

審議結果報告書

平成 31 年 2 月 26 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ビンダケルカプセル20mg
[一 般 名] タファミジスメグルミン
[申 請 者 名] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 11 月 2 日

[審 議 結 果]

平成 31 年 2 月 21 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[承 認 条 件]

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

審査報告書

平成 31 年 2 月 12 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] ビンダケルカプセル 20 mg
[一 般 名] タファミジスメグルミン
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 11 月 2 日
[剤形・含量] 1 カプセル中にタファミジスメグルミン 20 mg を含有するカプセル剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、 (6) 新用量医薬品
- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (30 薬) 第 414 号、平成 30 年 5 月 24 日付け薬生薬審
発 0524 第 1 号)
先駆け審査指定医薬品 (指定番号: 先駆け審査 (30 薬) 第 3 号、平成 30 年 3 月 27 日
付け事務連絡)、医薬品先駆け総合評価相談実施品目
- [審査担当部] 新薬審査第二部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のトランスサイレチン型心アミロイドーシス (野生型及び変異型) に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、肝障害、過敏症反応、感染症等の発現状況、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への投与時の安全性等について、さらに検討が必要と考える。

[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)

(下線部追加)

[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 20 mg 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 80 mg 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。

(下線部追加)

[承認条件]

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

審査報告(1)

平成30年12月21日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ビンダケルカプセル 20 mg
 [一般名] タファミジスメグルミン
 [申請者] ファイザー株式会社
 [申請年月日] 平成30年11月2日
 [剤形・含量] 1カプセル中にタファミジスメグルミン 20 mg を含有するカプセル剤

[申請時の効能・効果]

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー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）に対す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の減少

(下線部追加)

[申請時の用法・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 20 mg 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 80 mg を1日1回経口投与する。

(下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	6
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	14
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	37
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	38

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、米国 FoldRx 社（現 Pfizer 社）により開発されたタファミジスメグルミンを有効成分とするカプセル剤であり、生体内でサイロキシン（T₄）及びレチノール-レチノール結合タンパク質複合体の輸送を担うトランスサイレチン（TTR）の 4 量体に結合して単量体への解離を抑制（安定化）することで、TTR の変性及び不溶性線維状タンパク（アミロイド線維）の形成を抑制する。本邦において、本剤は 2013 年 9 月に「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」の効能・効果で承認された。海外では、欧州で 2011 年 11 月に「Stage 1 の症候性ポリニューロパチーを有するトランスサイレチンアミロイドーシス成人患者における末梢神経障害の進行抑制」の適応で承認されており、2018 年 11 月時点で 41 カ国で承認されている。

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

今般、申請者は、実施した臨床試験成績に基づき、「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）に対す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の減少」に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。海外では、本適応症について米国で 20 年 月に申請されているが、2018 年 11 月時点でいずれの国又は地域でも承認されていない。

なお、本剤は、「トランスサイレチン型心アミロイドーシス」を予定される効能・効果として、平成 30 年 3 月 27 日付けで先駆け審査指定制度の対象品目（指定番号：先駆け審査（30 薬）第 3 号）に、平成 30 年 5 月 24 日付けで希少疾病用医薬品（指定番号：（30 薬）第 414 号）に指定されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

2.R 機構における審査の概略

2.R.1 新添加剤について

本申請において、製剤に含有されているモノオレイン酸ソルビタンの 1 日あたりの最大投与量（mg/日）は、医薬品添加剤としての経口投与の使用前例を上回ることから、新添加剤に該当する。

2.R.1.1 安全性について

機構は、新添加剤モノオレイン酸ソルビタンの 1 日投与量について、提出された資料から安全性に特段の問題はないものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に提出された資料に基づき評価可能であるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

3.R 機構における審査の概略

機構は、以下のように考える。ATTR-PN を適応症とした初回承認時に提出された *in vitro* 試験において、本薬は野生型及び変異型 TTR の 4 量体に結合して安定化することにより、4 量体の解離による TTR アミロイド形成を阻害することが示されており（「ビンダケルカプセル 20 mg」審査報告書（平成 25 年 8 月 8 日）参照）、ATTR-PN と同様、TTR アミロイドの組織への沈着が原因である ATTR-CM においても、同じ作用機序により有効性を示すことが推定できるものと判断する。一方で、心症状と関連する TTR の変異型は 60 種以上報告されているが（アミロイドーシス診療ガイドライン）、初回承認時に提出された *in vitro* 試験で検討された TTR の変異型（心症状との関連が報告されていない遺伝子型も含む）は 28 種であること、検討された変異型のうち、1 種（P24S）については本薬による TTR の安定化が確認できなかったこと（「ビンダケルカプセル 20 mg」審査報告書（平成 25 年 8 月 8 日）参照）から、変異の遺伝子型によらず有効性が期待できるのかについては、臨床試験成績も踏まえて検討する必要がある（「7.R.2.3 ATTR-CM の病型及び遺伝子型別の有効性について」の項参照）。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであると判断できるため、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、がん原性試験及びその他の試験（免疫毒性試験、不純物の遺伝毒性試験）の成績が提出された。

5.1 がん原性試験

ラットを用いたがん原性試験が実施され、がん原性は示されなかった（表 1）。

表 1：がん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	用量 匹	(mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					0 ^a	0 ^b	3	10	30		
					雌雄 70	雌雄 70	雌雄 60	雌雄 60	雌雄 70		
雌雄 ラット (SD)	経口	2年 (1回/日)	腫瘍性 病変		なし					30	4.2.3.4.1.1
			非腫瘍性 病変		肝細胞肥大、肝多核巨細胞、明細胞性変異細胞巣、肝細胞壊死、クッパー細胞の色素沈着						

a：超純水

b：7.5%ビタミン E TPGS

5.2 その他の試験

5.2.1 免疫毒性試験

マウスを用いた TDAR 試験が実施され、抗 KLH IgM 及び IgG 応答において本薬投与に関連した変化は認められなかった（表 2）。

表 2：免疫毒性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌雄マウス (CByB6F1)	本薬 0 ^a 、10、30 又は 120 mg/kg/日が 1 日 1 回 28 日間反復経口投与され、投与開始後 15 日目及び休薬期間（4 週間）開始後 15 日目に KLH を腹腔内投与	死亡：10 mg/kg/日の雌 1/12 例 ^b 、30 mg/kg/日の雌 1/12 例 ^b 、120 mg/kg/日の雄 2/24 例 ^c 、雌 1/24 例 ^d 120 mg/kg/日：赤血球数の減少（雌雄）、ヘモグロビン濃度の減少（雄）、白血球数・リンパ球数・好酸球数の減少（雌）	4.2.3.7.2.2

a：7.5%ビタミン E TPGS

b：投与過誤に起因する変化であると考察されている。

c：死因は不明であると考察されている。

d：尿路閉塞に起因すると考察されている。

5.2.2 不純物の毒性試験

本薬の原薬又は製剤中に存在する可能性のある不純物である 類縁物質A* 及び 類縁物質B* について復帰突然変異試験が実施され、いずれも陰性であった（表 3）。

表 3：不純物の遺伝毒性試験

被験物質	試験の種類	試験系	代謝活性化 (S9 処置)	濃度 (µg/plate)	試験成績	添付資料 CTD
類縁物質A*	<i>in vitro</i> 細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌：TA1535、TA1537、TA98	—/+	0 ^a 、5.4~1600	陰性	4.2.3.7.6.1
		ネズミチフス菌：TA1535、TA1537、TA98、TA100	—/+	0 ^a 、5.4~5000	陰性 ^c	
		大腸菌：WP2 ^{uvrA}				
		ネズミチフス菌：TA1535、TA1537、TA100	—/+	TA1535、TA1537：0 ^a 、52~5000 TA100：0 ^a 、17~5000	陰性 ^c	
類縁物質A*	<i>in vitro</i> 細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌：TA100	—/+	0 ^b 、17~5000	陰性	4.2.3.7.6.2
類縁物質B*	<i>in vitro</i> 細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌：TA1535、TA1537、TA98、TA100	—/+	0 ^a 、33~3330	陰性	4.2.3.7.6.3
		大腸菌：WP2 ^{uvrA}				

a：DMSO

b：アセトン

c：TA100 では復帰変異コロニー数が溶媒対照群の最大 1.8 倍に増加した。陽性反応の基準を満たすものではなかったものの、確認のため、TA100 を用いた試験が再度実施された（CTD 4.2.3.7.6.2）。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、非臨床毒性の評価において、本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (B3461040 試験) 及び QT 評価試験 (B3461031 試験) では経口液剤が用いられ、健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (B3461056 試験¹⁾) 並びに ATTR-CM 患者を対象とした海外第 II 相試験 (B3461025 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (B3461028 試験) では国内市販製剤が用いられた。

血漿中タファミジス濃度は、LC-MS/MS 法により測定され、定量下限は B3461056 試験では 10.0 ng/mL、B3461056 試験以外の臨床試験では 3.00 ng/mL であった。血漿中 TTR の安定性は、免疫比濁法により測定された。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

6.2.1.1 酵素阻害 (CTD 4.2.2.6.2)

ヒト肝ミクロソーム及び各 UGT 分子種 (UGT1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 及び UGT2B7) の基質を用いて、各 UGT 分子種の基質の代謝に対する本薬 1~100 µmol/L (最終濃度) の阻害作用を 2%BSA 存在下又は 2%BSA 非存在下でそれぞれ検討した。2%BSA 非存在下において、本薬は、UGT1A1、UGT1A4 及び UGT2B7 に対する阻害作用を示し、IC₅₀ はそれぞれ 30、86 及び 83 µmol/L であった。その他の UGT 分子種に対する本薬の IC₅₀ は 100 µmol/L 超であった。また、2%BSA 存在下における各 UGT 分子種に対する本薬の IC₅₀ はいずれも 100 µmol/L 超であった。

6.2.1.2 酵素誘導 (CTD 4.2.2.6.1)

ヒト初代培養肝細胞 (3 ロット) を用いて、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現及び酵素活性に対する本薬 0.03~50 µmol/L (最終濃度) の誘導作用を検討した。CYP1A2 の mRNA 発現及び酵素活性に対する本薬の誘導作用は認められなかった。本薬は CYP2B6 の mRNA 発現及び酵素活性、並びに CYP3A4 の mRNA 発現に対して濃度依存的な誘導作用を示した。CYP2B6 の mRNA 発現誘導の EC₅₀ 及び E_{max} はそれぞれ 20~29 µmol/L 及び 5.9~11 であり、CYP3A4 ではそれぞれ 28 µmol/L 及び 5.8 であった。

6.2.1.3 トランスポーターに関する検討 (CTD 4.2.2.6.3~8)

OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞に、本薬 0.1~10 µmol/L (最終濃度) を添加したとき、いずれの検討濃度においても本薬の細胞内取込みはコントロール細胞と同程度であった。

¹⁾ 本剤 80 mg 投与時とタファミジス遊離酸製剤 61 mg 投与時の PK を比較する目的で、外国人健康成人 30 例を対象に実施された 2 群 2 期クロスオーバー試験。本審査報告書においては、本剤 80 mg を 1 日 1 回 7 日間投与したときの PK 及び安全性に関する成績を記載することとし、使用製剤は本剤について記載した。

Caco-2 細胞を用いて、P-gp を介したジゴキシンの ³H-標識体の輸送に対する本薬 0.1～100 μmol/L（最終濃度）の阻害作用を検討した結果、IC₅₀ は 100 μmol/L 超であった。

BCRP を発現させた MDCK II 細胞を用いて、BCRP を介したプラゾシンの ³H-標識体の輸送に対する本薬 0.1～100 μmol/L（最終濃度）の阻害作用を検討した結果、IC₅₀ は 1.16 μmol/L であった。

OAT1 若しくは OCT2 を発現させた CHO 細胞又は OAT3 を発現させた HEK293 細胞を用いて、各トランスポーターの基質の輸送に対する本薬 0.1～100 μmol/L（最終濃度）の阻害作用を検討した結果、本薬の OAT1 及び OAT3 に対する IC₅₀ はそれぞれ 2.9 μmol/L 及び 2.36 μmol/L であり、OCT2 に対する IC₅₀ は 100 μmol/L 超であった。

MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて、MATE1 及び MATE2-K の基質であるメトホルミンの ¹⁴C-標識体の輸送に対する本薬 0.4～300 μmol/L（最終濃度）の阻害作用を検討した結果、本薬の MATE2-K に対する IC₅₀ は 289.8 μmol/L であり、MATE1 に対する IC₅₀ は 300 μmol/L 超であった。

OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞を用いて、各トランスポーターの基質の輸送に対する本薬 0.1～300 μmol/L（最終濃度）の阻害作用を検討した結果、本薬の OATP1B1 に対する IC₅₀ は 31.0 μmol/L であり、OATP1B3 に対する IC₅₀ は 100 μmol/L 超であった。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 外国人を対象とした単回投与試験（B3461040 試験、CTD 5.3.3.1.2）

外国人健康成人男性（9 例）に、本薬 240、350 又は 480 mg を単回経口投与したときの血漿中タファミジスの PK パラメータは表 4 のとおりであった。また、TTR 安定化率²⁾ と血漿中タファミジス：TTR のモル濃度比との関係を検討した結果は図 1 のとおりであった。

表 4：本薬を単回経口投与したときの血漿中タファミジスの PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-inf} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)
240	6	14.33±2.58	1.76	578.3±49.4 ^b	47.85±6.56 ^b
350	5	17.78±3.07	2.00	758.7±93.6 ^c	42.80±3.70 ^c
480	5	22.50±4.97	3.10	947.3±102.2 ^b	41.10±7.32 ^b

a：中央値

b：4 例

c：3 例

²⁾ 免疫比濁法を用い、尿素変性条件下でのインキュベーション前後における血漿中 TTR4 量体濃度から残存 TTR4 量体の割合 (FOI) を以下の式により算出し、本剤投与前後における FOI を基に、TTR4 量体解離抑制作用の定量値として、以下の式により安定化率 (%) を算出した。

$$\text{FOI} = \frac{\text{インキュベーション後の TTR4 量体濃度}}{\text{インキュベーション前の TTR4 量体濃度}}$$

$$\text{安定化率 (\%)} = \left[\frac{\text{投与後の平均 FOI} - \text{投与前の平均 FOI}}{\text{投与前の平均 FOI}} \right] \times 100$$

