

審議結果報告書

令和元年6月3日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] オンパットロ点滴静注2mg/mL
[一 般 名] パチシランナトリウム
[申 請 者 名] Alnylam Japan株式会社
[申請年月日] 平成30年9月27日

[審 議 結 果]

令和元年5月28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。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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、本剤の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。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正前	訂正後
別紙 56 頁	表 41	日本 評価例数 プラセボ群: <u>7</u> 本剤群: <u>9</u>	日本 評価例数 プラセボ群: <u>9</u> 本剤群: <u>7</u>

審査報告書

令和元年 5 月 16 日

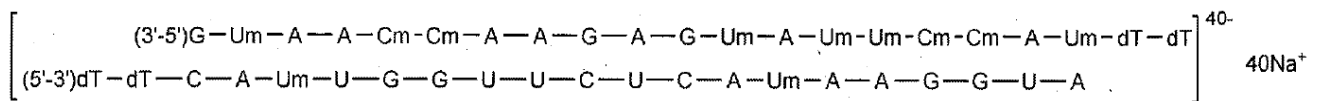
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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] オンパットロ点滴静注 2 mg/mL
[一 般 名] パチシランナトリウム
[申 請 者] Alnylam Japan 株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 9 月 27 日
[剤形・含量] 1 バイアル (5 mL) 中にパチシランナトリウム 10.5 mg (パチシランとして 10 mg) を含有する注射剤
[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]

塩基配列：



A: adenosine, dT: thymidine, G: guanosine, U: uridine, Cm: 2'-O-methylcytidine, Um: 2'-O-methyluridine

分子式： $\text{C}_{412}\text{H}_{480}\text{N}_{148}\text{Na}_{40}\text{O}_{290}\text{P}_{40}$

分子量： 14303.58

化学名：

(日 本 名) グアニリル-(3'→5')-2'-O-メチルウリジリル-(3'→5')-アデニリル-(3'→5')-アデニリル-(3'→5')-2'-O-メチルシチジリル-(3'→5')-2'-O-メチルシチジリル-(3'→5')-アデニリル-(3'→5')-アデニリル-(3'→5')-グアニリル-(3'→5')-アデニリル-(3'→5')-グアニリル-(3'→5')-2'-O-メチルウリジリル-(3'→5')-アデニリル-(3'→5')-2'-O-メチルウリジリル-(3'→5')-2'-O-メチルウリジリル-(3'→5')-2'-O-メチルシチジリル-(3'→5')-2'-O-メチルシチジリル-(3'→5')-アデニリル-(3'→5')-2'-O-メチルウリジリル-(3'→5')-チミジリル-(3'→5')-チミジンとチミジリル-(5'→3')-チミジリル-(5'→3')-シチジリル-(5'→3')-アデニリル-(5'→3')-2'-O-メチルウリジリル-(5'→3')-ウリジリル-(5'→3')-グアニリル-(5'→3')-グアニリル-(5'→3')-ウリジリル-(5'→3')-ウリジリル-(5'→3')-シチジリル-(5'→3')-ウリジリル-(5'→3')-シチジリル-(5'→3')-アデニリル-(5'→3')-2'-O-メチルウリジリル-(5'→3')-アデニリル-(5'→3')-アデニリル-(5'→

3')-グアニリル-(5'→3')-グアニリル-(5'→3')-ウリジリル-(5'→3')-アデノシンの RNA 二重鎖四十ナトリウム塩

(英 名) Tetraconta sodium salt of RNA duplex of guanylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-2'-O-methylcytidylyl-(3'→5')-2'-O-methylcytidylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-2'-O-methylcytidylyl-(3'→5')-2'-O-methylcytidylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-thymidylyl-(3'→5')-thymidine with thymidylyl-(5'→3')-thymidylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-2'-O-methyluridylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-2'-O-methyluridylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-adenosine

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：(28 薬) 第 383 号、平成 30 年 9 月 4 日付け薬生審査発 0904 第 7 号)

[審査担当部] 新薬審査第三部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目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に対する有効性は示され、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。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果] 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

[用法及び用量] 通常、成人には 3 週に 1 回パチシランとして 0.3 mg/kg を点滴静注する。体重が 104 kg 以上の患者には 3 週に 1 回パチシランとして 31.2 mg を点滴静注する。いずれの場合にも、70 分間以上（投与開始後 15 分間は約 1 mL/分、その後は約 3 mL/分）かけて投与すること。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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、本剤の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 (1)

平成 31 年 3 月 29 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] オンパットロ静注用 10 mg
(申請時)

[一 般 名] パチシランナトリウム

[申 請 者] Alnylam Japan 株式会社

[申請年月日] 平成 30 年 9 月 27 日

[剤形・含量] 1 バイアル (5 mL) 中にパチシランナトリウム 10.5 mg (パチシランとして 10 mg) を含有する注射剤

[申請時の効能・効果] 成人トランスサイレチン型家族性アミロイドーシス

[申請時の用法・用量] 通常、成人には 1 回体重 1 kg あたり 0.3 mg を 3 週間に 1 回静脈内投与する。
体重が 100 kg 以上の患者については、推奨用量を 30 mg とする。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	17
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	28
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..	35
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	48
8. 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	72
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	73

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

hATTR は、TTR タンパク由来の不溶性線維状タンパク（アミロイド）が末梢神経や各種臓器へ沈着することにより発症する、全身性アミロイドーシスの一種である（Neurology, 58: 1001-1007, 2002）。主に 30～50 歳代で発症し、全身性の感覚神経障害（感覚消失、異常感覚）、運動神経障害、自律神経障害（下痢、便秘等の消化器症状、起立性低血圧、膀胱機能不全等）及び心筋症等の臓器障害を引き起こし（Lancet Neurol 2011; 10: 1086-97）、生存期間の中央値は診断後 4.7 年と報告されている（Amyloid 2015; 22: 123-31）。これまでは、ポリニューロパチーを有する hATTR 患者は TTR-FAP、心筋症を有する hATTR 患者は TTR-FAC として診断されてきた（Biochem Biophys Res Commun 2000; 274: 702-6）が、近年これらを一つの遺伝性疾患と捉える考え方が徐々に浸透し始めている（Amyloid 2015; 22: 123-31）。

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。本邦における TTR-FAP の推定有病率は人口 100 万人あたり 0.87～1.1 人（患者数は約 111～140 人）と推定されている（J Neurol Sci 2008; 270: 133-40）。

本薬は、米国 Alnylam 社により創製された二本鎖の合成オリゴヌクレオチドであり、RNAi 機構により、TTR mRNA を切断することで、TTR タンパク発現を抑制し、TTR の凝集・組織沈着を抑制する。本剤は、2018 年 8 月に米国及び欧州でそれぞれ承認されている。

本邦では、米国 Alnylam 社の開発パートナーであるジェンザイム・ジャパン株式会社及びサノフィ株式会社の共同開発により、 年 月から臨床試験が開始され、今般米国 Alnylam 社の日本法人である申請者は、hATTR 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。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」を予定効能・効果として、2016 年 6 月 20 日付けで希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（28 薬）第 383 号、平成 28 年 6 月 20 日付け薬生審査発 0620 第 4 号）。

なお、本邦では、「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の進行抑制」を効能・効果として、タファミジスメグルミンが承認されている。

本剤の販売名「オンパットロ静注用 10 mg」については、本剤が点滴静注される薬剤であること、投与前にシリンジフィルターでろ過した際、ろ過により液量が減少して表示量（10 mg）の採取ができないことから、販売名の変更を機構が指示したところ、申請者より「オンパットロ点滴静注 2 mg/mL」に変更する旨の説明がなされ、機構は了承した。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は、それぞれ 21 残基のセンス鎖及びアンチセンス鎖の互いに相補的な 19 個残基を相補的に結合した二本鎖の化学合成オリゴヌクレオチドのナトリウム塩であり、白色～帯黄白色の粉末である。性状、立体構造、分子量（フリー体及びナトリウム塩）、融点、モル吸光係数、pH、溶解性、吸湿性について検討されている。

原薬の化学構造は、LC-MS、タンデム質量分析、フレイム原子吸光光度法、UV スキャン、NMR (¹H-、¹³C-、³¹P-NMR)、フーリエ変換赤外吸収スペクトル測定法により確認されている。

1) 採取可能量については添付文書において注意喚起することが説明されている。

センス鎖及びアンチセンス鎖はそれぞれ分子量、分子配列、ナトリウム対イオン含量、UV スペクトル、モル吸光係数、スペクトル解析について検討されており、化学構造は LC-MS、タンデム質量分析、フレイム原子吸光光度法、UV、紫外可視吸光度測定法、NMR (^1H -、 ^{13}C -、 ^{31}P -NMR)、フーリエ変換赤外吸収スペクトル測定法により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬を構成するセンス鎖及びアンチセンス鎖は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]を出発物質として、[REDACTED]される。[REDACTED]は、①[REDACTED]、②[REDACTED]、③[REDACTED]、④[REDACTED]を[REDACTED]とし、センス鎖及びアンチセンス鎖それぞれ[REDACTED]からなる。全長のオリゴヌクレオチドを得た後、センス鎖又はアンチセンス鎖の[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]を行い、センス鎖及びアンチセンス鎖の[REDACTED]及び得られた二本鎖の[REDACTED]を経て、原薬が製造される。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA を特定
- 実験計画法又は一時一事法による工程特性解析試験により、CQA への影響を踏まえ、通常の操作範囲及び立証された許容範囲を設定
- 設定した製造工程についてリスクアセスメントを実施し、CPP を特定

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
ナトリウム含量	規格及び試験方法
純度試験	製造方法、規格及び試験方法
定量法	規格及び試験方法
pH	規格及び試験方法
水分	規格及び試験方法
元素不純物	規格及び試験方法
残留溶媒	規格及び試験方法
エンドトキシン	規格及び試験方法
微生物限度	規格及び試験方法

[REDACTED]が重要工程として設定され、[REDACTED]及び[REDACTED]が重要中間体として設定されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（非変性条件＜サイズ排除クロマトグラフィー＞、変性条件＜LC-MS＞、融解温度）、pH、純度試験（非変性条件＜サイズ排除クロマトグラフィー＞、変性条件＜陰イオン交換クロマトグラフィー＞、残留溶媒＜ガスクロマトグラフィー＞、元素不純物＜誘導結合プラズマ質量分析法＞）、水分、エンドトキシン、微生物限度、ナトリウム含量（原子吸光光度法）、定量法（変性条件＜陰イオン交換クロマトグラフィー＞）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 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	実生産/4 ロット	-20°C	-	高密度ポリエチレン製ボトル/ポリプロピレン製キャップ+低密度ポリエチレンバッグ	30 カ月/1 ロット 36 カ月/2 ロット 48 カ月/1 ロット
加速試験	実生産/4 ロット	25°C	60%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、高密度ポリエチレン製ボトル及びポリプロピレン製キャップに入れ、これを低密度ポリエチレン製バッグに詰めて、 $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ で保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 72 カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、原薬濃度が 2.1 mg/mL（パチシラン濃度として 2.0 mg/mL）の薬液を 1 バイアル中に 5 mL 充填した注射剤であり、DLin-MC3-DMA、PEG₂₀₀₀-C-DMG、DSPC、コレステロール、リン酸水素二ナトリウム七水和物、リン酸二水素カリウム、塩化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。有効成分である二重鎖のオリゴヌクレオチドと DLin-MC3-DMA が [REDACTED] を形成し、さらに、PEG₂₀₀₀-C-DMG、DSPC 及びコレステロールから形成する LNP 内に封入することにより、肝指向性を有する脂質ナノ粒子を形成する。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA を特定
- 実験計画法又は一時一事法による工程特性解析試験により、CQA への影響を踏まえ、通常の操作範囲及び立証された許容範囲を設定
- 設定した製造工程についてリスクアセスメントを実施し、CPP を特定

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
一本鎖の確認	製造方法
一本鎖の純度	製造方法
脂質の純度	製造方法
脂質含量	製造方法
二本鎖の純度	製造方法、規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
元素不純物	製造方法
残留溶媒	製造方法
エンドトキシン	規格及び試験方法
無菌	規格及び試験方法
微生物限度	製造方法、規格及び試験方法
pH	製造方法、規格及び試験方法
浸透圧	製造方法、規格及び試験方法
粒子径 (nm 範囲、多分散指数)	製造方法、規格及び試験方法
採取容量	規格及び試験方法

2.2.2 製造方法

製剤の製造方法は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、並びに包装・表示・保管・試験からなり、重要工程として、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、並びに [REDACTED] 工程が設定されている。また、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、並びに [REDACTED] 工程に工程管理が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（非変性条件＜LC-MS＞、変性条件＜陰イオン交換クロマトグラフィー＞、脂質＜HPLC＞）、浸透圧、pH、純度試験（非変性条件＜HPLC＞、変性条件＜陰イオン交換クロマトグラフィー＞）、エンドトキシン、採取容量、不溶性微粒子、無菌、脂質含量（HPLC）、封入率（蛍光光度法）、粒子径及び定量法（変性条件＜陰イオン交換クロマトグラフィー＞）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表4のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表4 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	実生産/4ロット ^{a)}	5℃	-	ガラスバイアル/クロブチル製ゴム栓+アルミニウム製キャップ	36ヵ月/1ロット 27ヵ月/2ロット 24ヵ月/1ロット
加速試験	実生産/3ロット	25℃	60%RH		6ヵ月

a) 36ヵ月の試験成績が得られた1ロットは製造所が異なる。

以上より、製剤の有効期間は、クロブチル製ゴム栓及びアルミニウム製キャップにより施栓されたガラスバイアルに充填し、2～8℃で保存するとき、27ヵ月と設定された。なお、長期保存試験は36ヵ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

2.R.1 原薬の不純物（類縁物質）の管理戦略について

機構は、センス鎖及びアンチセンス鎖の不純物a*、不純物b*等の個々に分離・定量が困難な多数の不純物が含まれることから、不純物プロファイルの一貫性を担保するための方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の検討結果から、現行の製造方法において、一貫した不純物プロファイルの原薬が製造可能と考えることを説明した。

- 原薬は二本鎖のオリゴヌクレオチドであり、[]工程後に残存する一本鎖オリゴヌクレオチドは1%未満であること、[]、原薬及び製剤について、純度試験における不純物プロファイルを比較したところ、異なる不純物ピークは認められなかったことから、[]及び製剤化工程、並びに二本鎖の保存期間中に、新たな不純物（類縁物質）は生成せず、原薬の不純物プロファイルは[]の純度に依存すると考えられる。したがって、[]の純度を管理することが極めて重要であり、[]を重要中間体に設定し、[]後に工程管理を設定している。
- 原薬のCQAに影響を与える工程について、実験計画法又は一時一事法により、小スケールで工程特性解析を行った結果、不純物（類縁物質）プロファイルに影響を与えるCPPとして、[]、[]、[]及び[]、センス鎖又はアンチセンス鎖の[]工程における[]、[]及び[]、[]工程における[]、[]工程における[]、[]及び[]、[]における[]及び[]並びに[]工程における[]、[]が特定された。これらのパラメータのうち、[]

■において管理されているパラメータを除き一部変更承認申請対象事項に設定し、今後もパラメータを変更する意向はない。

- 各一本鎖中間体の分子量は、それぞれ 6764 及び 6660 Da であり、一般的な低分子医薬品の分子量（約 500 Da 未満）と比較して 10 倍以上であること、欧州薬局方においても分子量の大きいペプチド製剤では、原薬中の類縁物質の「構造決定の必要な閾値」及び「安全性確認の必要な閾値」はそれぞれ 0.5%及び 1.0%とされており、一般的な低分子医薬品と比較して高く設定されていることを踏まえ、本剤についても、原薬の「構造決定の必要な閾値」及び「安全性確認の必要な閾値」をそれぞれ ■%及び ■%と設定し、■%を上回る不純物ピークを基にロット間の一貫性の評価を行ったところ、ロット間で異なる傾向は認められないと判断している（表 5）。また、一般的な低分子医薬品における安全性確認の必要な閾値（0.15%）を超える不純物について評価した結果、0.15%を上回る不純物の安全性については、非臨床試験において安全性が確認された投与量を上回ることはなかった（表 5）。なお、規格試験においては、■として管理しているが、今後製造される原薬において、新たに安全性が確認されていないピークが検出された場合には、非臨床試験を実施し、安全性の確認を行う。

表 5 主な非臨床試験、臨床試験に使用した原薬ロットの不純物プロファイル

ロット	#1			#2		#3		#4		#5		#6	
使用した試験	毒性試験			第Ⅱ相/第Ⅲ相試験、非臨床試験		第Ⅱ相/第Ⅲ相試験、非臨床試験		第Ⅲ相試験		第Ⅲ相試験、非臨床試験		第Ⅲ相試験	
製造所	製造所 A			製造所 B		製造所 B		製造所 B		製造所 B		製造所 B	
スケール	■ mmol			■ mmol		■ mmol		■ mmol		■ mmol		■ mmol	
各不純物ピーク	RRT	area %	許容基準量 (%) a)	RRT	area %	RRT	area %	RRT	area %	RRT	area %	RRT	area %

∴ 0.15%未満

同じ行のピークは同一の不純物を含む

a) サルを用いた反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-5）における投与量と各不純物の含有量（area%）を基に、申請用法・用量で投与された際に安全性が確認されていると考えられる含有量を算出している。

- なお、原薬の純度試験の規格値については、実生産スケールでの 30 ロットの製造実績が得られた後に再評価を行い、製造実績を踏まえて規格値を再設定することも検討する。

- 本剤は投与後に、肝類洞内皮細胞の小孔を通過することにより薬効を示すこと（4.R.1）から、Z 平均粒子径が異なる製剤では、標的組織への移行が異なり、薬物動態、有効性及び安全性が異なる可能性がある。しかしながら、以下の検討を行った結果、各製造プロセス製剤間の同等性／同質性に問題はないと考える。
 - ① ■ kg プロセス製剤と ■ kg 製剤プロセス製剤を用いて実施されたカニクイザルの単回静脈内投与試験（CTD 4.2.2.7-1）において、本薬の血漿中濃度に異なる傾向は認められなかった（4.5.1 参照）。また、薬力学及び安全性にも異なる傾向は認められなかったこと。
 - ② 反復投与時の影響を検討するため、サルを用いて ■ kg プロセス製剤及び ■ kg プロセス製剤をそれぞれ 10 週間投与した際の薬物動態、薬力学及び安全性を比較するための非臨床試験（CTD 4.2.3.2-7）において、薬物動態（4.5.2 参照）、安全性（5.2 参照）及び薬力学に異なる傾向は認められなかったこと。
 - ③ ■ kg プロセス製剤を使用した臨床試験³⁾及び ■ kg プロセス製剤を使用した臨床試験⁴⁾において、薬物動態、薬力学及び安全性に大きな影響は及ぼさないと考えられること（6.R.8 参照）。
- なお、■ 工程に使用する ■ の形状等が製剤の粒子径に影響を及ぼすことが明らかになっていることから、関連するパラメータを管理することで、今後製造する製剤では一貫した粒子径の製剤が製造可能と考える。

機構は、以上について了承し、各製造スケールで製造された製剤で実施された非臨床試験及び臨床試験成績に基づき、有効性及び安全性を評価することは可能と考える。また機構は、粒子径に影響を及ぼすパラメータについて一定の検討が行われており、設定された製造方法について特に問題はないと考える。

2.R.3 製剤のバイアル内壁に認められる白色被膜の品質への影響について

機構は、本剤の輸送により、バイアル内壁に白色被膜が生じることについて、白色被膜が生じる要因及び品質への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の検討結果から白色被膜の生成が製剤の品質に影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。

- 白色被膜の成分を検討したところ、含まれる原薬及び 4 種類の脂質添加剤の組成は製剤組成と同様であったことから、白色被膜は脂質ナノ粒子が凝集したものと考えられた。また、製剤をシェーカーで ■ 時間継続的に攪拌した（機械的ストレスを与えた）結果、白色被膜は徐々に増加し、■ 時間までは製剤中の二本鎖 RNA 含量、脂質含量等が線形に減少したこと、■ 時間を超え、■ 時間までは製剤中の二本鎖 RNA 含量、脂質含量等が経時的に減少したものの、■ 時間を超えると減少速度が遅くなったことから、白色被膜の生成には理論的な上限が認められ、また生成量は振動時間と相関することが明らかとなった。
- 国内医療機関への輸送のワーストケースを想定し、実際の製造所から、空路輸送及び陸路輸送を含む輸送を行った後、白色被膜の生成及び各バイアルの品質試験を行ったところ、いずれの製剤

3) 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1: 003 試験）、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1: 004 試験（試験途中まで））及び国際共同長期投与試験（CTD 5.3.5.2-2: 006 試験（試験途中まで））において使用されている。

4) 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1: 004 試験（試験実施中に切替え））及び国際共同長期投与試験（CTD 5.3.5.2-2: 006 試験（試験実施中に切替え））において使用されている。

- また、上記の検討は 10 kg プロセス製剤を使用して実施しており、10 kg プロセス製剤と 5 kg プロセス製剤では粒子径等が異なる傾向が認められていること（2.R.2 参照）から、10 kg プロセス製剤と 5 kg プロセス製剤とで機械的ストレス（10 時間及び 5 時間）を与えた際の影響を比較したところ、異なる傾向は認められなかった。
- 本剤の臨床試験及び製造販売後の投与時には孔径 0.2 μm のシリンジフィルターでろ過した後、必要量を秤量しており、規格試験においても同様のフィルターでろ過した後の品質を管理している。白色被膜の生成は振動時間と相関し、上限が認められると想定され、製造販売後のワーストケースの輸送時の生成量であれば、フィルターろ過により除去可能であり、その場合の品質に問題がないことも確認されていることから、白色被膜の形成が製剤の品質に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、本来であれば本剤の承認時までには放出試験を設定することが望ましいと考えるものの、本剤の放出プロファイルについて一定の検討が行われ、工程管理試験として放出試験を設定することが説明されていること、本邦においても技術移管等が完了次第、放出試験を規格及び試験方法に設定することが説明されていること、本剤の対象疾患は希少かつ重篤な疾患であることを考慮し、現時点での管理戦略として受入れ可能と判断した。

2.R.5 新添加剤について

製剤には、新添加剤として、使用前例がない DLin-MC3-DMA、PEG₂₀₀₀-C-DMG 及び DSPC 並びに「特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められた添加物の取扱いについて」（平成 21 年 6 月 23 日付け事務連絡）において特定の製剤又は特定の条件下においてのみ使用が認められるコレステロールが含まれる。

2.R.5.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、DLin-MC3-DMA、PEG₂₀₀₀-C-DMG、及び DSPC の規格及び試験方法、並びに安定性について、提出された資料から問題はないと判断した。また機構は、コレステロールは日本薬局方収載品であり、規格及び試験方法、並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.5.2 安全性について

安全性について、本剤及び薬理活性を示さない siRNA を内包する LNP 製剤を用いた毒性試験等に基づき説明されている。

機構は、以下のように考える。

ラット及びカニクイザルを用いて実施された毒性試験（参考 CTD 4.2.3.2-1 及び CTD 4.2.3.2-3）において、これらの新添加剤から構成される LNP 投与に起因すると考えられる肝酵素値の上昇等が認められ、臨床使用で想定される LNP を構成する各添加剤の血漿中曝露量と比較して十分な安全域が確保されていない（5.R.1 参照）。また、本剤は各添加剤が肝指向性を有する LNP を構成しており、各添加剤を単独で投与した際と本剤を投与した際には異なる薬物動態を示すと考えられるものの、各添加剤を単独で静脈内投与した際の安全性は評価されていない。しかしながら、国内外臨床試験において、安全性に大きな問題はみられていないこと、本剤の製剤特性を担保するためにはこれらの添加剤の使用はやむを得ないことから、本剤においてこれらの使用は可能と考えるものの、本剤に限った承認とすべきであり、使用前例としては取り扱わないとすることが妥当と判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験として、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。また、一部の試験では想定される代謝産物として、一部の塩基が欠失した siRNA を用いて検討が行われた。なお、特に記載のない限り、本薬及び本剤の投与量はパチシランナトリウムとしての量で示し、数値は平均値±標準偏差で示している。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 TTR の mRNA 発現量に対する *in vitro* における作用（CTD 4.2.1.1-5）

ルシフェラーゼ遺伝子を結合させた TTR（野生型又は V30M、T60A、S77Y、S77F 若しくは V122I 変異体）遺伝子の cDNA 配列を導入した COS7 細胞を用いて、ルシフェラーゼによる発光強度を指標とし

て本薬 (0.1~10000 pmol/L) の *TTR* 遺伝子に対する影響を検討した結果、 IC_{50} はそれぞれ 73.9 ± 3.3 、 45.4 ± 7.8 、 67.7 ± 35.3 、 62.9 ± 26.6 、 40.8 ± 4.3 、 9.8 ± 2.2 pmol/L であった。

3.1.2 *TTR* の mRNA 及びタンパク発現量並びに沈着に対する *in vivo* 試験

22 カ月齢の *hTTR V30M/Hsf-1* ノックアウトマウス⁵⁾に本薬 (第一世代 LNP 製剤⁶⁾、3 mg/kg) を 2 週間隔で 6 回反復静脈内投与 (ボーラス) し、肝臓内における *TTR* mRNA 量及び血清中 *TTR* タンパク量をそれぞれ分岐 DNA 法⁷⁾及び ELISA 法で評価した結果、陰性対照⁸⁾と比較してそれぞれ 87.7 ± 9.03 及び $87.7 \pm 11.96\%$ の減少が認められた。また、胃、十二指腸、結腸、坐骨神経及び後根神経節における *TTR* の沈着について、免疫組織染色法で染色された面積から評価した結果、陰性対照⁸⁾と比較してそれぞれ 95.8 ± 2.64 、 98.3 ± 4.20 、 96.1 ± 2.91 、 94.9 ± 3.90 及び $97.6 \pm 2.53\%$ の減少が認められた (CTD 4.2.1.1-7)。

カニクイザルに本薬 (第一世代 LNP 製剤⁶⁾、0.3~3 mg/kg) を単回静脈内投与 (15 分間の点滴静注) し、肝臓における *TTR* mRNA 量が分岐 DNA 法⁷⁾で評価した結果、陰性対照⁸⁾と比較して 47.4 ± 10.3 ~ $81.5 \pm 15.6\%$ の減少が認められた (CTD 4.2.1.1-8)。

カニクイザルに本剤 (0.03~0.3 mg/kg) を単回静脈内投与 (15 分間の点滴静注) し、投与 48 時間後の肝臓における *TTR* mRNA 量及び投与 1~28 日後の血清中 *TTR* タンパク量をそれぞれ分岐 DNA 法⁷⁾及び ELISA 法で評価した結果、*TTR* mRNA 量については陰性対照⁸⁾と比較して 42.76 ± 4.14 ~ $94.06 \pm 3.30\%$ の減少が認められ、血清中 *TTR* タンパク量については本剤投与前と比較して本剤 0.03 mg/kg は 13.01 ~ 50.44% 、0.1 mg/kg は 30.04 ~ 70.61% 、0.3 mg/kg は 23.56 ~ 88.72% であった (CTD 4.2.1.1-9)。

カニクイザルに本剤 (0.15~0.30 mg/kg) を 4 週間隔で 3 回反復静脈内投与 (60 分間の点滴静注) 後、本剤 (0.15~0.50 mg/kg) を 3~4 週間隔で 4~5 回反復静脈内投与 (60 分間の点滴静注)⁹⁾し、血清中 *TTR* タンパク量を ELISA 法で評価した結果、最終投与直前、最終投与 1 週間後及び最終投与 12 週間後において、本剤投与前と比較して投与群 1 は 49 ± 29 、 10 ± 10 及び $97 \pm 10\%$ 、投与群 2 は 17 ± 7 、 1 ± 0 及び $112 \pm 11\%$ 、投与群 3 は 23 ± 7 、 4 ± 2 及び $96 \pm 10\%$ 、投与群 4 は 31 ± 5 、 3 ± 1 及び $95 \pm 12\%$ 、投与群 5 は 15 ± 11 、 3 ± 3 及び $100 \pm 9\%$ であった (CTD 4.2.1.1-12)。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 レチノール結合タンパク¹⁰⁾、ビタミン A 及びサイロキシン¹¹⁾濃度に対する影響

カニクイザルに本薬 (第一世代 LNP 製剤⁶⁾、3 mg/kg) を単回静脈内投与 (15 分間の点滴静注) し、投与 7 日後の血清中 *TTR* 及びレチノール結合タンパク濃度をいずれも ELISA 法で評価した結果、本薬投与前と比較してそれぞれ 51.8 及び 62.2 並びに 54.0 及び 55.2%¹²⁾の減少が認められた (CTD 4.2.1.2-1)。

5) 熱ショック転写因子-1 が欠損し、ヒト *TTR* 変異体 (V30M) を発現するマウスで、約 22 カ月齢で胃、十二指腸、結腸、坐骨神経及び後根神経節への *TTR* の沈着が認められる (Neurobiol Aging 2010; 31: 280-9)。

6) 申請製剤とは異なる処方で LNP 化した製剤

7) 可溶化した細胞の標的 mRNA に相補的な配列を有するエクステンダープローブ、エクステンダープローブに相補的な配列を有する分枝 DNA 及び DNA 結合アルカリホスファターゼを用いて mRNA 濃度を測定する (Handbook of Assay Development in Drug Discovery. CRC Press; 2006. p371-83.)。

8) 第各試験で使用した製剤と同じ処方・製造方法で製剤化された非哺乳類ホタルシフェラーゼ遺伝子を標的とする siRNA を含有する製剤を投与した。

9) 投与群 1: 本剤 (0.15 mg/kg) を 4 週間隔で 7 回反復静脈内投与、投与群 2: 本剤 (0.20 mg/kg) を 4 週間隔で 3 回反復静脈内投与後に本剤 (0.50 mg/kg) を 4 週間隔で 4 回反復静脈内投与、投与群 3: 本剤 (0.25 mg/kg) を 4 週間隔で 3 回反復静脈内投与後に本剤 (0.25 mg/kg) を 3 週間隔で 5 回反復静脈内投与、投与群 4: 本剤 (0.30 mg/kg) を 4 週間隔で 7 回反復静脈内投与、投与群 5: 本剤 (0.30 mg/kg) を 4 週間隔で 3 回反復静脈内投与後に本剤 (0.30 mg/kg) を 3 週間隔で 5 回反復静脈内投与した。

10) 循環血中でレチノールの輸送に関与しており、レチノールはレチノール結合タンパク及び *TTR* と複合体を形成することで腎臓でのろ過を受けずに血中で維持される (J Biol Chem 2001; 276: 1107-13)。

11) 甲状腺ホルモン¹⁾の 1 つで、*TTR* がサイロキシンの血漿中担体 (Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2003; 68: 479-91)

12) 2 例のため個別値を記載

カニクイザルに本剤（0.3～3 mg/kg）を2週間隔で4回反復静脈内投与（1時間の点滴静注）し、初回投与後及び最終投与後の血清中 TTR、ビタミン A 及びサイロキシン濃度をそれぞれ ELISA 法、HPLC 及び放射免疫測定法で測定し、本剤投与前と比較した結果、最終投与後における血清中 TTR についてはそれぞれ 78.45 ± 6.82 （本剤 0.3 mg/kg）、 86.41 ± 6.44 （本剤 1 mg/kg）及び 94.71 ± 2.03 （本剤 0.3 mg/kg、以下同順）、ビタミン A についてはそれぞれ 67.70 ± 8.53 、 83.90 ± 4.62 及び 81.25 ± 6.72 、サイロキシン濃度についてはそれぞれ 14.61 ± 22.15 、 20.68 ± 19.10 及び 21.61 ± 12.58 減少が認められた。また、60 日間の回復期間終了後における血清中 TTR についてはそれぞれ $2.12 \pm 17.98\%$ の減少、 $51.54 \pm 90.77\%$ の増加及び $57.95 \pm 24.54\%$ の減少、ビタミン A についてはそれぞれ 2.59 ± 30.80 、 9.48 ± 19.19 及び $59.75 \pm 16.10\%$ の減少、サイロキシン濃度についてはそれぞれ 2.95 ± 10.46 の増加、 $3.40 \pm 8.50\%$ の減少及び 10.37 ± 33.36 の増加が認められた（CTD 4.2.3.2-5）。

カニクイザルに本剤（0.3～3¹³⁾ mg/kg）を3週間隔で14回反復静脈内投与（1時間の点滴静注）し、血清中 TTR、ビタミン A 及びサイロキシン濃度をそれぞれ ELISA 法、HPLC 及び放射免疫測定法で評価した結果、最終投与後及び13週間の回復期間終了後における成績は、本剤投与前と比較してそれぞれ血清中 TTR は $89.1 \pm 11.4 \sim 98.1 \pm 0.3\%$ 及び $15.6 \pm 13.6 \sim 28.4 \pm 17.6\%$ 、ビタミン A は $64.1 \pm 10.8 \sim 75.2 \pm 6.0\%$ 及び $-196.8 \pm 70.8 \sim -250.0 \pm 65.1\%$ 、サイロキシン濃度は $22.8 \pm 31.4 \sim 37.0 \pm 25.1\%$ 及び $0.0 \pm 17.6 \sim 12.5 \pm 17.8\%$ の減少が認められた（CTD 4.2.3.2-6）。

3.2.2 TTR 以外に本薬が結合する可能性がある遺伝子代謝産物に関する解析

3.2.2.1 In silico 解析

本薬が結合する可能性がある遺伝子代謝産物を、申請者が作成したアルゴリズム¹⁴⁾により NCBI RefSeq ヒト転写産物データセット¹⁵⁾で解析した。その結果、センス鎖が結合する可能性がある遺伝子として *TRPM6*、*TBL1X*、*EPG5*、*ZNF266* 及び *STAG1* が抽出され、アンチセンス鎖が結合する可能性がある遺伝子として *ADAMTS6*、*CYSLTR1*、*Cyclin J*、*SEN5*、*piccolo*、*C20orf96* 及び *17q24.2 variant 2* が抽出された（CTD 4.2.1.1-3）。

本薬が結合する可能性がある遺伝子代謝産物を、siDirect 2.0 により NCBI RefSeq ヒト転写産物データセット¹⁶⁾で解析した結果、21 種の配列が抽出され、そのうち、本剤が取り込まれる組織においてアンチセンス鎖が結合する可能性がある転写産物として *ADAMTS6*、*BPI*、*EDDM3B*、*PEAK1*、*SEN5*、*TTC39A* 及び *ZFP64* が抽出された¹⁷⁾（CTD 4.2.1.1-13）。

3.2.2.2 レポーター遺伝子アッセイを用いた mRNA 発現抑制作用の解析（CTD 4.2.1.1-4）

ルシフェラーゼ遺伝子を結合させた *ADAMTS6*、*CYSLTR1*、*Cyclin J*、*SEN5*、*piccolo*、*C20orf96* 又は *17q24.2 variant 2* の遺伝子を導入した COS7 細胞を用いて、ルシフェラーゼによる発光強度を指標として本薬（0.00000002～2000 nmol/L）によるそれぞれの mRNA 発現抑制作用を検討した結果、50%以上の抑制を示す mRNA は認められなかった。

13) 肝臓関連の血清生化学的検査値が増加したことから、22 日目以降、3.0 mg/kg は 2.0 mg/kg に減量された。

14) オフターゲットスコアに関し、以下のように設定した [redacted] について、本薬によりオフターゲット抑制を受ける可能性のある候補とされた。

・ [redacted]
・ [redacted]
・ [redacted]

15) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/RefSeq/>（2009 年 4 月 24 日ダウンロード）、検索対象とした転写産物のアクセッション番号のプレフィックス: NM 及び XM

16) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/RefSeq/>（2018 年 5 月 24 日ダウンロード）、検索対象とした転写産物のアクセッション番号のプレフィックス: NM、NR、XM 及び XR

17) non-coding gene を除く。

3.2.2.3 細胞を用いた内在性 mRNA 発現抑制作用の解析 (CTD 4.2.1.1-4)

本薬 (0.000001~100 nmol/L) を導入した Hep3B 細胞の RNA を抽出し、*ADAMTS6*、*Cyclin J*、*SENP5*、*piccolo*、*C20orf96* 及び *17q24.2 variant 2* の mRNA を qPCR 法で増幅してそれぞれの mRNA 発現抑制作用を検討した結果、50%以上の抑制を示す mRNA は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

