

審議結果報告書

平成 25 年 9 月 2 日
医薬食品局審査管理課

[販売名] ピンダケルカプセル 20 mg
[一般名] タファミジスメグルミン
[申請者名] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 2 月 13 日

[審議結果]

平成 25 年 8 月 22 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間中は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

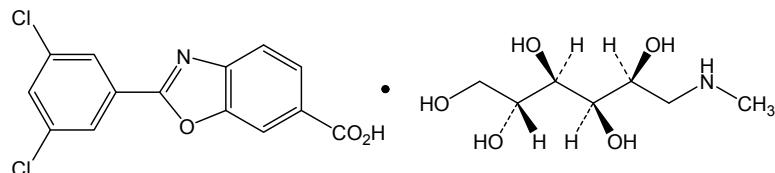
平成 25 年 8 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ビンダケルカプセル 20 mg
[一 般 名]	タファミジスメグルミン
[申請者名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 2 月 13 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にタファミジスメグルミン 20 mg を含有する軟カプセル剤
[申請区分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]	



分子式： C₁₄H₇Cl₂NO₃ • C₇H₁₇NO₅

分子量： 503.33

化学名：

(日本名) 2-(3,5-ジクロロフェニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-6-カルボン酸一(1-デオキシ-1-メチルアミノ-D-グルシトール)

(英 名) 2-(3,5-Dichlorophenyl)-1,3-benzoxazole-6-carboxylic acid mono (1-deoxy-1-methylamino-D-glucitol)

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号（23 薬）第 259 号、平成 23 年 12 月 14 日付薬食審査発 1214 第 1 号）

[審査担当部] 新薬審査第三部

審査結果

平成 25 年 8 月 8 日

[販 売 名] ビンダケルカプセル 20 mg

[一 般 名] タファミジスメグルミン

[申 請 者 名] ファイザー株式会社

[申 請 年 月 日] 平成 25 年 2 月 13 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤のトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢神経障害の進行抑制に対する有効性は示唆され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、肝毒性、過敏症、生殖発生毒性及び免疫毒性に関連する有害事象の発現状況、高度肝機能障害患者における安全性並びに非 V30M 変異を有する患者、重症度が Stage 2 以降の患者及び肝移植後の患者における有効性及び本剤長期投与時の有効性（長期的予後に関する検討を含む）等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢神経障害の進行抑制

[用法・用量] 通常、成人にはタファミジスメグルミンとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。

[承 認 条 件] 国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間中は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握とともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告（1）

平成 25 年 6 月 28 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ビンダケルカプセル 20 mg
[一 般 名]	タファミジスマグルミン
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 2 月 13 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にタファミジスマグルミン 20 mg を含有する軟カプセル剤
[申請時効能・効果]	トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢神経障害の進行抑制
[申請時用法・用量]	通常、成人にはタファミジスマグルミンとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー（Transthyretin familial amyloid polyneuropathy; TTR-FAP）は、生体内でサイロキシン（T₄）及びレチノール-レチノール結合タンパク質複合体の輸送を担うトランスサイレチン（TTR）由来の不溶性線維状タンパク（アミロイド）が神經細胞に沈着して神經障害を生じるアミロイドーシスの一種である。主に 30～60 歳代で発症し、遠位から近位にかけて感覚神經、運動神經及び自律神経の障害が進展し、発症から平均 3～15 年程度で死亡するとされている。TTR には、正常なアミノ酸配列を有する野生型の他に、特に変性・凝集・組織沈着を起こしやすい変異型が存在しており、変異型の TTR 遺伝子を有するヒトでは TTR-FAP 等のアミロイドーシスを発症しやすくなることが知られている。TTR-FAP の国内患者数は、2003～2005 年の厚生労働省による特定疾患治療研究事業における臨床調査結果から、推定有病率は人口 100 万人あたり 0.87～1.1 人（国内患者数は約 111～140 人）と推定されている（本崎裕子ら、医学のあゆみ、229: 357-362, 2009、Kato-Motozaki Y et al, J Neurol Sci, 270: 133-140, 2008）。

本剤の有効成分であるタファミジスマグルミン（本薬）は、米国 FoldRx 社（現 Pfizer 社）により開発されたベンゾオキサゾール誘導体であり、血漿中に 4 量体として存在する TTR に結合して单量体への解離を抑制することで、TTR の変性・凝集・組織沈着を抑制する薬剤である。海外において本剤は、欧州では 2011 年 11 月に「Stage 1 の症候性ポリニューロパチーを有するトランスサイレチンアミロイドーシス成人患者における末梢神経障害の進行抑制」の適応で承認されている。なお、米国においては、■

■と判断され、2012 年 6 月に不承認とする審査結果が米国食品医薬品局（FDA）から発出され、今後の対応について FDA と協議が行われている（詳細は「4. <審査の概略> (2) 1) ③ 米国における承認審査の経緯について」の項参照）。

本邦においては、2011年11月から臨床試験が開始され、今般申請者は、実施した国内外臨床試験成績に基づき、「トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢神経障害の進行抑制」に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして製造販売承認申請を行った。

なお本剤は、2011年12月14日付で希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（23薬）第259号、平成23年12月14日付薬食審査発1214第1号）。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は白色から淡紅色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、解離定数、分配係数、結晶多形、旋光度について検討されている。粉末X線回折から、原薬には1種類の結晶と非晶質が確認されているが、[REDACTED]の[REDACTED]操作では結晶が得られることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、紫外可視吸収（UV）スペクトル、赤外吸収（IR）スペクトル、核磁気共鳴スペクトル（¹H-NMR、¹³C-NMR）及び質量スペクトル（MS）により確認されている。

なお、原薬の製造工程では遺伝毒性不純物（[REDACTED]及び[REDACTED][REDACTED]）が生じるが、原薬への残留量はTTC（Threshold of Toxicological Concern）より十分低値であり、いずれも検出限界（[REDACTED]及び[REDACTED]ppm）以下に管理されていることから、申請者は遺伝毒性の懸念はないと判断している。

2) 製造方法

原薬は化合物A*、[REDACTED]及び[REDACTED]を出発物質として合成される。重要工程として、化合物A*の[REDACTED]化工程、[REDACTED]と[REDACTED]の[REDACTED]工程及び原薬の[REDACTED]工程が設定されており、重要中間体である[REDACTED][REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]に管理値が設定されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（IR）、純度試験（[REDACTED]、重金属、類縁物質<液体クロマトグラフィー（HPLC）>、残留溶媒<ガスクロマトグラフィー>）、強熱残分、[REDACTED]、メグルミン含量（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

なお、審査の過程において、海外向け原薬に設定された規格も考慮し、水分が追加設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験結果は表1のとおりであり、原薬は保存期間中安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

表1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	旧製法/実生産/3 ロット	25°C	60 % RH	ポリエチレン袋(二重) +ファイバードラム	36ヶ月
	新製法 ^{a)} /パイロット/1 ロット				12ヶ月
	新製法 ^{a)} /実生産/2 ロット ^{b)}				24ヶ月
加速試験	旧製法/実生産/3 ロット	40°C	75 % RH	ポリエチレン袋(二重) +ファイバードラム	6ヶ月
	新製法 ^{a)} /パイロット/1 ロット				6ヶ月
	新製法 ^{a)} /実生産/2 ロット ^{c)}				6ヶ月

a) 申請製造方法であり、[] のため、旧製法から工程パラメータが変更されている。

b) 1ロットについては、9ヶ月時点までのデータが提出されている。

c) 1ロットについては、8ヶ月時点までのデータが提出されている。

以上より、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋に入れ、これをファイバードラムに詰めて室温で保存するとき、36ヶ月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、原薬、マクロゴール400、モノオレイン酸ソルビタン、ポリソルベート80、ゼラチン、グリセリン、D-ソルビトール・ソルビタン液及びオパチントホワイトからなる白色～淡黄色の軟カプセルであり、原薬を20mg含有する。原薬が難溶性であることを考慮し、開発の過程において、均質な粒度の原薬を得ることを目的として原薬の製造方法に[] 工程が追加されており、当該変更の前後で製剤の溶出特性等が大きく異なることが確認されている。なお、海外臨床試験の一部は、申請製剤との生物学的同等性が確認されていない、硬カプセル剤及び内用液剤を用いて実施された。

2) 製造方法

製剤の製造工程は、[] 、[] 、[] 、包装・表示・試験・保管からなる。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状(外観)、確認試験(HPLC、UV)、純度試験(分解生成物<HPLC>)、水分、製剤均一性(含量均一性試験)、溶出性及び定量法(HPLC)が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験結果は表2のとおりであり、加速試験の[]ヶ月保存時に[]の低下が認められ、規格を逸脱した。また、実生産スケール製造品の中間的試験1ロットにおいても、[]ヶ月保存時に[]の低下が認められ、規格を逸脱した。なお、長期保存試験において、規格からの逸脱は認められなかった。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット ^{a)} /3 ロット	25°C	60 % RH	ラミネートフィルム ^{c)} アルミ箔	24ヶ月
	実生産/3 ロット ^{b)}				18ヶ月
中間的試験	パイロット ^{a)} /3 ロット	30°C	65 % RH	ラミネートフィルム ^{c)} アルミ箔	24ヶ月
	実生産/3 ロット ^{b)}				18ヶ月
加速試験	パイロット ^{a)} /3 ロット	40°C	75 % RH		6ヶ月
	実生産/3 ロット				6ヶ月

a) 旧製法の原薬が使用されている。

b) それぞれ18、12及び6ヶ月時点までのデータが提出されている。

c) 内側から[]、[]及び[]からなるフィルム。

以上より、製剤の有効期間は、ラミネートフィルム/アルミ箔からなる一次包装に包装し、遮光して室温保存するとき、24ヶ月と設定された。

<審査の概略>

(1) カプセル剤皮の硬化と溶出試験液への消化酵素の添加について

機構は、製剤の溶出試験において、通常の溶出試験液を用いた試験で逸脱が認められた場合に、溶出試験液に消化酵素を添加して再度試験を行う規定が設定された理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ゼラチンカプセルでは、一般的に保存時に添加剤とゼラチンの重合（クロスリンク）が経時に進行し、カプセル剤皮の硬化と溶出性の遅延が認められることを説明した上で、一定水準までのクロスリンクであれば製剤のバイオアベイラビリティへの影響は少ないとする報告があること（Digenis GA et al, *J Pharm Sci*, 83: 915-921, 1994）から、米国薬局方では、経時的な溶出性の低下が認められ、通常の溶出試験液で規格に適合しないカプセル剤に対し、溶出試験液に消化酵素を添加して再試験を実施することが許容されていることを説明した。その上で申請者は、本剤についてもクロスリンクの発生が懸念されたことから、これまでの製造実績に基づき、添加物中の不純物含量を厳密に管理する等の検討を行ったものの、安定性試験（加速試験）においてクロスリンクの進行が確認されたため、米国薬局方の規定を踏まえ、溶出試験液に消化酵素を添加して再度試験を行う規定を設定したことを説明した。

機構は、クロスリンクが進行したカプセル剤では薬物動態が異なる (C_{max} が高くなる) 可能性を示唆するデータが取得されていること（三原潔ら, *医薬品研究*, 32: 804-813, 2001）から、日本薬局方では溶出試験液への消化酵素の添加が許容されていないこと（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団編, *日本薬局方技術情報 2011*）も踏まえ、クロスリンクが進行した製剤（通常の溶出試験液を用いた場合に規格に適合しない製剤）を規格適合品とすることの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、消化酵素を添加する条件については規格から削除することを説明した。

機構は、以上について了承し、原薬及び製剤の製造方法、規格及び試験方法、貯蔵方法並びに有効期間は妥当であると判断した。

(2) 新添加剤について

製剤には、モノオレイン酸ソルビタンが新添加剤として配合されている。

機構は、当該添加剤は医薬品添加物規格（薬添規）適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性について特段の問題はないものと判断した。また、安全性についても、提出された資料から今回の使用量において問題が生じる可能性は低いと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。TTR-FAPに対する薬効を評価するための適切な動物モデルは存在しないことから、効力を裏付ける *in vivo* 試験は実施されていない。なお、試験には本薬又は tafamidis（本薬遊離酸）が用いられており、投与量はいずれも tafamidis 量¹⁾として記載されている。

¹⁾ (本薬（メグルミン塩）量) = 1.634 × (tafamidis 量)

(1) 効力を裏付ける試験

1) tafamidis の TTR 結合定数

等温滴定熱量測定²⁾により tafamidis の TTR 4 量体への結合を検討したところ、2箇所の結合部位における解離定数 (K_{d1} 値及び K_{d2} 値) は、それぞれ 3 及び 278 nM であった（参考 4.2.1.1.1）。

TTR の標識サブユニット交換速度の測定³⁾により tafamidis の野生型 TTR 4 量体への結合を検討したところ、 K_{d1} 値及び K_{d2} 値は、それぞれ 2 及び 154 nM であった（参考 4.2.1.1.2）。

2) X 線回折による TTR-tafamidis 結合複合体の結晶構造（参考 4.2.1.1.3）

X 線回折により TTR-tafamidis 複合体の結晶構造を解析したところ、tafamidis の 3,5-クロロ基はハロゲン結合ポケット（HBP）3/3'に向かって位置することで疎水性相互作用を生じ、カルボン酸は HBP 1/1' の縁で Lys15/15' と水分子を介して架橋的に相互作用することが明らかとなった（図 1）。

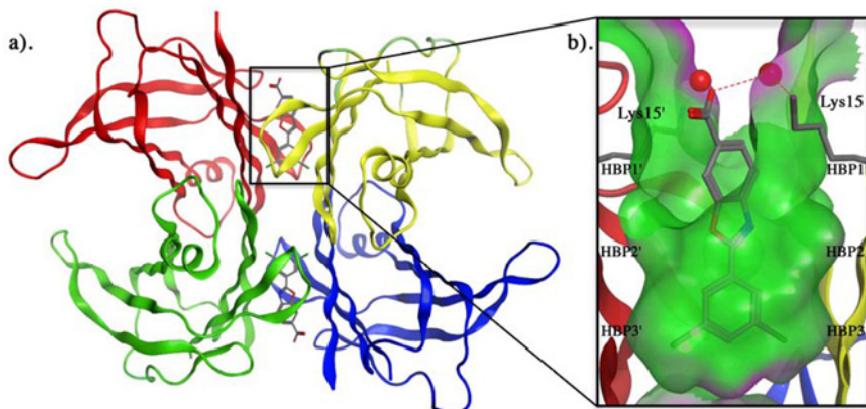


図 1 野生型 TTR-tafamidis 複合体の結晶構造 (a) 三次元リボンダイアグラム、b) 拡大図 (緑: 疎水性、紫: 極性))

3) 非変性条件下でのサブユニット交換を指標とした tafamidis の TTR 4 量体解離阻害作用の検討（参考 4.2.1.1.2）

tafamidis (TTR に対するモル濃度比: 0.25~1.5 倍) の TTR の標識サブユニット交換速度³⁾に対する作用を検討したところ、tafamidis はサブユニット交換速度を濃度依存的に低下させた。なお、TTR に対するモル濃度比 0.25 倍の本薬存在下で 96 時間インキュベートしたときの交換割合は 98.34 % であったのに對し、TTR に対するモル濃度比 1.5 倍の本薬存在下では 4.72 % であった。

4) ヒト血漿中の TTR 4 量体に対する本薬の選択的結合（4.2.1.1.4）

TTR 3.6 μM⁴⁾ を含有するヒト血漿と tafamidis (7.2 μM) を 37°C で一晩インキュベートした後、レジン結合抗 TTR 抗体により TTR を捕捉し、TTR と結合した tafamidis を測定したところ、TTR に対する本薬のモル比は 0.81 ± 0.02 であった。

5) 酸性変性条件下での TTR の線維形成に対する tafamidis の抑制作用（参考 4.2.1.1.5）

野生型あるいは変異型 (V30M 又は V122I) TTR (3.6 μM⁴⁾) を含む緩衝液に tafamidis 又はジフルニサル (いずれも 0.9~7.2 μM) を添加し、酸性化緩衝液により pH を 4.4 として 37°C で 72 時間インキュベートし、各 TTR のアミロイド線維形成に対する抑制作用を検討したところ、tafamidis はいずれの TTR においても線維形成を濃度依存的に抑制し、50 % 有効濃度 (EC_{50}) は、野生型、V30M 及び V122I でそ

²⁾ 野生型 TTR を含有する緩衝液に本薬溶液を滴下し、本薬と TTR 4 量体が相互作用する際に放出される熱量を測定した。

³⁾ 野生型 TTR ホモ 4 量体と N 末端に酸性タグで標識した野生型 TTR ホモ 4 量体を等モルでインキュベートし、2種類の TTR 分子間でサブユニットを交換させ、得られた標識/未標識サブユニットの混合 4 量体を陰イオン交換カラムで分離し、量的配分率を経時的に測定することにより交換過程を速度論的に解析した。

⁴⁾ 平均的なヒト血漿中 TTR 濃度。

それぞれ 2.7、3.2 及び 4.1 μM であった。また、ジフルニサルの EC₅₀ は、それぞれ 2.8、4.0 及び 4.8 μM であった。

6) 尿素変性条件下での tafamidis の TTR 解離抑制作用（参考 4.2.1.1.6）

TTR (1.8 μM) 及び tafamidis (TTR に対するモル濃度比: 1 又は 2 倍) を含有する溶液に尿素を 5.2 M となるように添加して 72 時間インキュベートし、尿素変性条件下での本薬の TTR 解離抑制作用を検討したところ、変性 TTR の生成割合は、TTR に対する tafamidis のモル濃度比が 1 及び 2 倍のときそれぞれ 33 及び <3 % であった。

7) ヒト血漿中における尿素変性条件下での本薬又は tafamidis の TTR 解離抑制作用（4.2.1.1.7）

健康成人から採取した血漿 (TTR 濃度: 3.6 μM ⁴⁾ に tafamidis (3.6~14.4 μM) を添加した後、尿素 (4.8 M) 存在下で 4 日間インキュベートし、tafamidis の TTR 解離抑制作用を TTR 4 量体の残存率を指標としてウェスタンプロット法により定性的に検討したところ、tafamidis 非存在下ではインキュベーション 3 日目までに TTR 4 量体の大部分が解離したが、tafamidis 5.4 μM 以上では 3 日後以降にも TTR 4 量体が認められ、tafamidis 3.6 μM でも弱いながら TTR 解離抑制作用が認められた。また、血漿中 TTR 濃度が平均的な濃度より低い (2.8 μM) 又は高い (5 μM) 試料においても tafamidis (3.6~7.2 μM) は濃度依存的な TTR 解離抑制作用を示した。

尿素濃度を 5.6 M として tafamidis 及びジフルニサル (いずれも 7.2 μM) の TTR 解離抑制作用を検討したところ、tafamidis ではインキュベーション 4 日後にも TTR 4 量体が認められたが、ジフルニサルではほとんど認められなかった。

V30M 変異を有する TTR-FAP 患者から採取した血漿を用いて、尿素 (4.8 M) 変性条件下での本薬 (7.2 μM) の TTR 解離抑制作用を検討したところ、健康成人の血漿と概ね同等の作用が認められた。

8) 免疫比濁安定化試験法を用いたヒト血漿中での尿素変性条件下における本薬の野生型並びに変異型 (V30M 及び V122I) TTR の解離抑制作用の検討（4.2.1.1.8）

野生型あるいは変異型 (V30M 又は V122I) TTR を含有するヒト血漿に本薬 (3.6 又は 7.2 μM) を添加した後、尿素 (4.8 M) 存在下で 2 日間インキュベートし、免疫比濁法により本薬の TTR 解離抑制作用を定量的に検討したところ、野生型における安定化率⁵⁾ (平均値 \pm 標準偏差) は、3.6 又は 7.2 μM でそれぞれ 96 ± 42.7 及び 181 ± 76.4 % であった。また、V30M ではそれぞれ 62 ± 25.9 及び 116 ± 35.8 %、V122I⁶⁾ ではそれぞれ 237 及び 403 % であった。

9) 本薬による血漿中アミロイド原性 TTR 解離抑制作用（4.2.1.1.9）

26 種の異なる変異型 TTR を有する被験者 (27 例) から採取した血漿を用いて、免疫比濁法により本薬 (7.2 μM) の TTR 解離抑制作用を検討したところ、各被験者における結果は表 3 のとおりであった。なお、D18E、V30G、F64S 及び Y78F では溶媒対照においてインキュベーション後の TTR 4 量体濃度が検出不能であったため安定化率は算出できなかったが、F64S 及び Y78F については本薬ではインキュベーション後も定量可能であったことから本薬の解離抑制作用が示唆されていると考えられており、D18E 及び V30G については、再試験で解離抑制作用が確認された (安定化率: 375 及び 700 %)。また、P24S 及び Y114C では溶媒対照における残存 TTR 4 量体の割合が低値であり、再試験を実施したところ Y114C

⁵⁾ インキュベーション前後の TTR 4 量体濃度から残存 TTR 4 量体の割合 (FOI) を以下の式により算出し、溶媒対照 (DMSO) 及び本薬における FOI を基に、TTR 4 量体解離抑制作用の定量値として、以下の式により安定化率 (%) を算出した。

$$\text{FOI} = [\text{インキュベーション後の TTR 4 量体濃度}] / [\text{TTR 4 量体濃度初期値}]$$

$$\text{安定化率} = [(FOI_{\text{本薬}} - FOI_{\text{DMSO}}) / FOI_{\text{DMSO}}] \times 100$$

⁶⁾ プールした血漿試料を使用。

については再現性が認められたが、P24S については解離抑制作用が確認できなかった。

表3 各種変異型 TTRに対する本薬の安定化作用

変異型	安定化率 (%)	変異型	安定化率 (%)	変異型	安定化率 (%)	変異型	安定化率 (%)
C10R	59	K35T	138	E54Q	1050	I84S	159
D18E	n/a	A36P	533	E54K	69	H88R	118
P24S	107	D38A	139	L55Q	333	E89Q	155
A25S	150	W41L	100	F64S	n/a	E89Q	183
V30G	n/a	G47E	126	Y69H	258	A97S	600
R34S	231	T49A	72	V71A	139	Y114C	600
R34T	225	S50R	342	Y78F	n/a		

n/a: 算出不能

(2) 副次的薬理試験

1) リガンド結合又は酵素活性阻害作用（参考 4.2.1.2.1）

本薬 ($10 \mu\text{M}$) の 52 種の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターへのリガンド結合阻害作用並びにシクロオキシゲナーゼ (Cyclooxygenase; COX) -1 及び-2 活性に対する影響を検討したところ、本薬は δ -オピオイド受容体へのリガンドの結合を 72 %阻害した。また、本薬の δ -オピオイド受容体に対する阻害定数は $4.9 \mu\text{M}$ であった。

2) δ -オピオイド受容体に関するバイオアッセイ試験（参考 4.2.1.2.2）

ハムスター輸精管摘出標本を用いて δ -オピオイド受容体に対する本薬 ($3\sim30 \mu\text{M}$) の機能的影響を検討したところ、本薬は電気刺激により誘発される収縮幅を濃度依存的に抑制した。また、 δ -オピオイド受容体アンタゴニストであるナルトリンドール ($0.1 \mu\text{M}$) は、本薬 ($30 \mu\text{M}$) の δ -オピオイド受容体アゴニスト作用を 88 %から 41 %に低下させた。なお、 δ -オピオイド受容体アゴニストである DPDPE ([d-Pen2,d-Pen5]-enkephalin) 存在下で本薬 ($3\sim30 \mu\text{M}$) を投与したところ、DPDPE のアゴニスト作用に変化は認められなかつたことから、本薬には δ -オピオイド受容体アンタゴニスト作用はないと考えられている。

3) ヒト全血中における COX 活性に対する作用（4.2.1.2.3）

A23187 (カルシウムイオノフォア; $50 \mu\text{M}$) 刺激によるトロンボキサン B_2 産生を指標としてヒト全血中における本薬 ($0.1\sim300 \mu\text{M}$) の COX-1 及び-2 阻害作用を検討したところ、本薬の COX-1 及び-2 阻害作用は認められなかつた。

A23187 ($50 \mu\text{M}$) 刺激によるプロスタグランジン E_2 産生を指標としてヒト全血中における本薬 ($0.1\sim300 \mu\text{M}$) の COX-2 阻害作用を検討したところ、本薬の COX-2 阻害作用は認められなかつた。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響（4.2.1.3.1）

ラットに本薬 ($10\sim100 \text{mg/kg}$) を経口投与（溶媒: 0.5 %メチルセルロース (MC)）し、本薬の自律神経機能、反応性及び感受性、興奮性、歩行及び感覚運動協調性、一般状態並びに体重に及ぼす影響を検討したところ、 30mg/kg 以上の雌及び 100mg/kg の雄で体重減少が認められた。

2) 心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響

hERG チャネルを安定的に発現させた HEK-293 細胞を用いて、本薬 ($1\sim30 \mu\text{M}$) の hERG 電流に及ぼす影響を検討したところ、本薬の hERG 電流阻害作用は認められなかつた（4.2.1.3.2）。

覚醒イヌに本薬（10～300 mg/kg）を経口投与（溶媒：0.5 % MC）⁷⁾、本薬の血圧（収縮期、拡張期及び平均動脈血圧）、心拍数、呼吸数、深部体温、心電図（PR、QRS、RR、QT 及び QTcF 間隔）並びに動脈血液ガス（pH、pCO₂、pO₂、SO₂ 及び HCO₃⁻）に及ぼす影響を検討したところ、心血管系及び呼吸器系パラメータに影響は認められなかつたが、100 及び 300 mg/kg 投与後に嘔吐がそれぞれ 2/4 及び 4/4 例で認められ、100 及び 300 mg/kg 投与後に流涎及び肢の筋攣縮がいずれも 1/4 例で認められた（4.2.1.3.3）。

＜審査の概略＞

（1）本薬の作用機序について

機構は、TTR-FAP の発症機序を説明した上で、本薬の作用機序を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、TTR-FAP は、遺伝的に変異を起こした TTR を含むアミロイドが末梢神経及び自律神経系に沈着することにより機能障害が引き起こされること（安東由喜雄ら、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 アミロイドーシスに関する調査研究班 アミロイドーシス診療ガイドライン 2010, 20-26, 2010）を説明した。その上で申請者は、TTR は主に肝臓で生成され、127 残基のアミノ酸で構成される単量体が会合して 4 量体を形成していること、TTR アミロイド線維の形成過程は、① 4 量体が解離して単量体となる、② 正常にフォールディングした単量体が部分的に変性を受け、ミスフォールディングした単量体を生じる、③ ミスフォールディングした単量体が凝集し、アミロイド原性中間体が生成される、④ アミロイド原性中間体から可溶性オリゴマー、プロフィラメント及びフィラメントが形成される、からなり（Hammarström P et al, *Proc Natl Acad Sci USA*, 99 Suppl 4: 16427-16432, 2002; Quintas A et al, *J Biol Chem*, 276: 27207-27213, 2001）、このうち TTR 4 量体の解離過程（①）がアミロイド線維形成の律速段階と考えられていること（Colon W et al, *Biochemistry*, 31: 8654-8660, 1992）を説明した。その上で申請者は、TTR-FAP 患者では 60 以上の変異型が報告されており（Connors LH et al, *Amyloid*, 10: 160-184, 2003）、これらの変異型のすべてで TTR アミロイド線維の形成機序が検討されているわけではないが、最も重症のアミロイドーシスを引き起こす L55P 変異型、TTR-FAP 患者で最も頻度が高い変異型の一つである V30M 変異型、非アミロイド原性の T119M 変異型及び野生型 TTR の 4 量体の安定性を検討した結果、L55P 及び V30M 変異型では TTR 4 量体の安定性の低下が示唆されたこと（Quintas A et al, *J Biol Chem*, 276: 27207-27213, 2001）から、TTR-FAP 患者では、TTR の変異型によらず TTR 4 量体の不安定化によりアミロイド線維形成が促進されると考えられていることを説明した。

次に申請者は、本薬は TTR 4 量体の 2 つのサイロキシン結合部位に結合すること（参考 4.2.1.1～4.2.1.3）、非変性条件下及び尿素変性条件下において TTR 4 量体の解離を抑制したこと（参考 4.2.1.2、参考 4.2.1.6、4.2.1.7）、酸性変性条件下における TTR アミロイド線維の形成を阻害したこと（参考 4.2.1.5）を説明した。また申請者は、ヒト血漿を用いた検討において、本薬は検討したほとんどの変異型 TTR に対して 4 量体解離抑制作用を示したこと（4.2.1.8、4.2.1.9）から、本薬は TTR-FAP 患者の変異型によらず TTR 4 量体解離抑制作用を示すと考えられることを説明した。

