

審議結果報告書

令和4年8月29日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] アムヴトラ皮下注25mgシリンジ
[一般名] ブトリシランナトリウム
[申請者名] Alnylam Japan株式会社
[申請年月日] 令和3年12月20日

[審議結果]

令和4年8月25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、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[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、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に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。

審査報告書

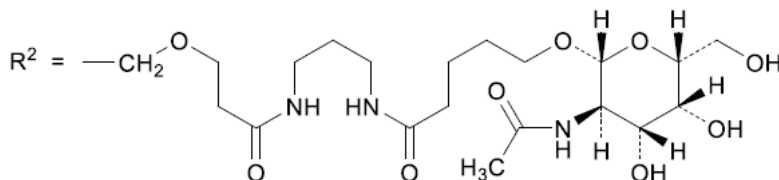
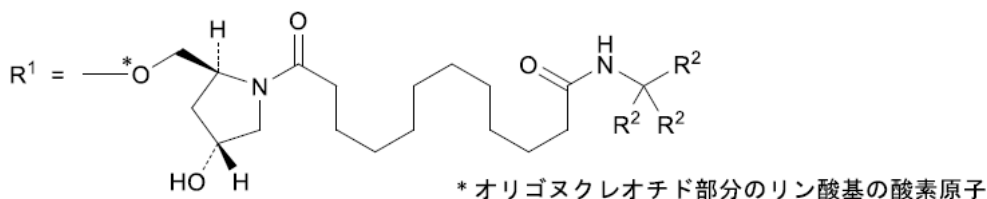
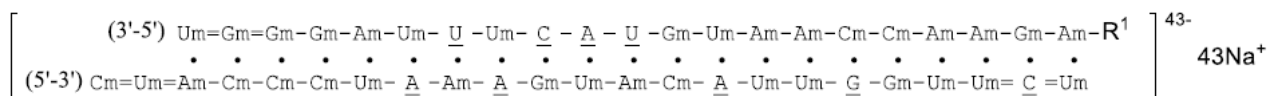
令和4年8月4日

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] アムヴトラ皮下注 25 mg シリンジ
 [一般名] ブトリシランナトリウム
 [申請者] Alnylam Japan 株式会社
 [申請年月日] 令和3年12月20日
 [剤形・含量] 1 シリンジ中にブトリシランナトリウム 26.5 mg (ブトリシランとして 25 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]



分子式: C₅₃₀H₆₇₂F₉N₁₇₁Na₄₃O₃₂₃P₄₃S₆

分子量: 17289.77

本質：

(日 本 名) ブトリシランナトリウムは、トランスサイレチン (TTR) に対する siRNA 誘導体のナトリウム塩であり、センス鎖の 3'末端に GalNAc の 3 本鎖複合体が結合している。siRNA 部分は、化学修飾された 21 個のヌクレオチド残基からなるセンス鎖及び化学修飾された 23 個のヌクレオチド残基からなるアンチセンス鎖から構成される 2 本鎖オリゴヌクレオチドである。

(英 名) Vutrisiran Sodium is a sodium salt of an siRNA derivative targeting transthyretin (TTR) covalently linked to a triantennary GalNAc3 complex at the 3' end of the sense strand. The siRNA moiety is composed of a duplex oligonucleotide of sense strand consisting of chemically modified 21 nucleotide residues and antisense strand consisting of chemically modified 23 nucleotide residues each.

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号：(R3 薬) 第 523 号、令和 3 年 10 月 1 日付け薬生薬審発 1001 第 1 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、成人にはブトリシランとして 25 mg を 3 カ月に 1 回皮下投与する。

[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、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に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)

令和4年7月1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] アムヴトラ皮下注 25 mg シリンジ
[一般名] ブトリシランナトリウム
[申請者] Alnylam Japan 株式会社
[申請年月日] 令和3年12月20日
[剤形・含量] 1シリンジ中にブトリシランナトリウム 26.5 mg (ブトリシランとして 25 mg) を含有する注射剤
[申請時の効能・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
[申請時の用法・用量] 通常、成人にはブトリシランとして 25 mg を3カ月に1回皮下投与する。

[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	3
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	6
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	12
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	18
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	29
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	37
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	62
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	62

[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

本剤は、米国 Alnylam Pharmaceuticals 社により創製されたトランスサイレチン (TTR) の mRNA (TTR mRNA) を特異的に標的とする低分子干渉リボ核酸 (siRNA) を有効成分とする注射剤である。

TTR は主に肝細胞で産生される四量体のタンパク質であるが、TTR の遺伝子変異により四量体の不安定化及び二量体又は単量体への解離と単量体のミスフォールドが生じ、ミスフォールドした単量体が凝集して多量体となり、末梢神経や各種臓器にアミロイド線維及びプラークを形成することで、ポリニューロパチーや心筋症等の臓器障害を引き起こす (FEBS J 2007; 274: 1637-50)。

本薬は、肝臓への送達を促進するためセンス鎖に結合した 3 分岐型の N-アセチルガラクトサミン (GalNAc) リガンドが肝細胞表面に発現するアジアロ糖タンパク質受容体 (ASGPR) を介して肝細胞内に取り込まれるように設計されており、肝細胞内で siRNA により TTR mRNA の分解が誘導されることにより、TTR の産生を抑制し、TTR の凝集・組織沈着を抑制することが期待される。

遺伝性 ATTR (トランスサイレチン) アミロイドーシスは、指定難病である全身性アミロイドーシスの一種であり、TTR の遺伝子変異に起因する常染色体優性遺伝疾患¹⁾である。遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者における診断後の生存期間 (中央値) は 4.7 年と報告されている (Amyloid 2015; 22: 123-31)。ポリニューロパチーを有する遺伝性 ATTR アミロイドーシスである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症状として、末梢神経の傷害による感覚異常 (手足の異常感覚及び感覚喪失)、筋萎縮及び四肢の運動麻痺、自律神経障害 (起立性低血圧、消化器症状、膀胱機能障害) 等が発現する。アミロイド浸潤に伴う消化管吸収不良、栄養障害及び心臓悪液質によって衰弱していき、最終的には心不全又は感染によって死亡に至るとされる (Lancet Neurol 2011; 10: 1086-97、Circulation 2012; 126: 1286-300)。本邦における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推定有病率は人口 100 万人当たり 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)。

本邦では、2019 年 2 月から臨床試験が開始され、今般、申請者は、国際共同第Ⅲ相試験等により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。

海外では、米国で 2022 年 6 月に承認されており、欧州では、2021 年 9 月に承認申請され、2022 年 6 月現在審査中である。

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される効能又は効果として希少疾病用医薬品に指定 (指定番号 (R3 薬) 第 523 号、令和 3 年 10 月 1 日付け薬生薬審発 1001 第 1 号) されている。

本邦における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治療薬として、TTR 四量体の安定化薬であるタファミジスメグルミン²⁾及び本薬とはヌクレオチド配列が異なる siRNA 薬であるパチシランナトリウム³⁾が承認されている。なお、標的となる mRNA は異なるものの、本剤と同様に GalNAc リガンドを有し、ASGPR を介して肝臓内に取り込まれる siRNA 薬であるギボシランナトリウムが急性肝性ポルフィリン症に対する適応により承認されている。

1) 「優性遺伝」については、令和 4 年 1 月 24 日付「優性遺伝と劣性遺伝に代わる推奨用語について (結果報告)」(日本医学会、日本医学会医学用語管理委員会)において、5 年の経過措置期間を目安に「顕性遺伝」との表記に移行することとされている。

2) タファミジスメグルミン (販売名: ビンダケルカプセル 20 mg) 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」及び「トランスサイレチン型心アミロイドーシス (野生型及び変異型)」

3) パチシランナトリウム (販売名: オンパットロ点滴注 2 mg/mL) 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」

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

原薬は白色～微黄色の粉末であり、性状、吸湿性、モル吸光係数、融解温度、pH、ナトリウム含量（無水物換算）、溶解度及び立体構造について検討されている。

原薬の化学構造は、LC-MS、UV-VIS、フレイム原子吸光光度法、NMR (^1H -、 ^{13}C -、 ^{19}F -、 ^{31}P -NMR)、FTIR 及び円二色性スペクトル測定法により確認されている。なお、センス鎖及びアンチセンス鎖の化学構造は、LC-MS、MS/MS、フレイム原子吸光光度法、UV-VIS、NMR (^1H -、 ^{13}C -、 ^{19}F -、 ^{31}P -NMR) 及び FTIR 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、⁴⁾、⁵⁾、⁶⁾、⁷⁾、⁸⁾、⁹⁾、¹⁰⁾、¹¹⁾、¹²⁾及び¹³⁾を出発物質として固相合成される。

CQA が特定され、品質リスクアセスメント、実験計画法及び一時一事法に基づき CQA に影響を及ぼす工程パラメータの特定等により、原薬の管理戦略が構築されている（表 1）。

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
微生物限度	規格及び試験方法
物理的特性	製造方法、規格及び試験方法
pH	規格及び試験方法
ナトリウム含量	規格及び試験方法
水分含量	規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
含量	規格及び試験方法
純度	製造方法、規格及び試験方法
オリゴヌクレオチド類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
製造工程由来不純物	製造方法、規格及び試験方法
元素不純物	製造方法、規格及び試験方法

重要工程として、⁴⁾、⁵⁾、⁶⁾、⁷⁾、⁸⁾、⁹⁾、並びに¹⁰⁾の工程が設定されている。

- 4) ⁴⁾
- 5) ⁵⁾
- 6) ⁶⁾
- 7) ⁷⁾
- 8) ⁸⁾
- 9) ⁹⁾
- 10) ¹⁰⁾
- 11) ¹¹⁾
- 12) ¹²⁾
- 13) ¹³⁾

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 [方法A*-HPLC ()、方法A*-HPLC-MS ()、融解温度]、pH、純度試験 [方法A*-HPLC (非変性条件)、方法B* クロマトグラフィー (変性条件)、方法A*-HPLC (変性条件)]、元素不純物 (ICP-MS)、残留溶媒 (GC)、水分、エンドトキシン、微生物限度、ナトリウム含量 (原子吸光度法) 及び定量法 (UV-VIS) が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表2のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

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	パイロット/3ロット	-20℃	—	ポリプロピレン製キャップ付き高密度ポリエチレン製ボトル +ホイルラミネートバック	12カ月/1ロット 60カ月/2ロット
	実生産/4ロット	-20℃	—		24カ月/1ロット 36カ月/1ロット 48カ月/1ロット 72カ月/1ロット
加速試験	実生産/3ロット	25℃	60%RH		6カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ポリプロピレン製キャップ付き高密度ポリエチレン製ボトルをホイルラミネートバックに入れ、 $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 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、1シリンジ (0.5 mL) 当たり原薬 26.5 mg (ブトキシランとして 25 mg) を含有する水性注射剤である。製剤には、リン酸二水素ナトリウム水和物、リン酸水素二ナトリウム二水和物、塩化ナトリウム、リン酸、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。製剤は、あらかじめ薬液を封入した針付ガラス製シリンジに投与後の針刺し事故を防止する装置 (販売名: BD ウルトラセーフ) が装着されたコンビネーション製品である。

2.2.2 製造方法

製剤は、()、無菌ろ過、充てん及び表示・組み立て・包装・保管・試験からなる工程により製造され、重要工程として、()、()及び()の工程が設定されている。なお、()、()、()及び()の工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

CQA が特定され、品質リスクアセスメント等による検討に基づき、CQA に影響を及ぼす工程パラメータの特定等により、品質の管理戦略が構築されている (表3)。

表3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
微生物限度	製造方法、規格及び試験方法
外観	規格及び試験方法
不溶性異物	規格及び試験方法
充てん量	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
確認試験	規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
純度	規格及び試験方法
不純物	規格及び試験方法

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 [方法A*-HPLC ()、方法A*-HPLC-MS ()]、浸透圧、pH、純度試験 [方法A*-HPLC (非変性条件)、方法B* クロマトグラフィー (変性条件)、方法A*-HPLC (変性条件)]、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法 (UV-VIS) が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表4のとおりであり、結果は安定であった。また、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	パイロット/2ロット	30℃	75%RH	プロモブチル製 プランジヤーストッパー及び ガラス製シリンジ	36カ月/2ロット
	実生産/3ロット	25℃	60%RH		24カ月/2ロット 36カ月/1ロット
加速試験	実生産/3ロット	40℃	75%RH		6カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、プロモブチル製プランジヤーストッパー及びガラス製シリンジを用いて、室温保存するとき36カ月と設定された。なお、長期保存試験は36カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 原薬の類縁物質の管理戦略について

申請者は、CQA として特定した純度及び不純物 (オリゴヌクレオチド類縁物質) に対する管理戦略について、以下のように説明している。

原薬中に含まれる可能性のあるオリゴヌクレオチド類縁物質を検討するため、原薬及び各一本鎖に対して方法B* クロマトグラフィー () 及び方法A*-HPLC-MS による二次元クロマトグラフィー並びに方法A*-HPLC-MS を用いて特性解析を行った。特性解析には、品質リスクアセスメント、実験計画法及び一時一事法を用い、原薬の不純物プロファイルに影響を及ぼす可能性のある重要工程パラメータを特定するとともに、不純物量を最小化し、純度及び収率を最大化するための工程パラメータの最適化を行った。また、苛酷試験等の結果から原薬の保存中に新たな分解生成物は認められず、特性解析の検討結果等から、原薬の不純物プロファイルは主に () での () (方法B* クロマトグラフィー) により決定されたと考えられた。したがって、 () において、方法B* クロマトグラフィー及び方法A*-HPLC の純度試験を用い、原薬の不純物プロファイルの一貫性が担保可能な管理値を設定した上で、原薬においても同様に、方法B* クロマトグラフィー及び方法A*-HPLC の純度試験を用いて、 () として管理することとした。

また、 () についても、本薬の毒性試験の結果に基づき設定した規格値を超えないことを確認し、新たな不純物ピークが検出された場合には、新たに非臨床試験を実施し、安全性の確認を行う。なお、本薬の ASGPR を介した肝細胞への取込みは、 () を含むリガンドの糖の種類及び数、並びにリンカーの長さが重要であるため、出発物質である () の管理において、 ()

■を含む不純物が検出可能な純度試験を用いて、ロット分析結果、原薬の製造工程における除去状況等を踏まえて管理値を設定している。

開発過程で製造した原薬ロットでの不純物プロファイルの異同について、非臨床試験に用いた原薬ロット及びその一本鎖に対して、方法B* クロマトグラフィー及び方法A•HPLC を用いた純度試験で■%を超える不純物ピークの構造又は配列の決定、若しくは質量を特定しているが、検出された不純物の種類は類似しており、実生産ロットを含む開発過程で製造したロットにおいて不純物プロファイルに大きな違いは認められなかった。また、方法A•HPLC-MS を用いた検討において、実生産ロットでは、非臨床試験に用いたロットと比較して新たに■関連不純物が■種類検出されたが、いずれも微量であった（■%）。

以上より、設定した管理戦略により、原薬の不純物プロファイルの恒常性を担保することは可能と考える。なお、現時点では実生産における製造経験は限られていることから、実生産において15ロットの製造実績が得られた段階で、改めて原薬の規格値、一本鎖の工程管理値及び■における管理値の再検討を行う。

機構は、以下のように考える。

開発過程において、非臨床試験に用いた原薬ロットで■%を超える不純物ピークの構造又は配列の決定、若しくは質量が特定されており、原薬の不純物プロファイルに影響を及ぼす工程パラメータ等について、これまでに得られている知見も含めて一定の検討がなされた上で、管理戦略が構築されていることを確認した。本薬の開発過程において製造工程の大きな変更はなく、現時点では、開発過程を通して現行の製造方法で製造したロットと非臨床試験に用いたロットにおいて、安全性に影響を及ぼすような不純物プロファイルの違いは認められていない。今後も実生産での製造実績を踏まえて規格値等の再検討が行われることも踏まえると、現時点で設定された管理戦略により原薬の不純物プロファイルの恒常性を担保することは可能と判断した。

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。本薬の投与量及び濃度はブトリシランナトリウムとしての量及び濃度を示し、数値は平均値又は平均値±標準偏差で示している。以下に、主な試験成績を記載する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 *TTR* の mRNA 発現量に対する作用 (CTD 4.2.1.1-2)

初代培養サル肝細胞と本薬を24時間のインキュベートし、RT-qPCRにより*TTR* mRNA量を測定し、本薬による*TTR* mRNA発現量に対する作用を検討した結果、トランスフェクションアッセイ（本薬濃度： $3.75 \times 10^{-5} \sim 10$ nmol/L）及び自由取り込みアッセイ（本薬濃度： $1.78 \times 10^{-4} \sim 500$ nmol/L）のいずれにおいても、内因性*TTR* mRNA量は濃度依存的に抑制され、本薬の IC_{50} はそれぞれ0.21及び3.63 nmol/Lであった。

3.1.2 *In vivo* 試験

3.1.2.1 ヒト *TTR* V30M¹⁴⁾変異体トランスジェニックマウスを用いた単回及び反復投与による検討

TTR mRNA の配列は、ヒトとげっ歯類及びウサギで異なるため、ヒト *TTR* V30M 変異体を発現するトランスジェニックマウスを用いた。ヒト *TTR* V30M 変異体を発現するトランスジェニックマウスに本薬 (1 又は 2.5 mg/kg) を単回皮下投与し、血清中 *TTR* 濃度を経時的に測定した結果、血清中 *TTR* 濃度は投与前と比較して、本薬 1 mg/kg 群で投与 14 日後に最大 76%、本薬 2.5 mg/kg 群で投与 10 日後に最大 97%の低下が認められた。その後、血清中 *TTR* 濃度は徐々に回復し、最終測定日である投与 84 日後にはいずれの投与群においても投与前と比較して約 20%の低下が認められた (CTD 4.2.1.1-5)。

ヒト *TTR* V30M 変異体を発現するトランスジェニックマウスに本薬 (0.3、1 又は 3 mg/kg) を月 1 回¹⁵⁾、計 4 回反復皮下投与し、血清中 *TTR* 濃度を経時的に測定した結果、血清中 *TTR* 濃度は投与前と比較して、本薬 0.3 mg/kg 群で各月 1 回の投与 7 日後に最大 25~38%、本薬 1 mg/kg 群で各月 1 回の投与 14 日後に最大 64~73%及び本薬 3 mg/kg 群で各月 1 回の投与 14 日後に最大 88~98%の低下が認められた。最終投与後の血清中 *TTR* 濃度は、最終測定日である投与開始 185 日後 (最終投与から 100 日後) には投与前と比較してそれぞれ本薬 0.3 mg/kg 群で約 15%、本薬 1 mg/kg 群で約 40%及び本薬 3 mg/kg 群で約 70%の低下が認められた (CTD 4.2.1.1-6)。

3.1.2.2 サルを用いた単回及び反復投与による検討 (CTD 4.2.1.1-7)

カニクイザルに本薬 (0.3 又は 1 mg/kg) を単回皮下投与し、血清中 *TTR* 濃度を経時的に測定した結果、血清中 *TTR* 濃度は投与前と比較して、本薬 0.3 mg/kg 群で投与 21 日後に最大約 60%、本薬 1 mg/kg 群で投与 28 日後に最大約 95%の低下が認められた。その後、血清中 *TTR* 濃度は徐々に回復し、投与前と比較して本薬 0.3 mg/kg 群で投与 84 日後に約 10%、本薬 1 mg/kg 群で投与 119 日後に約 40%の低下が認められた。

カニクイザルに本薬 (1 又は 3 mg/kg) を月 1 回¹⁵⁾、計 4 回反復皮下投与し、血清中 *TTR* 濃度を経時的に測定した結果、血清中 *TTR* 濃度は投与前と比較して、本薬 1 mg/kg 群で初回投与 28 日後に最大 87%、本薬 3 mg/kg 群で初回投与 28 日後に最大 100%の低下が認められた。その後の反復投与により血清中 *TTR* 濃度の低下が維持され、最終投与後の血清中 *TTR* 濃度は、本薬 3 mg/kg 群と比較して、本薬 1 mg/kg 群の方が投与前までの回復が早く、本薬 1 mg/kg 群では最終投与から 204 日後 (初回投与 288 日後) には投与前の血清中 *TTR* 濃度まで回復が認められ、本薬 3 mg/kg 群では最終投与から 288 日後 (初回投与 372 日後) には投与前と比較して約 7%の低下が認められた。

カニクイザルに本薬 (0.3 又は 0.6 mg/kg) を月 1 回¹⁵⁾、計 6 回反復皮下投与、又は本薬 (1 mg/kg) を単回皮下投与 28 日後から 0.3 mg/kg を月 1 回¹⁵⁾、計 5 回 (単回投与含め計 6 回) 反復皮下投与し、血清中 *TTR* 濃度を経時的に測定した結果、各投与群における血清中 *TTR* 濃度は投与前と比較して投与開始 1~2 カ月後には 75~90%の低下が認められ、その後の反復投与により血清中 *TTR* 濃度の低下が維持された。各投与群における最終投与後の血清中 *TTR* 濃度は、最終測定日である投与開始 204 日後 (最終投与から 64 日後) には投与前と比較して約 56~76%の低下が認められた。

14) ヒト *TTR* の 30 位のバリン残基をメチオニン残基に置換した遺伝子変異

15) 本薬は 28 日間を 1 カ月として投与された。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 TTR 以外に本薬が結合する可能性がある遺伝子転写産物に関する解析

3.2.1.1 In silico 解析

本薬とヌクレオチド配列が同一の revusiran¹⁶⁾のアンチセンス鎖を対象に、本薬が結合する可能性がある遺伝子転写産物について、申請者が作成したアルゴリズム¹⁷⁾を用い、網羅的検索を実施した上で siRNA のシード領域 (アンチセンス鎖の 5'末端から ■~■ 位) に重み付けする mismatches コアを付与して遺伝子の絞り込みが行われた¹⁸⁾。その結果、本薬のアンチセンス鎖が結合する可能性がある 8 遺伝子 (*GRAP2*、*WWC2*、*NSRP1*、*KIAA0182*、*PRKCB1*、*CYTL1*、*XM_930072.3*¹⁹⁾、*ANKRD13C*) が抽出された (CTD 4.2.1.2-1)。

本薬のアンチセンス鎖を対象に、本薬が結合する可能性がある遺伝子転写産物について、申請者が作成したアルゴリズム²⁰⁾により解析した結果、本薬のアンチセンス鎖が結合する可能性がある 13 遺伝子 (*SDHC*、*NCBP3*、*CCNH*、*TMED8*、*PASK*、*C2orf88*、*CADM3*、*DGKH*、*COL17A1*、*TTN*、*CHRND*、*GJA8*、*HOXA3*) が抽出された。当該 13 遺伝子について、GTEX 組織特異的発現データベースを用い、1TPM 以上のカットオフを規定して肝臓で発現する遺伝子に限定して解析した結果、5 遺伝子 (*SDHC*、*NCBP3*、*CCNH*、*TMED8*、*PASK*) が抽出された (CTD 4.2.1.2-2)。

本薬のアンチセンス鎖及びセンス鎖を対象に、本薬が結合する可能性がある遺伝子転写産物について、GGGenome²¹⁾及び申請者が作成したアルゴリズム²²⁾により解析した結果、本薬のアンチセンス鎖が結合する可能性がある 7 遺伝子 (*AQP7P1*、*THCAT155*、*AQP7*、*GRAP2*、*LOC102724072*、*LOC107986652*、*LOC105373559*) が新たに抽出され、また、センス鎖が結合する可能性がある 20 遺伝子 (*L3MBTL4-AS1*、*LOC101559451*、*LOC105369595*、*RAB40B*、*KDM4D*、*AP1M1*、*NKAIN3*、*EIF3H*、*MAML2*、*KDM4E*、*ASIC5*、*CFAP161*、*KCNE4*、*ADGRF5*、*LOC101928371*、*LOC112268438*、*ISCU*、*LSAMP*、*PRPF40A*、*PSEN1*) が抽出された (CTD 4.2.1.2-3)。

3.2.1.2 In vitro 解析

本薬のアンチセンス鎖を対象に、申請者が作成したアルゴリズム及び GTEX 組織特異的発現データベースを用いた *in silico* 解析により抽出された本薬が結合する可能性がある 5 つの遺伝子転写産物 (3.2.1.1 参照) について、本薬による *SDHC*、*NCBP3*、*CCNH*、*TMED8* 及び *PASK* の mRNA の発現量への影響を解析するため、Hep3B 細胞及び HepG2 細胞に本薬 (1×10^{-9} ~ 10 nmol/L) を導入したときの mRNA 発現に対する影響を RT-qPCR 法により測定した。その結果、*TTR* mRNA 発現量の低下が認められたが

16) 本薬とヌクレオチド配列が同一で、リボヌクレオチドの 2'-OMe 又は 2F 化学修飾の比率が異なり、鎖上のこれらの修飾の位置が異なる、GalNac を結合した siRNA。本薬は、revusiran と比較して、センス鎖とアンチセンス鎖の 5'末端と 3'末端にそれぞれ 2 つずつ、合計 4 つの追加のホスホロチオエート部分を有する。

17) RefSeq データセット (2009 年 4 月 24 日ダウンロード) の NM 及び XM 登録データが使用された。

18) 申請者が開発した Python スクリプトにより検索が行われ、シード領域 (■~■ 位) の mismatches に対して ■、切断部位 (■~■ 位) の mismatches に対して ■、■~■ 位の mismatches に対して ■ のスコアを付与し、スコアの合計が ■ 以下の配列を有する遺伝子を抽出した。

19) XM_930072.3 (National Center for Biotechnology Information Accession Number) は、*LOC644191* の遺伝子として同定されたが、標準的なアノテーション処理の結果、当該遺伝子情報は National Center for Biotechnology Information 塩基配列データベースから削除された。

20) RefSeq データセット (2019 年 8 月 28 日ダウンロード) の NM 及び XM 登録データを使用し、申請者が開発した Python スクリプトにより検索が行われ、シード領域 (■~■ 位) の mismatches に対して ■、切断部位 (■~■ 位) の mismatches に対して ■、■~■ 位の mismatches に対して ■ のスコアを付与し、スコアの合計が ■ 以下の配列を有する遺伝子を抽出した。

21) mismatches や挿入欠失を含む短い塩基配列を検索可能な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高速塩基配列検索ソフトウェアである GGGenome を用いて、「human spliced RNA、GRCh38.p12、D3G 21.01 (2021 年 1 月)」のデータベースが使用された。

22) RefSeq データセット (2021 年 2 月 9 日ダウンロード) の NM、NR、XM 及び XR 登録データを使用し、申請者が開発した Python スクリプトにより検索が行われ、シード領域 (■~■ 位) の mismatches に対して ■、切断部位 (■~■ 位) の mismatches に対して ■、■~■ 位の mismatches に対して ■ のスコアを付与し、スコアの合計が ■ 以下の配列を有する遺伝子を抽出した。

(IC₅₀ Hep3B 細胞 : 0.112 nmol/L、HepG2 細胞 : 0.108 nmol/L)、検討した本薬の最高濃度 (10 nmol/L) においても *SDHC*、*NCPB3*、*CCNH*、*TMED8* 及び *PASK* の mRNA 発現量の低下は認められなかった (CTD 4.2.1.2-2)。

Hep3B 細胞に本薬 (0.1~100 nmol/L) を導入した 24 時間後に RNA を抽出し、RNA-Seq 解析を行った結果、*SUMO2* 及び *CCDC47* の mRNA の発現抑制並びに *EGR1* の mRNA の発現増加が認められた (CTD 4.2.1.2-4)。

3.2.2 TTR、ビタミン A²³⁾及び T4²³⁾濃度に対する影響

カニクイザルに溶媒²⁴⁾又は本薬 (30、100 及び 300 mg/kg) を月 1 回¹⁵⁾、計 4 回反復皮下投与し、最終投与時点²⁵⁾及び最終投与 12 週後の血清中 TTR、ビタミン A 及び T4 濃度を測定した。その結果、最終投与時点における血清中 TTR 濃度はベースライン値と比較して、それぞれ本薬 30 mg/kg で 98±0.6%、本薬 100 mg/kg で 98±0.6%及び本薬 300 mg/kg で 98±0.5% (以下同順)、ビタミン A 濃度はそれぞれ 87±3%、84±9%及び 89±3%、T4 濃度はそれぞれ 30±18%、25±19%及び 28±17%の低下が認められた。また、最終投与 12 週後における血清中 TTR 濃度はそれぞれ本薬 30 mg/kg で 98±0.4%、本薬 100 mg/kg で 98±0.4%及び本薬 300 mg/kg で 98±0.5% (以下同順)、ビタミン A 濃度はそれぞれ 82±0.2%、67±6%及び 81±2%、T4 濃度はそれぞれ 29±5%、48±2%及び 43±9%の低下が認められた (CTD 4.2.3.2-6)。

カニクイザルに溶媒²⁴⁾又は本薬 (30、100 及び 300 mg/kg) を月 1 回¹⁵⁾、計 11 回反復皮下投与し、最終投与時点²⁵⁾の血清中の TTR 濃度、ビタミン A 濃度及び T4 濃度を測定した。その結果、最終投与時点における血清中 TTR 濃度はベースライン値と比較して、それぞれ本薬 30 mg/kg で 98±0.4%、本薬 100 mg/kg で 98±0.6%及び本薬 300 mg/kg で 98±0.3% (以下同順)、ビタミン A 濃度はそれぞれ 86±2%、84±4%及び 85±3%、T4 濃度はそれぞれ 22±18%、35±13%及び 24±18%の低下が認められた (CTD 4.2.3.2-7)。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略は、表 5 のとおりであった。

