

審議結果報告書

令和 7 年 3 月 7 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ビヨントラ錠400mg
[一 般 名] アコラミジス塩酸塩
[申 請 者 名] アレクシオンファーマ合同会社
[申請年月日] 令和 6 年 4 月 17 日

[審 議 結 果]

令和 7 年 3 月 6 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、薬事審議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 8 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]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

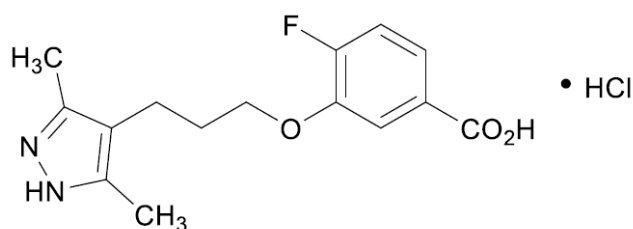
令和7年2月13日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] ビヨントラ錠 400 mg
[一 般 名] アコラミジス塩酸塩
[申 請 者] アレクシオンファーマ合同会社
[申請年月日] 令和6年4月17日
[剤形・含量] 1錠中にアコラミジス塩酸塩 400 mg を含有する錠剤
[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： $C_{15}H_{17}FN_2O_3 \cdot HCl$

分子量： 328.77

化学名：

(日 本 名) 3-[3-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロポキシ]-4-フルオロ安息香酸 一塩酸塩

(英 名) 3-[3-(3,5-Dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)propoxy]-4-fluorobenzoic acid monohydrochloride

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

[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心アミロイドーシス（野生型及び変異型）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。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、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。

[効能又は効果]

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）

[用法及び用量]

通常、成人にはアコラミジス塩酸塩として 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 6 年 12 月 6 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] ビヨントラ錠 400 mg
[一 般 名] アコラミジス塩酸塩
[申 請 者] アレクシオンファーマ合同会社
[申請年月日] 令和 6 年 4 月 17 日
[剤形・含量] 1 錠中にアコラミジス塩酸塩 400 mg を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び遺伝性）

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはアコラミジス塩酸塩として 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与する。

[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.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
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.....	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	15
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.....	19
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.....	34
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.....	61
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	61

[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

トランスサイレチン型心アミロイドーシス (ATTR-CM) は、トランスサイレチン (TTR) 由来のアミロイドの組織沈着を病因とするアミロイドーシスの一種であり、主に心筋にアミロイドが沈着して機能障害を生じる疾患である。TTR には、正常なアミノ酸配列を有する野生型の他に、原線維形成を促進する変異型が存在することが知られているが、ATTR-CM は TTR の遺伝子変異の有無にかかわらず、典型的な拘束型心筋症の症状並びに脚ブロック、房室ブロック及び心房細動を含む伝導異常を示すことが知られ、予後は総じて不良であり、多くの患者は心突然死、うっ血性心不全、心筋梗塞等により死亡に至る (Am J Med 1996; 101: 395-400、Mayo Clin Proc 1984; 59: 547-55)。

本剤は、Eidos Therapeutics 社により創製されたアコラミジス塩酸塩を有効成分とする経口剤であり、生体内でサイロキシン (T₄) 及びレチノール-レチノール結合タンパク質複合体の輸送を担う TTR の四量体に結合して単量体への解離を抑制することで、TTR の変性及び不溶性線維状タンパク (アミロイド線維) の形成を抑制する。

本薬の臨床開発は、Edios Therapeutics 社により 2017 年より開始され、2024 年 11 月に米国で ATTR-CM に係る効能・効果で承認され、2024 年 11 月現在、欧州及びブラジルで承認審査中である。

本邦では、2020 年から申請者により本薬の臨床開発が開始され、今般、国内外の第Ⅲ相試験成績等に基づき、「トランスサイレチン型心アミロイドーシス (野生型及び遺伝性)」を申請効能・効果として、医薬品製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～褐色の固体であり、性状、結晶多形、分配係数、融点、吸湿性、酸解離定数、溶解度について検討されている。実生産における製造方法では結晶形 ■ のみが生成され、室温条件下で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、NMR (¹H-、¹³C-NMR)、IR、UV/VIS、MS 及び ■ により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は ■ 及び ■ を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表 1)。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
外観	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
■	製造方法、規格及び試験方法
含量 (■)	製造方法、規格及び試験方法
純度／有機不純物	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
強熱残分	製造方法、規格及び試験方法

重要工程として、■

及び■それぞれの合成工程が設定されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（IR、HPLC）、■（■）、■、純度試験〔有機不純物（HPLC）、残留溶媒（GC）〕、水分、強熱残分、粒子径及び定量法（HPLC）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 原薬の主な安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール	25℃	60%RH	二重の ■PE 袋 + ■PE 容器	36 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重の ■PE 袋に充てん後、■PE 容器に入れて、室温で保存するとき、■ カ月と設定された。なお、長期保存試験は ■ 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 錠中に原薬 400 mg を含有するフィルムコーティング錠であり、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム及びオパドライ ■ ホワイトが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、乾式造粒、最終混合、打錠、フィルムコーティング及び包装・表示・保管・試験工程により製造される。なお、打錠工程が重要工程とされ、打錠、フィルムコーティング及び包装・表示・保管・試験工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
外観	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
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
不純物	製造方法、規格及び試験方法
微生物限度	製造方法

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（外観）、確認試験（HPLC、UV/VIS）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、水分、製剤均一性（XXXXXXXXXX）、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）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 製剤の主な安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール 3 ロット	25℃	60%RH	PTP ^a 包装品	24 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

a : PVC/PCTFE/PVC の 3 層フィルム及びアルミ箔により構成される

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PVC/PCTFE/PVC の 3 層フィルム及びアルミ箔で構成される PTP で包装し、室温で保存するとき 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は ■ 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。

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

本項では、本薬の投与量は遊離塩基換算量で記載する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 TTR 四量体とアコラミジスの複合体の結晶構造 (CTD 4.2.1.1-9)

V122I 変異型 TTR とアコラミジスの共結晶の X 線回折による構造解析及び野生型 TTR とアコラミジスの複合体モデリングが行われた。その結果、アコラミジスは TTR の T₄ 結合部位である Lys15 及び

Lys15'と2つの塩を形成し、結合空洞の反対側で隣接する TTR 単量体サブユニットの Ser117 及び Ser117' 残基と2つの水素結合を形成した。

3.1.1.2 TTR に対するアコラミジスの結合親和性 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2、4.2.1.1-3、4.2.1.1-4)

ヒト血漿由来の野生型 TTR に対するアコラミジス (0.006~12.5 $\mu\text{mol/L}$) の結合親和性が蛍光偏光法¹⁾により検討された結果、見かけの解離定数 (K_{app} 値) は 193 nmol/L であった²⁾。

ヒト血漿由来の野生型 TTR に対するアコラミジス (25 $\mu\text{mol/L}$) の結合親和性が等温滴定量熱測定法³⁾により検討された結果、2カ所の T₄ 結合部位における解離定数 (K_{d1} 値及び K_{d2} 値) は、それぞれ 4.8 及び 314 nmol/L であった。

遺伝子組換えヒト野生型 TTR 及びヒト血漿由来の野生型 TTR に対する本薬 (3.91~1000 nmol/L) の結合親和性が表面プラズモン共鳴法により検討された結果、解離速度定数 (k_{off}) 及び結合速度定数 (k_{on}) は、それぞれ $0.02 \pm 0.002 \text{ s}^{-1}$ 及び $1.3 \pm 0.3 \times 10^6 (\text{mol/L})^{-1} \text{ s}^{-1}$ であり、滞留時間 (τ) は $51 \pm 5 \text{ s}$ 、解離定数 (K_{d} 値) は $16 \pm 2 \text{ nmol/L}$ であった⁴⁾。

遺伝子組換えヒト野生型 TTR に対する本薬 (0.3~10000 nmol/L) の結合親和性がマイクロスケール熱泳動法により検討された結果、解離定数 (K_{d} 値) (平均値 $\pm$ 標準偏差) は $26 \pm 7 \text{ nmol/L}$ であった。

3.1.1.3 ヒトの血清又は血漿中 TTR に対する本薬の結合及び安定化 (CTD 4.2.1.1-5、4.2.1.1-6、4.2.1.1-7)

ヒト血清中 TTR に対する本薬 (1.25~80 $\mu\text{mol/L}$) の結合が FPE 法⁵⁾により検討された結果、本薬の野生型 TTR に対する占有率は濃度依存的に増加した。また、アルブミン (600 $\mu\text{mol/L}$)、トランスフェリン (25 $\mu\text{mol/L}$)、フィブリノゲン (5 $\mu\text{mol/L}$) 又は IgG (70 $\mu\text{mol/L}$) の添加により、野生型 TTR (5 $\mu\text{mol/L}$) に対する本薬 (10 $\mu\text{mol/L}$) の結合は阻害されなかった。

変異型 ATTR-CM 患者 (54 例)⁶⁾ から採取した血清及び野生型のプールヒト血清を用い、12 種の変異型 TTR に対する本薬 (10 $\mu\text{mol/L}$) の TTR 占有率⁷⁾ が FPE 法により検討された。その結果、検討されたすべての変異型 TTR に対し、本薬は 90%超の TTR 占有率を示した (表 5)。

1) TTR と FITC 標識された TTR リガンド (蛍光偏光プローブ) を含む緩衝液に本薬を添加し、当該 TTR リガンドの TTR からの解離に伴う蛍光偏光度の変化量に基づき、TTR に対する本薬の結合親和性が算出された。

2) 3 回の測定結果の平均値。

3) 精製 TTR を含有するリン酸緩衝液に本薬 (25 $\mu\text{mol/L}$) のリン酸緩衝液を滴下し、本薬と TTR 四量体が相互作用する際に放出される熱量が測定された。

4) 4 回 (このうち 3 回は遺伝子組換えヒト野生型 TTR、1 回はヒト血漿由来の野生型 TTR を用いた) の試験結果の平均値 $\pm$ 標準偏差。

5) TTR の T₄ 結合部位の Lys 残基に選択的に結合することで蛍光を発する化合物をプローブとして用い、TTR と当該プローブを含む緩衝液に本薬を添加した際の蛍光強度の減少率を指標として、TTR に対する本薬の結合比率が検討された。

6) AG10-301 試験の ATTR-CM 患者から採取した。

7) TTR とプローブを含む緩衝液に本薬を添加した際の、陰性対照と比較した蛍光強度の減少率に基づき、本薬の TTR 占有率が算出された。

表 5 TTR の遺伝子型別の本薬の TTR 占有率 (%)

病型	遺伝子型	サンプル数	TTR 占有率 (%)
変異型	G6S	2	98.71, 100.91 ^a
	A25S	1	109.51 ^a
	V30M	1	100.34 ^a
	A36D	1	110.27 ^a
	E42D	1	100.05 ^a
	S50R	1	99.11 ^a
	T60A	4	100.12±1.77
	I68L	7	99.18±3.16
	E89Q	1	96.44 ^a
	E92Q	1	98.46 ^a
	V94L	1	90.13 ^a
	V122I	33	105.63±15.31
野生型		プールヒト血清 ^b	99.37±1.77

平均値±標準偏差

a : 個別値、b : 健康成人由来、サンプル数不明

変異型 ATTR-CM 患者 (64 例)⁶⁾ から採取した血漿及び野生型のプールヒト血漿を用い、18 種の変異型 TTR に対する本薬 (10 µmol/L) による TTR 安定化率⁸⁾ が WB 法により検討された。その結果、検討されたほとんどの変異型 TTR に対し、本薬は 90%超の TTR 安定化率を示した (表 6)。

表 6 遺伝子型別の本薬の TTR 安定化率 (%)

病型	遺伝子型	サンプル数	TTR 安定化率 (%)	
			DMSO	本薬
変異型	G6S	2	28.17, 28.36 ^a	88.39, 103.48 ^a
	A25S	1	20.88 ^a	115.43 ^a
	V30M	2	31.95, 20.67 ^a	81.73, 124.82 ^a
	A36D	1	50.54 ^a	104.20 ^a
	E42D	1	24.14 ^a	109.63 ^a
	S50R	1	12.37 ^a	66.84 ^a
	T60A	4	22.93±5.46	106.40±21.25
	I68L	7	21.38±7.61	98.53±9.39
	E89Q	1	26.96 ^a	82.23 ^a
	E92Q	1	25.89 ^a	107.21 ^a
	V94L	1	25.96 ^a	92.79 ^a
	V122I	36	24.86±12.60	89.91±11.93
	A97S	1	19.69 ^a	95.87 ^a
	D38A	1	11.92 ^a	103.03 ^a
	F64L	1	6.02 ^a	105.76 ^a
	L58H	1	10.46 ^a	107.54 ^a
	P24S	1	11.44 ^a	113.17 ^a
	Y114C	1	1.95 ^a	86.57 ^a
野生型		7 (プールヒト血漿 ^b)	21.75±1.93	108.42±13.98

平均値±標準偏差

a : 個別値、b : 健康成人由来

⁸⁾ 本薬又は DMSO を添加した血漿サンプルを酸性緩衝液中で 72 時間処理した際の TTR 四量体のベースラインからの減少率に基づき、本薬の TTR 安定化率が算出された。

3.1.2 *In vivo* 試験

3.1.2.1 イヌの血清中 TTR に対する本薬の占有率 (CTD 4.2.2.7-1、4.2.3.2-5 (参考資料))

雌雄イヌ (各群 2 例) に本薬 (5 又は 20 mg/kg) が単回経口投与され、投与前、並びに投与 2、4、6、8、12 及び 24 時間後の血清中 TTR 占有率が FPE 法により検討された結果、血漿中の本薬濃度依存的に TTR 占有率が増加することが示唆された。

雌雄イヌ (各群 2 又は 6 例)⁹⁾ に本薬 (50、100 又は 200 mg/kg) 又は溶媒 (0.5% (w/v) メチルセルロース水溶液) が 7 日間反復経口投与され、投与 1 日目の投与前、並びに投与 7 日目の投与前及び投与 1 時間後の血清中 TTR 占有率が FPE 法により検討された結果、投与 7 日目の投与 1 時間後において、すべての投与群で 90%超の TTR 占有率を示した。

3.1.2.2 サルの血清中 TTR 四量体に対する本薬の占有率 (CTD 4.2.2.2-9)

雄性カニクイザル (各群 3 例) に本薬 (5 mg/kg) が単回経口投与され、投与 0.25、0.5、1、2、4、8、12、24、48、72 及び 96 時間後の血清中 TTR 占有率が FPE 法により検討された結果、本薬の投与 12 時間後まで 66%を超える TTR 占有率が維持された。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 細胞の生存及び増殖に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2-7)

ヒト肝細胞癌由来 Hep3B 細胞、ヒト急性 T 細胞性白血病由来 Jurkat 細胞、ヒト乳癌由来 MCF7 細胞又はヒト子宮頸癌由来 HeLa 細胞について、アコラミジス (1~100 µmol/L) 存在下での細胞生存率及び増殖が MTT アッセイにより評価された結果、本薬はいずれの細胞株に対しても細胞毒性及び増殖抑制作用を示さなかった。

3.2.2 各種酵素、受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対するオフターゲット作用 (CTD 4.2.1.2-1、4.2.1.2-2 (参考資料)、4.2.1.2-3、4.2.1.2-4、4.2.1.2-5、4.2.1.2-6)

84 種類の酵素、受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対するアコラミジス (10~100 µmol/L) による阻害作用が検討された結果、いずれの分子標的に対してもアコラミジスは 50%超の阻害作用を示さなかった。

3.2.3 代謝物の薬理作用 (CTD 4.2.1.2-8、4.2.1.2-9 (参考資料))

ヒトにおける本薬の主要な代謝物であるアシルグルクロン酸抱合体について、ヒト血漿中の野生型 TTR に対するアシルグルクロン酸抱合体の見かけの結合親和性 (K_{app} 値: 1102 nmol/L) は、本薬 (K_{app} 値: 241 nmol/L) より低かった。また、アシルグルクロン酸抱合体によるヒト血漿中の野生型 TTR の安定化率は、本薬による野生型 TTR 安定化率の 24%~34%であった。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は、表 7 のとおりであった。

⁹⁾ 本薬 50 及び 100 mg/kg 群は各群 2 例、本薬 200 mg/kg 及び溶媒群は各群 6 例。

表 7 安全性薬理試験の概略

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	ラット (SD) (雄 1 群 8 例)	Irwin 変法	本薬 0 ^a 、100、 300、1000 mg/kg 単回投与	経口	影響なし	4.2.1.3-3
心血管系	hERG チャネル安定 発現 HEK293 細胞	hERG 電流	本薬 0 ^b 、10、 50 µmol/L	<i>in vitro</i>	0、10 及び 50 µmol/L 群で hERG 電流をそれぞれ -3.2%、3.2% 及び 2.1% 抑制	4.2.1.3-2
	イヌ (ビーグル) (雄 4 例)	血圧、心拍数、 心電図 (テレメトリ ー法)	本薬 0 ^a 、50、200、 600 mg/kg 単回投与 ^c	経口	600 mg/kg : 血圧低下、心拍数 増加、PR 間隔短縮、QT 間隔 短縮	4.2.1.3-5
呼吸系	ラット (SD) (雄 1 群 8 例)	一回換気量、呼吸数、 毎分換気量	本薬 0 ^a 、100、 300、1000 mg/kg 単回投与	経口	影響なし	4.2.1.3-4

a : 0.5% (w/v) メチルセルロース水溶液

b : 0.3% (v/v) DMSO 含有 HEPES 緩衝生理食塩液

c : 7 日間の休薬期間を設けた 4 群 4 期のクロスオーバー試験として実施された。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の薬理作用について

申請者は、野生型及び変異型 ATTR-CM に対する本薬の作用機序について、以下のように説明した。ATTR-CM は、加齢又は遺伝子変異により不安定化した TTR の四量体の解離により生成された単量体が、ミスフォールディング及び凝集することによりアミロイド線維を形成し、心筋に沈着することにより引き起こされる。現在までにヒトにおいて確認されている 150 種類以上の TTR の遺伝子変異のうち、36 種が主に心筋症を引き起こすことが報告されている (Neurochem Int 2022; 155: 105313)。野生型及び主要な変異型 TTR で心アミロイドーシスの発症機序は同様と考えられること、並びにヒト血清を用いた *in vitro* 試験において、本薬は野生型及び検討したすべての変異型 TTR に対して高い結合率及び安定化作用を示したこと (「3.1.1.3 ヒトの血清又は血漿中 TTR に対する本薬の結合及び安定化」の項参照) から、本薬は野生型及び変異型の TTR の四量体に対し安定化作用を示すことで、ATTR-CM 患者におけるアミロイド線維形成抑制効果が期待できると考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、TTR の遺伝子変異の有無及び遺伝子変異の種類によらず本薬の TTR に対する安定化作用は期待できると考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の血漿中濃度は LC-MS/MS により測定され、定量下限はマウス、ラット、イヌ、サル及びウサギでそれぞれ 0.240、0.200、0.200、0.018 及び 0.240 µg/mL であった。本薬の ¹⁴C-標識体投与後の放射能は、定量的全身オートラジオグラフィ又は液体シンチレーションカウンターにより測定された。

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。本項では、特に記載のない限り、本薬の投与量は遊離塩基換算量で記載する。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

4.1.1.1 マウス (CTD 4.2.2.2-1)

雄性マウスに本薬を単回経口投与したときの PK パラメータは、表 8 のとおりであった。

表 8 雄性マウスに本薬を単回経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)
25	3/時点	4.90	0.500	40.2
50	3/時点	16.5	0.500	57.7
100	3/時点	78.7	0.500	114
200	3/時点	254	0.500	311

4.1.1.2 ラット (CTD 4.2.2.2-4)

雄性ラットに本薬を単回経口投与したときの PK パラメータは、表 9 のとおりであった。

表 9 雄性ラットに本薬を単回経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)
5 ^a	3	2.083±0.358	1.00	22.506±3.539	29.065±3.381	11.9±2.42

a : アコラミジス塩酸塩としての量、b : 中央値

4.1.1.3 ウサギ (CTD 4.2.2.2-5)

雌性ウサギに本薬を単回経口投与したときの PK パラメータは、表 10 のとおりであった。

表 10 雌性ウサギに本薬を単回経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)
25	3	18.5±6.63	0.500	106±19.1
75	3	56.3±2.91	1.00	233±5.79
150	3	94.3±29.6	1.00	367±78.9

a : 中央値

4.1.1.4 マウス、ラット、イヌ、サル (CTD 4.2.2.2-2、4.2.2.2-3、4.2.2.2-6、4.2.2.2-9)

雄性マウス、雄性ラット、雄性イヌ及び雌性サルに本薬を単回静脈内又は経口投与したときの PK パラメータは、表 11 のとおりであった。

表 11 雄性マウス、雄性ラット、雄性イヌ及び雌性サルに本薬を単回静脈内又は経口投与したときの PK パラメータ

動物種	投与 経路	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	BA (%)	V _{ss} (L/kg)	CL (L/h/kg)
マウス	静脈内	1	3	2.17±0.225	0.500	17.0±4.31	5.32±0.617	—	0.392±0.107	0.0613±0.0148
	経口	5	3	2.78±0.0954	1.00	25.9±1.30	5.82±1.08	30.5	—	—
ラット	静脈内	1	3	3.76±0.372	0.083	38.2±8.74	12.9±3.40	—	0.488±0.0614	0.0270±0.00558
	経口	5	3	4.31±0.312	2.00	114±36.45	12.5±0.538	59.7	—	—
イヌ	静脈内	1	3	4.47±0.405	0.083	46.1±4.70	19.4±7.64	—	0.612±0.141	0.0219±0.00234
	経口	5	3	4.10±1.59	0.500	91.1±34.6	20.0±8.60	39.5	—	—
サル	静脈内	1	3	6.45±1.95	0.083	25.7±9.72	10.1±2.15	—	0.525±0.0979	0.0423±0.0136
	経口	5	3	3.60±1.51	1.00	63.5±11.8	13.2±1.19	49.4	—	—

— : 算出せず

a : 中央値

4.1.1.5 ラット、イヌ (CTD 4.2.2.5-1、4.2.2.5-2)

雌雄ラット及び雌雄イヌに本薬の ^{14}C -標識体を単回経口投与したときの PK パラメータは、表 12 のとおりであった。

表 12 雌雄ラット及び雌雄イヌに本薬を単回経口投与したときの PK パラメータ

動物種	性別	投与量 (mg/kg)	例数	$C_{\max}$ (ng eq/g)	$t_{\max}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq·h/g)	$t_{1/2}$ (h)
ラット	雄性	1000	3/時点	402000	1.00	4610000	9.53
	雌性	1000	3/時点	565000	4.00	8790000	26.7
イヌ	雄性	250	3	237000, 64500 ^a	6.00, 8.00 ^a	2190000, 1200000 ^a	60.1, 62.0 ^a
	雌性	250	3	282000±50500	6.00 ^b	3510000±814000	62.4±22.2

a：個別値（本薬の ^{14}C -標識体を投与後に嘔吐した 1 例を除外した）、b：中央値

4.1.2 反復投与

4.1.2.1 マウス (CTD 4.2.3.4.2-1)

雌雄マウスに本薬を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与したときの PK パラメータは、表 13 のとおりであった。

表 13 雌雄マウスに本薬を反復経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	測定時点 (日目)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)		$AUC_{0-24\text{h}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	
		雄	雌	雄	雌
500	1	510	514	1850	2100
	28	378	271	969	1310
1000	1	437	533	3370	4750
	28	558	403	1730	1970
1500	1	666	793	1090	1200
	28	—	—	—	—

雌雄各 2～3 例/時点、—：算出せず

4.1.2.2 ラット (CTD 4.2.3.2-2、4.2.3.2-4)

雌雄ラットに本薬を 1 日 1 回 4 週間又は 26 週間反復経口投与したときの PK パラメータは、表 14 のとおりであった。

表 14 雌雄ラットに本薬を反復経口投与したときの PK パラメータ

投与期間	投与量 (mg/kg/日)	測定時点 (日目)	C _{max} (μg/mL)		AUC _{0-24h} (μg·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌
4 週間	50	1	11.3	40.4	110	110
		26	35.7	68.6	145	123
	200	1	69.3	127	334	624
		26	130	294	562	1060
	600	1	145	254	1260	2300
		26	216	378	1810	2810
	1000	1	172	280	2440	3170
		26	356	364	5180	4460
26 週間	50	1	13.6	20.1	95.6	91.8
		182	56.5	126	141	171
	300	1	123	181	731	849
		182	182	361	1560	1930
	600	1	183	174	1280	1620
		182	267	406	2780	3490

雌雄各 3 例/時点

4.1.2.3 イヌ (CTD 4.2.3.2-7、4.2.3.2-9)

雌雄イヌに本薬を 1 日 1 回 4 週間又は 39 週間反復経口投与したときの PK パラメータは、表 15 のとおりであった。

表 15 雌雄イヌに本薬を反復経口投与したときの PK パラメータ

投与期間	投与量 (mg/kg/日)	測定時点 (日目)	例数	C _{max} (μg/mL)		AUC _{0-t} ^a (μg·h/mL)	
				雄	雌	雄	雌
4 週間	50	1	3	33.9±9.65	32.6±9.12	156±58.8	152±16.5
		28	3	42.6±10.0	42.0±3.05	160±26.9	182±14.5
	200	1	3	90.9±14.9	127±36.5	574±49.8	775±216
		28	3	130±100	114±3.00	796±673	607±106
	400	1	3	213±54.9	111±92.0	1700±695	935±828
		28	3	212±149	317±42.9	1140±880	1740±189
	600	1	5	232±129	176±137	1700±1360	1700±1480
		28	5	336±101 ^b	411±69.8	1820±571 ^b	2810±579
39 週間	50	1	4	22.8±2.49	26.4±3.24	90.1±16.1	91.3±13.7
		273	4	48.2±9.94	61.0±6.30 ^c	150±17.0	159±23.8 ^c
	112	1	4	45.8±7.61	60.9±24.5	238±32.8	282±177
		273	4	105±11.7	118±30.1 ^c	353±43.2	472±116 ^c
	250	1	6	147±43.3	146±45.5	818±181	830±169
		273	5	233±53.1	264±77.2	1040±203	1310±238

a : 投与期間が 4 週間の場合は AUC_{0-24h}、39 週間の場合は AUC_{0-12h}、b : 4 例、c : 3 例

4.1.2.4 ウサギ (CTD 4.2.3.5.2-4)

