TABLE OF CONTENTS

LIST OF FIGURES 1

1. 緒言 2

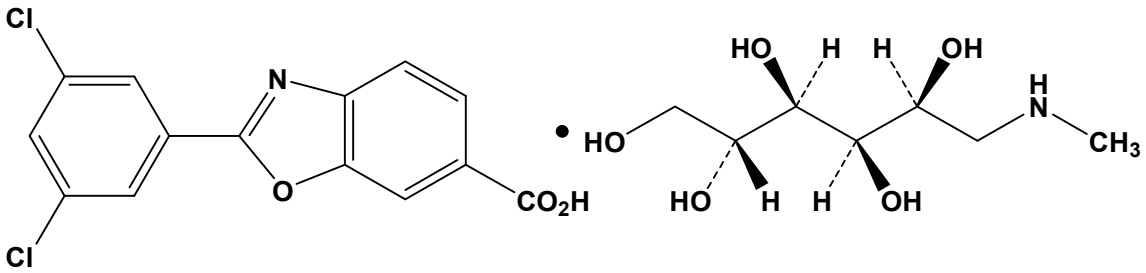
LIST OF FIGURES

Figure 1. タファミジスメグルミンの化学構造式 2

1. 緒言

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る。構造式を Figure 1 に示す。タファミジスメグルミンの分子式は $C_{21}H_{24}Cl_2N_2O_8$，分子量は 503.33 であり，タファミジスは分子式 $C_{14}H_7Cl_2NO_3$，分子量 308.12 である。

Figure 1.　タファミジスメグルミンの化学構造式



タファミジスメグルミンは，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て 2013 年 9 月に製造販売承認されており，現在，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。

TTR はサイロキシンの輸送に関与する血漿蛋白である。TTR はホモ 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。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，TTR-CM においても同様の作用機序での効果が期待される。

タファミジスメグルミンの効能・効果（案）および用法・用量（案）は添付文書（案）（CTD 1.8.1）に記載した。

TABLE OF CONTENTS

本項で使用する用語・略語 2
1. まとめ 3
参考文献 4

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
T_4	thyroxine：サイロキシン
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）
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. まとめ

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て 2013 年 9 月に製造販売承認されており，現在，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。

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。

薬理試験成績については，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時に提出しており，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）］。

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。

以上のように，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，本製造販売承認事項一部変更承認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。

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.

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.