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

2.7.3　臨床的有効性の概要

帝人ファーマ株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性の概要 6
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.1.1 背景 6
2.7.3.1.1.1 副甲状腺ホルモン（PTH）による血中カルシウム濃度の調整 6
2.7.3.1.1.2 副甲状腺機能低下症 7
2.7.3.1.1.3 現在の治療法 8
2.7.3.1.1.4 ACP-014 の特徴／デザイン 10
2.7.3.1.2 ACP-014 の有効性試験の概要 11
2.7.3.1.2.1 臨床開発プログラムの根拠 11
2.7.3.1.2.2 有効性の目的と評価項目 12
2.7.3.1.2.3 TCP-201 試験 16
2.7.3.1.2.4 TCP-304 試験 19
2.7.3.1.2.5 TCP-305 試験 23
2.7.3.1.3 その他の治験 26
2.7.3.1.3.1 CT-103 試験 26
2.7.3.1.3.2 TCP-104 試験 26
2.7.3.1.3.3 TCP-105 試験 26
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 26
2.7.3.2.1 有効性評価試験の一覧表 26
2.7.3.2.2 TCP-201 試験 29
2.7.3.2.2.1 被験者の内訳 29
2.7.3.2.2.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 29
2.7.3.2.2.3 既往歴 30
2.7.3.2.2.4 副甲状腺機能低下症のベースライン特性 30
2.7.3.2.2.5 併用薬 30
2.7.3.2.2.6 曝露状況 30
2.7.3.2.2.7 有効性の結果 31
2.7.3.2.3 TCP-304 試験 48
2.7.3.2.3.1 被験者の内訳 48
2.7.3.2.3.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 49
2.7.3.2.3.3 副甲状腺機能低下症のベースライン特性 50
2.7.3.2.3.4 既往歴 51
2.7.3.2.3.5 前治療薬及び併用薬 52
2.7.3.2.3.6 曝露状況 52
2.7.3.2.3.7 有効性の結果 52
2.7.3.2.4 TCP-305 試験 73

2.7.3.2.4.1 被験者の内訳 73
2.7.3.2.4.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 74
2.7.3.2.4.3 副甲状腺機能低下症のベースライン特性 74
2.7.3.2.4.4 既往歴 75
2.7.3.2.4.5 前治療薬及び併用薬 75
2.7.3.2.4.6 曝露状況 76
2.7.3.2.4.7 有効性の結果 76
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 84
2.7.3.3.1 治験対象集団 85
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 85
2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 85
2.7.3.3.1.3 既往歴及び合併症 85
2.7.3.3.1.4 副甲状腺機能低下症の特性 85
2.7.3.3.1.5 治験薬の曝露 85
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 90
2.7.3.3.2.1 有効性の主要解析及び感度分析 90
2.7.3.3.2.2 PRO 97
2.7.3.3.2.3 血清生化学検査 101
2.7.3.3.2.4 24 時間尿中カルシウム排泄量 113
2.7.3.3.2.5 カルシウム及び活性型ビタミン D 投与からの離脱 115
2.7.3.3.2.6 骨代謝マーカー 123
2.7.3.3.2.7 骨密度及び海綿骨スコア（TBS） 130
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 131
2.7.3.3.3.1 TCP-304 試験の主要評価項目の部分集団解析 131
2.7.3.3.3.2 TCP-304 試験の主要な副次評価項目の部分集団解析 133
2.7.3.3.3.3 DXA による骨密度の部分集団解析 137
2.7.3.3.3.4 患者背景（病因）による主要評価項目及び主要な副次評価項目の部分集団解析 141
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 141
2.7.3.4.1 用量設定の根拠 141
2.7.3.4.2 PK 及び PD 146
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 147
2.7.3.5.1 治験薬の用量と曝露量 147
2.7.3.6 結論 150
2.7.3.7 参考文献 154

略号及び用語の定義一覧

略号	定義（英語）	定義（日本語）
1,25-$(OH)_2$ ビタミン D	The active hormonal form of vitamin D, calcitriol	活性型ビタミン D、カルシトリオール
25-(OH) ビタミン D	Calcidiol	カルシジオール
ADH	Autosomal dominant hypocalcemia	-
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AUC_{0-120}	Area under the concentration-time curve from zero to 120 h postdose	投与後 0 時間から 120 時間までの濃度-時間曲線下面積
BMI	Body mass index	-
CaSR	Calucium-sensing receptor	カルシウム感知受容体
CGI-S	Clinical Global Impression of Severity	-
CI	Confidence interval	信頼区間
ClinRO	Clinician reported outcome	医療者が評価したアウトカム
C_{max}	Maximum observed concentration	最高濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	-
COVID-19	Coronavirus Infectious Disease, emerged in 2019	新型コロナウイルス感染症
CTx	C-terminal telopeptide of type 1 collagen	I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry	二重エネルギーX 線吸収測定法
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
EQ-5D	EuroQol 5-dimensional	-
EU	European Union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	食品医薬品局
FECa	Fractional excretion of calcium	カルシウム分画排泄率
HPES	Hypoparathyroidism Patient Experience Scale	-
HRQOL	Health related quality of life	健康関連 QOL
ITT	Intent-to-treat	-
LSM	Least square mean	最小二乗平均
MAD	Multiple ascending dose	反復投与用量漸増
mPEG	Methoxy-polyethylene glycol	メトキシポリエチレングリコール
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	Pharmacodynamics	薬力学
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PGI-C	Patient Global Impression of Change	-
PGI-S	Patient Global Impression of Severity	-
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PRO	Patient-reported outcome	患者報告アウトカム
PT	Preferred term	基本語
PTH	Parathyroid hormone	副甲状腺ホルモン
PTH1R	Parathyroid hormone 1 receptor	副甲状腺ホルモン 1 受容体
QOL	Quality of life	生活の質
SAD	Single ascending dose	単回投与用量漸増
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
SF-36	Short-Form 36-Item Health Survey	-
SOC	System Organ Class	器官別大分類
TBS	Trabecular bone score	海綿骨スコア

略号	定義（英語）	定義（日本語）
TransCon PTH	ACP-014, palopegteriparatide	ACP-014、パロペグテリパラチド
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
US	United States	米国
VAS	Visual analogue scale	視覚的評価スケール
WLQ	Work Limitations Questionnaire	-

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

本項では、ACP-014（治験薬コード、治験薬名：TransCon PTH、INN：palopegteriparatide、JAN：パロペグテリパラチド）の背景情報及び治験の概要を示す。治験の概要には、ピボタル試験である海外第III相試験（TCP-304 試験）に加え、有効性データの薬力学（PD）的理解を補助する海外第II相試験（TCP-201 試験）及び TCP-304 試験の結果を補足する国内第III相試験（TCP-305 試験）の要約を含めた。また、その他の治験として健康成人を対象とした第I相試験（CT-103 試験、TCP-105 試験）及び腎機能障害者を対象とした第I相試験（TCP-104 試験）についても記載した。

2.7.3.1.1 背景

2.7.3.1.1.1 副甲状腺ホルモン（PTH）による血中カルシウム濃度の調整

正常な生理学的状態での PTH によるカルシトリオール産生を図 2.7.3-1 に示す。

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

PTH とその下流のホルモンであるカルシトリオール［1,25-$(OH)_2$ ビタミン D、又は活性型ビタミン D としても知られる］は、循環血中のカルシウム濃度を狭い基準範囲に維持する中心的役割を果たしている。カルシウム濃度が低くなると、副甲状腺の主細胞での PTH の産生及び分泌が誘導され、一方でカルシウム濃度が高くなると、PTH の産生と分泌が抑制される。PTH と 1,25-$(OH)_2$ ビタミン D は、その標的器官である骨、腎臓、及び腸管に作用し、カルシウム及びリンの恒常性を維持する。主な標的器官は骨及び腎臓であり、骨に対して、PTH は骨芽細胞及び骨細胞上の細胞表面に発現している副甲状腺ホルモン 1 受容体（PTH1R）に結合して骨格からカルシウム及びリンを動員する。腎臓では、腎尿細管細胞上の PTH1R に結合して腎臓でのカルシウムの再吸収及びリンの排泄を促進し、近位尿細管上皮細胞内の 1α-ヒドロキシラーゼ活性によりカルシジオール［25-(OH)ビタミン D］をカルシトリオール[1,25-(OH) 2 ビタミン D]に変換する[3) 4) 5) 6)]。これらの作用により、血中のカルシウムとリンは正常な濃度に維持されている。PTH1R は平滑筋、血管内皮、腸管、及び中枢神経系を含む他の複数の組織にも発現し、PTH は広範囲に直接作用することが示唆されている[7) 8) 9) 10)]。

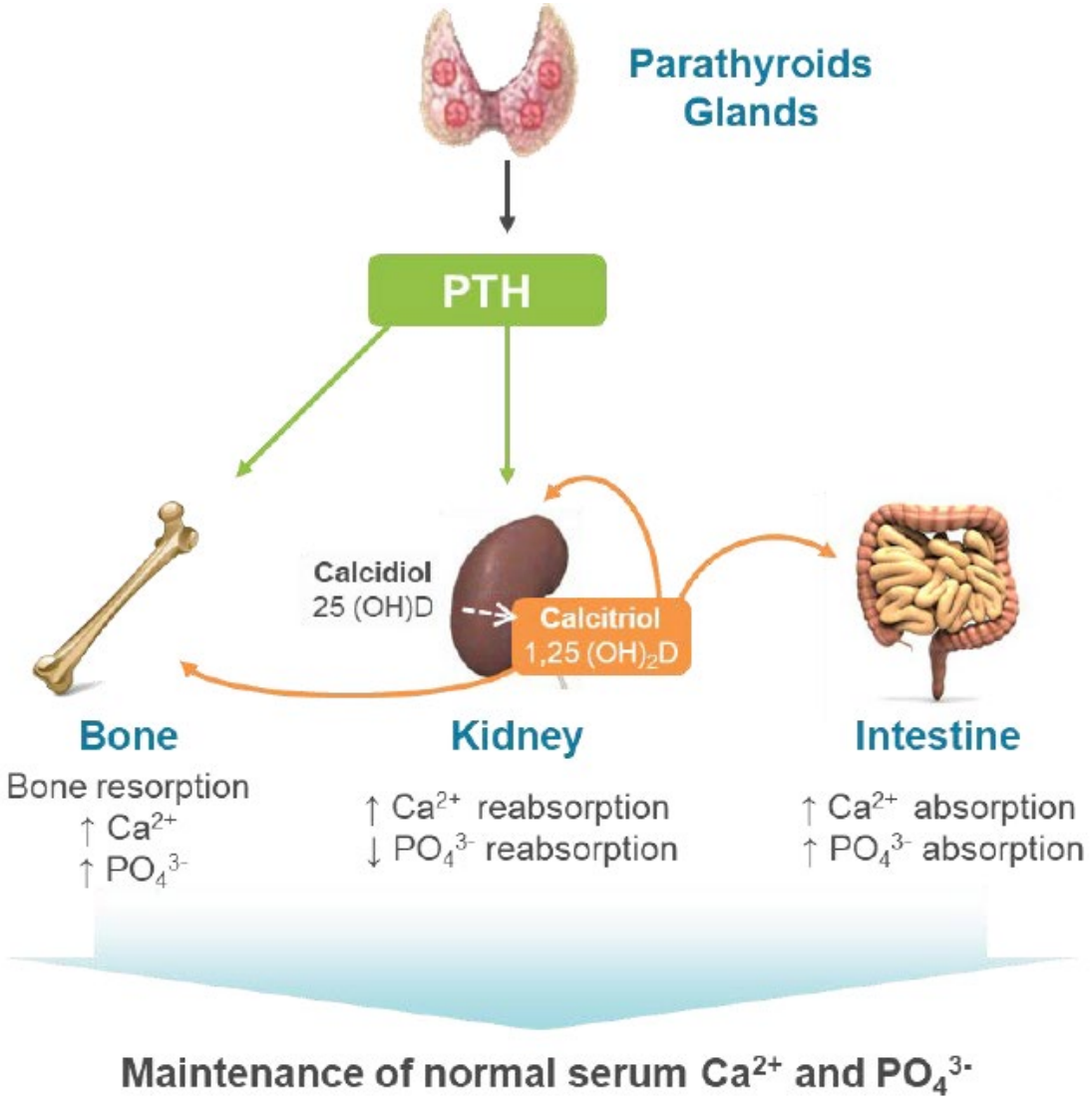


図 2.7.3-1　正常な生理学的状態での PTH によるカルシトリオール産生

2.7.3.1.1.2　副甲状腺機能低下症

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

成人症例の病因の大半（75%以上）は手術時の副甲状腺の偶発的な除去及び損傷によるものである。前頸部手術の 0.12～4.6%では副甲状腺の偶発的な除去及び損傷を引き起こすと報告されている [11) 12)]。このうち 3～30%には慢性副甲状腺機能低下症（術後 6 か月以上又は 12 か月以上持続する副甲状腺機能低下症）が発現する [11) 13) 14)]。その他の病因として、遺伝性、自己免疫性、及び浸潤性疾患（ヘモクロマトーシス及びサラセミアなど）がある。明確に定義された病因や関連するものがない場合には特発性とみなされる [11) 12)]。米国（US）の副甲状腺機能低下症の罹患数は 60,000～115,000 人と推定されており、希少疾患の要件を満たしている [11)]。欧州連合（EU）では、

非外科的病因による副甲状腺機能低下症の有病率の推定値(20[redacted] 年)は 10,000 人当たり 1.2 人で、術後副甲状腺機能低下症は 10,000 人当たり 2.1 人である。これらの数を合わせると、20[redacted] 年の EU の副甲状腺機能低下症の総有病率は 10,000 人当たり 3.2 人［95%信頼区間（CI）：10,000 人当たり 2.4～4.1］である [15) 16) 17) 18) 19) 20) 21)]。

本邦では、非外科的病因による副甲状腺機能低下症の患者が 2,300 人、副甲状腺機能低下状態が術後 6 カ月以上継続して存在する術後副甲状腺機能低下症の患者が 31,725 人と推計されている [22) 23)]。非外科的病因による特発性副甲状腺機能低下症の患者のうち、症状及び検査所見に基づく重症度分類で中等症以上等の指定難病判定要件を満たし、本邦での指定難病受給者証を所持する患者は 311 人（令和 4 年度）とされる。また、副甲状腺機能低下状態が術後 6 カ月以上継続して存在するものは自然に回復する可能性は実際上非常に少ないとされ、術後副甲状腺機能低下症の患者のうち、既存療法の活性型ビタミン D では治療困難で新規治療を望む患者の割合は約 10～15%程度と考えられている [22)]。

PTH の欠乏は、低カルシウム血症に起因する神経筋症状、並びにけいれん発作及び咽頭痙攣などの生命を脅かす可能性のある合併症を起こし、日常生活機能に多大な影響を及ぼす [24)]。術後副甲状腺機能低下症を有する患者を約 4 年にわたって追跡調査したところ、死亡リスクは副甲状腺機能低下症を有さない術後患者の 2 倍高かった [25)]。また、PTH の欠乏により、腎臓でのリンの排泄及びカルシウムの再吸収が抑制され、副甲状腺機能低下症患者は慢性高カルシウム尿の状態となり、腎結石や腎不全の発症リスクは 4 倍以上増加する。また腸管では PTH の欠乏によってカルシウム及びリンの吸収量が低下して低カルシウム血症の原因となる [11) 12) 13) 14) 26)]。このほか、PTH の欠乏は、骨代謝回転の低下を引き起こし、正常にリモデリングされていない高石灰化骨を蓄積させる。この状態では骨量及び骨密度は増加しているにもかかわらず、椎体骨折の発生リスクは 2 倍以上増加する。

システマティックレビューによって、術後副甲状腺機能低下症及び自己免疫性副甲状腺機能低下症の患者を対象にバリデートされた質問票を用いて QOL を評価した 5 つの臨床試験を特定した。Short-Form 36-Item Health Survey（SF-36）及び RAND36-Item Health Survey を用いて評価した 3 試験では、健康な対照群よりも副甲状腺機能低下症患者で身体的、精神的側面の QOL が低かった。副甲状腺機能低下症の患者背景にマッチングさせた健康対照群と比較した 2 試験では、副甲状腺機能低下症患者での QOL 低下が示された [27)]。

2.7.3.1.1.3　現在の治療法

2.7.3.1.1.3.1　現在の治療法

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

これらの従来の治療法は低カルシウム血症により引き起こされる神経筋症状、並びにけいれん発作及び咽頭痙攣などの生命を脅かす可能性のある症状の予防効果を期待できる反面、病因に基づく治療法ではなく、対症療法に過ぎないため長期投与によって次に示すような医原性合併症の

負担も長期に及ぶ。従来の治療法の下では、腎臓でのカルシウム濾過量が増加し、腎結石症、腎石灰沈着症、及び慢性腎臓病の発症リスクが 4 倍超になることが報告されており、これら腎疾患の発症リスクの増加を伴わない治療法が望まれている[26]。

従来の治療法では骨代謝回転を正常な状態まで回復できず、年齢に応じた骨リモデリングを得られない[28][29]。また、副甲状腺機能低下症に起因する身体及び認知の症状をいずれも軽減することができないため、結果として全般的な QOL の低下を軽減できていない。従来の治療法により低カルシウム血症を改善することはできるが、副甲状腺機能低下症で特徴的な血清リン濃度の上昇を抑制できない。その結果、血清カルシウム・リン積が増加し、腎実質での石灰化に加え、眼球、中枢神経系（特に基底核）、及び血管系での異所性石灰化が生じやすくなる[30]。

遺伝子組換えヒト PTH（1-84）（Natpara®/Natpar®）は、副甲状腺機能低下患者での低カルシウム血症の治療における活性型ビタミン D 及びカルシウムの補助薬として、2015 年に食品医薬品局（FDA）、2017 年に欧州医薬品庁から承認を受けた。しかし、US では 2019 年 9 月にゴム小片混入の問題により Natpara の製造を中止した。さらに、Natpara の製造販売業者は、供給に関する問題を解決できないため、2024 年末に全世界で製造を中止することを発表した[31]。Natpara の検証的試験では、Natpara の 1 日 1 回皮下注射を受けた被験者の 55%が血清カルシウム濃度を 7.5～10.6 mg/dL に維持したまま従来の薬剤量を 50%まで減らせたことで、部分的に pill burden を軽減できた。ただし、その他に臨床的に重要な変化は認められなかった。加えて、Natpara 投与によって低カルシウム血症及び高カルシウム血症に関連する有害事象の発現を抑えられず、カルシウムの尿中排泄量の正常化及び低下も認められなかった[13]。本邦では、Natpara®/Natpar®は未承認である。

2.7.3.1.1.3.2　短時間作用型 PTH アナログ

短時間作用型 PTH アナログを 1 日 1 回投与すると「ボーラス効果」が生じ、投与直後に急速に生理的濃度を超えて［最高濃度（C_{max}）］に達した後に、有効濃度以下へと急速に血中濃度が低下するような大幅なホルモン濃度の変動がみられる。別の短時間作用型 PTH アナログである PTH（1-34）を 1 日 2 回投与した臨床試験では、1 日 1 回投与よりも良好な血清カルシウム濃度のコントロールの改善が認められ、インフュージョンポンプを用いた持続的投与で更に良好なコントロール改善が達成されることが示された[32][33][34][35]。短時間作用型製剤の投与後の血中 PTH 濃度の大きな変動や、間歇的な生理学的範囲を超える PTH 濃度の上昇は、持続的な投与方法によって回避可能である。PTH（1-34）の持続的静脈投与では、血清カルシウム濃度及び血清リン濃度がいずれも正常化されることに加えて、1 日 2 回投与と比較して血清カルシウム濃度の変動抑制、尿中カルシウム濃度の低下、及び骨代謝回転の正常化が認められた。これらの改善が達成された一方で、PTH（1-34）の累積用量は 1 日 2 回投与と比較して 65%減少した[34]。

本邦では、PTH（1-34）製剤（フォルテオ®、テリボン®）はそれぞれ 1 日 1 回、週 1 回、又は週 2 回の用法であり、「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」に対してのみ承認されている。また、海外でも現在、PTH（1-34）は 1 日 1 回の用法で「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」に対してのみ承認されている（US では Forteo®、EU では Forsteo®）。PTH（1-34）は半減期が短く、1 日 1 回、週 1 回、

又は週 2 回等の間歇投与では 24 時間を通して PTH 濃度を基準範囲に維持することはできない。また、PTH（1-34）の薬理学的特性から、一過的に PTH（1-34）を血中に曝露させる間歇投与では強力な骨量増加作用が引き起こされるものの、長期的に PTH（1-34）を血中に曝露させる場合と比べて血中カルシウム濃度の増加作用は弱い[36]。実際に、PTH（1-34）の 1 日 1 回投与では副甲状腺機能低下症に対する有効性が十分でないことが報告されている[32]。

2.7.3.1.1.3.3 期待される根源的治療法

このため、副甲状腺機能低下症の治療薬としては一過的に PTH（1-34）を血中に曝露させることではなく PTH の生理的濃度を長期的に維持させることが必要であり、これにより血清カルシウム濃度を正常域に保つだけでなく PTH（1-84）療法も含む従来の治療法では達成できない腎臓でのカルシウム排泄の正常化や腎機能の改善効果が期待されるが、本邦では、副甲状腺機能低下症の治療薬として PTH の生理的濃度を長期的に維持する薬剤は承認されていない。

2.7.3.1.1.4 ACP-014 の特徴／デザイン

ACP-014（TransCon PTH、一般名：パロペグテリパラチド）からの PTH（1-34）の放出過程を図 2.7.3-2 に示す。

ACP-014 は、内因性 PTH が欠乏している副甲状腺機能低下症患者に 1 日 1 回皮下投与することによって 24 時間にわたり生理的範囲の PTH 濃度を安定して維持する補充療法としてデザインされた徐放性プロドラッグである。ACP-014 は、開裂可能な独自のリンカー（TransCon リンカー）を介して不活性担体のメトキシポリエチレングリコール（mPEG）と一時的に結合させた PTH（1-34）である。PTH（1-34）の配列は内因性の PTH（1-84）の N 末端側の 34 アミノ酸残基と同一であり、担体と結合した状態では PTH 活性を示さないが、担体から遊離した状態で PTH としての生理活性を示す。活性を有する PTH は、生理的な pH 及び温度で TransCon リンカーの自己切断によりプロドラッグから持続的に放出される。PTH（1-31）、PTH（1-34）、及び PTH（1-30）を評価したシグナル伝達に関する研究によると、PTH1R への結合及び活性化に必要となるのは N 末端側の 31 残基である[37) 38)]。加えて、PTH（1-34）では PTH（1-84）と同様の受容体介在性の活性化が認められ、PTH（1-34）及び PTH（1-33）は内因性の PTH（1-84）と同程度の親和性で PTH1R と結合することが示されている[38) 39) 40) 41)]［2.6.2.2 項］。

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

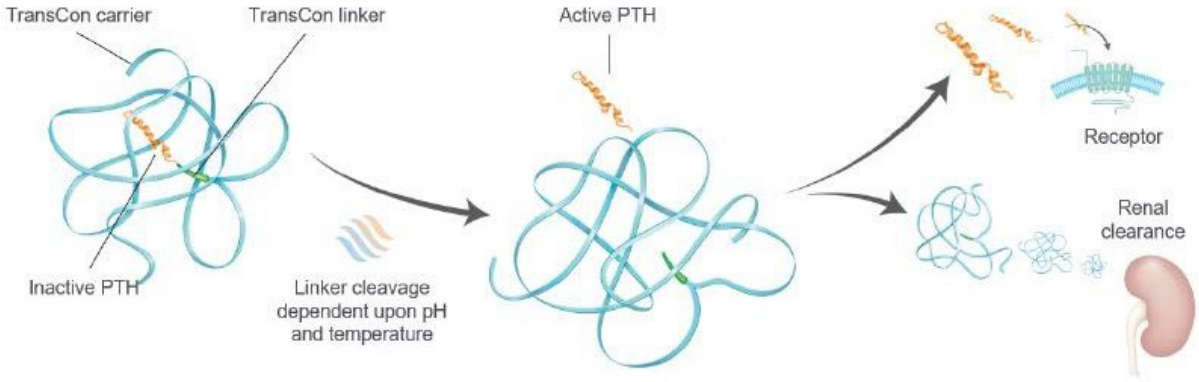


図 2.7.3-2 ACP-014 からの PTH（1-34）の放出過程

2.7.3.1.2 ACP-014 の有効性試験の概要

TCP-201 試験では ACP-014 の PD 及び長期有効性を評価することを目的とし、TCP-304 試験では ACP-014 の有効性の検証を目的とした。TCP-305 試験は日本人を対象とした国内第 III 相試験であり、海外第 III 相試験である TCP-304 試験を補足する試験である。本概要では主にこれらの 3 試験について要約した。

TCP-201 試験では、データカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で有効性を評価する盲検期（4 週間）、及び長期有効性を評価する非盲検継続投与（OLE）期（262 週間）は Week 84 まで完了し、59 名中 58 名が治験継続中であった。TCP-304 試験では、データカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で盲検期（26 週間）は完了し、OLE 期（156 週間）が継続中であった。TCP-305 試験では、データカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で有効性評価期（26 週間）、及び継続投与期は Week 52 まで完了し、13 名中 12 名が治験継続中であった。

本概要では、これらの治験の治験デザイン、個々の治験の有効性の結果、及び全体を通した有効性の結果の要約を示す。

2.7.3.1.2.1 臨床開発プログラムの根拠

活性型 PTH 濃度を 24 時間にわたり基準範囲に維持する PTH 補充療法がない状況下で、副甲状腺機能低下症のすべての治療目標（2.7.3.1.1.3 現在の治療法の項参照）を達成することは今日までの課題であった。さらに、活性型ビタミン D 及びカルシウムの長期投与による医原性合併症が長期的な疾病負担と死亡率の悪化を招くことが懸念されており、副甲状腺機能低下症患者に対する PTH 補充療法が長い間望まれてきた。

ACP-014 が血中 PTH 濃度を基準範囲に維持する作用は、健康成人を対象とした第I相試験（CT-103 試験）のほかに副甲状腺機能低下症患者を対象とした TCP-201 試験でも確認され、短時間作用型 PTH アナログで認められる骨形成の促進がみられないことも確認されている。PTH（1-34）の薬理学的特性は、内因性の副甲状腺機能の有無にかかわらず十分に確立されているため、第 I 相試験及び第 II 相試験の結果から、第 III 相試験の目的が支持されると考えた。

2.7.3.1.2.2 有効性の目的と評価項目

ACP-014 の有効性を評価した 3 試験の有効性評価項目を表 2.7.3-1 に示す。

表 2.7.3-1　ACP-014 の有効性を評価した試験の目的と評価項目

TCP-201試験		TCP-304試験		TCP-305試験	
目的	有効性評価項目	目的	有効性評価項目	目的	有効性評価項目
主要					
ACP-014を4週間連日投与したときの血清カルシウム濃度及びFECa、並びに活性型ビタミンD及びカルシウムの治療用量に対する治療効果を評価する。	Week 4に以下のすべてを満たす被験者の割合 ・ アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲である ・ FECa（午前中に採取した随時尿）が基準範囲（2%以下）である、又はベースラインから50%以上減少している ・ 活性型ビタミンDを投与していない ・ カルシウム用量が1,000 mg/日以下である	ACP-014を26週間連日投与したときの血清カルシウム濃度、並びに活性型ビタミンD（カルシトリオール又はアルファカルシドール）及びカルシウムの治療用量に対する治療効果を評価する。	Week 26に以下のすべてを満たす被験者の割合 ・ Week 26来院前4週間以内及びWeek 26来院時のアルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内（8.3～10.6 mg/dL）[a] ・ Week 26来院前4週間以内に活性型ビタミンD投与から離脱[b] ・ Week 26来院前4週間以内に治療用量のカルシウム投与から離脱（カルシウムの平均1日用量が600 mg以下）[c] ・ Week 26来院前4週間以内に処方された治験薬の増量なし[d]	ACP-014を26週間連日投与したときの血清カルシウム濃度、並びに活性型ビタミンD（カルシトリオール又はアルファカルシドール）及びカルシウムの治療用量に対する治療効果を評価する。	Week 26に以下の基準をすべて満たす被験者の割合 ・ アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内（8.3～10.6 mg/dL） ・ 活性型ビタミンDからの離脱 ・ 治療用量のカルシウムからの離脱（すなわち、カルシウムの用量が600 mg以下）

表 2.7.3-1 ACP-014 の有効性を評価した試験の目的と評価項目（続き）

TCP-201試験		TCP-304試験		TCP-305試験	
目的	有効性評価項目	目的	有効性評価項目	目的	有効性評価項目
副次					
・ OLE期でACP-014を連日投与したときの血清カルシウム濃度及びFECa、並びに活性型ビタミンD及びカルシウム用量に対する治療効果を評価する。 ・ ACP-014を連日投与したときの1日当たりのpill burden（活性型ビタミンD及びカルシウム）に対する効果を評価する。 ・ ACP-014を連日投与したときの血清リン濃度、血清カルシウム・リン積、及び血清マグネシウム濃度に対する効果を評価する。 ・ ACP-014を連日投与したときの低カルシウム血症及び高カルシウム血症の症状、並びにそれらによる救命／緊急治療室の受診及び入院に対する効果を評価する。 ・ 抗PTH抗体及び抗PEG抗体反応を評価する。 ・ ACP-014を連日投与したときの安全性及び忍容性を評価する。	**主要な副次評価項目** 有効性の主要評価項目のレスポンダー基準のうち、カルシウムの用量の基準を500 mg/日以下に変更したときのレスポンダーの割合 **その他の副次評価項目** 盲検期及びOLE期を通して以下の項目を評価した。 ・ カルシウム及び活性型ビタミンD用量 ・ 一日当たりのpill burden（カルシウム及び活性型ビタミンD） ・ FECa（午前中に採取した随時尿） ・ 血清リン濃度 ・ 血清マグネシウム濃度 ・ 血清カルシウム・リン積（55 mg^2/dL^2 以下、52 mg^2/dL^2 以下、及び44 mg^2/dL^2 以下の被験者の割合） ・ アルブミン補正血清カルシウム濃度 上記の項目に加え、OLE期では以下の項目を評価した。 ・ 24時間尿中カルシウム排泄量	・ ACP-014を連日投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 ・ ACP-014を連日投与したときのHPES及びSF-36ドメインスコアに対する治療効果を評価する。 ・ ACP-014を連日投与したときのPDマーカー（血清カルシウム濃度を含む）、並びに活性型ビタミンD及びカルシウム用量に対する治療効果を評価する。 ・ ACP-014を連日投与したときの血清リン濃度、アルブミン補正血清カルシウム・リン積、及び血清マグネシウム濃度に対する治療効果を評価する。 ・ 抗PTH抗体反応、抗ACP-014抗体反応、及び抗PEG抗体反応を評価する。 ・ OLE期の治療効果を評価する。 ・ ACP-014を連日投与したときのDXAによる骨密度及びTBS並びに骨代謝マーカー（P1NP及びCTx）に対する治療効果を評価する。 ・ 患者報告によるHRQOL及びClinRO評価に対する治療効果を評価する。	**主要な副次評価項目** 以下の評価項目のベースラインからWeek 26までの変化量 ・ HPES-Symptoms身体症状領域スコア ・ HPES-Symptoms認知症状領域スコア ・ HPES-Impact身体機能領域スコア ・ HPES-Impact日常生活領域スコア ・ SF-36身体機能下位尺度スコア **その他の副次評価項目** 以下の評価項目は、盲検期の事前に規定した時点で評価し、OLE期でも評価した。 ・ カルシウム及び活性型ビタミンD用量 ・ 活性型ビタミンD及びカルシウムの1日当たりのpill burden ・ 血清リン濃度 ・ アルブミン補正血清カルシウム・リン積 ・ アルブミン補正血清カルシウム濃度 ・ DXAによる骨密度及びTBS ・ 骨代謝マーカー（血清P1NP及びCTx） ・ 血清マグネシウム濃度 ・ EQ-5D ・ CGI-S ・ HPES-Impact領域スコア（心理的健康スコア並びに社会生活及び社会的関係領域スコア）並びにHPES-Symptoms及びHPES-Impactの合計スコア（主要な副次評価項目以外のスコア） ・ SF-36下位尺度スコア及びSF-36コンポーネントサマリースコア（主要な副次評価項目以外のスコア）	・ ACP-014を連日投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 ・ ACP-014を連日投与したときのPDマーカー（血清カルシウム濃度を含む）、並びに活性型ビタミンD及びカルシウムの用量に対する治療効果を評価する。 ・ ACP-014を連日投与したときの血清リン濃度、アルブミン補正血清カルシウム・リン積、及び血清マグネシウム濃度に対する治療効果を評価する。 ・ 抗PTH抗体反応、抗ACP-014抗体反応、及び抗PEG抗体反応を評価する。 ・ 継続投与期の効果を評価する。 ・ ACP-014連日投与したときのDXAによる骨密度及びTBS、骨代謝マーカー（P1NP及びCTx）に対する治療効果を評価する。 ・ HRQOL及びClinRO評価に対する投与の影響を評価する。	**主要な副次評価項目** SF-36下位尺度スコア及びコンポーネントスコアのベースラインからWeek 26までの変化量 **その他の副次評価項目** 継続投与期のWeek 52（又は必要に応じて他の時点）に以下の基準をすべて満たした被験者の割合 ・ アルブミン補正血清カルシウムが基準範囲内（8.3～10.6 mg/dL） ・ 活性型ビタミンDからの離脱 ・ 治療用量のカルシウムからの離脱 以下を有効性評価期及び継続投与期の事前に規定した時点に評価する。 ・ 活性型ビタミンD及びカルシウム用量 ・ 活性型ビタミンD及びカルシウムの1日当たりのpill burden ・ 血清リン ・ アルブミン補正血清カルシウム・リン積 ・ アルブミン補正血清カルシウム ・ DXAによる骨密度及びTBS ・ 骨代謝マーカー（血清P1NP及びCTx） ・ 血清マグネシウム ・ CGI-S

表 2.7.3-1　ACP-014 の有効性を評価した試験の目的と評価項目（続き）

TCP-201試験		TCP-304試験		TCP-305試験	
目的	有効性評価項目	目的	有効性評価項目	目的	有効性評価項目
探索					
ACP-014を連日投与したときの以下に対する効果を評価する。 ・ DXAによる骨密度及びTBS ・ 24時間尿中カルシウム排泄量 ・ PRO ・ 骨代謝マーカー（血清P1NP及びCTx） ・ 血管石灰化、腎石灰沈着症、及び腎結石症の進行 プレフィルドペンの有用性を評価する。	盲検期終了時（Week 4）に以下の項目を評価する。 ・ PRO評価（SF-36、HPES-Symptom、HPES-Impact、CGI-S、及びPGI-S） ・ 骨代謝マーカー（血清P1NP及びCTx） ・ 投与デバイスの有用性質問票 OLE期を通して定期的に以下の項目を評価する。 ・ DXAによる骨密度及びTBS ・ 24時間尿中カルシウム排泄量 ・ 臨床アウトカム評価 ・ 骨代謝マーカー（血清P1NP及びCTx） ・ アルブミン補正血清カルシウム濃度、血清マグネシウム濃度、血清リン濃度、及び血清カルシウム・リン積	・ プレフィルドペンの有用性を評価する。 ・ ACP-014を連日投与したときの患者報告によるPGI-S症状スコア及び影響スコア、並びに就労状況に及ぼす影響を評価する。	・ 投与デバイス有用性質問票 ・ WLQを用いて測定した患者報告による症状、影響、就労状況に対する治療効果 ・ PGI-S症状スコア及び影響スコア	プレフィルド注射ペンの有用性を評価する。	投与デバイス有用性を事前に規定した時点で評価する。

［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 CSR 及び Statistical Analysis Plan、5.3.5.1-2　TCP-304 試験 CSR 及び Statistical Analysis Plan、5.3.5.2-1　TCP-305 試験 CSR］

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

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

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

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

[d] Dose decrease allowed for safety reasons.

2.7.3.1.2.3 TCP-201 試験

2.7.3.1.2.3.1 治験デザイン

TCP-201 試験の治験デザインを図 2.7.3-3 に示す。

TCP-201 試験は、副甲状腺機能低下症の成人患者を対象とした、第 II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、4 週間の盲検期及び 262 週間の OLE 期で構成された。本治験はデータカットオフ時点で継続中であった。本治験は海外 6 ヵ国（12 施設）で実施し、目標被験者数は 40 名とした（表 2.7.3-2）。

本治験では被験者を以下の 4 つの投与群のいずれかに 1:1:1:1 の比率で無作為に割り付けた。

- ACP-014 15 µg/日群［ACP-014 の用量は、PTH（1-34）としての用量を示した］
- ACP-014 18 µg/日群
- ACP-014 21 µg/日群
- プラセボ群

4 週間の盲検期を通して治験薬の用量は一定としたが、血清カルシウム濃度が基準範囲となるように、活性型ビタミン D 及びカルシウムは用量調節アルゴリズムを用いて用量調節又は投与中止した［5.3.5.1-1 TCP-201 試験 治験実施計画書 Appendix 1, 2, 3］。ビタミン D（コレカルシフェロール）及びマグネシウムの用量は一定とした。

盲検期を完了後、被験者は OLE 期に移行し、被験者ごとに調節された用量の ACP-014 の投与を受けた。

本治験の構成は、以下のとおりであった。

- スクリーニング期間（治験参加前に使用していた副甲状腺機能低下症の治療薬及びサプリメントの使用量の最適化）：最長約 4 週間
- 盲検期（治験薬の用量は一定、カルシウム及び活性型ビタミン D 用量を最適化）：4 週間
- OLE 期（全員に非盲検下で ACP-014 投与）：最長 262 週間、最初の 14 週間で治験薬、カルシウム、及び活性型ビタミン D 用量を最適化し、その後、個別用量の ACP-014 を 248 週間投与

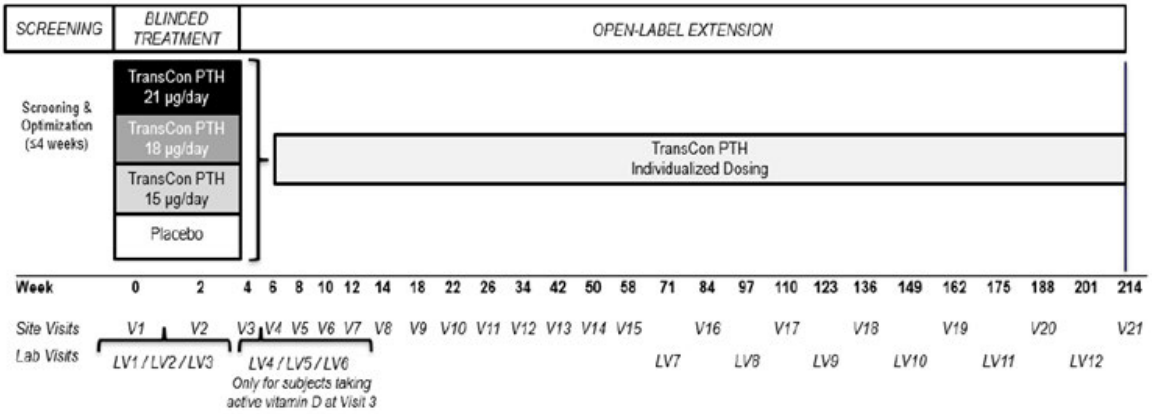


図 2.7.3-3　治験デザイン（TCP-201 試験）

TransCon PTH = palopegteriparatide

2.7.3.1.2.3.2　　適格基準

主な適格基準を以下に示す［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 9.3 項］。

（1）術後副甲状腺機能低下症、又は自己免疫性、遺伝性、若しくは特発性の副甲状腺機能低下症を 26 週間以上有する、18 歳以上の男女。副甲状腺機能低下症の診断は、血清 PTH 濃度が低値の状況下で低カルシウム血症が認められることで確定した。

（2）スクリーニングの 12 週間以上前（米国に限り、20[redacted] 年[redacted]月の時点で Natpara を投与されている場合は 4 週間以上前）から、以下の薬剤をすべて固定用量で投与されている者。

1）カルシトリオール（活性型ビタミン D）0.25 µg 以上を 1 日 2 回、又はアルファカルシドール（活性型ビタミン D）0.5 µg 以上を 1 日 2 回若しくは 1.0 µg 以上を 1 日 1 回

2）クエン酸カルシウム又は炭酸カルシウム 400 mg 以上を 1 日 2 回

ただし、上記の用量で高カルシウム血症を呈したことのある者の場合、メディカルモニター／医療専門家の承認を得たうえで、カルシトリオール 0.25 µg 未満を 1 日 2 回、アルファカルシドール 0.5 µg 未満を 1 日 2 回若しくは 1.0 µg 未満を 1 日 1 回、又はクエン酸カルシウム若しくは炭酸カルシウム 400 mg 未満を 1 日 2 回の投与が許容された。

（3）以下の目標濃度を達成するため、無作為化前に副甲状腺機能低下症治療目的の治療薬及びサプリメント使用量を最適化できる者。

1）25-(OH)ビタミン D 濃度が 30～70 ng/mL（75～175 pmol/mL）

2）マグネシウム濃度が基準範囲

3）アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲の下 2 分の 1 以内

（4）スクリーニング時の推定糸球体濾過量（eGFR）が 30 mL/min/1.73 m^2 を超える者

2.7.3.1.2.3.3　　治験薬、投与量、及び投与方法

ACP-014 プレフィルドペンは、31G × 5 mm のペンニードルを用いた改良型 Ypsomed Uno Pen FIx に複数回使用可能なカートリッジを組み込んだ製剤として提供した。このカートリッジには

ACP-014 又はプラセボの液剤が充填されており、14 回分の投与が可能であった。1 回の治験薬の容量は 100 µL 以下であった。治験薬は、治験スタッフによる指導後に被験者が自己投与した。投与部位は右腹部、左腹部、右大腿前部、又は左大腿前部とし、投与部位は順次変更した。

盲検期では、中用量ペンを使用して 15、18、若しくは 21 µg/日の ACP-014 又はプラセボを投与した。これらの用量は、第I相試験の CT-103 試験での用量反応関係の解析結果に基づいて選択された。本治験では、治験薬の初回投与時に活性型ビタミン D 用量を半量まで減量した。この減量による血清カルシウム濃度の低下は 0.5 mg/dL 超と予想された。

OLE 期では、3 種類のペン（低用量ペン：6、9 及び 12 µg、中用量ペン：15、18 及び 21 µg、並びに高用量ペン：24、27、及び 30 µg）を使用して、6～60 µg/日の用量範囲で ACP-014 を非盲検下で投与した。

治験薬以外に、用量調節した活性型ビタミン D 及びカルシウムを投与し、固定用量のマグネシウム及びビタミン D3 の投与を許容した［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 9.4.5.3 項］。

2.7.3.1.2.3.4　有効性の目的及び評価項目

本治験の主要目的は、ACP-014 を 4 週間連日投与したときの血清カルシウム濃度及びカルシウム分画排泄率（FECa）、並びに活性型ビタミン D 及びカルシウムの治療用量に対する治療効果を評価することであった。TCP-201 試験のその他の目的及び評価項目は表 2.7.3-1 及び［5.3.5.1-1 TCP-201 試験 8.1 項及び 9.5.3 項］に示す。

2.7.3.1.2.3.5　治験の状況、有効性、及び安全性の解析

データカットオフ時点で、6 ヵ国（カナダ、デンマーク、ドイツ、イタリア、ノルウェー、及び米国）12 施設に 59 名が組み入れられた（表 2.7.3-2）。

安全性及び有効性の評価は、いずれも治験実施計画書のスケジュールに従って、盲検期［スクリーニングから Visit 3（Week 4）まで］及び OLE 期（盲検期終了から Week 84 まで）の事前に規定した時点で実施した［5.3.5.1-1　TCP-201 試験　治験実施計画書］。

TCP-201 試験の解析対象集団は以下のとおりである。

（1）無作為化された集団：投与群に無作為割付けされ、被験者識別番号を付与されたすべての被験者

（2）最大の解析対象集団：無作為化された集団のうち、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者。盲検期については、無作為割り付けされた投与群別に解析した。

（3）安全性解析対象集団：無作為化された集団のうち、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者。盲検期については、実際に投与した治験薬に該当する群で解析した。

（4）薬物動態解析対象集団：ACP-014 を投与され、血漿中濃度データが存在し、かつ解釈可能とみなされたすべての被験者

ベースラインからの変化量を含む有効性評価項目は、盲検期及び OLE 期のすべての来院時での結果を要約した。盲検期終了時（Week 4）に有効性の主要評価項目及び主要な副次評価項目を解

析し、OLE 期の Week 84 は記述統計量を算出した。最終解析は、すべての被験者が治験を完了した時点で実施する予定である。

有効性の主要評価項目及び主要な副次評価項目は、盲検期終了時（Week 4）でのレスポンダーの割合（%）とした（表 2.7.3-1 にレスポンダー基準の定義を示す）。主要評価項目及び主要な副次評価項目の解析では、最大の解析対象集団を対象に ACP-014 群とプラセボ群の間でレスポンダーの割合を比較し、Fisher の正確確率検定を用いて群間比較を行った。感度分析はレスポンダー基準を変更して実施した。

その他の有効性の副次評価項目（連続変数）は、各パラメータのベースラインからの変化量を目的変数、投与群を固定効果、各パラメータのベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。その他の副次評価項目（カテゴリー変数）は、Fisher の正確確率検定を用いて解析した［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 SAP］。

遊離 PTH、総 PTH、及びメトキシポリエチレングリコール（mPEG）の血漿中濃度などの薬物動態はバリデートされた分析手法を用いて評価した［2.7.1 項、2.7.2 項］。

安全性解析は、特に明記しない限り安全性解析対象集団を対象に実施した［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 12 項、2.7.4 項］。

抗 PTH 抗体、抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体、及び抗 PTH 中和抗体はバリデートされた分析手法を用いて測定した［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 12.1.2 項、2.7.4.4.4 項、2.7.2 項、5.3.5.3-1 Integrated Summary of Immunogenicity］。

臨床検査値は、ベースライン及びベースライン後の値の記述統計量を用いて表に要約した。記述統計量は測定値及びベースラインからの変化量の両方の値を示した［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 12.4 項］。

2.7.3.1.2.4　TCP-304 試験

2.7.3.1.2.4.1　治験デザイン

TCP-304 試験の治験デザインを図 2.7.3-4 に示す。

TCP-304 試験は海外第III相検証試験であり、副甲状腺機能低下症の成人患者を対象に ACP-014 の有効性、安全性、忍容性、及び QOL を評価することを目的とした、26 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験、及び 3 年間の非盲検継続投与試験であった。本治験は現在継続中であり、海外 7 ヵ国 21 施設で実施し、目標被験者数は約 76 名であった（表 2.7.3-2）。

本治験の構成は以下のとおりであった。

（1）スクリーニング期（カルシウム及び活性型ビタミン D の用量の最適化）：最長約 4 週間［加えて、無作為化から Visit 1（Week 0、Day 1）までの間に最長約 2 週間］

（2）盲検期（治験薬、カルシウム、及び活性型ビタミン D の用量の最適化）：26 週間

（3）OLE 期（全員に非盲検下で ACP-014 投与）：156 週間

被験者を 3:1 の比率で ACP-014 18 µg/日［ACP-014 の用量は PTH（1-34）としての用量］群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割り付けた。いずれの投与群でもカルシウム及び活性型ビタミン D の投与を継続した。

無作為化の層別因子として、副甲状腺機能低下症の病因（術後及びそれ以外）を設定した。

盲検期では、すべての被験者は治験薬 18 μg/日で投与を開始し、用量調節アルゴリズムに従って、直近の用量調節から 7 日目以降に 3 μg/日ずつ至適用量まで個別に用量を調整した。ACP-014 の用量範囲は 6～60 μg/日であり、3 種類のプレフィルドペン（低用量ペン：6、9、及び 12 μg、中用量ペン：15、18、及び 21 μg、並びに高用量ペン：24、27、及び 30 μg）を用いて投与した。

治験薬、活性型ビタミン D、及びカルシウムの用量は、血清カルシウム濃度の測定時に用量調節アルゴリズムに従って調節した［5.3.5.1-2　TCP-304 試験　治験実施計画書　Appendix 2］。

盲検期の完了後にOLE期に移行することができ、OLE期ではすべての被験者に非盲検下でACP-014 が投与された。

本治験では、ACP-014 が有効なホルモン補充療法であることを評価するため、被験者がカルシトリオール及びアルファカルシドールの投与から離脱し、カルシウム用量を 600 mg/日以下（副甲状腺機能低下症を治療するための「治療用量」ではなく、一般的な健康を維持するために推奨される 1 日摂取量に相当する「補給用量」と考えられる用量）に漸減できることを目標とした。そのため、血清カルシウム濃度を基準範囲とするために ACP-014 を増量しつつ、活性型ビタミン D 及びカルシウムは積極的に中止するようにした。

被験者ごとの治験期間は約 190 週間（治験薬最終投与から 2 週間後の電話の追跡調査を含む）であった。

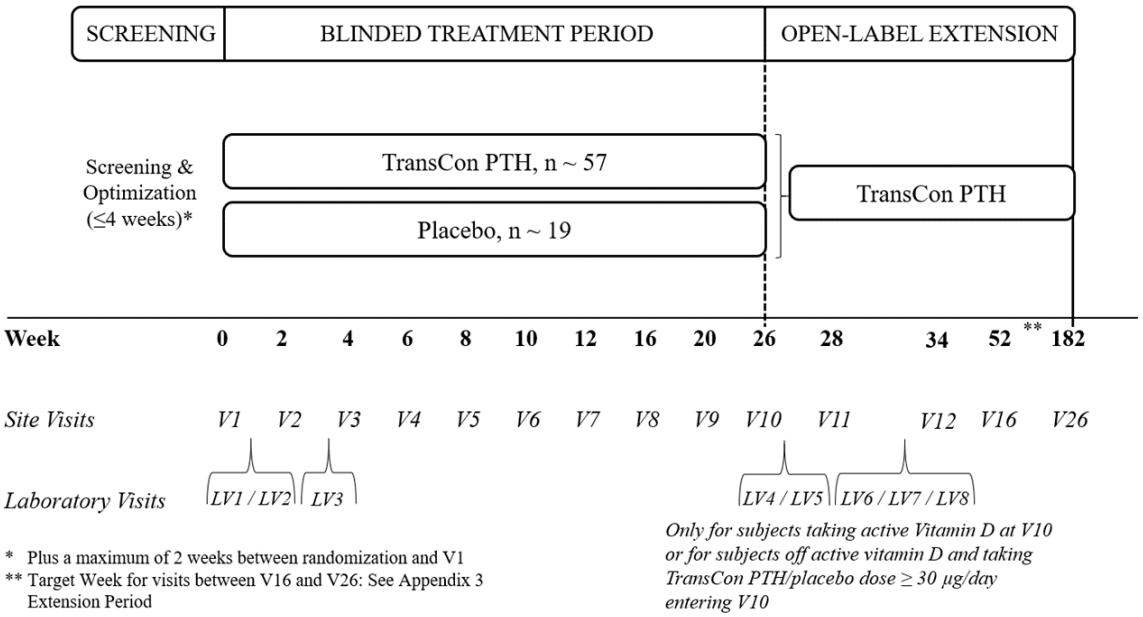


図 2.7.3-4　治験デザイン（TCP-304 試験）

TransCon PTH = palopegteriparatide
Note: n discribed the number of planned subjects in each arm.

2.7.3.1.2.4.2　適格基準

主な適格基準を以下に示す［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 9.3.1 項及び 9.3.2 項］。

（1）術後副甲状腺機能低下症、又は自己免疫性、遺伝性、若しくは特発性の副甲状腺機能低下症を 26 週間以上有する 18 歳以上の男女

（2）スクリーニングの 12 週間以上前から、カルシウム 800 mg/日以上、かつカルシトリオール 0.5 μg/日以上又はアルファカルシドール 1.0 μg/日以上を投与されている者
（3）24 時間尿中カルシウム排泄量が 125 mg/日以上の者
（4）PTH 濃度が低値の状態で低カルシウム血症の既往があることに基づき、副甲状腺機能低下症の診断を受けた者

2.7.3.1.2.4.3　治験薬、投与量、及び投与方法

ACP-014 プレフィルドペンは、31G × 5 mm のペンニードルを用いた改良型 Ypsomed Uno Pen FIx に複数回使用可能なカートリッジを組み込んだ製剤として提供した。このカートリッジには ACP-014 又はプラセボの液剤が充填されており、14 回分の投与が可能であった。

治験薬の容量は 100 μL 以下であった（低用量ペン：6 μg/日で 20 μL、9 μg/日で 30 μL、若しくは 12 μg/日で 40 μL、中用量ペン：15 μg/日で 50 μL、18 μg/日で 60 μL、若しくは 21 μg/日で 70 μL、又は高用量ペン：24 μg/日で 80 μL、27 μg/日で 90 μL、若しくは 30 μg/日で 100 μL）。治験薬は、治験スタッフによる指導後に被験者が自己投与した。投与部位は右腹部、左腹部、右大腿前部、又は左大腿前部とし、投与部位は順次変更した。

開始用量は ACP-014 18 μg/日又はプラセボ（中用量ペンを使用）であったが、治験全体（盲検期及び OLE 期）を通して、3 種類すべてのプレフィルドペンを使用でき、3 μg ずつ漸増可能であった。

治験薬の用量範囲は 6～60 μg/日であった。30 μg/日を超える用量は、いずれも同じプレフィルドペンを 2 本用いて異なる注射部位に 1 回ずつ投与した。ただし、45 μg/日は中用量と高用量のプレフィルドペンを組み合わせて投与した。2 本のプレフィルドペンを組み合わせた用量精度を評価した結果、プレフィルドペンの組み合わせにより用量精度の規格内で目的用量の投与が可能であった。2 回の投与は間隔を空けずに行われたため、用量は 2 回の投与の合計とみなすことができた。

ACP-014 投与の減量、中断、又は中止は［5.3.5.1-2　TCP-304 試験　治験実施計画書　9.6 項］に示す。

すべての被験者は治験薬 18 μg/日から投与を開始し、用量調節アルゴリズムに従って 3 μg ずつ至適用量まで被験者ごとに用量を調節した。治験薬以外に、活性型ビタミン D 及びカルシウムを投与し、固定用量のマグネシウム及びビタミン D の投与を許容した［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Figure 3、9.4.6 項、及び治験実施計画書　9.9.1 項］。

2.7.3.1.2.4.4　有効性の目的及び評価項目

TCP-304 試験の主要目的は、ACP-014 を 26 週間連日投与したときの血清カルシウム濃度、並びに活性型ビタミン D（カルシトリオール又はアルファカルシドール）及びカルシウムの治療用量に対する治療効果を評価することであった。

副次評価項目は表 2.7.3-1 に示した。

2.7.3.1.2.4.5　　治験の状況、並びに有効性及び安全性の解析

TCP-304 試験は現在継続中である。安全性及び有効性の評価はいずれも治験実施計画書に従って盲検期の事前に規定した時点に実施した［5.3.5.1-2　TCP-304 試験　治験実施計画書］。

データカットオフ時点で、7 ヵ国（米国、デンマーク、カナダ、ノルウェー、ドイツ、イタリア、及びハンガリー）21 施設で 84 名を組み入れた（表 2.7.3-2）。このうち 2 名は無作為化されたが治験薬の投与を受けなかった。82 名が Intent-to-treat（ITT）解析対象集団及び安全性解析対象集団に含まれた。多くの被験者は 26 週間の盲検期を完了した。盲検期に有害事象のために治験薬の投与を中止したのは 3 名（ACP-014 群：1 名、プラセボ群：2 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、治験担当医師によって治験薬と関連ありと判断された事象はなかった。

TCP-304 の解析対象集団は以下のとおりである。

（1）スクリーニング集団：スクリーニングを受け、被験者識別番号を付与されたすべての被験者

（2）無作為化された集団：本治験の投与群に無作為に割り付けられたすべての被験者

（3）ITT 解析対象集団：無作為化された集団のうち、盲検下で治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。無作為化された投与群で被験者を解析した。

（4）安全性解析対象集団：無作為化集団のうち、盲検下で治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。実際に投与した治験薬に該当する群で被験者を解析した。盲検期に ACP-014 とプラセボの両方を投与された被験者がいた場合、盲検期の半分以上で投与された治験薬の投与群に従って解析した。

（5）PK（薬物動態）解析対象集団：ACP-014 を 1 回以上投与され、血漿中濃度データが十分かつ解釈可能と考えられる（欠測していない濃度データが 1 つ以上存在する）すべての被験者

有効性の解析では ITT 解析対象集団、安全性の解析では安全性解析対象集団、及び PK 解析では PK 解析対象集団を対象とした。最後に無作為化された被験者が盲検期の最終来院（Week 26）を完了した日をデータカットオフ日とし、盲検期の解析を実施した。その後の OLE 期の解析は必要に応じて実施することとした。最終解析は、すべての被験者が治験を完了した時点で実施する予定である。

被験者数は検出力及び適切な安全性評価の観点を考慮して決定した。Week 26 の主要評価項目の達成割合を ACP-014 群で 70%、プラセボ群で 15%と仮定し、68 名の被験者を 3：1 で ACP-014 群及びプラセボ群に割り付けると、有意水準 0.05（両側検定）の場合に約 99%の検出力で、有意水準 0.01（両側検定）の場合に 95%の検出力で、統計学的に有意な差を検出できる。第II相試験の TCP-201 試験の 6 ヵ月時点のデータに基づくと、ACP-014 の投与を受け、有効性データを有していた被験者（56 名）のうち、約 86%が本治験の主要評価項目（治験実施計画書作成時）を達成していたため、70%の被験者が主要評価項目を達成するとした仮定は保守的である。約 10%の脱落症例を考慮し、目標被験者数は 76 名とした。

特に明記しない限り、結果は投与群ごとに記述統計量を用いて要約した。連続変数の要約には、欠測値がない被験者数（n）、平均値、標準偏差（SD）、標準誤差（SE）、中央値、最小値、及び最大値を含めた。各 Visit の平均値は、解析対象集団のうち、その Visit でデータが得られた被験者のみを含めて算出した。

カテゴリー変数の要約には、特定のカテゴリーに属する被験者の例数及び割合を含めた。特に明記しない限り、割合の算出には欠測の被験者を含めた。原則として、割合を算出するための分母は解析対象集団の総被験者数とした（欠測値を分母に含め、別のカテゴリーとして提示した）。

主要解析では、割付因子（副甲状腺機能低下症の病因：術後及びそれ以外）を層別因子として調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いた。連続変数の有効性評価項目では不等分散を考慮した ANCOVA モデルを用いて解析した。原則として、連続変数の測定値又はベースラインからの変化量を目的変数としてモデルに含めた。投与群と副甲状腺機能低下症の病因を固定効果とし、特に明記しない限り、求める変数のベースライン値を共変量とした。有効性の主要解析では、Week 26 のアルブミン補正血清カルシウム濃度のデータが欠測している被験者、活性型ビタミン D 及びカルシウムの日誌データが 4 週間で 25%超（7 日超）欠測している被験者はノンレスポンダーと判定した。一部の評価項目では、多重代入法を用いて欠測値を補完した解析も実施した（詳細は SAP 参照）［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 SAP 10.2.1 項及び 11.10.2.1 項］。

主要評価項目及び 5 つの主要な副次評価項目の解析は閉手順で実施し、全体としての第 1 種の過誤を両側 0.05 に制御した。なお、検定の順序は主要評価項目、Hypoparathyroidism Patient Experience Scale（HPES）-Symptoms 身体症状領域スコア、HPES-Symptoms 認知症状領域スコア、HPES-Impact 身体機能領域スコア、HPES-Impact 日常生活領域スコア、SF-36 身体機能下位尺度スコアとした［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 SAP 11.10.3.1 項］。

2.7.3.1.2.5　TCP-305 試験

2.7.3.1.2.5.1　治験デザイン

TCP-305 試験の治験デザインを図 2.7.3-5 に示す。

TCP-305 試験は日本人成人を対象とした国内第 III 相試験であり、海外第 III 相試験である TCP-304 試験を補足することを目的とした。目標症例数は 12 名であった（表 2.7.3-2）。TCP-305 試験の対象集団は疾患特性の点で TCP-304 試験と同様であったが、国内の治療実態及び食習慣に基づき、カルシウム及び活性型ビタミン D 用量は以下のとおりとした。

（1）カルシウム：最小用量に関する要件は設けない
（2）活性型ビタミン D：スクリーニング前 12 週間以上にわたって、カルシトリオール 1.0 μg/日以上、又はアルファカルシドール 2.0 μg/日以上を投与されている。

TCP-305 試験の構成は以下のとおりであった。

（1）スクリーニング期（副甲状腺機能低下症の治療を目的とした治療薬及びサプリメント使用量の最適化）：最長約 4 週間［加えて、適格性確認から Visit 1（Week 0、Day 1）までの推奨期間として最長約 2 週間］

（2）有効性評価期（治験薬、カルシウム、及び活性型ビタミン D の用量の最適化）：26 週間
（3）継続投与期（至適用量の ACP-014 投与を継続）：156 週間
（4）最終投与 2 週後の電話による追跡調査（安全性追跡調査）：2 週間

すべての被験者は 18 μg/日の用量で治験薬の投与を開始し、用量調節アルゴリズムに従って 3 μg/日ずつ至適用量まで被験者ごとに用量を調節した［5.3.5.2-1　TCP-305 試験　治験実施計画書 1.2 項　Figure 2］。治験薬、並びに活性型ビタミン D 及びカルシウム（使用した場合）の用量は、血清カルシウム濃度の測定時に用量調節アルゴリズムに従って調節した。

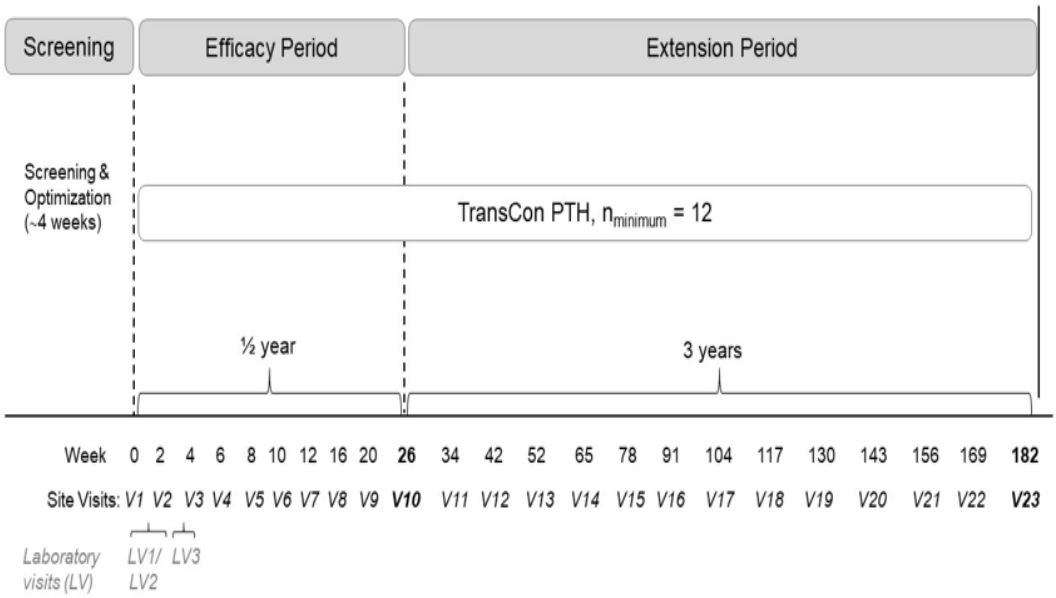


図 2.7.3-5　治験デザイン（TCP-305 試験）

Source:［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Figure 2］
TransCon PTH = palopegteriparatide

2.7.3.1.2.5.2　　適格基準

主な適格基準を以下に示す。

（1）術後副甲状腺機能低下症、又は自己免疫性、遺伝性、若しくは特発性の副甲状腺機能低下症を 26 週間以上有する者。副甲状腺機能低下症の診断は、血清 PTH 濃度が低値の状況下で低カルシウム血症が認められることで確定した。
（2）スクリーニングの 12 週間以上前から、カルシトリオール 1.0 μg/日以上又はアルファカルシドール 2.0 μg/日以上の投与を安定した用量で受けている者。スクリーニング前の少なくとも 5 週間はカルシトリオール又はアルファカルシドールの用量が一定であること。
（3）以下の目標濃度を達成するために Visit 1 前に副甲状腺機能低下症治療目的の治療薬及びサプリメントの使用量を最適化できる者。
　1）25-(OH)ビタミン D 濃度 20～80 ng/mL（49～200 nmol/L）
　2）基準範囲又は基準範囲をわずかに下回るマグネシウム濃度［1.3 mg/dL（0.53 mmol/L）

以上］

3）以下の基準範囲又は基準範囲をわずかに下回るアルブミン補正カルシウム濃度又はイオン化血清カルシウム濃度

i）アルブミン補正血清カルシウム濃度 7.8～10.6 mg/dL（又は 1.95～2.64 mmol/L）

ii）イオン化血清カルシウム濃度 4.40～5.29 mg/dL（又は 1.10～1.32 mmol/L）

（4）24 時間尿中カルシウム排泄量が 125 mg/日以上の者（スクリーニング前 52 週間以内又はスクリーニング期に採取した検体での測定）。

2.7.3.1.2.5.3　治験薬、投与量、及び投与方法

ACP-014 プレフィルドペンは、31G × 5 mm のペンニードルを用いた改良型 Ypsomed Uno Pen FIx に複数回使用可能なカートリッジを組み込んだ製剤として提供した。このカートリッジには ACP-014 0.3 mg/mL の液剤が充填されており、14 回分の投与が可能であった。

ACP-014 の開始用量は 18 µg（中用量ペンを使用）とし、治験全体（有効性評価期及び継続投与期を含む）を通して 3 種類すべてのプレフィルドペンを使用でき、3 µg ずつ用量を増減可能であった（低用量ペン：6、9 及び 12 µg、中用量ペン：15、18 及び 21 µg、並びに高用量ペン：24、27 及び 30 µg）。治験薬は、治験スタッフによる指導後に被験者が自己投与した。投与部位は右腹部、左腹部、右大腿前部、又は左大腿前部とし、投与部位は順次変更した。

治験薬の用量範囲は 6～60 µg/日であった。30 µg/日を超えるすべての用量は同じ型の 2 本のプレフィルドペンを用いて 1 回ずつ 2 回投与した。ただし、45 µg/日の用量は、中用量と高用量のプレフィルドペンを組み合わせて投与した。

治験薬以外に、用量調節した活性型ビタミン D を投与し、固定用量のマグネシウム及びビタミン D3 の投与を許容した［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 9.4.8.1 項］。

2.7.3.1.2.5.4　有効性の目的及び評価項目

TCP-305 試験の主要目的は、ACP-014 を 26 週間連日投与したときの血清カルシウム濃度、並びに活性型ビタミン D（カルシトリオール又はアルファカルシドール）及びカルシウムの治療用量に対する治療効果を評価することであった。

2.7.3.1.2.5.5　治験の状況、有効性、及び安全性の解析

TCP-305 試験は現在継続中である。データカットオフ時点で、国内 5 施設で 13 名を組み入れた。全員が ACP-014 の投与を受け、有効性評価期（26 週間）を完了した。このうち、12 名が継続投与期に移行し、全員が Week 52 まで完了した。

TCP-305 試験の解析対象集団は以下のとおりである。

（1）スクリーニング集団：スクリーニングを受け、被験者識別番号を付与されたすべての被験者

（2）最大の解析対象集団：治験に組み入れられ、ACP-014 を 1 回以上投与されたすべての被験者

有効性の解析は最大の解析対象集団を対象に実施した。有効性評価期及び Week 52 までの継続投与期の有効性データを解析した。有効性の解析結果はいずれも要約統計量で示し、統計学的検定は実施しなかった。最終解析は、すべての被験者が治験を完了した時点で実施する予定である。

2.7.3.1.3 その他の治験

2.7.3.1.3.1 CT-103 試験

CT-103 試験は、健康成人を対象に ACP-014 の単回皮下投与時及び反復皮下投与時の安全性及び忍容性を評価した、第I相、単施設、無作為化、first-in-human、二重盲検、プラセボ対照、単回投与用量漸増（SAD）／反復投与用量漸増（MAD）試験であった。

本治験の結果は［2.7.2 項］、［2.7.4.2 項］、及び［5.3.3.1-1 CT-103 試験 CSR］に示す。

2.7.3.1.3.2 TCP-104 試験

TCP-104 試験は、軽度、中等度、及び高度の腎機能障害が ACP-014 の PK、安全性、及び忍容性に及ぼす影響を、腎機能障害者と被験者背景を対応させた腎機能正常者で比較して評価した、第I相、非盲検、非無作為化、多施設共同、単回投与、並行群間比較試験であった。

本治験の結果は［2.7.2 項］及び［5.3.3.3-1 TCP-104 試験 CSR］に示す。

2.7.3.1.3.3 TCP-105 試験

TCP-105 試験は、日本人及び非日本人の健康成人を対象に、ACP-014 を単回皮下投与時の遊離 PTH（1-34）の C_{max} 及び投与後 0 時間から 120 時間までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}120}$）を測定し、ACP-014 の PK プロファイルを比較した、第I相、単施設、無作為化、二重盲検、並行群間、単回投与試験であった。

本治験の結果は［2.7.2 項］及び［5.3.3.1-2 TCP-105 試験 CSR］に示す。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 有効性評価試験の一覧表

有効性を評価した 3 試験の治験デザイン、治験薬の用法用量、治験対象集団、及び評価項目等を表 2.7.3-2 に示す。

表 2.7.3-2 ACP-014 の有効性を評価した試験の概要

	第II相：TCP-201試験	第III相：TCP-304試験	第III相：TCP-305試験
実施施設数／国	12施設、6ヵ国（カナダ、デンマーク、ドイツ、イタリア、ノルウェー、及び米国）	21施設、7ヵ国（米国、デンマーク、カナダ、ノルウェー、ドイツ、イタリア、及びハンガリー）	5施設、日本
登録被験者数	盲検期 ACP-014群：44名、プラセボ群：15名、合計：59名 OLE期 ACP-014群：59名[a]	盲検期 ACP-014群：63名 プラセボ群：21名[b] 合計：84名	有効性評価期 ACP-014群：13名 継続投与期 ACP-014群：12名
治験デザイン／治験期間	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 スクリーニング期：4週間 盲検期：4週間 OLE期：最長262週間	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 スクリーニング期：4週間 盲検期：26週間 OLE期：最長156週間	多施設共同、単群、非盲検試験及び継続投与試験 スクリーニング期：4週間 有効性評価期：26週間 継続投与期：156週間
治験薬	盲検期：ACP-014又はプラセボ OLE期：ACP-014	盲検期：ACP-014又はプラセボ OLE期：ACP-014	有効性評価期：ACP-014 継続投与期：ACP-014
主要目的	ACP-014を4週間連日投与したときの血清カルシウム濃度及びFECa、並びに活性型ビタミンD及びカルシウムの治療用量に対する治療効果を評価する。 また、5年間のOLE期で長期有効性及び安全性を評価する。	ACP-014を26週間連日投与のしたときの血清カルシウム濃度、並びに活性型ビタミンD及びカルシウムの治療用量に対する治療効果を評価する。 また、3年間のOLE期で長期有効性及び安全性を評価する。	ACP-014を26週間連日投与したときの血清カルシウム濃度、並びに活性型ビタミンD及びカルシウムの治療用量に対する治療効果を評価する。
治験対象集団／被験者の内訳[a]	術後副甲状腺機能低下症、又は自己免疫性、遺伝性、若しくは特発性の副甲状腺機能低下症を26週間以上有し、カルシウム及び活性型ビタミンD投与を受けている者。 59名が組み入れられ、全員が盲検期を完了し、OLE期を開始した。データカットオフ時点で、58名がVisit 16（Week 84）を完了した。	術後副甲状腺機能低下症、又は自己免疫性、遺伝性、若しくは特発性の副甲状腺機能低下症を26週間以上有し、カルシウム及び活性型ビタミンD投与を受けている者。 84名が組み入れられ、ACP-014群の2名（甲状腺癌の再発、同意撤回）を除いた82名が治験薬の投与を受けた。この82名全員がITT解析対象集団及び安全性解析対象集団に含まれた。82名のうち、79名が盲検期を完了した。	術後副甲状腺機能低下症、又は自己免疫性、遺伝性、若しくは特発性の副甲状腺機能低下症を26週間以上有し、活性型ビタミンD投与を受けている者。 13名が組み入れられ、全員がACP-014の投与を受け、有効性評価期を完了した。12名が継続投与期に移行し、全員がWeek 52まで完了した。
性別／年齢	性別 ACP-014群：女性81.8%（36/44名）、男性18.2%（8/44名） プラセボ群：女性80.0%（12/15名）、男性20.0%（3/15名） 年齢の中央値 ACP-014群：45.95歳（範囲：25.4～76.4歳） プラセボ群：51.50歳（範囲：28.5～68.6歳）	性別 ACP-014群：女性75.4%（46/61名）、男性24.6%（15/61名） プラセボ群：女性85.7%（18/21名）、男性14.3%（3/21名） 年齢の中央値 ACP-014群：50.0歳（範囲：19～75歳） プラセボ群：44.0歳（範囲：34～78歳）	性別 女性：69.2%（9/13名）、男性：30.8%（4/13名） 年齢の中央値 54.0歳（範囲：32～72歳）
治験薬の用量	ACP-014 15、18、若しくは21 μg/日［ACP-014の用量は、PTH（1-34）としての用量を示した］、又はプラセボで投与を開始し、固定用量を4週間投与した。5年間のOLE期には、最長14週間の用量調節期間に、ACP-014を6～60 μg/日の範囲で個別に至適用量まで調節した。	ACP-014 18 μg/日又はプラセボで投与を開始し、その後6～60 μg/日の範囲で用量を調節した。治験薬の用量は、用量調節アルゴリズムに従って、直近の用量調節から7日目以降に3 μg/日ずつ個別に至適用量まで調節した。3年間のOLE期には、全員に6～60 μg/日のACP-014を投与した。	ACP-014 18 μg/日で投与を開始し、その後、6～60 μg/日の範囲で用量を調節した。ACP-014の用量は、用量調節アルゴリズムに従って、直近の用量調節から7日目以降に3 μg/日ずつ至適用量まで個別に調整した。 継続投与期では、至適用量のACP-014投与を継続した。

表 2.7.3-2　ACP-014 の有効性を評価した試験の概要（続き）

	第II相：TCP-201試験	第III相：TCP-304試験	第III相：TCP-305試験
主な評価項目	Week 4に以下のすべての満たす被験者の割合 ・　アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲 ・　FECa（午前中に採取した随時尿）が基準範囲（2%以下）である、又はベースラインから50%以上減少している ・　活性型ビタミンDを投与されていない ・　カルシウム用量が 1,000 mg/日以下である	Week 26に以下のすべてを満たす被験者の割合 ・　Week 26来院前4週間以内及びWeek 26来院時のアルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内（8.3～10.6 mg/dL） ・　治療用量の活性型ビタミンD投与から離脱 ・　治療用量のカルシウム投与から離脱 ・　Week 26来院前4週間以内に処方された治験薬の増量なし	Week 26に以下のすべてを満たす被験者の割合 ・　アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内（8.3～10.6 mg/dL） ・　治療用量の活性型ビタミンDからの離脱 ・　治療用量のカルシウムからの離脱

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 CSR、5.3.5.1-2　TCP-304 試験 CSR、5.3.5.2-1　TCP-305 試験 CSR］

Abbreviations: FECa：カルシウム分画排泄率、ITT：intent-to-treat、OLE：非盲検継続投与

Note: The blinded period of TCP-304 has been completed and the trial is ongoing as open label extension.

[a] One placebo subject discontinued treatment and discontinued the trial after Visit 4 in the OLE period due to a protocol violation of non-compliance with contraception requirements.

[b] In TCP-304, 84 subjects were randomized; 63 to palopegteriparatide and 21 to placebo; 2 subjects randomized to the palopegteriparatide group did not receive treatment (1 subject was diagnosed with a recurrence of thyroid cancer and withdrew, and 1 subject withdrew consent).

2.7.3.2.2　TCP-201 試験

2.7.3.2.2.1　被験者の内訳

TCP-201 試験の被験者の内訳を表 2.7.3-3 に示す。

104 名がスクリーニングを受け、このうち適格基準を満たした 59 名を治験に組み入れた。被験者を各用量群に無作為化し、4 週間の盲検期に治験薬の用量調節はしなかった（ACP-014 15 µg/日群：14 名、18 µg/日：15 名、21 µg/日：15 名、プラセボ群：15 名）。59 名全員が 4 週間の盲検期を完了し、59 名が OLE 期へ移行した。プラセボ群の 1 名は、避妊要件の不遵守による治験実施計画書違反のため、OLE 期の Week 4 に治験薬の投与及び治験を中止した。Week 84 時点で、58 名（98.3%）が治験を継続中であった。

表 2.7.3-3　被験者の内訳（すべての被験者、TCP-201 試験）

	ACP-014				Placebo[a] n (%)	Overall N (%)
	15 µg/day n (%)	18 µg/day n (%)	21 µg/day n (%)	All n (%)		
Randomized	14	15	15	44	15	59
Full Analysis Population[b]	14 (100)	15 (100)	15 (100)	44 (100)	15 (100)	59 (100)
Safety AnalysisPopulation[c]	14 (100)	15 (100)	15 (100)	44 (100)	15 (100)	59 (100)
PK Population[d]	14 (100)	15 (100)	15 (100)	44 (100)	15 (100)	59 (100)
Completed Blinded Period (Visit 3)	14 (100)	15 (100)	15 (100)	44 (100)	15 (100)	59 (100)
Discontinued Treatment DuringBlinded Period	0	0	0	0	0	0
Withdrawal by Subject	0	0	0	0	0	0
Entered Open-Label Extension				44 (100)	15 (100)	59 (100)
Discontinued Treatment During the Extension Period				0	1 (6.7)	1 (1.7)
Protocol Violation				0	1 (6.7)	1 (1.7)
Completed Through Visit 16 / Week 84				44 (100)	14 (93.3)	58 (98.3)

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.1.1.1、OLE Table 14.1.1.1］
Abbreviations: PK = pharmacokinetics.
Note: Percentages calculated based on number of subjects randomized.
[a] Pooled placebo dose groups.
[b] Full Analysis Population defined as all subjects who were randomized and received at least 1 dose of study drug.
[c] Safety Analysis Population defined as all subjects in randomized population who received at least 1 dose of study drug.
[d] PK Population defined as all subjects who received any amount of study drug and for whom plasma concentration data were considered sufficient and interpretable.

2.7.3.2.2.2　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

人口統計学的特性は、ACP-014 の各用量群及び ACP-014 群全体とプラセボ群の間で同様であった。年齢の範囲は 25.4～76.4 歳であり、用量群別の平均年齢の範囲は 46.6 歳（18 µg/日群）～53.7 歳（21 µg/日群）であった。被験者の大半（80%超）は女性で（大部分が閉経前）、白人かつ非ヒスパニック系／ラテン系であった。女性の比率が高いことは、副甲状腺機能低下症の有病率を反映しており、副甲状腺機能低下症の治療に関する臨床試験の結果と類似していた[12) 13) 18) 21)]。用量群別の body mass index（BMI）の平均値の範囲は 26～29 kg/m^2 であった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.1.2.1］。

2.7.3.2.2.3 既往歴

最も多く認められた既往歴は甲状腺摘除であり、次いで甲状腺機能低下症、甲状腺乳頭癌、甲状腺癌、及び高血圧であった［5.3.5.1-1 TCP-201 試験 DB Table 14.1.2.3］。

2.7.3.2.2.4 副甲状腺機能低下症のベースライン特性

副甲状腺機能低下症の病因は被験者の大部分（全体で 70%以上）が頸部手術によるものであった。頸部手術は副甲状腺機能低下症の病因の中で最も多いと考えられている[13) 42)]。その他の病因は、11 名が特発性、1 名が自己免疫によるものであった。

副甲状腺機能低下症の平均罹病期間は、ACP-014 群全体で 11 年（範囲：1～39 年）、プラセボ群で 14 年（範囲：3～30 年）であった。

ACP-014 群全体及びプラセボ群のいずれでも、20%の被験者がスクリーニング前 6 ヵ月以内に PTH 投与を受けていた［5.3.5.1-1 TCP-201 試験 DB Table 14.1.2.2］。

2.7.3.2.2.5 併用薬

併用薬の種類と使用者の割合（甲状腺及び性ホルモン欠乏症のためのホルモン補充療法、並びに副甲状腺機能低下症のためのミネラル補給を含む）は投与群間で同様であった。その他の併用薬は、おおむね既存の疾患や日常的な疾患の治療のために処方されたもので、レニン―アンジオテンシン系薬剤、鎮痛剤、及び婦人科用剤などがあった［5.3.5.1-1 TCP-201 試験 DB Table 14.1.2.8］。

2.7.3.2.2.6 曝露状況

4 週間の盲検期での投与期間の中央値は、ACP-014 15 μg/日群、18 μg/日群、21 μg/日群、及びプラセボ群でいずれも 28 日であった。データカットオフ時点での投与期間の中央値は、盲検期に ACP-014 群であった被験者では、盲検期と OLE 期を通して全体で 623 日であった。

4 週間の盲検期では、すべての投与群で投薬率の平均値は 95.7%以上であり、割り付けられた用量が投与されていた。ただし、盲検期での ACP-014 21 μg/日群の 2 名は投薬率が 80%以下であった［5.3.5.1-1 TCP-201 試験 DB Table 14.1.3.1］。

OLE 期の投薬率の平均値は全体で 99.8%であり、治験期間の投薬率が 90%以下の被験者はいなかった［5.3.5.1-1 TCP-201 試験 OLE Table 14.1.3.1］。

Week 84 での ACP-014 の用量にはばらつきがみられた（範囲：9～54 μg）。各被験者の血清カルシウム濃度に基づいて ACP-014 を個別に最適化することにより、血清カルシウム濃度を基準範囲内に維持しつつ、活性型ビタミン D 及びカルシウムを減量して治療用量から離脱したことを反映したものであった。Week 84 までの ACP-014 の用量の範囲は 9～54 μg であった［5.3.5.1-1 TCP-201 試験 Figure 25、OLE Table 14.1.3.3］。

2.7.3.2.2.7 有効性の結果

主要評価項目は、盲検期終了時（Week 4）のレスポンダー基準を満たした被験者の割合であった。主要解析では、ACP-014 群（全体及び各用量群）とプラセボ群でレスポンダー割合を比較した。投与群間の差は Fisher の正確確率検定を用いて評価した。有効性解析及び多重性の調整の詳細は［5.3.5.1-1 TCP-201 試験 SAP］に示す。主要解析に加え、2 つの感度分析を実施した。

OLE 期では、Week 84 のレスポンダー割合を評価し、5 つの感度分析を実施した［5.3.5.1-1 TCP-201 試験 SAP 10.10.5.1 項］。

2.7.3.2.2.7.1 盲検期終了時（Week 4）の主要解析の結果

盲検期終了時（Week 4）に主要評価項目のレスポンダー基準を満たした被験者の割合を表 2.7.3-4 に示す。

主要評価項目のレスポンダーの基準は以下のすべてを満たすこととした。

（1）アルブミン補正血清カルシウムが基準範囲（8.3～10.6 mg/dL）
（2）活性型ビタミン D を投与していない
（3）カルシウム用量は 1,000 mg/日以下
（4）FECa（午前中に採取した随時尿）が基準範囲又はベースラインから 50%以上の減少

盲検期終了時（Week 4）にレスポンダー基準を満たした被験者の割合は、ACP-014 群で 50.0%（22/44 名、95% CI：34.6, 65.4）、プラセボ群で 26.7%（4/15 名、95% CI：7.8, 55.1）であった。治験薬の用量調節を行わずに一定の用量を投与した結果、ACP-014 の各用量群及び ACP-014 群全体のレスポンダー割合はプラセボ群よりも高かったが、その差はいずれも統計学的に有意ではなかった。

ACP-014 群の大部分（85%超）は、Week 4 で「アルブミン補正血清カルシウムが基準範囲」、「活性型ビタミン D を投与していない」、及び「カルシウム用量は 1,000 mg/日以下」に該当した。用量群により異なるものの、少数の被験者が「FECa（午前中に採取した随時尿）が基準範囲又はベースラインから 50%以上の減少」に該当し、その割合は用量群によって異なり、53.3～71.4%であった。

プラセボ群では、ほぼ全員（14/15 名、93.3%）が「アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲」に該当したが、その他の基準を満たした被験者の割合は、「FECa（午前中に採取した随時尿）が基準範囲又はベースラインから 50%以上減少している」が 46.7%（7/15 名）、「活性型ビタミン D を投与していない」が 40.0%（6/15 名）、「カルシウム用量が 1,000 mg/日以下」が 53.3%（8/15 名）であった。

以下に 2 つの感度分析の結果を示す。定義及び設定根拠を［5.3.5.1-1 TCP-201 試験 9.7.2.1 項］に示し、OLE 期の Week 84 の感度分析 1～5 の結果を［5.3.5.1-1 TCP-201 試験 OLE Table 14.2.1.2～6］に示す。

表 2.7.3-4　盲検期終了時（Week 4）にレスポンダー基準を満たした被験者の割合（最大の解析対象集団、TCP-201 試験）

	ACP-014				Placebo[a] (N=15)
	15 µg/day (N=14)	18 µg/day (N=15)	21 µg/day (N=15)	All (N=44)	
Number of Subjects Meeting the Primary Endpoint (Responders)	7	6	9	22	4
Proportion (95% CI)	50.0 (23.0, 77.0)	40.0 (16.3, 67.7)	60.0 (32.3, 83.7)	50.0 (34.6, 65.4)	26.7 (7.8, 55.1)
Hypothesis Test: p-value (Treatment vs Pooled Placebo)[b]	0.2635	0.6999	0.1394	0.1419	
Number of Subjects Meeting Each Component					
Serum calcium within the normal range[c]	12	12	14	38	14
Spot AM FECa within normal range (≤2 %) or a reduction by at least 50% from baseline	10	8	9	27	7
Not taking active vitamin D supplements	14	14	15	43	6
Taking ≤1,000 mg/day of calcium	13	13	15	41	8

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.2.1.1］
Abbreviations: CI = confidence interval; FECa = fractional excretion of calcium; mg = milligram.
[a] Consists of pooled dosage placebo groups.
[b] Fisher's exact test is used to compare differences in proportions.
[c] The normal range for albumin-adjusted serum calcium is 8.3 to 10.6 mg/dL (2.07 to 2.64 mmol/L) and the normal range for ionized serum calcium is 1.16 to 1.32 mmol/L.

（1）感度分析 1

感度分析 1 では、レスポンダーの基準は以下のすべてを満たすこととした。

1）アルブミン補正血清カルシウムが基準範囲（8.3～10.6 mg/dL）
2）活性型ビタミン D を投与していない
3）カルシウム用量は 1,000 mg/日以下

感度分析 1 では、レスポンダー基準から「FECa（午前中に採取した随時尿）が基準範囲内である、又はベースラインから 50%以上減少している」を除外して解析した。その結果、レスポンダー割合は、ACP-014 の各用量群で 27～33%増加した。ACP-014 群全体では約 30%増加して 79.5%（35/44 名、95% CI：64.7, 90.2）となったが、プラセボ群では 26.7%（4/15 名、95% CI：7.8, 55.1）であった（名目上の P= 0.0004）［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.2.1.2］。

（2）感度分析 2

感度分析 2 では、レスポンダーの基準は以下のすべてを満たすこととした。

1）アルブミン補正血清カルシウムが 8.8～10 mg/dL
2）FECa（午前中に採取した随時尿）が基準範囲又はベースラインから 50%以上の減少
3）活性型ビタミン D を投与していない

4）カルシウム用量は 1,000 mg/日以下

感度分析 2 では Week 4 のアルブミン補正血清カルシウムが 8.8～10 mg/dL であった被験者に限定して解析した。その結果、レスポンダー割合は、ACP-014 群全体で約 8%増加して 57.7%（15/26 名、95% CI : 36.9, 76.6）、プラセボ群で 66.7%（4/6 名、95% CI : 22.3, 95.7）であり、投与群間で大きな差は認められなかった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.2.1.3］。

2.7.3.2.2.7.2　OLE 期の Week 84 の主要解析の結果及び感度分析の結果

2.7.3.2.2.7.2.1　Week 84 の主要解析

Week 84 に主要評価項目のレスポンダー基準を満たした被験者の割合を表 2.7.3-5 に示す。
レスポンダーの基準は以下のすべてを満たすこととした。

（1）アルブミン補正血清カルシウムが基準範囲（8.3～10.6 mg/dL）
（2）24 時間尿中カルシウム排泄量が基準範囲
（3）活性型ビタミン D を投与していない
（4）カルシウム用量は 1,000 mg/日以下

Week 84 でレスポンダー判定に必要なすべての基準に関するデータが得られた被験者は 42 名であった［FECa（午前中に採取した随時尿）の代わりに 24 時間尿中カルシウム排泄量を使用］。このうち、66.7%（28/42 名、95% CI：50.5, 80.4）がレスポンダー基準を満たした。

表 2.7.3-5　Week 84 にレスポンダー基準を満たした被験者の割合（最大の解析対象集団、TCP-201 試験）

	All ACP-014 (N=59) **n**
Number of Subjects Who Have Data on All Criteria at Week 84	42
Number of Subjects Meeting the Endpoint Criteria at Week 84	28
Proportion (95% CI)[a]	66.7 (50.5, 80.4)
Number of Subjects Meeting Each Component	
Serum calcium within the normal range	32
24-Hour urine calcium within normal range	39
Not taking active vitamin D supplements	42
Taking ≤1,000 mg/day of calcium supplements	40

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.2.1.1］
Abbreviations: CI = confidence interval.
[a] Percent CI is based on the number of subjects who have data on all criteria at Week 84.
The normal range for albumin-adjusted serum calcium is 8.3 to 10.6 mg/dL (2.07 to 2.64 mmol/L). The normal range for 24-hour urine calcium is defined as ≤250 mg/day for female, ≤300 mg/day for male.

2.7.3.2.2.7.2.2 Week 84 の主要解析の感度分析

OLE 期の Week 84 では 5 つの感度分析を実施した。感度分析の結果、感度分析間でレスポンダー割合にばらつきが認められた。最も低いレスポンダー割合（血清カルシウム濃度が基準範囲、尿カルシウムの基準なし、カルシウム又は活性型ビタミン D を投与していない）は 51.7%（30/58 名、95% CI：38.2, 65.0）であり、最も高いレスポンダー割合［血清カルシウム濃度が基準範囲、24 時間 FECa が基準範囲（又はベースラインから 50%以上の減少）、カルシウム用量が 1,000 mg/日以下、活性型ビタミン D を投与していない］は 71.4%（30/42 名、95% CI：55.4, 84.3）であった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.2.1.2、OLE Table 14.2.1.3、OLE Table 14.2.1.4、OLE Table 14.2.1.5、OLE Table 14.2.1.6］。

2.7.3.2.2.7.2.2.1 感度分析 4（Week 4 のみ事後解析）

感度分析 4 の結果を表 2.7.3-6 に示す。

感度分析 4 は Week 26、58、及び 84 のデータを対象として計画された［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 SAP］。感度分析 4 では、レスポンダーの基準は以下のすべてを満たすこととした。

（1）血清カルシウム濃度が基準範囲
（2）活性型ビタミン D を投与していない
（3）カルシウム用量が 600 mg/日以下

感度分析 4 では、24 時間尿中カルシウム排泄量に関しては規定しなかった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.2.1.5］。その後、TCP-304 試験との比較を目的として、固定用量の治験薬を投与した盲検期終了時（Week 4）の解析を追加した。

ACP-014 を投与された被験者のレスポンダー割合は、Week 4 での 72.7%（32/44 名、95% CI：57.2, 85.0）から Week 26 に最大値の 85.7%（48/56 名、95% CI: 73.8, 93.6）となり、Week 58 に 63.8%（37/58 名、95% CI：50.1, 76.0）、Week 84 に 67.2%（39/58 名、95% CI：53.7, 79.0）となった。Week 4 のプラセボ群のレスポンダー割合は 20.0%（3/15 名、95% CI：4.3, 48.1）であった。

表 2.7.3-6　主要解析の感度分析 4 の結果（最大の解析対象集団、TCP-201 試験）

	Fixed Dose Blinded Period		OLE Period		
	Week 4		Week 26	Week 58	Week 84
	ACP-014 (N=44)	Placebo (N=15)	All ACP-014 (N=59)	All ACP-014 (N=59)	All ACP-014 (N=59)
Number of subjects who haddata on all criteria	44	15	56	58	58
Number of Subjects Meeting the Endpoint Criteria	32	3	48	37	39
Proportion of responders (95% CI)	72.7% (57.2, 85.0)	20.0% (4.3, 48.1)	85.7% (73.8, 93.6)	63.8% (50.1, 76.0)	67.2% (53.7, 79.0)
Number of Subjects Meeting Each Component, n (%):					
Serum calcium within thenormal range (8.3 – 10.6 mg/dL)	38 (86)	14 (93)	51 (91)	39 (67)	41 (71)
Not taking active vitamin D supplements	43 (98)	6 (40)	56 (100)	58 (100)	58 (100)
Taking ≤600 mg/day of calcium	37 (84)	3 (20)	52 (93)	53 (91)	54 (93)

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.300.10、OLE Table 14.300.11、OLE Table 14.300.12、及び OLE Table 14.2.1.5］
Abbreviations: CI = confidence interval.
The normal range for albumin -adjusted serum calcium is 8.3-10.6 mg/dL (2.07-2.64 mmol/L).

2.7.3.2.2.7.2.2.2　感度分析 6（事後解析）

感度分析 6 の結果を表 2.7.3-7 に示す。

感度分析 6 では、感度分析 4 の解析を Week 4、26、58、及び 84 で実施することに加え、レスポンダー基準の血清カルシウム濃度の基準範囲を 7.5～10.6 mg/dL に拡大して解析した［5.3.5.1-1 TCP-201 試験 9.8.2 項］。以下の理由により、この探索的解析で血清カルシウム濃度の基準範囲の下限を 7.5 mg/dL に拡大した。

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

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

よって、レスポンダーの基準は以下のすべてを満たすこととした。

（1）血清カルシウム濃度が 7.5～10.6 mg/dL

（2）活性型ビタミン D を投与していない

（3）カルシウム用量が 600 mg/日以下

ACP-014 を投与された被験者のレスポンダー割合は各時点で同程度であり、Week 4 が最も低く 77.3%（34/44 名、95% CI：62.2, 88.5）、Week 26 に 91.1%（51/56 名、95% CI：80.4, 97.0）、Week 58 に 87.9%（51/58 名、95% CI: 76.7, 95.0）、Week 84 に最大値の 93.1%（54/58 名、95% CI: 83.3, 98.1）となった。これらの基準を使用したときのプラセボ群の Week 4 のレスポンダー割合は 20.0%（3/15 名、95% CI：4.3, 48.1）であった。

表 2.7.3-7　主要解析の感度分析 6（事後解析）の結果（最大の解析対象集団、TCP-201 試験）

	Blinded Period		OLE Period		
	Week 4		Week 26	Week 58	Week 84
	ACP-014 (N=44)	Placebo (N=15)	All ACP-014 (N=59)	All ACP-014 (N=59)	All ACP-014 (N=59)
Number of subjects who had data on all criteria	44	15	56	58	58
Number of subjects meeting the endpoint criteria	34	3	51	51	54
Proportion of responders (95% CI)	77.3% (62.2, 88.5)	20.0% (4.3, 48.1)	91.1% (80.4, 97.0)	87.9% (76.7, 95.0)	93.1% (83.3, 98.1)
Number of Subjects Meeting Each Component, n (%):					
Serum calcium within the range (7.5 – 10.6 mg/dL)	40 (91)	15 (100)	55 (98)	55 (95)	57 (98)
Not taking active vitamin D supplements	43 (98)	6 (40)	56 (100)	58 (100)	58 (100)
Taking ≤600 mg/day of calcium	37 (84)	3 (20)	52 (93)	53 (91)	54 (93)

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.300.6、OLE Table 14.300.7、OLE Table 14.300.8、及び OLE Table 14.300.9］

Abbreviations: CI = confidence interval.

The range for albumin -adjusted serum calcium is 7.5-10.6 mg/dL (1.87-2.64 mmol/L).

2.7.3.2.2.7.3　盲検期終了時（Week 4）の主要な副次評価項目の解析

Week 4 の主要な副次評価項目の結果を表 2.7.3-8 に示す。

主要な副次評価項目の解析では、盲検期の主要評価項目に用いたレスポンダー基準のうち、カルシウムの用量を 500 mg/日以下に変更し、その他の基準は主要評価項目と同様の基準で解析した。よって、レスポンダー基準は以下のすべてを満たすこととした。

（1）血清カルシウム濃度が基準範囲

（2）FECa（午前中に採取した随時尿）が基準範囲又はベースラインから 50%以上減少

（3）活性型ビタミン D を投与していない

（4）カルシウム用量が 500 mg/日以下

Week 4 のレスポンダー割合は、ACP-014 群で 45.5%（20/44 名、95% CI：30.4. 61.2）であったのに対し、プラセボ群では 20.0%（3/15 名、95% CI：4.3, 48.1）であった。レスポンダー割合に 2 倍以上の差が認められたが、投与群間の差は統計学的に有意ではなかった。

表 2.7.3-8　Week 4 の主要な副次評価項目の結果（最大の解析対象集団、TCP-201 試験）

	ACP-014				Placebo N=15
	15 µg/day N=14	18 µg/day N=15	21 µg/day N=15	All N=44	
Number of Subjects Meeting the Key Secondary Endpoint					
Responders	7	4	9	20	3
Proportion (95% CI)	50.0 (23.0, 77.0)	26.7 (7.8, 55.1)	60.0 (32.3, 83.7)	45.5 (30.4, 61.2)	20.0 (4.3, 48.1)
Hypothesis Test: p-value (Treatment vs Pooled Placebo)[a]	0.1281	>0.9999	0.0604	0.1255	-
Number of Subjects Meeting Each Component:					
Serum calcium within the normal range	12	12	14	38	14
Spot AM FECa within normal range (≤2%) or a reduction by at least 50% from baseline	10	8	9	27	7
Not taking active vitamin D supplements	14	14	15	43	6
Taking ≤500 mg/day of calcium supplements	12	9	15	36	3

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.2.2.1］
Abbreviations: CI = confidence interval; FECa = fractional excretion of calcium; mg = milligram.
[a] Fisher's exact test was used to compare differences in proportions.
The normal range for albumin-adjusted serum calcium is 8.3 to 10.6 mg/dL (2.07 to 2.64 mmol/L) and the normal range for ionized serum calcium is 1.16 to 1.32 mmol/L.

2.7.3.2.2.7.4　OLE 期の Week 84 の主要な副次評価項目の解析

Week 84 の主要な副次評価項目の結果を表 2.7.3-9 に示す。

表 2.7.3-9　OLE 期の Week 84 の主要な副次評価項目の結果（最大の解析対象集団、TCP-201 試験）

	All ACP-014 (N=59)
Number of Subjects Who Have Data on All Criteria at Week 84	42
Number of Subjects Meeting the Endpoint Criteria at Week 84	26
Proportion (95% CI)[a]	61.9 (45.6, 76.4)
Number of Subjects Meeting Each Component	
Serum calcium within the normal range	32
24-h urine calcium within normal range	39
Not taking active vitamin D supplements	42
Taking ≤500 mg/day of calcium supplements	38

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.2.2.1］
Abbreviations: CI = confidence interval; h = hour.
[a] Percent CI is based on the number of subjects who have data on all criteria at Week 84. Palopegteriparatide dose is expressed as µg of PTH (1 - 34). The normal range for albumin-adjusted serum calcium is 8.3 to 10.6 mg/dL (2.07 to 2.64 mmol/L). The normal range for 24-hour urine calcium is defined as ≤250 mg/day for female, ≤300 mg/day for male.

主要な副次評価項目では、OLE 期の主要評価項目に用いたレスポンダー基準のうち、カルシウムの用量を 500 mg/日以下に変更し、その他の基準は主要評価項目と同じ方法で解析した。Week 84

に主要な副次評価項目のデータが得られた 42 名のうち、レスポンダーの割合は 61.9%（26 名、95% CI：45.6, 76.4）であった。

以下に感度分析の結果を示す。

（1）感度分析 1

感度分析 1 では、レスポンダーの基準は以下のすべてを満たすこととした。

1）血清カルシウム濃度が基準範囲

2）24 時間 FECa が基準範囲（2%以下）又はベースラインから 50%以上の減少

3）活性型ビタミン D を投与していない

4）カルシウムの用量が 500 mg/日以下

その結果、レスポンダー割合は 66.7%（28/42 名、95% CI：50.5, 80.4）であった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.2.2.2］。

（2）感度分析 2

感度分析 2 では、レスポンダーの基準は以下のすべてを満たすこととした。

1）血清カルシウム濃度が基準範囲

2）FECa（午前中に採取した随時尿）が基準範囲（2%以下）又はベースラインから 50%以上の減少

3）活性型ビタミン D を投与していない

4）カルシウム用量が 500 mg/日以下

その結果、レスポンダー割合は 64.2%（34/53 名、95% CI：49.8, 76.9）であった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.2.2.3］。

2.7.3.2.2.7.5　その他の副次評価項目

2.7.3.2.2.7.5.1　カルシウム用量

ACP-014 の各用量群及びプラセボ群での投与群間の差は、ANCOVA モデルを用いて評価した。ANCOVA モデルでは、投与群ごとのベースラインからの変化量の最小二乗平均（LSM）及び 95% CI、群間差の LSM 及び 95% CI、並びに対応する P 値を算出した。

ベースラインでは、1 日当たりのカルシウム用量の平均値は、ACP-014 群全体で 2214 mg（範囲：500～8000 mg）、プラセボ群で 1685 mg（範囲：800～3200 mg）であった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.2.3.1.1］。

ベースライン以降では、いずれの投与群でもカルシウム用量はベースラインから盲検期終了時（Week 4）までに減少し、ACP-014 群全体で 561 mg（範囲：0～8000 mg）、プラセボ群で 1368 mg（範囲：400～3000 mg）であった。Week 4 のカルシウム用量の群間差の LSM（ACP-014 群全体−プラセボ群）は−1119 mg（95% CI：−1715, −523）であり、ACP-014 群全体で減少が認められた（名目上の P= 0.0004）。

Week 84 の全体（58 名）のカルシウム用量の平均値は 412 mg（範囲：0～12000 mg）まで減少した。この 58 名のベースラインのカルシウム用量の平均値は 2094 mg であり、Week 84 までの変化量の平均値は−1682 mg であった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.2.3.1.1］。

2.7.3.2.2.7.5.2　活性型ビタミン D 用量

活性型ビタミン D 用量の値は平均値で示し、カルシトリオールとアルファカルシドールの相対的な力価で調整しなかった（一般的に、カルシトリオールの力価はアルファカルシドールの約 2 倍）。

ベースラインの活性型ビタミン D 用量の平均値はいずれの群でも同程度であった［ACP-014 群全体：1.15 μg/日（範囲：0.50～4.00 μg/日）、プラセボ群：1.12 μg/日（範囲：0.25～4.00 μg/日）］［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.2.3.2.1］。

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

盲検期終了時（Week 4）の ACP-014 の各用量群及び ACP-014 群全体とプラセボ群の投与群間では、いずれも ACP-014 群で良好な結果であった。ACP-014 群全体とプラセボ群の群間差の LSM は−0.86 μg/日（95% CI：−1.18, −0.55、名目上の P< 0.0001）であった。

OLE 期では、活性型ビタミン D 用量の平均値は Week 6 から Week 84 まで 0.00 μg/日であり、すべての被験者が活性型ビタミン D の投与から離脱した［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.2.3.2.1］。

2.7.3.2.2.7.5.3　1 日当たりの pill burden

1 日当たりの pill burden は、被験者が 1 日に服用したカルシウム及び活性型ビタミン D、並びに必要に応じてマグネシウムの総錠数と定義した。

ベースラインの 1 日当たりの pill burden の平均値はいずれの投与群でも同程度であった［ACP-014 群全体：9 錠/日（範囲：3～20 錠/日）、プラセボ群：9 錠/日（範囲：4～21 錠/日）］［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.2.3.3.1］。

ベースライン以降、ACP-014 群全体の 1 日当たりの pill burden の平均値は、Week 2 までに急激に減少して 2 錠/日（範囲：0～16 錠/日）となり、Week 4 でも 2 錠/日（範囲：0～16 錠/日）と同様であった。プラセボ群では、Week 2 に 7 錠/日（範囲：3～19 錠/日）に減少した後、Week 4 に 7 錠/日（範囲：1～20 錠/日）となった。

盲検期終了時（Week 4）の ACP-014 の各用量群及び ACP-014 群全体とプラセボ群の間にいずれも差が認められ、ACP-014 群全体とプラセボ群の群間差の LSM は−5 錠/日（95% CI：−6, −3）、名目上の P< 0.0001）であった。

OLE 期では、盲検期にプラセボ群であった被験者の 1 日当たりの pill burden は、ACP-014 投与開始から 2 週間後の Week 6 までに急激に減少した。全体の 1 日当たりの pill burden の平均値は、

Week 6 に 2 錠/日（範囲：0～17 錠/日）となり、その後は変化なく、Week 84 にわずかに減少して 1 錠/日（範囲：0～33 錠/日）となった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.2.3.3.1］。

2.7.3.2.2.7.5.4　　アルブミン補正血清カルシウム

アルブミン補正血清カルシウム濃度の基準範囲は 8.3～10.6 mg/dL（2.07～2.64 mmol/L）とした。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は投与群間で同程度かつ基準範囲であり、ACP-014 群全体では 8.80 mg/dL（2.20 mmol/L）［範囲：7.80～13.50 mg/dL（1.95～3.38 mmol/L）］、プラセボ群では 8.89 mg/dL（2.22 mmol/L）［範囲：7.90～9.28 mg/dL（1.98～2.32 mmol/L）］であった。これは無作為化前（ACP-014 投与開始日の投与開始前）に血清カルシウム濃度を基準範囲の下 2 分の 1（8.3～9.45 mg/dL）に保つためにカルシウム及び活性型ビタミン D の用量調節が必要であったことを示した［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.2.3.7.1、DB Table 14.2.3.7.2］。

ベースライン以降、ACP-014 群全体のアルブミン補正血清カルシウム濃度の平均値は、Week 2 で 9.11 mg/dL（2.28 mmol/L）（範囲：7.70～11.50 mg/dL）、Week 4 で 9.25 mg/dL（2.31 mmol/L）（範囲：7.40～11.08 mg/dL）であり、安定して上昇した。プラセボ群のアルブミン補正血清カルシウム濃度はベースラインから減少し、Week 2 で 8.59 mg/dL（2.15 mmol/L）（範囲：7.90～9.60 mg/dL）、Week 4 で 8.64 mg/dL（2.16 mmol/L）（範囲：7.80～9.12 mg/dL）となった。

盲検期終了時（Week 4）の ACP-014 群全体とプラセボの群間差の LSM は 0.61 mg/dL（0.15 mmol/L）（95% CI：0.18, 1.03、名目上の P= 0.0063）であり、ACP-014 群全体で有意な血清カルシウム濃度の上昇が認められた。

OLE 期では、アルブミン補正血清カルシウム濃度の平均値はすべての来院時で基準範囲であった。Week 84 の全体のアルブミン補正血清カルシウム濃度の平均値は 8.52 mg/dL（2.13 mmol/L）（範囲：7.30～9.50 mg/dL）であった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.2.3.7.1、OLE Table 14.2.3.7.2］。

2.7.3.2.2.7.5.5　　FECa（午前中に採取した随時尿）

FECa（午前中に採取した随時尿）の基準範囲は、本治験の目的を踏まえ、一般的に確立されたカットオフである 2%以下とした。

ベースラインの FECa の平均値は、プラセボ群で 2.23%（範囲：0.91～3.39%）と低く、ACP-014 群で 2.76%（範囲：0.70～6.04%）であった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.2.3.4.1］。

いずれの投与群でも、FECa の平均値はベースラインから Week 2 まで減少（ACP-014 群全体：1.95% プラセボ群:1.74%）した後、Week 4 にわずかに増加（ACP-014 群全体：2.10% プラセボ群:1.81%）したが、両群ともベースライン値以下に留まった。ACP-014 群では、血清カルシウム濃度が高く、カルシウム濾過量が多いにもかかわらず、ACP-014 の各用量群及び ACP-014 群全体とプラセボ群の間で、Week 2 及び Week 4 の FECa の平均値に差は認められなかった。

Week 8 以降、FECa の平均値は徐々に減少し、Week 84 で 1.08%（範囲：0.15～4.46%）となった。Week 8 から FECa が持続的に低下したメカニズムは完全には明らかにされていないが、PTH

の曝露による初期の骨代謝速度の上昇後に骨代謝が正常化したことに加え、腎臓の活性 PTH への持続的な曝露が関連している可能性があった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.2.3.4.4］。

2.7.3.2.2.7.5.6　24 時間尿中カルシウム排泄量

24 時間尿中カルシウム排泄量の基準範囲は 250 mg/日未満とした。

24 時間尿中カルシウム排泄量は FECa と同様に経時的に減少した。ACP-014 群全体の 24 時間尿中カルシウム排泄量の平均値は、ベースラインの 428 mg/日（基準範囲超）から、Week 26、58、及び 84 までにそれぞれ 178、149、及び 134 mg/日に低下し、Week 26 で基準範囲となった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.2.3.4.7］。

24 時間尿中カルシウム排泄量の結果は［2.7.4.3.4 項］にも示した。

2.7.3.2.2.7.5.7　血清リン濃度

血清リン濃度の基準範囲は 2.2～5.1 mg/dL とした。

ベースラインの血清リン濃度の平均値は投与群間で同程度であり、基準範囲であった［ACP-014 群全体：4.1 mg/dL（範囲：3.0～4.9 mg/dL）、プラセボ群：4.1 mg/dL（範囲：2.7～5.1 mg/dL）］。［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.2.3.5.2］。

治験薬の投与開始直後、ACP-014 群の血清リン濃度の平均値は、Week 2 で 3.4 mg/dL（範囲：2.3～4.6 mg/dL）まで急激に減少し、Week 84 まで基準範囲に保たれた。プラセボ群の血清リン濃度の平均値はベースラインから変化が認められず、Week 2 で 4.1 mg/dL（範囲：2.8～6.0 mg/dL）、Week 4 で 4.1 mg/dL（範囲：3.0～4.7 mg/dL）であった。

Week 2 及び 4 の ACP-014 の各用量群及び ACP-014 群全体とプラセボ群の間にいずれも差が認められ、ACP-014 群全体とプラセボ群の群間差の LSM は盲検期終了時（Week 4）で−0.8 mg/dL（95% CI：−1.1, −0.5、名目上の P< 0.0001）であり、ACP-014 群全体で良好な結果であった。

OLE 期では、全体の血清リン濃度の平均値は、ベースライン値よりも低く、Week 8 で 3.5 mg/dL（範囲：2.5～4.7 mg/dL）となり、大きな変動なく基準範囲で Week 84［3.5 mg/dL（範囲：2.3～4.8 mg/dL）］まで安定していた［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.2.3.5.2］。

2.7.3.2.2.7.5.8　血清カルシウム・リン積

副甲状腺機能低下症の治療ガイドラインは、血清カルシウム・リン積を 55 mg^2/dL^2（4.4 $mmol^2/L^2$）以下で維持することを推奨している [11)]。

ベースラインの血清カルシウム・リン積の平均値（SD）は、ACP-014 群全体で 36.3 mg^2/dL^2（6.00）、プラセボ群で 36.1 mg^2/dL^2（4.74）と同程度であり、多くの被験者が 55 mg^2/dL^2 以下であった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.2.3.8.1］。

ベースライン以降、血清カルシウム・リン積の平均値はわずかに減少し続け、盲検期終了時（Week 4）では ACP-014 群全体で 30.5 mg^2/dL^2（範囲：19.2～44.3 mg^2/dL^2）、プラセボ群で 35.0 mg^2/dL^2（範囲：25.5～41.8 mg^2/dL^2）となった。このとき、ACP-014 の各用量群及び ACP-014 群全体とプラセボ群の間にいずれも差が認められ、ACP-014 群全体とプラセボ群の群間差の LSM

は−4.6 mg^2/dL^2（95% CI：−7.8, −1.4、名目上の P= 0.0053）であった。その後、Week 84 では全体で 30.0 mg^2/dL^2（範囲：17.9～44.2 mg^2/dL^2）となり、推奨レベルの 55 mg^2/dL^2 以下であった［5.3.5.1-1 TCP-201 試験 OLE Table 14.2.3.8.1］。

2.7.3.2.2.7.5.9 血清マグネシウム濃度

本治験のマグネシウムの基準範囲を［5.3.5.1-1 TCP-201 試験 16.1.10］に示す。

ベースラインの血清マグネシウム濃度の平均値は投与群間で同程度であった［ACP-014 群全体：2.0 mg/dL（範囲：1.7～2.3 mg/dL）、プラセボ群：2.1 mg/dL（範囲：1.8～2.3 mg/dL）］［5.3.5.1-1 TCP-201 試験 DB Table 14.2.3.6.2］。

ベースライン以降、血清マグネシウム濃度の平均値はいずれの群でもわずかに上昇し、ACP-014 群全体のベースラインからの変化量の平均値は Week 2 で 0.1 mg/dL、Week 4 で 0.1 mg/dL であった。プラセボ群のベースラインからの変化量の平均値は、Week 2 及び Week 4 で 0.0 mg/dL であった。

OLE 期では、全体の血清マグネシウム濃度の平均値は、基準範囲でわずかに変動し、Week 18 では 2.0 mg/dL、Week 84 では 2.1 mg/dL であった［5.3.5.1-1 TCP-201 試験 OLE Table 14.2.3.6.2］。

2.7.3.2.2.7.5.10 PK／PD サブ試験

12 名を PD/PK サブ試験に組み入れ、Week 58 以降の入院期間に 24 時間にわたって経時的に採血した。PD/PK サブ試験の時点で 12 名はカルシウムが減量され、活性型ビタミン D から離脱していた。

血清カルシウム及び血清リン濃度が 24 時間にわたって安定し、カルシウム及びリンの尿中排泄量の平均値が正常化していたことが示された。これは放出された活性 PTH で予想される持続的静脈内投与に似たプロファイルと一致していた［2.7.2.3.2.4 項、2.7.2.3.3.1 項 図 2.7.2-40］。

2.7.3.2.2.7.6 探索的評価項目

2.7.3.2.2.7.6.1 骨代謝マーカー

2.7.3.2.2.7.6.1.1 血清 I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド（P1NP）

血清 P1NP 濃度の平均値は Week 58 まで評価した。骨形成マーカーである血清 P1NP 濃度（ng/mL）の基準範囲は以下のとおりとした[43)]。

- 閉経前の女性（18 歳以上）：15～59 ng/mL
- 閉経後の女性（18 歳以上）：16～74 ng/mL
- 男性（18 歳以上）：14～86 ng/mL

ベースラインの血清 P1NP 濃度の平均値は ACP-014 群全体よりもプラセボ群で高かった［ACP-014 群全体：34 ng/mL（範囲：10～69 ng/mL）、プラセボ群：40 ng/mL（範囲：13～148 ng/mL）］［5.3.5.1-1 TCP-201 試験 DB Table 14.2.5.1.1］。

ベースライン以降、ACP-014 群全体の血清 P1NP 濃度の平均値は、Week 2 で 25 ng/mL（範囲：9～51 ng/mL）に低下したが、Week 4 でベースライン値と同程度［35 ng/mL（範囲：9～107 ng/mL）］まで戻った。同様の期間のプラセボ群では、血清 P1NP 濃度に大きな変化は認められなかった（0.4 ng/mL 未満の変化）。

OLE 期では、全体の血清 P1NP 濃度の平均値は、Week 26 で最大値の 88 ng/mL（範囲：20～213 ng/mL）となり、Week 58 で 70 ng/mL（範囲：26～131 ng/mL）に減少した［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.2.5.1.1］。

2.7.3.2.2.7.6.1.2　　I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（CTx）

血清 CTx 濃度の平均値は Week 58 まで評価した。CTx（ng/L）の基準範囲は以下のとおりとした[43)]。

- 閉経前の女性（18 歳以上）：30～570 ng/L
- 閉経後の女性（18 歳以上）：100～1010 ng/L
- 男性（18～30 歳）：160～870 ng/L
- 男性（31～50 歳）：90～630 ng/L
- 男性（51～71 歳）：40～840 ng/L
- 男性（71 歳以上）：なし

ベースラインの血清 CTx 濃度の平均値は投与群間で同程度であった［ACP-014 群全体：195 ng/L（範囲：70～590 ng/L）、プラセボ群：224 ng/L（範囲：60～490 ng/L）］［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.2.5.2.1］。

ベースライン以降、ACP-014 群全体の血清 CTx 濃度の平均値は、Week 2 で 423 ng/L（範囲：90～1450 ng/L）に上昇し、Week 4 で 520 ng/L（範囲：90～1260 ng/L）となった。同様の期間のプラセボ群では、血清 CTx 濃度の平均値は Week 2 で 245 ng/L（範囲：90～410 ng/L）、Week 4 で 225 ng/L（範囲：80～450 ng/L）となった。

OLE 期では、全体の血清 CTx 濃度の平均値は Week 12 に最大値の 804 ng/L（範囲：230～2540 ng/L）となった後、徐々に低下して Week 58 に 533 ng/L（範囲：80～2170 ng/L）となった［5.3.5.1-1 TCP-201 試験 OLE Table 14.2.5.2.1］。

2.7.3.2.2.7.6.2　　二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）による骨密度

DXA による骨密度を表 2.7.3-10 に示す。

ベースライン、Week 26、及び Week 58 の骨密度の変化量を DXA より評価した。骨密度の測定値（g/cm^2）は T スコア及び Z スコアに変換した。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックの影響により、Week 26 では 2 名が検査を実施せず、Week 58 では別の 2 名が検査を実施しなかった。副甲状腺機能低下症患者で予想されたとおり、ベースラインでの骨密度、T スコア、及び Z スコアは、年齢及び性別を対応させた基準値を上回っていた[44)]。

全体として、主に海綿骨で測定した Z スコアの平均値は、年齢及び性別を対応させた基準値（Z スコアが 0.0）に向かって Week 26 と早期から減少（正常化に向かって推移）した。それ以降も ACP-014 投与による PTH 補充によって、Week 58 にはすべての骨格部位の Z スコアの平均値は正常化に向かって推移した。すべての骨格部位で、Week 26 から Week 58 までの Z スコアの変化量はベースラインから Week 26 までの変化量と比較して小さかった。

表 2.7.3-10　DXA による骨密度（最大の解析対象集団、TCP-201 試験）

Location/Region Parameter (Mean)	All ACP-014 (N=59)					
	Baseline[a]	Week 26	Week 58	Change from Baseline to Week 58	Percent (%) Change Baseline to Week 26	Percent (%) Change Week 26 to Week 58
Lumbar Spine/Adjusted Total (Corrected Values)						
n	57	46	46	46	46	47
BMD (g/cm^2)	1.243	1.187	1.179	-0.087	-5.813	-0.513
T-score	1.03	0.37	0.31	-0.75	--	--
Z-score	1.65	0.99	0.94	-0.70	--	--
Hip/Total (Corrected Values)						
n	57	46	46	46	46	47
BMD (g/cm^2)	1.051	1.012	1.001	-0.072	-5.428	-1.295
T-score	0.44	0.05	-0.04	-0.56	--	--
Z-score	0.96	0.58	0.51	-0.53	--	--
Hip/Femoral Neck (Corrected Values)						
n	57	46	46	46	46	47
BMD (g/cm^2)	0.993	0.957	0.941	-0.085	-6.822	-1.663
T-score	0.18	-0.27	-0.38	-0.62	--	--
Z-score	0.98	0.54	0.45	-0.58	--	--
Forearm/Radius 1/3 Distal (Corrected Values)						
n	55	43	43	43	43	45
BMD (g/cm^2)	0.798	0.821	0.821	-0.015	-0.867	-0.548
T-score	-0.24	-0.24	-0.25	-0.14	--	--
Z-score	0.35	0.33	0.30	-0.09	--	--
Forearm/Radius Ultra-Distal (Corrected Values)						
n	55	43	43	43	43	45
BMD (g/cm^2)	0.460	0.464	0.462	-0.015	-1.066	-2.009
T-score	-0.16	-0.16	-0.27	-0.31	--	--
Z-score	0.36	0.35	0.24	-0.27	--	--

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.2.6.1、OLE Table 14.2.6.2、及び OLE Table 14.2.6.8］
Abbreviation: BMD = bone mineral density
Note: All Palopegteriparatide are the group of subjects who received palopegteriparatide during the Blinded Period and/or during the Open-label Extension. At post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute the statistical summaries.
[a] Baseline as shown in the table is the original study baseline that includes all ITT subjects who had the assessment.

2.7.3.2.2.7.6.3　患者報告アウトカム（PRO）

2.7.3.2.2.7.6.3.1　Clinical Global Impression of Severity（CGI-S）

ベースラインでは、全体的な症状、身体的症状、及び認知症状の CGI-S スコアの平均値は、プラセボ群よりも ACP-014 群全体でわずかに低かった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.2.4.4］。

盲検期終了時（Week 4）では、全体的な症状、身体的症状、及び認知症状に関して、ACP-014 の各用量群及び ACP-014 群全体とプラセボ群の間にいずれも差が認められた（全体的な症状に対する 15 μg/日群とプラセボ群の投与群間差を除く）。

Week 4 の全体的な症状では、ベースラインからの変化量の LSM は ACP-014 群全体で−16.3（95% CI：−20.7, −12.0）、プラセボ群で−2.5（95% CI：−10.4, 5.4）であった。このときの群間差の LSM は−13.8（95% CI：−22.8, −4.8、名目上の P= 0.0033）であり、ACP-014 群で良好な結果であった。

Week 4 の身体的症状では、ベースラインからの変化量の LSM は ACP-014 群全体で−14.2（95% CI：−19.2, −9.2）、プラセボ群で 1.3（95% CI：−8.1, 10.7）であった。このときの群間差の LSM は−15.5（95% CI：−26.1, −4.8、名目上の P= 0.0052）であり、ACP-014 群で良好な結果であった。

Week 4 の認知症状ではベースラインからの変化量の LSM は、ACP-014 群全体で−12.0（95% CI：−18.3, −5.7）、プラセボ群で 9.7（95% CI：−1.7, 21.1）であった。このときの群間差の LSM は−21.7（95% CI：−34.7, −8.8、名目上の P= 0.0015）であり、ACP-014 群で良好な結果であった。

2.7.3.2.2.7.6.3.2 Short-Form 36-Item Health Survey（SF-36）

ベースラインの SF-36 スコアの平均値は投与群間で同程度であった（±5%の差）［5.3.5.1-1 TCP-201 試験 DB Table 14.2.4.5］。

SF-36 スコアの結果として、ANCOVA モデルによって算出した、ベースラインから盲検期終了時（Week 4）までの変化量の群間差の LSM を以下に示した。全体的健康感を除き、すべての SF-36 調査項目に関して ACP-014 群とプラセボ群の間に差が認められ、ACP-014 群で良好な結果であった。

- 身体機能：4.03（95% CI: 0.42, 7.64、名目上の P= 0.0292）
- 日常的役割機能（身体）：7.17（95% CI：2.01, 12.33、名目上の P= 0.0073）
- 体の痛み：7.08（95% CI：2.11, 12.05、名目上の P= 0.0060）
- 社会生活機能：9.42（95% CI：4.01, 14.83、名目上の P= 0.0009）
- 心の健康：4.26（95% CI：0.07, 8.44、名目上の P= 0.0466）
- 日常役割機能（精神）：10.57（95% CI：4.42, 16.72、名目上の P= 0.0011）
- 活力：7.09（95% CI：2.43, 11.76、名目上の P= 0.0035）
- 全体的健康感：1.12（95% CI：−3.31, 5.55、名目上の P= 0.6144）
- 身体的側面のスコア：3.98（95% CI：0.11, 7.84、名目上の P= 0.0439）
- 精神的側面のスコア：8.32（95% CI：3.37, 13.26、名目上の P= 0.0014）

2.7.3.2.2.7.6.3.3 Patient Global Impression of Severity（PGI-S）

ベースラインの PGI-S 全般的症状スコア、身体症状スコア、及び認知症状スコアの平均値は、プラセボ群（全般的症状スコア：54.7、身体症状スコア：57.3、認知症状スコア：49.3）と比較し

て、ACP-014 群全体（全般的症状スコア：45.9、身体症状スコア：44.5、認知症状スコア：41.4）で低かった（スコアが低いほど病状が軽いことを示す）［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.2.4.3］。

Week 4 の全般的症状スコアでは、ACP-014 群全体とプラセボ群の間に差が認められ、ACP-014 群全体での全般的な症状の重症度がベースラインから大きく改善したことが示された［ベースラインからの変化量の群間差の LSM：−18.8（95% CI：−32.0, −5.5、名目上の P= 0.0063）］。

Week 4 の身体症状スコアでは、ACP-014 群全体とプラセボ群の間に差が認められ、ACP-014 群全体での身体症状の重症度がベースラインから大きく改善したことが示された。変化量の群間差の LSM は、−16.9（95% CI：−31.2, −2.6、名目上の P= 0.0215）であった。

Week 4 の認知症状スコアは、プラセボ群と比較して ACP-014 群全体で低かったものの、有意な差ではなかった。

2.7.3.2.2.7.6.3.4　Hypoparathyroidism Patient Experience Scale（HPES）

Week 4 及び Week 58 の HPES スコアをそれぞれ表 2.7.3-11 及び表 2.7.3-12 に示す。

HPES スコアは、HPES-Symptoms 身体症状領域スコア及び HPES-Symptoms 認知症状領域スコアで評価し、HPES-Symptoms 合計スコアと共に示した。また、副甲状腺機能低下症への影響（HPES-Impact）を 4 つの領域（身体機能領域、日常生活領域、心理的健康領域、並びに社会生活及び社会的関係領域）で評価し、HPES-Impact 合計スコアと共に示した。

ベースラインの ACP-014 群全体の HPES-Symptoms 身体症状領域スコアはプラセボ群と比較して低かったが、HPES-Symptoms 認知症状領域スコアは高かった［スコアが高いほど、それぞれの領域の症状の重症度が重いことを示し、HPES スコアの減少は、健康関連 QOL（HRQOL）の改善を示す）。

ACP-014 群全体の Week 4 の HPES-Symptoms 合計スコア、HPES-Symptoms 身体症状領域スコア、及び HPES-Symptoms 認知症状領域スコアは、いずれもベースラインから減少しプラセボ群との間で差が認められた。

Week 4 の身体症状領域スコアの群間差の LSM は、−18.1（95% CI：−27.3, −8.8、名目上の P= 0.0003）であった。OLE 期では、Week 58 の全体の HPES-Symptoms 身体症状領域スコアは 17.3（範囲：0.0〜47.9）であり、ベースラインから減少した［ベースラインから Week 58 までの平均変化量：−21.8（SD：18.8）］［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.2.4.1］。

Week 4 の認知症状領域スコアの群間差の LSM は、−20.8（95% CI：−32.0, −9.5、名目上の P= 0.0005）であった。OLE 期では、Week 58 の全体の認知症状領域スコアの平均値は 18.3（範囲：0〜75）であり、ベースラインから減少した［ベースラインから Week 58 までの平均変化量：−19.1（SD：27.82）］［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.2.4.1］。

Week 4 の ACP-014 群全体の HPES-Impact スコアはいずれもベースラインから減少した。このときの投与群間ではいずれのスコアでも差が認められ、ACP-014 群全体で良好な結果であった。OLE 期 Week 58 の HPES-Impact スコアの平均値はベースラインから減少した［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.2.4.2］。

表 2.7.3-11　Week 4 の HPES スコアの要約（最大の解析対象集団、TCP-201 試験）

	ACP-014 (n/N = 44/44)			Placebo (n/N = 15/15)				
	Baseline Mean (SD)	Week 4 Mean (SD)	CFB to Week 4, LS Mean (SE)[a]	Baseline Mean (SD)	Week 4 Mean (SD)	CFB to Week 4, LS Mean (SE)[a]	LS Mean Difference (SE)[b]	p-value
HPES – Symptom								
Physical domain score	37.26 (21.542)	20.31 (14.950)	-17.51 (2.322)	43.19 (24.467)	42.10 (32.453)	0.45 (4.011)	-18.07 (4.628)	0.0003
Cognitive domain score	38.6 (30.85)	20.5 (20.17)	-17.6 (2.83)	34.7 (28.88)	39.7 (26.82)	3.2 (4.91)	-20.8 (5.61)	0.0005
Total HPES - Symptom score	37.95 (23.224)	20.38 (16.144)	-17.68 (2.316)	38.93 (21.035)	40.88 (27.812)	2.28 (4.022)	-19.96 (4.594)	<0.0001
HPES – Impact								
Physical Functioning domain score	32.61 (25.688)	17.73 (19.602)	-15.82 (2.916)	41.33 (29.609)	38.89 (35.883)	0.30 (5.083)	-16.10 (5.827)	0.0077
Daily Life domain score	29.60 (25.737)	13.47 (16.778)	-16.82 (2.653)	36.82 (28.469)	35.66 (38.324)	0.810 (4.580)	-17.69 (5.289)	0.0015
Psychological well-being domain score	24.79 (22.153)	12.36 (15.294)	-12.46 (2.557)	25.00 (23.945)	25.00 (27.345)	0.097 (4.454)	-12.56 (5.071)	0.0163
Social life and relationship score	22.02 (22.599)	10.57 (16.940)	-11.67 (2.829)	24.67 (21.669)	29.00 (38.135)	4.929 (4.884)	-16.64 (5.617)	0.0045
Total HPES - Impact score	27.25 (22.034)	13.53 (15.340)	-14.18 (2.503)	31.95 (22.290)	32.14 (33.635)	1.48 (4.335)	-15.71 (4.980)	0.0026

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.2.4.1 及び DB Table 14.2.4.2］

Abbreviations: HPES = Hypoparathyroidism Patient Experience Scale; LS = Least squares; SE = Standard Error.

[a] N is the number of subjects in Full Analysis population; n is the number of subjects with data at both baseline.

[b] The ANCOVA model includes the change from baseline as the response variable, treatment as fixed effects and baseline value of the parameter as a covariate based on observed cases in non-imputed dataset (i.e., subjects with both baseline and the corresponding visit values available).

表 2.7.3-12　Week 58 の HPES スコアの要約（最大の解析対象集団、TCP-201 試験）

	All ACP-014 (N=59)[a]		
	Baseline Mean (SD)	**Week 58 Mean (SD)**	**CFB to Week 58 Mean (SD)**
HPES – Symptom			
Physical domain score	39.14 (22.738)	17.34 (12.011)	-21.80 (18.828)
Cognitive domain score	37.4 (30.41)	18.3 (19.82)	-19.1 (27.82)
Total HPES – Symptom	38.27 (22.996)	17.82 (14.170)	-20.45 (19.329)
HPES – Impact			
Physical functioning domain score	34.46 (27.414)	9.82 (13.072)	-24.64 (24.399)
Daily life domain score	31.52 (26.791)	7.52 (10.977)	-24.00 (24.828)
Psychological well-being domain score	25.00 (22.995)	9.36 (14.960)	-15.64 (23.566)
Social life and relationship domain score	22.92 (22.738)	4.33 (9.729)	-18.59 (21.473)
Total HPES - Impact score	28.48 (22.553)	7.76 (10.534)	-20.72 (21.045)

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.2.4.1 及び OLE Table 14.2.4.2］
Abbreviations: HPES = Hypoparathyroidism Patient Experience Scale; LS = Least squares; SE = Standard Error.
[a] Change from baseline is calculated for subjects with data at both baseline and Week 58.

2.7.3.2.2.7.6.4　その他の PRO

下記 PRO を OLE 期の探索的評価項目として追加で設定した［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.2.4.6、OLE Table 14.2.4.7、OLE Table 14.2.4.8、及び OLE Table 14.2.4.9］。

- 認知的失敗に関する質問票（最大の解析対象集団）
- 病院の不安及び抑うつに関する質問表（最大の解析対象集団）
- Endicott 労働生産性スケール（最大の解析対象集団）
- HP-interference（最大の解析対象集団）

2.7.3.2.2.7.6.5　投与デバイス有用性質問票

故障を含むプレフィルドペンの有用性を評価するため、投与デバイス有用性質問票を使用した。多くの被験者が質問票に回答した［Visit 1：ACP-014 群全体 90.9%、プラセボ群 93.3%、Visit 2：ACP-014 群全体 93.2%、プラセボ群 100.0%、Visit 3：ACP-014 群全体 84.1%、プラセボ群 100.0%］［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.1.3.2］。

全体として、いずれの投与群でも多くの被験者が、デバイスの開封、操作及び投与、使いやすさ、利便性、準備、快適さ、並びに安全性に関して良好な反応を示した。

2.7.3.2.3　TCP-304 試験

2.7.3.2.3.1　被験者の内訳

TCP-304 試験の被験者の内訳を表 2.7.3-13 に示す。

106 名がスクリーニングを受けた。このうち、適格基準を満たした 84 名を ACP-014 群又はプラセボ群に 3:1 の比率で無作為に割り付けた（ACP-014 群：63 名、プラセボ群：21 名）。

ACP-014 群に割り付けられた 63 名中 2 名は治験薬の投与を受けなかった（1 名は甲状腺癌再発の診断、1 名は同意撤回のため）。

治験薬の投与を受けた 82 名を ITT 解析対象集団及び安全性解析対象集団に含めた。被験者の多くが 26 週間の盲検期を完了した。盲検期に、有害事象のために治験薬の投与を中止した被験者は 3 名（ACP-014 群：1 名、プラセボ群：2 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判定された。治験薬の投与を中止した 3 名の詳細を以下に示す。

ACP-014 群の 1 名は複数の心血管系疾患を有しており、Day 111 に Grade 4 の心停止が発現した。本事象により被験者は死亡した。治験薬の投与及び本治験は死亡により中止となり、治験担当医師により治験薬と関連なしと判定された。

プラセボ群の 1 名は Day 16 に Grade 2 の双極性障害により同意を撤回した。プラセボ群の別の 1 名は Day 62 に Grade 3 の乳癌を発現した。いずれの事象も治験担当医師により治験薬と関連なしと判定された。

表 2.7.3-13　被験者の内訳（すべての被験者、TCP-304 試験）

	ACP-014 (N=63) n (%)	**Placebo (N=21) n (%)**	**Total (N=84) n (%)**
Screened Population			106
Screen Failure Population			22
Randomized Population	63 (100.0)	21 (100.0)	84 (100.0)
Randomized but Not Treated	2 (3.2)	0	2 (2.4)
ITT Population	61 (96.8)	21 (100.0)	82 (97.6)
Safety Analysis Population	61 (96.8)	21 (100.0)	82 (97.6)
PK Population	58 (92.1)	0	58 (69.0)
Completed Blinded Period (Visit 10)	60 (95.2)	19 (90.5)	79 (94.0)
Discontinued Treatment During Blinded Period	1 (1.6)	2 (9.5)	3 (3.6)
Adverse Event	1 (1.6)	2 (9.5)	3 (3.6)
Discontinued Trial During Blinded Period	3 (4.8)	2 (9.5)	5 (6.0)
Withdrawal by Subject	1 (1.6)	1 (4.8)	2 (2.4)
Adverse Event	1 (1.6)	1 (4.8)	2 (2.4)
Other	1 (1.6)	0	1 (1.2)

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.1.1.1］
Abbreviations: ITT: intent to treat; PK: pharmacokinetics.
Note: Percentages were calculated based on Randomized Population.

2.7.3.2.3.2　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

2.7.3.2.3.2.1　全体の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

年齢の中央値は 48.5 歳（範囲：19～78 歳）であった。50 歳未満の被験者の割合は 50 歳以上と同程度であった。女性（78.0%）は男性（22.0%）よりも多かった。被験者の大半は白人（92.7%）であり、非ヒスパニック系／ラテン系（91.5%）であった。地域は約 62%が北米、残りはヨーロッパであった。BMI の中央値は 26 kg/m^2（範囲：17～40 kg/m^2）であった。女性被験者 64 名のうち、42 名（65.6%）は閉経前であった。閉経前の女性は ACP-014 群（58.7%、27/46 名）よりもプラセボ群（83.3%、15/18 名）で多かったが、それ以外の患者背景は投与群間で同程度であった［5.3.5.1-2 TCP-304 試験 Table 14.1.2.1］。

2.7.3.2.3.2.2　各部分集団の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

（1）年齢

年齢別の患者背景は部分集団間で同様であり、人口統計学的特性及びベースライン特性のプロファイルは、年齢の部分集団内の投与群間でも同様であった。ただし、高齢者（50歳以上）の区分では、閉経前女性の割合が ACP-014 群［6/25 名（24.0%）］よりもプラセボ群［3/6 名（50.0%）］で高かった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.1.2.2 及び Table 14.1.2.3］。

（2）性別

性別の患者背景は部分集団間で同様であったが、男性は全般的に身長が高く、女性よりも体重が重かった。この結果は性別の部分集団内の投与群間でも同様であった。ただし、女性では、非高齢者（50 歳未満）の割合が ACP-014 群［21/46 名（45.7%）］と比較してプラセボ群［12/18 名（66.7%）］でわずかに高かった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.1.2.4 及び Table 14.1.2.5］。

（3）実施地域

各地域の部分集団間及び各部分集団内の投与群間で認められた患者背景は、全体集団での結果とおおむね一致していた［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.1.2.12 及び Table 14.1.2.13］。

（4）閉経状況

閉経前の女性は全体で 42 名、閉経後の女性は 22 名であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.1.2.14 及び Table 14.1.2.15］。年齢の中央値は閉経後女性［58 歳（範囲：50～75 歳）］と比較して、閉経前女性［42 歳（範囲：22～61 歳）］の方が低く、閉経前女性は 50 歳以上［9/42 名（21.4%）］よりも 50 歳未満［33/42 名（78.6%）］で多かった。

その他の患者背景は全体集団の結果と一致していた。

2.7.3.2.3.3　副甲状腺機能低下症のベースライン特性

頸部手術によって副甲状腺機能低下症を発症した被験者は 85.4%（70/82 名、ACP-014 群：52/61 名、プラセボ群：18/21 名）であった。その他の病因の内訳は、特発性が 8.5%（7/82 名）、副甲状腺の内因性遺伝子欠損が 3.7%（3/82 名）、並びに自己免疫疾患及びその他が各 1.2%（1/82 名）であった。更に具体的な病因の内訳は、自己免疫性多内分泌腺症候群 1 型（APS-1）が 2 名、並びに常染色体の優性変異（CASR 変異）による低カルシウム血症、DiGeorge 症候群、及び Barakat 症候群（副甲状腺機能低下症、感音難聴、及び腎疾患）が各 1 名であった。副甲状腺機能低下症の罹病期間の中央値は 8.5 年（範囲：1～56 年）であった。プラセボ群の 1 名は、スクリーニング前 6 ヵ月以内に PTH 療法を受けていた。過去 6 ヵ月間に副甲状腺機能低下症に関連して入院又は救急科を受診したのは 4 名であった。

術後副甲状腺機能低下症患者の部分集団での患者背景は、全体集団の結果と一貫していた。年齢は術後副甲状腺機能低下症の被験者［中央値：51 歳（範囲：27～78 歳）］と比較して、自己免疫性、特発性又は遺伝的病因の副甲状腺機能低下症の被験者［12 名、中央値：38 歳（範囲：19～54 歳）］で全体的に低く、男性が多かった［自己免疫性、特発性又は遺伝的病因の副甲状腺機能低下症：66.7%（8/12 名）、術後副甲状腺機能低下症：14.3%（10/70 名）］［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.1.2.6 及び Table 14.1.2.7］。

罹病期間別の被験者の割合は、全体で 5 年未満が 29.3%（24 名）、5 年以上 10 年未満が 25.6%（21 名）、10 年以上 20 年未満が 29.3%（24 名）、及び 20 年以上が 15.9%（13 名）であった［5.3.5.1-2 TCP-304 試験 Table 14.1.2.8、Table 14.1.2.9、Table 14.1.2.10、及び Table 14.1.2.11］。各部分集団内の罹病期間は、全体集団での結果とおおむね一致していた。一部の部分集団では、被験者数が少ないため（罹病期間が 5 年未満の部分集団ではプラセボ群は 2 名、20 年以上の部分集団ではプラセボ群は 3 名のみ）投与群間で多少のばらつきが認められた。

大部分の被験者では、腎不全［92.7%（76/82 名）］、腎結石［76.8%（63/82 名）］、異所性石灰化［100.0%（82/82 名）］、血管石灰化［98.8%（81/82 名）］、脳石灰化［98.8%（81/82 名）］、白内障［96.3%（79/82 名）］、及び発作［98.8%（81/82 名）］は既往歴として認められなかった。

1 日のカルシウム用量の中央値は 1800 mg（範囲：600～7200 mg）であった。カルシトリオールの投与を受けていた 70 名の 1 日のカルシトリオール用量の中央値は 0.8 µg（範囲：0.5～2.0 µg）であった。コレカルシフェロールの投与を受けていた 45 名の 1 日のコレカルシフェロール用量の中央値は 60.0 µg（範囲：10.7～250.0 µg）であった。ベースラインの 24 時間尿中カルシウム排泄量の中央値は 371.0 mg/日（範囲：64.0～924.0 mg/日）であった。これらの結果は投与群間で同様であった。ベースラインの血清カルシウム濃度は基準範囲であり、中央値は ACP-014 群で 8.8 mg/dL（2.2 mmol/L）［範囲：7.0～10.9 mg/dL（1.8～2.7 mmol/L）］、プラセボ群で 8.5 mg/dL（2.12 mmol/L）［範囲：7.7～10.4 mg/dL（1.93～2.60 mmol/L）］であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.1.2.16、Table 14.2.3.7.1、Table 14.2.3.7.2］。

2.7.3.2.3.4　既往歴

器官別大分類（SOC）別で最も多く認められた既往歴は、「外科および内科処置」［79/82 名（96.3%）］、「内分泌障害」［60/82 名（73.2%）］、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」［47/82 名（57.3%）］、「筋骨格系および結合組織障害」［35/82 名（42.7%）］、及び「傷害、中毒および処置合併症」［33/82 名（40.2%）］であった。基本語（PT）別で最も多く認められた既往歴は、甲状腺摘除［62/82 名（75.6%）］、甲状腺機能低下症［35/82 名（42.7%）］、甲状腺乳頭癌［22/82 名（26.8%）］、高血圧［20/82 名（24.4%）］、処置後甲状腺機能低下症［19/82 名（23.2%）］、腎結石症［18/82 名（22.0%）］、及び甲状腺腫［17/82 名（20.7%）］であった。これらの結果は投与群間で同様であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.1.2.17］。

2.7.3.2.3.5　前治療薬及び併用薬

すべての被験者には 1 つ以上の前治療薬の使用歴があった。最も多く使用されていた前治療薬は、活性型ビタミン D［76/82 名（92.7%）］、カルシウム［71/82 名（86.6%）］、甲状腺ホルモン［66/82 名（80.5%）］、及びマグネシウム［39/82 名（47.6%）］であった。マグネシウムの使用歴のある被験者は、ACP-014 群［26/61 名（42.6%）］よりもプラセボ群［13/21 名（61.9%）］で多かった。抗不安薬の使用歴のある被験者は、プラセボ群（0%）よりも ACP-014 群［8/61 名（13.1%）］で多かった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.1.2.18］。

最も多く使用されていた併用薬は、甲状腺ホルモン［66/82 名（80.5%）］、活性型ビタミン D［57/82 名（69.5%）］、及びマグネシウム［38/82 名（46.3%）］であった。ACP-014 群よりもプラセボ群で多く使用されていた（10%以上の差）併用薬は、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬［ACP-014 群：3/61 名（4.9%）、プラセボ群：5/21 名（23.8%）、以降同順］、及び全身用のその他の抗ヒスタミン薬［2/61 名（3.3%）、4/21 名（19.0%）］であった。ACP-014 群で多く使用されていた（10%以上の差）併用薬は、アニリド系薬剤［19/61 名（31.1%）、3/21 名（14.3%）］、他のウイルスワクチン［17/61 名（27.9%）、3/21 名（14.3%）］、及び他の抗不安薬［8/61 名（13.1%）、0 名］であった［5.3.5.1-2 TCP-304 試験 Table 14.1.2.19］。

2.7.3.2.3.6　曝露状況

盲検期（Week 26 まで）での曝露期間の中央値は、ACP-014 群及びプラセボ群のいずれも 182.0 日であり、範囲は ACP-014 群で 109～213 日、プラセボ群で 26～196 日であった。総投与回数の中央値は、ACP-014 群で 178.0 回（範囲：104～205 回）、プラセボ群で 176.0 回（範囲：24～188 回）であった。ACP-014 の 1 日平均用量の中央値は 20.9 μg（範囲：9.7～34.1 μg）、総用量の中央値は 3795.0 μg（範囲：1743～6201 μg）であった。［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.1.3.1］Week 26 までの ACP-014 の用量の範囲は 0～54 μg（0 μg はプラセボの誤投与による）であった［5.3.5.1-2 TCP-304 試験 Table 14.1.3.2］。

2.7.3.2.3.7　有効性の結果

2.7.3.2.3.7.1　主要解析及び感度分析

主要解析及び感度分析のレスポンダー基準、統計学的な考慮事項、並びに ACP-014 群及びプラセボ群のレスポンダー割合及び P 値を表 2.7.3-14 に示す。

表 2.7.3-14　主要解析及び感度分析の概要（TCP-304 試験）

Responder Analysis	Responder Criteria Components (within 4 weeks prior to Week 26 visit)				Additional Considerations	Percent of Responders (%, [n/N])		p-value (ACP-014 vs Placebo)
	Serum Calcium	Active Vitamin D Standing Daily Dose/Use of PRN	Calcium (mg/day) Average Daily StandingDose/ Use of PRN	Prescribed Study Drug		ACP-014	Placebo	
Primary Efficacy Analysis	Normal[a]	0/≤7 days	≤600/≤7 days	No increase	NA	78.7 (48/61)	4.8 (1/21)	<0.0001
Sensitivity Analysis 1	Normal[a]	0/≤7 days	≤600/≤7 days	No increase	Completer Population[b]	80.0 (48/60)	5.3 (1/19)	<0.0001
Sensitivity Analysis 2	Normal[a]	0/≤7 days	0/≤7 days	No increase	NA	72.1 (44/61)	4.8 (1/21)	<0.0001
Sensitivity Analysis 3	Normal[a]	0/≤7 days	≤600/≤7 days	No increase	2-sided CMH controlling for gender (female versus male)	78.7 (48/61)	4.8 (1/21)	<0.0001
Sensitivity Analysis 4	7.5~10.6 mg/dL (1.87-2.64 mmol/L)	≥50% reduction from baseline[c]	≥50% reduction from baseline[c]	Not applicable	NA	91.8 (56/61)	9.5 (2/21)	<0.0001
Sensitivity Analysis 5	Normal[a]	0/No	≤600/No	No increase	NA	73.8 (45/61)	4.8 (1/21)	<0.0001
ad hoc Sensitivity Analysis 6[d]	Normal[a]	0/No	≤600/No	No increase	Subjects with any missing active vitamin D or calcium data during the 4 weeks prior to the Week 26 visit to be non-responders	73.8 (45/61)	4.8 (1/21)	<0.0001
ad hoc Sensitivity Analysis 7	7.5~10.6 mg/dL (1.87-2.64 mmol/L)	0/≤7 days	≤600/≤7 days	No increase	NA	88.5 (54/61)	4.8 (1/21)	<0.0001

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.1.1、Table 14.2.1.3、Table 14.2.1.4、Table 14.2.1.5、Table 14.2.1.6、Table 14.2.1.7、Table 14.99.4、及び Table 14.300.7］

Abbreviations: CI: confidence interval; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: intent to treat; n: number of subjects meeting criteria; N: number of subjects in palopegteriparatide treatment group; PRN: pro re nata.

[a] 8.3 to 10.6 mg/dL (2.07 to 2.64 mmol/L)

[b] Completer Population was defined as subjects in the ITT population who completed 26 weeks of blinded study treatment and had data on all components for the primary endpoint.

[c] % reduction was calculated based on total daily dose (standing plus PRN, if applicable) at baseline (i.e., last non-missing prior to the first dose of blinded study drug) and the average

total daily dose during 4 weeks prior to Week 26 visit.

