Arithmetic mean (± SE))
Dose of ACP-014 refers to dose of PTH(1-34)/day administered.
Abbreviation: PK: Pharmacokinetic(s); PTH: Parathyroid Hormone, SC: Subcutaneous; SE: Standard error.

表 2.7.2-7　1 日 1 回 10 日間反復投与後の総 PTH の PK パラメータ（CT-103 試験）

	Dose					
	3.5 µg PTH (N=8)	**7 µg PTH (N=8)**	**12 µg PTH (N=8)**	**16 µg PTH (N=8)**	**20 µg PTH (N=8)**	**24 µg PTH (N=8)**
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng PTH·h/mL)	25.7 (33.1)[6]	29.3 (156.7)[6]	84.9 (14.8)[7]	80.2 (80.2)[7]	147 (44.1)[6]	172 (42.9)[3]
C_{max} (ng PTH/mL)	1.18 (31.1)[6]	1.35 (144.0)[6]	3.95 (14.9)[7]	3.87 (92.0)[6]	6.82 (44.5)[6]	7.78 (40.2)[3]
t_{max} (h) [a]	24.00 (12.00-36.00) [6]	18.02 (0-24.03) [6]	8.13 (4.00-30.02) [7]	24.02 (12.03-48.00) [6]	12.02 (0-24.00) [6]	24.00 (12.00-24.00) [3]
$t_{1/2}$ (h)	83.6 (22.0)[6]	79.7 (37.4)[5]	94.4 (44.2)[7]	79.7 (73.2)[4]	100 (39.3)[6]	NC [2]
AR_{Cmax}	NC [1]	4.62 (20.4)[4]	12.5 (64.7)[5]	12.0 (142.7)[4]	10.5 (52.3)[6]	10.4 (42.0)[3]
Peak to trough	1.08 (7.4)[6]	1.11 (18.2)[6]	1.07 (5.3)[7]	1.06 (7.2)[7]	1.09 (8.2)[6]	1.01 (2.2)[3]

Source:［CT-103 Pharmacokinetic Evaluation Attachment Table 8］(Geometric mean PK parameters (CV%); [number of observations])
a Median (min-max)
Abbreviations: AR =Accumulation ratio; AUC_{0-24}: Area under the concentration-time curve from zero to 24 h postdose; C_{max}: Maximum observed concentration; N = number of subjects dosed; NC = not calculated; PK: Pharmacokinetic(s); PTH: Parathyroid hormone; SC: Subcutaneous; t_{max}: Time of maximum observed concentration; $t_{1/2}$: Apparent terminal elimination half-life.

2.7.2.3.1.5.2.3 mPEG 濃度

CT-103 試験反復投与コホートで ACP-014 を 1 日 1 回 10 日間投与したときの投与 10 日目の mPEG の PK パラメータを表 2.7.2-8 に示す。

mPEG 濃度の t_{max} は、用量群ごとの中央値で 36～95 時間であった。$t_{1/2}$ は採血期間（投与後 96 時間）が短かったため推定できなかった。用量群ごとの 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。

表 2.7.2-8 1 日 1 回 10 日間反復投与後の mPEG の PK パラメータ（CT-103 試験）

	Dose					
	3.5 µg PTH (N=8)	**7 µg PTH (N=8)**	**12 µg PTH (N=8)**	**16 µg PTH (N=8)**	**20 µg PTH (N=8)**	**24 µg PTH (N=8)**
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	806 (23.7)[6]	1400 (48.0)[5]	2540 (29.0)[7]	3170 (97.0)[7]	3530 (48.6)[5]	4480 (33.5)[3]
C_{max} (ng/mL)	42.3 (26.6)[6]	66.9 (50.0)[5]	133 (22.3)[7]	161 (86.2)[6]	183 (42.7)[5]	230 (22.3)[3]
t_{max} (h) [a]	36.00 (12.00-60.00)[6]	48.00 (8.00-96.13)[5]	60.00 (12.12-96.12)[7]	72.07 (8.00-96.00)[6]	95.00 (12.03-95.10)[5]	72.00 (30.00-96.02)[3]
AR_{Cmax}	NC [0]	9.23 (9.9)[4]	16.5 (36.9)[3]	16.6 (25.5)[3]	19.4 (28.5)[4]	NC [2]
Peak to trough	1.19 (9.5)[6]	1.06 (4.7)[5]	1.14 (10.6)[7]	1.16 (12.7)[7]	1.14 (12.2)[5]	1.11 (10.4)[3]

Source:［CT-103 Pharmacokinetic Evaluation Attachment Table 13］(Geometric mean PK parameters (CV%); [number of observations])
a Median (min-max)
Abbreviations: AR =Accumulation ratio; AUC_{0-24}: Area under the concentration-time curve from zero to 24 h postdose; C_{max}: Maximum observed concentration; Median (min-max); mPEG: Methoxypolyethylene glycol; N = number of subjects dosed; NC = not calculated; SC: Subcutaneous; t_{max}: Time of maximum observed concentration; PK: Pharmacokinetic(s).

2.7.2.3.1.5.3 副甲状腺機能低下症を有する被験者での反復投与時の薬物動態

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 時間まで 4 時間ごとに血液を採取し、遊離 PTH 濃度を評価した。PD/PK Sub-study での被験者ごとの遊離 PTH 濃度推移を図 2.7.2-13 に示す。

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血中濃度を維持し、健康成人被験者を対象とした CT-103 試験（図 2.7.2-11）と同様に、持続的静脈内投与時に類似した PK プロファイルを示した。

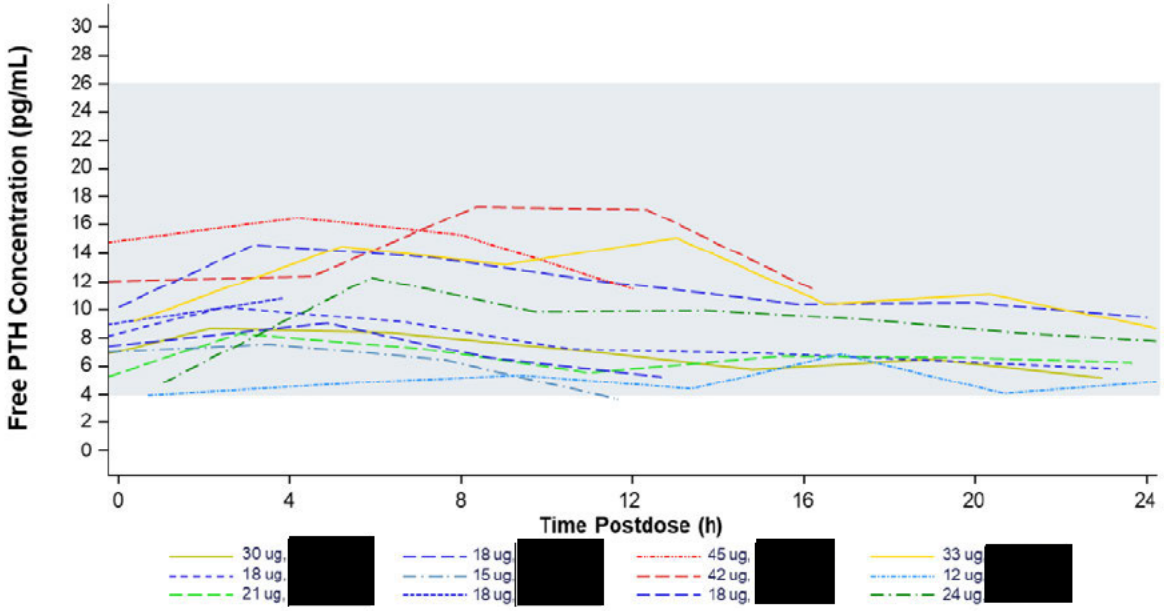


図 2.7.2-13　58 週間 1 日 1 回反復投与後の被験者ごとの遊離 PTH 濃度
（TCP-201 試験、PD/PK Sub-study）

Source: Derived from［TCP-201 CSR Figure 14.5.1.5］and including calculated physiological range (4-26 pg/mL)
Dose of ACP-014 refers to dose of PTH(1-34)/day administered 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).
Abbreviations: PD/PK, pharmacodynamics/pharmacokinetics; PTH, parathyroid hormone, SC: subcutaneous.

TCP-304 試験で ACP-014 を 1 日 1 回最長 26 週間投与したときの、遊離 PTH の定量が可能であったすべての被験者（20/21 施設）を対象とした遊離 PTH 濃度の推移を図 2.7.2-72 に示し、評価時点ごとの遊離 PTH 濃度の要約を［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.4.1.10］に示す。

また、一部の医療機関で組み入れられた被験者を除外した遊離 PTH 濃度の推移を図 2.7.2-14 に示す。除外した医療機関は、用量で調整した血漿中遊離 PTH 濃度が他の医療機関と比較して 2～3 倍高かったことより、試料が正しく採取されなかった可能性が考えられた[5.3.3.5 [redacted]]。遊離 PTH 濃度の異常な高値は、試料採取後のプロドラッグから遊離 PTH の放出を最小限にする手順である試料採取直後（5 分未満）の検体冷却又は酸性化が不十分であった場合と一致していた。

血漿中総 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なかった。

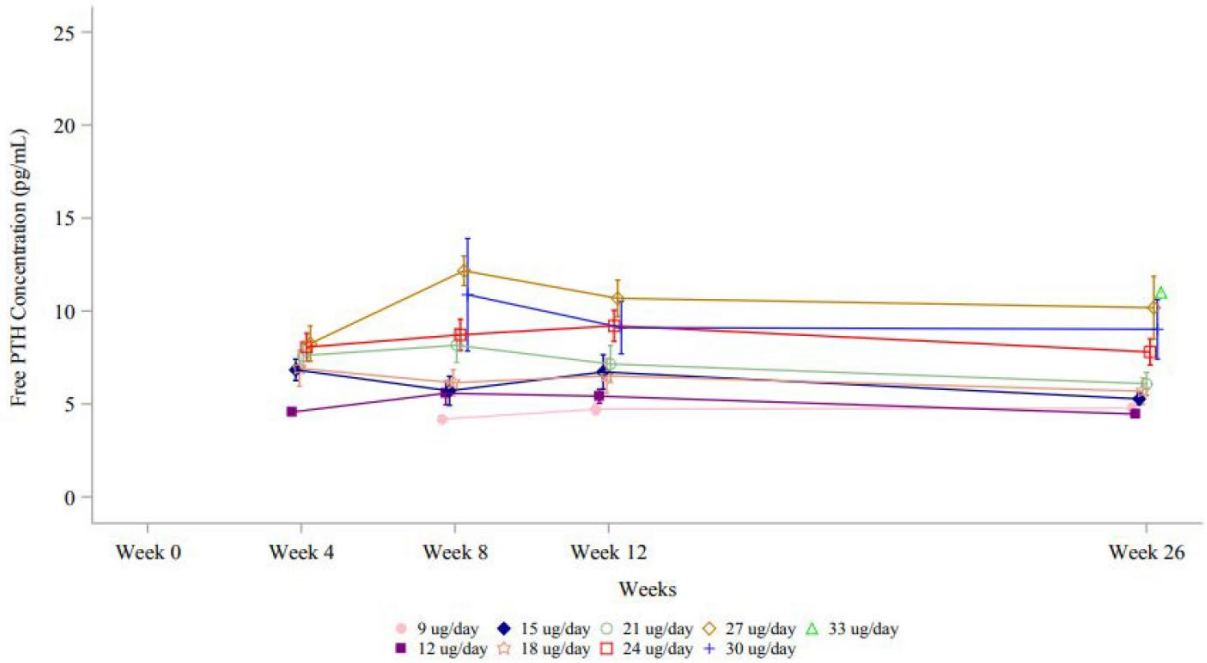


図 2.7.2-14　1 日 1 回反復投与後の平均遊離 PTH 濃度推移（TCP-304 試験）

Source:［TCP-304 CSR Figure 14.4.1.13］(Arithmetric mean (± SE))
Dose of ACP-014 refers to dose of PTH(1-34) administered.
Excluding All Subjects from Site 70002, 70029, 70030 and 70055.
Abbreviations: PTH: Parathyroid hormone; SC: Subcutaneous; SE: Standard error.

TCP-201 試験で ACP-014 を 1 日 1 回最長 84 週間投与したときの血漿中総 PTH 及び mPEG 濃度推移をそれぞれ図 2.7.2-69 及び図 2.7.2-15 に示し、評価時点ごとの血漿中総 PTH 及び mPEG 濃度の要約を［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 Table 14.4.2.4 及び Table 14.4.2.5］に示す。

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。

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。定常状態到達から Week 84 まで、mPEG 濃度の更なる累積は認めなかった。

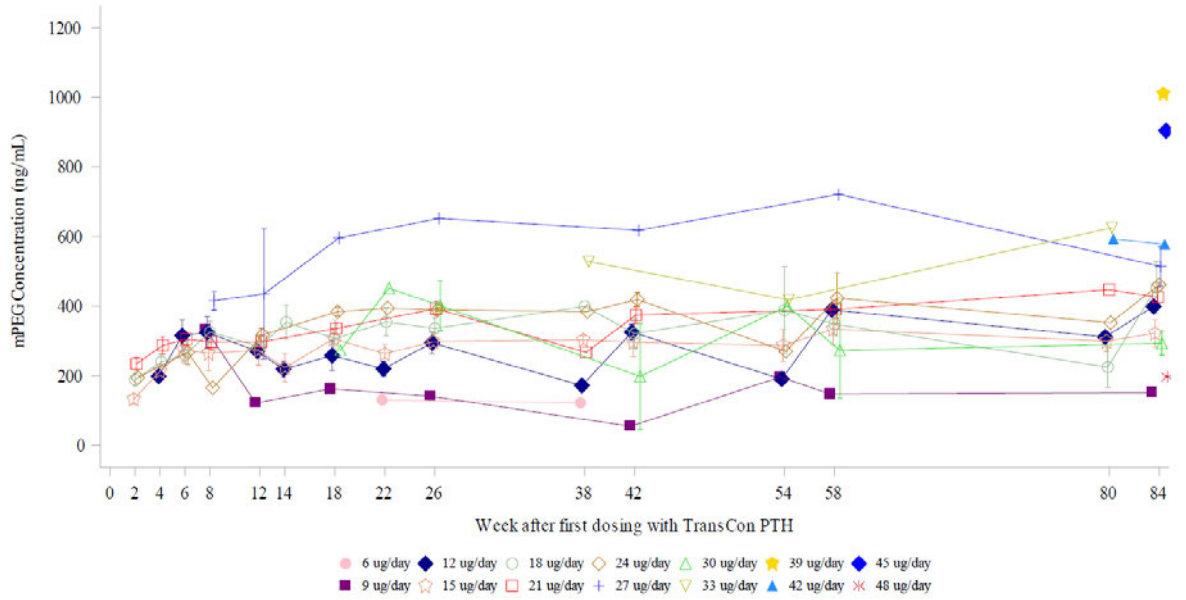


図 2.7.2-15　1 日 1 回反復投与後の平均 mPEG 濃度の推移（TCP-201 試験）

Source:［TCP-201 CSR Figure 14.4.2.10］(Arithmetic mean (± SE))
PK population, Without Subject with an Anti-PEG Antibody Treatment Boost, Blinded period: 15 µg PTH(1 34)/day: N = 16 to 18, 18 µg PTH(1-34)/day: N =17 to 18 and 21 µg PTH(1-34)/day: N = 14 Extension period across all dose levels: N = 1 to 14 (OLE Table 14.4.2.1).
Dose of TransCon PTH refers to dose of PTH(1-34) administered.
Abbreviations: mPEG: Methoxydosepolyethylene glycol; SC: Subcutaneous; SE: Standard error; PTH: Parathyroid hormone; TransCon PTH: ACP-014.

定常状態に到達してから Week 84 まで、mPEG 濃度に長期投与による変化は認めなかった。定常状態での mPEG 濃度の用量群ごとの平均値は 1010 ng/mL 以下であり、範囲は 54.2～1010 ng/mL であった。PPK モデルを用いたシミュレーションでは、ACP-014 を 60 µg PTH(1-34)/日投与したときの血漿中 mPEG 濃度の C_{max} は 1050 ng/mL（範囲：444～2000 ng/mL）と推定された。血漿中 mPEG 濃度の安全性は［2.6.6.10.4 項］及び［2.7.4.4.5 項］に示す。

30 kDa 以上の分子量を有する PEG 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胞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。脈絡叢上皮細胞の空胞化に対する閾値用量は、カニクイザルを用いた PEG 化化合物の反復投与毒性試験によって算出された [4]。ACP-014 の最高用量は 60 µg PTH(1-34)/日であり、mPEG 量として 580 µg/日を含有する。体重を 50 kg とすると最高用量の ACP-014 は mPEG を 11.6 µg/kg を含有しており、この mPEG 量は CHMP Safety Working Party が設定した閾値用量の約 1/45 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/mL が確立されている [5] [6]。成人に ACP-014 60 µg PTH(1-34)を 1 日 1 回投与したときのシミュレートされた C_{max}（1050 ng/mL）は、この閾値濃度の約 1/95 に相当する。最高用量における被験者間のばらつきによって濃度が高くなる可能性を考慮した場合でも、ヒトにおける mPEG 濃度は閾値を大きく下回ると考えられる。

また、動物に ACP-014 を 26 週間投与した非臨床試験での標準的な病理組織学的評価の結果、脈絡叢上皮細胞又は他の臓器に ACP-014 に関連する空胞形成は認めなかった［2.6.6.10.4 項］。

以上より、ACP-014 60 µg PTH(1-34)/日に含まれる mPEG 用量及び副甲状腺機能低下症の成人で推定される全身曝露レベルは、脈絡叢上皮細胞の空胞化に対する閾値を下回っており、ACP-014 を投与した副甲状腺機能低下症患者で mPEG に起因する空胞が形成される可能性は極めて低いと判断した。また、定常状態に達した後の PEG 蓄積を示唆する徴候は認めなかった。

2.7.2.3.1.5.4 薬物動態の要約

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 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被験者でも、ACP-014 の 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。

健康被験者での総 PTH 及び mPEG 濃度は、それぞれ用量比例的及び用量比をわずかに下回って上昇し、ピーク対トラフ比は総 PTH 及び mPEG でそれぞれ 1.01～1.11 及び 1.06～1.19 と低かった。mPEG 濃度の上昇が用量比を下回った原因は、皮下の投与部位から循環血中へのプロドラッグの吸収速度及び吸収量が用量に依存してわずかに影響を受けるためと考えた。副甲状腺機能低下症を有する成人被験者では、総 PTH 及び mPEG の全身曝露量は一定であり、84 週間の投与期間にわたって維持された。

ACP-014 の最高用量を 1 日 1 回投与したときの mPEG の投与量及び濃度は、脈絡叢上皮細胞の空胞形成に対する閾値のそれぞれ約 1/45 及び約 1/95 であった。

2.7.2.3.1.5.5 変動性

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。遊離 PTH 濃度の被験者間変動が総 PTH 濃度及び mPEG 濃度と比較して小さい理由は、皮下組織で放出された遊離 PTH のバイオアベイラビリティが高く、遊離 PTH 濃度が投与部位からの吸収速度及び吸収量による影響を受けにくいためと考えた。

2.7.2.3.1.5.6 薬物動態の経時変化

総 PTH、遊離 PTH（1-34）及び遊離 PTH（1-33）濃度は、いずれの試験でも投与期間を通して安定していた。副甲状腺機能低下症の被験者での遊離 PTH、総 PTH 及び mPEG 濃度の推移を、それぞれ図 2.7.2-14、図 2.7.2-69 及び図 2.7.2-15 に、TCP-304 試験での投与開始から Week 26 までの遊離 PTH（1-34）及び遊離 PTH（1-33）濃度の推移を図 2.7.2-16 に示す。

また、PPK モデル解析の結果でも、投与期間を通じた安定した PK が裏付けられた。PPK モデル解析のシミュレーションによる推定値を TCP-201 試験及び TCP-304 試験の測定値と併せて、それぞれ図 2.7.2-17 及び図 2.7.2-18 に示す。

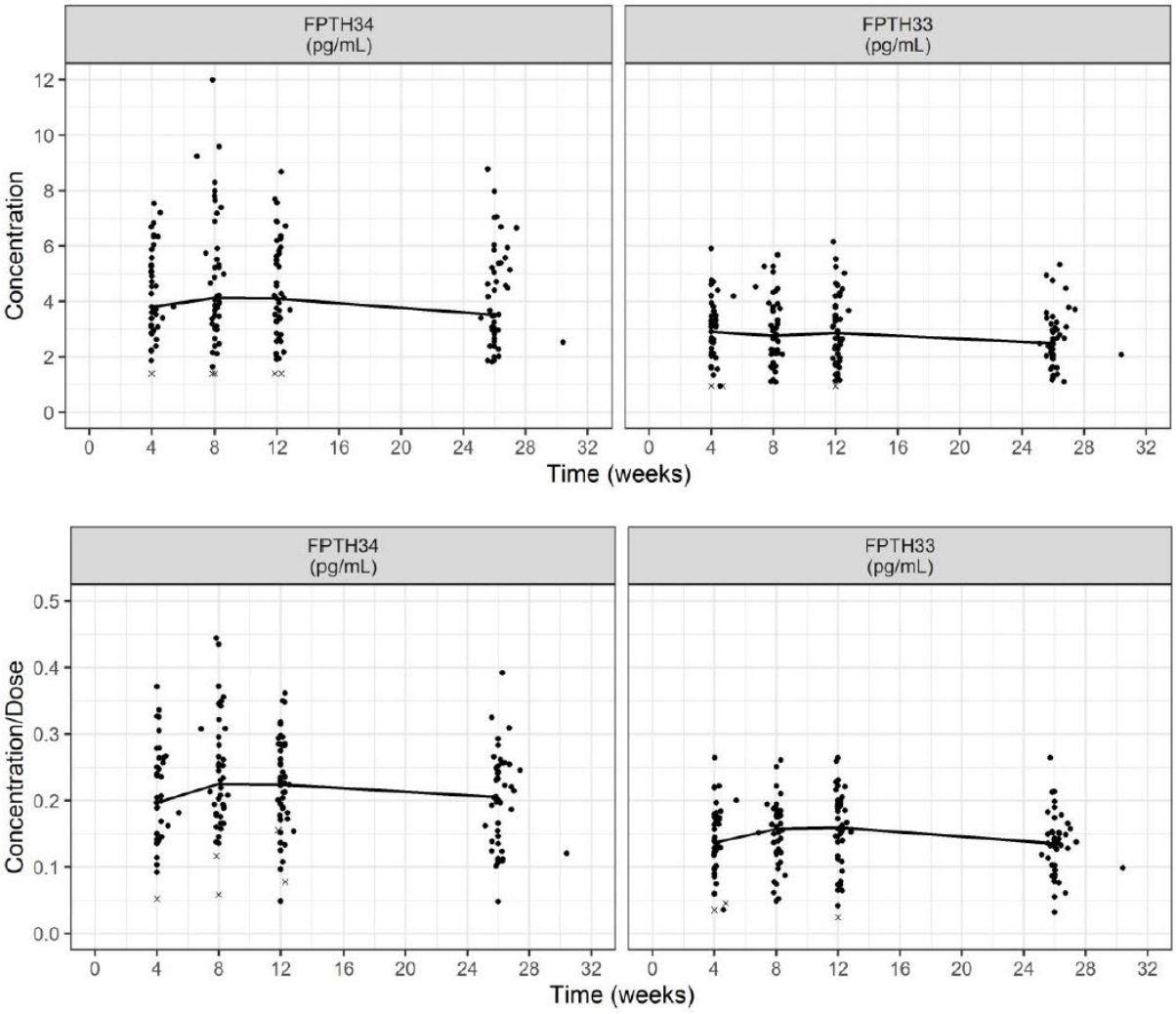


図 2.7.2-16 遊離 PTH（1-34）及び遊離 PTH（1-33）濃度の測定値（上段）及び用量で調整した濃度（下段）の（TCP-304 試験）

Observed median (line) and individual (symbols) Free PTH(1-34) and Free PTH(1-33) plasma concentrations (upper panel) or dose normalized concentrations (lower panel) versus time since first dose in TCP-304. BLQ observations (crosses) plotted at the LLOQ. FPTH34: Free PTH(1-34); FPTH33: Free PTH(1-33). [redacted]
Abbreviations: BLQ: Below limit of quantification; LLOQ: Limit of quantification; PTH: Parathyroid hormone.

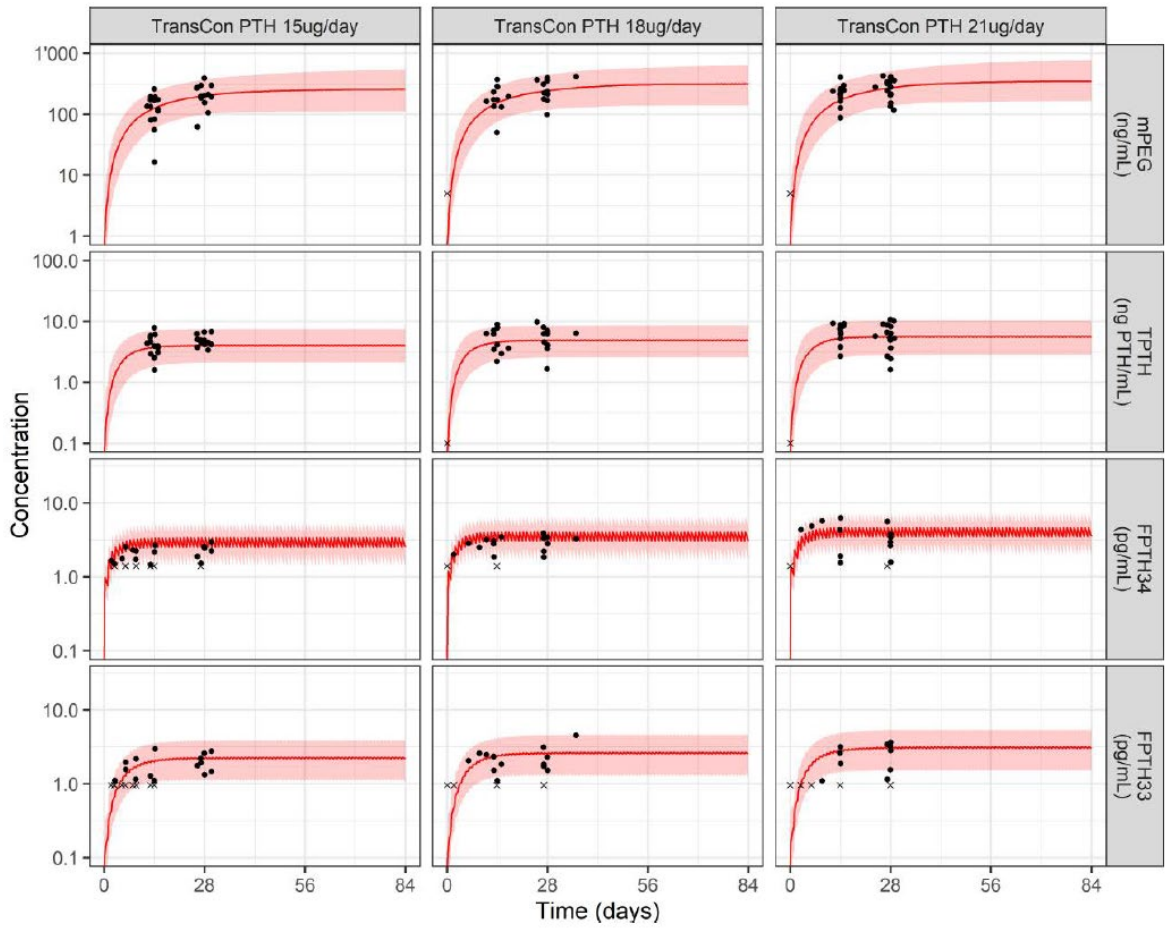


図 2.7.2-17 mPEG、総 PTH、遊離 PTH（1-34）及び遊離 PTH（1-33）濃度の測定値及び投与開始からの時間推移のシミュレーション結果（TCP-201 試験）

Simulated median (lines), 5th and 95th percentiles (areas) from 1000 simulated concentration-time profiles per dose group overlaid on the individual observations (symbols) from the fixed dosing period of TCP-201. PK BLQ observations (crosses) plotted at the respective LLOQ. No dose titrations were simulated. The following covariates were used for simulations: Body weight = 74 kg, creatinine clearance= 85 mL/min and 80:20 female:male sex ratio.
TPTH = Total PTH, FPTH34 = Free PTH(1-34), FPTH33 = Free PTH(1-33). [redacted]
Abbreviations: BLQ: Below limit of quantification; LLOQ: Lower limit of quantification; mPEG: Methoxypolyethylene glycol; PTH: Parathyroid hormone; TransCon PTH: ACP-014.

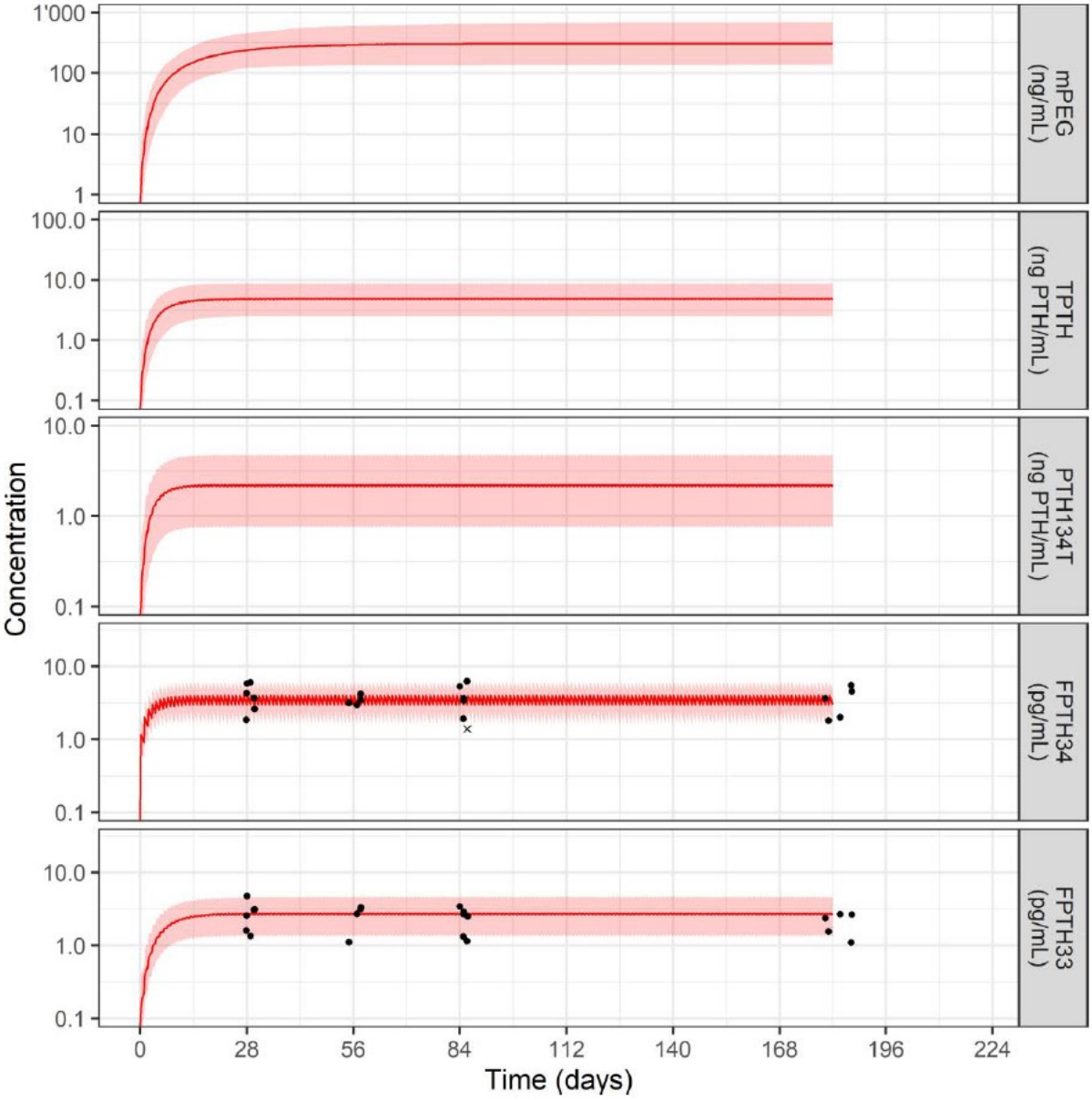


図 2.7.2-18 遊離 PTH（1-34）及び遊離 PTH（1-33）濃度の測定値（TCP-304 試験）と mPEG、総 PTH、総 PTH（1-34）、遊離 PTH（1-34）及び遊離 PTH（1-33）濃度のシミュレーション結果（[redacted] 解析）

Simulated median (lines), 5th and 95th percentiles (areas) from 1000 simulated concentration-time profiles after 18 µg/day overlaid on the individual observations (symbols) from TCP-304. Only observations after 18 µg PTH(1-34)/day are plotted. PK BLQ observations (crosses) plotted at the respective LLOQ. No dose titrations were simulated. The following covariates were used for simulations: Body weight = 76 kg, creatinine clearance = 85 mL/min and 80:20 female:male sex ratio. TPTH = Total PTH, PTH134T = Total PTH(1-34), FPTH34 = Free PTH(1-34), FPTH33 = Free PTH(1-33). [redacted]

Abbreviations: BLQ: Below limit of quantification; LLOQ: Lower limit of quantification; mPEG: Methoxypolyethylene glycol; PK: Pharmakokinetic(s); PTH: Parathyroid hormone.

2.7.2.3.1.5.7　　薬物動態の用量依存性

TCP-304 試験での用量で調整した遊離 PTH（1-34）及び遊離 PTH（1-33）濃度を投与量別に図 2.7.2-19 に示す。用量で調整した遊離 PTH（1-34）及び遊離 PTH（1-33）濃度は、各投与量間で重なっていた。最低用量では曝露量が高くなる傾向が認められるが、最低用量でのデータは対象被験者がごく少数であった。この結果は、健康成人被験者を対象とした CT-103 試験及び TCP-105 試験の結果と一致した。

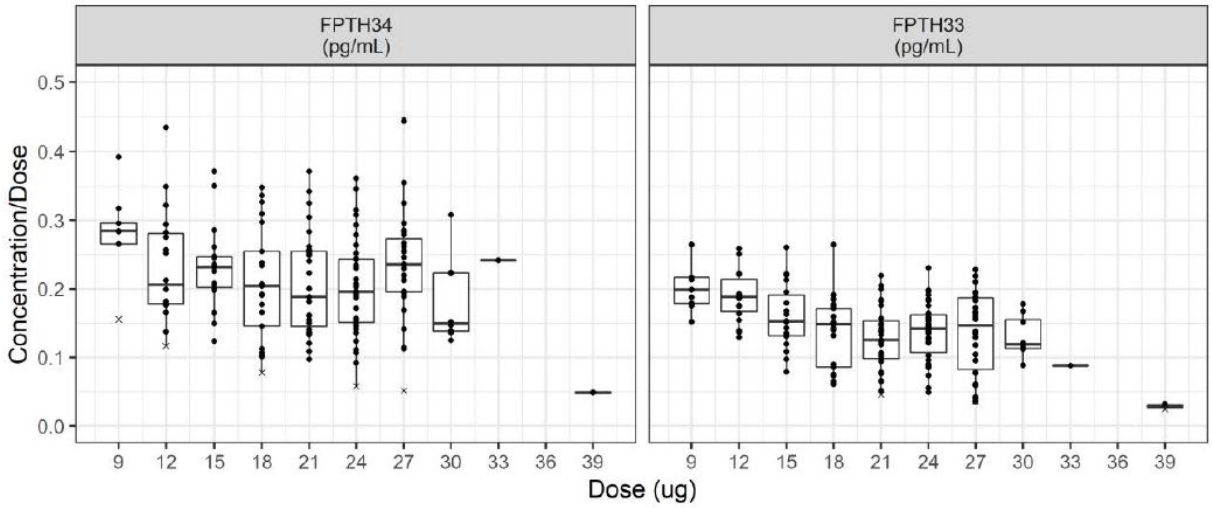


図 2.7.2-19　用量で調整した遊離 PTH（1-34）及び遊離 PTH（1-33）濃度と ACP-014 の 1 日用量の関係（TCP-304 試験）

Dose-normalized Free PTH(1-34) (FPTH34) and Free PTH(1-33) (FPTH33) observations versus dose.
Dose of ACP-014 refers to dose of PTH(1-34)/day administered.
Abbreviation: PTH: Parathyroid hormone.

