アコラミジス塩酸塩

ビヨントラ錠 400mg

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容についての責任はアレクシオンファーマ合同会社にあります。
当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的に本資料を利用することは出来ません。

アレクシオンファーマ合同会社

TABLE OF CONTENTS

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2
1 起原又は発見の経緯 2
2 開発の経緯 2
2.1 今回の製造販売承認申請での臨床試験 2
2.2 規制当局とのやりとり 2
2.3 申請効能・効果以外での開発 3

LIST OF FIGURES

Figure 1: 開発の経緯図 4

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1 起原又は発見の経緯

アコラミジス塩酸塩（以下、アコラミジス）は、BridgeBio 社の子会社である Eidos Therapeutics, Inc.（以下、Eidos 社）が創成した経口の低分子トランスサイレチン（TTR）安定化薬であり、現在トランスサイレチン型心アミロイドーシス（ATTR-CM）患者（野生型及び変異型）の治療薬として臨床開発が進められている。アコラミジスの詳細な起原又は発見の経緯（製品開発の根拠）は M2.5 項に示す。

2 開発の経緯

アコラミジスは、現在世界で Eidos 社が ATTR-CM の治療薬として開発中である。一方、本邦では、アレクシオンファーマ合同会社（以下、アレクシオン社）が Eidos 社から本邦でのアコラミジスの開発及び販売に関する独占的ライセンスを取得し、ATTR-CM の治療薬として開発している（アレクシオン社での開発コード：ALXN2060、Eidos 社での開発コード：AG10）。

アコラミジスの製剤開発の経緯は M2.3 項、非臨床に関する開発の経緯は M2.4 項、臨床に関する開発の経緯は M2.5 項に示すとともに、アコラミジスの開発の経緯図（今回の製造販売承認申請で使用した試験）を Figure 1 に示す。

2.1 今回の製造販売承認申請での臨床試験

今回の製造販売承認申請（本申請）でのアコラミジスの臨床試験には完了済又は実施中の 10 試験が含まれ、その内訳は健康被験者を対象とした海外第 1 相試験 7 試験（AG10-001 試験、AG10-003 試験、AG10-004 試験、AG10-005 試験、AG10-007 試験、AG10-008 試験、ALXN2060-HV-101 試験）並びに ATTR-CM 患者を対象とした海外第 2 相試験 1 試験（AG10-201 試験）、海外第 3 相試験 1 試験（AG10-301 試験［以下、海外 301 試験］）及び国内第 3 相試験 1 試験（ALXN2060-TAC-302 試験［以下、国内 302 試験］）である。

海外 301 試験は 2019 年 4 月に開始され、すべての患者が二重盲検投与期（治験薬投与開始後 30 ヵ月間：Month 30）を完了（2023 年 5 月）後に主解析を実施した結果、アコラミジスの良好な有効性及び安全性が示された。

国内 302 試験は 2020 年 11 月に開始され、すべての患者が治療期（Month 30）を完了（2023 年 11 月）した時点で主解析を実施した結果、日本人 ATTR-CM 患者集団でも海外 301 試験と同様の良好な有効性及び安全性が確認された。なお、当該試験では、継続投与期が継続中である。

上述した海外 301 試験の結果を踏まえ、Eidos 社は米国で 2023 年 12 月 5 日に、欧州で 2024 年 1 月 [redacted] 日に新薬承認申請を行っている。また、本邦では海外 301 試験及び国内 302 試験の 2 試験を主要な試験と位置付けて製造販売承認申請を行うこととした。

2.2 規制当局とのやりとり

本邦での ATTR-CM 患者を対象とするアコラミジスの開発計画に際し、[redacted]及び[redacted]、並びに[redacted]を確認するため、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との[redacted]相談（#[redacted]）を実施した。その後、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]相談（#[redacted]）、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日[redacted]相談（[redacted]:#[redacted]）、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]相談（#[redacted]）、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]相談（[redacted]

[redacted]：#[redacted]）を実施し、最終的には海外 301 試験の主解析データ及び国内 302 試験の予備的データが得られたことを受け、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（[redacted]：#[redacted]）に[redacted]相談を実施した。その結果、[redacted]及び[redacted]に対する合意を得た。

2.3　申請効能・効果以外での開発

現在、ATTR-CM 以外の疾患に対するアコラミジスの臨床試験は行われていない。

なお、Eidos 社は遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス（遺伝性トランスサイレチン型心アミロイドーシス［ATTRv-CM］又は遺伝性トランスサイレチン型アミロイドポリニューロパチー［ATTRv-PN］）を発症する可能性のある病原性 TTR 変異体の無症候性キャリアを対象とした国際共同第 3 相試験（AG10-501 試験）を計画しており、本邦からも 20[redacted] 年中に当該試験に参加予定である。

Figure 1: 開発の経緯図

試験項目	試験内容	地域	
安定性	原薬	海外	[redacted]
	製剤	海外	
薬理		海外	
薬物動態		海外	
毒性		海外	

開発相	試験（実施地域）	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
第 1 相	AG10-001[a]（海外）	8	2						
	AG10-003[a]（海外）	[redacted]							
	AG10-004[a]（海外）								
	AG10-005[a]（海外）								
	AG10-007[a]（海外）								
	AG10-008[a]（海外）								
	ALXN2060-HV-101[b]（海外）					7 8			
第 2 相	AG10-201[a]（海外）		5 8						
第 3 相	AG10-301[a]（海外）			4		(M12) 10		(M30) 5	
	ALXN2060-TAC-302[b]（国内）				11			(M30) 11	継続中

[a] Eidos 社が実施
[b] アレクシオン社が実施

TABLE OF CONTENTS

1.6 外国における使用状況等に関する資料 2
1 外国における使用状況 2
2 企業中核データシート 2
3 外国における添付文書 2

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1　外国における使用状況

アコラミジス塩酸塩（ALXN2060、AG10）は、Eidos 社が創製した、トランスサイレチン型心アミロイドーシスを対象とする新規の TTR 安定化薬である。2025 年 1 月末現在、Table 1 に示す国・地域において製造販売承認を申請し、米国では 2024 年 11 月 22 日に承認を得た。

Table 1:　承認申請中の国・地域

国・地域	承認申請年月日
欧州	2024 年 1 月 ■ 日
米国	2023 年 12 月 5 日

2　企業中核データシート

企業中核データシートは作成していない。

3　外国における添付文書

米国の添付文書を添付する。EU の添付文書は審査中である。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use ATTRUBY safely and effectively. See full prescribing information for ATTRUBY.

ATTRUBY™ (acoramidis) tablets, for oral administration,
Initial U.S. Approval: 2024

----------INDICATIONS AND USAGE----------
ATTRUBY is a transthyretin stabilizer indicated for the treatment of the cardiomyopathy of wild-type or variant transthyretin-mediated amyloidosis (ATTR-CM) in adults to reduce cardiovascular death and cardiovascular-related hospitalization. (1, 2.1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
The recommended dosage of ATTRUBY is 712 mg orally twice daily. (2.1)

-------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Tablets: 356 mg acoramidis (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
None. (4)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact BridgeBio Pharma Inc. at 1-844-550-2246 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Issued: 11/2024

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

---

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

ATTRUBY is indicated for the treatment of the cardiomyopathy of wild-type or variant transthyretin-mediated amyloidosis (ATTR-CM) in adults to reduce cardiovascular death and cardiovascular-related hospitalization.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

The recommended dosage of ATTRUBY is 712 mg orally twice daily (with or without food). Swallow tablets whole; do not cut, crush, or chew.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

ATTRUBY is available as 356 mg acoramidis, white, film-coated, oval tablets, printed with the BridgeBio company logo followed by “ACOR” in black ink on one side.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety data reflect the exposure of 421 participants with ATTR-CM to ATTRUBY 712 mg (administered as two 356 mg tablets) administered orally twice daily in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 30 months fixed treatment duration. The median duration of exposure to ATTRUBY in the safety population was 29 months. There was a higher frequency of gastrointestinal (GI) adverse reactions such as diarrhea 11.6% versus 7.6% and upper abdominal pain 5.5% versus 1.4% in the ATTRUBY versus placebo group, respectively. The majority of these GI adverse reactions were categorized as mild and resolved without drug discontinuation.

A similar proportion of ATTRUBY-treated and placebo-treated participants discontinued study drug because of an adverse event (9.3% and 8.5%, respectively).

Laboratory Tests

Increase in Serum Creatinine and Decrease in eGFR

Initiation of ATTRUBY causes an increase in serum creatinine and decrease in eGFR which generally occurs within 4 weeks of starting therapy and stabilizes. In a trial of adults with ATTR-CM, a mean increase in serum creatinine of 0.2 and 0.0 mg/dL and a mean decrease in eGFR of 8.2 and 0.7 mL/min/1.73 m^2 was observed in the ATTRUBY and placebo groups, respectively, at Day 28. The changes in serum creatinine and eGFR were reversible after treatment discontinuation.

7 DRUG INTERACTIONS

UDP-glucuronosyltransferases (UGT) Inducers and Strong CYP3A Inducers

Acoramidis is metabolized by UGT enzyme-mediated glucuronidation. Concomitant use of UGT inducers can potentially decrease acoramidis exposure. While acoramidis is not metabolized by CYP3A, strong CYP3A inducers can also induce UGT enzymes. Avoid concomitant use of ATTRUBY with UGT inducers and strong CYP3A inducers.

Sensitive Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) substrates

Acoramidis inhibits CYP2C9 and may result in an increase in CYP2C9 substrate concentrations when these drugs are co administered. Consider more frequent monitoring of patients for evidence of increased exposure (for example, signs of exposure related toxicity) when ATTRUBY is co administered with sensitive CYP2C9 substrates.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Available data with acoramidis use in pregnant women are insufficient to establish a drug associated risk of major birth defects, miscarriage or other adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproductive studies in rats and rabbits, no embryofetal abnormalities were observed at exposures up to 34 times and 13 times the clinical exposure at the maximum recommended human dose, respectively (*see Data*).

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defects, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Report pregnancies to the BridgeBio reporting line at 1-844-550-2246.

Data

Animal Data

In pregnant rats, oral administration of acoramidis (0, 50, 350, and 1,000 mg/kg/day) throughout organogenesis did not result in any adverse effects on embryofetal development at up to 1,000 mg/kg/day, approximately 34 times the clinical exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) based on AUC.

In pregnant rabbits, oral administration of acoramidis (0, 25, 75, and 200 mg/kg/day) throughout organogenesis resulted in increased pre-implantation loss at 200 mg/kg/day, a dose that caused maternal toxicity (26% reduced body weight gain). No embryofetal abnormalities were observed at 200 mg/kg/day, approximately 13 times the clinical exposure at the MRHD based on AUC.

In a pre- and postnatal developmental toxicity study, pregnant rats received oral administration of acoramidis at doses of 0, 50, 350, or 1,000 mg/kg/day throughout pregnancy and lactation (Gestation Day 6 to Lactation Day 20). Maternal death, body weight reduction, and decreased number of females with live born pups (due to increase in resorbed litters) were observed at 1,000 mg/kg/day, approximately 43 times the clinical exposure at the MRHD based on AUC. Decreased body weight gain from the neonatal period to weaning and learning deficits were observed in the offspring of dams given 1,000 mg/kg/day. No adverse effects on pre- and postnatal development were observed at 350 mg/kg/day, approximately 18 times the clinical exposure at the MRHD based on AUC.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no available data on the presence of acoramidis in either human or animal milk or the effects of the drug on the breastfed infant or maternal milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ATTRUBY and any potential adverse effects on the breastfed child from ATTRUBY or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of ATTRUBY have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

No dosage adjustment is required for elderly patients (≥65 years) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Of the total number of participants randomized in the clinical study (n=632), 97% were 65 years and over, with a median age of 78 years.

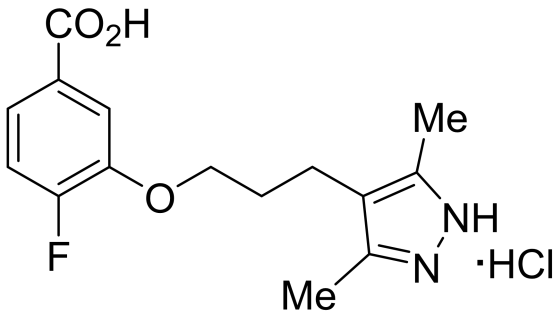
10 OVERDOSAGE

There is no clinical experience with overdose. In case of suspected overdose, treatment should be symptomatic and supportive.

11 DESCRIPTION

ATTRUBY contains 356 mg acoramidis equivalent to 400 mg acoramidis HCl.

Acoramidis HCl is a transthyretin stabilizer. The chemical name of acoramidis HCl is 3-[3-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)propoxy]-4-fluorobenzoic acid hydrochloride. The molecular formula is $C_{15}H_{18}FN_2O_3Cl$, and the molecular weight is 328.77 g/mol. The structural formula is:



Acoramidis HCl is a white to tan solid. The solubility of acoramidis is ≥ 12 micrograms/mL from pH 1.2 to 6.8 in aqueous media.

ATTRUBY is supplied as a white, film-coated, oval tablet, contains 356 mg acoramidis, printed with the BridgeBio company logo followed by "ACOR" in black ink on one side.

The inactive ingredients are croscarmellose sodium, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, and silicon dioxide. The film coating and printing ink contain black iron oxide, glyceryl monocaprylocaprate, hypromellose, polyvinyl alcohol, propylene glycol, talc, titanium dioxide, and vinyl alcohol graft copolymer.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Acoramidis is a selective stabilizer of transthyretin (TTR). Acoramidis binds TTR at thyroxine binding sites and slows dissociation of the TTR tetramer into its constituent monomers, the rate-limiting step in amyloidogenesis.

12.2 Pharmacodynamics

TTR Stabilization

Changes in serum TTR level or in vitro TTR stabilization assays were utilized as pharmacodynamic markers of TTR stabilization. Increases in mean serum TTR levels were observed by Day 28 in ATTR-CM patients treated with ATTRUBY. Near-complete in vitro TTR stabilization was observed as early as Day 28 and through completion of a 30-month study of patients with ATTR-CM (wild-type and variant) treated with the recommended dosage *[see Clinical Studies (14)]*.

Free thyroxine

ATTRUBY may decrease serum concentrations of free thyroxine without an accompanying change in thyroid stimulating hormone (TSH). A reduction in free thyroxine values has been observed with transthyretin stabilizers probably due to reduced thyroxine binding to or displacement from transthyretin (TTR).

NT-proBNP and Troponin I

In a clinical study of ATTRUBY in patients with ATTR-CM, at Month 30, the increase in N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide [NT-proBNP] and troponin I was lower with ATTRUBY versus placebo. The increase in NT-proBNP at Month 30 for ATTRUBY was about half that of placebo *[see Clinical Studies (14)]*.

Cardiac Electrophysiology

At approximately 1.2 times the steady state peak plasma concentrations (C_{max}) at the recommended dose, ATTRUBY does not prolong the QTc interval to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

The systemic exposures (C_{max} and AUC) increase in a less than dose proportional manner following single and multiple doses of acoramidis. Over the dose range from 89 mg twice daily to 712 mg twice daily, AUC increases only 130%. Acoramidis steady state is achieved by 4 days with approximately 1.3-fold accumulation at the approved recommended dosage. At steady state, a dose of 712 mg twice daily results in a mean (SD) C_{max} of 13700 (6090) ng/mL and $AUC_{0\text{-}12h}$ of 47200 (10300) ng.h/mL.

Absorption

The time to C_{max} of acoramidis (T_{max}) is approximately 1 hour following oral administration.

Effect of Food

No clinically significant differences in acoramidis pharmacokinetics were observed following administration of a high-fat meal (800-1000 total calories, ≥ 50% fat).

Distribution

The apparent steady-state volume of distribution for acoramidis is 654 liters. Acoramidis is 96% bound to human plasma proteins in vitro. Acoramidis primarily binds to TTR.

Elimination
The effective half-life of acoramidis is approximately 6 hours with a steady state apparent clearance of 16 L/hr.

Metabolism
Acoramidis is primarily metabolized by glucuronidation via UGT1A9, UGT1A1 and UGT2B7. Acoramidis-β-D-glucuronide (Acoramidis-AG) is the predominant metabolite of acoramidis (8% of total circulating drug related moieties).

Acoramidis-AG is approximately 1/3 as pharmacologically active compared with acoramidis, has a low potential for covalent binding, and does not contribute to pharmacological activity.

Excretion
After a single oral dose of radiolabeled acoramidis 712 mg to healthy adult subjects, approximately 32% of the dose radioactivity was recovered in feces (15% unchanged), and approximately 68% was recovered in urine (<10% unchanged).

Specific Populations
No clinically significant differences in the pharmacokinetics of acoramidis were observed based on age, race/ethnicity (including Japanese and non-Japanese), sex, or renal impairment. The effect of hepatic impairment (Child Pugh A, B, or C) on acoramidis pharmacokinetics is unknown.

Drug Interaction Studies
Clinical Studies

Following the administration of acoramidis (712 mg, BID) in a clinical study in healthy adult volunteers, there was not a clinically significant increase in exposure to the organic anion transporter-1 (OAT1) substrate (adefovir) and to OAT3 substrate (oseltamivir carboxylate).

Concomitant diuretic use in patients does not affect steady-state plasma acoramidis concentrations.

In Vitro Studies

Cytochrome P450 Enzymes:

Acoramidis is a time-dependent inhibitor of CYP2C9, but does not inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, or CYP3A4/5. Acoramidis does not induce CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A4.

UDP-Glucuronosyl Transferase (UGT):
Acoramidis is a substrate of multiple UGT enzymes including UGT1A9, UGT1A1, and UGT2B7.

Transporter Systems:
Acoramidis is a substrate for OAT1 and breast cancer resistance protein (BCRP).
Acoramidis inhibits OAT1 and OAT3, but does not inhibit MATE1, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, BCRP, P-gp, or BSEP.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

There was no evidence of increased incidence of neoplasia in a 2-year carcinogenicity study in male rats

dosed up to 50 mg/kg and in female rats dosed up to 350 mg/kg, which provided exposures approximately equivalent to and 11 times the AUC at the maximum recommended human dose (MRHD), respectively. There was no evidence of an increased incidence of neoplasia in transgenic (Tg.rasH2) mice following repeated daily administration for 26 weeks at daily doses up to 300 mg/kg.

Mutagenesis

There was no evidence of mutagenicity or clastogenicity for acoramidis in an Ames assay or in vivo rat micronucleus and alkaline comet assay.

Impairment of Fertility

In a male and female fertility study, rats were orally administered acoramidis at 0, 50, 350, and 1,000 mg/kg/day. Male rats were given acoramidis prior to and during cohabitation for a total of up to 52 days. Female rats were given acoramidis prior to and during cohabitation until implantation of the embryo (Gestational Day 7) for a total of up to 34 days. There were no effects on fertility, reproductive performance, or mating behavior in male or female rats at doses up to 1,000 mg/kg/day, approximately 38-times the AUC at the MRHD.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of ATTRUBY was demonstrated in a multicenter, international, randomized, double-blind, placebo-controlled study in 611 adult patients with wild-type or variant (hereditary or *de novo*) ATTR-CM (NCT03860935).

Participants were randomized (2:1) to receive ATTRUBY 712 mg (n=409) or placebo (n=202) twice daily for 30 months. Treatment assignment was stratified by type of ATTR-CM [variant (ATTRv-CM) or wild-type (ATTRwt-CM)], NT-proBNP level, and estimated glomerular filtration rate (eGFR). The mean age of study participants was 77 years, 90.8% were male, 87.9% were White, 4.7% Black or African American, 2.1% Asian, 5.3% race other, 19% had a history of permanent pacemaker and 58% had a history of atrial fibrillation. No significant imbalance in baseline characteristics was observed between the two treatment groups.

Participants were permitted to initiate open-label tafamidis after 12 months in the study. A total of 107 participants received tafamidis: 61 (14.9%) in the ATTRUBY arm and 46 (22.8%) in the placebo arm. The median time to initiation of tafamidis for these 107 participants was 17 months.

The primary composite endpoint included all-cause mortality (ACM) and cumulative frequency of cardiovascular-related hospitalizations (CVH) over 30 months, analyzed hierarchically using the stratified Finkelstein-Schoenfeld (F-S) test. The F-S test demonstrated a statistically significant reduction (p=0.018) in ACM and cumulative frequency of CVH in the ATTRUBY arm versus the placebo arm. All-cause mortality was reported in 19% and 26% of participants in the ATTRUBY and placebo groups, respectively. The majority (79%) of the deaths were cardiovascular. CVH was reported in 27% and 43% of participants in the ATTRUBY and placebo groups, respectively. The mean number of CVH events was 0.3 vs 0.6 per year. The majority (59%) of CVH were heart failure hospitalizations reported in 13% and 26% of the participants in the ATTRUBY and placebo groups, respectively.

The treatment effect of ATTRUBY on functional capacity and health status was assessed by the 6MWD and the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary score (KCCQ-OS) respectively. At month 30, the LS mean difference (95% CI) in change from baseline in 6MWD was 40 [21, 58] meters ($p < 0.0001$) and change from baseline in KCCQ-OS was 10 [6, 14] points ($p < 0.0001$) (Figure 1 and Figure 2).