機構は、TTR の変異部位の相違が本薬の作用に与える影響について、薬理学的観点から考察するよう申請者に求めた。

申請者は、TTR の変異としては 100 以上の変異（非アミロイド原性変異も含む）が報告され、60 以上が TTR-FAP の発症に関与していると考えられていることを説明した。その上で申請者は、26 種の異なる変異型 TTR に対する本薬の作用を検討した試験（4.2.1.9）において、25 種については本薬による

⁷⁾ 溶媒（0.5 % MC）、本薬 10、100 及び 300 mg/kg をそれぞれ試験 1、4、8 及び 11 日目に投与した。

TTR 4 量体解離抑制作用が確認されたこと、P24S 変異型については TTR の安定化は確認できなかったが、長期間保存した血漿試料を用いたことがその一因と推察されたことから、TTR の変異型にかかわらず本薬の TTR 安定化作用は期待できると考えることを説明した。また申請者は、最も臨床症状が重症な L55P 変異型より TTR 4 量体の安定性が低いにもかかわらず、病態は中枢神経系への沈着が主で、全身性のニューロパチーや心筋症の発症が軽度である変異型 (A25T、D18G) も見出されているが、これは高度に不安定化した TTR が産生細胞において小胞体関連分解を受け、血中への分泌効率が低下するためと考えられていること (Sekijima Y et al, *Cell*, 121: 73-85, 2005) を説明した。その上で申請者は、ヒト末梢血中の本薬のタンパク結合率は 99.5 %超とされており (4.2.2.3.4)、細胞内への移行性は限定的と考えることから、本剤投与により血中への分泌効率の低下が改善し血漿中 TTR 4 量体濃度が上昇する可能性は低く、これらの変異型を有する患者において本薬の作用が大きく異なる可能性は低いと考えることを説明した。

以上より申請者は、本薬は、TTR 4 量体に結合し、TTR アミロイド形成の律速段階である TTR 4 量体の単量体への解離を抑制することで、TTR アミロイド線維形成を抑制し、TTR-FAP における末梢神経障害の進行を抑制すると考えられることを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤をヒトに投与したときの有効性については臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

(2) 本薬の安全性について

機構は、安全性薬理試験で認められた各所見について、臨床上問題とならないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ラットを用いた試験 (4.2.1.3.1)において、30 mg/kg 以上の雌及び 100 mg/kg の雄で体重減少が認められしたこと、また、ラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験において、100 mg/kg/日以上で摂餌量の減少を伴う体重の低値が認められたことを説明した上で、これらの所見は、tafamidis が胃の酸性環境で析出・沈殿し、蓄積したことにより食欲の低下が引き起こされたことが原因と考えることを説明した。また申請者は、イヌを用いた試験 (4.2.1.3.3)において、100 mg/kg 以上で嘔吐、流涎及び肢の筋攣縮が認められたことを説明した上で、嘔吐及び流涎については胃における薬物沈殿による刺激から生じたと考えること、肢の筋攣縮の発症機序は不明であるが、イヌに本薬 100 mg/kg を経口投与したときの C_{max} (135 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (4.2.1.3.3)) はヒト臨床用量における C_{max} (2.61 $\mu\text{g}/\text{mL}^8)$ の約 52 倍であることから、高用量投与による非特異的な毒性変化の一部と考えられることを説明した。なお申請者は、イヌで認められた嘔吐について、本薬の δ -オピオイド受容体に対する阻害作用(参考 4.2.1.2.1、参考 4.2.1.2.2)との関連性も考えられるが、本薬の EC₅₀ は 10 μM 以上と考えられるのに対して、ヒト臨床用量における C_{max} は 8.5 μM^8 であり、ヒト血漿中における本薬のタンパク結合率は 99.5 %超であること (4.2.2.3.4) を踏まえると、 δ -オピオイド受容体を介した有害事象が臨床上問題となる可能性は低いと考えることを説明した。その上で申請者は、*in vivo* 安全性薬理試験における無作用量 (ラット: 10 mg/kg、イヌ: 10 mg/kg) における C_{max} (ラット: 32.3 $\mu\text{g}/\text{mL}^9$ 、イヌ: 34.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (4.2.1.3.3)) 及び AUC_{0-last} (ラット: 536 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}^9$ 、

⁸⁾ 日本人及び外国人を対象とした母集団薬物動態解析 (5.3.3.5.1) を基に算出した、日本人に本薬 20 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における推定値 (C_{max} : 2.61 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (8.5 μM)、AUC_{0-last}: 53.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)。

⁹⁾ ラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.3) における投与 1 日目のデータ。

イヌ:483 μg·h/mL¹⁰⁾) とヒト臨床用量における C_{max} 及び AUC_{0-last}⁸⁾ を基に算出した安全域は、C_{max} で 12 ~13 倍、AUC_{0-last} で 9.1~10 倍であることを説明した。以上より申請者は、安全性薬理試験で認められた所見が臨床上問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、本薬が TTR 4 量体に結合し、TTR の機能が阻害されることにより、安全性上の問題が生じる可能性はないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、TTR はサイロキシンを輸送又は貯蔵する機能及びビタミン A を輸送する機能を有することが知られており、さらにインスリン分泌促進作用を有することも報告されていること (Refaie et al, *Proc Natl Acad Sci USA*, 102: 17020-17025, 2005) を説明した。その上で申請者は、本薬がこれらの機能に及ぼす影響については検討されていないが、甲状腺機能に関連する有害事象¹¹⁾ は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.3: B3461010 試験) では認められず、海外Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: Fx-005 試験) ではプラセボ群 1.6% (1/63 例) 及び本剤群 0% (0/65 例)、海外長期継続投与試験 (5.3.5.2.1: Fx-006 試験) で本剤群 1.2% (1/85 例) に認められたのみであったこと、ヒト血中ではサイロキシンの 75% がサイロキシン結合グロブリンに、10% がアルブミンに結合しており (鈴木悟, *信州医誌*, 59: 403-410, 2011)、TTR の機能阻害による影響は限定的であると考えられることを説明した。次に申請者は、ビタミン A の体内動態変化に関連する影響について、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する経口投与試験 (4.2.3.5.2.4) において眼部の所見 (眼球の小型化等) が認められたが、当該所見は眼窩の小型化と併発しており、骨格型の変異に起因した二次的な変化の可能性が示唆されること、また、ビタミン A 欠乏に関連する有害事象¹²⁾ は、B3461010 試験 (5.3.5.2.3) において 10 例中 1 例に認められたのみであったこと、Fx-005 試験 (5.3.5.1.1) ではプラセボ群 14.3% (9/63 例) 及び本剤群 12.3% (8/65 例) に認められ、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。そして申請者は、血糖値の上昇に関連する有害事象¹³⁾ は、国内外臨床試験 (5.3.5.1.1: Fx-005 試験、5.3.5.2.1: Fx-006 試験、5.3.5.2.2: Fx1A-201 試験、5.3.5.2.3: B3461010 試験) では認められなかつたことを説明した。以上より申請者は、本薬により TTR の機能が阻害されることで臨床上問題となる事象が起きる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の投与経験は限定的であることから、TTR の機能阻害に関連する有害事象 (甲状腺機能、ビタミン A 欠乏及び血糖値の上昇に関連する有害事象) の発現状況については、製造販売後調査においても引き続き情報収集する必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス、ラット、ウサギ及びイヌにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。

¹⁰⁾ イヌを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.5) の雌における投与 1 日目のデータ。

¹¹⁾ MedDRA SMQ で「甲状腺機能亢進症」及び「甲状腺機能低下症」、HLT で「甲状腺検査」、「甲状腺病理組織学的検査」、「副甲状腺検査」及び「副甲状腺病理組織学的検査」並びに PT で血中甲状腺刺激ホルモン異常、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中甲状腺刺激ホルモン増加、血中甲状腺刺激ホルモン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン異常、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン負荷試験に該当する事象。

¹²⁾ MedDRA SMQ で「涙器障害」及び PT で眼乾燥、涙液分泌低下、涙器障害、角膜軟化症、眼球乾燥症、ビタミン A 欠乏性角膜障害、ビタミン A 欠乏性眼障害、ビタミン A 欠乏性結膜障害、夜盲、角膜沈着物、角膜白斑、角膜病変、角膜変性、皮膚乾燥に該当する事象。

¹³⁾ MedDRA SMQ で「高血糖／糖尿病の発症」、HLGT で「糖尿病合併症」及び HLT で「高血糖 NEC」「真性糖尿病（亜型を含む）」「炭水化物耐性検査（糖尿病を含む）」に該当する事象（ただし、「炭水化物耐性検査（糖尿病を含む）」については、PT で減少・低下に該当する事象を除く）。

血漿中 tafamidis 濃度は、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法 (定量下限: 10~100 ng/mL) により測定された。また、本薬¹⁴C 標識体を使用した試験における生体組織及び排泄物中放射能濃度は、液体シンチレーション測定 (LSC) 法 (検出限界: バックグラウンド値の 2 倍) により測定された。なお、特に記載のない限り、本薬投与量は tafamidis (本薬遊離酸) 量¹⁾ で、薬物動態パラメータは最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) については中央値で、その他については平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) 吸収

雄性マウス (5 例/時点/群) に本薬 20、60 又は 200 mg/kg を絶食下で単回経口投与 (溶媒: 7.5 % ビタミン E d- α -トコフェロール-ポリエチレングリコール 1000 コハク酸エステル水溶液 (VE TPGS)) したとき、血漿中 tafamidis の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった (4.2.2.2.1)。

表 4 雄性マウスに本薬を単回経口投与したときの血漿中 tafamidis の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24h} (μg·h/mL)
20	39.8	0.5	7.1	263
60	52.9	8	-	816
200	161	1	-	1730

評価例数: 5 例/時点/群

-: 算出せず

雄性ラット (2 例/群) に本薬 3、10 又は 30 mg/kg を絶食下で単回経口投与 (溶媒: 7.5 % VE TPGS) したとき、血漿中 tafamidis は投与 168 時間後 (最終採血時点) においても定量可能であり、 C_{max} はそれぞれ 9.06、35.3 及び 102 μg/mL、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 216、512 及び 2590 μg·h/mL であった (4.2.2.2.3)。

雄性ラット (3 例) に tafamidis 20 mg/kg を絶食下で単回経口投与 (溶媒: 0.5 % MC) したとき、血漿中 tafamidis は投与 2 時間後に C_{max} (101 ± 7.55 μg/mL) に達し、 AUC_{0-8h} は 618 ± 28.1 μg·h/mL であった。なお、観察時間 (8 時間) 内では終末相を特徴付けることができず、消失半減期 ($t_{1/2}$) は算出できなかった (4.2.2.2.2)。

雄性ラット (3 例) に tafamidis 1 mg/kg を絶食下で単回経口投与 (溶媒: 0.5 % MC) したとき、血漿中 tafamidis は投与 4 時間後に C_{max} (3.57 ± 0.718 μg/mL) に達し、 11.6 ± 4.47 時間の $t_{1/2}$ で消失した。 $AUC_{0-\infty}$ は 69.1 ± 10.6 μg·h/mL であった (4.2.2.2.2)。

雄性ラット (3 例) に本薬 1.8 mg/kg を絶食下で単回経口投与 (溶媒: 0.5 % MC) したとき、血漿中 tafamidis は投与 4 時間後に C_{max} (7.32 ± 1.33 μg/mL) に達し、 13.6 ± 3.07 時間の $t_{1/2}$ で消失した。 $AUC_{0-\infty}$ は 126 ± 39.8 μg·h/mL であった (4.2.2.2.3)。

雄性ラット (2 例/群) に本薬 10 又は 100 mg/kg を絶食下で単回経口投与 (溶媒: 0.5 % MC 又は 7.5 % VE TPGS、以下同順) したとき、血漿中 tafamidis の AUC_{0-24h} は、本薬 10 mg/kg 投与時にそれぞれ 344 及び 445 μg·h/mL、100 mg/kg 投与時にそれぞれ 2070 及び 2910 μg·h/mL であり、7.5 % VE TPGS を溶媒としたときの方が 29~41 % 高かった (4.2.2.2.3)。

雄性ラット (3 例/時点/群) に本薬 10、30 又は 100 mg/kg を非絶食下で単回経口投与 (溶媒: 7.5 % VE TPGS) したとき、血漿中 tafamidis の C_{max} はそれぞれ 34.2、82.6 及び 177 μg/mL、 AUC_{0-24h} はそれぞれ 447、1380 及び 3450 μg·h/mL であった。なお、100 mg/kg 群では低用量群と比較して t_{max} が延長 (10、30 及び 100 mg/kg 群で 1、2 及び 12 時間) する傾向が認められた (4.2.3.7.7.1)。

雌雄ラット (各 3~5 例/時点) に本薬¹⁴C 標識体 3 mg/kg (10 μCi/個体) を非絶食下で単回経口投与 (溶媒: 7.5 % VE TPGS) したとき、血漿及び全血中放射能の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであり、雌

雄で同様であった（4.2.2.4）。

表5 雌雄ラットに本薬¹⁴C 標識体を単回経口投与したときの血漿及び全血中放射能の薬物動態パラメータ

		C _{max} (μg eq./mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (μg eq·h/mL)
血漿中	雄	11.3	2	43.1	368
	雌	11.6	1	40.9	394
全血中	雄	6.75	2	41.7	224
	雌	6.98	1	41.3	236

評価例数：雌雄各3例/時点（168時間後のみ各5例/時点）

雄性ラット（2例）にtafamidis 1 mg/kg を非絶食下で単回経口投与（溶媒: 0.5 % MC）したとき、血漿中 tafamidis は各個体で投与2又は4時間後に C_{max} (1.61 μg/mL) に達し、t_{1/2} 及び AUC_{0-24h} はそれぞれ 30.6 h 及び 28.5 μg·h/mL であった（4.2.2.2）。

雄性ラット（3例）にtafamidis 2 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中 tafamidis の t_{1/2}、分布容積 (V_d)、クリアランス及び AUC_{0-∞} は、それぞれ 9.2 ± 1.2 時間、316 ± 35.7 mL/kg、24.0 ± 3.46 mL/kg/h 及び 84.4 ± 11.6 μg·h/mL であった。また雄性ラット（3例）にtafamidis 2 mg/kg を絶食下で単回経口投与（溶媒: 0.5 % MC）したとき、静脈内投与時に対する経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティ (BA) は 108 % であった（4.2.2.2）。

雄性イヌ（2例/群）に本薬 30、60 又は 80 mg/kg を絶食下で単回経口投与（溶媒: 7.5 % VE TPGS）したとき、血漿中 tafamidis の C_{max} はそれぞれ 87.6、130 及び 160 μg/mL、AUC_{0-∞} はそれぞれ 1455、2260 及び 3390 μg·h/mL であり、C_{max} については用量比を下回る増加が認められた（4.2.2.2.3）。

雄性イヌ（3例）にtafamidis 5 mg/kg を絶食下で単回経口投与（溶媒: 0.5 % カルボキシメチルセルロース）したとき、血漿中 tafamidis は投与1時間後に C_{max} (17.5 ± 2.10 μg/mL) に達し、t_{1/2}、AUC_{0-24h} 及び AUC_{0-∞} はそれぞれ 12.5 時間¹⁴⁾、233 ± 24.2 μg·h/mL 及び 335 μg·h/mL¹⁴⁾ であった（4.2.2.2）。

雄性イヌ（3例）にtafamidis 1 mg/kg を絶食下で単回経口投与（溶媒: 0.5 % MC）したとき、血漿中 tafamidis は投与2時間後に C_{max} (4.96 ± 1.26 μg/mL) に達し、t_{1/2}、AUC_{0-24h} 及び AUC_{0-∞} はそれぞれ 20.5 ± 6.2 時間、68.2 ± 11.2 μg·h/mL 及び 120 ± 33.6 μg·h/mL であった（4.2.2.2.2）。

雄性イヌ（2例/群）に本薬 1.5～100 mg/kg を 0.5 % MC 懸濁液、7.5 % VE TPGS 溶液、00号ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) カプセル又は2号 HPMC カプセルとして絶食下で単回経口投与したとき、0.5 % MC 懸濁液投与時と比較して、7.5 % VE TPGS 溶液投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、17～28 % (10 mg/kg) 及び 87～112 % (100 mg/kg) 高く、カプセル投与時では 75～81 % (10 mg/kg) 及び 48～56 % (100 mg/kg) 低かった（4.2.2.2.3）。

雄性イヌ（3例/群）に本薬 1.4～5.1 mg/kg (メグルミン塩として) を 7.5 % VE TPGS (2 mg/kg)、硬カプセル (2.9 mg/kg) 又は軟カプセル (1.4 又は 5.1 mg/kg) として絶食下で単回経口投与したとき、7.5 % VE TPGS 溶液投与時と比較して、硬カプセル投与時の投与量あたりの C_{max} 及び AUC_{0-∞} は、22～23 % 低かった。また、軟カプセル (1.4 mg/kg) 投与時は 22～29 % 高かったが、軟カプセル (5.1 mg/kg) 投与時には 28～48 % 低かった（4.2.2.2.3）。

雄性イヌ（3例/群）に本薬 1.5 mg/kg (メグルミン塩として) を絶食下で単回経口投与（投与媒体: 軟カプセル）したとき、血漿中 tafamidis は投与2時間後に C_{max} (3.66 ± 0.042 μg/mL) に達し、t_{1/2} 及び AUC_{0-∞} は 19.6 ± 2.32 時間及び 72.8 ± 20.6 μg·h/mL であった（4.2.2.2.3）。

雄性イヌ（3例）に本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中 tafamidis の t_{1/2}、V_d 及び AUC_{0-∞}

¹⁴⁾ 2例の平均値のため、標準偏差は算出されていない。

はそれぞれ 9.6 時間¹⁵⁾、317 mL/kg¹⁵⁾ 及び 43.8 µg·h/mL¹⁵⁾ であった。また雄性イヌ（3 例）に本薬 1 mg/kg を絶食下で単回経口投与（溶媒: 0.5 % MC）したときの静脈内投与時に対する経口投与時の絶対的 BA¹⁶⁾ は 91 % であった（4.2.2.2.2）。

雌雄マウス（3 例/時点/群）に本薬 10、30、60、120 又は 240¹⁷⁾ mg/kg/日を 1 日 1 回 25（10、30 及び 60 mg/kg/日）又は 28 日間（120 及び 240 mg/kg/日）反復経口投与（溶媒: 7.5 % VE TPGS）したとき、最終投与後の血漿中 tafamidis の薬物動態パラメータは雌雄マウスで同様であり、C_{max} は 120 mg/kg/日以上で用量比を下回る傾向が認められた（4.2.3.2.1）。

雌雄マウス（各 3 例/時点/群）に本薬 10、30 又は 90 mg/kg/日を 1 日 1 回 26 週間反復経口投与（溶媒: 7.5 % VE TPGS）したとき、投与 1 及び 93 日の血漿中 tafamidis の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであり、性別による大きな違いは認められなかった（4.2.3.4.2.1）。

表 6 雌雄マウスに本薬を 26 週間反復経口投与したときの血漿中 tafamidis の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	評価時期	C _{max} (µg/mL)		t _{max} (h)		t _{1/2} (h)		AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
10	1 日目	14.4	11.8	1.0	0.5	8.48	8.12	125	108
	93 日目	21.1	17.4	1.0	0.5	-	10.0	193	178
30	1 日目	39.9	37.6	0.5	0.5	6.34	8.32	418	337
	93 日目	85.5	57.3	0.5	0.5	9.50	7.60	625	474
90	1 日目	74.9	83.9	0.5	0.5	11.1	10.7	1131	1080
	93 日目	101	92.8	0.5	1.0	-	9.58	1635	1564

評価例数: 雌雄各 3 例/時点/群

雄性ラット（3 例）に本薬 1 mg/kg/日を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与（溶媒: 0.5 % MC）したとき、投与 1 及び 5 日の血漿中 tafamidis の C_{max} は 2.05 ± 0.230 及び 3.90 ± 0.793 µg/mL、AUC_{0-24h} は 32.3 ± 2.46 及び 60.3 ± 10.9 µg·h/mL であった（4.2.2.2.2）。

雌性ラット（5 例/群）に tafamidis 10、30 又は 100 mg/kg/日を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与（溶媒: 0.5 % MC）したとき、投与 10 日目の投与 24 時間後における血漿中 tafamidis 濃度は 43.9 ± 9.99 、 96.5 ± 15.5 及び 161 ± 28.8 µg/mL であった（参考 4.2.3.2.2）。

雌雄ラット（各 3 例/時点/群）に本薬 10、30 又は 100 mg/kg/日を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与（溶媒: 0.5 % MC）したとき、投与 28 日目の血漿中 tafamidis の C_{max} 及び AUC_{0-24h}（雄/雌）は表 7 のとおりであった（4.2.3.2.3）。

表 7 雌雄ラットに本薬を 28 日間反復経口投与したときの血漿中 tafamidis の C_{max} 及び AUC_{0-24h}

	10 mg/kg/日		30 mg/kg/日		100 mg/kg/日	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C _{max} (µg/mL)	73.3	63.3	124	136	222	240
AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	1010	1170	1980	2480	4190	4220

評価例数: 雌雄各 3 例/時点/群

雌雄ラット（各 3 例/時点/群）に本薬 3、10 又は 30 mg/kg/日を 1 日 1 回 26 週間反復経口投与（溶媒: 7.5 % VE TPGS）したとき、投与 1 及び 178 日における血漿中 tafamidis の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであり、投与 1 日目と比較して投与 178 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24h} が高くなる傾向が認められた（4.2.3.2.4）。

¹⁵⁾ 算出可能であった個体が 1 例のみであったため、標準偏差は算出されていない。

¹⁶⁾ 経口投与時の AUC_{0-∞} の外挿部分の比率が高かった（44.9 %）ため、AUC_{0-24h} に基づき算出されている。

¹⁷⁾ 毒性発現により雄が早期に屠殺されたため、240 mg/kg/日の薬物動態は雌のみで検討された。

表8 雌雄ラットに本薬を26週間反復経口投与したときの血漿中tafamidisの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	評価時期	C _{max} (μg/mL)		t _{max} (h)		t _{1/2} (h)		AUC _{0-24h} (μg·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
3	1日目	8.99	9.98	1	2	14.2	16.8	125	148
	178日目	25.8	23.3	1	2	19.8	34.7	357	380
10	1日目	33.2	42.0	2	2	15.1	18.2	451	618
	178日目	70.1	87.7	1	1	23.7	19.9	1090	1310
30	1日目	80.4	99.2	4	2	17.2	16.6	1320	1670
	178日目	137	181	1	8	24.1	-	2260	3120

評価例数: 雄雄各3例/時点/群、-: 算出せず

妊娠ラット(3例/時点/群)に本薬15、30又は45mg/kg/日を妊娠7~17日に1日1回反復経口投与(溶媒:7.5%VETPGS)したとき、投与1及び11日(妊娠7及び17日)の血漿中tafamidisの薬物動態パラメータは表9のとおりであった(4.2.3.5.2.2)。

表9 妊娠ラットに本薬を11日間反復経口投与したときの血漿中tafamidisの薬物動態パラメータ

投与量(mg/kg/日)	評価時期	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)
15	1日目	44.8	0.5	13.3	757
	11日目	72.8	2	12.6	1090
30	1日目	83.4	4	-	1270
	11日目	92.7	4	-	1610
45	1日目	98.6	4	-	1990
	11日目	133	4	-	2160

評価例数: 3例/時点/群、-: 算出せず

妊娠ウサギ(3例/群)に本薬0.5、2又は8mg/kg/日を妊娠7~19日に1日1回反復経口投与(溶媒:7.5%VETPGS)したとき、投与1及び13日(妊娠7及び19日)の血漿中tafamidisの薬物動態パラメータは表10のとおりであった(4.2.3.5.2.4)。

表10 妊娠ウサギに本薬を13日間反復経口投与したときの血漿中tafamidisの薬物動態パラメータ

投与量(mg/kg/日)	評価時期	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)
0.5	1日目	3.61 ± 0.0987	4	-	74.9 ± 5.52
	13日目	8.14 ± 0.650	4	39.1 ^{a)}	157 ± 23.2
2	1日目	10.3 ± 1.59	4	-	206 ± 48.7
	13日目	18.5 ± 4.25	4	-	357 ± 119
8	1日目	41.8 ± 10.3	8	16.1 ^{a)}	795 ± 237
	13日目	82.9 ± 41.7	2	28.7 ^{b)}	1540 ± 874

評価例数: 3例/群、-: 算出せず

a) 1例 b) 2例

雌雄イヌ(各2例)に本薬45mg/kg/日を1日1回7日間反復経口投与(溶媒:7.5%VETPGS)したとき、投与7日目の血漿中tafamidisは投与1.5/2時間後(雄/雌)にC_{max}(142/157μg/mL)に達し、t_{1/2}及びAUC_{0-24h}は11.2/10.8h及び1600/1800μg·h/mLであった。C_{max}及びAUC_{0-24h}に性別による大きな違い及び蓄積性は認められなかった(4.2.2.2.3)。

雌雄イヌ(各2例/群)にtafamidis100又は300mg/kg/日を1日1回7日間反復経口投与(溶媒:0.5%MC)したとき、100mg/kg/日投与時と比較した300mg/kg/日投与時のC_{max}及びAUC_{0-24h}は106~110%であり、100~300mg/kg/日では吸収が飽和している可能性が示唆された(参考4.2.3.1.1)。

雌雄イヌ(各3又は5例/群)に本薬10、100又は300/200¹⁸⁾mg/kg/日を1日1回28日間反復経口投与(溶媒:0.5%MC)したとき、投与1及び28日における血漿中tafamidisの薬物動態パラメータは表11のとおりであり、性別による大きな違い及び蓄積性は認められなかつたが、C_{max}及びAUC_{0-24h}は200mg/kg/日以上で頭打ちの傾向が認められた(4.2.3.2.5)。

¹⁸⁾ 300mg/kg/日で投与開始したが、毒性発現により雌は投与8日、雄は9日から200mg/kg/日に減量された。

表 11 雌雄イヌに本薬を 28 日間反復経口投与したときの血漿中 tafamidis の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	評価時期	C _{max} (μg/mL)		t _{max} (h)		t _{1/2} (h)		AUC _{0-24h} (μg·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
10	1 日目	32.8 ± 7.33	41.1 ± 5.73	2	2	7.0 ± 1.6	10.1 ± 2.25	282 ± 75.7	483 ± 123
	28 日目	33.5 ± 6.98	41.7 ± 0.265	1	1	12.4 ^{b)}	8.9 ± 1.2	327 ± 129	435 ± 30.0
100	1 日目	189 ± 14.7	178 ± 19.7	4	4	-	-	2340 ± 267	2190 ± 349
	28 日目	148 ^{c)}	160 ± 41.9	1 ^{c)}	2	8.6 ^{c)}	9.8 ^{b)}	1380 ^{c)}	1890 ± 479
300/200 ^{a)}	1 日目	176 ± 25.8	224 ± 34.2	4	4	-	11.0 ^{b)}	2820 ± 736	3230 ± 352
	28 日目	169 ± 31.0 ^{d)}	234 ± 44.1 ^{e)}	2 ^{d)}	2 ^{e)}	61.9 ^{b)}	11.4 ± 0.624 ^{d)}	2980 ± 491 ^{d)}	2780 ± 683 ^{e)}

評価例数: 10 及び 100 mg/kg 投与群: 雌雄各 3 例/群、300/200 mg/kg 投与群: 雌雄各 5 例/群、-: 算出せず^{a)}

a) 雌は投与 8 日、雄は 9 日から 200 mg/kg/日に減量

b) 2 例 c) 1 例 d) 3 例 e) 4 例

雌雄イヌ(各 3 又は 5 例/群)に本薬 5、15 又は 45 mg/kg/日を 1 日 1 回 39 週間反復経口投与(溶媒: 7.5 % VE TPGS で投与開始し、投与 48 日から 0.5 % MC に変更)したとき、投与 271 日目の血漿中 tafamidis の C_{max} (雄/雌) はそれぞれ 29.2 ± 1.51/30.2¹⁴⁾、51.1 ± 11.0/57.4 ± 16.6 及び 124 ± 19.1/126 ± 19.0 μg/mL、AUC_{0-24h} はそれぞれ 331 ± 73.5/444¹⁴⁾、567 ± 126/699 ± 253 及び 1440 ± 287/1810 ± 630 μg·h/mL であった(4.2.3.2.6)。

