TABLE OF CONTENTS

LIST OF FIGURES 1
本項で使用する用語・略語 2
1. 非臨床試験計画概略 3
2. 薬理試験 4
3. 薬物動態試験 5
4. 毒性試験 5
5. 総括及び結論 6
参考文献 7

LIST OF FIGURES

Figure 1. タファミジスメグルミンの化学構造式 3

本項で使用する用語・略語

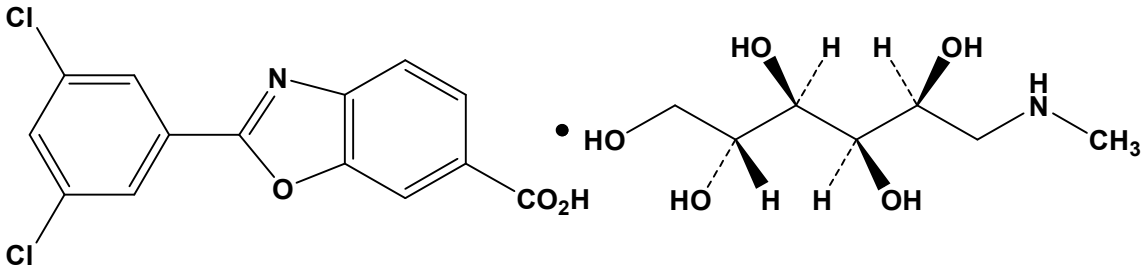
用語・略号	省略していない表現または定義
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度‐時間曲線下面積
AUC_{24}	area under the curve, measured from the times 0 to 24 hours：投与後 0 時間から 24 時間までの濃度－時間曲線下面積
AUCR	AUC ratio：AUC 比
BCRP	breast cancer resistance protein：乳癌耐性蛋白質
CYP	cytochrome P450：チトクローム P450
GLP	Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
Ig	immunoglobulin：イムノグロブリン
KLH	keyhole limpet hemocyanin：キーホールリンペットヘモシアニン
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MATE	multidrug and toxin extrusion
MSPK	mechanistic static pharmacokinetics：メカニズムに基づく静的薬物速度論
OAT	organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter：有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein：P-糖蛋白質
PK	Pharmacokinetics：ファーマコキネティクス
T_4	thyroxine：サイロキシン
TDAR	T-cell dependent antibody response：T 細胞依存性抗体産生
TTR	transthyretin：トランスサイレチン
TTR-CM	Transthyretin amyloid cardiomyopathy：トランスサイレチン型心アミロイドーシス（または ATTR-CM）
TTR-FAP	transthyretin familial amyloid polyneuropathy：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（または transthyretin amyloid polyneuropathy：ATTR-PN）
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
V30M	sbstitution of methionine for valine at position 30：第 30 位のバリンのメチオニンへの変換

1. 非臨床試験計画概略

タファミジスメグルミン（PF-06291826-83 または Fx-1006A）［2-(3,5-dichlorophenyl)-1,3-benzoxazole-6-carboxylic acid mono(1-deoxy-1-methylamino-D-glucitol)］は，活性成分である遊離酸（タファミジス，PF-06291826-00 または Fx-1006）のメグルミン塩であり，トランスサイレチン（TTR）の天然構造である 4 量体に特異的に結合し，その 4 量体構造を安定化する薬剤である。本邦においては，ビンダケルカプセル 20 mg として，成人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（TTR-FAP または ATTR-PN）の末梢神経障害の進行抑制を適応症とし，1 回 20 mg（タファミジスとして 12.2 mg）を 1 日 1 回経口投与の用法・用量で 2013 年 9 月に製造販売承認されている。現在，成人のトランスサイレチン型心アミロイドーシス（TTR-CM または ATTR-CM）を適応症として開発されている。

今回の製造販売承認事項一部変更承認申請で追加する TTR-CM における用法･用量は, 1 回 80 mg（タファミジスとして 48.8 mg）を 1 日 1 回経口投与（忍容できない場合は減量することができる）である。