[d] The Cochran-Mantel-Haenszel test controlling for etiology of hypoparathyroidism (postsurgical vs other) was used to compare the odds of meeting the primary endpoint in palopegteriparatide group to the odds in the placebo group.

2.7.3.2.3.7.1.1　有効性の主要解析

Week 26 の主要評価項目の結果を表 2.7.3-15 に示す。主要評価項目では、レスポンダーの基準は以下のすべてを満たすこととした。

（1）アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲（8.3～10.6 mg/dL）
（2）活性型ビタミン D 投与から離脱している（頓用での使用が 4 週間以内に 7 日間以下）
（3）治療用量のカルシウム投与から離脱している（頓用での使用が 4 週間以内に 7 日間以下）
（4）Week 26 来院前 4 週間以内に治験薬を増量していない

盲検期終了時（Week 26）に複合エンドポイントを達成してレスポンダーと判定された被験者の割合は、ACP-014 群で 78.7%（48/61 名、95% CI：66.3, 88.1）及びプラセボ群で 4.8%（1/21 名、95% CI：0.1, 23.8）であった。この差は統計学的に有意であった（P< 0.0001）。

複合エンドポイントを構成する各レスポンダー基準の結果を以下に示す。

ACP-014 群では、1 名を除き、すべての被験者が「活性型ビタミン D 投与からの離脱」に該当した［98.4%（60/61 名）］。「活性型ビタミン D 投与からの離脱」に該当しなかった 1 名は心停止によって死亡したため盲検期を完了しなかった。盲検期を完了した被験者はいずれも「活性型ビタミン D 投与からの離脱」に該当した。「治療用量のカルシウム投与からの離脱」に該当した被験者は 93.4%（57/61 名）であった。「Week 26 来院前 4 週間以内に治験薬の増量を必要としない」に該当した被験者は 93.4%（57/61 名）であった。「アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲」に該当した被験者は 80.3%（49/61 名）であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.1.2］。

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

表 2.7.3-15　Week 26 にレスポンダー基準を満たした被験者の割合（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）

	ACP-014 (N=61)	**Placebo (N=21)**
Number of Subjects Meeting the Primary Endpoint Criteria at Week 26 (Responders)	48	1
Proportion (95% CI)	78.7 (66.3, 88.1)	4.8 (0.1, 23.8)
Hypothesis Test: P-value (ACP-014 vs Placebo)[a]	<0.0001	
Number of Subjects Meeting Each Component:		
Albumin-adjusted sCa within the normal range[b]	49	10
Independence from active vitamin D[c]	60	5
Independence from therapeutic doses of calcium[d]	57	1
No increase in prescribed study drug[e]	57	12

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.1.1］
Abbreviations: CI: confidence interval; ITT: intent to treat; PRN: pro re nata; sCa: serum calcium.
[a] The Cochran-Mantel-Haenszel test controlling for etiology of hypoparathyroidism (post-surgical vs other) was used to compare the odds of meeting the primary endpoint in ACP-014 group to the odds in the placebo group.
[b] The normal range for albumin-adjusted sCa was 8.3 to 10.6 mg/dL (2.07 to 2.64 mmol/L).

[c] Independence from active vitamin D within 4 weeks prior to Week 26 visit (i.e., all daily standing dose of active vitamin D equal to zero AND use of PRN (as needed/rescue) ≤7 days during the 4 weeks).
[d] Independence from therapeutic doses of calcium within 4 weeks prior to Week 26 visit (i.e., average daily standing dose of elemental calcium ≤600 mg AND use of PRN doses on ≤7 days during the 4 weeks).
[e] No increase in prescribed study drug within 4 weeks prior to Week 26 visit.

2.7.3.2.3.7.1.2　感度分析

主要評価項目の頑健性を評価するため、7 つの感度分析を行った。感度分析 1～5 は事前に計画した解析であり、感度分析 6 及び 7 は事後解析であった。

感度分析 1～4 では主要解析と同様の結果が認められた（表 2.7.3-14）。感度分析 5～7 の詳細を以下に示す。

（1）感度分析 5

感度分析 5 では、カルシウム及び活性型ビタミン D の頓用での使用が主要解析に与える影響を評価した。そのため、「Week 26 来院前 4 週間以内にカルシウム又は活性型ビタミン D を頓用で使用」に該当した被験者はノンレスポンダーとし、レスポンダーの基準は以下のすべてを満たすこととした。

1）アルブミン補正血清カルシウムが基準範囲（8.3～10.6 mg/dL）
2）活性型ビタミン D を投与していない（頓用での使用なし）
3）カルシウム用量が 600 mg 以下である（頓用での使用なし）
4）Week 26 来院前 4 週間以内に治験薬を増量していない

基準を満たし、レスポンダーと判定された被験者は、ACP-014 群で 73.8%（45/61 名、95% CI：60.9, 84.2）、プラセボ群で 4.8%（1/21 名、95% CI：0.1, 23.8）であり、差が認められた（名目上の P< 0.0001）［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.1.7］。

（2）感度分析 6（事後解析）

感度分析 6 は、主要評価項目の欠測値の取り扱いに関する FDA からの指摘に基づき実施した。感度分析 6 では、「Week 26 来院前 4 週間以内のカルシウム又は活性型ビタミン D のデータが欠測」に該当する被験者をノンレスポンダーとした。それ以外のレスポンダー基準は感度分析 5 と同様で、レスポンダーの基準は以下のすべてを満たすこととした。

1）アルブミン補正血清カルシウムが基準範囲（8.3～10.6 mg/dL）
2）活性型ビタミン D を投与していない（頓用での使用なし）
3）カルシウム用量が 600 mg 以下である（頓用での使用なし）
4）Week 26 来院前 4 週間以内に治験薬を増量していない

基準を満たし、レスポンダーと判定された被験者は、ACP-014 群で 73.8%（45/61 名、95% CI：60.9, 84.2）、プラセボ群で 4.8%（1/21 名、95% CI：0.1, 23.8）であり、差が認められた（名目上の P< 0.0001）。感度分析 5 でレスポンダー基準を満たさなかった ACP-014 群の 1 名は、感度分析 6 でもレスポンダーの基準を満たさなかった。よってレスポンダー割合は感度分析 5 と同様であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.99.4］。

（3）感度分析 7（事後解析）

感度分析 7 では、探索的評価項目として、血清カルシウム濃度の範囲を 8.3～10.6 mg/dL（2.07～2.64 mmol/L）から 7.5～10.6 mg/dL（1.87～2.64 mmol/L）まで広げ、それ以外は主要解析と同様の基準を使用し、レスポンダーの基準は以下のすべてを満たすこととした。

1）アルブミン補正血清カルシウム濃度が 7.5～10.6 mg/dL
2）活性型ビタミン D 投与から離脱している（頓用での使用が 4 週間以内に 7 日間以下）
3）治療用量のカルシウム投与から離脱している（頓用での使用が 4 週間以内に 7 日間以下）
4）Week 26 来院前 4 週間以内に治験薬を増量していない

感度分析 7 により、現行の臨床ガイドラインが推奨する基準範囲よりわずかに低いカルシウム濃度との比較及び短時間作用型 PTH アナログの臨床試験で使用されたカルシウム濃度の基準との比較が可能であった [11]。Week 26 で基準を満たし、レスポンダーと判定された被験者は、ACP-014 群で 88.5%（54/61 名、95% CI：77.8, 95.3）、プラセボ群で 4.8%（1/21 名、95% CI：0.1, 23.8）であり、差が認められた（名目上の P< 0.0001）［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.300.7］。したがって血清カルシウム濃度の範囲を拡大した場合でも、被験者は、カルシウム及び活性型ビタミン D の投与からの離脱などの感度分析での他のレスポンダー基準を満たしていた。

2.7.3.2.3.7.2　主要評価項目の部分集団解析

各部分集団の被験者数が少ないことで一部にいくらかの差異もあったが、すべての部分集団で一貫して ACP-014 群で良好な結果であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.1.1、14.2.1.8～14.2.1.21］。

2.7.3.2.3.7.3　主要な副次評価項目

主要な副次評価項目には、下記の評価項目のベースラインから盲検期終了時（Week 26）までの変化量が含まれた。

- HPES-Symptoms 身体症状領域スコア
- HPES-Symptoms 認知症状領域スコア
- HPES-Impact 身体機能領域スコア
- HPES-Impact 日常生活領域スコア
- SF-36 身体機能下位尺度スコア

主要評価項目及び 5 つの主要な副次評価項目の解析では、全体としての第 1 種の過誤を両側 0.05 に制御するため、閉手順で実施した［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 SAP 11.10.3.1 項］。検定順序は主要評価項目、HPES-Symptoms 身体症状領域スコア、HPES-Symptoms 認知症状領域スコア、HPES-

Impact 身体機能領域スコア、HPES-Impact 日常生活領域スコア、SF-36 身体機能下位尺度スコアとした。

主要な副次評価項目の解析では、測定値及び欠測値を補完したデータに対し、不等分散を考慮した ANCOVA モデルを使用した［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 SAP 10.2.1 項］。

HPES スコアの減少は HRQOL の改善を示す。また、SF-36 スコアの増加は HRQOL の改善を示す。

2.7.3.2.3.7.3.1　HPES-Symptoms 身体症状領域スコア

ベースラインのスコアの平均値は投与群間で同程度であった。Week 26 のベースラインからの変化量の LSM（欠測値の補完無し）は、ACP-014 群で−21.0（95% CI：−25.4, −16.6）、プラセボ群で−4.8（95% CI：−15.2, 5.6）であり、統計学的に有意な差が認められた［変化量の群間差の LSM：−16.2（95% CI：−26.6, −5.8）、P= 0.0038］。欠測値を補完した ANCOVA モデルでの変化量の群間差の LSM は−16.4（95% CI：−26.5, −6.2、名目上の P= 0.0016）であり、同様の結果が得られた［5.3.5.1-2 TCP-304 試験 Table 14.2.2.1］。

HPES-Symptoms 身体症状領域スコアの部分集団解析の Forest Plot を図 2.7.3-6 に示す。

部分集団解析では、各部分集団の被験者数が少ないことで一部にいくらかの差異もあったが、すべての部分集団で一貫して ACP-014 群で良好な結果であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.2.2～Table 14.2.2.15］。

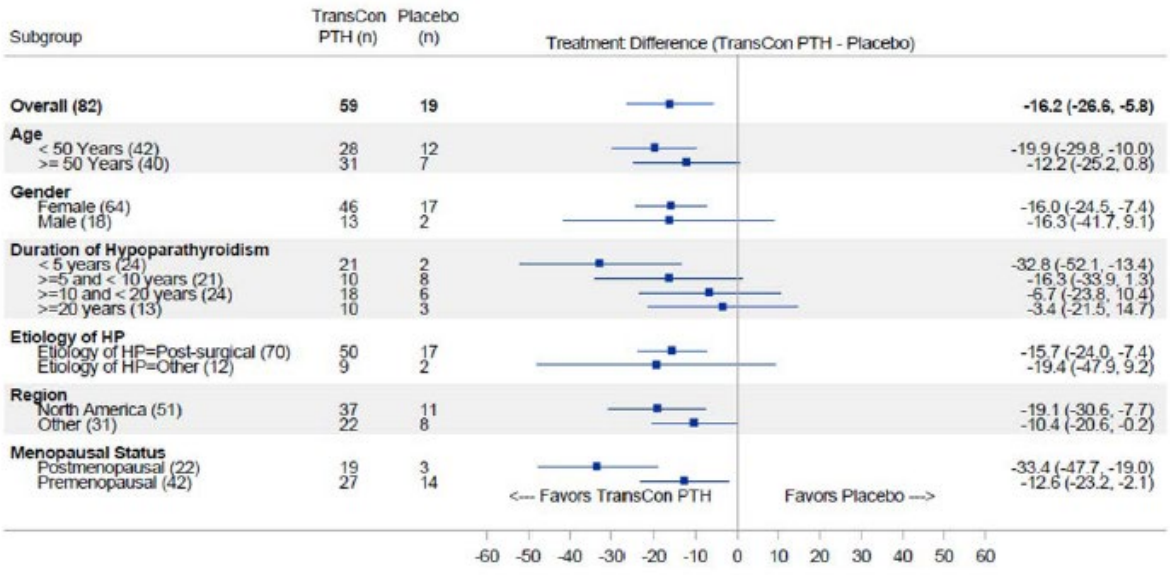


図 2.7.3-6　HPES-Symptoms 身体症状領域スコアの部分集団解析の Forest Plot（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Figure 14.2.2.16］
Abbreviations: ITT: intent to treat; TransCon PTH: palopegteriparatide.; Other Region = Europe
n is the number of subjects with both baseline and Week 26 data. The treatment differences and 95% CIs were estimated from non-imputed data.

2.7.3.2.3.7.3.2　HPES-Symptoms 認知症状領域スコア

ベースラインの HPES-Symptoms 認知症状領域スコアの平均値は投与群間で同程度であった。ACP-014 群では Week 10 と早期にスコアの改善が認められたが、プラセボ群では大きな変化は認められなかった。Week 26 のベースラインからの変化量の LSM（欠測値の補完無し）は、ACP-014 群で−20.5（95% CI：−25.7, −15.3）、プラセボ群で−6.2（95% CI：−15.9, 3.6）であり、統計学的に有意な差が認められた［変化量の群間差の LSM：−14.3（95% CI：−24.0, −4.7）、P= 0.0055］。欠測値を補完した ANCOVA モデルでの変化量の群間差の LSM は−13.5（95% CI：−22.5, −4.5、名目上の P= 0.0034）であり、同様の結果が得られた［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.2.1］。

HPES-Symptoms 認知症状領域スコアの部分集団解析の Forest Plot を図 2.7.3-7 に示す。

部分集団解析では、各部分集団の被験者数が少ないことで一部にいくらかの差異もあったが、すべての部分集団で一貫して ACP-014 群で良好な結果であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.2.2～Table 14.2.2.15］。

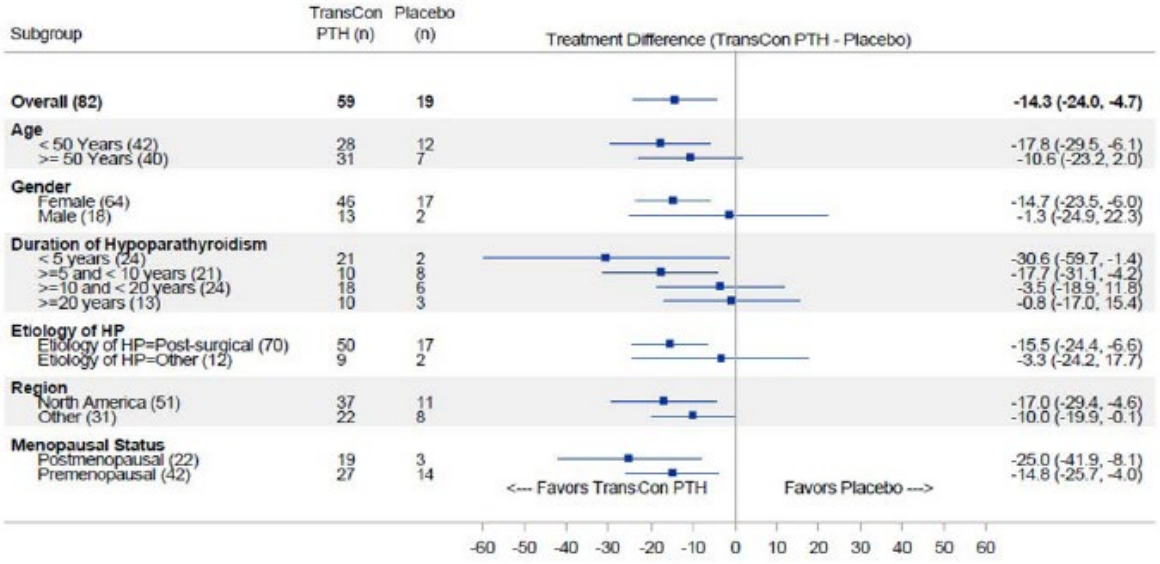


図 2.7.3-7　HPES-Symptoms 認知症状領域スコアの部分集団解析の Forest Plot
（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）

Source:　［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Figure 14.2.2.17］
Abbreviations: ITT: intent to treat; TransCon PTH: palopegteriparatide; Other Region = Europe
n is the number of subjects with both baseline and Week 26 data. The treatment differences and 95% CIs were estimated from non-imputed data.

2.7.3.2.3.7.3.3　HPES-Impact 身体機能領域スコア

ベースラインの HPES-Impact 身体機能領域スコアの平均値は投与群間で同程度であった。ACP-014 群では Week 10 と早期にスコアの改善が認められたが、プラセボ群では変化が認められなかった。Week 26 のベースラインからの変化量の LSM（欠測値の補完無し）は、ACP-014 群で−18.3（95% CI：−23.6, −13.0）、プラセボ群で−1.0（95% CI：−12.4, 10.4）であり、統計学的に有意な差が認められた［変化量の群間差の LSM：−17.3（95% CI：−28.7, −5.9）、P= 0.0046］。欠測値を補完

したANCOVAモデルでの変化量の群間差のLSMは−16.6（95% CI：−27.5, −5.8、名目上のP= 0.0027）であり、同様の結果が得られた［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.2.18］。

HPES-Impact 身体機能領域スコアの部分集団解析の Forest Plot を図 2.7.3-8 に示す。

部分集団解析では、各部分集団の被験者数が少ないことで一部にいくらかの差異もあったが、すべての部分集団で一貫して ACP-014 群で良好な結果であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.2.19～Table 14.2.2.32］。

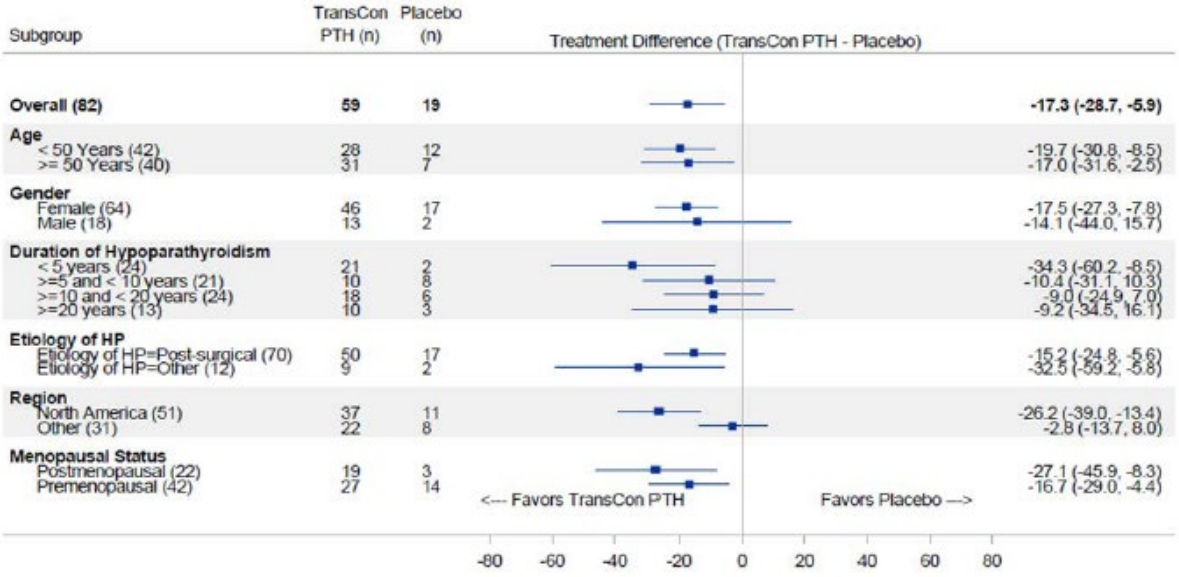


図 2.7.3-8　HPES-Impact 身体機能領域スコアの部分集団解析の Forest Plot
（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Figure 14.2.2.33］
Abbreviations: ITT: intent to treat; TransCon PTH: palopegteriparatide; Other Region = Europe
n is the number of subjects with both baseline and Week 26 data. The treatment differences and 95% CIs were estimated from non-imputed data.

2.7.3.2.3.7.3.4　HPES-Impact 日常生活領域スコア

ベースラインの HPES-Impact 日常生活領域スコアの平均値は投与群間で同程度であった。Week 26 のベースラインからの変化量の LSM（欠測値の補完無し）は、ACP-014 群で−17.7（95% CI：−22.4, −12.9）、プラセボ群で−0.4（95% CI：−12.2, 11.5）であり、統計学的に有意な差が認められた［変化量の群間差の LSM：−17.3（95% CI：−29.1, −5.5）、P= 0.0061］。欠測値を補完した ANCOVA モデルでの変化量の群間差の LSM は−16.8（95% CI：−27.9, −5.7、名目上の P= 0.0031）であり、同様の結果が得られた［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.2.18］。

HPES-Impact 日常生活領域スコアの部分集団解析の Forest Plot を図 2.7.3-9 に示す。

部分集団解析では、各部分集団の被験者数が少ないことで一部にいくらかの差異もあったが、すべての部分集団で一貫して ACP-014 群で良好な結果であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.2.19～Table 14.2.2.32］。

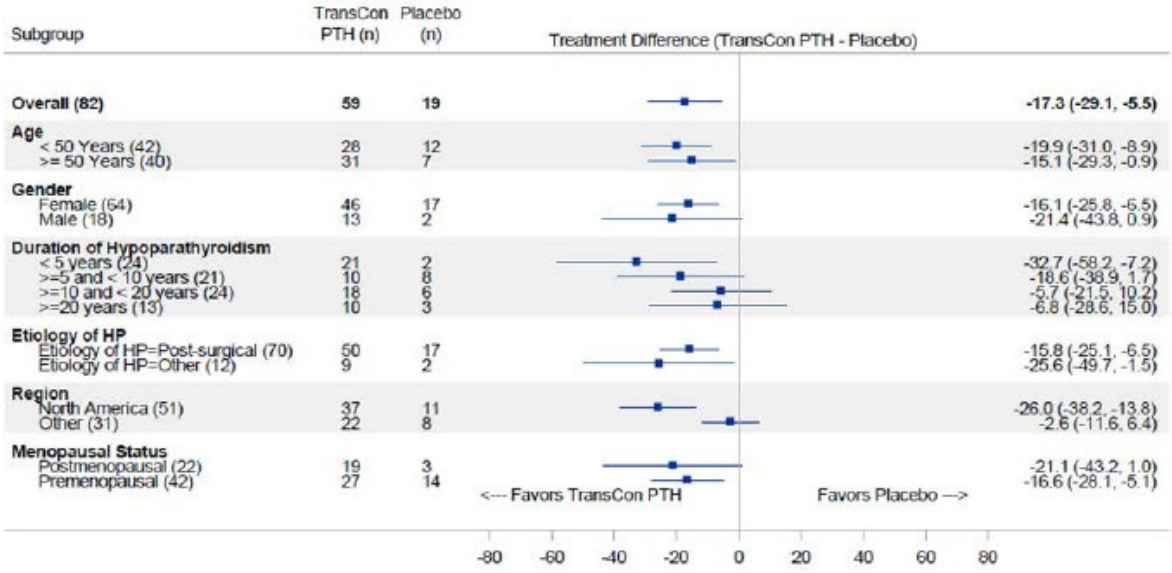


図 2.7.3-9　HPES-Impact 日常生活領域スコアの部分集団解析の Forest Plot
（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Figure 14.2.2.34］
Abbreviations: ITT: intent to treat; TransCon PTH: palopegteriparatide; Other Region = Europe
n is the number of subjects with both baseline and Week 26 data. The treatment differences and 95% CIs were estimated from non-imputed data.

2.7.3.2.3.7.3.5　　SF-36 身体機能下位尺度スコア

ベースラインの SF-36 身体機能下位尺度スコアの平均値は投与群間で同程度であった（ACP-014 群：46.3、プラセボ群：44.4）。ACP-014 群では Week 10 と早い段階でスコアの改善が認められたが（49.3）、プラセボ群では変化が認められなかった（43.1）。同様の傾向が Week 26 まで認められた（ACP-014 群：51.6、プラセボ群： 44.4）。Week 26 のベースラインからの変化量の LSM（欠測値の補完無し）は、ACP-014 群で 5.3（95% CI：3.5, 7.1）、プラセボ群で 0.1（95% CI：−4.6, 4.9）であり、統計学的に有意な改善が認められた［変化量の群間差の LSM：5.2（95% CI：0.4, 9.9）、P= 0.0347］。欠測値を補完した ANCOVA モデルでの変化量の群間差の LSM は 4.8（95% CI：0.2, 9.4、名目上の P= 0.0415）であり、同様の結果が得られた［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.2.35］。

SF-36 身体機能下位尺度スコアの部分集団解析の Forest Plot を図 2.7.3-10 に示す。

部分集団解析では、各部分集団の被験者数が少ないことで一部にいくらかの差異もあったが、すべての部分集団で一貫して ACP-014 群で良好な結果であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.2.36～Table 14.2.2.49］。

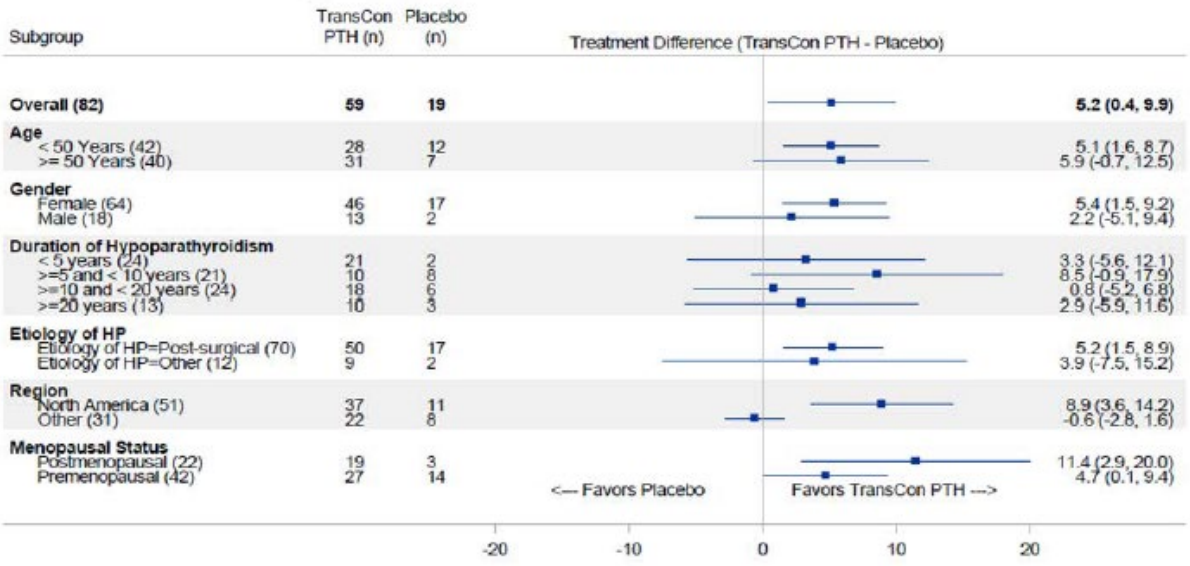


図 2.7.3-10　SF-36 身体機能下位尺度スコアの部分集団解析の Forest Plot（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）

Source:　［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Figure 14.2.2.50］
Abbreviations: ITT: intent to treat; TransCon PTH: palopegteriparatide; Other Region = Europe
n is the number of subjects with both baseline and Week 26 data. The treatment differences and 95% CIs were estimated from non-imputed data.

2.7.3.2.3.7.4　その他の副次評価項目

2.7.3.2.3.7.4.1　カルシウム及び活性型ビタミン D 用量

（1）カルシウム用量

ベースラインのカルシウム用量の中央値は ACP-014 群で 1625 mg（範囲：600～5000 mg）、プラセボ群で 1800 mg（範囲：800～7200 mg）であり、投与群間で同程度であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.3.2.1］。

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

（2）活性型ビタミン D 用量

ベースラインの活性型ビタミン D 用量の中央値は ACP-014 群で 0.75 µg（範囲：0.50～4.00 µg）、プラセボ群で 0.75 µg（範囲：0.50～2.50 µg）であり、投与群間で同程度であった

［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.3.3.1］。

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

2.7.3.2.3.7.4.2　1 日当たりの pill burden

1 日当たりの pill burden は、被験者が 1 日当たりに使用した活性型ビタミン D 及びカルシウム（経口錠、散剤、液体製剤、懸濁液、及び経皮パッチ）の総量と定義した。

ベースラインの 1 日当たりの pill burden の中央値は ACP-014 群で 6 錠/日（範囲：2〜12 錠/日）及びプラセボ群 6 錠/日（範囲：2〜14 錠/日）で、平均値は ACP-014 群で 7 錠/日及びプラセボ群で 7 錠/日であり、投与群間で同程度であった。ベースライン以降、ACP-014 群の 1 日当たりの pill burden は盲検期終了時（Week 26）まで減少した［ベースラインからの変化量の LSM：−6 錠/日（95% CI：−6, −5）］。プラセボ群では、Week 2 に減少が認められたものの［ベースラインからの変化量の LSM −2 錠/日（95% CI：−3, −1）］、Week 8 では−1 錠/日（95% CI：−3, 0）、Week 26 では−1 錠/日（95% CI：−2, 1）であった。ベースラインからの変化量の群間差の LSM は、Week 4 で−4 錠/日（95% CI：−5, −2、名目上の P< 0.0001）であり、Week 26 で−5 錠/日（95% CI：−7, −4、名目上の P< 0.0001）であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.3.4.1］。

2.7.3.2.3.7.4.3　アルブミン補正血清カルシウム濃度

アルブミン補正血清カルシウム濃度の基準範囲は 8.3〜10.6 mg/dL（2.07〜2.64 mmol/L）とした。

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は、ACP-014 群で 8.80 mg/dL（2.20 mmol/L）［範囲：7.00〜10.90 mg/dL（1.75〜2.73 mmol/L）］、プラセボ群で 8.63 mg/dL（2.16 mmol/L）［範囲：7.70〜10.40 mg/dL（1.93〜2.60 mmol/L）］であり、いずれも基準範囲で同程度であった。

ACP-014 群の血清カルシウム濃度は、ベースライン後に基準範囲であったものの上昇が認められた。その後、経時的にベースライン値まで戻った。ACP-014 群でのベースラインからの変化量の LSM は、Week 2 で 1.08 mg/dL（0.27 mmol/L）［95% CI：0.79, 1.37 mg/dL（0.20, 0.34 mmol/L）］であり、盲検期終了時（Week 26）で 0.31 mg/dL（0.08 mmol/L）［95% CI：0.08, 0.53 mg/dL（0.02, 0.13 mmol/L）］であった。プラセボ群では血清カルシウム濃度の低下が認められ、Week 2［平均値：8.23 mg/dL（2.06 mmol/L）］及び Week 26［平均値：8.22 mg/dL（2.06 mmol/L）］では基準範囲を下回った。Week 26 では ACP-014 群の血清カルシウム濃度の平均値は 8.94 mg/dL（2.24 mmol/L）［範囲：6.80〜10.40 mg/dL（1.70〜2.60 mmol/L）］で基準範囲であった。

ベースラインから Week 26 までの変化量の群間差の LSM は 0.69 mg/dL（0.17 mmol/L）［95% CI：0.40, 0.99 mg/dL（0.10, 0.25 mmol/L）、名目上の P< 0.0001］であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.3.7.1 及び Table 14.2.3.7.2］。

2.7.3.2.3.7.4.4　　血清リン濃度

本治験で使用した血清リン濃度の基準範囲は 2.2～5.1 mg/dL とした。

ベースラインの血清リン濃度の平均値は ACP-014 群で 4.2 mg/dL（範囲：2.6～6.6 mg/dL）及びプラセボ群で 3.9 mg/dL（範囲：2.8～5.4 mg/dL）で、中央値は ACP-014 群で 4.2 mg/dL 及びプラセボ群で 3.7 mg/dL であり、投与群間で同程度かついずれの投与群でも基準範囲であった。

Week 26 の血清リン濃度の平均値は、ACP-014 群で 3.8 mg/dL（範囲：2.3～5.2 mg/dL）、プラセボ群で 3.9 mg/dL（範囲：2.4～5.9 mg/dL）であり、いずれの投与群でも基準範囲であった。

ACP-014 群では、血清リン濃度は治験薬の投与開始直後の Week 2 に低下したが［ベースラインからの変化量の LSM：−1.0 mg/dL（95% CI：−1.1, −0.8）］、その後経時的にベースライン値に戻り、盲検期終了時（Week 26）で−0.4 mg/dL（95% CI：−0.5, −0.2）であった。ベースライン値と比較して血清リン濃度が低下したが、変化量はおおむね小さかった。プラセボ群では、血清リン濃度に変化は認められず、ベースラインからの変化量の LSM は Week 2 で−0.3 mg/dL（95% CI：−0.6, 0.1）、Week 26 で−0.1 mg/dL（95% CI：−0.5, 0.2）であった。

投与群間にわずかな差が認められた時点もあったが、Week 26 では差は認められなかった［ベースラインからの変化量の群間差の LSM：−0.2 mg/dL（95% CI：−0.6, 0.1）、名目上の P= 0.1861］［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.3.5.2］。

2.7.3.2.3.7.4.5　　血清カルシウム・リン積

副甲状腺機能低下症治療ガイドラインでは、血清カルシウム・リン積を 55 mg^2/dL^2 未満に維持することを目標として推奨している [11]。

ベースラインの血清カルシウム・リン積の平均値はいずれの投与群でも基準範囲であり、Week 26 まで基準範囲のままであった。ベースラインの血清カルシウム・リン積の平均値は、ACP-014 群で 37.1 mg^2/dL^2（範囲：25.5～62.0 mg^2/dL^2）、プラセボ群で 33.7 mg^2/dL^2（範囲：24.2～45.1 mg^2/dL^2）であり、投与群間で同程度であった。

Week 26 の血清カルシウム・リン積の平均値は、ACP-014 群で 33.9 mg^2/dL^2（範囲：23.0～48.0 mg^2/dL^2）、プラセボ群で 31.7 mg^2/dL^2（範囲：19.2～44.5 mg^2/dL^2）であり、いずれの投与群でも減少した。

時点ごとの値に統計学的に有意な変化は認められず、ACP-014 群とプラセボ群の間にも差は認められなかったが、ACP-014 群のベースラインからの変化量の LSM は Week 2 で−4.8 mg^2/dL^2（95% CI：−6.4, −3.2）、Week 26 で−1.8 mg^2/dL^2（95% CI：−3.4, −0.3）であり、プラセボ群では、Week 2 で−3.7 mg^2/dL^2（95% CI：−6.7, −0.8）、Week 26 で−2.8（95% CI：−5.4, −0.1）であった。

事前に規定した血清カルシウム・リン積の 3 つの区分（55 mg^2/dL^2 以下、52 mg^2/dL^2 以下、及び 44 mg^2/dL^2 以下）は、骨外性石灰化を引き起こすリスクに応じた区分であり、値が高いほど骨外性

石灰化の発現リスクが高いことが知られている［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 7.1.2 項］。ベースラインの血清カルシウム・リン積は、いずれの投与群でも多くの被験者が最も低い区分の 44 mg^2/dL^2 以下であった（ACP-014 群：93.4%、プラセボ群：95.2%）。Week 26 の血清カルシウム・リン積が 44 mg^2/dL^2 以下であった被験者の割合は、ACP-014 群で 98.3%、プラセボ群で 94.7%であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.3.8.1］。

2.7.3.2.3.7.4.6　　血清マグネシウム濃度

本治験で採用した血清マグネシウム濃度の基準範囲は 1.6～2.6 mg/dL（0.66～1.07 mmol/L）とした。

ベースラインの血清マグネシウム濃度の平均値は、ACP-014 群で 2.1 mg/dL（範囲：1.7～2.5 mg/dL）、プラセボ群で 2.0 mg/dL（範囲：1.7～2.3 mg/dL）で、中央値は 2.1 mg/dL、プラセボ群で 2.0 mg/dL であり、投与群間で同程度であった。

盲検期終了時（Week 26）の血清マグネシウム濃度の平均値は ACP-014 群で 2.2 mg/dL（範囲：1.9～2.6 mg/dL）、プラセボ群で 2.0 mg/dL（範囲：1.7～2.3 mg/dL）であり、いずれも基準範囲であった。

ACP-014 群の血清マグネシウム濃度はベースライン後わずかに上昇し、ベースラインからの変化量の LSM は Week 2 で 0.2 mg/dL（95% CI：0.1, 0.2）、Week 26 で 0.1 mg/dL（95% CI：0.1, 0.2）であった。プラセボ群では、血清マグネシウム濃度はほとんど変化しなかった。

ほとんどの時点で投与群間に差が認められ、Week 26 のベースラインからの変化量の群間差の LSM は 0.1 mg/dL（95% CI：0.1, 0.2、名目上の P= 0.0016）であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.3.6.2］。

2.7.3.2.3.7.4.7　　骨代謝マーカー

2.7.3.2.3.7.4.7.1　　P1NP

P1NP 濃度の基準範囲は以下のとおりとした [43)]。

- 閉経前の女性（18 歳以上）：15～59 ng/mL
- 閉経後の女性（18 歳以上）：16～74 ng/mL
- 男性（18 歳以上）：14～86 ng/mL

ベースラインの P1NP 濃度の中央値は、ACP-014 群で 29 ng/mL（範囲：8～132 ng/mL）、プラセボ群で 29 ng/mL（範囲：13～57 ng/mL）であり、投与群間で同程度であった。

ACP-014 群では、P1NP 濃度は盲検期開始後 12 週間で上昇し、ベースラインから Week 12 までの変化量の LSM は 63 ng/mL（95% CI：52, 74）であった。その後、P1NP 濃度は Week 26 までにわずかに上昇し、Week 26 のベースラインからの変化量の LSM は 81 ng/mL（95%CI：70, 93）であった。プラセボ群では P1NP 濃度に変化は認められなかった。ベースラインからの変化量の群間差の LSM は Week 12 で 60 ng/mL（95% CI：49, 71、名目上の P< 0.0001）、Week 26 で 78 ng/mL

（95% CI：66, 89、名目上の P< 0.0001）であり、いずれも差が認められた［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.5.1.1］。

2.7.3.2.3.7.4.7.2　CTx

CTx 濃度の基準範囲は以下のとおりとした[43)]。

- 閉経前の女性（18 歳以上）：30～570 ng/L
- 閉経後女性（18 歳以上）：100～1010 ng/L
- 男性（18～30 歳）：160～870 ng/L
- 男性（31～50 歳）：90～630 ng/L
- 男性（51～71 歳）：40～840 ng/L
- 男性（71 歳以上）：該当なし

ベースラインの CTx 濃度の中央値は、ACP-014 群で 180 ng/L（範囲：60～1420 ng/L）、プラセボ群で 160 ng/L（範囲：70～280 ng/L）であり、投与群間で同程度であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.5.2.1］。

ACP-014 群の CTx 濃度は盲検期開始後 12 週間で上昇し、ベースラインから Week 12 までの変化量の LSM は 830 ng/L（95%CI：689, 970）であった。その後、CTx 濃度はわずかに低下し、Week 26 のベースラインからの変化量の LSM は 765 ng/L（95%CI：662, 868）であった。プラセボ群では CTx 濃度の変化は認められなかった。ベースラインからの変化量の群間差の LSM は Week 12 で 827 ng/L（95%CI：685, 968、名目上の P< 0.0001）、Week 26 で 712 ng/L（95% CI：607, 818、名目上の P< 0.0001）であり、ACP-014 群で良好な結果であった。

全体として、骨代謝マーカーである P1NP 及び CTx は、PTH 欠乏患者で予想されたとおり、ベースラインではおおむね基準範囲であり、ACP-014 投与後には CTx は Week 12 に、P1NP は Week 26 に最大値となった。この傾向は、PTH 補充で想定される早期の骨リモデリングの亢進（正常化）と、それに続く正常な生理学的な骨格からのカルシウム動員と一致した。

2.7.3.2.3.7.4.8　DXA による骨密度

ACP-014 群でのベースライン及び Week 26 の 4 部位での結果を表 2.7.3-16 に示す。

骨密度の測定値（g/cm^2）は T スコア及び Z スコアに変換した。PTH 欠乏患者で予想されたとおり、ベースラインの骨密度の Z スコアは高く、年齢及び性別を対応させた基準値を上回る異常値を示した[44)]。ACP-014 投与後に、Z スコアは年齢及び性別を対応させた基準値（Z スコアが 0.0）に向かって減少（正常化）した。Z スコアは Week 26 までに大きく減少した。この骨密度の変化は、血清 CTx 濃度及び P1NP 濃度で認められた変化の傾向と一致していた。

表 2.7.3-16　ACP-014 群での DXA による骨密度（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）

Location/Region Parameter (Mean)	Baseline[a]	Week 26 (Observed Value)	Change from Baseline to Week 26[b]	% Change from Baseline to Week 26
Lumbar Spine/Adjusted Total (Corrected Values)				
N	59	55	55	55
BMD (g/cm^2), Mean (SD)	1.198 (0.1983)	1.109 (0.1913)	-0.097 (0.0458)	-8.027 (3.7065)
T-score, Mean (SD)	0.895 (1.5559)	0.082 (1.4886)	-0.854 (0.4074)	--
Z-score, Mean (SD)	1.483 (1.5395)	0.715 (1.4918)	-0.829 (0.4102)	--
Hip/Total (Corrected Values)				
N	60	56	56	56
BMD (g/cm^2), Mean (SD)	1.042 (0.1766)	0.977 (0.1756)	-0.069 (0.0394)	-6.638 (3.7184)
T-score, Mean (SD)	0.413 (1.2736)	-0.081 (1.2736)	-0.538 (0.3088)	--
Z-score, Mean (SD)	0.931 (1.2817)	0.457 (1.2764)	-0.520 (0.3058)	--
Hip/Femoral Neck (Corrected Values)				
N	60	56	56	56
BMD (g/cm^2), Mean (SD)	0.938 (0.2027)	0.881 (0.1990)	-0.066 (0.0462)	-7.040 (4.7434)
T-score, Mean (SD)	-0.014 (1.3187)	-0.455 (1.3482)	-0.501 (0.3463)	--
Z-score, Mean (SD)	0.787 (1.2509)	0.369 (1.3108)	-0.479 (0.3464)	--
Forearm/Radius 1/3 Distal (Corrected Values)				
N	60	56	56	56
BMD (g/cm^2), Mean (SD)	0.763 (0.1262)	0.765 (0.1252)	-0.001 (0.0216)	-0.071 (2.7168)
T-score, Mean (SD)	-0.356 (1.0898)	-0.343 (1.0919)	-0.010 (0.2896)	--
Z-score, Mean (SD)	0.305 (1.0097)	0.304 (1.0460)	0.018 (0.2898)	--
Forearm/Radius Ultra-Distal (Corrected Values)				
N	60	56	56	56
BMD (g/cm^2), Mean (SD)	0.446 (0.0808)	0.442 (0.0852)	-0.007 (0.0153)	-1.603 (3.6290)
T-score, Mean (SD)	-0.436 (1.2827)	-0.491 (1.3542)	-0.124 (0.2984)	--
Z-score, Mean (SD)	0.092 (1.2929)	0.035 (1.3757)	-0.101 (0.3024)	--

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.6.1、Table 14.2.6.2］
Abbreviation: BMD = bone mineral density
[a] Statistical summaries are computed from all subjects with data at baseline.
[b] At post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute the statistical summaries.

2.7.3.2.3.7.4.9　EuroQol 5-dimensional（EQ-5D）

（1）EQ-5D ドメインスコア

ベースラインで、移動の程度が「歩き回るのに中程度の問題がある」又は「歩き回るのにかなり問題がある」と回答した被験者は、ACP-014 群（中程度の問題がある：12%、かなり問題がある：2%、以降同順）よりもプラセボ群（29%、10%）でわずかに多かった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.4.1］。

ACP-014 群で「問題はない」と回答した被験者の割合は、ベースラインから Week 26 にかけて、移動の程度で 57%から 77%に、ふだんの活動で 43%から 62%に増加した。痛み／不快感では、「痛みや不快感はない」と回答した割合が 18%から 31%に増加した。不安／ふさぎ込みでは、「不安でもふさぎ込んでもいない」と回答した割合が 39%から 48%に、「少し不安あるいはふさぎ込んでいる」と回答した割合が 31%から 43%に増加した。

プラセボ群では、ベースラインから Week 26 にかけて、移動の程度で「歩き回るのに中

程度の問題がある」と回答した割合が 29%から 14%に、ふだんの活動で「ふだんの活動を行うのに中程度の問題がある」と回答した割合が 24%から 10%に、不安／ふさぎ込みで「中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる」と回答した割合が 38%から 14%に減少したが、いずれの領域でも「問題はない」と回答した被験者の割合は増加せず、不安／ふさぎ込みでは、「かなり不安あるいはふさぎ込んでいる」と回答した割合が 5%から 19%に増加した。

（2）EQ-5D 視覚的評価スケール（VAS）

ベースラインの EQ-5D VAS の中央値は、ACP-014 群で 70（範囲：19～97）、プラセボ群で 65（範囲：8～100）であった。

EQ-5D VAS は ACP-014 群では経時的に増加（改善）した。ベースラインから Week 26 までの変化量の LSM は、ACP-014 群で 8（95% CI：3, 14）であったのに対し、プラセボ群では変化が認められなかった［0（95% CI：-9, 9）］。ベースラインからの変化量の群間差の LSM は 8（95% CI：-1, 17、名目上の P= 0.0706）であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.4.3］。

2.7.3.2.3.7.4.10　CGI-S

ベースラインの副甲状腺機能低下症の全体的な症状スコアの中央値はいずれの投与群でも 40 であった。

ACP-014 群では、全体的な症状スコアは Week 10 と早期に急激に減少（改善）し、ベースラインからの変化量の LSM は、Week 10 で−21.2（95% CI：−29.0, −13.4）、Week 26 で−22.2（95% CI：−29.7, −14.6）であった。プラセボ群では全体的な症状スコアに変化は認められなかった。ベースラインからの変化量の群間差の LSM は Week 26 で−21.8（95% CI：−35.2, −8.5、名目上の P= 0.0028）であり、ACP-014 群で良好な結果であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.4.4］。

2.7.3.2.3.7.4.11　HPES-Symptoms 合計スコア、HPES-Impact 領域スコア（心理的健康スコア並びに社会生活及び社会的関係領域スコア）、及び HPES-Impact 合計スコア

（1）HPES-Symptoms 合計スコア

ベースラインの HPES-Symptoms 合計スコアは投与群間で同程度であった。

ACP-014 群の HPES-Symptoms 合計スコアは Week 10 と早期に改善が認められた。Week 26 ではいずれの投与群でも HPES-Symptoms 合計スコアの減少（改善）が認められたが、プラセボ群［ベースラインからの変化量の LSM：−5.3（95% CI：−14.7, 4.1）］と比較して ACP-014 群［−20.7（95% CI：−25.1, −16.3）］でより減少（改善）が認められた。

欠測値を補完しない ANCOVA モデルに基づく Week 26 におけるベースラインからの変化量の群間差の LSM は−15.4（95% CI：−24.7, −6.0、名目上の P= 0.0025）であり、ACP-014 群で良好な結果であった。欠測値を補完した ANCOVA モデルでも同程度の結果が得られた［ベースラインからの変化量の群間差の LSM：−14.8（95% CI：−23.8, −5.8）、名目上の P= 0.0013］［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.3.1.1］。

（2）HPES-Impact 領域スコア及び HPES-Impact 合計スコア

1）HPES-Impact 心理的健康スコア

ベースラインの HPES-Impact 心理的健康スコアは投与群間で同程度であった。

HPES-Impact 心理的健康スコアは、ACP-014 群では Week 10 と早期に改善が認められたのに対し、プラセボ群では認められなかった。いずれの投与群でも、Week 26 までに HPES-Impact 心理的健康スコアの減少（改善）が認められたが、プラセボ群［ベースラインからの変化量の LSM : 0.19（95% CI : −11.0, 11.4）］と比較して、ACP-014 群［−15.4（95% CI : −20.1, −10.7）］ではより減少（改善）が認められた。欠測値を補完しない ANCOVA モデルに基づく Week 26 におけるベースラインからの変化量の群間差の LSM は−15.6（95% CI : −26.7, −4.4、名目上の P= 0.0085）であり、ACP-014 群で良好な結果であった。欠測値を補完した ANCOVA モデルでも同程度の結果が得られた［ベースラインからの変化量の群間差の LSM : −15.2（95% CI : −25.7, −4.7）、名目上の P= 0.0047］［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.3.1.2］。

2）HPES-Impact 社会生活及び社会的関係領域スコア

ベースラインの HPES-Impact 社会生活及び社会的関係領域スコアは投与群間で同程度であった。HPES-Impact 社会生活及び社会的関係領域スコアは、ACP-014 群では Week 10 と早期に改善が認められたのに対し、プラセボ群では認められなかった。いずれの投与群でも、Week 26 までに HPES-Impact 社会生活及び社会的関係領域スコアの減少（改善）が認められたが、プラセボ群［ベースラインからの変化量の LSM : −1.6（95% CI : −13.6, 10.5）］と比較して、ACP-014 群［−14.8（95% CI : −19.7, −9.9）］でより減少（改善）が認められた。欠測値を補完しない ANCOVA モデルに基づく Week 26 におけるベースラインからの変化量の群間差の LSM は−13.2（95% CI : −25.2, −1.2、名目上の P= 0.0328）であり、欠測値を補完した ANCOVA モデルでも同程度の結果が得られた［ベースラインからの変化量の群間差の LSM : −12.7（95% CI : −24.0, −1.4）、名目上の P= 0.0276］［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.3.1.2］。

3）HPES-Impact 合計スコア

ベースラインの HPES-Impact 合計スコアは投与群間で同程度であった。

HPES-Impact 合計スコアは、ACP-014 群では Week 10 と早期に改善が認められたのに対し、プラセボ群では認められなかった。いずれの投与群でも、Week 26 までに HPES-Impact 合計スコアの減少（改善）が認められたが、プラセボ群［ベースラインからの変化量の LSM : −0.7（95% CI : −11.5, 10.1）］と比較して、ACP-014 群［−16.6（95% CI : −20.8, −12.5）］でより減少（改善）が認められた。欠測値を補完しない ANCOVA モデルに基づく Week 26 におけるベースラインからの変化量の群間差の LSM は−15.9（95% CI : −26.7, −5.2、名目上の P= 0.0058）であり、ACP-014 群で良好な結果であった。欠測値を補完した ANCOVA モデルでも同程度の結果が認められた［ベースラインからの変化量の群間差の LSM : −15.3（95% CI : −25.4, −5.2）、名目上の P= 0.0029］

［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.3.1.2］。

2.7.3.2.3.7.4.12　SF-36 下位尺度スコア

身体的側面のコンポーネントサマリー、日常役割機能（身体）スコア、全体的健康感スコア、活力スコア、及び社会生活機能スコアでは、プラセボ群と比較して、ACP-014 群で改善が認められた。これらのスコアの改善は Week 10 と早期に認められた。欠測値の補完の有無にかかわらず、ANCOVA モデルを用いて得られた結果は同様であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.3.1.3］。

2.7.3.2.3.7.5　探索的評価項目

2.7.3.2.3.7.5.1　投与デバイス有用性質問票

全体で、85.4%（70/82 名）が Week 26 に質問票に回答した［ACP-014 群：88.5%（54 名）、プラセボ群：76.2%（16 名）］。被験者の多くは、「大きな不快感はなかった」、「薬剤の開封、操作、及び投与を誤りなく容易に行うことができた」、「便利であった」、「準備に手間取ることがなかった」、「皮膚刺激が最小限であった」、又は「重大な安全性の懸念なく使用できた」などの点で投与デバイスに不満はないと回答した。この結果は投与群間でも同様であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.1.3.4］。

2.7.3.2.3.7.5.2　Work Limitations Questionnaire（WLQ）

ベースライン、Week 10、及び Week 26 の WLQ の結果を［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.4.10］に示す。

2.7.3.2.3.7.5.3　PGI-S 症状スコア及び影響スコア

（1）PGI-S 症状スコア

ACP-014 群では Week 26 に PGI-S の全般的症状スコア［ベースラインからの変化量の LSM：−26.2（95% CI：−32.7, −19.7）］、身体症状スコア［−26.7（95% CI：−33.4, −19.9）］、及び認知症状スコア［−20.0（95% CI：−27.3, −12.7）］に改善が認められた。プラセボ群では変化が認められなかった。PGI-S の全般的症状スコア、身体症状スコア、及び認知症状スコアの改善は Week 10（質問票の治験薬投与開始後初回評価時点）と早期から認められた［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.4.5］。

（2）Patient Global Impression of Change（PGI-C）症状頻度スコア

PGI-C 症状頻度スコアに関して、Week 26 の身体症状を「Much less often」と回答した被験者の割合は、ACP-014 群では 54.1%（33/61 名）であったのに対し、プラセボ群では 14.3%（3/21 名）であった。認知症状で「Much less often」と回答した被験者の割合は、ACP-014 群で 44.3%（27/61 名）、プラセボ群で 9.5%（2/21 名）であった。これらの差は Week 10 から認められた［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.4.7］。

（3）PGI-S 影響スコア

Week 26 のベースラインからの変化量の LSM は、「生活の質」で−24.6（95% CI：−30.4, −18.9）、「日常機能」で−25.4（95% CI：−30.7, −20.1）、「精神的健康」で−20.6（95% CI：−26.6, −14.7）、「身体機能」で−23.3（95% CI：−30.1, −16.4）、「社会的機能」で−16.5（95% CI：−22.1, −10.9）であり、改善が認められた。プラセボ群では変化は認められなかった。これらの改善は Week 10（質問票の治験薬投与開始後初回評価時点）と早期から認められた［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.4.8］。

（4）PGI-C 影響スコア

Week 26 の生活の質への影響を「Much Better」と回答した割合は、ACP-014 群で 59.0%（36/61 名）、プラセボ群で 4.8%（1/21 名）であった。身体機能への影響を「Much Better」と回答した割合は、ACP-014 群で 45.9%（28/61 名）、プラセボ群で 9.5%（2/21 名）であった。日常生活機能への影響を「Much Better」と回答した割合は、ACP-014 群で 50.8%（31/61 名）、プラセボ群で 4.8%（1/21 名）であった。社会的機能への影響を「Much Better」と回答した割合は、ACP-014 群で 37.7%（23/61 名）、プラセボ群で 4.8%（1/21 名）であった。精神的健康への影響を「Much Better」と回答した割合は、ACP-014 群で 45.9%（28/61 名）、プラセボ群で 4.8%（1/21 名）であった。これらの差は Week 10（質問票の治験薬投与開始後初回評価時点）と早期から認められた［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.4.9］。

2.7.3.2.3.7.6　事後解析：腎機能に与える影響

従来の治療法（活性型ビタミン D 及びカルシウム）で管理されている副甲状腺機能低下症の患者は、同年齢の健康人と比較して、腎合併症（腎石灰化や腎結石など）のリスクが高く、慢性腎臓病の発生率も高くなることが知られている[45)]。

ベースラインの eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の患者を含む、副甲状腺機能低下症に対する ACP-014 の腎機能パラメータへの影響を、Week 52 までのデータを用いて事後解析により検討した[46)]。

ベースラインの eGFR の平均値（SD）は、ACP-014 群（61 名）では 67.3 mL/min/1.73 m^2（13.7）、プラセボ群（21 名）では 72.7 mL/min/1.73 m^2（14.6）であった。

ベースラインの eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者は、全体の 28%（23/82 名、うち ACP-014 群 19 名及びプラセボ群 4 名）、60 mL/min/1.73 m^2 以上の被験者は 72%（59/82 名、うち ACP-014 群 42 名及びプラセボ群 17 名）であった。

Week 26 でのベースラインからの eGFR 変化量の平均値（SD）は、ACP-014 群では 7.9 mL/min/1.73 m^2（10.4）（対応のある t 検定、名目上の P< 0.0001）、プラセボ群では −1.9 mL/min/1.73 m^2（8.6）（対応のある t 検定、名目上の P= 0.3468）であった。変化量の群間差の LSM（SE）は、8.8 mL/min/1.7 m^2（2.5）であり，ACP-014 群はプラセボ群に比べて eGFR が増加

した（治療、ベースラインの eGFR カテゴリー、性別、ベースラインの eGFR、年齢で調整した ANCOVA モデル、名目上の P= 0.0007）。

Week 52 のベースラインからの eGFR 変化量の平均値（SD）は、ACP-014 群では 9.3 mL/min/1.73 m^2（11.7）（対応のある t 検定、名目上の P< 0.0001）、プラセボ群では Week 26 から ACP-014 の投与を開始したところ、Week 52 のベースラインからの eGFR 変化量の平均値（SD）は、7.6 mL/min/1.73 m^2（8.7）（対応のある t 検定、名目上の P= 0.0014）であり、いずれの投与群でもベースラインから増加した。

ベースラインの eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の ACP-014 群の被験者（19 名）でのベースラインからの eGFR 変化量の平均値（SD）は、Week 26 で 11.4 mL/min/1.73 m^2（10.7）（対応のある t 検定、名目上の P= 0.0002）、Week 52 で 11.5 mL/min/1.73 m^2（11.3）（対応のある t 検定、名目上の P= 0.0003）であった。

また、ベースラインの eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満のプラセボ群の被験者（4 名）では、Week 26 までの eGFR 変化量の平均値（SD）が 0.1 mL/min/1.73 m^2（6.0）（対応のある t 検定、名目上の P= 0.9877）と変化はなかったが、Week 26 から ACP-014 の投与を開始したところ、ベースラインから Week 52 までの変化量の平均値（SD）は 11.7 mL/min/1.73 m^2（2.2）（対応のある t 検定、名目上の P= 0.0018）であり、eGFR はベースラインから増加した。

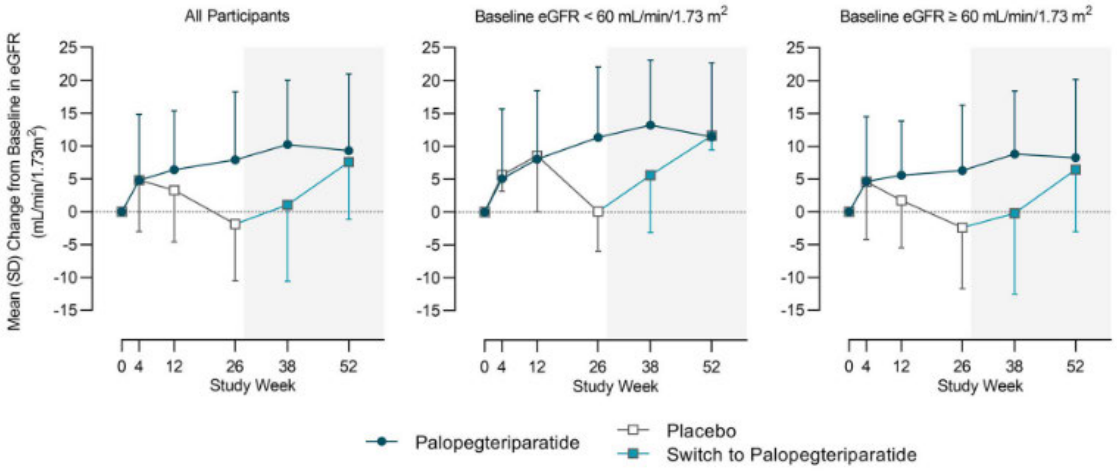


図 2.7.3-11　eGFR のベースラインからの変化量の推移

また、ベースラインから Week 52 までに eGFR が 5 及び 10 mL/min/1.73 m^2 以上増加した ACP-014 群の被験者の割合は、それぞれ 64%（39/61 名）及び 43%（26/61 名）であった。

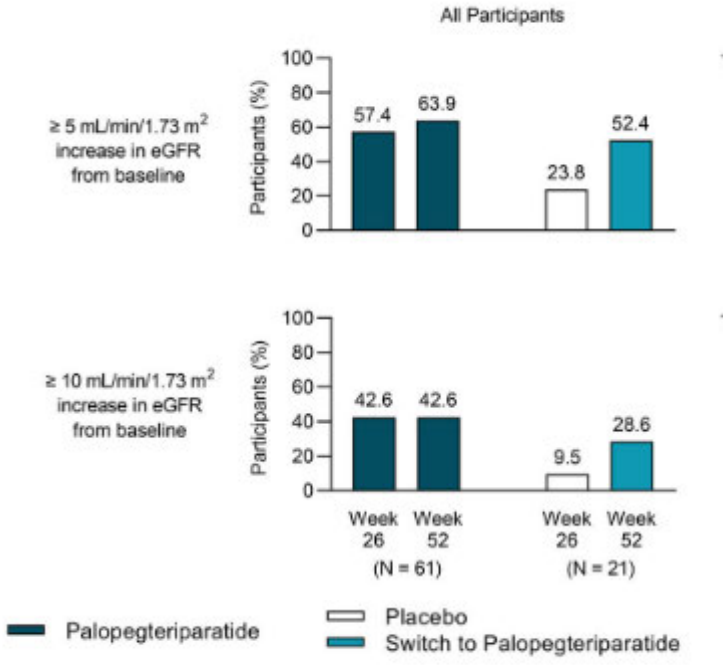


図 2.7.3-12　ベースラインから eGFR が 5 又は 10 mL/min/1.73 m^2 以上増加した被験者の割合

事後解析より、副甲状腺機能低下症患者を 1 年間観察した結果、従来の治療から ACP-014 による PTH 補充療法へ移行することで腎機能が改善される可能性が示唆された。

2.7.3.2.4　TCP-305 試験

2.7.3.2.4.1　被験者の内訳

TCP-305 試験の被験者の内訳を図 2.7.3-13 に示す。

13 名がスクリーニングを受け、このうち 1 名が再スクリーニングを受けた。13 名全員が治験に組み入れられ、ACP-014 の投与を受けた。すべての被験者が有効性評価期を完了した。このうち 1 名は有効性評価期を完了したが、医師の判断（治験薬の投薬遵守状況が低い可能性があったため）により継続投与期には移行しなかった。継続投与期に移行した 12 名全員が Week 52 まで完了した。

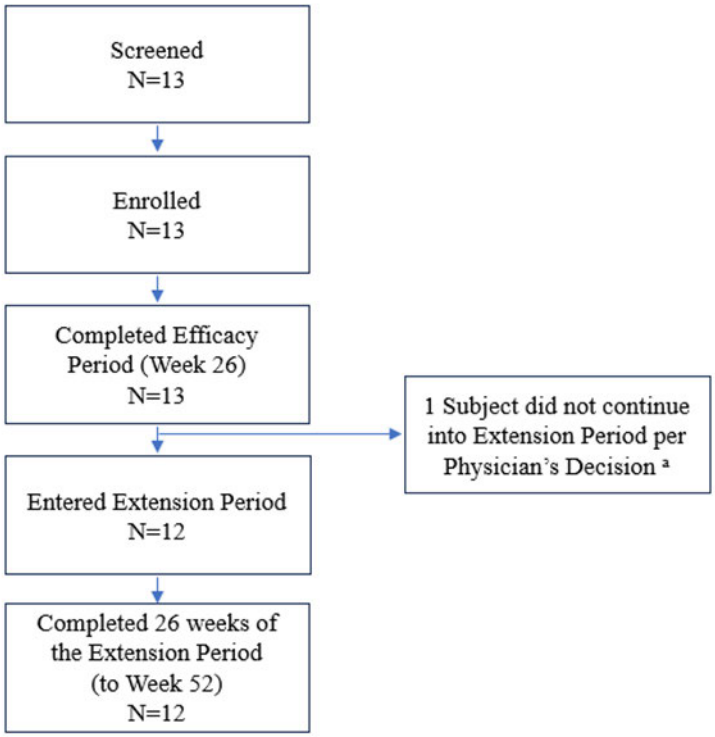


図 2.7.3-13　被験者の内訳（すべての被験者、TCP-305 試験）

Source:［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.1.1.1］

[a] Physician's Decision: The investigator decided not to proceed with the extension due to suspected frequent non-compliance with study drug administration.

2.7.3.2.4.2　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

年齢の中央値は 54.0 歳（範囲：32～72 歳）であった。半数以上の被験者（61.5%）が 50 歳以上であった。性別は男性（30.8%）より女性（69.2%）が多く、女性の 66.7%（6/9 名）は閉経前であった。被験者はすべて日本人であった。BMI の中央値は 26.7 kg/m^2（範囲：23.1～30.9 kg/m^2）であった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.1.2.1］。

2.7.3.2.4.3　副甲状腺機能低下症のベースライン特性

副甲状腺機能低下症の病因は、頸部手術が 38.5%（5 名）、特発性が 46.2%（6 名）、副甲状腺の内因性遺伝子異常［ADH1、Calucium-sensing receptor（CaSR）変異及び先天性］が 15.4%（2 名）であった。副甲状腺機能低下症の罹病期間の中央値は 3.0 年（範囲：1～42 年）であった［5.3.5.2-1 TCP-305 試験 Table 14.1.2.2］。

スクリーニング前 6 ヵ月以内に PTH 療法を受けた被験者はいなかった。また、過去 6 ヵ月以内に副甲状腺機能低下症による入院又は救急科を受診した被験者はいなかった。

腎機能不全の既往歴を有する被験者は 15.4%（2/13 名）であった。腎結石（腎結石症）、異所性石灰化、血管石灰化、脳石灰化、白内障、又は痙攣発作の既往歴がある被験者はいなかった。

ベースライン時点でカルシウムを投与していたのは 3 名であった。1 日のカルシウム用量の中央値は 0（範囲：0～3000 mg）であった。アルファカルシドールを投与していたのは 12 名で、1 日のアルファカルシドール用量の中央値は 3.0 µg（範囲：1.0～4.0 µg）であった。ベースラインでカルシトリオールを投与していたのは 1 名で、1.25 µg/日で投与していた。

コレカルシフェロールを投与していたのは 11 名で、1 日のコレカルシフェロール用量の中央値は 25.0 µg（範囲：10～100 µg）であった。

ベースライン時点でマグネシウムの投与を受けていた被験者は 1 名であり、用量は 118.4 mg であった。

ベースラインの 24 時間尿中カルシウム排泄量の中央値は 180.0 mg/日（範囲：10～320 mg/日）であった。24 時間尿中カルシウム排泄量が 250 mg/日を超えていた被験者は 2 名であった。

2.7.3.2.4.4　既往歴

SOC 別で最も多く報告された既往歴は、「代謝および栄養障害」［76.9%（10/13 名）］、「免疫系障害」、「外科および内科処置」、及び「血管障害」［各 53.8%（7/13 名）］、並びに「胃腸障害」及び「神経系障害」［各 46.2%（6/13 名）］であった。PT 別で最も多く報告された既往歴は、季節性アレルギー及び高血圧［各 46.2%（6/13 名）］、甲状腺摘除［38.5%（5/13 名）］、脂肪肝［30.8%（4/15 名）］、並びに 2 型糖尿病、甲状腺癌、及び処置後甲状腺機能低下症［各 23.1%（3/13 名）］であった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.1.2.3］。

2.7.3.2.4.5　前治療薬及び併用薬

すべての被験者に 1 つ以上の前治療薬の使用歴があった。最も多く使用されていた前治療薬は、活性型ビタミン D［100%（13/13 名）］、その他のウイルスワクチン［76.9%（10/13 名）］、甲状腺ホルモン［38.5%（5/13 名）］、カルシウム、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（単剤）、及びジヒドロピリジン誘導体［各 30.8%（4/13 名）］、並びに全身用のコルチコステロイド（配合剤）及び抗炎症製剤（局所投与用の非ステロイド）［各 23.1%（3/13 名）］であった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.1.2.4］。

すべての被験者が 1 つ以上の併用薬を使用した。治験薬の初回投与から Week 26 までに最も多く使用された併用薬は、活性型ビタミン D［92.3%（12/13 名）］、その他のウイルスワクチン［61.5%（8/13 名）］、甲状腺ホルモン［38.5%（5/13 名）］、並びにアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（単剤）及びジヒドロピリジン誘導体［各 30.8%（4/13 名）］であった。治験薬の初回投与から Week 52 までに最も多く使用された併用薬は、活性型ビタミン D［92.3%（12/13 名）］、その他のウイルスワクチン［69.2%（9/13 名）］、全身投与用のその他の抗ヒスタミン薬、甲状腺ホルモン、及びアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（単剤）［各 38.5%（5/13 名）］、並びにジヒドロピリジン誘導体及びコルチコステロイド（強力、抗生物質との配合剤）［各 30.8%（4/13 名）］であった［5.3.5.2-1 TCP-305 試験 Table 14.1.2.5］。

2.7.3.2.4.6　曝露状況

有効性評価期（26 週間）の ACP-014 の曝露期間の中央値は 183 日（範囲：181～185 日）であった。総投与回数の中央値は 181 回（範囲：158～185 回）であった。ACP-014 の 1 日平均用量の中央値は 20.89 µg（範囲：12.39～36.49 µg）、総用量の中央値は 3819 µg（範囲：2268～6750 µg）であった。有効性評価期完了時までの ACP-014 の用量の範囲は 12～45 µg であった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.1.3.2、Table 14.1.3.4］。

Week 0 から Week 52 までの ACP-014 の曝露期間の中央値は 434 日（範囲：185～526 日）であった。総投与回数の中央値は 427 回（範囲：185～522 回）であった。ACP-014 の 1 日平均用量の中央値は 22.91 µg（範囲：12.16～36.49 µg）であり、総用量の中央値は 9273 µg（範囲：5640～15651 µg）であった。Week 52 までの ACP-014 の用量の範囲は 12～45 µg であった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.1.3.1、Table 14.1.3.2］。

2.7.3.2.4.7　有効性の結果

2.7.3.2.4.7.1　主要解析及び感度分析の概要

主要解析及び感度分析の各レスポンダー基準、統計学的な考慮事項、及び ACP-014 群のレスポンダー割合を表 2.7.3-17 に示す。

表 2.7.3-17　主要解析及び感度分析の概要（TCP-305 試験）

Responder Analysis	Responder Criteria Components				Additional Considerations	Percent of Responders (%), [n/N], [95% CI]
	Serum Calcium	Active Vitamin D (Daily standing dose/use of PRN)	Calcium (mg/day) (Average daily standing dose/Use of PRN	Prescribed Study Drug (within 4 weeks prior to Week 26 visit)		
Primary Efficacy Analysis	Normal[a]	0 µg/ no PRN[b]	≤600 mg/ no PRN[b]	-		92.3 (12/13) (64.0, 99.8)
Sensitivity Analysis 1	Normal[a]	0 µg/ no PRN[b]	≤600 mg/ no PRN[b]	-	Completer Population[d]	92.3 (12/13) (64.0, 99.8)
Sensitivity Analysis 2	Normal[a, c]	0 µg/ ≤7 days of PRN[c]	≤600 mg/ ≤7 days of PRN[c]	No increase		84.6 (11/13) (54.6, 98.1)

Source:［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.1.1、Table 14.2.1.2、及び Table 14.2.1.3］
Abbreviations: CI = confidence interval; n = number of subjects meeting criteria; N = number of subjects in treatment group; PRN = pro re nata.
[a] Normal range of albumin adjusted serum calcium: 8.3 to 10.6 mg/dL
[b] On the calendar day of and day prior to the Week 26 visit
[c] Within 4 weeks prior to and on Week 26 visit
[d] Completer Population was defined as subjects in the Full Analysis Population who completed 26 weeks of study treatment and had data on all components for the primary endpoint.

2.7.3.2.4.7.1.1　有効性の主要解析

主要評価項目である有効性評価期終了時（Week 26）にレスポンダー基準を満たした被験者の割合を表 2.7.3-18 に示す。

主要評価項目では、レスポンダーの基準は以下のすべてを満たすこととした。

（1）アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲（8.3～10.6 mg/dL）

（2）活性型ビタミン D 投与から離脱している（頓用での使用なし）

（3）治療用量のカルシウム投与から離脱している（頓用での使用なし）

Week 26 に複合エンドポイントを達成してレスポンダーと判定された被験者の割合は 92.3%（12/13 名、95% CI：64.0, 99.8）であった。また、すべての被験者が「活性型ビタミン D 投与からの離脱」及び「治療用量のカルシウム投与からの離脱（すなわち Week 26 及びその前日の 1 日のカルシウム用量が 600 mg 以下）」に該当した。1 名を除く全員が「アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲」に該当した。Week 26 に血清カルシウム濃度が基準範囲外であった被験者の血清カルシウム濃度は 7.9 mg/dL であり、当該被験者の Week 26 以前のカルシウム濃度はベースラインを除き基準範囲であった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Listing 16.2.8.3］。また、当該被験者は Week 26 に ACP-014 の用量を 18 μg/日から 21 μg/日に増量した［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Listing 16.2.5.1.1］。

表 2.7.3-18　Week 26 にレスポンダー基準を満たした被験者の割合（最大の解析対象集団、TCP-305 試験）

	ACP-014 (N=13)
Number of Subjects Meeting the Primary Endpoint Criteria at Week 26 (Responders)	12
Proportion (95% CI)	92.3 (64.0, 99.8)
Number of Subjects Meeting Each Component:	
Albumin-adjusted sCa within the normal range [a]	12
Independence from active vitamin D [b]	13
Independence from therapeutic doses of calcium [c]	13

Source:　［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.1.1］

Abbreviations: CI = confidence interval; PRN = pro re nata; sCa = serum calcium.

[a] The normal range for albumin-adjusted sCa was 8.3 to 10.6 mg/dL (2.07 to 2.64 mmol/L).

[b] Independence from active vitamin D was defined as receiving no active vitamin D on the calendar day of and day prior to the Week 26 visit for the primary analysis.

[c] Independence from therapeutic doses of calcium was defined as daily elemental calcium dose ≤ 600 mg on the calendar day of and day prior to the Week 26 visit for the primary analysis at Week 26.

2.7.3.2.4.7.1.2　感度分析

（1）感度分析 1

感度分析 1 では、治験完了者集団（最大の解析対象集団のうち、26 週間の治験薬投与を完了し、主要評価項目のすべての項目のデータが得られた被験者と定義）を対象として主要評価項目を再度解析した。13 名全員が 26 週間の投与期間を完了したことから、この解析の結果は主要解析の結果と同様であった。

（2）感度分析 2

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

1）アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲（8.3～10.6 mg/dL）
2）活性型ビタミン D 投与から離脱している（頓用での使用が 4 週間以内に 7 日間以下）
3）治療用量のカルシウム投与から離脱している（頓用での使用が 4 週間以内に 7 日間以下）
4）Week 26 来院前 4 週間以内に治験薬を増量していない

本解析の結果も主要解析の結果とほぼ同様であり、Week 26 のレスポンダー割合は 84.6%（11/13 名、95% CI：54.6, 98.1）であった（表 2.7.3-19）。

表 2.7.3-19　Week 26 の感度分析 2（最大の解析対象集団、TCP-305 試験）

	ACP-014 (N=13)
Number of Subjects Meeting the Primary Endpoint Sensitivity Analysis 2 Criteria at Week 26 (Responders)	11
Proportion (95% CI)	84.6 (54.6, 98.1)
Number of Subjects Meeting Each Component:	
Albumin-adjusted sCa within the normal range within 4 weeks prior to and on Week 26 visit were within the normal range [a]	12
Not taking any standing dose of active vitamin D AND use of PRN ≤ 7 days [b]	13
Not taking any standing dose of calcium AND use of PRN doses on ≤ 7 days [c]	13
No increase in prescribed study drug [d]	12

Source:［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.1.3］
Abbreviations: CI = confidence interval; PRN =pro re nata; sCa = serum calcium.
[a] The normal range for albumin-adjusted sCa was 8.3 to 10.6 mg/dL (2.07 to 2.64 mmol/L).
[b] Independence from active vitamin D within 4 weeks prior to Week 26 visit (i.e., all daily standing dose of active vitamin D equal to zero AND use of PRN ≤ 7 days during the 4 weeks)
[c] Independence from therapeutic doses of calcium within 4 weeks prior to Week 26 visit (i.e., average daily standing dose of elemental calcium ≤600 mg AND use of PRN doses on ≤7 days during the 4 weeks)
[d] No increase in prescribed study drug within 4 weeks prior to Week 26 visit.

2.7.3.2.4.7.1.3　Week 52 の有効性の解析（副次評価項目）

Week 52 のレスポンダー割合を表 2.7.3-20 に示す。

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

表 2.7.3-20　Week 52 のレスポンダー割合（最大の解析対象集団、TCP-305 試験）

	Week 52 (N=13)
Subjects who had Data on all Criteria at Week 52	12
Meeting All Criteria at Week 52	11
Proportion (95% CI)	91.7 (61.5, 99.8)
Number of Subjects Meeting Each Component:	
Albumin-adjusted sCa within the normal range [a]	11
Independence from active vitamin D [b]	12
Independence from therapeutic doses of calcium [c]	12

Source:［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.1.1.1］
Abbreviations: CI = confidence interval; PRN = pro re nata; sCa = serum calcium.
[a] The normal range for albumin-adjusted sCa was 8.3 to 10.6 mg/dL (2.07 to 2.64 mmol/L).
[b] Independence from active vitamin D was defined as a standing dose of active vitamin D equal to zero on the day prior to the Week 52 visit for the secondary analysis at Week 52.
[c] Independence from therapeutic doses of calcium was defined as daily calcium dose was calculated as the sum of standing and PRN doses on a calendar day; as standing dose of elemental calcium ≤ 600 mg on the day prior to the Week 52 visit for the secondary analysis at Week 52

2.7.3.2.4.7.2　主要な副次評価項目

2.7.3.2.4.7.2.1　SF-36

ベースラインの SF-36 下位尺度スコアは基準範囲（欧米人の基準に基づく）であり、治験期間を通して安定して推移した［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.2.1］。身体機能下位尺度スコアのベースラインは 53.0、Week 26 で 53.3、Week 52 で 52.3 であった。

2.7.3.2.4.7.3　その他の副次評価項目

2.7.3.2.4.7.3.1　カルシウム及び活性型ビタミン D 用量

（1）カルシウム用量

ベースラインにカルシウムを投与していた被験者は 3 名のみであった。ベースラインのカルシウム用量の中央値は 0 mg（範囲：0～3000 mg）であった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.1.2.2］。

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

（2）活性型ビタミン D 用量

ベースラインの活性型ビタミン D 用量（カルシトリオール及びアルファカルシドールの合算）の中央値は 3.00 μg（範囲：1.00～4.00 μg）であった。

ベースライン後、活性型ビタミン D 用量は急激に低下し、Week 10 までにすべての被験者が活性型ビタミン D 投与から離脱（1 日用量 ＝0 μg）し、その状態を Week 52 まで維持した。活性型ビタミン D 用量の平均変化量（SE）は、Week 26 に−2.58 μg（0.238 μg）、Week 52

に−2.46 μg（0.224 μg）であった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.3.2.1］。

2.7.3.2.4.7.3.2　1 日当たりの pill burden

1 日当たりの pill burden は、被験者が 1 日当たりに使用した活性型ビタミン D 及びカルシウム（経口錠、散剤、液剤、懸濁液又は経皮パッチとして）の総量と定義した。

ベースラインの 1 日当たりの pill burden の中央値は 3.0 錠/日（範囲：2〜7 錠/日）であった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.3.3.1］。

ベースライン後に 1 日当たりの pill burden は急激に減少した。Week 26 の平均値は 0.1 錠/日であり、平均変化量（SE）は−3.7 錠/日（0.44 錠/日）であった。Week 52 の 1 日当たりの pill burden の平均値は Week 26 と同じ 0.1 錠/日であり、平均変化量（SE）は−3.5 錠/日（0.44 錠/日）であった。

2.7.3.2.4.7.3.3　アルブミン補正血清カルシウム濃度

ベースラインの血清カルシウム濃度は基準範囲（8.3〜10.6 mg/dL）であり、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［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.3.6.2］。

血清カルシウム濃度は基準範囲で推移したが、治験薬の投与開始後早期に上昇し、最初に治験薬の用量調節を行った Week 2 に最大値となった。その後、ベースラインからの変化量は経時的に低下した。血清カルシウム濃度の平均値（SE）は、Week 26 に 9.04 mg/dL（0.122 mg/dL）、Week 52 に 9.00 mg/dL（0.208 mg/dL）となった。

2.7.3.2.4.7.3.4　血清リン濃度

ベースラインの血清リン濃度の平均値は基準範囲（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［5.3.5.2-1 TCP-305 試験 Table 14.2.3.4.2］。

血清リン濃度の平均値は Week 2 まで 3.12 mg/dL に急速に低下した。その後、Week 52 までベースライン値未満かつ基準範囲で維持された。血清リン濃度の平均値（SE）は、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。

血清リン濃度の平均値はベースライン（4.57 mg/dL）では基準範囲を上回っていたが、Week 2（3.12 mg/dL）までに正常化し、52 週間の投与期間を通じて基準範囲で推移した。

2.7.3.2.4.7.3.5　血清カルシウム・リン積

副甲状腺機能低下症の治療ガイドラインは、血清カルシウム・リン積を 55 mg^2/dL^2（4.4 $mmol^2/L^2$）以下で維持することを推奨している [11)]。

ベースラインの血清カルシウム・リン積は基準範囲にあり、平均値（SE）は 39.871 mg^2/dL^2（2.5715 mg^2/dL^2）、中央値は 36.080 mg^2/dL^2（範囲：28.80～59.50 mg^2/dL^2）であった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.3.7.1］。

血清カルシウム・リン積は治験薬の投与開始後早期に低下し、ベースラインからの変化量の平均値（SE）は Week 2 で最も低かった［−9.978 mg^2/dL^2（2.4393 mg^2/dL^2）］。その後ベースライン値に向かってわずかに増加したが、治験期間を通じて基準範囲で推移した。血清カルシウム・リン積の平均値（SE）は、Week 26 で 32.512 mg^2/dL^2（1.5289 mg^2/dL^2）、Week 52 で 33.036 mg^2/dL^2（1.5888 mg^2/dL^2）であった。

事前に規定した血清カルシウム・リン積の 3 つの区分（55 mg^2/dL^2 以下、52 mg^2/dL^2 以下、及び 44 mg^2/dL^2 以下）は、骨外性石灰化を引き起こすリスクに応じて区分されており、値が高いほど骨外性石灰化の発現リスクが高いことが知られている。ベースラインの血清カルシウム・リン積は、76.9%が 44 mg^2/dL^2 以下、84.6%が 52 mg^2/dL^2 以下、92.3%が 55 mg^2/dL^2 以下であった。Week 26 及び Week 52 の血清カルシウム・リン積は、13 名全員が最も低い区分の 44 mg^2/dL^2 以下であった。

ベースラインの血清カルシウム・リン積は基準範囲であり、52 週間の投与期間を通して基準範囲で推移した。

2.7.3.2.4.7.3.6　血清マグネシウム濃度

血清マグネシウム濃度の基準範囲は 1.9～2.5 mg/dL であり、ベースラインの血清マグネシウム濃度の平均値（SE）は 1.84 mg/dL（0.051 mg/dL）、中央値は 1.90 mg/dL（範囲：1.4～2.0 mg/dL）であった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.3.5.2］。

血清マグネシウム濃度は経時的にわずかに上昇した。血清マグネシウム濃度の平均値（SE）は Week 26 に 1.95 mg/dL（0.054 mg/dL）、Week 52 に 2.02 mg/dL（0.052 mg/dL）であった。

2.7.3.2.4.7.3.7　骨代謝マーカー

2.7.3.2.4.7.3.7.1　P1NP

P1NP 濃度の基準範囲は以下のとおりとした[43)]。

- 閉経前の女性（18 歳以上）：15～59 ng/mL
- 閉経後の女性（18 歳以上）：16～74 ng/mL
- 男性（18 歳以上）：14～86 ng/mL

P1NP 濃度のベースラインの平均値（SE）は 37.46 ng/mL（3.530 ng/mL）、中央値は 40.70 ng/mL（範囲：16.1～64.5 ng/mL）であった。

P1NP 濃度は治験薬の投与開始後早期の 12 週間で上昇し、Week 12 の平均値（SE）は 67.80 ng/mL（7.483 ng/mL）、ベースラインからの平均変化量は 30.34 ng/mL（5.931 ng/mL）であった。その後、P1NP 濃度は比較的安定して推移し、Week 26 の平均値は 74.11 ng/mL（8.443 ng/mL）、Week 52 では 68.45 ng/mL（6.757 ng/mL）であった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.5.1.1］。

2.7.3.2.4.7.3.7.2 CTx

CTx 濃度の基準範囲は以下のとおりとした[43)]。

- 閉経前の女性（18 歳以上）：30～570 ng/L
- 閉経後女性（18 歳以上）：100～1010 ng/L
- 男性（18～30 歳）：160～870 ng/L
- 男性（31～50 歳）：90～630 ng/L
- 男性（51～71 歳）：40～840 ng/L
- 男性（71 歳以上）：該当なし

ベースラインの CTx 濃度の平均値（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 濃度は Week 12 に最大値となり、Week 12 の平均値（SE）は 707.2 ng/L（86.95 ng/L）、ベースラインからの平均変化量は 531.5 ng/L（75.10 ng/L）であった。その後、CTx 濃度は年齢及び性別を対応させた基準値に向かって低下傾向を示し、Week 26 の平均値（SE）は 680.3 ng/L（63.53 ng/L）［平均変化量：504.6 ng/L（54.92 ng/L）］、Week 52 では 481.6 ng/L（61.75 ng/L）［平均変化量：311.8 ng/L（56.86 ng/L）］であった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.5.2.1］。

2.7.3.2.4.7.3.8 DXA による骨密度

白人及び日本人の基準値を用いて、骨密度の測定値（g/cm^2）を T スコア及び Z スコアに変換した。Week 26 及び Week 52 での骨密度の結果を表 2.7.3-21 に示す。

副甲状腺機能低下症患者で予想されたとおり、白人の基準値を用いたときのベースラインの T スコア及び Z スコアは年齢及び性別を対応させた基準値を上回っており、日本人の基準値を用いたときの腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頚部の値は白人の基準値を用いた場合より高かった。

前腕／橈骨 1/3 遠位部（主に皮質骨）を除く、主に海綿骨部位での Z スコアの平均値は Week 26 に大きく減少し、Week 26 から Week 52 まではより緩やかに減少（正常化に向かって推移）した。日本人の基準値で補正した T スコア及び Z スコアは、白人の基準値で補正した T スコア及び Z スコアと同程度の変化を示した。

Week 26 及び Week 52 の測定値は年齢及び性別を対応させた日本人の基準値を上回って推移したが、基準範囲に戻る（正常化に向かう）傾向がみられた。

表 2.7.3-21 Week 26 及び Week 52 の DXA による骨密度（最大の解析対象集団、TCP-305 試験）

Location/Region Parameter (Mean)	Baseline[a]	Week 26		Week 52	
		Observed value	Change from baseline [b]	Observed value	Change from baseline [b]
Lumbar Spine/Adjusted Total (Corrected Values)					
n	13	13	13	12	12
BMD (g/cm^2), Mean (SD)	1.256 (0.2277)	1.191 (0.2139)	-0.065 (0.0381)	1.180 (0.2244)	-0.081 (0.0411)
T-score Caucasian, Mean (SD)	1.594 (1.9408)	1.024 (1.8627)	-0.570 (0.3281)	0.902 (1.9475)	-0.720 (0.3583)
T-score Orimo, Mean (SD)	2.025 (1.7924)	1.498 (1.7225)	-0.527 (0.3014)	1.383 (1.8014)	-0.667 (0.3305)
Z-score Caucasian, Mean (SD)	2.197 (1.7135)	1.658 (1.6527)	-0.539 (0.3258)	1.632 (1.7021)	-0.661 (0.3599)
Z-score Orimo, Mean (SD)	2.780 (1.8612)	2.291 (1.8102)	-0.489 (0.2997)	2.290 (1.8933)	-0.593 (0.3305)
Hip/Total (Corrected Values)					
n	13	13	13	12	12
BMD (g/cm^2), Mean (SD)	0.989 (0.1444)	0.951 (0.1451)	-0.038 (0.0190)	0.917 (0.1293)	-0.065 (0.0415)
T-score Caucasian, Mean (SD)	0.007 (1.0578)	-0.286 (1.0684)	-0.293 (0.1539)	-0.518 (0.9740)	-0.509 (0.3333)
T-score Orimo, Mean (SD)	0.692 (1.1682)	0.370 (1.1819)	-0.322 (0.1713)	0.120 (1.0752)	-0.562 (0.3706)
Z-score Caucasian, Mean (SD)	0.585 (0.9499)	0.313 (0.9435)	-0.272 (0.1504)	0.118 (0.8382)	-0.469 (0.3328)
Z-score Orimo, Mean (SD)	1.373 (1.0095)	1.080 (0.9791)	-0.293 (0.1593)	0.888 (0.8511)	-0.503 (0.3864)
Hip/Femoral Neck (Corrected Values)					
n	13	13	13	12	12
BMD (g/cm^2), Mean (SD)	0.908 (0.1437)	0.858 (0.1285)	-0.050 (0.0316)	0.821 (0.1203)	-0.072 (0.0389)
T-score Caucasian, Mean (SD)	-0.105 (1.1337)	-0.491 (1.0094)	-0.386 (0.2536)	-0.759 (1.0053)	-0.558 (0.3049)
T-score Orimo, Mean (SD)	0.506 (1.2375)	0.085 (1.0994)	-0.422 (0.2769)	-0.203 (1.0995)	-0.611 (0.3388)
Z-score Caucasian, Mean (SD)	0.802 (1.1191)	0.439 (1.0022)	-0.362 (0.2553)	0.210 (1.0134)	-0.515 (0.3072)
Z-score Orimo, Mean (SD)	1.299 (1.2161)	0.898 (1.0765)	-0.401 (0.2739)	0.666 (1.0953)	-0.565 (0.3550)
Forearm/Radius 1/3 Distal (Corrected Values)					
n	13	13	13	12	12
BMD (g/cm^2), Mean (SD)	0.712 (0.0939)	0.711 (0.0931)	-0.001 (0.0126)	0.706 (0.0920)	-0.004 (0.0134)
T-score Caucasian, Mean (SD)	-1.016 (1.1245)	-1.029 (1.1036)	-0.013 (0.2011)	-1.024 (1.1965)	-0.045 (0.1926)
Z-score Caucasian, Mean (SD)	-0.235 (0.9736)	-0.218 (0.9595)	0.016 (0.2048)	-0.143 (1.0063)	0.016 (0.1964)

表 2.7.3-21　Week 26 及び Week 52 の DXA による骨密度（最大の解析対象集団、TCP-305 試験）（続き）

Location/Region Parameter (Mean)	Baseline[a]	Week 26		Week 52	
		Observed value	Change from baseline [b]	Observed value	Change from baseline [b]
Forearm/Radius Ultra-Distal (Corrected Values)					
n	13	13	13	12	12
BMD (g/cm^2), Mean (SD)	0.455 (0.0659)	0.446 (0.0671)	-0.009 (0.0146)	0.435 (0.0673)	-0.014 (0.0184)
T-score Caucasian, Mean (SD)	-0.473 (1.2078)	-0.618 (1.2599)	-0.145 (0.2887)	-0.742 (1.3538)	-0.265 (0.3598)
Z-score Caucasian, Mean (SD)	0.198 (1.0552)	0.077 (1.0484)	-0.122 (0.2944)	-0.006 (1.1152)	-0.219 (0.3583)

Source:［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.6.1］
Abbreviation: BMD = bone mineral density
[a] Statistical summaries are computed from all subjects with data at baseline.
[b] At post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute the statistical summaries.

2.7.3.2.4.7.3.9　CGI-S

ベースラインの副甲状腺機能低下症の全体的な症状スコアの平均値（SE）は 46.2（4.74）、中央値は 40.0（範囲：20～80）であった。

Week 26 の平均値は 9.2（平均変化量：−36.9）、Week 52 では 9.1（平均変化量：−40.0）であった。スコアの改善は、Week 10（質問票の治験薬投与開始後初回評価時点）と早期に認められ、Week 10 の平均値は 20.0（平均変化量：−26.7）であった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.4.1］。

副甲状腺機能低下症の身体症状及び認知症状のいずれのスコアでも同様の傾向が認められた。

2.7.3.2.4.7.4　探索的評価項目

2.7.3.2.4.7.4.1　投与デバイス有用性質問票

13 名全員が Week 26 に質問票に回答した。被験者の多くは、「大きな不快感がなかった」、「薬剤の開封、操作、及び投与を誤りなく容易に行うことができた」、「便利であった」、「準備に手間取らなかった」、「皮膚刺激が最小限であった」、「重大な安全性の懸念なく使用できた」などの点で投与デバイスに不満はないと回答した。ただし、3 名は投与デバイスによる大きな痛みや不快感がなかったという項目に「全く同意しない」と回答した［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.1.3.5］。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

ACP-014 の有効性は海外第III相試験（TCP-304 試験）で検証した。これに加え、海外第II相試験（TCP-201 試験）で ACP-014 の機序的エビデンス及び長期有効性を評価した。国内第III相試験（TCP-305 試験）は TCP-304 試験を補足する試験であった。

TCP-201 試験は、データカットオフ時点で盲検期（4 週間）が完了し、OLE 期は予定した 266 週のうち Week 84 まで完了した。TCP-304 試験では、データカットオフ時点で盲検期（26 週間）は

完了し、OLE 期（156 週間）が継続中であった。TCP-305 試験では、データカットオフ時点で有効性評価期（26 週間）は完了し、継続投与期は Week 52 まで完了し、13 名中 12 名が治験継続中であった。

2.7.3.3.1　治験対象集団

2.7.3.3.1.1　被験者の内訳

治験薬の投与中止又は治験の中止に至った被験者は、TCP-201 試験の Week 84 まで、TCP-304 試験の Week 26 まで、及び TCP-305 試験の Week 52 までの期間を通して、いずれの投与群でも少なかった（表 2.7.3-3、表 2.7.3-13、図 2.7.3-13）。

2.7.3.3.1.2　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性はいずれの治験でも投与群間で同様であった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.1.2.1、5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.1.2.1、5.3.5.2-1 TCP-305 試験 Table 14.1.2.1］。

2.7.3.3.1.3　既往歴及び合併症

既往歴はいずれの治験でも同様であった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.1.2.3、5.3.5.1-2 TCP-304 試験 Table 14.1.2.17、5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.1.2.3］。

2.7.3.3.1.4　副甲状腺機能低下症の特性

いずれの海外治験でも、副甲状腺機能低下症の病因の多くは頸部手術又は特発性であった。TCP-201 試験では、病因が頸部手術であった被験者は 79.7%（47/59 名）、特発性であった被験者は 18.6%（11/59 名）であった。TCP-304 試験では病因が頸部手術であった被験者は 85.4%（70/82 名）、特発性であった被験者は 8.5%（7/82 名）であった。TCP-305 試験では、病因が頸部手術であった被験者は 38.5%（5/13 名）、特発性であった被験者は 46.2%（6/13 名）であった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.1.2.2、5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.1.2.16、5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.1.2.2］。

副甲状腺機能低下症の罹病期間の中央値は、TCP-201 試験では ACP-014 群全体で 8.5 年（範囲：1～39 年）、プラセボ群で 13.0（範囲：3～30 年）、TCP-304 試験では ACP-014 群で 9.0 年（1～56 年）、プラセボ群で 8.0 年（1～33 年）、TCP-305 試験では 3.0 年（範囲：1～42 年）であった。

2.7.3.3.1.5　治験薬の曝露

2.7.3.3.1.5.1　全般的な曝露状況

有効性を評価した 3 試験での治験薬の曝露状況を表 2.7.3-22 に示す。

それぞれのデータカットオフ時点での治験薬の曝露期間の中央値は、TCP-201 試験で 619 日（Week 84）、TCP-304 試験で 182 日（Week 26）、TCP-305 試験で 434 日（Week 52）であった。

TCP-201 試験で Week 4 を完了した被験者の割合は 100%（59/59 名）、TCP-304 試験で Week 26 を完了した被験者の割合は 94.0%（79/84 名）、TCP-305 試験で Week 26 を完了した被験者の割合は 100%（13/13 名）であった。TCP-201 試験では 98.3%（58/59 名）が Week 84 まで完了し、TCP-305 試験では継続投与期に移行した全員が Week 52 まで完了した。

1 日平均用量の中央値はいずれの治験でも同程度であった。また、ACP-014 の総用量は TCP-201 試験（84 週間）で最も高かったものの（TCP-304 試験：26 週間、TCP-305 試験：52 週間）、投薬遵守率の平均値はいずれの治験でも同程度であった（TCP-201 試験：98.2%、TCP-304 試験：96.4%、TCP-305 試験：99.1%）。

表 2.7.3-22　治験薬の曝露状況（ACP-014 群、TCP-201 試験、TCP-304 試験、TCP-305 試験）

	TCP-201 Fixed Dose Blinded Period (Week 4)	**TCP-201 ACP-014 Period (Week 84)**	**TCP-304 BlindedPeriod (Week 26)**	**TCP-305 Efficacy Period (Week 26)**	**TCP-305 Efficacy Period + OLE Period (Week 52)**
	ACP-014 (N=44)	**All ACP-014 (N=59)**	**ACP-014 (N=61)**	**ACP-014 (N=13)**	**ACP-014 (N=13)**
Duration (days) of Exposure/Planned Number of Doses, Median (Min, Max)[a]	28 (25, 36)	619 (18, 711)	182 (109, 213)	183 (181, 185)	434 (185, 526)
Total Number of Actual Doses,Median (Min, Max)	28 (16, 36)	617 (18, 711)	178 (104, 205)	181 (158, 185)	427 (185, 522)
Average Actual Daily Dose (μg)[b] Median (Min, Max)	18 (12.4, 21.0)	19.1 (8.5, 35.7)	20.9 (9.7, 34.1)	20.885 (12.39, 36.49)	22.912 (12.16, 36.49)

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.1.3.1 及び OLE Table 14.1.3.1、5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.1.3.1、5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.1.3.1 及び Table 14.1.3.4］
Abbreviations: Max: maximum; Min: minimum; SD: standard deviation.
ACP-014 dose is expressed as μg of PTH(1-34).
a Duration of exposure is calculated as (last dose date of blinded study drug-first dose date of blinded study drug+1).
b Average actual daily dose is calculated as: Total actual dosage/Duration of exposure.
c Total actual dosage (μg) is calculated as the sum of all daily doses for study drug.

2.7.3.3.1.5.2　治験薬の用量

有効性を評価した 3 試験の ACP-014 の 1 日平均用量を表 2.7.3-23 に示す。また、TCP-304 試験及び TCP-305 試験での ACP-014 の 1 日平均用量の平均値（SD）の推移をそれぞれ図 2.7.3-14 及び図 2.7.3-15 に示す。

TCP-201 試験では、ACP-014 の 1 日平均用量の平均値は Week 4 で 18 μg（範囲：12～21 μg）であり、OLE 期でも ACP-014 の 1 日用量は安定していた。Week 58 から Week 84 にかけて、被験者の 50%（29/58 名）は用量調節を必要とせず、ACP-014 を減量した被験者はいなかった。ACP-014 を 1 回増量した被験者は 31%（18/58 名）で、2 回以上増量した被験者は 19%（11/58 名）であっ

た。TCP-201 試験における 1 日用量の最小値は 6 µg、最大値は 54 µg であった［5.3.5.1-1 TCP-201 試験 Table 14.300.13］。

TCP-304 試験では、ACP-014 群全体での ACP-014 の 1 日平均用量の平均値は、ベースラインで 18 µg、Week 2 で 20 µg（範囲：15～24 µg）、Week 4 で 21 µg（12～30 µg）と増加した。その後、ACP-014 の用量は盲検期（26 週間）を通じて安定していた。TCP-304 試験における 1 日用量の最小値は 9 µg（逸脱によるプラセボの誤投与を除く）、最大値は 54 µg であった。

TCP-305 試験では、ACP-014 の 1 日平均用量の平均値は、ベースラインで 18 µg、Week 2 で 21 µg（範囲：15～24 µg）、Week 4 で 22 µg（範囲：12～27 µg）と増加した。その後、ACP-014 の用量は Week 52 まで安定しており、Week 52 の 1 日平均用量の平均値は 22 µg（範囲：12～33 µg）であった。TCP-305 試験における 1 日用量の最小値は 12 µg、最大値は 45 µg であった。

表 2.7.3-23　ACP-014 の 1 日平均用量（ACP-014 群、TCP-201 試験、TCP-304 試験、TCP-305 試験）

TCP-201 Trial (Safety Population)[a]			**TCP-304 Trial (Safety Analysis Population)**			**TCP-305 Trial (Full Analysis Population)**		
ACP-014 Subjects (Blinded Period) N = 44 ACP-014 Subjects (OLE) N = 59			**ACP-014 Subjects N = 61**			**ACP-014 Subjects (Efficacy Period) N = 13 ACP-014 Subjects (OLE) N = 13**		
Visit (Week)	**n/N**	**Mean (SD) / (Range) µg PTH(1-34)**	**Visit (Week)**	**n/N**	**Mean (SD) / (Range) µg PTH(1-34)**	**Visit (Week)**	**n/N**	**Mean (SD) / (Range) µg PTH(1-34)**
3 (Week 4)	44/44	17.9 (2.46)/ (12-21)	1 (Week 0)	61/61	18.0 (0.00)/ (18-18)	1 (Week 0)	13/13	18.0 (0.00)/ (18-18)
4 (Week 6)	57/59	17.7 (3.02)/ (12-24)	2 (Week 2)	61/61	20.3 (2.15)/ (15-24)	2 (Week 2)	13/13	21.0 (2.74)/ (15-24)
5 (Week 8)	58/59	17.8 (3.64)/ (9-27)	3 (Week 4)	61/61	21.4 (4.51)/ (12-30)	3 (Week 4)	13/13	21.5 (4.03)/ (12-27)
6 (Week 10)	57/59	17.6 (4.22)/ (6-27)	4 (Week 6)	61/61	21.2 (5.53)/ (9-30)	4 (Week 6)	13/13	21.7 (4.44)/ (12-30)
7 (Week 12)	58/59	17.7 (4.58)/ (6-27)	5 (Week 8)	60/61	21.2 (6.21)/ (9-33)	5 (Week 8)	13/13	21.5 (5.32)/ (12-33)
8 (Week 14)	58/59	17.7 (4.84)/ (6-30)	6 (Week 10)	61/61	20.2 (6.82)/ (0-39)	6 (Week 10)	13/13	21.2 (6.18)/ (12-36)
9 (Week 18)	58/59	17.9 (4.90)/ (6-30)	7 (Week 12)	61/61	20.8 (6.59)/ (9-39)	7 (Week 12)	13/13	21.7 (7.47)/ (12-42)
10 (Week 22)	58/59	18.2 (4.88)/ (6-30)	8 (Week 16)	60/61	21.3 (7.60)/ (9-54)	8 (Week 16)	13/13	21.9 (7.49)/ (12-42)
11 (Week 26)	58/59	18.3 (4.97) (6-30)	9 (Week 20)	60/61	21.2 (6.29)/ (9-39)	9 (Week 20)	13/13	22.6 (8.45)/ (12-45)
12 (Week 34)	58/59	18.4 (5.09)/ (6-30)	10 (Week 26)	60/61	21.4 (6.09) (9-39)	10 (Week 26)	12/13	21.3 (5.64)/ (12-30)
13 (Week 42)	58/59	18.7 (5.37)/ (6-33)	--	--	--	11 (Week 34)	12/13	22.0 (6.05)/ (12-30)
14 (Week 50)	58/59	19.0 (5.55)/ (9-33)	--	--	--	12 (Week 42)	12/13	22.0 (6.05)/ (12-30)
15 (Week 58)	58/59	19.6 (6.16)/ (9-39)	--	--	--	13 (Week 52)	12/13	22.3 (6.45)/ (12-33)
16 (Week 84)	58/59	22.8 (9.47)/ (9-54)	--	--	--	--	--	--

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 Table 14.1.3.3、5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.1.3.2、5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.1.3.2］

[a] Study drug dose by visit in the TCP-201 trial is summarized from Week 4 which is the start of the OLE Period and would have placebo subjects being titrated to optimal dose. Palopegteriparatide dose is expressed as µg PTH(1-34)

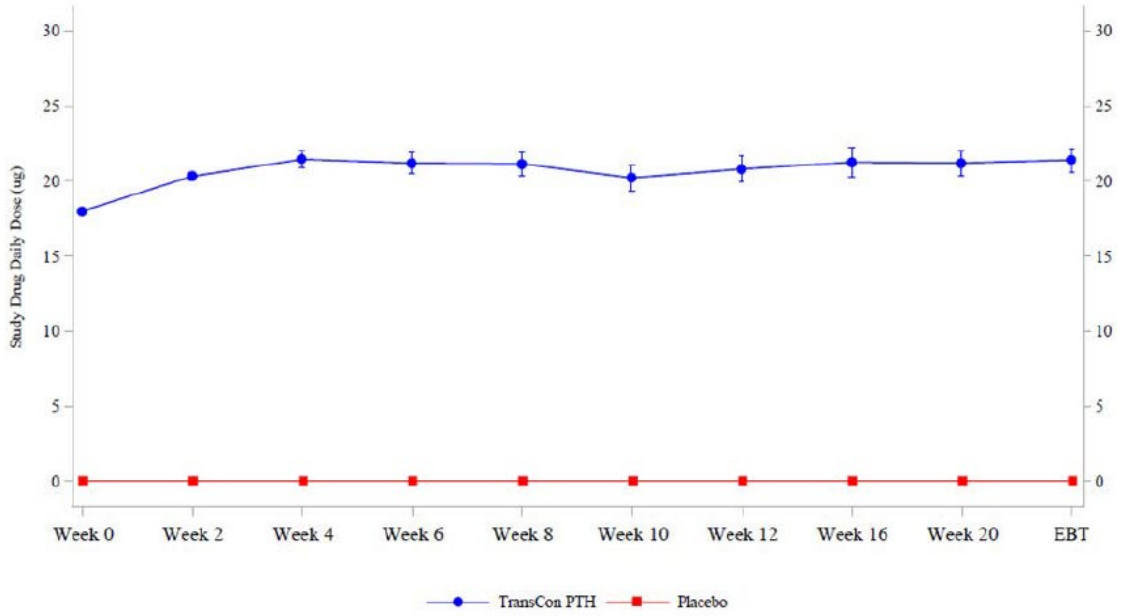


図 2.7.3-14 ACP-014 の 1 日平均用量（平均値 ± SE）の推移（安全性解析対象集団、TCP-304 試験）

Source:［5.3.5.1-2 TCP-304 試験 Figure 14.1.3.3］
Abbreviations: EBT: end of blinded treatment; TransCon PTH: palopegteriparatide.
TransCon PTH dose is expressed as µg of PTH(1-34).
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.1-2 TCP-304 試験 Table 14.1.3.2］

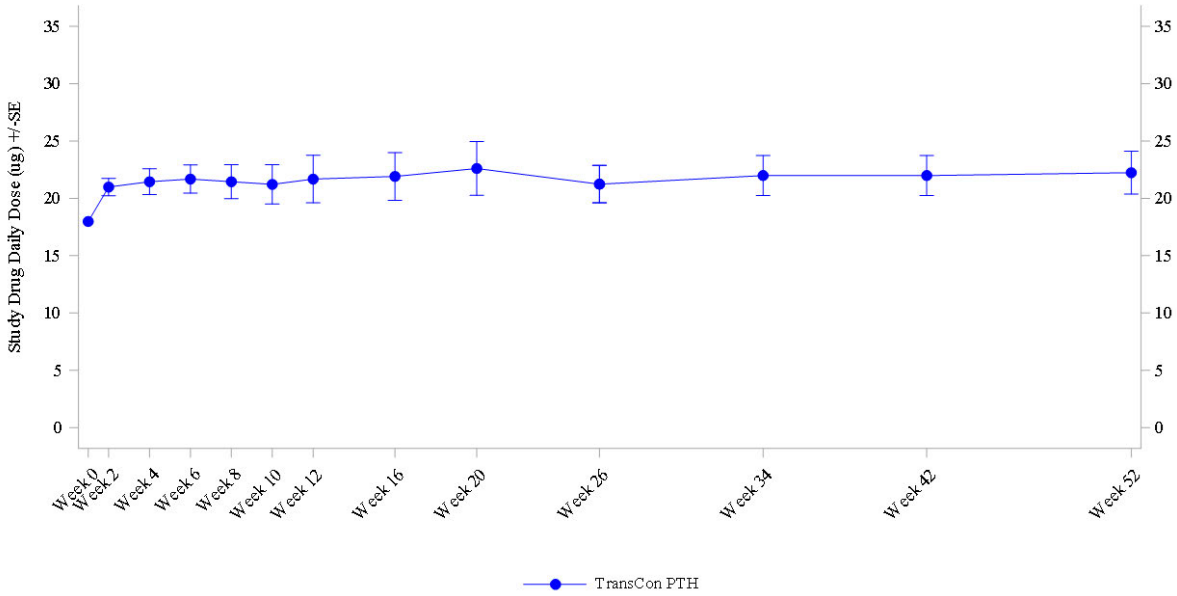


図 2.7.3-15 ACP-014 の 1 日平均用量（平均値 ± SE）の推移（最大の解析対象集団、TCP-305 試験）

Source:［5.3.5.2-1 TCP-305 試験 Figure 14.1.3.3］
Abbreviations: TransCon PTH = palopegteriparatide.
TransCon PTH dose is expressed as µg of PTH(1-34).
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.2-1 TCP-305 試験 Table 14.1.3.2］

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

有効性を評価した 3 試験の主要評価項目及び副次評価項目を表 2.7.3-1 に示した。

TCP-201 試験の被験者の内訳は、ACP-014 15 μg/日群が 14 名、18 μg/日群が 15 名、21 μg/日群が 15 名、及びプラセボ群が 15 名であった。治験薬の用量は Week 4 まで一定とした。

OLE 期では、Week 4 に活性型ビタミン D 投与を受けていた被験者は Week 6 から ACP-014 の用量調節を開始し、Week 4 に活性型ビタミン D 投与を受けていなかった被験者は Week 4 から用量調節を開始した。いずれの被験者も Week 18 まで用量を調節した。

TCP-304 試験では、すべての被験者が ACP-014 又はプラセボ 18 μg/日で投与を開始した。その後、治験薬の用量調節アルゴリズムに従って、個別に 3 μg/日ずつ至適用量まで調節した。ITT 解析対象集団を対象にすべての有効性解析を実施した。ITT 解析対象集団には、ACP-014 投与を受けた 61 名及びプラセボ投与を受けた 21 名が含まれた。ACP-014 群では、盲検期を完了したすべての被験者が Week 8 までに治療用量の活性型ビタミン D 投与から離脱し、治療用量のカルシウムを早期に減量したまま維持できた。Week 26 におけるカルシウム及び活性型ビタミン D の用量のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して ACP-014 群で減少した（活性型ビタミン D：名目上の P< 0.0001）。ACP-014 群の 49/61 名（80.3%）は Week 26 のアルブミン補正血清カルシウムが基準範囲であった。プラセボ群では 10/21 名（47.6%）であった。

TCP-305 試験では、すべての被験者が ACP-014 18 μg/日で投与を開始した。その後、治験薬の用量調節アルゴリズムに従って、個別に 3 μg/日ずつ至適用量まで調節した。最大の解析対象集団を対象にすべての有効性解析を実施した。最大の解析対象集団には 13 名全員が含まれ、全員が ACP-014 の投与を受けた。Week 26 で 13 名全員が活性型ビタミン D 及び治療用量のカルシウム投与から離脱し、13 名中 12 名は Week 26 のアルブミン補正血清カルシウムが基準範囲であった。継続投与期の Week 52 でも、同様の結果が得られた。

以降では、各治験の評価項目の定義及び解析時点の違いを考慮して結果を示した。

2.7.3.3.2.1　有効性の主要解析及び感度分析

（1）TCP-201 試験

盲検期終了時（Week 4）にレスポンダーの基準を満たした被験者の割合は、ACP-014 群全体で 50.0%、プラセボ群で 26.7%であった（表 2.7.3-4）。ACP-014 群とプラセボ群の差は統計学的に有意ではなかったが、OLE 期の Week 84 の全体のレスポンダー割合は 66.7%まで増加した（表 2.7.3-5）。

感度分析

感度分析の結果の一部を以下に示す。すべての感度分析の結果は［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 11.4.1.2.2 項］に示した。

感度分析 4

感度分析 4 では、TCP-304 の主要評価項目（治験実施計画書作成時）で解析した。感度分析 4 は OLE 期の Week 26、Week 58、及び Week 84 について事前に計画され、事後解析として Week 4 でも実施した。感度分析 4 のレスポンダー割合は、Week 4 で 72.7%、Week 26 で 85.7%、Week 58 で 63.8%、Week 84 で 67.2%であった。Week 4 の血清カルシウム濃度は ACP-014 群全体の多くの被験者が基準範囲であった。Week 26 では、すべての被験者が活性型ビタミン D 投与から離脱し、93%の被験者ではカルシウム用量が 600 mg/日以下であった（表 2.7.3-6）。

感度分析 6

感度分析 6 は事後解析であり、血清カルシウム濃度の範囲を 7.5～10.6 mg/dL に広げて、Week 4、Week 26、Week 58、及び Week 84 に主要評価項目を解析した。この探索的解析では、レスポンダーのカルシウム濃度の範囲の下限を 7.5 mg/dL に広げることで、血清カルシウム濃度を基準範囲以下にすることを推奨する現行の臨床ガイドラインとの比較が可能であった[11)]。また、短時間作用型 PTH アナログの臨床試験で使用されたカルシウム基準との比較も可能にした。

感度分析 6 では、感度分析 4 と比較して、レスポンダー割合が、Week 4 で 72.7%から 77.3%に、Week 26 で 85.7%から 91.1%に、Week 84 で 67.2%から 93.1%に増加した（表 2.7.3-7）。

（2）TCP-304 試験

TCP-304 試験では、Week 26 のレスポンダー割合は、ACP-014 群で 78.7%（48/61 名）、プラセボ群で 4.8%（1/21 名）であり、統計学的に有意な差が認められた（P< 0.0001）。各レスポンダー基準を満たした被験者の割合を表 2.7.3-15 に示した。

感度分析

TCP-304 試験では、感度分析 1～5 が事前に計画され、感度分析 6 及び 7 は事後解析であった。主要解析の頑健性を評価するために実施した 7 つの感度分析の結果は、主要解析と一致していた（2.7.3.2.3.7.1.2 項）。感度分析 5～7 の結果を以下に示す。

感度分析 5

感度分析 5 では、カルシウム及び活性型ビタミン D の頓用での使用が主要解析に与える影響を評価した。レスポンダー割合は、ACP-014 群で 73.8%（45/61 名）、プラセボ群で 4.8%（1/21 名）であり、投与群間で差が認められた（名目上の P< 0.0001）[5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.1.7]。

感度分析 6

感度分析 6 は、Week 26 来院前 4 週間以内のカルシウム及び活性型ビタミン D のデータが欠測している被験者をノンレスポンダーとし、それ以外のレスポンダー基準は感度分析 5 と同様とした。感度分析 5 でレスポンダー基準を満たさなかった 1 名は、感度分析 6 でも活性型ビタミン D の基準を満たさず、ノンレスポンダーとなった。そのため、レスポンダー割合は感度分析 5 及び 6 で同様であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.99.4］。

感度分析 7

感度分析 7 は、血清カルシウム濃度の範囲を 7.5～10.6 mg/dL に広げて再解析した。感度分析 7 では、主要解析と比較して ACP-014 群のレスポンダー割合は、78.7%［48/61 名（95% CI：66.3, 88.1)］から 88.5%［54/61 名（95% CI：77.8, 95.3)］に増加したが、プラセボ群では変化はなかった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.300.7］。

（3）TCP-305 試験

TCP-305 試験では、Week 26 のレスポンダー割合は 92.3%（12/13 名、95% CI：64.0, 99.8）であった。また、すべての被験者が活性型ビタミン D 及び治療用量のカルシウム投与から離脱し、1 名を除く全員でアルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲となった（表 2.7.3-18)。感度分析 1 及び 2 の結果を以下に示す。

感度分析 1

感度分析 1 では、治験完了者集団（最大の解析対象集団のうち、26 週間の治験薬投与を完了し、主要評価項目のすべての項目のデータが得られた被験者と定義）を対象として主要評価項目を再度解析した。13 名全員が 26 週間の投与期間を完了したことから、この解析の結果は主要解析の結果と同じであった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.1.2］。

感度分析 2

感度分析 2 では、TCP-304 試験と同じ主要評価項目（主要解析の個別評価項目、「Week 26 来院前 4 週間以内に処方された治験薬の増量なし」を追加）を用いて解析した。本解析の結果も主要解析の結果とほぼ同様であり、Week 26 のレスポンダー割合は 84.6%（11/13 名、95% CI：54.6, 98.1）であった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.1.3］。

（4）主要評価項目の要約

各治験の主要評価項目及びその感度分析の結果を表 2.7.3-24 に要約する。

TCP-201 試験の主要評価項目は、治験薬を固定用量で投与した Week 4 に評価した。結果は統計学的に有意ではなかったが、複数の感度分析の結果、個別に用量調節を行った TCP-304 試験のレスポンダー割合と同程度の結果であった（2.7.3.2.2.7.1 項、2.7.3.2.2.7.2 項)。

TCP-304 試験では、Week 26 の主要解析の結果、レスポンダー割合は ACP-014 群で 78.7%［48/61 名（95% CI：66.3, 88.1)］、プラセボ群で 4.8%［1/21 名（95% CI：0.1, 23.8)］であった（P< 0.0001）（2.7.3.2.3.7.1.1 項)。

TCP-304 試験の感度分析 7 では、血清カルシウム濃度の範囲を 7.5～10.6 mg/dL に広げて再解析した。感度分析 7 では、主要解析と比較して、ACP-014 群のレスポンダー割合は 78.7%［48/61 名（95% CI：66.3, 88.1)］から 88.5%［54/61 名（95% CI：77.8, 95.3)］に増加したが、プラセボ群では変化はなかった。

TCP-305 試験では、Week 26 のレスポンダー割合は 92.3%（12/13 名、95% CI：64.0, 99.8）

であった。また、すべての被験者が活性型ビタミン D 及び治療用量のカルシウム投与から離脱し、1 名を除く全員でアルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲となった。

TCP-305 試験の感度分析 2 では、TCP-304 試験と同じ主要評価項目（主要解析の個別評価項目、「Week 26 来院前 4 週間以内に処方された治験薬の増量なし」を追加）を用いて解析した。本解析の結果も主要解析の結果とほぼ同様であり、Week 26 のレスポンダー割合は 84.6%（11/13 名、95% CI：54.6, 98.1）であった。TCP-305 試験の主要評価項目及び感度分析 2 の結果から、TCP-304 試験の主要評価項目と同様の改善傾向が示され、ACP-014 の日本人での有効性が示唆された。

表 2.7.3-24　主要解析及び感度分析の概要（TCP-201 試験、TCP-304 試験及び TCP-305 試験）

	Responder Analysis	Responder Criteria Components (within 4 weeks prior to Week 26 visit)				Additional Considerations	Percent of Responders (%, [n/N]) (95% CI)		p-value (ACP-014 vs Placebo)
		Serum Calcium	Active Vitamin D Standing Daily Dose/ Use of PRN	Calcium (mg/day) Average Daily StandingDose/ Use of PRN	Prescribed Study Drug		ACP-014	Placebo	
TCP-201 (Week 4)	Primary Efficacy Analysis	Normal[a]	0/No	≤1,000/No	NA	Other component: Spot AM FECa within normal range (< =2%) or a reduction by at least 50% from baseline	50.0 (22/44) (34.6, 65.4)	26.7 (4/15) (7.8, 55.1)	0.1419
	Sensitivity Analysis 1	Normal[a]	0/No	≤1,000/No	NA	NA	79.5 (35/44) (64.7, 90.2)	26.7 (4/15) (7.8, 55.1)	0.0004
	Sensitivity Analysis 2	8.8~10.0 mg/dL	0/No	≤1,000/No	NA	Other component: Spot AM FECa within normal range (< =2%) or a reduction by at least 50% from baseline	57.7 (15/26) (36.9, 76.6)	66.7 (4/6) (22.3, 95.7)	>0.9999
	Sensitivity Analysis 4	Normal[a]	0/No	≤600/No	NA	NA	72.7 (32/44) (57.2, 85.0)	20.0 (3/15) (4.3, 48.1)	0.0006
	Sensitivity Analysis 6	7.5~10.6 mg/dL (1.87-2.64 mmol/L)	0/No	≤600/No	NA	NA	77.3 (34/44) (62.2, 88.5)	20.0 (3/15) (4.3, 48.1)	0.0001
TCP-201 (Week 26)	Sensitivity Analysis 4	Normal[a]	0/No	≤600/No	NA	NA	85.7 (48/56) (73.8, 93.6)	NA	NA
	Sensitivity Analysis 6	7.5~10.6 mg/dL (1.87-2.64 mmol/L)	0/No	≤600/No	NA	NA	91.1 (51/56) (80.4, 97.0)	NA	NA
TCP-201 (Week 84)	Primary Efficacy Analysis	Normal[a]	0/No	≤1,000/No	NA	Other component: 24-Hour urine calcium within normal range	66.7 (28/42) (50.5, 80.4)	NA	NA
	Sensitivity Analysis 4	Normal[a]	0/No	≤600/No	NA	NA	67.2 (39/58) (53.7, 79.0)	NA	NA

表 2.7.3-24　主要解析及び感度分析の概要（TCP-201 試験、TCP-304 試験及び TCP-305 試験）（続き）

	Responder Analysis	Responder Criteria Components (within 4 weeks prior to Week 26 visit)				Additional Considerations	Percent of Responders (%, [n/N]) (95% CI)		p-value (ACP-014 vs Placebo)
		Serum Calcium	Active Vitamin D Standing Daily Dose/ Use of PRN	Calcium (mg/day) Average Daily StandingDose/ Use of PRN	Prescribed Study Drug		ACP-014	Placebo	
TCP-201 (Week 84)	Sensitivity Analysis 6	7.5~10.6 mg/dL (1.87-2.64 mmol/L)	0/No	≤600/No	NA	NA	93.1 (54/58) (83.3, 98.1)	NA	NA
TCP-304 (Week 26)	Primary Efficacy Analysis	Normal[a]	0/≤7 days	≤600/≤7 days	No increase	NA	78.7 (48/61) (66.3, 88.1)	4.8 (1/21) (0.1, 23.8)	<0.0001 [d]
	Sensitivity Analysis 1	Normal[a]	0/≤7 days	≤600/≤7 days	No increase	Completer Population[b]	80.0 (48/60) (67.7, 89.2)	5.3 (1/19) (0.1, 26.0)	<0.0001 [d]
	Sensitivity Analysis 2	Normal[a]	0/≤7 days	0/≤7 days	No increase	NA	72.1 (44/61) (59.2, 82.9)	4.8 (1/21) (0.1, 23.8)	<0.0001 [d]
	Sensitivity Analysis 3	Normal[a]	0/≤7 days	≤600/≤7 days	No increase	2-sided CMH controlling for gender (female versus male)	78.7 (48/61) (66.3, 88.1)	4.8 (1/21) (0.1, 23.8)	<0.0001
	Sensitivity Analysis 4	7.5~10.6 mg/dL (1.87-2.64 mmol/L)	≥50% reduction from baseline[c]	≥50% reduction from baseline[c]	NA	NA	91.8 (56/61) (81.9, 97.3)	9.5 (2/21) (1.2, 30.4)	<0.0001 [d]
	Sensitivity Analysis 5	Normal[a]	0/No	≤600/No	No increase	NA	73.8 (45/61) (60.9, 84.2)	4.8 (1/21) (0.1, 23.8)	<0.0001 [d]
	ad hoc Sensitivity Analysis 6	Normal[a]	0/No	≤600/No	No increase	Subjects with any missing active vitamin D or calcium data during the 4 weeks prior to the Week 26 visit to be non-responders	73.8 (45/61) (60.9, 84.2)	4.8 (1/21) (0.1, 23.8)	<0.0001 [d]
	ad hoc Sensitivity Analysis 7	7.5~10.6 mg/dL (1.87-2.64 mmol/L)	0/≤7 days	≤600/≤7 days	No increase	NA	88.5 (54/61) (77.8, 95.3)	4.8 (1/21) (0.1, 23.8)	<0.0001 [d]

表 2.7.3-24　主要解析及び感度分析の概要（TCP-201 試験、TCP-304 試験及び TCP-305 試験）（続き）

	Responder Analysis	Responder Criteria Components (within 4 weeks prior to Week 26 visit)				Additional Considerations	Percent of Responders (%, [n/N]) (95% CI)		p-value (ACP-014 vs Placebo)
		Serum Calcium	Active Vitamin D Standing Daily Dose/ Use of PRN	Calcium (mg/day) Average Daily StandingDose/ Use of PRN	Prescribed Study Drug		ACP-014	Placebo	
TCP-305 (Week 26)	Primary Efficacy Analysis	Normal[a]	0/No	≤600/No	NA	NA	92.3 (12/13) (64.0, 99.8)	NA	NA
	Sensitivity Analysis 1	Normal[a]	0/No	≤600/No	NA	Completer Population[e]	92.3 (12/13) (64.0, 99.8)	NA	NA
	Sensitivity Analysis 2	Normal[a]	0/≤7 days	≤600/≤7 days	No increase	NA	84.6 (11/13) (54.6, 98.1)	NA	NA
TCP-305 (Week 52)	Secondary Efficacy Analysis	Normal[a]	0/No	≤600/No	NA	NA	91.7 (11/12) (61.5, 99.8)	NA	NA

Source: ［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.2.1.1、DB Table 14.2.1.2、DB Table 14.2.1.3、DB Table 14.300.6、DB Table 14.300.10、OLE Table 14.2.1.1、OLE Table 14.2.1.5、OLE Table 14.300.7、OLE Table 14.300.9、及び OLE Table 14.300.11］［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.1.1、Table 14.2.1.3、Table 14.2.1.4、Table 14.2.1.5、Table 14.2.1.6、Table 14.2.1.7、Table 14.99.4、及び Table 14.300.7］［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.2, Table 14.2.1.3］

Abbreviations: CI: confidence interval; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: intent to treat; n: number of subjects meeting criteria; N: number of subjects in treatment group; PRN: pro re nata.

[a] 8.3 to 10.6 mg/dL (2.07 to 2.64 mmol/L)

[b] Completer Population was defined as subjects in the ITT population who completed 26 weeks of blinded study treatment and had data on all components for the primary endpoint.

[c] % reduction was calculated based on total daily dose (standing plus PRN, if applicable) at baseline (i.e., last non-missing prior to the first dose of blinded study drug) and the average total daily dose during 4 weeks prior to Week 26 visit.

[d] The Cochran-Mantel-Haenszel test controlling for etiology of hypoparathyroidism (postsurgical vs other) was used to compare the odds of meeting the primary endpoint in palopegteriparatide group to the odds in the placebo group.

[e] Completer Population was defined as subjects in the Full Analysis Population who completed 26 weeks of study treatment and had data on all components for the primary endpoint.

2.7.3.3.2.2　PRO

TCP-201 試験では探索的評価項目として HPES-Symptom 及び HPES-Impact を盲検期及び OLE 期に評価した。TCP-304 試験及び TCP-305 試験では、主要な副次評価項目として PRO を評価し、TCP-304 試験では HPES-Symptom、HPES-Impact、及び SF-36 スコア、TCP-305 試験では SF-36 スコアを評価した。

（1）TCP-201 試験

TCP-201 試験では、評価時点及び治験薬の用量（盲検期は固定用量、OLE 期は可変用量）が TCP-304 試験と異なるものの、ACP-014 群全体の HPES-Symptoms スコア及び HPES-Impact スコアはプラセボ群と比較して改善した（表 2.7.3-11）。TCP-201 試験の OLE 期では、いずれのスコアも最終測定時点まで改善が維持された（表 2.7.3-12）。

（2）TCP-304 試験

TCP-304 試験で主要な副次評価項目として評価した PRO 評価項目を表 2.7.3-25 に示し、その他の副次評価項目として評価した PRO 評価項目を表 2.7.3-26 に示す。また、HPES-Symptoms 身体症状領域スコア、HPES-Symptoms 認知症状領域スコア、HPES-Impact 身体機能領域スコア、及び HPES-Impact 日常生活領域スコアの Week 26 までの推移をそれぞれ図 2.7.3-16、図 2.7.3-17、図 2.7.3-18、及び図 2.7.3-19 に示す。

TCP-304 試験では、PRO に関するすべての主要な副次評価項目で、プラセボ群と比較して ACP-014 群で統計学的に有意な改善が認められた。

TCP-304 試験のその他の副次評価項目には、主要な副次評価項目に含まれない HPES スコア及び SF-36 スコアが含まれた。ベースラインからの変化量に関して、SF-36 身体的側面の体の痛みスコア、並びに精神的側面のコンポーネントサマリースコア、日常役割機能（精神）スコア、及び心の健康スコアを除くすべてのスコアで、投与群間で差が認められた。

表 2.7.3-25　主要な副次評価項目：PRO 評価項目（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）

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

Source:［5.3.5.1-2 TCP-304 試験 Table 14.2.2.1、Table 14.2.2.18、及び Table 14.2.2.35］

Abbreviations: HPES = Hypoparathyroidism Patient Experience Scale; LS = Least squares; ITT = intent to treat; SE = Standard Error; SF-36 = 36-item short form survey.

[a] The ANCOVA model with unequal variance includes the change from baseline as the response variable, treatment and

etiology of hypoparathyroidism as fixed effects and baseline value of the parameter as a covariate based on observed cases in non-imputed dataset (i.e, subjects with both baseline and the corresponding visit values available).
[b] N is the number of subjects in ITT population; n is the number of subjects with data at both baseline and Week 26. Change from baseline is calculated for subjects with data at both baseline and Week 26.

表 2.7.3-26 その他の副次評価項目：PRO 評価項目（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）

Secondary Endpoints	Change from Baseline at Week 26, LS Mean (SE)[a]			p-value
	ACP-014 (n/N=59/61)[b]	Placebo (n/N=19/21)[b]	Difference	
HPES – Symptom				
Total Score	-20.651 (2.2008)	-5.287 (4.5470)	-15.364 (4.5274)	0.0025
HPES - Impact				
Total Score	-16.629 (2.0699)	-0.710 (5.1740)	-15.919 (5.1666)	0.0058
Psychological Well-Being Domain Score	-15.374 (2.3509)	0.193 (5.3691)	-15.567 (5.3603)	0.0085
Social Life and Relationship Domain Score	-14.785 (2.4613)	-1.566 (5.8011)	-13.219 (5.7825)	0.0328
SF-36				
Physical Component Summary Score	6.291 (1.0235)	0.738 (1.9110)	5.553 (1.9083)	0.0075
Role Physical Score	8.990 (1.1724)	2.202 (2.3925)	6.788 (2.3841)	0.0094
Bodily Pain Score	5.022 (1.0616)	1.321 (1.8529)	3.701 (1.8530)	0.0572
General Health Score	3.897 (1.0885)	-1.574 (2.2652)	5.472 (2.2559)	0.0234
Mental Component Summary Score	3.497 (1.2924)	-0.436 (2.5084)	3.933 (2.5013)	0.1310
Vitality Score	5.579 (1.1959)	-0.424 (2.2906)	6.004 (2.2820)	0.0148
Social Functioning Score	3.634 (1.2759)	-1.317 (2.2204)	4.951 (2.2193)	0.0365
Role Emotional Score	6.809 (1.3471)	1.617 (3.0446)	5.192 (3.0337)	0.1027
Mental Health Score	2.401 (1.2421)	-0.795 (2.4533)	3.196 (2.4487)	0.2060

Source:［5.3.5.1-2 TCP-304 試験 Table 14.2.3.1.1、Table 14.2.3.1.2、Table 14.2.3.1.3、］
Abbreviations: HPES = Hypoparathyroidism Patient Experience Scale; LS = Least squares; ITT = intent to treat; SE = Standard Error; SF-36 = 36-item short form survey.
[a] The ANCOVA model with unequal variance includes the change from baseline as the response variable, treatment and etiology of hypoparathyroidism as fixed effects and baseline value of the parameter as a covariate based on observed cases in non-imputed dataset (i.e, subjects with both baseline and the corresponding visit values available).
[b] N is the number of subjects in ITT population; n is the number of subjects with data at both baseline and Week 26. Change from baseline is calculated for subjects with data at both baseline and Week 26.

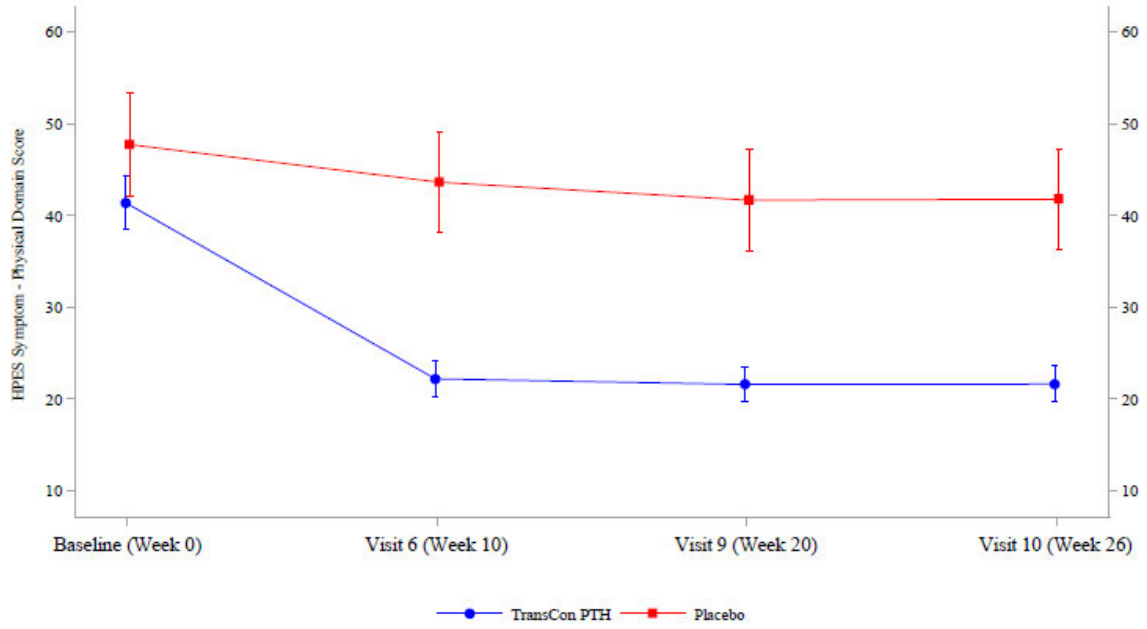


図 2.7.3-16 HPES-Symptoms 身体症状領域スコア（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）

Abbreviations: ITT: intent to treat; SE: standard error; TransCon PTH: palopegteriparatide.
Source:［5.3.5.1-2 TCP-304 試験 Figure 14.99.11］
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.1-2 TCP-304 試験 Table 14.2.2.1］

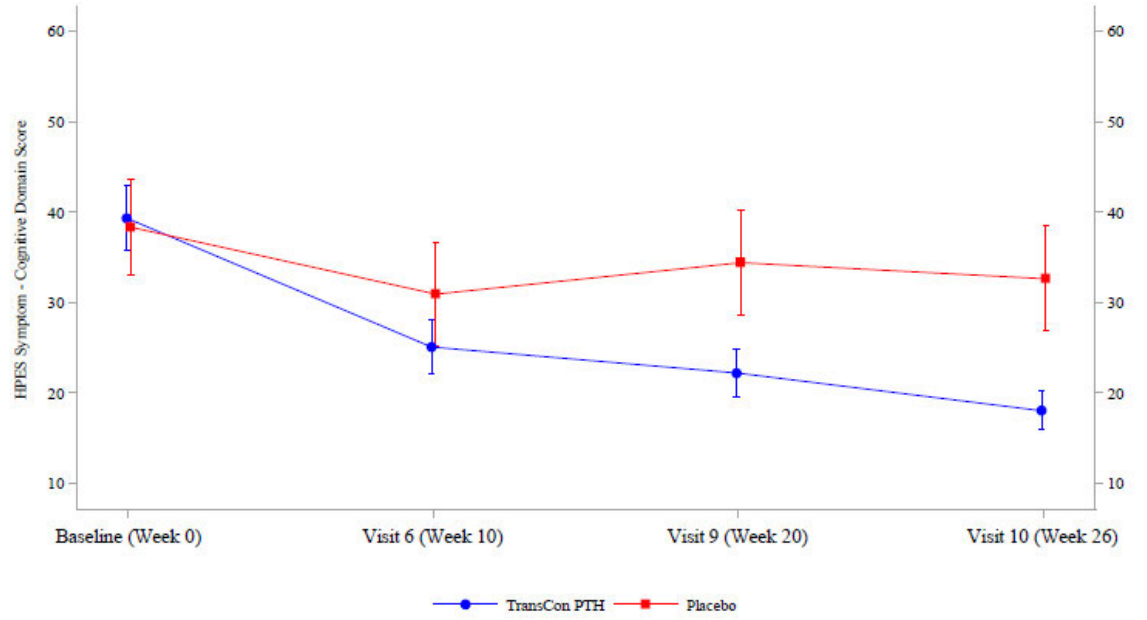


図 2.7.3-17 HPES-Symptoms 認知症状領域スコア（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）

Abbreviations: ITT: intent to treat; SE: standard error; TransCon PTH: palopegteriparatide.
Source:［5.3.5.1-2 TCP-304 試験 Figure 14.99.17］
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.1-2 TCP-304 試験 Table 14.2.2.1］

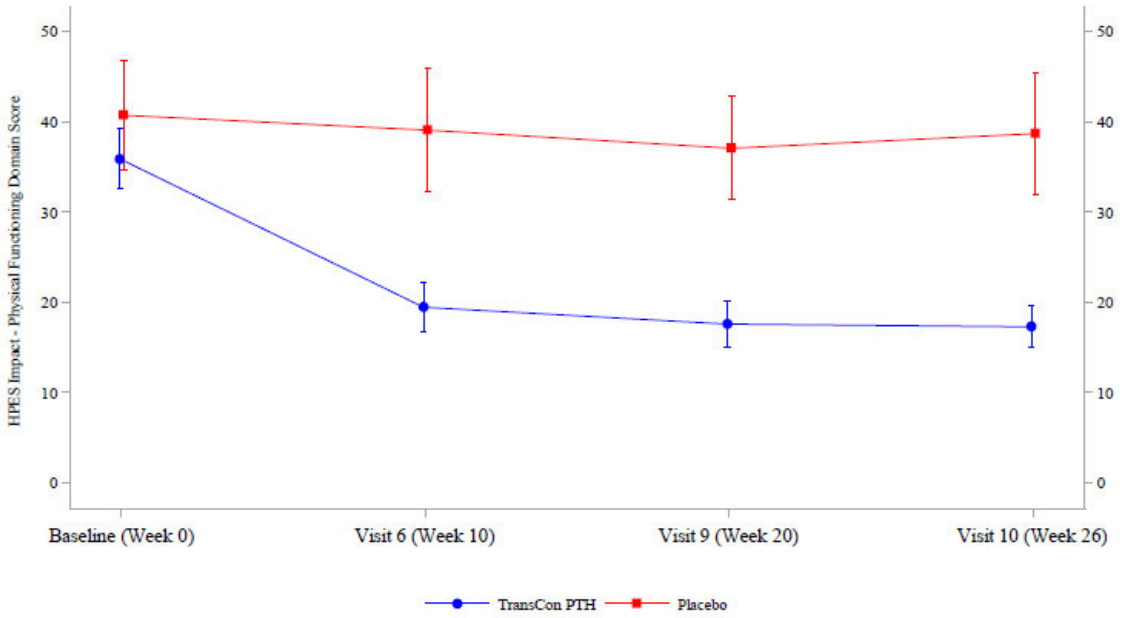


図 2.7.3-18　HPES-Impact 身体機能領域スコア（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）

Abbreviations: ITT: intent to treat; SE: standard error; TransCon PTH: palopegteriparatide.
Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Figure 14.99.13］
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.2.1］

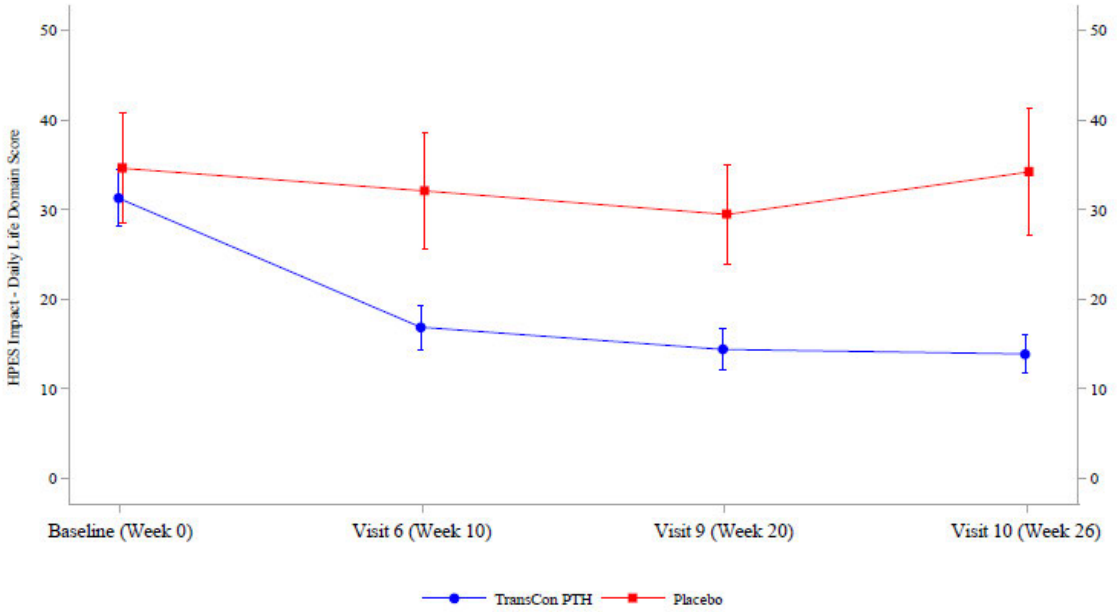


図 2.7.3-19　HPES-Impact 日常生活領域スコア（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）

Abbreviations: ITT: intent to treat; SE: standard error; TransCon PTH: palopegteriparatide.
Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Figure 14.99.12］
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.2.1］

（3）TCP-305 試験

TCP-305 試験では、主要な副次評価項目として SF-36 スコアを評価した。ベースライン

の SF-36 下位尺度スコアは基準範囲（欧米人の基準に基づく）であり、治験期間を通して安定して推移した。

（4）PRO 評価の要約

全体として、PRO 評価項目（HPES-Symptoms スコア、HPES-Impact スコア、及び SF-36）に関して、TCP-201 試験では Week 4、TCP-304 試験では Week 26 に ACP-014 群で改善が認められた。TCP-305 試験では SF-36 スコアに関してベースラインから基準範囲内であり、治験期間を通して安定して推移した。

2.7.3.3.2.3 血清生化学検査

（1）TCP-201 試験

TCP-201 試験の Week 4 及び Week 84 の血清カルシウム濃度、血清リン濃度、血清カルシウム・リン積、及び血清マグネシウム濃度の結果をそれぞれ表 2.7.3-27 及び表 2.7.3-28 に示す。また、血清カルシウム濃度、血清リン濃度、血清カルシウム・リン積、及び血清マグネシウム濃度の推移をそれぞれ図 2.7.3-20、図 2.7.3-23、図 2.7.3-26、及び図 2.7.3-29 に示す。

血清カルシウム濃度、血清リン濃度、血清カルシウム・リン積、及び血清マグネシウム濃度はベースライン及び Week 4 で基準範囲（又はガイドラインで推奨する数値以下）であった。ACP-014 群全体では、血清カルシウム濃度及び血清リン濃度はプラセボと比較してベースラインから Week 4 までに上昇した。血清カルシウム・リン積はプラセボ群と比較してベースラインから Week 4 までに低下した。血清マグネシウム濃度のベースラインからの変化量には投与群間で差は認められなかった。血清カルシウム濃度、血清リン濃度、血清カルシウム・リン積、及び血清マグネシウム濃度は、治験実施計画書に従った、カルシウム及び活性型ビタミン D の用量調節によって、OLE 期の Week 84 まで基準範囲で維持された。

（2）TCP-304 試験

TCP-304 試験の Week 26 の血清カルシウム濃度、血清リン濃度、血清カルシウム・リン積、及び血清マグネシウム濃度の結果を表 2.7.3-29 に示す。また、血清カルシウム濃度、血清リン濃度、血清カルシウム・リン積、及び血清マグネシウム濃度の推移をそれぞれ図 2.7.3-21、図 2.7.3-24、図 2.7.3-27、及び図 2.7.3-30 に示す。

TCP-304 試験では、ベースライン及び Week 26 の血清カルシウム濃度、血清リン濃度、血清カルシウム・リン積、及び血清マグネシウム濃度はいずれの投与群でも基準範囲であった。プラセボ群と比較して ACP-014 群では、血清カルシウム濃度はベースラインから Week 26 までに上昇した。血清リン濃度又は血清カルシウム・リン積の変化量には投与群間で差は認められなかった。血清マグネシウム濃度はプラセボ群と比較して上昇した。

（3）TCP-305 試験

TCP-305 試験の Week 26 及び Week 52 の血清カルシウム濃度、血清リン濃度、血清カルシウム・リン積、及び血清マグネシウム濃度の結果を表 2.7.3-30 に示す。また、血清カルシウム濃度、血清リン濃度、血清カルシウム・リン積、及び血清マグネシウム濃度の推移をそれぞれ図 2.7.3-22、図 2.7.3-25、図 2.7.3-28、及び図 2.7.3-31 に示す。

ベースライン及び Week 26 の血清カルシウム濃度、血清カルシウム・リン積、及び血清マグネシウム濃度は基準範囲であった。血清リン濃度はベースライン時点で基準範囲を超えていたが、Week 2 までに急激に低下し、基準範囲となった。いずれの濃度も Week 26 から Week 52 まで基準範囲で維持された。

（4）血清生化学検査の要約

ベースラインの血清カルシウム濃度、血清リン濃度、血清カルシウム・リン積、及び血清マグネシウム濃度の平均値はおおむね基準範囲であり、TCP-201 試験では Week 4 及び OLE 期の Week 84 まで、TCP-304 試験では Week 26 まで、TCP-305 試験では Week 52 まで基準範囲で維持された。血清カルシウム濃度は TCP-201 試験では Week 8 に、TCP-304 試験及び TCP-305 試験では Week 2 に最大値となった（図 2.7.3-20、図 2.7.3-21、及び図 2.7.3-22）。Week 2 から Week 8 までの血清カルシウム濃度の最大値は、ACP-014 の初期の用量調節及び骨代謝の上昇を反映したカルシウムの生理的な動員と一致する。骨格に貯蔵されたカルシウムが過剰量から正常量に近づくにつれて、血清カルシウム濃度が徐々に低下した傾向は、本来の良好な状態への回復と一致していた。

表 2.7.3-27　副次評価項目：Week 4 の血清カルシウム濃度、血清リン濃度、血清カルシウム・リン積及び血清マグネシウム濃度の結果（最大の解析対象集団、TCP-201 試験）

Secondary Endpoints	ACP-014(n/N=44/44)[b]			Placebo (n/N=15/15)[b]			LS Mean Difference (SE)[a]	p-value
	Baseline Mean (SD)	Week 4 Mean (SD)	CFB to Week 4, LS Mean (SE)[a]	Baseline Mean (SD)	Week 4 Mean (SD)	CFB to Week 4, LS Mean (SE)[a]		
Serum calcium[c] (mg/dL)	8.795 (0.9062)	9.254 (0.7946)	0.433 (0.1074)	8.891 (0.3722)	8.643 (0.3154)	-0.170 (0.1851)	0.606 (0.2133)	0.0063
Serum phosphate (mg/dL)	4.123 (0.4735)	3.287 (0.5353)	-0.829 (0.0731)	4.063 (0.5212)	4.058 (0.5526)	-0.027 (0.1265)	-0.801 (0.1451)	<0.0001
Serum Calcium[c] x Serum Phosphate Product (mg^2/dL^2)	36.327 (6.0034)	30.463 (5.7232)	-5.821 (0.7984)	36.104 (4.7384)	35.004 (4.4512)	-1.223 (1.3891)	-4.596 (1.5836)	0.0053
Serum Magnesium (mg/dL)	2.015 (0.1551)	2.072 (0.1705)	0.054 (0.0194)	2.062 (0.1113)	2.103 (0.1319)	0.052 (0.0332)	0.002 (0.0387)	0.9675

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.2.3.7.2、DB Table 14.2.3.5.2、DB Table 14.2.3.8.1、DB Table 14.2.3.6.2、及び DB Table 14.3.4.1.2］

Abbreviations: CFB = change from baseline; LS = Least squares; SE = Standard Error.