2.7.2.3.1.5.8　　薬物動態に及ぼす投与部位の影響

副甲状腺機能低下症の被験者を対象とした臨床試験（TCP-201 試験及び TCP-304 試験）では治験薬を自己注射した。注射部位は右腹部、左腹部、右大腿前部、左大腿前部の計 4 ヵ所であり、注射部位は毎回変えるよう推奨された。いずれの試験でもスパースサンプリングを採用したため、PPK 解析で注射部位を共変量として評価することはできなかった。

2.7.2.3.1.6　　分布

PPK モデル解析（[redacted] 解析）で分布を推定した。ただし、分布容積は中央コンパートメントへの吸収速度及びプロドラッグからの PTH 遊離速度と相関することから、推定値の解釈には注意が必要である。

[redacted] 解析では、第 I 相試験の健康な女性被験者（体重 70 kg）での総 PTH 及び mPEG の中央コンパートメントの見かけの分布容積（V/F）は 4.8 L と推定された。第 II 相試験及び第 III 相試験の副甲状腺機能低下症の被験者での中央コンパートメントの V/F は 6.8 L と推定され、第 I 相試験の女性被験者と比較して約 1.4 倍（β＝0.338）であった。また、副甲状腺機能低下症の被験者

での遊離 PTH（1-34）及び遊離 PTH（1-33）の見かけの分布容積（V_{PTH}/F）は、すべての部分集団で 8.7 L と推定された。

2.7.2.3.1.7　代謝及び排泄

In vitro 代謝評価は、ACP-014 を 37°C のヒト血漿中で 68 時間までインキュベートを行い、次いで検体中の総 PTH、総 PTH（1-34）及び総 PTH（1-33）を対象に分析した［4.2.2.4 項 [redacted]］。

CT-103 試験の探索的代謝物分析でヒトにおける ACP-014 の代謝を評価した。CT-103 試験単回投与コホートの 12 µg PTH(1-34)群及び反復投与コホートの 12 µg PTH(1-34)群を対象に、総 PTH、総 PTH（1-34）及び総 PTH（1-33）濃度を測定した。各物質の濃度推移をそれぞれ図 2.7.2-51 及び図 2.7.2-20 に示す。また、探索的代謝物分析の結果は［5.3.3.1-1　10015547-8386607exp］に示す。

CT-103 試験の探索的 PK 解析では、総 PTH（1-34）と総 PTH（1-33）の血漿中濃度の合計値と総 PTH 濃度の差は無視できる程度であり、循環血中の総 PTH が、総 PTH（1-34）及び総 PTH（1-33）のみによって構成されることを示した。

遊離 PTH の定量には限界があることから、ACP-014 の代謝経路はプロドラッグのみを対象として評価した。遊離 PTH の定量法は［2.7.1.1.3.1.1 項］に示す。

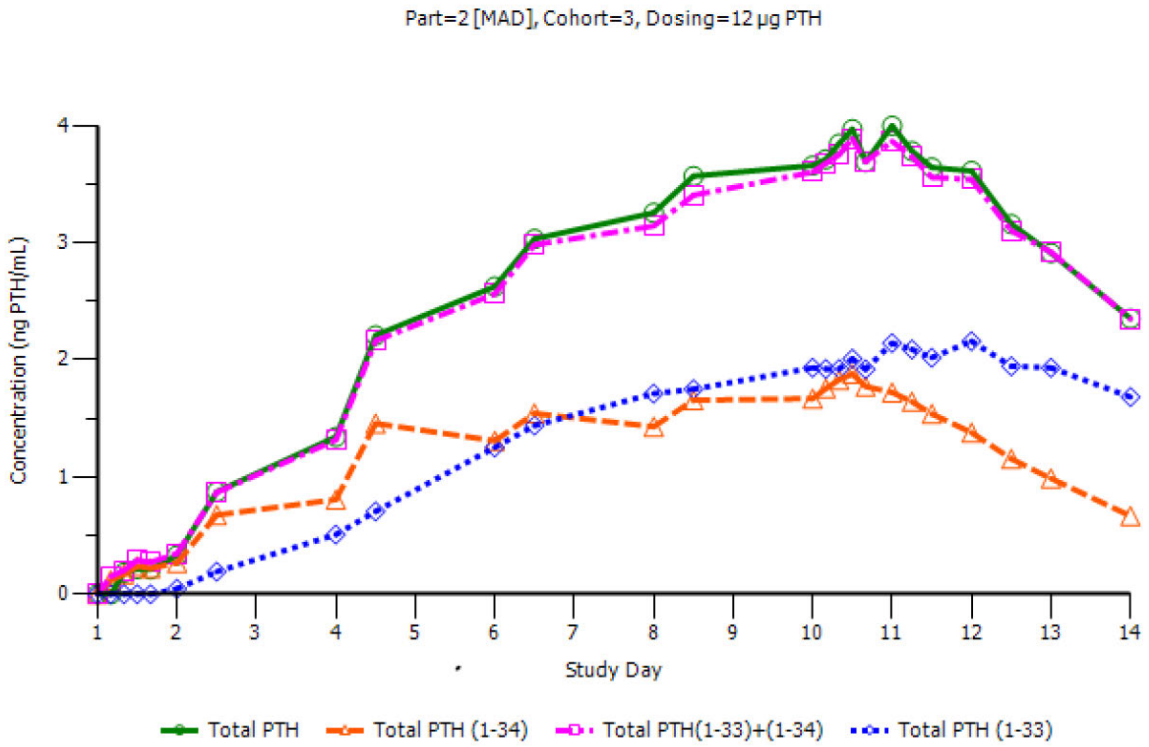


図 2.7.2-20　ACP-014 を 1 日 1 回 10 日間投与したときの総 PTH、総 PTH（1-33）及び総 PTH（1-34）濃度、並びに総 PTH（1-33）と総 PTH（1-34）濃度の合計値の推移（CT-103 試験）

Source:［5.3.3.1-1　CT-103 Exploratory pharmacokinetic report Figure 8-2］
Abbreviations: MAD: Multiple ascending dose; PTH: Parathyroid hormone; SC: Subcutaneous.

CT-103 試験の探索的 PK 解析では、10 日間反復投与した時の総 PTH（1-33）の AUC_t は総 PTH の AUC_t の約 60%であった。この結果はキャリアと結合したプロドラッグの状態である PTH(1-33)が ACP-014 の主要な代謝物であり、総 PTH がプロドラッグ濃度の有効なマーカーであることを支持した。また、遊離 PTH 分析は遊離 PTH（1-34）と主要な代謝物の遊離 PTH（1-33）を同時に測定することから、遊離 PTH 分析がプロドラッグから放出された PTH の全体量を示すと考えた。

リンカー部分が自己分解することによってプロドラッグから生理活性を有する PTH（1-34）及び PTH（1-33）が放出される。内因性ホルモンである PTH（1-84）のうち PTH1 受容体との結合及び活性化には N 末端から 31 アミノ酸部分のみが必要であることから [7) 8)]、PTH（1-34）及び PTH（1-33）はいずれも完全な活性を有すると考える。

PPK 解析では、mPEG 及びプロドラッグの見かけのクリアランスは 0.583 L/日と推定された。遊離 PTH の消失速度定数（k_{PTH}）を分布容積から独立して推定することができなかったため、PPK モデルでは半減期を 5 分に固定した。第 II 相試験及び第 III 相試験の被験者での PTH の代謝速度定数（k_{metab}）は 0.132/日、リンカーの乖離速度定数（k_{diss}）は 0.176/日と推定された。推定されたパラメータのいくつかは相関することから、解釈には注意が必要である。

2.7.2.3.1.8 内因性要因

2.7.2.3.1.8.1 性別

PPK 共変量解析で ACP-014 の PK、特に遊離 PTH（1-34）及び遊離 PTH（1-33）の PK に対する性別の影響を検討した。

女性と比較して男性では、mPEG、総 PTH 及び総 PTH（1-34）の平均濃度が高い傾向が認められたが、遊離 PTH（1-34）及び遊離 PTH（1-33）の平均濃度には性別による差異は認めなかったことより、性別は遊離 PTH 濃度に影響を及ぼさないと判断した（図 2.7.2-6）。

結論として、性別による開始用量の調整は必要ないと判断した。

2.7.2.3.1.8.2 年齢

PPK 解析（[redacted] 解析）で TCP-304 試験における遊離 PTH（1-34）及び遊離 PTH（1-33）の曝露量に及ぼす年齢の影響を検討した［5.3.3.5 [redacted] Figure 14］。ベースライン時の年齢の四分位数で部分集団に分けて比較した結果、曝露量に差は認められなかった。また、PPK 共変量解析の結果、年齢を共変量とした場合にモデル適合性の改善は認められなかった。

結論として、年齢による開始用量の調整は必要ないと判断した。

2.7.2.3.1.8.3 人種及び民族

PPK 解析（[redacted] 解析）で TCP-304 試験における用量で調整した遊離 PTH（1-34）及び遊離 PTH（1-33）の曝露量に及ぼす人種及び民族の影響を検討した［5.3.3.5 [redacted] Figure 17 及び Figure 18］。白人（43 名）又はその他の人種（4 名）の人種間、非ヒスパニック系／非ラテン系（43 名）又はその他の民族（4 名）の民族間で比較した結果、曝露量に差異は認められなかっ

た。人種及び民族はいずれもその他に分類される被験者が少なかったことから、PPK 共変量解析は実施しなかった。現時点で利用可能なデータからは、ACP-014 の PK に及ぼす人種又は民族による影響について結論を見出すことはできなかった。

TCP-105 試験で日本人と非日本人における遊離 PTH（1-34）、総 PTH、mPEG 及び遊離 PTH の濃度を比較した結果、すべての投与群の遊離 PTH（1-34）、総 PTH 及び mPEG、並びに 100 µg PTH(1-34)群の遊離 PTH には臨床的に意義のある差異は認められなかった（2.7.2.7.4 項）。

2.7.2.3.1.8.4 体重

TCP-304 試験における用量で調整した遊離 PTH（1-34）及び遊離 PTH（1-33）の曝露量に及ぼす体重の影響を検討した。ベースラインの体重の四分位数で部分集団に分けて比較した結果、体重が最も低い部分集団で遊離 PTH（1-33）濃度がやや高い傾向が認められたが、その分布は他の部分集団と重複していた。

PPK 共変量解析で ACP-014 の PK、特に遊離 PTH（1-34）及び遊離 PTH（1-33）の PK に対する体重の影響を検討した。低体重の被験者集団（5 パーセンタイル値 : 53.9 kg）で mPEG、総 PTH 及び総 PTH（1-34）の平均血漿中濃度が高く、対応して高体重の被験者集団（95 パーセンタイル値 : 107.5 kg）で低い平均血漿中濃度が推定されたが、遊離 PTH（1-34）及び遊離 PTH（1-33）の平均血漿中濃度に対する影響は認められず、体重による臨床的に問題になる影響は認められなかった（図 2.7.2-6）。

結論として、ベースラインの体重による開始用量の調整は必要ないと判断した。

2.7.2.3.1.8.5 病因

TCP-304 試験の PPK 共変量解析に用いたデータセットに含まれる被験者のうち、頸部手術後に後天性副甲状腺機能低下症を発症した被験者の割合は全体の 83%であった。その他の被験者は、副甲状腺の内因性遺伝的欠損、特発性疾患、自己免疫疾患、又は他の病因を有していた。

用量で調整した遊離 PTH（1-34）及び遊離 PTH（1-33）の曝露量に及ぼす病因の影響を検討した結果、病因による曝露量への影響は認められなかった。部分集団ごとの被験者数が少なかったことから、PPK 共変量解析は実施しなかった。現時点で利用可能なデータからは、ACP-014 の PK に及ぼす病因による影響について結論を見出すことはできなかった。

2.7.2.3.1.8.6 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 PTH(1-34)を単回皮下投与した。TCP-104 試験での遊離 PTH（1-34）、総 PTH 及び mPEG の PK を 2.7.2.7.3 項に示す。

軽度又は中等度の腎機能障害者での遊離 PTH（1-34）の C_{max} 及び AUC_t の平均値及び範囲は、腎機能正常者と類似しており、臨床的に意義のある差異は認められなかった（表 2.7.2-15、表 2.7.2-16 及び表 2.7.2-17）。

高度腎機能障害者では内因性 PTH（1-84）の濃度が高く、二次性副甲状腺機能亢進症が生じている可能性が示唆された。高度腎機能障害者では遊離 PTH（1-34）の見かけの曝露量（C_{max} 及び AUC_t）が腎機能正常者より高かったが、この高い遊離 PTH（1-34）濃度は、検体採取時や定量時に内因性 PTH（1-84）の分解によって生じた可能性が示唆された。したがって、ACP-014 から放出された遊離 PTH（1-34）濃度に対する高度腎機能障害の影響は評価不能であった。

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、臨床的に意義がある差異は認められなかった。

PPK 共変量解析で ACP-014 の PK に対するベースラインのクレアチニンクリアランスの影響を検討した。TCP-201 試験及び TCP-304 試験におけるクレアチニンクリアランスの 5 パーセンタイル値（51.6 mL/min）及び 95 パーセンタイル値（135.5 mL/min）の被験者集団と中央値（85.3 mL/min）の被験者集団で比較すると、総 PTH 及び mPEG 濃度に対して影響は認められなかったが、遊離 PTH の平均濃度は、クレアチンクリアランスが中央値の被験者集団と比較してクレアチニンクリアランスが低い被験者集団で高く、クレアチニンクリアランスが高い被験者集団で低い傾向が認められた（図 2.7.2-6）。この影響は個体間変動も考慮したクレアチニンクリアランス別の追加シミュレーションでも検討を行った（図 2.7.2-7）。追加シミュレーションではクレアチニンクリアランスが 15 mL/min の被験者で臨床的に意義のある遊離 PTH 濃度の上昇が認められたが、前述のごとく、検体採取時や定量時に内因性 PTH（1-84）の分解によって生じた可能性が示唆された。

TCP-304 試験は、eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 以上の副甲状腺機能低下症の被験者を対象とした。eGFR の平均値は 68.9 mL/min/1.73m^2、範囲は 38.7～107.6 mL/min/1.73m^2 であり、軽度～中等度及び中等度～高度に腎機能が低下した被験者を含んだ。腎機能が低下した被験者に対しても腎機能が正常な被験者と同じ開始用量を用いたが、安全性上の問題は認められなかった。血清カルシウム濃度に基づいて被験者ごとに用量を調節することで、遊離 PTH 濃度の変動が考慮されるため、腎機能障害を有する患者に対する特別な用量調節を行わなくても ACP-014 の安全性を確保することが可能であると考える。

2.7.2.3.1.8.7 肝機能障害

ACP-014 の PK に及ぼす肝機能障害の影響は検討していない。

2.7.2.3.1.8.8 抗薬物抗体

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［2.7.4.4.4 項］に示すと共に、簡単な概要を以下に記述する。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 結合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。

投与開始時に既存の抗 PEG 抗体が TCP-201 試験又は TCP-304 試験で約 19%、CT-103 試験で約 42%の被験者に認められた。TCP-104 試験では認められなかった。治験薬投与後に発現した抗 PEG 抗体は、CT-103 試験、TCP-104 試験、TCP-201 試験及び TCP-304 試験での ACP-014 投与被験者の約 5%、並びに TCP-305 試験の 7.7%（1/13 名）で検出された。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。健康被験者でも抗 PEG 抗体の治験薬投与による増加が認められ、PK への影響があったが、最後の検体採取時期が Day 14 であったことから、評価には限界があった。TCP-304 試験では、治験薬投与後に発現した抗 PEG 抗体が Week 4～12 の間に 3 名で認められたが一過性の発現であり、いずれも Week 26 には陰性化した。また、Week 26 に治験薬投与後に発現した抗 PEG 抗体が 2 名で認められた。この 2 名は治験を継続中であり、PK 及び血清カルシウム濃度への影響はみられていない。

投与開始時に既存の抗 ACP-014 抗体が、TCP-304 試験の約 9%の被験者で検出された。治験薬投与後に発現した抗 ACP-014 抗体は、TCP-304 試験の 3 名及び TCP-305 試験の 1 名で検出された。抗 ACP-014 抗体が陽性の検体は、1 検体を除くすべての検体が抗 PEG 抗体陽性であり、抗 ACP-014 抗体分析で検出された抗体は抗 PEG 抗体である可能性が示唆された。

全体として PK 及び PD への影響は、投与開始時に既存の抗 PEG 抗体が存在し、治験薬投与によって増強された被験者のみに確認された。治験薬投与によって増強された抗 PEG 抗体の存在下でプロドラッグ及び mPEG のクリアランスは増加した。プロドラッグは PTH を放出する前に除去され、それによって遊離 PTH の PK と血清カルシウム濃度に影響を及ぼす。低抗体価の抗 PEG 抗体が ACP-014 の PK に影響を与えたのは、ACP-014 の投与量が比較的低いためであると考えた。アルゴリズムに従った適切な用量調節によって治療効果は維持された。

ACP-014 投与に関連する可能性のあるアナフィラキシー又は過敏症反応を示唆する臨床徴候は認められなかった。報告された注射部位反応はいずれも局所症状であり、全身徴候又は全身症状は伴わなかった。大半の注射部位反応は Grade 1 であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 CSR 12.3.1.6 項］。ACP-014 投与後に認められた低抗体価の抗体反応は、ACP-014 の曝露量、血清カルシウム濃度及び安全性に持続的な影響を及ぼすことはなかった。

2.7.2.3.1.9　外因性要因

2.7.2.3.1.9.1　薬物相互作用

PTH 及び mPEG はいずれもチトクローム P450（CYP）の基質ではなく、薬物相互作用を示す可能性は低いと考えられることから、薬物相互作用試験は実施していない。

血清カルシウムに対する作用を有する薬剤は、ACP-014 の効果に影響を及ぼす可能性がある。しかし、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、サイアザイド系利尿薬、ループ利尿薬、全身性コルチコステロイド及びリチウム製剤等を併用したとき、血清カルシウムの作用に対する系統的な評価は行わなかった。これらの薬剤を併用する場合は、

血清カルシウム値のモニタリングが必要である。ジゴキシンは治療域が狭く、作用機序にカルシウムが関与していることから、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を注意深くモニタリングすることが推奨される。

2.7.2.3.1.9.2 リンカーの分解に及ぼす影響

ACP-014 は生体内でリンカー部分が自己分解することによって PTH を放出する。生理的な条件下（温度 37℃、pH 7.4）における分解の $t_{1/2}$ は約 2.5 日である。リンカー分解の $t_{1/2}$ は、温度又は pH の変動によって若干の影響を受ける可能性がある。

2.7.2.3.1.9.2.1 体温（発熱）

リンカーの分解は温度に依存するため、PPK モデルを用いたシミュレーションによって ACP-014 の PK に及ぼす発熱の影響を探索的に検討した。2 日間にわたって体温が 39℃又は 41℃に上昇したとき、リンカーの分解促進によって総 PTH 濃度の一時的な低下と遊離 PTH 濃度の軽度の上昇が認められ、解熱後は発熱時の総 PTH 濃度低下の影響で遊離 PTH 濃度の軽度で一時的な低下が生じると推定された［5.3.3.5 [redacted] 9.3.3 項］。体温が正常化した後は速やかに定常状態に戻ることから、発熱による ACP-014 の PK に及ぼす影響は臨床的に意義がないと判断した。実際の臨床では、発熱性疾患を含む生理的ストレスは、一般的に正常なカルシウム濃度を維持するために PTH の要求量を増大させることから、副甲状腺機能低下症の患者では、カルシウム製剤又は活性型ビタミン D 製剤の追加投与が必要になることがある。逆に、軽度の低体温症に相当する 35℃ではリンカー分解が遅くなることによって曝露量の低下が想定されたが、いずれの場合にも、発熱又は低体温の状況における遊離 PTH 濃度の変化は併発疾患又は環境ストレス自体の影響を超えて臨床状態に意味のある影響を与えることはないと推定した。

2.7.2.3.1.9.2.2 pH

重篤な疾患の状態を含めて生理的な pH の範囲は約 7.0～7.6 である。体温 37℃、pH 7.6 のときのリンカー分解の $t_{1/2}$ は約 1.9 日であり、体温 39℃、pH 7.4 のときの推定値と同じであった［2.6.4.3.1 項］。したがって、曝露量の増加に関しては、2.7.2.3.1.9.2.1 項に示した 39℃ の場合と同じ結論を導き出すことができる。体温 37℃、pH 7.0 のときの $t_{1/2}$ は 4.8 日に延長し、遊離 PTH 濃度の低下が生じると推定した。しかし、体内の pH の変動に起因する遊離 PTH 濃度の変化が極端な酸塩基平衡異常をもたらす病態の影響を超える臨床的影響を与えることはないと考えた。

2.7.2.3.2 薬力学の結果

2.7.2.3.2.1 薬力学を検討した臨床試験

健康成人被験者に ACP-014 を投与したときの PD を CT-103 試験、TCP-104 試験及び TCP-105 試験で評価した。CT-103 試験では血清カルシウム、血清リン、活性型ビタミン D、尿中カルシウム、

FECa、骨代謝マーカー（P1NP、CTx、BSAP 及び NTx）及び内因性 PTH（1-84）を測定した。CT-103 試験の結果より、以降の試験では骨代謝マーカーとして P1NP と CTx のみを評価することとした。

副甲状腺機能低下症の被験者を対象とした TCP-201 試験、TCP-304 試験及び TCP-305 試験では、血清カルシウム、血清リン及び骨代謝マーカー（P1NP 及び CTx）を測定した。

尿中カルシウムの結果は［2.7.4.3.4 項］に示す。

2.7.2.3.2.2 健康被験者での単回投与時の薬力学

CT-103 試験単回投与コホートの PD の結果は 2.7.2.2.2.1 項及び［5.3.3.1-1 CT-103 試験 CSR 11.3 項］に、TCP-104 試験及び TCP-105 試験の結果はそれぞれ 2.7.2.2.2.2 項及び 2.7.2.2.2.3 項に示す。

CT-103 試験単回投与コホートでは、ACP-014 単回投与後のアルブミン補正血清カルシウム濃度に ACP-014 の用量に依存した上昇が認められた（図 2.7.2-43 及び図 2.7.2-44）。ACP-014 100 µg PTH(1-34)及び 124 µg PTH(1-34)を投与した被験者では軽度の高カルシウム血症の持続（約 3 日間）が認められた（Day 2 のアルブミン補正血清カルシウム濃度の平均値は 100 µg PTH(1-34)群及び 124 µg PTH(1-34)群でそれぞれ 10.78 及び 10.97 mg/dL、両群合計の範囲は 10.40～12.08 mg/dL）。TCP-104 試験及び TCP-105 試験でもアルブミン補正血清カルシウム濃度の同様の上昇が認められた（それぞれ図 2.7.2-54 及び図 2.7.2-65）。

内因性 PTH（1-84）濃度は用量に依存して低下した（CT-103 試験、図 2.7.2-45）。72 µg PTH(1-34)以上の ACP-014 を投与した被験者では、血清カルシウム濃度の上昇によって内因性 PTH（1-84）濃度が検出下限値（10 pg/mL）未満に低下した。TCP-104 試験でも同様の内因性 PTH（1-84）濃度の低下が認められた（図 2.7.2-55）。

活性型ビタミン D 濃度は用量に依存して軽度低下した［5.3.3.1-1 CT-103 試験 Figure 1.1.1.1～Figure 1.1.7.2］。TCP-104 試験でも類似した結果であった（図 2.7.2-56）。

健康被験者では血清リン濃度に変動はみられなかった（CT-103 試験、TCP-104 試験及び TCP-105 試験、それぞれ図 2.7.2-46、図 2.7.2-57 及び図 2.7.2-67）。

スポット尿の FECa の平均値に変動はみられなかった（CT-103 試験及び TCP-104 試験、それぞれ図 2.7.2-47 及び図 2.7.2-58）。

骨代謝マーカーである P1NP、CTx 及び BSAP を CT-103 試験単回投与コホートで測定した［5.3.3.1-1 CT-103 試験 CSR 11.3 項］。ベースラインの CTx 及び BSAP は用量群間で同程度であり、ACP-014 投与後 5 日間にわたって安定していた。P1NP は ACP-014 72 µg PTH(1-34)以上の用量群で Day 3 に用量に依存した減少が認められた（ベースラインに対し 23.7%～33.7%）。Day 3 のベースラインに対する変化率 ± 標準偏差（SD）は、プラセボ群の 0.01 ± 18.16 に対し 3.5～124 µg PTH(1-34)群で−1.56 ± 13.58～−33.72 ± 11.42 であった。血清中及び尿中の骨代謝マーカーの結果では、ACP-014 は健康被験者に対して骨形成を促進しなかった。

2.7.2.3.2.3 健康被験者での反復投与時の薬力学

健康被験者での ACP-014 反復皮下投与時の PD を CT-103 試験（反復投与コホート）で評価した。CT-103 試験反復投与コホートの PD の結果を以下に要約し、詳細は［5.3.3.1-1 CT-103 試験 CSR 11.3 項］に示す。

2.7.2.3.2.3.1 血清カルシウム濃度

持続的静脈内投与と類似したプロファイルで遊離 PTH を生理学的正常範囲内で 24 時間放出するように計算した用量［12、16、20、24 µg PTH(1-34)］における ACP-014 の血清カルシウム濃度に対する PD 効果を図 2.7.2-21 に示す。これらの用量では、10 日間にわたってアルブミン補正血清カルシウム濃度が継続的に用量依存的に上昇した。

ACP-014 を 1 日 1 回 12、16、20、又は 24 µg PTH(1-34)の用量で 10 日間投与した後、アルブミン補正血清カルシウム濃度は持続的かつ用量依存的に平均 0.46～1.16 mg/dL の範囲で増加し、遊離 PTH への長期曝露による血清カルシウム濃度への持続的な影響が確認された。被験者間の変動は小さかった。アルブミン補正血清カルシウム濃度のベースラインは約 9.5 mg/dL（正常範囲の中央）であったため、ベースライン値からの変化後は約 9.94～10.7 mg/dL であった。また、1 日 20 µg PTH(1-34)を投与したコホートにおけるアルブミン補正血清カルシウム濃度の最高値は 11.20 mg/dL（範囲 9.92～11.20 mg/dL、平均 10.54 mg/dL）であった［5.3.3.1-1 CT-103 試験 Table 14.3.4.5.2］。1 日 12 µg PTH(1-34)未満の投与では、プラセボ又はベースラインと比較して、アルブミン補正血清カルシウム濃度の有意な増加は認められなかった。1 日 20 µg PTH(1-34)以上を投与した被験者は、持続的な軽度の高カルシウム血症（Day 11 にアルブミン補正血清カルシウム濃度が 10.5 mg/dL 超）を示した。

一般的に、投与前のアルブミン補正血清カルシウム濃度の平均値は 10 回目の投与後に最高値となり、最後の投与から 3～4 日経過するまでベースラインに戻らなかった。

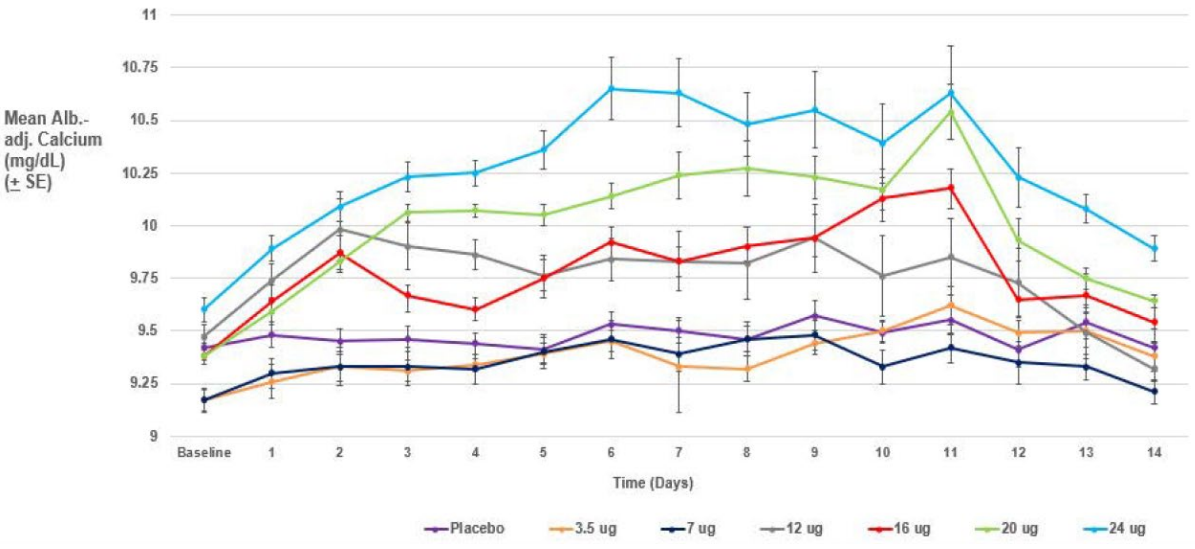


図 2.7.2-21　ACP-014 を 1 日 1 回 10 日間投与したときのアルブミン補正血清カルシウム濃度の平均値の推移（CT-103 試験）

Source:［CT-103 CSR Figure 6］(mean (± SE))
Dose of ACP-014 refers to dose of μg PTH(1-34)/day administered.
Abbreviations: MAD: Multiple ascending dose; PTH: Parathyroid hormone; SC: subcutaneous; Alb-adj: Albumin adjusted; SE: standard error.

2.7.2.3.2.3.2　内因性 PTH（1-84）

ACP-014 を 1 日 1 回 10 日間投与したときの内因性 PTH（1-84）濃度の推移を図 2.7.2-22 に示す。

内因性 PTH（1-84）濃度には ACP-014 の用量に依存した低下が認められ、16 μg PTH(1-34)以上の用量群では用量群別の内因性 PTH（1-84）の平均値が検出下限値（10 pg/mL）未満となった。

健康成人に PTH(1-34)を持続的投与したときに血清カルシウム濃度上昇と関連する内因性 PTH（1-84）の低下が報告されている [9)]。

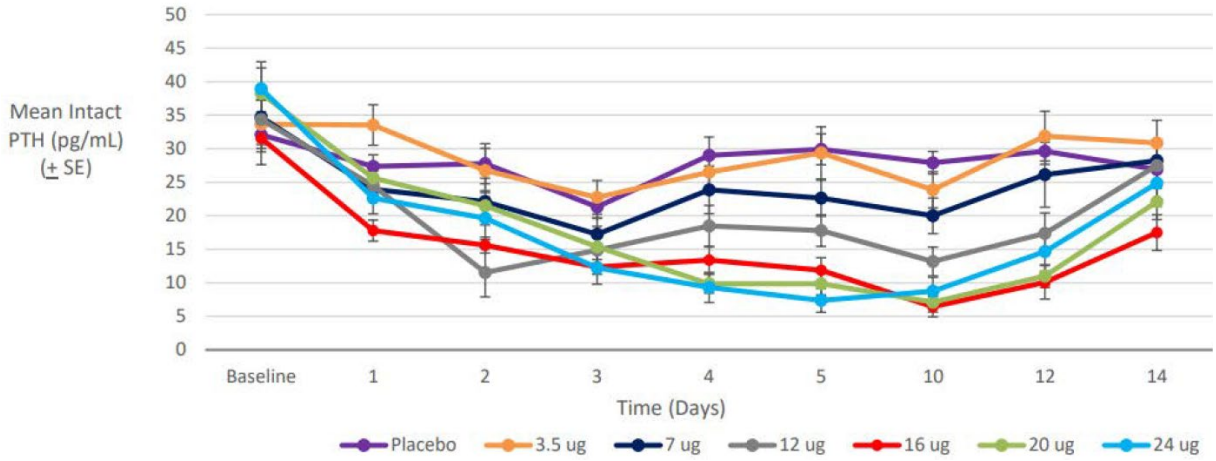


図 2.7.2-22　ACP-014 を 1 日 1 回 10 日間投与したときの内因性 PTH（1-84）濃度推移（CT-103 試験）

Source:［CT-103 CSR Figure 12］(mean (± SE))
Dose of ACP-014 refers to dose of μg PTH(1-34)/day administered.
Intact PTH refers to endogenous PTH(1-84).
Abbreviation: PTH: Parathyroid hormone; SC: Subcutaneous; SE: Standard error.

2.7.2.3.2.3.3　活性型ビタミン D

ACP-014 を 1 日 1 回 10 日間投与したとき活性型ビタミン D 濃度は、用量に依存してわずかに低下した［5.3.3.1-1　CT-103 試験 Figure 2.1.1.1～Figure 2.1.6.2］。健康成人に PTH（1-34）を持続的投与したときに活性型ビタミン D 濃度がわずかに低下することが報告されている [9)]。

2.7.2.3.2.3.4　血清リン濃度

ACP-014 を 1 日 1 回 10 日間投与したときの血清リン濃度の変化量推移を図 2.7.2-23 に示す。

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、特に 16 µg PTH(1-34)以上の用量群でプラセボ群と比較して低下したが、正常範囲内の変動であった。

健康成人に PTH（1-34）を持続的投与したときに血清リン濃度が低下することが報告されている[9)]。

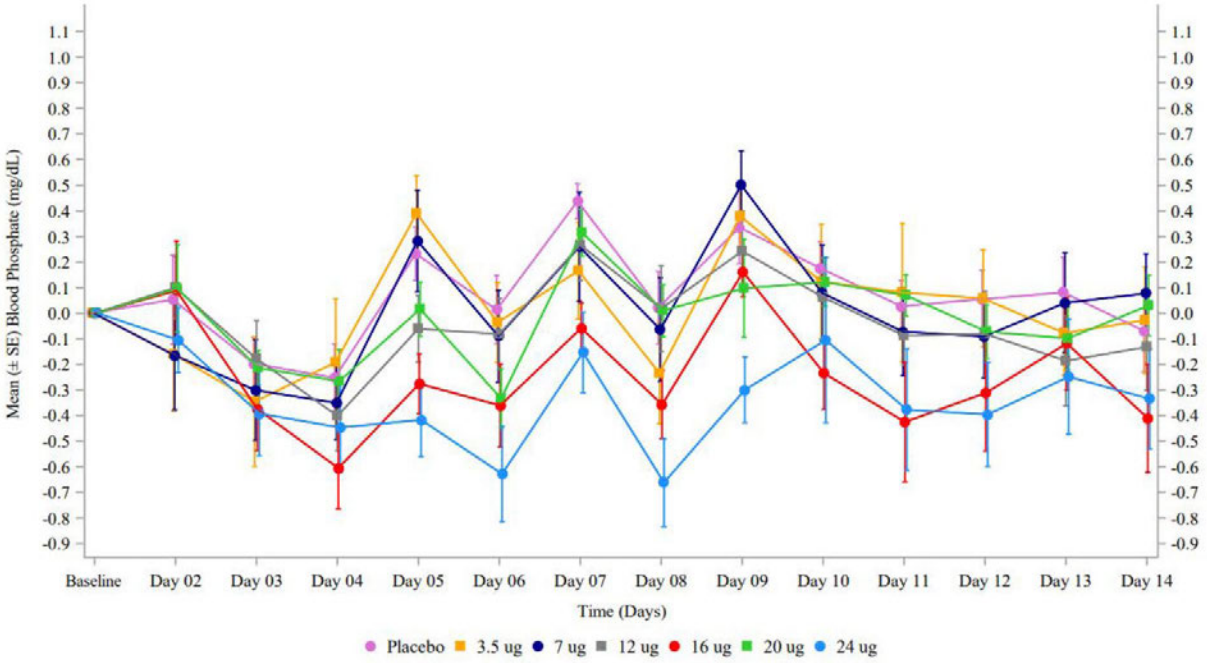


図 2.7.2-23　ACP-014 を 1 日 1 回 10 日間投与したときの血清リン濃度の変化量（CT-103 試験）

Source:［CT-103 CSR Figure 1.4］adhoc (Mean (± SE))
Dose of ACP-014 refers to dose of µg PTH(1-34)/day administered.
Abbreviations: MAD: Multiple ascending dose; PTH: Parathyroid hormone; SC: Subcutaneous; SE: Standard error.