Figure 1.　タファミジスメグルミンの化学構造式



TTR はサイロキシン（T_4）の輸送に関与する血漿蛋白であり，ホモ 4 量体として肝臓で産生され，血液中においても 4 量体で存在する。ある種の TTR の遺伝子変異は，4 量体を形成している TTR の解離を促進し，TTR の線維化およびアミロイド沈着の原因となる[1,2]。TTR 型アミロイドーシスの主な表現型として，主に末梢神経が障害される TTR-FAP と主に心臓が障害される TTR-CM がある。また，TTR-CM は，TTR の遺伝子変異の有無にかかわらず，加齢により発症することが知られている。

タファミジスは，野生型およびアミロイド原性変異型 TTR の 4 量体の T_4 結合部位に結合して 4 量体を安定化することにより，TTR アミロイド形成の律速段階である 4 量体の解離を阻害し，TTR-FAP の進行を抑制すると考えられており[3]，TTR-CM においても同様の作用機序での効果が期待される。なお，血漿中における T_4 の主な輸送蛋白はサイロイド結合グロブリンであり（循環血中 T_4 の 75%が結合），TTR4 量体の 1%程度しか T_4 の輸送に関与していない。したがって，タファミジスは血漿中の大部分の TTR に結合できる可能性があり，タファミジスと TTR との結合が T_4 機能に影響を及ぼす可能性も低い。

薬理試験については, TTR-FAP を適応症としたタファミジスメグルミンの初回製造販売承認申請に際して検討されており, タファミジスの TTR4 量体に対する安定化作用が in vitro 試験によって示されている［ビンダケルカプセル 20 mg 初回申請 CTD 2.6.2（CTD 1.13.1.3）］。また，TTR-CM 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。以上のことから，今回の一変申請に際して新たな薬理試験は実施しなかった。

薬物動態試験については，初回承認申請に際して検討されている（ビンダケルカプセル 20 mg 初回申請 CTD 2.6.4）。今回の一変申請にあたって，初回承認申請後に実施したタファミジスのチトクローム P450（CYP）誘導，ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）阻害ならびに主要な薬物トランスポーター阻害および基質性に関する in vitro 試験成績を示し，薬物動態学的薬物相互作用の可能性を考察した。また，CYP 阻害に関する in vitro 試験成績は初回承認申請時に提出しているが，今回の一変申請においては，予定される臨床最大用量が 80 mg に増えることから，CYP 阻害を介した薬物相互作用を引き起こす可能性についてあらためて考察した。加えて，今回の一変申請において提出するがん原性試験および免疫毒性試験における血漿中タファミジス濃度の定量に先立ち分析法のパーシャルバリデーションを実施した。

毒性試験については，初回承認申請に際して検討されている（ビンダケルカプセル 20 mg 初回申請 CTD 2.6.6）。今回の一変申請にあたって，初回承認申請後に実施したタファミジスメグルミンのがん原性試験および免疫毒性試験ならびに不純物の遺伝毒性試験の試験成績を提出する。これらの毒性試験は, 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠して実施した。また，臨床投与条件下では，タファミジスメグルミン製剤中に含まれるモノオレイン酸ソルビタンの 1 日あたりの最大摂取量（[redacted] mg）が使用前例（33 mg : 経口投与時）を超えることから，新添加物として安全性を評価した。

2. 薬理試験

TTR-FAP および TTR-CM 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ていない。ヒト TTR（野生型または最も重症のアミロイドーシスを発症する変異型である Leu55Pro 変異型）を発現する遺伝子改変マウスでは，腎臓，腸管および皮膚等に TTR 沈着物を認めたが，大部分の動物における沈着物は非アミロイド性でコンゴレッド染色陰性であった[4,5]。また，ヒト Val30Met（V30M）変異型 TTR を発現する遺伝子改変マウスではアミロイド性の沈着物が報告されているが，末梢神経には沈着物は認められず[6,7]，心臓への沈着がみられたのは 12 ヵ月齢以降であり，顕著な沈着は 24 ヵ月齢まで認められなかった[7]。熱ショック転写因子 1 を欠損し，ヒト V30M 変異型 TTR を発現するモデルマウスでは，大量の非アミロイド性 TTR の沈着に伴って，末梢神経系に線維性沈着物（ただし，コンゴレッド陽性のアミロイドは認められず）および無髄神経線維密度の減少が認められた。しかしながら，このマウスモデルでは神経障害の発症はなく，また，心臓への沈着も報告されていない[8]。さらに，ヒト変異型 TTR を発現する遺伝子改変マウスでは, マウス TTR とのハイブリッド 4 量体形成によりヒト変異型 TTR を安定化することから，マウス TTR を発現しない遺伝子改変マウスが開発された[9]。ヒト TTR をマウス TTR の遺伝子座に挿入したマウス TTR 非発現遺伝子改変マウスにおいては，レチノール結合蛋白への結合親和性が弱く不安定であるためと考えられたため[10]，TTR に加え，レチノール結合蛋白 4 をヒト化したマウスが開発されたが[11]，このモデルにおいても，心臓および坐骨神経にアミロイド沈着がみられたのは 24 ヵ月齢のマウスにおいてであり，血清中のヒト TTR 量はヒトの 1/25 であった。こ