Figure 1 - 6MWD Change from Baseline

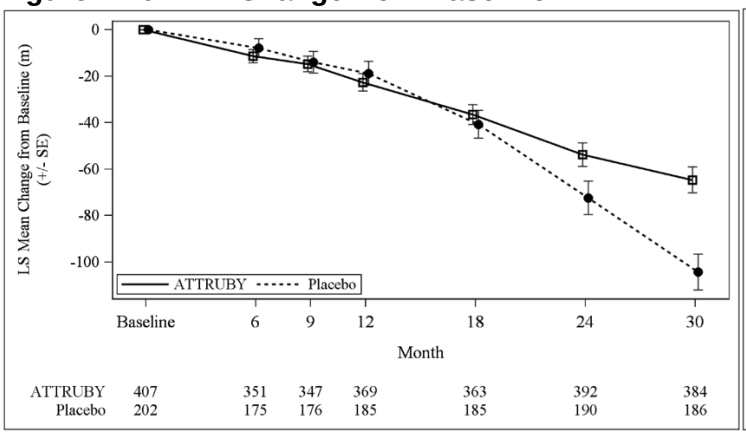
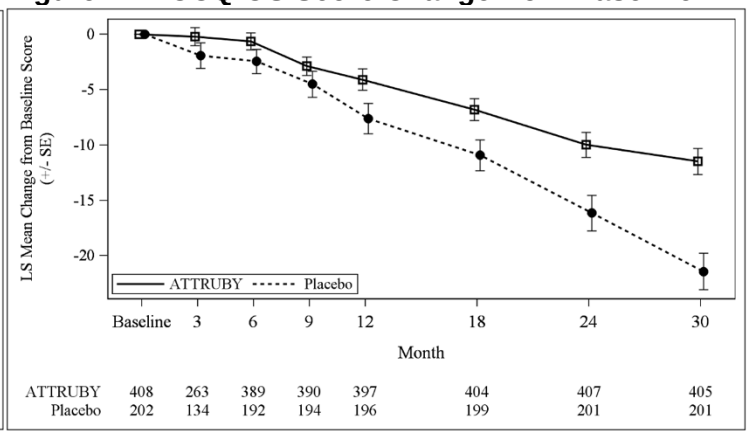


Figure 2 - KCCQ-OS Score Change from Baseline

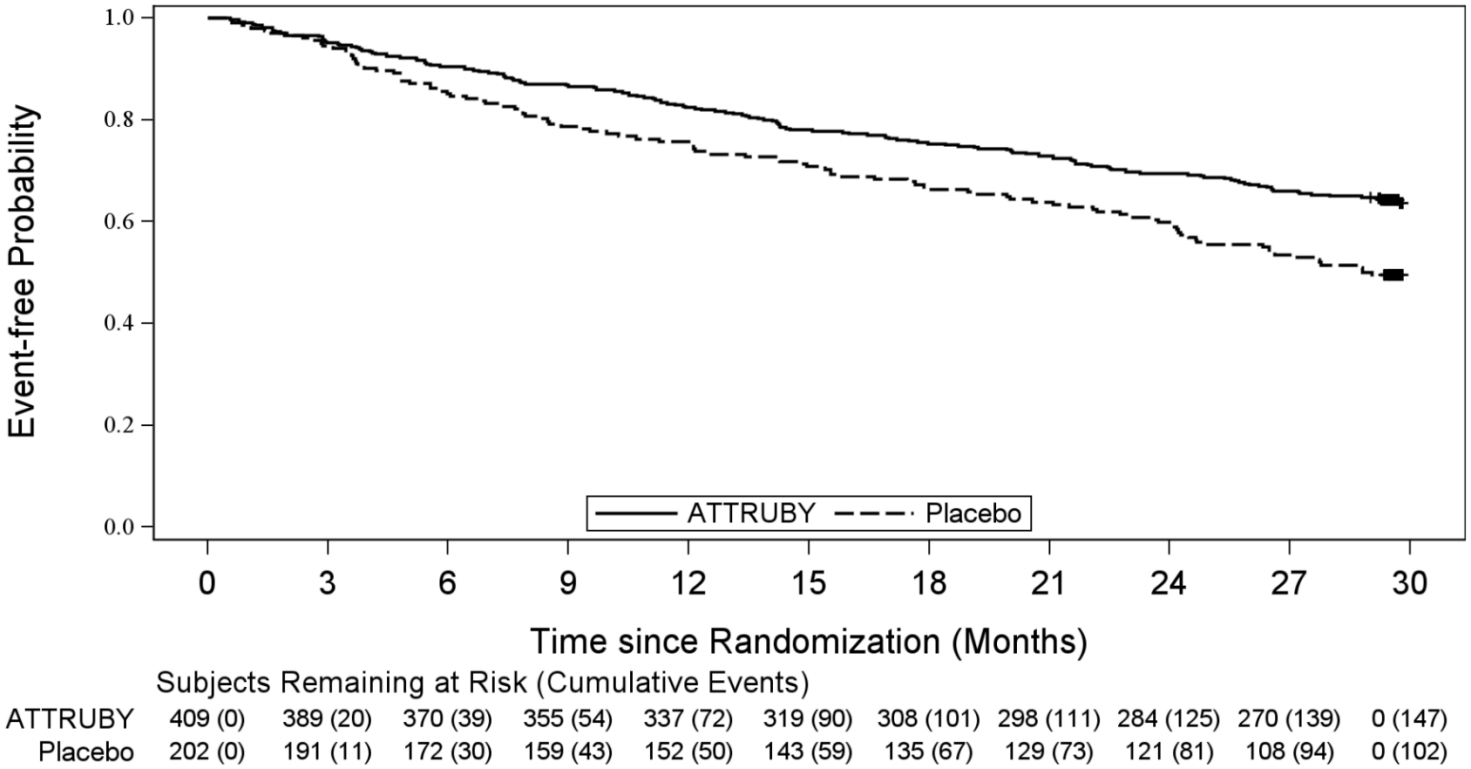


Abbreviations: 6MWD = Six-Minute Walk Distance; KCCQ-OS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score; SE = standard error; LS = least squares.

The changes from baseline in 6MWT and KCCQ-OS were analyzed using the mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment group, visit, genotype (ATTRv-CM vs ATTRwt-CM), NT-proBNP level (≤ 3000 vs > 3000 pg/mL), eGFR level (≥ 45 vs < 45 mL/min/1.73 m^2) and treatment group-by-visit interaction as factors, and baseline value as covariate.

A Cox regression analysis indicated a 35.5% decrease in the risk of the composite of ACM or first CV hospitalization (hazard ratio: 0.645 [95% CI: 0.500, 0.832]). A Kaplan-Meier plot of time to first event of ACM or CVH is shown in Figure 3.

Figure 3: Time to First All-cause Mortality or Cardiovascular-Related Hospitalization over Month 30, mITT Population

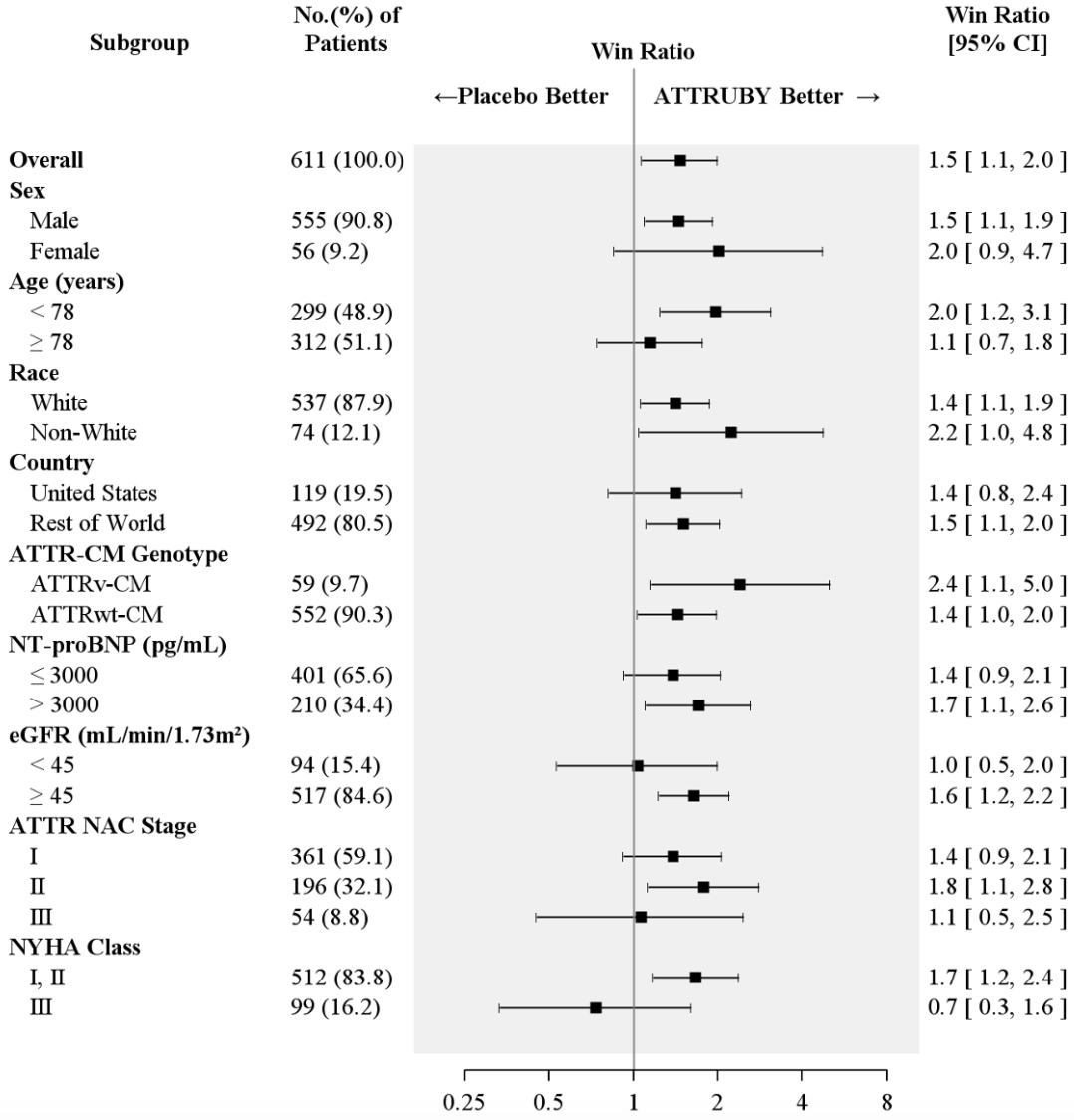


Subjects Remaining at Risk (Cumulative Events)

ATTRUBY	409 (0)	389 (20)	370 (39)	355 (54)	337 (72)	319 (90)	308 (101)	298 (111)	284 (125)	270 (139)	0 (147)
Placebo	202 (0)	191 (11)	172 (30)	159 (43)	152 (50)	143 (59)	135 (67)	129 (73)	121 (81)	108 (94)	0 (102)

Figure 4 shows the treatment effects by prespecified subgroups.

Figure 4: Win-Ratio Analyses for Hierarchical Combination of All-Cause Mortality and Cardiovascular-Related Hospitalization by Overall and Subgroup, mITT Population



Abbreviations: ATTR-CM = transthyretin amyloid cardiomyopathy; ATTRv-CM = variant ATTR-CM; ATTRwt-CM = wild-type ATTR-CM; eGFR = estimated glomerular filtration rate; mITT=modified intent-to-treat; NAC = National Amyloidosis Centre; NT-proBNP = N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association

All-Cause Mortality includes heart transplant, CMAD and all-cause death. Cardiovascular-related hospitalizations include cardiovascular hospitalizations and urgent unplanned visits requiring treatment with intravenous diuretic for decompensated heart failure. Non-White includes American Indian or Alaska Native, Asian, Black or African American, Native Hawaiian or Other Pacific Islander, Other, multiple races and Not reported.

ATTR NAC Stage: ATTR Stage I, defined as NT-proBNP ≤ 3000 ng/L and eGFR ≥ 45 mL/min/1.73 m^2; Stage III, defined as NT-proBNP > 3000 ng/L and eGFR < 45 mL/min/1.73 m^2, the remainder categorized as Stage II.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

ATTRUBY (acoramidis) tablets, 356 mg, are white, film-coated, oval tablets, printed with the BridgeBio company logo followed by “ACOR” in black ink on one side.

ATTRUBY tablets are supplied as a carton of 112 tablets: 4 blister cards (each containing 28 tablets)– (NDC 82228-712-28).

Store ATTRUBY at controlled room temperature 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F) *[see USP Controlled Room Temperature]*. Store in original blister card until use to protect from moisture.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Pregnancy
Advise patients who are exposed to ATTRUBY during pregnancy to contact the BridgeBio reporting line at 1-844-550-2246. Advise patients to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)].*

For more information about ATTRUBY, go to www.ATTRUBY.com

Distributed by:
BridgeBio Pharma, Inc.
Palo Alto, CA 94304

PATIENT INFORMATION

ATTRUBY™ (ah-troo-be)
(acoramidis)
tablets

What is ATTRUBY?

ATTRUBY is a prescription medicine used to treat adults with a disease that affects the heart muscle called cardiomyopathy of wild-type or variant transthyretin-mediated amyloidosis (ATTR-CM), to reduce death and hospitalization related to heart problems.

It is not known if ATTRUBY is safe and effective in children.

Before taking ATTRUBY, tell your healthcare provider about all your medical conditions, including if you:

- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if ATTRUBY will harm your unborn baby. Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think you may be pregnant during treatment with ATTRUBY. You may also report your pregnancy by calling the BridgeBio reporting line at 1-844-550-2246.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if ATTRUBY passes into your breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby during treatment with ATTRUBY.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

How should I take ATTRUBY?

- Take ATTRUBY exactly as your healthcare provider tells you to.
- Take ATTRUBY tablets by mouth 2 times a day, with or without food.
- Swallow tablets whole. Do not cut, crush, or chew tablets.

What are the possible side effects of ATTRUBY?

The most common side effects of ATTRUBY were mild and include:

- stomach-area (abdominal) pain
- diarrhea

These are not all of the possible side effects of ATTRUBY.
Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store ATTRUBY?

- Store ATTRUBY tablets at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Store in original blister card until use to protect from moisture.

Keep ATTRUBY and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of ATTRUBY.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use ATTRUBY for a condition for which it was not prescribed. Do not give ATTRUBY to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about ATTRUBY that is written for health professionals.

What are the ingredients in ATTRUBY?

Active ingredient: acoramidis
Inactive ingredients: croscarmellose sodium, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, and silicon dioxide. The film coating and printing ink contain black iron oxide, glyceryl monocaprylocaprate, hypromellose, polyvinyl alcohol, propylene glycol, talc, titanium dioxide, and vinyl alcohol graft copolymer.

Distributed by: BridgeBio Pharma, Inc., Palo Alto, CA 94304
For more information about ATTRUBY, go to www.ATTRUBY.com or call 1-844-550-2246

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Issued: 11/2024

TABLE OF CONTENTS

1.7 同種同効品一覧表 3

LIST OF TABLES

Table 1: 同種同効品一覧表 3

1.7 同種同効品一覧表

アコラミジス塩酸塩（ALXN2060、AG10）は、Eidos 社が創製したトランスサイレチン型心アミロイドーシスを対象とする新規の強力かつ選択的な低分子トランスサイレチン（TTR）安定化薬である。

本邦でトランスサイレチン型心アミロイドーシスを効能・効果とする医薬品は、TTR 安定化薬（タファミジスメグルミン及びタファミジス）が承認されている。これらの医薬品を同種・同効品として一覧に示す。

Table 1: 同種同効品一覧表

販売名	ビヨントラ錠 400mg	ビンダケルカプセル 20mg	ビンマックカプセル 61mg
一般名	アコラミジス塩酸塩	タファミジスメグルミン	タファミジス
会社名	アレクシオンファーマ合同会社	ファイザー株式会社	ファイザー株式会社
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）	• トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢神経障害の進行抑制 • 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）	• 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）
添付文書改訂日	2025 年 1 月作成案	2022 年 2 月改訂（第 3 版）	2023 年 1 月改訂（第 2 版）

添付文書は審査段階のものであるため、
最新の添付文書を参照すること

＊＊2022年2月改訂（第3版）
＊2021年7月改訂

TTR型アミロイドーシス治療薬
タファミジスメグルミンカプセル

日本標準商品分類番号
87129, 87219

貯　　法：室温保存
有効期間：18ヵ月

劇薬、処方箋医薬品注）

ビンダケル®カプセル20mg
Vyndaqel® capsules 20mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22500AMX01810
販売開始	2013年11月

メーカー記載欄

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	ビンダケルカプセル20mg
有効成分	1カプセル中 タファミジスメグルミン　20.0mg （タファミジスとして12.2mg）
添加剤	マクロゴール400、モノオレイン酸ソルビタン、ポリソルベート80 （カプセル本体）ゼラチン、濃グリセリン、D-ソルビトール・ソルビタン液、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、中鎖脂肪酸トリグリセリド

3.2 製剤の性状

外形（mm）	識別コード	色調等
VYN 20 長径：約21mm 短径：約8mm	VYN 20	カプセル：黄色の軟カプセル 内容物：白色～淡紅色の懸濁液

4. 効能又は効果
○トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢神経障害の進行抑制
○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）

5. 効能又は効果に関連する注意
〈効能共通〉
5.1 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。
5.2 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。臨床試験での使用経験がない。
〈トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー〉
5.3 重症度の高い患者（歩行に介助が必要な患者等）における有効性及び安全性は確立していない。臨床試験での使用経験が少ない。
5.4 トランスサイレチンのV30M変異型以外の変異を有する患者における有効性及び安全性は確立していない。臨床試験での使用経験が少ない。
〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス〉
5.5 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。［17.1.3参照］
5.6 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ので、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、本剤投与の要否を判断すること。［17.1.3参照］
5.7 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。臨床試験での使用経験がない。

6. 用法及び用量
〈トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー〉
通常、成人にはタファミジスメグルミンとして1回20mgを1日1回経口投与する。
〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス〉
通常、成人にはタファミジスメグルミンとして1回80mgを1日1回経口投与する。忍容性がない場合は減量できる。

＊＊7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 本剤の使用にあたっては、本剤とタファミジス遊離酸注1)61mgを含有する製剤との取り違えに注意すること。［16.1.3参照］
〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス〉
7.2 タファミジス遊離酸注1)61mgを含有する製剤1カプセル投与時の血漿中タファミジス濃度は本剤4カプセル（タファミジスメグルミン80mg）投与時に相当する。［16.1.3参照］
7.3 タファミジス遊離酸注1)61mgを含有する製剤に忍容性が認められず減量が必要な場合には、本剤を用いること。［16.1.3参照］
7.4 本剤からタファミジス遊離酸注1)61mgを含有する製剤に切り替える場合、タファミジスメグルミン80mgを投与している患者又はタファミジスメグルミン80mgの投与が必要な患者に限りタファミジス遊離酸注1)61mgを含有する製剤1カプセルに切り替えることができる。
注1）一般名はタファミジスであるが、本剤（タファミジスメグルミン）と区別するため、タファミジス遊離酸と記載した。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重度の肝機能障害患者
重度の肝機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。［16.6.2参照］
9.4 生殖能を有する者
本剤の消失半減期を考慮し、本剤の投与期間中及び最終投与後1ヵ月間は、妊娠する可能性のある患者には適切な避妊法を用いるように指導すること。［9.5参照］
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠ウサギを用いた実験において、最大臨床曝露量の0.9倍の曝露により胎児の骨格奇形及び変異の発生頻度の軽度増加が認められ、胎児の生存率及び体重の減少も報告されている。また、妊娠及び授乳期ラットに最大臨床投与量の3倍以上に相当する用量の投与により、出生児の生存率及び体重の減少、性成熟の遅延、学習・記憶障害が認められた[1,2]。［9.4参照］
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている[3]。
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

＊10. 相互作用
本剤は乳癌耐性タンパク（BCRP）に対して阻害作用を示す。［16.7.2参照］
10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
BCRPの基質となる薬剤 メトトレキサート ロスバスタチン イマチニブ等 ［16.7.2参照］	本剤と併用投与した場合、これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤のBCRP阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	3%以上	1～3%未満	1%未満	頻度不明[a)]
** 感覚器		回転性めまい	眼痛、高眼圧症、上強膜炎、聴力低下、網脈絡膜症、眼乾燥	鼓膜障害、耳そう痒症、耳痛、耳不快感、眼出血、視力障害、難聴、白内障、霧視
** 肝臓		γ-GTP増加、肝機能検査値上昇	肝酵素上昇、肝腫大、血中ビリルビン増加、肝臓うっ血	肝機能異常、AST増加、胆汁うっ滞、胆汁うっ滞性黄疸、尿中ウロビリノーゲン増加、門脈血栓症
** 筋・骨格系		背部痛、四肢痛	筋攣縮、筋痙縮、頚部痛、腱痛、関節炎、関節痛、筋肉痛、筋肉疲労、筋力低下、骨折	足底筋膜炎
** 血液		貧血	赤血球増加症、国際標準比（INR）増加、血小板減少症	プロトロンビン時間延長、リンパ節症、大赤血球症、白血球減少
** 呼吸器		上咽頭炎、咳嗽	しゃっくり、咽頭炎、気管支炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎、口腔咽頭痛、睡眠時無呼吸症候群、呼吸困難	慢性気管支炎、チェーン・ストークス呼吸、胸水、上気道感染、慢性閉塞性肺疾患、喀血、喘息
** 循環器		起立性低血圧、低血圧、房室ブロック	高血圧、上室性期外収縮、心室性頻脈、心電図異常、頻脈、不整脈、左脚ブロック、心不全、僧帽弁閉鎖不全症	心停止、洞結節機能不全、狭心症、三尖弁閉鎖不全症、徐脈、心拍数減少、大動脈弁閉鎖不全症、動悸
** 消化器	下痢、悪心	消化不良、上腹部痛、腹痛、便秘、嘔吐、鼓腸、食欲減退、腹部膨満、腹部不快感	胃炎、胃食道逆流性疾患、胃腸炎、歯感染、歯肉腫脹、消化管運動障害、食道炎、肛門出血、早期満腹、口内乾燥、排便回数増加、痔核	軟便、胃腸障害、便習慣変化、おくび、レッチング、感染性腸炎、憩室、口腔障害、十二指腸潰瘍、心窩部不快感、直腸ポリープ、裂孔ヘルニア、嚥下障害、膵炎、膵腫瘤
** 精神・神経系	頭痛	失神、不眠症、浮動性めまい、神経痛	異常感覚、一過性脳虚血発作、下肢静止不能症候群、感覚消失、気分変化、傾眠、平衡障害、味覚消失、うつ病、感覚鈍麻、緊張性頭痛、錯感覚、味覚異常、記憶障害	錯乱状態、失語症、筋緊張低下、健忘、灼熱感、精神的機能障害、末梢性ニューロパチー
** 泌尿器・生殖器	尿路感染	血尿、勃起不全	外陰部腟カンジダ症、尿閉、腟感染、膀胱炎	尿路痛
** 皮膚		発疹（湿疹、皮疹、斑状丘疹状皮疹）、そう痒症	感染性皮膚潰瘍、四肢膿瘍、色素沈着障害、じん麻疹、脱毛症、皮膚病変、多汗症	光線角化症、斑状出血、皮膚乾燥
** 腎臓			血中クレアチニン増加、血中尿素増加	腎機能障害、急性腎障害、血中クレアチン増加、糸球体濾過率減少、腎感染、腎腫瘤、尿中蛋白陽性
** その他		末梢性浮腫、甲状腺機能低下症	インフルエンザ様疾患、リンパ腫、血中コレステロール増加、血中テストステロン減少、倦怠感、髄膜炎、体重減少、インフルエンザ、発熱、無力症、疲労、体液貯留、基底細胞癌、血中尿酸増加、女性化乳房、蜂巣炎	異常感、水分過負荷、アミロイドーシス、真菌感染、肺炎、悪寒、過敏症、胸部不快感、甲状腺機能亢進症、高尿酸血症、蒼白、痛風、低カリウム血症、低ナトリウム血症、鉄欠乏、転倒、乳房腫脹、乳房腫瘤、末梢腫脹、扁平上皮癌

a）タファミジス遊離酸[注1)]のトランスサイレチン型心アミロイドーシスを対象とした臨床試験にて認められた副作用を「頻度不明」として記載した。

注1）一般名はタファミジスであるが、本剤（タファミジスメグルミン）と区別するため、タファミジス遊離酸と記載した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈効能共通〉