妊娠ウサギに本薬を 1 日 1 回妊娠 6～13 日目に反復経口投与したときの PK パラメータは、表 16 のとおりであった。

表 16 妊娠ウサギに本薬を反復経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	測定時点	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)
25	妊娠 13 日目	19.7	147
75	妊娠 13 日目	117	410
200	妊娠 13 日目	319	1400

3 例/時点

4.2 分布

4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.5-1)

雄性有色ラットに本薬の ¹⁴C-標識体 1000 mg/kg を単回経口投与し、投与 0.5、4、8、24、48、72 及び 168 時間後における各組織の放射能濃度を全身オートラジオグラフィーにより測定した（各時点 1 例）。放射能濃度は、投与 8 時間後に最高値を示した精巣上体、眼水晶体、鼻甲介及び精巣を除き、評価したいずれの組織においても投与 0.5 時間後に最高値を示し、最高放射能濃度が血液中（247000 ng eq/g）と比較して高かった組織は、肝臓（554000 ng eq/g）、動脈壁（277000 ng eq/g）及び副腎（260000 ng eq/g）であった。メラニン含有組織（眼及び皮膚）への放射能の分布は血液中と比較して低く、投与 24 時間後の放射能濃度は定量下限未満であった。評価したすべての組織で投与 168 時間後までに放射能濃度は定量下限未満となった。

雄性白色ラットに本薬の ¹⁴C-標識体 1000 mg/kg を単回経口投与し、投与 0.5、4、8、24 及び 72 時間後における各組織の放射能濃度を全身オートラジオグラフィーにより測定した（各時点 1 例）。放射能濃度は、投与 0.5 時間後に最高値を示した副腎及び脳脈絡叢を除き、評価したいずれの組織においても投与 4 時間後に最高値を示し、最高放射能濃度が血液中（128000 ng eq/g）と比較して高かった組織は、肝臓（419000 ng eq/g）、動脈壁（143000 ng eq/g）及び腎臓皮質（140000 ng eq/g）であった。盲腸及び肝臓を除き、評価したいずれの組織においても投与 72 時間後までに放射能濃度は定量下限未満となった。

4.2.2 血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-1)

ラット、イヌ及びサルに本薬 10 又は 50 μmol/L を添加したとき、血漿タンパク結合率はそれぞれ 92.3%～97.8%、86.8%～94.8%及び 97.0%～98.8%であった。

4.2.3 血球移行性 (CTD 4.2.2.3-2)

ラット、イヌ及びサルに本薬 0.1、1 又は 10 μmol/L を添加したとき、血液/血漿中濃度比はそれぞれ 0.64～0.70、0.48～0.56 及び 0.56～0.71 であった。

4.2.4 胎盤通過性

本薬の胎盤通過性は検討されていない。申請者は、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において、胚吸収及び分娩異常が認められたことから、本薬は胎盤を通過し、胎児に移行する可能性があるとして説明している。

4.2.5 中枢移行性 (CTD 4.2.2.3-3)

雄性ラット（各時点 3 例）に本薬 200 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1、4、12 及び 24 時間後における本薬の脳中及び脳脊髄液中濃度は血漿中濃度の 1.1%未満であった。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4-2、4.2.2.4-3)

マウス、ラット、イヌ及びサルに本薬 10 µmol/L を添加したとき、いずれの動物種においても、主な代謝物として、アコラミジスのアシルグルクロン酸抱合体が認められた。

4.3.2 *In vivo* 代謝

4.3.2.1 血漿中代謝物 (CTD 4.2.2.5-1、4.2.2.5-2)

雌雄ラット (各 3 例) に本薬の ^{14}C -標識体 1000 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中には本薬の未変化体¹⁰⁾ が最も多く認められた (血漿中放射能の $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ に占める割合 (以下同様) : 雄 60.7%、雌 70.9%)。また、代謝物として本薬のアシルグルクロン酸抱合体 (M4¹¹⁾ : 雄 24.6%、雌 16.1%、M3 : 雄 2.04%、雌 1.76%、M2 : 雄 1.14%、雌 0.906%、M1 : 雄 0.701%、雌 0.438%)、M8 (本薬の酸化体) /M9 (本薬の酸化体のグルクロン酸抱合体)¹²⁾ (雄 0.884%、雌 0.542%) 及び M13 (本薬の酸化体) (雄 0.766%、雌 1.12%) が認められた。

雌雄イヌ (各 3 例) に本薬の ^{14}C -標識体 250 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中には本薬の未変化体¹⁰⁾ が最も多く認められた (血漿中放射能の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ に占める割合 (以下同様) : 雄 56.3%、雌 47.2%)。また、代謝物として本薬のアシルグルクロン酸抱合体 (M4¹³⁾ : 雄 14.0%、雌 44.6%、M3 : 雄 1.76%、雌 3.02%、M2 : 雄 0.622%、雌 0.661%、M1 : 雄 0.337%、雌 0.633%)、M8/M9¹²⁾ (雄 0.667%、雌 0.253%) 及び M13 (雄 0.667%、雌 0%) が認められた。

4.3.2.2 尿中、糞中及び胆汁中代謝物 (CTD 4.2.2.5-1、4.2.2.5-2)

雌雄ラット (各 3 例) に本薬の ^{14}C -標識体 1000 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 72 時間までに尿中に排泄された本薬の未変化体¹⁴⁾ の割合 (投与放射能に対する割合、以下同様) は雄 6.59%、雌 15.7% であり、代謝物として M13 (雄 4.69%、雌 5.07%)、M8 (雄 2.06%、雌 1.34%)、本薬のアシルグルクロン酸抱合体 (M4¹¹⁾ : 雄 0.988%、雌 0.302%、M3 : 雄 0.546%、雌 0.570%、M2 : 雄 0.0477%、雌 0.259%) 及び M12 (化学構造不明) (雄 0.207%、雌 0%) が認められた。糞中に排泄された本薬の未変化体¹⁴⁾ の割合は雄 61.5%、雌 54.9% であり、代謝物として本薬のアシルグルクロン酸抱合体 (M1 : 雄 2.16%、雌 1.69%、M3/M5/M6¹⁵⁾ : 雄 1.96%、雌 1.25%、M2 : 雄 0.357%、雌 0.566%)、M16 (化学構造不明) (雄 2.39%、雌 0.976%)、M13 (雄 1.91%、雌 1.22%)、M15 (化学構造不明) (雄 0.647%、雌 0.683%) 及び M14 (化学構造不明) (雄 0.513%、雌 0.735%) が認められた。

胆管カニューレを留置した雄性ラット (3 例) に本薬の ^{14}C -標識体 1000 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間までに胆汁中に排泄された本薬の未変化体¹⁴⁾ の割合は 8.84% であり、代謝物として本薬のアシルグルクロン酸抱合体 (M4¹¹⁾ : 30.4%、M2 : 18.6%、M3 : 9.02%、M1 : 7.27%、M7 : 1.95%)

¹⁰⁾ 本薬の未変化体は M10 (本薬のグルクロン酸抱合体) 及び M11 (本薬の酸化体) と共溶出されたが、共溶出ピークの主要成分は本薬の未変化体であった。

¹¹⁾ M4 は M5 (本薬のグリシン抱合体) 及び M6 (本薬の酸化体) と共溶出されたが、共溶出ピークの主要成分は M4 であった。

¹²⁾ M8 及び M9 の共溶出物。

¹³⁾ M4 は M6 と共溶出されたが、共溶出ピークの主要成分は M4 であった。

¹⁴⁾ 本薬の未変化体は M11 と共溶出されたが、共溶出ピークの主要成分は本薬の未変化体であった。

¹⁵⁾ M3、M5 及び M6 の共溶出物。

及び M16 (2.01%) が認められた。糞中に排泄された本薬の未変化体¹⁴⁾ の割合は 4.93% であり、代謝物として M3/M5/M6¹⁵⁾ (1.08%) 及び M14 (0.141%) が認められた。

雌雄イヌ (各 3 例) に本薬の ¹⁴C-標識体 250 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間までに尿中に排泄された本薬の未変化体¹⁰⁾ の割合は雄 19.8%、雌 14.0% であり、代謝物として M13 (雄 1.73%、雌 0.921%)、本薬のアシルグルクロン酸抱合体 (M3: 雄 0.543%、雌 1.18%、M4¹³⁾: 雄 0.389%、雌 7.86%、M1: 雄 0.135%、雌 0.507%、M2: 雄 0.113%、雌 0.361%) 及び M8/M9¹²⁾ (雄 0.182%、雌 0.327%) が認められた。糞中に排泄された本薬の未変化体¹⁴⁾ の割合は雄 43.9%、雌 71.2% であり、代謝物として M13 (雄 0.522%、雌 0.421%) が認められた。

4.4 排泄

4.4.1 尿中及び糞中及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.5-1、4.2.2.5-2)

雌雄ラット (各 3 例) に本薬の ¹⁴C-標識体 1000 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの尿中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下同様) は雄 16.3%、雌 24.8%、糞中排泄率は雄 79.0%、雌 71.7% であった。

胆管カニニューレを留置した雄性ラット (3 例) に本薬の ¹⁴C-標識体 1000 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 120 時間後までの尿中、糞中及び胆汁中排泄率は、それぞれ 9.79%、5.98% 及び 80.5% であった。

雌雄イヌ (各 3 例) に本薬の ¹⁴C-標識体 250 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの尿中排泄率は雄 34.4%、雌 27.8%、糞中排泄率は雄 51.0%、雌 66.0% であった。

4.4.2 乳汁移行性

本薬の乳汁移行性は検討されていない。申請者は、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において、出生児の離乳時体重に低値が認められたことから、本薬は乳汁中に移行する可能性があるとして説明している。

4.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結果から、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断した。

4.R.1 組織分布について

機構は、ラットを用いた組織分布試験 (「4.2.1 組織分布」の項参照) において、肝臓、副腎及び腎臓で高い放射能濃度が認められたことを踏まえ、これらの組織に本薬又は本薬の代謝物が分布することで、ヒトにおいて安全性上の問題が生じる可能性はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。反復投与毒性試験 (「5.2 反復投与毒性試験」の項参照) において、肝臓及び副腎の毒性を示唆する変化は認められなかったことから、肝臓又は副腎に本薬又は本薬の代謝物が分布することによる安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。一方、マウスを用いた 4 週間反復投与試験¹⁶⁾ (GLP 非適用) において、1000 mg/kg/日群の雄で多巣性の尿細管変性/再生が認められ、当該所見は高度かつ変性性又炎症性変化を伴ったことから、本薬により腎臓の毒性変化が認められたものと判断した。しかしながら、当該所見が認められた用量における本薬の AUC_{0-24h} は 1730 µg・h/mL

¹⁶⁾ 雌雄 rasH2 マウスに本薬 0 (0.5% (w/v) メチルセルロース水溶液)、500、1000 又は 1500 mg/kg/日を 28 日間反復経口投与した (雌雄各群 10 例)。

であり、ヒトに本薬を臨床推奨用法・用量で投与したときの AUC_{tau} ($47.2 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) と比較して 37 倍であったことを踏まえると、上記の所見はヒトにおける安全性上の懸念を示唆するものではないと考える。

機構は、提出された非臨床毒性試験の成績及び申請者の説明を踏まえると、本薬又は本薬の代謝物が肝臓、副腎及び腎臓に分布することにより、ヒトにおいて安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

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毒性試験（光毒性試験）の成績が提出された。

本項では、本薬の投与量は遊離塩基換算量で記載する。

5.1 単回投与毒性試験

独立した単回投与毒性試験は実施されていないが、本薬の急性毒性は、ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験及び *in vivo* 遺伝毒性試験、並びにイヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験における初回投与後の結果から評価された（表 17）。イヌにおいて一過性の嘔吐が認められたものの、忍容性は良好であり、概略の致死量はラット及びイヌでそれぞれ 2000 mg/kg 及び 600 mg/kg を上回った。

表 17 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	本薬 0 ^a 、50、200、600、1000	特記すべき所見なし	>1000	4.2.3.2-2
雄ラット (SD)	経口	本薬 0 ^a 、600、1000、2000	特記すべき所見なし	>2000	4.2.3.3.2-1
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	本薬 0 ^a 、50、200、400、600	600：一過性の嘔吐	>600	4.2.3.2-7

a：0.5%（w/v）メチルセルロース水溶液

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた 4、13 又は 26 週間反復投与毒性試験、及びイヌを用いた 4、13 又は 39 週間反復投与毒性試験が実施された（表 18）。本薬投与に起因した変化として、体重の低値が認められ、それに起因する二次的な変化も認められた。また、ラットを用いた 4 及び 13 週間反復投与毒性試験では腎臓への影響が示唆され、イヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験では心臓の心筋変性・壊死が認められた。なお、ラット（26 週間）及びイヌ（39 週間）の反復投与毒性試験での無毒性量（ラット： 600 mg/kg/日 、イヌ： 250 mg/kg/日 ）における本薬の曝露量（ラットの AUC_{0-24h} ：雄 $2780 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、雌 $3490 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、イヌの AUC_{0-12h} ：雄 $1040 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、雌 $1310 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）は、ヒトに本薬を臨床推奨用法・用量で投与したときの AUC_{tau} ($47.2 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) のそれぞれ 29 倍（雄ラット）、37 倍（雌ラット）、22 倍（雄イヌ）及び 28 倍（雌イヌ）であった。

表 18 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	4 週間 + 休薬 2 週間	本薬 0 ^a 、50、 200、600、1000	≥50：尿細管上皮細胞空胞化（雌） ≥200：BUN 低値、グルコース低値（雄）、尿量高値 ≥600：アルブミン高値（雄）、グロブリン低値（雄）、A/G 比高値（雄）、Cl 低値、尿 pH 低値（雄）、肝重量高値、肝細胞肥大（雄）、尿細管上皮細胞空胞化 1000：体重・体重増加量低値、グルコース低値、総タンパク低値（雌）、グロブリン低値、A/G 比高値、ALP 高値（雄）、尿中白血球発現頻度高値、尿中ケトン高値（雄）、肝細胞肥大 回復性：あり	1000	4.2.3.2-2
雌雄ラット (SD)	経口	13 週間 + 休薬 2 週間	本薬 0 ^a 、50、 350、1000	死亡・瀕死屠殺：1000（雄 1/15 例、雌 2/15 例） ≥350：口内透明分泌物、単球数・好酸球数・好中球数低値（雄）、グルコース低値、BUN 低値（雌）、グロブリン低値（雄）、A/G 比高値（雄）、無機リン低値（雄）、尿 pH 低値（雌）、尿量高値（雄）、副腎重量高値（雌）、腎重量高値（雌）、肝重量高値、肝細胞小葉中心性肥大 1000：呼吸音（雌）、体重低値、摂餌量低値、白血球数・リンパ球数・単球数・好酸球数・好塩基球数・ペルオキシダーゼ陰性大型細胞数高値（雌）、フィブリノゲン低値（雄）、総タンパク低値、アルブミン高値（雄）、アルブミン低値（雌）、グロブリン低値、A/G 比高値、ALP 高値、カルシウム低値、無機リン高値、Cl 低値、尿比重低値（雌）、尿量高値、副腎重量高値、副腎皮質肥大、尿細管上皮細胞空胞化 回復性：あり	350	4.2.3.2-3
雌雄ラット (SD)	経口	26 週間 + 休薬 4 週間	本薬 0 ^b 、50、 300、600	≥50：摂餌量低値（雄） ≥300：流涎 600：体重低値（雄）、ALP 高値（雄）、肝重量高値（雌） 回復性：あり（雄の体重低値は持続）	600	4.2.3.2-4
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	4 週間 + 休薬 2 週間	本薬 0 ^a 、50、 200、400、600	死亡・瀕死屠殺：600（雄 1/5 例） ≥50：投与中の身悶え・異常発声 ≥400：心拍数高値、QT 間隔短縮、APTT 延長（雌）、心筋変性・壊死・炎症細胞浸潤 600：嘔吐、無形便・水様便、APTT 延長、尿量高値、尿比重低値（雌）、心臓出血・線維化（雌）、胸腺リンパ球減少 回復性：あり（600 mg/kg 群の心臓の所見は持続）	200	4.2.3.2-7
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	13 週間 + 休薬 2 週間	本薬 0 ^a 、 50、125、300	≥50：体重・体重増加量低値（雄） ≥125：投与中の身悶え・流涎過多、体重・体重増加量低値（雌）、PR 間隔短縮（雌） 300：嘔吐、無形便・水様便、心拍数高値（雄）、QT 間隔短縮（雄） 回復性：あり	300	4.2.3.2-8
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	39 週間 + 休薬 4 週間	本薬 0 ^b 、 50、112、250	≥112：赤血球数低値（雄） 250：体重低値（雄）、流涎、嘔吐、異常物質、異常便、心拍数高値、PR 間隔短縮、ヘモグロビン・ヘマトクリット低値（雄）、総ビリルビン低値（雄） 回復性：あり（赤血球系パラメータの低値及び総ビリルビンの低値は持続）	250	4.2.3.2-9

a：0.5%（w/v）メチルセルロース水溶液

b：0.5%（w/v）カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液

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、*in vivo* 試験としてラットを用いた小核試験及びアルカリコメットアッセイの併合試験が実施された（表 19）。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、申請者は、本薬が遺伝毒性を示す可能性は低いと説明している。

表 19 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate) 又は用量 (mg/kg/日)	試験 成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異 試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌： TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA102	S9－	本薬 0 ^a 、5、16、50、160、 500、1600、5000	陰性	4.2.3.3.1-1
			S9＋	本薬 0 ^a 、5、16、50、160、 500、1600、5000		
<i>in vivo</i>	ラットを用いた小核試験及 びアルカリコメットアッセ イ	雄ラット (SD) 骨髄 (小核) 胃・肝臓 (コメット) 1 日 1 回 3 日間経口投与		本薬 0 ^b 、600、1000、2000	陰性	4.2.3.3.2-1

a : DMSO

b : 0.5% (w/v) メチルセルロース水溶液

5.4 がん原性試験

マウスを用いた 26 週間がん原性試験及びラットを用いた 104 週間がん原性試験が実施された（表 20）。マウス及びラットいずれにおいても本薬投与に起因する腫瘍性病変の発現は認められなかったことから、申請者は、本薬にがん原性はないと説明している。

表 20 がん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	用量	本薬 (mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
				0 ^a	30	100	300			
				匹雄/雌	25/25	25/25	25/25	25/25		
雌雄マウス (rasH2)	経口	26 週間	腫瘍性病変		特記すべき所見なし				300	4.2.3.4.2-2
			非腫瘍性病変		特記すべき所見なし					
雌雄ラット (SD)	経口	104 週間	主な病変	用量雄/雌	本薬 (mg/kg/日)				雄 : 50 雌 : 350	4.2.3.4.1-1
					0 ^a /0 ^a	5/40	15/120	50/350		
				匹雄/雌	60/60	60/60	60/60	60/60		
			腫瘍性病変		特記すべき所見なし					
			非腫瘍性病変		副腎皮質索状帯過形成、脾島細胞過形成					

a : 0.5% (w/v) メチルセルロース水溶液

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、並びに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 21）。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において、本薬投与に起因した変化として、胚致死作用、出生児の体重低値及び学習障害が認められた。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での無毒性量 (350 mg/kg/日) における本薬の AUC_{0-24h} (1630 µg・h/mL) は、ヒトに本薬を臨床推奨用法・用量で投与したときの AUC_{tau} (47.2 µg・h/mL) の 17 倍であった。

表 21 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雄ラット (SD)	経口	交配前 28 日～剖検前日	本薬 0 ^a 、50、350、1000	死亡・瀕死屠殺：1000 (3/22 例) ≥350：ラッセル音、体重増加量・体重低値 1000：脱水、流涎過多、粗毛、顔面の薄茶変色、摂餌量低値、精囊・前立腺重量低値、精巣上体・精巣重量高値	一般毒性：50 生殖能：1000	4.2.3.5.1-1
	雌ラット (SD)		交配前 15 日～妊娠 7 日		親動物： ≥350：ラッセル音 1000：流涎過多、体重増加量・体重低値、投与期間終了後の摂餌量高値、発情周期低値、発情期間延長 胚・胎児： 特記所見なし	一般毒性：350 生殖能：1000 胚・胎児：1000	
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6～17 日	本薬 0 ^b 、50、350、1000	親動物： 1000：摂餌量・体重増加量・体重低値、投与期間終了後の摂餌量高値 胚・胎児： 1000：胎児体重低値	親動物 一般毒性：1000 生殖能：1000 胚・胎児：1000	4.2.3.5.2-2
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7～19 日	本薬 0 ^b 、25、70、200	親動物： ≥25：体重増加量低値 胚・胎児： 特記所見なし	親動物 一般毒性：200 生殖能：200 胚・胎児：200	4.2.3.5.2-4
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	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6 日～授乳 20 日	本薬 0 ^b 、50、350、1000	親動物： 1000：死亡・瀕死屠殺 (2/21 例)、摂餌量・体重低値、全胚吸収 (3/21 例) F1 出生児： 1000：体重低値 (出生時～離乳後)、近接刺激及び空間認識に対する学習障害	親動物 一般毒性：350 生殖能：350 胚・胎児：350	4.2.3.5.3-1

a：0.5% (w/v) カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液

b：0.5% (w/v) メチルセルロース水溶液

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 光毒性試験

In vitro 光毒性試験が実施され (表 22)、当該結果を踏まえ、申請者は、本薬は光毒性を有しないと説明している。

表 22 光毒性試験

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
光毒性試験	マウス線維芽細胞 Balb/c 3T3	UV-A (5 J/cm ²) 及び UV-B (15 又は 21 J/cm ²) 照射あり・なしの条件下で本薬 1.78～100 µg/mL を約 90 分間曝露させ、細胞生存率を算出	光毒性なし	4.2.3.7.7.1-1

5.6.2 不純物に関する安全性評価

ICH Q3A ガイドラインにおける安全性確認の必要な閾値を超える不純物である *不純物A
について、ラッ

トを用いた 26 週間反復投与毒性試験及びイヌを用いた 39 週間反復投与毒性試験（「5.2 反復投与毒性試験」の項参照）に用いられた原薬ロット中に含有されており、申請者は、当該試験の無毒性量（それぞれ 600 mg/kg/日及び 250 mg/kg/日）における当該不純物の摂取量を考慮すると、一般毒性に関して問題はないと判断した。遺伝毒性については、*in silico* 解析において警告構造が示されなかったことに加え、ラット及びマウスを用いたがん原性試験（「5.4 がん原性試験」の項参照）に用いられた原薬ロット中に当該不純物は含有されており、申請者は、当該試験の無毒性量（それぞれ 300 mg/kg/日及び 350 mg/kg/日）及び当該試験において陰性の結果であったことを考慮すると、遺伝毒性についても問題はないと説明している。

5.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結果から、以下の検討で注意喚起が必要と判断した所見を除き、非臨床毒性の評価において、本薬の臨床使用にあたり問題となるような所見は認められていないと判断した。

5.R.1 心臓の所見について

機構は、イヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験で認められた心臓の所見（心筋の変性・壊死）について、申請者は偶発所見であるとの結論に至っているものの、本薬の高用量投与群に偏って認められており、当該投与群では心拍数の高値が認められた動物が散見されることから、心臓への継続的な運動負荷が原因となった可能性について、説明を求めた。

申請者は、心臓の所見（心筋の変性・壊死）は心拍数の値にかかわらず認められており、当該所見の発現機序は不明であるが、心臓の所見と本薬投与との関連性は否定できないと考えたと説明した。

機構は、心拍数の増加は本薬投与に関連したものであり、上記の心臓の所見が認められた原因の一つと考えるものの、当該所見が認められなかった投与量（200 mg/kg/日）における本薬の $C_{\max}$ （雄 130 $\mu\text{g/mL}$ 、雌 114 $\mu\text{g/mL}$ ）及び $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ （雄 796 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、雌 607 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）は、本薬を臨床推奨用法・用量で投与したときの $C_{\max}$ （13.7 $\mu\text{g/mL}$ ）及び AUC_{tau} （47.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）のそれぞれ 9 倍及び 7 倍であり、一定の安全域が確保されていることから、臨床使用上大きな問題となる可能性は低いと判断した。

5.R.2 妊婦及び授乳婦に対する注意喚起について

機構は、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胎児毒性（胎児の体重低値）が認められたこと、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において、出生後、離乳時までの出生児の体重低値に加え、学習障害が認められたことから、添付文書において本薬が乳汁中に移行する可能性がある旨、及び本薬が胎盤を通過する可能性がある旨を適切に注意喚起するよう求め、申請者は適切に対応した。

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

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。本項では、本薬の投与量はアコラミジス塩酸塩としての量で記載する。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

海外第Ⅲ相試験（AG10-301 試験）、国内第Ⅲ相試験（ALXN2060-TAC-302 試験）及び食事の影響試験（ALXN2060-HV-101 試験）で用いられた製剤は、市販予定製剤と印字の有無を除いて同一であった。