2.7.2.3.2.3.5　尿中カルシウム分画排泄率

ACP-014 を 1 日 1 回 10 日間投与したときの尿中カルシウム分画排泄率の推移を図 2.7.2-24 に示す。

中等度の高カルシウム血症が 3～10 日間認められる高用量の ACP-014 を単回又は反復投与した被験者ではカルシウム濾過の負荷が増大したにも関わらず、FECa は正常範囲内［ULN（正常値上限）：2%］の変動であった。健康成人では血清カルシウム濃度が約 10.3 mg/dL のときの FECa は約 6%～7%と報告されている[10)]。これらの結果は、活性を有する PTH に持続して曝露されることにより、ACP-014 がカルシウムの尿細管再吸収に対して持続的に影響することを示している。

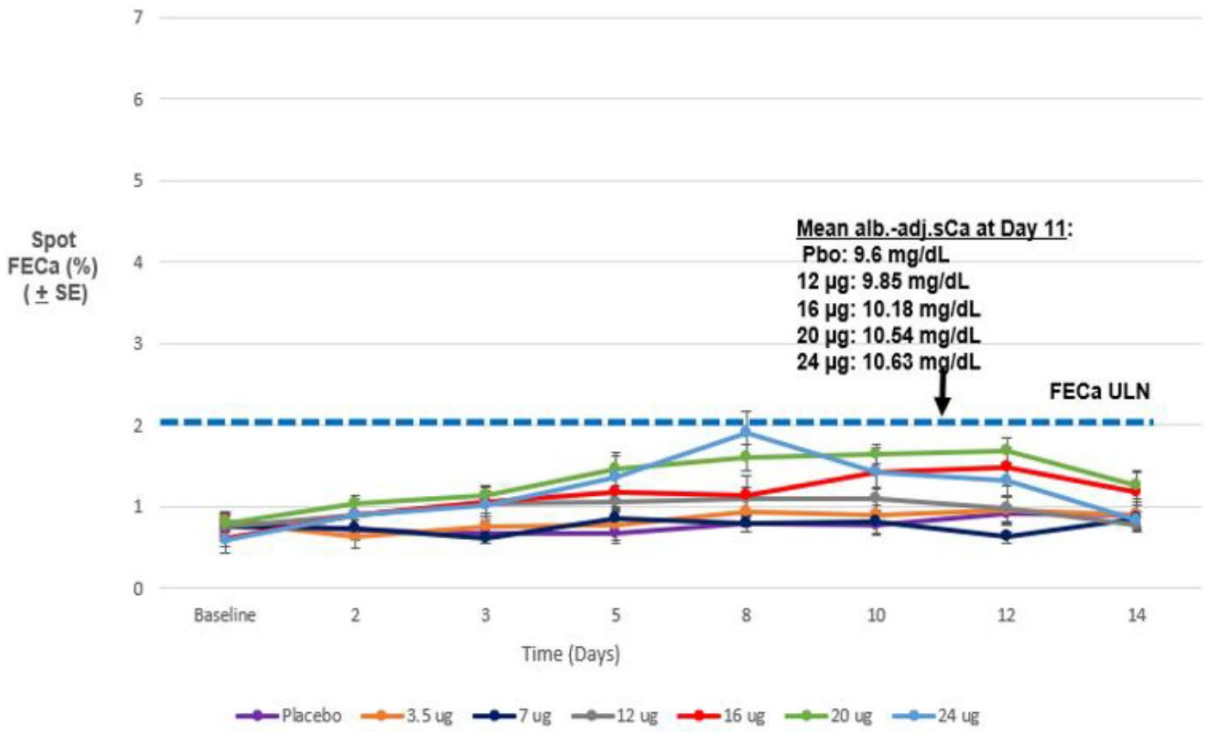


図 2.7.2-24 ACP-014 を 1 日 1 回 10 日間投与したときの FECa の推移（CT-103 試験）

Source:［CT-103 CSR Figure 9］(% (± SE))
Dose of ACP-014 refers to dose of µg PTH(1-34)/day administered.
Abbreviations: Alb.-adj.sCa: albumin-adjusted serum calcium; FECa: Fractional excretion of calcium; MAD: Multiple ascending dose; SC: Subcutaneous; Pbo: Placebo; SE: Standard error; ULN: Upper limit of normal.

2.7.2.3.2.3.6 骨代謝マーカー

ACP-014 を 1 日 1 回 10 日間投与したとき、骨形成マーカーである P1NP はおおむね中等度に減少したが、用量依存性は認められなかった（図 2.7.2-25）。骨形成マーカーである BSAP の変動は認められなかった（図 2.7.2-49）。

骨吸収マーカーである CTx は、投与開始後の早期に増加し Day 7～9 の間にピークに達し、Day 14 にはベースラインレベルに戻った（図 2.7.2-26）。尿中骨吸収マーカーである NTx は、16 及び 20 µg PTH(1-34)群では Day 9、24 µg PTH(1-34)群では Day 7 をピークに増加したが、Day 12 までにベースラインレベルに戻った（図 2.7.2-50）。

CT-103 試験反復投与コホートでの骨代謝マーカーの結果は［5.3.3.1-1 CT-103 試験 CSR 11.3 項］に示す。

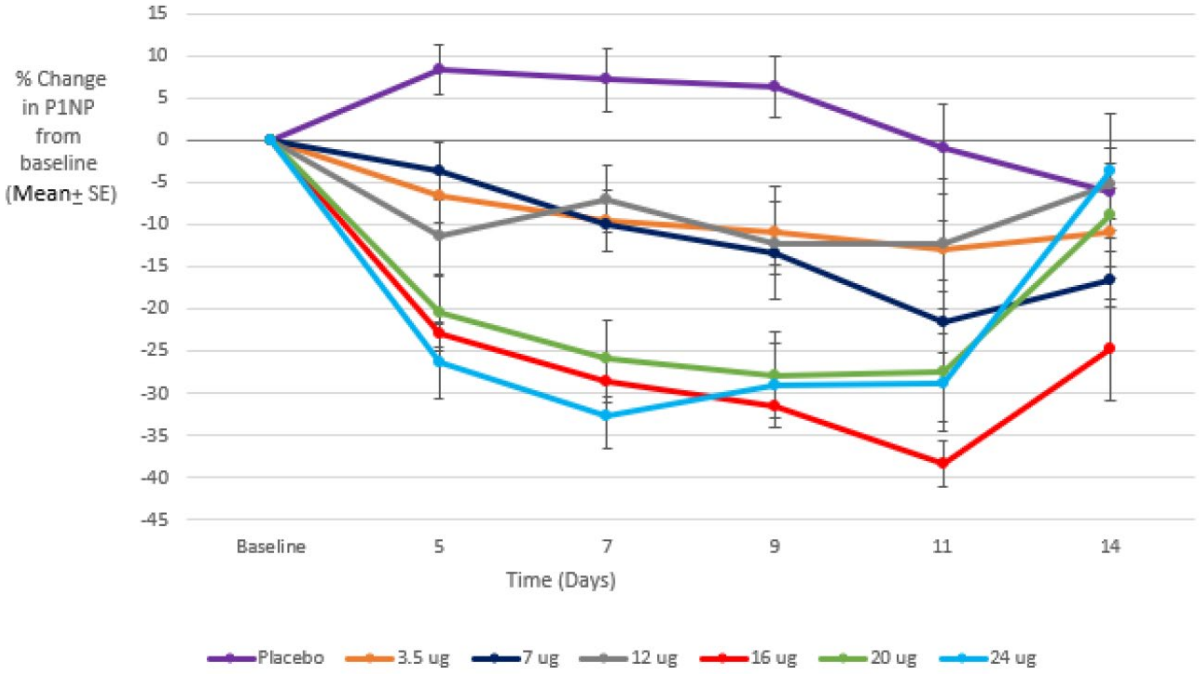


図 2.7.2-25 ACP-014 を 1 日 1 回 10 日間投与したときの P1NP のベースラインからの平均変化率の推移（CT-103 試験）

Source:［CT-103 CSR Figure 16］(Mean (± SE))
Dose of ACP-014 refers to dose of μg PTH(1-34)/day administered.
Abbreviation: MAD: Multiple ascending dose; P1NP: Procollagen type 1 amino-terminal propeptide; PTH: Parathyroid hormone; SC: Subcutaneous; SE: Standard error.

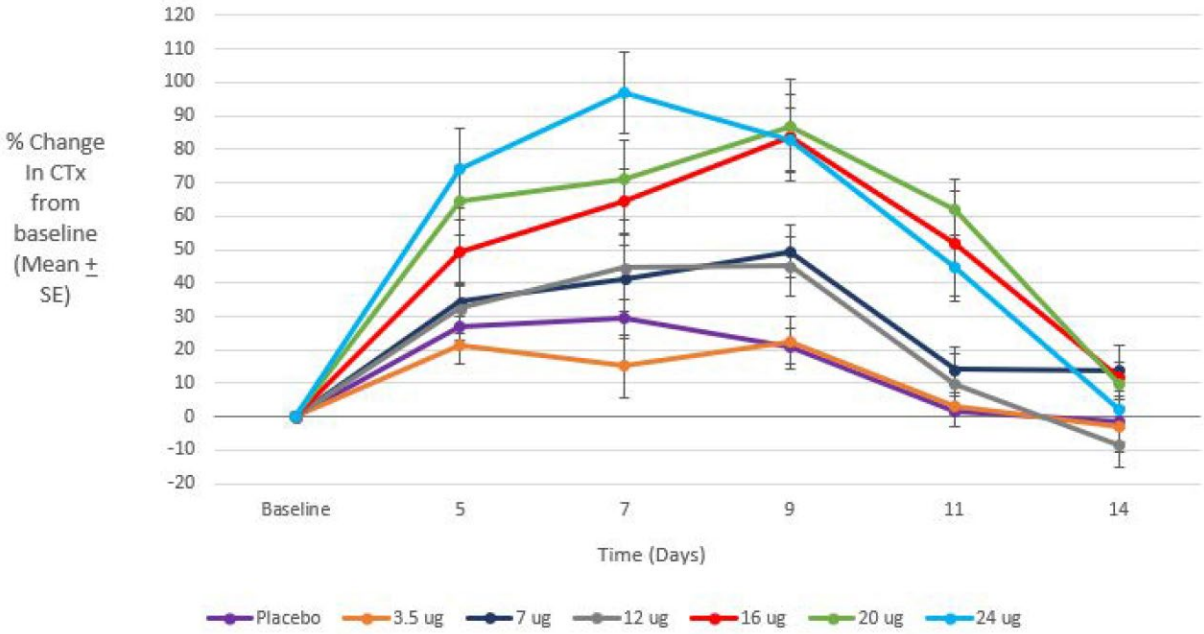


図 2.7.2-26 ACP-014 を 1 日 1 回 10 日間投与したときの CTx のベースラインからの平均変化率の推移（CT-103 試験）

Source:［CT-103 CSR Figure 18］(% (±SE))
Dose of ACP-014 refers to dose of μg PTH(1-34)/day administered.

Abbreviations: CTx: C-terminal telopeptide of type 1 collagen of type 1 collagen; MAD: Multiple ascending dose; PTH: Parathyroid hormone; SC: Subcutaneous.

2.7.2.3.2.3.7 健康被験者での薬力学の結論

健康被験者では、ACP-014 は持続的静脈内投与と類似したプロファイルを示し、アルブミン補正血清カルシウム濃度は ACP-014 の用量に依存して上昇した。72 µg PTH(1-34)以上の単回投与又は 20 µg PTH(1-34)/日以上の反復投与では、正常範囲を上回るアルブミン補正血清カルシウム濃度が認められた。活性型ビタミン D 濃度は ACP-014 の投与用量に依存した低下が認められた。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、正常範囲内の変動であった。

高用量の ACP-014 を単回又は 3～10 日間反復投与して血清カルシウム濃度が上昇した被験者では、カルシウム濾過の負荷が増大したにも関わらず FECa は正常範囲内（ULN：2%）の変動であり、副甲状腺機能低下症患者における血清及び尿中カルシウムの両方のコントロールが可能であることを示唆した。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。

ACP-014 投与によって BSAP 及び P1NP は増加しなかった。PTH の持続的静脈内投与を行った試験でも骨形成作用が認められておらず、ACP-014 の試験結果と一致した。CTx は、投与開始後の早期に増加し、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かった [2) 9)]。尿中 NTx の一貫した増加はみられなかった。この結果は、PTH の持続的投与の効果を示した公表文献の結果と類似している [9) 11) 12)]。

2.7.2.3.2.4 副甲状腺機能低下症を有する被験者での薬力学

2.7.2.3.2.4.1 血清カルシウム濃度

副甲状腺機能低下症の被験者での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。

TCP-201 試験 PD/PK Sub-study は 12 名の被験者を対象に 24 時間の入院条件下で実施された。PD/PK Sub-study では、TCP-201 試験に 58 週間以上参加し、PD/PK Sub-study 開始前に 7 日間以上 ACP-014 を同一用量使用している被験者を組み入れた。アルブミン補正血清カルシウム濃度を評価するため、ベースライン時及びその 24 時間にわたって 4 時間ごとに採血を行った。Sub-study の被験者のうち 7 名は Sub-study 開始時に ACP-014 を投与し、5 名は 24 時間の入院期間の途中で ACP-014 を投与した。Sub-study での ACP-014 投与以降のアルブミン補正血清カルシウム濃度のみを集計に用いたため、入院期間の途中で ACP-014 を投与した 5 名は Sub-study の評価期間が短かった。

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の推移を図 2.7.2-27 に示す。ACP-014 の 1 日 1 回反復投与によってアルブミン補正血清カルシウム濃度は、1 名を除き 24 時間にわたって正常範囲内又はそれより少し低いレベルで維持された。

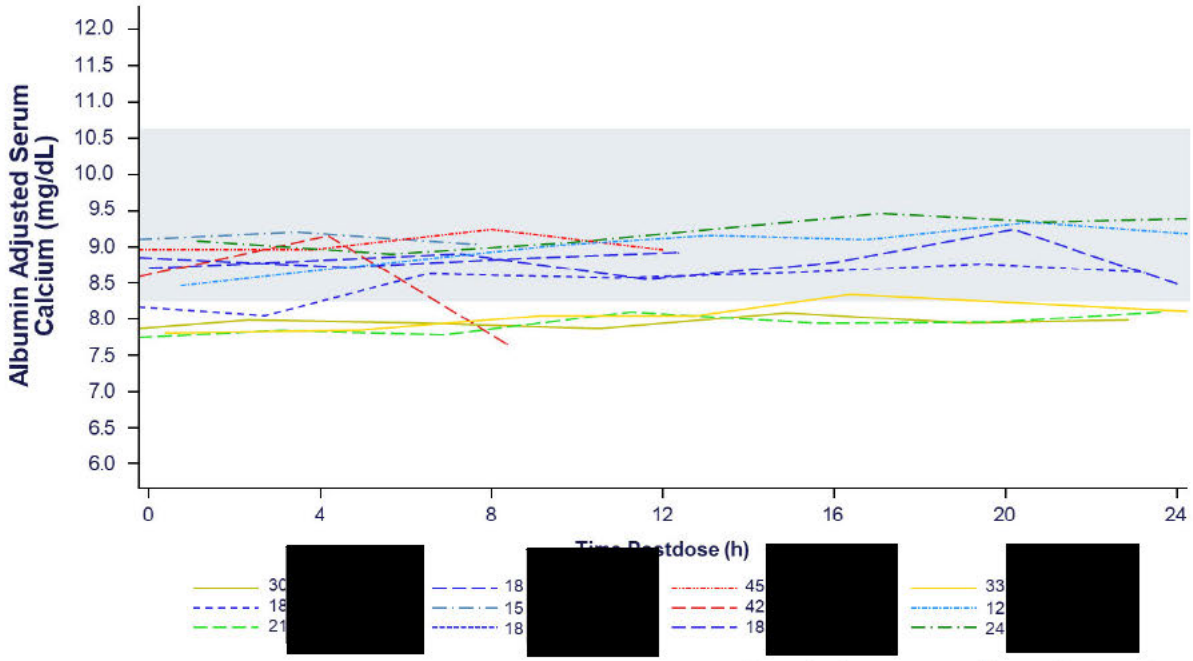


図 2.7.2-27　ACP-014 を 1 日 1 回反復投与したときの被験者ごとのアルブミン補正血清カルシウム濃度推移（TCP-201 試験、PD/PK Sub-study）

Source: Figure 14.100.6, Derived from［TCP-201 CSR Figure 14.5.1.15］and including normal range
Dose of ACP-014 refers to dose of µg PTH(1-34)/day administered.
Five of the sub-study subjects took their daily dose at different times. The shaded area in the figure depicts the normal range for albumin-adjusted serum calcium defined in this study is 8.3-10.6 mg/dL (2.07-2.64 mmol/L).
Abbreviations: PD: pharmacodynamic; PK: pharmacokinetics; PTH: Parathyroid hormone; SC: Subcutaneous.

TCP-201 試験の全集団での盲検期のアルブミン補正血清カルシウム濃度の測定値及びベースラインからの変化量を［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.2.3.7.2］に示し、Week 84 までの投与群別のアルブミン補正血清カルシウム濃度の測定値の推移及びベースラインからの変化量の推移をそれぞれ図 2.7.2-28 及び図 2.7.2-70 に示す。

TCP-201 試験の被験者選択基準では、適切な併用薬使用下で登録前のアルブミン補正血清カルシウム濃度が正常範囲内（ただし中間値以下）で安定していることを規定していたことから、ベースラインのアルブミン補正血清カルシウム濃度の平均値（範囲）は ACP-014 群で 8.80 mg/dL（7.80～13.50 mg/dL）、プラセボ群で 8.89 mg/dL（7.90～9.28 mg/dL）であり、投与群間で類似していた。

ACP-014 群でのアルブミン補正血清カルシウム濃度の平均値（範囲）は、Week 2 に 9.11 mg/dL（7.70～11.50 mg/dL）、Week 4 に 9.25 mg/dL（7.40～11.08 mg/dL）と着実に上昇した。一方、プラセボ群では Week 2 に 8.59 mg/dL（7.90～9.60 mg/dL）、Week 4 に 8.64 mg/dL（7.80～9.12 mg/dL）に低下した。

OLE 期中のアルブミン補正血清カルシウム濃度は、すべての評価時点で正常範囲内（8.3～10.6 mg/dL）であり、Week 84 の平均値（範囲）は 8.52 mg/dL（7.30～9.50 mg/dL）であった。

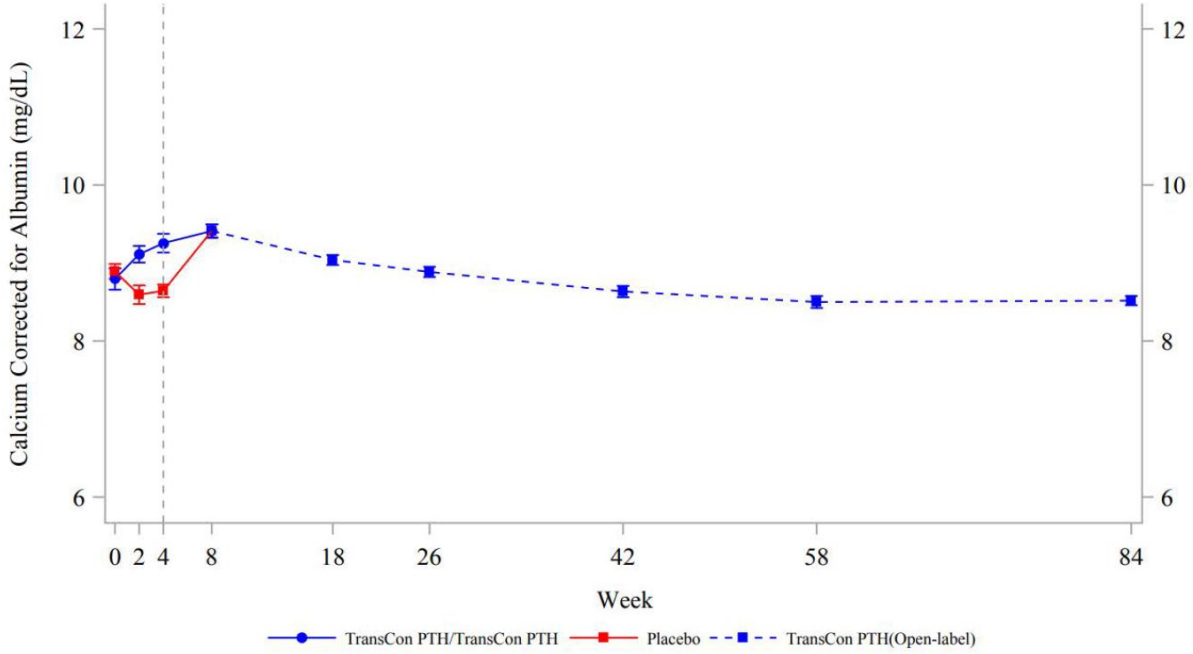


図 2.7.2-28　ACP-014 を 1 日 1 回反復投与したときの平均アルブミン補正血清カルシウム濃度の推移（TCP-201 試験）

Source:［TCP-201 CSR, Figure 14.400.3］Adhoc (Mean ± SE)
Dose of ACP-014 refers to dose of μg PTH(1-34)/day administered.
Abbreviation: SC: Subcutaneous; SE: Standard error; TransCon PTH: ACP-014; PTH: Parathyroid hormone.

TCP-304 試験での盲検期（26 週間）のアルブミン補正血清カルシウム濃度の測定値及びベースラインからの変化量を［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.3.7.2］に示し、投与群別のアルブミン補正血清カルシウム濃度の測定値の推移及びベースラインからの変化量の推移をそれぞれ図 2.7.2-29 及び図 2.7.2-73 に示す。

ベースラインのアルブミン補正血清カルシウム濃度の中央値（範囲）は、ACP-014 群で 8.76 mg/dL（7.00～10.90 mg/dL）、プラセボ群で 8.48 mg/dL（7.70～10.40 mg/dL）であり、投与群間で類似していた。

ACP-014 群でのアルブミン補正血清カルシウム濃度は、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正常範囲内を維持した。プラセボ群では Week 2 にベースラインと比較してアルブミン補正血清カルシウム濃度は低下し、Week 26 の平均値は正常範囲に達しなかった。

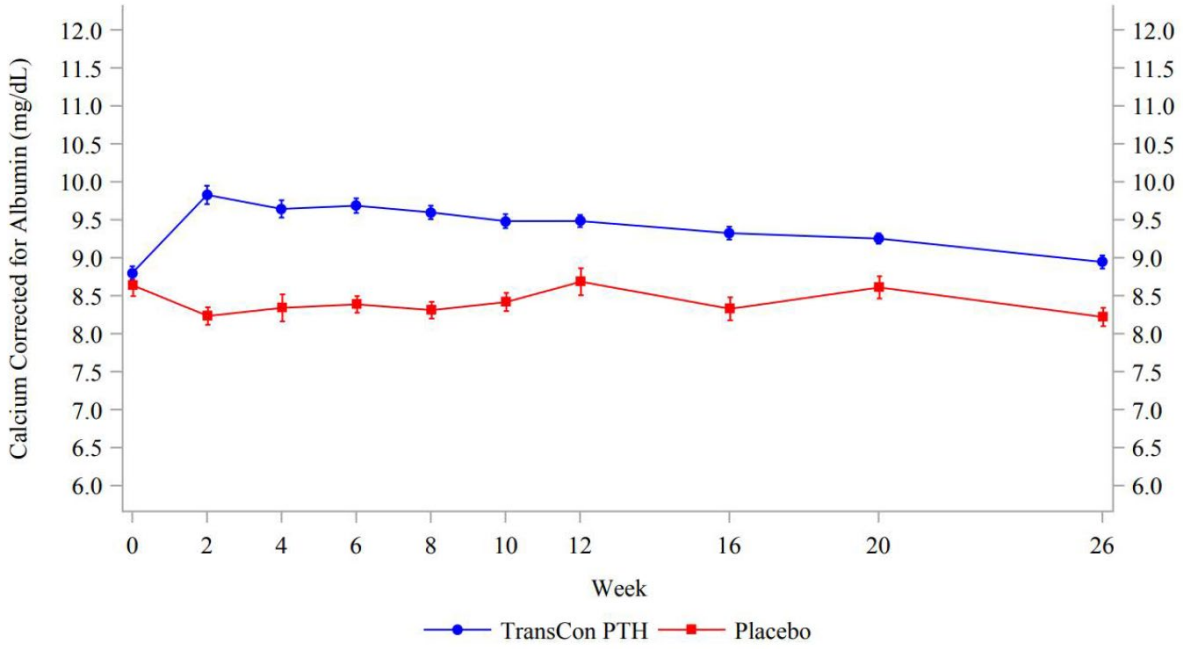


図 2.7.2-29　ACP-014 を 1 日 1 回反復投与したときの平均アルブミン補正血清カルシウム濃度の推移（TCP-304 試験）

Source:［TCP-304 CSR, Figure 14.2.3.7.3］(Mean ± SE)
Dose of ACP-014 refers to dose of µg PTH(1-34)/day administered.
Abbreviation: SC: Subcutaneous; SE: standard error; TransCon PTH: ACP-014.

TCP-305 試験での投与開始から 52 週間のアルブミン補正血清カルシウム濃度の測定値及びベースラインからの変化量を［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.3.6.2］に示し、アルブミン補正血清カルシウム濃度の推移を図 2.7.2-30 に示す。

ベースラインのアルブミン補正血清カルシウム濃度は正常範囲内にあり、平均値（SE）は 8.72 mg/dL（0.340 mg/dL）、中央値は 8.80 mg/dL（範囲：6.9～11.9 mg/dL）であった。

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 Week 2 に最高値に達し、その後徐々に低下した。平均値［標準偏差（SE）］は Week 26 に 9.04 mg/dL（0.122 mg/dL）、Week 52 に 9.0 mg/dL（0.208 mg/dL）であった。

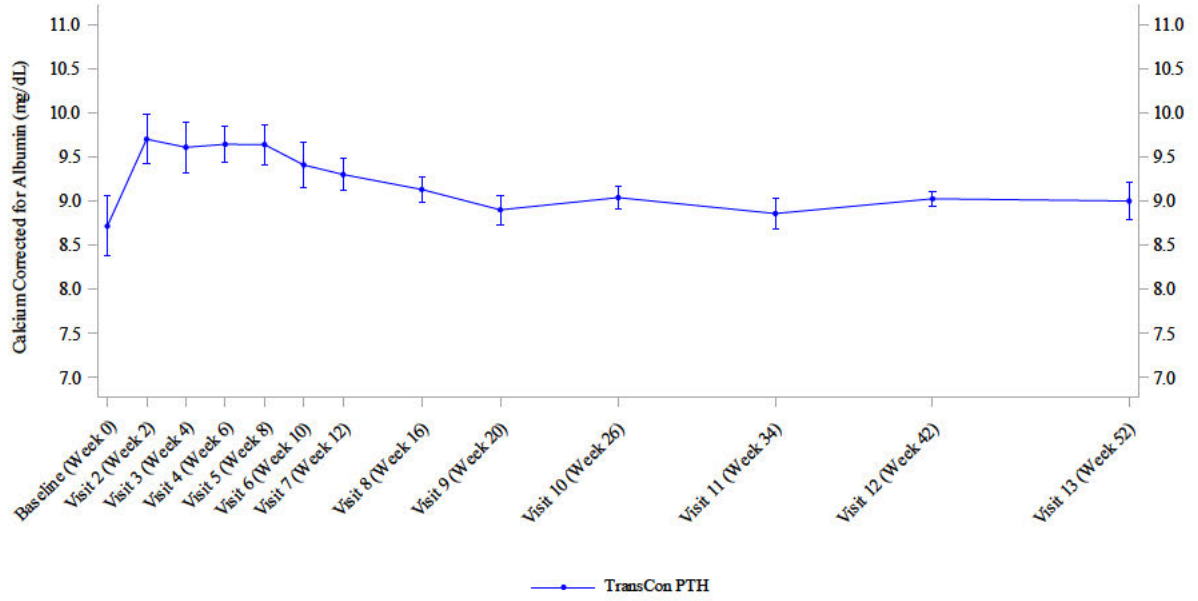


図 2.7.2-30　ACP-014 を 1 日 1 回反復投与したときの平均アルブミン補正血清カルシウム濃度の推移（TCP-305 試験）

Source:［TCP-305 CSR, Figure 14.2.3.6.3］(Mean ± SE)
Dose of ACP-014 refers to dose of μg PTH(1-34)/day administered.
Abbreviations: SE: standard error; TransCon PTH: ACP-014.

副甲状腺機能低下症の被験者に 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は、Week 2 までに速やかに上昇し、投与期間を通して正常範囲内を維持した。一方、プラセボ群では Week 2 にアルブミン補正血清カルシウム濃度は低下し、Week 26 の平均値は正常範囲に達しなかった。

治験薬投与開始後 2 週間は、治験薬の漸増期間であり既存治療の併用期間とも一致する。ACP-014 群では Week 4 までの期間は活性型ビタミン D 製剤の投与を中止する前に ACP-014 が併用投与されるため、血清カルシウム濃度が高値になりやすい要因を有している。一方、治験実施計画書の規定に基づいて既存治療を漸減したことが、プラセボ群で Week 2 に血清カルシウム濃度が低下した原因になったと考える。

2.7.2.3.2.4.2　血清リン濃度

TCP-201 試験での血清リン濃度の測定値及びベースラインからの変化量を［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.2.3.5.1、DB Table 14.2.3.5.2、及び OLE Table 14.2.3.5.2］に示し、Week 84 までの投与群別の血清リン濃度の測定値の推移及びベースラインからの変化量の推移をそれぞれ図 2.7.2-31 及び図 2.7.2-71 に示す。

ベースラインの血清リン濃度の平均値（範囲）は、ACP-014 群で 4.12 mg/dL（3.00～4.90 mg/dL）、プラセボ群で 4.06 mg/dL（2.72～5.10 mg/dL）であり、投与群間で類似していた。

いずれの投与群でも治験期間を通して血清リン濃度は正常範囲内で推移した。ACP-014 群での血清リン濃度の平均値（範囲）は、Week 2 に 3.40 mg/dL（2.26～4.60 mg/dL）に低下し、Week 4 に

最低値である 3.29 mg/dL（2.40～4.61 mg/dL）に達した。血清リン濃度はその後わずかに上昇し、Week 84 まで安定した。プラセボ群の血清リン濃度の平均値（範囲）は、Week 2 に 4.08 mg/dL（2.79～6.00 mg/dL）、Week 4 に 4.06 mg/dL（3.00～4.70 mg/dL）であり、盲検期（4 週間）の血清リン濃度に変動はみられなかった。

OLE 期の血清リン濃度は投与期間を通して正常範囲内であった。血清リン濃度の平均値（範囲）は Week 8 で 3.455 mg/dL（2.54～4.70 mg/dL）、Week 84 で 3.515 mg/dL（2.30～4.80 mg/dL）であり、投与期間を通して狭い範囲で安定して推移した。

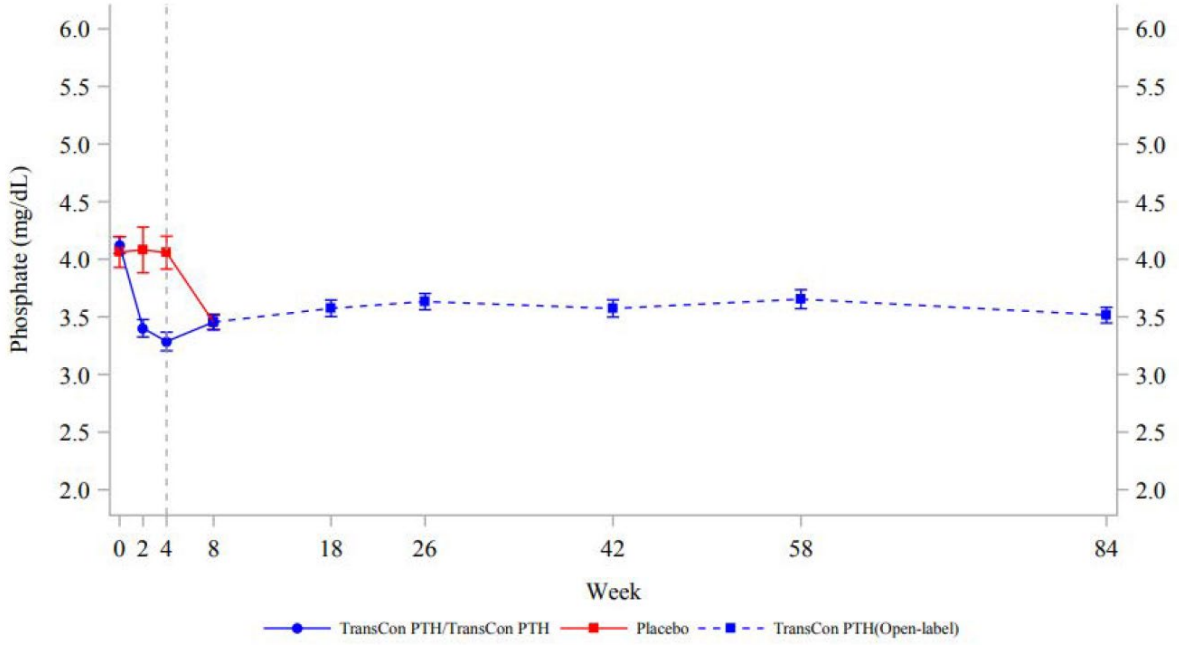


図 2.7.2-31　ACP-014 を 1 日 1 回反復投与したときの平均血清リン濃度の推移（TCP-201 試験）

Source:［TCP-201 CSR, Figure 14.400.1］Adhoc (Mean ± SE)
Dose of ACP-014 refers to dose of μg PTH(1-34)/day administered.
Abbreviations: SC: Subcutaneous; SE: Standard error; TransCon PTH: ACP-014.

TCP-304 試験での盲検期（26 週間）の血清リン濃度の測定値及びベースラインからの変化量を［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.3.5.2 及び Table 35］に示し、投与群別の血清リン濃度の推移及びベースラインからの変化量の推移をそれぞれ図 2.7.2-32 及び図 2.7.2-74 に示す。

ベースラインの血清リン濃度の中央値（範囲）は、ACP-014 群で 4.21 mg/dL（2.60～6.60 mg/dL）、プラセボ群で 3.75 mg/dL（2.79～5.40 mg/dL）であり、投与群間で類似していた。

ACP-014 群での血清リン濃度は投与開始後に低下し、その後徐々に上昇する傾向は認められたが、ベースラインよりも低く、正常範囲内を維持した。プラセボ群の血清リン濃度には 26 週間を通して変動が認められなかった。

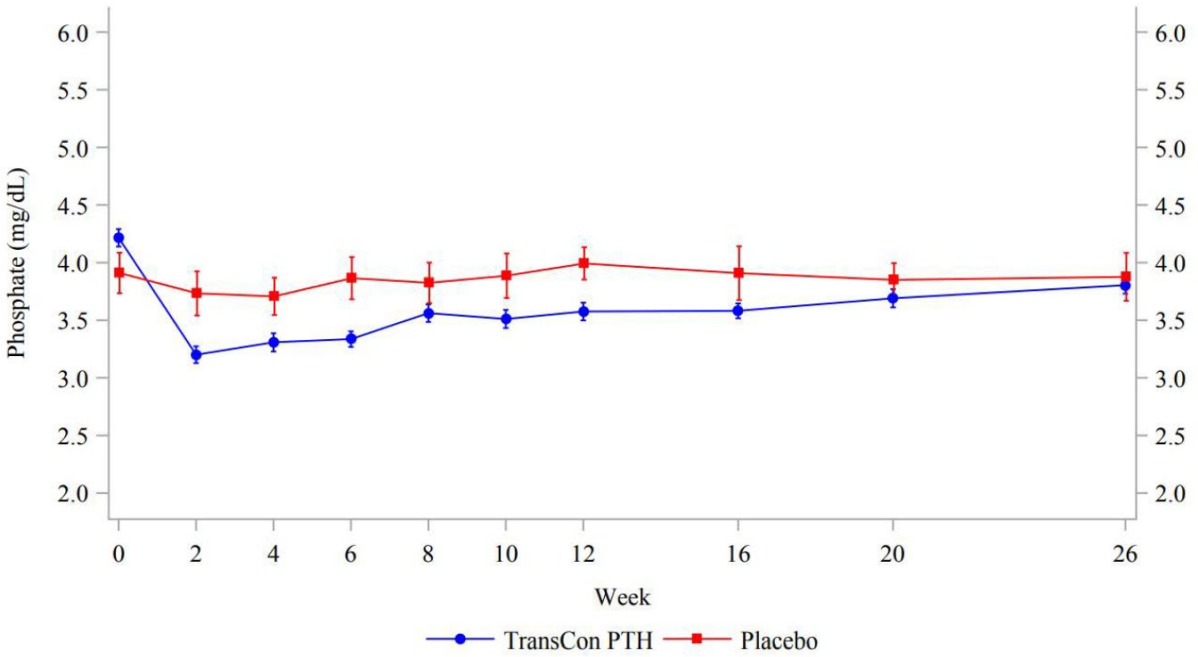


図 2.7.2-32　ACP-014 を 1 日 1 回反復投与したときの平均血清リン濃度の推移
（TCP-304 試験）

Source:［TCP-304 CSR, Figure 14.2.3.5.3］(Mean ± SE)
Dose of ACP-014 refers to dose of μg PTH(1-34)/day administered.
Abbreviations: SC: Subcutaneous; SE: standard error; TransCon PTH: ACP-014.