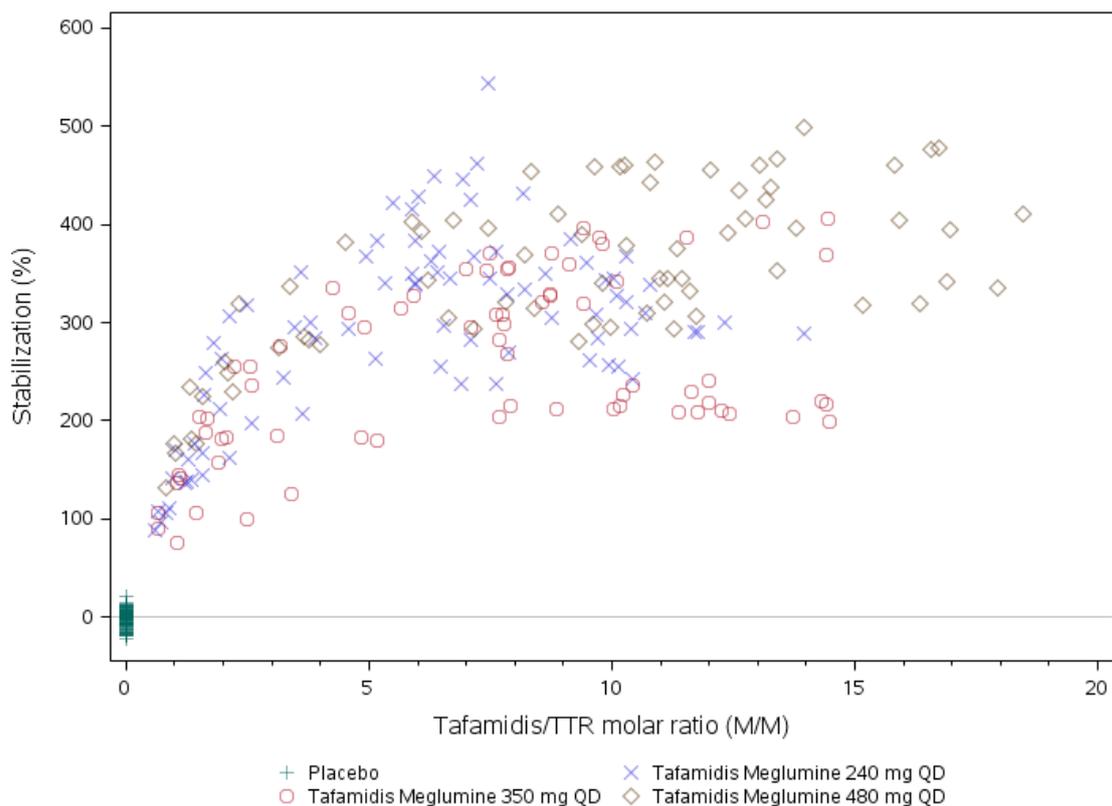


図1 TTR 安定化率と血漿中タファミジス：TTR のモル濃度比との関係

6.2.2.2 外国人を対象とした反復投与試験 (B3461056 試験、CTD 5.3.3.1.3)

外国人健康成人男性 (30 例) に、本薬 80 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの血漿中タファミジスの PK パラメータは表 5 のとおりであった。

表 5：本薬を反復経口投与したときの血漿中タファミジスの PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	測定時点 (日目)	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _τ (μg·h/mL)
80	30	7	9.241 ± 1.796	2.00	169.600 ± 35.637

a：中央値

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 ATTR-CM 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (B3461028 試験、CTD 5.3.5.1.1)

日本人及び外国人の野生型及び変異型の ATTR-CM 患者 (264 例) に、本薬 20 又は 80 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中タファミジス濃度及び TTR 安定化率は、表 6 及び表 7 のとおりであった。

表 6 : 本薬を反復経口投与したときの血漿中タファミジス濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

投与量 (mg)	測定時点					
	投与 1 カ月後 (トランプ値)	投与 1 カ月後 (4.5 時間)	投与 6 カ月後 (9.5 時間)	投与 12 カ月後 (9.5 時間)	投与 18 カ月後 (1.5 時間)	投与 24 カ月後 (1.5 時間)
20	2.257 \pm 0.926 (86)	2.915 \pm 1.004 (85)	3.052 \pm 1.355 (78)	3.378 \pm 1.356 (72)	3.012 \pm 1.390 (67)	3.167 \pm 1.536 (61)
80	8.388 \pm 3.971 (170)	11.63 \pm 4.56 (169)	12.25 \pm 5.69 (160)	12.84 \pm 6.14 (147)	12.47 \pm 6.99 (132)	11.67 \pm 5.88 (119)

平均値 \pm 標準偏差 (例数)

表 7 : 本薬を反復経口投与したときの TTR 安定化率 (%)

投与量 (mg)	測定時点					
	投与 1 カ月後 (トランプ値)	投与 1 カ月後 (4.5 時間)	投与 6 カ月後 (9.5 時間)	投与 12 カ月後 (9.5 時間)	投与 18 カ月後 (1.5 時間)	投与 24 カ月後 (1.5 時間)
プラ セボ	3.4 \pm 16.3 (153)	3.8 \pm 15.4 (151)	4.7 \pm 19.9 (137)	8.1 \pm 23.8 (113)	9.6 \pm 42.4 (99)	13.2 \pm 55.3 (76)
20	145.9 \pm 78.0 (75)	186.0 \pm 89.4 (75)	174.9 \pm 87.7 (69)	176.6 \pm 72.7 (59)	150.0 \pm 77.2 (58)	146.7 \pm 86.3 (55)
80	243.8 \pm 113.3 (150)	263.0 \pm 122.8 (149)	246.7 \pm 118.5 (142)	242.9 \pm 110.2 (125)	241.1 \pm 121.3 (115)	231.6 \pm 108.8 (106)

平均値 \pm 標準偏差 (例数)

6.2.4 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5.1)

ATTR-CM 患者を対象とした国内外の臨床試験 (B3461025 試験及び B3461028 試験)、及びその他の臨床試験³⁾ から得られた血漿中タファミジス濃度のデータ (合計 760 例、11472 測定点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM ver. 7.4) が実施された。血漿中タファミジスの PK は、吸収ラグタイムを組み込んだ一次吸収及び一次消失を有する 2-コンパートメントモデルにより記述され、血漿中タファミジスの PK パラメータに影響を及ぼす共変量として、CL/F、 V_d/F 、 V_p/F 及び Q/F に対して体重、 k_a に対して製剤の種類及び食事、バイオアベイラビリティ (F) に対して製剤の種類を組み込んだモデルを基本モデルとして用いた。共変量探索⁴⁾ の結果、新たに CL/F に対して年齢及び中等度の肝機能障害、F に対して ATTR-PN が共変量として追加され、最終モデルとされた。

最終モデルから推定された本薬の PPK パラメータ (変動係数%) は、CL/F が 0.228 L/h (1.79%)、 V_d/F が 11.5 L (1.33%)、 V_p/F が 4.51 L (4.35%)、 k_a が 3.13 h⁻¹ (8.41%) であった。なお、Q/F は経口服液剤を用いたデータから推定された値 (0.230 L/h) とした。

6.2.5 曝露-反応解析 (CTD 5.3.3.5.3)

本薬投与時の TTR 安定化率と血漿中タファミジス : TTR のモル濃度比との関係を評価するために、ATTR-CM 患者を対象とした国内外の臨床試験 (B3461025 試験及び B3461028 試験)、及びその他の臨床試験⁵⁾ から得られた血漿中タファミジス濃度、TTR 濃度及び TTR 安定化率のデータ (合計 660 例、

³⁾ 健康成人及び ATTR-PN 患者を対象とした臨床試験 (合計 21 試験)

⁴⁾ CL/F に対する共変量の候補は、性別、年齢、人種、ベースラインのクレアチニンクリアランス、ベースラインの ALT、ベースラインの AST、ベースラインのビリルビン、肝機能障害 (正常、軽度、中等度)

V_d/F に対する共変量の候補は、性別、年齢、人種、ベースラインのアルブミン

k_a に対する共変量の候補は、食事、製剤の種類

F に対する共変量の候補は、食事、製剤の種類、被験者背景 (健康、ATTR-PN、ATTR-CM)

吸収ラグタイムに対する共変量の候補は、食事

⁵⁾ 健康成人及び ATTR-PN 患者を対象とした臨床試験 (合計 9 試験)

3662 測定点) を用いて、曝露－反応解析が実施された。TTR 安定化率と血漿中タファミジス：TTR のモル濃度比との関係はシグモイド E_{max} モデルにより記述された。PD パラメータに影響を及ぼす共変量として、 E_{max} 及び EC_{50} に対して被験者背景（健康被験者、ATTR-PN 患者、ATTR-CM 患者）及び TTR 遺伝子型（ATTR-PN 患者について、V30M、非 V30M）が選択された。最終モデルから推定された ATTR-CM 患者における E_{max} [95%CI] は 236 [218, 265] %*、 EC_{50} [95%CI] は 0.897 [0.740, 1.21] **であった。

6.2.6 QT 評価試験 (B3461031 試験、CTD 5.3.3.1.1)

本薬の QT 間隔への影響を検討する目的で、外国人健康成人（42 例）を対象に、本薬 400 mg、モキシフロキサシン 400 mg 又はプラセボを単回経口投与する 3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：14 日間以上）。

本薬 400 mg を単回投与したとき、血漿中タファミジスの t_{max} （中央値）は 2.02 時間、 C_{max} は 20.680 ± 3.7162 µg/mL、 AUC_{0-24} は 308.600 ± 44.392 µg・h/mL であった。

本薬 400 mg 投与時における QTcF（Fridericia 式で補正した QT 間隔）のベースラインからの変化量の平均値のプラセボ投与時との差 ($\Delta\Delta QTcF$) について、両側 90%CI の上限値はいずれの時点においても 10 msec 未満であった。なお、モキシフロキサシン投与時における $\Delta\Delta QTcF$ の両側 90%CI の下限値は、投与 4 時間後までのすべての評価時点で 5 msec を超えていた。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 PK 及び PD の国内外差について

申請者は、以下の試験成績を踏まえ、本薬の PK 及び PD に明らかな国内外差は示唆されていないと説明した。

- 日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (B3461009 試験) の結果、本剤 (20 mg、40 mg) 単回経口投与時の血漿中タファミジスの PK パラメータ及び TTR 安定化率について、日本人と外国人との間で明らかな差は認められなかった（「ビンダケルカプセル 20 mg」審査報告書（平成 25 年 8 月 8 日）参照）。
- ATTR-CM 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (B3461028 試験) で、非日本人集団と日本人集団の本薬 20 又は 80 mg 反復経口投与時の血漿中タファミジス濃度及び TTR 安定化率は表 8 のとおりであった。日本人集団の例数は限られるが、日本人集団における血漿中タファミジス濃度及び TTR 安定化率は、非日本人集団の範囲から大きく外れてはいなかった。

表 8：B3461028 試験における反復経口投与 1 カ月後（トラフ値）の
血漿中タファミジス濃度及び TTR 安定化率

投与量 (mg)	対象	血漿中タファミジス濃度 (µg/mL)	TTR 安定化率 (%)
20	非日本人	2.251 ± 0.931 (84)	142.3 ± 75.2 (73)
	日本人	1.870、3.190 ^a (2)	213、341 ^a (2)
80	非日本人	8.320 ± 4.011 (160)	240.8 ± 113.3 (142)
	日本人	9.477 ± 3.231 (10)	296.0 ± 106.9 (8)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a：個別値

*情報公開時に訂正（訂正前：207 [190, 225] %）

**情報公開時に訂正（訂正前：0.676 [0.424, 0.871]）

機構は、以上の説明も踏まえ、提出された試験成績からは、本薬の PK 及び PD に明らかな国内外差は示されていないと判断した。したがって、国際共同治験である B3461028 試験に日本人が参加したことについても、PK 及び PD の観点からは妥当と判断した。

6.R.2 B3461028 試験における用法・用量の設定根拠について

申請者は、本剤の第Ⅲ相試験（B3461028 試験）における用法・用量の設定根拠について、以下のよう
に説明した。B3461028 試験開始以前に実施した ATTR-PN 及び ATTR-CM 患者を対象とした臨床試験で
は、それぞれの試験計画時までに得られた臨床薬理試験（検討用量：20～120 mg）での血漿中タファミ
ジス濃度、TTR 濃度、TTR 安定化率等の成績に基づき、本薬の用量として 20 mg を設定した。その後、
健康成人を対象とした B3461040 試験を実施し、本薬を 240 mg～480 mg の用量範囲で単回投与したとき
の TTR 安定化率と血漿中タファミジス：TTR のモル濃度比との関係を検討した結果、本薬を 20 mg より
も高用量で投与することにより、更なる TTR 安定化がもたらされる可能性が示唆されたことから
（「6.2.2.1 外国人を対象とした単回投与試験」の項参照）、最大の TTR 安定化率が得られる本薬の用
量を再度検討することとした。

健康成人を対象とした海外臨床試験（Fx1A9-109 試験）の結果等から本薬 20 mg～120 mg を 1 日 1 回
反復経口投与したときの定常状態における血漿中タファミジス：TTR のモル濃度比の範囲を用量毎に推
定し、当該推定結果及び B3461040 試験で得られた TTR 安定化率と血漿中タファミジス：TTR のモル濃
度比との関係に基づき、本薬 80 mg 以上の用量において TTR 安定化率はプラトー又はその付近に到達す
ることが推定された（図 2）。なお、ATTR-CM 患者に本薬 20 mg を投与した B3461025 試験で得られた
TTR 安定化率と血漿中タファミジス：TTR のモル濃度比との関係は、検討した血漿中タファミジス：TTR
のモル濃度比の範囲は限られるが、B3461040 試験で得られた結果と大きく異なるものではなかったこと
から、健康成人を対象とした B3461040 試験で得られた TTR 安定化率と血漿中タファミジス：TTR のモ
ル濃度比との関係から、ATTR-CM 患者における本薬の用量を推定することは可能と考えた。一方、ラ
ットを用いた 26 週間反復経口投与試験及びイヌを用いた 39 週間反復経口投与試験における無毒性量で
の AUC_{0-24} はヒトに本薬 80 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における推定 AUC_r の 9.1～
20 倍であったことから、80 mg を超える用量で本薬を投与した場合に十分な安全域を確保することが困
難となる可能性が考えられた。

以上より、B3461028 試験で検討する本薬の最高用量として、TTR 安定化率が概ねプラトーに到達し、
かつ十分な安全域が確保可能と考えられる用量である 80 mg を選択した。

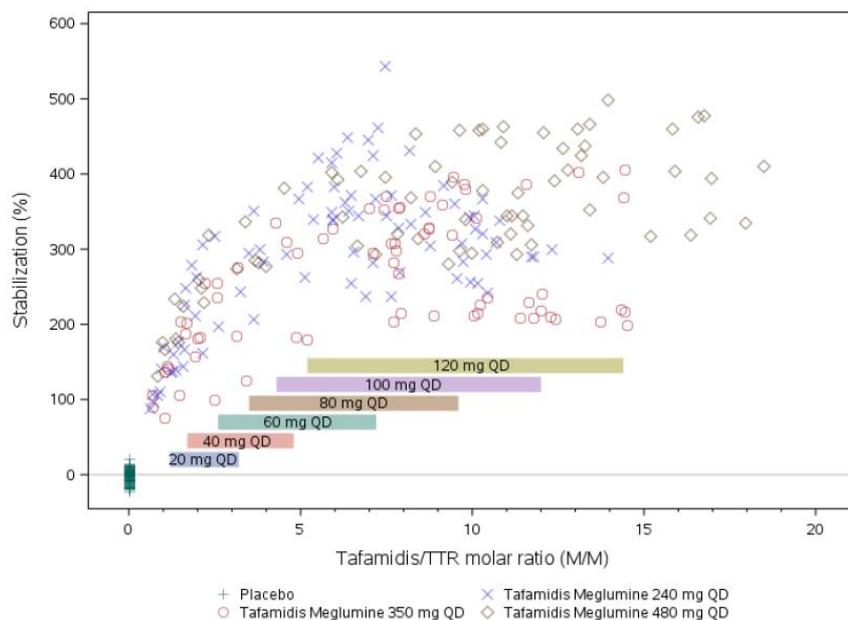


図2 TTR 安定化率と血漿中タファミジス：TTR のモル濃度比との関係

横棒線は、各用量における C_{min} 及び C_{max} の推定値から算出した血漿中タファミジス：TTR のモル濃度比の幅を示す。

機構は、以下のように考える。B3461040 試験の結果等を踏まえると、PK 及び PD の観点からは B3461028 試験における本薬の最高用量として 80 mg を設定したことは妥当と判断できる。なお、本剤の用法・用量については、B3461028 試験の有効性及び安全性の成績も踏まえて、引き続き検討する必要がある（「7.R.5 用法・用量について」の項参照）。

