

事 務 連 絡

令和 6 年 12 月 26 日

(別記) 御中

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

新薬審査第二部

「トランスサイレチン型心アミロイドーシスに係る治療薬の臨床開発にあたっての留意事項
(Early Consideration)」について

日頃より、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の審査等業務に対し、ご理解とご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

昨今の画像診断技術の向上、診断基準の変更等に伴い、より早期にトランスサイレチン型心アミロイドーシス（以下、「ATTR-CM」）と診断される患者数が増加し、ATTR-CM 治療薬の臨床開発においても、診療体系の変化、早期治療介入に伴う死亡率の低下等も考慮した開発戦略の検討が必要となっています。

上記の状況を踏まえ、今般、ATTR-CM に対する治療薬開発を目的とした臨床試験を計画する際の留意事項を整理しましたので、別添のとおりお知らせいたします。

なお、Early consideration とは、科学的知見や情報等が必ずしも十分に集積されていない段階ではあるものの、新たな技術等のイノベーションの実用化と革新的な医薬品等の開発を促進するための参考情報として、その時点における考え方を示したものであり、今後、新たに得られる知見や科学の進歩等により、変わり得るものであることにご留意ください。

(別記)

日本製薬団体連合会

日本製薬工業協会

米国研究製薬工業連合会米国研究製薬工業協会在日執行委員会

一般社団法人 欧州製薬団体連合会

トランスサイレチン型心アミロイドーシスに係る治療薬の臨床開発にあたっての留意事項 (Early Consideration)

令和6年12月26日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
新薬審査第二部

1. はじめに

トランスサイレチン型心アミロイドーシス（以下、「ATTR-CM」）は、指定難病である全身性アミロイドーシスの一種であり、主に心筋にトランスサイレチン（以下、「TTR」）由来のアミロイドが沈着して機能障害を生じる疾患である¹⁾。TTRには、正常なアミノ酸配列を有する野生型の他に、原線維形成が促進される変異型が存在することが知られており、国内のATTR-CM患者数は約1500～1800例（野生型TTRを有する患者が1468～1798例、変異型TTRを有する患者が50～61例）*と推定されている。TTRの遺伝子変異の有無にかかわらず、ATTR-CMの予後は総じて不良であり、多くの患者は心突然死、心不全、心筋梗塞等により死亡に至る^{2), 3)}。

従来ATTR-CMは希少疾患であると考えられてきたが、近年の画像診断技術の向上、診断基準の変更等により、野生型ATTR-CMの診断症例数の増加が指摘されており、多くのATTR-CMが診断されずに潜在していた可能性が明らかになってきた^{4), 5)}。現在、本邦で承認されているATTR-CMに対する治療薬はTTR四量体安定化薬であるタファミジス及びタファミジスメグルミンのみであるが、他にも複数の治療薬が開発されている。

本文書の目的は、上記の状況を踏まえ、現時点でのATTR-CMに対する治療薬開発にあたっての留意事項を提示することである。なお、本文書に示す留意事項は、これまでに得られている知見に基づいて検討したものであり、今後得られる新たな知見等により変わりうることに留意されたい。

2. 開発戦略全体の留意点

ATTR-CMにおける治療目標は生命予後の改善であることから、本邦のみで死亡や心不全の悪化を主要評価項目とした検証的試験を実施することが困難である場合を考慮し、開発早期から国際共同治験への参加を積極的に検討すべきである。

昨今、ATTR-CMの診断方法や患者スクリーニングといった診療体系の変化が認められるため、臨床試験における選択基準を規定する際及び集積可能な患者数を見積もる際には、最新の診療体系や疫学情報を十分考慮する必要がある。

実臨床における投与対象として野生型及び変異型TTRを有するATTR-CM患者を想定するのであれば、両病型の患者を検証的試験に含めることが望ましい。その場合、国内において変異型TTRを有するATTR-CM患者は極めて限られることから、海外症例のデータも含めて評価することとなる。

* 国内のATTR-CM患者数はメディカル・データ・ビジョン株式会社のデータベース（対象期間：2010年1月～2018年9月）に基づき推定された（Cardiol Ther 2019; 8: 297-316）。

3. 検証的試験に関する留意点

3.1 全般的事項

有効性の検証は、適切な対照群を設定した無作為化二重盲検比較試験により行う必要がある。

対照薬は、想定される被験薬の臨床的位置付け等を考慮して選択することが適切である。対照薬としてプラセボを設定する場合には、ATTR-CM に対する既存治療薬の併用可否を明確にした上で、実臨床で想定される治療レジメンの有効性を評価可能な試験計画とする必要がある。また、対照薬として ATTR-CM に対する既存治療薬を設定し、当該治療薬に対する非劣性又は優越性を検証することを目的とした試験デザインとすることも可能である。

3.2 主要評価項目

ATTR-CM 治療においては生命予後の改善が有効性評価の真のエンドポイントであることから、検証的試験の主要評価項目としては、死亡（全死亡又は心血管死）、又は死亡と「その他の生命予後に関連するイベント」を組み合わせた複合評価項目を設定することが推奨される。