本薬を用いた安全性薬理試験の概要は表 6 のとおりであった。

表 6 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系 心血管系 呼吸系	カニクイザル (各部雄 3 例/群)	第 I 部： 心電図、平均動脈圧、心拍数、体温 第 II 部： 呼吸数、血液ガス、一般行動、運動機能、神経学的検査、心拍数、体温	第 I 部： 0.1, 1, 3, 6 mg/kg 第 II 部： 3 mg/kg	IV (20 mL/kg/h) ^{a)}	3 mg/kg: 摂餌量減少、活動性低下、円背位、体温上昇、心拍数増加 6 mg/kg: 心拍数増加、体温上昇	4.2.1.3-2

a) 本薬の濃度は、第 I 部はそれぞれ 0.005、0.05、0.15、0.3 mg/mL、第 II 部は 0.15 mg/mL

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

機構は、本薬の作用機序について、トランスサイレチン型家族性アミロイドーシスの発症機序を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- トランスサイレチン型家族性アミロイドーシスは、*TTR* 遺伝子の変異によりタンパク質のアミロイド形成促進変異が誘導されて引き起こされる常染色体優性全身疾患である。*TTR* タンパクは主に肝細胞で生成され四量体を形成するが、*TTR* タンパクに変異が生じると四量体形成の不安定化により、単量体及び二量体に解離する (Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 2817-22)。
- 単量体の *TTR* は立体構造が適切に形成されず、オリゴマー及びアミロイド線維が末梢神経系、心臓、消化管、腎臓、中枢神経系、眼等の組織に沈着し、沈着したアミロイド線維により組織傷害が引き起こされた結果、臓器機能不全が引き起こされる (Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 2817-22、FEBS J 2007; 274: 1637-50)。

その上で申請者は、本薬の作用機序について、以下のように説明した。

- 本薬は *TTR* mRNA の [REDACTED] 位に対合する siRNA の機能を有しており、本剤を静脈内投与すると、肝臓に分布し ApoE を介したエンドサイトーシスにより肝細胞内に取り込まれる (4.R.1 参照)。siRNA は細胞に導入されて RISC に組み込まれた後、二本鎖が解離してアンチセンス鎖が標的の mRNA と対合すると、RISC 中で当該 mRNA が argonaute-2 により切断される (Nature 2004; 431: 343-9)。したがって、本薬を投与することで、肝細胞での *TTR* タンパク発現が抑制されると考えられる。
- 本薬により、ヒト V30M *TTR* を発現するモデルマウス及びカニクイザルにおいて、*TTR* mRNA 量及び *TTR* タンパク量の減少とともに、主な組織における *TTR* の沈着の減少が認められた (3.1.2 参照)

- 以上より、本薬は *TTR* mRNA の切断を引き起こして *TTR* タンパクの産生を抑制することで、オリゴマー及びアミロイド線維の組織への沈着を減少させると考えられる。
- なお、本薬が対合する領域である *TTR* mRNA の [REDACTED] 位はヒトとサルの間で完全に保存されており（CTD 4.2.1.1-1）、National Center for Biotechnology Information の The Single Nucleotide Polymorphism Database の検索及びヒト由来の資料¹⁸⁾を用いた解析では、ヒトにおいて本薬の結合領域に一塩基多型は認められなかった（CTD 4.2.1.1-2）。また、トランスサイレチン型アミロイドーシスに関連する *TTR* 遺伝子変異は 120 種類以上が報告されており、本邦及び世界で最も多い変異は V30M であるが（J Neurol, 2018; 265: 134-40）、本薬の対合領域は非翻訳領域であり保存されていることから、本薬は変異の種類によらず効果を示すことが期待される（3.1.1 参照）。

機構は、本薬の作用機序について、現時点で得られている知見を基に一定の説明がなされていると考える。

3.R.2 本薬の安全性評価について

3.R.2.1 本薬と遺伝子との相互作用に関連した安全性について

機構は、本薬の遺伝子に対する作用として、①標的遺伝子（*TTR*）に対する作用及び②本薬が標的以外の配列にハイブリダイズすることによって生じるオフターゲット作用が想定されるため、①及び②の観点から本薬の安全性について説明するよう申請者に求めた。なお機構は、②については、GGGenome¹⁹⁾を用いた検索の結果、本薬が結合する可能性がある遺伝子転写産物として、申請者による検討結果に加え、センス鎖が結合する可能性がある転写産物として *PNPLA8* が新たに抽出され、アンチセンス鎖が結合する可能性がある転写産物として *AARD* 及び *NEK11* が新たに抽出されたことから、当該遺伝子に対する安全性も含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、①標的遺伝子（*TTR*）に対する作用に起因した安全性について、以下の検討を行った結果、ヒトにおいて問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

- *TTR* は循環血中において、ビタミン A 及びサイロキシンの輸送に関与しており（J Clin Invest 1968; 47: 2025-44、Birth Defects ResB Dev Reprod Toxiol 2003; 68: 479-91）、サルにおいて本薬の投与により、血中のビタミン A 及びサイロキシン濃度が低下することが示された（3.2.1 参照）。
- しかしながら、サルに本薬を反復投与した場合でも、眼障害又は甲状腺機能障害の所見は認められなかった（5.2 参照）。
- *TTR*-FAP 患者を対象とした臨床試験²⁰⁾における眼障害関連の有害事象の発現状況は表 49 のとおりであった。また、甲状腺機能障害関連の有害事象は、甲状腺機能亢進症（プラセボ群 1 例（1.3%）、本剤群 0 例、以下同順）、甲状腺機能低下症（1 例（1.3%）、1 例 0.7%）であり、本剤群で重症度が高度の事象、重篤な事象は認められず、甲状腺機能検査値については、004 試験、006 試験ともに試験期間を通して同様の推移を示し、異常変動の発現割合についても両群間で同様であった。

18) [REDACTED]

19) ライフサイエンス統合データベースセンターが提供するゲノム配列検索ソフトウェア

20) 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 004 試験）及び国際共同長期投与試験（CTD 5.3.5.2-2: 006 試験）

申請者は、②本薬が標的以外の配列にハイブリダイズすることによって生じるオフターゲット作用について、以下のように説明した。

- 承認申請時に提出した解析では 2009 年 4 月 24 日にダウンロードしたヒト転写産物データセットが用いられていたこと（3.2.2.1 参照）から、申請者が作成したアルゴリズム¹⁴⁾により最新のデータセット²¹⁾で追加解析を行った。その結果、本薬が結合する可能性がある遺伝子転写産物として、センス鎖が結合する可能性がある転写産物 *GPR85* が新たに抽出され、アンチセンス鎖が結合する可能性がある転写産物 *ELMOD2* 及び *LOC107984960* が新たに抽出された。
- アンチセンス鎖が結合する可能性がある転写産物のうち、肝臓等の本薬が主に分布する組織（4.2.1 参照）において発現することが報告されており、当該遺伝子との関連が報告されている事象及びタンパクの機能から懸念される事象は表 7 のとおりであった。

表 7 ハイブリダイゼーションに起因するオフターゲット作用に関する安全性を評価すべき遺伝子との関連が報告されている事象及びタンパクの機能から懸念される事象

遺伝子	ヒト、ノックアウトマウス等において関連が報告されている事象及びタンパクの機能から懸念される事象
<i>GPR85</i>	認知機能
<i>NEK11</i>	悪性腫瘍、血中塩化物濃度の減少、血糖値減少
<i>PNPLA8</i>	ミトコンドリア機能異常に起因する神経疾患、学習障害、運動持久力の低下、インスリン感受性の亢進
<i>PEAK1</i>	悪性腫瘍
<i>ZFP64</i>	胚発生
<i>BPI</i>	慢性炎症性疾患、感染症、肥満

OMIM (<http://omim.org>)、The Human Protein Atlas (<http://www.proteinatlas.org>)、Jackson Laboratory (<https://www.jax.org>)、GTEx (<http://www.gtexportal.org>)、Taconic 社 (<https://www.taconic.com/knockout-mouse/peak1-targeted>)、International Mouse Phenotyping Consortium (<http://www.mousphenotype.org/data/genes/MGI:3045315#section-associations>) に登録された情報

- 表 7 に記載された遺伝子については、いずれも複数のミスマッチが認められること及び肝臓等の本剤投与時に本薬が主に分布する組織（4.2.1 参照）における発現は低いことから、本薬投与による安全性の懸念は小さいと考えるものの、表 7 に記載された遺伝子のヒトと動物との同一性、及び表 7 に記載された事象等の臨床試験における発現状況については、現在確認中である。
- センス鎖が結合する可能性がある転写産物について、センス鎖は 2'-O-メチルリボシル置換されていることから、センス鎖がオフターゲット作用を引き起こす可能性は低いと考える（RNA 2006; 12: 1197-205）。しかしながら、審査の過程で機構から、当該公表文献は他の siRNA に関するものであり、本薬に関しても同様にオフターゲット作用を引き起こす可能性は低いと考えられるのか確認する必要があると指摘されたため、センス鎖について、siDirect 2.0 により NCBI RefSeq ヒト転写産物データセット²²⁾で解析された結果、12 種の配列が抽出され、そのうち、本剤が取り込まれる組織においてセンス鎖が結合する可能性がある転写産物として *TBL1X*、*ALLC*、*DNAH7*、*FLJ11457*、*SLC17A6* 及び *RAD23* が抽出された¹⁷⁾。当該転写産物について、*in vitro* で mRNA 発現抑制作用を検討する予定である。
- オフターゲット作用の初期評価でマイクロアレイが有用な場合もある（Nat Biotechnol 2012; 30: 920-3）ものの、ノックダウンによる発現抑制の程度は非常に小さいこと（Elife 2015; 4）、特異性等が十分ではないと考えること（Trends Genet 2006; 22: 101-9）等から、マイクロアレイを用いた網羅的な解析は実施しなかった。

21) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/RefSeq/>（2018 年 12 月 1 日ダウンロード）、検索対象とした転写産物のアクセッション番号のプレフィックス: NM、NR、XM 及び XR

22) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/RefSeq/>（2019 年 1 月 19 日ダウンロード）、検索対象とした転写産物のアクセッション番号のプレフィックス: NM、NR、XM 及び XR

機構は、以下のように考える。

①標的遺伝子（*TTR*）に対する作用に起因した安全性について、申請者の説明を了承した。

②本薬が標的以外の配列にハイブリダイズすることによって生じるオフターゲット作用について、複数のミスマッチが認められることでハイブリダイズする懸念が低くなることは理解できるものの、ハイブリダイズする可能性は完全には否定できないと考えること、発現が低くても重要な役割を持つ遺伝子である場合も考えられることから、*in silico* で抽出された遺伝子のうち、コードするタンパクの発現が低下することで何らかの疾患が懸念される遺伝子については、本薬のオフターゲット作用により発現抑制が生じる可能性があるのかを *in vitro* 試験等で検討する必要がある。なお、本剤の対象疾患は希少かつ重篤な疾患であることを踏まえると、現時点でヒトにおいて安全性上の大きな懸念が認められないのであれば、*in vitro* 試験等の結果の提出は製造販売後となることはやむを得ないとするが、表 7 に記載された遺伝子の臨床試験における発現状況等も踏まえ、審査報告（2）において引き続き議論したい。

3.R.2.2 安全性薬理について

機構は、安全性薬理試験成績を踏まえ、ヒト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、以下のように説明した。

- 中枢神経系への影響として、カンクイザルを用いた試験において、3 mg/kg で摂餌量減少、活動性低下、円背位及び体温上昇が認められた（CTD 4.2.1.3-2）。雄性カンクイザルに本薬 1 mg/kg を投与したときの C_{max} 及び $AUC_{last}^{23)}$ は臨床推奨用量における C_{max} 及び $AUC_r^{24)}$ と比較して 2.5 倍及び 0.4 倍であった。しかしながら、*TTR-FAP* 患者を対象とした臨床試験²⁰⁾における中枢神経系の有害事象の発現状況（7.R.3.6 参照）を踏まえると、中枢神経系のリスクが臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。
- 心血管系への影響について、カンクイザルを用いた試験において、3 mg/kg で心拍数増加が認められた（CTD 4.2.1.3-2）。雄性カンクイザルに本薬 1 mg/kg を投与したときの C_{max} 及び $AUC_{last}^{23)}$ は臨床推奨用量における C_{max} 及び $AUC_r^{24)}$ と比較して 2.5 倍及び 0.4 倍であった。しかしながら、*TTR-FAP* 患者を対象とした臨床試験²⁰⁾における心血管系の有害事象の発現状況（7.R.3.2 参照）を踏まえると、心血管系のリスクが臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。なお、オリゴヌクレオチドは *hHERG* の内孔に入らないと考えられること（*Nucleic Acid Ther* 2014; 24: 291-301）、本剤は最小径が 60 nm と十分に大きく急速活性型遅延整流心筋カリウム電流チャネル孔に到達しないことから、*hHERG* チャネルに対する作用は検討不要と判断した。
- 呼吸系への影響について、本薬の安全性薬理試験では投与による影響と考えられる所見は認められず、呼吸系への影響は認められなかった。なお、影響が認められなかった用量（3 mg）投与時の血漿中の本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-25}^{25)}$ における安全域は、臨床推奨用量における C_{max} 及び $AUC_r^{24)}$ と比較してそれぞれ 12.2 倍及び 7.3 倍であり、安全域は 1 を上回っていた。

23) カンクイザルを用いた 39 週間反復静脈内投与試験（CTD 4.2.3.2-6）において雄性カンクイザルに本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与した時の血漿中本薬の C_{max} （10.4 µg/mL）及び AUC_{last} （25.8 µg・h/mL）

24) 国内第 II 相試験（CTD 5.3.5.2-1、003 試験）において本剤 0.3 mg を単回静脈内投与したときの血漿中本薬の C_{max} （4.10 µg/mL）及び AUC_r （57.51 µg・h/mL）

25) カンクイザルを用いた単回静脈内投与試験（CTD 4.2.1.3-2）において雄性カンクイザルに本薬 3 mg を単回静脈内投与した時の血漿中本薬の C_{max} （49.9 µg/mL）及び AUC_{0-25} （422.523 µg・h/mL）

機構は、中枢神経系及び呼吸系への影響に関する申請者の説明を了承した。なお機構は、心血管系への影響については、現時点ではオリゴヌクレオチドの hERG チャネルに対する影響はまだ明確ではなく、6.R.5 及び 7.R.3.2 の項で、臨床試験成績等を踏まえて引き続き議論したいと考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬並びに本剤に含有する添加剤である DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG の非臨床薬物動態試験として、マウス、ラット、ウサギ及びサルにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験の成績が提出された。

マウスの血漿における本薬濃度は HPLC/FD 法（定量下限：1～2 ng/mL）又は LC-MS/HRAM 法（定量下限：25.0 ng/mL）、ラットの血漿における本薬濃度は HPLC/FD 法（定量下限：1～3 ng/mL）又は LC-MS/MS 法（定量下限：25.0 ng/mL）、ウサギの血漿における本薬濃度は HPLC/FD 法（定量下限：4 ng/mL）又は LC-MS/MS 法（定量下限：20.0 ng/mL）、サルの血漿及び尿における本薬濃度は LC-MS/MS（定量下限：25.0 ng/mL）又は ELISA 法（定量下限：8 ng/mL）を用いて、ラットの組織中における本薬濃度は HPLC/FD 法（定量下限：ラットの腎臓及び脾臓は 10 ng/mL。それ以外は 10～40 ng/g）、サルの組織中における本薬濃度は HPLC/FD 法（定量下限：40 ng/g）を用いて定量された。マウス、ラット及びウサギの血漿並びにサルの血漿、尿及び糞中における DLin-MC3-DMA 濃度は、LC-MS/MS（定量下限：0.100～50 ng/mL）を用いて、ラット、ウサギ及びサルの組織中における DLin-MC3-DMA 濃度は、LC-MS/MS（定量下限：ラットの肝臓及び脾臓並びにサルの肝臓中濃度については 0.100 ng/mL、それ以外は 4～4.5 ng/g）を用いて定量された。マウス、ラット、ウサギ及びサルの血漿、ラットの乳汁、並びにサルの尿及び糞中における PEG₂₀₀₀-C-DMG 濃度は、LC-MS/MS（定量下限：5.00～10.0 ng/mL）を用いて、ラット肝臓、腎臓、脾臓、胎盤及び胎児中における PEG₂₀₀₀-C-DMG 濃度は、LC-MS/MS（定量下限：ラットの肝臓及び脾臓中濃度については 5.0 ng/mL、サルの肝臓中濃度については 5.00 ng/mL、それ以外は 4～80 ng/g）を用いてにより定量された。また、ラット血清中における抗抗体濃度及びサル血清中における TTR 濃度は、ELISA 法（定量下限²⁶⁾：1.13～1.19 ng/mL）を用いて定量された。なお、特に記載のない限り、本薬を LNP に封入して投与された場合の血漿中本薬、DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG 濃度は、LNP に封入された本薬、DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG と遊離した本薬、DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG を合わせた濃度を示し、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±標準偏差で示している。また、本薬及び本剤の投与量は、パチシランナトリウムとしての量で示している。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験（CTD 4.2.2.3-4）

雌雄サル（4 例/群）に本剤 0.03、0.3、1.0 mg/kg を単回静脈内投与（注入時間：1 時間）したとき、血漿中本薬、DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。

26) 抗 PEG₂₀₀₀-C-DMG 抗体濃度の測定における定量下限は測定されていない。

表 8 サルに本剤を単回静脈内投与したときの血漿中本薬、DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG の薬物動態パラメータ

測定対象	投与量 (mg/kg)	性別	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-∞} (µg・h/mL)	t _{1/2β} (h)	CL (mL/hr/kg)
本薬	0.03	雌	0.203 ± 0.146	1.000	0.754 ± 0.623	10.2 ± 12.2	135 ± 190
		雄	0.258 ± 0.133	1.042	0.402 ± 0.457 ^{b)}	3.52 ± 5.06 ^{b)}	164 ± 128 ^{b)}
	0.3	雌 ^{c)}	3.92 ± 0.947	1.083			
		雄	3.50 ± 1.55	1.042			
	1	雌	18.1 ± 2.00	1.083	26.0、47.1 ^{a)}	21.5、16.7	38.4、21.2
		雄	16.5 ± 19.2	1.000	20.7 ± 3.56	14.7 ± 6.15	49.5 ± 8.53
DLin-MC3-DMA	0.03	雌	1.82 ± 1.25	1.000	50.7 ± 8.98	428 ± 54.5	4.04 ± 0.72
		雄	2.02 ± 0.898	1.083	63.1 ± 6.36	508 ± 77.5	3.19 ± 0.33
	0.3	雌	31.5 ± 8.92	1.083	727 ± 180	441 ± 51.8	2.92 ± 0.67
		雄	27.4 ± 12.4	1.083	645 ± 125	780 ± 258	3.24 ± 0.64
	1	雌	136 ± 12.3	1.083	1560 ± 323	766 ± 381	4.49 ± 0.96
		雄	122 ± 4.66	1.083	1860 ± 509	550 ± 106	3.83 ± 0.95
PEG ₂₀₀₀ -C-DMG	1	雌	18.2 ± 0.915	1.000	221 ± 31.7	162 ± 28.1	3.49 ± 0.46
		雄	16.8 ± 1.26	1.042	226 ± 49.2	160 ± 25.7	3.48 ± 0.75

平均値±標準偏差、評価例数: 4 例/群/性、2 例以下の場合は個別値を記載

a) 中央値、b) 3 例

c) t_{1/2β} を算出できなかったことから、AUC_{0-∞} 及び CL についても算出されていない。

4.1.2 反復投与試験

4.1.2.1 マウス反復投与試験

マウスを用いた反復静脈内投与毒性試験において、トキシコキネティクスが検討された。各試験における本薬、DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG の薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった（CTD 4.2.3.4.2-1、CTD 4.2.3.4.2-2、CTD 4.2.3.4.2-3）。

表9 マウスに本剤を反復静脈内投与したときの血漿中本薬、DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG の薬物動態パラメータ

測定対象	測定 時点	投与量 (mg/kg)	性別	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (μg・h/mL)	t _{1/2β} (h)	CTD	
本薬	投与後 1 日目	0.3	雄 ^{a)}	2.34	0.083	1.07		4.2.3.4.2-1	
		1	雄 ^{a)}	9.90	0.083	5.58	1.4		
		3	雄	18.1	0.083	8.67	1.3		
		10	雄	215	0.083	172	9.4		
	投与後 43 日目	0.3	雄	0.323	0.083	0.319	1.6		
		1	雄	10.1	0.083	4.67	1.6		
		3	雄	3.05	0.083	7.21	3.9		
		10	雄	244	0.083	129	4.3		
DLin-MC3-DMA	投与後 1 日目	0.3	雄	16.3	0.083	41.9	51		
		1	雄	25.5	0.083	108	74		
		3	雄	299	0.083	428	66		
		10	雄	2010	0.083	2695	64		
	投与後 43 日目	0.3	雄	7.15	0.50	59.9	210		
		1	雄	22.6	0.083	184	240		
		3	雄	23.3	0.50	339	140		
		10	雄	1400	0.083	2080	76		
PEG ₂₀₀₀ -C-DMG	投与後 1 日目	0.3	雄	2.31	0.50	5.05	4.6		
		1	雄	6.94	0.50	18.6	4.9		
		3	雄	29.5	0.083	84.3	5.1		
		10	雄	112	0.083	338	7.9		
	投与後 43 日目	0.3	雄	3.23	0.50	8.56	5.2		
		1	雄	4.95	0.50	23.1	4.4		
		3	雄	15.5	0.50	56.6	4.6		
		10	雄	126	0.083	228	7.9		
本薬	投与後 1 日目	3	雌	45.1	0.083	33.0	5.3		
		3	雄	48.8	0.083	40.8	6.9		
	投与後 57 日目	3	雌	50.5	0.083	55.8	5.1		
		3	雄	62.3	0.083	80.9	4.9		
DLin-MC3-DMA	投与後 1 日目	3	雌	245	0.083	573	61		
		3	雄	235	0.083	955	62		
	投与後 57 日目	3	雌	203	0.083	509	96		
		3	雄	234	0.083	932	79		
本薬	投与 183 日目	0.5	雌	7.05	0.083	9.68	0.52		
			雄	7.90	0.083	12.6	1.1		
		2	雌	31.0	0.083	32.6	1.4		
			雄	32.4	0.083	54.8	3.3		
		6	雌	81.1	0.083	183	5.7		
			雄	79.6	0.50	209	6.0		
		DLin-MC3-DMA	投与 183 日目	0.5	雌	31.7	0.083	67.0	200
					雄	29.5	0.083	96.3	220
2	雌 ^{a)}			123	0.083	202			
	雄			119	0.083	291	170		
6	雌 ^{a)}			330	0.083	695			
	雄 ^{a)}			370	0.083	835			
PEG ₂₀₀₀ -C-DMG	投与 183 日目	0.5	雌	6.06	1.0	15.9	4.9		
			雄	5.31	0.50	17.9	5.0		
		2	雌	21.9	0.083	36.3	4.3		
			雄	23.4	0.083	61.8	4.8		
		6	雌 ^{a)}	51.7	0.083	113			
			雄	66.8	0.083	178	6.1		

平均値

投与後 1、43、57 日目は 1 時点あたり 3 例/群/性、183 日目は 1～6 例/群/性

a) t_{1/2β} については算出できなかった。

4.1.2.2 ラット反復投与試験（CTD 4.2.3.2-3）

雌雄ラット（3 例/時点）に本剤 0.03、0.1 又は 0.3 mg/kg を 3 週に 1 回 26 週間反復静脈内投与（注入時間:1 時間）したとき、血漿中本薬、DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG の薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。

表 10 ラットに本剤を反復投与したときの血漿中本薬、DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG の薬物動態パラメータ

測定対象	測定 時点	投与量 (mg/kg)	性別	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-336h} (µg・h/mL)	t _{1/2β} (h)
本薬	投与後 1 日目	0.03 ^{a)}	雌	0.0308	1		
			雄	0.0231	1		
		0.1	雌	0.104	1	1.67	1.05
			雄	0.123	1	2.57	1.47
		0.3	雌 ^{b)}	0.151	1	2.22	
			雄	0.330	1	4.39	1.36
	投与後 183 日目 ^{c)}	0.03	雌				
			雄				
		0.1	雌	0.667	1		
			雄				
		0.3	雌				
			雄	0.132	2		
DLin-MC3-DMA	投与後 1 日目	0.03	雌	0.147	1	1.36	118
			雄	0.812	1	3.71	95.6
		0.1	雌	5.00	1	14.3	204
			雄	8.09	1	24.6	86.9
		0.3	雌	11.4	1	40.3	139
			雄	24.6	1	86.7	85.7
	投与後 183 日目	0.03	雌	0.0131	25	1.32	448
			雄	0.0205	5	2.39	534
		0.1	雌	4.60	1	9.37	262
			雄	0.0363	25	5.37	359
		0.3	雌 ^{b)}	0.277	2	18.7	
			雄	1.67	2	24.9	720
PEG ₂₀₀₀ -C-DMG	投与後 1 日目	0.03	雌 ^{b)}	0.0387	1	0.145	
			雄	0.107	1	0.307	2.74
		0.1	雌	0.890	1	2.43	
			雄	1.05	1	2.88	6.05
		0.3	雌	2.660	1	5.00	14.2
			雄	2.88	1	9.08	9.42
	投与後 183 日目	0.03	雌 ^{b)}	0.00545	9	0.0545	
			雄 ^{b)}	0.0204	5	0.129	
		0.1	雌 ^{b)}	0.483	1	1.29	
			雄	0.0373	5	1.10	18.0
		0.3	雌	0.196	2	6.04	357
			雄	0.544	2	6.77	233

平均値、1 時点あたり 3 例/群/性

a) ほとんどの測定時点が定量下限未満であったことから、AUC_{0-336h} 及び t_{1/2β} については算出されていない。

b) t_{1/2β} については算出できなかった。

c) ほとんどの測定時点が定量下限未満であったことから、各パラメータについては算出されていない。

4.1.2.3 サル反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-6)

雌雄サル (各 6 例) に本剤 0.3 若しくは 1.0mg/kg を 3 週に 1 回 39 週間、又は 3.0 mg/kg を単回投与した後、2.0 mg/kg を 2 週に 1 回 36 週間反復静脈内投与 (注入時間: 1 時間) したとき、血漿中本薬、DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG の薬物動態パラメータは表 11 のとおりであった。

表 11 サルに本剤を反復静脈内投与したときの血漿中本薬、DLin-MC3-DMA 及び PEG2000-C-DMG の薬物動態パラメータ

測定対象	測定時点	投与量 (mg/kg)	性別	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-8h} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
本薬	投与後 1 日目	0.3	雌	3.15 ± 1.30	1.083	10.7 ± 7.06	15.0 ± 2.36 ^{a)}
			雄	3.54 ± 1.53	1.083	10.5 ± 6.69	11.2 ± 10.3 ^{b)}
		1.0	雌	10.0 ± 2.28	1.083	23.2 ± 7.94	7.88 ± 4.15 ^{c)}
			雄	10.4 ± 1.23	1.083	26.2 ± 12.7	8.98 ± 1.84 ^{c)}
		3.0	雌	50.6 ± 9.89	1.083	174 ± 67.0	20.1 ± 7.44 ^{c)}
			雄	43.1 ± 11.2	1.083	116 ± 76.0	13.5 ± 8.49
	投与後 274 日目	0.3	雌	4.52 ± 2.28	1.083	10.5 ± 10.9 ^{a)}	
			雄	4.63 ± 2.68	1.083	20.2 ± 13.5	6.92、18.4
		1.0	雌	14.3 ± 3.75	1.083	35.0 ± 20.0	13.3 ± 7.95 ^{c)}
			雄	12.3 ± 3.05	1.083	56.8 ± 42.2	17.4 ± 5.51 ^{c)}
		2.0	雌	34.5 ± 6.44	1.083 ^{b)}	114 ± 71.3	14.8 ± 6.84 ^{b)}
			雄	35.8 ± 5.60	1.083	131 ± 102	24.8、13.9
	投与後 274 日目	0.3	雌	30.0 ± 11.4	1.083	246 ± 49.3	848 ± 275 ^{c)}
			雄	33.5 ± 16.0	1.083	245 ± 69.4	728 ± 545 ^{c)}
		1.0	雌	87.2 ± 20.1	1.083	637 ± 53.2	424 ± 10.3 ^{a)}
			雄	86.3 ± 11.8	1.083	671 ± 105	843 ± 407 ^{a)}
		3.0	雌	277 ± 34.5	1.083	2630 ± 372	313 ± 75.2 ^{a)}
			雄	265 ± 72.7	1.083	2360 ± 540	220 ± 116 ^{a)}
DLin-MC3-DMA	投与後 1 日目	0.3	雌	41.2 ± 18.0	1.083	312 ± 104	19.2 ± 7.21 ^{a)}
			雄	34.9 ± 15.6	1.083	318 ± 81.2	16.7 ± 1.72 ^{a)}
		1.0	雌	129 ± 33.5	1.083	889 ± 273	22.0 ± 8.16 ^{a)}
			雄	112 ± 31.8	1.083	956 ± 288	18.2 ± 2.02 ^{a)}
		2.0	雌	318 ± 39.2 ^{b)}	1.083 ^{b)}	1910 ± 307	13.5 ± 0.929 ^{a)}
			雄	330 ± 96.1	1.083	1920 ± 535	16.4 ± 0.896 ^{a)}
PEG2000-C-DMG	投与後 1 日目	0.3	雌	3.37 ± 0.509	1.083	45.5 ± 2.88	61.8 ± 3.09
			雄	3.66 ± 0.556	1.083	48.0 ± 5.93	63.0 ± 3.74
		1.0	雌	12.1 ± 1.43	1.083	179 ± 25.8	109 ± 18.5
			雄	13.1 ± 1.81	2.000	201 ± 25.4	128 ± 13.6
		3.0	雌	50.3 ± 11.3	1.083	488 ± 95.8	118 ± 10.0
			雄	53.6 ± 10.9	1.083	662 ± 182	115 ± 12.6
	投与後 274 日目	0.3	雌	4.21 ± 0.908	1.083	58.5 ± 9.28	14.3 ± 0.917 ^{a)}
			雄	4.47 ± 0.463	1.083	64.8 ± 6.00	12.9 ± 1.40 ^{a)}
		1.0	雌	15.7 ± 2.82	1.542	232 ± 36.9	11.7 ± 0.321 ^{a)}
			雄	15.8 ± 1.64	1.083	250 ± 22.0	13.3 ± 1.50 ^{a)}
		2.0	雌	32.4 ± 3.60 ^{b)}	1.083 ^{b)}	407 ± 59.1 ^{b)}	10.6 ± 0.361 ^{a)}
			雄	33.6 ± 5.81	1.083	502 ± 117	13.9 ± 0.90 ^{a)}

平均値 ± 標準偏差、評価例数: 6 例/群/性

a) 3 例、b) 5 例、c) 4 例

4.2 分布

4.2.1 組織内分布

雌雄ラットに本剤 0.03、0.3 又は 1.0 mg/kg を単回静脈内ボーラス投与したとき、肝臓及び脾臓中本薬濃度は投与 1 時間後に最高値を示し、それぞれ投与 48 及び 336 時間後には定量下限未満となった。肝臓及び脾臓中 DLin-MC3-DMA 濃度は投与 24 時間後に最高値を示し、投与 60 日後までに投与量の 3.14 及び 0.14%まで低下した。肝臓及び脾臓中 PEG₂₀₀₀-C-DMG 濃度はそれぞれ投与 1 及び 24 時間後に最高値を示し、投与 168 時間後までに投与量の 0.81 及び 0.13%まで低下した (CTD 4.2.2.3-2)。

雄性白色ラット及び雄性有色ラットに本薬 (DLin-MC3-DMA の ¹⁴C 標識体を含み、その他の添加剤及び製造方法は本剤と同様の製剤) 0.3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中放射能濃度はそれぞれ投与 5 分及び 1 時間後に最高値を示し、組織中放射能濃度はリンパ節で最も高く (276 µg eq/g tissue)、次いで、肝臓、腸管内容物、副腎、胃内容物及び膀胱で高値を示した (それぞれ 69.5、12.5、12.3、11.2 及び 5.87 µg eq/g tissue)。有色ラットにおけるメラニン含有組織への選択的分布は認められなかった (CTD 4.2.2.5-1)。

4.2.2 タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-1)

ラット血清アルブミンに本剤 (ALN-18328 として 1.05 mg/mL) を添加し、SDS-PAGE 法により血清アルブミンへの結合率を検討したとき、アルブミンへの結合率は 0.89% であった。

4.2.3 胎盤透過性

雌性ラット (9 例) に本剤 1.5 mg/kg を交配 15、8 及び 1 日前、並びに妊娠 6、13 及び 19 日に静脈内投与したとき、妊娠 20 日目において、胎盤中に DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG が検出され、妊娠 20 日目の胎盤組織中濃度は、それぞれ 2.23 及び 0.527 µg/g であった。また、胎児組織中に DLin-MC3-DMA が検出され、その濃度は 0.0178 µg/g であった (CTD 4.2.3.5.1-3)。

妊娠ウサギ (各 3 例) に本剤 0.3、1 又は 2 mg/kg を妊娠 7、13 及び 19 日に静脈内投与したとき、妊娠 20 日目において、胎盤中に本薬、DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG が検出され、妊娠 20 日目の胎盤組織中濃度は、それぞれ 0.0658~1.04、3.81~64.8 及び 0.399~3.79 µg/g であった。胎児中に DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG が検出され、妊娠 20 日目の胎児組織中濃度は、それぞれ 0.00967~0.0772 及び 0.0612~0.0890 µg/g であった。また、2 mg/kg 投与群の 1 例に胎児中に本薬が検出され、妊娠 20 日目の胎児組織中濃度は 0.0474 µg/g であった (CTD 4.2.3.5.2-1)。

4.2.4 乳汁移行 (CTD 4.2.3.5.3-1)

雌性ラット (各 10 例) に本剤 0.15、0.5 又は 1.5 mg/kg を妊娠 7、13 及び 19 日目、授乳 6、12 及び 18 日目に静脈内投与したとき、DLin-MC3-DMA がすべての投与群で、PEG₂₀₀₀-C-DMG が 0.5 mg/kg 以上の投与群で授乳 12 日目の投与 2 時間後の乳汁中に検出され、DLin-MC3-DMA の母体血漿中濃度に対する乳汁中濃度の割合は 1.3~4.8%、PEG₂₀₀₀-C-DMG の母体血漿中濃度に対する乳汁中濃度の割合は 2.3~6.6% であった。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 代謝

本薬の代謝安定性について、マウス、ラット及びサル肝サイトゾル、血清及び S9 画分を用いて、DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG の代謝安定性について、マウス、ラット及びサル肝ミクロソーム及び S9 画分を用いて検討された。

マウス、ラット及びサル肝サイトゾルに本薬 5 µmol/L を添加し、37°C で 6 時間インキュベートしたとき、本薬のアンチセンス鎖の残存率は、それぞれ約 90、95 及び 92%、センス鎖の残存率は、それぞれ約 84²⁷⁾、91 及び 86% であった。(CTD 4.2.2.4-1)

マウス、ラット及びサル血清に本剤 50 µmol/L を添加し、37°C で 24 時間インキュベートしたとき、本薬のアンチセンス鎖の残存率は、それぞれ 66、65 及び 42%、センス鎖の残存率は、それぞれ約 62、71 及び 44% であった。また、マウス、ラット及びサル肝サイトゾルに本剤 50 µmol/L を添加し、37°C で 6 時間インキュベートしたとき、本薬のアンチセンス鎖の残存率は、それぞれ約 85、88 及び 84%、センス鎖の残存率は、それぞれ約 77、82 及び 83% であった (CTD 4.2.2.4-2、CTD 4.2.2.4-3)。

マウス、ラット及びサル血清又は肝 S9 画分に本薬 5 µmol/L を添加し、37°C で 24 時間インキュベートしたとき、本薬の全長型のアンチセンス鎖及びセンス鎖はほとんど検出されなかった。センス鎖の主な代謝物として、3'末端から [REDACTED] が欠落した代謝物a*、代謝物b*、代謝物c*及び代謝物d*が検出され、さらに代謝物b*の 5'末端から [REDACTED]、代謝物c*の 5'末端から [REDACTED]