6.R.3 ATTR-CM の病型及び遺伝子型が本薬の PK 及び PD に及ぼす影響について

申請者は、ATTR-CM の病型及び遺伝子型が本薬の PK 及び PD に及ぼす影響について、以下のように説明した。B3461028 試験の各用量群における血漿中タファミジス濃度及び TTR 安定化率について、病型及び遺伝子型別の結果は表 9 のとおりであった。いずれの用量においても、本薬反復経口投与 1 カ月後（トラフ値）における血漿中タファミジス濃度及び TTR 安定化率は、ATTR-CM の病型及び遺伝子型によらず概ね類似していた。

表 9 B3461028 試験における本薬の反復経口投与 1 カ月後（トラフ値）の
血漿中タファミジス濃度及び TTR 安定化率

TTR 遺伝子	血漿中タファミジス濃度 (µg/mL)		TTR 安定化率 (%)	
	本薬 20 mg 群	本薬 80 mg 群	本薬 20 mg 群	本薬 80 mg 群
野生型	2.157±0.812 (67)	8.125±3.786 (131)	143.9±67.9 (63)	232.1±96.2 (126)
変異型	2.612±1.211 (19)	9.274±4.479 (39)	156.5±121.8 (12)	305.1±167.9 (24)
遺伝子型別				
V122I	2.473±1.524 (9)	9.296±4.558 (24)	161.0±168.8 (5)	351.4±193.2 (13)
T60A	2.218±1.062 (4)	4.640、13.000 ^a (2)	95、53 ^a (2)	285、281 ^a (2)
I68L	2.827±0.768 (3)	11.638±5.332 (6)	131.7±67.5 (3)	240.5±134.3 (6)
V20I	—	4.640 (1)	—	—
V30M	2.930 (1)	7.500、5.810 ^a (2)	—	409、231 ^a (2)
E89K	—	4.490 (1)	—	106 (1)
F33L	3.060 (1)	—	270 (1)	—
F44Y	4.030 (1)	—	260 (1)	—
F64L	—	11.400 (1)	—	— ^b
P24S	—	10.700、6.560 ^a (2)	—	—

平均値±標準偏差（例数）

—：算出できず

a：個別値

b：初回承認時の外国人 ATTR-PN 患者（非 V30M）対象の第Ⅱ相試験（Fx1A-201 試験）において、本薬 20 mg 投与による TTR 安定化が確認されている（TTR 安定化率 (%)（平均値±標準偏差）：投与 6 週後 290.1±69.5、12 カ月後 214.2±90.7、いずれも 4 例）

機構は、以下のように考える。提出された試験成績からは、ATTR-CM の病型により本薬の PK 及び PD が明らかに異なるという傾向は認められていない。しかしながら、各遺伝子型の被験者は極めて限られていたこと、初回承認時に実施された臨床試験を含めても V20I 及び P24S では TTR 安定化が確認できていないことから、病型及び遺伝子型が本薬の有効性に及ぼす影響については、引き続き検討する必要がある（「7.R.2.3 ATTR-CM の病型及び遺伝子型別の有効性について」の項参照）。

6.R.4 BCRP の基質となる薬剤との薬物動態学的相互作用について

In vitro の検討において本薬が BCRP を阻害することが示されたことから、申請者は、BCRP の基質となる薬剤と本薬を併用した際に臨床上問題となる薬物動態学的相互作用が生じる可能性について、以下のように説明した。本薬が BCRP の基質となる薬剤の PK に及ぼす影響を検討した臨床試験成績は得られていない。B3461028 試験において、試験期間中に BCRP の基質となる薬剤（イマチニブ、ロスバスタチン又はスルファサラジン）を少なくとも 1 回服用した患者における有害事象の発現状況は表 10 のとおりであった。試験期間中に BCRP の基質となる薬剤を服用した患者は限られるが、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象の発現割合は本剤の用量に依存して増加せず、プラセボ群と比較して本剤群で有害事象の発現割合が高い傾向は認められなかった。したがって、本剤を臨床推奨用量で BCRP の基質となる薬剤と併用した際に臨床上問題となる薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。なお、本薬は *in vitro* の検討において BCRP を阻害することが示されている旨を添付文書で情報提供する予定であり、更なる注意喚起は不要と考える。

表 10 有害事象の発現状況

(B3461028 試験、安全性解析対象集団のうち BCRP の基質となる薬剤を服用した患者)

有害事象	プラセボ群 (8 例)	本剤 20 mg 群 (5 例)	本剤 80 mg 群 (16 例)
有害事象	100 (8)	100 (5)	100 (16)
重篤な有害事象	100 (8)	100 (5)	68.8 (11)
治験中止に至った有害事象	37.5 (3)	40.0 (2)	25.0 (4)

% (例数)

機構は、以下のように考える。現時点までに得られている情報からは、本薬が BCRP に対して阻害作用を示す可能性があることを添付文書で情報提供するに留めるとした申請者の方針は妥当と考える。ただし、BCRP の基質となる薬剤と本薬を併用したときの情報は限られており、現時点では、臨床上問題となる薬物動態学的相互作用が生じる可能性が低いとまでは判断できないことから、製造販売後においても引き続き情報収集する必要がある。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な臨床試験として、表 11 に示す 5 試験が提出された (PK 及び PD については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概要」の項参照)。

表 11：主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	B3461040	I	外国人健康成人	9 例	プラセボ、本薬 240 mg、350 mg 又は 480 mg を単回経口投与	安全性 PK/PD
	海外	B3461056	I	外国人健康成人	30 例	本剤 80 mg と、タフエミジス遊離酸製剤 61 mg との PK 比較試験	PK 安全性
	海外	B3461031	I	外国人健康成人	42 例	プラセボ、本薬 400 mg 又はモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与	安全性 PK
	海外	B3461025	II	外国人の野生型及び V122I 変異を有する ATTR-CM 患者	35 例	本剤 20 mg を 1 日 1 回 12 カ月間経口投与	PK/PD 有効性 安全性
	国際共同	B3461028	III	日本人及び外国人の野生型及び変異型の ATTR-CM 患者	441 例	プラセボ、本剤 20 mg 又は 80 mg を 1 日 1 回 30 カ月間経口投与	有効性 安全性

7.1 第 I 相試験

7.1.1 海外第 I 相試験 (B3461040 試験、CTD 5.3.3.1.2、実施期間：2012 年 7 月～9 月)

本薬単回経口投与時の安全性、PK 及び PD を検討する目的で、外国人健康成人 9 例を対象とした 3 群 3 期用量漸増クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された (休薬期間：14 日間)。

プラセボ、本薬 240 mg、350 mg 又は 480 mg が単回経口投与された。

安全性について、有害事象は、プラセボ投与時で 3/8 例、本薬 240 mg 投与時で 2/6 例、本薬 350 mg 投与時で 4/5 例、本薬 480 mg 投与時で 2/5 例に認められ、このうちプラセボ投与時の 2 例 (潰瘍・そう痒症、毛包炎)、本薬 350 mg 投与時の 2 例 (麦粒腫、失神寸前の状態・光線過敏性反応)、本薬 480 mg 投与時の 1 例 (麦粒腫) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

死亡に至った有害事象及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

治験中止に至った有害事象は、プラセボ投与時に1例（そう痒症）、本剤350 mg投与時に1例（失神寸前の状態）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.1.2 海外第I相試験（B3461056試験、CTD 5.3.3.1.3、実施期間：2017年9月～2018年3月）

本剤80 mg（タファミジス遊離酸として48.8 mgを含有）とタファミジス遊離酸製剤61 mgのPKを比較する目的で、外国人健康成人30例を対象に各製剤を1日1回7日間反復経口投与する2群2期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：16日以上）。

治験薬が投与された30例全例が安全性の解析対象集団とされた。

本剤80 mg投与時の安全性について、有害事象は12/30例に認められ、このうち9例（頭痛2例、疲労、眼瞼痙攣・頭痛・筋痙縮、腹痛・頭痛、消化器痛・胃酸過多・疲労・四肢痛・下痢・頭痛、不快感・背部痛、筋骨格硬直、ざ瘡各1例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。

その他の重篤な有害事象は、1例（顔面骨骨折）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.1.3 海外第I相試験（B3461031試験、CTD 5.3.3.1.1、実施期間：2013年1月～4月）

本薬単回経口投与時の安全性及びPKを検討する目的で、外国人健康成人42例を対象とした非盲検3群3期クロスオーバー試験が海外3施設で実施された（休薬期間：14日間）。

プラセボ、本薬400 mg又はモキシフロキサシン400 mgが単回経口投与された。

治験薬が投与された42例全例が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は、プラセボ投与時で9/42例、本薬投与時で10/42例、モキシフロキサシン投与時で12/42例に認められ、このうちプラセボ投与時の6例（ざ瘡3例、頭痛、悪心・嘔吐・悪寒・頭痛、不眠症各1例）、本薬投与時の7例（ざ瘡2例、頭痛、頭痛・皮膚乾燥、疲労・筋肉痛、毛包炎、咽喉刺激感各1例）、モキシフロキサシン投与時の8例（悪心2例、悪心・浮動性めまい、腹痛・浮動性めまい、下痢・疲労、毛包炎、頭痛、ざ瘡各1例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 第II相試験

7.2.1 海外第II相試験（B3461025試験、CTD 5.3.4.2.1、実施期間：2008年8月～2010年1月）

外国人の野生型及びV122I変異を有するATTR-CM患者を対象に、本剤のTTR安定化率、有効性、安全性及びPKを検討するため、非盲検非対照試験が海外6施設で実施された（目標被験者数：最大40例）。

用法・用量は、本剤20 mgが1日1回12カ月間経口投与された。

主な組入れ基準は、①F_x-001試験⁵⁾（非介入による観察試験）に参加した、又は②NYHA心機能分類がI又はII度の、V122I変異を有する又は野生型の40歳以上のATTR-CM患者とされた。野生型ATTR-CMでは、①心臓組織生検でTTRアミロイド沈着が認められる、又は②心エコーで左心室壁厚が12 mm超かつ心臓以外の組織生検でTTRアミロイド沈着が認められる場合、V122I変異を有するATTR-CMで

⁵⁾ 18歳以上の家族性心アミロイドーシス又は老人性全身性アミロイドーシス患者を対象とした非介入による観察試験（実施期間：2006年4月～2008年12月）。29例（野生型18例、V122I変異11例）が組み入れられ、平均観察期間は15.5カ月であった。

は、①心臓組織生検でアミロイドが認められる、又は②心エコーで左心室壁厚が 12 mm 超かつ心臓以外の組織生検でアミロイドが認められる場合と定義された。

組み入れられた 35 例（野生型 31 例、V122I 変異 4 例）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び ITT 集団とされた。ITT 集団が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 3 例であり、中止理由は有害事象、免疫グロブリン性アミロイドーシス、死亡各 1 例であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与 6 週後の TTR 安定化（TTR 安定化率が 32%以上⁶⁾）が認められた被験者割合は、97.1% (34/35 例) であった。探索的評価項目である 12 カ月間投与後の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は 25.7% (9/35 例) であり、内訳（重複あり）は死亡 5.7% (2/35 例)、心血管事象に関連する入院 25.7% (9/35 例) であった。

安全性について、有害事象の発現割合は 100% (35/35 例) であり、主な事象は表 12 のとおりであった。

表 12：10%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	全体 (35 例)
呼吸困難	31.4 (11)
うっ血性心不全	25.7 (9)
疲労	22.9 (8)
浮動性めまい	20.0 (7)
下痢	20.0 (7)
体位性めまい	17.1 (6)
労作性呼吸困難	17.1 (6)
心房細動	17.1 (6)
上気道感染	17.1 (6)
末梢性浮腫	17.1 (6)
体重減少	17.1 (6)
平衡障害	14.3 (5)
便秘	14.3 (5)
悪心	14.3 (5)
体重増加	14.3 (5)
心不全	11.4 (4)
肝腫大	11.4 (4)

% (例数)

死亡に至った有害事象は 2 例（出血性卒中、アミロイドーシス）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

その他の重篤な有害事象は、42.9% (15/35 例) に認められ、主な事象はうっ血性心不全 9 例、心房細動 3 例、転倒 3 例、心不全 2 例、失神 2 例であった。このうち、失神、協調運動異常、転倒・うっ血性心不全、転倒各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験中止に至った有害事象は、1 例（多形性神経膠芽細胞腫）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

⁶⁾ 初回承認時に ATTR-PN 患者対象の Fx-005 試験においてプラセボ群の全例が下回り、本剤 20 mg 群のほぼすべての被験者が上回る閾値として設定された（「ビンダケルカプセル 20 mg」審査報告書（平成 25 年 8 月 8 日）参照）。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験 (B3461028 試験、CTD 5.3.5.1.1、実施期間：2013 年 12 月～2018 年 2 月)

日本人及び外国人の野生型及び変異型の ATTR-CM 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内外 54 施設で実施された (目標被験者数：400 例)。

用法・用量は、プラセボ、本剤 20 mg 又は 80 mg が 1 日 1 回 30 カ月間経口投与された。

主な組入れ基準は、少なくとも 1 回の入院を伴う心不全既往歴又は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 18 歳以上 90 歳以下の野生型及び変異型 ATTR-CM 患者とされた。野生型 ATTR-CM では、①TTR 遺伝子変異を有さず、②心エコーによる拡張終期の心室中隔厚が 12 mm 超、③組織生検によるアミロイド沈着が認められ、かつ④免疫組織染色、心筋シンチグラフィ又は質量分析法により TTR 前駆タンパク質が同定された場合、変異型 ATTR-CM では、①心筋症症状及び心筋症と関連する TTR 遺伝子変異を有し、②心エコーによる拡張終期の心室中隔厚が 12 mm 超、かつ③組織生検によるアミロイド沈着が認められた場合と定義された。

組み入れられた被験者は、NYHA 心機能分類 (I 度又は II・III 度) 及び TTR 遺伝子型 (野生型又は変異型) を因子とした層別割付けにより、プラセボ群、本剤 20 mg 群又は本剤 80 mg 群に 2 : 1 : 2 の割合で割り付けられた。割り付けられた 441 例 (野生型 335 例 (うち日本人 17 例)、変異型 106 例) (プラセボ群 177 例 (うち日本人 5 例)、本剤併合群 264 例 (本剤 20 mg 群 : 88 例 (うち日本人 2 例)、本剤 80 mg 群 : 176 例 (うち日本人 10 例))) 全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち治験薬投与後 1 回以上の有効性評価が行われた 441 例 (安全性解析対象集団全例) が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 183 例 (プラセボ群 92 例、本剤 20 mg 群 28 例、本剤 80 mg 群 63 例 (うち日本人 3 例)) であり、中止理由は死亡 77 例 (プラセボ群 38 例、本剤 20 mg 群 14 例、本剤 80 mg 群 25 例 (うち日本人 1 例))、同意撤回 62 例 (プラセボ群 37 例、本剤 20 mg 群 8 例、本剤 80 mg 群 17 例)、有害事象 28 例 (プラセボ群 11 例、本剤 20 mg 群 5 例、本剤 80 mg 群 12 例 (うち日本人 2 例))、その他 13 例 (プラセボ群 5 例、本剤 20 mg 群 1 例、本剤 80 mg 群 7 例)、プロトコル不遵守 2 例 (プラセボ群 1 例、本剤 80 mg 群 1 例)、追跡不能 1 例 (本剤 80 mg 群) であった。