(2) 分布

雌雄白色ラットに本薬 ¹⁴C 標識体 3 mg/kg (10 μCi/個体) を単回経口投与(溶媒: 7.5 % VE TPGS)したとき、ほとんどの組織において組織中放射能濃度は投与後 2 時間以内に最高値に達し、その後徐々に低下したが、投与 168 時間後にも放射能が残存していた。組織中放射能濃度が血漿中濃度を上回ったのは、投与 0.5 時間後では肝臓及び胃であり、投与 1 時間後以降ではハーダー腺(投与 6 時間後以降全時点)、肝臓(全時点)、腎周囲脂肪及び皮膚(投与 168 時間後)であった。なお、血液/血漿中放射能濃度比は雌雄ともいずれの測定時点においても 0.6 程度であり、tafamidis の血球移行性は低いことが示唆された(4.2.2.2.4)。

妊娠白色ラットに本薬 15 mg/kg/日(妊娠 15 及び 19 日: ¹⁴C 標識体 10 μCi/個体、その他: 非標識体)を妊娠 7~19 日に 1 日 1 回反復経口投与(溶媒: 7.5 % VE TPGS)したとき、妊娠 15 及び 19 日の投与 1 時間後において放射能は母動物及び胎児の広汎な組織に分布し、本薬由来物質が胎盤関門を通過することが示唆された。胎児において最も高い放射能濃度が認められた組織は肝臓であり、その組織中放射能濃度は胎児血液中放射能濃度を上回った。また、胎児中放射能濃度は妊娠 15 日と比較して妊娠 19 日に高値を示した(4.2.2.3.6)。

マウス血漿に本薬 10 μM を添加したとき、tafamidis の血漿タンパク結合率は 97.1 % であった(4.2.2.3.2)。

ラット及びイヌ血漿に本薬 10 μM を添加したとき、tafamidis の血漿タンパク結合率は、それぞれ 99.0 及び 99.1 % であった(4.2.2.3.3)。

(3) 代謝

雌雄マウスに本薬 60 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後の血漿中には主に tafamidis が認められ、代謝物としてモノグルクロン酸抱合体(アシルグルクロニド)及び微量の一酸化体が認められた(4.2.2.4.1)。

雌雄ラットに本薬 ¹⁴C 標識体 3 mg/kg (10 μCi/個体) を単回経口投与、又は本薬 30 mg/kg/日を 26 週間反復経口投与したとき、投与 1~48 時間後の血漿中には主に tafamidis が認められ、代謝物としてアシルグルクロニドが認められた(4.2.2.4.4、4.2.2.4.2)。

胆管カニューレを装着した雌雄ラットに本薬 ¹⁴C 標識体 3 mg/kg を単回投与したとき、投与 48 時間後

までの胆汁中放射能の主成分はアシルグルクロニド（雄: 64.1～68.3 %、雌: 72.7～82.3 %）であり、その他アシルグルクロニドのジアステレオマー（雄: 18.4～32.0 %、雌: 17.7～21.4 %）、代謝物 M1、M4、M6、M7 及び M8 が認められた。tafamidis はほとんど認められなかつた（雄: 痕跡量～1.5 %、雌: 検出せず～1.8 %）（4.2.2.2.4）。

妊娠ウサギに本薬 0.5～8.0 mg/kg/日を 14 日間反復経口投与したとき、投与 24 時間後の血漿中には主に tafamidis が認められ、代謝物として一酸化体が認められた（4.2.2.4.3）。

雌雄イヌに本薬 45 mg/kg/日を 39 週間反復経口投与したとき、投与 1～24 時間後の血漿中には主に tafamidis が認められ、代謝物としてアシルグルクロニド及び微量の硫酸抱合体が認められた（4.2.2.4.4）。

以上より、本薬の代謝経路は図 2 のように推定されている。なお、一酸化体の酸化部位及び生成に関与する代謝酵素は同定されていない。

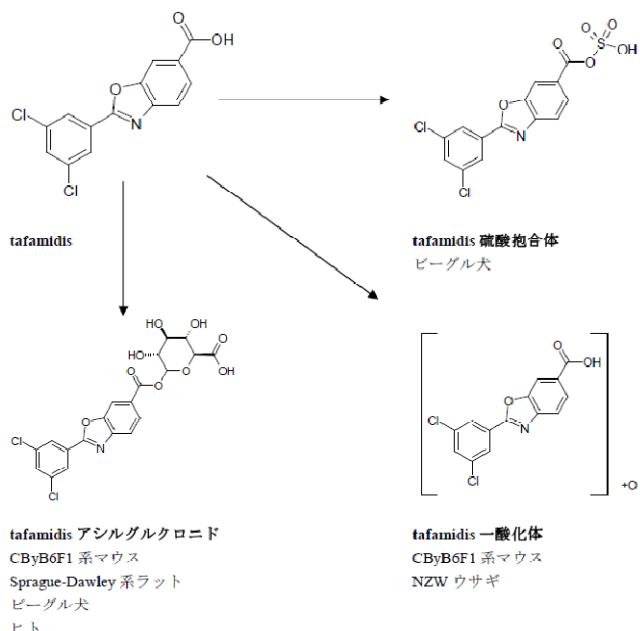


図 2 tafamidis の推定代謝経路

ラット、イヌ及びサルの肝ミクロソーム又は肝 S9 画分にニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリノ酸（NADP）、グルコース-6-リン酸（G6P）及びグルコース-6-ホスファターゼ（G6PDHase）存在下で tafamidis 1 μM を添加したとき、96 %以上が代謝を受けずに残存したことから、tafamidis は CYP450 により代謝されないことが示唆された（4.2.2.4.8、参考 4.2.1.2.1）。

ラット及びイヌの肝 S9 画分に NADP、G6P、G6PDHase、グルタチオン（GSH）、ウリジン二リン酸グルクロニ酸（UDPGA）存在下で tafamidis 1 μM を添加したとき、tafamidis の代謝は認められなかつた（4.2.2.4.9）。

マウス、ラット、ウサギ及びイヌ肝ミクロソーム画分に、NADP、G6P、G6PDHase、GSH、UDPGA、アラメチシン（細胞膜の細孔形成ペプチド）及びサッカリン酸ラクトン（β-グルクロニダーゼ阻害薬）存在下で本薬 10 μM を添加したとき、すべての動物種において tafamidis の残存率は 93 %以上であったものの、マウス肝ミクロソーム画分の反応液中にアシルグルクロニド及び一酸化体が、ラット及びイヌ肝ミクロソーム画分の反応液中にアシルグルクロニドが認められた。なお、ウサギ肝ミクロソーム画分の反応液では代謝物の生成が認められなかつた（4.2.2.4.10）。

(4) 排泄

雄性ラットに本薬 3 mg/kg を単回投与したとき、投与 120 時間後まで (24 時間ごとに区分) の tafamidis の尿中濃度は 0~24 時間で最も高かった。また、5 例中 2 例では 96~120 時間においても定量可能であった (4.2.2.2.3)。

雌雄ラットに本薬 ^{14}C 標識体 3 mg/kg (10 μCi /個体) を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに投与放射能の 7.1~19 %が尿中に、67~79 %が糞中に排泄された。また、投与 72 時間後までの尿中には、主に tafamidis、アシルグルクロニド及びそのジアステレオマーが認められ、尿中総放射能に対する割合はそれぞれ痕跡量~30 %、33~85 %及び検出限界以下~36 %であった。一方、糞中には tafamidis 以外の放射性物質は認められなかった (4.2.2.2.4)。

胆管カニューレを装着した雌雄ラットに本薬 ^{14}C 標識体 3 mg/kg (10 μCi /個体) を単回経口投与したとき、投与 72 時間後までの胆汁、尿及び糞中への累積放射能排泄率は 48~49 %、19~22 %及び 21~24 %であり、投与 72 時間後までの累積排泄率の合計 (92~93 %) は非装着ラット (70~73 %) を上回った。また、本薬 ^{14}C 標識体 3 mg/kg (10 μCi /個体) を単回経口投与した雌雄ラットから回収した投与 24 時間後までの胆汁を、胆管及び十二指腸カニューレを装着した雌雄ラットの十二指腸内に投与したとき、投与 72 時間後までに胆汁及び尿中への放射能排泄が認められた。以上の結果より、本薬は腸肝循環を受けることが示唆された (4.2.2.2.4)。

妊娠～授乳期のラットに本薬 15 mg/kg/日 (授乳 4 日及び 11 又は 12 日: ^{14}C 標識体 10 μCi /個体、その他: 非標識体) を妊娠 7 日から 1 日 1 回反復経口投与したとき、本薬 ^{14}C 標識体投与 1 時間後から母動物乳汁中に放射能が認められ、乳汁並びに出生児血漿及び組織中の放射能は本薬 ^{14}C 標識体投与 24 時間後まで上昇した (4.2.2.3.6)。

<審査の概略>

(1) 本薬の組織蓄積性について

機構は、本薬が高濃度に分布する組織における安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の白色ラットを用いた分布試験 (4.2.2.2.4) において本薬の放射能が血漿中よりも高濃度に推移した組織は肝臓及びハーダー腺であることを説明した上で、毒性試験において認められた肝臓に関連する変化は肝臓の単細胞壊死、ALT、AST、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、ALP 及び総ビリルビンの増加、肝細胞肥大、肝臓重量増加、肝細胞の空胞化並びにグロブリン減少であったことを説明した。その上で申請者は、これらの毒性所見について、以下の点からいずれもヒトにおいて安全性上の大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

- ラットにおける肝臓重量の増加及び肝細胞肥大については、回復性が認められていること、ヒトに本剤 20 mg を反復投与した場合の曝露量⁸⁾に対し 7 倍以上の安全域が確保できていることから、臨床上問題となる可能性は低いと考えること。
- ALT、AST、GGT、ALP 及び総ビリルビンの増加については、関連する病理組織学的な変化は認められておらず、標準的な臨床検査においてモニタリング可能な変動であること。
- 肝細胞の空胞化及びグロブリン減少については、当該事象が認められた用量より高用量で投与期間の長い試験において変化が再現されなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられること。
- 肝臓の単細胞壊死については、当該所見が認められたマウスでは特有の代謝物 (一酸化体) が検出されており、当該代謝物に起因する可能性があると推察されること。

次に申請者は、国内外臨床試験¹⁹⁾において認められた肝障害に関連する有害事象²⁰⁾は、B3461010 試験 (5.3.5.2.3) では認められず、Fx-005 試験 (5.3.5.1.1) のプラセボ群で肝酵素異常 (1 例)、本剤群で肝腫大及び肝酵素異常 (各 1 例)、Fx-006 試験 (5.3.5.2.1) で肝酵素異常 (1 例)、Fx1A-201 試験 (5.3.5.2.2) で INR 増加 (1 例) であり、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高くなる傾向は認められなかつたこと、認められた事象はいずれも軽度又は中等度であったことを説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報 (2011 年 11 月 16 日～2012 年 11 月 15 日、推定投与患者数 165 人・年) において報告された肝障害に関連する有害事象²⁰⁾はアンモニア異常 (1 例) のみであったことを説明し、臨床上特段の問題となる事象は認められていないことを説明した。

機構は、本薬の分布に関する試験 (4.2.2.2.4) は白色ラットを用いて実施されているが、本薬のメラニン親和性及びメラニン含有組織における安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬のメラニン親和性について検討した試験は実施していないことを説明した上で、本薬の有色ラットを用いた光毒性試験では、対照群を含むすべての群で限局性の網膜症及び網膜壞死が認められたものの、メラニン高含有部位において本薬投与に起因する所見は認められなかつたこと (4.2.3.7.7.1)、イヌを用いた毒性試験においても、皮膚及び眼において本薬投与に起因する所見は認められなかつたこと (4.2.3.2.5、4.2.3.2.6) を説明した。また申請者は、国内外臨床試験¹⁹⁾における皮膚に関連する有害事象²¹⁾の発現状況について、有色人種ではプラセボ群 14.3 % (1/7 例)、本剤群 45.5 % (10/22 例)、白色人種ではプラセボ群 14.5% (8/55 例)、本剤群 13.3 % (15/113 例) であり、有色人種の本剤群において発現割合が高くなる傾向が認められたことを説明した上で、個別事象の発現例数はいずれも 1～2 例であり、必ずしも有色人種に特有の事象ではないと考えることを説明した。次に申請者は、国内外臨床試験¹⁹⁾における眼に関連する有害事象²²⁾について、投与群間及び人種間で発現状況が異なる傾向は認められなかつたことを説明した。以上より申請者は、メラニン含有組織における本薬の安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

機構は、本薬の分布試験で放射能が高値を示した肝臓における安全性について、臨床試験及び海外製造販売後安全性情報からは大きな問題は認められていないと考える。ただし機構は、マウスで認められた単細胞壞死については、マウス特有の代謝物（一酸化物）に起因すると判断する根拠は不明確であること、本剤の臨床での使用経験は限られていることを踏まえると、本剤の肝毒性のリスクについては製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。また機構は、本薬のメラニン親和性に関連して、有色人種に対する本剤の臨床での投与経験は限られていることから、皮膚に関連する有害事象の発現状況について、製造販売後も引き続き情報を収集する必要があると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（不純物の毒性試験、光毒性試験）が実施された。なお、がん原性試験については、本剤の対象が重篤で希少性の高い疾患であることから、トランスジェニックマウスを

¹⁹⁾ 国内: 5.3.5.2.3: B3461010 試験、海外: 5.3.5.1.1: Fx-005 試験、5.3.5.2.1: Fx-006 試験、5.3.5.2.2: Fx1A-201 試験

²⁰⁾ MedDRA SMQ 「薬剤に関連する肝障害一包括的検索」に該当する事象。

²¹⁾ MedDRA SOC 「皮膚および皮下組織障害」及び HLGT 「皮膚検査」に該当する事象。

²²⁾ MedDRA SOC 「眼障害」及び HLT 「眼機能診断法」に該当する事象。

用いた 26 週間がん原性試験成績のみが提出されており、ラットを用いた 2 年間がん原性試験については現在実施中である。機構は、現時点で本剤の発がん性に関する懸念は大きくないことも考慮し、当該試験成績が試験終了後速やかに提出されることを前提として、本薬のがん原性を暫定的に評価することは可能と判断した。また、特に記載のない限り、本薬投与量は tafamidis (本薬遊離酸) 量¹⁾ で示されている。

(1) 単回投与毒性試験

1) マウスにおける急性毒性評価 (4.2.3.2.1)

マウスでは、28 日間経口投与試験の結果より、急性毒性評価が行われた。マウス (CByB6F1、雌雄各 10 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、10、30、45、60、120、240 又は 480 mg/kg/日が 28 日間反復経口投与 (溶媒: 7.5 % VE TPGS) され、雄では 240 mg/kg/日群で投与 3 日以降、480 mg/kg/日群で投与 2 日以降、雌では 240 mg/kg/日群で投与 8 日以降、480 mg/kg/日群で投与 4 日以降に死亡例が認められた。これらの群では一般状態の変化として自発運動量の減少、歩行障害、痙攣、努力性呼吸/呼吸困難、背弯姿勢等の所見が認められた。以上の結果より、マウスでは 240 mg/kg/日以上の少數回投与で死亡が生じるものと考えられた。

2) ラットにおける急性毒性評価 (4.2.3.2.3)

ラットでは、28 日間経口投与試験の結果より、急性毒性評価が行われた。ラット (SD、雌雄各 10 例/群²³⁾) に本薬 0 (溶媒対照)、10、30、100 又は 300 mg/kg/日が反復経口投与 (溶媒: 0.5 % MC) され、いずれの投与群でも急性毒性によると考えられる投与初期の死亡例や一般状態変化は認められなかつた。以上の結果より、ラットにおける概略の致死量は 300 mg/kg を超えるものと考えられた。

3) イヌを用いた単回投与毒性試験 (参考 4.2.3.1.1)

イヌ (ビーグル、雄 1 例/群、600 mg/kg 投与群のみ雌雄各 1 例) に本薬 0 (溶媒対照)、30、100、300 又は 600 mg/kg が単回経口投与 (溶媒: 0.5 % MC) された。600 mg/kg 群の雄で軟便や ALP の高値が認められたが、死亡例は認められず、イヌにおける概略の致死量は 600 mg/kg を超えるものと考えられた。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラットにおける反復投与毒性試験

① ラットを用いた 28 日間経口投与及び 14 日間回復試験 (4.2.3.2.3)

ラット (SD、雌雄各 10 例/群²³⁾) に本薬 0 (溶媒対照)、10、30、100 又は 300 mg/kg/日が 28 日間反復経口投与 (溶媒: 0.5 % MC) されたが、300 mg/kg/日群では死亡例が頻発 (雄 7 例、雌 2 例が投与 8~10 日に死亡又は切迫屠殺) したため、試験 8~9 日で投与が中止され、100 mg/kg/日群の雄 5 例、雌 3 例を用いて回復性が検討された。100 mg/kg/日群では雌 3 例が投与 10~14 日に切迫屠殺されており、剖検時に、100 mg/kg/日以上の群の胃内に投与薬物が蓄積して胃が著しく拡張していることが確認されたことから、この変化に伴う血流阻害が動物の死因の一因と推察されている。一般状態の変化として 100 mg/kg/日以上の群で、背弯姿勢、嗜眠、粗毛及び尿による汚れが、300 mg/kg/日群では糞量減少、鼻及び眼からの赤色分泌物、流涎、冷感及び振戦も認められた。体重については、100 mg/kg/日群で体重増加抑制が、300 mg/kg/日群では体重減少が生じ、試験 10 日の剖検時には投与開始時より雄で 9.5 %、雌で 10.6 % の体重減少が認められた。血液学的検査では、100 mg/kg/日群の雄で赤血球系パラメータ (赤

²³⁾ 別途雌雄各 5 例/群に本薬 0 (溶媒対照) 又は 300 mg/kg/日が投与され、14 日間の休薬期間が設定された。

血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値) の低値と網状赤血球数の高値が、雌では網状赤血球数の低値と単球数の増加が認められ、300 mg/kg/日群ではそれらの変化に加え、白血球数及びリンパ球数の低値と好中球数の高値が認められた。血液生化学的検査では、30 mg/kg/日以上の群の雄でクレアチニンの高値、100 mg/kg/日群の雄で ALT 及び総コレステロールの高値が、雌でクレアチニン及びグルコースの高値が認められた。300 mg/kg/日群では、ALT、AST (雌のみ)、ALP、尿素窒素、総コレステロール (雄のみ)、GGT (雄のみ)、総ビリルビン及びトリグリセリドの高値が認められた。器官重量測定では、10 mg/kg/日以上の群の雌及び 30 mg/kg/日以上の群の雄で肝臓重量の高値が認められた。病理組織学的検査では、100 mg/kg/日以上の群で胸腺のリンパ球減少が認められ、300 mg/kg/日群では脾臓や頸下リンパ節でもリンパ球の減少が認められ、骨髄抑制が認められる個体も存在した。また、300 mg/kg/日群では腺胃部の粘膜壊死や消化管のうつ血所見も認められ、播種性血管内凝固を示唆する所見が認められる個体も存在した。なお申請者は、本試験で認められた所見については、いずれも回復性を有する変化であると判断している。これらの結果より申請者は、本試験における無毒性量は 30 mg/kg/日と判断している。無毒性量における C_{max} 及び AUC (雄/雌) はヒトの定常状態における値⁸⁾ のそれぞれ 48/52 倍及び 37/47 倍と算出されている。

② ラットを用いた 13 週間経口投与及び 4 週間回復試験並びに 26 週間経口投与試験 (4.2.3.2.4)

ラット (SD、雌雄各 10 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、3、10 又は 30 mg/kg/日が 13 週又は 26 週間反復経口投与 (溶媒: 7.5 % VE TPGS) され、13 週間投与では、対照群及び 30mg/kg/日群の雌雄各 5 例/群で投与後 4 週間の休薬期間が設けられた。本薬の毒性に起因すると考えられる死亡動物は認められなかつた。一般状態や体重等に本薬投与に関連する変化は認められなかつた。血液生化学的検査では、13 週間投与終了時に 10 mg/kg/日以上の群の雄で尿素窒素の高値、雌で総ビリルビンの高値が、30 mg/kg/日群では雄で ALT 及びクレアチニンの高値、雌でトリグリセリドの高値が認められた。26 週間投与終了時には 3 mg/kg/日以上の群の雌でクレアチニンの高値、10 mg/kg/日以上の群の雄で尿素窒素、雌で総ビリルビンの高値が、30 mg/kg/日群の雄でクレアチニンの高値が認められた。器官重量測定では、13 週間投与後のすべての本薬群及び 26 週間投与後の 10 mg/kg/日以上の群で肝臓重量の高値が認められたほか、26 週間投与後には雌で腎臓重量の低値も認められた。剖検及び病理組織学的検査では本薬投与に関連する変化は認められなかつた。これらの結果より申請者は、本試験における無毒性量は 30 mg/kg/日と判断している。無毒性量における C_{max} 及び AUC (雄/雌) はヒトの定常状態における値⁸⁾ のそれぞれ 52/69 倍及び 42/59 倍と算出されている。

2) イヌにおける反復投与毒性試験

① イヌを用いた 28 日間経口投与及び 14 日間回復試験 (4.2.3.2.5)

イヌ (ビーグル、雌雄各 3 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、10、100 又は 300/200 mg/kg/日²⁴⁾ が 28 日間反復経口投与 (溶媒: 0.5 % MC) され、対照群及び 300/200 mg/kg/日群では雌雄各 2 例/群 (300/200 mg/kg/日群の雄は 1 例のみ) で 14 日間の休薬期間が設けられた。死亡又は切迫屠殺例が 100 mg/kg/日群の雄 2 例、300/200 mg/kg/日群の雄 2 例、雌 1 例で認められた。一般状態の変化として、散発的な嘔吐及び便の異常が対照群を含むすべての群で認められたが、100 mg/kg/日以上の群ではその発現頻度が高かつた。また、100 mg/kg/日以上の群では流涎及び嗜眠が、300/200 mg/kg/日群では削瘦、冷感、運動失調、頭振及び筋攣縮が認められた。血液生化学的検査では、100 mg/kg/日以上の群の雄で ALT 及び ALP の高値、雌でカルシウムの低値が認められ、300/200 mg/kg/日群の雄で GGT、総ビリルビン及び尿素窒素の高値、

²⁴⁾ 切迫屠殺動物が生じたため、試験 8~9 日に 300 mg/kg/日から 200 mg/kg/日に減量された。

雌で ALP の高値、総コレステロールの低値が認められた。器官重量測定では、300/200 mg/kg/日群の雄で肝臓及び腎臓重量の高値並びに脾臓重量の低値が認められた。剖検では、死亡又は切迫屠殺例で肺の赤色化や肥厚所見、気道における被験物質の存在が認められ、病理組織学的検査ではそれらの例で肺のびまん性のうつ血や、血管周囲浮腫を伴う炎症性変化が認められたことから、これらの変化は嘔吐に伴う誤嚥に起因するものと考えられ、動物の死因との関連性が示唆されている。これらの結果より申請者は、本試験における無毒性量は 10 mg/kg/日と判断している。無毒性量における C_{max} 及び AUC (雄/雌) はヒトの定常状態における値⁸⁾ のそれぞれ 13/16 倍及び 6.1/8.2 倍と算出されている。

② イヌを用いた 13 週間経口投与及び 4 週間回復試験並びに 39 週間経口投与試験 (4.2.3.2.6)

イヌ（ビーグル、雌雄各 3 例/群）に本薬 0 (溶媒対照)、5、15 又は 45 mg/kg/日が 13 週間又は 39 週間反復経口投与（溶媒: 7.5 % VE TPGS で投与開始し、投与 48 日から 0.5 % MC に変更）され、13 週間投与では、対照群及び 45 mg/kg/日群の雌雄各 2 例/群で投与後 4 週間の休薬期間が設けられた。本薬の毒性に起因すると考えられる死亡動物は認められなかった。一般状態の変化として、粘液便、軟便、嘔吐及び皮膚の紅斑が対照群を含むすべての群で認められたが、45 mg/kg/日投与群ではその発現頻度が高い傾向が認められた。その他に本薬投与に起因すると考えられる毒性変化は認められなかった。これらの結果より申請者は、本試験における無毒性量は 45 mg/kg/日と判断している。無毒性量における C_{max} 及び AUC (雄/雌) はヒトの定常状態における値⁸⁾ のそれぞれ 48/48 倍、27/34 倍と算出されている。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験 (4.2.3.3.1.1)、培養ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験 (4.2.3.3.1.2)、ラット小核試験 (4.2.3.3.2.1) が実施された。培養ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験の代謝活性化系存在下の 4 時間処理群で倍数体の出現頻度に増加傾向が認められたが、染色体の構造異常は認められず、小核試験の結果も陰性であることから、異数性誘発能を示唆するものではないと考えられており、申請者は本薬が遺伝毒性を有する可能性は低いものと判断している。

(4) がん原性試験

1) Tg.rasH2 マウスを用いた 26 週間経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.2.1)

Tg.rasH2 マウス（雌雄各 25 例/群）に本薬 0 (陰性対照)、0 (溶媒対照)、10、30 又は 90 mg/kg/日が 26 週間反復経口投与（溶媒: 7.5 % VE TPGS）され、陽性対照として、ウレタン (1000 mg/kg/日) が試験 1、3 及び 5 日目に腹腔内に投与された。本薬投与に関連した死亡の増加は認められず、本薬投与に関連した腫瘍の増加も認められなかった。90 mg/kg/日における C_{max} 及び AUC (雄/雌) は、ヒトの定常状態における値⁸⁾ のそれぞれ 39/36 倍及び 31/29 倍と算出されている。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

① ラットを用いた受胎能および着床までの初期胚発生に関する経口投与試験 (4.2.3.5.1.1)

ラット (SD、雌雄各 25 例/群) に、雌では本薬 0 (溶媒対照)、5、15 又は 30 mg/kg/日を交配 15 日前から妊娠 7 日まで、雄では本薬 0 (溶媒対照)、5、15 又は 30 mg/kg/日を交配 28 日前から交配終了後の屠殺前日まで反復経口投与（溶媒: 7.5 % VE TPGS）し、雌動物の剖検を妊娠 13 日に実施した。本薬の毒性に起因すると考えられる死亡動物は認められなかった。雄ではいずれの投与量においても本薬投与

に起因すると考えられる毒性所見は認められなかつたが、雌では 30 mg/kg/日群において交配前投与期間中（投与 1～8 日）に、摂餌量の低値を伴う体重減少が認められたほか、妊娠期間中にも散発的に体重の低値が認められた。これらの結果より申請者は、無毒性量は雄で一般毒性及び生殖能に対して 30 mg/kg/日、雌の一般毒性に対して 15 mg/kg/日、生殖能に対して 30 mg/kg/日、初期胚発生に対して 30 mg/kg/日と判断している。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① ラットを用いた胚・胎児発生に関する経口投与試験（4.2.3.5.2.2）

妊娠ラット（SD、25 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、15、30 又は 45 mg/kg/日が妊娠 7～17 日に反復経口投与（溶媒: 7.5 % VE TPGS）された。剖検は妊娠 21 日に行われた。45 mg/kg/日群では、一般状態の悪化により 4 例が妊娠 13 日に屠殺された。母動物の体重について、15 mg/kg/日以上の群で一過性の低値が認められ、45 mg/kg/日群では投与初期の体重減少と投与期間にわたる体重増加量の低値が認められた。胎児については、30 mg/kg/日以上の群で体重の低値が認められたが、その他のパラメータについて影響は認められなかつた。これらの結果より申請者は、無毒性量は母動物の一般毒性に対して 30 mg/kg/日、生殖毒性に対して 45 mg/kg/日、胚・胎児発生に対して 15 mg/kg/日と判断している。