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は噛まずに服用させること。

〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス〉

14.1.3 タファミジス遊離酸[注1)]61mgを含有する製剤から本剤に切り替える場合は、飲み間違えのないよう用法・用量について患者に十分説明すること。

注1）一般名はタファミジスであるが、本剤（タファミジスメグルミン）と区別するため、タファミジス遊離酸と記載した。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人及び外国人健康成人に、タファミジスメグルミン20及び40mg[注)]を空腹時に単回投与した後の薬物動態パラメータを表1に、血漿中濃度推移を図1に示す。タファミジスは速やかに吸収され、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は投与量によらず、投与後0.5～4時間であった。最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）の平均値は40mgまでの投与量でほぼ用量に比例して増加した[4)]。

注）本剤のトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー及びトランスサイレチン型心アミロイドーシスに対する承認用法用量はそれぞれ1回20mgを1日1回経口投与及び1回80mgを1日1回経口投与である。

表1　タファミジスメグルミンを単回投与後の薬物動態パラメータ

投与量（mg）	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0-\infty}$（μg・h/mL）	t_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）
日本人（n=6）				
20	1.23（0.19）	60.5（9.8）	2.5（2～4）	40.7（8.7）
40	2.59（0.61）	115.3（30.7）	3.0（0.5～4）	40.0（10.2）
外国人（n=3）				
20	1.06（0.08）	53.7（7.4）	3.0（0.5～4）	40.6（12.0）
40	2.19（0.39）	95.2（18.5）	3.0（1～4）	51.0（13.8）

平均値（標準偏差）、t_{max}は中央値（範囲）

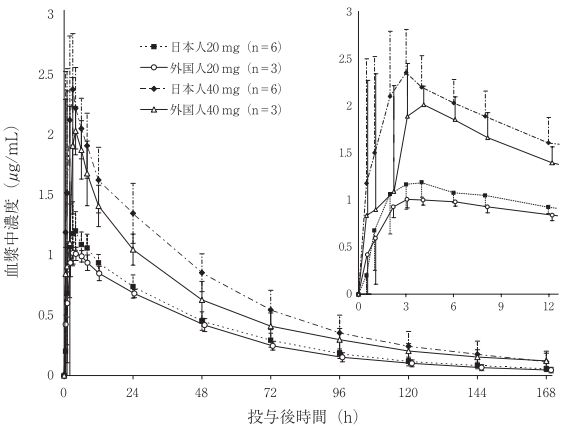


図1　タファミジスメグルミンを単回投与後の血漿中濃度推移
（平均値±標準偏差、右図は投与後12時間までの拡大図）

16.1.2 反復投与

日本人トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの患者に、タファミジスメグルミン20mgを1日1回52週間反復経口投与すると、2週目までに定常状態に達した。主に日本人被験者で実施した母集団薬物動態解析の結果から、定常状態時のC_{max}及びAUC_{0-24}の幾何平均値は、それぞれ2.61μg/mL及び53.3μg・h/mLであった。また、外国健康成人に、タファミジスメグルミン80mgを1日1回7日間反復投与後のC_{max}及びAUC_{0-24}の幾何平均値はそれぞれ9.09μg/mL及び166μg・h/mLであった[5～7)]。

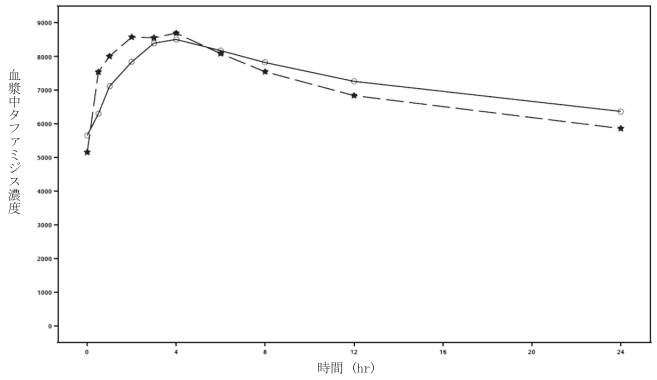
**16.1.3 タファミジスメグルミン（20mgを4カプセル）とタファミジス遊離酸[注1)] 61mgの相対的バイオアベイラビリティ試験

健康成人にタファミジスメグルミン20mgを4カプセルとタファミジス遊離酸61mgの定常状態時のPKパラメータを比較したところ、両製剤は生物学的同等性の基準を満たした[8)]（外国人データ）。［7.1-7.3参照］

表2　タファミジスメグルミン（20mgを4カプセル）とタファミジス遊離酸61mgを7日間反復投与後の薬物動態パラメータ

	$AUC_{0\text{-}24}$（μg・h/mL）	C_{max}（μg/mL）	t_{max}（h）	C_{min}（μg/mL）
タファミジス遊離酸61mg	170.0（23）	8.55（23）	4.00（2.00-8.00）	5.34（27）
タファミジスメグルミン（20mg 4カプセル）	166.2（20）	9.09（18）	2.00（0.500-6.02）	4.90（26）

［t_{max}を除き幾何平均値（幾何%変動係数）、t_{max}は中央値（範囲）、n=30］



○：タファミジス遊離酸 61mg カプセル　★：タファミジスメグルミン（20 mg 4カプセル）

図2　タファミジスメグルミン（20mgを4カプセル）とタファミジス遊離酸61mgを7日間反復投与後の血漿中濃度推移

注1）一般名はタファミジスであるが、本剤（タファミジスメグルミン）と区別するため、タファミジス遊離酸と記載した。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人にタファミジスメグルミン20mgを空腹時又は食後に単回投与したところ、食事によりC_{max}は約23%低下したが、$AUC_{0\text{-}last}$には影響を及ぼさなかった[9]（外国人データ）。

16.3 分布

*In vitro*試験の結果、タファミジスの血漿蛋白結合率は約99.5%であった[10]。

16.4 代謝

*In vitro*試験において、タファミジスメグルミンはチトクロームP450代謝酵素であるCYP1A2、CYP3A4、CYP3A5、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19及びCYP2D6を顕著に阻害しなかった。

*In vitro*試験において、タファミジスメグルミンのCYP1A2活性に対する誘導作用はわずかであったが、CYP3A4及びCYP2B6活性に対しては誘導作用が示唆された。健康成人にタファミジスメグルミンとCYP3A4の基質薬（ミダゾラム）を併用投与したとき、CYP3A4の誘導作用は認められなかった[11,12]。［16.7.1参照］また、臨床用量で想定される血漿中濃度に基づくと、CYP2B6についても*in vivo*での誘導の可能性は低いと考えられた。

16.5 排泄

外国人健康成人に^{14}C-タファミジスメグルミン20mgを単回経口投与した時、血中には主に未変化体が存在した。また、血漿、尿及び糞中には未変化体とタファミジスのグルクロン酸抱合体が存在した。^{14}C-タファミジスメグルミンを投与後、最大23日目までの試料を用いた結果、タファミジスは主に糞を介して排泄され、平均総回収率は総投与量の58.5%であった。一方、尿の平均総回収率は22.4%であった[13]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者

母集団薬物動態解析の結果によると、65歳未満の被験者と比較して、65歳以上の被験者のクリアランスは14.5%低かった[14]（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

健康被験者又は軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者にタファミジスメグルミン20mgを単回投与した後の薬物動態パラメータを表3に示す。

軽度（Child-Pughスコア5～6）の肝機能障害を有する被験者と健康被験者でPKを比較した結果、C_{max}及び$AUC_{0\text{-}\infty}$は健康被験者に比べてそれぞれ平均6%及び17%低値を示した。

中等度（Child-Pughスコア7～9）の肝機能障害を有する被験者と健康被験者でPKを比較した結果、C_{max}は平均3%の変化で類似していたが$AUC_{0\text{-}\infty}$は健康被験者に比べて平均41%低値を示した[15]（外国人データ）。［9.3.1参照］

表3　健康被験者又は軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者にタファミジスメグルミンを単回投与後の薬物動態パラメータ

	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}last}$（μg・h/mL）	t_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）
健康被験者又は軽度の肝機能障害を有する被験者を対象（n=9）[a]				
健康被験者	1.21（0.32）	66.6（20.8）	2.0（0.5～8.0）	53.9（20.6）
軽度の肝機能障害を有する被験者	1.11（0.20）	54.5（12.7）	3.0（0.5～4.0）	56.4（18.0）
健康被験者又は中等度の肝機能障害を有する被験者を対象（n=9）				
健康被験者	1.28（0.32）	65.5（14.5）	2.0（0.5～8.0）	54.0（12.0）
中等度の肝機能障害を有する被験者	1.38（0.56）	42.8（12.9）	1.0（0.5～4.0）	45.1（11.9）

平均値（標準偏差）、t_{max}は中央値（範囲）

a）健康被験者には、中等度で実施した健康被験者の2例の結果を含む

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ミダゾラム

健康成人にタファミジスメグルミン20mgを1日1回14日間反復経口投与時の前日及び最終日にミダゾラム7.5mgを投与し、ミダゾラムとその活性代謝物の濃度を測定したとき、タファミジスメグルミンの併用により、ミダゾラムのC_{max}は約11%減少したが、$AUC_{0\text{-}\infty}$及びクリアランスは変化しなかった[16]（外国人データ）。［16.4参照］

＊16.7.2 ロスバスタチン

健康成人にタファミジス遊離酸61mgを7日間反復投与後にBCRPの基質であるロスバスタチン10mgを単回併用投与し、ロスバスタチンの血漿中濃度を測定したとき、タファミジス遊離酸の併用により、ロスバスタチンのAUC及びC_{max}は約2倍に増加した[17]（外国人データ）。［10.、10.2参照］

16.7.3 *In vitro*試験

タファミジスは乳癌耐性タンパク（BCRP）に対して阻害作用を示し、IC_{50}値は1.16μmol/Lであった[18]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（中間報告）

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者10例（V30M変異を有する患者9例、S77Y変異を有する患者1例）に、本剤20mgを1日1回52週間経口投与したとき、主要評価項目である本剤投与8週時及び26週時のトランスサイレチン（TTR）安定化率（%）[注1]は、10例全例で32%以上[注2]であった[19]。

安全性評価対象例10例中、副作用（臨床検査値異常を含む）の発現症例は1例（10.0%）、歯肉腫脹であった。

17.1.2 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験

V30M変異を有するトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者128例を対象とし、Neuropathy Impairment Score-Lower Limb（NIS-LL）反応率[注3]及びNorfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy質問票により評価するTotal Quality of Life（TQOL）スコアの変化量を主要評価項目として、二重盲検比較試験を実施した。本剤20mg又はプラセボを1日1回18ヵ月間経口投与したとき、NIS-LL反応率[注3]は本剤群で45.3%（29/64例）、プラセボ群で29.5%（18/61例）であり、統計的に有意な差は認められないものの本剤群で反応率が高かった（p=0.0682、カイ二乗検定）。また、TQOLスコアの変化量（平均値±標準誤差）は本剤群で2.0±2.3、プラセボ群で7.2±2.4であり、統計的に有意な差は認められないものの本剤群でQOL低下が抑制される傾向が認められた（p=0.1157、共分散分析）[20～22]。

表1　V30M変異を有するトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者におけるタファミジスメグルミンの有効性（18ヵ月時）

	タファミジス群（n=64）	プラセボ群（n=61）	p値
NIS-LL反応率	45.3%	29.5%	0.0682（カイ二乗検定）
TQOLスコアの変化量（平均値±標準誤差）	2.0±2.3	7.2±2.4	0.1157（共分散分析）

V30M以外の変異を有する患者21例8変異を対象として本剤20mgを1日1回経口投与した非盲検試験において主要評価項目であるTTRの安定化率（%）[注1]は、6週時には19例中18例（94.7%）、6ヵ月時には18例全例、12ヵ月時には17例全例で32%以上[注2]であり、本剤の継続投与による治療効果の持続がみられた。

安全性評価対象例127例中、副作用（臨床検査値異常を含む）の発現症例は67例（52.8%）であった。主な副作用は下痢、頭痛、尿路感染各10例（7.9%）、嘔吐8例（6.3%）、四肢痛7例（5.5%）であった。

〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス〉

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験

野生型又は変異型のトランスサイレチン型心アミロイドーシス患者[注4)]［全集団441例、うち日本人患者17例（すべて野生型）含む］を対象とした、30ヵ月間の二重盲検プラセボ対照試験（本剤80、20mg及びプラセボを1日1回投与）を実施した。本剤併合群（本剤80及び20mg群）は264例（本剤80mg群は176例、20mg群は88例）、プラセボ群は177例であった。日本人症例は、本剤併合群は12例（80mg群は10例、20mg群は2例）、プラセボ群は5例であった。主要評価項目である死因を問わない死亡及び心血管事象に関連する入院頻度を組み合わせた評価項目において、本剤併合群でプラセボ群と比べて統計的に有意な差が認められた（p=0.0006、Finkelstein-Schoenfeld法）。

表2　トランスサイレチン型心アミロイドーシスにおけるタファミジスメグルミンの有効性（30ヵ月時）

	タファミジス併合群（n＝264）	プラセボ群（n＝177）
30ヵ月時点の生存症例数（%）[a, b)]	186（70.5%）	101（57.1%）
1年あたりの心血管事象に関連して入院した回数（平均値）[a, b, c)]	0.297	0.455
p値[d)]	0.0006	

a）主要評価項目の構成要素の投与30ヵ月後の要約統計量
b）心臓移植又は人工心臓の埋め込みは、死亡と扱った
c）30ヵ月時点の生存例における平均値
d）Finkelstein-Schoenfeld法によるp値

本剤の用量別の探索的解析では、30ヵ月時点の生存割合は本剤80mg群69.3%（122/176例）、本剤20mg群72.7%（64/88例）、生存例における心血管事象に関連する平均入院頻度は、本剤80mg群で0.339回/年、本剤20mg群で0.218回/年であった。

ベースラインのNYHA心機能分類別の探索的解析の結果、30ヵ月時点の生存割合はNYHA心機能分類Ⅰ・Ⅱ度の集団で本剤併合群81.2%（151/186例）、プラセボ群67.5%（77/114例）、NYHA心機能分類Ⅲ度の集団で本剤併合群44.9%（35/78例）、プラセボ群38.1%（24/63例）、生存例における心血管事象に関連する平均入院頻度は、NYHA心機能分類Ⅰ・Ⅱ度の集団で本剤併合群0.246回/年、プラセボ群0.457回/年、NYHA心機能分類Ⅲ度の集団で本剤併合群0.516回/年、プラセボ群0.447回/年であった。

安全性評価対象例264例（日本人患者12例を含む）中、副作用（臨床検査値異常を含む）の発現症例は113例(42.8%)であった。主な副作用は下痢16例(6.1%)、悪心11例（4.2%）及び尿路感染10例（3.8%）であった[23)]。［5.5、5.6参照］

注1）TTR安定化率（%）＝［（本剤投与後の平均FOI-ベースラインの平均FOI）/ベースラインの平均FOI］×100
FOI=尿素添加後のTTR4量体濃度/尿素添加前のTTR4量体濃度
注2）TTR安定化率が32%以上をTTRが安定化したと定義
注3）NIS-LLスコアのベースラインからの増加が2未満
注4）主な選択基準は以下のとおりであった。
NYHA心機能分類Ⅰ～Ⅲ度で、少なくとも1回の心不全による入院歴がある患者又は入院歴がなくとも利尿薬による治療歴のある循環血流量増加若しくは心内圧亢進の所見を伴う心不全を有する患者

野生型：
・TTR遺伝子変異を有さない
・組織生検によるアミロイド沈着が認められる
・免疫組織染色、質量分析法等によりアミロイド前駆タンパク質がTTRであると同定される
・心エコーによる拡張末期の心室中隔厚が12mm超

変異型：
・心筋症症状及び心筋症と関連するTTR遺伝子変異を有する
・組織生検によるアミロイド沈着が認められる
・心エコーによる拡張末期の心室中隔厚が12mm超

18．薬効薬理

18.1 作用機序

タファミジスはTTRの天然構造である4量体の2つのサイロキシン結合部位のうち少なくとも1つに結合することで4量体を安定化させ、その解離及び変性を抑制し、新たなTTRアミロイド形成を抑制する[24)]。

18.1.1 *In vitro*試験において、TTRとの結合に関する解離定数は2～3nmol/L（K_{d1}）及び154～278nmol/L（K_{d2}）であった。

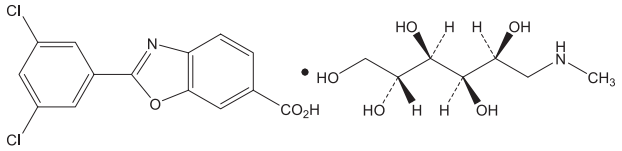
18.1.2 *In vitro*試験において、野生型、V30M及びV122I変異型TTR（3.6μmol/L）の酸性条件下における線維形成を抑制し、それぞれに対するEC_{50}値は、2.7、3.2及び4.1μmol/Lであった。

18.1.3 *In vitro*試験において、野生型、V30M、V122I変異型TTRを有するヒト血漿に本薬3.6又は7.2μmol/Lを添加することにより、尿素による4量体の解離を濃度依存的に抑制した。

18.1.4 V30M以外の変異を有する被験者から採取した血漿に本薬7.2μmol/Lを添加したところ、25種の変異型で尿素による解離が抑制された。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：タファミジスメグルミン（Tafamidis Meglumine）
化学名：2-(3,5-Dichlorophenyl)-1,3-benzoxazole-6-carboxylic acid mono(1-deoxy-1-methylamino-D-glucitol)
分子式：$C_{14}H_7Cl_2NO_3 \cdot C_7H_{17}NO_5$
分子量：503.33
性状：本品は、白色～淡紅色の粉末である。本品は、水及びメタノールに溶けにくく、エタノール（95）に極めて溶けにくい。
化学構造式：



20．取扱い上の注意

高温を避けて保存すること。

21．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。

〈トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー〉

国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間中は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス〉

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装

14カプセル［14カプセル（PTP）×1］
112カプセル［14カプセル（PTP）×8］

※※23．主要文献

1）社内資料：胚・胎児発生に関する試験（2013年9月20日承認、CTD2.6.6.6）［L20130719165］
2）社内資料：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（2013年9月20日承認、CTD2.6.6.6）［L20130719166］
3）社内資料：反復投与時の乳汁排泄試験（2013年9月20日承認、CTD2.6.4.6）［L20130719167］
4）社内資料：単回投与時の薬物動態（2013年9月20日承認、CTD2.7.2.2）［L20130719171］
5）社内資料：日本人患者における反復投与時の薬物動態（2013年9月20日承認、CTD2.7.2.2）［L20130719172］
6）社内資料：母集団PK解析（健康成人、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者）（2019年3月26日承認、CTD2.7.2.3）［L20190111012］
7）社内資料：20mg 4カプセル反復投与時の薬物動態（2019年3月26日承認、CTD2.7.2.2）［L20190111014］
8）社内資料：タファミジス遊離酸61mgカプセルとタファミジスメグルミン20mgカプセル4個の相対的バイオアベイラビリティ試験（2021年9月27日承認、ビンマックカプセル61mg CTD2.7.1）
9）社内資料：食事の影響試験（2013年9月20日承認、CTD2.7.6.2）［L20130719173］
10）社内資料：ヒト血漿蛋白への結合試験（2013年9月20日承認、CTD.2.6.4.4）［L20130719175］
11）社内資料：酵素阻害及び誘導（2013年9月20日承認、CTD2.6.4.5）［L20130719182］
12）社内資料：酵素誘導試験（2019年3月26日承認、CTD2.6.4.7）［L20190221005］
13）社内資料：吸収、分布、代謝及び排泄を検討する試験（2013年9月20日承認、CTD2.7.6.6）［L20130719187］
14）社内資料：母集団PK解析（健康成人、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者、トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者）（2019年3月26日承認、CTD2.7.2.3）［L20190111008］
15）社内資料：肝機能障害患者における薬物動態（2013年9月20日承認、CTD2.7.2.2）［L20130719186］
16）社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用試験（2013年9月20日承認、CTD2.7.2.2）［L20130719185］

17）社内資料：ロスバスタチンを用いた薬物相互作用試験
18）社内資料：BCRPに対する*in vitro*相互作用試験（2019年3月26日承認、CTD2.6.4.7）［L20190215001］
19）社内資料：国内第3相非盲検試験（中間報告）（2013年9月20日承認、CTD2.7.6.9）［L20130719170］
20）Coelho，T.，et al.：Neurology.2012；79（8）：785-792［L20121227201］
21）社内資料：外国第2/3相二重盲検比較試験（V30M変異を有する患者）（2013年9月20日承認、CTD2.7.3.3、2.7.6.9）［L20130805008］
22）社内資料：外国非盲検試験（V30M以外の変異を有する患者）（2013年9月20日承認、CTD2.7.6.11）［L20130719169］
23）社内資料：トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者を対象とした国際共同試験（2019年3月26日承認、CTD2.7.3.2）［L20190111010］
24）社内資料：効力を裏付ける試験（2013年9月20日承認、CTD2.6.2.2）［L20130805009］

24．文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

添付文書は審査段階のものであるため、
最新の添付文書を参照すること

＊2023年1月改訂（第2版）
2021年9月作成

TTR型アミロイドーシス治療薬
タファミジスカプセル

日本標準商品分類番号
87219

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

劇薬、処方箋医薬品注）

ビンマック®カプセル61mg

Vynmac® capsules 61mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	30300AMX00442
販売開始	2022年2月

メーカー用コード

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販　売　名	ビンマックカプセル61mg
有効成分	1カプセル中 タファミジス　61mg
添　加　剤	マクロゴール400、ポリソルベート20、ポビドン、ジブチルヒドロキシトルエン（カプセル本体）ゼラチン、濃グリセリン、D-ソルビトール・ソルビタン液、三二酸化鉄、中鎖脂肪酸トリグリセリド

3.2 製剤の性状

外形（mm）	識別コード	色調等
VYN 61 長径：約21mm 短径：約8mm	VYN 61	カプセル：赤褐色の軟カプセル 内容物：白色～淡紅色の懸濁液

4．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）

5．効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 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。臨床試験での使用経験がない。

5.3 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。［17.1.1、17.1.2参照］

5.4 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ので、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、本剤投与の要否を判断すること。［17.1.1、17.1.2参照］

5.5 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。［17.1.2参照］

6．用法及び用量

通常、成人にはタファミジスとして1回61mgを1日1回経口投与する。

7．用法及び用量に関連する注意

＊7.1 本剤に忍容性が認められず減量が必要な場合には、タファミジスメグルミン20mgを含有する製剤を用いること。また、減量時には、タファミジスメグルミン20mgを含有する製剤の電子添文を参照すること。［16.1.1参照］