[a] The ANCOVA model includes the change from baseline as the response variable, treatment as fixed effect and baseline value of the parameter as a covariate.

[b] N is the number of subjects in ITT population; n is the number of subjects with data at both baseline and Week 26. Change from baseline is calculated for subjects with data at both baseline and Week 26.

c Albumin-adjusted serum calcium.

表 2.7.3-28　副次評価項目：Week 84 の血清カルシウム濃度、血清リン濃度、及び血清カルシウム・リン積の結果（最大の解析対象集団、TCP-201 試験）

	All ACP-014 (N=59)[a]		
	Baseline Mean (SD) (n/N=58/59)	**Week 84 Mean (SD) (n/N=58/59)**	**CFB to Week 84 Mean (SE)**
Serum calcium[b] (mg/dL)	8.814 (0.8085)	8.517 (0.4498)	-0.297 (0.1134)
Serum phosphate (mg/dL)	4.108 (0.4863)	3.515 (0.5221)	-0.593 (0.0843)
Serum calcium[b] × serum phosphate product	36.248 (5.7170)	30.002 (5.0933)	-6.246 (0.9373)
Serum magnesium (mg/dL)	2.026 (0.1478)	2.120 (0.1668)	0.094 (0.0237)

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.2.3.7.2、OLE Table 14.2.3.5.2、OLE Table 14.2.3.8.1、OLE Table 14.2.3.6.2、及び OLE Table 14.3.4.1.2］

Abbreviations: CFB = change from baseline.

At each post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available are used to compute the statistical summaries.

[a] Consists of pooled dosage placebo groups.

[b] Albumin-adjusted serum calcium.

表 2.7.3-29　その他の副次評価項目：血清カルシウム濃度、血清リン濃度、血清カルシウム・リン積、及び血清マグネシウム濃度の結果（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）

Secondary Endpoints	**ACP-014 (n/N=60/61)[a]**			**Placebo (n/N=19/21)[a]**			**LS Mean Difference (SE)**	**p-value**
	Baseline Mean (SD)	**Week 26 Mean (SD)**	**CFB to Week 26, LS Mean (SE)[b]**	**Baseline Mean (SD)**	**Week 26 Mean (SD)**	**CFB to Week 26, LS Mean (SE)[b]**		
Serum calcium[c] (mg/dL)	8.786 (0.6867)	8.943 (0.6701)	0.306 (0.1128)	8.655 (0.6655)	8.219 (0.5288)	-0.387 (0.1436)	0.693 (0.1459)	<0.0001
Serum phosphate (mg/dL)	4.212 (0.5983)	3.804 (0.5715)	-0.351 (0.0849)	3.959 (0.8031)	3.876 (0.9037)	-0.125 (0.1663)	-0.226 (0.1660)	0.1861
Serum calcium × Serum phosphate Product (mg^2/dL^2)[c]	36.964 (5.6883)	33.890 (4.7619)	-1.837 (0.7641)	34.176 (6.7114)	31.661 (6.4138)	-2.770 (1.2757)	0.933 (1.2765)	0.4711
Serum magnesium (mg/dL)	2.056 (0.1684)	2.152 (0.1445)	0.111 (0.0228)	2.034 (0.1604)	2.012 (0.1639)	-0.017 (0.0367)	0.128 (0.0364)	0.0016

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.3.7.2、Table 14.2.3.5.2、Table 14.2.3.8.1、Table 14.2.3.6.2、及び Table 14.3.4.1.2］

Abbreviations: CFB = change from baseline; LS = Least squares; ITT = intent to treat; SE = Standard Error.

[a] N is the number of subjects in ITT population; n is the number of subjects with data at both baseline and Week 26. Change from baseline is calculated for subjects with data at both baseline and Week 26.

[b] The ANCOVA model with unequal variance includes the change from baseline as the response variable, treatment and etiology of hypoparathyroidism as fixed effects and baseline value of the parameter as a covariate.

[c] Albumin-adjusted serum calcium

表 2.7.3-30　副次評価項目：Week 26 及び Week 52 の血清カルシウム濃度、血清リン濃度、血清カルシウム・リン積、及び血清マグネシウム濃度の結果（最大の解析対象集団、TCP-305 試験）

	ACP-014 (N=13)				
	Baseline Mean (SD) (n/N=13/13)	**Week 26 Mean (SD) (n/N=13/13)**	**CFB to Week 26 Mean (SE)**	**Week 52 Mean (SD) (n/N=12/13)**	**CFB to Week 52 Mean (SE)**
Serum calcium[a] (mg/dL)	8.72 (1.227)	9.04 (0.441)	0.32 (0.404)	9.00 (0.720)	0.13 (0.363)
Serum phosphate (mg/dL)	4.57 (0.767)	3.60 (0.586)	-0.97 (0.138)	3.68 (0.625)	-0.87 (0.157)
Serum calcium[a] × serum phosphate product	39.871 (9.2718)	32.512 (5.5127)	-7.358 (2.1769)	33.036 (5.5037)	-7.398 (1.9746)
Serum magnesium (mg/dL)	1.84 (0.185)	1.95 (0.194)	0.11 (0.049)	2.02 (0.180)	0.17 (0.041)

Source:［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.3.6.2、Table 14.2.3.4.2、Table 14.2.3.7.1、及び Table 14.2.3.5.2］
Abbreviations: CFB = change from baseline.
At each post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available are used to compute the statistical summaries.
[a] Albumin-adjusted serum calcium.

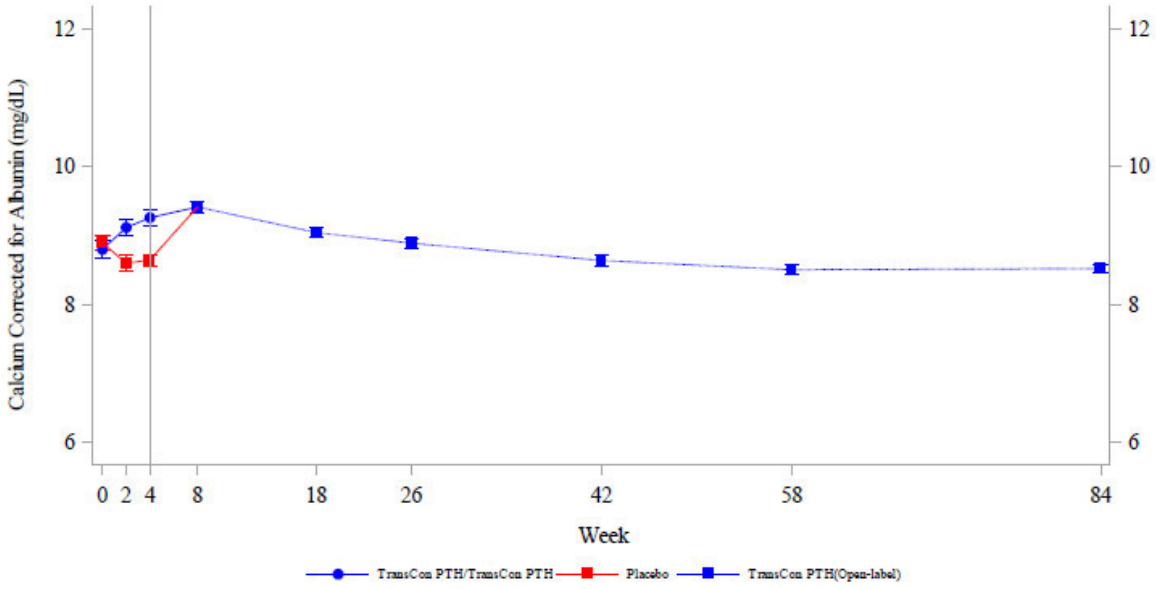


図 2.7.3-20　血清カルシウム濃度の平均値（±SE）の推移（最大の解析対象集団、TCP-201 試験）

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

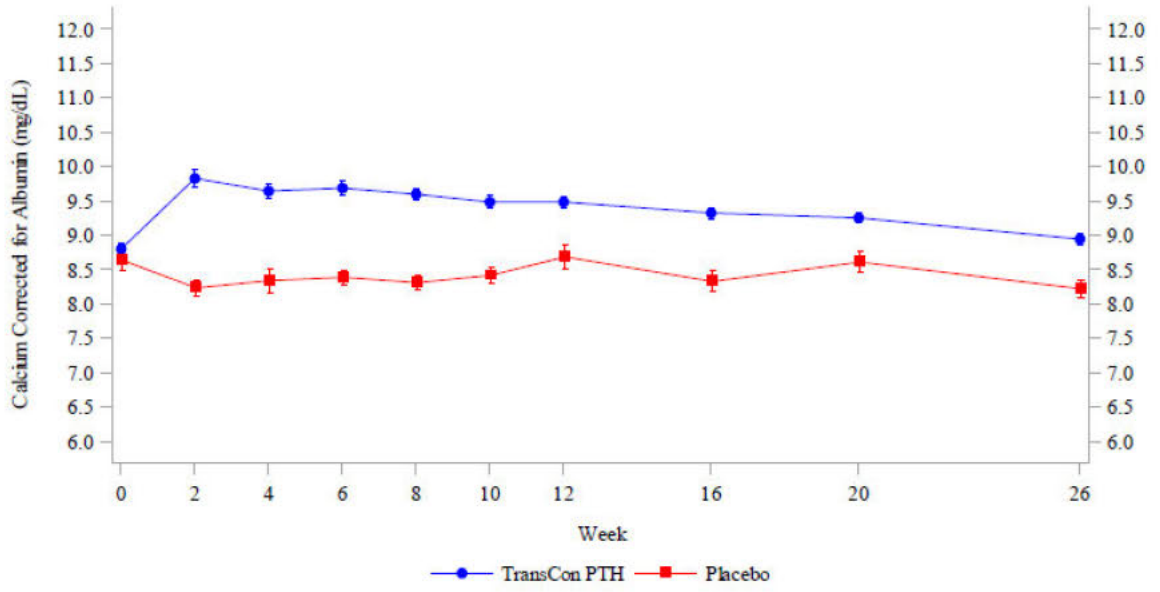


図 2.7.3-21　血清カルシウム濃度の平均値（± SE）の推移（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Figure 14.400.3］
Abbreviations: ITT = intent to treat; SE = standard error; TransCon PTH = palopegteriparatide.
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.3.7.2］

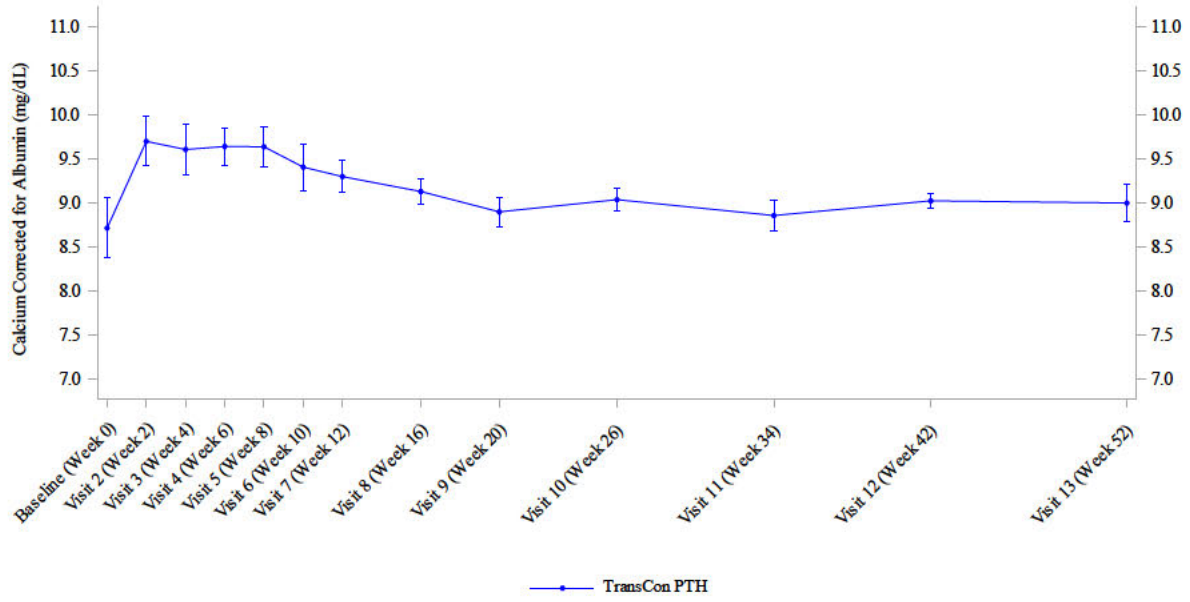


図 2.7.3-22　血清カルシウム濃度の平均値（± SE）の推移（最大の解析対象集団、TCP-305 試験）

Source:［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Figure 14.2.3.6.3］
Abbreviations: SE = standard error; TransCon PTH = palopegteriparatide.
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.3.6.2］

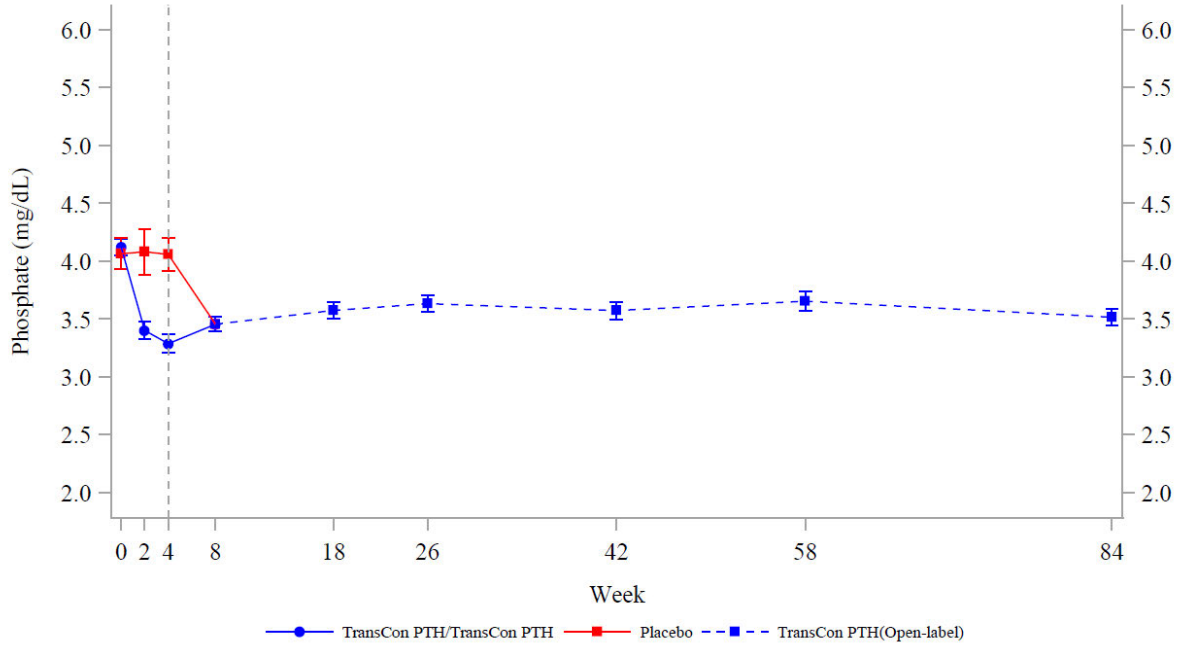


図 2.7.3-23 血清リン濃度の平均値（± SE）の推移（最大の解析対象集団、TCP-201 試験）

Source:［5.3.5.1-1 TCP-201 試験 OLE Figure 14.400.1］
Abbreviations: SE = standard error; TransCon PTH = palopegteriparatide.
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.1-1 TCP-201 試験 OLE Table 14.2.3.5.2］

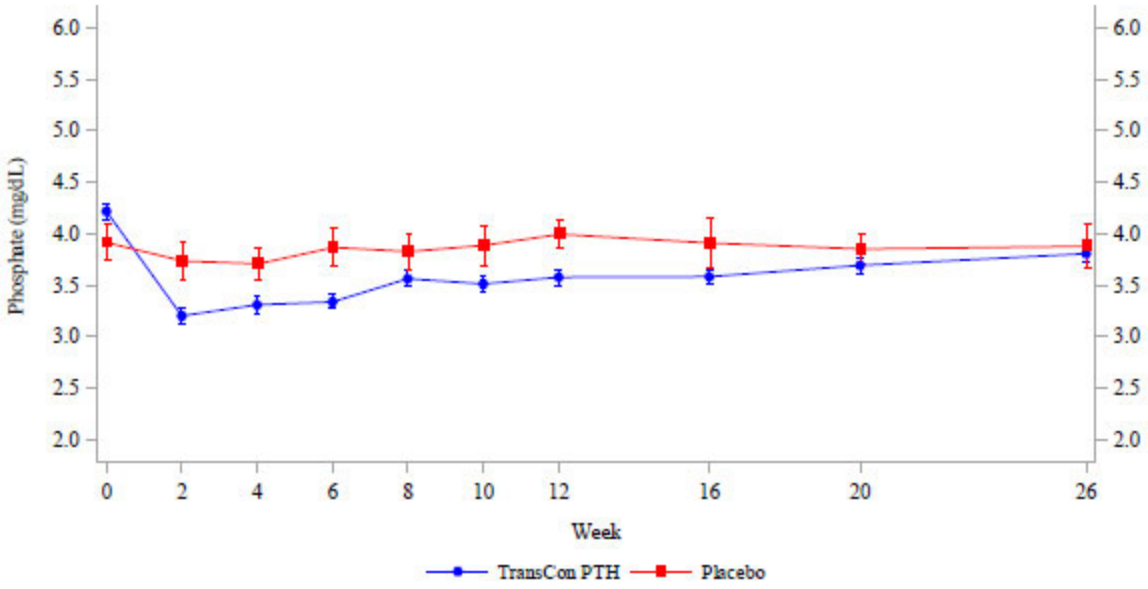


図 2.7.3-24 血清リン濃度の平均値（± SE）の推移（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）

Source:［5.3.5.1-2 TCP-304 試験 Figure 14.400.1］
Abbreviations: ITT = intent to treat; SE = standard error; TransCon PTH = palopegteriparatide.
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.1-2 TCP-304 試験 Table 14.2.3.5.2］

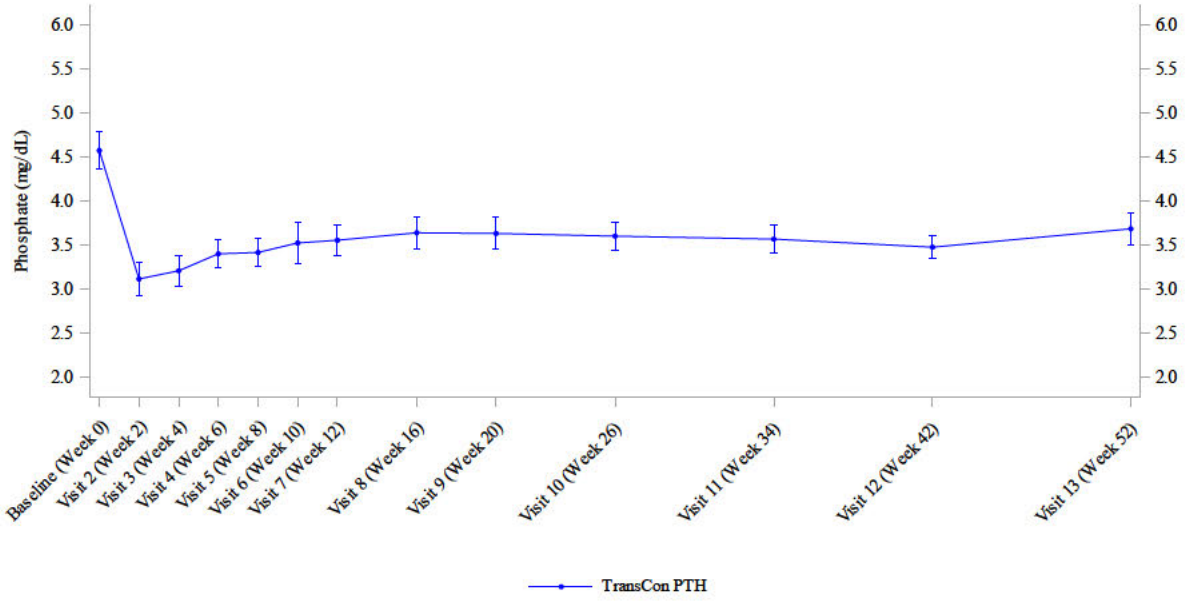


図 2.7.3-25 血清リン濃度の平均値（± SE）の推移（最大の解析対象集団、TCP-305 試験）

Source:［5.3.5.2-1 TCP-305 試験 Figure 14.2.3.4.3］
Abbreviations: SE = standard error; TransCon PTH = palopegteriparatide.
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.2-1 TCP-305 試験 Table 14.2.3.4.2］

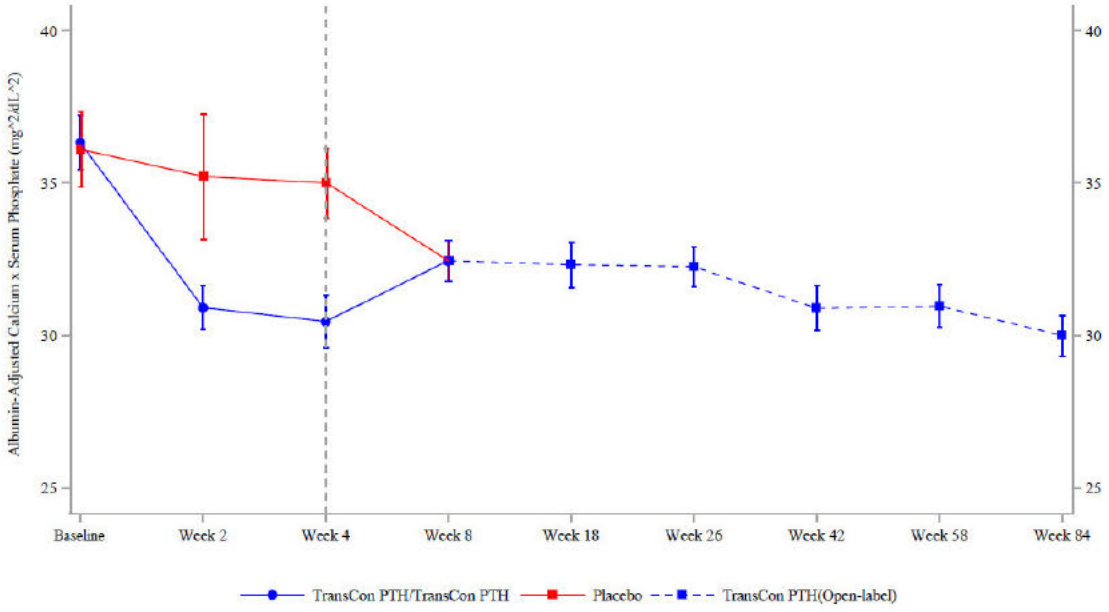


図 2.7.3-26 血清カルシウム・リン積の平均値（± SE）の推移（最大の解析対象集団、TCP-201 試験）

Source:［5.3.5.1-1 TCP-201 試験 Figure 14.2.3.8.2］
Abbreviations: SE = standard error; TransCon PTH = palopegteriparatide.
X-axis is non-linear.
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.1-1 TCP-201 試験 OLE Table 14.2.3.8.1］

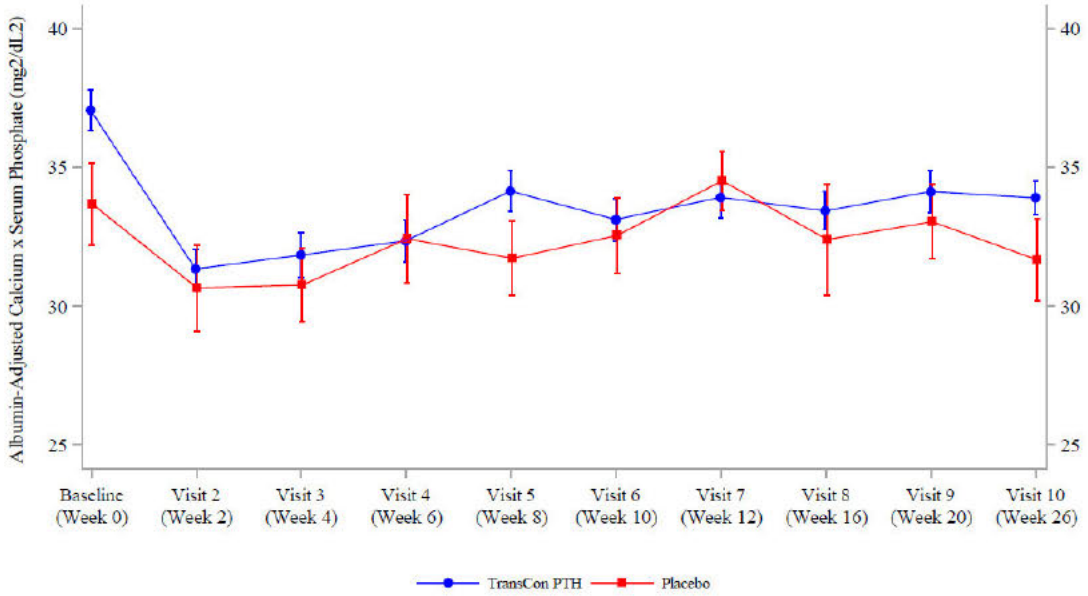


図 2.7.3-27 血清カルシウム・リン積の平均値（± SE）の推移（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）

Source:［5.3.5.1-2 TCP-304 試験 Figure 14.2.3.8.2］
Abbreviations: ITT = intent to treat; SE = standard error; TransCon PTH = palopegteriparatide.
X-axis is non-linear.
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.1-2 TCP-304 試験 Table 14.2.3.8.1］

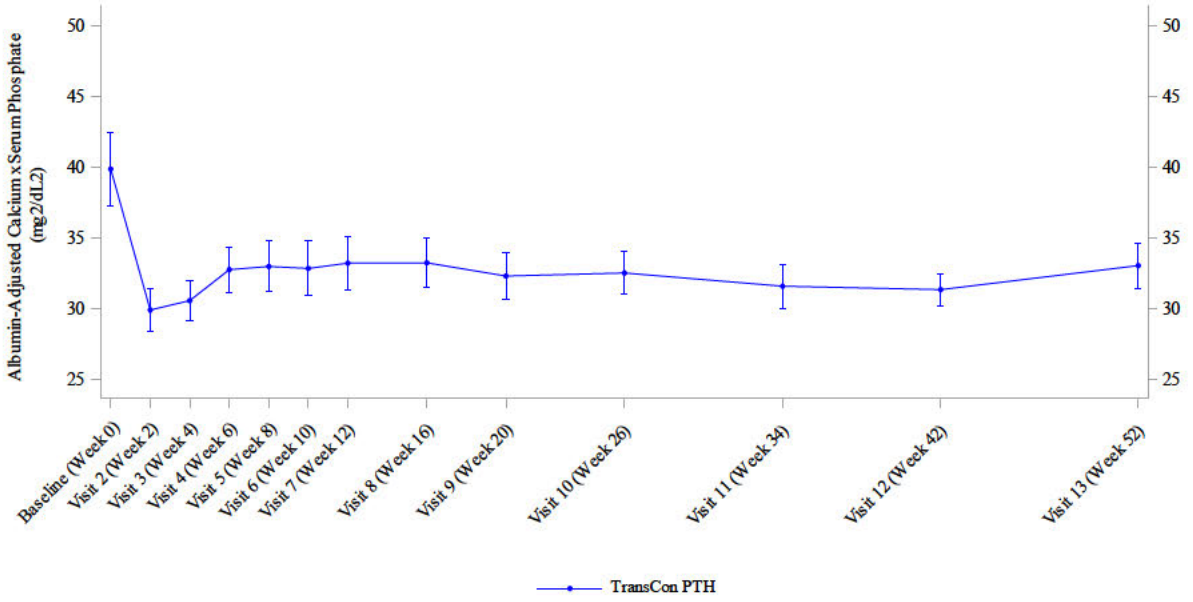


図 2.7.3-28 血清カルシウム・リン積の平均値（± SE）の推移（最大の解析対象集団、TCP-305 試験）

Source:［5.3.5.2-1 TCP-305 試験 Figure 14.2.3.7.2］
Abbreviations: SE = standard error; TransCon PTH = palopegteriparatide.
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.2-1 TCP-305 試験 Table 14.2.3.7.1］

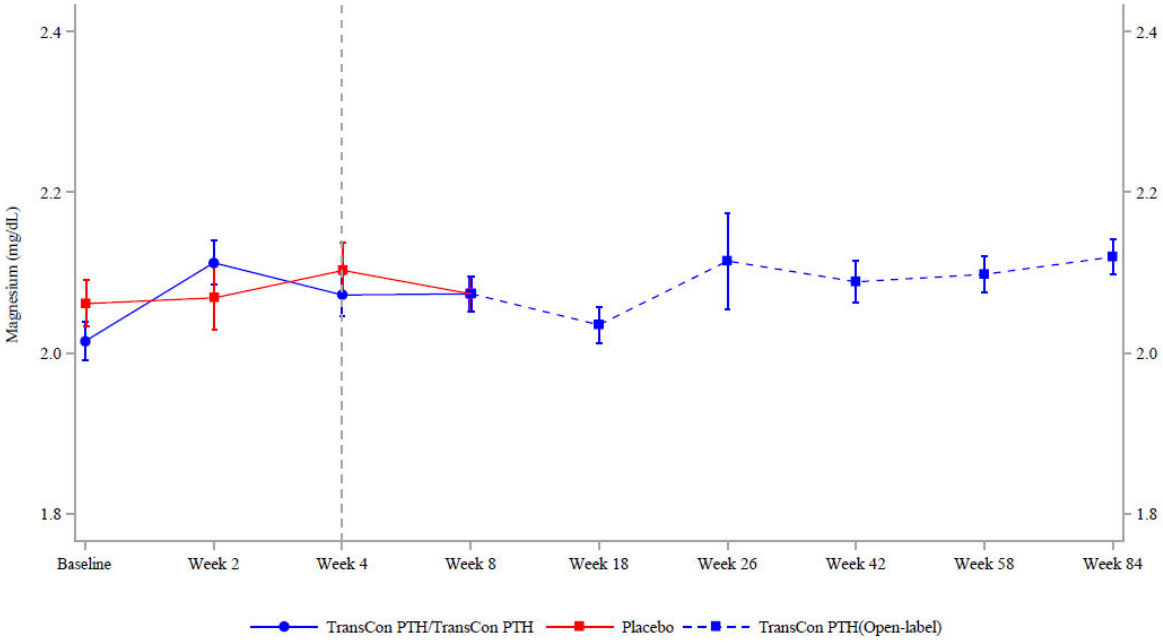


図 2.7.3-29　血清マグネシウム濃度の平均値（± SE）の推移（最大の解析対象集団、TCP-201 試験）

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Figure 14.2.3.6.3］
Abbreviations: SE: standard error; TransCon PTH: palopegteriparatide.
X-axis is non-linear.
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.2.3.6.2］

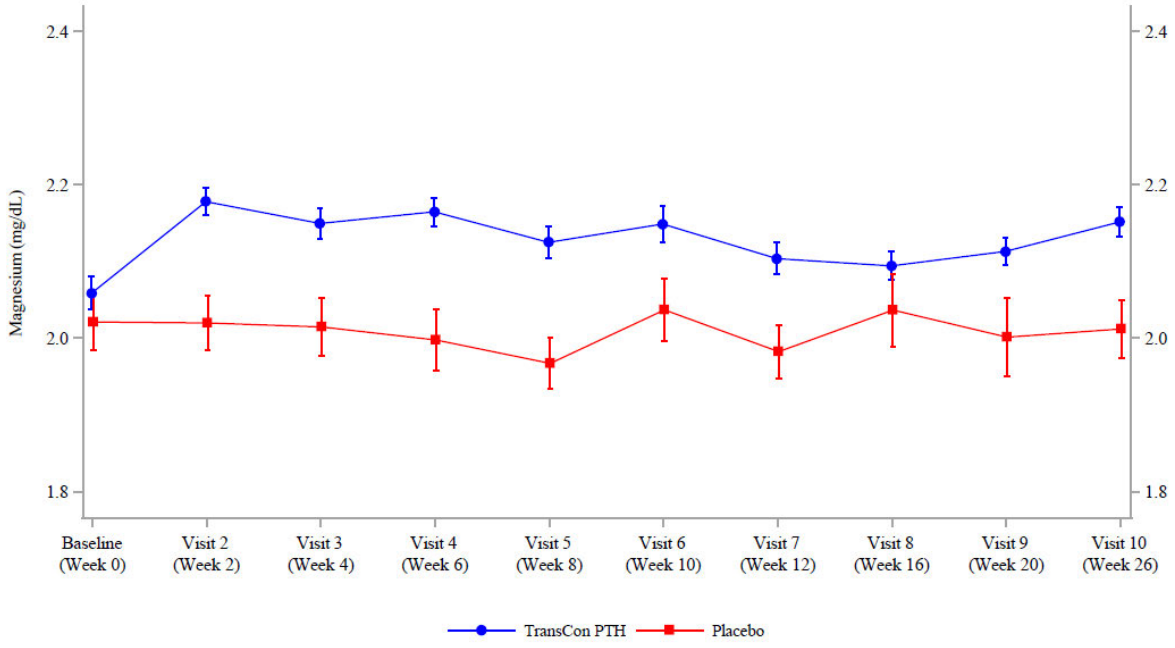


図 2.7.3-30　血清マグネシウム濃度の平均値（± SE）の推移（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Figure 14.2.3.6.3］
Abbreviations: ITT: intent to treat; SE: standard error; TransCon PTH: palopegteriparatide.
X-axis is non-linear.

Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.3.6.2］

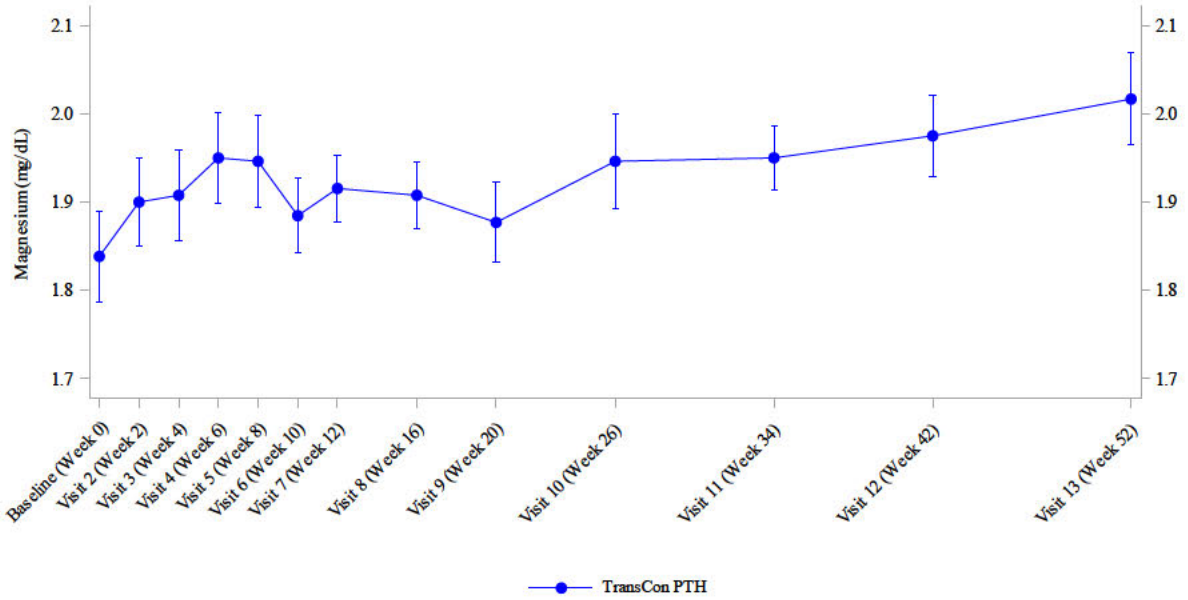


図 2.7.3-31　血清マグネシウム濃度の平均値（± SE）の推移（最大の解析対象集団、TCP-305 試験）

Source:［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Figure 14.2.3.5.3］
Abbreviations: SE = standard error; TransCon PTH = palopegteriparatide.
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.3.5.2］

（5）1,25-$(OH)_2$ ビタミン D

有効性を評価した 3 試験の 1,25-$(OH)_2$ ビタミン D 濃度を表 2.7.3-31 に示す。1,25-$(OH)_2$ ビタミン D 濃度は血清生化学検査項目の一部として追加的に測定した。

1,25-$(OH)_2$ ビタミン D 濃度の基準範囲は、TCP-201 試験及び TCP-304 試験で 20.8～105.4 pg/mL、TCP-305 試験で 20～60 pg/mL とした。

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

TCP-304 試験の ACP-014 群では、1,25-$(OH)_2$ ビタミン D 濃度の平均値はベースラインの 38.5 pg/mL から Week 4 には 31.1 pg/mL へと治験薬の投与開始後早期に低下し、その後 Week 26 までにベースライン値と同程度（39.6 pg/mL）まで戻った。プラセボ群でも Week 4 まで同様の傾向を示し、1,25-$(OH)_2$ ビタミン D 濃度の平均値はベースラインの 40.0 pg/mL から Week 4 に 32.0 pg/mL へと低下したものの、その後 Week 26 まで低濃度で維持された。いずれの投与群でも、治験全体を通じて血清 1,25-$(OH)_2$ ビタミン D の平均値は基準範囲で維持された。

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

治験薬の投与開始後早期に認められた 1,25-$(OH)_2$ ビタミン D 濃度の低下は、用量調節期間中に活性型ビタミン D の用量が減少したことに起因すると考えられた。活性型ビタミン D 投与から離脱した状態でも、1,25-$(OH)_2$ ビタミン D 濃度はベースライン値まで回復することが示された。この結果から、ACP-014 の投与によって PTH の下流のホルモンである内因性の 1,25-$(OH)_2$ ビタミン D の産生が回復し、活性型ビタミン D 投与からの離脱を可能にしたことが示唆された（図 2.7.3-1）。

表 2.7.3-31　血清 1,25-$(OH)_2$ ビタミン D 濃度（TCP-201 試験、TCP-304 試験、TCP-305 試験）

TCP-201 Trial (Safety Population)			**TCP-304 Trial (Safety Analysis Population)**					**TCP-305 Trial (Full Analysis Population)**		
ACP-014 Subjects(Blinded Period) N = 44 ACP-014 Subjects (OLE) N = 59				**ACP-014 N = 61**		**Placebo N = 21**		**ACP-014 N = 13**		
Visit (Week)	n/N	Mean (SD) pg/mL	Visit (Week)	n/N	Mean (SD) pg/mL	n/N	Mean (SD) pg/mL	Visit (Week)	n/N	Mean (SD) pg/mL
Baseline	44/44	44.1 (13.38)	Baseline	61/61	38.5 (10.98)	21/21	40.0 (15.39)	Baseline	13/13	51.5 (27.98)
2 (Week 2)	43/44	29.4 (14.11)	3 (Week 4)	59/61	31.1 (17.97)	21/21	32.0 (13.98)	3 (Week 4)	13/13	45.5 (16.30)
3 (Week 4)	44/44	30.3 (14.00)	7 (Week 12)	60/61	32.7 (16.82)	18/21	36.3 (11.59)	7 (Week 12)	13/13	44.7 (15.69)
5 (Week 8)	47/59	30.4 (14.52)	10 (Week 26)	59/61	39.6 (19.26)	19/21	34.8 (16.50)	10 (Week 26)	13/13	49.0 (23.44)
9 (Week 18)	51/59	34.5 (12.77)	--	--	--	--	--	11 (Week 34)	12/13	48.8 (20.71)
11 (Week 26)	55/59	36.6 (13.82)	--	--	--	--	--	12 (Week 42)	12/13	57.9 (22.15)
13 (Week 42)	56/59	40.6 (13.37)	--	--	--	--	--	13 (Week 52)	12/13	55.7 (22.93)
15 (Week 58)	58/59	41.9 (12.66)	--	--	--	--	--	--	--	--
16 (Week 84)	56/59	45.5 (13.16)	--	--	--	--	--	--	--	--

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.3.4.1.2、5.3.5.1-1　TCP-201 試験 Table 14.3.4.1.2、5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.3.4.1.2］
Abbreviations: OLE: open-label extension, SD: standard deviation

2.7.3.3.2.4 24 時間尿中カルシウム排泄量

（1）TCP-201 試験

TCP-201 試験での 24 時間尿中カルシウム排泄量の推移を図 2.7.3-32 に示す。

24 時間尿中カルシウム排泄量の平均値は Week 26 までに基準範囲となり、ACP-014 の投与期間全体を通じて改善が維持された。24 時間尿中カルシウム排泄量の平均値は、ベースラインの 428 mg/日から Week 26、58、及び 84 にそれぞれ 178、149、及び 134 mg/日まで減少し、Week 26 には基準範囲となった（基準範囲：250 mg/日未満）。

（2）TCP-304 試験

TCP-304 試験での 24 時間尿中カルシウム排泄量の推移を図 2.7.3-33 に示す。

プラセボ群とは異なり、ACP-014 群では Week 26 の 24 時間尿中カルシウム排泄量の平均値は基準範囲となった（基準範囲：250 mg/日以下）。ACP-014 群の 24 時間尿中カルシウム排泄量はベースラインから減少し、ベースラインから Week 26 までの変化量の LSM は −154 mg/日（95% CI : −197, −112）であった。プラセボ群では−64 mg/日（95% CI : −131, 2）であった［変化量の群間差の LSM : −90 mg/日（95% CI : −155, −25）、名目上の P= 0.0085］。

（3）TCP-305 試験

TCP-305 試験での 24 時間尿中カルシウム排泄量の推移を図 2.7.3-34 に示す。

ベースラインの 24 時間尿中カルシウム排泄量が基準範囲（250 mg/日以下）の被験者は 84.6%（11/13 名）であった。その後、Week 26 にはすべての被験者が基準範囲となり、Week 52 までそのまま維持された。

（4）24 時間尿中カルシウム排泄量の要約

いずれの治験でも ACP-014 の投与により 24 時間尿中カルシウム排泄量の改善が認められ、24 時間尿中カルシウム排泄量の平均値は Week 26 までに基準範囲となった。また、TCP-201 試験及び TCP-305 試験では、継続投与期を通じて 24 時間尿中カルシウム排泄量の改善が維持された。

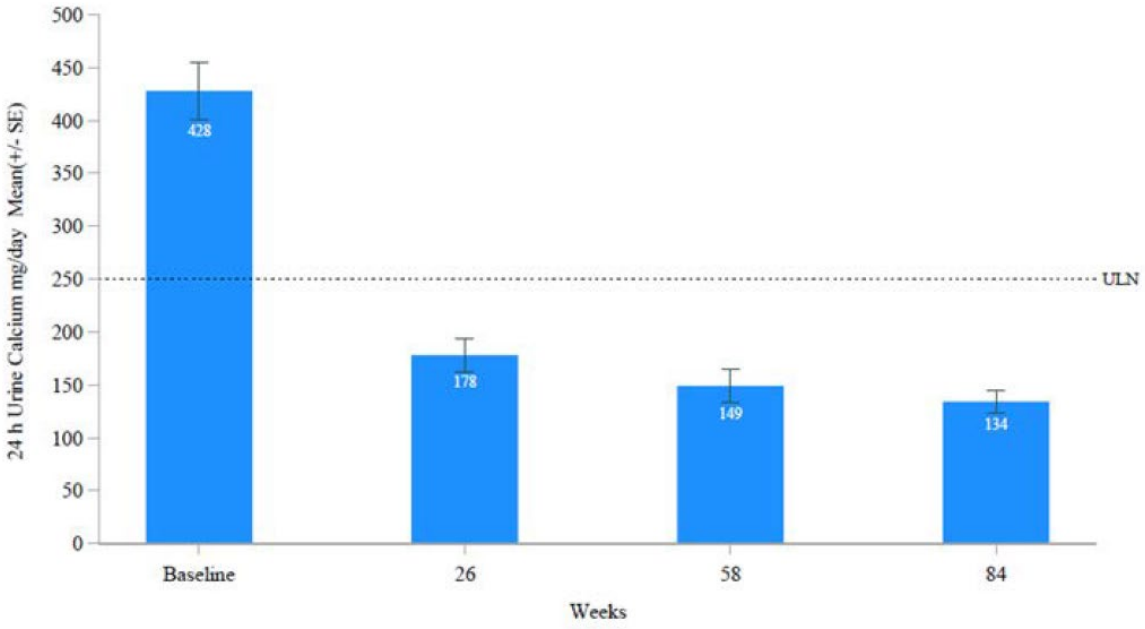


図 2.7.3-32　ACP-014 群全体の 24 時間尿中カルシウム排泄量の平均値（± SE）の推移（安全性解析対象集団、TCP-201 試験）

Abbreviations: BL = baseline; h = hour; SE = standard error; ULN = upper limit of normal.
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.2.3.4.7］

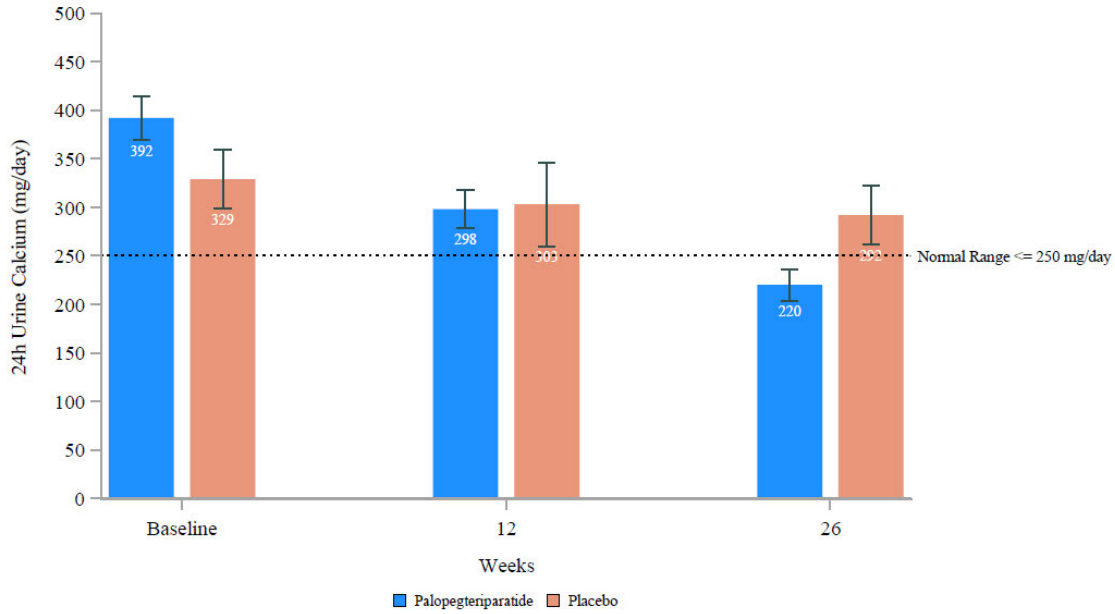


図 2.7.3-33　24 時間尿中カルシウム排泄量の平均値（± SE）の推移（安全性解析対象集団、TCP-304 試験）

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Figure 14.400.7］
Abbreviations: BL = baseline; h = hour; SE = standard error.
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.99.5］

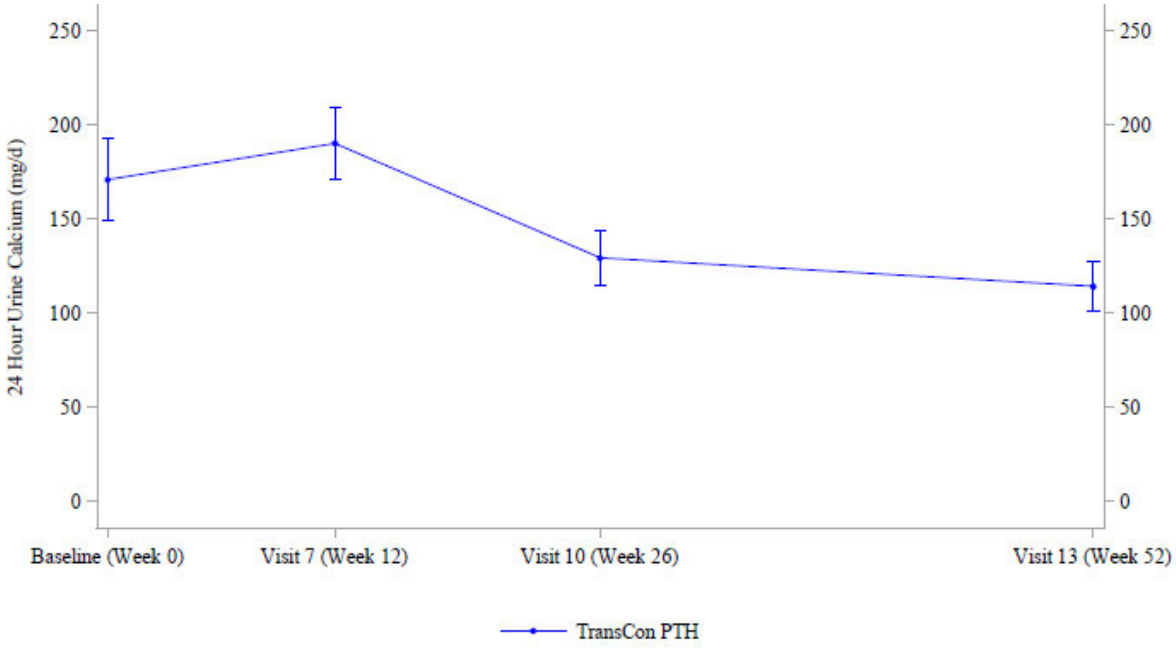


図 2.7.3-34　24 時間尿中カルシウム排泄量の平均値（± SE）の推移（最大の解析対象集団、TCP-305 試験）

Source:［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Figure 14.3.4.3.3］
Abbreviations: SE = standard error; TransCon PTH = palopegteriparatide.
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.3.4.3.2］

2.7.3.3.2.5　　カルシウム及び活性型ビタミン D 投与からの離脱

（1）TCP-201 試験

TCP-201 試験での Week 4 及び Week 84 のカルシウム及び活性型ビタミン D の用量を表 2.7.3-32 及び表 2.7.3-33 に示す。また、カルシウム用量、活性型ビタミン D 用量、及び 1 日当たりの pill burden の推移をそれぞれ図 2.7.3-35、図 2.7.3-38、及び図 2.7.3-41 に示す。

TCP-201 試験では、カルシウム用量、活性型ビタミン D 用量、並びに 1 日当たりの pill burden が、いずれの投与群でもベースラインから盲検期終了時の Week 4 までに減少した。Week 4 のカルシウム用量、活性型ビタミン D 用量、及び 1 日当たりの pill burden では、いずれも投与群間で差が認められた。

活性型ビタミン D 用量は Week 6 から Week 84 まで 0 で維持され、カルシウム用量及び 1 日当たりの pill burden は Week 4 からさらに減少し、治療用量のカルシウム投与から離脱した。

（2）TCP-304 試験

TCP-304 試験での Week 26 のカルシウム及び活性型ビタミン D の用量を表 2.7.3-34 に示す。また、カルシウム用量、活性型ビタミン D 用量、及び 1 日当たりの pill burden の推移をそれぞれ図 2.7.3-36、図 2.7.3-39、及び図 2.7.3-42 に示す。

TCP-304 試験では、ACP-014 群で Week 26 に治療用量のカルシウム及び活性型ビタミン

D 投与から離脱した被験者の割合は、それぞれ 93.4%（57/61 名）及び 98.4%（60/61 名）であった。ACP-014 群では、すべての被験者が Week 8 までに活性型ビタミン D 投与から離脱し、治療用量のカルシウムを漸減していた。プラセボ群と比較して、ACP-014 群では、Week 26 のカルシウム、活性型ビタミン D、及び 1 日当たりの pill burden のベースラインからの変化量に差が認められた（カルシウム：名目上の P= 0.0003、活性型ビタミン D：名目上の P< 0.0001、及び 1 日当たりの pill burden：名目上の P< 0.0001）。

（3）TCP-305 試験

TCP-305 試験での Week 26 及び Week 52 のカルシウム及び活性型ビタミン D 用量を表 2.7.3-35 に示す。また、カルシウム用量、活性型ビタミン D 用量、及び 1 日当たりの pill burden の推移をそれぞれ図 2.7.3-37、図 2.7.3-40、及び図 2.7.3-43 に示す。

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

（4）カルシウム及び活性型ビタミン D 投与からの離脱の要約

TCP-201 試験では、ACP-014 群の多くの被験者は、盲検期終了時（Week 4）までにカルシウム及び活性型ビタミン D 投与を漸減して離脱した。この改善は Week 84 までの OLE 期を通じて変わらず維持された。

TCP-304 試験では、カルシウム用量、活性型ビタミン D 用量、及び 1 日当たりの pill burden は ACP-014 群で減少し、活性型ビタミン D 用量では Week 2、カルシウム用量及び 1 日当たりの pill burden では Week 4 の早期から改善が認められた。これらの改善は盲検期（26 週間）を通じて維持された。

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

したがって、いずれの治験でも、被験者の多くは治療用量のカルシウム及び活性型ビタミン D 投与から離脱できた。活性型ビタミン D 投与から離脱した状態で $1,25\text{-}(OH)_2$ ビタミン D がベースライン値まで戻ったことは、ACP-014 投与によって内因性の $1,25\text{-}(OH)_2$ ビタミン D が産出されていることを示唆した（図 2.7.3-1）。

表 2.7.3-32　副次評価項目：Week 4 のカルシウム及び活性型ビタミン D の用量（最大の解析対象集団、TCP-201 試験）

	ACP-014 (n/N=44/44)[b]			Placebo (n/N=15/15)[b]			LS Mean Difference (SE)	p-value
	Baseline Mean (SD)	Week 4 Mean (SD)	CFB to Week 4, LS Mean (SE)[a]	Baseline Mean (SD)	Week 4 Mean (SD)	CFB to Week 4, LS Mean (SE)[a]		
Supplemental active vitamin D dose (µg)	1.148 (0.8732)	0.011 (0.0754)	-1.131 (0.0786)	1.117 (1.060)	0.867 (1.1529)	-0.266 (0.1358)	-0.864 (0.1559)	<0.0001
Supplemental calcium dose (mg)	2213.6 (1475.49)	560.6 (1348.08)	-1597.8 (148.32)	1684.9 (835.30)	1367.5 (910.40)	-476.6 (250.92)	-1118.7 (297.43)	0.0004
Daily pill burden (number of conventional therapy pills)	8.50 (3.447)	1.85 (3.256)	-6.66 (0.383)	8.70 (4.070)	6.50 (4.664)	-2.16 (0.656)	-4.50 (0.761)	<0.0001

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 Table 14.2.3.1.1、Table 14.2.3.2.1、及び Table 14.2.3.3.1］
Abbreviations: CFB = change from baseline; LS = Least squares; ITT = intent to treat; SE = Standard Error.
[a] The ANCOVA model includes the change from baseline as the response variable, treatment as fixed effect and baseline value of the parameter as a covariate.
[b] N is the number of subjects in ITT population; n is the number of subjects with data at both baseline and Week 26. Change from baseline is calculated for subjects with data at both baseline and Week 26.

表 2.7.3-33　副次評価項目：Week 84 のカルシウム及び活性型ビタミン D の用量（最大の解析対象集団、TCP-201 試験）

	All ACP-014 (n/N=58/59)[a]		
	Baseline Mean (SD)	Week 84 Mean (SD)	CFB to Week 84 Mean (SE)
Supplemental active vitamin D dose (µg)	58/59 1.116 (0.9047)	58/59 0.000 (0.0)	58/59 -1.116 (0.1188)
Supplemental calcium dose (mg)	58/59 2094.3 (1361.91)	58/59 412.1 (1714.24)	58/59 -1682.3 (226.37)
Daily pill burden (number of conventional therapy pills)	57/59 8.55 (3.642)	57/59 1.44 (4.598)	57/59 -7.11 (0.569)

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.2.3.1.1、OLE Table 14.2.3.2.1、及び OLE Table 14.2.3.3.1］
Abbreviations: CFB = change from baseline; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error.
At each post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available are used to compute the statistical summaries.
[a] Consists of pooled dosage placebo groups.

表 2.7.3-34　副次評価項目：Week 26 のカルシウム及び活性型ビタミン D の用量（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）

	ACP-014 (n/N=60/61)[b]			Placebo (n/N=19/21)[b]				
	Baseline Mean (SD)	Week 26 Mean (SD)	CFB to Week 26, LS Mean (SE)[a]	Baseline Mean (SD)	Week 26 Mean (SD)	CFB to Week 26, LS Mean (SE)[a]	LS Mean Difference (SE)	p-value
Supplemental active vitamin D dose (µg)	0.992 (0.7436)	0.000 (0.0)	-0.993 (0.0599)	0.974 (0.6449)	0.618 (0.7330)	-0.373 (0.0915)	-0.620 (0.0917)	<0.0001
Supplemental calcium dose (mg)	1737.17 (907.481)	274.17 (1371.756)	-1176.93 (218.227)	2089.47 (1448.618)	1847.39 (1325.823)	324.37 (359.490)	-1501.30 (359.401)	0.0003
Daily pill burden (number of conventional therapy pills)	6.60 (2.109)	0.45 (1.661)	-5.61 (0.284)	6.29 (2.775)	5.42 (3.220)	-0.54 (0.738)	-5.08 (0.735)	<0.0001

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.3.2.1、Table 14.2.3.3.1、及び Table 14.2.3.4.1］
Abbreviations: LS = Least squares; ITT = intent to treat; SE = Standard Error.
[a] The ANCOVA model with unequal variance includes the change from baseline as the response variable, treatment and etiology of hypoparathyroidism as fixed effects and baseline value of the parameter as a covariate.
[b] N is the number of subjects in ITT population; n is the number of subjects with data at both baseline and Week 26. Change from baseline is calculated for subjects with data at both baseline and Week 26.

表 2.7.3-35　副次評価項目：Week 26 及び Week 52 のカルシウム及び活性型ビタミン D の用量（最大の解析対象集団、TCP-305 試験）

	ACP-014 (N=13)					
	Week 26			Week 52		
	Baseline Mean (SD) (n/N=13/13)	Week 26 Mean (SD) (n/N=13/13)	CFB to Week 26 Mean (SE)	Baseline Mean (SD) (n/N=12/13)	Week 52 Mean (SD) (n/N=12/13)	CFB to Week 52 Mean (SE)
Supplemental active vitamin D dose (µg)	2.577 (0.8563)	0.000 (0.0000)	-2.577 (0.2375)	2.458 (0.7748)	0.000 (0.0000)	-2.458 (0.2237)
Supplemental calcium dose (mg)	585.4 (1159.65)	23.5 (84.59)	-561.9 (316.21)	384.2 (944.89)	25.4 (88.05)	-358.8 (263.41)
Daily pill burden (number of conventional therapy pills)	3.8 (1.59)	0.1 (0.28)	-3.7 (0.44)	3.6 (1.51)	0.1 (0.29)	-3.5 (0.44)

Source:［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.3.1.1、Table 14.2.3.2.1、及び Table 14.2.3.3.1］
Abbreviations: SD = standard deviation; SE = standard error.
At each post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute the statistical summaries.

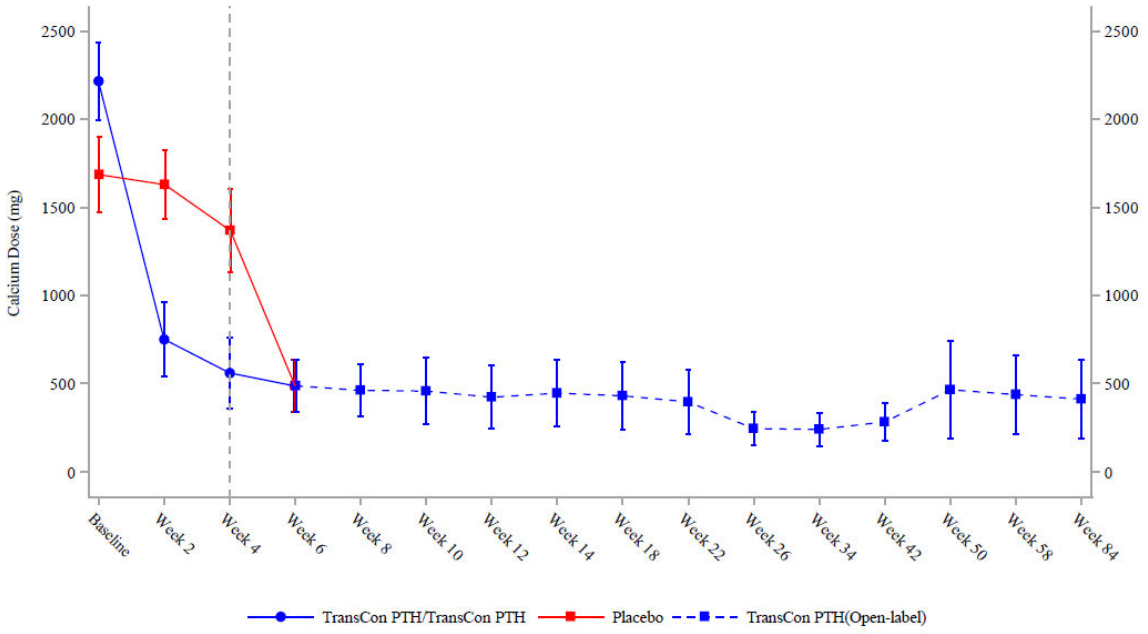


図 2.7.3-35 カルシウム用量の平均値（± SE）の推移（最大の解析対象集団、TCP-201 試験）

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

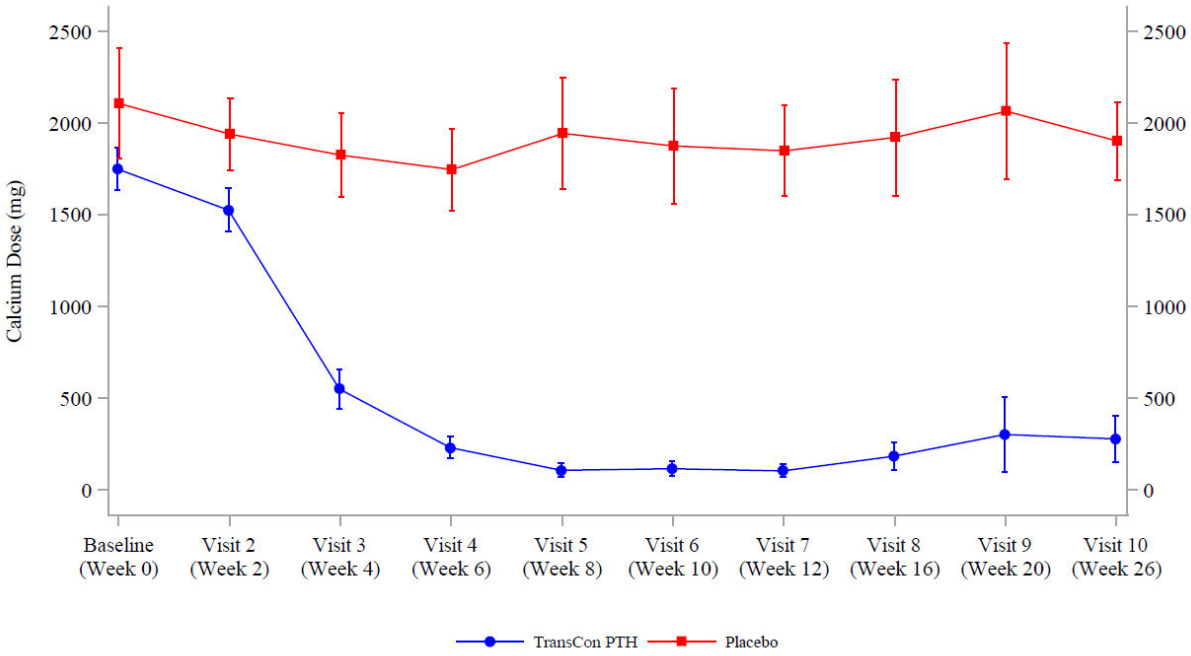


図 2.7.3-36 カルシウム用量の平均値（± SE）の推移（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）

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

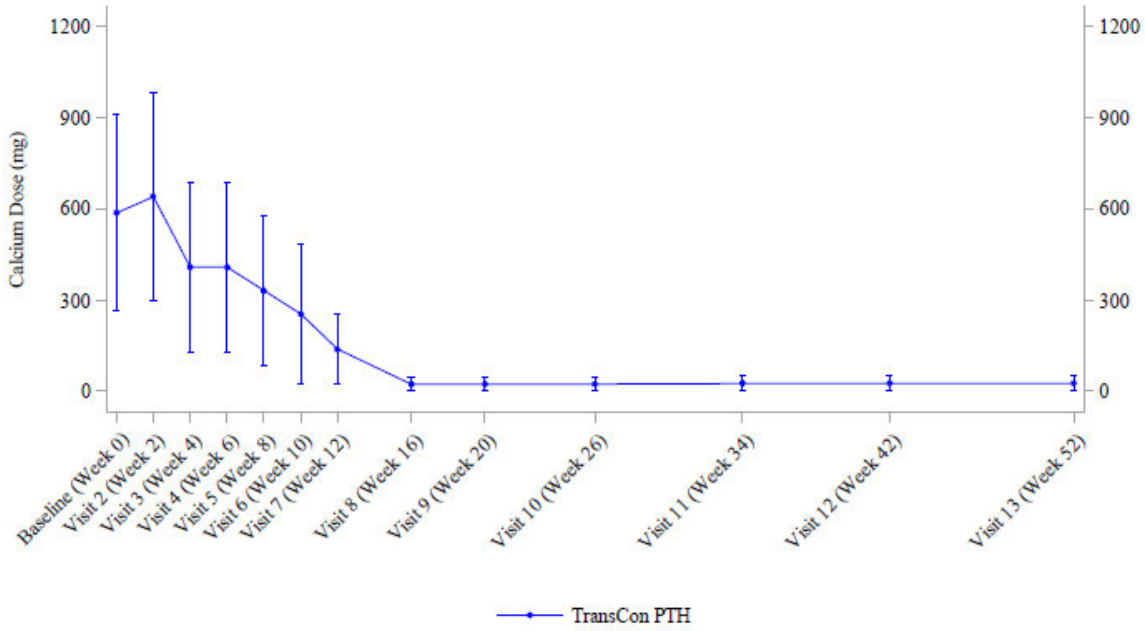


図 2.7.3-37 カルシウム用量の平均値（± SE）の推移（最大の解析対象集団、TCP-305 試験）

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

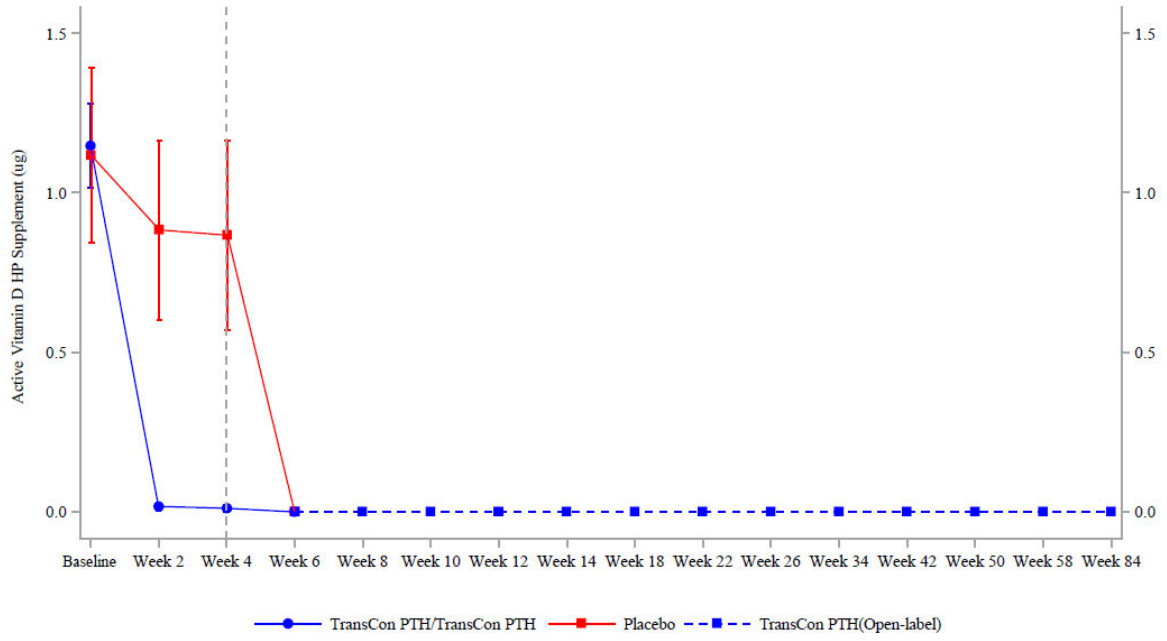


図 2.7.3-38 活性型ビタミン D 用量の平均値（± SE）の推移（最大の解析対象集団、TCP-201 試験）

Source:［5.3.5.1-1 TCP-201 試験 Figure 14.2.3.2.2］
Abbreviations: SE = standard error; TransCon PTH = palopegteriparatide.
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.1-1 TCP-201 試験 OLE Table 14.2.3.2.1］

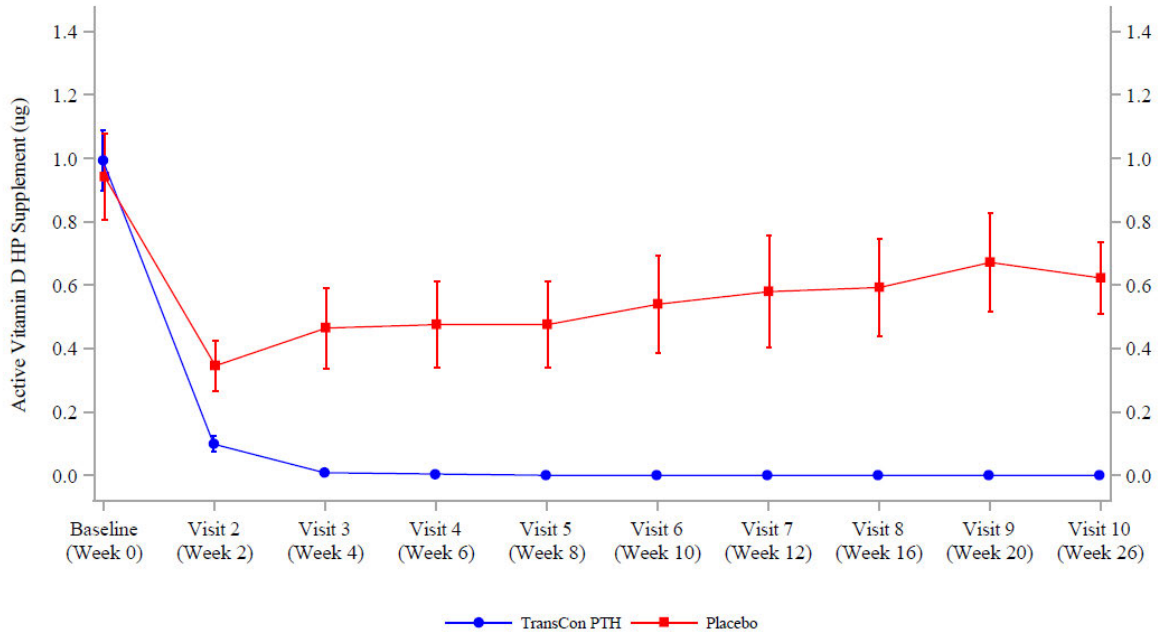


図 2.7.3-39　活性型ビタミン D 用量の平均値（± SE）の推移（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）

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

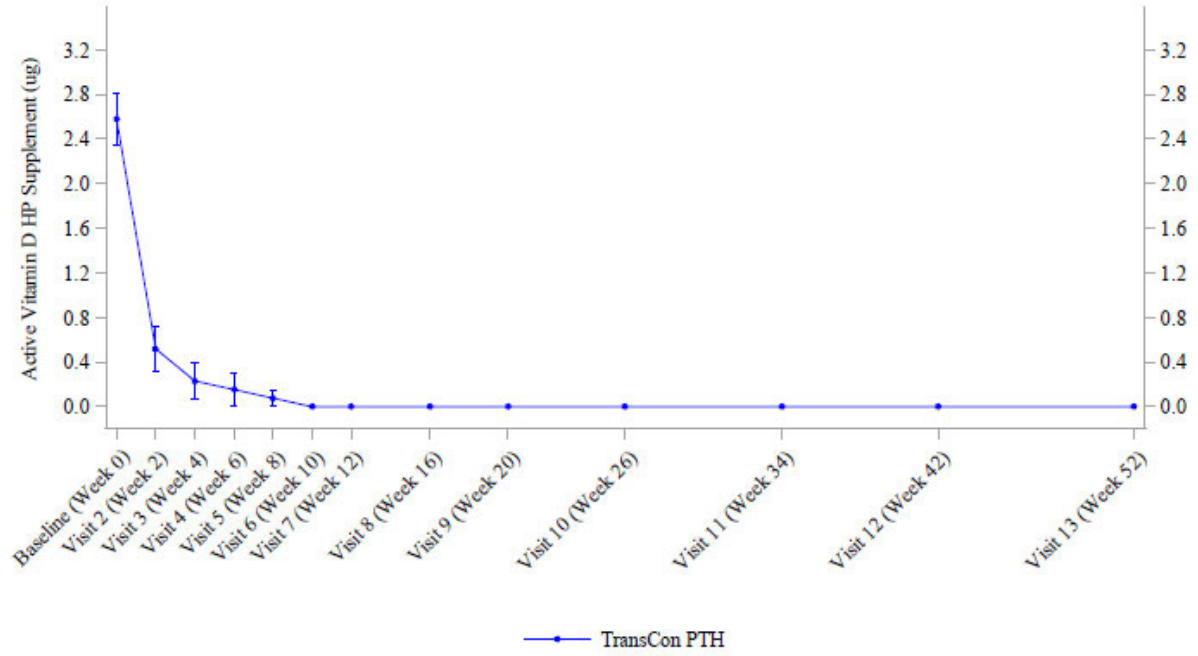


図 2.7.3-40　活性型ビタミン D 用量の平均値（± SE）の推移（最大の解析対象集団、TCP-305 試験）

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

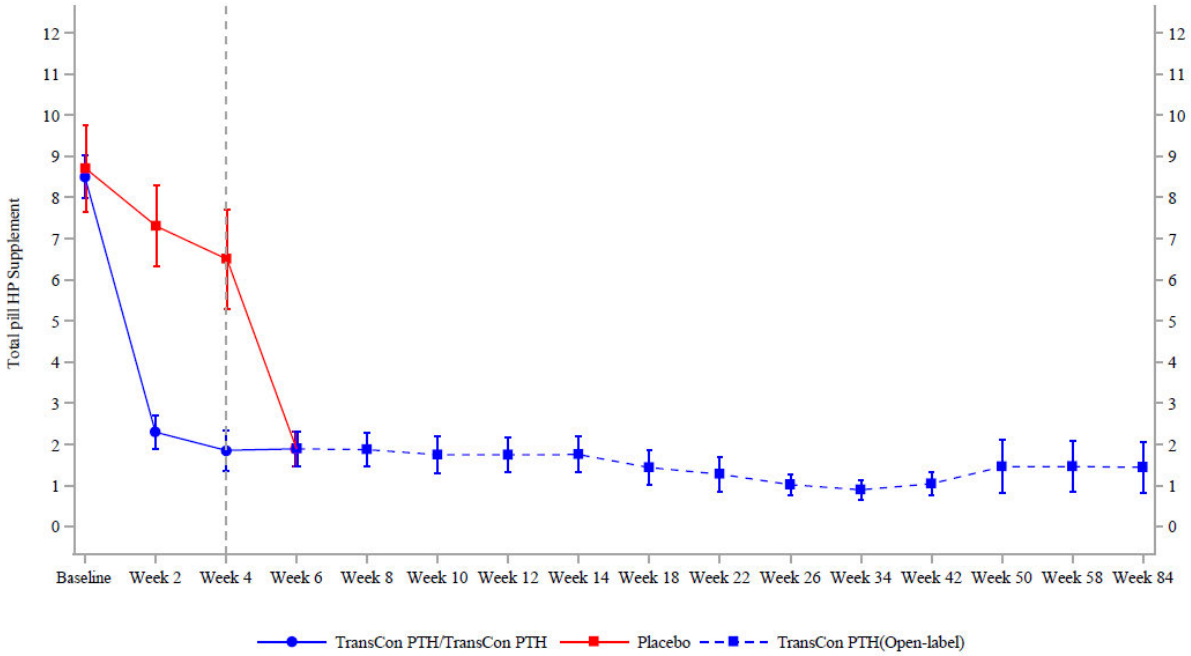


図 2.7.3-41 Pill Burden の平均値（± SE）の推移（最大の解析対象集団、TCP-201 試験）

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

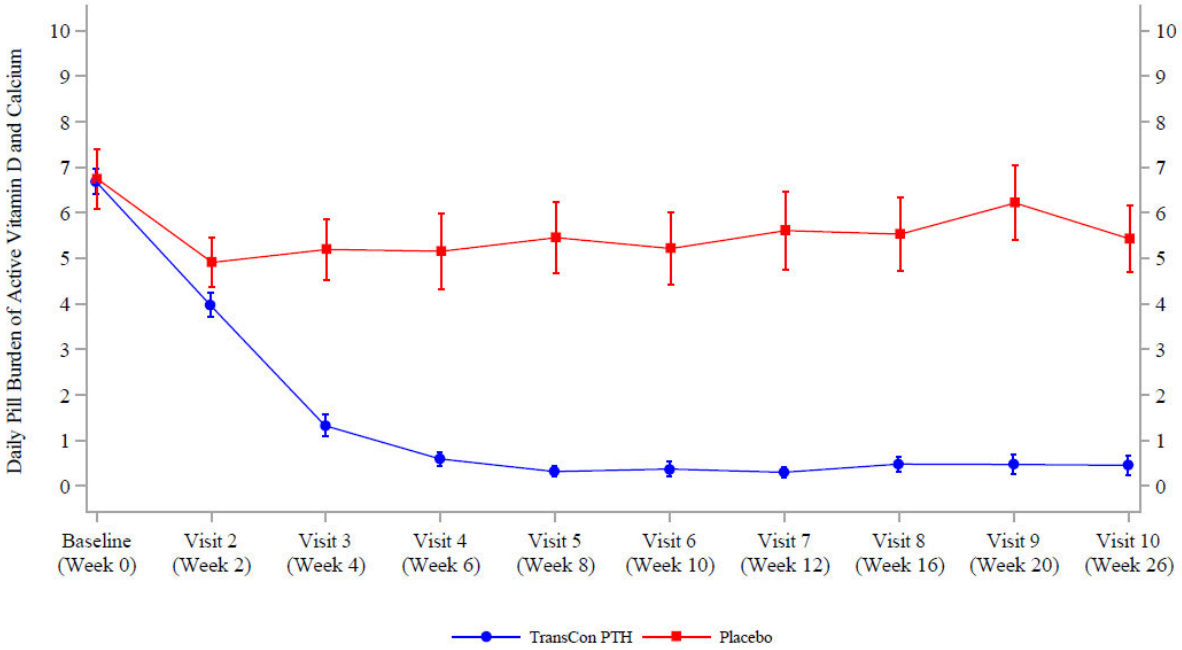


図 2.7.3-42 Pill Burden の平均値（± SE）の推移（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）

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

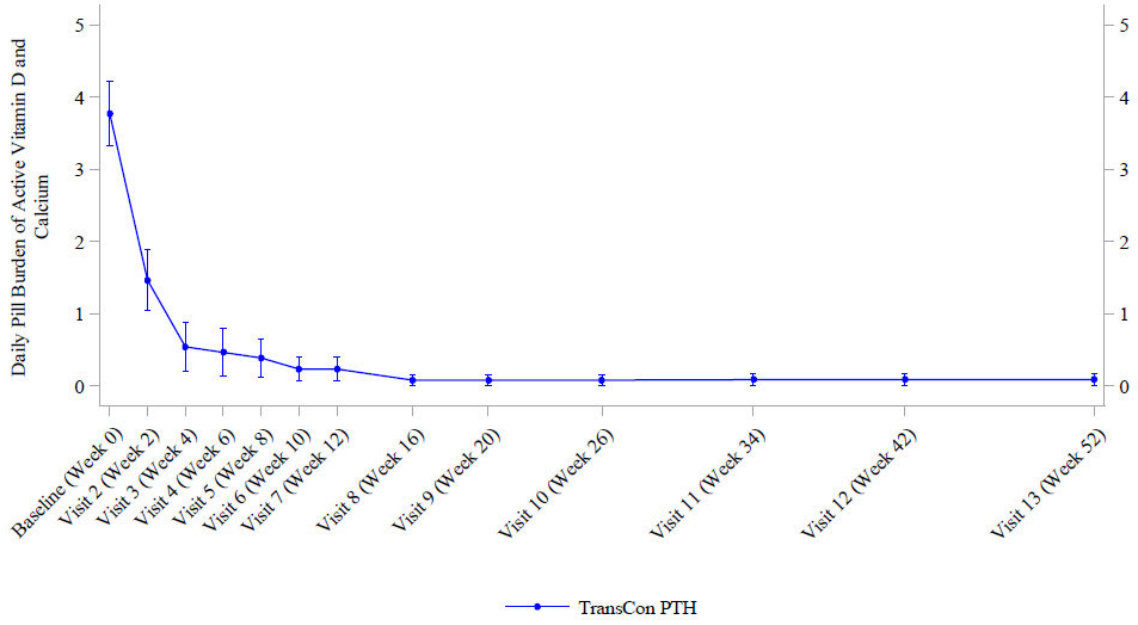


図 2.7.3-43　Pill Burden の平均値（± SE）の推移（最大の解析対象集団、TCP-305 試験）

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

2.7.3.3.2.6　　骨代謝マーカー

骨代謝マーカー（P1NP 及び CTx）の評価は、TCP-201 試験では探索的評価項目として、TCP-304 試験及び TCP-305 試験では副次評価項目として評価した［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 8.1 項、5.3.5.1-2 TCP-304 試験 8.2.2.2 項、5.3.5.2-1　TCP-305 試験 8.1 項］。

（1）TCP-201 試験

TCP-201 試験の Week 4 及び Week 58 の骨代謝マーカーの結果をそれぞれ表 2.7.3-36 及び表 2.7.3-37 に示す。また、P1NP 濃度及び CTx 濃度の推移をそれぞれ図 2.7.3-44 及び図 2.7.3-47 に示す。

ACP-014 群の P1NP 濃度の平均値は Week 2 で 25 ng/mL（範囲：9～51 ng/mL）に低下したが、Week 4 までにベースライン値付近の 35 ng/mL（範囲：9～107 ng/mL）に戻った。同様の期間のプラセボ群では、P1NP 濃度の平均値はベースライン値から大きな変化はなかった（変化量は± 0.40 ng/mL 未満）。

OLE 期では、全体の P1NP 濃度の平均値は Week 26 で最大値の 88 ng/mL（範囲：20～213 ng/mL）に達した後、Week 58 で 70 ng/mL（範囲：26～131 ng/mL）に低下した。

CTx 濃度の平均値は Week 2 に 423 ng/L（範囲：90～1450 ng/L）、Week 4 に 520 ng/L（範囲：90～1260 ng/L）に上昇した。同様の期間のプラセボ群では、CTx 濃度の平均値はわずかに上昇し、Week 2 に 245 ng/L（範囲：90～410 ng/L）、その後わずかに減少して Week 4

に 225 ng/L（範囲：80～450 ng/L）となった。

Week 2 及び Week 4 の CTx 濃度の変化量は ACP-014 の各用量群及び ACP-014 群全体とプラセボ群の間で差が認められた。

OLE 期では、全体の CTx 濃度の平均値は、Week 12 で最大値の 804 ng/L（範囲：230～2540 ng/L）に達し、その後徐々に低下して Week 58 で 533 ng/L（範囲：80～2170 ng/L）となった。

（2）TCP-304 試験

TCP-304 試験の Week 26 の骨代謝マーカーの結果を表 2.7.3-38 に示す。また、P1NP 濃度及び CTx 濃度の推移をそれぞれ図 2.7.3-45 及び図 2.7.3-48 に示す。

ベースラインの骨代謝マーカーは基準範囲の低値を示し、副甲状腺機能低下症の病態及び骨リモデリングの抑制を反映していた。

ACP-014 群の P1NP 濃度は Week 12 までに上昇し、Week 26 でさらにわずかに上昇した。プラセボ群では P1NP 濃度に変化は認められなかった。P1NP 濃度には、ACP-014 群とプラセボ群の間で Week 12［群間差の LSM：60 ng/mL（95% CI：49, 71）、名目上の P< 0.0001］及び Week 26［群間差の LSM：78 ng/mL（95% CI：66, 89）、名目上の P< 0.0001］に差が認められた。

ACP-014 群の CTx 濃度は Week 12 までに上昇した後、わずかに減少した。プラセボ群では CTx 濃度に変化は認められなかった。CTx 濃度には、ACP-014 群とプラセボ群の間で Week 12［群間差の LSM：827 ng/L（95% CI：685, 968）、名目上の P< 0.0001］及び Week 26［群間差の LSM：712 ng/L（95% CI：607, 818）、名目上の P< 0.0001］に差が認められた。

（3）TCP-305 試験

TCP-305 試験の Week 26 及び Week 52 の骨代謝マーカーの結果を表 2.7.3-39 に示す。また、P1NP 濃度及び CTx 濃度の推移をそれぞれ図 2.7.3-46 及び図 2.7.3-49 に示す。

P1NP 濃度は Week 12 までに上昇し、Week 12 の平均値（SE）は 67.80 ng/mL（7.483 ng/mL）、ベースラインからの平均変化量は 30.34 ng/mL（5.931 ng/mL）であった。その後、P1NP 濃度は比較的安定して推移し、Week 26 の平均値（SE）は 74.11 ng/mL（8.443 ng/mL）、Week 52 では 68.45 ng/mL（6.757 ng/mL）であった。

CTx 濃度は Week 12 に最大値となり、Week 12 の平均値（SE）は 707.2 ng/L（86.95 ng/L）、ベースラインからの平均変化量は 531.5 ng/L（75.10 ng/L）であった。その後、CTx 濃度は年齢及び性別に応じて設定された基準範囲に向かって低下傾向を示し、Week 26 の平均値（SE）は 680.3 ng/L（63.53 ng/L）［平均変化量：504.6 ng/L（54.92 ng/L）］、Week 52 では 481.6 ng/L（61.75 ng/L）［平均変化量：311.8 ng/L（56.86 ng/L）］であった。

（4）骨代謝マーカーの要約

TCP-201 試験では、PTH 欠乏患者から予想されたとおり、ベースラインの P1NP 濃度及び CTx 濃度は基準範囲の低値にあった。TCP-201 試験では、ACP-014 投与後、CTx 濃度は

Week 12 に、P1NP 濃度は Week 26 に最大値となり、その後 Week 58 まで低下傾向を示し、ベースライン値よりも高い濃度を維持した。この傾向は、骨リモデリングが早期に亢進した後、骨格からカルシウムが生理的に動員される傾向と一致していた。TCP-304 試験及び TCP-305 試験でも Week 26 及び Week 52 まで同様の結果が得られた。

表 2.7.3-36　Week 4 の骨代謝マーカー（最大の解析対象集団、TCP-201 試験）

Bone Turnover Marker	ACP-014 (n/N=44/44)[b]			Placebo (n/N=15/15)[b]			LS Mean Difference (SE)	p-value
	Baseline Mean (SD)	Week 4 Mean (SD)	CFB to Week 4, LS Mean (SE)[a]	Baseline Mean (SD)	Week 4 Mean (SD)	CFB to Week 4, LS Mean (SE)[a]		
P1NP (ng/mL)[c]	33.76 (15.051)	34.97 (18.075)	0.88 (1.816)	40.29 (32.169)	40.69 (26.100)	1.39 (3.183)	-0.49 (3.627)	0.8925
CTx (ng/L)[d]	195 (115.2)	520 (307.9)	330 (29.4)	224 (106.0)	225 (114.9)	-14 (50.3)	345 (58.0)	<0.0001

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.2.5.1.1、DB Table 14.2.5.2.1、OLE Table 14.2.5.1.1、及び OLE Table 14.2.5.2.1］

Abbreviations: LS = Least squares; ITT = intent to treat; SD = Standard deviation; SE = Standard Error; CFB = Change from baseline.

[a] The ANCOVA model with unequal variance includes the change from baseline (or percent change from baseline) as the response variable, treatment and etiology of hypoparathyroidism as fixed effects and baseline value of the parameter as a covariate.

[b] N is the number of subjects in Full Analysis population; n is the number of subjects with data at both baseline and Week 26. Change from baseline is calculated for subjects with data at both baseline and Week 26.

[c] Procollagen 1 N-Terminal Propeptide normal ranges (ng/mL): premenopausal women (age ≥18 yo) = 15-59; postmenopausal women (age ≥18 yo) = 16-74; men (age ≥18 yo) = 14-86.

[d] C-terminal Telopeptide of Type I Collagen normal ranges (ng/L): premenopausal women (age ≥18 years old) = 30-570; postmenopausal women (age ≥18 years old) = 100-1010; men (age: 18-30 yo) = 160-870; men (age: 31-50 yo) = 90-630; men (age: 51-71 yo) = 40-840; men (age ≥71 yo) = no reference range.

表 2.7.3-37　Week 58 の骨代謝マーカー（最大の解析対象集団、TCP-201 試験）

Bone Turnover Marker	All ACP-014 (N=59)		
	Baseline Mean (SD) n/N	Week 58 Mean (SD) n/N	CFB to Week 58 Mean (SE) n/N
P1NP (ng/mL)[a]	56/59 35.90 (20.840)	56/59 70.00 (28.323)	56/59 34.09 (3.440)
CTx (ng/L)[b]	57/59 203 (113.7)	57/59 533 (319.5)	57/59 330 (34.7)

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.2.5.1.1、OLE Table 14.2.5.2.1］

Abbreviations: CFB = change from baseline; SE = Standard Error.

At each post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available are used to compute the statistical summaries.

N is the number of subjects in Full Analysis population; n is the number of subjects with data at both baseline and Week 26. Change from baseline is calculated for subjects with data at both baseline and Week 26.

[a] Procollagen 1 N-Terminal Propeptide normal ranges (ng/mL): premenopausal women (age ≥18 yo) = 15-59; postmenopausal women (age ≥18 yo) = 16-74; men (age ≥18 yo) = 14-86.

[b] 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 yo) = 160-870; men (age: 31-50 yo) = 90-630; men (age: 51-71 yo) = 40-840; men (age ≥71 yo) = no reference range.

表 2.7.3-38　Week 26 の骨代謝マーカー（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）

Bone Turnover Marker	ACP-014 (n/N=60/61)[b]			Placebo (n/N=19/21)[b]			LS Mean Difference (SE)	p-value
	Baseline Mean (SD)	Week 26 Mean (SD)	CFB to Week 26, LS Mean (SE)[a]	Baseline Mean (SD)	Week 26 Mean (SD)	CFB to Week 26, LS Mean (SE)[a]		
P1NP (ng/mL)[c]	34 (19.6)	120 (52.5)	81 (5.9)	31 (10.9)	37 (21.4)	4 (4.0)	78 (5.9)	<0.0001
CTx (ng/L)[d]	229 (195.4)	966 (445.1)	765 (51.7)	167 (63.1)	182 (98.1)	52 (35.0)	712 (52.8)	<0.0001

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.5.1.1 及び Table 14.2.5.2.1］
Abbreviations: CFB = Change from baseline; LS = Least squares; ITT = intent to treat; SD = Standard deviation; SE = Standard Error.
[a] The ANCOVA model with unequal variance includes the change from baseline (or percent change from baseline) as the response variable, treatment and etiology of hypoparathyroidism as fixed effects and baseline value of the parameter as a covariate.
[b] N is the number of subjects in ITT population; n is the number of subjects with data at both baseline and Week 26. Change from baseline is calculated for subjects with data at both baseline and Week 26.
[c] Procollagen 1 N-Terminal Propeptide normal ranges (ng/mL): premenopausal women (age ≥18 yo) = 15-59; postmenopausal women (age ≥18 yo) = 16-74; men (age ≥18 yo) = 14-86.
[d] C-terminal Telopeptide of Type I Collagen normal ranges (ng/L): premenopausal women (age ≥18 years old) = 30-570; postmenopausal women (age ≥18 years old) = 100-1010; men (age: 18-30 yo) = 160-870; men (age: 31-50 yo) = 90-630; men (age: 51-71 yo) = 40-840; men (age ≥71 yo) = no reference range.

表 2.7.3-39　Week 26 及び Week 52 の骨代謝マーカー（最大の解析対象集団、TCP-305 試験）

	ACP-014 (N=13)					
	Week 26			Week 52		
	Baseline Mean (SD) (n/N=13/13)	Week 26 Mean (SD) (n/N=13/13)	CFB to Week 26 Mean (SE)	Baseline Mean (SD) (n/N=12/13)	Week 52 Mean (SD) (n/N=12/13)	CFB to Week 52 Mean (SE)
P1NP (ng/mL)[a]	37.46 (12.729)	74.11 (30.441)	36.65 (7.235)	36.80 (13.059)	68.45 (23.408)	31.65 (6.146)
CTx (ng/L)[b]	175.7 (97.62)	680.3 (229.04)	504.6 (54.92)	169.8 (99.48)	481.6 (213.90)	311.8 (56.86)

Source:［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.5.1.1 及び Table 14.2.5.2.1］
Abbreviations: CFB = Change from baseline; SD = standard deviation; SE = standard error.
At each post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute the statistical summaries.
[a] Procollagen 1 N-Terminal Propeptide normal ranges (ng/mL): premenopausal women (age ≥18 years) = 15 to 59; postmenopausal women (age ≥18 years) = 16 to 74; men (age ≥18 years) = 14 to 86 ([redacted] 20[redacted]).
[b] Type I Collagen C-Telopeptide normal ranges (ng/L): premenopausal women (age ≥18 years) = 30 to 570; postmenopausal women (age ≥18 years) = 100 to 1010; men (age: 18 to 30 years) = 160 to 870; men (age: 31 to 50 years) = 90 to 630; men (age: 51 to 71 years) = 40 to 840; men (age ≥71 years) = no reference range ([redacted] 20[redacted]).

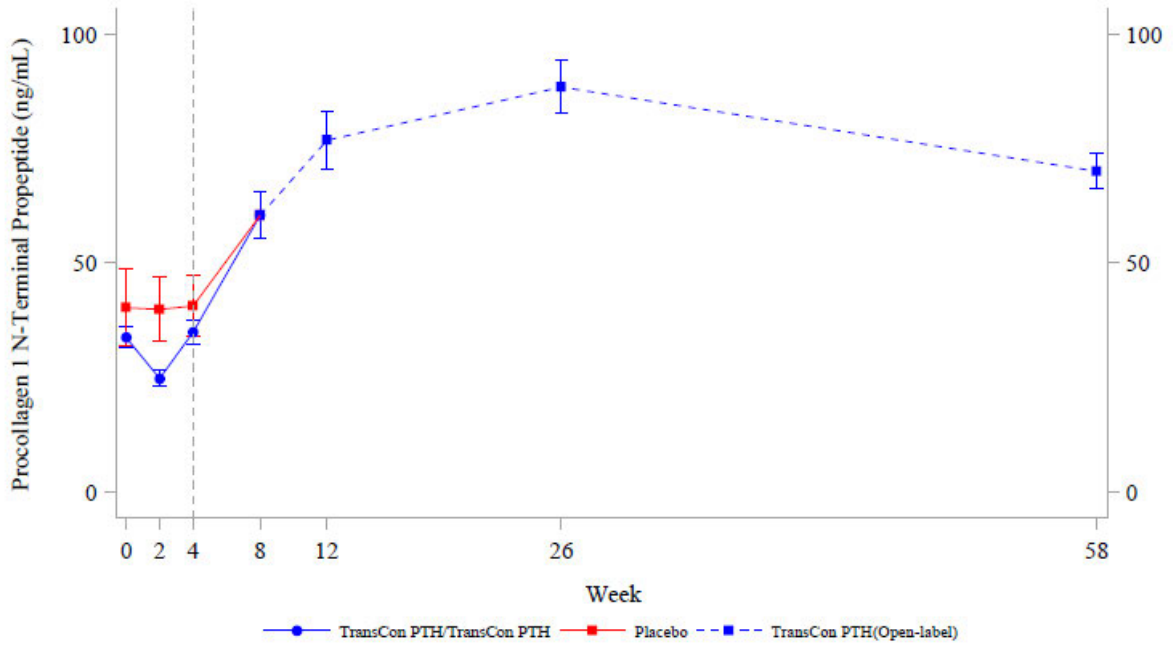


図 2.7.3-44　P1NP の平均値（± SE）の推移（最大の解析対象集団、TCP-201 試験）

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

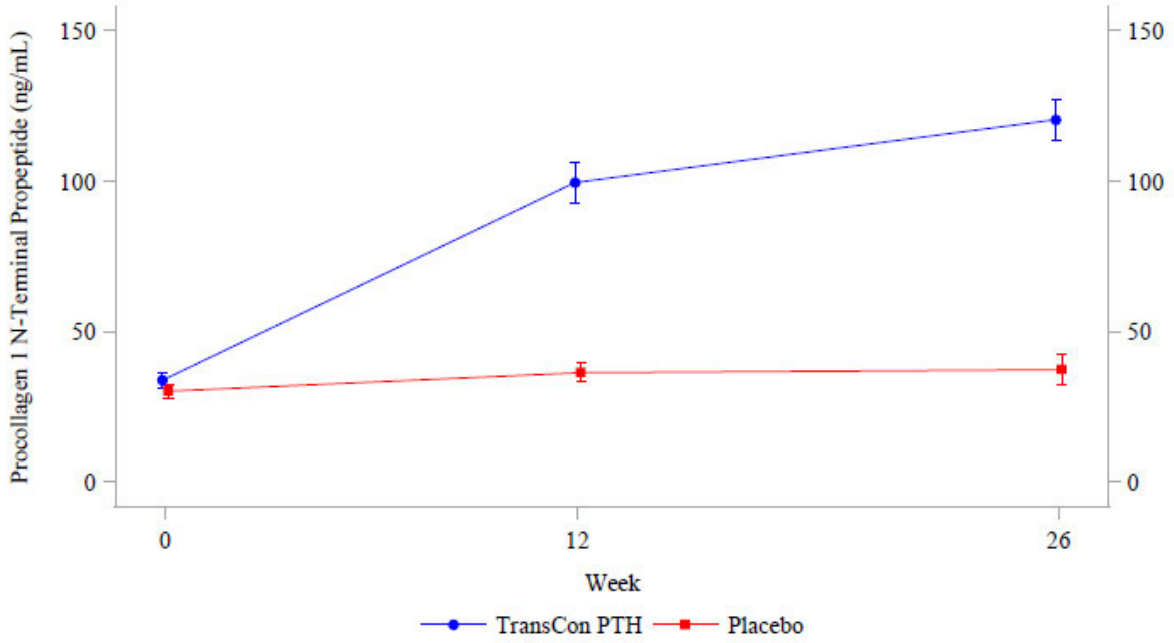


図 2.7.3-45　P1NP の平均値（± SE）の推移（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）

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

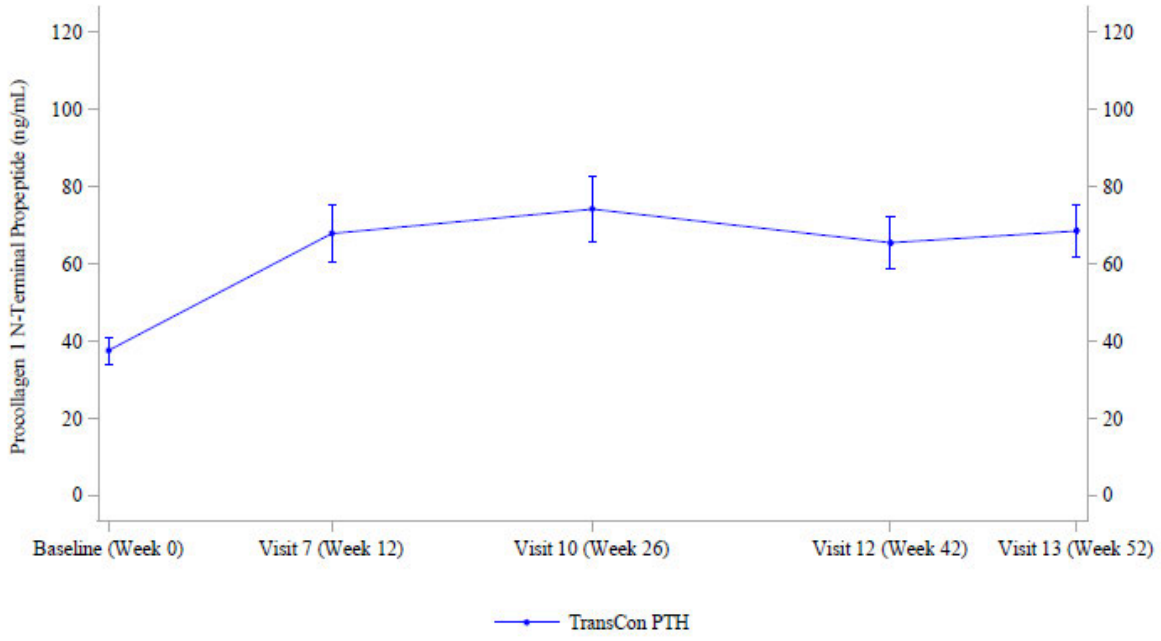


図 2.7.3-46　P1NP の平均値（± SE）の推移（最大の解析対象集団、TCP-305 試験）

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

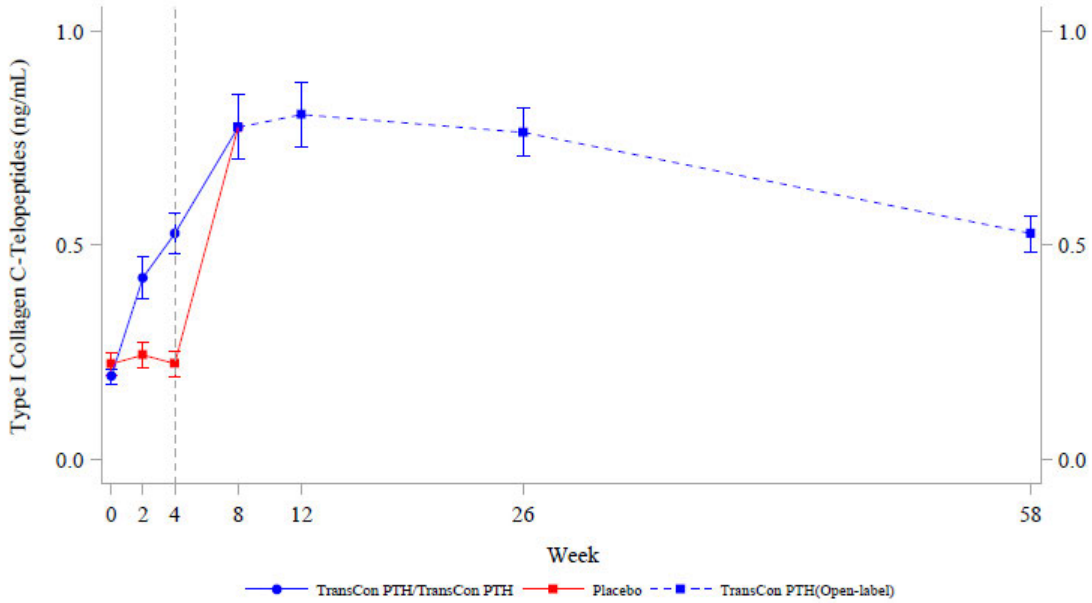


図 2.7.3-47　CTx の平均値（± SE）の推移（最大の解析対象集団、TCP-201 試験）

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Figure 14.400.6］
Abbreviations: SE = standard error; TransCon PTH = palopegteriparatide.
Note: Type I Collagen C-Telopeptide normal ranges (ng/L): premenopausal women (age ≥18 years old) = 30-570; postmenopausal women (age ≥18 y) = 100-1010; men (age: 18-30 y) = 160-870; men (age: 31-50 y) = 90-630; men (age: 51-71 y) = 40-840; men (age ≥71 y) = no reference range ([redacted] 20[redacted]).
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.2.5.2.1］

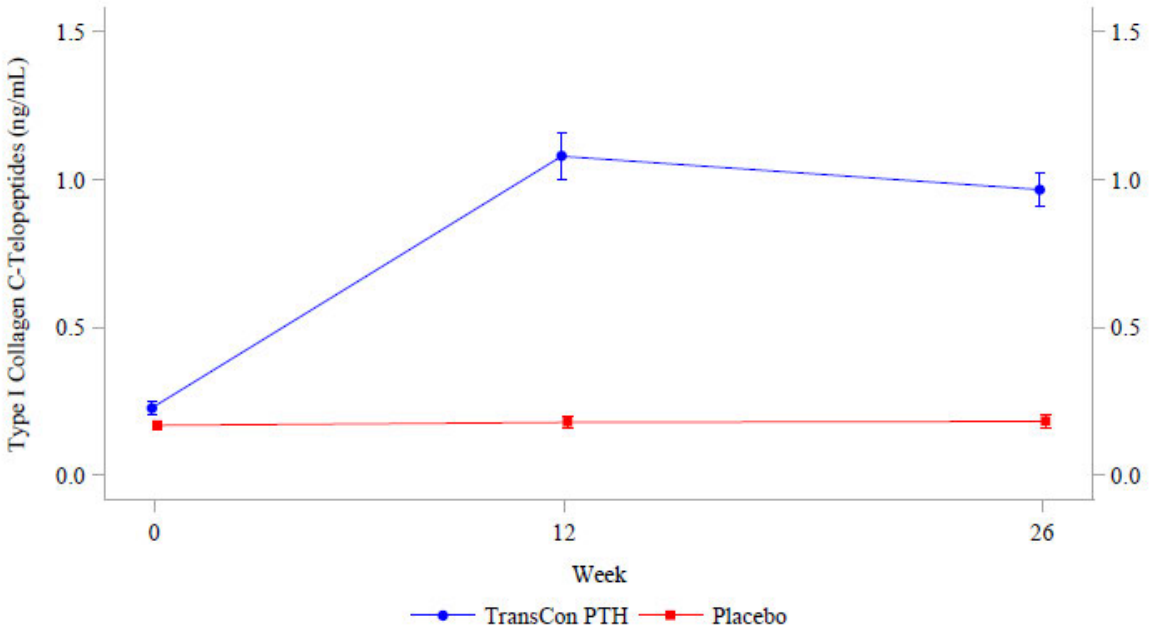


図 2.7.3-48　CTx の平均値（± SE）の推移（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Figure 14.400.6］
Abbreviations: ITT: intent to treat; SE: standard error; TransCon PTH: palopegteriparatide.
Type I Collagen C-Telopeptide normal ranges (ng/L): premenopausal women (age ≥18 years) = 30 to 570; postmenopausal women (age ≥ 18 years) = 100 to 1010; men (age: 18 to 30 years) = 160 to 870; men (age: 31 to 50 years) = 90 to 630; men (age: 51 to 71 years) = 40 to 840; men (age ≥ 71 years) = no reference range ([redacted]20[redacted]).
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.5.2.1］

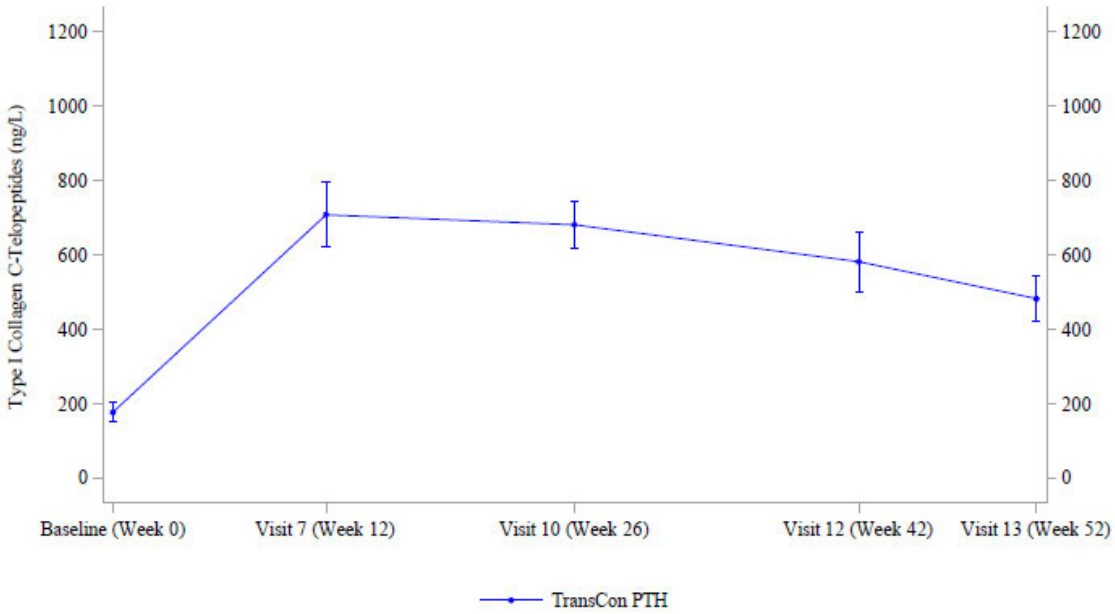


図 2.7.3-49　CTx の平均値（± SE）の推移（最大の解析対象集団、TCP-305 試験）

Source:［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Figure 14.2.5.2.3］
Note: 1 ng/mL = 1,000 ng/L.
Abbreviations: SE: standard error; TransCon PTH: palopegteriparatide.
Type I Collagen C-Telopeptide normal ranges (ng/L): premenopausal women (age ≥18 years) = 30 to 570; postmenopausal women (age ≥18 years) = 100 to 1010; men (age: 18 to 30 years) = 160 to 870; men (age: 31 to 50 years)

= 90 to 630; men (age: 51 to 71 years) = 40 to 840; men (age ≥71 years) = no reference range ([redacted] 20[redacted])
Note: The number of the subjects at each visit is shown in［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.5.2.2］

2.7.3.3.2.7　骨密度及び海綿骨スコア（TBS）

骨形成を亢進させ骨密度を上昇させることが骨粗鬆症の治療目標であるが、副甲状腺機能低下症の治療目標は高石灰化した骨格から生理的にカルシウムを動員することであり、これにより骨密度がわずかに低下する。

（1）TCP-201 試験

TCP-201 試験では、ベースライン値並びに Week 26、及び Week 58 での骨密度の変化量を DXA により評価した。骨密度の測定値（g/cm^2）は T スコア及び Z スコアに変換した。副甲状腺機能低下症患者で予想されたとおり、ベースラインの T スコア及び Z スコアは年齢及び性別で対応させた基準範囲を上回っていた[44)]。

全体として、主に海綿骨部位での Z スコアの平均値は、Week 26 と早い段階で 0 に向かって減少（正常化）する傾向を示した。ACP-014 の継続投与により、Z スコアの平均値は Week 58 まで年齢及び性別で対応させた基準値（Z スコアが 0.0）に向かって減少（正常化）した（表 2.7.3-10）。

（2）TCP-304 試験

副甲状腺機能低下症の被験者で予想されたとおり、TCP-304 試験では、ベースラインの T スコア及び Z スコアは、年齢及び性別を対応させた基準範囲を上回っていた。ACP-014 群では、ベースラインから Week 26 までに骨密度がわずかに減少（正常化）した。特に、橈骨 1/3 遠位部では変化が小さかった（表 2.7.3-16）。橈骨 1/3 遠位部は、他の解学的部位よりも皮質骨の比率が海綿骨よりも高い[47)]。海綿骨は皮質骨に比べて、破骨細胞の供給源である骨髄や血液に接する面積が大きく、骨代謝回転が高い[48)]。海綿骨の骨吸収は骨梁骨面で広く生じるのに対し、皮質骨では内骨膜面とハバース管面で生じる。

（3）TCP-305 試験

副甲状腺機能低下症患者に予想されたように、白人の基準値を用いたときのベースラインの T スコア及び Z スコアは年齢及び性別を対応させた基準値を上回っており、日本人の基準値を用いたときのそれぞれの値は白人の基準値を用いた場合より高かった。

前腕／橈骨 1/3 遠位部（主に皮質骨）を除く、主に海綿骨部位での Z スコアの平均値は Week 26 に大きく減少（正常化）し、Week 26 から Week 52 まではより緩やかに減少（正常化）した。日本人の基準値で補正した T スコア及び Z スコアは、白人の基準値で補正した T スコア及び Z スコアと同様の変化を示した（表 2.7.3-21）。

（4）骨密度の要約

いずれの治験でも、PTH 欠乏患者で予想されたとおり、ベースラインの Z スコアは高く、年齢及び性別を対応させた基準を上回っていた。TCP-201 試験では、ベースライン後の Z スコアは Week 26 までに年齢及び性別を対応させた基準値（Z スコアが 0.0）に最も近づき、その後 Week 58 まではほとんど変化しなかった（表 2.7.3-10）。TCP-304 では、ACP-014 群の Z スコアは Week 26 までに基準値に近づいた（表 2.7.3-16）。TCP-305 試験では、Week 26 の Z スコアは基準値にわずかに近づき、Week 26 から Week 52 まではより緩やかに減少（正常化）した（表 2.7.3-21）。骨リモデリングの指標である骨代謝マーカー及び骨密度は、骨格からカルシウムが生理的に動員されることを反映していた。

いずれの治験の Z スコアも、骨粗鬆症の診断閾値（Z スコアが–2 未満）を示唆する値よりはるかに高かった[49) 50)]。

いずれの治験でも ACP-014 の投与後に Z スコア及び T スコアはわずかに減少（正常化）した。この骨密度の変化の傾向は血清 CTx 及び P1NP の変化の傾向と一致し、PTH 濃度の生理的な上昇及び治験薬投与開始早期にみられる PTH 欠乏によって高石灰化した骨格からのカルシウムの生理的な動員と一致していた。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

部分集団間での効果の一貫性を評価するため、3 試験（TCP-201 試験、TCP-304 試験及び TCP-305 試験）で患者背景（病因）、主要評価項目及び主要な副次評価項目に対する部分集団解析を実施した。なお、TCP-201 試験及び TCP-305 試験の部分集団解析は事後解析である。

検討した部分集団を以下に示す。

- 年齢（50 歳未満、50 歳以上）
- 性別（女性、男性）
- 副甲状腺機能低下症の病因［術後、その他（自己免疫性、特発性、及び遺伝性）］
- 副甲状腺機能低下症の罹病期間（5 年未満、5 年以上 10 年未満、10 年以上 20 年未満、20 年以上）
- 地域（北米、その他）
- 女性の閉経状態（閉経前、閉経後）

主要な副次評価項目の部分集団解析の Forest plot を 2.7.3.2.3.7.3 項に示した。Forest plot では、2 値アウトカムの場合には各部分集団のレスポンダー割合のオッズ比及びその 95% CI、連続値アウトカムの場合には LSM 差及びその 95% CI を示した。

2.7.3.3.3.1　TCP-304 試験の主要評価項目の部分集団解析

TCP-304 試験の主要評価項目の部分集団解析の結果を表 2.7.3-40 に示す。

主要評価項目では、一部の部分集団では被験者数が少ないことによりばらつきが認められたものの、一貫して ACP-014 群で良好な結果であった。

表 2.7.3-40　主要評価項目の部分集団解析（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）

	ACP-014 n/N Proportion (95% CI)	Placebo n/N Proportion (95% CI)	p-value[a]
Number of Subjects Meeting the Primary Endpoint Criteria at Week 26			
Overall	48/61 78.7 (66.3, 88.1)	1/21 4.8 (0.1, 23.8)	<0.0001
Age			
<50 Years Old	23/28 82.1 (63.1, 93.9)	1/14 7.1 (0.2, 33.9)	<0.0001
≥50 Years Old	25/33 75.8 (57.7, 88.9)	0/7 0.0 (0.0, 41.0)	0.0003
Gender			
Female	39/46 84.8 (71.1, 93.7)	1/18 5.6 (0.1, 27.3)	<0.0001
Male	9/15 60.0 (32.3, 83.7)	0/3 0.0 (0.0, 70.8)	0.2059
Etiology of hypoparathyroidism			
Postsurgical	42/52 80.8 (67.5, 90.4)	1/18 5.6 (0.1, 27.3)	<0.0001
Other (autoimmune, idiopathic, and genetic)	6/9 66.7 (29.9, 92.5)	0/3 0.0 (0.0, 70.8)	0.1818
Duration of hypoparathyroidism			
<5 Years	13/22 59.1 (36.4, 79.3)	0/2 0.0 (0.0, 84.2)	0.1993
≥5 and <10 Years	10/11 90.9 (58.7, 99.8)	1/10 10.0 (0.3, 44.5)	0.0003
≥10 and <20 Years	17/18 94.4 (72.7, 99.9)	0/6 0.0 (0.0, 45.9)	<0.0001
≥20 Years	8/10 80.0 (44.4, 97.5)	0/3 0.0 (0.0, 70.8)	0.0350
Region			
North America	31/39 79.5 (63.5, 90.7)	0/12 0.0 (0.0, 26.5)	<0.0001
Europe	17/22 77.3 (54.6, 92.2)	1/9 11.1 (0.3, 48.2)	0.0012
Menopausal status (female subjects)			
Premenopausal Status	24/27 88.9 (70.8, 97.6)	1/15 6.7 (0.2, 31.9)	<0.0001
Postmenopausal Status	15/19 78.9 (54.4, 93.9)	0/3 0.0 (0.0, 70.8)	0.0227

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.1.1 及び Table 14.2.1.8～Table 14.2.1.21］

Abbreviations: CI: confidence interval; ITT: intent to treat.

[a] The Fisher's exact test is used to compare the primary endpoint response rates between ACP-014 group and placebo group.

N = the total number of subjects in the treatment group; n = the number of subject with who met the primary endpoint and were considered as responder.

Subjects with missing data on one or more of the criteria are considered as non-responders.

2.7.3.3.3.2　TCP-304 試験の主要な副次評価項目の部分集団解析

TCP-304 試験の主要な副次評価項目の部分集団解析の結果を表 2.7.3-41 に示す。

各部分集団の HPES-Symptoms 身体領域スコア及び認知領域スコア、並びに HPES-Impact 身体機能領域スコア及び日常生活領域スコアでは、一部の部分集団では被験者数が少ないことによりばらつきが認められたものの、一貫して ACP-014 群でおおむね良好な結果であった。

各部分集団の SF-36 身体機能スコアは、一部の部分集団では被験者数が少ないことによりばらつきが認められたものの、被験者数が少ない部分集団を除き、ACP-014 群でおおむね良好な結果であった。

表 2.7.3-41　主要な副次評価項目の部分集団解析（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）

Key Secondary Endpoints	Change from Baseline to Week 26, LS Mean (SE)[a]			p-value
	ACP-014 n/N	Placebo[b] n/N	Difference	
HPES-Symptom				
Physical Domain				
Physical domain score by age				
<50 years old	28/28 -25.19 (2.917)	12/14 -5.31 (4.326)	-19.88 (4.870)	0.0002
≥50 years old	31/33 -8.73 (7.844)	7/7 3.49 (9.671)	-12.22 (6.388)	0.0642
Physical domain score by sex				
Female	46/46 -23.11 (4.166)	17/18 -7.16 (4.967)	-15.95 (4.270)	0.0004
Male	13/15 -15.41 (4.197)	2/3 0.857 (10.727)	-16.27 (11.538)	0.1861
Physical domain score by etiology				
Postsurgical	50/52 -21.73 (2.080)	17/18 -6.06 (3.585)	-15.68 (4.161)	0.0004
Other (autoimmune, idiopathic, genetic)	9/9 -13.56 (5.114)	2/3 5.82 (11.127)	-19.38 (12.388)	0.1563
Physical domain score by duration				
<5 years	21/22 -25.99 (4.712)	2/2 6.76 (10.025)	-32.76 (9.236)	0.0022
≥5 years and <10 years	10/11 -18.95 (5.452)	8/10 -2.62 (6.108)	-16.33 (8.260)	0.0667
≥10 years and <20 years	18/18 -22.835 (4.251)	6/6 -16.14 (7.698)	-6.69 (8.180)	0.4229
≥20 years	10/10 -8.42 (4.119)	3/3 -5.02 (6.482)	-3.41 (8.020)	0.6811
Physical domain score by region				
North America	37/39 -22.95 (3.517)	11/12 -3.809 (5.364)	-19.14 (5.687)	0.0016
Europe	22/22 -16.89 (3.739)	8/9 -6.53 (5.356)	-10.36 (4.959)	0.0466
Physical domain score by menopausal status				
Premenopausal	27/27 -23.51 (4.667)	14/15 -10.87 (5.520)	-12.64 (5.226)	0.0206
Postmenopausal	19/19 -17.71 (2.529)	3/3 15.66 (6.365)	-33.37 (6.849)	0.0001

表 2.7.3-41 主要な副次評価項目の部分集団解析（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）（続き）

Key Secondary Endpoints	Change from Baseline to Week 26, LS Mean (SE)[a]			p-value
	ACP-014 n/N	Placebo[b] n/N	Difference	
Cognitive Domain				
Cognitive domain score by age				
<50 years old	28/28 -25.48 (3.354)	12/14 -7.67 (5.313)	-17.81 (5.771)	0.0039
≥50 years old	31/33 -11.70 (7.489)	7/7 -1.11 (9.173)	-10.59 (6.179)	0.0956
Cognitive domain score by Sex				
Female	46/46 -17.94 (4.210)	17/18 -3.19 (5.161)	-14.75 (4.366)	0.0013
Male	13/15 -16.89 (3.864)	2/3 -15.61 (9.974)	-1.285 (10.730)	0.9069
Cognitive domain score by etiology				
Postsurgical	50/52 -23.56 (2.241)	17/18 -8.05 (3.842)	-15.52 (4.448)	0.0009
Other (autoimmune, idiopathic, genetic)	9/9 -6.50 (3.863)	2/3 -3.23 (8.212)	-3.274 (9.085)	0.7279
Cognitive domain score by duration				
<5 years	21/22 -25.33 (7.033)	2/2 5.241 (15.206)	-30.57 (13.923)	0.0408
≥5 years and <10 years	10/11 -25.91 (4.210)	8/10 -8.24 (4.707)	-17.68 (6.315)	0.0135
≥10 years and <20 years	18/18 -14.57 (3.914)	6/6 -11.03 (7.168)	-3.54 (7.361)	0.6362
≥20 years	10/10 -11.10 (3.611)	3/3 -10.34 (5.806)	-0.77 (7.155)	0.9170
Cognitive domain score by region				
North America	37/39 -24.98 (3.822)	11/12 -7.97 (5.882)	-17.00 (6.139)	0.0082
Europe	22/22 -12.44 (3.644)	8/9 -2.40 (5.401)	-10.04 (4.812)	0.0470
Cognitive domain score by menopausal status (female subjects)				
Premenopausal	27/27 -20.75 (4.635)	14/15 -5.91 (5.837)	-14.84 (5.356)	0.0087
Postmenopausal	19/19 -15.46 (2.916)	3/3 9.58 (7.479)	-25.04 (8.076)	0.0059
HPES-Impact				
Physical Functioning Domain				
Physical functioning domain score by age				
<50 years old	28/28 -22.67 (3.264)	12/14 -3.00 (4.904)	-19.67 (5.496)	0.0010
≥50 years old	31/33 -0.831 (8.862)	7/7 16.19 (10.870)	-17.02 (7.163)	0.0233
Physical functioning domain score by sex				
Female	46/46 -21.16 (4.686)	17/18 -3.63 (5.711)	-17.54 (4.877)	0.0007
Male	13/15 -7.13 (4.815)	2/3 7.01 (12.569)	-14.14 (13.556)	0.3193
Physical functioning domain score by etiology				
Postsurgical	50/52 -19.97 (2.415)	17/18 -4.79 (4.157)	-15.19 (4.820)	0.0025

表 2.7.3-41 主要な副次評価項目の部分集団解析（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）（続き）

Key Secondary Endpoints	Change from Baseline to Week 26, LS Mean (SE)[a]			p-value
	ACP-014 n/N	Placebo[b] n/N	Difference	
Other (autoimmune, idiopathic, genetic)	9/9 -11.82 (4.753)	2/3 20.69 (10.380)	-32.51 (11.567)	0.0228
Physical functioning domain score by duration				
<5 years	21/22 -25.51 (6.268)	2/2 8.82 (13.325)	-34.33 (12.342)	0.0119
≥5 years and <10 years	10/11 -14.35 (6.311)	8/10 -3.94 (7.095)	-10.40 (9.724)	0.3015
≥10 years and <20 years	18/18 -19.44 (4.090)	6/6 -10.48 (7.444)	-8.96 (7.644)	0.2547
≥20 years	10/10 -6.70 (5.761)	3/3 2.49 (9.036)	-9.19 (11.193)	0.4330
Physical functioning domain score by region				
North America	37/39 -20.93 (3.904)	11/12 -5.25 (5.970)	-26.19 (6.348)	0.0002
Europe	22/22 -12.35 (3.999)	8/9 -9.53 (5.835)	-2.82 (5.277)	0.5971
Physical functioning score by menopausal status (female subjects)				
Premenopausal	27/27 -22.44 (5.287)	14/15 -5.74 (6.488)	-16.70 (6.087)	0.0093
Postmenopausal	19/19 -18.70 (3.280)	3/3 8.41 (8.344)	-27.11 (8.997)	0.0072
Daily Life Domain				
Daily life domain score by age				
<50 years old	28/28 -20.94 (3.255)	12/14 -1.02 (4.892)	-19.93 (5.445)	0.0008
≥50 years old	31/33 -9.18 (8.540)	7/7 5.90 (10.557)	-15.08 (6.977)	0.0378
Daily life domain score by sex				
Female	46/46 -18.57 (4.651)	17/18 -2.44 (5.658)	-16.12 (4.830)	0.0015
Male	13/15 -12.46 (3.711)	2/3 8.98 (9.454)	-21.44 (10.164)	0.0586
Daily life domain score by etiology				
Postsurgical	50/52 -18.26 (2.336)	17/18 -2.42 (4.015)	-15.83 (4.653)	0.0012
Other (autoimmune, idiopathic, genetic)	9/9 -10.74 (4.393)	2/3 -14.86 (9.430)	-25.60 (10.460)	0.0401
Daily life domain score by duration				
<5 years	21/22 -21.24 (6.039)	2/2 11.43 (13.289)	-32.68 (12.190)	0.0148
≥5 years and <10 years	10/11 -18.89 (6.246)	8/10 -0.27 (7.006)	-18.63 (9.526)	0.0695
≥10 years and <20 years	18/18 -18.20 (4.050)	6/6 -12.54 (7.349)	-5.66 (7.615)	0.4664
≥20 years	10/10 -3.72 (4.951)	3/3 3.10 (7.782)	-6.82 (9.629)	0.4969

表 2.7.3-41　主要な副次評価項目の部分集団解析（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）（続き）

Key Secondary Endpoints	Change from Baseline to Week 26, LS Mean (SE)[a]			p-value
	ACP-014 n/N	Placebo[b] n/N	Difference	
Daily life domain score by region				
North America	37/39 -19.26 (3.727)	11/12 6.73 (5.711)	-25.99 (6.033)	<0.0001
Europe	22/22 -13.27 (3.314)	8/9 -10.66 (4.855)	-2.61 (4.390)	0.5566
Daily life domain score by menopausal status (female subjects)				
Premenopausal	27/27 -20.74 (4.956)	14/15 -4.15 (6.048)	-16.59 (5.662)	0.0058
Postmenopausal	19/19 -13.35 (3.894)	3/3 7.77 (9.816)	-21.11 (10.566)	0.0602
SF-36				
Physical functioning score by age				
<50 years old	28/28 5.82 (1.040)	12/14 0.70 (1.581)	5.12 (1.758)	0.0061
≥50 years old	31/33 7.52 (3.802)	7/7 1.65 (4.875)	5.87 (3.238)	0.0786
Physical functioning score by sex				
Female	46/46 4.23 (1.848)	17/18 -1.12 (2.263)	5.35 (1.948)	0.0079
Male	13/15 3.48 (1.198)	2/3 1.32 (3.057)	2.16 (3.284)	0.5247
Physical functioning score by etiology				
Postsurgical	50/52 5.33 (0.922)	17/18 0.09 (1.593)	5.23 (1.851)	0.0063
Other (autoimmune, idiopathic, genetic)	9/9 4.21 (2.094)	2/3 0.34 (4.448)	3.87 (4.919)	0.4538
Physical functioning score by duration				
<5 years	21/22 7.30 (2.192)	2/2 4.04 (4.527)	3.26 (4.221)	0.4495
≥5 years and <10 years	10/11 5.08 (2.875)	8/10 -3.46 (3.228)	8.54 (4.406)	0.0718
≥10 years and <20 years	18/18 3.75 (1.477)	6/6 2.92 (2.763)	0.83 (2.873)	0.7762
≥20 years	10/10 5.05 (1.919)	3/3 2.17 (3.068)	2.87 (3.859)	0.4752
Physical functioning score by region				
North America	37/37 6.24 (1.611)	11/12 -2.64 (2.463)	8.89 (2.624)	0.0015
Europe	22/22 4.71 (0.785)	8/9 5.32 (1.191)	-0.61 (1.080)	0.5793
Physical functioning score by menopausal status (female subjects)				
Premenopausal	27/27 4.67 (1.964)	14/15 -0.06 (2.423)	4.73 (2.284)	0.0455
Postmenopausal	19/19 4.63 (1.433)	3/3 -6.82 (3.772)	11.45 (4.092)	0.0115

Source: [5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.2.2～Table 14.2.2.15、Table 14.2.2.19～Table 14.2.2.32、Table 14.2.2.36～Table 14.2.2.49]

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent to treat.

[a] The ANCOVA model includes the change from baseline as the response variable, treatment and etiology of hypoparathyroidism as fixed effects and baseline value of the parameter as a covariate based on observed cases in

non-imputed dataset (i.e, subjects with both baseline and the corresponding visit values available).
[b] N = the total number of subjects in the treatment group; n = the number of subject with data for the category.

2.7.3.3.3.3 DXA による骨密度の部分集団解析

以下の部分集団で骨密度の部分集団解析を実施した。

- 性別（女性、男性）
- 女性の閉経状態（閉経前、閉経後）
- 副甲状腺機能低下症の罹病期間（5 年未満、5 年以上 10 年未満、10 年以上 20 年未満、20 年以上）

2.7.3.3.3.3.1 TCP-201 試験

TCP-201 試験での閉経状態（閉経前、閉経後）の部分集団での DXA による骨密度を表 2.7.3-42 に示す。

ACP-014 群の女性被験者でのベースラインの Z スコアは閉経の有無にかかわらず同様であり、その後すべての部位で同程度低下した。T スコアの平均値は、すべての部位で骨減少症の範囲（−1.0 以上）を上回っていた。

表 2.7.3-42　閉経状態（閉経前、閉経後）の部分集団での DXA による骨密度（最大の解析対象集団、TCP-201 試験）

Female Baseline Menopausal Status Parameter (Mean)	Baseline	Week 26	Week 58	Change from Baseline to Week 58
Location/Region: Lumbar Spine/Adjusted Total (Corrected Values)				
Premenopausal (N=31)				
n	30	24	24	24
BMD (g/cm^2)	1.299	1.240	1.226	-0.096
T-score	1.487	0.792	0.678	-0.813
Z-score	1.770	1.060	0.973	-0.770
Postmenopausal (N=17)				
n	17	13	13	13
BMD (g/cm^2)	1.142	1.086	1.091	-0.086
T-score	0.277	-0.375	-0.326	-0.742
Z-score	1.681	1.042	1.087	-0.672
Location/Region: Femoral Neck (Corrected Values)				
Premenopausal (N=31)				
n	31	25	25	25
BMD (g/cm^2)	1.022	0.992	0.973	-0.080
T-score	0.403	-0.021	-0.164	-0.590
Z-score	0.945	0.540	0.419	-0.549
Postmenopausal (N=17)				
n	16	12	12	12
BMD (g/cm^2)	0.884	0.828	0.847	-0.074
T-score	-0.409	-1.025	-0.873	-0.561
Z-score	0.923	0.345	0.496	-0.509
Location/Region: Total Hip (Corrected Values)				
Premenopausal (N=31)				
n	31	25	25	25
BMD (g/cm^2)	1.073	1.034	1.018	-0.073
T-score	0.726	0.334	0.204	-0.581
Z-score	1.020	0.647	0.533	-0.549
Postmenopausal (N=17)				
n	16	12	12	12
BMD (g/cm^2)	0.958	0.896	0.911	-0.073
T-score	-0.112	-0.679	-0.560	-0.589
Z-score	0.922	0.397	0.520	-0.529
Location/Region: Forearm/Radius 1/3 Distal (Corrected Values)				
Premenopausal (N=31)				
n	30	24	24	24
BMD (g/cm^2)	0.814	0.838	0.835	-0.012
T-score	0.025	-0.007	-0.035	-0.123
Z-score	0.276	0.199	0.188	-0.091
Postmenopausal (N=17)				
n	16	12	11	11
BMD (g/cm^2)	0.749	0.750	0.765	-0.039
T-score	-0.420	-0.703	-0.541	-0.456
Z-score	0.905	0.648	0.725	-0.366

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 Table 14.2.6.3］

Abbreviation: BMD = bone mineral density.

[a] Statistical summaries are computed from all subjects with data at baseline.

[b] At post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available were used

to compute the statistical summaries.

2.7.3.3.3.3.2　TCP-304 試験

TCP-304 試験での閉経状態（閉経前、閉経後）の部分集団での DXA による骨密度を表 2.7.3-43 に示す。

ACP-014 群の女性被験者では、ベースラインの Z スコアは閉経の有無にかかわらず同様であり、その後すべての部位で同程度低下した。T スコアの平均値は、すべての部位で骨減少症の範囲（−1.0 以上）を上回っていた［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.400.11 及び Table 14.400.12］。

表 2.7.3-43　閉経状態（閉経前、閉経後）の部分集団での DXA による骨密度（ITT 解析対象集団、TCP-304 試験）

Location/Region Baseline Menopausal Status Parameter (Mean)	Baseline[a]	Week 26 (Observed Value)	Change fromBaseline to Week 26[b]
Location/Region: Lumbar Spine/Adjusted Total (Corrected Values)			
Premenopausal (N=27)			
n	26	26	26
BMD (g/cm^2)	1.229	1.134	-0.094
T-score	1.257	0.421	-0.837
Z-score	1.586	0.771	-0.815
Postmenopausal (N=19)			
n	19	19	19
BMD (g/cm^2)	1.122	1.032	-0.091
T-score	0.186	-0.609	-0.795
Z-score	1.514	0.757	-0.756
Location/Region: Femoral Neck (Corrected Values)			
Premenopausal (N=27)			
n	26	26	26
BMD (g/cm^2)	0.966	0.900	-0.066
T-score	0.417	-0.107	-0.524
Z-score	0.941	0.435	-0.505
Postmenopausal (N=19)			
n	19	19	19
BMD (g/cm^2)	0.867	0.810	-0.057
T-score	-0.511	-0.955	-0.444
Z-score	0.754	0.339	-0.414
Location/Region: Total Hip (Corrected Values)			
Premenopausal (N=27)			
n	26	26	26
BMD (g/cm^2)	1.042	0.981	-0.061
T-score	0.643	0.149	-0.494
Z-score	0.925	0.445	-0.480
Postmenopausal (N=19)			
n	19	19	19
BMD (g/cm^2)	0.991	0.914	-0.077
T-score	0.186	-0.432	-0.618
Z-score	1.135	0.546	-0.588
Location/Region: Forearm/Radius 1/3 Distal (Corrected Values)			
Premenopausal (N=27)			
n	27	27	27
BMD (g/cm^2)	0.747	0.751	0.004
T-score	-0.027	0.037	0.064
Z-score	0.298	0.379	0.081
Postmenopausal (N=19)			
n	19	19	19
BMD (g/cm^2)	0.738	0.734	-0.003
T-score	-0.518	-0.564	-0.046
Z-score	0.678	0.680	0.002

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.400.11 及び Table 14.400.12］

Abbreviation: BMD = bone mineral density.

[a] Statistical summaries are computed from all subjects with data at baseline.

[b] At post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available were

used to compute the statistical summaries.

2.7.3.3.3.4 患者背景（病因）による主要評価項目及び主要な副次評価項目の部分集団解析

TCP-201 試験、TCP-304 試験、及び TCP-305 試験の主要評価項目及び主要な副次評価項目の部分集団解析の結果をそれぞれ［2.7.6.5.4 項］、［2.7.6.6.2.3 項］、及び［2.7.6.7.4 項］に示す。なお、TCP-201 試験及び TCP-305 試験での部分集団解析は事後解析である。

TCP-304 試験及び TCP-201 試験では、術後副甲状腺機能低下症の結果は、副甲状腺機能低下症患者全体と同様であった。また、TCP-305 試験も被験者数が少ないものの、同様の結果であった。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 用量設定の根拠

（1）CT-103 試験（第I相試験）

CT-103 試験は、単施設、無作為化、first-in-human、二重盲検、プラセボ対照、SAD/MAD 試験であり、健康成人を対象に ACP-014 を皮下投与した。本治験は 7 用量の SAD コホートと 6 用量の MAD コホートで構成された。本治験の結果から、健康成人での ACP-014 投与時に遊離 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。この結果から、1 日 1 回 10 日間投与後のほぼ定常状態で 24 時間にわたってピーク対トラフ比は約 1.27～1.55 と低く、持続的静脈内投与に類似した PK プロファイルが示された。ACP-014 投与により、血清カルシウム濃度も用量依存的に上昇し、高用量群では軽度の高カルシウム血症（基準範囲を上回る）が認められた。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量の増加にもかかわらず、FECa はすべてのコホートで基準範囲内を維持した。血清リン濃度は ACP-014 の用量の増加に伴い低下する傾向を示し、血清マグネシウム濃度は ACP-014 の用量の増加に伴い上昇する傾向が認められた。

CT-103 試験の結果から、PTH（1-34）12～20 µg/日の範囲の用量で有効性が認められ、忍容性も良好であることが示唆された。健康成人では、血管拡張症状に基づき PTH（1-34）20 µg/日が最大耐用量と判断され、PTH（1-34）12 µg/日は血清カルシウムの上昇が認められた最低用量であった。PTH が欠乏している副甲状腺機能低下症患者では、PTH（1-34）20 µg/日を超える用量が有効で、忍容性も良好である可能性が考えられた。したがって、第II相試験の TCP-201 試験の盲検期では用量を PTH（1-34）15、18、及び 21 µg/日に設定した。OLE 期では、個別の至適用量［PTH（1-34）6～60 µg/日］まで用量を調節した。投与には 3 種類のペンを使用した［それぞれ PTH（1-34）として 6、9、及び 12 µg、15、18、及び 21 µg、並びに 24、27、及び 30 µg を投与可能］。

（2）TCP-201 試験（第II相試験）

TCP-201 試験では、4 つの投与群のいずれかに被験者を 1:1:1:1 の比率で割り付けた。

- ACP-014 15 µg/日群
- ACP-014 18 µg/日群

- ACP-014 21 μg/日群
- プラセボ群

TCP-201 試験では、4 週間の盲検期を通して治験薬の用量は一定とした。血清カルシウム濃度が基準範囲となるように、治験参加前に使用していた副甲状腺機能低下症の治療薬及びサプリメントの用量を最適化した。

Visit 3（Week 4）に被験者は OLE 期に移行した。

- 活性型ビタミン D が投与されていた場合、ACP-014 の用量は 15 μg/日で開始し、盲検期と同様に活性型ビタミン D 及びカルシウムの用量を最適化した。
- 活性型ビタミン D が投与されていなかった場合、盲検期と同じ用量で ACP-014 の投与を継続した。

OLE 期で規定した用量範囲は 6～60 μg/日であった。

TCP-201 試験では、4 週間の盲検期に ACP-014 を固定用量（15、18、又は 21 μg/日）で投与した。その結果、ACP-014 18 μg/日では有効性及び良好な忍容性が認められ、ACP-014 21 μg/日と比較して高カルシウム血症の発現割合が低かった［18 μg/日群：1 名（6.7%）、21 μg/日群：2 名（13.3%）］。また、ACP-014 18 μg/日では臨床的に重要な低カルシウム血症は認められなかった。Week 84 までの OLE 期で投与された ACP-014 の用量範囲は 6～54 μg/日であり、用量調節により多くの被験者が血清カルシウム濃度の正常化とカルシウム及び活性型ビタミン D 投与からの離脱を達成した。

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

（3）TCP-304 試験（第III相試験）

TCP-304 試験では、すべての被験者の開始用量を ACP-014 18 μg/日とし、用量調節アルゴリズムに従って 6～60 μg/日の範囲で 3 μg/日ずつ至適用量まで個別に用量を調節した。用量調節アルゴリズムを図 2.7.3-50 に示す。

治験薬に加え、カルシウム及び活性型ビタミン D も、血清カルシウム濃度測定時に用量調節アルゴリズムに従って調節した。

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

盲検期終了時（Week 26）、治療用量のカルシウム及び活性型ビタミン D 投与から離脱した被験者の多くで血清カルシウム濃度が基準範囲であった。Week 26 までの ACP-014 の用量の範囲は 9～54 μg/日（逸脱によるプラセボの誤投与を除く）であり、被験者ごとに異なる用量の必要性が示唆された。多くの被験者の用量は 15～30 μg/日であった。

（4）TCP-305 試験（第III相試験）

TCP-305 試験では、TCP-304 試験と同様に開始用量を 18 μg/日とし、用量調節アルゴリズムに従って個別に 3 μg/日ずつ至適用量まで調節した（図 2.7.3-50）。用量範囲は 6～60 μg/日とした。

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

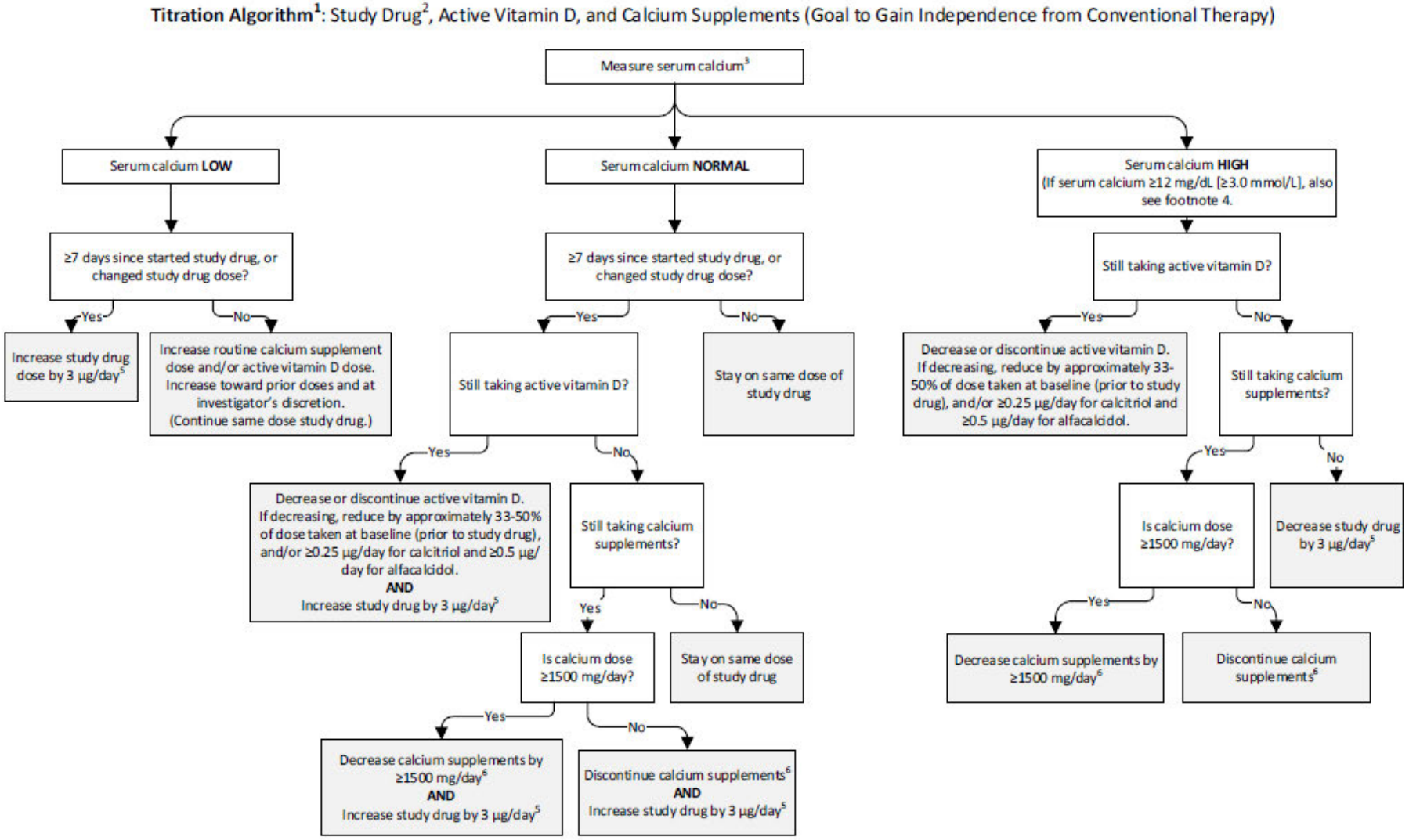


図 2.7.3-50　用量調節アルゴリズム

1 At Visit 1 (Week 0, Day 1), start study drug at 18 µg/day and decrease active vitamin D dose by 33-50% (e.g., skip second dose of the day if taking BID, and skip final dose of the day if taking TID).
2 Study drug refers to ACP-014 or placebo.
3 sCa refers to either albumin-adjusted sCa and/or 2. For the purposes of this trial, the normal ranges are: albumin-adjusted sCa 8.3-10.6 mg/dL (2.07-2.64 mmol/L); ionized calcium 1.16-1.32 mmol/L.
4 If albumin-adjusted sCa ≥12.0 mg/dL (3.00 mmol/L) or ionized calcium ≥1.50 mmol/L, hold study drug for approximately 2-3 days. Remember to resume study drug therapy afterwards. Also reduce study drug, active vitamin D, or calcium as per algorithm.
5 Check sCa within 7-14 days after any changes in study drug dose; standing calcium, standing vitamin D doses; or sCa outside the normal range. A scheduled visit or LV within 7-14 days meets this requirement. When scheduled study visits occur less frequently (e.g. 13 weeks apart) then an ULV should be pursued.
6 The goal is to demonstrate independence from therapeutic doses of calcium supplements. In case needed to meet recommended dietary intake of calcium, it is permitted to take calcium supplements ≤600 mg/day as a nutritional supplement for the sake of reaching the recommended dietary intake.
Notes:
Adjustments of study drug, calcium and/or active vitamin D will be made per the titration algorithm based on the results of the most recent laboratory results whether scheduled or unscheduled. When central and local calcium values are obtained concurrently, local values should be used to guide titration.
At all times during the trial, subjects with symptoms of hypocalcemia may take PRN doses of calcium (preferred) and/or active vitamin D, and/or do an ULV visit to measure sCa. Subjects with symptoms of hypercalcemia may hold doses of study drug for 1 day and/or do an ULV to measure sCa. An ULV must be performed within 7 days of a PRN supplement dose or a held dose. If due to symptoms >2 PRN doses of SoC are taken or >2 doses of SoC and/or study drug are held within those 7 days, an ULV is required within 2 days of the third PRN or held dose.