有効性について、主要評価項目とされた死因を問わない死亡 (心臓移植又は人工心臓の埋め込みについては死亡と同様のイベントとして扱われた) 及び心血管事象に関連する入院頻度⁷⁾ について群間比較したところ、本剤併合群とプラセボ群との間に有意差が認められた (表 13、 $p=0.0006$ 、Finkelstein-Schoenfeld 法)。また、本剤の用量別では、生存率は本剤 20 mg 群 72.7% (64/88 例)、本剤 80 mg 群 69.3% (122/176 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 20 mg 群で 0.218 回/年、本剤 80 mg 群で 0.339 回/年であった。なお、主要評価項目の構成要素を含む、すべての死亡及びすべての入院の内訳は副次評価項目とされ、表 14 のとおりであった。

⁷⁾ 各被験者の死亡又は入院が心血管事象に関連する死亡又は入院であるかについては、独立判定委員会 (Endpoint Adjudication Committee) により盲検下で判定された。

表 13：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（主要評価項目、ITT 集団）

全体集団の結果	プラセボ群 (177 例)	本剤併合群 (264 例)
生存率 ^{a,b} (% (例数))	57.1 (101)	70.5 (186)
生存例における心血管事象に関連する入院頻度 ^{a,b} (回/年)	0.455	0.297
p 値 ^{b,c} (主要評価項目の群間比較結果)	0.0006	

a：主要評価項目の構成要素の投与30カ月後の要約統計量。

b：主要な評価において、心臓移植又は人工心臓の埋め込みのため試験を中止した被験者は死亡と同様のイベントとして扱われた。

c：Finkelstein-Schoenfeld法 (Statist Med 1999; 18; 1341-54)：各被験者とその他すべての被験者との間で、「死因を問わない死亡」及び「心血管事象に関連する入院」の2事象について階層的な対比較が実施され、その際付与されたスコアに基づき検定が行われた。なお、「NYHA心機能分類」及び「TTR遺伝子型」の2因子を考慮した比較をするために、当該2因子に基づく4つの層内で対比較が実施された。

表 14：すべての死亡及びすべての入院の内訳（副次評価項目、ITT 集団）

全体集団の結果	プラセボ群 (177 例)	本剤併合群 (264 例)	本剤 20 mg 群 (88 例)	本剤 80 mg 群 (176 例)
すべての死亡	40.7 (72)	27.3 (72)	26.1 (23)	27.8 (49)
心血管事象に関連する死亡	28.2 (50)	20.1 (53)	19.3 (17)	20.5 (36)
不明	5.1 (9)	1.9 (5)	1.1 (1)	2.3 (4)
心血管事象に関連しない死亡	7.3 (13)	5.3 (14)	5.7 (5)	5.1 (9)
心臓移植	2.3 (4)	2.7 (7)	1.1 (1)	3.4 (6)
人工心臓の埋め込み	0 (0)	0.8 (2)	0 (0)	1.1 (2)
すべての入院	76.8 (136)	72.0 (190)	73.9 (65)	71.0 (125)
心血管事象に関連する入院	60.5 (107)	52.3 (138)	47.7 (42)	54.5 (96)
不明	0 (0)	1.1 (3)	1.1 (1)	1.1 (2)
心血管事象に関連しない入院	45.2 (80)	47.3 (125)	50.0 (44)	46.0 (81)
日本人集団の結果	プラセボ群 (5 例)	本剤併合群 (12 例)	本剤 20 mg 群 (2 例)	本剤 80 mg 群 (10 例)
すべての死亡	0 (0)	25.0 (3)	0 (0)	30.0 (3)
心血管事象に関連する死亡	0 (0)	8.3 (1)	0 (0)	10.0 (1)
不明	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心血管事象に関連しない死亡	0 (0)	16.7 (2)	0 (0)	20.0 (2)
心臓移植	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
人工心臓の埋め込み	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
すべての入院	80.0 (4)	75.0 (9)	100 (2)	70.0 (7)
心血管事象に関連する入院	80.0 (4)	33.3 (4)	50.0 (1)	30.0 (3)
不明	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心血管事象に関連しない入院	0 (0)	66.7 (8)	100 (2)	60.0 (6)

% (例数)

主要評価項目の構成要素であった、死因を問わない死亡までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線は、図 3 のとおりであり、Cox 比例ハザードモデルに基づき算出されたプラセボ群に対する本剤併合群のハザード比 [95%CI] は 0.698 [0.508, 0.958] であった。

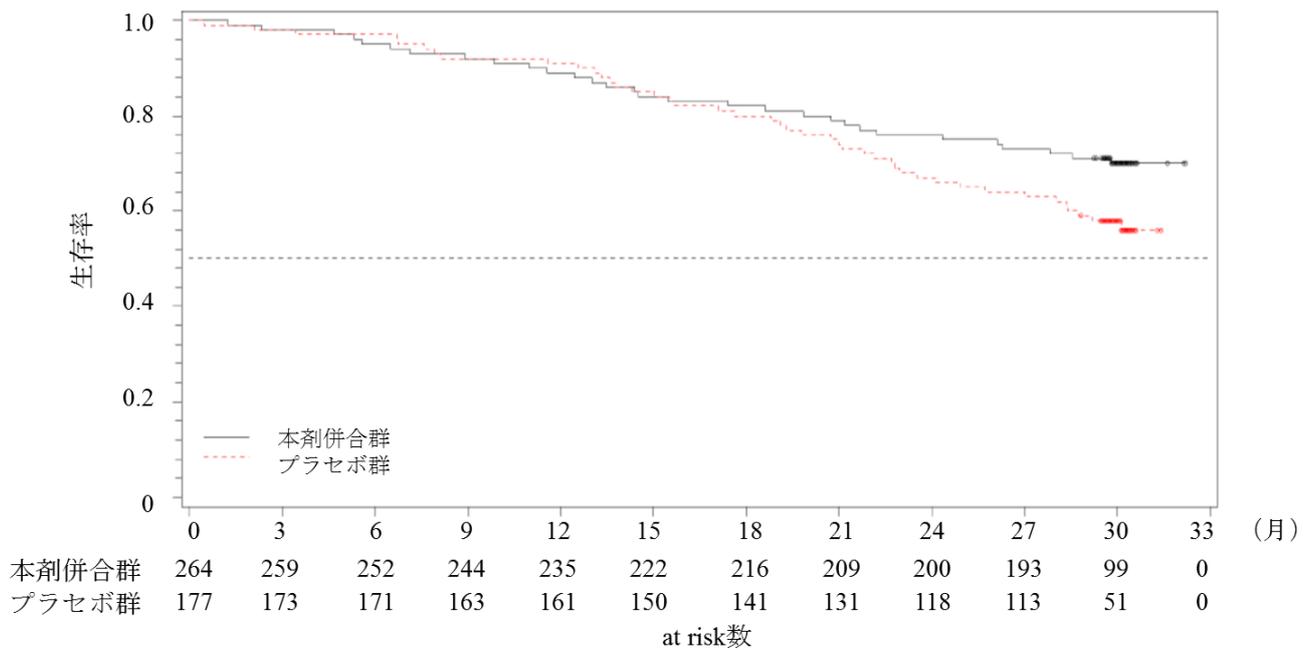


図 3：死因を問わない死亡^aまでの期間

(Kaplan-Meier 曲線：副次評価項目、全体集団の結果、ITT 集団)

a：心臓移植又は人工心臓の埋め込みのため試験を中止した被験者は死亡と同様のイベントとして扱われた。

また、その他の主な副次評価項目の結果は、表 15 のとおりであった。

表 15：6 分間歩行距離及び KCCQ-OS スコアの結果（副次評価項目、ITT 集団）

全体集団の結果		プラセボ群	本剤併合群	本剤 20 mg 群	本剤 80 mg 群
6 分間歩行距離 (m)	ベースライン	177 例 353.3±126.0	264 例 350.6±121.3	88 例 362.1±123.2	176 例 344.8±120.3
	投与 30 カ月後	70 例 333.8±117.5	155 例 370.4±119.4	54 例 381.1±106.0	101 例 364.7±126.1
	ベースラインからの 変化量	70 例 -89.7±105.2	155 例 -30.5±87.9	54 例 -29.2±93.3	101 例 -31.2±85.3
KCCQ-OS スコア	ベースライン	177 例 65.9±21.7	264 例 67.3±21.4	88 例 67.6±21.6	176 例 67.1±21.3
	投与 30 カ月後	84 例 53.8±24.4	170 例 68.2±21.9	60 例 67.3±23.0	110 例 68.8±21.4
	ベースラインからの 変化量	84 例 -14.6±21.4	170 例 -3.9±19.3	60 例 -3.8±19.5	110 例 -3.9±19.3
日本人集団の結果		プラセボ群	本剤併合群	本剤 20 mg 群	本剤 80 mg 群
6 分間歩行距離 (m)	ベースライン	5 例 388.2±111.4	12 例 338.9±100.0	2 例 320.0、476.0 ^a	10 例 327.1±99.7
	投与 30 カ月後	2 例 300.0、353.0 ^a	8 例 322.8±110.5	2 例 374.0、389.0 ^a	6 例 303.2±123.4
	ベースラインからの 変化量	2 例 -184.0、20.0 ^a	8 例 -25.9±46.9	2 例 -87.0、54.0 ^a	6 例 -29.0±32.3
KCCQ-OS スコア	ベースライン	5 例 71.8±17.7	12 例 78.0±17.2	2 例 56.5、85.4 ^a	10 例 79.4±17.4
	投与 30 カ月後	5 例 46.7±31.0	9 例 63.4±23.1	2 例 59.6、72.9 ^a	7 例 62.6±26.3
	ベースラインからの 変化量	5 例 -25.0±24.3	9 例 -9.8±24.3	2 例 -12.5、3.1 ^a	7 例 -11.3±27.5

平均値±標準偏差

a：個別値

安全性について、全体集団における有害事象の発現割合は、プラセボ群で98.9% (175/177例)、本剤20 mg群で98.9% (87/88例)、本剤80 mg群で98.3% (173/176例)であり、主な事象は表16のとおりであった。日本人集団における有害事象の発現割合は、プラセボ群で100% (5/5例)、本剤20 mg群で100% (2/2例)、本剤80 mg群で80.0% (8/10例)であり、主な事象は表17のとおりであった。

表16：いずれかの群で10%以上に認められた有害事象（全体集団の結果：安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (177例)	本剤20 mg群 (88例)	本剤80 mg群 (176例)
心房細動	18.6 (33)	18.2 (16)	19.9 (35)
心不全	33.9 (60)	34.1 (30)	26.1 (46)
急性心不全	9.6 (17)	4.5 (4)	13.6 (24)
うっ血性心不全	18.6 (33)	19.3 (17)	12.5 (22)
便秘	16.9 (30)	15.9 (14)	14.8 (26)
下痢	22.0 (39)	11.4 (10)	12.5 (22)
悪心	20.3 (36)	10.2 (9)	11.4 (20)
無力症	6.2 (11)	12.5 (11)	10.2 (18)
疲労	18.6 (33)	18.2 (16)	16.5 (29)
浮腫	11.3 (20)	8.0 (7)	6.3 (11)
末梢性浮腫	17.5 (31)	19.3 (17)	17.0 (30)
気管支炎	10.7 (19)	10.2 (9)	11.9 (21)
肺炎	9.6 (17)	11.4 (10)	13.1 (23)
尿路感染	15.3 (27)	10.2 (9)	9.1 (16)
転倒	23.2 (41)	30.7 (27)	24.4 (43)
体重減少	10.2 (18)	6.8 (6)	4.5 (8)
食欲減退	14.1 (25)	9.1 (8)	8.0 (14)
水分過負荷	16.4 (29)	14.8 (13)	10.8 (19)
痛風	16.4 (29)	11.4 (10)	10.2 (18)
低カリウム血症	10.7 (19)	9.1 (8)	9.1 (16)
関節痛	11.9 (21)	9.1 (8)	10.2 (18)
背部痛	13.6 (24)	10.2 (9)	9.7 (17)
筋痙縮	7.9 (14)	11.4 (10)	8.5 (15)
四肢痛	11.3 (20)	6.8 (6)	15.3 (27)
浮動性めまい	20.9 (37)	19.3 (17)	14.2 (25)
不眠症	12.4 (22)	13.6 (12)	11.4 (20)
急性腎障害	16.4 (29)	13.6 (12)	9.7 (17)
血尿	9.6 (17)	11.4 (10)	5.7 (10)
咳嗽	16.9 (30)	18.2 (16)	11.9 (21)
呼吸困難	31.1 (55)	23.9 (21)	16.5 (29)
胸水	18.1 (32)	13.6 (12)	8.0 (14)
低血圧	10.7 (19)	13.6 (12)	10.8 (19)

% (例数)

表 17：いずれかの群で複数例に認められた有害事象（日本人集団の結果：安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (5 例)	本剤 20 mg 群 (2 例)	本剤 80 mg 群 (10 例)
貧血	40.0 (2)	50.0 (1)	0 (0)
不整脈	0 (0)	0 (0)	20.0 (2)
心房粗動	40.0 (2)	0 (0)	0 (0)
心不全	60.0 (3)	50.0 (1)	10.0 (1)
甲状腺機能低下症	80.0 (4)	0 (0)	0 (0)
便秘	20.0 (1)	0 (0)	20.0 (2)
膀胱炎	0 (0)	0 (0)	30.0 (3)
胃腸炎	0 (0)	0 (0)	20.0 (2)
上咽頭炎	40.0 (2)	50.0 (1)	20.0 (2)
挫傷	0 (0)	50.0 (1)	20.0 (2)
皮膚擦過傷	0 (0)	0 (0)	20.0 (2)
高カリウム血症	40.0 (2)	0 (0)	20.0 (2)
関節痛	0 (0)	0 (0)	20.0 (2)
背部痛	40.0 (2)	0 (0)	0 (0)
手根管症候群	20.0 (1)	0 (0)	20.0 (2)
不眠症	40.0 (2)	0 (0)	30.0 (3)
良性前立腺肥大症	20.0 (1)	0 (0)	20.0 (2)
口腔咽頭痛	0 (0)	0 (0)	20.0 (2)
痰貯留	40.0 (2)	0 (0)	0 (0)
そう痒症	20.0 (1)	0 (0)	20.0 (2)
低血圧	20.0 (1)	0 (0)	20.0 (2)

% (例数)

死亡に至った有害事象は、プラセボ群で 40.7% (72/177 例)、本剤 20 mg 群で 26.1% (23/88 例)、本剤 80 mg 群で 27.8% (49/176 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。日本人集団では、死亡に至った有害事象は、プラセボ群及び本剤 20 mg 群では認められず、本剤 80 mg 群で 30.0% (3/10 例) に認められた。