② ウサギを用いた胚・胎児発生に関する経口投与試験（4.2.3.5.2.4）

妊娠ウサギ（NZW、20 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、0.5、2 又は 8 mg/kg/日が妊娠 7～19 日に反復経口投与（溶媒: 7.5 % VE TPGS）され、妊娠 29 日に剖検された。8 mg/kg/日群で 2 例の流産が認められた。母動物については、2 mg/kg/日以上の群で用量依存的に体重の低値が認められ、8 mg/kg/日群では一時的な体重減少や糞便異常も認められた。胎児については、2 mg/kg/日以上の群で変異又は奇形（0.5 及び 2 mg/kg/日群で鼻骨又は頭蓋全体の不規則骨化、2 mg/kg/日以上の群で過剰肋骨、8 mg/kg/日群で眼球小型化、指骨の骨化数の低値）を有する胎児数の高値が認められ、8 mg/kg/日群では胚吸収率の高値や体重の低値も認められた。これらの結果より申請者は、無毒性量は母動物の一般毒性に対して 0.5 mg/kg/日、生殖毒性に対して 2 mg/kg/日、胚・胎児発生に対して 0.5 mg/kg/日未満と判断している。なお、0.5 mg/kg/日における C_{max} 及び AUC は、ヒトの定常状態における値⁸⁾ のそれぞれ 3.1 及び 2.9 倍と算出されている。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

① ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する経口投与試験（4.2.3.5.3.1）

妊娠ラット（SD、25 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、5、15 又は 30 mg/kg/日が妊娠 7 日～哺育 20 日に反復経口投与（溶媒: 7.5 % VE TPGS）され、F₀母動物は自然分娩後、哺育 21 日に剖検された。F₁出生児については離乳後、雌雄各 25 例/群を選択し、交配させた後、雄は交配期間終了後、雌は妊娠 21 日に剖検した。F₀母動物については、15 mg/kg/日以上の群で胎児体重の低値に起因すると考えられる体重の低値、哺育放棄、出生児の喰殺行動が認められ、30 mg/kg/日群では生存出生児数の減少が認められた。F₁動物については、15 mg/kg/日以上の群で出生児体重の低値とその後の発育時の体重の低値が認められたほか、哺育放棄に伴うと考えられる一般状態の悪化と生存率の低値が認められ、30 mg/kg/日群では出生児全例が生後 4 日までに死亡した。15 mg/kg/日群ではドーム頭及び小眼球の発現が高値を示したほか、被毛粗剛、運動失調、流涎、冷感等の一般状態の悪化、包皮分離の遅延や、水迷路試験における学習能力の低下も認められた。F₂動物については、15 mg/kg/日群の雌で胎児体重の低値が認められた。これらの結果より申請者は、無毒性量は母動物の一般毒性に対して 15 mg/kg/日、生殖毒性及び次世代の発生に対して 5 mg/kg/日と判断している。

(6) その他の毒性試験

1) 不純物の毒性評価

本薬に含まれる不純物のうち、安全性確認の閾値を超えるものとして **類縁物質A*** が存在する。ただし、**類縁物質A*** はラット及びイヌの反復投与毒性試験の無毒性量条件下で、ヒトにおける推定最大摂取量を超えて投与されており、申請者は一般毒性に関しては本薬の毒性試験成績から担保できるもの判断している。また、遺伝毒性に関しては、ラット小核試験及び Tg.rasH2 マウスの 26 週間がん原性試験において、ヒトにおける推定最大摂取量を超える投与条件下で遺伝毒性を示唆する所見が認められていないことから、申請者は不純物の遺伝毒性に問題はないものと判断している。

2) 光毒性試験 (4.2.3.7.7.1)

有色ラット (Long Evans、雄 5 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、10、30 又は 100 mg/kg (溶媒: 7.5 % VE TPGS) あるいは陽性対照として 8-メトキシソラレン 50 mg/kg を単回経口投与し、疑似太陽光を照射したとき、ラットの皮膚及び眼において本薬の光毒性を示唆する所見は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬の免疫otoxicityについて

機構は、非臨床試験で認められたリンパ球数減少等の所見について、本薬の臨床試験においてもリンパ球数の減少傾向や感染症発現リスクの増大が認められていることから、本薬が免疫otoxicityを有する可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、非臨床試験で認められたリンパ球数減少等の所見について、① リンパ球数減少は胸腺 > 脾臓 > リンパ節の順で強く認められていること、② 末梢血ではリンパ球数減少と好中球数増加が認められているが、明確な骨髓抑制は認められず、好中球数増加の原因となるような炎症像も認められていないこと、③ 一部の動物では副腎の肥大が観察されていることから、ストレス性の変化と考えられるなどを説明した。また申請者は、臨床試験では、本剤投与時に白血球数、リンパ球数等の臨床検査値に大きな変動は認められていないことを説明した上で、尿路感染、膿感染等の感染症の発現割合については本剤投与時に高くなる傾向が認められており、重篤な事象も認められたこと（「4. (iii) <審査の概略> (3) 1) 感染症について」の項参照）を説明した。

その上で申請者は、現在までに得られている非臨床・臨床試験結果からは、ヒトにおいて白血球等の免疫細胞の減少が発現する可能性は低いと考えるもの、本剤が免疫otoxicityを有する可能性については完全に否定することが困難であること、一方で、本剤は免疫抑制剤を服用している肝移植後の患者に対しても投与される可能性があること（「4. (iii) <審査の概略> (4) 3) 肝移植後の患者について」の項参照）を踏まえ、可能な限り早期に免疫otoxicity試験を実施し、当該試験成績を踏まえて必要に応じて本薬の免疫otoxicityポテンシャルについて適切に情報提供することを説明した。

機構は、現在提示されているデータからは、本薬が免疫otoxicityを有する可能性について明確に結論することは困難と考えるもの、本剤の対象疾患である TTR-FAP は肝移植以外に代替治療のない進行性の致死的な希少疾病であり、本剤の医療上の必要性は高いと考えられることを考慮し、製造販売後に免疫otoxicity試験が実施され、その結果が適切に情報提供されること及び製造販売後調査において本剤の感染症リスクについて引き続き検討されることを前提とすれば、本剤を承認することは可能と考える。

* : 新薬承認情報提供時に置き換えた

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、外国で実施された食事の影響に関する試験（5.3.1.2.1: Fx-003 試験、5.3.1.2.2: Fx1A-108C 試験）及びバイオアベイラビリティに関する試験（5.3.1.2.3: Fx-004 試験）の成績が提出された。血漿及び尿中 tafamidis 及び代謝物濃度は、LC-MS/MS 法（定量下限: tafamidis: 血漿中 2.95～3.00 ng/mL、尿中 2.95 ng/mL、代謝物: 尿中 50.07 ng/mL²⁵⁾）により測定された。¹⁴C 標識体を投与した試験における血漿、尿及び糞中総放射能濃度は LSC 法、tafamidis 及び代謝物濃度は放射能検出器付 HPLC 法（定量下限: tafamidis: 血漿中 3 ng/mL、尿中 3 ng/mL、糞中 100 ng/g、代謝物: 尿中 50 ng/mL²⁵⁾）により測定された。血漿中での TTR の安定性は、免疫比濁法により測定された。

本剤の主な臨床試験には申請製剤（粉碎原薬使用）及び申請製剤と同一処方だが非粉碎原薬を使用した製剤（申請処方製剤）²⁶⁾が使用されており、開発初期に海外で実施された一部の臨床試験では、液剤、硬カプセル剤及び本薬 10 mg を含有する軟カプセル剤が使用されている。

なお、本剤投与量は本薬（メグルミン塩）量で、血漿中濃度は tafamidis（本薬遊離酸）量で示され、薬物動態パラメータは特に記載がない限り平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) 食事の影響

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 19 例）を対象に、本薬液剤 20 mg を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、高脂肪食摂取後投与では空腹時投与と比較して本剤の t_{max} が 3 時間遅延し、 C_{max} 及び AUC_{0-last} はそれぞれ 32.3 及び 10.3 % 低下した。また、空腹時及び高脂肪食摂取後における TTR 安定化率⁵⁾ は、 t_{max} においてそれぞれ 50.8 及び 30.6 %、投与 24 時間後においてそれぞれ 21.9 及び 30.4 % であった（5.3.1.2.1、5.3.4.1.2）。

外国人健康成人（薬物動態評価例数 14 例）を対象に、本剤（申請製剤）20 mg を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与し、交叉比較法にて本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討したとき、空腹時に対する高脂肪食摂取後の血漿中 tafamidis の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 76.58 [70.49, 83.18] 及び 92.46 [83.88, 101.93] であった。また、高脂肪食摂取後投与では空腹時投与と比較して本剤の t_{max} が遅延（空腹時: 1.75 時間、高脂肪食摂取後: 4.00 時間）しており、高脂肪食の摂取により吸収の遅延と C_{max} の低下が認められた（5.3.1.2.2）。

(2) バイオアベイラビリティ

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 12 例）を対象に、本薬硬カプセル剤 20、60 又は 120 mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中 tafamidis の t_{max} は 6.00～7.00 時間、 C_{max} 、 AUC_{0-last} 及び $AUC_{0-\infty}$ は用量比を大きく下回る増加であり、硬カプセル剤では本薬の吸収が不良であると考えられた。一方、外国人健康成人²⁷⁾（薬物動態評価例数 12 例）に本薬液剤 20、60 又は 120 mg を空腹時に単回経口投与したとき、 t_{max} は 3.00 時間に短縮し、 C_{max} 及び AUC_{0-last} は硬カプセル剤投与時と比較して、それぞれ 2.67～3.27 及び 1.49～2.36 倍に増加した。なお、液剤投与 72 時間後までの尿中排泄率（総タファミジスと

²⁵⁾ 総タファミジス（代謝物を含む）として。

²⁶⁾ 申請製剤と溶出特性が大きく異なることが確認されている。

²⁷⁾ 20 mg: 女性、60 及び 120 mg: 男性。

して)は4.24～6.76%であり、本剤は主に胆汁中への排泄により体内から消失すると考えられた。なお、硬カプセル剤20、60及び120mg投与時のTTR安定化率⁵⁾は、t_{max}においてそれぞれ69、144及び189%、投与24時間後においてそれぞれ35、73及び186%であった(5.3.3.1.2、5.3.4.1.1)。

外国人健康成人男性(薬物動態評価例数30例)を対象に、本薬液剤20mg、本剤(申請処方製剤)20mg(20mgカプセルを1カプセル)又は本薬10mg軟カプセル剤20mg(2カプセル)を空腹時に単回経口投与したとき、本薬液剤に対する申請処方製剤投与時の血漿中tafamidisのC_{max}及びAUC_{0-last}の幾何平均値の比とその90%信頼区間(%)は、それぞれ92.21[81.05, 104.91]及び104.94[83.63, 131.68]であり、AUC_{0-last}について90%信頼区間が0.8～1.25の範囲を逸脱したものの、申請者はバイオアベイラビリティに臨床的意義のある差がないと判断している。なお、本薬軟カプセル剤に対する本薬10mg軟カプセル剤投与時の血漿中tafamidisのC_{max}及びAUC_{0-last}の幾何平均値の比とその90%信頼区間(%)は、それぞれ83.15[71.18, 97.13]及び89.52[71.99, 111.33]であり、申請処方製剤に対する本薬10mg軟カプセル剤投与時の血漿中tafamidisのC_{max}及びAUC_{0-last}の幾何平均値の比とその90%信頼区間(%)は、それぞれ90.17[75.69, 107.43]及び85.31[70.66, 102.99]であった。また、本薬液剤及び申請処方製剤投与時のTTR安定化率⁵⁾は、t_{max}において77及び76%、投与24時間後において44及び40%であった(5.3.1.2.3、5.3.4.1.3)。

<審査の概略>

機構は、申請処方製剤を用いた食事の影響試験(5.3.1.2.2)において高脂肪食摂取後にC_{max}の低下及びt_{max}の遅延が認められていることから、食事のタイミングを規定する必要がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、当該試験において高脂肪食摂取後にC_{max}の低下及びt_{max}の遅延が認められたものの、AUC_{0-last}については食事の有無により差異は認められなかつたこと、海外臨床試験における薬物動態データを用いた母集団薬物動態(PPK)解析(5.3.3.5.2)において、空腹時投与時及び食後投与時の定常状態におけるC_{max}は、それぞれ2.59及び2.36μg/mLであったことから、食事の有無により本剤の有効性に大きな差異はないと考えることを説明した。以上より申請者は、本剤の用法・用量において食事のタイミングを規定する必要はないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承した。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人及び外国人健康成人を対象とした第I相試験(5.3.3.1.1: B3461009試験)、日本人トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー(TTR-FAP)患者を対象とした第III相試験(5.3.5.2.3: B3461010試験)、外国人健康成人を対象とした第I相試験(5.3.1.2.3: Fx-004試験、5.3.3.1.2: Fx-002試験、5.3.3.1.3: Fx1A-107試験、5.3.3.4.1: Fx1A-109試験)、外国人TTR-FAP患者を対象とした第II及び第II/III相試験(5.3.5.1.1: Fx-005試験、5.3.5.2.2: Fx1A-201試験)、特別な集団に関する試験(5.3.3.3.1: Fx1A-105試験)等の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いたin vitro試験(参考4.2.1.2.1、4.2.2.3.4～4.2.2.4.7、4.2.2.6.1～4.2.2.6.7)の成績、日本人及び外国人を対象としたPPK/薬力学(PD)解析に関する資料(5.3.3.5.1、5.3.3.5.2)が提出された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータ

のうち t_{max} は中央値で、その他は平均値又は平均値 \pm 標準偏差で示されている。

(1) ヒト生体試料を用いた検討

ヒト結腸がん由来細胞 (Caco-2 細胞) 単層膜に、本薬 ($3\sim30 \mu\text{M}$) を添加したとき、頂端膜 (Apical) 側から基底膜 (Basolateral) 側 (A-B) への透過係数は $2.5\sim3.0 \times 10^{-5} \text{ cm/sec}$ 、基底膜側から頂端膜側 (B-A) への透過係数は $2.6\sim3.0 \times 10^{-5} \text{ cm/sec}$ であったこと、P-糖タンパク (P-gp)、多剤耐性関連タンパク (MRP)、有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) を選択的に阻害する薬物は tafamidis 輸送の透過係数の比に影響を与えたことから、これらの輸送系は tafamidis の膜透過性に関与しないことが示唆された。一方、本薬 $30 \mu\text{M}$ 存在下では、P-gp、MRP、OATP 及び乳癌耐性タンパク (BCRP) の基質の透過係数の比 ((B-A) / (A-B)) が低下したことから、本薬は P-gp、MRP、OATP 及び/又は BCRP に対する阻害作用を有することが示唆された (4.2.2.3.1)。

ヒト血漿、 $600 \mu\text{M}$ ヒト血清アルブミン (HSA) 溶液及び $25 \mu\text{M}$ ヒト $\alpha 1$ -酸性糖タンパク (AGP) 溶液に本薬 ($10 \mu\text{M}$) を添加したとき、本薬のヒト血漿タンパク、HSA 及び AGP 結合率はそれぞれ 99.5 % 超、99.6 % 超及び 12.0 % であった (4.2.2.3.4)。

$5 \mu\text{M}$ HSA 溶液に本薬 ($0.03\sim100 \mu\text{M}$) を添加したとき、HSA 結合率の Scatchard プロット解析から求めた解離定数 (K_D 値) は $2.1 \mu\text{M}$ 、結合部位数は 2.7 であり、非線形回帰解析から求めた K_D 値は $2.5 \mu\text{M}$ であった (4.2.2.3.5)。

ヒト血漿にシクロスボリン A (200 ng/mL)、タクロリムス (50 ng/mL)、プレドニゾン (100 ng/mL) 又はワルファリン ($2 \mu\text{g/mL}$) 存在下で本薬 ($3.6 \mu\text{g/mL}$) を添加したとき、プレドニゾンのヒト血漿タンパク結合率のみ 78.9 % から 68.1 % に減少した (4.2.2.6.7)。

組換えヒトウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 分子種 (1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、2B4、2B7 及び 2B15) 発現系にアラメチシン及び UDPGA 存在下で本薬 ($10 \mu\text{M}$) を添加し、本薬の代謝に関与する UGT 分子種について検討したとき、アシルグルクロニド生成には UGT1A1、1A3 及び 1A9 が主に関与することが示唆された (4.2.2.4.11)。

6 種の CYP 分子種 (CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4/5) に対する特異的基質²⁸⁾ を用いて、ヒト肝ミクロソームにおける本薬 ($1\sim50 \mu\text{M}$) の CYP 阻害作用を検討したところ、CYP2C8 に対する阻害作用が認められたが、本薬の肝における推定最高非結合濃度 ($0.53 \mu\text{M}$) が K_i 値と比較して十分に小さいことから、申請者は CYP2C8 により代謝される薬物との間に臨床上問題となるような薬物相互作用が生じる可能性は低いと判断している (4.2.2.6.3、4.2.2.6.4)。

ミダゾラムを用いて、凍結ヒト肝細胞における本薬 ($3.5\sim70 \mu\text{M}$) の CYP3A4 誘導作用を検討したとき、3 例のドナーのうち 1 例由来の肝細胞では CYP3A4 活性が誘導された (8.61~14.26 倍) が、他の 2 例では誘導作用は認められなかった (4.2.2.6.1)。

7-エトキシレゾルフィン及びテストステロンを用いて、初代培養ヒト肝細胞における本薬 ($0.05\sim50 \mu\text{M}$ ²⁹⁾) の CYP1A2 及び 3A4 誘導作用を検討したとき、CYP1A2 活性の誘導作用は認められなかつたが、CYP3A4 活性については、3 例のドナーのうち 2 例由来の肝細胞において本薬による誘導作用 (1.7~7.3 倍) が認められた (4.2.2.6.5)。

テストステロンを用いて、HSA (40 mg/mL) 存在下で初代培養ヒト肝細胞における本薬 ($0.5\sim50 \mu\text{M}$)

²⁸⁾ CYP1A2: フェナセチン、2C8: パクリタキセル、2C9: トルブタミド、2C19: (S)-mephentyoin、2D6: デキストロメトルファン、3A4/5: ミダゾラム、テストステロン

²⁹⁾ ドナー1: $0.05\sim5.0 \mu\text{M}$ 、ドナー2 及び 3: $0.5\sim50 \mu\text{M}$ 。

の CYP3A4 誘導作用を検討したとき、3 例のドナーのうち 1 例³⁰⁾ 由来の肝細胞で軽度の誘導作用（1.1～1.2 倍）が認められた（4.2.2.6.6）。

（2）健康成人における検討

<日本人及び外国人における成績>

日本人及び外国人健康成人男性（薬物動態評価例数：日本人 12 例、外国人 6 例）を対象に、本剤（申請製剤）20 又は 40 mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中 tafamidis の薬物動態パラメータは表 12 のとおりであった。また、 t_{max} 及び本剤投与 24 時間後における血漿中 tafamidis 及び TTR 濃度並びに TTR 安定化率⁵⁾ は表 13 のとおりであり、日本人と外国人における薬物動態、TTR 濃度及び TTR 安定化率⁵⁾ は同様であった（5.3.3.1.1）。

表 12 日本人及び外国人健康成人男性に本剤 20 又は 40 mg を単回経口投与したときの血漿中 tafamidis の薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		t_{max} (h) ^{a)}		$t_{1/2}$ (h)		$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	
	日本人	外国人	日本人	外国人	日本人	外国人	日本人	外国人
20 mg	1.23 ± 0.19	1.06 ± 0.08	2.5 (2, 4)	3.0 (0.5, 4)	40.7 ± 8.7	40.6 ± 12.0	60.5 ± 9.8	53.7 ± 7.4
40 mg	2.59 ± 0.61	2.19 ± 0.39	3.0 (0.5, 4)	3.0 (1, 4)	40.0 ± 10.2	51.0 ± 13.8	115.3 ± 30.7	95.2 ± 18.5

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値（最小値、最大値）

表 13 t_{max} 及び本剤投与 24 時間後における血漿中 tafamidis 及び TTR 濃度並びに TTR 安定化率

投与量	測定時期	tafamidis 濃度 (μM)		TTR 濃度 (μM)		TTR 安定化率 (%)	
		日本人	外国人	日本人	外国人	日本人	外国人
20 mg	t_{max}	4.0 ± 0.6	3.4 ± 0.3	4.6 ± 0.6	5.1 ± 0.7	81.1 ± 27.0	73.8 ± 37.7
	24 h	2.4 ± 0.3	2.2 ± 0.1	5.0 ± 0.6	5.4 ± 1.0	50.1 ± 13.1	62.2 ± 5.9
40 mg	t_{max}	8.4 ± 2.0	7.1 ± 1.3	5.1 ± 0.7	4.2 ± 0.2	154.6 ± 37.4	124.7 ± 23.9
	24 h	4.3 ± 0.8	3.4 ± 0.4	5.6 ± 0.9	4.0 ± 0.6	101.2 ± 29.5	99.4 ± 43.7

平均値 ± 標準偏差

<外国人における成績>

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 18 例）を対象に、本薬液剤 15、30 又は 60 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、投与 14 日における血漿中 tafamidis の C_{max} (1.75 ± 0.21、3.32 ± 0.96 及び 4.40 ± 1.16 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 並びに $AUC_{0-\infty}$ (30.13 ± 2.76、66.70 ± 25.46 及び 84.33 ± 25.46 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) は、投与初日の C_{max} (0.71 ± 0.11、1.41 ± 0.10 及び 2.55 ± 0.54 $\mu\text{g}/\text{mL}$) と比較して 1.7～2.5 倍、 $AUC_{0-\infty}$ (11.39 ± 1.18、24.06 ± 3.87 及び 39.78 ± 9.16 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) と比較して 2.1～2.8 倍高値であった。また、投与 14 日の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は用量比を下回る増加であった。14 日目投与 24 時間後の TTR 安定化率⁵⁾ は、それぞれ 57、100 及び 132 % であった。なお、血漿中の本薬由来の成分は主に tafamidis であり、代謝物としてアシルグルクロニドが認められた（5.3.3.1.2、5.3.4.1.1、4.2.2.4.5、4.2.2.4.6、4.2.2.4.7）。

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 6 例）を対象に、本薬液剤 20 mg (¹⁴C 標識体 50 μCi を含む) を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中 tafamidis 及び総放射能の C_{max} は 1.43 ± 0.09 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 1.57 ± 0.11 $\mu\text{g eq}/\text{mL}$ 、 $AUC_{0-\text{last}}$ は 47.52 ± 11.30 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 及び 65.58 ± 14.91 $\mu\text{g eq}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、血漿中には主に tafamidis として存在することが示された。また、総投与放射能に対する最終採取時点（投与 360 又は 528 時間後）までの尿及び糞中放射能回収率は 22.35 ± 6.94 及び 58.50 ± 6.08 % であった。血漿、尿及び糞中からはいずれも 2 種類の標識化合物（tafamidis 及びグルクロニド³¹⁾）が主に検出されており、血漿及び糞中では tafamidis が、尿中ではグルクロニドが多く認められた（5.3.3.1.3）。

³⁰⁾ 他の 2 例では陽性対照（リファンピシン）による CYP3A4 活性の十分な誘導が認められなかつたことから、評価から除外された。

³¹⁾ グルクロニダーゼを用いた検討によりグルクロニドと推測されているが、構造決定には至っていない。

(3) 患者における検討

<日本人における成績>

日本人 TTR-FAP 患者（薬物動態評価例数 10 例: V30M 患者 9 例、S77Y 患者 1 例）を対象に、本剤（申請製剤）20 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、投与 2、8 及び 26 週における血漿中 tafamidis 濃度は、投与直前で 2.17 ± 1.62 、 2.14 ± 1.36 及び $2.22 \pm 1.49 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、投与 3 時間後で 2.38 ± 1.90 、 2.77 ± 1.78 及び $2.74 \pm 1.89 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、投与 2 週以降ではほぼ同様であった。また、投与 8、26 及び 52 週後の投与 3 時間後における血漿中 tafamidis 及び TTR 濃度並びに TTR 安定化率⁵⁾は表 14 のとおりであった（5.3.5.2.3）。

表 14 日本人 TTR-FAP 患者における血漿中 tafamidis 及び TTR 濃度並びに TTR 安定化率

	tafamidis 濃度 (μM)		TTR 濃度 (μM)		TTR 安定化率 (%)	
	V30M	S77Y	V30M	S77Y	V30M	S77Y
評価例数	9	1	9	1	9	1
8 週	9.4 ± 6.0	5.8	4.5 ± 1.0	3.1	147.3 ± 49.3	352.5
26 週	9.1 ± 6.5	6.6	4.7 ± 1.3	3.5	173.3 ± 73.0	401.1
52 週	9.6 ± 7.9	5.5	4.7 ± 1.1	3.3	123.8 ± 62.7	328.4

平均値 \pm 標準偏差

<外国人における成績>

外国人 TTR-FAP 患者（薬物動態評価例数 6 例、いずれも V30M 患者）を対象に、本剤（申請処方製剤）20 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、投与 8 週における血漿中 tafamidis 濃度は $1.98 \pm 0.92 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。また、血漿中 tafamidis 及び TTR 濃度並びに TTR 安定化率⁵⁾の推移は表 15 のとおりであった（5.3.5.1.1）。

表 15 外国人 TTR-FAP 患者（V30M 患者）における血漿中 tafamidis 及び TTR 濃度並びに TTR 安定化率

	評価例数	tafamidis 濃度 (μM)	TTR 濃度 (μM)	TTR 安定化率 (%)
8 週	61	7.1 ± 3.2	5.1 ± 0.7	179.9 ± 65.4
6 ヶ月	58	7.0 ± 3.3	5.1 ± 0.8	170.5 ± 69.6
12 ヶ月	45	7.3 ± 3.5	5.0 ± 0.7	157.0 ± 69.6
18 ヶ月	48	7.3 ± 4.1	5.0 ± 0.9	149.7 ± 84.5

平均値 \pm 標準偏差

外国人 TTR-FAP 患者（評価例数 21 例: L58H 4 例、F64L 4 例、T60A 4 例、G47A 3 例、I107V 2 例、S77Y 2 例、D38A 1 例、S77F 1 例）を対象に、本剤（申請処方製剤）20 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、投与 6 週及び 12 ヶ月後における血漿中 tafamidis 及び TTR 濃度並びに TTR 安定化率⁵⁾は表 16 のとおりであった（5.3.5.2.2）。

表 16 外国人 TTR-FAP 患者（非 V30M 患者）における血漿中 tafamidis 及び TTR 濃度並びに TTR 安定化率

		評価例数	tafamidis 濃度 (μM)	TTR 濃度 (μM)	TTR 安定化率 (%)
全体集団	6 週	19	8.8 ± 4.9	4.8 ± 1.2	266.2 ± 110.5
	12 ヶ月	15	7.4 ± 2.7	4.5 ± 1.0	242.4 ± 134.4
L58H	6 週	3	9.1 ± 3.1	5.5 ± 1.1	353.1 ± 59.7
	12 ヶ月	2	9.4, 8.3	6.1, 5.7	393.6, 517.2
F64L	6 週	4	9.5 ± 6.7	5.1 ± 0.8	290.1 ± 69.5
	12 ヶ月	4	6.2 ± 2.0	4.5 ± 0.5	214.2 ± 90.7
T60A	6 週	3	7.9 ± 1.6	4.7 ± 0.7	266.0 ± 16.6
	12 ヶ月	3	7.9 ± 1.1	4.6 ± 0.9	225.8 ± 50.9
G47A	6 週	3	6.5 ± 1.8	4.2 ± 0.9	236.1 ± 192.8
	12 ヶ月	1	4.8	4.6	114.5
I107V	6 週	2	7.4, 3.4	7.5, 3.3	281.4, 88.6
	12 ヶ月	2	5.7, 3.1	6.0, 3.4	380.1, 49.7
S77Y	6 週	2	23.6, 8.5	5.5, 3.3	347.9, 56.1
	12 ヶ月	2	13.6, 8.1	4.3, 3.6	289.3, 41.1
S77F	6 週	1	8.0	2.9	358.7
	12 ヶ月	1	10.0	2.9	316.5
D38A	6 週	1	8.4	5.1	198.7

平均値 ± 標準偏差、2 例以下の時点については個々の測定値を記載

(4) 内因性要因の検討

1) 肝機能の影響 (5.3.3.3.1)