本薬の血漿中濃度は、LC-MS/MS により測定され、定量下限は 10.0 ng/mL であった。血漿中 TTR の安定性は、FPE 法⁵⁾により測定された。

6.1.1 食事の影響試験（ALXN2060-HV-101 試験、CTD 5.3.3.4-2、実施期間 2021 年 7 月～8 月）

外国人健康成人 18 例を対象に、本薬 800 mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときの本薬の PK に及ぼす食事の影響を検討する目的で、2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：14 日間以上）。

空腹時投与に対する食後投与の本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比[90%CI]は、それぞれ 0.7759 [0.6220, 0.9678] 及び 0.9287 [0.8641, 0.9982] であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

6.2.1.1 血漿タンパク結合（CTD 4.2.2.3-1）

ヒトの血漿に本薬 10 及び 50 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、血漿タンパク結合率はそれぞれ 96.5%及び 96.3% であった。

6.2.1.2 血球移行性（CTD 4.2.2.3-2）

ヒトの血液に本薬 0.1、1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、血液/血漿中濃度比はそれぞれ 0.53、0.57 及び 0.52 であった。

6.2.1.3 *In vitro* 代謝

6.2.1.3.1 本薬の代謝（CTD 4.2.2.4-2、4.2.2.4-3）

ヒト肝細胞に本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、主な代謝物はアコラミジスのアシルグルクロン酸抱合体（72.5%～75.8%（総薬物関連物質に対する割合））であった。

6.2.1.3.2 本薬の代謝に関与する UGT 分子種の同定（CTD 4.2.2.6-6）

ヒトの各 UGT 分子種（UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7、UGT2B10 及び UGT2B15）発現ヒト肝ミクロソームに本薬 1 又は 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、アコラミジスのアシルグルクロン酸抱合体への代謝に関与する UGT 分子種を検討した。アコラミジスのアシルグルクロン酸抱合体の生成量は、UGT1A9 の存在下で最大（本薬 1 $\mu\text{mol/L}$: 59.9 pmol、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$: 467 pmol、以下同順）であり、次いで UGT2B7（30.0 pmol、286 pmol）及び UGT1A1（16.6 pmol、149 pmol）であった。各 UGT 分子種のヒトの肝臓における存在量（Drug Metab Dispos 2015; 43: 1331-5）並びにマスバランス試験における未変化体及びアコラミジスのアシルグルクロン酸抱合体の尿中排泄率を考慮すると、本薬の消失全体に対する UGT2B7、UGT1A9 及び UGT1A1 の寄与率は、それぞれ 16.3%、8.67%及び 4.10%と推定された。

6.2.1.4 酵素阻害

6.2.1.4.1 CYP 分子種に対する阻害 (CTD 4.2.2.6-4)

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5) の基質¹⁷⁾ を用いて、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する本薬 0.15～150 µmol/L (CYP3A4/5 については 1.1～1100 µmol/L) の阻害作用を検討した。いずれの CYP 分子種についても IC₅₀ 値は検討した最高濃度を上回り、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 では 150 µmol/L 超、CYP3A4/5 では 1100 µmol/L 超であった。

ヒト肝ミクロソーム及び本薬 150 µmol/L を NADPH 非存在下又は存在下でプレインキュベーションした後に、各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5) の基質¹⁷⁾ とインキュベーションし、各 CYP 分子種に対する本薬の時間依存的阻害作用を検討した。本薬は CYP2C8 及び CYP2C9 に対して時間依存的阻害作用を示した。さらに、本薬の CYP2C8 及び CYP2C9 に対する時間依存的阻害作用を詳細に検討するために、ヒト肝ミクロソーム及び本薬 (CYP2C8 については 5～150 µmol/L、CYP2C9 については 30～800 µmol/L) を NADPH 非存在下又は存在下でプレインキュベーションした後に、各 CYP 分子種 (CYP2C8 及び CYP2C9) の基質¹⁸⁾ とインキュベーションし、時間依存的阻害パラメータ (K_i 値及び k_{inact} 値) を算出した。本薬の CYP2C8 に対する K_i 値及び k_{inact} 値はそれぞれ 39 µmol/L 及び 0.033 min⁻¹、本薬の CYP2C9 に対する K_i 値及び k_{inact} 値はそれぞれ 210 µmol/L 及び 0.049 min⁻¹ であった。

6.2.1.4.2 UGT 分子種に対する阻害 (CTD 4.2.2.6-7)

ヒト肝ミクロソーム及び各 UGT 分子種 (UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7 及び UGT2B15) の基質¹⁹⁾ を用いて、各 UGT 分子種の基質の代謝に対する本薬 0.2～200 µmol/L の阻害作用を検討した。本薬は UGT1A9、UGT1A1 及び UGT2B7 に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 150 µmol/L、200 µmol/L 超及び 200 µmol/L 超であった。

6.2.1.5 酵素誘導 (CTD 4.2.2.6-5)

ヒト肝細胞 (3 例) に本薬 0.15～150 µmol/L を添加したときの本薬の CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用を検討した。CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量は、陽性対照 (CYP1A2: オメプラゾール 50 µmol/L、CYP2B6: フェノバルビタール 750 µmol/L、CYP3A4: リファンピシン 20 µmol/L) を添加した場合のそれぞれ 0.450%～2.13%、2.69%～5.90% 及び 1.62%～5.40% であった。

¹⁷⁾ 各 CYP 分子種の基質として用いられた化合物は次のとおりである。CYP1A2: フェナセチン (90 µmol/L)、CYP2B6: エファビレンツ (5 µmol/L)、CYP2C8: アモジアキン (2 µmol/L)、CYP2C9: ジクロフェナク (12 µmol/L)、CYP2C19: S-メフェニトイン (60 µmol/L)、CYP2D6: デキストロメトトルファン (10 µmol/L)、CYP3A4/5: ミダゾラム (3 µmol/L) 及びテストステロン (60 µmol/L)

¹⁸⁾ 各 CYP 分子種の基質として用いられた化合物は次のとおりである。CYP2C8: アモジアキン (20 µmol/L)、CYP2C9: ジクロフェナク (120 µmol/L)

¹⁹⁾ 各 UGT 分子種の基質として用いられた化合物は次のとおりである。UGT1A1: 17β-エストラジオール (12 µmol/L)、UGT1A3: ケノデオキシコール酸 (160 µmol/L)、UGT1A4: トリフルオペラジン (20 µmol/L)、UGT1A6: 1-ナフトール (2 µmol/L)、UGT1A9: プロポフォール (16 µmol/L)、UGT2B7: モルヒネ (400 µmol/L)、UGT2B15: オキサゼパム (100 µmol/L)

6.2.1.6 トランスポーターに関する検討

6.2.1.6.1 トランスポーターによる本薬の輸送 (CTD 4.2.2.6-10、4.2.2.6-11)

Caco-2 細胞に本薬 1、10 又は 50 $\mu\text{mol/L}$ を添加したときの $P_{\text{app A} \rightarrow \text{B}}$ はそれぞれ $0.04 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ 、 $0.04 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ 及び $0.07 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ 、 $P_{\text{app B} \rightarrow \text{A}}$ はそれぞれ $17.0 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ 、 $14.0 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ 及び $12.0 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ であり、排出比 ($P_{\text{app B} \rightarrow \text{A}}/P_{\text{app A} \rightarrow \text{B}}$) はそれぞれ 421、347 及び 181 であった。

P-gp を発現させた MDCK-II 細胞及び非発現細胞に本薬 0.3、3 又は 30 $\mu\text{mol/L}$ を添加したときの本薬の排出比 ($P_{\text{app B} \rightarrow \text{A}}/P_{\text{app A} \rightarrow \text{B}}$) は、それぞれ 1.70、1.53 及び 1.38 並びに 1.20、0.770 及び 0.820 であった。P-gp 阻害剤 (エラクリダール 3 $\mu\text{mol/L}$) 存在下では、本薬 3 $\mu\text{mol/L}$ の排出比は 1.69 となった。

BCRP を発現させた MDCK-II 細胞及び非発現細胞に本薬 0.3、3 又は 30 $\mu\text{mol/L}$ を添加したときの本薬の排出比 ($P_{\text{app B} \rightarrow \text{A}}/P_{\text{app A} \rightarrow \text{B}}$) は、それぞれ 22.9、10.5 及び 7.09 並びに 1.43、0.905 及び 0.668 であった。BCRP 阻害剤 (Ko143 1 $\mu\text{mol/L}$) 存在下では、本薬 3 $\mu\text{mol/L}$ の排出比は 1.24 となった。

BSEP を発現させた Sf9 細胞から調製した膜小胞に ATP 存在下又は非存在下で本薬 0.3、3 又は 30 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、ATP 存在下における本薬の小胞内取込み量は ATP 非存在下と同程度であった。

OAT1 を発現させた MDCK-II 細胞及び非発現細胞に本薬 0.3、3 又は 30 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、OAT1 発現細胞における本薬の細胞内取込み量は非発現細胞のそれぞれ 1.86、14.2 及び 6.15 倍であった。OAT1 阻害剤 (プロベネシド 100 $\mu\text{mol/L}$) の存在下では、本薬 3 $\mu\text{mol/L}$ の細胞内取込み量は 87.5%減少した。

OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K を発現させた MDCK-II 細胞及び非発現細胞に本薬 0.3、3 又は 30 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、各トランスポーター発現細胞における本薬の細胞内取込み量は非発現細胞と同程度であり、各トランスポーターの阻害剤²⁰⁾ の存在下で本薬 3 $\mu\text{mol/L}$ の細胞内取込み量は変化しなかった。

6.2.1.6.2 トランスポーターに対する阻害作用 (CTD 4.2.2.6-9、4.2.2.6-14、4.2.2.6-15)

Caco-2 細胞を用いて、P-gp の基質 (ジゴキシン) の輸送に対する本薬 0.05~100 $\mu\text{mol/L}$ の阻害作用を検討した結果、本薬はジゴキシンの輸送を阻害しなかった。

P-gp、BCRP 若しくは BSEP を発現させた Sf9 細胞から調製した膜小胞、又は OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 若しくは MATE2-K を発現させた MDCK-II 細胞、及び各トランスポーターの基質²¹⁾ を用いて、各トランスポーターに対する本薬 (30 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用を検討した。本薬は P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K による基質の輸送をそれぞれ 13.1%、12.1%、30.9%、8.22%、89.8%、94.2%、43.0%及び 21.9%阻害した。OCT1、OCT2 及び BSEP に対する阻害作用は認められなかった。さらに、本薬の OAT1、OAT3 及び MATE1 に対する阻害作用を詳細に検討するために、OAT1、OAT3 及び MATE1 を発現させた MDCK-II 細胞を用いて、各トランスポーターの基質²²⁾ の輸送に対する本薬 0.3~100 $\mu\text{mol/L}$ (MATE1 については 1~200 $\mu\text{mol/L}$)

²⁰⁾ 各トランスポーターの阻害剤として用いられた化合物は次のとおりである。OAT3：プロベネシド (100 $\mu\text{mol/L}$)、OCT1 及び OCT2：キニジン (1000 $\mu\text{mol/L}$)、OATP1B1 及び OATP1B3：リファンピシン (100 $\mu\text{mol/L}$)、MATE1 及び MATE2-K：シメチジン (100 $\mu\text{mol/L}$)

²¹⁾ 各トランスポーターの基質として用いられた化合物は次のとおりである。P-gp、BCRP 及び OATP1B3：CCK-8 (P-gp は 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 、BCRP は 1 $\mu\text{mol/L}$ 、OATP1B3 は 2 $\mu\text{mol/L}$)、BSEP：タウロコール酸 (1 $\mu\text{mol/L}$)、OATP1B1：エストラジオール-17 β -D-グルクロニド (2 $\mu\text{mol/L}$)、OAT1：p-アミノ馬尿酸 (2 $\mu\text{mol/L}$)、OAT3：エストロン 3-硫酸 (100 $\mu\text{mol/L}$)、OCT1：MPP⁺ (2 $\mu\text{mol/L}$)、OCT2、MATE1 及び MATE2-K：メトホルミン (10 $\mu\text{mol/L}$)

²²⁾ 各トランスポーターの基質として用いられた化合物は次のとおりである。OAT1：p-アミノ馬尿酸 (2 $\mu\text{mol/L}$)、OAT3：エストロン 3-硫酸 (0.1 $\mu\text{mol/L}$)、MATE1：メトホルミン (10 $\mu\text{mol/L}$)

の阻害作用を検討し、IC₅₀ 値を算出した。本薬の OAT1、OAT3 及び MATE1 に対する IC₅₀ 値は、それぞれ 1.39、1.26 及び 178 µmol/L であった。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 外国人健康成人における単回及び反復投与試験（AG10-001 試験、CTD 5.3.3.1-1、実施期間 2017 年 8 月～2018 年 2 月）

外国人健康成人 42 例（各用量 6 例）に、本薬 50、150、300 若しくは 800 mg を空腹時に単回経口投与、又は本薬 100、300 若しくは 800 mg を空腹時に 1 日 2 回 12 日間反復経口投与したときの本薬の PK パラメータは、それぞれ表 23 及び表 24 のとおりであった。

表 23 本薬を空腹時に単回経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
50	6	2110±210	0.8	28600±3550	25.2±2.9
150	6	3540±1390	0.8	50600±13700	27.6±7.8
300	6	4510±1050	0.8	52800±18700 ^b	21.5±5.9 ^b
800	6	11500±3310	1.0	123000±25700	27.5±9.2

a：中央値、b：5 例

表 24 本薬を空腹時に 1 日 2 回反復経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	測定時点 (日 目)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{tau} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
100	6	1	2630±869	0.8	13600±1750	—
	6	12	3590±638	0.5	20600±1810	23.5±2.6
300	6	1	4500±1820	0.8	19300±3420	—
	6	12	7650±3750	0.5	28700±2650	29.8±5.7
800	6	1	10200±4780	1.1	35600±6070	—
	6	12	13700±6090	1.0	47200±10300	28.8±5.8

—算出せず

a：中央値

6.2.2.2 外国人健康成人における単回投与試験（AG10-005 試験、CTD 5.3.3.1-2、実施期間 20■年■月～20■年■月）

外国人健康成人 18 例（各用量 6 例）に、本薬 1200、1600 又は 2000 mg を空腹時に単回経口投与したときの本薬の PK パラメータは、表 25 のとおりであった。

表 25 本薬を空腹時に単回経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
1200	6	9720±4710	1.00	114000±25400	19.6±3.05
1600	6	17200±3970	1.00	188000±75900	26.5±9.74
2000	6	18100±9170	1.01	177000±74500	22.0±8.07

a：中央値

6.2.2.3 日本人及び外国人健康成人における単回投与試験 (AG10-004 試験、CTD 5.3.3.3-1、実施期間 20■年■月～20■年■月)

日本人及び外国人健康成人 19 例に、2 群 2 期クロスオーバー法 (休薬期間：7 日間) により、本薬 400 又は 800 mg を空腹時に単回経口投与したときの本薬の PK パラメータは、表 26 のとおりであった。

表 26 本薬を空腹時に単回経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg)	対象	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
400	日本人	9	6621.1±2342.7	1.0	106992.2±33400.1	33.8±12.5
	外国人	9	6521.1±2119.7	1.0	100748.7±24224.7	39.4±18.1
800	日本人	9	11698.9±5766.9	1.0	177304.7±83313.2	44.3±27.8
	外国人	10	9640.0±3871.4	1.0	182400.9±90875.0	56.5±34.3

a：中央値

6.2.2.4 マスバランス試験 (AG10-007 試験、CTD 5.3.3.1-3 (参考資料)、実施期間 20■年■月)

外国人健康成人 6 例に、本薬の ¹⁴C-標識体 800 mg を単回経口投与したとき、投与 216 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下同様) はそれぞれ 68.0%及び 34.4%であった。尿中には主にアコラミジスのアシルグルクロン酸抱合体 (30.8%) 及び未変化体 (7.9%) が排泄された。糞中には主に未変化体 (15.39%) 及びアコラミジスの酸化体 (9.24%) が排泄された。

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 海外第Ⅱ相試験 (AG10-201 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 2018 年 5 月～8 月)

外国人の野生型及び変異型の ATTR-CM 患者 32 例 (各用量 16 例) に、本薬 400 又は 800 mg を 1 日 2 回 28 日間反復経口投与したときの血漿中本薬濃度及び TTR 安定化率⁵⁾ は、それぞれ表 27 及び表 28 のとおりであった。

表 27 本薬を反復経口投与したときの投与 28 日目の血漿中本薬濃度 (ng/mL)

投与量 (mg)	投与前	投与 0.5 時間後	投与 1 時間後	投与 2 時間後
400	1841.3±487.88 (16)	6455.0±5984.35 (16)	6204.4±2860.43 (16)	3905.0±1050.16 (16)
800	2439.4±900.08 (16)	11753.1±7072.61 (16)	15640.6±10638.76 (16)	9325.6±7148.66 (16)

平均値±標準偏差 (例数)

表 28 本薬を反復経口投与したときの投与 28 日目の TTR 安定化率 (%)

		投与前	投与 0.5 時間後	投与 1 時間後	投与 2 時間後
プラセボ群		-1.80 [-61.50, 23.40] (17)	0.95 [-70.70, 23.40] (16)	0.20 [-77.30, 14.70] (17)	0.20 [-63.20, 13.60] (17)
本薬群	400 mg 群	95.60 [50.20, 134.50] (16)	100.75 [69.00, 121.40] (16)	101.65 [68.00, 140.50] (16)	99.90 [69.10, 131.60] (16)
	800 mg 群	92.90 [64.10, 106.50] (16)	97.35 [73.50, 108.40] (16)	98.15 [65.70, 106.60] (16)	97.80 [66.20, 110.10] (15)

中央値 [最小値, 最大値] (例数)

6.2.3.2 海外第Ⅲ相試験 (AG10-301 試験、CTD 5.3.5.1-2、実施期間 2019 年 4 月～2023 年 5 月)

外国人の野生型及び変異型の ATTR-CM 患者に、本薬 800 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中本薬濃度及び TTR 安定化率⁵⁾ は、それぞれ表 29 及び表 30 のとおりであった。

表 29 本薬を反復経口投与したときの血漿中本薬濃度 (ng/mL)

投与 28 日目 (投与前)	投与 28 日目 (投与 1 時間後)	投与 3 カ月目 (投与前)	投与 12 カ月目 (投与前)	投与 24 カ月目 (投与前)	投与 30 カ月目 (投与前)
2768.7±1626.08 (120)	11028.1±7277.64 (122)	2893.6±1764.02 (115)	2594.9±1134.40 (97)	2675.1±1721.43 (93)	2358.0±870.41 (94)

平均値±標準偏差 (例数)

表 30 本薬を反復経口投与したときの TTR 安定化率 (%)

	投与 28 日目 (投与前)	投与 28 日目 (投与 1 時間後)	投与 3 カ月目 (投与前)	投与 12 カ月目 (投与前)	投与 24 カ月目 (投与前)	投与 30 カ月目 (投与前)
プラセボ群	-2.200 [-85.74, 50.19] (49)	-3.723 [-97.45, 53.39] (49)	-2.752 [-335.42, 81.67] (49)	5.031 [-363.82, 50.33] (39)	11.766 [-384.55, 108.00] (35)	9.191 [-455.67, 87.84] (29)
本薬群	96.513 [4.34, 374.27] (110)	100.654 [75.21, 285.94] (108)	97.621 [-12.48, 263.94] (103)	95.643 [-10.05, 166.85] (83)	95.041 [-6.19, 150.24] (85)	97.636 [29.72, 194.49] (81)

中央値 [最小値, 最大値] (例数)

6.2.3.3 国内第Ⅲ相試験 (ALXN2060-TAC-302 試験、CTD 5.3.5.2-1、実施期間 2020 年 11 月～実施中 (20 年 月 日データカットオフ))

日本人の野生型及び変異型の ATTR-CM 患者に、本薬 800 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中本薬濃度及び TTR 安定化率⁵⁾ は、それぞれ表 31 及び表 32 のとおりであった。

表 31 本薬を反復経口投与したときの血漿中本薬濃度 (ng/mL)

投与 28 日目 (投与前)	投与 28 日目 (投与 1 時間後)	投与 3 カ月目 (投与前)	投与 12 カ月目 (投与前)	投与 24 カ月目 (投与前)	投与 30 カ月目 (投与前)
2759.0±1448.80 (24)	11005.8±8437.22 (24)	2730.8±1117.63 (24)	2535.0±1049.28 (22)	2339.5±669.69 (21)	2535.2±1007.82 (21)

平均値±標準偏差 (例数)

表 32 本薬を反復経口投与したときの TTR 安定化率 (%)

投与 28 日目 (投与前)	投与 3 カ月目 (投与前)	投与 12 カ月目 (投与前)	投与 24 カ月目 (投与前)	投与 30 カ月目 (投与前)
97.29 [-526.7, 117.1] (24)	99.09 [-777.3, 105.2] (24)	100.89 [-533.6, 106.9] (22)	102.60 [-625.6, 109.9] (22)	95.60 [-1701.2, 108.2] (21)

中央値 [最小値, 最大値] (例数)

6.2.4 薬物相互作用の検討

6.2.4.1 アデホビル及びオセルタミビルとの薬物相互作用試験 (AG10-008 試験、CTD 5.3.3.4-1 (参考資料)、実施期間 20 年 月～月)

外国人健康成人 32 例を対象に、パート 1 (14 例) の第 1 期にアデホビル 10 mg を単回経口投与、第 2 期にアデホビル 10 mg を単回経口投与する 6 日前から本薬 800 mg を 1 日 2 回 8 日間反復経口投与 (休薬期間: 1 日間)、パート 2 (18 例) の第 1 期にオセルタミビル 75 mg を単回経口投与、第 2 期にオセ

ルタミビル 75 mg を単回経口投与する 6 日前から本薬 800 mg を 1 日 2 回 9 日間反復経口投与した（休薬期間：2 日間）。アデホビル単独投与時に対する本薬併用投与時のアデホビルの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.9227 [0.8351, 1.0194] 及び 1.1863 [1.1030, 1.2759] であった。オセルタミビル単独投与時に対する本薬併用投与時のオセルタミビルカルボン酸の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.9323 [0.8832, 0.9842] 及び 1.0352 [0.9944, 1.0778] であった。

6.2.5 PPK 解析 (ALEX-PMX-ALXN2060-5508 解析、CTD 5.3.3.5-3)

健康成人を対象とした海外第 I 相試験（AG10-001 試験、AG10-003 試験、AG10-004 試験、AG10-005 試験及び ALXN2060-HV-101 試験）、並びに ATTR-CM 患者を対象とした海外第 II 相試験（AG10-201 試験及び AG10-202 試験）、海外第 III 相試験（AG10-301 試験）及び国内第 III 相試験（ALXN2060-TAC-302 試験）における被験者 330 例から得られた 4645 点の血漿中本薬濃度データを用いて、PPK 解析を実施した（NONMEM Version 7.4.3）。

解析対象被験者の主な背景因子は、年齢 70.1 [18.0, 89.3] 歳（中央値 [最小値, 最大値]、以下同様）、体重 77.5 [43.8, 133] kg、CrCL 75.1 [25.9, 190] mL/min、eGFR 74.6 [25.4, 157] mL/min/1.73 m²、投与量 800 [50, 2000] mg であった。性別は男性 269 例、女性 61 例、人種は白人 229 例、黒人又はアフリカ系アメリカ人 43 例、日本人以外のアジア人 5 例、日本人 33 例、その他 17 例、不明 3 例、健康状態は健康成人 121 例、ATTR-CM 患者 209 例、利尿薬の併用は併用なし 158 例、併用あり 172 例、投与タイミングは空腹時 112 例、食後 9 例、不明 209 例であった。

本解析では、ALXN2060-TAC-302 試験を除く 8 つの臨床試験のデータを用いて実施した PPK 解析において構築されたモデル²³⁾ を基本モデルとして使用し、PK パラメータ (CL/F 、 V_d/F 及び K_a) に対する年齢、体重、性別、民族、CrCL、eGFR、健康状態及び利尿薬の併用を候補として、追加の共変量探索を実施した。その結果、 CL/F 及び V_d/F に対して健康状態（ATTR-CM 患者又は健康成人）、 CL/F に対して CrCL（ベースライン時点）及び民族（白人、日本人又はその他）が共変量として追加された。

最終モデルにおける各モデルパラメータの母集団平均の推定値（相対標準誤差）は、 CL/F が 2.60 L/h（1.65%）、 V_d/F が 5.52 L（4.17%）、 Q/F が 5.76 L/h（0.565%）、 V_p/F が 31.7 L（6.16%）、 K_a が 11.2 h⁻¹（1.01%）、 $D1$ が 0.565 h（2.22%）、個体間変動の推定値（相対標準誤差）は CL/F が 12.5%（19.4%）、 V_d/F が 26.3%（14.3%）、 V_p/F が 14.9%（26.2%）、 K_a が 334%（1.49%）であった。

最終モデルから得られた個別推定パラメータを用いて推定した AG10-301 試験の外国人患者及び ALXN2060-TAC-302 試験の日本人患者に本薬 800 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの本薬の PK パラメータは、表 33 のとおりであった。

表 33 AG10-301 試験及び ALXN2060-TAC-302 試験の患者における本薬の PK パラメータの推定値

対象	例数	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	AUC_{ss} (ng·h/mL)
外国人患者 (AG10-301 試験)	136	2821 ± 1175	15438 ± 2206	57416 ± 15579
日本人患者 (ALXN2060-TAC-302 試験)	24	2638 ± 1429	15768 ± 1650	55486 ± 18761