表 5 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	カニクイザル (雌雄各 5 例/群)	一般状態、 神経学的検査	0 ^{a)} 、30、100、300 mg/kg 月 1 回、計 4 回投与	皮下	影響なし	4.2.3.2-6
	カニクイザル (雌雄各 4 例/群)	一般状態、 神経学的検査	0 ^{a)} 、30、100、300 mg/kg 月 1 回、計 11 回投与	皮下	影響なし	4.2.3.2-7
心血管系 呼吸系	カニクイザル (雄 4 例/群)	心拍数、血圧、 動脈圧、呼吸数、 心電図、体温	0 ^{a)} 、30、300 mg/kg 単回	皮下	影響なし	4.2.1.3-1

a) 溶媒：生理食塩液

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、遺伝性 ATTR 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、まず、遺伝性 ATTR アミロイドーシスの発症機序について、以下のように説明した。

23) TTR は、循環血中でビタミン A 及び甲状腺ホルモンの 1 つである T4 の輸送に関与しているとされる (Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2003; 68: 479-91)。

24) 0.9%塩化ナトリウム溶液

25) 血清中の TTR 濃度及びビタミン A 濃度は最終投与前に、血清中 T4 濃度は最終投与翌日に測定した。

- 遺伝性 ATTR アミロイドーシスは、*TTR* の遺伝子変異により *TTR* 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全身性の疾患である。*TTR* は主に肝細胞で産生される四量体のタンパク質であるが、*TTR* の遺伝子変異により四量体の不安定化並びに二量体及び単量体へと解離する (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、ミスフォールドした単量体が凝集して多量体となり、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。

- 本薬は変異型 *TTR* mRNA 及び野生型 *TTR* mRNA の分解を誘導する二本鎖の siRNA であり、センス鎖に 3 分岐型の GalNAc リガンドが結合することで、ASGPR を介して siRNA が肝細胞特異的に取り込まれるように設計されている。肝細胞表面に発現する ASGPR は、ガラクトース又は GalNAc を有する糖タンパク質に結合すると ASGPR とリガンドの複合体がエンドサイトーシスされ、肝細胞内でリガンドが放出されることが知られている (Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol 1974; 41: 99-128)。本薬は、センス鎖に結合した GalNAc がリガンドとして肝細胞表面に発現する ASGPR に結合して肝細胞に取り込まれ、肝細胞内で切断酵素複合体である RISC に輸送された後に 2 本鎖が分離し、RISCに残ったアンチセンス鎖の標的である *TTR* mRNA の分解を誘導することで、肝細胞での *TTR* の産生が抑制されると考えられる。
- ヒト *TTR* V30M 変異体を発現するトランスジェニックマウス及びカニクイザルにおいて、本薬投与により、血清中 *TTR* 濃度の低下が認められた (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* の産生を抑制することで、*TTR* のアミロイド線維の組織への沈着を低下させると考えられる。
- なお、*TTR* mRNA の配列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 の検索では、ヒトにおいて推定頻度 0.0005 で一塩基バリエーションが同定されたが、当該一塩基バリエーションは本薬のアンチセンス鎖の 3'末端近くに位置することから、本薬の活性には影響しないと考えられた (CTD 4.2.1.1-3)。また、遺伝性 ATTR アミロイドーシスに関連する *TTR* の遺伝子変異は 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 (Amyloid 2014; 21: 221-4、Orphanet J Rare Dis 2018; 13: 6)、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。

機構は、以下のように考える。

実施された *in vivo* の検討において、本薬投与により血清中 *TTR* 濃度の低下が認められており、非臨床試験成績から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に対して本薬は有効性を示すことが期待できる。ヒトにおけるポリニューロパチー等の臨床症状に対する有効性については、7.R.2 で引き続き検討する。

3.R.2 本薬の TTR mRNA に対する作用及びハイブリダイゼーション依存的オフターゲット作用について

機構は、本薬の標的である TTR mRNA に対する作用の観点から、本薬の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- TTR は循環血中において、ビタミン A 及び甲状腺ホルモンの 1 つである T4 の輸送に関与しており (Birth Defects ResB Dev Reprod Toxicol 2003; 68: 479-91)、カニクイザルにおいて本薬の投与により、血清中のビタミン A 濃度及び T4 濃度が低下することが示された (3.2.2 参照)。
- しかしながら、カニクイザルに本薬を反復皮下投与した毒性試験の結果から、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)。
- 日本人及び外国人トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2: 002 試験) (2021 年 8 月データカットオフ) における安全性について、眼障害関連²⁶⁾の有害事象の発現割合は、パチシラン群で 23.8% (10/42 例)、本剤群で 28.7% (35/122 例) に認められたが、いずれの投与群においても重篤な有害事象は認められなかった (7.R.3.2 参照)。また、甲状腺機能障害関連²⁷⁾の有害事象の発現割合は、パチシラン群で 0% (0/42 例)、本剤群で 1.6% (2/122 例) に認められたが、本剤群で認められた 2 例 (甲状腺機能低下症、甲状腺腫瘍) の事象はいずれも治験薬との因果関係は否定され、重篤な有害事象ではなかった。

次に、機構は、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。

申請者は、以下のように説明した。

- *In silico* 解析により抽出された本薬が結合する可能性がある 8 つの遺伝子転写産物 (CTD 4.2.1.2-1) 及び 27 の遺伝子転写産物 (CTD 4.2.1.2-3) (3.2.1.1 参照) について、本薬のアンチセンス鎖又はセンス鎖との間に多数のミスマッチが存在すること、若しくは多くの遺伝子転写産物において肝臓での発現が少ない又は Hep3B 細胞を用いた RNA-Seq 解析結果からいずれの遺伝子においても本薬の投与による明らかな mRNA 発現量の変化が認められなかったことを踏まえると、抽出された 8 つ及び 27 の遺伝子転写産物に関して本薬の投与によるオフターゲット作用の可能性は低いと考える。
- 本薬を導入した Hep3B 細胞を用いて、RNA-Seq による網羅的解析を実施した結果、3 遺伝子 (*SUMO2*²⁸⁾、*CCDC47*²⁹⁾及び *EGR1*³⁰⁾) の mRNA 発現量に変化が認められた。*SUMO2* 及び *CCDC47* については、3'非翻訳領域 (UTR) に本薬のシード配列と相補的な配列が認められており、いずれも本薬の濃度依存的に mRNA 発現量の抑制が、*EGR1* については mRNA の発現量の増加がそれぞれ

26) MedDRA SOC 「眼障害」に含まれる事象

27) MedDRA HLT 「甲状腺障害」及び HLT 「甲状腺検査」に含まれる事象

28) *SUMO2*: 翻訳後修飾機能を有するタンパク質をコードし、主に小脳、子宮頸管外及び子宮頸管内、卵巢等で発現するとされ、ヒトにおいて、運動失調及び低ゴナドトロピン性腺機能低下症を特徴とするゴードンホルム症候群と関連することが報告されている (Hum Mol Genet 2019; 28: 2862-73)。

29) *CCDC47*: 小胞体の Ca²⁺結合膜貫通型タンパク質をコードし、主に小脳半球、肺、副腎等で発現するとされ、*CCDC47* の両アレルの機能喪失変異を有する小児が、肝機能障害、そう痒症、異形症所見、低血圧症及び全般的な発達遅延を特徴とする多系統障害に罹患していることが報告されている (Am J Hum Genet 2018; 103: 794-807)。

30) *EGR1*: 細胞周期を制御する核タンパク質をコードし、主に卵管、大網脂肪組織、大動脈等で発現する。癌における *EGR1* の潜在的な役割として、アポトーシスの促進、腫瘍抑制遺伝子の調節、転移の調節、腫瘍の血管新生等が報告されている (Med Oncol 2019; 37: 7)。

認められたものの(3.2.1.2 参照)、これらの mRNA の発現量の変化は本薬の標的である *TTR* mRNA に対する発現抑制と比較してわずかであった。

- 当該3つの遺伝子転写産物との関連が報告されている事象及びタンパク質の機能から懸念される事象³¹⁾を踏まえて、本剤の安全性について検討した結果、002 試験における本剤の投与において、臨床的に問題となる懸念は認められなかった。
- 動物において本薬は肝臓以外に腎臓、リンパ節等に分布するものの、本薬を反復皮下投与した毒性試験において腎臓及びリンパ節で認められた所見は軽微～軽度であり、機能的な影響は生じていない(5.R.1 参照)。
- 以上より、本薬の投与によるハイブリダイゼーション依存的オフターゲット作用の可能性は低いと考える。

機構は、本薬の標的である *TTR* mRNA に対する作用及び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、提示された検討結果を踏まえると、現時点ではこれらの作用に起因した安全性上の問題が生じる可能性は低いと考えるが、ヒトにおける本剤投与時の安全性については、7.R.3 で引き続き検討する。

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

本薬の非標識体又は ³H 標識体をラット又はサルに単回静脈内及び単回又は反復皮下投与したときの薬物動態が検討された。また、マウス、ラット、ウサギ又はサルを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本薬を単回又は反復皮下投与したときの薬物動態が検討された。生体試料中の本薬濃度の測定は、LC/MS-HRAM³²⁾を用いて測定された。代謝物の同定には LC/MS-HRAM 法が用いられた。生体試料中の放射能の測定にはマイクロオートラジオグラフィ法又は定量的全身オートラジオグラフィ法が用いられた。血清中 ADA (抗ブトリシラン抗体) は ELISA 法で測定された。なお、本薬の投与量及び濃度は、ブトリシランナトリウムとしての量及び濃度を示す。以下に、主な試験成績を記載する。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

ラット及びサルに本薬を単回静脈内又は単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。雄性ラットに本薬 5 mg/kg、雌雄サルに本薬 10 mg/kg を単回静脈内投与したときの分布容積(平均値)は、ラットで 55 mL/kg、サルで 100 mL/kg (雄) 及び 71.7 mL/kg (雌) であり、全身クリアランス(平均値)は、ラットで 376 mL/h/kg、サルで 132 mL/h/kg (雄) 及び 129 mL/h/kg (雌) であった(CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2)。

31) *SUMO2* では、MedDRA HLGT「性腺機能の内分泌性障害」、HLT「協調運動および平衡障害」に含まれる事象、PT「構語障害」、「続発性性腺機能低下」、「先天性低性腺刺激ホルモン性性腺機能低下症」の事象、*CCDC47* では MedDRA SMQ「薬剤性肝障害」、HLT「そう痒症 NEC」、「筋緊張性異常」に含まれる事象、*EGR1* では MedDRA SMQ「悪性腫瘍又は部位不明の腫瘍」に含まれる事象が検討された。

32) 本薬濃度の定量下限は以下のとおり(血漿中濃度: マウス 20 ng/mL、ラット 20 ng/mL、ウサギ 20 ng/mL、サル 20 ng/mL、尿中濃度: ラット及びサル 10 ng/mL、糞中濃度: ラット及びサル 60 ng/mL、肝臓中及び腎臓中濃度: マウス、ラット、ウサギ及びサル 100 ng/g、胎盤中濃度: ラット 100 ng/g、ウサギ 200 ng/g、胎児組織中濃度: ラット及びウサギ 100 ng/g)

表6 本薬を単回投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	用量 (mg/kg)	性別	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-last} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	BA (%)	CTD
ラット	静脈内	5	雄	2例/時点	37.2	13.3	0.083	—	—	4.2.2.2-1
		0.3	雄	2例/時点	0.0582	0.0407	0.5	—	5.1	
	皮下	1	雄	2例/時点	0.298	0.0423	0.5	—	15.9	
		3	雄	2例/時点	0.492	0.889	0.5	—	10.3	
			雌	2例/時点	0.593	0.757	0.5	—		
		10	雄	2例/時点	1.92	4.93	1.0	—	18.5	
サル	静脈内	10	雄	3例/時点	145	77.6	—	0.509	—	4.2.2.2-2
			雌	3例/時点	158	86.6	—	0.388	—	
	皮下	0.3	雄	3例/時点	0.0384	0.0894	1.17	3.33	3.8	
			雌	3例/時点	0.0384	0.121	2.67	—	4.7	
		1	雄	3例/時点	0.116	0.596	2.83	3.91	7.7	
			雌	3例/時点	0.101	0.669	2.33	3.79	7.7	
		3	雄	3例/時点	0.552	3.26	3.33	—	14	
			雌	3例/時点	0.303	1.62	1.67	5.65	6.2	
	30	雄	3例/時点	7.80	56.6	2.33	3.03	24		
		雌	3例/時点	7.11	53.4	3.33	4.10	21		

平均値、—：算出せず

4.1.2 反復投与

マウス、ラット及びサルに本薬を月1回¹⁵⁾又は3カ月に1回¹⁵⁾反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは表7のとおりであった(CTD 4.2.3.4.2-3、CTD 4.2.3.2-3、CTD 4.2.3.4.1-1、CTD 4.2.3.2-7)。ラットを用いた6カ月反復投与毒性試験及びサルを用いた9カ月反復投与毒性試験においてADAの評価が実施され、ラットではADA陽性例は認められず、サルでは本薬30mg/kg群の2/8例、本薬100mg/kg群の5/8例でADA陽性であった。

表7 本薬を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	用量	性別	例数	測定時点	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-last} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CTD
マウス	10 mg/kg (月1回、計4回)	雄	3例/時点	1日目	2.92	4.69	0.5	—	4.2.3.4.2-3
			3例/時点	85日目	2.80	5.42	0.5	—	
		雌	3例/時点	1日目	2.19	4.35	1	—	
			3例/時点	85日目	1.47	3.28	1	—	
	25 mg/kg (月1回、計4回)	雄	3例/時点	1日目	8.37	17.8	0.5	—	
			3例/時点	85日目	8.55	20.2	1	—	
		雌	3例/時点	1日目	7.16	13.1	1	—	
			3例/時点	85日目	6.48	13.8	1	—	
	50 mg/kg (月1回、計4回)	雄	3例/時点	1日目	25.0	40.4	0.5	—	
			3例/時点	85日目	25.1	59.2	1	—	
		雌	3例/時点	1日目	23.7	36.3	1	—	
			3例/時点	85日目	23.6	45.5	1	—	
ラット	15 mg/kg (月1回、計8回)	雄	3例/時点	1日目	2.37	7.53	2.0	—	4.2.3.2-3
			3例/時点	197日目	1.84	10.8	2.0	—	
		雌	3例/時点	1日目	2.11	6.99	2.0	—	
			3例/時点	197日目	1.23	7.04	2.0	—	
	50 mg/kg (月1回、計8回)	雄	3例/時点	1日目	16.4	54.9	0.5	1.2	
			3例/時点	197日目	9.59	58.1	4.0	—	
		雌	3例/時点	1日目	10.5	38.0	2.0	—	
			3例/時点	197日目	6.35	29.6	2.0	—	
	150 mg/kg (月1回、計8回)	雄	3例/時点	1日目	48.1	219	0.5	2.1	
			3例/時点	197日目	28.9	399	4.0	—	
		雌	3例/時点	1日目	37.7	169	2.0	—	
			3例/時点	197日目	30.0	155	2.0	—	
	4 mg/kg (月1回、計27回)	雄	3例/時点	1日目	0.642	1.13	0.5	—	4.2.3.4.1-1
			3例/時点	169日目	0.419	2.39	0.5	—	
			3例/時点	1日目	0.833	2.27	0.5	—	
			3例/時点	169日目	0.847	7.89	2.0	—	
			3例/時点	1日目	3.08	7.82	1.0	—	
			3例/時点	169日目	1.77	17.4	0.5	—	
		雌	3例/時点	1日目	3.07	8.46	1.0	—	
			3例/時点	169日目	2.01	16.6	2.0	—	
			3例/時点	1日目	0.598	1.42	0.5	—	
			3例/時点	169日目	0.876	2.29	0.5	—	
			3例/時点	1日目	1.57	5.08	0.5	—	
			3例/時点	169日目	1.60	7.62	2.0	—	
15 mg/kg (1回/3カ月、計9回)	雄	3例/時点	1日目	4.81	12.8	1.0	—		
		3例/時点	169日目	2.21	15.8	1.0	—		
	雌	3例/時点	1日目	5.04	12.4	1.0	—		
		3例/時点	169日目	2.54	26.9	1.0	—		
サル	30 mg/kg (月1回、計11回)	雄	4例/時点	1日目	14.4	71.1	1.4	2.0	4.2.3.2-7
			4例/時点	253日目	9.16	86.6	3.5	—	
		雌	4例/時点	1日目	12.1	61.8	1.5	3.2	
			4例/時点	253日目	7.91	85.3	3.6	2.4	
	100 mg/kg (月1回、計11回)	雄	4例/時点	1日目	36.4	427	2.5	4.1	
			4例/時点	253日目	24.7	396	4.0	7.1	
		雌	4例/時点	1日目	49.2	440	2.0	3.3	
			4例/時点	253日目	33.4	561	3.1	8.1	
	300 mg/kg (月1回、計11回)	雄	4例/時点	1日目	97.6	1170	1.3	15.6	
			4例/時点	253日目	71.4	1180	5.0	—	
		雌	4例/時点	1日目	84.2	1100	0.9	10.4	
			4例/時点	253日目	72.1	1160	5.3	15.1	

平均値、—：算出せず

4.2 分布

4.2.1 組織内分布

雌雄ラットに本薬を月1回¹⁵⁾、8カ月間反復皮下投与したときの肝臓及び腎臓における組織内本薬濃度の薬物動態パラメータは、表8のとおりであった(CTD 4.2.3.2-3)。

表 8 ラットに本薬を反復皮下投与したときの肝臓及び腎臓における組織内本薬濃度の薬物動態パラメータ

評価組織	用量	性別	例数	測定時点	C _{max} (µg/g)	AUC _{last} (µg·h/g)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
肝臓	15 mg/kg (月 1 回、計 8 回)	雄	3 例/時点	1 日目	185	23500	8	92.6
			3 例/時点	197 日目	218	27100	8	170.9
		雌	3 例/時点	1 日目	161	26200	8	93.5
			3 例/時点	197 日目	241	25200	8	77.7
	50 mg/kg (月 1 回、計 8 回)	雄	3 例/時点	1 日目	390	55600	8	125.1
			3 例/時点	197 日目	557	64200	8	156.3
		雌	3 例/時点	1 日目	443	61600	8	135.3
			3 例/時点	197 日目	621	73300	8	191.7
	150 mg/kg (月 1 回、計 8 回)	雄	3 例/時点	1 日目	727	132000	8	114.9
			3 例/時点	197 日目	689	139000	24	—
		雌	3 例/時点	1 日目	826	198000	8	133.3
			3 例/時点	197 日目	949	178000	24	230.4
腎臓	15 mg/kg (月 1 回、計 8 回)	雄	3 例/時点	1 日目	10.5	4180	8	246.9
			3 例/時点	197 日目	41.7	16100	72	—
		雌	3 例/時点	1 日目	8.37	3670	24	403.9
			3 例/時点	197 日目	18.0	7850	72	—
	50 mg/kg (月 1 回、計 8 回)	雄	3 例/時点	1 日目	73.0	22100	24	218.0
			3 例/時点	197 日目	201	83500	72	—
		雌	3 例/時点	1 日目	69.9	23300	8	265.4
			3 例/時点	197 日目	154	76900	72	—
	150 mg/kg (月 1 回、計 8 回)	雄	3 例/時点	1 日目	185	64600	24	221.2
			3 例/時点	197 日目	841	259000	24	222.9
		雌	3 例/時点	1 日目	251	95800	8	299.1
			3 例/時点	197 日目	618	354000	72	—

平均値（各測定時点の平均値から算出）、—：算出せず

雌雄サル（雌雄各 4 例/群）に本薬 30、100 又は 300 mg/kg を月 1 回¹⁵⁾、11 カ月間反復皮下投与したときの最終投与後 24 時間における肝臓及び腎臓の組織内本薬濃度（平均値）は、肝臓では雄で 1007、2407 及び 3759 µg/g、雌で 962、1896 及び 3105 µg/g、腎臓では雄で 13.6、85.8 及び 277 µg/g、雌で 12.8、89.0 及び 327 µg/g であった（CTD 4.2.3.2-7）。

雄性ラット（各 1 例/時点）に本薬の ³H 標識体 3 mg/kg を単回皮下投与したとき（放射能濃度は投与 1344 時間後まで測定）、放射能濃度は検討されたすべての組織において投与後 168 時間までに最高値を示し、その濃度は肝臓で最も高く（37700 ng eq/g tissue）、次いでリンパ節、腎皮質、腎臓及び胸管の順で高値を示した（それぞれ 8910、2900、2110 及び 1560 µg eq/g tissue）。投与 24 時間後では、放射能濃度が血漿中よりも高値を示した組織が多く、肝臓、腎臓皮質、腎臓、リンパ節、骨の順で高値であった（組織中/血漿中放射能濃度比は 1000、99.6、78.1、29.9、29.3）。脳及び中枢神経系に関する組織では放射能濃度は検出されなかった。投与 1344 時間後においても、投与部位、リンパ節及び腎臓皮質では放射能が検出された（組織中/血漿中放射能濃度比は 818、96.4 及び 42.0）（CTD 4.2.2.3-2）。

4.2.2 タンパク質結合

本薬（0.5～50.0 µg/mL）の血漿中タンパク質との結合率（平均値、EMSA 法）は、マウスで 75.6～11.7%、ラットで 87.0～26.0%、サルで 86.8～15.9%であり、いずれの動物種においても濃度依存的に血漿中のタンパク質との結合率が低下した（CTD 4.2.2.3-1）。

4.2.3 胎盤通過性

雌性ラット（各 9 例/群）に交配 3 週間前から本薬 15、50 又は 150 mg/kg を週 1 回反復皮下投与及び妊娠 6 日目から 17 日目まで本薬 3、10 又は 30 mg/kg を 1 日 1 回反復皮下投与したとき、妊娠 18 日目の各投与群（交配前：15、50 又は 150 mg/kg/週、妊娠期：3、10 又は 30 mg/kg/日を 15/3 mg/kg 群、50/10 mg/kg 群及び 150/30 mg/kg 群とする。以下同順）において、胎盤中の本薬濃度は母体の最高血漿中濃度の 48.6%、

67.3%及び 30.8%であり、いずれの投与群においても胎児組織からブトリシランは検出されなかった (CTD 4.2.3.5.1-1)。

雌性ウサギ (各 3 例/群) に妊娠 7 日目から 19 日目まで、本薬 3、10 又は 30 mg/kg を 1 日 1 回反復皮下投与したとき、胎盤中の本薬濃度は本薬 10 及び 30 mg/kg 群で検出され (それぞれ $0.135 \pm 0.0725 \mu\text{g/g}$ 及び $1.65 \pm 0.266 \mu\text{g/g}$)、いずれの投与群においても胎児組織からブトリシランは検出されなかった (CTD 4.2.3.5.2-3)。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 代謝

マウス、ラット及びサル血清又は肝 S9 画分に本薬 $5 \mu\text{mol/L}$ を添加し、 37°C で 24 時間インキュベーションしたとき、本薬未変化体のアンチセンス鎖及びセンス鎖の残存率 (平均値) は、血清ではマウスで 97% 及び 101%、ラットで 95% 及び 98%、サルで 95% 及び 98%、肝 S9 画分ではマウスで 83% 及び 72%、ラットで 86% 及び 89%、サルで 70% 及び 59% であった。いずれの動物種の血清又は肝 S9 画分においてもアンチセンス鎖の代謝物として、3'末端から 1 個のヌクレオチドが欠落した AS(N-1)3'が、センス鎖の代謝物として、3'末端に結合した 3 分岐型の GalNAc リガンドのうち、1~3 つの GalNAc が欠落した代謝物が検出された (CTD 4.2.2.4-1)。

4.3.2 *In vivo* 代謝

雌雄ラットに本薬 3 mg/kg 及び雌雄サルに本薬 30 mg/kg をそれぞれ単回皮下投与したとき、いずれの動物種においても肝臓中にはアンチセンス鎖の代謝物として、3'末端から 1 個及び 3 個のヌクレオチドが欠落した AS(N-1)3'及び AS(N-3)3'が検出された (CTD 4.2.2.4-1)。

雄性ラット (1 例/時点) に本薬の ^3H 標識体 3 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 96 時間後までの血漿中放射能濃度の $\text{AUC}_{0.5-96\text{h}}$ に対する本薬未変化体及び AS(N-1)3'の割合は 74.9% 及び 6.86% であった。投与 168 時間後までの尿中には、主に本薬未変化体及び AS(N-1)3' (それぞれ投与放射能の 3.71% 及び 0.213%) が認められた (CTD 4.2.2.3-2)。

胆管カニューレを挿入した雄性ラット (1 例/時点) に本薬の ^3H 標識体 3 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 168 時間後までの胆汁中には主に本薬未変化体及び AS(N-1)3' (それぞれ投与放射能の 9.20% 及び 2.76%) が認められた (CTD 4.2.2.3-2)。

4.4 排泄

4.4.1 尿中及び糞中排泄

胆管カニューレを挿入した雄性ラット (6 例) 及び未挿入の雄性ラット (4 例) に、本薬の ^3H 標識体 3 mg/kg を単回皮下投与したとき、胆管カニューレを挿入したラットにおける投与 168 時間後までの総投与放射能に対する尿中、糞中及び胆汁中排泄率は 25.8%、24.0% 及び 1.5% であり、未挿入のラットにおける投与 1344 時間後までの総投与放射能に対する尿中及び糞中排泄率は 52.5% 及び 15.2% であった (CTD 4.2.2.3-2)。

雌雄サル (各 3 例) に、本薬 1 mg/kg 及び 30 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 48 時間後までの投与量に対する尿中排泄率は、本薬 1 mg/kg の雄及び雌で 10.3% 及び 11.5%、本薬 30 mg/kg の雄及び雌で 24.7% 及び 23.1% であり、糞中排泄率は本薬 30 mg/kg の雄及び雌でいずれも 0.1% 未満であり、本薬 1 mg/kg では定量下限未満であった (CTD 4.2.2.2-2)。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 本薬の組織分布について

機構は、本薬の組織への移行機序を説明した上で、ラットを用いた組織分布試験（CTD 4.2.2.3-2）の結果を踏まえ、本薬の組織への滞留が臨床上問題となる可能性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬は、センス鎖に3分岐型の GalNAc リガンドが結合した二本鎖の siRNA であり、GalNAc リガンドが肝細胞表面に発現する ASGPR と結合することで、その複合体がエンドサイトーシスによって肝細胞に特異的に取り込まれるように設計されている。ASGPR は肝細胞表面に高度に発現しており（Cell 1980; 22: 611-20、J Biol Chem 1980; 255: 9033-6 等）、ヒトの各組織の ASGPR の mRNA 量は肝臓が最も高く、腎臓の 1169 倍であると報告されている（Molecular & Cellular Proteomics 2014; 13: 397-406）。

本薬の組織分布について、雄性ラットに本薬の ³H 標識体 3 mg/kg を単回皮下投与したときの放射能濃度は肝臓で最も高く、次いでリンパ節、腎皮質、腎臓及び胸管の順で高値を示し、ラット及びサルに本薬（ラット: 15~150 mg/kg、サル: 30~300 mg/kg）を反復皮下投与したときの組織内本薬濃度は、概ね腎臓よりも肝臓で高かった（4.2 参照）。したがって、本薬の肝臓以外の組織への分布の寄与は肝臓と比べて低いと考える。なお、本薬の肝臓以外の組織への分布の機序については明確ではないものの、肝臓以外の組織では ASGPR の発現は低いことから、ASGPR を介した取り込みの可能性は低いものとする。

本薬が主に分布する肝臓について、毒性試験においても主な毒性標的器官は肝臓であり、主な所見として、肝細胞空胞化、好塩基性・好酸性・混合変異肝細胞巣、単細胞壊死、有糸分裂増加、肝細胞巨大核等が認められた。また、その他、腎臓、リンパ節等でも所見が認められたが、いずれの所見においても臨床上問題となるような懸念は認められていないと考える（5.R.1 参照）。

臨床試験における安全性について、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 002 試験）（2021年8月データカットオフ）における肝機能障害関連の有害事象³³⁾の発現割合は、パチシラン群で 14.3%（6/42 例）、本剤群で 4.9%（6/122 例）に認められたが、002 試験ではいずれの投与群においても重篤な有害事象は認められなかった（7.R.3.4 参照）。腎機能障害関連の有害事象³⁴⁾の発現割合は、パチシラン群で 4.8%（2/42 例）、本剤群で 4.1%（5/122 例）に認められ、このうち重篤な有害事象はパチシラン群で 1 例（腎不全）、本剤群で 3 例（急性腎障害 2 例、腎不全・急性腎障害 1 例）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された（7.R.3.5 参照）。リンパ節及び胸管への取り込みに関連する有害事象³⁵⁾は、本剤群の 1 例（リンパ節症）で認められたものの、治験薬との因果関係は否定されており、重篤な有害事象ではなかった。

以上より、本薬の分布が認められた組織における安全性について、毒性試験では、主な所見が認められたのは肝臓であり、その他の組織において臨床上問題となるような懸念は認められておらず、また、実際の臨床試験では本剤群で特定の事象が多く発現する傾向は認められなかったことから、現時点において、ヒトに対する安全性上の懸念は小さいと考える。