TCP-305 試験での投与開始から 52 週間の血清リン濃度の測定値及びベースラインからの変化量を［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.3.4.2］に示し、血清リン濃度の推移を図 2.7.2-33 に示す。

ベースラインの血清リン濃度は正常範囲（2.5～4.5 mg/dL）を超えており、平均値（SE）は 4.57 mg/dL（0.213 mg/dL）、中央値は 4.50 mg/dL（範囲：3.0～6.2 mg/dL）であった。

血清リン濃度は ACP-014 投与開始後早期に低下し、その後徐々に上昇する傾向は認められたが、ベースラインよりも低く、正常範囲内を維持した。血清リン濃度の平均値（SE）は Week 2 に 3.12 mg/dL（0.183 mg/dL）、Week 26 に 3.60 mg/dL（0.163 mg/dL）、Week 52 に 3.68 mg/dL（0.180 mg/dL）であった。

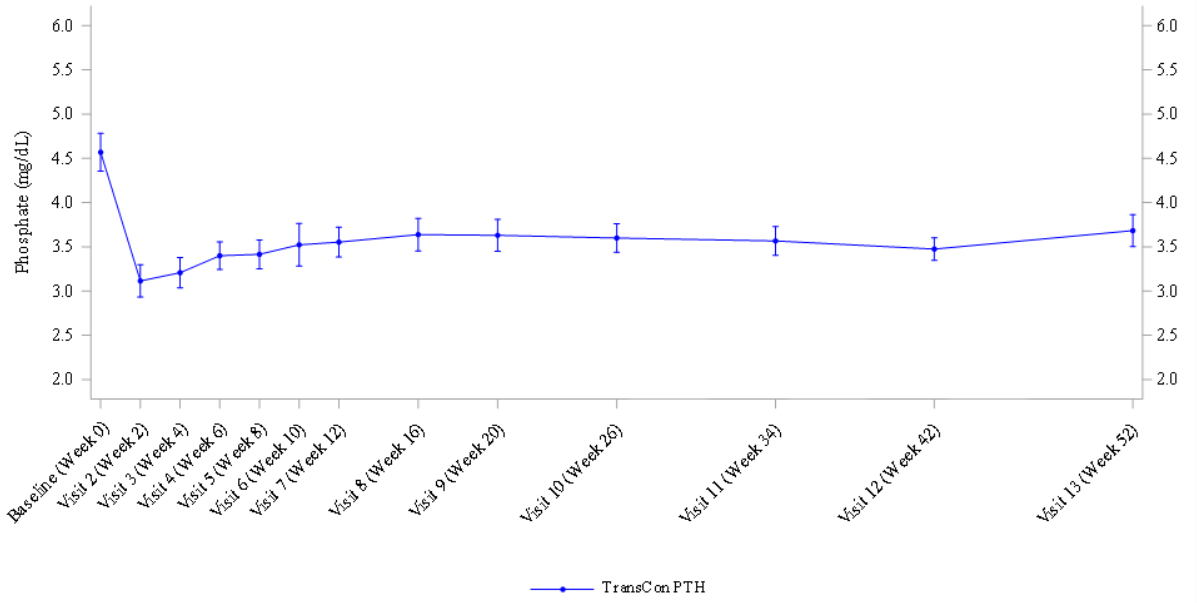


図 2.7.2-33 ACP-014 を 1 日 1 回反復投与したときの平均血清リン濃度の推移（TCP-305 試験）

Source:［TCP-305 CSR, Figure 14.2.3.4.3］(Mean ± SE)
Dose of ACP-014 refers to dose of µg PTH(1-34)/day administered.
Abbreviations: SE: standard error; TransCon PTH: ACP-014.

副甲状腺機能低下症の被験者に ACP-014 を 1 日 1 回反復投与したときの血清リン濃度は、Week 2 までに低下し、その後は投与期間を通して正常範囲内を維持した。プラセボ群では血清リン濃度に変動は認められなかった。

2.7.2.3.2.4.3 骨代謝マーカー

2.7.2.3.2.4.3.1 P1NP

TCP-201 試験で Week 58 までの P1NP の推移を［5.3.5.1-1 TCP-201 試験 DB Table 14.2.5.1.1、DB Table 14.2.5.1.2、OLE Table 14.2.5.1.1、及び OLE Table 14.2.5.1.2］、並びに図 2.7.2-34 に示す。

ベースラインの P1NP の平均値（範囲）は、ACP-014 群で 33.8 ng/mL（9.8～69.3 ng/mL）、プラセボ群で 40.3 ng/mL（13.3～147.9 ng/mL）であり、プラセボ群の方が数値的に高かった。

ACP-014 群での P1NP の平均値（範囲）は、Week 2 に 24.9 ng/mL（8.6～51.1 ng/mL）に減少したが、Week 4 には 35.0 ng/dL（8.8～107.0 ng/dL）に回復した。プラセボ群では、Week 4 までの P1NP 濃度はベースラインからほとんど変化しなかった（± 0.4 ng/mL）。

OLE 期の P1NP は Week 4 に増加が認められ、Week 26 に 88.3 ng/mL（20.3～213.1 ng/mL）の最高値に達した後、Week 58 には 70.0 ng/mL（25.9～131.4 ng/mL）に減少した。

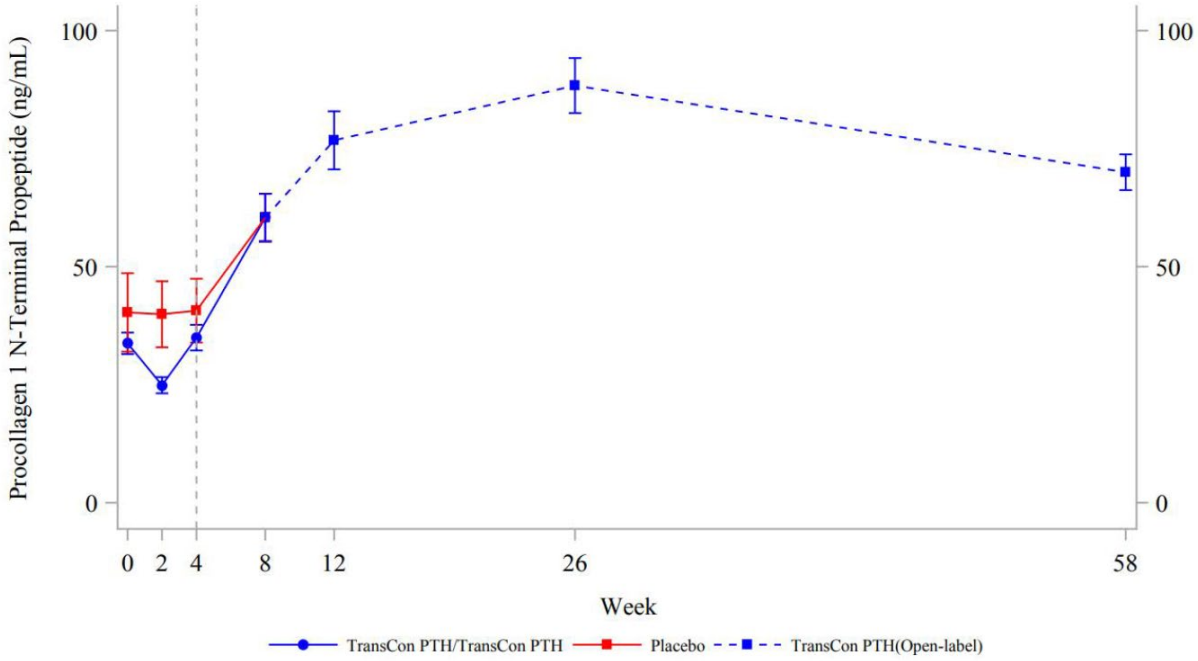


図 2.7.2-34　ACP-014 を 1 日 1 回反復投与したときの平均血清中 P1NP の推移
（TCP-201 試験）

Source:［TCP-201 CSR, Figure 14.400.5］Adhoc (Mean ± SE)
Dose of ACP-014 refers to dose of µg PTH(1-34)/day administered.
Procollagen 1 N-Terminal Propeptide normal ranges: premenopausal women (age ≥18 years) = 15 to 59 ng/mL; postmenopausal women (age ≥ 18 years) = 16 to 74 ng/mL; men (age ≥ 18 years) = 14 to 86 ng/mL.
Abbreviations: SC: Subcutaneous; SE: standard error; TransCon PTH: ACP-014; P1NP: Procollagen 1 N-Terminal Propeptide; PTH: Parathyroid hormone.

TCP-304 試験での盲検期（26 週間）の P1NP の推移を［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 43 及び Table 14.2.5.1.1］、並びに図 2.7.2-35 に示す。

ベースラインの P1NP の中央値（範囲）は、ACP-014 群で 29.4 ng/mL（8.4～132.2 ng/mL）、プラセボ群で 28.9 ng/mL（12.9～56.7 ng/mL）であり、投与群間で同等であった。

ACP-014 群での P1NP は Week 12 に増加し、Week 26 には更に軽度の増加が認められた。プラセボ群では投与期間を通して P1NP の変動は認められなかった。

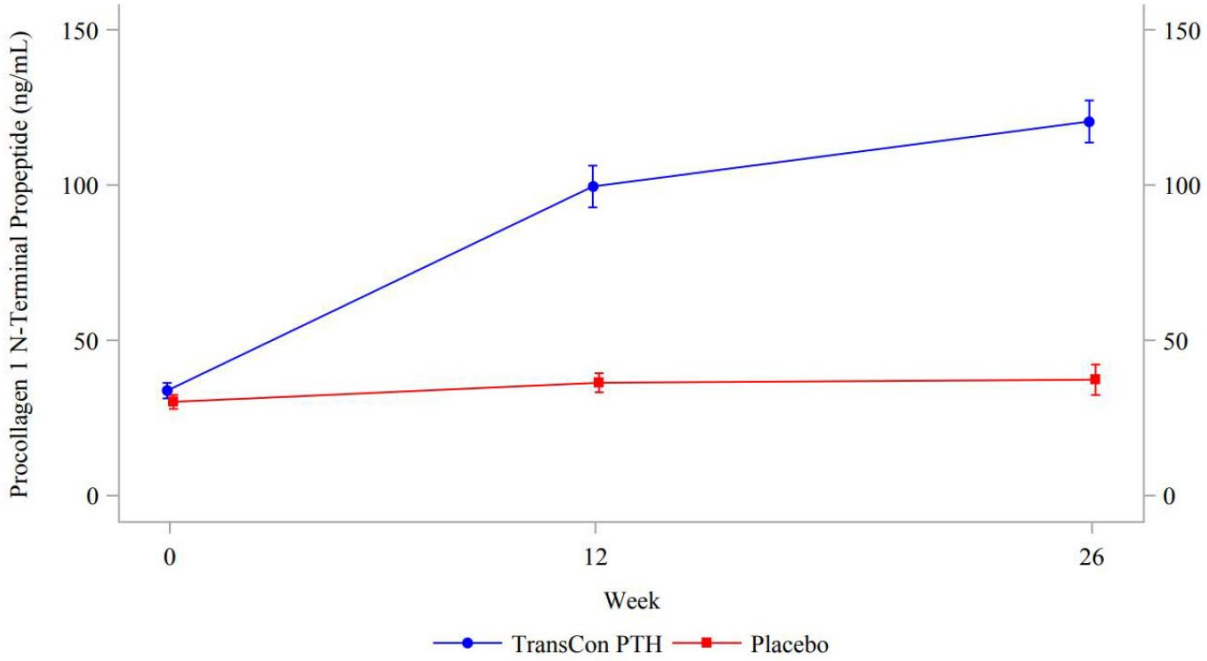


図 2.7.2-35 ACP-014 を 1 日 1 回反復投与したときの平均血清中 P1NP の推移（TCP-304 試験）

Source:［TCP-304 CSR, Figure 14.400.5］adhoc (Mean ± SE)
Dose of ACP-014 refers to dose of µg PTH(1-34)/day administered.
Note: Procollagen 1 N-Terminal Propeptide normal ranges (ng/mL): premenopausal women (age ≥18 years) = 15-59; postmenopausal women (age ≥18 years) = 16-74; men (age ≥18 years) = 14-86.
Abbreviations: P1NP: Procollagen type 1 amino-terminal propeptide; SC: Subcutaneous; SE: standard error; TransCon = ACP-014.

TCP-305 試験での Week 52 までの P1NP の推移を［5.3.5.2-1 TCP-305 試験 Table 14.2.5.1.1］、及び図 2.7.2-36 に示す。

ベースラインの P1NP の平均値（SE）は、37.46 ng/mL（3.53 ng/mL）、中央値は 40.70 ng/mL（範囲：16.1～64.5 ng/mL）であった。

P1NP は投与開始後の最初の 12 週間に増加し、その後安定して推移した。P1NP の平均値（SE）は Week 12 で 67.80 ng/mL（7.483 ng/mL）、Week 26 で 74.11 ng/mL（8.443 ng/mL）、Week 52 で 68.45 ng/mL（6.757 ng/mL）であった。

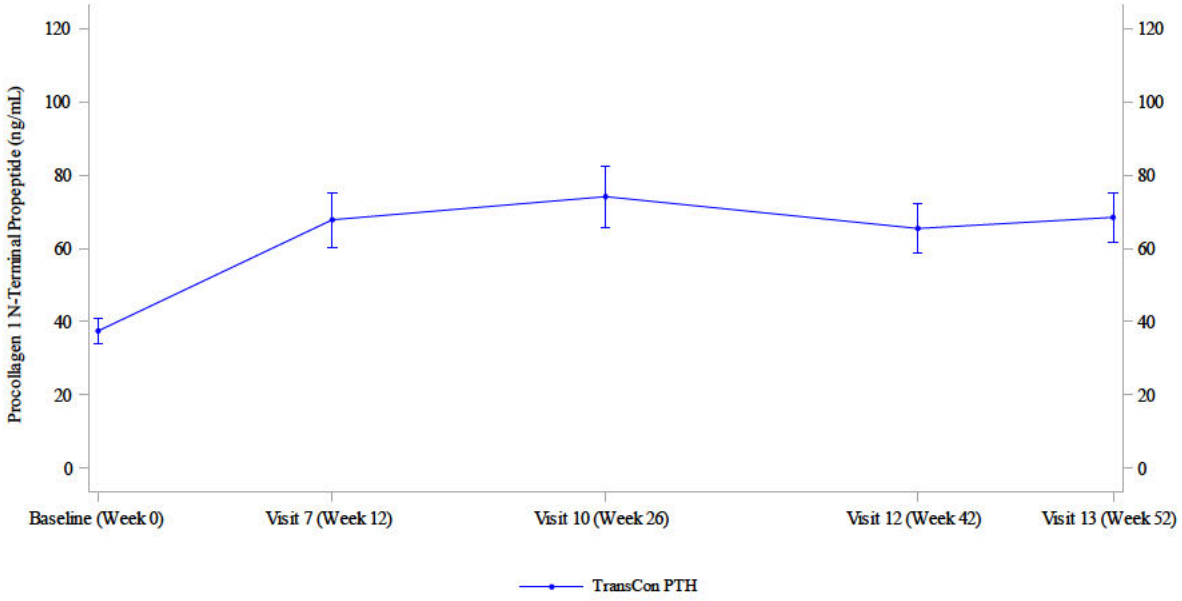


図 2.7.2-36　ACP-014 を 1 日 1 回反復投与したときの平均血清中 P1NP の推移
（TCP-305 試験）

Source:［TCP-305 CSR, Figure 14.2.5.1.3］(Mean ± SE)
Dose of ACP-014 refers to dose of μg PTH(1-34)/day administered.
Procollagen 1 N-Terminal Propeptide normal ranges: premenopausal women (age ≥18 years) = 15 to 59 ng/mL; postmenopausal women (age ≥ 18 years) = 16 to 74 ng/mL; men (age ≥ 18 years) = 14 to 86 ng/mL.
Abbreviations: SE: standard error; TransCon PTH: ACP-014; P1NP: Procollagen 1 N-Terminal Propeptide; PTH: Parathyroid hormone.

副甲状腺機能低下症の被験者に ACP-014 を 1 日 1 回反復投与したときの P1NP は、着実に増加して Week 26 に最高値に達し、その後は安定して推移又は軽度に減少した。プラセボ群では投与期間を通して P1NP の変動は認められなかった。投与開始後の P1NP の変動は、TCP-201 試験、TCP-304 試験、及び TCP-305 試験で類似していた。

2.7.2.3.2.4.3.2　CTx

TCP-201 試験での Week 58 までの CTx の推移を［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.2.5.2.1、DB Table 14.2.5.2.2、OLE Table 14.2.5.2.1、及び OLE Table 14.2.5.2.2］、並びに図 2.7.2-37 に示す。

ベースラインの CTx の平均値（範囲）は、ACP-014 群で 195 ng/L（70～590 ng/L）、プラセボ群で 224 ng/L（60～490 ng/L）であり、投与群間で類似していた。

ACP-014 群での CTx の平均値（範囲）は、Week 2 に 423 ng/L（90～1450 ng/L）、Week 4 には 520 ng/L（90～1260 ng/L）に増加した。プラセボ群での CTx の平均値（範囲）は、Week 2 に 245 ng/L（90～410 ng/L）とわずかに増加し、Week 4 に 225 ng/L（80～450 ng/L）とわずかに減少した。

OLE 期の CTx は、Week 12 に最高値である 804 ng/L（230～2540 ng/L）に達し、その後徐々に減少した。Week 58 の CTx は 533 ng/L（80～2170 ng/L）であった。

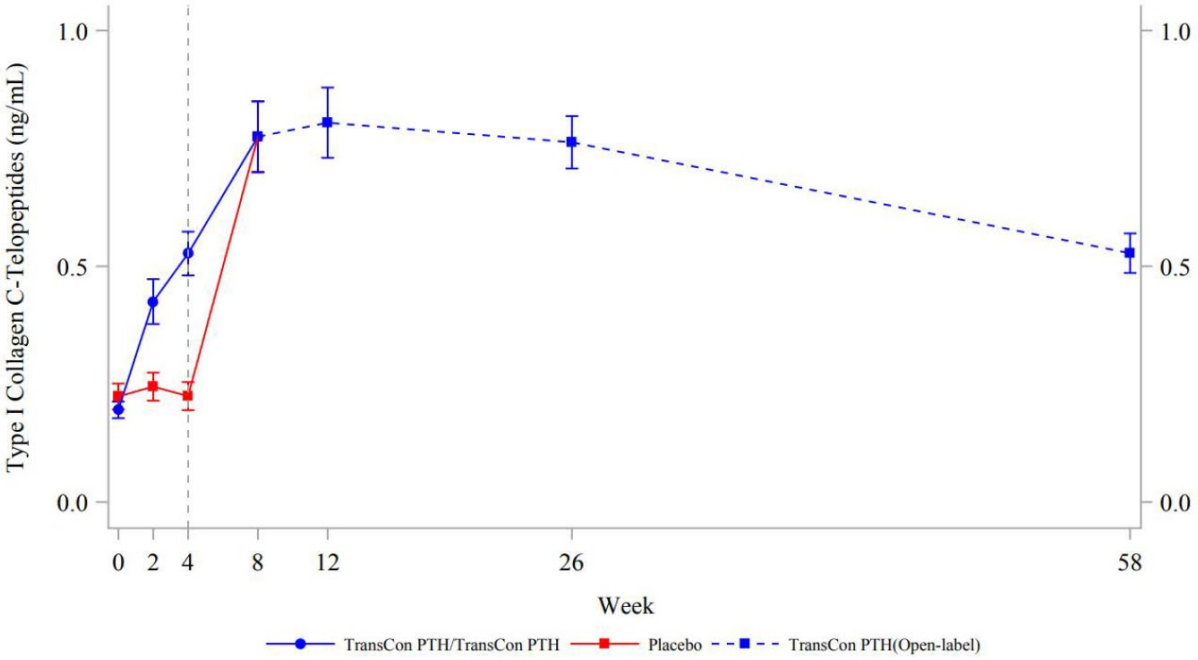


図 2.7.2-37　ACP-014 を 1 日 1 回反復投与したときの平均血清中 CTx 濃度の推移
（TCP-201 試験）

Source:［TCP-201 CSR, Figure 14.400.6］adhoc (Mean ± SE)
Dose of ACP-014 refers to dose of µg PTH(1-34)/day administered.
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.
Abbreviations: CTx: C-terminal telopeptide of type 1 collagen; SC: Subcutaneous; SE: standard error; TransCon PTH: ACP-014.

TCP-304 試験での盲検期（26 週間）の CTx の推移を［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 37 及び Table 14.2.5.2.1］、並びに図 2.7.2-38 に示す。

ベースラインの CTx の中央値（範囲）は、ACP-014 群で 180 ng/L（60～1420 ng/L）、プラセボ群で 160 ng/L（70～280 ng/L）であり、投与群間で類似していた。

ACP-014 群での CTx は Week 12 に増加し、Week 26 には減少する傾向が認められた。プラセボ群では投与期間を通して CTx の変動は認められなかった。

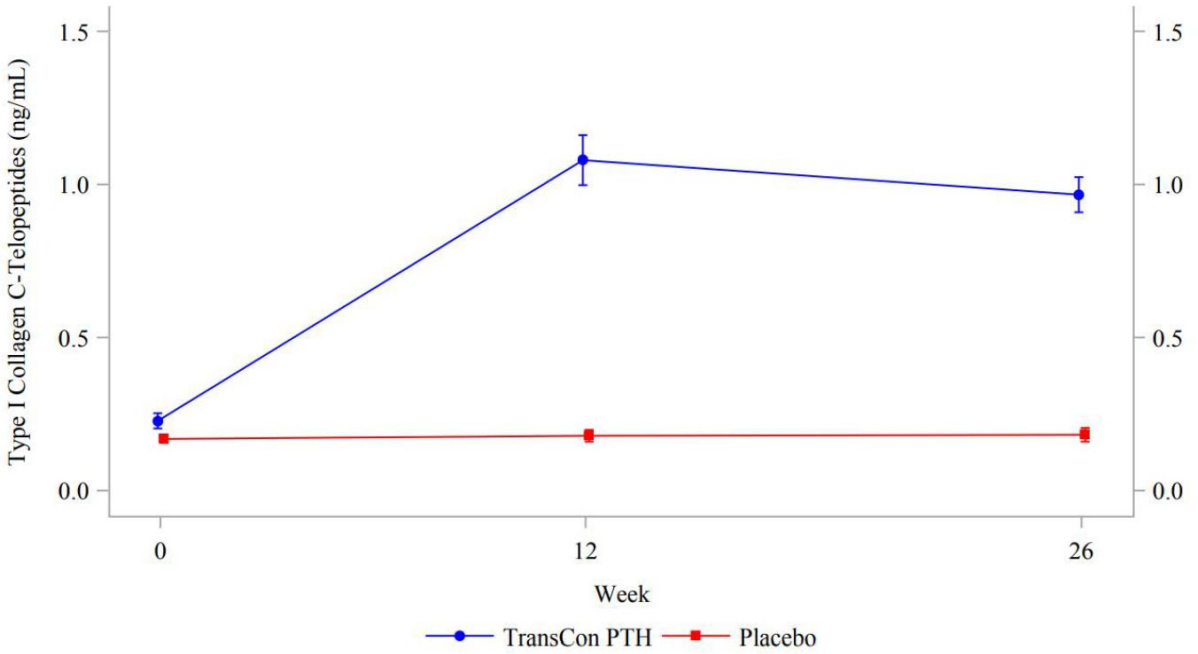


図 2.7.2-38　ACP-014 を 1 日 1 回反復投与したときの平均血清中 CTx 濃度の推移（TCP-304 試験）

Source:［TCP-304 CSR Figure 14.2.5.2.3］(Mean ± SE)
Dose of ACP-014 refers to dose of µg PTH(1-34)/day administered.
Note: Type I Collagen C-Telopeptide normal ranges (ng/L): premenopausal women (age ≥18 years old) = 30-570; postmenopausal women (age ≥18 years old) = 100-1010; men (age: 18-30 years) = 160 870; men (age: 31-50 years) = 90-630; men (age: 51-71 years) = 40-840; men (age ≥ 71 years) = no reference range.
Abbreviation: CTx: C-terminal telopeptide of type 1 collagen; SC: Subcutaneous; SE = standard error; TransCon PTH = ACP-014.

TCP-305 試験での Week 52 までの CTx の推移を［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.5.2.1］及び図 2.7.2-39 に示す。

ベースラインの CTx の平均値（SE）は、175.7 ng/L（27.08 ng/L）、中央値は 149.0 ng/L（範囲：53～359 ng/L）であった。

CTx は Week 12 に増加し、その後緩やかに減少した。平均値（SE）は Week 12 で 707.2 ng/L（86.95 ng/L）、Week 26 で 680.3 ng/L（63.53 ng/L）、Week 52 で 481.6 ng/L（61.75 ng/L）であった。

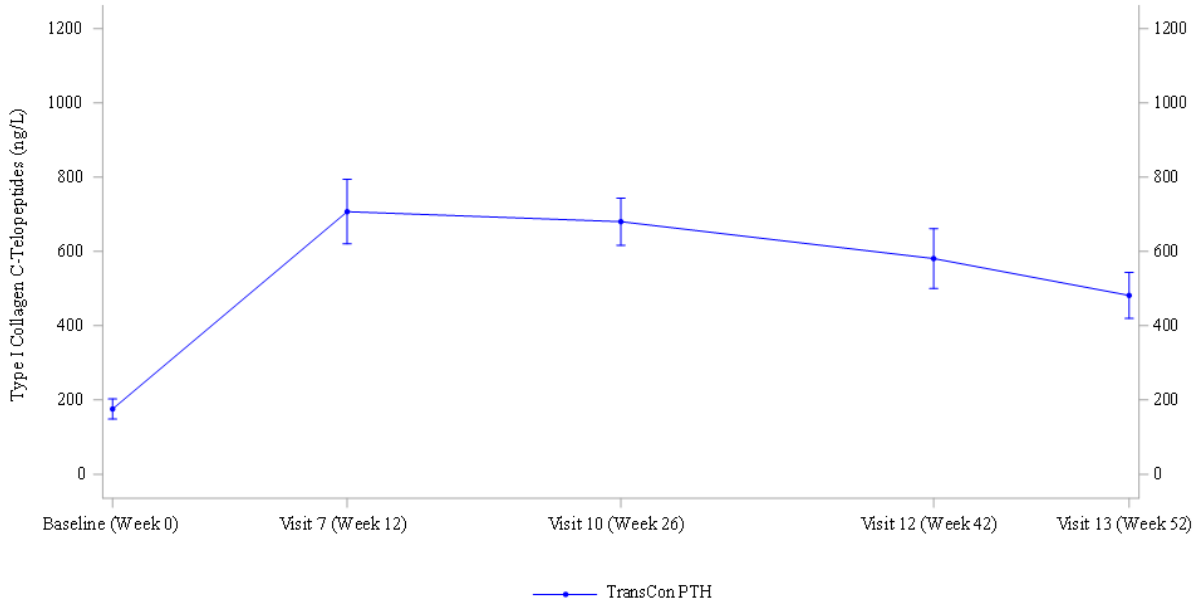


図 2.7.2-39　ACP-014 を 1 日 1 回反復投与したときの血清中 CTx の推移（TCP-305 試験）

Source:［TCP-305 CSR, Figure 14.2.5.2.3］(Mean ± SE)
Dose of ACP-014 refers to dose of μg PTH(1-34)/day administered.
Note: Type I Collagen C-Telopeptide normal ranges (ng/L): premenopausal women (age ≥18 years old) = 30-570; postmenopausal women (age ≥18 years old) = 100-1010; men (age: 18-30 years) = 160-870; men (age: 31-50 years) = 90-630; men (age: 51-71 years) = 40-840; men (age ≥ 71 years) = no reference range.
Abbreviation: CTx: C-terminal telopeptide of type 1 collagen; SE = standard error; TransCon PTH = ACP-014.

副甲状腺機能低下症の被験者に ACP-014 を 1 日 1 回反復投与したときの CTx は、Week 12 に最高値に達し、その後は投与期間を通して徐々に減少した。プラセボ群では投与期間を通して CTx の変動は認められなかった。投与開始後の CTx の変動は、TCP-201 試験、TCP-304 試験、及び TCP-305 試験で類似していた。

2.7.2.3.2.5　副甲状腺機能低下症を有する被験者での薬力学の結論

副甲状腺機能低下症の被験者に ACP-014 を 1 日 1 回反復投与したとき、血漿中 PTH は持続的静脈内投与と類似した 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正常範囲内に維持されることが示された。

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に PTH を持続的に投与した公表論文の結果 [13] と全般的に一致した。第 II 相試験及び第 III 相試験の結果より、投与開始後に治験薬の漸増と既存治療の投与中止を同時に行うことにより、初期の血清カルシウム濃度のベースラインからの上昇と残りの治験期間を通じた正常範囲内での安定した維持が達成された。一方、プラセボ群の被験者では、治験期間中の血清カルシウム濃度の平均値は正常範囲の下限値前後であった。血清リン濃度は投与開始後に早期に低下を示したが、いずれの治験でも正常範囲内で推移した。

副甲状腺機能低下症の被験者では、予想されたとおりベースラインの骨代謝マーカーは正常範囲の下限値付近であった。骨形成マーカーである P1NP は、ACP-014 の投与開始後早期に増加し、

Week 26 に最高値に達した後、徐々に減少したが、投与期間を通してベースラインよりも高値を維持した。TCP-304 試験及び TCP-305 試験の結果は、TCP-201 試験の同期間の結果と類似していた。骨吸収マーカーである CTx は、ACP-014 の投与開始後に増加して Week 12 に最高値に達し、その後は被験者の年齢及び性別に応じた正常範囲まで減少する傾向が認められた。一方、プラセボ群の被験者では、P1NP 及び CTx はいずれも変動がみられなかった。P1NP 及び CTx の推移は ACP-014 の骨形成作用を示唆しなかった。

2.7.2.3.3 曝露反応関係

2.7.2.3.3.1 遊離 PTH 濃度と血清カルシウム値の関係

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、ACP-014 の用量を調節することにより、血中カルシウム濃度を調節可能であることを支持した。

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 時間まで 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 PD/PK を評価した。

内因性 PTH（1-84）の正常範囲（10～65 pg/mL）と分子量の比から算出した遊離 PTH 濃度の正常範囲を 4～26 pg/mL としたとき、ACP-014 を 1 日 1 回反復皮下投与時の血漿中遊離 PTH 濃度は投与後 24 時間にわたって正常範囲内を維持しており、持続的静脈内投与と類似した PK プロファイルを示した。また、安定した遊離 PTH 濃度の維持によってアルブミン補正血清カルシウム濃度も正常範囲内に維持された（図 2.7.2-40）。

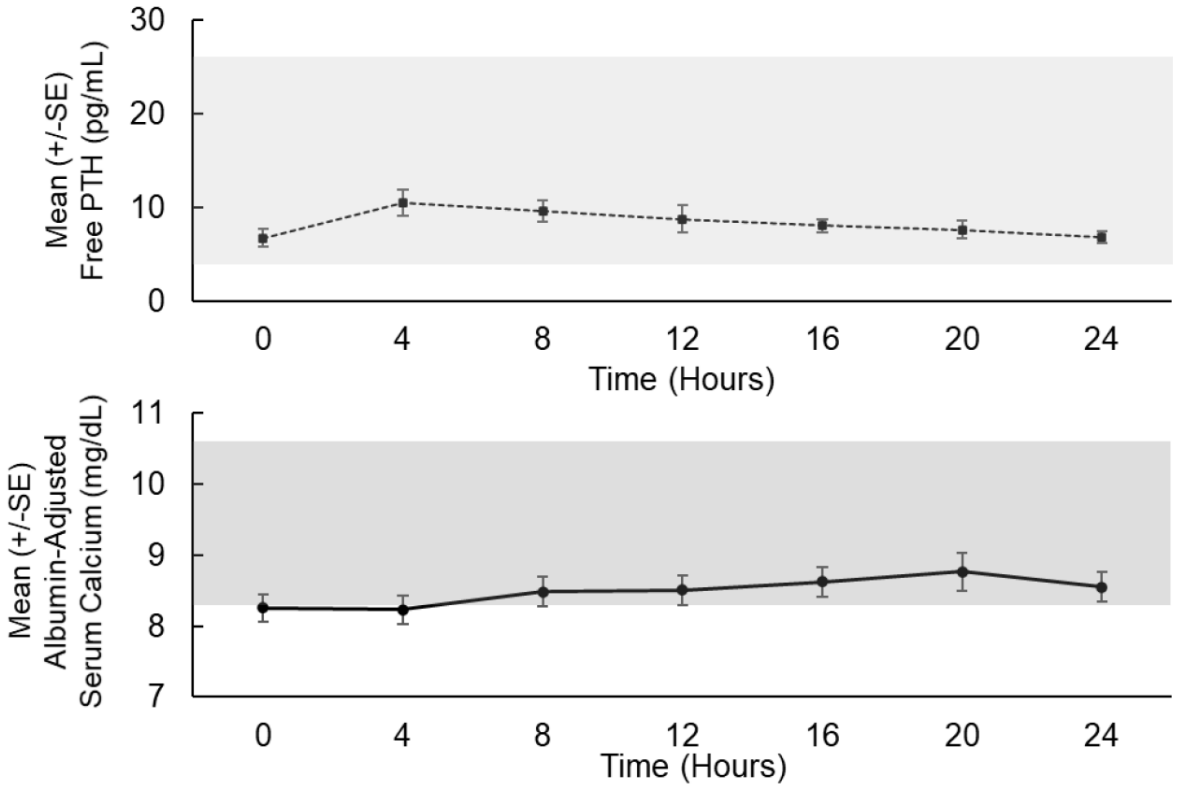


図 2.7.2-40 ACP-014 を 1 日 1 回反復投与したときの遊離 PTH 濃度及びアルブミン補正血清カルシウム濃度の推移（TCP-201 試験、PD/PK Sub-study）

Source: Adapted from［TCP-201 CSR Table 14.5.1.11 and Table 14.5.1.1］
Mean dose (range): 22.3 (12-33) µg PTH(1-34)/day.
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).
Abbreviations: PD/PK = pharmacodynamics/pharmacokinetics; PTH = parathyroid hormone, SC = subcutaneous.

2.7.2.3.4 用法・用量の検討

2.7.2.3.4.1 開始用量及び維持用量

第 III 相試験の結果は、ACP-014 の 18 µg PTH(1-34)皮下投与が安全な開始用量であり、血清カルシウム濃度に応じて被験者ごとに最適な維持用量（既存の治療薬を中止して正常な血清カルシウム濃度を維持する用量として 6～60 µg PTH(1-34)/日）まで調節する投与方法を支持した。CT-103 試験の健康被験者では 4 µg PTH(1-34)の用量幅の用量変更で PD の反応に差異が認められたことから、用量調整する際の用量幅として 3 µg PTH(1-34)を選択した。遊離 PTH 濃度は Day 7 までに定常状態に近づいていることから、被験者ごとの用量調節は 7 日間隔で測定した血清カルシウム濃度に基づいて設定した。

PPK 共変量解析では、開始用量の調整を必要とする部分集団は認められなかった。PPK モデル解析では、腎機能の低下に伴う遊離 PTH 濃度の上昇が予測されたが、臨床データは限られている。

盲検期終了時（Week 26）には、大半の被験者の血清カルシウム濃度は良好にコントロールされていた。この時点の維持用量の範囲は 9～39 µg PTH(1-34)/日であり、被験者ごとの適切な維持用

量にはばらつきが認められたが、大半の被験者の維持用量は 15～30 μg PTH(1-34)/日の範囲内であった（図 2.7.2-41）。

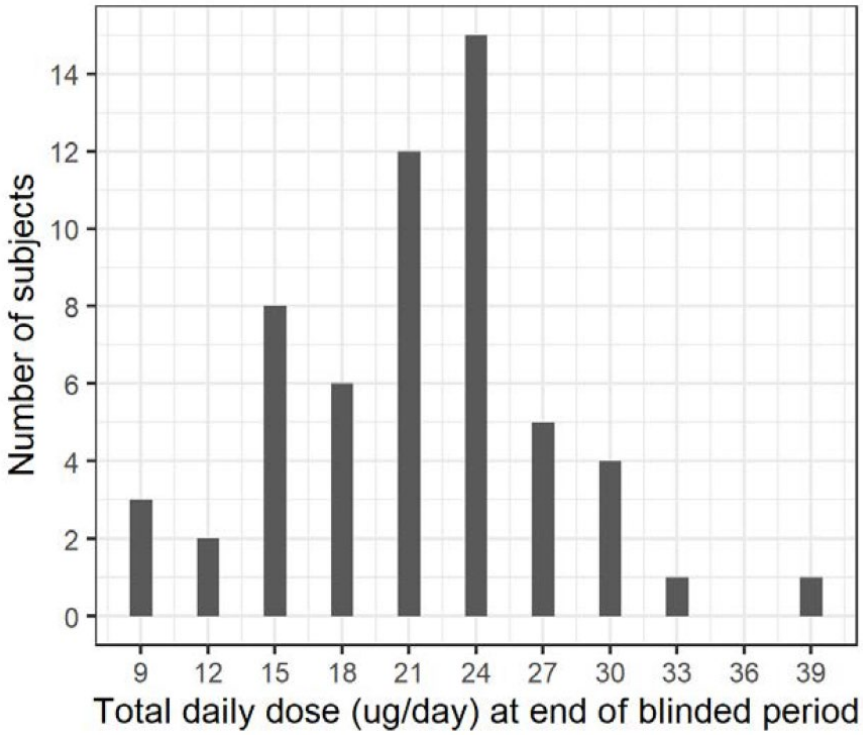


図 2.7.2-41 盲検期終了時の ACP-014 維持用量の分布（TCP-304 試験、26 週時点）

The last available dose in the blinded period was used in the overview. [redacted].