27) 4 時間インキュベーションした時のセンス鎖の残存率

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

代謝物d*の5'末端から[]が欠落した代謝物が検出された。アンチセンス鎖の主な代謝物として、3'末端から[]が欠落した代謝物e*、代謝物f*、代謝物g*、代謝物h*及び代謝物i*、5'末端から[]が欠落した代謝物j*、3'末端から[]、5'末端から[]が欠落した代謝物が検出され、さらに代謝物g*の5'末端から[]、代謝物i*の5'末端から[]が欠落した2つの代謝物が検出された(CTD 4.2.2.4-4)。

マウス、ラット及びサルの肝ミクロソーム又はS9画分にDLin-MC3-DMAを2 µmol/Lを添加し、37℃で60分間インキュベートしたとき、DLin-MC3-DMAの残存率は、肝ミクロソームでそれぞれ約81、78及び73%、S9画分でそれぞれ約89、90及び94%であった。また、外因性グルタチオンの添加により、一酸化体のグルタチオン付加体が検出され、エポキシド生成が示唆されたものの、エポキシドの加水分解物として想定されるジオール体は検出されなかった。S9画分において、硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体は検出されなかった。(CTD 4.2.2.4-5、CTD 4.2.2.4-6)。

マウス、ラット及びサルの肝ミクロソーム又はS9画分にPEG₂₀₀₀-C-DMGを2 µmol/Lを添加し、37℃で60分間インキュベートしたとき、PEG₂₀₀₀-C-DMGの残存率は、肝ミクロソームにおいてそれぞれ101、106及び100%、S9画分においてそれぞれ98、105及び97%であった。また、マウス及びラットの肝ミクロソーム及びS9画分にPEG₂₀₀₀-C-DMGを20 µmol/Lを添加し、37℃で60分間インキュベートしたとき、代謝物は検出されなかったものの、サルの肝ミクロソーム及びS9画分中では少なくとも6種類のO-脱テトラデシル化体が検出された(CTD 4.2.2.4-8)。

4.3.2 In vivo 代謝

本剤1 mg/kg又はリン酸緩衝生理食塩水を2週に1回、計4回静脈内投与(投与時間: 60分)したサル(雌雄各6例)から調整した肝ミクロソームを用いて、CYP分子種(CYP1A1、CYP1A2、CYP2C76、CYP2C43、CYP2D6、CYP3A4)及びUGT1A1の酵素活性を測定したとき、本剤とリン酸緩衝生理食塩水との間で明確な差異は認められなかった(CTD 4.2.2.4-17)。

雌雄ラットに本剤0.3 mg/kgを緩徐に単回静脈内投与したとき、投与6時間までの血漿は主に完全長のセンス鎖及びアンチセンス鎖が認められ、投与24時間以降は完全長のセンス鎖及びアンチセンス鎖並びにいずれの代謝物も認められなかった。投与24時間までの肝臓中には主に完全長のセンス鎖及びアンチセンス鎖が認められ、投与48時間以降は完全長のセンス鎖及びアンチセンス鎖並びにいずれの代謝物も認められなかった。投与24時間²⁸⁾までの尿中には、完全長のセンス鎖及びアンチセンス鎖と共に3'末端が欠落した代謝物k*、代謝物l*及び代謝物m*が主に認められ、以降は完全長のセンス鎖及びアンチセンス鎖並びにいずれの代謝物も認められなかった(CTD 4.2.2.4-18)。

雄性ラットに本薬(DLin-MC3-DMAの¹⁴C標識体を含み、その他の添加剤及び製造方法は本剤と同様の製剤)0.3 mg/kgを単回静脈内ボーラス投与したとき、投与1008時間までの血漿中には、主にDLin-MC3-DMAの未変化体、一酸化体、二酸化体、N-オキシド体、N,N-dimethyl butyric acidが認められ、約81%が未変化体であった。投与360時間までの尿中、投与432時間までの糞中及び投与120時間までの胆汁中には、DLin-MC3-DMAの未変化体、N,N-dimethyl butyric acidが認められた。投与48時間までの肝臓及び脾臓中には、主にDLin-MC3-DMAの一酸化体、N,N-dimethyl butyric acidが認められた。投与48時間までの腎臓中には、主にN,N-dimethyl butyric acidが認められた(CTD 4.2.2.4-19)。

28) 雄性ラットは投与22時間まで尿が採取された。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

雌雄サルに本薬（DLin-MC3-DMA の ^{14}C 標識体を含み、その他の添加剤及び製造方法は本剤と同様の製剤）0.3 mg/kg を単回静脈内投与（投与間隔：60 分間）したとき、投与 2352 時間までの血漿中には、主に DLin-MC3-DMA の未変化体、二酸化体、4-(dimethylamino)butyric acid が認められ、投与量の 10% 以上を占める代謝物は認められなかった。投与 2352 時間までの尿中には、主に 4-(dimethylamino)butyric acid が認められ、投与量に対する放射能の割合は、雌雄でそれぞれ 32.9 及び 37.4% であった。また、オキシ-4-ジメチルアミノ酪酸も認められ、投与量に対する放射能の割合は、雌雄でそれぞれ 10.6 及び 9.2 % であった（CTD 4.2.2.5-2）。

4.4 排泄

胆管カニューレ未挿入の雄ラット（4 例）に本薬（DLin-MC3-DMA の ^{14}C 標識体を含み、その他の添加剤及び製造方法は本剤と同様の製剤）0.3 mg/kg を単回静脈内ボラス投与したとき、投与 1344 時間後までに尿中及び糞中に投与放射能のそれぞれ $49.0 \pm 6.61\%$ 及び $23.7 \pm 4.77\%$ が排泄された。胆管カニューレを施した雄性ラット（4 例）に本薬（DLin-MC3-DMA の ^{14}C 標識体を含み、その他の添加剤及び製造方法は本剤と同様の製剤）0.3 mg/kg を緩徐に単回静脈内投与したとき、投与 144 時間後までに尿、糞及び胆汁中に投与放射能のそれぞれ 12.0 ± 1.2 、 1.1 ± 0.3 及び $43.6 \pm 6.1\%$ が排泄された（CTD 4.2.2.5-1）。

雌雄サル（各 3 例）に本薬（DLin-MC3-DMA の ^{14}C 標識体を含み、その他の添加剤及び製造方法は本剤と同様の製剤）0.3 mg/kg を緩徐に単回 60 分間静脈内持続投与したとき、雄性サルでは、投与 4032 時間後までに尿中及び糞中に投与放射能の 49.8 ± 5.1 及び $8.8 \pm 0.7\%$ が排泄され、雌性サルでは、投与 4032 時間後までに尿中及び糞中に投与放射能の 54.7 ± 6.3 及び $10.1 \pm 2.4\%$ が排泄された。また、雌雄サルにおいて、投与 336 時間後までの尿中及び糞中に本薬はほとんど排泄されず、PEG₂₀₀₀-C-DMG は投与 336 時間後までの糞中に投与量の $45 \pm 4.2\%$ が排泄された（CTD 4.2.2.5-2）。

4.5 各種製造スケールの製剤の同等性試験

4.5.1 サル単回投与試験（CTD 4.2.2.7-1）

雌雄サル（各 3 例）に $\blacksquare$ kg プロセス又は $\blacksquare$ kg プロセスで製造²⁹⁾された本剤 1.0 mg/kg を単回静脈内投与（注入時間：1 時間）したとき、血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 12 のとおりであり、 $\blacksquare$ kg プロセス製剤に対する $\blacksquare$ kg プロセス製剤投与時の本薬の $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ の平均値の比は、1.14、0.94 及び 0.92 であった。

表 12 $\blacksquare$ kg プロセス製剤又は $\blacksquare$ kg プロセス製剤をサル単回静脈内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

製造スケール (kg)	性別	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{\max}$ (h) ^{a)}	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
$\blacksquare$	雌	14.3 ± 1.22	1.08	61.7 ± 42.2	13.8 ± 3.18
	雄	18.2 ± 3.30	1.08	59.0 ± 6.30	13.3 ± 3.26
	雌	17.2 ± 2.61	1.14	60.8 ± 38.9	6.51 ± 5.46
	雄	19.9 ± 4.52	1.08	49.7 ± 13.4	4.59 ± 3.32

平均値 $\pm$ 標準偏差、評価例数：3 例

a) 中央値

4.5.2 サル反復投与試験（CTD 4.2.3.2-7）

雌雄サル（各 4 例/群）に $\blacksquare$ kg プロセス又は $\blacksquare$ kg プロセスで製造²⁹⁾された本剤 0.3 又は 2.0 mg/kg を 3 週に 1 回 10 週間反復静脈内投与（注入時間：1 時間）したとき、血漿中本薬、DLin-MC3-DMA 及び

29) 2 R.2 参照

PEG₂₀₀₀-C-DMG の薬物動態パラメータは表 13 のとおりであり、本薬については ■ kg プロセス製剤と比較して ■ kg プロセス製剤における本薬の AUC_{0-t} は低値を示した。

表 13 本剤をサルに反復静脈内投与したときの血漿中本薬、DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG の薬物動態パラメータ

	測定 時点	投与量 (mg/kg)	性別	バッチスケール	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-t} (µg・h/mL)
本薬	投与 後 1 日 目	0.3	雌	■ kg	5.47 ± 1.45	1.08	16.4 ± 10.6
				■ kg	3.29 ± 0.909	1.17	5.34 ± 1.75
			雄	■ kg	6.05 ± 1.51	1.17	17.2 ± 6.08
				■ kg	4.27 ± 1.73	1.17	13.0 ± 6.18
		2.0	雌	■ kg	41.2 ± 3.89	1.08	149 ± 40.1
				■ kg	35.5 ± 9.20	1.08	86.0 ± 30.2
			雄	■ kg	40.5 ± 5.51	1.25	152 ± 61.4
				■ kg	32.8 ± 3.22	1.08	123 ± 71.4
	投与 後 43 日 目	0.3	雌	■ kg	5.48 ± 2.72	1.08	20.9 ± 16.1
				■ kg	3.22 ± 0.874	1.08	5.98 ± 2.21
			雄	■ kg	5.68 ± 0.419	1.25	17.4 ± 2.96
				■ kg	4.64 ± 1.09	1.08	11.5 ± 4.00
		2.0	雌	■ kg	37.8 ± 11.2	1.08	174 ± 73.3
				■ kg	40.7 ± 15.7	1.08	108 ± 44.8
			雄	■ kg	45.2 ± 11.2	1.08	196 ± 55.8
				■ kg	33.4 ± 6.77	1.08	128 ± 72.3
DLin- MC3-DMA	投与 後 1 日 目	0.3	雌	■ kg	28.6 ± 5.88	1.08	225 ± 30.0
				■ kg	17.3 ± 5.47	1.08	167 ± 63.0
			雄	■ kg	31.9 ± 4.80	1.08	215 ± 39.2
				■ kg	24.0 ± 10.5	1.08	214 ± 18.0
		2.0	雌	■ kg	191 ± 32.8	1.25	1200 ± 131
				■ kg	142 ± 44.4	1.25	1260 ± 85.4
			雄	■ kg	218 ± 32.9	1.08	1590 ± 429
				■ kg	148 ± 17.1	1.17	1220 ± 283
	投与 後 43 日 目	0.3	雌	■ kg	28.1 ± 15.6	1.08	258 ± 68.6
				■ kg	16.2 ± 4.73	1.08	196 ± 78.1
			雄	■ kg	29.5 ± 3.01	1.08	225 ± 34.0
				■ kg	23.2 ± 5.59	1.08	253 ± 51.8
		2.0	雌	■ kg	195 ± 70.8	1.08	1400 ± 172
				■ kg	190 ± 75.3	1.08	1550 ± 119
			雄	■ kg	233 ± 43.7	1.08	1690 ± 430
				■ kg	168 ± 42.2	1.08	1570 ± 335
PEG ₂₀₀₀ -C- DMG	投与 後 1 日 目	0.3	雌	■ kg	3.82 ± 0.812	1.08	42.7 ± 8.98
				■ kg	2.97 ± 0.332	1.17	39.7 ± 12.5
			雄	■ kg	3.98 ± 0.633	1.08	46.1 ± 10.4
				■ kg	3.27 ± 0.58	1.17	43.0 ± 6.64
		2.0	雌	■ kg	31.3 ± 11.0	1.08	282 ± 61.5
				■ kg	24.2 ± 2.57	1.08	295 ± 17.0
			雄	■ kg	27.9 ± 4.15	1.75	385 ± 87.4
				■ kg	23.3 ± 2.57	1.08	329 ± 32.6
	投与 後 43 日 目	0.3	雌	■ kg	3.83 ± 1.74	1.25	40.8 ± 10.2
				■ kg	3.15 ± 0.428	1.63	38.0 ± 9.00
			雄	■ kg	3.89 ± 0.340	1.08	41.5 ± 7.64
				■ kg	3.42 ± 0.381	1.08	43.1 ± 9.21
		2.0	雌	■ kg	27.1 ± 5.17	1.08	299 ± 62.8
				■ kg	30.7 ± 7.09	1.17	314 ± 34.0
			雄	■ kg	32.7 ± 3.59	1.30	390 ± 91.1
				■ kg	27.9 ± 1.98	2.13	368 ± 39.2

平均値 ± 標準偏差、評価例数: 4 例/群/性

a) 中央値

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 本薬の体内動態について

機構は、本剤の製剤学的特性を踏まえ、標的組織への移行を含め、想定される本剤投与後の生体内での挙動について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 本剤は、siRNA である本薬を標的臓器である肝細胞内に送達するため、脂質添加剤（DLin-MC3-DMA、PEG₂₀₀₀-C-DMG、DSPC 及びコレステロール）からなる LNP に封入した製剤である（2.2 参照）。本薬は、血中でエンドヌクレアーゼ又はエキソヌクレアーゼにより速やかに代謝される（4.3.1 参照）こと、本薬が肝臓に到達したとしても、分子量が大きい（約 13kDa）、標的細胞に取り込まれないと考えられることから、本薬を肝細胞内に送達するため LNP に封入した本剤が開発された。
- 本剤を静脈内投与すると、血漿中で PEG₂₀₀₀-C-DMG の大部分は LNP から解離して、循環性リボタンパク及び血球に移行し（Mol Ther Nucleic Acids 2013; 2: pe139）、PEG₂₀₀₀-C-DMG が解離した LNP は肝細胞に到達し、肝臓類洞内皮細胞の小孔を通過し、肝細胞に発現する低比重リボタンパク質受容体等を介して、ApoE 依存的な機構を介しエンドサイトーシスにより肝細胞内に取り込まれると考えられる（Mol Ther 2010; 18: p1357-64）。実際に、ラットに本薬（DLin-MC3-DMA の ¹⁴C 標識体を含み、その他の添加剤及び製造方法は本剤と同様の製剤）を投与し、組織内分布を検討した試験（CTD 4.2.2.5-1）において、投与 4 時間後に投与放射能の約 90%の放射能が検出されたことから、本剤は投与後、速やかに肝臓中に移行し、肝細胞内に取り込まれていると考えられる（4.2.1 参照）。
- 肝細胞内に取り込まれた後、正に帯電した DLin-MC3-DMA は負に帯電したエンドソーム脂質と相互作用し、LNP が崩壊し、細胞質内に siRNA が放出される（Nat Biotechnol 2010; 28: p172-6、Angew Chem Int Ed Engl 2012; 51: p8529-33）。
- 細胞質内で 2 本鎖の siRNA は分離し、アンチセンス鎖は TTR 遺伝子に由来する mRNA と対合した後、RISC/siRNA 酵素複合体内のエンドヌクレアーゼにより分解され（3.R.1 参照）、センス鎖はエキソヌクレアーゼ及びエンドヌクレアーゼによって速やかに分解されることが考えられる（Quarterly Reviews of Biophysics 2010; 44: 1-93）。このことは、ヒトの血清又は肝 S9 画分に本薬を添加した *in vitro* 試験において、本薬のアンチセンス鎖及びセンス鎖はほとんど検出されなかったこと、各 CYP 分子種により代謝されなかったこと（6.2.1 参照）からも示されている。

機構は、以上について了承し、得られたデータを基に一定の検討が行われていると考える。

4.R.2 本薬の組織蓄積性とヒトにおける安全性について

機構は、本剤又は ¹⁴C 標識された DLin-MC3-DMA を含む本剤を用いた非臨床試験（4.2.1 参照）において、本薬、DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG が肝臓及び脾臓において高濃度に分布していること、¹⁴C 標識された DLin-MC3-DMA がリンパ系、肝臓、副腎、膀胱及び腸管内容物で高濃度に分布していることを踏まえ、本剤の構成成分が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、以下の検討結果を踏まえ、本剤の構成成分が分布するこれらの組織における安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

- 肝臓、脾臓、リンパ節及び副腎について、それぞれラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において、毒性所見が認められたものの、これらは主に LNP を構成する DLin-MC3-DMA 等によるものと考えられた（5.R.1 参照）。また、臨床試験におけるこれらの組織に関連した有害事象の発現状況は以下の通りであった。
 - ・ 肝臓について、TTR-FAP 患者を対象とした臨床試験²⁰⁾において、肝機能障害に関連した有害事象の発現割合が本剤群で高くなる傾向は認められなかった（7.R.3.3 参照）。

- ・ 脾臓について、TTR-FAP 患者を対象とした臨床試験²⁰⁾において、脾臓に関連する有害事象³⁰⁾は、006 試験では脾腫（1 例）が報告されたものの、治験薬との因果関係は否定されている。
- ・ 副腎について、TTR-FAP 患者を対象とした臨床試験²⁰⁾において、副腎に関連する有害事象³¹⁾の発現は、004 試験のプラセボ群及び本剤群各 1 例のみであり、本剤群で高くなる傾向は認められなかった。
- ・ リンパ系について、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験においてリンパ組織及び間質細胞の過形成・組織球増加、急性炎症等が認められた。一方、TTR-FAP 患者を対象とした臨床試験²⁰⁾において、リンパ節に関連する有害事象³²⁾はリンパ節症が本剤群の 1 例に認められたものの、軽度で投与中止に至らなかったことから、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。
- ・ また、膀胱及び消化管について、非臨床試験において重要な所見は認められず、TTR-FAP 患者を対象とした臨床試験²⁰⁾においても、膀胱に関連する有害事象³³⁾は膀胱閉塞が本剤群の 1 例に認められたのみであり、消化器系の有害事象³⁴⁾の発現割合は、004 試験のプラセボ群で 64.9%、本剤群で 67.6%認められ、重篤な事象はプラセボ群で 7.8%、本剤群で 8.8%に認められた。いずれの群においても最も多く認められた事象は下痢、悪心及び便秘であった。TTR-FAP 患者では自律神経症状により消化器系の症状が認められることが知られていること、プラセボ群と本剤群で消化器系の有害事象の発現割合が大きく異なる傾向は認められなかったことから、本剤による消化器への影響が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。

機構は、本薬及び PEG₂₀₀₀-C-DMG の肝臓及び脾臓以外の全身組織への分布について検討されていないことから（4.2.1 参照）、LNP としての全身組織分布、及び LNP から各構成成分が遊離した後の本薬及び PEG₂₀₀₀-C-DMG の全身組織分布について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、製剤としての全身組織分布について、本剤はヒト血漿中で安定であることから（6.2.1 参照）、¹⁴C 標識された DLin-MC3-DMA を含有する LNP 製剤を用いた全身組織への分布を検討した非臨床試験（CTD 4.2.2.5-1）により本薬及び PEG₂₀₀₀-C-DMG の全身組織への分布を評価可能である旨を説明した。

次に申請者は、LNP から遊離した本薬及び PEG₂₀₀₀-C-DMG 単独での全身組織分布について、以下のように説明した。

- ・ 以下の点を踏まえると、本薬及びその代謝物は速やかに分解され则认为ることから、本薬及びその代謝物が全身組織に分布する可能性は低いと考える。
 - ・ サルを用いた単回静脈内投与毒性試験（CTD 4.2.3.1-1）において、LNP に封入されていない本薬 0、10、30 又は 100 mg/kg を単回静脈内投与したとき、いずれの用量群においても血漿中に本薬が検出されなかったこと。
 - ・ ラットを用いた *in vivo* 代謝試験（CTD 4.2.2.4-19）において、本剤を単回静脈内投与したとき、血漿中では投与 6 時間後まで、尿中では投与 24 時間後まで本薬の完全長のセンス鎖若しくはアンチセンス鎖又はその代謝物が検出されていたものの、投与 24 時間以降では、血漿及び尿中に本薬の完全長のセンス鎖及びアンチセンス鎖並びにいずれの代謝物も認められていないこと（4.3.2 参照）。

30) MedDRA HLT「脾臓障害」に含まれる事象

31) MedDRA HLGT「副腎障害」に含まれる事象

32) MedDRA HLT「脾障害」に含まれる事象

33) MedDRA HLT「膀胱障害 NEC」に含まれる事象

34) MedDRA SOC「胃腸障害」に含まれる事象

- ・ 本薬の 2'-OMe 修飾は真核生物の RNA で自然に生じる修飾であり、安定性及び耐性を付与することを目的とした修飾ではないこと。
- ・ PEG₂₀₀₀-C-DMG について、マウスに ¹⁴C 標識した PEG₂₀₀₀-C-DMG を投与した際に、投与 24 時間後の肝臓及び脾臓中に投与放射能の約 70 及び 8%が分布していたことが報告されていること（CTD 4.3-48: Mol Ther Nucleic Acids. 2013; 2: e139）を踏まえると、PEG₂₀₀₀-C-DMG が肝臓及び脾臓以外の全身組織に分布する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

特に本薬の全身組織分布については、非臨床試験等において検討することが望ましかったものの、現時点で得られているデータ及び申請者の考察を踏まえると、LNP から遊離した本薬の全身組織への分布又は蓄積が大きな問題となる可能性は低いと考えられ、主に ¹⁴C 標識された DLin-MC3-DMA を投与した際の試験成績に基づき、本剤の全身組織分布について検討することは可能である。なお、DLin-MC3-DMA 等が分布する肝臓、脾臓、リンパ節、副腎等における安全性については、5.R.1 の項で引き続き議論したい。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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試験（免疫毒性に関する評価）の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤が用いられ、本薬及び本剤の投与量はパチシランナトリウムとしての量で示している。また、特に記載のない限り、対照薬として 0.9%NaCl が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

サルを用いた単回投与毒性試験及びラットを用いた反復投与毒性試験の初回投与後の結果から、本薬の急性毒性が評価された（表 14）。本薬の概略の致死量は、静脈内投与においてサルで 100 mg/kg 超、皮下投与においてラットで 10 mg/kg であった。

表 14 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	静脈内	本薬： 0 ^{a)} 、10、30、100	≥30：TG 低下（雄）	>100	4.2.3.1-1
雄ラット(SD)	皮下	0、0.3、1.0、10	急性毒性について 13 又は 19 週間反復投与毒性試験にて評価 死亡：10 ^{b)} (10/10 例) 10：円背位、体重減少、総タンパク質・Alb の減少、血中 BUN・グロブリン・フィブリノーゲンの増加、投与部位で腫脹・皮下浮腫、大滴性肝細胞空胞化、脾臓でリンパ組織壊死・空胞化マクロファージ増加・リンパ球枯渇	10	参考 4.2.3.2-4

a) PBS

b) 全身状態悪化のため投与 3 日目に安楽殺された

5.2 反復投与毒性試験

ラット（6 及び 26 週）及びサル（6 及び 39 週）を用いた反復静脈内投与毒性試験が実施された（表 15）。本剤を静脈内投与したとき、主な所見として肝臓で肝細胞空胞化、単細胞壊死、混合細胞炎症、反応性類洞壁細胞等（ラット、サル）、脾臓で白脾髄又は辺縁帯のリンパ球枯渇、萎縮、壊死（ラット）又は赤脾髄の細胞充実性低下（サル）、リンパ節でリンパ組織及び間質細胞の過形成・組織球増加、急性炎症（ラット）、骨髄で造血細胞充実性の増加（ラット）、副腎で皮質肥大、変性、壊死（ラット）、

精巣で精上皮の変性・萎縮（ラット）、投与部位での血管又は血管周囲の炎症（ラット、サル）等が認められた。なお、サルは本薬に薬理活性を示す動物種である（3.R.1 の項参照）。

また、サル（39 週）の無毒性量における本薬の曝露量は、臨床用量投与時の曝露量の 0.25 倍³⁵⁾、ラット（26 週）及びサル（39 週）の無毒性量における DLin-MC3-DMA の曝露量は臨床用量投与時の曝露量³⁶⁾の 0.07 及び 3.4 倍、ラット（26 週）及びサル（39 週）の無毒性量における PEG₂₀₀₀-C-DMG の曝露量³⁷⁾は臨床用量投与時の曝露量の 0.07 倍及び 2.2 倍であった。

表 15 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	静脈内	6 週 (1 回/2 週) + 休薬 60 日	0 ^{a)} 、0.15、0.8、1.8、3 AF-011-1955 ^{b)} : 3	死亡 ^{c)} : 1.8 (雄 1/10 例) ≥0.15 : 好中球数・リンパ球数の増加、ALT・AST・グロブリンの増加、Alb・A/G 比の減少、リンパ節の腫大、骨髄で細胞充実性の増加、肝臓で単細胞壊死及び肝細胞壊死、反応性類洞壁細胞、肝細胞空胞化・炎症・単核細胞浸潤・髄外造血、脾臓でリンパ組織の萎縮及び壊死・組織球増加・髄外造血、脾・縦隔リンパ節でリンパ組織及び間質細胞の過形成・組織球増加又は急性炎症 ≥0.8 : プロトロンビン時間又は APTT の延長、フィブリノーゲン値の減少、副腎の腫大、副腎重量の増加、副腎で皮質肥大 ≥1.8 : 血中尿素の増加、肝臓の蒼白化、精巣の蒼白化・軟弱化・小型化、肝臓重量の増加、精巣で精上皮の変性・萎縮、投与部位で血管及び血管周囲の炎症 3 : 血小板数の減少 AF-011-1955 : 好中球数・リンパ球数の増加、ALT・AST・グロブリン・血中尿素の増加、Alb・A/G 比の減少、肝臓の蒼白病巣・変色・表面粗造、脾臓の腫大、副腎の腫大、肝臓・副腎重量の増加、副腎で皮質肥大、肝臓で単細胞壊死・肝細胞壊死・反応性類洞壁細胞・肝細胞空胞化・炎症・単核細胞浸潤・髄外造血、脾臓でリンパ組織の萎縮及び壊死・組織球増加・髄外造血、脾・縦隔リンパ節でリンパ組織及び間質細胞の過形成・組織球増加又は急性炎症、投与部位で血管及び血管周囲の炎症 回復性 : あり (精巣の変化を除く)	<0.15	参考 4.2.3.2-1
雌雄ラット (SD)	静脈内	26 週 (1 回/2 週) + 休薬 12 週	0、0.03、0.1、0.3	死亡 ^{d)} : 0.03 (雄 1/10 例)、0.1 (雌 1/10 例)、0.3 (雌 1/10 例) ≥0.03 : 投与部位で腫瘍、血管及び血管周囲の炎症、抗 PEG ₂₀₀₀ -C-DMG 抗体 (IgG 及び IgM の合計) の増加 ≥0.1 : M/E 比の増加、フィブリノーゲンの増加、ALP・グロブリンの増加、Alb・A/G 比の減少、 0.3 : 好中球数・単球数の増加、平均網状赤血球数の減少、肝臓で門脈周囲空胞化 回復性 : あり	0.3 ^{e)}	4.2.3.2-3
雌雄カニクイザル	静脈内	6 週 (1 回/2 週) + 休薬 60 日	0 ^{a)} 、0.3、1、3 AF-011-1955 ^{b)} : 3	≥0.3 : ALT・AST・LDH の増加、TTRmRNA の減少、ビタミン A の減少、T4 の減少、総血漿中 B 因子・総血清中 C3 の増加、IL-1RA・IL-6 の増加、CRP の上昇、PEG ₂₀₀₀ -C-DMG に対する抗体 (IgG、IgM) の増加 1 : 白血球数・好中球数の増加、M/E 比の増加、脾臓の小型化 3 : Alb・A/G 比の減少、IFN-γ・TNF-α の増加、肝臓の蒼白化、肝臓重量の増加、脾臓重量の減少、肝臓で単細胞壊死・小葉中心性空胞化・反応性類洞壁細胞・混合細胞浸潤・色素沈着、脾臓で赤脾髄の細胞充実性低下・小線維物質、副腎で皮質空胞化の減少、投与部位で血管周囲の炎症	1 ^{f)}	4.2.3.2-5

35) パチシランサルを用いた 39 週間反復静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-6) における無毒性量 1 mg/kg 投与時の AUC_{0-τ} は 45.9 µg・h/mL、ヒトに臨床用量投与時の AUC_{0-τ} は 184.1 µg・h/mL

36) DLin-MC3-DMA のラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-3) における無毒性量 0.3 mg/kg 投与時の AUC_{0-τ} は 95.3 µg・h/mL、サルを用いた 39 週間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-6) における無毒性量 1 mg/kg 投与時の AUC_{0-τ} は 4720 µg・h/mL、ヒトに臨床用量投与時の AUC_{0-τ} は 1403.4 µg・h/mL

37) PEG₂₀₀₀-C-DMG のラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-3) における無毒性量 0.3 mg/kg 投与時の AUC_{0-τ} は 10.3 µg・h/mL、サルを用いた 39 週間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-6) における無毒性量 1 mg/kg 投与時の AUC_{0-τ} は 324 µg・h/mL、ヒトに臨床用量投与時の AUC_{0-τ} は 145.3 µg・h/mL

				AF-011-1955：白血球数・好中球数の増加、ALT・AST の増加、Alb・A/G 比の減少、Bb 及び C3a の増加、IL-1RA・IL-6 の増加、CRP の上昇、肝臓で単細胞壊死・小葉中心性空胞化・反応性類洞壁細胞・混合細胞浸潤・色素沈着、脾臓で赤脾髄の細胞充実性低下・小線維物質、投与部位で血管周囲の炎症 回復性：あり		
雌雄 カニク イザル	静脈 内	39 週 (1 回 /3 週) ＋ 休薬 13 週	0、0.3、1、 3→2 ^{g)}	死亡：3→2 (雌 1/3 例) ≥0.3：TTRmRNA の減少、ビタミン A 濃度の減少、T4 の減少、抗 PEG ₂₀₀₀ -C-DMG 抗体 (IgG 及び IgM の合計) の増加 ≥1：脾臓重量の減少、肝臓で小葉中心性空胞化・単細胞壊死・混合細胞浸潤・色素沈着 3→2：AST・ALT の増加、脾臓の小型化、脾臓で赤脾髄の細胞充実性低下 回復性：あり (脾臓重量低下、脾臓小型化、肝臓色素沈着を除く)	1 ^{h)}	4.2.3.2-6
雄ラッ ト (SD)	皮下	13 週 (1 回 /2 週) 又は 19 週 (1 回 /3 週)	0、0.3、 1.0、10	死亡：10 (10/10 例) ≥0.3：色素涙、平均体重増加量の減少、平均網状赤血球数・リンパ球数・血小板数の減少、好中球数・単球数の増加、フィブリノーゲンの増加、APTT の延長、Alb の減少、グロブリンの増加、脾臓の白脾髄内の空胞化マクロファージの数的増加 ≥1：活動性低下、立毛、投与部位の腫脹・創傷形成 10：円背位、体重減少、TP・Alb の減少、BUN・グロブリン・フィブリノーゲンの増加、投与部位で腫脹・皮下浮腫、大滴性肝細胞空胞化、脾臓でリンパ組織壊死・空胞化マクロファージ増加・リンパ球枯渇	0.3 ⁱ⁾	参考 4.2.3.2-4
雌雄 カニク イザル ^{j)}	静脈 内	10 週 (1 回 /3 週)	0 ■ kg プロセス：0.3、2.0 ■ kg プロセス：0.3、2.0	■ kg プロセス 0.3：非持続性痙攣、振戦 ^{k)} ■ 及び ■ kg プロセス ≥0.3：血清中 TTR 濃度減少 ■ 及び ■ kg プロセス 2.0：フィブリノーゲン増加、小葉中心性肝細胞空胞化、副腎皮質空胞減少、投与部位血管周囲の炎症		4.2.3.2-7

a) PBS

b) 薬理活性を示さない、昆虫リンフェラーゼに対する siRNA を内包する LNP 製剤

c) 膀胱における炎症が主な死因と考えられたが、用量反応性がなく本薬投与と関連のない死亡と判断されている。

d) 死因は不明であるが、用量依存性がなく、本薬投与と関連のない死亡と判断されている。

e) 投与部位の所見は、対照群でも認められておりカテーテルの長期留置に起因する所見であること、血液学的パラメータの変動は投与部位の炎症に関連すると考えられること、肝臓の所見はいずれも軽度であり毒性学的意義が低いことから、いずれの所見も本薬の毒性変化ではないと判断されている。

f) TTR mRNA、ビタミン A 及びサイロキシンの減少は本薬の薬理作用による所見であること、血液学的パラメータの変動は炎症に関連すると考えられることから、いずれの所見も本薬の毒性変化ではないと判断されている。

g) AST、ALT、GGT、TBIL、LDH の肝酵素値が上昇したため、試験 22 日目に 3 mg/kg 群の投与量を 2 mg/kg に減量

h) 0.3 mg/kg 群で認められた所見は本薬の薬理作用に起因すると考えられること、1 mg/kg 群で認められた所見は血清生化学的変化を伴わなかったこと及び回復性が認められたことから、いずれも毒性所見ではないと判断されている。

i) 0.3 mg/kg 群で認められた所見はいずれも軽度であったことから毒性学的意義は低いと判断されている。

j) 製剤の製法変更 (■ kg プロセス製剤及び ■ kg プロセス製剤) に伴うブリッジング試験として実施された。

k) 神経学的検査及び脳の病理組織学的検査において所見は認められず、低用量群の雄 1 例において 1 回発現したのみであることから本薬投与と関連はないと判断されている。

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、マウスを用いた骨髓小核試験が実施され (表 16)、遺伝毒性は陰性であることが示された。

表 16 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いる復 帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9+/+	本薬 0 ^{a)} 、50、150、500、 1500、5000 (µg/plate)	陰性	4.2.3.3.1-1
			S9+/+ (4 時間)	本薬 0 ^{a)} 、1250、2500、 5000 (µg/mL)	陰性	4.2.3.3.1-2
	哺乳類培養細胞 を用いる染色体 異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9- (20 時間)	本薬 0 ^{a)} 、78、156、500 (µg/mL)		
in vivo	げっ歯類を用い る小核試験	雌雄マウス(CD-1) 骨髄		雄：0、7.5、15、30 (mg/kg) 雌：0、30 (mg/kg) (静脈内、単回)	陰性	4.2.3.3.2-1

a) PBS

5.4 がん原性試験

TgRasH2 マウスを用いた静脈内投与による 26 週間がん原性試験が実施された（表 17）。なお、ラットを用いた 2 年間がん原性試験については、ラットを用いた 26 週間反復静脈内投与毒性試験において、本薬の全身曝露量がほとんど認められなかったこと、皮下投与においては投与部位に忍容性が認められないことに加え、十分な全身曝露量が得られなかったこと（表 15）から、評価可能な適切な投与経路がないと判断され実施されていない。

表 17 がん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変		用量(mg/kg)				非発がん量 (mg/kg)	添付資料 CTD
					0	0.5	2	6		
雌雄 マウス (TgRasH2)	静脈内	26 週 (1 回/2 週)		匹	雌雄 25	雌雄 25	雌雄 25	雌雄 25	6	4.2.3.4.2-3
			腫瘍性病変		なし					
			非腫瘍性病変		6：肝臓単細胞壊死、肝細胞空胞化減少					

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた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が実施された（表 18）。胚・胎児発生に関する試験では催奇形性は認められなかった。

なお、胚・胎児発生に対する無毒性量（ラット：1.5 mg/kg、ウサギ：0.6 mg/kg）投与時の本薬の AUC_{0-τ} 及び C_{max} は³⁸⁾、臨床用量（0.3 mg/kg）投与時の AUC_{0-τ} 及び C_{max} と比較し、ラットにおいて 0.48 及び 4.0 倍、ウサギにおいて 0.05 及び 0.5 倍であった。また、DLin-MC3-DMA³⁹⁾及び PEG₂₀₀₀-C-DMG⁴⁰⁾の AUC_{0-τ} 及び C_{max} は、臨床用量（0.3 mg/kg）投与時の AUC_{0-τ} 及び C_{max} と比較し AUC はラットにおいて 0.28 及び 0.28 倍、ウサギにおいて 0.04 及び 0.06 倍、C_{max} はラットにおいて 3.1 及び 4.2 倍、ウサギにおいて 0.47 及び 0.87 倍であった。ラットにおいて DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG の胎盤移行及び乳汁中排泄が確認されている（4.2.3 及び 4.2.4 の項参照）。