「その他の生命予後に関連するイベント」は、生命予後との関係や臨床的な重要性を考慮して選択する必要があり、例えば、心血管イベントに起因する入院又は緊急的な受診は複合評価項目の構成要素として検討の余地がある。

一方、運動耐容能（6分間歩行距離等）、生活の質（以下、「QOL」）及びバイオマーカー（心筋トロポニン、N-terminal pro-brain natriuretic peptide（以下、「NT-proBNP」）等）は、生命予後との関係が明らかではないことから、現時点では、主要評価項目の構成要素として含めることは推奨できない。

「その他の生命予後に関連するイベント」については、治験実施計画書において可能な限り具体的なイベント定義を規定した上で、イベントへの該当性に係る治験実施施設間、参加国又は地域間の判断のばらつきを軽減し、判定の客観性を担保するために、原則として、独立したイベント判定委員会による盲検下での中央判定の結果に基づき評価を行うべきである。また、心血管イベントに起因する入院や緊急的な受診を「その他の生命予後に関連するイベント」として主要評価項目に含める場合は、収集されたイベントの妥当性を客観的に説明可能な情報（診療記録等）を収集しておくことが推奨される。

主要評価項目として複合評価項目を設定する場合には、以下の点に留意する必要がある。

- ▶ 主要評価項目である複合評価項目のみならず、複合評価項目の構成要素それぞれにおいても被験薬の有効性を支持する成績が示される必要がある。
- ▶ 国際共同治験として実施する場合、主要評価項目である複合評価項目について全体集団と日本人集団の成績の一貫性が示されるのみならず、複合評価項目の構成要素のうち少なくとも臨床的に重要性の高いイベントについては、全体集団と日本人集団の成績の一貫性が示されることが望ましい。

近年、診療体系の変化により、早期に ATTR-CM と診断される患者数の増加及び ATTR-CM 患者における死亡率の低下が示唆されており⁶⁾、当該変化も考慮して試験デザインを検討することが推奨される。対応策として例えば以下の点が考えられるが、試験計画の適切性については個別に検討する必要があるため、PMDA に相談することが強く推奨される。

- 「その他の生命予後に関連するイベント」として、初発イベントのみでなく、再発イベントを含める。なお、その場合には、観察期間で調整したイベント発現率も併せて評価することが適切である。
- より多くのイベントを集積するために、イベント発現リスクの高い背景を有する患者を選択する等のエンリッチメント戦略を採る。

3.3 主要評価項目以外で設定しうる有効性の評価項目

検証的試験の副次評価項目又は探索的評価項目として、運動耐容能（6分間歩行距離等）、QOL及びバイオマーカー（心筋トロポニン、NT-proBNP等）を設定することは、被験薬の有効性及び臨床的意義の説明、全体集団と日本人集団の間での有効性の結果の一貫性評価等において有用な場合がある。

3.4 評価期間

検証的試験における評価期間は、被験薬の特性、対象集団で薬効の発揮に必要と考えられる時間等を踏まえて適切な期間を設定することが望ましい[†]。

3.5 統計解析方法

生命予後に関連したイベントの群間比較においては、基本的に、評価期間内のイベント発現割合の比較又はイベント発現までの時間に対する生存時間解析を実施することが適切である。

主要評価項目として複合評価項目が設定され、かつ、構成要素間の臨床的な重要性が異なる場合には、各イベントの臨床的重要性を考慮した解析手法を採用することが適切なこともある。

国際共同治験の場合、日本人の目標症例数は、3.2項で述べた、主要評価項目及び構成要素に係る全体集団と日本人集団の結果の一貫性が示される確率も考慮して設定する必要がある。なお、試験の実施可能性については、必要に応じて ATTR-CM における最新の診療体系や疫学情報についても考慮した上で、国内の患者数、試験実施施設数、試験実施に必要な期間等に基づき検討することが適切である。

4. 参考文献

- 1) 心アミロイドーシス診療ガイドライン（2020年版）. 日本循環器学会
- 2) Robert A Kyle, et al. The Premortem Recognition of Systemic Senile Amyloidosis with Cardiac Involvement. *Am J Med.* 1996; 101: 395-400
- 3) Thomas J Smith, et al. Clinical Significance of Histopathologic Patterns of Cardiac Amyloidosis. *Mayo Clin Proc.* 1984; 59: 547-55
- 4) Frederick L Ruberg, et al. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73: 2872-91
- 5) Mathew S Maurer, et al. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management

[†] これまでの開発では、概ね30カ月程度とされている（*N Engl J Med.* 2018; 379: 1007-16、*N Engl J Med.* 2024; 390: 132-42、*N Engl J Med.* 2024; doi: 10.1056/NEJMoa2409134）。

of Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2017; 135: 1357-77

- 6) Adam Ioannou, et al. Impact of Earlier Diagnosis in Cardiac ATTR Amyloidosis Over the Course of 20 Years. *Circulation*. 2022; 146: 1657–70