重篤な有害事象は、プラセボ群で 79.1% (140/177 例)、本剤 20 mg 群で 75.0% (66/88 例)、本剤 80 mg 群で 75.6% (133/176 例) に認められ、このうちプラセボ群の 2.3% (4/177 例：心室細動、うっ血性心不全・疾患進行、胆嚢腺癌、浮動性めまい・嗜眠・呼吸困難各 1 例)、本剤 20 mg 群の 2.3% (2/88 例：胃炎、急性腎障害各 1 例)、本剤 80 mg 群の 1.7% (3/176 例：膀胱炎、尿路感染、肝機能検査値上昇各 1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。日本人集団では、重篤な有害事象は、プラセボ群で 80.0% (4/5 例)、本剤 20 mg 群で 100% (2/2 例)、本剤 80 mg 群で 70.0% (7/10 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験中止に至った有害事象は、プラセボ群で 6.2% (11/177 例)、本剤 20 mg 群 5.7% (5/88 例)、本剤 80 mg 群 6.8% (12/176 例) に認められ、プラセボ群の 3 例 (心室細動、胆嚢腺癌、浮動性めまい・嗜眠・呼吸困難) 及び本剤 80 mg 群の 1 例 (血中クレアチニン増加) は治験薬との因果関係が否定されなかった。日本人集団では、治験中止に至った有害事象は、プラセボ群及び本剤 20 mg 群では認められず、本剤 80 mg 群で 30.0% (3/10 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、ATTR-CM 治療における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。ATTR-CM は、心筋への TTR アミロイド沈着により心臓の拡張機能が障害され、拘束型心筋症及び心不全が生じ最終的に死亡に至る疾患である。ATTR-CM に対する治療法について、海外では、肝臓移植及び心臓

移植が唯一の根治的治療法とされているが、ATTR-CM 患者は年齢及び合併症により移植適応とならない場合が多い。本邦では、アミロイドーシス診療ガイドラインにおいて、変異型 ATTR-CM に対して肝臓移植は推奨されておらず、また 2016 年版心臓移植に関する提言（日本循環器学会）において、アミロイドーシスは心臓移植の対象とならないとされている。国内外において、ATTR-CM を対象疾患として承認されている治療薬はなく、本邦のアミロイドーシス診療ガイドラインで推奨されている治療は、利尿薬の投与及び徐脈性不整脈に対するペースメーカー留置等の対症療法（いずれも推奨度 B）であるが、これらの効果は限定的である。本剤は、TTR に結合することで、血漿中に存在する TTR4 量体を野生型及び変異型のいずれについても安定化させる（「ビンダケルカプセル 20 mg」審査報告書（平成 25 年 8 月 8 日）参照）。心不全を有する野生型又は変異型 ATTR-CM と診断された被験者を対象とした B3461028 試験の結果、ATTR-CM 患者において臨床的に意義のある本剤の有効性と許容可能な安全性が示されたことから（「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項参照）、本剤は有効な治療薬がない野生型及び変異型の ATTR-CM 患者における新たな治療選択肢となると考える。

機構は、以下のように考える。B3461028 試験の成績から、本剤は野生型及び変異型 ATTR-CM 患者に対して有効であることが期待でき、安全性は許容可能と判断される（「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項参照）。現在の本邦における ATTR-CM の治療としては、根治的な治療法は確立しておらず、推奨されている対症療法も十分に有効とは言い難いことから、本剤を ATTR-CM に対する対症療法とは異なる新たな治療選択肢として本邦の医療現場に提供する意義はあると判断する。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 有効性の評価結果について

申請者は本剤の有効性について、以下のように説明した。ATTR-CM は希少疾病であり、組入れ可能な被験者数は限られているため、B3461028 試験を計画するにあたり、本剤の有効性を検証するとともに本剤の用量反応関係に関するデータを取得するため、本剤群を併合してプラセボ群に対する有効性を評価することとし、かつ、これまで検討されていない本剤 80 mg の長期投与時のデータをより多く収集できるように、本剤 20 mg 群と 80 mg 群の割付け比を 1 : 2 とした。B3461028 試験の結果、主要評価項目とされた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について、プラセボ群と本剤併合群との間に有意差が認められた。重要な副次評価項目とした投与 30 カ月後の 6 分間歩行距離及び KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して本剤併合群で低下量が小さかった（表 15）。以上のように、B3461028 試験における有効性評価項目で一貫した結果が得られ、本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、B3461028 試験において、有効性の主要な評価項目として、死因を問わない死亡及び心血管事象に関連する入院を組み合わせた複合エンドポイントを用いたことの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ATTR-CM の真の治療目的は生命予後の改善であるが、ATTR-CM は希少疾病であり、死因を問わない死亡のみを主要評価項目として有効性の検証が可能な規模の臨床試験を実施することは困難であったことから、B3461028 試験では、有効性の主要な評価として死因を問わない死亡に加え、臨床的に重要なイベントである心血管事象に関連する入院を組み合わせることで評価を行った。主解析で用いた Finkelstein-Schoenfeld 法は、心血管事象に関連する入院に比べ、死因を問わない死

亡をより重要度の高い事象として扱う解析方法であり、2つの評価項目の臨床的重要性を考慮した上での評価が可能であったことから、本剤の有効性の評価として適切であったと考える。

機構は、以下のように考える。下記の点を踏まえると、B3461028試験の計画は、結果によってはその解釈が極めて困難になることが想定されるものであり、一般的には妥当とはいえない。

- ・ 本剤の有効用量に関する事前情報が十分でない状況で、B3461028試験の主要な解析が2用量を併合した結果とプラセボの結果の比較とされたため、臨床推奨用量における本剤の有効性が適切に検証されたと判断されない可能性や臨床推奨用量自体の判断が困難となる可能性があること
- ・ 主要評価項目として死因を問わない死亡と心血管事象に関連する入院頻度を複合的に評価することについて、両構成要素間では臨床的な重みが大きく異なり、「心血管事象に関連する入院頻度」については入院の必要性の判断自体に主治医の主観的判断が影響するため、個々のイベントの意義が異なる可能性があること

一方、ATTR-CMが希少疾病であること等の実施可能性の理由から上記のデザインを選択せざるを得なかった状況であることを考慮すれば、必ずしも最適とはいえない計画で臨床試験を実施したこともやむを得ないものとする。したがって、①本剤の一義的な有効性の評価においては本剤併合群の成績を確認し、併せて本剤の用量間に関する関係について得られた用量群別の結果を詳細に評価することとし、②主要評価項目の結果に加え、臨床的に重要な指標として副次評価項目とされた「死亡」による有効性の結果を評価することとした。なお、B3461028試験で得られた成績について事後的に検討した範囲では本剤の用量間に有効性に関する大きな差は認められなかった（「7.R.5 用法・用量について」の項参照）ため、結果的には、本剤併合群の評価を有効性の主要な評価として位置付けることも可能であったと判断する。

B3461028試験の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の複合エンドポイントにおいて、プラセボ群と本剤併合群の間に有意差が認められた（表13）。加えて、死因を問わない死亡割合はプラセボ群と比較して本剤併合群で低く、本剤投与による生存率の改善が示唆された（表13）。B3461028試験の主要評価項目では、心臓移植及び人工心臓の埋め込みのため試験を中止した被験者は死亡と同様のイベントとして扱われたが、これらを死亡として扱わずに除外した場合の死亡割合についても、プラセボ群と比較して本剤併合群で低値を示した（表14）。さらに、心血管事象に関連する死亡割合についても、プラセボ群と比較して本剤併合群で低値を示した（表14）。以上より、主要評価項目及び臨床的に重要と考えられる死亡に関連する評価指標において、一貫して本剤併合群でプラセボ群よりも優れる結果が示されていたと判断できることから、ATTR-CMに対する本剤の有効性は示されていると判断する。NYHA心機能分類、ATTR-CMの病型及び遺伝子型別の本剤の有効性については次項以降で詳細に検討する。

7.R.2.2 心不全の重症度別の有効性について

申請者は、心不全の重症度による本剤の有効性の異同について、以下のように説明した。B3461028試験におけるベースラインのNYHA心機能分類別の主要評価項目の構成要素の内訳及び主な副次評価項目の結果は表18及び表19のとおりであり、ベースラインのNYHA心機能分類がI/II度の部分集団で、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は、いずれもプラセボ群と比較して本剤併合群で低く、副次評価項目もプラセボ群と比較して本剤併合群で良好な結果であった。一方、ベースラインのNYHA心機能分類III度の部分集団では、死因を問わない死亡割合はプラセボ群と比較して本剤併

合群で低かったが、心血管事象に関連する入院頻度はプラセボ群と比較して本剤併合群で高かった。副次評価項目については、プラセボ群と比較して本剤併合群で良好な結果であった。心血管事象に関連する入院頻度がプラセボ群と比較して本剤併合群で高かった理由として、NYHA 心機能分類Ⅲ度の被験者はより重症な部分集団であるため、本剤により生存率が改善された結果、重症な状態で生存期間が延びたことにより入院頻度が高くなった可能性があると考えられる。また、死因を問わない死亡割合は、いずれの心機能分類の部分集団でも本剤併合群でプラセボ群より低かったことから、本剤はNYHA 心機能分類Ⅲ度の ATTR-CM 患者においても有効性が期待できると考える。なお、NYHA 心機能分類Ⅳ度の患者は B3461028 試験では除外された。

表 18：B3461028 試験におけ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
(主要評価項目の構成要素の内訳、ITT 集団、NYHA 心機能分類別の部分集団解析)

	NYHA 心機能分類 I / II 度		NYHA 心機能分類Ⅲ度	
	プラセボ群 (114 例)	本剤併合群 (186 例)	プラセボ群 (63 例)	本剤併合群 (78 例)
生存率 ^a (% (例数))	67.5 (77)	81.2 (151)	38.1 (24)	44.9 (35)
生存例における心血管事象に関連する入院頻度 (回/年)	0.457	0.246	0.447	0.516

a：心臓移植又は人工心臓の埋め込みのため試験を中止した被験者は死亡と同様のイベントとして扱われた。

表 19：B3461028 試験におけるすべての死亡及びすべての入院の内訳
並びに 6 分間歩行距離及び KCCQ-OS スコアの結果
(副次評価項目、ITT 集団、NYHA 心機能分類別の部分集団解析)

	NYHA 心機能分類 I / II 度		NYHA 心機能分類Ⅲ度	
	プラセボ群 (114 例)	本剤併合群 (186 例)	プラセボ群 (63 例)	本剤併合群 (78 例)
すべての死亡 ^a	28.9 (33)	16.1 (30)	61.9 (39)	53.8 (42)
心血管事象に関連する死亡 ^a	17.5 (20)	8.6 (16)	47.6 (30)	47.4 (37)
不明 ^a	7.0 (8)	1.6 (3)	1.6 (1)	2.6 (2)
心血管事象に関連しない死亡 ^a	4.4 (5)	5.9 (11)	12.7 (8)	3.8 (3)
心臓移植 ^a	3.5 (4)	2.7 (5)	0 (0)	2.6 (2)
人工心臓の埋め込み ^a	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)	1.3 (1)
すべての入院 ^a	75.4 (86)	67.2 (125)	79.4 (50)	83.3 (65)
心血管事象に関連する入院 ^a	61.4 (70)	41.9 (78)	58.7 (37)	76.9 (60)
不明 ^a	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.8 (3)
心血管事象に関連しない入院 ^a	43.0 (49)	47.8 (89)	49.2 (31)	46.2 (36)
投与 30 カ月後の 6 分間歩行距離の ベースラインからの変化量 (m) ^b	57 例 -93.5±110.0	132 例 -27.1±86.3	13 例 -72.9±82.1	23 例 -50.0±96.1
投与 30 カ月後の KCCQ-OS スコアの ベースラインからの変化量 ^b	64 例 -15.1±22.4	141 例 -4.3±18.0	20 例 -13.3±18.2	29 例 -1.7±24.8

a：% (例数)

b：平均値±標準偏差

機構は、以下のように考える。本剤の作用機序は新たな TTR アミロイド線維の形成の抑制であることを踏まえると、ベースラインの心不全の重症度による本剤の有効性への影響についての検討は重要である。表 18 及び表 19 は部分集団解析に基づく結果であることから、その解釈には限界があるが、NYHA 心機能分類 I / II 度の部分集団では、主要評価項目の構成要素である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がプラセボ群と比較して本剤併合群で低く、本剤の有効性を示唆する結果であった。一方で、NYHA 心機能分類Ⅲ度の部分集団については、心血管事象に関連する入院頻度がプラセ

ボ群と比較して本剤併合群で高かったことには留意する必要がある、作用機序からも NYHA 心機能分類 I/II 度の患者に比べて本剤の有効性が相対的に劣る可能性は否定できないが、以下の点を踏まえると NYHA 心機能分類 III 度以上の被験者についても一定の有効性は期待できると判断する。

- ・ 真のエンドポイントである死因を問わない死亡割合について、プラセボ群と比較して本剤併合群で低い結果が得られていること
- ・ 申請者の説明のように、生存率の改善に伴い、重症な状態で生存することにより入院頻度が高くなった可能性があること
- ・ その他の副次評価項目についても、NYHA 心機能分類 III 度の部分集団における本剤の有効性を支持する結果が得られていること

以上の考察の妥当性については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

7.R.2.3 ATTR-CM の病型及び遺伝子型別の有効性について

機構は、野生型及び変異型の ATTR-CM について、それぞれの病態、臨床像、予後等を比較した上で、臨床試験結果から、本剤の有効性が病型によらず期待できるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ATTR-CM のうち変異型は変異遺伝子により臨床像は異なることがあるが、一般的に野生型と比較して発症年齢が若く、重症で進行も早いとされている (Am Heart J 2012; 164: 222-8)。また、変異型 ATTR-CM で最も多くみられている V122I 変異を有する ATTR-CM の臨床像は、野生型 ATTR-CM と類似しているという報告もある (Rev Esp Cardiol 2017; 70: 991-1004)。B3461028 試験における病型別の主要評価項目の構成要素の内訳及び主な副次評価項目の結果は表 20 及び表 21 のとおりであった。変異型の部分集団で、本剤併合群の心血管事象に関連する入院頻度はプラセボ群と比較して高かったが、変異型の部分集団ではベースラインの NYHA 心機能分類 III 度の被験者割合が野生型の部分集団より高く、心不全の重症度が入院頻度の結果に影響したと考えられた (「7.R.2.2 心不全の重症度別の有効性について」の項参照)。また、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以外の副次的評価項目の結果は、野生型及び変異型のいずれの部分集団でも本剤の有効性を支持する結果であった。以上を踏まえると、野生型及び変異型のいずれの ATTR-CM 患者においても、本剤の有効性が期待できると考える。

表 20 : B3461028 試験におけ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 (主要評価項目の構成要素の内訳、ITT 集団、病型別の部分集団解析)

	変異型		野生型	
	プラセボ群 (43 例)	本剤併合群 (63 例)	プラセボ群 (134 例)	本剤併合群 (201 例)
生存率 ^a (% (例数))	37.2 (16)	54.0 (34)	63.4 (85)	75.6 (152)
生存例における心血管事象に関連する入院頻度 (回/年)	0.284	0.351	0.487	0.285

a : 心臓移植又は人工心臓の埋め込みのため試験を中止した被験者は死亡と同様のイベントとして扱われた。

表 21 : B3461028 試験におけるすべての死亡及びすべての入院の内訳
並びに 6 分間歩行距離及び KCCQ-OS スコアの結果
(副次評価項目、ITT 集団、病型別の部分集団解析)