外国人健康成人 (16 例) 及び肝機能障害を有する被験者 (軽度 (Child-Pugh スコア 5~6)、中等度 (同 7~9)、各 9 例) を対象に、本剤 (申請処方製剤) 20 mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中 tafamidis の薬物動態パラメータは表 17 のとおりであり、 C_{\max} に大きな違いは認められなかったが、 $AUC_{0-\text{last}}$ については健康成人と比較して軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者でそれぞれ 17 及び 35 % 低値を示した。また、中等度肝機能障害を有する患者では $t_{1/2}$ の短縮が認められた。

表 17 外国人健康成人及び肝機能障害を有する被験者に本剤を単回経口投与したときの血漿中 tafamidis の薬物動態パラメータ

	評価例数	C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{\max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\text{last}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL/F (L/h)
健康成人	16	1.28 ± 0.30	2.00	52.43 ± 16.10	66.02 ± 17.55	0.32 ± 0.10
軽度肝機能障害患者	9	1.11 ± 0.20	3.00	56.35 ± 17.99 ^{a)}	54.53 ± 12.68	0.38 ± 0.10 ^{a)}
中等度肝機能障害患者	9	1.38 ± 0.56	1.00	45.10 ± 11.85 ^{b)}	42.84 ± 12.92	0.52 ± 0.11 ^{b)}

平均値 ± 標準偏差

a) 8 例 b) 5 例

(5) PPK 及び母集団薬物動態/薬力学 (PPK/PD) 解析

日本人及び外国人を対象とした第 I 相及び第 III 相試験 (5.3.3.1.1: B3461009 試験、5.3.5.2.3: B3461010 試験) から得られた血漿中 tafamidis 濃度データ (28 例 (日本人健康成人 12 例、外国人健康成人 6 例、日本人 TTR-FAP 患者 10 例)、378 時点) を用いて、PPK 解析³²⁾ が実施された。血漿中 tafamidis の薬物動態は、2-コンパートメントモデルにより記述され、本剤の薬物動態に影響を与える因子として、吸収速度定数 (k_a) に対して食事が、経口クリアランス (CL/F) に対して体重がそれぞれ同定された。また、これらの臨床試験から得られた血漿中 tafamidis 濃度及び TTR 安定化率⁵⁾ データ (28 例、56 時点) を用いて、PPK/PD 解析³²⁾ が実施された。その結果、血漿中 tafamidis の TTR に対するモル比と TTR 安定化率⁵⁾ は E_{\max} モデルにより記述され、 $E_{\max} = 202 \times \theta$ (健康成人: 1、TTR-FAP 患者: 1.23)、 $EC_{50} = 0.959$ 、 $\gamma = 1.46$ と算出された (5.3.3.5.1)。

外国人健康成人、TTR-FAP 患者及びトランスサイレチン型心アミロイドーシス (TTR-CM) 患者を対象とした臨床試験 11 試験 (5.3.1.2.1: Fx-003 試験、5.3.1.2.2: Fx1A-108C 試験、5.3.1.2.3: Fx-004 試験、

³²⁾ NONMEM version 6 level 2.0 が用いられた。

5.3.3.1.2: Fx-002 試験³³⁾、5.3.3.1.3: Fx1A-107 試験、5.3.3.3.1: Fx1A-105 試験、5.3.3.4.1: Fx1A-109 試験、5.3.5.1.1: Fx-005 試験、5.3.5.2.1: Fx-006 試験、5.3.5.2.2: Fx1A-201 試験、Fx1B-201 試験³⁴⁾) から得られた血漿中 tafamidis 濃度データ (268 例 (健康成人 109 例、TTR-FAP 患者 124 例、TTR-CM 患者 35 例)、3394 時点) による PPK 解析³⁵⁾ が実施され、血漿中 tafamidis の薬物動態は 2-コンパートメントモデルにより記述され、本剤の薬物動態に影響を与える因子として、 k_a に対して食事及び剤形が、CL/F に対して体重及び年齢がそれぞれ同定された。また、TTR 安定化作用に関する検討が行われた 7 試験 (5.3.1.2.1: Fx-003 試験、5.3.1.2.3: Fx-004 試験、5.3.3.1.2: Fx-002 試験³³⁾、5.3.5.1.1: Fx-005 試験、5.3.5.2.1: Fx-006 試験、5.3.5.2.2: Fx1A-201 試験、Fx1B-201 試験³⁴⁾) から得られた血漿中 tafamidis 濃度及び TTR 安定化率データ 247 例 (健康成人 69 例、TTR-FAP 患者 143 例、TTR-CM 患者 35 例)、970 時点を用いて、PPK/PD 解析³⁵⁾ が実施された。その結果、血漿中 tafamidis の TTR に対するモル比と TTR 安定化率は E_{max} モデルにより記述され、 $E_{max} = \theta$ (健康成人: 137、野生型 TTR を有する患者³⁴⁾: 168、変異型 TTR を有する患者: 242)、 $EC_{50} = 0.831$ 、 $\gamma = 1.36$ と算出された (5.3.3.5.2)。

(6) 薬物相互作用の検討

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 16 例) を対象に、投与 1 日目にミダゾラム 7.5 mg を単回経口投与、投与 2~14 日目に本剤 (申請製剤) 20 mg を 1 日 1 回 13 日間反復経口投与し、投与 15 日目にミダゾラム 7.5 mg と本剤 20 mg を併用経口投与 (いずれの投与も空腹時) したとき、投与 15 日目に対する投与 1 日目のミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比と 90 %信頼区間は 110.8 [98.7, 124.4] 及び 108.4 [101.1, 116.2] であり、血漿中ミダゾラム濃度に対する本剤の併用による影響は認められなかつた (5.3.3.4.1)。

<審査の概略>

(1) 肝機能障害患者における薬物動態及び TTR 安定化作用について

機構は、本薬の主な消失経路は肝におけるグルクロロン酸抱合であること、本剤は肝移植後の患者を含む肝機能障害患者への投与が想定されることを踏まえ、肝機能障害患者における本剤の薬物動態及び TTR 安定化率について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、軽度又は中等度肝機能障害患者については、外国人被験者を対象とした臨床薬理試験 (Fx1A-105 試験: 5.3.3.3.1)において、肝機能障害の進行に伴って血漿中 tafamidis の CL/F 及び AUC_{0-last} の低下 (軽度: 16 %減少、中等度: 36 %減少) が確認されていること (表 17) を説明した。その上で申請者は、その理由として、肝機能障害患者では TTR、アルブミン等の血漿タンパク濃度が減少することが確認されており (表 18)、tafamidis の血漿タンパク結合率が低下した結果、見かけのクリアランスが増加するためと考えられることを説明し、軽度又は中等度肝機能障害患者において血漿中 tafamidis 濃度の増加による安全性上の問題が生じる可能性は低いと考えることを説明した。また申請者は、本薬の作用機序を踏まえると、本剤の有効性は血漿中 tafamidis 濃度だけでなく、血漿中 TTR 濃度にも依存すると考えられることを説明した上で、軽度又は中等度肝機能障害患者における本剤の有効性について、Fx1A-105 試験 (5.3.3.3.1) における本剤投与 24 時間後の血漿中 tafamidis 及び TTR 濃度 (表 18) を提示し、軽度又は中等度肝機能障害患者では健康成人と比較して血漿中 TTR 濃度に対する tafamidis 濃度の

³³⁾ 本薬液剤 15、20 又は 30 mg/日投与時のデータのみが解析対象とされた。

³⁴⁾ 外国人 TTR-CM 患者を対象に実施された臨床試験。

³⁵⁾ NONMEM version 7 level 1.0 が用いられた。

比は同等以上になることが確認されていることから、これらの患者にも本剤 20 mg/日を 1 日 1 回投与することにより、有効性が期待できると考えることを説明した。

表 18 外国人健康成人及び肝機能障害を有する被験者に本剤を単回経口投与したときの
投与 24 時間後における血漿中 tafamidis 及び TTR 濃度

	評価 例数	血漿中 tafamidis 濃度 (μM)	血漿中 TTR 濃度 (μM)	tafamidis/TTR モル比	血漿中アルブミン 濃度 (mg/dL)
健康成人	16	2.09 ± 0.40	4.97 ± 0.91	0.43 ± 0.08	36.5 ± 1.88 ^{a)}
軽度肝機能障害患者	9	1.85 ± 0.31	4.60 ± 0.63 ^{b)}	0.41 ± 0.06 ^{b)}	36.1 ± 3.44 ^{b)}
中等度肝機能障害患者	9	1.74 ± 0.48	2.01 ± 1.02	1.10 ± 0.80	21.9 ± 9.39

平均値 ± 標準偏差

a) 15 例、b) 8 例

なお申請者は、重度肝機能障害患者について、Fx1A-105 試験 (5.3.3.3.1) における検討結果から tafamidis の曝露量が高くなる可能性は低いと考えるもの、現時点で当該患者集団の薬物動態に関する情報は得られていないことから、医師の希望に応じて血漿中 tafamidis 濃度の測定を実施できる体制を構築した上で、製造販売後調査においてデータの収集を行うこと、また、臨床試験における本剤の投与経験は無いことを考慮し、添付文書において慎重投与に設定することを説明した。

機構は、軽度又は中等度肝機能障害患者について、提出された試験成績に基づくと、肝機能正常患者と同様の用法・用量で本剤を投与した際に、臨床上大きな問題が生じる可能性は低いと考える。一方で機構は、重度肝機能障害患者については、肝機能障害のさらなる悪化が TTR、アルブミン等の血漿タンパク濃度に与える影響は不明であり、軽度及び中等度肝機能障害患者と同様に tafamidis の見かけのクリアランスが増加するかどうかは不明であると考える。しかしながら機構は、本剤の対象疾患である TTR-FAP は肝移植以外に代替治療のない進行性の致死的な希少疾病であり、本剤の医療上の必要性は高いと考えること、必要に応じて重度肝機能障害患者における血漿中 tafamidis 濃度の測定が可能であることを考慮すると、重度肝機能障害患者への投与を制限せずに慎重投与に設定することは可能と考える。なお機構は、重度肝機能障害患者における本剤の有効性、安全性及び薬物動態については、製造販売後調査において引き続き検討が必要であり、軽度及び中等度肝機能障害患者も含め、肝機能障害が本剤の有効性及び安全性に与える影響について確認する必要があると考える。

(2) QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用のリスクについて

機構は、ICH E14 ガイドライン「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的 possibility に関する臨床的評価について」(平成 21 年 10 月 23 日付薬食審査発 1023 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知) を踏まえ、本剤の QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、当該ガイドラインに準拠した QT/QTc 評価試験 (B3461031 試験) を現在実施中であることを説明した上で、以下の内容を説明し、本剤の QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用のリスクは高くないと考えられること、対象疾患が進行性の致死的な希少疾病であることから、QT/QTc 評価試験の成績が得られる前の段階であっても本剤を臨床現場に提供することは適切と考えることを説明した。

- ・ 非臨床試験において、本薬の hERG 電流阻害作用は認められず (4.2.1.3.2)、また、イヌに本薬 300 mg/kg を単回経口投与したとき、心電図異常及び QT/QTc の延長は認められなかったこと (4.2.1.3.3)。
- ・ 国内外臨床試験 (5.3.5.2.3: B3461010 試験、5.3.3.3.1: Fx1A-105 試験、5.3.5.1.1: Fx-005 試験、5.3.5.2.1: Fx-006 試験、5.3.5.2.2: Fx1A-201 試験) において、血漿中 tafamidis 濃度と QTcF 間隔のベースライ

ンからの変化量に相関は認められなかったこと。

- 国内第Ⅲ相試験(5.3.5.2.3: B3461010 試験)及び海外臨床試験(5.3.5.1.1: Fx-005 試験、5.3.5.2.1: Fx-006 試験、5.3.5.2.2: Fx1A-201 試験)において、本剤投与開始後に新たに認められた心電図異常の発現割合(表 19)に基づけば、Fx-005 試験では、多くの事象について本剤群でプラセボ群を上回るリスクは認められておらず、リズム障害については本剤群で発現割合が高い傾向が認められたが、発現症例の 5/8 例において肝移植の準備のためのペースメーカーが埋め込まれたことによる影響と推察されること。また、V30M 以外の変異を有する患者(以下、「非 V30M 患者」という)を対象とした Fx1A-201 試験では、V30M 変異を有する患者(以下、「V30M 患者」という)を対象とした臨床試験と比較して不整脈の発現割合及び QTcB が 500 msec を超えた被験者の割合が高くなる傾向が認められたが、その理由として、V30M 患者と比較して非 V30M 患者では心アミロイドーシスが顕著であることから、心アミロイドーシスの進行による影響と推察されること。

表 19 本剤投与後に新たに認められた心電図異常の発現割合

	B3461010 試験	Fx-005 試験		Fx-006 試験	Fx1A-201 試験
		プラセボ群	本剤群		
心電図異常	100.0 (1/1)	13.2 (5/38)	5.1 (2/39)	23.1 (12/52)	66.7 (4/6)
不整脈	0	9.8 (6/61)	9.5 (6/63)	0	50.0 (9/18)
リズム障害	0	7.8 (4/51)	13.8 (8/58)	12.2 (9/74)	11.1 (2/18)
伝導異常	0	15.9 (7/44)	4.5 (2/44)	11.7 (7/60)	25.0 (2/8)
形態異常	0	1.6 (1/62)	1.5 (1/65)	2.4 (2/85)	0
ST 異常	0	1.6 (1/62)	0	1.2 (1/84)	5.0 (1/20)
T 波異常	0	5.0 (3/60)	0	14.5 (12/83)	11.1 (2/18)
$\Delta QTcB \geq 60\text{msec}$	0	3.2 (2/63)	1.6 (1/64)	1.2 (1/85)	0
$\Delta QTcF \geq 60\text{msec}$	0	1.6 (1/63)	0	1.2 (1/85)	0
$QTcB > 500 \text{ msec}$	10.0 (1/10)	1.6 (1/62)	4.8 (3/62)	2.5 (2/81)	10.5 (2/19)
$QTcF > 500 \text{ msec}$	10.0 (1/10)	1.6 (1/62)	4.7 (3/64)	0	5.0 (1/20)

発現割合(発現例数/評価例数)

解析対象: 項目ごとにベースライン時に異常が認められなかつた被験者

- 国内第Ⅲ相試験(5.3.5.2.3: B3461010 試験)及び海外臨床試験(5.3.5.1.1: Fx-005 試験、5.3.5.2.1: Fx-006 試験、5.3.5.2.2: Fx1A-201 試験)における QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用に関する有害事象³⁶⁾の発現状況について、B3461010 試験(5.3.5.2.3)では 10.0 % (意識消失 1 例)、Fx-005 試験(5.3.5.1.1)ではプラセボ群 4.8 % (失神 3 例)、本剤群 1.5 % (失神 1 例)、Fx-006 試験(5.3.5.2.1)では 2.4 % (心室性頻脈及び失神各 1 例)、Fx1A-201 試験(5.3.5.2.2)では 9.5 % (心室性頻脈及び失神各 1 例)のみであり、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高くなる傾向は認められなかつたこと。
- TTR-FAP 患者では心筋への TTR 由来アミロイド沈着による心ミオパチーを合併し心機能が低下した患者が一定数存在するが(安東由喜雄ら、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業アミロイドーシスに関する調査研究班 アミロイドーシス診療ガイドライン 2010, 20-26, 2010)、上記の心電図異常及び QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用に関する有害事象³⁶⁾の発現状況について、心血管系の合併症の有無で大きな差異は認められなかつたこと。

機構は、本剤の対象疾患である TTR-FAP 患者では、心筋へのアミロイド沈着による心ミオパチーを合併し、心機能が低下した患者が一定数存在することから、承認申請前までに QT/QTc 評価試験を実施し、本剤の QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用のリスクについて十分な評価を行うべきであったと考える。

³⁶⁾ MedDRA SMQ で「トルサード ド ポアントおよび QT 延長」並びに PT でてんかん、側頭葉てんかん、てんかん重積状態、小発作てんかん、前頭葉てんかん、ミオクローヌス性てんかん、てんかん精神病、非痙攣性全般てんかん、部分発作、点頭てんかん、単純部分発作、複雑部分発作、てんかんの前兆、間代性痙攣、強直性痙攣、局在性痙攣、後天性てんかん性失語症、大発作痙攣、脱力発作、転倒発作、発作後状態、非定型良性部分てんかん、痙攣及びてんかんにおける原因不明の突然死に該当する事象。

える。しかしながら機構は、国内外臨床試験における本剤の投与経験は限られるものの、現時点で得られている非臨床及び臨床試験成績からは本剤の QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用のリスクは示唆されていないこと、本剤の対象疾患である TTR-FAP は肝移植以外に代替治療のない進行性の致死的な希少疾病であり、本剤の医療上の必要性は高いと考えられることを考慮すれば、現在実施中の QT/QTc 評価試験（B3461031 試験）の成績が得られた段階で安全対策上必要な措置が迅速に講じられることを前提として、現時点で本剤を医療現場に提供することは可能と考える。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人 TTR-FAP 患者（V30M 患者及び非 V30M 患者）を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.3: B3461010 試験）、外国人 TTR-FAP 患者（非 V30M 患者）を対象とした海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2.2: Fx1A-201 試験）、外国人 TTR-FAP 患者（V30M 患者）を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: Fx-005 試験）及び海外長期投与試験（5.3.5.2.1: Fx-006 試験）の成績が提出された。また、安全性に関する評価資料として、米国在住日本人及び外国人健康成人男性を対象とした第Ⅰ相試験（5.3.3.1.1: B3461009 試験）、外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（5.3.1.2.1: Fx-003 試験、5.3.1.2.2: Fx1A-108C 試験、5.3.1.2.3: Fx-004 試験、5.3.3.1.2: Fx-002 試験、5.3.3.1.3: Fx1A-107 試験、5.3.3.4.1: Fx1A-109 試験）の成績等が提出された。その他、参考資料として、外国人 TTR-FAP 患者（V30M 患者及び非 V30M 患者）を対象とした長期投与試験（参考 5.3.5.2.4: Fx1A-303）の成績が提出された。なお、以下においては主要な試験として B3461009 試験（5.3.3.1.1）、Fx1A-201 試験（5.3.5.2.2）、Fx-005 試験（5.3.5.1.1）及び B3461010 試験（5.3.5.2.3）の概略を記載する。

（1）第Ⅰ相試験

1) 第Ⅰ相単回投与試験（5.3.3.1.1: B3461009 試験<2011年7月～2011年8月>）

米国在住日本人及び外国人健康成人男性（目標症例数 21 例：日本人 14 例、外国人 7 例）を対象に、本剤を単回経口投与したときの安全性、薬物動態及び TTR 安定化率⁵⁾を検討するため、無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験が実施された（薬物動態及び TTR 安定化率⁵⁾については、「（ii）臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 20 若しくは 40 mg を空腹時に単回経口投与すると設定された。

総投与症例 21 例（日本人 14 例（プラセボ群 2 例、20 及び 40 mg 群各 6 例）、外国人 7 例（プラセボ群 1 例、20 及び 40 mg 群各 3 例）全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、20 mg 群 2 例（頭痛 2 例、いずれも外国人）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されていない。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、拡張期血圧上昇（20 mg 群 1 例、日本人）、拡張期血圧低下（40 mg 群 3 例、いずれも日本人）、収縮期血圧低下（40 mg 群 1 例、日本人）が認められた。心電図については、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、米国在住日本人及び外国人健康成人男性に本剤 20 及び 40 mg を単回経口投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

（2）探索的試験

1) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2.2: Fx1A-201 試験<2008年6月～2010年1月>）

V30M 以外の変異を有する外国人 TTR-FAP 患者（目標症例数 24 例）を対象に、本剤の TTR 安定化率⁵⁾、有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（TTR 安定化率⁵⁾ 及び薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤 20 mg/日を 1 日 1 回経口投与すると設定された。投与期間は 12 ヶ月と設定され、投与 6 週時に TTR 安定化率⁵⁾ が 32 %³⁷⁾ 以下であった症例については試験を中止すると設定された。

総投与症例 21 例（L58H 4 例、F64L 4 例、T60A 4 例、G47A 3 例、I107V 2 例、S77Y 2 例、D38A 1 例、S77F 1 例）全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象の ITT（Intent-to-Treat）集団であった。このうち中止例は 3 例であり、中止理由は肝移植 2 例、有害事象 1 例であった。

有効性評価項目である、投与 12 ヶ月後の Neuropathy Impairment Score-Lower Limb (NIS-LL)³⁸⁾ のベースラインからの変化量は 2.7 ± 6.21 、Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy 質問票により評価する Total Quality of Life (TQOL) スコア³⁹⁾ のベースラインからの変化量は 0.1 ± 18.01 であった（平均値 ± 標準偏差）。また、TTR 安定化率⁵⁾ が 32 %³⁷⁾ を超えた被験者の割合は、投与 6 週後で 94.7 % (18/19 例⁴⁰⁾)、投与 12 ヶ月後で 100 % (17/17 例) であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 81.0 % (17/21 例) に認められたが、死亡例は認められなかつた。その他の重篤な有害事象は 8 例（足関節部骨折・関節炎、倦怠感・転倒・尿閉・糞塊、亜イレウス、手根管除圧、冠動脈狭窄、一過性脳虚血発作、房室ブロック及び転倒・剥離骨折各 1 例）に認められ、足関節部骨折、倦怠感・尿閉及び一過性脳虚血発作（各 1 例）では治験薬との因果関係が否定されなかつた。

治験薬との因果関係が否定されなかつた有害事象（臨床検査値異常を含む）は 38.1 % (8/21 例；下痢、嘔吐、神経痛及び錯覚各 2 例等) に認められた。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温及び呼吸数）について、臨床的に問題となる変動は認められなかつた。また、心電図について、投与後に新たに認められた心電図異常は表 19 のとおりであった。

以上より申請者は、V30M 以外の変異を有する TTR-FAP 患者において、本剤 20 mg/日の有効性が示唆され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

(3) 検証的試験

1) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: Fx-005 試験<2007年1月～2009年5月>）

V30M 変異を有する外国人 TTR-FAP 患者（目標症例数 120 例：各群 60 例）を対象に、本剤の有効性、

³⁷⁾ 当該閾値については、Fx-002 試験（5.3.3.1.2）のプラセボ群における TTR 安定化率⁵⁾ の上限値（32 %）に基づき設定した旨説明されていたが、審査の過程において当該数値を申請者が再現できなかつた（実際は 26 %）ことから、Fx-005 試験（5.3.5.1.1）においてプラセボ群の全例が下回り、本剤 20 mg 群のほぼすべての被験者が上回る閾値として、妥当性が説明されている。なお、閾値を 26 % に変更した場合においても、試験成績にはほとんど影響しないことが確認されている。

³⁸⁾ NIS は、脳神経、筋力低下、腱反射及び感覺に関するスコアを用いて全身の神経障害を評価する指標（脳神経及び筋力低下に関する項目については 0～4 点までの 8 段階評価、腱反射及び感覺に関する項目については 0～2 点の 3 段階評価）であり、NIS-LL は、そのうち下肢の神経障害に関連する指標（下肢の筋力低下、腱反射及び母趾の感覺）を抽出したもの（0〔正常〕～88〔完全障害〕までの範囲でスコア化される）。

³⁹⁾ ニューロパチーの有無及びその QOL への影響を評価する自己記入式の指標（-2〔最高の QOL〕～138〔最低の QOL〕の範囲でスコア化される）。

⁴⁰⁾ 早期中止例 1 例及びベースライン時の FOI が得られなかつた 1 例を除く 19 例について、投与 6 週の TTR 安定化作用が検討された結果、G47A 患者 1 例において TTR 安定化率が 32 % を下回つたが、当該被験者の投与 6 週の測定結果が得られた段階で既に 3 ヶ月までの投与が完了しており、当該時点における TTR 安定化率は 32 % を上回つたこと、因果関係を否定できない有害事象は認められていなかつたことから、当該被験者についても投与を継続することとされた。

安全性、薬物動態及びTTR 安定化率⁵⁾を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態及びTTR 安定化率⁵⁾については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 20 mg/日を 1 日 1 回経口投与すると設定され、投与期間は 18 ヶ月と設定された。

総投与症例 128 例（プラセボ群 63 例、本剤群 65 例）全例が安全性解析対象であり、ベースライン後の有効性評価を受けなかった 3 例を除外した 125 例（プラセボ群 61 例、本剤群 64 例）が有効性解析対象の ITT 集団⁴¹⁾であった。安全性解析対象のうち中止例は 37 例（プラセボ群 19 例、本剤群 18 例）であり、主な中止理由は肝移植（各群 13 例）、有害事象（プラセボ群 3 例、本剤群 4 例）等であった。

主要評価項目⁴²⁾である ITT 集団における投与 18 ヶ月後の NIS-LL 反応例⁴³⁾の割合及びベースラインからの TQOL スコアの変化量は表 20 及び表 21 のとおりであり、いずれの評価項目においてもプラセボ群と本剤群の間に統計学的な有意差は認められなかつたが、NIS-LL 反応例の割合は本剤群で高い傾向が、ベースラインからの TQOL スコアの変化量は本剤群で小さい傾向が認められた。

表 20 NIS-LL 反応例の割合 (ITT、LOCF)

	評価 例数	NIS-LL スコア		反応例の割合 (反応例数) ^{a)}	群間差 [95 %信頼区間]	p 値 ^{b)}
		ベースライン時	最終評価時 ^{a)}			
プラセボ群	61	11.4 ± 13.5	17.0 ± 18.9	29.5 (18)	15.8 [-0.92, 32.5]	0.0682
本剤群	64	8.36 ± 11.4	9.5 ± 11.9	45.3 (29)		

平均値 ± 標準偏差

a) 評価がベースライン値のみの症例（各群 4 例）を除外。

b) 死亡または肝移植により脱落した被験者は非反応例として扱った。

c) カイ二乗検定

表 21 TQOL 変化量 (ITT、LOCF)

	評価 例数	TQOL スコア		変化量 ^{a)}	群間差 [95 %信頼区間] ^{b)}	p 値 ^{b)}
		ベースライン時	最終評価時			
プラセボ群	61	30.8 ± 26.7	37.7 ± 27.9	7.2 ± 2.4	-5.2 [-11.8, 1.3]	0.1157
本剤群	64	27.3 ± 24.2	29.7 ± 26.7	2.0 ± 2.3		

平均値 ± 標準偏差

a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

b) 投与群を因子、ベースライン値を共変量とする共分散分析

有害事象は、プラセボ群 96.8 % (61/63 例)、本剤群 92.3 % (60/65 例) に認められたが、本試験に関連する死亡は認められなかつた⁴⁴⁾。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 5 例（ブドウ球菌感染・蜂巣炎・リンパ管炎・皮膚潰瘍、失神・貧血・末梢性浮腫、気胸・心アミロイドーシス、悪心・嘔吐・カテーテル留置部位静脈炎及び高血圧緊急症・第 3 度熱傷各 1 例）、本剤群 6 例（尿路感染、蕁麻疹、ウイルス感染、肺炎・尿路感染、限局性感染及び伝導障害各 1 例）に認められ、プラセボ群における失神・貧血及び嘔吐（各 1 例）、本剤群における尿路感染及び蕁麻疹（各 1 例）については、治験薬との因果関係が否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかつた有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 68.3 % (43/63 例)、本剤群 60.0 % (39/65 例) に認められ、主な事象は、尿路感染（プラセボ群 0 例、本剤群 7

⁴¹⁾ Fx-005 試験では、無作為化され治験薬の投与を 1 回以上受けたのち、NIS-LL 及び Norfolk QOL-DN 両方についてベースライン後の有効性評価を 1 回以上受けた、もしくは死亡又は肝移植のために試験を中止したすべての被験者を ITT 集団と定義した。

⁴²⁾ 2 つの主要評価項目（投与 18 ヶ月後の NIS-LL 反応例の割合及びベースラインからの TQOL スコアの変化量）の両者について、プラセボ群と本剤群の間に統計学的な有意差（有意水準：両側 95 %）が認められた場合に、本剤の有効性が検証されたと判断することとした。

⁴³⁾ NIS-LL のベースラインからの増加が 2 未満の症例。ただし、肝移植又は死亡による中止例は非反応例として扱った。

⁴⁴⁾ 治験中止後に肝移植が実施された患者において、死亡例がプラセボ群 3 例（移植後の肝不全、移植後の敗血症及び死因不明各 1 例）、本剤群 1 例（心タンポナーデ）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