機構は、上記 4.R.1 における本薬の組織分布の検討も含め、非臨床薬物動態に関する試験成績について以下のように考える。

33) MedDRA SMQ 「薬剤に関連する肝障害」に含まれる事象

34) MedDRA SMQ 「急性腎不全」に含まれる事象

35) MedDRA SMQ 「脾臓、リンパ節および細網内皮系障害」に含まれる事象

- マウス、ラット及びサルの反復皮下投与毒性試験において、本薬の曝露量は用量依存的に増加しており、用量比以上の著しい増加や反復投与による蓄積は認められていないことを確認した。
- 本薬の各組織への分布について、各組織での ASGPR の発現に関する検討やラットを用いた組織分布試験の成績等を踏まえると、本薬は主に ASGPR を介して肝細胞に取り込まれているものと考えられるが、腎臓等のその他の組織においても本薬の分布が認められている。また、腎臓においては、組織内の曝露量が用量比以上に増加する傾向や反復投与によって蓄積する傾向が認められており、特に高用量の投与では反復投与後の組織内の曝露量は肝臓よりも腎臓が高かった（表 8）。したがって、本薬が主に分布する肝臓及び腎臓を含め、本薬の分布が認められた組織に関する毒性所見については 5.R.1、ヒトでの本剤投与時の安全性については 7.R.3 で引き続き検討する。

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、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（サイトカイン産生誘導に関する試験）の成績が提出された。なお、本薬の投与量はブトリンランナトリウムとしての量を示し、溶媒としては特に記載のない限り、0.9%塩化ナトリウム溶液が用いられた。以下に、主な試験成績を記載する。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されていない。本薬皮下投与時の急性毒性は、rasH2 及び C57BL/6 マウスを用いた 12 週間がん原性試験の用量設定試験、ラットに本薬を経皮投与した *in vivo* 骨髄小核試験、並びにカニクイザルを用いた 13 週間及び 39 週間反復投与毒性試験において評価され、いずれの試験においても急性症状は認められなかった。また、ラットに本薬を皮下投与した *in vivo* 小核試験、カニクイザルを用いた 13 週間及び 39 週間反復投与毒性試験、rasH2 野生型マウスを用いたがん原性用量設定試験、C57BL/6 マウスを用いた 12 週間がん原性試験の用量設定試験、CD-1 マウスを用いた 13 週間がん原性用量設定試験の最高用量まで本薬投与に関連した死亡は認められず、本薬の皮下投与時の概略の致死量は、ラットで 2000 mg/kg 超、カニクイザルで 300 mg/kg 超、rasH2 野生型マウスで 1500 mg/kg 超、C57BL/6 マウスで 300 mg/kg 超、CD-1 マウスで 50 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた反復皮下投与毒性試験（3 カ月間（月 1 回¹⁵⁾）、6 カ月間（月 1 回¹⁵⁾）、6 カ月間（月 1 回¹⁵⁾又は 1 回/3 カ月¹⁵⁾）、及びカニクイザルを用いた反復皮下投与毒性試験（3 カ月間（月 1 回¹⁵⁾）及び 9 カ月間（月 1 回¹⁵⁾）が実施された（表 9）。

ラットに本薬を月 1 回皮下投与したときの主な所見として、体重、摂餌量、肝臓、腎臓、リンパ節及び投与部位への影響が認められたが、いずれの所見も変化の程度が小さい又は関連病変が認められないこと、及び一般状態への影響が認められなかったことから、毒性所見ではないと考える旨が申請者より説明されている。

カニクイザルに本薬を月 1 回皮下投与したときに、本薬の薬理作用である血清中 TTR 濃度の低下、並びに TTR 濃度の低下に起因した血清中のビタミン A 濃度及び T4 濃度の低下が認められ、当該薬理作用を示す用量を皮下投与したときの主な所見として、体重、肝臓及びリンパ節への影響が認められたが、一般状態に影響が認められていないこと等から毒性所見でないとする旨が申請者より説明されている。

ラットを用いた 6 カ月間反復皮下投与毒性試験の無毒性量 150 mg/kg を月 1 回反復皮下投与したときの本薬の曝露量 (AUC_{0-last} : 331 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) は、ヒト臨床用量 (25 mg、1 回/3 カ月) 皮下投与時の曝露量³⁶⁾ (AUC_{0-last} : 1.04 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) の約 318 倍であり、臨床での投与間隔 (3 カ月) を考慮して補正した曝露量の比較では約 955 倍であった。カニクイザルを用いた 9 カ月間反復皮下投与毒性試験の無毒性量 300 mg/kg を月 1 回反復皮下投与したときの本薬の曝露量 (AUC_{0-last} : 1170 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) は、ヒト臨床用量皮下投与時の曝露量と比較して、約 1125 倍であり、臨床での投与間隔 (1 回/3 カ月) を考慮して補正した曝露量の比較では約 3375 倍であった。

36) 第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1 : 001 試験) において日本人健康成人に本剤 25 mg を単回皮下投与したとき AUC_{0-last} (平均値)

表9 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)	CTD
雌雄ラット (SD)	皮下	3カ月 + 休薬 3カ月	0、12、40、120 (月1回、計4回)	<p>≥12: 肝有糸分裂増加 (雌)^{a)}、リンパ節 (鼠径) の空胞化マクロファージ (雌)、投与部位の混合性炎症細胞浸潤・空胞化マクロファージ</p> <p>≥40: 投与部位暗赤色又は赤色^{b)}、近位尿管細胞の好塩基性顆粒、肝細胞空胞化 (雄)、リンパ節 (鼠径) の空胞化マクロファージ (雄)</p> <p>120: 肝細胞単細胞壊死 (雄)、肝細胞空胞化 (雌)、好塩基性変異肝細胞巢 (雌)</p> <p>回復性: あり (好塩基性変異肝細胞巢を除く^{c)})</p>	120 ^{d)}	4.2.3.2-2
雌雄ラット (SD)	皮下	6カ月	0、15、50、150 (月1回、計8回)	<p>≥15: 血中総蛋白低値 (雌)^{e)}、肝細胞空胞化 (雄)、混合型変異肝細胞巢 (雌)^{f)}、投与部位の空胞化マクロファージ</p> <p>≥50: 体重・体重増加量低値 (雄)、摂餌量低値 (雄)、投与部位の浮腫 (雄)、投与部位の紅斑^{g)}、血中アルブミン濃度高値・低値^{h)}、血中グロブリン濃度低値ⁱ⁾、アルブミン/グロブリン比高値 (雄)^{j)}、血中カルシウム濃度低値 (雌)^{k)}、腎尿管細胞空胞化 (雄)、尿管細胞の好塩基性顆粒、肝細胞空胞化 (雌)、肝細胞巨大核 (雄)、好塩基性変異肝細胞巢 (雌)</p> <p>150: 投与部位の浮腫 (雌)^{l)}、腎尿管細胞空胞化 (雌)、肝細胞有糸分裂増加 (雌)、肝細胞巨大核 (雌)、好酸球性変異肝細胞巢</p>	150 ^{b)}	4.2.3.2-3
雌ラット (SD)	皮下	6カ月 + 休薬 3カ月	0、5、50 (月1回、計7回) 10、50 (1回/3カ月、計3回)	<p>月1回</p> <p>≥5: 好塩基性変異肝細胞巢^{o)}</p> <p>50: 両染色性変異肝細胞巢、肝細胞有糸分裂増加</p> <p>1回/3カ月</p> <p>≥10: 肝細胞有糸分裂増加</p> <p>50: 両染色性・好塩基性変異肝細胞巢^{o)}</p> <p>回復性: なし</p>	—	参考 4.2.3.2-4
雌雄カニクイザル	皮下	3カ月 + 休薬 3カ月	0、30、100、300 (月1回、計4回)	<p>≥30: 血清中 TTR 濃度低下、血清中 T4・ビタミン A 濃度低下^{p)}、リンパ節 (腸間膜) の空胞化マクロファージ</p> <p>≥100: クッパー細胞の好塩基性顆粒^{q)}、リンパ節 (腋窩・鼠径・下顎) の空胞化マクロファージ</p> <p>回復性: あり</p>	300 ^{k), l)}	4.2.3.2-6
雌雄カニクイザル	皮下	9カ月	0、30、100、300 (月1回、計11回)	<p>≥30: 体重・体重増加量低値 (雄)^{m)}、血清中 T4・ビタミン A 濃度低下^{n), o)}、肝細胞・クッパー細胞の好塩基性顆粒 (雌)^{p)}、リンパ節 (腸間膜、腋窩) の空胞化マクロファージ、投与部位の空胞化マクロファージ</p> <p>≥100: 血中 ALP 濃度高値 (雌)^{q)}、肝細胞・クッパー細胞の好塩基性顆粒 (雄)、リンパ節 (鼠径、下顎) の空胞化マクロファージ</p> <p>300: 血清中 ALP 濃度高値 (雄)^{q)}</p>	300	4.2.3.2-7

a) 12及び120 mg/kg 群で認められ、40 mg/kg 群では認められていない。

b) 40 mg 群は雌、120 mg 群は雄で認められた。

c) 回復期間中に発現頻度の増加又は程度の重篤化が認められた。

d) 120 mg/kg 群の雄1例で認められた死亡例は、本薬投与に関連しない胸部炎症及び肝壊死に起因したものと判断された。

e) 所見の変化の程度が小さく、一般状態に影響が認められなかったことから、毒性所見ではないと判断された。また、雄で認められた軽度のアルブミン増加は、脱水に関連した所見であり、毒性所見ではないと判断された。

f) 15 mg/kg 群の1例のみで認められたことから、毒性所見ではないと判断された。

g) 投与1及び197日目に本薬皮下投与時の皮膚刺激性を、ドレイズ変法を用いて評価された。

h) 50 mg/kg 群の雄1例及び150 mg/kg 群の雄1例で認められた死亡例は、原因は不明であるものの、偶発例であり、本薬投与に関連しないと判断された。

i) 本薬の薬理作用である血清中 TTR 濃度の低下に起因した変化であり、毒性所見ではないと判断された。

j) 本薬の蓄積及び食食像であり、肝臓において他に所見は認められていないことから、毒性所見ではないと判断された。

k) 病理組織学的検査は肝臓及びリンパ節においてのみ実施された。

l) 30 mg/kg 群の雄1例及び100 mg/kg 群の雄1例で認められた死亡例は、本薬投与に関連しない細菌感染及び怪我に起因したものと判断された。

m) 個別の体重では本薬群と対照群で明確な違いは認められず、関連する病理組織学的・機能的異常が認められないこと等から、毒性所見ではないと判断された。

n) 網膜電図、視覚誘発電位検査が実施され、異常は認められていない。

o) 本薬投与に関連する可能性は否定できないものの、所見の変化の程度は軽度であり、肝臓に関連する病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性所見ではないと判断された。

マウスを用いたがん原性試験の用量設定試験として、反復皮下投与毒性試験（2カ月間（月1回¹⁵⁾）、3カ月間（月1回¹⁵⁾）、3カ月間（月1回¹⁵⁾）が実施され、マウスへの反復皮下投与時の本薬の最大耐量が検討され、表10のとおりであった。

表10 反復投与毒性試験（用量設定試験）成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	最大耐量 (mg/kg)	CTD
雌雄マウス (rasH2 野生型)	皮下	2カ月	0、500、1000、1500 (月1回、計3回)	≥500: 血中 ALT 高値 (雄)、血中グロブリン濃度低値、アルブミン/グロブリン比高値 (雄)、コレステロール低値、肝臓/胆嚢重量高値、副腎重量高値 (雄)、肝臓の変色、肝細胞空胞化、肝細胞腫大、リンパ節 (腋窩、鼠径) の空胞化マクロファージ、投与部位の空胞化マクロファージ ≥1000: 副腎被膜下細胞の過形成 (雌) ^{a)} 1500: 血中 ALP 高値 (雄)	1500	参考 4.2.3.4.2-1
雌雄マウス (rasH2 野生型、C57BL/6)	皮下	3カ月	0、30、100、300 (月1回、計4回)	rasH2 野生型 ≥30: 肝臓/胆嚢重量高値、肝臓の変色 (雄)、肝細胞空胞化、投与部位の空胞化マクロファージ (雌)、投与部位の線維芽細胞空胞化 ≥100: 肝臓の変色 (雌)、血中グロブリン濃度低値 (雌)、投与部位の空胞化マクロファージ (雄) C57BL/6 ≥30: 血中総蛋白・コレステロール濃度低値、血中トリグリセリド濃度低値 (雄)、血中 ALT 高値、血中カルシウム濃度低値 ^{b)} 、血中アルブミン濃度低値 (雌)、血中グロブリン濃度低値 (雄)、アルブミン/グロブリン比高値 (雄)、肝重量高値、肝臓の変色、肝細胞空胞化、投与部位の空胞化マクロファージ浸潤 (雌)、投与部位の線維芽細胞空胞化 ≥10: 血中コレステロール濃度低値、肝臓の変色 (雄) ^{c)} 、小葉中心性肝細胞空胞化、肝細胞グリコーゲン増加 (雌)、投与部位の空胞化マクロファージ (雌) ≥25: 血中総タンパク質・アルブミン濃度低値 (雄)、肝細胞変性/壊死 ^{d)} 、投与部位の空胞化マクロファージ (雄)	300	参考 4.2.3.4.2-2
雌雄マウス (CD-1)	皮下	3カ月	0、10、25、50 (月1回、計4回)	≥10: 血中コレステロール濃度低値、肝臓の変色 (雄) ^{e)} 、小葉中心性肝細胞空胞化、肝細胞グリコーゲン増加 (雌)、投与部位の空胞化マクロファージ (雌) ≥25: 血中総タンパク質・アルブミン濃度低値 (雄)、肝細胞変性/壊死 ^{e)} 、投与部位の空胞化マクロファージ (雄)	50 ^{e)}	参考 4.2.3.4.2-3

a) 毒性学的意義は明確ではないものの、公表文献における背景値等から自然発生病変の可能性は否定できず、がん原性の懸念を示すものではないと判断された。

b) 30 mg/kg 群の雌雄及び 100 mg/kg 群の雄のみで認められた。

c) 10 及び 50 mg/kg 群で認められ、25 mg/kg 群では認められなかった。

d) 25 mg/kg 群のみで認められた。

e) 25 mg/kg 群の雌 1 例及び 50 mg/kg 群の雌 1 例で認められた死亡例は、本薬投与に関連しない怪我等に起因したものと判断された。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験として、反復皮下投与毒性試験（12日（1回/日））が実施され、非妊娠雌ラットに対する本薬の用量依存的な肝毒性が認められた（表11）。

表11 生殖発生毒性試験（用量設定試験）成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見 ^{a)}	無毒性量 (mg/kg)	CTD
非妊娠雌ラット (SD)	皮下	12日	0、3、10、30、100 (1回/日)	≥3: 血中 AST 高値、肝細胞空胞化、肝単細胞壊死、肝細胞有糸分裂増加、肝臓の混合性炎症細胞浸潤、クッパー細胞の肥大/過形成・色素蓄積 ≥10: 血中 ALT 高値、アルブミン濃度高値、肝臓重量増加、肝臓変色 ≥30: 血中 ALP 高値、総ビリルビン高値、血中トリグリセリド・コレステロール濃度低値 100: 血中カルシウム濃度低値、血中尿素窒素低値、血中クレアチニン低値、血中グルコース低値、血中アルブミン濃度低値、血中グロブリン濃度低値、総タンパク質濃度低値、アルブミン/グロブリン比高値、肝臓表面異常	—	参考 4.2.3.5.2-1

a) 病理組織学的検査は、3 及び 10 mg/kg 群の肝臓のみで実施された。

5.3 遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラット骨髄を用いた骨髄小核試験が実施された（表12）。いずれの試験においても陰性の結果が得られたことから、本薬が遺伝毒性を示す可能性は低いと判断された。

表 12 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	CTD
in vitro	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9-/+	0、5、16、50、160、500、 1600、5000 (µg/plate)	陰性	4.2.3.3.1-1
	ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9+ (3時間) S9- (3、24時間)	0、245、350、500 (µg/mL) 0、245、350、500 (µg/mL)	陰性	4.2.3.3.1-2
in vivo	げっ歯類を用いた小核試験	雌雄ラット(SD) 骨髄		雄：0、500、1000、2000 (mg/kg) 雌：0、2000 (mg/kg) (皮下、単回)	陰性	4.2.3.3.2-1

5.4 がん原性試験

ラットを用いた2年間がん原性試験(月1回¹⁵⁾又は1回/3カ月¹⁵⁾が実施され(表13)、本薬投与に関連する腫瘍性病変は認められなかった。

本薬を月1回皮下投与時の非発がん量(15 mg/kg(雄)及び25 mg/kg(雌))、並びに本薬を1回/3カ月皮下投与時の非発がん量(15 mg/kg(雄)及び25 mg/kg(雌))における本薬の曝露量(AUC_{0-last})
(月1回:17.4 µg・h/mL(雄)及び15.8 µg・h/mL(雌)、1回/3カ月:16.6 µg・h/mL(雄)及び26.9 µg・h/mL(雌))は、ヒト臨床用量(25 mg、1回/3カ月)皮下投与時の曝露量³⁶⁾(AUC_{0-last}:1.04 µg・h/mL)と比較して、月1回皮下投与時³⁷⁾の非発がん量では約50倍(雄)及び約46倍(雌)、並びに1回/3カ月皮下投与時の非発がん量では約16倍(雄)及び約26倍(雌)であった。

表 13 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)	CTD
				月1回				1回/3カ月		
				0/0 ^{b)}	4.0/6.0 ^{b)}	7.5/12.5 ^{b)}	15/25 ^{b)}	15/25 ^{b)}		
雌雄ラット(SD)	皮下	2年間 ^{a)} (月1回又は1回/3カ月)	例数	60 ^{c)}	60 ^{c)}	60 ^{c)}	60 ^{c)}	60 ^{c)}	15/25 (1回/月)	4.2.3.4.1-1
腫瘍性病変	なし				なし	なし	15/25 (1回/3カ月)			
非腫瘍性病変	15:肝クッパー細胞色素沈着(雄) 25:肝クッパー細胞色素沈着(雌)				15:肝クッパー細胞色素沈着(雄)					

a) 105週以上

b) 雄の投与量/雌の投与量

c) 雌雄各60例

5.5 生殖発生毒性試験

本薬及びラットに薬理作用を示す本薬のサロゲート分子であるAD-59206を投与した併合用量設定試験が実施された。また、本薬を投与したラットを用いた受胎能及び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14)。

ラットにAD-59206を皮下投与したときに、本薬の薬理作用であるTTR産生の低下に起因した交尾行動、性周期、及び雌雄受胎能、並びに胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。なお、本薬とヌクレオチド配列が同一のrevusiran¹⁶⁾のラット2年間がん原性試験では、AD-59206の反復投与において雄生殖器官への影響は認められていない(Nucleic Acid Ther 2020; 30: 33-49)。また、パチシランのラットを用いた生殖発生毒性試験において、薬理作用であるTTR産生の低下に起因した雌受胎能、初期胚発生、胚・胎児発生、並びに、出生前及び出生後の発生に対する影響は認められていない(令和元年5月16日付けオンパットロ点滴静注2 mg/mL 審査報告書)。

37) ヒト臨床用量(25 mg、1回/3カ月)皮下投与時の曝露量と比較するに当たり、ラットにおける1回投与当たりの曝露量は臨床での投与間隔(1回/3カ月)を考慮して補正した値が用いられた。

ラットに本薬を1日1回又は1週間に1回皮下投与したときに、本薬のオフターゲット作用に起因して、雌雄生殖能、雌雄受胎能及び初期胚発生並びに母体の機能及び出生児の発育への影響は認められなかったが、ラットに本薬を1日1回皮下投与時に、母動物毒性及び胚・胎児への影響が認められ、母動物では、主な所見として、体重・体重増加量低値、肝毒性（肝酵素値異常、肝細胞空胞化/変性、肝細胞肥大、肝細胞壊死等）、腭毒性（ゼラチン状変化、間質浮腫、脂肪細胞壊死、脂肪組織における混合細胞浸潤）が認められた。なお、腎臓でも所見（尿細管細胞上皮の硝子滴変性、空胞化、好塩基性顆粒、尿細管腔色素沈着）が認められたが、発現機序が明確でなく本薬投与との関連は明らかでなかったものの、発現頻度及び重篤度が低いこと等から、毒性所見ではないと判断された。胚・胎児では、母動物毒性が認められた用量で、着床後胚損失・早期胚吸収増加、平均生存胎児数減少、流産及び同腹胎児死亡、骨格変異等が認められたが、母動物毒性及びストレスに起因する二次的な影響であり、本薬の直接的な影響ではないと判断された。

ウサギに本薬を1日1回皮下投与したときに、本薬のオフターゲット作用に起因して、母動物及び胚・胎児への影響は認められなかった。

ラット及びウサギに本薬を月1回皮下投与したときの胚・胎児発生に対する無毒性量（ラット：3 mg/kg 及びウサギ：30 mg/kg）における本薬の曝露量（AUC_{0-last}）（ラット：1.33 µg·h/mL 及びウサギ：67.4 µg·h/mL）は、ヒト臨床用量（25 mg、1回/3カ月）皮下投与時の曝露量³⁶⁾（AUC_{0-last}：1.04 µg·h/mL）と比較して、約1倍及び約65倍であり、臨床での投与間隔（1回/3カ月）を考慮して補正した曝露量の比較では、約107倍及び約5444倍であった。

表 14 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)	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（用量設定）	雌ラット (SD)	皮下	交配中 (1回/週) + 妊娠 6~17日 (1回/日)	本薬 0、15/3 ^{a)} 、50/10 ^{a)} 、150/30 ^{a)} AD-59206 30	本剤 母動物： ≥50/10：床敷の黄変、妊娠期間の体重増加量低値、妊娠期間の摂餌量低値、赤血球数低値及び再生像 ^{b)} 、白血球数高値 ^{c)} 、凝固検査異常 ^{d)} 、血中総蛋白・アルブミン・グロブリン低値、アルブミン/グロブリン比高値、コレステロール・トリグリセリド濃度低値、血中AST・ALT・ALP・ビリルビン高値、血中カルシウム濃度低値、流産、妊娠子宮重量低値 150/30：妊娠期間の活動性低下 ^{e)} 、交配期間の体重・体重増加量低値、妊娠期間の体重低値、好塩基球数高値、血中カリウム濃度高値、血中クレアチニン濃度低値、同腹児死亡、着床後胚損失・早期胚吸収高値、平均生存胎児数低値 胚・胎児： ≥50/10：胎児体重低値 AD-59206 母動物： 30：血清中 TTR 濃度低下、血清中 T4・ビタミン A 濃度低下 胚・胎児：所見なし	—	4.2.3.5.1-1

表 14 生殖発生毒性試験成績の概略 (続き)

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)	CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	雄ラット (SD)	皮下	交配 4 週前～交配期間 (1 回/週)	0、15、30、70	親動物 ≥15: 肝臓の変色・表面粗造 ^{d)} ≥30: 体重・体重増加量低値、前立腺重量低値 ^{e)} 、前立腺分泌物量低値 ^{e)} 70: 摂餌量低値	親動物 (雄生殖能): 70	4.2.3.5.1-2
	雌ラット (SD)		交配 4 週前～交配期間 (1 回/週) + 妊娠 6 日目 (1 回/日)		親動物: 所見なし ^{b)} 受胎能・初期胚発生: 所見なし	親動物 (雌生殖能): 70	
胚・胎児発生に関する試験	雌ラット (SD)	皮下	妊娠 6 日～17 日 (1 回/日)	0、3、10、30	母動物: ≥10: 床敷の黄変、体重・体重増加量低値 ^{d)} 、摂餌量低値 ^{d)} 、肝臓の変色 ^{d)} 、肝細胞空胞化/変性 ^{d)} 、肝細胞肥大 ^{d)} 、肝単細胞壊死 ^{d)} 、同腹児死亡 30: 限局性/多巣性肝細胞壊死、肝出血、肝細胞有糸分裂増加、肝混性炎症細胞浸潤、クッパー細胞の好塩基性顆粒、脾臓のゼラチン状変化、脾臓間質浮腫、脾臓脂肪細胞壊死、脾臓脂肪組織における混性炎症細胞浸潤、尿細管細胞上皮の硝子滴変性・空胞化・好塩基性顆粒、尿細管腔色素沈着、子宮内容物異常、早期分娩 胚・胎児: ≥10: 平均胎児体重低値 ^{d)} 、 30: 生存胎児数低値・死亡胎児数高値、早期胚吸収・後期胚吸収数高値・着床後胚損失高値、平均妊娠子宮重量低値、結節状肋骨・波状肋骨・頭頂骨不完全骨化・胸骨分節未骨化	親動物: 10 胚・胎児発生: 3	4.2.3.5.2-2
	妊娠ウサギ (NZW)	皮下	妊娠 7 日～19 日 (1 回/日)	0、3、10、30	母動物: 所見なし 胚・胎児: 所見なし	母動物: 30 胚・胎児発生: 30	4.2.3.5.2-4
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)	皮下	母動物: 妊娠 7、13、19 日目、授乳 6、12、18 日目	0、5、10、20	母動物: 所見なし F ₁ 出生児: 所見なし	母動物 (一般毒性): 20 F ₁ 出生児の発生: 20	4.2.3.5.3-1

- a) 交配期間中の投与量/妊娠期間中の投与量
b) 赤血球パラメータ低値 (赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値・MCHC 低値)、網状赤血球数・網状赤血球比率増加、赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値の低値は、150/30 mg/kg 群のみで認められた。
c) 好中球数・リンパ球数・単球数・好酸球数・好塩基球数・大型非染色細胞数高値
d) フィブリンゲン濃度低値、プロトロンビン時間延長
e) 観察期間を通して散発的に認められ、偶発的な所見と判断された。
f) 病理組織学的検査は実施されていない。
g) 体重増加量低値に関連した二次的な変化と考えられ、生殖能及び精子検査パラメータに影響が認められなかったことから、毒性所見ではないと判断された。
h) 70 mg/kg 群の 1 例で認められた同腹児の死亡例は、母動物の横隔膜ヘルニアの影響である可能性が否定できず、本薬投与との関連はないと判断された。
i) 10 mg/kg 群で認められた体重及び摂餌量への影響は、所見の変化の程度が軽微であることから、毒性所見ではないと判断された。なお、10 mg/kg 群で認められた胎児体重低値は、当該群の母動物の軽微な体重低値の二次的影響と判断された。
j) 10 mg/kg 群で認められた肝臓への影響は、発現頻度が低く、所見の変化の程度が軽微であることから、毒性所見ではないと判断された。

5.6 局所刺激性

ラット及びカニクイザルを用いた反復皮下投与毒性試験において本薬の局所刺激性が評価され、本薬に局所刺激性はないと判断された。

5.7 その他の試験

5.7.1 サイトカイン産生誘導に関する試験

ヒト全血を用いた *in vitro* サイトカイン放出試験及びマウスを用いた免疫刺激探索試験により本薬の免疫系に対する影響が評価され、本薬は免疫刺激作用を示さないと判断された（表 15）。

表 15 その他の毒性試験

試験の種類、方法	結果	CTD
<i>in vitro</i> ヒト健康成人血液（全血）に本薬（4 µg/mL）を遺伝子導入し、培養後のサイトカイン量を評価	IL-1β、IL-1RA、IL-6、IL-8、G-CSF、IP-10、MIP-1α、TNF-α の誘導は認められなかった。	参考 4.2.3.7.2-1
<i>in vivo</i> カニクイザルに本薬 100 又は 300 mg/kg を月 1 回、計 4 回皮下投与した時の血漿中サイトカイン量を評価	G-CSF、GM-CSF、IFγ、IL-1β、IL-1RA、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12/23、IL-13、IL-15、IL-17、IL-18、MCP-1、MIP-1α、MIP-1β、CD40 リガンド、TGF-α、TNF-α、VEGF の誘導は認められなかった。	参考 4.2.3.2-5

G-CSF：顆粒球コロニー刺激因子、GM-CSF：顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、IFγ：インターフェロンγ、IL：インターロイキン、IP-10：インターフェロンγ誘導タンパク質 10、MCP-1：単球走化性因子-1、MIP-1α：マクロファージ炎症タンパク質-1α、TGF-α：トランスフォーミング増殖因子-α、TNF-α：腫瘍壊死因子-α、VEGF：血管内皮細胞増殖因子

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 本薬の毒性プロファイルについて

機構は、ラットを用いた反復皮下投与毒性試験で認められた所見の毒性学的意義及び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。

- ラットを用いた 6 カ月間反復皮下投与毒性試験では、対照群と比較して本薬群において、体重、体重増加量及び摂餌量の有意な低値が用量依存的に認められたが、一般状態に影響していないことから毒性所見ではないと判断した。
- ラットを用いた反復皮下投与毒性試験（3 及び 6 カ月間）では、本薬を月 1 回¹⁵⁾又は 3 カ月に 1 回¹⁵⁾皮下投与したときに、肝臓の所見として、肝細胞空胞化、好塩基性・好酸性・混合変異肝細胞巣、単細胞壊死、有糸分裂増加及び肝細胞巨大核が認められたが、当該所見の変化の程度及び一般状態に影響しないこと等から、毒性所見ではないと判断した。また、有糸分裂増加及び肝細胞巨大核は、壊死・アポトーシスに対する再生過程像の可能性があり、変異肝細胞巣は、軽微～軽度な所見であり、一般状態に影響していないことから、毒性所見ではないと考える。なお、ラットを用いた 2 年間がん原性試験において腫瘍性病変が認められなかったことから、発がんに関連しない所見であると考えられる。
- ラットを用いた反復皮下投与毒性試験（3 及び 6 カ月間）では、本薬を月 1 回¹⁵⁾皮下投与したときに、腎臓の所見として、尿細管細胞空胞化及び近位尿細管細胞の好塩基性顆粒が認められたが、尿細管細胞空胞化については軽微な所見であり、近位尿細管細胞の好塩基性顆粒については本薬の蓄積を示す所見と考えられ（Nat Commun 2018; 9: 723）、腎臓において他に所見が認められなかったことから、いずれの所見も毒性所見ではないと判断した。
- ラット（3 及び 6 カ月間）を用いた反復皮下投与毒性試験では、本薬を月 1 回¹⁵⁾皮下投与したときに、投与部位及びリンパ節において空胞化マクロファージが認められたが、本薬の貪食像と考えられたことから、毒性所見ではないと判断した。なお、当該所見はカニクイザル（3 及び 9 カ月間）を用いた反復皮下投与毒性試験においても認められた。
- ラットを用いた 6 カ月間反復皮下投与毒性試験では、最高用量までにおいて、本薬の投与に関連した異常所見が認められなかったことから、本薬の無毒性量は最高用量である 150 mg/kg と判断した。