2.7.3.4.2 PK 及び PD

健康成人の PK 及び PD に関して、3 つの臨床薬理試験（CT-103 試験、TCP-104 試験、及び TCP-105 試験）で評価した［2.7.2.3.1 項及び 2.7.2.3.2 項］。

加えて、副甲状腺機能低下症患者の PK 及び PD に関して、1 つの第II相試験（TCP-201 試験）及び 1 つの第III相試験（TCP-304 試験）で評価した。TCP-201 試験では PD/PK Sub-study を実施し、12 名の被験者を対象に 4 時間ごとの血液採取及び 24 時間蓄尿（4 時間ごとに分割）によって副甲状腺機能低下症患者での定常状態の PD/PK を評価した。

ACP-014 の申請パッケージでは 2 つの母集団薬物動態（PPK）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。臨床試験における PK・PD の結果及び PPK 解析の結果を以下に要約する。

（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低値であった。

遊離 PTH 濃度及び血清カルシウム濃度には用量依存性が認められ、被験者ごとに用量調節が可能であることを示唆した。

PTH（1-33）は PTH（1-34）の主な代謝物であり、PTH（1-34）と同様の活性を有している。

総 PTH 及び mPEG 濃度は、それぞれ約 Day 10～14 及び Week 8 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。

P1NP 及び CTx は、副甲状腺機能低下症患者では ACP-014 投与開始後早期に同程度増加し、その後は低下する傾向が認められた。骨リモデリングでの骨形成及び骨吸収という生理学的連関と一致しており、ACP-014 による骨形成促進効果はないことが示された。

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、抗体価は低く中和抗体ではなかった。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。治験薬投与前に抗 PEG 抗体が認められた ACP-014 群の 2 名（1.7%）では、PK 及び血清カルシウム濃度への影響が認められたが、治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、利用可能なすべてのデータを用いて、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。

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［2.7.2.3.1.4 項］。

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、TCP-104 試験で検討されたように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。

これらの治験の結果から、開始用量として ACP-014 18 μg/日を投与し、その後、個別の血清カルシウム濃度を基準範囲で安定して維持するために、血清カルシウム濃度に基づいて毎週用量を調節することは適切かつ安全であると考えられた。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。

（2）結論

遊離 PTH の PK プロファイルから、ACP-014 は 24 時間にわたって持続的に PTH を放出し、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確認された。安定した PTH 濃度の維持は、無機イオンの恒常性維持及び骨代謝に対して期待どおりの PD 効果を示した。以上より、ACP-014 は PTH 補充療法として有用であると判断された。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

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

2.7.3.5.1　治験薬の用量と曝露量

TCP-201 試験では、Week 4 の ACP-014 の 1 日平均用量の平均値は ACP-014 群全体で 17.9 μg（範囲：12～21 μg）であり、Week 4 以降に治験薬の用量を調節した。その後、OLE 期を通して治験薬の用量に大きな変動は認められなかった［Week 8：17.8 μg（範囲：9～27 μg）、Week 26：18.3 μg（範囲：6～30 μg）、Week 84：22.8 μg（範囲：9～54 μg）］。TCP-201 試験における 1 日用量の最小値は 6 μg、最大値は 54 μg であった（表 2.7.3-23）。

TCP-304 試験では、ACP-014 の 1 日平均用量の平均値はベースラインの 18.0 μg（範囲：18～18 μg）から Week 4 には 21.4 μg（範囲：12～30 μg）、Week 26 には 21.4 μg（範囲：9～39 μg）に増加した。Week 4 以降、盲検期を通して治験薬の用量に大きな変動は認められなかった。TCP-304 試験における 1 日用量の最小値は 9 μg（逸脱によるプラセボの誤投与を除く）、最大値は 54 μg であった（表 2.7.3-23）。

TCP-305 試験では、ACP-014 の 1 日平均用量の平均値はベースラインの 18.0 μg（範囲：18～18 μg）から Week 2 には 21.0 μg（範囲：15～24 μg）、Week 26 には 21.3 μg（範囲：12～30 μg）に増加し、その後は継続投与期を通して大きな変動は認められなかった。TCP-305 試験における 1 日用量の最小値は 12 μg、最大値は 45 μg であった（表 2.7.3-23）。

（1）有効性の主要解析及び感度分析

TCP-201 試験の事後解析（感度分析 4）では、TCP-304 試験の治験実施計画書作成時の有効性の主要解析と同様のレスポンダー基準、すなわち血清カルシウム濃度が基準範囲、かつ活性型ビタミン D 及び治療用量のカルシウム投与からの離脱をレスポンダー基準として Week 4 から Week 84 までの有効性を評価した。レスポンダー割合は、Week 4 で 73%、Week 26 で 86%、Week 58 で 64%、及び Week 84 で 67%であった（表 2.7.3-6）。ACP-014 群の大部分の被験者で OLE 期を通して血清カルシウム濃度が基準範囲となり、血清カルシウム濃度が基準範囲であった被験者の割合は Week 26 に 91%と高く、Week 84 でも 71%と高いままであった。Week 26 及び Week 84 ではすべての被験者が活性型ビタミン D 投与から離脱していた。また、Week 4、26、58、及び 84 では 84～93%の被験者が治療用量のカルシウム投与から離脱していた。

TCP-201 の事後解析（感度分析 6）では、レスポンダー基準の血清カルシウム濃度の範囲を 7.5～10.6 mg/dL に広げ、それ以外は主要解析と同じ基準を用いて解析した。レスポンダー割合は、Week 4 で 77%、Week 26 で 91%、Week 58 で 88%、及び Week 84 で 93%であった。ACP-014 群の 90%以上で各来院時に血清カルシウム濃度が基準範囲となった（表 2.7.3-7）。Week 26 以降、レスポンダー割合は一貫して 88%以上であり、持続的な効果が認められた。

TCP-304 試験では、Week 26 の主要評価項目であるレスポンダー割合は ACP-014 群で 78.7%であった。盲検期を完了したすべての被験者が Week 8 までに活性型ビタミン D 投与から離脱し（図 2.7.3-39）、93%が治療用量（600 mg/日以下）のカルシウム投与から離脱した。

TCP-304 試験の事後解析（感度分析 7）では、レスポンダー基準の血清カルシウム濃度の範囲を 7.5～10.6 mg/dL（1.87～2.64 mmol/L）に広げ、活性型ビタミン D 及び治療用量のカルシウム投与から離脱した被験者をレスポンダーとして解析した。この感度分析により、現行の臨床ガイドラインが推奨としている、基準範囲よりわずかに低いカルシウム濃度との比較、及び短時間作用型 PTH アナログの臨床試験で用いられたカルシウム基準との比較が可能となった[11)]。感度分析 7 での Week 26 のレスポンダーの割合は 88.5%（54/61 名、95% CI：77.8, 95.3）であった。

TCP-305 試験では、Week 26 のレスポンダー割合は 92.3%であった。13 名全員が Week 26 に活性型ビタミン D 及び治療用量のカルシウム投与から離脱し、13 名中 12 名で血清カルシウム濃度が基準範囲となった。

感度分析 1 では、治験完了者集団（最大の解析対象集団のうち、26 週間の治験薬投与を完了し、主要評価項目のすべての項目のデータが得られた被験者と定義）を対象として主要評価項目を再解析した。その結果、主要解析の結果と一致した。

感度分析 2 では、TCP-304 試験と同じ主要評価項目（主要解析の個別評価項目、「Week 26 来院前 4 週間以内に処方された治験薬の増量なし」を追加）を用いて解析し、Week 26 のレスポンダー割合が 84.6%であり、主要解析の結果と同程度であった。

（2）PRO

TCP-201 試験では、すべての PRO（SF-36、HPES-Symptoms スコア、及び HPES-Impact スコア）で Week 4 に ACP-014 群で改善が認められたことから QOL の改善が示され、Week 58 まで持続した。

TCP-201 試験では、Week 84 に PRO 評価は実施しなかった。

TCP-304 試験では、Week 26 にすべての主要な副次評価項目で統計学的に有意な差が認められ、ACP-014 群で良好な結果であった。具体的には、HPES-Symptoms 身体症状領域スコア（P= 0.0038）、HPES-Symptoms 認知症状領域スコア（P= 0.0055）、HPES-Impact 身体機能領域スコア（P= 0.0046）、HPES-Impact 日常生活領域スコア（P= 0.0061）、並びに SF-36 身体機能下位尺度スコア（P= 0.0347）で統計学的に有意な改善が認められた。

PRO に関連するその他すべての副次評価項目［HPES-Symptoms 合計スコア、HPES-Impact 領域スコア（心理的健康スコア並びに社会生活及び社会的関係領域スコア）、HPES-Impact 合計スコア、SF-36 の身体的側面 QOL サマリースコア、日常役割機能スコア、全体的健康感スコア、活力スコア、及び社会生活機能スコア、並びに EQ-5D）でも同様の改善が認められた。

PRO の改善は、概して Week 10（ACP-014 投与の最初の評価時点）と早期から認められ、Week 26 までその改善が維持された。

TCP-305 試験では、主要な副次評価項目として SF-36 スコアを評価した。ベースラインの SF-36 下位尺度スコアは基準範囲（欧米人の基準に基づく）であり、治験期間を通して Week 52 まで安定して推移した。

（3）免疫原性

TCP-201 試験では、ベースラインで抗 PTH 抗体が検出された被験者はいなかった。ただし、中和抗体ではない抗 PTH 抗体が 1 名に認められた［5.3.5.3-1　Integrated Summary of Immunogenicity for Palopegteriparatide］。治験薬投与前に抗 PEG 抗体は 21%（12/57 名）に認められた。治験薬投与後の抗 PEG 抗体の発現は認められなかったが、治験薬投与前に抗体が認められた 12 名中 2 名で治験薬投与により抗 PEG 抗体の抗体価が上昇し、投与後の結果が得られた被験者での割合は 3.4%（2/59 名）となった。全体で 0.8%に抗 PTH 抗体が検出されたが、抗体価は低く、中和抗体ではなかった。また、ACP-014 群の 5%で治験薬投与後の抗 PEG 抗体の発現が認められたが、抗体価は低かった。治験薬投与前に抗 PEG 抗体が認められた ACP-014 群の 2 名（1.7%）では、PK 及び血清カルシウム濃度への一時的な影響が認められたが、用量調節アルゴリズムに従って ACP-014 の用量を適切に調節することによって治療効果は維持された。

TCP-304 試験では、ベースライン又は治験薬の投与開始から Week 26 までに抗 PTH 抗体が検出された被験者はいなかった。治験薬投与前に抗 PEG 抗体は 17%（13/78 名）に認められた。治験薬投与後の抗 PEG 抗体の発現は 5 名に認められ、そのうち 2 名では、抗 PEG 抗体が検出されたのは Week 26（盲検期終了時）のみであった。治験薬投与前に抗 ACP-014 抗体は 9%（7/78 名）に認められた。治験薬投与後の抗 ACP-014 抗体の発現は 3 名に認め

られ、そのうち 2 名では、抗 ACP-014 抗体が検出されたのは Week 26（盲検期終了時）のみであった。抗 ACP-014 抗体陽性であった血清サンプルでは、1 つを除いていずれも抗 PEG 抗体陽性であったことから、抗 ACP-014 抗体アッセイで検出される抗体は抗 PEG 抗体である可能性が最も高いことが示された。PK、PD、及び有効性に対する影響は認められなかった。

TCP-305 試験では、ベースラインから Week 52 までに抗 PTH 抗体が検出された被験者はいなかった。ベースラインで抗 ACP-014 抗体又は抗 PEG 抗体が検出された被験者はいなかった。治験薬投与後の抗 ACP-014 抗体及び抗 PEG 抗体の発現が 1 名に認められたが、有効性に対する影響は認められなかった。

（4）耐薬性

TCP-201 試験の Week 84、TCP-304 試験の Week 26、又は TCP-305 試験の Week 52 までに ACP-014 に対する耐薬性は認められなかった。TCP-201 試験、TCP-304 試験、及び TCP-305 試験では、治験期間中を通して主要評価項目及び副次評価項目の持続的な改善が認められ、有効性の欠如、疾患の悪化、又は治験薬と関連ありと判定された有害事象による投与中止若しくは治験中止は認められなかった。有効性は維持され、ACP-014 の平均投与量の中央値の変化はごくわずかであった（表 2.7.3-23）。

（5）継続性

TCP-201 試験、TCP-304 試験、及び TCP-305 試験のいずれでも治験薬と関連のある有害事象のために投与又は治験を中止した被験者はいなかった。TCP-201 試験では、治験薬投与を受けた 59 名のうち 58 名が Week 84 に治験を継続していた。TCP-304 試験では、治験薬の投与を受けた 82 名のうち 79 名（ACP-014 群 60 名、プラセボ群 19 名）が盲検期終了時（Week 26）に治験を継続していた。TCP-305 試験では、ACP-014 の投与を受けた 13 名全員が有効性評価期を完了し、12 名が Week 52 に治験を継続していた。

（6）離脱症状及び反跳現象

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

2.7.3.6 結論

副甲状腺機能低下症の成人患者に対する ACP-014 による PTH 補充療法は、血清カルシウム濃度を正常に維持するのに有効であったと同時に、カルシウム及び活性型ビタミン D 投与からの離脱を可能にした。第 III 相試験の TCP-304 試験及び TCP-305 試験の結果、並びに第 II 相試験の TCP-201 試験の長期データから、ACP-014 の投与によって、PTH の生理的作用を回復させ、下流のホルモンである内因性の 1,25-$[OH]_2$ ビタミン D、すなわちカルシトリオールの産生を可能にすることが示された。これは、血清生化学検査値（血清カルシウム濃度、血清リン濃度、血清カル

シウム・リン積、及び血清マグネシウム濃度）の持続的な正常化、尿中カルシウム排泄量の正常化、並びに血清骨代謝マーカー及び骨密度によって示される骨格からのカルシウムの生理的動員からも明らかである。このような生化学的効果及び標的臓器に対する効果に加え、ACP-014 は副甲状腺機能低下症患者の症状及び HRQOL の両方を持続的に改善した。また、これらの改善は活性型ビタミン D 及び治療用量のカルシウム投与から離脱した状態で認められた。第 II 相及び第 III 相のいずれの治験でも、ACP-014 の用量の平均値は治験期間を通しておおむね一定であり、免疫原性の発現割合は低く、投与継続率が高かったことから示されるように、ACP-014 のベネフィットは治験期間を通して持続した。

TCP-304 試験では、ACP-014 群の血清カルシウム濃度は治験薬の投与開始後早期に上昇した。これは CT-103 試験の健康被験者で認められた早期の上昇と一致しており、治験薬、カルシウム、及び活性型ビタミン D の最初の用量調節と同時期であった。すべての来院時に、ACP-014 群とプラセボ群の間で血清カルシウム濃度のベースラインからの変化量の LSM に差が認められた（Week 26 の名目上の P< 0.0001）。血清カルシウム濃度の推移の傾向は TCP-201 試験の結果と一致していた。

TCP-304 試験では、ACP-014 の投与によって ACP-014 群のすべての被験者が Week 8 までに活性型ビタミン D 投与から離脱し、治療用量のカルシウムを漸減した。さらに、ベースラインから Week 26 までの活性型ビタミン D 用量、カルシウム用量、及び 1 日当たりの pill burden の変化量は、プラセボ群と比較して ACP-014 群で減少が認められた（名目上の P< 0.0001、名目上の P= 0.0003、名目上の P< 0.0001）。TCP-201 試験でもカルシウム用量、活性型ビタミン D 用量、及び pill burden の同様の減少が認められ、この減少は OLE 期の Week 84 まで維持された。

活性型ビタミン D 投与から離脱した状態で、1,25-$[OH]_2$ ビタミン D 濃度がベースライン値まで回復したことから、ACP-014 の投与によって内因性の 1,25-$[OH]_2$ ビタミン D 産生が可能になることが示された。

ACP-014 の投与によって症状及び HRQOL に関連する指標が大幅に改善した。これらの治療効果は、治験薬の投与開始後の初回評価時（TCP-304 試験の Week 10）に明らかであり、追跡調査期間を通じて維持された。TCP-304 試験では、ACP-014 群で HPES-Symptoms 身体症状領域スコア、HPES-Symptoms 認知症状領域スコア、HPES-Impact 身体機能領域スコア、及び HPES-Impact 日常生活領域スコアが Week 10 と早期に改善したが、プラセボ群では大きな変化は認められなかった。SF-36 身体機能下位尺度スコアは ACP-014 群では Week 10 と早期に改善したが、プラセボ群では大きな変化は認められなかった。特に、ACP-014 の投与後に SF-36 スコアの平均値は健康な一般集団で予測される基準範囲となった。

TCP-201 試験でも同様に、ACP-014 群全体の HPES-Symptoms 身体症状領域スコア及び認知症状領域スコア、並びに HPES-Impact 領域スコアの平均値はベースラインから Week 4 までに改善した。ACP-014 群では Week 58 までの期間を通じてすべての PRO（SF-36、HPES-Symptoms、及び HPES-Impact）でベースラインからの改善が認められたことから、症状及び HRQOL の持続的な改善が示された。

ベースラインで高値であった骨密度は、ACP-014 群では年齢及び性別を対応させた基準値に向かって低下した。これは、骨代謝マーカーで認められた変化と一致していた。TCP-304 試験では、

CTx 濃度及び P1NP 濃度は ACP-014 群で 2 倍以上に上昇した。CTx 濃度は Week 12 に最大値となった後、低下する傾向を示した。P1NP 濃度は Week 12 まで上昇し、Week 12 から Week 26 までにわずかに上昇した。TCP-201 試験の Week 26 までの傾向は TCP-304 試験と同様の傾向であり、CTx 濃度は Week 12、P1NP 濃度は Week 26 に最大値となった。その後、CTx 濃度及び P1NP 濃度は最終測定時点である Week 58 まで低下傾向を示したが、ベースライン値を上回ったままであった。これらの所見は、骨リモデリングが早期に亢進した後、骨密度が年齢及び性別を対応させた基準値に向かって低下する傾向と一致している。以上の結果は、高石灰化した骨格からのカルシウムの生理的な動員と一致しており、追跡調査期間では実質的な骨形成作用は認められなかった。

副甲状腺機能低下症の特徴は、骨代謝の低下、平均を上回る海綿骨量、及びそれらによって生じる平均を上回る面積骨密度である。この病態生理から予測されるように、TCP-304 試験でのベースラインの DXA による Z スコアの平均値は年齢及び性別を対応させた基準範囲を上回っていた。また、主に海綿骨（腰椎、股関節、及び大腿骨頚部）部位での Z スコアの平均値は ACP-014 群では Week 26 までに 0.0 に向かって低下した。TCP-201 試験の Week 26 でも同様の結果が認められ、ベースラインに高値であった Z スコアの平均値は年齢及び性別を対応させた基準値に向かって低下した。予想どおり、TCP-201 試験及び TCP-304 試験の両方で T スコアの平均値はベースラインから低下したが、骨減少症の閾値である−1.0 未満よりも高い値を維持していた。いずれの治験でもこの変化の傾向が認められたことから、年齢及び性別を対応させた基準値への Z スコアの大幅な改善は、治験薬の投与開始後 26 週間に限定されることが示された。

上述の評価項目に関する ACP-014 の有効性は持続的で、追跡調査期間を通じて一貫して維持され、耐薬性のエビデンスは認められなかった。TCP-304 試験では、Week 4 までの早期に用量調節が行われ、以降盲検期終了時の Week 26 まで、ACP-014 の用量の平均値に大きな変化は認められなかった。Week 26 来院前 4 週間以内に治験薬の増量を要し、主要評価項目を達成できなかった被験者はいなかった。TCP-201 試験の結果から、Week 84 まで一貫して ACP-014 の安定的な投与が必要であることが確認された。いずれの治験の被験者も、ACP-014 が許容されている最高用量（60 µg/日）に達することはなく、カルシウム及び活性型ビタミン D 投与の再開は不要であった。不耐性、疾患増悪、又は ACP-014 と関連のある有害事象によって ACP-014 の投与又は治験を中止した被験者はいなかった。

TCP-201 試験及び TCP-304 試験でで被験者の 0.8%に中和抗体ではない低抗体価の抗 PTH 抗体が認められ、治験薬投与中 ACP-014 群の 5%に低抗体価の抗 PEG 抗体が認められた。治験薬投与前に抗 PEG 抗体が認められた ACP-014 群の 2 名（1.7%）では、PK 及び血清カルシウム濃度に一過性の影響が認められたが、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が維持された。

TCP-305 試験の有効性の結果は、SF-36（ベースライン及び治験期間を通じて基準範囲内で推移した）を除き、TCP-304 試験の結果と同様の傾向を示し日本人の有効性を支持する結果であった。

TCP-304 試験の部分集団解析の結果から、主要評価項目及び主要な副次評価項目では、被験者数が少ない一部の部分集団を除き、年齢、性別、副甲状腺機能低下症の病因、副甲状腺機能低下症の罹病期間、地域、及び女性の閉経状態によらず、一貫して ACP-014 群で良好な結果であった。

事後解析で副甲状腺機能低下症患者を 1 年間観察した結果、従来の治療から ACP-014 による PTH 補充療法へ移行することで腎機能が改善される可能性が示唆された。

ACP-014 の投与によって血清生化学検査値（血清カルシウム濃度、血清リン濃度、血清カルシウム・リン積、及び血清マグネシウム濃度）の持続的かつ一貫した安定化、カルシウム及び活性型ビタミン D 投与からの離脱、臨床症状及び QOL の改善、並びに尿中カルシウム排泄量の正常化が認められ、骨恒常性に対して良好な効果が示された。これらの結果は、ACP-014 投与によって血清 PTH 濃度が生理的範囲に保たれることから予測される病態生理の改善と一致していた。日本人でも同様の傾向が認められ、副甲状腺機能低下症患者に対する ACP-014 の有効性が確認された。

2.7.3.7 参考文献

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

2）Goltzman D, Mannstadt M, Marcocci C. Physiology of the calcium-parathyroid hormone-vitamin D axis. Front Horm Res. 2018;50:1-13.

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

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

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

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

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

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

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

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

11）Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, et al. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(6):2273-2283.

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

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

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

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

16）Cianferotti L, Parri S, Gronchi G, et al. Prevalence of Chronic Hypoparathyroidism in a Mediterranean Region as Estimated by the Analysis of Anonymous Healthcare Database. Calcif

Tissue Int. 2018;103(2):144-150.

17）Clarke BL, Leibson C, Emerson J, et al. Co-morbid-medical conditions associated with prevalent hypoparathyroidism: a population-based study. Journal of Bone and Mineral Research. 2011;S182:26 (Abstract SA1070).

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

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

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

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

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

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

24）Dolores Shoback DM. Clinical practice. Hypoparathyroidism. N Engl J Med. 2008;359(4):391-403.

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

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

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

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

29）Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, et al. Primary hyperparathyroidism. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16033.

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

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

32）Winer KK, Yanovski JA, Sarani B, et al. A randomized, cross-over trial of once-daily versus

twice-daily parathyroid hormone 1-34 in treatment of hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(10):3480-3486.

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

34）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.

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

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

37）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.

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

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

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

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

42）Bilezikian JP, Khan A, Potts Jr. JT, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. J Bone Miner Res. 2011;26(10):2317-2337.

43）[redacted]. Central Laboratory Services Manual (Reference Ranges). V. 6.0.0.20[redacted]

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

45）Gosmanova EO, Houillier P, Rejnmark L, et al. Renal complications in patients with chronic hypoparathyroidism on conventional therapy : a systematic literature review : renal disease in chronic hypoparathyroidism. Rev Endocr Metab Disord. 2021;22(2):297-316.

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

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

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

49）McKiernan FE, Berg RL, Linneman JG. The utility of BMD Z-score diagnostic thresholds for secondary causes of osteoporosis. Osteoporos Int. 2011;22(4):1069-1077.

50）Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, et al. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. J Clin Densitom. 2019;22(4):453-471.

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

2.7.4　臨床的安全性の概要

帝人ファーマ株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性の概要 6
2.7.4.1 医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概観 6
2.7.4.1.1.2 安全性評価計画 13
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 17
2.7.4.1.2.1 被験者の内訳 17
2.7.4.1.2.2 曝露状況 19
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 23
2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 23
2.7.4.2 有害事象 35
2.7.4.2.1 有害事象の解析 35
2.7.4.2.1.1 有害事象の概要 35
2.7.4.2.1.2 死亡 65
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 65
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 70
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 73
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 93
2.7.4.3 臨床検査値の評価 93
2.7.4.3.1 臨床検査結果の概要 93
2.7.4.3.2 血液学的検査 93
2.7.4.3.2.1 血液学的検査値異常に関連する有害事象 94
2.7.4.3.3 血液生化学的検査 94
2.7.4.3.3.1 アルブミン補正血清カルシウム濃度、血清リン濃度、及び血清カルシウム・リン積 94
2.7.4.3.3.2 その他の血液生化学的検査パラメータの解析 107
2.7.4.3.3.3 その他の血液生化学的検査に関連する有害事象 110
2.7.4.3.4 24 時間蓄尿検査 110
2.7.4.3.4.1 尿検査パラメータ 110
2.7.4.3.4.2 尿検査異常に関連する有害事象 116
2.7.4.3.5 骨代謝マーカー 116
2.7.4.3.5.1 アルカリホスファターゼ 116
2.7.4.3.5.2 骨密度 118
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 119
2.7.4.4.1 バイタルサイン 120
2.7.4.4.1.1 バイタルサインの結果 120

2.7.4.4.1.2 バイタルサインに関連する有害事象 120
2.7.4.4.2 身体的所見 121
2.7.4.4.3 心電図 121
2.7.4.4.4 免疫原性 121
2.7.4.4.5 メトキシポリエチレングリコール曝露の臨床評価 122
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 122
2.7.4.5.1 内因性要因及び外因性要因 122
2.7.4.5.1.1 年齢（50 歳未満又は 50 歳以上） 122
2.7.4.5.1.2 性別 123
2.7.4.5.1.3 人種 124
2.7.4.5.1.4 腎機能 124
2.7.4.5.2 薬物相互作用 125
2.7.4.5.3 妊婦及び授乳時の使用 125
2.7.4.5.4 過量投与 125
2.7.4.5.5 薬物乱用 126
2.7.4.5.6 離脱症状及び反跳現象 127
2.7.4.5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 127
2.7.4.6 市販後データ 127
2.7.4.7 参考文献 128
2.7.4.8 付録 131

略号一覧表

略号	略さない表現	定義又は説明
1,25-$(OH)_2$ D_3	The active hormonal form of vitamin D, calcitriol	活性型ビタミン D、カルシトリオール
25-$(OH)D_3$	25-hydroxyvitamin D_3, calcidiol	25-ヒドロキシビタミン D_3、カルシジオール
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATC	Anatomic Therapeutic Chemical	解剖治療化学
BMI	Body mass index	体格指数
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	医薬品委員会
CI	Confidence interval	信頼区間
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CTx	C-terminal telopeptide of type 1 collagen	I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry	二重エネルギーX 線吸収測定法
EDC	Electronic data capture	電子データ収集
EOS	End of Study	-
ER	Emergency rooms	救急治療室
EU	European Union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	食品医薬品局
hCG	Human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ISS	Integrated Summary of Safety	-
LSM	Least square mean	最小二乗平均
MAD	Multiple ascending dose	反復投与用量漸増
mPEG	Methoxy-polyethylene glycol	メトキシポリエチレングリコール
MCH	Mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MedDRA	ICH medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
NA	Not applicable	該当なし

略号	略さない表現	定義又は説明
OLE	Open-label extension	非盲検継続投与
P1NP	Procollagen type 1 N-terminal propeptide	I型プロコラーゲン-N-プロペプチド
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PT	Preferred term	基本語
PTH	Parathyroid hormone	副甲状腺ホルモン
QOL	Quality of life	生活の質
QTcF	QT interval corrected for heart rate by using Fridericia's formula	Fridericia 式によって心拍数を補正した QT 間隔
SAD	Single ascending dose	単回投与用量漸増
sCA	Serum calcium	血清カルシウム濃度
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
SOC	System Organ Class	器官別大分類
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験治療下で発現した有害事象
TESAE	Serious treatment-emergent adverse event	治験治療下で発現した重篤な有害事象
TransCon PTH	ACP-014, palopegteriparatide	ACP-014、パロペグテリパラチド
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.7.4 臨床的安全性の概要

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概観

ACP-014 の安全性の評価に用いた試験の概略を表 2.7.4-1 に示す。安全性は、国内外で実施した 6 試験（海外 5 試験、国内 1 試験）の結果に基づき評価した。内訳は、第 I 相試験が 3 試験（海外）、第 II 相試験が 1 試験（海外）、第 III 相試験が 2 試験（国内外、各 1 試験）である。安全性の主たる評価は、副甲状腺機能低下症患者を対象とした第 II 相試験（海外 TCP-201 試験）及び第 III 相試験（海外 TCP-304 試験、国内 TCP-305 試験の 2 試験）の表 2.7.4-1 に示したデータカットオフ日までに得られたデータを対象とし、第 I 相試験は死亡及びその他の重篤な有害事象、並びに治験中止に至った有害事象の結果のみ示した。

本概要では、各試験の個別の安全性データの要約に加えて、副甲状腺機能低下症の成人患者を対象に ACP-014 を投与した海外 2 試験（第 II 相 TCP-201 試験及び第 III 相 TCP-304 試験）の結果を併合した Safety Pool II の結果を示した。

表 2.7.4-1　ACP-014 の安全性を評価した試験の概略

治験実施計画書番号 添付資料番号 資料区分	試験状況 試験開始日 試験終了日	対象集団	主要目的 副次目的	試験デザイン	用法・用量 投与期間	被験者数
第 I 相						
CT-103 5.3.3.1-1 評価資料	完了 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[a] 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	健康成人 （18～60 歳）	安全性、忍容性、薬力学（PD）、薬物動態（PK）	無作為化、二重盲検試験 単回投与用量漸増（SAD）及び反復投与用量漸増（MAD）コホート	SAD：7 コホート コホートごとに ACP-014（3.5、12、32、48、72、100、124 μg）又はプラセボの単回投与に無作為化した。 MAD：6 コホート コホートごとに ACP-014（3.5、7、12、16、20、24 μg/日）又はプラセボの反復投与に無作為化し、10 日間投与した。	投与数：132 名 SAD：69 名（ACP-014 群：56 名、プラセボ群：13 名） MAD：63 名（ACP-014 群：50 名、プラセボ群：13 名）
TCP-104 5.3.3.3-1 評価資料	完了 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[b] 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	腎機能障害被験者を含む成人 （18～75 歳）	PK、安全性、忍容性	非盲検、単回投与、並行群間比較試験	いずれの Group も ACP-014 50 μg を単回投与した。 Group 1：腎機能正常 Group 2：軽度の腎機能障害 Group 3：中等度の腎機能障害 Group 4：高度の腎機能障害	投与数 ACP-014 群：計 38 名 Group 1：13 名 Group 2：9 名 Group 3：8 名 Group 4：8 名
TCP-105 5.3.3.1-2 評価資料	完了 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[c] 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本人及び非日本人の健康成人 （18～65 歳）	PK、PD、安全性、忍容性	無作為化、二重盲検、並行群間比較、単回投与、エスノブリッジング試験	3 用量（50、75、100 μg）で ACP-014 を単回投与した。いずれの用量も日本人及び非日本人の 2 コホートであった。コホートごとに ACP-014 又はプラセボのいずれかに 7：1 の比で無作為化した。	投与数：48 名 ACP-014 群：42 名 プラセボ群：6 名 計 6 コホート：1 コホート 8 名

表 2.7.4-1　ACP-014 の安全性を評価した試験の概略（続き）

治験実施計画書番号 添付資料番号 資料区分	試験状況 試験開始日 試験終了日	対象集団	主要目的 副次目的	試験デザイン	用法・用量 投与期間	被験者数
第 II 相						
TCP-201 5.3.5.1-1 評価資料	実施中 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日[c] 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 （Week 84 のデータカットオフ日[d]）	副甲状腺機能低下症の成人患者（18 歳以上）	有効性、安全性	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	被験者を ACP-014 の固定用量（15、18、21 μg/日）又はプラセボのいずれかに 1：1：1：1 の比で無作為化した。4 週間の盲検期完了後、プラセボ群は ACP-014 を投与する OLE 期に移行した。 OLE 期開始時、各被験者に ACP-014 6～60 μg/日を投与し、266 週まで追跡調査する（実施中）。 盲検期（Week 0～4）は完了し、OLE 期を実施中。最後の被験者が Week 84 に達した時点（データカットオフ日）までの安全性データを解析した。	割付数：59 名 ACP-014 15 μg/日群： 14 名 ACP-014 18 μg/日群： 15 名 ACP-014 21 μg/日群： 15 名 プラセボ群：15 名 投与数：59 名 安全性解析対象集団：59 名 ACP-014 群：44 名 プラセボ群：15 名

表 2.7.4-1　ACP-014 の安全性を評価した試験の概略（続き）

治験実施計画書番号 添付資料番号 資料区分	試験状況 試験開始日 試験終了日	対象集団	主要目的 副次目的	試験デザイン	用法・用量 投与期間	被験者数
第 III 相						
TCP-304 5.3.5.1-2 評価資料	実施中 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日[c] 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 （Week 26 のデータカットオフ日[e]）	副甲状腺機能低下症の成人患者（18 歳以上）	有効性、安全性	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	被験者を初回投与量が ACP-014 18 µg/日又はプラセボのいずれかに 3：1 の比で無作為化した。ACP-014 を 3 µg/日（許容用量範囲は 6～60 µg/日）ずつ、至適用量まで個々に調節した（2.7.4.1.1.1.2.1 項）。26 週間の盲検期完了後、プラセボ群は ACP-014 を投与する OLE 期に移行した。OLE 期開始時、各被験者に ACP-014 6～60 µg/日を投与し、156 週まで追跡調査する（実施中）。 盲検期（Week 0～26）は完了し、OLE 期を実施中。OLE 期のデータは、最後の被験者が Week 26 に達した時点（データカットオフ日）までの安全性データを解析した。	割付数[g] ACP-014 群：63 名 プラセボ群：21 名 投与数 ACP-014 群：61 名 プラセボ群：21 名 安全性解析対象集団：82 名 ACP-014 群：61 名 プラセボ群：21 名
TCP-305 5.3.5.2-1 評価資料	実施中 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日[c] 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 （Week 52 のデータカットオフ日[f]）	副甲状腺機能低下症の成人患者（18 歳以上）	有効性、忍容性、安全性	多施設共同、単群非盲検試験及び継続投与試験	すべての被験者は ACP-014 18 µg/日の用量で投与を開始し、用量調節アルゴリズムに従って 3 µg/日ずつ至適用量まで個々に調節した（2.7.4.1.1.1.2.2 項）。26 週間の有効性評価期完了後、156 週間の継続投与期に移行し、すべての被験者は ACP-014 を至適用量で継続した。最終投与 2 週後に電話による追跡調査をする（実施中）。 有効性評価期（Week 0～26）は完了し、継続投与期を実施中。継続投与期のデータは、最後の被験者が Week 52 に達した時点（データカットオフ日）までの安全性データを解析した。	組入れ数 ACP-014：13 名 投与数：13 名 安全性解析対象集団：ACP-014：13 名

[a] 最初の被験者の組入れ日
[b] 最初の被験者の同意取得日
[c] 最初の被験者のスクリーニング日
[d] 最後の被験者が Week 84（盲検期 4 週間 ＋OLE 期 80 週間）の評価を完了した日
[e] 最後の被験者が Week 26（盲検期）の評価を完了した日

[f] 最後の被験者が Week 52（有効性評価期 26 週間 + 継続投与期 26 週間）の評価を完了した日
[g] TCP-304 では、84 名が無作為化され 82 名が治験薬の投与を受けた。82 名のうち 3 名（ACP-014 群 1 名、プラセボ群 2 名）は OLE 期の前に治験薬投与を中止した。

2.7.4.1.1.1.1 副甲状腺機能低下症の成人患者を対象とした第 II 相試験

2.7.4.1.1.1.1.1 TCP-201 試験（PaTH Forward 試験）

TCP-201 試験は、第 II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、4 週間の盲検期と 266 週間の非盲検継続投与（OLE）期（現在実施中）の構成であった。本治験には、スクリーニングの 26 週間以上前から術後副甲状腺機能低下症、又は自己免疫性、遺伝性、若しくは特発性副甲状腺機能低下症のいずれかを有し、スクリーニングの 12 週間以上前から固定用量で 0.25 µg 以上の活性型ビタミン D（又はアルファカルシドール 1.0 µg/日以上）を 1 日 2 回、かつカルシウム 400 mg 以上を 1 日 2 回投与されていた成人患者を組み入れた。4 週間の盲検期には、被験者を ACP-014 の 3 用量群（15、18、21 µg/日）又はプラセボのいずれかに 1：1：1：1 の比で無作為に割り付け、治験薬を 1 日 1 回皮下投与した（用量固定）。至適用量の検討はしなかった。OLE 期は ACP-014 を 3 µg/日ずつ至適用量まで個別に調節し、用量範囲は 6～60 µg/日とした。本申請には、最後の被験者が Week 84 に到達した時点までのデータを含めた。

本治験の個々の要約には、盲検期及び OLE 期の他に ACP-014 投与期を用いた。

- ACP-014 投与期：ACP-014 の総投与期間。ACP-014 群に割り付けられた被験者では、「盲検下での ACP-014 の初回投与時から OLE 期のデータカットオフ時点までの期間」とし、プラセボに割り付けられた被験者では、「ACP-014 の初回投与時（すなわち、プラセボからの切り替え時点）から OLE 期のデータカットオフまでの期間」とした。

治験期間に実施した安全性及び忍容性の評価を表 2.7.4-2 に示す。

2.7.4.1.1.1.2 副甲状腺機能低下症の成人患者を対象とした第 III 相試験

2.7.4.1.1.1.2.1 TCP-304 試験（PaTHway 試験）

TCP-304 試験は、第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、26 週間の盲検期と 3 年間の OLE 期（現在実施中）の構成であった。本治験では、副甲状腺機能低下症の成人患者を対象に ACP-014 を 1 日 1 回投与したときの安全性、忍容性、及び有効性を検討した。本治験には、スクリーニングの 26 週間以上前から術後副甲状腺機能低下症、又は自己免疫性、遺伝性、若しくは特発性副甲状腺機能低下症のいずれかを有し、スクリーニングの 12 週間以上前から、カルシウム（例えば、クエン酸カルシウム、炭酸カルシウム等）800 mg/日以上、かつカルシトリオール 0.5 µg/日以上又はアルファカルシドール 1.0 µg/日以上を固定用量で投与されている者を組み入れた。盲検期（Week 0～26）には、被験者を ACP-014 又はプラセボのいずれかに 3：1 の比で無作為に割り付け、カルシウム及び活性化ビタミン D を継続しながら、ACP-014 18 µg/日又はプラセボを 1 日 1 回皮下投与した。治験薬、カルシウム、及び活性型ビタミン D の用量は、アルブミンで調整した血清カルシウム濃度を指針とした用量調節アルゴリズム［5.3.5.1-2 TCP-304 試験 Figure 3］に従って調節した。当該用量調節アルゴリズムに従って、ACP-014 の用量は、7 日間以上の間隔を空けて各群（ACP-014 群又はプラセボ群）で 3 µg/日ずつ

至適用量まで段階的に調節した（用量範囲は 6～60 μg/日）。なお、TCP-304 試験は投与 7 日目から用量の変更が可能であった。盲検期に ACP-014 とプラセボの両方を投与された場合、大部分の時間（すなわち、盲検期の 50%以上の日数）に投与を受けた投与群として扱った。OLE 期（Week 26 以降）では、盲検期を完了したすべての被験者は非盲検で ACP-014 を投与される群に割り付けられ、治験実施計画書に規定した至適用量まで ACP-014 を調節した。

本治験のデータカットオフ日は最後の被験者が盲検期（Week 26）を完了した日としたため、OLE 期のデータは限られた。

治験期間中に実施した安全性及び忍容性の評価を表 2.7.4-2 に示す。

2.7.4.1.1.1.2.2 TCP-305 試験（PaTHway Japan 試験）

TCP-305 試験は、第 III 相、多施設共同、単群非盲検試験であり、26 週間の有効性評価期と 156 週間の継続投与期（現在実施中）の構成であった。本治験では、副甲状腺機能低下症の成人患者を対象に ACP-014 を 1 日 1 回投与したときの安全性、忍容性、及び有効性を検討した。本治験には、スクリーニングの 26 週間以上前から術後副甲状腺機能低下症、又は自己免疫性、遺伝性、若しくは特発性の副甲状腺機能低下症のいずれかを有し、スクリーニングの 12 週間以上前からカルシトリオール 1.0 μg/日以上又はアルファカルシドール 2.0 μg/日以上を安定した用量で投与されている者を組み入れた。治験薬の開始用量は ACP-014 18 μg/日を 1 日 1 回皮下投与とし、ACP-014 の用量は個別に 3 μg/日ずつ至適用量まで調節した（用量範囲は 6～60 μg/日）。血清カルシウム濃度を測定する際に、治験薬、カルシウム及び活性型ビタミン D を用量調節アルゴリズム［5.3.5.2-1 TCP-305 試験 Figure 3、9.4.6 項、9.4.8.1 項］に従って調節した。有効性評価期の後、被験者は継続投与期に移行し、すべての被験者が ACP-014 を至適用量で継続した。なお、有効性評価期及び継続投与期はいずれも非盲検であった。本申請資料には Week 52 までのデータを含めた。

治験期間中に実施した安全性及び忍容性の評価を表 2.7.4-2 に示す。

2.7.4.1.1.1.3 Safety Pool II（盲検期及び ACP-014 投与期）

Safety Pool II は、TCP-201 試験及び TCP-304 試験（計 141 名）の副甲状腺機能低下症患者で構成された。盲検期及び ACP-014 投与期の構成を以下及び図 2.7.4-1 に示す。

- 盲検期：盲検下での投与期間（すなわち、OLE 期の ACP-014 初回投与前）と定義した。投与群は、ACP-014 併合群とプラセボ併合群とした。
- ACP-014 投与期（計 139 名）：OLE 期を含む ACP-014 の累積投与期間と定義し、投与開始時に ACP-014 群に無作為化された被験者群は、盲検期の ACP-014 初回投与日からデータカットオフまで、プラセボ群に無作為化された被験者群は、OLE 期の ACP-014 初回投与日からデータカットオフまでの期間であった。TCP-201 試験では最後の被験者が Week 84 に到達した時点、TCP-304 試験では最後の被験者が Week 26 に到達した時点までのデータが含まれる。

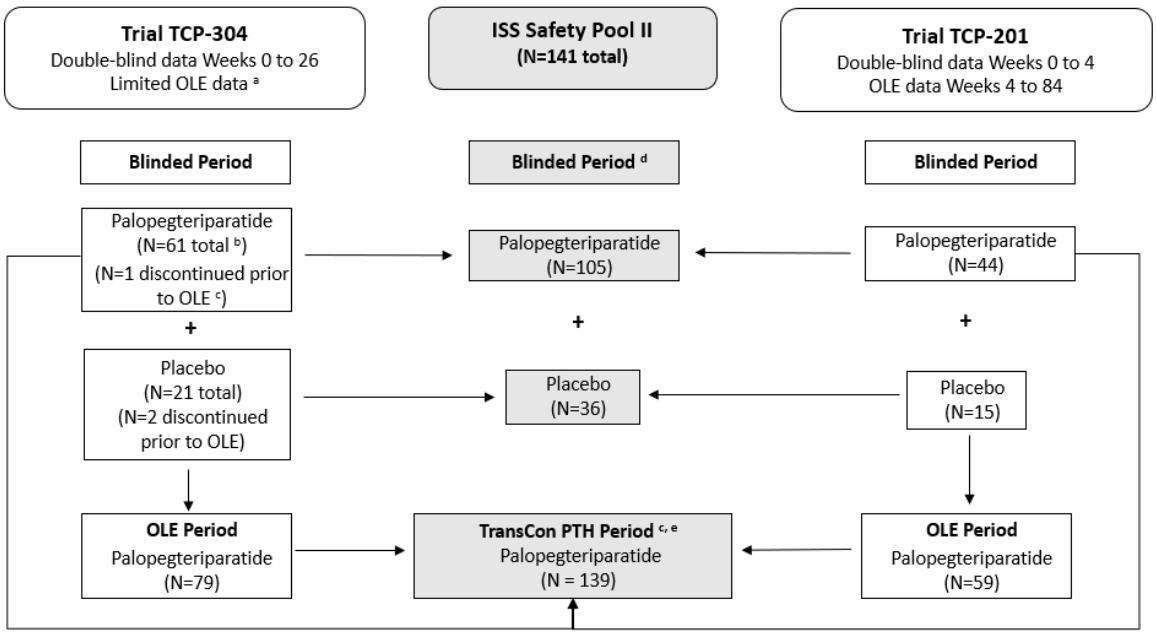


図 2.7.4-1 盲検期及び ACP-014 投与期の構成（Safety Pool II）

Abbreviations: OLE = open-label extension; TransCon PTH = palopegteriparatide
Notes: All subjects included in the Safety Pool II received at least 1 dose of study drug. For both trials, the Blinded Treatment Periods have been completed and OLE periods are ongoing.
[a] TCP-304 includes an OLE period of 156 weeks. However, the data cutoff date for the trial is 12 January 2022, when the last subject transitioned into the OLE; therefore, OLE data available for the trial are limited.
[b] A total of 63 subjects were randomized to receive palopegteriparatide in the Blinded Period of TCP-304; of these, 2 subjects were not dosed.
[c] One subject randomized to receive palopegteriparatide in Blinded Treatment Period of TCP-304 discontinued before entering OLE. The subject is not counted for the OLE Period but is included in the Safety Pool II ACP-014 Period.
[d] Blinded Treatment Period TEAEs is defined as TEAE occurring prior to the first dose of open-label palopegteriparatide.
[e] A ACP-014 Period TEAE is defined as TEAE occurring after the first dose of palopegteriparatide.

Safety Pool II 及び TCP-305 試験の評価項目は同様であった。TCP-201 試験及び TCP-304 試験の双方で収集しなかったパラメータは、併合解析の来院別の要約に含めなかった。

2.7.4.1.1.2 安全性評価計画

各治験で示した安全性評価項目を表 2.7.4-2 に示す。被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性、既往歴、併用薬、曝露状況、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、並びに免疫原性を評価した。

表 2.7.4-2 各治験で用いた安全性評価項目の概略

Assessments	Phase I			Phase II	Phase III	
	CT-103	TCP-104	TCP-105	TCP-201	TCP-304	TCP-305
被験者の内訳	X	X	X	X	X	X
人口統計学的特性	X	X	X	X	X	X
既往歴	X	X	X	X	X	X
前治療薬及び併用薬	X[a]	X	X	X	X	X
曝露	X	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X	X
臨床検査値	X	X	X	X	X	X
血液学的検査	X	X	X	X	X	X
血液生化学的検査	X	X	X	X	X	X
24 時間尿生化学検査	X[b]	--	--	X	X	X
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X
身体的所見	X	X	X	X	X	X
心電図	X	X	X[c]	X[c]	X[c]	X
局所所見／注射部位反応	X	X	X	X	X	X
免疫原性	X	X	--	X	X	X
抗 PTH 抗体	X	X	--	X	X	X
抗 ACP-014 抗体	--	--	--	--	X	X
抗 PEG 抗体	X	X	--	X	X	X

Abbreviations: PTH = parathyroid hormone; PEG = polyethylene glycol.

[a] Only concomitant medications were collected.

[b] 12-hour urinalysis only

[c] Pretreatment electrocardiograms only.

TCP-201 試験全体の投与期間は最長 84 週、TCP-304 試験の投与期間は最長 26 週であり、盲検期はそれぞれ 4 週間及び 26 週間であった。TCP-201 試験及び TCP-304 試験の対象集団である副甲状腺機能低下症患者の主要な選択／除外基準、主要な有効性及び安全性評価項目（有害事象、臨床検査、免疫原性、バイタルサイン等）の試験デザインはおおむね同様であった。これにより、TCP-201 試験及び TCP-304 試験の結果を統合することで ACP-014 の投与を受けた副甲状腺機能低下症患者数を最大とし、安全性を評価した。

また、TCP-305 試験は、TCP-304 試験と比較するために、対象集団である副甲状腺機能低下症患者の主要な選択／除外基準、主要な有効性及び安全性評価項目（有害事象、臨床検査、免疫原性、バイタルサイン等）、来院スケジュール等の試験デザインをおおむね同様としている。

各治験結果のほか、海外で実施した TCP-201 試験及び TCP-304 試験の併合解析の結果（Safety Pool II）も示した。

2.7.4.1.1.2.1 有害事象

有害事象は、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）version 26.1 を用いてコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した。治験治療下で発現した有害事象（TEAE）は各治験の統計解析計画書に基づいて定義し、本概要では TEAE を有害事象と表記した。

有害事象の重症度は、TCP-201 試験、TCP-304 試験、TCP-305 試験では世界保健機関（WHO）の毒性 Grade 分類スケールを用いて判定した。WHO 毒性 Grade 分類スケールに個別に記載されていない有害事象の重症度評価は下記の基準を用いた。

Grade	重症度
1	軽度：一過性又は軽度の不快感（48 時間未満）、医学的介入や治療を必要としないもの
2	中等度:軽度～中程度の活動制限があり、何らかの介助が必要となることがあるが、医学的介入や治療は必要でないか、又は最小限の医学的介入や治療のみ必要であるもの
3	高度：活動が著しく制限され、通常は何らかの介助が必要であり、医学的介入や治療が必要で、入院の可能性があるもの
4	生命を脅かす：活動が極度に制限され、かなりの介助が必要であり、かなりの医学的介入や治療が必要で、入院又はホスピスケアに至る可能性が高いもの

注：重症度にかかわらず、重篤の基準も満たす事象もある

各被験者は PT ごとに 1 回のみカウントした。同じ PT で複数の有害事象が認められた場合、最も重症度が高い有害事象のみを重症度の要約に含めた。

治験薬との因果関係は「関連あり（Related）」又は「関連なし（Not Related）」で判定した。

ACP-014 併合群及びプラセボ併合群の曝露期間で調整した有害事象の発現率を、SOC 及び PT 別に要約した。ACP-014 併合群の曝露期間で調整した有害事象の発現率は、ACP-014 併合群のすべての被験者を対象に ACP-014 への総曝露期間（人年）当たりの ACP-014 投与期に認められた有害事象の発現数と定義した。プラセボ併合群の曝露期間で調整した有害事象の発現率は、プラセボへの総曝露期間（人年）当たりの盲検期に認められた有害事象の発現数と定義した。TCP-305 試験も同様に曝露期間で調整した有害事象の発現率を算出した。

その他の重要な有害事象として、「治験中止に至った有害事象」、「高カルシウム血症又は低カルシウム血症により救急／緊急治療室の受診又は入院に至った有害事象」、「特に注目すべき有害事象」、及び「特記すべき有害事象」の解析結果を示した。

（1）特に注目すべき有害事象

ACP-014 の特に注目すべき有害事象（AESI）は以下とした。

- 起立性めまい、頭部ふらふら感、脱力、霧視、失神寸前の状態、失神、頭痛、起立性低血圧、起立性頻脈又は動悸などを含む血管拡張に関連する徴候及び症状

- 7 日超の持続的な高度の低カルシウム血症
- 7 日超の持続的な高度の高カルシウム血症

TCP-304 試験及び TCP-305 試験では、初版の治験実施計画書から AESI を収集したが、TCP-201 試験では、初版、改訂第 1 版、及び改訂第 2 版の治験実施計画書で AESI を収集対象としていなかった。改訂第 3 版（改訂日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に AESI を規定し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日からデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに認められた AESI を収集した。したがって、AESI は海外 2 試験の結果を併合せず、個別に集計した。

(2) 特記すべき事象

薬理作用、非臨床試験データ、又は臨床試験データから「特記すべき事象」は、高カルシウム血症、起立性低血圧、頭痛、心血管系の事象、注射部位反応、消化器症状、異所性石灰化、尿石症、高カルシウム尿症、アナフィラキシー、低カルシウム血症、及び骨肉腫に関連する事象とし、Safety Pool II 及び TCP-305 試験で集計した結果を示した。特記すべき事象は、表 2.7.4-36 に示した定義に基づいて解析した。なお、注射部位反応に関しては、各治験で収集方法にばらつきがあったため、試験ごとの MedDRA version を用いて結果を示した。

2.7.4.1.1.2.2 臨床検査値

血液学的検査、血液生化学的検査、24 時間蓄尿検査、並びに骨代謝マーカー測定及び骨密度検査を実施した。臨床検査値及び各評価時点でのベースラインからの変化量の記述統計量を示した。

また、アルブミン補正血清カルシウム濃度が 10.6 mg/L を超えた被験者の割合を算出した。

2.7.4.1.1.2.3 バイタルサイン

来院時点ごとのバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、呼吸数、体温、体重）、及びベースラインからの変化量に関する記述統計量を示した。

TCP-201 試験及び TCP-304 試験ではスクリーニング時に、TCP-305 試験ではスクリーニング時、ベースライン時、Week 26、及び Week 52 に心電図検査を実施した。

2.7.4.1.1.2.4 その他の安全性評価項目

(1) 免疫原性

TCP-201 試験、TCP-304 試験、及び TCP-305 試験では、抗副甲状腺ホルモン（PTH）抗体及び抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体を測定した。TCP-304 試験及び TCP-305 試験では、さらに抗 ACP-014 抗体についても評価した。

(2) メトキシポリエチレングリコール（mPEG）曝露

CT-103 試験、TCP-104 試験、TCP-105 試験、及び TCP-201 試験で mPEG の薬物動態（PK）

を評価した。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.4-3 に示す。

（1）TCP-201 試験

44 名が ACP-014 群（15 μg/日群 14 名、18 μg/日群 15 名、21 μg/日群 15 名）、15 名がプラセボ群に無作為化された。4 週間の盲検期後、59 名全員が OLE 期に移行した。プラセボ群の 1 名は妊娠希望のため、OLE 期の Visit 4（Week 6）以降に治験を中止した。なお、当該被験者は Visit 1（Week 0）での尿中 hCG 検査は陰性であり、血清 hCG も Visit 1、2、3、4、及び End of Study（EOS）Visit で陰性であった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 10.1 項］。

（2）TCP-304 試験

63 名が ACP-014 群に、21 名がプラセボ群に無作為化された。ACP-014 群に無作為化された 2 名の被験者は、投与前に治験を中止したため、安全性解析対象集団から除外された。中止理由は「同意撤回」及び「有害事象」であった。投与された 82 名中 79 名が OLE 期に移行し、3 名が盲検期完了前に治験薬の投与を中止した。投与を中止した症例は、ACP-014 群の心停止が 1 名、プラセボ群の浸潤性乳癌及び双極性障害（同意撤回）が各 1 名であった（2.7.4.2.1.3 項）。いずれの有害事象も治験担当医師により治験薬と関連なしと判定された［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 10.1 項］。

（3）Safety Pool II

ACP-014 併合群の 99.0%（104/105 名）及びプラセボ併合群の 94.4%（34/36 名）は盲検期を完了し、OLE 期に移行した。盲検期に中止した被験者の割合は、ACP-014 併合群で 1.0%（1/105 名）及びプラセボ併合群で 5.6%（2/36 名）であった。

（4）TCP-305 試験

13 名全員が ACP-014 投与を受けた。すべての被験者は有効性評価期を完了し、1 名が継続投与期前に治験薬の投与を中止した。中止理由は「医師判断（治験薬の服薬コンプライアンスが低い可能性があったため）」であった。12 名は継続投与期に移行し、いずれも継続投与期を Week 52 まで完了した［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 10.1 項］。

表 2.7.4-3　被験者の内訳（安全性解析対象集団：TCP-304 試験、TCP-201 試験、Safety Pool II、及び TCP-305 試験）

	TCP-304 [a]			TCP-201			Safety Pool II [a]			TCP-305
	ACP-014 (N=61) n (%)	Placebo (N=21) n (%)	Overall (N=82) n (%)	ACP-014 (N=44) n (%)	Placebo (N=15) n (%)	Overall (N=59) n (%)	ACP-014 (N=105) n (%)	Placebo (N=36) n (%)	Total (N=141) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)
Completed Blinded Period [b] / Efficacy Period [c]	60 (98.4)	19 (90.5)	79 (96.3)	44 (100.0)	15 (100.0)	59 (100.0)	104 (99.0)	34 (94.4)	138 (97.9)	13 (100.0)
Discontinued Treatment During Blinded [b]/ Efficacy [c] Period	1 (1.6)	2 (9.5)	3 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (5.6)	3 (2.1)	0 (0.0)
Adverse Event	1 (1.6)	2 (9.5)	3 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (5.6)	3 (2.1)	0 (0.0)
Discontinued Trial During Blinded [b]/ Efficacy [c] Period	1 (1.6) [a]	2 (9.5)	3 (3.7) [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (5.6)	3 (2.1)	0 (0.0)
Withdrawal by Subject	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (0.7)	0 (0.0)
Adverse Event	1 (1.6)	1 (4.8)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (2.8)	2 (1.4)	0 (0.0)
Discontinued Treatment During the OLE Period [d]	NA	NA	NA	NA	NA	1 (1.7) [e]	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (0.7)	1 (7.7)
Protocol Violation	NA	NA	NA	NA	NA	1 (1.7) [e]	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (0.7)	0 (0.0)
Physician Decision	NA	NA	NA	NA	NA	0 (0.0) [e]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
Discontinued Trial During the OLE Period [d]	NA	NA	NA	NA	NA	1 (1.7) [e]	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (0.7)	1 (7.7)
Protocol Violation	NA	NA	NA	NA	NA	1 (1.7) [e]	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (0.7)	0 (0.0)
Physician Decision	NA	NA	NA	NA	NA	0 (0.0) [e]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)

Source:［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 1.1］

Abbreviations: NA = not applicable; OLE = open-label extension

Note: percentages are calculated based on the Safety Analysis Population.

[a] Note that in TCP-304, 2 subjects who were randomized but not treated are shown as discontinuing trial during Blinded Period in the source table.

[b] TCP-304 and TCP-201.

[c] Efficacy Period in Open Label TCP-305.

[d] Open Label Extension Period in TCP-304 and TCP-201, and Extension Period in TCP-305.

[e] The discontinuation occurred in the subject originally in the placebo group during the OLE period.

2.7.4.1.2.2　曝露状況

ACP-014 の曝露状況を表 2.7.4-4 に示す。

曝露状況は患者日誌に基づいて投薬状況を解析した。日誌への記入漏れは投与忘れとみなした［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 9.5.3.1 及び 11.3 項、5.3.5.1-1　TCP-201 試験 9.4.9 項、5.3.5.2-1　TCP-305 試験 11.3 項］

（1）TCP-201 試験

盲検期の投与率の中央値はいずれの群も 100.0%であった。曝露期間の中央値はいずれの群も 28.0 日であり、範囲は ACP-014 群で 25～36 日、プラセボ群で 25～30 日であった。プラセボ群と ACP-014 群で投与率及び投与期間に差がなかった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 Table 43］。また、ACP-014 投与期の投与率は 99.8%であった。

ACP-014 投与期に ACP-014 を実際に投与した総投与回数の中央値は 617.0 回（範囲：18～711 回）、実際の 1 日平均投与量の中央値は 19.102 μg（範囲：8.53～35.67 μg）であった。実際の総投与量の中央値は 11844.0 μg（範囲：270～23865 μg）であった。

（2）TCP-304 試験

盲検期の投与率の中央値は ACP-014 群で 97.8%、プラセボ群で 97.2%であった。投与率が 80%以下であった被験者は各群で 1 名、80 超～90%であった被験者は ACP-014 群で 4 名、プラセボ群で 2 名であった。

盲検期の曝露期間の中央値はいずれの群も 182.0 日であり、範囲は ACP-014 群で 109～213 日、プラセボ群で 26～196 日であった。実際に投与した総投与回数の中央値は、ACP-014 群及びプラセボ群でそれぞれ 178.0 回（範囲：104～205 回）及び 176.0 回（範囲：24～188 回）であった。ACP-014 の実際の 1 日平均投与量の中央値は 20.867 μg（範囲：9.68～34.07 μg）、実際の総投与量の中央値は 3795.0 μg（範囲：1743～6201 μg）であった。プラセボ群と ACP-014 群で投与期間及び投与率に差がなかった。

79 名が OLE 期に移行したが、OLE 期に移行した被験者の多くはデータカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で OLE 期が 4 週間未満［46.3%（38/82 名）］又は 4～8 週間未満［29.3%（24/82 名）］であった。OLE 期が 8～12 週間未満の被験者は 19.5%（16/82 名）であり、12 週間以上は 1.2%（1/82 名）であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 12.4 項］。

（3）Safety Pool II

投与率の中央値は全体で 99.6%であった。

曝露期間の中央値は 241.0 日（範囲：1～711 日）であり、実際に投与した総投与回数の中央値は 238.0 回（範囲：1～711 回）であった。実際の 1 日平均投与量の中央値は 19.939 μg、実際の総投与量の中央値は 5166.0 μg であった。なお、TCP-304 試験及び TCP-201 試験の実際の 1 日平均投与量の中央値は同程度であった（それぞれ 20.867 μg 及び 19.102 μg）。ただし、各試験のデータカットオフ時点までの治験期間を反映して、ACP-014 を投与した被

験者の実際の投与回数及び総投与量は、TCP-304 試験と比較して TCP-201 試験で約 3 倍多かった。TCP-304 試験では ACP-014 を 52 週間以上投与された被験者はいなかった。全体として、Safety Pool II では 83.7%の被験者が 26 週間以上、41.1%が 52 週間以上、36.9%が 84 週間以上にわたって ACP-014 投与を受けた（表 2.7.4-5）。

（4）TCP-305 試験

有効性評価期の投与率の中央値は 98.9%であった。また、有効性評価期+継続投与期（Week 0～52）の投与率の中央値は 99.5%であった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 13.1 項］。

有効性評価期の曝露期間の中央値は 183.0 日（範囲：181～185 日）であった。実際に投与した総投与回数の中央値は 181.0 回（範囲：158～185 回）であった。ACP-014 の実際の 1 日平均投与量の中央値は 20.885 μg（範囲：12.39～36.49 μg）、実際の総投与量の中央値は 3819.0 μg（範囲：2268～6750 μg）であった。

12 名が継続投与期に移行し［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Figure 4］、継続投与期に移行した被験者はいずれも継続投与期を Week 52 まで完了した。Week 0 から Week 52 までの曝露期間の中央値は 434.0 日（範囲：185～526 日）であった。実際に投与した総投与回数の中央値は 427.0 回（範囲：185～522 回）であった。ACP-014 の実際の 1 日平均投与量の中央値は 22.912 μg（範囲：12.16～36.49 μg）、実際の総投与量の中央値は 9273.0 μg（範囲：5640～15651 μg）であった。

有効性評価期（26 週間）の ACP-014 曝露量は、TCP-304 試験の盲検期（26 週間）での曝露量と同程度であった。

表 2.7.4-4　ACP-014 の曝露状況（安全性解析対象集団：TCP-304 試験、TCP-201 試験、Safety Pool II、及び TCP-305 試験）

	TCP-304		TCP-201			Safety Pool II	TCP-305	
	Blinded Period (Weeks 1-26)		Blinded Period (Weeks 1-4)		ACP-014 Period (Weeks 1-84)	ACP-014 Period	Efficacy Period (Weeks 0-26)	ACP-014 Period (Weeks 0-52)
	ACP-014 (N=61)	Placebo (N=21)	ACP-014 (N=44)	Placebo [a] (N=15)	All ACP-014 (N=59)	All ACP-014 (N=139)	ACP-014 (N=13)	ACP-014 (N=13)
Duration of Study Drug Exposure/Planned Number of Doses (days) [b]								
Mean	182.0	169.4	27.7	28.1	615.2	358.7	183.0	422.4
SD, SE	10.78, 1.38	42.37, 9.25	1.68, 0.25	1.28, 0.33	86.83, 11.30	236.73, 20.08	1.29, 0.36	88.28, 24.48
Median	182.0	182.0	28.0	28.0	619.0	241.0	183.0	434.0
Min, Max	109, 213	26, 196	25, 36	25, 30	18, 711	1, 711	181, 185	185, 526
Total Number of Actual Study Drug Doses [c]								
Mean	175.4	158.9	27.3	27.9	614.0	354.5	179.5	418.5
SD, SE	12.66, 1.62	43.23, 9.43	2.69, 0.41	1.39, 0.36	86.74, 11.29	238.89, 20.26	6.91, 1.92	88.01, 24.41
Median	178.0	176.0	28.0	28.0	617.0	238.0	181.0	427.0
Min, Max	104, 205	24, 188	16, 36	25, 30	18, 711	1, 711	158, 185	185, 522
Average Actual Daily Palopegteriparatide Dose (μg) [d]								
Mean	20.123	0.086[g]	17.738	0.000	19.583	19.928	21.450	23.160
SD, SE	5.0128, 0.6418	0.3921, 0.0856	2.4783, 0.3736	0.0000, 0.0000	5.5081, 0.7171	5.2773, 0.4476	5.9399, 1.6474	7.1131, 1.9728
Median	20.867	0.000	18.000	0.000	19.102	19.939	20.885	22.912
Min, Max	9.68, 34.07	0.00, 1.80	12.44, 21.00	0.00, 0.00	8.53, 35.67	5.27, 38.00	12.39, 36.49	12.16, 36.49
Total Actual Palopegteriparatide Dosage (μg) [e]								
Mean	3660.1	15.6[g]	492.1	0.0	12118.3	7099.5	3927.5	9500.3
SD, SE	933.80, 119.56	71.36, 15.57	76.16, 11.48	0.00, 0.00	3944.53, 513.53	5226.78, 443.33	1101.80, 305.59	2942.51, 816.10
Median	3795.0	0.0	486.0	0.0	11844.0	5166.0	3819.0	9273.0
Min, Max	1743, 6201	0, 327	336, 648	0, 0	270, 23865	18, 23865	2268, 6750	5640, 15651
Compliance (%) [f]								
Mean	96.4	93.6	98.2	99.5	99.8	97.4	98.1	99.1
SD, SE	4.05, 0.52	8.92, 1.95	6.85, 1.03	1.28, 0.33	0.46, 0.06	6.96, 0.59	3.54, 0.98	1.64, 0.45
Median	97.8	97.2	100.0	100.0	100.0	99.6	98.9	99.5
Min, Max	80, 100	59, 100	59, 100	96, 100	97, 100	29, 100	87, 100	94, 100

表 2.7.4-4　ACP-014 の曝露状況（安全性解析対象集団：TCP-304 試験、TCP-201 試験、Safety Pool II、及び TCP-305 試験）（続き）

	TCP-304		TCP-201			Safety Pool II	TCP-305	
	Blinded Period (Weeks 1-26)		Blinded Period (Weeks 1-4)		ACP-014 Period (Weeks 1-84)	ACP-014 Period	Efficacy Period (Weeks 0-26)	ACP-014 Period (Weeks 0-52)
	ACP-014 (N=61)	Placebo (N=21)	ACP-014 (N=44)	Placebo [a] (N=15)	All ACP-014 (N=59)	All ACP-014 (N=139)	ACP-014 (N=13)	ACP-014 (N=13)
Compliance - n (%)								
<=80	1 (1.6)	1 (4.8)	2 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
>80 to <=90	4 (6.6)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (4.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
>90	56 (91.8)	18 (85.7)	42 (95.5)	15 (100.0)	59 (100.0)	131 (94.2)	12 (92.3)	13 (100.0)

Source:［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 1.2］

Abbreviations: Max = maximum; Min = minimum; n, N = number of subjects; SD = standard deviation; SE = Standard Error.

Palopegteriparatide dose was expressed as µg of PTH(1-34).

[a] Consists of pooled placebo group.

[b] For the Blinded Period, duration of exposure is calculated as the last dose date of blinded study drug - first dose date of blinded study drug + 1 day. For the ACP-014 Period, duration of exposure is calculated as the last dose date of palopegteriparatide - first dose date of palopegteriparatide + 1 day.

[c] For the Blinded Period, total number of actual study drug doses is the number of blinded study drug doses. For the ACP-014 Period, total number of actual study drug doses is the number of palopegteriparatide doses.

[d] Average actual daily dose is calculated as: Total actual dosage/ Duration of exposure.

[e] Total actual dosage (µg) is calculated as the sum of all daily palopegteriparatide doses.

[f] Study drug compliance is calculated as: Total number of actual doses/total number of planned doses x 100.

[g] Represents dosage received by subjects from the placebo group who entered OLE prior to the study cutoff date.

表 2.7.4-5　ACP-014 の 26 週間以上の曝露期間（安全性解析対象集団：TCP-201 試験、TCP-304 試験、Safety Pool II、及び TCP-305 試験）

	TCP-201 ACP-014/ ACP-014 (N=44)	TCP-201 Placebo/ ACP-014 (N=15)	TCP-304 [b] (N=82)	Safety Pool II Total (N=141)	TCP-305 (N=13)
Duration of Exposure - n (%) [a]					
>= 26 weeks	44 (100.0)	14 (93.3)	60 (73.2)	118 (83.7)	13 (100.0)
>= 52 weeks	44 (100.0)	14 (93.3)	0 (0.0)	58 (41.1)	12 (92.3)
>= 84 weeks	44 (100.0)	8 (53.3)	0 (0.0)	52 (36.9)	0 (0.0)

Source:［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 1.3］
Abbreviations: N = number of subjects.
[a] Duration of exposure is calculated as the last date of palopegteriparatide - first dose of palopegteriparatide + 1 day.
[b] All subjects, including placebo, are included. However, no subjects from placebo arm took palopegteriparatide for >=26 weeks by the data cutoff date.

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

2.7.4.1.3.1.1　人口統計学的特性

人口統計学的特性の要約を表 2.7.4-6 に示す。全体として、人口統計学的特性は投与群間でおおむね同様であった。

TCP-304 試験、TCP-201 試験、及び TCP-305 試験の人口統計学的特性はおおむね類似していた。

（1）TCP-201 試験

ACP-014 群では、59.1%が 50 歳未満の被験者であった。被験者の 81.8%（36/44 名）は女性であり、そのうち 63.9%は閉経前であった。被験者の多くは白人（88.6%）で、かつ非ヒスパニック系／ラテン系（97.7%）であった。ACP-014 群の体格指数（BMI）の中央値は 27.60 kg/m^2（範囲：18.8～39.4 kg/m^2）であった。被験者背景に群間で大きな差がなかった。

（2）TCP-304 試験

ACP-014 群では、45.9%が 50 歳未満の被験者であった。被験者の 78.0%（64/82 名）は女性であり、そのうち 65.6%は閉経前であった。被験者の多くは白人（92.7%）で、かつ非ヒスパニック系／ラテン系（91.5%）であった。全体の BMI の中央値は 26.26 kg/m^2（範囲：17.4～40.0 kg/m^2）であった。被験者背景に群間で大きな差がなかった。

（3）Safety Pool II

Safety Pool II 全体では、被験者の大半（52.5%）は 50 歳未満であった。被験者の 79.4%（112/141 名）は女性であり、そのうち 65.2%は閉経前であった。なお、男性よりも女性の割合が多いのは副甲状腺機能低下症の有病率[1)2)3)]を反映しており、遺伝子組換えヒト PTH（1-84）を用いた副甲状腺機能低下症の試験の結果[4)]と同様であった。また、閉経前の女性の割合は、プラセボ併合群と比較して ACP-014 併合群でわずかに少なく（ACP-014 併合

群：61.0%、プラセボ併合群：76.7%)、TCP-304 試験の ACP-014 群で閉経前の女性の数が少ないことを反映していた（ACP-014 群：58.7%、プラセボ群：83.3%)。被験者の多くは白人（92.2%）で、かつ非ヒスパニック系／ラテン系（94.3%）であった。Safety Pool II 全体の BMI の中央値は 26.70 kg/m^2（範囲：17.4～40.0 kg/m^2）であった。被験者背景に群間で大きな差がなかった。

（4）TCP-305 試験

ACP-014 群では、38.5%が 50 歳未満の被験者であった。被験者の 69.2%（9/13 名）は女性であり、そのうち 66.7%は閉経前であった。被験者は全員が日本人であった。BMI の中央値は 26.70 kg/m^2（範囲：23.1～30.9 kg/m^2）であった。

表 2.7.4-6　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団：TCP-304 試験、TCP-201 試験、Safety Pool II、及び TCP-305 試験）

	TCP-304			TCP-201		Safety Pool II			TCP-305
	ACP-014 (N=61) n (%)	Placebo (N=21) n (%)	Overall (N=82) n (%)	ACP-014 (N=44) n (%)	Placebo (N=15) n (%)	ACP-014 (N=105) n (%)	Placebo (N=36) n (%)	Total (N=141) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)
Age (years)									
Mean	49.0	47.3	48.6	49.1	51.8	49.1	49.2	49.1	53.8
SD, SE	13.13, 1.68	11.43, 2.50	12.67, 1.40	12.08, 1.82	12.35, 3.19	12.64, 1.23	11.86, 1.98	12.40, 1.04	12.38, 3.43
Median	50.0	44.0	48.5	46.0	51.5	48.5	47.5	48.4	54.0
Min, Max	19, 75	34, 78	19, 78	25, 76	29, 69	19, 76	29, 78	19, 78	32, 72
Age Group (years) - n (%)									
<50 years	28 (45.9)	14 (66.7)	42 (51.2)	26 (59.1)	6 (40.0)	54 (51.4)	20 (55.6)	74 (52.5)	5 (38.5)
>=50 years	33 (54.1)	7 (33.3)	40 (48.8)	18 (40.9)	9 (60.0)	51 (48.6)	16 (44.4)	67 (47.5)	8 (61.5)
Sex at Birth - n (%)									
Female	46 (75.4)	18 (85.7)	64 (78.0)	36 (81.8)	12 (80.0)	82 (78.1)	30 (83.3)	112 (79.4)	9 (69.2)
Male	15 (24.6)	3 (14.3)	18 (22.0)	8 (18.2)	3 (20.0)	23 (21.9)	6 (16.7)	29 (20.6)	4 (30.8)
Race - n (%)									
Asian	3 (4.9)	2 (9.5)	5 (6.1)	2 (4.5)	0 (0.0)	5 (4.8)	2 (5.6)	7 (5.0)	13 (100.0)
White	57 (93.4)	19 (90.5)	76 (92.7)	39 (88.6)	15 (100.0)	96 (91.4)	34 (94.4)	130 (92.2)	0 (0.0)
Other	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	3 (6.8)	0 (0.0)	4 (3.8)	0 (0.0)	4 (2.8)	0 (0.0)
Asian Category - n (%)									
Japanese	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (100.0)
Other	3 (4.9)	2 (9.5)	5 (6.1)	2 (4.5)	0 (0.0)	5 (4.8)	2 (5.6)	7 (5.0)	0 (0.0)
Ethnicity - n (%)									
Hispanic or Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Not Hispanic or Latino	57 (93.4)	18 (85.7)	75 (91.5)	43 (97.7)	15 (100.0)	100 (95.2)	33 (91.7)	133 (94.3)	13 (100.0)
Not Reported	3 (4.9)	1 (4.8)	4 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	1 (2.8)	4 (2.8)	0 (0.0)

表 2.7.4-6　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団：TCP-304 試験、TCP-201 試験、Safety Pool II、及び TCP-305 試験）（続き）

	TCP-304			TCP-201		Safety Pool II			TCP-305
	ACP-014 (N=61) n (%)	Placebo (N=21) n (%)	Overall (N=82) n (%)	ACP-014 (N=44) n (%)	Placebo (N=15) n (%)	ACP-014 (N=105) n (%)	Placebo (N=36) n (%)	Total (N=141) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)
Unknown	1 (1.6)	2 (9.5)	3 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (5.6)	3 (2.1)	0 (0.0)
Height (cm)									
Mean	168.22	166.67	167.82	166.32	164.07	167.42	165.59	166.95	158.97
SD, SE	8.353, 1.070	8.831, 1.927	8.450, 0.933	9.270, 1.398	10.368, 2.677	8.757, 0.855	9.447, 1.575	8.940, 0.753	9.639, 2.673
Median	167.50	168.00	167.57	165.10	161.10	166.37	164.40	166.00	159.20
Min, Max	149.0, 185.6	150.0, 183.6	149.0, 185.6	143.3, 186.0	151.6, 191.0	143.3, 186.0	150.0, 191.0	143.3, 191.0	146.1, 173.9
Weight (kg)									
Mean	77.18	81.61	78.31	76.29	76.43	76.81	79.45	77.48	68.55
SD, SE	17.335, 2.220	15.631, 3.411	16.932, 1.870	17.823, 2.687	14.256, 3.681	17.461, 1.704	15.087, 2.514	16.874, 1.421	12.455, 3.454
Median	73.48	80.90	77.81	76.90	72.60	75.60	78.01	76.93	68.90
Min, Max	50.8, 130.2	49.0, 109.8	49.0, 130.2	48.3, 127.5	61.8, 113.3	48.3, 130.2	49.0, 113.3	48.3, 130.2	53.6, 91.8
Body Mass Index (kg/m^2)									
Mean	27.27	29.47	27.83	27.33	28.30	27.29	28.98	27.72	26.93
SD, SE	5.813, 0.744	5.691, 1.242	5.828, 0.644	4.626, 0.697	3.775, 0.975	5.324, 0.520	4.955, 0.826	5.267, 0.444	2.575, 0.714
Median	25.90	29.40	26.26	27.60	26.70	26.40	28.75	26.70	26.70
Min, Max	17.6, 40.0	17.4, 38.4	17.4, 40.0	18.8, 39.4	24.2, 38.3	17.6, 40.0	17.4, 38.4	17.4, 40.0	23.1, 30.9
Menopausal Status - n (%) [a]									
Premenopausal	27 (58.7)	15 (83.3)	42 (65.6)	23 (63.9)	8 (66.7)	50 (61.0)	23 (76.7)	73 (65.2)	6 (66.7)
Postmenopausal	19 (41.3)	3 (16.7)	22 (34.4)	13 (36.1)	4 (33.3)	32 (39.0)	7 (23.3)	39 (34.8)	3 (33.3)

Source:［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 1.4］
Abbreviations: SD = standard deviation; SE = standard error.
Note: Percentages are calculated based on the number of subjects in the Safety Analysis Population.
An "overall" (i.e., palopegteriparatide and placebo) column was not included in the source table for TCP-201.
[a] Percentages for menopausal status are based on the number of female subjects in the Safety Analysis Population.

2.7.4.1.3.1.1.1　ベースラインの疾患特性及び既往歴

ベースラインの疾患特性の要約を表 2.7.4-7 に示す。

（1）TCP-201 試験

副甲状腺機能低下症の原因とされる疾患は、頸部手術［ACP-014 群：77.3%（34/44 名）、プラセボ群：86.7%（13/15 名）、以降同順］、特発性疾患［20.5%（9/44 名）、13.3%（2/15 名）］、及び自己免疫疾患［2.3%（1/44 名）、0%（0/15 名）］であった。

副甲状腺機能低下症の罹病期間の平均値は、ACP-014 群で 11.3 年（範囲：1～39 年）、プラセボ群で 13.5 年（範囲：3～30 年）であった。スクリーニング前の 6 ヵ月以内に PTH による前治療を受けていたことがある患者は ACP-014 群で 20.5%（9/44 名）、プラセボ群で 20.0%（3/15 名）であった。過去 6 ヵ月以内に副甲状腺機能低下症に関連して入院した被験者はなく、ACP-014 群の 1 名が過去 6 ヵ月以内に救急外来を受診していた。ACP-014 群の 11.4%（5/44 名）に腎機能不全、ACP-014 群の 9.1%（4/44 名）及びプラセボ群の 26.7%（4/15 名）に腎結石の既往歴があった。ACP-014 群の 1 名にのみ異所性石灰化の既往歴があった。血管石灰化、脳石灰化、又は白内障の既往歴を有する被験者はいなかった。ACP-014 群及びプラセボ群の各 1 名に痙攣発作の既往歴があった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 11.2.3 項］。

クエン酸カルシウム又は炭酸カルシウムを服用していた 52 名のクエン酸カルシウム又は炭酸カルシウムの 1 日用量の中央値は、ACP-014 群で 1500.0 mg（範囲：500～8000 mg）、プラセボ群 1200.0 mg（範囲：800～3200 mg）であった（以降同順）。カルシトリオールを服用していた 46 名のカルシトリオールの 1 日用量の中央値は 0.750 μg（範囲：0.50～3.00 μg）及び 0.500 μg（範囲：0.25～1.00 μg）であった。アルファカルシドールを服用していた 13 名のアルファカルシドールの 1 日用量の中央値は 2.50 μg（範囲：1.0～4.0 μg）及び 2.50 μg（範囲：1.0～4.0 μg）であった。コレカルシフェロールを服用していた 33 名のコレカルシフェロール 1 日用量の中央値は 50.000 μg（範囲：10.71～123.00 μg）及び 38.000 μg（範囲：15.00～125.00 μg）であった。マグネシウムを服用していた 21 名のマグネシウム 1 日用量の中央値は 330.000 mg（範囲：40.00～3340.00 mg）及び 500.000 mg（範囲：143.00～720.00 mg）であった。

（2）TCP-304 試験

副甲状腺機能低下症の原因とされる疾患は、頸部手術［ACP-014 群：85.2%（52/61 名）、プラセボ群：85.7%（18/21 名）、以降同順］、特発性疾患［6.6%（4/61 名）、14.3%（3/21 名）］、副甲状腺の内因性遺伝子欠損［4.9%（3/61 名）、0%（0/21 名）］、並びに自己免疫疾患及びその他［各 1.6%（1/61 名）、0%（0/21 名）］であった。

副甲状腺機能低下症の罹病期間の平均値は、ACP-014 群で 12.0 年（範囲：1～56 年）、プラセボ群で 11.1 年（範囲：1～33 年）であった。スクリーニング前の 6 ヵ月以内に PTH による前治療を受けたことがある患者は、プラセボ群で 4.8%（1/21 名）であった。ACP-014

群の 2 名が過去 6 ヵ月以内に副甲状腺機能低下症に関連して入院又は救急外来を受診していた。ACP-014 群の 8.2%（5/61 名）及びプラセボ群の 4.8%（1/21 名）に腎機能不全、ACP-014 群の 24.6%（15/61 名）及びプラセボ群の 19.0%（4/21 名）に腎結石の既往歴があった。ACP-014 群の各 1.6%（1/61 名）に血管石灰化又は脳石灰化、4.9%（3/61 名）に白内障の既往歴があった。異所性石灰化の既往歴を有する被験者はいなかった。プラセボ群の 1 名に痙攣発作の既往歴があった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 11.2.2 項］。

クエン酸カルシウム又は炭酸カルシウムを服用していた 82 名のクエン酸カルシウム又は炭酸カルシウム 1 日用量の中央値は、1800.0 mg（範囲：600～7200 mg）であった。カルシトリオールを服用していた 70 名のカルシトリオール 1 日用量の中央値は、0.750 μg（範囲：0.50～2.00 μg）であった。アルファカルシドールを服用していた 12 名のアルファカルシドール 1 日用量の中央値は、2.25 μg（範囲：1.0～4.0 μg）であった。コレカルシフェロールを服用していた 45 名のコレカルシフェロール 1 日用量の中央値は、60.000 μg（範囲：10.71～250.00 μg）であった。マグネシウムを服用していた 28 名のマグネシウム 1 日用量の中央値は、500.000 mg（範囲：2.49～2250.00 mg）であった。

（3）Safety Pool II

副甲状腺機能低下症の原因とされる主な疾患は、頸部手術［83.0%（117/141 名）］及び特発性疾患［12.8%（18/141 名）］であり、これまでに報告された本疾患の病因として頸部手術が多いという傾向[4) 5)]と一致した。

副甲状腺機能低下症の罹病期間の平均値は、ACP-014 併合群で 11.7 年（範囲：1～56 年）、プラセボ併合群で 12.1 年（範囲：1～33 年）であった。スクリーニング前の 6 ヵ月以内に PTH による前治療を受けたことがある患者は ACP-014 併合群で 8.6%（9/105 名）、プラセボ併合群で 11.1%（4/36 名）であった。ACP-014 併合群の 2 名が過去 6 ヵ月以内に副甲状腺機能低下症に関連して入院し、ACP-014 併合群の 3 名が救急外来を受診していた。ACP-014 併合群の 9.5%（10/105 名）及びプラセボ併合群の 2.8%（1/36 名）に腎機能不全、ACP-014 併合群の 18.1%（19/105 名）及びプラセボ併合群の 22.2%（8/36 名）に腎結石の既往歴があった。

クエン酸カルシウム又は炭酸カルシウムを服用していた 134 名のクエン酸カルシウム又は炭酸カルシウム 1 日用量の中央値は、1600.0 mg（範囲：500～8000 mg）であった。カルシトリオールを服用していた 116 名のカルシトリオール 1 日用量の中央値は、0.625 μg（範囲：0.25～3.00 μg）であった。アルファカルシドールを服用していた 25 名のアルファカルシドール 1 日用量の中央値は、2.50 μg（範囲：1.0～4.0 μg）であった。コレカルシフェロールを服用していた 78 名のコレカルシフェロール 1 日用量の中央値は、50.000 μg（範囲：10.71～250.00 μg）であった。マグネシウムを服用していた 49 名のマグネシウム 1 日用量の中央値は、400.000 mg（範囲：2.49～3340.00 mg）であった。

（4）TCP-305 試験

副甲状腺機能低下症の原因とされる疾患は、特発性疾患［46.2%（6/13 名）］、頸部手術

［38.5%（5/13 名）］、及び副甲状腺の内因性遺伝子欠損［15.4%（2/13 名）］であった。

副甲状腺機能低下症の罹病期間の平均値は 11.5 年（範囲：1～42 年）であった。スクリーニング前の 6 ヵ月以内に PTH による前治療を受けたことがある患者はいなかった。過去 6 ヵ月以内に副甲状腺機能低下症に関連して入院又は救急外来を受診した被験者はいなかった。被験者の 15.4%（2/13 名）に腎機能不全の既往歴があった。腎結石、異所性石灰化、血管石灰化、脳石灰化、白内障、又は痙攣発作の既往歴を有する被験者はいなかった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 11.2.2 項］。

クエン酸カルシウム又は炭酸カルシウムを服用していた 13 名のクエン酸カルシウム又は炭酸カルシウム 1 日用量の中央値は、0.0 mg（範囲：0～3000 mg）であった。1 名がベースライン時にカルシトリオール 1.25 μg/日を服用していた。アルファカルシドールを服用していた 12 名のアルファカルシドール 1 日用量の中央値は、3.00 μg（範囲：1.0～4.0 μg）であった。コレカルシフェロールを服用していた 11 名のコレカルシフェロール 1 日用量の中央値は、25.000 μg（範囲：10.00～100.00 μg）であった。1 名がベースライン時にマグネシウム 118.4 mg/日を服用していた。

表 2.7.4-7　ベースラインの疾患特性及び既往歴（安全性解析対象集団：TCP-304 試験、TCP-201 試験、Safety Pool II、及び TCP-305 試験）

	TCP-304			TCP-201		Safety Pool II			TCP-305
	ACP-014	Placebo	Total	ACP-014	Placebo	ACP-014	Placebo	Total	ACP-014
	(N=61)	(N=21)	(N=82)	(N=44)	(N=15)	(N=105)	(N=36)	(N=141)	(N=13)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Cause of Hypoparathyroidism (n, [%])									
Acquired from neck surgery	52 (85.2)	18 (85.7)	70 (85.4)	34 (77.3)	13 (86.7)	86 (81.9)	31 (86.1)	117 (83.0)	5 (38.5)
Autoimmune disease	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)
Intrinsic genetic defects of the parathyroid glands	3 (4.9)	0 (0.0)	3 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.1)	2 (15.4)
Idiopathic disease	4 (6.6)	3 (14.3)	7 (8.5)	9 (20.5)	2 (13.3)	13 (12.4)	5 (13.9)	18 (12.8)	6 (46.2)
Other	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Duration of Hypoparathyroidism (Years)									
Mean	12.0	11.1	11.7	11.3	13.5	11.7	12.1	11.8	11.5
SD, SE	11.36, 1.45	8.52, 1.86	10.66, 1.18	9.23, 1.39	9.26, 2.39	10.48, 1.02	8.79, 1.47	10.05, 0.85	13.76, 3.82
Median	9.0	8.0	8.5	8.5	13.0	9.0	9.5	9.0	3.0
Min, Max	1, 56	1, 33	1, 56	1, 39	3, 30	1, 56	1, 33	1, 56	1, 42
Prior Treatment with PTH Therapy Within 6 Months Prior to Screening (n, [%])									
Yes	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.2)	9 (20.5)	3 (20.0)	9 (8.6)	4 (11.1)	13 (9.2)	0 (0.0)
No	61 (100.0)	20 (95.2)	81 (98.8)	35 (79.5)	12 (80.0)	96 (91.4)	32 (88.9)	128 (90.8)	13 (100.0)
Prior Hospitalizations Related to Hypoparathyroidism (6 months) -(Total) (n, [%])	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)
Hypocalcemic Symptoms	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Other	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Prior Emergency Room/Urgent Care Visits Related to Hypoparathyroidism (6 months) (Total) (n, [%])	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (2.4)	1 (2.3)	0 (0.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)
Hypercalcemic Symptoms	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Hypocalcemic Symptoms	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Other	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)
Renal Insufficiency History (n, [%])									
Yes	5 (8.2)	1 (4.8)	6 (7.3)	5 (11.4)	0 (0.0)	10 (9.5)	1 (2.8)	11 (7.8)	2 (15.4)
No	56 (91.8)	20 (95.2)	76 (92.7)	39 (88.6)	15 (100.0)	95 (90.5)	35 (97.2)	130 (92.2)	11 (84.6)

表 2.7.4-7　ベースラインの疾患特性及び既往歴（安全性解析対象集団：TCP-304 試験、TCP-201 試験、Safety Pool II、及び TCP-305 試験）（続き）

	TCP-304			TCP-201		Safety Pool II			TCP-305
	ACP-014 (N=61) n (%)	Placebo (N=21) n (%)	Total (N=82) n (%)	ACP-014 (N=44) n (%)	Placebo (N=15) n (%)	ACP-014 (N=105) n (%)	Placebo (N=36) n (%)	Total (N=141) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)
Kidney Stones History (Nephrolithiasis) (n, [%]) [a]									
Yes	15 (24.6)	4 (19.0)	19 (23.2)	4 (9.1)	4 (26.7)	19 (18.1)	8 (22.2)	27 (19.1)	0 (0.0)
No	46 (75.4)	17 (81.0)	63 (76.8)	40 (90.9)	11 (73.3)	86 (81.9)	28 (77.8)	114 (80.9)	13 (100.0)
Hypoparathyroidism Supplements (Conventional Therapy) at Baseline									
Calcium Citrate or Carbonate -Total Daily Dose (mg)									
n	61	21	82	39	13	100	34	134	13
Mean	1748.0	2104.8	1839.4	2020.3	1490.2	1854.2	1869.8	1858.2	585.4
SD, SE	903.88, 115.73	1382.47, 301.68	1049.59, 115.91	1403.43, 224.73	786.85, 218.23	1126.49, 112.65	1214.64, 208.31	1144.85, 98.90	1159.65, 321.63
Median	1625.0	1800.0	1800.0	1500.0	1200.0	1600.0	1650.0	1600.0	0.0
Min, Max	600, 5000	800, 7200	600, 7200	500, 8000	800, 3200	500, 8000	800, 7200	500, 8000	0, 3000
Calcitriol (Active Vitamin D) -Total Daily Dose (µg)									
n	53	17	70	35 [b]	11 [b]	88	28	116	1
Mean	0.764	0.691	0.746	0.843	0.614	0.795	0.661	0.763	1.250
SD, SE	0.3447, 0.0473	0.3251, 0.0789	0.3392, 0.0405	0.5254, 0.0888	0.2820, 0.0850	0.4247, 0.0453	0.3059, 0.0578	0.4022, 0.0373	-, -
Median	0.750	0.500	0.750	0.750	0.500	0.750	0.500	0.625	1.250
Min, Max	0.50, 2.00	0.50, 1.75	0.50, 2.00	0.50, 3.00	0.25, 1.00	0.50, 3.00	0.25, 1.75	0.25, 3.00	1.25, 1.25
Alfacalcidol (Active Vitamin D) -Total Daily Dose (µg)									
n	8	4	12	9 [b]	4 [b]	17	8	25	12
Mean	2.50	2.00	2.33	2.33	2.50	2.41	2.25	2.36	2.69
SD, SE	0.886, 0.313	0.408, 0.204	0.778, 0.225	0.968, 0.323	1.225, 0.612	0.905, 0.220	0.886, 0.313	0.884, 0.177	0.791, 0.228
Median	2.50	2.00	2.25	2.50	2.50	2.50	2.25	2.50	3.00
Min, Max	1.0, 4.0	1.5, 2.5	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

表 2.7.4-7　ベースラインの疾患特性及び既往歴（安全性解析対象集団：TCP-304 試験、TCP-201 試験、Safety Pool II、及び TCP-305 試験）（続き）

	TCP-304			TCP-201		Safety Pool II			TCP-305
	ACP-014 (N=61) n (%)	Placebo (N=21) n (%)	Total (N=82) n (%)	ACP-014 (N=44) n (%)	Placebo (N=15) n (%)	ACP-014 (N=105) n (%)	Placebo (N=36) n (%)	Total (N=141) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)
Cholecalciferol (Vitamin D3) -Total Daily Dose (µg)									
n	34	11	45	24	9	58	20	78	11
Mean	76.971	64.885	74.017	58.198	53.111	69.203	59.587	66.737	35.000
SD, SE	57.5533, 9.8703	36.7776, 11.0889	53.0969, 7.9152	32.4804, 6.6300	39.1550, 13.0517	49.2988, 6.4733	37.3299, 8.3472	46.4847, 5.2634	24.4949, 7.3855
Median	55.000	75.000	60.000	50.000	38.000	50.000	50.000	50.000	25.000
Min, Max	10.71, 250.00	20.73, 137.50	10.71, 250.00	10.71, 123.00	15.00, 125.00	10.71, 250.00	15.00, 137.50	10.71, 250.00	10.00, 100.00
Magnesium -Total Daily Dose (mg)									
n	21	7	28	15	6	36	13	49	1
Mean	547.249	940.000	645.437	583.990	487.167	562.558	731.000	607.247	118.400
SD, SE	475.9280, 103.8560	705.4313, 266.6280	555.3037, 104.9425	838.3116, 216.4511	216.5460, 88.4045	640.9968, 106.8328	568.8260, 157.7639	621.3968, 88.7710	-, -
Median	400.000	750.000	500.000	330.000	500.000	400.000	600.000	400.000	118.400
Min, Max	2.49, 2250.00	160.00, 2250.00	2.49, 2250.00	40.00, 3340.00	143.00, 720.00	2.49, 3340.00	143.00, 2250.00	2.49, 3340.00	118.40, 118.40

Source:［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 1.5］

Abbreviations: SD = standard deviation; SE = standard error.

Note that an overall (i.e., palopegteriparatide and placebo) column was not included in the source table for TCP-201.

[a] Analysis of kidney stone history (nephrolithiasis) includes the preferred terms of "nephrolithiasis" as well as additional preferred terms such as "nephrocalcinosis","nephrolithiasis", and "staghorn calculus".

[b] For TCP-201, calcitriol and alfacalcidiol data are based on eDiary data. Calcium, cholecalciferol, and magnesium data are based on EDC (TCP-201 CSR, Section 11.2.2).

2.7.4.1.3.1.2　既往歴

副甲状腺機能低下症患者では、甲状腺ホルモン補充療法を必要とする甲状腺機能低下症などの内分泌障害を合併している場合ことが多かった[6)]。また、TCP-201 試験、TCP-304 試験、及び TCP-305 試験の既往歴はおおむね類似していた。

（1）TCP-201 試験

頻度が高かった PT 別の既往歴は、甲状腺摘除、甲状腺機能低下症、甲状腺腫、甲状腺乳頭癌、甲状腺癌、及び高血圧であった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 11.2.2 項］。

（2）TCP-304 試験

頻度が高かった PT 別の既往歴は、甲状腺摘除、甲状腺機能低下症、甲状腺乳頭癌、高血圧、処置後甲状腺機能低下症、腎結石症、及び甲状腺腫であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 11.2.3 項］。

（3）Safety Pool II

頻度が高かった PT 別の既往歴は、甲状腺摘除、甲状腺機能低下症、甲状腺乳頭癌、及び高血圧、甲状腺腫、及び腎結石症であった。ACP-014 併合群及びプラセボ併合群の既往歴はおおむね同様であった［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 1.6］。

（4）TCP-305 試験

頻度が高かった PT 別の既往歴は、季節性アレルギー、高血圧、甲状腺摘除、脂肪肝、2 型糖尿病、甲状腺癌、及び処置後甲状腺機能低下症であった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 11.2.3 項］。

2.7.4.1.3.1.3　併用薬

2.7.4.1.3.1.3.1　前治療薬

Safety Pool II の解剖治療化学（ATC）分類レベル 2 の前治療薬を表 2.7.4-8 に示す。全体として、前治療薬の分類は ACP-014 併合群、プラセボ併合群、及び TCP-305 試験でおおむね同様であった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 11］。なお、カルシウム及びビタミン D は本項で記載した前治療薬とは別に検討した（表 2.7.4-7）。

（1）TCP-201 試験

頻度が高かった前治療薬は、甲状腺治療薬であった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 11.2.4 項］。

（2）TCP-304 試験

すべての被験者で前治療薬が報告された。頻度が高かった前治療薬は、ミネラルサプリメント、ビタミン類、及び甲状腺治療薬であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 11.2.4.1 項］。

（3）Safety Pool II

頻度が高かった前治療薬は、甲状腺治療薬、ミネラルサプリメント、及びビタミン類であった。

（4）TCP-305 試験

頻度が高かった前治療薬は、ビタミン類及びワクチンであった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 11.2.4.1 項］。

表 2.7.4-8　ACP-014 併合群又はプラセボ併合群のいずれかで被験者の 10%超に報告された解剖治療分類レベル 2 の前治療薬（Safety Pool II）（安全性解析対象集団）

Anatomic Therapeutic Chemical (ATC) Level 2	ACP-014 (N=105) n (%)	Placebo (N=36) n (%)	Total (N=141) n (%)
Subjects with at least 1 prior medication	103 (98.1)	36 (100.0)	139 (98.6)
THYROID THERAPY	83 (79.0)	30 (83.3)	113 (80.1)
MINERAL SUPPLEMENTS	65 (61.9)	25 (69.4)	90 (63.8)
VITAMINS	65 (61.9)	22 (61.1)	87 (61.7)
ANALGESICS	25 (23.8)	10 (27.8)	35 (24.8)
PSYCHOLEPTICS	20 (19.0)	5 (13.9)	25 (17.7)
SEX HORMONES AND MODULATORS OF THE GENITAL SYSTEM	18 (17.1)	6 (16.7)	24 (17.0)
DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS	17 (16.2)	5 (13.9)	22 (15.6)
AGENTS ACTING ON THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM	14 (13.3)	6 (16.7)	20 (14.2)
VACCINES	15 (14.3)	5 (13.9)	20 (14.2)
DIURETICS	12 (11.4)	6 (16.7)	18 (12.8)
LIPID MODIFYING AGENTS	13 (12.4)	5 (13.9)	18 (12.8)
ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS	11 (10.5)	6 (16.7)	17 (12.1)
CALCIUM HOMEOSTASIS	13 (12.4)	4 (11.1)	17 (12.1)
PSYCHOANALEPTICS	13 (12.4)	3 (8.3)	16 (11.3)
ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE	7 (6.7)	4 (11.1)	11 (7.8)
ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE	5 (4.8)	6 (16.7)	11 (7.8)

Source:［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 1.7］
Note: WHO Drug B3 Global 2021Q3. Percentages are calculated based on the number of subjects in the Safety Analysis Population.
Prior medication is defined as any medication started before the date of first blinded study drug administration.

2.7.4.1.3.1.3.2　　併用薬

Safety Pool II 及び TCP-305 試験の ATC 分類レベル 2 の併用薬では、併用薬の分類は ACP-014 併合群、プラセボ併合群、及び TCP-305 試験でおおむね同様であった。

（1）TCP-201 試験

ACP-014 投与期に頻度が高かった併用薬は、甲状腺治療薬であり、盲検期も同様であった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 11.2.4 項］。

（2）TCP-304 試験

頻度が高かった併用薬は、甲状腺治療薬、ビタミン類、及びミネラルサプリメントであった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 11.2.4.2 項］。

（3）Safety Pool II

頻度が高かった併用薬は、甲状腺治療薬及びビタミン類であった［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 1.8］。

（4）TCP-305 試験

頻度が高かった併用薬は、ビタミン類、ワクチン、及び全身投与用の抗ヒスタミン薬であった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 11.2.4.2 項］。

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.4-9 に示す。

（1）TCP-201 試験

盲検期では、有害事象の発現割合は ACP-014 群で 40.9%（18/44 名）、プラセボ群で 40.0%（6/15 名）であった。治験担当医師に関連ありと判定された有害事象の発現割合は ACP-014 群で 20.5%（9/44 名）、プラセボ群で 6.7%（1/15 名）であった。重症度が Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

ACP-014 投与期では、有害事象の発現割合は 86.4%（51/59 名）であった。治験担当医師に関連ありと判定された有害事象の発現割合は 37.3%（22/59 名）であった。重症度が Grade 4 の有害事象は認められず、Grade 3 の有害事象の発現割合は 5.1%（3/59 名）であった。

盲検期及び ACP-014 投与期のいずれでも、治験担当医師に関連ありと判定された重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象、並びに救急／緊急治療室の受診及び入院に至った高カルシウム血症又は低カルシウム血症に関連する有害事象は認められなかった。ACP-014 群とプラセボ群で発現割合に大きな差がなかった。

（2）TCP-304 試験

有害事象の発現割合は ACP-014 群で 82.0%（50/61 名）、プラセボ群で 100.0%（21/21 名）であった。治験担当医師に関連ありと判定された有害事象の発現割合は ACP-014 群で

49.2%（30/61 名）、プラセボ群で 38.1%（8/21 名）であった。治験担当医師に関連ありと判定された重篤な有害事象の発現割合は ACP-014 群で 1.6%（1/61 名）、プラセボ群で 0%（0/21 名）であった。治験中止に至った有害事象の発現割合は ACP-014 群で 1.6%（1/61 名）、プラセボ群で 4.8%（1/21 名）であった。重症度が Grade 4 の有害事象の発現割合は ACP-014 群で 1.6%（1/61 名）、プラセボ群で 0%（0/21 名）、Grade 3 の有害事象の発現割合は ACP-014 群で 1.6%（1/61 名）、プラセボ群で 4.8%（1/21 名）であった。

救急／緊急治療室の受診及び入院に至った高カルシウム血症又は低カルシウム血症に関連する有害事象の発現割合は、ACP-014 群で 6.6%（4/61 名）、プラセボ群で 9.5%（2/21 名）であった。

（3）Safety Pool II

盲検期では、有害事象の発現割合は ACP-014 併合群で 64.8%（68/105 名）、プラセボ併合群で 75.0%（27/36 名）であった。治験担当医師に関連ありと判定された有害事象は ACP-014 併合群で 37.1%（39/105 名）、プラセボ併合群で 25.0%（9/36 名）であった。治験担当医師に関連ありと判定された重篤な有害事象の発現割合は ACP-014 併合群で 1.0%（1/105 名）、プラセボ併合群で 0%（0/36 名）であった。治験中止に至った有害事象の発現割合は ACP-014 併合群で 1.0%（1/105 名）、プラセボ併合群で 2.8%（1/36 名）であった。重症度が Grade 4 の有害事象の発現割合は ACP-014 併合群で 1.0%（1/105 名）、プラセボ併合群で 0%（0/36 名）、Grade 3 の有害事象の発現割合は ACP-014 併合群で 1.0%（1/105 名）、プラセボ併合群で 2.8%（1/36 名）であった。救急／緊急治療室の受診及び入院に至った高カルシウム血症又は低カルシウム血症に関連する有害事象の発現割合は、ACP-014 併合群の 3.8%（4/105 名）とプラセボ併合群の 5.6%（2/36 名）で同程度であった。

ACP-014 投与期では、有害事象の発現割合は 77.0%（107/139 名）であった。治験担当医師に関連ありと判定された有害事象は 38.8%（54/139 名）、治験担当医師に関連ありと判定された重篤な有害事象の発現割合は 0.7%（1/139 名）であった。治験中止に至った有害事象の発現割合は 0.7%（1/139 名）、重症度が Grade 4 の有害事象の発現割合は 0.7%（1/139 名）、Grade 3 は 3.6%（5/139 名）であった。救急／緊急治療室の受診及び入院に至った高カルシウム血症又は低カルシウム血症に関連する有害事象の発現割合は、2.9%（4/139 名）であった。

ACP-014 併合群とプラセボ併合群で発現割合に大きな差がなかった。

（4）TCP-305 試験

有効性評価期（Week 0～26）では、有害事象の発現割合は 76.9%（10/13 名）であった。治験担当医師に関連ありと判定された有害事象は 30.8%（4/13 名）であり、治験担当医師に関連ありと判定された重篤な有害事象は認められなかった。

Week 0～52 では、有害事象の発現割合は 76.9%（10/13 名）であった。Week 26 以降、Week 52 までに新たな有害事象は発現しなかった。治験中止に至った有害事象、重症度が Grade 3 以上の有害事象、並びに救急／緊急治療室の受診又は入院に至った高カルシウム

血症又は低カルシウム血症に関連する有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-9　有害事象の概要（安全性解析対象集団：TCP-304 試験、TCP-201 試験、Safety Pool II、及び TCP-305 試験）

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.7.4.2.1.1.1　比較的よく見られる有害事象

ACP-014 群で発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.4-10 に示す。

（1）TCP-201 試験

盲検期に ACP-014 群で発現割合が高かった有害事象は、SOC 別では「神経系障害」[15.9%（7/44 名）]、「一般・全身障害および投与部位の状態」[11.4%（5/44 名）]、「胃腸障害」[9.1%（4/44 名）]、及び「感染症および寄生虫症」[9.1%（4/44 名）] であり、いずれの SOC もプラセボ群での発現割合と比較して大きな差がなかった。PT 別では頭痛 [11.4%（5/44 名）]、悪心 [9.1%（4/44 名）]、及び高カルシウム血症 [6.8%（3/44 名）] であった。ACP-014 群でプラセボ群と比較して発現割合が高かった有害事象は、高カルシウム血症 [ACP-014 群 : 6.8%（3/44 名）、プラセボ群 : 0%（0/15 名）、以降同順] 及び頭痛 [11.4%（5/44 名）、6.7%（1/15 名）] であった。各群の患者数が少なく用量反応関係の評価に限界があった [2.7.6.5.6 項 表 2.7.6.5-9]。

ACP-014 投与期に発現割合が高かった有害事象は、SOC 別では「感染症および寄生虫症」及び「筋骨格系および結合組織障害」[各 37.3%（22/59 名）]、「神経系障害」[35.6%（21/59 名）]、「胃腸障害」[23.7%（14/59 名）]、「一般・全身障害および投与部位の状態」[22.0%（13/59 名）]、「代謝および栄養障害」[18.6%（11/59 名）]、「傷害、中毒および処置合併症」[15.3%（9/59 名）]、並びに「血管障害」、「皮膚および皮下組織障害」、及び「生殖系および乳房障害」[各 13.6%（8/59 名）] であった。PT 別では頭痛 [22.0%（13/59 名）]、疲労及び筋痙縮 [各 11.9%（7/59 名）]、並びに高血圧、悪心、及び錯感覚 [各 10.2%（6/59 名）] であった。

（2）TCP-304 試験

26 週間の盲検期に ACP-014 群で発現割合が高かった有害事象は、SOC 別では「一般・全身障害および投与部位の状態」[54.1%（33/61 名）]、「神経系障害」[42.6%（26/61 名）]、「筋骨格系および結合組織障害」[34.4%（21/61 名）]、「胃腸障害」[32.8%（20/61 名）]、「感染症および寄生虫症」[23.0%（14/61 名）]、「傷害、中毒および処置合併症」[21.3%（13/61 名）]、「代謝および栄養障害」[19.7%（12/61 名）]、「皮膚および皮下組織障害」[16.4%（10/61 名）]、「臨床検査」[14.8%（9/61 名）]、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」[13.1%（8/61 名）]、及び「精神障害」[11.5%（7/61 名）] であった。いずれの SOC もプラセボ群での発現割合と比較して大きな差がなかった。

26 週間の盲検期に ACP-014 群で発現割合が高かった有害事象は、PT 別では注射部位反応 [31.1%（19/61 名）]、頭痛 [21.3%（13/61 名）]、錯感覚 [18.0%（11/61 名）]、疲労 [14.8%（9/61 名）]、悪心及び筋痙縮 [各 11.5%（7/61 名）]、並びに高カルシウム血症、低カルシウム血症、関節痛、及び下痢 [各 9.8%（6/61 名）] であった。ACP-014 群でプラセボ群と比較して発現割合が高かった有害事象は、注射部位反応 [ACP-014 群 : 31.1%（19/61 名）、プラセボ群 : 0%（0/21 名）、以降同順]、頭痛 [21.3%（13/61 名）、9.5%（2/21 名）]、及び

高カルシウム血症［9.8%（6/61 名）、0%（0/21 名）］であった。なお、治験ごとの注射部位反応の収集方法の違いは、2.7.4.2.1.5.1.5 項に詳細を示した。高カルシウム血症は、ACP-014 群で 9.8%（6/61 名）、プラセボ群で 0%（0/21 名）に発現した。ACP-014 群で報告された高カルシウム血症は、いずれも治験薬の投与開始からおおむね 1 ヵ月間に認められた［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.99.6］。この結果は、治験薬の用量調節期間中に認めた血清カルシウム濃度の一過性の上昇と一致している［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 11.4.1.4.4 項］。低カルシウム血症は ACP-014 群で 9.8%（6/61 名）、プラセボ群で 42.9%（9/21 名）に発現した。ACP-014 群で低カルシウム血症が報告された 6 名中 2 名は盲検期の最初の 3 ヵ月以内に、残りの 4 名は盲検期の最後の 3 ヵ月間に低カルシウム血症が認められた。プラセボ群で低カルシウム血症が報告された 9 名中 7 名は治験薬の投与開始から 3 ヵ月間に、3 名は盲検期の最後の 3 ヵ月間に低カルシウム血症を認めた（このうち 1 名は治験薬の投与開始から 3 ヵ月間の最初と盲検期の最後の 3 ヵ月間に低カルシウム血症を認めた）［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 12.2.2 項］。

OLE 期の有害事象は、30.4%（24/79 名）に 37 件認められた［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 12.4 項］。

（3）Safety Pool II

盲検期に ACP-014 併合群で発現割合が高かった有害事象は、SOC 別では「一般・全身障害および投与部位の状態」［36.2%（38/105 名）］、「神経系障害」［31.4%（33/105 名）］、「筋骨格系および結合組織障害」［22.9%（24/105 名）］、「胃腸障害」［22.9%（24/105 名）］、「感染症および寄生虫症」［17.1%（18/105 名）］、「代謝および栄養障害」［14.3%（15/105 名）］、「傷害、中毒および処置合併症」［13.3%（14/105 名）］、及び「皮膚および皮下組織障害」［10.5%（11/105 名）］であった。いずれの SOC もプラセボ併合群での発現割合と比較して大きな差がなかった。

盲検期に ACP-014 併合群で発現割合が高かった有害事象は、PT 別では注射部位反応［18.1%（19/105 名）］、頭痛［17.1%（18/105 名）］、錯感覚、疲労、及び悪心［各 10.5%（11/105 名）］、並びに高カルシウム血症［8.6%（9/105 名）］であった。ACP-014 併合群の低カルシウム血症の発現割合は、プラセボ併合群と比較して低かった［5.7%（6/105 名）、27.8%（10/36 名）］。高カルシウム血症は ACP-014 併合群で 8.6%（9/105 名）に認められ、プラセボ併合群では認められなかった。ACP-014 併合群でプラセボ併合群と比較して発現割合が高かった有害事象は、注射部位反応［ACP-014 併合群：18.1%（19/105 名）、プラセボ併合群：0%（0/36 名）、以降同順］、頭痛［17.1%（18/105 名）、8.3%（3/36 名）］、及び高カルシウム血症［8.6%（9/105 名）、0%（0/36 名）］であった。

ACP-014 投与期に発現割合が高かった有害事象は、SOC 別では「神経系障害」［34.5%（48/139 名）］、「一般・全身障害および投与部位の状態」［33.8%（47/139 名）］、「筋骨格系および結合組織障害」［31.7%（44/139 名）］、「感染症および寄生虫症」［30.9%（43/139 名）］、「胃腸障害」［26.6%（37/139 名）］、「代謝および栄養障害」［18.0%（25/139 名）］、「傷害、中毒および処置合併症」［18.7%（26/139 名）］、「皮膚および皮下組織障害」［12.9%（18/139

名)]、「臨床検査」[10.8% (15/139 名)]、及び「血管障害」[10.1% (14/139 名)] であった。

ACP-014 投与期に発現割合が高かった有害事象は、PT 別では頭痛 [18.7% (26/139 名)]、注射部位反応 [14.4% (20/139 名)]、錯感覚 [13.7% (19/139 名)]、疲労 [11.5% (16/139 名)]、筋痙縮 [10.8% (15/139 名)]、悪心 [10.1% (14/139 名)]、低カルシウム血症 [8.6% (12/139 名)]、関節痛 [7.9% (11/139 名)]、及び高カルシウム血症 [7.2% (10/139 名)] であった。

(4) TCP-305 試験

Week 26 (有効性評価期) までに発現割合が高かった有害事象は、SOC 別では「感染症および寄生虫症」[30.8% (4/13 名)] 及び「一般・全身障害および投与部位の状態」[23.1% (3/13 名)] であった。PT 別では、上咽頭炎、起立性低血圧、及び注射部位紅斑 [各 15.4% (2/13 名)] であり、その他は 1 名のみに認められた。

Week 52 (継続投与期) までに発現割合が高かった有害事象は、SOC 別では「感染症および寄生虫症」、「傷害、中毒および処置合併症」、「皮膚および皮下組織障害」、及び「血管障害」[各 30.8% (4/13 名)]、並びに「胃腸障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」[各 23.1% (3/13 名)] であった。PT 別では、上咽頭炎、発疹、及び起立性低血圧 [各 23.1% (3/13 名)]、並びに COVID-19 及び注射部位紅斑 [各 15.4% (2/13 名)] であった。

表 2.7.4-10　比較的よく見られる有害事象（安全性解析対象集団：TCP-304 試験、TCP-201 試験、Safety Pool II 又は TCP-305 試験のいずれかの ACP-014 群で発現割合が 2%以上）

		TCP-304 [a]		TCP-201 [b]			Safety Pool II			TCP-305	
		Blinded Period (Weeks 1-26)		Blinded Period (Weeks 1-4)		ACP-014 Period (Weeks 1-84)	Blinded Period [c]		ACP-014 Period [d]	Efficacy Period (Weeks 0-26)	ACP-014 Period (Weeks 0-52)
System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	ACP-014 (N=61) n (%)	Placebo (N=21) n (%)	ACP-014 (N=44) n (%)	Placebo [b] (N=15) n (%)	All ACP-014 (N=59) n (%)	ACP-014 (N=105) n (%)	Placebo (N=36) n (%)	All ACP-014 (N=139) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)
Subjects with Treatment-emergent adverse events (TEAEs)		50 (82.0)	21 (100.0)	18 (40.9)	6 (40.0)	51 (86.4)	68 (64.8)	27 (75.0)	107 (77.0)	10 (76.9)	10 (76.9)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	14 (23.0)	2 (9.5)	4 (9.1)	1 (6.7)	22 (37.3)	18 (17.1)	3 (8.3)	43 (30.9)	4 (30.8)	4 (30.8)
Bronchiolitis	細気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ear infection	耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	1 (7.7)	1 (7.7)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Influenza	インフルエンザ	3 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.7)	3 (2.9)	1 (2.8)	4 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	3 (4.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (6.7)	4 (6.8)	3 (2.9)	2 (5.6)	8 (5.8)	2 (15.4)	3 (23.1)
Sinusitis	副鼻腔炎	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	4 (6.8)	2 (1.9)	1 (2.8)	6 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (4.5)	0 (0.0)	4 (6.8)	3 (2.9)	0 (0.0)	5 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pharyngotonsillitis	咽頭扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
COVID-19	COVID-19	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	8 (5.8)	1 (7.7)	2 (15.4)

表 2.7.4-10　比較的よく見られる有害事象（安全性解析対象集団：TCP-304 試験、TCP-201 試験、Safety Pool II 又は TCP-305 試験のいずれかの ACP-014 群で発現割合が 2%以上）（続き）

		TCP-304 [a]		TCP-201 [b]			Safety Pool II			TCP-305	
		Blinded Period (Weeks 1-26)		Blinded Period (Weeks 1-4)		ACP-014 Period (Weeks 1-84)	Blinded Period [c]		ACP-014 Period [d]	Efficacy Period (Weeks 0-26)	ACP-014 Period (Weeks 0-52)
System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	ACP-014 (N=61) n (%)	Placebo (N=21) n (%)	ACP-014 (N=44) n (%)	Placebo [b] (N=15) n (%)	All ACP-014 (N=59) n (%)	ACP-014 (N=105) n (%)	Placebo (N=36) n (%)	All ACP-014 (N=139) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (3.3)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (1.9)	2 (5.6)	4 (2.9)	1 (7.7)	2 (15.4)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
Thyroid cancer recurrent	再発甲状腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (7.7)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (4.5)	0 (0.0)	4 (6.8)	4 (3.8)	0 (0.0)	6 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (1.9)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Immune system disorders	免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
Endocrine disorders	内分泌障害	3 (4.9)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	2 (5.6)	4 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypoparathyroidism	副甲状腺機能低下症	3 (4.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	1 (2.8)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-10　比較的よく見られる有害事象（安全性解析対象集団：TCP-304 試験、TCP-201 試験、Safety Pool II 又は TCP-305 試験のいずれかの ACP-014 群で発現割合が 2%以上）（続き）

		TCP-304 [a]		TCP-201 [b]			Safety Pool II			TCP-305	
		Blinded Period (Weeks 1-26)		Blinded Period (Weeks 1-4)		ACP-014 Period (Weeks 1-84)	Blinded Period [c]		ACP-014 Period [d]	Efficacy Period (Weeks 0-26)	ACP-014 Period (Weeks 0-52)
System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	ACP-014 (N=61) n (%)	Placebo (N=21) n (%)	ACP-014 (N=44) n (%)	Placebo [b] (N=15) n (%)	All ACP-014 (N=59) n (%)	ACP-014 (N=105) n (%)	Placebo (N=36) n (%)	All ACP-014 (N=139) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	12 (19.7)	9 (42.9)	3 (6.8)	1 (6.7)	11 (18.6)	15 (14.3)	10 (27.8)	25 (18.0)	1 (7.7)	2 (15.4)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	6 (9.8)	0 (0.0)	3 (6.8)	0 (0.0)	4 (6.8)	9 (8.6)	0 (0.0)	10 (7.2)	1 (7.7)	1 (7.7)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	6 (9.8)	9 (42.9)	0 (0.0)	1 (6.7)	3 (5.1)	6 (5.7)	10 (27.8)	12 (8.6)	0 (0.0)	1 (7.7)
Polydipsia	多飲症	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Psychiatric disorders	精神障害	7 (11.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.1)	7 (6.7)	1 (2.8)	10 (7.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anxiety	不安	3 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	3 (2.9)	0 (0.0)	5 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Insomnia	不眠症	4 (6.6)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.8)	1 (2.8)	4 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	26 (42.6)	5 (23.8)	7 (15.9)	3 (20.0)	21 (35.6)	33 (31.4)	8 (22.2)	48 (34.5)	0 (0.0)	2 (15.4)
Burning sensation	灼熱感	3 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Disturbance in attention	注意力障害	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dizziness	浮動性めまい	4 (6.6)	0 (0.0)	2 (4.5)	0 (0.0)	4 (6.8)	6 (5.7)	0 (0.0)	8 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dizziness postural	体位性めまい	3 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Headache	頭痛	13 (21.3)	2 (9.5)	5 (11.4)	1 (6.7)	13 (22.0)	18 (17.1)	3 (8.3)	26 (18.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
Paraesthesia	錯感覚	11 (18.0)	3 (14.3)	0 (0.0)	1 (6.7)	6 (10.2)	11 (10.5)	4 (11.1)	19 (13.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Syncope	失神	3 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)

表 2.7.4-10　比較的よく見られる有害事象（安全性解析対象集団：TCP-304 試験、TCP-201 試験、Safety Pool II 又は TCP-305 試験のいずれかの ACP-014 群で発現割合が 2%以上）（続き）

		TCP-304 [a]		TCP-201 [b]			Safety Pool II			TCP-305	
		Blinded Period (Weeks 1-26)		Blinded Period (Weeks 1-4)		ACP-014 Period (Weeks 1-84)	Blinded Period [c]		ACP-014 Period [d]	Efficacy Period (Weeks 0-26)	ACP-014 Period (Weeks 0-52)
System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	ACP-014 (N=61) n (%)	Placebo (N=21) n (%)	ACP-014 (N=44) n (%)	Placebo [b] (N=15) n (%)	All ACP-014 (N=59) n (%)	ACP-014 (N=105) n (%)	Placebo (N=36) n (%)	All ACP-014 (N=139) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)
Eye disorders	眼障害	3 (4.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (6.7)	3 (5.1)	3 (2.9)	2 (5.6)	6 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Keratitis	角膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (3.4)	0 (0.0)	1 (2.8)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cardiac disorders	心臓障害	6 (9.8)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	3 (5.1)	7 (6.7)	0 (0.0)	9 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Palpitations	動悸	3 (4.9)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	3 (5.1)	4 (3.8)	0 (0.0)	6 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Postural orthostatic tachycardia syndrome	起立性頻脈症候群	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vascular disorders	血管障害	5 (8.2)	3 (14.3)	2 (4.5)	0 (0.0)	8 (13.6)	7 (6.7)	3 (8.3)	14 (10.1)	2 (15.4)	4 (30.8)
Aortic stenosis	大動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
Hypertension	高血圧	3 (4.9)	3 (14.3)	2 (4.5)	0 (0.0)	6 (10.2)	5 (4.8)	3 (8.3)	9 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (15.4)	3 (23.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (13.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.5)	8 (7.6)	0 (0.0)	13 (9.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	4 (6.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	4 (3.8)	0 (0.0)	6 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-10　比較的よく見られる有害事象（安全性解析対象集団：TCP-304 試験、TCP-201 試験、Safety Pool II 又は TCP-305 試験のいずれかの ACP-014 群で発現割合が 2%以上）（続き）

		TCP-304 [a]		TCP-201 [b]			Safety Pool II			TCP-305	
		Blinded Period (Weeks 1-26)		Blinded Period (Weeks 1-4)		ACP-014 Period (Weeks 1-84)	Blinded Period [c]		ACP-014 Period [d]	Efficacy Period (Weeks 0-26)	ACP-014 Period (Weeks 0-52)
System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	ACP-014 (N=61) n (%)	Placebo (N=21) n (%)	ACP-014 (N=44) n (%)	Placebo [b] (N=15) n (%)	All ACP-014 (N=59) n (%)	ACP-014 (N=105) n (%)	Placebo (N=36) n (%)	All ACP-014 (N=139) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	20 (32.8)	5 (23.8)	4 (9.1)	2 (13.3)	14 (23.7)	24 (22.9)	7 (19.4)	37 (26.6)	2 (15.4)	3 (23.1)
Abdominal discomfort	腹部不快感	3 (4.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	1 (2.8)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal pain	腹痛	1 (1.6)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (1.0)	1 (2.8)	3 (2.2)	0 (0.0)	1 (7.7)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Constipation	便秘	4 (6.6)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	4 (3.8)	2 (5.6)	4 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diarrhoea	下痢	6 (9.8)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	6 (5.7)	1 (2.8)	7 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dry mouth	口内乾燥	2 (3.3)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.9)	1 (2.8)	3 (2.2)	1 (7.7)	1 (7.7)
Haematochezia	血便排泄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (7.7)
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
Nausea	悪心	7 (11.5)	2 (9.5)	4 (9.1)	1 (6.7)	6 (10.2)	11 (10.5)	3 (8.3)	14 (10.1)	1 (7.7)	1 (7.7)
Vomiting	嘔吐	3 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	4 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Paraesthesia oral	口の錯感覚	2 (3.3)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.9)	1 (2.8)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-10　比較的よく見られる有害事象（安全性解析対象集団：TCP-304 試験、TCP-201 試験、Safety Pool II 又は TCP-305 試験のいずれかの ACP-014 群で発現割合が 2%以上）（続き）

		TCP-304 [a]		TCP-201 [b]			Safety Pool II			TCP-305	
		Blinded Period (Weeks 1-26)		Blinded Period (Weeks 1-4)		ACP-014 Period (Weeks 1-84)	Blinded Period [c]		ACP-014 Period [d]	Efficacy Period (Weeks 0-26)	ACP-014 Period (Weeks 0-52)
System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	ACP-014 (N=61) n (%)	Placebo (N=21) n (%)	ACP-014 (N=44) n (%)	Placebo [b] (N=15) n (%)	All ACP-014 (N=59) n (%)	ACP-014 (N=105) n (%)	Placebo (N=36) n (%)	All ACP-014 (N=139) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	10 (16.4)	2 (9.5)	1 (2.3)	0 (0.0)	8 (13.6)	11 (10.5)	2 (5.6)	18 (12.9)	2 (15.4)	4 (30.8)
Acne	ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Alopecia	脱毛症	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eczema	湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (7.7)	1 (7.7)
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pruritus	そう痒症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rash	発疹	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	4 (2.9)	1 (7.7)	3 (23.1)
Urticaria	蕁麻疹	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	21 (34.4)	6 (28.6)	3 (6.8)	2 (13.3)	22 (37.3)	24 (22.9)	8 (22.2)	44 (31.7)	1 (7.7)	2 (15.4)
Arthralgia	関節痛	6 (9.8)	3 (14.3)	0 (0.0)	1 (6.7)	5 (8.5)	6 (5.7)	4 (11.1)	11 (7.9)	0 (0.0)	1 (7.7)
Back pain	背部痛	3 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	3 (2.9)	0 (0.0)	6 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Muscle spasms	筋痙縮	7 (11.5)	3 (14.3)	1 (2.3)	0 (0.0)	7 (11.9)	8 (7.6)	3 (8.3)	15 (10.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Muscular weakness	筋力低下	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Myalgia	筋肉痛	3 (4.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.7)	3 (2.9)	2 (5.6)	4 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neck pain	頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-10　比較的よく見られる有害事象（安全性解析対象集団：TCP-304 試験、TCP-201 試験、Safety Pool II 又は TCP-305 試験のいずれかの ACP-014 群で発現割合が 2%以上）（続き）

		TCP-304 [a]		TCP-201 [b]			Safety Pool II			TCP-305	
		Blinded Period (Weeks 1-26)		Blinded Period (Weeks 1-4)		ACP-014 Period (Weeks 1-84)	Blinded Period [c]		ACP-014 Period [d]	Efficacy Period (Weeks 0-26)	ACP-014 Period (Weeks 0-52)
System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	ACP-014 (N=61) n (%)	Placebo (N=21) n (%)	ACP-014 (N=44) n (%)	Placebo [b] (N=15) n (%)	All ACP-014 (N=59) n (%)	ACP-014 (N=105) n (%)	Placebo (N=36) n (%)	All ACP-014 (N=139) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)
Osteoarthritis	変形性関節症	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.9)	0 (0.0)	3 (2.2)	1 (7.7)	1 (7.7)
Pain in extremity	四肢痛	2 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	4 (6.8)	3 (2.9)	0 (0.0)	6 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	5 (8.2)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.5)	5 (4.8)	2 (5.6)	10 (7.2)	1 (7.7)	1 (7.7)
Hypercalciuria	高カルシウム尿症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (7.7)
Nephrolithiasis	腎結石症	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.1)	0 (0.0)	1 (2.8)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pollakiuria	頻尿	3 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	5 (8.2)	2 (9.5)	1 (2.3)	0 (0.0)	8 (13.6)	6 (5.7)	2 (5.6)	13 (9.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Uterine haemorrhage	子宮出血	1 (1.6)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (1.0)	1 (2.8)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vaginal haemorrhage	膣出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Heavy menstrual bleeding	重度月経出血	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-10　比較的よく見られる有害事象（安全性解析対象集団：TCP-304 試験、TCP-201 試験、Safety Pool II 又は TCP-305 試験のいずれかの ACP-014 群で発現割合が 2%以上）（続き）

		TCP-304 [a]		TCP-201 [b]			Safety Pool II			TCP-305	
		Blinded Period (Weeks 1-26)		Blinded Period (Weeks 1-4)		ACP-014 Period (Weeks 1-84)	Blinded Period [c]		ACP-014 Period [d]	Efficacy Period (Weeks 0-26)	ACP-014 Period (Weeks 0-52)
System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	ACP-014 (N=61) n (%)	Placebo (N=21) n (%)	ACP-014 (N=44) n (%)	Placebo [b] (N=15) n (%)	All ACP-014 (N=59) n (%)	ACP-014 (N=105) n (%)	Placebo (N=36) n (%)	All ACP-014 (N=139) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	33 (54.1)	8 (38.1)	5 (11.4)	0 (0.0)	13 (22.0)	38 (36.2)	8 (22.2)	47 (33.8)	3 (23.1)	3 (23.1)
Asthenia	無力症	3 (4.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	3 (2.9)	1 (2.8)	5 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatigue	疲労	9 (14.8)	5 (23.8)	2 (4.5)	0 (0.0)	7 (11.9)	11 (10.5)	5 (13.9)	16 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site bruising	注射部位内出血	2 (3.3)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (2.8)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site erythema	注射部位紅斑	2 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.7)	3 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.2)	2 (15.4)	2 (15.4)
Injection site haemorrhage	注射部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site pain	注射部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site reaction	注射部位反応	19 (31.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (18.1)	0 (0.0)	20 (14.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pyrexia	発熱	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (1.9)	0 (0.0)	3 (2.2)	1 (7.7)	1 (7.7)
Thirst	口渇	2 (3.3)	1 (4.8)	2 (4.5)	0 (0.0)	2 (3.4)	4 (3.8)	1 (2.8)	4 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site swelling	注射部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-10　比較的よく見られる有害事象（安全性解析対象集団：TCP-304 試験、TCP-201 試験、Safety Pool II 又は TCP-305 試験のいずれかの ACP-014 群で発現割合が 2%以上）（続き）

		TCP-304 [a]		TCP-201 [b]			Safety Pool II			TCP-305	
		Blinded Period (Weeks 1-26)		Blinded Period (Weeks 1-4)		ACP-014 Period (Weeks 1-84)	Blinded Period [c]		ACP-014 Period [d]	Efficacy Period (Weeks 0-26)	ACP-014 Period (Weeks 0-52)
System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	ACP-014 (N=61) n (%)	Placebo (N=21) n (%)	ACP-014 (N=44) n (%)	Placebo [b] (N=15) n (%)	All ACP-014 (N=59) n (%)	ACP-014 (N=105) n (%)	Placebo (N=36) n (%)	All ACP-014 (N=139) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)
Investigations	臨床検査	9 (14.8)	3 (14.3)	1 (2.3)	0 (0.0)	4 (6.8)	10 (9.5)	3 (8.3)	15 (10.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	血中甲状腺刺激ホルモン減少	2 (3.3)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (5.6)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Weight increased	体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	13 (21.3)	4 (19.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	9 (15.3)	14 (13.3)	4 (11.1)	26 (18.7)	2 (15.4)	4 (30.8)
Fall	転倒	3 (4.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	1 (2.8)	4 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Foot fracture	足骨折	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (7.7)
Immunisation reaction	免疫反応	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.9)	0 (0.0)	4 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Medication error	投薬過誤	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	1 (7.7)	1 (7.7)
Contusion	挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (7.7)
Ligament injury	靭帯損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
Limb injury	四肢損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tooth fracture	歯牙破折	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source:［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.4］
Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: MedDRA version 26.1. Percentages are calculated based on the number of subjects in the Safety Analysis Population.
[a] For TCP-304, TEAEs occurring prior to the first dose of open-label treatment are included.
[b] For TCP-201, All ACP-014 are the group of subjects who received palopegteriparatide during the Blinded Period and/or during the Open-label Extension.
A TEAE was considered a ACP-014 period TEAE if it occurred after the first dose of palopegteriparatide. The placebo group consists of pooled dosage placebo groups.
[c] In Safety Pool II, a Blinded Treatment Period TEAE is defined as TEAE occurring prior to the first dose of open-label palopegteriparatide.
[d] In Safety Pool II, ACP-014 Period TEAE is defined as TEAE occurring after the first dose of palopegteriparatide.

2.7.4.2.1.1.1.1 曝露期間で調整した有害事象

Safety Pool II 及び TCP-305 試験の全期間で、ACP-014 併合群又はプラセボ併合群のいずれかで曝露期間で調整した発現率が 0.1 件／人年以上であった有害事象を表 2.7.4-11 に示す。

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

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

表 2.7.4-11　曝露期間で調整した有害事象（安全性解析対象集団：Safety Pool II 及び TCP-305 試験のいずれかの群で発現率が 0.1 件／人年以上）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	Safety Pool II		TCP-305
		All ACP-014 [a] (Person-year = 136.51) n (i)	Placebo [b] (Person-year = 10.89) n (i)	ACP-014 (Person-year = 15.03) n (i)
Any TEAE		607 (4.45)	104 (9.55)	48 (3.19)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	64 (0.47)	5 (0.46)	7 (0.47)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	9 (0.07)	2 (0.18)	3 (0.20)
COVID-19	COVID-19	9 (0.07)	0 (0.00)	3 (0.20)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6 (0.04)	2 (0.18)	4 (0.27)
Thyroid cancer recurrent	再発甲状腺癌	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.20)
Endocrine disorders	内分泌障害	8 (0.06)	2 (0.18)	0 (0.00)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	42 (0.31)	15 (1.38)	3 (0.20)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	15 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.07)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	17 (0.12)	15 (1.38)	2 (0.13)
Psychiatric disorders	精神障害	12 (0.09)	2 (0.18)	0 (0.00)
Nervous system disorders	神経系障害	88 (0.64)	19 (1.74)	2 (0.13)
Headache	頭痛	35 (0.26)	3 (0.28)	1 (0.07)
Paraesthesia	錯感覚	26 (0.19)	12 (1.10)	0 (0.00)
Eye disorders	眼障害	6 (0.04)	2 (0.18)	0 (0.00)
Cardiac disorders	心臓障害	15 (0.11)	0 (0.00)	0 (0.00)
Vascular disorders	血管障害	15 (0.11)	3 (0.28)	4 (0.27)
Hypertension	高血圧	10 (0.07)	3 (0.28)	0 (0.00)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	2 (0.01)	0 (0.00)	3 (0.20)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)

表 2.7.4-11　曝露期間で調整した有害事象（安全性解析対象集団：Safety Pool II 及び TCP-305 試験のいずれかの群で発現率が 0.1 件／人年以上）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	Safety Pool II		TCP-305
		All ACP-014 [a] (Person-year = 136.51) n (i)	Placebo [b] (Person-year = 10.89) n (i)	ACP-014 (Person-year = 15.03) n (i)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	66 (0.48)	13 (1.19)	6 (0.40)
Constipation	便秘	5 (0.04)	2 (0.18)	0 (0.00)
Nausea	悪心	19 (0.14)	4 (0.37)	2 (0.13)
Paraesthesia oral	口の錯感覚	4 (0.03)	2 (0.18)	0 (0.00)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	27 (0.20)	2 (0.18)	7 (0.47)
Rash	発疹	4 (0.03)	0 (0.00)	5 (0.33)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	72 (0.53)	14 (1.29)	5 (0.33)
Arthralgia	関節痛	13 (0.10)	4 (0.37)	1 (0.07)
Bone pain	骨痛	0 (0.00)	3 (0.28)	0 (0.00)
Muscle spasms	筋痙縮	18 (0.13)	3 (0.28)	0 (0.00)
Myalgia	筋肉痛	4 (0.03)	2 (0.18)	0 (0.00)
Osteoarthritis	変形性関節症	4 (0.03)	0 (0.00)	3 (0.20)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	10 (0.07)	3 (0.28)	1 (0.07)
Nephrolithiasis	腎結石症	3 (0.02)	2 (0.18)	0 (0.00)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	18 (0.13)	3 (0.28)	0 (0.00)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	77 (0.56)	11 (1.01)	4 (0.27)
Fatigue	疲労	19 (0.14)	5 (0.46)	0 (0.00)
Injection site erythema	注射部位紅斑	3 (0.02)	0 (0.00)	2 (0.13)
Injection site reaction	注射部位反応	21 (0.15)	0 (0.00)	0 (0.00)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0 (0.00)	2 (0.18)	0 (0.00)
Pyrexia	発熱	4 (0.03)	0 (0.00)	2 (0.13)

表 2.7.4-11　曝露期間で調整した有害事象（安全性解析対象集団：Safety Pool II 及び TCP-305 試験のいずれかの群で発現率が 0.1 件／人年以上）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	Safety Pool II		TCP-305
		All ACP-014 [a] (Person-year = 136.51) n (i)	Placebo [b] (Person-year = 10.89) n (i)	ACP-014 (Person-year = 15.03) n (i)
Investigations	臨床検査	17 (0.12)	3 (0.28)	0 (0.00)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	血中甲状腺刺激ホルモン減少	2 (0.01)	2 (0.18)	0 (0.00)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	38 (0.28)	4 (0.37)	4 (0.27)

Source:［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.5］

Abbreviations: n = number of events; i = exposure-adjusted TEAE incidence, i.e., the number of TEAEs (n) divided by the total treatment duration (in person-years) for each column.

Note: MedDRA version 26.1.

Placebo column includes all subjects in placebo group.

Only TEAEs occurring in the Blinded Treatment Period are included for Placebo column.

All ACP-014 column includes all subjects in the Safety Analysis Population who received at least 1 dose of palopegteriparatide.

[a] For All ACP-014, the exposure-adjusted TEAE incidence was defined as the number of TEAEs occurring during ACP-014 Period from all subjects who received at least 1 dose of palopegteriparatide divided by the total duration of exposure to ACP-014 (in person-years).

[b] For Placebo, the exposure-adjusted TEAE incidence was defined as number of TEAEs occurring during Blinded Treatment Period from subjects in Placebo group divided by the total duration of exposure to Placebo (in person-years).

2.7.4.2.1.1.2　治験薬と関連ありの有害事象

治験担当医師により治験薬と関連ありと判定されたすべての有害事象を表 2.7.4-12 に示す。

（1）TCP-201 試験

盲検期では、治験薬と関連のある有害事象は ACP-014 群で 20.5%（9/44 名）、プラセボ群で 6.7%（1/15 名）に認められた。ACP-014 群で発現割合が高かった治験薬と関連のある有害事象は、SOC 別では「神経系障害」［ACP-014 群 : 11.4%（5/44 名）、プラセボ群 : 0%（0/15 名）、以降同順］及び「代謝および栄養障害」［6.8%（3/44 名）、6.7%（1/15 名）］であった。PT 別では頭痛及び高カルシウム血症［各 6.8%（3/44 名）、0%（0/15 名）］であった。ACP-014 群でプラセボ群と比較して発現割合が高かった有害事象は、高カルシウム血症及び頭痛［各 6.8%（3/44 名）、0%（0/15 名）］であった。用量反応関係を評価するには、各用量群の治験薬と関連のある有害事象の発現割合が低かった［2.7.6.5.6 項 表 2.7.6.5-10、5.3.5.1-1　TCP-201 試験 12.2.3.2 項、及び DB Listing 16.2.7.1.2］。治験薬と関連のある有害事象は、プラセボ群 1 名に認められた Grade 2 の低カルシウム血症を除き、いずれも Grade 1 であった。

ACP-014 投与期では、治験薬と関連のある有害事象は 37.3%（22/59 名）に認められた。発現割合が高かった治験薬と関連のある有害事象は、SOC 別では「神経系障害」［18.6%（11/59 名）］、「代謝および栄養障害」［11.9%（7/59 名）］、及び「一般・全身障害および投与部位の状態」［8.5%（5/59 名）］であった。PT 別では頭痛［11.9%（7/59 名）］及び高カルシウム血症［6.8%（4/59 名）］であった。ACP-014 投与期の治験薬と関連のある有害事象は、1 名に認められた Grade 2 の頭痛を除き、いずれも Grade 1 であった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Listing 16.2.7.1.2］。

（2）TCP-304 試験

26 週間の盲検期では、治験薬と関連のある有害事象は ACP-014 群で 49.2%（30/61 名）、プラセボ群で 38.1%（8/21 名）に認められた。ACP-014 群で発現割合が高かった治験薬と関連のある有害事象は、SOC 別では「一般・全身障害および投与部位の状態」［41.0%（25/61 名）］、「神経系障害」［11.5%（7/61 名）］、「胃腸障害」［14.8%（9/61 名）］、「代謝および栄養障害」［9.8%（6/61 名）］、及び「皮膚および皮下組織障害」［6.6%（4/61 名）］であった。PT 別では注射部位反応［31.1%（19/61 名）］、並びに高カルシウム血症及び頭痛［各 9.8%（6/61 名）］であった。ACP-014 群でプラセボ群と比較して発現割合が高かった有害事象は、注射部位反応［ACP-014 群 : 31.1%（19/61 名）、プラセボ群 : 0%（0/21 名）、以降同順］及び高カルシウム血症［9.8%（6/61 名）、0%（0/21 名）］であった。

OLE 期では、治験薬と関連のある有害事象は 1 名に認められ、Grade 3 の低カルシウム血症であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 12.4 項、及び Listing 16.99.2］。その他の治験薬と関連のある有害事象は、起立性低血圧、悪心（治験薬の減量に至った）、及び注射部位反応［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 12.4 項、及び Listing 16.99.2］であった。

（3）Safety Pool II

盲検期では、治験薬と関連のある有害事象は ACP-014 併合群で 37.1%（39/105 名）、プラセボ併合群で 25.0%（9/36 名）に認められた。ACP-014 併合群で発現割合が高かった治験薬と関連のある有害事象は、SOC 別では「一般・全身障害および投与部位の状態」［25.7%（27/105 名）］、「神経系障害」［11.4%（12/105 名）］、及び「胃腸障害」［10.5%（11/105 名）］であった。PT 別では注射部位反応［18.1%（19/105 名）］、並びに高カルシウム血症及び頭痛［各 8.6%（9/105 名）］であった。ACP-014 併合群でプラセボ併合群と比較して発現割合が高かった有害事象は、注射部位反応［ACP-014 併合群：18.1%（19/105 名）、プラセボ併合群：0%（0/36 名）、以降同順］、高カルシウム血症［8.6%（9/105 名）、0%（0/36 名）］、及び頭痛［8.6%（9/105 名）、2.8%（1/36 名）］であった。

治験薬と関連のある Grade 3 の重篤な有害事象が 1 名（TCP-304 試験の ACP-014 群の高カルシウム血症）のみ認められた（2.7.4.2.1.3 項）、［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.25 及び Table 2.26］。

ACP-014 投与期では、治験薬と関連のある有害事象は 38.8%（54/139 名）に認められた。発現割合が高かった治験薬と関連のある有害事象は、SOC 別では「一般・全身障害および投与部位の状態」［22.3%（31/139 名）］、「神経系障害」［12.9%（18/139 名）］、「代謝および栄養障害」［10.1%（14/139 名）］、及び「胃腸障害」［9.4%（13/139 名）］であった。PT 別では注射部位反応［14.4%（20/139 名）］、頭痛［9.4%（13/139 名）］、及び高カルシウム血症［7.2%（10/139 名）］であった。

このうち Grade 3 以上の事象は、高カルシウム血症（重篤）及び低カルシウム血症（非重篤）の各 1 名であった（2.7.4.2.1.3 項）。

（4）TCP-305 試験

Week 26 までに治験薬と関連のある有害事象は 30.8%（4/13 名）に認められた。治験薬と関連のある有害事象は、SOC 別では「代謝および栄養障害」、「腎および尿路障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、及び「傷害、中毒および処置合併症」が各 7.7%（1/13 名）であった。PT 別では高カルシウム血症、高カルシウム尿症、注射部位紅斑、及び投薬過誤が各 7.7%（1/13 名）であった。

Week 26 以降、Week 52 までに治験薬と関連のある有害事象は新たに認められなかった。Week 0～52 では、治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象はなかった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.3.1.8］。

表 2.7.4-12　治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団：TCP-304 試験、TCP-201 試験、Safety Pool II、及び TCP-305 試験）

		TCP-304 [a]		TCP-201 [b]			Safety Pool II			TCP-305	
		Blinded Period (Weeks 1-26)		Blinded Period (Weeks 1-4)		ACP-014 Period (Weeks 1-84)	Blinded Period [c]		ACP-014 Period [d]	Efficacy Period (Weeks 0-26)	ACP-014 Period (Weeks 0-52)
		ACP-014	Placebo	ACP-014	Placebo [b]	All ACP-014	ACP-014	Placebo	All ACP-014	ACP-014	ACP-014
		(N=61)	(N=21)	(N=44)	(N=15)	(N=59)	(N=105)	(N=36)	(N=139)	(N=13)	(N=13)
System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with at least 1 Treatment-Related TEAE		30 (49.2)	8 (38.1)	9 (20.5)	1 (6.7)	22 (37.3)	39 (37.1)	9 (25.0)	54 (38.8)	4 (30.8)	4 (30.8)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	6 (9.8)	3 (14.3)	3 (6.8)	1 (6.7)	7 (11.9)	9 (8.6)	4 (11.1)	14 (10.1)	1 (7.7)	1 (7.7)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	6 (9.8)	0 (0.0)	3 (6.8)	0 (0.0)	4 (6.8)	9 (8.6)	0 (0.0)	10 (7.2)	1 (7.7)	1 (7.7)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (1.6)	3 (14.3)	0 (0.0)	1 (6.7)	3 (5.1)	1 (1.0)	4 (11.1)	5 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Psychiatric disorders	精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Irritability	易刺激性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Poor quality sleep	睡眠の質低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	7 (11.5)	1 (4.8)	5 (11.4)	0 (0.0)	11 (18.6)	12 (11.4)	1 (2.8)	18 (12.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dizziness	浮動性めまい	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (4.5)	0 (0.0)	2 (3.4)	3 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dizziness postural	体位性めまい	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dyspraxia	統合運動障害	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Headache	頭痛	6 (9.8)	1 (4.8)	3 (6.8)	0 (0.0)	7 (11.9)	9 (8.6)	1 (2.8)	13 (9.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Paraesthesia	錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-12　治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団：TCP-304 試験、TCP-201 試験、Safety Pool II、及び TCP-305 試験）（続き）

		TCP-304 [a]		TCP-201 [b]			Safety Pool II			TCP-305	
		Blinded Period (Weeks 1-26)		Blinded Period (Weeks 1-4)		ACP-014 Period (Weeks 1-84)	Blinded Period [c]		ACP-014 Period [d]	Efficacy Period (Weeks 0-26)	ACP-014 Period (Weeks 0-52)
		ACP-014	Placebo	ACP-014	Placebo [b]	All ACP-014	ACP-014	Placebo	All ACP-014	ACP-014	ACP-014
		(N=61)	(N=21)	(N=44)	(N=15)	(N=59)	(N=105)	(N=36)	(N=139)	(N=13)	(N=13)
System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Palpitations	動悸	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vascular disorders	血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	9 (14.8)	2 (9.5)	2 (4.5)	0 (0.0)	3 (5.1)	11 (10.5)	2 (5.6)	13 (9.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal discomfort	腹部不快感	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Constipation	便秘	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diarrhoea	下痢	3 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dry mouth	口内乾燥	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea	悪心	5 (8.2)	2 (9.5)	2 (4.5)	0 (0.0)	3 (5.1)	7 (6.7)	2 (5.6)	9 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vomiting	嘔吐	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-12　治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団：TCP-304 試験、TCP-201 試験、Safety Pool II、及び TCP-305 試験）（続き）

		TCP-304 [a]		TCP-201 [b]			Safety Pool II			TCP-305	
		Blinded Period (Weeks 1-26)		Blinded Period (Weeks 1-4)		ACP-014 Period (Weeks 1-84)	Blinded Period [c]		ACP-014 Period [d]	Efficacy Period (Weeks 0-26)	ACP-014 Period (Weeks 0-52)
		ACP-014	Placebo	ACP-014	Placebo [b]	All ACP-014	ACP-014	Placebo	All ACP-014	ACP-014	ACP-014
		(N=61)	(N=21)	(N=44)	(N=15)	(N=59)	(N=105)	(N=36)	(N=139)	(N=13)	(N=13)
System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (6.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.1)	4 (3.8)	0 (0.0)	7 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Night sweats	寝汗	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pruritus	そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rash	発疹	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Solar lentigo	日光黒子	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (1.6)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.0)	1 (2.8)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Muscle spasms	筋痙縮	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Muscle twitching	筋攣縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Myalgia	筋肉痛	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (7.7)
Hypercalciuria	高カルシウム尿症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (7.7)

表 2.7.4-12　治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団：TCP-304 試験、TCP-201 試験、Safety Pool II、及び TCP-305 試験）（続き）

		TCP-304 [a]		TCP-201 [b]			Safety Pool II			TCP-305	
		Blinded Period (Weeks 1-26)		Blinded Period (Weeks 1-4)		ACP-014 Period (Weeks 1-84)	Blinded Period [c]		ACP-014 Period [d]	Efficacy Period (Weeks 0-26)	ACP-014 Period (Weeks 0-52)
		ACP-014	Placebo	ACP-014	Placebo [b]	All ACP-014	ACP-014	Placebo	All ACP-014	ACP-014	ACP-014
		(N=61)	(N=21)	(N=44)	(N=15)	(N=59)	(N=105)	(N=36)	(N=139)	(N=13)	(N=13)
System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	25 (41.0)	2 (9.5)	2 (4.5)	0 (0.0)	5 (8.5)	27 (25.7)	2 (5.6)	31 (22.3)	1 (7.7)	1 (7.7)
Asthenia	無力症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Chest discomfort	胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatigue	疲労	1 (1.6)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (2.8)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site bruising	注射部位内出血	2 (3.3)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (2.8)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site erythema	注射部位紅斑	2 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.7)	3 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.2)	1 (7.7)	1 (7.7)
Injection site rash	注射部位発疹	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site reaction	注射部位反応	19 (31.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (18.1)	0 (0.0)	20 (14.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Thirst	口渇	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.6)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (2.8)	1 (0.7)	1 (7.7)	1 (7.7)
Medication error	投薬過誤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (7.7)
Sunburn	サンバーン	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Incorrect dose administered	誤用量投与	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source:［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.6］
Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: MedDRA version 26.1. Percentages are calculated based on the number of subjects in the Safety Analysis Population.
[a] For TCP-304, TEAEs occurring prior to the first dose of open-label treatment are included.
[b] For TCP-201, All ACP-014 are the group of subjects who received palopegteriparatide during the Blinded Period and/or during the Open-label Extension.
A TEAE was considered a ACP-014 period TEAE if it occurred after the first dose of palopegteriparatide. The placebo group consists of pooled dosage placebo groups.
[c] In Safety Pool II, a Blinded Treatment Period TEAE is defined as TEAE occurring prior to the first dose of open-label palopegteriparatide.
[d] In Safety Pool II, ACP-014 Period TEAE is defined as TEAE occurring after the first dose of palopegteriparatide.