2.7.2.3.4.2 休薬の影響

PPK モデルを用いたシミュレーションによって休薬時の遊離 PTH 濃度を推定した。休薬時の遊離 PTH 濃度及び 90%推定区間の推移を図 2.7.2-42 に、PPK モデル解析結果の詳細を［5.3.3.5 [redacted]］に示す。

シミュレーションの結果、1 回又は 2 回の連続した休薬による遊離 PTH 濃度の低下はわずか又は軽度であったが、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。

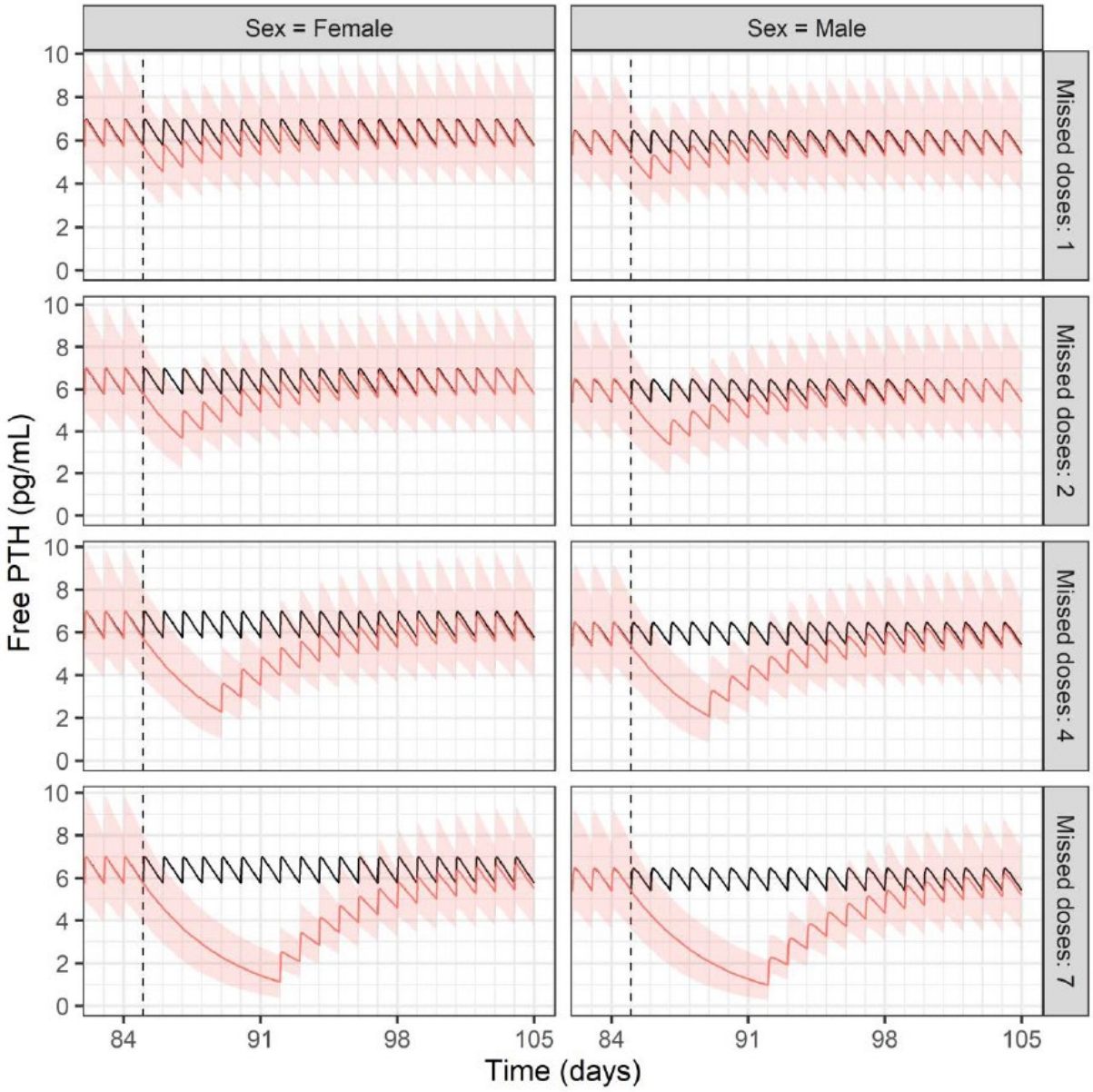


図 2.7.2-42 母集団薬物動態解析による休薬時の遊離 PTH 濃度のシミュレーション結果

Impact of 1, 2, 4, or 7 missed doses at steady state treatment with ACP-014 18 µg/day. Simulated median (lines) and 5th to 95th percentiles (areas) from 1000 female and 1000 male subjects with hypoparathyroidism.
Average sex-dependent body weight and creatinine clearance from TCP-201 and TCP-304 were used in the simulation.
Black: Predicted median without missed doses. Dashed vertical line indicates time point of first missed dose.
Abbreviations: PK: Pharmacokinetic(s); PTH: Parathyroid hormone.

TCP-304 試験では、治験薬投与の遅れが 12 時間未満であった場合はできる限り早期に投与し、投与の遅れが 12 時間を超えた場合は、1 日間休薬し、次回投与は通常通りの時間に実施することとした。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性

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［2.7.4.4.4 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。

2.7.2.4.2 QT/QTc 評価試験

ACP-014 の臨床プログラムでは thorough QT/QTc 試験は実施しなかった。実施しなかった理由を以下のとおりである。

- 既承認の 3 種類の PTH 化合物（テリパラチド[13]、parathyroid hormone[14]［Natpara/Natpar］及びアバロパラチド[15]）で QT 間隔延長又は不整脈誘発の可能性は認められていない。
- 健康成人被験者を対象とした第 I 相試験で心電図を評価した結果、臨床的に意義のある QTc 延長作用は示されなかった。
- ACP-014 のリンカーの構造に関する in silico QSAR 解析で心毒性は確認されなかった。
- カニクイザルに最大用量の ACP-014 を投与した非臨床試験において ACP-014 に関連する心血管所見は認められなかった。

なお、国内で実施した TCP-305 試験では、ACP-014 の t_{max} 付近の心電図を測定した。その結果、副甲状腺機能低下症の日本人被験者において QT 間隔延長又は不整脈誘発のリスクは認められなかった。TCP-305 試験での心電図評価の結果は［2.7.4.4.3 項］に示す。

以上より、QT/QTc 試験の実施は不要であると判断した。

2.7.2.5 考察

ACP-014 は国内既承認の PTH 製剤と異なり 1 日 1 回の皮下投与により 24 時間にわたって生理的範囲内で PTH の曝露量を維持するために設計されたプロドラッグである。ACP-014 を 1 日 1 回反復投与したとき、定常状態での遊離 PTH のピーク対トラフ比は 1.27～1.55 であり、持続的静脈内投与に類似した PK プロファイルを示した。また、遊離 PTH の曝露量は ACP-014 の用量に比例した。

有効性評価の主要な指標である血清カルシウム濃度は ACP-014 投与開始後速やかに上昇し、健康被験者では投与開始から 10 日間、副甲状腺機能低下症の被験者では約 2 週間で最高値に達した。その後、Week 42 まで血清カルシウム濃度の緩徐な低下傾向が認められたが、それ以降は安定した。血清カルシウム濃度は、これまでに評価した治験期間を通して正常範囲内を維持した。血清カルシウム濃度は投与後 24 時間にわたって安定しており、遊離 PTH 濃度の正常範囲内での維持及び低いピーク対トラフ比と一致した推移を示した。

血清リン濃度は ACP-014 投与開始後に低下し、PTH の腎臓でのリン排泄の促進効果と一致した。血清リン濃度は Week 2～4 で最低値に達し、その後、Week 26 くらいまでわずかに上昇する傾

向を示し、それ以降は安定して推移した。血清リン濃度は評価した治験期間を通してベースラインより低値であり、正常範囲内を維持して推移した。

骨形成及び骨吸収マーカー（P1NP 及び CTx）は、ACP-014 投与開始後の早期に増加し、Week 26 以降減少する傾向が認められたが、ベースラインより高値を維持した。副甲状腺機能低下症の被験者で認められたこれらの変化は、ACP-014 が骨形成を促進しないこと示した。

臨床試験の結果より、ACP-014 は 18 μg PTH(1-34)/日の 1 日 1 回皮下投与で投与を開始し、その後は血清カルシウム濃度に応じて 7 日間隔で被験者ごとに用量を調節する投与方法が適切で安全と判断した。開始用量の調節を必要とする体重や性別等の部分集団は確認されなかった。中等度の腎機能障害、体内の pH の変動や発熱等を伴う病態は、遊離 PTH 濃度にわずかに影響する。内因性要因による遊離 PTH 濃度の変化は、血清カルシウム濃度の変動で把握することが可能であり、血清カルシウム濃度に基づいた被験者ごとの用量調節で対応可能と判断した。

プロドラッグである ACP-014 からの遊離 PTH の放出速度は、生体内の pH 及び温度に依存する。軽度の低体温（35℃）から中等度の発熱（41℃）に相当する温度範囲にわたるリンカー乖離速度の変化は、体温変化の原因である病態と比較して、臨床的に意義はないと考えた。この結論は生命と両立する範囲（7.0～7.6）の pH の変化についても同様である。

休薬の影響をモデルシミュレーションで検討した結果、1～2 回連続して休薬したときの遊離 PTH 濃度の変動は軽微であったが、4 回又は 7 回連続の休薬の場合はそれぞれ約 60%及び約 80%の低下が認められた。遊離 PTH 濃度の変動を可能な限り抑制するためには休薬を避けることが重要である。

2.7.2.6 参考文献

1）Goltzman D. Physiology of Parathyroid Hormone. Endocrinol Metab Clin North Am. 2018;47(4):743-758.

2）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.

3）NKF KDOQI Guidelines [Internet]. [cited 2021 Mar 26]. Available from: http://kidneyfoundation.cachefly.net/professionals/KDOQI/guidelines_bone/background.htm

4）CHMP Safety Working Party's response to the PDCO regarding the use of PEGylated drug products in the paediatric population. 2012. 16 November 2012. EMA/CHMP/SWP/647258/2012.

5）BPAC Briefing Document. BLA 125611 Coagulation Factor IX (Recombinant), GlycoPEGylated N9-GPN9-GP. FDA Blood Products Advisory Committee. April 4, 2017.

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

7）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.

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

9）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.

10）Syed MA, Horwitz MJ, Tedesco MB, et al. Parathyroid hormone-related protein-(1-36) stimulates renal tubular calcium reabsorption in normal human volunteers: implications for the pathogenesis of humoral hypercalcemia of malignancy. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(4):1525-1531.

11）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.

12）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.

13）フォルテオ®皮下注キット 添付文書. 日本イーライリリー株式会社. 2022 年 10 月改訂（第 3 版）.

14）NATPARA® (parathyroid hormone) for injection, for subcutaneous use. US prescribing information. Shire-NPS Pharmaceuticals, Inc. 2022. available from:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125511s028lbl.pdf
15）オスタバロ®皮下注カートリッジ 添付文書．帝人ファーマ株式会社．2023 年 12 月改訂（第 3 版）．

2.7.2.7 付録

2.7.2.7.1 分析法

表 2.7.2-9 ACP-014 の薬物動態及び代謝経路評価に用いた分析法

Analyte	**Measure of**	**Minor Contributions from**	**Measured as**
Total PTH	PTH (PTH(1-34) and PTH(1-33)) in the prodrug in the systemic circulation. Used as surrogate measure of the prodrug concentration[a]	All forms of released and endogenous PTH	Signature peptide 1 after proteolytic digestion of the sample
Total PTH(1-34)	PTH(1-34) in the prodrug in the systemic circulation	PTH(1-34) released from the prodrug	Signature peptide 2 after proteolytic digestion of the sample
Total PTH(1-33)[b]	PTH(1-33) in the prodrug in the systemic circulation	PTH(1-33) released from the prodrug and PTH(1-33) generated from metabolism of the released PTH(1-34)	Signature peptide 3 after proteolytic digestion of the sample
Free PTH(1-34)	PTH(1-34) released from the prodrug	-	Intact peptide PTH(1-34)
Free PTH(1-33)	PTH(1-33) released from the prodrug	PTH(1-33) generated from metabolism of the released PTH(1-34)	Intact peptide PTH(1-33)
Free PTH[c]	Sum of Free PTH(1-34) and Free PTH(1-33)	-	-
mPEG	mPEG bound in the prodrug as well as the mPEG carrier remaining in the circulation after release of PTH	-	mPEG-specific fragment ion after sample hydrolysis

a. Concentration of Total PTH is measured in PTH equivalents, corresponding to approximately 10% of total prodrug molecular weight
b. Used only for metabolism assessment, exploratory method
c. Calculated value

Abbreviations: mPEG: Methoxy-polyethylene glycol; PK: Pharmacokinetic(s); PTH: Parathyroid hormone

2.7.2.7.2 CT-103 試験の結果の概要

表 2.7.2-10 CT-103 試験の概要

Trial no.	CT-103
Population	Healthy adult males and females
Phase (Region)	Phase 1 (Australia)
Design	Randomized, double-blind, placebo-controlled, sequential cohort trial
N	106/132 (Palopegteriparatide/Total)
Mean age (range)	SAD: 27.5 (19-59) years (palopegteriparatide) vs 28.6 (19-59) years (placebo) MAD: 28.2 (19-57) years (palopegteriparatide) vs 25.0 (19-32) years (placebo)
Dosing	SAD: 3.5, 12, 32, 48, 72, 100, and 124 µg PTH(1-34) or placebo MAD: 3.5, 7, 12, 16, 20, and 24 µg PTH(1-34) or placebo x 10 days Using Syringe/needle and vial
Objectives	Primary Objective: To assess the safety and tolerability of single and multiple daily doses of palopegteriparatide in healthy adult subjects Secondary Objective: To evaluate the PK and PD following single and multiple daily doses of palopegteriparatide To assess whether palopegteriparatide treatment controls urine calcium excretion in healthy adult subjects
PK/PD analytes and sample collection times	PK analytes: Free PTH, Free PTH(1-34), Free PTH(1-33), Total PTH and mPEG (only in MAD cohorts) PK sample collection times: SAD: pre-dose, 4, 8, 12, 16, 24, 30, 36, 48, 60, 72, and 96 h postdose MAD: Day 1: pre-dose, 4, 8, 12 and 16 h postdose Day 2, 4, 6 and 8: Pre-dose and 12 h postdose and Day 5: pre-dose Day 10: pre-dose, 4, 8, 12, 16, 24, 30, 36, 48, 60, 72, and 96 h postdose PD analyte and PD sample collection times: SAD: Serum calcium, albumin, phosphate, and magnesium: screening, Day -2, Day -1; Day 1: pre-dose, 4, 8, 12, 16, 24, 30, 36, 48, 60, 72, and 96 h postdose Endogenous PTH(1-84): screening, Day -1, and Day 1: pre-dose, 8, 12, 16, 24 and 48 h postdose Active vitamin D: screening, Day -1 and Day 1: pre-dose, 12, 24, 48, and 72 h postdose Urinary calcium, phosphate, magnesium, and creatinine: Day -1: Baseline in 12 h collection, and Day 1-4: postdose on Days 1-4 (i.e., postdose Day 1: 0-12 h and 12-24 h; Day 2: 24-36 h and 36-48 h; Day 3: 48-60 h and 60-72 h; Day 4: 72-84 h and 84-96 h) Bone turnover markers: serum P1NP, BSAP and CTx Day -1 and Days 1-5 (corresponding to pre-dose) MAD: Serum calcium, albumin, phosphate and magnesium: Screening, Day -2, Day -1, Day 1, pre-dose, 4, 8, 12 and 16 h postdose; Day 2-5: Pre-dose and 4, 8, 12 and 16 h postdose, Day 6-10: Pre-dose and 6 h postdose, and Day 11-14: Daily in the morning (corresponding to pre-dose) Endogenous PTH(1-84): Screening, Day -1; Day 1: pre-dose, 8, 12 and 16 h postdose; Day 2-4: pre-dose, and Days 5, 10, 12, and 14 (corresponding to pre-dose) Active vitamin D: Screening, Day -1, Day 1: Pre-dose and 12 h postdose; Day 2-3, 5, 10, 12, and 14: Pre-dose Urinary calcium, phosphate, magnesium, and creatinine: Day -1; in 12 h collections and Day 10 and 11: Postdose (i.e., 2 collections of 12 hours urine) Bone turnover markers: Serum P1NP, BSAP and CTx: Day -1 and Day 1, 5, 7, 9, 11 and 14; Urine NTx Days 1, 5, 7, 9, 12 and 14 (morning)

Trial no.	CT-103
PK evaluation	The following PK parameters were calculated: SAD: AUC_t, AUC_{inf}, AUC_{0-96}, C_{max}, t_{max}, t_{last}, $t_{1/2}$, and MR MAD: AUC_t, AUC_{0-96}, C_{max}, t_{max}, C_{24h}, $t_{1/2}$, AR and MR
PD evaluation	The absolute and percent change from baseline were summarized for each PD parameter.
Results	Palopegteriparatide demonstrated a dose-dependent increase in Free PTH, with a half-life of approximately 60 h based on SAD and MAD cohorts. In the MAD cohorts, Free PTH and Total PTH at approximate steady-state levels (Day 7 and 10), demonstrated a dose-dependent increase in Free PTH that showed an infusion-like profile with a low peak-to-trough ratio of 1.3 to ~1.6 over 24 h. Dose dependent increase in serum calcium and dose dependent suppression of endogenous PTH(1-84) were observed. Serum phosphate showed a trend towards a reduction with increasing palopegteriparatide doses. Despite increases in serum calcium and hence, increased renal filtered calcium, the fractional excretion of calcium remained within normal limit in all cohorts. PTH released from palopegteriparatide was correlated with a decrease in P1NP and a modestly increased CTx.
Clinical Trial Report Location	Module 5.3.3.1-1

Abbreviations: AR: Accumulation ratio; AUC_{0-96} : Area under the concentration-time curve from zero to 96 h postdose; AUC_{inf}: Area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_t: Area under the concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; BSAP: Bone specific alkaline phosphatase; C_{max} : Maximum observed concentration; CTx: C-terminal telopeptide of type 1 collagen ; MAD: Multiple ascending dose; mPEG: Methoxy-polyethylene glycol; MR: Metabolic ratio; N: Number; P1NP: Procollagen type 1 amino-terminal propeptide; PD: Pharmacodynamic(s); PK: Pharmacokinetic(s); PTH: Parathyroid hormone; SAD: Single ascending dose; $t_{1/2}$: Apparent terminal elimination half-life; t_{last}: Time of last quantifiable concentration; t_{max}: Time of maximum observed concentration

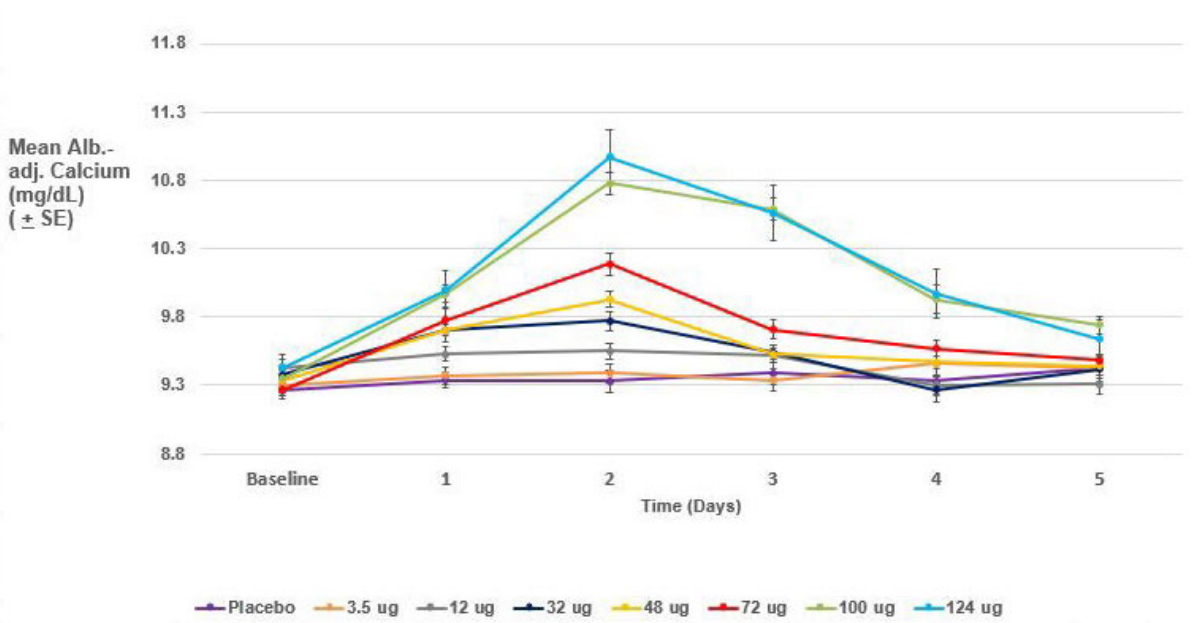


図 2.7.2-43 ACP-014 単回投与後のアルブミン補正血清カルシウム濃度推移（CT-103 試験）

Source:［CT-103 CSR Figure 4］(mean (±SE))
Dose of palopegteriparatide refers to dose of µg PTH(1-34) administered
Abbreviations: SC: subcutaneous; SE: standard error

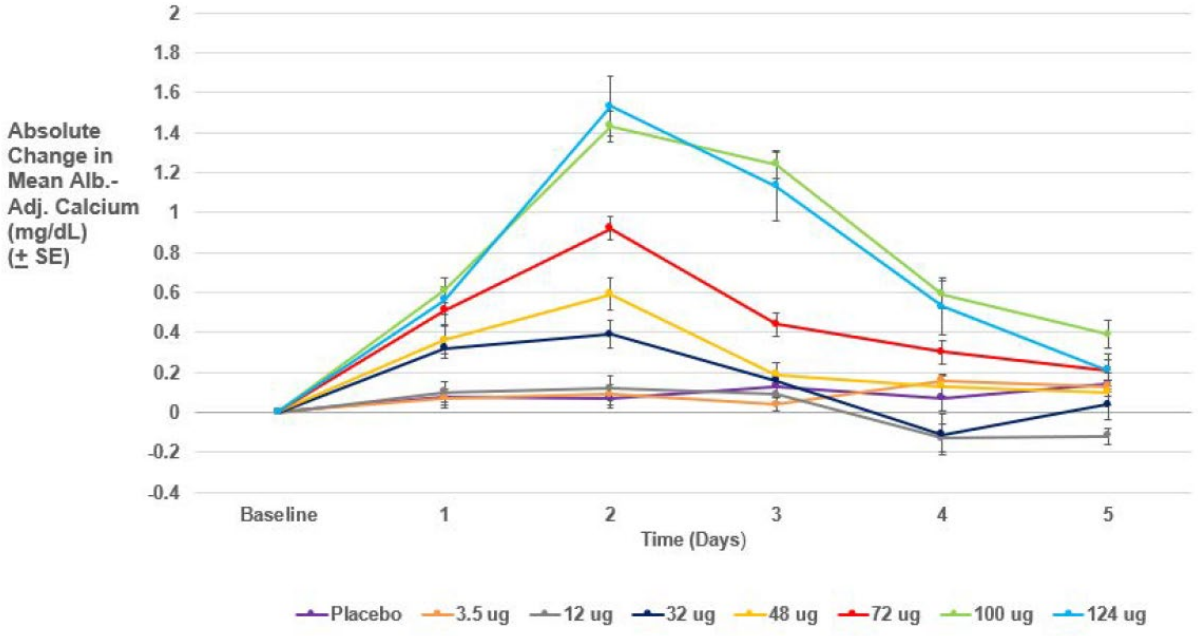


図 2.7.2-44 ACP-014 単回投与後のアルブミン補正血清カルシウム濃度の変化量の推移（CT-103 試験）

Source:［CT-103 CSR Figure 5］(mean (±SE))
Dose of palopegteriparatide refers to dose of µg PTH(1-34) administered
Abbreviations: SC: subcutaneous; SE: standard error

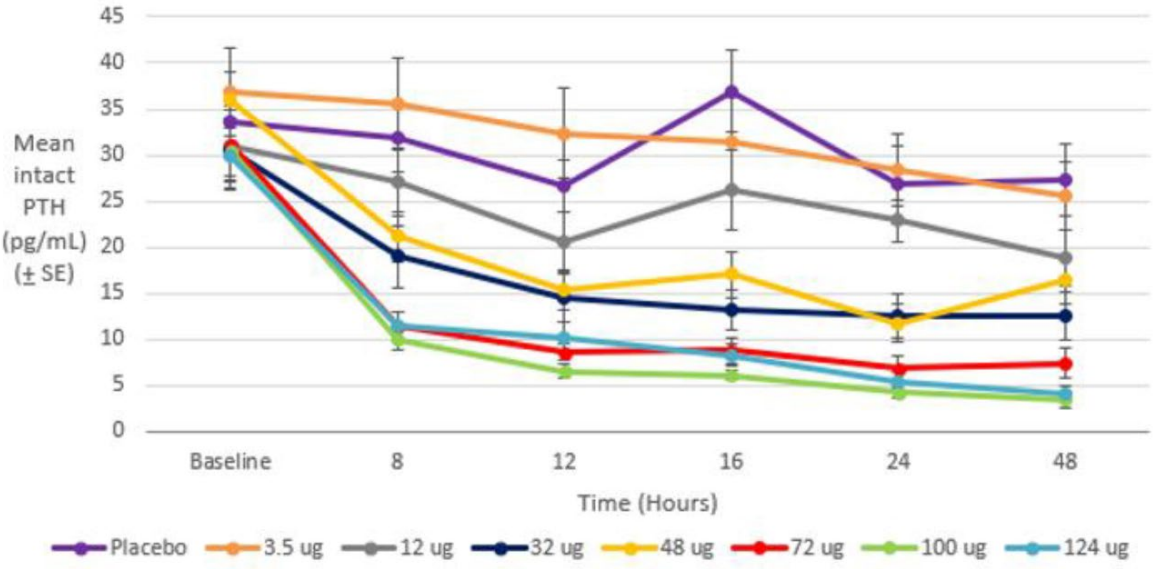


図 2.7.2-45 ACP-014 単回投与後の内因性 PTH（1-84）濃度推移（CT-103 試験）

Source:［CT-103 CSR Figure 10］(mean (±SE))
Dose of palopegteriparatide refers to dose of µg PTH(1-34) administered
Endogenous PTH(1-84) is corresponding to intact PTH
Abbreviations: PTH: Parathyroid hormone; SC: Subcutaneous; SE: Standard error

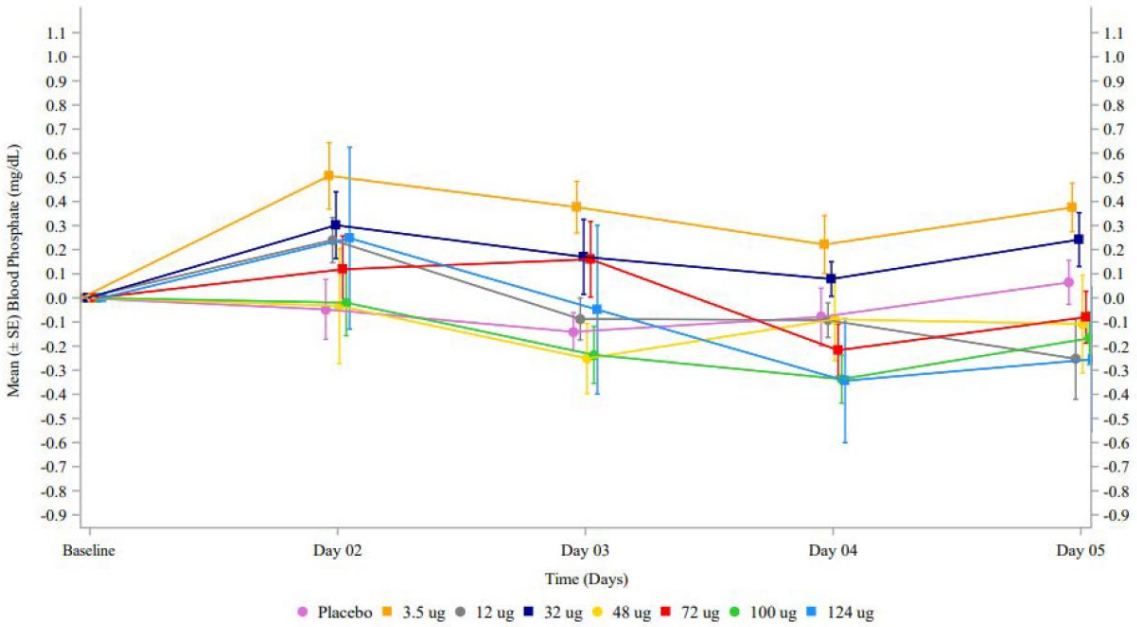


図 2.7.2-46 ACP-014 単回投与後の血清中リン濃度の変化量の推移（CT-103 試験）

Source:［CT-103 CSR, Figure 1.3］adhoc (Mean (±SE))
Dose of palopegteriparatide refers to dose of μg PTH(1-34) administered
Abbreviations: SC: Subcutaneous; SE: Standard error

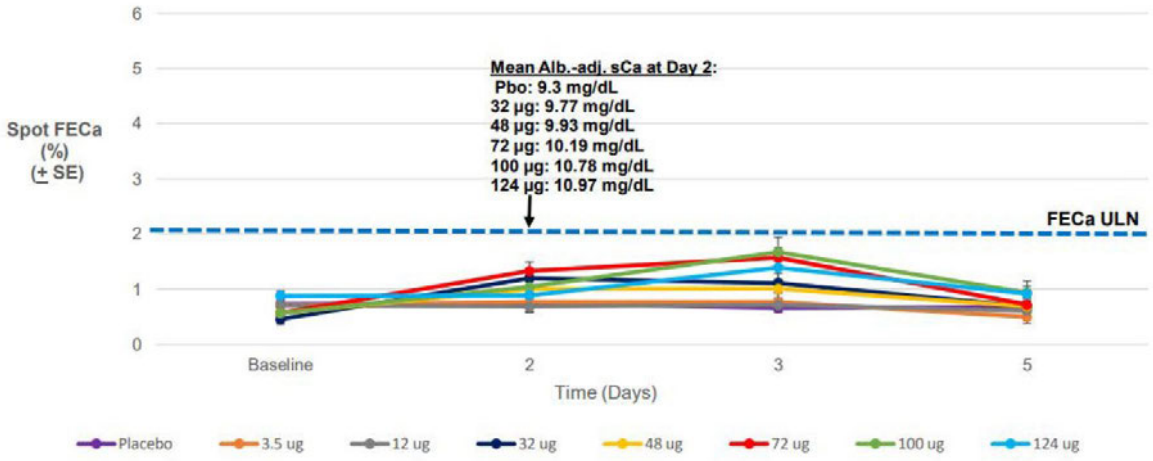


図 2.7.2-47 ACP-014 単回投与後の尿中カルシウム分画排泄率の推移（CT-103 試験）

Source:［CT-103 CSR Figure 8］(% (± SE))
Dose of palopegteriparatide refers to dose of μg PTH(1-34) administered
Abbreviations: ULN: Upper limit of normal; FECa: Fractional excretion of calcium; SC: Subcutaneous; SE:Standard error

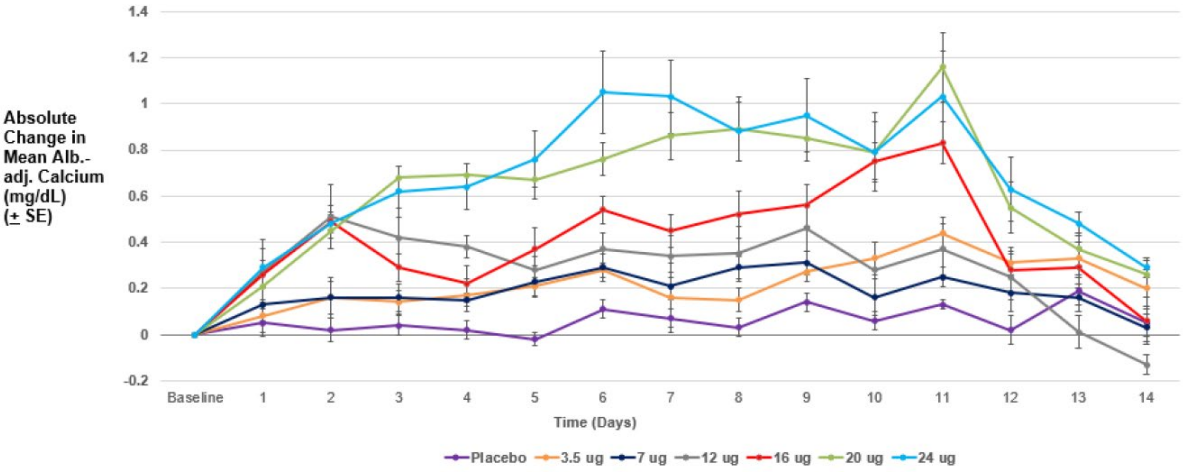


図 2.7.2-48 ACP-014 反復投与時のアルブミン補正血清カルシウム濃度の変化量の推移（CT-103 試験）

Source:［CT-103 CSR Figure 7］(Mean (±SE))
Abbreviations: MAD: Multiple ascending dose; SC: Subcutaneous; SE: Standard error

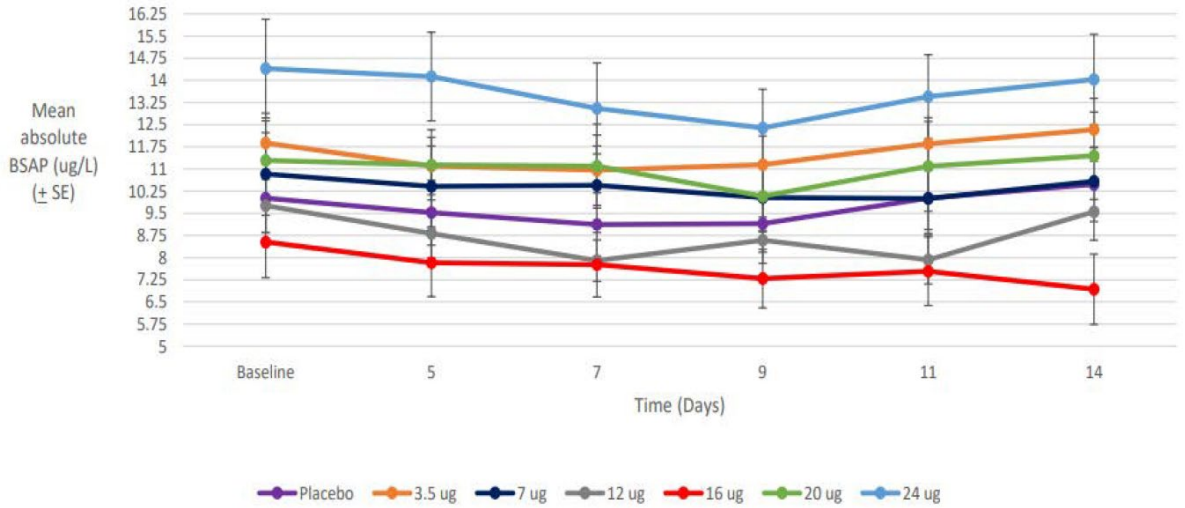


図 2.7.2-49 ACP-014 反復投与時の BSAP 濃度の変化量の推移（CT-103 試験）

Source:［CT-103 CSR Figure 14］
Dose of palopegteriparatide refers to dose of µg PTH(1-34)/day administered
Abbreviations: BSAP: Bone specific alkaline phosphatase; MAD: Multiple ascending dose; PTH: Parathyroid hormone; SC: Subcutaneous; SE: Standard error