機構は、生殖発生毒性試験及びその用量設定試験において、ラットに本薬を1日1回投与したときに、肝臓及び腎臓において反復皮下投与毒性試験と比較して重篤な所見が認められたこと並びに脾臓において本薬1日1回投与時のみで異常所見が認められたことについて（5.5参照）、これら所見の発現機序及びヒトにおける安全性を所見ごとに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。

- 肝毒性（肝酵素値異常、肝細胞空胞化/変性、肝細胞肥大、肝細胞壊死等）の発現機序は明確ではないが、siRNA 又はその代謝物の細胞内蓄積若しくはシード配列のハイブリダイゼーションに起因したラット特異的なオフターゲットの RNAi 作用又は内因性 RNAi 経路の障害が関与している可能性が考えられる（Nat Commun 2018; 9: 723）。本薬を1カ月に1回投与した反復皮下投与毒性試験と本薬を1日1回投与した生殖発生毒性試験を比較した場合に、肝臓内濃度は同様であったことから、肝毒性の発現は肝臓における本薬の曝露量と相関するものではないと考えられ、理由は不明であるものの、本薬を頻回に投与することに起因している可能性が考えられる。
- 腎臓で認められた尿細管細胞の空胞化、硝子滴変性及び管腔の色素沈着は軽度であり発現頻度が低く、近位尿細管細胞の好塩基性顆粒は本薬の蓄積像であり、いずれも尿細管の壊死を伴わないことから、毒性所見ではないと判断した。
- 脾毒性（ゼラチン状変化、脾臓の間質浮腫を伴う脂肪組織の壊死、炎症性細胞浸潤）の発現機序は明確でないものの、ゼラチン状変化については肝毒性により門脈圧が亢進したことによる二次的な影響の可能性が否定できない。
- 母動物で認められた体重・体重増加量低値、肝毒性、脾毒性等の所見について、当該所見に対する無毒性量（ラット：10 mg/kg）における本薬の曝露量（ AUC_{0-last} ）（ $4.82 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ）は、ヒト臨床用量（25 mg、1回/3カ月）皮下投与時の曝露量³⁶⁾（ AUC_{0-last} ： $1.04 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ）と比較して約5倍、臨床での投与間隔（1回/3カ月）を考慮して補正した曝露量の比較では約389倍であり、十分な安全域があることから、ヒトにおいて同様の所見が認められる可能性は低いと考える。

機構は、本薬皮下投与時の毒性プロファイルについて、以下のように考える。

- 肝臓への影響について、次の点を踏まえると、ラットを用いた6カ月間反復皮下投与毒性試験において、本薬投与に関連して肝細胞の壊死・再生が繰り返し生じ、肝傷害に起因して変異肝細胞巢の発現が増加した可能性が否定できないため、ラットで認められた変異肝細胞巢の増加は毒性所見であると判断することが適切である。
 - 50 mg/kg 群以上の雌において好塩基性及び好酸性変異肝細胞巢、並びに 150 mg/kg 群の雄において好酸性変異肝細胞巢の試験実施施設の背景値を上回る有意な発現頻度の増加が認められていること。
 - ラットの肝臓において、単細胞壊死、有糸分裂増加及び肝細胞巨大核が認められており、申請者は、有糸分裂増加及び肝細胞巨大核は、壊死又はアポトーシスの再生像であると判断していること。

なお、本薬投与時の変異肝細胞巢の増加と発がん性との関連については、5.R.2において引き続き検討する。

- 体重への影響について、ラットを用いた6カ月間反復投与毒性試験の50 mg/kg 以上の群の雄の平均体重は対照群と比較して50 mg/kg 群で-13%及び100 mg/kg 群で-18%と低下しており、また、当

該反復皮下投与毒性試験で肝臓への影響も認められていることを踏まえると、本薬の肝臓への影響が、体重減少に関連している可能性も否定できないため、体重減少も毒性と判断することが適切である。

- 腎臓及びリンパ節への影響について、本薬は腎臓及びリンパ節に分布するものの（4.2.1 参照）、次の点を踏まえると、腎臓及びリンパ節に対する安全性について臨床上問題となる可能性は低いと考える。
 - ラットで認められた近位尿細管細胞の好塩基性顆粒、並びに、ラット及びカニクイザルで認められたリンパ節の空胞化マクロファージは本薬の蓄積を示す所見と判断しており、ギボシランナトリウム等の他の GalNAc リガンドを有する siRNA においても認められる所見であり、クラスエフェクトと考えられること（Toxicol Pathol 2018; 46: 735-45）。
 - ラットで認められた腎尿細管細胞空胞化の変化の程度は軽微であること。
 - ラットの腎臓並びにラット及びカニクイザルのリンパ節において、壊死性又は変性性の所見は認められておらず、機能的な影響は生じていないこと。

その上で、機構は、本薬の反復皮下投与毒性試験における無毒性量及び毒性試験結果を踏まえたヒトでの安全性について、以下のように考える。

- ラットに本薬を月 1 回¹⁵⁾、計 8 回（6 カ月間）反復投与したときの無毒性量は、変異肝細胞巢の増加及び体重への影響を踏まえ、雌雄ともに 15 mg/kg 群とすることが適切である。
- ラットに当該無毒性量（15 mg/kg）を月 1 回¹⁵⁾皮下投与したときの本薬の曝露量（AUC_{0-last} : 8.91 µg・h/mL）と、ヒト臨床用量（25 mg、1 回/3 カ月）皮下投与時の曝露量と比較して約 9 倍、臨床での投与間隔を考慮して補正した曝露量の比較では約 26 倍の安全域がある。
- 肝臓に対する本薬のハイブリダイゼーション依存的なオフターゲット作用の懸念は小さいこと（3.R.2 参照）を踏まえると、本薬の臨床使用において、反復皮下投与毒性試験で認められた所見がヒトにおいて安全性上の懸念となる可能性は低い。
- ラットの生殖発生毒性試験の母動物において、本薬を 1 日 1 回投与したときに認められた肝毒性及び脾毒性並びに腎臓で認められた異常所見については、以下の点から、3 カ月に 1 回投与する本剤の申請用法・用量において、ヒトでの安全性上の懸念となる可能性は低い。
 - ラット生殖発生毒性試験の母動物の肝臓及び腎臓で認められた変化は本薬を月 1 回投与した反復皮下投与毒性試験で認められた所見（5.2 参照）と同質の変化であり、それらの変化が重篤化したものである。また、脾臓における変化の発現機序は明確ではないが、本薬を月 1 回投与した反復皮下投与毒性試験では認められず、本薬を 1 日 1 回投与したときにのみ認められる変化である。したがって、いずれの変化も過剰な投与頻度により生じたと考えるが、それら変化については十分な安全域が存在すること。
 - 本薬をカニクイザルに 1 カ月に 1 回投与したときに、最高用量までの投与において、本剤のヒトでの臨床使用に当たり懸念となる明らかな異常所見は認められておらず、十分な安全域が存在すること（5.2 参照）。

以上より、機構は、本剤の臨床使用に当たり、毒性試験の観点から特段の懸念はないと考えるが、本剤投与時のヒトの肝臓における安全性については、7.R.3.4 で引き続き検討する。

5.R.2 がん原性について

機構は、本薬のマウスを用いた長期がん原性試験について、本薬は生命を脅かす重篤な疾患に対する治療薬であることから、「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンスについて」（平成22年2月19日付け薬食審査発0219第4号）及び「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について」（平成20年11月27日付け薬食審査発1127001号）に基づき、製造販売後に当該試験成績が提出されることを踏まえ、申請時点で得られている毒性試験成績及び類薬の情報から本薬のがん原性リスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、現時点で得られた以下の試験成績等を踏まえると、本薬のがん原性の懸念は低いと説明した。

- ラットを用いた反復投与毒性試験では、変異肝細胞巢の発現頻度が増加したものの、ラットを用いた2年間がん原性試験結果で腫瘍性病変が認められなかったことから（5.4参照）、発がんに関連しない所見であると考えること（5.R.1参照）。
- 次の点から本薬の薬理作用に関連した発がんのリスクは低いと考えること。
 - 本薬とヌクレオチド配列が同一の revusiran¹⁶⁾のラット2年間がん原性試験において、ラットに薬理作用を示す本薬のサロゲート分子である AD-59206 が2年間反復投与されており、AD-59206 群において AD-59206 の発がん性が認められていないこと（Nucleic Acid Ther 2020; 30: 33-49）。
 - パチシランの製造販売後安全性情報において、悪性腫瘍の懸念は認められておらず、TTR 産生の低下と発がんとの関連性を示す知見は得られていないこと。
- 次の点から本薬のハイブリダイゼーションに依存しないオフターゲット作用に起因する発がんのリスクは低いと考えられること。
 - 2'-OMe 化ヌクレオチド及びヌクレオシドは真核生物に自然に存在していること。
 - 本薬と同様に 2'-OMe 及び 2'-F により化学修飾された siRNA である inclisiran（本邦未承認・米国既承認）のラット2年間及び rasH2 マウス6カ月間がん原性試験において inclisiran の発がん性は認められていないこと³⁸⁾。また、本薬と同様に 2'-OMe 及び 2'-F により化学修飾され、GalNAc 修飾基を有する siRNA である revusiran（本邦・海外未承認）のラット2年間がん原性試験及びギボシランナトリウムの rasH2 マウス6カ月間がん原性試験のいずれにおいても発がん性は認められていないこと³⁹⁾（Nucleic Acid Ther 2020; 30:33-49、令和3年5月11日付けギブラーリ皮下注 189 mg 審査報告書）。

機構は、以下のように考える。

- ラットを用いた反復皮下投与毒性試験において、ヒト臨床用量の曝露量を上回る用量で、本薬投与に関連して肝細胞の壊死・再生が繰り返し生じ、肝傷害に起因して変異肝細胞巢の発現が増加した可能性が示唆されており（5.R.1参照）、ラットを用いた6カ月間反復皮下投与毒性試験で変異肝細胞巢の増加は 50 mg/kg 群以上で認められている。当該用量は、ラットを用いた2年間がん原性試験の最高用量（25 mg/kg）を上回ることから、当該ラットを用いた2年間がん原性試験では、本薬投与時の肝障害に起因した発がんを評価することには限界がある。

38) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/214012Orig1s000PharmR.pdf（最終確認日：2022年7月1日）

39) revusiran 及びギボシランナトリウムは、現時点では2種の動物を用いたがん原性試験成績は得られていない。

- しかしながら、次の点を踏まえると、本剤のヒト臨床用量における曝露量において、ヒトで発がんが認められる可能性は低いと考える。
 - 本薬の遺伝毒性は陰性であること（5.3 参照）。
 - ラットを用いた6カ月間反復投与毒性試験において、無毒性量（15 mg/kg）を月1回反復皮下投与したときの本薬の曝露量と、ヒト臨床用量皮下投与時の曝露量を比較した場合、安全域は約9倍であり、臨床での投与間隔を考慮して補正した曝露量と比較した場合は、約26倍の安全域があること（5.R.1 参照）。
 - 本薬のラットを用いた2年間がん原性試験成績は陰性であり、当該試験で本薬を月1回反復皮下投与時³⁷⁾の非発がん量、及び本薬を1回/3カ月皮下投与時の非発がん量における曝露量と、ヒト臨床用量皮下投与時の曝露量を比較して、少なくとも約46倍及び約16倍の安全域があること（5.4 参照）。

以上より、現時点では本薬の発がんリスクを示唆する情報は得られておらず、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーは重篤な疾患であり、治療選択肢が限られていることを考慮すると、マウスを用いた2年間がん原性試験は実施中であるものの、提出された毒性試験成績等に基づき、がん原性について一定の評価は可能であり、本剤を臨床使用することに大きな問題はないと考える。ただし、実施中であるマウスを用いた2年間がん原性試験において、本薬の発がん性を示唆する所見が認められた場合には、速やかに追加の安全対策等を検討する必要がある。

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

「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。

血漿中及び尿中のブトリシラン濃度は LC-MS-HRAM 法（定量下限：いずれも 10.0 ng/mL）、血漿中パチシラン濃度は HPLC/FD 法（定量下限：1.00 ng/mL）を用いて測定された。代謝物の同定には LC-MS-HRAM 法が用いられた。血清中の TTR 濃度及びビタミン A 濃度は、ELISA 法（定量下限：1.13 ng/mL）及び HPLC 法（定量下限：0.1 mg/L）を用いて測定された。血清中 ADA（抗ブトリシラン抗体）は ELISA 法で測定された。

本剤の開発において、第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1: 001 試験）では原薬濃度が 165 mg/mL のバイアル製剤が用いられ、国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.1-2: 002 試験）では原薬濃度が 50 mg/mL のバイアル製剤又はプレフィルドシリンジ製剤が用いられた。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1: 001 試験）、日本人及び外国人トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者を対象とした国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.1-2: 002 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、母集団薬物動態解析（参考 CTD 5.3.3.5-1）、PK/PD 解析（参考 CTD 5.3.4.2-1～CTD 5.3.4.2-3）の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた試験成績も提出された。なお、臨床試験における本剤の投与量及び濃度は、遊離酸としての量及び濃度を示す。以下に、主な試験成績を記載する。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒトにおける本薬（0.5～50.0 µg/mL）の血漿中タンパク結合率（平均値、EMSA 法）は 77.9～19.0% であり、濃度依存的にタンパク結合率が減少した（CTD 4.2.2.3-1: BA18007 試験）。

ヒトの血清又は肝 S9 画分に本薬 5 µmol/L を添加し、37°C で 24 時間インキュベーションしたとき、本薬未変化体のアンチセンス鎖及びセンス鎖の残存率（平均値）は、血清では 99% 及び 98%、肝 S9 画分では 90% 及び 89% であった。アンチセンス鎖の代謝物として 3' 末端から 1 つのヌクレオチドが欠落した AS(N-1)3' が、センス鎖の代謝物として 3' 末端に結合した 3 分岐型の GalNAc リガンドのうち、1~3 つの GalNAc が欠落した代謝物が検出された（CTD 4.2.2.4-1: BA16004 試験）。

遺伝子組換えヒト P450 の各分子種⁴⁰⁾の発現系に本薬（800、8,000 ng/mL）を NADPH（1 mmol/L）存在下又は非存在下で添加し、37°C で 45 分間インキュベーションしたとき、いずれの分子種においても NADPH の有無で本薬未変化体のアンチセンス鎖及びセンス鎖の残存率に大きな違いは認められず、その残存率は 88% 超であった（CTD 4.2.2.4-2: 319N-1527 試験）。

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬（0.01~10,000 µg/mL）のヒト P450 の各分子種⁴¹⁾に対する阻害作用を検討した結果、いずれの分子種に対しても本薬の直接及び時間依存的阻害作用は認められなかった（CTD 4.2.2.4-3: 319N-1528 試験）。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1: 001 試験<2016 年 5 月~2018 年 1 月>）

日本人及び外国人健康成人（薬物動態評価例数：60 例）に、本剤 5、25、50、100、200 又は 300 mg を単回皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 16、血清中 TTR 濃度のベースラインからの変化率の推移は、表 17 のとおりであった（試験デザインについては 7.1 参照）。

表 16 本剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ（001 試験）

	用量 (mg)	評価 例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-last} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)	CL _R (L/h)	fe ₀₋₂₄ (%)
日本人	25	6	0.120 ± 0.0488	1.04 ± 0.148	4.00 [2.00, 6.00]	2.24, 6.36 ^{b)}	19.8, 22.0 ^{b)}	70.9, 182 ^{b)}	4.51 ^{c)}	20.3 ± 6.23
	50	6	0.218 ± 0.0690	1.86 ± 0.247	3.00 [0.50, 4.02]	4.61 ^{c)}	31.0 ^{c)}	207 ^{c)}	5.41 ^{c)}	22.4 ± 11.1
外国人	5	6	0.0196 ± 0.00713	0.131 ± 0.0379	4.00 [2.00, 8.00]	—	—	—	—	15.4 ± 3.34
	25	12	0.0875 ± 0.0312	0.854 ± 0.217	4.01 [0.17, 12.0]	4.15, 6.32 ^{b)}	20.8, 30.0 ^{b)}	179, 190 ^{b)}	4.96, 5.73 ^{b)}	19.4 ± 6.15
	50	12	0.178 ± 0.0517	1.85 ± 0.296	4.00 [0.50, 12.0]	4.15 ± 1.05 ^{d)}	23.5 ± 3.93 ^{d)}	144 ± 54.4 ^{d)}	5.24 ± 1.81 ^{e)}	20.1 ± 4.83
	100	6	0.396 ± 0.188	4.48 ± 0.937	5.00 [2.00, 12.0]	5.16, 6.93 ^{b)}	18.0, 20.7 ^{b)}	134, 207 ^{b)}	5.74 ± 1.13 ^{e)}	23.2 ± 4.30
	200	6	0.727 ± 0.190	11.3 ± 2.38	4.03 [2.00, 12.0]	6.66, 8.40 ^{b)}	11.8, 23.8 ^{b)}	144, 228 ^{b)}	4.45 ± 1.78	25.0 ± 9.92
	300	6	1.09 ± 0.218	15.9 ± 2.87	5.00 [2.00, 8.17]	5.53 ± 1.77 ^{e)}	19.8 ± 2.86 ^{e)}	155 ± 45.9 ^{e)}	5.01 ± 0.62	25.4 ± 5.43
全体 ^{a)}	25	18	0.0984 ± 0.0398	0.916 ± 0.212	4.00 [0.17, 12.0]	4.79 ± 1.98 ^{e)}	23.2 ± 4.64 ^{e)}	155 ± 56.6 ^{e)}	5.06 ± 0.62 ^{b)}	19.7 ± 6.01
	50	18	0.191 ± 0.0591	1.85 ± 0.273	4.00 [0.50, 12.0]	4.23 ± 0.96 ^{g)}	24.8 ± 4.67 ^{g)}	154 ± 55.1 ^{g)}	5.27 ± 1.57 ^{h)}	20.9 ± 7.24

平均値 ± 標準偏差（2 例以下は個別値）、t_{max} は中央値 [範囲]、—：算出せず

a) 日本人及び外国人の合計、b) 2 例、c) 1 例、d) 5 例、e) 4 例、f) 3 例、g) 6 例、h) 5 例

40) CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4 及び 3A5

41) CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5

表 17 本剤を単回皮下投与したときの血清中 TTR 濃度のベースラインからの変化率の推移 (001 試験)

	用量 (mg)	評価例数	ベースライン ^{a)}	ベースラインから各評価時点における変化率 (%)					
				15 日目	29 日目	57 日目	90 日目	174 日目	314 日目
日本人	25	6	267.7 [205.7, 301.0]	-37.8 [-69.8, -9.01]	-67.7 [-90.3, -43.4]	-73.8 [-86.6, -35.3]	-71.4 [-93.0, -38.8]	-63.9 [-89.6, -22.5] ^{d)}	-64.1 [-76.7, -13.0] ^{m)}
	50	6	258.1 [185.2, 349.4]	-45.7 [-73.5, -40.3]	-73.1 [-90.9, -61.9]	-89.6 [-93.6, -70.8]	-92.1 [-94.7, -75.1]	-87.1 [-90.7, -71.1] ^{d)}	-67.7 [-94.2, -41.0] ^{k)}
外国人	5	6	309.3 [209.5, 363.9]	-32.7 [-54.9, -9.56]	-42.4 [-67.2, -4.41]	-43.7 [-69.7, -2.76]	-54.0 [-74.7, -39.4]	-41.0 [-53.8, -3.26] ^{k)}	-62.3, -24.4 ^{o)}
	25	12	247.0 [171.9, 320.1]	-53.2 [-78.9, 20.2]	-74.0 [-89.2, -46.4]	-80.7 [-92.4, -47.5]	-81.8 [-91.8, -40.6]	-65.0 [-89.8, -45.4] ^{d)}	-62.2 [-78.2, -19.2] ^{p)}
	50	12	275.3 [199.8, 374.2]	-61.6 [-75.7, -19.3] ^{d)}	-82.8 [-89.4, -34.1] ^{d)}	-87.7 [-94.0, -54.8] ^{b)}	-84.6 [-94.6, -69.6] ^{b)}	-78.5 [-93.7, -47.5] ^{d)}	-66.5 [-86.3, -14.1] ^{p)}
	100	6	269.3 [201.7, 438.0]	-74.3 [-86.2, -57.0]	-91.4 [-96.7, -70.8]	-95.1 [-97.6, -74.7]	-92.2 [-97.1, -76.7]	-82.7 [-97.0, -61.6]	-67.5 [-95.5, -40.8]
	200	6	250.1 [156.4, 309.9]	-85.7 [-91.4, -83.1]	-95.4 [-97.3, -90.8]	-97.4 [-97.9, -84.0]	-97.3 [-97.8, -73.1]	-93.1 [-97.6, -61.8] ^{d)}	-62.4 ^{o)}
	300	6	328.5 [274.5, 342.1]	-79.5 [-91.3, -66.8]	-96.3 [-97.2, -91.4]	-97.4 [-98.4, -95.0]	-97.1 [-98.2, -94.9]	-94.3 [-97.0, -91.3] ^{d)}	-85.9 [-88.5, -67.2]
全体 ^{b)}	25	18	249.9 [171.9, 320.1]	-51.7 [-78.9, 20.2]	-73.9 [-90.3, -43.4]	-77.5 [-92.4, -35.3]	-75.0 [-93.0, -38.8]	-63.9 [-89.8, -22.5] ^{e)}	-63.1 [-78.2, -13.0] ^{d)}
	50	18	266.9 [185.2, 374.2]	-55.7 [-75.7, -19.3] ^{o)}	-78.8 [-90.9, -34.1] ^{e)}	-87.7 [-94.0, -54.8] ^{d)}	-89.8 [-94.7, -69.6] ^{d)}	-81.5 [-93.7, -47.5] ^{m)}	-66.5 [-94.2, -14.1] ^{h)}
プラセボ ^{o)}	20	247.5 [166.0, 402.4]	-0.66 [-24.7, 53.5]	14.6 [-34.6, 54.6]	9.73 [-37.2, 75.4]	8.71 [-37.3, 43.9]	—	—	

変化率の単位: %、中央値 [範囲] (2 例以下は個別値)、—: 血清中 TTR 濃度は測定されず

a) ベースラインの血清中 TTR 濃度 (mg/L)、b) 日本人及び外国人の合計

c) 各コホートのうち、プラセボと本剤は 2 : 6 に割り付けられ、プラセボは日本人 4 例、外国人 16 例に投与された。

d) 10 例、e) 16 例、f) 9 例、g) 15 例、h) 11 例、i) 17 例、j) 5 例、k) 4 例、l) 6 例、m) 14 例、n) 3 例、o) 2 例、p) 7 例

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: 002 試験<2019 年 2 月～継続中 (2020 年 11 月データカットオフ) >)

日本人及び外国人トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者 (薬物動態評価例数: 164 例) に、本剤 25 mg を 3 カ月に 1 回反復皮下投与したときの初回投与 (投与 1 日目) 及び投与 4 回目 (投与 36 週目) における本薬の薬物動態パラメータは、表 18 のとおりであった (試験デザインについては 7.2 参照)。

表 18 本剤 25 mg を 3 カ月に 1 回反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータ (002 試験)

評価時点	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24 h} (µg·h/mL)	t _{max} (h)
初回投与	0.11 ± 0.09 (120)	0.79 ± 0.31 (20)	3.12 [2.0, 6.6] (120)
投与 4 回目	0.12 ± 0.07 (108)	0.80 ± 0.28 (19)	3.00 [2.0, 6.5] (108)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、t_{max} は中央値 [範囲] (評価例数)

本剤 25 mg を 3 カ月に 1 回反復皮下投与又はパチシラン 0.3 mg/kg を 3 週間に 1 回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変化率の推移は、表 19 のとおりであった。

表 19 本剤 25 mg を 3 カ月に 1 回反復皮下投与又はパチシラン 0.3 mg/kg を 3 週間に 1 回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変化率の推移 (002 試験)

	ベースライン ^{a)}	ベースラインから各評価時点における変化率 (%)							
		3 週目	6 週目	12 週目	18 週目	24 週目	30 週目	36 週目	39 週目
本剤 25 mg	203.2 [58.4, 343.2] (122)	-64.2 [-92.4, -11.6] (114)	-74.2 [-96.5, 3.2] (109)	-73.6 [-96.3, 34.8] (119)	-83.6 [-98.2, -34.8] (105)	-80.1 [-97.9, 48.7] (117)	-86.5 [-98.1, -25.5] (91)	-84.8 [-98.0, 17.7] (118)	-85.9 [-98.5, 24.0] (113)
パチシラン 0.3 mg/kg	203.9 [71.0, 353.2] (42)	-79.5 [-90.5, -47.9] (42)	-78.8 [-91.7, -9.7] (41)	-80.1 [-93.4, 34.5] (41)	-79.8 [-92.4, -13.1] (37)	-80.3 [-93.1, -2.0] (38)	-78.4 [-92.1, -23.3] (39)	-79.7 [-94.4, -19.0] (34)	-86.5 [-95.5, -12.0] (37)

変化率の単位: %、中央値 [範囲] (評価例数)

a) ベースラインの血清中 TTR 濃度 (mg/L)

6.2.4 母集団薬物動態解析 (参考 CTD 5.3.3.5-1)

第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1:001 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1:002 試験) (2020 年 11 月データカットオフ) から得られた血漿中本薬濃度データ (182 例、1313 点) を用いて、母集団薬物動態解析が実施された。本薬の薬物動態は、一次吸収過程を伴う 2 コンパートメントモデルで記述された。本薬の薬物動態パラメータに対する共変量探索⁴²⁾を行った結果、一次吸収速度定数 (K_a) に対する体重及び製剤 (バイアル製剤、プレフィルドシリンジ製剤) の影響が共変量として組み込まれた。

最終モデルを用いた共変量に関する検討の結果、体重が本薬の薬物動態に影響を及ぼす変動要因の一つと考えられ、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} (中央値) は体重が 64 kg 以上 75 kg 未満の被験者に対し、64 kg 未満の被験者では 51% 及び 25% 高く、75 kg 以上の被験者では 34% 及び 22% 低くなると推定された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 日本人及び外国人における薬物動態及び薬力学の比較について

申請者は、本剤の薬物動態及び薬力学の国内外差について、以下のように説明している。

- 日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1:001 試験) において、本剤を単回投与したときの日本人及び外国人の薬物動態パラメータは表 16 のとおりであり、用量で補正した外国人に対する日本人の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、1.29 [1.06, 1.56] 及び 1.12 [1.00, 1.26] と日本人で曝露量が高くなる傾向が認められた。母集団薬物動態解析において体重が本薬の薬物動態に影響を及ぼす変動要因の一つと考えられたことから (6.2.4 参照)、日本人と外国人の曝露量の差異は体重⁴³⁾が要因である可能性が考えられ、実際に体重で補正した外国人に対する日本人の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は 1.06 [0.90, 1.25] 及び 0.93 [0.83, 1.03] であり、日本人と外国人で大きな違いは認められなかった。
- 001 試験における血清中 TTR 濃度のベースラインからの変化率の推移は表 17 のとおりであり、25 mg 群及び 50 mg 群における日本人と外国人の変化率に大きな違いは認められなかった。
- 日本人及び外国人トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-2:002 試験) (2021 年 8 月データカットオフ) において、本剤 25 mg を 3 カ月に 1 回反復皮下投与したときの初回投与 (投与 1 日目) 及び投与 4 回目 (投与 36 週目) における本薬の薬物動態パラメータ⁴⁴⁾について、 C_{max} (平均値±標準偏差 [範囲]) は、日本人 (4 例) で 0.29 ± 0.22 [0.11, 0.61] 及び 0.24 ± 0.05 [0.19, 0.29] $\mu\text{g/mL}$ 、外国人 (108~117 例) で 0.11 ± 0.08 [0.01, 0.54] 及び 0.11 ± 0.07 [0.02, 0.43] $\mu\text{g/mL}$ であり、日本人の C_{max} は外国人と比較して高い傾向が認められ、001 試験と同様に日本人と外国人の体重⁴⁵⁾の違いがその要因の一つであると考えられたものの、日本人の C_{max} の範囲は概ね外国人の C_{max} の範囲内であった。
- 002 試験の日本人及び外国人の血清中 TTR 濃度について、ベースラインから投与 18 カ月時までの変化率は表 20 のとおりであり、日本人における血清中 TTR 濃度の変化率は、外国人の範囲内であり、日本人と外国人で血清中 TTR 濃度推移に大きな違いは認められなかった。