2.7.4.2.1.1.3　　重症度別の有害事象

重症度別の有害事象を SOC 及び PT 別に［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.14］に示す。

（1）TCP-201 試験

盲検期の有害事象は Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）であり、Grade 3（高度）以上の有害事象はなかった。

ACP-014 投与期に認めた有害事象の大部分は Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 の有害事象は 5.1%（3/59 名）に発現した。内訳は頭痛、低カリウム血症、腎結石症、浸潤性乳管癌、及び乳頭様腎盂腫瘍の 5 件であった。いずれも重篤であり、治験担当医師により治験薬と関連なしと判定された。Grade 4（死に至るもの）はなかった（2.7.4.2.1.3 項）。

（2）TCP-304 試験

26 週間の盲検期での有害事象の大部分は Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 4 の有害事象は ACP-014 群で 1.6%（1/61 名）、プラセボ群で 0%（0/21 名）、Grade 3 の有害事象は ACP-014 群で 1.6%（1/61 名）、プラセボ群で 4.8%（1/21 名）に発現した。ACP-014 群に認めた内訳は Grade 4 の心停止及び Grade 3 の高カルシウム血症の 2 件であった。いずれも重篤であり、治験担当医師により高カルシウム血症は治験薬と関連あり、心停止は治験薬と関連なしと判定された。また、プラセボ群に認めた Grade 3 の浸潤性乳癌は、治験担当医師により治験薬と関連なしと判定された（2.7.4.2.1.3 項、［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Listing 16.2.7.1.1、Table 14.3.1.7］）。

OLE 期の有害事象の大部分は Grade 1［91.9%（34/37 名）］であり、治験担当医師により治験薬と関連なしと判定された。Grade 2 の有害事象は 2 名に発現した。内訳は心房細動及び錯感覚で、いずれも治験薬と関連なしと判定された。Grade 3 の有害事象は 1 名に発現し、低カルシウム血症であった。本事象は治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 12.4 項、Listing 16.99.2］。

（3）Safety Pool II

盲検期の有害事象の大部分は Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 4 の有害事象は ACP-014 併合群で 1.0%（1//105 名）、プラセボ併合群で 0%（0/36 名）、Grade 3 の有害事象は ACP-014 併合群で 1.0%（1/105 名）、プラセボ併合群で 2.8%（1/36 名）に発現した。ACP-014 併合群に認めた内訳は Grade 4 の心停止及び Grade 3 の高カルシウム血症の 2 件であった。いずれも重篤であり、治験担当医師により高カルシウム血症は治験薬と関連あり、心停止は治験薬と関連なしと判定された（2.7.4.2.1.3 項）。

ACP-014 投与期に認めた有害事象の大部分は Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 4 の有害事象は 0.7%（1/139 名）、Grade 3 の有害事象は 3.6%（5/139 名）に発現した。内訳は頭痛、低カリウム血症、腎結石症、浸潤性乳管癌、乳頭様腎盂腫瘍、高カルシウム血症、心停止、及び低カルシウム血症の 8 件であった。このうち頭痛、低カリウム血症、腎結石症、

浸潤性乳管癌、乳頭様腎盂腫瘍、高カルシウム血症、及び心停止は重篤であり、高カルシウム血症及び低カルシウム血症を除いて治験担当医師により治験薬と関連なしと判定された。（2.7.4.2.1.3 項）。

（4）TCP-305 試験

Week 26 までの有害事象は Grade 1［61.5%（8/13 名）］又は Grade 2［15.4%（2/13 名）］であり、Grade 3 以上の有害事象はなかった。

Week 52 までの有害事象は Grade 1［38.5%（5/13 名）］又は Grade 2［38.5%（5/13 名）］であり、Grade 3 以上の有害事象はなかった。

2.7.4.2.1.1.4　発現時期別の有害事象

（1）TCP-201 試験

TCP-201 試験での発現時期別（Week 1～13、Week 14～26、Week 27～39、Week 40～52、Week 53～65、Week 66～78、Week 79～ 91、Week 92～104）の有害事象を［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.22-1］に示す。

投与初期（Week 1～13）に多く発現した PT は頭痛［15.3%（9/59 名）］であった。投与期間が長くなるにつれて有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

（2）TCP-304 試験

TCP-304 試験での発現時期別（Week 1～13、Week 14～26、Week 27～39、Week 40～52）の有害事象を［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.22-2］に示す。

投与初期（Week 1～13）に多く発現した PT は、注射部位反応［25.0%（20/80 名）］及び頭痛［15.0%（12/80 名）］であった。投与期間が長くなるにつれて有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

（3）Safety Pool II

Safety Pool II での発現時期別（Week 1～13、Week 14～26、Week 27～39、Week 40～52）の有害事象を［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.22-3］に示す。

投与初期（Week 1～13）に多く発現した PT は、頭痛［15.1%（21/139 名）］及び注射部位反応［14.4%（20/139 名）］であった。投与期間が長くなるにつれて有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

（4）TCP-305 試験

TCP-305 試験での発現時期別（Week 1～13、Week 14～26、Week 27～39、Week 40～52、Week 53～65、Week 66～78）の有害事象を［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.22-4］に示す。

投与初期（Week 1～13）に多く発現した PT は注射部位紅斑［15.4%（2/13 名）］であっ

た。投与期間が長くなるにつれて発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

2.7.4.2.1.2　死亡

死亡は、海外の第 I・II 相試験（CT-103 試験、TCP-104 試験、TCP-105 試験、及び TCP-201 試験）、国内第 III 相試験（TCP-305 試験）では認められず、海外第 III 相試験（TCP-304 試験）でのみ「心停止（死亡）」が認められた。詳細を表 2.7.4-13 に示す。

心停止（死亡）は、治験担当医師により治験薬と関連なしと判定された。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を治験別に表 2.7.4-13 に示す。

重篤な有害事象を［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.15］、治験薬と関連ありの重篤な有害事象を［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.26］に SOC 及び PT 別に示す。

第 I 相試験で認められた重篤な有害事象は、CT-103 試験での単回投与用量漸増（SAD）コホートの 2 名（ACP-014 群の 12 μg SAD コホートで 1 名：カテーテル留置部位静脈炎、プラセボ群で 1 名：菌血症）及び反復投与用量漸増（MAD）コホートの 2 名（ACP-014 群の 12 μg MAD コホートで 1 名：好中球減少症、プラセボ群で 1 名：カテーテル留置部位静脈炎）であった。いずれの重篤な有害事象も治験担当医師により治験薬と関連なしと判定され、後遺症なく回復した［5.3.3.1-1　CT-103 試験 12.3 項］。TCP-104 試験及び TCP-105 試験で重篤な有害事象は認められなかった［5.3.3.3-1　TCP-104 試験 12.2 項、5.3.3.1-2　TCP-105 試験 12.3 項］。

（1）TCP-201 試験

盲検期にいずれの投与群でも重篤な有害事象は認められなかった。

OLE 期の重篤な有害事象の発現割合は 8.5%（5/59 名）であり、内訳は慢性副鼻腔炎、乳頭様腎盂腫瘍、浸潤性乳管癌、脱水、低カリウム血症、頭痛、腎結石症、脊椎骨折、及び胸椎骨折の 9 件であった。いずれの重篤な有害事象も治験担当医師により治験薬と関連なしと判定された。

（2）TCP-304 試験

盲検期の重篤な有害事象の発現割合は ACP-014 群で 8.2%（5/61 名）、プラセボ群で 14.3%（3/21 名）であり、内訳は ACP-014 群で高カルシウム血症、低カルシウム血症、心停止、大腸炎、及び直腸出血の 5 件、プラセボ群で浸潤性乳癌、双極性障害、及び子宮内膜障害の 3 件であった。OLE 期に重篤な有害事象は認められなかった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 12.4 項］。

治験薬と関連ありの重篤な有害事象の発現割合は、ACP-014 群で 1.6%（1/61 名）、プラセボ群で 0%（0/21 名）であり、ACP-014 群の高カルシウム血症のみであった。Day 23 では、被験者は ACP-014 21 μg/日の投与を受け、カルシトリオールを中止し、カルシウム用量は 800 mg/日で維持していた。ACP-014 の投与を中断し、カルシウムの投与を中止した。

Day 23 に本事象のため入院し、本事象は重篤な有害事象と判断された。［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 12.3.1.2 項、12.3.2 項］。その他の重篤な有害事象は、いずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判定された。

治験薬と関連ありの重篤な有害事象である高カルシウム血症は発症から 2 日で回復した［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Listing 16.2.7.1.3］。

（3）Safety Pool II

盲検期の重篤な有害事象の発現割合は ACP-014 併合群で 4.8%（5/105 名）、プラセボ併合群で 8.3%（3/36 名）であり、内訳は ACP-014 併合群で高カルシウム血症、低カルシウム血症、心停止、大腸炎、及び直腸出血の 5 件、プラセボ併合群で浸潤性乳癌、双極性障害、及び子宮内膜障害の 3 件であった。治験薬と関連ありの重篤な有害事象の発現割合は、ACP-014 併合群で 1.0%（1/105 名）、プラセボ併合群で 0%（0/36 名）であり、ACP-014 併合群の高カルシウム血症のみであった。

ACP-014 投与期に認めた重篤な有害事象の発現割合は ACP-014 併合群で 7.2%（10/139 名）であり、内訳は慢性副鼻腔炎、乳頭様腎盂腫瘍、浸潤性乳管癌、脱水、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低カリウム血症、頭痛、心停止、大腸炎、直腸出血、腎結石症、脊椎骨折、及び胸椎骨折の 14 件であった。治験薬と関連ありの重篤な有害事象の発現割合は 0.7%（1/139 名）であり、高カルシウム血症のみであった。その他の重篤な有害事象は、いずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判定された。

（4）TCP-305 試験

重篤な有害事象の発現割合は 15.4%（2/13 名）であり、再発甲状腺癌及び変形性関節症の 2 件であった。いずれの重篤な有害事象も Week 26 から Week 52 までの継続投与期に発現し、治験担当医師により治験薬と関連なしと判定された。

表 2.7.4-13　重篤な有害事象（安全性解析対象集団：Safety Pool II 及び TCP-305 試験）

Preferred Term (Subject ID)	Baseline Age/Sex Race	Period [a] Treatment	Grade	Relationship to Treatment	TESAE Start date (Study Day)	TESAE Stop date (Study Day)	Action Taken [b]	Outcome as of Cutoff Date
TCP-201 試験								
脱水 ([redacted])	4[redacted]/Female/ White	OLE ACP-014	2	Not related	20[redacted] (Day 492)	20[redacted] (Day 575)	ER/Urgent Care visit	Recovered/ resolved
低カリウム血症 ([redacted])	4[redacted]/Female/ White	OLE ACP-014	3	Not related	20[redacted] (Day 426)	20[redacted] (Day 427)	ER/Urgent Care visit	Recovered/ resolved
頭痛 ([redacted])	4[redacted]/Female/ White	OLE ACP-014	3	Not related	20[redacted] (Day 426)	20[redacted] (Day 427)	ER/Urgent Care visit	Recovered/ resolved
浸潤性乳管癌 ([redacted])	4[redacted]/Female/ White	OLE [c] ACP-014	3	Not related	20[redacted] (Day 456)	Ongoing	Concomitant medication +non-drug therapy: radiotherapy + sentinel lymph node excision	Recovering/ resolving
乳頭様腎盂腫瘍 ([redacted])	6[redacted]/Male/ White	OLE [c] ACP-014	3	Not related	20[redacted] (Day 168)	20[redacted] (Day 197)	Concomitant medication and surgery nephroureterectomy	Recovered/ resolved
腎結石症 ([redacted])	6[redacted]/Male/ White	OLE [c] ACP-014	3	Not related	20[redacted] (Day 168)	20[redacted] (Day 168)	Concomitant medication + percutaneous nephrolithotomy	Recovered/ resolved
慢性副鼻腔炎 ([redacted])	6[redacted]/Female/ White	OLE [c] ACP-014	2	Not related	20[redacted] (Day 144)	20[redacted] (Day 151)	Concomitant medication and non-drug therapy: operation	Recovered/ resolved
脊椎骨折 ([redacted])	6[redacted]/Female/ White	OLE [c] ACP-014	2	Not related	20[redacted] (Day 170)	20[redacted] (Day 173)	Concomitant medication + vertebroplasty	Recovered/ resolved
胸椎骨折 ([redacted])	6[redacted]/Female/ White	OLE [c] ACP-014	2	Not related	20[redacted] (Day 247)	20[redacted] (Day 247)	Concomitant medication + other: vertebroplasty T6	Recovered/ resolved with sequelae

表 2.7.4-13　重篤な有害事象（安全性解析対象集団：Safety Pool II 及び TCP-305 試験）（続き）

Preferred Term (Subject ID)	Baseline Age/Sex Race	Period [a] Treatment	Grade	Relationship to Treatment	TESAE Start date (Study Day)	TESAE Stop date (Study Day)	Action Taken [b]	Outcome as of Cutoff Date
TCP-304 試験								
心停止 ([redacted])	[redacted]/Male/ White	Blinded ACP-014	4	Not related	20[redacted] (Day 111)	20[redacted] (Day 111)	Drug withdrawn, subject discontinued trial	Fatal
大腸炎 ([redacted])	[redacted]/Female/ White	Blinded ACP-014	2	Not related	20[redacted] (Day 119)	20[redacted] (Day 128)	ER/Urgent Care visit	Recovered/ resolved
直腸出血 ([redacted])	[redacted]/Female/ White	Blinded ACP-014	1	Not related	20[redacted] (Day 163)	20[redacted] (Day 164)	ER/Urgent Care visit	Recovered/ resolved
高カルシウム血症 ([redacted])	[redacted]/Female/ White	Blinded ACP-014	3	Related	20[redacted] (Day 23)	20[redacted] (Day 25)	Drug interrupted, hydration	Recovered/ resolved
低カルシウム血症 ([redacted])	[redacted]/Male/ White	Blinded ACP-014	2	Not related	20[redacted] (Day 113)	20[redacted] (Day 146)	Dose increased, concomitant medication	Recovered/ resolved
浸潤性乳癌 ([redacted])	[redacted]/Female/ White	Blinded Placebo	3	Not related	20[redacted] (Day 62)	Ongoing	Drug withdrawn, subject discontinued trial	Recovering/ resolving
双極性障害 ([redacted])	[redacted]/Male/ White	Blinded Placebo	2	Not related	20[redacted] (Day 16)	Ongoing	Drug withdrawn, concomitant medication	Not recovered/ not resolved
子宮内膜障害 ([redacted])	[redacted]/Female/ Asian	Blinded Placebo	1	Not related	20[redacted] (Day 72)	Ongoing	Followed by general practitioner	Unknown
TCP-305 試験								
変形性関節症 ([redacted])	[redacted]/Female/ Asian	ACP-014	2	Not related	20[redacted] (Day 408)	20[redacted] (Day 459)	Non-drug therapy: surgical treatment, total hip replacement	Recovered/ resolved
再発甲状腺癌 ([redacted])	[redacted]/Male/ Asian	ACP-014	2	Not related	20[redacted] (Day 220)	20[redacted] (Day 228)	Non-drug therapy: resection of thyroid cancer	Recovered/ resolved

Source: [5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.15、5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Listing 16.2.7.1.3、Listing 16.2.4.1、5.3.5.1-1　TCP-201 試験 Section 12.3.1、Section 12.3.1.2、DB Listing 16.2.4.1、DB Listing 16.2.7.1.3、OLE Listing 16.2.7.1.3、5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Section 12.3.1、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1.3]

Abbreviations: ER = emergency room; OLE = open-label extension.

Note: Percentages are calculated based on the number of subjects in the Safety Analysis Population. In the severity categories, subjects are displayed for the

highest severity only. AE severity is assessed by WHO toxicity grading scale.
Note: MedDRA version 26.1
[a] Blinded Treatment Period TEAE is defined as TEAE occurring prior to the first dose of open-label palopegteriparatide.
[b] Unless otherwise indicated in the table, no change to treatment was made.
[c] The subject was randomized to the placebo group during the Blinded Treatment Period.

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象のうち、「治験薬の投与中止に至った有害事象」、「高カルシウム血症又は低カルシウム血症により救急／緊急治療室の受診又は入院に至った有害事象」、「特に注目すべき有害事象」は本項に記載し、特記すべき事象は 2.7.4.2.1.5.1 項に記載した。

2.7.4.2.1.4.1　治験中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、TCP-304 試験の ACP-014 群で 1 名（心停止）及びプラセボ群で 2 名（浸潤性乳癌及び双極性障害）に認められた［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.18］。治験中止に至った有害事象は、心停止及び浸潤性乳癌であった［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.17］。双極性障害を発現した被験者は同意撤回により治験を中止した（有害事象による治験中止ではない）。これらはいずれも重篤な有害事象であり、2.7.4.2.1.3 項に示した。治験中止に至った有害事象は、いずれも治験薬と関連なしと判定された。いずれの事象も盲検期に認められ、データカットオフ時点までの OLE 期に認められなかった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 12.4 項］。

TCP-201 試験及び TCP-305 試験では、治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象は認められなかった［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.17 及び Table 2.18］。

第 I 相試験で治験中止に至った有害事象は、CT-103 試験の SAD コホート及び MAD コホートのいずれもプラセボ群のみで認められ、発現割合は 7.7%（1/13 名）であった［5.3.3.1-1　CT-103 試験 Table 14.3.1.1.1、Table 14.3.1.1.2］。TCP-104 試験及び TCP-105 試験で治験を早期中止した被験者はいなかった［5.3.3.3-1　TCP-104 試験　Table 14.1.1.1 及び 5.3.3.1-2　TCP-105 試験 Table 14.3.1.1］。

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

Safety Pool II での治験薬と関連ありの高カルシウム血症又は低カルシウム血症により救急／緊急治療室の受診又は入院に至った有害事象を表 2.7.4-14 に示した。

Safety Pool II の盲検期では、ACP-014 併合群 3.8%（4/105 名）及びプラセボ併合群 5.6%（2/36 名）に高カルシウム血症又は低カルシウム血症に関連する有害事象が認められ、救急／緊急治療室の受診及び入院に至った。OLE 期では、高カルシウム血症又は低カルシウム血症により救急／緊急治療室の受診及び入院に至った有害事象は認められなかった。これらの事象はいずれも TCP-304 試験［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 12.3.1.5 項及び Table 57］で発現し、TCP-201 試験［5.3.5.1-1 TCP-201 試験 12.3.3 項］では認められなかった。多くの事象は Grade 1 又は Grade 2 であり、高カルシウム血症 1 件のみが Grade 3 の重篤な有害事象であった（2.7.4.2.1.3 項）。

高カルシウム血症又は低カルシウム血症に関連する有害事象が認められ、救急／緊急治療室の受診及び入院に至った ACP-014 併合群 4 名のうち 3 名で高カルシウム血症が認められたが、いずれも治験担当医師により治験薬と関連ありと判定され、治験薬の投与を中断した。いずれの事象も消失し転帰は回復であり、全被験者が治験を継続した。プラセボ併合群の 2 名では低カルシウ

ム血症が認められたが、治験担当医師により治験薬と関連なしと判定された。1 名は治験薬を増量し、他の 1 名は治験薬の用量を変更しなかった。

高カルシウム血症及び低カルシウム血症に関する臨床検査値の解析は、2.7.4.3.3.1 項に要約した。

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

表 2.7.4-14　治験薬と関連ありの高カルシウム血症又は低カルシウム血症により救急／緊急治療室の受診又は入院に至った SOC 及び PT 別の有害事象（安全性解析対象集団：Safety Pool II）

System Organ Class Preferred Term	Blinded Period [a]		ACP-014 Period [b]
	ACP-014 (N=105) n (%)	Placebo (N=36) n (%)	All ACP-014 (N=139) n (%)
Subjects with at least 1 TEAE related to hyper- or hypocalcemia leading to ER/Urgent Care visit and/or hospitalization	4 (3.8)	2 (5.6)	4 (2.9)
代謝および栄養障害	4 (3.8)	2 (5.6)	4 (2.9)
高カルシウム血症	3 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.2)
低カルシウム血症	2 (1.9)	2 (5.6)	2 (1.4)
胃腸障害	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
嘔吐	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
倦怠感	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)

Source:［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.8］

Note: MedDRA version 26.1. Percentages are calculated based on the number of subjects in the Safety Analysis Population.

[a] Blinded Treatment Period TEAE is defined as TEAE occurring prior to the first dose of open-label palopegteriparatide.

[b] A ACP-014 Period TEAE is defined as TEAE occurring after the first dose of palopegteriparatide.

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

特に注目すべき有害事象（TCP-304 試験及び TCP-305 試験）を表 2.7.4-15 及び表 2.7.4-16 に示す。

TCP-304 試験では、プラセボ群で AESI は認められなかった。ACP-014 群で 13.1%（8/61 名）に AESI が認められたが、重篤な有害事象ではなかった。いずれの AESI も血管拡張に関連する徴候及び症状であり、AESI の発現割合は、体位性めまい及び起立性頻脈症候群が各 3.3%（2/61 名）、起立血圧低下、頭痛、起立性低血圧、動悸、及び失神が各 1.6%（1/61 名）であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 12.3.1.4 項］。持続的な高度の高カルシウム血症又は低カルシウム血症の AESI は、認められなかった。

表 2.7.4-15　盲検期（Week 0～26）の特に注目すべき有害事象（安全性解析対象集団：TCP-304 試験）

Preferred Term	ACP-014 (N=61) n (%)	Placebo (N=21) n (%)	Total (N=82) n (%)
Subjects with at Least One Treatment-Emergent Adverse Event of Special Interest	8 (13.1)	0	8 (9.8)
体位性めまい	2 (3.3)	0	2 (2.4)
起立性頻脈症候群	2 (3.3)	0	2 (2.4)
起立血圧低下	1 (1.6)	0	1 (1.2)
頭痛	1 (1.6)	0	1 (1.2)
起立性低血圧	1 (1.6)	0	1 (1.2)
動悸	1 (1.6)	0	1 (1.2)
失神	1 (1.6)	0	1 (1.2)

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.3.1.17］
ACP-014 dose is expressed as µg of PTH(1-34). MedDRA version 24.1. Percentages are calculated based on the number of subjects in the Safety Analysis Population. TEAEs occurring prior to the first dose of open-label treatment are included.

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

表 2.7.4-16　ACP-014 投与期（Week 0～52）の特に注目すべき有害事象（安全性解析対象集団：TCP-305 試験）

Preferred Term	Total (N=13) n (%)
Subjects with at Least One Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest	4 (30.8)
起立性低血圧	3 (23.1)
低カルシウム血症	1 (7.7)

Source:［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.3.1.17］
ACP-014 dose is expressed as µg of PTH(1-34). MedDRA version 24.1. Percentages are calculated based on the number of subjects in the Full Analysis Population. TEAEs occurring on or after the first dose of ACP-014 are included.

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1　特記すべき事象

特記すべき事象の結果を表 2.7.4-17～表 2.7.4-25 に示す。以下に Safety II 及び TCP-305 試験の結果を記載する。なお、注射部位反応は併合せず、TCP-201 試験、TCP-304 試験、及び TCP-305 試験の各試験結果のみを示した。

2.7.4.2.1.5.1.1　高カルシウム血症

高カルシウム血症関連の有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象の発現割合をそれぞれ表 2.7.4-17 及び［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.23-1-2］に示す。

（1）Safety Pool II

盲検期での高カルシウム血症関連の有害事象の発現割合は、ACP-014 併合群で 8.6%（9/105 名）、プラセボ併合群で 0%（0/36 名）であり、プラセボ併合群と比較して ACP-014 併合群で高かった。発現した高カルシウム血症関連の有害事象は高カルシウム血症のみで、すべて治験薬と関連ありと判定された。盲検期の ACP-014 併合群で高カルシウム血症関連の重篤な有害事象が 1 名に認められた［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.15］。

ACP-014 投与期での高カルシウム血症関連事象の発現割合は、ACP-014 併合群で 7.2%（10/139 名）であった。発現した高カルシウム血症関連の有害事象は高カルシウム血症のみで、すべて治験薬と関連ありと判定された。ACP-014 併合群で高カルシウム血症関連の重篤な有害事象が 1 名に認められた［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.15］。

（2）TCP-305 試験

有効性評価期での高カルシウム血症関連の有害事象の発現割合は7.7%（1/13 名）であり、治験薬と関連ありと判定された。高カルシウム血症関連の重篤な有害事象は認められなかった［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.15］。Week 26 以降、Week 52 までに高カルシウム血症関連の有害事象は新たに認められなかった。

表 2.7.4-17　高カルシウム血症関連の PT 別の有害事象（安全性解析対象集団：TCP-304 試験、TCP-201 試験、Safety Pool II、及び TCP-305 試験）

		TCP-304 [a]		TCP-201 [b]			Safety Pool II			TCP-305	
		Blinded Period (Weeks 1-26)		Blinded Period (Weeks 1-4)		ACP-014 Period (Weeks 1-84)	Blinded Period [c]		ACP-014 Period [d]	Efficacy Period (Weeks 0-26)	ACP-014 Period (Weeks 0-52)
Preferred Term	Preferred Term (Japanese)	ACP-014 (N=61) n (%)	Placebo (N=21) n (%)	ACP-014 (N=44) n (%)	Placebo [b] (N=15) n (%)	All ACP-014 (N=59) n (%)	ACP-014 (N=105) n (%)	Placebo (N=36) n (%)	All ACP-014 (N=139) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	6 (9.8)	0 (0.0)	3 (6.8)	0 (0.0)	4 (6.8)	9 (8.6)	0 (0.0)	10 (7.2)	1 (7.7)	1 (7.7)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	6 (9.8)	0 (0.0)	3 (6.8)	0 (0.0)	4 (6.8)	9 (8.6)	0 (0.0)	10 (7.2)	1 (7.7)	1 (7.7)

Source:［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.23-1-1］

Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: MedDRA version 26.1. Percentages are calculated based on the number of subjects in the Safety Analysis Population.

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

[b] For TCP-201, All ACP-014 are the group of subjects who received palopegteriparatide during the Blinded Period and/or during the Open-label Extension. A TEAE was considered a ACP-014 period TEAE if it occurred after the first dose of palopegteriparatide. The placebo group consists of pooled dosage placebo groups.

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

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

2.7.4.2.1.5.1.2　起立性低血圧

起立性低血圧関連の有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象の発現割合をそれぞれ表 2.7.4-18 及び［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.23-2-2］に示す。

（1）Safety Pool II

盲検期での起立性低血圧関連の有害事象の発現割合は、ACP-014 併合群で 26.7%（28/105 名）、プラセボ併合群で 22.2%（8/36 名）であり、プラセボ併合群と ACP-014 併合群で同程度であった。起立性低血圧関連の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、ACP-014 併合群で 5.7%（6/105 名）、プラセボ併合群で 2.8%（1/36 名）であり、ACP-014 併合群とプラセボ併合群で大きな差がなかった。盲検期の起立性低血圧関連の重篤な有害事象は認められなかった［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.15］。

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

（2）TCP-305 試験

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

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

TCP-305 試験では、起立性低血圧関連の重篤な有害事象は認められなかった［5.3.5.3-2 CTD 用安全性解析 Table 2.15］。

表 2.7.4-18　起立性低血圧関連の PT 別の有害事象（安全性解析対象集団：TCP-304 試験、TCP-201 試験、Safety Pool II、及び TCP-305 試験）

Preferred Term	Preferred Term (Japanese)	TCP-304 [a] Blinded Period (Weeks 1-26) ACP-014 (N=61) n (%)	TCP-304 [a] Blinded Period (Weeks 1-26) Placebo (N=21) n (%)	TCP-201 [b] Blinded Period (Weeks 1-4) ACP-014 (N=44) n (%)	TCP-201 [b] Blinded Period (Weeks 1-4) Placebo [b] (N=15) n (%)	TCP-201 [b] ACP-014 Period (Weeks 1-84) All ACP-014 (N=59) n (%)	Safety Pool II Blinded Period [c] ACP-014 (N=105) n (%)	Safety Pool II Blinded Period [c] Placebo (N=36) n (%)	Safety Pool II ACP-014 Period [d] All ACP-014 (N=139) n (%)	TCP-305 Efficacy Period (Weeks 0-26) ACP-014 (N=13) n (%)	TCP-305 ACP-014 Period (Weeks 0-52) ACP-014 (N=13) n (%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	22 (36.1)	7 (33.3)	6 (13.6)	1 (6.7)	14 (23.7)	28 (26.7)	8 (22.2)	36 (25.9)	2 (15.4)	3 (23.1)
Dizziness	浮動性めまい	4 (6.6)	0 (0.0)	2 (4.5)	0 (0.0)	4 (6.8)	6 (5.7)	0 (0.0)	8 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dizziness postural	体位性めまい	3 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (2.8)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Syncope	失神	3 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vertigo	回転性めまい	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Palpitations	動悸	3 (4.9)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	3 (5.1)	4 (3.8)	0 (0.0)	6 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tachycardia	頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (15.4)	3 (23.1)
Muscular weakness	筋力低下	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asthenia	無力症	3 (4.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	3 (2.9)	1 (2.8)	5 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatigue	疲労	9 (14.8)	5 (23.8)	2 (4.5)	0 (0.0)	7 (11.9)	11 (10.5)	5 (13.9)	16 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Malaise	倦怠感	1 (1.6)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (2.8)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood pressure orthostatic decreased	起立血圧低下	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fall	転倒	3 (4.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	1 (2.8)	4 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source:［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.23-2-1］
Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: MedDRA version 26.1. Percentages are calculated based on the number of subjects in the Safety Analysis Population.
[a] For TCP-304, TEAEs occurring prior to the first dose of open-label treatment are included.
[b] For TCP-201, All ACP-014 are the group of subjects who received palopegteriparatide during the Blinded Period and/or during the Open-label Extension. A TEAE was considered a ACP-014 period TEAE if it occurred after the first dose of palopegteriparatide. The placebo group consists of pooled dosage placebo groups.
[c] In Safety Pool II, a Blinded Treatment Period TEAE is defined as TEAE occurring prior to the first dose of open-label palopegteriparatide.
[d] In Safety Pool II, ACP-014 Period TEAE is defined as TEAE occurring after the first dose of palopegteriparatide.

2.7.4.2.1.5.1.3　　頭痛

頭痛関連の有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象の発現割合をそれぞれ表 2.7.4-19 及び［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.23-3-2］に示す。

（1）Safety Pool II

盲検期での頭痛関連の有害事象の発現割合は、ACP-014 併合群で 17.1%（18/105 名）、プラセボ併合群で 8.3%（3/36 名）であり、プラセボ併合群と比較して ACP-014 併合群で高かった。発現した頭痛関連の有害事象は頭痛のみであった。頭痛関連の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、ACP-014 併合群で 8.6%（9/105 名）、プラセボ併合群で 2.8%（1/36 名）であり、プラセボ群と比較して ACP-014 群で高かった。盲検期の頭痛関連の重篤な有害事象は認められなかった［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.15］。

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

ACP-014 投与期で頭痛関連の重篤な有害事象が 1 名に認められた［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.15］。

（2）TCP-305 試験

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

TCP-305 試験では、頭痛関連の重篤な有害事象は認められなかった［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.15］。

表 2.7.4-19　頭痛関連の PT 別の有害事象（安全性解析対象集団：TCP-304 試験、TCP-201 試験、Safety Pool II、及び TCP-305 試験）

		TCP-304 [a]		TCP-201 [b]			Safety Pool II			TCP-305	
		Blinded Period (Weeks 1-26)		Blinded Period (Weeks 1-4)		ACP-014 Period (Weeks 1-84)	Blinded Period [c]		ACP-014 Period [d]	Efficacy Period (Weeks 0-26)	ACP-014 Period (Weeks 0-52)
Preferred Term	Preferred Term (Japanese)	ACP-014 (N=61) n (%)	Placebo (N=21) n (%)	ACP-014 (N=44) n (%)	Placebo [b] (N=15) n (%)	All ACP-014 (N=59) n (%)	ACP-014 (N=105) n (%)	Placebo (N=36) n (%)	All ACP-014 (N=139) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)
Headache	頭痛	13 (21.3)	2 (9.5)	5 (11.4)	1 (6.7)	13 (22.0)	18 (17.1)	3 (8.3)	26 (18.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
Headache	頭痛	13 (21.3)	2 (9.5)	5 (11.4)	1 (6.7)	13 (22.0)	18 (17.1)	3 (8.3)	26 (18.7)	0 (0.0)	1 (7.7)

Source:［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.23-3-1］

Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: MedDRA version 26.1. Percentages are calculated based on the number of subjects in the Safety Analysis Population.

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

[b] For TCP-201, All ACP-014 are the group of subjects who received palopegteriparatide during the Blinded Period and/or during the Open-label Extension. A TEAE was considered a ACP-014 period TEAE if it occurred after the first dose of palopegteriparatide. The placebo group consists of pooled dosage placebo groups.

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

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

2.7.4.2.1.5.1.4　心血管系の事象

心血管系の事象関連の有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象の発現割合をそれぞれ表 2.7.4-20 及び［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.23-4-2］に示す。

（1）Safety Pool II

盲検期での心血管系の事象関連の有害事象の発現割合は、ACP-014 併合群で 1.0%（1/105 名）、プラセボ併合群で 0%（0/36 名）であり、ACP-014 併合群とプラセボ併合群で差がなかった。発現した心血管系の事象関連の有害事象は心停止のみで、治験薬と関連なしと判定された。盲検期での心血管系の事象関連の重篤な有害事象の発現割合は、ACP-014 併合群で 1.0%（1/105 名）、プラセボ併合群で 0%（0/36 名）であり、ACP-014 併合群とプラセボ併合群で差がなかった［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.15］。

ACP-014 投与期での心血管系の事象関連の有害事象の発現割合は、ACP-014 併合群で 0.7%（1/139 名）であった。心血管系の事象関連の有害事象は盲検期に発現した心停止のみで、治験薬と関連なしと判定された。ACP-014 群 1 名に重篤な有害事象として心停止が認められた［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.15］。

（2）TCP-305 試験

有効性評価期では心血管系の事象関連の有害事象は認められなかった。ACP-014 投与期での心血管系の事象関連の有害事象の発現割合は 7.7%（1/13 名）であった。発現した心血管系の事象関連の有害事象はラクナ梗塞のみで、治験薬と関連なしと判定された。

TCP-305 試験では、心血管系の事象関連の重篤な有害事象は認められなかった［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.15］。

表 2.7.4-20　心血管系の事象関連の PT 別の有害事象（安全性解析対象集団：TCP-304 試験、TCP-201 試験、Safety Pool II、及び TCP-305 試験）

		TCP-304 [a]		TCP-201 [b]			Safety Pool II			TCP-305	
		Blinded Period (Weeks 1-26)		Blinded Period (Weeks 1-4)		ACP-014 Period (Weeks 1-84)	Blinded Period [c]		ACP-014 Period [d]	Efficacy Period (Weeks 0-26)	ACP-014 Period (Weeks 0-52)
Preferred Term	Preferred Term (Japanese)	ACP-014 (N=61) n (%)	Placebo (N=21) n (%)	ACP-014 (N=44) n (%)	Placebo [b] (N=15) n (%)	All ACP-014 (N=59) n (%)	ACP-014 (N=105) n (%)	Placebo (N=36) n (%)	All ACP-014 (N=139) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)
Cardiovascular event	心血管系の事象	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
Cardiac arrest	心停止	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source:［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.23-4-1］

Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: MedDRA version 26.1. Percentages are calculated based on the number of subjects in the Safety Analysis Population.

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

[b] For TCP-201, All ACP-014 are the group of subjects who received palopegteriparatide during the Blinded Period and/or during the Open-label Extension. A TEAE was considered a ACP-014 period TEAE if it occurred after the first dose of palopegteriparatide. The placebo group consists of pooled dosage placebo groups.

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

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

2.7.4.2.1.5.1.5　注射部位反応

2.7.4.2.1.5.1.5.1　注射部位反応関連の有害事象

TCP-201 試験と、TCP-304 試験及び TCP-305 試験との間では、注射部位反応の収集方法に違いがあった。注射部位反応のデータ収集は、TCP-201 試験とは異なり TCP-304 試験及び TCP-305 試験でより明確に定義され、注射部位反応並びに関連する徴候及び症状を治験開始時から有害事象として把握するために特別に調査を行った。この収集方法の違いにより、TCP-201 試験と TCP-304 試験及び TCP-305 試験で有害事象として報告された注射部位反応の発現割合に差異が認められた。このため注射部位反応について併合解析は実施せず、治験ごとに示した。

（1）TCP-201 試験

初版の治験実施計画書及び改訂第 1 版及び第 2 版［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 Protocol Amendment 2, 11.11 項］に従い、規定された有害事象の基準に該当し、健康に影響する場合、又は薬物治療を必要とする場合、注射部位反応を有害事象として報告することとした。

治験実施計画書改訂第 3 版（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）では注射部位反応の報告及び記録について改訂され、TCP-304 試験の収集方法と同様に変更された［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 Protocol Amendment 3, 12.4.3.4 項］。

データカットオフ時点での TCP-201 試験の多くのデータは、TCP-201 試験治験実施計画書改訂第 3 版以前のデータ収集方法であり、注射部位反応は認められなかった。

（2）TCP-304 試験

治験薬投与中又は投与後に認められ、治験薬投与と関連ありと判定された注射部位反応を有害事象とした。

盲検期に認められた注射部位反応関連の有害事象は、プラセボ群［4.8%（1/21 名）］より ACP-014 群［36.1%（22/61 名）］で多かった（表 2.7.4-21）。注射部位反応関連の重篤な有害事象は認められなかった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 12.3.1.6 項］。

表 2.7.4-21　盲検期（Week 0～26）の注射部位反応関連の有害事象（安全性解析対象集団：TCP-304 試験）

	ACP-014 (N=61) n (%)	Placebo (N=21) n (%)	Total (N=82) n (%)
Subjects with at least 1 treatment-emergent adverse event related to injections [a]	22 (36.1)	1 (4.8)	23 (28.0)
注射部位反応	19 (31.1)	0	19 (23.2)
注射部位紅斑	2 (3.3)	0	2 (2.4)
注射部位内出血	0	1 (4.8)	1 (1.2)
注射部位発疹	1 (1.6)	0	1 (1.2)

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.3.1.18］
Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: MedDRA version 24.1. Percentages are calculated based on the number of subjects in the Safety Analysis Population. TEAEs occurring prior to the first dose of open-label treatment are included.
[a] I.e., injection site reaction TEAEs as defined in TCP-304 Protocol Version 5.0, Section 12.4.3.4

（3）TCP-305 試験

注射部位反応を TCP-304 試験と同様の定義とした［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Protocol version 4.0, 付録 3 1.15 項］。注射部位紅斑が 15.4%（2/13 名）に認められ、いずれも有効性評価期に発現した（表 2.7.4-10）。注射部位反応関連の重篤な有害事象は認められなかった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 12.3.1.6 項］。

2.7.4.2.1.5.1.5.2　局所所見の評価

TCP-201 試験、TCP-304 試験、及び TCP-305 試験では、局所所見の判定尺度を用いて各施設で評価した。局所所見は、治験薬投与時及び投与後 15 分以上経過した時点で評価した。なお、遅発性反応を含め、注射部位反応は随時報告することとした。

（1）TCP-201 試験

局所所見の評価を Week 0（すべての被験者）及び Week 4（活性型ビタミン D を使用している被験者のみ）に実施した。投与時には、両群共にほとんどの被験者（80%超）が局所所見の評価を受け、ACP-014 群とプラセボ群で同様の結果が得られた。いずれの投与群でも投与時の腫脹は認められなかった。全体として、ACP-014 群の 75%以上及びプラセボ群の 86.7%以上の被験者には発赤、そう痒、及び腫脹は認められなかった。疼痛の程度は ACP-014 の各用量群で同程度であった。ACP-014 群の半数の被験者からは投与 15 分後の結果が得られ、いずれの被験者でも各パラメータの局所所見は投与時と同様であった。

（2）TCP-304 試験

盲検期の局所所見の評価は、各施設で Week 0（すべての被験者）及び Week 26［Week 26 時点で活性型ビタミン D を使用中の被験者、又は活性型ビタミン D を離脱して治験薬

（30 μg/日以上）を投与中の被験者。すなわち、Week 26 で実薬の初回投与を受ける予定の被験者が対象］に実施した。Week 0 では、両群共にほとんどの被験者（90%超）が局所所見の評価を受けた。全体として、投与時及び投与後 15 分以上経過した時点のいずれでも、75%以上の被験者には発赤、そう痒、腫脹、及び疼痛の症状は認められなかった。ACP-014 群とプラセボ群の結果は同様であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 12.3.1.7 項］。

（3）TCP-305 試験

Week 0 及び Week 26 に投与時及び投与 15 分以上経過した時点で、発赤、そう痒、及び腫脹などの局所所見を評価した。

Week 0 ではすべての被験者が、Week 26 では 90%超の被験者が局所所見の評価を受けた。全体として、Week 0 又は Week 26 の投与時又は投与 15 分後のいずれでも、被験者の 75%以上には発赤、そう痒、腫脹、及び疼痛は認められなかった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 12.3.1.7 項］。

2.7.4.2.1.5.1.6　　消化器症状

消化器症状関連の有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象の発現割合をそれぞれ表 2.7.4-22 及び［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.23-6-2］に示す。

（1）Safety Pool II

盲検期での消化器症状関連の有害事象の発現割合は、ACP-014 併合群で 20.0%（21/105 名）、プラセボ併合群で 16.7%（6/36 名）であり、ACP-014 併合群とプラセボ併合群で差がなかった。また、消化器症状関連の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、ACP-014 併合群で 9.5%（10/105 名）、プラセボ併合群で 5.6%（2/36 名）であり、ACP-014 併合群とプラセボ併合群で差がなかった。盲検期の消化器症状関連の重篤な有害事象は認められなかった［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.15］。

ACP-014 投与期での消化器症状関連の有害事象の発現割合は、ACP-014 併合群で 20.9%（29/139 名）であった。消化器症状関連の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、ACP-014 併合群で 8.6%（12/139 名）であった。発現した消化器症状関連の治験薬と関連ありの有害事象は、悪心［6.5%（9/139 名）］、下痢［2.2%（3/139 名）］、腹部不快感、便秘、及び嘔吐［各 1.4%（2/139 名）］であった。ACP-014 投与期の消化器症状関連の重篤な有害事象は認められなかった［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.15］。

（2）TCP-305 試験

有効性評価期での消化器症状関連の有害事象の発現割合は 7.7%（1/13 名）であった。発現した消化器症状関連の有害事象は悪心のみで、治験薬と関連なしと判定された。

ACP-014 投与期での消化器症状関連の有害事象の発現割合は 7.7%（1/13 名）であった。発現した消化器症状関連の有害事象は腹痛及び悪心であり、消化器症状関連の治験薬と関

連ありの有害事象は認められなかった。

TCP-305 試験では、消化器症状関連の重篤な有害事象は認められなかった［5.3.5.3-2 CTD 用安全性解析 Table 2.15］。

表 2.7.4-22　消化器症状関連の PT 別の有害事象（安全性解析対象集団：TCP-304 試験、TCP-201 試験、Safety Pool II、及び TCP-305 試験）

		TCP-304 [a]		TCP-201 [b]			Safety Pool II			TCP-305	
		Blinded Period (Weeks 1-26)		Blinded Period (Weeks 1-4)		ACP-014 Period (Weeks 1-84)	Blinded Period [c]		ACP-014 Period [d]	Efficacy Period (Weeks 0-26)	ACP-014 Period (Weeks 0-52)
Preferred Term	Preferred Term (Japanese)	ACP-014 (N=61) n (%)	Placebo (N=21) n (%)	ACP-014 (N=44) n (%)	Placebo [b] (N=15) n (%)	All ACP-014 (N=59) n (%)	ACP-014 (N=105) n (%)	Placebo (N=36) n (%)	All ACP-014 (N=139) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)
Gastrointestinal symptoms	消化器症状	17 (27.9)	4 (19.0)	4 (9.1)	2 (13.3)	10 (16.9)	21 (20.0)	6 (16.7)	29 (20.9)	1 (7.7)	1 (7.7)
Abdominal discomfort	腹部不快感	3 (4.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	1 (2.8)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal pain	腹痛	1 (1.6)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (1.0)	1 (2.8)	3 (2.2)	0 (0.0)	1 (7.7)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Constipation	便秘	4 (6.6)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	4 (3.8)	2 (5.6)	4 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diarrhoea	下痢	6 (9.8)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	6 (5.7)	1 (2.8)	7 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eructation	おくび	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Flatulence	鼓腸	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Impaired gastric emptying	胃排出不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea	悪心	7 (11.5)	2 (9.5)	4 (9.1)	1 (6.7)	6 (10.2)	11 (10.5)	3 (8.3)	14 (10.1)	1 (7.7)	1 (7.7)
Vomiting	嘔吐	3 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	4 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Epigastric discomfort	心窩部不快感	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source:［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.23-6-1］

Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: MedDRA version 26.1. Percentages are calculated based on the number of subjects in the Safety Analysis Population.

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

[b] For TCP-201, All ACP-014 are the group of subjects who received palopegteriparatide during the Blinded Period and/or during the Open-label Extension. A TEAE was considered a

ACP-014 period TEAE if it occurred after the first dose of palopegteriparatide. The placebo group consists of pooled dosage placebo groups.
[c] In Safety Pool II, a Blinded Treatment Period TEAE is defined as TEAE occurring prior to the first dose of open-label palopegteriparatide.
[d] In Safety Pool II, ACP-014 Period TEAE is defined as TEAE occurring after the first dose of palopegteriparatide.

2.7.4.2.1.5.1.7　異所性石灰化

異所性石灰化関連の有害事象はいずれの治験でも認められなかった［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.23-7-1］。

2.7.4.2.1.5.1.8　尿石症

尿石症関連の有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象の発現割合をそれぞれ表 2.7.4-23 及び［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.23-8-2］に示す。

（1）Safety Pool II

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

ACP-014 投与期での尿石症関連の有害事象の発現割合は、ACP-014 併合群で 2.9%（4/139 名）であった。発現した尿石症関連の有害事象は、腎結石症［2.2%（3/139 名）］及び尿管結石症［0.7%（1/139 名）］であった。尿石症関連の治験薬と関連ありの有害事象は認められなかった。ACP-014 群で尿石症関連の重篤な有害事象が 1 名に認められた［5.3.5.3-2 CTD 用安全性解析 Table 2.15］。

ベースラインの 24 時間尿中クエン酸濃度の平均値は投与群間で同程度であり、ACP-014 併合群で 751.23 mg/日（範囲：26.1～1693.0）、プラセボ群併合で 744.79 mg/日（範囲：144.0～1447.0）であった。Week 26 での 24 時間尿中クエン酸濃度の変化量の平均値は、ベースラインから ACP-014 併合群で 140.87 mg/日、プラセボ併合群で 100.93 mg/日低下した［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 3.5-3］。24 時間尿中クエン酸濃度のプロファイルは投与群間で同様であった。このように 24 時間尿中クエン酸濃度の低下はみられたものの、尿結石のリスク増加となり得るクエン酸濃度の範囲までは低下しなかった [7)]。

（2）TCP-305 試験

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

表 2.7.4-23　尿石症関連の PT 別の有害事象（安全性解析対象集団：TCP-304 試験、TCP-201 試験、Safety Pool II、及び TCP-305 試験）

		TCP-304 [a]		TCP-201 [b]			Safety Pool II			TCP-305	
		Blinded Period (Weeks 1-26)		Blinded Period (Weeks 1-4)		ACP-014 Period (Weeks 1-84)	Blinded Period [c]		ACP-014 Period [d]	Efficacy Period (Weeks 0-26)	ACP-014 Period (Weeks 0-52)
Preferred Term	Preferred Term (Japanese)	ACP-014 (N=61) n (%)	Placebo (N=21) n (%)	ACP-014 (N=44) n (%)	Placebo [b] (N=15) n (%)	All ACP-014 (N=59) n (%)	ACP-014 (N=105) n (%)	Placebo (N=36) n (%)	All ACP-014 (N=139) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)
Urolithiases	尿石症	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.8)	0 (0.0)	1 (2.8)	4 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nephrolithiasis	腎結石症	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.1)	0 (0.0)	1 (2.8)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ureterolithiasis	尿管結石症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source:［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.23-8-1］

Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: MedDRA version 26.1. Percentages are calculated based on the number of subjects in the Safety Analysis Population.

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

[b] For TCP-201, All ACP-014 are the group of subjects who received palopegteriparatide during the Blinded Period and/or during the Open-label Extension. A TEAE was considered a ACP-014 period TEAE if it occurred after the first dose of palopegteriparatide. The placebo group consists of pooled dosage placebo groups.

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

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

2.7.4.2.1.5.1.9　アナフィラキシー

アナフィラキシー関連の有害事象はいずれの治験でも認められなかった［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.23-10-1］。

2.7.4.2.1.5.1.10　低カルシウム血症

低カルシウム血症関連の有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象の発現割合をそれぞれ表 2.7.4-24 及び［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.23-11-2］に示す。

（1）Safety Pool II

盲検期での低カルシウム血症関連の有害事象の発現割合は、ACP-014 併合群で 5.7%（6/105 名）、プラセボ併合群で 27.8%（10/36 名）であり、ACP-014 併合群と比較してプラセボ併合群で高かった。発現した低カルシウム血症関連の有害事象は低カルシウム血症のみであった。低カルシウム血症関連の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、ACP-014 併合群で 1.0%（1/105 名）、プラセボ併合群で 11.1%（4/36 名）であり、ACP-014 群と比較してプラセボ群で高かった。盲検期での低カルシウム血症関連の重篤な有害事象の発現割合は、ACP-014 併合群で 1.0%（1/105 名）、プラセボ併合群で 0%（0/36 名）であり、ACP-014 併合群とプラセボ併合群で差がなかった［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.15］。

ACP-014 投与期での低カルシウム血症関連の有害事象の発現割合は、ACP-014 併合群で 8.6%（12/139 名）であった。発現した低カルシウム血症関連の有害事象は低カルシウム血症のみであった。低カルシウム血症関連の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、ACP-014 併合群で 3.6%（5/139 名）であった。ACP-014 併合群で低カルシウム血症関連の重篤な有害事象が 1 名に認められ、治験薬が増量された［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.15 及び 5.3.5.1-2　TCP-304 試験 12.4 項］。

（2）TCP-305 試験

有効性評価期では低カルシウム血症関連の有害事象は認められなかった。ACP-014 投与期での低カルシウム血症関連の有害事象の発現割合は 7.7%（1/13 名）であった。発現した低カルシウム血症関連の有害事象は低カルシウム血症のみで、治験薬と関連なしと判定された。

TCP-305 試験では、低カルシウム血症関連の重篤な有害事象は認められなかった［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.15］。

表 2.7.4-24　低カルシウム血症関連の PT 別の有害事象（安全性解析対象集団：TCP-304 試験、TCP-201 試験、Safety Pool II、及び TCP-305 試験）

		TCP-304 [a]		TCP-201 [b]			Safety Pool II			TCP-305	
		Blinded Period (Weeks 1-26)		Blinded Period (Weeks 1-4)		ACP-014 Period (Weeks 1-84)	Blinded Period [c]		ACP-014 Period [d]	Efficacy Period (Weeks 0-26)	ACP-014 Period (Weeks 0-52)
Preferred Term	Preferred Term (Japanese)	ACP-014 (N=61) n (%)	Placebo (N=21) n (%)	ACP-014 (N=44) n (%)	Placebo [b] (N=15) n (%)	All ACP-014 (N=59) n (%)	ACP-014 (N=105) n (%)	Placebo (N=36) n (%)	All ACP-014 (N=139) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	6 (9.8)	9 (42.9)	0 (0.0)	1 (6.7)	3 (5.1)	6 (5.7)	10 (27.8)	12 (8.6)	0 (0.0)	1 (7.7)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	6 (9.8)	9 (42.9)	0 (0.0)	1 (6.7)	3 (5.1)	6 (5.7)	10 (27.8)	12 (8.6)	0 (0.0)	1 (7.7)

Source:［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.23-11-1］

Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: MedDRA version 26.1. Percentages are calculated based on the number of subjects in the Safety Analysis Population.

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

[b] For TCP-201, All ACP-014 are the group of subjects who received palopegteriparatide during the Blinded Period and/or during the Open-label Extension. A TEAE was considered a ACP-014 period TEAE if it occurred after the first dose of palopegteriparatide. The placebo group consists of pooled dosage placebo groups.

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

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

2.7.4.2.1.5.1.11　骨肉腫

ラットを用いたがん原性試験における骨肉腫の発生に基づき、承認された短時間作用型 PTH アナログである Forteo®及び Natpara®は、米国では枠囲み警告（boxed warning）が付されているか[8]、過去に付されていた[9]。欧州連合（EU）では、短時間作用型 PTH アナログの医薬品市販承認取得者は、骨肉腫の発生を評価するために承認後試験を実施する義務がある[10][11]。しかし、サルを含むその他の動物種や慢性副甲状腺機能亢進症などでみられるように生理的レベル以上の PTH に長期間曝露されたヒトにおいて、PTH によって骨肉腫が誘発されるという証拠はない[12][13][14][15][16]。同様に、Forteo®で最長 2 年間治療された骨粗鬆症患者において骨肉腫の発現率が増加するという報告はない[17][18][19][20][21][22][23]。これらの理由により、2020 年 11 月に Forteo の添付文書から骨肉腫に関する枠囲み警告が削除されるとともに治療期間が更新され、骨折リスクが高い状態が続いている患者、又は骨折リスクが高い状態に戻った患者については、2 年を超えて治療を行うことが可能となった[9]。また、Natpara®による治療後の骨肉腫のリスク増加は、最長で 8 年間報告されていない。全体として、ACP-014 から遊離する活性型 PTH がヒトにおいて骨肉腫のリスクをもたらすという証拠はない。

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

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

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

（1）Safety Pool II

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

ACP-014 投与期に骨肉腫関連の有害事象は認められなかった。

（2）TCP-305 試験

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

表 2.7.4-25　骨肉腫関連の PT 別の有害事象（安全性解析対象集団：TCP-304 試験、TCP-201 試験、Safety Pool II、及び TCP-305 試験）

		TCP-304 [a]		TCP-201 [b]			Safety Pool II			TCP-305	
		Blinded Period (Weeks 1-26)		Blinded Period (Weeks 1-4)		ACP-014 Period (Weeks 1-84)	Blinded Period [c]		ACP-014 Period [d]	Efficacy Period (Weeks 0-26)	ACP-014 Period (Weeks 0-52)
Preferred Term	Preferred Term (Japanese)	ACP-014 (N=61) n (%)	Placebo (N=21) n (%)	ACP-014 (N=44) n (%)	Placebo [b] (N=15) n (%)	All ACP-014 (N=59) n (%)	ACP-014 (N=105) n (%)	Placebo (N=36) n (%)	All ACP-014 (N=139) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)	ACP-014 (N=13) n (%)
Osteosarcoma	骨肉腫	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bone pain	骨痛	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source:［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.23-12-1］

Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: MedDRA version 26.1. Percentages are calculated based on the number of subjects in the Safety Analysis Population.

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

[b] For TCP-201, All ACP-014 are the group of subjects who received palopegteriparatide during the Blinded Period and/or during the Open-label Extension. A TEAE was considered a ACP-014 period TEAE if it occurred after the first dose of palopegteriparatide. The placebo group consists of pooled dosage placebo groups.

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

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

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述を［2.7.6.8 項］に示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

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

2.7.4.3.1 臨床検査結果の概要

Safety Pool II での臨床検査の解析には、TCP-201 試験及び TCP-304 試験の規定来院時（血液学的検査と血液生化学的検査はベースライン、Week 2、Week 4、Week 8、及び Week 26。24 時間蓄尿検査はベースライン及び Week 26）の測定データを用いた。

2.7.4.3.2 血液学的検査

TCP-201 試験、TCP-304 試験、及び TCP-305 試験の血液学的検査には、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、平均赤血球ヘモグロビン（MCH）、MCH 濃度（MCHC）、平均赤血球容積（MCV）、白血球数、好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数、及び血小板数が含まれた。

（1）TCP-201 試験

いずれの評価時点でも血液学的検査の各パラメータの平均値は基準範囲内で推移した。ACP-014 群とプラセボ群の間で血液学的検査の各パラメータの結果に臨床的に意味のある差や傾向は認められなかった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.3.4.2.2］。

（2）TCP-304 試験

ACP-014 群とプラセボ群の間で血液学的検査の各パラメータの結果に臨床的に意味のある差や傾向は認められなかった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 12.4.2.1 項］。

（3）Safety Pool II

血液学的パラメータの結果は全般的に安定しており、基準範囲内で推移していた。ACP-014 群及びプラセボ群の間に臨床的に意味のある差は認められなかった［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 3.5-2］。

（4）TCP-305 試験

血液学的検査パラメータの変化は全般的に小さかった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 12.5.2.1

項]。

2.7.4.3.2.1　血液学的検査値異常に関連する有害事象

(1) Safety Pool II

ACP-014 投与を受けた 6 名（4.3%、6/139 名）に血液学的検査値異常に関連する有害事象が認められた。内訳は、鉄欠乏性貧血が 3 名、並びに貧血、リンパ節症、及び血小板減少症が各 1 名であった。血液学的検査値異常に関連する Grade 3 以上の有害事象、治験薬と関連のある有害事象、及び重篤な有害事象は認められなかった［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.6、Table 2.14 及び Table 2.15］。

(2) TCP-305 試験

血液学的検査値異常に関連する有害事象、治験薬と関連のある有害事象、及び重篤な有害事象は認められなかった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.3.1.2］。

2.7.4.3.3　血液生化学的検査

TCP-201 試験、TCP-304 試験、及び TCP-305 試験の血液生化学的検査には、薬効関連パラメータとしてカルシウム、血清カルシウム、及び血清リン、並びにその他の血液生化的学検査パラメータとしてアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アルブミン、アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、重炭酸塩、総ビリルビン、直接ビリルビン、間接ビリルビン、クロール、クレアチンキナーゼ、クレアチニン、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、グロブリン、マグネシウム、カリウム、総たん白、ナトリウム、尿酸、尿素窒素、1,25-$(OH)_2D_3$、及び 25-$(OH)D_3$、並びにグルコース及びコレステロール（スクリーニングのみ）が含まれた。

2.7.4.3.3.1　アルブミン補正血清カルシウム濃度、血清リン濃度、及び血清カルシウム・リン積

(1) TCP-201 試験

Week 84 までのすべての来院時点で、血清カルシウム濃度及び血清リン濃度の平均値は基準範囲内で維持された。また、血清カルシウム・リン積も基準範囲内で維持された。その他の血液生化学的検査では、各パラメータの解析結果に ACP-014 群とプラセボ群の間で臨床的に意味のある差又は傾向は認められなかった。いずれの評価時点でも各パラメータの平均値は基準範囲内で推移した。［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.3.4.1.2］。

(2) TCP-304 試験

ベースラインの血清カルシウム濃度はいずれの投与群でも基準範囲であった。ACP-014 群では投与開始後、基準範囲内の変動であったものの上昇が認められた。ベースラインからの変化量は経時的に小さくなり、ベースラインからの変化量の最小二乗平均（LSM）は Week 2 で 1.079 mg/dL［95%信頼区間（CI）: 0.788, 1.370］、Week 26 で 0.306 mg/dL（95% CI :

0.081, 0.531）であった。プラセボ群では血清カルシウム濃度のわずかな低下が認められ、Week 2（平均値：8.232 mg/dL）及び Week 26（平均値：8.219 mg/dL）では基準範囲を下回った。この変化は、被験者ごとに至適用量を調節するために実施した用量調節アルゴリズムが反映されたもの（又は用量調節アルゴリズムのアーチファクトである）と考えられた。血清カルシウム濃度の群間差はすべての評価時点で認められ、Week 26 の投与群間差の LSM は 0.693 mg/dL（95% CI：0.398, 0.988、名目 P< 0.0001）であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 11.4.1.4.4 項］。

ベースラインの血清リン濃度及び血清カルシウム・リン積はいずれも基準範囲であり、群間差も認められなかった。投与開始後に血清リン濃度及び血清カルシウム・リン積の低下が認められたが、いずれの投与群でも 26 週間の盲検期を通して両パラメータは基準範囲内で推移した［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 11.4.1.4.3 項及び 11.4.1.4.5 項］。その他の血液生化学的検査では、検査値の変動はおおむね小さく、投与群間で差は認められなかった。

（3）Safety Pool II

血液生化学的検査項目は、［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 3.5-1］に示した。血清カルシウム濃度、1,25-$(OH)_2$ D_3 濃度、及び 25$(OH)D_3$ 濃度の要約を表 2.7.4-26 に示し、血清カルシウム濃度の変動を表 2.7.4-27 に示す。AESI である高カルシウム血症及び低カルシウム血症の詳細は 2.7.4.2.1.4.2 項に記述した。

用量調節アルゴリズムによって血清カルシウム濃度の平均値に変動がみられた TCP-304 試験と異なり、Safety Pool II 全体の血液生化学的検査の結果では、ACP-014 群とプラセボ群の間に臨床的に意味のある差又は傾向は認められなかった。また、いずれの評価時点でも血清カルシウム濃度の平均値は基準範囲内であった。同様に、血清マグネシウム濃度、1,25-$(OH)_2$ D_3 濃度及び 25$(OH)D_3$ 濃度、並びに血清リン濃度にも、ACP-014 群とプラセボ群の間で臨床的に意味のある差又は傾向は認められなかった。

基準値下限を下回る血清カルシウム低値（<8.3 mg/dL）の発現割合は、いずれの評価時点でもプラセボ群と比較して ACP-014 群で 3～7 倍低かった。Week 26 の発現割合は ACP-014 群で 12.9%、プラセボ群で 42.1%であった［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 3.2］。Week 2 及び Week 4 では、基準範囲を上回る血清カルシウム低値（10.6 mg/dL 超）の発現割合は、プラセボ群と比較して ACP-014 群で高く、用量調節アルゴリズムのアーチファクトであると考えられた。ACP-014 群及びプラセボ群の発現割合は、Week 2 ではそれぞれ 9.7%（10/103 名）及び 0%（0/36 名）であり、Week 4 ではそれぞれ 9.7%（10/103 名）及び 2.9%（1/35 名）であった。いずれの投与群でも Week 26 時点では基準範囲を上回る血清カルシウム高値は認められなかった。

プラセボ群では、いずれの評価時点でも 7.0 mg/dL 未満又は 12 mg/dL を超える血清カルシウム濃度異常値は認められなかった（表 2.7.4-27）。ACP-014 群の 1 名では、Week 26 に血清カルシウム濃度が 7.0 mg/dL 未満となった。また、ACP-014 群の 1～2 名では、ベースライン、Week 2 及び Week 4 の血清カルシウム濃度が 12 mg/dL を超えた。なお、従来の治

療を受けている被験者及び Natpara®による治療を受けた副甲状腺機能低下症患者の公表文献データと比較して、Safety Pool II 全体では血清カルシウム濃度異常（症候性及び無症候性）の報告件数は少なかった[4)]。

アルカリホスファターゼ及び骨代謝マーカーの結果は 2.7.4.3.5 項に示し、その他の血液生化学的検査パラメータの結果は 2.7.4.3.3.2 項に示す。有効性の主要及び副次的評価項目に関連する血液生化学的検査項目の詳細は［2.7.3.1.2.2 項］に示す。

表 2.7.4-26　血清カルシウム濃度及びビタミン D 関連検査値のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団：Safety Pool II）

	Safety Pool II					
	Baseline (Observed Value)		Week 4 (Observed Value)		Week 26 (Observed Value)	
Analyte	ACP-014 (N=139)	Placebo (N=36)	ACP-014 (N=139)	Placebo (N=36)	ACP-014 (N=139)	Placebo (N=36)
$1,25\text{-}(OH)_2D_3$ (pg/mL), n	105	36	103	36	114	19
Mean (SD)	40.858 (12.2937)	40.731 (13.8521)	30.761 (16.3268)	34.534 (13.8354)	38.162 (16.8476)	34.751 (16.5041)
Min, Max	10.08, 76.20	20.04, 87.50	6.20, 88.30	10.70, 62.50	4.50, 102.50	9.20, 81.20
$25(OH)D_3$ (ng/mL), n	105	36	103	35	115	19
Mean (SD)	43.737 (11.6294)	43.453 (12.1467)	42.973 (14.1847)	44.128 (13.0873)	37.728 (11.5424)	42.247 (17.4292)
Min, Max	18.00, 72.50	26.84, 79.70	16.00, 140.00	27.10, 82.10	13.00, 73.70	22.84, 87.70
Calcium (mg/dL), n	105	36	103	35	116	19
Mean (SD)	9.294 (0.8074)	9.220 (0.6026)	9.930 (0.9078)	8.926 (0.6524)	9.386 (0.6146)	8.691 (0.5432)
Min, Max	7.80, 14.20	8.00, 10.72	7.70, 12.90	7.40, 11.36	7.20, 10.80	7.40, 9.60
Calcium corrected for albumin (mg/dL), n	105	36	103	35	116	19
Mean (SD)	8.798 (0.7831)	8.741 (0.5525)	9.476 (0.8612)	8.470 (0.6454)	8.915 (0.5905)	8.219 (0.5288)
Min, Max	7.00, 13.50	7.70, 10.40	7.40, 12.50	7.30, 11.04	6.80, 10.40	7.16, 8.80

Source:［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 3.1］

Abbreviations: SD = standard deviation.

Note: At each post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available are used to compute the statistical summaries.

Baseline is the original study baseline. N is the total number of subjects taking at least one dose of palopegteriparatide as of the cutoff date for both trials; n is the number of subjects with a laboratory assessment at the indicated timepoint.

After the completion of the double-blind portion of each trial, as placebo subjects entered the Open-Label Extension period, the n for placebo subjects decreased and the n for ACP-014 subjects increased.

表 2.7.4-27　臨床検査値の要約－血清カルシウム濃度の変動（安全性解析対象集団：Safety Pool II）

	Serum Calcium Below Normal Range (<8.3 mg/dL) (n/N1, %) [a]		Serum Calcium Above Normal Range (>10.6 mg/dL) (n/N1, %) [a]		Serum Calcium <7.0 mg/dL (n/N1, %) [a]		Serum Calcium >12.0 mg/dL (n/N1, %) [a]	
Timepoint	ACP-014[a] (N=139)	Placebo [a] (N=36)	ACP-014[a] (N=139)	Placebo [a] (N=36)	ACP-014[a] (N=139)	Placebo [a] (N=36)	ACP-014[a] (N=139)	Placebo [a] (N=36)
Baseline	18/105 (17.1)	6/36 (16.7)	2/105 (1.9)	0/36 (0.0)	0/105 (0.0)	0/36 (0.0)	1/105 (1.0)	0/36 (0.0)
Week 2	8/103 (7.8)	12/36 (33.3)	10/103 (9.7)	0/36 (0.0)	0/103 (0.0)	0/36 (0.0)	2/103 (1.9)	0/36 (0.0)
Week 4	5/103 (4.9)	12/35 (34.3)	10/103 (9.7)	1/35 (2.9)	0/103 (0.0)	0/35 (0.0)	1/103 (1.0)	0/35 (0.0)
Week 8	6/114 (5.3)	6/17 (35.3)	4/114 (3.5)	0/17 (0.0)	0/114 (0.0)	0/17 (0.0)	0/114 (0.0)	0/17 (0.0)
Week 26	15/116 (12.9)	8/19 (42.1)	0/116 (0.0)	0/19 (0.0)	1/116 (0.9)	0/19 (0.0)	0/116 (0.0)	0/19 (0.0)

Source:［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 3.2］

Note: Table shows albumin-adjusted serum calcium.

a The normal range for albumin-adjusted serum calcium is 8.3 to 10.6 mg/dL (2.07 to 2.64 mmol/L). Any value below the lower limit is considered Low (Below Normal Range) and ab ove the upper limit is considered High (Above Normal Range). The percentage is calculated based on the number of subjects with serum calcium assessments at the visit. Baseline is the original study baseline. N is the total number of subjects taking palopegteriparatide as of the cutoff date for both trials; for ACP-014 Group, N=139; for Placebo, N=36. N1 is the number of subjects who had a serum calcium assessmen at the indicated timepoint; n is the number of subjects with a calcium excursion at the indicated timepoint. After the completio n of the double-blind portion of each trial, as placebo subjects entered the Open-Label Extension period, the N1 for placebo subjects decreased and the N1 for ACP-014 increased.

（4）TCP-305 試験

ベースラインの血清カルシウム濃度は、平均値［±標準誤差（SE）］は 8.72（±0.340）mg/dL、中央値は 8.80 mg/dL（範囲：6.9～11.9）と基準範囲内であった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.3.6.2］。血清カルシウム濃度はベースラインから Week 52 まで基準範囲内で推移したが、ベースライン後に上昇して Week 2 に最高値となり、その後経時的に減少した［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Figure 14.2.3.6.3］。ベースラインの血清カルシウム・リン積は基準値の範囲内であり、治験薬投与開始後早期に低下し、変化量は Week 2 で最大となった。その後ベースラインに向けてわずかに増加したが、治験期間を通して基準範囲内で推移した［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Figure 14.2.3.7.2］。

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

2.7.4.3.3.1.1.1　血清カルシウム濃度異常の被験者割合及び発生率

TCP-201 試験及び TCP-304 試験で血清カルシウム濃度が基準範囲（8.3～10.6 mg/dL）又は拡大基準範囲（7.5～10.6 mg/dL）を上回った又は下回った被験者の割合と異常値の発生率を算出した。

被験者割合は、評価期間に血清カルシウム濃度の判定結果（高値、低値、又は基準範囲内）が 1 つ以上得られた被験者数を同期間中に血清カルシウムの判定結果が記録されたすべての被験者数で割って算出した。

被験者ごとの低値又は高値の発生率は、各被験者での評価期間中の血清カルシウム濃度の判定結果（高値、低値、又は基準範囲内）の数を同期間中に記録されたすべての血清カルシウム濃度の判定結果数で割り、100 を乗じて算出した（発生率は全体の平均値を示す）。

以下に治験ごとの解析結果を示す。

（1）TCP-201 試験

盲検期及び ACP-014 投与期に認められた血清カルシウム濃度の低値又は高値の被験者割合及び発生率を表 2.7.4-28 及び表 2.7.4-29 にそれぞれ示す。

ベースライン時点での血清カルシウム低値（<8.3 mg/dL）の被験者割合及び発生率は、いずれも ACP-014 群の方がプラセボ群よりも高かった。

ACP-014 投与群での血清カルシウム低値の被験者割合はベースライン時が 31.8%であり、盲検期（Day 1～Week 4）に 15.9%に低下し、Week 4 後から Week 12 は最低値の 5.4%、Week 26 から Week 58 には 44.8%に増加し、Week 58 から Week 84 には 29.3%となった。また、血清カルシウム低値の発生率はベースライン時が 20.5%であり、Day 1 から Week 4 には 9.1%に低下し、Week 4 後から Week 12 は最低値の 5.4%、Week 26 から Week 58 には 27.9%に増加し、Week 58 から Week 84 には 29.3%となった。

盲検期のプラセボ群では、血清カルシウム低値の被験者割合（ベースライン：20.0%、Day 1～Week 4：26.7%）及び発生率（ベースライン：10.0%、Day 1～Week 4：13.3%）に大きな変化は認められなかった。なお、血清カルシウム濃度の基準下限値を 8.3 mg/dL から 7.5

mg/dL に引き下げた場合も同様の傾向が認められ、被験者割合及び発生率はいずれも低値であった。ACP-014 群の被験者割合は、ベースライン及び Week 58 後から Week 84 までの期間を含む大半の評価時点で約 1%～2%で推移し、Week 26 から Week 58 までは 5%～10%であった。基準下限値を 7.5 mg/dL とした場合、盲検期のプラセボ群では被験者割合及び発生率はいずれも 0%であった。

ACP-014 群及びプラセボ群のいずれでも、有害事象として報告された低カルシウム血症の被験者割合は、基準範囲を下回る血清カルシウム低値（<8.3 mg/dL）の被験者割合よりも大幅に低かった。有害事象の低カルシウム血症は、ACP-014 群で 3 名（5.1%）に 6 件の報告があった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 12.2.2 項］。いずれも投与開始から数ヵ月後の OLE 期に発現しており（範囲 : Day 238～497）、OLE 期に血清カルシウム低値の発生率がわずかに上昇していたことと一貫していた。

ACP-014 群では、基準範囲を上回る血清カルシウム高値（>10.6 mg/dL）の被験者割合及び発生率はいずれもベースラインで 2.3%であり、盲検期にはそれぞれ 9.1%及び 3.8%に増加し、Week 4 後から Week 12 の期間に 2%未満に低下し、Week 12 後から Week 84 の期間は 0%であった。この結果は、盲検期の最初の 3 ヵ月間にのみ基準範囲を上回る血清カルシウム高値が認められた TCP-304 試験の結果と同様であった。プラセボ群では、ベースライン及び盲検期に基準範囲内を上回る血清カルシウム高値は認められなかった。

ACP-014 群の 4 名（プラセボ群では 0 名）に 6 件の高カルシウム血症が認められ、いずれも非重篤、Grade 1 であり、治験薬と関連ありと判定された［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 12.2.2 項］。そのうち、3 名では盲検期（それぞれ Day 7、8、及び 10）に高カルシウム血症が各 1 件発現し、3 名（盲検期に高カルシウム血症が発現した 2 名を含む）では、OLE 期（それぞれ Day 32、33、及び 600）に高カルシウム血症が各 1 件発現した。このように、有害事象としての高カルシウム血症及び基準範囲を上回る血清カルシウム濃度異常の被験者割合は、いずれも低かった。

表 2.7.4-28　期間別の血清カルシウム低値及び高値の被験者割合－中央判定（安全性解析対象集団：TCP-201 試験）

Timepoint	Serum Calcium Below Normal Range (<8.3 mg/dL) (n/N1, %)		Serum Calcium <7.5 mg/dL (n/N1, %)		Serum Calcium Above Normal Range (>10.6 mg/dL) (n/N1, %)	
	ACP-014 (N=44)	Placebo (N=15)	ACP-014 (N=44)	Placebo (N=15)	ACP-014 (N=44)	Placebo (N=15)
Baseline	14/44 (31.8)	3/15 (20.0)	1/44 (2.3)	0	1/44 (2.3)	0
Day 1 -Week 4	7/44 (15.9)	4/15 (26.7)	1/44 (2.3)	0	4/44 (9.1)	0
	All ACP-014 Below Normal Range (<8.3 mg/dL) (n/N1, %)		All ACP-014 <7.5 mg/dL (n/N1, %)		All ACP-014 Above Normal Range (>10.6 mg/dL) (n/N1, %)	
>Week 4 – Week 12	3/56 (5.4)		0		1/56 (1.8)	
>Week 12 – Week 26	7/57 (12.3)		1/57 (1.8)		0	
>Week 26 – Week 58	26/58 (44.8)		6/58 (10.3)		0	
>Week 58 – Week 84	17/58 (29.3)		1/58 (1.7)		0	

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.300.4、OLE Table 14.300.5］

Note: The normal range for albumin-adjusted serum calcium is 8.3-10.6 mg/dL (2.07-2.64 mmol/L). Any value below the lower limit is considered as Low (Below Normal Range); any value above the upper limit is considered as High (Above Normal Range). N1 is the number of subjects who had a serum calcium assessment at the indicated timepoint; n is the number of subjects with a calcium excursion at the indicated timepoint. The lower limit for the alternative range is 7.5 mg/dL.

表 2.7.4-29　期間別の血清カルシウム低値又は高値の発生率（安全性解析対象集団：TCP-201 試験）

Timepoint	Serum Calcium Below Normal Range (<8.3 mg/dL)		Serum Calcium <7.5 mg/dL		Serum Calcium Above Normal Range (>10.6 mg/dL)	
	ACP-014 (N=44)	Placebo (N=15)	ACP-014 (N=44)	Placebo (N=15)	ACP-014 (N=44)	Placebo (N=15)
Baseline	20.455	10.000	1.136	0	2.273	0
Day 1 – Week 4	9.091	13.333	1.136	0	3.788	0
	All ACP-014 Serum Calcium Below Normal Range (<8.3 mg/dL)		All ACP-014 Serum Calcium <7.5 mg/dL		All ACP-014 Serum Calcium Above Normal Range (>10.6 mg/dL)	
>Week 4 – Week 12	5.357		0		1.786	
>Week 12 – Week 26	7.018		0.877		0	
>Week 26 – Week 58	27.874		5.172		0	
>Week 58 – Week 84	29.310		1.724		0	

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.300.4、OLE Table 14.300.5］

Note: The normal range for albumin-adjusted serum calcium is 8.3-10.6 mg/dL (2.07-2.64 mmol/L). Any value below the lower limit is considered as Low (Below Normal Range); any value above the upper limit is considered as High (Above Normal Range). High/Low/Normal serum calcium rate is defined as: (the number of serum calcium assessments in High/Low/Normal range during the period/ the number of serum calcium assessments during the period)*100. The lower limit for the alternative range is 7.5 mg/dL.

（2）TCP-304 試験

盲検期終了までに認められた血清カルシウム濃度の低値又は高値の被験者割合及び発生率を表 2.7.4-30 及び表 2.7.4-31 にそれぞれ示す。

血清カルシウム高値は ACP-014 群で多かった。一方、血清カルシウム低値は ACP-014 群とプラセボ群の両方で認められたが、特にプラセボ群での頻度が高かった。

血清カルシウム高値は盲検期の最初の 3 ヵ月間にのみ認められたことから、用量調節アルゴリズムによる影響であると考えられた。血清カルシウム低値（<8.3 mg/dL）は盲検期を通して認められた［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 12.5.2.2.1 項］。血清カルシウム濃度の基準下限値を 8.3 mg/dL から 7.5 mg/dL に引き下げたところ、血清カルシウム低値の被験者割合及び発生率が約 2～15 倍減と顕著に低下した。

血清カルシウム濃度異常は、何らかの症状や徴候を伴わない限り、有害事象として報告しなかった。そのため、有害事象として報告された高カルシウム血症及び低カルシウム血症の被験者割合は、いずれの投与群でも血清カルシウム濃度異常の被験者割合よりも低かった。最初の 3 ヵ月間に高カルシウム血症が発現した被験者は、ACP-014 群では 9.8%（6/61 名）及びプラセボ群では 0 名であり、血清カルシウム高値が発現した被験者は ACP-014 群で 32.8%（20/61 名）及びプラセボ群で 4.8%（1/21 名）であった。また、最初の 3 ヵ月間に低カルシウム血症が発現した被験者は、ACP-014 群では 3.3%（2/61 名）及びプラセボ群では 33.3%（7/21 名）であり、血清カルシウム低値が発現した被験者は ACP-014 群で 13.1%（8/61 名）及びプラセボ群で 76.2%（16/21 名）であった。盲検期の最後の 3 ヵ月間に低カルシウム血症が発現した被験者は、ACP-014 群では 6.6%（4/61 名）及びプラセボ群では 14.3%（3/21 名）であり、血清カルシウム低値が発現した被験者は ACP-014 群で 21.7%（13/60 名）及びプラセボ群で 47.4%（9/19 名）であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 12.2.2 項］。高カルシウム血症及び低カルシウム血症の発現時期は、カルシウム濃度変動の発現時期とおおむね一致していた。

副甲状腺機能低下症患者では、用量調節期間だけでなく、治験期間全体を通して無症候性の高カルシウム血症及び低カルシウム血症（臨床検査値のみ）が発現することが予測されていた。そのため、臨床検査異常値の多くが症状を伴わなかったことから臨床的に重要ではないと考えられた。

表 2.7.4-30　盲検期の期間別の血清カルシウム低値及び高値の被験者割合－中央判定（安全性解析対象集団：TCP-304 試験）

Timepoint	Serum Calcium Below Normal Range (<8.3 mg/dL) (n/N1, %)		Serum Calcium <7.5 mg/dL (n/N1, %)		Serum Calcium Above Normal Range (>10.6 mg/dL) (n/N1, %)	
	ACP-014 (N=61)	Placebo (N=21)	ACP-014 (N=61)	Placebo (N=21)	ACP-014 (N=61)	Placebo (N=21)
Baseline	18/61 (29.5)	10/21 (47.6)	3/61 (4.9)	1/21 (4.8)	1/61 (1.6)	0
Month 0 – Month 3	8/61 (13.1)	16/21 (76.2)	1/61 (1.6)	3/21 (14.3)	20/61 (32.8)	1/21 (4.8)
>Month 3 – Month 6	13/60 (21.7)	9/19 (47.4)	5/60 (8.3)	4/19 (21.1)	0	0

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.300.3、Table 14.300.4］

Note: The normal range for albumin-adjusted serum calcium is 8.3-10.6 mg/dL (2.07-2.64 mmol/L). Any value below the lower limit is considered as Low (Below Normal Range); any value above the upper limit is considered as High (Above Normal Range). N1 is the number of subjects who had a serum calcium assessment at the indicated timepoint; n is the number of subjects with a calcium excursion at the indicated timepoint.

表 2.7.4-31　盲検期の期間別の血清カルシウム低値及び高値の発生率－中央判定（安全性解析対象集団：TCP-304 試験）

Timepoint	Serum Calcium Below Normal Range (<8.3 mg/dL)		Serum Calcium <7.5 mg/dL		Serum Calcium Above Normal Range (>10.6 mg/dL)	
	ACP-014 (N=61)	Placebo (N=21)	ACP-014 (N=61)	Placebo (N=21)	ACP-014 (N=61)	Placebo (N=21)
Baseline	17.760	29.365	2.459	1.587	0.820	0
Month 0 – Month 3	4.130	41.429	0.273	2.540	7.914	0.952
>Month 3 – Month 6[a]	8.190	32.456	2.421	10.526	0	0

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.300.3、Table 14.300.4］

Note: The normal range for albumin-adjusted serum calcium is 8.3-10.6 mg/dL (2.07-2.64 mmol/L). Any value below the lower limit is considered as Low (Below Normal Range); any value above the upper limit is considered as High (Above Normal Range). N1 is the number of subjects who had a serum calcium assessment at the indicated timepoint; n is the number of subjects with a calcium excursion at the indicated timepoint.

[a] N is 60 for the ACP-014 group and 19 for the placebo group.

2.7.4.3.3.1.1.2　従来の治療から離脱した被験者を対象とした血清カルシウム濃度異常の被験者割合（TCP-201 試験、TCP-304 試験）

TCP-201 試験及び TCP-304 試験の事後解析では、従来の治療から離脱した被験者を対象に血清カルシウム濃度異常を評価した。従来の治療から離脱した被験者とは、カルシウム製剤の摂取量が 600 mg 以下かつ活性型ビタミン D 製剤を摂取していない被験者と定義した。結果の要約を表 2.7.4-32、並びに［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 12.5.2.2.2 項］及び［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 12.4.2.1.1.3 項］に示す。

TCP-201 試験及び TCP-304 試験のいずれでも、従来の治療から離脱した被験者はそれぞれのデータカットオフ日まで治験薬の用量が安定していた。いずれの治験でも、ACP-014 群では従来の治療から離脱した被験者の割合がベースラインから最初の 4 週間までの間に急激に増加し、治験

のデータカットオフ日までに大半の被験者が従来の治療から離脱した（TCP-304 試験：Week 26 で 58/61 名、TCP-201 試験：Week 84 で 54/59 名）。

従来の治療から離脱した被験者で基準範囲を上回る血清カルシウム高値が認められたのは、TCP-201 試験では Week 8 まで、TCP-304 試験では Week 10 までであった。3 ヵ月より後には血清カルシウム高値への変動は認められず、従来の治療法から離脱しているか否かを問わない被験者全体での結果と同じであった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 12.5.2.2.1 項及び 12.5.2.2.2 項、5.3.5.1-1 TCP-201 試験 12.4.2.1.1 項］。なお、従来の治療法から離脱した被験者では、被験者全体での結果と同時期に血清カルシウム低値への変動が認められた（表 2.7.4-28 及び表 2.7.4-30）。

TCP-304 試験では、Week 26 に従来の治療から離脱した ACP-014 群の 15.5%（9/58 名）で基準値下限（8.3 mg/dL）を下回る血清カルシウム低値が認められた。TCP-201 試験では、Week 58 及び Week 84 にそれぞれ ACP-014 群の 26.4%（14/53 名）及び 27.8%（15/54 名）で基準値下限（8.3 mg/dL）を下回る血清カルシウム低値が認められた。これらの割合は、TCP-201 試験及び TCP-304 試験のそれぞれの評価時点で認められた基準範囲を下回る血清カルシウム低値の被験者割合と同様であった。既に述べたように、いずれの治験でも有害事象として報告された低カルシウム血症の被験者割合は血清カルシウム濃度低値の被験者割合よりも大幅に低く、血清カルシウム濃度低値の多くはほとんどが無症候性であった。また、基準下限値を 7.5 mg/dL に引き下げた場合、いずれの治験でも血清カルシウム濃度低値の被験者割合は大幅に低下した（表 2.7.4-28 及び表 2.7.4-30）。

表 2.7.4-32　従来の治療から離脱した被験者での来院別の血清カルシウム濃度異常の被験者－TCP-304 試験（26 週間の盲検期）及び TCP-201 試験（Week 84 までの盲検期及び OLE 期）（安全性解析対象集団）

	TCP-304		**TCP-201**	
	Blinded Period		**Blinded Period**	
	ACP-014 (N=61)	**Placebo (N=21)**	**ACP-014 (N=44)**	**Placebo (N=15)**
Week 2				
Subjects off conventional therapy[a]	7	1	28	0
Subjects with low sCa, n (%)[b]	0	0	2 (7.1)	0
Subjects with high sCa, n (%)[b]	1 (14.3)	0	1 (3.6)	0
Week 4				
Subjects off conventional therapy[a]	43	2	37	3
Subjects with low sCa, n (%)[b]	0	1 (50.0)	2 (5.4)	0
Subjects with high sCa, n (%)[b]	6 (14.0)	0	3 (8.1)	0
			All ACP-014 (Open-Label Extension) (N=59)	
Week 6				
Subjects off conventional therapy[a]	52	3	49	
Subjects with low sCa, n (%)[b]	0	1 (33.3)	0	
Subjects with high sCa, n (%)[b]	6 (11.5)	0	0	
Week 8				
Subjects off conventional therapy[a]	57	3	49	
Subjects with low sCa, n (%)[b]	1 (1.8)	1 (33.3)	2 (4.1)	
Subjects with high sCa, n (%)[b]	3 (5.3)	0	1 (2.0)	

表 2.7.4-32　従来の治療から離脱した被験者での来院別の血清カルシウム濃度異常の被験者－TCP-304 試験（26 週間の盲検期）及び TCP-201 試験（Week 84 までの盲検期及び OLE 期）（安全性解析対象集団）（続き）

	TCP-304		TCP-201	
	Blinded Period		Blinded Period	
	ACP-014 (N=61)	Placebo (N=21)	ACP-014 (N=44)	Placebo (N=15)
Week 10				
Subjects off conventional therapy[a]	56	3	48	
Subjects with low sCa, n (%)[b]	1 (1.8)	1 (33.3)	0	
Subjects with high sCa, n (%)[b]	3 (5.4)	0	0	
Week 12				
Subjects off conventional therapy[a]	57	3	50	
Subjects with low sCa, n (%)[b]	1 (1.8)	0	0	
Subjects with high sCa, n (%)[b]	0	0	0	
Week 26				
Subjects off conventional therapy[a]	58	3	54	
Subjects with low sCa, n (%)[b]	9 (15.5)	0	3 (5.6)	
Subjects with high sCa, n (%)[b]	0	0	0	
Week 34				
Subjects off conventional therapy[a]	-	-	54	
Subjects with low sCa, n (%)[b]	-	-	1 (1.9)	
Subjects with high sCa, n (%)[b]	-	-	0	
Week 42				
Subjects off conventional therapy[a]	-	-	53	
Subjects with low sCa, n (%)[b]	-	-	8 (15.1)	
Subjects with high sCa, n (%)[b]	-	-	0	
Week 50				
Subjects off conventional therapy[a]	-	-	52	
Subjects with low sCa, n (%)b	-	-	0	
Subjects with high sCa, n (%)[b]	-	-	0	
Week 58				
Subjects off conventional therapy[a]	-	-	53	
Subjects with low sCa, n (%)[b]	-	-	14 (26.4)	
Subjects with high sCa, n (%)[b]	-	-	0	
Week 84				
Subjects off conventional therapy[a]	-	-	54	
Subjects with low sCa, n (%)[b]	-	-	15 (27.8)	
Subjects with high sCa, n (%)[b]	-	-	0	

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.300.1、5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.300.1］
Abbreviations: sCA: serum calcium; NA = not applicable.
Note: The normal range for albumin-adjusted serum calcium is 8.3-10.6 mg/dL (2.07-2.64 mmol/L). Any value below the lower limit is considered as Low (Below Normal Range); any value above the upper limit is considered as High (Above Normal Range).
[a] Subjects who had a standing calcium ≤600 mg/day and did not take standing active vitamin D were considered off conventional therapy at the visit.
[b] The percentage was calculated based on the number of subjects off conventional therapy.

2.7.4.3.3.1.2　有害事象として報告された高カルシウム血症及び低カルシウム血症

（1）TCP-201 試験

TCP-201 試験では、ACP-014 投与期に有害事象として Grade 1 の高カルシウム血症が 1 件

報告されたが、過量投与による発現であった。当該被験者は、誤って治験薬を 1 日に 2 回投与した（2.7.4.5.4 項）。

（2）TCP-304 試験

TCP-304 試験の ACP-014 群では、高カルシウム血症は盲検期の最初の 3 ヵ月間にのみ報告され、ほとんどが最初の 1 ヵ月間に発現していた。この結果は、血清カルシウム濃度が治験薬の用量調節期間中に上昇し、その後ベースラインの水準に戻る過程と一致していた［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 11.4.1.4.4 項］。TCP-304 試験の 26 週間の盲検期では、最初の 3 ヵ月間に低カルシウム血症が発現した被験者数はプラセボ群（7/9 名）よりも ACP-014 群（2/6 名）で少なく、ACP-014 群では盲検期の最後の 3 ヵ月間に発現数が増加した（ACP-014 群：4/6 名、プラセボ群：3/9 名）［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 12.2.2 項］。

TCP-304 試験の盲検期には、ACP-014 群の 3.8%（4/105 名）及びプラセボ群の 5.6%（2/36 名）に救急／緊急治療室の受診又は入院を要する高カルシウム血症若しくは低カルシウム血症が発現した（2.7.4.2.1.4.2 項）。

（3）Safety Pool II

ACP-014 投与期では、低カルシウム血症［8.6%（12/139 名）、10 件］及び高カルシウム血症［7.2%（10/139 名）、5 件］が認められ、このうち低カルシウム血症 3.6%（5/139 名）及び高カルシウム血症 7.2%（10/139 名）が治験薬と関連ありと判定された（2.7.4.2.1.5.1.1 項及び 2.7.4.2.1.5.1.10 項、［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.13 及び Table 2.6］）。

ACP-014 投与期では、重篤な有害事象として 1 件の高カルシウム血症（Grade 3、関連あり）及び低カルシウム血症（Grade 2、関連なし）が認められた（2.7.4.2.1.1.3 項、表 2.7.4-13）。また、ACP-014 投与期の非重篤な有害事象として 1 件の低カルシウム血症（Grade 3）が認められた［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.14 及び 5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Listing 16.2.7.1.4］。

持続性の高度の高カルシウム血症又は低カルシウム血症は認められなかった（2.7.4.2.1.4 項）。

（4）TCP-305 試験

Week 0～26（有効性評価期）に高カルシウム血症が 7.7%（1/13 名）に報告された。Grade 1 で、治験薬と関連ありと判定された［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table2.6 及び Table 2.15］。低カルシウム血症は Week 0～52（有効性評価期+継続投与期）に 7.7%（1/13 名）に 2 回発現した。いずれも Grade 2 で、治験薬と関連なしと判定された。また、2 件の低カルシウム血症は当初、いずれも持続性の重症度が高度の低カルシウム血症（AESI）と判断されたが、後日、治験担当医師によって AESI の基準を満たしていなかったと判断された［5.3.5.2-1 TCP-305 試験 12.3.1.4 項］。救急／緊急治療室の受診又は入院に至った高カルシウム血症若しくは低カルシウム血症は報告されなかった。

2.7.4.3.3.2　その他の血液生化学的検査パラメータの解析

（1）TCP-201 試験

ACP-014 群とプラセボ群の間で臨床的に意味のある差又は傾向は認められなかった。いずれの評価時点でも各パラメータの平均値は基準範囲内で推移した。

（2）TCP-304 試験

検査値の変動はおおむね小さく、投与群間で差は認められなかった。

（3）Safety Pool II

Safety Pool II の血液生化学的検査項目［ALT、AST、ビリルビン、重炭酸塩、クロール、コレステロール、クレアチニン、クレアチンキナーゼ、直接ビリルビン、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、グロブリン、グルコース、間接ビリルビン、カリウム、総たん白、ナトリウム、尿酸、又は尿窒素］［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table Table 3.5-1］及び表 2.7.4-33（特定のパラメータ）の結果から、ACP-014 群及びプラセボ群の間で臨床的に意味のある差及び傾向は認められなかった。

（4）TCP-305 試験

血液生化学的検査値の変動は全般的に小さかった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.3.4.1.2］。

表 2.7.4-33　特定の血液生化学的検査パラメータのベースラインからの変化量（Safety Pool II）（安全性解析対象集団）

	Safety Pool II					
	Baseline (Observed Value)		Week 4 (Observed Value)		Week 26 (Observed Value)	
Analyte	**ACP-014 (N=139)**	**Placebo (N=36)**	**ACP-014 (N=139)**	**Placebo (N=36)**	**ACP-014 (N=139)**	**Placebo (N=36)**
Albumin (g/dL), n	105	36	103	35	116	19
Mean (SD)	4.621 (0.2425)	4.594 (0.2449)	4.562 (0.2521)	4.569 (0.2763)	4.587 (0.2542)	4.579 (0.3326)
Min, Max	4.10, 5.30	4.00, 5.00	4.00, 5.20	4.10, 5.20	3.90, 5.20	4.10, 5.20
ALP (U/L), n	105	36	103	35	116	19
Mean (SD)	62.8 (18.74)	65.4 (22.69)	65.4 (19.27)	66.2 (23.70)	95.5 (31.52)	72.6 (22.53)
Min, Max	27, 146	35, 160	27, 131	40, 167	27, 199	42, 143
ALT (U/L), n	105	36	100	35	114	19
Mean (SD)	18.1 (8.98)	16.4 (7.88)	19.3 (10.60)	16.3 (8.37)	18.6 (10.04)	18.9 (11.65)
Min, Max	5, 59	9, 54	5, 54	7, 53	6, 69	10, 64
AST (U/L), n	105	36	103	35	114	19
Mean (SD)	19.2 (5.11)	17.5 (5.59)	19.8 (9.35)	18.0 (6.41)	19.0 (6.01)	18.2 (7.30)
Min, Max	9, 37	8, 36	9, 90	8, 38	8, 50	6, 43
Bilirubin (mg/dL), n	105	36	103	35	115	19
Mean (SD)	0.430 (0.2354)	0.400 (0.2593)	0.414 (0.2250)	0.422 (0.2541)	0.451 (0.2448)	0.321 (0.1540)
Min, Max	0.16, 1.40	0.16, 1.40	0.18, 1.64	0.18, 1.30	0.18, 1.81	0.16, 0.70
Creatine Kinase (U/L), n	105	36	103	35	115	19
Mean (SD)	135.2 (101.60)	101.3 (77.61)	145.3 (367.55)	121.1 (143.05)	118.9 (79.71)	126.2 (120.93)
Min, Max	33, 838	20, 476	25, 3754	30, 680	28, 543	32, 478
Magnesium (mg/dL), n	105	36	103	35	116	19
Mean (SD)	2.040 (0.1634)	2.038 (0.1475)	2.117 (0.1625)	2.052 (0.1577)	2.134 (0.3266)	2.012 (0.1639)
Min, Max	1.70, 2.50	1.70, 2.31	1.50, 2.50	1.80, 2.40	1.50, 5.10	1.73, 2.30

表 2.7.4-33　特定の血液生化学的検査パラメータのベースラインからの変化量（Safety Pool II）（安全性解析対象集団）（続き）

	Safety Pool II					
	Baseline (Observed Value)		Week 4 (Observed Value)		Week 26 (Observed Value)	
Analyte	**ACP-014 (N=139)**	**Placebo (N=36)**	**ACP-014 (N=139)**	**Placebo (N=36)**	**ACP-014 (N=139)**	**Placebo (N=36)**
Phosphate (mg/dL), n	105	36	103	35	116	19
Mean (SD)	4.177 (0.5461)	3.974 (0.6962)	3.299 (0.5768)	3.857 (0.6705)	3.721 (0.5538)	3.876 (0.9037)
Min, Max	2.60, 6.60	2.72, 5.40	2.10, 5.20	2.07, 4.90	2.30, 5.20	2.40, 5.88

Source:［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 3.3］

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase, ALP = alkaline phosphatase; AST = aspartate aminotransferase, SD = standard deviation.

Note: At each post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available are used to compute the statistical summaries. Baseline is the original study baseline.

N is the total number of subjects taking at least one dose of palopegteriparatide as of the cutoff date for both trials; n is the number of subjects with a laboratory assessment at the indicated timepoint.

After the completion of the double-blind portion of each trial, as placebo subject　entered the Open-Label Extension period, the n for placebo subjects decreased and the n for ACP-014 increased.

2.7.4.3.3.3　その他の血液生化学的検査に関連する有害事象

（1）Safety Pool II

ACP-014 投与期の有害事象として副甲状腺機能低下症が 3 名で報告された［5.3.5.3-2 CTD 用安全性解析 Table 2.14］。また、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中甲状腺刺激ホルモン減少、及び血中甲状腺刺激ホルモン増加が各 2 名に認められた。その他の有害事象はいずれも各 1 名に認められた。ACP-014 群の 1 名に重篤な有害事象である Grade 3 の低カリウム血症（1 件）が認められた（2.7.4.2.1.1.3 項、表 2.7.4-13）。その他の血液生化学的異常に関連する有害事象は、いずれも治験薬と関連なしと判定された［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.6］。

（2）TCP-305 試験

TCP-305 試験では、その他の血液生化学的検査に関連する有害事象は認められなかった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.3.1.2 及び Table 14.300.1.2］。

2.7.4.3.4　24 時間蓄尿検査

2.7.4.3.4.1　尿検査パラメータ

TCP-201 試験、TCP-304 試験、及び TCP-305 試験の 24 時間蓄尿検査には、カルシウム、クレアチニン、クエン酸、マグネシウム、シュウ酸（TCP-201 試験及び TCP-304 試験）、pH、リン、カリウム（TCP-304 試験及び TCP-305 試験のみ）、ナトリウム、尿酸、及び尿量が含まれた。

（1）TCP-201 試験

尿検査パラメータの結果では、ACP-014 群及びプラセボ群の間で臨床的に意味のある差又は傾向は認められなかった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.3.4.3.2 及び OLE Table 14.3.4.3.2］。

本試験では、有効性解析の一部として Week 84 まで 24 時間尿中カルシウムを評価した［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 11.4.1.3.3.6 項］。24 時間尿中カルシウム排泄量は Week 26 までに正常化し、ACP-014 の投与期間にわたって持続的な改善がみられた（表 2.7.4-34）。この Week 84 までの持続的な作用は、長期的な腎合併症（異所性石灰化、腎疾患、及びそれらに付随する後遺症など）のリスク軽減につながる可能性がある。

表 2.7.4-34　来院別の 24 時間尿中カルシウム濃度（mg/日）（最大の解析対象集団：TCP-201 試験）

	All ACP-014 (N=59)
Baseline	
n	50
Mean	427.97
SD, SE	190.692, 26.968
Median	381.00
Min, Max	112.0, 855.0
Visit 11 (Week 26) - Observed Value	
n	44
Mean	178.00
SD, SE	100.742, 15.187
Median	149.00
Min, Max	35.0, 449.0
Visit 15 (Week 58) – Observed Value	
n	47
Mean	148.74
SD, SE	106.420, 15.523
Median	125.00
Min, Max	13.0, 548.0
Visit 16 (Week 84) – Observed Value	
n	35
Mean	134.29
SD, SE	63.292, 10.698
Median	118.00
Min, Max	45.0, 289.0

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.2.3.4.7］
Abbreviations: Max = maximum; Min = minimum; n, N = number of subjects; SD = standard deviation; SE = standard error.
Note: At each post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute the statistical summaries (i.e., observed values). Baseline is the original study baseline.

TCP-201 試験では、12 名のサブグループを対象とした薬力学（PD）/PK サブセット試験を実施し、血清カルシウム濃度が 24 時間を超えて基準範囲内で安定していることを確認した。被験者は臨床研究施設に 24 時間入所し、血清及び尿検体が採取された。この PD/PK サブセット試験の結果、4 時間ごとの蓄尿検体は尿中カルシウム排泄量が基準範囲内で安定しており、24 時間を超えた尿中カルシウム再吸収も一定であることが示唆された［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 11.4.6.2 項及び 11.4.6.2.4 項］。

（2）TCP-304 試験

ベースライン及び Week 26 の 24 時間蓄尿検査の結果及びベースラインからの変化量を［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 12.5.2.3 項及び Table 14.3.4.3.2］に示す。

ベースラインの 24 時間尿中カルシウム濃度はいずれの投与群でも同程度であり、副甲状腺機能低下症の患者で予想されたとおり、ACP-014 群では上昇がみられた。ベースラインの 24 時間尿中カルシウム濃度の平均値は、ACP-014 群で 391.95 mg/日（範囲：102.0～924.0）、プラセボ群で 328.95 mg/日（範囲：64.0～587.0）であった。いずれの投与群でも Week 12 及

び Week 26 の 24 時間尿中カルシウム濃度はベースライン値から低下し、特に ACP-014 群では大幅な低下がみられた。共分散分析（ANCOVA）モデルを用いた事後解析（すべての副次的評価項目の解析方法と同様）［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.99.5］の結果、ACP-014 群では Week 12 及び Week 26 にベースラインからの有意な低下が認められた。ACP-014 群での Week 12 の 24 時間尿中カルシウム濃度の平均値は 298.02 mg/日、ベースラインからの変化量の LSM は−91.53 mg/日（95% CI：−147.48, −35.59）であり、Week 26 の平均値は 219.79 mg/日、ベースラインからの変化量の LSM は−154.25 mg/日（95% CI：−196.60, −111.91）であった。ACP-014 群では基準範囲内（<250 mg/日）への低下がみられたが、プラセボ群ではベースラインからの有意な低下は認められなかった［Week 12 のベースラインとの LSM 差：−68.42 mg/日（95% CI：−166.74, 29.91）、Week 26 のベースラインとの LSM 差：−64.44 mg/日（95% CI：−130.88, 2.00）］。Week 26 では ACP-014 群とプラセボ群の間に差が認められた［LSM 差：−89.81 mg/日（95% CI：−154.82, -24.80）、名目 P= 0.0085］。

Week 12 及び Week 26 の 24 時間尿中のシュウ酸、マグネシウム、カリウム、リン、ナトリウム、尿酸、尿量、及び pH のベースラインからの変化量は全般的に小さく、投与群間で同程度であった。

24 時間尿中カルシウム排泄量の要約を［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 12.5.2.4 項］に示す。Week 26 の 24 時間尿中カルシウム排泄量が基準範囲内（250 mg/24 h と定義）の被験者の割合は ACP-014 群で 60.7%（37/61 名）及びプラセボ群で 28.6%（6/21 名）であった。また、24 時間尿中カルシウム排泄量が基準範囲内又はベースラインから 50%以上減少した被験者の割合は ACP-014 群で 67.2%（41/61 名）及びプラセボ群で 28.6%（6/21 名）であり、差が認められた（Fisher の正確検定の名目 P 値：それぞれ 0.0213 及び 0.0042）。ベースラインの尿中カルシウム排泄量が 24 時間当たり 250 mg 超であった被験者（ACP-014 群：42 名、プラセボ群：14 名）のうち、Week 26 の 24 時間尿中カルシウム排泄量が基準範囲内であった被験者の割合は ACP-014 群で 61.9%（26 名）、プラセボ群で 28.6%（4 名）であった。また、Week 26 の 24 時間尿中カルシウム排泄量が基準範囲内又はベースラインから 50%以上減少した被験者の割合は ACP-014 群で 71.4%（30 名）及びプラセボ群で 28.6%（4 名）であり、ベースラインと Week 26 で差が認められた（名目上の P 値= 0.0097）。

ベースラインの尿中カルシウム排泄量が 24 時間当たり 300 mg 超であった被験者（ACP-014 群：35 名、プラセボ群：11 名）のうち、Week 26 の 24 時間尿中カルシウム排泄量が基準範囲内であった被験者の割合は ACP-014 群で 60.0%（21 名）、プラセボ群で 18.2%（2 名）であった。また、Week 26 の 24 時間尿中カルシウム排泄量が基準範囲内又はベースラインから 50%以上減少した被験者の割合は ACP-014 群で 71.4%（25 名）及びプラセボ群で 18.2%（2 名）であり、それぞれベースラインと Week 26 で差が認められた（名目上の P 値= 0.0351 及び 0.0036）。

以上から、Week 26 に 24 時間尿中カルシウム排泄量が基準範囲内又はベースラインから 50%以上減少した被験者の割合は、ベースラインの尿中カルシウム排泄量が 24 時間当たり 250 mg 超又は 300 mg 超であったかにかかわらず、一貫してプラセボ群よりも ACP-014 群で高かった。

（3）Safety Pool II

Week 26 の 24 時間蓄尿検査結果の要約を表 2.7.4-35 に示す。

TCP-304 試験の結果と同様に、ベースラインの 24 時間尿中カルシウム濃度はいずれの投与群でも同程度であり、平均値［標準偏差（SD)］は ACP-014 群で 404.85 mg/日（185.085 mg/日)、プラセボ群で 367.01 mg/日（154.834 mg/日）であった。Week 26 の 24 時間尿中カルシウム濃度はいずれの投与群でもベースラインと比較して低下したが、特に ACP-014 群で大きく低下した［Week 26 の平均値（SD）: ACP-014 群で 201.40 mg/日（114.899 mg/日)、プラセボ群で 292.47 mg/日（125.484 mg/日)］。

ベースライン時の 24 時間尿中クエン酸濃度はいずれの投与群でも同程度であり、平均値（SD）は ACP-014 群で 751.23 mg/日（350.213 mg/日)、プラセボ群で 744.79 mg/日（335.151 mg/日）であった。Week 26 の 24 時間尿中クエン酸濃度はいずれの投与群でも同程度に低下し、Week 26 の平均値（SD）は ACP-014 群で 607.49 mg/日（332.775）mg/日、プラセボ群で 650.40 mg/日（352.714 mg/日）であった。

Week 26 の 24 時間尿中のクレアチニン、シュウ酸、マグネシウム、カリウム、リン、ナトリウム、尿酸、尿量、及び pH のベースラインからの変化量は全般的に小さく、投与群間で同程度であった。

表 2.7.4-35　Week 26 の 24 時間蓄尿検査の要約（安全性解析対象集団：Safety Pool II）

Analyte	Baseline (Observed Value) ACP-014 (N=139) [1]	Baseline (Observed Value) Placebo (N=36)	Week 26 (Observed Value) ACP-014 (N=139) [1]	Week 26 (Observed Value) Placebo (N=36)
24 Hour Urine Calcium (mg/d), n	99	32	100	17
Mean (SD)	404.85 (185.085)	367.01 (154.834)	201.40 (114.899)	292.47 (125.484)
Min, Max	102.0, 924.0	64.0, 700.0	16.0, 505.0	104.0, 500.0
24 Hour Urine Citrate (mg/d), n	93	29	97	15
Mean (SD)	751.23 (350.213)	744.79 (335.151)	607.49 (332.775)	650.40 (352.714)
Min, Max	26.1, 1693.0	144.0, 1447.0	32.4, 1940.0	58.0, 1410.0
24 Hour Urine Creatinine (mg/d), n	96	30	99	16
Mean (SD)	1289.920 (432.1503)	1270.533 (424.5530)	1321.535 (447.6110)	1423.750 (415.8874)
Min, Max	606.00, 2777.00	292.00, 2143.00	476.00, 2670.00	966.00, 2343.00
24 Hour Urine Magnesium (mg/d), n	94	30	97	15
Mean (SD)	132.638 (72.0479)	128.833 (59.9351)	118.048 (60.8759)	116.867 (54.8542)
Min, Max	26.00, 397.00	26.00, 240.00	19.00, 280.00	38.00, 266.00
24 Hour Urine Oxalate (mg/d), n	93	29	97	15
Mean (SD)	30.301 (12.1475)	29.379 (10.8838)	31.052 (11.6318)	27.867 (7.2886)
Min, Max	12.00, 79.00	6.00, 51.00	11.00, 76.00	14.00, 41.00
24 Hour Urine Phosphate (g/d), n	95	30	98	15
Mean (SD)	0.693 (0.3267)	0.642 (0.2504)	0.847 (0.3553)	0.640 (0.3532)
Min, Max	0.07, 1.79	0.17, 1.14	0.16, 2.11	0.16, 1.48
24 Hour Urine Sodium (mEq/d), n	94	30	97	15
Mean (SD)	139.9 (63.23)	127.9 (61.44)	153.8 (77.95)	149.9 (62.08)
Min, Max	30, 373	33, 314	23, 369	82, 276
24 Hour Urine Urate (mg/d), n	91	30	87	15
Mean (SD)	563.8 (220.84)	584.8 (215.86)	638.1 (221.44)	676.3 (276.02)
Min, Max	128, 1308	159, 1032	204, 1470	290, 1311

表 2.7.4-35　Week 26 の 24 時間蓄尿検査の要約（安全性解析対象集団：Safety Pool II）（続き）

Analyte	Baseline (Observed Value) ACP-014 (N=139) [1]	Baseline (Observed Value) Placebo (N=36)	Week 26 (Observed Value) ACP-014 (N=139) [1]	Week 26 (Observed Value) Placebo (N=36)
24 Hour Urine Volume (ml/d), n	98	31	100	17
Mean (SD)	2288.1 (838.21)	2192.6 (879.53)	2156.4 (1339.92)	1932.9 (816.57)
Min, Max	580, 4370	250, 3970	600, 9480	480, 3120
24 Hour Urine pH, n	93	29	90	15
Mean (SD)	6.503 (0.5505)	6.370 (0.5248)	6.164 (0.5551)	6.465 (0.5085)
Min, Max	5.03, 7.54	4.93, 7.36	4.95, 7.24	5.51, 7.18

Source:［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 3.5-3］

ACP-014 dose is expressed as µg of PTH(1-34). At each post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available are used to compute the statistical summaries. Baseline is the original study baseline.

[1] N is the total number of subjects taking at least one dose of ACP-014.

（4）TCP-305 試験

24 時間尿中カルシウム濃度：ベースラインの 24 時間尿中カルシウム濃度の平均値は 170.8 mg/日であり、基準範囲内であった。24 時間尿中カルシウム濃度の平均値は、Week 26 に 129.2 mg/日、Week 52 に 114.2 mg/日まで低下した。2 名では、ベースラインの 24 時間尿中カルシウム濃度が上昇していた（250 mg/日超）が、Week 26 及び Week 52 時の濃度はすべての被験者で基準範囲内であった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 36、Figure 15、及び Listing 16.2.8.7］。

24 時間尿中カルシウム排泄量：ベースラインの 24 時間尿中カルシウム排泄量は 84.6%（11/13 名）が基準範囲内（24 時間当たり 250 mg 以下）であった。有効性評価期終了時（Week 26）の 24 時間尿中カルシウム排泄量は 13 名全員が基準範囲内であり、継続投与期に移行した 12 名全員の 24 時間尿中カルシウム排泄量も Week 52 まで基準範囲内で推移した［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.3.4.3.5 及び 12.4.2.4 項］。

24 時間尿中クエン酸、マグネシウム、カリウム、リン酸、ナトリウム、尿酸、尿量及び pH の変化は全般的に小さかった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 12.4.2.3 項］。

2.7.4.3.4.2　尿検査異常に関連する有害事象

（1）Safety Pool II

尿検査値異常に関連する有害事象の発現割合は低く、いずれも治験薬と関連なしと判定された。ACP-014 投与期では、尿路感染［3.6%（5/139 名）］、腎結石症及び頻尿［各 2.2%（3/139 名）］、並びに膀胱炎、夜間頻尿、尿管結石症、尿道障害、及び尿失禁［各 0.7%（1/139 名）］が認められた。盲検期のプラセボ群では、腎結石症、尿異常（医師記載用語：混濁尿）、及び尿中カルシウム増加［各 2.8%（1/36 名）］が認められた［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.13］。ACP-014 投与期では、腎結石症（重篤、Grade 3）が 1 件認められた（2.7.4.2.1.1.3 項）。

（2）TCP-305 試験

有効性評価期に高カルシウム尿症が被験者の 7.7%（1/13 名）に認められた［5.3.5.2-1 TCP-305 試験 Table 14.3.1.2 及び Table 14.300.1.2］。

2.7.4.3.5　骨代謝マーカー

2.7.4.3.5.1　アルカリホスファターゼ

ACP-014 の臨床開発プログラムでは、アルカリホスファターゼの増加には臨床的意義があると考えている。アルカリホスファターゼの非臨床データを［2.6.6.3.1.3 項］に示し、臨床データを以下に要約する。

（1）TCP-201 試験

ACP-014 群とプラセボ群のベースラインのアルカリホスファターゼの平均値（SD）は同程度であった［ACP-014 群：65.9 U/L（18.44 U/L）、プラセボ群：61.4 U/L（16.64 U/L）］。いずれの投与群でも、盲検期（Day 1～Week 4）のアルカリホスファターゼ濃度に明らかな変化は認められなかった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.3.4.1.2］。ACP-014 投与期全体では、アルカリホスファターゼ濃度は Week 8 から上昇し始め、Week 26 までに最大値［94.3 U/L（30.94 U/L）、TCP-304 試験の Week 26 のアルカリホスファターゼ濃度と同程度］に到達し、Week 84 までにベースラインの水準に低下した［82.1 U/L（20.40 U/L）］［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.3.4.1.2］。盲検期及び ACP-014 投与期を通して、ACP-014 群とプラセボ群のアルカリホスファターゼ濃度の変動傾向は同様であった。

（2）TCP-304 試験

ACP-014 群の Week 4 から Week 26 までのアルカリホスファターゼ濃度は、ACP-014 群のベースライン値又はプラセボ群の結果と比較して上昇していたが、基準範囲内の変動であった。ACP-014 群及びプラセボ群のベースラインの平均値（SD）は、それぞれ 60.5 U/L（18.78 U/L）及び 68.3 U/L（26.20 U/L）であり、Week 26 の平均値（SD）は、それぞれ 96.7 U/L（32.28 U/L）及び 72.6 U/L（22.53 U/L）であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.3.4.1.2］。

（3）Safety Pool II

アルカリホスファターゼ濃度は治験期間を通して基準範囲内で推移したが、ACP-014 群では Week 4 から Week 26 までベースラインと比較して約 50%高い濃度で推移した（プラセボ群では同様の傾向は認められなかった）。この結果は、非臨床データからも予測されていた［2.6.6.3.1.3 項］。ACP-014 群及びプラセボ群のベースラインの平均値（SD）は、それぞれ 62.8 U/L（18.74 U/L）及び 65.4 U/L（22.69 U/L）であり、Week 26 の平均値（SD）は、それぞれ 95.5 U/L（31.52 U/L）及び 72.6 U/L（22.53 U/L）であった（表 2.7.4-33、［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 3.5-1］）。ALT、AST、及びビリルビンには同様の変化は認められず、アルカリホスファターゼの変化が肝由来ではないことが示唆された（表 2.7.4-33）。アルカリホスファターゼ増加に関連する有害事象の報告はなかった［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.13］。

（4）TCP-305 試験

アルカリホスファターゼ濃度は基準範囲内での変動であったものの、中央値がベースラインの 65.0 U/L（範囲：43～97 U/L）から Week 26 には 98.0 U/L（範囲：57～139 U/L）に、Week 52 には 94.0 U/L（範囲：57～126 U/L）に上昇した［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 12.4.2.2 項］。ALT、AST、及びγ-グルタミルトランスフェラーゼの異常が同時に認められなかったことから、観察されたアルカリホスファターゼ濃度の上昇は骨由来であり、肝由来ではないことが示唆された。

2.7.4.3.5.1.1　血清 I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド（P1NP）及び I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（CTx）

（1）TCP-201 試験

骨代謝マーカーの I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（CTx）及び I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド（P1NP）はベースライン時には低値（基準範囲内）であり、それぞれ Week 12 及び Week 26 に最高値となった。その後は Week 58 まで減少傾向であった。ベースライン時の骨密度 Z スコアは高値であり、年齢及び性別に応じた基準値を超える異常な骨密度を反映していた。ACP-014 の投与によって Z スコアは 0.0（年齢及び性別に応じた基準値）に低下（正常化）し、Week 26 に最大の変化が認められた後、Week 58 までにほぼ一定となった。この骨密度の変化のパターンは血清 CTx 濃度及び血清 P1NP 濃度の変化のパターンと一致しており、PTH 療法未実施の副甲状腺機能低下症患者で通常認められる過成熟骨の骨密度と一致していた［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 11.4.1.4.1 項］。いずれの骨代謝マーカーも Week 26 から Week 58 までの期間は低下傾向であったが、ベースラインの値を上回ったままであった。

（2）TCP-304 試験

P1NP 及び CTx は、ACP-014 群では Week 12 までに上昇し、Week 26 までおおむね高値で維持された。P1NP 及び CTx 共にプラセボ群では変化は認められなかった。ベースラインの骨密度の Z スコアは、年齢及び性別で対応させた基準値を上回っていた。前腕／橈骨 1/3 遠位領域を除く、主に海綿骨領域での Week 26 の Z スコアは、プラセボ群と比較して ACP-014 群で顕著に低下した［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 11.4.1.4.8 項］。

（3）Safety Pool II

P1NP 及び CTx の詳細な結果は［2.7.2.3.2.4.3 項］及び［2.7.3.3.2.6 項］に記述した。

（4）TCP-305 試験

P1NP は最初の 12 週間に上昇し、その後は Week 52 まで比較的安定して推移した。CTx 濃度は Week 12 までに最高値に達し、その後は年齢及び性別を対応させた基準値に向かって低下（正常化）を示した。骨代謝マーカー及び骨密度の変化は正味の同化作用を伴わない過成熟骨のリモデリングと一致していた［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 11.4.1.5.8 項］。

2.7.4.3.5.2　骨密度

骨密度の結果の詳細は［2.7.3.3.2.7 項］で述べ、本項では簡潔に要約する。

骨粗鬆症での治療目標は、骨同化活性を改善して最終的に骨密度を増加させることである。しかし、副甲状腺機能低下症では骨代謝の低下によって骨密度が増加する。そのため、骨代謝を正常化することを治療目的とするため、結果的に骨密度のわずかな低下が予想される。

（1）TCP-201 試験

Week 26 に骨密度が正常化に向かう傾向がみられ、Week 58 までに年齢及び性別を対応させた基準値となった［2.7.3.3.2.7 項］。

（2）TCP-304 試験

ACP-014 群では、ほとんどの骨密度パラメータに関してベースラインから Week 26 までの期間に減少（正常化）が認められた［2.7.3.3.2.7 項］。Week 26 の骨密度は年齢及び性別を対応させた基準値を上回っていたが、プラセボ群と比較して ACP-014 群では顕著な減少（正常化）がみられた［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 11.4.1.4.7 項］。

（3）Safety Pool II

骨密度の変化をベースライン時、Week 26（TCP-201 試験及び TCP-304 試験）、及び Week 58（TCP-201 試験のみ）に二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）によって評価した。骨密度がベースライン時に高く、投与後に年齢及び性別を対応させた基準値に向かって徐々に減少（正常化）する傾向は、血清中の骨代謝マーカーの変化と一貫していた。この結果は、骨リモデリングが初期に増加し、その後、年齢及び性別を対応させた基準値に向かって減少（正常化）する傾向とも一致する。さらに、高石灰化した骨格からのカルシウムの生理的動員とも一致し、骨に対する正味の同化作用が生じていないことを示唆した。このことから、PTH が生理的濃度の範囲内で維持されることを想定すると、ACP-014 を投与しても一般集団での予測を超える過剰な骨肉腫の発症リスクは生じないことが再確認された。

（4）TCP-305 試験

白人の基準値を用いたときのベースラインの骨密度の Z スコアは、年齢及び性別でマッチさせた基準値を上回っており、日本人の基準値を用いたときのそれぞれの値は白人の基準値を用いた場合より高かった。前腕／橈骨 1/3 遠位領域（主に皮質骨）を除く、主に海綿骨領域での Z スコアの平均値は Week 26 に大きく低下し、Week 26 から Week 52 まではより緩やかに低下した。Week 26 及び Week 52 の測定値は年齢及び性別を対応させた日本人の基準値を上回って推移したが、基準範囲内に戻る傾向がみられた［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 11.4.1.5.7 項］。

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

本項では、バイタルサイン、身体的所見、ベースラインの心電図［特に、Fridericia 式によって心拍数を補正した QT 間隔（QTcF）］、局所所見、及び免疫原性の結果を要約する。

2.7.4.4.1　バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、呼吸数、及び体温）、ベースラインの身長、体重、及び BMI に関する所見、並びにそれらに関連する有害事象を以下に要約する。

2.7.4.4.1.1　バイタルサインの結果

（1）Safety Pool II

Safety Pool II では、Week 2、4、6、8、10、12、26、34、及び 42 のバイタルサイン（立位及び座位での収縮期血圧、拡張期血圧、並びに心拍数）の測定値を解析し、起立性低血圧のリスクを評価した。また、呼吸数及び体温、並びにベースライン時の身長、体重、及び BMI を示した［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 3.6］。

バイタルサインに関して、各時点の測定値のばらつきはいずれも基準範囲内の変動であった。いずれの評価時点でも、ACP-014 群及びプラセボ群の各バイタルサイン測定値（立位又は座位での収縮期血圧、拡張期血圧、並びに心拍数）にベースラインとの明らかな差は認められず、群間間差も認められなかった。また、治験ごとの結果も同様であった。

全体として、Safety Pool II では、バイタルサインの各パラメータについて明らかな変化は認められなかった。

（2）TCP-305 試験

TCP-305 試験では、Week 2、4、6、8、10、12、16、20、及び 26 にバイタルサインを測定した。いずれの時点でもバイタルサインの各パラメータに意味のある変化は認められなかった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.3.5.1］。

2.7.4.4.1.2　バイタルサインに関連する有害事象

（1）Safety Pool II

Safety Pool II で多くみられたバイタルサインに関連する有害事象は、血管拡張の徴候又は症状に関する事象又は高血圧であり、ほぼすべての事象が Grade 1 又は Grade 2 の非重篤な有害事象であった。Grade 4 の心停止（治験薬と関連なし）が ACP-014 群の 1 名で認められた（2.7.4.2.1.3 項）。

ACP-014 投与期に多く認められたバイタルサインに関連する有害事象は、頭痛［18.7%（26/139 名）、うち 13 名は治験薬と関連あり］、高血圧［6.5%（9/139 名）、いずれも関連なし］、浮動性めまい［5.8%（8/139 名）、うち 3 名は治験薬と関連あり］、動悸［4.3%（6/139 名）、うち 1 名は治験薬と関連あり］、体位性めまい［2.2%（3/139 名）、うち 1 名は治験薬と関連あり］、失神［2.2%（3/139 名）、いずれも関連なし］であった［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.4 及び Table 2.6］。その他の有害事象は、いずれも ACP-014 群で 2 名以下に発現した。頭痛のうち、1 件は Grade 3 であった［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.14］。バイタルサインに関連する重篤な有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.1.3 項）。

（2）TCP-305 試験

TCP-305 試験では、バイタルサインに関連する有害事象は認められなかった。

ACP-014 の臨床開発プログラム全体及び個々の治験において、ACP-014 投与後にバイタルサインに対する重大な影響は認められなかった。

2.7.4.4.2　身体的所見

TCP-304 試験では、ACP-014 群の 1 名に身体的所見の異常（医師記載用語：起立時のバイタルサインの変化）が認められた。

TCP-201 試験及び TCP-305 試験では、特筆すべき身体的所見の異常は認められなかった。

注射部位反応及び局所所見の評価については、2.7.4.2.1.5.1.5 項で述べる。

2.7.4.4.3　心電図

TCP-201 試験及び TCP-304 試験ではベースラインに心電図検査を実施し、必要に応じて規定来院日以外にも実施した。ほとんどの被験者では心電図の結果は基準範囲内であり、外れ値に関しても臨床的に重要ではないと判断された[5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Listing 16.2.8.10、5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Listing 16.2.8.10 及び OLE Listing 16.2.8.11]。

TCP-305 試験では、スクリーニング時、Week 26、及び Week 52 に心電図検査を実施した。投与後に QTcF 値が新規に 500 msec 以上であった被験者又はベースラインから 30 msec 以上の QTcF 値増加が認められた被験者はいなかった。全体として、特筆すべき心電図の異常は認められなかった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Listing 16.2.8.10］。

2.7.4.4.4　免疫原性

（1）Safety Pool II

PTH 及び PEG に対する抗体をベースライン、Week 4、Week 8、Week 12、及び Week 26 に測定した。TCP-201 試験では、Week 84 までの抗体に関するデータが得られた。TCP-304 試験では、さらに抗 ACP-014 抗体についても評価した。免疫原性所見に関する要約を以下に示し、より詳細な結果は［5.3.5.3-1　ISI 6 項］、［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 3.7-1、Table 3.7-2、及び Table 3.7-3］に示す。

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

既存の抗 PEG 抗体は、副甲状腺機能低下症を有する患者の約 20%に認められた。ACP-014 投与を受けた被験者の 5%（6/120 名）では治験薬投与後の抗 PEG 抗体価が低かった。既存の PEG 抗体を有する ACP-014 群の 1.7%（2 名）では、PK 及び血清カルシウム濃度に一過性の影響が認められた。しかし、治験の用量調節アルゴリズムに従って ACP-014 の用量を適切に調節したところ、治療効果は維持された。

1 検体を除き、抗 ACP-014 抗体陽性の検体は抗 PEG 抗体も陽性であった。このことか

ら、抗 ACP-014 抗体分析によって検出された抗体は、抗 PEG 抗体であった可能性が高かった。

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

以上から、治験で認められた一過性の抗体反応は、曝露量、血清カルシウム濃度、及び安全性に対して長期的な影響を及ぼさないことが示唆された。

（2）TCP-305 試験

ベースライン及び Week 52 までの投与期間に抗 PTH 抗体が検出された被験者はいなかった。ベースライン時に既存の抗 ACP-014 抗体又は抗 PEG 抗体が検出された被験者はなく、投与開始後に 1 名で抗 ACP-014 抗体及び抗 PEG 抗体が検出された［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 12.4.3 項］。

2.7.4.4.5　メトキシポリエチレングリコール曝露の臨床評価

ACP-014 には 2 本に分枝した約 40kDa（20kDa×2）の mPEG 鎖を有する mPEG 担体が含まれる。mPEG は様々な市販医薬品の構成成分として FDA 又は欧州委員会によって認可された生物学的に不活性なポリマーであり [24]、化粧品や食品用途でも幅広く用いられる薬理作用のない生成物である [25]。臨床試験では、特に PEG に起因する有害事象はこれまでに報告されていない。動物試験では、高分子量 PEG（30 kDa 以上）を高用量で非経口投与するによって、様々な組織、器官、又は脈絡叢の上皮細胞に細胞空砲化が生じることが報告された [26) 27)]。細胞空砲化は、異物に対する正常な生理反応と考えられ、細胞質や核の歪み、変性、又は壊死との関連性はないと考えられた。ACP-014 の臨床試験を支持するために実施した非臨床安全性プログラム全体では、PEG に関連する有害所見は認められなかった［2.6.6.10.3 項］。

mPEG の PK は、CT-103 試験、TCP-104 試験、TCP-105 試験及び TCP-201 試験で評価した。試験ごとの結果は、［2.7.2.3.1.5.2.3 項］（CT-103 試験）、［2.7.2.3.1.5.1.3 項］（TCP-104 試験及び TCP-105 試験）、及び［2.7.2.3.1.5.3 項］（TCP-201 試験）に要約した。

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

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因及び外因性要因

2.7.4.5.1.1　年齢（50 歳未満又は 50 歳以上）

年齢区分別の有害事象の発現状況を表 2.7.4-37 に、年齢別、PT 別及び SOC 別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-38 示す。

（1）Sagety Pool II

盲検期での治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、50 歳未満の被験者［27.0%（20/74 名）］と比較して、50 歳以上の被験者［41.8%（28/67 名）］で 10%以上高く、特に ACP-014 群で差が大きかった［ACP-014 群：50 歳未満 25.9%（14/54 名）、50 歳以上 49.0%（25/51 名）］。ACP-014 投与期でも同様の傾向が認められた［50 歳未満：33.3%（24/72 名）、50 歳以上：44.8%（30/67 名）］。Grade 3 以上の有害事象は全体的に発現数が少なく、意味のある比較はできなかった。重篤な有害事象の発現割合は、盲検期［50 歳未満：1.9%（1/54 名）、50 歳以上：7.8%（4/51 名）］及び ACP-014 投与期［50 歳未満：5.6%（4/72 名）、50 歳以上：9.0%（6/67 名）］のいずれでも、50 歳以上の被験者で 2%以上高かった。ただし、例数が限られているため、この差の解釈には留意が必要である。救急／緊急治療室の受診及び入院に至った高カルシウム血症又は低カルシウム血症、並びに治験薬の投与中止又は試験の中止に至った有害事象の報告が少なかったが、特筆すべき差は認められなかった。

PT 別の有害事象では、盲検期及び ACP-014 投与期共に、Pool II の ACP-014 投与を受けた 50 歳未満の被験者と比較して、ACP-014 投与を受けた 50 歳以上の被験者で高カルシウム血症の発現割合が高かった［盲検期：50 歳未満 3.7%（2/54 名）、50 歳以上 13.7%（7/51 名）。ACP-014 投与期：50 歳未満 2.8%（2/72 名）、50 歳以上 11.9%（8/67 名）］。

（2）TCP-305 試験

有害事象の発現割合は、50 歳未満の被験者が 80.0%（4/5 名）、50 歳以上の被験者が 75.0%（6/8 名）であった。治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、50 歳未満の被験者が 40.0%（2/5 名）、50 歳以上の被験者が 25.0%（2/8 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は、50 歳未満の被験者が 0%（0/5 名）、50 歳以上の被験者が 25.0%（2/8 名）であった。

50 歳未満と 50 歳以上の被験者で 2 名以上の差が認められた PT 別の有害事象は、発疹［50 歳未満：0%（0/5 名）、50 歳以上：37.5%（3/8 名）］、並びに COVID-19 及び注射部位紅斑［50 歳未満：0%（0/5 名）、50 歳以上：25.0%（2/8 名）］であった。

2.7.4.5.1.2　性別

性別の有害事象の有害事象の発現状況を表 2.7.4-39、性別、PT 別及び SOC 別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-40 に示す。

（1）Sagety Pool II

盲検期及び ACP-014 投与期のいずれでも、男性及び女性の有害事象の発現割合は同程度であった。

盲検期での治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、ACP-014 群では男性が 30.4%（7/23 名）、女性が 39.0%（32/82 名）であり、プラセボ群では男性が 0%、女性が 30%（9/30 名）であった。ACP-014 投与期では、男性が 35.7%（10/28 名）、女性が 39.6%（44/111 名）であった。Grade 3 以上の有害事象は全体的に発現数が少なく、意味のある比較はできなか

った。

重篤な有害事象の発現割合は、盲検期では全体で男性が 3/29 名（10.3%）、女性が 4.5%（5/112 名）であった。ACP-014 群では、男性が 2/23 名（8.7%）及び女性が 3/82 名（3.7%）、プラセボ群では男性が 1/6 名（16.7%）及び女性が 2/30 名（6.7%）であった。ACP-014 投与期では、男性が 3/28 名（10.7%）及び女性が 7/111 名（6.3%）であった。

救急／緊急治療室の受診及び入院に至った高カルシウム血症又は低カルシウム血症、並びに治験薬の投与又は試験の中止に至った有害事象の報告が少なかったが、特筆すべき差は認められなかった。

（2）TCP-305 試験

有害事象の発現割合は、男性が 4/4 名（100.0%）、女性が 6/9 名（66.7%）であった。治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、男性が 2/4 名（50.0%）、女性が 22.2%（2/9 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は、男性が 1/4 名（25.0%）、女性が 11.1%（1/9 名）であった。

男性と女性の被験者で 2 名以上の差が認められた PT 別の有害事象は、上咽頭炎［男性：0%（0/4 名）、女性：33.3%（3/9 名）］であった。

2.7.4.5.1.3　人種

日本人と非日本人の差を評価するために TCP-105 試験の結果を用いた。日本人と非日本人の PT 別及び SOC 別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-41 に、治験薬と関連のある有害事象の発現割合を表 2.7.4-42 に示す。

TCP-105 試験では、ACP-014 群に日本人及び非日本人を 21 名ずつ組み入れた。有害事象の発現割合は、日本人が 4.8%（1/21 名）及び非日本人が 19.0%（4/21 名）であり、PT 別の有害事象はいずれも各 1 名の発現であった。治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、日本人が 0%及び非日本人が 9.5%（2/21 名）であった。全体として ACP-014 の忍容性及び安全性に明らかな人種差は認められなかった。

2.7.4.5.1.4　腎機能

腎機能障害の影響を評価するために TCP-104 試験の結果を用いた。TCP-104 試験では、副甲状腺機能低下症のない腎機能正常被験者（13 名）、軽度腎機能障害者（9 名）、中等度腎機能障害者（8 名）、及び高度腎機能障害者（8 名）に対する ACP-014 の影響を評価した。全体で、4/38 名（10.5%）に計 5 件の有害事象が認められ、いずれも軽度腎機能障害者又は中等度腎機能障害者（各 2 名）での発現であった。有害事象の重症度はいずれも軽度であり、3 名に発現した 4 件は、治験担当医師によって ACP-014 と関連ありと判定された［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.1-1、Table 2.1-2 及び 5.3.3.3-1　TCP-104 試験 Listing 16.2.7.1.1］。

2.7.4.5.2　薬物相互作用

PTH 及び mPEG のいずれもシトクロム P450（CYP）基質ではないため、薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考え、特別な薬物動態学的相互作用試験を実施していない［2.7.2.3.1.9.1 項］。

市販されている短半減期 PTH 類似体では、ビスホスホネート、デノスマブ、ロモソズマブ、チアジド系及びループ利尿薬、全身性コルチコステロイド、リチウムなどのカルシウム及び/又はリン酸の恒常性に作用する薬剤との相互作用がよく知られている[8) 9) 28) 29)]。ACP-014 でも同様の薬物相互作用が認められる可能性がある。

ACP-014 投与によって高カルシウム血症が認められることから、ジキタリス製剤の作用が増強される可能性がある。単独で血清カルシウム濃度に作用を示す薬剤は、ACP-014 の治療効果に影響を及ぼす可能性がある。ジゴキシンは併用禁止薬としたため、臨床試験ではこれに関する評価は行われなかった。

薬物相互作用の非臨床試験の要約は［2.6.4.7 項及び 2.6.2.6 項］に示した。

2.7.4.5.3　妊婦及び授乳時の使用

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

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

2.7.4.5.4　過量投与

臨床試験では、一部の被験者から推奨治療用量を超える高用量での投与データが得られた。ACP-014 は PTH（1-34）のプロドラッグのため、PTH（1-34）の過量投与による既知の作用は重要である。

過量投与によって生じる可能性のある作用として、遅発性の高カルシウム血症及び起立性低血圧のリスクが挙げられる。また、悪心、嘔吐、浮動性めまい、頭痛の発現も考えられる。

現時点では臨床試験において過量投与による懸念は特定されていない。

なお、特別な状況として過量投与のほか、投薬過誤、及び治験薬の誤使用が報告された。治験ごとの特別な状況に関連する有害事象の要約を以下に示す。

（1）TCP-201 試験

ACP-014 投与期に 1 名に認められた非重篤な Grade 1 の高カルシウム血症 1 件が特別な状況に該当した［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.3.1.16 及び OLE Listing 16.2.7.1.5］。本被験者は、Day 598 に誤って追加投与を受けた可能性があると報告された。本件は治験実施計画書に従い、過量投与として報告された。Day 600 の臨床検査で高カルシウム血症

が認められ、非重篤な有害事象とされた。Day 606 の再検査で、血清カルシウムは基準範囲内に回復した。本事象は、治験実施計画書で規定した AESI の定義である持続する高カルシウム血症を満たしていなかった。本事象は 6 日間持続し、被験者にはそれ以上の後遺症は認められなかった。

本事象は ACP-014 と関連ありと判定され、用量は変更されなかった。

（2）TCP-304 試験

3 名（3.7%）に特別な状況に関連する有害事象が認められ、内訳は、ACP-014 群の 1 名で偶発的な過量投与、ACP-014 群の 1 名で投薬過誤、及びプラセボ群の 1 名で治験薬の誤使用であった。いずれの事象も Grade 1 であり、重篤ではなかった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 12.3.1.8 項］。

- ACP-014 群の 1 名は Day 116 に偶発的に過量投与（治験薬の投与を 2 回）をした。
- ACP-014 群の 1 名は、Day 4 及び Day 8 に投薬過誤が認められた。本被験者は Day 1 に処方された開始用量（18 µg）を投与されたが、その後 Day 2、Day 3、Day 4、Day 5、Day 7、及び Day 8 に 21 µg の用量を投与され、Day 6 は服薬忘れであった。Day 9 に処方量が 21 µg に増量された。用量の記録は被験者が毎日の日誌に入力した内容から得られたものであり、日誌では実際の服薬忘れ及び投与のスキップと、用量の未入力は区別されなかった。日誌に入力されなかった場合は、服薬忘れとしてカウントした。
- プラセボ群の 1 名は Day 70 に治験薬の誤使用が認められた（プレフィルドペンの取り違いによる治験薬の誤使用）。その他の情報は得られていない。

（3）TCP-305 試験

1 名（7.7%）に特別な状況に関連する有害事象として投薬過誤が報告された。本事象は返却されたプレフィルドペンに残っていた ACP-014 の量が想定より多かったことから判明したものであり、被験者が治験薬を正しく自己投与していないことによるものであった。被験者は治験実施計画書に従って正しい自己注射を行う方法について再度トレーニングを受けた。この投薬過誤による有害事象は報告されなかった。本事象は Grade 1 で治験薬と関連ありと判定された［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.3.1.16 及び Listing 16.2.7.1.1］。

2.7.4.5.5　薬物乱用

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

2.7.4.5.6 離脱症状及び反跳現象

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

2.7.4.5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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

2.7.4.6 市販後データ

ACP-014 は、2023 年 11 月 17 日に欧州で承認され、Yorvipath®の製品名で販売されている。

2.7.4.7 参考文献

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

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

3）Vadiveloo T, Donnan PT, Leese GP. A population-based study of the epidemiology of chronic hypoparathyroidism. J Bone Miner Res. 2018;33(3):478-485.

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

5）Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target organ involvement, treatment, and challenges for future research. J Bone Miner Res. 2011;26(10):2317-2337.

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

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

8）Natpara USPI (recent major change 2018, accessed 30 Aug 2024). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125511s020lbl.pdf

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

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

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

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

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

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

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

2007;22(2):260-273.

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

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

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

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

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

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

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

23）Forteo Patient Registry. Accessed 30 Aug 2024. https://www.rtihs.org/publications/long-term-cancer-surveillance-five-year-update-forteo-patient-registry-surveillance

24）Stidl R, Denne M, Goldstine J, et al. Polyethylene Glycol Exposure with Antihemophilic Factor (Recombinant), PEGylated (rurioctocog alfa pegol) and Other Therapies Indicated for the Pediatric Population: History and Safety. Pharmaceuticals (Basel). 2018;11(3).

25）Webster R, Didier E, Harris P, et al. PEGylated proteins: evaluation of their safety in the absence of definitive metabolism studies. Drug Metab Dispos. 2007;35(1):9-16.

26）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.

27）Ivens IA, Achanzar W, Baumann A, et al. PEGylated biopharmaceuticals: current experience and considerations for nonclinical development. Toxicol Pathol. 2015;43(7):959-983.

28）Forsteo SmPC (latest renewal 2013, accessed 30 Aug 2024). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forsteo-epar-product-information_en.pdf

29）Natpar SmPC (latest renewal 2022, accessed 30 Aug 2024). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/natpar-epar-product-

information_en.pdf

2.7.4.8 付録

表 2.7.4-36 特記すべき事象の定義

特記すべき事象	定義
高カルシウム血症	MedDRA PT：カルシウムイオン異常、カルシウムイオン増加、血中カルシウム異常、血中カルシウム増加、高カルシウム血症、高カルシウム血症性腎症、補正カルシウム増加
起立性低血圧	MedDRA PT：外来血圧低下、拡張期血圧低下、起立血圧低下、血圧低下、収縮期血圧低下、拡張期低血圧、起立性低血圧、低血圧、起立血圧異常、起立時心拍数増加、意識レベルの低下、浮動性めまい、回転性めまい、霧視、転倒、失神、動悸、頻脈、意識変容状態、嗜眠、意識消失、傾眠、体位性めまい、失神寸前の状態、歩行障害、足のもつれ、平衡障害、起立障害、複視、視力障害、心不快感、頻脈性不整脈、洞性頻脈、無力症、自律神経失調、疲労、気力低下、倦怠感、筋力低下
頭痛	MedDRA HLGT：頭痛
心血管系の事象	MedDRA PT：急性心筋梗塞、心筋梗塞、心筋虚血、大脳基底核卒中、脳卒中、虚血性脳卒中、頭蓋内出血、ラクナ梗塞、一過性脳虚血発作、脳血栓症、心臓手術
注射部位反応	MedDRA HLT：投与部位反応 NEC、適用部位反応、滴下投与部位反応、注射部位反応
消化器症状	MedDRA HLT：消化管痛および腹部痛（口腔内痛および咽頭痛を除く）、消化管徴候および症状 NEC、「放屁、鼓腸および腹部膨満」、消化不良徴候および症状、悪心および嘔吐症状、下痢（感染性を除く）、消化管アトニーおよび運動低下障害 NEC
異所性石灰化	MedDRA PT：カテーテル留置部位石灰化、リンパ節石灰化、ワクチン接種部位石灰化、異栄養性石灰化、医療機器使用部位石灰化、滑液包石灰化、肝石灰化、関節石灰化、気管石灰化、胸膜石灰化、筋石灰化、血管石灰化、原発性家族性脳石灰化、甲状腺石灰化、三尖弁石灰化、骨外性骨化、小脳石灰化、心筋石灰化、心臓弁石灰化、心膜石灰化、石灰化線維性偽腫瘍、前立腺石灰化、僧帽弁石灰化、大動脈弁石灰化、大脳石灰化、注射部位石灰化、注入部位石灰化、腸石灰化、椎間板石灰化、適用部位石灰化、転移性石灰化、投与部位石灰化、軟骨石灰化症、乳房石灰化、肺石灰化、肺動脈弁石灰化、皮膚石灰化、副腎石灰化、埋込み部位石灰化、卵巣石灰化、脾臓石灰化、腱石灰化、膀胱壁石灰化、膵石灰化、靭帯石灰化
尿石症	MedDRA HLGT：尿石症
アナフィラキシー	MedDRA SMQ：アナフィラキシー反応（SMQ）
低カルシウム血症	MedDRA PT：カルシウムイオン異常、カルシウムイオン減少、血中カルシウム異常、血中カルシウム減少、低カルシウム血症、低カルシウム血症性痙攣、補正カルシウム減少
骨肉腫	MedDRA HLT：骨の肉腫、軟骨肉腫、骨外性ユーイング肉腫、骨外性軟骨肉腫、骨外性骨肉腫、「骨新生物、悪性度不明」、悪性骨新生物（肉腫を除く） MedDRA PT：病的骨折、関節の悪性新生物、軟骨新生物、関節新生物、線維肉腫、遠隔転移を伴う線維肉腫、骨痛

*定義した PT の他に、Fatal CV event/sudden death の症例も含める。

Note: MedDRA version 26.1.

表 2.7.4-37　年齢別の有害事象の要約（安全性解析対象集団：Safety Pool II 及び TCP-305 試験）

	Age <50 years				Age >=50 years			
	Safety Pool II			TCP-305	Safety Pool II			TCP-305
	Blinded Period [a]		ACP-014 Period [b]	ACP-014 Period (Weeks 0-52)	Blinded Period [a]		ACP-014 Period [b]	ACP-014 Period (Weeks 0-52)
Subjects with	ACP-014 (N=54) n (%)	Placebo (N=20) n (%)	All ACP-014 (N=72) n (%)	ACP-014 (N=5) n (%)	ACP-014 (N=51) n (%)	Placebo (N=16) n (%)	All ACP-014 (N=67) n (%)	ACP-014 (N=8) n (%)
Treatment-emergent adverse events (TEAEs)	33 (61.1)	17 (85.0)	56 (77.8)	4 (80.0)	35 (68.6)	10 (62.5)	51 (76.1)	6 (75.0)
Serious TEAEs (TESAEs)	1 (1.9)	2 (10.0)	4 (5.6)	0 (0.0)	4 (7.8)	1 (6.3)	6 (9.0)	2 (25.0)
Severity								
Grade 1	21 (38.9)	8 (40.0)	35 (48.6)	3 (60.0)	21 (41.2)	6 (37.5)	28 (41.8)	2 (25.0)
Grade 2	12 (22.2)	8 (40.0)	19 (26.4)	1 (20.0)	12 (23.5)	4 (25.0)	19 (28.4)	4 (50.0)
Grade 3	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (4.5)	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
Related TEAEs	14 (25.9)	6 (30.0)	24 (33.3)	2 (40.0)	25 (49.0)	3 (18.8)	30 (44.8)	2 (25.0)
Serious Related TEAEs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
TEAEs related to hyper- or hypocalcemia leading to ER/Urgent Care visit and/or hospitalization	2 (3.7)	1 (5.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (3.9)	1 (6.3)	2 (3.0)	0 (0.0)
TEAEs leading to discontinuation of study drug	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
TEAEs leading to discontinuation of trial	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
TEAEs leading to death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)

Source:［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2-9］

Abbreviations: ER = emergency room; n, N = number of subjects; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.