	変異型		野生型	
	プラセボ群 (43 例)	本剤併合群 (63 例)	プラセボ群 (134 例)	本剤併合群 (201 例)
すべての死亡 ^a	60.5 (26)	41.3 (26)	34.3 (46)	22.9 (46)
心血管事象に関連する死亡 ^a	41.9 (18)	33.3 (21)	23.9 (32)	15.9 (32)
不明 ^a	7.0 (3)	3.2 (2)	4.5 (6)	1.5 (3)
心血管事象に関連しない死亡 ^a	11.6 (5)	4.8 (3)	6.0 (8)	5.5 (11)
心臓移植 ^a	2.3 (1)	6.3 (4)	2.2 (3)	1.5 (3)
人工心臓の埋め込み ^a	0 (0)	3.2 (2)	0 (0)	0 (0)
すべての入院 ^a	76.7 (33)	82.5 (52)	76.9 (103)	68.7 (138)
心血管事象に関連する入院 ^a	60.5 (26)	66.7 (42)	60.4 (81)	47.8 (96)
不明 ^a	0 (0)	3.2 (2)	0 (0)	0.5 (1)
心血管事象に関連しない入院 ^a	44.2 (19)	47.6 (30)	45.5 (61)	47.3 (95)
投与 30 カ月後の 6 分間歩行距離 のベースラインからの変化量 (m) ^b	8 例 -93.9±93.7	24 例 -63.8±71.3	62 例 -89.1±107.2	131 例 -24.4±89.5
投与 30 カ月後の KCCQ-OS スコア のベースラインからの変化量 ^b	10 例 -21.0±26.4	30 例 -3.10±23.6	74 例 -13.8±20.7	140 例 -4.0±18.4

a : % (例数)

b : 平均値±標準偏差

機構は、変異型 ATTR-CM について、遺伝子型によらず本剤の有効性が期待できるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。B3461028 試験に組み入れられた被験者の TTR 遺伝子型は 14 種であり、このうち 10 種が本剤群に割り付けられた。その 10 種のうち、初回承認時に実施した臨床試験も含めて 8 種で TTR の安定化が認められている（「6.R.3 ATTR-CM の病型及び遺伝子型が本薬の PK 及び PD に及ぼす影響について」の項参照）。2 種の遺伝子型（P24S 及び V20I）は、初回承認時に実施した臨床試験では検討されておらず、B3461028 試験では 3 例が組み入れられ本剤が投与されたが、ベースラインの変性条件下でのインキュベーション後の血漿中 TTR4 量体濃度が測定限界未満であったため、TTR の安定化率はいずれの測定時点も算出できなかった。しかしながら、各測定時点における血漿中 TTR4 量体濃度及び FOI は表 22 のとおりであり、3 例ともに本剤投与後はインキュベーション後も TTR4 量体の測定が可能となり、FOI も他の被験者と類似していたことから、本剤投与による TTR4 量体の安定化が示唆された。また、この 3 例の被験者はいずれも本剤 80 mg が投与され、投与 30 カ月後まで生存が確認された。以上を踏まえると、臨床試験の結果からは一定の有効性が期待できるものとする。

表 22 : B3461028 試験の各測定時点における血漿中 TTR4 量体濃度及び FOI

遺伝子型	評価時点	平均血漿中 TTR4 量体濃度 (mg/dL)		FOI
		インキュベーション前	インキュベーション後	
V20I	ベースライン	9.1	2.4 未満	算出できず
	投与 1 カ月後	16.9	5.2	0.31
	投与 6 カ月後	15.6	6.1	0.39
	投与 12 カ月後	14.1	4.4	0.31
	投与 18 カ月後	17.2	5.0	0.29
P24S	ベースライン	14.6	2.4 未満	算出できず
	投与 1 カ月後	29.9	30.8	1.03
	投与 6 カ月後	28.8	27.2	0.95
	投与 12 カ月後	28.6	31.1	1.09
	投与 18 カ月後	26.8	24.4	0.91
	投与 24 カ月後	27.9	24.5	0.88
P24S	ベースライン	11.3	2.4 未満	算出できず
	投与 1 カ月後	25.0	12.4	0.50
	投与 6 カ月後	24.8	10.4	0.42
	投与 12 カ月後	24.3	13.2	0.54
	投与 18 カ月後	28.8	22.1	0.77
	投与 24 カ月後	27.3	16.4	0.60

機構は、以下のように考える。B3461028 試験のプラセボ群の結果から、すべての死亡及び心血管事象に関連する死亡に関して、変異型では野生型よりも予後の悪い傾向が示されており、これまでに得られている国内外の報告等を考慮しても、野生型及び変異型の ATTR-CM について、それぞれの病態及び予後が同様とはいえない。しかしながら、本剤の TTR 安定化作用は、野生型及び変異型のいずれにおいても期待できることが示されている（「ビンダケルカプセル 20 mg」審査報告書（平成 25 年 8 月 8 日）参照）。また、B3461028 試験では、真のエンドポイントである死因を問わない死亡割合は、野生型及び変異型のいずれの部分集団においてもプラセボ群と比較して本剤併合群で低く、その他の心不全の状態等に関連した副次評価項目についても、プラセボ群と比較して本剤併合群で良好な結果が得られていることから、ATTR-CM の病型によらず、本剤の有効性が期待できると判断する。

変異型の遺伝子型については、「6.R.3 ATTR-CM の病型及び遺伝子型が本薬の PK 及び PD に及ぼす影響について」の項において引き続き検討することとした 3 例の被験者の 2 種の遺伝子型（P24S 及び V20I）では算出に必要なベースライン値が得られなかったため、B3461028 試験の 30 カ月の試験期間のいずれの時点においても TTR 安定化率が算出できず、TTR 安定化は直接評価できなかったが、3 例全例で本剤投与後に TTR4 量体濃度が測定可能となっていることは本剤による TTR 安定化が示唆される結果であると判断する。また、当該 3 例は、試験期間をとおして生存しており、P24S の 2 症例については、心血管事象に関連する入院も認められなかった。以上より、変異型 ATTR-CM について、臨床試験で検討できた範囲では明らかに有効性が期待できない遺伝子型は認められておらず、現時点では遺伝子型によらず本剤の投与対象とすることは可能と判断するが、臨床試験で検討された遺伝子型及び症例数は限られていることから、製造販売後に適切に情報収集する必要がある。以上の考察の妥当性については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

7.R.2.4 B3461028 試験における日本人集団の有効性について

申請者は、B3461028 試験に日本人が参加したことの妥当性及び日本人集団における有効性について、以下のように説明した。ATTR-CM は、臨床症状、検査結果（血液検査、心エコー、心筋シンチグラフィ

一、心臓 MRI 等)、生検組織(心筋、胃粘膜、直腸粘膜、腹壁脂肪等)での Congo Red 染色及び免疫組織学的染色による TTR 由来のアミロイド沈着の確認、TTR 遺伝子変異の確認を行い診断することとされており(アミロイドーシス診療ガイドライン)、診断基準は国内外で同様と考える。ATTR-CM の治療については、国内外の肝臓移植及び心臓移植の適応状況に違いはあるが、実臨床では国内外ともに心不全症状に対する対症療法(利尿薬、ペースメーカー留置等)が主体となり大きな違いはない(「7.R.1 本剤の臨床的位置付けについて」の項参照)。ATTR-CM の病態について、一般的に変異型では野生型と比較して発症年齢が低く、重症で進行も早いとされているが、野生型及び変異型のいずれにおいても、TTR アミロイドが心筋へ沈着することによって拘束型心筋症やうっ血性心不全に至る拡張機能障害が引き起こされることは共通しており、国内外で病態の違いは報告されていない。国内外における本剤投与時の PK 及び PD について、明らかな国内外差は示されていない(「6.R.1 PK 及び PD の国内外差について」の項参照)。以上を踏まえると、内因性及び外因性民族的要因の観点からは、日本人集団と全体集団で本剤の有効性評価に影響を及ぼすと考えられる明らかな差異は認められず、B3461028 試験に日本人が参加したことは妥当であったと考える。

日本人集団における有効性について、B3461028 試験に組み入れられた 441 例のうち、日本人被験者は 17 例と限られた症例数であった。日本人での死因を問わない死亡は本剤 80 mg 群に 3 例認められ、その内訳は心血管事象に関連する死亡 1 例、その他の死亡 2 例(肺炎、低栄養・肺炎各 1 例)であった。これら 3 例に認められた死亡に至った有害事象は、治験責任(分担)医師によりいずれも治験薬との因果関係は否定された。心血管事象に関連する入院頻度については、プラセボ群と比較して本剤併合群で低かった(表 14)。また、日本人集団における 6 分間歩行距離及び KCCQ-OS スコアの結果は表 15 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤併合群で良好な結果が得られた。

以上のように、日本人集団における主要評価項目及び副次評価項目の結果に、全体集団と大きく異なる傾向は認められなかった。

B3461028 試験に組み入れられた日本人 ATTR-CM 患者の病型はいずれも野生型であり、全体集団と比較して身長、体重及び BMI が小さい傾向にあるという違いが認められたが、その他の背景因子については日本人集団と全体集団間で大きな違いはなかった。集団間で違いが認められた背景因子に関連する部分集団解析(野生型/変異型別、体重中央値超/以下別、BMI 中央値超/以下別)の結果、各背景因子の部分集団間で有効性の結果に大きな違いは認められなかった。変異型の日本人 ATTR-CM 患者に対して本剤を投与した成績は得られていないが、本剤の PK 及び PD について病型(変異型/野生型)及び民族(日本人/非日本人)による大きな違いはなかったことを踏まえると(「6.R.3 ATTR-CM の病型及び遺伝子型が本薬の PK 及び PD に及ぼす影響について」及び「6.R.1 PK 及び PD の国内外差について」の項参照)、全体集団で推定された変異型 ATTR-CM 患者に対する本剤の有効性は日本人においても期待できると考える。

機構は、以下のように考える。申請者の説明から、内因性及び外因性民族的要因に関して本剤の有効性に影響を及ぼすような国内外差は認められず、国際共同治験である B3461028 試験に日本人も参加したことは妥当であると判断する。しかしながら、B3461028 試験における日本人集団の被験者数は極めて少数であったため、当該試験の全体集団の成績と日本人集団の成績の一貫性を検討することには限界がある。まず、主要評価項目について、当該試験の日本人集団では、本剤群でのみ死亡が認められたことに留意する必要があるが、死亡した 3 例のうち、心血管事象に関連する死亡は 1 例のみであり、日本人における本剤の有効性に特段の懸念があることを示すシグナルとはいえないものと判断する。また、日

本人集団において、プラセボ群と比較して本剤併合群で心血管事象に関連する入院頻度は低く、副次評価項目の投与 30 カ月後の 6 分間歩行距離及び KCCQ-OS スコアのベースラインからの悪化の程度は小さく、これらの評価項目において、全体集団と同様に本剤の有効性を示唆する結果が得られていると判断する。さらに、日本人集団における個別症例の成績も加味した結果、日本人集団においても全体集団と同様に本剤の有効性は期待できると判断する。なお、当該試験には日本人の変異型 ATTR-CM 患者が含まれていなかったが、本剤の PK 及び PD、医療環境、ATTR-CM の病態等を含め、内因性及び外因性民族的要因に関して本剤の有効性に影響を及ぼすような国内外差は示されていないことに加え、ATTR-CM は進行性の致死的な希少疾病であり、現時点で有効な治療薬はなく、本剤の医療上の必要性は高いと考えられることを考慮し、全体集団の成績を踏まえて日本人の変異型の ATTR-CM 患者も本剤の投与対象に含めることは妥当と判断する。以上の考察の妥当性については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

7.R.3 安全性について

機構は、以下の検討結果を踏まえると、既承認時と比較して安全性に関する新たな懸念事項や用量依存的に増加する有害事象はなく、B3461028 試験で示された ATTR-CM に対する本剤の有効性も踏まえると、ATTR-CM 患者における本剤の安全性は許容可能であり、現時点では本剤を投与することによる新たな注意喚起を行う必要はないと考える。

7.R.3.1 留意すべき有害事象について

申請者は、既承認の審査時に注意が必要とされた事象（肝障害、過敏症反応、感染症、胃腸障害）及び本剤の作用機序から想定される甲状腺機能への影響について、以下のように説明した。B3461028 試験における有害事象の発現状況に係る下記の検討結果（7.R.3.1.1～7.R.3.1.5）、及び ATTR-PN における国内外の製造販売後⁸⁾（2011 年 11 月 16 日～2018 年 5 月 15 日）において新たな安全性上の懸念は認められていないことから、既承認効能・効果の添付文書と同様に、留意すべき有害事象に関連する副作用の発現割合を添付文書に記載することとし、更なる注意喚起は不要と考える。

機構は、下記の留意すべき有害事象（7.R.3.1.1～7.R.3.1.5）について、既承認時と比較して安全性に関する新たな懸念事項や用量依存的に増加する傾向は認められず、これまでの注意喚起を継続することで適切に対応できるものと考ええる。また、B3461028 試験における有害事象の発現状況及び ATTR-PN における国内外の製造販売後の情報から、その他に安全性に関する新たな懸念事項は認められていないと判断する。

7.R.3.1.1 肝障害について

B3461028 試験において、肝障害関連事象⁹⁾の発現割合は、プラセボ群で 22.0% (39/177 例)、本剤 20 mg 群で 26.1% (23/88 例)、本剤 80 mg 群で 21.6% (38/176 例)であった。死亡に至った肝障害関連事象は認められなかった。重篤な肝障害関連事象は、プラセボ群で 0.6% (1/177 例)、本剤 20 mg 群で 5.7% (5/88 例)、本剤 80 mg 群で 1.1% (2/176 例)に認められたが、本剤 80 mg 群の 1 例（肝機能検査値上

⁸⁾ 曝露は 4783 人・年

⁹⁾ MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害-包括的検索(狭域)」

昇)を除き治験薬との因果関係は否定された。治験薬との因果関係が否定されなかった本剤 80 mg 群の 1 例は、治験薬投与開始 94 日目に中等度の肝機能検査値上昇が発現したが、治験薬の投与は継続され、転帰は回復であった。治験中止に至った肝障害関連事象は認められなかった。肝機能検査値 (ALT、AST、ビリルビン、 γ -GTP) について、プラセボ群、本剤各群のいずれにおいても試験期間を通じてベースライン値からの顕著な変化は認められなかった。

7.R.3.1.2 過敏症反応について

B3461028 試験において、過敏症関連事象¹⁰⁾の発現割合は、プラセボ群で 44.6% (79/177 例)、本剤 20 mg 群で 31.8% (28/88 例)、本剤 80 mg 群で 34.7% (61/176 例)であった。死亡に至った過敏症関連事象はプラセボ群で 1 例 (スティーヴンス・ジョンソン症候群)、本剤 80 mg 群で 1 例 (呼吸困難)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な過敏症関連事象は、プラセボ群で 5.6% (10/177 例)、本剤 20 mg 群で 2.3% (2/88 例)、本剤 80 mg 群で 4.0% (7/176 例)に認められたが、プラセボ群の 1 例 (呼吸困難)を除き治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った過敏症関連事象は、プラセボ群で 1.1% (2/177 例)、本剤 80 mg 群で 0.6% (1/176 例)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。本剤との因果関係が否定されなかった過敏症関連事象の大半は、本剤投与開始から長期間経過後に発現しており、投与継続中に回復した。