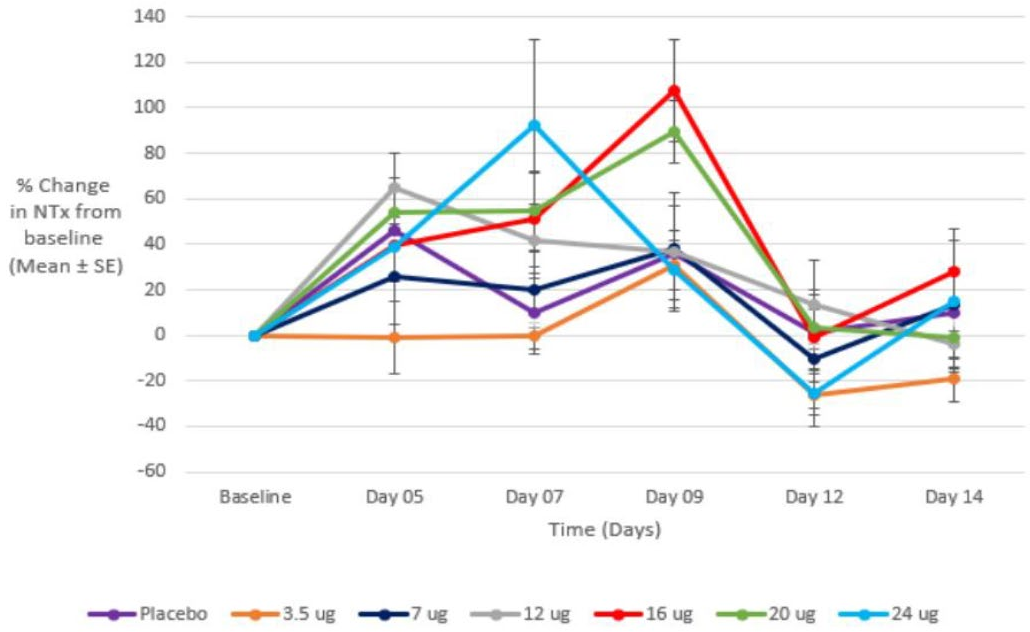


図 2.7.2-50　ACP-014 反復投与時の尿中 NTx 濃度の変化量の推移（CT-103 試験）

Source:［CT-103 CSR Figure 17］
Dose of palopegteriparatide refers to dose of µg PTH(1-34)/day administered
Abbreviations: MAD: Multiple ascending dose; NTx: N-telopeptide of type I collagen; PTH: Parathyroid hormone; SC: Subcutaneous; SE: Standard error

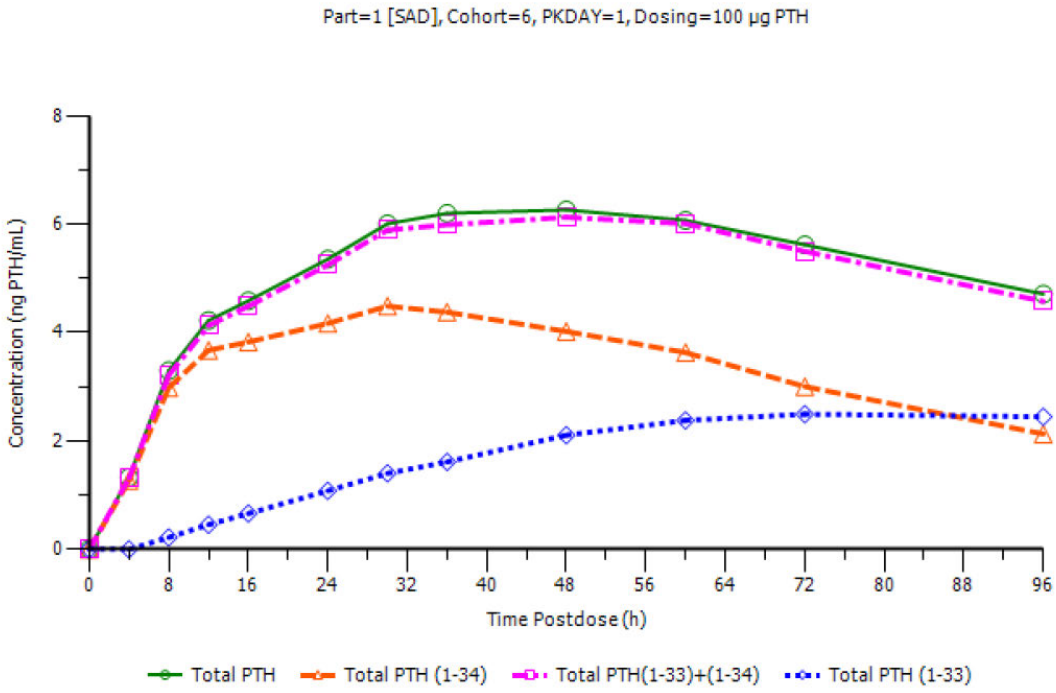


図 2.7.2-51　ACP-014 単回投与後の総 PTH、総 PTH（1-33）、総 PTH（1-34）濃度並びに PTH（1-33）及び PTH（1-34）濃度の合計値の推移（CT-103 試験）

Source:［CT-103 Exploratory metabolism report (10015547-8386607) Figure 8-1］
Abbreviations: PTH: Parathyroid hormone; SC: Subcutaneous

2.7.2.7.3 TCP-104 試験の結果の概要

表 2.7.2-11 TCP-104 試験の概要

Trial no.	TCP-104
Population	Subjects with mild, moderate, or severe RI and healthy controls ● Normal renal function (matched control group), estimated glomerular filtration rate (eGFR) ≥90 mL/min/1.73 m^2 ● Mild RI, eGFR ≥60 to <90 mL/min/1.73 m^2 ● Moderate RI, eGFR ≥30 to <60 mL/min/1.73 m^2 ● Severe RI, eGFR <30 mL/min/1.73 m^2 and not on dialysis
Phase (Region)	Phase 1 (EU)
Design	Non-randomized, parallel-group, single dose trial
N	Normal: 13, Mild RI: 9, Moderate RI: 8 and Severe RI: 8
Median age (range)	57 years (33 - 76)
Dosing	PTH was administered as a single SC injection of approximately 50 µg PTH(1-34) using syringe/needle and cartridge
Objectives	Primary: To evaluate the effect of mild, moderate, and severe RI on the PK of a single dose of palopegteriparatide compared to healthy, demographically matched subjects with normal renal function Secondary: To investigate the effect of mild, moderate, and severe RI on the safety and tolerability of a single dose of palopegteriparatide compared to healthy, demographically matched subjects with normal renal function
PK/PD analytes and sample collection times	PK analytes: Free PTH(1-34), Total PTH, and mPEG
PK evaluation	C_{max}, t_{max}, AUC_t, AUC_{inf}, t_{last}, and $t_{1/2}$ for Free PTH(1-34), Total PTH and mPEG
Statistical evaluation of PK parameters	Analysis of variance (ANOVA) was used to compare the PK parameters for Free PTH(1-34), Total PTH, and mPEG for (AUC_{inf}, AUC_t, and C_{max}) between subjects with RI and demographically matched subjects with normal renal function. The PK parameters were log-transformed (base e) prior to analysis. Each subject in a RI group had 1 matched subject in the normal renal function group. The ANOVA model contained a term for renal function (normal, mild, moderate, severe) as a fixed effect and matched subject pair as a random effect. The mean differences between each impaired renal function group (mild, moderate, severe) and the normal renal function group were calculated, along with 90% confidence intervals (CIs). These were back-transformed to give geometric mean ratios and 90% CIs for the comparisons between subjects with RI and subjects with normal renal function. t_{max} was analyzed nonparametrically using the Wilcoxon signed rank sum test. The median differences between each impaired renal function group and the normal renal function group were calculated, along with 90% CIs.
PD evaluation	Albumin-adjusted serum calcium, serum phosphate, FECa, endogenous PTH(1-84), and 1,25-$(OH)_2D_3$ concentrations after single dose over time
Results	The exposure to Free PTH(1-34), Total PTH, and mPEG was comparable between all groups except for Free PTH(1-34) for subjects with severe RI. Mean serum calcium and FECa profiles following palopegteriparatide administration were similar across the normal renal function and RI groups with the expected increase in serum calcium and FECa following the administration of palopegteriparatide. Following palopegteriparatide administration, mean serum phosphate and 1,25-$(OH)_2D_3$ levels decreased from baseline in the normal renal function and mild RI groups, but remained similar to baseline in the moderate and severe RI groups.
Clinical Trial Report Location	Module 5.3.3.3-1

Abbreviations: 1,25-$(OH)_2D_3$: Calcitriol, the active hormonal form of vitamin D; ANOVA: Analysis of variance; AUC_t: Area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; AUC_{inf}: Area under the concentration-time curve from time zero to infinity; CI: Confidence interval; C_{max}: Maximum observed concentration;

eGFR: Estimated glomerular filtration rate; FECa: Fractional excretion of calcium; mPEG: Methoxy-polyethylene glycol; PK: Pharmacokinetic(s); PTH: Parathyroid hormone; RI: Renal impairment; SC: Subcutaneous; SD: Standard deviation; $t_{1/2}$: Apparent terminal elimination half-life; t_{last} : Time of last quantifiable concentration; t_{max}: Time of maximum observed concentration

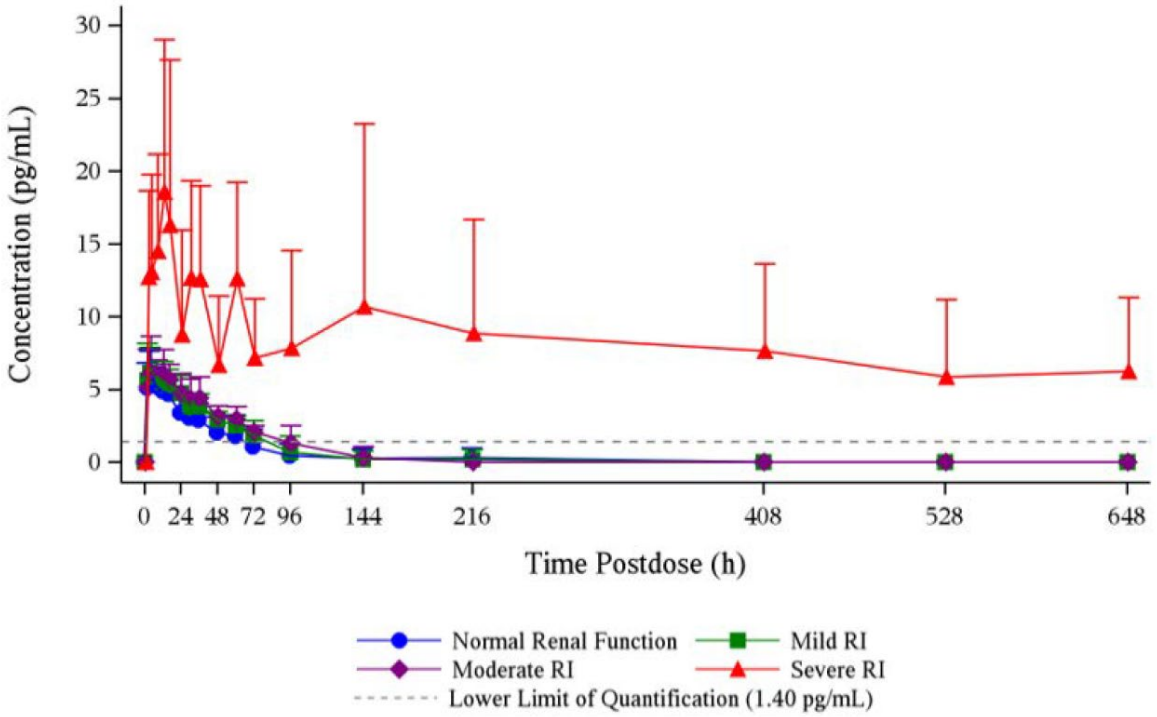


図 2.7.2-52 ACP-014 単回投与後の血漿中遊離 PTH（1-34）濃度推移（50 μg PTH(1-34)投与）（TCP-104 試験）

Source:［TCP-104 CSR Figure 14.4.1-1］, Page 1 (Mean (+SD))
13 subjects with normal renal function, 9 subjects in the mild RI group, 8 subjects in the moderate RI group, and 8 subjects in the severe RI cohorts. Note: The measured Free PTH(1-34) concentrations determined for the severe RI subjects should be viewed with caution based on selectivity evaluation ([redacted]).
Abbreviation: PTH: Parathyroid Hormone, RI: Renal impairment; SC: Subcutaneous, SD: Standard Deviation

表 2.7.2-12　ACP-014 単回投与後の血漿中遊離 PTH（1-34）の PK パラメータ（50 μg PTH(1-34)投与）（TCP-104 試験）

Parameter	Statistic	Normal Renal Function (N = 13)	Mild RI (N = 9)	Moderate RI (N = 8)	Severe RI (N = 8)
C_{max} (pg/mL)	Geometric Mean	6.18	6.77	6.76	18.5
	Geometric CV	24.1	21.1	27.2	70.2
	Min	3.43	4.89	5.15	6.20
	Max	9.66	8.86	11.2	39.3
	n	13	9	8	8
t_{max} (h)	Median	4.10	4.10	6.05	12.03
	Min	2.13	2.00	2.00	2.13
	Max	12.10	15.67	16.00	143.83
	n	13	9	8	8
AUC_t (h*pg/mL)	Geometric Mean	234	314	327	3590
	Geometric CV	65.4	28.8	34.9	171.2
	Min	68.6	200	218	270
	Max	617	511	620	10100
	n	13	9	8	8
AUC_{inf} (h*pg/mL)	Geometric Mean	305	424	451	2580
	Geometric CV	43.9	28.9	42.5	488.3
	Min	217	331	287	346
	Max	644	674	835	10800
	n	6	5	5	3
$\%AUC_{extrap}$ (%)	Geometric Mean	25.6	21.1	24.3	12.3
	Geometric CV	12.6	29.7	15.1	62.7
	Min	21.9	15.0	19.7	6.96
	Max	29.8	29.8	29.8	22.0
	n	6	5	5	3
t_{last} (h)	Median	72.08	72.08	95.50	647.92
	Min	30.00	60.00	71.82	72.00
	Max	240.00	216.00	144.00	648.92
	n	13	9	8	8
$t_{1/2}$ (h)	Arithmetic Mean	44.1	41.8	47.5	122
	Arithmetic SD	21.6	16.2	11.8	79.0
	Min	23.1	24.9	33.0	37.0
	Max	79.9	69.5	67.3	193
	n	8	7	8	3

AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_t = area under the concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration; %AUCextrap = percentage of area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation (%); n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects in PK population; PK = pharmacokinetic(s); PTH = Parathyroid hormone; RI = renal impairment; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; t_{last} = time of last quantifiable concentration; t_{max} = time of maximum observed concentration

Note: The measured Free PTH(1-34) concentrations determined for the severe RI subjects should be viewed with caution based on selectivity evaluation ([redacted]).

Source: ［TCP-104 CSR Table 14.4.1-2］

The measured Free PTH(1-34) concentrations determined for the severe RI subjects should be viewed with caution based on selectivity evaluation ([redacted]).

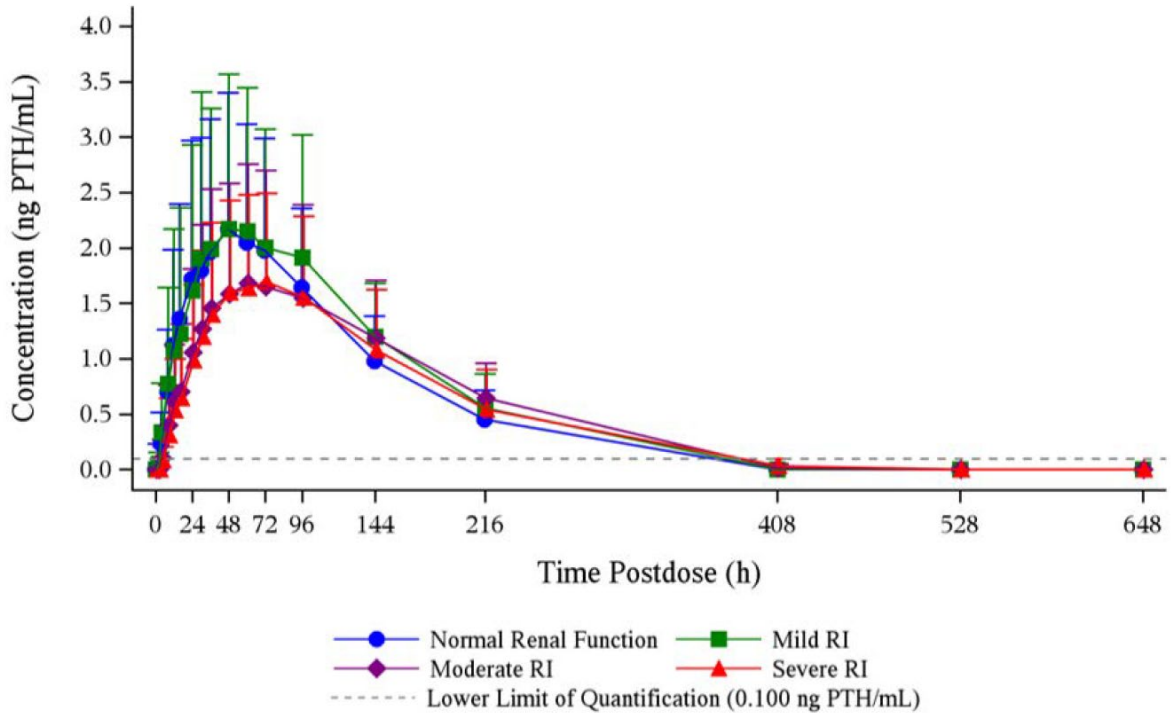


図 2.7.2-53 ACP-014 単回投与後の血漿中総 PTH 濃度推移（50 μg PTH(1-34)投与）
（TCP-104 試験）

Source:［TCP-104 CSR Figure 14.4.1-1］, Page 2 (Mean (+SD))
13 subjects with normal renal function, 9 subjects in the mild RI group, 8 subjects in the moderate RI group, and 8 subjects in the severe RI cohorts
Abbreviations: PTH: Parathyroid Hormone, RI: Renal impairment; SC: Subcutaneous, SD: Standard Deviation

表 2.7.2-13 ACP-014 単回投与後の血漿中総 PTH の PK パラメータ（50 µg PTH(1-34)投与）（TCP-104 試験）

Parameter	Statistic	Normal Renal Function (N = 13)	Mild RI (N = 9)	Moderate RI (N = 8)	Severe RI (N = 8)
C_{max}	Geometric Mean	1.91	1.99	1.51	1.43
(ng PTH/mL)	Geometric CV	67.3	59.1	62.2	102.2
	Min	0.469	0.747	0.671	0.203
	Max	4.73	5.64	3.94	2.64
	n	13	9	8	8
t_{max} (h)	Median	48.18	60.00	72.04	60.00
	Min	24.07	30.00	60.00	36.00
	Max	72.08	96.00	143.05	96.03
	n	13	9	8	8
AUC_t	Geometric Mean	228	263	224	184
(h*ng PTH/mL)	Geometric CV	68.8	51.5	59.8	157.7
	Min	44.2	109	91.9	13.3
	Max	490	675	481	404
	n	13	9	8	8
AUC_{inf}	Geometric Mean	316	353	330	354
(h*ng PTH/mL)	Geometric CV	37.5	37.2	49.1	24.3
	Min	181	250	188	286
	Max	547	789	610	501
	n	12	8	5	6
$\%AUC_{extrap}$	Geometric Mean	15.6	14.7	20.7	10.4
(%)	Geometric CV	43.0	62.8	21.3	102.8
	Min	8.75	4.26	16.4	3.78
	Max	29.9	26.8	28.5	26.5
	n	12	8	5	6
t_{last} (h)	Median	192.00	216.00	215.96	216.00
	Min	144.00	192.07	192.17	96.00
	Max	240.00	216.00	384.03	407.75
	n	13	9	8	8
$t_{1/2}$ (h)	Arithmetic Mean	70.5	69.9	79.1	72.5
	Arithmetic SD	18.6	16.3	10.6	12.8
	Min	39.2	37.9	71.2	46.5
	Max	102	88.3	97.3	88.6
	n	13	8	5	7

AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_t = area under the concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration; %AUCextrap = percentage of area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation (%); n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects in PK population; PK = pharmacokinetic(s); PTH = Parathyroid hormone; RI = renal impairment; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; t_{last} = time of last quantifiable concentration; t_{max} = time of maximum observed concentration

Source:［TCP-104 CSR Table 14.4.1-2］

表 2.7.2-14 ACP-014 単回投与後の血漿中 mPEG の PK パラメータ（50 µg PTH(1-34)投与）（TCP-104 試験）

Parameter	Statistic	Normal Renal Function (N = 13)	Mild RI (N = 9)	Moderate RI (N = 8)	Severe RI (N = 8)
C_{max} (ng/mL)	Geometric Mean	36.8	41.8	40.5	39.2
	Geometric CV	63.1	51.1	55.8	45.4
	Min	10.5	17.1	17.9	18.0
	Max	86.3	111	79.8	70.4
	n	13	9	8	7
t_{max} (h)	Median	96.08	143.92	143.57	143.83
	Min	72.08	60.00	96.00	72.05
	Max	144.00	144.07	216.00	144.27
	n	13	9	8	7
AUC_t (h*ng/mL)	Geometric Mean	9110	13600	15500	12500
	Geometric CV	81.8	52.3	45.4	109.6
	Min	1550	5510	8420	2120
	Max	18700	33500	28900	29700
	n	13	9	8	7
AUC_{inf} (h*ng/mL)	Geometric Mean	14400	17400	20100	20400
	Geometric CV	31.3	46.5	48.1	83.1
	Min	8140	7490	11200	9590
	Max	20400	37500	38300	40600
	n	10	8	6	3
$\%AUC_{extrap}$ (%)	Geometric Mean	13.5	16.0	14.6	20.6
	Geometric CV	43.3	38.2	46.5	48.6
	Min	6.76	10.5	7.61	12.1
	Max	27.8	26.4	24.4	27.0
	n	10	8	6	3
t_{last} (h)	Median	623.33	647.83	647.48	624.55
	Min	144.00	526.67	643.42	216.00
	Max	648.75	671.93	671.93	648.20
	n	13	9	8	7
$t_{1/2}$ (h)	Arithmetic Mean	200	220	249	362
	Arithmetic SD	33.7	44.7	91.8	166
	Min	163	148	157	113
	Max	264	299	419	583
	n	10	8	7	6

AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_t = area under the concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration; $\%AUC_{extrap}$ = percentage of area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation (%); n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects in PK population; PK = pharmacokinetic(s); PTH = Parathyroid hormone; RI = renal impairment; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; t_{last} = time of last quantifiable concentration; t_{max} = time of maximum observed concentration

Source: ［TCP-104 CSR Table 14.4.1-2］

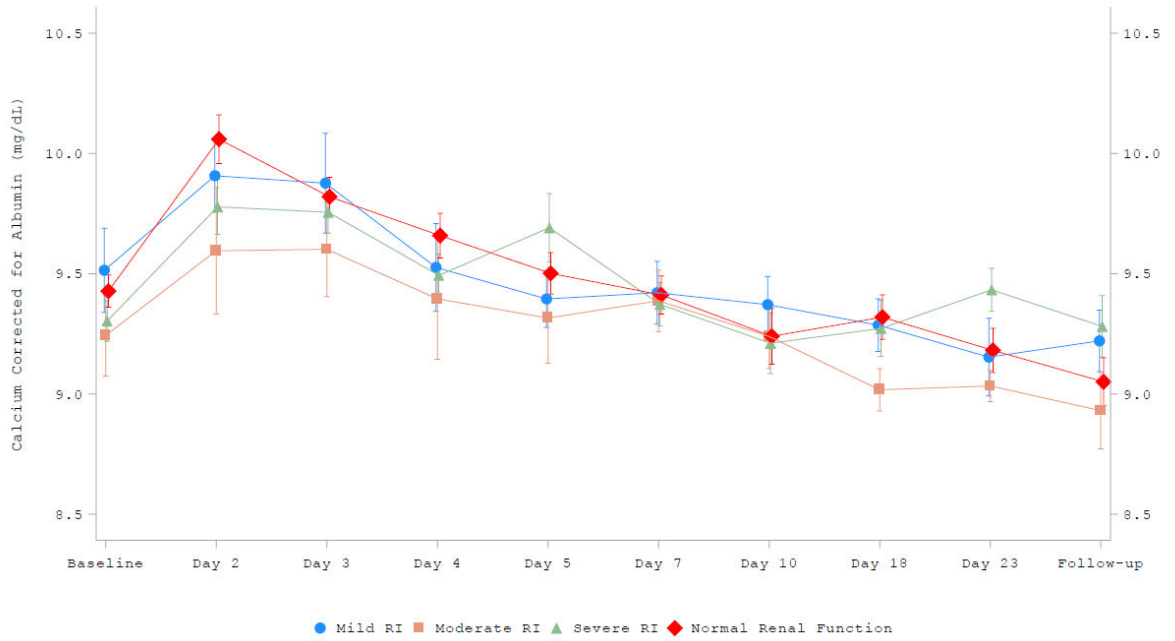


図 2.7.2-54 ACP-014 単回投与後のアルブミン補正血清カルシウム濃度推移
（50 μg PTH(1-34)投与）（TCP-104 試験）

Source:［TCP-104 CSR Figure 14.2.1.1］(Mean (±SE))
Abbreviations: PTH: Parathyroid hormone; RI: Renal impairment; SC: Subcutaneous; SE: Standard error

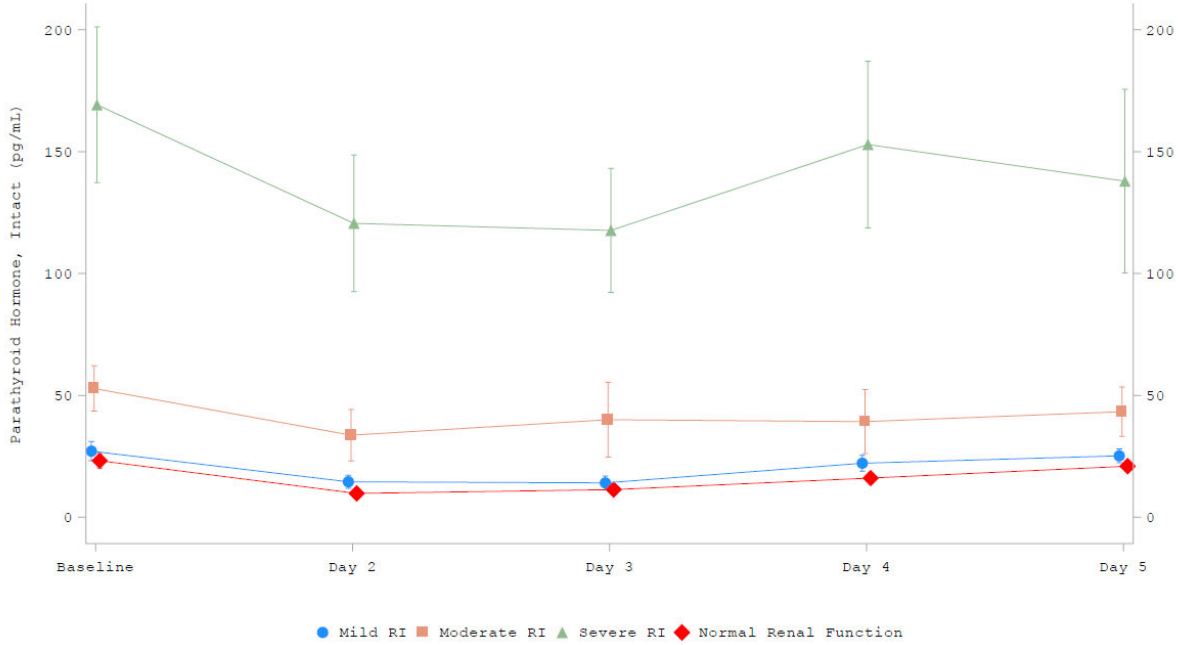


図 2.7.2-55 ACP-014 単回投与後の内因性 PTH（1-84）濃度推移
（50 μg PTH(1-34)投与）（TCP-104 試験）

Source:［TCP-104 CSR Figure 14.2.1.7］(Mean (±SE))
Abbreviations: PTH: Parathyroid hormone; RI: Renal impairment; SC: Subcutaneous; SE: Standard error

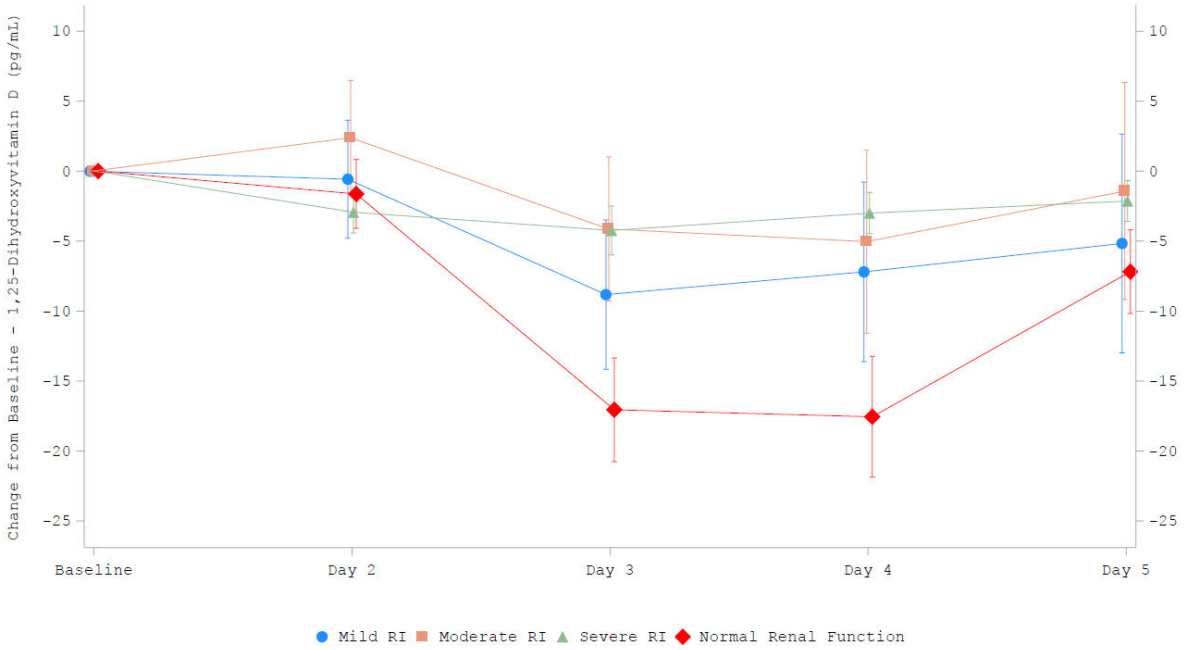


図 2.7.2-56 ACP-014 単回投与後の活性型ビタミン D 濃度の変化量の推移
（50 μg PTH(1-34)投与）（TCP-104 試験）

Source:［TCP-104 CSR Figure 14.2.1.10］(Mean (±SE))
Abbreviations: $1,25\text{-}(OH)_2D_3$: Calcitriol, the active hormonal form of vitamin D; PTH: Parathyroid hormone; RI = Renal impairment; SC: Subcutaneous; SE: Standard error

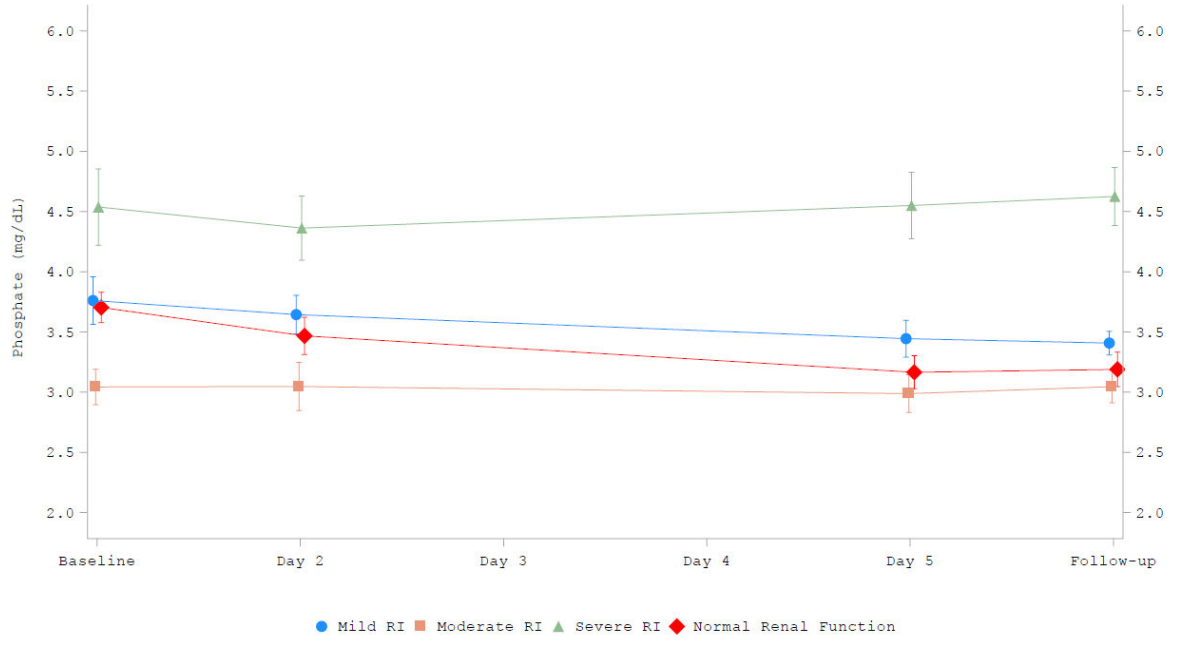


図 2.7.2-57 ACP-014 単回投与後の血清中リン濃度推移（50 μg PTH(1-34)投与）
（TCP-104 試験）

Source:［TCP-104 CSR Figure 14.2.1.11］(Mean (±SE))
Abbreviations: PTH: Parathyroid hormone; RI: Renal impairment; SC: Subcutaneous; SE: Standard error

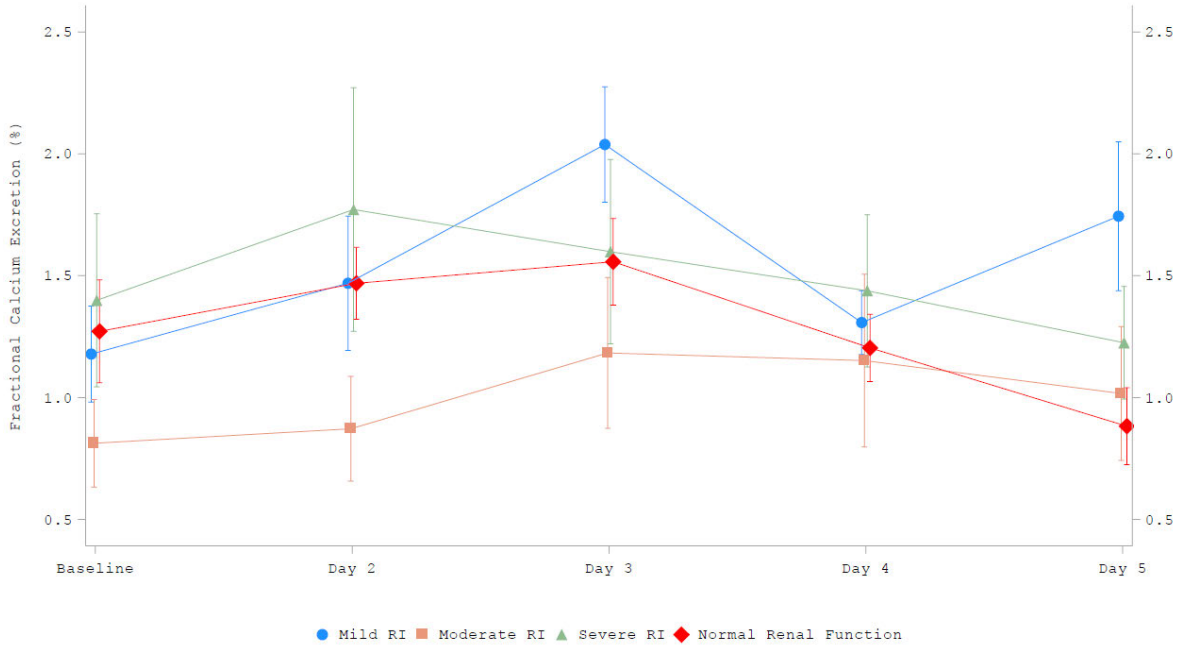


図 2.7.2-58 ACP-014 単回投与後の尿中カルシウム分画排泄率の推移（50 μg PTH(1-34)投与）（TCP-104 試験）

Source:［TCP-104 CSR Figure 14.2.1.3］(Mean (±SE))
Abbreviations: PTH: Parathyroid hormone; RI: Renal impairment; SC: Subcutaneous; SE: Standard error

表 2.7.2-15 ACP-014 単回投与後の血漿中遊離 PTH（1-34）の PK パラメータに及ぼす腎機能の影響（TCP-104 試験）

Parameter	Group	n	GLSM	Test versus Control Ratio of GLSM (90% CI)
AUC_t (h*pg/mL)	Normal Renal Function (Control)	9	220	
	Mild RI (Test)	9	314	143 (101, 203)
	Normal Renal Function (Control)	7	256	
	Moderate RI (Test)	7	342	134 (71.2, 250)
	Normal Renal Function (Control)	8	261	
	Severe RI (Test)	8	3590	1380 (583, 3250)
C_{max} (pg/mL)	Normal Renal Function (Control)	9	6.00	
	Mild RI (Test)	9	6.77	113 (95.6, 133)
	Normal Renal Function (Control)	7	5.97	
	Moderate RI (Test)	7	6.99	117 (85.9, 160)
	Normal Renal Function (Control)	8	6.56	
	Severe RI (Test)	8	18.5	283 (182, 440)
t_{max} (h)[#]	Normal Renal Function (Control)	9	4.10	
	Mild RI (Test)	9	4.10	-0.0667 (-3.98, 2.94)
	Normal Renal Function (Control)	7	4.10	
	Moderate RI (Test)	7	8.00	1.92 (-3.27, 8.72)
	Normal Renal Function (Control)	8	4.10	
	Severe RI (Test)	8	12.0	6.97 (1.95, 71.8)

The median and estimate of median difference (90% CI) from the Hodges-Lehmann estimator of the Wilcoxon signed rank test presented.

AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_t = area under the concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; GLSM = geometric least squares mean; n = number of subjects with valid observations; RI = renal impairment; t_{max} = time of maximum observed concentration

Model: ln(parameter) = study group + matched subject pair + random error, with matched subject pair fitted as a random effect

The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural log (ln) scale.

Each statistical comparison between a renal impairment (test) group versus normal renal function (control) group has been performed separately.

Each subject in a renal impairment group has 1 matched subject in the normal renal function group. Insufficient Free PTH(1-34) data to perform statistical analysis of AUC_{inf}.

Source:［TCP-104 CSR Table 14.4.1-3］

表 2.7.2-16　ACP-014 単回投与後の血漿中総 PTH の PK パラメータに及ぼす腎機能の影響（TCP-104 試験）

Parameter	Group	n	GLSM	Test versus Control Ratio of GLSM (90% CI)
AUC_t (h*ng PTH/mL)	Normal Renal Function (Control)	9	205	
	Mild RI (Test)	9	263	129 (76.4, 216)
	Normal Renal Function (Control)	7	281	
	Moderate RI (Test)	7	235	83.4 (48.4, 144)
	Normal Renal Function (Control)	8	249	
	Severe RI (Test)	8	184	74.0 (33.9, 162)
AUC_{inf} (h*ng PTH/mL)	Normal Renal Function (Control)	7	317	
	Mild RI (Test)	7	315	99.5 (72.8, 136)
	Normal Renal Function (Control)	5	293	
	Moderate RI (Test)	5	330	113 (64.5, 197)
	Normal Renal Function (Control)	6	283	
	Severe RI (Test)	6	354	125 (95.5, 164)
C_{max} (ng PTH/mL)	Normal Renal Function (Control)	9	1.67	
	Mild RI (Test)	9	1.99	119 (71.6, 197)
	Normal Renal Function (Control)	7	2.18	
	Moderate RI (Test)	7	1.61	74.1 (40.8, 135)
	Normal Renal Function (Control)	8	2.00	
	Severe RI (Test)	8	1.43	71.8 (39.4, 131)
t_{max} (h)[#]	Normal Renal Function (Control)	9	48.2	
	Mild RI (Test)	9	60.0	17.9 (-0.0333, 30.0)
	Normal Renal Function (Control)	7	48.2	
	Moderate RI (Test)	7	72.0	18.0 (6.04, 53.5)
	Normal Renal Function (Control)	8	48.2	
	Severe RI (Test)	8	60.0	11.8 (-12.1, 35.5)

The median and estimate of median difference (90% CI) from the Hodges-Lehmann estimator of the Wilcoxon signed rank test presented.

AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_t = area under the concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; GLSM = geometric least squares mean; n = number of subjects with valid observations; RI = renal impairment; t_{max} = time of maximum observed concentration

Model: ln(parameter) = study group + matched subject pair + random error, with matched subject pair fitted as a random effect

The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural log (ln) scale.

Each statistical comparison between a renal impairment (test) group versus normal renal function (control) group has been performed separately.

Each subject in a renal impairment group has 1 matched subject in the normal renal function group.

Source:［TCP-104 CSR Table 14.4.1-3］

表 2.7.2-17 ACP-014 単回投与後の血漿中 mPEG の PK パラメータに及ぼす腎機能の影響（TCP-104 試験）

Parameter	Group	n	GLSM	Test versus Control Ratio of GLSM (90% CI)
AUC_t (h*ng/mL)	Normal Renal Function (Control)	9	8560	
	Mild RI (Test)	9	13600	159 (87.4, 288)
	Normal Renal Function (Control)	7	12900	
	Moderate RI (Test)	7	15300	118 (78.8, 178)
	Normal Renal Function (Control)	7	9980	
	Severe RI (Test)	7	12500	125 (57.9, 271)
AUC_{inf} (h*ng/mL)	Normal Renal Function (Control)	6	13800	
	Mild RI (Test)	6	15400	111 (77.1, 160)
	Normal Renal Function (Control)	6	14300	
	Moderate RI (Test)	6	20100	141 (91.8, 216)
	Normal Renal Function (Control)	3	15700	
	Severe RI (Test)	3	20400	130 (36.2, 464)
C_{max} (ng/mL)	Normal Renal Function (Control)	9	31.9	
	Mild RI (Test)	9	41.8	131 (82.0, 209)
	Normal Renal Function (Control)	7	43.4	
	Moderate RI (Test)	7	40.8	94.2 (54.3, 164)
	Normal Renal Function (Control)	7	38.9	
	Severe RI (Test)	7	39.2	101 (64.6, 157)
t_{max} (h)[#]	Normal Renal Function (Control)	9	96.1	
	Mild RI (Test)	9	144	0.0334 (-17.9, 24.0)
	Normal Renal Function (Control)	7	96.1	
	Moderate RI (Test)	7	143	41.6 (-23.8, 107)
	Normal Renal Function (Control)	7	144	
	Severe RI (Test)	7	144	11.8 (-36.0, 47.8)

The median and estimate of median difference (90% CI) from the Hodges-Lehmann estimator of the Wilcoxon signed rank test presented.

AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_t = area under the concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; GLSM = geometric least squares mean; n = number of subjects with valid observations; RI = renal impairment; t_{max} = time of maximum observed concentration

Model: ln(parameter) = study group + matched subject pair + random error, with matched subject pair fitted as a random effect

The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural log (ln) scale.

Each statistical comparison between a renal impairment (test) group versus normal renal function (control) group has been performed separately.

Each subject in a renal impairment group has 1 matched subject in the normal renal function group.

Source:［TCP-104 CSR Table 14.4.1-3］

2.7.2.7.4 TCP-105 試験の結果の概要

表 2.7.2-18 TCP-105 試験の概要

Trial no.	TCP-105
Population	Healthy adult Japanese and non-Japanese males
Phase (Region)	Phase 1 (North America)
Design	Randomized, double-blind, parallel, single dose trial
N	42/48 (Palopegteriparatide/Total)
Mean age (range)	36 years (21 to 51)
Dosing	Palopegteriparatide was administered as a single SC injection of ~50 µg, 75 µg or ~100 µg of PTH(1-34) or placebo using syringe/needle and cartridge
Objectives	Primary: To compare the PK profile of palopegteriparatide, measured as C_{max} and AUC_{0-120} of Free PTH(1-34) when administered SC in healthy adult Japanese and non-Japanese subjects. Secondary: To compare the PK profile of palopegteriparatide, measured as C_{max} and AUC_{0-120} of Total PTH and mPEG, when administered SC in healthy adult Japanese and non-Japanese subjects. To compare the PK profile of Free PTH (Free PTH[1-34] and PTH[1-33]) in the ~100 µg PTH(1-34) cohorts. To characterize the PD (albumin adjusted serum calcium) profile in healthy adult Japanese and non-Japanese subjects.
PK/PD analytes and sample collection times	PK analytes: Free PTH, Free PTH(1-34), Free PTH(1-33), Total PTH and mPEG: At baseline, 2, 4, 8, 12, 16, 24, 30, 36, 48, 60, 72, 96 and 120 h postdose PD marker: Serum calcium, albumin and phosphate: At baseline, 4, 8, 12, 16, 24, 30, 36, 48, 60, 72, and 96 h postdose fasting
PK evaluation	t_{max}, C_{max} and AUC_{0-120} for Free PTH(1-34), Free PTH (only the ~100 µg PTH(1-34)) Total PTH and mPEG
Statistical evaluation of PK parameters	The primary PK endpoint was comparison of AUC_{0-120} and C_{max} of Free PTH(1-34) between Japanese and non-Japanese subjects. An ANOVA was used to compare the 2 cohorts within a dose level for each of the log-transformed PK endpoints. A 90% confidence interval (CI) was calculated for the ratio of population geometric means of exponentiated least squares means (Japanese/non-Japanese). Similarity between the Japanese and non-Japanese cohorts was evaluated from the above and other analyses in a descriptive manner. t_{max} was analyzed nonparametrically using the Wilcoxon rank sum test. The median differences between Japanese and non-Japanese were calculated separately for each dose group, along with 90% CIs.
PD evaluation	Evaluation of albumin-adjusted serum calcium and serum phosphate over time
Statistical evaluation of PD parameter	An ANOVA was used to compare the Japanese to the non-Japanese subjects for albumin-adjusted serum calcium
Results	The exposure of Free PTH, Total PTH, and mPEG was similar in Japanese and non-Japanese subjects, as was the near dose-dependent increase in albumin-adjusted serum calcium.
Clinical Trial Report Location	Module 5.3.3.1-2

Abbreviations: ANOVA: Analysis of variance; $AUC_{0-120:}$: Area under the concentration-time curve from zero to 120 h postdose; CI: Confidence interval; C_{max}: Maximum observed concentration; mPEG: Methoxy-polyethylene glycol; N: Number; PD: Pharmacodynamic(s); PK: Pharmacokinetic(s); PTH: Parathyroid hormone; t_{max}: Time of maximum observed concentration

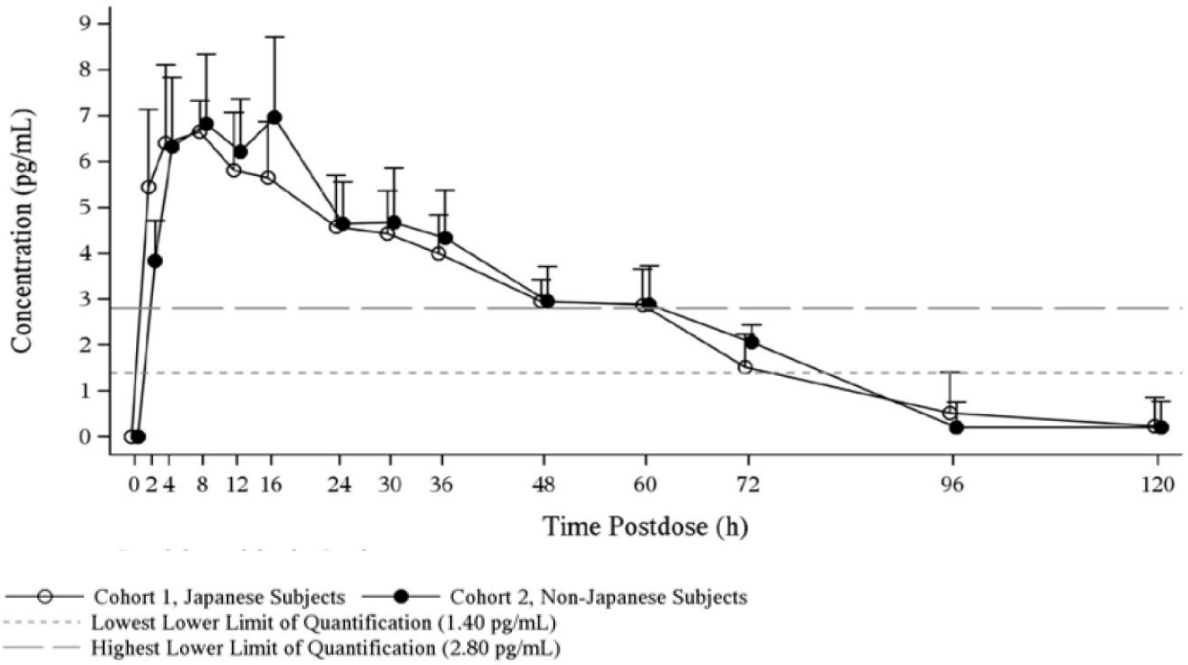


図 2.7.2-59　日本人と非日本人の血漿中遊離 PTH（1-34）濃度推移の比較
（50 μg PTH(1-34)単回投与）（TCP-105 試験）

Source:［TCP-105 PK report Figure 10-1］Arithmetic (Mean (+SD))
Abbreviations: PK: Pharmacokinetic(s); PTH: Parathyroid hormone; SC: Subcutaneous; SD: Standard deviation

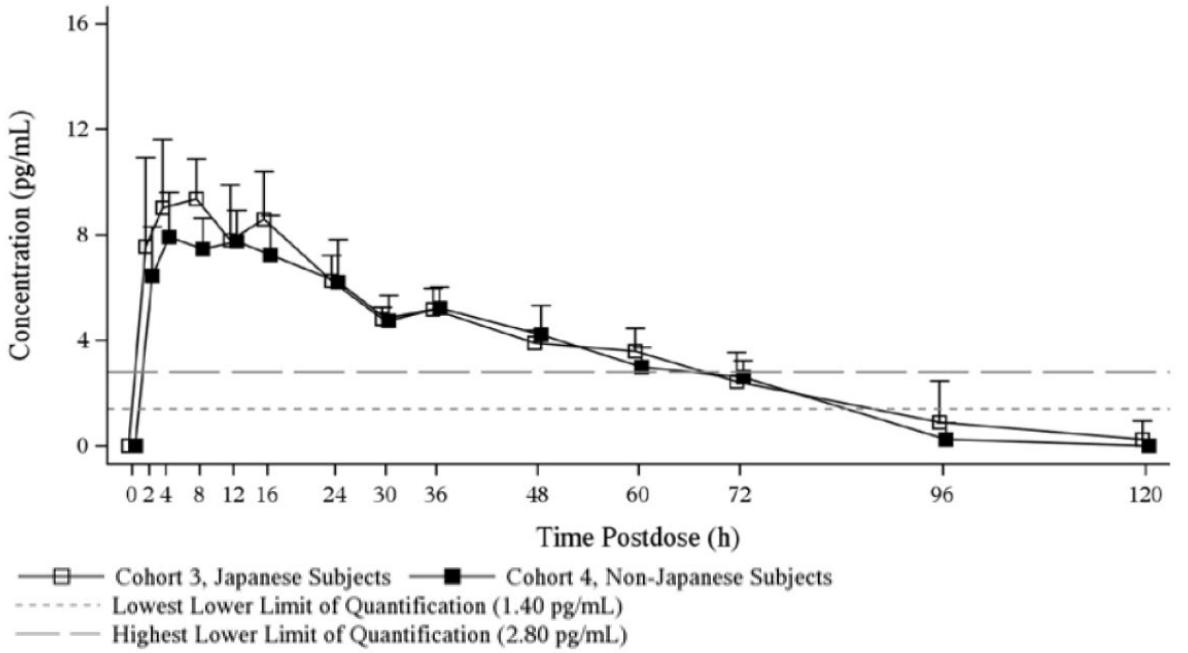


図 2.7.2-60　日本人と非日本人の血漿中遊離 PTH（1-34）濃度推移の比較
（75 μg PTH(1-34)単回投与）（TCP-105 試験）

Source:［TCP-105 PK report Figure 10-2］Arithmetic (Mean (+SD))
Abbreviations: PK: Pharmacokinetic(s); PTH: Parathyroid hormone; SC: Subcutaneous; SD: Standard deviation

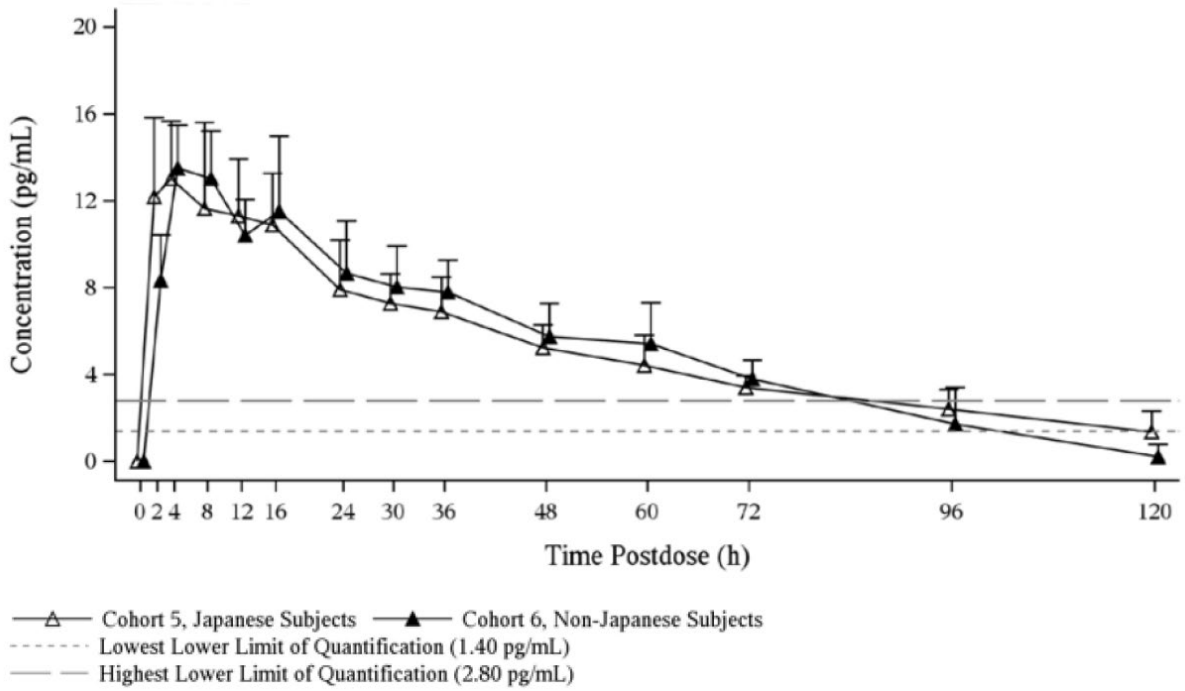


図 2.7.2-61 日本人と非日本人の血漿中遊離 PTH（1-34）濃度推移の比較
（100 μg PTH(1-34)単回投与）（TCP-105 試験）

Source:［TCP-105 PK report Figure 10-3］Arithmetic (Mean (+SD))
Abbreviations: PK: Pharmacokinetic(s); PTH: Parathyroid hormone; SC: Subcutaneous; SD: Standard deviation

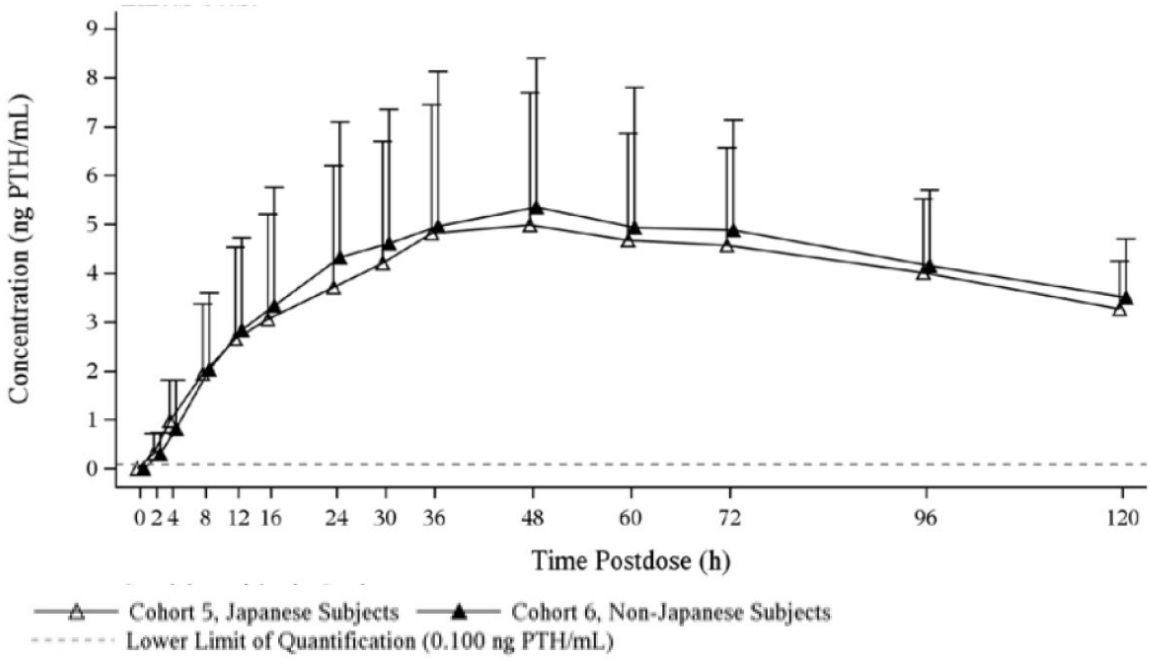


図 2.7.2-62 日本人と非日本人の血漿中総 PTH 濃度推移の比較
（100 μg PTH(1-34)単回投与）（TCP-105 試験）

Source:［TCP-105 PK report Figure 10-6］Arithmetic (Mean (+SD))
Abbreviations: PK: Pharmacokinetic(s); PTH: Parathyroid hormone; SC: Subcutaneous; SD: Standard deviation

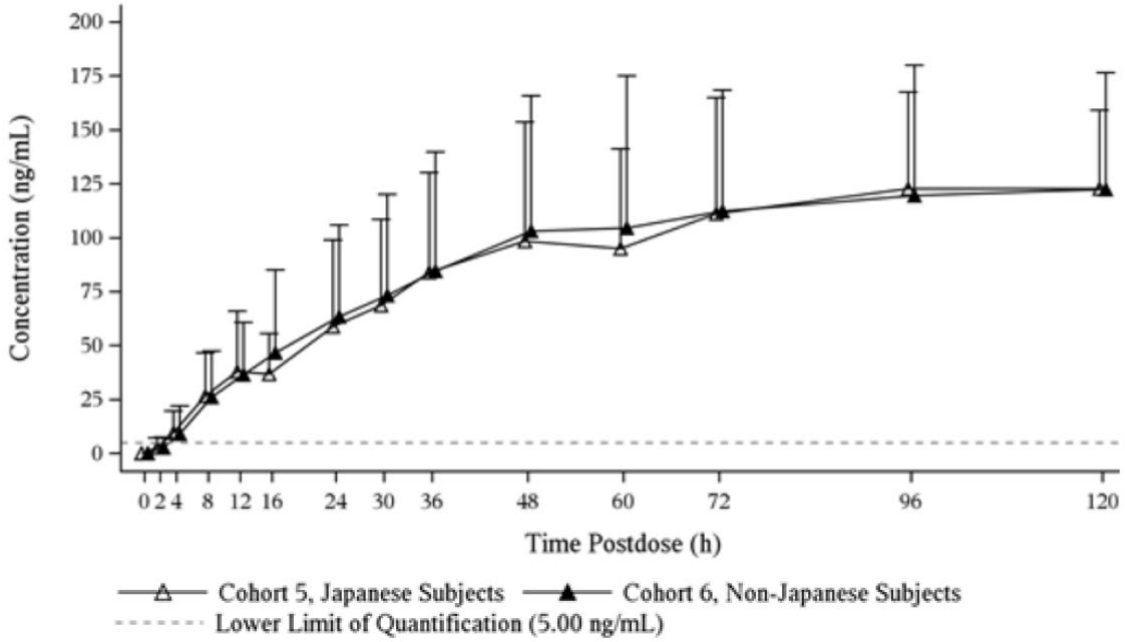


図 2.7.2-63　日本人と非日本人の血漿中 mPEG 濃度推移の比較
（100 µg PTH(1-34)単回投与）（TCP-105 試験）

Source:［TCP-105 PK report Figure 10-9］Arithmetic (Mean (+SD))
Abbreviations: PK: Pharmacokinetic(s); PTH: Parathyroid hormone; SC: Subcutaneous; SD: Standard deviation

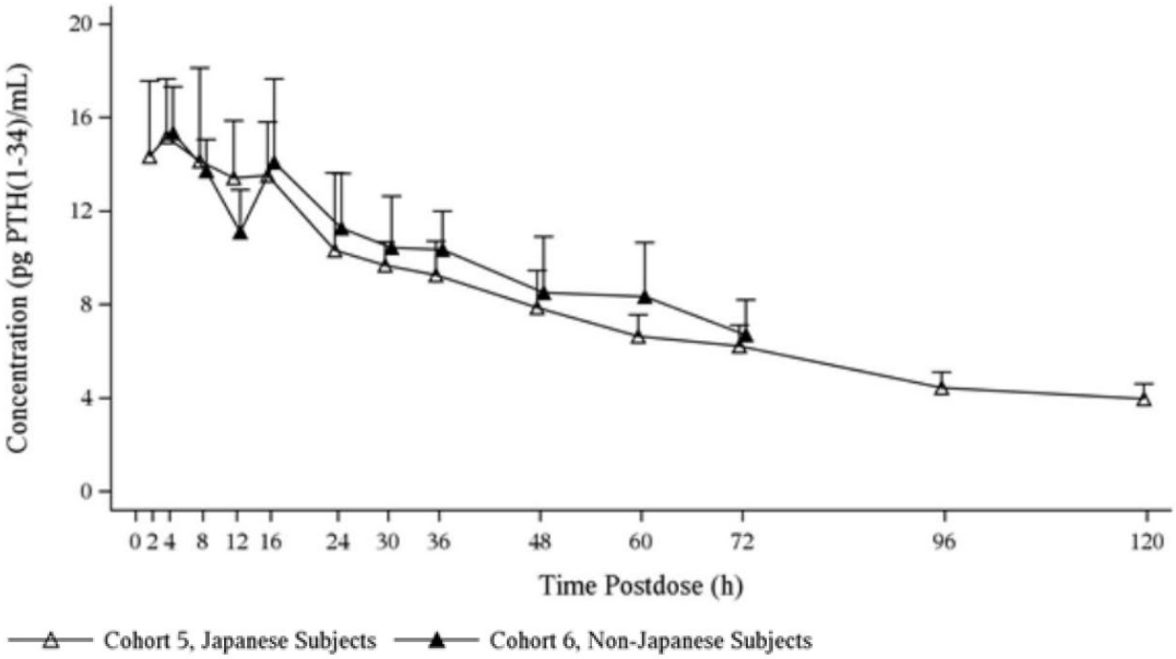


図 2.7.2-64　日本人と非日本人の血漿中遊離 PTH 濃度推移の比較
（100 µg PTH(1-34)単回投与）（TCP-105 試験）

Source:［TCP-105 PK report Figure 10-10］Arithmetic (Mean (+SD))
Abbreviations: PK: Pharmacokinetic(s); PTH: Parathyroid hormone; SC: Subcutaneous; SD: Standard deviation

表 2.7.2-19 ACP-014 単回投与後の血漿中遊離 PTH（1-34）、総 PTH、mPEG 及び遊離 PTH の PK パラメータ（TCP-105 試験）

		Dose of TransCon PTH (µg PTH[1-34])					
		Japanese			Non-Japanese		
	Statistic	50	75	100	50	75	100
Free PTH(1-34)							
AUC_{0-120}	n	7	7	7	7	7	7
(h*pg/mL)	Geometric mean	340	484	621	362	436	669
	Geometric CV	17.8	9.3	19.2	19.2	22.3	20.3
C_{max} (pg/mL)	Geometric mean	7.19	10.3	14.1	7.66	8.33	14.3
	Geometric CV	10.6	20.6	22.5	16.9	16.4	15.3
t_{max} (h)	Median	8.00	8.00	4.00	15.97	4.03	7.97
Total PTH							
AUC_{0-120}	n	7	7	7	7	7	7
(h*ng PTH/mL)	Geometric mean	328	244	400	338	382	449
	Geometric CV	37.3	175.4	79.7	46.7	66.3	51.6
C_{max} (ng PTH/mL)	Geometric mean	3.61	2.86	4.63	3.58	4.25	4.92
	Geometric CV	35.4	116.8	62.4	50.1	68.4	55.0
t_{max} (h)	Median	48.02	59.93	48.02	47.98	48.03	48.02
mPEG							
AUC_{0-120}	n	6	7	7	7	7	7
(h*ng/mL)	Geometric mean	6760	6000	9500	7100	8280	9740
	Geometric CV	34.4	134.8	69.1	41.8	77.1	58.1
C_{max} (ng/mL)	Geometric mean	76.5	81.7	122	81.4	97.5	118
	Geometric CV	29.9	82.5	37.0	30.8	54.4	47.7
t_{max} (h)	Median	84.06	120.07	119.93	96.00	119.92	96.00
Free PTH							
AUC_{0-120}	n	NA	NA	7	NA	NA	5
(h*pg PTH(1-34)/mL)	Geometric mean	NA	NA	905	NA	NA	940
	Geometric CV	NA	NA	13.0	NA	NA	18.7
C_{max}	Geometric mean	NA	NA	16.5	NA	NA	16.0
(pg PTH(1-34)/mL)	Geometric CV	NA	NA	15.5	NA	NA	15.8
t_{max} (h)	Median	NA	NA	4.00	NA	NA	7.97

Source:［TCP-105 PK report Table 10-1, Table 10-3, Table 10-4 and Table 10-5］

Abbreviations: AUC_{0-120}: Area under the concentration-time curve from zero to 120 h postdose; C_{max}: Maximum observed concentration; CV: Coefficient of variation (%); mPEG: Methoxy-polyethylene glycol; n: number of subjects with valid observations; NA:not applicable; PTH: Parathyroid hormone; SC: Subcutaneous; t_{max}: Time of maximum observed concentration

表 2.7.2-20　日本人と非日本人の血漿中遊離 PTH（1-34）の PK パラメータの比較（TCP-105 試験）

Dose of ACP-014	Parameter	Cohort	n	GLSM	Test versus Control % Ratio of GLSM (90% CI)
50 µg PTH(1-34)	AUC_{0-120} (h*pg/mL)	Japanese Subjects	7	340	
		Non-Japanese	7	362	93.9 (79.6, 111)
	C_{max} (pg/mL)	Japanese Subjects	7	7.19	
		Non-Japanese	7	7.66	93.8 (80.2, 110)
	t_{max} (h)#	Japanese Subjects	7	8.00	
		Non-Japanese	7	16.0	-0.267 (-8.00, 3.95)
75 µg PTH(1-34)	AUC_{0-120} (h*pg/mL)	Japanese Subjects	7	484	
		Non-Japanese	7	436	111 (94.2, 131)
	C_{max} (pg/mL)	Japanese Subjects	7	10.3	
		Non-Japanese	7	8.33	123 (106, 144)
	t_{max} (h)#	Japanese Subjects	7	8.00	
		Non-Japanese	7	4.03	0.0667 (-3.95, 12.0)
100 µg PTH(1-34)	AUC_{0-120} (h*pg/mL)	Japanese Subjects	7	621	
		Non-Japanese	7	669	92.8 (78.6, 109)
	C_{max} (pg/mL)	Japanese Subjects	7	14.1	
		Non-Japanese	7	14.3	98.1 (83.9, 115)
	t_{max} (h)#	Japanese Subjects	7	4.00	
		Non-Japanese	7	7.97	-3.97 (-6.00, -0.0167)

# The median and estimate of median difference (90% CI) from the Wilcoxon rank sum test presented.
Test = Japanese, Reference = Non-Japanese
CI = Confidence Interval; GLSM = geometric least squares mean; n = number of subjects with valid observations
Model: ln(parameter) = dose cohort dose*cohort + random error
The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural-log (ln) scale.
Source:［TCP-105 CSR Table 14.4.1-3］

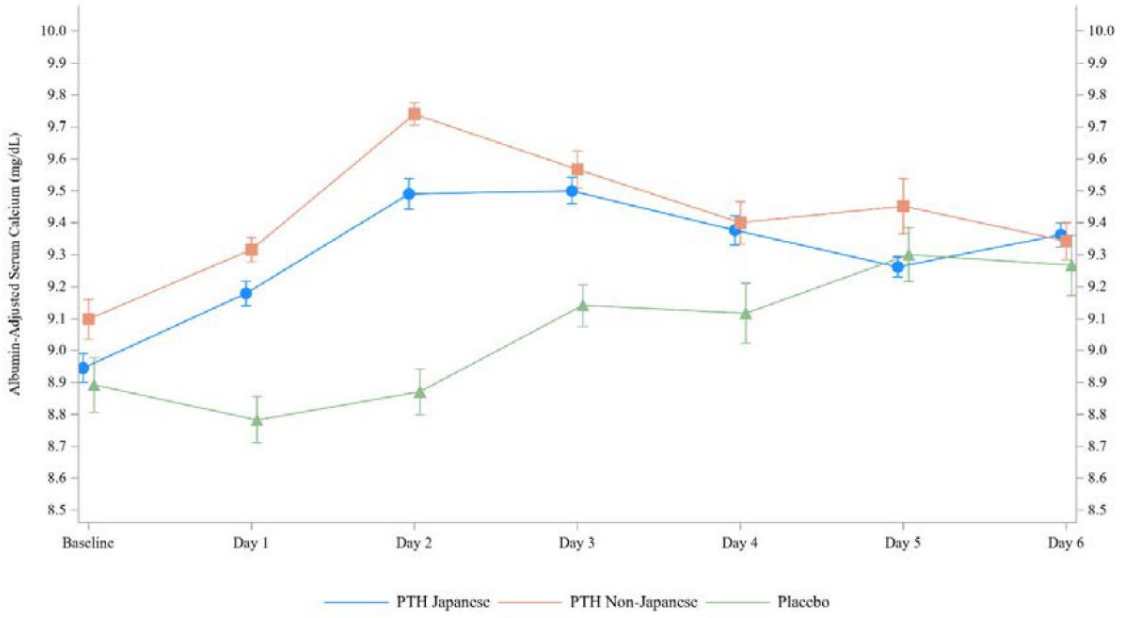


図 2.7.2-65　ACP-014 単回投与後のアルブミン補正血清カルシウム濃度推移（TCP-105 試験）

Source:［TCP-105 CSR, Figure 14.2.1.1］(Mean ± SE)
Abbreviations: PTH: Parathyroid hormone; SC: Subcutaneous; SE: Standard error

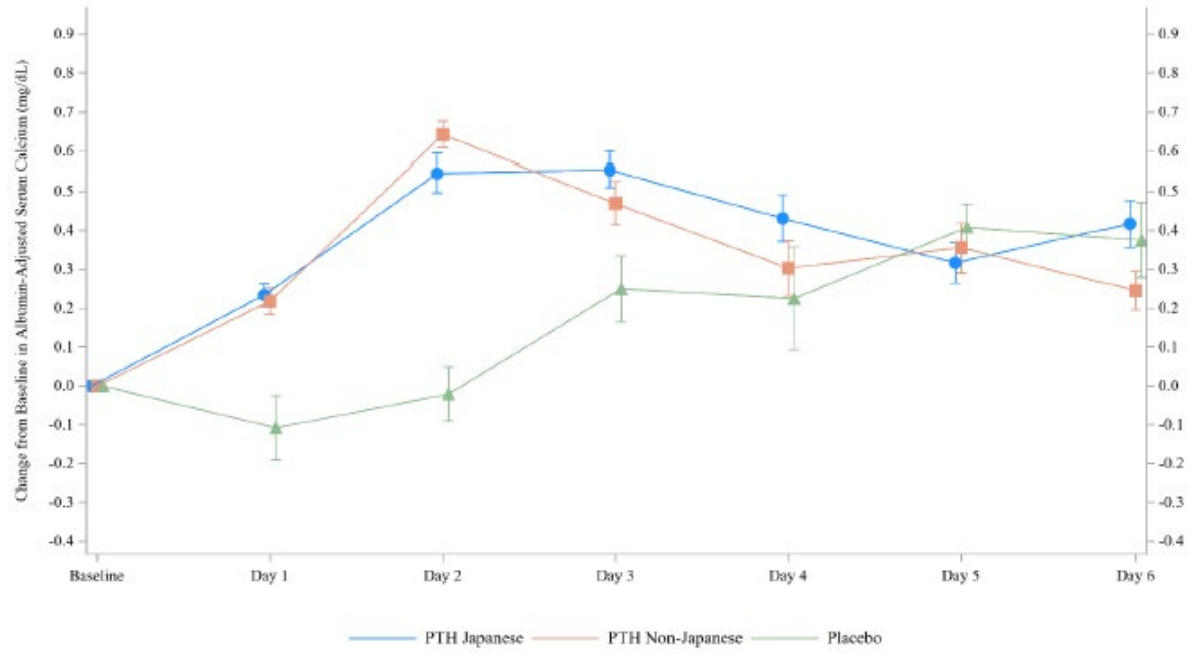


図 2.7.2-66 ACP-014 単回投与後のアルブミン補正血清カルシウム濃度のベースラインからの変化量の推移（TCP-105 試験）

Source:［TCP-105 CSR, Figure 14.2.1.2］(Mean ± SE)
Abbreviations: PTH: Parathyroid hormone; SC: Subcutaneous; SE: Standard error