例)、下痢（プラセボ群 7 例、本剤群 6 例）、頭痛（プラセボ群 10 例、本剤群 5 例）、四肢痛（プラセボ群 3 例、本剤群 5 例）、上腹部痛（プラセボ群 2 例、本剤群 5 例）、恶心（プラセボ群 6 例、本剤群 4 例）、嘔吐（プラセボ群 5 例、本剤群 3 例）、神経痛（プラセボ群 7 例、本剤群 1 例）、末梢性浮腫及び筋痙攣（プラセボ群 5 例、本剤群 1 例）、便秘（プラセボ群 4 例、本剤群 1 例）、錯覚（プラセボ群 6 例、本剤群 0 例）、疲労（プラセボ群 5 例、本剤群 0 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温及び呼吸数）について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。また、心電図について、投与後に新たに認められた心電図異常は表 19 のとおりであった。心エコー検査について、投与後に新たに認められた異常は表 22 のとおりであった。

表 22 投与後に新たに認められた心エコー検査異常

	プラセボ群	本剤群
心エコー異常	84.2 (16/19)	76.0 (19/25)
左室後壁厚 \geq 13 mm	4.0 (2/50)	1.7 (1/58)
左室中隔厚 \geq 13 mm	4.2 (2/48)	3.5 (2/57)
右室厚 \geq 7 mm	5.7 (3/53)	5.7 (3/53)
E/A 比 \geq 2	11.8 (6/51)	8.5 (5/59)
E/E プライム（側壁） $>$ 15	3.8 (2/52)	1.8 (1/57)
E/E プライム（中隔） $>$ 15	4.2 (2/48)	3.8 (2/52)
E 波減速時間 \leq 150 msec	10.9 (5/46)	6.1 (3/49)
等容性弛緩時間 \leq 70 msec	41.2 (7/17)	52.9 (9/17)
弁肥厚	31.1 (14/45)	22.4 (11/49)
下大静脈の異常呼吸性変動	6.7 (4/60)	0 (0/63)
心外膜液	11.9 (7/59)	4.9 (3/61)

発現割合（評価例数/発現例数）

解析対象：項目ごとにベースライン時に異常が認められなかつた被験者

以上より申請者は、V30M 変異を有する TTR-FAP 患者において、本剤 20 mg/日の有効性が示唆され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

2) 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.3: B3461010 試験<2011 年 11 月～継続中（2013 年 2 月 19 日データカットオフ）>）

日本人 TTR-FAP 患者（目標症例数 10 例）を対象に、本剤の TTR 安定化率⁵⁾、有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態及び TTR 安定化率⁵⁾については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤 20 mg/日を 1 日 1 回経口投与することと設定された。

総投与症例 10 例（V30M 変異 9 例、S77Y 変異 1 例）全例が安全性解析対象であり、有効性解析対象の FAS（Full Analysis Set）であった。安全性解析対象において、投与 52 週までに中止例は認められなかった⁴⁵⁾。

主要評価項目である、FAS における投与 8 週後の TTR 安定化率⁵⁾が 32 %³⁷⁾を超えた被験者の割合は 100 % (10/10 例) であった。また、副次評価項目である NIS-LL 及び TQOL スコアの経時推移は表 23 のとおりであった。

表 23 NIS-LL 及び TQOL スコアの経時推移

	NIS-LL	TQOL
ベースライン時	17.0 \pm 13.1	52.9 \pm 32.8
26 週	19.1 \pm 14.5	64.7 \pm 39.0
52 週	20.6 \pm 14.7	62.0 \pm 38.4

平均値 \pm 標準偏差

評価例数: 10 例

⁴⁵⁾ 投与 15 ヶ月時点での自殺既遂による死亡（1 例）が認められた。

有害事象は、100 % (10/10 例) に認められたが、投与 52 週までに死亡例は認められなかった⁴⁵⁾。その他の重篤な有害事象は、4 例（細菌性肺炎 3 例、腎孟腎炎・第 3 度熱傷 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、歯肉腫脹 1 例であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温及び呼吸数）について、血圧については 26 週時に 30 mmHg 以上の収縮期血圧上昇（仰臥位）(3 例)、20 mmHg 以上の拡張期血圧上昇（仰臥位）(4 例) が、52 週時に 30 mmHg 以上の収縮期血圧上昇（仰臥位）(1 例)、20 mmHg 以上の拡張期血圧上昇（仰臥位）(2 例) が認められた。心電図について、投与後に新たに認められた心電図異常は表 19 のとおりであり、心エコー検査について、投与後に新たに認められた異常はなかった。

以上より申請者は、日本人 TTR-FAP 患者において、本剤 20 mg/日の有効性が示唆され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、TTR-FAP 治療における本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、TTR-FAP における末梢神経障害等の進行を抑制可能な治療法は、国内外ともに TTR の主な産生組織である肝臓の同所性移植のみとされていること（安東由喜雄ら、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 アミロイドーシスに関する調査研究班（研究代表者 山田正仁）アミロイドーシス診療ガイドライン 2010, 20-26, 2010、A physician's guide to transthyretin amyloidosis. <http://www.amyloidosis.org/pdf/TTR%2008.pdf>）を説明した上で、肝移植についてはドナー数が不足していること、肝移植後も免疫抑制剤を使用し続ける必要があること等の問題がある他、肝移植を行った場合であっても野生型 TTR 及び肝臓以外の組織で產生された変異型 TTR に由来するアミロイドの沈着を抑制することはできず、約 20 % の患者で肝移植後に歩行補助が必要になったとする報告 (Liepnicks JJ et al, *Neurology*, 75: 324-327, 2010) もあり、現時点で十分に有効な治療法は確立していないことを説明した。また申請者は、diflunisal 等の一部の NSAIDs において本剤と類似した薬理作用が確認されているものの (Baures PW et al, *Bioorg Med Chem*, 6: 1389-1401, 1998、Baures PW et al, *Bioorg Med Chem*, 7: 1339-1347, 1999)、臨床試験において有効性及び安全性は確認されていないことを説明した。その上で申請者は、本剤の臨床的位置付けについて言及した国内外ガイドラインは現時点で存在しないものの、本剤は TTR 4 量体を安定化することによってアミロイドの形成を抑制すると考えられており（「3. (i) <審査の概略> (1) 本薬の作用機序について」の項参照）、国内外臨床試験において末梢神経障害の進行抑制効果が認められていること、肝移植の待機患者や高齢等の理由によって肝移植が困難な患者に対しても本剤は使用可能であることから、TTR-FAP の治療に新たな選択肢を提供するものであると考えることを説明した。

機構は、TTR-FAP に対する治療法には肝移植以外に有効な治療方法がないことを考慮すると、本剤は TTR-FAP に対する治療の新たな選択肢となるものと考える。

(2) 本剤の有効性について

機構は、TTR-FAP が希少性のきわめて高い疾患であることを考慮し、本申請で提出された臨床試験成

績のうち、外国人 TTR-FAP 患者 (V30M 患者) を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: Fx-005 試験) を有効性評価の主要な臨床試験、日本人 TTR-FAP 患者 (V30M 及び S77Y 患者) を対象とした国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.3: B3461010 試験) を日本人患者における TTR 安定化の確認及び TTR-FAP の疾患進行に対する本剤の有効性を探索的に検討するための臨床試験と位置付けて、本剤の有効性評価を行った。

1) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: Fx-005 試験) について

① 有効性評価項目の適切性について

機構は、Fx-005 試験 (5.3.5.1.1) における主要な有効性評価項目として、NIS-LL 反応例⁴³⁾ の割合及び TQOL スコアの変化量を選択したことの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、これまでに TTR-FAP 患者を対象として開発された評価尺度ではなく、本疾患に対する薬剤を評価する臨床試験も行われていなかったことから、TTR-FAP に対する薬効評価指標として、末梢性ニューロパチーの進行を評価でき、信頼性及び妥当性が検証された既存の評価尺度を使用することを検討したことを説明した。その上で申請者は、ニューロパチー患者における有効性を評価する臨床試験で NIS が頻用されていること (Laaksonen S, *Neurophysiologic diagnosis, clinical symptoms and neuropathologic findings in polyneuropathies*. Turun yliopiston julkaisuja annales universitatis turkuensis, 2009)、TTR-FAP は軸索の長さに依存した神経障害を特徴しており、初期には下肢が最も障害されやすいことから、本疾患の進行を経時的に評価・検出できるよう、NIS-LL を評価指標として選択したことを説明した。次に申請者は、専門家のコンセンサス・レポートにおいて、臨床的に意味があり、神経学的に検出可能な NIS-LL の差は 2 点であるとされていること (Dyck PJ et al, *Ann Neurol*, 38:478-482, 1995) を踏まえ、投与期間中の増加量が 2 点未満であった患者を「反応例」、2 点以上の増加が認められた患者又は試験を中止した患者を「非反応例」とし、反応例の割合を主要評価項目に設定したことを説明した。さらに申請者は、Fx-005 試験 (5.3.5.1.1) における主要評価項目について海外規制当局と協議したところ、NIS-LL は臨床的意義の異なる下肢の様々な部位の評価の合計スコアであることから、臨床的意義が不明確であると指摘されたため、糖尿病性ニューロパチー患者で信頼性及び妥当性が確認されている TQOL スコアを主要評価項目として追加し、NIS-LL 反応例⁴³⁾ の割合及び TQOL スコアの変化量を co-primary endpoint として設定したことを説明した。また申請者は、副次評価項目として、自律神経機能についても評価可能な大径神経線維機能の複合スコア ($\Sigma 7$ NTs NDS)⁴⁶⁾ 及び小径神経線維機能の複合スコア ($\Sigma 3$ NTSF NDS)⁴⁷⁾ を設定したほか、TTR-FAP 患者の全身の栄養状態を評価可能な修正 BMI (mBMI)⁴⁸⁾ についても評価を行ったことを説明した。

② Fx-005 試験 (5.3.5.1.1) における有効性について

機構は、本剤の唯一のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験である Fx-005 試験 (5.3.5.1.1)において、主要評価項目である ITT 集団における投与 18 ヶ月後の NIS-LL 反応例の割合及び TQOL スコアのベースラインからの変化量のいずれにおいても、本剤群のプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められなかつた要因について説明した上で、当該試験成績を以て本剤の有効性が示されたと解釈することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

⁴⁶⁾ 母趾の振動覚閾値、深呼吸時の心拍数変動及び 5 つの神経伝導検査（腓骨神経終末潜時、腓骨神経複合筋活動電位の振幅、腓骨神経の末梢から腓骨頭端までの伝導速度、脛骨神経終末潜時、腓腹神経感覺神経活動電位）の総合スコア。

⁴⁷⁾ 下肢の冷覚閾値、下肢の温痛覚閾値、深呼吸時の心拍数変動の総合スコア。

⁴⁸⁾ BMI に血清アルブミン値を乗じた値。TTR-FAP 患者では胃腸障害に関連する栄養障害のために浮腫及びそれに続発する体重増加が起こる場合があるが、修正 BMI により体重変化の浮腫形成分を補正することが可能であり、修正 BMI は肝移植を受けていない TTR-FAP 患者の生存率に密接に関連することが明らかとなっている。

申請者は、Fx-005試験（5.3.5.1.1）の試験計画時には中止例を各群3～6例程度と想定していたが、実際には、ITT集団のうち中止例は34例（各群17例）であり、特に肝移植による中止例（各群13例）が当初の想定を大きく上回ったこと、その理由については不明であるものの、プラセボ群及び本剤群で中止時期等は類似していたことを説明した。その上で申請者は、当該試験の主要評価項目の主要解析のうちNIS-LL反応例⁴³⁾の割合については肝移植による中止例を一律「非反応例」として扱う、TQOLスコアについては中止例のデータをLOCF（Last observation carried forward）により補完するという保守的な設定としていたことから、中止例が多くなったことによりITT集団評価における検出力が低下し、統計的な有意差が認められなかつたものと考えることを説明した。次に申請者は、統計解析計画書において事前に規定されていた有効性評価可能（EE: Efficacy-evaluable）集団⁴⁹⁾（プラセボ群42例、本剤群45例）におけるNIS-LL反応例⁴³⁾の割合及びTQOLスコアのベースラインからの変化量はそれぞれ表24及び表25のとおりであり、いずれも統計的な有意差が認められたことを説明した。また申請者は、NIS-LL反応例⁴³⁾の割合について、肝移植による中止例の取扱いを見直して実施した感度分析⁵⁰⁾では、NIS-LL反応例⁴³⁾の割合はプラセボ群36.1%（22/61例）、本剤群54.7%（35/64例）、群間差とその95%信頼区間は18.6[1.5, 35.8] %であり、統計的な有意差が認められたこと（p = 0.0367、カイ二乗検定）を説明した。

表 24 Fx-005 試験（5.3.5.1.1）における NIS-LL 反応例の割合（EE）

評価 例数	NIS-LL スコア	反応例の割合 (反応例数)		群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{a)}
		ベースライン時	投与 18 ヶ月後		
プラセボ群	42	12.0 ± 14.01	17.6 ± 20.08	38.1 (16)	0.0411
本剤群	45	6.4 ± 9.64	8.39 ± 12.45	60.0 (27)	

平均値 ± 標準偏差

a) カイ二乗検定

表 25 Fx-005 試験（5.3.5.1.1）における TQOL スコア変化量（EE）

評価 例数	TQOL スコア	変化量 ^{a)}		群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	p 値 ^{b)}
		ベースライン時	投与 18 ヶ月後		
プラセボ群	42	29.1 ± 28.28	36.8 ± 29.52	8.9 ± 3.1	0.0454
本剤群	45	21.1 ± 20.86	22.4 ± 22.56	0.1 ± 3.0	

平均値 ± 標準偏差

a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

b) 投与群を因子、ベースライン値を共変量とする共分散分析

なお申請者は、Fx-005試験（5.3.5.1.1）において設定された副次評価項目（Σ7 NTs NDS⁴⁶⁾、Σ3 NTSF NDS⁴⁷⁾、mBMI⁴⁸⁾）の推移（表26）を提示し、これらの評価項目からも本剤の有効性が示唆されていることを説明した。

⁴⁹⁾ 18 ヶ月時点の NIS-LL 及び TQOL 評価が得られている症例で、治療期間中の服薬率が 80%以上であり、重大な治験実施計画書違反が認められなかつた症例と定義された。その結果、ITT 集団からすべての中止例（34 例）及び重大な治験実施計画書違反が認められた症例（4 例：妊娠（プラセボ群 1 例）、服薬過誤（本剤群 1 例）、生検結果が陰性（プラセボ群及び本剤群各 1 例））が除外された。

⁵⁰⁾ 非肝移植者について、投与群及び NIS-LL のベースライン値を共変量としたロジスティック回帰モデルで投与 18 ヶ月後の NIS-LL 反応率をモデル化し、当該モデルに肝移植患者の NIS-LL のベースライン値の中央値を当てはめることで肝移植患者における NIS-LL 反応率を推定した後、肝移植患者の NIS-LL の反応/非反応を補完した。

表 26 Fx-005 試験 (5.3.5.1.1) における Σ NTs NDS、 Σ NTSF NDS 及び mBMI の変化量の推移 (ITT、OC)

		ベースライン値及び変化量		群間差 ^{a)} [95 %信頼区間]
		プラセボ群	本剤群	
Σ NTs NDS	ベースライン値	8.72 ± 8.53 (61)	7.79 ± 9.06 (64)	
	6ヶ月	1.93 ± 3.85 (57)	0.58 ± 3.54 (60)	-1.353 [-2.706, 0.000]
	12ヶ月	2.96 ± 3.88 (50)	0.83 ± 3.96 (48)	-1.958 [-3.467, -0.448]
	18ヶ月	3.33 ± 5.00 (46)	1.16 ± 3.85 (48)	-1.649 [-3.411, 0.114]
Σ NTSF NDS	ベースライン値	5.62 ± 4.09 (61)	5.51 ± 4.54 (64)	
	6ヶ月	0.72 ± 2.20 (57)	0.24 ± 1.68 (60)	-0.476 [-1.191, 0.239]
	12ヶ月	1.25 ± 2.01 (50)	0.38 ± 2.05 (48)	-0.929 [-1.696, -0.163]
	18ヶ月	1.49 ± 2.52 (46)	0.29 ± 2.13 (48)	-1.281 [-2.160, -0.401]
mBMI	ベースライン値	1011.5 ± 212.9 (61)	1004.6 ± 165.2 (64)	
	6ヶ月	-29.8 ± 69.7 (56)	17.1 ± 68.4 (60)	47.6 [22.3, 72.9]
	12ヶ月	-30.8 ± 74.9 (50)	19.4 ± 71.8 (49)	50.2 [21.5, 78.8]
	18ヶ月	-32.7 ± 88.6 (46)	37.9 ± 73.7 (49)	73.1 [40.4, 105.8]

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした反復測定

混合効果モデルによる最小二乗平均値の群間差

機構は、Fx-005試験 (5.3.5.1.1) ではITT集団及びEE集団⁴⁹⁾ のいずれにおいても、NIS-LL及びTQOLスコアのベースライン値に群間で偏りが認められることから、それらが本剤の有効性に影響を及ぼした可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、Fx-005試験 (5.3.5.1.1) では特に割付け因子は設定せずにブロック法によるランダム割付を行っていることから、プラセボ群と本剤群のNIS-LL及びTQOLスコアのベースライン値の偏りは偶発的なものと考えることを説明した。そして申請者は、TQOLスコアについては、ベースライン値を主要解析の共分散分析において共変量に含めており、その影響については表21及び表25の解析結果において考慮された上で、EE集団⁴⁹⁾において統計学的な有意差が認められていることを説明した。また申請者は、NIS-LLについては、18ヶ月時点のNIS-LL反応例の割合を応答としたロジスティック回帰分析⁵¹⁾による検討の結果、NIS-LLのベースライン値が18ヶ月時点のNIS-LL反応例の割合に影響を及ぼすことが確認されたこと、部分集団解析結果からはNIS-LLのベースライン値が低い集団 (4.5未満) において効果が減弱する傾向が示唆されたこと (表32参照) を説明した。しかしながら申請者は、NIS-LLのベースライン値からの変化量について、中止例が多く存在したためNIS-LLのベースライン値で調整した反復測定混合効果モデル (MMRM) による解析を行った結果 (表27) においても統計学的な有意差が認められることから、ベースライン値の偏りが本剤の有効性に及ぼした影響は大きくはないと考えることを説明した。

表 27 Fx-005 試験 (5.3.5.1.1) におけるベースラインからの NIS-LL 変化量 (ITT、MMRM)

	評価 例数	ベースライン値	変化量 ^{a)}	群間差 [95 %信頼区間] ^{b)}	p 値
プラセボ群	61	11.4 ± 13.54	5.61 ± 0.92		
本剤群	64	8.4 ± 11.40	2.95 ± 0.91	-2.67 [-5.24, -0.09]	0.043

平均値 ± 標準偏差

a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

b) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用及び NIS-LL ベースライン値を固定効果、被験者を変量効果とした反復測定混合効果モデル

機構は、Fx-005 試験 (5.3.5.1.1) では、ポルトガルの 1 施設において症例の 58 %が組入れられていることから、本剤の有効性に関する地域間の一貫性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、TTR-FAP 患者の集積地を有する日本、ポルトガル及びスウェーデンにおける V30M 変異を有する TTR-FAP 患者の臨床像は表 28 のとおりであり、海外の主要な集積地であるポルトガル及び本邦の熊本県及び長野県ではスウェーデン及び本邦の他の地域と比較して若年で発症する傾向があるとさ

⁵¹⁾ 18ヶ月時の NIS-LL 反応率を応答とし、投与群、性別及び施設を分類変数の共変量、年齢、NIS-LL のベースライン値及び罹病期間を連続変数の共変量としたロジスティック回帰分析。

れていること、また、フランス、イタリア及び米国においても、発症年齢は高齢とされていること⁵²⁾を説明した上で、Fx-005 試験（5.3.5.1.1）においても、ポルトガルの 1 施設では他の施設と比較して被験者の年齢が若く、罹病期間が短い傾向が認められたことを説明した。さらに申請者は、ポルトガルの 1 施設とその他の施設における 18 ヶ月時点の NIS-LL 及び TQOL スコアのベースラインからの変化量を提示し（表 29）、探索的な検討結果ではあるものの、ポルトガルの 1 施設において群間差が拡大する傾向が認められたことを説明した。その上で申請者は、TTR-FAP 患者の臨床像については集積地間で差異が認められており、同じ遺伝子変異を有するにもかかわらず集積地間で臨床像に違いが認められる理由については現時点で明確になっていないものの、TTR の変性・凝集により神経変性をきたすという病態には大きな違いはないと考えられることから、本剤の作用機序（「3. (i) <審査の概略> (1) 本薬の作用機序について」の項参照）を考慮すると、発症年齢等の患者の臨床像の違いによらず有効性が期待できると考えることを説明した。

表 28 V30M 変異を有する TTR-FAP 患者の臨床像

	長野県	熊本県	石川県	日本の非集積地	ポルトガル	スウェーデン
平均発症年齢（年）	33.8	35.6	62.9	62.7	33.5	53
男女比	1:1	1:1.1	1.2:1	10:1	1.9:1	2:1
家族歴を有する割合	高率	高率	高率	低率	高率	高率
自律神経障害の程度	重度	重度	中等度	軽度	重度	重度
平均死亡年齢（年）	不明	46.6	70.0	不明	40.8	65.6
平均経過年数（年）	12~15	9.8	8.4	不明	10.6	12

Kato-Motozaki Y et al, J Neurol Sci, 270: 133-140, 2008

表 29 Fx-005 試験（5.3.5.1.1）における施設別の NIS-LL 及び TQOL スコアのベースラインからの変化量（ITT、LOCF）

	投与群	評価例数	NIS-LL スコア		TQOL スコア	
			変化量	群間差 [95 %信頼区間] ^{a)}	変化量	群間差 [95 %信頼区間] ^{a)}
ポルトガルの 1 施設	プラセボ群	36	5.67 ± 8.76	-4.52 [-7.77, -1.26]	9.0 ± 20.59	-6.2 [-14.7, 2.2]
	本剤群	36	1.15 ± 4.12	2.8 ± 15.00		
その他の施設	プラセボ群	25	4.79 ± 7.72	-0.47 [-4.06, 3.13]	3.8 ± 26.00	-2.0 [-13.3, 9.4]
	本剤群	28	4.32 ± 4.11	1.8 ± 14.22		

平均値 ± 標準偏差

a) t 分布を用いて算出した両側 95 %信頼区間

③ 米国における承認審査の経緯について

機構は、米国において本剤が不承認とされた経緯について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、米国における本剤の承認審査の過程において、以下のようない由から、海外第 II/III 相試験（5.3.5.1.1: Fx-005 試験）は [REDACTED]

[REDACTED] には該当せず、当該試験成績のみに基づき本剤の有効性について適切に説明することはできず、追加臨床試験成績 [REDACTED]

[REDACTED] を提出する必要があると判断されたことを説明した。

- i) [REDACTED]
- ii) [REDACTED]
- iii) [REDACTED]

⁵²⁾ Planté-Boordeneuve V et al, Neurology, 51: 708-714, 1998、Planté-Boordeneuve V et al, Neurology, 69: 693-698, 2007、Di Iorio G et al, Ital J Neurol Sci, 14: 303-309, 1993、Gertz MA et al, Mayo Clinic Proc, 67: 428-440, 1992、Kim DH et al, Muscle Nerve, 40: 363-370, 2009

- iv) [REDACTED]
- v) [REDACTED] 米国食品医薬品局 (FDA) として [REDACTED]
- [REDACTED]
 - [REDACTED]

その上で申請者は、i) ~iii) について、「② Fx-005 試験 (5.3.5.1.1) における有効性について」の項で説明したとおり、Fx-005 試験 (5.3.5.1.1) 成績から本剤の有効性は示唆されたと考えることを説明した上で、v) については、現在 FDA と [REDACTED] 議論を継続していることを説明した。

機構は、Fx-005 試験 (5.3.5.1.1) の試験成績の解釈に際しては、ランダム割付が行われているものの群間で NIS-LL 及び TQOL スコアのベースライン値等の患者背景の違いが認められていることに留意する必要があるが、ベースライン値で調整した解析結果からは、その偏りの影響は試験結果の解釈が困難になるほど大きくはないものと考える。また機構は、Fx-005 試験 (5.3.5.1.1) においては、ポルトガルの 1 施設における結果が強く反映されているが、TTR-FAP は極めて希少な疾患であり発症機序は集積地間で共通していることを考慮すると、本試験成績により本剤の有効性を議論することは許容されるものと考える。その上で機構は、Fx-005 試験 (5.3.5.1.1) ではプラセボに対する本剤の優越性は検証されていないが、NIS-LL 及び TQOL スコアに関する複数の感度分析及び TTR 安定化率⁵⁾ 等の副次評価項目からは、探索的な解析結果ではあるものの、本剤の有効性が示唆されているものと考える。

2) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.3: B3461010 試験) について

機構は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.3: B3461010 試験) における主要評価項目を投与 8 週後に TTR 安定化率⁵⁾ が 32 %³⁷⁾ を超えた被験者の割合としたことの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: Fx-005 試験) において、投与 18 ヶ月後の NIS-LL 反応例⁴³⁾ の割合を応答変数、投与 8 週後の TTR 安定化率⁵⁾ (32 %³⁷⁾ 以下又は超) を説明変数としたロジスティック回帰解析における投与 8 週後の TTR 安定化率⁵⁾ のオッズ比は 2.054 ($p = 0.0738$) であり、投与 8 週時の TTR 安定化率⁵⁾ は疾患の進行抑制作用の予測因子と考えられたことを説明した。その上で申請者は、米国 FoldRx 社から Pfizer 社が開発権を取得した時点で海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: Fx-005 試験) は完了しており本邦からの参加は不可能であったこと、国内における TTR-FAP 患者数は 111~140 人程度と限られており (本崎裕子ら, 医学のあゆみ, 229: 357-362, 2009, Kato-Motozaki Y et al, J Neurol Sci, 270: 133-140, 2008) 、国内単独でのプラセボ対照比較試験の実施は困難と考えられたことから、投与 8 週時

の TTR 安定化率⁵⁾ を主要評価項目とし、投与 26 及び 52 週後における NIS-LL、TQOL 等の臨床評価指標も参考として海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: Fx-005 試験）と比較し、日本人 TTR-FAP 患者に対する本剤の有効性を検討したことを説明した。

その上で申請者は、B3461010 試験（5.3.5.2.3）及び Fx-005 試験（5.3.5.1.1）における TTR 安定化率⁵⁾ が 32%³⁷⁾ を超えた被験者の割合は、それぞれ表 14 及び表 15 のとおりであり、日本人 TTR-FAP 患者においても TTR 安定化率⁵⁾ の増加が認められ、両試験において大きな差異は認められなかつたことを説明した。なお申請者は、両試験における投与 52 週/12 ヶ月後の NIS-LL 及び TQOL スコアの変化量（表 30）を比較したところ、B3461010 試験（5.3.5.2.3）においては本剤投与時の NIS-LL 及び TQOL スコアの変化量が大きくなる傾向が認められたことを説明した。しかしながら申請者は、投与 52 週時点での TQOL スコアの大幅な増加が認められた一部の被験者により試験結果が影響を受けた可能性が考えられたこと、これらの被験者を除外した解析においては両試験間で NIS-LL 及び TQOL スコアに大きな差異は認められなかつたことから、B3461010 試験（5.3.5.2.3）と Fx-005 試験（5.3.5.1.1）で NIS-LL 及び TQOL スコアの変化量に大きな差異はないと考えることを説明した。

表 30 B3461010 試験及び Fx-005 試験における NIS-LL 及び TQOL スコアの変化量（LOCF）

		B3461010 試験 ^{a)} (5.3.5.2.3)	Fx-005 試験 ^{b)} (5.3.5.1.1)	
評価例数		10	61	64
NIS-LL スコア	ベースライン	17.0 ± 13.1	11.4 ± 13.5	8.4 ± 11.4
	変化量	3.6 ± 4.4	4.5 ± 7.3	1.3 ± 3.9
NIS-LL (筋力低下) スコア	ベースライン	10.1 ± 9.4	4.2 ± 9.3	2.9 ± 7.4
	変化量	2.7 ± 3.5	2.4 ± 5.7	0.2 ± 2.4
NIS-LL (腱反射) スコア	ベースライン	2.4 ± 1.4	1.7 ± 2.2	1.2 ± 2.0
	変化量	0.3 ± 0.7	0.7 ± 1.2	0.5 ± 1.0
NIS-LL (感覺) スコア	ベースライン	4.5 ± 3.0	5.6 ± 3.8	4.3 ± 3.4
	変化量	0.7 ± 1.1	1.4 ± 2.3	0.7 ± 2.5
TQOL スコア	ベースライン	52.9 ± 32.8	30.8 ± 26.7	27.3 ± 24.2
	変化量	9.1 ± 12.5	4.4 ± 18.8	1.4 ± 14.5