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

[a] Blinded Treatment Period TEAE is defined as TEAE occurring prior to the first dose of open-label palopegteriparatide.

[b] A ACP-014 Period TEAE is defined as TEAE occurring after the first dose of palopegteriparatide.

表 2.7.4-38　年齢別、PT 別及び SOC 別の有害事象の発現割合（ACP-014 投与群又は ACP-014 投与期の発現割合が 10%以上）
（安全性解析対象集団：Safety Pool II 及び TCP-305 試験）

		Age <50 years				Age >=50 years			
		Safety Pool II			TCP-305	Safety Pool II			TCP-305
		Blinded Period [a]		ACP-014 Period [b]	ACP-014 Period (Weeks 0-52)	Blinded Period [a]		ACP-014 Period [b]	ACP-014 Period (Weeks 0-52)
System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	ACP-014 (N=54) n (%)	Placebo (N=20) n (%)	All ACP-014 (N=72) n (%)	ACP-014 (N=5) n (%)	ACP-014 (N=51) n (%)	Placebo (N=16) n (%)	All ACP-014 (N=67) n (%)	ACP-014 (N=8) n (%)
Subjects with at least 1 treatment-emergent adverse event		33 (61.1)	17 (85.0)	56 (77.8)	4 (80.0)	35 (68.6)	10 (62.5)	51 (76.1)	6 (75.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	11 (20.4)	2 (10.0)	25 (34.7)	2 (40.0)	7 (13.7)	1 (6.3)	18 (26.9)	2 (25.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	2 (3.7)	2 (10.0)	6 (8.3)	2 (40.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (3.0)	1 (12.5)
COVID-19	COVID-19	1 (1.9)	0 (0.0)	7 (9.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	2 (25.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (3.7)	2 (10.0)	3 (4.2)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (12.5)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Thyroid cancer recurrent	再発甲状腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
Immune system disorders	免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	5 (9.3)	7 (35.0)	12 (16.7)	0 (0.0)	10 (19.6)	3 (18.8)	13 (19.4)	2 (25.0)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	2 (3.7)	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	7 (13.7)	0 (0.0)	8 (11.9)	1 (12.5)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	3 (5.6)	7 (35.0)	6 (8.3)	0 (0.0)	3 (5.9)	3 (18.8)	6 (9.0)	1 (12.5)
Nervous system disorders	神経系障害	17 (31.5)	5 (25.0)	25 (34.7)	1 (20.0)	16 (31.4)	3 (18.8)	23 (34.3)	1 (12.5)
Headache	頭痛	10 (18.5)	2 (10.0)	14 (19.4)	1 (20.0)	8 (15.7)	1 (6.3)	12 (17.9)	0 (0.0)
Paraesthesia	錯感覚	5 (9.3)	4 (20.0)	9 (12.5)	0 (0.0)	6 (11.8)	0 (0.0)	10 (14.9)	0 (0.0)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
Vascular disorders	血管障害	4 (7.4)	2 (10.0)	9 (12.5)	1 (20.0)	3 (5.9)	1 (6.3)	5 (7.5)	3 (37.5)
Aortic stenosis	大動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (20.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	2 (25.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	11 (20.4)	5 (25.0)	19 (26.4)	2 (40.0)	13 (25.5)	2 (12.5)	18 (26.9)	1 (12.5)
Abdominal pain	腹痛	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.4)	1 (20.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (3.0)	0 (0.0)
Dry mouth	口内乾燥	1 (1.9)	1 (5.0)	1 (1.4)	1 (20.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (3.0)	0 (0.0)
Haematochezia	血便排泄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	Age <50 years Safety Pool II Blinded Period [a] ACP-014 (N=54) n (%)	Age <50 years Safety Pool II Blinded Period [a] Placebo (N=20) n (%)	Age <50 years Safety Pool II ACP-014 Period [b] All ACP-014 (N=72) n (%)	Age <50 years TCP-305 ACP-014 Period (Weeks 0-52) ACP-014 (N=5) n (%)	Age >=50 years Safety Pool II Blinded Period [a] ACP-014 (N=51) n (%)	Age >=50 years Safety Pool II Blinded Period [a] Placebo (N=16) n (%)	Age >=50 years Safety Pool II ACP-014 Period [b] All ACP-014 (N=67) n (%)	Age >=50 years TCP-305 ACP-014 Period (Weeks 0-52) ACP-014 (N=8) n (%)
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
Nausea	悪心	5 (9.3)	2 (10.0)	7 (9.7)	1 (20.0)	6 (11.8)	1 (6.3)	7 (10.4)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (7.4)	1 (5.0)	8 (11.1)	1 (20.0)	7 (13.7)	1 (6.3)	10 (14.9)	3 (37.5)
Eczema	湿疹	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
Rash	発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (3.0)	3 (37.5)
Urticaria	蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	15 (27.8)	5 (25.0)	24 (33.3)	1 (20.0)	9 (17.6)	3 (18.8)	20 (29.9)	1 (12.5)
Arthralgia	関節痛	3 (5.6)	2 (10.0)	5 (6.9)	0 (0.0)	3 (5.9)	2 (12.5)	6 (9.0)	1 (12.5)
Muscle spasms	筋痙縮	5 (9.3)	1 (5.0)	8 (11.1)	0 (0.0)	3 (5.9)	2 (12.5)	7 (10.4)	0 (0.0)
Osteoarthritis	変形性関節症	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (3.0)	1 (12.5)
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	3 (5.6)	2 (10.0)	5 (6.9)	1 (20.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	5 (7.5)	0 (0.0)
Hypercalciuria	高カルシウム尿症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	17 (31.5)	5 (25.0)	23 (31.9)	1 (20.0)	21 (41.2)	3 (18.8)	24 (35.8)	2 (25.0)
Fatigue	疲労	4 (7.4)	3 (15.0)	7 (9.7)	0 (0.0)	7 (13.7)	2 (12.5)	9 (13.4)	0 (0.0)
Injection site erythema	注射部位紅斑	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (3.0)	2 (25.0)
Injection site reaction	注射部位反応	9 (16.7)	0 (0.0)	10 (13.9)	0 (0.0)	10 (19.6)	0 (0.0)	10 (14.9)	0 (0.0)
Pyrexia	発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (20.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (3.0)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	9 (16.7)	2 (10.0)	13 (18.1)	2 (40.0)	5 (9.8)	2 (12.5)	13 (19.4)	2 (25.0)
Foot fracture	足骨折	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (12.5)
Medication error	投薬過誤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (3.0)	0 (0.0)
Contusion	挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ligament injury	靭帯損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)

Source:［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2-10］

Note: Percentages are calculated based on the number of subjects in the subgroup in the Safety Analysis Population.

[a] Blinded Treatment Period TEAE is defined as TEAE occurring prior to the first dose of open-label palopegteriparatide.

[b] A ACP-014 Period TEAE is defined as TEAE occurring after the first dose of palopegteriparatide.

表 2.7.4-39　性別の有害事象の要約（安全性解析対象集団：Safety Pool II 及び TCP-305 試験）

	Female				Male			
	Safety Pool II			TCP-305	Safety Pool II			TCP-305
	Blinded Period [a]		ACP-014 Period [b]	ACP-014 Period (Weeks 0-52)	Blinded Period [a]		ACP-014 Period [b]	ACP-014 Period (Weeks 0-52)
Subjects with	ACP-014 (N=82) n (%)	Placebo (N=30) n (%)	All ACP-014 (N=111) n (%)	ACP-014 (N=9) n (%)	ACP-014 (N=23) n (%)	Placebo (N=6) n (%)	All ACP-014 (N=28) n (%)	ACP-014 (N=4) n (%)
Treatment-emergent adverse events (TEAEs)	55 (67.1)	22 (73.3)	84 (75.7)	6 (66.7)	13 (56.5)	5 (83.3)	23 (82.1)	4 (100.0)
Serious TEAEs (TESAEs)	3 (3.7)	2 (6.7)	7 (6.3)	1 (11.1)	2 (8.7)	1 (16.7)	3 (10.7)	1 (25.0)
Severity								
Grade 1	34 (41.5)	13 (43.3)	51 (45.9)	4 (44.4)	8 (34.8)	1 (16.7)	12 (42.9)	1 (25.0)
Grade 2	20 (24.4)	8 (26.7)	30 (27.0)	2 (22.2)	4 (17.4)	4 (66.7)	8 (28.6)	3 (75.0)
Grade 3	1 (1.2)	1 (3.3)	3 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
Related TEAEs	32 (39.0)	9 (30.0)	44 (39.6)	2 (22.2)	7 (30.4)	0 (0.0)	10 (35.7)	2 (50.0)
Serious related TEAEs	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TEAEs related to hyper- or hypocalcemia leading to ER/Urgent Care visit and/or hospitalization	2 (2.4)	2 (6.7)	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (8.7)	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)
TEAEs leading to discontinuation of study drug	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (16.7)	1 (3.6)	0 (0.0)
TEAEs leading to discontinuation of trial	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
TEAEs leading to death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)

Source:［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2-11］

Abbreviations: ER = emergency room; n, N = number of subjects; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.

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

[a] Blinded Treatment Period TEAE is defined as TEAE occurring prior to the first dose of open-label palopegteriparatide.

[b] A ACP-014 Period TEAE is defined as TEAE occurring after the first dose of palopegteriparatide.

表 2.7.4-40　性別、PT 別及び SOC 別の有害事象の発現割合（ACP-014 投与群又は ACP-014 投与期の発現割合が 10%以上）
（安全性解析対象集団：Safety Pool II 及び TCP-305 試験）

		Female				Male			
		Safety Pool II			TCP-305	Safety Pool II			TCP-305
		Blinded Period [a]		ACP-014 Period [b]	ACP-014 Period (Weeks 0-52)	Blinded Period [a]		ACP-014 Period [b]	ACP-014 Period (Weeks 0-52)
System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	ACP-014 (N=82) n (%)	Placebo (N=30) n (%)	All ACP-014 (N=111) n (%)	ACP-014 (N=9) n (%)	ACP-014 (N=23) n (%)	Placebo (N=6) n (%)	All ACP-014 (N=28) n (%)	ACP-014 (N=4) n (%)
Subjects with at least 1 treatment-emergent adverse event		55 (67.1)	22 (73.3)	84 (75.7)	6 (66.7)	13 (56.5)	5 (83.3)	23 (82.1)	4 (100.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	15 (18.3)	3 (10.0)	35 (31.5)	3 (33.3)	3 (13.0)	0 (0.0)	8 (28.6)	1 (25.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	2 (2.4)	2 (6.7)	6 (5.4)	3 (33.3)	1 (4.3)	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)
COVID-19	COVID-19	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.5)	1 (11.1)	1 (4.3)	0 (0.0)	3 (10.7)	1 (25.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.2)	1 (3.3)	2 (1.8)	1 (11.1)	1 (4.3)	1 (16.7)	2 (7.1)	1 (25.0)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Thyroid cancer recurrent	再発甲状腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
Immune system disorders	免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	11 (13.4)	9 (30.0)	18 (16.2)	0 (0.0)	4 (17.4)	1 (16.7)	7 (25.0)	2 (50.0)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	8 (9.8)	0 (0.0)	8 (7.2)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	2 (7.1)	1 (25.0)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	3 (3.7)	9 (30.0)	7 (6.3)	0 (0.0)	3 (13.0)	1 (16.7)	5 (17.9)	1 (25.0)
Nervous system disorders	神経系障害	27 (32.9)	8 (26.7)	40 (36.0)	2 (22.2)	6 (26.1)	0 (0.0)	8 (28.6)	0 (0.0)
Headache	頭痛	17 (20.7)	3 (10.0)	24 (21.6)	1 (11.1)	1 (4.3)	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)
Paraesthesia	錯感覚	8 (9.8)	4 (13.3)	13 (11.7)	0 (0.0)	3 (13.0)	0 (0.0)	6 (21.4)	0 (0.0)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vascular disorders	血管障害	6 (7.3)	2 (6.7)	12 (10.8)	2 (22.2)	1 (4.3)	1 (16.7)	2 (7.1)	2 (50.0)
Aortic stenosis	大動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.8)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	18 (22.0)	6 (20.0)	31 (27.9)	2 (22.2)	6 (26.1)	1 (16.7)	6 (21.4)	1 (25.0)
Abdominal pain	腹痛	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (1.8)	1 (11.1)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
Dry mouth	口内乾燥	1 (1.2)	1 (3.3)	2 (1.8)	1 (11.1)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
Haematochezia	血便排泄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)

表 2.7.4-40　性別、PT 別及び SOC 別の有害事象の発現割合（ACP-014 投与群又は ACP-014 投与期の発現割合が 10%以上）
（安全性解析対象集団：Safety Pool II 及び TCP-305 試験）（続き）

		Female				Male			
		Safety Pool II			TCP-305	Safety Pool II			TCP-305
		Blinded Period [a]		ACP-014 Period [b]	ACP-014 Period (Weeks 0-52)	Blinded Period [a]		ACP-014 Period [b]	ACP-014 Period (Weeks 0-52)
System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	ACP-014 (N=82) n (%)	Placebo (N=30) n (%)	All ACP-014 (N=111) n (%)	ACP-014 (N=9) n (%)	ACP-014 (N=23) n (%)	Placebo (N=6) n (%)	All ACP-014 (N=28) n (%)	ACP-014 (N=4) n (%)
Nausea	悪心	8 (9.8)	2 (6.7)	11 (9.9)	1 (11.1)	3 (13.0)	1 (16.7)	3 (10.7)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	9 (11.0)	2 (6.7)	16 (14.4)	2 (22.2)	2 (8.7)	0 (0.0)	2 (7.1)	2 (50.0)
Eczema	湿疹	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
Rash	発疹	1 (1.2)	0 (0.0)	4 (3.6)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)
Urticaria	蕁麻疹	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	20 (24.4)	8 (26.7)	36 (32.4)	2 (22.2)	4 (17.4)	0 (0.0)	8 (28.6)	0 (0.0)
Arthralgia	関節痛	5 (6.1)	4 (13.3)	10 (9.0)	1 (11.1)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
Muscle spasms	筋痙縮	6 (7.3)	3 (10.0)	11 (9.9)	0 (0.0)	2 (8.7)	0 (0.0)	4 (14.3)	0 (0.0)
Osteoarthritis	変形性関節症	2 (2.4)	0 (0.0)	3 (2.7)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	4 (4.9)	2 (6.7)	7 (6.3)	1 (11.1)	1 (4.3)	0 (0.0)	3 (10.7)	0 (0.0)
Hypercalciuria	高カルシウム尿症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	28 (34.1)	8 (26.7)	35 (31.5)	2 (22.2)	10 (43.5)	0 (0.0)	12 (42.9)	1 (25.0)
Fatigue	疲労	7 (8.5)	5 (16.7)	11 (9.9)	0 (0.0)	4 (17.4)	0 (0.0)	5 (17.9)	0 (0.0)
Injection site erythema	注射部位紅斑	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (11.1)	2 (8.7)	0 (0.0)	2 (7.1)	1 (25.0)
Injection site reaction	注射部位反応	16 (19.5)	0 (0.0)	17 (15.3)	0 (0.0)	3 (13.0)	0 (0.0)	3 (10.7)	0 (0.0)
Pyrexia	発熱	2 (2.4)	0 (0.0)	3 (2.7)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	12 (14.6)	4 (13.3)	22 (19.8)	2 (22.2)	2 (8.7)	0 (0.0)	4 (14.3)	2 (50.0)
Foot fracture	足骨折	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
Medication error	投薬過誤	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (25.0)
Contusion	挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ligament injury	靭帯損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source:［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2-12］

Note: Percentages are calculated based on the number of subjects in the subgroup in the Safety Analysis Population.

[a] Blinded Treatment Period TEAE is defined as TEAE occurring prior to the first dose of open-label palopegteriparatide.
[b] A ACP-014 Period TEAE is defined as TEAE occurring after the first dose of palopegteriparatide.

表 2.7.4-41　日本人と非日本人の PT 別及び SOC 別の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団：TCP-105 試験）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	ACP-014 Japanese (N=21) n (%)	ACP-014 Non-Japanese (N=21) n (%)	Placebo (N=6) n (%)	Total (N=48) n (%)
Subjects with at least 1 Treatment-emergent adverse event		1 (4.8)	4 (19.0)	1 (16.7)	6 (12.5)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
Dizziness	浮動性めまい	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.1)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.1)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (2.1)
Abnormal faeces	異常便	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (2.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (2.1)
Neck pain	頚部痛	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (2.1)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	2 (4.2)
Fatigue	疲労	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (2.1)
Injection site reaction	注射部位反応	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (2.1)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (2.1)
Skin laceration	皮膚裂傷	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (2.1)

Source:［5.3.5.3-2　CTD 用安全性解析 Table 2.2-2］
MedDRA version 26.1. Percentages are calculated based on the number of subjects in the Safety Population. Subjects are pooled over all dose levels.

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

2.7.5 参考文献

帝人ファーマ株式会社

目次

2.7.5 参考文献 3

2.7.5 参考文献

2.7.1 項の参考文献

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.

2.7.2 項の参考文献

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）．

2.7.3 項の参考文献

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

2） Goltzman D, Mannstadt M, Marcocci C. Physiology of the calcium-parathyroid hormone-vitamin D axis. Front Horm Res. 2018;50:1-13.

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

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

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

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

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

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

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

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

11） Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, et al. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(6):2273-2283.

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

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

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

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

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

17） Clarke BL, Leibson C, Emerson J, et al. Co-morbid-medical conditions associated with prevalent hypoparathyroidism: a population-based study. Journal of Bone and Mineral Research. 2011;S182:26 (Abstract SA1070).

18）Powers J, Joy K, Ruscio A, et al. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. J Bone Miner Res. 2013;28(12):2570-2576.
19）Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, et al. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study. J Bone Miner Res. 2013;28(11):2277-2285.
20）Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, et al. The Epidemiology of Nonsurgical Hypoparathyroidism in Denmark: A Nationwide Case Finding Study. J Bone Miner Res. 2015;30(9):1738-1744.
21）Vadiveloo T, Donnan PT, Leese GP. A Population-Based Study of the Epidemiology of Chronic Hypoparathyroidism. J Bone Miner Res. 2018;33(3):478-485.
22）Yoshimasa S, Tsuneo I, Makato K, et al. Prevalence of postsurgical hypoparathyroidism in Japan: Estimated from the data of multiple institutes. J JAES JSTS. 2017;34(1):51-56.
23）Takatani R, Kubota T, Minagawa M, et al. Prevalence of Pseudohypoparathyroidism and Nonsurgical Hypoparathyroidism in Japan in 2017: A Nationwide Survey. J Epidemiol. 2023;33(11):569-573.
24）Dolores Shoback DM. Clinical practice. Hypoparathyroidism. N Engl J Med. 2008;359(4):391-403.
25）Almquist M, Ivarsson K, Nordenström E, et al. Mortality in patients with permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. Br J Surg. 2018;105(10):1313-1318.
26）Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker RV, et al. Hypoparathyroidism. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17080.
27）Büttner M, Musholt TJ, Singer S. Quality of life in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment: a systematic review. Endocrine. 2017;58(1):14-20.
28）Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, et al. Long-Term Follow-Up of Patients with Hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(12):4507-4514.
29）Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, et al. Primary hyperparathyroidism. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16033.
30）Abate EG, Clarke BL. Review of Hypoparathyroidism. Front Endocrinol (Lausanne). 2017;7:172.
31）Takeda Statement, 04 October 2022. Available from: https://www.takeda.com/en-us/newsroom/statements/2022/takeda-to-discontinue-manufacturing-of-natpar-natpara/#:~:text=OSAKA%2C%20Japan%20and%20CAMBRIDGE%2C%20Massachusetts,issues%20that%20are%20specific%20to
32）Winer KK, Yanovski JA, Sarani B, et al. A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 in treatment of hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(10):3480-3486.
33）Winer KK, Sinaii N, Peterson D, et al. Effects of once versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 therapy in children with hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(9):3389-3395.

34） 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.

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

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

37） 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.

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

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

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

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

42） Bilezikian JP, Khan A, Potts Jr. JT, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. J Bone Miner Res. 2011;26(10):2317-2337.

43） [redacted]. Central Laboratory Services Manual (Reference Ranges). V. 6.0.0.20[redacted].

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

45） Gosmanova EO, Houillier P, Rejnmark L, et al. Renal complications in patients with chronic hypoparathyroidism on conventional therapy : a systematic literature review : renal disease in chronic hypoparathyroidism. Rev Endocr Metab Disord. 2021;22(2):297-316.

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

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

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

49） McKiernan FE, Berg RL, Linneman JG. The utility of BMD Z-score diagnostic thresholds for secondary causes of osteoporosis. Osteoporos Int. 2011;22(4):1069-1077.
50） Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, et al. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. J Clin Densitom. 2019;22(4):453-471.

2.7.4 項の参考文献

1） Clarke BL, Brown EM, Collins MT, et al. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(6):2284-2299.
2） Powers J, Joy K, Ruscio A, et al. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. J Bone Miner Res. 2013;28(12):2570-2576.
3） Vadiveloo T, Donnan PT, Leese GP. A population-based study of the epidemiology of chronic hypoparathyroidism. J Bone Miner Res. 2018;33(3):478-485.
4） Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013;1(4):275-283.
5） Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target organ involvement, treatment, and challenges for future research. J Bone Miner Res. 2011;26(10):2317-2337.
6） Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. N Engl J Med. 2008;359(4):391-403.
7） Zuckerman JM, Assimos DG. Hypocitraturia: pathophysiology and medical management. Rev Urol. 2009;11(3):134-144.
8） Natpara USPI (recent major change 2018, accessed 30 Aug 2024). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125511s020lbl.pdf
9） Forteo USPI (recent major change 2020, accessed 30 Aug 2024). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021318s054lbl.pdf
10） Forsteo EPAR – Scientific Discussion. 2005. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/forsteo-epar-scientific-discussion_en.pdf
11） Natpar EPAR - Public Assessment Report, 2017. Accessed 30 Aug 2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/natpar-epar-public-assessment-report_en.pdf
12） Jerome CP, Burr DB, Van Bibber T, et al. Treatment with human parathyroid hormone (1-34) for 18 months increases cancellous bone volume and improves trabecular architecture in ovariectomized cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis). Bone. 2001;28(2):150-159.
13） Jimenez C, Yang Y, Kim HW, et al. Primary hyperparathyroidism and osteosarcoma: examination

of a large cohort identifies three cases of fibroblastic osteosarcoma. J Bone Miner Res. 2005;20(9):1562-1568.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

23） Forteo Patient Registry. Accessed 30 Aug 2024. https://www.rtihs.org/publications/long-term-cancer-surveillance-five-year-update-forteo-patient-registry-surveillance

24） Stidl R, Denne M, Goldstine J, et al. Polyethylene Glycol Exposure with Antihemophilic Factor (Recombinant), PEGylated (rurioctocog alfa pegol) and Other Therapies Indicated for the Pediatric Population: History and Safety. Pharmaceuticals (Basel). 2018;11(3).

25） Webster R, Didier E, Harris P, et al. PEGylated proteins: evaluation of their safety in the absence of definitive metabolism studies. Drug Metab Dispos. 2007;35(1):9-16.

26） 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.

27） Ivens IA, Achanzar W, Baumann A, et al. PEGylated biopharmaceuticals: current experience and

considerations for nonclinical development. Toxicol Pathol. 2015;43(7):959-983.

28） Forsteo SmPC (latest renewal 2013, accessed 30 Aug 2024). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forsteo-epar-product-information_en.pdf

29） Natpar SmPC (latest renewal 2022, accessed 30 Aug 2024). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/natpar-epar-product-information_en.pdf

2.7.6 項の参考文献

1） Winer KK, Yanovski JA, Cutler GB Jr. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. JAMA. 1996;276(8):631-636.

2） Briefing Document, BLA #125511 Natpara. 2014.

3） BLA #125511, Natpara. Center for Drug Evaluation and Research, Food & Drug Administration. 2015. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125511Orig1s000AdminCorres.pdf.

4） Khurana M, Zadezensky I, Lowy N, et al. Use of a systems pharmacology model based approach toward dose optimization of Parathyroid hormone therapy in hypoparathyroidism. Clinical Pharmacology & Ther. 2018.

5） Shirado O, Doi T, Akai M, et al. An outcome measure for Japanese people with chronic low back pain: an introduction and validation study of Japan Low Back Pain Evaluation Questionnaire. Spine (Phila Pa 1976). 2007;32(26):3052-9.

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

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

2.7.6　個々の試験のまとめ

帝人ファーマ株式会社

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　臨床試験一覧

表 2.7.6.1-1 臨床開発プログラムに含めた臨床試験一覧

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

2.7.6.2　健康成人を対象に ACP-014 の安全性、忍容性、薬力学、及び薬物動態を評価する無作為化、プラセボ対照、用量漸増、単回及び反復投与試験（第 I 相試験）［5.3.3.1-1 海外 CT-103 試験（評価資料）］

2.7.6.2.1　治験の概要

表 2.7.6.2-1 治験の方法

項　　目	内　　容
治験実施計画書番号	CT-103
実施施設	オーストラリア（1 施設）
開発のフェーズ	第I相試験
治験期間	最初の被験者の同意取得日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終観察日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
目的	健康成人を対象としたプラセボ対照、二重盲検比較試験において、ACP-014（TransCon PTH、一般名：パロペグテリパラチド）の単回皮下投与時［3.5、12、32、48、72、100、及び 124 µg（最大 152 µg）］及び反復皮下投与時［3.5、7、12、16、20、24、32、及び 40 µg（最大 48 µg）/日］の安全性、薬物動態、及び抗体反応を検討する。
治験デザイン及び方法	治験デザイン： 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（SAD）／反復投与用量漸増（MAD）試験 治験方法： SAD コホートの被験者は Day −2 から Day 5 の朝まで実施医療機関に入所し、MAD コホートの被験者は Day −2 から Day 14 の朝まで入所した。 本治験のパート 1 は、各 10 名の最大 8 つの SAD コホートで構成された。SAD コホートでは、各コホートの被験者 10 名を ACP-014 群 8 名及びプラセボ群 2 名に無作為化して、シリンジ及び注射針を用いて治験薬を腹部に単回皮下投与した。ACP-014 の用量は、コホートごとに副甲状腺ホルモン（PTH 1-34）として 3.5、12、32、48、72、100、及び 124 µg（最大 152 µg）とし、低用量コホートから順に投与した。用量は、用量制限毒性（DLT）が認められるまで、又は治験担当医師及び治験依頼者の医学専門家によって次のコホートへの移行が安全ではないと判断されるまで漸増した。 パート 2 は、各 10 名（ACP-014 群 8 名、プラセボ群 2 名）の最大 9 つの MAD コホートで構成された。投与期間は PTH 濃度がほぼ定常状態に到達すると予測される 10 日間とし、シリンジ及び注射針を用いて治験薬を 1 日 1 回腹部に皮下投与した。ACP-014 の用量は、コホートごとに PTH として 3.5、7、12、16、20、24、32、及び 40 µg（最大 48 µg）/日とし、低用量コホートから順に投与した。開始用量である 3.5 µg MAD は、単回投与に対する予想される累積係数の 3 に安全性マージンを加味して SAD 用量の 10 分の 1 と設定し、32 µg SAD コホート終了後に投与開始した。用量は、用量制限毒性（DLT）が認められるまで、又は治験担当医師及び治験依頼者の医学専門家によって次のコホートへの移行が安全ではないと判断されるまで漸増した。 SAD 及び MAD の各コホート 10 名のうち、8 名（男女各 4 名が理想）に ACP-014 を単回投与又は 10 日間反復投与し、2 名（男女各 1 名が理想）にプラセボを単回投与又は 10 日間反復投与した。 被験者の安全性確保のため、SAD 及び MAD コホートの高用量群では、追加の安全策として、治験担当医師及び治験依頼者の医学専門家の判断に基づきセンチネル被験者に投与することを検討することとした。

表 2.7.6.2-1 治験の方法（続き）

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>治験デザイン及び
方法
（続き）</td><td>被験者が治験を完了する前にDLT以外の理由で治験薬投与を中止した場合、又はすべての評価を完了しなかった場合には、追加で代わりの被験者を同じコホートに登録することとした。</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>計画時：最大 170 名
本治験は探索的な試験であり、検出力に基づいた症例数設計は実施しなかった。各コホートの被験者数を 10 名に設定した理由は、SAD 及び MAD 後の安全性、忍容性、PD の Proof of Concept、及び PK に関する情報を得るためであった。

解析時：各解析対象集団の被験者数は以下のとおりであった。
<table>
<tr><th rowspan="2">Population</th><th colspan="2">SAD Cohorts</th><th colspan="2">MAD Cohorts</th></tr>
<tr><th>ACP-014</th><th>Placebo</th><th>ACP-014</th><th>Placebo</th></tr>
<tr><td>Safety</td><td>56</td><td>13</td><td>50</td><td>13</td></tr>
<tr><td>PD</td><td>56</td><td>13</td><td>50</td><td>13</td></tr>
<tr><td>PK</td><td>56</td><td>0</td><td>48</td><td>0</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>診断及び主な組入れ基準</td><td>1. BMI が 18.5～27 kg/m^2 の 18～60 歳の健康な成人男女
2. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）並びに B 型及び C 型肝炎の血清が陰性の者
3. スクリーニング時の 25-(OH)ビタミン D 値が 50 nmol/L（20 ng/mL）以上の者
4. 副甲状腺機能亢進症、副甲状腺機能低下症、高カルシウム血症、高カルシウム尿症、腎結石、家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症、骨軟化症、パジェット病、骨粗鬆症、若しくは何らかの代謝性骨疾患、又は骨への放射線療法の治療歴がない者</td></tr>
<tr><td>治験薬、
投与量及び投与方法</td><td>治験薬：
ACP-014（ロット番号：1071827）
プラセボ（ロット番号：1071891）
ACP-014 は PTH（1-34）として 0.4 mg/mL を含有する溶液をガラスバイアルで提供された。
プラセボも外観が同様のガラスバイアルで提供された。

投与量：
パート 1：ACP-014 の用量は PTH（1-34）として 3.5、12、32、48、72、100、及び 124 μg（最大 152 μg）であった。
パート 2：ACP-014 の用量は PTH（1-34）として 3.5、7、12、16、20、24、32、40 μg（最大 48 μg）/日であった。

投与方法：
パート 1：治験薬をシリンジ及び注射針を用いて腹部に単回皮下投与した。
パート 2：治験薬をシリンジ及び注射針を用いて 1 日 1 回 10 日間連日皮下投与した。</td></tr>
<tr><td>被験者ごとの治験期間</td><td>スクリーニング期間を含めて、パート 1 は最長 35 日間、パート 2 は最長 44 日間であった。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.2-1 治験の方法（続き）

項　　目	内　　容
評価項目	薬物動態評価項目 · 血漿中遊離 PTH 濃度：遊離 PTH（1-34）及び遊離 PTH（1-33）の測定値を合計 · 血漿中総 PTH 濃度：プロドラッグ中の PTH、遊離 PTH 及び内因性 PTH を合わせて測定 · 血漿中総 PTH（1-34）濃度：プロドラッグ中の PTH（1-34）及び遊離 PTH（1-34）を合わせて測定 · 血漿中メトキシポリエチレングリコール（mPEG）濃度：遊離 mPEG 濃度、及びプロドラッグに結合した mPEG 濃度を合わせて測定 薬力学評価項目 · アルブミン補正血清カルシウム濃度 · カルシウム分画排泄率（FECa） · 血清又は血漿中の Intact PTH（1-84） · 骨代謝マーカー［血清骨型アルカリホスファターゼ（BSAP）、血清 I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド（P1NP）、尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド（NTx）、及び血清 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（CTx）］ · 血清リン濃度及びマグネシウム濃度 · 尿中リン濃度及びマグネシウム濃度 · 血清 1,25-$(OH)_2$ ビタミン D 濃度 安全性評価項目 · 有害事象（有害事象及び重篤な有害事象の発現割合） · 局所所見 · 臨床検査［生化学検査（特に血清カルシウム値）及び血液学的検査］ · 抗 PTH 抗体及び抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体反応 · バイタルサイン測定 · 理学的検査所見 · 12 誘導心電図
解析対象集団	本治験の解析には以下の 3 つの解析対象集団を用いた。データは実際の投与に基づき解析した。 1. 安全性解析対象集団 治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。 2. 薬力学解析対象集団 無作為化後に治験薬を 1 回以上投与され、1 つ以上の PD データを有するすべての被験者と定義した。 3. 薬物動態解析対象集団 無作為化後に治験薬を 1 回以上投与され、主要な PK データが十分かつ解釈可能と判断されたすべての被験者と定義した。

表 2.7.6.2-1 治験の方法（続き）

項　　目	内　　容
統計手法	1.　人口統計学的特性及びベースライン特性 安全性解析対象集団を対象にコホート別及び投与群別に集計した。 2.　薬力学 PD 解析は PD 解析対象集団に基づき行った。各 PD パラメータの時点ごとの値及びベースラインからの変化量を要約した。一部の PD パラメータではベースラインからの変化率を示した。得られたすべてのデータは必要に応じて一覧表にし、記述統計量を用いてコホートごとに要約した。 3.　薬物動態 血漿中総 PTH、総 PTH（1-34）、遊離 PTH、遊離 PTH（1-34）、遊離 PTH（1-33）及び mPEG 濃度を用いて、それぞれの PK パラメータを求めた。用量で調整した PK パラメータ（AUC_t、AUC_{inf}、AUC_τ、及び C_{max}）は、総 PTH、遊離 PTH、遊離 PTH（1-34）、及び mPEG の各 PK パラメータの算出値を用量（μg）で割って算出した。必要に応じて SAD 及び MAD データを用いて AUC 及び C_{max} の用量比例性を評価した。 4.　安全性 本治験では治験薬投与下で発現した有害事象を集計した。臨床検査値異常を含むすべての安全性データは、安全性解析対象集団を対象に記述的に解析した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 20.0 を用いて、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコーディングした。有害事象の因果関係は、Definite（明らかに関連あり）、Probable（おそらく関連あり）、Possible（関連あるかもしれない）、Unlikely/Remote（おそらく関連なし）、及び Unrelated/Not Related（関連なし）で評価し、「明らかに関連あり、おそらく関連あり、及び関連あるかもしれない」を関連ありと判定した。

2.7.6.2.2　被験者の内訳

SAD コホートの被験者の内訳を表 2.7.6.2-2 に、MAD コホートの被験者の内訳を表 2.7.6.2-3 に示す。

SAD コホート全体で、59 名が ACP-014 群に、13 名がプラセボ群に無作為に割り付けられ、治験薬の単回投与を受けた。このうち、治験を完了した被験者は ACP-014 群で 55/59 名（93.2%）、プラセボ群で 12/13 名（92.3%）であった。治験を早期中止した被験者は、ACP-014 群で 4/59 名（6.8%）、プラセボ群で 1/13 名（7.7%、3.5 μg SAD コホート）であった。

MAD コホート全体で、54 名が ACP-014 群に、14 名がプラセボ群に無作為に割り付けられ、治験薬の投与を 1 回以上受けた。このうち、治験を完了した被験者は ACP-014 群で 46/54 名（85.2%）、プラセボ群で 10/14 名（71.4%）であった。治験を早期中止した被験者は ACP-014 群で 8/54 名（14.8%）、プラセボ群で 4/14 名（28.6%）であった。ACP-014 群で治験を早期中止した 2 名（12 μg MAD コホート）は誤投与のため初回投与後に投与を中止したが、その後代わりの 2 名が組み入れられた。プラセボ群で治験を早期中止した 1 名（12 μg MAD コホート）では Day 4 にカテーテル留置部位静脈炎が発現し、治験薬の投与を中止したが、その後代わりの 1 名が組み入れられた。

表 2.7.6.2-2 被験者の内訳（SAD コホート、登録されたすべての被験者）

Disposition	Treatment Assignment								
	3.5 µgPTH	12 µgPTH	32 µgPTH	48 µgPTH	72 µgPTH	100 µgPTH	124 µgPTH	Total ACP-014 Subjects	Placebo [c]
Randomized [a]	8	8	8	9	8	9	9	59	13
Safety population [b]	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (88.9%)	8 (100.0%)	8 (88.9%)	8 (88.9%)	56 (94.9%)	13 (100.0%)
Completed	8 (100.0%)	8 (100.0%)	7 (87.5%)	8 (88.9%)	8 (100.0%)	8 (88.9%)	8 (88.9%)	55 (93.2%)	12 (92.3%)
Subjects withdrawn early:	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)	4 (6.8%)	1 (7.7%)
Excluded after Enrollment [d]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)	3 (5.1%)	0 (0.0%)
Subject Request [e]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)
Other [f]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.7%)

Source:［5.3.3.1-1　CT-103 試験 Table 14.1.1.1］

[a] Includes all subjects assigned to a treatment group.

[b] Includes all subjects who received at least one dose of study drug.

[c] Consists of pooled dosage placebo groups.

[d] Subjects excluded after enrollment and replaced (prior to dosing, therefore not included in the Safety Population): 48 µg PTH cohort, 100 µg PTH cohort, 124 µg PTH cohort.

[e] One subject was withdrawn due to personal reason on Study Day 3.

[f] One subject was withdrawn due to the occurrence of the SAE of bacteremia on Study Day 4.

Note: The denominator for the percentages is the number of subjects randomized.

表 2.7.6.2-3 被験者の内訳（MAD コホート、登録されたすべての被験者）

Disposition	Treatment Assignment							
	3.5 µgPTH	7 µgPTH	12 µgPTH	16 µgPTH	20 µgPTH	24 µgPTH	Total ACP-014 Subjects	Placebo [c]
Randomized [a]	10	8	10	10	8	8	54	14
Safety population [b]	8 (80.0%)	8 (100.0%)	10 (100.0%)	8 (80.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	50 (92.6%)	13 (92.9%)
Completed	8 (80.0%)	8 (100.0%)	8 (80.0%)	6 (60.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	46 (85.2%)	10 (71.4%)
Subjects withdrawn early:	2 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)	4 (40.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (14.8%)	4 (28.6%)
Excluded after Enrollment [d]	2 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (7.4%)	1 (7.1%)
Subject Request	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)
Investigator Decision	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.7%)	0 (0.0%)
Other [e]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	3 (21.4%)

Source:［5.3.3.1-1　CT-103 試験 Table 14.1.1.2］

[a] Includes all subjects assigned to a treatment group.

[b] Includes all subjects who received at least one dose of study drug. Note: Two subjects were withdrawn early by Investigator decision after one day of dosing (12 µg PTH) and replaced. One subject was withdrawn due to unrelated SAE after 4 days of treatment (Placebo) and replaced. These subjects are included in the Safety Population.

[c] Consists of pooled dosage placebo groups.

[d] Subjects excluded after enrollment and replaced (prior to dosing, therefore not included in the Safety Population): 3.5 µg PTH cohort, 16 µg PTH cohort, Placebo group.

[e] One subject (16 µg PTH) received all 10 doses, but then left prior to Day 14 due to a family emergency. One subject (placebo) was withdrawn due to unrelated SAE of catheter-site phlebitis after 4 days of treatment and replaced. Two subjects (placebo) withdrew due to personal reasons.

Note: The denominator for the percentages is the number of subjects randomized.

2.7.6.2.3 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

SAD コホートの人口統計学的特性を表 2.7.6.2-4 に、MAD コホートの人口統計学的特性を表 2.7.6.2-5 に示す。

SAD コホートの平均年齢は ACP-014 群で 27.5 歳、プラセボ群で 28.6 歳であり、性別は女性が ACP-014 群で 29/56 名（51.8%）、プラセボ群で 7/13 名（53.8%）であった。大部分の被験者は白人であり、BMI の平均値は群間で類似していた（ACP-014 群 : 22.7 kg/m^2、プラセボ群 : 23.4 kg/m^2）。

MAD コホートの平均年齢は ACP-014 群で 28.2 歳、プラセボ群で 25.0 歳であり、性別は女性が ACP-014 群で 22/50 名（44.0%）、プラセボ群で 6/13 名（46.2%）であった。大部分の被験者は白人であり、BMI の平均値は群間で類似していた（ACP-014 群 : 23.1 kg/m^2、プラセボ群 : 22.7 kg/m^2）。

本治験では、全体で 9 名（7%）がアジア人であった。

表 2.7.6.2-4 人口統計学的特性（SAD コホート、安全性解析対象集団）

Parameter		Treatment Assignment								
		3.5 µg PTH (N=8)	**12 µg PTH (N=8)**	**32 µg PTH (N=8)**	**48 µg PTH (N=8)**	**72 µg PTH (N=8)**	**100 µg PTH (N=8)**	**124 µg PTH (N=8)**	**Total ACP-014 Subjects (N=56)**	**Placebo[1] (N=13)**
Gender	N	8	8	8	8	8	8	8	56	13
	Female	5 (62.5%)	5 (62.5%)	4 (50.0%)	4 (50.0%)	4 (50.0%)	3 (37.5%)	4 (50.0%)	29 (51.8%)	7 (53.8%)
	Male	3 (37.5%)	3 (37.5%)	4 (50.0%)	4 (50.0%)	4 (50.0%)	5 (62.5%)	4 (50.0%)	27 (48.2%)	6 (46.2%)
Age	N	8	8	8	8	8	8	8	56	13
	Mean ± SD (SE)	31.3 ± 12.42 (4.39)	25.1 ± 5.64 (1.99)	32.4 ± 12.26 (4.33)	28.8 ± 13.04 (4.61)	25.9 ± 5.74 (2.03)	23.1 ± 3.00 (1.06)	26.1 ± 6.20 (2.19)	27.5 ± 9.20 (1.23)	28.6 ± 10.93 (3.03)
	Median (Min, Max)	26.5 (21,58)	23.0 (19,37)	28.5 (22,56)	26.5 (19,59)	25.0 (19,38)	22.0 (20,29)	24.5 (19,36)	24.0 (19,59)	25.0 (19,59)
Height (cm)	N	8	8	8	8	8	8	8	56	13
	Mean ± SD (SE)	174.0 ± 9.53 (3.37)	173.5 ± 8.45 (2.99)	171.3 ± 9.74 (3.44)	176.8 ± 8.01 (2.83)	178.1 ± 8.41 (2.97)	171.8 ± 5.63 (1.99)	170.8 ± 11.41 (4.03)	173.7 ± 8.80 (1.18)	169.7 ± 10.73 (2.98)
	Median (Min, Max)	170.5 (163, 187)	172.0 (163,184)	172.0 (155,183)	177.5 (165,186)	178.5 (164,189)	171.5 (163,179)	166.0 (158,191)	174.0 (155,191)	166.0 (156,188)
Weight (kg)	N	8	8	8	8	8	8	8	56	13
	Mean ± SD (SE)	71.5 ± 9.80 (3.46)	67.4 ± 14.08 (4.98)	63.6 ± 12.37 (4.38)	75.6 ± 9.80 (3.46)	71.6 ± 12.98 (4.59)	66.5 ± 8.14 (2.88)	66.3 ± 5.65 (2.00)	68.9 ± 10.86 (1.45)	67.8 ± 11.01 (3.05)
	Median (Min, Max)	71.0 (55,86)	60.0 (54,89)	66.5 (46,83)	70.5 (67,92)	69.5 (57,94)	67.0 (53,78)	65.5 (56,73)	68.5 (46,94)	67.0 (53,84)
BMI (kg/m^2)	N	8	8	8	8	8	8	8	56	13
	Mean ± SD (SE)	23.5 ± 1.77 (0.63)	22.2 ± 2.77 (0.98)	21.5 ± 2.10 (0.74)	24.2 ± 2.15 (0.76)	22.4 ± 2.27 (0.80)	22.5 ± 2.26 (0.80)	23.0 ± 3.40 (1.20)	22.7 ± 2.45 (0.33)	23.4 ± 2.04 (0.57)
	Median (Min, Max)	24.3 (21,25)	21.6 (19,26)	21.5 (19,25)	24.4 (21,27)	22.7 (19,26)	22.4 (19,26)	22.2 (19,28)	22.6 (19,28)	23.8 (19,27)
Race	N	8	8	8	8	8	8	8	56	13
	White	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	7 (87.5%)	6 (75.0%)	8 (100.0%)	53 (94.6%)	12 (92.3%)
	Asian	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)	1 (7.7%)
	Unknown	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
	Multiple	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ethnicity	N	8	8	8	8	8	8	8	56	13
	Hispanic or Latino	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (3.6%)	0 (0.0%)
	Not Hispanic or Latino	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	7 (87.5%)	7 (87.5%)	54 (96.4%)	13 (100.0%)

Source:［5.3.3.1-1　CT-103 試験 Table 14.1.2.1.1］

Abbreviations: BMI = body mass index; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error

1. Consists of pooled dosage placebo groups.

表 2.7.6.2-5 人口統計学的特性（MAD コホート、安全性解析対象集団）

Parameter		Treatment Assignment							
		3.5 µg PTH (N=8)	7 µg PTH (N=8)	12 µg PTH (N=10)	16 µg PTH (N=8)	20 µg PTH (N=8)	24 µg PTH (N=8)	Total ACP-014 Subjects (N=50)	Placebo[1] (N=13)
Gender	N	8	8	10	8	8	8	50	13
	Female	2 (25.0%)	5 (62.5%)	5 (50.0%)	4 (50.0%)	1 (12.5%)	5 (62.5%)	22 (44.0%)	6 (46.2%)
	Male	6 (75.0%)	3 (37.5%)	5 (50.0%)	4 (50.0%)	7 (87.5%)	3 (37.5%)	28 (56.0%)	7 (53.8%)
Age	N	8	8	10	8	8	8	50	13
	Mean ± SD (SE)	28.5 ± 7.39 (2.61)	28.3 ± 3.69 (1.31)	25.2 ± 4.49 (1.42)	31.0 ± 4.60 (1.63)	30.0 ± 11.41 (4.04)	27.3 ± 5.52 (1.95)	28.2 ± 6.58 (0.93)	25.0 ± 3.94 (1.09)
	Median (Min, Max)	27.0 (21, 45)	28.5 (21, 33)	25.0 (19, 32)	32.0 (24, 39)	27.0 (20, 57)	24.5 (22, 38)	28.0 (19, 57)	26.0 (19, 32)
Height (cm)	N	8	8	10	8	8	8	50	13
	Mean ± SD (SE)	179.1 ± 7.57 (2.68)	172.1 ± 3.14 (1.11)	170.9 ± 9.10 (2.88)	169.9 ± 9.08 (3.21)	174.0 ± 5.61 (1.98)	173.4 ± 13.67 (4.83)	173.1 ± 8.76 (1.24)	172.8 ± 8.34 (2.31)
	Median (Min, Max)	180.5 (164, 189)	172.0 (168, 177)	172.5 (160, 189)	170.0 (158, 186)	174.5 (165, 183)	166.0 (161, 191)	173.5 (158, 191)	171.0 (162, 191)
Weight (kg)	N	8	8	10	8	8	8	50	13
	Mean ± SD (SE)	72.8 ± 13.57 (4.80)	68.8 ± 7.78 (2.75)	68.2 ± 9.04 (2.86)	68.6 ± 11.98 (4.23)	70.6 ± 5.29 (1.87)	67.1 ± 9.75 (3.45)	69.3 ± 9.56 (1.35)	68.1 ± 10.18 (2.82)
	Median (Min, Max)	74.0 (50, 91)	67.5 (56, 81)	67.5 (51, 79)	63.0 (58, 93)	69.5 (64, 80)	66.5 (56, 81)	68.0 (50, 93)	67.0 (55, 91)
BMI (kg/m^2)	N	8	8	10	8	8	8	50	13
	Mean ± SD (SE)	22.5 ± 2.85 (1.01)	23.2 ± 2.04 (0.72)	23.3 ± 2.50 (0.79)	23.7 ± 2.37 (0.84)	23.4 ± 1.88 (0.66)	22.3 ± 1.95 (0.69)	23.1 ± 2.23 (0.32)	22.7 ± 2.50 (0.69)
	Median (Min, Max)	22.8 (19, 26)	23.5 (19, 26)	23.7 (20, 27)	24.0 (20, 27)	22.8 (21, 26)	22.2 (20, 26)	23.0 (19, 27)	23.2 (19, 26)
Race	N	8	8	10	8	8	8	50	13
	White	7 (87.5%)	7 (87.5%)	8 (80.0%)	7 (87.5%)	7 (87.5%)	6 (75.0%)	42 (84.0%)	13 (100.0%)
	Asian	1 (12.5%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	6 (12.0%)	0 (0.0%)
	Multiple	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (4.0%)	0 (0.0%)
Ethnicity	N	8	8	10	8	8	8	50	13
	Hispanic or Latino	1 (12.5%)	0 (0.0%)	3 (30.0%)	3 (37.5%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	10 (20.0%)	1 (7.7%)
	Not Hispanic or Latino	7 (87.5%)	8 (100.0%)	7 (70.0%)	5 (62.5%)	6 (75.0%)	7 (87.5%)	40 (80.0%)	12 (92.3%)

Source: ［5.3.3.1-1　CT-103 試験 Table 14.1.2.1.2］

Abbreviations: BMI = body mass index; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error

1. Consists of pooled dosage placebo groups.

2.7.6.2.4　薬物動態の結果

MAD コホートでの反復皮下投与後の遊離 PTH の薬物動態パラメータの概要を表 2.7.6.2-6 に示す。

ACP-014 から放出された血漿中遊離 PTH は、10 回目投与後にほぼ定常状態に達し、そのときの半減期（$t_{1/2}$）は約 60 時間であり、用量依存的に増加する傾向が認められた。24 時間の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するプロファイルが示された。PTH(1-84)濃度の基準範囲は 10～65 pg/mL であり、PTH（1-34）の分子量はその約 40%であることから、PTH（1-34）濃度の基準範囲は約 4～26 pg/mL と算出された。

表 2.7.6.2-6 反復皮下投与後の遊離 PTH の薬物動態パラメータの概要（MAD コホート、薬物動態解析対象集団）

Free PTH in Neat Plasma, Estimated	Dose			
	12 µg PTH (N=8)	16 µg PTH (N=8)	20 µg PTH (N=8)	24 µg PTH (N=8)
Parameter	Day 10	Day 10	Day 10	Day 10
AUC_{0-t}(h*pg/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]
C_{24h}(pg/mL)	4.09 (19.2) [5]	5.44 (14.9) [5]	5.39 (25.8) [6]	8.76 (25.7) [3]
T_{max} (h)	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]
AR_{AUC}	NC [0]	NC [0]	NC [0]	NC [0]
AR_{Cmax}	NC [0]	NC [0]	NC [0]	NC [0]
Free PTH:Total PTH (AUC_{0-t})	0.000897 (15.6) [5]	0.000902 (44.0) [5]	0.000694 (23.6) [5]	0.00102 (50.6) [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:［5.3.3.1-1　CT-103 試験 Table 14.2.1-4］

Abbreviations: n = number of observations; N = number of subjects dosed; NC = not calculated.

Note: Geometric mean (CV%) [n] data are presented, except a Median (min-max); Dosing error on Day 1 & 2 for all subjects in the 7 µg PTH dose group, actual dose received was 8.96 µg. Day 1 parameters are based on the actual dose received.

2.7.6.2.5　薬力学の結果

（1）アルブミン補正血清カルシウム及びカルシウム分画排泄率

アルブミン補正血清カルシウム濃度は、32 µg PTH 以上のすべての単回投与後、及び 12 µg PTH 以上のすべての反復投与後に用量依存的な増加を示した。ACP-014 群の 72 µg SAD 以上のコホート及び ACP-014 群の 20 µg MAD 以上のコホートでは、軽度の高カルシウム血症が認められたが、尿中 FECa は基準値上限（ULN）（2%）以下で十分にコントロールされており、ベースラインからの意味のある変化は認められなかった。

（2）骨代謝マーカー

MAD コホートの BSAP 濃度の変化率の推移を図 2.7.6.2-1 に示す。

骨芽細胞特異的な骨形成マーカーである BSAP 及び P1NP が増加しなかったことから、持続的静脈内投与に類似するプロファイルから予想されるように、血漿中遊離 PTH 濃度は算出された基準範囲に保たれることで ACP-014 は骨形成を促進しないことが示唆された。

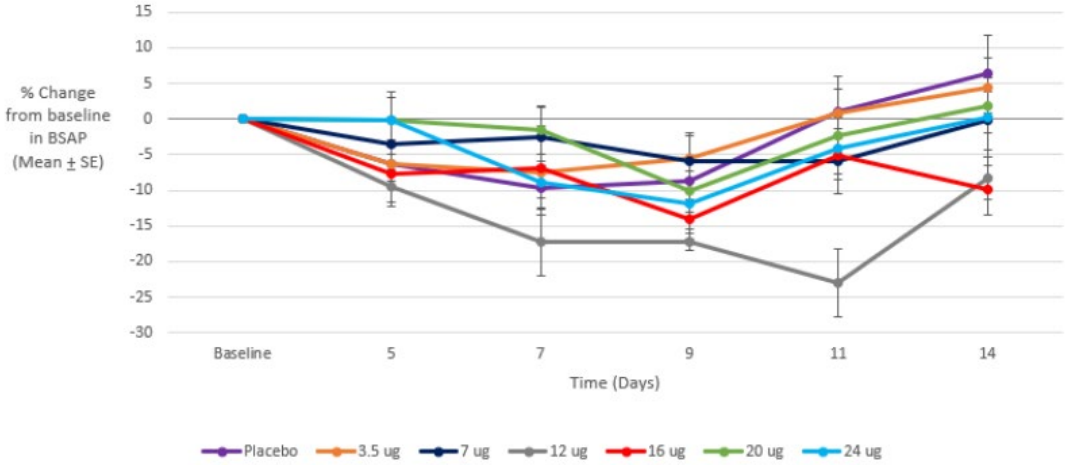


図 2.7.6.2-1 BSAP 濃度のベースラインからの変化率の推移（MAD コホート、安全性解析対象集団）

Source:［5.3.3.1-1　CT-103 試験 Table 14.3.4.5.6］

破骨細胞特異的な骨吸収マーカーである CTx は 16 μg/日以上の反復投与後に若干の増加を示したが、その他の破骨細胞特異的な骨吸収マーカーである NTx では増加は認められなかった。ACP-014 群の 16 及び 20 μg MAD コホートでの NTx は Day 9 にプラセボ群を上回る増加を一時的に示した。

（3）その他の薬力学検査

血清リン濃度は ACP-014 群で減少傾向を示した。血清マグネシウム濃度は MAD コホート、特に 16 μg MAD 以上では、プラセボ群と比較して ACP-014 群で増加傾向を示した。1,25-$(OH)_2$ ビタミン D 濃度は投与前後で顕著な差が認められなかったが、これは予想どおりであった。健康成人では 1,25-$(OH)_2$ ビタミン D 濃度は基準範囲であり、内因性 PTH が単に外因性 PTH で置換されただけであるため、顕著な変化は示されなかったと考えられた。

2.7.6.2.6　安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

SAD コホートでは、すべての被験者が治験薬の単回投与を受けた。

MAD コホートでは、以下の数名を除き 10 日間の治験薬投与を受けた。

ACP-014 群の 12 μg MAD コホートの 2 名は、治験薬の初回投与時に誤投与が発生したために治験が中止され、他の被験者に交代した。また、プラセボ群の 12 μg MAD コホートの 1 名は、4 回投与後に重篤な有害事象のために治験が中止され、他の被験者に交代した。

ACP-014 群の 16 μg MAD コホートの 1 名は個人的理由のために 1 回の治験薬投与が行われなかった。ACP-014 群の 20 μg MAD コホートの 1 名は有害事象のために 1 回の治験薬投与が行われなかった。また、ACP-014 群の 24 μg MAD コホートの 5 名は主として有害事

象のために 1 回以上の治験薬投与が行われず、投与回数は 6、8 及び 9 回が各 1 名、7 回が 2 名であった。

プラセボ群では、有害事象のために他の被験者に交代した 1 名以外に、24 μg MAD コホートの 2 名が有害事象のためにそれぞれ 3 回及び 4 回の治験薬投与が行われなかった。

(2) 有害事象の発現状況

SAD コホートの有害事象の発現状況を表 2.7.6.2-7 に、MAD コホートの有害事象の発現状況を表 2.7.6.2-8 に示す。

ACP-014 群では、治験薬と関連のある重篤な有害事象又は高度の有害事象は認められなかった。

SAD コホートで治験期間中に有害事象が発現した被験者は、ACP-014 群では 23/56 名（41.1%）、プラセボ群では 3/13 名（23.1%）であった。ACP-014 群の 48、100、及び 124 μg SAD コホートでは、他のコホートと比較して有害事象の発現割合が高かった。重篤な有害事象は ACP-014 群の 12 μg SAD コホートの 1 名（カテーテル留置部位静脈炎）及びプラセボ群の 1 名（菌血症）で認められた。いずれも治験薬と関連なしと判定され、後遺症なく回復した。

MAD コホートで治験期間中に有害事象が発現した被験者は、ACP-014 群では 33/50 名（66.0%）、プラセボ群では 9/13 名（69.2%）であった。ACP-014 群の 20 μg MAD コホートでは、他のコホートと比較して有害事象の発現割合が低かった。重篤な有害事象は ACP-014 群の 12 μg MAD コホートの 1 名（好中球減少症）とプラセボ群の 1 名（カテーテル留置部位静脈炎）に認められた。いずれも治験薬と関連なしと判定され、後遺症なく回復した。

表 2.7.6.2-7 SOC 及び PT 別の治験治療下で認められた有害事象（SAD コホート、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Treatment Assignment								
	3.5 µg PTH (N=8)	12 µg PTH (N=8)	32 µg PTH (N=8)	48 µg PTH (N=8)	72 µg PTH (N=8)	100 µg PTH (N=8)	124 µg PTH (N=8)	Total ACP-014 Subjects (N=56)	Placebo[1] (N=13)
全体	1 (12.5%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)	6 (75.0%)	2 (25.0%)	4 (50.0%)	4 (50.0%)	23 (41.1%)	3 (23.1%)
眼障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
眼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
胃腸障害	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	4 (7.1%)	0 (0.0%)
腹部膨満	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
腹痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
悪心	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	6 (10.7%)	0 (0.0%)
カテーテル留置部位紅斑	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
カテーテル留置部位疼痛	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
カテーテル留置部位静脈炎	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
疲労	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)	0 (0.0%)
注射部位疼痛	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
口渇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	3 (5.4%)	1 (7.7%)
足部白癬	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
上気道感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)	0 (0.0%)
菌血症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.7%)
代謝および栄養障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
高カルシウム血症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	5 (8.9%)	0 (0.0%)
背部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)	0 (0.0%)
筋骨格痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
筋肉痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)	0 (0.0%)
神経系障害	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)	4 (50.0%)	1 (12.5%)	3 (37.5%)	1 (12.5%)	13 (23.2%)	1 (7.7%)
灼熱感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
浮動性めまい	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	6 (10.7%)	0 (0.0%)
体位性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	3 (5.4%)	0 (0.0%)
味覚異常	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (37.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (7.1%)	1 (7.7%)
嗜眠	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
失神寸前の状態	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (3.6%)	1 (7.7%)
月経困難症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (3.6%)	1 (7.7%)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)	0 (0.0%)
皮膚乾燥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
そう痒症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)

Source:［5.3.3.1-1　CT-103 試験 Table 14.3.1.2.1］

SOC and PT coded using MedDRA Version 20.0. Subjects are only counted once in each SOC and PT; subjects may be counted in more than 1 PT within a SOC thus PT percentages may not sum to the SOC percentage. Only TEAEs are presented which are defined as events with an AE onset date greater than or equal to the first dose injection date. Only occurrences of ≥1 event of a System Organ Class or Preferred Term are included in this Table.

1. Consists of pooled dosage placebo groups.

表 2.7.6.2-8 SOC 及び PT 別の治験治療下で認められた有害事象（MAD コホート、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Treatment Assignment							
	3.5 µg PTH (N=8)	7 µg PTH (N=8)	12 µg PTH (N=10)	16 µg PTH (N=8)	20 µg PTH (N=8)	24 µg PTH (N=8)	Total ACP-014 Subjects (N=50)	Placebo[1] (N=13)
全体	6 (75.0%)	6 (75.0%)	7 (70.0%)	4 (50.0%)	3 (37.5%)	7 (87.5%)	33 (66.0%)	9 (69.2%)
血液およびリンパ系障害	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.0%)	0 (0.0%)
小球性貧血	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
好中球減少症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
心臓障害	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	3 (37.5%)	5 (10.0%)	1 (7.7%)
動悸	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	3 (37.5%)	4 (8.0%)	1 (7.7%)
頻脈	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	2 (4.0%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (4.0%)	0 (0.0%)
耳痛	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (4.0%)	0 (0.0%)
眼障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.7%)
眼刺激	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.7%)
胃腸障害	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)	4 (8.0%)	1 (7.7%)
腹部不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
腹部膨満	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
腹痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
口内乾燥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
悪心	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (4.0%)	1 (7.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (12.5%)	2 (25.0%)	1 (10.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	3 (37.5%)	10 (20.0%)	5 (38.5%)
カテーテル留置部位内出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
カテーテル留置部位血腫	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
カテーテル留置部位炎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
カテーテル留置部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (2.0%)	3 (23.1%)
カテーテル留置部位静脈炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)	4 (8.0%)	3 (23.1%)
胸痛	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
疲労	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.0%)	0 (0.0%)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
注射部位そう痒感	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
発熱	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	4 (8.0%)	0 (0.0%)
胃腸炎	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
上気道感染	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	3 (6.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.2-8 SOC 及び PT 別の治験治療下で認められた有害事象（MAD コホート、安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Treatment Assignment							
	3.5 µg PTH (N=8)	7 µg PTH (N=8)	12 µg PTH (N=10)	16 µg PTH (N=8)	20 µg PTH (N=8)	24 µg PTH (N=8)	Total ACP-014 Subjects (N=50)	Placebo[1] (N=13)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
転倒	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
臨床検査	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
血小板数増加	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	2 (4.0%)	0 (0.0%)
高カルシウム血症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	2 (4.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (20.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	5 (10.0%)	0 (0.0%)
背部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.0%)	0 (0.0%)
筋骨格痛	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	3 (6.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	2 (25.0%)	3 (37.5%)	5 (50.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	4 (50.0%)	15 (30.0%)	5 (38.5%)
灼熱感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
浮動性めまい	1 (12.5%)	3 (37.5%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (10.0%)	1 (7.7%)
体位性めまい	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	3 (6.0%)	1 (7.7%)
頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	3 (37.5%)	6 (12.0%)	3 (23.1%)
感覚鈍麻	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.7%)
失神寸前の状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	3 (6.0%)	0 (0.0%)
緊張性頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
精神障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.7%)
感情不安定	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.7%)
生殖系および乳房障害	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
月経困難症	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)	3 (6.0%)	0 (0.0%)
呼吸困難	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
鼻出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
鼻閉	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	4 (8.0%)	1 (7.7%)
皮膚炎	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
接触皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
発疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (2.0%)	1 (7.7%)
脂漏性皮膚炎	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
血管障害	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
静脈炎	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)

Source:［5.3.3.1-1　CT-103 試験 Table 14.3.1.2.2］

SOC and PT coded using MedDRA Version 20.0. Subjects are only counted once in each SOC and PT; subjects may be counted in more than 1 PT within a SOC thus PT percentages may not sum to the SOC percentage. Only TEAE are presented which are defined as events with an AE onset date greater than or equal to the first dose injection date. Only occurrences of ≥1 event of a System Organ Class or Preferred Term are included in this Table.

1. Consists of pooled placebo groups.

（3）比較的よくみられた有害事象

SADコホートのACP-014群で多く認められた有害事象は、浮動性めまい（6/56名、10.7%）、頭痛（4/56名、7.1%）、及び体位性めまい（3/56名、5.4%）であった。

MADコホートのACP-014群で多く認められた有害事象は、頭痛（6/50名、12.0%）、浮動性めまい（5/50名、10.0%）、動悸及びカテーテル留置部位静脈炎（各4/50名、8.0%）、並びに上気道感染、筋骨格痛、体位性めまい、及び失神寸前の状態（各3/50名、6.0%）であった。血管拡張症状（起立性頻脈／動悸、起立性めまい、起立性低血圧、失神等）が、24 μg MADコホートの6/7名の女性（ACP-014群で4名、プラセボ群で2名）に認められた。12 μg MADコホートの2名は、Day 1に誤って120 μg PTHが投与されたため、治験薬の投与を中止した。この誤投与を受けた2名のうち、1名には有害事象は発現しなかったが、もう1名では投与15分後に軽度の浮動性めまい（関連あるかもしれない）、投与1日後に軽度の頭痛（関連あるかもしれない）、投与2日後に軽度の疲労（おそらく関連なし）、投与3日後に中等度のカテーテル留置部位静脈炎（おそらく関連なし）が認められた。治験薬投与を中止した2名に代わり、新たに2名を12 μg MADコホートに組み入れた。プラセボ群で最も多く認められた有害事象は、頭痛及びカテーテル留置部位静脈炎（各3/13名、23.1%）であった。

（4）重症度別の有害事象

SADコホートのACP-014群で認められた有害事象のほとんどは軽度であった。中等度の有害事象はACP-014群で6件認められ、内訳は頭痛（2/56名、3.6%）、失神寸前の状態、体位性めまい、筋肉痛、及び高カルシウム血症（各1/56名、1.8%）であった。これら事象のうち、筋肉痛、体位性めまい、及び1件の頭痛は、治験担当医師によって治験薬と関連ありと判定された。また、高カルシウム血症は治験担当医師によって治験薬と明らかに関連ありと判定された。プラセボ群では、中等度の有害事象（頭痛及び低血圧）が2件認められた。高度の有害事象は、ACP-014群で1件（カテーテル留置部位静脈炎）、プラセボ群で1件（菌血症）認められた。いずれも重篤な有害事象であったが、治験薬と関連なしと判定された。

MADコホートのACP-014群で認められた有害事象のほとんどは軽度であった。ACP-014群で多く認められた中等度の有害事象は、カテーテル留置部位静脈炎、高カルシウム血症、筋骨格痛、及び体位性めまい（各2/50名、4.0%）であり、その他の中等度の有害事象はいずれも各1名の発現であった。プラセボ群で認められた中等度の有害事象は、カテーテル留置部位静脈炎及び頭痛（各1/13名、7.7%）であった。高度の有害事象は、プラセボ群の1件（カテーテル留置部位静脈炎）のみであった。この事象は重篤な有害事象であったが、治験薬と関連なしと判定された。

（5）治験薬と関連のある有害事象

SADコホートで認められた治験薬と関連のある有害事象を表2.7.6.2-9に、MADコホートで認められた治験薬と関連のある有害事象を表2.7.6.2-10に示す。

SAD コホートの ACP-014 群で多く認められた治験薬と関連のある有害事象は、頭痛（3/56 名、5.4%）、並びに浮動性めまい、体位性めまい、疲労、及び筋肉痛（各 2/56 名、3.6%）であった。プラセボ群で認められた治験薬と関連のある有害事象は、低血圧（1/13 名、7.7%）のみであった。

MAD コホートの ACP-014 群で多く認められた治験薬と関連のある有害事象は、動悸及び頭痛（各 4/50 名、8.0%）、並びに悪心、高カルシウム血症、浮動性めまい、体位性めまい、及び失神寸前の状態（各 2/50 名、4.0%）であった。プラセボ群で認められた治験薬と関連のある有害事象は、頭痛（2/13 名、15.4%）、並びに動悸、悪心、浮動性めまい、体位性めまい、及び発疹（各 1/13 名、7.7%）であった。

表 2.7.6.2-9 SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象（SAD コホート、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Treatment Assignment								
	3.5 µg PTH (N=8)	12 µg PTH (N=8)	32 µg PTH (N=8)	48 µg PTH (N=8)	72 µg PTH (N=8)	100 µg PTH (N=8)	124 µg PTH (N=8)	Total ACP-014 Subjects (N=56)	Placebo[1] (N=13)
胃腸障害									
腹痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態									
疲労	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)	0 (0.0%)
注射部位疼痛	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
口渇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害									
高カルシウム血症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害									
背部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
筋骨格痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
筋肉痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)	0 (0.0%)
神経系障害									
灼熱感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
浮動性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (3.6%)	0 (0.0%)
体位性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)	0 (0.0%)
頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (37.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (5.4%)	0 (0.0%)
嗜眠	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
血管障害									
低血圧	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.7%)

Source:［5.3.3.1-1　CT-103 試験 Table 14.3.1.5.1］

SOC and PT coded using MedDRA Version 20.0. Subjects are only counted once in each SOC and PT; subjects may be counted in more than 1 PT within a SOC thus PT percentages may not sum to the SOC percentage. If a subject reported a Preferred Term multiple times with differing relationships, only the most related is counted. Only TEAEs are presented which are defined as events with an AE onset date greater than or equal to the first dose injection date.

1. Consists of pooled dosage placebo groups.

表 2.7.6.2-10　　SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象（MAD コホート、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Treatment Assignment							
	3.5 µg PTH (N=8)	7 µg PTH (N=8)	12 µg PTH (N=10)	16 µg PTH (N=8)	20 µg PTH (N=8)	24 µg PTH (N=8)	Total ACP-014 Subjects (N=50)	Placebo[1] (N=13)
心臓障害								
動悸	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	3 (37.5%)	4 (8.0%)	1 (7.7%)
頻脈	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害								
耳痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害								
腹痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
悪心	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (4.0%)	1 (7.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態								
胸痛	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
疲労	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
注射部位そう痒感	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症								
転倒	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害								
高カルシウム血症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	2 (4.0%)	0 (0.0%)
神経系障害								
浮動性めまい	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.0%)	1 (7.7%)
体位性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	2 (4.0%)	1 (7.7%)
頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	4 (8.0%)	2 (15.4%)
失神寸前の状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (4.0%)	0 (0.0%)
緊張性頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
呼吸困難	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害								
発疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.7%)

Source:［5.3.3.1-1　CT-103 試験 Table 14.3.1.5.2］

SOC and PT coded using MedDRA Version 20.0. Subjects are only counted once in each SOC and PT; subjects may be counted in more than 1 PT within a SOC thus PT percentages may not sum to the SOC percentage. If a subject reported a Preferred Term multiple times with differing relationships, only the most related is counted. Only TEAEs are presented which are defined as events with an AE onset date greater than or equal to the first dose injection date.

2. Consists of pooled dosage placebo groups.

(6) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は治験期間中に 4 名に認められ、このうち 2 名は SAD コホート（ACP-014 群の 12 μg SAD コホートで 1 名：カテーテル留置部位静脈炎、プラセボ群で 1 名：菌血症）、2 名は MAD コホート（ACP-014 群の 12 μg MAD コホートで 1 名：好中球減少症、プラセボ群で 1 名：カテーテル留置部位静脈炎）で認められた。いずれの重篤な有害事象も治験薬と関連なしと判定され、後遺症なく回復した。プラセボ群の 2 名が重篤な有害事象のため早期に治験を中止した（菌血症及びカテーテル留置部位静脈炎）。

(7) その他の重要な有害事象

本治験では注射部位反応（ISR）は認められなかった。SAD コホートでの単回投与と同様に、MAD コホートでは無症候性紅斑が認められたが、これは一般に高用量の薬剤投与後に頻発する血管拡張に起因する事象であった。これらの一過性の紅斑反応はいずれも症状を伴わず、被験者の日常活動能力に影響を及ぼさなかった。また、薬物療法を必要としなかったため、治験担当医師は有害事象と判定しなかった。

(8) 臨床検査、バイタルサイン、及び心電図

血清カルシウム値の異常が治験薬と関連のある有害事象として 3 名に認められた。この内訳は、高カルシウム血症が ACP-014 群の 124 μg SAD コホートで 1 名、ACP-014 群の 24μg MAD コホートで 2 名であった。いずれの有害事象も中等度であり、治験担当医師は治験薬と明らかに関連ありと判定した。ACP-014 群でアルブミン補正血清カルシウム濃度が ULN 以上となった被験者は、72 μg SAD コホートで 2 名、100 μg SAD コホートで 8 名、124 μg SAD コホートで 8 名、12 μg MAD コホートで 4 名、16 μg MAD コホートで 1 名、20 μg MAD コホートで 4 名、24 μg MAD コホートで 8 名であった。いずれの値も臨床的に重要ではなく、治験担当医師は有害事象と判定しなかった。また、ACP-014 群の 12 μg MAD コホートの 1 名に認められた好中球減少症は重篤な有害事象と判定されたが、ウイルス症状及び異型リンパ球増加症との関連性が認められたことから、本事象は治験薬とおそらく関連なしと判定された。最終的に、治験終了時に未回復であった有害事象は、治験薬と関連のない臨床検査値に関する有害事象 2 件（小球性貧血及び血小板数増加）であった。

血清カルシウム増加以外のすべての臨床検査値異常に関して、治験期間中のいずれの時点でも一定の発現傾向や用量依存的な傾向は認められなかった。また、臨床検査値にベースラインからの変動は認められず、投与群間の差もなかった。一部の被験者で臨床検査値異常が認められたものの、投与群間で一定の傾向は認められなかった。臨床的に重要と判断された臨床検査値異常は 3 名に 7 件（カリウム低下：1 件、血小板数増加：3 件、リンパ球数低下：1 件、好中球数低下：2 件）認められた。この 3 名すべてが MAD コホート（2 名は ACP-014 群の 7 μg MAD コホート、1 名は ACP-014 群の 12 μg MAD コホート）であり、いずれの被験者も治験実施計画書に従って治験を完了した。

尿検査パラメータに関しては、いずれの時点でも一定の傾向又はベースラインからの変動は認められず、投与群間の差も認められなかった。一部に尿検査異常が認められたもの

の、投与群間で一定の傾向は認められなかった。

バイタルサインに関しては、血管拡張症状を除き、臨床的に重要な変化は認められなかった。血管拡張症状は、ACP-014 群及びプラセボ群のいずれの群でも、最高用量の 24 μg MAD コホートで認められた。治験期間中に心電図又は理学的検査所見（一部の無症候性の注射部位紅斑の除く）に関する臨床的に重要な変化は認められなかった。

(9) 免疫原性の結果

SAD コホートでは抗 PTH 抗体を評価しなかった。MAD コホートでは抗 PTH 抗体は認められなかった。

SAD コホートでは、スクリーニング時、治験薬投与前の Day −1、及び Day 5 に抗 PEG 抗体測定用の検体を採取した。治験薬投与前（Day −1）に抗 PEG 抗体が全被験者の 42%で検出された。抗 PEG 抗体の治験薬投与後の発現又は治験薬投与による増加は認められなかった。

MAD コホートでは、スクリーニング時、投与前の Day −2 又は Day −1、及び Day 14 に抗 PTH 抗体及び抗 PEG 抗体測定用の検体を採取した。治験薬投与前に抗 PEG 抗体は全被験者の 41%で検出された。MAD コホートの 5 名（3.5 μg～20 μg MAD コホートの各 1 名）では、治験薬投与前から抗 PEG 抗体が 4 倍以上増加した（治験薬投与による増加）。この 5 名の Day 10 の総 PTH 及び mPEG 濃度は、検出不能又はコホート内の ACP-014 群で最も低い濃度であった。治験薬投与前に抗 PEG 抗体が認められなかった残りの 59%の被験者では、抗 PEG 抗体の治験薬投与後の発現は認められなかった。この結果から、ACP-014 の反復投与後に抗 PEG 抗体の治験薬投与による増加が認められた被験者では、ACP-014 の血漿中濃度への影響が示唆された。しかし、現在入手可能なデータに基づくと、抗 PEG 抗体の増加に伴って血漿中濃度が低下する傾向はほとんど認められなかった。また、抗 PEG 抗体の治験薬投与による増加又は治験薬投与前に高濃度抗 PEG 抗体がない被験者でも、遊離 PTH、総 PTH、及び mPEG 濃度が定量下限以下又はコホート内の他の被験者より低値の被験者が認められた。

2.7.6.2.7 結論

ACP-014 は、臨床用量となりうる用量で全般的に良好な忍容性が認められた。

カルシウム濃度に基づいて、124 μg SAD を健康成人の MTD とみなした。124 μg SAD で DLT は認められなかった。

MAD の最高用量の 24 μg/日は、女性被験者 7 名中 6 名（ACP-014 群 4 名、プラセボ群 2 名）で DLT と考えられる血管拡張症状が認められ、男性被験者 3 名には DLT は認められなかった。健康成人での MTD は 20 μg/日と考えた。

副甲状腺機能低下症患者では 20 μg/日を超える用量が有効で、忍容性も良好である可能性があると考えられた。

定常状態での遊離 PTH の持続点滴投与時に類似した PK プロファイルは、非臨床試験結果と一致して予測された PD 反応を示し、また PTH の基準範囲（計算値）内で用量依存的な反応を示した。このことから、副甲状腺機能低下症患者の血中カルシウム値を基準範囲内まで漸増させる効果が示唆される。

ACP-014 は健康被験者において強力な血清カルシウム及び腎臓のカルシウム再吸収作用を示し、血清及び尿中カルシウムの両者を予想どおりにコントロールした。

骨形成マーカーに対する ACP-014 の作用は、PTH（1-34）の持続的静脈内投与で報告された結果と一致しており、骨形成を促進しないことが示唆された。

プラセボ群と比較して、血清リン濃度の低下及び血清マグネシウム濃度は、16 μg 以上の ACP-014 群で増加する傾向を認めた。

本治験の結果から、副甲状腺機能低下症患者が 1 日を通して PTH の生理学的濃度を維持するための補充療法として ACP-014 に期待される薬剤特性が支持された。本治験で得られたデータは第II相試験へ進むことを支持するものであった。

2.7.6.3　日本人及び非日本人の健康成人を対象に ACP-014 単回皮下投与時の薬物動態及び薬力学を比較する第 I 相、単施設、無作為化、二重盲検試験［5.3.3.1-2　海外 TCP-105 試験（評価資料）］

2.7.6.3.1　治験の概要

表 2.7.6.3-1　治験の方法

項　　目	内　　容
治験実施計画書番号	TCP-105
実施施設	米国（1 施設）
開発のフェーズ	第 I 相試験
治験期間	最初の被験者のスクリーニング日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の被験者の治験完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
目的	主要目的： · 日本人及び非日本人の健康成人での薬物動態（PK）プロファイルを、ACP-014（TransCon PTH、一般名：パロペグテリパラチド）単回皮下投与時（50 µg、75 µg、及び 100 µg）の遊離 PTH（副甲状腺ホルモン）（1-34）の最高濃度（C_{max}）及び投与後 0 時間から 120 時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-120}）で比較する。 副次目的： · 日本人及び非日本人の健康成人での ACP-014 の PK プロファイルを、ACP-014 皮下投与時の総 PTH（ACP-014 としての PTH に加え、遊離 PTH 及び内因性 PTH を合計した PTH 濃度）、並びにメトキシポリエチレングリコール（mPEG）の C_{max} 及び AUC_{0-120} で比較する。 · 用量レベル~100 µg での遊離 PTH［遊離 PTH（1-34）及び PTH（1-33）］の PK プロファイルを比較する。 · 日本人及び非日本人の健康成人での薬力学（PD）（アルブミン補正血清カルシウム濃度）プロファイルを評価する。 · 日本人及び非日本人の健康成人での ACP-014 の安全性及び忍容性プロファイルを評価する。
治験デザイン及び方法	治験デザイン： 単施設、無作為化、二重盲検、並行群間、単回投与試験 治験方法： 本治験では、日本人及び非日本人の健康成人男性を 24 名ずつ組み入れ、3 つの用量レベル［PTH（1-34）として~50、75、又は~100 µg（以降、50、75、100 と表記する）］の日本人コホートと非日本人コホートにそれぞれ 8 名ずつ組み入れることとした。各コホート（日本人又は非日本人）の被験者を 7:1 の比率で ACP-014 群又はプラセボ群に無作為に割り付け、盲検下で ACP-014 又はプラセボをシリンジ及び注射針を用いて単回皮下投与した。コホート内で ACP-014 群とプラセボ群に無作為化を行ったため、用量レベルに対する患者の無作為化は行わなかった。また、各コホートの用量レベルごとに、日本人と非日本人の体重差が±15%以内になるように、各コホートの日本人と非日本人（8 名ずつ）を対応させた。

表 2.7.6.3-1 治験の方法（続き）

項　　目	内　　容
治験デザイン及び方法（続き）	被験者は Day −1 から 7 日間、Early Phase Clinical Unit（EPCU）に入所した。Day 1 の午前中に ACP-014［PTH（1-34）として 50、75、又は 100 µg のいずれか］又はプラセボの単回皮下投与を左上腹部に受け、Day 6 にすべての評価（約 120 時間の PK 評価用検体採取を含む）が完了した後、退院した。
被験者数	計画時：48 名 コホート別の内訳は以下のとおりであった。 · 日本人の健康な成人男性：24 名 · 非日本人の健康な成人男性：24 名 第 I 相 CT-103 試験で主要な PK パラメータの変動が小さいことが示されたことから、PK パラメータの類似性を評価するために必要な被験者数は各用量レベルにつき 7 名と判断した。各用量レベルの日本人及び非日本人コホートには、各 8 名（プラセボ投与予定の 1 名を含む）を組み入れる計画とした。 解析時：48 名 コホート別の内訳は以下のとおりであった。 · 日本人の健康な成人男性：24 名 · 非日本人の健康な成人男性：24 名
診断及び主な組入れ基準	· 同意取得時の年齢が 18～65 歳で、body mass index（BMI）が 18～29 kg/m^2 の健康な日本人及び非日本人成人男性。65 歳を超える健康な成人は、事前にメディカルモニターの書面による承認が得られた場合に組み入れ可能とした。 · 日本人被験者は、祖先が全員日本人、かつ両親及び両祖父母が日本で出生している者とした。
治験薬、投与量及び投与方法	治験薬： · ACP-014（ロット番号：ASRI013） · プラセボ（ロット番号：6018812） ACP-014 は PTH（1-34）として 0.3 mg/mL を含有する溶液 0.56 mL をガラスカートリッジに充填して提供された。すなわち、0.17 mL で 50 µg、0.25 mL で 75 µg、及び 0.33 mL で 100 µg の PTH（1-34）が提供された。 投与量： ACP-014：PTH（1-34）として 50、75、又は 100 µg プラセボ：0.9%塩化ナトリウム（生理食塩液） 投与方法： Day 1 に割り付けられた用量レベルの ACP-014 又は同用量のプラセボをシリンジ及び注射針で単回皮下投与した。
被験者ごとの治験期間	最長 34 日（スクリーニング期を含む）

表 2.7.6.3-1 治験の方法（続き）

項　　目	内　　容
評価項目	薬物動態評価項目： · 遊離 PTH 濃度：遊離 PTH（1-34）及び遊離 PTH（1-33）の測定値を合計 · 総 PTH 濃度：プロドラッグ中の PTH、遊離 PTH 及び内因性 PTH を合わせて測定 · mPEG 濃度 · 遊離 PTH 濃度［遊離 PTH（1-34）及び遊離 PTH（1-33）］ 薬力学的評価項目： · アルブミン補正血清カルシウム濃度 · 血液生化学的検査結果及び血液学的パラメータ 安全性評価項目： · 有害事象及び重篤な有害事象の発現割合（起立性頻脈、低血圧、頭部ふらふら感、失神の発現割合を含む） · 局所所見 · バイタルサイン測定 · 理学的検査所見
解析対象集団	本治験では以下の 3 つの解析対象集団を用いた。 1. 安全性解析対象集団 治験薬を投与されたすべての被験者と定義した。 2. 薬力学解析対象集団 ベースラインのアルブミン補正血清カルシウム濃度が得られ、かつ治験薬投与後にアルブミン補正血清カルシウム濃度が 1 つ以上得られたすべての被験者と定義した。 3. 薬物動態解析対象集団 PK パラメータが入手可能かつ解釈可能と判断されたすべての被験者と定義した。
統計手法	1. 薬物動態の解析 データが得られている場合、遊離 PTH（1-34）、総 PTH、mPEG 及び遊離 PTH［100 μg 用量レベルのみ］の血漿中濃度から PK パラメータを求めた。用量で標準化した $AUC_{0\text{-}120}$ 及び C_{max} は、各パラメータを用量で割って算出した。要約及び統計解析は、薬物動態解析対象集団の被験者を対象とした。遊離 PTH（1-34）の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}120}$ を主要評価項目として日本人被験者と非日本人被験者間の ACP-014 の PK の類似性を評価した。評価は対数変換した PK 評価項目の値に対する分散分析（ANOVA）を用いて、日本人被験者集団と非日本人被験者集団の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間（CI）を算出して行った。上述した解析及び他の解析の結果から、日本人コホートと非日本人コホートとの類似性を記述的に評価した。最高濃度到達時間（t_{max}）の解析はノンパラメトリックの Wilcoxon 順位和検定を用いて行った。日本人と非日本人の差の中央値を 90% CI と共に用量別に算出した。

表 2.7.6.3-1　治験の方法（続き）

項　　目	内　　容
統計手法 （続き）	2.　薬力学の解析 アルブミン補正血清カルシウム濃度の PD パラメータは、薬力学解析対象集団を対象に「日本人 ACP-014 群」、「非日本人 ACP-014 群」、及び「プラセボ群」別に要約した。ANOVA を用いて「日本人 ACP-014 群」と「非日本人 ACP-014 群」のアルブミン補正血清カルシウム濃度を比較した。 3.　安全性の解析 本治験では治験薬投与下で発現した有害事象を集計した。特に明記しない限り、安全性の評価項目に関するすべての解析には実測データ（すなわち、欠測値の補完を行わないデータ）を用いた。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 22.1 を用いて、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコーディングした。 薬力学及び安全性に関する要約表には、3 つの投与群（「日本人 ACP-014 群」、「非日本人 ACP-014 群」、及び「プラセボ群」）及び全体の結果を示した。

2.7.6.3.2　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3-2 に示す。

本治験には 48 名が組み入れられた。内訳は日本人 ACP-014 群が 21 名、非日本人 ACP-014 群が 21 名、及びプラセボ群が 6 名（日本人 3 名及び非日本人 3 名）であった。48 名全員が治験薬投与を受け、本治験を完了した。

表 2.7.6.3-2　被験者の内訳

	ACP-014 Japanese (N = 21) n (%)	**ACP-014 Non-Japanese (N = 21) n (%)**	**Placebo (N = 6) n (%)**	**Total (N = 48) n (%)**
Randomized	21	21	6	48
Completed study	21 (100%)	21 (100%)	6 (100%)	48 (100%)
Early discontinuation from study	0	0	0	0

Source:［5.3.3.1-2　TCP-105 試験 Table 14.1.1.1］

Percentages were calculated based on the number of randomly assigned subjects. Subjects were pooled over all dose levels.

2.7.6.3.3　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

人口統計学的特性及びベースライン特性の要約を表 2.7.6.3-3 に示す。

48 名全員（100%）が男性で、大部分がアジア人（54.2%、26/48 名）又は白人（25.0%、12/48 名）であった。年齢の平均値（範囲）は 36.20 歳（21.7～51.4 歳）であり、大部分（83.3%、40/48 名）が 30 歳以上であった。体重の平均値（範囲）は 69.79 kg（54.8～85.3 kg）であり、BMI の平均値（範囲）は 23.49 kg/m^2（19.5～29.2 kg/m^2）であった。

年齢、体重、及び BMI の平均値はいずれも投与群間で同程度であった。

表 2.7.6.3-3　人口統計学的特性及びベースライン特性の要約（安全性解析対象集団）

		ACP-014 Japanese (N = 21) n (%)	ACP-014 Non-Japanese (N = 21) n (%)	Placebo (N = 6) n (%)	Total (N = 48) n (%)
Age (years)	n	21	21	6	48
	Mean	37.07	35.57	35.37	36.20
	SD, SE	8.038, 1.754	6.706, 1.463	8.454, 3.451	7.405, 1.069
	Median	37.60	35.10	34.85	35.35
	Min, Max	21.7, 51.4	24.0, 49.4	25.3, 46.7	21.7, 51.4
Age group (years) n (%)	< 30	3 (14.3)	3 (14.3)	2 (33.3)	8 (16.7)
	≥ 30	18 (85.7)	18 (85.7)	4 (66.7)	40 (83.3)
Sex n (%)	Female	0	0	0	0
	Male	21 (100.0)	21 (100.0)	6 (100.0)	48 (100.0)
Race n (%)	American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
	Asian	21 (100.0)	2 (9.5)	3 (50.0)	26 (54.2)
	Black or African American	0	7 (33.3)	1 (16.7)	8 (16.7)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
	White	0	10 (47.6)	2 (33.3)	12 (25.0)
	Other	0	2 (9.5)	0	2 (4.2)
Ethnicity n (%)	Hispanic or Latino	0	3 (14.3)	0	3 (6.3)
	Not Hispanic or Latino	21 (100.0)	18 (85.7)	6 (100.0)	45 (93.8)
	Not Reported	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0
Height (cm)	n	21	21	6	48
	Mean	170.8	174.0	172.8	172.5
	SD, SE	5.39, 1.18	8.15, 1.78	5.08, 2.07	6.76, 0.98
	Median	170.0	176.0	173.0	171.5
	Min, Max	161, 182	159, 189	167, 178	159, 189
Weight (kg)	n	21	21	6	48
	Mean	67.80	71.34	71.28	69.79
	SD, SE	6.739, 1.470	7.825, 1.708	6.582, 2.687	7.287, 1.052
	Median	66.90	72.20	68.65	68.60
	Min, Max	57.9, 81.3	54.8, 85.3	64.6, 79.6	54.8, 85.3
BMI (kg/m²)	n	21	21	6	48
	Mean	23.29	23.58	23.92	23.49
	SD, SE	2.565, 0.560	2.402, 0.524	2.713, 1.107	2.466, 0.356
	Median	22.90	23.60	24.15	23.50
	Min, Max	19.5, 29.2	20.0, 28.8	20.4, 28.1	19.5, 29.2

Source:［5.3.3.1-2　TCP-105 試験 Table 14.1.2.1］

BMI = body mass index; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error

Percentages were calculated based on the number of subjects in the safety population. Subjects were pooled over all dose levels.

2.7.6.3.4　薬物動態の結果

（1）遊離 PTH（1-34）

日本人と非日本人での遊離 PTH（1-34）濃度の PK パラメータを表 2.7.6.3-4 に示す。

いずれの用量群でも日本人及び非日本人コホートの遊離 PTH（1-34）の用量で標準化したパラメータの幾何平均値は同程度であり、C_{max}、AUC_{0-120}、及び AUC_t に基づく遊離 PTH（1-34）の曝露量はほぼ用量依存的に増加した。

C_{max} 及び AUC_{0-120} に基づく遊離 PTH（1-34）の曝露量の個体間変動は、日本人及び非日本人被験者のいずれの用量レベルでも小さかった。

用量レベル 50、75、及び 100 µg での C_{max} の幾何最小二乗平均値の比（%、90% CI）は、それぞれ 93.8（80.2, 110）、123（106, 144）、及び 98.1（83.9, 115）であった。用量レベル 50

及び 100 µg では、日本人と非日本人の間に明確な差は認められなかった。用量レベル 75 µg では、非日本人よりも日本人で高かった。

用量レベル 50、75、及び 100 µg での $AUC_{0\text{-}120}$ の幾何最小二乗平均値の比（%、90% CI）は、それぞれ 93.9（79.6, 111）、111（94.2, 131）、及び 92.8（78.6, 109）であり、日本人と非日本人の間に明確な差は認められなかった。

用量レベル 50、75、及び 100 µg での t_{max} の中央値の差（90% CI）は、それぞれ−0.267（−8.00, 3.95）、0.0667（−3.95, 12.0）、−3.97（−6.00, 0.0167）であった。用量レベル 50 及び 75 µg では、日本人と非日本人の間で明確な差は認められなかった。用量レベル 100 µg では、非日本人と比較して日本人で早く、差の点推定値は−3.97 h であった。

表 2.7.6.3-4　日本人及び非日本人被験者に対する ACP-014 単回皮下投与後の遊離 PTH（1-34）の薬物動態パラメータの比較（薬物動態解析対象集団）

	Statistic	Dose of ACP-014 (µg PTH[1-34])					
		Japanese			Non-Japanese		
		50	75	100	50	75	100
Free PTH(1-34)	n	7	7	7	7	7	7
$AUC_{0\text{-}120}$ (pg·h/mL)	Geometric mean	340	484	621	362	436	669
	Geometric CV	17.8	9.3	19.2	19.2	22.3	20.3
	Min	271	412	467	299	295	532
	Max	453	544	798	464	514	909
	Test versus reference % ratio of geometric mean (90% CI)[a]	93.9 (79.6, 111)	111 (94.2, 131)	92.8 (78.6, 109)	-	-	-
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
	Min	6.44	7.70	10.3	6.02	6.06	11.9
	Max	8.44	13.0	17.6	9.48	9.95	18.6
	Test versus reference % ratio of geometric mean (90% CI)[a]	93.8 (80.2, 110)	123 (106, 144)	98.1 (83.9, 115)	-	-	-
t_{max} (h)	Median	8.00	8.00	4.00	15.97	4.03	7.97
	Min	4.00	1.97	2.00	4.03	1.98	3.98
	Max	16.17	16.05	7.98	16.22	15.93	15.92
	Median difference (90% CI)[b]	-0.267 (-8.00, 3.95)	0.0667 (-3.95, 12.0)	-3.97 (-6.00, -0.0167)	-	-	-
	P-value	0.1941	0.8275	0.0408	-	-	-

Source:［5.3.3.1-2　TCP-105 試験 Table 14.4.1-2, Table 14.4.1-3］

[a] The ratio of geometric means (Japanese versus non-Japanese) was calculated by dose group.

[b] The median and estimate of median difference (90% CI) from the Wilcoxon rank sum test presented.

$AUC_{0\text{-}120}$ = area under the concentration-time curve from time zero to 120 hours; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; max = maximum; min = minimum; n = number of subjects with valid observations; PTH = parathyroid hormone; t_{max} = time to maximum plasma concentration

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.

（2）総 PTH、mPEG、及び遊離 PTH

日本人及び非日本人での総 PTH 濃度、mPEG 濃度及び遊離 PTH 濃度の PK パラメータの要約を表 2.7.6.3-5 に示す。日本人及び非日本人に ACP-014 を 50、75、及び 100 µg の用量

で単回皮下投与した後の血漿中総 PTH 濃度、mPEG 濃度、及び遊離 PTH 濃度（100 μg のみ）は、日本人と非日本人で同様の推移を示した。総 PTH 及び mPEG の曝露量について、50 及び 100 μg の用量では C_{max} 及び AUC_{0-120} の幾何平均値は日本人と非日本人で同程度であり、その差は±11%未満であった。一方、75 μg の用量では、総 PTH の C_{max} 及び AUC_{0-120} の幾何平均値は日本人集団で 2.86 ng/mL 及び 244 h*ng/mL、非日本人集団で 4.25 ng/mL 及び 382 h*ng/mL であり、mPEG の C_{max} 及び AUC_{0-120} の幾何平均値は日本人集団で 81.7 ng/mL 及び 6000 h*ng/mL、非日本人集団で 97.5 ng/mL 及び 8280 h*ng/mL であった。このように、75 μg の用量での総 PTH 及び mPEG の曝露量は非日本人よりも日本人で 16～36%低かったが、個々の値の範囲は重複しており、ばらつきの幅は同程度であった。遊離 PTH の曝露量は、C_{max} 及び AUC_{0-120} の幾何平均値のいずれも日本人と非日本人で同程度であった（±13%未満の差）。

表 2.7.6.3-5　日本人及び非日本人被験者での ACP-014 の単回皮下投与後の総 PTH、mPEG 及び遊離 PTH の薬物動態パラメータの比較（薬物動態解析対象集団）

		Dose of ACP-014 (µg PTH [1-34])					
		Japanese			Non-Japanese		
	Statistic	50	75	100	50	75	100
Total PTH	n	7	7	7	7	7	7
AUC_{0-120} (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
	Min	173	17.6	93.8	149	127	227
	Max	473	611	782	511	656	957
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
	Min	2.11	0.374	1.59	1.54	1.41	2.32
	Max	5.46	6.49	8.71	5.60	7.68	11.1
t_{max} (h)	Median	48.02	59.93	48.02	47.98	48.03	48.02
	Min	47.98	48.03	35.68	36.00	30.07	48.00
	Max	72.00	96.00	120.10	60.00	71.98	72.03
mPEG	n	6	7	7	7	7	7
AUC_{0-120} (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
	Min	4140	634	2680	3460	2090	4260
	Max	9870	11700	17600	10800	16700	22000
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
	Min	50.8	16.8	65.5	47.9	34.1	53.9
	Max	109	135	179	115	171	224
t_{max} (h)	Median	84.06	120.07	119.93	96.00	119.92	96.00
	Min	48.00	96.0	48.02	60.00	60.0	72.03
	Max	120.10	120.10	120.10	120.18	119.98	120.00
Free PTH	n	NA	NA	7	NA	NA	5
AUC_{0-120} (h*pg PTH (1-34)/mL)	Geometric mean	NA	NA	905	NA	NA	940
	Geometric CV	NA	NA	13.0	NA	NA	18.7
	Min	NA	NA	698	NA	NA	759
	Max	NA	NA	1020	NA	NA	1200
C_{max} (pg PTH [1-34]/mL)	Geometric mean	NA	NA	16.5	NA	NA	16.0
	Geometric CV	NA	NA	15.5	NA	NA	15.8
	Min	NA	NA	13.6	NA	NA	13.5
	Max	NA	NA	19.6	NA	NA	20.1
t_{max} (h)	Median	NA	NA	4.00	NA	NA	7.97
	Min	NA	NA	2.00	NA	NA	3.98
	Max	NA	NA	7.98	NA	NA	16.00

Source:［5.3.3.1-2　TCP-105 試験 Table 14.4.1-2］

AUC_{0-120} = area under the concentration-time curve from time zero to 120 hours; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation (%); Max = maximum; Min = minimum; n = number of subjects with valid observations; mPEG = methoxypolyethylene glycol; NA = not applicable; PTH = parathyroid hormone; t_{max} = time to maximum plasma concentration

2.7.6.3.5　薬力学の結果

アルブミン補正血清カルシウム濃度の平均値は、日本人 ACP-014 群と非日本人 ACP-014 群でベースラインから Day 2 にかけて上昇し、その後治験終了時まで低下した。プラセボ群では、アル

ブミン補正血清カルシウム濃度の平均値は Day 5（投与後 96 時間）に最高値となり、Day 6 の朝の退院時まで持続した。

アルブミン補正血清カルシウム濃度のほぼ用量依存的な上昇は、日本人と非日本人で同様に認められた。ANOVA による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最小二乗平均値の差の検討では、いくつかの時点で日本人 ACP-014 群と非日本人 ACP-014 群との間に有意な差が認められたが、臨床的に意味のある差ではなかった［5.3.3.1-2　TCP-105 試験 Figure 14.2.1.1］。

2.7.6.3.6　安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

すべての被験者が予定された用量で治験薬投与を受けた。

（2）有害事象の発現状況

有害事象の発現状況を表 2.7.6.3-6 に示す。

治験期間中、全体で 12.5%（6/48 名）に有害事象が認められた。重篤、高度、治験の中止に至った、及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.3-6　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	ACP-014 Japanese (N = 21) n (%)	ACP-014 Non-Japanese (N = 21) n (%)	Placebo (N = 6) n (%)	Total (N = 48) n (%)
Subjects with				
TEAEs	1 (4.8)	4 (19.0)	1 (16.7)	6 (12.5)
Serious TEAE	0	0	0	0
Severe TEAE	0	0	0	0
Related TEAE	0	2 (9.5)[a]	0	2 (4.2)[a]
Serious related TEAE	0	0	0	0
Severe related TEAE	0	0	0	0
TEAE leading to study discontinuation	0	0	0	0
TEAE leading to death	0	0	0	0
Injection site reaction TEAE	0	1 (4.8)	0	1 (2.1)

Source:［5.3.3.1-2　TCP-105 試験 Table 14.3.1.1］

[a] Two ACP-014 non-Japanese subjects experienced 3 TEAEs that were originally considered by the Principal Investigator to be possibly related to the study drug. The original relatedness assessment of 2 of the 3 TEAEs was reassessed after discussion between the Principal Investigator and the Medical Monitor. The relatedness of the 2 TEAEs was changed from “possibly related” to “unlikely related” (see Section 9.8.1 of this clinical study report and the Note-To-File dated [redacted] 20[redacted] in Appendix 16.1.1).

PTH = parathyroid hormone; TEAE = treatment-emergent adverse event

Percentages were calculated based on the number of subjects in the safety population. Subjects were pooled over all dose levels.

SOC 及び PT 別の有害事象の発現状況を表 2.7.6.3-7 に、並びに SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象の発現状況を表 2.7.6.3-8 に示す。

有害事象の内訳は、疲労、注射部位反応、異常便、皮膚裂傷、頚部痛、浮動性めまい、及びアレルギー性鼻炎（各 2.1%、1/48 名）であり、2 名以上に認められた有害事象はなかった。起立性頻脈、低血圧、又は失神は認められなかった。

有害事象の多くは非日本人 ACP-014 群（19.0%、4/21 名）での発現であり、そのうち疲労、注射部位反応、及び異常便（各 4.8%、1/21 名）は治験責任医師により治験薬と関連ありと判定された。それ以外の有害事象は、いずれも治験薬と関連なしと判定された。

報告された有害事象はいずれも軽度であり、2 件の有害事象（注射部位反応及び頚部痛）を除き、いずれの有害事象も治験終了時までに消失した。

表 2.7.6.3-7　SOC 及び PT 別の有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	ACP-014 Japanese (N = 21) n (%)	ACP-014 Non-Japanese (N = 21) n (%)	Placebo (N = 6) n (%)	Total (N = 48) n (%)
Subjects with at least 1 TEAE	1 (4.8)	4 (19.0)	1 (16.7)	6 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (9.5)	0	2 (4.2)
疲労	0	1 (4.8)	0	1 (2.1)
注射部位反応	0	1 (4.8)	0	1 (2.1)
胃腸障害	0	1 (4.8)	0	1 (2.1)
異常便	0	1 (4.8)	0	1 (2.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (4.8)	0	1 (2.1)
皮膚裂傷	0	1 (4.8)	0	1 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (4.8)	0	1 (2.1)
頚部痛	0	1 (4.8)	0	1 (2.1)
神経系障害	1 (4.8)	0	0	1 (2.1)
浮動性めまい	1 (4.8)	0	0	1 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (16.7)	1 (2.1)
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (16.7)	1 (2.1)

Source:［5.3.3.1-2　TCP-105 試験 Table 14.3.1.2］

TEAE = treatment-emergent adverse event

Medical Dictionary of Regulatory Activities 22.1. Percentages were calculated based on the number of subjects in the safety population. Subjects were pooled over all dose levels.

表 2.7.6.3-8　SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	ACP-014 Japanese (N = 21) n (%)	ACP-014 Non-Japanese (N = 21) n (%)	Placebo (N = 6) n (%)	Total (N = 48) n (%)
Subjects with at least 1 related TEAE	0	2 (9.5)	0	2 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (9.5)	0	2 (4.2)
疲労	0	1 (4.8)	0	1 (2.1)
注射部位反応	0	1 (4.8)	0	1 (2.1)
胃腸障害	0	1 (4.8)	0	1 (2.1)
異常便	0	1 (4.8)	0	1 (2.1)

Source:［5.3.3.1-2　TCP-105 試験 Table 14.3.1.5］

TEAE = treatment-emergent adverse event

Medical Dictionary of Regulatory Activities 22.1. Percentages were calculated based on the number of subjects in the safety population. Subjects were pooled over all dose levels.

理学的検査所見の異常は認められなかった。臨床検査値又はバイタルサイン測定値の異常はいずれも臨床的に重要ではないと判断された。心電図異常所見に関連する有害事象は認められなかった。

アルブミン補正血清カルシウム濃度のベースラインからの変化量の平均値から用量依存性の傾向が認められた。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上昇は、日本人 ACP-014 群及び非日本人 ACP-014 群のいずれでも、用量レベル 100 µg が最も大きく、次いで用量レベル 75 µg、用量レベル 50 µg の順であった［5.3.3.1-2　TCP-105 試験 Figure 14.2.1.3］。

血清リン濃度の平均値はすべての投与群でベースラインからの上昇がみられ、Day 2 又は Day 3 に最大値となった後、治験終了時までにベースライン付近に戻った。血清リン濃度のベースラインからの変化量の平均値では、すべての投与群で同様のパターンが認められたが、用量依存性は示されなかった［5.3.3.1-2　TCP-105 試験 Figure 14.2.1.4］。

血清マグネシウム濃度のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.3-1 に示す。日本人 ACP-014 群及び非日本人 ACP-014 群では、血清マグネシウム濃度のベースラインからの変化量の平均値にも同様の上昇傾向が認められ、上昇後に一度低下したが、その後再び上昇に転じた。この傾向はプラセボ群とはやや異なっていた。治験薬に関連する傾向は認められなかった。

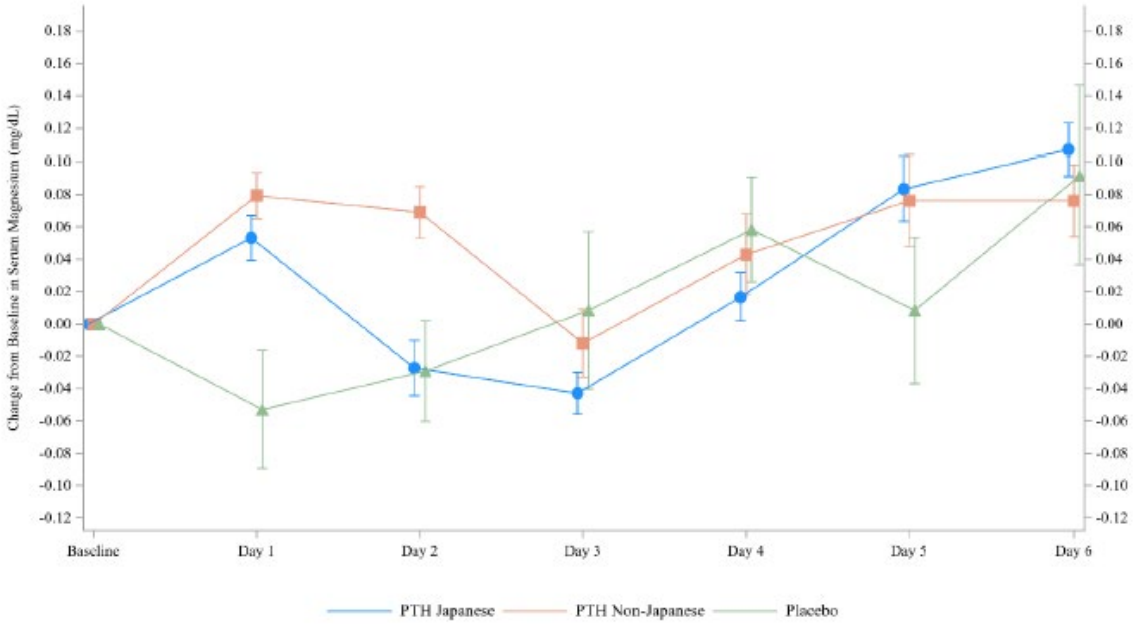


図 2.7.6.3-1　血清マグネシウム濃度のベースラインからの変化量の推移
（安全性解析対象集団）

Source:［5.3.3.1-2　TCP-105 試験 Figure 14.2.1.6］
Error bars represent the standard error.

2.7.6.3.7　結論

本治験には 48 名が組み入れられ、21 名が日本人 ACP-014 群、21 名が非日本人 ACP-014 群、及び 6 名がプラセボ群に割り付けられた。48 名全員が本治験を完了し、安全性解析対象集団及び薬

力学解析対象集団に含まれた。また、ACP-014 の投与を受けた 42 名全員が薬物動態解析対象集団に含まれた。

遊離 PTH（1-34）、遊離 PTH［100 μg PTH（1-34）のみ］、総 PTH、及び mPEG の全身曝露量は日本人と非日本人で同程度であり、意味のある差は認められなかった。遊離 PTH（1-34）、総 PTH、及び mPEG の全身曝露量は用量依存的に増加した。遊離 PTH の解析結果から、遊離 PTH（1-34）は活性型遊離 PTH の良好な指標となることが示された。

血清カルシウム濃度、血清リン濃度、及び血清マグネシウム濃度などの PD マーカーに対する ACP-014 の影響は日本人と非日本人で同様であり、意味のある差は認められなかった。

全体として ACP-014 は安全で忍容性も良好であった。治験中に重篤、高度、治験の中止に至った、及び死亡に至った有害事象は認められなかった。起立性頻脈、低血圧、又は失神は認められなかった。忍容性及び安全性に明らかな民族差は認められなかった。

国立衛生研究所（National Institutes of Health）による PTH（1-34）の研究で認められた PK-PD 反応の結果［Winer 1996］と同様に、本治験でも日本人と非日本人の両方で曝露量に依存した PD 反応が得られ、良好な PK-PD 関係が認められた。

2.7.6.4　腎機能障害が ACP-014 の薬物動態に及ぼす影響を評価する第 I 相、多施設共同、非盲検、単回投与、並行群間比較試験［5.3.3.3-1　海外試験（評価資料）］

2.7.6.4.1　治験の概要

表 2.7.6.4-1　治験の方法

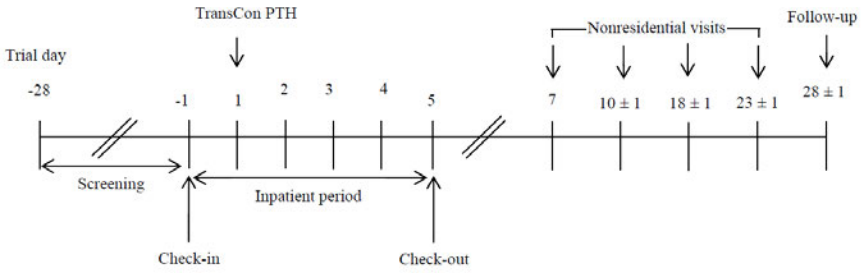
項　　目	内　　容
治験実施計画書番号	TCP-104
実施施設	ドイツ（1 施設）、ハンガリー（1 施設）、モルドバ（1 施設）、 ルーマニア（1 施設）
開発のフェーズ	第 I 相試験
治験期間	最初の被験者の同意日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 治験実施計画書で規定した治験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
目的	主要目的： ACP-014（TransCon PTH、一般名：パロペグテリパラチド）を単回投与時の薬物動態（PK）を軽度、中等度、及び高度の腎機能障害者と被験者背景を対応させた腎機能正常者で比較することによって、腎機能障害が ACP-014 の PK に及ぼす影響を評価する。 副次目的： ACP-014 を単回投与時の安全性及び忍容性を軽度、中等度、及び高度の腎機能障害者と被験者背景を対応させた腎機能正常者で比較することによって、腎機能障害が ACP-014 の安全性及び忍容性に及ぼす影響を評価する。
治験デザイン及び方法	治験デザイン： 非盲検、非無作為化、多施設共同、単回投与、並行群間比較試験 治験方法： 本治験では、腎機能障害者を対象に軽度、中等度、及び高度の腎機能障害が ACP-014 の PK、安全性、及び忍容性に及ぼす影響について、腎機能障害群の各被験者の年齢（±10 歳）、性別、及び body mass index（BMI）（±20%）を対応させた腎機能正常者を対照群として比較した。被験者は Day −1 から Day 5 までの 6 日間、実施医療機関に入所した。 本治験のデザインの概要を以下に示す。 

表 2.7.6.4-1　治験の方法（続き）

項　　目	内　　容
被験者数	計画時：最大 42 名 各群の内訳は以下のとおりであった。 · 腎機能正常群：8～18 名 · 軽度腎機能障害群：8 名 · 中等度腎機能障害群：8 名 · 高度腎機能障害群：8 名 目標被験者数は過去の類似試験に基づき決定し、検出力に基づいた症例数設計は実施しなかった。 解析時：38 名 各群の内訳は以下のとおりであった。 · 腎機能正常群：13 名 · 軽度腎機能障害群：9 名 · 中等度腎機能障害群：8 名 · 高度腎機能障害群：8 名 登録された全被験者を PK 解析及び安全性解析の対象とした。
診断および主な組入れ基準	1. 18～75 歳の男性又は女性 2. スクリーニング時の BMI が 18.0～36.0 kg/m^2 かつ体重 40 kg 以上 被験者の腎機能は、Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）式を用いて算出した推定糸球体濾過量（eGFR）を以下の基準で分類して決定した。 · 腎機能正常群：90 mL/min/1.73 m^2 以上 · 軽度腎機能障害群：60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満 · 中等度腎機能障害群：30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満 · 高度腎機能障害群：30 mL/min/1.73 m^2 未満、かつ透析未実施 MDRD 式 eGFR (mL/min/1.73 m^2) = $175\times(S_{cr,\,std})^{-1.154} \times (Age)^{-0.203} \times (0.742$ if female) $\times$ (1.212 if African American) $S_{cr,\,std}$ = 標準的な測定法による血清クレアチニン（mg/dL）
治験薬、 投与量及び投与方法	治験薬： · ACP-014（ロット番号：ASRI013） ACP-014 は副甲状腺ホルモン（PTH）（1-34）として 0.3 mg/mL を含有する溶液 0.56 mL をガラスカートリッジに充填して提供された。 投与量： 165 µL［PTH（1-34）として約 50、75 又は約 100 µg（以降、50、75、100 と表記する）］ 投与方法： 朝食の約 2 時間後にシリンジ及び注射針で ACP-014 を単回皮下投与した。被験者は仰臥位で投与を受けた後、座位又は仰臥位で 30 分間安静とした。

表 2.7.6.4-1 治験の方法（続き）

項　　目	内　　容
被験者ごとの治験期間	約 9 週間（スクリーニングから追跡調査来院まで）
評価項目	薬物動態評価項目： 遊離 PTH（1-34）、総 PTH（プロドラッグ中の PTH、遊離 PTH 及び内因性 PTH を合わせて測定）、及びメトキシポリエチレングリコール（mPEG）について、以下の PK パラメータを評価した。 · 0 時間から無限大までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}） · 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） · 最高濃度（C_{max}） · 最高濃度到達時間（t_{max}） · 見かけの消失半減期（$t_{1/2}$） 安全性評価項目： · 有害事象の発現割合及び重症度 · 血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、及びミネラル代謝検査の検査値異常の発現割合 · 12 誘導心電図パラメータ · バイタルサイン測定 · 理学的検査所見 · eGFR · 注射部位反応又は局所所見 · 既存、治験薬投与により発現した又は治験薬投与により増加した抗 mPEG 抗体の発現割合
解析対象集団	本治験の解析では 2 つの解析対象集団を用いた。 1. 薬物動態解析対象集団 ACP-014 を 1 回投与され、評価可能な PK データを有する被験者と定義した。 2. 安全性解析対象集団 ACP-014 を 1 回投与された被験者と定義した。
統計手法	1. 薬物動態の解析 ACP-014 単回投与後の遊離 PTH（1-34）、総 PTH、及び mPEG について、軽度、中等度、又は高度の腎機能障害者（被験群）と腎機能正常者（対照群）の間で PK パラメータを比較した。PK パラメータ（AUC_{inf}、AUC_t、及び C_{max}）の比較には混合効果モデルを用いた。解析前に PK パラメータは自然対数変換した。腎機能障害群の各被験者には、被験者背景を対応させた腎機能正常者を各 1 名割り当て、対応させた。混合効果モデルでは、腎機能（正常、軽度、中等度、高度）を固定効果として、対応する被験者のペアを変量効果とした。各腎機能障害群（軽度、中等度、高度）と腎機能正常群との平均値の差及び 90%信頼区間（CI）を算出した。これらを逆変換し、腎機能正常者に対する腎機能障害者での PK パラメータの比の幾何平均値とその 90% CI を示した。 t_{max} は、ノンパラメトリック検定である Wilcoxon 符号順位和検定により解析した。各腎機能障害群（軽度、中等度、高度）と腎機能正常群との中央値の差及び 90% CI を算出した。 2. 安全性の解析 本治験では治験薬投与下で発現した有害事象を集計した。有害事象は群別に集計した。重症度別及び治験薬との因果関係別の有害事象の発現割合も示した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 22.1 を用いて、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコーディン

表 2.7.6.4-1　治験の方法（続き）

	グした。 臨床検査値、eGFR、12 誘導心電図、バイタルサイン、及び抗 mPEG 抗体の検査値は群別に集計した。ミネラル代謝の検査値も群別に集計し、薬力学の項に示した。その他のデータは被験者ごとに集計した。

2.7.6.4.2　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4-2 に示す。

本治験には 38 名が組み入れられ、全員が治験薬の投与を受けた。内訳は腎機能正常群 13 名、軽度腎機能障害群 9 名、中等度腎機能障害群 8 名、高度腎機能障害群 8 名であった。38 名全員が治験を完了し、治験を早期中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.4-2　被験者の内訳（登録被験者）

	Normal Renal Function (N=13) n (%)	**Mild RI (N=9) n (%)**	**Moderate RI (N=8) n (%)**	**Severe RI (N=8) n (%)**	**Total (N=38) n (%)**
Enrolled	13	9	8	8	38
Safety Population	13 (100.0)	9(100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	38 (100.0)
Completed Study	13 (100.0)	9 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	38 (100.0)
Early Discontinuation from Study	0	0	0	0	0

Source:［5.3.3.3-1　TCP-104 試験　Table 14.1.1.1］

Abbreviations: RI = renal impairment; N = number of subjects; n = number of subjects in the specified category

Percentages are calculated based on the number of subjects enrolled.

2.7.6.4.3　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.4-3 に示す。

被験者の年齢の平均値は腎機能正常群が 54.47 歳、軽度腎機能障害群が 59.28 歳、中等度腎機能障害群が 67.18 歳及び高度腎機能障害群が 54.70 歳であり、中等度腎機能障害群を除き同程度であった。性別の内訳は男性 19 名及び女性 19 名であり、全員が白人であった。年齢及び BMI の平均値は、軽度及び高度の腎機能障害群と腎機能正常群の間ではおおむね同程度であったが、中等度腎機能障害群では腎機能正常群よりも高かった。

腎機能障害群の各被験者には、被験者背景を対応させた腎機能正常者を各 1 名割り当て対応させていたが、中等度腎機能障害群の 1 名が腎機能正常群の被験者と人口統計学的特性が異なることが治験終了後に判明した。

表 2.7.6.4-3　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

	Normal Renal Function (N=13)	Mild RI (N=9)	Moderate RI (N=8)	Severe RI (N=8)	Total (N=38)
Age (years) n	13	9	8	8	38
Mean	54.47	59.28	67.18	54.70	58.33
SD	11.473	8.690	6.417	11.612	10.842
Sex – n (%)					
Female	7 (53.8)	5 (55.6)	3 (37.5)	4 (50.0)	19 (50.0)
Male	6 (46.2)	4 (44.4)	5 (62.5)	4 (50.0)	19 (50.0)
Race – n (%)					
White	13 (100.0)	9 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	38 (100.0)
Weight (kg) n	13	9	8	8	38
Mean	76.48	77.94	85.56	72.43	77.88
SD	12.870	14.135	15.343	8.292	13.204
Body Mass Index (kg/m²) n	13	9	8	8	38
Mean	27.37	27.80	29.20	25.85	27.54
SD	4.067	4.846	3.878	3.176	4.054

Source:［5.3.3.3-1　TCP-104 試験　Table 14.1.2.1］

Abbreviations: BMI = body mass index; RI = renal impairment; N = number of subjects; n = number of subjects in the specified category; SD = standard deviation

Percentages are calculated based on the number of subjects in the Safety Population.

2.7.6.4.4　薬物動態の結果

2.7.6.4.4.1　遊離 PTH（1-34）

ACP-014 を単回皮下投与時の遊離 PTH（1-34）の血漿中濃度推移を図 2.7.6.4-1 に示す。ACP-014 を単回皮下投与時の遊離 PTH（1-34）の PK パラメータを［5.3.3.3-1　TCP-104 試験　Table 14.4.1-2］に、PK パラメータの群間比較を［5.3.3.3-1　TCP-104 試験　Table 14.4.1-3］に示す。

遊離 PTH（1-34）の t_{max} の中央値は、腎機能正常群及び軽度腎機能障害群で 4.10 時間、中等度腎機能障害群で 6.05 時間、及び高度腎機能障害群で 12.03 時間であった。遊離 PTH（1-34）の血漿中濃度は、腎機能正常群、軽度腎機能障害群、及び中等度腎機能障害群では t_{max} 後、経時的に低下し、$t_{1/2}$ の算術平均値はそれぞれ 44.1、41.8、及び 47.5 時間であった。高度腎機能障害群の平均血漿中濃度は t_{max} 後も高値を維持し、以降の検体採取期間でも定量下限を上回った。なお、いずれの群でも大部分の被験者の $t_{1/2}$ の推定値は、2 倍未満の期間のデータから算出されたもののため、十分な信頼性をもって算出することはできなかった。

C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値（幾何変動係数［CV］%）は、腎機能正常群でそれぞれ 6.18 pg/mL（24.1）及び 234 pg·h/mL（65.4）、軽度腎機能障害群でそれぞれ 6.77 pg/mL（21.1）及び 314 pg·h/mL（28.8）、中等度腎機能障害群でそれぞれ 6.76 pg/mL（27.2）及び 327 pg·h/mL（34.9）、並びに高度腎機能障害群で 18.5 pg/mL（70.2）及び 3590 pg·h/mL（171.2）であった。

遊離 PTH（1-34）の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比の評価では、軽度腎機能障害群及び中等度腎機能障害群の曝露量は正常腎機能群と同程度であり、腎機能障害の程度と曝露量に臨床的に重要な差はみられなかった。

高度腎機能障害群では遊離 PTH（1-34）の血漿中濃度は投与前の時点で定量下限を上回り、内因性 PTH（1-84）濃度も他の群より高かった。投与後、高度腎機能障害群では他の群と比較して遊離 PTH（1-34）の見かけ上の曝露は高かった［C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値（幾何 CV%）はそ

れぞれ 18.5 pg/mL（70.2）及び 3590 pg·h/mL（171.2）］。高度腎障害群では、遊離 PTH（1-34）を指標とする見かけ上の曝露はプロドラッグである ACP-014 が存在しなくなった後も全検体採取期間にわたり定量下限を超える遊離 PTH（1-34）濃度が認められた。

低 pH 条件（ACP-014 を安定化させる）では内因性 PTH（1-84）がカテプシン-D により部分的に PTH（1-34）に変換されるため、測定された遊離 PTH（1-34）は ACP-014 から放出された PTH（1-34）と内因性 PTH（1-84）に由来する PTH（1-34）である可能性が高かった。そのため、高度腎機能障害群で遊離 PTH（1-34）の血漿中濃度が高値であったのは内因性 PTH（1-84）濃度が高値であることに起因する可能性が高く、高度腎機能障害が ACP-014 から放出される遊離 PTH（1-34）濃度に及ぼす影響は判断できなかった。

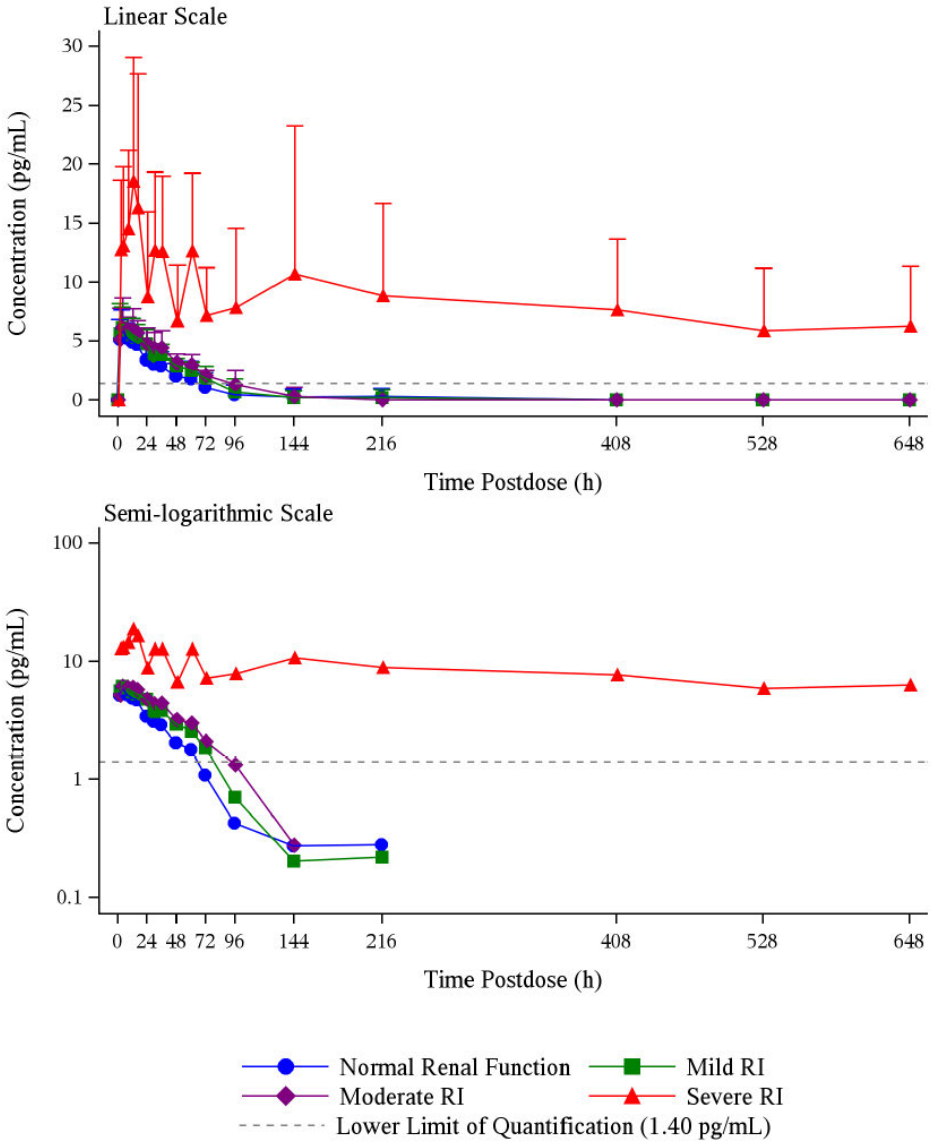


図 2.7.6.4-1　ACP-014 単回皮下投与後の遊離 PTH（1-34）の血漿中濃度推移
（薬物動態解析対象集団）

Source:［5.3.3.3-1　TCP-104 試験　Figure 14.4.1-1 (Page 1 of 3)］
Abbreviations: RI = renal inpairment

2.7.6.4.4.2 総 PTH

ACP-014 の単回皮下投与後の総 PTH の血漿中濃度の推移を図 2.7.6.4-2 に、PK パラメータを［5.3.3.3-1 TCP-104 試験 Table 14.4.1-2］に、PK パラメータの群間比較を［5.3.3.3-1 TCP-104 試験 Table 14.4.1-3］に示す。

プロドラッグである ACP-014 の濃度を総 PTH として測定した。ACP-014 の単回皮下投与後、総 PTH の血漿中濃度は緩徐に上昇し、t_{max} の中央値は腎機能正常群で 48.18 時間、軽度腎機能障害群及び高度腎機能障害群で 60.00 時間、並びに中等度腎機能障害群で 72.04 時間であった。総 PTH の血漿中濃度は t_{max} 以降に経時的に低下し、$t_{1/2}$ の算術平均値は腎機能正常群で 70.5 時間、軽度腎機能障害群で 69.9 時間、中等度腎機能障害群で 79.1 時間、及び高度腎機能障害群で 72.5 時間であった。なお、大部分の被験者の $t_{1/2}$ の推定値は、2 倍未満の期間のデータから算出されたもののため、十分な信頼性をもって算出することはできなかった。

C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値（幾何 CV%）は、腎機能正常群でそれぞれ 1.91 ng/mL（67.3）及び 228 ng·h/mL（68.8）、軽度腎機能障害群でそれぞれ 1.99 ng/mL（59.1）及び 263 ng·h/mL（51.5）、中等度腎機能障害群でそれぞれ 1.51 ng/mL（62.2）及び 224 ng·h/mL（59.8）、並びに高度腎機能障害群でそれぞれ 1.43 ng/mL（102.2）及び 184 ng·h/mL（157.7）であった。総 PTH の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比を指標とすると、腎機能障害の程度と曝露量に一貫した傾向はなく、曝露量は軽度、中等度、及び高度の腎機能障害群で腎機能正常群と同程度であった。

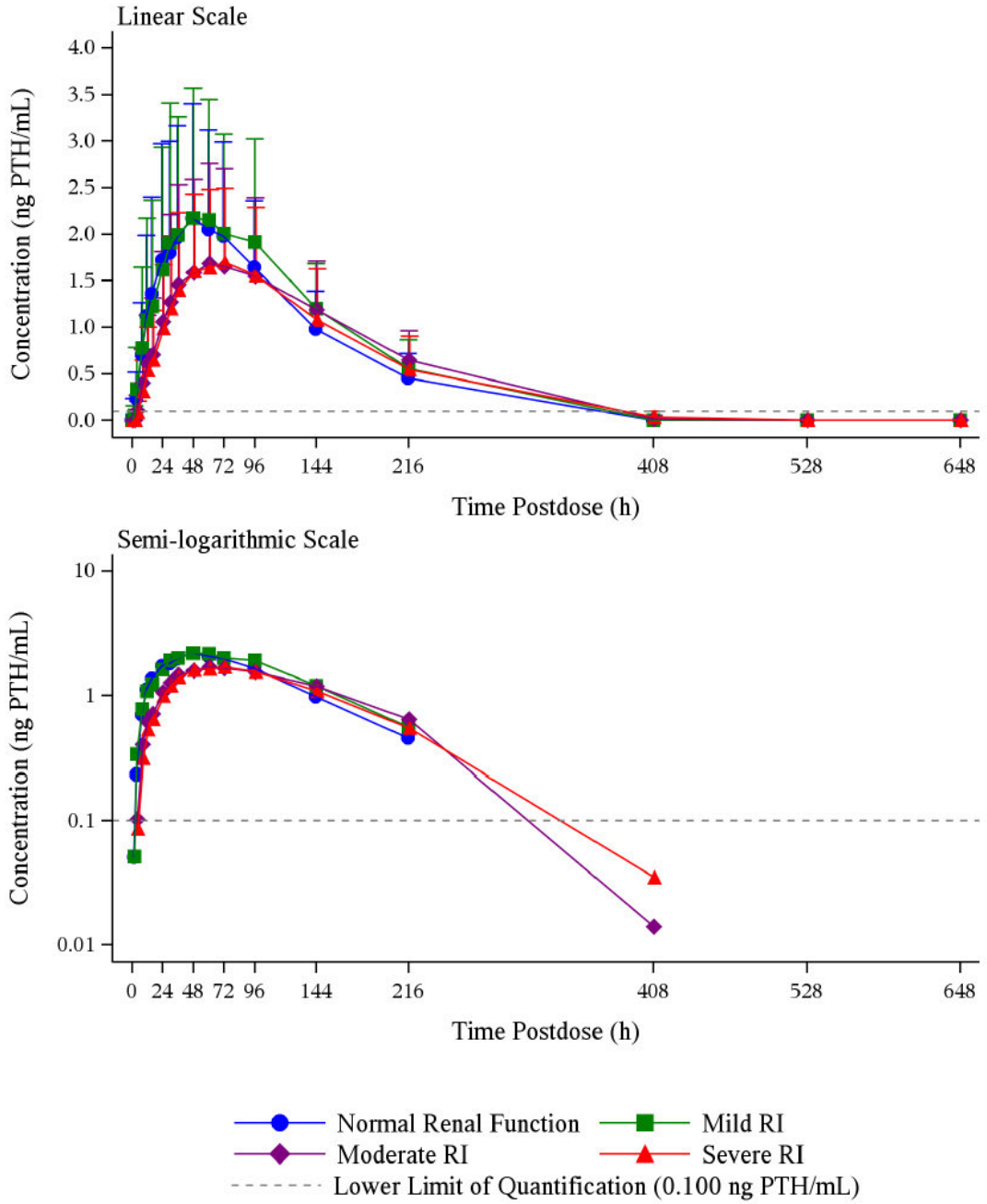


図 2.7.6.4-2　ACP-014 単回皮下投与後の総 PTH の血漿中濃度の算術平均値（+SD）の推移
（薬物動態解析対象集団）

Source:［5.3.3.3-1　TCP-104 試験　Figure 14.4.1-1 (Page 2 of 3)］
Abbreviations: RI = renal inpairment

2.7.6.4.4.3 mPEG

mPEG の血漿中濃度の算術平均値の推移を図 2.7.6.4-3 に、mPEG の PK パラメータを［5.3.3.3-1 TCP-104 試験 Table 14.4.1-2］に、PK パラメータの群間比較を［5.3.3.3-1 TCP-104 試験 Table 14.4.1-3］に示す。

mPEG の血漿中濃度は緩徐に上昇し、t_{max} の中央値は腎機能正常群で 96.08 時間、軽度腎機能障害群で 143.92 時間、中等度腎機能障害群で 143.57 時間、高度腎機能障害群で 143.83 時間であった。mPEG の血漿中濃度は t_{max} 後にすべての群で経時的に減少し、$t_{1/2}$ の算術平均値は腎機能正常群で 200 時間、軽度腎機能障害群で 220 時間、中等度腎機能障害群で 249 時間、高度腎機能障害群で 362 時間であった。なお、大部分の被験者の mPEG の $t_{1/2}$ の推定値の多くは、2 倍未満の期間のデータから算出されたもののため、十分な信頼性をもって算出することはできなかった。

C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値（幾何 CV%）は、腎機能正常群でそれぞれ 36.8 ng/mL（63.1）及び 9110 ng·h/mL（81.8）、軽度腎機能障害群でそれぞれ 41.8 ng/mL（51.1）及び 13600 ng·h/mL（52.3）、中等度腎機能障害群でそれぞれ 40.5 ng/mL（55.8）及び 15500 ng·h/mL（45.4）、並びに高度腎機能障害群でそれぞれ 39.2 ng/mL（45.4）及び 12500 ng·h/mL（109.6）であった。

軽度腎機能障害群、中等度腎機能障害群、及び高度腎機能障害群での mPEG の曝露は、C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比に基づくと腎機能正常群と同程度であった。腎機能障害の程度と曝露量に一貫した傾向はなく、群間で変動も類似しており、臨床的に重要な群間差は認められなかった。

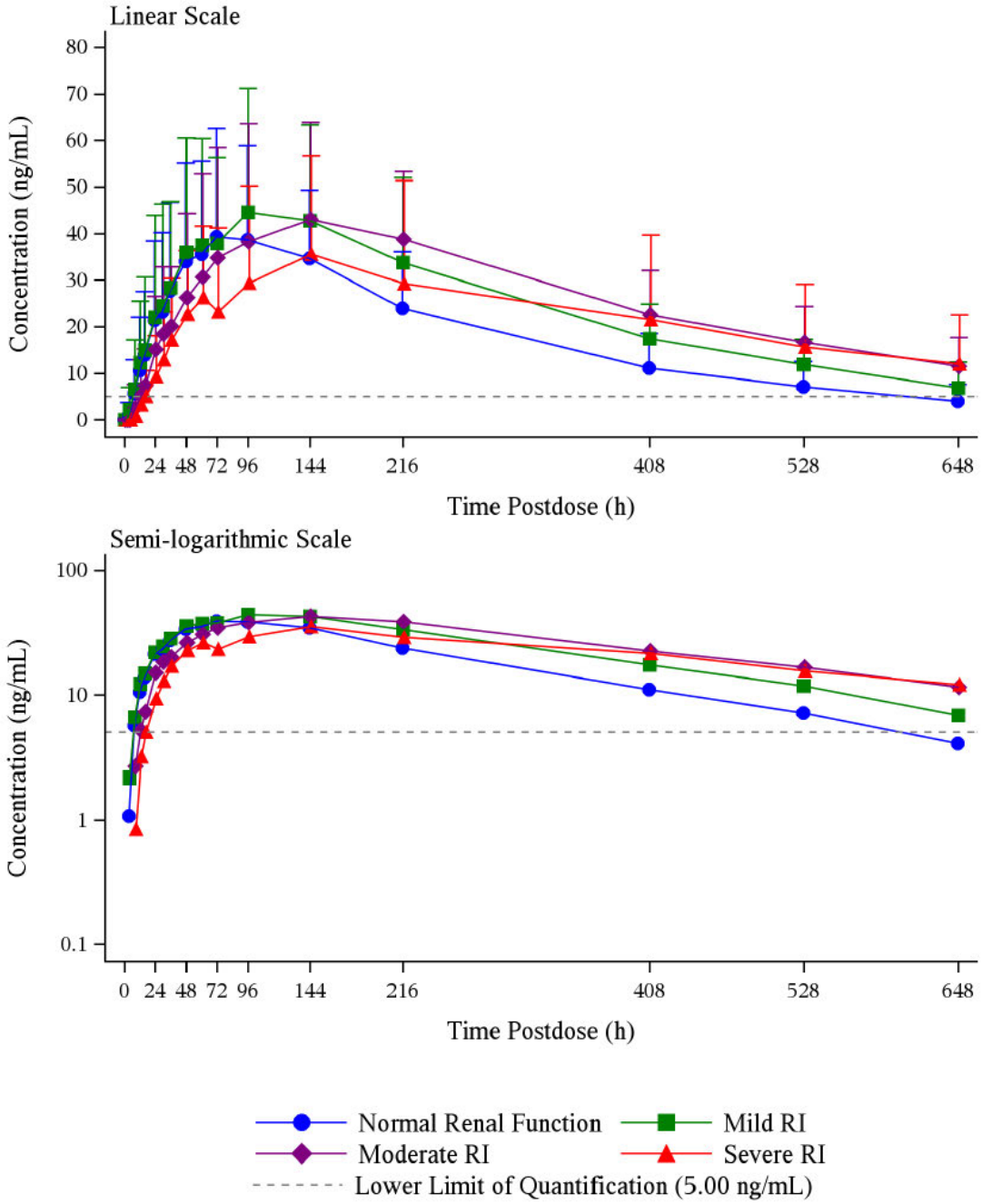


図 2.7.6.4-3　mPEG の血漿中濃度の算術平均値（+SD）の推移（薬物動態解析対象集団）

Source:［5.3.3.3-1　TCP-104 試験　Figure 14.4.1-1 (Page 3 of 3)］

Abbreviations: RI = renal inpairment

2.7.6.4.4.4　　薬力学

ACP-014 単回皮下投与後のアルブミン補正血清カルシウム濃度を表 2.7.6.4-4 に示す。

アルブミン補正血清カルシウム濃度の平均値はすべての群で ACP-014 の投与後 Day 2 に上昇したが、入所期間中に提供されていたカルシウム制限食摂取のもとで Day 4 から Day 10 までにほぼ

ベースラインまで低下した。腎機能正常群並びに軽度及び中等度の腎機能障害群では、追跡調査来院時にアルブミン補正血清カルシウム濃度の平均値はベースラインを下回った。

表 2.7.6.4-4　アルブミン補正血清カルシウム濃度（安全性解析対象集団）

Visit	Normal Renal Function (N=13)	Mild RI (N=9)	Moderate RI (N=8)	Severe RI (N=8)
Baseline				
Mean (SD)	9.43 (0.24)	9.51 (0.52)	9.24 (0.48)	9.30 (0.24)
Day 2				
Mean (SD)	10.06 (0.36)	9.91 (0.46)	9.60 (0.74)	9.78 (0.33)
Change from Baseline	0.63 (0.22)	0.39 (0.36)	0.35 (0.55)	0.48 (0.41)
Day 3				
Mean (SD)	9.82 (0.29)	9.88 (0.62)	9.60 (0.56)	9.76 (0.25)
Change from Baseline	0.39 (0.25)	0.36 (0.41)	0.36 (0.67)	0.45 (0.18)
Day 4				
Mean (SD)	9.66 (0.33)	9.53 (0.55)	9.40 (0.71)	9.49 (0.25)
Change from Baseline	0.23 (0.38)	0.01 (0.34)	0.15 (0.64)	0.19 (0.17)
Day 5				
Mean (SD)	9.50 (0.31)	9.40 (0.35)	9.32 (0.53)	9.69 (0.40)
Change from Baseline	0.07 (0.22)	-0.12 (0.31)	0.07 (0.32)	0.39 (0.24)
Day 7				
Mean (SD)	9.41 (0.29)	9.42 (0.39)	9.39 (0.36)	9.37 (0.25)
Change from Baseline	-0.02 (0.23)	-0.09 (0.39)	0.14 (0.34)	0.07 (0.38)
Day 10				
Mean (SD)	9.24 (0.42)	9.37 (0.35)	9.24 (0.35)	9.21 (0.36)
Change from Baseline	-0.19 (0.33)	-0.14 (0.45)	-0.04 (0.42)	-0.09 (0.31)
Day 18				
Mean (SD)	9.32 (0.33)	9.29 (0.33)	9.02 (0.25)	9.27 (0.33)
Change from Baseline	-0.11 (0.25)	-0.23 (0.39)	-0.23 (0.49)	-0.03 (0.18)
Day 23				
Mean (SD)	9.18 (0.33)	9.15 (0.49)	9.03 (0.18)	9.43 (0.25)
Change from Baseline	-0.25 (0.34)	-0.36 (0.40)	-0.21 (0.52)	0.13 (0.16)
Follow-up				
Mean (SD)	9.05 (0.36)	9.22 (0.38)	8.93 (0.45)	9.28 (0.36)
Change from Baseline	-0.38 (0.39)	-0.29 (0.58)	-0.31 (0.49)	-0.02 (0.33)

Source:［5.3.3.3-1　TCP-104 試験　Table 14.3.4.7］

Abbreviations: RI = renal impairment; N = number of subjects

At each postbaseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available are used to compute statistical summaries.

ACP-014 単回皮下投与後の 1,25-(OH)2 ビタミン D の血漿中濃度を表 2.7.6.4-5 に示す。

1,25-(OH)2 ビタミン D のベースラインの平均値は腎機能障害の重症度に依存しており、腎機能正常群及び軽度腎機能障害群と比較して、中等度及び高度の腎機能障害群で低かった。ACP-014 投与後、1,25-(OH)2 ビタミン D 濃度の平均値は Day 3 にすべての群でベースラインを下回り、腎機能正常群ではベースラインからの低下量が最も大きく、軽度、中等度、及び高度の腎機能障害群ではベースラインからの低下量は小さかった。

血清カルシウム濃度の上昇は、1,25-(OH)2 ビタミン D 及び 24,25-(OH)2 ビタミン D（後者はカルシウム充足状態で形成される不活性代謝物と考えられる）などの 25-(OH)ビタミン D 代謝産物の比を変化させる可能性がある。ACP-014 によって血清カルシウム濃度が上昇したことにより、1,25-(OH)2 ビタミン D 産生が低下した可能性がある。

表 2.7.6.4-5　1,25-(OH)2 ビタミン D の血漿中濃度

Visit	Normal Renal Function (N=13)	Mild RI (N=9)	Moderate RI (N=8)	Severe RI (N=8)
Baseline				
Mean (SD)	60.19 (16.96)	46.66 (13.64)	38.33 (9.63)	23.06 (13.00)
Day 2				
Mean (SD)	58.56 (18.86)	46.08 (18.06)	40.71 (11.49)	20.13 (10.27)
Change from Baseline	-1.63 (8.87)	-0.58 (12.66)	2.39 (11.61)	-2.94 (4.19)
Day 3				
Mean (SD)	43.14 (17.06)	37.83 (19.39)	34.19 (11.47)	18.83 (8.81)
Change from Baseline	-17.05 (13.35)	-8.82 (16.00)	-4.14 (14.55)	-4.24 (4.93)
Day 4				
Mean (SD)	42.64 (16.08)	39.46 (22.77)	33.29 (13.81)	20.06 (9.75)
Change from Baseline	-17.55 (15.58)	-7.20 (19.25)	-5.04 (18.49)	-3.00 (4.17)
Day 5				
Mean (SD)	53.01 (15.97)	41.49 (25.40)	36.90 (20.46)	20.93 (11.28)
Change from Baseline	-7.18 (10.75)	-5.17 (23.47)	-1.43 (21.94)	-2.14 (4.12)

Source:［5.3.3.3-1　TCP-104 試験　Table 14.3.4.7］

Abbreviations: RI = renal impairment; N = number of subjects

At each postbaseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available are used to compute statistical summaries.

ACP-014 単回皮下投与後の血清リン濃度を表 2.7.6.4-6 に示す。

ベースラインの血清リン濃度の平均値はすべての群で同程度であった（範囲：3.04～4.54 mg/dL）。ACP-014 の投与後、すべての群で血清リン濃度の平均値に一過性のわずかなベースラインからの低下が認められた。血清リン濃度は、腎機能正常群及び軽度腎機能障害群では Day 5 まで持続的に低下し、中等度腎機能障害群では Day 5 までに低下し、高度腎機能障害群では Day 2 までに一旦低下したが Day 5 までにベースライン付近まで上昇した。高度腎機能障害群では、ベースラインの血清リン濃度の平均値は腎機能正常群よりも高く、ACP-014 投与後のベースラインから Day 2 までの低下はわずかであった。

表 2.7.6.4-6　血清リン濃度（安全性解析対象集団）

Visit	Normal Renal Function (N=13)	Mild RI (N=9)	Moderate RI (N=8)	Severe RI (N=8)
Baseline				
Mean (SD)	3.70 (0.46)	3.76 (0.59)	3.04 (0.42)	4.54 (0.90)
Day 2				
Mean (SD)	3.47 (0.56)	3.64 (0.48)	3.05 (0.53)	4.36 (0.75)
Change from Baseline	-0.24 (0.30)	-0.12 (0.55)	-0.05 (0.57)	-0.18 (0.39)
Day 5				
Mean (SD)	3.17 (0.49)	3.44 (0.46)	2.99 (0.44)	4.55 (0.78)
Change from Baseline	-0.54 (0.39)	-0.32 (0.60)	-0.06 (0.56)	0.01 (0.68)
Follow-up				
Mean (SD)	3.19 (0.51)	3.41 (0.30)	3.05 (0.38)	4.63 (0.68)
Change from Baseline	-0.51 (0.43)	-0.35 (0.62)	0.00 (0.42)	0.09 (0.55)

Source:［5.3.3.3-1　TCP-104 試験　Table 14.3.4.3］

Abbreviations: RI = renal impairment; N = number of subjects

At each postbaseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available are used to compute statistical summaries.

尿中カルシウム分画排泄率（FECa）を表 2.7.6.4-7 に示す。

いずれの群でも Day 2 から Day 3 にかけて FECa がベースラインから上昇した。腎機能が正常、軽度又は中等度障害の群では Day 3 に更に上昇し、その後ベースラインに向けて低下した。いずれの群でも FECa はほぼ基準範囲内（≤2.0%）で推移した。

表 2.7.6.4-7　尿中カルシウム分画排泄率（安全性解析対象集団）

Visit	Normal Renal Function (N=13)	Mild RI (N=9)	Moderate RI (N=8)	Severe RI (N=8)
Baseline				
Mean	1.27 (0.76)	1.18 (0.59)	0.81 (0.51)	1.40 (1.00)
Day 2				
Mean	1.47 (0.53)	1.47 (0.83)	0.87 (0.61)	1.77 (1.41)
Change from Baseline	0.20 (0.55)	0.29 (0.68)	0.06 (0.64)	0.37 (0.73)
Day 3				
Mean	1.56 (0.64)	2.04 (0.71)	1.18 (0.88)	1.60 (1.07)
Change from Baseline	0.29 (0.55)	0.86 (0.84)	0.37 (0.56)	0.20 (0.35)
Day 4				
Mean	1.20 (0.50)	1.31 (0.37)	1.15 (1.00)	1.44 (0.88)
Change from Baseline	-0.07 (0.76)	0.14 (0.48)	0.34 (0.84)	0.04 (0.86)
Day 5				
Mean	0.88 (0.57)	1.74 (0.92)	1.02 (0.78)	1.23 (0.65)
Change from Baseline	-0.39 (0.82)	0.57 (0.79)	0.20 (0.39)	-0.17 (0.86)

Source:［5.3.3.3-1　TCP-104 試験　Table 14.3.4.7］

Abbreviations: RI = renal impairment; N = number of subjects

At each postbaseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available are used to compute statistical summaries.