²³⁾ 逐次的な 0 次及び 1 次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述され、共変量として、相対的 BA に対する投与量の影響、及び吸収パラメータ (K_a 及び $D1$) に対する食事の影響が組み込まれた。

6.2.6 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連 (CTD 5.3.3.1-2)

海外第 I 相試験 (AG10-001 試験及び AG10-005 試験) のデータに基づき、血漿中本薬濃度と $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の関連が、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、血漿中本薬濃度の上昇に伴い $\Delta\Delta\text{QTcF}$ が短縮する傾向が認められ、検討された用法・用量で本薬を投与した際の血漿中濃度の範囲内において、 ΔQTcF の 90%CI の上限値は 10 ms を下回ると推定された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬の PK 及び PD の国内外差について

申請者は、以下の点から、本薬の PK 及び PD に明確な国内外差は認められないと考える旨を説明した。

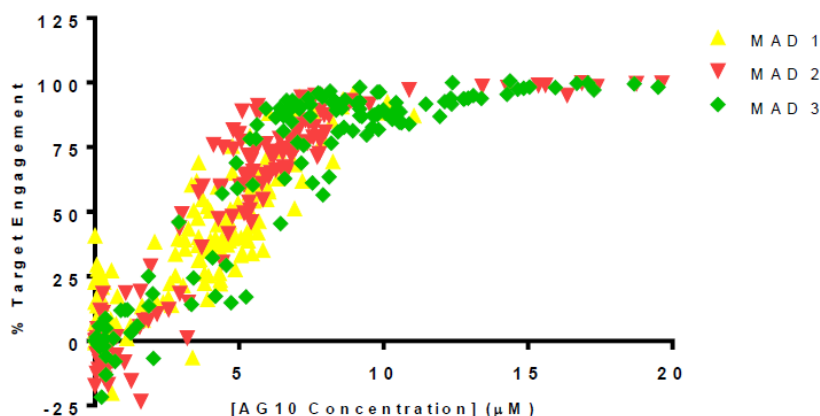
- 日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (AG10-004 試験)、並びに ATTR-CM 患者を対象とした海外第 III 相試験 (AG10-301 試験) 及び国内第 III 相試験 (ALXN2060-TAC-302 試験) において、本薬を単回又は反復経口投与したときの血漿中本薬濃度及び PK パラメータに明確な国内外差は認められず、PPK 解析の最終モデルを用いて推定した本薬の PK パラメータにも明確な国内外差は認められなかったこと (「6.2.2.3 日本人及び外国人健康成人における単回投与試験」、「6.2.3.2 海外第 III 相試験」、「6.2.3.3 国内第 III 相試験」及び「6.2.5 PPK 解析」の項参照)。
- AG10-301 試験及び ALXN2060-TAC-302 試験において、ATTR-CM 患者に本薬を反復経口投与したときの定常状態における TTR 安定化率 (中央値) から、日本人及び外国人患者いずれにおいてもほぼ完全な TTR 安定化が認められたこと (「6.2.3.2 海外第 III 相試験」及び「6.2.3.3 国内第 III 相試験」の項参照)。

機構は、提出された資料を踏まえると、本薬の PK 及び PD に明確な国内外差は認められていないと判断する。

6.R.2 申請用法・用量の妥当性について

申請者は、国内第 III 相試験 (ALXN2060-TAC-302 試験) の用法・用量の設定根拠、並びに PK 及び PD の観点からの申請用法・用量の妥当性について、以下のように説明した。

外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (AG10-001 試験) において、本薬 100、300 又は 800 mg を 1 日 2 回 12 日間反復経口投与したときの投与 12 日目における本薬の血漿中トラフ濃度と TTR 安定化率の関係は図 1 のとおりであったことから、TTR のほぼ完全な安定化 (90%以上) に必要な本薬の血漿中トラフ濃度の目標値として、2340 ng/mL (約 8 μM) を設定した。



横軸：投与 12 日目における本薬の血漿中トラフ濃度 (μM)、縦軸：投与 12 日目における TTR 安定化率 (%、FPE 法により測定)、MAD1：本薬 100 mg 1 日 2 回投与、MAD2：本薬 300 mg 1 日 2 回投与、MAD3：本薬 800 mg 1 日 2 回投与

図 1 定常状態における本薬の血漿中トラフ濃度と TTR 安定化率の関係

外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (AG10-005 試験) において本薬 1600 mg を単回経口投与したときの投与 24 時間後における本薬の平均血漿中濃度 (1660 ng/mL)、及び反復投与による蓄積率 (1.3 ~ 1.6) を踏まえると、本薬 1600 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの本薬の血漿中トラフ濃度は目標値 (2340 ng/mL) に達しないと推定されたことから、第 II 相試験以降の臨床試験における本薬の用法は 1 日 2 回投与を選択した。ATTR-CM 患者を対象とした海外第 II 相試験 (AG10-201 試験) において、本薬 400 又は 800 mg を 1 日 2 回 28 日間反復経口投与したときに以下の結果等が得られたこと、並びに日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (AG10-004 試験) において本薬を単回経口投与したときの PK に明確な国内外差は認められなかったことを踏まえ、ALXN2060-TAC-302 試験における用法・用量は海外第 III 相試験 (AG10-301 試験) と同様に本薬 800 mg を 1 日 2 回投与とした。

- 定常状態における本薬の血漿中トラフ濃度について、本薬 800 mg 1 日 2 回投与では目標値を上回った (平均値：2439.4 ng/mL、中央値：2360.0 ng/mL) 一方で、本薬 400 mg 1 日 2 回投与では目標値を下回った (平均値：1841.3 ng/mL、中央値：1955.0 ng/mL)。
- 血清 TTR 値の 50%以上の増加が認められた患者の割合は、本薬 400 mg 1 日 2 回投与 (19%) と比較して本薬 800 mg 1 日 2 回投与 (38%) で高かった。
- 安全性プロファイルは、本薬 400 mg 1 日 2 回投与と本薬 800 mg 1 日 2 回投与で同様であった。

本薬 800 mg を 1 日 2 回の用法・用量で実施した ALXN2060-TAC-302 試験及び AG10-301 試験において PK 及び PD に明確な国内外差は認められなかったこと (「6.R.1 本薬の PK 及び PD の国内外差について」の項参照) を踏まえると、当該用法・用量を申請用法・用量とすることは妥当と考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、PK 及び PD の観点から、ALXN2060-TAC-302 試験における用法・用量の設定、及び ALXN2060-TAC-302 試験で検討された用法・用量を申請用法・用量とすることは妥当と判断する。

6.R.3 肝機能障害患者に対する投与について

申請者は、肝機能障害患者に対する本薬の投与について、以下のように説明した。心不全患者における肝機能障害の合併は予後が非常に悪いことが報告されており（JACC Heart Fail 2019; 7: 87-97、Rev Cardiovasc Med 2021; 22: 925-9）、ATTR-CM 患者において肝機能障害を合併しているケースは極めて少ないと考えられることから、本薬の ATTR-CM 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（AG10-301 試験）及び国内第Ⅲ相試験（ALXN2060-TAC-302 試験）では、スクリーニング時に肝機能検査値異常（ALT 若しくは AST が ULN の 3 倍超、又は総ビリルビンが ULN の 3 倍超）が認められた患者を除外することとした。

肝機能障害患者に対する本薬の投与可否を検討するため、AG10-301 試験及び ALXN2060-TAC-302 試験において、ベースライン時の肝機能検査値（ALT、AST 及び総ビリルビン）のいずれも ULN 以下の集団といずれかが ULN 超の集団の有害事象の発現状況を比較した結果、部分集団間で有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかった（表 34）。したがって、肝機能障害患者を禁忌とする必要まではないと考える。ただし、本薬が胆汁に排泄される薬剤であることを踏まえ、添付文書において肝機能障害患者では本薬の血漿中濃度が上昇するおそれがある旨、及び肝機能検査値異常が認められた患者は臨床試験では除外されている旨を注意喚起する。

表 34 AG10-301 試験及び ALXN2060-TAC-302 試験における
ベースライン時の肝機能検査値（ULN 以下／ULN 超）別の有害事象の発現状況
（安全性解析対象集団）

	ベースライン時の肝機能検査値 ^a のいずれも ULN 以下			ベースライン時の肝機能検査値 ^a のいずれか が ULN 超		
	AG10-301 試験		ALXN2060- TAC-302 試験 (20 例)	AG10-301 試験		ALXN2060- TAC-302 試験 (5 例)
	プラセボ群 (134 例)	本薬群 (255 例)		プラセボ群 (77 例)	本薬群 (166 例)	
すべての有害事象	97.0 (130)	97.3 (248)	100 (20)	98.7 (76)	99.4 (165)	100 (5)
重篤な有害事象	60.4 (81)	53.3 (136)	50.0 (10)	72.7 (56)	56.6 (94)	40.0 (2)
死亡に至った有害事象	13.4 (18)	12.2 (31)	0 (0)	23.4 (18)	17.5 (29)	0 (0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	4.5 (6)	11.4 (29)	5.0 (1)	15.6 (12)	6.0 (10)	20.0 (1)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	5.2 (7)	11.8 (30)	10.0 (2)	5.2 (4)	12.0 (20)	20.0 (1)

発現割合%（発現例数）

a：ALT、AST 及び総ビリルビン

機構は、以下のように考える。本薬の体内からの消失には肝臓における代謝及び胆汁排泄が寄与することを踏まえると、肝機能障害患者では本薬の血漿中濃度が上昇する可能性があるが、肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験が実施されていないことから、肝機能障害の有無や重症度による本薬の血漿中濃度の変動の程度は不明である。しかしながら、以下の点に加えて、ATTR-CM は予後不良の重篤な疾患であり、本邦で ATTR-CM に対して承認されている薬剤はタファミジスのみであることから、治療選択肢を増やすことは重要であると考えられる。

- 本薬 1200、1600 又は 2000 mg を単回経口投与した海外第Ⅰ相試験（AG10-005 試験）及び本薬 400 又は 800 mg を 1 日 2 回経口投与した海外第Ⅱ相試験（AG10-201 試験）において用量に依存して有

害事象の発現割合が上昇する傾向は認められておらず、本薬の血漿中濃度依存的なリスクは示唆されていないこと（「7.2.1 海外第Ⅱ相試験」の項参照）。

- 国内外の第Ⅲ相試験に組み入れられた患者において肝機能検査値（ALT、AST 及び総ビリルビン）のいずれも ULN 以下の集団といずれかが ULN 超の集団の間で有害事象の発現状況に大きな違いは認められていないこと（表 34）。

以上より、添付文書において肝機能障害患者では本薬の血漿中濃度が上昇するおそれがある旨、及び肝機能検査値異常（ALT 若しくは AST が ULN の 3 倍超、又は総ビリルビンが ULN の 3 倍超）が認められた患者は臨床試験では除外されている旨を注意喚起した上で、肝機能障害患者を本薬の投与対象に含めることは可能と考える。

6.R.4 本薬と CYP2C8 又は CYP2C9 の基質の併用について

機構は、本薬の CYP2C8 及び CYP2C9 に対する時間依存的阻害作用を検討した *in vitro* 試験結果（「6.2.1.4.1 CYP 分子種に対する阻害」の項参照）を踏まえ、臨床推奨用法・用量において本薬が CYP2C8 及び CYP2C9 を阻害する可能性、及び本薬と CYP2C8 又は CYP2C9 の基質の併用に係る注意喚起の必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬と CYP2C8 又は CYP2C9 の基質の薬物相互作用を評価する臨床試験は実施していないことから、海外第Ⅲ相試験（AG10-301 試験）において CYP2C8、又は CYP2C9 の基質²⁴⁾ を併用した患者における有害事象の発現状況に基づき、本薬と CYP2C8 又は CYP2C9 の基質の併用に係る注意喚起の要否を検討した。

AG10-301 試験において、プラセボ群及び本薬群のいずれにおいても治験薬との併用が認められた CYP2C8 又は CYP2C9 の基質は、表 35 のとおりであった。

表 35 AG10-301 試験において本薬群及びプラセボ群のいずれにおいても
治験薬との併用が認められた CYP2C8 又は CYP2C9 の基質

基質	薬剤名	プラセボ群 (211 例)	本薬群 (421 例)
CYP2C8 基質	モンテルカスト	1.4 (3)	1.0 (4)
CYP2C9 基質	ワルファリン	15.2 (32)	9.7 (41)
	セレコキシブ	1.4 (3)	1.2 (5)
	グリメピリド	1.4 (3)	1.0 (4)

% (例数)

²⁴⁾ ①本邦で承認されている医薬品のうち、添付文書において併用禁忌又は併用注意とされている CYP2C8 又は CYP2C9 の基質で、CYP2C8 又は CYP2C9 の阻害により用量調節等を考慮する必要があると考えられる薬剤、又は②CYP2C8 又は CYP2C9 の基質であると報告されている薬剤（Drug Metabolism and Pharmacokinetics 2021; 41: 100414）に基づき、以下のとおり選定された。

CYP2C8 の基質：アパルタミド、ベキサロテン、ダブラフェニブ、ダプロデュスタット、エンザルタミド、イブタコパン、パクリタキセル、ペマフィブラート、レパグリニド、ロキサデュスタット、セレキシバグ、トレプロスチニル、モンテルカスト、ピオグリタゾン

CYP2C9 の基質：ボセンタン、セレコキシブ、グリメピリド、マシテンタン、フェニトイン、ラメルテオン、シボニモド、ワルファリン、トルブタミド

CYP2C8 の基質であるモンテルカストを併用した患者について、モンテルカストの副作用関連の有害事象²⁵⁾ の発現状況を確認したところ、本薬群で下痢、咳嗽が各 1 例認められたものの、本薬の併用により発現割合が増加する傾向は認められなかった。

CYP2C9 の基質となる薬剤と併用した場合の有害事象の発現状況については、以下のとおり検討した。ワルファリン併用例について、ワルファリンの副作用である出血を伴う有害事象²⁶⁾ の発現状況は表 36 のとおりであり、国際標準比増加が本薬群でのみ 8 例に認められたが、本薬の併用により出血を伴う有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。セレコキシブ併用例について、セレコキシブの副作用関連の有害事象²⁷⁾ の発現状況を確認したところ、プラセボ群で便秘が 1 例、本薬群で上腹部痛が 2 例、便秘、悪心、腹痛、胃食道逆流性疾患、臍径ヘルニア、腹部不快感、肛門失禁、下腹部痛、腹部ヘルニア、びらん性胃炎、消化器痛、臍ヘルニアが各 1 例認められたものの、本薬の併用により発現割合が増加する傾向は認められなかった。グリメピリド併用例について、グリメピリドの副作用関連の有害事象²⁸⁾ の発現状況を確認したところ、プラセボ群で下痢、腹部不快感、出血性腸憩室が各 1 例、本薬群で下痢、臍径ヘルニア、腸閉塞、低血糖が各 1 例認められたものの、本薬の併用により発現割合が増加する傾向は認められなかった。

²⁵⁾ MedDRA PT「上気道感染」、「発熱」、「頭痛」、「咽頭炎」、「咳嗽」、「腹痛」及び「下痢」

²⁶⁾ MedDRA SMQ「出血」〔広域〕、並びに MedDRA PT「心タンポナーデ」、「国際標準比変動」、「便潜血」及び「貧血」

²⁷⁾ MedDRA SOC「胃腸障害」

²⁸⁾ MedDRA SMQ「低血糖」〔狭域〕、MedDRA SMQ「高血糖／糖尿病の発症」〔狭域〕及び MedDRA SOC「胃腸障害」

表 36 AG10-301 試験のワルファリン併用例における
出血を伴う有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	プラセボ群 (32 例)	本薬群 (41 例)
国際標準比増加	0 (0)	19.5 (8)
血尿	9.4 (3)	7.3 (3)
鼻出血	6.3 (2)	4.9 (2)
貧血	12.5 (4)	2.4 (1)
歯肉出血	0 (0)	2.4 (1)
痔出血	0 (0)	2.4 (1)
くも膜下出血	0 (0)	2.4 (1)
喀血	0 (0)	2.4 (1)
便潜血陽性	0 (0)	2.4 (1)
国際標準比変動	0 (0)	2.4 (1)
皮膚出血	0 (0)	2.4 (1)
失血性貧血	0 (0)	2.4 (1)
挫傷	9.4 (3)	0 (0)
心タンポナーデ	3.1 (1)	0 (0)
大腸出血	3.1 (1)	0 (0)
口腔血性水疱	3.1 (1)	0 (0)
舌血腫	3.1 (1)	0 (0)
舌出血	3.1 (1)	0 (0)
処置後出血	3.1 (1)	0 (0)
外傷性血胸	3.1 (1)	0 (0)
便潜血	3.1 (1)	0 (0)
血腫	3.1 (1)	0 (0)
静脈瘤破裂	3.1 (1)	0 (0)
凝血異常	3.1 (1)	0 (0)
網膜出血	3.1 (1)	0 (0)

発現割合%（例数）

以上より、本薬と CYP2C8 又は CYP2C9 の基質の併用例は少なく、評価には限界があるものの、本薬と CYP2C8 又は CYP2C9 の基質の併用による安全性に関する明らかな懸念は認められず、本薬が CYP2C8 又は CYP2C9 の基質の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える。したがって、本薬は *in vitro* の検討において CYP2C8 及び CYP2C9 を阻害することが示されている旨を添付文書で情報提供する予定であるが、さらなる注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。本薬と CYP2C8 の基質の併用については、AG10-301 試験において併用が確認されたのはモンテルカストのみであり、その併用例数も限られるものの、AG10-301 試験におけるモンテルカストの副作用関連の有害事象の発現状況を踏まえると、現時点で本薬と CYP2C8 の基質との併用に係る注意喚起を行う必要はないと判断する。また、ワルファリンは典型的な CYP2C9 の基質であり、比較的安全域の狭い薬剤であることを踏まえると、本薬の CYP2C9 阻害作用による影響を AG10-301 試験における本薬とワルファリンの併用例に基づき検討することは可能であり、当該試験における出血を伴う有害事象の発現状況を踏まえると、現時点で本薬と CYP2C9 の基質の併用に係る注意喚起を行う必要はないと判断する。

以上より、申請者の対応は妥当と判断するが、AG10-301 試験における検討は限定的であり、今後、臨床問題となる薬物動態学的相互作用が生じる可能性も否定できないことから、本薬と CYP2C8 及び CYP2C9 の基質との薬物相互作用に関する情報については、製造販売後も引き続き収集に努める必要がある。

6.R.5 本薬の P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び MATE2-K に対する阻害作用について

機構は、本薬が P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び MATE2-K を阻害する可能性を検討する *in vitro* 試験における本薬の検討濃度は 30 $\mu\text{mol/L}$ のみであり、当該濃度において各トランスポーターに対して阻害作用が認められたことから、本薬によるこれらのトランスポーターの阻害を介して薬物動態学的相互作用を引き起こす可能性について説明するよう求めた。

申請者は、承認申請後に得られた以下の *in vitro* 試験の結果、本薬を臨床推奨用法・用量で投与したときに想定される血漿中非結合形濃度²⁹⁾、及び臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえると、本薬による P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び MATE2-K 阻害が臨床的に問題となる可能性は低いと説明した。

- P-gp、OATP1B3 又は MATE2-K を発現させた MDCK-II 細胞を用いて、各トランスポーターの基質³⁰⁾の輸送に対する本薬 (P-gp: 3~1000 $\mu\text{mol/L}$ 、OATP1B3: 1~200 $\mu\text{mol/L}$ 、MATE2-K: 0.3~100 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用を検討した。本薬の P-gp、OATP1B3 及び MATE2-K に対する IC_{50} 値は、それぞれ 1000 $\mu\text{mol/L}$ 超、125 $\mu\text{mol/L}$ 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。
- BCRP を発現させた MDCK-II 細胞を用いて、BCRP の基質 (プラゾシン 2 $\mu\text{mol/L}$) の輸送に対する本薬 (3~1000 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用を検討した。本薬の BCRP に対する IC_{50} 値は 440 $\mu\text{mol/L}$ であったが、消化管内で想定される pH 6.0~6.8 における本薬の溶解度は 1.40 mg/mL 未満である。
- OATP1B1 を発現させた MDCK-II 細胞を用いて、OATP1B1 の基質 (エストラジオール-17 β -D-グルクロニド 2 $\mu\text{mol/L}$) の輸送に対する本薬 (1~200 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用を検討した。本薬の OATP1B1 に対する IC_{50} 値は 55.5 $\mu\text{mol/L}$ であり、本薬を臨床推奨用法・用量で投与したときに OATP1B1 を阻害する可能性があると考えられた。本薬と OATP1B1 の基質の薬物相互作用を評価する臨床試験は実施していないことから、海外第Ⅲ相試験 (AG10-301 試験) において OATP1B1 の基質³¹⁾を併用した患者における有害事象の発現状況に基づき、本薬と OATP1B1 の基質の併用に係る注意喚起の要否を検討した。AG10-301 試験において、プラセボ群及び本薬群のいずれにおいても治験薬との併用が認められた OATP1B1 の基質は HMG-CoA 還元酵素阻害薬³²⁾であり、プラセボ群で 56.9% (120/211 例)、本薬群で 60.1% (253/421 例) であった。HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用した患者について、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の副作用関連の有害事象³³⁾の発現状況は表 37 とおりであり、本薬の併用により発現割合が増加する傾向は認められなかったことから、本薬が OATP1B1 の基質の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える。したがって、本薬は *in vitro* の検討において OATP1B1 を阻害することが示されている旨を添付文書で情報提供する予定であるが、さらなる注意喚起は不要と考える。

²⁹⁾ 本薬を臨床推奨用法・用量で投与したときに想定される C_{max} (13700 ng/mL) 及び血漿中非結合形分率 (0.036) に基づき、1.69 $\mu\text{mol/L}$ と推定された。

³⁰⁾ 各トランスポーターの基質として用いられた化合物は次のとおりである。P-gp: キニジン (0.1 $\mu\text{mol/L}$)、OATP1B3: CCK-8 (2 $\mu\text{mol/L}$)、MATE2-K: メトホルミン (10 $\mu\text{mol/L}$)

³¹⁾ OATP1B1 の基質であると報告されている薬剤 (Drug Metabolism and Pharmacokinetics 2021; 41: 100414) に基づき、Asunaprevir、アトルバスタチン、ボセンタン、ドセタキセル、グリベンクラミド、ナテグリニド、パクリタキセル、ピタバスタチン、プラバスタチン、レパグリニド、ロスバスタチン、シンバスタチンが選定された。

³²⁾ アトルバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン

³³⁾ MedDRA PT 「筋肉痛」、「筋骨格系胸痛」、「筋力低下」、「筋骨格痛」、「筋萎縮」、「筋骨格硬直」、「横紋筋融解症」、「筋肉疲労」、「筋骨格不快感」及び「筋炎」

表 37 AG10-301 試験の HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用例における
HMG-CoA 還元酵素阻害薬の副作用関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	プラセボ群 (120 例)	本薬群 (253 例)
筋肉痛	5.8 (7)	2.4 (6)
筋骨格系胸痛	0.8 (1)	2.4 (6)
筋力低下	0 (0)	1.2 (3)
筋骨格痛	0 (0)	1.2 (3)
筋骨格硬直	0 (0)	0.8 (2)
横紋筋融解症	0.8 (1)	0.4 (1)
筋肉疲労	0 (0)	0.4 (1)
筋炎	0 (0)	0.4 (1)
筋委縮	1.7 (2)	0 (0)
筋骨格不快感	0.8 (1)	0 (0)

発現割合% (例数)

機構は、以下のように考える。承認申請後に得られた *in vitro* 試験の結果等を踏まえると、本薬による P-gp、BCRP、OATP1B3 及び MATE2-K 阻害が臨床的に問題となる可能性は低いとの申請者の説明は妥当と判断する。一方で、本薬による OATP1B1 阻害作用については、*in vitro* 試験の結果を踏まえると、本薬を臨床推奨用法・用量で投与したときに OATP1B1 を阻害する可能性がある。HMG-CoA 還元酵素阻害薬は OATP1B1 の典型的な基質であり、AG10-301 試験において併用例が一定数認められたことを踏まえると、本薬の OATP1B1 阻害作用による影響を AG10-301 試験における本薬と HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用例に基づき検討することは可能であり、現時点で本薬と OATP1B1 の基質の併用について注意喚起を行う必要はないと判断する。

以上より、申請者の対応は妥当と判断するが、AG10-301 試験における検討は限定的であり、今後、臨床上問題となる薬物動態学的相互作用が生じる可能性も否定できないことから、本薬と OATP1B1 の基質との薬物相互作用に関する情報については、製造販売後も引き続き収集に努める必要がある。

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主な評価資料として、表 38 に示す 5 試験が提出された。（PK 及び PD については、「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」の項参照）。なお、本項では、本薬の投与量はアコラミジス塩酸塩としての量で記載する。

表 38 有効性及び安全性に関する主な評価資料

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	AG10-001	I	健康成人	Part A : 32 例 Part B : 24 例	Part A : プラセボ、本薬 50、150、300 又は 800 mg を単回経口投与 Part B : プラセボ、本薬 100、300 又は 800 mg を 1 日 2 回 12 日間経口投与	安全性 PK/PD
	海外	AG10-004	I	健康成人	19 例	第 1 期に本薬 400 又は 800 mg を単回経口投与し、7 日間の休薬後、第 2 期に本薬 800 又は 400 mg を単回経口投与	安全性 PK
	海外	AG10-201	II	野生型又は変異型の ATTR-CM 患者	49 例	プラセボ、本薬 400 又は 800 mg を 1 日 2 回 28 日間経口投与	安全性 PK/PD
	海外	AG10-301	III	野生型及び変異型の ATTR-CM 患者	632 例	プラセボ又は本薬 800 mg を 1 日 2 回 30 カ月間経口投与	有効性 安全性
	国内	ALXN2060-TAC-302	III	野生型及び変異型の ATTR-CM 患者	25 例	本薬 800 mg を 1 日 2 回 30 カ月間経口投与 (非盲検投与期間)	有効性 安全性 PK/PD