38) パチシランの胚・胎児発生に対する無毒性量投与時の AUC_{0-τ} 及び C_{max} はラット（CTD 4.2.3.5.1-3）において 88.0 µg・h/mL 及び 29.0 µg/mL、ウサギ（CTD 4.2.3.5.2-2）において 10.0 µg・h/mL 及び 3.6 µg/mL、ヒトに臨床用量投与時は 184.1 µg・h/mL および 7.2 µg/mL

39) DLin-MC3-DMA の胚・胎児発生に対する無毒性量投与時の AUC_{0-τ} 及び C_{max} はラット（CTD 4.2.3.5.1-3）において 361 µg・h/mL 及び 133 µg/mL、ウサギ（CTD 4.2.3.5.2-2）において 57.0 µg・h/mL 及び 19.9 µg/mL、ヒトに臨床用量投与時は 1403 µg・h/mL 及び 42.5 µg/mL

40) PEG₂₀₀₀-C-DMG の胚・胎児発生に対する無毒性量投与時の AUC_{0-τ} 及び C_{max} はラット（CTD 4.2.3.5.1-3）において 41.1 µg・h/mL 及び 17.8 µg/mL、ウサギ（CTD 4.2.3.5.2-2）において 8.9 µg・h/mL 及び 3.64 µg/mL、ヒトに臨床用量投与時は 145.3 µg・h/mL 及び 4.2 µg/mL

表 18 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生並びに胚・胎児発生に関する試験	雄ラット (SD)	静脈内	交配 10 週間前～交配期間 (1 回/2 週)	0、0.03、0.1、0.3 AF-011-18534 ^{a)} : 0.1	≥0.03 : T4 濃度の減少 0.3 : T3 濃度の減少 AF-011-18534 : TTR・ビタミン A・T3・T4 濃度の減少	親動物 (一般毒性) : 0.3 ^{b)} 親動物 (生殖能) : 0.3	4.2.3.5.1-1
	雌ラット (SD)	静脈内	交配 2 週間前～妊娠 21 日 (1 回/週)	0、0.15、0.5、1.5 AF-011-18534 ^{a)} : 1.5	母動物 : 15 : 白血球数・リンパ球数・好酸球数・好塩基球数の増加、AST・ALT 上昇、TBil・TP・Alb・Chol の減少 AF-011-18534 : 死亡 (1/24 例)、TTR・ビタミン A 濃度の減少 胚・胎児 : 影響なし	親動物 (一般毒性) : 0.5 胚・胎児発生 : 1.5	4.2.3.5.1-4
胚・胎児発生に関する試験	妊娠ウサギ (NZW)	静脈内	妊娠 7 日～19 日 (1 回/6 日)	0、0.1、0.3、0.6 ^{c)}	母動物 : 死亡 : 0.3 ^{d)} (1/20 例)、0.6 (1/20 例) 0.6 : 摂餌量の減少 胚・胎児 : 影響なし	親動物 (一般毒性) : 0.3 胚・胎児発生 : 0.6	4.2.3.5.2-2
出生前出生後の発生並びに母体機能に関する試験	妊娠ラット (SD)	静脈内	母動物 : 妊娠 7 日～分娩後 18 日 (1 回/6 日)	0、0.15、0.5、1.5 AF-011-18534 ^{a)} : 1.5	母動物 : 影響なし F ₁ 出生児 : 影響なし AF-011-08534 : 母動物 : TTR・ビタミン A・T4 濃度の減少 F ₁ 出生児 : 影響なし	母動物 (一般毒性) F ₁ 出生児の発生 : 1.5	4.2.3.5.3-1

a) げっ歯類 TTR mRNA を標的とする siRNA を内包する LNP 製剤

b) 本薬の薬理作用によるものであり、毒性所見ではないと判断されている。

c) 妊娠ウサギ (NZW) に本剤 0、0.3、1 又は 2 mg/kg を静脈内投与した胚・胎児発生に関する用量設定試験 (CTD 4.2.3.5.2-1) の 1 mg/kg 以上の群において、母動物では流産、体重増加量及び摂餌量の減少、胚・胎児では早期吸収胚数増加、着床後胚・胎児損失率増加、同腹児の減少、胎児体重減少が認められた。これらの胚・胎児における所見は母動物毒性による二次的なものであると判断されている。

d) 流産のため安楽殺されたが、流産率は試験施設背景値内であったことから本薬投与との関連は低いと判断されている。

5.6 局所刺激性試験

本剤の局所刺激性は反復投与毒性試験において評価されており、独立した局所刺激性試験は実施されていない。

5.7 その他の試験

5.7.1 免疫毒性に関する評価

本剤の免疫毒性については、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験 (5.2 参照) の中で評価され、ラットではリンパ節でリンパ組織及び間質細胞過形成、脾臓でリンパ球枯渇、サルでは脾臓で赤脾髄の細胞充実性低下等が認められたが、これらの所見に一致する血液学的変化は認められず、免疫抑制を示唆する変化ではないと申請者は判断している。また、本剤の免疫原性について、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において抗 PEG₂₀₀₀-C-DMG 抗体測定、免疫刺激性について、サル及びマウスを用いた免疫刺激の検討、ヒト末梢血単核細胞を用いたサイトカイン分泌の評価等が実施された (表 19)。サル又はマウスにおいて本剤補体の活性化、サイトカインの放出、急性期反応の誘導が認められている。

表 19 免疫毒性に関する評価の概略

	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
免疫 原性	ラット	26 週間反復静脈内投与毒性試験において抗 PEG ₂₀₀₀ -C-DMG 抗体 (IgG 及び IgM の合計) を試験開始前、試験開始 15、183 日目、回復期間終了時に測定することにより評価	試験開始 15、183 日目に本剤を投与した動物のうち約 50%の動物において抗 PEG ₂₀₀₀ -C-DMG 抗体陽性が認められた。最終投与後の本剤の全身曝露は認められなかった。また DLin-MC3-DMA、PEG ₂₀₀₀ -C-DMG の曝露量は 1 日目と比べ減少しており (表 10)、申請者は抗 PEG ₂₀₀₀ -C-DMG 抗体の存在により変化した可能性があると考えしている。	4.2.3.2-3
	サル	39 週間反復静脈内投与毒性試験において抗 PEG ₂₀₀₀ -C-DMG 抗体 (IgG 及び IgM の合計) を試験開始前、試験開始 1、22、43、127、274、277、365 日目に測定することにより評価	39 週間反復投与毒性試験において、試験開始 22 日目に 0.3 mg/kg 群の 2 例で抗 PEG ₂₀₀₀ -C-DMG 抗体陽性が認められた。曝露量の明確な変化は認められなかった。	4.2.3.2-6
免疫 刺激 性	サル	6 週間反復静脈内投与毒性試験において、試験開始 1、43 日目に血清中 IL-1 β 、IL-1RA、IL-6、IFN- γ 、IFN- α 、総血漿中 B 因子及び総血清中 C3 を測定	試験開始 1、43 日目にすべての本剤投与群で総血漿中 B 因子及び相血清中 C3 の増加、IL-1RA・IL-6 の増加が認められた。	4.2.3.2-5
	サル	39 週間反復静脈内投与毒性試験において、総血漿中 B 因子、総血清中 C3 及び CH50 活性を試験開始前、試験開始後 13、26、39 週及び回復期間終了時に測定。また、2 回目のパチシラン投与後 (22 日目) に高用量群 (3 $\rightarrow$ 2 mg/kg) の雌 1 例が死亡したこと、3 回目の投与前後 (43 日目) に血漿中 C3a、血清中 IL-1 β 、IL-1RA、IL-6、IFN- γ 、TNF- α 、IFN- α を追加で測定	総血漿中 B 因子、総血清中 C3 及び CH50 活性に影響は認められなかった。試験開始 43 日目に 1 mg/kg 群で IL-1RA 及び IL-6 の増加が認められた。	4.2.3.2-6
	ヒト末梢血単核細胞	本剤をヒト末梢血単核細胞にトランスフェクトし、37°C で 20~24 時間インキュベート	本剤は、IFN- α 及び TNF- α 放出を誘発しなかった。なお、陽性対照として、2'-OME 修飾されていない siRNA (AD-5048、AD-1730、AD-2153) が使用されており、IFN- α 及び TNF- α の放出が認められた。	参考 4.2.3.7.2-1
	マウス	本剤を雄マウス (CD-1) に 0 ^a 、7.5、15 mg/kg で単回静脈内投与	投与後 24 時間までに本剤投与群で IL-6、IP-10、KC 及び MCP-1 の増加が認められた。	参考 4.2.3.7.2.3

a) PBS

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 長期反復投与時の安全性について

機構は、マウス及びサルに本剤を投与した際、補体分解物 Bb 又は C3a、サイトカイン IL-6 又は IL-1RA、CRP の増加等が認められていること (表 15 及び表 19) を踏まえ、ヒト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、以下の点を踏まえると、ヒトにおいて補体の活性化やサイトカイン発現増加に関連した安全性の懸念は小さいと考えることを説明した。

- ヒト末梢血単核細胞を用いた試験において、2'-OME 修飾されていない他の siRNA の導入時には IFN- α 及び TNF- α の放出が誘発されたものの、本剤のように、2'-OME 修飾がなされているオリゴヌクレオチドでは免疫刺激能が低下することが知られており (Int Immunol 2013; 26: 35-46、Mol Ther 2006; 13: 494-505、Hum Gene Ther 2008; 19: 111-24)、本剤の導入時にはサイトカイン放出が認められなかった (表 17)。
- マウス及びサルでは本剤の投与に関連して、補体の活性化、サイトカイン放出及び急性期反応の誘導が生じることを示唆しているものの、サルを用いた 39 週間反復投与毒性試験における補体活性化又はサイトカイン放出の程度は、一般状態の毒性変化を誘発するほどではなく、投与終了時において補体因子又は機能的補体活性に慢性的な異常は認められなかった (表 13)。なお、マウスを用いた反復投与毒性試験では、血清中サイトカイン及び補体の測定が行われていない。

- また、TTR-FAP 患者を対象とした臨床試験²⁰⁾においても、補体の活性化、サイトカインの放出、急性期反応に関連する有害事象⁴¹⁾は認められていない。

機構は、ラット及びサルにおいて、肝臓、脾臓、リンパ節、副腎等に所見が認められていることから（表 15）、ヒトでの安全性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤は、静脈内投与後に肝類洞の有窓内皮を通過し、LDL 受容体によるアポリポタンパク質 E による標的取込み過程を介して主に肝細胞に取り込まれる（4.R.1 参照）と考えられており、肝臓と同様に類洞を有する器官である脾臓、リンパ節、骨髄、副腎においても同様の取込みが起きることから（4.2.1 参照）、これらの組織、器官が本剤の標的になりうることを説明した上で、非臨床試験で認められた所見について、以下のように説明した。

- ラットで顕著に認められた炎症に関連する所見（肝臓で単核球細胞浸潤の増加を伴う炎症、脾臓で髄外造血及び組織球の増加、リンパ節における組織球の増加及び炎症等）は、他のイオン化可能な陽イオン性脂質（DLin-MC3-DMA）を含有するヌクレオチド製剤においても認められていること（Vet Pathol 2018; 55: 341-54）から、DLin-MC3-DMA による炎症促進性反応の誘導に起因する可能性があること、特にラットにおいてはその感受性が高いことが報告されていること（Nuclid Acid Ther 2017; 27: 183-96、Adv Drug Deliv Rev 2012; 64: 1730-7）を踏まえると、DLin-MC3-DMA を含有する製剤が有する催炎症性作用によるものと考えられた。
- ラット又はサルで認められた炎症以外の病理組織学的変化（肝臓での肝細胞空胞化、単細胞壊死、脾臓で萎縮、壊死や赤髄の細胞充実性低下、リンパ組織の過形成等）について、本薬は肝臓で速やかに代謝されること（4.R.1 参照）、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において、本剤と同じ LNP で製剤化した薬理活性を示さない siRNA（AF-011-1955）を投与したとき、肝臓、脾臓、リンパ節等の組織において本剤投与時と同様の毒性が生じていること（表 15）を踏まえると、主に LNP に起因するものと考えられる。
- 本剤の添加剤である DLin-MC3-DMA について、無毒性量投与時の曝露量は臨床用量投与時の曝露量に対しラットでは 0.07 倍と十分な安全域が得られていない。しかしながら、自然免疫応答の活性化の主要なトリガーである TLR の Toll/IL-1 受容体ドメインについてヒトとラット間のアミノ酸配列の相同性はヒトとサル間と比較してはるかに低いこと（Front Immunol 2014; 5: 316）等を踏まえると、サルがヒトでの安全性を予測する上でより適切な動物種であると考えられ、サルにおいては DLin-MC3-DMA について無毒性量投与時の曝露量は臨床用量投与時の曝露量に対し 3.36 倍と、一定の安全域は確保されている。
- 臨床試験（CTD 5.3.5.1-1: 004 試験及び CTD 5.3.5.2-2: 006 試験）においては、本剤投与前に抗炎症剤等の前投薬が行われおり、肝臓、脾臓、副腎に関連する有害事象の発現割合は、本剤群とプラセボ群との間に差異は認められておらず（4.R.2 参照）、重篤な有害事象は報告されていないことから、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

提示された非臨床試験成績及び申請者の考察を踏まえると、本剤投与により、炎症に関連する有害事象を発現する可能性は否定できない。また、LNP について、一定の安全域が確保されている旨が説明されているが、各臓器の曝露に関してヒトと動物での比較が可能なデータは得られていないこと、

41) MedDRA HLT「免疫反応タンパク検査 NEC」に含まれる事象

本剤の分布する種々の臓器において影響を及ぼす可能性が示唆されていること踏まえると、ヒトにおいて、本剤が分布する可能性のある組織及び器官において有害事象が発現する可能性は否定できず、ヒトに本剤を長期間投与した場合の安全性については、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。また、炎症に関連する有害事象を含め、注入反応関連の有害事象の発現状況及び当該反応を管理するための前投薬等については、7.R.3.1 及び 7.R.5.2 の項で引き続き議論したい。

5.R.2 がん原性について

機構は、本剤のがん原性は、TgRasH2 マウスを用いた 26 週間がん原性試験（CTD 4.2.3.4.2-3）のみで評価されておりラットを用いた 2 年間がん原性試験が実施されていないこと、本薬の薬理作用に起因するがん原性がサロゲートを用いたがん原性試験等により評価されていないことを踏まえ、本薬の薬理作用により TTR が減少した際の影響、本薬及び添加剤の非臨床試験成績、2'-OMe により修飾された合成オリゴヌクレオチドのがん原性に関する情報等に基づき、本剤投与によるがん化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、以下のように説明した。

- サルを用いた 39 週間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-6）において、血清中 TTR のベースラインからの平均減少率は最大 97%であったが、増殖性病変を含む前がん病変は認められておらず、TTR ノックアウトマウス⁴²⁾においても腫瘍性病変の増加リスクは報告されていない。また、ヒトでは RBP の特定の変異によって循環血中のレチノール濃度の減少が認められることが知られているが、重度な臨床症状やヒトの健康に対する影響は報告されていない（EMBO J 1999; 18: p4633-44）。したがって、ヒトや動物において循環血中の TTR が減少した場合に発がんリスクの上昇を示す情報は示されていないこと。
- ラット及びサルを用いた長期反復投与毒性試験（表 15）、TgRasH2 マウスを用いた 26 週間がん原性試験（表 17）のいずれの試験においても本剤投与に関連した腫瘍性病変の増加は認められていないこと。
- 2'-OMe により修飾した合成核酸のがん原性に関する公表文献等は現時点でないが、2'-OMe 修飾は真核生物の RNA では自然に認められることから、この修飾が発がんリスクに関与するとは考えにくいこと。
- 本剤の添加剤のうち、DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG について、細菌を用いた復帰突然変異試験（CTD 4.2.3.7.7-2、4.2.3.7.7-4）並びにヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験（CTD 4.2.3.7.7-3、4.2.3.7.7-5）が実施されており、発がんリスクを示唆する結果は認められていないこと。

機構は、TgRasH2 マウスを用いた 26 週間がん原性試験が実施され腫瘍性病変の増加が認められないこと、その他に提示された情報も含めて発がんリスクを示唆する事象は認められていないことを踏まえると、本剤のがん原性について一定の評価は可能と考えるが、悪性腫瘍の発生状況については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

42) B6; 129S6-Ttrtm1Wsb/J マウスに関する Jackson Laboratory データベース（www.jax.org/strain/002382）

「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。

ヒト血漿及び尿中における本薬濃度は、HPLC/FD 法（定量下限：1.00 ng/mL）を用いて、ヒト血漿中における DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG 濃度は、LC-MS/MS（定量下限：それぞれ 0.500 及び 5.00 ng/mL）により定量された。また、ヒト血清中における TTR 濃度及び抗 PEG₂₀₀₀-C-DMG 抗体濃度は、ELISA 法（定量下限：TTR 濃度 1.13 ng/mL、抗 PEG₂₀₀₀-C-DMG 抗体濃度は定量下限なし）を用いて、ヒト血清中におけるビタミン A 濃度は、HPLC 法（定量下限：0.02 mg/L）を用いて定量された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人の健康成人を対象とした海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-2: 005 試験）、外国人の hATTR 患者を対象とした海外第 II 相試験（CTD 5.3.4.2-1: 002 試験、CTD 5.3.5.2-1: 003 試験）、日本人及び外国人 TTR-FAP 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1-1: 004 試験、CTD 5.3.5.2-2: -006 試験）の成績が提出され、参考資料として、外国人の健康成人を対象とした海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1: 001 試験）の成績が提出された。また、母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5-1）、PK/PD 解析（CTD 5.3.3.5-2、CTD 5.3.3.5-3）の成績が提出された。なお、以下では主な薬物動態試験成績のみを記載する。特に記載のない限り、本剤投与後の血漿中パチシラン濃度は、LNP に封入されたパチシランと遊離したパチシランを合わせた総パチシラン濃度で示し、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±標準偏差で示している。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血清アルブミン又はヒト血清 α 1-酸性糖タンパク質に本剤（1.05 mg/mL）を添加し、SDS-PAGE 法により本薬のタンパク結合率を検討したとき、血清アルブミン及び α 1-酸性糖タンパク質への結合率はそれぞれ 0.46 及び 2.07%であった（CTD 4.2.2.3-1）。

ヒト血漿に PEG₂₀₀₀-C-DMG（5 又は 20 μ mol/L）を添加し、超遠心分離法によりタンパク結合率を検討したとき、血漿中タンパク結合率は 97%であった（CTD 4.2.2.3-5）。

ヒトの肝サイトゾルに本薬 5 μ mol/L を添加し、37°C で 6 時間インキュベートしたとき、本薬のアンチセンス鎖及びセンス鎖の残存率はいずれも約 98%であった（CTD 4.2.2.4-1）。

ヒトの肝サイトゾルに本剤 50 μ mol/L を添加し、37°C で 6 時間インキュベートしたとき、本薬のアンチセンス鎖及びセンス鎖の残存率は約 100 及び 102%であった。また、ヒトの血清に本剤 50 μ mol/L を添加し、37°C で 24 時間インキュベートしたとき、本薬のアンチセンス鎖及びセンス鎖の残存率はいずれも約 102%であった（CTD 4.2.2.4-2、CTD 4.2.2.4-3）。

ヒトの血清又は肝 S9 画分に本薬 5 μ mol/L を添加し、37°C で 24 時間インキュベートしたとき、本薬のアンチセンス鎖は検出されず、センス鎖の 0 時間時点に対する残存率は 0.01%であった。センス鎖の主な代謝物として、3'末端から [REDACTED] が欠落した代謝物a*、代謝物b*、代謝物c* 及び代謝物d*が検出され、さらに代謝物b*の 5'末端から [REDACTED]、代謝物c*の 5'末端から [REDACTED]、代謝物d*の 5'末端から [REDACTED] が欠落した代謝物が検出された。アンチセンス鎖の主な代謝物として、3'末端から [REDACTED] が欠落した代謝物e*、代謝物f*、代謝物g*、代謝物h* 及び 代謝物i*、5'末端から [REDACTED] が欠落した 代謝物n*、代謝物i* の 5'末端から [REDACTED] が欠落した代謝物が検出され、さらに 代謝物g*の 5'末端から [REDACTED]、代謝物i* の 5'末端から [REDACTED] が欠落した代謝物が検出された。ヒト特異的な代謝物は認められなかった（CTD 4.2.2.4-4）。

ヒトの肝ミクロソーム又は S9 画分に DLin-MC3-DMA を 2 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°C で 60 分間インキュベートしたとき、DLin-MC3-DMA の残存率は、肝ミクロソームで約 76%、S9 画分で約 96% であった。また、外因性グルタチオンの添加により、一酸化体のグルタチオン付加体が検出され、エポキシド生成が示唆されたものの、エポキシドの加水分解物として想定されるジオール体は検出されなかった。S9 画分において、硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体は検出されなかった (CTD 4.2.2.4-5、CTD 4.2.2.4-6)。

ヒトの肝ミクロソーム又は S9 画分に PEG₂₀₀₀-C-DMG を 2 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°C で 60 分間インキュベートしたとき、PEG₂₀₀₀-C-DMG の残存率はそれぞれ 101 及び 98% であった。またヒトの肝ミクロソーム及び S9 画分中では少なくとも 6 種類の O-脱テトラデシル化体が検出された (CTD 4.2.2.4-8: QPS-31 9N-1305 試験)。

CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4、CYP3A5) 発現ミクロソームに本薬 0.745 若しくは 7.45 $\mu\text{mol/L}$ 、又は PEG₂₀₀₀-C-DMG 3.60 若しくは 36.0 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、本薬の残存率はいずれの分子種においても 90% 以上、PEG₂₀₀₀-C-DMG の残存率はいずれの分子種においても 80% 以上であり、ほとんど代謝されなかった。CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4) 発現スーパーソームに DLin-MC3-DMA 20 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、DLin-MC3-DMA の残存率は、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 ではそれぞれ、89.4、88.1、94.8、99.6 及び 73.9%、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP2D6 ではいずれも 100% であったことから、DLin-MC3-DMA は CYP3A4 により軽度に代謝された (CTD 4.2.2.4-7、CTD 4.2.2.4-9、CTD 4.2.2.4-10)。

CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 及び CYP3A5 の基質⁴³⁾を用いて、ヒト肝ミクロソーム中の各 CYP 分子種に対する本薬 (0~74.5 $\mu\text{mol/L}$) の阻害活性を検討した結果、本薬は CYP2B6 を阻害 (IC_{50} : 45.3 $\mu\text{mol/L}$) した。また、同様に各分子種の時間依存的阻害を検討した結果、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP2C19 を阻害した (IC_{50} : 4.85、60.3 及び 27.1 $\mu\text{mol/L}$) (CTD 4.2.2.4-20)。

CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 及び CYP3A5 の基質⁴³⁾を用いて、ヒト肝ミクロソーム中の各 CYP 分子種に対する DLin-MC3-DMA (0~30 $\mu\text{mol/L}$) の阻害活性を検討した結果、DLin-MC3-DMA の各 CYP 分子種に対する明確な阻害作用は認められなかった (CTD 4.2.2.4-12、CTD 4.2.2.4-20)。

CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 及び CYP3A5 の基質⁴⁴⁾を用いて、ヒト肝ミクロソーム中の各 CYP 分子種に対する PEG₂₀₀₀-C-DMG (0~150 $\mu\text{mol/L}$) の阻害活性を検討した結果、各 CYP 分子種に対する明確な阻害作用は認められなかった。また、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 及び CYP3A5 の基質⁴³⁾を用いて、ヒト肝ミクロソーム中の各 CYP 分子種に対する PEG₂₀₀₀-C-DMG (0~150 $\mu\text{mol/L}$) の各分子種の時間依存的阻害を検討した結果、すべての分子種を阻害し、 IC_{50} 値はそれぞれ 27.0、56.9、23.8、53.9、35.2、21.4、29.8 及び 17.7 $\mu\text{mol/L}$ であった (CTD 4.2.2.4-13、CTD 4.2.2.4-20)。

ヒト肝細胞に本薬 (0.041~20.5 $\mu\text{mol/L}$)、DLin-MC3-DMA (1~30 $\mu\text{mol/L}$) 又は PEG₂₀₀₀-C-DMG (0.151~75 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導能を検討したとき、これら

43) CYP1A2: phenacetin、CYP2B6: bupropion、CYP2C8: paclitaxel、CYP2C9: diclofenac、CYP2C19: S-mephenytoin、CYP2D6: dextromethorphan、CYP3A4 及び CYP3A5: testosterone 及び midazolam

44) CYP1A2: phenacetin、CYP2A6: coumarin、CYP2B6: bupropion、CYP2C8: amodiaquine、CYP2C9: tolbutamide、CYP2C19: S-mephenytoin、CYP2D6: dextromethorphan、CYP3A4 及び CYP3A5: testosterone 及び midazolam

の代謝酵素に対する明確な誘導作用は認められなかった（CTD 4.2.2.4-15、CTD 4.2.2.4-16、CTD 4.2.2.4-17）。

ヒト P-gp、BCRP 又は BSEP を発現させた膜小胞に、本薬（1～10 $\mu\text{mol/L}$ ）又は PEG₂₀₀₀-C-DMG（1～10 $\mu\text{mol/L}$ ）を添加したとき、本薬及び PEG₂₀₀₀-C-DMG はこれらの基質とならなかった。また、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OCT1 又は OCT2 を発現させた CHO 細胞、OAT3 を発現させた HEK293 細胞、若しくは MATE1 又は MATE-2K を発現させた MDCK II 細胞に本薬（1～10 $\mu\text{mol/L}$ ）、DLin-MC3-DMA（0.5～3 $\mu\text{mol/L}$ ）又は PEG₂₀₀₀-C-DMG（1～10 $\mu\text{mol/L}$ ）を添加したとき、本薬、DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG はこれらの基質とならなかった。ヒト P-gp、BCRP 又は BSEP を発現させた膜小胞、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OCT1 又は OCT2 を発現させた CHO 細胞、OAT3 を発現させた HEK293 細胞、若しくは MATE1 又は MATE-2K を発現させた MDCK II 細胞に対する特異的基質⁴⁵⁾を用いて、本薬、DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG の各輸送体に対する阻害能を検討した結果、本薬、DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG はこれらの薬物トランスポーターの輸送活性に影響を及ぼさなかった（CTD 4.2.2.6-1）。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 外国人を対象とした海外第 I 相試験（参考 CTD 5.3.3.1-1: 001 試験）

外国人健康成人（薬物動態評価例数: 17 例）を対象に、本剤 0.01、0.05、0.15、0.3 又は 0.5 mg/kg を単回静脈内投与（投与時間: 60 分間）したとき、血漿中パチシランの薬物動態パラメータは表 20 のとおりであり、 C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ は概ね用量に比例して増加した。血漿中パチシラン濃度推移は二相性を示した。第 1 分布相においては、本剤注入終了時点で C_{max} に到達した後、急速に減少した。これは、本剤が血漿から肝臓に取り込まれ分布したことによると申請者は説明している。第 2 分布相は、本剤注入後 24 時間以内に緩徐に消失した。本剤 0.05mg/kg 群において CL が高値を示しており、当該理由について、3 例中 1 例の被験者における CL が高値（61.7 mL/h/kg）を示したことに起因しており、当該被験者において CL が高値を示した理由は不明であると申請者はと説明している。また、0.05、0.15 及び 0.3 mg/kg 投与時の本剤投与 96 時間後におけるパチシランの尿中排泄率⁴⁶⁾は 1%未満であった。抗 PEG₂₀₀₀-C-DMG 抗体は検出されなかった。

表 20 外国人健康成人に本剤を単回静脈内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	例 数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{\text{max}2}$ ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h) ^{a)}	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2\alpha}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	CL (mL/h/kg)
0.01	3	0.119 ± 0.0707	0.00693、0.0238	1.08	0.889、4.40	1.19、0.224	71.4、70.8	11.3、2.27
0.05	3	0.450 ± 0.104	0.0189 ± 0.0127	1.00	2.47 ± 1.77	0.398 ± 0.162	50.5 ± 8.93	31.7 ± 26.5
0.15	3	2.47 ± 0.936	0.153 ± 0.0994	1.08	23.3 ± 14.6	2.32 ± 0.205	56.9 ± 13.6	9.94 ± 8.69
0.3	3	5.49 ± 0.783	0.412 ± 0.315	1.00	61.7 ± 49.8	1.29 ± 0.755	52.2 ± 7.78	9.35 ± 9.37
0.5	1	8.79	0.606	2.20	94.0	1.68	58.5	5.32

平均値 ± 標準偏差、2 例以下の場合は個別値を記載

a) 中央値

6.2.2.2 日本人を対象とした海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-2: 005 試験）

日本人健康成人（薬物動態評価例数: 9 例）を対象に、本剤 0.05、0.15 又は 0.3 mg/kg を単回静脈内投与（投与時間: 70 分間）したとき、血漿中本薬、DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG の薬物動態パラメータは表 21 のとおりであり、 C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ は概ね用量に比例して増加した。血漿中パチシラン濃度

45) P-gp: N-methyl quinidine、BCRP 及び OATP1B1: Estrone-3-sulfate、BSEP: taurocholate、OATP1B3: fluo-3、OAT1: tenofovir、OAT3: methotrexate、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE-2K: metformin

46) $100 \times (\text{投与 96 時間後における尿中累積本薬量}) / \text{本薬の投与量}$

推移は二相性を示した。本剤 0.15 mg/kg 群において CL が高値を示しており、当該理由について、3 例中 1 例の被験者における CL が高値 (39.9 mL/h/kg) を示したことに起因しており、当該被験者において CL が高値を示した理由は不明であると申請者は説明している。0.05、0.15 及び 0.3 mg/kg 投与時の本剤投与 96 時間後におけるパチシランの尿中排泄率⁴⁶⁾は 1%未満であった。12 例中 2 例に抗 PEG₂₀₀₀-C-DMG 抗体が検出され、血漿中パチシラン濃度は抗 PEG₂₀₀₀-C-DMG 抗体陰性例と比較して低値を示した。

表 21 日本人健康成人に本剤を単回静脈内投与したときの血漿中パチシラン、DLin-MC3-DMA、PEG₂₀₀₀-C-DMG の薬物動態パラメータ

測定対象	投与量 (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)	C _{max2} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2α} (h)	t _{1/2β} (h)	CL (mL/h/kg)
本薬	0.05	0.439 ± 0.301	0.110 ± 0.108	1.27	24.0、14.0 ^{b)}	0.173、0.390 ^{b)}	52.0、58.0 ^{b)}	2.09、3.58 ^{b)}
	0.15	1.79 ± 0.658	0.229 ± 0.185	1.18	31.9 ± 27.2	0.349 ± 0.0644	53.7 ± 4.87	15.6 ± 21.1
	0.3	5.08 ± 0.639	0.910 ± 0.369	1.18	157 ± 49.2	0.555 ± 0.175	75.4 ± 8.99	2.06 ± 0.731
DLin-MC3-DMA	0.05	3.40 ± 2.24	1.03 ± 0.619	1.18	143 ± 38.8	0.651 ± 0.0403	1175 ± 123	2.31 ± 0.659
	0.15	14.8 ± 5.66	2.52 ± 1.18	1.25	389 ± 153	0.691 ± 0.209	1282 ± 235	2.78 ± 1.40
	0.3	35.3 ± 1.74	5.92 ± 0.648	1.18	1040 ± 150	0.632 ± 0.0343	1788 ± 583	1.83 ± 0.250
PEG ₂₀₀₀ -C-DMG	0.05	0.625 ± 0.412	0.144、0.509 ^{b)}	1.18	19.8 ± 2.96	0.662、2.46 ^{b)}	109 ± 15.7	1.87 ± 0.289
	0.15	1.85 ± 0.566	1.76 ^{c)}	1.25	58.9 ± 10.6	6.61	178 ± 47.1	1.89 ± 0.339
	0.3	3.80 ± 0.127	3.72 ± 0.215	5.17	121 ± 14.3		200 ± 56.0	1.82 ± 0.228

平均値 ± 標準偏差、3 例/群、2 例以下の場合は個別値を記載

a) 中央値、b) 2 例、c) 1 例

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 海外第Ⅱ相試験

外国人 hATTR 患者（薬物動態評価例数: 29 例）を対象に、本剤 0.01、0.05、0.15 又は 0.3 mg/kg を 4 週に 1 回、若しくは本剤 0.3 mg/kg を 3 週に 1 回反復静脈内投与（投与時間: 60 分間）したとき、血漿中パチシランの薬物動態パラメータは表 22 のとおりであった。29 例中 2 例に抗 PEG₂₀₀₀-C-DMG 抗体が検出されたが、血漿中パチシラン濃度は抗 PEG₂₀₀₀-C-DMG 抗体陰性例と同程度であった（CTD 5.3.4.2-1: 002 試験）。

表 22 外国人 hATTR 患者に本剤を反復静脈内投与したときの血漿中パチシランの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (µg/mL)	C _{max2} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2α} (h)	t _{1/2β} (h)	V _{ss} (L/kg)	CL (mL/h/kg)
0.01	4	0.145 ± 0.0234	0.0220 ± 0.0152 ^{b)}	1.10	3.77 ± 3.63 ^{b)}	1.26 ± 0.382 ^{b)}	59.5 ± 59.3 ^{b)}	0.169 ± 0.0920 ^{b)}	16.3 ± 24.8 ^{b)}
0.05	3	0.672 ± 0.473	0.0752、0.127 ^{c)}	1.17	9.79 ± 10.8	1.14、1.10 ^{c)}	39.6 ± 34.8	0.279 ± 0.0896	123 ± 205
0.15	3	2.56 ± 2.95	0.154 ± 0.0737	1.15	14.1、21.1 ^{c)}	1.03 ± 0.324	42.5、61.9 ^{c)}	0.403、0.452 ^{c)}	10.6、7.10 ^{c)}
0.3/4 週	7	6.05 ± 1.33	0.369 ± 0.263 ^{d)}	1.08	53.9 ± 35.9	0.947 ± 0.413 ^{d)}	48.0 ± 23.7	0.360 ± 0.197	8.51 ± 6.06
0.3/3 週	12	4.54 ± 1.36	0.241 ± 0.228 ^{e)}	1.32	42.8 ± 34.2	1.22 ± 0.540 ^{e)}	59.3 ± 17.2 ^{f)}	0.588 ± 0.305	13.0 ± 10.5

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値、b) 3 例、c) 2 例、d) 6 例、e) 10 例

外国人 hATTR 患者（薬物動態評価例数: 27 例）を対象に、本剤 0.3 mg/kg を 3 週に 1 回反復静脈内投与（投与時間: 70 分間）したとき、血漿中本薬、DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG の薬物動態パラメータは表 23 のとおりであった。各測定時点における本薬の C_{max} 及び C_{trough} から、本剤は投与 24 週目までに定常状態に達することが示唆された。また、血漿中本薬、DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG 濃度推移は図 2～4 のとおりであり、本薬及び DLin-MC3-DMA の血漿中濃度推移は二相性を示した。投与 27 例中 1 例に抗 PEG₂₀₀₀-C-DMG 抗体が検出されたが、血漿中パチシラン濃度は抗 PEG₂₀₀₀-C-DMG 抗体陰性例と同程度であった（CTD 5.3.5.2-1: 003 試験）。