2.7.6.4.5　安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

本治験に組み入れた 38 名全員が 165 µL［PTH（1-34）として約 50 µg］の用量で ACP-014 単回投与を受けた。

（2）有害事象の発現状況

本治験で発現した有害事象の概要を表 2.7.6.4-8 に示す。

治験期間中、全体で被験者の 10.5%（4/38 名）に有害事象が認められた。有害事象が認められた被験者の割合は、軽度腎機能障害群が 22.2%（2/9 名）及び中等度腎機能障害群が 25.0%（2/8 名）であり、腎機能正常群及び高度腎機能障害群では有害事象は認められなかった。重症度はいずれも軽度であり、軽度腎機能障害群の 22.2%（2/9 名）及び中等度腎機能障害群の 12.5%（1/8 名）に認められた有害事象は、いずれも治験責任医師により治験薬と関連ありと判定された。報告された有害事象は、いずれも治験終了時までに消失した。

本治験では、死亡、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象、及び注射部位反応は認められなかった。

表 2.7.6.4-8　有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	Normal Renal Function (N=13) n(%)	Mild RI (N=9) n(%)	Moderate RI (N=8) n(%)	Severe RI (N=8) n(%)	Total (N=38) n(%)
Subject with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE)	0	2 (22.2)	2 (25.0)	0	4 (10.5)
Serious TEAE	0	0	0	0	0
Severe TEAE	0	0	0	0	0
Related TEAE	0	2 (22.2)	1 (12.5)	0	3 (7.9)
Serious Related TEAE	0	0	0	0	0
Severe Related TEAE	0	0	0	0	0
TEAE leading to Trial Discontinuation	0	0	0	0	0
TEAE leading to Death	0	0	0	0	0
Injection-site Reaction TEAE	0	0	0	0	0

Source:［5.3.3.3-1　TCP-104 試験　Table 14.3.1.1］
Abbreviations: N = number of subjects; RI = renal impairment; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: (%) = percentage of subjects with adverse event

SOC 及び PT 別の有害事象を表 2.7.6.4-9 に、治験薬と関連のある有害事象を表 2.7.6.4-10 に示す。

治験中に最も多く認められた有害事象は頭痛（5.3%、2/38 名）であり、その他の有害事象は疲労、耳不快感、及び上咽頭炎（各 2.6%、1/38 名）であった。頭痛（5.3%、2/38 名）並びに耳不快感及び疲労（各 2.6%、1/38 名）が治験責任医師によって治験薬と関連ありと判定された。治験薬と関連のある重篤又は高度の有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.4-9　SOC 及び PT 別の治験治療下で認められた有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Normal Renal Function (N=13) n(%)	Mild RI (N=9) n(%)	Moderate RI (N=8) n(%)	Severe RI (N=8) n(%)	Total (N=38) n(%)
Subject with at Least One Treatment-Emergent Adverse Event	0	2(22.2)	2 (25.0)	0	4(10.5)
神経系障害	0	1(11.1)	1 (12.5)	0	2(5.3)
頭痛	0	1(11.1)	1 (12.5)	0	2(5.3)
耳および迷路障害	0	1(11.1)	0	0	1 (2.6)
耳不快感	0	1(11.1)	0	0	1 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1(11.1)	0	0	1 (2.6)
疲労	0	1(11.1)	0	0	1 (2.6)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (12.5)	0	1 (2.6)
上咽頭炎	0	0	1 (12.5)	0	1 (2.6)

Source:［5.3.3.3-1　TCP-104 試験　Table 14.3.1.2］
MedDRA version 22.1
Abbreviations: N = number of subjects; RI = renal impairment
Note: (%) = percentage of subjects with adverse event

表 2.7.6.4-10　SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Normal Renal Function (N=13) n (%)	Mild RI (N=9) n (%)	Moderate RI (N=8) n (%)	Severe RI (N=8) n (%)	Total (N=38) n (%)
Subjects with at Least one Related Treatment-Emergent Adverse Event	0	2 (22.2)	1 (12.5)	0	3 (7.9)
神経系障害	0	1 (11.1)	1 (12.5)	0	2 (5.3)
頭痛	0	1 (11.1)	1 (12.5)	0	2 (5.3)
耳および迷路障害	0	1 (11.1)	0	0	1 (2.6)
耳不快感	0	1 (11.1)	0	0	1 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (11.1)	0	0	1 (2.6)
疲労	0	1 (11.1)	0	0	1 (2.6)

Source:［5.3.3.3-1　TCP-104 試験　Table 14.3.1.5］
MedDRA version 22.1
Abbreviations: N = number of subjects; RI = renal impairment
Note: (%) = percentage of subjects with adverse event

臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、及び身体所見において、臨床的に重要な所見は認められなかった。投与前及び投与後のいずれの時点においても抗 mPEG 抗体が検出された被験者は認められなかった。

2.7.6.4.6　結論

軽度及び中等度の腎機能障害群での遊離 PTH（1-34）の C_{max} 及び AUC_t は腎機能正常群と同程度であり、臨床的に重要な差は認められなかった。高度腎機能障害群では、遊離 PTH（1-34）の見かけ上の曝露（C_{max} 及び AUC_t）が腎機能正常群と比較して高かった。高度腎機能障害群で遊離 PTH（1-34）が高値となったのは、高度腎機能障害では内因性 PTH（1-84）が一般的に高値となること、及び高度腎機能障害で高値となる内因性 PTH（1-84）が酸性下でカテプシン-D を介して遊離 PTH（1-34）に変換されることに起因すると考えられた。そのため、高度腎機能障害が ACP-014 から放出される遊離 PTH（1-34）濃度に及ぼす影響は判断できなかった。

軽度、中等度及び高度の腎機能障害群と腎機能正常群の被験者を比較すると、総 PTH と mPEG を C_{max} 及び AUC_t で示した全身曝露量の平均値及びばらつきは同程度であり、腎機能障害による全身曝露量への影響はないことが示唆され、臨床的に重要な差は認められなかった。

ACP-014 投与後の血清カルシウム濃度の平均値及び FECa のプロファイルは、腎機能正常群及び腎機能障害群で同様であり、ACP-014 投与後の血清カルシウム濃度及び FECa は予測どおり上昇した。

ACP-014 投与後、腎機能正常群及び軽度腎機能障害群では血清リン濃度及び 1,25-(OH)2 ビタミン D 濃度の平均値がベースラインを下回ったが、中等度及び高度の腎機能障害群ではベースラインと同程度の値で推移した。

ACP-014 を PTH（1-34）として 50 μg（165 μL）の用量で単回皮下投与時の安全性に関しては、腎機能正常者並びに軽度、中等度及び高度の腎機能障害者のいずれにおいても、安全で良好な忍容性が認められた。

2.7.6.5　副甲状腺機能低下症を有する成人患者を対象に ACP-014 を 1 日 1 回皮下投与したときの安全性、忍容性、及び有効性を評価する第 II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験（PaTH Forward）[5.3.5.1-1　海外 TCP-201 試験（評価資料）]

2.7.6.5.1　治験の概要

表 2.7.6.5-1　治験の方法

項　　目	内　　容
治験実施計画書番号	TCP-201
実施施設	6 ヵ国（カナダ、デンマーク、ドイツ、イタリア、ノルウェー、及び米国）、計 12 施設
開発のフェーズ	第 II 相試験
治験期間	盲検期： 最初の患者のスクリーニング日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の被験者の投与完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 非盲検継続投与期（OLE 期）： 盲検期終了後、最大 262 週まで（Week 84 データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験継続中）
目的	主要目的 ACP-014（TransCon PTH、一般名：パロペグテリパラチド）を 4 週間連日投与したときの血清カルシウム濃度及び尿中カルシウム分画排泄率（FECa）、並びに活性型ビタミン D 及びカルシウムの治療用量に対する効果を評価する。 副次目的 1. ACP-014 を連日投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 2. ACP-014 を連日投与したときの血清カルシウム濃度及び FECa、並びに活性型ビタミン D 及びカルシウムの治療用量に対する効果を評価する。 3. ACP-014 を連日投与したときの 1 日当たりの pill burden（活性型ビタミン D 及びカルシウム）に対する効果を評価する。 4. ACP-014 を連日投与したときの血清リン濃度、血清カルシウム・リン積、及び血清マグネシウム濃度に対する効果を評価する。 5. ACP-014 を連日投与したときの低カルシウム血症及び高カルシウム血症の症状、並びにそれらによる救命／緊急治療室の受診及び入院に対する効果を評価する。 6. 抗副甲状腺ホルモン(PTH)抗体及び抗ポリエチレングリコール(PEG)抗体反応を評価する。

表 2.7.6.5-1　治験の方法（続き）

項　　目	内　　容
治験デザイン及び方法	治験デザイン 第 II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験、及び非盲検継続投与試験［5.3.5.1-1 TCP-201 試験 CSR, Figure 2］ 治験方法 本治験は以下の期間で構成された。 スクリーニング期 以下の目標濃度を達成するために、治験参加前に使用していた副甲状腺機能低下症の治療薬及びサプリメントの使用量を最適化した。 · 25-(OH)ビタミン D：30～70 ng/mL（75～175 nmol/mL） · 血清マグネシウム濃度：基準範囲 · 血清カルシウム濃度：基準範囲の下 2 分の 1 以内 4 週間の盲検期（Visit 1～3、Week 0～4） Visit 1（Week 0、Day 1）に被験者を以下の 4 つの投与群のいずれかに 1:1:1:1 の比率で無作為に割り付けた：ACP-014 15 µg/日群、ACP-014 18 µg/日群、ACP-014 21 µg/日群［ACP-014 の用量は、PTH（1-34）としての用量を示した］又はプラセボ群。 4 週間の盲検期を通して治験薬の用量は一定としたが、血清カルシウム濃度が基準範囲となるように活性型ビタミン D 及びカルシウムは用量調節又は投与中止した。 OLE 期（Visit 3～23、Week 4～266） Visit 3（Week 4）に OLE 期に移行した。 · 活性型ビタミン D が投与されていた場合、ACP-014 の用量は 15 µg/日で開始し、盲検期と同様に活性型ビタミン D 及びカルシウムの用量を最適化した。 · 活性型ビタミン D が投与されていなかった場合、盲検期と同じ用量で ACP-014 の投与を継続した。 Visit 8（Week 14）まで（Visit 8 を含む）の各来院時（2 週ごと）に、血清カルシウム濃度が基準値下限未満又は低カルシウム血症の症状が持続していた場合、ACP-014 の用量を 3 µg ずつ増量した。また、標準治療を受けていない被験者では、血清カルシウム濃度が高値で高カルシウム血症の症状が持続している場合は、ACP-014 の用量を 3 µg/日ずつ減量した。OLE 期で予想される ACP-014 の用量範囲は 6～60 µg/日であった。Visit 9（Week 18）以降、ACP-014、並びに活性型ビタミン D 及びカルシウム製剤の用量は一定になることが予測されたが、血清カルシウム濃度及び他の指標に基づき用量調節を可能とした。 OLE 期中は、活性型ビタミン D 及びカルシウムのレスキュー投与を可能とした。
被験者数	計画時：約 40 名 解析時：59 名が無作為化され、全員が治験薬の投与を受けた。59 名が、最大の解析対象集団に含まれた。
診断及び主な組入れ基準	主な選択基準： 1. 術後慢性副甲状腺機能低下症、又は自己免疫性、遺伝性、若しくは特発性の副甲状腺機能低下症を 26 週間以上有する者。副甲状腺機能低下症の診断は、血清 PTH 濃度が低値の状況下で低カルシウム血症が認められることで確定した。

表 2.7.6.5-1　治験の方法（続き）

項　　目	内　　容
診断及び主な組入れ基準（続き）	2. スクリーニングの 12 週間以上前（米国に限り、20[redacted] 年[redacted] 月の時点で Natpara を投与されている場合は 4 週間以上前）から、以下の薬剤をすべて固定用量で投与されている者。 ・ カルシトリオール（活性型ビタミン D）0.25 µg 以上を 1 日 2 回、又はアルファカルシドール（活性型ビタミン D）0.5 µg 以上を 1 日 2 回若しくは 1.0 µg 以上を 1 日 1 回 ・ クエン酸カルシウム又は炭酸カルシウム 400 mg 以上を 1 日 2 回 ・ 上記の用量で高カルシウム血症を呈したことのある者の場合、メディカルモニター／医療専門家の承認を得たうえで、カルシトリオール 0.25 µg 未満を 1 日 2 回､アルファカルシドール 0.5µg 未満を 1 日 2 回若しくは 1.0 µg 未満を 1 日 1 回、又はクエン酸カルシウム若しくは炭酸カルシウム 400 mg 未満を 1 日 2 回の投与が許容された。 3. 以下の目標濃度を達成するため、無作為化前に副甲状腺機能低下症治療目的の治療薬及びサプリメント使用量を最適化できる者。 ・ 25-(OH)ビタミン D 濃度が 30～70 ng/mL（75～175 pmol/mL） ・ 血清マグネシウム濃度が基準範囲内 ・ 血清カルシウム濃度が基準範囲の下 2 分の 1 以内 4. スクリーニング時の推定糸球体濾過量（eGFR）が 30 mL/min/1.73 m^2 を超える者 主な除外基準 1. カルシウム感知受容体（CaSR）遺伝子の活性化突然変異を有する者 2. PTH に対する反応性が低下して PTH 抵抗性となり（偽性副甲状腺機能低下症)、低カルシウム血症の状態で PTH 濃度が上昇している者
治験薬、投与量及び投与方法	治験薬 ・ ACP-014 ACP-014 は、PTH（1-34)、不活性メトキシポリエチレングリコール（mPEG）担体､及び TransCon リンカーからなるプロドラッグである。ACP-014 は、PTH（1-34）0.3 mg/mL を含有する透明な溶液を充填した皮下注射用プレフィルドペンとして提供された。 ACP-014 プレフィルドペンは、複数回使用可能なカートリッジが[redacted] に組み込まれたもので、31G × 5 mm のペンニードルが付属している。このカートリッジには ACP-014 0.3 mg/mL の液剤が充填されており、14 回分の投与が可能であった。 ・ プラセボ プラセボは、ACP-014 にマッチさせた賦形剤溶液を充填したカートリッジが組み込まれた[redacted] で投与した。 投与量及び投与方法 ・ 盲検期：15、18、又は 21 µg/日の ACP-014（中用量ペンを使用）又はプラセボを皮下投与した。 ・ OLE 期 : 6～60 µg/日の用量範囲で ACP-014 を皮下投与した［3 種類のペンを使用（低用量ペン：6、9、及び 12 µg、中用量ペン：15、18、及び 21 µg、高用量ペン：24、27、及び 30 µg)］。最高用量を投与時は 2 回に分けて投与した。 用量調節アルゴリズムは、「治験デザイン及び方法」参照。
被験者ごとの治験期間	盲検期：4 週間 OLE 期：262 週間（Week 4～Week 266）

表 2.7.6.5-1　治験の方法（続き）

項　　目	内　　容
評価項目	安全性及び有効性の評価は、治験実施計画書の治験スケジュールに従い、盲検期［スクリーニングから Visit 3（Week 4）まで］及び OLE 期［盲検期終了から Week 84 まで］の所定の時点で実施した。 **有効性評価項目：** 1.　有効性の主要評価項目 試験期間中に 4 つの有効性の評価項目を定期的に評価し、有効性の主要評価項目であるレスポンダーの判定基準の定義に用いた。下記に示す統計手法で有効性の主要評価項目であるレスポンダーの割合を要約し、解析した。以下の 4 つの基準を満たした被験者をレスポンダーとした。 ・　アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲である ・　FECa（午前中に採取した随時尿）が基準範囲である、又はベースラインから 50%以上減少している（OLE 期での解析には 24 時間尿中カルシウム排泄量を用いた） ・　活性型ビタミン D が投与されていない ・　服用しているカルシウム製剤の用量が 1000 mg/日以下である 2.　主要な有効性の副次評価項目 有効性の主要評価項目の基準のうち、服用しているカルシウム製剤の用量の基準を 500 mg/日以下に変更したときのレスポンダーの割合 3.　その他の有効性の副次評価項目 盲検期及び OLE 期を通して以下の項目を定期的に評価した。 ・　カルシウム及び活性型ビタミン D の用量 ・　標準治療であるカルシウム及び活性型ビタミン D の数（1 日当たりの pill burden） ・　FECa（午前中に採取した随時尿）（OLE 期での解析には 24 時間尿中カルシウム排泄量を用いた） ・　血清リン濃度 ・　血清マグネシウム濃度 ・　血清カルシウム・リン積 ・　血清カルシウム濃度 **安全性評価項目：** 盲検期及び OLE 期を通して以下の安全性の評価項目を評価した。 1.　血液生化学的検査、血液学的検査、及び随時尿パラメータ 2.　有害事象、重篤な有害事象、及び特に注目すべき有害事象*（AESI）（治験実施計画書改訂 3.0 版より OLE 期から収集を開始）の発現割合 *AESI には以下の事象を含めた。 ・　血管拡張症状 ・　持続性の高度の低カルシウム血症 ・　持続性の高度の高カルシウム血症 3.　低カルシウム血症又は高カルシウム血症の臨床イベント（救急／緊急治療室の受診及び入院）、並びに血管石灰化、腎石灰沈着症及び腎結石症の進行 4.　注射部位所見（局所忍容性スケール及び有害事象に基づく） 5.　抗 PTH 抗体及び抗 PEG 抗体反応の評価 6.　バイタルサイン及び理学的検査所見

表 2.7.6.5-1 治験の方法（続き）

項　　目	内　　容
評価項目 （続き）	**探索的評価項目：** 盲検期終了時（Week 4）に以下の項目を評価した。 · 患者報告アウトカム（PRO） · 骨代謝マーカー［血清 I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド（P1NP）及び I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（CTx）］ · 投与デバイス有用性質問票 OLE 期を通して定期的に以下の項目を評価した： · 二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）による骨密度及び海綿骨スコア（TBS） · 24 時間尿中カルシウム排泄量及び臨床アウトカム評価（COA） · 骨代謝マーカー（血清 P1NP 及び CTx） · 血清カルシウム濃度、血清マグネシウム濃度、血清リン濃度、及び血清カルシウム・リン積 **血漿中曝露及び抗体反応：** · 総 PTH、遊離 PTH、遊離 PTH（1-34）、遊離 PTH（1-33）及び mPEG の血漿中濃度 それぞれの定義は以下のとおりである。 - 血漿中遊離 PTH 濃度：遊離 PTH（1-34）及び遊離 PTH（1-33）の測定値を合計 - 血漿中総 PTH 濃度：プロドラッグ中の PTH、遊離 PTH 及び内因性 PTH を合わせて測定 - 血漿中総 PTH（1-34）濃度：プロドラッグ中の PTH（1-34）及び遊離 PTH（1-34）を合わせて測定 · 抗 PTH 抗体及び抗 PEG 抗体反応
解析対象集団	1. 無作為化された集団 投与群に無作為割り付けされ、被験者識別番号を付与されたすべての被験者 2. 最大の解析対象集団 無作為化された集団のうち、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。盲検期については、無作為割り付けされた投与群別に解析を実施した。 3. 安全性の解析対象集団 無作為化された集団のうち、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。盲検期については、実際に投与された治験薬別に解析を実施した。 4. 薬物動態解析対象集団 治験薬を投与され、血漿濃度データが十分かつ解釈可能であるとみなされたすべての被験者

表 2.7.6.5-1　治験の方法（続き）

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>
1.　被験者数の設定根拠
臨床経験に基づくと、標準治療中に主要評価項目を満たす被験者の割合は極めて低く、0 に近いと考えられた。食品医薬品局（FDA）のシミュレーションデータ［Briefing Document, BLA #125511, Khurana 2018］によると、PTH の持続的静脈内投与を受けた被験者の 66%で血清カルシウム濃度が正常となる。また、第 I 相試験データより、ACP-014 の投与を受けている副甲状腺機能低下症患者の約 90%で FECa が正常になると予測された。ACP-014 が PTH の持続的静脈内投与時と同じプロファイルを有すると仮定すると、活性化ビタミン D の投与を中止し、カルシウムの補給用量が 1000 mg/日未満となる被験者の割合は 70%以上と推定される。以上より、ACP-014 投与群で主要評価項目を満たす被験者の割合は 40%を超えると推定される。各群の被験者数を 10 名に設定したときの投与群間で統計学的な有意差を示す検出力は以下のとおり算出された。
<table>
<tr><th rowspan="2">Proportion for ACP-014</th><th rowspan="2">Proportion for Placebo</th><th colspan="2">Power</th></tr>
<tr><th>α=0.05 (2-sided)</th><th>α=0.10 (2-sided)</th></tr>
<tr><td>40%</td><td>1%</td><td>40.7%</td><td>53.2%</td></tr>
<tr><td>50%</td><td>1%</td><td>58.8%</td><td>70.4%</td></tr>
<tr><td>60%</td><td>1%</td><td>74.8%</td><td>83.8%</td></tr>
<tr><td>70%</td><td>1%</td><td>87.0%</td><td>92.5%</td></tr>
<tr><td>80%</td><td>1%</td><td>94.7%</td><td>97.3%</td></tr>
</table>
2.　治験の期間
治験データを要約する目的で以下の期間を定義した。
· 盲検期：プラセボ対照投与期間である Week 0（Day 1）から Week 4（Day 28、非盲検下での投与前）までの期間。
· OLE 期：非盲検下での ACP-014 投与期間である Week 4（Day 28、非盲検下での投与後）から Week 266（Day 1862 ± 14 日）までの期間。
· ACP-014 投与期：ACP-014 の総投与期間。ACP-014 群に割り付けられた被験者の場合は、「盲検下での ACP-014 の初回投与時から OLE 期のデータカットオフ時点までの期間」とし、プラセボ群に割り付けられた被験者では、「ACP-014 の初回投与時（すなわち、プラセボからの切替時点）から OLE 期のデータカットオフまでの期間」とした。
3.　有効性の解析
盲検期及び OLE 期のすべての来院時に、ベースラインからの変化量を含む有効性評価項目を要約した。盲検期終了時（Week 4）に有効性の主要評価項目及び主要な副次評価項目（上記で定義）を要約及び解析し、OLE 期の Week 84 時に記述的に要約した。
有効性の主要評価項目及び主要な副次評価項目は、盲検期終了時（Week 4）でのレスポンダーの割合とした。有効性の主要評価項目及び主要な副次評価項目の解析では、最大の解析対象集団を対象に ACP-014 群及び各用量群とプラセボ群の間でレスポンダーの割合を比較した。投与群間の比較には Fisher の正確確率検定を用いた。感度分析はレスポンダー基準を変更して実施した。
主要有効性評価項目での ACP-014 の 3 用量とプラセボとの比較では、ファミリーワイズエラーを制御するために多重性調整手法を用いた。多重性の調整には以下の 2 ステップ法を用いた。
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5-1　治験の方法（続き）

項　　目	内　　容
統計手法 （続き）	ステップ 1 1. Fisher の正確確率検定を用いて主要解析を行い、ACP-014 群全体とプラセボ群を比較する。P 値が 0.05 未満であった場合、ACP-014 群全体とプラセボ群の差が統計学的に有意であるとみなし、ステップ 2 に進む。 2. 統計学的に有意な差が認められなかった場合、ACP-014 の各用量群での正式な仮説検定は実施しないこととする。 ステップ 2 Fisher の正確確率検定に基づき、Hochberg 法を用いて ACP-014 の各用量群とプラセボ群を比較する。 その他の有効性の副次評価項目（連続変数）は、各パラメータのベースラインからの変化量を目的変数、治療を固定効果因子、及び各パラメータのベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。その他の副次有効性評価項目（カテゴリー変数）の解析には、Fisher の正確確率検定を用いた。 探索的評価項目（PRO、骨代謝マーカー及び投与デバイス有用性質問表）は、各時点でのベースラインからの変化量及び／又ベースラインからの変化率を含む記述統計量を用いて要約した。また、盲検期の Week 4 に ANCOVA を用いて PRO 及び骨代謝マーカーのベースラインからの変化量を解析し、ACP-014 群とプラセボ群との差を評価した。 3. 薬物動態及び抗体反応の解析 血漿サンプルを用いて遊離 PTH、遊離 PTH（1-34）、遊離 PTH（1-33）、総 PTH 及び mPEG の濃度を解析した。定常状態に達するまでの時間及び定常状態で到達した血漿中濃度を記述した。遊離 PTH の評価は、59 名中 27 名を対象に本治験の最初の 12 週間にのみ実施した。さらに、治験薬投与で抗 PEG 抗体の抗体価が上昇した被験者を除外した評価も実施した。 4. 安全性の解析 特に明記しない限り、安全性の解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。本治験では治験薬投与下で発現した有害事象（すなわち、治験薬の初回投与から最終投与の 14 日後までに発現した事象）を集計した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 24.0 を用いてコード化し、また、有害事象、AESI 及び重篤な有害事象を、試験期間ごとに器官別大分類（SOC）、基本語（PT）、重症度、治験薬との因果関係別に投与群ごとに集計した。有害事象の重症度は、世界保健機関（WHO）の評価尺度に従って分類した。 臨床検査値は、ベースライン及びベースライン後の値について記述統計量を用いて要約した。記述統計量は、測定値及びベースラインからの変化量の両方に対して算出した。

2.7.6.5.2　被験者の内訳

盲検期及び OLE 期での被験者の内訳を図 2.7.6.5-1 に示す。

本治験には 59 名が組み入れられ、14 名が ACP-014 15 µg/日群、15 名が ACP-014 18 µg/日群、15 名が ACP-014 21 µg/日群、及び 15 名がプラセボ群に無作為に割り付けられた。全員（100%）が盲検期に 4 週間の治療を完了し、OLE 期に移行した。プラセボ群の 1 名は、治験実施計画書違反（適格性基準の違反）のため Visit 4（Week 6）後に治験薬の投与及び試験を中止した［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Listing 16.2.5.1］。データカットオフ時点で 58 名（98.3%）が Visit 16（Week 84）までを完了した［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.1.1.1、OLE Table 14.1.1.1］。

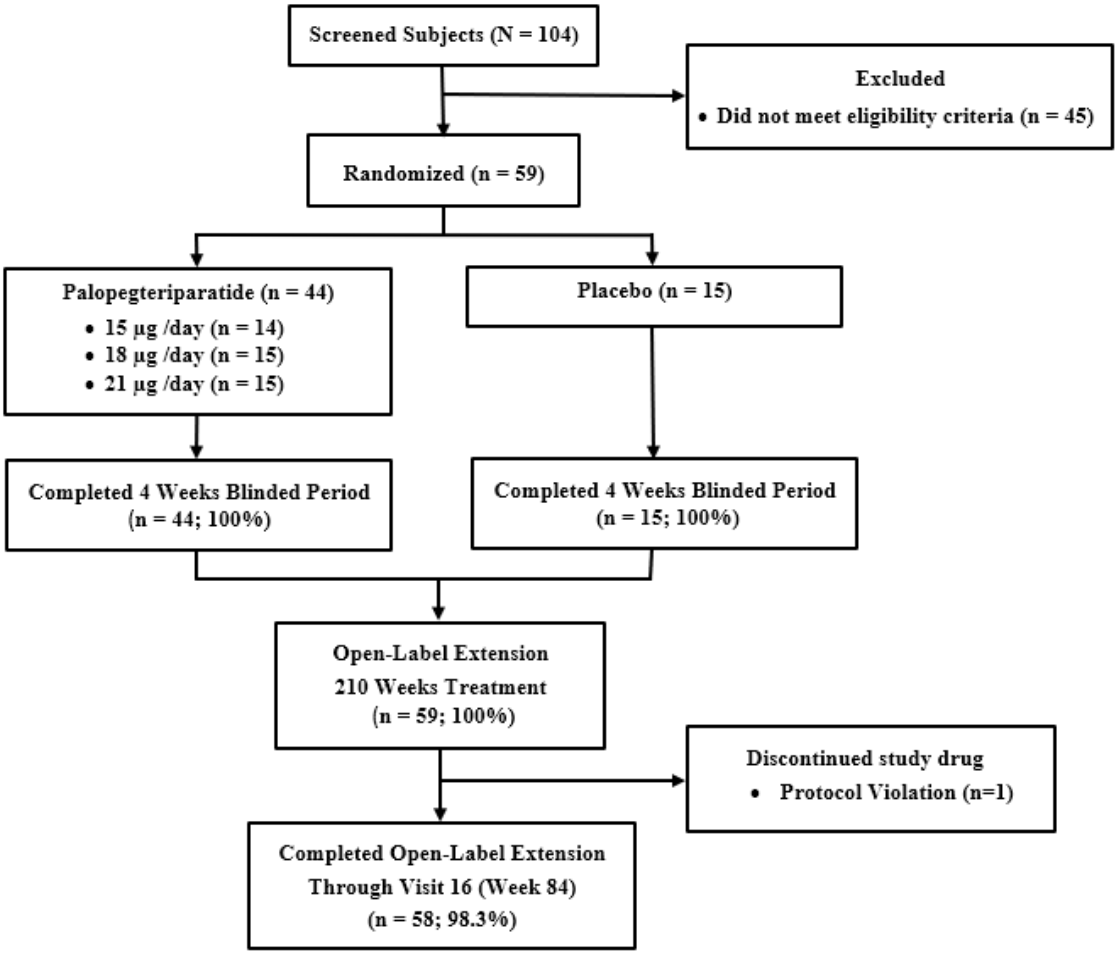


図 2.7.6.5-1　被験者の内訳（すべての被験者）

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.1.1.1、OLE Table 14.1.1.1、DB Listing 16.2.1.3］
Abbreviations: n, N = number of subjects; µg/day = micrograms per day.

2.7.6.5.3　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

最大の解析対象集団での人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.5-2 に示す。

被験者の患者背景は、ACP-014 の各用量群間、及び ACP-014 群とプラセボ群の間でおおむね同様であった。年齢の範囲は 25.4 から 76.4 歳で、投与群別の平均年齢の範囲は 46.6 歳（18 µg/日群）

から 53.7 歳（21 µg/日群）であった。被験者の大半（80%超）は女性（大部分が閉経前）で、非ヒスパニック系／非ラテン系の白人であった。投与群別の Body mass index（BMI）の平均値は 26.1 kg/m^2（21 µg/日群）から 28.8 kg/m^2（18 µg/日群）の範囲であった。

副甲状腺機能低下症の原因は、大部分（各投与群の 70%超）が頚部手術によるものであった。副甲状腺機能低下症の罹病期間の平均値は、ACP-014 群で 11.3 年（範囲：1～39 年）、プラセボ群で 13.5 年（範囲：3～30 年）であった。

表 2.7.6.5-2 人口統計学的特性（盲検期、最大の解析対象集団）

	ACP-014				Placebo[a] N=15
	PTH 15 µg/day N=14	PTH 18 µg/day N=15	PTH 21 µg/day N=15	All PTH Subjects N=44	
Age (years)					
Mean	47.03	46.58	53.67	49.14	51.80
SD, SE	13.230, 3.536	11.157, 2.881	11.287, 2.914	12.075, 1.820	12.345, 3.188
Median	44.00	44.50	55.50	45.95	51.50
Min, Max	26.4, 71.5	25.4, 63.5	38.6, 76.4	25.4, 76.4	28.5, 68.6
Age Group (years) – n(%)					
<30	1 (7.1)	1 (6.7)	0	2 (4.5)	1 (6.7)
>=30 - <65	11 (78.6)	14 (93.3)	13 (86.7)	38 (86.4)	13 (86.7)
≥65	2 (14.3)	0	2 (13.3)	4 (9.1)	1 (6.7)
Sex at Birth – n (%)					
Female	12 (85.7)	12 (80.0)	12 (80.0)	36 (81.8)	12 (80.0)
Male	2 (14.3)	3 (20.0)	3 (20.0)	8 (18.2)	3 (20.0)
Race – n (%)					
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0
Asian	0	0	2 (13.3)	2 (4.5)	0
Black or African American	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0
White	14 (100.0)	12 (80.0)	13 (86.7)	39 (88.6)	15 (100.0)
Unknown	0	0	0	0	0
Other	0	3 (20.0)	0	3 (6.8)	0
Asian Category					
Japanese	0	0	0	0	0
Chinese	0	0	0	0	0
Korean	0	0	0	0	0
Other	0	0	2 (13.3)	2 (4.5)	0
Ethnicity – n (%)					
Hispanic or Latino	0	0	1 (6.7)	1 (2.3)	0
Not Hispanic or Latino	14 (100.0)	15 (100.0)	14 (93.3)	43 (97.7)	15 (100.0)
Unknown	0	0	0	0	0
Geographic Region					
North America	7 (50.0)	12 (80.0)	10 (66.7)	29 (65.9)	9 (60.0)
Europe	7 (50.0)	3 (20.0)	5 (33.3)	15 (34.1)	6 (40.0)
Middle East and North Africa	0	0	0	0	0
Oceania	0	0	0	0	0
Height (cm)					
n	14	15	15	44	15
Mean	166.92	166.71	165.37	166.32	164.07
SD, SE	8.806, 2.353	8.385, 2.165	10.961, 2.830	9.270, 1.398	10.368, 2.677
Body Mass Index (kg/m^2)					
n	14	15	15	44	15
Mean	27.08	28.76	26.12	27.33	28.30
SD, SE	5.723, 1.530	3.148, 0.813	4.647, 1.200	4.626, 0.697	3.775, 0.975
Menopausal Status					
n	12	12	12	36	12
Premenopausal	8 (66.7)	8 (66.7)	7 (58.3)	23 (63.9)	8 (66.7)
Postmenopausal	4 (33.3)	4 (33.3)	5 (41.7)	13 (36.1)	4 (33.3)

Source: ［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.1.2.1］
Abbreviations: Max = maximum; Min = minimum; n, N = number of subjects; SD = standard deviation; SE = standard error; cm = centimeters; kg/m2 = kilograms per meter squared; TransCon PTH = palopegteriparatide.
Note: Percentages were calculated based on the number of subjects in the Full Analysis Population. Percentages for menopausal status are based on the number of female subjects in the Full Analysis Population.
a）Consists of pooled dosage placebo groups.

2.7.6.5.4　有効性の結果

（1）盲検期終了時（Week 4）の有効性の主要評価項目の解析

主要有効性解析の結果を表 2.7.6.5-3 に示す。

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

レスポンダーの基準から「FECa（午前中に採取した随時尿）が基準範囲である、又はベースラインから 50%以上減少している」を除外した解析（感度分析 1）では、主要有効性解析の結果と比較して、レスポンダーの割合は ACP-014 の各用量群で 26%～33%上昇し、ACP-014 群全体では 30%近く上昇して 79.5%（35/44 名、95% CI：64.7, 90.2）となったが、プラセボ群では 26.7%（4/15 名、95% CI：7.8, 55.1）であった（P=0.0004）。

術後副甲状腺機能低下症患者では、盲検期終了時（Week 4）にレスポンダーの基準を満たした被験者の割合は、ACP-014 群が 50.0%（17/34 名、95% CI：32.4,67.6）及びプラセボ群が 30.8%（4/13 名、95% CI：9.1, 61.4）であった。レスポンダーの割合はプラセボ群よりも ACP-014 群で高かった。術後副甲状腺機能低下症患者の結果は、副甲状腺機能低下症患者全体と同様であった。

表 2.7.6.5-3　主要有効性解析の結果（最大の解析対象集団）

	ACP-014				Placebo[a] (N=15)
	PTH 15 µg/day (N=14)	PTH 18 µg/day (N=15)	PTH 21 µg/day (N=15)	All PTH Subjects (N=44)	
Number of Subjects Meeting the Primary Endpoint (Responders)	7	6	9	22	4
Proportion (95% CI)	50.0 (23.0, 77.0)	40.0 (16.3, 67.7)	60.0 (32.3, 83.7)	50.0 (34.6, 65.4)	26.7 (7.8, 55.1)
Hypothesis Test: P-value (Treatment vs Pooled Placebo)[b]	0.2635	0.6999	0.1394	0.1419	
Number of Subjects Meeting Each Component					
Serum calcium within the normal range[c]	12	12	14	38	14
Spot AM FECa within normal range (<=2 %) or a reduction by at least 50% from baseline	10	8	9	27	7
Not taking active vitamin D supplements	14	14	15	43	6
Taking ≤1000 mg/day of calcium	13	13	15	41	8
Subjects with Postsurgical Hypoparathyroidism					
N	10	12	12	34	13
Number of Subjects Meeting the Primary Endpoint (responders)	5	5	7	17	4
Proportion (95% CI)	50.0 (18.7, 81.3)	41.7 (15.2, 72.3)	58.3 (27.7, 84.8)	50.0 (32.4, 67.6)	30.8 (9.1, 61.4)
Hypothesis Test: P-value (Treatment vs Pooled Placebo) [2]	0.4173	0.6882	0.2377	0.33	
Number of Subjects Meeting Each Component:					
Albumin-adjusted or ionized sCa within the normal range	9	9	11	29	12
Spot AM FECa within normal range (<=2%) or a reduction by at least 50% from baseline	7	6	7	20	7
Not taking active vitamin D supplements	10	12	12	34	6
Taking <= 1000 mg/day of calcium supplements	9	12	12	33	8

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.2.1.1］、［5.3.5.4-2 TCP-201 試験］

Abbreviations: CI = confidence interval; FECa = fractional excretion of calcium; mg = milligram; N = number of subjects.

a）Consists of pooled dosage placebo groups.

b）Fisher's exact test is used to compare differences in proportions.

c）The normal range for albumin-adjusted serum calcium is 8.3 to 10.6 mg/dL (2.07 to 2.64 mmol/L) and the normal range for ionized serum calcium is 1.16 to 1.32 mmol/L.

（2）OLE 期の Week 84 の有効性の主要評価項目の解析

OLE 期の Week 84 の有効性の主要評価項目の解析結果を表 2.7.6.5-4 に示す。

Week 84 時点のデータが得られた 42 名のうち、3 分の 2 の被験者［66.7%（28/42 名）、95% CI：50.5, 80.4）が主要評価項目のレスポンダーの基準を満たした［FECa（午前中に採取した随時尿）の代わりに 24 時間尿中カルシウム排泄量を使用］。

術後副甲状腺機能低下症患者 34 名では、70.6%の被験者（24/34 名、95% CI：52.5, 84.9）が主要評価項目のレスポンダーの基準を満たした。術後副甲状腺機能低下症患者の結果は、副甲状腺機能低下症患者全体と同様であった。

表 2.7.6.5-4　OLE 期の Week 84 の有効性の主要評価項目の解析（最大の解析対象集団）

	All ACP-014 (N=59)
Number of Subjects Who Have Data on All Criteria at Week 84	42
Number of Subjects Meeting the Endpoint Criteria at Week 84	28
Proportion (95% CI)*	66.7 (50.5, 80.4)
Number of Subjects Meeting Each Component	
Serum calcium within the normal range[a]	32
24-Hour urine calcium within normal range	39
Not taking active vitamin D supplements	42
Taking ≤1000 mg/day of calcium supplements	40
Subjects with Postsurgical Hypoparathyroidism	
	Postsurgical Subjects in ACP-014 (N=47)
Number of Subjects Who Have Data on All Criteria at Week 84	34
Number of Subjects Meeting the Endpoint Criteria at Week 84	24
Proportion (95% CI)*	70.6 (52.5, 84.9)
Number of Subjects Meeting Each Component:	
Albumin-adjusted sCa within the normal range	27
24-Hour urine calcium within normal range	32
Not taking active vitamin D supplements	34
Taking <= 1000 mg/day of calcium supplements	33

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.2.1.1］、［5.3.5.4-2 TCP-201 試験］

Abbreviations: CI = confidence interval; FECa = fractional excretion of calcium; mg = milligram; sCa = serum calcium.

Note: All ACP-014 are the group of subjects who received palopegteriparatide during the Blinded Period and/or during the Open-label Extension.

*Percentage is based on the number of subjects who have data on all criteria at Week 84.

a）The normal range for albumin-adjusted serum calcium is 8.3 to 10.6 mg/dL (2.07 to 2.64 mmol/L). The normal range for 24-h urine calcium is defined as ≤250 mg/day for female, ≤300 mg/day for male.

（3）盲検期終了時（Week 4）の主要な副次評価項目の解析

盲検期終了時の主要な副次評価項目の解析結果を表 2.7.6.5-5 に示す。

主要な副次評価項目の解析では、盲検期の主要評価項目レスポンダーの定義のうち、カルシウム製剤の用量を 500 mg/日以下としたが、その他の基準は主要評価項目の解析と同じであった。盲検期終了時のレスポンダーの割合は ACP-014 群で 45.5%（20/44 名、95% CI：30.4. 61.2）であったのに対し、プラセボ群では 20.0%（3/15 名、95% CI：4.3, 48.1）であった。投与群間の差は統計学的に有意ではなかった。

術後副甲状腺機能低下症患者では、盲検期終了時のレスポンダーの割合は ACP-014 群で 44.1 %（15/34 名、95% CI：27.2, 62.1）であったのに対し、プラセボ群では 23.1%（3/13 名、95% CI：5.0, 53.8）であった。術後副甲状腺機能低下症患者の結果は、副甲状腺機能低下症患者全体と同様であった。

表 2.7.6.5-5　盲検期終了時（Week 4）の主要な副次評価項目の解析（最大の解析対象集団）

	ACP-014				Placebo[a] (N=15)
	PTH 15 µg/day (N=14)	PTH 18 µg/day (N=15)	PTH 21 µg/day (N=15)	All PTH Subjects (N=44)	
Number of Subjects Meeting the Key Secondary Endpoint					
Responders	7	4	9	20	3
Proportion (95% CI)	50.0 (23.0, 77.0)	26.7 (7.8, 55.1)	60.0 (32.3, 83.7)	45.5 (30.4, 61.2)	20.0 (4.3, 48.1)
Hypothesis Test: P-value (Treatment vs Pooled Placebo)[b]	0.1281	>0.9999	0.0604	0.1255	
Number of Subjects Meeting Each Component					
Serum calcium within the normal range[c]	12	12	14	38	14
Spot AM FECa within normal range (<=2 %) or a reduction by at least 50% from baseline	10	8	9	27	7
Not taking active vitamin D supplements	14	14	15	43	6
Taking ≤500 mg/day of calcium supplements	12	9	15	36	3
Subjects with Postsurgical Hypoparathyroidism					
N	10	12	12	34	13
Number of Subjects Meeting The Key Secondary Endpoint (responders)	5	3	7	15	3
Proportion (95% CI)	50.0 (18.7, 81.3)	25.0 (5.5, 57.2)	58.3 (27.7, 84.8)	44.1 (27.2, 62.1)	23.1 (5.0, 53.8)
Hypothesis Test: P-value (Treatment vs Pooled Placebo) [2]	0.2213	>0.9999	0.1107	0.3148	
Number of Subjects Meeting Each Component:					
Albumin-adjusted or ionized sCa within the normal range	9	9	11	29	12
Spot AM FECa within normal range (<=2%) or a reduction by at least 50% from baseline	7	6	7	20	7
Not taking active vitamin D supplements	10	12	12	34	6
Taking <= 500 mg/day of calcium supplements	8	8	12	28	3

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table14.2.2.1］、［5.3.5.4-2 TCP-201 試験］

Abbreviations: CI = confidence interval; FECa = fractional excretion of calcium; mg = milligram.

a）Consists of pooled dosage placebo groups.

b）Fisher's exact test was used to compare differences in proportions.

c）The normal range for albumin-adjusted serum calcium is 8.3 to 10.6 mg/dL (2.07 to 2.64 mmol/L) and the normal range for ionized serum calcium is 1.16 to 1.32 mmol/L.

（4）OLE 期の Week 84 の主要な副次評価項目の解析

OLE 期の Week 84 の主要な副次評価項目の解析結果を表 2.7.6.5-6 に示す。

主要な副次評価項目では、OLE 期の主要評価項目に用いたレスポンダーの定義のうち、カルシウム製剤の用量を 500 mg/日以下に変更し、その他の基準は主要評価項目と同じ方法で解析した。Week 84 のデータが得られた 42 名のうち、レスポンダーの割合は 61.9%（26 名、95% CI：45.6, 76.4）であった。

術後副甲状腺機能低下症患者 34 名でのレスポンダーの割合は、64.7%（22/34 名、95% CI：46.5,80.3）であった。術後副甲状腺機能低下症患者の結果は、副甲状腺機能低下症患者全体と同様であった。

表 2.7.6.5-6　OLE 期の Week 84 の主要な副次評価項目の解析（最大の解析対象集団）

	All ACP-014 (N=59)
Number of Subjects Who Have Data on All Criteria at Week 84	42
Number of Subjects Meeting the Endpoint Criteria at Week 84	26
Proportion (95% CI)*	61.9 (45.6, 76.4)
Number of Subjects Meeting Each Component	
Serum calcium within the normal range[a]	32
24-Hour urine calcium within normal range	39
Not taking active vitamin D supplements	42
Taking ≤500 mg/day of calcium supplements	38
Subjects with Postsurgical Hypoparathyroidism	
	Postsurgical Subjects in ACP-014 (N=47)
Number of Subjects Who Have Data on All Criteria at Week 84	34
Number of Subjects Meeting the Endpoint Criteria at Week 84	22
Proportion (95% CI)*	64.7 (46.5, 80.3)
Number of Subjects Meeting Each Component:	
Albumin-adjusted sCa within the normal range	27
24-Hour urine calcium within normal range	32
Not taking active vitamin D supplements	34
Taking <= 500 mg/day of calcium supplements	31

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験　OLE Table 14.2.2.1］、［5.3.5.4-2 TCP-201 試験］

Abbreviations: CI = confidence interval; FECa = fractional excretion of calcium; mg = milligram; sCa = serum calcium.

Note: All ACP-014 are the group of subjects who received palopegteriparatide during the Blinded Period and/or during the Open-label Extension.

Note: ACP-014 dose is expressed as µg of PTH(1-34).

*Percentage is based on the number of subjects who have data on all criteria at Week 84.

a）The normal range for albumin-adjusted serum calcium is 8.3 to 10.6 mg/dL (2.07 to 2.64 mmol/L) and the normal range for ionized serum calcium is 1.16 to 1.32 mmol/L. The normal range for 24-h urine calcium is defined as ≤250 mg/day for female, ≤300 mg/day for male.

（5）その他の有効性の副次評価項目の結果

本解析の結果は、すべての用量群を併合した ACP-014 群とプラセボ群との比較で示す。

1）カルシウム製剤の用量

盲検期終了時のカルシウム製剤の用量は ACP-014 群で大幅に減少し、変化量の投与群間差の最小二乗平均値（LSM）（ACP-014 群−プラセボ群）は統計学的に有意であった［−1119 mg（95% CI：−1715, −523）、P=0.0004）。

2）活性型ビタミン D の用量

盲検期終了時の活性型ビタミン D 用量は ACP-014 群で大幅に減少し、変化量の投与群間差の LSM（ACP-014 群−プラセボ群）は統計学的に有意であった［−0.864 µg/日（95% CI：−1.176, −0.552）、P<0.0001）］。

3）1 日当たりの pill burden

盲検期終了時の 1 日当たりの pill burden は ACP-014 群で大幅に減少し、変化量の投

与群間差の LSM（ACP-014 群−プラセボ群）は統計学的に有意であった［−4.50 錠/日（95% CI : −6.03, −2.98）、P < 0.0001］。OLE 期に移行後、ACP-014 群での 1 日総薬剤使用量の平均値は Week 6 で 1.89 錠／日（範囲：0〜17.0 錠）であった。その後は横ばいで推移し、Week 84 には 1.44 錠／日（範囲：0〜33.0 錠）とわずかに減少した。

4）アルブミン補正血清カルシウム

ベースラインのアルブミン補正血清カルシウム濃度（以下、血清カルシウム濃度）の平均値は投与群間で同程度であり、ACP-014 群全体では 8.80 mg/dL（範囲 : 7.80〜13.50 mg/dL）、プラセボ群では 8.89 mg/dL（範囲：7.90〜9.28 mg/dL）であった。これは無作為化前に血清カルシウム濃度を基準範囲の下 2 分の 1 に保つためにカルシウム及び活性型ビタミン D の用量調節が必要であったことを示した。

ベースライン以降、ACP-014 群全体の血清カルシウム濃度は Week 2 から Week 4 にかけて安定して上昇し、Week 4 の血清カルシウム濃度の平均値は 9.25 mg/dL（範囲：7.40〜11.1 mg/dL）であった。一方、プラセボ群の血清カルシウム濃度はベースラインから減少し、Week 2 では 8.59 mg/dL（範囲 : 7.90〜9.60 mg/dL）、Week 4 では 8.64 mg/dL（範囲：7.80〜9.12 mg/dL）となった。

OLE 期では、血清カルシウム濃度の平均値はすべての来院時で基準範囲であった。Week 84 の全体の血清カルシウム濃度の平均値は 8.52 mg/dL（範囲 : 7.30〜9.50 mg/dL）であった。

5）尿中カルシウム分画排泄率（午前中に採取した随時尿）

盲検期の Week 2 又は Week 4 時点では、FECa（午前中に採取した随時尿）の平均値に ACP-014 群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差は認められなかった。

6）24 時間尿中カルシウム排泄量

24 時間尿中カルシウム排泄量の平均値では、FECa（午前中に採取した随時尿）と同様の傾向が認められた。24 時間尿中カルシウム排泄量の平均値はベースラインが 428 mg/日（高値）であり、Week 26、58 及び 84 にそれぞれ 178、149 及び 134 mg/日（基準値：250 mg/日未満）に減少した。

7）血清リン濃度

血清リン濃度の平均値は、ベースライン時より中央検査の基準範囲内（2.2〜5.1 mg/dL）であり、その後も基準範囲内で推移した。この結果は、ACP-014 の既知のリン利尿促進作用と一致していた。血清リン濃度の平均値は ACP-014 群で大幅に低下し、Week 2 及び Week 4 での投与群間差の LSM（ACP-014 群−プラセボ群）は統計学的に有意であった［Week 2 : −0.713 mg/dL（95% CI : −1.007, −0.420）、Week 4 : −0.801 mg/dL（95% CI : −1.092, −0.511）、いずれも P<0.0001］。OLE 期では、Week 8 時点で全体の血清リン濃度は盲検期の両投与群のベースライン値を下回って推移し［平均値：3.46 mg/dL（範囲：

2.54～4.70 mg/dL)]、Week 84 まで大きな変動なく安定していた。Week 84 の全体の血清リン濃度の平均値は 3.52 mg/dL（範囲：2.30～4.80 mg/dL）であった。

8）血清カルシウム・リン積

盲検期終了時での血清カルシウム・リン積の変化量の投与群間差の LSM は統計学的に有意であった［−4.596 mg^2/dL^2（95% CI：−7.768, −1.424）、P= 0.0053］。

9）血清マグネシウム濃度

Week 2 及び Week 4 の血清マグネシウム濃度の平均値は、いずれの投与群でもベースラインよりやや高い（ACP-014 群では約 0.06～0.10 mg/dL 高い）傾向が認められた。OLE 期では、全体の平均値は 2.04 mg/dL（Week 18）から 2.12 mg/dL（Week 84）までの間で大きな変動なく推移した。

（6）探索的評価項目の結果

本解析の結果は、すべての用量群を併合した ACP-014 群とプラセボ群との比較で示す。

1）骨代謝マーカー（CTx）

ベースライン後、ACP-014 群では血清 CTx の平均値が上昇し、Week 2 で 423 ng/L（範囲：90～1450 ng/L）、Week 4 で 520 ng/L（範囲：90～1260 ng/L）となった。プラセボ群の血清 CTx の平均値は、Week 2 で 245 ng/L（範囲：90～410 ng/L）とわずかに上昇した後、Week 4 には 225 ng/L（範囲：80～450 ng/L）に低下した。OLE 期では、ACP-014 群での血清 CTx の平均値は Week 12 にピーク［804 ng/L（範囲：230～2540 ng/L)］となり、その後は徐々に低下し、Week 58 には 533 ng/L（範囲：80～2170 ng/L）となった。

2）骨代謝マーカー（P1NP）

ベースライン後、ACP-014 群では P1NP の平均値は Week 2 に 24.888 ng/mL（範囲：8.60～51.05 ng/mL）に減少したが、Week 4 には 34.965 ng/mL（範囲：8.81～107.00 ng/mL）とベースライン近くまで増加した。同期間中、プラセボ群での P1NP の平均値はベースラインからほぼ不変（± 0.40 ng/mL 未満）であった。OLE 期では、ACP-014 群での P1NP の平均値は Week 26 にピーク［88.354 ng/mL（範囲：20.30～213.10 ng/mL)］となり、その後 Week 58 に 69.995 ng/mL（範囲：25.87～131.40 ng/mL）に低下した。

3）骨密度

ベースラインの骨密度、T スコア及び Z スコアは、年齢及び性別に応じた基準値を上回っていた。全体として、主に海綿骨で測定した Z スコアの平均値は Week 26 から減少（正常化）し始めた。その後、各領域での Z スコアの平均値は Week 58 までに正常化し安定する傾向が認められ、すべての骨測定部で基準範囲を上回っていた。想定されたように、Week 58 での海綿骨の Z スコアはベースラインより減少していた。

4）患者報告アウトカム［Clinical Global Impression of Severity（CGI-S）］

盲検期終了時の全般的な症状、身体症状及び認知症状に関する CGI-S スコアの投与群間の差は統計学的に有意であり、ACP-014 群で良好な結果（すなわち、ベースラインからの症状の改善度がより大きい）が得られた。

5）患者報告アウトカム［36-Item Short-Form Health Survey（SF-36）で測定した健康関連 QOL）］

盲検期終了時の各スコア［身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、社会生活機能、心の健康、日常役割機能（精神）、活力、身体的側面の QOL サマリースコア、及び精神的側面の QOL サマリースコア］に関して群間差が認められ、ACP-014 群で良好な結果が得られた。全体的健康感のスコアについては、ACP-014 群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差は認められなかった。

6）患者報告アウトカム［Patient Global Impression of Severity（PGI-S）］

盲検期終了時に PGI-S の全症状スコア及び身体症状スコアに統計学的に有意な差が認められ、ACP-014 群で良好な結果が得られた。このことから、ACP-014 群ではプラセボ群よりも全症状及び身体症状の重症度がベースラインから大幅に改善することが示された。PGI-S の認知症状スコアについては、投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

7）患者報告アウトカム［Hypoparathyroidism Patient Experience Scale（HPES）-Symptoms］

ACP-014 群では、盲検期終了時に HPES-Symptom の身体症状スコア及び認知症状スコアの平均値はいずれもベースラインから減少していた。身体症状スコア及び認知症状スコアのいずれも、投与群間の差は統計学的に有意であり、ACP-014 群で良好な結果が得られた。OLE 期では、最終測定時点である Week 58 まで、全被験者の身体症状スコア及び認知症状スコアの平均値はいずれも各スコアのベースライン値を下回ったままで推移した。

8）患者報告アウトカム［HPES-Impact］

ACP-014 群では、盲検期終了時に HPES-Impact のすべてのドメインスコアがベースラインから減少していた。各ドメインスコアに関する投与群間の差は統計学的に有意であり、ACP-014 群で良好な結果が得られた。OLE 期では、最終測定時点である Week 58 まで、HPES-Impact のドメインスコアの平均値はいずれも各スコアのベースライン値を下回ったままで推移した。

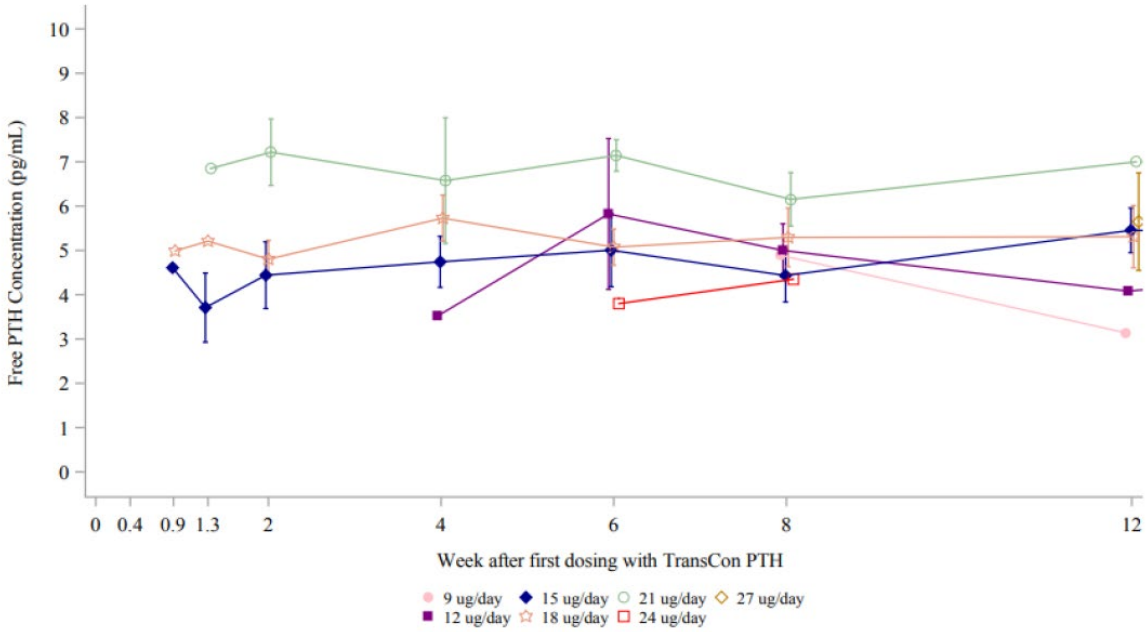
9）投与デバイス有用性質問票

ACP-014 群及びプラセボ群の被験者の大半が、盲検期の 3 回の来院時に各質問項目

（重大な痛みや不快感を引き起こさない／問題や間違うことなく薬剤の開封、操作及び注射することができる／プレフィルドペンには針が入っているので便利である／時間を取られずにプレフィルドペンを準備し、注射できる／プレフィルドペンが引き起こす皮膚刺激は最小限である／正しく注射されているかどうかがわかり易い／深刻な安全性の懸念なくプレフィルドペンを使用できる）に対して「強く同意する」と回答した。この結果は ACP-014 群とプラセボ群で同様であった。

2.7.6.5.5 薬物動態の結果

遊離 PTH、総 PTH 及び mPEG の血漿中濃度の平均値の推移をそれぞれ図 2.7.6.5-2、図 2.7.6.5-3 及び図 2.7.6.5-4 に示す。遊離 PTH（1-34）濃度の用量群別の平均値は基準範囲（4～26 pg/mL）で推移した。なお、遊離 PTH（1-34）濃度の基準範囲は、PTH（1-84）の基準範囲（10～65 pg/mL）と分子量の比［PTH（1-34）及び PTH（1-33）の分子量は PTH（1-84）の約 40%］から算出した。治験薬投与後最初の 2 週間に得られた限定的なデータ及び 60 時間の半減期に基づくと、遊離 PTH が定常状態に近づくまでの時間は 1 週間と推定された。遊離 PTH の曝露量は用量依存的に増加する傾向が認められ、変動性は低～中程度であった（治験薬投与後の正確な採血時刻を考慮しない用量群別、評価時点別の変動係数%は 1.4～54.9%）。各用量レベルで、12 週間の検体採取期間に得られた遊離 PTH 濃度はいずれも同じ範囲内にあった。



Visit 及び症例数	9 µg/day	12 µg/day	15 µg/day	18 µg/day	21 µg/day	24 µg/day	27 µg/day
Week 0	-	-	-	-	-	-	-
Week 0.4	-	-	-	-	-	-	-
Week 0.9	-	-	1	1	-	-	-
Week 1.3	-	-	2	1	1	-	-
Week 2	-	-	5	6	4	-	-
Week 4	-	1	8	9	3	-	-
Week 6	-	3	4	7	2	1	-
Week 8	1	3	5	8	3	1	-
Week 12	1	2	3	6	1	-	2

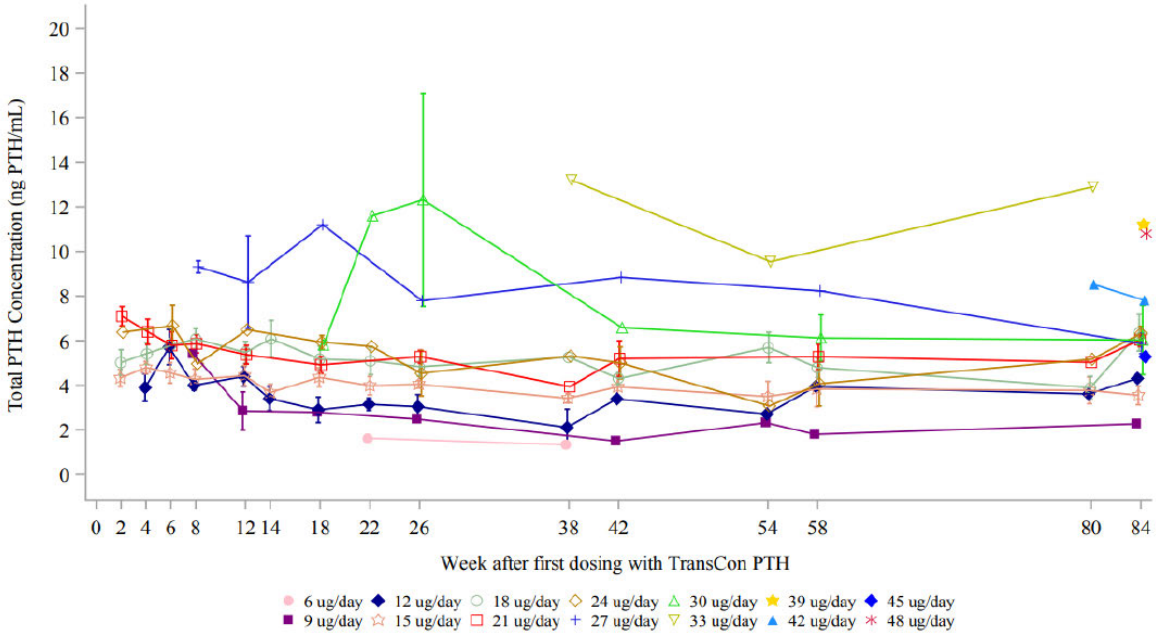
図 2.7.6.5-2　血漿遊離 PTH 濃度の平均値（標準誤差）の推移（薬物動態解析対象集団）（治験治療により抗 PEG 抗体反応が増強した被験者を除く）

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Figure 14.4.2.6 and OLE Table 14.4.2.1］

Abbreviations: TransCon PTH = palopegteriparatide.

Note: Week after dosing with TransCon PTH: Week 0 corresponds to Week 5, when the TransCon PTH administration started for subjects administered placebo during the first 4 weeks. Blinded period: 15 µg PTH(1-34)/day: N = 1 to 8, 18 µg PTH(1-34)/day: N = 1 to 9 and 21 µg PTH(1-34)/day: N = 1 to 3. Extension period across all dose levels: N = 1 to 8 (OLE Table 14.4.2.1).

総 PTH 濃度の平均値の範囲は 1.33～13.2 ng/mL であった。Week 2 までに定常状態に到達すると推定された。総 PTH の曝露量は用量依存的に増加する傾向が認められ、84 週間にわたって定常状態が維持された。用量群別、採血時点別の変動性は低～高度（変動係数%は 3.0～112.2%）であり、大部分の採血時点での変動係数は 40%未満であった。



Visit 及び症例数	6 µg/day	9 µg/day	12 µg/day	15 µg/day	18 µg/day	21 µg/day	24 µg/day
Week 2	-	-	-	18	17	14	1
Week 4	-	-	2	16	18	14	-
Week 6	-	-	3	9	13	7	2
Week 8	-	1	4	8	10	10	1
Week 12	-	2	2	6	7	6	1
Week 14	-	-	2	3	2	-	-
Week 18	-	1	4	6	6	7	3
Week 22	1	-	2	5	2	-	1
Week 26	-	1	3	4	12	8	2
Week 38	1	-	2	5	1	1	1
Week 42	-	1	3	4	10	9	2
Week 54	-	1	1	6	2	-	1
Week 58	-	1	2	6	14	10	2
Week 80	-	-	1	4	4	1	1
Week 84	-	1	1	4	8	13	4

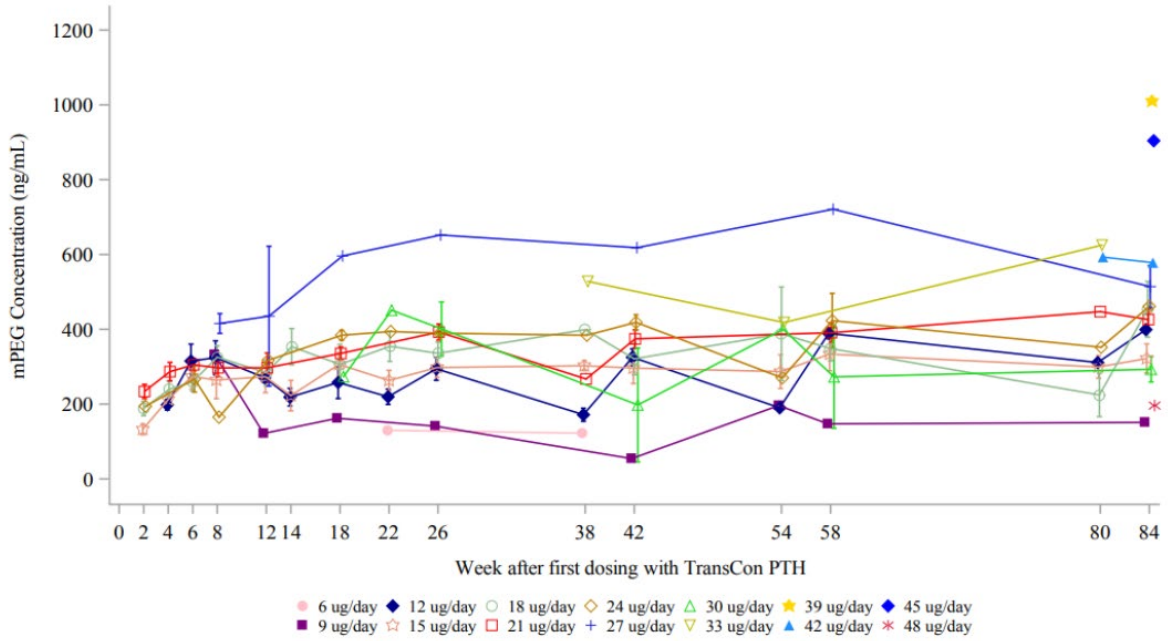
Visit 及び症例数	27 µg/day	30 µg/day	33 µg/day	39 µg/day	42 µg/day	45 µg/day	48 µg/day
Week 2	-	-	-	-	-	-	-
Week 4	-	-	-	-	-	-	-
Week 6	-	-	-	-	-	-	-
Week 8	2	-	-	-	-	-	-
Week 12	2	-	-	-	-	-	-
Week 14	-	-	-	-	-	-	-
Week 18	1	1	-	-	-	-	-
Week 22	-	1	-	-	-	-	-
Week 26	1	2	-	-	-	-	-
Week 38	-	-	1	-	-	-	-
Week 42	1	1	-	-	-	-	-
Week 54	-	-	1	-	-	-	-
Week 58	1	2	-	-	-	-	-
Week 80	-	-	1	-	1	-	-
Week 84	3	2	-	1	1	1	1

図 2.7.6.5-3　血漿総 PTH 濃度の平均値（標準誤差）の推移（薬物動態解析対象集団）
（治験治療により抗 PEG 抗体反応が増強した被験者を除く）

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Figure 14.4.2.9 and OLE Table 14.4.2.4］
Abbreviations: TransCon PTH = palopegteriparatide.

Note: Week after dosing with TransCon PTH: Week 0 corresponds to Week 5, when the TransCon PTH administration started for subjects administered placebo during the first 4 weeks. 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).

本治験中の mPEG 濃度は 1,010 ng/mL 以下であった。Week 8～12 に定常状態に達し、84 週間にわたって定常状態が維持されると推定された。mPEG の曝露量は用量依存的に増加する傾向が認められた。mPEG の変動性は低～中程度であり（治験薬投与後の正確な採血時刻を考慮しない用量別、採血時点別の変動係数%は 0.6～320.8%）、大部分の採血時点で変動係数は 40%未満であった。



Visit 及び症例数	6 µg/day	9 µg/day	12 µg/day	15 µg/day	18 µg/day	21 µg/day	24 µg/day
Week 2	-	-	-	18	16	14	1
Week 4	-	-	2	16	18	14	-
Week 6	-	-	3	9	13	7	2
Week 8	-	1	4	8	10	10	1
Week 12	-	2	2	6	7	6	1
Week 14	-	-	2	3	2	-	-
Week 18	-	1	4	6	6	7	3
Week 22	1	-	2	5	2	-	1
Week 26	-	1	3	4	12	8	2
Week 38	1	-	2	5	1	1	1
Week 42	-	1	3	4	10	9	2
Week 54	-	1	1	6	2	-	1
Week 58	-	1	2	6	13	10	2
Week 80	-	-	1	4	3	1	1
Week 84	-	1	1	4	8	13	4

Visit 及び症例数	27 µg/day	30 µg/day	33 µg/day	39 µg/day	42 µg/day	45 µg/day	48 µg/day
Week 2	-	-	-	-	-	-	-
Week 4	-	-	-	-	-	-	-
Week 6	-	-	-	-	-	-	-
Week 8	2	-	-	-	-	-	-
Week 12	2	-	-	-	-	-	-
Week 14	-	-	-	-	-	-	-
Week 18	1	1	-	-	-	-	-
Week 22	-	1	-	-	-	-	-
Week 26	1	2	-	-	-	-	-
Week 38	-	-	1	-	-	-	-
Week 42	1	2	-	-	-	-	-
Week 54	-	1	1	-	-	-	-
Week 58	1	3	-	-	-	-	-
Week 80	-	-	1	-	1	-	-
Week 84	3	2	-	1	1	1	1

図 2.7.6.5-4 血漿 mPEG 濃度の平均値（標準誤差）の推移（薬物動態解析対象集団）
（治験治療により抗 PEG 抗体反応が増強した被験者を除く）

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Figure 14.4.2.10 and OLE Table 14.4.2.5］
Abbreviations: TransCon PTH = palopegteriparatide.
Note: Week after dosing with TransCon PTH: Week 0 corresponds to Week 5, when the TransCon PTH administration started for subjects administered placebo during the first 4 weeks. 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).

2.7.6.5.6　安全性の結果

（1）曝露状況

曝露状況の要約を表 2.7.6.5-7 に示す。

すべての投与群で、盲検期の投薬遵守率は 95.7%以上であった。ACP-014 投与期の投薬遵守率は 99.8%であった。ACP-014 投与期間中、投薬遵守率が 90%以下の被験者は認められなかった。

表 2.7.6.5-7　曝露状況及び投薬遵守率（盲検期：安全性解析対象集団）

	ACP-014				Placebo[a] (N=15) n (%)
	PTH 15 µg/day (N=14) n (%)	PTH 18 µg/day (N=15) n (%)	PTH 21 µg/day (N=15) n (%)	All PTH Subjects (N=44) n (%)	
Duration (Days) of Exposure/Planned Number of Doses[b]					
n	14	15	15	44	15
Mean	27.7	27.9	27.5	27.7	28.1
SD, SE	1.38, 0.37	2.37, 0.61	1.06, 0.27	1.68, 0.25	1.28, 0.33
Median	27.5	28.0	28.0	28.0	28.0
Min, Max	26, 30	25, 36	25, 29	25, 36	25, 30
Total Number of Actual Doses					
n	14	15	15	44	15
Mean	27.5	27.9	26.4	27.3	27.9
SD, SE	1.61, 0.43	2.42, 0.62	3.58, 0.92	2.69, 0.41	1.39, 0.36
Median	27.5	28.0	28.0	28.0	28.0
Min, Max	24, 30	25, 36	16, 29	16, 36	25, 30
Average Actual Daily Dose (µg)					
n	14	15	15	44	15
Mean	15.000	18.000	20.032	17.738	0.000
SD, SE	0.0000, 0.00	0.0000, 0.00	2.3780, 0.61	2.4783, 0.37	0.0000, 0.00
Median	15.000	18.000	21.000	18.000	0.000
Min, Max	15.00, 15.00	18.00, 18.00	12.44, 21.00	12.44, 21.00	0.00, 0.00
Total Actual Dosage (µg)[c]					
n	14	15	15	44	15
Mean	415.7	502.8	552.6	492.1	0.0
SD, SE	20.74, 5.54	42.74, 11.04	75.57, 19.51	76.16, 11.48	0.00, 0.00
Median	412.5	504.0	588.0	486.0	0.0
Min, Max	390, 450	450, 648	336, 609	336, 648	0, 0
Compliance (%)[d] n					
n	14	15	15	44	15
Mean	99.2	99.8	95.7	98.2	99.5
SD, SE	2.19, 0.58	0.96, 0.25	11.33, 2.93	6.85, 1.03	1.28, 0.33
Median	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Min, Max	92, 100	96, 100	59, 100	59, 100	96, 100
Compliance (%) – n(%)					
≤80	0	0	2 (13.3)	2 (4.5)	0
>80 to ≤90	0	0	0	0	0
>90	14 (100.0)	15 (100.0)	13 (86.7)	42 (95.5)	15 (100.0)

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.1.3.1］
Abbreviations: Max = maximum; Min = minimum; n, N = number of subjects; SD = standard deviation; SE = standard error.
a）Consists of pooled dosage placebo groups.

b）Duration of exposure to blinded study drug is calculated as (last dose-first dose+1) for palopegteriparatide or placebo.
c）Total actual dosage (mcg [µg]) is calculated as the sum of all daily doses for palopegteriparatide or placebo.
d）Study drug compliance is calculated as: (Total number of actual doses/total number of planned doses)×100.

（2）有害事象

1）盲検期の有害事象

盲検期に認められた有害事象の概要を表 2.7.6.5-8、SOC 及び PT 別のすべての有害事象を表 2.7.6.5-9、並びに治験薬と関連ありと判定された PT 別の有害事象を表 2.7.6.5-10 に示す。

ACP-014 のすべての用量で良好な忍容性が認められた。有害事象が発現した被験者の割合は投与群間で同程度であり、ACP-014 群で 40.9%（18/44 名）、プラセボ群で 40%（6/15 名）であった。有害事象の重症度はいずれも Grade 1 又は Grade 2 であった。治験薬と関連ありと判定された有害事象の発現割合は、ACP-014 群で 20.5%（9/44 名）、プラセボ群で 6.7%（1/15 名）であった。ACP-014 群で多く認められた治験薬と関連のある有害事象は、頭痛及び高カルシウム血症（各 6.8%、3/44 名）、並びに浮動性めまい及び悪心（各 4.5%、2/44 名）であった。

表 2.7.6.5-8　有害事象の概要（盲検期：安全性解析対象集団）

	ACP-014				Placebo[a] N=15 n (%)
	PTH 15 µg/day (N=14) n (%)	PTH 18 µg/day (N=15) n (%)	PTH 21 µg/day (N=15) n (%)	All PTH Subjects (N=44) n (%)	
Subjects With Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE)	6 (42.9)	5 (33.3)	7 (46.7)	18 (40.9)	6 (40.0)
Serious TEAE	0	0	0	0	0
Severity					
Grade 4	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0
Grade 2	1 (7.1)	1 (6.7)	1 (6.7)	3 (6.8)	3 (20.0)
Grade 1	5 (35.7)	4 (26.7)	6 (40.0)	15 (34.1)	3 (20.0)
Related TEAE	2 (14.3)	3 (20.0)	4 (26.7)	9 (20.5)	1 (6.7)
Serious Related TEAE	0	0	0	0	0
TEAE Related to Hyper- or Hypocalcemia-Leading to ER/Urgent Care Visit and/or Hospitalization	0	0	0	0	0
TEAE Leading to Discontinuation of Study Drug	0	0	0	0	0
TEAE Leading to Discontinuation of Trial	0	0	0	0	0
TEAE Leading to Death	0	0	0	0	0

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.3.1.1］
Abbreviations: n, N = number of subjects; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages were calculated based on the number of subjects in the Safety Population. In the severity categories, subjects are displayed for the highest severity only.
a）Consists of pooled dosage placebo groups.

表 2.7.6.5-9 SOC 及び PT 別のすべての有害事象（盲検期：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	ACP-014 PTH 15 µg/day (N=14) n (%)	ACP-014 PTH 18 µg/day (N=15) n (%)	ACP-014 PTH 21 µg/day (N=15) n (%)	ACP-014 All PTH Subjects (N=44) n (%)	Placebo[a] N=15 n (%)
Subjects with at Least One Treatment-Emergent Adverse Event	6 (42.9)	5 (33.3)	7 (46.7)	18 (40.9)	6 (40.0)
神経系障害	3 (21.4)	3 (20.0)	1 (6.7)	7 (15.9)	3 (20.0)
頭痛	3 (21.4)	1 (6.7)	1 (6.7)	5 (11.4)	1 (6.7)
浮動性めまい	0	2 (13.3)	0	2 (4.5)	0
錯感覚	0	0	0	0	1 (6.7)
失神寸前の状態	0	0	0	0	1 (6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (7.1)	1 (6.7)	3 (20.0)	5 (11.4)	0
疲労	0	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (4.5)	0
注射部位疼痛	1 (7.1)	0	1 (6.7)	2 (4.5)	0
口渇	0	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (4.5)	0
注射部位紅斑	0	0	1 (6.7)	1 (2.3)	0
注射部位出血	0	0	1 (6.7)	1 (2.3)	0
注射部位腫脹	1 (7.1)	0	0	1 (2.3)	0
発熱	0	0	1 (6.7)	1 (2.3)	0
胃腸障害	2 (14.3)	1 (6.7)	1 (6.7)	4 (9.1)	2 (13.3)
悪心	2 (14.3)	1 (6.7)	1 (6.7)	4 (9.1)	1 (6.7)
上腹部痛	1 (7.1)	0	0	1 (2.3)	0
便秘	0	0	0	0	1 (6.7)
感染症および寄生虫症	1 (7.1)	1 (6.7)	2 (13.3)	4 (9.1)	1 (6.7)
尿路感染	1 (7.1)	0	1 (6.7)	2 (4.5)	0
細気管支炎	1 (7.1)	0	0	1 (2.3)	0
咽頭扁桃炎	0	0	1 (6.7)	1 (2.3)	0
ウイルス性上気道感染	0	1 (6.7)	0	1 (2.3)	0
インフルエンザ	0	0	0	0	1 (6.7)
上咽頭炎	0	0	0	0	1 (6.7)
副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (6.7)
代謝および栄養障害	0	1 (6.7)	2 (13.3)	3 (6.8)	1 (6.7)
高カルシウム血症	0	1 (6.7)	2 (13.3)	3 (6.8)	0
低カルシウム血症	0	0	0	0	1 (6.7)
筋骨格系および結合組織障害	2 (14.3)	0	1 (6.7)	3 (6.8)	2 (13.3)
筋痙縮	1 (7.1)	0	0	1 (2.3)	0
筋力低下	0	0	1 (6.7)	1 (2.3)	0
四肢痛	1 (7.1)	0	0	1 (2.3)	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (7.1)	0	0	1 (2.3)	0
関節痛	0	0	0	0	1 (6.7)
筋肉痛	0	0	0	0	1 (6.7)
血液およびリンパ系障害	1 (7.1)	1 (6.7)	0	2 (4.5)	0
鉄欠乏性貧血	1 (7.1)	0	0	1 (2.3)	0
血小板減少症	0	1 (6.7)	0	1 (2.3)	0
血管障害	1 (7.1)	1 (6.7)	0	2 (4.5)	0
高血圧	1 (7.1)	1 (6.7)	0	2 (4.5)	0
心臓障害	0	0	1 (6.7)	1 (2.3)	0
動悸	0	0	1 (6.7)	1 (2.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (7.1)	0	0	1 (2.3)	0
四肢損傷	1 (7.1)	0	0	1 (2.3)	0
臨床検査	0	1 (6.7)	0	1 (2.3)	0
体重増加	0	1 (6.7)	0	1 (2.3)	0
生殖系および乳房障害	1 (7.1)	0	0	1 (2.3)	0
腟出血	1 (7.1)	0	0	1 (2.3)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (7.1)	0	0	1 (2.3)	0
湿疹	1 (7.1)	0	0	1 (2.3)	0
眼障害	0	0	0	0	1 (6.7)
角膜炎	0	0	0	0	1 (6.7)
外科および内科処置	0	0	0	0	1 (6.7)
尿管ステント挿入	0	0	0	0	1 (6.7)

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.3.1.2］
Abbreviation: n, N = number of subjects.
Note: MedDRA version 24.0. Percentages were calculated based on the number of subjects in the Safety Population. A TEAE was considered a PTH TEAE if it occurred after the first dose of ACP-014.
a）Consists of pooled dosage placebo groups.

表 2.7.6.5-10　PT 別の治験薬と関連のある有害事象（盲検期：安全性解析対象集団）

Preferred Term	ACP-014				Placebo[a] (N=15) n (%)
	PTH 15 µg/day (N=14) n (%)	PTH 18 µg/day (N=15) n (%)	PTH 21 µg/day (N=15) n (%)	All PTH Subjects (N=44) n (%)	
Subjects with at Least One Related Treatment-Emergent Adverse Event	2 (14.3)	3 (20.0)	4 (26.7)	9 (20.5)	1 (6.7)
頭痛	2 (14.3)	0	1 (6.7)	3 (6.8)	0
高カルシウム血症	0	1 (6.7)	2 (13.3)	3 (6.8)	0
浮動性めまい	0	2 (13.3)	0	2 (4.5)	0
悪心	1 (7.1)	0	1 (6.7)	2 (4.5)	0
注射部位紅斑	0	0	1 (6.7)	1 (2.3)	0
口渇	0	0	1 (6.7)	1 (2.3)	0
低カルシウム血症	0	0	0	0	1 (6.7)

Source:［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 DB Table 14.3.1.13］
Note: MedDRA version 24.0. Percentages were calculated based on the number of subjects in the Safety Population. A TEAE was considered a PTH TEAE if it occurred after the first dose of ACP-014.
a）Consists of pooled dosage placebo groups.

2）ACP-014 投与期の有害事象

すべての有害事象の発現状況は［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.3.1.1］に示した。Week 84 のデータカットオフ時までに、治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象が 5 名に 9 件認められた。内訳は慢性副鼻腔炎、脱水、頭痛、低カリウム血症、浸潤性乳管癌、腎結石症、乳頭様腎盂腫瘍、脊椎骨折、及び胸椎骨折（各 1.7%、1/59 名）であった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.3.1.13］。いずれの事象も ACP-014 とは関連なしと判定された。死亡に至った有害事象は認められなかった。救急治療／緊急治療室の受診又は入院に至った高カルシウム血症又は低カルシウム血症は認められなかった。

1 名に非重篤な Grade 1 の高カルシウム血症が発現したが、本事象は過量投与によるものであった。高カルシウム血症の持続期間は 6 日で、被験者は完全に回復した。本事象は ACP-014 と関連ありと判定されたが、用量変更は行われなかった。

Week 84 の時点では AESI は認められなかった。

3）死亡

Week 84 のデータカットオフ時点で、盲検期及び ACP-014 投与期のいずれでも死亡に至った被験者はいなかった。

4）その他の重篤な有害事象

盲検期に重篤な有害事象は認められなかった。

ACP-014 投与期では、重篤な有害事象は ACP-014 投与期に 5 名に 9 件認められ、そのうち 4 件が Grade 2、5 件が Grade 3 であった。ACP-014 の投与変更を要した重篤な有害事象はなかった。9 件の重篤な有害事象は、いずれも治験責任医師によって治験薬と関連なしと判定された。重篤な有害事象の転帰は、浸潤性乳管癌（Week 84 時点で軽快）を除き、いずれも回復であった［5.3.5.1-1　TCP-201 試験 OLE Table 14.3.1.13、OLE Listing 16.2.7.1.3］。

5）治験薬の投与中止に至った有害事象

Week 84 のデータカットオフ時点で、盲検期及び ACP-014 投与期のいずれでも治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象は認められなかった。

6）特に注目すべき有害事象

Week 84 のデータカットオフ時点で、盲検期及び ACP-014 投与期のいずれでも AESI は認められなかった。

（3）注射部位所見

局所所見の結果は ACP-014 群とプラセボ群で同様であった。ACP-014 群（すべての用量群を併合）の 75%以上及びプラセボ群の 86.7%以上の被験者では、発赤、そう痒、又は腫脹は報告されなかった。疼痛が報告された被験者の割合は ACP-014 群のいずれの用量群間でも同程度であった。

（4）臨床検査値及びその他の安全性所見

ACP-014 群及びプラセボ群のいずれでも、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、及び尿検査）及びバイタルサインの結果に臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

（5）抗体反応

Week 84 に抗 PTH 抗体陽性が 1 名で認められたが、それ以外はいずれの投与群でもベースライン及び治験薬投与後に抗 PTH 抗体が検出された被験者はいなかった。抗 PTH 抗体陽性が認められた 1 名では、Week 84 に採取した検体で陽性が確認されたが、段階希釈法では予想される抗体反応の低下は認められなかった。抗 PTH 抗体陽性であった検体に対する抗 PTH 中和抗体検査の結果は陰性であった。

既存の抗 PEG 抗体は被験者の 21%（12/57 名）に認められ、抗体価の範囲は 10～80［最小希釈倍率（MRD）：10］であった。

投与前に抗 PEG 抗体が陰性であった被験者では、治験薬投与後に抗 PEG 抗体は検出されなかったが、投与前に抗 PEG 抗体が陽性であった被験者の 17%（2/12 名）では治験薬の投与による抗 PEG 抗体価の上昇が認められた。

治験薬投与による抗体価の上昇は最初の 2～4 週間で認められ、抗体価は投与 4～6 週間

後にピークとなったが、低値と判定された（最高値：640、MRD：10）。その後、抗体価は低下し Week 26 までにベースライン値に戻ったため、一過性と判断された。残り 10 名では、抗 PEG 抗体価は投与前から時間と共に低下し、多くの場合 Week 26 時点で抗 PEG 抗体は検出されず、Week 84 時点ではすべての被験者で抗 PEG 抗体は検出されなかった。

2.7.6.5.7 結論

本治験では、有効性、薬物動態及び安全性の結果から以下の結論が得られた：

（1）血液生化学的検査値（血清カルシウム及び血清リン濃度）の長期的な改善

- 被験者の 66.7%が Week 84 時点で有効性の主要複合エンドポイントの基準（血清カルシウム濃度が基準範囲、24 時間尿中カルシウム排泄量が基準範囲、活性型ビタミン D の不使用、及びカルシウム製剤の用量が 1000 mg/日以下）を満たした。
- ACP-014 の投与によって、Week 84 までのすべての来院時点で、血清カルシウム濃度の平均値は基準範囲に維持された。
- Week 84 まで血清リン濃度の平均値は基準範囲に維持された。
- 血清カルシウム・リン積も基準範囲に維持された。
- PD/PK Sub-study、［2.7.2.7.5 項］及び［5.3.5.1-1 TCP-201 試験 CSR］の結果、血清カルシウム濃度は 24 時間にわたって一定であった。過去に健康被験者で認められた結果と同様に、遊離 PTH 濃度は 24 時間にわたって静脈内投与と同様のプロファイルを示した。

（2）従来の治療（カルシウム及び活性型ビタミン D 投与）からの離脱

- ACP-014 の投与によって、活性型ビタミン D 及びカルシウムの用量が有意に減少し、従来の治療（カルシウム及び活性型ビタミン D 投与）からの離脱が可能となった。
- カルシウム製剤の用量の平均値がベースラインの 2079.2 mg/日から Week 4 には 765.7 mg/日に減少し、さらに Week 84 までに 412.1 mg/日に減少した。
- すべての被験者で Week 4 に活性型ビタミン D の投与が不要となり、その状態が Week 84 まで維持された。

（3）尿中カルシウム排泄量の改善

- ACP-014 の投与によって、24 時間尿中カルシウム排泄量の平均値は有意に減少し、基準範囲となった。24 時間尿中カルシウム排泄量は、ベースラインの 428 mg/日から Week 26 には 178 mg/日に減少し、Week 48 でも基準範囲（134 mg/日）であった。
- 尿中カルシウム排泄量はおおむね一定で、4 時間ごとの各採取時に基準値上限を下回っていた。本治験の結果から、恒常性を維持するための重要な要素である尿細管でのカルシウム再吸収が ACP-014 投与により改善したと示唆された。

（4）健康関連 QOL の改善

- ACP-014 の投与によって、患者報告アウトカム（CGI-S、SF-36、PGI-S、HPES-Symptom 及び HPES-Impact）の大部分に有意な変化が認められ、Week 58 までに QOL が改善

することが示唆された。

（5）骨の健康の改善

- PTH 欠乏から想定されるように、骨代謝マーカー（CTx 及び P1NP）は、ベースライン時には基準範囲の低値であったが、ACP-014 の投与によって Week 12（CTx）及び Week 26（P1NP）にそれぞれ最高値となった。その後は Week 58 まで減少傾向であったが、ベースラインと最高値の間で推移した。この傾向は、骨リモデリングの開始後に正常化傾向が認められる過程と同様であった。
- PTH 欠乏から想定されるようにベースラインの骨密度 Z スコアは高値であり、年齢及び性別に応じた基準値を超える異常な骨密度を反映していた。ACP-014 の投与によって Z スコアは 0.0（年齢及び性別に応じた基準値）に低下し、Week 26 から減少（正常化）し始め、Week 58 までにほぼ一定となった。この骨密度の変化のパターンは血清 CTx 濃度及び血清 P1NP 濃度の変化のパターンと一致しており、PTH 療法未実施の副甲状腺機能低下症患者で通常認められる過成熟骨の骨密度と一致していた。

上記の所見に加えて、以下の結論が得られた。

- 全体として投与継続率は高く、治験薬に関連した有害事象又は効果欠如によって治験治療を中止した被験者はいなかった。
- 大部分の有害事象は軽度又は中等度であり、ACP-014 群とプラセボ群で同様であった。ACP-014 群で多く認められた治験薬と関連のある有害事象は、頭痛、高カルシウム血症、浮動性めまい及び悪心であった。
- 高カルシウム血症及び低カルシウム血症が発現した被験者の割合は治験期間を通して低く、ACP-014 投与による血清カルシウム濃度の変化に関連する事象の発現割合は低いことが示された。
- 投与デバイスの有用性については、使い勝手の良さ、利便性、準備の容易さ、安心感及び安全性に関する質問に対して、ACP-014 群及びプラセボ群の大部分の被験者から良好な回答が得られた。

全体として、本治験の結果から副甲状腺機能低下症を有する成人患者に対する ACP-014 投与の持続的な安全性、忍容性、及び有効性が示された。

2.7.6.6　副甲状腺機能低下症の成人患者を対象に ACP-014 を連日皮下投与したときの安全性、忍容性、及び有効性を検討する第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験及び非盲検継続投与試験（PaTHway TRIAL）[5.3.5.1-2 海外 TCP-304 試験（評価資料）]

2.7.6.6.1　　治験の概要

表 2.7.6.6-1　治験の方法

項　　目	内　　容
治験実施計画書番号	TCP-304
実施施設	7 ヵ国（カナダ、デンマーク、ドイツ、ハンガリー、イタリア、ノルウェー、及び米国）、21 施設
開発のフェーズ	第III相試験
治験期間	盲検期： 最初の被験者のスクリーニング日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 盲検期の解析は、最後の被験者の Visit 10（Week 26）時点でカットオフしたデータで実施した。 非盲検継続投与（OLE）期： 盲検期の終了後、最長 156 週間まで（治験継続中）
目的	主要目的 ACP-014（TransCon PTH、一般名：パロペグテリパラチド）を 26 週間連日投与したときの血清カルシウム濃度、並びに活性型ビタミン D（カルシトリオール又はアルファカルシドール）及びカルシウムの治療用量に対する治療効果を評価する。 副次目的 1. ACP-014 を連日投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 2. ACP-014 を連日投与したときの Hypoparathyroidism Patient Experience Scale（HPES）及び Short Form-36（SF-36）ドメインスコアに対する治療効果を評価する。 3. ACP-014 を連日投与したときの薬力学（PD）マーカー（血清カルシウム濃度を含む）、並びに活性型ビタミン D 及びカルシウムの治療用量に対する治療効果を評価する。 4. ACP-014 を連日投与したときの血清リン濃度、アルブミン補正血清カルシウム・リン積、及び血清マグネシウム濃度に対する治療効果を評価する。 5. 抗副甲状腺ホルモン（PTH）抗体反応、抗 ACP-014 抗体反応、及び抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体反応を評価する。 6. OLE 期の治療効果を評価する。 7. ACP-014 を連日投与したときの二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）による骨密度及び海綿骨スコア（TBS）並びに骨代謝マーカー［血清 I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド（P1NP）及び I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（CTx）］に対する治療効果を評価する。 8. 患者報告による健康関連の生活の質（HRQOL）及び医療者が評価したアウトカム（ClinRO）に対する治療効果を評価する。

表 2.7.6.6-1　治験の方法（続き）

項　　目	内　　容
目的 （続き）	探索的目的 1. プレフィルドペンの有用性を評価する。 2. ACP-014 を連日投与したときの患者報告による Patient Global Impression of Severity（PGI-S）症状スコア及び影響スコア、並びに就労状況に及ぼす影響を評価する。
治験デザイン及び方法	治験デザイン 第III相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験及び非盲検継続投与試験［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Figure 2］ 治験方法 本治験は以下の期で構成された。 · スクリーニング期（目的：副甲状腺機能低下症治療目的の治療薬及びサプリメント使用量の最適化）：最長約 4 週間［加えて、無作為化から Visit 1（Week 0、Day 1）までの推奨期間として最長約 2 週間］ · 盲検期（治験薬、カルシウム、及び活性型ビタミン D の用量の最適化）：26 週間 · OLE 期（非盲検 ACP-014 投与）：156 週間 被験者を 3:1 の比率で ACP-014 18 µg/日*群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割り付けた。いずれの投与群でもカルシウム及び活性型ビタミン D の投与を継続した。 *ACP-014 の用量は PTH（1-34）としての用量を示した。 無作為化の層別因子として、副甲状腺機能低下症の病因（術後及びそれ以外）を設定した。ACP-014 群の被験者は ACP-014 18 µg/日で投与を開始し、用量調節アルゴリズムに従って個別に 3 µg/日ずつ至適用量まで漸増した。 治験薬、活性型ビタミン D、及びカルシウムの用量は、血清カルシウム濃度の測定時に用量調節アルゴリズムに従って調節した。
被験者数	計画時：約 76 名 解析時：84 名が無作為化され、82 名が治験薬の投与を受けた。82 名が ITT（intent-to-treat）解析対象集団及び安全性解析対象集団に含まれた。
診断及び主な組入れ基準	主な選択基準： 1. 術後慢性副甲状腺機能低下症、又は自己免疫性、遺伝性、若しくは特発性の副甲状腺機能低下症を 26 週間以上有する者。副甲状腺機能低下症の診断は、血清 PTH 濃度が低値の状況下で低カルシウム血症が認められることで確定した。 2. スクリーニングの 12 週間以上前から、カルシウム（例えば、クエン酸カルシウム、炭酸カルシウム等）800 mg/日以上、かつカルシトリオール 0.5 µg/日以上又はアルファカルシドール 1.0 µg/日以上を固定用量で投与されている者

表 2.7.6.6-1　治験の方法（続き）

項　　目	内　　容
診断及び主な組入れ基準（続き）	3. 以下の目標濃度を達成するため、無作為化前に副甲状腺機能低下症治療目的の治療薬及びサプリメント使用量を最適化できる者 ・ 25-(OH)ビタミン D 値：20～80 ng/mL（49～200 nmol/L） ・ マグネシウム濃度が基準範囲内又は基準範囲をわずかに下回る［1.3 mg/dL（0.53 mmol/L）以上］ ・ 以下の基準範囲又は基準範囲をわずかに下回るアルブミン補正血清カルシウム濃度又は血清イオン化カルシウム濃度 a. アルブミン補正血清カルシウム：7.8～10.6 mg/dL（又は 1.95～2.64 mmol/L） b. 血清イオン化カルシウム：4.40～5.29 mg/dL（又は 1.10～1.32 mmol/L） 4. 24 時間尿中カルシウム排泄量が 125 mg/日以上の者（スクリーニング前 52 週間以内又はスクリーニング期に採取した検体での測定）。注意すべき点として、スクリーニング前の 24 時間蓄尿はチアジド系薬剤の投与の有無によらず実施可能であったが、治験期間中はチアジド系薬剤の投与を禁止していた。そのため、Visit 1 の前に予定されていた 24 時間蓄尿は、採取前の 4 週間以上はチアジド系薬剤の投与を中止して実施する必要があった。 主な除外基準： 1. PTH に対する反応性が低下して PTH 抵抗性となり（偽性副甲状腺機能低下症）、低カルシウム血症で PTH 濃度が上昇している者
治験薬、 投与量、及び投与方法	治験薬 ・ ACP-014 ACP-014 は、PTH（1-34）、不活性メトキシポリエチレングリコール（mPEG）担体、及び TransCon リンカーからなるプロドラッグである。ACP-014 は PTH（1-34）として 0.3 mg/mL を含有する溶液を充填した自己投与用プレフィルドペンとして提供された。 ACP-014 プレフィルドペンは、複数回使用可能なカートリッジが[redacted] に組み込まれたもので、31G × 5 mm のペンニードルが付属している。このカートリッジには PTH（1-34）として 0.3 mg/mL の液剤が充填されており、14 回分の投与が可能であった。 ・ プラセボ プラセボは、ACP-014 にマッチさせた賦形剤溶液を充填したカートリッジが組み込まれた[redacted] で投与した。 投与量 ACP-014 群では、カルシウム及び活性型ビタミン D 投与に加え、ACP-014 18 µg/日で投与を開始した（中用量ペンを使用）。その後、用量調節アルゴリズムに従って 3 µg/日ずつ至適用量まで漸増した［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Figure 3］。治験全体（盲検期及び OLE 期を含む）を通して 3 種類すべてのペン型注射器を使用できた（低用量ペン：6、9、及び 12 µg、中用量ペン：15、18、及び 21 µg、高用量ペン：24、27、及び 30 µg）。 投与方法 治験薬は被験者が投与デバイスを用いて自己皮下投与した。投与部位は右腹部、左腹部、右大腿前部、又は左大腿前部とした。
被験者ごとの治験期間	盲検期：26 週間 OLE 期：156 週間

表 2.7.6.6-1　治験の方法（続き）

項　　目	内　　容
評価項目	主要評価項目（複合エンドポイント）: Week 26 に以下のすべてを満たす被験者の割合 1. Week 26 来院前 4 週間以内及び Week 26 来院時のアルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内（8.3～10.6 mg/dL）* 2. Week 26 来院前 4 週間以内に治療用量の活性型ビタミン D 投与から離脱（すなわち、活性型ビタミン D の通常 1 日用量がすべて 0 に相当し、かつ 4 週間中の頓用での使用が 7 日間以下） 3. Week 26 来院前 4 週間以内に治療用量のカルシウム投与から離脱（すなわち、カルシウムの平均 1 日用量が 600 mg 以下で、かつ 4 週間中の頓用での使用が 7 日間以下）。なお、錠剤、散剤、懸濁液、又は経皮パッチで投与されるカルシウムの用量が 600 mg/日以下の場合は、副甲状腺機能低下症を治療するための「治療用量」ではなく、一般的な健康を維持するために推奨される 1 日摂取量に相当する「補給用量」とみなした。 4. Week 26 来院前 4 週間以内に処方された治験薬の増量なし** * Week 26 の来院時を除き、Week 26 の来院前 4 週間以内に 2 回連続してアルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲外であった場合に、アルブミン補正血清カルシウム異常とした。 ** 安全上の理由による治験薬の減量は許容した。 主要な有効性の副次評価項目 以下のパラメータに関する Week 26 のベースラインからの変化量 1. HPES-Symptoms 身体症状領域スコア 2. HPES-Symptoms 認知症状領域スコア 3. HPES-Impact 身体機能領域スコア 4. HPES-Impact 日常生活領域スコア 5. SF-36 身体機能下位尺度スコア その他の有効性の副次評価項目 以下の評価項目は、盲検期の事前に規定した時点で評価し、OLE 期でも評価することとした。 1. カルシウム及び活性型ビタミン D の用量 2. 活性型ビタミン D 及びカルシウムの pill burden（経口錠、散剤、液剤、懸濁剤、又は経皮パッチとして） 3. 血清リン濃度 4. アルブミン補正血清カルシウム・リン積（アルブミン補正血清カルシウム・リン積が 55 mg^2/dL^2 以下、52 mg^2/dL^2 以下、及び 44 mg^2/dL^2 以下の被験者の割合を含む） 5. アルブミン補正血清カルシウム濃度 6. DXA による骨密度及び TBS 7. 骨代謝マーカー（血清 P1NP 及び CTx） 8. 血清マグネシウム濃度 9. EuroQol 5-dimensional（EQ-5D） 10. Clinical Global Impression of Severity（CGI-S）

表 2.7.6.6-1　治験の方法（続き）

項　　目	内　　容
評価項目 （続き）	11. HPES-Impact 領域スコア（心理的健康スコア並びに社会生活及び社会的関係領域スコア）、HPES-Symptoms 合計スコア、及び HPES-Impact 合計スコア 12. SF-36 下位尺度スコア［日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）、心の健康］及び SF-36 コンポーネントサマリースコア（身体的側面のスコア及び精神的側面のスコア） 安全性評価項目 1. 有害事象、特に注目すべき有害事象（AESI）、及び重篤な有害事象の発現割合 AESI には以下の事象を含めた。 ・ 血管拡張症状の関連事象（起立性めまい、頭部ふらふら感、脱力、霧視、失神寸前の状態、失神、頭痛、起立性低血圧、及び起立性頻脈／動悸） ・ 持続する高度の低カルシウム血症 ・ 持続する高度の高カルシウム血症 2. 血液生化学的検査及び血液学的検査 3. 24 時間蓄尿による尿検査（尿中カルシウム及び尿中クレアチンクリアランスを含む） 4. 低カルシウム血症又は高カルシウム血症の臨床イベント（救急／緊急治療室の受診及び入院） 5. 注射部位所見（有害事象に基づく） 6. 抗 PTH 抗体反応、抗 ACP-014 抗体反応、及び抗 PEG 抗体反応の評価 7. バイタルサイン 探索的評価項目 1. 投与デバイス有用性質問票 2. 以下の評価尺度を用いて測定した患者報告による症状、影響、就労状況に対する治療効果 ・ Patient Global Impression（PGI）、PGI-S 症状スコア及び影響スコア、Patient Global Impression of Change（PGI-C）症状頻度スコア及び影響スコア、並びに Work Limitations Questionnaire
解析対象集団	1.　スクリーニング集団 スクリーニングを受け、被験者識別番号を付与されたすべての被験者 2.　無作為化された集団 本治験の投与群に無作為に割り付けられたすべての被験者 3.　ITT 解析対象集団 無作為化された集団のうち、盲検下で治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。無作為化に割り付けられた投与群で被験者を解析した。 4.　安全性解析対象集団 無作為化された集団のうち、盲検下で治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。実際に投与した治験薬に該当する群で被験者を解析した。盲検期に ACP-014 とプラセボの両方を投与された被験者がいた場合、盲検期の半分以上で投与された治験薬の投与群に従って解析した。

表 2.7.6.6-1　治験の方法（続き）

項　　目	内　　容
解析対象集団 （続き）	5.　薬物動態（PK）解析対象集団 ACP-014 を 1 回以上投与され、血漿中濃度データが十分かつ解釈可能と考えられる（欠測していない濃度データが 1 つ以上存在する）すべての被験者
統計手法	1.　被験者数の設定根拠 被験者数は検出力及び適切な安全性評価の観点を考慮して決定した。Week 26 の主要評価項目の達成割合を ACP-014 群で 70%、プラセボ群で 15%と仮定し、68 名の被験者を 3：1 で ACP-014 群及びプラセボ群に無作為に割り付けると、有意水準 0.05（両側検定）の場合に約 99%の検出力で、有意水準 0.01（両側検定）の場合に 95%の検出力で、統計学的に有意な差を検出できる。第II相試験の TCP-201 試験の 6 ヵ月時点のデータに基づくと、ACP-014 の投与を受け、有効性データを有していた被験者（56 名）のうち、約 86%が本治験の主要評価項目（治験実施計画書作成時）を達成していたため、70%の被験者が主要評価項目を達成するとした仮定は保守的である。 約 10%の脱落症例を考慮し、目標被験者数は 76 名とした。 2.　有効性の解析 有効性の解析は ITT 解析対象集団を対象に実施した。盲検期の解析のうち、主要解析及びその他のカテゴリカル変数の評価項目の解析には、層別因子を割付因子（副甲状腺機能低下症の病因：術後及びそれ以外）として調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いた。主要解析の頑健性を評価するため、レスポンダー基準を変更して感度分析を実施した。連続変数の有効性評価項目では共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。原則として、連続変数の測定値又はベースラインからの変化量を目的変数としてモデルに含めた。投与群と副甲状腺機能低下症の病因を固定効果とし、特に明記しない限り、求める変数のベースライン値を共変量とした。部分集団間の治療効果の頑健性を評価するため、有効性の主要評価項目及び主要な副次評価項目では部分集団解析を実施した。 主要評価項目及び 5 つの主要な副次評価項目の解析は閉手順で実施し、全体としての第 1 種の過誤を両側 0.05 に制御した。なお、検定の順序は主要評価項目、HPES-Symptoms 身体症状領域スコア、HPES-Symptoms 認知症状領域スコア、HPES-Impact 身体機能領域スコア、HPES-Impact 日常生活領域スコア、SF-36 身体機能下位尺度スコアとした。 3.　PK の解析 PK 解析対象集団を対象に、遊離 PTH、遊離 PTH（1-34）、及び遊離 PTH（1-33）の血漿中濃度の記述統計量を算出した。血漿中遊離 PTH 濃度の定義は以下のとおりである。 ・ 血漿中遊離 PTH 濃度：遊離 PTH（1-34）及び遊離 PTH（1-33）の測定値を合計

表 2.7.6.6-1　治験の方法（続き）

項　　目	内　　容
統計手法 （続き）	4.　安全性の解析 特に明記しない限り、安全性の解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。本治験では治験薬投与下で発現した有害事象（すなわち、治験薬の初回投与時から最終投与の 14 日後までに発現した事象）を集計した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 24.1 を用いてコード化し、有害事象、AESI、及び重篤な有害事象をそれぞれ器官別大分類（SOC）、基本語（PT）、重症度、及び治験薬との因果関係別に投与群ごとに集計した。有害事象の重症度は、世界保健機関（WHO）の評価尺度に従って分類した。 臨床検査値は、ベースライン及びベースライン後の値について記述統計量を算出した。記述統計量は、測定値とベースラインからの変化量の両方を算出した。

2.7.6.6.2　治験結果

2.7.6.6.2.1　被験者の内訳

盲検期の被験者の内訳を図 2.7.6.6-1 に示す。

本治験には 84 名が組み入れられ、63 名が ACP-014 群に、21 名がプラセボ群に無作為に割り付けられた。84 名のうち、ACP-014 群の 2 名（甲状腺癌の再発、同意撤回）を除いた 82 名が治験薬の投与を受けた。このうち 3 名を除いた 79 名が盲検期を完了した。治験薬の投与を中止した 3 名のうち、ACP-014 群の 1 名は心停止により死亡したが、治験担当医師によって治験薬との因果関係は関連なしと判定された。残りの 2 名はプラセボ群の被験者であり、1 名は双極性障害と診断されて治験薬の投与を中止し、その後の治験参加への同意を撤回した。別の 1 名は浸潤性乳癌と診断され、治験薬の投与を中止した［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.1.1.1］。

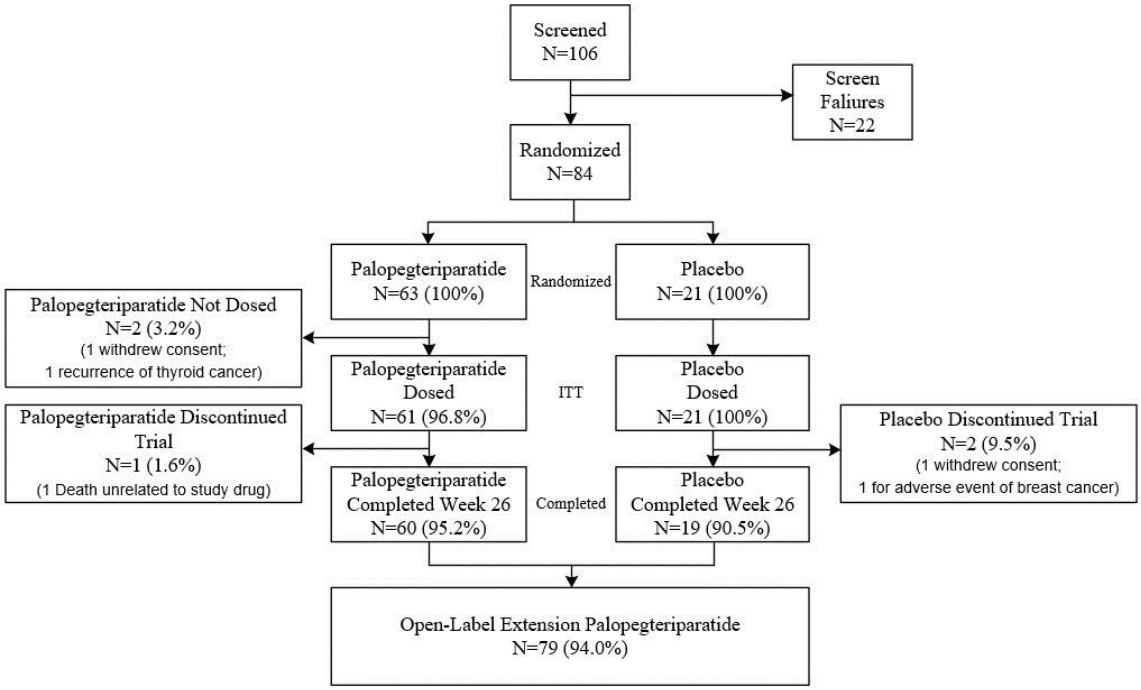


図 2.7.6.6-1　被験者の内訳（すべての被験者）

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.1.1.1］

Abbreviations: ITT Population: Intent-to-treat Population: defined as all randomized subjects who received at least 1 dose of blinded study drug.

Note: the Randomized Population is the denominator used to support the data presented in the figure

2.7.6.6.2.2　人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性

ITT 解析対象集団での人口統計学的特性及びその他のベースライン特性を表 2.7.6.6-2 に示す。

全体の年齢の中央値は 48.5 歳（範囲：19～78 歳）であった。50 歳未満の割合（51.2%、42/82 名）は 50 歳以上（48.8%、40/82 名）と同程度であった。男性（22.0%、18/82 名）より女性（78.0%、64/82 名）が多く、また女性の 65.6%（42/64 名）が閉経前であった。被験者の大半は白人（92.7%、76/82 名）であり、かつ非ヒスパニック系／ラテン系（91.5%、75/82 名）であった。地域は大半が北米（62.2%、51/82 名）であり、残りは欧州（37.8%、31/82 名）であった。BMI の中央値は 26.26 kg/m^2（範囲：17.4～40.0 kg/m^2）であった。閉経前の女性は ACP-014 群（58.7%、27/46 名）よりもプラセボ群（83.3%、15/18 名）で多かったが、それ以外の患者背景は投与群間で同程度であった。

副甲状腺機能低下症の病因はほとんどが頸部手術によるものであった（85.4%、70/82 名）。その他の病因の内訳は、特発性が 8.5%（7/82 名）、副甲状腺の内因性遺伝子欠損が 3.7%（3/82 名）、並びに自己免疫疾患及びその他が各 1.2%（1/82 名）であった。更に具体的な病因の内訳は、自己免疫性多内分泌腺症候群 1 型（APS-1）が 2 名、並びに常染色体の優性変異（CASR 変異）による低カルシウム血症、DiGeorge 症候群、及び Barakat 症候群（副甲状腺機能低下症、感音難聴、及び腎疾患）が各 1 名であった。甲状腺機能低下症の罹病期間の中央値は 8.5 年（範囲：1～56 年）であった。ベースラインの疾患特性は投与群間で同様であった。

表 2.7.6.6-2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性（ITT 解析対象集団）

	ACP-014 (N=61)	Placebo (N=21)	Total (N=82)
Age (years)			
n	61	21	82
Mean	49.0	47.3	48.6
SD, SE	13.13, 1.68	11.43, 2.50	12.67, 1.40
Median	50.0	44.0	48.5
Min, Max	19, 75	34, 78	19, 78
Age Group (years) – n (%)			
<50	28 (45.9)	14 (66.7)	42 (51.2)
≥50	33 (54.1)	7 (33.3)	40 (48.8)
Sex at Birth – n (%)			
Female	46 (75.4)	18 (85.7)	64 (78.0)
Male	15 (24.6)	3 (14.3)	18 (22.0)
Race – n (%)			
Asian	3 (4.9)	2 (9.5)	5 (6.1)
White	57 (93.4)	19 (90.5)	76 (92.7)
Other	1 (1.6)	0	1 (1.2)
Asian Category – n (%)			
Korean	0	1 (4.8)	1 (1.2)
Other	3 (4.9)	1 (4.8)	4 (4.9)
Ethnicity – n (%)			
Not Hispanic or Latino	57 (93.4)	18 (85.7)	75 (91.5)
Not Reported	3 (4.9)	1 (4.8)	4 (4.9)
Unknown	1 (1.6)	2 (9.5)	3 (3.7)
Geographic Region – n (%)			
North America	39 (63.9)	12 (57.1)	51 (62.2)
Europe	22 (36.1)	9 (42.9)	31 (37.8)
Height (cm)			
n	61	21	82
Mean	168.22	166.67	167.82
SD, SE	8.353, 1.070	8.831, 1.927	8.450, 0.933
Median	167.50	168.00	167.57
Min, Max	149.0, 185.6	150.0, 183.6	149.0, 185.6
Weight (kg)			
n	61	21	82
Mean	77.18	81.61	78.31
SD, SE	17.335, 2.220	15.631, 3.411	16.932, 1.870
Median	73.48	80.90	77.81
Min, Max	50.8, 130.2	49.0, 109.8	49.0, 130.2
Body Mass Index (kg/m^2)			
n	61	21	82
Mean	27.27	29.47	27.83
SD, SE	5.813, 0.744	5.691, 1.242	5.828, 0.644
Median	25.90	29.40	26.26
Min, Max	17.6, 40.0	17.4, 38.4	17.4, 40.0
Menopausal Status – n (%)			
Premenopausal	27 (58.7)	15 (83.3)	42 (65.6)
Postmenopausal	19 (41.3)	3 (16.7)	22 (34.4)

Source:［5.3.5.1-2 TCP-304 試験 Table 14.1.2.1］

Abbreviations: ITT: intent to treat.

Percentages were calculated based on the number of subjects in the ITT Population.

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

2.7.6.6.2.3 有効性の結果

（1）主要評価項目

Week 26 で複合エンドポイントを達成した被験者の割合及び複合エンドポイントの各構成要素を達成した被験者数を表 2.7.6.6-3 に示す。

盲検期の Week 26 に複合エンドポイントを達成してレスポンダーと判定された被験者の割合は、ACP-014 群で 78.7%（48/61 名、95% CI：66.3, 88.1）及びプラセボ群で 4.8%（1/21 名、95% CI：0.1, 23.8）であった。この差は統計的に有意であった（P< 0.0001）。

複合エンドポイントを構成する個別の評価項目の結果を以下に示す。

- アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲の被験者の割合：Week 26 来院前 4 週間以内及び Week 26 来院時にアルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲であった被験者は ACP-014 群で 80.3%（49/61 名）であった。プラセボ群では 47.6%（10/21 名）であった。
- 治療用量のカルシウム投与から離脱した被験者の割合：Week 26 来院前 4 週間以内に治療用量のカルシウム投与から離脱した被験者は ACP-014 群で 93.4%（57/61 名）であった。プラセボ群では、1 名のみが治療用量のカルシウム投与から離脱した（4.8%、1/21 名）。
- 治療用量の活性型ビタミン D 投与から離脱した被験者の割合：ACP-014 群では心停止で死亡した 1 名を除き、すべての被験者が Week 26 来院前 4 週間以内に活性型ビタミン D 投与からの離脱を達成した［98.4%（60/61 名）］。プラセボ群では、約 4 分の 1 の被験者（23.8%、5/21 名）であった。
- 治験薬の増量を必要としなかった被験者の割合：Week 26 来院前 4 週間以内に治験薬の増量を必要としなかった被験者は ACP-014 群で 93.4%（57/61 名）であった。プラセボ群では、57.1%（12/21 名）であった。

主要解析の頑健性を評価するために 7 つの感度分析を実施した。感度分析ではレスポンダーの基準を変更し、盲検期の最後の 4 週間にカルシウム又は活性型ビタミン D を頓用で使用していないことを定義に追加した解析を実施した。事前に規定した 5 つの感度分析の結果はいずれも主要解析の結果と一致していた。さらに、レスポンダーのカルシウム濃度の下限値を 7.5 mg/dL まで広げたときの探索的解析（事後感度分析 7）の結果も、主要解析と一致していた。

主要評価項目の部分集団解析では、検討したすべての部分集団で一貫して ACP-014 群で良好な結果が得られた。

術後副甲状腺機能低下症では、盲検期の Week 26 に複合エンドポイントを達成してレスポンダーと判定された被験者の割合は、ACP-014 群で 80.8%（42/52 名、95% CI：67.5, 90.4）及びプラセボ群で 5.6%（1/18 名、95% CI：0.1, 27.3）であり、投与群間に差が認められた（名目上の P< 0.0001）。

複合エンドポイントを構成する個別の評価項目の結果を以下に示す。

- アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲の被験者の割合：Week 26 来院前 4

週間以内及び Week 26 来院時にアルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲であった被験者は ACP-014 群で 80.8%（42/52 名）であった。プラセボ群では 50.0%（9/18 名）であった。

- 治療用量のカルシウム投与から離脱した被験者の割合：Week 26 来院前 4 週間以内に治療用量のカルシウム投与から離脱した被験者は ACP-014 群で 94.2%（49/52 名）であった。プラセボ群では、1 名のみが治療用量のカルシウム投与から離脱した（5.6%、1/18 名）。
- 治療用量の活性型ビタミン D 投与から離脱した被験者の割合：ACP-014 群では、盲検期を完了した被験者 51 名全員が、Week 26 来院前 4 週間以内に活性型ビタミン D 投与からの離脱を達成した。プラセボ群では、約 4 分の 1 の被験者（27.8%、5/18 名）であった。
- 治験薬の増量を必要としなかった被験者の割合：Week 26 来院前 4 週間以内に治験薬の増量を必要としなかった被験者は ACP-014 群で 96.2%（50/52 名）であった。プラセボ群では、55.6%（10/18 名）であった。

術後副甲状腺機能低下症の結果は、副甲状腺機能低下症患者全体と同様であった。

表 2.7.6.6-3　Week 26 で複合エンドポイントを達成した被験者の割合及び複合エンドポイントの各構成要素を達成した被験者数（ITT 解析対象集団）

	ACP-014 (N=61)	**Placebo (N=21)**
Number of Subjects Meeting the Primary Endpoint Criteria at Week 26 (Responders)	48	1
Proportion (95% CI)	78.7 (66.3, 88.1)	4.8 (0.1, 23.8)
Hypothesis Test: P-value (ACP-014 vs Placebo)[a]	<0.0001	
Number of Subjects Meeting Each Component:		
Albumin-adjusted sCa within the normal range[b]	49	10
Independence from active vitamin D[c]	60	5
Independence from therapeutic doses of calcium[d]	57	1
No increase in prescribed study drug[e]	57	12
Subjects with Postsurgical Hypoparathyroidism		
	ACP-014 (N=52)	**Placebo (N=18)**
Number of Subjects Meeting the Primary Endpoint Criteria at Week 26 (Responders)	42	1
Proportion (95% CI)	80.8 (67.5, 90.4)	5.6 (0.1, 27.3)
Hypothesis Test: P-value (ACP-014 vs Placebo)[f]	<0.0001	
Number of Subjects Meeting Each Component:		
Albumin-adjusted sCa within the normal range[b]	42	9
Independence from active vitamin D[c]	51	5
Independence from therapeutic doses of calcium[d]	49	1
No increase in prescribed study drug[e]	50	10

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.1.1 and Table 14.2.1.12］

Abbreviations: CI: confidence interval; ITT: intent to treat; PRN: pro re nata; sCa: serum calcium.

a）The Cochran-Mantel-Haenszel test controlling for etiology of hypoparathyroidism (post-surgical vs other) was used to compare the odds of meeting the primary endpoint in ACP-014 group to the odds in the placebo group.

b）The normal range for albumin-adjusted sCa was 8.3 to 10.6 mg/dL (2.07 to 2.64 mmol/L).

c）Independence from active vitamin D within 4 weeks prior to Week 26 visit (i.e., all daily standing dose of active vitamin D equal to zero AND use of PRN (as needed/rescue) ≤7 days during the 4 weeks).

d）Independence from therapeutic doses of calcium within 4 weeks prior to Week 26 visit (i.e., average daily standing dose of elemental calcium ≤600 mg AND use of PRN doses on ≤7 days during the 4 weeks).

e）No increase in prescribed study drug within 4 weeks prior to Week 26 visit.

f) The Fisher's exact test is used to compare the primary endpoint response rates between ACP-014 group and placebo group. ACP-014 dose is expressed as μg of PTH (1-34). The normal range for albumin-adjusted sCa is 8.3-10.6 mg/dL (2.07-2.64 mmol/L). Subjects with missing data on one or more of the criteria are considered as non-responders.

Week 26 で複合エンドポイントを達成した被験者の割合及び複合エンドポイントの各構成要素を達成した被験者数を表 2.7.6.6-4 に示す。

各部分集団の被験者数が少ないことで一部にいくらかの差異もあったが、すべての部分集団で一貫して ACP-014 群で良好な結果であった。

表 2.7.6.6-4　主要評価項目の部分集団解析：Week 26 で複合エンドポイントを達成した被験者の割合（盲検期、ITT 解析対象集団）

	ACP-014 n/N Proportion (95% CI)	Placebo n/N Proportion (95% CI)	p-value[a]
Number of Subjects Meeting the Primary Endpoint Criteria at Week 26			
Overall	48/61 78.7 (66.3, 88.1)	1/21 4.8 (0.1, 23.8)	<0.0001
Age			
<50 Years Old	23/28 82.1 (63.1, 93.9)	1/14 7.1 (0.2, 33.9)	<0.0001
≥50 Years Old	25/33 75.8 (57.7, 88.9)	0/7 0.0 (0.0, 41.0)	<0.0003
Gender			
Female	39/46 84.8 (71.1, 93.7)	1/18 5.6 (0.1, 27.3)	<0.0001
Male	9/15 60.0 (32.3, 83.7)	0/3 0.0 (0.0, 70.8)	0.2059
Etiology of hypoparathyroidism			
Post-surgical	42/52 80.8 (67.5, 90.4)	1/18 5.6 (0.1, 27.3)	<0.0001
Other (auto-immune, idiopathic, and genetic)	6/9 66.7 (29.9, 92.5)	0/3 0.0 (0.0, 70.8)	0.1818
Duration of hypoparathyroidism			
<5 Years	13/22 59.1 (36.4, 79.3)	0/2 0.0 (0.0, 84.2)	0.1993
≥5 and <10 Years	10/11 90.9 (58.7, 99.8)	1/10 10.0 (0.3, 44.5)	0.0003
≥10 and <20 Years	17/18 94.4 (72.7, 99.9)	0/6 0.0 (0.0, 45.9)	<0.0001
≥20 Years	8/10 80.0 (44.4, 97.5)	0/3 0.0 (0.0, 70.8)	0.0350
Region			
North America region	31/39 79.5 (63.5, 90.7)	0/12 0.0 (0.0, 26.5)	<0.0001
Other than North America region	17/22 77.3 (54.6, 92.2)	1/9 11.1 (0.3, 48.2)	0.0012
Menopausal status (female subjects)			
Premenopausal Status	24/27 88.9 (70.8, 97.6)	1/15 6.7 (0.2, 31.9)	<0.0001
Postmenopausal Status	15/19 78.9 (54.4, 93.9)	0/3 0.0 (0.0, 70.8)	0.0227

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.8 and Table 14.2.1.21］

Abbreviations: CI: confidence interval; ITT: intent to treat.

Subjects with missing data on one or more of the criteria are considered as non-responders.

a）The Fisher's exact test is used to compare the primary endpoint response rates between ACP-014 group and placebo group.

（2）主要な副次評価項目

主要な副次評価項目の結果の概要を表 2.7.6.6-5 に示す。

主要な副次的評価項目（HPES-Symptoms 身体症状領域スコア、HPES-Symptoms 認知症状領域スコア、HPES-Impact 身体機能領域スコア、HPES-Impact 日常生活領域スコア、及び SF-36 身体機能下位尺度スコア）では、いずれもプラセボ群と比較して ACP-014 群で統計学的に有意な改善が認められた（いずれも P< 0.05）。

主要な副次評価項目の個々の結果を以下に示す。

- HPES-Symptoms 身体症状領域スコア：ベースラインの平均値は両投与群間で同程度であった（ACP-014 群：41.393、プラセボ群：47.718）。ACP-014 群では Week 10 と早い段階でスコアの改善が認められたが（22.210）、プラセボ群では変化が認められなかった（43.620）。同様の傾向が Week 26 まで認められた（ACP-014 群：21.645、プラセボ群：41.776）。Week 26 のベースラインからの変化量の最小二乗平均（LSM）は、ACP-014 群で−21.007（95% CI：−25.410, −16.604）、プラセボ群で−4.811（95% CI：−15.216, 5.594）であり、統計学的に有意な差が認められた［変化量の投与群間差の LSM：−16.196（95% CI：−26.606, −5.787）、P= 0.0038］。
- HPES-Symptoms 認知症状領域スコア：ベースラインの平均値は両投与群間で同程度であった（ACP-014 群：39.344、プラセボ群：38.333）。ACP-014 群では Week 10 と早い段階でスコアの改善が認められたが（25.089）、プラセボ群では大きな変化は認められなかった（30.938）。同様の傾向が Week 26 まで認められた（ACP-014 群：18.051、プラセボ群：32.632）。Week 26 のベースラインからの変化量の LSM は、ACP-014 群で−20.489（95% CI：−25.666, −15.312）、プラセボ群で−6.160（95% CI：−15.923, 3.603）であり、統計学的に有意な差が認められた［変化量の投与群間差の LSM：−14.329（95% CI：−23.998, −4.661）、P= 0.0055）］。
- HPES-Impact 身体機能領域スコア：ベースラインの平均値は両投与群間で同程度であった（ACP-014 群：35.902、プラセボ群：40.714）。ACP-014 群では Week 10 と早い段階でスコアの改善が認められたが（19.455）、プラセボ群では変化が認められなかった（39.063）。同様の傾向が Week 26 まで認められた（ACP-014 群：17.288、プラセボ群：38.684）。Week 26 のベースラインからの変化量の LSM は、ACP-014 群で−18.287（95% CI：−23.589, −12.985）、プラセボ群で−1.010（95% CI：−12.400, 10.380）であり、統計学的に有意な差が認められた［変化量の投与群間差の LSM：−17.227（95% CI：−28.663, −5.890）、P= 0.0046］。
- HPES-Impact 日常生活領域スコア：ベースラインの平均値は両投与群間で同程度であった（ACP-014 群：31.279、プラセボ群：34.609）。ACP-014 群では Week 10 と早い段階でスコアの改善が認められたが（16.891）、プラセボ群では変化が認められなかった（32.087）。同様の傾向が Week 26 まで認められた（ACP-014 群：13.907、プラセボ群：34.211）。Week 26 のベースラインからの変化量の LSM は、ACP-014 群で−17.650（95% CI：−22.387, −12.913）、プラセボ群で−0.362（95% CI：−12.187, 11.463）であり、統計学的に有意な差が認められた［変化量の投与群間差の LSM：−17.288（95% CI：−29.082, −5.494）、P= 0.0061］。
- SF-36 身体機能下位尺度スコア：ベースラインの平均値は両投与群間で同程度であ

った（ACP-014 群：46.309、プラセボ群：44.370）。ACP-014 群では Week 10 と早い段階でスコアの改善が認められたが（49.320）、プラセボ群では変化が認められなかった（43.131）。同様の傾向が Week 26 まで認められた（ACP-014 群：51.580、プラセボ群：44.401）。Week 26 のベースラインからの変化量の LSM は、ACP-014 群で 5.285（95% CI : 3.471, 7.098）、プラセボ群で 0.122（95% CI : −4.642, 4.885）であり、統計学的に有意な差が認められた［変化量の投与群間差の LSM：5.163（95% CI : 0.406, 9.920）、P= 0.0347］。

術後副甲状腺機能低下症では、主要な副次的評価項目（HPES-Symptoms 身体症状領域スコア、HPES-Symptoms 認知症状領域スコア、HPES-Impact 身体機能領域スコア、HPES-Impact 日常生活領域スコア、及び SF-36 身体機能下位尺度スコア）では、いずれもプラセボ群と比較して ACP-014 群で統計学的に有意な改善が認められた（いずれも P< 0.05）。術後副甲状腺機能低下症の結果は、副甲状腺機能低下症患者全体と同様であった。

表 2.7.6.6-5 主要な副次評価項目の結果（平均値）の概要（ITT 解析対象集団）

Instrument	Domain Score/Score	Week	Statistics	ACP-014 (N=61)	Placebo (N=21)
HPES - Symptoms	Physical	Baseline	n	61	21
			Mean	41.393	47.718
			SD, SE	22.7852, 2.9173	25.9281, 5.6580
		Week 10 [a]	n	56	16
			Mean	22.210	43.620
			SD, SE	14.3255, 1.9143	21.9752, 5.4938
		Week 20 [a]	n	54	17
			Mean	21.605	41.667
			SD, SE	13.3693, 1.8193	22.6068, 5.4830
		Week 26 [a]	n	59	19
			Mean	21.645	41.776
			SD, SE	15.1373, 1.9707	24.0209, 5.5108
			LS Mean (SE) [b]	-21.007 (2.2018)	-4.811 (5.0177)
			95% CI for LS Mean	(-25.410, -16.604)	(-15.216, 5.594)
			Difference in LS Means (SE)	-16.196 (5.0253)	-
			95% CI for Difference in LS Means	(-26.606, -5.787)	-
			P-Value (ACP-014 vs Placebo)	0.0038	-
	Cognitive	Baseline	n	61	21
			Mean	39.344	38.333
			SD, SE	28.4089, 3.6374	23.9965, 5.2365
		Week 10 [a]	n	56	16
			Mean	25.089	30.938
			SD, SE	21.9398, 2.9318	22.8924, 5.7231
		Week 20 [a]	n	54	17
			Mean	22.222	34.412
			SD, SE	19.8975, 2.7077	23.9062, 5.7981

表 2.7.6.6-5 主要な副次評価項目の結果（平均値）の概要（ITT 解析対象集団）（続き）

Instrument	Domain Score/Score	Week	Statistics	ACP-014 (N=61)	Placebo (N=21)
HPES – Symptoms (Cont.)	Cognitive (Cont.)	Week 26 [a]	n	59	19
			Mean	18.051	32.632
			SD, SE	16.4006, 2.1352	25.2965, 5.8034
			LS Mean (SE) [b]	-20.489 (2.5891)	-6.160 (4.7143)
			95% CI for LS Mean	(-25.666, -15.312)	(-15.923, 3.603)
			Difference in LS Means (SE)	-14.329 (4.6731)	-
			95% CI for Difference in LS Means	(-23.998, -4.661)	-
			P-Value (ACP-014 vs Placebo)	0.0055	-
HPES - Impact	Physical Functioning	Baseline	n	61	21
			Mean	35.902	40.714
			SD, SE	25.6987, 3.2904	27.5357, 6.0088
		Week 10 [a]	n	55	16
			Mean	19.455	39.063
			SD, SE	19.8063, 2.6707	27.4602, 6.8650
		Week 20 [a]	n	54	17
			Mean	17.593	37.059
			SD, SE	18.5752, 2.5278	23.5888, 5.7211
		Week 26 [a]	n	59	19
			Mean	17.288	38.684
			SD, SE	17.6733, 2.3009	29.3372, 6.7304
			LS Mean (SE) [b]	-18.287 (2.6518)	-1.010 (5.4907)
			95% CI for LS Mean	(-23.589, -12.985)	(-12.400, 10.380)
			Difference in LS Means (SE)	-17.277 (5.4975)	-
			95% CI for Difference in LS Means	(-28.663, -5.890)	-
			P-Value (ACP-014 vs Placebo)	0.0046	-
	Daily Life	Baseline	n	61	21
			Mean	31.279	34.609
			SD, SE	24.7618, 3.1704	28.2080, 6.1555
		Week 10 [a]	n	55	16
			Mean	16.891	32.087
			SD, SE	18.4023, 2.4814	25.8317, 6.4579
		Week 20 [a]	n	54	17
			Mean	14.410	29.464
			SD, SE	17.0889, 2.3255	23.1487, 5.6144
		Week 26 [a]	n	59	19
			Mean	13.907	34.211
			SD, SE	15.9835, 2.0809	30.8036, 7.0668
			LS Mean (SE) [b]	-17.650 (2.3678)	-0.362 (5.6817)
			95% CI for LS Mean	(-22.387, -12.913)	(-12.187, 11.463)
			Difference in LS Means (SE)	-17.288 (5.6682)	-
			95% CI for Difference in LS Means	(-29.082, -5.494)	-
			P-Value (ACP-014 vs Placebo)	0.0061	-

表 2.7.6.6-5 主要な副次評価項目の結果（平均値）の概要（ITT 解析対象集団）（続き）

Instrument	Domain Score/Score	Week	Statistics	ACP-014 (N=61)	Placebo (N=21)
SF-36	Physical Functioning Subscale Score	Baseline	n	61	21
			Mean	46.309	44.370
			SD, SE	9.3267, 1.1942	11.3311, 2.4727
		Week 10 [a]	n	55	16
			Mean	49.320	43.131
			SD, SE	8.7797, 1.1839	10.3251, 2.5813
		Week 20 [a]	n	54	17
			Mean	50.737	45.003
			SD, SE	8.5478, 1.1632	9.9056, 2.4025
SF-36 (Cont.)	Physical Functioning Subscale Score (Cont.)	Week 26 [a]	n	59	19
			Mean	51.580	44.401
			SD, SE	7.0809, 0.9219	12.7310, 2.9207
			LS Mean (SE) [b]	5.285 (0.9063)	0.122 (2.2928)
			95% CI for LS Mean	(3.471, 7.098)	(-4.642, 4.885)
			Difference in LS Means (SE)	5.163 (2.2905)	-
			95% CI for Difference in LS Means	(0.406, 9.920)	-
			P-Value (ACP-014 vs Placebo)	0.0347	-

表 2.7.6.6-5 主要な副次評価項目の結果（平均値）の概要（ITT 解析対象集団）（続き）

Subjects with Postsurgical Hypoparathyroidism					
Instrument	**Domain Score/Score**	**Week**	**Statistics**	**ACP-014 (N=52)**	**Placebo (N=18)**
HPES - Symptoms	Physical	Baseline	n	52	18
			Mean	44.111	50.810
			SD, SE	22.1085, 3.0659	21.8985, 5.1615
		Week 10 [a]	n	48	15
			Mean	24.262	41.667
			SD, SE	14.1592, 2.0437	21.2605, 5.4894
		Week 20 [a]	n	46	15
			Mean	21.784	39.583
			SD, SE	13.6133, 2.0072	21.1582, 5.4630
		Week 26 [a]	n	50	17
			Mean	23.000	41.912
			SD, SE	15.4244, 2.1813	23.1274, 5.6092
			LS Mean (SE) [c]	-21.733 (2.0801)	-6.056 (3.5854)
			95% CI for LS Mean	(-25.888, -17.577)	(-13.219, 1.107)
			Difference in LS Means (SE)	-15.677 (4.1610)	-
			95% CI for Difference in LS Means	(-23.989, -7.364)	-
			P-Value (ACP-014 vs Placebo)	0.0004	-
	Cognitive	Baseline	n	52	18
			Mean	42.404	41.944
			SD, SE	28.4310, 3.9427	23.7102, 5.5885
		Week 10 [a]	n	48	15
			Mean	27.813	32.333
			SD, SE	22.1673, 3.1996	22.9803, 5.9335
		Week 20 [a]	n	46	15
			Mean	22.174	36.000
			SD, SE	19.9625, 2.9433	24.9428, 6.4402
		Week 26 [a]	n	50	17
			Mean	18.700	34.412
			SD, SE	17.1966, 2.4320	26.0937, 6.3287
			LS Mean (SE) [c]	-23.564 (2.2405)	-8.046 (3.8424)
			95% CI for LS Mean	(-28.040, -19.088)	(-15.723, -0.370)
			Difference in LS Means (SE)	-15.518 (4.4480)	-
			95% CI for Difference in LS Means	(-24.404, -6.632)	-
			P-Value (ACP-014 vs Placebo)	0.0009	-
HPES – Impact	Physical Functioning	Baseline	n	52	18
			Mean	38.654	43.056
			SD, SE	25.2656, 3.5037	25.3875, 5.9839
		Week 10 [a]	n	47	15
			Mean	22.340	37.000
			SD, SE	19.9960, 2.9167	27.1109, 7.0000

表 2.7.6.6-5　主要な副次評価項目の結果（平均値）の概要（ITT 解析対象集団）（続き）

Instrument	Domain Score/Score	Week	Statistics	ACP-014 (N=52)	Placebo (N=18)
HPES – Impact (Cont.)	Physical Functioning (Cont.)	Week 20 [a]	n	46	15
			Mean	19.348	34.000
			SD, SE	19.1081, 2.8173	22.2165, 5.7363
		Week 26 [a]	n	50	17
			Mean	18.500	37.353
			SD, SE	18.3295, 2.5922	29.5338, 7.1630
			LS Mean (SE) [c]	-19.973 (2.4151)	-4.785 (4.1565)
			95% CI for LS Mean	(-24.798, -15.148)	(-13.088, 3.519)
			Difference in LS Means (SE)	-15.188 (4.8202)	-
			95% CI for Difference in LS Means	(-24.818, -5.559)	-
			P-Value (ACP-014 vs Placebo)	0.0025	-
	Daily Life	Baseline	n	52	18
			Mean	33.954	37.426
			SD, SE	24.5469, 3.4040	27.6880, 6.5261
		Week 10 [a]	n	47	15
			Mean	19.548	31.310
			SD, SE	18.6260, 2.7169	26.5438, 6.8536
		Week 20 [a]	n	46	15
			Mean	16.266	30.268
			SD, SE	17.8049, 2.6252	24.2785, 6.2687
		Week 26 [a]	n	50	17
			Mean	15.277	34.007
			SD, SE	16.8344, 2.3807	30.9336, 7.5025
			LS Mean (SE) [c]	-18.257 (2.3358)	-2.423 (4.0148)
			95% CI for LS Mean	(-22.923, -13.590)	(-10.443, 5.598)
			Difference in LS Means (SE)	-15.834 (4.6528)	-
			95% CI for Difference in LS Means	(-25.129, -6.539)	-
			P-Value (ACP-014 vs Placebo)	0.0012	-
SF-36	Physical Functioning	Baseline	n	52	18
			Mean	45.950	43.024
			SD, SE	9.3456, 1.2960	11.3264, 2.6697
		Week 10 [a]	n	47	15
			Mean	48.896	43.323
			SD, SE	8.8544, 1.2915	10.6576, 2.7518
		Week 20 [a]	n	46	15
			Mean	50.719	44.353
			SD, SE	8.5731, 1.2640	10.3805, 2.6802
		Week 26 [a]	n	50	17
			Mean	51.385	43.755
			SD, SE	6.7055, 0.9483	13.1892, 3.1988
			LS Mean (SE) [c]	5.328 (0.9217)	0.097 (1.529)
			95% CI for LS Mean	(3.486, 7.169)	(-3.085, 3.279)
			Difference in LS Means (SE)	5.231 (1.8512)	-
			95% CI for Difference in LS Means	(1.533, 8.929)	-
			P-Value (ACP-014 vs Placebo)	0.0063	-

Source: ［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.6, Table 14.2.2.18, Table 14.2.2.23, Table 14.2.2.35 and Table 14.2.2.40］

Abbreviations: ANCOVA: analysis of covariance; CI: confidence interval; ITT: intent to treat; LS: least square; SD: standard deviation; SE: standard error.

a）At each post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute the statistical summaries.

b）The ANCOVA model with unequal variance included the change from baseline as the response variable, treatment and etiology of hypoparathyroidism as fixed effects and baseline value of the parameter as a covariate based on observed cases in non-imputed

dataset (i.e., subjects with both baseline and the corresponding visit values available).

c）The ANCOVA model includes the change from baseline as the response variable, treatment and etiology of hypoparathyroidism as fixed effects and baseline value of the parameter as a covariate based on observed cases in non-imputed dataset (i.e, subjects with both baseline and the corresponding visit values available).

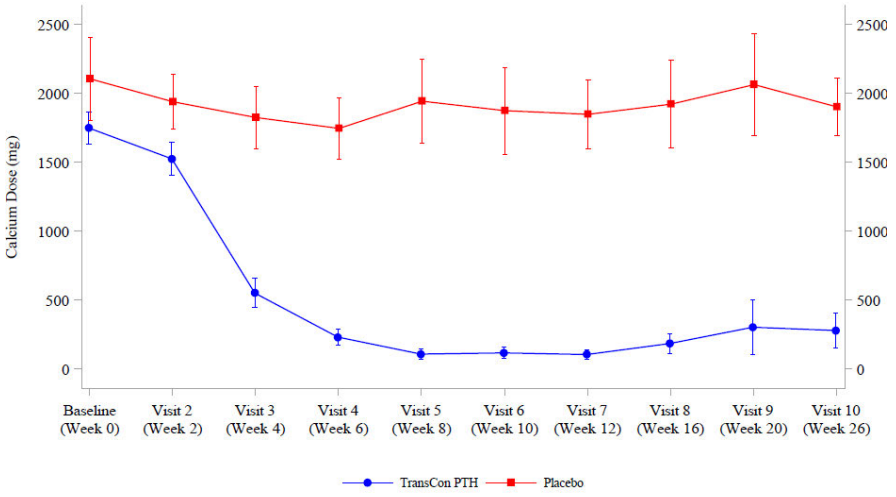
Note that a decrease in HPES scores denotes an improvement in HRQOL. Similarly, an increase in SF-36 score denotes an improvement in HRQOL.

（3）その他の副次評価項目

1）カルシウム用量

Week 26 までのカルシウム用量の推移を図 2.7.6.6-2 に、Week 26 のカルシウム用量の変化量を表 2.7.6.6-6 に示す。

ベースラインのカルシウム用量の中央値は ACP-014 群（1625.00 mg）及びプラセボ群（1800.00 mg）で同程度であった。ACP-014 群でのカルシウム用量はベースライン後の早い段階で低下し、Week 4 で ACP-014 群とプラセボ群の間で差が認められた［変化量の投与群間差の LSM：−1123.45 mg（95% CI：−1675.40, −571.50）、名目上の P= 0.0003］。Week 26 のカルシウム用量は、ACP-014 群で低下が認められたが［変化量の LSM：−1176.93 mg（95% CI：−1612.70, −741.16）］、プラセボ群では認められなかった［324.37 mg（95% CI：−415.47, 1064.21）］。カルシウム用量の変化量の投与群間差の LSM は −1501.30 mg（95% CI：−2237.90, −764.69）、名目上の P= 0.0003 であった。



Visit	ACP-014 (N=61)	Placebo (N=21)
Baseline	61	21
Week 2	61	21
Week 4	61	21
Week 6	61	20
Week 8	61	20
Week 10	60	19
Week 12	61	19
Week 16	61	19
Week 20	60	19
Week 26	60	19

図 2.7.6.6-2　カルシウム用量（平均値 ± 標準誤差）の推移（ITT 解析対象集団）

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Figure 14.2.3.2.2 and Table 14.2.3.2.1］

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

表 2.7.6.6-6　Week 26 のカルシウム用量（mg）の測定値及び変化量（ITT 解析対象集団）

Visit Statistics	ACP-014 (N=61)	Placebo (N=21)
Baseline		
n	61	21
Mean	1748.03	2104.76
SD, SE	903.880, 115.730	1382.471, 301.680
Median	1625.00	1800.00
Min, Max	600.0, 5000.0	800.0, 7200.0
Week 26		
n	60	19
Mean	274.17	1847.39
SD, SE	1371.756, 177.093	1325.823, 304.165
Median	0.00	1750.00
Min, Max	0.0, 10500.0	0.0, 6000.0
Change From Baseline (ANCOVA)		
n	60	19
LS Mean (SE)	-1176.93 (218.227)	324.37 (359.490)
95% CI for LS Mean	(-1612.70, -741.16)	(-415.47, 1064.21)
Difference in LS Means (SE)	-1501.30 (359.401)	
95% CI for Difference in LS Means	(-2237.90, -764.69)	
P-value (ACP-014 vs Placebo)	0.0003	

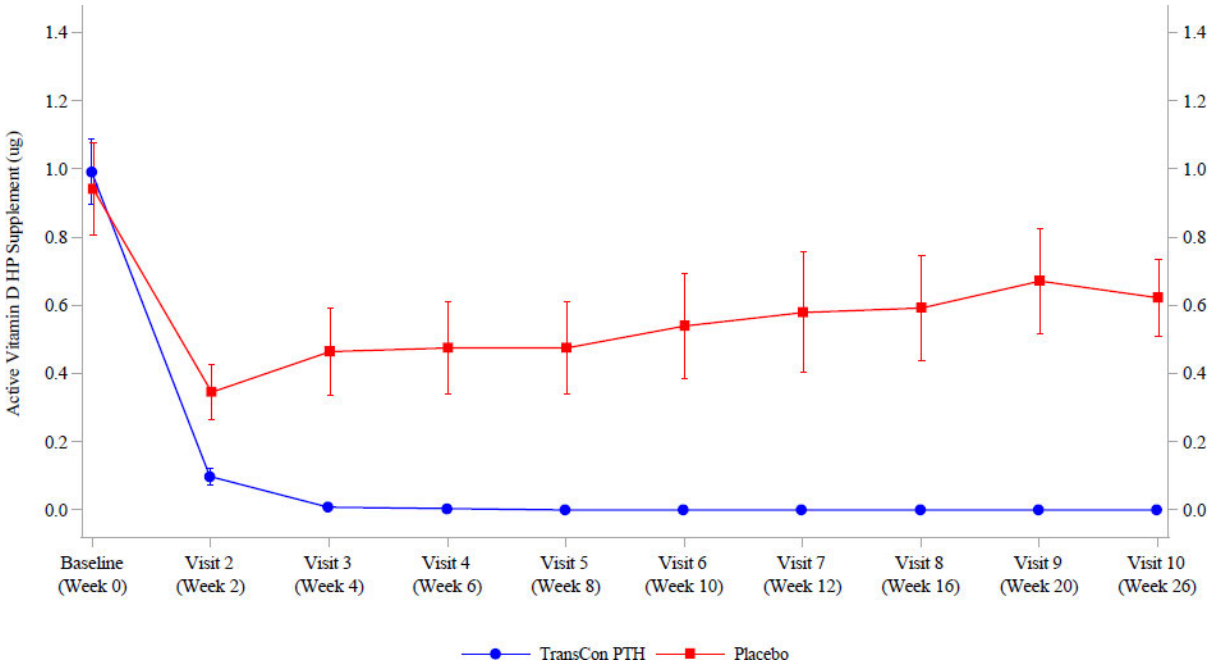
Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.3.2.1］

Abbreviations: ANCOVA: analysis of covariance; CI: confidence interval; ITT: intent to treat; LS: least square; Max: maximum; Min: minimum; SD: standard deviation; SE: standard error. At each post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute the statistical summaries. The ANCOVA model with unequal variance included the change from baseline as the response variable, treatment and etiology of hypoparathyroidism as fixed effects and baseline value of the parameter as a covariate.