7.1 第 I 相試験

7.1.1 外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (AG10-001 試験、CTD 5.3.3.1-1、実施期間 2017 年 8 月～2018 年 2 月)

外国人健康成人を対象に、本薬を単回又は反復経口投与したときの安全性、PK 及び PD を検討する目的で、無作為化二重盲検比較試験が米国 1 施設で実施された [目標症例数 : Part A : 32 例 (各コホートプラセボ 2 例、本薬 6 例)、Part B : 24 例 (各コホートプラセボ 2 例、本薬 6 例)]。

本試験は、Part A 及び B から構成された被験者は、各コホートで 1 : 3 の比でプラセボ又は本薬に無作為割付けされた。

用法・用量は、表 39 のとおりとされた。なお、Part A のコホート 3 では、2 群 2 期クロスオーバー法により、プラセボ又は本薬を第 1 期は空腹時、第 2 期は食後に投与することとされた (休薬期間 : 14 日間以上)。

表 39 Part A 及び B における各コホートの用法・用量

	コホート	用法・用量
Part A	1	プラセボ又は本薬 50 mg を空腹時に単回経口投与
	2	プラセボ又は本薬 150 mg を空腹時に単回経口投与
	3	プラセボ又は本薬 300 mg を空腹時又は食後に単回経口投与
	4	プラセボ又は本薬 800 mg を空腹時に単回経口投与
Part B	1	プラセボ又は本薬 100 mg を空腹時に 1 日 2 回 12 日間経口投与
	2	プラセボ又は本薬 300 mg を空腹時に 1 日 2 回 12 日間経口投与
	3	プラセボ又は本薬 800 mg を空腹時に 1 日 2 回 12 日間経口投与

無作為化された 56 例 (Part A : 32 例 (プラセボ 8 例、本薬 24 例)、Part B : 24 例 (プラセボ 6 例、本薬 18 例)) に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は認められなかった。

Part A において、有害事象はプラセボ併合 (各コホートのプラセボ投与例の併合) 群で 25.0% (2/8 例)、本薬 50 mg 群で 50.0% (3/6 例)、本薬 150 mg 群で 33.3% (2/6 例)、本薬 300 mg 空腹時投与群で 0% (0/6 例)、本薬 300 mg 食後投与群で 16.7% (1/6 例)、本薬 800 mg 群で 16.7% (1/6 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象はなかった。Part B において、有害事象はプラセボ併合群で 50.0% (3/6 例)、本薬 300 mg 群で 33.3% (2/6 例)、本薬 300 mg 群で 83.3% (5/6 例)、本薬 800 mg

群で 16.7% (1/6 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は本薬 300 mg 群の上気道感染 2 例のみであった。

Part A 及び B のいずれにおいても、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.1.2 日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (AG10-004 試験、CTD 5.3.3.3-1、実施期間 20 年 月～20 年 月)

日本人及び外国人健康成人を対象に、本薬を単回経口投与したときの安全性及び PK を検討する目的で、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が米国 1 施設で実施された [目標症例数 20 例 (日本人、外国人各 10 例)]。

用法・用量は、第 1 期に本薬 400 又は 800 mg、第 2 期に本薬 800 又は 400 mg を単回経口投与することとされた (休薬期間：7 日間)。

無作為化された 19 例 (日本人 9 例、外国人 10 例) に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は外国人 1 例であり、中止理由は有害事象³⁴⁾であった。

有害事象は、本薬 400 mg 投与時及び 800 mg 投与時で、日本人でそれぞれ 0% (0/9 例) 及び 11.1% (1/9 例：浮動性めまい)、外国人でそれぞれ 11.1% (1/9 例：耳鳴・視野欠損) 及び 20.0% (2/10 例：悪心・上気道感染、肉離れ各 1 例) に認められた。

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 第 II 相試験

7.2.1 海外第 II 相試験 (AG10-201 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 2018 年 5 月～8 月)

外国人の野生型及び変異型の ATTR-CM 患者を対象に、本薬の安全性、PK 及び PD を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が海外 9 施設で実施された [目標症例数：約 55 例 (各群約 18 例)]。

本試験は、最大 28 日間のスクリーニング期間、28 日間の二重盲検投与期間、及び 7～14 日間の後観察期間から構成された。

主な選択基準は、以下に該当する NYHA 心機能分類 II 又は III 度の 18 歳以上 90 歳以下の ATTR-CM 患者³⁵⁾とされた。

- 以下のいずれかの検査及び遺伝子検査により、野生型又は変異型の ATTR-CM と確定診断されている患者
 - (a) 心内膜心筋生検により TTR アミロイド沈着が確認されている。
 - (b) ^{99m}Tc ピロリン酸シンチグラフィにより陽性像が確認されている³⁶⁾。
- 以下のいずれかの心不全の病歴を有する患者
 - (a) 心不全による入院歴を有する。
 - (b) 心不全による入院歴はないが、医学的管理を必要とする心不全の臨床的エビデンス (NT-proBNP の上昇、利尿薬の投与等) を有する。

³⁴⁾ 第 1 期の本薬 800 mg 投与後に肉離れを発現し、第 2 期の投与を受けることなく試験を中止した。

³⁵⁾ 変異型の ATTR-CM 患者を約 30%組み入れることとされた。

³⁶⁾ 意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症を併発している患者では、組織生検でアミロイドタイプリング (質量分析) による ATTR-CM の確定診断を必要とする。

- 利尿薬を除く心血管系の薬物療法を受けている場合、スクリーニング前 2 週間以上にわたって用量が安定³⁷⁾ している患者

主な除外基準は、以下のとおりであった。

- スクリーニング時に肝機能検査値異常³⁸⁾ が認められた患者
- スクリーニング時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者

用法・用量は、プラセボ、本薬 400 又は 800 mg を 1 日 2 回 28 日間経口投与することとされた。

タファミジス、diflunisal、ドキシサイクリン塩酸塩水和物、緑茶抽出物、tauroursodeoxycholic acid、ウルソデオキシコール酸、パチシランナトリウム及び inotersen sodium は、治験薬投与開始 14 日又は半減期の 5 倍のいずれか長い期間の前から試験期間を通じて禁止された。

無作為化された 49 例（プラセボ群 17 例、本薬 400 mg 群 16 例、本薬 800 mg 群 16 例）に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。変異型の ATTR-CM 患者は全体の 28.6% (14/49 例) 組み入れられた。中止例は認められなかった。

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象の発現状況は、表 40 のとおりであった。

表 40 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	プラセボ群 (17 例)	本薬群	
		400 mg 群 (16 例)	800 mg 群 (16 例)
すべての有害事象	88.2 (15)	62.5 (10)	68.8 (11)
便秘	11.8 (2)	6.3 (1)	18.8 (3)
下痢	0 (0)	12.5 (2)	18.8 (3)
心房細動	5.9 (1)	6.3 (1)	12.5 (2)
四肢痛	5.9 (1)	0 (0)	12.5 (2)
浮動性めまい	0 (0)	0 (0)	12.5 (2)
筋痙縮	11.8 (2)	6.3 (1)	6.3 (1)
体液貯留	11.8 (2)	0 (0)	6.3 (1)
疲労	11.8 (2)	0 (0)	6.3 (1)
頭痛	11.8 (2)	0 (0)	6.3 (1)
頸静脈圧上昇	0 (0)	12.5 (2)	0 (0)
末梢性浮腫	0 (0)	12.5 (2)	0 (0)
呼吸困難	11.8 (2)	6.3 (1)	0 (0)
動悸	17.6 (3)	0 (0)	0 (0)
挫傷	11.8 (2)	0 (0)	0 (0)
転倒	11.8 (2)	0 (0)	0 (0)
咳嗽	11.8 (2)	0 (0)	0 (0)
頻尿	11.8 (2)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

死亡に至った有害事象及び治験薬の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、プラセボ群 11.8% (2/17 例：心房細動・うっ血性心不全、蜂巣炎各 1 例)、本薬 400 mg 群 6.3% (1/16 例：呼吸困難) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

³⁷⁾ 用量調節が 50%以下であり、薬剤のカテゴリー変更がない。

³⁸⁾ ALT 若しくは AST が ULN の 3 倍超、又は総ビリルビンが ULN の 2 倍超。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 海外第Ⅲ相試験（AG10-301 試験、CTD 5.3.5.1-2、実施期間 2019 年 4 月～2023 年 5 月）

外国人の野生型及び変異型の ATTR-CM 患者を対象に、有効性についてプラセボに対する本薬の優越性を検証する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が海外 95 施設で実施された〔目標症例数：510 例³⁹⁾（プラセボ群 170 例、本薬群 340 例）〕。

本試験は、最長 35 日間のスクリーニング期間、主要解析の対象期間である 30 カ月間の二重盲検投与期間、及び 30 日間の後観察期間から構成され、二重盲検投与期間のうち治験薬投与開始から 12 カ月間が Part A、二重盲検投与期間全体が Part B とされた。

主な選択基準は、以下に該当する NYHA 心機能分類 I～Ⅲ度の 18 歳以上 90 歳以下の ATTR-CM 患者⁴⁰⁾ とされた。

- 以下のいずれかの検査及び遺伝子検査により、野生型又は変異型の ATTR-CM と確定診断されている。
 - (a) 心内膜心筋生検でアミロイドタイピング（免疫組織染色法、質量分析法又は免疫電子顕微鏡法）により TTR アミロイド沈着が確認されている。
 - (b) ^{99m}Tc ピロリン酸又は ^{99m}Tc ビスホスホネートシンチグラフィ（DPD 又は HMDP/HDP）により陽性像が確認され、かつ血清及び尿免疫固定法、並びに血清免疫グロブリン遊離軽鎖測定に基づき AL アミロイドーシスが除外されている⁴¹⁾。
- 以下のいずれかの心不全の病歴を有する患者
 - (a) 心不全による入院歴を有する。
 - (b) 心不全による入院歴はないが、容量負荷や心内圧上昇の徴候・症状による心不全の臨床的エビデンス（頸静脈圧上昇、息切れ、X 線検査又は聴診での肺うっ血の徴候、末梢浮腫等）を有する。
 - (c) 利尿薬による治療を必要とした又は継続的に必要とする心不全の症状を有する。
- 心血管系の薬物療法を受けている場合、利尿薬を除き、スクリーニング前 2 週間以上にわたって用量が安定³⁷⁾ している患者

³⁹⁾ 目標症例数は、試験開始時点における Part B の主要評価項目であった「治験薬投与開始 30 カ月後までの全死因死亡及び心血管事象に関連する入院頻度の階層的複合エンドポイント」に関する次の仮定に基づき設定された。タファミジスの ATTR-ACT 試験（N Engl J Med 2018; 379: 1007-16）の成績を参考に、治験薬投与開始 30 カ月後の全死因死亡について、プラセボ群における発現割合を 40%、プラセボ群に対する本薬群のハザード比を 0.7、治験薬投与開始 30 カ月後までの心血管事象に関連する入院頻度について、プラセボ群で 0.46 回/年、本薬群で 0.3 回/年と仮定した。有意水準を 4%（両側）、検出力 90%、プラセボ群と本薬群の割付け比 1：2 としたとき、Finkelstein-Schoenfeld 法により群間で有意差を検出するために必要な症例数は 460 例であった。有効性の主要な解析対象集団である mITT の対象外となるベースライン時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の割合を約 10%と想定して目標症例数は 510 例とされた。試験開始後、タファミジスの併用投与の開始を許容する時期の変更（脚注 44 参照）及び Part B の主要評価項目の変更（脚注 50 参照）が行われた。これらの変更に伴い、

複数の仮定に基づくシミュレーションの結果、Finkelstein-Schoenfeld 法における検出力は 80%超を維持できると考えられたことから、目標症例数は変更されなかった。

⁴⁰⁾ 変異型の ATTR-CM 患者を全体の約 20%組み入れることとされた。

⁴¹⁾ 意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症を併発している患者では、組織生検でアミロイドタイピング（質量分析、免疫電子顕微鏡法又は免疫組織化学）による ATTR-CM の確定診断を必要とする。

- 無作為化前に 24 時間超 3 週間以下の間隔を空けて 2 回以上測定した 6 分間歩行距離が 150 m 以上であり、2 回の歩行距離の差が 15%以内である患者⁴²⁾
- スクリーニング時に NT-proBNP が 300 pg/mL 以上の患者
- スクリーニング前 10 年以内に受けた経胸壁心エコー図検査又は心臓 MRI による左室壁（心室中隔又は左室後壁）の厚さが 12 mm 以上である患者

主な除外基準は、以下のとおりであった。

- スクリーニング時に肝機能検査値異常⁴³⁾ が認められた患者
- スクリーニング時の eGFR が 15 mL/min/1.73 m² 未満の患者

本試験に組み入れられた患者は、病型（野生型又は変異型）、スクリーニング時の NT-proBNP（3000 pg/mL 以下又は 3000 pg/mL 超）及びスクリーニング時の eGFR（45 mL/min/1.73 m² 以上又は 45 mL/min/1.73 m² 未満）を層別因子として、プラセボ群又は本薬群に 1 : 2 の比で割り付けられた。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 800 mg を 1 日 2 回経口投与することとされた。

タファミジスは治験薬投与開始 14 日前から 12 カ月後まで禁止とされた⁴⁴⁾。diflunisal、ドキシサイクリン塩酸塩水和物、緑茶抽出物、tauroursodeoxycholic acid 及びウルソデオキシコール酸は治験薬投与開始 14 日前、パチシランナトリウムは治験薬投与開始 90 日前、inotersen sodium は治験薬投与開始 180 日前、他の遺伝子サイレンシング薬は半減期の 5 倍の期間の前から試験期間を通じて禁止された。

無作為化された 632 例（プラセボ群 211 例、本薬群 421 例、以下同順）に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。ベースライン後の少なくとも 1 時点での有効性評価データを有する 632 例（211 例、421 例）が ITT、そのうちベースライン時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上の 611 例（202 例（野生型 182 例、変異型 20 例）⁴⁵⁾、409 例（野生型 370 例、変異型 39 例）⁴⁶⁾）が mITT とされ、mITT が有効性の主要な解析対象集団とされた。変異型の ATTR-CM 患者は全体の 9.7%（61/632 例）組み入れられた。安全性解析対象集団における中止例は 194 例（70 例、124 例）であり、主な中止理由は死亡 61 例（22 例、39 例）、有害事象／心血管事象に関連する入院／臨床的に注目すべき事象 58 例（18 例、40 例）、患者の意思 31 例（13 例、18 例）、同意撤回 12 例（3 例、9 例）、試験で許容されていない治療の必要性 9 例（1 例、8 例）であった。なお、mITT において治験薬投与開始 12 カ月後以降にタファミジスを併用した患者の割合は、プラセボ群で 22.8%（46/202 例）、本薬群で 14.9%（61/409 例）であった⁴⁷⁾。

⁴²⁾ 2 回の測定のいずれかが 150 m 以上でない場合、又は 2 回の歩行距離の差が 15%以内でない場合、最初の測定から 3 週間以内に 3 回目の測定を実施する。3 回目の測定も 150 m 以上でない又は最初の 2 回のいずれかの歩行距離との差が 15%以内でない場合、当該患者は試験参加不適格となる。

⁴³⁾ ALT 若しくは AST が ULN の 3 倍超、又は総ビリルビンが ULN の 3 倍超。

⁴⁴⁾ 試験開始後にタファミジスが参加国の一部で承認されたことに伴い、タファミジスの併用を可能とする時期が治験薬投与開始 24 カ月後から 12 カ月後以降へと変更された（治験実施計画書改訂 3.0 版（2020 年 11 月 11 日付け））。

⁴⁵⁾ 無作為化時に治験責任医師が自動音声/Web 応答システムに入力した病型の内訳を示した。eCRF に基づく病型の内訳は、野生型 182 例、変異型 19 例、不明 1 例であり、変異型の ATTR-CM 患者の遺伝子型の内訳は、V122I 12 例、T60A 2 例、E89Q 1 例、その他 4 例であった。

⁴⁶⁾ 無作為化時に治験責任医師が自動音声/Web 応答システムに入力した病型の内訳を示した。eCRF に基づく病型の内訳は、野生型 371 例、変異型 37 例、不明 1 例であり、変異型の ATTR-CM 患者の遺伝子型の内訳は、V122I 23 例、T60A 3 例、その他 11 例であった。

⁴⁷⁾ 9 例で治験薬投与開始 12 カ月より前にタファミジスの投与が開始され、当該患者は治験実施計画書からの逸脱であったが、有効性の解析対象（mITT）には含めた。

有効性について、Part A の主要評価項目として 6 分間歩行距離のベースラインから治験薬投与開始 12 カ月後までの変化量、Part B の主要評価項目として治験薬投与開始 30 カ月後までの全死因死亡⁴⁸⁾、心血管事象に関連する入院頻度⁴⁹⁾、NT-proBNP のベースラインからの変化量、及び 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量から構成される階層的複合エンドポイント⁵⁰⁾を設定し、試験全体の第一種の過誤確率を制御するために各パートの主要評価項目の解析に用いる有意水準をそれぞれ 1% (両側) 及び 4% (両側) とした。また、全被験者が Part A を完了した時点で Part A の主要評価項目について群間比較を実施し、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示された場合には、当該結果に基づき承認申請を行うことを申請者は予定していた。

Part A の主要評価項目の結果は表 41 のとおりであり、本薬群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

表 41 6 分間歩行距離 (m) のベースラインから治験薬投与開始 12 カ月後までの変化量 (mITT)

	プラセボ群 (201 例)	本薬群 (406 例)
ベースライン値	352.394±93.0245 (201)	363.609±103.1888 (404)
治験薬投与開始 12 カ月後の測定値	353.474±113.5159 (160)	359.601±118.6608 (322)
ベースラインから 12 カ月後までの変化量 最小二乗平均値 [99%CI] ^a	-24.54 [-41.25, -7.83]	-26.51 [-40.38, -12.65]
プラセボ群との差 最小二乗平均値 [99%CI] ^a p 値 ^b	—	-1.97 [-18.24, 14.30] p=0.7550

平均値±標準偏差 (例数)

a: 病型 (野生型/変異型)、スクリーニング時の NT-proBNP (3000 pg/mL 以下/超)、スクリーニング時の eGFR (45 mL/min/1.73 m² 未満/以上)、投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とした MMRM (共分散構造は無構造)。治験薬投与開始後の欠測について、中止例における欠測値は Jump to Reference を仮定した多重代入法により補完され、死亡例における欠測値は死亡例と同じ群で同じ評価時期に測定されたデータの下位 5%点の値が補完された。

b: 有意水準 1% (両側)

48) 全死因死亡イベントには、死因を問わない死亡、心臓移植及び心臓補助装置の使用を含むこととされた。

49) 心血管事象に関連する入院イベントには、心血管事象関連入院 (心血管事象に関連した病的状態による急性期治療のための非選択的入院で、24 時間以上の滞在を要する入院 (又は時間が不明な場合は日付を跨ぐ入院))、及び臨床的に注目すべき事象 (非代償性心不全のために利尿薬静注療法が実施された 24 時間未満の規定外来院) を含むこととされた。

50) 治験実施計画書初版 (2020 年 12 月 15 日付け) における主要評価項目は「治験薬投与開始 30 カ月後までの全死因死亡及び心血管事象に関連する入院頻度の階層的複合エンドポイント」であったが、治験実施計画書改訂 5.0 版 (2021 年 3 月 31 日付け) で主要評価項目の構成要素として 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量が追加された。さらに、Part A の 6 分間歩行距離及び NT-proBNP の群間比較結果等の公開時点 (2021 年 12 月 27 日) 以降に、主要評価項目の構成要素として NT-proBNP のベースラインからの変化量が 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量より上位の要素として追加された (治験実施計画書改訂 6.0 版 (2022 年 6 月 16 日付け))。

Part B の主要評価項目とされた階層的複合エンドポイントについて、本薬群のプラセボ群に対する優越性が示された ($p < 0.0001$ (有意水準 4% (両側))、Finkelstein-Schoenfeld 法⁵¹⁾)。なお、各被験者の死亡又は入院が心血管事象に関連する死亡又は入院であるかについては、独立したイベント判定委員会により盲検下で判定された。

主要評価項目の各構成要素の結果は、表 42 のとおりであった。

表 42 治験薬投与開始 30 カ月後までの主要評価項目の構成要素別の結果 (mITT)

	プラセボ群 (202 例)	本薬群 (409 例)
全死因死亡 (発現割合% (発現例数))	25.7 (52)	19.3 (79)
生存例における心血管事象に関連する入院頻度 (回/年) 平均値±標準偏差 (発現例数/対象例数)	0.293±0.5751 (50/150)	0.132±0.3257 (68/330)
NT-proBNP (pg/mL)		
ベースライン値	2650.11±1899.482 (202)	2865.33±2149.639 (409)
治験薬投与開始 30 カ月後の測定値	4348.33±4758.130 (133)	2853.70±2876.953 (280)
ベースラインに対する比 調整幾何平均値 [95%CI] ^a	2.771 [2.485, 3.091]	1.465 [1.356, 1.583]
6 分間歩行距離 (m)		
ベースライン値	351.51±93.828 (202)	362.78±103.501 (407)
治験薬投与開始 30 カ月後の測定値	322.38±120.916 (121)	365.96±124.734 (269)
ベースラインからの変化量 最小二乗平均値 [95%CI] ^a	-104.29 [-119.53, -89.06]	-64.65 [-75.45, -53.86]

平均値±標準偏差 (例数)

a: 病型 (野生型/変異型)、スクリーニング時の NT-proBNP (3000 pg/mL 以下/超)、スクリーニング時の eGFR (45 mL/min/1.73 m² 未満/以上)、投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とした MMRM (共分散構造は無構造、NT-proBNP についてはスクリーニング時の NT-proBNP (3000 pg/mL 以下/超) をモデルから除いて解析した)。治験薬投与開始後の欠測について、中止例における欠測値は Jump to Reference を仮定した多重代入法により補完され、死亡例における欠測値は死亡例と同じ群で同じ評価時期に測定されたデータの下位 5%点の値が補完された。

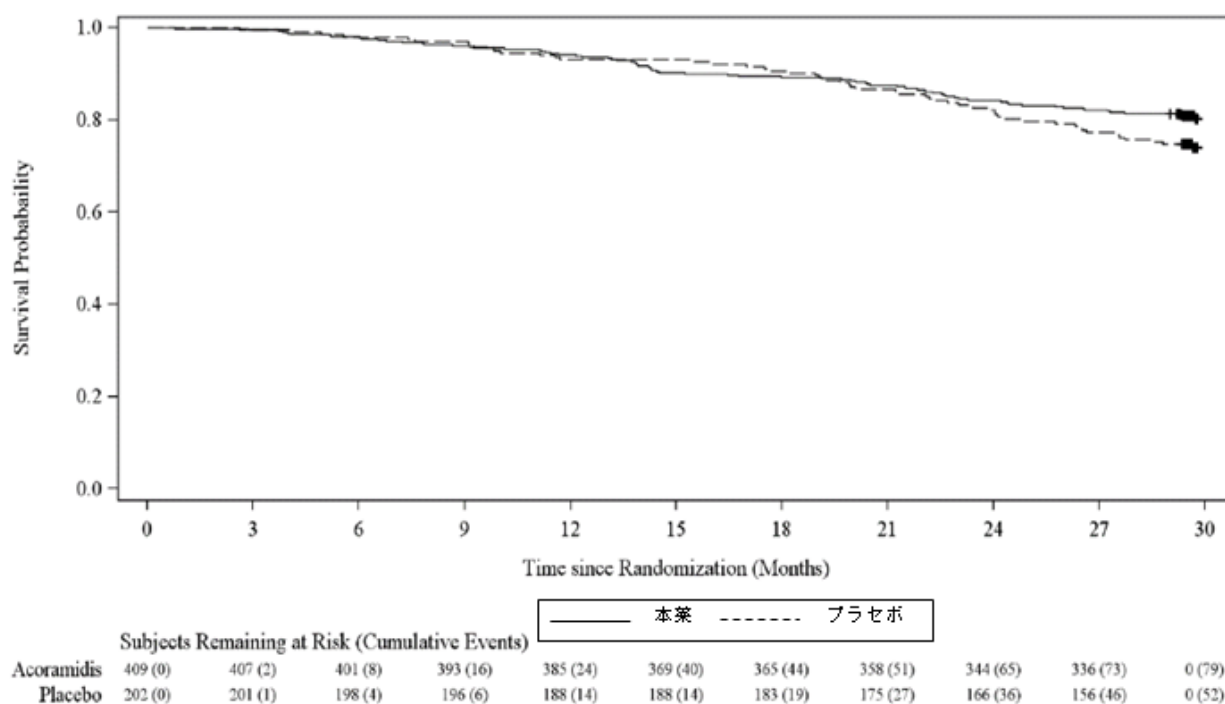
全死因死亡及び心血管事象に関連する入院の内訳は、表 43 のとおりであった。また、全死因死亡までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線は図 2 のとおりであった。