42) 検討された共変量: 年齢、性別、体重、人種、民族 (日本人及びヒスパニック系)、血清中 ADA (抗ブトリスラン抗体) 陽性、軽度肝機能障害、腎機能障害、健康状態 (健康成人、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者)、製剤 (バイアル製剤、プレフィルドシリンジ製剤)

43) 第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1:001 試験) におけるベースラインの体重 (本剤の各用量における中央値の範囲) は、日本人で 56.3~63.7kg、外国人で 67.4~77.9 kg であった。

44) 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-2:002 試験) において、日本人では投与 24 時間後に定量可能な血漿中本薬濃度が得られなかったため、 AUC_{0-24h} は算出されなかった。

45) 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-2:002 試験) におけるベースラインの体重 (中央値 [範囲]) は、日本人で 48.9 [38.7, 64.1] kg、外国人で 69.3 [37.6, 130] kg であった。

表 20 日本人及び外国人におけるベースラインから投与 18 カ月時までの血清中 TTR 濃度の変化率 (002 試験)

		日本人 (4 例)	外国人 (118 例)
ベースラインの血清中 TTR 濃度 (mg/L)		210.9 [164, 222]	203.2 [58, 343]
ベースラインから投与 18 カ月時 までの変化率	最大変化率	-92.2 [-98.1, -89.6]	-91.6 [-98.5, -42.0] ^{a)}
	平均変化率	-81.6 [-93.4, -74.8]	-82.5 [-97.4, 1.4] ^{a)}

変化率の単位：%、中央値 [範囲]

a) 117 例

- 以上より、外国人と比較して日本人で血漿中本薬濃度がやや高い傾向にあるものの、日本人と外国人の血漿中本薬濃度の差異が血清中 TTR 濃度の低下作用に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えられることから、民族的要因が臨床的に問題となるような違いは認められないと考える。

機構は、日本人被験者数は限られているものの、提出された試験成績からは、本剤の薬物動態及び薬力学において、臨床的に問題となるような民族差は示唆されていないと考え、以上の申請者の説明を了承した。

6.R.2 肝機能障害を有する患者に対する本剤の投与について

機構は、肝機能障害が本剤の薬物動態及び薬力学に及ぼす影響について説明した上で、肝機能障害を有する患者に対する本剤の投与時の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。

- 本薬は、GalNAc リガンドが肝細胞表面に発現する ASGPR と結合することで、その複合体がエンドサイトーシスによって肝細胞に特異的に取り込まれ、TTR の産生を抑制する機序を有するが (3.R.1 参照)、肝細胞への取り込み作用を担う ASGPR の発現については、肝機能正常者、肝硬変患者、慢性肝炎患者等で比較した検討から、肝硬変患者及び慢性肝炎患者での ASGPR の発現量は肝機能正常者での発現量の範囲内であったことが報告されている (J Histochem Cytochem 2013; 61: 901-9)。したがって、肝硬変や慢性肝炎に代表されるような重度肝機能障害は、ASGPR の発現量に影響を及ぼさないと考えられる。また、本薬はエキソヌクラーゼ及びエンドヌクラーゼによって代謝されるが、肝機能障害により酵素の活性が低下する可能性は低いと考える。
- 日本人及び外国人トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2: 002 試験) (2021 年 8 月データカットオフ) では、肝機能正常患者 (総ビリルビン及び AST が基準値上限以下) 及び軽度肝機能障害患者 (総ビリルビンが基準値上限以下かつ AST が基準値上限超、又は総ビリルビンが基準値上限超から基準値上限の 1.5 倍以下) が組み入れられた。
- 肝機能障害別における本薬の薬物動態パラメータは表 21 のとおりであり、軽度肝機能障害患者における検討例数が少なく、薬物動態における影響を検討することは限界があるものの、軽度肝機能障害患者における本薬の曝露量は、概ね肝機能正常患者の範囲内であった。

表 21 肝機能障害別における本薬の薬物動態パラメータ (002 試験)

評価時点	肝機能正常患者		軽度肝機能障害患者	
	初回投与	投与 4 回目	初回投与	投与 4 回目
C _{max} (µg/mL)	0.11 ± 0.09 [0.02, 0.61] (113)	0.11 ± 0.07 [0.02, 0.43] (105)	0.14 ± 0.12 [0.01, 0.29] (8)	0.13 ± 0.09 [0.04, 0.29] (7)
AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	0.79 ± 0.31 [0.4, 1.4] (19)	0.76 ± 0.22 [0.4, 1.2] (18)	0.79 (1) ^{a)}	1.54 (1) ^{a)}

平均値 ± 標準偏差 [範囲] (評価例数)

a) 個別値

- 肝機能障害別における血清中 TTR 濃度の変化率は表 22 のとおりであり、軽度肝機能障害患者 1 例において血清中 TTR 濃度の変化率が他の軽度肝機能障害患者に比べて小さい傾向が認められたものの、本薬の曝露量と同様に軽度肝機能障害患者における血清中 TTR 濃度の変化率は、概ね肝機能正常患者の範囲内であった。

表 22 肝機能障害別におけるベースラインから投与 18 カ月時までの血清中 TTR 濃度の変化率 (002 試験)

ベースラインの血清中 TTR 濃度 (mg/L)		肝機能正常患者 (114 例)	軽度肝機能障害患者 (8 例)
ベースラインから投与 18 カ月時までの変化率		203.2 [72, 343]	181.3 [58, 264]
	最大変化率	-91.6 [-98.5, -49.2] ^{a)}	-90.3 [-98.1, -42.0]
	平均変化率	-82.5 [-97.4, -36.5] ^{a)}	-76.7 [-93.8, 1.4]

変化率の単位：%、中央値 [範囲]

a) 113 例

- 安全性について、002 試験の本剤群における肝機能正常患者及び軽度腎機能障害患者の有害事象の発現割合は 97.4% (111/114 例) 及び 100% (8/8 例) であり、このうち重篤な有害事象の発現割合は 27.2% (31/114 例) 及び 12.5% (1/8 例) であった。重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、軽度肝機能障害患者では認められず、肝機能正常患者では 2 例 (大腸菌性尿路感染、脂質異常症各 1 例) で認められたが、いずれの事象も治験薬の投与を中止することなく、転帰は回復した。個別の事象も含めて軽度肝機能障害患者の有害事象の発現状況は、肝機能正常患者と大きな違いは認められなかった。
- 以上より、肝機能正常患者と比較して、軽度肝機能障害患者における本剤の薬物動態及び薬力学に大きな違いは認められておらず、安全性についても軽度肝機能障害患者において臨床的に問題となるような事象は認められなかったことから、肝機能障害患者に対する本剤の投与は可能と考える。なお、臨床試験では中等度及び重度の肝機能障害患者は除外されていることから、添付文書においてその旨の注意喚起を行った上で、製造販売後では当該患者を含めて肝機能障害患者に対する本剤投与時の安全性等について情報収集を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

- 肝機能障害の程度が本薬の ASGPR を介した肝臓への取り込みに及ぼす影響に関して、現時点で得られている情報から一定の説明はなされており、提示された臨床試験成績から肝機能障害が軽度であれば本薬の薬物動態及び薬力学並びに安全性について、臨床的に意味のある違いは認められていない。したがって、現時点では肝機能障害患者に対する本剤の投与は可能と考えるとの申請者の説明は了承できる。
- ただし、本剤は肝細胞に特異的に取り込まれた上で有効性を示す薬剤であることを踏まえると、臨床試験では中等度以上の肝機能障害患者は除外されており、また現時点では軽度の肝機能障害患者における検討も限られているため、臨床試験では中等度以上の肝機能障害患者は除外されている旨を注意喚起するとともに、製造販売後では肝機能障害患者に対する本剤投与時の安全性等について引き続き情報収集を行う必要がある。

6.R.3 腎機能障害を有する患者に対する本剤の投与について

機構は、腎機能障害が本剤の薬物動態及び薬力学に及ぼす影響について説明した上で、腎機能障害を有する患者に対する本剤の投与時の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。

- 日本人及び外国人トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 002 試験）（2021年8月データカットオフ）では、腎機能正常患者（eGFR (mL/min/1.73 m²) 90 以上）及び軽度から中等度の腎機能障害患者（eGFR (mL/min/1.73 m²) の分類：軽度は 60 以上 90 未満、中等度は 30 以上 60 未満）が組み入れられた。腎機能障害別における本薬の薬物動態パラメータ及び血清中 TTR 濃度の変化率は表 23 及び表 24 のとおりであり、腎機能障害の程度に応じて、曝露量が高くなる傾向や血清中 TTR 濃度の変化率が小さくなる傾向は認められなかった。

表 23 腎機能障害別における本薬の薬物動態パラメータ（002 試験）

	腎機能正常患者		軽度腎機能障害患者		中等度腎機能障害患者	
	初回投与	投与 4 回目	初回投与	投与 4 回目	初回投与	投与 4 回目
C _{max} (µg/mL)	0.12 ± 0.09 [0.01, 0.54] (78)	0.12 ± 0.07 [0.02, 0.43] (75)	0.10 ± 0.06 [0.02, 0.25] (33)	0.11 ± 0.07 [0.02, 0.29] (27)	0.13 ± 0.17 [0.03, 0.61] (10)	0.12 ± 0.09 [0.04, 0.28] (10)
AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	0.76 ± 0.31 [0.4, 1.4] (9)	0.78 ± 0.33 [0.4, 1.5] (12)	0.82 ± 0.32 [0.4, 1.3] (8)	0.87 ± 0.19 [0.6, 1.1] (6)	0.75 ± 0.35 [0.5, 1.2] (3)	0.65 (1) ^{a)}

平均値±標準偏差 [範囲] (評価例数)

a) 個別値

表 24 腎機能障害別におけるベースラインから投与 18 カ月時までの血清中 TTR 濃度の変化率（002 試験）

	腎機能正常患者 (78 例)	軽度腎機能障害患者 (34 例)	中等度腎機能障害患者 (10 例)
ベースラインの血清中 TTR 濃度 (mg/L)	207.3 [89, 343]	193.5 [58, 343]	204.4 [88, 285]
ベースラインから投与 18 カ月時までの変化率	最大変化率	-90.6 [-98.2, -59.4]	-93.7 [-98.1, -42.0] ^{a)}
	平均変化率	-79.4 [-96.7, -42.3]	-85.7 [-96.0, 1.4] ^{a)}

変化率の単位：%、中央値 [範囲]

a) 33 例

- 安全性について、002 試験の本剤群における腎機能正常患者、軽度腎機能障害患者及び中等度腎機能障害患者の有害事象の発現割合は 96.2% (75/78 例)、100% (34/34 例) 及び 100% (10/10 例) であり、このうち重篤な有害事象の発現割合は 20.5% (16/78 例)、35.3% (12/34 例) 及び 40% (4/10 例) であった。重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は腎機能正常患者 1 例（大腸菌性尿路感染）、軽度腎機能障害患者 1 例（脂質異常症）に認められたが、いずれの事象も治験薬の投与を中止することなく、転帰は回復した。個別の事象も含めて腎機能障害の程度に応じて有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかった。
- 以上より、腎機能正常患者と比較して、軽度及び中等度腎機能障害患者における本剤の薬物動態及び薬力学に大きな違いは認められておらず、安全性についても腎機能障害の程度に応じて臨床的に問題となるような大きな違いは認められなかったことから、腎機能障害患者に対する本剤の投与は可能と考える。なお、臨床試験では重度の腎機能障害患者は除外されていることから、添付文書においてその旨の注意喚起を行った上で、製造販売後では当該患者を含めて腎機能障害患者に対する本剤投与時の安全性等について情報収集を行う予定である。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6.R.4 抗体産生による影響について

申請者は、本剤の免疫原性について、以下のように説明している。

- ADA⁴⁶⁾の発現状況について、日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1: 001 試験) では、ベースラインにおいて ADA 陽性と判定された被験者は 1 例 (本剤 100 mg 投与)、本剤投与後において ADA 陽性と判断された被験者は 1 例 (本剤 25 mg 投与) であった⁴⁷⁾。日本人及び外国人トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-2: 002 試験) (2021 年 8 月データカットオフ) では、ベースラインにおいて ADA 陽性と判定された被験者は 1 例、本剤投与後において ADA 陽性と判断された被験者は 4 例であった⁴⁸⁾。
- ADA の発現が本薬の薬物動態及び血漿中 TTR 濃度に及ぼす影響について検討した結果、002 試験における ADA 陽性/陰性別の本薬の薬物動態パラメータ及び血清中 TTR 濃度の変化率は表 25 及び表 26 のとおりであり、ADA 陽性の被験者数は限られているものの、陰性の被験者と比較して陽性の被験者で血漿中本薬濃度及び血清中 TTR 濃度に変動は認められなかった。

表 25 ADA 陽性/陰性別における本薬の薬物動態パラメータ (002 試験)

	ADA 陽性		ADA 陰性	
	初回投与	投与 4 回目	初回投与	投与 4 回目
C _{max} (µg/mL)	0.12 ± 0.10 [0.05, 0.28] (5)	0.15 ± 0.09 [0.05, 0.29] (5)	0.11 ± 0.09 [0.01, 0.61] (116)	0.11 ± 0.07 [0.02, 0.43] (107)
AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	0.64 (1) ^{a)}	0.73 (1) ^{a)}	0.79 ± 0.31 [0.4, 1.4] (19)	0.81 ± 0.29 [0.4, 1.5] (18)

平均値±標準偏差 [範囲] (評価例数)

a) 個別値

表 26 ADA 陽性/陰性別におけるベースラインから投与 18 カ月時までの血清中 TTR 濃度の変化率 (002 試験)

		ADA 陽性 (5 例)	ADA 陰性 (117 例)
ベースラインの血清中 TTR 濃度 (mg/L)		164.6 [140, 265]	203.4 [58, 343]
ベースラインから投与 18 カ月時 までの変化率	最大変化率	-93.4 [-98.1, -87.2]	-91.6 [-98.5, -42.0] ^{a)}
	平均変化率	-83.2 [-93.4, -70.1]	-81.2 [-97.4, 1.4] ^{a)}

変化率の単位: %、中央値 [範囲]

a) 116 例

- 有効性について、002 試験の本剤群における mNIS+7 のベースラインから投与 9 カ月時及び投与 18 カ月時までの変化量 (平均値±標準偏差 [範囲]) について、ADA 陽性の被験者 (4 例) で -4.22 ± 6.49 [-12.0, 2.1] 及び 3.63 ± 16.22 [-13.5, 25.5]、ADA 陰性の被験者 (108~110 例) で -1.61 ± 13.40 [-35.0, 26.0] 及び 0.08 ± 13.84 [-37.8, 50.6] であり、ADA 陽性の被験者数は限られているものの、ADA 陽性の被験者の mNIS+7 のベースラインからの変化量の範囲は ADA 陰性の被験者の範囲内であり、有効性に明確な違いは認められなかった。
- 安全性について、002 試験の本剤群における ADA 陽性/陰性別の有害事象の発現割合は、ADA 陽性及び陰性の被験者で 80.0% (4/5 例) 及び 98.3% (115/117 例) であった。ADA 陽性被験者において、過敏症等の ADA に起因した有害事象の発現は認められず、重篤な有害事象は 2 例 (心室性頻脈・COVID-19、低カリウム血症) に認められたものの、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。
- 以上より、本剤投与時の ADA の発現が本薬の薬物動態、薬力学、有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

46) 以下の①又は②に該当する場合、本剤投与後における ADA 陽性と判断された。

①ベースライン時に ADA 陰性であったが、本剤投与後に ADA 反応が確認された場合、②ベースライン時から ADA 陽性であったが、本剤投与後に採取された 1 つ以上の検体中の ADA 抗体価がベースライン抗体価の 4 倍超となった場合

47) ADA はベースライン、29、90 日目の時点で評価がなされ、ベースラインで ADA 陽性であった 1 例は 29 日目に陰性、90 日目に陽性であり、本剤投与後における ADA 陽性であった 1 例は 29 日目に陽性、ベースライン及び 90 日目に陰性であった。

48) ADA はベースライン、3、12、24、36、48、72 週目、18 カ月目の時点で評価がなされた。ベースラインで ADA 陽性であった 1 例は、本剤投与後のすべての評価時点で陽性であり、本剤投与後の抗体価はベースラインの 2 倍以下であった。本剤投与後における ADA 陽性であった 4 例のうち、1 例は 12、24 週目、1 例は 24 週目、1 例は 36 週目、1 例は 48、72 週目に陽性であった。

機構は、本剤投与後の ADA 陽性被験者の例数は限られているものの、提示された臨床試験成績から本剤投与時の ADA の発現が本薬の薬物動態、薬力学、有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いとの申請者の説明を了承し、ADA の発現が臨床上問題となる可能性は低いと判断した。

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 27 に示す臨床試験の成績が提出された。なお、本剤の投与量は、遊離酸としての量を示す。

表 27 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	001 試験 5.3.3.1-1	I	日本人及び外国人健康成人	80	プラセボ又は本剤 5、25、50、100、200 若しくは 300 mg を単回皮下投与	安全性 薬物動態 薬力学
	国際共同	002 試験 5.3.5.1-1 ^{a)} 5.3.5.1-2 ^{b)}	III	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	164	パチシラン 0.3 mg/kg を 3 週間ごとに点滴静注又は 本剤 25 mg を 3 カ月ごとに皮下投与	有効性 安全性

a) CTD 5.3.3.1-1: 002 試験の投与 9 カ月時までのデータ (2020 年 11 月データカットオフ)

b) CTD 5.3.3.1-2: 002 試験の投与 18 カ月時までのデータ (2021 年 8 月データカットオフ)

7.1 第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1: 001 試験<2016 年 5 月～2018 年 1 月>)

日本人及び外国人健康成人 (目標被験者数: 最大 110 例、各コホート 8 例) を対象に、本剤を単回皮下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単盲検用量漸増単回投与試験が実施された (薬物動態については、6.2.2.1 参照)。

用法・用量は、各コホート⁴⁹⁾において、外国人被験者にプラセボ又は本剤 5、25、50、100、200、300 mg を、日本人被験者にプラセボ又は本剤 25、50 mg を腹部、上腕部又は大腿部のいずれかに単回皮下投与とされた。各コホートの被験者 (8 例) のうち、プラセボ群に 2 例、本剤群に 6 例が無作為に割り付けられた。

無作為化された 80 例 (外国人被験者: プラセボ群 12 例、本剤 5 mg 群 6 例、本剤 25 mg 群 12 例、本剤 50 mg 群 12 例、本剤 100 mg 群 6 例、本剤 200 mg 群 6 例、本剤 300 mg 群 6 例、日本人被験者: プラセボ群 4 例、本剤 25 mg 群 6 例、本剤 50 mg 群 6 例) の全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は 12 例 (外国人被験者: 本剤 25 mg 群 1 例、本剤 50 mg 群 5 例、本剤 200 mg 群 3 例、日本人被験者: 本剤 25 mg 群 1 例、本剤 50 mg 群 2 例) であり、中止理由は同意撤回 7 例、追跡不能 5 例 (外国人被験者: 同意撤回 4 例、追跡不能 5 例、日本人被験者: 同意撤回 3 例) であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む。) は、プラセボ群 (全コホート) 50.0% (10/20 例)、本剤 5 mg 群 83.3% (5/6 例)、本剤 25 mg 群 (外国人) 83.3% (10/12 例)、本剤 25 mg 群 (日本人) 16.7% (1/6 例)、本剤 50 mg 群 (外国人) 91.7% (11/12 例)、本剤 50 mg 群 (日本人) 83.3% (5/6 例)、本剤 100 mg 群 66.7% (4/6 例)、本剤 200 mg 群 83.3% (5/6 例)、本剤 300 mg 群 83.3% (5/6 例) に認められた。死亡を含む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 (臨床検査値異常を含む。) は、プラセボ群 (全コホート) 20.0% (4/20 例)、本剤 5 mg 群 66.7% (4/6 例)、本剤 25 mg 群 (外国人) 83.3% (10/12 例)、本剤 25 mg 群 (日本人) 0% (0/6 例)、本剤 50 mg 群 (外国人) 75.0% (9/12 例)、本剤 50 mg 群 (日本人)

49) 外国人被験者にはプラセボ又は本剤 25、50、100、200、300 mg を単回皮下投与後に、追加の検出用量としてさらに外国人被験者にプラセボ又は本剤 5、25、50 mg を単回皮下投与とされた (外国人: 8 コホート)。日本人被験者にはプラセボ又は本剤 25、50 mg を単回皮下投与とされた (日本人: 2 コホート)。

83.3% (5/6 例)、本剤 100 mg 群 66.7% (4/6 例)、本剤 200 mg 群 83.3% (5/6 例)、本剤 300 mg 群 83.3% (5/6 例) に認められ、発現した主な事象は、鼻咽頭炎 32 例 (プラセボ群 4 例、本剤 5 mg 群 4 例、本剤 25 mg 群 (外国人) 8 例、本剤 50 mg 群 (外国人) 7 例、本剤 50 mg 群 (日本人) 3 例、本剤 100 mg 群 3 例、本剤 200 mg 群 1 例、本剤 300 mg 群 2 例)、頭痛 7 例 (本剤 5 mg 群 2 例、本剤 25 mg 群 (外国人) 2 例、本剤 100 mg 群 2 例、本剤 200 mg 群 1 例)、悪心 5 例 (本剤 5 mg 群 1 例、本剤 25 mg 群 (外国人) 1 例、本剤 200 mg 群 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) 並びに心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: 002 試験<2019 年 2 月～継続中 (2020 年 11 月データカットオフ) >)

日本人及び外国人トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者⁵⁰⁾ (目標症例数: 160 例、パチシラン群: 本剤群を 1:3 に割付け⁵¹⁾) を対象に、本剤を皮下投与したときの有効性及び安全性を検討するため、パチシランを参照群とした無作為化非盲検並行群間比較試験が日本を含む 22 の国又は地域⁵²⁾で実施された (薬物動態については、6.2.3.1 参照)。

本試験は、スクリーニング期 (最長 42 日間)、投与期 (18 カ月間)、継続投与期 (18 カ月間)、後観察期 (最長 1 年間) から構成された。

用法・用量は、投与期において、パチシラン 0.3 mg/kg⁵³⁾を 3 週間に 1 回静脈内投与又は本剤 25 mg を 3 カ月に 1 回腹部、上腕部又は大腿部のいずれかに皮下投与とされた。また、パチシラン群には前投薬としてコルチコステロイド、抗ヒスタミン剤及びアセトアミノフェンの投与が行われた。投与期を終了後、パチシラン群及び本剤群の被験者は、継続投与期において、本剤を皮下投与とされた⁵⁴⁾。なお、投与期及び継続投与期において 1 日推奨用量のビタミン A⁵⁵⁾を補充投与することが指導された。

無作為化された 164 例 (パチシラン群 42 例、本剤群 122 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 集団とされた。中止例は 5 例 (2 例、3 例) であり、中止理由は死亡 (1 例、2 例)、医師の判断 (0 例、1 例)、有害事象 (1 例、0 例) であった。

50) 主な選択基準は、TTR の遺伝子変異を有する症候性の遺伝性 ATTR アミロイドーシスの確定診断を受け、神経障害スコア (NIS) が 5~130、多発神経障害性能力障害 (PND) スコアが 3b 以下、Karnofsky Performance Status (KPS) が 60%以上である 18 歳 (又は法的同意が可能な年齢のいずれか高年齢の被験者) から 85 歳の患者、とされた。

なお、肝移植歴がある又は投与期 (投与 18 カ月間) において肝移植を受ける可能性が高いと医師が判断した患者は除外された。

51) 遺伝子型 (V30M 又は V30M 以外の変異) 及びベースラインの神経障害スコア (NIS) スコア (50 未満、50 以上) を層別因子とした割付けが実施された。

52) スウェーデン、ポルトガル、イタリア、オランダ、ブラジル、フランス、カナダ、スペイン、ドイツ、米国、アルゼンチン、メキシコ、台湾、韓国、ブルガリア、日本、英国、キプロス、ギリシャ、マレーシア、オーストラリア、ベルギー

53) 体重 100kg 以上の患者ではパチシラン 30 mg を 3 週間に 1 回静脈内投与とされた。なお、002 試験 (2021 年 8 月データカットオフ) における日本人のベースラインの体重 (中央値 [範囲]) は、48.9 [38.7, 64.1] kg であり、投与期においてパチシラン 30 mg を投与された日本人患者はいなかった。

54) 継続投与期では、当初、いずれの被験者においても本剤 25 mg を 3 カ月に 1 回皮下投与することが計画されていたが (治験実施計画書第 3 版)、その後、無作為に本剤 25 mg を 3 カ月に 1 回又は本剤 50 mg を 6 カ月に 1 回皮下投与することとされた (治験実施計画書第 4 版)。治験実施計画書の改訂より前に継続投与期に移行し、本剤 25 mg を 3 カ月に 1 回皮下投与していた被験者については、治験実施計画書改訂以降の最初の本剤投与時から無作為化して割り付けられた投与量が投与された。

55) 治験責任 (分担) 医師に対して、各国・各地域で規定された 1 日当たりの推奨用量のビタミン A (2500~3000 IU/日) を補充投与するよう指導された。

主要評価項目は、投与期の9カ月時点におけるmNIS+7スコアのベースラインからの変化量とされ、主要解析として、本試験の本剤群と外部対照であるAPOLLO試験⁵⁶⁾のプラセボ群の間で主要評価項目の結果を比較することが事前に規定された。主要評価項目の結果は表28のとおりであり、本剤群とAPOLLO試験のプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。

表28 mNIS+7スコアのベースラインからの変化量 (mITT 集団、ANCOVA/MI)

		mNIS+7スコア ^{a)}		変化量 ^{b,c)}	群間差 [95%信頼区間] ^{e)}	p値 ^{e)}
		ベースライン	9カ月時			
002試験	パチシラン群	57.69 ± 33.71 (42)	52.56 ± 33.25 (37)	— ^{d)}	-17.00 [-21.78, -12.22]	<0.0001
	本剤群	60.55 ± 35.99 (122)	57.50 ± 37.98 (114)	-2.24 ± 1.43		
APOLLO試験	プラセボ群	74.61 ± 37.04 (77)	90.99 ± 41.31 (67)	14.76 ± 2.00		

平均値±標準偏差 (評価例数)

- a) ベースラインと9カ月時のmNIS+7スコアの値は、24時間以上7日以下の間隔で2回実施された値の平均値とされた。
b) 調整済平均値±標準偏差
c) 各地域での標準治療開始後又はCOVID-19関連の重篤な有害事象の発現時以降の9カ月時のデータを含めずに解析した。Missing at randomを仮定したMI法を適用し、投与群毎にベースライン情報を含む回帰法により9カ月時の欠測値を補完し100個のデータセットを作成した。100個のデータセットに対して、カテゴリカル因子(投与群、遺伝子型、発症時の年齢)及び連続共変量(ベースライン値)を考慮したANCOVAモデルを適用し、得られた結果をRubinの法則に従って結合することにより、推定値及びp値を算出した。
d) 参照群であるパチシラン群ではANCOVAモデルを用いた解析は実施されていないが、ベースラインから9カ月までのmNIS+7スコアの変化量の平均値±標準偏差は、-1.41±17.23であった。

有害事象(臨床検査値異常を含む。)は、パチシラン群95.2%(40/42例)、本剤群93.4%(114/122例)に認められた。死亡は、パチシラン群3例(COVID-19肺炎、不整脈、冠動脈疾患各1例)、本剤群2例(COVID-19肺炎、腸骨動脈閉塞各1例)に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は、表29のとおりであった。

表29 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況 (002試験、安全性解析対象集団)

パチシラン群 38.1%(16/42例)	心筋虚血・尿路感染・低血圧、注入に伴う反応*・検査・入院、心血管評価・足骨折、注入に伴う反応*・回転性めまい、うっ血性心不全・注入部位蜂巣炎*、うっ血性心不全・脳血管発作、水分過負荷・腎不全、心不全・足骨折、注入に伴う反応*、注入部位蜂巣炎、注入部位静脈炎*、心内膜炎、心原性ショック、前庭神経炎、下痢、尿路感染・周期性嘔吐症候群各1例
本剤群 16.3%(20/122例)	腎不全・急性心不全・低カリウム血症・急性腎障害・上部消化管出血・無力症、腎盂腎炎・急性心筋梗塞・失神・低血圧、転倒・COVID-19肺炎・COVID-19、肺炎・敗血症、大腿骨骨折・処置後合併症、心室性頻脈・COVID-19、転倒・仙骨骨折、完全房室ブロック・伝導障害、心不全・肺炎、大腸菌性尿路感染*、脂質異常症*、敗血症、浮動性めまい、腎感染、慢性心不全、神経痛、うっ血性心不全、起立性低血圧、子宮内膜新生物、心筋虚血各1例

* 治験薬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(臨床検査値異常を含む。)は、パチシラン群33.3%(14/42例)、本剤群20.5%(25/122例)に認められ、主な事象はビタミンA減少(パチシラン群2例、本剤群8例、以下同順)、注射部位反応(0例、4例)、ドライアイ(0例、3例)、強膜変色(0例、2例)、消化不良(0例、2例)、疲労(0例、2例)、注射に伴う反応(9例、0例)、潮紅(2例、0例)であった。