7.2 本剤の使用にあたっては、本剤とタファミジスメグルミン20mgを含有する製剤との取り違えに注意すること。本剤1カプセル（タファミジス遊離酸注1)61mg）投与時の血漿中タファミジス濃度はタファミジスメグルミン20mgを含有する製剤4カプセル（タファミジスメグルミン80mg）投与時に相当する。［16.1.1参照］

7.3 タファミジスメグルミン20mgを含有する製剤から本剤に切り替える場合、タファミジスメグルミン80mgを投与している患者又はタファミジスメグルミン80mgの投与が必要な患者に限り本剤1カプセルに切り替えることができる。

注1）本剤の一般名はタファミジスであるが、タファミジスメグルミンと区別するため、本剤をタファミジス遊離酸と記載した。

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

重度の肝機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。［16.6.2参照］

9.4 生殖能を有する者

本剤の消失半減期を考慮し、本剤の投与期間中及び最終投与後1ヵ月間は、妊娠する可能性のある患者には適切な避妊法を用いるように指導すること。［9.5参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠ウサギを用いた実験において、最大臨床曝露量の0.9倍の曝露により胎児の骨格奇形及び変異の発生頻度の軽度増加が認められ、胎児の生存率及び体重の減少も報告されている。また、妊娠及び授乳期ラットに最大臨床投与量の2.4倍以上に相当する用量の投与により、出生児の生存率及び体重の減少、性成熟の遅延、学習・記憶障害が認められた[1,2]。［9.4参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている[3]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10．相互作用

本剤は乳癌耐性タンパク(BCRP)に対して阻害作用を示す。［16.7.2参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
BCRPの基質となる薬剤 メトトレキサート ロスバスタチン イマチニブ等 ［16.7.2参照］	本剤と併用投与した場合、これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤のBCRP阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。

11．副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1%以上a)	0.5～1%未満a)	0.5%未満a)	頻度不明b)
感覚器			回転性めまい、鼓膜障害、耳そう痒症、耳痛、耳不快感、眼出血、視力障害、難聴、白内障、霧視	眼痛、高眼圧症、上強膜炎、聴力低下、網脈絡膜症、眼乾燥
肝臓	γ-GTP増加	肝機能検査値上昇	血中ビリルビン増加、肝臓うっ血、肝機能異常、AST増加、胆汁うっ滞、胆汁うっ滞性黄疸、尿中ウロビリノーゲン増加、門脈血栓症	肝酵素上昇、肝腫大
筋・骨格系		四肢痛	筋痙縮、関節痛、筋力低下、足底筋膜炎、背部痛	筋攣縮、頚部痛、腱痛、関節炎、筋肉痛、筋肉疲労、骨折
血液		貧血	国際標準比（INR）増加、血小板減少症、プロトロンビン時間延長、リンパ節症、大赤血球症、白血球減少	赤血球増加症

	1%以上[a)]	0.5～1%未満[a)]	0.5%未満[a)]	頻度不明[b)]
呼吸器	咳嗽	呼吸困難	睡眠時無呼吸症候群、慢性気管支炎、チェーン・ストークス呼吸、気管支炎、胸水、上咽頭炎、上気道感染、慢性閉塞性肺疾患、喀血、喘息	しゃっくり、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎、口腔咽頭痛
循環器			心不全、僧帽弁閉鎖不全症、低血圧、心停止、洞結節機能不全、起立性低血圧、狭心症、三尖弁閉鎖不全症、徐脈、心拍数減少、大動脈弁閉鎖不全症、動悸、頻脈	房室ブロック、高血圧、上室性期外収縮、心室性頻脈、心電図異常、不整脈、左脚ブロック
消化器	下痢、悪心、便秘、鼓腸、腹部膨満	食欲減退、腹部不快感、上腹部痛、腹痛	排便回数増加、嘔吐、胃炎、口内乾燥、痔核、消化不良、軟便、胃腸障害、便習慣変化、おくび、レッチング、胃腸炎、感染性腸炎、憩室、口腔障害、十二指腸潰瘍、心窩部不快感、直腸ポリープ、裂孔ヘルニア、嚥下障害、膵炎、膵腫瘤	胃食道逆流性疾患、歯感染、歯肉腫脹、消化管運動障害、食道炎、肛門出血、早期満腹
精神・神経系	浮動性めまい	頭痛	記憶障害、失神、不眠症、味覚異常、味覚消失、傾眠、錯乱状態、失語症、筋緊張低下、健忘、灼熱感、精神的機能障害、平衡障害、末梢性ニューロパチー	神経痛、異常感覚、一過性脳虚血発作、下肢静止不能症候群、感覚消失、気分変化、うつ病、感覚鈍麻、緊張性頭痛、錯感覚
泌尿器・生殖器	尿路感染		血尿、膀胱炎、尿閉、尿路痛、勃起不全	外陰部腟カンジダ症、腟感染
皮膚	そう痒症	発疹（湿疹、皮疹、斑状丘疹状皮疹）	多汗症、光線角化症、斑状出血、皮膚乾燥、皮膚病変	感染性皮膚潰瘍、四肢膿瘍、色素沈着障害、じん麻疹、脱毛症
腎臓			血中クレアチニン増加、血中尿素増加、腎機能障害、急性腎障害、血中クレアチン増加、糸球体濾過率減少、腎感染、腎腫瘤、尿中蛋白陽性	
その他	疲労	甲状腺機能低下症、末梢性浮腫、体重減少	異常感、基底細胞癌、血中尿酸増加、女性化乳房、水分過負荷、体液貯留、蜂巣炎、アミロイドーシス、真菌感染、肺炎、悪寒、過敏症、胸部不快感、甲状腺機能亢進症、高尿酸血症、蒼白、痛風、低カリウム血症、低ナトリウム血症、鉄欠乏、転倒、乳房腫脹、乳房腫瘤、末梢腫脹、扁平上皮癌、無力症	インフルエンザ様疾患、リンパ腫、血中コレステロール増加、血中テストステロン減少、倦怠感、髄膜炎、インフルエンザ、発熱

a）発現頻度はトランスサイレチン型心アミロイドーシスを対象とした本剤及びタファミジスメグルミンの臨床試験の結果から算出した。

b）タファミジスメグルミンのトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーを対象とした臨床試験にて認められた副作用を「頻度不明」として記載した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は噛まずに服用させること。

14.1.3 タファミジスメグルミン20mgを含有する製剤から本剤に切り替える場合は、飲み間違えのないよう用法及び用量について患者に十分説明すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

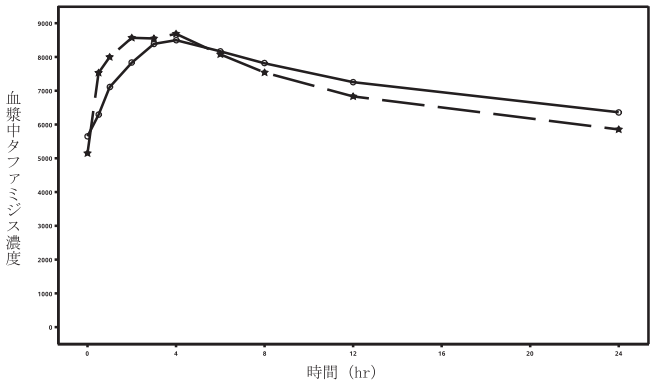
16.1.1 タファミジスメグルミン（20mgを4カプセル）とタファミジス遊離酸[注1)] 61mgの相対的バイオアベイラビリティ試験

健康成人にタファミジスメグルミン20mgを4カプセルとタファミジス遊離酸61mgの定常状態時のPKパラメータを比較したところ、両製剤は生物学的同等性の基準を満たした[4)]（外国人データ）。［7.1、7.2参照］

表1　タファミジスメグルミン（20mgを4カプセル）とタファミジス遊離酸61mgを7日間反復投与後の薬物動態パラメータ

	$AUC_{0\text{-}24}$（μg・h/mL）	C_{max}（μg/mL）	t_{max}（h）	C_{min}（μg/mL）
タファミジス遊離酸61mg	170.0（23）	8.55（23）	4.00（2.00-8.00）	5.34（27）
タファミジスメグルミン（20mg 4カプセル）	166.2（20）	9.09（18）	2.00（0.500-6.02）	4.90（26）

［t_{max}を除き幾何平均値（幾何%変動係数）、t_{max}は中央値（範囲）、n = 30］



○：タファミジス遊離酸 61mg カプセル　★：タファミジスメグルミン（20 mg 4 カプセル）

図1　タファミジスメグルミン（20mgを4カプセル）とタファミジス遊離酸61mgを7日間反復投与後の血漿中濃度推移

注1）本剤の一般名はタファミジスであるが、タファミジスメグルミンと区別するため、本剤をタファミジス遊離酸と記載した。

16.1.2 タファミジスメグルミンを用いた反復投与試験

日本人トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの患者に、タファミジスメグルミン20mgを1日1回52週間反復経口投与すると、2週目までに定常状態に達した。主に日本人被験者で実施した母集団薬物動態解析の結果から、定常状態時のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24}$の幾何平均値は、それぞれ2.61μg/mL及び53.3μg・h/mLであった。また、外国健康成人に、タファミジスメグルミン80mgを1日1回7日間反復投与後のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24}$の幾何平均値はそれぞれ9.09μg/mL及び166μg・h/mLであった[5~7)]。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人にタファミジス遊離酸[注1)]61mgを空腹時又は食後に単回投与したところ、C_{max}は食後投与で約32%増加したが、$AUC_{0\text{-}last}$は食事の影響を受けなかった[8)]（外国人データ）。

注1）本剤の一般名はタファミジスであるが、タファミジスメグルミンと区別するため、16項及び17項では本剤をタファミジス遊離酸と記載した。

16.3 分布

*In vitro*試験の結果、タファミジスの血漿蛋白結合率は約99.5%であった[9)]。

16.4 代謝

*In vitro*試験において、タファミジスメグルミンはチトクロームP450代謝酵素であるCYP1A2、CYP3A4、CYP3A5、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19及びCYP2D6を顕著に阻害しなかった。

*In vitro*試験において、タファミジスメグルミンのCYP1A2活性に対する誘導作用はわずかであったが、CYP3A4及びCYP2B6活性に対しては誘導作用が示唆された。健康成人にタファミジスメグルミンとCYP3A4の基質薬（ミダゾラム）を併用投与したとき、CYP3A4の誘導作用は認められなかった[10,11)]。［16.7.1参照］

また、臨床用量で想定される血漿中濃度に基づくと、CYP2B6についても*in vivo*での誘導の可能性は低いと考えられた。

16.5 排泄

外国人健康成人に^{14}C-タファミジスメグルミン20mgを単回経口投与した時、血中には主に未変化体が存在した。また、血漿、尿及び糞中には未変化体とタファミジスのグルクロン酸抱合体が存在した。^{14}C-タファミジスメグルミンを投与後、最大23日目までの試料を用いた結果、タファミジスは主に糞を介して排泄され、平均総回収率は総投与量の58.5%であった。一方、尿の平均総回収率は22.4%であった[12)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者

タファミジスメグルミンを投与した結果を用いた母集団薬物動態解析の結果によると、65歳未満の被験者と比較して、65歳以上の被験者のクリアランスは14.5%低かった[13)]（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

健康被験者又は軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者にタファミジスメグルミン20mgを単回投与した後の薬物動態パラメータを表2に示す。

軽度（Child-Pughスコア5～6）の肝機能障害を有する被験者と健康被験者でPKを比較した結果、C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は健康被験者に比べてそれぞれ平均6%及び17%低値を示した。

中等度（Child-Pughスコア7～9）の肝機能障害を有する被験者と健康被験者でPKを比較した結果、C_{max}は平均3%の変化で類似していたが$AUC_{0-\infty}$は健康被験者に比べて平均41%低値を示した[14]（外国人データ）。［9.3.1参照］

表2　健康被験者又は軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者にタファミジスメグルミンを単回投与後の薬物動態パラメータ

	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}last}$（μg・h/mL）	t_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）
健康被験者又は軽度の肝機能障害を有する被験者を対象（n=9）[a]				
健康被験者	1.21（0.32）	66.6（20.8）	2.0（0.5～8.0）	53.9（20.6）
軽度の肝機能障害を有する被験者	1.11（0.20）	54.5（12.7）	3.0（0.5～4.0）	56.4（18.0）
健康被験者又は中等度の肝機能障害を有する被験者を対象（n=9）				
健康被験者	1.28（0.32）	65.5（14.5）	2.0（0.5～8.0）	54.0（12.0）
中等度の肝機能障害を有する被験者	1.38（0.56）	42.8（12.9）	1.0（0.5～4.0）	45.1（11.9）

平均値（標準偏差）、t_{max}は中央値（範囲）

a）健康被験者には、中等度で実施した健康被験者の2例の結果を含む

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ミダゾラム

健康成人にタファミジスメグルミン20mgを1日1回14日間反復経口投与時の前日及び最終日にミダゾラム7.5mgを投与し、ミダゾラムとその活性代謝物の濃度を測定したとき、タファミジスメグルミンの併用により、ミダゾラムのC_{max}は約11%減少したが、$AUC_{0-\infty}$及びクリアランスは変化しなかった[15]（外国人データ）。［16.4参照］

16.7.2 ロスバスタチン

健康成人にタファミジス遊離酸61mgを7日間反復投与後にBCRPの基質であるロスバスタチン10mgを単回併用投与し、ロスバスタチンの血漿中濃度を測定したとき、タファミジス遊離酸の併用により、ロスバスタチンのAUC及びC_{max}は約2倍に増加した[16]（外国人データ）。［10.、10.2参照］

16.7.3 *In vitro*試験

タファミジスはBCRPに対して阻害作用を示し、IC_{50}値は1.16μmol/Lであった[17]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者を対象としたタファミジスメグルミン20mg又は80mgの有効性、安全性及び忍容性を評価するプラセボ対照国際共同第Ⅲ相試験

野生型又は変異型のトランスサイレチン型心アミロイドーシス患者[注1]「全集団441例（野生型：タファミジスメグルミン併合群201例、プラセボ群134例、変異型：タファミジスメグルミン併合群63例、プラセボ群43例）、うち日本人患者17例［すべて野生型（タファミジスメグルミン併合群12例、プラセボ群5例）］」を対象とした、30ヵ月間の二重盲検プラセボ対照試験（タファミジスメグルミン80、20mg及びプラセボを1日1回投与）を実施した。タファミジスメグルミン併合群（タファミジスメグルミン80及び20mg群）は264例（タファミジスメグルミン80mg群は176例、20mg群は88例）、プラセボ群は177例であった。日本人症例は、タファミジスメグルミン併合群は12例（80mg群は10例、20mg群は2例）、プラセボ群は5例であった。主要評価項目である死因を問わない死亡及び心血管事象に関連する入院頻度を組み合わせた評価項目において、タファミジスメグルミン併合群でプラセボ群と比べて統計的に有意な差が認められた（p=0.0006、Finkelstein-Schoenfeld法）。

表3　トランスサイレチン型心アミロイドーシスにおけるタファミジスメグルミンの有効性（30ヵ月時）

	タファミジスメグルミン併合群（n＝264）	プラセボ群（n＝177）
30ヵ月時点の生存症例数（%）[a, b]	186（70.5%）	101（57.1%）
1年あたりの心血管事象に関連して入院した回数（平均値）[a, b, c]	0.297	0.455
p値[d]	0.0006	

a）主要評価項目の構成要素の投与30ヵ月後の要約統計量

b）心臓移植又は人工心臓の埋め込みは、死亡と扱った

c）30ヵ月時点の生存例における平均値

d）Finkelstein-Schoenfeld法によるp値

タファミジスメグルミンの用量別の探索的解析では、30ヵ月時点の生存割合はタファミジスメグルミン80mg群69.3%（122/176例）、タファミジスメグルミン20mg群72.7%（64/88例）、生存例における心血管事象に関連する平均入院頻度は、タファミジスメグルミン80mg群で0.339回/年、タファミジスメグルミン20mg群で0.218回/年であった。

ベースラインのNYHA心機能分類別の探索的解析の結果、30ヵ月時点の生存割合はNYHA心機能分類Ⅰ・Ⅱ度の集団でタファミジスメグルミン併合群81.2%（151/186例）、プラセボ群67.5%（77/114例）、NYHA心機能分類Ⅲ度の集団でタファミジスメグルミン併合群44.9%（35/78例）、プラセボ群38.1%（24/63例）、生存例における心血管事象に関連する平均入院頻度は、NYHA心機能分類Ⅰ・Ⅱ度の集団でタファミジスメグルミン併合群0.246回/年、プラセボ群0.457回/年、NYHA心機能分類Ⅲ度の集団でタファミジスメグルミン併合群0.516回/年、プラセボ群0.447回/年であった。

安全性評価対象例264例（日本人患者12例を含む）中、副作用（臨床検査値異常を含む）の発現症例は113例（42.8%）であった。主な副作用は下痢16例（6.1%）、悪心11例（4.2%）及び尿路感染10例（3.8%）であった[18]。［5.3、5.4参照］

注1）主な選択基準は以下のとおりであった。
NYHA心機能分類Ⅰ度～Ⅲ度で、少なくとも1回の心不全による入院歴がある患者又は入院歴がなくとも利尿薬による治療歴のある循環血流量増加若しくは心内圧亢進の所見を伴う心不全を有する患者

野生型：
・TTR遺伝子変異を有さない
・組織生検によるアミロイド沈着が認められる
・免疫組織染色、質量分析法等によりアミロイド前駆タンパク質がTTRであると同定される
・心エコーによる拡張末期の心室中隔厚が12mm超

変異型：
・心筋症症状及び心筋症と関連するTTR遺伝子変異を有する
・組織生検によるアミロイド沈着が認められる
・心エコーによる拡張末期の心室中隔厚が12mm超

17.1.2 トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者を対象としたタファミジスメグルミン20mg又は80mg及びタファミジス遊離酸[注2]61mgの安全性及び有効性を評価する国際共同第Ⅲ相試験（タファミジス遊離酸61mgを投与した集団を評価した中間報告[注3]）

タファミジス遊離酸61mgの投与を受け、少なくとも1回以上安全性評価を受けた野生型又は変異型のトランスサイレチン型心アミロイドーシス患者[注4]［安全性解析対象集団：全集団587例（野生型508例、変異型79例）、うち日本人患者29例（すべて野生型）含む］において、主要評価項目である有害事象（臨床検査値異常を含む）の発現割合は、68.8%（404/587例）であり、副作用（臨床検査値異常を含む）の発現割合は、9.0%（53/587例）であった。主な副作用は下痢10例（1.7%）、疲労6例（1.0%）及び浮動性めまい5例（0.9%）であった[19]。［5.3-5.5参照］

注2）本剤の一般名はタファミジスであるが、タファミジスメグルミンと区別するため、本剤をタファミジス遊離酸と記載した。

注3）データカットオフ時点のタファミジス遊離酸61mgの平均投与期間は149.32日であった。

注4）主な選択基準は以下のとおりであった。
17.1.1に示す国際共同第Ⅲ相試験で30ヵ月間の治療を完了した患者又は以下の記録を有する患者で、NYHA心機能分類Ⅰ度～Ⅳ度の所見が認められる患者
・トランスサイレチン型アミロイドーシスの遺伝子検査の記録
・トランスサイレチン型心アミロイドーシスの診断及び基準に使用した記録
・原発性（軽鎖）アミロイドーシスが評価され除外された記録

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

タファミジスはTTRの天然構造である4量体の2つのサイロキシン結合部位のうち少なくとも1つに結合することで4量体を安定化させ、その解離及び変性を抑制し、新たなTTRアミロイド形成を抑制する[20]。

18.1.1 *In vitro*試験において、TTRとの結合に関する解離定数は2～3nmol/L（K_{d1}）及び154～278nmol/L（K_{d2}）であった。

18.1.2 *In vitro*試験において、野生型、V30M及びV122I変異型TTR（3.6μmol/L）の酸性条件下における線維形成を抑制し、それぞれに対するEC_{50}値は、2.7、3.2及び4.1μmol/Lであった。

18.1.3 *In vitro*試験において、野生型、V30M、V122I変異型TTRを有するヒト血漿に本薬3.6又は7.2μmol/Lを添加することにより、尿素による4量体の解離を濃度依存的に抑制した。

18.1.4 V30M以外の変異を有する被験者から採取した血漿に本薬7.2μmol/Lを添加したところ、25種の変異型で尿素による解離が抑制された。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：タファミジス（Tafamidis）

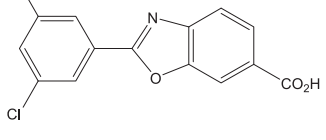
化学名：2-(3,5-Dichlorophenyl)-1,3-benzoxazole-6-carboxylic acid

分子式：$C_{14}H_7Cl_2NO_3$

分子量：308.12

性状：本品は、白色～淡紅色の粉末である。本品は、エタノール（99.5）及びメタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



20．取扱い上の注意

高温を避けて保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤又はビンダケルカプセル20mgの使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤又はビンダケルカプセル20mgの安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装