⁵¹⁾ Finkelstein-Schoenfeld 法 (Stat Med 1999; 18:1341-54) では、各被験者とその他すべての被験者との間で、「全死因死亡」、「心血管事象に関連する入院頻度」、「NT-proBNP のベースラインからの変化量」及び「6 分間歩行距離のベースラインからの変化量」について階層的な対比較が実施され、その際付与されたスコアに基づき検定が行われた。なお、NT-proBNP の対比較では被験者間のベースラインからの変化量の差が 500 pg/mL 以上の場合に勝敗をつけ、6 分間歩行距離の対比較では被験者間のベースラインからの変化量の差の有無に基づき勝敗をつけることとされた。それぞれの対比較は、病型 (野生型/変異型)、スクリーニング時の NT-proBNP (3000 pg/mL 以下/超) 及びスクリーニング時の eGFR (45 mL/min/1.73 m² 以上/未満) の層別因子とした 8 つの層別を実施される計画であったが、変異型の特定の層に該当する被験者が 5 例以下であったことから、事前の規定に基づき、変異型の被験者は 1 つの層として取り扱われた (計 5 層)。本試験のデータに Finkelstein-Schoenfeld 法を適用した際の、各階層における対比較の Tie 割合 (勝敗がつかず下位の構成要素の対比較に進んだ割合) は、全死因死亡 71.9%、心血管事象に関連する入院頻度 44.9%、NT-proBNP のベースラインからの変化量 14.7%、6 分間歩行距離のベースラインからの変化量 0.4%であった。

表 43 全死因死亡及び心血管事象に関連する入院の内訳 (mITT)

	プラセボ群 (202 例)	本薬群 (409 例)
全死因死亡	25.7 (52)	19.3 (79)
死因を問わない死亡	24.8 (50)	19.3 (79)
心血管事象に関連する死亡	20.3 (41)	14.9 (61)
心血管事象に関連しない死亡	4.5 (9)	4.4 (18)
心臓移植	0.5 (1)	0 (0)
補助心臓装置の使用	0.5 (1)	0 (0)
心血管事象に関連する入院	42.6 (86)	26.7 (109)
心血管事象関連入院	39.1 (79)	24.7 (101)
臨床的に注目すべき事象	6.4 (13)	3.9 (16)

発現割合% (発現例数)

図 2 全死因死亡までの期間
(Kaplan-Meier 曲線、mITT)

Part B の副次評価項目とされた 6 分間歩行距離及び NT-proBNP のベースラインから治験薬投与開始 30 カ月後までの変化量の結果は表 42、KCCQ-OS スコアのベースラインからの治験薬投与開始 30 カ月後までの変化量の結果は表 44 のとおりであった。

表 44 KCCQ-OS スコアのベースラインからの治験薬投与開始 30 カ月後までの変化量 (mITT)

		プラセボ群 (202 例)	本薬群 (409 例)
KCCQ-OS スコア	ベースライン値	70.48±20.651 (202)	71.73±19.369 (408)
	治験薬投与開始 30 カ月後の測定値	64.15±24.376 (136)	70.83±22.165 (289)
	ベースラインからの変化量 最小二乗平均値 [95%CI] ^a	-21.42 [-24.66, -18.18]	-11.48 [-13.79, -9.16]

平均値±標準偏差 (例数)

a: 病型 (野生型/変異型)、スクリーニング時の NT-proBNP (3000 pg/mL 以下/超)、スクリーニング時の eGFR (45 mL/min/1.73 m² 未満/以上)、投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とした MMRM (共分散構造は無構造)。治験薬投与開始後の欠測について、中止例における欠測値は Jump to Reference を仮定した多重代入法により補完され、死亡例における欠測値は死亡例と同じ群で同じ評価時期に測定されたデータの下位 5% 点の値が補完された。

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群で 10% 以上に発現した有害事象の発現状況は、表 45 のとおりであった。

表 45 有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

MedDRA PT	プラセボ群 (211 例)	本薬群 (421 例)
すべて有害事象	97.6 (206)	98.1 (413)
心不全	39.3 (83)	24.0 (101)
COVID-19	14.2 (30)	21.1 (89)
心房細動	21.8 (46)	16.6 (70)
転倒	18.5 (39)	15.9 (67)
呼吸困難	19.0 (40)	12.4 (52)
便秘	15.2 (32)	12.4 (52)
尿路感染	13.3 (28)	12.1 (51)
急性腎障害	10.4 (22)	12.4 (52)
下痢	7.6 (16)	11.6 (49)
関節痛	10.9 (23)	11.4 (48)
痛風	8.1 (17)	11.2 (47)
浮動性めまい	10.9 (23)	10.9 (46)
疲労	12.3 (26)	10.0 (42)
末梢性浮腫	11.8 (25)	7.8 (33)

発現割合% (発現例数)

死亡に至った有害事象は、プラセボ群 17.1% (36/211 例)、本薬群 14.3% (60/421 例) に認められ、いずれかの群で 1% 以上に発現した有害事象は、心不全 (プラセボ群 3.8% (8 例)、本薬群 4.3% (18 例)、以下同順)、慢性心不全 (0.9% (2 例)、1.2% (5 例))、心停止 (1.4% (3 例)、0.5% (2 例))、心腎症候群 (1.4% (3 例)、0% (0 例)) であった。死亡に至った有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、プラセボ群 64.9% (137/211 例)、本薬群 54.6% (230/421 例) に認められ、いずれかの群で 5% 以上に発現した有害事象は、心不全 (プラセボ群 18.5% (39 例)、本薬群 10.7% (45 例)、以下同順)、急性心不全 (6.6% (14 例)、5.0% (21 例))、急性腎障害 (3.8% (8 例)、5.0% (21 例))、心房細動 (7.1% (15 例)、4.5% (19 例)) であった。重篤な有害事象のうち、本薬群の急性心不全、失神・低血圧各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 8.5% (18/211 例)、本薬群 9.3% (39/421 例) に認められ、いずれかの群で 1%以上に発現した有害事象は、心不全 (プラセボ群 0.9% (2 例)、本薬群 1.2% (5 例)) であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、プラセボ群の心電図 QT 延長 1 例、本薬群の紅斑性皮疹、腹部不快感、上腹部痛、悪心、浮動性めまい・振戦、消化不良、消化不良・食欲減退、食欲減退各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 国内第Ⅲ相試験 (ALXN2060-TAC-302 試験、CTD 5.3.5.2-1、実施期間 2020 年 11 月～実施中 (2020 年 12 月 31 日データカットオフ))

日本人の野生型及び変異型の ATTR-CM 患者を対象に、本薬の有効性、安全性、PK 及び PD を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 12 施設で実施された [目標症例数: 22 例⁵²⁾]。

本試験は、最長 35 日間のスクリーニング期間、主要解析の対象期間である 30 カ月間の非盲検投与期間、本剤の日本での承認又は最長 30 カ月間のいずれか早い時期まで⁵³⁾ の継続投与期間、及び 30 日間の後観察期間から構成され、非盲検投与期間のうち治験薬投与開始から 12 カ月間が Part A、非盲検投与期間全体が Part B とされた。なお、試験計画時点では Part A の評価項目の解析は Part A 終了時に実施することとされていたが、AG10-301 試験の Part A において主要評価項目でプラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されなかったことを踏まえ、Part B 終了時に Part A の評価項目を含むすべての解析を実施することとされた。

主な選択・除外基準は、表 46 に示す内容を除き AG10-301 試験と同様とされた。

表 46 AG10-301 試験と ALXN2060-TAC-302 試験の間の主な選択・除外基準の差異

	AG10-301 試験	ALXN2060-TAC-302 試験
選択基準		
年齢範囲	18 歳以上 90 歳以下	20 歳以上 90 歳以下
ATTR-CM の確定診断の検査方法	(b) ^{99m} Tc ピロリン酸又は ^{99m} Tc ビスホスホネートシンチグラフィ (DPD 又は HMDP/HDP) により陽性像が確認され、かつ血清及び尿免疫固定法、並びに血清免疫グロブリン遊離軽鎖測定に基づき AL アミロイドーシスが除外されている。	(b) ^{99m} Tc ピロリン酸又は ^{99m} Tc ビスホスホネートシンチグラフィ (DPD 又は HMDP/HDP) により陽性像が確認され、かつ血清及び尿免疫固定法、並びに血清免疫グロブリン遊離軽鎖測定に基づき AL アミロイドーシスが除外されており、 <u>心臓以外の組織生検 (腹壁脂肪等) により TTR アミロイド沈着が確認されている。</u>
除外基準		
スクリーニング時の eGFR	スクリーニング時の eGFR が <u>15</u> mL/min/1.73 m ² 未満	スクリーニング時の eGFR が <u>30</u> mL/min/1.73 m ² 未満

用法・用量は、本薬 800 mg を 1 日 2 回経口投与することとされた。

⁵²⁾ 目標症例数は実施可能性に基づき設定された。Part B の主要評価項目である「治験薬投与開始 30 カ月後までの全死因死亡及び心血管事象に関連する入院頻度」について、AG10-301 試験の症例数設定における見積もりを用いると、AG10-301 試験の症例数 460 例、ALXN2060-TAC-302 試験の症例数 19 例とした場合、以下の基準をいずれも満たす確率は 80%以上であった。

- ・ 投与 30 カ月後の全死因死亡について、AG10-301 試験におけるハザード比、及び ALXN2060-TAC-302 試験の 301 試験のプラセボ群に対するハザード比の点推定値が 1 を下回る
- ・ 投与 30 カ月後の心血管事象に関連する入院頻度について、AG10-301 試験におけるリスク比、及び ALXN2060-TAC-302 試験の AG10-301 試験のプラセボ群に対するリスク比の点推定値が 1 を下回る

12 カ月時点における脱落を 10～15%程度考慮して目標症例数を 22 例と設定した。

⁵³⁾ 治験実施計画書改訂 5.0 版 (2023 年 9 月 11 日付け) において、継続投与期間が 24 カ月間から 30 カ月間に延長された。

併用禁止薬の規定は、タファミジスが治験薬投与開始 14 日前から試験期間を通じて禁止されたことを除き、AG10-301 試験と同様とされた。

組み入れられた 25 例（野生型 23 例、変異型 2 例⁵⁴⁾）に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 3 例であり、中止理由は同意撤回 2 例、有害事象 1 例であった。

有効性について、Part A の主要評価項目とされた 6 分間歩行距離のベースラインから治験薬投与開始 12 カ月後までの変化量は表 47 のとおりであり、最小二乗平均値の 95%CI の下限値は Part A の成功基準とされた $-60 \text{ m}^{55)}$ を上回った。

表 47 6 分間歩行距離 (m) のベースラインから治験薬投与開始 12 カ月後までの変化量 (FAS)

	全体 (25 例)
ベースライン値	399.74 ± 70.434 (25)
治験薬投与開始 12 カ月後の測定値	403.66 ± 68.741 (23)
ベースラインから 12 カ月後までの変化量 最小二乗平均値 [95%CI] ^a	-3.86 [$-22.85, 15.13$]

平均値±標準偏差 (例数)

a: ベースライン値と評価時期を固定効果とした MMRM (共分散構造は無構造、解析には 30 カ月時点までのデータを含めた)。死亡、心臓移植又は心臓補助装置の使用による欠測値は、欠測した時点と同じ評価時期に測定されたデータの下位 25%点の値が補完され、それ以外の欠測値は補完されなかった。

Part B の主要評価項目とされた治験薬投与開始 30 カ月後までの全死因死亡⁴⁸⁾ 及び心血管事象に関連する入院頻度⁴⁹⁾ は表 48 のとおりであり、治験薬投与開始 30 カ月後までの生存割合 (100%) は Part B の成功基準とされた AG10-301 試験のプラセボ群での生存割合 (74.3%) を上回った。なお、各被験者の死亡又は入院が心血管事象に関連する死亡又は入院であるかについては、独立したイベント判定委員会により盲検下で判定された。

表 48 治験薬投与開始 30 カ月後までの全死因死亡及び心血管事象に関連する入院頻度 (FAS)

	全体 (25 例)
全死因死亡 (発現割合% (発現例数))	0 (0)
生存例における心血管事象に関連する入院頻度 (回/年) [95%CI] ^a (発現例数/対象例数)	$0.1329 [0.0511, 0.3457]$ (5/25)

a: 各被験者の試験期間の対数値をオフセット項とした共変量を含まない負の二項回帰モデル

心血管事象に関連する入院の内訳は、表 49 のとおりであった。

⁵⁴⁾ 変異型の ATTR-CM 患者の遺伝子型の内訳は、V30M、その他 (D38A) 各 1 例であった。

⁵⁵⁾ タファミジスの ATTR-ACT 試験 (N Engl J Med 2018; 379: 1007-16) のプラセボ群における 6 分間歩行距離のベースラインから治験薬投与開始 12 カ月後までの変化量の平均値が -60 m であったことを参考に閾値を「 -60 m 」と設定した。

表 49 心血管事象に関連する入院の内訳 (FAS)

	全体 (25 例)
心血管事象に関連する入院	20.0 (5)
心血管事象関連入院	20.0 (5)
臨床的に注目すべき事象 発現割合% (発現例数)	0 (0)

Part B の副次評価項目及び探索的評価項目とされた 6 分間歩行距離、KCCQ-OS スコア及び NT-proBNP のベースラインから治験薬投与開始 30 カ月後までの変化量は、表 50 のとおりであった。

表 50 6 分間歩行距離、KCCQ-OS スコア及び NT-proBNP のベースラインからの
治験薬投与開始 30 カ月後までの変化量 (FAS)

	6 分間歩行距離 (m)	KCCQ-OS スコア	NT-proBNP (pg/mL)
ベースライン値	399.74±70.434 (25)	75.63±21.735 (25)	2562.0±1781.21 (25)
治験薬投与開始 30 カ月後の測定値	372.95±79.935 (22)	70.15±20.784 (22)	2434.5±1798.07 (22)
ベースラインからの変化量 最小二乗平均値 [95%CI] ^a	-36.20 [-58.54, -13.86]	-6.97 [-14.74, -0.80]	1.06 [0.88, 1.26] ^b

平均値±標準偏差 (例数)

a : ベースライン値と評価時期を固定効果とした MMRM (共分散構造は無構造)。死亡、心臓移植又は心臓補助装置の使用による欠測値は、欠測した時点と同じ評価時期に測定されたデータの下位 25%点の値が補完され、それ以外の欠測値は補完されなかった。

b : ベースラインに対する比 (調整幾何平均値 [95%CI])

安全性について、すべての有害事象及び全体の 10%以上に発現した有害事象の発現状況は、表 51 のとおりであった。

表 51 有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

MedDRA PT	全体 (25 例)
すべて有害事象	100 (25)
便秘	28.0 (7)
発熱	20.0 (5)
上咽頭炎	24.0 (6)
背部痛	20.0 (5)
COVID-19	16.0 (4)
血尿	16.0 (4)
腎機能障害	16.0 (4)
心不全	12.0 (3)
嘔吐	12.0 (3)
関節痛	12.0 (3)
発疹	12.0 (3)

発現割合% (発現例数)

死亡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、48.0% (12/25 例) に認められ、2 例以上に発現した有害事象は大腸ポリープ (8.0% (2/25 例)) であった。重篤な有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、8.0% (2/25 例：腎機能障害、薬疹各 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なかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、ATTR-CM 治療における本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。ATTR-CM は、血漿中に四量体として存在する TTR の不安定化により解離した単量体が、ミスフォールディング及び凝集することにより形成されたアミロイド線維が心筋に沈着することで発症する疾患である。ATTR-CM では、進行性の拘束型心筋症が生じた結果、心不全症状及び伝導異常による不整脈が認められ、最終的に死亡に至る。ATTR-CM に対する治療法について、心アミロイドーシス診療ガイドライン（2020 年版）において、肝移植及び薬物療法があげられているが、肝移植の予後は遺伝子型や年齢によって異なり、その適応は非常に限定的であることから、まずは薬物療法を検討することとなる。薬物療法について、本邦で ATTR-CM に対して承認されている薬剤は TTR 安定化作用を有するタファミジスのみである。本薬は、タファミジスと同一の作用機序を有するが、TTR に対する結合親和性はタファミジスよりも高いことが確認されている（J Med Chem 2018; 61: 7862-76、Proc Natl Acad Sci U S A. 2013; 110: 9992-7 等）。心不全を有する野生型又は変異型の ATTR-CM と診断された被験者を対象とした海外第Ⅲ相試験（AG10-301 試験）及び国内第Ⅲ相試験（ALXN2060-TAC-302 試験）の結果、本薬の有効性が示され、許容可能な安全性が確認されたことから、本薬は野生型及び変異型の ATTR-CM 患者に対し、タファミジスと同様の臨床的位置付けで使用されると考える。なお、AG10-301 試験では、プラセボ対照比較試験における患者の脱落を防止するため、治験薬投与開始 12 カ月後以降はタファミジスの併用が可能とされた⁴⁴⁾が、実臨床においては本薬とタファミジスの併用は想定していない。

機構は、以下のように考える。心不全を有する野生型及び変異型の ATTR-CM 患者を対象とした AG10-301 試験及び ALXN2060-TAC-302 試験の結果、本薬の有効性及び安全性が確認されたことから（「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項参照）、当該患者に対する本薬の臨床的位置付けはタファミジスと同様と考える。ATTR-CM に対する治療法のうち、肝移植の適応となる患者は限られており、薬物療法についても本邦で ATTR-CM に対して承認されている薬剤はタファミジスのみであることを踏まえると、使用可能な治療選択肢を増やすという点で本薬を医療現場に提供する意義はあると判断する。

7.R.2 海外臨床試験の利用可能性について

申請者は、本邦における本薬の開発戦略について、以下のように説明した。ATTR-CM 患者を対象とした本薬の開発は海外で先行しており、本邦における本薬の開発計画時点において海外第Ⅲ相試験（AG10-301 試験）に日本が参加することは困難であったことから、別途、国内第Ⅲ相試験（ALXN2060-TAC-302 試験）を実施し、日本人と外国人における本薬の有効性及び安全性の類似性を確認した上で、AG10-301 試験を利用し、日本人の ATTR-CM 患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価することとした。試験間の結果を比較する上で、本来は ALXN2060-TAC-302 試験にも対照群を設定し、AG10-301 試験と同一の試験デザインで実施することが適切であったが、本邦では試験計画時点において ATTR-CM に対してタファミジスが使用可能な状況であり、進行性かつ重篤で予後不良である ATTR-CM 患者を対象として長期間のプラセボ対照比較試験を実施することは患者の同意取得の観点から困難であると考えられたことから、非盲検非対照試験として ALXN2060-TAC-302 試験を実施することとした。

日本人 ATTR-CM 患者における本薬の有効性の説明に AG10-301 試験の成績を利用することの妥当性については、本薬の有効性評価に影響を及ぼし得る内因性及び外因性民族的要因、並びに AG10-301 試験及び ALXN2060-TAC-302 試験の患者背景の分布の比較結果に基づき、以下のとおり検討した。

内因性民族的要因について、ATTR-CM の病態及び発症メカニズムに国内外で明らかな違いは報告されておらず、ATTR-CM 患者に本薬を投与したときの PK 及び PD に明らかな国内外差は認められなかった（「6.R.1 本薬の PK 及び PD の国内外差について」の項参照）。外因性民族的要因について、ATTR-CM は、臨床症候・検査所見、心電図、複数の画像診断、組織生検及び遺伝子検査を組み合わせた診断に加えて、現在は、侵襲性の低い骨シンチグラフィを組み合わせた診断も可能であり、診断基準は国内外で同様である。また、ATTR-CM の治療について、国内外ともに ATTR-CM の疾患修飾薬として承認されている薬剤はタファミジスのみであり、その他の治療として心血管系の合併症に対する支持療法が行われるという治療戦略は国内外で大きな違いはない。

試験間の患者背景の分布を比較した結果は表 52 のとおりであり、AG10-301 試験と比較して ALXN2060-TAC-302 試験では、ATTR-CM の診断からの期間が短く、NYHA 心機能分類Ⅱ度の患者、タファミジスの治療歴のある患者の割合が高く、試験開始後にタファミジスを使用開始した患者はいなかったが、その他の患者背景に大きな差異は認められなかった。

表 52 AG10-301 試験 (mITT) 及び ALXN2060-TAC-302 試験 (FAS) の患者背景の分布の比較

		AG10-301 試験		ALXN2060-TAC-302 試験 (25 例)
		プラセボ群 (202 例)	本薬群 (409 例)	
年齢 (歳) ^a		76.96	77.32	76.5
BMI (kg/m ²) ^a		26.97	27.07	23.35
ATTR-CM の診断からの期間 (年) ^b		0.71 [0.0, 7.4]	0.83 [0.0, 10.1]	0.20 [0.0, 4.2]
NYHA 心機能分類	I	8.4 (17)	12.5 (51)	0 (0)
	II	77.2 (156)	70.4 (288)	96.0 (24)
	III	14.4 (29)	17.1 (70)	4.0 (1)
タファミジスの治療歴のある患者の割合		2.0 (4)	2.0 (8)	8.0 (2)
試験開始後にタファミジスを使用開始した患者の割合		22.8 (46)	14.9 (61)	—

割合% (例数)、—: 該当なし

a: 平均値、b: 中央値 [最小値, 最大値]

上記の試験間の患者背景の分布の差異が全死因死亡及び心血管事象に関連する入院頻度に及ぼす影響について、AG10-301 試験の患者背景別の部分集団解析の結果に基づき検討した (表 53)。少数例の部分集団も存在し、結果の解釈に限界があるものの、部分集団間で全死因死亡及び心血管事象に関連する入院頻度に明らかな違いは認められなかった。したがって、試験間の患者背景の違いは本薬の有効性の評価に影響を与えるものではないと考える。

以上より、AG10-301 試験の成績を利用して日本人 ATTR-CM 患者における本薬の有効性を説明することは可能と考える。

表 53 AG10-301 試験と ALXN2060-TAC-302 試験との間で差異が認められた患者背景別の
AG10-301 試験における全死因死亡及び心血管事象に関連する入院頻度 (mITT)

		中央値 ^a 未満		中央値 ^a 以上	
		プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
ATTR-CM 診断 からの期間	全死因死亡 (発現割合% (発現例数))	20.0 (22)	15.8 (31)	32.6 (30)	22.6 (48)
	生存例における心血管事象に関連する 入院頻度 (回/年) (平均値±標準偏差) (発現例数/対象例数)	0.26±0.564 (26/86)	0.11±0.314 (26/154)	0.34±0.592 (24/64)	0.15±0.336 (41/175)
タファミジスの 治療歴の有無		なし		あり	
		プラセボ群 (197 例)	本薬群 (401 例)	プラセボ群 (4 例)	本薬群 (8 例)
	全死因死亡 (発現割合% (発現例数))	25.4 (50)	19.2 (77)	25.0 (1)	25.0 (2)
	生存例における心血管事象に関連する 入院頻度 (回/年) (平均値±標準偏差) (発現例数/対象例数)	0.29±0.579 (47/147)	0.13±0.328 (68/324)	— (3/3)	0 (0/6)
試験開始後のタ ファミジス使用 開始の有無		なし		あり	
		プラセボ群 (156 例)	本薬群 (348 例)	プラセボ群 (46 例)	本薬群 (61 例)
	全死因死亡 (発現割合% (発現例数))	26.9 (42)	21.6 (75)	21.7 (10)	6.6 (4)
	生存例における心血管事象に関連する 入院頻度 (回/年) (平均値±標準偏差) (発現例数/対象例数)	0.30±0.613 (36/114)	0.14±0.335 (57/273)	0.27±0.439 (14/36)	0.11±0.278 (11/57)

—: 算出せず

a: 全死因死亡では全例における期間の中央値は 0.79 年 (中央値未満: プラセボ群 110 例、本薬群 196 例、中央値以上: プラセボ群 92 例、本薬群 212 例)、心血管事象に関連する入院頻度では生存例における期間の中央値は 0.73 年 (中央値未満: プラセボ群 107 例、本薬群 184 例、中央値以上: プラセボ群 95 例、本薬群 224 例) であった

機構は、以下のように考える。ALXN2060-TAC-302 試験の主要評価項目の構成要素とされた全死因死亡及び心血管事象に関連する入院の発現は、試験に組み入れられた集団の患者背景等の影響を受けやすいことを踏まえると、本来であれば同一試験内で無作為化された対照との比較結果に基づき有効性を評価すべきであった。しかしながら、プラセボ対照比較試験の実施可能性に関する申請者の説明及び本邦における ATTR-CM 患者数が限られており、同一試験内で群間比較に必要なイベント発現数が認められない可能性が高かったことを踏まえると、ALXN2060-TAC-302 試験を非盲検非対照試験として実施したことはやむを得ない。

また、以下の点等を踏まえると、AG10-301 試験の成績を利用して、日本人 ATTR-CM 患者における本薬の有効性を説明することは可能と判断する。

- 本薬の有効性に影響を及ぼす可能性のある内因性及び外因性民族的要因に、明確な国内外差は認められていないこと。
- AG10-301 試験と ALXN2060-TAC-302 試験に組み入れられた集団の間で一部の患者背景の分布に差異が認められたものの、AG10-301 試験において、当該差異により本薬の有効性に明らかな違いは認められていないこと。

7.R.3 有効性について

7.R.3.1 主要評価項目の妥当性について

申請者は、海外第Ⅲ相試験（AG10-301 試験）における主要評価項目及び解析計画の妥当性について、以下のように説明した。AG10-301 試験の Part A の主要評価項目は 6 分間歩行距離のベースラインから治験薬投与開始 12 カ月後までの変化量とし、Part B の主要評価項目は治験薬投与開始 30 カ月後までの全死因死亡、心血管事象に関連する入院頻度、NT-proBNP のベースラインからの変化量、及び 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量から構成される階層的複合エンドポイントとした。ATTR-CM での有効性に関する真のエンドポイントは生命予後の改善であるが、ATTR-CM は希少疾病であり、全死因死亡のみを主要評価項目として有効性の検証が可能な規模の臨床試験を実施することは困難であったことから、AG10-301 試験の治験実施計画書初版（20■年■月■日付け）では、全死因死亡に加え、臨床的に重要なイベントである心血管事象に関連する入院頻度から構成される階層的複合エンドポイントを主要評価項目とした。