バイタルサイン(血圧、心拍数、呼吸数及び体温)並びに心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

56) Alnylam Pharmaceuticals社により開発され、実施したパチシランの国際共同第Ⅲ相試験。TTRの遺伝子変異を有する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確定診断を受け、神経障害スコア(NIS)が5~130、多発神経障害性能力障害(PND)スコアが3b以下、腓腹の感覚神経活動電位、脛骨の複合活動電位、尺骨の感覚神経活動電位、尺骨の複合活動電位及び腓骨の複合活動電位のNerve conduction study(NCS)総和が2ポイント以上、Karnofsky Performance Status(KPS)が60%以上である患者を対象に、プラセボ又はパチシラン0.3mg/kg(体重105kg以上の患者では31.2mg)を3週間に1回、最長78週間静脈内投与された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 国際共同試験成績に基づく評価について

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、5.3.5.1-2: 002 試験）に日本から参加するに当たり、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす内因性及び外因性の民族的要因について、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。

- 第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.1-1: 001 試験）及び002 試験における日本人及び外国人の薬物動態及び薬力学を比較検討した結果、外国人と比較して日本人で血漿中本薬濃度がやや高い傾向にあるものの、日本人と外国人における血清中 TTR 濃度の低下作用には大きな違いは認められなかったことから、民族的要因が臨床的に問題となるような違いは認められないと考える（6.R.1 参照）。
- 遺伝性 ATTR アミロイドーシスは、TTR の遺伝子変異により四量体タンパク質である TTR が不安定化並びに二量体及び単量体へと解離し、末梢神経や各種臓器にアミロイド線維及びプラークを形成することで発症すると考えられており、ニューロパチー優位型、心症状優位型又は混合型の多様な疾患表現型が認められている。TTR の遺伝子変異については、これまで 120 種類以上が報告されており、ポルトガル、スウェーデン及び日本をはじめ、世界的に多く認められる遺伝子変異である V30M¹⁴⁾変異型は、主にポリニューロパチーと関連しているとされる（Orphanet J Rare Dis 2013; 8: 31）。なお、002 試験の被験者における TTR の遺伝子変異の種類は、V30M 変異型（45.1%（74/164 例））が最も多く、特に西欧及び日本でその割合は高かったが、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（表 37）。
- 遺伝性 ATTR アミロイドーシスは、TTR の遺伝子変異の同定、他の既知の原因によらないポリニューロパチー又は心筋症等の特徴的な徴候及び症状、組織生検によるアミロイド沈着が確認されることにより診断されており（J Neurol 2021; 268: 2109-22、Curr Opin Neurol 2016; Suppl 1: S14-26）、国内外で診断に大きな差異はないと考えられる。
- ポリニューロパチーを有する遺伝性 ATTR アミロイドーシスである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治療法について、各症状への対症療法に加えて、変異型の TTR を除去し、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、本邦では TTR 四量体の安定化薬であるタファミジスメグルミン及び本薬とヌクレオチド配列が異なる siRNA 薬であるパチシランが承認されており、海外では本邦と承認されている薬剤が一部異なるものの、国内外で対症療法、同所性肝移植及び薬物療法といった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治療法に大きな違いはない。
- 以上より、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす内因性及び外因性の民族的要因に大きな差異がある可能性は低く、002 試験を国際共同試験として実施したことは適切であったと考える。

機構は、002 試験の実施国又は地域間で内因性及び外因性の民族的要因に大きな差異はなく、国際共同試験である 002 試験に日本からも参加したことに大きな問題はないと考える。

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内外差について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.1-2: 002 試験）において、全体集団及び日本人集団における本剤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、以下のように説明した。

- 002 試験（2021 年 8 月データカットオフ）における有効性について、全体集団及び日本人集団における mNIS+7 スコアのベースラインから投与 9 カ月時及び 18 カ月時までの変化量の結果は表 30 のとおりであり、日本人集団においても APOLLO 試験のプラセボ群と比較して 002 試験の本剤群では改善傾向が認められており、全体集団の結果と大きく異なる傾向は認められなかった。

表 30 全体集団及び日本人集団における 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)}			ベースラインからの変化量		
		ベースライン	9 カ月時	18 カ月時	9 カ月時	18 カ月時	
全体集団	002 試験	パチシラン群	57.68 ± 33.71 (42)	52.56 ± 33.25 (37)	55.07 ± 38.26 (36)	-1.41 ± 17.23 (37)	1.59 ± 21.50 (36)
		本剤群	60.57 ± 35.99 (122)	57.50 ± 37.98 (114)	60.24 ± 40.37 (112)	-1.70 ± 13.22 (114)	0.21 ± 13.86 (112)
	APOLLO 試験	プラセボ群	74.61 ± 37.04 (77)	90.99 ± 41.31 (67)	101.09 ± 45.35 (51)	15.22 ± 17.18 (67)	27.90 ± 22.25 (51)
日本人集団	002 試験	パチシラン群	17.17 ± 10.75 (3)	11.5, 21.5 ^{b)} (2)	20.33 ± 13.05 (3)	-7.5, -3.0 ^{b)} (2)	3.17 ± 2.47 (3)
		本剤群	48.94 ± 23.83 (4)	43.13 ± 29.10 (4)	42.00 ± 26.63 (4)	-5.81 ± 5.92 (4)	-6.94 ± 10.08 (4)
	APOLLO 試験	プラセボ群	54.76 ± 18.88 (9)	65.88 ± 28.20 (8)	85.77 ± 16.39 (4)	9.29 ± 17.44 (8)	18.77 ± 3.67 (4)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 各評価時点の値は、24 時間以上 7 日以下の間隔で 2 回実施された値の平均値、b) 個別値

- 安全性については、002 試験（2021 年 8 月データカットオフ）における全体集団及び日本人集団の有害事象の発現状況は表 31 のとおりであった。日本人集団では、死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められておらず、002 試験の本剤群では重篤な有害事象が 1 例（手術が必要な足関節部骨折）に認められたものの、当該事象は治験薬との因果関係は否定された。以上より、全体集団と日本人集団で安全性上大きな問題となるような差異は認められなかった。

表 31 全体集団及び日本人集団における有害事象の発現状況
（002 試験（2021 年 8 月データカットオフ）及び APOLLO 試験：投与 18 カ月時、安全性解析対象集団）

	全体集団			日本人集団		
	002 試験		APOLLO 試験	002 試験		APOLLO 試験
	パチシラン群	本剤群	プラセボ群	パチシラン群	本剤群	プラセボ群
評価例数	42	122	77	3	4	9
すべての有害事象	41 (97.6)	119 (97.5)	75 (97.4)	3 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)
重篤な有害事象	18 (42.9)	32 (26.2)	31 (40.3)	2 (66.7)	1 (25.0)	4 (44.4)
投与中止に至った有害事象	3 (7.1)	3 (2.5)	11 (14.3)	0	0	0
主な事象						
転倒	6 (14.3)	22 (18.0)	22 (28.6)	0	0	4 (44.4)
四枝痛	3 (7.1)	18 (14.8)	8 (10.4)	0	0	0
下痢	7 (16.7)	17 (13.9)	29 (37.7)	0	1 (25.0)	1 (11.1)
末梢性浮腫	4 (9.5)	16 (13.1)	17 (22.1)	0	0	0
尿路感染	8 (19.0)	16 (13.1)	14 (18.2)	0	0	0
関節痛	4 (9.5)	13 (10.7)	0	0	0	0
浮動性めまい	0	13 (10.7)	11 (14.3)	0	0	2 (22.2)
悪心	4 (9.5)	12 (9.8)	16 (20.8)	0	0	1 (11.1)
失神	1 (2.4)	12 (9.8)	8 (10.4)	0	0	0
腹痛	1 (2.4)	11 (9.0)	1 (1.3)	0	0	0
頭痛	5 (11.9)	11 (9.0)	9 (11.7)	0	0	1 (11.1)
咳嗽	1 (2.4)	9 (7.4)	9 (11.7)	0	0	1 (11.1)
上咽頭炎	1 (2.4)	9 (7.4)	6 (7.8)	0	0	2 (22.2)
上気道感染	4 (9.5)	9 (7.4)	5 (6.5)	0	0	0
嘔吐	4 (9.5)	9 (7.4)	8 (10.4)	0	0	1 (11.1)
心房細動	1 (2.4)	8 (6.6)	5 (6.5)	0	0	0
熱傷	0	8 (6.6)	4 (5.2)	0	2 (50.0)	2 (22.2)
ビタミン A 減少	2 (4.8)	8 (6.6)	0	2 (66.7)	1 (25.0)	0
歩行障害	0	7 (5.7)	3 (3.9)	0	0	0
神経痛	3 (7.1)	7 (5.7)	5 (6.5)	0	0	0
起立性低血圧	2 (4.8)	7 (5.7)	7 (9.1)	0	0	1 (11.1)
発疹	1 (2.4)	7 (5.7)	3 (3.9)	0	0	1 (11.1)

発現例数（発現割合（%））

以上の検討を踏まえ、申請者は、002 試験における日本人被験者数は限られているものの、国際共同試験として実施された 002 試験の全体集団の成績に基づき日本人患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは適切であると説明した。

機構は、以下のように考える。

- 002 試験について、日本人集団の被験者数は限られているものの、主要評価項目である mNIS+7 スコアのベースラインからの変化量は、日本人集団と全体集団との間に大きな違いが認められておらず、また日本人特有の安全性上の大きな懸念は示唆されていない。
- 以上より、国際共同第Ⅲ相試験である 002 試験について、全体集団の結果に基づき、日本人患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能である。なお、日本人患者における投与経験は限られていることから、日本人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。

7.R.2 本剤の有効性について

7.R.2.1 本剤の有効性評価について

7.R.2.1.1 主要評価項目の適切性について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1:002 試験）における主要評価項目の設定根拠について説明した上で、本剤のトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーに対する有効性を説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、002 試験における主要評価項目の設定根拠について、以下のように説明した。

- 002 試験における主要評価項目に設定した mNIS+7 スコアは、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の神経障害の進行をモニタリングするために補正した神経障害スコア（NIS）の複合指標（最大 304 ポイント）であり、運動機能／筋力低下、腱反射、定量的感覚検査、神経伝導検査、体位性血圧のコンポーネントから構成され、当該スコアの増加は、神経障害の悪化を示す。
- mNIS+7 スコアによって、若年発症型にみられる神経長に依存する小径線維性の感覚運動ポリニューロパチーから、高齢発症型にみられるすべての線維に影響を及ぼし得るより重度の多臓器疾患まで、様々な症候を捉えることが可能であり、パチシラン（APOLLO 試験）等の第Ⅲ相試験においても主要評価項目として mNIS+7 スコアを用いた評価が行われていた（N Engl J Med 2018; 379: 11-21、J Neurol Sci 2019; 405: 116424）。
- 002 試験では、有効性評価の均質化のために、mNIS+7 スコアの評価は中央評価実施医療機関で実施し、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。
- 002 試験における主要評価項目の評価期間（投与 9 カ月時）については、APOLLO 試験における臨床試験成績を参考に設定した。APOLLO 試験では、パチシランを 3 週間に 1 回投与したときに、血清中 TTR 濃度が急速かつ持続的に低下し、ベースラインから投与 9 カ月時及び 18 カ月時の変化率はいずれも -80% を超え、主要評価項目である mNIS+7 スコアのベースラインからの投与 9 カ月時及び 18 カ月時の変化量（調整済平均値）は、プラセボ群で 13.95 及び 27.96、パチシラン群で -2.04 及び -6.03、また副次評価項目として設定されたトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニ

ユーロパチー患者の全身状態を評価する Norfolk QoL-DN⁵⁷⁾のベースラインからの投与9カ月時及び18カ月時の変化量（調整済平均値）は、プラセボ群で7.5及び14.4、パチシラン群で-7.5及び-6.7であり、投与9カ月時においても有効性が認められた。したがって、002試験では、APOLLO試験成績を踏まえ、主要評価項目をベースラインから投与9カ月時までの mNIS+7 スコアの変化量と設定して評価を行った。

次に申請者は、002試験における有効性について、以下のように説明した。

- 002試験におけるベースラインから投与9カ月時までの mNIS+7 スコア（調整済平均値）は-2.24であり、APOLLO試験のプラセボ群との調整済平均値の差[95%信頼区間]は、-17.00[-21.78, -12.22]であり、本剤群と APOLLO試験のプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた（表28）。
- 主な副次評価項目として設定された Norfolk QoL-DN⁵⁷⁾及びその他の副次評価項目として設定された 10-MWT⁵⁸⁾におけるベースラインから投与9カ月時までの変化量は表32のとおりであり、本剤の投与により、Norfolk QoL-DN は改善する傾向が認められ、また 10-MWT はベースラインから大きな変化は認められず、いずれの評価においても APOLLO試験のプラセボ群と比較すると 002試験の本剤群での有効性が示された。

表32 Norfolk QoL-DN 及び 10-MWT のベースラインからの変化量 (mITT 集団、ANCOVA/MI)

	投与群		Norfolk QoL-DN/10-MWT		ベースラインから の変化量 ^{a, b)}	群間差 [95%信頼区間] ^{b)}
			ベースライン	9カ月時		
Norfolk QoL-DN	002試験	パチシラン群	47.3 ± 29.9 (42)	44.2 ± 27.1 (38)	- ^{d)}	-16.2 [-21.7, -10.8]
		本剤群	47.1 ± 26.3 (121)	41.8 ± 26.6 (115)	-3.3 ± 1.7	
	APOLLO試験	プラセボ群	55.5 ± 24.3 (76)	66.2 ± 27.6 (66)	12.9 ± 2.2	
10-MWT ^{c)}	002試験	パチシラン群	1.011 ± 0.400 (42)	1.003 ± 0.484 (37)	- ^{d)}	0.131 [0.070, 0.193]
		本剤群	1.006 ± 0.393 (122)	1.022 ± 0.445 (113)	-0.001 ± 0.019	
	APOLLO試験	プラセボ群	0.790 ± 0.319 (77)	0.662 ± 0.366 (68)	-0.133 ± 0.025	

平均値±標準偏差（評価例数）、単位：10-MWT（m/s）

a) 調整済平均値±標準誤差

b) Missing at random を仮定した MI 法を適用し、投与群毎にベースライン情報を含む回帰法により9カ月時の欠測値を補完し100個のデータセットを作成した。100個のデータセットに対して、カテゴリカル因子（投与群、遺伝子型、発症時の年齢、ベースラインの神経障害スコア（NIS））及び連続共変量（ベースライン値）を考慮した ANCOVA モデルを適用し、得られた結果を Rubin の法則に従って結合することにより、推定値を算出した。

c) 2回の来院で評価した平均値（秒）で10メートルを除いた値として算出し、歩行できない被験者では0として補完された。

d) パチシラン群のベースラインから投与9カ月時までの変化量（平均値±標準偏差）は、Norfolk QoL-DN では 0.1 ± 18.0、10-MWT では -0.039 ± 0.205 m/s であった。

57) 身体機能、日常生活動作、感覚低下、自律神経障害等のドメインからなる35項目のスコアを合計（-4~136ポイント）した、被験者の申告により評価がなされる指標であり、スコアの増加はQOLの悪化を示す。

58) 10メートルの歩行に要する時間を測定した歩行能力を評価する指標であり、杖や歩行器等の歩行補助具の使用は許容されたが、他者のサポートなしに評価がなされた。

- また、mNIS+7 スコアを構成する各コンポーネント⁵⁹⁾におけるベースラインから投与 9 カ月時までの変化量は表 33 のとおりであり、002 試験の本剤群は APOLLO 試験のプラセボ群と比較して、いずれのコンポーネントにおいても改善する傾向が認められた。

表 33 mNIS+7 スコア^{a)}を構成する各コンポーネントのベースラインからの変化量 (mITT 集団、ANCOVA/MI)

	投与群		各コンポーネントスコア		ベースラインから の変化量 ^{b,c)}	群間差 [95%信頼区間] ^{d)}
			ベースライン	9 カ月時		
筋力低下	002 試験	パチシラン群	21.51 ± 18.75 (42)	18.72 ± 18.36 (37)	— ^{d)}	-9.83 [-12.79, -6.87]
		本剤群	20.89 ± 19.69 (122)	20.03 ± 19.65 (114)	-0.65 ± 0.89	
	APOLLO 試験	プラセボ群	29.03 ± 22.95 (77)	38.52 ± 26.87 (67)	9.18 ± 1.24	
腱反射	002 試験	パチシラン群	9.93 ± 6.98 (42)	9.20 ± 6.47 (37)	— ^{d)}	-1.66 [-2.58, -0.75]
		本剤群	10.34 ± 6.51 (122)	10.12 ± 6.29 (114)	-0.50 ± 0.29	
	APOLLO 試験	プラセボ群	12.75 ± 5.90 (77)	13.96 ± 5.58 (67)	1.16 ± 0.38	
定量的感覚検査	002 試験	パチシラン群	19.64 ± 14.33 (42)	17.97 ± 15.59 (37)	— ^{d)}	-5.84 [-9.20, -2.49]
		本剤群	22.98 ± 17.46 (122)	21.00 ± 18.62 (114)	-1.60 ± 1.05	
	APOLLO 試験	プラセボ群	24.79 ± 15.34 (77)	29.73 ± 17.72 (67)	4.24 ± 1.40	
神経伝導検査	002 試験	パチシラン群	6.17 ± 3.31 (42)	6.36 ± 3.34 (37)	— ^{d)}	-0.60 [-0.91, -0.30]
		本剤群	5.98 ± 3.47 (122)	6.00 ± 3.50 (114)	0.06 ± 0.09	
	APOLLO 試験	プラセボ群	7.43 ± 2.24 (77)	8.07 ± 2.08 (67)	0.66 ± 0.13	
体位性血圧	002 試験	パチシラン群	0.44 ± 0.70 (42)	0.30 ± 0.62 (37)	— ^{d)}	-0.17 [-0.34, 0.01]
		本剤群	0.36 ± 0.60 (122)	0.34 ± 0.64 (114)	-0.03 ± 0.05	
	APOLLO 試験	プラセボ群	0.61 ± 0.74 (77)	0.70 ± 0.79 (67)	0.13 ± 0.07	

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) ベースラインと 9 カ月時の mNIS+7 スコアの値は、24 時間以上 7 日以下の間隔で 2 回実施された値の平均値とされた。

b) 調整済平均値±標準偏差

c) Missing at random を仮定した MI 法を適用し、投与群毎にベースライン情報を含む回帰法により 9 カ月時の欠測値を補完し 100 個のデータセットを作成した。100 個のデータセットに対して、カテゴリカル因子 (投与群、遺伝子型、発症時の年齢) 及び連続共変量 (ベースライン値) を考慮した ANCOVA モデルを適用し、得られた結果を Rubin の法則に従って結合することにより、推定値を算出した。

d) パチシラン群のベースラインから投与 9 カ月時までの変化量 (平均値±標準偏差) は、筋力低下では -1.23 ± 10.98 、腱反射では 0.11 ± 3.03 、定量的感覚検査では -0.48 ± 10.97 、神経伝導検査では 0.32 ± 0.83 、体位性血圧では -0.12 ± 0.61 であった。

- 以上より、002 試験成績から、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーに対する本剤の有効性は示されていると考える。

7.R.2.1.2 本剤の有効性を外部対照との比較に基づき評価することの適切性について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: 002 試験) における本剤の有効性を APOLLO 試験⁵⁶⁾のプラセボ群との比較に基づき評価することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 本剤における開発において、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの治療法としては、既に欧米でパチシランが承認され使用可能であったことから、プラセボ対照試験を実施することは倫理的に困難であったため、パチシランを対照群として有効性評価項目の非劣性を評価する試験デザインを検討した。しかしながら、パチシランを対照群とした試験では症例数として約

59) ①筋力低下 (最大 192 ポイント) : 上肢、下肢、躯幹及び脳神経の 48 に関する筋肉群を身体の右側と左側に分けて、運動機能を 0 (正常)、1 (25%低下)、2 (50%低下)、3 (75%低下) ~4 (麻痺) のポイントで評価する。

②腱反射 (最大 20 ポイント) : 上肢、下肢及び躯幹の 5 カ所の腱反射を身体の右側と左側に分けて、0 (正常)、1 (減弱) 又は 2 (消失) のポイントで評価する。

③定量的感覚検査 (最大 80 ポイント) : 身体の片側の最大 10 カ所の部位に対して、体表面積ごとに触圧覚及び温痛覚を Computer Aided Sensory Evaluator (CASE) IV を用いて、0 (95 パーセントイル未満)、1 (95 パーセントイル以上 99 パーセントイル未満) 又は 2 (99 パーセントイル以上) のポイントで評価し、身体の片側の合計ポイントを 2 倍して身体の両側のポイントを算出する。

④神経伝導検査 (最大 10 ポイント) : 身体の片側で神経伝導検査 (尺骨の複合活動電位、尺骨の感覚神経活動電位、腓腹感覚神経活動電位、脛骨の複合活動電位、腓骨の複合活動電位) を 0 (5 パーセントイル超)、1 (1 パーセントイル超 5 パーセントイル以下) 又は 2 (1 パーセントイル以下) のポイントで評価する。

⑤体位性血圧 (最大 2 ポイント) : 体位性血圧を測定し、起立時の血圧低下が 20 mmHg 未満のとき 0 ポイント、20 mmHg 以上 30 mmHg 未満のとき 1 ポイント、30 mmHg 以上のとき 2 ポイントとして評価する。

400 例程度が必要となり、希少な疾患である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にパチシランを対照とした非劣性試験を実施することが困難であった。

- 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は、自然経過が十分に解明されており、未治療の患者では自然治癒が観察されておらず、進行性の機能低下が生じることがパチシランの開発において実施したプラセボ対照の国際共同第Ⅲ相試験である APOLLO 試験等のデータからも示されている (Neurology 2015; 85: 675-82、N Engl J Med 2018; 379: 11-21 等)。
- APOLLO 試験における個々の被験者のデータが入手可能であることから、当該試験のプラセボ群を外部対照とした場合、本剤における開発ではベースライン変数の影響が十分に考慮された被験者が組入れ可能であると考えられ、また APOLLO 試験における有効性評価項目である mNIS+7 スコアは、神経障害の相補的側面を評価する様々なコンポーネントからなる客観的な複合指標であり、プラセボ効果に影響されない客観的かつ感度の高い神経障害の指標であることが示されている (7.R.2.1.1 参照)。
- 以上の疾患特性や APOLLO 試験のデータ等を踏まえ、002 試験における本剤の有効性については、外部対照として APOLLO 試験のプラセボ群との比較に基づき評価する試験デザインとして、試験を実施した。なお、本剤及びパチシラン投与時における血清中 TTR 濃度及び有効性評価項目を比較すること、また APOLLO 試験のパチシラン群の有効性プロファイルとの比較の観点から、002 試験ではパチシラン群を参照群として設定した。

次に申請者は、002 試験と APOLLO 試験の比較可能性について以下のように説明した。

- 002 試験と APOLLO 試験の試験間の差異を最小限にするために、002 試験では APOLLO 試験と類似した選択基準及び除外基準の設定、重なりのある治験実施医療機関及び世界の実施地域の選択、評価項目に対して同一の評価方法の定義及び評価時点の設定を行い、両集団で同程度の疾患重症度とするため重要なベースライン特性が類似した患者集団を組入れ、mNIS+7 スコアの評価者に対する同一のトレーニングを行った。
- 002 試験と APOLLO 試験におけるベースラインの患者背景は表 34 のとおり、概ね類似しており、ベースラインのわずかな不均衡は、次の点から、プラセボと比較した本剤の有効性の定量的評価に与える影響は最小限であると考えられる。
 - APOLLO 試験の患者背景因子別の部分集団解析結果から、いずれの集団においてもパチシラン群においてプラセボ群と比較して mNIS+7 スコアが改善する傾向が認められており、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ことが示されており (令和元年 5 月 16 日付けオンパットロ点滴静注 2 mg/mL 審査報告書)、002 試験においても APOLLO 試験と同様に患者背景因子が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いことが示されている (7.R.2.2 参照)。
 - APOLLO 試験における個々の被験者のデータが入手可能であるため、ベースライン変数の影響を調整した比較が可能であり、有効性の主要評価項目の指標である mNIS+7 スコアの解析では、ANCOVA モデル及び MMRM モデルを用いてベースライン変数を共変量として調整し、002 試験の本剤群と APOLLO 試験のプラセボ群のベースラインの差の影響を最小限とすることで、有効性の推定の精度が向上した。

表 34 002 試験の本剤群と APOLLO 試験のプラセボ群のベースラインにおける患者背景

背景因子		002 試験	APOLLO 試験
		本剤群 (122 例)	プラセボ群 (77 例)
年齢 ^{a)}		57.8 ± 13.2	62.2 ± 10.8
性別 (男性) ^{b)}		79 (64.8)	58 (75.3)
地域 ^{b)}	北米	27 (22.1)	10 (13.0)
	西欧	43 (35.2)	36 (46.8)
	上記以外の地域	52 (42.6)	31 (40.3)
診断からの期間 ^{a)}		3.35 ± 3.69	2.60 ± 3.24
発症年齢 ^{b)}	<50 歳	48 (39.3)	20 (26.0)
	≥50 歳	74 (60.7)	57 (74.0)
TTR 遺伝子型 ^{b)}	V30M	54 (44.3)	40 (51.9)
	V30M 以外	68 (55.7)	37 (48.1)
TTR 安定化剤の使用歴 ^{b)}	あり	75 (61.5)	41 (53.2)
	なし	47 (38.5)	36 (46.8)
心アミロイドーシス集団 ^{b)}	心アミロイドーシス集団	35 (28.7)	36 (46.8)
	非心アミロイドーシス集団	87 (71.3)	41 (53.2)
血清中 TTR 濃度 (mg/L) ^{a)}		206.11 ± 61.03	198.84 ± 58.08
mNIS+7 スコア ^{a)}		60.55 ± 35.99	74.61 ± 37.04
Norfolk QoL-DN ^{a)}		47.1 ± 26.3	55.5 ± 24.3
10-MWT (m/s) ^{a)}		1.006 ± 0.393	0.790 ± 0.319
Karnofsky performance status (KPS) ^{b)}	60	17 (13.9)	22 (28.6)
	70-80	73 (59.8)	45 (58.4)
	90-100	32 (26.2)	10 (13.0)
多発神経障害性能力障害 (PND) スコア ^{b)}	I	44 (36.1)	20 (26.0)
	II	50 (41.0)	23 (29.9)
	IIIA	16 (13.1)	22 (28.6)
	IIIB	12 (9.8)	11 (14.3)
	IV	0	1 (1.3)

a) 平均値±標準偏差、b) 例数 (割合 (%))

- また、002 試験におけるパチシラン群の mNIS+7 スコアのベースラインから投与 9 カ月時までの変化量 (平均値、以下同様) は -1.41 であり、002 試験の本剤群の変化量 (-1.70) と同程度であり、APOLLO 試験におけるパチシラン群の変化量 (-0.07) と比較しても大きく異ならなかったことから、本剤とパチシランの有効性が同程度であることが確認され、また 002 試験と APOLLO 試験の比較可能性が支持されたものとする。
- 以上より、APOLLO 試験における個々の被験者背景等の詳細なデータが十分に得られており、002 試験の本剤群との比較において、有効性評価に対するベースライン変数の影響を十分に考慮することが可能であったことから、比較可能性は保たれていると考える。

その上で申請者は、本剤の有効性評価の結果の頑健性について以下のように説明した。

- 標準治療の開始後又は COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現時以降に得られたデータにおける取扱い及び試験間でのベースライン変数の偏りの調整についての結果の頑健性を評価するために、感度分析を実施した。このうち、ベースライン変数の偏りの潜在的影響を評価するために実施した感度解析 (表 35、感度解析 2) では、傾向スコアのロジスティック回帰モデルでのベースラインの共変量として、神経症状と心臓症状の両方を発症している遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者に対して、疾患の重症度と相関する又は臨床転帰に重大な影響を及ぼすことが知られている因子を含むように選択した。なお、002 試験の本剤群と APOLLO 試験のプラセボ群を比較した傾向スコアの分布は、大部分が両投与群間で重複しており、傾向スコアがある程度均衡していることを確認した。
- mNIS+7 スコアのベースラインからの変化量における感度分析の結果は表 35 のとおりであり、いずれの解析結果においても一貫した本剤の有効性が認められた。

表 35 mNIS+7 スコアのベースラインからの変化量における各感度分析の結果 (mITT 集団)

	投与群		mNIS+7 スコア		ベースラインから の変化量	群間差 [95%信頼区間]
			ベースライン	9 カ月時		
感度分析 1 ^{a)}	002 試験	パチシラン群	57.69 ± 33.71 (42)	52.56 ± 33.25 (37)		
		本剤群	60.55 ± 35.99 (122)	57.84 ± 38.00 (115)	-2.12 ± 1.41	-16.59 [-21.17, -12.01]
	APOLLO 試験	プラセボ群	74.61 ± 37.04 (77)	90.45 ± 41.25 (68)	14.47 ± 1.87	
感度分析 2 ^{b)}	002 試験	パチシラン群	57.69 ± 33.71 (42)	52.56 ± 33.25 (37)		
		本剤群	60.55 ± 35.99 (122)	57.50 ± 37.98 (114)	-1.88 ± 1.49	-15.99 [-20.90, -11.08]
	APOLLO 試験	プラセボ群	74.61 ± 37.04 (77)	90.99 ± 41.31 (67)	14.11 ± 1.93	

mNIS+7 スコア：平均値±標準偏差（評価例数）、ベースラインからの変化量：調整済平均値±標準誤差

- a) 感度分析 1：各地域での標準治療開始後又は COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現時以降の 9 カ月時点のデータを含め、カテゴリカル因子（投与群、遺伝子型、発症時の年齢）及び連続共変量（ベースライン値）を考慮した ANCOVA モデルを適用した解析。
b) 感度分析 2：APOLLO 試験と 002 試験の対象集団間の潜在的な差を補填する重要なベースライン変数を組み込み推定した傾向スコアを共変量として含め、カテゴリカル因子（投与群、遺伝子型、発症時の年齢）及び連続共変量（ベースライン値、傾向スコア）を考慮した ANCOVA モデルを適用した解析。