2）活性型ビタミン D 用量

Week 26 までの活性型ビタミン D 用量の推移を図 2.7.6.6-3 に、Week 26 の活性型ビタミン D 用量の変化量を表 2.7.6.6-7 に示す。

ベースラインの活性型ビタミン D 用量（カルシトリオール及びアルファカルシドールの合算）の中央値は ACP-014 群（0.750 µg）及びプラセボ群（0.750 µg）で同程度であった。活性型ビタミン D 用量はベースライン後の早い段階でいずれの投与群でも低下したが、Week 2 では ACP-014 群でより低下が認められた［変化量の投与群間差の LSM：−0.250 µg（95% CI：−0.373, −0.128）、名目上の P= 0.0001］。Week 26 の活性型ビタミン D 用量はいずれの投与群でも低下した［ACP-014 群の変化量の LSM：−0.993 µg（95% CI：−1.112, −0.873）、プラセボ群の変化量の LSM：−0.373 µg（95% CI：−0.555, −0.190）］。ACP-014 群では、治験を中止した 1 名を除くすべての被験者が活性型ビタミン D 投与から離脱した。活性型ビタミン D 用量の変化量の投与群差の LSM は−0.620 µg（95% CI：−0.803, −0.437）、名目上の P< 0.0001 であった。



Visit	ACP-014 (N=61)	Placebo (N=21)
Baseline	61	21
Week 2	61	21
Week 4	61	21
Week 6	61	20
Week 8	61	20
Week 10	60	19
Week 12	61	19
Week 16	61	19
Week 20	60	19
Week 26	60	19

図 2.7.6.6-3 活性型ビタミン D 用量（平均値 ± 標準誤差）の推移（ITT 解析対象集団）

Source:［5.3.5.1-2 TCP-304 試験 Figure 14.2.3.3.2 and Table 14.2.3.3.1］

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

表 2.7.6.6-7　Week 26 の活性型ビタミン D 用量の測定値及び変化量（ITT 解析対象集団）

Visit Statistics	ACP-014 (N=61)	Placebo (N=21)
Baseline		
n	61	21
Mean	0.992	0.940
SD, SE	0.7373, 0.0944	0.6220, 0.1357
Median	0.750	0.750
Min, Max	0.50, 4.00	0.50, 2.50
Week 26		
n	60	19
Mean	0.000	0.618
SD, SE	0.0000, 0.0000	0.7330, 0.1682
Median	0.000	0.500
Min, Max	0.00, 0.00	0.00, 2.50
Change From Baseline (ANCOVA)		
n	60	19
LS Mean (SE)	-0.993 (0.0599)	-0.373 (0.0915)
95% CI for LS Mean	(-1.112, -0.873)	(-0.555, -0.190)
Difference in LS Means (SE)	-0.620 (0.0917)	
95% CI for Difference in LS Means	(-0.803, -0.437)	
P-value (ACP-014 vs Placebo)	<0.0001	

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.3.3.1］

Abbreviations: ANCOVA: analysis of covariance; CI: confidence interval; ITT: intent to treat; LS: least square; Max: maximum; Min: minimum; SD: standard deviation; SE: standard error. At each post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute the statistical summaries. The ANCOVA model with unequal variance included the change from baseline as the response variable, treatment and etiology of hypoparathyroidism as fixed effects and baseline value of the parameter as a covariate.

3）1 日の pill burden

Pill burden は、被験者が 1 日当たりに使用した活性型ビタミン D 及びカルシウム（経口錠、散剤、液剤、懸濁液、及び経皮パッチ）の総量と定義した。

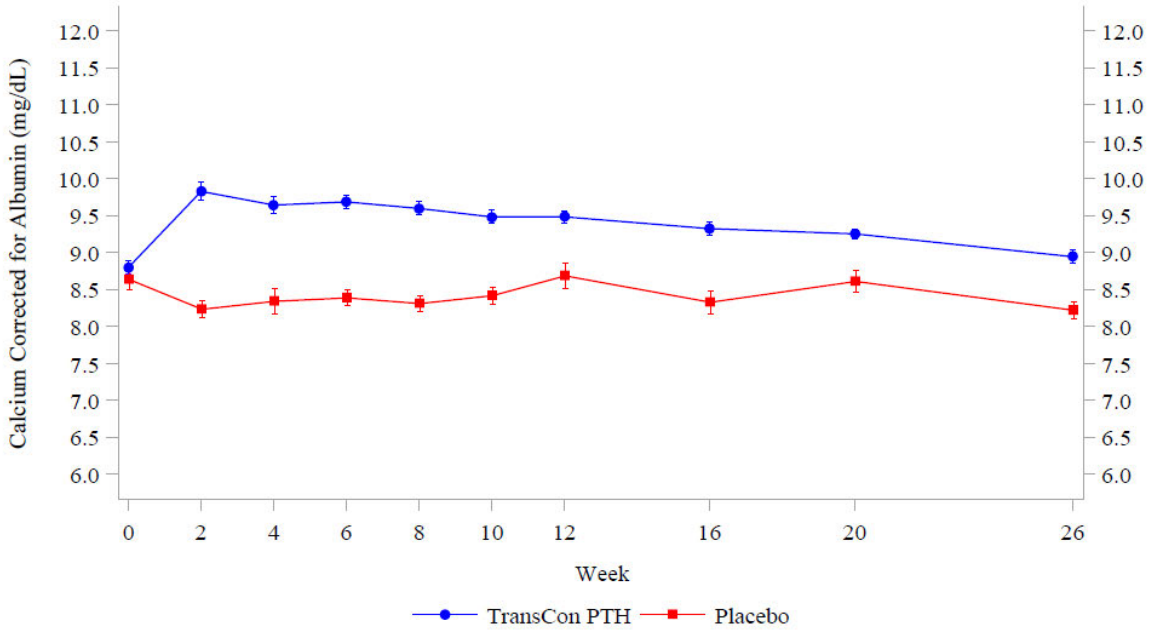
ベースラインの pill burden の中央値は ACP-014 群（6.00）及びプラセボ群（6.00）で同程度であった。ACP-014 群での pill burden はベースライン後の早い段階で低下し、Week 26 でも低下が認められた［変化量の LSM：−5.61（95% CI：−6.18, −5.04）］。プラセボ群では、Week 2 では減少が認められたものの［変化量の LSM：−1.98（95% CI：−2.97, −0.99）］、Week 8 ではベースラインの値まで戻り［変化量の LSM：−1.35（95% CI：−2.97, 0.27）］、Week 26 のベースラインからの変化量の LSM は−0.54（95% CI：−2.07, 1.00）であった。変化量の投与群差の LSM は、Week 4 で−3.85（95% CI：−5.24, −2.45）、名目上の P< 0.0001 であり、Week 26 で−5.08（95% CI：−6.61, −3.55）、名目上の P< 0.0001 であった。

4）アルブミン補正血清カルシウム濃度

Week 26 までのアルブミン補正血清カルシウム濃度の推移を図 2.7.6.6-4 に、Week 26 のアルブミン補正血清カルシウム濃度の変化量を表 2.7.6.6-8 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は ACP-014 群（8.76 mg/dL）及びプラセボ群（8.48 mg/dL）で同程度であった。ACP-014 群では、Week 2 にアルブミン補正血清カルシウム濃度の平均値の上昇が認められたが、基準範囲内であ

った。その後、アルブミン補正血清カルシウム濃度は経時的にベースライン値に戻った。プラセボ群ではアルブミン補正血清カルシウム濃度の低下が認められ、Week 2（平均値：8.23 mg/dL）及び Week 26（平均値：8.22 mg/dL）では基準範囲を下回った。



Visit	ACP-014 (N=61)	Placebo (N=21)
Baseline	61	21
Week 2	60	21
Week 4	59	20
Week 6	59	19
Week 8	60	17
Week 10	57	17
Week 12	59	18
Week 16	58	17
Week 20	60	18
Week 26	60	19

図 2.7.6.6-4　アルブミン補正血清カルシウム濃度（平均値 ± 標準誤差）の推移（ITT 解析対象集団）

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Figure 14.400.3 and Table 14.2.3.7.2］
Abbreviations: ITT: intent to treat; SE: standard error.

表 2.7.6.6-8　Week 26 のアルブミン補正血清カルシウム濃度の測定値及び変化量（ITT 解析対象集団）

Visit Statistics	ACP-014 (N=61)	Placebo (N=21)
Baseline		
n	61	21
Mean	8.800	8.634
SD, SE	0.6888, 0.0882	0.6392, 0.1395
Median	8.760	8.480
Min, Max	7.00, 10.90	7.70, 10.40
Week 26		
n	60	19
Mean	8.943	8.219
SD, SE	0.6701, 0.0865	0.5288, 0.1213
Median	8.980	8.400
Min, Max	6.80, 10.40	7.16, 8.80
Change From Baseline (ANCOVA)		
n	60	19
LS Mean (SE)	0.306 (0.1128)	-0.387 (0.1436)
95% CI for LS Mean	(0.081, 0.531)	(-0.681, -0.094)
Difference in LS Means (SE)	0.693 (0.1459)	
95% CI for Difference in LS Means	(0.398, 0.988)	
P-value (ACP-014 vs Placebo)	<0.0001	

Source:［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.2.3.7.2］

Abbreviations: ANCOVA: analysis of covariance; CI: confidence interval; ITT: intent to treat; LS: least square; Max: maximum; Min: minimum; SD: standard deviation; SE: standard error. At each post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute the statistical summaries. The ANCOVA model with unequal variance included the change from baseline as the response variable, treatment and etiology of hypoparathyroidism as fixed effects and baseline value of the parameter as a covariate.

5）血清リン濃度

ACP-014 群では Week 2 に血清リン濃度の低下が認められたが、基準範囲内であり、いずれの投与群でもベースラインから Week 26 までの濃度はすべて基準範囲内であった。

6）アルブミン補正血清カルシウム・リン積

いずれの投与群でも Week 2 に血清カルシウム・リン積の低下が認められたが、経時的にベースライン付近まで回復した。ベースラインから Week 26 までの値はいずれも基準範囲内であった。

7）血清マグネシウム濃度

ベースラインの血清マグネシウム濃度の中央値は、ACP-014 群で 2.09 mg/dL（範囲：1.70～2.50 mg/dL）、プラセボ群で 2.00 mg/dL（範囲：1.70～2.31 mg/dL）であり、投与群間で同程度であった。

ACP-014 群の血清マグネシウム濃度はベースライン後わずかに上昇し、ベースラインからの変化量の LSM は Week 2 で 0.157 mg/dL（95% CI：0.117, 0.197）、Week 26 で 0.111 mg/dL（95% CI：0.066, 0.157）であった。プラセボ群では、血清マグネシウム濃度はほとんど変化しなかった。

わずかであったが、ほとんどの時点で投与群間差が認められ、Week 26 の変化量の投与群間差の LSM は 0.128 mg/dL（95% CI : 0.053, 0.203、名目上の P= 0.0016）であった。

8）二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）による骨密度及び海綿骨スコア（TBS）

慢性副甲状腺機能低下症患者で予想されたように、ベースラインの骨密度、T スコア、及び Z スコアは年齢及び性別を対応させた基準値を上回っていた。前腕／橈骨 1/3 遠位領域を除く、主に海綿骨領域での Week 26 の Z スコアは、プラセボ群と比較して ACP-014 群でより低下した［腰椎（変化量の投与群間差の LSM）：−0.883（95% CI：−1.066, −0.700）、名目上の P< 0.0001、臀部／大腿骨頸部：−0.598（95% CI：−0.743, −0.453）、名目上の P< 0.0001、臀部／全体：−0.549（95% CI：−0.655, −0.444）、名目上の P< 0.0001］。Week 26 の骨密度の測定値は年齢及び性別を対応させた基準値を上回っていた。

Week 26 の腰椎全体の TBS はプラセボ群［変化量の LSM：−0.032（95% CI：−0.066, 0.002）］よりも ACP-014 群［−0.048（95% CI：−0.071, −0.026）］でより低下したが、投与群間での差は認められなかった［変化量の投与群間差の LSM：−0.016（95% CI：−0.050, 0.017）、名目上の P= 0.3304］。

9）骨代謝マーカー

P1NP は ACP-014 群では Week 12 までの早い段階で上昇し［変化量の LSM：63.026 ng/mL（95% CI：51.700, 74.351）］、その後 Week 26 までわずかに上昇した［81.319 ng/mL（95% CI：69.602, 93.036）］。プラセボ群では変化は認められなかった。Week 12 及び Week 26 のいずれでも投与群間で差が認められた［Week 12（変化量の投与群間差の LSM）：60.073 ng/mL（95% CI：48.799, 71.348）、名目上の P< 0.0001、Week 26：77.748 ng/mL（95% CI：66.007, 89.490）、名目上の P< 0.0001］。

CTx は ACP-014 群では Week 12 までの早い段階で上昇し［変化量の LSM：0.830 ng/mL（95% CI：0.689, 0.970）］、Week 26 ではわずかに低下したが依然として高値であった［変化量の LSM：0.765 ng/mL（95% CI：0.662, 0.868）］。プラセボ群で変化は認められなかった。Week 12 及び Week 26 のいずれでも投与群間で差が認められた［Week 12（変化量の投与群間差の LSM）：0.827 ng/mL（95% CI：0.685, 0.968）、名目上の P< 0.0001、Week 26：0.712 ng/mL（95% CI：0.607, 0.818）、名目上の P< 0.0001］。

10）その他の患者報告アウトカム（PRO）評価

ACP-014 群では、PRO に関連するその他の評価項目である HPES-Symptoms 合計スコア、HPES-Impact 領域スコア（心理的健康スコア並びに社会生活及び社会的関係領域スコア）、HPES-Impact 合計スコア、CGI-S、SF-36 スコア［身体的側面のコンポーネントサマリースコア、日常役割機能（身体）、全体的健康感、活力、及び社会生活機能］、及び EQ-5D でいずれも同程度の改善が認められた。全般的に、ACP-014 群では、治験薬投与開始後の PRO 初回評価を実施した Week 10 から改善が認められた。

（4）探索的評価項目

1）投与デバイス有用性質問票

いずれの投与群でも、多くの被験者は投与デバイスが満足できるものであると回答した。

2）Work Limitations Questionnaire、PGI、PGI-S 症状スコア及び影響スコア、並びに PGI-C 症状頻度スコア及び影響スコア

Work Limitations Questionnaire、PGI、並びに PGI-C 症状頻度スコア及び影響スコアを含むすべての探索的評価項目でも、ACP-014 群で改善が認められた。

2.7.6.6.2.4　薬物動態の結果

血漿中遊離 PTH 濃度は時間依存的な変化を示さず、用量依存的に増加した。

血漿中遊離 PTH 濃度の定義は以下のとおりである。

- 血漿中遊離 PTH 濃度：遊離 PTH（1-34）及び遊離 PTH（1-33）の測定値を合計

2.7.6.6.2.5　安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

ACP-014 は 61 名に投与され、投与期間の中央値は 182 日（範囲：109～213 日）、1 日平均投与量の中央値は 20.87 μg（範囲：9.68～34.07 μg）、総投与量の中央値は 3795 μg（範囲：1743～6201 μg）であった。プラセボは 21 名に同様の期間投与された［投与期間の中央値：182 日（範囲：26～196 日）］［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.1.3.1］。

（2）有害事象の発現状況

有害事象は全体で 86.6%（71/82 名）に発現した。有害事象の発現割合は投与群間で同程度であった（ACP-014 群：82.0%、プラセボ群：100.0%）。全体の有害事象の大部分は Grade 1［46.3%（38/82 名）］又は Grade 2［36.6%（30/82 名）］であった。治験薬と関連のある有害事象は ACP-014 群で 49.2%（30/61 名）、プラセボ群で 38.1%（8/21 名）に認められた。重篤な有害事象は ACP-014 群で 8.2%（5/61 名）、プラセボ群で 14.3%（3/21 名）に認められた。重篤な有害事象のうち、ACP-014 群の 1 名で認められた 1 件（高カルシウム血症）が治験薬と関連ありと判定された。また、ACP-014 群の 1 名が心停止のため死亡に至ったが、治験薬との因果関係は関連なしと判定された［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.3.1.1］。

（3）比較的よくみられた有害事象及び治験薬と関連のある有害事象

全体で多く認められた有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）は、注射部位反応［ACP-014 群：31.1%（19/61 名）、プラセボ群：0%、以降同順］、頭痛［21.3%（13/61 名）、9.5%（2/21 名）］、低カルシウム血症［9.8%（6/61 名）、42.9%（9/21 名）］、疲労［14.8%（9/61 名）、23.8%（5/21 名）］、錯感覚［18.0%（11/61 名）、14.3%（3/21 名）］、筋痙縮［11.5%

（7/61 名）、14.3%（3/21 名）］、悪心［11.5%（7/61 名）、9.5%（2/21 名）］、関節痛［9.8%（6/61 名）、14.3%（3/21 名）］、及び高血圧［4.9%（3/61 名）、14.3%（3/21 名）］であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.3.1.2］。

全体で多く認められた治験薬と関連のある有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）は、注射部位反応［31.1%（19/61 名）、0%］、悪心［8.2%（5/61 名）、9.5%（2/21 名）］、頭痛［9.8%（6/61 名）、4.8%（1/21 名）］、高カルシウム血症［9.8%（6/61 名）、0%］、及び低カルシウム血症［1.6%（1/61 名）、14.3%（3/21 名）］であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.3.1.3］。

主な有害事象の詳細を以下に示す。

- 注射部位反応（例：挫傷、紅斑、及び発疹）：ほとんどの注射部位反応は ACP-014 群で認められた［ACP-014 群：36.1%（22/61 名）、プラセボ群：4.8%（1/21 名）］。注射部位反応はいずれも治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。注射部位反応のほとんどは重症度が Grade 1 であり、Grade 2 は 1 件のみであった。重篤な注射部位反応は認められなかった。
- 頭痛：頭痛はプラセボ群［9.5%（2/21 名）］よりも ACP-014 群［21.3%（13/61 名）］で多く認められたが、多くの頭痛は治験薬と関連なしと判定された。
- 低カルシウム血症：低カルシウム血症は ACP-014 群［9.8%（6/61 名）］よりもプラセボ群［42.9%（9/21 名）］で多く認められた。高カルシウム血症は ACP-014 群でのみ認められた［9.8%（6/61 名）］。
- 高カルシウム血症：高カルシウム血症は、いずれも盲検期の最初の 3 ヵ月以内に発現し、その大半は最初の 30 日以内の発現であった。この結果は、カルシウム及び活性型ビタミン D の用量を漸減して治験薬に移行する過程で最初に血清カルシウム濃度が上昇し、その後元の水準まで戻る結果と一致していた。

（4）死亡

ACP-014 群で 1 名が死亡した。本被験者は多発性心血管のリスク因子を有する 7[redacted] 歳の男性であり、死因は心停止であった。本事象は重篤な有害事象として報告されたが、治験担当医師により治験薬と関連なしと判定された。

（5）重篤な有害事象

重篤な有害事象が 9.8%（8/82 名）［ACP-014 群 8.2%（5/61 名）、プラセボ群 14.3%（3/21 名）］に認められた。重篤な有害事象の内訳は、ACP-014 群で心停止（死亡）、大腸炎、直腸出血、高カルシウム血症、及び低カルシウム血症［各 1.6%（1/62 名）］、プラセボ群で浸潤性乳癌、双極性障害、及び子宮内膜障害［各 4.8%（1/21 名）］であった［5.3.5.1-2　TCP-304 試験 Table 14.3.1.4］。重篤な有害事象のうち、治験薬と関連ありと判定された事象は 1 名（ACP-014 群の Grade 3 の高カルシウム血症）に認められた。重篤な有害事象の多くは回復又は軽快し、その他の転帰は心停止 1 名が死亡、双極性障害 1 名が未回復、子宮内膜障害 1 名が不明であった。

(6) 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、ACP-014 投与群で 1 名（心停止で死亡した症例）、プラセボ群で 2 名（双極性障害及び浸潤性乳癌）に認められた。このうち心停止及び浸潤性乳癌を発現した被験者は、治験薬の投与を中止し、治験も中止に至った。これらの事象は重篤な有害事象として報告されたが、いずれも治験薬と関連なしと判定された。

(7) 特に注目すべき有害事象（AESI）

AESI 血管拡張症状の関連事象は ACP-014 群で 13.1%（8/61 名）に認められた。持続する高度の低カルシウム血症又は高カルシウム血症は認められなかった。

(8) 注射部位所見

治験薬の初回投与後 15 分以内に評価した短時間の注射部位所見は、いずれの投与群でも良好な忍容性が認められた。

(9) 臨床検査値及びその他の安全性所見

血清カルシウム濃度の解析の結果、カルシウム濃度の上昇は ACP-014 群で多く認められたが、ほとんどが最初の 3 ヵ月間に認められており、用量調節アルゴリズムによるものと考えられた。血清カルシウム濃度の低下は両群で認められた。なお、いずれの投与群でも高カルシウム血症及び低カルシウム血症の発現割合は血清カルシウム濃度異常の発現割合よりも低かった。臨床検査値異常のみの無症候性の高カルシウム血症又は低カルシウム血症は、治験期間中、特に用量調節期に副甲状腺機能低下症の患者で予想されたものであった。また、関連症状も認められなかったため、臨床検査値異常の多くは臨床的に重要でないと考えられた。

ACP-014 群で治療用量のカルシウム及び活性型ビタミン D 投与していない被験者の割合は Week 2 で 7 名であったのに対し、Week 4 では 43 名、Week 26 では 58 名に急激に増加した。プラセボ群では、Week 26 で 3 名であった。カルシウム及び活性型ビタミン D 投与から離脱した被験者で血清カルシウム高値が認められたのは、ACP-014 群の Week 2 から Week 10 の間のみであった。これは盲検期の最初の 3 ヵ月間であり、カルシウム及び活性型ビタミン D 投与からの離脱の有無にかかわらず、全被験者で認められたプロファイルと一致していた。なお、これらの被験者は治験薬の増量を必要としなかった。

ACP-014 群では、Week 26 の 24 時間尿中カルシウム排泄量がベースラインから大きく低下した。Week 26 の 24 時間尿中カルシウム排泄量のベースラインからの変化量（LSM）は、ACP-014 群で−154.25 mg/日（95% CI：−196.60, −111.91、プラセボ群で−64.44 mg/日（95% CI：−130.88, 2.00）であり、変化量の投与群間差の LSM は−89.81 mg/日（95% CI：−154.82, −24.80）、名目上の P= 0.0085 であった。

Week 26 の平均尿中クエン酸濃度のベースラインからの変化量は ACP-014 群で−84.65 mg/日、プラセボ群で−100.93 mg/日であり、投与群間に明らかな差は認められなかった。

Week 26 の 24 時間尿中カルシウム排泄量が正常（250 mg/日以下）又はベースラインから50%以上減少した被験者の割合は、ベースラインの 24 時間尿中カルシウム排泄量が250 mg/日超又は 300 mg/日超のいずれの被験者でも、プラセボ群［250 mg/日超：28.6%（4/14名）、300 mg/日超：18.2%（2/11 名）］と比較して ACP-014 群［250 mg/日超：71.4%（30/42名）、300 mg/日超：71.4%（25/35 名）］で一貫して高かった。

ACP-014 群のアルカリホスファターゼの中央値の変動は基準範囲内であったが、ベースライン［60.0 U/L（範囲：28～146 U/L）］から Week 26［93.5 U/L（範囲：39～199 U/L）］まで増加した。アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランフェラーゼ（AST）、及びγ-グルタミルトランスペプチダーゼ（GGT）異常が併発していないことから、アルカリホスファターゼの増加は骨由来であり、肝由来ではないことが示された。

その他の血液学的検査及び血液生化学的検査では、検査値の変動はおおむね小さく、投与群間で差は認められなかった。バイタルサインの変化にも差は認められなかった。

（10）抗体反応

いずれの投与群でも、抗 PTH 抗体が検出された被験者はベースライン及び盲検期のいずれの時点でも認められなかった。既存の抗 ACP-014 抗体は被験者の 9.0%（7/78 名）に認められ、抗体価の範囲は 10～80（最小希釈倍率（MRD）：10）であった。既存の抗 PEG 抗体は被験者の 16.7%（13/78 名）で認められ、抗体価の範囲は 10～320 であった。治験薬投与後の抗 PEG 抗体は 5 名に認められた。ベースラインに抗 PEG 抗体が認められた被験者では、治験薬投与による抗体価の上昇は認められなかった。

2.7.6.6.2.6 結論

全体として、本治験の結果から副甲状腺機能低下症の成人患者での ACP-014 の安全性、忍容性、及び有効性が示された。ACP-014 は補充療法として有効であり、治療用量のカルシウム及び活性型ビタミン D 投与から離脱後も血清カルシウム濃度を基準範囲内に維持した。ACP-014 投与により、QOL はカルシウム及び活性型ビタミン D による治療と比較して改善が認められた。骨代謝マーカー及び骨密度の変化は正味の同化作用を伴わない過成熟骨のリモデリングと一致していた。また、24 時間尿中カルシウム排泄量の改善も認められた。

2.7.6.7　副甲状腺機能低下症を有する成人患者を対象にACP-014を1日1回皮下投与したときの安全性、忍容性、及び有効性を検討する第III相、多施設共同、単群非盲検試験（PaTHway Japan試験）［5.3.5.2-1　国内TCP-305試験（評価資料）］

2.7.6.7.1　治験の概要

表 2.7.6.7-1　治験の方法

項　　目	内　　容
治験実施計画書番号	TCP-305
実施施設	国内5施設
開発のフェーズ	第III相試験
治験期間	最初の被験者のスクリーニング日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 継続投与期：有効性評価期終了後、最長156週間まで （Week 52のデータカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、治験継続中）
目的	主要目的 ACP-014（TransCon PTH、一般名：パロペグテリパラチド）を26週間連日投与したときの血清カルシウム濃度、並びに活性型ビタミンD（カルシトリオール又はアルファカルシドール）及びカルシウムの治療用量に対する治療効果を評価する。 副次目的 1. ACP-014を連日投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 2. ACP-014を連日投与したときの薬力学（PD）マーカー（血清カルシウム濃度を含む）、並びに活性型ビタミンD及びカルシウムの用量に対する治療効果を評価する。 3. ACP-014を連日投与したときの血清リン濃度、アルブミン補正血清カルシウム・リン積、及び血清マグネシウム濃度に対する治療効果を評価する。 4. 抗副甲状腺ホルモン（PTH）抗体、抗ACP-014抗体、及び抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体反応を評価する。 5. 継続投与期の効果を評価する。 6. 以下に対するACP-014連日投与の効果を評価する。 ・ 二重エネルギーX線吸収測定法（DXA）による骨密度及び海綿骨スコア（TBS） ・ 骨代謝マーカー［血清I型プロコラーゲン-N-プロペプチド（P1NP）及びI型コラーゲン架橋C-テロペプチド（CTx）］ 7. 患者報告による健康関連生活の質（HRQOL）及び医師報告アウトカム（ClinRO）評価に対する投与の影響を評価する。 探索的目的 1. プレフィルド注射ペンの有用性を評価する。

表 2.7.6.7-1　治験の方法（続き）

項　　目	内　　容
治験デザイン及び方法	治験デザイン 第 III 相、多施設共同、単群非盲検試験［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Figure 2］ 治験方法 本治験は TCP-304 試験、すなわち第 III 相国際共同試験を補足する試験であった。TCP-304 試験は、術後、自己免疫性、遺伝性、又は特発性の慢性副甲状腺機能低下症を有し、スクリーニング前 12 週間以上にわたってカルシウム 800 mg/日以上のほか、カルシトリオール（活性型ビタミン D）0.5 µg/日以上又はアルファカルシドール（活性型ビタミン D）1.0 µg/日以上を投与されていた成人を対象とした多施設共同、無作為化、並行群間、二重盲検、プラセボ対照試験であり、継続投与期を実施中であった。TCP-305 試験の対象集団は、疾患特性の点で TCP-304 試験の対象集団と同等であったが、従来の治療の点では異なった。 TCP-305 試験は以下の期で構成された。 · スクリーニング期（目的：副甲状腺機能低下症治療目的の治療薬及びサプリメント使用量の最適化）：最長約 4 週間［加えて、適格性確認から Visit 1（Week 0、Day 1）までの推奨期間として最長約 2 週間］ · 有効性評価期（副甲状腺機能低下症治療目的の治療薬及びサプリメントの使用量を最適化することにより治験薬を安定投与）：26 週間 · 継続投与期（ACP-014 の至適投与を継続）：156 週間 · 最終投与 2 週後の電話による追跡調査（安全性追跡調査）：2 週間 すべての被験者は 18 µg/日の用量で治験薬の投与を開始し、用量調節アルゴリズム［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Figure 3］に従って個別に 3 µg/日ずつ至適用量まで漸増した。 治験薬、並びに活性型ビタミン D 及びカルシウム（使用した場合）の用量は、血清カルシウム濃度の測定時に用量調節アルゴリズムに従って漸増した。
被験者数	計画時：12 名 解析時：13 名が本治験に組み入れられ、治験薬の投与を受けた。13 名が最大の解析対象集団に含まれた。
診断及び主な組入れ基準	主な選択基準 1. 術後慢性副甲状腺機能低下症、又は自己免疫性、遺伝性、若しくは特発性の副甲状腺機能低下症を 26 週間以上有する者。副甲状腺機能低下症の診断は、血清 PTH 濃度が低値の状況下で低カルシウム血症が認められることで確定した。 2. スクリーニングの 12 週間以上前から、カルシトリオール 1.0 µg/日以上又はアルファカルシドール 2.0 µg/日以上の投与を安定した用量で受けている者*。スクリーニング前の少なくとも 5 週間はカルシトリオール又はアルファカルシドールの用量が一定**であること。 *スクリーニング来院から 12 週間以内に PTH 様薬剤を投与された患者を除く。スクリーニング来院前の 5 週間、最小閾値を超える固定用量での活性型ビタミン D の投与計画を示すこと。 **症候性低カルシウム血症に対する活性型ビタミン D の頓用（週 2 回以下）は除外しない。

表 2.7.6.7-1　治験の方法（続き）

項　　目	内　　容
診断及び主な 組入れ基準（続き）	3. 以下のすべての目標濃度を達成するために Visit 1 前に副甲状腺機能低下症治療目的の治療薬及びサプリメントの使用量を最適化できる者。 · 25-(OH)ビタミン D 濃度 20～80 ng/mL（49～200 nmol/L） · 基準範囲内又は基準範囲をわずかに下回るマグネシウム濃度［1.3 mg/dL（0.53 mmol/L）以上］ · 以下の基準範囲内又は基準範囲をわずかに下回る*アルブミン補正血清カルシウム濃度又はイオン化血清カルシウム濃度 - アルブミン補正血清カルシウム濃度 7.8～10.6 mg/dL（又は 1.95～2.64 mmol/L） - イオン化血清カルシウム濃度 4.40～5.29 mg/dL（又は 1.10～1.32 mmol/L） *基準範囲をわずかに下回るとは、アルブミン補正血清カルシウム濃度では数値範囲が 7.8～8.2 mg/dL（又は 1.95～2.06 mmol/L）、イオン化血清カルシウム濃度では数値範囲が 4.40～4.636 mg/dL（又は 1.10～1.159 mmol/L）であることとした。 4. 24 時間尿中カルシウム排泄量が 125 mg/日以上の者（スクリーニング前 52 週間以内又はスクリーニング期に採取した検体での測定）。 注：スクリーニング前の 24 時間蓄尿検体はサイアザイド系薬剤の投与の有無にかかわらず採取することができたが、本治験中はサイアザイド系薬剤の投与は禁止した。Visit 1 前に予定されていた 24 時間蓄尿は、採取前の 4 週間以上サイアザイド系薬剤を中止した状態で採取しなければならなかった。 主な除外基準 1. PTH に対する反応性が低下して PTH 抵抗性となり（偽性副甲状腺機能低下症）、低カルシウム血症の状況で PTH 濃度が上昇している者
治験薬、投与量、及び投与方法	治験薬 · ACP-014 ACP-014 は、PTH（1-34）、不活性メトキシポリエチレングリコール（mPEG）担体、及び TransCon リンカーからなる構成されるプロドラッグである。ACP-014 は PTH（1-34）0.3 mg/mL を含有する溶液を充填した自己投与用プレフィルドペンとして提供された。 ACP-014 プレフィルドペンは、複数回使用可能なカートリッジが[redacted] に組み込まれたもので、31G × 5 mm のペンニードルが付属している。このカートリッジには ACP-014 0.3 mg/mL の液剤が充填されており、14 回分の投与が可能であった。 投与量 ACP-014 の開始用量は PTH（1-34）として 18 µg/日（中用量ペンを使用）であるが、治験全体（有効性評価期及び継続投与期を含む）を通して 3 種類すべてのペン型注射器を使用でき、3 µg ずつ用量を増減可能であった（低用量ペン：6、9、及び 12 µg、中用量ペン：15、18、及び 21 µg、高用量ペン：24、27、及び 30 µg）。 治験薬の許容用量範囲は 6～60 µg/日であった。30 µg/日を超えるすべての用量は同じ型の 2 本のペン型注射器を用いて、異なる注射部位に 1 回ずつ 2 回投与した。ただし、45 µg/日の用量は、中用量と高用量のペン型注射器を組み合わせて投与した。

表 2.7.6.7-1　治験の方法（続き）

項　　目	内　　容
治験薬、投与量、及び投与方法（続き）	投与方法 可能な注射部位は、右腹部、左腹部、右大腿前部、左大腿前部の計 4 ヵ所であり、各領域を更に複数の部分領域に分けて投与した。注射部位は毎回変えるよう被験者に指示した。
被験者ごとの治験期間	有効性評価期：26 週間 継続投与期：156 週間 なお、有効性評価期及び継続投与期はいずれも非盲検であった。
評価項目	主要評価項目（複合エンドポイント） Week 26 に以下の基準をすべて満たした被験者の割合 1. アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内（8.3～10.6 mg/dL）* 2. 活性型ビタミン D からの離脱 3. 治療用量のカルシウムからの離脱（すなわち、カルシウムの用量が 600 mg 以下）。なお、錠剤、散剤、懸濁液、又は経皮パッチの形態でのカルシウムの用量が 600 mg/日以下の場合は、副甲状腺機能低下症を治療するための「治療用量」ではなく、一般的な健康を維持するために推奨される 1 日摂取量に相当する「補給用量」とみなした*。 *カルシウム及び活性型ビタミン D の 1 日用量は、その日の日常用量と頓用量の合計として算出した。治療用量のカルシウムからの離脱とは、Week 26 の来院当日及びその前日のカルシウムの 1 日用量がカルシウムとして 600 mg 以下であることと定義した。活性型ビタミン D からの離脱とは、Week 26 の来院当日及びその前日に活性型ビタミン D が投与されていないことと定義した。 主要な有効性の副次評価項目 以下のパラメータに関する Week 26 のベースラインからの変化量 · 36-Item Short Form Survey（SF-36）（下位尺度スコア及びコンポーネントスコア） SF-36 コンポーネントスコアには、身体的側面の QOL サマリースコア（PCS）及び精神的側面の QOL サマリースコア（MCS）が含まれる。SF-36 下位尺度スコアには、身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）、及び心の健康が含まれる。 その他の有効性の副次評価項目 継続投与期の Week 52（又は必要に応じて他の時点）に、主要な有効性評価項目及び以下の評価項目を評価した。 · 以下の基準をすべて満たした被験者の割合 - アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内（8.3～10.6 mg/dL） - 活性型ビタミン D からの離脱（すなわち、Week 52 来院又は他の注目すべき来院の前日の活性型ビタミン D の日常用量が 0 に相当する） - 治療用量のカルシウムからの離脱（すなわち、Week 52 来院又は他の注目すべき来院の前日のカルシウムの日常用量が 600 mg 以下）

表 2.7.6.7-1　治験の方法（続き）

項　　目	内　　容
評価項目 （続き）	以下を有効性評価期及び継続投与期の事前に規定した時点に評価した。 · 活性型ビタミン D 及びカルシウムの用量 · 活性型ビタミン D 及びカルシウムの 1 日当たりの pill burden（経口錠、散剤、液剤、懸濁液、又は経皮パッチとして） · 血清リン · アルブミン補正血清カルシウム・リン積（アルブミン補正血清カルシウム・リン積が 55 mg^2/dL^2 以下、52 mg^2/dL^2 以下、及び 44 mg^2/dL^2 以下の被験者の割合を含む） · アルブミン補正血清カルシウム · DXA による骨密度及び TBS · 骨代謝マーカー（血清 P1NP 及び CTx） · 血清マグネシウム · 臨床全般印象度－重症度（CGI-S） 安全性評価項目 以下を有効性評価期及び継続投与期に評価した。 · 有害事象、特に注目すべき有害事象（AESI）*、及び重篤な有害事象の発現割合 *AESI には以下の事象を含めた。 - 血管拡張症状の関連事象（起立性めまい、頭部ふらふら感、脱力、霧視、失神寸前の状態、失神、頭痛、起立性低血圧、起立性頻脈／動悸） - 持続性の高度の低カルシウム血症 - 持続性の高度の高カルシウム血症 · 血液生化学的検査及び血液学的検査 · 24 時間蓄尿による尿検査（尿中カルシウム及び尿クレアチニンクリアランスを含む） · 低カルシウム血症又は高カルシウム血症の臨床イベント（救急／緊急治療室の受診及び入院） · 注射部位所見（有害事象に基づく） · 抗 PTH 抗体反応、抗 ACP-014 抗体反応、及び抗 PEG 抗体反応の評価 · バイタルサイン 探索的評価項目 以下の探索的評価項目を事前に規定した時点で評価した。 · 投与デバイス有用性質問票
解析対象集団	1. スクリーニング集団：スクリーニングを受け、被験者識別番号を付与されたすべての被験者 2. 最大の解析対象集団：治験に組み入れられ、ACP-014 を 1 回以上投与されたすべての被験者

表 2.7.6.7-1　治験の方法（続き）

項　　目	内　　容
統計手法	1.　症例数の設定根拠 慢性副甲状腺機能低下症患者を対象とする他の ACP-014 の後期試験から国外で大規模なデータセットが得られること、及び副甲状腺機能低下症が日本ではまれな疾患であることから、本単群非盲検試験の症例数は 12 例に設定した。 ACP-014 投与例における主要評価項目の反応の割合を 70%と仮定したところ、95%信頼区間（CI）で 15%以下の反応の割合を棄却できる確率は、12 例の症例数で 99%となった。 2.　有効性の解析 すべての評価項目を記述的に要約し、統計的仮説検定は実施しなかった。有効性解析は最大の解析対象集団に基づいて実施した。有効性評価期及び Week 52 までの継続投与期のデータを解析した。 3.　安全性の解析 特に明記しない限り、安全性の解析は最大の解析対象集団を対象に実施した。本治験では治験薬投与下で発現した有害事象（すなわち、治験薬の初回投与から最終投与の 14 日後までに発現した事象）を集計した。有害事象は MedDRA version 24.1 を用いてコード化し、有効性評価期及び Week 52 までの継続投与期に発現した有害事象、AESI、及び重篤な有害事象を器官別大分類（SOC）、基本語（PT）、重症度、治験薬との因果関係別に集計した。有害事象の重症度は、世界保健機関（WHO）の評価尺度に従って分類した。臨床検査値は、ベースライン及びベースライン後の値について記述統計量を用いて要約した。記述統計量は、測定値とベースラインからの変化量の両方を算出した。

2.7.6.7.2　被験者の内訳

本治験には 13 名が組み入れられた。全員が ACP-014 の投与を受け、有効性評価期を完了した。ただし、そのうち 1 名は有効性評価期を完了したが、医師の判断（治験薬の服薬コンプライアンス不良が疑われた）で継続投与期には移行しなかった。本被験者は Day 187 に治験薬投与を中止した（治験薬の最終投与日は Day 186）。12 名が継続投与期に移行し、データカットオフ時点で全員が Week 52 までを完了した。

2.7.6.7.3　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

最大の解析対象集団での人口統計学的特性を表 2.7.6.7-2 に示す。

年齢の中央値は 54.0 歳（範囲：32～72 歳）であり、過半数の被験者（61.5%、8/13 名）が 50 歳以上であった。性別は男性（30.8%、4/13 名）より女性（69.2%、9/13 名）が多く、また女性の 66.7%（6/9 名）は閉経前であった。本治験の被験者はすべて日本人であった。Body mass index（BMI）の中央値は 26.7 kg/m^2（範囲：23.1～30.9 kg/m^2）であった。

副甲状腺機能低下症の病因は、頸部手術が 38.5%（5/13 名）、特発性が 46.2%（6/13 名）、及び副甲状腺の内因性遺伝子異常（ADH1 及び先天性）が 15.4%（2/13 名）であった。副甲状腺機能低下症の罹病期間の中央値は 3.0 年（範囲：1～42 年）であった。

表 2.7.6.7-2　人口統計学的特性（最大の解析対象集団）

	Total (N=13)
Age (years)	
n	13
Mean	53.8
SD, SE	12.38, 3.43
Median	54.0
Min, Max	32, 72
Age Group (years) – n (%)	
<50	5 (38.5)
≥50	8 (61.5)
Sex at Birth – n (%)	
Female	9 (69.2)
Male	4 (30.8)
Race – n (%)	
Asian	13 (100.0)
Asian Category – n (%)	
Japanese	13 (100.0)
Ethnicity – n (%)	
Not Hispanic or Latino	13 (100.0)
Height (cm)	
n	13
Mean	158.97
SD, SE	9.639, 2.673
Median	159.20
Min, Max	146.1, 173.9
Weight (kg)	
n	13
Mean	68.55
SD, SE	12.455, 3.454
Median	68.90
Min, Max	53.6, 91.8
Body Mass Index (kg/m^2)	
n	13
Mean	26.93
SD, SE	2.575, 0.714
Median	26.70
Min, Max	23.1, 30.9
Menopausal Status – n (%)	
Premenopausal	6 (66.7)
Postmenopausal	3 (33.3)

Source:［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.1.2.1］

TransCon PTH dose is expressed as µg of PTH(1-34).

Percentages are calculated based on the number of subjects in the Full Analysis Population.

Percentages for menopausal status are based on the number of female subjects in the Full Analysis Population.

2.7.6.7.4　　有効性の結果

（1）有効性の主要評価項目

有効性の主要評価項目の解析結果を表 2.7.6.7-3 に示す。

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

個別の主要評価項目の結果として、13 名全員が Week 26 に活性型ビタミン D 及び治療用量のカルシウムから離脱し、13 名中 12 名で Week 26 のアルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲内であった。

主要解析の頑健性を評価するために 2 つの感度分析を実施した。1 つ目の感度分析では、

治験完了者集団（最大の解析対象集団のうち、26 週間の治験薬投与を完了し、主要評価項目のすべての項目のデータが得られた被験者と定義）を対象として主要複合エンドポイントを再度解析した。13 名全員が 26 週間の投与期間を完了したことから、この解析の結果は全体の結果と一致していた。2 つ目の感度分析では、TCP-304 試験と同じ複合エンドポイント（主要解析の個別評価項目、「Week 26 来院前 4 週間以内に処方された治験薬の増量なし」を追加）を用いて解析した。本解析の結果も主要解析の結果と同様であり、被験者の 84.6%（11/13 名、95% CI：54.6, 98.1）が Week 26 に複合エンドポイントを達成した。

術後副甲状腺機能低下症では、Week 26 に複合エンドポイントを達成してレスポンダーと判定された被験者の割合は 100.0%（5/5 名、95% CI：47.8, 100.0）であった。5 名全員が Week 26 に活性型ビタミン D 及び治療用量のカルシウムから離脱し、アルブミン補正血清カルシウム濃度が基準範囲であった。術後副甲状腺機能低下症患者の結果は、副甲状腺機能低下症患者全体と同様であった。

表 2.7.6.7-3　Week 26 の複合エンドポイントを達成した被験者の割合及び複合エンドポイントの各構成要素を達成した被験者数（最大の解析対象集団）

	ACP-014 (N=13)
Number of Subjects Meeting the Primary Endpoint Criteria at Week 26 (Responders)	12
Proportion (95% CI)	92.3 (64.0, 99.8)
Number of Subjects Meeting Each Component:	
Albumin-adjusted sCa within the normal range[a]	12
Independence from active vitamin D[b]	13
Independence from therapeutic doses of calcium[c]	13
Subjects with Postsurgical Hypoparathyroidism	
N	5
Number of Subjects Meeting The Primary Endpoint Criteria (responders) at Week 26	5
Proportion (95% CI)	100.0 (47.8, 100.0)
Number of Subjects Meeting Each Component:	
Albumin-adjusted sCa within the normal range	5
Independence from active vitamin D	5
Independence from therapeutic doses of calcium (Taking <=600 mg/day of calcium supplements)	5

Source:［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.1.1］、［5.3.5.4-3　TCP-305 試験］

Abbreviations: CI = confidence interval; PRN = pro re nata; sCa = serum calcium.

a）The normal range for albumin-adjusted sCa was 8.3 to 10.6 mg/dL (2.07 to 2.64 mmol/L).

b）Independence from active vitamin D was defined as receiving no active vitamin D on the calendar day of and day prior to the Week 26 visit for the primary analysis.

c）Independence from therapeutic doses of calcium was defined as daily elemental calcium dose ≤ 600 mg on the calendar day of and day prior to the Week 26 visit for the primary analysis at Week 26.

（2）主要な副次評価項目

SF-36 下位尺度及びコンポーネントスコアのベースラインから Week 26 までの変化量を主要な副次評価項目とした。

SF-36 下位尺度スコア［身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）、及び心の健康］、及び SF-36 コンポーネントスコア（PCS 及び MCS）、並びに各スコアのベースラインからの変化量の要約を表 2.7.6.7-4 に示す。

本治験では SF-36 で測定した患者報告 HRQOL に変化は認められず、SF-36 の結果はベースライン時に基準範囲内（欧米人の基準に基づく。基準範囲：47-53）であり、治験期間中を通して安定して推移した。しかしながら、医師評価による CGI-S ClinRO では経時的な改善が示された。慢性腰痛を有する日本人集団から得られた過去のデータ［Shirado, 2007］からは、日本人回答者は欧州の回答者よりも疼痛を報告する意欲が低い可能性が示唆されている。また、日本人集団は西洋の文化よりも患者報告アウトカム（PRO）に中立的な回答を選択する傾向が高いことが報告されている［Herdman, 2023］。これらの文化的要因は、治験責任医師による全般的な臨床的改善の評価とは対照的に、少なくとも部分的には患者報告尺度に有意な改善がみられないことを説明する可能性がある。

術後副甲状腺機能低下症患者の結果は、副甲状腺機能低下症患者全体と同様であった。

表 2.7.6.7-4　Week 26 及び Week 52 の SF-36 下位尺度スコア（最大の解析対象集団）

Visit statistics	Baseline	Week 26		Week 52	
		Observed	Change from baseline	Observed	Change from baseline
Physical Functioning					
n	13	13	13	12	12
Mean	52.995	53.292	0.296	52.290	-0.483
SD, SE	6.2744, 1.7402	7.0475, 1.9546	2.4718, 0.6856	7.9762, 2.3025	3.7792, 1.0910
Median	55.670	55.670	0.000	55.670	0.000
Min, Max	40.24, 57.59	36.38, 57.59	-3.86, 5.79	30.60, 57.59	-9.64, 3.86
Role Physical Score					
n	13	13	13	12	12
Mean	55.597	53.055	-2.542	54.918	-0.918
SD, SE	2.4407, 0.6769	7.8282, 2.1711	6.5965, 1.8296	5.4736, 1.5801	3.6916, 1.0657
Median	57.120	57.120	0.000	57.120	0.000
Min, Max	50.52, 57.12	30.70, 57.12	-19.82, 4.40	39.51, 57.12	-11.01, 4.40
Body Pain Score					
n	13	13	13	12	12
Mean	53.126	52.792	-0.334	53.467	-0.626
SD, SE	8.6791, 2.4072	9.3532, 2.5941	8.8098, 2.4434	7.7958, 2.2505	3.9684, 1.1456
Median	54.550	54.550	0.000	54.550	0.000
Min, Max	37.58, 60.87	37.58, 60.87	-23.29, 15.40	37.58, 60.87	-6.32, 9.08
General Health Score					
n	13	13	13	12	12
Mean	48.708	49.387	0.679	48.016	-1.065
SD, SE	7.8985, 2.1906	8.1727, 2.2667	4.0637, 1.1271	6.6440, 1.9180	4.8042, 1.3869
Median	50.850	48.640	0.000	46.430	-1.100
Min, Max	30.11, 63.20	32.32, 65.40	-9.71, 6.62	37.61, 64.08	-10.15, 7.50
Vitality Score					
n	13	13	13	12	12
Mean	56.588	56.587	-0.001	54.633	-2.722
SD, SE	9.3326, 2.5884	9.7205, 2.6960	4.1587, 1.1534	8.0688, 2.3293	4.4963, 1.2980
Median	58.260	58.260	0.000	52.820	-2.720
Min, Max	39.21, 69.15	39.21, 69.15	-10.89, 5.45	41.93, 69.15	-10.89, 5.45
Social Functioning Score					
n	13	13	13	12	12
Mean	54.457	54.078	-0.379	54.267	-0.824
SD, SE	3.8391, 1.0648	5.1914, 1.4398	6.8338, 1.8953	4.4724, 1.2911	4.1272, 1.1914
Median	56.740	56.740	0.000	56.740	0.000
Min, Max	46.85, 56.74	41.91, 56.74	-14.83, 9.89	41.91, 56.74	-9.88, 4.95

表 2.7.6.7-4 Week 26 及び Week 52 の SF-36 下位尺度スコア（最大の解析対象集団）（続き）

Visit statistics	Baseline	Week 26		Week 52	
		Observed	Change from baseline	Observed	Change from baseline
Role Emotional Score					
n	13	13	13	12	12
Mean	53.291	52.116	-1.175	51.504	-1.591
SD, SE	5.9427, 1.6482	7.2188, 2.0021	7.8526, 2.1779	6.9922, 2.0185	9.2737, 2.6771
Median	55.640	55.640	0.000	55.640	0.000
Min, Max	36.55, 55.64	32.74, 55.64	-15.27, 19.09	32.74, 55.64	-22.90, 19.09
Mental Health Score					
n	13	13	13	12	12
Mean	51.812	55.242	3.430	52.556	0.411
SD, SE	8.6741, 2.4058	7.2924, 2.0226	6.1975, 1.7189	7.6509, 2.2086	7.9629, 2.2987
Median	50.290	57.720	0.000	52.760	1.235
Min, Max	32.94, 62.67	40.38, 62.67	-2.48, 19.82	40.38, 62.67	-17.34, 9.91
Physical Component Summary Score					
n	13	13	13	12	12
Mean	53.029	51.799	-1.230	52.553	-0.848
SD, SE	5.7410, 1.5923	8.0928, 2.2445	4.3700, 1.2120	7.0496, 2.0350	1.5901, 0.4590
Median	55.580	55.380	-0.220	54.880	-0.350
Min, Max	41.58, 59.09	30.99, 59.64	-10.59, 4.11	36.82, 59.31	-4.76, 1.02
Mental Component Summary Score					
n	13	13	13	12	12
Mean	53.393	54.715	1.322	52.693	-1.050
SD, SE	6.9486, 1.9272	6.2781, 1.7412	6.3260, 1.7545	5.7859, 1.6703	6.0293, 1.7405
Median	53.130	56.930	0.600	53.025	-1.585
Min, Max	37.33, 61.55	38.43, 61.65	-8.03, 13.21	41.94, 61.02	-12.16, 12.19
Subjects with Postsurgical Hypoparathyroidism					
Physical Functioning					
n	5	5	5	5	5
Mean	56.822	56.436	-0.386	55.664	-1.158
SD, SE	1.0516, 0.4703	1.7212, 0.7698	0.8631, 0.3860	3.3385, 1.4930	2.5894, 1.1580
Median	57.590	57.590	0.000	57.590	0.000
Min, Max	55.67, 57.59	53.74, 57.59	-1.93, 0.00	49.88, 57.59	-5.79, 0.00
Role Physical Score					
n	5	5	5	5	5
Mean	57.120	56.240	-0.880	57.120	0.000
SD, SE	0.0000, 0.0000	1.2050, 0.5389	1.2050, 0.5389	0.0000, 0.0000	0.0000, 0.0000
Median	57.120	57.120	0.000	57.120	0.000
Min, Max	57.12, 57.12	54.92, 57.12	-2.20, 0.00	57.12, 57.12	0.00, 0.00
Body Pain Score					
n	5	5	5	5	5
Mean	58.342	58.342	0.000	57.078	-1.264
SD, SE	3.4616, 1.5481	3.4616, 1.5481	0.0000, 0.0000	3.4616, 1.5481	2.8264, 1.2640
Median	60.870	60.870	0.000	54.550	0.000
Min, Max	54.55, 60.87	54.55, 60.87	0.00, 0.00	54.55, 60.87	-6.32, 0.00
General Health Score					
n	5	5	5	5	5
Mean	48.462	50.404	1.942	46.874	-1.588
SD, SE	5.5082, 2.4634	3.6262, 1.6217	3.9294, 1.7573	3.6235, 1.6205	5.5763, 2.4938
Median	46.430	48.640	2.210	46.430	-2.200
Min, Max	42.02, 56.58	46.43, 55.26	-3.53, 6.62	44.23, 53.05	-10.15, 4.41
Vitality Score					
n	5	5	5	5	5
Mean	61.528	61.528	0.000	57.174	-4.354
SD, SE	5.9021, 2.6395	6.4987, 2.9063	1.9233, 0.8601	4.5550, 2.0371	4.1290, 1.8466
Median	58.260	60.980	0.000	58.260	-2.720
Min, Max	55.54, 69.15	52.82, 69.15	-2.72, 2.72	52.82, 63.71	-10.89, 0.00

表 2.7.6.7-4　Week 26 及び Week 52 の SF-36 下位尺度スコア（最大の解析対象集団）（続き）

Visit statistics	Baseline	Week 26		Week 52	
		Observed	Change from baseline	Observed	Change from baseline
Social Functioning Score					
n	5	5	5	5	5
Mean	56.740	53.774	-2.966	55.750	-0.990
SD, SE	0.0000, 0.0000	6.6322, 2.9660	6.6322, 2.9660	2.2137, 0.9900	2.2137, 0.9900
Median	56.740	56.740	0.000	56.740	0.000
Min, Max	56.74, 56.74	41.91, 56.74	-14.83, 0.00	51.79, 56.74	-4.95, 0.00
Role Emotional Score					
n	5	5	5	5	5
Mean	55.640	54.876	-0.764	53.348	-2.292
SD, SE	0.0000, 0.0000	1.7084, 0.7640	1.7084, 0.7640	3.4167, 1.5280	3.4167, 1.5280
Median	55.640	55.640	0.000	55.640	0.000
Min, Max	55.64, 55.64	51.82, 55.64	-3.82, 0.00	48.00, 55.64	-7.64, 0.00
Mental Health Score					
n	5	5	5	5	5
Mean	52.764	56.726	3.962	49.294	-3.470
SD, SE	7.6358, 3.4148	6.4590, 2.8886	9.0360, 4.0410	6.2160, 2.7799	10.5964, 4.7389
Median	50.290	57.720	0.000	52.760	-2.480
Min, Max	42.85, 62.67	47.81, 62.67	-2.48, 19.82	40.38, 55.24	-17.34, 9.91
Physical Component Summary Score					
n	5	5	5	5	5
Mean	56.246	55.554	-0.692	56.046	-0.200
SD, SE	1.4926, 0.6675	1.0247, 0.4583	1.2429, 0.5558	1.6528, 0.7391	0.7983, 0.3570
Median	55.680	55.380	-0.390	55.450	-0.160
Min, Max	54.42, 58.10	54.03, 56.67	-2.72, 0.63	54.26, 58.45	-1.17, 1.02
Mental Component Summary Score					
n	5	5	5	5	5
Mean	55.080	56.044	0.964	51.524	-3.556
SD, SE	3.8676, 1.7296	3.7543, 1.6790	5.2798, 2.3612	3.2488, 1.4529	6.1112, 2.7330
Median	53.700	56.930	0.600	52.460	-3.870
Min, Max	51.10, 61.14	50.35, 60.62	-3.93, 9.52	47.39, 55.20	-12.16, 4.10

Source:［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.2.1］［5.3.5.4-3　TCP-305 試験］

Abbreviations: Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error.

At each post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute the statistical summaries.

（3）その他の有効性の副次評価項目：Week 52 のレスポンダーの割合

Week 52 のレスポンダーの割合を表 2.7.6.7-5 に示す。

継続投与期に移行した被験者の 91.7%（12 名中 11 名、95% CI : 61.5, 99.8）が Week 52 にレスポンダーの基準を満たした。すべての被験者が、Week 52 来院前日に活性型ビタミン D からの離脱及び治療用量のカルシウムからの離脱（すなわち、600 mg/日以下の日常用量のカルシウムの服用）を達成した。12 名中 11 名が基準範囲のアルブミン補正血清カルシウム濃度を達成した。

術後副甲状腺機能低下症では、継続投与期に移行した 5 名中 5 名（100.0%、95% CI : 47.8, 100.0）が Week 52 にレスポンダーの基準を満たした。すべての被験者が、Week 52 来院前日に活性型ビタミン D からの離脱及び治療用量のカルシウムからの離脱、基準範囲のアルブミン補正血清カルシウム濃度を達成した。

術後副甲状腺機能低下症患者の結果は、副甲状腺機能低下症患者全体と同様であった。

表 2.7.6.7-5　Week 52 のレスポンダーの割合（最大の解析対象集団）

	ACP-014 (N=13)
Number of Subjects Who Have Data on All Criteria at Week 52	12
Number of Subjects Meeting The Primary Endpoint Criteria (responders) at Week 52	11
Proportion (95% CI)	91.7 (61.5, 99.8)
Number of Subjects Meeting Each Component:	
Albumin-adjusted sCa within the normal range[a]	11
Independence from active vitamin D[b]	12
Independence from therapeutic doses of calcium[c]	12
Subjects with Postsurgical Hypoparathyroidism	
N	5
Number of Subjects Who Have Data on All Criteria at Week 52	5
Number of Subjects Meeting The Primary Endpoint Criteria (responders) at Week 52	5
Proportion (95% CI)	100.0 (47.8, 100.0)
Number of Subjects Meeting Each Component:	
Albumin-adjusted sCa within the normal range at 52 weeks	5
Independence from active vitamin D at 52 weeks	5
Independence from therapeutic doses of calcium (i.e., taking standing dose of calcium <=600 mg/day) on the day prior to 52 weeks	5

Source:［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.1.1.1］、［5.3.5.4-3　TCP-305 試験］

Abbreviations: CI = confidence interval; PRN = pro re nata; sCa = serum calcium.

a）The normal range for albumin-adjusted sCa was 8.3 to 10.6 mg/dL (2.07 to 2.64 mmol/L).

b）Independence from active vitamin D was defined as a standing dose of active vitamin D equal to zero on the day prior to the Week 52 visit for the secondary analysis at Week 52.

c）Independence from therapeutic doses of calcium was defined as daily calcium dose was calculated as the sum of standing and PRN doses on a calendar day; as standing dose of elemental calcium ≤ 600 mg on the day prior to the Week 52 visit for the secondary analysis at Week 52.

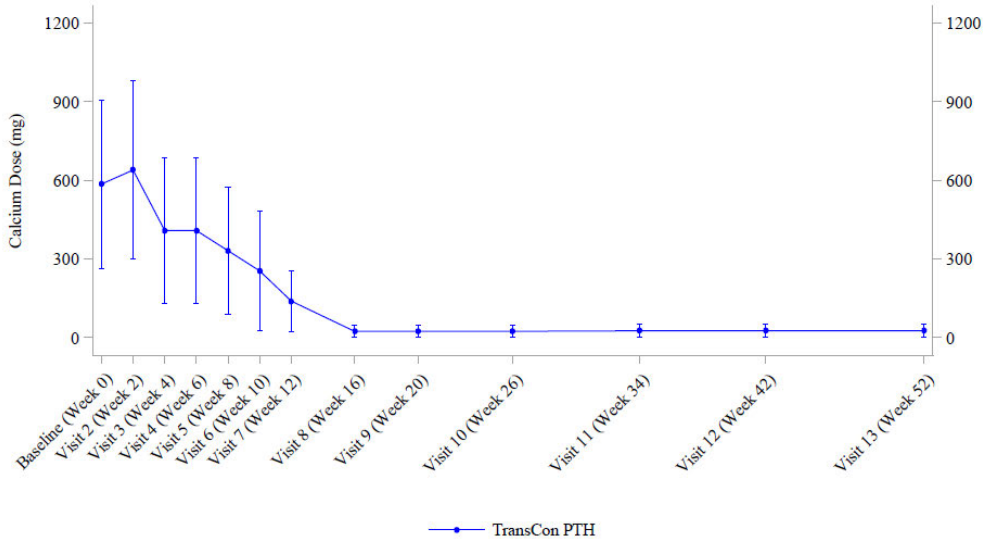
（4）その他の有効性の副次評価項目

1）カルシウム用量

来院時点別のカルシウム用量の平均値［± 標準誤差（SE）］を図 2.7.6.7-1 に、Week 26 及び Week 52 のカルシウム用量を表 2.7.6.7-6 に示す。

ベースラインにカルシウムを服用していた被験者は 4 名であった。ベースラインのカルシウム用量の中央値は 0.0 mg（範囲：0～3000 mg）であり、平均値は 585.4 mg（± 321.63 mg）であった。

カルシウム用量の平均値はベースライン後にわずかに増加し、Week 2 以降は減少した。Week 26 の平均値は 23.5 mg であり、ベースラインからの平均変化量（± SE）は−561.9 mg（± 316.21 mg）であった。また、Week 52 の平均値は 25.4 mg であり、ベースラインからの平均変化量（± SE）は−358.8 mg（± 263.41 mg）であった。



Visit	ACP-014 (N=13) n
Baseline	13
Week 2	13
Week 4	13
Week 6	13
Week 8	13
Week 10	13
Week 12	13
Week 16	13
Week 20	13
Week 26	13
Week 34	12
Week 42	12
Week 52	12

図 2.7.6.7-1 来院時点別のカルシウム用量（平均値 ± 標準誤差）（最大の解析対象集団）

Source:［5.3.5.2-1 TCP-305 試験 Figure 14.2.3.1.2、Table 14.2.3.1.1］

Abbreviations: TransCon PTH = palopegteriparatide.

表 2.7.6.7-6 Week 26 及び Week 52 のカルシウム用量の変化（最大の解析対象集団）

Visit Statistics	Baseline	Week 26		Week 52	
		Observed	Change from Baseline	Observed	Change from Baseline
n	13	13	13	12	12
Mean	585.4	23.5	-561.9	25.4	-358.8
SD, SE	1159.65, 321.63	84.59, 23.46	1140.11, 316.21	88.05, 25.42	912.47, 263.41
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 3000	0, 305	-3000.0	0, 305	-3000, 0

Source:［5.3.5.2-1 TCP-305 試験 Table 14.2.3.1.1］

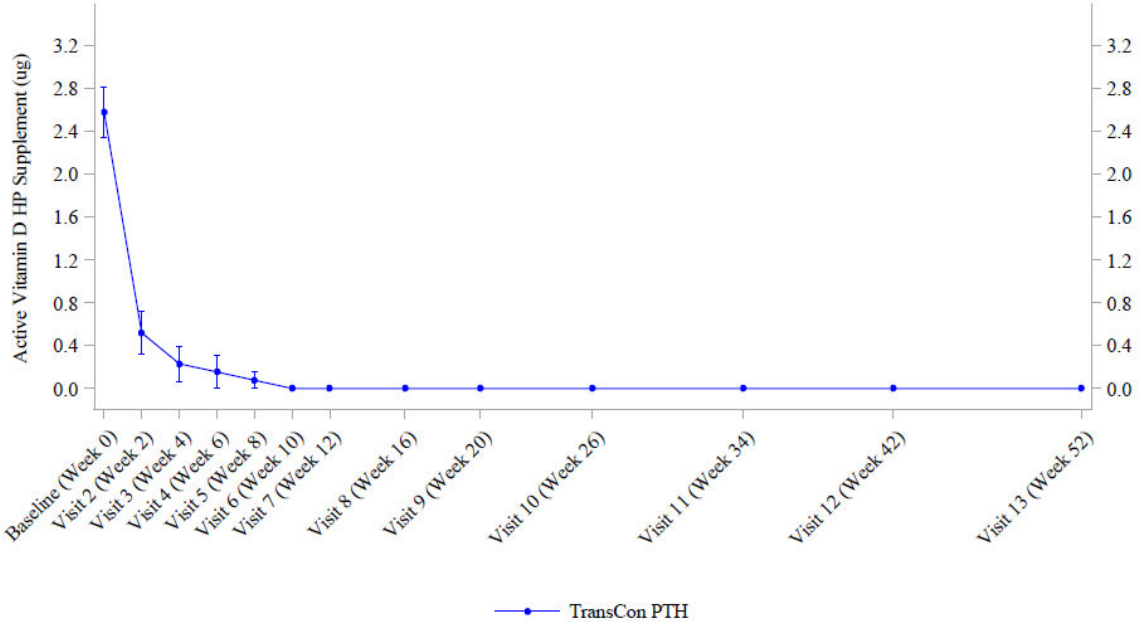
Abbreviations: Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error.

At each post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute the statistical summaries.

2）活性型ビタミン D の用量

来院時点別の活性型ビタミン D 用量の平均値（± SE）を投与群別に図 2.7.6.7-2 に示す。Week 26 及び Week 52 の活性型ビタミン D 用量の変化を表 2.7.6.7-7 に示す。

ベースラインの活性型ビタミン D 用量（カルシトリオール及びアルファカルシドールの合算）の平均値（± SE）は 2.577 µg（± 0.2375 µg)、中央値は 3.000 µg（範囲：1.00～4.00 µg）であった。活性型ビタミン D 用量はベースライン後、急激に低下し、Week 10 までにすべての被験者が活性型ビタミン D 投与から離脱（1 日用量 = 0 µg）し、その状態は Week 52 まで維持された。活性型ビタミン D 用量の平均値は Week 26 までに 0 µg［平均変化量（± SE）：−2.577 µg（± 0.2375 µg)］となり、Week 52 まで 0 µg のまま維持された［平均変化量（± SE）：−2.458 µg（± 0.2237 µg)］。



Visit	ACP-014 (N=13) n
Baseline	13
Week 2	13
Week 4	13
Week 6	13
Week 8	13
Week 10	13
Week 12	13
Week 16	13
Week 20	13
Week 26	13
Week 34	12
Week 42	12
Week 52	12

図 2.7.6.7-2　来院時点別の活性型ビタミン D 用量（平均値 ± 標準誤差）
（最大の解析対象集団）

Source:［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Figure 14.2.3.2.2 and Table 14.2.3.2.1］
Abbreviations: TransCon PTH = palopegteriparatide.

表 2.7.6.7-7　Week 26 及び Week 52 の活性型ビタミン D 用量の変化（最大の解析対象集団）

Visit statistics	Baseline	Week 26		Week 52	
		Observed	Change from baseline	Observed	Change from baseline
n	13	13	13	12	12
Mean	2.577	0.000	-2.577	0.000	-2.458
SD, SE	0.8563, 0.2375	0.0000, 0.0000	0.8563, 0.2375	0.0000, 0.0000	0.7748, 0.2237
Median	3.000	0.000	-3.000	0.000	-3.000
Min, Max	1.00, 4.00	0.00, 0.00	-4.00, -1.00	0.00, 0.00	-3.25, -1.00

Source:［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.2.3.2.1］

Abbreviations: Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error.

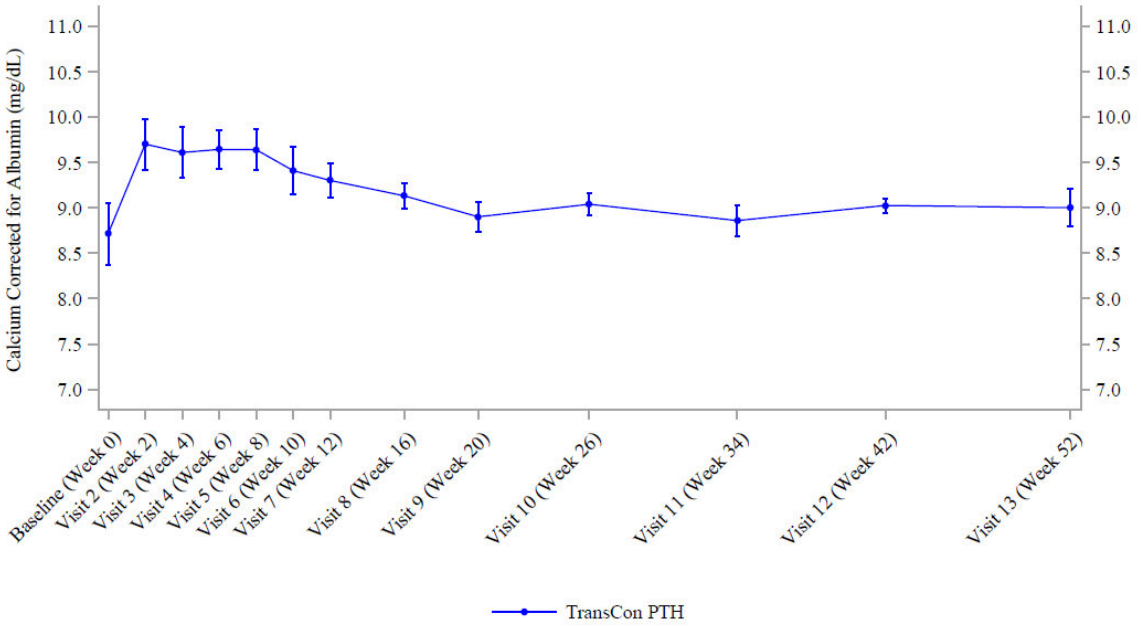
At each post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute the statistical summaries.

3）アルブミン補正血清カルシウム濃度

来院時点別のアルブミン補正血清カルシウム濃度の平均値（± SE）を図 2.7.6.7-3 に示し、Week 26 及び Week 52 のアルブミン補正血清カルシウム濃度の変化を表 2.7.6.7-8 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基準範囲内にあり、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。

基準範囲内で推移したが、アルブミン補正血清カルシウム濃度は当初上昇し、最初の漸増中の Week 2 に最高値に達し、ベースラインからの変化量はその後経時的に減少した。アルブミン補正血清カルシウム濃度の平均値（± SE）は、Week 26 までに 9.04 mg/dL（± 0.122 mg/dL）、Week 52 までに 9.00 mg/dL（± 0.208 mg/dL）となった。



Visit	ACP-014 (N=13) n
Baseline	13
Week 2	13
Week 4	13
Week 6	12
Week 8	13
Week 10	13
Week 12	13
Week 16	13
Week 20	13
Week 26	13
Week 34	12
Week 42	12
Week 52	12

図 2.7.6.7-3 来院時点別のアルブミン補正血清カルシウム濃度（平均値± SE）
（最大の解析対象集団）

Source:［5.3.5.2-1 TCP-305 試験 Figure 14.2.3.6.3、Table 14.2.3.6.1］
Abbreviations: SE = standard error; TransCon PTH = palopegteriparatide.

表 2.7.6.7-8 Week 26 及び Week 52 のアルブミン補正血清カルシウム濃度の変化
（最大の解析対象集団）

Visit statistics	Baseline	Week 26		Week 52	
		Observed	Change from baseline	Observed	Change from baseline
n	13	13	13	12	12
Mean	8.72	9.04	0.32	9.00	0.13
SD, SE	1.227, 0.340	0.441, 0.122	1.455, 0.404	0.720, 0.208	1.256, 0.363
Median	8.80	9.10	0.60	8.95	0.10
Min, Max	6.9, 11.9	7.9, 9.7	-4.0, 1.9	7.4, 10.2	-2.9, 2.3

Source:［5.3.5.2-1 TCP-305 試験 Table 14.2.3.6.2］
Abbreviations: Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error.
At each post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute the statistical summaries.

4）活性型ビタミン D 及びカルシウムの 1 日当たりの pill burden

1 日当たりの pill burden は、被験者が服用した活性型ビタミン D 及びカルシウム（経口錠、散剤、液剤、懸濁液又は経皮パッチとして）の総量と定義した。

ベースラインの負担の平均値（± SE）は 3.8 錠/日（± 0.44 錠/日）、中央値は 3.0 錠/日（範囲：2〜7 錠/日）であった。

1 日の薬剤使用量の負担はベースライン後、急激に減少した。Week 26 の平均値は 0.1 錠/日であり、平均変化量（± SE）は−3.7 錠/日（± 0.44 錠/日）であった。Week 52 の 1 日薬剤使用量の負担の平均値は Week 26 時点と同じ 0.1 錠/日であり、平均変化量は−3.5 錠/日（± 0.44 錠/日）であった。

5）血清リン濃度

ベースラインの血清リン濃度の平均値は基準範囲（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 Week 2 に平均値で 3.12 mg/dL まで急速に低下した。リン濃度の平均値は Week 52 までベースライン未満かつ基準範囲内で維持された。血清リン濃度の平均値（± SE）は、Week 26 までに 3.60 mg/dL（± 0.163 mg/dL）、Week 52 までに 3.68 mg/dL（± 0.180 mg/dL）となった。

要約すると、血清リン濃度の平均値はベースライン時には基準範囲を上回っていたが、Week 2 までに正常化し、52 週間の投与期間中を通して基準範囲内で推移した。

6）アルブミン補正血清カルシウム・リン積（アルブミン補正血清カルシウム・リン積が 55 mg^2/dL^2 以下、52 mg^2/dL^2 以下、及び 44 mg^2/dL^2 以下の被験者の割合を含む）

ベースラインの血清カルシウム・リン積は基準範囲にあり、平均値（± SE）は 39.871 mg^2/dL^2（± 2.5715 mg^2/dL^2）、中央値は 36.080 mg^2/dL^2（範囲：28.80〜59.50 mg^2/dL^2）であった。血清カルシウム・リン積は治験薬投与開始後早期に低下し、変化量は Week 2 で最大［−9.978 mg^2/dL^2（± 2.4393 mg^2/dL^2）］であった。その後ベースラインに向けてわずかに増加したが、治験期間を通して基準範囲内で推移した。血清カルシウム・リン積の平均値（± SE）は、Week 26 で 32.512 mg^2/dL^2（± 1.5289 mg^2/dL^2）、Week 52 で 33.036 mg^2/dL^2（± 1.5888 mg^2/dL^2）であった。

血清カルシウム・リン積の 3 つの区分（55 mg^2/dL^2 以下、52 mg^2/dL^2 以下、及び 44 mg^2/dL^2 以下）は、骨外性石灰化を引き起こすリスクに応じて区分されており、値が高いほど骨外性石灰化の発現リスクが高いことが知られている。ベースラインの血清カルシウム・リン積は、被験者の 76.9%（10/13 名）で 44 mg^2/dL^2 以下、84.6%（11/13 名）で 52 mg^2/dL^2 以下、及び 92.3%（12/13 名）で 55 mg^2/dL^2 以下であった。Week 26 及び Week 52 の血清カルシウム・リン積は、13 名全員が最も低い区分の 44 mg^2/dL^2 以下であった。

要約すると、ベースラインの血清カルシウム・リン積は基準範囲であり、52 週間の

投与期間中を通して基準範囲内で推移した。

7）血清マグネシウム濃度

ベースラインの血清マグネシウム濃度の平均値（± SE）は 1.84 mg/dL（± 0.051 mg/dL）、中央値は 1.90 mg/dL（範囲：1.4～2.0 mg/dL）であった。

血清マグネシウム濃度は経時的にわずかに上昇した。血清マグネシウム濃度の平均値（± SE）は Week 26 までに 1.95 mg/dL（± 0.054 mg/dL）、Week 52 までに 2.02 mg/dL（± 0.052 mg/dL）となった。

8）二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）による骨密度及び海綿骨スコア（TBS）

慢性副甲状腺機能低下症患者で予想されたように、白人の基準値を用いたときのベースラインの骨密度、T スコア、及び Z スコアは、年齢及び性別を対応させた基準値を上回っており、日本人の基準値を用いたときのそれぞれの値は白人の基準値を用いた場合より高かった。

前腕／橈骨 1/3 遠位領域（主に皮質骨）を除く、主に海綿骨領域での Z スコアの平均値は Week 26 に大きく低下し、Week 26 から Week 52 まではより緩やかに低下した。日本人の基準値を用いたときの T スコア及び Z スコアは、白人の基準値を用いたときの T スコア及び Z スコアと同様の変化を示した。

Week 26 及び Week 52 の測定値は年齢及び性別を対応させた日本人の基準値を上回って推移したが、基準値の範囲内に戻る傾向がみられた。

T スコア及び Z スコアの変化と一貫して、TBS は腰椎全体でわずかに低下した。TBS のベースラインからの平均変化量（± SE）は Week 26 で−0.042（± 0.015）、Week 52 で−0.050（± 0.012）であった。

9）骨代謝マーカー

P1NP のベースラインの平均値（± 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 は投与後最初の 12 週間に上昇し、Week 12 の平均値（± SE）は 67.80 ng/mL（± 7.48 ng/mL）、ベースラインからの平均変化量は 30.34 ng/mL（± 5.93 ng/mL）（約 81.0%の増加率）であった。その後、P1NP は比較的安定して推移し、Week 26 の平均値は 74.11 ng/mL（± 8.443 ng/mL）、Week 52 では 68.45 ng/mL（± 6.757 ng/mL）であった。

CTx のベースラインの平均値（± 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 までに最高値に達し、Week 12 の平均値（± SE）は 707.2 ng/L（± 86.95 ng/L）、ベースラインからの平均変化量は 531.5 ng/L（± 75.10 ng/L）（約 303%の増加率）であった。その後、CTx は年齢及び性別を対応させた基準値に向かって低下傾向を示し、Week 26 の平均値（± SE）は 680.3 ng/L（± 63.53 ng/L）［平均変化量：504.6 ng/L（± 54.92 ng/L）］、Week 52 では 481.6 ng/L（± 61.75 ng/L）［平均変化量：311.8 ng/L（± 56.86 ng/L）］であった。

10）臨床全般印象度－重症度（CGI-S）

ベースラインの全般的な副甲状腺機能低下症の症状スコアの平均値（± SE）は 46.2（± 4.74）、中央値は 40.0（範囲：20～80）であり、Week 10 と早い段階で急激に減少した。Week 26 の平均値は 9.2（平均変化量：−36.9）、Week 52 では 9.1（平均変化量：−40.0）であった。この改善は、Week 10（質問票の初回評価時点）と早い段階で認められ、Week 10 の平均値は 20.0（平均変化量：−26.7）であった。

副甲状腺機能低下症の身体症状及び認知症状のいずれのスコアでも同様の傾向が認められた。

（5）探索的評価項目

投与デバイスの有用性質問票

13 名全員が Week 26 に質問票に回答した。被験者のほとんどは、大きな不快感がなかったこと、間違わずに薬剤を開封、操作、及び注射することが容易であったこと、便利であったこと、準備に手間取らなかったこと、最小限度を超える皮膚刺激が起きなかったこと、重大な安全性の懸念なく使用できたことなどの点で機器に満足したと回答した。ただし、3 名は機器が重大な痛みや不快感を引き起こさなかったという項目に「全く同意しない」と回答した。

2.7.6.7.5　安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

Week 0 から Week 52 までの ACP-014 の曝露期間の中央値は 434.0 日（範囲：185～526 日）であった。総投与回数の中央値は 427.0 回（範囲：185～522 回）であった。ACP-014 の平均 1 日用量の中央値は 22.912 µg（範囲：12.16～36.49 µg）、総用量の中央値は 9273.0 µg（範囲：5640～15651 µg）であった。Week 52 の用量の中央値は 22.5 µg（範囲：12～33 µg）であった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.1.3.1］。

（2）有害事象の発現状況

Week 26 までに 76.9%（10/13 名）に有害事象が認められ、そのほとんどは Grade 1（61.5%、8/13 名）であった。治験薬と関連のある有害事象の発現割合は 30.8%（4/13 名）であった。重篤な有害事象は認められなかった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.300.1.1］。

Week 52 までに 76.9%（10/13 名）に有害事象が認められ、そのほとんどは Grade 1（38.5%、5/13 名）又は Grade 2（38.5%、5/13 名）であった。治験薬と関連のある有害事象の発現割合は 30.8%（4/13 名）であり、注射部位紅斑、投薬過誤、高カルシウム血症、及び高カルシウム尿症が各 7.7%（1/13 名）であった。重症度はいずれも Grade 1 であった。重篤な有害事象（変形性関節症及び再発甲状腺癌）の発現割合は 15.4%（2/13 名）であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.3.1.1］。

（3）比較的よくみられた有害事象

52 週間の投与期間中に多く（全体の 10%以上）認められた有害事象は、上咽頭炎、発疹、及び起立性低血圧（各 23.1%、3/13 名）、並びに COVID-19 及び注射部位紅斑（各 15.4%、2/13 名）であった。この結果は、最初の 26 週間に認められたものとほぼ同じであった。最初の 26 週間に最も多く報告された有害事象は、上咽頭炎、起立性低血圧、及び注射部位紅斑（各 15.4%、2/13 名）であった。それ以外の有害事象はいずれも 7.7%（1/13 名）での発現であった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.3.1.2 及び Table 14.300.1.2］。

高カルシウム血症は、投与期間の最初の 26 週間（Day 9）に 7.7%（1/13 名）に報告された。これは、投与期間の最初の 3 ヵ月間に高カルシウム血症が発現し、そのほとんどが最初の 30 日間に発現するという過去の所見に矛盾しなかった。

低カルシウム血症（2 件）は Week 26～52 に 7.7%（1/13 名）に報告された。これらは当初、治験責任医師によって AESI である持続性の高度の低カルシウム血症と判定されたが、治験責任医師はその後これら 2 件の事象は AESI の基準を満たさないと判断した。これらの有害事象の持続期間は 7 日間を超え、カルシウム値は 7 mg/dL 未満となったが、それ以上の医学的介入は不要であり、ACP-014 の用量調節によって改善した。

注射部位反応は、15.4%（2/13 名）に注射部位紅斑が認められ、いずれも有効性評価期に発現した。いずれも Grade 1 であり、治験薬の投与変更は必要としなかった。注射部位反応のうち、1 名に発現した注射部位紅斑は治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された。重篤な注射部位反応は認められなかった。

治験責任医師によって治験薬と関連ありと判定された有害事象はほとんどなく、4 名に発現した注射部位紅斑、投薬過誤、高カルシウム血症、及び高カルシウム尿症のみであった。治験薬と関連のある有害事象は、いずれも有効性評価期に発現した。Week 26 から Week 52 までの期間に治験薬と関連のある有害事象は報告されなかった［5.3.5.2-1　TCP-305 試験 Table 14.3.1.3 及び Table 14.300.1.3］。

（4）死亡

データカットオフ時点で死亡に至った被験者はいなかった。

（5）その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は 15.4%（2/13 名）に認められ、変形性関節症及び再発甲状腺癌が各 7.7%（1/13 名）であった。発現時期はいずれも Week 26 から Week 52 の間であった。重篤な有害事象を発現した被験者には関連する病歴があり、治験薬との因果関係はいずれも関連なしと判定された。

（6）治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（7）特に注目すべき有害事象（AESI）

AESI が認められた被験者はほとんどいなかった。上述の低カルシウム血症（7.7%、1/13 名）のほか、23.1%（3/13 名）に起立性低血圧が認められた。起立性低血圧は血管拡張事象として臨床評価の対象となった。これらの事象は Grade 1 又は Grade 2 であり、治験薬と関連なしと判定された。救急／緊急治療室の受診や入院に至った高カルシウム血症又は低カルシウム血症は認められなかった。

（8）注射部位所見

治験薬の初回投与後 15 分以上経過した時点及び有効性評価期終了時（Week 26）に評価した短期の局所忍容性は良好であった。被験者の 75%以上では、そう痒、腫脹、及び疼痛の報告はなかった。

（9）臨床検査値及びその他の安全性所見

Week 26 及び Week 52 に 24 時間尿中カルシウム濃度の低下が認められたが、Week 26 及び Week 52 の 24 時間尿中カルシウム排泄量はすべての被験者で正常であった。

基準範囲内で維持されたものの、アルカリホスファターゼはベースラインの中央値 65.0 U/L（範囲 : 43～97 U/L）から、Week 26 には中央値 98.0 U/L（範囲 : 57～139 U/L）に、Week 52 には中央値 94.0 U/L（範囲：57～126 U/L）に増加した。アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、及び γ-グルタミルトランスフェラーゼの異常が同時に認められなかったことから、観察されたアルカリホスファターゼの増加は骨由来であり、肝由来ではないことが示された。

臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学的検査）の変動は全般的に小さく、バイタルサインの結果にも顕著な変化は認められなかった。

（10）抗体反応

ベースライン及び 52 週間の投与期間中のいずれの時点でも、抗 PTH 抗体が検出された被験者はいなかった。ベースラインに既存の抗 ACP-014 抗体又は抗 PEG 抗体が検出された被験者はなく、投与開始後に 1 名で抗 ACP-014 抗体及び抗 PEG 抗体が検出された。

2.7.6.7.6　結論

日本人を対象とした本治験で得られた有効性及び安全性の結果は、主要な副次評価項目である SF-36（ベースライン及び治験期間を通して標準値の範囲内で推移した）を除き、海外第 III 相ピボタル試験である TCP-304 試験の結果と同様であった。本治験の結果、ACP-014 は補充療法として有効であり、従来の治療から離脱可能かつカルシウム濃度を基準範囲内に維持でき、骨代謝マーカー及び骨密度の変化は正味の同化作用を伴わない過成熟骨のリモデリングと一致し、尿中カルシウム排泄量の改善が認められることが示された。以上から、日本人の副甲状腺機能低下症成人患者での ACP-014 の安全性、忍容性、及び有効性が確認された。

2.7.6.8　死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

本項では治験総括報告書の症例叙述を参考に記載した。死亡に至った有害事象又は重篤な有害事象が発現した被験者でのすべての有害事象、併用薬、並びに既往歴及び合併症は治験総括報告書の各一覧表に示す。

2.7.6.8.1　死亡の叙述

TCP-304 試験では、ACP-014 群の 1 例が有害事象のために死亡に至った（2.7.6.8.1.1 項）。CT-103 試験、TCP-201 試験、及び TCP-305 試験では、死亡に至った被験者はいなかった。

2.7.6.8.1.1　TCP-304 試験

2.7.6.8.1.1.1　ACP-014 群

（1）被験者 ID：[redacted]

投与群／重篤な有害事象発現時の投与量		ACP-014 群／30 µg/日			
投与開始日～終了日（投与期間）		Day 1～Day 109（109 日間）			
年齢／性別／人種		7[redacted] 歳／男性／白人			
有害事象（PT）	発現日／転帰日	転帰／重症度	処置	因果関係	重篤と判断した理由
重篤な有害事象					
心停止	Day 111／Day 111	死亡／Grade 4	なし	関連なし	死亡
その他の有害事象					
起立性低血圧	Day −11／Day 111	回復／Grade 1	なし	関連なし	非重篤
灼熱感	Day 27／Day 34	回復／Grade 2	併用薬投与	関連なし	非重篤
灼熱感	Day 27／Day 34	回復／Grade 1	併用薬投与	関連なし	非重篤
起立性頻脈症候群	Day 56／Day 111	回復／Grade 1	なし	関連なし	非重篤
不眠症	Day 85／Day 111	回復／Grade 1	なし	関連なし	非重篤

被験者は 7[redacted]歳の白人男性で、頸部手術によって副甲状腺機能低下症を発症した。重要な病歴には、低カルシウム血症、高血圧、高コレステロール血症、十二指腸癌、前立腺肥大、甲状腺結節、季節性アレルギー、頻繁な便秘、及び肥満があった。循環器疾患の既往はなかった。手術歴には甲状腺全摘出があった。

重篤な有害事象発現時の重要な併用薬には、NP thyroid、マグネシウム、ビタミン D3、アスピリン、フィナステリド、lovastatin（国内未承認）、タムスロシン、フルチカゾン、ビタミン B 複合体、ロラタジン、及びビタミン B12 があった。

被験者は ACP-014 群に割り付けられ、Day 1 から 18 µg/日の用量で ACP-014 投与を開始し、Day 110 に盲検期を終了した（最終投与日は Day 109）。重篤な有害事象発現時（Day 111）には、ACP-014 30 µg/日の投与を受けていた。

ACP-014 の初回投与前に被験者は「症状はないが起立性低血圧がある」と報告しており、起立性低血圧は治験期間中に断続的に認められた。Day 56 の規定来院時に症状のない起立性頻脈症候群が認められた。その後の Day 85 のバイタルサインでは起立性頻脈症候群に変化は認められなかった。起立性低血圧及び起立性頻脈症候群は非重篤であり、治験薬とは関連がなかったため、現行の処方薬及び治験薬の変更はされなかった。また、カルシウム異常に関連した有害事象は認められなかった。被験者で得られた最後のカルシウム濃度は基準範囲内であった。Day 111 に被験者

は突然死した。死因は心停止（Grade 4）であった。追加の情報が得られなかったため、これ以上の確定的な医学的評価は行われなかった。患者日誌によると、治験薬は処方どおりに投与されていたことから、過剰投与又は投与漏れの可能性はないと考えられた。スクリーニング時に循環器疾患の既往歴は報告されていなかったが、高コレステロール血症、高血圧、及び重度の肥満を含む複数の重要なリスク因子が認められた。剖検は実施しなかった。本事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判定された。

2.7.6.8.1.1.2 プラセボ群

プラセボ群では死亡に至った被験者はいなかった。

2.7.6.8.2 その他の重篤な有害事象の叙述

2.7.6.8.2.1 CT-103 試験

2.7.6.8.2.1.1 ACP-014 群

（1）被験者 ID：[redacted]

投与群／重篤な有害事象発現時の投与量		ACP-014 群／12 µg/日			
投与開始日～終了日（投与期間）		Day 1（単回投与）			
年齢／性別／人種		3[redacted]歳／女性／白人			
有害事象（PT）	発現日／転帰日	転帰／重症度	処置	因果関係	重篤と判断した理由
重篤な有害事象					
カテーテル留置部位静脈炎	Day 3／Day 5	回復／高度	入院	関連なし	入院又は入院期間の延長
その他の有害事象					
失神寸前の状態	Day 4／Day 4	回復／中等度	投薬による治療	おそらく関連なし	非重篤
浮動性めまい	Day 5／Day 5	回復／軽度	なし	おそらく関連なし	非重篤
悪心	Day 5／Day 5	回復／軽度	投薬による治療	おそらく関連なし	非重篤

被験者は 3[redacted] 歳の白人女性であった。既往歴として、ペニシリンアレルギー及び尿生殖器のカンジダ症（*Candida albicans*）があった。治験登録時の併用薬は、ドロスピレノン及びエチニルエストラジオールであった。

被験者は ACP-014 群の 12 µg SAD に無作為に割り付けられ、Day 1 に盲検下で 12 µg/日 PTH の単回投与を受けた。重篤な有害事象発現時（Day 3）には、ACP-014 12 µg/日の投与を受けていた。

Day 3 に静脈カニューレが抜去された。静脈カニューレ抜去から 1 時間後、前回の静脈カニューレ部位（右肘窩）に疼痛、発赤、腫脹、及び膿が認められた。顕微鏡検査、培養、及び感受性検査のため、スワブを採取した。当該部位は洗浄し、手当てされた。カテーテル留置部位静脈炎と診断され、経口セファレキシン 500 mg 1 日 2 回及び鎮痛薬の投与が開始された。Day 4 に被験者は平熱で全身状態は安定していたが、局所感染が拡大していたことから、さらなる評価及び管理のため、クリニックから救急科に転院となった。セファゾリン 2 g を 1 回静脈投与し、鎮痛剤の投与

が開始された。Day 3 の血液検査では以下の臨床検査値異常が認められた：アルブミン 34 g/L（基準範囲：35～50 g/L）及びマグネシウム 0.72 mmol/L（基準範囲：0.75～0.95 mmol/L）。Day 5 の血液検査では以下の臨床検査値異常が認められた：アルブミン 32 g/L、リン酸塩 0.70 mmol/L（基準範囲：0.87～1.45 mmol/L）、ヘモグロビン 111 g/L（基準範囲：115～165 g/L）、ヘマトクリット 0.35 L/L（基準範囲：0.37～0.47 L/L）、赤血球数 3.84×10^{12}/L（基準範囲：4.20～5.40×10^{12}/L）、白血球数 11.6×10^{9}/L（基準範囲：4.0～11.0×10^{9}/L）、好中球数 8.4×10^{9}/L（基準範囲：2.0～7.5×10^{9}/L）。治験担当医師は、これらの検査結果は臨床的に重要ではなく、カテーテル留置部位静脈炎の軽快を示す所見と一致していると判断した。

右腕の超音波検査では右橈側皮静脈の閉塞性及び表在性血栓症が認められた。膿瘍又は貯留は認められなかった。被験者は Day 5 に救急科を退院し、実施施設のクリニックに戻って評価を受けた。6 日間のセファレキシン 500 mg 1 日 4 回経口投与により状態は改善しており、自宅退院となった。重篤な有害事象は Day 5 に回復と判断された。

治験薬に関連する措置は該当なしであり、被験者は治験実施計画書に従って治験を完了した。

治験薬と関連のない非重篤の事象として、Day 4 に中等度の失神寸前の状態、Day 5 に軽度の悪心及び浮動性めまいが認められた。

治験担当医師は、カテーテル留置部位静脈炎の重症度を高度、治験薬との因果関係を関連なしと判定した。

治験依頼者は治験担当医師の因果関係評価に同意した。

（2）被験者 ID：[redacted]

投与群／重篤な有害事象発現時の投与量		ACP-014 群／12 μg/日			
投与開始日～終了日（投与期間）		Day 1～Day 10（10 日間）			
年齢／性別／人種		2[redacted]歳／男性／白人			
有害事象（PT）	発現日／転帰日	転帰／ 重症度	処置	因果関係	重篤と判断 した理由
重篤な有害事象					
好中球減少症	Day 14／Day 27	回復／Grade 2	入院	おそらく 関連なし	その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応

被験者は 2[redacted] 歳の白人男性であった。特筆すべき病歴としてハチアレルギーがあった。治験登録時に併用薬の使用はなかった。

被験者は ACP-014 群の 12 μg MAD に無作為に割り付けられ、Day 1 に盲検下で PTH 12 μg/日の投与を開始した。ACP-014 の最終投与日（10 回目）は、重篤な有害事象の発現前の Day 10 であった。

スクリーニング時から Day 1 の投与前までの間に白血球数は 7.4×10^{9}/L から 4.3×10^{9}/L に低下し、絶対好中球数は 4.5×10^{9}/L（基準範囲の中央値）から 2.0×10^{9}/L（基準範囲の低値）に低下した。

Day 14（最終投与後 4 日目）の安全性追跡調査の臨床検査結果は絶対好中球数が 0.3×10^{9}/L（基準範囲：2.0～7.5×10^{9}/L）、白血球数が 2.4×10^{9}/L（基準範囲：4.0～11.0×10^{9}/L）であった。絶対

好中球数の結果は重篤な有害事象（好中球減少症）として報告された。被験者に連絡を取ったところ、気分は良好で無症状であり、ウイルス性疾患、発熱、悪寒、咳嗽、排尿困難、及び腹部若しくは消化管の症状の徴候は認められないとのことであった。Day 15 に被験者から実施医療機関に電話があり、前夜から倦怠感、咽頭痛、悪寒、及び発汗などの不快感があることが伝えられた。被験者はさらなる評価と治療のため救急科を受診するように指示され、一晩入院した。

Day 15 の救急科でのバイタルサインは体温 37.6°C、血圧 125/70 mmHg、心拍数 80 bpm、酸素飽和度 100%であった。身体所見では、羞明及び頸部硬直、及び咽頭炎は認められなかったが、両側の扁桃に顕著な肥大を伴わない軽度の滲出液、及び左顎下頸部のリンパ節腫脹が認められた。肺に異常はなく、二重心音で雑音はなく、腹部は軟らかく圧痛はなく、発疹又は蜂巣炎は認められなかった。

入院当日の臨床検査の結果、ヘモグロビンが 136 g/L、白血球数が 3.21×10^9/L、血小板数が 159×10^9/L、好中球数が 0.42×10^9/L、リンパ球数が 1.38×10^9/L、及び単球数が 1.32×10^9/L（基準範囲不明）であった。血液塗抹標本では、正常な外観の赤血球、好中球減少症、正常な外観の血小板、左方偏移を伴う好中球、時折存在する反応性リンパ球、及び単球増加症が認められた。胸部 X 線では特記すべき所見は認められなかった。Epstein-Barr ウイルス（EBV）及びサイトメガロウイルス（CMV）の血清学的検査は陰性であった。インフルエンザ A 及び B のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）は陰性であった。発熱及び好中球減少症の明らかな原因は特定されなかった。

感染症チームが被験者を評価し、全体的な印象としてウイルス性扁桃炎又は咽頭炎の可能性が高いと考えられた。抗生剤は処方されず、Day 16 に退院した。被験者は退院直後に実施医療機関で診察を受け、持続する咽頭痛を訴えたが発熱はなかった。

退院前の検査結果は、絶対好中球数が 0.6×10^9/L 及び白血球数が 3.3×10^9/L であった。

Day 27 の検査結果は、絶対好中球数が 4.0×10^9/L 及び白血球数が 6.9×10^9/L であった。好中球減少症は回復したと考えられた。また、持続していた咽頭痛も回復した。

治験薬に関連する措置は該当なしであり、被験者は治験実施計画書に従って治験を完了した。

治験担当医師は、好中球減少症の重症度は中等度、治験薬との関連はおそらく関連なしと判定した。

治験依頼者は重篤な有害事象の記述に同意した。また、治験薬投与前からみられた好中球及び白血球の減少傾向は、ウイルス感染の併発であった可能性が最も高いことに同意した。これは専門家の見解とも一致していた。加えて、異型リンパ球が存在したことから、EBV 又は CMV が好中球減少症の原因として最も可能性が高いことに同意した。

2.7.6.8.2.2 プラセボ群

（1）被験者 ID：[redacted]

投与群／重篤な有害事象発現時の投与量		プラセボ群／プラセボ			
投与開始日～終了日（投与期間）		Day 1（単回投与）			
年齢／性別／人種		5[redacted] 歳／女性／白人			
有害事象（PT）	発現日／転帰日	転帰／重症度	処置	因果関係	重篤と判断した理由
重篤な有害事象					
菌血症	Day 3／Day 8	回復／高度	投薬による治療	関連なし	入院又は入院期間の延長

被験者は 5[redacted] 歳の白人女性であった。特筆すべき既往歴として、虫垂切除術、右卵巣摘出術、3 回の子宮下部帝王切開術があった。治験登録時に併用薬の使用はなかった。

被験者は SAD コホートのプラセボ群に無作為に割り付けられ、Day 1 に盲検下でプラセボの単回投与を受けた。

Day 3 に実施施設のクリニックで頭痛及び悪心が認められたが、アセトアミノフェン投与により一時的に軽減された。その晩、嗜眠及び両下肢の疼痛の増強がみられた。被験者には熱感と冷感が交互に現れ、頭痛も認められた。アセトアミノフェン投与の後、嘔吐及び下肢痛の悪化がみられた。看護師は網状皮斑に注目し、当直医師に連絡した。被験者の血圧は 136/92 mmHg、酸素飽和度が 15 L で 100%、心拍数が 114 bpm、体温が 36.7°C であった。オンダンセトロン 4 mg を静脈内投与され、救急科に移された。救急科では意識清明、心拍数が 80 bpm、血圧が 95/45 mmHg、酸素飽和度が 98%であり、大幅な改善が認められた。身体所見では胸部に問題はなく、腹部は柔らかく圧痛は認められず、皮膚に発疹は認められなかった。最初の静脈血ガス検査の結果、乳酸が 9.11（単位及び基準範囲は不明）で呼吸性／代謝性の混合性アシドーシスが認められた。全血検査の結果、C 反応性たん白が 35 と高く、白血球数が 3.2×10^9/L、リンパ球が 1 未満、マグネシウムが 0.59（単位及び基準範囲は不明）であった。カルシウムは正常であった。血液培養の結果、*Escherichia coli* 陽性であった。Day 3 にグラム陰性菌血症（PT：菌血症）が重篤な有害事象として報告された。

輸液とマグネシウム補充に加えて、オキシコドン及びイブプロフェンが投与された。輸液による水分補給後、静脈血ガス検査の結果は正常化した（乳酸 1.7）。朝食後の状態は良好で、血圧が 85/51 mmHg、心拍数が 67 bpm、体温が 36.6°C であった。抗生剤のセフトリアキソン及びメトロニダゾールの静脈内投与のため、Day 4 に他院の感染症科に戻された。Day 5 に採取した血液培養の結果、5 日後も増殖は認められなかった。

被験者は重篤な有害事象の発現により治験を中止した。

Day 5 の腹部超音波検査では限局性肝病変は認められず、門脈本幹は開存しており、肝臓は正常であった。また、胆嚢壁は充血性に肥厚し、内部に結石は認められず、その特徴から無石胆嚢炎が示唆された。

Day 7 に被験者は腹腔鏡下胆嚢摘出術を受けた。Day 8 の胆嚢の病理組織検査の結果から、筋肥大、線維症、Rokitansky-Aschoff sinuses、及び軽度の慢性的な炎症細胞の浸潤が認められた。また、基底部に腺筋腫様変化が認められた。急性炎症、異形成、及び悪性腫瘍は認められなかった。Day 8

にアモキシシリン／クラブラン酸内服錠を処方され退院した。抗生剤の投与はDay 19に完了した。重篤な有害事象はDay 8に回復と判断された。被験者はDay 21に実施医療機関で再評価を受けた。術後の創傷は順調に治癒しており、発熱は認められなかった。

また、本治験参加中に被験者に他の有害事象は認められなかった。

治験担当医師は、菌血症の重症度を高度、治験薬との因果関係を関連なしと判定した。

治験依頼者は治験担当医師の因果関係評価に同意した。

（2）被験者ID：[redacted]

投与群／重篤な有害事象発現時の投与量		プラセボ群／プラセボ			
投与開始日～終了日（投与期間）		Day 1～Day 4（4日間）			
年齢／性別／人種		2[redacted]歳／男性／白人			
有害事象（PT）	発現日／転帰日	転帰／重症度	処置	因果関係	重篤と判断した理由
重篤な有害事象					
カテーテル留置部位静脈炎	Day 4／Day 50	回復／高度	投薬による治療	関連なし	入院又は入院期間の延長
その他の有害事象					
眼刺激	Day 2／Day 3	回復／軽度	なし	おそらく関連なし	非重篤
カテーテル留置部位静脈炎	Day 2／Day 3	回復／軽度	投薬による治療	関連なし	非重篤

被験者は2[redacted]歳の白人男性であった。特記すべき既往歴はなく、治験登録時に併用薬の使用はなかった。

被験者はMADコホートのプラセボ群に無作為に割り付けられ、Day 1に盲検下でプラセボ投与を開始した。

Day 2の18時に、静脈投与カニューレ挿入部位に腫脹、疼痛、及び紅斑が認められた。Day 3に、医療機関のスタッフによって肘窩に広がる広範囲の紅斑及び腫脹が認められた。患部に氷が当てられ、アセトアミノフェンが投与され、セファレキシン500 mg 1日2回の経口投与が開始された。平熱で全身状態は安定していたが、右肘窩は腫脹し紅斑したままであった。被験者はさらなる評価のため救急科に移され、Day 5に入院した。カテーテル留置部位静脈炎と診断された。静脈投与部位の注射痕を除去すると約3 mLの膿が認められた。Day 5の入院時の臨床検査結果は、白血球数が8.69及び血小板数が211（単位及び基準範囲は不明）であった。鎮痛剤及びフルクロキサシリン2g 1日4回の静脈投与が開始された。同日、肘から前腕領域の超音波検査を実施したところ、右側の基底静脈内に閉塞性血栓が認められ、静脈壁肥厚を伴い肘窩を中心に上下5 cmの長さに広がっており、静脈炎の所見に一致していた。また、皮下組織には浮腫性変化が認められた。肘窩の血栓内に9 mmの線状エコー像が認められた。この像の重要性は不明であり、埋め込まれた異物を示していた可能性があった。

Day 5に被験者は重篤な有害事象により治験を中止した。

被験者はDay 6に退院し、セファレキシン投与を完了した。Day 7に右肘窩の疼痛、腫脹、及び紅斑の悪化が認められ、被験者は再入院した。Day 8に基底静脈血栓摘出術を受けたが、異物は認められなかった。培養検査及び組織検査用の検体が採取された。処置後、抗生剤は静脈内投与からフルクロキサシリンの経口投与に切り替えられた。Day 4からDay 9までアスピリンが投与され

た。入院中の追加治療は、イブプロフェン、リン酸コデイン、オキシコドン、及びドクサートナトリウム／センノシドであった。

被験者は Day 9 に退院し、創傷の評価及び縫合糸の除去のため、1 週間後に一般開業医によるフォローアップ診察を受けることを指示され、術後評価のため血管外来を紹介された。Day 9 の臨床検査の結果、白血球数が 6.88 及び血小板数が 258 であった。Day 11 の組織培養の結果では 3 日後に微生物の増殖は認められず、グラム染色の結果は陰性であった。

Day 41 でも症状は持続しており、1～2 週間後に経過観察として地域の一般開業医で再検査を受ける予定であると報告された。

Day 50 にさらに話し合った結果、被験者は地域の一般開業医及び近医の血管外来での今後の追跡調査を一切拒否した。一般開業医に勧められた再検査も拒否した。それ以降、被験者からは手術部位の疼痛がないことが報告され、実施医療機関の医療チームに提供された画像は手術部位が治癒したことを示した。

感染性静脈炎は Day 50 に回復と判断され、本事象の追加の経過観察は計画されなかった。

治験薬と関連のない非重篤な有害事象として、Day 2 に軽度の眼刺激及びカテーテル留置部位静脈炎が認められた。

治験担当医師は、カテーテル留置部位静脈炎の重症度を高度、治験薬との因果関係を関連なしと判定した。

治験依頼者は治験担当医師による因果関係の評価に同意した。

2.7.6.8.2.3 TCP-201 試験

2.7.6.8.2.3.1 ACP-014 群

（1）被験者 ID：[redacted]

投与群／重篤な有害事象発現時の投与量		ACP-014 群／21 µg/日			
投与開始日～終了日（投与期間）		Day 1～（投与継続中）			
年齢／性別／人種		4[redacted] 歳／女性／白人			
有害事象（PT）	発現日／転帰日	転帰／重症度	処置	因果関係	重篤と判断した理由
重篤な有害事象					
脱水	Day 492／Day 575	回復／Grade 2	救急科／緊急治療のための来院	関連なし	入院又は入院期間の延長
その他の有害事象					
血圧変動	Day 434／－	未回復／Grade 2	なし	関連なし	非重篤

被験者は 4[redacted]歳の白人女性で、頚部手術によって副甲状腺機能低下症を発症した。病歴には片頭痛、高血圧、うつ病及び不安、甲状腺機能低下症、不眠症、並びに季節性アレルギーがあった。手術歴には、子宮アブレーション及び甲状腺摘除があった。併用薬には、レボチロキシン、メトプロロール、トピラマート、アルプラゾラム、及びバクロフェンがあった。

被験者は Day 1（盲検期）に ACP-014 群に割り付けられ、18 µg/日の用量で ACP-014 投与を開始した。Day 29 に OLE 期に移行し、ACP-014 18 µg/日の投与を継続した。重篤な有害事象発現時（Day 492）には、ACP-014 21 µg/日の投与を受けていた。

被験者は Day 492 に急性の脱水症状の治療のため入院した。心電図検査及び心エコー検査で特筆すべき所見は認められなかった。輸液の静脈内投与を受け、Day 493 に退院した。脱水は Day 575 に回復した。

治験責任医師及び治験依頼者は、脱水は治験薬と関連なしと判定した。被験者は治験を継続し、ACP-014 18 μg/日の投与を継続した。

（2）被験者 ID：[redacted]

投与群／重篤な有害事象発現時の投与量		ACP-014 群／30 μg/日			
投与開始日～終了日（投与期間）		Day 1～Day 658（658 日間）			
年齢／性別／人種		4[redacted] 歳／女性／白人			
有害事象（PT）	発現日／転帰日	転帰／重症度	処置	因果関係	重篤と判断した理由
重篤な有害事象					
頭痛	Day 426／Day 427	回復／Grade 3	救急科／緊急治療のための来院	関連なし	入院又は入院期間の延長
低カリウム血症	Day 426／Day 427	回復／Grade 3	救急科／緊急治療のための来院	関連なし	入院又は入院期間の延長
その他の有害事象					
尿路感染	Day 4／Day 11	回復／Grade 2	併用薬投与	関連なし	非重篤
細気管支炎	Day 19／Day 27	回復／Grade 2	併用薬投与	関連なし	非重篤
頭痛	Day ~104／Day 425	回復／Grade 1	併用薬投与	関連なし	非重篤
四肢損傷	Day 149／Day 154	回復／Grade 1	併用薬投与	関連なし	非重篤
腎結石症	Day 511／－	未回復／Grade 2	なし	関連なし	非重篤

被験者は 4[redacted]歳の白人女性であり、術後副甲状腺機能低下症と診断された。既往歴には、ステージ III の慢性腎臓病、不安、うつ病、器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎、肺楔状切除、バセドウ病に対する甲状腺摘除後の甲状腺機能低下症、並びにタバコ使用及びアルコール摂取があった。

重篤な有害事象発現時に投与されていた併用薬には、リオチロニン 5 μg/日、レボチロキシン 112 μg/日、モンテルカスト 10 mg/日及びミルタザピン 45 mg/日があった。

被験者は Day 1（盲検期）に ACP-014 群に割り付けられ、15 μg/日の用量で ACP-014 投与を開始した。Day 29 に OLE 期に移行し 15 μg/日の用量で ACP-014 の投与を継続した。重篤な有害事象発現時（Day 426）には、ACP-014 30 μg/日の投与を受けていた。

Day 416 に難治性の頭痛が発現した。当初、被験者は外来患者として経口筋弛緩薬、スマトリプタン及び麻薬による治療を受けた。神経ブロックも行われたが十分な改善は認められなかった。10 日後の Day 426 に疼痛管理のため入院した。

入院時の重要な臨床所見として、診察時の軽度の頻脈（心拍数 111 拍／分）及び高血圧（血圧 148/109 mmHg）が認められた。臨床検査では軽度の低カリウム血症（血清カリウム濃度 3.2 mmol/L）が認められた。脳の磁気共鳴血管撮影検査では特筆すべき所見は認められなかった。

被験者は病院で輸液の静脈内投与及びカリウム補給製剤の経口投与を受け、症状管理のためアセトアミノフェン、トラマドール、チザニジン及びノルトリプチリンが処方された。症状は改善し、Day 427 に退院した。頭痛及び低カリウム血症は Day 427 に回復した。治験薬の投与に変更はなかった。

治験責任医師は頭痛及び低カリウム血症は治験薬と関連なしと判定した。また、両事象は腎機能不全に関連していると述べた。頭痛と血管拡張との関連性は不明であった。

2.7.6.8.2.3.2 プラセボ群

（1）被験者 ID：[redacted]

投与群／重篤な有害事象発現時の投与量		プラセボ群／ACP-014（15 µg/日）			
投与開始日～終了日（投与期間）		Day 1～Day 686			
年齢／性別／人種		6[redacted]歳／男性／白人			
有害事象（PT）	発現日／転帰日	転帰／重症度	処置	因果関係	重篤と判断した理由
重篤な有害事象					
腎結石症	Day 168／Day 168	回復／Grade 3	併用薬投与、経皮的腎尿管砕石術	関連なし	入院又は入院期間の延長
乳頭様腎盂腫瘍	Day 168／Day 197	回復／Grade 3	併用薬投与、腎尿管切除術	関連なし	入院又は入院期間の延長
その他の有害事象					
尿管ステント挿入	Day 21／Day 71	回復／Grade 2	なし	関連なし	非重篤
インフルエンザ	Day 95／Day 99	回復／Grade 1	なし	関連なし	非重篤
術後創感染	Day 200／Day 210	回復／Grade 1	併用薬投与	関連なし	非重篤

被験者は 6[redacted] 歳の白人男性であり、術後副甲状腺機能低下症と診断された。病歴として、腎結石症、腎石灰沈着症、腎結石除去、心筋梗塞、高コレステロール血症、高血圧、甲状腺機能低下症、粘液水腫、膀胱炎、及び甲状腺腫があった。手術歴には、心筋梗塞による冠動脈ステント挿入、甲状腺摘除、及び虫垂切除があった。重篤な有害事象発現時の併用薬には、リシノプリル、シンバスタチン、metoprolol succinate（国内未承認）、アセチルサリチル酸、レボチロキシン、酸化マグネシウム、及びビタミン C があった。

被験者は Day 1（盲検期）にプラセボ群に割り付けられた。Day 29 に OLE 期に移行して、15 µg/日の用量で ACP-014 の初回投与を受けた。重篤な有害事象発現時（Day 168）には、ACP-014 15 µg/日の投与を受けていた。Day 589、低カルシウム血症のため ACP-014 の用量が 18 µg/日に増量された。

スクリーニング時の治験手順として Day−33 に実施された二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA スキャン）で右腹部に石灰化領域が認められた。腎機能は適格基準を満たしており（糸球体ろ過率：68 mL/min/1.73 m^2）、腎仙痛症状は認められなかった。被験者は無作為割り付けを受け、石灰化領域の評価のための追加検査が予定された。

Day−18 に実施した腹部コンピュータ断層撮影（CT）で右腎の石灰化に一致する複数の低エコー病変、及び左腎の水腎症が確認された。Day−15 に左尿管ステントが挿入されたが、処置中に結石は見つからず、除去することはできなかった。Day 21 に左側の結石除去術が実施され、新たな尿管ステントが留置され、3 週間後に抜去された。

Day 168 に被験者はふたたび経皮的腎結石破砕術を受けるために入院した。術中、2 つの腎杯に広範性の組織塊が認められ、同領域の生検が実施された。右腎の生検で低悪性度の乳頭様腫瘍が

確認された。Day 197 に乳頭様腫瘍の治療として待機的右腎摘除が実施され、被験者は 2 日後に退院した。腎結石症は Day 168 に回復し、乳頭様腎盂腫瘍は Day 197 に回復した。

治験責任医師及び治験依頼者は、腎結石症及び乳頭様腎盂腫瘍はいずれも治験薬と関連なしと判定した。治験薬の投与変更はなく、被験者は治験を継続した。

（2）被験者 ID：[redacted]

投与群／重篤な有害事象発現時の投与量		プラセボ群／ACP-014（12 µg/日）			
投与開始日～終了日（投与期間）		Day 1～（投与継続中）			
年齢／性別／人種		6[redacted]歳／女性／白人			
有害事象（PT）	発現日／転帰日	転帰／重症度	処置	因果関係	重篤と判断した理由
重篤な有害事象					
慢性副鼻腔炎	Day 144／Day 151	回復／Grade 2	併用薬投与、手術	関連なし	入院又は入院期間の延長
脊椎骨折	Day 170／Day 173	回復／Grade 2	併用薬投与、椎体形成術	関連なし	入院又は入院期間の延長
胸椎骨折	Day 247／Day 247	後遺症を残して回復／Grade 2	併用薬投与、第 6 胸椎椎体形成術	関連なし	入院又は入院期間の延長
その他の有害事象					
齲歯	不明／Day 472	回復／Grade 1	抜歯	関連なし	非重篤
頭痛	Day 7／Day 174	回復／Grade 1	なし	関連なし	非重篤
副鼻腔炎	Day 63／Day 143	後遺症を残して回復／Grade 1	併用薬投与	関連なし	非重篤
背部痛	Day 79／－	未回復／Grade 1	併用薬投与	関連なし	非重篤
脊椎骨折	Day 113／Day 169	後遺症を残して回復／Grade 2	なし	関連なし	非重篤
胸椎骨折	Day 155／Day 246	後遺症を残して回復／Grade 1	なし	関連なし	非重篤
顎痛	Day ~177／－	未回復／Grade 1	併用薬投与、理学療法、ナイトガード	関連なし	非重篤
葉酸欠乏	Day 183／－	未回復／Grade 1	併用薬投与	関連なし	非重篤
鼻出血	Day 207／Day 210	回復／Grade 1	なし	関連なし	非重篤
尿失禁	Day ~451／－	未回復／Grade 1	理学療法	関連なし	非重篤
手根管症候群	Day 477／Day 477	回復／Grade 1	外科的介入	関連なし	非重篤

被験者は 6[redacted] 歳の白人女性であり、術後副甲状腺機能低下症と診断された。病歴には、背部痛、高血圧、甲状腺腫、高脂血症、多発ニューロパチー、及び腎嚢胞があった。手術歴には、扁桃摘出、虫垂切除、鼻中隔湾曲症の手術、頚椎安定化、及び甲状腺摘除があった。

重篤な有害事象発現時の併用薬には、アムロジピン、アトルバスタチン、グルコン酸カルシウム、カルベジロール、セフロキシム、コレカルシフェロール、デュロキセチン、レボチロキシン、及び metamizole があった。

被験者は Day 1（盲検期）にプラセボ群に割り付けられ、Day 29 に OLE 期に移行し 15 µg/日の用量で ACP-014 の初回投与を受けた。ACP-014 の用量は Day 71 から Day 464 まで 12 µg/日、

Day 465 からは 15 μg/日であった。重篤な有害事象発現時（Day 144、170、247）には、ACP-014 12 μg/日の投与を受けていた。

Day −27 に TCP-201 試験のスクリーニングを実施し、DXA スキャンの結果、腰椎 Z スコアは 0.6、股関節 Z スコアは 1.1、及び橈骨 Z スコアは 1.4 であった。

Day 63 に非重篤な事象である副鼻腔炎が発現した。これに対して Day 91 から Day 97 まで predonisone が処方され、副鼻腔炎は Day 143 に回復した。Day 144 に重篤な事象として慢性副鼻腔炎（両側性の慢性篩骨洞炎及び上顎洞炎）が発現した。同日、被験者は前篩骨洞手術、上鼻甲介副鼻腔開窓術、右中鼻甲介蜂巣の外側板の切除、及び中隔形成再建術を受けるため入院し、Day 148 に退院した。治験責任医師及び治験依頼者により慢性副鼻腔炎は治験薬と関連なしと判定された。本事象は Day 151 頃に回復し、治験薬の投与変更はなかった。

Day 170 に被験者は脊椎骨折の治療のため入院し、第 11/12 胸椎及び第 1～第 3 腰椎の椎体形成術を受けた。Day 173 に脊椎骨折は回復した。治験責任医師及び治験依頼者により脊椎骨折は治験薬と関連なしと判定され、治験薬の投与変更はなかった。

Day 247 に被験者は第 6 胸椎骨折の治療のため入院した。Day 250 に第 6 胸椎の椎体形成術を受け、退院した。治験責任医師及び治験依頼者により胸椎骨折は治験薬と関連なしと判定され、治験薬の投与変更はなかった。

（3）被験者 ID：[redacted]

投与群／重篤な有害事象発現時の投与量		プラセボ群／ACP-014（15 μg）			
投与開始日～終了日（投与期間）		Day 1～Day 642（642 日間）			
年齢／性別／人種		4[redacted]歳／女性／白人			
有害事象（PT）	発現日／転帰日	転帰／重症度	処置	因果関係	重篤と判断した理由
重篤な有害事象					
浸潤性乳管癌	Day 456／－	軽快／Grade 3	併用薬投与、放射線療法及びセンチネルリンパ節切除	関連なし	入院又は入院期間の延長、その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応
その他の有害事象					
低カルシウム血症	Day 12／Day 19	回復／Grade 2	レスキュー薬（カルシトリオール及びカルシウム製剤）の投与	関連あり	非重篤
角膜炎	Day 18／Day 41	回復／Grade 1	併用薬投与	関連なし	非重篤
失神寸前の状態	Day 19／Day 19	回復／Grade 2	なし	関連なし	非重篤
筋肉痛	Day 20／Day 22	回復／Grade 2	併用薬投与	関連なし	非重篤
発熱	Day 40／Day 43	回復／Grade 1	なし	関連なし	非重篤
頭痛	Day 54／Day 55	回復／Grade 1	なし	関連なし	非重篤
ざ瘡	Day 59／Day 100	回復／Grade 1	併用薬投与	関連なし	非重篤
角膜炎	Day 62／Day 71	回復／Grade 1	併用薬投与	関連なし	非重篤
リンパ節症	Day 121／－	未回復／Grade 1	なし	関連なし	非重篤
発疹	Day 127／－	未回復／Grade 1	なし	関連あり	非重篤
過角化	Day 223／Day 239	回復／Grade 1	なし	関連なし	非重篤
紅斑	Day 314／Day 362	回復／Grade 1	併用薬投与	関連なし	非重篤
発熱	Day 380／Day 382	回復／Grade 1	併用薬投与	関連なし	非重篤
浸潤性乳管癌	Day 412／－	軽快／Grade 2	手術（腫瘍摘出）	関連なし	非重篤

被験者は4[redacted]歳の白人女性であり、甲状腺全摘術を受けた後、副甲状腺機能低下症と診断された。既往歴には、甲状腺全摘術、左腋窩リンパ節腫脹、乳房腫瘤切除、自然流産、鉄欠乏性貧血、及び動悸があった。重篤な有害事象発現時に投与されていた併用薬はなかった。

被験者は Day 1（盲検期）にプラセボ群に割り付けられ、Day 30 に OLE 期に移行し 15 μg の用量で ACP-014 の初回投与を受けた。重篤な有害事象発現時（Day 456）には、ACP-014 15 μg/日の投与を受けていた。

被験者には左腋窩リンパ節腫脹が認められたが、最初の生検結果では良性病変であることが示唆された。しかし、病変部が変化したため Day 412 に追加で検体を採取したところ、癌と一致する病理所見が認められた。

Day 456 に被験者はセンチネルリンパ節切除のため入院した。切除されたセンチネルリンパ節の病理結果は、浸潤性乳管癌（重篤な有害事象）であった。

その後、アナストロゾールの投与及び放射線療法が実施されていた。治験責任医師により浸潤性乳管癌は治験薬と関連なしと判定され、被験者は非盲検下で ACP-014 の投与を継続した。

2.7.6.8.2.4 TCP-304 試験

2.7.6.8.2.4.1 ACP-014 群

（1）被験者 ID：[redacted]

投与群／重篤な有害事象発現時の投与量		ACP-014 群／12 μg/日			
投与開始日～終了日（投与期間）		Day 1～Day 185（185 日間）			
年齢／性別／人種		3[redacted]歳／男性／白人			
有害事象（PT）	発現日／転帰日	転帰／重症度	処置	因果関係	重篤と判断した理由
重篤な有害事象					
低カルシウム血症	Day 113／Day 146	回復／Grade 2	治験薬の増量、併用薬投与	関連なし	入院又は入院期間の延長
その他の有害事象					
嘔吐	Day 13／Day 15	回復／Grade 1	治験薬の投与中断、救急科／緊急治療のための来院	関連なし	非重篤
倦怠感	Day 13／Day 18	回復／Grade 1	治験薬の投与中断、救急科／緊急治療のための来院	関連なし	非重篤
錯乱状態	Day 17／Day 17	回復／Grade 1	救急科／緊急治療のための来院	関連なし	非重篤
疲労	Day 17／Day 17	回復／Grade 1	救急科／緊急治療のための来院	関連なし	非重篤
高血圧	Day 115／－	未回復／Grade 1	その他（アムロジピンの服用を勧めたが従わなかった）	関連なし	非重篤
不安	Day 177／Day 177	回復／Grade 1	その他（かかりつけ医により経過観察）	関連なし	非重篤

被験者は3[redacted]歳の白人男性で、常染色体の優性変異による副甲状腺機能低下症と診断された。重要な病歴には、偽性脳腫瘍、左水尿管症、ステージ 3 の慢性腎臓病、貧血、慢性の側腹部痛、不

安、及び左側の水腎症が認められた。手術歴には右脳室腹膜シャント並びに左腎造瘻及び尿管ステントがあった。

重篤な有害事象発現時の重要な併用薬には、カリウム、ロラゼパム、ヒドロモルフォン、hydromorph contin、magnesium rougier、医療用大麻、及び Cipralex（国内未承認）があった。

被験者は ACP-014 群に割り付けられ、Day 1 から 18 µg/日の用量で投与を開始し、Day 183 に盲検期を完了した。重篤な有害事象発現時（Day 113）には、ACP-014 12 µg/日の投与を受けていた。被験者は Day 184 に OLE 期に移行し、ACP-014 27 µg/日で投与を継続した。

Day 113 に、筋肉の痙攣が発現し、気分不良のため、被験者は救急科を受診し入院した。なお、被験者は前の週に腎結石を排出していた。血液検査の結果、被験者は Grade 2 の低カルシウム血症と診断された。このとき、血清カルシウム濃度が 1.61 mmol/L（基準範囲：2.15～2.60 mmol/L）、アルブミンが 46 g/L（基準範囲：35～52 g/L）、アルブミン補正血清カルシウム濃度が 5.97 mg/dL、及び補正カルシウム値が 1.49 mmol/L（基準範囲：1.16～1.32 mmol/L）であった。被験者は入院中にカルシウムを静脈内投与され、3 日間にわたって血清カルシウム濃度が観察された。Day 114 から炭酸カルシウム 1000 mg（1 日 3 回）が処方された。治験薬は 15 µg/日に増量され、Day 115 に被験者は退院した。本事象は Day 146 に消失した。

本事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判定され、腎結石の排出によるストレスが原因である可能性があると考えられた。

（2）被験者 ID：[redacted]

投与群／重篤な有害事象発現時の投与量		ACP-014 群／30 µg/日			
投与開始日～終了日（投与期間）		Day 1～Day 216（216 日間）			
年齢／性別／人種		[redacted] 歳／女性／白人			
有害事象（PT）	発現日／転帰日	転帰／重症度	処置	因果関係	重篤と判断した理由
重篤な有害事象					
大腸炎	Day 119／Day 128	回復／Grade 2	救急科／緊急治療のための来院	関連なし	入院又は入院期間の延長
その他の有害事象					
血中甲状腺刺激ホルモン減少	Day 29／Day 214	回復／Grade 1	併用薬投与	関連なし	非重篤
ばら色粃糠疹	Day 42／Day 91	回復／Grade 1	なし	関連なし	非重篤
血中甲状腺刺激ホルモン増加	Day 214／－	軽快／Grade 1	併用薬投与	関連なし	非重篤

被験者は [redacted] 歳の白人女性で、頸部手術によって発症した副甲状腺機能低下症を有していた。重要な病歴には高血圧、腎結石、及び甲状腺腫があった。手術歴には甲状腺摘出があった。

重篤な有害事象発現時の重要な併用薬には、マグネシウム、norelgestromin（国内未承認）、エチニルエストラジオール、及びレボチロキシンがあった。

被験者は ACP-014 群に割り付けられ、Day 1 から 18 µg/日の用量で投与を開始し、Day 186 に盲検期を完了した。重篤な有害事象発現時（Day 119）には、ACP-014 30 µg/日の投与を受けていた。Day 187 から OLE 期に移行し、ACP-014 18 µg/日に減量して投与を継続し、Day 194 に 21 µg/日、Day 209 に 24 µg/日と漸増した。

Day 119 に被験者は腹痛を発現し、Grade 2 の大腸炎と診断された。Day 123 に被験者は急性虫垂炎の疑いで入院した。その後、CT スキャン及び臨床検査の結果から腸感染が認められた。Day 123 の血液検査の結果、白血球数が 13.81 × 10^3/µL（4.00～19.0 × 10^3/µL）、C 反応性たん白が

6.90 mg/dL（< 0.5 mg/dL）であった。同日、レボフロキサシンの投与が開始され、その翌日メトロニダゾールが追加された。Day 125 の血液検査の結果、赤血球数が 10.7 g/dL（12～16 g/dL）、C 反応性たん白が 5.05 mg/dL（<0.5 mg/dL）であった。同日、胃内視鏡検査及び大腸内視鏡検査が実施され、結果は正常であった。Day 127 にレボフロキサシン及びメトロニダゾールの投与を中止した。Day 128 から Day 137 まで mebeverine（国内未承認）が投与された。本事象は Day 128 に消失し、被験者は退院した。

本事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判定した。

（3）被験者 ID：[redacted]

投与群／重篤な有害事象発現時の投与量		ACP-014 群／15 μg/日			
投与開始日～終了日（投与期間）		Day 1～Day 191（191 日間）			
年齢／性別／人種		5[redacted] 歳／女性／白人			
有害事象（PT）	発現日／転帰日	転帰／重症度	処置	因果関係	重篤と判断した理由
重篤な有害事象					
直腸出血	Day 163／Day 164	回復／Grade 1	救急科／緊急治療のための来院	関連なし	入院又は入院期間の延長
その他の有害事象					
筋痙縮	Day −16／Day 29	回復／Grade 2	なし	関連なし	非重篤
便秘	Day 1／Day 84	回復／Grade 2	なし	関連あり	非重篤
無力症	Day 15／Day 59	回復／Grade 1	なし	関連なし	非重篤
錯感覚	Day 40／Day 183	回復／Grade 1	なし	関連なし	非重篤
口腔咽頭痛	Day 56／Day 58	回復／Grade 1	併用薬投与	関連なし	非重篤
不眠症	Day 94／Day 101	回復／Grade 1	なし	関連なし	非重篤
筋骨格硬直	Day 94／Day 101	回復／Grade 1	なし	関連なし	非重篤
錯感覚	Day 94／Day 101	回復／Grade 1	なし	関連なし	非重篤
錯感覚	Day 110／Day 183	回復／Grade 1	なし	関連なし	非重篤
錯感覚	Day 110／Day 183	回復／Grade 1	なし	関連なし	非重篤
低血圧	Day 113／Day 113	回復／Grade 1	なし	関連なし	非重篤
インフルエンザ	Day 135／Day 140	回復／Grade 1	なし	関連なし	非重篤

被験者は 5[redacted] 歳の白人女性で、頸部手術によって発症した副甲状腺機能低下症を有していた。重要な病歴には高脂血症、多発性肝良性腫瘍、両側性腎嚢胞、胆石症、及びバセドウ病があった。手術歴にはバセドウ病のための甲状腺全切除、腹腔鏡下胆嚢摘出、右乳房嚢胞切除、痔核切除術、直腸脱の治療手術、左ばね指の治療手術、及び右ばね指の治療手術があった。

重篤な有害事象発現時の重要な併用薬には、ロスバスタチン、エゼチミブ、及びコレカルシフェロールがあった。

被験者は ACP-014 群に割り付けられ、Day 1 から 18 μg/日の用量で投与を開始し、Day 182 に盲検期を完了した。重篤な有害事象発現時（Day 163）には、ACP-014 15 μg/日の投与を受けていた。Day 183 に被験者は OEL 期に移行し、ACP-014 15 μg/日で投与を継続した。

Day 163 に被験者は血尿を発現して救急科を受診し、その後入院となった。入院中、被験者は腸菅ポリープによる Grade 1 の直腸出血と診断された。本事象は Day 164 に治療や医療介入なしで消失し、被験者は退院した。

治験担当医師により本事象は治験薬と関連なしと判定された。

（4）被験者 ID：[redacted]

投与群／重篤な有害事象発現時の投与量		ACP-014 群／ACP-014 21 μg/日			
投与開始日～終了日（投与期間）		Day 1～Day 188（188 日間）			
年齢／性別／人種		5[redacted] 歳／女性／白人			
有害事象（PT）	発現日／転帰日	転帰／重症度	処置	因果関係	重篤と判断した理由
重篤な有害事象					
高カルシウム血症	Day 23／Day 25	回復／Grade 3	治験薬の投与中断、その他（補水）	関連あり	入院又は入院期間の延長
その他の有害事象					
発熱	Day 8／Day 9	回復／Grade 1	併用薬投与	関連なし	非重篤
注射部位発疹	Day 14／Day 14	回復／Grade 1	なし	関連あり	非重篤
錯感覚	Day 14／Day 14	回復／Grade 1	なし	関連なし	非重篤
呼吸困難	Day 19／Day 34	回復／Grade 1	なし	関連なし	非重篤
錯感覚	Day 28／Day 28	回復／Grade 1	なし	関連なし	非重篤
硝子体浮遊物	Day 28／Day 57	回復／Grade 1	なし	関連なし	非重篤
無力症	Day 29／Day 69	回復／Grade 1	なし	関連あり	非重篤
疲労	Day 40／Day 69	回復／Grade 1	なし	関連なし	非重篤
頭痛	Day 40／Day 111	回復／Grade 1	なし	関連なし	非重篤
筋痙縮	Day 54／Day 68	回復／Grade 1	なし	関連なし	非重篤
便秘	Day 85／Day 138	回復／Grade 1	なし	関連なし	非重篤

被験者は 5[redacted] 歳の白人女性で、頸部手術によって副甲状腺機能低下症が発症した。重要な病歴には結節性甲状腺腫、ニッケルアレルギー、及び関節症があった。手術歴には、結節性甲状腺腫による甲状腺の全摘出があった。

重篤な有害事象発現時の重要な併用薬には、レボチロキシン及びコレカルシフェロールがあった。

被験者は ACP-014 群に割り付けられ、Day 1 から 18 μg/日の用量で ACP-014 投与を開始し、Day 180 に盲検期を完了した。重篤な有害事象発現時（Day 23）には、ACP-014 21 μg/日の投与を受けていた。Day 181 に OLE 期に移行し、12 μg/日の用量で ACP-014 投与を継続した。

Day 1（ACP-014 投与前）の被験者のアルブミン補正血清カルシウム濃度は 8.72 mg/dL であった。治験実施計画書に従い、カルシウム用量は 800 mg/日で維持したが、カルシトリオールの用量は治験薬投与前の 0.75 μg/日から 0.5 μg/日まで減量した。

Day 9 の規定来院時の血清カルシウム濃度は 7.8 mg/dL（基準範囲 8.5～10.3 mg/dL）であった。カルシトリオール及びカルシウムは以前の用量を維持した。アセンディスファーマ社が入手した情報では、治験実施計画書に従った ACP-014 の増量は行われなかった。

Day 14 のアルブミン補正血清カルシウム濃度は 8.52 mg/dL と正常で、Day 16 に ACP-014 を 21 μg/日に増量した。カルシトリオール及びカルシウムは以前の用量を維持した。アセンディスファーマ社が入手した情報では、治験実施計画書に従った ACP-014 の増量は行われなかった。

Day 19 の臨床検査の結果、アルブミン補正血清カルシウム濃度が 11.40 mg/dL（基準範囲 8.5～10.6 mg/dL）と上昇した。カルシトリオールの投与を中止した。治験実施計画書に従い、ACP-014 用量は 21 μg/日を維持し、カルシウム用量は 800 mg/日を維持した。同日、被験者は呼吸困難を発現した。

Day 22 に ACP-014 の投与を中断し、カルシウムの投与を中止した。

Day 23 に、被験者は ACP-014 を投与しなかった。臨床検査の結果、血清カルシウム濃度が 14.5 mg/dL（基準範囲 : 8.5～10.3 mg/dL）、血清アルブミン濃度が 45.4 g/L（基準範囲 : 35～50 g/L）であった。同日、被験者は Grade 3 の高カルシウム血症の治療のため入院した。フロセミド（20 mg/2 mL/日）及び塩化ナトリウム（0.8%, 500 ml）の静脈内投与を開始した。その後の血清カルシウム濃度は、Day 24 に 11.8 mg/dL、Day 25 に 10.4 mg/dL であった。

Day 24 にフロセミドの静脈内投与を中止し、Day 25 に塩化ナトリウムの静脈内投与を中止した。被験者は回復し、Day 25 に退院した。Day 27 に、被験者は 18 µg/日で ACP-014 の投与を再開した。カルシウム及びカルシトリオールの投与は再開しなかった。Day 29 に被験者は無力症を発現した。Day 30 のアルブミン補正血清カルシウム濃度は 10.92 mg/dL に上昇した。治験実施計画書に従い、ACP-014 の用量を 15 µg/日に減量した。Day 33 にアルブミン補正血清カルシウム濃度は 11.19 mg/dL に上昇した。ACP-014 の投与を 3 日間中断し、治験実施計画書に従い、ACP-014 の用量を 12 µg/日に減量して投与を再開した。Day 39 のアルブミン補正血清カルシウム濃度は 10.27 mg/dL と正常であった。治験実施計画書に従い、ACP-014 の用量を 12 µg/日で維持した。

治験担当医師により本事象は治験薬と関連ありと判定された。

2.7.6.8.2.4.2 プラセボ群

（1）被験者 ID : [redacted]

投与群／重篤な有害事象発現時の投与量		プラセボ群／プラセボ			
投与開始日～終了日（投与期間）		Day 1～Day 26（26 日間）			
年齢／性別／人種		3[redacted]歳／男性／白人			
有害事象（PT）	発現日／転帰日	転帰／重症度	処置	因果関係	重篤と判断した理由
重篤な有害事象					
双極性障害	Day 16／－	未回復／Grade 2	治験薬の投与中止、併用薬投与	関連なし	入院又は入院期間の延長
その他の有害事象					
不眠症	Day 18／－	軽快／Grade 1	その他（救急来院しロラゼパムを処方）	関連なし	非重篤

被験者は 3[redacted] 歳の白人男性で、特発性副甲状腺機能低下症を有していた。重要な病歴には、20[redacted] 年に診断された GATA3 遺伝子変異を伴う Barakat 症候群（HDR 症候群としても知られる）、鉄欠乏性貧血、リンパ球減少症、聴覚障害、近視、眼振、精巣捻転、及び精神病の発作があった。

重篤な有害事象発現時の重要な併用薬には、クエン酸カルシウム、ビタミン D3、及びビタミン C があった。

被験者はプラセボ群に割り付けられ、Day 1 に投与を開始して Day 26 に投与を中止した。重篤な有害事象発現時（Day 16）には、プラセボ投与を受けていた。

Day 16 に、被験者に不安及び激越が認められ、Grade 2 の双極性障害と診断された。被験者は最近従兄弟が亡くなり、不安を感じていると報告した。カルテによると、Day 24 にも不安エピソードが認められ、同日中続いた。被験者は外来で精神科医を受診し、クエチアピンの投与を開始した。Day 29 に、被験者は著しい激越、攻撃性、妄想、及び幻覚により精神療養施設に入院した。Day 24 及び Day 29 には治験薬の投与を受けなかった。入院中、被験者は双極性障害と診断され、

リチウムが投与された。Day 30 に被験者は試験を中止した。治験薬の最終投与は Day 26 であった。

20[redacted] 年の [redacted] 月に被験者は双極性障害の治療として、リスペリドンとリチウムの投与を受けた。

Day 92 に被験者は精神療法施設から退院し、クエン酸カルシウム、カルシトリオール、及びビタミン D の投与を続けた。

本事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判定された。

（2）被験者 ID：[redacted]

投与群／重篤な有害事象発現時の投与量		プラセボ群／プラセボ			
投与開始日～終了日（投与期間）		Day 1～Day 202（202 日間）			
年齢／性別／人種		5[redacted] 歳／女性／アジア人			
有害事象（PT）	発現日／転帰日	転帰／重症度	処置	因果関係	重篤と判断した理由
重篤な有害事象					
子宮内膜障害	Day 72／－	不明／Grade 1	一般開業医による経過観察	関連なし	入院又は入院期間の延長
その他の有害事象					
子宮出血	Day 53／Day 59	回復／Grade 1	その他（超音波検査）	関連なし	非重篤
転倒	Day 69／Day 69	回復／Grade 1	なし	関連なし	非重篤
疲労	Day 101／－	軽快／Grade 2	その他（カルシウム補給を 650 mg/日に増量）	関連なし	非重篤

被験者は 5[redacted] 歳のアジア人女性で、頸部手術によって発症した副甲状腺機能低下症を有していた。重要な病歴には多巣性甲状腺乳頭癌、甲状腺機能亢進症、軽度の喘息、2 型糖尿病、関節痛、歯感染、四肢の痛み、及び子宮ポリープがあった。手術歴には、甲状腺全摘出術があった。

重篤な有害事象発現時の重要な併用薬には、Tyelnol（アセトアミノフェン）及び Synthroid（レボチロキシン）があった。

被験者はプラセボ群に割り付けられ、Day 180 に盲検期を完了した。重篤な有害事象発現時（Day 72）には、プラセボ投与を受けていた。被験者は Day 181 に OLE 期に移行した。

Day 53 から Day 59 まで、被験者は閉経後子宮出血を発現した。Day 72 に被験者は経膣超音波検査を受け、Grade 1 の肥厚した嚢胞性子宮内膜と診断された。生検が推奨され、Day 210 に頸管拡張内膜掻爬の実施と術後 1～2 日の入院が予定された。本事象に関するさらなる情報は現在まで報告されていない。

本事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判定された。

（3）被験者 ID：[redacted]

投与群／重篤な有害事象発現時の投与量		プラセボ群／プラセボ			
投与開始日～終了日（投与期間）		Day 1～Day 61（61 日間）			
年齢／性別／人種		3[redacted] 歳／女性／白人			
有害事象（PT）	発現日／転帰日	転帰／重症度	処置	因果関係	重篤と判断した理由
重篤な有害事象					
浸潤性乳癌	Day 62／－	軽快／Grade 3	治験薬の投与中止	関連なし	生命を脅かす、その他の医学的に重篤な事象

被験者は 3[redacted] 歳の白人女性で、術後副甲状腺機能低下症を有していた。病歴には甲状腺乳頭癌、リンパ節への転移、甲状腺機能低下症、アレルギー性鼻炎、気管支喘息、乳腺線維腺腫、及び結節性甲状腺腫があった。手術歴には扁桃腺摘出、静脈瘤切除、中心リンパ節郭清術、リンパ節郭清術、及び甲状腺切除術があった。

重篤な有害事象発現時の重要な併用薬には、レボチロキシンがあった。

被験者はプラセボ群に割り付けられ、Day 1 に投与を開始して Day 61 に投与を中止した。重篤な有害事象発現時（Day 62）には、プラセボ投与を受けていた。

Day 58 に被験者はマンモグラフィー検査を受け、右胸部に確定できない病変が認められた。同日、リンパ節生検及び乳房生検が実施され、Grade 3 の浸潤性乳癌と診断された。治験薬の最終投与日は Day 62 であり、Day 63 に被験者は同意を撤回した。本事象に対する治療は報告されなかった。

本事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判定された。

2.7.6.8.2.5 TCP-305 試験

2.7.6.8.2.5.1 ACP-014 群

（1）被験者 ID：[redacted]

投与群／重篤な有害事象発現時の投与量		ACP-014 群／15 μg/日			
投与開始日～終了日（投与期間）		Day 1（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）～継続中			
年齢／性別／人種		6[redacted] 歳／女性／日本人			
有害事象（PT）	発現日／転帰日	転帰／重症度	処置	因果関係	重篤と判断した理由
重篤な有害事象					
変形性関節症	Day 408／Day 459	回復／Grade 2	人工股関節全置換	関連なし	入院又は入院期間の延長
その他の有害事象					
起立性低血圧	Day 1／Day 1：投与前	回復／Grade 1	なし	関連なし	非重篤
発疹	Day 2／Day 7	回復／Grade 2	治験薬の投与中断、併用薬投与	関連なし	非重篤
発疹	Day 2／Day 7	回復／Grade 2	治験薬の投与中断、併用薬投与	関連なし	非重篤
上咽頭炎	Day 52／Day 64	回復／Grade 1	併用薬投与	関連なし	非重篤
発疹	Day 108／Day 140	回復／Grade 1	併用薬投与	関連なし	非重篤
変形性関節症	不明（日付）／Day 407	回復／Grade 2	なし	関連なし	非重篤
靭帯損傷	Day 185／Day 288	回復／Grade 1	なし	関連なし	非重篤
ラクナ梗塞	Day 232／Day 238	回復／Grade 1	なし	関連なし	非重篤
COVID-19	Day 264／Day 272	回復／Grade 1	併用薬投与	関連なし	非重篤
COVID-19	Day 331／Day 338	回復／Grade 1	なし	関連なし	非重篤
関節痛	Day 416／Day 463	回復／Grade 1	併用薬投与	関連なし	非重篤
変形性関節症	Day 460／－	未回復／Grade 1	併用薬投与	関連なし	非重篤

被験者は 6[redacted] 歳の閉経後の女性であり、24 年前に特発性副甲状腺機能低下症と診断された。病歴には、股関節の変形性関節症、グルコース不耐性、脂質代謝異常、高血圧、脂肪肝、胃食道逆流性疾患、調節麻痺、及び脊椎すべり症があった。手術歴には脊椎固定術があった。

重篤な有害事象発現時の併用薬には、ベニジピン塩酸塩、ロキソプロフェンナトリウム水和物、セレコキシブ、ファモチジン、コレカルシフェロール、トロピカミド、シアノコバラミン、アセチルサリチル酸、及びクエン酸第一鉄ナトリウムがあった。

被験者は Day 1 に ACP-014 の投与を 18 μg/日の用量で開始し、Day 15 に用量を 21 μg/日に増量した。さらに、用量調節アルゴリズムに従って用量を Day 59 に 18 μg/日、Day 64 に 15 μg/日に減量した。その後、有効性評価期終了（Day 184）まで 15 μg/日の用量で ACP-014 の投与を受け、Day 185 に同用量で継続投与期を開始した。投与開始から約 4 ヵ月後、股関節の変形性関節症が Grade 2 に悪化した。Day 408、股関節の変形性関節症が Grade 2 に悪化し、被験者は人工股関節全置換術を受けるために入院した。Day 409 に人工股関節全置換術が実施された。同日、ドレーンが手術部位から抜去され、術後リハビリテーションが開始された。術後管理及び感染に対する治療には、セレコキシブ 200 mg 1 日 2 回（Day 410～416）及び 100 mg 1 日 1 回（頓用で Day 417～）、エドキサバントシル酸塩水和物 30 mg 1 日 1 回（Day 410～423）、セファレキシン 750 mg 1 日 3 回（Day 411～424）、赤血球輸血 400 mL（Day 409）、新鮮凍結血漿 200 mL（Day 409～410）、フェンタニルクエン酸塩 340 μg の静脈内投与（Day 410）、メトクロプラミド 10 mg 1 日 1 回の静脈内投与（Day 409～410）、セファゾリンナトリウム 2000 mg 1 日 2 回の静脈内投与（Day 409～410）、及び Soldem 3A（詳細不明の炭水化物、塩化カリウム、塩化ナトリウム、乳酸ナトリウム）500 mL の静脈内投与（Day 409）が含まれた。Day 424、リハビリ病棟へ転棟した。Day 459、他者に頼らず日常生活動作を行えたため退院となった。

治験責任医師及び治験依頼者は、重篤な有害事象である変形性関節症を治験薬と関連なしと判定した。治験薬に対して取られた措置はなく、被験者は治験を継続中であった。

（2）被験者 ID：[redacted]

投与群／重篤な有害事象発現時の投与量		ACP-014 群／24 μg/日			
投与開始日～終了日（投与期間）		Day 1（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）～継続中			
年齢／性別／人種		6[redacted] 歳／男性／日本人			
有害事象（PT）	発現日／転帰日	転帰／重症度	処置	因果関係	重篤と判断した理由
重篤な有害事象					
再発甲状腺癌	Day 220／Day 228	回復／Grade 2	甲状腺癌切除	関連なし	入院又は入院期間の延長
その他の有害事象					
COVID-19	Day 38／Day 45	回復／Grade 1	なし	関連なし	非重篤
再発甲状腺癌	Day 165／Day 219	回復／Grade 2	なし	関連なし	非重篤
再発甲状腺癌	Day 229／－	未回復／Grade 2	なし	関連なし	非重篤

被験者は 6[redacted] 歳の男性であり、頸部手術により副甲状腺機能低下症を発症した。病歴には、甲状腺癌、高血圧、2 型糖尿病、うつ病、過活動膀胱、不眠症、高尿酸血症、及び関節炎があった。手術歴には、甲状腺全摘除及び腰椎椎間板ヘルニア手術があった。

重篤な有害事象発現時の併用薬には、オルメサルタン・メドキソミル、アムロジピンベシル酸塩、シタグリプチンリン酸塩水和物、ミラベグロン、ノイロトロピン、ロキソプロフェンナトリウム水和物、コレカルシフェロール、及びレボチロキシンナトリウム水和物があった。

Day 1 に ACP-014 を 18 μg/日の用量で開始し、用量調節アルゴリズムに従って用量を Day 8 に 21 μg/日、Day 15 に 24 μg/日に増量した。その後、有効性評価期終了（Day 184）まで 24 μg/日の用量で ACP-014 の投与を受け、Day 185 に同用量で継続投与期を開始した。

Day 163、頸部エコー検査でリンパ節症が認められた。Day 165、陽電子放出断層撮影（PET）スキャンで Grade 2 の再発甲状腺癌を示す異常な集積が認められた。Day 185、臨床検査の結果は、サイログロブリン 1.8 ng/mL（基準範囲：0～33.7 ng/dL）、血中甲状腺刺激ホルモン（TSH）0.724 MIU/L（基準範囲：0.610～4.230 MIU/L）、及びサイロキシン（FT4）1.31 ng/dL（基準範囲：0.93～1.70 ng/dL）であった。Day 220、再発甲状腺癌の外科的治療のために入院した。Day 221、リンパ節切除が実施された。Day 228、手術創の状態が安定したため退院となった。

治験責任医師及び治験依頼者は、重篤な有害事象である再発甲状腺癌を治験薬と関連なしと判断した。治験薬に対して取られた措置はなく、被験者は治験を継続中であった。