表 23 外国人 hATTR 患者に本剤を反復静脈内投与したときの血漿中パチシラン、DLin-MC3-DMA、PEG₂₀₀₀-C-DMG の薬物動態パラメータ

測定対象	評価時点	例数	C _{max} (μg/mL)	C _{max2} (μg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _T (μg・h/mL)	C _{trough} (μg/mL)
本薬	初回投与	27	4.10 ± 1.28	0.367 ± 0.300 ^{b)}	1.25	57.5 ± 57.4 ^{c)}	0.0065 ± 0.00281
	12 回目投与	27	6.12 ± 1.69 ^{c)}	0.781 ± 0.492 ^{c)}	1.23 ^{c)}	—	0.0211 ± 0.0377 ^{c)}
	36 回目投与	27	7.15 ± 2.14 ^{d)}	1.57 ± 2.04 ^{b)}	1.30 ^{d)}	184 ± 159 ^{e)}	0.0210 ± 0.0442 ^{d)}
DLin-MC3-DMA	初回投与	27	42.5 ± 13.1	7.94 ± 2.30 ^{f)}	1.25	796 ± 292 ^{d)}	0.623 ± 1.10
	12 回目投与	27	41.1 ± 9.25 ^{c)}	9.65 ± 2.49 ^{e)}	1.23 ^{c)}	—	1.50 ± 0.367 ^{c)}
	36 回目投与	27	40.2 ± 11.5 ^{d)}	9.90 ± 4.10 ^{g)}	1.30 ^{d)}	1400 ± 514 ^{e)}	1.75 ± 0.698 ^{d)}
PEG ₂₀₀₀ -C-DMG ^{h)}	初回投与	27	5.07 ± 1.31	—	1.27	179 ± 168 ^{d)}	0.0179 ± 0.00692
	12 回目投与	27	4.84 ± 1.42 ^{c)}	—	1.30 ^{c)}	—	0.0296 ± 0.00850 ^{c)}
	36 回目投与	27	4.22 ± 1.22 ^{d)}	—	1.30 ^{d)}	145 ± 64.7	0.0236 ± 0.00930 ^{d)}

平均値±標準偏差

a) 中央値、b) 23 例、c) 25 例、d) 26 例、e) 24 例、f) 15 例、g) 22 例

h) C_{max2} については二相性の推移を示していないため算出していない

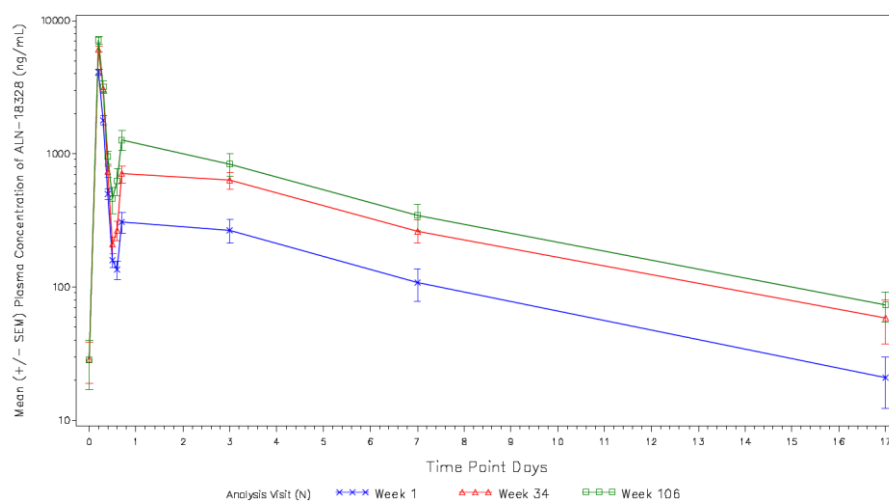


図 2 外国人 hATTR 患者に本剤を反復静脈内投与したときの血漿中本薬濃度推移

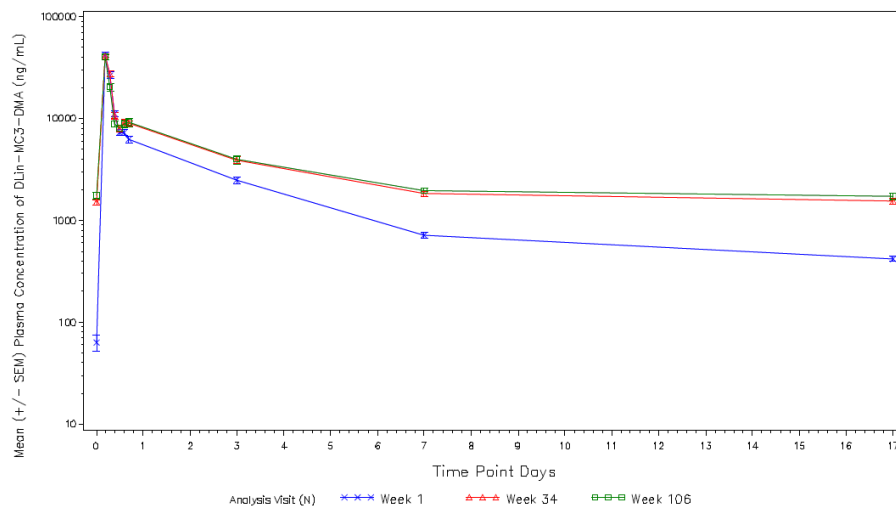


図 3 外国人 hATTR 患者に本剤を反復静脈内投与したときの血漿中 DLin-MC3-DMA 濃度推移

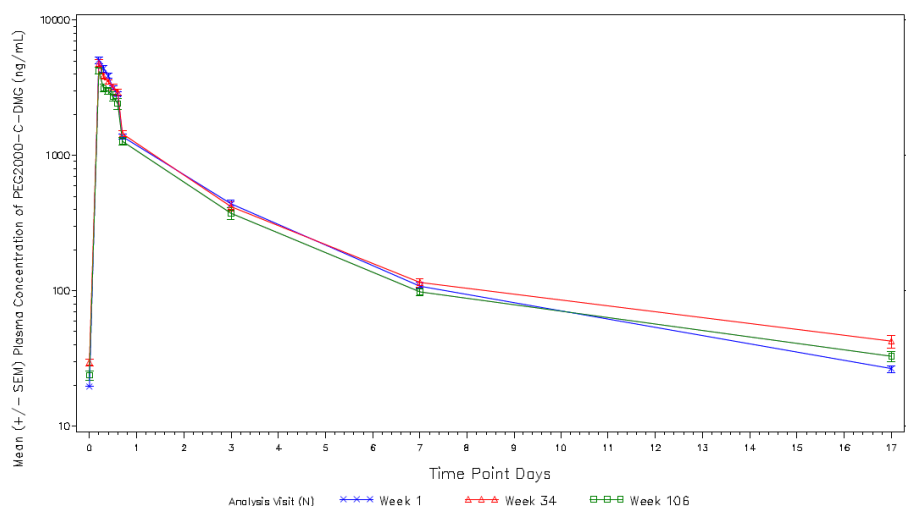


図4 外国人 hATTR 患者に本剤を反復静脈内投与したときの血漿中 PEG₂₀₀₀-C-DMG 濃度推移

6.2.3.3 国際共同第Ⅲ試験（CTD 5.3.5.1-1: 004 試験）

日本人又は外国人 TTR-FAP 患者（薬物動態評価例数: 147 例）を対象に、本剤 0.3 mg/kg を 3 週に 1 回反復静脈内投与（投与時間: 70 分間）したとき、定常状態における血漿中パチシランの C_{max} 、 C_p , 30min 及び C_{trough} は、それぞれ 6.48 ± 2.22 、 4.97 ± 1.59 及び 0.0241 ± 0.132 µg/mL であった。

各時点における血清中 TTR 濃度のベースラインからの減少率は表 24 のとおりであり、日本人及び外国人における本剤投与 18 カ月時点での血清中 TTR 濃度のベースラインからの減少率は、それぞれ 87.4 ± 8.40 及び $84.2 \pm 17.1\%$ であった。

表 24 日本人及び外国人 TTR-FAP 患者に本剤を反復静脈内投与したときの血清中 TTR 濃度のベースラインからの減少率

測定時点	本剤群		プラセボ群	
評価時点	例数	ベースラインからの減少率	例数	ベースラインからの減少率
投与後 21 日	141	73.5 ± 19.2	76	9.3 ± 18.8
投与後 126 日	137	73.7 ± 22.0	71	5.4 ± 28.9
投与後 252 日	138	76.9 ± 18.1	63	3.8 ± 28.3
投与後 253～272 日	141	82.6 ± 16.1	66	1.5 ± 36.3
投与後 252 日	138	76.1 ± 21.1	61	6.1 ± 30.9
投与後 399 日	134	78.5 ± 15.3	51	6.1 ± 27.6
投与後 546 日	133	76.9 ± 21.3	49	9.5 ± 21.7
投与後 553～560 日	130	84.3 ± 16.8	47	4.8 ± 23.2
投与後 567 日	86	77.7 ± 25.0	36	14.6 ± 21.9

平均値±標準偏差

6.2.4 PPK 解析（参考 CTD 5.3.3.5.1）

日本人健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.1-2: 005 試験）、外国人健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.1-1: 001 試験）、外国人 hATTR 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.4.2-1: 002 試験、CTD 5.3.5.2-1: 003 試験）、日本人及び外国人 TTR-FAP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 004 試験）から得られた本剤 0.01～0.5 mg/kg を単回静脈内投与又は 3 週若しくは 4 週ごとに反復静脈内したときの血漿中パチシラン濃度データ（199 例、4677 点）を用いて PPK 解析が実施された。その結果、3-コンパートメントモデルにより記述された。また、共変量として、年齢、性別、体重、バッチスケール（■、■ 及び ■ kg）、抗 PEG₂₀₀₀-C-DMG 抗体、CYP3A4 阻害剤又は誘導剤の併用有無、eGFR 並びに被験者群（健康成人及び hATTR 患者）⁴⁷⁾、人種（白人及び白人以外）、肝機

47) TTR-FAP 患者は hATTR に含まれる。

能（NCI-ODWG classification））について検討した結果、CL12（本剤が第 I 相において血漿中から肝臓中分布するときのクリアランス）に対して体重及び被験者群、CL20（本剤が肝臓中から消失するときのクリアランス）に対して人種、V1 に対して体重、Frel に対して ■ kg プロセス製剤が統計学的に有意な共変量であった。

6.2.5 PK/PD 解析（参考 CTD 5.3.3.5-3）

日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-2: 005 試験）、外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1: 001 試験）、外国人 hATTR 患者を対象とした海外第 II 相試験（CTD 5.3.4.2-1: 002 試験、CTD 5.3.5.2-1: 003 試験）、日本人及び外国人 TTR-FAP 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1-1: 004 試験）から構築された PPK 解析により推定された PK パラメータを用いて PK/PD 解析が実施された。PK/PD モデルは間接反応モデルにより記述され、定常状態における平均血漿中本薬濃度と血清中 TTR 濃度のベースラインからの変化率は相関し、平均血漿中本薬濃度の上昇に伴い、ベースラインからの血清中 TTR 濃度変化率が減少した。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 薬物動態の民族差について

機構は、本剤の薬物動態に民族差がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬はエキソヌクレアーゼ及びエンドヌクレアーゼにより個々のヌクレオチドに代謝され、ヒトにおいてこれらのヌクレアーゼに関する民族差は報告されていないこと、主要な添加剤である DLin-MC3-DMA は CYP3A4 の基質であるものの、主要な代謝経路ではなく（6.2.1）、主要な代謝経路は加水分解と考えられることから、全身曝露に民族差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、標的組織である肝臓への移行について、日本人（CTD 5.3.3.1-2: 005 試験）及び外国人（参考 CTD 5.3.3.1-1: 001 試験）健康成人を対象とした第 I 相試験において、本剤を投与した際の本剤投与後 28 日の血清中 TTR のベースラインからの減少率（平均値±標準偏差）は、プラセボ、0.05、0.15、0.30 mg/kg を静脈内投与した際に、それぞれ日本人で 7.5 ± 8.24 、 8.2 ± 8.95 、 40.7 ± 22.66 、 63.3 ± 8.95 、外国人で -0.9 ± 7.39 、 20.2 ± 16.82 、 55.4 ± 13.40 、 66.7 ± 6.31 であり、大きな差異は認められなかったことから、本剤の薬物動態に民族差が認められ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、日本人及び外国人 TTR-FAP 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1-1: 004 試験）において本剤 0.3 mg/kg を 3 週に 1 回反復静脈内投与したときの定常状態における血漿中本薬、DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG の薬物動態パラメータは表 25 のとおりであり、全体集団と日本人において明確な差異は認められなかったことから、本剤投与時の薬物動態に明確な民族差は認められないと考えることを説明した。

表 25 日本人及び外国人 FAP 患者に本剤を反復静脈内投与したときの血漿中本薬、DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG の薬物動態パラメータ

測定対象	民族	例数	C _{max, ss} (µg/mL)	C _{30min, ss} (µg/mL)	C _{trough, ss} (µg/mL)
本薬	全体集団	141	$6.48 \pm 2.22^a)$	4.97 ± 1.59	0.0241 ± 0.132
	日本人	6	$7.12 \pm 1.14^b)$	5.39 ± 1.35	0.00776 ± 0.00464
DLin-MC3-DMA	全体集団	141	$36.9 \pm 11.7^a)$	30.9 ± 9.46	1.37 ± 0.456
	日本人	6	$40.9 \pm 8.45^b)$	32.4 ± 7.13	1.25 ± 0.209
PEG ₂₀₀₀ -C-DMG	全体集団	141	$4.07 \pm 1.08^a)$	3.64 ± 0.921	0.0295 ± 0.0128
	日本人	6	$4.59 \pm 0.960^b)$	3.82 ± 0.833	0.0354 ± 0.00881

平均値±標準偏差

a) 135 例、b) 5 例

機構は、以上について了承した。

6.R.2 肝機能障害患者における薬物動態について

機構は、本剤は肝臓に送達され、エンドソームにより肝細胞内に取り込まれ、薬効を示す製剤であることから（4.R.1 参照）、肝機能障害患者における薬物動態について説明した上で、肝機能障害患者における注意喚起の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 004 試験）において、肝機能正常患者と、軽度肝機能障害患者に本剤 0.3 mg/kg を 3 週に 1 回反復静脈内投与したときの定常状態における血漿中本薬、DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG の薬物動態パラメータは表 26 のとおりであり、明確な差異は認められなかったことを説明した。

表 26 肝機能正常及び軽度肝機能障害患者に本剤を反復静脈内投与したときの血漿中本薬、DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG の薬物動態パラメータ

測定対象	肝機能障害の程度 ^{a)}	例数	C _{max, ss} (µg/mL)	C _{30min, ss} (µg/mL)	C _{trough, ss} (µg/mL)
本薬	正常	133	6.57 ± 2.23 ^{b)}	5.01 ± 1.61	0.0254 ± 0.135
	軽度	8	4.63 ± 1.14 ^{c)}	4.38 ± 1.23	0.0183 ± 0.00204
DLin-MC3-DMA	正常	133	37.5 ± 11.5 ^{b)}	31.3 ± 9.52	1.40 ± 0.451
	軽度	8	24.6 ± 7.08 ^{c)}	25.0 ± 6.40	0.932 ± 0.276
PEG ₂₀₀₀ -C-DMG	正常	133	4.13 ± 1.07 ^{b)}	3.70 ± 0.910	0.0297 ± 0.0131
	軽度	8	2.87 ± 0.467 ^{c)}	2.72 ± 0.551	0.0261 ± 0.00377

平均値±標準偏差

a) 総ビリルビン濃度及び AST が基準範囲上限以下の場合を正常肝機能患者、総ビリルビン濃度が基準範囲上限以下かつ AST が基準範囲上限を超える場合を軽度肝機能障害患者と定義された。

b) 129 例、c) 6 例

また申請者は、004 試験において、肝機能正常患者及び軽度肝機能障害患者（それぞれ 138 及び 9 例）に本剤を投与したときの血清中 TTR 濃度のベースラインからの減少率はそれぞれ 78.0 及び 71.4%と大きく異ならず、正常及び軽度肝機能障害患者に本剤を投与したときの有害事象の発現割合はそれぞれ 97.1 及び 88.9%であり、そのうち重篤な有害事象の発現割合は 36.2 及び 33.3%であったことから、肝機能障害の有無により薬力学及び安全性に差異は認められなかったことを説明した。

なお申請者は、中等度以上の肝機能障害患者における本剤投与時の有効性、安全性及び薬物動態は検討されていないものの、本剤の各構成成分の代謝経路、肝機能正常患者及び軽度肝機能障害患者における試験成績等を踏まえると、これらの患者においても本剤の薬物動態及び安全性は大きく異ならないと考えることから、肝機能障害患者に対する注意喚起等は不要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、中等度以上の肝機能障害患者における安全性については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

6.R.4 腎機能障害患者における薬物動態について

機構は、腎機能障害患者における薬物動態について説明した上で、腎機能障害患者における注意喚起の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、TTR-FAP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 004 試験）において本剤 0.3 mg/kg を 3 週に 1 回反復静脈内投与したときの定常状態における血漿中本薬、DLin-MC3-DMA 及び P

EG₂₀₀₀-C-DMG の薬物動態パラメータは表 27 のとおりであり、明確な差異は認められなかったことを説明した。

表 27 腎機能正常及び軽度腎機能患者に本剤を反復静脈内投与したときの血漿中本薬、DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG の薬物動態パラメータ

測定対象	腎機能障害の程度 ^{a)}	例数	C _{max, ss} (µg/mL)	C _{30min, ss} (µg/mL)	C _{trough, ss} (µg/mL)
本薬	正常	100	6.50 ± 2.16 ^{b)}	5.00 ± 1.56	0.0139 ± 0.0235
	軽度	27	6.59 ± 2.44 ^{c)}	5.13 ± 1.84	0.0684 ± 0.297
	中等度	14	6.12 ± 2.41 ^{d)}	4.43 ± 1.21	0.0114 ± 0.0231
DLin-MC3-DMA	正常	100	37.8 ± 11.4 ^{b)}	31.3 ± 9.76	1.41 ± 0.438
	軽度	27	36.5 ± 13.0 ^{c)}	30.7 ± 10.2	1.30 ± 0.560
	中等度	14	31.2 ± 9.90 ^{d)}	28.8 ± 4.86	1.28 ± 0.348
PEG ₂₀₀₀ -C-DMG	正常	100	4.14 ± 1.08 ^{b)}	3.69 ± 0.898	0.0283 ± 0.00960
	軽度	27	4.07 ± 1.13 ^{c)}	3.71 ± 1.08	0.0324 ± 0.0213
	中等度	14	3.63 ± 0.972 ^{d)}	3.16 ± 0.632	0.0326 ± 0.0105

平均値±標準偏差

a) eGFR ≥ 90 mL/min/1.73m² の場合を正常腎機能患者、60 ≤ eGFR < 90 mL/min/1.73m² の場合を軽度腎機能障害患者、30 ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73m² の場合を中等度腎機能患者と定義された。

b) 96 例、c) 26 例、d) 13 例

その上で申請者は、腎機能正常患者、軽度及び中等度腎機能障害患者（それぞれ 104、28 及び 16 例）に本剤を投与したときの血清中 TTR 濃度のベースラインからの減少率はそれぞれ 76.8、79.2 及び 80.1% と同程度であり、腎機能正常患者、軽度及び中等度腎機能障害患者に本剤を投与したときの有害事象の発現割合はそれぞれ 96.2、100 及び 93.8%、そのうち重篤な有害事象の発現割合は 41.3、25.0 及び 25.0% であったことから、腎機能障害の有無及び程度により、薬力学及び安全性に明確な差異は認められなかったことを説明した。

なお申請者は、重度の腎機能障害患者における本剤投与時の有効性、安全性及び薬物動態は検討されていないものの、これらの患者においても本剤の薬物動態及び安全性は大きく異ならないと考えることから、腎機能障害患者に対する注意喚起等は不要と考えることを説明した。

機構は、以上について了承した。

6.R.5 QT/QTc 間隔延長作用について

機構は、QT/QTc 間隔延長リスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の検討結果等から、本剤による QT/QTc 間隔延長リスクは高くないと考えたことから、「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可能性に関する臨床的評価について」（平成 21 年 10 月 23 日付け薬食審査発 1023 第 1 号）に基づく QT/QTc 評価試験の実施は不要と考えたことを説明した。

- 非臨床における検討として、オリゴヌクレオチドは hERG の内孔に入らないと考えられること等から、hERG チャンネルに対する作用は検討不要と考えられ（3.R.2.2 参照）、心室の脱分極及び再分極に影響を及ぼさないと考えられること。
- サルを用いた安全性薬理試験において、心拍数の増加が認められたものの（表 6）、検討した最高用量である 6 mg/kg までの用量において、QTcF 間隔の延長は認められなかったこと。
- 外国人を対象とした海外第 II 相試験（CTD 5.3.4.2-1: 002 試験）において、ベースラインから 60 msec を超える QTcF 間隔の延長が認められたものの、本剤ではなく罹患していた心疾患に起因すると考えられること。

また申請者は、上記及び本剤の開発後期の以下の試験成績も踏まえ、本剤の QT/QTc 間隔延長リスクが臨床で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。

- 国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-1: 004 試験）において、QTcF 間隔が最大となる時点の絶対値が 500 ms を超えた患者及びベースラインからの最大変化量が 60 ms を超えた患者の割合は本剤群とプラセボ群で同程度であり、また QTc 間隔と本薬の血漿中濃度との間に相関は認められなかった（表 28）。

表 28 004 試験における QTcF 間隔のカテゴリカル解析結果

		プラセボ群	本剤群
評価例数		77	148
QTcF 間隔の最大値(ms)	>450	56 (72.7)	76 (51.4)
	>480	28 (36.4)	47 (31.8)
	>500	18 (23.4)	33 (22.3)
QTcF 間隔のベースラインからの変化量(ms)	>30	22(28.6)	22 (18.2)
	>60	4 (5.2)	5 (3.4)

発現例数（発現割合（％））

- 国際共同試験における QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象⁴⁸⁾の発現状況は表 29 のとおりであり、プラセボ群と本剤群で明確な差異は認められなかった。

表 29 QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象の発現状況

	004 試験		006 試験
	プラセボ群	本剤群	
評価例数	77	148	211
すべての有害事象	75 (97.4)	143 (96.6)	65 (30.8)
重篤な有害事象	28 (36.4)	42 (28.4)	61 (28.9)
失神	8 (10.4)	3 (2.0)	10 (4.7)
心停止	1 (1.3)	2 (1.4)	4 (1.9)
意識消失	1 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.5)
心突然死	0	1 (0.7)	0
心室細動	0	1 (0.7)	0
心肺停止	1 (1.3)	0	0
心電図 QT 延長	1 (1.3)	0	0
心室性頻脈	2 (2.6)	0	0
心室性不整脈	0	0	1 (0.5)

発現例数（発現割合（％））

機構は、以上について了承した。

6.R.6 抗薬物抗体について

機構は、本剤投与時に本薬及び各添加剤に対する抗体発現の有無について説明した上で、抗体発現が本剤の有効性、安全性及び薬物動態に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、他の製剤においても粒子表面に露出している PEG に対する抗体の検出が報告されている（Open Conference Proceedings Journal 2011; 2: 104-7）ことから、本剤投与時における抗 PEG₂₀₀₀-C-DM G 抗体が発現する可能性があること、本薬については、循環血中では大部分が LNP に封入されていること、ヌシネルセンナトリウム等、抗体発現が知られているオリゴヌクレオチドとは異なり、非天然の修飾されたヌクレオチドの割合が低いことを踏まえ、抗本薬抗体が発現する可能性は低いと考えることを説明した。

48) MedDRA SMQ 「トルサード ド ポアント／QT 延長」に該当する事象

その上で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 004 試験）の本剤投与群において、抗 PEG₂₀₀₀-C-DMG 抗体陽性患者が 148 例中 6 例に認められ、抗 PEG₂₀₀₀-C-DMG 抗体陽性及び陰性患者における薬物動態パラメータは表 30 のとおりであり、大きな差異はなかったことを説明した。

表 30 抗 PEG₂₀₀₀-C-DMG 抗体陽性及び陰性例に本剤を反復静脈内投与したときの血漿中本薬、DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG の薬物動態パラメータ

測定対象	抗 PEG ₂₀₀₀ -C-DMG 抗体	例数	C _{max, ss} (µg/mL)	C _{30min, ss} (µg/mL)	C _{trough, ss} (µg/mL)
本薬	陽性	6	6.08 ± 2.17	4.41 ± 0.806	0.0047 ± 0.0075
	陰性	135	6.50 ± 2.23 ^{a)}	4.99 ± 1.61	0.0249 ± 0.134
DLin-MC3-DMA	陽性	6	31.8 ± 11.5	24.2 ± 3.61	1.05 ± 0.344
	陰性	135	37.2 ± 11.7 ^{a)}	31.2 ± 9.54	1.39 ± 0.456
PEG ₂₀₀₀ -C-DMG	陽性	6	3.38 ± 1.48	2.97 ± 0.624	0.232 ± 0.0041
	陰性	135	4.11 ± 1.05 ^{a)}	3.67 ± 0.922	0.0298 ± 0.0129

平均値±標準偏差

a) 129 例

また申請者は、有効性について、主要評価項目である 18 カ月時点での本剤群における mNIS+7 スコア⁴⁹⁾ のベースラインからの変化量は、抗 PEG₂₀₀₀-C-DMG 抗体陽性例及び陰性例（それぞれ 6 例、129 例）においてそれぞれ-30.85 及び-32.32 と同程度であり、安全性について、有害事象の発現状況は抗 PEG₂₀₀₀-C-DMG 抗体陽性例及び陰性例において差異はなく、抗 PEG₂₀₀₀-C-DMG 抗体に関連する有害事象は認めなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤投与時における抗 PEG₂₀₀₀-C-DMG 抗体の発現が本剤の有効性、安全性及び薬物動態に及ぼす影響は小さく、添付文書において抗 PEG₂₀₀₀-C-DMG 抗体に関する注意喚起を行う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。

6.R.7 薬物動態学的相互作用について

機構は、本剤の薬物動態学的相互作用について説明するように申請者に求めた。

申請者は、以下の理由から、本剤投与時に臨床的に問題となるような薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低く、特段の注意喚起は不要と考えることを説明した。

- 本薬は CYP2B6 に対する直接阻害作用を有するが、本薬の CYP2B6 に対する IC₅₀ は 45.3 µmol/L であり、本剤 0.3 mg/kg 投与時の定常状態における C_{max} (0.530 µmol/L⁵⁰⁾) を大きく上回ることから、本薬が CYP2B6 の活性に対して臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いと考える。

49) TTR-FAP 患者の神経障害の進行をモニタリングするために開発された評価指標であり、運動機能、触圧覚及び温痛覚、腱反射、神経伝導検査、体位性血圧から構成される。それぞれの項目は以下の通りスコア化され、それぞれを合計したスコア（0～304 ポイント）が高いほど疾患の進行を示す。

- 運動機能：下肢、上肢及び躯幹の 48 筋肉群並びに脳神経をそれぞれ 0（正常）、1（25%低下）、2（50%低下）、3（75%低下）及び 4（麻痺）で評価する。
- 定量的感覚検査：最大 10 カ所の解剖学的部位の体表面積当たりの触圧覚及び温痛覚を振動覚検査装置により測定し、0（95 パーセンタイル未満）、1（95～99 パーセンタイル未満）及び 2（99 パーセンタイル以上）で評価する。
- 腱反射：10 の腱反射を 0（正常）、1 及び 2 で評価し、合計スコアを 2 倍する。
- 神経伝導検査：尺骨 CMAP、尺骨 SNAP、腓腹 SNAP、脛骨 CMAP 及び腓骨 CMAP について、0（5 パーセンタイル超）、1（1 パーセンタイル超 5 パーセンタイル以下）及び 2（1 パーセンタイル以下）で評価する。
- 体位性血圧：体位性血圧の起立時の変動を測定し、0（20 mmHg 未満）、1（血圧低下 20 mmHg 以上 30 mmHg 未満）及び 2（血圧低下 30 mmHg 以上）で評価する。

50) 日本人及び外国人 TTR-FAP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 004 試験）において、本剤 0.3 mg/kg を 3 週に 1 回反復経口投与したときの定常状態における日本人の非結合形及び結合形の C_{max}

- 本薬は CYP2B6、CYP2C9 及び CYP2C19 に対する時間依存的阻害作用を有するが、本薬の CYP2B6、CYP2C9 及び CYP2C19 阻害に対する IC₅₀ は 4.85、60.3 及び 27.1 µmol/L であり、本剤 0.3 mg/kg 投与時の定常状態における C_{max} (0.530 µmol/L⁵⁰⁾) を大きく上回ることから、本薬が CYP2B6、CYP2C9 及び CYP2C19 の活性に対して臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いと考える。
- PEG₂₀₀₀-C-DMG は CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 及び CYP3A5 に対する時間依存的阻害作用を有するが、各 CYP 阻害に対する IC₅₀ はそれぞれ 27.0、56.9、23.8、53.9、35.2、21.4、29.8 及び 17.7 µmol/L であり、本剤 0.3 mg/kg 投与時の定常状態における C_{max} (0.0543 µmol/L⁵¹⁾) を大きく上回ることから、本薬がこれらの活性に対して臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以上について了承した。

6.R.8 製剤の粒子径が薬物動態に及ぼす影響について

機構は、製剤の製造所及び製造スケールの変更により、粒子径等が異なる傾向が認められ (2.R.2 参照)、PK/PD 解析 (参考 CTD 5.3.3.5-3) において、■ kg プロセス製剤が共変量として挙げられていることを踏まえ、製剤の粒子径が薬物動態に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、■ kg プロセス製剤及び ■ kg プロセス製剤の薬物動態について、外国人 hATTR 患者を対象とした臨床試験 (CTD 5.3.5.2-1: 003 試験) において、それぞれの製剤を反復投与したときの血漿中本薬、DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG の薬物動態パラメータは表 31 のとおりであり、■ kg プロセス製剤の投与例数が少なく明確な比較は困難であるものの、■ kg プロセス製剤と比較して ■ kg プロセス製剤が低値を示したことを説明した。

表 31 ■ プロセス製剤及び ■ kg プロセス製剤投与時の血漿中本薬、DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG の薬物動態パラメータ

測定対象	例数	製造スケール (kg)	C _{max} (µg/mL)	AUC _T (µg·h/mL)
本薬	22	■	3.88 ± 1.14	52.5 ± 55.4
	5		5.04 ± 1.57	94.0 ± 71.4 ^{a)}
DLin-MC3-DMA	22		44.2 ± 13.4	759 ± 222
	5		35.2 ± 9.86	1204 ± 667
PEG ₂₀₀₀ -C-DMG	22		5.28 ± 1.32	148 ± 25.9
	5		4.18 ± 0.93	470 ± 462

平均値 ± 標準偏差

a) 3 例

その上で申請者は、■ kg プロセス製剤において本薬及び各添加剤の薬物動態パラメータが低値を示した理由は明確ではないものの、以下の点を踏まえると、粒子径の差異が、有効性、安全性及び薬物動態に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。

- 003 試験における ■ kg プロセス製剤及び ■ kg プロセス製剤投与時の血清中 TTR 濃度のベースラインからの平均減少率は、それぞれ 78.5 ± 9.83 及び 78.2 ± 5.62% であり、明確な差異は認められなかったことから、標的組織である肝臓への送達に大きな差異はないと考えられたこと。
- 日本人及び外国人 TTR-FAP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: 004 試験) において、■ kg プロセス製剤と粒子径が類似している ■ kg プロセス製剤 (2.R.2 参照) と ■ kg プロ

51) 日本人及び外国人 TTR-FAP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: 004 試験) において、本剤 0.3 mg/kg を 3 週に 1 回反復経口投与したときの定常状態における日本人の非結合形の C_{max}

セス製剤の反復投与時の薬物動態プロファイルと比較した結果（表 32）、血漿中本薬、DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG の薬物動態パラメータに明確な差異は認められなかったこと。

表 32 ■ kg プロセス製剤及び ■ kg プロセス製剤投与時の血漿中本薬、DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG の薬物動態パラメータ

測定対象	測定時期	例数	バッチスケール (kg)	C _{max, ss} (µg/mL)	C _{30min, ss} (µg/mL)	C _{trough, ss} (µg/mL)
本薬	投与開始 400 日目	127	■	6.55 ± 2.26		0.0148 ± 0.0382 ^{a)}
		8		5.45 ± 1.12		0.0095 ± 0.0096
	投与開始 547 日目	95			5.33 ± 1.95	0.0123 ± 0.0248 ^{b)}
		38			3.33 ± 1.44	0.0208 ± 0.0404
DLin-MC3-DMA	投与開始 400 日目	127		37.4 ± 11.8		1.41 ± 0.604
		8		29.7 ± 4.45		1.39 ± 0.442
	投与開始 547 日目	95			32.6 ± 10.5	1.46 ± 0.492
		38			19.8 ± 6.69	1.64 ± 0.579
PEG ₂₀₀₀ -C-DMG	投与開始 400 日目	127		4.10 ± 1.09		0.0311 ± 0.0253
		8		3.60 ± 0.822		0.0249 ± 0.0075
	投与開始 547 日目	95			3.89 ± 1.07	0.0291 ± 0.0147
		38			2.82 ± 0.652	0.0266 ± 0.0099

平均値 ± 標準偏差

a) 125 例、b) 94 例

- 004 試験及び国際共同長期投与試験（CTD 5.3.5.2-2: 006 試験）において、■ kg プロセス製剤及び ■ kg プロセス製剤投与時の血清中 TTR 濃度のベースラインからの減少率は、それぞれ 77.3 ± 16.8 及び 75.8 ± 17.7% であり、明確な差異は認められなかったこと。

機構は、今後の製造については一貫した粒子径プロファイルの製剤が製造可能であることが説明されていること（2.R.2 参照）も踏まえ、以上の申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 33 に示す臨床試験の成績が提出された。その他、参考資料として、海外で実施された臨床試験の成績が提出された。なお、以下では主な試験成績を記載する。

表 33 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	被験者	投与 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	海外 (日本人)	005試験 5 3 3 1-2	I	健康成人	12 ^{a)}	プラセボ、本剤 0.05、0.15 又は 0.3 mg/kg を単回点滴静注	安全性 薬物動態 薬力学
	海外	002試験 5 3 4 2-1	II	hATTR 患者	29	本剤 0.01、0.05、0.15 又は 0.3 mg/kg を 3 週又は 4 週毎に 2 回点滴静注	安全性 薬物動態 薬力学
	海外	003試験 5 3 5 2-1	II	hATTR 患者	27	本剤 0.3 mg/kg を 3 週間毎に点滴静注、最長 2 年間	有効性 安全性 薬力学
	国際 共同	004試験 5 3 5 1-1	III	TTR-FAP 患者	225 ^{a)}	プラセボ又は本剤 0.3 mg/kg を 3 週間毎に点滴静注、最長 78 週間	有効性 安全性
	国際 共同	006 試験 5 3 5 2-2	III	hATTR 患者	188	本剤 0.3 mg/kg を 3 週間毎に点滴静注、最長 5 年間	有効性 安全性

a) 無作為化例数

7.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-2: 005 試験<■ 年 ■ 月～■ 月>）

海外在住の日本人健康成人（目標被験者数: 12 例）（各用量 4 例（プラセボ群 1 例、本剤群 3 例））を対象に、本剤を単回静脈内投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された（薬物動態/薬力学については、6.2.2 参照）。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 0.05、0.15 若しくは 0.3 mg/kg を 70 分かけて（最初の 15 分は約 1 mL/min、その後は約 3 mL/min）単回点滴静注すると設定された。また、前投薬としてデキサメタゾン（又は同等品）、H₁ 及び H₂ ブロッカー及びアセトアミノフェン（又は同等品）⁵²⁾の投与が行われた。

無作為化された 12 例（プラセボ群、本剤 0.05 mg/kg 群、0.15 mg/kg 群及び 0.3 mg/kg 群各 3 例）全例が安全性解析対象集団であり、中止例は認められなかった。有害事象は、プラセボ群の 33.3%（1/3 例）、本剤 0.05 mg/kg 群の 66.7%（2/3 例）、本剤 0.15 mg/kg 群の 66.7%（2/3 例）、本剤 0.3 mg/kg 群の 66.7%（2/3 例）で認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群でしゃっくり（1 例）、本剤 0.05 mg/kg 群で嘔気・疲労、頭痛・下痢（各 1 例）、0.15 mg/kg 群でしゃっくり（2 例）、0.3 mg/kg 群で感覚過敏・筋肉痛、しゃっくり（各 1 例）であった。

バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数及び体温）及び心電図について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

以上より申請者は、日本人健康成人に本剤 0.05、0.15 又は 0.3 mg/kg を単回静脈内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。

7.2 第Ⅱ相試験

7.2.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.4.2-1: 002 試験< 年 月～ 年 月 >）

外国人 hATTR 患者⁵³⁾（目標症例数: 27 例）を対象に、本剤を静脈内投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学を検討するため、非盲検用量漸増試験が実施された（薬物動態/薬力学については、6.2.3 参照）。