のように TTR-FAP および TTR-CM に対する薬効を評価するうえで，適切な動物モデルが存在しなかったため，本薬の効力を裏付けるための in vivo 試験は実施しなかった。

3. 薬物動態試験

ヒトに 20 mg または 80 mg のタファミジスメグルミン（タファミジスとしてそれぞれ 12.2 mg および 48.8 mg）を投与した時の CYP 阻害および誘導ならびに UGT 阻害による薬物相互作用の可能性について検討した。その結果，臨床において，タファミジスが CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5 阻害, CYP1A2 誘導および UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9，UGT2B7 阻害を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。CYP2B6 および CYP3A4 については，R 値が 0.8 未満であったが AUCR は 0.8 を上回り，タファミジスが臨床において CYP2B6 および CYP3A4 の誘導を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。また，臨床での薬物相互作用試験においてタファミジスは CYP3A4 の基質であるミダゾラムの PK パラメータに大きな影響を及ぼさなかった。この結果から，タファミジスは CYP3A4 に加え，CYP2B6 についても臨床において誘導する可能性は低いことが示唆された。

ヒトに 20 mg または 80 mg のタファミジスメグルミンを投与した時のトランスポーター阻害による薬物相互作用の可能性，および基質となる可能性について検討した。その結果，タファミジスが P-糖蛋白質（P-gp），有機カチオントランスポーター（OCT）2，有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1，OATP1B3，multidrug and toxin extrusion protein（MATE）1 および MATE2K を阻害する可能性，ならびに OATP1B1 および OATP1B3 の基質となる可能性は低いと考えられた。一方，タファミジスが乳癌耐性蛋白質（BCRP），有機アニオントランスポーター（OAT）1 および OAT3 を阻害する可能性が考えられたことから，それぞれのトランスポーターを阻害したときの基質の AUC の変化をメカニズムに基づく静的薬物速度論（MSPK）モデルにより評価した。20 mg または 80 mg のタファミジスメグルミンをヒトに投与したとき，消化管内でタファミジスが BCRP を阻害することにより，BCRP の基質であるロスバスタチンの AUC はそれぞれ 92%または 98%増加すると予測された。一方，OAT1 および OAT3 については，タファミジスによる OAT1 および OAT3 の基質となる薬物の AUC の増加の割合は 25%未満と算出され，タファミジスの OAT1 および OAT3 の阻害が臨床的意義のある薬物相互作用をもたらす可能性は低いと考えられた。

今回の一変申請において提出するラットがん原性試験およびマウス免疫毒性試験における血漿中タファミジス濃度の定量は LC-MS/MS 法を用いて実施した。分析法は，初回承認申請時に実施された各動物種の血漿試料分析のバリデーションに加え，今回，実施施設や機器等の変更に伴いパーシャルバリデーションを実施し，妥当性を検証した。

4. 毒性試験

がん原性試験において, タファミジスメグルミンを 3, 10 または 30 mg/kg/日の用量（用量はタファミジス遊離酸当量で示す）で最長 104 週間雌雄ラットに経口投与したところ，タファミジスメグルミンに関連するがん原性所見は認められなかった。タファミジスメグルミンに関連する非腫瘍性の変化は肝臓に限定してみられ，軽微から中等度の肝細胞肥大および肝多核巨細胞が 3 mg/kg/日以上の雌雄で，軽微から強度の明細胞性変異細胞巣，軽微から中等度の肝細胞壊死およびクッパー細胞の色素沈着が 3 mg/kg/日以上の雌で認められた。