7.R.3.1.3 感染症について

B3461028 試験において、死亡に至った感染症関連事象¹¹⁾は認められなかった。重篤な感染症関連事象の発現割合は、プラセボ群で 20.9% (37/177 例)、本剤 20 mg 群で 21.6% (19/88 例)、本剤 80 mg 群で 18.2% (32/176 例)であった。このうち本剤 80 mg 群の 1 例 (尿路感染症)を除き治験薬との因果関係は否定された。治験薬との因果関係が否定されなかった本剤 80 mg 群の 1 例は、治験薬投与開始 377 日目に重度の尿路感染症が発現したが、治験薬の投与は継続され、転帰は回復であった。治験中止に至った重篤な感染症関連事象はプラセボ群で 2.3% (4/177 例)、本剤 20 mg 群で 2.3% (2/88 例)、本剤 80 mg 群で 3.4% (6/176 例)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。尿路感染関連事象¹²⁾の発現割合は、プラセボ群で 16.9% (30/177 例)、本剤 20 mg 群で 11.4% (10/88 例)、本剤 80 mg 群で 12.5% (22/176 例)であった。膣感染関連事象¹³⁾は認められなかった。

7.R.3.1.4 胃腸障害について

B3461028 試験において、下痢関連事象¹⁴⁾の発現割合は、プラセボ群で 22.0% (39/177 例)、本剤 20 mg 群で 11.4% (10/88 例)、本剤 80 mg 群で 14.2% (25/176 例)であった。主に報告された事象は下痢であり、発現割合はプラセボ群で 22.0% (39/177 例)、本剤 20 mg 群で 11.4% (10/88 例)、本剤 80 mg 群で 12.5% (22/176 例)であった。重篤な下痢関連事象はプラセボ群で 0.6% (1/177 例)にのみ認められた。

¹⁰⁾ MedDRA SMQ 「過敏症 (狭域)」「喘息/気管支痙攣 (広域および狭域)」、MedDRA 基本語 「無呼吸」「無呼吸発作」「呼吸困難」「安静時呼吸困難」「労作性呼吸困難」「発作性夜間呼吸困難」「低換気」「不規則呼吸」「夜間呼吸困難」「起坐呼吸」「呼吸異常」「呼吸窮迫」「上気道抵抗症候群」

¹¹⁾ MedDRA SOC 「感染症および寄生虫症」

¹²⁾ MedDRA 高位語 「泌尿生殖器系感染および炎症 NEC」「尿路感染」

¹³⁾ MedDRA 高位語 「膣および外陰部感染および炎症」

¹⁴⁾ MedDRA SMQ 「非感染性下痢 (狭域)」

腹痛関連事象¹⁵⁾の発現割合は、プラセボ群で9.0% (16/177例)、本剤20 mg群で9.1% (8/88例)、本剤80 mg群で8.0% (14/176例)であった。主に報告された事象は腹痛であり、発現割合はプラセボ群で4.5% (8/177例)、本剤20 mg群で6.8% (6/88例)、本剤80 mg群で5.1% (9/176例)であった。重篤な腹痛関連事象は、プラセボ群で2.3% (4/177例)、本剤20 mg群で3.4% (3/88例)、本剤80 mg群で1.1% (2/176例)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.R.3.1.5 甲状腺機能に与える影響について

B3461028試験において、甲状腺機能障害関連事象¹⁶⁾の発現割合は、プラセボ群で10.7% (19/177例)、本剤20 mg群で6.8% (6/88例)、本剤80 mg群で9.1% (16/176例)であった。主な甲状腺機能障害関連事象の内訳は、甲状腺機能低下症の発現割合が、プラセボ群で5.6% (10/177例)、本剤20 mg群で5.7% (5/88例)、本剤80 mg群で6.8% (12/176例)、甲状腺機能亢進症の発現割合が、プラセボ群で1.1% (2/177例)、本剤20 mg群で0% (0/88例)、本剤80 mg群で1.7% (3/176例)であった。重篤な甲状腺機能障害関連事象及び治験中止に至った甲状腺機能障害関連事象は認められなかった。甲状腺機能検査値(総T₄、遊離T₄、TSH)について、プラセボ群、本剤各群のいずれにおいても試験期間を通じてベースライン値からの臨床的に意味のある変化は認められなかった。

7.R.3.2 B3461028試験における日本人集団の安全性について

申請者は、B3461028試験における日本人集団の安全性について以下のように説明した。B3461028試験に組み入れられた日本人被験者17例のうち有害事象が認められた被験者の割合は、プラセボ群、本剤20 mg群及び80 mg群でそれぞれ100% (5/5例)、100% (2/2例)及び80.0% (8/10例) (以下同順)、重篤な有害事象が認められた被験者の割合は、それぞれ80.0% (4/5例)、100% (2/2例)及び70.0% (7/10例)であり、プラセボ群及び本剤各用量群で同程度であった。有害事象により治験中止に至った被験者は本剤80 mg群のみに3例認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

肝障害について、日本人集団における肝障害関連事象⁹⁾は低プロトロンビン血症1例(プラセボ群)であった。過敏症反応について、日本人集団における過敏症関連事象¹⁰⁾は喘息1例(80 mg群)、接触性皮膚炎1例(80 mg群)、湿疹1例(80 mg群)、発疹2例(プラセボ群、80 mg群各1例)、蕁麻疹2例(20 mg群、80 mg群各1例)であった。感染症について、日本人集団における重篤な感染症関連事象¹¹⁾は胃腸炎1例(80 mg群)、肺炎3例(各群1例)及び皮下組織膿瘍1例(80 mg群)、尿路感染関連事象¹²⁾は膀胱炎3例(80 mg群)、尿路感染1例(80 mg群)であり、膣感染関連事象¹³⁾は認められなかった。胃腸障害について、日本人集団における下痢関連事象¹⁴⁾は下痢1例(20 mg群)、腹痛関連事象¹⁵⁾は腹痛1例(80 mg群)であった。甲状腺機能について、日本人集団における甲状腺機能障害関連事象¹⁶⁾は甲状腺機能低下症4例(プラセボ群)であった。上記のうち日本人のみに認められた事象は、重篤な胃腸炎及び皮下組織膿瘍のみであり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。以上のように、日本人集団における本剤の安全性プロファイルについて全体集団と大きく異なる傾向は認められなかった。また、B3461028試験において、全体集団と日本人集団間で違いの認められた背景因子に関連する部分集団解析(野生型/変異型別、体重中央値超/以下別、BMI中央値超/以下別)の結果、各背景因子の部分集団間で安全性の結果に大きな違いは認められなかった。

¹⁵⁾ MedDRA 高位語「消化管痛および腹部痛(口腔内痛および咽頭痛を除く)」

¹⁶⁾ MedDRA SMQ「甲状腺機能障害(広域および狭域)」

機構は、以下のように考える。日本人被験者数が限られていることから、B3461028 試験の結果から安全性プロファイルの国内外差について明確に結論付けることは困難であるが、全体集団と日本人集団の有害事象発現状況に大きな齟齬は認められないと判断できることから、現時点では日本人集団においても全体集団と同様に本剤の安全性は許容可能と判断する。また、日本人患者における本薬の安全性情報は限られていること、ATTR-PN に対する既承認用法・用量を大きく上回る用量である 80 mg が通常用量として設定されていることから、引き続き製造販売後に情報収集し、新たな知見が認められた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断する。

7.R.3.3 継続中の臨床試験における安全性情報について

申請者は、継続中の臨床試験における安全性について以下のように説明した。B3461026 試験¹⁷⁾ 及び B3461045 試験¹⁸⁾ における有害事象の発現状況は、表 23 のとおりであった。

表 23 有害事象の発現状況

有害事象	B3461026 試験	B3461045 試験			
	本剤 20 mg 群 (31 例)	プラセボ/ 本剤 20 mg 群 ^a (28 例)	プラセボ/ 本剤 80 mg 群 ^a (54 例)	本剤 20 mg /20 mg 群 ^a (60 例)	本剤 80 mg /80 mg 群 ^a (110 例)
有害事象	100 (31)	100 (28)	90.7 (49)	90.0 (54)	85.5 (94)
死亡に至った有害事象	74.2 (23)	7.1 (2)	3.7 (2)	1.7 (1)	1.8 (2)
重篤な有害事象	90.3 (28)	78.6 (22)	53.7 (29)	50.0 (30)	46.4 (51)
治験中止に至った有害事象	54.8 (17)	21.4 (6)	7.4 (4)	10.0 (6)	5.5 (6)

% (例数)

a : B3461028 試験の投与群/B3461045 試験の投与群

先行する B3461025 試験及び B3461028 試験終了後、B3451026 試験及び B3461045 試験の試験期間中に発現した有害事象について記載した。

B3461025 試験終了後、B3461026 試験の試験期間において、死亡に至った有害事象のうち、複数例に認められた事象はうっ血性心不全 19.4% (6/31 例)、家族性アミロイドーシス 12.9% (4/31 例) であった。重篤な有害事象のうち、10%以上に認められた事象はうっ血性心不全 29.0% (9/31 例)、心不全 19.4% (6/31 例)、家族性アミロイドーシス 12.9% (4/31 例) であった。治験中止に至った有害事象で、10%以上に認められた事象はなかった。

B3461028 試験終了後、B3461045 試験の治験期間において、死亡に至った有害事象はプラセボ/本剤 20 mg 群 (B3461028 試験の投与群/B3461045 試験の投与群、以下同様) で慢性心不全、うっ血性心不全各 1 例、プラセボ/本剤 80 mg 群で肺炎、敗血症各 1 例、本剤 20 mg 群/20 mg 群で自殺既遂 1 例、本剤 80 mg 群/80 mg 群で多臓器機能不全症候群、頭蓋脳損傷各 1 例が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象について、いずれかの群で 10%以上に認められた事象は心不全(プ

¹⁷⁾ B3461026 試験は、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、B3461025 試験を完了した外国人 ATTR-CM 患者 31 例を対象に実施された非盲検非対照試験である (実施期間 : 2009 年 9 月～実施中、データカットオフ日 : 2018 年 8 月 1 日)。用法・用量は、本剤 20 mg が 1 日 1 回経口投与とされた。投与期間は 10 年間又は本剤が市販されるまでとされ、データカットオフ日における投与期間 (中央値 [範囲]) は 31.8 [4.0, 104.4] カ月であった。

¹⁸⁾ B3461045 試験は、本剤の長期投与時の安全性を検討するため、B3461028 試験を完了した日本人及び外国人 ATTR-CM 患者 252 例を対象に実施された国際共同無作為化二重盲検比較試験である (実施期間 : 2016 年 6 月～実施中、データカットオフ日 : 2018 年 8 月 1 日)。用法・用量は、先行試験で本剤群に割り付けられた被験者では同用量を継続し、先行試験でプラセボ群に割り付けられた被験者では改めて本剤 20 mg 群又は 80 mg 群に割り付けられ、1 日 1 回経口投与とされた。投与期間は 60 カ月間又は本剤が市販されるまでとされ、データカットオフ日における投与期間 (中央値 [範囲]) は 9.0 [0.0, 25.1] カ月であった。

ラセボ/本剤 20 mg 群 17.9% (5/28 例)、プラセボ/本剤 80 mg 群 11.1% (6/54 例)、本剤 20 mg 群/20 mg 群 6.7% (4/60 例)、本剤 80 mg 群/80 mg 群 10.9% (12/110 例)、以下同順)、うっ血性心不全 (21.4% (6/28 例)、5.6% (3/54 例)、5.0% (3/60 例)、2.7% (3/110 例)) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象で、いずれかの群で 10%以上に認められた事象はなかった。

以上より、B3461026 試験及び B3461045 試験において、本剤の長期投与による新たな安全性上の懸念は認められていないと考える。

機構は、申請者の説明は妥当と判断した。

7.R.4 効能・効果及び投与対象について

申請者は、本剤の投与対象と考える ATTR-CM 患者の選択方法について以下のように説明した。ATTR-CM の診断では、臨床症状、検査結果 (血液検査、心エコー、心筋シンチグラフィ、心臓 MRI 等)、生検組織 (心筋、胃粘膜、直腸粘膜、腹壁脂肪等) での Congo Red 染色及び免疫組織学的染色による TTR 由来のアミロイド沈着の確認、TTR 遺伝子変異を確認することとされており (アミロイドーシス診療ガイドライン)、ATTR-CM 患者を対象とした本剤の臨床試験も当該診断基準に準じて被験者を選択した。臨床試験における対象患者及び評価項目を踏まえ、申請効能・効果を設定した。また、本剤の適用にあたっては、その時点で最新の本邦のガイドライン等に基づき投与対象を選択することが重要であると考えことから、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意に、ガイドライン等を参考にトランスサイレチンアミロイドーシスの診断がされている患者に投与するよう注意喚起する。

機構は、以下のように考える。本剤の適用にあたっては、本邦のアミロイドーシス診療ガイドラインに基づき、組織生検により病理学的に組織の細胞外に TTR 由来のアミロイド沈着を認めること、画像診断にて心アミロイドーシスを示唆する所見が確認されていることに加え、心アミロイドーシスに起因すると考えられる臨床的に意味のある心不全を有することが重要である。また、「7.R.2 有効性について」の項で議論したように、NYHA 心機能分類Ⅲ度以上の心不全の症例に関しても投与対象とすること、及び病型及び遺伝子型によらず本剤の投与対象とすることは可能と判断する。以上より、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意は、以下のとおりとすること、B3461028 試験では少なくとも 1 回の入院を伴う心不全の既往歴又は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が対象とされていたことを添付文書で適切に情報提供することが適切と判断するが、適切な効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

[機構案]

<効能・効果>

トランスサイレチン型心アミロイドーシス (野生型及び変異型)

<効能・効果に関連する使用上の注意>

[共通]

本剤の適用にあたっては、最新のアミロイドーシス診療ガイドラインを参考に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。

〔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）〕

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。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、B3461025 試験での検討用量を 20 mg としたにもかかわらず、B3461028 試験では本剤 20 mg より高用量の投与群も設定したこと、及びその用量を 80 mg としたことについて、以下のように説明した。現時点で組織におけるアミロイド沈着及び ATTR-CM に対する臨床的有効性を評価可能なサロゲートマーカーは確立していないが、本剤の ATTR-CM に対する有効性は TTR4 量体の安定化に基づくと考え、TTR 安定化率を ATTR-CM における用量設定の指標とした。B3461025 試験ではそれまでに得られていた健康成人及び ATTR-PN 患者を対象とした臨床試験の成績から、ATTR-PN での承認用法・用量と同じ 20 mg を検討用量としたが、その後実施した B3461040 試験の結果、TTR4 量体の安定化作用は、血漿中タファミジス濃度に依存することが示され、TTR 安定化率がほぼ最大となる本剤の用量は 80 mg であると判断した（「6.R.2 B3461028 試験における用法・用量の設定根拠について」の項参照）。有効性について、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、主要評価項目を構成する 2 つの評価項目（死因を問わない死亡、心血管事象に関連する入院頻度）、副次的評価項目である投与 30 カ月後の 6 分間歩行距離及び KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量について、本剤 20 mg 群と 80 mg 群の間に明らかな差は認められなかった（表 14 及び表 15）。しかしながら、事後解析結果ではあるが、心不全や心筋障害に関するバイオマーカーである NT-proBNP 及びトロポニン I の投与群別の結果は表 24 のとおりであり、投与 30 カ月後の NT-proBNP 及びトロポニン I のベースラインからの変化量は、本剤 20 mg 群と比較して 80 mg 群で増加量が小さかった。NT-proBNP 及びトロポニン I と同じ心筋由来のトロポニン T の高値は ATTR-CM 患者の死亡に関連すると報告されていること（Eur Heart J 2018; 39: 2799-806、J Am Coll Cardiol 2016; 68: 1014-20）を踏まえると、ATTR-CM 患者での推奨用量は 80 mg とすることが妥当と考える。安全性について、B3461028 試験における有害事象の発現割合は、本剤 80 mg 群で 20 mg 群と比較して高くなる傾向は認められなかった（「7.R.3 安全性について」の項参照）。