14カプセル［14カプセル（PTP）×1］

23．主要文献

1） 社内資料：胚・胎児発生に関する試験（2013年9月20日承認、ビンダケルカプセル20mg CTD2.6.6.6） ［L20130719165］
2） 社内資料：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（2013年9月20日承認、ビンダケルカプセル20mg CTD2.6.6.6）［L20130719166］
3） 社内資料：反復投与時の乳汁排泄試験（2013年9月20日承認、ビンダケルカプセル20mg CTD2.6.4.6） ［L20130719167］
4） 社内資料：タファミジス遊離酸61mgカプセルとタファミジスメグルミン20mgカプセル4個の相対的バイオアベイラビリティ試験（2021年9月27日承認、CTD2.7.1）
5） 社内資料:日本人患者における反復投与時の薬物動態（2013年9月20日承認、ビンダケルカプセル20mg CTD2.7.2.2） ［L20130719172］
6） 社内資料：母集団PK解析（健康成人、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者）（2019年3月26日承認、ビンダケルカプセル20mg CTD2.7.2.3） ［L20190111012］
7） 社内資料：20mg 4カプセル反復投与時の薬物動態（2019年3月26日承認、ビンダケルカプセル20mg CTD2.7.2.2） ［L20190111014］
8） 社内資料：タファミジス遊離酸61mgカプセル及びタファミジスメグルミン20mgカプセル4個を比較する食事の影響試験（2021年9月27日承認、CTD2.7.1）
9） 社内資料：ヒト血漿蛋白への結合試験（2013年9月20日承認、ビンダケルカプセル20mg CTD.2.6.4.4） ［L20130719175］
10） 社内資料：酵素阻害及び誘導（2013年9月20日承認、ビンダケルカプセル20mg CTD2.6.4.5） ［L20130719182］
11） 社内資料：酵素誘導試験（2019年3月26日承認、ビンダケルカプセル20mg CTD2.6.4.7） ［L20190221005］
12） 社内資料:吸収、分布、代謝及び排泄を検討する試験（2013年9月20日承認、ビンダケルカプセル20mg CTD2.7.6.6） ［L20130719187］
13） 社内資料：母集団PK解析（健康成人、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者、トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者）（2019年3月26日承認、ビンダケルカプセル20mg CTD2.7.2.3） ［L20190111008］
14） 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態（2013年9月20日承認、ビンダケルカプセル20mg CTD2.7.2.2） ［L20130719186］
15） 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用試験（2013年9月20日承認、ビンダケルカプセル20mg CTD2.7.2.2） ［L20130719185］
16） 社内資料:ロスバスタチンを用いた薬物相互作用試験（2021年9月27日承認、CTD2.7.2.1.1.1）
17） 社内資料：BCRPに対する*in vitro*相互作用試験（2019年3月26日承認、ビンダケルカプセル20mg CTD2.6.4.7） ［L20190215001］
18） 社内資料：トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者を対象とした国際共同試験（2019年3月26日承認、ビンダケルカプセル20mg CTD2.7.3.2） ［L20190111010］
19） トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者を対象としたタファミジスメグルミン及びタファミジス遊離酸の安全性及び有効性を評価する国際共同第Ⅲ相試験（中間報告）（2021年9月27日承認、CTD2.7.4.2.1、CTD2.7.3.2.1）
20） 社内資料：効力を裏付ける試験（2013年9月20日承認、ビンダケルカプセル20mg CTD2.6.2.2） ［L20130805009］

24．文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標

003
PAA201587

TABLE OF CONTENTS

1.8 添付文書（案） 2
1 添付文書（案） 2
2 効能・効果及び用法・用量の設定根拠 10
2.1 効能又は効果の設定根拠 10
2.1.1 効能又は効果に関連する注意の設定根拠 11
2.2 用法及び用量の設定根拠 12
3 使用上の注意の設定根拠 14
4 参考文献 16

1.8　　添付文書（案）

1　添付文書（案）

添付文書は審査段階のものであるため、
最新の添付文書を参照すること

xx 年 xx 月作成

日本標準商品分類番号
87219

トランスサイレチン型心アミロイドーシス治療薬
アコラミジス塩酸塩
ビヨントラ錠 400mg
Beyonttra tablets

貯法：室温保存
有効期間：36 箇月

処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

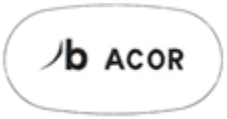
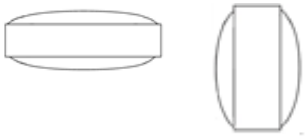
承認番号	
販売開始	

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3.組成・性状
3.1 組成

販売名	ビヨントラ錠 400mg
有効成分	1 錠中 アコラミジス塩酸塩 400 mg
添加剤	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、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー、タルク、酸化チタン、グリセリン脂肪酸エステル、ポリビニルアルコール（部分けん化物）

3.2 製剤の性状

販売名	ビヨントラ錠 400mg		
剤形	白色楕円形のフィルムコーティング錠		
外形	表面 	裏面 	側面 
大きさ	約 7.5 mm×15 mm		
重量	約 624 mg		
識別コード			

4.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）

5.効能又は効果に関連する注意
5.1 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。
5.2 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。［17.1.1、17.1.2 参照］
5.3 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ので、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、本剤投与の要否を判断すること。［17.1.1 参照］
5.4 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。

5.5 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。

6.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 800mg を 1 日 2 回経口投与する。

8.重要な基本的注意

8.1 本剤の投与開始初期に、eGFR が低下することがあることから、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害のある患者では経過を十分に観察し、腎機能障害の悪化に注意すること。［9.2.1 参照］

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者又は末期腎不全患者

投与の必要性を慎重に判断すること。本剤投与により eGFR が低下することがあり、腎機能が悪化するおそれがある。eGFR が 15 mL/min/1.73m^2 未満の患者は、臨床試験では除外されている。［8.1 参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度又は重度の肝機能障害患者

本剤は主に胆汁中に排泄されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。AST、ALT 又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍を超える患者は、臨床試験では除外されている。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤は胎盤を通過する可能性がある。ラットを用いた胚・胎児発生試験では、胎児の体重低値が認められている（胎児の体重の低値が認められなかった用量での AUC に基づく曝露量は、臨床用量での曝露量の 15 倍）。また、ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験では、出生児の離乳前までの体重低値に加え、学習障害が認められている（出生児における無毒性量での母動物の AUC に基づく曝露量は、臨床用量での曝露量の 15 倍）[1)]。［9.6 参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）の結果から、本剤は乳汁中に移行する可能性がある。［9.5 参照］

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11.副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1%以上 2%未満	0.5%以上 1%未満
胃腸障害	悪心	下痢、腹部不快感、上腹部痛
臨床検査	－	血中クレアチニン増加

14.適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

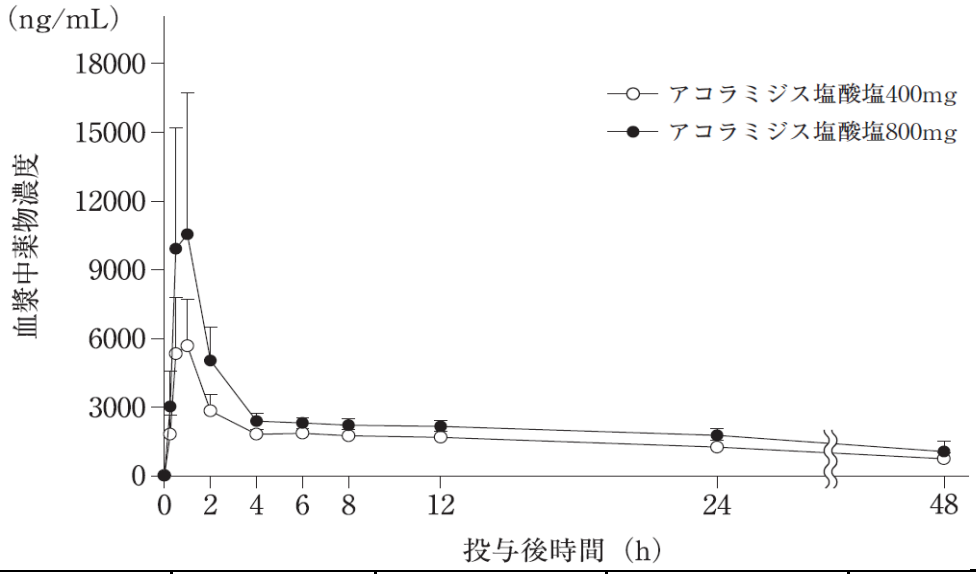
PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16.薬物動態

16.1 血中濃度

16.1 .1 単回投与

日本人健康成人 9 例に本剤 400mg [注)] 及び 800mg を絶食下で単回経口投与したときのアコラミジスの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった [2)]。



投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} [a)] (h)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
400mg	6621 (2342.7)	1.0 [0.5, 1.0]	106992 (33400.1)	34 (12.5)
800mg	11699 (5766.9)	1.0 [0.5, 2.0]	177305 (83313.2)	44 (27.8)

9 例の算術平均値 (標準偏差)
a) 9 例の中央値 [範囲]

注）本剤の承認された用法及び用量は、1 回 800mg を 1 日 2 回経口投与である。

16.1 .2 反復投与

健康成人 6 例に本剤 800mg を絶食下で 1 日 2 回 12 日間経口投与したときのアコラミジスの血漿中濃度は、投与 10 日目までに定常状態に達し、C_{max} に基づく累積係数は 1.3～1.6 であった [3)]（外国人データ）。

日本人の野生型又は変異型のトランスサイレチン型心アミロイドーシス患者に本剤 800mg を 1 日 2 回経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータの母集団薬物動態解析に基づく推定値は以下のとおりであった [2)]。

投与量	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{trough,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12h,ss}$ (ng•h/mL)
800mg	15768 (1650)	2638 (1429)	55486 (18761)

24 例の算術平均値（標準偏差）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人 17 例に本剤 800mg を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、食事によりアコラミジスの C_{max} は約 22%低下したが、$AUC_{0\text{-}inf}$ は食事の影響を受けなかった [4)]（外国人データ）。

16.3 分布

アコラミジスのヒト血漿タンパク結合率は 96.3%～96.5%であった [3)]（*in vitro* データ）。

16.4 代謝

アコラミジスは UGT1A1、UGT1A4、UGT1A9 及び UGT2B7 でグルクロン酸抱合体に代謝された [3, 5)]（*in vitro* データ）。

健康成人 6 例に本剤の ^{14}C 標識体 800mg を単回経口投与したとき、アコラミジスは主にグルクロン酸抱合による代謝で消失した。ヒト血漿中総放射能の約 63.1%が未変化体、約 7.6%がグルクロン酸抱合体であった [3)]（外国人データ）。

16.5 排泄

健康成人 6 例に本剤の ^{14}C 標識体 800mg を単回経口投与したとき、投与後 216 時間までの糞中及び尿中に投与量のそれぞれ約 34%及び約 68%が排泄された。未変化体の尿中排泄率は投与量の 10%以下であった [6)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

健康成人及び ATTR-CM 患者 330 例（日本人 33 例）を対象とした母集団薬物動態解析の結果、腎機能（クレアチニンクリアランス：25.9～190 mL/min、eGFR：25.4～157 mL/min/1.73m^2）はアコラミジスの見かけのクリ

アランスに影響を及ぼさなかった[3]。

16.6.2 高齢者

健康成人及びATTR-CM患者330例（日本人33例）を対象とした母集団薬物動態解析の結果、年齢（18～89歳）はアコラミジスの見かけのクリアランス及び分布容積に影響を及ぼさなかった[3]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro* 試験

アコラミジスはCYP2C8及びCYP2C9に対する阻害作用を示し、K_I値はそれぞれ39μmol/L及び210μmol/L、k_{inact}値はそれぞれ0.033min^{-1}及び0.049min^{-1}であった[5]。アコラミジスはOATP1B1に対する阻害作用を示し、IC_{50}値は55.5μmol/Lであった[2]。

16.7.2 その他の薬剤

(1) アデホビル

健康成人14例に本剤800mgを1日2回8日間反復経口投与し、本剤の投与7日目にアデホビル（OAT1基質）10mgを単回投与したとき、アデホビル単独投与時と比較して、アデホビルのC_{max}は8%減少、$AUC_{0\text{-}inf}$は19%増加した[3]（外国人データ）。

(2) オセルタミビル

健康成人18例に本剤800mgを1日2回9日間反復経口投与し、本剤の投与7日目にオセルタミビル（OAT3基質）75mgを単回投与したとき、オセルタミビル単独投与時と比較して、オセルタミビルカルボン酸のC_{max}は7%減少、$AUC_{0\text{-}inf}$は4%増加した[3]（外国人データ）。

17.臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第III相試験（AG10-301）

野生型又は変異型のトランスサイレチン型心アミロイドーシス患者[注)]632例（プラセボ群211例、本剤群421例）を対象とした30ヵ月間の二重盲検プラセボ対照試験[*1]を実施した。本剤の用法・用量は800mg 1日2回とした。このうち、ベースライン時のeGFRが30 mL/min/1.73m^{2}以上の患者611例（プラセボ群202例、本剤群409例）が有効性の主要な解析対象集団とされた。

投与開始12ヵ月後以降はタファミジスメグルミン又はタファミジスを併用可能とされ、併用割合はプラセボ群22.8%（46例）、本剤群14.9%（61例）であった。

Part Bの主要評価項目である「投与開始30ヵ月後までの死因を問わない死亡割合、心血管事象に関連する入院頻度、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント（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」について、本剤群でプラセボ群と比べて統計学的に有意な差が認められた（p<0.0001（有意水準4%（両側）[*2]）、Finkelstein-Schoenfeld法）。主要評価項目の構成要素別の結果を下表に示す。

表 投与開始30ヵ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）	本剤群 （409例）
死因を問わない死亡（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）
投与開始30ヵ月後の測定値	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%信頼区間］[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）
投与開始30ヵ月後の測定値	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%信頼区間］[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（3000pg/mL以下／超）、スクリーニング時のeGFR（45 mL/min/1.73m^{2}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（3000pg/mL以下／超）をモ

デルから除いて解析した)。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。

また、投与開始 30 ヵ月後までの死因を問わない死亡割合及び心血管事象に関連する入院頻度の NYHA 心機能分類（I/II と III）別の部分集団解析の結果、死因を問わない死亡割合（発現例数）は NYHA 心機能分類I/II度の集団でプラセボ群 24.3%（42/173 例）、本剤群 17.4%（59/339 例）（ハザード比［95%信頼区間］*3：0.695［0.466, 1.036］）、NYHA 心機能分類III度の集団でプラセボ群 34.5%（10/29 例）、本剤群 28.6%（20/70 例）（ハザード比［95%信頼区間］*3：1.145［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（発現例数/対象例数）は、NYHA 心機能分類I/II度の集団でプラセボ群 0.31 回/年（47/131 例）、本剤群 0.12 回/年（55/280 例）、NYHA 心機能分類III度の集団でプラセボ群 0.18 回/年（3/19 例）、本剤群 0.21 回/年（13/50 例）、全症例における心血管事象に関連する入院頻度（発現例数/対象例数）は、NYHA 心機能分類 I/II 度の集団でプラセボ群 0.51 回/年（74/173 例）、本剤群 0.25 回/年（87/339 例）、NYHA 心機能分類 III 度の集団でプラセボ群 0.75 回/年（12/29 例）、本剤群 0.47 回/年（22/70 例）であった[7, 8]。
副作用発現頻度は本剤群で 11.9%（50/421 例）、プラセボ群で 5.2%（11/211 例）であった。本剤群の主な副作用として、悪心［本剤群 1.4%（6/421 例）、プラセボ群 0.5%（1/211 例）、以下同順］、下痢［1.0%（4/421 例）、0%］、発疹［1.0%（4/421 例）、0.5%（1/211 例）］が認められた[9]。［5.2、5.3 参照］

*1：二重盲検投与期間のうち投与開始から 12 ヵ月間が Part A、二重盲検投与期間全体が Part B とされ、早期承認申請を目的とし検討した Part A の主要評価項目（6 分間歩行距離のベースラインから投与開始 12 ヵ月後までの変化量）について、プラセボ群と本剤群で統計学的に有意な差は認められなかった。
*2：試験全体の第一種の過誤確率を制御するために Part B の主要評価項目の解析に用いる有意水準を 4%（両側）とした。
*3：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 m^2 未満／以上）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル

17.1.2 国内第 III 相試験（ALXN2060-TAC-302）
日本人の野生型又は変異型のトランスサイレチン型心アミロイドーシス患者注)（25 例）を対象とした 30 ヵ月間の非盲検非対照試験を実施した。本剤の用法・用量は 800 mg 1 日 2 回とした。主要評価項目である「投与開始 30 ヵ月後までの死因を問わない死亡割合及び心血管事象に関連する入院頻度」について、死亡は認められず、心血管事象に関連する入院頻度（発現例数/対象例数）は 0.1329 回/年（5/25 例）であった[7]。
副作用の発現頻度は 12.0%（3/25 例）であり、主な副作用として腎機能障害が 8.0%（2/25 例）、便秘、薬疹が 4.0%（1/25 例）に認められた[9]。［5.2 参照］

注）主な選択基準は以下のとおりであった。
・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トランスサイレチン型心アミロイドーシスと確定診断された患者：
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）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*4
（*4：ALXN2060-TAC-302 試験のみ、心臓以外の生検（腹壁脂肪等）による TTR アミロイド沈着の確認も必要）
・NYHA 心機能分類 I～III 度で、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（頚静脈圧上昇、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
・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 12mm 以上である患者

18.薬効薬理
18.1 作用機序
アコラミジスは TTR の 4 量体における 2 つのサイロキシン結合部位に選択的に結合することにより、疾患抑制性の T119M 変異型 TTR と同様の立体構造にシフトすることで 4 量体を安定化させ、その単量体への解離を抑制し、新たな TTR アミロイド形成の律速段階を抑制する。
18.1.1 精製 TTR への結合
(1) 蛍光偏光法、等温滴定熱量測定法、表面プラズモン共鳴法、マイクロスケール熱泳動法、サブユニット交

換法による *in vitro* 試験において、本剤は TTR に対して結合親和性を示した[10]。

(2) 表面プラズモン共鳴法による *in vitro* 試験において、本剤は TTR に速やかに結合と緩やかな遊離を示した[10]。

(3) 線維形成法による *in vitro* 試験において、本剤は野生型 TTR 及び V122I 変異型 TTR を安定化した[10]。

18.1.2 血清 TTR への結合

(1) 12 種の固有の TTR 変異を含む 54 例の被験者血清を用いた蛍光プローブ排除法による評価で、本剤は検討されたすべての変異型 TTR 及び対照に用いた野生型 TTR に対し、90%超の TTR 結合率を示した[10]。

(2) 18 種の固有の TTR 変異を含む 64 例の被験者血漿 TTR を用いたウエスタンブロット法による評価で、本剤は検討されたほとんどの変異型 TTR 及び対照に用いた野生型 TTR に対し、90%超の TTR 安定化率を示した[10]。

18.1.3 TTR 結合時の立体構造

結晶構造による解析で、本剤は野生型 TTR 及び V122I 変異型 TTR に結合すると、Ser117 側鎖への相互作用により、疾患抑制性の T119M 変異型 TTR と同様の立体構造にシフトすることが示された[10]。

19.有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：

アコラミジス塩酸塩

化学名：

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

分子式：

$C_{15}H_{17}FN_2O_3$・HCl

分子量：

328.77

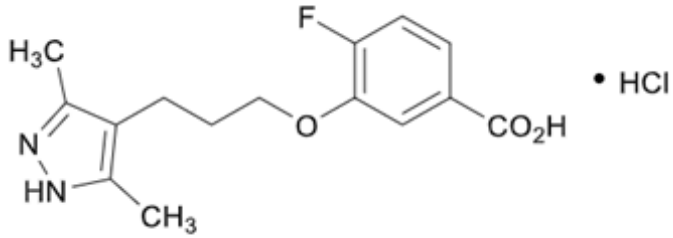
性状：

白色から褐色の固体である。エタノールにやや溶けにくく、水に溶けにくい。

分配係数：

Log D = 0.52（pH 7）

化学構造式：



22.包装

56 錠［4 錠（PTP）×14］

23.主要文献

1) 社内資料：毒性試験の概要文（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.6.6.9）
2) 社内資料：アコラミジスの薬物動態に関する資料
3) 社内資料：臨床薬理の概要（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.2.2、CTD2.7.2.3）
4) 社内資料：生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.1.3）
5) 社内資料：薬物動態試験の概要文（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.6.4.7）
6) 社内資料：健康成人男性を対象に[^{14}C]-アコラミジスを経口投与したときの吸収、代謝、排泄及びマスバランスを評価する海外第 I 相試験（AG10-007 試験）（20xx 年 xx 月 xx 日承認、 CTD2.7.6.4）
7) 社内資料：臨床的有効性の概要（20XX 年 X 月 XX 日承認、CTD2.7.3.2.1、CTD2.7.3.2.2）
8) Gillmore JD, et al. N Engl J Med 2024; 390:132-142.
9) 社内資料：臨床的安全性の概要（20XX 年 X 月 XX 日承認、CTD2.7.4.2.1）
10) 社内資料：効力を裏付ける試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.6.2.2）

24.文献請求先及び問い合わせ先

アレクシオンファーマ合同会社
メディカル インフォメーション センター
〒108-0023
東京都港区芝浦三丁目 1 番 1 号

田町ステーションタワーN
TEL：0120-577-657

26.製造販売業者等

26.1 製造販売元

アレクシオンファーマ合同会社
〒108-0023
東京都港区芝浦三丁目 1 番 1 号
田町ステーションタワーN

2　効能・効果及び用法・用量の設定根拠

2.1　効能又は効果の設定根拠

4. 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）

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1　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。
5.2　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。［17.1.1、17.1.2 参照］
5.3　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ので、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、本剤投与の要否を判断すること。［17.1.1 参照］
5.4　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。
5.5　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。

アコラミジス塩酸塩の効能又は効果は海外第 3 相試験（AG10-301 試験、以下海外 301 試験）及び国内第 3 相試験（ALXN2060-TAC-302 試験、以下国内 302 試験）での有効性及び安全性の結果等に基づき「トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）」とした。

海外 301 試験は New York Heart Association（NYHA）心機能分類 I～III の野生型又は遺伝性のトランスサイレチン型心アミロイドーシス（ATTR-CM）患者を対象とした多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照試験であり、アコラミジス塩酸塩 800 mg を 1 日 2 回（BID）投与したときの有効性及び安全性を評価した。海外 301 試験の患者集団は、早期に診断され、標的疾患修飾療法を受けなくても長期生存する現在の一般的な ATTR-CM 患者（Ioannou, 2022）と同様な疾患特性を有しており、本試験は頑健かつ最近の臨床状況を反映した試験であった。また、国内 302 試験は日本人の NYHA 心機能分類 I～III の野生型又は遺伝性 ATTR-CM 患者を対象とした多施設共同オープンラベル試験であり、アコラミジス塩酸塩 800 mg を BID 投与したときの有効性及び安全性を評価した。

<u>有効性</u>

海外 301 試験の主要評価項目である「Month 30 までの固定投与期間での全死因死亡割合、心血管症状に関連する入院の累積頻度、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）のベースラインからの変化量、及び 6 分間歩行試験（6MWT）のベースラインからの変化量による階層的複合エンドポイント」では、プラセボ群と比較してアコラミジス群で統計学的に有意な治療効果が認められた（Finkelstein-Schoenfeld［F-S］法：$p < 0.0001$）。F-S 法に基づく解析では、4 構成要素による全ての患者間比較のうち、最初の 2 構成要素である全死因死亡及び心血管症状に関連する入院の比較によって約 55%で勝敗が決定した。また、主要評価項目の各構成要素別の評価でも、アコラミジス群で一貫して良好な治療効果が示された。全死因死亡割合はアコラミジス群で 19.3%、プラセボ群で 25.7%であり、アコラミジス群で臨床的に意義のある低下

がみられた（相対リスクは 25%低下、p = 0.1543）。心血管症状に関連する入院の累積頻度はアコラミジス群で 0.224 回/年、プラセボ群で 0.450 回/年であり、アコラミジス群で臨床的に意義のあるリスクの低下（相対リスクで約 50%減少）が認められた（名目上の p 値：p < 0.0001）。アコラミジス群では 6MWT の歩行距離のベースラインから Month 30 までの変化量でも統計学的に有意な治療効果を示すとともに（p < 0.0001）、NT-proBNP の増加を顕著に抑制した（名目上の p 値：p < 0.0001）。さらに、Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score（KCCQ-OS）、血清中 TTR 値などその他の評価項目でもアコラミジス群で良好な治療効果が認められた。