免疫毒性を評価した T 細胞依存性抗体産生（TDAR）試験において，タファミジスメグルミンを 10，30 または 120 mg/kg/日の用量で 28 日間雌雄マウスに経口投与した。120 mg/kg/日投与により雌で軽度のリンパ球数の減少が認められたが，キーホールリンペットヘモシアニン（KLH）に対するイムノグロブリン M（IgM）応答および IgG 応答にタファミジスメグルミン投与に関連した変化はみられなかった。

細菌を用いる復帰突然変異試験において，タファミジスメグルミンの原薬または製剤中に存在する可能性がある不純物である類縁物質A*　および類縁物質B*　の突然変異誘発性は認められなかった。

臨床投与条件下では，タファミジスメグルミン製剤中に含まれるモノオレイン酸ソルビタンの 1 日あたりの最大摂取量（[redacted] mg）が使用前例（33 mg：経口投与時）を超えることから，新添加物として安全性を評価した。モノオレイン酸ソルビタンに加え，物理化学的に類似した特性を有するモノステアリン酸ソルビタンの毒性試験（単回投与毒性試験，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，がん原性試験および生殖発生毒性試験）の成績［ビンダケルカプセル 20 mg 初回申請 CTD 2.6.6（CTD 1.13.1.3）］より，モノオレイン酸ソルビタンを 1 日 [redacted] mg（[redacted] mg/kg，体重 60 kg 換算）摂取しても，臨床上問題となる毒性が発現する可能性は低いと考えられた。

5. 総括及び結論

TTR-CM 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，本一変申請に際して新たな薬理試験は実施していないが，初回承認申請に際して実施された in vitro 試験結果から，タファミジスメグルミンは野生型およびアミロイド原性変異型 TTR を安定化することにより，TTR アミロイド形成の律速段階である 4 量体の解離を阻害し，TTR-CM に対して効果を示すことが期待された。

薬物動態試験として，今回の一変申請に際して実施したタファミジスの CYP 誘導，UGT 阻害ならびにトランスポーターの阻害および基質性に関する in vitro 試験に加え，初回承認申請に際して実施したタファミジスの CYP 阻害に関する in vitro 試験の結果に基づき，タファミジスメグルミンをヒトに 20 mg または 80 mg の用量で投与した時にそれらを介した薬物動態学的薬物相互作用を引き起こす可能性について評価した。その結果，タファミジスが CYP（CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP3A4/5）阻害，CYP（CYP1A2，CYP2B6，CYP3A4）誘導および UGT（UGT1A1，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9，UGT2B7）阻害を介して，臨床において薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。また，タファミジスが P-gp，OAT1，OAT3，OCT2，OATP1B1，OATP1B3，MATE1，MATE2K を阻害する可能性，ならびに OATP1B1 および OATP1B3 の基質となる可能性は低いと考えられた。一方，20 mg または 80 mg のタファミジスメグルミンをヒトに投与したとき，消化管内でタファミジスが BCRP を阻害することにより，BCRP の基質であるロスバスタチンの AUC はそれぞれ 92%または 98%増加すると予測された。

ラットを用いた 2 年間がん原性試験において，タファミジスメグルミンを 3，10 または 30 mg/kg/日の用量で最長 104 週間雌雄ラットに経口投与したところ，タファミジスメグルミンに関連する

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

がん原性所見は 30 mg/kg/日まで認められなかった。30 mg/kg/日群の AUC_{24}（3020 µg•h/mL：雌雄合算）は，ヒトに 20 mg/日および 80 mg/日を投与した時の定常状態における AUC_{24}（49.6 µg•h/mL[a] および 166 µg•h/mL[b]）のそれぞれ 61 倍および 18 倍に相当した。タファミジスメグルミンに関連する非腫瘍性病変は，3 mg/kg/日以上の雌雄で肝臓に限定して認められた。3 mg/kg/日群の AUC_{24} は 570 µg h/mL で，ヒトに 20 mg/日および 80 mg を投与した時の定常状態における AUC_{24} のそれぞれ 11 倍および 3.4 倍に相当した。肝臓の所見はげっ歯類における CYP 誘導の適応性変化に代表される肝細胞酵素誘導時にみられる所見と概して一致しており[12,13,14]，腫瘍発現の増加や死亡率の上昇をもたらすものではなかった[15]。