被験者は表 34 に示すコホート⁵⁴⁾にそれぞれ組み入れられ、規定された間隔で 2 回静脈内投与すると設定された。

表 34 002 試験の各コホートにおける用法・用量

コホート	評価例数	用量 (mg/kg/回)	投与間隔	投与時間 (分)	前投薬
1	4	0.01	4 週	60 ^{c)}	原法 ^{a)}
2	3	0.05	4 週	60 ^{c)}	原法 ^{a)}
3	3	0.15	4 週	60 ^{c)}	原法 ^{a)}
4	4	0.3	4 週	60 ^{c)}	原法 ^{a)}
5	3	0.3	4 週	60 ^{c)}	原法 ^{a)}
6	3	0.3	3 週	60 ^{c)}	原法 ^{a)}
7	3	0.3	3 週	70 ^{d)}	改変法 ^{b)}
8	3	0.3	3 週	70 ^{d)}	改変法 ^{b)}
9	3	0.3	3 週	70 ^{d)}	改変法 ^{b)}

a) 表 51 (7.R.5.2) 002 試験（変更前）参照

b) 表 51 (7.R.5.2) 002 試験（変更後）参照

c) 約 3.3 mL/min

d) 最初の 15 分は約 1.1 mL/min、その後は約 3.3 mL/min

総投与症例 29 例全例が安全性解析対象集団であった。中止例は 3 例（コホート 1、4 及び 9 各 1 例）であり、中止理由はプロトコル逸脱、同意撤回及びその他であった。有害事象は、コホート 1 の 25.0%（1/4 例）、コホート 2 の 100%（3/3 例）、コホート 3 の 66.7%（2/3 例）、コホート 4～5 の 100%（7/7 例）、コホート 6 の 100%（3/3 例）、コホート 7～9 の 77.8%（7/9 例）に認められた。死亡は認められず、その

52) 表 51 (7.R.5.1) の 002 試験（変更前）及び 002 試験（変更後）参照

53) 生検により症候性の hATTR と診断された 18 歳以上の成人男性及び成人女性で、AST 及び ALT が ULN の 2.5 倍以下、総ビリルビンが基準範囲内、アルブミンが 3 g/dL 超及び INR が 1.2 以下の患者を適格とした。さらに KPS が 60%以上、BMI が 17～33 kg/m²、十分な腎機能を有し、活動性の感染症又は炎症性障害がなく、心臓状態が安定し、肝移植の既往がない患者

54) コホート 1～4 の中間解析結果を踏まえ、コホート 5～9 の患者への投与が行われた。

他の重篤な有害事象は、コホート4の1例（蜂巣炎）及びコホート9の1例（嘔吐・嘔気・尿路感染・敗血症）に認められ、蜂巣炎、嘔吐及び嘔気については本剤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った有害事象は、コホート4～5の71.4%（5/7例）、コホート6の33.3%（1/3例）、コホート7～9の44.4%（4/9例）に認められ、主な事象は、注入に伴う反応（コホート4～5で3例）、背部痛（コホート4～5で2例）、無力症（コホート4～5及びコホート7～9で各1例）、嘔吐（コホート8～9で2例）等であった。

バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数及び体温）、パルスオキシメトリー並びに心電図について、2例の被験者の心電図において臨床的に重要な所見が認められたものの、心不全の既往によるものと考えられ、有害事象としては報告されず治験薬の中止もなかった。その他に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

以上より申請者は、hATTR患者に本剤0.3 mg/kgまでを3週又は4週間隔で、投与時間60分又は70分で反復静脈内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。

7.2.2 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1: 003 試験< 年 月～ 年 月>）

海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.4-1: 002 試験）で本剤を2回投与されたhATTR患者を対象に、本剤を長期投与したときの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/薬力学については、6.2.3 参照）。

用法・用量は本剤0.3 mg/kgを70分かけて（最初の15分は約1 mL/min、その後は約3 mL/min）静脈内投与し、3週間に1回、2年間投与することと設定された。また、前投薬としてデキサメタゾン（又は同等薬）、H₁及びH₂ブロッカー及びアセトアミノフェン（又は同等薬）⁵²⁾の投与が行われた。

総投与症例27例全例がFASであり安全性解析対象集団であった。安全性解析対象集団のうち中止例は2例であり、中止理由は有害事象、死亡各1例であった⁵⁵⁾。

有効性評価項目であるmNIS+7スコアの推移は表35のとおりであった。

表35 mNIS+7スコアの推移（FAS、OC）

ベースライン	27週	54週	81週	108
53.02±35.63 (27)	51.69±34.22 (27)	49.76±34.21 (27)	52.15±37.29 (27)	48.04±33.38 (26)

平均値±標準偏差（評価例数）

有害事象は、96.3%（26/27例）に認められた。死亡は2例（食道癌、心筋梗塞各1例）に認められ、食道癌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。

その他の重篤な有害事象は5例（尿路感染・靱帯断裂・脛骨骨折・大腿骨骨折・骨壊死・急性腎前性腎不全・脱水症・熱傷、関節固定術・足関節部骨折・足骨折・骨壊死、心アミロイド症・基底細胞癌、四肢膿瘍・骨髓炎、四肢静脈血栓症各1例）に認められ、骨壊死2例並びに靱帯断裂、脛骨骨折、大腿骨骨折、足関節部骨折、足骨折、四肢膿瘍、骨髓炎、四肢静脈血栓症各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った有害事象は85.2%（23/27例）に認められ、主な事象は潮紅（11例）、注入に伴う反応（6例）、下痢、悪心、嘔吐、鼻咽頭炎、神経痛（各4例）、気管支炎、尿路感染、末梢性浮腫（各3例）であった。

バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数及び体温）及び心電図について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

55) 有害事象で試験を中止した被験者 〇〇〇〇〇は試験中止後に死亡した。

以上より申請者は、hATTR 患者に本剤 0.3 mg/kg を 3 週間隔で長期投与したときの安全性に大きな問題は無いと考えることを説明した。

7.3 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: 004 試験< 年 月～ 年 月 >)

TTR-FAP 患者⁵⁶⁾ (目標症例数: 200 例、本剤群: プラセボ群を 2:1 に割付け) を対象に、本剤を静脈内投与したときの有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本を含む 19 の国又は地域⁵⁷⁾で実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 0.3 mg/kg (体重 105 kg 以上の患者では 31.2 mg) を 3 週間毎に最長 78 週間、70 分かけて (最初の 15 分は約 1 mL/min、その後は約 3 mL/min) 静脈内投与することと設定された。また、前投薬としてデキサメタゾン (又は同等薬)、H₁ 及び H₂ ブロッカー及びアセトアミノフェン (又は同等薬)⁵²⁾の投与が行われた。

無作為化症例 225 例 (プラセボ群 77 例、本剤群 148 例、以下同順) 全例が、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の mITT 集団であった。安全性解析対象集団のうち治験薬投与中止例は 40 例 (29 例、11 例) であり、主な中止理由は同意撤回 (12 例、1 例)、有害事象 (7 例、3 例)、死亡 (4 例、5 例) 等であった。

主要評価項目⁵⁸⁾である 18 カ月時点の mNIS+7 スコアのベースラインからの変化量は表 36 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との間に統計学的有意差が認められた ($p < 0.0001$ 、投与群、評価時点 (month 9 又は month 18)、投与群と評価時点の交互作用、遺伝子型 (V30M 又は V30M 以外の変異)、TTR-FAP 症状発現年齢 (50 歳未満又は 50 歳以上)、地域 (北アメリカ、西ヨーロッパ又はその他)、四量体安定化剤の使用歴の有無を固定効果、ベースライン時の mNIS+7 を共変量とした MMRM (分散共分散構造: Unstructured) による解析)。

表 36 mNIS+7 スコアのベースラインからの変化量 (mITT 集団、MMRM)

	mNIS+7 スコア ^{a)}		変化量 ^{b,c)}	群間差 [95%信頼区間] ^{c)}	p 値 ^{c)}
	ベースライン	18 カ月時			
プラセボ群	74.61 ± 37.04 (77)	101.09 ± 45.35 (51)	27.96 ± 2.60	-33.99 [-39.86, -28.13]	<0.0001
本剤群	80.93 ± 41.51 (148)	75.13 ± 43.18 (137)	-6.03 ± 1.74		

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) ベースライン時と 18 カ月時の値は、24 時間以上 7 日未満の間隔で 2 回実施された値の平均値

b) 調整済平均値 ± 標準誤差

c) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、遺伝子型、症状発現年齢、地域及び四量体安定化剤の使用歴の有無を固定効果、ベースライン時の mNIS+7 を共変量とした MMRM (分散共分散構造: Unstructured) による解析

有害事象は、プラセボ群の 97.4% (75/77 例)、本剤群の 96.6% (143/148 例) に認められた。死亡はプラセボ群の 6 例 (くも膜下出血、ブドウ球菌性敗血症、貧血・胃腸出血、菌血症・尿路感染・急性腎不全、転移性結腸直腸癌、虚血性脳血管障害各 1 例)、本剤群の 7 例 (心突然死、心停止各 2 例、心不全・急性肺水腫、心不全、無脈性電気活動各 1 例) に認められ、プラセボ群のくも膜下出血、貧血・胃腸出血各 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。

死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表 37 のとおりであった。

56) TTR 遺伝子の変異が書面で確認され、TTR-FAP と診断された患者で、NIS が 5～130 及び PND スコアが 3b 以下、腓腹の SNAP、脛骨の CMAP、尺骨 SNAP、尺骨 CMAP 及び腓骨の CMAP の NCS 総和が 2 ポイント以上、KPS が 60%以上の患者

57) アルゼンチン、ブルガリア、ブラジル、カナダ、キプロス、ドイツ、スペイン、フランス、英国、イタリア、日本、韓国、メキシコ、オランダ、ポルトガル、スウェーデン、トルコ、台湾、米国

58) 本試験の主要評価項目における主要解析は当初、遺伝子型、四量体安定化剤使用歴、治験薬の投与群を因子とし、ベースラインの mNIS+7 及び年齢を共変量とした ANCOVA モデルによる解析 (欠測値は多重補完法により補完) と計画されていたが、米国規制当局との協議により、盲検解除前に解析計画が変更された。なお、当該変更については統計解析計画書の上に記載されており、治験実施計画書の改訂は行われていない。

表 37 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況

プラセボ群	胃腸出血・低ナトリウム血症・食道炎・肺炎・嚥下性肺臓炎・肺水腫・脊椎圧迫骨折・尿閉・尿路感染・嘔吐・うっ血性心不全・胆嚢炎・低ナトリウム血症・低酸素症・肝機能検査値異常・胸水・肺炎・敗血症・尿路感染、急性腎不全・脱水症・下痢・てんかん*・胃炎・混合性幻覚・低カリウム血症・可逆性後白質脳症症候群*、急性腎不全・心停止・ブドウ球菌性心内膜炎*・低酸素性虚血性脳症・細菌性肺炎・拘束性心筋症、良性前立腺肥大症・慢性心不全・伝導障害・前立腺炎・出血性ショック・外傷性血腫、急性心不全*・うっ血性心不全*・蜂巣炎*・ADH 不適合分泌・敗血症*、便秘・うつ病・胃腸炎・嘔吐、便秘*・脱水症*・非心臓性胸痛、急性腎不全・菌血症・尿路感染、心不全・気道感染・尿路感染、遺伝性神経障害性アミロイドーシス・肝移植、転倒・遺伝性神経障害性アミロイドーシス、低アルブミン血症*・嚥下性肺臓炎*、心アミロイド症・起立性低血圧*、転移性結腸癌*・肥大型心筋症、急性胆嚢炎・末梢性虚血*、無力症・大腸ポリープ、丹毒・皮膚潰瘍、心不全・肺炎、脱水症・嘔吐、アミロイドーシス、心肺停止*、肺塞栓症*、心室性頻脈、急性腎不全、心房細動、歩行障害、下肢骨折、貧血各 1 例
本剤群	下痢 4 例 ^{a)} 、心アミロイド症 2 例、急性腎不全*・急性心不全・うっ血性心不全*・脳血管発作・薬物濃度増加*・皮膚潰瘍・尿路感染*、完全房室ブロック・医療機器バッテリー問題・丹毒・末梢動脈閉塞性疾患・心室細動、慢性疾患の貧血・腹水・低カルシウム血症・胸水・尿路性敗血症、背部痛・医療用具位置異常・下痢・回転性眩暈*、頸椎骨折・呼吸不全・交通事故・脊髓空洞症、完全房室ブロック・心原性ショック・下痢、伝導障害・片耳ろう*・消化管運動障害、乳房腫瘍・脱水症・起立性低血圧・胸部不快感・呼吸困難・失神、胆嚢炎・肺炎・硝子体混濁、下痢・低血糖症*・検査、起立性低血圧・全身性炎症反応症候群*、処置後蜂巣炎*・表在性血栓性静脈炎*、神経因性関節症*・嘔吐*、心筋症・深部静脈血栓症*、房室ブロック*・脳梗塞*、うっ血性心不全*・下痢*、冠動脈硬化症・気管支炎、包茎・肺炎、インフルエンザ様疾患、深部静脈血栓症*、一過性脳虚血発作、完全房室ブロック、異型線維黄色腫、うっ血性心不全、腰部脊椎管狭窄、感染性皮膚潰瘍、うっ血性心不全、裂孔ヘルニア、起立性低血圧、心室同期不全、末梢性浮腫、胃排出不全、硝子体出血、膀胱癌*、心房細動、黄斑症*、悪液質*、心房細動、皮膚炎*、関節脱臼、失調*、肺炎*、心不全、低血圧各 1 例

* 本剤との因果関係が否定されていない事象

a) うち 2 例で本剤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った有害事象は、プラセボ群の 68.8% (53/77 例)、本剤群の 63.5% (94/148 例) に認められ、主な事象は嘔気 (プラセボ群 9 例、本剤群 7 例、以下同順)、注入に伴う反応 (7 例、28 例) であった。

バイタルサイン (血圧、心拍数、呼吸数及び体温) 及び心電図について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

以上より申請者は、TTR-FAP 患者において本剤の有効性が示され、重篤な有害事象は一定数発現しているものの、本剤群における有害事象の種類及び発現割合はプラセボ群と大きく異なるものではなく、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

7.4 国際共同長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-2: 006 試験< 年 月～継続中 (年 月データカットオフ) >)

海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-1: 003 試験) 又は国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: 004 試験) を完了した患者を対象に、本剤を長期投与したときの有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が日本を含む 19 の国又は地域⁵⁹⁾で実施された。

用法・用量は本剤 0.3 mg/kg (体重 105 kg 以上の患者では 31.2 mg) を、3 週間毎に最長 5 年間、70 分⁶⁰⁾かけて (最初の 15 分は約 1 mL/min、その後は約 3 mL/min) 静脈内投与することと設定された。また、前投薬としてデキサメタゾン (又は同等薬)、H₁ 及び H₂ ブロッカー及びアセトアミノフェン (又は同等薬)⁵²⁾の投与が行われた。総投与症例 211 例 (004 試験のプラセボ群からの移行例 49 例、本剤群からの移行例 137 例、003 試験からの移行例 25 例、以下同順) 全例が有効性解析対象集団の FAS 及び安全性

59) アルゼンチン、ブルガリア、ブラジル、カナダ、キプロス、ドイツ、スペイン、フランス、英国、イタリア、日本、韓国、メキシコ、オランダ、ポルトガル、スウェーデン、トルコ、台湾、米国

60) 治験実施計画書第 4 版 (年 月改訂) で 70 分から 80 分に変更された。

解析対象集団であった。中止例は 34 例（16 例、18 例、0 例）であり、主な中止理由は死亡（12 例、9 例、0 例）、有害事象（3 例、6 例、0 例）であった。

有効性評価項目である 52 週時点の mNIS+7 スコアのベースラインからの変化量は表 38 のとおりであった。

表 38 mNIS+7 スコアのベースラインからの変化量（FAS）

	mNIS+7 スコア ^{a)}		ベースラインからの変化量 ^{c)}
	ベースライン ^{b)}	52 週時	
004 試験のプラセボ群からの移行例	101.07 ± 43.77 (49)	96.99 ± 45.77 (37)	-1.36 ± 2.38 (37)
004 試験の本剤群からの移行例	74.72 ± 42.58 (137)	72.84 ± 41.23 (121)	0.59 ± 1.24 (121)
003 試験からの移行例	45.66 ± 31.64 (25)	47.55 ± 37.46 (25)	1.90 ± 2.70 (25)

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 各来院で 2 回測定された値の平均値

b) 先行試験での最終来院を本試験のベースラインとするが、最終来院から 45 日を超えている場合は Day 0 に改めてベースライン値の測定を実施した

c) 平均値±標準誤差（評価例数）

有害事象は、004 試験のプラセボ群からの移行例の 98.0%（48/49 例）、004 試験の本剤群からの移行例の 95.6%（131/137 例）、003 試験からの移行例の 100%（25/25 例）に認められた。死亡は 004 試験のプラセボ群からの移行例 13 例（心停止 3 例、急性呼吸窮迫症候群・出血性ショック、心原性ショック、不整脈、血液量減少性ショック、アミロイドーシス、股関節部骨折、脱水、肺炎、敗血症性ショック、急性心筋梗塞各 1 例）、004 試験の本剤群からの移行例の 10 例（アミロイドーシス、電解質失調・急性呼吸不全、心肺不全、死亡、急性心筋梗塞、脳血管発作、急性心筋梗塞・心房粗動・急性腎不全、家族性アミロイドーシス、神経原性ショック、浸潤性乳管癌、慢性腎臓病各 1 例）に認められ、004 試験のプラセボ群からの移行例の股関節部骨折、004 試験の本剤群からの移行例の脳血管発作及び急性心筋梗塞（各 1 例）については因果関係が否定されていない。

死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表 39 のとおりであった。

表 39 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況（006 試験）

004 試験のプラセボ群からの移行例	うつ血性心不全・下痢・体液過負荷・胃腸炎・低カリウム血症・嘔気・急性肺炎・尿路感染・嘔吐・無力症・褥瘡性潰瘍・下痢・浮動性めまい・イレウス・嘔気・悪液質*・第二度房室ブロック・全身健康状態低下・感染性皮膚潰瘍・失神・菌血症*・蜂巣炎*・低血圧*・静脈炎*・全身性炎症反応症候群*・甲状腺機能亢進症・尿閉・心不全*・脳血管発作*・急性肺水腫・ショック・外傷性血腫・心停止*・遺伝性神経障害性アミロイドーシス・肺炎、完全房室ブロック・血性下痢*・骨関節炎・尿路感染*・血尿・尿路感染、股関節部骨折、軟部組織感染、腹部不快感*、脊椎圧迫骨折、慢性腎臓病、呼吸不全*、膈ヘルニア、膨大細胞腫、眼沈着物、脱水症、白色便、失神各 1 例
004 試験の本剤群からの移行例	自律神経失調・発熱・ストーマ部漏出・心房粗動・大腸ポリープ・嗜眠*・胆嚢炎・インフルエンザ・創傷、白内障・網膜剥離・網膜虚血、腹部膨満・腹痛・構語障害、睡眠時無呼吸症候群・睡眠時無呼吸症候群*・蜂巣炎・トランスアミナーゼ上昇*、前立腺炎・精神運動機能障害*、肝内胆管癌・胆汁うっ滞性黄疸、大腿骨骨折・うつ血性心不全*、心アミロイド症・無力症*、第 2 度熱傷・頭位性眩暈、脳血管発作・伝導障害、心房頻脈・心房頻脈*、洞結節機能不全・失神、浮動性めまい・嘔吐、脳血管発作・転倒*、腎結石症・失神*、蜂巣炎・静脈瘤、心不全・肺炎、胃癌・血尿、乳管内増殖性病変、心アミロイド症、自律神経失調*、うつ血性心不全、腰部脊椎管狭窄、再発膀胱癌*、拘束性心筋症、起立性低血圧、浸潤性乳管癌、心房細動*、全身性浮腫、伝導障害、無力症*、伝導障害、創傷感染、下肢骨折、不整脈、胆管炎、頻脈*、血尿、徐脈各 1 例
003 試験からの移行例	急性腎前性腎不全・脱水症・脛骨骨折、脳血管発作*、拘束性心筋症、胸部不快感、骨髄炎*、心不全*各 1 例

* 本剤との因果関係が否定されていない事象

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、004 試験のプラセボ群からの移行群の 59.2%（29/49 例）、004 試験の本剤群からの移行群の 46.0%（63/137 例）、003 試験からの移行群 72.0%（18/25 例）（以下同順）に認められ、主な事象は注入に伴う反応（13 例、10 例、2 例）、下痢（6 例、5 例、1 例）、潮紅（4 例、1 例、5 例）、尿路感染（4 例、5 例、1 例）であった。

バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数及び体温）について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

以上より申請者は、hATTR 患者に本剤 0.3 mg/kg を 3 週間隔で長期投与したとき、安全性に大きな問題はなく、有効性も維持され则认为ることを説明した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 004 試験）による評価について

7.R.1.1 内因性及び外因性の民族的要因について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 004 試験）の実施に際し、本剤の内因性及び外因性の民族的要因をどのように考慮したのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 本剤は血漿中ではほとんど放出が起きず、肝細胞内に取り込まれた後、エンドソーム内で有効成分が放出される製剤であり（4.R.1 参照）、日本人及び外国人健康成人に本剤を投与したときの血清中 TTR 濃度のベースラインからの減少率に大きな差異は認められなかった（6.R.1 参照）。本薬の主な代謝酵素であるエキソヌクレアーゼ及びエンドヌクレアーゼ活性に民族差はないと考えられ、実際に日本人（CTD 5.3.3.1-2: 005 試験）及び外国人（参考 CTD 5.3.3.1-1: 001 試験）健康成人に本剤を投与した際の薬物動態プロファイルを両試験に共通する用量範囲（0.05、0.15、0.30 mg/kg を静脈内投与）で比較したところ、 C_{max} 及び AUC_{0-24} には大きな差異は認められなかった（6.2.2 の項参照）。
- TTR-FAP は TTR 遺伝子の変異により発症すると考えられており、TTR 遺伝子変異の種類や出生地等で、発症年齢や疾患進行等が異なる傾向であるとの報告（Biochem Biophys Res Commun 1983, 116: p880-8）は存在するものの、TTR-FAP の主要な病態は国内外で異ならず、診断についても、症状、遺伝子変異の解析、生検によるアミロイド沈着の確認等に基づき行われており、国内外で大きな差異はない（Orphanet J Rare Dis 2013; 8: p1-18.）と考えられた。
- TTR-FAP の治療法について、各症状への対症療法に加えて、疾患進行を抑制する方法として、同所性肝移植が行われている。また、薬物療法として本邦ではタファミジスメグルミンが承認されているものの、米国等では承認されておらず、また、欧州では、タファミジスメグルミンの適応は FAP stage I⁶¹⁾の患者に限定されており、タファミジスメグルミンの使用対象に本邦と欧州で差異がある。しかしながら、過去に実施した臨床試験において、タファミジスメグルミンと本剤を併用した場合に、薬物動態及び薬力学に異なる傾向は認められなかったことから、タファミジスの投与経験のある患者を試験に組み入れた場合でも、有効性及び安全性評価に大きな影響はないと考えた。

以上を踏まえ申請者は、本剤の有効性及び安全性を評価する上で、内因性及び外因性民族的要因の影響は小さいと考えられたため、第Ⅲ相試験を国際共同治験として実施したこと及び日本人被験者が 004 試験に参加する計画としたことは適切であったと考えることを説明した。

7.R.1.2 国際共同第Ⅲ相試験における有効性及び安全性の国・地域間での差異について

機構は、004 試験における国及び地域間での患者背景、有効性及び安全性の差異について説明した上で、004 試験の全体集団の結果から日本人患者における有効性及び安全性を評価することが可能と考えられるのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、試験開始当時、本剤の投与対象である TTR-FAP 患者は国内で約 130 例であり、実施可能性も考慮して日本人の目標症例数を 16 例と設定したことを説明した上で、国及び地域間の差異について以下のように説明した。

- 004 試験の患者には計 39 種類の遺伝子型が認められ、5%以上に認められた遺伝子型は、V30M (43%)、A97S (9%)、E89Q (6%)、T60A (7%) 及び S50R (5%) であった。日本人で最も頻度が高かった遺伝子型は、V30M (10 例、63%) であり、その他は、G47V、I107V、P24S、S50I 及び T49I が各 1 例であった。V30M 型遺伝子変異を有する患者は、西欧 (66%) 及び日本 (63%) において他の地域 (23~29%) より高かったものの、ポルトガル、スウェーデン及び日本が V30M の集積地 (Neurology 2002; 58: 1001-7, Arch Neurol 2005; 62: 1057-62, CTD 5.4-161: Cuur Opin Neurol 2016; 29 Suppl 1: S3-13) であることが知られていること、変異型により有効性が大きく異なる傾向は認められなかったこと (表 42) から、有効性及び安全性評価に大きな問題はないと考える。また、その他の患者背景について、臨床的に意義のある違いは認められなかった。
- 004 試験の主要評価項目である mNIS+7 のベースラインからの変化量について、地域別の解析結果は表 40 のとおりであり、いずれもプラセボ群と比較して改善傾向が認められており、大きく異なる傾向は認められなかった。

表 40 004 試験における地域別の mNIS+7 スコアのベースラインからの変化量 (mITT 集団)

	投与群	mNIS+7 スコア ^{a)}		変化量 ^{b,c)}	群間差 [95%信頼区間] ^{d)}
		ベースライン	18 カ月時		
全体	プラセボ群	74.61 ± 37.04 (77)	101.09 ± 45.35 (51)	27.96 ± 2.60	-33.99 [-39.86, -28.13]
	本剤群	80.93 ± 41.51 (148)	75.13 ± 43.18 (137)	-6.03 ± 1.74	
北米 ^{e)}	プラセボ群	86.43 ± 38.20 (10)	117.72 ± 54.44 (5)	43.30 ± 7.23	-46.95 [-62.78, -31.11]
	本剤群	65.93 ± 36.03 (37)	61.91 ± 39.79 (34)	-3.65 ± 3.47	
西欧 ^{e)}	プラセボ群	74.98 ± 38.66 (36)	101.02 ± 46.44 (27)	28.70 ± 3.614	-36.80 [-45.37, -28.24]
	本剤群	88.29 ± 40.81 (62)	78.42 ± 38.63 (61)	-8.10 ± 2.485	
その他 ^{f)}	プラセボ群	70.38 ± 35.07 (31)	96.82 ± 42.93 (19)	26.41 ± 4.165	-27.70 [-37.91, -17.49]
	本剤群	82.96 ± 44.03 (49)	81.06 ± 50.289 (42)	-1.29 ± 3.268	
日本	プラセボ群	54.76 ± 18.88 (9)	85.77 ± 8.19 (4)	23.90 ± 8.14	-31.60 [-53.74, -9.46]
	本剤群	81.21 ± 35.36 (7)	77.44 ± 14.25 (6)	-7.70 ± 7.85	

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) ベースラインと 18 カ月時の値は、24 時間以上 7 日未満の間隔で 2 回実施された値の平均値

b) 調整済平均値 ± 標準誤差

c) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、遺伝子型、症状発現年齢、地域及び四量体安定化剤の使用歴の有無を固定効果、ベースライン時の mNIS+7 を共変量とした MMRM (分散共分散構造: Unstructured) による解析

d) 米国及びカナダ, e) ドイツ、スペイン、フランス、英国、イタリア、オランダ、ポルトガル及びスウェーデン

f) ブルガリア、キプロス、トルコ、日本、韓国、台湾、メキシコ、アルジェニア及びブラジル

- 004 試験における地域別の有害事象の発現状況は表 41 のとおりであり、有害事象の発現状況に大きく異なる傾向は認められなかった。

表 41 004 試験における地域別の有害事象の発現状況

	北米 ^{a)}		西欧 ^{b)}		その他 ^{c)}		日本	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	10	37	36	62	31	49	7	9
有害事象	10 (100.0)	36 (97.3)	35 (97.2)	61 (98.4)	30 (96.8)	46 (93.9)	9 (100.0)	6 (85.7)
重篤な有害事象	7 (70.0)	11 (29.7)	14 (38.9)	29 (46.8)	10 (32.3)	14 (28.6)	4 (44.4)	2 (28.6)
投与中止に至った有害事象	2 (20.0)	2 (5.4)	5 (13.9)	1 (1.6)	4 (12.9)	4 (8.2)	0	0
主な有害事象								
下痢	6 (60.0)	14 (37.8)	14 (38.9)	19 (30.6)	9 (29.0)	22 (44.9)	1 (11.1)	1 (14.3)
末梢性浮腫	3 (30.0)	13 (35.1)	6 (16.7)	15 (24.2)	8 (25.8)	16 (32.7)	0	0
便秘	3 (30.0)	11 (29.7)	7 (19.4)	5 (8.1)	3 (9.7)	6 (12.2)	0	0
肺炎	4 (40.0)	2 (5.4)	0	3 (4.8)	1 (3.2)	3 (6.1)	0	2 (28.6)
転倒	6 (60.0)	10 (27.0)	4 (11.1)	6 (9.7)	12 (38.7)	9 (18.4)	4 (44.4)	0
疲労	3 (30.0)	10 (27.0)	4 (11.1)	4 (6.5)	1 (3.2)	4 (8.2)	0	1 (14.3)
浮動性めまい	1 (10.0)	9 (24.3)	3 (8.3)	6 (9.7)	7 (22.6)	4 (8.2)	2 (22.2)	0
上気道感染	2 (20.0)	9 (24.3)	0	2 (3.2)	3 (9.7)	2 (4.1)	0	0
悪心	2 (20.0)	8 (21.6)	9 (25.0)	5 (8.1)	5 (16.1)	9 (18.4)	1 (11.1)	1 (14.3)
注入に伴う反応	1 (10.0)	8 (21.6)	2 (5.6)	12 (19.4)	4 (12.9)	8 (16.3)	3 (33.3)	1 (14.3)
関節痛	0	8 (21.6)	0	3 (4.8)	0	0	0	0

発現割合数（発現割合（%））

a) 米国及びカナダ, b) ドイツ、スペイン、フランス、英国、イタリア、オランダ、ポルトガル及びスウェーデン

c) ブルガリア、キプロス、トルコ、日本、韓国、台湾、メキシコ、アルジェニア及びブラジル

以上を踏まえ申請者は、004 試験を国際共同治験として実施したことは適切であったと考えることを説明した。

機構は、本邦における TTR-FAP 患者数が極めて少なく、実施可能性の観点から日本人目標症例数を 16 例と設定したことはやむを得ず、得られた試験成績から国・地域間で有効性及び安全性が大きく異なる傾向は認められていないことから、004 試験成績を基に、本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

7.R.2 本剤の有効性について

7.R.2.1 主要評価項目の適切性及び本剤の有効性について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 004 試験）における主要評価項目の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、主要評価項目に設定した mNIS+7 は、主に糖尿病性ポリニューロパチー患者の神経障害の評価に使用されてきた NIS+7 を TTR-FAP 患者の神経障害の進行をモニタリングするために補正した評価指標であり、運動機能、定量的感覚検査、腱反射、神経伝導検査及び体位性血圧の 5 つのコンポーネントから構成されることを説明した。その上で申請者は、欧米で承認されている Inotersen の第Ⅲ相試験においても、mNIS+7 が主要評価項目に設定されていることを説明した。

また申請者は、004 試験において、各評価者で一貫した評価が可能となるよう、有効性評価は一部の施設においてのみ実施し、他の施設で治験が行われている患者は当該施設に来院し、盲検下で有効性評価を実施したこと、事前にトレーニングを受け、認定を受けた評価者のみが評価を実施したことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、主要評価項目の設定は適切と考えることを説明した。

機構は、004 試験において得られた結果を踏まえ、神経障害に対する本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の点を踏まえると、神経障害に対して臨床的意義のある結果が得られていると考えることを説明した。

- TTR-FAP は進行性の疾患であり、過去に海外で 283 例の TTR-FAP 患者を対象とした自然歴研究 (Neurology 2015; 85: 675–82) において、18 カ月の観察期間で mNIS+7 は 24 点の悪化が認められ、004 試験においてもプラセボ群では 27.96 点の悪化が認められたこと (表 36) から、自然経過において改善は認められないと考えられるが、本剤投与により改善が認められていること。
- mNIS+7 を構成する各コンポーネントにおける、ベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差 [95%信頼区間] は、それぞれ運動機能: -17.87 [-22.32, -13.43]、定量的感覚検査: -13.05 [-16.33, -9.77]、腱反射-1.08 [-2.00, -0.17]、神経伝導電動検査-1.04 [-1.35, -0.74]、体位性血圧-0.28 [-0.47, -0.10] であり、個々のコンポーネントにおいてプラセボ群と比較して改善傾向が認められていること、さらに mNIS+7 全体のスコアのうち、各コンポーネントが占める割合は異なるものの、TTR-FAP においてより顕著に症状が認められる運動機能及び定量的感覚検査では、プラセボ群との差が大きい傾向が認められていること。

機構は、以上について了承した。

7.R.2.2 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の対象疾患である TTR-FAP 患者には多数の遺伝子変異が存在し、変異型により発症年齢、症状、疾患進行等が異なる傾向があるとの報告があることを踏まえ、これらの因子が本剤の有効性に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: 004 試験) における mNIS+7 のベースラインからの変化量について、遺伝子変異型に加え、ベースライン値、ベースライン時の FAP stage⁶¹⁾、罹病期間、心アミロイドーシス集団⁶²⁾への該当有無におけるベースライン時の患者背景別の部分集団解析結果は表 42 のとおりであり、いずれの集団においても本剤群においてプラセボ群と比較して改善傾向が認められたことから、これらの因子が有効性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。

61) 歩行能力による神経障害の程度を示す尺度で、stage 0: 症状なし、stage I: 困難なく歩行可能、stage II: 歩行に介助が必要、stage III: 車椅子又は寝たきり状態と定義されている。

62) ベースラインの左室壁の厚みが 1.3 cm 以上かつ大動脈弁疾患及び高血圧の既往のない患者と定義されている。

表 42 004 試験における患者背景別の mNIS+7 のベースラインからの変化量 (mITT 集団)

		投与群	mNIS+7 のベースラインからの変化量 ^{a),b)}	群間差 [95%信頼区間] ^{b)}
NIS スコア	50 未満	プラセボ群	23.16 ± 3.11 (24)	-28.00 [-35.51, -20.49]
		本剤群	-4.83 ± 2.13 (59)	
	50 以上	プラセボ群	34.66 ± 3.68 (27)	-39.09 [-47.77, -30.42]
		本剤群	-4.43 ± 2.35 (78)	
FAP stage ^{d)}	I	プラセボ群	24.48 ± 3.22 (25)	-29.65 [-37.40, -21.91]
		本剤群	-5.17 ± 2.17 (64)	
	II、III	プラセボ群	34.06 ± 3.71 (26)	-38.24 [-47.00, -29.49]
		本剤群	-4.18 ± 2.39 (73)	
罹病期間 ^{e)}	1.37 年以下	プラセボ群	30.63 ± 3.44 (29)	-37.11 [-45.39, -28.83]
		本剤群	-6.48 ± 2.34 (68)	
	1.37 年超	プラセボ群	27.91 ± 3.65 (22)	-30.55 [-39.11, -21.98]
		本剤群	-2.64 ± 2.27 (69)	
心アミロイドーシス集団	心アミロイドーシス集団	プラセボ群	33.89 ± 3.89 (25)	-37.81 [-46.73, -28.89]
		本剤群	-3.92 ± 2.44 (80)	
	非心アミロイドーシス集団	プラセボ群	24.92 ± 3.16 (26)	-30.68 [-38.33, -23.03]
		本剤群	-5.76 ± 2.25 (57)	
遺伝子変異	V30M	プラセボ群	27.14 ± 3.12 (27)	-37.10 [-44.83, -29.37]
		本剤群	-9.97 ± 2.31 (56)	
	A97S	プラセボ群	40.07 ± 5.69 (8)	-28.89 [-46.48, -11.30]
		本剤群	11.18 ± 5.98 (8)	
	E89Q	プラセボ群	26.29 ± 10.56 (2)	-30.26 [-57.45, -3.06]
		本剤群	-3.96 ± 5.46 (8)	
	S50R	プラセボ群	16.31 ± 13.28 (3)	-12.84 [-48.21, 22.53]
		本剤群	3.46 ± 7.87 (8)	
	T60A	プラセボ群	47.84 ± 13.24 (2)	-47.09 [-78.92, -15.26]
		本剤群	0.76 ± 6.44 (10)	

a) 調整済み平均値 ± 標準誤差 (評価例数)

b) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、遺伝子型、症状発現年齢、地域及び四量体安定化剤の使用歴の有無を固定効果、ベースライン時の mNIS+7 を共変量とした MMRM (分散共分散構造: Unstructured) による解析

c) stage III はプラセボ群 1 例のみ

機構は、以上について了承した。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 注入反応関連の有害事象について