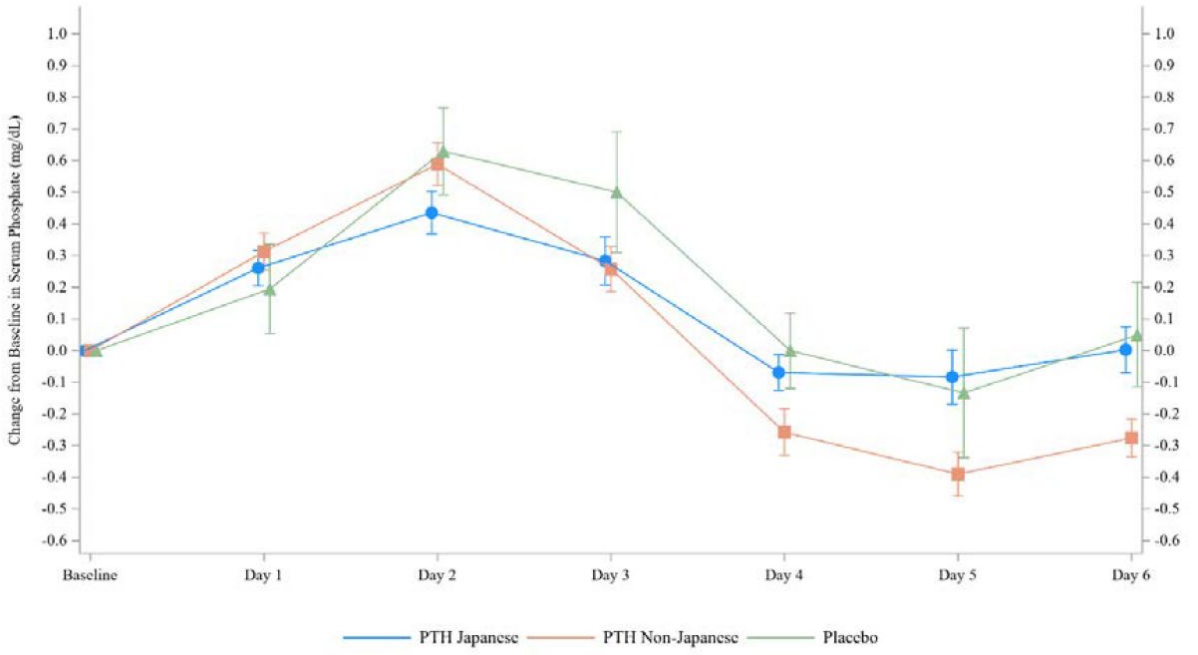


図 2.7.2-67 ACP-014 単回投与後の血清中リン濃度の変化量の推移（TCP-105 試験）

Source:［TCP-105 CSR, Figure 14.2.1.4］(Mean ± SE)
Abbreviations: PTH: Parathyroid hormone; SC: Subcutaneous; SE: Standard error

2.7.2.7.5 TCP-201 試験の結果の概要

表 2.7.2-21 TCP-201 試験の概要

Trial no.	TCP-201
Population	Adult subjects with postsurgical chronic hypoparathyroidism or auto-immune, genetic, or idiopathic hypoparathyroidism for at least 26 weeks being treated with conventional therapy
Phase (Region)	Phase 2 (12 sites in 6 countries: Denmark, Germany, Italy, Norway, Canada, and the United States)
Design	Randomized, placebo-controlled, double blinded, parallel group trial with open-label extension
N	Blinded phase: 44/59, Extension phase: 58/59 (Palopegteriparatide/Total)
Median age (range)	Palopegteriparatide: 45.95 years (25.4–76.4) Placebo: 51.50 years (28.5-68.6)
Dosing	Starting randomized doses of 15, 18, or 21 µg PTH(1-34)/day or placebo as fixed doses for 4 weeks, followed by an open-label extension period for 4 years, with titration over 10-12 weeks to each subject's optimal dose of an anticipated range within approximately 6-60 µg PTH(1-34)/day (using prefilled pens, to be marketed)
Objectives	Primary: To assess the effectiveness of daily palopegteriparatide on serum and FECa, and active vitamin D and calcium doses at 4 weeks of treatment Secondary: To assess the effectiveness of daily palopegteriparatide on serum and urine calcium levels (FECa), and active vitamin D and calcium doses during the OLE To assess the treatment effect of daily palopegteriparatide on serum phosphate, serum magnesium, and the serum calcium×sPO$_4$ product
PK/PD analytes and sample collection times	PK analytes: (sparse sampling) Free PTH, Free PTH(1-34), Free PTH(1-33), Total PTH and mPEG: Baseline, Week 2, 4, 6, 8, 12, 26, 42, 58 and 84 PD marker: Serum calcium and phosphate: Baseline, Week 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 26, 42, 58 and 84 Bone markers (P1NP and CTx): Baseline, Week 12, 26 and 58 PD/PK subgroup: Serum calcium, Free PTH, Free PTH(1-34), Free PTH(1-33): After Week 58: Baseline, 4, 8, 12 16, 20 and 24 h post dose
PK evaluation	Systemic exposure of Free PTH over 12 weeks and Total PTH and mPEG over the dosing period, included in the population PK model PD/PK subgroup: Free PTH concentration profile over 24 h
PD evaluation	Serum calcium, serum phosphate, and bone turnover markers (P1NP and CTx) over time PD/PK subgroup: Albumin-adjusted serum calcium concentration profile over 24 h
Results	Continuous exposure of Free PTH was within the calculated normal range of 4-26 pg/mL for PTH(1-34). For palopegteriparatide-treated subjects, serum calcium increased steadily through Week 2 to Week 4. Following enrollment into the OLE, mean serum calcium values were within the normal range for every study visit. Overall, mean serum phosphate started within the normal range (2.2 to 5.1 mg/dL) and fell within the normal range, consistent with the known phosphaturic effects of PTH. Bone turnover markers (CTx and P1NP) showed initial increase which peaked between Weeks 12 and 26, then trended towards the mid-normal range consistent with exposure to the physiologic bone-remodeling effects of PTH. PD/PK subset study demonstrated continuous exposure of PTH released from palopegteriparatide over 24 h with a low peak-to-trough which led to consistent serum calcium concentrations just below or within the normal range at all time points over 24 h.

Clinical Trial Report Location	5.3.5.1-1

Abbreviations: CTx; C-terminal telopeptide of type 1 collagen; FECa: Fractional excretion of calcium; mPEG: Methoxypolyethylene glycol; OLE: Open-label extension; P1NP: Procollagen type 1 amino-terminal propeptide; PD; Pharmacodynamic(s); PK: Pharmacokinetic(s); PTH: Parathyroid hormone

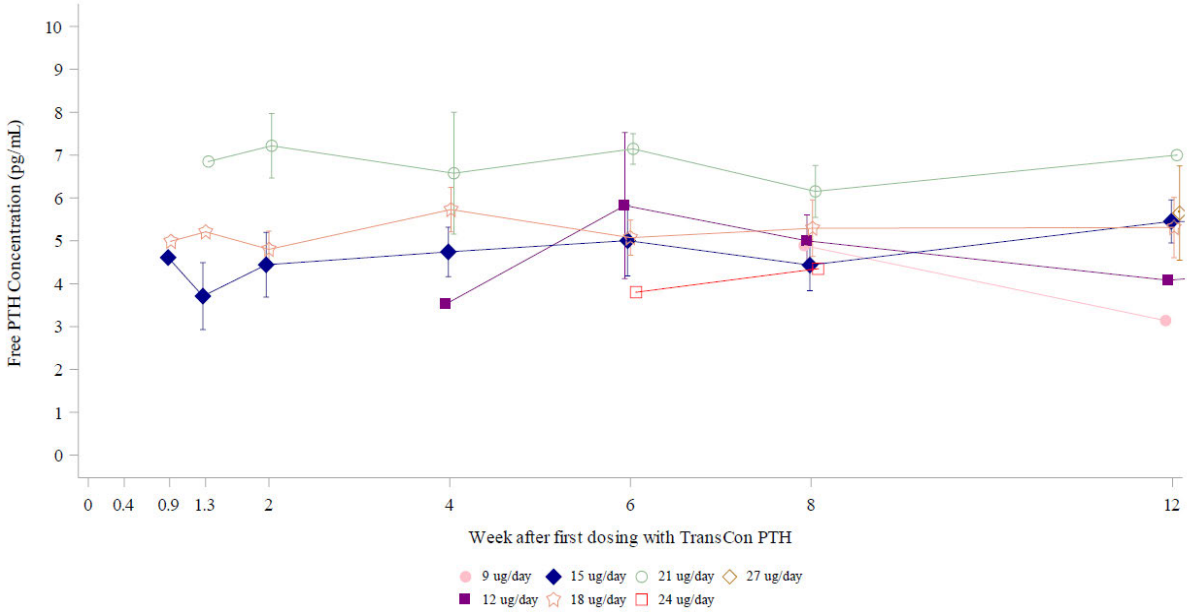


図 2.7.2-68　ACP-014 反復投与時の血漿中遊離 PTH 濃度推移（TCP-201 試験）

Source:［TCP-201 CSR, Figure 14.4.2.6］(Arithmetric mean (±SE))
Dose of palopegteriparatide refers to dose of PTH(1-34) administered
Without Subject with an Anti-PEG Antibody Treatment Boost
Abbreviations: PEG: Polyethylene glycol; PTH: Parathyroid hormone; SC: Subcutaneous; SE: Standard error

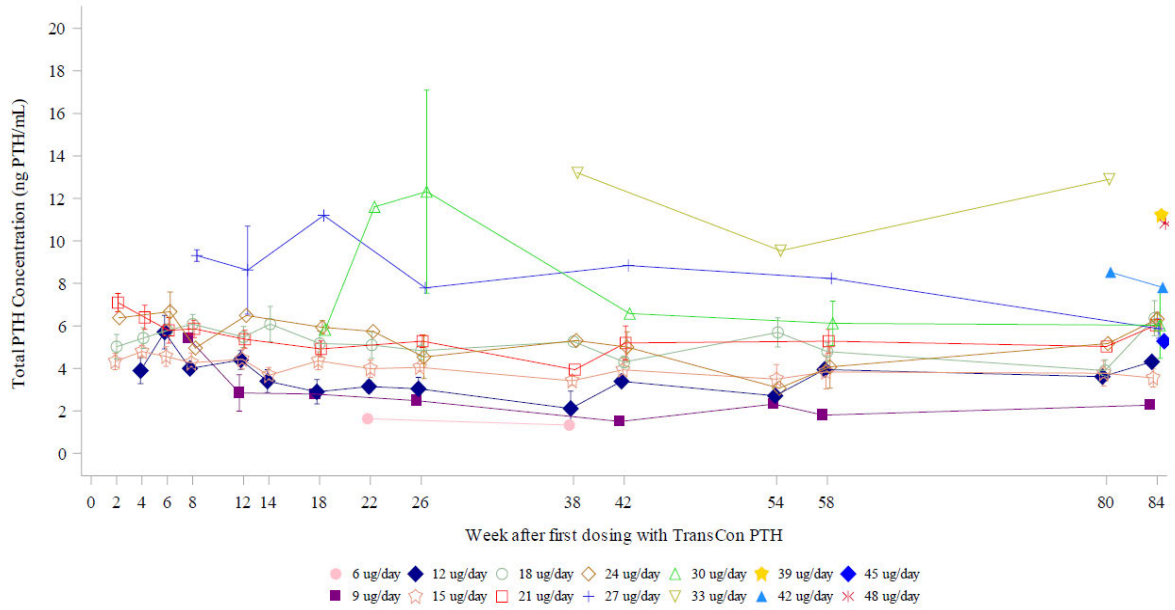


図 2.7.2-69　ACP-014 反復投与時の血漿中総 PTH 濃度推移（TCP-201 試験）

Source:［TCP-201 CSR, Figure 14.4.2.9］(Arithmetric mean (±SE))
Dose of palopegteriparatide refers to dose of PTH(1-34) administered
Without Subject with an Anti-PEG Antibody Treatment Boost
Abbreviations: PEG: Polyethylene glycol; PTH: Parathyroid hormone; SC: Subcutaneous; SE: Standard error

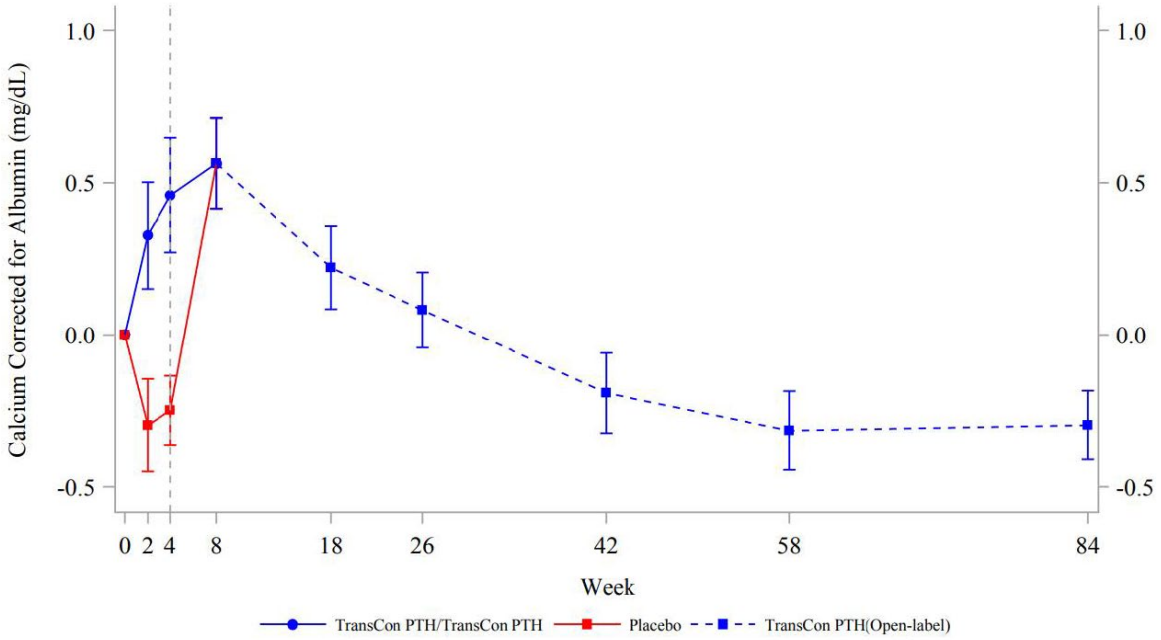


図 2.7.2-70 ACP-014 反復投与時のアルブミン補正血清カルシウム濃度のベースラインからの変化量推移（TCP-201 試験）

Source:［TCP-201 CSR, Figure 14.400.4］Adhoc (Mean ± SE)
Dose of palopegteriparatide refers to dose of μg PTH(1-34)/day administered
Abbreviations: PTH: Parathyroid hormone; SC: Subcutaneous; SE: Standard error

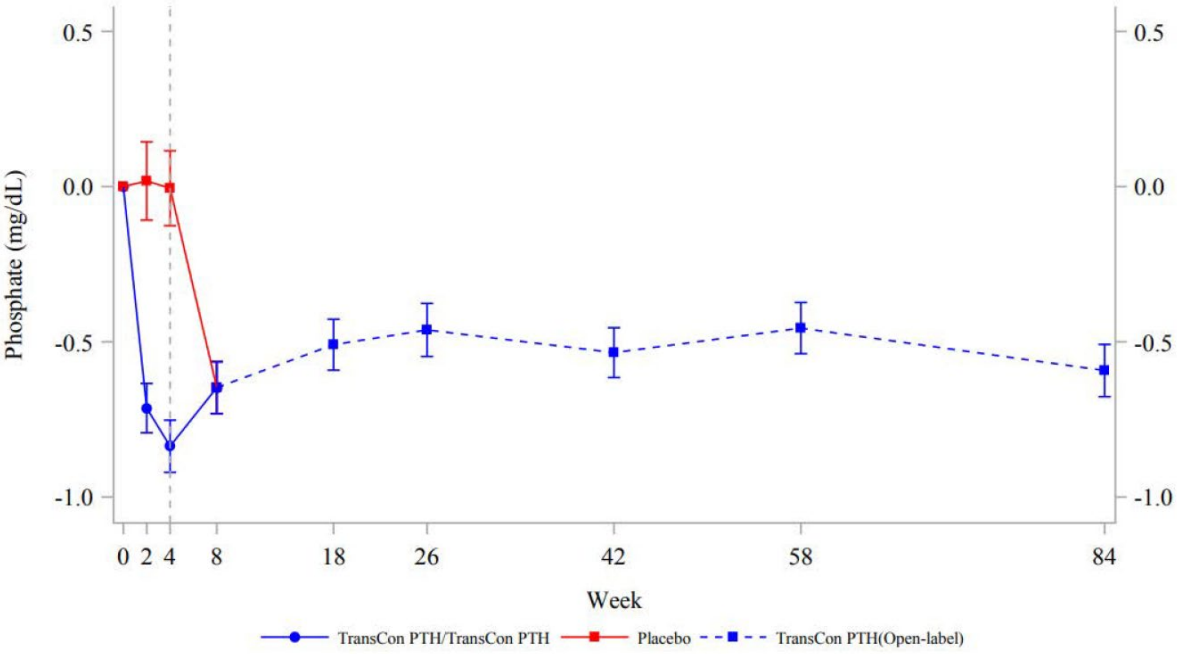


図 2.7.2-71 ACP-014 反復投与時の血清中リン濃度のベースラインからの変化量推移
（TCP-201 試験）

Source:［ TCP-201 CSR, Figure 14.400.2］Adhoc (Mean ± SE)
Dose of palopegteriparatide refers to dose of µg PTH(1-34)/day administered
Abbreviations: PTH: Parathyroid hormone; SC: Subcutaneous; SE: Standard error

2.7.2.7.6 TCP-304 試験の結果の概要

表 2.7.2-22 TCP-304 試験の概要

Trial no.	TCP-304
Population	Adult subjects with postsurgical chronic hypoparathyroidism or auto-immune, genetic, or idiopathic hypoparathyroidism for at least 26 weeks being treated with conventional therapy
Phase (Region)	Phase 3, (21 sites in 7 countries (United States, Denmark, Canada, Norway, Germany, Italy, Hungary))
Design	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial (26 weeks) with an open-label extension
N	Blinded phase: 61/82 (Palopegteriparatide/Total)
Median age (range)	Palopegteriparatide: 50.0 years (19, 75) Placebo: 44.0 years (34, 78)
Dosing	Starting randomized dose of 18 µg PTH(1-34)/day or placebo as fixed doses and then individually and progressively titrated to an optimal dose in increments of 3 µg/day for 26 weeks to an anticipated range within approximately 6-60 µg PTH(1-34)/day (using prefilled pens, to be marketed)
Objectives	To assess the treatment effect of daily palopegteriparatide on serum calcium levels and therapeutic doses of calcitriol/ alfacalcidol and calcium at 26 weeks of treatment and long-term efficacy/safety during the open-label extension period
PK/PD analytes and sample collection times	PK analytes: (sparse sampling) Free PTH, Free PTH(1-34) and Free PTH(1-33): Baseline, Week, 4, 8, 12 and 26 PD marker: Serum calcium and phosphate: Baseline, Week 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 and 26 Bone turnover markers (P1NP and CTx): Baseline, Week 12 and 26
PK evaluation	Free PTH, Free PTH(1-34), and Free PTH(1-33) plasma concentrations over time. Included in population PK model
PD evaluation	Albumin-adjusted serum calcium, serum phosphate, and bone turnover markers (P1NP and CTx) over time
Results	Continuous exposure to Free PTH was within the calculated normal range of 4-26 pg/mL for PTH(1-34) over the 26-week dosing period. Further, a dose-related increase in the exposure to Free PTH with constant exposure maintained over the 26 weeks dosing period was observed. Serum calcium increased rapidly in palopegteriparatide-treated subjects at Week 2. While remaining significantly increased relative to baseline until Week 26, the difference decreased over time Serum phosphate decreased in palopegteriparatide-treated subjects while remaining within the normal range. P1NP increased in palopegteriparatide-treated subjects over the first 12 weeks of the Blinded Period, followed by a further slight increase between Week 12 and Week 26. CTx concentrations increased in palopegteriparatide-treated subjects over the first 12 weeks of the Blinded Period, and thereafter remained stable or decreased slightly at Week 26.
Clinical Trial Report Location	5.3.5.1-2

Abbreviations: CTx: C-terminal telopeptide of type 1 collagen; N: Number; P1NP: Procollagen type 1 amino-terminal propeptide; PD: Pharmacodynamic(s); PK: Pharmacokinetic(s); PTH: Parathyroid hormone

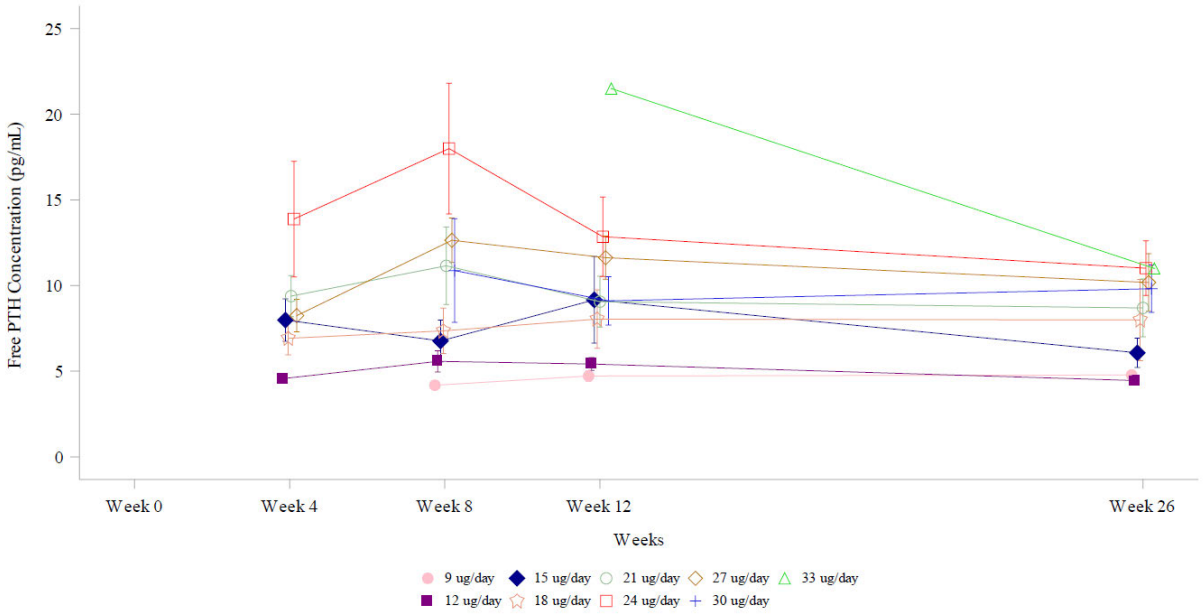


図 2.7.2-72 ACP-014 反復投与時の血漿中遊離 PTH 濃度推移（TCP-304 試験）

Source:［TCP-304 CSR, Figure 14.4.1.4］(Arithmetic mean (± SE))
Dose of palopegteriparatide refers to dose of PTH(1-34) administered
Abbreviations: PTH: Parathyroid hormone; SC: Subcutaneous; SE: Standard error

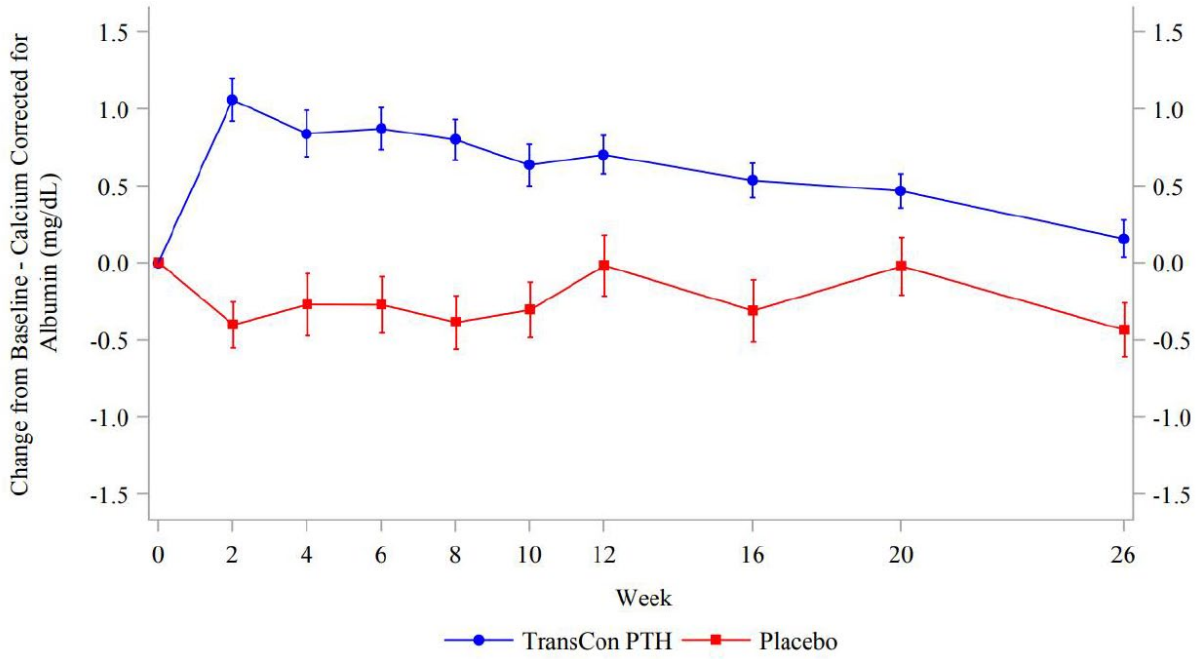


図 2.7.2-73 ACP-014 反復投与時のアルブミン補正血清カルシウム濃度の変化量推移（TCP-304 試験）

Source:［TCP-304 CSR, Figure 14.400.4］Adhoc (Mean ± SE)
Dose of palopegteriparatide refers to dose of µg PTH(1-34)/day administered
Abbreviations: PTH: Parathyroid hormone; SC: Subcutaneous; SE: Standard error

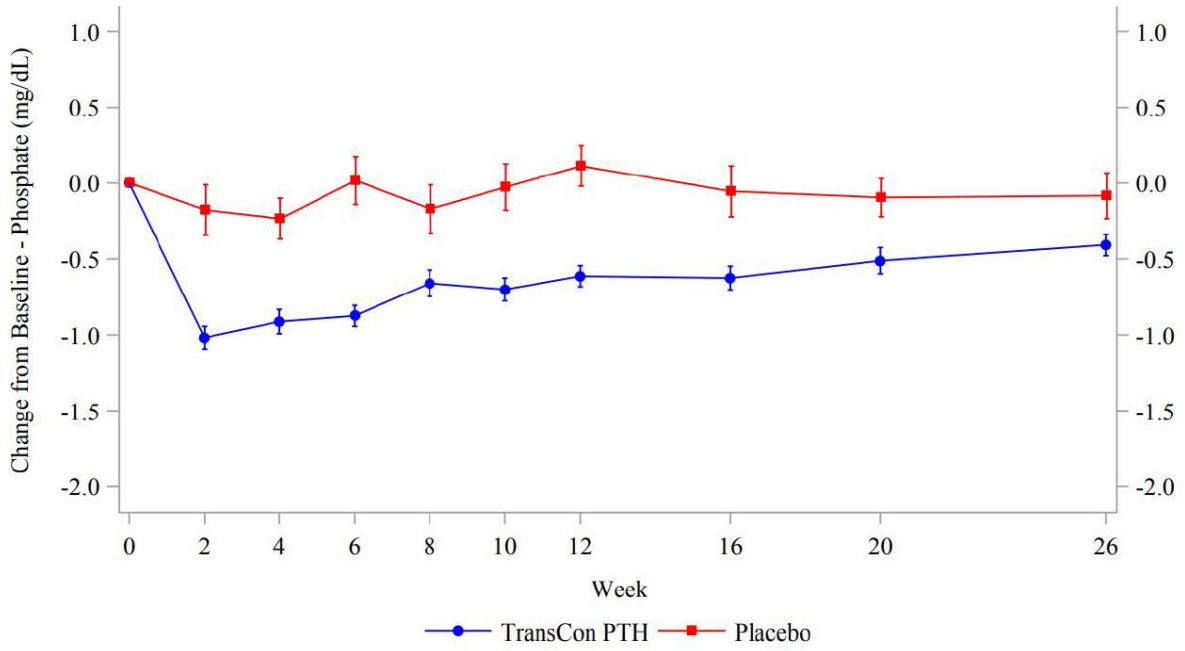


図 2.7.2-74 ACP-014 反復投与時の血清中リン濃度の変化量推移（TCP-304 試験）

Source:［TCP-304 CSR, Figure 14.400.2］Adhoc (Mean ± SE)
Dose of palopegteriparatide refers to dose of µg PTH(1-34)/day administered
Abbreviations: PTH: Parathyroid hormone; SC: Subcutaneous; SE: Standard error

2.7.2.7.7 TCP-305 試験の結果の概要

表 2.7.2-23 TCP-305 試験の概要

Trial no.	TCP-305
Population	Japanese adult subjects with postsurgical chronic hypoparathyroidism or auto-immune, genetic, or idiopathic hypoparathyroidism for at least 26 weeks being treated with conventional therapy
Phase (Region)	Phase 3 (5 sites in Japan)
Design	Multicenter, single-arm, open-label trial with a 26-week Efficacy Period and a 156-week Extension Period
N	13/13 (Palopegteriparatide/Total)
Median age (range)	54.0 years (32, 72)
Dosing	Starting dose of 18 μg PTH(1-34)/day as fixed doses and then individually and progressively titrated to an optimal dose in increments of 3 μg/day for 26 weeks to an anticipated range within approximately 6-60 μg PTH(1-34)/day (using prefilled pens, to be marketed)
Objectives	To assess the treatment effect of daily palopegteriparatide on serum calcium levels, and therapeutic doses of active vitamin D (i.e., calcitriol or alfacalcidol) and calcium at 26 weeks of treatment and long-term efficacy/safety during the open-label extension period
PD analytes and sample collection times	PD marker: Serum calcium and phosphate: Baseline, Week 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 26, 34, 42 and 52 Bone turnover markers (P1NP and CTx): Baseline, Week 12, 26, 42 and 52
PD evaluation	Albumin-adjusted serum calcium, serum phosphate, and bone turnover markers (P1NP and CTx) over time
Results	Serum calcium at baseline was within normal range. While remaining within normal range, serum calcium initially increased, peaking at Week 2 during initial titration, with the change relative to baseline subsequently lessening over time. Mean serum phosphate at baseline was above the normal range. Serum phosphate initially decreased rapidly at Week 2. The mean phosphate value was maintained below baseline and within the normal range through Week 52. P1NP increased over the first 12 weeks of the treatment period, then remained relatively stable. CTx peaked at 12 weeks of the treatment period. CTx levels then trended downwards toward age- and sex-matched norms.
Clinical Trial Report Location	5.3.5.2-1

Abbreviations: CTx: C-terminal telopeptide of type 1 collagen ; N: Number; P1NP: Procollagen type 1 aminoterminal propeptide; PD: Pharmacodynamic(s); PTH: Parathyroid hormone

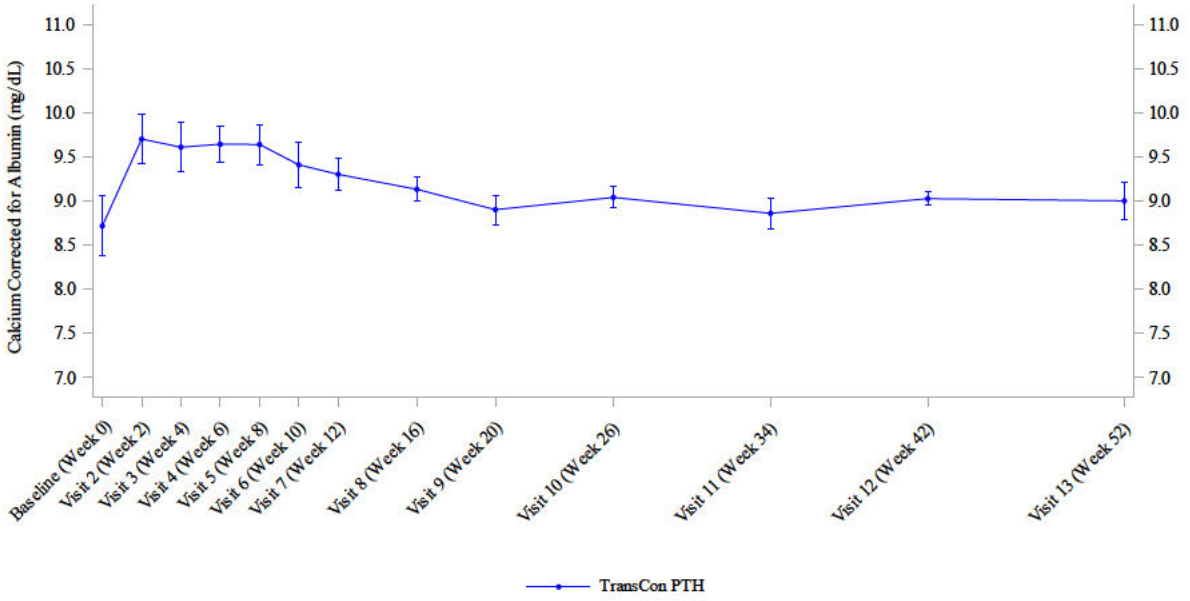


図 2.7.2-75 ACP-014 反復投与時のアルブミン補正血清カルシウム濃度の推移（TCP-305 試験）

Source: ［TCP-305 CSR, Figure 14.2.3.6.3］ (Mean ± SE)
Abbreviations: SE = standard error; TransCon PTH = ACP-014.

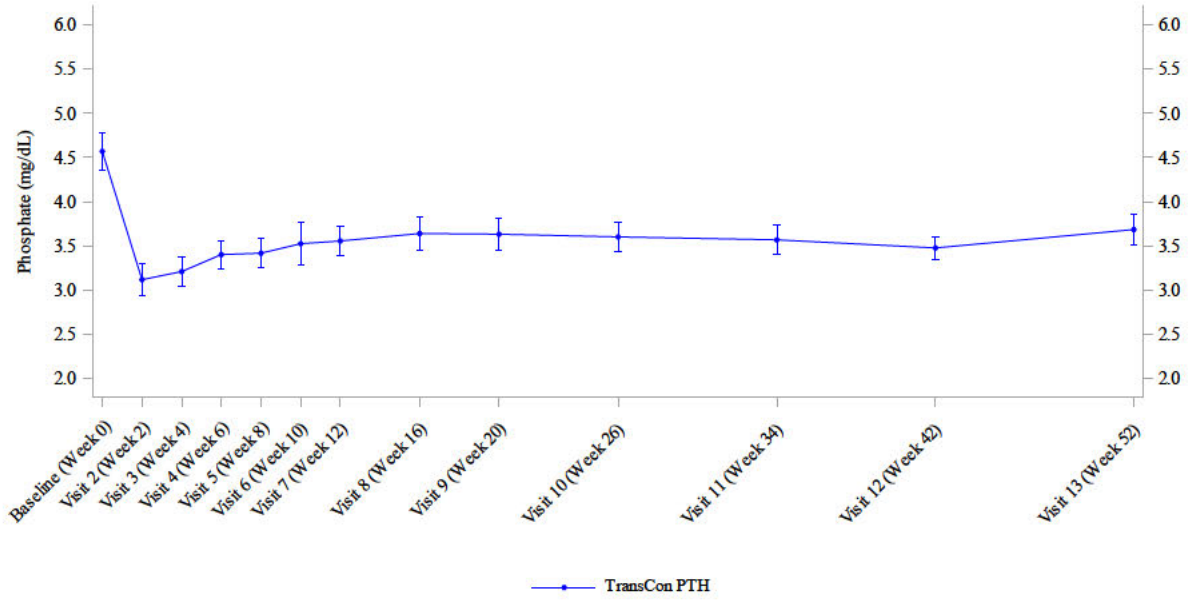


図 2.7.2-76 ACP-014 反復投与時の血清リン濃度の推移（TCP-305 試験）

Source: ［TCP-305 CSR, Figure 14.2.3.4.3］ (Mean ± SE)
Abbreviations: SE = standard error; TransCon PTH = ACP-014.