- また本剤の長期投与時の有効性について、mNIS+7 スコアのベースラインから投与 18 カ月時までの変化量は表 36 のとおりであり、APOLLO 試験と同様の有効性の評価期間（投与 18 カ月時）までの評価においても、本剤の有効性が認められた。

表 36 mNIS+7 スコアのベースラインから投与 18 カ月時までの変化量 (mITT 集団、MMRM)

		mNIS+7 スコア ^{a)}		変化量 ^{b,c)}	群間差 [95%信頼区間] ^{d)}
		ベースライン	18 カ月時		
002 試験	パチシラン群	57.68 ± 33.71 (42)	55.07 ± 38.26 (36)	— ^{d)}	
	本剤群	60.57 ± 35.99 (122)	60.24 ± 40.37 (112)	-0.46 ± 1.60	-28.55 [-34.00, -23.10]
APOLLO 試験	プラセボ群	74.61 ± 37.04 (77)	101.09 ± 45.35 (51)	28.09 ± 2.28	

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 日以下の間隔で 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、来院、遺伝子型、発症時の年齢をカテゴリカル因子、ベースライン値を連続共変量、来院と投与群を交互作用項とした MMRM モデルを用いて算出した。

d) パチシラン群のベースラインから投与 18 カ月時までの変化量（平均値±標準偏差）は、1.59 ± 21.50 であった。

- 以上の感度分析の結果及び本剤の長期投与時の結果から、本剤の有効性評価の結果の頑健性は示されていると考える。

機構は、7.R.2.1.1～7.R.2.1.2 を踏まえ、本剤の有効性について、以下のように考える。

- 002 試験は本剤の有効性を検討するための検証的な位置付けの試験であり、エビデンスの質を考慮すると、本来であればバイアスの可能性を最小限に抑えるために、プラセボ又はパチシランを対照としたランダム化比較試験を実施し、有効性を評価することが適切であった。しかしながら、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーは極めて希少な疾患であり、国際共同治験を実施したとしても、mNIS+7 スコアに基づく評価指標を用いた場合に十分な検出力を担保できる症例数においてパチシランを対照とした非劣性試験により有効性評価を行うことは実施可能性の点から限界があったことは理解できる。また、本剤とパチシランは同様の作用機序を有する医薬品であること、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は生命予後に影響する重篤な疾患であること及び APOLLO 試験で認められたパチシランの有効性を考慮すると、パチシランが使用可能な状況においてプラセボ対照試験を実施することは困難であったと判断する。
- 上述の実施可能性の観点も踏まえて実施されたパチシランを参照群とした非盲検並行群間比較試験である 002 試験において、主要評価項目をベースラインから投与 9 カ月時までににおける mNIS+7 スコアの変化量と設定したことに大きな問題はなく、当該変化量については、本剤群と APOLLO 試験のプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められており（表 28）、投与 18 カ月時までの長期投与時においても APOLLO 試験のプラセボ群と比較して、本剤投与により mNIS+7 スコアの改善傾向

が認められている（表 30）。また、参照群とされた 002 試験のパチシラン群における mNIS+7 スコアのベースラインからの変化量について、本剤群と大きな違いはないことを確認した。

- その上で、本剤の有効性評価に用いられた外部対照との比較については無作為化された集団間の比較ではなく、異なる試験間の比較であるため、外部対照のデータとの比較可能性等の観点から限界がある評価方法であり、未知の交絡及びバイアスの影響を受ける可能性は否定できない。しかしながら、本剤はパチシランと同様の作用機序を有する薬剤であること、APOLLO 試験のプラセボ群の個々の被験者のデータが利用可能であったこと、並びに APOLLO 試験と 002 試験を実施した時期及び環境が大きく異なっていないことを考慮すると、対象患者の背景因子に大きな違いがないことを確認した上で感度分析を用いた評価で得られた結果の一貫性等を確認したことで、本剤の有効性は一定程度説明できているとみなせる。
- 以上の結果等を踏まえると、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本剤の有効性は示されていると判断できる。

機構は、以上の判断の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

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、5.3.5.1-2: 002 試験）における mNIS+7 スコア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、罹病期間、年齢、神経障害スコア（NIS）、家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）ステージ⁶⁰⁾、心アミロイドーシス集団⁶¹⁾への該当有無別における患者背景因子別の部分集団解析結果は表 37 のとおりであり、いずれの集団においても APOLLO 試験のプラセボ群と比較して 002 試験の本剤群で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。

60) 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。

61) 心アミロイドーシス集団は、中央読影施設の読影者によりベースライン時の心エコー図で左室壁の厚みが 1.3 cm 以上と評価され、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 37 患者背景因子別での mNIS+7 スコア^{a)}のベースラインからの変化量 (002 試験、mITT 集団)

背景因子		対象試験	投与群	投与 9 カ月時		投与 18 カ月時	
				ベースラインから の変化量 ^{b)}	群間差 ^{c),d)} [95%信頼区間]	ベースラインか らの変化量 ^{b)}	群間差 ^{c),d)} [95%信頼区間]
罹病期間 ^{e)}	1.96 年未満	002 試験	パチシラン群	-0.39 ± 20.85 (12)		-0.58 ± 16.43 (11)	
			本剤群	0.48 ± 12.68 (56)	-17.66	1.95 ± 14.23 (53)	-30.93
		APOLLO 試験	プラセボ群	17.4 ± 18.69 (43)	[-24.22, -11.11]	30.95 ± 24.96 (33)	[-39.15, -22.70]
	1.96 年以上	002 試験	パチシラン群	-0.41 ± 15.84 (28)		2.54 ± 23.64 (25)	
			本剤群	-3.18 ± 13.46 (60)	-14.36	-1.36 ± 13.45 (59)	-25.59
		APOLLO 試験	プラセボ群	11.31 ± 13.57 (24)	[-21.05, -7.67]	22.30 ± 15.24 (18)	[-33.04, -18.04]
年齢 ^{e)}	61 歳未満	002 試験	パチシラン群	-0.05 ± 9.80 (22)		2.31 ± 9.57 (19)	
			本剤群	-1.57 ± 13.59 (60)	-14.02	-0.70 ± 15.69 (58)	-25.89
		APOLLO 試験	プラセボ群	12.33 ± 14.05 (26)	[-20.56, -7.48]	26.79 ± 19.52 (21)	[-34.17, -17.60]
	61 歳以上	002 試験	パチシラン群	-0.84 ± 23.68 (18)		0.78 ± 30.12 (17)	
			本剤群	-1.24 ± 12.81 (56)	-18.82	1.18 ± 11.65 (54)	-31.34
		APOLLO 試験	プラセボ群	17.05 ± 18.84 (41)	[-25.43, -12.21]	28.67 ± 24.28 (30)	[-39.07, -23.61]
神経障害 (NIS) スコア	50 未満	002 試験	パチシラン群	-2.32 ± 9.04 (27)		0.30 ± 10.32 (25)	
			本剤群	-1.78 ± 13.42 (77)	-15.11	-2.29 ± 12.90 (73)	-25.72
		APOLLO 試験	プラセボ群	13.21 ± 15.80 (29)	[-21.25, -8.97]	24.12 ± 20.28 (24)	[-32.48, -18.96]
	50 以上	002 試験	パチシラン群	3.58 ± 27.58 (13)		4.52 ± 36.73 (11)	
			本剤群	-0.69 ± 12.77 (39)	-18.13	4.88 ± 14.55 (44)	-30.87
		APOLLO 試験	プラセボ群	16.75 ± 18.22 (38)	[-25.18, -11.09]	31.25 ± 23.74 (27)	[-39.84, -21.89]
家族性アミロ イドポリネ ューロパチー (FAP) ステージ	I	002 試験	パチシラン群	-0.11 ± 16.18 (30)		2.18 ± 23.36 (29)	
			本剤群	-2.68 ± 12.99 (82)	-15.71	-1.44 ± 13.16 (79)	-25.89
		APOLLO 試験	プラセボ群	13.02 ± 16.66 (32)	[-21.57, -9.84]	23.92 ± 19.88 (25)	[-32.48, -19.30]
	II、III	002 試験	パチシラン群	-1.29 ± 20.96 (10)		-0.85 ± 11.98 (7)	
			本剤群	1.64 ± 13.26 (34)	-18.24	4.16 ± 14.87 (33)	-32.90
		APOLLO 試験	プラセボ群	17.23 ± 17.64 (35)	[-26.03, -10.46]	31.72 ± 24.08 (26)	[-43.24, -22.56]
心アミロイ ドーシス集 団 ^{f)}	心アミロイ ドーシス集 団	002 試験	パチシラン群	8.49 ± 20.71 (14)		11.60 ± 31.27 (13)	
			本剤群	1.56 ± 11.32 (38)	-13.73	4.07 ± 14.43 (35)	-30.59
		APOLLO 試験	プラセボ群	15.46 ± 18.62 (32)	[-21.26, -6.20]	33.83 ± 22.26 (25)	[-39.89, -21.29]
	非心アミロイ ドーシス集 団	002 試験	パチシラン群	-5.19 ± 13.08 (26)		-4.07 ± 10.47 (23)	
			本剤群	-2.86 ± 13.81 (78)	-18.02	-1.55 ± 13.32 (77)	-25.62
		APOLLO 試験	プラセボ群	14.99 ± 16.02 (35)	[-23.97, -12.07]	22.19 ± 21.11 (26)	[-32.49, -18.76]
遺伝子変異	V30M	002 試験	パチシラン群	-1.22 ± 14.96 (20)		-1.17 ± 10.87 (19)	
			本剤群	-1.10 ± 11.46 (52)	-13.54	0.20 ± 13.21 (52)	-27.09
		APOLLO 試験	プラセボ群	12.61 ± 15.28 (36)	[-19.29, -7.79]	25.14 ± 21.19 (27)	[-34.72, -19.45]
	V30M 以外	002 試験	パチシラン群	0.41 ± 19.57 (20)		4.66 ± 29.32 (17)	
			本剤群	-1.67 ± 14.48 (64)	-19.73	0.21 ± 14.52 (60)	-31.17
		APOLLO 試験	プラセボ群	18.24 ± 18.96 (31)	[-26.91, -12.54]	31 ± 23.45 (24)	[-39.26, -23.07]
	ALA-97-SER	002 試験	パチシラン群	-5 (1)		3 (1)	
			本剤群	4.04 ± 18.87 (7)	-21.3	1.77 ± 12.05 (7)	-38.34
		APOLLO 試験	プラセボ群	25.53 ± 14.83 (10)	[-39.58, -3.01]	39.02 ± 22.57 (8)	[-58.37, -18.31]
	GLU-89-GLN	002 試験	パチシラン群	15.95 ± 31.98 (5)		41.79 ± 56.86 (3)	
			本剤群	-4.94 ± 13.23 (10)	-24.21	-3.71 ± 16.25 (7)	-34.68
		APOLLO 試験	プラセボ群	16.33 ± 17.29 (3)	[-45.64, -2.78]	21 ± 7.07 (2)	[-60.18, -9.18]
	THR-60-ALA	002 試験	パチシラン群	-19.58 ± 13.32 (2)		-20.33 ± 5.90 (2)	
			本剤群	-2.09 ± 14.47 (14)	-17.81	-1.10 ± 13.46 (15)	-49.10
		APOLLO 試験	プラセボ群	16.46 ± 15.83 (3)	[-38.94, 3.31]	50.25 ± 41.45 (2)	[-74.28, -23.92]

a) 各評価時点の値は、24 時間以上 7 日以下の間隔で 2 回実施された値の平均値

b) 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

c) 調整済平均値 ± 標準誤差

d) 投与群、来院、遺伝子型をカテゴリカル因子、ベースライン値を連続共変量、来院と投与群を交互作用項とした MMRM モデルを用いて算出した。

e) 002 試験における中央値で層別

f) 002 試験では、統一した読影者によりベースライン時、投与 9 カ月及び 18 カ月時点の評価を行う観点から、投与 18 カ月時 (2021 年 8 月データカットオフ) において、ベースライン時の左室壁の厚みが再評価されたため、表 37 における心アミロイドーシス集団の症例数は、表 34 における投与 9 カ月時 (2020 年 11 月データカットオフ) の評価に基づく症例数とは異なる。

以上より申請者は、本剤の有効性に大きな影響を与える因子は特定されなかったことから、本剤は背景因子によらず有効性は期待できると考えることを説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 本剤の安全性プロファイルについて

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 002 試験）の投与 18 カ月時（2021 年 8 月データカットオフ）の成績を踏まえて、本剤の安全性プロファイル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。

- 002 試験の投与 18 カ月時（2021 年 8 月データカットオフ）における有害事象の発現状況は表 31 のとおりであり、本剤群の有害事象の発現割合は、パチシラン群及び APOLLO 試験のプラセボ群と大きな違いは認められなかった。重篤な有害事象の発現割合について、本剤群（26.2%（32/122 例））では、パチシラン群（42.9%（18/42 例））及び APOLLO 試験のプラセボ群（40.3%（31/77 例））と比較して低かった。重篤な有害事象のうち治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、パチシラン群で 5 例（注入に伴う反応 3 例、注入部位蜂巣炎 2 例、注入部位静脈炎 1 例）、本剤群で 2 例（脂質異常症、大腸菌性尿路感染各 1 例）に認められたが、いずれの事象も転帰は回復した。投与中止に至った有害事象の発現割合も同様に、本剤群（2.5%（3/122 例））では、パチシラン群（7.1%（3/42 例））及び APOLLO 試験のプラセボ群（14.3%（11/77 例））と比較して低く、本剤群も含めて認められた事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された。なお、投与 9 カ月以降から投与 18 カ月までに新たな死亡例は 002 試験では認められなかった。
- 002 試験の投与 18 カ月時（2021 年 8 月データカットオフ）における本剤群で 10%以上に認められた有害事象は、転倒、四肢痛、下痢、末梢性浮腫、尿路感染、関節痛及び浮動性めまいであった。このうち関節痛及び浮動性めまいの発現割合はいずれも 10.7%（13/122 例）であり、APOLLO 試験のプラセボ群では関節痛が、002 試験のパチシラン群では浮動性めまいが認められていなかったものの、本剤群で認められた関節痛及び浮動性めまいの重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、重篤な有害事象として認められた浮動性めまい 1 例は治験薬との因果関係は否定された。以上より、パチシラン群及び APOLLO 試験のプラセボ群と比較して、本剤群のみで発現割合が著しく高くなるような事象は認められなかったことから、本剤の投与において、臨床上問題となるような安全性の懸念は示されていないものとする。
- 002 試験の投与 18 カ月時（2021 年 8 月データカットオフ）における有害事象の発現時期別の有害事象の発現状況は表 38 のとおりであり、長期投与に伴って発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

表 38 発現時期別の有害事象の発現状況（002 試験（2021 年 8 月データカットオフ）：投与 18 カ月時、安全性解析対象集団）

	発現時期（カ月）											
	0 ≤ <3		3 ≤ <6		6 ≤ <9		9 ≤ <12		12 ≤ <15		15 ≤	
	パチシラン群	本剤群	パチシラン群	本剤群	パチシラン群	本剤群	パチシラン群	本剤群	パチシラン群	本剤群	パチシラン群	本剤群
評価例数	42	122	41	120	40	120	40	119	39	119	38	119
すべての有害事象	32(76.2)	80(65.6)	29(70.7)	67(55.8)	27(67.5)	67(55.8)	24(60.0)	78(65.5)	24(61.5)	63(52.9)	19(50.0)	72(60.5)
重篤な有害事象	7(16.7)	9(7.4)	6(14.6)	7(5.8)	5(12.5)	5(4.2)	4(10.0)	8(6.7)	7(17.9)	8(6.7)	4(10.5)	11(9.2)
投与中止に至った有害事象	1(2.4)	2(1.6)	0	0	0	0	1(2.5)	0	1(2.6)	0	0	1(0.8)

発現例数（発現割合（%））

機構は、以上の申請者の説明を了承し、今般提出された臨床試験成績における本剤投与時の安全性を踏まえると、本剤の安全性上のリスクは許容可能と考えるが、判断の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

なお、次項以降において、眼障害関連の有害事象、注射に伴う反応に関連した有害事象、肝機能障害関連の有害事象、腎機能障害関連の有害事象、心機能障害関連の有害事象、筋骨格関連の有害事象について、引き続き検討する（7.R.3.2～7.R.3.7）。

7.R.3.2 眼障害関連の有害事象及びビタミン A 欠乏のリスクについて

機構は、本剤の薬理作用により血清中ビタミン A 濃度が低下すること（3.R.2 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、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では基礎疾患が原因として眼障害が認められることが知られていること（J Peripher Nerv Syst 2016; 21: 5-9、Biomed Res Int 2015; ID 282405）、その上で、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 002 試験）（2021 年 8 月データカットオフ）における血清中ビタミン A 濃度のベースラインから投与 9 カ月時及び投与 18 カ月時までの変化率（中央値）は、パチシラン群で-68.3%及び-70.5%、本剤群で-66.3%及び-69.3%であり、パチシランと同様に本剤投与によって血清中ビタミン A 濃度が低下する傾向であったことを説明した上で、本剤投与による眼障害関連の有害事象について、以下のように説明した。

- 002 試験における眼障害関連の有害事象²⁶⁾の発現状況は表 39 のとおりであり、本剤群の発現割合はいずれの事象も 5%未満であり、パチシラン群及び APOLLO 試験のプラセボの発現割合と比較して、本剤群で発現割合が著しく高い事象は認められず、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。本剤群では、ドライアイ 3 例、強膜変色 2 例、夜盲 1 例、霧視 1 例が治験薬との因果関係が否定できない有害事象として認められたものの、いずれの事象も重篤な有害事象とは判断されなかった。なお、本剤群で認められた夜盲 1 例の被験者については、虚血性視神経症の病歴を有し、002 試験開始時点においても持続しており、定期的に眼科検査を受けていたものの、夜盲の発現後における眼科検査ではビタミン A 欠乏を示唆する所見は認められず、投与期においても眼底の異常所見は認められなかった。

表 39 眼障害関連の有害事象発現状況
(002 試験 (2021 年 8 月データカットオフ) 及び APOLLO 試験: 投与 18 カ月時、安全性解析対象集団)

	002 試験		APOLLO 試験
	パチシラン群	本剤群	プラセボ群
評価例数	42	122	77
すべての有害事象	10 (23.8)	35 (28.7)	20 (26.0)
重篤な有害事象	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0
主な事象			
ドライアイ	2 (4.8)	5 (4.1)	2 (2.6)
結膜出血	0	5 (4.1)	3 (3.9)
霧視	1 (2.4)	5 (4.1)	1 (1.3)
視力障害	0	3 (2.5)	0
眼痛	0	3 (2.5)	0
眼充血	2 (4.8)	2 (1.6)	1 (1.3)
白内障	1 (2.4)	2 (1.6)	5 (6.5)
硝子体浮遊物	1 (2.4)	2 (1.6)	1 (1.3)
核性白内障	1 (2.4)	2 (1.6)	0
強膜変色	0	2 (1.6)	0
視力低下	0	1 (0.8)	2 (2.6)

発現例数 (発現割合 (%))

次に申請者は、002 試験では、ビタミン A 欠乏に伴う有害事象のリスクを軽減するために、ビタミン A を補充投与していたことを説明した上で、本剤投与により血清中ビタミン A 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 は生体内では主に肝臓に貯蔵されており、循環血中ではレチノール結合タンパク質と結合し、さらに TTR と複合体を形成することで腎臓でのろ過を受けず、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 TTR 濃度が低下し、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)、食事等からビタミン A を摂取することで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 濃度が低下したとしても、ビタミン A の輸送及び肝臓等の組織への取込み作用に影響を及ぼさないと考えられる。
- 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、002 試験における本剤投与による眼障害関連の有害事象の発現状況から (表 39)、ビタミン A 欠乏に関連する事象が临床上大きな問題になる可能性は低いと考える。

その上で、申請者は、パチシランの添付文書と同様に、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 濃度も低下することから、1 日 2500 IU のビタミン A を摂取するよう患者に指導する旨の注意喚起を添付文書において行うことを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の薬理作用により血清中ビタミン A 濃度が低下することから、眼障害関連の有害事象を含めて、ビタミン A 欠乏に伴う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.3.3 注射に伴う反応に関連した有害事象について

機構は、パチシランの添付文書において infusion reaction に関する注意喚起がなされていることから、本剤においても同様の有害事象が発現する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。

- 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 002 試験）（2021年8月データカットオフ）における infusion reaction に関連した有害事象⁶²⁾の発現状況は表 40 のとおりであった。002 試験のパチシラン群及び APOLLO 試験のプラセボ群では infusion reaction の症状を軽減させるために、前投薬としてコルチコステロイド、抗ヒスタミン剤及びアセトアミノフェンの投与が行われたのに対し、002 試験の本剤群では前投薬を実施していない状況下において、infusion reaction に関連した有害事象の発現割合は、パチシラン群及びプラセボ群と比較して低い傾向が認められ、また、本剤群では重篤な有害事象は認められなかった。本剤群では、発疹の有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、重症度はいずれも軽度又は中等度であり、重篤な有害事象とは判断されなかった。

表 40 infusion reaction に関連した有害事象発現状況
(002 試験 (2021 年 8 月データカットオフ) 及び APOLLO 試験: 投与 18 カ月時、安全性解析対象集団)

	002 試験		APOLLO 試験
	パチシラン群	本剤群	プラセボ群
評価例数	42	122	77
すべての有害事象	14 (33.3)	26 (21.3)	23 (29.9)
重篤な有害事象	3 (7.1)	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0
主な事象			
発疹	1 (2.4)	7 (5.7)	3 (3.9)
そう痒症	2 (4.8)	5 (4.1)	2 (2.6)
紅斑	1 (2.4)	3 (2.5)	2 (2.6)
水疱	2 (4.8)	2 (1.6)	1 (1.3)
結膜炎	1 (2.4)	2 (1.6)	3 (3.9)
薬物過敏症	1 (2.4)	2 (1.6)	0
アレルギー性鼻炎	0	2 (1.6)	1 (1.3)
喘息	0	2 (1.6)	1 (1.3)
そう痒性皮疹	0	1 (0.8)	2 (2.6)
注入に伴う反応	10 (23.8)	0	7 (9.1)
潮紅	2 (4.8)	0	2 (2.6)

発現例数（発現割合（%））

- 以上より、本剤投与における infusion reaction 関連の有害事象について、特に注意が必要な安全性上の懸念は認められなかったことから、パチシランのように前投薬を行う必要はないと考える。

次に、機構は、本剤は皮下投与製剤であることを踏まえ、注射部位反応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、以下のように説明した。

- 002 試験における注射部位反応に関連した有害事象⁶³⁾の発現状況は、注入部位血管外漏出（002 試験のパチシラン群 3 例、002 試験の本剤群 0 例、APOLLO 試験のプラセボ群 1 例、以下同順）、注入部位静脈炎（1 例、0 例、0 例）及び注射部位反応（0 例、5 例、0 例）であった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象はパチシラン群の注入部位静脈炎 1 例のみに認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。本剤群で認められた投与部位反応 5 例のうち、4 例は治験薬との因果関係は否定されなかったものの、発現した事象の重症度はいずれも軽度であった。
- 以上より、本剤投与における注射部位反応に関連した有害事象について、臨床上問題となる可能性は低いと考えるが、添付文書において、注射部位反応の発現状況については、適切に情報提供する。

62) MedDRA SMQ 「過敏症」に含まれる事象及び PT 「注入に伴う反応」に該当する有害事象

63) MedDRA HLT 「注入部位反応」、「投与部位反応」及び「注射部位反応」に該当する有害事象

機構は、以下のように考える。

- 提出された臨床試験成績における本剤投与時の安全性を踏まえると、本剤の投与に当たり、前投薬の必要はないとする申請者の説明に大きな問題はない。
- また、本剤投与時に認められた注射部位反応については、いずれも軽度であり、重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象は認められないことを確認し、注射部位反応に関するリスクは許容可能と考えるが、申請者が説明しているように、その発現状況は添付文書において情報提供する必要がある。

7.R.3.4 肝機能障害関連の有害事象について

機構は、本剤は肝細胞に特異的に取り込まれた上で有効性を示す薬剤であること、非臨床試験では肝臓に所見が認められていることから、肝機能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、以下のように説明した。

- 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 002 試験）（2021年8月データカットオフ）における肝機能障害関連の有害事象³³⁾は表41のとおりであり、本剤群では、パチシラン群及びAPOLLO試験のプラセボ群と比較して、発現割合は低く、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- 個別の事象について、002試験の本剤群で認められた事象は、ほとんどが臨床検査に関連した事象であり、3例（血中ALP増加・ γ -GTP増加、肝機能検査値上昇、肝機能異常各1例）が治験薬との因果関係が否定されなかったものの、治験薬の投与は継続され、重篤な有害事象とは判断されなかった。

表41 肝機能障害関連の有害事象発現状況
(002試験(2021年8月データカットオフ)及びAPOLLO試験:投与18カ月時、安全性解析対象集団)

	002試験		APOLLO試験
	パチシラン群	本剤群	プラセボ群
評価例数	42	122	77
すべての有害事象	6 (14.3)	6 (4.9)	6 (7.8)
重篤な有害事象	0	0	2 (2.6)
投与中止に至った有害事象	0	0	0
事象			
ALT増加	3 (7.1)	1 (0.8)	0
AST増加	3 (7.1)	1 (0.8)	0
トランスアミナーゼ上昇	2 (4.8)	1 (0.8)	0
血中ALP増加	0	1 (0.8)	1 (1.3)
γ -GTP増加	0	1 (0.8)	0
肝機能検査値上昇	0	1 (0.8)	0
肝機能異常	0	1 (0.8)	0
肝嚢胞	0	1 (0.8)	0
低アルブミン血症	0	0	2 (2.6)
肝酵素上昇	1 (2.4)	0	1 (1.3)
腹水	0	0	1 (1.3)
胆汁うっ滞	0	0	1 (1.3)
肝移植	0	0	1 (1.3)

発現例数（発現割合（%））

002試験における肝機能検査値異常の発現状況は表42のとおりであり、Hy's Law（ALT又はASTが基準値上限の3倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍超）に該当する事象は認められなかった。本剤群においてALT又はASTが基準値上限（ULN）の3倍超となった被験者は、1例（ALT:3.9×ULN、AST:5.4×ULN）認められたが、本事象については、治験薬との因果関係は否定された。

表 42 肝機能検査値異常の発現状況
(002 試験 (2021 年 8 月データカットオフ) 及び APOLLO 試験: 投与 18 カ月時、安全性解析対象集団)

評価項目		002 試験		APOLLO 試験
		パチシラン群 (42 例)	本剤群 (122 例)	(77 例)
ALT or AST	>ULN and ≤3×ULN	50.0 (21)	40.2 (49)	15.6 (12)
	>3×ULN and ≤5×ULN	0	0	0
	>5×ULN and ≤10×ULN	2.4 (1)	0.8 (1)	0
	>10×ULN	0	0	0
総ビリルビン	>ULN and ≤1.5×ULN	7.1 (3)	6.6 (8)	2.6 (2)
	>1.5×ULN and ≤2×ULN	2.4 (1)	1.6 (2)	1.3 (1)
	>2×ULN	0	0	0

発現割合% (発現例数)、ULN: 基準値上限

- 以上より、本剤投与において、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。

機構は、提出された臨床試験成績における本剤投与時の安全性を踏まえると、本剤投与において、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する申請者の説明について了承するが、本剤は肝細胞に特異的に取り込まれる製剤であること、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) を考慮すると、本剤投与による肝機能障害関連の有害事象については、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 腎機能障害関連の有害事象について

機構は、本剤による腎機能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、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ポリニューロパチー患者では、腎不全や末期腎疾患に至ることのある腎障害を合併することが認められていることから、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2: 002 試験) (2021 年 8 月データカットオフ) における腎機能関連の有害事象の発現状況³⁴⁾を検討した結果、表 43 のとおりであり、本剤群における有害事象の発現割合は、パチシラン群と同程度であり、APOLLO 試験のプラセボ群よりも低かった。本剤群では重篤な有害事象が 3 例 (急性腎障害 2 例、腎不全・急性腎障害 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復した。

表 43 腎機能障害関連の有害事象発現状況
(002 試験 (2021 年 8 月データカットオフ) 及び APOLLO 試験: 投与 18 カ月時、安全性解析対象集団)

	002 試験		APOLLO 試験
	パチシラン群	本剤群	プラセボ群
評価例数	42	122	77
すべての有害事象	2 (4.8)	5 (4.1)	9 (11.7)
重篤な有害事象	1 (2.4)	3 (2.5)	4 (5.2)
投与中止に至った有害事象	1 (2.4)	0	2 (2.6)
事象			
急性腎障害	0	3 (2.5)	4 (5.2)
糸球体濾過率減少	0	1 (0.8)	0
アルブミン尿	0	1 (0.8)	0
腎不全	1 (2.4)	1 (0.8)	1 (1.3)
蛋白尿	0	0	3 (3.9)
腎機能障害	1 (2.4)	0	1 (1.3)
尿細管間質性腎炎	0	0	1 (1.3)