機構は、本剤による注入反応関連の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、臨床試験においては、表 54 に示す前投薬を行ったことを説明した上で、TTR-FAP 患者を対象とした臨床試験²⁰⁾における注入反応関連の有害事象⁶³⁾の発現状況は表 43 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群において発現割合が高い傾向であったことを説明した。

63) MedDRA HLT 「注入部位反応」、「注射部位反応」及び「投与部位反応 NEC」、SMQ 「過敏症」、「アナフィラキシー反応」、「重症皮膚副反応」及び「好酸球増加および全身症状を伴う薬物反応症候群 (DRESS 症候群)」並びに PT 「注入に伴う反応」に含まれる事象

表 43 注入反応関連の有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	004 試験		006 試験
	プラセボ群	本剤群	
評価例数	77	148	211
注入反応関連の有害事象	23 (29.9)	66 (44.6)	72 (34.1)
主な事象			
注入に伴う反応	7 (9.1)	28 (18.9)	25 (11.8)
紅斑	2 (2.6)	10 (6.8)	7 (3.3)
潮紅	2 (2.6)	3 (2.0)	11 (5.2)
湿疹	1 (1.3)	6 (4.1)	7 (3.3)
結膜炎	3 (3.9)	3 (2.0)	4 (1.9)
発疹	3 (3.9)	3 (2.0)	8 (3.8)
そう痒症	2 (2.6)	5 (3.4)	3 (1.4)
注入部位血管外漏出	1 (1.3)	4 (2.7)	2 (0.9)
そう痒性皮疹	2 (2.6)	0	2 (0.9)
水疱	1 (1.3)	3 (2.0)	1 (0.5)
皮膚炎	1 (1.3)	3 (2.0)	3 (1.4)

発現例数（発現割合（％））

また、申請者は TTR-FAP 患者を対象とした臨床試験²⁰⁾では、治験担当医師が「注入に伴う反応」に該当すると判定した事象は、すべて PT「注入に伴う反応」として集計しており、「注入に伴う反応」について、実際に発現した事象の発現状況は表 44 のとおりであったことを説明した。

表 44 治験責任医師により IRR に該当すると判定された主な有害事象の発現状況

	004 試験		006 試験
	プラセボ群	本剤群	
評価例数	77	148	211
主な有害事象	7 (9.1)	28 (18.9)	25 (11.8)
潮紅	6 (7.8)	6 (4.1)	5 (2.4)
背部痛	0	9 (6.1)	5 (2.4)
嘔気	0	5 (3.4)	2 (0.9)
頭痛	1 (1.3)	4 (2.7)	2 (0.9)
関節痛	0	3 (2.0)	1 (0.5)
呼吸困難	0	3 (2.0)	1 (0.5)
高血圧	0	1 (0.7)	3 (1.4)
発疹	0	1 (0.7)	3 (1.4)
悪寒	1 (1.3)	2 (1.4)	1 (0.5)
下腹部痛	0	2 (1.4)	0
咳嗽	0	2 (1.4)	0
胸痛	0	2 (1.4)	1 (0.5)
胸部不快感	0	2 (1.4)	1 (0.5)
上腹部痛	0	2 (1.4)	1 (0.5)
注射部位紅斑	0	2 (1.4)	0
注射部位腫脹	0	2 (1.4)	2 (0.9)
低血圧	0	2 (1.4)	0
疲労	0	2 (1.4)	0
皮膚熱感	0	2 (1.4)	0
腹痛	0	2 (1.4)	1 (0.5)
疼痛	0	2 (1.4)	1 (0.5)

発現例数（発現割合（％））

その上で申請者は、注入反応関連の有害事象⁶³⁾のうち、004 試験において、重篤な有害事象がプラセボ群の 1 例（2.0%）及び本剤群の 2 例（1.4%）に認められたが、本剤群において高くなる傾向は認められなかったこと、長期投与時に発現割合が増加する傾向は認められなかったこと、いずれの事象も軽度又は中等度であり、高度の事象は認められなかったことを説明した。また申請者は、重度過敏症、アナフィラキシー又は薬剤性過敏症症候群に該当する事象は発現しなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤投与時に注入反応関連の有害事象は一定数発現し、本剤群においてプラセボ群と比較して発現割合が高い傾向が認められたものの、臨床試験と同様の前投薬を行うことで、管

理可能であり、添付文書において前投薬及び注入関連反応の発現について注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以上について了承するが、前投薬の規定については、7.R.5.2 の項で引き続き議論したい。

7.R.3.2 心機能障害関連の有害事象について

機構は、本剤による心機能障害関連の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、TTR-FAP 患者を対象とした臨床試験²⁰⁾における心機能障害関連の有害事象⁶⁴⁾の発現状況は表 45 のとおりであり、本剤群で発現割合が高い傾向は認められなかったこと、重篤な事象は、004 試験におけるプラセボ群 10 例 (13.0%)、本剤群 20 例 (13.5%)、006 試験 31 例 (14.7%) であり、プラセボ群と本剤群で発現割合が異なる傾向は認められなかったことを説明した。

表 45 心機能障害関連の有害事象発現状況 (安全性解析対象集団)

	004 試験		006 試験
	プラセボ群	本剤群	
評価例数	77	148	211
心機能障害関連の有害事象	28 (36.4)	42 (28.4)	44 (20.9)
主な事象			
心房細動	5 (6.5)	13 (8.8)	8 (3.8)
上室性期外収縮	5 (6.5)	2 (1.4)	0
第一度房室ブロック	4 (5.2)	0	0
心不全	4 (5.2)	7 (4.7)	5 (2.4)
うっ血性心不全	2 (2.6)	5 (3.4)	3 (1.4)
心アミロイド症	1 (1.3)	4 (2.7)	3 (1.4)
右脚ブロック	2 (2.6)	3 (2.0)	0
動悸	2 (2.6)	1 (0.7)	4 (1.9)
心室性期外収縮	2 (2.6)	0	0
心室性頻脈	2 (2.6)	0	0
心房粗動	0	2 (1.4)	5 (2.4)
完全房室ブロック	0	3 (2.0)	1 (0.5)
徐脈	0	3 (2.0)	4 (1.9)

発現例数 (発現割合 (%))

次に申請者は、類薬である revusiran⁶⁵⁾の心筋症を有する hATTR 患者を対象とした臨床試験⁶⁶⁾において、基礎疾患の影響も想定され、薬剤の影響は明確ではないものの、投与期間中の死亡率がプラセボ群 (2 例、3.0%) と比較して revusiran 群 (18 例、12.9%) で高かったことを説明した。また申請者は、004 試験の死亡例全体の割合はプラセボ群と比較して本剤群で低かったものの、本剤群では心臓関連死が多かった (プラセボ群 1 例 (1.3%)、本剤群 7 例 (4.7%)) ことを説明し、この理由について、本剤群では予後不良リスク因子⁶⁷⁾とされる V30M 以外の遺伝子型かつ NT-pro-BNP が 3000 超の患者の割合 (プラセボ群 4 例 (5.2%)、本剤群 17 例 (11.5%)、以下同順) が高く、これらの集団では、100 人年あたりの曝露時間調整死亡率はそれぞれ 28.9 及び 30.4 であり、プラセボ群と本剤群で大きく異ならなかったこと、全体集団における曝露時間調整死亡率 (3.2 及び 1) と比較して高かったことから、背景因子の差異による可能性があると考えることを説明した。

64) MedDRA SOC「心臓障害」に含まれる事象

65) 本薬とは異なる配列及び化学修飾を有する siRNA であり、肝臓に送達する担体として N-アセチルガラクトサミン構造を有している。

66) 第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験。TTR-CM の患者 206 例を登録し、2:1 の比率でプラセボ群又は revusiran 群にそれぞれ 66 例、140 例ずつ無作為に割り付けた。

67) V30M は早期に発症することが多く、高齢で発症することが多い T60A、E89Q 等の変異は V30M と比較して心筋症を示す頻度が高く、予後不良であることが報告されている (J Neuromuscul Dis 2015; 2: S39-48, Amyloid 2015; 22: 123-31 等)

さらに申請者は、TTR-FAP 患者を対象とした臨床試験²⁰⁾における呼吸困難関連の有害事象の発現状況は表 46 のとおりであり、004 試験では本剤群のみに 8.1%認められたものの、重篤な事象は 1 例（呼吸困難）のみであったこと、呼吸困難の事象を発現した被験者はすべて心症状を伴っていたこと、事前に規定した心アミロイドーシス集団の基準を満たす被験者の割合がプラセボ群（46.8%）よりも本剤群（60.8%）で高かったことから、背景因子の差異が影響を及ぼした可能性があることを説明した。

表 46 呼吸困難関連の有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	004 試験		006 試験
	プラセボ群	本剤群	
評価例数	77	148	211
呼吸困難関連の有害事象	0	12 (8.1)	9 (4.3)
呼吸困難	0	10 (6.8)	9 (4.3)
労作性呼吸困難	0	3 (2.0)	2 (0.9)
起坐呼吸	0	0	2 (0.9)
発作性夜間呼吸困難	0	0	1 (0.5)

発現例数（発現割合（%））

以上を踏まえ申請者は、本剤投与時に心症状や呼吸困難が認められる可能性があるものの、本剤との因果関係は明確ではなく、臨床上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。

機構は、以下のように考える。

因果関係は明確ではないものの、本剤群において呼吸困難関連の有害事象や心臓関連死の発現割合が高い傾向が認められており、類薬である revusiran の臨床試験においても薬剤投与群で死亡例が多く認められていることを踏まえると、心臓関連死のリスクについて添付文書において注意喚起を行う必要がある。また、心機能障害関連の有害事象の発現状況については、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

7.R.3.3 肝機能への影響について

機構は、本剤による肝機能への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、TTR-FAP 患者を対象とした臨床試験²⁰⁾における肝機能関連の臨床検査値の変動は表 47 のとおりであり、いずれの投与群においても大きな変化は認められなかったことを説明した。

表 47 肝機能検査値の変動

			004 試験						006 試験 (211) ^{a), b)}		
			プラセボ群 (77) ^{a)}			本剤群 (148) ^{a)}					
			ベースライン後の最悪値								
			Low	Normal	High	Low	Normal	High	Low	Normal	High
ベースライン 値	ALT	Low	2 (2.6)	1 (1.3)	0	5 (3.4)	0	0	3 (1.4)	6 (2.8)	0
		Normal	7 (9.1)	52 (67.5)	8 (10.4)	7 (4.7)	89 (60.1)	29 (19.6)	4 (1.9)	151 (71.6)	28 (13.3)
		High	0	4 (5.2)	2 (2.6)	0	4 (2.7)	11 (7.4)	0	3 (1.4)	10 (4.7)
	ALP	Low	1 (1.3)	0	0	2 (1.4)	0	0	7 (3.3)	1 (0.5)	0
		Normal	4 (5.2)	62 (80.5)	5 (6.5)	7 (4.7)	112 (75.7)	16 (10.8)	6 (2.8)	163 (77.3)	19 (9.0)
		High	0	0	4 (5.2)	0	1 (0.7)	7 (4.7)	0	5 (2.4)	4 (1.9)
	AST	Low	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
		Normal	3 (3.9)	68 (88.3)	4 (5.2)	1 (0.7)	113 (76.4)	27 (18.2)	0	173 (82.0)	24 (11.4)
		High	0	1 (1.3)	0	0	0	4 (2.7)	0	5 (2.4)	2 (0.9)
	Bil	Low	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
		Normal	0	72 (93.5)	3 (3.9)	0	133 (89.9)	5 (3.4)	0	196 (92.9)	6 (2.8)
		High	0	1 (1.3)	0	0	2 (1.4)	5 (3.4)	0	1 (0.5)	1 (0.5)

該当例数（該当割合（%））

a) 評価例数、b) 004 試験のベースライン値を基準に評価している。

また申請者は、TTR-FAP 患者を対象とした臨床試験²⁰⁾における肝機能障害関連の有害事象⁶⁸⁾の発現状況は表 48 のとおりであり、本剤群において発現割合が高い傾向は認められなかったことを説明した。その上で申請者は、重篤な事象は 004 試験におけるプラセボ群 3 例 (3.9%) 及び本剤群 1 例 (0.7%)、並びに 006 試験 2 例 (0.9%) であり、重症度が高度の事象は 004 試験のプラセボ群及び 006 試験でそれぞれ 1 例のみであったことを説明した。

表 48 肝機能障害関連の有害事象発現状況 (安全性解析対象集団)

	004 試験		006 試験
	プラセボ群	本剤群	
評価例数	77	148	211
肝機能障害関連の有害事象	7 (9.1)	8 (5.4)	10 (4.7)
主な事象			
低アルブミン血症	2 (2.6)	0	2 (0.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.7)	3 (1.4)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.7)	3 (1.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.3)	2 (1.4)	1 (0.5)
腹水	1 (1.3)	1 (0.7)	0
胆汁うっ滞	1 (1.3)	0	0
肝酵素上昇	1 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.5)
肝機能検査値異常	1 (1.3)	0	0
肝移植	1 (1.3)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

以上を踏まえ申請者は、本剤の肝機能への影響が臨床上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。

機構は、以上について了承するが、本剤は肝臓を標的とした製剤であること、非臨床試験においては肝臓に所見が認められていること (5.R.1 参照) を踏まえ、本剤投与による肝機能への影響については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.4 眼障害関連の有害事象について

機構は、本剤の薬理作用により血中ビタミン A が低下すること (3.R.1 参照) から、本剤投与による眼障害関連の有害事象について説明するよう申請者に求めた。

申請者は TTR-FAP 患者を対象とした臨床試験²⁰⁾における眼障害関連の有害事象⁶⁹⁾の発現状況は表 49 のとおりであり、本剤群において発現割合が高い傾向は認められなかったことを説明した。

表 49 眼障害関連の有害事象発現状況 (安全性解析対象集団)

	004 試験		006 試験
	プラセボ群	本剤群	
評価例数	77	148	211
眼障害関連の有害事象	20 (26.0)	41 (27.7)	47 (22.3)
主な事象			
白内障	0	0	10 (4.7)
ドライアイ	2 (2.6)	7 (4.7)	3 (1.4)
結膜出血	3 (3.9)	1 (0.7)	6 (2.8)
霧視	1 (1.3)	4 (2.7)	1 (0.5)
視力低下	2 (2.6)	1 (0.7)	3 (1.4)
硝子体浮遊物	1 (1.3)	3 (2.0)	1 (0.5)

発現例数 (発現割合 (%))

68) MedDRA SMQ 「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」に含まれる事象

69) MedDRA SOC 「眼障害」に含まれる事象

また申請者は、本剤群で重症度が高度の事象（黄斑症 1 例）、重篤な事象（黄斑症、硝子体出血、硝子体混濁各 1 例）が発現したものの、いずれも因果関係は「多分関連なし」又は「関連なし」と判断されたこと、TTR-FAP 患者では眼障害が認められることが知られていること（J Peripher Nerv Syst 2015; 21: p5-9、Biomed Res Int 2015; ID 282405）から、本剤による影響である可能性は低いと考えることを説明した。

なお申請者は、TTR-FAP 患者を対象とした臨床試験⁷⁰⁾では、本邦における 1 日のビタミン A 摂取基準量⁷⁰⁾と同程度の摂取量である 1 日 2500 IU のビタミン A を摂取するよう規定していたこと、004 試験において、18 カ月間における血清中ビタミン A 濃度⁷¹⁾の平均減少率はプラセボ群で 0.1%、本剤群で 62.4%であり、本剤投与により血清中ビタミン A 濃度が減少する傾向であったことを説明した上で、本剤投与により血清中ビタミン濃度が低下する影響について、以下のように説明した。

- ビタミン A（レチノール）は生体内では主に肝臓に貯蔵されており、循環血中では RBP と結合し、さらに TTR と複合体を形成することで腎臓からのろ過を受けず、血清中濃度を維持し、各組織へビタミン A を輸送している（J Biol Chem 2001; 276: 1107-13）。血清中の TTR 濃度が低下し、血漿中ビタミン A 濃度が低下した状態では、RBPR2 等のトランスポーターを介した機序により、ビタミン A の輸送及び肝臓等の組織への取込みが起こることが知られており（BioMol Concepts 2014; 5: 45-54）、食事等から摂取したビタミン A の肝臓におけるレチノール貯蔵が正常に行われると考えられる（EFSA Journal 2015; 13: 4028）。したがって、本剤投与による血清中 TTR 濃度の低下により血清中ビタミン A 濃度が減少したとしても、安全性に大きな問題はないと考えられる。
- ビタミン A 欠乏症では眼症状が発現することが知られているが、臨床試験において、眼障害関連の有害事象の発現状況は本剤群とプラセボ群に大きな差はなく（表 49）、ビタミン A 欠乏に関連する事象が臨床上大きな問題になる可能性は低いと考える。

なお申請者は、上記のとおり血清中と組織中のビタミン A 濃度は相関しないことから、本剤投与中に血清中ビタミン A 濃度の測定は不要と考えること、臨床試験と同様に、1 日 2500 IU のビタミン A を摂取するよう添付文書において注意喚起することを説明した。

機構は、以上について了承するが、眼障害関連の有害事象の発現状況については製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.5 関節痛及び筋痙縮関連の有害事象について

機構は、本剤による関節痛及び筋痙縮関連の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、TTR-FAP 患者を対象とした臨床試験⁷⁰⁾における関節痛及び筋痙縮関連の有害事象の発現状況は表 50 のとおりであり、本剤群において発現割合が高い傾向であったこと、重篤な事象及び重症度が高度の事象は認められなかったことを説明した。

70) 厚生労働省 「日本人の食事摂取基準（2015 年版）策定検討会」報告書において、男性約 2576 IU、女性約 2121 IU が 1 日のビタミン基準摂取量とされている。

71) 来院日のビタミン A 摂取前に採決したサンプルから測定された。

表 50 関節通及び筋痙縮関連の有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	004 試験		006 試験
	プラセボ群	本剤群	
評価例数	77	148	211
関節通及び筋痙縮関連の有害事象	1 (1.3)	18 (12.2)	24 (11.4)
筋痙縮	1 (1.3)	12 (8.1)	13 (6.2)
関節痛	0	11 (7.4)	11 (5.2)

発現例数（発現割合（%））

また申請者は、本剤群で発現割合が高かった理由は明確ではないものの、投与期間が長い患者で発現割合が増加する傾向であったことも踏まえると、本剤投与により歩行能力等が改善したことにより、活動量が増加したことで関節痛等の発現が増加した可能性があることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤投与時において関節痛及び筋痙縮関連の有害事象が認められたものの、臨床上大きな問題となる可能性は低く、添付文書において注意喚起することで管理可能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、関節痛及び筋痙縮関連の有害事象の発現状況については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.7 中枢神経系の有害事象について

機構は、本剤による関節痛及び筋痙縮関連の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。

申請者は国際共同試験における中枢神経系の有害事象の発現状況は表 51 のとおりであり、いずれの投与群においても有害事象の発現割合は低く、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。

表 51 中枢神経系の有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	004 試験		006 試験
	プラセボ群	本剤群	
評価例数	77	148	211
中枢神経系の有害事象	3 (3.9)	2 (1.4)	10 (4.7)
脳血管発作	0	0	5 (2.4)
低酸素性虚血性脳症	1 (1.3)	0	1 (0.5)
虚血性脳血管障害	1 (1.3)	0	0
くも膜下出血	1 (1.3)	0	0
脳梗塞	0	1 (0.7)	0
一過性脳虚血発作	0	1 (0.7)	0
頸動脈硬化症	0	0	1 (0.5)
構語障害	0	0	1 (0.5)
頭蓋内動脈瘤	0	0	1 (0.5)
不全単麻痺	0	0	1 (0.5)
単麻痺	0	0	1 (0.5)
精神運動機能障害	0	0	1 (0.5)

発現例数（発現割合（%））

また申請者は、004 試験で認められたすべての有害事象は重篤かつ重症度が高度であったものの、TTR-FAP 患者では、疾患の経過において中枢神経系の症状（脳卒中様発作、進行性認知症、脳梗塞、痙性麻痺等）を示すことが報告されていること（Orphanet J of Rare Dis 2013; 8: 31、J Peripher Nerv Syst 2016; 215: 5-9.）、本剤は中枢神経系に分布する可能性が低いと考えられることから、本剤による影響であ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、本剤投与による中枢神経系の有害事象のリスクが臨床上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。

機構は、以上について了承した。

7.R.4 効能・効果について

7.R.4.1 効能・効果について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 004 試験）では、ポリニューロパチーを有するトランスサイレチン型家族性アミロイドーシス患者（TTR-FAP 患者）のみを対象として有効性及び安全性が評価されていたことを踏まえ、申請効能・効果を「成人トランスサイレチン型家族性アミロイドーシス」と設定することの適切性について説明するよう求めた。

申請者は、以下の理由から、申請効能・効果を「成人トランスサイレチン型家族性アミロイドーシス」と設定することが適切と考えたことを説明した。

- これまで hATTR はポリニューロパチーを主症状とする FAP と心筋症を主症状とするトランスサイレチン型家族性心アミロイドーシスに主に分類されてきたが、いずれも TTR タンパクの四量体が二量体又は単量体に解離し、ミスフォールドされ、様々な組織にアミロイド沈着することで発症することが明らかになっており、大部分の患者では経過中にポリニューロパチー及び心筋症のいずれの症状も呈することから、近年では単一の遺伝性疾患とする考え方が浸透し始めている（Amyloid 2015; 22: 123-31）こと。
- 本剤は、hATTR の原因タンパクである TTR タンパクの発現を抑制することで、hATTR 患者に対して有効性を示すと考えられる（3.R.1）。また、事後的な検討ではあるものの、ベースライン時に心筋症を有する患者（心アミロイドーシス集団）⁶²⁾において、心疾患による入院及び死因を問わない死亡を複合イベントとした生存時間解析を実施した結果、図 5 の通りであり、本剤投与により、イベントが減少する傾向であったことから、心筋症に対しても有効性が期待できると考えたこと。

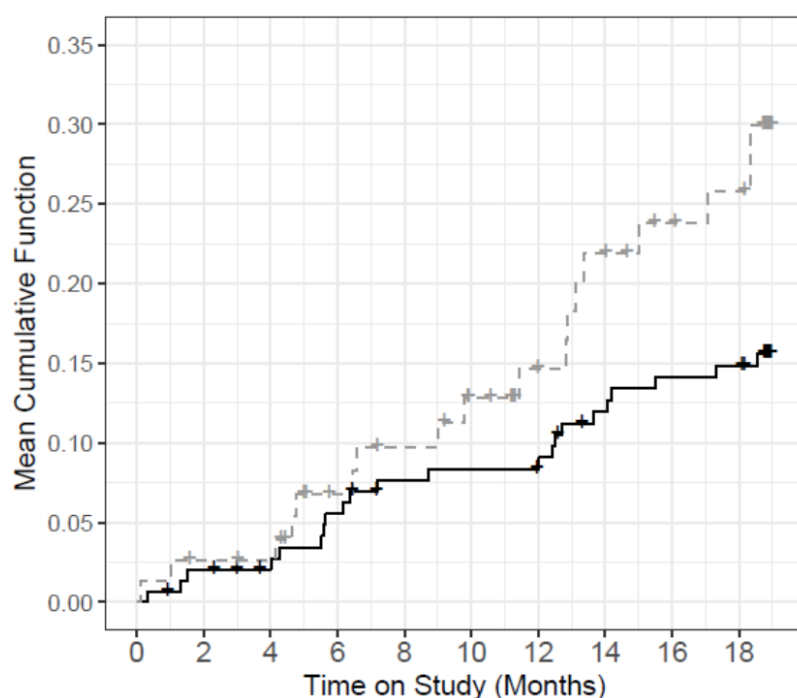


図5 004試験における「心疾患による入院又は死亡」をイベントとした平均累積関数プロット (mITT 集団)
(点線: プラセボ群、実線: 本剤群)

その上で申請者は、欧米においても、承認申請時の効能・効果はポリニューロパチーを有する患者に限定しないものであったが、ポリニューロパチーを有する患者に限定した適応で承認されていること、国際共同第Ⅲ相試験の対象患者はポリニューロパチーを有する患者であり、主要評価項目は末梢神経障害の評価指標である mNIS+7 のベースラインからの変化量であったことを踏まえ、本邦においても本剤の投与対象をポリニューロパチーを有する患者に限定することが適切と考えたことを説明した。

さらに申請者は、以下の検討を行った結果、効能・効果を変更することが適切と考えることを説明した。

- 本邦においても、家族性トランスサイレチン型アミロイドーシスにおいて、ポリニューロパチーと心筋症を一つの疾患と捉え、hATTR へと病名を変更する考え方は浸透しつつあり、今後日本アミロイドーシス研究会及び厚生労働科学研究難治性疾患等克服研究事業「アミロイドーシスに関する調査研究」班等でも名称変更を行う見込みではあるものの、現時点では「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」とされていること、本剤の想定される承認時期には疾患名は変更されないと考えることから、効能・効果における疾患名の標記は「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」と設定することが適切である。
- 申請時には、効能・効果を「成人トランスサイレチン型家族性アミロイドーシス」としていたが、FAP の病態、本剤の作用機序に基づき、小児・青年期の患者と成人患者とで治療効果に大きな差はないと考えることから、効能・効果において、「成人」を対象とすることは特記不要である。
- 類薬であるビンダケルカプセルの効能・効果は、「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の進行抑制」とされている。本剤では、004 試験の主要評価項目である mNIS+7 において、本剤群では改善傾向が認められていること (表 36)、心筋症に関連する症状についてもプラセボ群と比較して本剤群で改善傾向が認められており (図 5)、副次評価項目

として設定され、TTR-FAP 患者の全身状態を評価可能である Norfolk QoL-DN⁷²⁾及び mBMI⁷³⁾についても、表 52 及び表 53 のとおり、プラセボ群と比較して本剤群において改善傾向が認められていることを踏まえると、TTR-FAP の疾患全般の進展を抑制する可能性ことが示唆されていることから、「末梢神経障害の進行抑制」等を付す必要はない。

表 52 004 試験における 18 カ月時点での Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量 (mITT 集団、MMRM)

	Norfolk QoL-DN スコア		変化量 ^{a,b)}	群間差 [95%信頼区間] ^{b)}
	ベースライン	18 カ月時		
プラセボ群	55.5 ± 24.3 (76)	71.7 ± 29.3 (49)	14.4 ± 2.73	-21.1 [-27.2, -15.0]
本剤群	59.6 ± 28.2 (148)	55.4 ± 30.6 (136)	-6.7 ± 1.77	

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 調整済平均値±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、遺伝子型、症状発現年齢、地域及び四量体安定化剤の使用歴の有無を固定効果、ベースライン時の mNIS+7 を共変量とした MMRM (分散共分散構造: Unstructured) による解析

表 53 004 試験における 18 カ月時点での mBMI のベースラインからの変化量 (mITT 集団、MMRM)

	Norfolk QoL-DN スコア		変化量 ^{a,b)}	群間差 [95%信頼区間] ^{b)}
	ベースライン	18 カ月時		
プラセボ群	989.9 ± 214.19 (77)	941.2 ± 229.16 (63)	-44.6 ± 10.26	32.0 [8.4, 55.7]
本剤群	969.7 ± 210.45 (148)	968.6 ± 212.80 (133)	-12.5 ± 7.35	

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 調整済平均値±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、遺伝子型、症状発現年齢、地域及び四量体安定化剤の使用歴の有無を固定効果、ベースライン時の mNIS+7 を共変量とした MMRM (分散共分散構造: Unstructured) による解析

- なお、004 試験では、ベースライン時に FAP stage III⁶¹⁾以上の患者はプラセボ群 1 例のみであったことから、欧州における効能・効果からは FAP stage III以上の患者は除外されているものの、本剤の作用機序を踏まえると一定の有効性は期待できることから、投与対象から除外する必要はないと考える。

以上を踏まえ申請者は、効能・効果を以下のように変更することが適切と考えることを説明した。

[効能・効果の変更案]

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

機構は、以上について了承し、効能・効果の変更案に問題はないと考えるが、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

7.R.4.2 肝移植歴のある患者への投与について

機構は、TTR-FAP 患者では同所性肝移植が行われることがあることから (7.R.6 参照)、肝移植歴のある患者への投与したときの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、肝移植歴のある患者は本剤の臨床試験に組み入れられていないことから、有効性及び安全性は明確ではないことを説明した。その上で申請者は、肝移植を行った hATTR 患者の 1/3 以上で病勢の進行が認められ、その原因は移植した肝臓により野生型の TTR の沈着が継続するためであると考えられていること (Orphanet J Rare Dis. 2014; 9:29)、本薬は TTR mRNA の非翻訳領域と対合することから、変異の有無によらず薬理作用が期待できると考えること (3.R.1 参照)、本剤の対象疾患は希少かつ重篤な

72) 身体機能、ADL、感覚低下、自律神経障害等のドメインからなるスコアを合計した評価指標。

73) BMI と血清アルブミン値 (g/L) の積で算出される栄養状態の評価尺度

疾患であり、治療選択肢が限られていることを踏まえると、肝移植歴のある患者においても対象患者から除外せず、添付文書において、肝移植後の患者における有効性及び安全性は明確ではない旨を注意喚起することが適切と考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、肝移植後の患者における安全性及び有効性については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 用法・用量について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 004 試験）の用法・用量の設定根拠を説明した上で、申請用法・用量の適切性について申請者に説明を求めた。

申請者は 004 試験の用法・用量の設定根拠について、海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1: 003 試験）において、0.3 mg/kg/回で 3 週間に 1 回投与を行った結果、安全性及び薬力学に問題がなかったことから、004 試験における用法・用量を 0.3 mg/kg/回で 3 週間に 1 回投与を行うと設定したこと、003 試験では体重が大きい患者において全身曝露が高くなる傾向が認められた一方、血清中 TTR 減少率については、体重及び投与量によらず同程度であったこと（図 6）から、体重が極端に大きい患者では体重換算での投与量を減らした場合でも、有効性及び安全性に問題はないと考え、過去の臨床試験における最大体重である 105 kg を超える患者では、104 kg の患者に 0.3 mg/kg/回を投与した用量と同一の 31.2 mg/回を投与することとしたことを説明した。

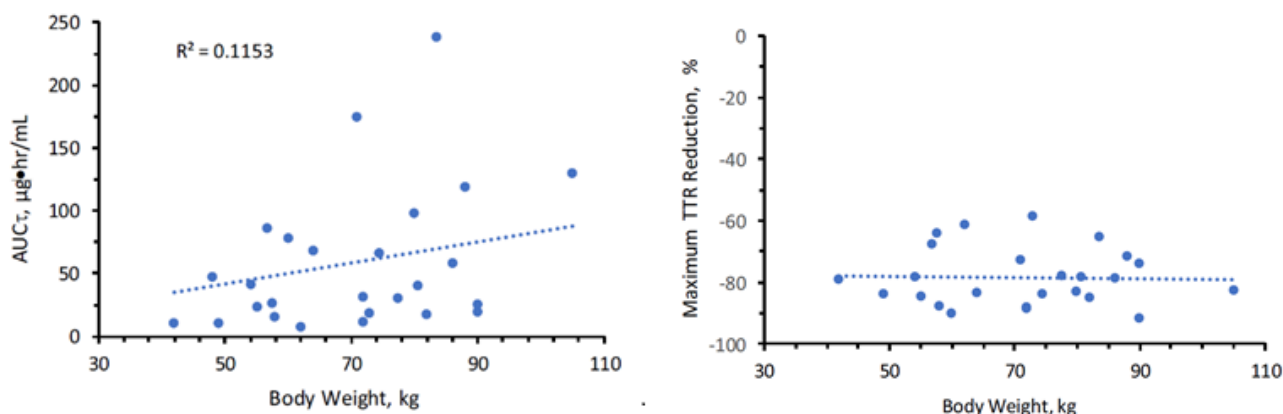


図6 003 試験における体重と本薬の曝露量（左図）及び体重と血清中 TTR 減少率（右図）の相関

その上で申請者は、004 試験において、体重が大きい患者において有効性及び安全性に特に問題はなかったものの、本剤の承認申請時の製剤の表示量は 10 mg であり、利便性の観点及び誤投与を防ぐ観点から、004 試験では、体重 105 kg 以上の患者で固定用量の 31.2 mg/回と設定していたものの、申請用法・用量では、体重 100 kg 以上の患者において、固定用量の 30 mg/回と設定⁷⁴⁾したことを説明した。

また申請者は、後付けではあるものの、承認審査中に以下の検討を行ったところ、科学的な観点からも、体重が 100 kg 以上の患者の用量を 30 mg/回と設定することは適切と考えられたことを説明した。

- 004 試験等の併合データを用いた PPK モデル（6.2.4 参照）から推定された、以下の①～③の条件での薬物動態パラメータは図 7 のとおりであり、「体重 100 kg 以上の患者に 0.3 mg/kg/回の用量

74) 004 試験では体重 100 kg の患者では 30 mg/回、体重 101 kg の患者では 30.3 mg/回、体重 105 kg 以上の患者では 31.2 mg/回での投与が行われたが、申請用法・用量では体重 100 kg 以上の患者では一律固定用量である 30 mg/回での投与となる。

で投与した場合」と「体重 100 kg 以上の患者に 30 mg/回の用量で投与した場合」の定常状態における薬物動態パラメータは同程度であり、また「体重 100 kg 以上の患者に 30 mg/回の用量で投与した場合」の定常状態における薬物動態パラメータは、「体重 100 kg 未満の患者に 0.3 mg/kg の用量で投与した場合」の定常状態における薬物動態パラメータの分布と重なっていたことから、体重 100 kg 以上の患者に 30 mg/回で投与を行った場合でも薬物動態に差異はないと考えること。

- ① 体重が 100 kg 未満であった患者において、本剤を 004 試験において規定された用法・用量（本剤 0.3 mg/kg を 3 週に 1 回）で投与した場合
- ② 体重が 100 kg 以上であった 7 例の患者において、本剤を 004 試験において規定された用法・用量（体重が 104 kg 未満の患者に対して本剤 0.3 mg/kg を 3 週に 1 回投与し、体重が 104 kg 以上の患者に対して本剤 31.2 mg を 3 週に 1 回投与）で投与した場合
- ③ 体重が 100 kg 以上であった 7 例の患者において、本剤を申請用法・用量（体重が 100 kg 以上の患者に対して本剤 30 mg を 3 週に 1 回投与）で投与した場合

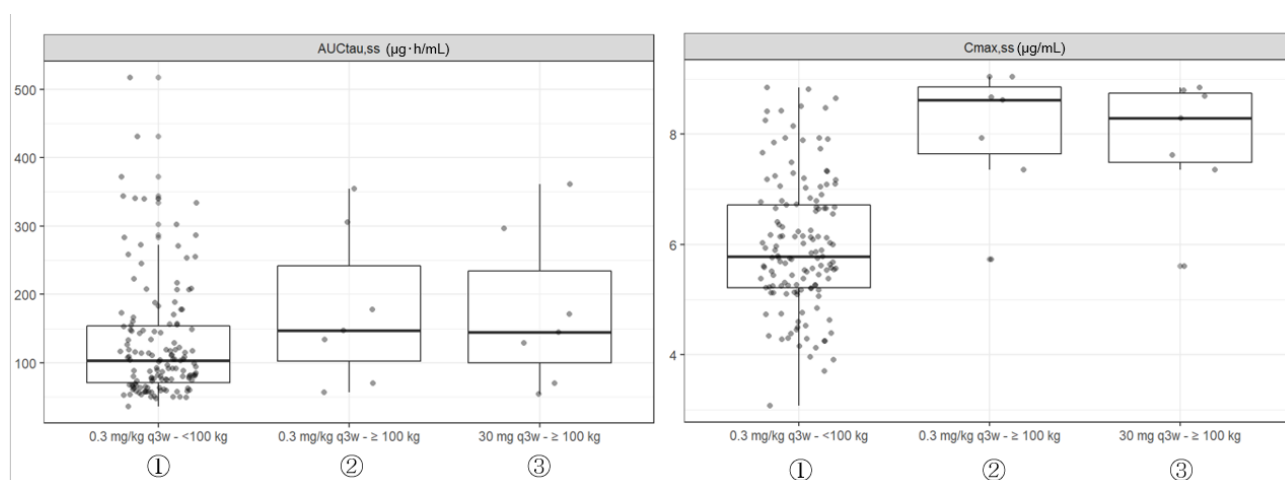


図 7 004 試験における①～③の条件で投与した場合の定常状態における本薬の推定平均血漿中濃度
(①～③：上記①～③の患者集団及び用法・用量)