免疫毒性を評価した TDAR 試験において，タファミジスメグルミンを 120 mg/kg/日の用量でマウスに投与しても KLH に対する TDAR の低下はみられなかった。120 mg/kg/日群の AUC_{24}（1370 µg•h/mL：雌雄合算）は，ヒトに 20 mg/日および 80 mg/日を投与した時の定常状態における AUC_{24} のそれぞれ 28 倍および 8.3 倍に相当した。

細菌を用いる復帰突然変異試験において，タファミジスメグルミンの原薬または製剤中に存在する可能性がある不純物である類縁物質A* および類縁物質B* の突然変異誘発性は認められなかった。

臨床投与条件下では，タファミジスメグルミン製剤中に含まれるモノオレイン酸ソルビタンの 1 日あたりの最大摂取量（[redacted] mg）が使用前例（33 mg：経口投与時）を超えることから，新添加物として安全性を評価した結果，臨床上問題となる毒性が発現する可能性は低いと考えられた。

参考文献

1 Nilsson SF, Rask L, Peterson PA. Studies on thyroid hormone-binding proteins. J Biol Chem 1975; 250:8554-63.

2 Saraiva MJ. Transthyretin mutations in hyperthyroxinemia and amyloid diseases. Hum Mutat 2001;17:493-503.

3 関島良樹. 蛋白質ミスフォールディング病の発症機序と治療戦略. 信州医学雑誌 2008;56:115-24.

4 Teng MH, Yin JY, Vidal R, et al. Amyloid and nonfibrillar deposits in mice transgenic for wild type human transthyretin: a possible model for senile systemic amyloidosis. Lab Invest 2001;81:385-96.

[a] Fx1A-109 試験（ビンダケルカプセル 20 mg 初回申請 CTD 2.7.2：CTD 1.13.1.3）

[b] B3461056 試験（CTD 2.7.2）

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

[5] Sousa MM, Fernandes R, Palha JA, et al. Evidence for early cytotoxic aggregates in transgenic mice for human transthyretin Leu55Pro. Am J Pathol 2002;161:1935-48.

[6] Hamilton JA, Benson MD. Transthyretin: a review from a structural perspective. Cell Mol Life Sci 2001;58:1491-521.

[7] Araki S, Yi S, Murakami T, et al. Systemic amyloidosis in transgenicmice carrying the human mutant transthyretin (Met 30) gene. Mol Neurobiol 1994;8:15-23.

[8] Santos SD, Fernandes R, Saraiva MJ. The heat shock response modulates transthyretin deposition in the peripheral and autonomic nervous systems. Neurobiol Aging 2010;31:280-9.

[9] Tagoe CE, Reixach N, Friske L, et al. In vivo stabilization of mutant human transthyretin in transgenic mice. Amyloid 2007;14:227-36.

[10] Zhao G, Li Z, Araki K, et al. Inconsistency between hepatic expression and serum concentration of transthyretin in mice humanized at the transthyretin locus. Genes Cells 2008;13:1257-68.

[11] Li X, Lyu Y, Shen J, et al. Amyloid deposition in a mouse model humanized at the transthyretin and retinol-binding protein 4 loci. Lab Invest 2018;98:512-24.

[12] Amacher DE, Schomaker SJ, Burkhardt JE. The relationship among microsomal enzyme induction, liver weight and histological change in rat toxicology studies. Food Chem Toxicol 1998;36:831-9.

[13] Cattley RC, Cullen JM. Liver and gall bladder. In: Haschek WM, Rousseaux CG, Wallig MA, et al, editors. Haschek and Rousseaux's handbook of toxicologic pathology. 3rd ed. Elsevier 2013;1509-66.

[14] Greaves P. Histopathology of preclinical toxicity studies. Liver and pancreas. 4th ed. Chapter 9. Elsevier 2013;433-535.

[15] Hall AP, Elcombe CR, Foster JR, et al. Liver hypertrophy: a review of adaptive (adverse and non-adverse) changes – conclusions from the 3rd international ESTP expert workshop. Toxicol Pathol 2012;40:971-94.