海外 301 試験でのアコラミジスの良好な有効性は、国内 302 試験でも得られており、両試験の類似性が確認された。国内 302 試験の Month 30 時点のアコラミジス群での全死因死亡割合は 0%で、海外 301 試験のプラセボ群（25.7%）を下回っており、極めて良好な有効性を示した。また、国内 302 試験の Month 30 時点の心血管症状に関連する入院の累積頻度は 0.1329 回/年であり、海外 301 試験のプラセボ群（0.450 回/年）を下回った。さらに、6MWT、KCCQ-OS、血清中 TTR 値、TTR 安定化及び NT-proBNP を含むその他の評価項目でも、国内 302 試験で海外 301 試験と同様の良好な結果が認められた。

<u>安全性</u>

海外 301 試験及び国内 302 試験を主要な試験としてアコラミジスの安全性を評価した結果、ATTR-CM 患者に対して良好な安全性プロファイルを示した。アコラミジス群で発現した有害事象の頻度、種類及び重症度は、対象疾患及び対象患者集団で予想される併存疾患と一致していた。投与中止に至った有害事象の割合も低く、アコラミジスの忍容性も良好であった。また、海外 301 試験と国内 302 試験との間でも有害事象の発現状況や種類に顕著な差はみられず、日本人特有の安全性上の問題も認められなかった。

以上のとおり、海外 301 試験で NYHA 心機能分類 I～III の野生型又は遺伝性の ATTR-CM 患者を対象にアコラミジスの有効性及び安全性を評価した結果、主要評価項目は達成され、さらに、全死因死亡の臨床的に意義のある低下及び心血管症状に関連する入院の累積頻度の顕著な減少、並びに良好な安全性が認められ、優れたベネフィット・リスクプロファイルが示された。また、国内 302 試験と海外 301 試験の間で有効性及び安全性に大きな違いは認められなかった。したがって、本申請でのアコラミジスの効能又は効果を「トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）」と設定した。

2.1.1　効能又は効果に関連する注意の設定根拠

本申請の主要な評価試験である海外 301 試験及び国内 302 試験でアコラミジスは、下表に示す方法で診断された心不全の症状を有する ATTR-CM 患者に対し、優れたベネフィット・リスクプロファイルを示した。したがって、「5.2　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。」と設定した。

主な選択基準	
海外 301 試験	**国内 302 試験**
• 以下のいずれかの診断方法で ATTR-CM（野生型又は遺伝性）と確定診断された患者： a). 心筋生検で、免疫組織染色法、質量分析等による TTR アミロイドタイピングの確認、又は b). ^{99m}Tc-ピロリン酸又は ^{99m}Tc-ビスホスホネート（DPD 又は HMDP/HDP）シンチグラフィでの陽性像の確認かつ AL アミロイドーシスの除外	• 以下のいずれかの診断方法で ATTR-CM（野生型又は遺伝性）と確定診断された患者： a). 心筋生検で、免疫組織染色法、質量分析等による TTR アミロイドタイピングの確認、又は b). ^{99m}Tc-ピロリン酸又は ^{99m}Tc-ビスホスホネート（DPD 又は HMDP）シンチグラフィでの陽性像の確認かつ AL アミロイドーシスの除外及び心臓以外の生検（例えば、腹壁脂肪）による TTR アミロイド沈着の確認
• NYHA 心機能分類 I～III で、以下のいずれかを有する患者： a). 心不全による 1 回以上の入院歴に基づく心不全の既往 b). 心不全による入院歴はないが、心不全による容量負荷や心内圧上昇の徴候又は症状 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	• NYHA 心機能分類 I～III で、以下のいずれかを有する患者： a). 心不全による 1 回以上の入院歴に基づく心不全の既往 b). 心不全による入院歴はないが、心不全による容量負荷や心内圧上昇の徴候又は症状 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

略語：^{99m}Tc = テクネチウム-99m；AL = 免疫グロブリン軽鎖；ATTR-CM = トランスサイレチン型心アミロイドーシス； DPD = ジカルボキシプロパンジホスホン酸 ; HDP = ヒドロキシジホスホン酸 ; HMDP = ヒドロキシメチレンジホスホン酸；NYHA = New York Heart Association；TTR = トランスサイレチン

また、「5.1　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。」と設定した。なお、海外 301 試験での診断の臨床的根拠としては、ほとんどが非侵襲的方法のみによる診断であり（75.9%）、心筋生検のみが 18.8%、心筋生検及び非侵襲的方法の両方が 5.2%であった。非侵襲的方法のみによる診断及び心筋生検による診断は、本邦の現在最新の心アミロイドーシス診療ガイドラインが示す診断基準でそれぞれ Probable 診断及び Definite 診断に相当する。

なお、NYHA 心機能分類 III の患者に対するアコラミジスの有効性は一定程度期待できるものの、海外 301 試験での主要評価項目及び副次評価項目等に対する NYHA 心機能分類別のサブグループ解析の結果を総合的に踏まえたうえで、当該集団への投与の可否を判断することとした。

さらに、海外 301 試験及び国内 302 試験のいずれでも、NYHA 心機能分類 I～III の ATTR-CM 患者を組入れ対象としており、これまでにアコラミジスの臨床試験で NYHA 心機能分類 IV の ATTR-CM 患者へのアコラミジスの投与経験はない。したがって、NYHA 心機能分類 IV の ATTR-CM 患者へのアコラミジスの投与の是非は慎重に検討すべきであることから、効能又は効果に関連する注意として「5.4　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。」と設定した。

なお、肝移植後の患者は海外 301 試験及び国内 302 試験でも組み入れ対象から除外しておらず、当該集団にもアコラミジスを投与することは可能と考えるが、結果的にいずれの試験でも肝移植後の患者は組み入れられなかった。そのため、「5.5　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。」を設定した。

2.2　用法及び用量の設定根拠

6. 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。

本申請でのアコラミジス塩酸塩の推奨用法・用量は「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。」とした。この推奨用法・用量は、海外 301 試験及び国

内 302 試験での用法・用量と同じであり、これらの試験でアコラミジス塩酸塩の良好な有効性と安全性が確認されたことに基づいて設定した。

まず、海外 301 試験での用法・用量は、NYHA 心機能分類 II～III の ATTR-CM 患者を対象とした用量設定試験である海外第 2 相 AG10-201 試験（以下、海外 201 試験）をもとに設定した。特に、海外 201 試験では、以下に示すとおり、アコラミジス塩酸塩 400 及び 800 mg BID を投与した患者で、用量依存的な血清中 TTR のベースラインからの増加及び TTR 四量体の安定化が認められた。

- ATTR-CM の遺伝子型（ATTRwt-CM 又は ATTRv-CM）にかかわらず、アコラミジス塩酸塩 800 mg BID 群ではアコラミジス塩酸塩 400 mg BID 群の 2 倍の頻度で血清 TTR 値の 50%以上の増加が認められた。
- 定常状態で、アコラミジス塩酸塩 800 mg BID 群では目標濃度である 8 μM（2340 ng/mL）を超えるトラフ濃度（平均値 2439.4 ng/mL、中央値 2360.0 ng/mL）が得られたのに対し、アコラミジス塩酸塩 400 mg BID 群のトラフ濃度は平均値 1841.3 ng/mL、中央値 1955.0 ng/mL であった。
- いずれの用量でも 28 日間のアコラミジス経口投与の忍容性はおおむね良好であり、臨床的に懸念されるアコラミジス関連の安全性シグナルは認められなかった。両用量間で安全性プロファイルに臨床的に重要な差は認められなかった。

上述のデータに基づき、海外第 3 相試験ではアコラミジス塩酸塩 800 mg BID の用法・用量を選択することとし、当該用法・用量を用いて海外 301 試験を実施した。その結果、ATTR-CM 患者に対し、アコラミジス群ではプラセボ群と比較して主要評価項目の「Month 30 までの固定投与期間での全死因死亡割合、心血管症状に関連する入院の累積頻度、NT-proBNP のベースラインからの変化量、及び 6MWT のベースラインからの変化量による階層的複合エンドポイント」で統計学的に有意な良好な治療効果が認められた。また、主な副次評価項目でもアコラミジスの一貫した治療効果が得られ、安全性も良好であった。

また、海外 301 試験と同じ用法・用量を用いて国内 302 試験を実施した結果でも、日本人 ATTR-CM 患者に対し、主要評価項目「Month 30 までの投与期間中の全死因死亡及び心血管症状に関連する入院」及びその他の副次評価項目でも良好な有効性が認められ、安全性でも日本人特有の問題は認められなかった。

以上のことから、本申請でのアコラミジス塩酸塩の推奨用法・用量は「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。」とした。

なお、本申請で「用法及び用量に関連する注意」は設定していない。

3　使用上の注意の設定根拠

添付文書（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の有効成分及び添加剤に過敏症の既往歴のある患者では過敏症症状が発現する可能性が考えられることから、一般的な注意として設定した。
8. 重要な基本的注意 8.1 本剤の投与開始初期に、eGFR が低下することがあることから、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害のある患者では経過を十分に観察し、腎機能障害の悪化に注意すること。［9.2.1 参照］	臨床試験において、本剤の投与開始初期に eGFR が低下し、その後低下したレベルを維持する傾向が認められている。また本剤の投与休止により eGFR は投与前のレベルに推移したことが報告されている。 本剤投与による eGFR 低下の作用機序は不明である。上記の臨床試験の結果を踏まえて設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.2 腎機能障害患者 9.2.1 重度の腎機能障害患者又は末期腎不全患者 投与の必要性を慎重に判断すること。本剤投与により eGFR が低下することがあり、腎機能が悪化するおそれがある。eGFR が 15 mL/min/1.73 m^2 未満の患者は、臨床試験では除外されている。［8.1 参照］	臨床試験において認められた eGFR の推移や、臨床試験では eGFR に関する除外基準を設けていたことを考慮し設定した。
9.3 肝機能障害患者 9.3.1 中等度又は重度の肝機能障害患者 本剤は主に胆汁中に排泄されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。AST、ALT 又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍を超える患者は、臨床試験では除外されている。	本剤は主に胆汁中に排泄されること、臨床試験では肝機能検査値に関する除外基準を設けていたことを考慮し設定した。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤は胎盤を通過する可能性がある。ラットを用いた胚・胎児発生試験では、胎児の体重低値が認められている（胎児の体重の低値が認められなかった用量での AUC に基づく曝露量は、臨床用量での曝露量の 15 倍）。また、ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験では、出生児の離乳前までの体重低値に加え、学習障害が認められている（出生児における無毒性量での母動物の AUC に基づく曝露量は、臨床用量での曝露量の 15 倍）。［9.6 参照］	ラットを用いた胚・胎児発生試験並びに出生前及び出生後の発生に関する試験の結果から、本剤が胎盤を通過し胎児に移行する可能性を否定できないことを考慮し設定した。
9.6 授乳婦	本剤のヒトの乳汁中への移行に関す

<table>
<tr><th>添付文書（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）の結果から、本剤は乳汁中に移行する可能性がある。［9.5 参照］</td><td>るデータはないが、ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験の結果から、本剤が乳汁中へ移行する可能性を否定できないことを考慮し設定した。</td></tr>
<tr><td>9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</td><td>小児等に対する有効性及び安全性は確立していないことから設定した。</td></tr>
<tr><td>11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>1%以上 2%未満</th><th>0.5%以上 1%未満</th></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>悪心</td><td>下痢、腹部不快感、上腹部痛</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>－</td><td>血中クレアチニン増加</td></tr>
</table></td><td>海外第 3 相試験（AG10-301 試験）において、治験責任医師又は治験分担医師により因果関係が否定されなかった事象の発現状況に基づき設定した。
発現頻度は AG10-301 試験及び国内第 3 相試験（ALXN2060-TAC-302 試験）の併合解析から算出した。</td></tr>
<tr><td>14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。</td><td>本剤は PTP シートに包装することから設定した。</td></tr>
</table>

4　参考文献

北岡 裕章．2020 年版心アミロイドーシス診療ガイドライン．2020 年 3 月 13 日発行（2020 年 8 月 20 日更新）．Available from: https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2020_Kitaoka.pdf

Ioannou A, Patel RK, Razvi Y, Porcari A, Sinagra G, Venneri L, et al. Impact of earlier diagnosis in cardiac ATTR amyloidosis over the course of 20 years. Circulation. 2022;146(22):1657-70.

TABLE OF CONTENTS

1.9 一般的名称に係る文書 2
1 本邦での一般的名称（JAN） 2
2 国際一般的名称（INN） 3

1.9　一般的名称に係る文書

1　本邦での一般的名称（JAN）

令和 3 年 8 月 17 日付け薬生薬審発 0817 第 1 号により通知。

JAN

（日本名）アコラミジス塩酸塩

（英名）Acoramidis Hydrochloride

化学名

3-[3-(3,5-ジメチル-1*H*-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

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

2　国際一般的名称（INN）

INN

acoramidis

INN 掲載誌

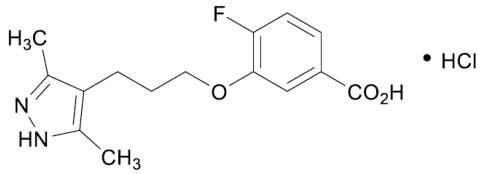
International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN), WHO Drug Information, Vol. 34, No.3 (2020) List 84 (p.689)

TABLE OF CONTENTS

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ 2

1.10　毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>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
化学名（英名）
3-[3-(3,5-Dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)propoxy]-4-fluorobenzoic acid monohydrochloride
別名：一般的名称（日本名）アコラミジス塩酸塩　（英名）Acoramidis Hydrochloride</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>構造式

分子式　C15H17FN2O3・HCl
分子量　328.77</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>製剤：ビヨントラ錠 400mg
（1 錠中にアコラミジス塩酸塩として 400mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与経路</td><td>投与量</td><td>概略の致死量</td></tr>
<tr><td>ラット[*1]</td><td>経口</td><td>0, 50, 200, 600, 1000 mg/kg</td><td>>1000 mg/kg</td></tr>
<tr><td>ラット[*2]</td><td>経口</td><td>0, 600, 1000, 2000 mg/kg</td><td>>2000 mg/kg</td></tr>
<tr><td>イヌ[*3]</td><td>経口</td><td>0, 50, 200, 400, 600 mg/kg</td><td>>600 mg/kg</td></tr>
</table>
単回投与毒性試験は実施していないため, GLP 試験であるラット 4 週間[*1]及びイヌの 4 週間反復投与毒性試験[*3]及びラット小核及びコメットアッセイ[*2]における初回投与後の結果から単回投与毒性を評価した。

反復投与毒性
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間/
投与経路</td><td>投与量
(mg/kg/日)</td><td>無毒性量
(mg/kg/日)</td><td>主な所見（下線:毒性でない変化）</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	ラット	経口/ 4 週間	0, 50, 200, 600, 1000	1000	≥50 mg/kg/日: 腎尿細管上皮空胞化（雌） ≥200 mg/kg/日: 尿素窒素↓, グルコース↓, 尿量↑, 尿比重↓ ≥600 mg/kg/日: クロール↓, 尿 pH↓（雄）; 肝重量↑（雄）; 肝細胞肥大（雄）, 腎尿細管上皮空胞化（雄） 1000 mg/kg/日: 体重↓,体重増加量↓,摂餌量↓; 尿中白血球↑, 尿中ケトン↑（雄）; 肝臓重量↑（雌）; 肝細胞肥大（雌）
	ラット	経口/ 13 週間	0, 50, 350, 1000	350	≥350 mg/kg/日: グルコース↓, 尿素窒素↓(雌), グロブリン↓(雄), A/G 比↑（雄）; 副腎重量↑（雌）, 腎臓重量↑(雌), 小葉中心肝細胞肥大（雌） 1000 mg/kg/日: 雄 1 例, 雌 2 例死亡; 体重↓, 体重増加量↓, 摂餌量↓; フィブリノゲン↓（雄）, 好中球↓（雄）, 好酸球↓（雄）, 単球↓（雄）, 白血球↑（雌）, リンパ球↑（雌）, 単球↑（雌）, 好塩基球↑（雌）, LUC↑（雌）, 総タンパク質↓, カルシウム↓, ALP↑, 無機リン↑, クロール↓, アルブミン↓（雌）, グロブリン↓（雌）, A/G 比↑（雌）, 尿量↑, 尿 pH↓, 尿比重↓（雌）; 肝臓重量↑, 腎臓重量↑, 副腎重量↑; 副腎皮質肥大, 肝細胞肥大, 腎尿細管空胞化
	ラット	経口/ 26 週間	0, 50, 300, 600	600	≥50 mg/kg/日: 体重↓, 体重増加量↓, 摂餌量↓ 600 mg/kg/日: ALP↑（雄）; 肝臓重量↑（雌）

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>イヌ</td><td>経口/
4 週間</td><td>0, 50, 200,
400, 600</td><td>200</td><td>≥200 mg/kg/日: 尿 pH↓（雄）
≥400 mg/kg/日: 心拍数↑, QT 間隔↓, APTT↑（雌）, 尿 pH↓（雌）; 心重量↑（雄）; 心臓: 心筋変性／壊死, 単核細胞浸潤
600 mg/kg/日: 心拍数↑, QT 間隔↓, 心室性期外収縮（雄）, 雄 1 例を瀕死のため安楽死処分; APTT↑（雄）,フィブリノゲン↑（雄）, 尿量↑, 尿比重↓; 心臓: 出血（雌）, 線維化（雌）</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>経口/
13 週間</td><td>0, 50, 125,
300</td><td>300</td><td>≥50 mg/kg/日: 体重増加量↓（雄）
≥125 mg/kg/日: 体重増加量↓（雌）; PR 間隔↓（雌）
300 mg/kg/日: 心拍数↑（雄）, QT 間隔↓（雄）</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>経口/
39 週間</td><td>0, 50, 112,
250</td><td>250</td><td>250 mg/kg/日: 心拍数↑, PR 間隔↓; 赤血球↓（雄）, ヘモグロビン↓（雄）, ヘマトクリット↓（雄）, 総ビリルビン↓</td></tr>
</table>
↓: 低下; ↑: 増加; A/G: アルブミン／グロブリン; APTT: 活性化部分トロンボプラスチン時間; LUC: 非染色性大型細胞
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>海外第 3 相試験（AG10-301）の安全性解析対象集団で治験薬との関連性が否定できない有害事象はアコラミジス群で 11.9%認められた。主な事象は、悪心［1.4%（421 例中 6 例）］、下痢［1.0%（421 例中 4 例）］、発疹［1.0%（421 例中 4 例）］。
国内第 3 相試験（ALXN2060-TAC-302）の安全性解析対象集団で治験薬との関連性が否定できない有害事象は 12.0%（3 例）に認められた。主な事象は、腎機能障害が 8.0%（25 例中 2 例）、便秘、薬疹が 4.0%（25 例中 1 例）。</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>アレクシオンファーマ合同会社
製剤：製造販売</td></tr>
</table>

CTD No.－資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分	申請電子データの有無
第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧								
3.2.S 原薬								
3.2.S.1 一般情報								
3.2.S.1.1	—	Nomenclature	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.1.2	—	Structure	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.1.3	—	General Properties	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.2 製造								
3.2.S.2.1	—	Manufacturer(s)	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.2.2	—	Description of Manufacturing Process and Process Controls	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.2.3	—	Control of Materials	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.2.4	—	Control of Critical Steps and Intermediates	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.2.5	—	Process Validation and/or Evaluation	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.2.6	—	Manufacturing Process Development	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.3 特性								
3.2.S.3.1	—	Elucidation of Structure and Other Characteristics	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.3.2	—	Impurities	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.3.2	—	(Q)SAR Evaluation of Acoramidis HCl Potential and/or Actual Impurities for the Bacterial Reverse Mutation Assay	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4 原薬の管理								
3.2.S.4.1	—	Specification	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4.2	—	Analytical Procedures	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4.2	—	Analytical Procedures - Identity, Assay and Impurities by HPLC	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4.2	—	Analytical Procedures - Particle Size [redacted]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4.2	—	Analytical Procedures - Residual Solvents by Gas Chromatography	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4.3	—	Validation of Analytical Procedures	—	—	海外	社内資料	評価	—

CTD No.－資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分	申請電子データの有無
3.2.S.4.3	—	HPLC Method Validation for the Determination of Identity, Assay and Impurities	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4.3	—	Validation for the Determination of Residual Solvents by Gas Chromatography	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4.3	—	[redacted] Method Validation for the Determination of Particle Size	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4.4	—	Batch Analyses	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4.5	—	Justification of Specification	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.5 標準品又は標準物質								
3.2.S.5	—	Reference Standards or Materials	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.6 容器及び施栓系								
3.2.S.6	—	Container Closure System	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.7 安定性								
3.2.S.7.1	—	Stability Summary and Conclusions	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.7.2	—	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.7.3	—	Stability Data	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P 製剤								
3.2.P.1 製剤及び処方								
3.2.P.1	—	Description and Composition of the Drug Product	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2 製剤開発の経緯								
3.2.P.2.1	—	Components of the Drug Product	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2.2	—	Drug Product	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2.2	—	[redacted] Method Development Report for Acoramidis Tablets, 356 mg	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2.3	—	Manufacturing Process Development	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2.4	—	Container Closure System - [redacted]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2.4	—	Container Closure System for Japan Market - [redacted]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2.5	—	Microbiological Attributes	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2.6	—	Compatibility	—	—	海外	社内資料	評価	—

CTD No.－資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分	申請電子データの有無
3.2.P.3 製造								
3.2.P.3.1	—	Manufacturer(s) - [redacted]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.3.1	—	Manufacturer(s) - [redacted]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.3.2	—	Batch Formula	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.3.3	—	Description of the Manufacturing Process and Process Controls	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.3.4	—	Controls of Critical Steps and Intermediates	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.3.5	—	Process Validation and/or Evaluation	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.4 添加剤の管理								
3.2.P.4.1	—	Specifications	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.4.1	—	Specifications - CoA for Opadry QX [redacted] White	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.4.1	—	Specifications - CoA for [redacted]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.4.2	—	Excipient Analytical Procedures	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.4.2	—	Excipient Analytical Procedures - Representative IR Spectrum of Opadry QX [redacted] White	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.4.3	—	Excipient Validation of Analytical Procedures	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.4.4	—	Excipient Justification of Specifications	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.4.5	—	Excipients of Human or Animal Origin	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.4.6	—	Novel Excipients	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5 製剤の管理								
3.2.P.5.1	—	Specification	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5.2	—	Analytical Procedures	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5.2	—	Analytical Procedures - Identification, Assay and Impurities by HPLC and UV Absorption	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5.2	—	Analytical Procedures - Dissolution	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5.3	—	Validation of Analytical Procedures	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5.3	—	Validation of the Analytical Method for the Determination of Identity, Assay and Impurities by HPLC	—	—	海外	社内資料	評価	—