発現例数 (発現割合 (%))

- 002 試験における血清クレアチニン値及び eGFR の推移は表 44 のとおりであり、本剤の投与において、血清クレアチニン値及び eGFR がベースラインから大きく変動する傾向は認められなかった。

表 44 血清クレアチニン値及び eGFR の推移
(002試験 (2021年8月データカットオフ) 及び APOLLO試験: 投与18カ月時、安全性解析対象集団)

評価項目	002試験		APOLLO試験	
	パチシラン群 (42例)	本剤群 (122例)	プラセボ群 (77例)	
血清クレアチニン値 ($\mu\text{mol/L}$)	ベースライン	73.7 \pm 32.8	69.4 \pm 22.9	70.0 \pm 24.3
	投与9カ月時の変化量	7.66 \pm 20.2 ^{a)}	-2.11 \pm 12.1 ^{b)}	3.8 \pm 24.9 ^{c), d)}
	投与18カ月時の変化量	6.97 \pm 30.4 ^{a)}	-0.50 \pm 19.5 ^{b)}	2.1 \pm 15.1 ^{e), f)}
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	ベースライン	102.4 \pm 42.7	104.5 \pm 38.2	103.9 \pm 34.3
	投与9カ月時の変化量	-8.53 \pm 23.3 ^{a)}	4.66 \pm 24.1 ^{b)}	0.43 \pm 24.7 ^{c), d)}
	投与18カ月時の変化量	-4.74 \pm 21.4 ^{a)}	3.42 \pm 28.2 ^{b)}	2.27 \pm 31.9 ^{e), f)}

平均値 \pm 標準偏差

a) 38例、b) 114例、c) 64例、d) 投与189日目の変化量、e) 52例、f) 投与546日目の変化量

- 以上より、本剤投与において、腎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。

機構は、提出された臨床試験成績における本剤投与時の安全性を踏まえると、本剤投与において、腎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する申請者の説明について了承した。

7.R.3.6 心機能障害関連の有害事象について

機構は、パチシランにおいて、心臓関連死が認められていることから、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、以下のように説明した。

- 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2: 002 試験) (2021年8月データカットオフ) 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、本剤群では、APOLLO 試験のプラセボ群と比較して有害事象の発現割合が高い傾向は認められなかった。本剤群における重篤な有害事象は、パチシラン群及び APOLLO 試験のプラセボ群と比較して発現割合が高い傾向は認められず、本剤群で認められた重篤な有害事象は、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

表 45 心機能障害関連の有害事象発現状況
(002 試験 (2021年8月データカットオフ) 及び APOLLO 試験: 投与18カ月時、安全性解析対象集団)

	002 試験		APOLLO 試験
	パチシラン群	本剤群	プラセボ群
評価例数	42	122	77
すべての有害事象	12 (28.6)	43 (35.2)	35 (45.5)
重篤な有害事象	7 (16.7)	12 (9.8)	11 (14.3)
投与中止に至った有害事象	1 (2.4)	1 (0.8)	1 (1.3)
主な事象			
失神	1 (2.4)	12 (9.8)	8 (10.4)
心房細動	1 (2.4)	8 (6.6)	5 (6.5)
第一度房室ブロック	0	4 (3.3)	4 (5.2)
心不全	2 (4.8)	3 (2.5)	4 (5.2)
うっ血性心不全	4 (9.5)	2 (1.6)	2 (2.6)
上室性期外収縮	0	1 (0.8)	5 (6.5)

発現例数 (発現割合 (%))

- 心筋症から予期される事象と考えられる呼吸困難の発現状況を検討した結果、002 試験における呼吸困難関連の有害事象⁶⁵⁾の発現状況は表 46 のとおりであり、本剤群では、パチシラン群及び APOLLO 試験のプラセボ群と比較して、有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、本剤

64) MedDRA SOC 「心臓障害」、SMQ 「トルサード ド ポアント/QT 延長」、SMQ (狭域) 「心不全」、HLGT 及び HLT 「不整脈」に含まれる事象

65) MedDRA HLT 「呼吸異常」に含まれる事象

群で認められた事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は否定されており、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 46 呼吸困難関連の有害事象発現状況
(002 試験 (2021 年 8 月データカットオフ) 及び APOLLO 試験: 投与 18 カ月時、安全性解析対象集団)

	002 試験		APOLLO 試験
	パチシラン群	本剤群	プラセボ群
評価例数	42	122	77
すべての有害事象	1 (2.4)	10 (8.2)	1 (1.3)
重篤な有害事象	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0
事象			
呼吸困難	1 (2.4)	6 (4.9)	0
労作性呼吸困難	0	3 (2.5)	0
発作性夜間呼吸困難	0	2 (1.6)	0
睡眠時無呼吸症候群	0	2 (1.6)	0
過換気	0	0	1 (1.3)

発現例数 (発現割合 (%))

次に機構は、TTR を標的とした siRNA 薬に共通して、心機能障害関連の有害事象が認められる可能性がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- revusiran は、本薬とヌクレオチド配列が同一でリボヌクレオチドの 2'位の化学修飾パターンが異なる siRNA 薬であり、心筋症を伴う遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者を対象とした臨床試験⁶⁶⁾においてプラセボ群と比較して revusiran 群で死亡率の不均衡が認められたことから revusiran の開発は中止されたものの、死亡率の不均衡が認められた明確な原因は特定できなかった。
- パチシランの検証的試験として実施した APOLLO 試験において、パチシラン群では心臓関連死がプラセボ群と比較すると多い傾向が認められ (プラセボ群 1/77 例 (1.3%)、パチシラン群 7/148 例 (4.7%))、考えられる要因として、パチシラン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 4/77 例 (5.2%)、パチシラン群 17/148 例 (11.5%)) が高かったことが考えられた (令和元年 5 月 16 日付けオンパットロ点滴静注 2 mg/mL 審査報告書)。APOLLO 試験での 100 人年当たりの死亡率は、プラセボ群 6.24 及びパチシラン群 3.2 であり、遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者での 100 人年当たりの推定死亡率 6.8~29 (Am Heart J 2012; 164: 222-8、JAMA 2013; 310: 2658-67) と比較して低く、このうち心臓関連の 100 人年当たりの推定死亡率 2.3~16 (Am Heart J 2012; 164: 222-8、Amyloid 2013; 20: 263-8) の下限値と同程度であった。また、パチシランの製造販売後安全性情報において報告された死亡例は併存疾患や基礎疾患の交絡が認められており、心臓関連の新たな安全性上の懸念や傾向は認められていない。
- 002 試験の投与期における本剤群で認められた死亡例 2 例 (COVID-19 肺炎、腸骨動脈閉塞各 1 例)のうち、腸骨動脈閉塞 1 例については、心房細動、心アミロイドーシス、心不全、脳血管発作及び一過性脳虚血発作の病歴を有する 61 歳の男性患者であり、本剤投与 18 日後に心不全及び肺炎の重篤な有害事象の発現により入院し、その後、腸骨動脈閉塞の合併症が発現し、本剤投与 61 日後に死亡した症例であり、外部の独立判定委員会⁶⁸⁾により主な死因は心血管死に分類されたものの、治験薬との因果関係は否定されている。パチシラン群では死亡例は 3 例 (COVID-19 肺炎、不整脈、冠

66) 心筋症を伴う遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者 (プラセボ群 66 例、revusiran 群 140 例) を対象にしたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験

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)。

68) 002 試験で認められた死亡例は、外部の独立判定委員会により、死因を心血管死又は非心血管死に分類された。

動脈疾患各1例)に認められ、このうち2例(不整脈、冠動脈疾患)は外部の独立判定委員会により心血管死に分類されたものの、いずれの死亡例も治験薬との因果関係は否定されている。

- 002試験のデータカットオフ(2021年8月)以降までに収集された継続投与期における死亡例は3例⁶⁹⁾(心突然死2例、突然死1例)に認められ、このうち1例(心突然死)は外部の独立判定委員会により心血管死に分類されたものの、いずれの死亡例も治験薬との因果関係は否定されている。
- なお、002試験における本剤投与被験者での100人年当たりの死亡率は1.3であり、遺伝性ATTRアミロイドーシス患者での100人年当たりの推定死亡率よりも低かった。

以上より、心機能障害関連の有害事象の発現について、本剤との因果関係は明確ではなく、本剤投与において、心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から、添付文書において心臓関連死のリスクや投与中の定期的な心機能検査の実施についてパチシランと同様の注意喚起とする必要性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

- 002試験における本剤群の心機能障害関連の有害事象の発現状況において、明確なリスクは認められていないものの、次の点を踏まえると、002試験における心臓関連死も含めた心機能障害関連の有害事象の発現状況を適切に情報提供した上で、本剤投与中においても定期的な心機能検査の実施を行う必要がある。また、心機能障害関連の有害事象の発現状況について、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。
 - 本剤と同様の作用機序を有するパチシランでは、APOLLO試験においてプラセボ群と比較してパチシラン群で心臓関連死が多く認められており、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等を踏まえ、パチシランの添付文書において心臓関連死のリスク及び投与中の定期的な心機能検査の実施の注意喚起を行っていること。
 - 心筋症から予期される事象と考えられる呼吸困難に関連した有害事象の発現割合は、APOLLO試験のプラセボ群の発現割合(1.3%(1/77例))と比較して、002試験の本剤群(8.2%(10/122例))で高い傾向が認められており、その要因は明確ではないこと。
 - 002試験の投与期において、心血管死に該当する有害事象は本剤群1例及びパチシラン群2例で認められており、パチシランと比較して心血管死のリスクが低いと判断することは困難と考えられること、また継続投与期においても3例(心突然死2例、突然死1例)の死亡例が認められ、このうち1例は心血管死と判断されていること。
- 以上の判断の適切性については、注意喚起の必要性等も含めて、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

69) 被検者①: 心アミロイドーシス及びうつ血性心不全の病歴を有する57歳の■性患者であり、投与期及び継続投与期において本剤25mgが投与されており、投与589日目に本剤の最終投与が確認されたが、投与602日目に死亡が確認され心突然死と判断された。

被検者②: 心アミロイドーシス、うつ血性心不全、左脚ブロック、房室心ブロック、脳血管障害、高血圧性網膜症、大腸炎、蕁麻疹及びうつ病の病歴を有する81歳の■性患者であり、投与期に本剤25mg、継続投与期に本剤25及び50mgが投与されており、投与761日目に本剤の最終投与が確認されたが、投与782日目に死亡が確認され、心突然死と判断された。

被検者③: 心アミロイドーシス、慢性心不全、心房細動、徐脈、心臓ペースメーカー挿入、脳血管発作、起立性低血圧、慢性閉塞性肺疾患、鉄欠乏性貧血及び水腎症の病歴を有する67歳の■性患者であり、投与期にパチシラン、継続投与期に本剤25及び50mgが投与されており、投与679日目に本剤の最終投与が確認されていたが、投与736日目に死亡が確認され、突然死と判断された。

7.R.3.7 筋骨格関連の有害事象について

機構は、本剤による筋骨格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、以下のように説明した。

- 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 002 試験）（2021年8月データカットオフ）における筋骨格関連の有害事象⁷⁰⁾の発現状況は表 47 のとおりであり、本剤群では、パチシラン群及び APOLLO 試験のプラセボ群と比較して、発現割合が高かったものの、本剤群で認められた事象の重症度は、ほとんどが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、重篤な有害事象は本剤群で 1 例（変形性関節症）に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復した。
- 個別の事象について、002 試験の本剤群では、四肢痛及び関節痛の発現割合がパチシラン群又は APOLLO 試験のプラセボ群と比較して高かったものの、本剤群で認められたこれらの事象は、いずれも治験薬との因果関係は否定されており、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象とは判断されなかった。

表 47 筋骨格関連の有害事象発現状況
 (002 試験 (2021 年 8 月データカットオフ) 及び APOLLO 試験: 投与 18 カ月時、安全性解析対象集団)

	002 試験		APOLLO 試験
	パチシラン群	本剤群	プラセボ群
評価例数	42	122	77
すべての有害事象	17 (40.5)	56 (45.9)	29 (37.7)
重篤な有害事象	0	1 (0.8)	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0
主な事象			
四肢痛	3 (7.1)	18 (14.8)	8 (10.4)
関節痛	4 (9.5)	13 (10.7)	0
背部痛	3 (7.1)	6 (4.9)	6 (7.8)
筋骨格痛	2 (4.8)	6 (4.9)	3 (3.9)
筋力低下	0	6 (4.9)	11 (14.3)
筋痙縮	2 (4.8)	5 (4.1)	1 (1.3)
変形性関節症	1 (2.4)	4 (3.3)	1 (1.3)
筋骨格系胸痛	1 (2.4)	4 (3.3)	1 (1.3)
骨粗鬆症	0	3 (2.5)	7 (9.1)

発現例数（発現割合（%））

- 以上より、本剤投与における筋骨格関連の有害事象について、臨床上問題となる可能性は低いと考えるが、四肢痛及び関節痛については、その発現状況を踏まえて、添付文書において適切に情報提供する。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.4 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、以下のように説明した。

- 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に対する治療薬として、TTR 四量体の安定化薬であるタファミジスメグルミン及び本薬と同様の作用機序を有する siRNA 薬であるパチシランが承認されている。

70) MedDRA SOC「筋骨格系および結合組織障害」に含まれる事象

- タファミジスメグルミンは、TTR の T4 結合部位に結合して四量体を安定化させ、その解離及び変性を抑制することで、新たなアミロイド形成を抑制する作用を有する経口製剤であるが、投与開始後も症状の悪化が認められており (Neurology 2012; 79: 785-92)、ベースライン時に遅発性のより進行したニューロパチーを有する V30M 変異型又は V30M 変異型以外の患者を対象とした試験結果から、ニューロパチーの進行遅延に関する一貫した有効性は示されていない (JNeurol 2016; 263: 916-24, Eur JNeurol 2013; 20: 1539-45)。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・効果として承認されているが、重症度の高い患者 (歩行に介助が必要な患者等) や V30M 変異型以外の変異を有する患者における有効性及び安全性は確立されていないことについて注意喚起がなされている。
- パチシランは、本薬とはヌクレオチド配列が異なる siRNA 薬であり、肝臓に分布しアポリポタンパク E 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、TTR mRNA の分解を誘導することで、肝細胞での TTR の産生が抑制される作用を有する。パチシランは、3 週間に 1 回の投与が必要な点滴静注製剤であり、その投与に当たっては、infusion reaction が発現する可能性があるため、それらの症状を軽減させるため、前投与としてコルチコステロイド、抗ヒスタミン剤及びアセトアミノフェンを少なくともパチシラン投与 60 分前に投与する必要がある。
- 本剤は、TTR mRNA を標的とする siRNA を有効成分とする 3 カ月に 1 回の皮下投与製剤である。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た国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.1-2: 002 試験) で本剤の有効性及び安全性が示され (7.R.2 及び 7.R.3 参照)、疾患の重症度や遺伝子変異等の背景因子による有効性への影響は特段認められなかった (7.R.2.2 参照)。また、本剤はパチシランと同様の作用機序を有するものの、静脈内投与であるパチシランのように infusion reaction の症状を軽減させるためのコルチコステロイド等の前投与の必要はない (7.R.3.3 参照)。これら投与頻度及び投与経路の違いを踏まえると、本剤はパチシランよりも利便性が高いと考える。
- 本剤と他の治療薬との併用について、本剤とタファミジスメグルミンを併用したデータは得られていないが両薬剤の作用機序は異なること、本剤と同様の作用機序を有するパチシランとタファミジスメグルミンを併用したときの安全性は特段の懸念は認められていないことを踏まえると、本剤とタファミジスメグルミンを併用することに大きな問題はないと考える。なお、本剤とパチシランは上述のように同様の作用機序を有していることから、併用は想定されないものとする。
- 肝移植後の患者における投与について、同所性肝移植後に疾患進行が認められた遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者を対象にパチシランを投与した海外第Ⅲ相試験 (ALN-TTR02-008 試験) が実施され、有効性及び安全性が示されていることから、パチシランと同様の作用機序を有する本剤を肝移植後の患者に投与することに大きな問題はないと考える。しかしながら、002 試験を含めて肝移植後の患者に本剤を投与した臨床試験は実施していないことから、添付文書において、その旨の注意喚起を行った上で、製造販売後調査では患者背景として肝移植の有無を確認した上で、本剤の安全性及び有効性における情報収集を行う予定である。
- 以上より、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患者において、新たな治療選択肢になると考える。

機構は、提示された臨床試験成績等を踏まえると、皮下投与製剤である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患者に対する新たな治療選択肢として、医療現場に提供する意義

はあると考える。なお、本剤とタファミジスメグルミンの併用時の安全性及び肝移植後の患者における本剤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と考える。

7.R.5 効能・効果について

機構は、以下のように考える。

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た国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.1-2: 002 試験）の成績から、本剤の有効性は示されたと解釈して差し支えなく（7.R.2 参照）、安全性は適切な注意喚起がなされることを前提とすれば許容可能である（7.R.3 参照）。したがって、申請者が提案するように本剤の効能・効果をトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーとすることに大きな問題はないと考えるが、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 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、5.3.5.1-2: 002 試験）の成績を踏まえて、本剤の申請用法・用量の適切性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 日本人及び外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.1-1: 001 試験）において、本剤 5～300 mg を単回皮下投与したときの血清中 TTR 濃度の低下は用量依存的であることが示され、その低下は投与 90 日目（投与 3 カ月後）まで持続し、その後、緩やかに回復する傾向が認められた（表 17）。また、001 試験における血清中 TTR 濃度のベースラインからの最大変化率（各用量の中央値の範囲）は－54.5～－97.8%であり、本剤 25 mg 投与時の最大変化率（－83.0%）は、APOLLO 試験におけるパチシランの投与 9 カ月時及び 18 カ月時の変化率（－81.0%及び－81.2%）と同程度であることが示された。なお、001 試験の血清中 TTR 濃度のデータを用いて、PK/PD モデルを構築し、本剤 25 mg を 3 カ月に 1 回反復皮下投与したときの定常状態における血清中 TTR 濃度の変化率（中央値）を推定した結果は－86.2%とされ、001 試験結果と同様に APOLLO 試験のパチシラン投与時と同程度の低下が予測された。
- したがって、002 試験における用法・用量は、本剤 25 mg を 3 カ月に 1 回皮下投与することとし、パチシランを参照群として設定した上で、外部対照である APOLLO 試験のプラセボ群と本剤群を比較検討した結果、主要評価項目である投与期の 9 カ月時における mNIS+7 スコアのベースラインからの変化量は、本剤群と APOLLO 試験のプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められ（7.R.2 参照）、臨床上問題となるような安全性の懸念は特段認められなかった（7.R.3 参照）。
- また、002 試験における血清中 TTR 濃度の低下の程度は、本剤群とパチシラン群で大きな違いは認められず（表 19）、ベースラインから投与 18 カ月時までの最大変化率及び平均変化率（中央値）は、本剤群で－91.6%及び－82.5%、パチシラン群で－90.8%及び－79.7%であった。
- 以上より、本剤の用法・用量について、本剤 25 mg を 3 カ月に 1 回皮下投与とすることが適切であると考えられる。

機構は、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に対する本剤の用法・用量について、提出された臨床試験成績を踏まえると、本剤 25 mg を 3 カ月に 1 回皮下投与とすることに大きな問題はないと考えるが、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て最終的に判断したいと考える。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の使用実態下における安全性等を把握するため、製造販売後調査として、本剤が投与された全症例を対象に目標症例数 500 例、調査期間を 8 年間、登録期間を 7 年間とし、観察期間は登録時から調査期間終了時までの最長 8 年間とする特定使用成績調査を実施する予定であると説明している。

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.1-2: 002 試験）における日本人患者に対する本剤の使用経験は限られていること等を踏まえると、本剤が投与された全症例を対象とした製造販売後調査において、ビタミン A 欠乏に伴う有害事象、肝機能障害関連の有害事象、心機能障害関連の有害事象、肝機能障害患者及び腎機能障害患者における安全性等について、引き続き情報収集する必要があると考える。製造販売後の検討事項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。

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

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適合性書面調査を実施した。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。

8.2 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）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。

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、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考える。本品目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に対する新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。また機構は、本剤の有効性、安全性、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項の適切性等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和4年8月4日

申請品目

[販売名] アムヴトラ皮下注 25 mg シリンジ
[一般名] ブトリシランナトリウム
[申請者] Alnylam Japan 株式会社
[申請年月日] 令和3年12月20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。

1.1 本剤の有効性評価について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: 002 試験)における本剤群と、APOLLO 試験⁵⁶⁾のプラセボ群との比較に基づき、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者に対する本剤の有効性を評価することの適切性について、以下のように考えた(審査報告(1) 7.R.2.1 参照)。

- 002 試験は本剤の有効性を検討するための検証的な位置付けの試験であり、本来であればプラセボ又はパチシランを対照としたランダム化比較試験を実施し、有効性を評価することが適切であったが、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は極めて希少な疾患であり、国際共同治験を実施したとしても、実施可能性の点から限界があったことは理解できる。また、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は生命予後に影響する重篤な疾患であり、APOLLO 試験で認められたパチシランの有効性等を考慮すると、パチシランが使用可能な状況においてプラセボ対照試験を実施することは困難であったと判断する。
- 上述の実施可能性の観点も踏まえて実施されたパチシランを参照群とした非盲検並行群間比較試験である 002 試験において、主要評価項目であるベースラインから投与9カ月時までにおける mNIS+7 スコアの変化量は、本剤群と APOLLO 試験のプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められており、投与18カ月時までの長期投与時においても同様に mNIS+7 スコアの改善傾向が認められている。また、参照群とされた 002 試験のパチシラン群における mNIS+7 スコアのベースラインからの変化量について、本剤群と大きな違いはないことを確認した。
- その上で、本剤の有効性評価に用いられた外部対照との比較については無作為化された集団間の比較ではなく、異なる試験間の比較であるため、外部対照のデータとの比較可能性等の観点から限界がある評価方法であり、未知の交絡及びバイアスの影響を受ける可能性は否定できない。しかしながら、本剤はパチシランと同様の作用機序を有する薬剤であること、APOLLO 試験のプラセボ群の個々の被験者のデータが利用可能であったこと、並びに APOLLO 試験と 002 試験を実施した時期

及び環境が大きく異なっていないことを考慮すると、対象患者の背景因子に大きな違いがないことを確認した上で感度分析を用いた評価で得られた結果の一貫性等を確認したことで、本剤の有効性は一定程度説明できているとみなせる。

- 以上の結果等を踏まえると、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本剤の有効性は示されていると判断できる。

以上の本剤の有効性評価について、専門委員より以下の意見が示され、機構の判断は支持された。

- 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おける疾患の重篤性や患者数が限られることを踏まえると、倫理的な観点や実施可能性の観点等から 002 試験を、パチシラン群を参照群とした非盲検並行群間比較試験として実施したことは理解できる。
- 002 試験における本剤群の mNIS+7 スコアのベースラインからの変化量は、パチシラン群と同程度であり、APOLLO 試験のプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められていること、また 002 試験と APOLLO 試験のベースライン変数の偏りの潜在的影響を評価するために実施した感度分析の検討結果等も踏まえると、本剤の有効性は示されていると判断できる。

1.2 安全性について

機構は、本剤の安全性について、今般提出された臨床試験を踏まえ、本剤の安全性上のリスクは許容可能であると考えた。ただし、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.1-2: 002 試験）における本剤群の心機能障害関連の有害事象の発現状況において、明確なリスクは認められていないものの、次の点を踏まえると、002 試験における心臓関連死も含めた心機能障害関連の有害事象の発現状況を適切に情報提供した上で、本剤投与中においても定期的な心機能検査の実施を行う必要があると考えた（審査報告 (1) 7.R.3.6 参照）。

- 本剤と同様の作用機序を有するパチシランでは、APOLLO 試験においてプラセボ群と比較してパチシラン群で心臓関連死が多く認められており、revusiran¹⁶⁾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等を踏まえ、パチシランの添付文書において心臓関連死のリスク及び投与中の定期的な心機能検査の実施の注意喚起を行っていること。
- 心筋症から予期される事象と考えられる呼吸困難に関連した有害事象の発現割合は、APOLLO 試験のプラセボ群の発現割合と比較して、002 試験の本剤群で高い傾向が認められており、その要因は明確ではないこと。
- 002 試験の投与期において、心血管死に該当する有害事象は本剤群 1 例及びパチシラン群 2 例で認められており、パチシランと比較して心血管死のリスクが低いと判断することは困難と考えられること、また継続投与期においても 3 例（心突然死 2 例、突然死 1 例）の死亡例が認められ、このうち 1 例は心血管死と判断されていること。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、医薬品リスク管理計画の重要な潜在的リスクに心機能障害を設定した上で、添付文書の重要な基本的注意の項において、以下の注意喚起を行うよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

<重要な基本的注意>

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は、心筋症等の心症状を伴うことが多い。本剤との因果関係は明らかではないが、心臓関連死等が報告されているので、本剤投与中は定期的に心機能検査（心電図、心エコー等）を行う等、患者の状態を十分に観察すること。

1.3 効能・効果及び用法・用量について

機構は、提示された臨床試験成績等を踏まえると、皮下投与製剤である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患者に対する新たな治療選択肢として、医療現場に提供する意義はあると考え（審査報告（1）7.R.4 参照）、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.1-2: 002 試験）の成績から本剤の効能・効果をトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーとすることに大きな問題はないと考えた（審査報告（1）7.R.5 参照）。

また、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本剤の用法・用量について、提出された臨床試験成績を踏まえると、本剤 25 mg を 3 カ月に 1 回皮下投与とすることに大きな問題はないと考えた（審査報告（1）7.R.6 参照）。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.4 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 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 48 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 49 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 48 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
該当なし	・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 49 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 ・特定使用成績調査（全例調査）	・特定使用成績調査（全例調査）	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布

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 50 に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表 50 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	本剤の使用実態下における長期投与時の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	本剤が投与されたすべて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患者
観察期間	最長 8 年
予定症例数	500 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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、肝機能障害・腎機能障害・心臓障害等の既往歴/合併症の有無等） ・ 本剤の投与状況 ・ 前治療薬、肝移植の有無、併用薬 ・ 神経障害指標（神経障害スコア（NIS）、多発神経障害性能力障害（PND）スコア） ・ 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。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本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、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー

[用法・用量] 通常、成人にはブトリシランとして 25 mg を 3 カ月に 1 回皮下投与する。

[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、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に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
AD-59206	Pharmacological active mouse/rat surrogate	マウス/ラットで薬理活性を示す本薬のサロゲート分子
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
ASGPR	Asialoglycoprotein Receptor	アシアロ糖タンパク質受容体
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under Concentration-time Curve	濃度-時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CL _R	Renal clearance	腎クリアランス
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
COVID-19	Coronavirus disease	SARS コロナウイルスによる感染症
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
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
EMSA	Electrophoretic mobility shift assay	ゲルシフトアッセイ
fe	fraction of unchanged drug eliminated in urine	尿中未変化体排泄率
FTIR	Fourier-transform infrared spectroscopy	フーリエ変換赤外分光法
GalNAc	N-acetylgalactosamine	N-アセチルガラクトサミン
GC	Gas Chromatography	ガスクロマトグラフィー
GTE _x	Genotype-Tissue Expression	—
γ-GTP	Gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
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
IC ₅₀	Half Maximal (50%) Inhibitory Concentration	50%阻害濃度
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）
ICP-MS	Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry	誘導結合プラズマ質量分析法
方法A*-HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
方法A*-HPLC-MS	high performance liquid chromatography Mass Spectrometry	高速液体クロマトグラフィー/質量分析法

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
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MI	Multiple imputation	多重補完
mITT	modified Intention-to-treat	—
MMRM	Mixed-effects Model Repeated Measures	反復測定混合効果モデル
MNAR	Missing-not-at-random	—
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
MS/MS	Tandem Mass Spectrometry	タンデム質量分析
10-MWT	10-meter walk test	10メートル歩行試験
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate reduced	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
Norfolk QoL-DN	Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropthy	Norfolk QoL 糖尿病神経障害
P450	Cytochrome P450	シトクロム P450
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PMM	Pattern-mixture model	—
RefSeq	Reference Sequence	—
RISC	RNA-induced Silencing Complex	RNA 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
RT-qPCR	quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction	定量逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応
siRNA	small Interfering Ribonucleic Acid	低分子干渉リボ核酸
SMQ	Standerized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
T4	Thyroxine	サイロキシン
t _{1/2}	Elimination Half-Life	消失半減期
t _{max}	Time to Reach Maximum Concentration	最高濃度到達時間
TTR	Transthyretin	トランスサイレチン
TTR	Transthyretin gene	トランスサイレチン遺伝子
UV-VIS	Ultraviolet-visible absorption spectrum	紫外可視吸収スペクトル
V _z /F	Apparent volume of distibution	見かけの分布
遺伝性 ATTR アミロイドーシス	Hereditary ATTR amyloidosis	遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシス
001 試験	—	ALN-TTRSC02-001 試験 (CTD 5.3.3.1-1)
002 試験	—	ALN-TTRSC02-002 試験 (CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.1-2)
APOLLO 試験	—	ALN-TTR02-004 試験 (オンパットロ点滴静注 2 mg/mL の CTD 5.3.5.1-1)
パチシラン	—	パチシランナトリウム (販売名: オンパットロ点滴静注 2 mg/mL、製造販売業者: Alnylam Japan 株式会社)
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構

本剤	—	アムヴトラ皮下注 25 mg シリンジ
本薬	—	ブトリシランナトリウム