- 004 試験等の併合データを用いた PK/PD モデル（6.2.5 参照）から推定された、以下の①～③の用法・用量における定常状態における血清 TTR 濃度の減少率は、それぞれ 80.0、79.0 及び 79.0% であり、用法・用量間で明確な差異は認められなかったことから、体重 100 kg 以上の患者に 30 mg/回で投与を行った場合でも薬力学に差異はないと考えること。

- ① 体重が 100 kg 未満であった患者において、本剤を 004 試験において規定された用法・用量（本剤 0.3 mg/kg を 3 週に 1 回）で投与した場合
- ② 体重が 100 kg 以上であった 7 例の患者において、本剤を 004 試験において規定された用法・用量（体重が 104 kg 未満の患者に対して本剤 0.3 mg/kg を 3 週に 1 回投与し、体重が 104 kg 以上の患者に対して本剤 31.2 mg を 3 週に 1 回投与）で投与した場合
- ③ 体重が 100 kg 以上であった 7 例の患者において、本剤を申請用法・用量（体重が 100 kg 以上の患者に対して本剤 30 mg を 3 週に 1 回投与）で投与した場合

なお申請者は、国内の TTR-FAP 患者において、体重 100 kg 以上の患者が存在するかは明らかではなく、医学専門家に聴取を行ったところ、体重 100 kg 以上の患者の存在を確認したことがないとの意見であったこと、本剤は投与前にシリンジフィルターでのろ過が必要であり、フィルターろ過により薬液が

減少することから、承認申請時の表示量である 10 mg は 1 バイアルから秤取できないことが明らかとなったこと（1 参照）を説明した。

機構は、以下のように考える。

- 004 試験の用法・用量の設定根拠について、特に問題はない。
- 申請用法・用量を 004 試験の用法・用量から変更することについて、申請者の検討内容に一定の理解はできるものの、004 試験において特に体重が大きい患者で安全性に問題はなかったこと、本剤は 1 バイアルあたりの秤取可能量は 8.8 mg であり、体重 100 kg 以上の患者に 30 mg/回の投与とした場合でも、3 バイアルでは足りず、4 バイアルが必要となり特段利便性は向上しないと考えること、誤投与については添付文書及び情報提供資材等により十分に情報提供することで投与量の間違いは減らすことができることから、適切ではなく、004 試験と同様に、体重 104 kg 以下の患者では 0.3 mg/kg/回、体重 104 kg 超の患者において、31.2 mg/回の用量とすることが適切である。
- なお、用法・用量の適切性については、専門協議における議論を踏まえ最終的に判断したい。

7.R.5.2 前投薬及び本剤の注入速度について

機構は、本剤投与により注入関連反応の発現が認められていること（7.R.3.1）、本剤の臨床試験では、副腎皮質ホルモン、抗ヒスタミン剤、解熱剤等の前投薬が行われていたことを踏まえ、前投薬の規定及び本剤の注入速度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、本剤のような脂質を含有する製剤を静脈内投与した際には IRR が発現し、一般的に点滴速度を遅くする、副腎皮質ホルモン、抗ヒスタミン剤、解熱剤等の前投薬を行うこと等により、IRR を軽減できることが知られていること（Biomaterials 2009; 30: 2231-40, Mol Immunol 2014; 61: 163-73, Clin Transl Immunology 2015; 4: e39）を説明した。その上で申請者は、海外第 I 相試験（参考 CTD 5.3.3.1-1: 001 試験）及び海外第 II 相試験（CTD 5.3.4.2-1: 002 試験）においては、本剤を 60 分かけて（約 3.3 mL/分）点滴投与した全患者に対して、本剤投与前夜（投与 12 時間前）及び投与 60 分前に前投薬を行っていた（表 54）が、002 試験においては、IRR の発現率を更に低下させるため、試験中に点滴時間を約 60 分から約 70 分に延長（最初の 15 分間は点滴速度を約 1.1 mL/分とし、その後は約 3.3 mL/分）した結果、その後の臨床試験では、投与開始前夜の前投薬を実施せず、デキサメタゾンの総投与量を減らした投与レジメン（表 54）においても安全性に大きな問題はなかったことを説明した。以上を踏まえ申請者は、申請用法・用量における投与時間を 70 分間（投与速度は 004 試験と同一の最初の 15 分間は点滴速度を約 1 mL/分とし、その後は約 3 mL/分）とし、004 試験と同様の前投薬について添付文書に規定することを説明した。

表 54 主な臨床試験における前投薬の投与レジメン

薬剤	002 試験 (変更前)	002 試験 (変更後)	004 試験及び 006 試験 (変更前)	004 試験及び 006 試験 (変更後) ^{a)}
デキサメタゾン (又は同等薬)	投与 12 時間前： 8 mg (経口) 投与 30～60 分前： 20 mg (経口)	投与 1 時間以上前 10 mg (静注)	投与 12 時間前： 8 mg (経口) 投与 1 時間以上前： 20 mg (静注)	投与 1 時間以上前 10 mg (静注)
アセトアミノフェン (又は同等薬)	投与 12 時間前： 500 mg (経口) 投与 30～60 分前： 500 mg (経口)	投与 1 時間以上前 500 mg (経口)	投与 12 時間前： 500 mg (経口) 投与 1 時間以上前： 500 mg (経口)	投与 1 時間以上前 500 mg (経口)
H ₂ ブロッカー	投与 12 時間前： ラニチジン 150 mg (経口) 又は ファモチジン 20 mg (経口) 投与 30～60 分前： ラニチジン 150 mg (経口) 又は ファモチジン 20 mg (経口)	投与 1 時間以上前 ラニチジン 50 mg (静注) 又は ファモチジン 20 mg (静注)	投与 12 時間前： ラニチジン 150 mg (経口) 又は ファモチジン 20 mg (経口) 投与 1 時間以上前： ラニチジン 150 mg (静注) 又は ファモチジン 20 mg (静注)	投与 1 時間以上前 ラニチジン 50 mg (静注) 又は ファモチジン 20 mg (静注)
H ₁ ブロッカー	投与 12 時間前： セチリジン 10 mg (経口) (忍容できない場合、ヒドロキシジン 25 mg (経口) 又はフェキソフェナジン 25 mg (経口)) 投与 30～60 分前： セチリジン 10 mg (経口) (忍容できない場合は、ヒドロキシジン 25 mg (経口) 又はフェキソフェナジン 25 mg (経口))	投与 1 時間以上前 ジフェンヒドラミン 50 mg (静注) (忍容できない場合、セチリジン 25 mg (経口)、ヒドロキシジン 25 mg (経口) 又はフェキソフェナジン 25 mg (経口))	投与 12 時間前： セチリジン 10 mg (経口) (忍容できない場合、ヒドロキシジン 25 mg (経口) 又はフェキソフェナジン 25 mg (経口)) 投与 1 時間以上前： ジフェンヒドラミン 50 mg (静注) (日本人ではクロルフェニラミンマレイン酸塩 5 mg (静注)) (忍容できない場合、ヒドロキシジン 25 mg (経口) 又はフェキソフェナジン 25 mg (経口) セチリジン 25 mg (経口))	投与 1 時間以上前 ジフェンヒドラミン 50 mg (静注) (日本人ではクロルフェニラミンマレイン酸塩 5 mg (静注)) (忍容できない場合、セチリジン 25 mg (経口)、ヒドロキシジン 25 mg (経口) 又はフェキソフェナジン 25 mg (経口))

a) 試験中に 002 試験での検討結果を踏まえ前投薬の投与レジメンが変更されたため、一部の被験者の一部の投与では、002 試験 (変更前) と類似の投与レジメンで前投薬が行われた。

機構は、以上について了承した。

7.R.6 臨床的位置付けについて

機構は、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、本邦において、TTR-FAP 患者に対する治療薬として四量体安定化薬であるタファミジスメグルミンが承認されているものの、投与後も末梢神経障害の進行は継続すること、若年発症の患者等では同所性肝移植も治療選択肢とされているものの、肝移植を実施した一部の患者ではその後も疾患進行が継続すること (Orphanet J Rare Dis 2014; 9: 29) から、TTR-FAP 患者の治療選択肢は限られていることを説明した。

その上で申請者は、本剤は TTR mRNA を切断し、TTR タンパク発現を抑制すると考えられていること、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: 004 試験) の主要評価項目である mNIS+7 において、本剤群で

プラセボ群と比較して有意な改善が認められていることから、TTR-FAP 患者における新たな治療選択肢を提供するものと考えることを説明した。

機構は、本剤と既存治療との併用時の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、タファミジスメグルミンを含む四量体安定化薬による治療歴のある患者への投与及び TTR 四量体安定化薬との併用について、以下のように説明した。

- 004 試験において、四量体安定化薬の前治療の有無別の有効性は表 55 のとおりであり、四量体安定化薬の治療歴のある患者においても有効性は期待できると考える。また、四量体安定化薬の前治療有りの患者において、安全性に特段問題はなかった。

表 55 004 試験における四量体安定化薬の前治療有無別の mNIS+7 のベースラインからの変化量 (mITT 集団)

	投与群	mNIS+7 のベースライン からの変化量 ^{a),b)}	群間差 [95%信頼区間] ^{b)}
四量体安定化薬の前治療有	プラセボ群	33.04 ± 3.34 (25)	-38.30 [-46.11, -30.49]
	本剤群	-5.26 ± 2.08 (76)	
四量体安定化薬の前治療無	プラセボ群	25.96 ± 3.79 (26)	-29.94 [-39.12, -20.77]
	本剤群	-3.98 ± 2.62 (61)	

a) 調整済平均値 ± 標準誤差 (評価例数)

b) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、遺伝子型、症状発現年齢、地域を固定効果、ベースライン時の mNIS+7 を共変量とした MMRM (分散共分散構造: Unstructured) による解析

- 本剤の臨床開発において、海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1: 003 試験) を除く臨床試験において TTR 四量体安定化剤の併用は許容しておらず、併用時の有効性及び安全性は明確ではない。なお、003 試験において、27 例中 20 例 (74.1%) が TTR 四量体安定化剤を使用し、投与開始 24 カ月後の TTR 濃度のベースラインからの減少率は、併用有の患者で 81.59%、併用無の患者で 83.41% であり、四量体安定化薬の併用有無による薬力学への影響は認められなかった。また、安全性プロファイルについても、データは限定的ではあるものの、有害事象発現割合は、併用有の患者集団で 100% (20/20 例)、併用無の患者で 86% (6/7 例)、重篤な有害事象の発現割合は併用有の患者で 25% (5/20 例)、併用無の患者で 29% (2/7) であり、併用有無別で安全性に大きな差異は認められなかった。

以上を踏まえ申請者は、四量体安定化薬による治療歴のある患者及び四量体安定化薬との併用について、注意喚起等を行う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。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者からは、本剤は希少疾病用医薬品であり、追加の安全性監視活動として、TTR-FAP 患者を対象とし、使用実態下における本剤投与に関する安全性及び有効性の情報を収集するため、本剤が投与された全例を対象とし、各患者について本剤の初回投与から投与終了までを観察期間とする全例調査 (調査期間: 8 年間) を実施する計画であることが説明されている。

機構は、全例調査における主な調査項目等については、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。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、TTR-FAP に対する本品目の有効性は示され、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考える。また、本剤は TTR-FAP の治療において、新たな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・効果及び用法・用量の適切性、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

令和元年 5 月 16 日

申請品目

[販 売 名] オンパットロ点滴静注 2 mg/mL
[一 般 名] パチシランナトリウム
[申 請 者] Alnylam Japan 株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 9 月 27 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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 日付け 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専門委員に支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 効能・効果について

本剤の効能・効果について、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: 004 試験) の対象患者はポリニューロパチーを有する患者であり、主要評価項目は末梢神経障害の評価指標であったことを踏まえ、本剤の投与対象をポリニューロパチーを有する患者に限定することが適切であるとの機構の考え及び効能・効果の記載 (審査報告 (1) 7.R.4 参照) は専門委員に支持された。

1.2 用法・用量について

本剤の用法・用量について、本剤は投与前にシリンジフィルターでのろ過が必要であり、フィルターろ過により薬液が減少し、1 バイアルあたりの秤取可能量は 8.8 mg であり、体重 100 kg 以上の患者に 30 mg/回の固定用量とした場合でも、4 バイアルが必要となることから、特段利便性は向上しないと考えること、誤投与については添付文書及び情報提供資材等により十分に情報提供することで投与量の間違いは減らすことができることを踏まえ、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: 004 試験) と同様に、体重 104 kg 以下の患者では 0.3 mg/kg/回、体重 104 kg 超の患者において、31.2 mg/回の用量とすることが適切であるとの機構の考え (審査報告 (1) 7.R.5.1 参照) は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、用法・用量を以下のように整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

通常、成人には3週に1回パチシランとして0.3 mg/kgを点滴静注する。体重が104 kg以上の患者には3週に1回パチシランとして31.2 mgを点滴静注する。いずれの場合にも、70分間以上（投与開始後15分間は約1 mL/分、その後は約3 mL/分）かけて投与すること。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の7.R.7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56に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表57に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表56 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
・注入に伴う反応（IRR）	・ビタミンA欠乏に伴う有害事象（夜盲等） ・心機能障害	・中等度又は重度の肝機能障害を有する患者への投与
有効性に関する検討事項		
・使用実態下の有効性		

表57 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、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・製造販売後臨床試験 ^{a)} ・特定使用成績調査（全例調査） ・ハイブリダイゼーションに起因するオフターゲット作用に関連する遺伝子に関する、ヒト由来試料を用いた遺伝子発現解析	・製造販売後臨床試験（長期投与）	・医療従事者向け資料（適正使用ガイド等）の作成と提供 ・市販直後調査による情報提供

a) 継続中の006試験を本剤の承認取得後に製造販売後臨床試験に読み替えて実施。

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、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患者を対象として、表58に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表58 特定使用成績調査（長期使用全例調査）計画の骨子（案）

目 的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性の検討
調査方法	全例調査方式
対象患者	販売開始以降に本剤の投与を受けたすべての患者
観察期間	最大8年間
予定症例数	100例
主な調査項目	・患者背景（性別、年齢、身長、体重、発症年齢、遺伝子型、アミロイドーシス重症度、NYHA心機能分類等） ・本剤の投与状況（体重、1回投与量、投与量変更理由等） ・前治療薬、併用薬、併用療法 ・各機能障害（運動障害、感覚障害、自律神経障害、栄養状態等）の有無 ・有害事象の発現状況、臨床検査値、心電図

機構は、以上について了承するが、本調査により得られた結果について、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

1.4 本薬と遺伝子との相互作用に関連した安全性について

申請者は、ハイブリダイゼーションに起因するオフターゲット作用に関する安全性を評価すべき遺伝子（審査報告（1）3.R.2.1 参照）に関して、これら遺伝子との関連が報告されている事象及びタンパクの機能から懸念される事象（表 7）の国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 004 試験）における発現状況について、以下のとおり説明した。

- 認知機能に関連する事象⁷⁵⁾はプラセボ群で 0 例、本剤群で 1.4%（2/148 例）に認められ、認められた事象は健忘、注意力障害及び記憶障害（各 1 例）であり、いずれも軽度な事象であり、重篤な事象は認められなかった。
- 悪性腫瘍に関連する事象⁷⁶⁾はプラセボ群で 5.2%（4/77 例）、本剤群で 2.0%（3/148 例）に認められ、認められた事象は遠隔転移を伴う結腸癌、遠隔転移を伴う結腸直腸癌、前立腺癌、表皮内悪性黒色腫、基底細胞癌（各 1 例、以上プラセボ群）、膀胱癌、異型線維黄色腫、基底細胞癌（各 1 例、以上本剤群）であった。本剤群で発現割合が高くなる傾向は認められず、また、特定の臓器での発現傾向は認められなかった。
- 血中塩化物濃度の減少に関連する事象⁷⁷⁾、ミトコンドリア機能異常に起因する神経疾患に関連する事象⁷⁸⁾、学習障害に関連する事象⁷⁹⁾、運動持久力の低下に関連する事象⁸⁰⁾の発現は認められなかった。
- 血糖値減少に関連する事象⁸¹⁾及びインスリン感受性の亢進に関連する事象⁸²⁾はプラセボ群で 1.3%（1/77 例）、本剤群で 2.7%（4/148 例）に認められ、認められた事象は低血糖（4 例、いずれも本剤群）、血糖低下（1 例、プラセボ群）であった。重篤な有害事象として低血糖症が 1 例に認められたものの、投与中止に至らずに回復が認められ、その他の事象はいずれも軽度で非重篤であった。
- 慢性炎症性疾患に関連する事象⁸³⁾はプラセボ群で 13.0%（10/77 例）、本剤群で 10.8%（16/148 例）（以下同順）に認められ、主な事象は齲歯（1.3%（1/77 例）、2.7%（4/148 例））、アレルギー性鼻炎（1.3%（1/77 例）、1.4%（2/148 例））、眼刺激及び角膜炎（0 例、1.4%（2/148 例））、誤嚥性肺炎（2.6%（2/77 例）、0 例）であった。重篤な事象はプラセボ群で 3.9%（3/77）、本剤群で 1.4%（2/148 例）に認められ、認められた事象は誤嚥性肺炎（2 例）、前立腺炎（1 例）（以上、

75) MedDRA HLT「認知および注意障害」、「精神的機能障害」及び「認知症および健忘」に含まれる事象

76) MedDRA SMQ「悪性および詳細不明の腫瘍」に含まれる事象

77) MedDRA HLT「クロールバランス障害」並びに PT「低クロール血症アルカローシス」及び「血中クロール減少」に含まれる事象

78) MedDRA HLT「遺伝的ミトコンドリア異常 NEC」並びに PT「ミトコンドリア細胞症」、「ミトコンドリア欠損症」、「後天性ミトコンドリアミオパチー」、「後天性ミトコンドリア DNA 欠失」及び「後天性ミトコンドリア DNA 突然変異」に含まれる事象

79) MedDRA HLT「学習障害」に含まれる事象

80) MedDRA PT「運動耐性低下」に含まれる事象

81) MedDRA HLT「低血糖状態 NEC」に含まれる事象

82) MedDRA HLT「低血糖状態 NEC」に含まれる事象及び PT「血中ブドウ糖減少」に含まれる事象

83) MedDRA HLT「大動脈炎症性障害」、「動脈の炎症」、「自己炎症性疾患」、「胆管感染および炎症」、「膀胱感染および炎症」、「乳房感染および炎症」、「心感染および炎症 NEC」、「中枢神経系炎症性疾患 NEC」、「子宮頸部および炎症」、「前眼房および水晶体の感染および炎症」、「結膜感染および炎症」、「角膜感染および炎症」、「歯牙および歯周の感染および炎症」、「憩室の炎症」、「外耳感染および炎症」、「卵管および卵巣感染および炎症」、「消化管炎症性障害 NEC」、「泌尿生殖器系および炎症 NEC」、「肉芽腫および深部結合組織炎症」、「炎症」、「感染後の炎症性障害」、「内耳感染および炎症」、「虹彩およびぶどう膜感染、刺激症および炎症」、「眼瞼、睫毛および涙腺感染、刺激症および炎症」、「下気道炎症および免疫異常」、「中耳感染および炎症」、「筋感染および炎症」、「筋骨格系および結合組織感染および炎症 NEC」、「鼻閉および炎症」、「眼部感染、炎症およびその関連症状」、「視神経感染および炎症」、「眼窩感染、炎症および刺激症状」、「骨盤および部位不明感染および炎症」、「陰茎および陰囊感染および炎症」、「胸膜感染および炎症」、「前立腺および精囊感染および炎症」、「直腸の炎症 NEC」、「腎感染および炎症（腎炎を除く）」、「生殖器系感染および炎症 NEC」、「網膜、脈絡膜および硝子体感染および炎症」、「唾液腺感染および炎症」、「強膜感染、刺激症状および炎症」、「精巣および精巣上体感染および炎症」、「尿道感染および炎症」、「子宮感染および炎症（頸部を除く）」及び「膣および外陰部感染および炎症」に含まれる事象

プラセボ群）、全身性炎症反応症候群及び胆管炎（各 1 例）（以上、本剤群）であり、いずれも投与中止に至らずに回復が認められた。

- 感染症に関連する事象⁸⁴⁾はプラセボ群で 59.7%（46/77 例）、本剤群で 62.8%（93/148 例）（以下同順）であり、主な事象は鼻咽頭炎（7.8%（6/77 例）、10.1%（15/148 例））、尿路感染（18.2%（14/77 例）、12.8%（13/148 例））、上気道感染（6.5%（5/77 例）、8.8%（13/148 例））、インフルエンザ（5.2%（4/77 例）、7.4%（11/148 例））、気管支炎（2.6%（2/77 例）、6.1%（9/148 例））、肺炎（6.5%（5/77 例）、5.4%（8/148 例））、胃腸炎及び気道感染（5.2%（4/77 例）、2.7%（4/148 例））であった。また、主な重篤な事象は尿路感染（5.2%（4/77 例）、0 例）、肺炎（3.9%（3/77 例）、2.0%（3/148 例））であり、因果関係が否定されなかった事象はいずれも投与中止に至らずに回復が認められた。
- 肥満に関連する事象⁸⁵⁾の発現割合はプラセボ群で 0 例、本剤群で 2.7%（4/148 例）に認められ、認められた事象は体重増加（4 例）であった。いずれも軽度又は中等度であり、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

また申請者は、胚発生に関連する事象について、004 試験では妊婦が除外されていたことから当該試験に基づいて検討することは困難であることを説明した上で、ラット及びウサギにおいて本薬の胎盤通過は認められないこと（CTD 4.2.3.5.1-1 及び CTD 4.2.3.5.1-4）、から、安全性上の懸念は低いと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、ハイブリダイゼーションに起因するオフターゲット作用に関する安全性を評価すべき 6 の遺伝子（表 7）について、これら遺伝子との関連が報告されている有害事象及びタンパクの機能から懸念される有害事象が、ヒトにおいて安全性上の大きな問題となる可能性は示唆されていないと考える。なお機構は、*in silico* で抽出された遺伝子のうち、コードするタンパクの発現が低下することにより何らかのヒトでの安全性が懸念される遺伝子（審査報告（1）3.R.2.1 参照）については、本薬のオフターゲット作用による発現抑制の有無を、ヒト由来試料を用いた *in vitro* 試験等で速やかに評価し、結果が得られた段階で機構に報告する必要があると考える。

2. 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。

84) MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に含まれる事象

85) MedDRA PT「中心性肥満」、「肥満」、「過体重」、「異常体重増加」及び「体重増加」に含まれる事象

頁	行	訂正前			訂正後		
2	下から 16～17	平成 28 年 6 月 20 日付け薬生審査発 第 0620 第 4 号			平成 30 年 9 月 4 日付け薬生審査発 第 0904 第 7 号		
10	下から 18	参考 CTD 4.2.3.2-1 及び CTD 4.2.3.2-3			CTD 4.2.3.2-3 及び CTD 4.2.3.2-6		
11	2	9.8±2.2			69.8±2.2		
11	下から 8	1±0			2±2		
12	4	本剤 0.3 mg/kg			本剤 3 mg/kg		
12	17	遺伝子代謝産物			遺伝子転写産物		
12	下から 14	遺伝子代謝産物			遺伝子転写産物		
12	下から 9	遺伝子代謝産物			遺伝子転写産物		
12	下から 3～4	ルシフェラーゼ遺伝子を結合させた ADAMTS6、CYSLTR1、Cyclin J、SENP5、 piccolo、C20orf96 又は 17q24.2 variant 2 の遺伝子			ADAMTS6、CYSLTR1、Cyclin J、SENP5、 piccolo、C20orf96 又は 17q24.2 variant 2 のオフターゲット候補サイト周辺の配 列をルシフェラーゼ遺伝子と連結した ベクター		
15	下から 3	(Elife 2015; 4)			(削除)		
16	下から 3	3 mg			3 mg/kg		
17	下から 11	抗抗体濃度			抗薬物抗体濃度		
18	表 8 (本薬 1 mg/kg の雄における C _{max})	16.5 ± 19.2			16.5 ± 1.92		
20	表 10 (本薬の投与後 1 日目の C _{max})	投与量 (mg/kg)	性別	C _{max} (µg/mL)	投与量 (mg/kg)	性別	C _{max} (µg/mL)
		0.03	雌	0.0308	0.03	雌	0.0308
			雄	0.0231		雄	0.231
		0.1	雌	0.104	0.1	雌	1.04
			雄	0.123		雄	1.25
		0.3	雌 ^{b)}	0.151	0.3	雌 ^{b)}	1.51
			雄	0.330		雄	3.30
		20	表 10 (DLin-MC3-DMA の投与後 1 日目の AUC _{0-336h})	24.6			28.5
20	表 10 (PEG ₂₀₀₀ -C-DMG の投与後 1 日 目の C _{max})	2.660			1.60		
21	表 11 (本薬の投与後 274 日目の C _{max} 及び AUC _{48h})	34.5 ± 6.44、114 ± 71.3			34.5 ± 6.44 ^{b)} 、114 ± 71.3 ^{b)}		
21	表 11 (DLin-MC3-DMA の投与後 274 日目の AUC _{48h})	1910 ± 307			1910 ± 307 ^{b)}		
25	表 13 (PEG ₂₀₀₀ -C-DMG の投与後 1 日 目の C _{max})	3.27 ± 0.58			3.27 ± 0.458		
25	表 13 (PEG ₂₀₀₀ -C-DMG の投与後 43 日目の t _{max})	1.30			1.29		
33	3～4	IL-RA			IL-1RA		
64	10	関節痛及び筋痙縮関連			中枢神経系		

3. 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

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.2-2）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。

4. 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、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は 10 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[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

[用法・用量]

通常、成人には 3 週に 1 回パチシランとして 0.3 mg/kg を点滴静注する。体重が 104 kg 以上の患者には 3 週に 1 回パチシランとして 31.2 mg を点滴静注する。いずれの場合にも、70 分間以上（投与開始後 15 分間は約 1 mL/分、その後は約 3 mL/分）かけて投与すること。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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、本剤の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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
2'-OMe	2'-O-methyl	2'-O-メチル
001 試験		ALN-TTR02-001 試験 (参考 CTD 5.3.3.1-1)
002 試験		ALN-TTR02-002 試験 (CTD 5.3.4.2-1)
003 試験		ALN-TTR02-003 試験 (CTD 5.3.5.2-1)
004 試験		ALN-TTR02-004 試験 (CTD 5.3.5.1-1)
005 試験		ALN-TTR02-005 試験 (CTD 5.3.3.1-2)
006 試験		ALN-TTR02-006 試験 (CTD 5.3.5.2-2)
ADAMTS6	A Disintegrin And Metalloproteinase metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 6	ADAMメタロペプチダーゼ及びトロンボスポンジン1型モチーフ6
A/G 比		アルブミン/グロブリン比
Alb	Albumin	アルブミン
ALLC	Allantoicase	アラントイカーゼ
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフィラーゼ
ANCOVA	Analysis of Covariance	共分散分析
ApoE	Apolipoprotein E	アポリポタンパクE
APTT	Activated Partial Thromboplastin Time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフィラーゼ
AUC	Area Under Concentration-time Curve	濃度-時間曲線下面積
Bb	Split product of complement factor B	補体B因子分解産物
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	乳がん耐性タンパク
BMI	Body Mass Index	
BPI	Bactericidal Permeability-increasing Protein	殺菌性透過性増強タンパク質
BSEP	Bile Salt Export Pump	胆汁酸塩排出ポンプ
BUN	Blood Urea Nitrogen	尿素窒素
C3a	Complement component 3a	補体因子 3 活性型
cDNA	Complimentary Deoxyribonucleic Acid	相補的デオキシリボ核酸
CH50	Functional complement	補体価
CHO	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
Chol	Cholesterol	コレステロール
CI	Confidence Interval	信頼区間
CL	Total Clearance	全身クリアランス
CMAP	Compound Muscle Action Potential	複合筋活動電位
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
C _{max2}	Maximum concentration for the second phase	第2分布相における最高濃度
C20orf96	Chromosome 20 Open Reading Frame 96	20 番染色体オープンリーディングフレーム 96
CPG	Controlled Pore Glass	
C _{p, 30min}	Observed plasma concentration 30 minutes after the end of the infusion	注入終了 30 分後の血漿中濃度

CPP	Critical Process Parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical Quality Attribute	重要品質特性
CRP	C-reactive Protein	C 反応性蛋白
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
C _{trough}	Minimum observed plasma concentration	トラフ濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
CYSLTR1	Cysteinyl Leukotriene Receptor 1	システイニルロイコトリエン受容体 1
D _{Lin} -MC3-DMA	(6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl-4-(dimethylamino) butanoate	
DNA	Deoxyribonucleic Acid	デオキシリボ核酸
DNAH7	Dynein Axonemal Heavy Chain 7	軸糸ダイニン重鎖 7
DSPC	1,2-distearoyl- <i>sn</i> -glycero-3-phosphocholine	
DV	Value of the particle diameter at X% in the cumulative distribution	累積分布 X%における粒子径の値
EDDM3B	Epididymal Secretory Protein E3-beta	精巣上体分泌タンパク質E3β
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic Acid	エチレンジアミン四酢酸
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体濾過量
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay	酵素結合免疫吸着測定法
EPG5	Ectopic P-granules Autophagy Protein 5 Homolog	異所性 P-顆粒オートファジータンパク 5 ホモログ
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FLJ11457	Tetratricopeptide Repeat Domain	テトラトリコペプチドリピートドメイン
Frel		相対的バイオアベイラビリティ
GGT	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
hATTR	Hereditary Transthyretin-mediated Amyloidosis	遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス
HEK	Human Embryonic Kidney	ヒト胎児由来腎臓
hERG	Human Ether-a-go-go Related Gene	
HLGT	High Level Group Terms	高位グループ語
HLT	High-Level Terms	高位用語
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	液体クロマトグラフィー
HPLC/FD	High-performance liquid chromatography with fluorescence detection	蛍光検出 - 高速液体クロマトグラフィー
H ₁ ブロッカー	Histamine H ₁ receptor blocker	ヒスタミン H ₁ 受容体遮断薬
H ₂ ブロッカー	Histamine H ₂ receptor blocker	ヒスタミン H ₂ 受容体遮断薬
IC ₅₀	Half Maximal (50%) Inhibitory Concentration	50%阻害濃度
IFN	Interferon	インターフェロン
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IL	Interleukin	インターロイキン
IL-1RA	Interleukin 1 Receptor Antagonist	インターロイキン 1 受容体アンタゴニスト
INR	International Normalized Ratio	国際標準比
IRR	Infusion-related Reaction	注入に伴う反応
IV	Intravenous Administration	静脈内投与
KC		ケラチノサイト由来サイトカイン
KPS	Karnofsky Performance Status	
LC-MS	Liquid Chromatography Mass Spectrometry	液体クロマトグラフ/質量分析法

LC-MS/HRAM	Liquid Chromatography High-Resolution Accurate Mass spectrometry;	液体クロマトグラフィー／高分解能精密質量分析法
LC-MS/MS	High Performance Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry	高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
LDH	Lactase Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	Low Density Lipoprotein	低比重リポタンパク質
LNP	Lipid Nanoparticle	脂質ナノ粒子
MATE	Multidrug and Toxin Extrusion	
mBMI	modified Body Mass Index	
MCP	Monocyte chemotactic protein	単球走化性サイトカイン
MDCK	Madin-darby Canine Kidney	
M/E		骨髓球/赤血球比
mITT	modified Intention-to-treat	
MMRM	Mixed-effects Model Repeated Measures	反復測定混合効果モデル
mNIS+7	modified Neurologic Impairment Score +7	補正神経障害スコア (+7)
mRNA	messenger Ribonucleic Acid	メッセンジャーリボ核酸
不純物b		██████████ ██████████ ██████████ ██
不純物a		██████████ ██████████ ██████████ ██
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group criteria	
NCS	Nerve conduction Study	
NEC	Not Elsewhere Classified	他に特定されない
NIS	Neurologic Impairment Score	神経障害スコア
NMR	Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy	核磁気共鳴スペクトル
NT-pro-BNP	N Terminal Pro B-type Natriuretic Peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N端フラグメント
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
NZW	New Zealand White	
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
OC	Observed Case	
OCT	Organic Cation Transporter	有機カチオントランスポーター
PBS	Phosphate Buffered Salts	リン酸緩衝生理食塩水
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PEAK1	Pseudopodium Enriched Atypical Kinase 1	仮足濃縮非定型キナーゼ 1
PEG	Polyethylene Glycol	ポリエチレングリコール
PEG ₂₀₀₀ -C-DMG	(R)- α -(3'-{[1,2-di(myristyloxy)propanoxy]carbonylamino}propyl)- ω -methoxy, polyoxyethylene	
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PND	Polyneuropathy Disability	多発神経障害性能力障害
PPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred Term	基本語
QbD	Quality by Design	クオリティ・バイ・デザイン
QTc	Corrected QT	補正 QT
QTcF 間隔	Fridericia-corrected QT Interval	Fridericia 法により補正された QT 間隔
17q24.2 variant 2	Bromodomain PHD finger transcription factor	BPTF バリエント 2

	(BPTF), variant 2	
RAD23	RAD23 Homolog A, Nucleotide Excision Repair Protein	RAD23 ホモログ A スクレオチド除去修復タンパク
RBP	Retinol Binding Protein	レチノール結合タンパク
RH	Relative Humidity	相対湿度
RISC	Ribonucleic Acid-induced Silencing Complex	リボ核酸誘導サイレンシング複合体
RNA	Ribonucleic Acid	リボ核酸
RNAi	RNA interference	RNA 干渉
RRT	Relative Retention Time	相対保持時間
SD	Sprague Dawley	
SDS-PAGE	Sodium Dodecyl Sulfate-polyacrylamide Gel Electrophoresis	ドデシル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル電気泳動
SEN5	Small Ubiquitin-like Modifier -specific Protease	SUMO1/セリン特異的プロテアーゼ5
siRNA	small Interfering Ribonucleic Acid	低分子干渉リボ核酸
SLC17A6	Solute Carrier Family17 Member 6	溶質キャリアファミリー17 メンバー6
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SNAP	Sensory Nerve Action Potential	感覚神経活動電位
SOC	System Organ Class	器官別大分類
STAG1	Stromal Antigen 1	間質抗原 1
T3	Triiodothyronine	トリヨードサイロキシン
T4	Thyroxine	サイロキシン
t _{1/2}	Elimination Half-Life	消失半減期
t _{1/2α}	Apparent distribution phase half-life	分布相における見かけの消失半減期
t _{1/2β}	Apparent elimination phase half-life	消失相における見かけの消失半減期
TBil	Total Bilirubin	総ビリルビン
TBL1X	Transducin (beta)-like 1X-linked	トランスデューシン β 様 1X 連鎖
TG	Triglyceride	トリグリセリド
TLR	Toll like receptor	Toll 様受容体
t _{max}	Time to Reach Maximum Concentration	最高濃度到達時間
TNF	Tumor Necrosis Factor	腫瘍壊死因子
TRPM6	Transient Receptor Potential Cation Channel, Subfamily M, Member 6	一過性受容体電位陽イオンチャネルサブファミリーM メンバー6
TTC39A	Tetratricopeptide Repeat Protein 39A	テトラトリコペプチド反復タンパク
TTR	Transthyretin	トランスサイレチン
TTR-FAC	Transthyretin familial amyloid cardiomyopathy	トランスサイレチン型家族性心アミロイドーシス
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シー
UGT	Uridine 5' - diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素
UV	Ultraviolet Spectrum	紫外吸収スペクトル
V1		血漿コンパートメントにおける分布容積
V _{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
ZFP64	Zinc Finger Protein 64 Homolog	Znフィンガータンパク 64ホモログ
ZNF266	Zinc Finger Protein 266	Zn フィンガータンパク 266
機構		独立行政法人医薬品医療機器総合機構

本剤		オンパットロ点滴静注 2 mg/mL
本薬		パチシランナトリウム