AG10-301 試験の開始後に一部の参加国でタファミジスが承認されたことに伴い、試験中にタファミジスの併用を可能とする時期を治験薬投与開始 24 カ月後から 12 カ月後以降に変更した（治験実施計画書改訂 3.0 版（20■年■月■日付け））。さらに、COVID-19 感染拡大に伴い患者登録の遅れが認められたこと、及び試験期間中にタファミジスを併用する患者が想定よりも増加したことから、イベントの発現が低下することにより主要解析における検出力が低下することが予想された。しかしながら、AG10-301 試験の二重盲検投与期間は 30 カ月に固定されており、一部の患者では既に試験を完了していたこと等から、目標症例数の変更及び試験期間の延長は困難であった。そのため、主要解析における検出力を確保するため、主要評価項目について、以下のとおり、Part A の盲検解除前及び Part A の結果公開後の計 2 回の変更を行った。なお、Part A の結果公開後に実施された 2 回目の変更は、盲検下データレビュー⁵⁶⁾の結果に基づき実施した。

- 6 分間歩行距離は心不全等の運動耐容能の指標とされていることを踏まえて、主要評価項目の階層的複合エンドポイントの最下位の構成要素として 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量を追加した（治験実施計画書改訂 5.0 版（2021 年 3 月 31 日付け））。
- NT-proBNP は、心不全及び心筋症の臨床管理等において測定が推奨されているバイオマーカーであることを踏まえて、主要評価項目の階層的複合エンドポイントの構成要素の一つとして NT-proBNP のベースラインからの変化量を 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量より上位の構成要素として追加した（治験実施計画書改訂 6.0 版（2022 年 6 月 16 日付け））。

また、主要解析で用いた Finkelstein-Schoenfeld 法は、階層構造により複数の構成要素の臨床的な重要度を考慮した群間比較が可能であり、心血管事象に関連する入院頻度等に比べて全死因死亡を最も重要度が高い事象として扱うことができることから、本薬の有効性の評価方法として適切であったと考える。なお、国内第Ⅲ相試験（ALXN2060-TAC-302 試験）の Part A 及び Part B の主要評価項目は AG10-301 試験の変更前と同一の設定とし、AG10-301 試験の主要評価項目の変更は反映しなかった。

⁵⁶⁾ 試験初期にはプラセボ群の死亡割合 40%及びプラセボ群の心血管事象関連の入院頻度 0.46 回/年と想定していたが、データレビュー時には両群併合の死亡割合 20%及び両群併合の心血管事象関連の入院頻度 0.2 回/年と各事象の発現が当初の予想を大きく下回ると想定された。

機構は、AG10-301 試験において、Part A の本薬群及びプラセボ群の 6 分間歩行距離及び NT-proBNP 等の試験結果が公開（2021 年 12 月 27 日）された後に Part B の主要評価項目の 2 回目の変更がなされていることを踏まえ、当該変更の妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本試験では Part A と Part B の実施に関与するチームは独立して設定され、両チームの間での情報交換は制限されていた。NT-proBNP のベースラインからの変化量の主要評価項目への追加については、Part A の試験結果が公開された後に実施されたものの、盲検下のデータレビューに基づく変更であり、Part A の各群の NT-proBNP 及び 6 分間歩行距離の結果は考慮していない。また、Part A における各評価項目の結果解析時には、心血管事象に関連する入院頻度については盲検化を保っており、全死因死亡及び心血管事象に関連する入院頻度の複合エンドポイント並びに構成要素については非盲検下での群間比較は実施していない。なお、Part A の試験結果の公開時点で AG10-301 試験の患者登録は完了しており、2 回目の主要評価項目の変更前後で組み入れられた被験者の背景が異なるという懸念はない。したがって、この変更により試験結果にバイアスが生じた可能性は低く、試験の完全性には影響していないと考える。

機構は、以下のように考える。AG10-301 試験では、試験実施中に主要評価項目が複数回にわたり変更され、特に 2 回目の変更における NT-proBNP のベースラインからの変化量の階層的複合エンドポイントへの追加は、Part A の NT-proBNP の推移及び 6 分間歩行距離の変化量を含む試験結果を治験依頼者及びその他の関係者が知り得る状況で実施されたことから適切ではないと考える。また、治療介入による 6 分間歩行距離及び NT-proBNP のベースラインからの変化と、ATTR-CM 治療における有効性に関する真のエンドポイントである生命予後の改善との関係は現時点では明らかではないことから、Part A 及び変更後の Part B の主要評価項目はいずれも適切ではないと判断する。

一方で、以下の点を踏まえると、AG10-301 試験の成績に基づき本薬の有効性を評価することは可能と判断する。

- ATTR-CM 治療において臨床的に重要度が高いと考えられる全死因死亡及び心血管事象に関連する入院頻度については、AG10-301 試験の開始当初から主要評価項目として設定されていたこと。
- 入院及び死亡は独立したイベント判定委員会により盲検下で判定され、治験実施計画書に規定された有効性評価項目の定義に合致していることが客観的に評価されていたこと。
- Part A 完了時点の解析では、心血管事象に関連する入院頻度の情報は盲検化されており、全死因死亡及び心血管事象に関連する入院頻度の複合エンドポイントの非盲検下での群間比較はなされていないと説明されていること。
- Part A の試験結果の公開後に新たに患者は登録されておらず、これらの試験結果が公開されたことにより、患者の組入れにバイアスは生じていないこと。

以上より、本薬の有効性の評価においては主要評価項目の階層的複合エンドポイントの構成要素のうち、全死因死亡及び心血管事象に関連する入院頻度を重視して評価することとした。

7.R.3.2 有効性の評価結果について

申請者は、海外第Ⅲ相試験（AG10-301 試験）及び国内第Ⅲ相試験（ALXN2060-TAC-302 試験）における有効性の評価結果について、以下のように説明した。AG10-301 試験の Part B の主要評価項目とされた治験薬投与開始 30 カ月後までの全死因死亡、心血管事象に関連する入院頻度、NT-proBNP のベース

ラインからの変化量及び 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量から構成される階層的複合エンドポイント、並びに各構成要素の結果は表 42 のとおりであり、本薬群のプラセボ群に対する優越性が示された。Finkelstein-Schoenfeld 法に基づく解析の結果、階層的複合エンドポイントの 4 つの構成要素に基づく対比較のうち、臨床的に重要度の高い上位二つの構成要素である全死因死亡及び心血管事象に関連する入院頻度に基づく対比較で勝敗がついた割合は約 55%であった。また、全死因死亡について生存時間解析を実施した結果、プラセボ群に対する本薬群のハザード比 [95%CI]⁵⁷⁾ は 0.772 [0.542, 1.102] であり、試験計画時の想定 (ハザード比 0.7) と大きく異ならなかった。全死因死亡の内訳の多くは心血管事象に関連する死亡 (プラセボ群 : 41/52 例、本薬群 : 61/79 例) であり、心臓移植及び補助心臓装置の使用はプラセボ群の各 1 例のみであった (表 43)。AG10-301 試験において、試験開始後のタファミジスの使用の有無にかかわらず、全死因死亡の発現割合及び心血管事象に関連する入院頻度のいずれについても、プラセボ群と比較して本薬群で低い傾向が認められた (表 53)。以上より、AG10-301 試験において ATTR-CM に対する本薬の有効性は示されたと考える。

ALXN2060-TAC-302 試験の Part B の主要評価項目とされた治験薬投与開始 30 カ月後までの全死因死亡及び心血管事象に関連する入院頻度の結果は表 48 のとおりであり、治験薬投与開始 30 カ月後までの生存割合 (100%) は成功基準とされた AG10-301 試験のプラセボ群での生存割合 (74.3%) を上回り、AG10-301 試験の本薬群と同様にプラセボ群の生存割合を上回った。ALXN2060-TAC-302 試験の患者集団における心血管事象に関連する入院頻度及び副次評価項目の結果についても、AG10-301 試験の本薬群と概ね類似していた。また、事後的な補足的解析として傾向スコアマッチング解析を実施し、ATTR-CM の予後に影響を及ぼすと考えられる患者背景因子の影響を調整した上で ALXN2060-TAC-302 試験と AG10-301 試験のプラセボ群を比較した結果 (表 54)、全死因死亡の発現割合及び心血管事象に関連する入院頻度は、いずれも AG10-301 試験のプラセボ群と比較して ALXN2060-TAC-302 試験の患者集団で低かった。なお、ALXN2060-TAC-302 試験における全死因死亡の発現リスクが AG10-301 試験のプラセボ群と同様に、治験薬投与開始後 30 カ月間までの全死因死亡の発現割合が 24.8%であったと仮定した場合、ALXN2060-TAC-302 試験の症例規模において全死因死亡の発現件数が 0 件となる確率は 0.08%と推定された。

表 54 傾向スコアマッチング解析の結果 (mITT)

	AG10-301 試験の プラセボ群 (50 例)	ALXN2060-TAC-302 試験 (25 例)
全死因死亡 (発現割合% (発現例数)) ^a	24.0 (12)	0 (0)
生存例における心血管事象に関連する入院頻度 (回/年) ^a (平均値±標準偏差) (発現例数/対象例数)	0.61±0.784 (21/39)	0.13±0.299 (5/25)

a : ベースライン時の共変量として、年齢、性別、BMI、NYHA 心機能分類 (I/II 度/III 度)、病型 (野生型/変異型)、NT-proBNP、6 分間歩行距離を選択し、傾向スコアを算出した。マッチング比 1 : 2 の結果を示す。

以上より、AG10-301 試験の結果の利用可能性に係る検討結果に加えて、AG10-301 試験と ALXN2060-TAC-302 試験の結果の類似性が確認されたことを踏まえると、日本人 ATTR-CM 患者においても本薬の有効性は期待できると考える。

⁵⁷⁾ 投与群、ベースライン時の 6 分間歩行距離を因子として、病型 (野生型/変異型)、スクリーニング時の NT-proBNP (3000 pg/mL 以下/超)、スクリーニング時の eGFR (45 mL/min/1.73 m² 未満/以上) を層とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより推定

機構は、以下のように考える。AG10-301 試験の Part B において、主要評価項目について本薬のプラセボに対する優越性が示されたことに加え、主要評価項目の結果には臨床的に重要度の高い上位の構成要素である全死因死亡及び心血管事象に関連する入院頻度の結果が大きく反映されており、2 つの構成要素それぞれについて、試験計画時の想定と大きく異なることなく、本薬群でプラセボ群を下回る結果が示されたことから、ATTR-CM 患者に対する本薬の有効性は示されたと判断する。日本人 ATTR-CM 患者を対象とした ALXN2060-TAC-302 試験について、患者数が限られており、AG10-301 試験の成績との比較には限界があるものの、臨床的に重要度の高い上位の構成要素の結果は AG10-301 試験の本薬群と同様であったこと、国内外で内因性及び外因性民族的要因に大きな違いは認められていないこと（「7.R.2 海外臨床試験の利用可能性について」の項参照）等を踏まえると、AG10-301 試験及び ALXN2060-TAC-302 試験の結果に基づき、日本人 ATTR-CM 患者においても本薬の有効性は期待できると判断する。NYHA 心機能分類に基づく重症度別の有効性については、「7.R.3.3 心不全の重症度別の有効性について」の項で、ATTR-CM の病型別の有効性については、「7.R.3.4 ATTR-CM の病型別の有効性について」の項で検討する。

7.R.3.3 心不全の重症度別の有効性について

申請者は、心不全の重症度（NYHA 心機能分類）が本薬の有効性に及ぼす影響について、以下のように説明した。海外第Ⅲ相試験（AG10-301 試験）における主要評価項目の構成要素のうち、全死因死亡及び心血管事象に関連する入院頻度に関するベースラインの NYHA 心機能分類別の結果は表 55 のとおりであり、ベースラインの NYHA 心機能分類がⅠ/Ⅱ度の部分集団では、全死因死亡の発現割合及び心血管事象に関連する入院頻度はプラセボ群と比較して本薬群で低かった。一方で、NYHA 心機能分類Ⅲ度の部分集団では、全死因死亡の発現割合はプラセボ群と比較して本薬群で低かったものの、ハザード比の点推定値は 1 を上回った。また、生存例における心血管事象に関連する入院頻度の平均値はプラセボ群と比較して本薬群で高かった。全死因死亡の発現割合のハザード比の点推定値が 1 を上回ったことについて、AG10-301 試験に組み入れられた NYHA 心機能分類Ⅲ度の患者数は限られており、必ずしも本薬投与による死亡割合の増加を示唆する結果ではないと考える。生存例における心血管事象に関連する入院頻度がプラセボ群と比較して高かったことについては、本薬投与により生存割合が改善することで、重症な状態での観察期間が長くなったことを反映している可能性があり、死亡例を含む全症例における心血管事象に関連する入院頻度はプラセボ群と比較して本薬群で低かったことも踏まえると、本薬投与により心血管事象に関連する入院頻度の増加を示唆するものではないと考える。

以上に加え、NYHA 心機能分類別の TTR 安定化率⁵⁾に明確な違いが認められていないこと（表 56）も踏まえると、NYHA 心機能分類Ⅲ度の ATTR-CM 患者においても本薬の有効性は期待できると考える。

表 55 AG10-301 試験における NYHA 心機能分類別の
治験薬投与開始 30 カ月後までの全死因死亡及び心血管事象に関連する入院頻度 (mITT)

		I / II 度		III 度	
		プラセボ群 (173 例)	本薬群 (339 例)	プラセボ群 (29 例)	本薬群 (70 例)
全死因死亡	% (発現例数)	24.3 (42)	17.4 (59)	34.5 (10)	28.6 (20)
	ハザード比 [95%CI] ^a	0.695 [0.466, 1.036]		1.145 [0.515, 2.546]	
生存例における心血管事象に関連する入院頻度 (回/年) (平均値±標準偏差) (発現例数/対象例数)		0.31±0.574 (47/131)	0.12±0.297 (55/280)	0.18±0.586 (3/19)	0.21±0.449 (13/50)
全症例における心血管事象に関連する入院頻度 (回/年) (平均値±標準偏差) (発現例数)		0.51±0.856 (74)	0.25±0.677 (87)	0.75±1.107 (12)	0.47±1.044 (22)

a : 投与群、ベースライン時の 6 分間歩行距離、ベースライン時の NYHA 心機能分類 (I / II 度 / III 度)、ベースラインの NYHA 心機能分類とベースライン時の 6 分間歩行距離の交互作用を因子として、病型 (野生型 / 変異型)、スクリーニング時の NT-proBNP (3000 pg/mL 以下 / 超)、スクリーニング時の eGFR (45 mL/min/1.73 m² 未満 / 以上) を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル

表 56 AG10-301 試験における NYHA 心機能分類別の TTR 安定化率 (%) (mITT)

	I / II 度		III 度	
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
投与 28 日目 (投与前)	-2.20 [-85.74, 39.99] (41)	96.44 [12.51, 374.27] (93)	-2.33 [-38.20, 50.19] (8)	98.44 [4.34, 269.17] (17)
投与 12 カ月目 (投与前)	3.32 [-363.82, 50.33] (34)	95.84 [-10.05, 166.85] (71)	10.72 [-53.09, 46.44] (5)	93.23 [60.88, 162.43] (12)
投与 30 カ月目 (投与前)	9.19 [-455.67, 87.84] (27)	98.29 [29.72, 194.49] (70)	-19.98, 63.79 ^a (2)	96.90 [95.26, 121.59] (11)

中央値 [最小値, 最大値] (例数)

a : 個別値

機構は、以下のように考える。部分集団解析に基づく検討には限界があるが、当該解析結果を踏まえると、NYHA 心機能分類 I / II 度の患者集団に対する本薬の有効性は期待できる。一方で、NYHA 心機能分類 III 度の部分集団については、生存例における心血管事象に関連する入院頻度の平均値はプラセボ群と比較して本薬群で高い傾向が示された。しかしながら、AG10-301 試験に組み入れられた NYHA 心機能分類 III 度の患者数が限られており、検討には限界があること、死亡例を含む全症例における心血管事象に関連する入院頻度はプラセボ群と比較して本薬群で低かったこと、本薬の TTR 安定化作用は心不全の重症度によらず確認されたことも考慮すると、当該集団においても本薬の有効性は一定程度期待できると考える。ただし、AG10-301 試験の部分集団解析の結果に加え、以下の点も考慮すると、NYHA 心機能分類 III 度の患者では、NYHA 心機能分類 I / II 度の患者より相対的に本薬の有効性が低い可能性があること、並びに本薬の作用機序及び臨床試験成績を十分に理解し、本薬投与の要否を判断する必要があることについて、注意喚起することが適切と判断する。

- TTR 四量体を安定化させることで、アミロイド線維の心筋への沈着を抑制するという本薬の作用機序を考慮すると、心不全の重症度 (NYHA 心機能分類) の高い、疾患が進行した患者においては、本薬の有効性が十分に発揮されない可能性が想定されること。
- 本薬と同様の作用機序を有するタファミジスにおいても、NYHA 心機能分類 I / II 度の患者と比較して NYHA 心機能分類 III 度の患者では有効性が劣る傾向が認められていること。

NYHA 心機能分類Ⅳ度の患者は AG10-301 試験及び ALXN2060-TAC-302 試験の対象とされておらず、本薬の有効性及び安全性は不明であるが、有効性がより限定的となることが想定される。しかしながら、ATTR-CM が進行性の疾患で治療選択肢が本薬と同一の作用機序のタファミジスのみであること、本薬投与中に心不全が進行又は軽快する患者が想定されることを踏まえると、有効性及び安全性は確立していないことを注意喚起した上で、NYHA 心機能分類Ⅳ度の患者を本薬の投与対象とすることは可能と判断する。

以上の判断の妥当性については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.4 ATTR-CM の病型別の有効性について

申請者は、ATTR-CM の病型が本薬の有効性に及ぼす影響について、以下のように説明した。海外第Ⅲ相試験（AG10-301 試験）における Part B の主要評価項目の構成要素のうち、全死因死亡及び心血管事象に関連する入院頻度に関する病型別の結果は、表 57 のとおりであった。野生型及び変異型いずれの部分集団においても、全死因死亡及び心血管事象に関連する入院頻度について、プラセボ群と比較して本薬群で良好な結果が認められたことから、野生型及び変異型のいずれの ATTR-CM 患者においても本薬の有効性が期待できると考える。

表 57 AG10-301 試験における治験薬投与開始 30 カ月後までの
病型別の全死因死亡及び心血管事象に関連する入院頻度 (mITT)

	野生型		変異型	
	プラセボ群 (182 例)	本薬群 (370 例)	プラセボ群 (20 例)	本薬群 (39 例)
全死因死亡（発現割合%（発現例数））	22.5 (41)	18.4 (68)	55.0 (11)	28.2 (11)
生存例における心血管事象に関連する入院頻度 (回/年) (平均値±標準偏差)（発現例数/対象例数）	0.28±0.567 (46/141)	0.13±0.322 (61/302)	0.52±0.687 (4/9)	0.16±0.366 (7/28)

機構は、申請者の説明を踏まえると、ATTR-CM の病型によらず、本薬の有効性が期待できると判断する。

7.R.4 安全性について

機構は、国内外の臨床試験での有害事象の発現状況及び以下の検討結果から、「7.R.3 有効性について」の項で認められた本薬の有効性を踏まえると、ATTR-CM 患者における本薬の安全性は臨床的に許容可能と判断する。

7.R.4.1 臨床試験における有害事象の発現状況について

申請者は、本薬の臨床試験における有害事象の発現状況について、以下のように説明した。海外第Ⅲ相試験（AG10-301 試験）及び国内第Ⅲ相試験（ALXN2060-TAC-302 試験）における安全性の概要は表 58 のとおりであり、有害事象の発現割合は AG10-301 試験の投与群間で概ね同様であった。AG10-301 試験においてプラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象は COVID-19(プラセボ群 14.2%、本薬群 21.1%)であったが、いずれの発現症例においても治験薬との因果関係は否定された。また、AG10-301 試験の本薬群と ALXN2060-TAC-302 試験の患者集団の安全性プロファイルに大きな違いは認められず、日本人患者で特定のリスクが増大する傾向は認められなかった。

表 58 AG10-301 試験及び ALXN2060-TAC-302 試験における有害事象の発現状況
(安全性解析対象集団)

	AG10-301 試験		ALXN2060-TAC-302 試験 (25 例)
	プラセボ群 (211 例)	本薬群 (421 例)	
すべての有害事象	97.6 (206)	98.1 (413)	100 (25)
重篤な有害事象	64.9 (137)	54.6 (230)	48.0 (12)
死亡に至った有害事象	17.1 (36)	14.3 (60)	0 (0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	8.5 (18)	9.3 (39)	8.0 (2)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象 発現割合% (例数)	5.2 (11)	11.9 (50)	12.0 (3)

機構は、申請者の説明を踏まえると、本薬の臨床試験において投与群間及び国内外で臨床的に問題となるほどの有害事象の発現状況の違いは認められていないと判断するが、本薬の臨床試験での発現状況及び作用機序に基づき注目した有害事象の発現状況等については、次項以降で引き続き検討する。

7.R.4.2 腎機能障害について

海外第Ⅲ相試験 (AG10-301 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (ALXN2060-TAC-302 試験) において本薬との因果関係が否定できない有害事象として腎機能障害が複数例で認められたことから、機構は、本薬投与により腎機能障害が生じる又は腎機能障害を悪化させる可能性がないか説明するよう求めた。

申請者は、本薬による腎機能への影響について、以下のように説明した。AG10-301 試験における治験薬投与後の eGFR のベースラインからの変化量の推移は、表 59 のとおりであった。プラセボ群では投与 30 カ月目にかけて徐々に低下していく傾向が認められた一方で、本薬群では投与 28 日目に低下し、その低下は投与 30 カ月目まで維持された。また、本薬投与後の eGFR の低下傾向は ALXN2060-TAC-302 試験でも認められた (ベースライン値は $82.47 \pm 23.134 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、投与 14 日目及び投与 30 カ月目の eGFR のベースラインからの変化量はそれぞれ $-13.71 \pm 7.283 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 及び $-19.61 \pm 12.294 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)。なお、本薬投与による eGFR の低下については、AG10-201 試験の成績 (表 60) から、本薬の投与終了後に回復傾向にあることが確認されている。

表 59 AG10-301 試験における治験薬投与後の
eGFR のベースラインからの変化量の推移 (mL/min/1.73 m^2) (安全性解析対象集団)

	プラセボ群	本薬群
ベースライン値	61.0 ± 18.67 (211)	60.9 ± 18.16 (421)
ベースラインからの変化量		
投与 28 日目	-0.7 ± 7.28 (193)	-8.2 ± 9.39 (378)
投与 3 カ月目	-1.5 ± 7.93 (194)	-7.1 ± 8.85 (372)
投与 6 カ月目	-2.5 ± 9.57 (180)	-7.4 ± 9.51 (340)
投与 9 カ月目	-2.7 ± 9.20 (171)	-7.5 ± 10.72 (332)
投与 12 カ月目	-3.2 ± 10.06 (175)	-7.8 ± 10.81 (343)
投与 15 カ月目	-4.3 ± 10.28 (170)	-8.3 ± 10.96 (323)
投与 18 カ月目	-4.5 ± 10.52 (165)	-7.9 ± 10.50 (310)
投与 21 カ月目	-6.1 ± 11.19 (159)	-8.7 ± 11.89 (301)
投与 24 カ月目	-6.4 ± 12.32 (145)	-9.5 ± 11.30 (299)
投与 27 カ月目	-6.5 ± 13.46 (133)	-8.6 ± 11.64 (287)
投与 30 カ月目	-6.6 ± 14.14 (138)	-8.4 ± 11.74 (293)

平均値 $\pm$ 標準偏差 (例数)

表 60 AG10-201 試験における治験薬投与後及び投与終了後の
eGFR のベースラインからの変化量の推移 (mL/min/1.73 m²) (安全性解析対象集団)

	プラセボ群	本薬群	
		400 mg 群	800 mg 群
ベースライン値	62.22±15.403 (17)	54.28±13.474 (16)	58.83±15.665 (16)
ベースラインからの変化量			
投与 14 日目	-0.08±7.930 (17)	-2.66±7.271 (16)	-4.56±5.194 (16)
投与 28 日目	4.66±9.320 (17)	-2.80±5.571 (16)	-6.31±7.628 (16)
投与終了7～14日後	-0.48±10.192 (17)	-1.88±9.696 (16)	-0.79±8.823 (15)

平均値±標準偏差 (例数)