平均値 ± 標準偏差

a) FAS、投与 52 週後、b) ITT、投与 12 ヶ月後

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.3: B3461010 試験）における NIS-LL 及び TQOL スコアに基づく有効性評価には限界があることから、国内外の医療環境、TTR-FAP の病態等の違いを踏まえ、海外試験成績も参考として日本人での有効性を議論することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、医療環境の違いについて、国内外ともに TTR-FAP に対する薬物療法は対症療法のみであり、疾患の進行を抑制する治療法は肝臓の同所性移植のみであるとされており（安東由喜雄ら、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 アミロイドーシスに関する調査研究班（研究代表者 山田正仁）アミロイドーシス診療ガイドライン 2010, 20-26, 2010、A physician's guide to transthyretin amyloidosis. <http://www.amyloidosis.org/pdf/TTR%2008.pdf>）、大きく異なることはないと考えることを説明した。その上で申請者は、肝移植に関する医療環境については、欧米では死体肝移植が、国内では生体肝移植が中心的に行われていること（United Network for Organ Sharing, <http://www.unos.org/>、Adam R et al, *J Hepatol*, 57: 675-688, 2012、日本肝移植研究会、*移植*, 46: 524-536, 2011）、欧米と比較して本邦では肝移植の年間実施数そのものが少ないと等の違いが認められるものの、ドナー不足の状況は類似していること、また、TTR-FAP 患者が診断から肝移植の実施までに要した期間は国内外ともに 3 年前後であり（Wilczek HE et al, *Amyloid*, 18: 193-195, 2011、Takei Y et al, *Internal Med*, 44: 1151-1156, 2005）、実施時期についても国内外で類似していることを説明した。

次に申請者は、B3461010 試験（5.3.5.2.3）及び Fx-005 試験（5.3.5.1.1）の患者背景を比較した結果は

表 31 のとおりであり、性別を除くすべての項目について、両試験で異なる傾向が認められ、また、B3461010 試験（5.3.5.2.3）に組入れられた TTR-FAP 患者の患者背景（表 31）は、当該試験が実施された長野県及び熊本県における V30M 変異を有する TTR-FAP 患者の臨床像（表 28）とも異なる傾向が認められていることを説明した。その理由について申請者は、国内で TTR-FAP 患者が肝移植の適応を検討する際の条件として、(i) 罹病期間が 5 年以内で日常生活動作が自立していること、(ii) 心臓と腎臓に大きな障害がなく、全身状態が良好であること、(iii) 年齢が 60 歳以下であることが挙げられていること（池田修一、*臨床神経*, 49: 953-955, 2009）を説明した上で、B3461010 試験（5.3.5.2.3）では、疾患の重篤性を考慮し、現時点での標準治療とされている肝移植が適応とならない患者及び移植環境が整わなかつた患者が主に組入れられた結果、実施地域における主要な患者集団とは異なる患者が主に組入れられたものと考えることを説明した。

表 31 B3461010 試験及び Fx-005 試験における患者背景

	B3461010 試験 ^{a)} (5.3.5.2.3)	Fx-005 試験 ^{b)} (5.3.5.1.1)	
		プラセボ	本剤
評価例数	10	61	64
性別 ^{c)}	男性 女性	70.0 (7) 30.0 (3)	42.6 (26) 57.4 (35)
年齢（歳）		60.1 ± 13.0	38.4 ± 12.9
発症年齢（歳）		58.4 ± 13.1	36.0 ± 11.5
罹病期間（年）		1.9 ± 2.4	2.9 ± 2.7
NIS-LL スコア		17.0 ± 13.1	11.4 ± 13.5
TQOL スコア		52.9 ± 32.8	30.8 ± 26.7
平均値 ± 標準偏差			

a) FAS、b) ITT

c) 割合 (%) (該当例数)

その上で申請者は、B3461010 試験（5.3.5.2.3）及び Fx-005 試験（5.3.5.1.1）に組入れられた患者の患者背景、本邦における典型的な臨床像の間で異なる傾向は認められるが、遺伝子変異や臨床像が異なっていても、TTR の変性・凝集によって軸索の長さに依存した神経変性が認められ、自律神経、感覚神経及び運動神経の障害が発現するという主要な病態には両者で大きな違いはないと考えられることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤の有効性評価に影響を及ぼすほど、国内外の TTR-FAP の病態及び医療環境に違いはなく、日本人 TTR-FAP 患者に対する本剤の有効性を検討するにあたって、国内臨床試験成績だけでなく、海外試験成績を参考として比較検討することは可能と考えることを説明した。

機構は、本剤の対象疾患である TTR-FAP は希少性がきわめて高い疾患であること、TTR-FAP の病態の地域間での異同は必ずしも明確ではないが、現時点での知見からは共通の発症機序の関与が示唆されていること、国内外の医療環境に大きな相違は認められないことを勘案すると、非盲検非対照試験として実施された B3461010 試験（5.3.5.2.3）に加えて Fx-005 試験（5.3.5.1.1）成績も参考に、日本人患者における本剤の有効性を議論することは可能と考える。その上で機構は、B3461010 試験（5.3.5.2.3）は Fx-005 試験（5.3.5.1.1）とはやや異なる背景の TTR-FAP 患者を対象としており、限られた症例数での検討結果であるため、NIS-LL スコア、TQOL スコア等の臨床指標の推移を Fx-005 試験（5.3.5.1.1）と十分に比較することは困難と考えるが、本剤投与 8 週後の TTR 安定化が確認されていること及び本剤の作用機序を踏まえると、日本人 TTR-FAP 患者においても本剤の一定の有効性を期待できるものと考える。

3) 本剤の有効性について

機構は、上記 1) 及び 2) の検討を踏まえ、国内外臨床試験において本剤の有効性は検証されていな

いものの、Fx-005 試験（5.3.5.1.1）成績から本剤の有効性は示唆されており、B3461010 試験（5.3.5.2.3）成績から日本人 TTR-FAP 患者においても一定の有効性を期待できるものと考える。その上で機構は、TTR-FAP は希少性がきわめて高く、肝移植以外に有効な治療法がない致死的な疾患であることを考慮すると、これらの試験成績を以て本邦の医療現場に提供することは可能と判断した。なお機構は、Fx-005 試験（5.3.5.1.1）から本剤の有効性を明確に結論づけることはできないことを踏まえると、今後も本剤が投与された TTR-FAP 患者の臨床転帰及び予後に係る情報を国際的規模で収集し、本剤投与による末梢神経障害の進行抑制効果について、可能な限り高いレベルのエビデンスを集積する必要があると考えており、現時点で海外では Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS)⁵³⁾ が進行し、本邦からも一部の医療機関が参加し、症例登録が行われていることから、このような研究成果が適切に本邦の医療現場に提供されることが重要と考える。また機構は、B3461010 試験（5.3.5.2.3）における日本人患者での投与経験及び有効性評価は限られていることから、本邦の製造販売後調査においても、引き続き本剤の有効性について臨床指標に基づいて検討するとともに、臨床的意義の説明に資するよう日本人患者の長期的予後についても可能な限り情報を収集する必要があると考える。

なお機構は、以上の考え方の適切性については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。

4) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす可能性がある因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: Fx-005 試験）における患者背景別のベースラインからの NIS-LI 及び TQOL スコアの変化量（表 32）を提示し、NIS-LI については、NIS-LI ベースライン値が中央値未満の集団において群間差が縮小する傾向が認められたことを説明した（詳細は「1）、② Fx-005 試験（5.3.5.1.1）における有効性について」の項参照）。また申請者は、TQOL について、NIS-LI ベースライン値が中央値以上の集団において群間差が縮小する傾向が認められたことを説明した上で、その要因の一つとして、当該集団のプラセボ群で TQOL スコアが治療期に 20 点以上の大幅な改善が認められた被験者が多かったことが考えられることを説明した。

⁵³⁾ 2007 年に開始された TTR 型アミロイドーシスに関する医師主導型の疾患レジストリー。

表 32 Fx-005 試験 (5.3.5.1.1) における患者背景別の NIS-LL 及び TQOL スコア (ITT、LOCF)

		投与群	評価例数 ^{b)}	NIS-LL スコア		TQOL スコア	
				変化量	群間差 [95 %信頼区間] ^{c)}	変化量	群間差 [95 %信頼区間] ^{c)}
性別	男性	プラセボ群	25	7.3 ± 8.9	-3.34 [-7.03, 0.36]	9.1 ± 27.8	-6.60 [-18.12, 4.92]
		本剤群	29	4.0 ± 4.0	2.5 ± 12.6	2.5 ± 12.6	[-18.12, 4.92]
	女性	プラセボ群	32	3.8 ± 7.6	-2.74 [-5.87, 0.38]	5.1 ± 20.2	-2.90 [-12.38, 6.58]
		本剤群	31	1.0 ± 4.3	2.2 ± 17.3	2.2 ± 17.3	[-12.38, 6.58]
体重	62.4 kg ^{a)} 未満	プラセボ群	25	4.4 ± 7.3	-1.69 [-4.89, 1.52]	8.1 ± 26.6	-5.20 [-16.75, 6.35]
		本剤群	33	2.8 ± 4.8	2.9 ± 17.3	2.9 ± 17.3	[-16.75, 6.35]
	62.4 kg ^{a)} 以上	プラセボ群	32	6.1 ± 9.1	-3.92 [-7.68, -0.17]	5.9 ± 21.6	-4.20 [-13.56, 5.17]
		本剤群	27	2.1 ± 3.8	1.7 ± 12.1	1.7 ± 12.1	[-13.56, 5.17]
発症年齢	50 歳未満	プラセボ群	47	4.8 ± 8.3	-2.68 [-5.33, -0.03]	6.0 ± 24.2	-3.97 [-11.92, 4.08]
		本剤群	49	2.1 ± 4.2	2.1 ± 14.3	2.1 ± 14.3	[-11.92, 4.08]
	50 歳以上	プラセボ群	10	7.9 ± 8.5	-3.85 [-10.11, 2.40]	10.9 ± 22.1	-7.35 [-26.07, 11.36]
		本剤群	11	4.1 ± 4.8	3.6 ± 18.8	3.6 ± 18.8	[-26.07, 11.36]
罹病期間	1.8 年 ^{a)} 未満	プラセボ群	31	4.2 ± 8.4	-3.09 [-6.47, 0.28]	8.4 ± 12.8	-8.71 [-14.37, -3.04]
		本剤群	28	1.1 ± 3.1	-0.3 ± 8.1	-0.3 ± 8.1	[-14.37, -3.04]
	1.8 年 ^{a)} 以上	プラセボ群	26	6.7 ± 8.2	-3.05 [-6.54, 0.45]	5.0 ± 32.5	-0.35 [-14.05, 13.35]
		本剤群	32	3.7 ± 5.0	4.7 ± 19.0	4.7 ± 19.0	[-14.05, 13.35]
血中 TTR 濃度	22.8 mg/dL ^{a)} 未満	プラセボ群	26	5.7 ± 8.0	-3.69 [-7.01, -0.37]	7.3 ± 28.3	-2.36 [-13.85, 9.12]
		本剤群	32	2.0 ± 4.5	4.9 ± 14.4	4.9 ± 14.4	[-13.85, 9.12]
	22.8 mg/dL ^{a)} 以上	プラセボ群	31	5.0 ± 8.7	-2.01 [-5.74, 1.71]	6.6 ± 19.5	-7.51 [-16.92, 1.90]
		本剤群	27	3.0 ± 4.4	-1.0 ± 15.7	-1.0 ± 15.7	[-16.92, 1.90]
NIS-LL スコアのベースライン値	4.5 ^{a)} 未満	プラセボ群	24	2.2 ± 2.9	0.27 [-1.56, 2.10]	8.3 ± 13.7	-8.79 [-16.15, -1.43]
		本剤群	35	2.5 ± 3.8	-0.5 ± 14.0	-0.5 ± 14.0	[-16.15, -1.43]
	4.5 ^{a)} 以上	プラセボ群	33	7.6 ± 10.1	5.8 ± 29.1	0.50 [-12.41, 13.42]	0.50 [-12.41, 13.42]
		本剤群	25	2.5 ± 5.2	6.3 ± 15.8	6.3 ± 15.8	[-12.41, 13.42]
TQOL スコアのベースライン値	21 ^{a)} 未満	プラセボ群	28	3.1 ± 8.5	-1.77 [-4.89, 1.36]	10.4 ± 17.9	-5.33 [-13.24, 2.58]
		本剤群	34	1.3 ± 3.0	5.0 ± 13.2	5.0 ± 13.2	[-13.24, 2.58]
	21 ^{a)} 以上	プラセボ群	29	7.5 ± 7.7	3.5 ± 28.1	3.5 ± 28.1	-4.63 [-17.34, 8.08]
		本剤群	26	4.0 ± 5.4	-1.1 ± 16.8	-1.1 ± 16.8	[-17.34, 8.08]

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値

b) 有効性評価がベースライン値のみの被験者は評価対象外とした。

c) t 分布を用いて算出した両側 95 %信頼区間

機構は、NIS-LL スコアのベースライン値が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は否定できず、群間で偏りが認められているため、結果の解釈については留意が必要であるが、感度分析の結果（表 27）等を踏まえると有効性評価に支障をきたすほどベースライン値の影響は大きいものではないと考える。ただし機構は、本剤の投与経験は限られていることから、NIS-LL スコアのベースライン値が本剤の有効性に及ぼす影響については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。また、その他の因子についても、本剤の投与経験は限られることから、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

(3) 本剤の安全性について

1) 感染症について

機構は、国内外臨床試験における感染症の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験（5.3.5.1.1: Fx-005 試験、5.3.5.2.2: Fx1A-201 試験、5.3.5.2.3: B3461010 試験）における感染症に関連する有害事象⁵⁴⁾のうち、主な事象の発現状況（表 33）を提示し、Fx-005 試験（5.3.5.1.1）では尿路感染の発現割合がプラセボ群と比較して本剤群で高くなる傾向が認められ、重篤な事象もプラセボ群 0 例及び本剤群 2 例で認められたことを説明した。その上で申請者は、その理由に

⁵⁴⁾ MedDRA SOC で「感染症および寄生虫症」に該当する事象。

について、膀胱直腸障害⁵⁵⁾を有する患者において発現割合が高くなる傾向が認められた（膀胱直腸障害⁵⁵⁾ありの集団でプラセボ群 15.8 % 及び本剤群 27.5 %、なしの集団でそれぞれ 8.0 及び 16.0 %）ものの、膀胱直腸障害⁵⁵⁾の有無による発現傾向はプラセボ群と本剤群で同様であり、現時点では詳細は不明であることから、製造販売後調査において引き続き検討する計画であることを説明した。また申請者は、B3461010 試験（5.3.5.2.3）において細菌性肺炎が 3 例で認められており、いずれも重篤な事象であったことを説明した上で、いずれも原疾患に伴う嚥下障害による可能性が高く、本剤との因果関係は否定されていることを説明した。さらに申請者は、Fx-005 試験（5.3.5.1.1）における膿感染の発現状況について、女性ではプラセボ群 2.7 %（1/37 例）、本剤群で 12.1 %（4/33 例）に認められたことを説明した。

表 33 感染症に関連する主な有害事象の発現割合

	B3461010 試験 (5.3.5.2.3)	Fx-005 試験（5.3.5.1.1）		Fx1A-201 試験 (5.3.5.2.2)
		プラセボ群	本剤群	
評価例数	10	63	65	21
感染症関連の有害事象	80.0 (8)	52.4 (33)	66.2 (43)	38.1 (8)
尿路感染	0	12.7 (8)	23.1 (15)	0
インフルエンザ	10.0 (1)	14.3 (9)	15.4 (10)	4.8 (1)
鼻咽頭炎	30.0 (3)	12.7 (8)	13.8 (9)	4.8 (1)
上気道感染	0	4.8 (3)	6.2 (4)	4.8 (1)
咽頭炎	0	7.9 (5)	6.2 (4)	0
膿感染	0	1.6 (1)	6.2 (4)	0
副鼻腔炎	0	0	3.1 (2)	9.5 (2)
鼻炎	0	4.8 (3)	3.1 (2)	0
扁桃炎	0	3.2 (2)	3.1 (2)	0
外陰部膿カンジダ症	0	1.6 (1)	3.1 (2)	0
ウイルス感染	0	0	3.1 (2)	0
細菌性肺炎	30.0 (3)	0	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

機構は、本剤投与により免疫機能への影響や血液障害が認められる可能性の有無について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、Fx-005 試験（5.3.5.1.1）における免疫系に関連する臨床検査値の推移（表 34）を提示し、本剤投与による影響は認められなかったこと、その他の血液障害に関連する臨床検査値についても大きな変動は認められなかったことを説明した。また申請者は、Fx-005 試験（5.3.5.1.1）において免疫系に関連する臨床検査値異常を示した患者の割合（表 35）を提示し、本剤群で高くなる傾向は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、白血球数、リンパ球数又は好酸球数の低値が認められた患者において、感染症に関連する有害事象⁵⁴⁾の発現割合が高くなる明確な傾向は認められなかったことを説明した。

表 34 Fx-005 試験（5.3.5.1.1）における免疫系に関連する臨床検査値の推移

	プラセボ群		本剤群	
	ベースライン値	18 ヶ月時の変化量	ベースライン値	18 ヶ月時の変化量
評価例数	61	51	63	51
白血球数	7.31 ± 2.18	0.01 ± 2.38	7.36 ± 1.80	0.04 ± 1.33
リンパ球数	2.09 ± 0.53	-0.23 ± 0.52	2.12 ± 0.63	-0.08 ± 0.60
好中球数	4.60 ± 1.78	0.30 ± 2.23	4.65 ± 1.57	0.14 ± 1.16
好塩基球数	0.064 ± 0.037	-0.0112 ± 0.041	0.062 ± 0.026	-0.0039 ± 0.046
好酸球数	0.21 ± 0.14	-0.037 ± 0.13	0.16 ± 0.089	-0.022 ± 0.07
単球数	0.35 ± 0.11	-0.009 ± 0.14	0.36 ± 0.12	0.004 ± 0.13

平均値 ± 標準偏差 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)

⁵⁵⁾ MedDRA PT で便秘、下痢、腹痛、過敏性腸症候群、排尿困難、頻尿、夜間頻尿、尿意切迫、尿失禁、尿閉に該当する事象。

表 35 Fx-005 試験 (5.3.5.1.1) における免疫系に関連する臨床検査値異常を示した患者の割合

		プラセボ群		本剤群	
		ベースライン	投与後	ベースライン	投与後
評価例数		61	62	63	65
白血球数	高値	0	1.6 (1)	0	0
	低値	0	0	0	1.5 (1)
リンパ球数	低値	0	3.2 (2)	0	7.7 (5)
好中球数	高値	0	1.6 (1)	0	0
	低値	1.6 (1)	0	0	1.5 (1)

発現割合 (%) (発現例数)

機構は、本剤による感染症のリスクについて、① 臨床試験成績からは免疫系に関連する臨床検査値の異常は認められていないものの、Fx-005 試験 (5.3.5.1.1) では本剤投与による尿路感染、膿感染の増加が認められており、一部の患者では重篤な事象も認められていること、② B3461010 試験 (5.3.5.2.3) では、因果関係は否定されているものの、重篤な有害事象として細菌性肺炎及び腎孟腎炎が認められていること、③ 本剤が肝移植後の患者に対して投与される可能性も想定されること（「(4) 3) 肝移植後の患者について」の項参照）を踏まえると、感染症のリスクについては臨床現場に対して十分に注意喚起を行った上で、製造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。

2) 消化器症状について

機構は、国内外臨床試験における消化器症状の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験 (5.3.5.1.1: Fx-005 試験、5.3.5.2.2: Fx1A-201 試験、5.3.5.2.3: B3461010 試験) における消化器症状に関連する有害事象⁵⁶⁾ のうち、主な事象の発現状況（表 36）を提示し、事象全体の発現割合については、本剤投与時に増加する傾向は認められなかったものの、下痢及び上腹部痛については本剤投与時に発現割合が高くなる傾向が認められたことを説明した。また申請者は、消化器症状に関連する有害事象⁵⁶⁾ の発現状況について、民族間、変異型間で異なる傾向も認められなかつことを説明した。

表 36 消化器症状に関連する主な有害事象の発現状況

	B3461010 試験 (5.3.5.2.3)	Fx-005 試験 (5.3.5.1.1)		Fx1A-201 試験 (5.3.5.2.2)
		プラセボ群	本剤群	
評価例数	10	63	65	21
消化器症状に関連する有害事象	30.0 (3)	61.9 (39)	53.8 (35)	33.3 (7)
下痢	10.0 (1)	17.5 (11)	26.2 (17)	23.8 (5)
悪心	20.0 (2)	12.7 (8)	12.3 (8)	9.5 (2)
上腹部痛	0	3.2 (2)	12.3 (8)	0
嘔吐	20.0 (2)	12.7 (8)	10.8 (7)	14.3 (3)
便秘	0	11.1 (7)	6.2 (4)	14.3 (3)
腹痛	0	7.9 (5)	4.6 (3)	0
消化管運動障害	0	4.8 (3)	4.6 (3)	0

発現割合 (%) (発現例数)

その上で申請者は、下痢の発現割合が高くなる傾向が認められた理由について、非臨床試験ではイヌで軟便が認められているものの、その毒性学的意義は低いと判断されていること、また、Fx-005 試験 (5.3.5.1.1) では膀胱直腸障害⁵⁵⁾ を有する患者において発現リスクが高くなる傾向が認められたことから（膀胱直腸障害⁵⁵⁾ あり患者でプラセボ群 15.8 %及び本剤群 35.0 %、なし患者でそれぞれ 20.0 及び 12.0 %）、自律神経障害がリスク因子の 1 つになっている可能性が考えられるものの、現時点では不明であることを説明した。さらに申請者は、下痢が認められた被験者について、栄養障害を合併した被

⁵⁶⁾ MedDRA SOC 「胃腸障害」に該当する事象。

験者が1例で認められたものの、脱水等を合併した被験者は認められなかつたこと、海外長期継続投与試験（参考5.3.5.2.4: Fx1A-303試験）ではイレウスによる死亡が1例認められているものの、本剤による因果関係は否定されていることを説明した。また申請者は、上腹部痛について、多くの被験者で便秘又は下痢の併発が認められたことから、それに基づく上腹部痛が認められたものと考えることを説明した。

機構は、本剤投与による下痢について、現在提示されているデータからは、臨床上重大な問題となる可能性は低いと考えるもの、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

3) 中枢神経系有害事象について

機構は、国内外臨床試験における中枢神経系有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験（5.3.5.1.1: Fx-005試験、5.3.5.2.2: Fx1A-201試験、5.3.5.2.3: B3461010試験）における中枢神経系有害事象⁵⁷⁾のうち、主な事象の発現状況（表37）を提示し、本剤群ではプラセボ群を上回るリスクは認められなかつたこと、また、発現状況に民族差は認められず、変異型間で異なる傾向も認められなかつたことを説明した。

表37 主な中枢神経系有害事象の発現状況

	B3461010 試験 (5.3.5.2.3)	Fx-005 試験 (5.3.5.1.1)		Fx1A-201 試験 (5.3.5.2.2)
		プラセボ群	本剤群	
評価例数	10	63	65	21
中枢神経系有害事象	30.0 (3)	61.9 (39)	43.1 (28)	38.1 (8)
頭痛	10.0 (1)	19.0 (12)	15.4 (10)	4.8 (1)
不安	0	4.8 (3)	6.2 (4)	0
うつ病	0	4.8 (3)	6.2 (4)	0
錯覚	0	15.9 (10)	4.6 (3)	9.5 (2)
傾眠	0	1.6 (1)	4.6 (3)	0
神経痛	0	19.0 (12)	3.1 (2)	9.5 (2)
浮動性めまい	0	6.3 (4)	3.1 (2)	14.3 (3)
不眠症	10.0 (1)	3.2 (2)	3.1 (2)	0
緊張性頭痛	0	0	3.1 (2)	0
発現割合 (%) (発現例数)				

機構は、B3461010試験（5.3.5.2.3）において本剤投与中に自殺による死亡が1例認められたこと⁴⁵⁾を踏まえ、本剤による自殺関連事象の発現リスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、B3461010試験（5.3.5.2.3）における自殺症例について、不眠症及び不安症を合併しており、エチゾラムを併用していたことを説明した上で、自殺の原因についてはTTR-FAPによる病苦であると考えられ、治験薬との因果関係は否定されていることを説明した。さらに申請者は、本剤の臨床試験及び製造販売後安全性情報（2011年11月16日～2012年11月15日、推定投与患者数165人・年）において、本剤投与中の自殺は他に報告されていないことを説明した。以上を踏まえ申請者は、本剤投与により自殺関連事象の発現リスクが高くなることはないと考えることを説明した。

機構は、中枢神経系有害事象について、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。また機構は、自殺関連事象の発現リスクについて、現在得られている情報からは特段の注意喚起の必要はないと考えるが、臨床試験及び製造販売後安全性情報における投与経験は限定的であることから、製造販売後調査

⁵⁷⁾ MedDRA SOC「神経系障害」「精神障害」に該当する事象。

においても引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合は必要に応じて適切な安全対策を講じる必要があると考える。

(4) 本剤の効能・効果について

1) V30M 以外の変異を有する患者について

機構は、本剤のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験は V30M 変異を有する患者のみで行われていることから、その他の遺伝子変異の患者における有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、TTR-FAP では 100 種類を超える TTR 変異型が報告されているものの、V30M 変異型が国内外で最もも多い変異型であり、TTR-FAP 患者の 85 %を占めること (Saraiva MJ et al, *Hum Mutat*, 17: 493-503, 2001)、V30M 以外の変異型は 1 人又は 1 家系の報告のものが大部分であること、TTR 変異型の種類によって TTR-FAP の臨床像には若干の差がある (Rapezzi C et al, *Amyloid*, 13: 143-153, 2006) もの、TTR の変性・凝集によって軸索の長さに依存した神経変性が認められ、自律神経、感覚神経及び運動神経の障害が発生するという病態に大きな違いはないと考えることを説明した。その上で申請者は、V30M 以外の変異型 TTR についても、*in vitro* では本薬による解離抑制作作用が認められていること (「3. (i) <審査の概略> (1) 本薬の作用機序について」の項参照) を説明した。そして申請者は、臨床試験ですべての V30M 以外の変異型について有効性及び安全性を検討することは困難と考えたことから、非 V30M 変異を有する患者については単一の非盲検非対照試験 (5.3.5.2.2: Fx1A-201 試験) において有効性及び安全性を検討する計画としたことを説明した上で、少数例での探索的な検討結果ではあるが、Fx1A-201 試験 (5.3.5.2.2) における投与 6 週後の TTR 安定化率⁵⁾ 並びに投与 12 ヶ月後の NIS-LL 及び TQOL スコアのベースラインからの変化量について、各変異型ともに大きなバラツキが認められたものの有効性が著しく異なる傾向は認められず、Fx-005 試験 (5.3.5.1.1) と比較しても大きく異なる傾向は認められなかつたこと (表 38) を説明した。また申請者は、Fx1A-201 試験 (5.3.5.2.2) における本剤投与期間中の 1 月あたりの NIS-LL 及び TQOL スコアの変化量 (0.39/月及び 0.045/月) は本剤投与開始前 (1.16/月及び 1.044/月) と比較して緩徐であったことを説明した。なお申請者は、B3461010 試験 (5.3.5.2.3) に組み入れられた S77Y 変異を有する日本人患者では、投与 8 週後の TTR 安定化率⁵⁾ は 352.5 %であった一方で、投与 52 週後の NIS-LL 及び TQOL スコアの変化量についてそれぞれ 10.4 点及び 26 点の悪化が認められたが、1 例での結果であり、当該変異を有する日本人患者における有効性について、当該結果のみから明確に結論付けることは困難と考えることを説明した。