CTD No.－資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分	申請電子データの有無
3.2.P.5.3	—	Validation of Dissolution Analytical Procedure	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5.4	—	Batch Analyses	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5.5	—	Characterization of Impurities	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5.6	—	Justification of Specifications	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5.6	—	Risk Assessment for Presence of Nitrosamine and Nitrosamine Precursors in Acoramidis (AG-10) HCl Drug Substance and Acoramidis Tablets, 356 mg	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.6 標準品又は標準物質								
3.2.P.6	—	Reference Standards or Materials	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.7 容器及び施栓系								
3.2.P.7	—	Container Closure Systems - [redacted]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.7	—	Container Closure Systems - [redacted]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.7	—	Container Closure Systems - Representative CoC [redacted]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.7	—	Container Closure Systems - Representative CoC for Foil Lidding	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.7	—	Container Closure Systems - Representative IR Spetrum [redacted]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.7	—	Container Closure Systems - Representative IR Spectrum for the Foil Lidding	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.7	—	Container Closure Systems - [redacted]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.8 安定性								
3.2.P.8.1	—	Stability Summary and Conclusions - [redacted]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.8.1	—	Stability Summary and Conclusions - [redacted]	—	—	国内	社内資料	評価	—
3.2.P.8.2	—	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment - [redacted]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.8.2	—	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment - [redacted]	—	—	国内	社内資料	評価	—
3.2.P.8.3	—	Stability Data - [redacted]	—	—	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.8.3	—	Stability Data - [redacted]	—	—	国内	社内資料	評価	—

CTD No.－ 資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	試験実施 場所	国内／ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分	申請電子 データの有 無
3.2.R 各極の要求資料								
3.2.R	—	[redacted]	—	—	—	社内資料	参考	—
3.3 参考文献								
3.3.1	Teasdale, et al.	Risk assessment of genotoxic impurities in new chemical entities: Strategies to demonstrate control.	—	—	—	Org. Process Res. Dev. 2013;17:221-230	—	—

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	試験実施 場所	国内／ 海外	掲載誌・その他	資料 の 区分	申請電子 データの有 無
第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧								
4.2 試験報告書								
4.2.1 薬理試験								
4.2.1.1 効力を裏付ける試験								
4.2.1.1-1	[redacted]	[redacted] 20[redacted]-001: Characterization of AG10 binding to TTR: Fluorescence polarization	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.1-2	[redacted]	[redacted] 20[redacted]-002: Characterization of AG10 binding to TTR: Isothermal Titration Calorimetry	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.1-3	[redacted]	NC-365: Interaction kinetics of AG10 and tafamidis with purified human TTR assayed by surface plasmon resonance	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.1-4	[redacted]	NC-366: Binding affinity of AG10 and tafamidis to purified human TTR assayed by microscale thermophoresis	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.1-5	[redacted]	NC-[redacted]-0001: Analysis of AG10 by Fluorescent Probe Exclusion (FPE) Assay	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.1-6	[redacted]	NC-363: Effect of in vitro addition of AG10 and tafamidis to human serum samples from individuals carrying TTR variants assayed by Fluorescent Probe Exclusion	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.1-7	[redacted]	NC-388: Effect of in vitro addition of AG10 and tafamidis to human plasma and serum from individuals with TTR variants as tested by Western Blotting	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.1-8	[redacted]	NC-[redacted]71: Comparison of AG10, Tafamidis and Diflunisal in Western Blot Stabilization Assay	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.1-9	[redacted]	NC-740: Structural analysis of the AG10 TTR complex	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.2 副次的薬理試験								
4.2.1.2-1	[redacted]	AB[redacted]126: Data Report for Pharmacology Services	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted], Taiwan	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.2-2	[redacted]	100003266: In Vitro Pharmacology: Study of MMA2 and Tafa	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted], France	海外	社内資料	参考	—
4.2.1.2-3	[redacted]	100006852: In Vitro Pharmacology: Study of MMA1	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted], France	海外	社内資料	評価	—

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	試験実施 場所	国内／ 海外	掲載誌・その他	資料 の 区分	申請電子 データの有 無
第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧								
4.2.1.2-4	[redacted]	100008963: In Vitro Pharmacology: Study of AG10	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted], France	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.2-5	[redacted]	100009521: In Vitro Pharmacology: Study of AG10	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted], France	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.2-6	[redacted]	100009522: In Vitro Pharmacology: Study of AG10	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted], France	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.2-7	[redacted]	[redacted] 20[redacted]-005: Assessment for effects of AG10 on viability of cell lines	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.2-8	[redacted]	NC-[redacted]-0003: In Vitro evaluation of the binding affinity of AG10 acylglucuronide to transthyretin	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.2-9	[redacted]	001: Analysis of AG10 β-acyl glucuronide activity by western blot assay in pooled human plasma	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考	—
4.2.1.3 安全性薬理試験								
4.2.1.3-1	[redacted]	[redacted]0227.TUC: FASTPatch® hERG Assay: Effects of AG10 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells (HEK293)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考	—
4.2.1.3-2	[redacted]	[redacted]0111.DPW: Effect of AG-10 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.3-3	[redacted]	8355820: Central Nervous System Safety Pharmacology Evaluation of AG10 following Oral Administration to Male Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.3-4	[redacted]	8355819: Respiratory Safety Pharmacology Evaluation Using Head-Out Plethysmography of AG10 following Oral Administration to Male Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.3-5	[redacted]	8355826: Cardiovascular Safety Pharmacology Evaluation of AG10 Administered by Oral Gavage to Male Telemetry-Instrumented Conscious Dogs	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験								
		該当資料なし						

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	試験実施 場所	国内／ 海外	掲載誌・その他	資料 の 区分	申請電子 データの有 無
第4部(モジュール4) 非臨床試験報告書 添付資料一覧								
4.2.2 薬物動態								
4.2.2.1 分析法								
4.2.2.1-1	[redacted] (First amendment) [redacted]	4005364: Determination of AG10 in Sprague-Dawley Rat K_2-EDTA Plasma by LC-MS-MS: Validation of the Analytical Method (First Amendment to the Report: Additional Long-Term Stability)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (First amendment) 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-2	[redacted] (First amendment) [redacted] (Second amendment) [redacted]	4006588: Non-GLP Determination of AG10-Acyl Glucuronide in Sprague Dawley Rat Acidified K_2-EDTA Plasma by LC-MS-MS: Qualification of the Analytical Method (First Amendment to the Report: Additional Long-Term Stability) (Second Amendment to the Report: Additional Long-Term Stability)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (First amendment) 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (Second amendment) 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-3	[redacted] (First amendment) [redacted]	4005365: Determination of AG10 in Beagle K_2-EDTA Plasma by LC-MS-MS: Validation of the Analytical Method (First Amendment to the Report: Additional Long-Term Stability)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (First amendment) 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-4	[redacted] (First amendment) [redacted]	4006589: Non-GLP Determination of AG10-Acyl Glucuronide in Beagle Acidifed K_2-EDTA Plasma by LC-MS-MS: Qualification of the Analytical Method (First Amendment to the Report: Additional Long-Term Stability)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (First amendment) 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-5	[redacted] (First amendment) [redacted]	4007882: Determination of AG10 in New Zealand White Rabbit Acidified K_2-EDTA Plasma by LC-MS-MS: Validation of the Analytical Method (First Amendment to the Report: Additional Long-Term Stability)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (First amendment) 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-6	[redacted] (First amendment) [redacted]	4007963: Non-GLP Determination of AG10-Acyl Glucuronide (AG10-AG) in New Zealand White Rabbit Acidified K2-EDTA Plasma by LC-MS-MS: Qualification of the Analytical Method and Partial Validation (First Amendment to the Report: Additional Long-Term Stability)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (First amendment) 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—

CTD No.－資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分	申請電子データの有無
第4部(モジュール4) 非臨床試験報告書 添付資料一覧								
4.2.2.1-7	[redacted]	4008002: Determination of AG10 and AG10-AG in C57BL/6 Mouse Acidified K_2-EDTA Plasma by LC-MS-MS: Qualification of the Analytical Method	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-8	[redacted]	8355835: Analytical Method Validation and Stability Determination for AG10 in Formulations	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-9	[redacted]	8377053: Analytical Method Validation Extension and Stability Determination for AG10 in Formulations	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.2 吸収								
4.2.2.2-1	[redacted] (Amendment 1) [redacted]	8409786: etermination of the Pharmacokinetics of AG10 after an Oral Dose to CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic Wild Type Mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (Amendment 1) 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.2-2	[redacted]	409272-20[redacted]0930-MPK: Pharmacokinetics of AG10 Following a Single Intravenous and Oral Gavage Administration to Male CD-1 Mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.2-3	[redacted]	409272-20[redacted]0930-RPK: Pharmacokinetics of AG10 Following a Single Intravenous and Oral Gavage Administration to Male Sprague Dawley Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.2-4	[redacted]	243-20[redacted]; 251-20[redacted]: Site of Absorption of AG10 Following a Single Oral Gavage, Intra-duodenal, Intra-ileal, and Intra-colonic Administration to Male Sprague-Dawley Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.2-5	[redacted]	8410266: Determination of the Pharmacokinetics of AG10 after an Oral Dose to Rabbits	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.2-6	[redacted]	409272-20[redacted]041901-DPK: Pharmacokinetics of AG10 Following a Single Intravenous and Oral Gavage Administration to Male Beagle Dogs	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.2-7	[redacted]	8350157: Determination of the Pharmacokinetics of AG10 after 3-day Oral Gavage Dose in Dogs	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.2-8	[redacted]	409272-20[redacted]053101-DPK: Pharmacokinetics of AG10 Following Oral Gavage Administration to Male Beagle Dogs for 7 Days	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.2-9	[redacted]	8367761: Collection of Samples for Determination of the Pharmacokinetics of AG10 after a Single Intravenous or Oral Dose to Monkeys	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	試験実施 場所	国内／ 海外	掲載誌・その他	資料 の 区分	申請電子 データの有 無
第4部(モジュール4) 非臨床試験報告書 添付資料一覧								
4.2.2.3 分布								
4.2.2.3-1	[redacted]	DATED-[redacted]20[redacted]: Plasma Protein Binding Determination of AG10: SD Rat, Beagle Dog, Cynomolgus Monkey, and Human	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.3-2	[redacted]	EIDOS-20[redacted]0921-BPR: Determination of *In Vitro* Blood to Plasma Ratio (B:P) of AG10 in SD Rat, Beagle Dog, Cynomolgus Monkey and Human	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.3.-3	[redacted]	409272-20[redacted]0919-RPK: Brain Distribution of AG10 Following Oral Gavage Administration to Male Sprague-Dawley Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.4 代謝								
4.2.2.4-1	[redacted]	EIDOS-20[redacted]0921-HMS: Metabolic Stability of AG10 in Sprague-Dawley Rat, Beagle Dog, Cynomolgus Monkey, and Human Cryopreserved Hepatocytes	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.4-2	[redacted]	[redacted]906: AG10: *In vitro* Metabolite Identification in Suspension of SD Rat, Beagle Dog, Cynomolgus Monkey and Human Hepatocytes	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.4-3	[redacted]	QA-5239 Eidos 021120[redacted]: Investigation of In Vitro Metabolites of AG10 Formed in Mouse and Human Hepatocytes Incubations	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.4-4	[redacted]	[redacted]4018: Stability of AG10 Acyl Glucuronide	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.5 排泄								
4.2.2.5-1	[redacted]	8355837: Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]AG10 Following Oral Administration to Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.5-2	[redacted]	8355830: Absorption, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]AG10 Following Oral Administration to Dogs	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	試験実施 場所	国内／ 海外	掲載誌・その他	資料 の 区分	申請電子 データの有 無
第4部(モジュール4) 非臨床試験報告書 添付資料一覧								
4.2.2.6 薬物相互作用								
4.2.2.6-1	[redacted]	20[redacted]9305: Effect of Omeprazole and Pentagastrin on Pharmacokinetics of AG10 Following Oral Administration to Male Beagle Dogs	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.6-2	[redacted]	DATED-[redacted]20[redacted]: CYP450 Inhibition IC_{50} Determination	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.6-3	[redacted]	20[redacted]1213-E005-01: CYP2B6 Inhibition of AG10 in Human Liver Microsomes	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.6-4	[redacted]	[redacted]5062: Cytochrome P450 Inhibition by AG10 in Human Liver Microsomes	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.6-5	[redacted]	[redacted]3075: Potential of AG10 for Cytochrome P450 Induction Assessed in Cultured Human Hepatocytes	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.6-6	[redacted]	[redacted]4016: In Vitro UDP-Glucuronosyltransferase Reaction Phenotyping of AG10 in Human Liver Microsomes and Recombinant Human UGT Enzymes	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.6-7	[redacted]	[redacted]5022: In Vitro Evaluation of AG10 as an Inhibitor of UDP-Glucuronosyltransferase Enzymes in Human Liver Microsomes	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.6-8	[redacted]	[redacted]5073: Potential Inhibition of Recombinant UDP Glucuronosyltransferase by AG10	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.6-9	[redacted]	EIDOS-20[redacted]0921-CAPGPI: Determination of the Inhibitory Potential of AG10 on the Activity of P-glycoprotein in the Caco-2 Cells	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.6-10	[redacted]	20[redacted]0810-E005-01: Caco-2 Permeability of AG10	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.6-11	[redacted]	[redacted]-20[redacted]-163: Assessment of AG10 as a substrate of human OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP, P-gp, and BSEP mediated transport	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.6-12	[redacted]	[redacted]-20[redacted]-243: Kinetic determination of AG10 (K_m and V_{max}) transport mediated by human OAT1 transporter	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.6-13	[redacted]	[redacted]-20[redacted]-242: Kinetic determination (K_m and V_{max}) of AG10 transport mediated by human BCRP transporter in vitro	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	試験実施 場所	国内／ 海外	掲載誌・その他	資料 の 区分	申請電子 データの有 無
第4部(モジュール4) 非臨床試験報告書 添付資料一覧								
4.2.2.6-14	[redacted]	[redacted]-20[redacted]-162: Assessment of AG10 as an inhibitor of human OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP, P-gp, and BSEP mediated transport	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.6-15	[redacted]	[redacted]-20[redacted]-068: Assessment of AG10 as an inhibitor of human OAT1, OAT3 and MATE-1 mediated transport	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.6-16	[redacted]	[redacted]-20[redacted]-115: Assessment of AG10 and probenecid as inhibitors of human OAT3 mediated transport	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.6-17	[redacted]	[redacted]-20[redacted]-069: Assessment of AG10 acylglucuronide as an inhibitor of human OAT1, OAT3, OCT2, MATE-1 and MATE2-K mediated transport	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.6-18	[redacted]	[redacted]-20[redacted]-142: Determination of IC_{50} of AG10 acylglucuronide against human OAT3 mediated transport in vitro	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.7 その他の薬物動態試験								
4.2.2.7-1	[redacted]	EID-[redacted]01: Pharmacokinetic Study of AG10 Following Oral Administration in Non-Naïve Beagle Dogs	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.7-2	[redacted]	ZT-0001-DA-DE: Assessment of Pharmacokinetics Following Oral (Tablet or Capsule) Dose Administration of AG10 to Male Beagle Dogs	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.7-3	[redacted]	EID-[redacted]01: Non-GLP Pharmacokinetic Study of AG10 Following Single Oral Dose of Various Formulations in Non-Naïve Male Beagle Dogs	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.7-4	[redacted]	EID-[redacted]02: Non-GLP Pharmacokinetic Study of AG10 Following Single Oral Dose of Various Extended Release Formulations in Non-Naïve Male Beagle Dogs	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価	—

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	試験実施 場所	国内／ 海外	掲載誌・その他	資料 の 区分	申請電子 データの有 無
第4部(モジュール4) 非臨床試験報告書 添付資料一覧								
4.2.3 毒性試験								
4.2.3.1 単回投与毒性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.2 反復投与毒性試験								
4.2.3.2-1	[redacted]	8355817: A 7-Day Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats Administered AG10 Once Daily by Oral Gavage	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考	—
4.2.3.2-2	[redacted]	8355824: A 4-Week Toxicity and Toxicokinetics Study in Rats Administered AG10 Once Daily by Oral Gavage with a 2-Week Recovery Phase	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.2-3	[redacted]	8366846: A 13-Week Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats Administered AG10 Once Daily by Oral Gavage with a 2-Week Recovery Phase	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.2-4	[redacted]	20[redacted]1689: A 26-week Study of AG10 by Oral Gavage in Rats with a 28-day Recovery Period	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.2-5	[redacted]	8350153: A 7-Day Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetic Study in Dogs Administered AG10 Once Daily by Oral Gavage with a 7-Day Recovery	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考	—
4.2.3.2-6	[redacted]	8355818: A 7-Day Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetic Study in Dogs Administered AG10 Once Daily by Oral Gavage	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考	—
4.2.3.2-7	[redacted]	8355825: A 4-Week Toxicity and Toxicokinetics Study in Dogs Administered AG10 Once Daily by Oral Gavage with 2-Week Recovery Phase	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.2-8	[redacted]	8366847: A 13-Week Toxicity and Toxicokinetics Study in Dogs Administered AG10 Once Daily by Oral Gavage with a 2-Week Recovery Phase	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.2-9	[redacted]	20[redacted]1692: A 39-week Study of AG10 by Oral Gavage in Dogs with a 28-day Recovery Period	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.3 遺伝毒性試験								
4.2.3.3.1 In Vitro 遺伝毒性試験								
4.2.3.3.1-1	[redacted]	8358481: AG10: Bacterial Reverse Mutation Assay	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted], England	海外	社内資料	評価	—

CTD No.－資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分	申請電子データの有無
第4部(モジュール4) 非臨床試験報告書 添付資料一覧								
4.2.3.3.2 In Vivo 遺伝毒性試験								
4.2.3.3.2-1	[redacted]	8358482: AG-10: Rat Micronucleus and Alkaline Comet Assay	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted], England	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.4 がん原性試験								
4.2.3.4.1 長期がん原性試験								
4.2.3.4.1-1	[redacted]	8409782: AG10: 104-Week Oral Gavage Carcinogenicity and Toxicokinetic Study in Sprague Dawley Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験								
4.2.3.4.2-1	[redacted]	8409781: AG10: Pre-Carcinogenicity 4-Week Oral Gavage Dose Range-Finding Toxicity and Toxicokinetic Study in Mice (CByB6F1-Tg[HRAS]2Jic: Wild Type)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考	—
4.2.3.4.2-2	[redacted]	8410991: 26-Week Oral Gavage Carcinogenicity Study with AG10 in 001178-T (Hemizygous) mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.4.3 その他の試験								
		該当資料なし						
4.2.3.5 生殖発生毒性試験								
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験								
4.2.3.5.1-1	[redacted]	20[redacted]3873: A Fertility and Early Embryonic Development Study of AG10 Administered by Oral (Gavage) in Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験								
4.2.3.5.2-1	[redacted]	8405806: Oral Gavage Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development Study with AG10 in Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考	—
4.2.3.5.2-2	[redacted]	8411734: Oral Gavage Embryo-Fetal Development and Toxicokinetics Study with AG10 in Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.5.2-3	[redacted]	8405805: Oral Gavage Dose Range-Finding Embryo-Fetal Developmental Study with AG10 in Rabbits	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考	—
4.2.3.5.2-4	[redacted]	8411735: Oral Gavage Embryo-Fetal Developmental and Toxicokinetic Study with AG10 in Rabbits	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—

CTD No.－資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分	申請電子データの有無
第4部(モジュール4) 非臨床試験報告書 添付資料一覧								
4.2.3.5.3 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								
4.2.3.5.3-1	[redacted]	8411736: Oral Gavage Study for Effects on Prenatal and Postnatal Development, Including Maternal Function, with AG10 in Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験								
		該当資料なし						
4.2.3.6 局所刺激性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7 その他の毒性試験								
4.2.3.7.1 抗原性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.2 免疫毒性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.4 依存性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.7 その他の試験								
4.2.3.7.7.1 光毒性試験								
4.2.3.7.7.1-1	[redacted]	20[redacted]8057: Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay of AG10 in BALB/c 3T3 Mouse Fibroblasts	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
4.3 参考文献								
4.3-1	Akira K, et al.	Rapid Internal Acyl Migration and Protein Binding of Synthetic Probenecid Glucuronides	—	—	—	Chem Res Toxicol. 2002;15(6):765-772.	—	—
4.3-2	Alhamadsheh MM, et al.	Potent Kinetic Stabilizers That Rrevent Transthyretin-Mediated Cardiomyocyte Proteotoxicity	—	—	—	Sci Transl Med. 2011;3(97):97ra81.	—	—
4.3-3	Barbier, et al.	The UDP-glucuronosyltransferase 1A9 Enzyme Is a Peroxisome Proliferator-activated Receptor a and gammaTarget Gene	—	—	—	J Biol Chem. 2003;278(16):13975-13983.	—	—
4.3-4	Batista AR, et al.	Gene therapy approach to FAP: *in vivo* influence of T119M in TTR deposition in a transgenic V30M mouse model	—	—	—	Gene Ther. 2014;21(12):1041-1050.	—	—
4.3-5	Bodié K, et al.	Incidental Histopathological Findings in Hearts of Control Beagle Dogs in Toxicity Studies	—	—	—	Toxicol Pathol. 2014;42(6):997-1003.	—	—