AG10-301 試験及び ALXN2060-TAC-302 試験における腎機能障害関連の有害事象⁵⁸⁾の発現割合は、AG10-301 試験のプラセボ群で 33.6% (71/211 例)、本薬群で 36.3% (153/421 例)、ALXN2060-TAC-302 試験で 32.0% (8/25 例) であった。死亡に至った腎機能障害関連の有害事象は、AG10-301 試験のプラセボ群で 0.5% (1 例：末期腎疾患)、本薬群で 0.5% (2 例：慢性腎臓病、末期腎疾患各 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た。ALXN2060-TAC-302 試験では死亡に至った腎機能障害関連の有害事象は認められなかった。重篤な腎機能障害関連の有害事象は、AG10-301 試験のプラセボ群で 7.6% (16 例：急性腎障害 6 例、血液量増加症 3 例、中毒性腎症 2 例、急性腎障害・血液量増加症 2 例、心膜炎、低ナトリウム血症、末期腎疾患各 1 例)、本薬群で 7.1% (30 例：急性腎障害 18 例、慢性腎臓病、血中クレアチニン増加各 2 例、血液量増加症・急性腎障害・末期腎疾患、腎前性腎不全・腎機能障害・血液量増加症、急性腎障害・腎機能障害・正色素性正球性貧血、急性腎障害・血液量増加症、腎機能障害、高カリウム血症、低カルシウム血症、中毒性腎症各 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た。ALXN2060-TAC-302 試験では、重篤な腎機能障害関連の有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った腎機能障害関連の有害事象は、AG10-301 試験のプラセボ群では認められず、本薬群で 1.2% (5 例：急性腎障害 2 例、慢性腎臓病、末期腎疾患、低カルシウム血症各 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、死亡に至った腎機能障害関連の有害事象を発現した 2 例 (慢性腎臓病、末期腎疾患各 1 例) を除き回復した。ALXN2060-TAC-302 試験では投与中止に至った腎機能障害関連の有害事象が 4.0% (1 例：腎機能障害) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかったが、治験薬の投与中止により回復した。治験薬との因果関係が否定できない腎機能障害関連の有害事象は、AG10-301 試験のプラセボ群で 0.9% (2 例：腎不全、蛋白尿各 1 例)、本薬群で 1.7% (7 例：血中クレアチニン増加 3 例、尿中アルブミン／クレアチニン比増加、腎機能障害各 2 例)、ALXN2060-TAC-302 試験で 8.0% (2 例：腎機能障害 2 例) に認められたが、AG10-301 試験のプラセボ群で認められた重度の蛋白尿を除き、いずれも重症度は軽度若しくは中等度又は CTCAE Grade 1 若しくは 2 であり、患者の基礎疾患、併存疾患及び高齢等に関連した腎機能の悪化の可能性があると考えられた。

腎機能障害患者における安全性について、AG10-301 試験における腎機能別の有害事象の発現状況は、表 61 のとおりであり、腎機能障害関連の有害事象を含め、有害事象の発現割合が eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 未満の集団で 45 mL/min/1.73 m² 以上の集団より明らかに高くなる傾向は認められなかった。なお、ALXN2060-TAC-302 試験では、eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 未満の患者は結果的に組み入れられなかった。

⁵⁸⁾ MedDRA SMQ「急性腎不全」〔広義〕及び MedDRA SMQ「慢性腎臓病」〔広義〕

表 61 AG10-301 試験におけるベースラインの腎機能別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	eGFR 45 mL/min/1.73 m ² 未満		eGFR 45 mL/min/1.73 m ² 以上	
	プラセボ群 (46 例)	本薬群 (90 例)	プラセボ群 (165 例)	本薬群 (331 例)
すべての有害事象	100 (46)	97.8 (88)	97.0 (160)	98.2 (325)
重篤な有害事象	73.9 (34)	67.8 (61)	62.4 (103)	51.1 (169)
死亡に至った有害事象	28.3 (13)	23.3 (21)	13.9 (23)	11.8 (39)
治験薬の投与中止に至った有害事象	10.9 (5)	13.3 (12)	7.9 (13)	8.2 (27)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	6.5 (3)	13.3 (12)	4.8 (8)	11.5 (38)

発現割合% (例数)

以上より、本薬投与により投与後比較的早期から eGFR の低下が認められたものの、当該低下は本薬投与終了後に回復傾向がみられたこと、及び腎機能障害関連の有害事象の発現状況を踏まえると、現時点で本薬投与と腎機能障害を関連付ける根拠は認められていないことから、添付文書において本薬投与による eGFR の低下について注意喚起する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。本薬投与により eGFR が低下する傾向が示されたものの、臨床試験における腎機能障害関連の有害事象の発現状況、並びに本薬投与後及び投与終了後の eGFR の推移を踏まえると、本薬投与により临床上重要な腎機能障害が生じる可能性は低いと判断する。ただし、本薬投与後に認められた eGFR 低下の程度を踏まえると、本薬の投与開始早期から eGFR が低下することがあり、投与後は腎機能を定期的に検査する必要がある旨を添付文書において注意喚起することが適切と判断する。以上の判断の妥当性については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4.3 本薬の作用機序から想定される有害事象について

申請者は、本薬の作用機序である TTR 四量体の安定化作用から想定される有害事象の発現状況について、以下のように説明した。TTR は、T₄ を輸送又は貯蔵する機能、インスリン分泌促進作用、及びレチノール-レチノール結合タンパク質複合体を輸送する機能を有することが報告されていることから、海外第Ⅲ相試験（AG10-301 試験）及び国内第Ⅲ相試験（ALXN2060-TAC-302 試験）における甲状腺機能、血糖値、並びに眼及び皮膚に関連する有害事象の発現状況について検討した。

① 甲状腺機能への影響について

甲状腺機能障害関連の有害事象⁵⁹⁾ の発現割合は、AG10-301 試験のプラセボ群で 3.8% (7/211 例)、本薬群で 4.5% (18/421 例)、ALXN2060-TAC-302 試験で 4.0% (1/25 例) であり、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。死亡に至った有害事象及び治験薬の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、AG10-301 試験の本薬群 1 例（中等度の甲状腺機能低下症）に認められ、治験薬の投与中止に至らず回復し、治験薬との因果関係は否定された。以上より、本薬の甲状腺機能への影響は示唆されなかったことから、甲状腺機能障害関連の有害事象に関する注意喚起は不要と考える。

⁵⁹⁾ MedDRA SMQ「甲状腺機能障害」〔広義〕

② 血糖値への影響について

本薬投与による血糖値への影響について、高血糖／糖尿病の発症関連の有害事象⁶⁰⁾及び低血糖関連の有害事象⁶¹⁾の発現状況を検討した。AG10-301 試験及び ALXN2060-TAC-302 試験における高血糖／糖尿病発症関連の有害事象の発現割合は、AG10-301 試験のプラセボ群で 6.6% (14/211 例)、本薬群で 3.8% (16/421 例)、ALXN2060-TAC-302 試験で 4.0% (1/25 例) であった。低血糖関連の有害事象の発現割合は、AG10-301 試験のプラセボ群で 0.9% (2/211 例)、本薬群で 1.2% (5/421 例) であり、ALXN2060-TAC-302 試験では認められなかった。高血糖／糖尿病発症関連の有害事象及び低血糖関連の有害事象いずれについても、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。また、認められた有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。以上より、一部の患者に血糖値の変動に関連する有害事象が認められたものの、安全性上問題となる影響は認められなかったことから、血糖値への影響に関する注意喚起は不要と考える。

③ 眼障害及び皮膚障害について

本薬の投与により血清レチノール結合タンパク質値の低下が認められたことから、レチノールの輸送の低下に伴う眼障害及び皮膚障害に関連する有害事象の発現が想定される。AG10-301 試験及び ALXN2060-TAC-302 試験における眼障害関連の有害事象⁶²⁾の発現割合は、AG10-301 試験のプラセボ群で 12.3% (26/211 例)、本薬群で 10.9% (46/421 例)、ALXN2060-TAC-302 試験で 16.0% (4/25 例) であった。死亡に至った有害事象及び治験薬の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 AG10-301 試験のプラセボ群で 0.9% (2/211 例：結膜出血、網膜動脈閉塞各 1 例)、本薬群で 0.2% (1/421 例：黄斑円孔) に認められ、本薬群の黄斑円孔については治験薬の投与は継続されたまま回復し、治験薬との因果関係は否定された。

皮膚障害関連の有害事象⁶³⁾の発現割合は、AG10-301 試験のプラセボ群で 25.1% (53/211 例)、本薬群で 25.7% (108/421 例)、ALXN2060-TAC-302 試験で 28.0% (7/25 例) であった。死亡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、AG10-301 試験の本薬群 1.2% (5/421 例：皮脂欠乏性湿疹・老人性紫斑、血管浮腫、薬疹、皮膚潰瘍、毛細血管拡張症各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬の投与は継続され、治験薬との因果関係は否定され、皮膚潰瘍を除き回復した。治験薬の投与中止に至った有害事象は、AG10-301 試験の本薬群 0.2% (1/421 例：紅斑性皮疹)、ALXN2060-TAC-302 試験の 4.0% (1/25 例：薬疹) に認められたが、治験薬の投与中止により回復した。

以上より、血清レチノール結合タンパク質の低下が認められたものの、臨床的に懸念される眼障害関連及び皮膚障害関連の有害事象は認められなかったことから、これらの有害事象に関する注意喚起は不要と考える。

機構は、本薬の作用機序から想定される上記①～③の有害事象について、現時点で本薬を投与する際に注意喚起を要する安全性の懸念は認められていないと判断する。

⁶⁰⁾ MedDRA SMQ「高血糖／糖尿病発症」〔狭義〕

⁶¹⁾ MedDRA SMQ「低血糖」〔狭義〕、MedDRA PT「血中ブドウ糖異常」、MedDRA PT「血中ブドウ糖変動」

⁶²⁾ MedDRA SOC「眼障害」

⁶³⁾ MedDRA SOC「皮膚および皮下組織障害」

7.R.5 投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明した。海外第Ⅲ相試験（AG10-301 試験）及び国内第Ⅲ相試験（ALXN2060-TAC-302 試験）の結果、当該試験の対象患者において本薬の有効性及び安全性が確認された。本薬の投与に際しては、上記の臨床試験と同様に心不全を有するトランスサイレチン型心アミロイドーシスと診断されている患者を選択することが重要であると考ええる。また、AG10-301 試験及び ALXN2060-TAC-302 試験のいずれにおいても、結果的に肝移植後の患者は組み入れられなかったものの、肝移植後も沈着していたアミロイド上に野生型 TTR がさらに沈着することで ATTR-CM が進行し得ると考えられており（Biochem Biophys Res Commun 2000; 274: 702-6）、本薬の作用機序を踏まえると肝移植後の患者にも本薬の有効性は期待できると考えることから、当該患者を本薬の投与対象とすることは可能と考える。

以上より、添付文書の臨床成績の項に AG10-301 試験及び ALXN2060-TAC-302 試験の対象とされた患者の詳細について記載し、効能・効果に関連する注意の項で、トランスサイレチン型心アミロイドーシスによる心不全を有する患者に使用する旨、及び臨床成績の項の内容を熟知し、臨床試験の選択基準等を十分理解した上で、適応患者の選択を行う旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び遺伝性）」と設定することが適切と判断した。

機構は、以下のように考える。本薬の投与対象は、本邦の心アミロイドーシス診療ガイドラインに基づき、ATTR-CM と確定診断されていることに加え、心アミロイドーシスに起因すると考えられる心不全所見を有する患者である。「7.R.3 有効性について」の項での検討を踏まえ、NYHA 心機能分類Ⅲ度以上の心不全を有する患者も投与対象とすること、及び病型によらず本薬の投与対象とすることは可能と判断するが、NYHA 心機能分類Ⅲ度及びⅣ度の患者に対しては、「7.R.3.3 心不全の重症度別の有効性について」の項に提示した注意喚起を行う必要がある。また、申請者の説明を踏まえると、肝移植後の患者も本薬の投与対象とすることは可能と判断するが、臨床試験成績はなく本薬の有効性及び安全性が確立していないことについても添付文書において情報提供する必要がある。以上より、本薬の効能・効果、及び効能・効果に関連する注意は、以下のとおりとすることが適切と考えるが、以上の判断の妥当性については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

[効能・効果]

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）

[効能・効果に関連する注意]

- 本剤の適用にあたっては、最新のガイドラインを参照し、トランスサイレチンアミロイドーシスの診断が確定していることを確認すること。
- 本剤は、トランスサイレチン型心アミロイドーシスによる心不全を有する患者に使用すること。また、「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験の選択基準等を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- NYHA 心機能分類Ⅲ度の患者では、NYHA 心機能分類Ⅰ・Ⅱ度の患者より相対的に本剤の有効性が低い可能性があるため、本剤の作用機序、及び臨床試験で示唆された NYHA 心機能分類と有効性の関係を十分に理解し、患者の状態を考慮した上で、本剤投与の可否を判断すること。
- NYHA 心機能分類Ⅳ度の患者における有効性及び安全性は確立していない。
- 肝移植後の患者における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.6 用法・用量について

機構は、海外第Ⅲ相試験（AG10-301 試験）及び国内第Ⅲ相試験（ALXN2060-TAC-302 試験）の検討用法・用量は PK 及び PD の観点からの検討結果に基づき設定され（「6.R.2 申請用法・用量の妥当性について」の項参照）、当該用法・用量で実施した AG10-301 試験及び ALXN2060-TAC-302 試験において有効性及び安全性が確認されたこと（「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項参照）を踏まえると、本薬の用法・用量は、AG10-301 試験及び ALXN2060-TAC-302 試験と同一の本薬 800 mg を 1 日 2 回経口投与とすることは妥当と判断する。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

本申請において、申請者は市販直後調査以外の追加の医薬品安全性監視活動を計画していない。機構は、本剤の製造販売後の検討事項について、下記の点を考慮すると、現時点では市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動による情報収集に加えて製造販売後調査で検討すべき事項は認められないことから、本剤の製造販売後調査は行わず、市販直後調査及び通常の安全性監視活動を行うとした申請者の方針は妥当と判断する。

- 本邦において ATTR-CM を効能・効果とする TTR 安定化剤が既に承認されており、その使用実績から TTR 安定化剤の安全性プロファイルに明確な懸念は示されていないこと。
- 本剤の安全性について、国内外の第Ⅲ相試験（AG10-301 試験及び ALXN2060-TAC-302 試験）等における有害事象の発現状況等から、eGFR の低下を除いて既承認の TTR 安定化剤と比較して新たな懸念は示されておらず、本剤投与後にみられる eGFR の低下に関しても定期的な検査により管理可能であること（「7.R.4 安全性について」の項参照）。

ただし、本剤の製造販売後に新たに検討すべき事項が確認された場合には、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の実施を速やかに検討する必要があると考える。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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 5.3.5.2-1）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心アミロイドーシス（野生型及び変異型）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。また、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。本品目は、トランスサイレチン型心アミロ

(修正反映版)

イドーシス（野生型及び変異型）におけ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
と考える。また、機構は、有効性、本剤の投与対象、添付文書における注意喚起の内容、及び製造販
売後の検討事項等については、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 7 年 2 月 13 日

申請品目

[販 売 名]	ビヨントラ錠 400 mg
[一 般 名]	アコラミジス塩酸塩
[申 請 者]	アレクシオンファーマ合同会社
[申請年月日]	令和 6 年 4 月 17 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本薬の臨床的位置付け、海外臨床試験の利用可能性、有効性、投与対象及び効能・効果、用法・用量並びに製造販売後の検討事項に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

1.1 安全性について

審査報告 (1) の「7.R.4.1 臨床試験における有害事象の発現状況について」の項に記載した本薬の臨床試験において投与群間及び国内外で臨床的に問題となるほどの有害事象の発現状況の違いは認められていないとの機構の判断、並びに「7.R.4.3 本薬の作用機序から想定される有害事象について」の項に記載した本薬の作用機序から想定される有害事象について、現時点で本薬を投与する際に注意喚起を要する安全性の懸念は認められていないとの機構の判断は、専門委員に支持された。

また、本薬投与による腎機能障害のリスクについて、追加提出された海外第Ⅲ相試験 (AG10-301 試験) におけるベースラインの腎機能 (eGFR 45 mL/min/1.73 m² 未満/以上) 別の eGFR のベースラインからの変化量の推移 (表 62) 及び腎機能障害関連の有害事象⁵⁸⁾ の発現状況 (表 63) を踏まえ、以下のとおり検討した。

表 62 AG10-301 試験における治験薬投与後のベースライン腎機能別の
eGFR のベースラインからの変化量の推移 (mL/min/1.73 m²) (安全性解析対象集団)

	eGFR 45 mL/min/1.73 m ² 未満		eGFR 45 mL/min/1.73 m ² 以上	
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
ベースライン値	36.3±6.59 (46)	37.4±6.37 (90)	67.9±14.69 (165)	67.3±14.71 (331)
ベースラインからの変化量				
投与 28 日目	0.8±5.96 (43)	-5.7±7.18 (82)	-1.2±7.58 (150)	-8.8±9.83 (296)
投与 3 カ月目	0.5±6.36 (42)	-3.6±7.17 (77)	-2.0±8.24 (152)	-8.0±9.03 (295)
投与 6 カ月目	0.9±7.82 (36)	-3.2±6.68 (65)	-3.4±9.80 (144)	-8.3±9.82 (275)
投与 9 カ月目	0.5±8.86 (38)	-2.4±7.68 (61)	-3.7±9.12 (133)	-8.7±10.99 (271)
投与 12 カ月目	1.6±9.61 (36)	-2.5±7.31 (68)	-4.4±9.84 (139)	-9.1±11.14 (275)
投与 15 カ月目	0.7±7.91 (36)	-3.1±7.25 (59)	-5.7±10.44 (134)	-9.4±11.32 (264)
投与 18 カ月目	1.7±9.01 (34)	-3.4±7.56 (60)	-6.1±10.31 (131)	-9.0±10.83 (250)
投与 21 カ月目	0.4±10.45 (30)	-4.4±7.86 (56)	-7.6±10.85 (129)	-9.6±12.44 (245)
投与 24 カ月目	1.6±10.01 (27)	-5.4±6.37 (52)	-8.2±12.12 (118)	-10.4±11.92 (247)
投与 27 カ月目	1.6±11.08 (25)	-4.3±7.26 (48)	-8.4±13.30 (108)	-9.5±12.17 (239)
投与 30 カ月目	2.5±12.60 (25)	-4.4±8.86 (50)	-8.6±13.71 (113)	-9.3±12.10 (243)

平均値±標準偏差 (例数)

表 63 AG10-301 試験におけるベースラインの腎機能別の
腎機能障害関連の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	eGFR 45 mL/min/1.73 m ² 未満		eGFR 45 mL/min/1.73 m ² 以上	
	プラセボ群 (46 例)	本薬群 (90 例)	プラセボ群 (165 例)	本薬群 (331 例)
すべての有害事象	43.5 (20)	56.7 (51)	30.9 (51)	30.8 (102)
重篤な有害事象	8.7 (4)	20.0 (18)	7.3 (12)	3.6 (12)
死亡に至った有害事象	0 (0)	1.1 (1)	0.6 (1)	0.3 (1)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0)	3.3 (3)	0 (0)	0.6 (2)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象 発現割合% (例数)	2.2 (1)	1.1 (1)	0.6 (1)	1.8 (6)

eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 未満の集団の本薬群では、投与 28 日目に eGFR の低下が認められたものの、その低下の程度は eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 以上の集団の本薬群より小さく、その後投与 12 カ月目にかけて回復する傾向が認められた。また、eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 未満の集団の本薬群では、重篤な腎機能障害関連の有害事象の発現割合がプラセボ群や eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 以上の集団の本薬群と比較して高い傾向が認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

以上のベースラインの腎機能別の腎機能障害関連の有害事象の発現状況、及び eGFR の推移を踏まえると、重度の腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与は許容され则认为るが、以下の点を考慮し、重度の腎機能障害を有する患者に本薬を投与する場合には、腎機能障害の悪化に注意する必要がある旨を添付文書において注意喚起することが適切と判断する。

- 本薬投与により eGFR が低下する機序は明らかにされていないこと。
- AG10-301 試験では eGFR が 15 mL/min/1.73 m² 未満の患者は除外されており、eGFR が 15～30 mL/min/1.73 m² の患者への投与経験が限られていること。

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.4.2 腎機能障害について」の項に記載した本薬投与後は腎機能を定期的に検査する必要がある旨を添付文書において注意喚起することが適切との機構の判断、及び上記の機構の判断は、いずれも専門委員に支持された。

1.2 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での議論等を踏まえ、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64に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表65に示す追加の医薬品安全性監視活動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64 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	・CYP2C8、CYP2C9 又は OATP1B1 の基質との薬物相互作用	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表65 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動及び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	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査	・市販直後調査による情報提供

2. 審査報告(1)の修正事項

審査報告(2)作成時に、審査報告(1)を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
26	表33	- 外国人患者(AG10-301 試験) $C_{min,ss}$ (ng/mL) <u>2807 ± 1180</u> $C_{max,ss}$ (ng/mL) <u>15388 ± 2197</u> AUC_{ss} (ng・h/mL) <u>57202 ± 15679</u> - 日本人患者(ALXN2060-TAC-302 試験) $C_{min,ss}$ (ng/mL) <u>2660 ± 1432</u> $C_{max,ss}$ (ng/mL) <u>15837 ± 1642</u> AUC_{ss} (ng・h/mL) <u>55876 ± 18793</u>	- 外国人患者(AG10-301 試験) $C_{min,ss}$ (ng/mL) <u>2821 ± 1175</u> $C_{max,ss}$ (ng/mL) <u>15438 ± 2206</u> AUC_{ss} (ng・h/mL) <u>57416 ± 15579</u> - 日本人患者(ALXN2060-TAC-302 試験) $C_{min,ss}$ (ng/mL) <u>2638 ± 1429</u> $C_{max,ss}$ (ng/mL) <u>15768 ± 1650</u> AUC_{ss} (ng・h/mL) <u>55486 ± 18761</u>

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下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。また、本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は8年と判断する。

[効能・効果]

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)

[用法・用量]

通常、成人にはアコラミジス塩酸塩として 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
A→B	Apical-to-basolateral	頂端膜側から基底膜側
A/G 比	Albumin/globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
AL	Amyloid light-chain	免疫グロブリン軽鎖
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
ATTR-CM	Transthyretin amyloid cardiomyopathy	トランスサイレチン型心アミロイドーシス
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{ss}	—	定常状態における AUC
AUC _{tau}	—	投与間隔における AUC
AUC _{0-t}	—	投与後 0 時間から最終測定時間までの AUC
AUC _{0-12h}	—	投与後 0 時間から 12 時間までの AUC
AUC _{0-24h}	—	投与後 0 時間から 24 時間までの AUC
AUC _{0-48h}	—	投与後 0 時間から 48 時間までの AUC
AUC _{0-∞}	—	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
B→A	Basolateral-to-apical	基底膜側から頂端膜側
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BMI	Body mass index	体格指数
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CCK-8	Cholecystokinin octapeptide	コレシストキニンオクタペプチド
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{max,ss}	Maximum plasma concentration at steady state	定常状態における C _{max}
C _{min,ss}	Minimum plasma concentration at steady state	定常状態における血漿中トラフ濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total body clearance	全身クリアランス
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CrCL	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CTCAE	Common terminology criteria for adverse event	有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DPD	3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid	3,3-ジホスホノ-1,2-プロパノジカルボン酸
D1	Zero-order absorption duration	0 次吸収時間
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過速度
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団

FITC	Fluorescein isothiocyanate	フルオレセインイソチオシアネート
FPE	Fluorescent probe exclusion	蛍光プローブ排除
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
PE	polyethylene	ポリエチレン
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎臓
HEPES	4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid	4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸
hERG	Human ether-à-go-go related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HMDP/HDP	Hydroxymethylene diphosphonate	ヒドロキシメチレンジホスホン酸
HMG-CoA	Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A	ヒドロキシメチルグルタリル-補酵素 A
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
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について」(平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号)
ICH Q3A ガイドライン	—	「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号) 及び「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」の一部改定について」(平成 18 年 12 月 4 日付け薬食審査発第 1204001 号)
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	Intent-to-treat	—
K _a	First-order absorption rate constant	1 次吸収速度定数
K _{app}	Apparent dissociation constant	見かけの解離定数
KCCQ-OS	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary	—
K _d	Dissociation constant	解離定数
K _i	Concentration of the inhibitor that yields 50% of the maximum inactivation rate	最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害剤の濃度
k _{inact}	Maximum inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
k _{on}	Dissociation rate constant	結合速度定数
k _{off}	Association rate constant	解離速度定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
PE	polyethylene	ポリエチレン
Lys	Lysine	リジン
MAD	Multiple ascending dose	反復漸増投与
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MDCK	Madin-Darby canine kidney	イヌ腎臓尿細管上皮由来
mITT	Modified intent-to-treat	—
MMRM	Mixed models repeated measures	反復測定混合効果モデル
MPP ⁺	1-Methyl-4-phenylpyridinium	1-メチル-4-フェニルピリジニウム

mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴イメージング
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide	3- (4,5-ジメチルチアゾール-2-イル) -2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	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
NT-proBNP	N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フ ラグメント
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
NZW	New Zealand White	—
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P _{app}	Apparent permeability coefficient	見かけの膜透過係数
PCTFE	Polychlorotrifluoroethylene	ポリクロロトリフルオロエチレン
PD	Pharmacodynamic	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred terms	基本語
PTP	Press through pack	—
PVC	Polyvinyl chloride	ポリ塩化ビニル
Q/F	Apparent inter-compartment clearance	見かけのコンパートメント間のクリアラン ス
QTc	Corrected QT interval	補正された QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法により補正された QT 間隔
RH	Relative humidity	相対湿度
SD	Sprague-Dawley	—
Ser	Serine	セリン
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
t _{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TTR	Transthyretin	トランスサイレチン
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
T ₄	Thyroxine	サイロキシン
UGT	Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
UV-A	Ultraviolet A	紫外線 A 波
UV-B	Ultraviolet B	紫外線 B 波
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrophotometry	紫外可視吸光度測定法
V _{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
V _c /F	Apparent central volume of distribution	見かけの中心コンパートメントの分布容積
V _p /F	Apparent peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの見かけの分布容積
WB	Western blot	ウェスタンブロット
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
タファミジス	—	タファミジスメグルミン及びタファミジス

(修正反映版)

本剤	—	ビヨントラ錠 400 mg
本薬	—	アコラミジス塩酸塩