表 38 変異型別の投与 6 週後の TTR 安定化率並びに投与 12 ヶ月後の NIS-LL 及び TQOL スコアの変化量

	変異型	評価例数	投与 6 週後の TTR 安定化率 ^{a)} (%)	投与 12 ヶ月後の NIS-LL スコアの 変化量	投与 12 ヶ月後の TQOL スコアの 変化量
Fx1A-201 試験 (5.3.5.2.2)	L58H	3	353.1 ± 59.7	2.67 ± 6.53	-13.3 ± 10.2
	F64L	4	290.1 ± 69.5	2.97 ± 4.61	3.3 ± 22.5
	T60A	3	266.0 ± 16.6	-0.17 ± 9.82	-3.0 ± 34.2
	G47A	3	236.1 ± 192.8	0.50 ± 0.71	-6.7 ± 7.6
	I107V	2	88.6, 281.4	-2.4, 11.5	3, 19
	S77Y	2	56.1, 347.9	2.0, 11.0	-3, 1
	D38A	1	198.7	-	-
	S77F	1	358.7	-4.0	21
Fx-005 試験 (5.3.5.1.1)	V30M	61	179.9 ± 65.4	1.42 ± 3.93	1.2 ± 15.0

平均値 ± 標準偏差、2 例以下の場合は個々値を記載

a) Fx-005 試験 (5.3.5.1.1) については、8 週後のデータ

-: 測定なし

次に申請者は、海外臨床試験（5.3.5.1.1: Fx-005 試験、5.3.5.2.2: Fx1A-201 試験）における主な有害事象の発現状況（表 39）を提示し、非 V30M 変異を有する患者において転倒の発現割合が高い傾向が認められたことを説明した上で、その要因について、Fx1A-201 試験（5.3.5.2.2）において転倒が認められた被験者では年齢（62～76 歳）及びベースライン時の重症度（NIS-LL が 31.5～66.25）が高い傾向が認められたことを説明し、より高齢で重症の患者が当該試験に多く組入れられたことが一因と考えられることを説明した。また申請者は、Fx1A-201 試験（5.3.5.2.2）において認められた呼吸困難について、いずれも呼吸器系の障害又は呼吸困難に関連する可能性がある心疾患を有しており、本剤との因果関係も否定されていることを説明した。

表 39 海外臨床試験における主な有害事象の発現状況

	Fx-005 試験 (5.3.5.1.1)		Fx1A-201 試験 (5.3.5.2.2)
	プラセボ群	本剤群	
評価例数	63	65	21
有害事象	96.8 (61)	92.3 (60)	81.0 (17)
下痢	17.5 (11)	26.2 (17)	23.8 (5)
転倒	1.6 (1)	0	23.8 (5)
四肢痛	9.5 (6)	16.9 (11)	19.0 (4)
嘔吐	12.7 (8)	10.8 (7)	14.3 (3)
末梢性浮腫	12.7 (8)	6.2 (4)	14.3 (3)
浮動性めまい	6.3 (4)	3.1 (2)	14.3 (3)
呼吸困難	4.8 (3)	1.5 (1)	14.3 (3)
悪心	12.7 (8)	12.3 (8)	9.5 (2)
頭痛	19.0 (12)	15.4 (10)	4.8 (1)
インフルエンザ	14.3 (9)	15.4 (10)	4.8 (1)
鼻咽頭炎	12.7 (8)	13.8 (9)	4.8 (1)
背部痛	6.3 (4)	7.7 (5)	4.8 (1)
尿閉	1.6 (1)	6.2 (4)	4.8 (1)
尿路感染	12.7 (8)	23.1 (15)	0
上腹部痛	3.2 (2)	12.3 (8)	0
涙液分泌低下	11.1 (7)	9.2 (6)	0
点状角膜炎	4.8 (3)	7.7 (5)	0
筋肉痛	3.2 (2)	7.7 (5)	0
咽頭炎	7.9 (5)	6.2 (4)	0
勃起不全	6.3 (4)	6.2 (4)	0
熱傷	7.9 (5)	6.2 (4)	0
不安	4.8 (3)	6.2 (4)	0
うつ病	4.8 (3)	6.2 (4)	0
膿感染	1.6 (1)	6.2 (4)	0

発現割合 (%) (発現例数)

以上を踏まえ申請者は、V30M 変異を有する患者と非 V30M 変異を有する患者の間で本剤の有効性及び安全性が大きく異なる可能性は低く、効能・効果において変異型に関する制限を設定する必要はないと考えることを説明した。

2) 重症度の高い患者について

機構は、欧州の効能・効果において本剤の対象が TTR-FAP の重症度分類（表 40、Glenner GG et al editors, *Amyloid and Amyloidosis*, Excerpta Medica, 88-98, 1980、Ando Y et al, *Orphanet J Rare Dis*, 8: 31, 2013）で Stage 1 の患者に限定された経緯について説明した上で、本邦の効能・効果において、重症度に関する規定を設定しないことの適切性について説明するよう申請者に求めた。

表 40 TTR-FAP の重症度分類

	Stage 1	Stage 2	Stage 3
歩行状態	介助不要	介助が必要	車椅子又は寝たきり
感覺神経	軽度から中等度	中等度から重度	重度
運動神経	軽度	軽度から中等度	重度
四肢	下肢	下肢/上肢の一部	四肢全部
自律神経	軽度	中等度	重度
日常生活における障害	無から軽度	有意な障害	高度の障害
当該段階の平均年数	4~5 年	3~4 年	2~3 年

申請者は、Fx-005 試験（5.3.5.1.1）における組入れ基準では、身体機能に関する指標として重症度分類（表 40）ではなく Karnofsky Performance Status Scale⁵⁸⁾ を用いて、当該スコアが 50 以上の患者を組入れ可能と設定したことを説明した上で、欧州における承認申請時に後方視的に被験者の重症度分類について評価したところ 98 % (126/128 例) の被験者が Stage 1 であったことから、欧州においては Stage 1 以外の患者における有効性を十分に確認することはできないと判断されたことを説明した。なお申請者は、Fx-005 試験（5.3.5.1.1）及び Fx1A-201 試験（5.3.5.2.2）に組入れられた Stage 2 に該当する被験者 3 例における NIS-LL 及び TQOL スコアの変化量は、Stage 1 の被験者における変化量の分布の範囲内であったことを説明した。

その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.3: B3461010 試験）についても、Fx-005 試験（5.3.5.1.1）と同様に Karnofsky Performance Status Scale⁵⁸⁾ を身体機能に関連する指標として用いて組入れを行ったこと、後方視的に被験者の重症度分類について評価したところ、30 % (3/10 例) の患者が Stage 2 に該当すると考えられたことを説明した。そして申請者は、B3461010 試験（5.3.5.2.3）では、Stage 2 に該当する被験者 3 例の投与 52 週における NIS-LL スコアのベースラインからの変化量はそれぞれ-0.3、1.7 及び 10.6 であり、2/3 例が NIS-LL 反応例⁴³⁾ であったことを説明した。

次に申請者は、重症度が Stage 2 に該当する患者における安全性について、国内外臨床試験（5.3.5.1.1: Fx-005 試験、5.3.5.2.2: Fx1A-201 試験、5.3.5.2.3: B3461010 試験）に組入れられた重症度が Stage 2 に該当する被験者（B3461010 試験（5.3.5.2.3）: 3 例、Fx-005 試験（5.3.5.1.1）: 2 例、Fx1A-201 試験（5.3.5.2.2）: 1 例）で認められた有害事象は、重症度が Stage 1 に該当する被験者と同様であり、いずれの事象も軽度または中等度であり、Fx-005 試験（5.3.5.1.1）の「しゃっくり」以外の事象では治験薬との因果関係が否定されていることを説明し、病状の進行度により本剤の安全性が大きく異なる可能性は低いと考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、重症度が Stage 2 以降の患者においても本剤の有効性は期待できると考えること、患者の重症度によって本剤の TTR 解離阻害作用が大きく異なることはないと考えること、重症度が Stage 2 以降の患者において本剤の安全性が大きく異なる傾向は認められていないこと、一方で、TTR-FAP は進行性の致死的な希少疾患であること、TTR-FAP の症状の進行抑制が期待できる唯一の治

⁵⁸⁾

Able to carry on normal activity and to work; no special care needed.	100	Normal no complaints; no evidence of disease.
	90	Able to carry on normal activity; minor signs or symptoms of disease
	80	Normal activity with effort; some signs or symptoms of disease.
Unable to work; able to live at home and care for most personal needs; varying amount of assistance needed.	70	Cares for self; unable to carry on normal activity or to do active work.
	60	Requires occasional assistance, but is able to care for most of his personal needs.
	50	Requires considerable assistance and frequent medical care.
Unable to care for self; requires equivalent of institutional or hospital care; disease may be progressing rapidly.	40	Disabled; requires special care and assistance.
	30	Severely disabled; hospital admission is indicated although death not imminent.
	20	Very sick; hospital admission necessary; active supportive treatment necessary
	10	Moribund; fatal processes progressing rapidly.
	0	Dead

療法である肝移植には年齢等の要件やドナー不足による制約があることを考慮すると、重症度が Stage 2 以降の患者に対する本剤の投与機会は制限すべきではないと考えることを説明した。

3) 肝移植後の患者について

機構は、肝移植実施後の患者における有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は提出されていないことから、これらの患者における有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、実施された本剤のすべての国内外臨床試験において肝移植実施後の患者に対する投与経験はなく、当該患者集団における本剤の有効性及び安全性に関するデータは得られていないこと、本剤の製造販売後安全性情報（2011 年 11 月 16 日～2012 年 11 月 15 日、推定投与患者数 165 人・年）における肝移植歴のある患者に関する報告は 1 例（下肢深部血栓性静脈炎）のみであり、現時点で当該患者集団における本剤の有効性及び安全性については明確になっていないことを説明した。その上で申請者は、肝移植実施後の患者は免疫抑制剤を服用しており、本剤により尿路感染等の発現リスクの増加が確認されていること（「(3) 1) 感染症について」の項参照）を踏まえると、本剤の安全性が肝移植実施前の患者と同様であるとは判断できないものの、(i) 感染症については患者の症状を十分に観察することで適切にモニタリング可能と考えられること、(ii) TTR-FAP は進行性の致死的な希少疾患であること、(iii) 本薬は野生型 TTR においても解離抑制作作用が認められており（「3. (i) <提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験」の項参照）、本剤の有効性が肝移植実施前の患者と比較して著しく異なる可能性は低いと考えられることから、肝移植実施後の患者に対する本剤の投与機会は制限すべきではないと考えることを説明した。

以上より申請者は、本剤の投与対象について、TTR の変異型、疾患の重症度、肝移植の有無によらず「トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー」とした上で、国内外臨床試験（5.3.5.1.1: Fx-005 試験、5.3.5.2.2: Fx1A-201 試験、5.3.5.2.3: B3461010 試験）における主要な有効性評価項目である NIS-LN により下肢の神経機能に対する本剤の有効性が示唆され、さらに副次評価項目である Σ7 NTs NDS 及び Σ3 NTSF NDS においても神経機能が保持される傾向が認められたことから、本剤の効能・効果を「トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢神経障害の進行抑制」と設定することは適切と考えることを説明した。

機構は、非 V30M 患者について、各変異型の病態の進展速度を示すデータは存在せず、V30M 患者との病態の類似性に基づき有効性について考察することは困難と考えること、また、Fx-005 試験（5.3.5.1.1）と Fx1A-201 試験（5.3.5.2.2）に組入れられた被験者では NIS-LN 及び TQOL スコアのベースライン値が異なることを考慮すると、これらの臨床試験成績に基づき非 V30M 患者における本剤の有効性が確認されたと判断することは困難と考える。また機構は、重症度が Stage 2 以降の患者及び肝移植実施後の患者については、投与経験が少なく、現時点で得られているデータから本剤の有効性及び安全性について議論することは困難と考える。しかしながら機構は、非臨床薬理試験成績からはこれらの患者集団においても TTR の解離抑制作作用が期待できると考えられること、これらの集団の患者数は限られており、有効性及び安全性を検討するための追加臨床試験の実施は困難と考えられること、本剤の対象である TTR-FAP は肝移植以外に代替治療のない進行性の致死的な希少疾病であり、本剤の医療上の必要性は高いと考えられることから、医療現場に対しこれらの患者集団におけるデータがない又は少ないことについて十分に情報提供を行った上で、投与する場合には慎重に経過観察を行うよう注意喚起を行うことを

前提として、これらの患者集団に対する本剤の投与を許容することは可能と考える。したがって機構は、本剤の効能・効果を「トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢神経障害の進行抑制」と設定することは可能と考えるが、最終的な効能・効果並びに非 V30M 患者、重症度が Stage 2 以降の患者及び肝移植実施後の患者に対する注意喚起については専門協議における検討を踏まえて判断することとしたい。なお機構は、これらの患者集団における有効性及び安全性について、製造販売後調査において引き続き検討を行うとともに、本剤のリスクベネフィットに関する重要な情報が得られた場合には、適切に医療現場に情報を提供する必要があると考える。

(5) 本剤の用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、TTR-FAP に対する本剤の有効性を短期間で適切に評価可能な臨床評価指標は存在しないこと、TTR-FAP は希少疾病であり十分な症例数の確保が困難であることから、本剤では用量間での用量反応性等について検討するための用量設定試験の実施は困難と考えられたことを説明し、本剤の至適用量については薬理試験成績（参考 4.2.1.1.5 及び 4.2.1.1.7）並びに第 I 相試験（5.3.3.1.2: Fx-002 試験）における血漿中 tafamidis 濃度、TTR 濃度及び TTR 安定化率⁵⁹⁾ 等の結果に基づき検討する開発計画としたことを説明した。その上で申請者は、Fx-002 試験（5.3.3.1.2）等の検討結果から、本剤が TTR 解離抑制作用を示すためには、少なくとも血漿中に TTR と等量以上の本薬が必要と考えられたこと、一般的なヒトにおける血漿中 TTR 濃度は 18~38 mg/dL (3.2~6.8 μM)⁵⁹⁾ であることから、本薬の有効血漿中濃度域の下限値は 3.2~6.8 μM であると推定されたことを説明した。さらに申請者は、Fx-002 試験（5.3.3.1.2）において本剤 15 mg 投与時の血漿中 tafamidis 濃度が 0.7~1.7 μg/mL (2.3~5.5 μM) の範囲に分布したこと、当該結果から本剤 20 mg 投与時の血漿中 tafamidis 濃度は 1.5~2.2 μg/mL (4.9~7.1 μM) と推定されたことを踏まえ、Fx-005 試験（5.3.5.1.1）では本剤の投与量として 20 mg/日を選択したことを説明した。そして申請者は、Fx-005 試験（5.3.5.1.1）において本剤 20 mg/日の有効性が確認され、安全性について大きな問題は認められなかったことから、本剤の欧州における承認用法・用量は 20 mg/日と設定されたことを説明した。

次に申請者は、米国在住日本人及び外国人健康成人男性を対象とした臨床薬理試験（5.3.3.1.1: B3461009 試験）において、日本人と外国人で本剤の薬物動態及び TTR 安定化率⁵⁹⁾ が大きく異ならなかったことから、日本人 TTR-FAP 患者を対象とした検証的試験（5.3.3.2.3: B3461010 試験）では Fx-005 試験（5.3.5.1.1）と同様に本剤 20 mg/日が用量として設定されたことを説明し、B3461010 試験（5.3.3.2.3）及び Fx-005 試験（5.3.5.1.1）に基づき日本人 TTR-FAP 患者における有効性が確認されたことから、本剤の本邦における用法・用量についても、20 mg/日と設定することが適切と考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤の用法・用量について特段の問題はないものと考える。

(6) 製造販売後の検討事項について

機構は、本剤投与による末梢神経障害の進行抑制効果に係る有効性は必ずしも明確に結論づけられていないこと、国内臨床試験で検討された症例数は限られ、その有効性評価には限界があることから、今

⁵⁹⁾ 血漿中 TTR 濃度の基準値は各測定施設で設定されており、本値は、測定を実施した Mayo Medical Laboratories で測定時に規定されていた基準値である。最近の報告でも 20~40 mg/dL が基準値とされている（Sekijima Y et al, *Familial Transthyretin Amyloidosis, GeneReviews*, 1993-2013）。

後も本剤の国内製造販売後調査、国際共同レジストリー（THAOS）⁵³⁾等により、TTR-FAP 患者に本剤を投与したときの長期的予後等の情報について積極的に情報を収集する必要があると考える。また機構は、非 V30M 変異を有する患者、重症度が Stage 2 以降の患者及び肝移植後の患者における本剤の投与経験が限られていることについて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。さらに機構は、本剤の高度肝機能障害患者における薬物動態は明確になっていないことから、医療現場に適切に注意喚起を行うとともに、必要に応じ血漿中 tafamidis 濃度のデータを取得し、得られた知見を速やかに医療現場に提供する必要があると考える。

その上で機構は、国内臨床試験で検討された症例数は限られ、海外製造販売後においても十分な安全性情報が集積しているとは言い難いことから、製造販売後には投与患者全例を対象とする使用成績調査を実施し、使用実態下における安全性情報を引き続き収集する必要があると考える。また機構は、当該調査においては、肝毒性、過敏症、生殖発生毒性及び免疫毒性に関連する有害事象の発現状況、高度肝機能障害患者における安全性並びに非 V30M 変異を有する患者、重症度が Stage 2 以降の患者及び肝移植後の患者における有効性及び本剤長期投与時の有効性（長期的予後に関する検討を含む）について検討を行う必要があると考える。なお機構は、製造販売後調査においては、患者背景（性別、体重、年齢、ベースライン時の NIS-LL 及び TQOL スコア）が有効性に及ぼす影響、軽度及び中等度肝機能障害患者における有効性及び安全性、TTR の機能阻害に関連する有害事象（甲状腺機能、ビタミン A 欠乏及び血糖値の上昇に関連する有害事象）、皮膚に関連する有害事象及び消化器症状の発現状況並びに自殺関連有害事象の発現リスクについても併せて情報収集を行う必要があると考える。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2.3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢神経障害の進行抑制に対する本剤の有効性は示唆され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。本邦においてトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーに対する有効な薬物治療は存在せず、本剤はトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢神経障害に対する新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。なお、効能・効果の記載並びに非 V30M 変異を有する患者、重症度が Stage 2 以降の患者及び肝移植後の患者に関する情報提供については、専門協議においてさらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 25 年 8 月 2 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ビンダケルカプセル 20 mg
[一 般 名]	タファミジスメグルミン
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 2 月 13 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告（1）に記載した機構の判断は支持されたが、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

（1）本剤の有効性について

本剤の有効性については、審査報告（1）の「II. 4. (iii) <審査の概略> (2) 本剤の有効性について」の項に記載したが、以下の点をさらに明確化した。

機構は、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: Fx-005 試験）で主要評価項目として設定された評価指標である NIS-LI 及び TQOL スコアの変化量の群間差の臨床的意義について、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー（TTR-FAP）患者を対象に NIS-LI 及び TQOL の経時推移、長期予後等について検討された疫学調査は実施されていないことから、現時点において、これらの評価項目で認められた群間差が TTR-FAP 患者の長期予後の改善にどの程度貢献するかを明確に議論することは困難と考える。しかしながら機構は、以下の点に基づき、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: Fx-005 試験）成績から、本剤の有効性は示唆されているものと考えられ、TTR-FAP は希少性がきわめて高い致死的な疾患であること、肝移植以外に治療法が存在しないことを勘案すると、現時点において本剤を医療現場に提供する意義はあると判断した。

- 主要評価項目の 1 つとして設定された評価指標である NIS-LI については、専門家のコンセンサス・レポートにおいて、2 点以上の差があれば、臨床的に意味があるとされている（Dyck PJ et al, *Ann Neurol*, 38: 478-482, 1995）が、Fx-005 試験（5.3.5.1.1）における NIS-LI のベースラインからの変化量は、プラセボ群 5.40 ± 8.66 、本剤群 2.19 ± 4.37 、群間差及びその 95 % 信頼区間は $-3.02 [-5.699, -0.348]$ であり、2 点を超える差が認められていること。また、有効性評価項目として設定された TQOL スコア、Σ7 NTs NDS⁴⁶⁾、Σ3 NTSF NDS⁴⁷⁾ 及び mBMI⁴⁸⁾ については、群間差の臨床的意義についてコンセンサスは得られていないが、TTR-FAP 患者の多様な症状に対して、QOL、神経機能、全身の栄養状態等の様々な側面から評価を行っており、いずれの評価項目にお

いても本剤の有効性を示唆する結果が得られていること（表25及び表26参照）。

- TTR-FAPは、TTR由来の不溶性線維状タンパク（アミロイド）の神経細胞への沈着による発症機序が明らかにされており、種々の試験条件下で本薬によるTTR4量体の解離抑制作用が認められていること（審査報告（1）の「II.3.（i）<審査の概略>（1）本薬の作用機序について」の項参照）及びFx-005試験（5.3.5.1.1）においてNIS-LLの悪化抑制が示唆されていることから、疾患の発症機序、発症要因を標的とする薬理作用に基づく有効性の仮説と、臨床効果に関する臨床試験成績について、一定の一貫性のある説明が可能と考えられること。

なお、本剤は米国においては、[REDACTED]と判断されているものの（審査報告（1）の「II.4.（iii）<審査の概略>（1）③米国における承認審査の経緯について」の項）、欧洲においては、本剤のリスク・ベネフィットバランスは良好であると判断されており、本剤の有効性については、主に以下のような見解が示されている。

- NIS-LL及びTQOLスコアは、糖尿病性神経障害に対する臨床評価において主に使用されている指標であるが、観察研究であるFx1A-OS-001試験とFx-005試験（5.3.5.1.1）のプラセボ群におけるNIS-LL及びTQOLスコアの1年間の変化量を比較すると、両試験で同様の結果が得られていることから、これらの試験の主な対象となったStage1の患者に関しては、これらの評価項目を基に疾患の進行を評価することは臨床的に妥当である。また、NIS-LL反応例の定義（2点以上の改善が認められた患者）及び投与期間は受け入れ可能である。
- Fx-005試験（5.3.5.1.1）における投与群間のNIS-LL及びTQOLスコアのベースライン値の偏りについては、それらを調整した追加解析の結果、投与群間に統計学的な有意差が示されたことから、特に問題はない。
- Fx-005試験（5.3.5.1.1）において2つの主要評価項目に関する主解析ではプラセボ群と本剤群の統計学的な有意差は示されなかつたが、その理由の1つとして挙げられている肝移植による中止については、組入れ前に既に待機リストに登録されていたこと、肝移植による中止例の割合に投与群間で差異は認められていないことも考慮すれば、あらかじめ設定された副次解析及び中止例の取扱いを変更して実施した追加解析では、2つの主要評価項目においてプラセボと比較して本剤群で統計学的な有意差が認められており、臨床的意義はある。

（2）本剤の効能・効果について

本剤の効能・効果を「トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢神経障害の進行抑制」と設定し、非V30M患者、重症度がStage2以上の患者及び肝移植後の患者については、有効性及び安全性が確立していないことを適切に注意喚起した上で本剤の投与を許容するという機構の考え方は、専門協議においても支持された。

以上を踏まえ機構は、非V30M患者、重症度がStage2以上の患者及び肝移植後の患者について、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下のとおり記載し、注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は了承した。

[効能・効果に関連する使用上の注意]

1. 重症度の高い患者（歩行に介助が必要な患者等）における有効性及び安全性は確立していない。[臨

床試験での使用経験が少ない]

2. トランスサイレチンの V30M 変異型以外の変異を有する患者における有効性及び安全性は確立していない。[臨床試験での使用経験が少ない]
3. 肝移植後の患者における有効性及び安全性は確立していない。[臨床試験での使用経験がない]

(3) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「II. 4. (iii) <審査の概略> (6) 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 41 に示す安全性及び有効性検討事項を設定すること、表 42 に示す追加の医薬品安全監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 41 医薬品リスク管理計画（案）における安全性及び有効性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• なし	• 肝毒性 • 過敏症反応 • 生殖発生毒性	• 免疫毒性 • 高度肝機能障害患者
有効性検討事項		
• V30M 以外の変異を有する患者における有効性 • 重症度が Stage 2 以上の患者における有効性 • 肝移植後の患者における有効性 • 長期投与時（1 年以上）の有効性		

表 42 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
• 市販直後調査 • 特定使用成績調査（全例調査） • 製造販売後臨床試験 ^{a)}	• 市販直後調査による情報提供

a) 本剤の承認取得後に B3461010 試験（5.3.5.2.3、継続中）を製造販売後臨床試験に読み替えて、各医療機関で本剤が使用可能となるまで実施。

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤が投与された全症例を対象として、表 43 に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。また申請者は、特定使用成績調査の他にも、本剤を使用する医師に対して THAOS⁵³⁾に参加してもらうよう積極的に依頼するとともに、THAOS⁵³⁾ 及び特定使用成績調査の調査結果については、医療現場に適切に情報提供することを説明した。

表 43 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本剤を投与された患者を対象とし、製造販売後の使用実態下において、長期使用における安全性（副作用の発生状況等）及び有効性に関する情報を把握する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤が投与された全症例
観察期間	本剤投与開始日から 3 年間
主な調査項目	• 患者背景（性別、体重、年齢、TTR 診断 ^{a)} 、重症度 ^{b)} 、臓器移植歴等） • 投与量、投与回数、投与期間 • 前治療薬・前治療法、併用薬・併用療法 • 臨床検査、心電図、心エコー、脈拍数、血圧 • NIS、MRC（Medical Research Council Scale）、QOL-DN、mBMI、歩行状態 • 有害事象の発現状況 • 重点調査項目：肝毒性

a) 遺伝子検査及び組織生検の結果

b) Karnofsky Performance Status Scale を用いて評価

機構は、以上について了承するが、本剤の承認にあたっては、以下の事項を承認条件として付すことが適切であると判断した。

[承認条件]

国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間中は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(4) 現在継続中の国内第Ⅲ相試験の最新の状況について

機構は、現在継続中の国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.3: B3461010 試験）における有害事象の発現状況について、最新の状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、2013年2月19日のデータカットオフ以降2013年7月24日までに収集された有害事象として、死亡が1例（自殺既遂）⁴⁵⁾に認められたが、本剤との因果関係は否定されていること（詳細は審査報告（1）の「II. 4. (iii) <審査の概略> (3) 3) 中枢神経系有害事象について」の項参照）を説明した。また申請者は、その他の重篤な有害事象は2例（食欲減退及び第二度房室ブロック各1例）に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されていることを説明した。

機構は、本剤を長期投与した際の安全性について、新たに懸念される問題はないと考えるが、長期投与時の安全性については製造販売後調査においてさらに確認が必要と考える。

(5) 本剤の有効期間について

本剤の安定性については、申請者より、■での貯蔵方法を「■℃以下」と設定することを目的に安定性試験（30℃/65 % RH）を実施していたが、24ヶ月時点で■の規格逸脱が認められたことから、室温の定義が1～30℃であることも考慮し、本剤の有効期間を室温保存するとき18ヶ月に変更したいとの申し出があった。

機構は、本剤の有効期間について了承した。

III. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
3	24	神經障害を生じるアミロイドーシスの一種である。	神經障害を生じるアミロイドーシスの一種である (安東由喜雄ら、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 アミロイドーシスに関する調査研究班 アミロイドーシス診療ガイドライン 2010, 20-26, 2010)。
27	9	なお、本薬軟カプセル剤に対する	なお、本薬液剤に対する
32	28	血漿中 tafamidis の CL/F 及び AUC _{0-last} の低下	血漿中 tafamidis の CL/F の増加(軽度: 19 %増加、中等度: 68 %増加) 及び AUC _{0-last} の低下
33	29	QT/QTc 評価試験（B3461031 試験）を現在実施中であることを説明した上で、	QT/QTc 評価試験（B3461031 試験）を現在実施中であり、当該試験成績は2013年9月に得られる予定であることを説明した上で、
37	表 20	p 値 ^{b)}	p 値 ^{a)}
56	脚注 59	測定を実施した Mayo Medical Laboratories で測定時に規定されていた基準値	Mayo Medical Laboratories で規定されていた基準値

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

- [効能・効果] トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢神経障害の進行抑制
- [用法・用量] 通常、成人にはタファミジスメグルミンとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。
- [承認条件] 国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間中は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握とともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。