CTD No.-資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分	申請電子データの有無
第4部(モジュール4) 非臨床試験報告書 添付資料一覧								
4.3-6	Bulawa CE, et al.	Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade	—	—	—	Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(24):9629-9634.	—	—
4.3-7	Chang L, et al.	Evolution of thyroid hormone binding by transthyretins in birds and mammals	—	—	—	Eur J Biochem. 1999;259(1-2):534-542.	—	—
4.3-8	Cheng SY, et al.	Analysis of Thyroid Hormone Binding to Human Serum Prealbumin by 8-Anilinonaphthalene-1-sulfonate Fluorescence	—	—	—	Biochemistry. 1977;16(16):3707-3713.	—	—
4.3-9	Choi S, et al.	Chemoselective small molecules that covalently modify one lysine in a non-enzyme protein in plasma.	—	—	—	Nat Chem Biol. 2010;6(2):133-139.	—	—
4.3-10	Choi S, et al.	A competition assay to identify amyloidogenesis inhibitors by monitoring the fluorescence emitted by the covalent attachment of a stilbene derivative to transthyretin	—	—	—	Bioorg Med Chem. 2011;19(4):1505-1514.	—	—
4.3-11	Choi S, et al.	A Stilbene That Binds Selectively to Transthyretin in Cells and Remains Dark until it Undergoes a Chemoselective Reaction to Create a Bright Blue Fluorescent Conjugate	—	—	—	J Am Chem Soc. 2010;132(45):16043-16051.	—	—
4.3-12	Cody V.	Mechanisms of Molecular Recognition: Crystal Structure Analysis of Human and Rat Transthyretin Inhibitor Complexes	—	—	—	Clin Chem Lab Med. 2002;40(12):1237-1243.	—	—
4.3-13	Coelho T, et al.	A strikingly benign evolution of FAP in an individual found to be a compound heterozygote for two TTR mutations: TTR MET 30 and TTR MET 119.	—	—	—	J Rheumatol. 1993;20:179	—	—
4.3-14	Dwulet FE, et al.	Primary structure of an amyloid prealbumin and its plasma precursor in a heredofamilial polyneuropathy of Swedish origin	—	—	—	Proc Natl Acad Sci U S A. 1984;81(3):694-698.	—	—
4.3-15	EMA	Guideline on bioanalytical method validation	—	—	—	2011	—	—
4.3-16	EMA	Guideline on the investigation of drug interactions	—	—	—	2012	—	—
4.3-17	EMA	ICH M10. Bioanalytical method validation (EMA/CHMP/ICH/172948/2019)	—	—	—	2022	—	—
4.3-18	FDA	ICH S7A. Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals (FDA-2000-D-0274)	—	—	—	2001	—	—
4.3-19	FDA	ICH S7B. Nonclinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals (FDA-2004-D-0366)	—	—	—	2005	—	—

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	試験実施 場所	国内／ 海外	掲載誌・その他	資料 の 区分	申請電子 データの有 無
第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧								
4.3-20	FDA	ICH M3[R2]. Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals (FDA-2008-D-0470)	—	—	—	2010	—	—
4.3-21	FDA	ICH S2[R1]. Genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use (FDA-2008-D-0178)	—	—	—	2012	—	—
4.3-22	FDA	ICH S5[R3] Detection of Reproductive and Developmental Toxicity for Human Pharmaceuticals (FDA-2017-D-5138). 2020	—	—	—	2020	—	—
4.3-23	FDA	Bioanalytical Method Validation, Guidance for Industry	—	—	—	2018	—	—
4.3-24	FDA	In vitro Drug Interaction Studies – Cytochrome P450 Enzyme and Transporter Mediated Drug Interactions, Guidance for Industry	—	—	—	2020	—	—
4.3-25	Ferguson RN, et al.	Negative Cooperativity in the Binding of Thyroxine to Human Serum Prealbumin. Preparation of Tritium-Labeled 8-Anilino-1-naphthalenesulfonic Acid	—	—	—	Biochemistry. 1975;14(2):282-289.	—	—
4.3-26	Greve AM, et al.	Association of Low Plasma Transthyretin Concentration With Risk of Heart Failure in the General Population	—	—	—	JAMA Cardiol. 2021;6(3):258-266.	—	—
4.3-27	Hammarstrom P, et al.	Sequence-dependent denaturation energetics: A major determinant in amyloid disease diversity	—	—	—	Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99 Suppl 4:16427-16432.	—	—
4.3-28	Hammarstrom P, et al.	*Tran* s-Suppression of Misfolding in an Amyloid Disease	—	—	—	Science. 2001;293(5539):2459-2462.	—	—
4.3-29	Hornstrup LS, et al.	Genetic stabilization of transthyretin, cerebrovascular disease, and life expectancy	—	—	—	Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013;33(6):1441-1447.	—	—
4.3-30	Hu, et al.	Epirubicin Upregulates UDP Glucuronosyltransferase 2B7 Expression in Liver Cancer Cells via the p53 Pathway	—	—	—	Mol Pharmacol. 2014;85:887-897.	—	—
4.3-31	Ji AX, et al.	Acoramidis Produces Near-Complete TTR Stabilization in Blood Samples from Patients with Variant Transthyretin Amyloidosis that is Greater than that Achieved with Tafamidis	—	—	—	European Society of Cardiology (ESC) Congress; Amsterdam. ePoster, Pharmacotherapy; 2023.	—	—
4.3-32	Marchesini GR, et al.	Biosensor Recognition of Thyroid-Disrupting Chemicals Using Transport Proteins	—	—	—	Anal Chem. 2006;78(4):1107-1114.	—	—

CTD No.-資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分	申請電子データの有無
第4部(モジュール4) 非臨床試験報告書 添付資料一覧								
4.3-33	Margaillan, et al.	Multiplexed Targeted Quantitative Proteomics Predicts Hepatic Glucuronidation Potential	—	—	—	Drug Metab Dispos. 2015;43:1331-1335.	—	—
4.3-34	Matsushita K, et al.	A case of spontaneous myocardial necrosis and cerebral ischemic lesions in a laboratory beagle dog	—	—	—	J Toxicol Pathol. 2015;28(4): 233-236.	—	—
4.3-35	Miller M, et al.	Enthalpy-Driven Stabilization of Transthyretin by AG10 Mimics a Naturally Occurring Genetic Variant That Protects from Transthyretin Amyloidosis	—	—	—	J Med Chem. 2018;61(17):7862-7876.	—	—
4.3-36	Monaco HL, et al.	Structure of a Complex of Two Plasma Proteins: Transthyretin and Retinol-Binding Protein	—	—	—	Science. 1995;268(5213):1039-1041.	—	—
4.3-37	Navab M, et al.	Rat Plasma Prealbumin. ISOLATION AND PARTIAL CHARACTERIZATION	—	—	—	J Biol Chem. 1977;252(14):5100-5106.	—	—
4.3-38	Palha JA.	Transthyretin as a thyroid hormone carrier: function revisited	—	—	—	Clin Chem Lab Med. 2002;40(12):1292-300.	—	—
4.3-39	Penchala SC, et al.	AG10 inhibits amyloidogenesis and cellular toxicity of the familial amyloid cardiomyopathy-associated V122I transthyretin	—	—	—	Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(24):9992-9997.	—	—
4.3-40	Purkey HE, et al.	Evaluating the binding selectivity of transthyretin amyloid fibril inhibitors in blood plasma	—	—	—	Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98(10):5566-5571.	—	—
4.3-41	RCSB PDB: 3CFM.	RCSB Protein Data Bank. Crystal structure of the apo form of human wild-type transthyretin.	—	—	—	NA	—	—
4.3-42	RCSB PDB: 3P3T.	RCSB Protein Data Bank. Human transthyretin (TTR) complexed with 4-(3-(2-flourophenoxy)propyl)-3,5-dimethyl-1H-pyrazole	—	—	—	NA	—	—
4.3-43	RCSB PDB: 4HIQ.	RCSB Protein Data Bank. Human transthyretin (TTR) complexed with 4-(3-(2-flourophenoxy)propyl)-3,5-dimethyl-1H-pyrazole.	—	—	—	NA	—	—
4.3-44	Sato J, et al.	Histopathology of Incidental Findings in Beagles Used in Toxicity Studies	—	—	—	J Toxicol Pathol. 2012;25(1):103-134.	—	—
4.3-45	Schreiber G.	The evolution of transthyretin synthesis in the choroid plexus.	—	—	—	Clin Chem Lab Med 2002; 40(12):1200–1210.	—	—
4.3-46	Sebastiao MP, et al.	Transthyretin Stability as a Key Factor in Amyloidogenesis: X-ray Analysis at Atomic Resolution	—	—	—	J Mol Biol. 2001;306(4):733-744.	—	—

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	試験実施 場所	国内／ 海外	掲載誌・その他	資料 の 区分	申請電子 データの有 無
第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧								
4.3-47	Sekijima Y, et al.	The Biological and Chemical Basis for Tissue-Selective Amyloid Disease	—	—	—	Cell. 2005;121(1):73-85.	—	—
4.3-48	Sinha U, et al.	Abstract 17426: AG10 Potently and Selectively Stabilizes Transthyretin in vitro and Upon Oral Dosing in Dogs: Potential for Treating Transthyretin Amyloidosis	—	—	—	Circulation. 2017;136 Suppl 1:A17426.	—	—
4.3-49	Vyndaqel-EPAR.	Assessment report: Vyndaqel, International non-proprietary name: tafamidis, Procedure No. EMEA/H/C/002294/X/0049/G	—	—	—	2020	—	—
4.3-50	Vyndaqel-FDA-CDER.	Assessment Report: Vyndaqel, International non-proprietary name: tafamidis, Application No. 211996 and 212161	—	—	—	2019	—	—
4.3-51	Wiseman RL, et al.	Kinetic Stabilization of an Oligomeric Protein by a Single Ligand Binding Event	—	—	—	J Am Chem Soc. 2005;127(15):5540-5551.	—	—
4.3-52	Wojtczak A, et al.	Structure of rat transthyretin (rTTR) complex with thyroxine at 2.5 A resolution: first non-biased insight into thyroxine binding reveals different hormone orientation in two binding sites	—	—	—	Acta Crystallogr D Biol Crystallogr. 2001;57(Pt 8):1061-1070.	—	—

CTD No.－資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分	申請電子データの有無
第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧								
5.2 臨床試験一覧表								
5.2	—	Tabular Listing of All Clinical Studies	—	—	—	社内資料	参考	—
5.3 臨床試験報告書及び関連情報								
5.3.1 生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書								
5.3.1.2-1	[redacted]	AG10-003: A Phase 1, Open-Label, Single-Dose, 2-Way Crossover Bioequivalence Study of Two AG10 Tablet Formulations in Healthy Adult Subjects under Fasting Conditions	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Eidos Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
5.3.1.4-1	[redacted]	4005366: Determination of AG10 in Human Acidified K2-EDTA Plasma by LC-MS-MS: Validation of the Analytical Method	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-2	[redacted]	4006011: Non-GLP Determination of AG10-Acyl Glucuronide in Human Acidified K2-EDTA Plasma by LC-MS-MS: Validation of the Analytical Method: Qualification of the Analytical Method	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-3	[redacted]	4006012: Non-GLP Determination of AG10 and AG10-Acyl Glucuronide in Human Acidified Urine by LC-MS-MS: Qualification of the Analytical Method	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-4	[redacted]	ca34761-01: VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF ADEFOVIR IN HUMAN PLASMA (K2EDTA)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-5	[redacted]	ca34901-01: VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF OSELTAMIVIR AND OSELTAMIVIR CARBOXYLATE IN HUMAN PLASMA (NaF/OXALATE)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-6	[redacted]	nc-361: FPE historical memo report	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Eidos Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-7	[redacted]	nc-362: Eidos Phase 3 FPE assay performed at [redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Eidos Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-8	[redacted]	nc-386: Eidos WB Historical Memo Report	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Eidos Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-9	[redacted]	nc-387: Eidos Phase 3 WB assay performed at [redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Eidos Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考	—

CTD No.－資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分	申請電子データの有無
第5部(モジュール5) 臨床試験報告書 添付資料一覧								
5.3.1.4-10	[redacted]	nc-1256: Long-Term Frozen Stability of Acoramidis (AG10) in Human K2EDTA Plasma and Serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Eidos Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-11	[redacted]	nc-2133: Evaluation of the Extended Stability of Acoramidis (AG10) in Human K2EDTA Plasma and Serum at -70°C	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Eidos Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-12	—	nc-2372: Assay Summary: Prealbumin	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考	—
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書								
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
5.3.3.1-1	[redacted]	AG10-001: A Phase 1 Randomized, Placebo-controlled, Single and Multiple Ascending Dose Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of AG10 in Healthy Subjects	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Eidos Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.1-2	[redacted]	AG10-005: A Phase 1 Randomized, Placebo-controlled, Single Ascending Dose Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Supratherapeutic Doses of AG10 in Healthy Subjects	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Eidos Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.1-3	[redacted]	AG10-007: An Open-Label, Phase 1 Study to Assess the Absorption, Metabolism, Excretion, and Mass Balance of Oral [14C]-Acoramidis in Healthy Adult Male Participants	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Eidos Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考	—
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書								
5.3.3.3-1	[redacted]	AG10-004: A Phase 1 Randomized, Open-label, Two-Way Crossover, Single-Dose Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics of AG10 in Healthy Japanese and Non-Japanese Adults	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Eidos Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書								
5.3.3.4-1	[redacted]	AG10-008: An Open-Label, Phase 1, 2-Part, 2-Period Study to Assess the Effect of Acoramidis on the Pharmacokinetics of Adefovir and Oseltamivir Carboxylate in Healthy Adult Participants	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Eidos Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.4-2	[redacted]	ALXN2060-HV-101: A Phase 1, Randomized, Open-Label, 2-Period, 2-Sequence,2-Way Crossover Study to Assess the Effect of Food on the Single Dose Pharmacokinetics of Acoramidis in Healthy Participants	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Alexion Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	有

CTD No.－資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分	申請電子データの有無
第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧								
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書								
5.3.3.5-1	[redacted]	Population PK Analysis of AG10 in Healthy Subjects and Patients With Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-CM), and Exposure-response Analysis of AG10 in Patients With Symptomatic ATTR-CM	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.5-2	[redacted]	Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Analyses of Acoramidis in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted], [redacted]	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.5-3	[redacted]	Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Analyses of ALXN2060 (Acoramidis) in Participants with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-CM)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted], [redacted]	海外	社内資料	評価	有
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書								
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
5.3.5.1-1	[redacted]	AG10-201: A PHASE 2, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOSE-RANGING STUDY OF THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF AG10 IN PATIENTS WITH SYMPTOMATIC TRANSTHYRETIN AMYLOID CARDIOMYOPATHY	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Eidos Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1-2	[redacted]	AG10-301: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of AG10 in Subjects with Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTRibute-CM Trial)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Eidos Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2 非対照試験報告書								
5.3.5.2-1	[redacted]	ALXN2060-TAC-302: A Phase 3, Prospective, Multicenter, Open-label, 2part Study of the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ALXN2060 in Japanese Participants with Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-CM)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Alexion Pharma, GK	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								
5.3.5.3-1	－	AG10-Integrated Summary of Safety Tables and Listings	－	[redacted], [redacted]	海外	社内資料	参考	―
5.3.5.3-2	－	CLIN-000954: Assessment of the Pharmacodynamics of TTR Stabilization by Acoramidis	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Eidos Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考	―

CTD No.－資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分	申請電子データの有無
第5部(モジュール5) 臨床試験報告書 添付資料一覧								
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書								
		該当資料なし						
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7.2	－	有害事象が観察された症例の一覧表	—	Alexion Pharmaceuticals, Inc.	国内及び海外	社内資料	参考	—
5.3.7.3	－	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	—	Alexion Pharmaceuticals, Inc.	国内及び海外	社内資料	参考	—
5.3.7.4	－	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	—	Alexion Pharmaceuticals, Inc.	国内及び海外	社内資料	参考	—
5.4 参考文献								
5.4.1	ATS statement	ATS statement: guidelines for the six-minute walk test.	—	—	—	Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(1):111-7.	—	—
5.4.2	Buxbaum J	Transthyretin V122I in African Americans with congestive heart failure.	—	—	—	J Am Coll Cardiol. 2006:47(8):1724-5.	—	—
5.4.3	Castano A	Multicenter study of planar technetium 99m pyrophosphate cardiac imaging: predicting survival for patients with ATTR cardiac amyloidosis.	—	—	—	JAMA Cardiol. 2016;1(8):880-9.	—	—
5.4.4	Castano A	22 - Cardiac Amyloidosis. In: Felker GM, Mann DL, editors. Heart failure: a companion to Braunwald's heart disease (fourth edition).	—	—	—	Philadelphia: Elsevier; 2020:301-10.e3.	—	—
5.4.5	Cheng RK	Diuretic dose and NYHA functional class are independent predictors of mortality in patients with transthyretin cardiac amyloidosis.	—	—	—	JACC Cardio Oncol. 2020;2(3);414-24.	—	—
5.4.6	EMA	Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure.	—	—	—	CPMP/EWP/235/95, Rev.2. 2017.	—	—
5.4.7	FDA	Treatment for heart failure: endpoints for drug development – Draft Guidance for Industry.	—	—	—	2019	—	—
5.4.8	FDA	Drug Development and Drug Interactions - Table of Substrates, Inhibitors and Inducers.	—	—	—	2020	—	—

CTD No.－資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分	申請電子データの有無
第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧								
5.4.9	Fine NM	Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Failure Society joint position statement on the evaluation and management of patients with cardiac amyloidosis.	—	—	—	Can J Cardiol. 2020;36(3):322-34.	—	—
5.4.10	Finkelstein DM	Combining mortality and longitudinal measures in clinical trials.	—	—	—	Stat Med. 1999;18(11):1341-54.	—	—
5.4.11	Fosbol EL	Association of carpal tunnel syndrome with amyloidosis, heart failure, and adverse cardiovascular outcomes.	—	—	—	J Am Coll Cardiol. 2019;74(1):15-23.	—	—
5.4.12	Fox JC	First-in-human study of AG10, a novel, oral, specific, selective, and potent transthyretin stabilizer for the treatment of transthyretin amyloidosis: a phase 1 safety, tolerability, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study in healthy adult volunteers.	—	—	—	Clin Pharmacol Drug Dev. 2020 Jan;9(1):115-29.	—	—
5.4.13	Garcia-Pavia P	Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy.	—	—	—	Eur J Heart Fail. 2021a;23(6):895-905.	—	—
5.4.14	Garcia-Pavia P	Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases.	—	—	—	Eur J Heart Fail. 2021b;23(4):512-26.	—	—
5.4.15	Gertz MA	Diagnosis, prognosis, and therapy of transthyretin amyloidosis.	—	—	—	J Am Coll Cardiol. 2015;66(21): 2451-66.	—	—
5.4.16	Gillmore JD	Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis.	—	—	—	Circulation. 2016;133(24):2404-12.	—	—
5.4.17	Gillmore JD	A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis.	—	—	—	Eur Heart J. 2018;39(30):2799-806.	—	—
5.4.18	Grogan M	Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system.	—	—	—	J Am Coll Cardiol. 2016;68(10):1014-20.	—	—
5.4.19	Hammarström P	Sequence-dependent denaturation energetics: A major determinant in amyloid disease diversity.	—	—	—	Proc Natl Acad Sci USA, 2002;99(Suppl 4), 16427-32.	—	—
5.4.20	Heidenreich PA	2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines.	—	—	—	Circulation. 2022;145(18):e895-e1032.	—	—

CTD No.－資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分	申請電子データの有無
第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧								
5.4.21	Ioannou A	Impact of earlier diagnosis in cardiac ATTR amyloidosis over the course of 20 years.	—	—	—	Circulation. 2022;146(22):1657-70.	—	—
5.4.22	Jacobson DR	Variant-sequence transthyretin (isoleucine 122) in late-onset cardiac amyloidosis in black Americans.	—	—	—	N Engl J Med. 1997;336(7):466-73.	—	—
5.4.23	Ji A	Acoramidis produces near-complete TTR stabilization in blood samples from patients with variant transthyretin amyloidosis that is greater than that achieved with tafamidis.	—	—	—	European Society of Cardiology (ESC) Congress; Amsterdam. ePoster, Pharmacotherapy; 2023.	—	—
5.4.24	Judge DP	Transthyretin stabilization by AG10 in symptomatic transthyretin amyloid cardiomyopathy.	—	—	—	J Am Coll Cardiol. 2019;74(3):285-95.	—	—
5.4.25	Kitaoka H	2020年版心アミロイドーシス診療ガイドライン．2020年3月13日発行（2020年8月20日更新）．	—	—	—	https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2020_Kitaoka.pdf	—	—
5.4.26	Kittleson MM	2023 ACC expert consensus decision pathway on comprehensive multidisciplinary care for the patient with cardiac amyloidosis: a report of the American College of Cardiology solution set oversight committee.	—	—	—	J Am Coll Cardiol. 2023;81(11):1076-126.	—	—
5.4.27	Law S	Change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide at 1 year predicts mortality in wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy.	—	—	—	Heart. 2022;108(6):474-8.	—	—
5.4.28	Maurer MS	Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy.	—	—	—	N Engl J Med. 2018;379(11):1007-16.	—	—
5.4.29	Maurer MS	Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis.	—	—	—	Circ Heart Fail. 2019;12(9):e006075.	—	—
5.4.30	McDonagh TA	2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.	—	—	—	Eur Heart J. 2021;42(36):3599-726.	—	—
5.4.31	Miller M	Enthalpy-driven stabilization of transthyretin by AG10 mimics a naturally occurring genetic variant that protects from transthyretin amyloidosis.	—	—	—	J Med Chem. 2018;61(17):7862-76.	—	—

CTD No.－資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分	申請電子データの有無
第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧								
5.4.32	Obi CA	ATTR epidemiology, genetics, and prognostic factors.	—	—	—	Methodist DeBakey Cardiovasc J. 2022;18(2):17-26.	—	—
5.4.33	Penchala SC	AG10 inhibits amyloidogenesis and cellular toxicity of the familial amyloid cardiomyopathy-associated V122I transthyretin.	—	—	—	Proc Natl Acad Sci USA. 2013;110(24):9992-7	—	—
5.4.34	Pocock SJ	The win ratio: a new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities.	—	—	—	Eur Heart J. 2012;33(2):176-82.	—	—
5.4.35	Quarta CC	The amyloidogenic V122I transthyretin variant in elderly black Americans.	—	—	—	N Engl J Med. 2015;372(1):21-29.	—	—
5.4.36	Quintas A	Tetramer dissociation and monomer partial unfolding precedes protofibril formation in amyloidogenic transthyretin variants.	—	—	—	J Biol Chem. 2001;276(29): 27207-13.	—	—
5.4.37	Ruberg FL	Transthyretin (TTR) Cardiac Amyloidosis.	—	—	—	Circulation. 2012; 126(10), 1286-300.	—	—
5.4.38	Ruberg FL	Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review.	—	—	—	J Am Coll Cardiol. 2019;73(22):2872-91.	—	—
5.4.39	Saraiva MJ	Transthyretin mutations in health and disease.	—	—	—	Hum Mutat. 1995;5(3):191-6.	—	—
5.4.40	Saraiva MJ	Transthyretin amyloidosis: a tale of weak interactions.	—	—	—	FEBS Lett. 2001;498(2-3):201-3.	—	—
5.4.41	Tsutsui H	Natriuretic peptides: role in the diagnosis and management of heart failure: a scientific statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society.	—	—	—	Eur J Heart Fail. 2023;25(5):616-31.	—	—
5.4.42	US Social Security Administration	Trustees Report (TR), Actuarial Life Tables (2020 period).	—	—	—	https://www.ssa.gov/oact/STATS/table4c6.html.	—	—
5.4.43	Westin O	Refining the role of carpal tunnel syndrome in cardiac amyloidosis.	—	—	—	Eur J Heart Fail. 2020;22(3):516-8.	—	—
5.4.44	Yilmaz A	Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK).	—	—	—	Clin Res Cardiol. 2021;110(4):479-506.	—	—