表 24 : B3461028 試験における NT-proBNP 及びトロポニン I の結果 (ITT 集団)

全体集団の結果		プラセボ群	本剤併合群	本剤 20 mg 群	本剤 80 mg 群
NT-proBNP (pg/mL)	ベースライン	177 例 3845.5±2971.5	264 例 3948.7±3375.9	88 例 3963.8±3904.6	176 例 3941.1±3090.0
	投与 30 カ月後	80 例 6642.4±6937.0	170 例 4397.6±4733.9	60 例 4873.7±5476.9	110 例 4137.9±4279.7
	ベースラインから の変化量	80 例 3502.2±5106.8	170 例 1248.8±3449.6	60 例 1842.9±3905.8	110 例 924.7±3145.2
トロポニン I (ng/mL)	ベースライン	176 例 0.178±0.177	264 例 0.275±0.886	88 例 0.308±0.778	176 例 0.259±0.937
	投与 30 カ月後	81 例 0.230±0.274	167 例 0.185±0.450	59 例 0.226±0.704	108 例 0.162±0.210
	ベースラインから の変化量	81 例 0.100±0.172	167 例 0.022±0.160	59 例 0.041±0.176	108 例 0.011±0.150
日本人集団の結果		プラセボ群	本剤併合群	本剤 20 mg 群	本剤 80 mg 群
NT-proBNP (pg/mL)	ベースライン	5 例 8429.0±6908.2	12 例 3132.4±1690.8	2 例 3022.0、3417.0 ^a	10 例 3115.0±1866.4
	投与 30 カ月後	5 例 20671.5±17994.4	9 例 3733.1±3350.0	2 例 3341.0、7007.0 ^a	7 例 3321.4±3599.1
	ベースラインから の変化量	5 例 12242.4±12828.7	9 例 332.0±2467.3	2 例 319.0、3590.0 ^a	7 例 -131.6±2469.2
トロポニン I (ng/mL)	ベースライン	5 例 0.248±0.063	12 例 0.194±0.069	2 例 0.14、0.21 ^a	10 例 0.198±0.073
	投与 30 カ月後	5 例 0.602±0.327	9 例 0.249±0.146	2 例 0.13、0.18 ^a	7 例 0.276±0.156
	ベースラインから の変化量	5 例 0.354±0.278	9 例 0.037±0.102	2 例 -0.08、0.04 ^a	7 例 0.053±0.107

平均値±標準偏差

a : 個別値

また、B3461028 試験に組み入れられた日本人被験者数は限られており結果の解釈に限界はあるが、NT-proBNP 及びトロポニン I も含め、各投与群における有効性評価項目の結果に全体集団との大きな違いは認められていないこと (表 14、表 15 及び表 24)、日本人及び外国人健康成人における本薬投与後の PK が類似していたこと、日本人及び非日本人における血漿中タファミジス : TTR モル濃度比に対する TTR の安定化率が類似していたことより (「6.R.1 PK 及び PD の国内外差について」の項参照)、本剤は民族的要因の影響を受けにくいと判断し、日本人 ATTR-CM 患者に対しても本剤 80 mg の 1 日 1 回投与を推奨用法・用量とすることが適切であると考えた。

機構は、B3461028 試験及び B3461045 試験において本剤の減量を必要とした症例の詳細を説明した上で、適切な用法・用量について改めて検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。B3461028 試験において治験薬の減量を要した被験者は、プラセボ群の 4 例及び本剤 80 mg 群の 2 例であった。本剤 80 mg 群の減量例のうち 1 例目は、投与 15 日目に尿路痛 (中等度、非重篤) を発現し、本剤 40 mg に減量した。尿路痛は投与 19 日目に消失した。本被験者で有害事象による投与中止はなく、投与期間は 575 日であった。2 例目は、投与 113 日目に頭痛 (中等度、非重篤) を発現し、本剤 40 mg に減量した。頭痛は投与 116 日目に消失した。以後投与継続していたが、投与 217 日目に心原性ショックにより投与を中止し心臓及び右腎臓移植のため試験を中止した。2 例とも投与 30 カ月後の生存が確認されており、減量後に安全性上の懸念は認められなかった。B3461045 試験において治験薬の減量を要した被験者は 1 例であった (データカットオフ日 : 2018 年 8 月 1 日)。当該症例は、先行する B3461028 試験でプラセボが投与された後、B3461045 試験で本剤 80 mg 群に割り付けられ、本剤投与 12 カ月後に γ -GTP の高値により本剤 20 mg に減量され、データカットオ

フ時点において投与継続中である。以上を踏まえ、用法・用量を再度検討し、以下のように修正することが適切と考える。

[申請者修正案] (下線部は申請時からの追加箇所)

<用法・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。1回80mgで投与を開始し、忍容できない場合は減量することができる。

機構は、以下のように考える。TTR安定化率とアミロイド沈着との関係及びATTR-CMにおけるTTR安定化率増加の臨床的意義は、現時点で確立しているとはいえない。しかしながら、ATTR-CMはTTR4量体の不安定化や解離により生じたアミロイドが心筋に沈着することにより生じる疾患であり、本剤の作用機序がTTR4量体の安定化作用であること、希少疾病であるATTR-CMを対象として発現割合の低い生存率等の真のエンドポイントを指標に用量設定試験を行うことは現実的でないことを考慮すると、ATTR-CMに関する唯一の検証的試験であるB3461028試験において、当該試験計画時までに得られていたTTR安定化率の情報に基づき20mgより高用量の検討用量を新たに設定したこと、及び高用量群の用量として十分なTTR安定化作用が達成できると期待された本剤80mgを選択したことは一定の妥当性がある。また、「7.R.2.1 有効性の評価結果について」の項に記載したとおり、B3461028試験の主要な評価において、実施可能性を踏まえて本剤併合群とプラセボ群を比較する計画を立案したことについてはやむを得なかったと判断する。本剤の用量群別の症例数は限られており、用量群間の比較は探索的な検討事項になるが、以下、用量群毎の成績を確認した。

主要評価項目である投与30カ月後の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、主要評価項目を構成する2つの評価項目(死因を問わない死亡、心血管事象に関連する入院頻度)、副次的評価項目である投与30カ月後の6分間歩行距離及びKCCQ-OSスコアのベースラインからの変化量から、総合的に本剤20mg群と80mg群のいずれの投与群においても臨床的に意味のある有効性が認められたと判断できるが、本剤の用量群間で有効性に大きな差は認められない。しかしながら、以下の点を踏まえると、ATTR-CMに対する本剤の通常用量を80mgとすることは妥当と判断する。

- ・ NT-pro BNP及びトロポニンIはあくまでも心不全や心筋障害に関するバイオマーカーであり、結果の解釈は慎重に行う必要があるが、ATTR-CMの病勢及び予後予測にも有用であるとされている(アミロイドーシス診療ガイドライン) ことも考慮すると、本剤80mgで20mgよりも有効性が高い可能性を示唆する結果と考えられること
- ・ 本剤80mgで20mgと比較してより高いTTR安定化作用を示す結果が得られていること
- ・ ATTR-CMが進行性の致死性疾患であり、各患者において本剤の有効性がより期待できる用量を適用することが妥当と考えられること
- ・ 安全性に用量群間で大きな違いは認められないこと
- ・ PK、PD、有効性及び安全性の比較結果において、臨床上意義のある国内外差は認められていないこと(「7.R.2.4 B3461028試験における日本人集団の有効性について」、「7.R.3.2 B3461028試験における日本人集団の安全性について」の項参照)

本剤 80 mg 未満の投与量については、B3461028 試験において、本剤併合群でプラセボ群に対する有効性が検証され、また、探索的な解析結果であるが、本剤 20 mg 群と 80 mg 群のいずれにおいても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について、プラセボ群と比較して改善が認められており、その他の有効性指標の結果を踏まえても、本剤 20 mg でも一定の有効性は期待できる。また、B3461028 試験及び B3461045 試験で本剤投与中に減量を必要とした症例は 3 例と少数ではあるが、うち 2 例では減量の要因となった有害事象が減量後に消失し、全例で減量後一定期間本剤の継続投与が可能であったことから、忍容性の観点から減量が有用な場合も想定される。臨床現場での使用に際しては多様な背景を有する患者への投与が想定されること、ATTR-CM がアミロイドの沈着による進行性の疾患であり、アミロイドの沈着を可能な限り抑制することは病態の進行を抑制する可能性が想定されること等から、忍容性に問題があった場合でも一律に本剤の投与を中断するのではなく、減量して本剤による治療を継続する選択肢を残すことが適切と判断する。以上の内容も含め、用法・用量については、申請者の修正案は概ね妥当であると判断するが、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。B3461028 試験における日本人症例数は限られていたことから、ATTR-CM 治療のために本剤を投与された患者を対象に、使用実態下における情報を蓄積し本剤の安全性を検討することを目的とした使用成績調査を全例調査方式で実施する。当該調査では特に、肝毒性、過敏症反応、生殖発生毒性及び感染症に関連した事象に関する安全性情報並びに高度肝機能障害患者及び変異型の日本人 ATTR-CM 患者への投与時の安全性情報等を収集する。なお、既承認の ATTR-PN の治療のために既に本剤を 1 日 1 回 20 mg で使用している患者が、併発する ATTR-CM の治療を開始する場合も本調査の対象とし、1 日 1 回 20 mg から 80 mg へ増量後の安全性情報も収集できるようにする。

機構は、以下のように考える。本適応患者に対する国内治験症例は限られていることに加え、病因及び本剤の作用機序が同一であるにもかかわらず、ATTR-PN に対する既承認用法・用量を大きく上回る用量である 80 mg が通常用量として設定されていること、変異型 ATTR-CM 患者、NYHA 心機能分類Ⅲ度以上の進行した症例、及び本剤の減量を必要とした患者での情報が臨床試験で得られていない又は限られていること等から、一定症例数にかかるデータが集積されるまで製造販売後に使用成績調査等により使用患者の背景情報及び安全性等に関する情報を可能な限り早期に偏りなく収集し、適正使用に必要な情報提供を早期に行うことが重要と判断する。したがって、再審査期間中の投与患者全例を対象とした使用成績調査を実施し、使用実態下における安全性情報等を引き続き収集する必要があると考えるが、製造販売後の調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け 薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のトランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目はトランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）における新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

平成 31 年 2 月 8 日

申請品目

[販 売 名] ビンダケルカプセル 20 mg
[一 般 名] タファミジスメグルミン
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 11 月 2 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 本剤の臨床的位置付けについて」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 有効性及び投与対象について

審査報告 (1) に記載した「7.R.2 有効性について」及び「7.R.4 効能・効果及び投与対象について」の内容のうち、心不全の重症度別の有効性に係る内容以外に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

心不全の重症度別の有効性について、専門委員より、以下の意見が出された。

- NYHA 心機能分類Ⅲ度の部分集団では、主要評価項目の構成要素である投与 30 カ月時点の生存例における心血管事象に関連する入院頻度が本剤併合群でプラセボ群と比較して高かったことは、重視すべき結果である。
- NYHA 心機能分類Ⅲ度の部分集団では、投与 30 カ月時点における心血管事象に関連する死亡の発現割合が本剤併合群とプラセボ群で同程度であり、本剤投与により心血管事象に関連する死亡を回避できる集団であるのか疑問である。
- NYHA 心機能分類Ⅰ・Ⅱ度の部分集団では、主要評価項目の構成要素である投与 30 カ月時点の生存割合及び投与 30 カ月時点の生存例における心血管事象に関連する入院頻度並びに投与 30 カ月時点における心血管事象に関連する死亡の発現割合について、一貫して本剤併合群でプラセボ群と比較して良好な結果が認められており、より進行した心不全を有する NYHA 心機能分類Ⅲ度の部分集団での上述の結果については、新たな TTR アミロイド線維の形成抑制という本剤の作用機序とよく合致する結果である。
- NYHA 心機能分類Ⅳ度の患者は B3461028 試験では除外されていたため、本剤の有効性及び安全性については不明であるが、より有効性が限定的となる可能性が想定される。

- ・ 通常、心不全の症状が重いほど心不全治療薬を投与することが望まれるが、本剤の場合は、一定以上の重症度の心不全患者では奏功しない可能性があることを理解して投与の要否を判断することが重要となる。
- ・ 以上を踏まえ、NYHA 心機能分類Ⅲ度以上の患者を適応対象に含めるべきか慎重に検討すべきである。

これらの意見も踏まえた専門協議における更なる議論の結果、ATTR-CM が進行性の疾患で他に治療選択肢がないこと、NYHA 心機能分類の境界は必ずしも明確とはいえないこと、本剤投与中に心不全が進行又は軽快する患者が想定されることに加え、以下の試験成績等を踏まえると、NYHA 心機能分類Ⅲ度の患者においても、相対的にはより重症度が低い患者よりは本剤の有効性が低い可能性があるものの、臨床的に意義のある有用性は期待できると判断し、最終的には適切な注意喚起を実施した上で、NYHA 心機能分類Ⅲ度以上の患者も本剤の適応範囲内とすることが妥当との結論に至った。

- ・ B3461028 試験の NYHA 心機能分類別の部分集団解析において、主要評価項目に対して実施された Finkelstein-Schoenfeld 法のスコアについては、NYHA 心機能分類Ⅰ・Ⅱ度の部分集団と比較して NYHA 心機能分類Ⅲ度の部分集団で群間差が小さかったものの、いずれの部分集団でも本剤併合群で正の値をとっておりプラセボ群と比較して本剤併合群で良好な結果が得られていること
- ・ 副次評価項目である 6 分間歩行距離及び KCCQ スコアについて、いずれの部分集団でも本剤併合群でプラセボ群と比較して良好な結果が得られていること
- ・ 探索的評価項目である NT-proBNP について、いずれの部分集団でも本剤 80 mg 群でプラセボ群と比較して良好な結果が得られていること

一方で注意喚起の内容については、臨床成績の項において NYHA 心機能分類別の部分集団解析結果について情報提供するとともに、効能・効果に関連する使用上の注意に以下の内容を追加することが妥当と判断した。また、医療従事者向け情報提供資料においても心不全の重症度別の結果の詳細について情報提供するとともに、ATTR-CM の適切な診断の実施、心不全の有無及び重症度等を含め、適切な投与対象が選択されるよう情報提供を徹底することが妥当と判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意> (審査報告 (1) からの追記内容)

- ・ NYHA 心機能分類Ⅲ度の患者では、NYHA 心機能分類Ⅰ・Ⅱ度の患者より相対的に本剤の有効性が低い可能性があるため、本剤の作用機序、及び臨床試験で示唆された NYHA 心機能分類と有効性の関係を十分に理解し、患者の状態を考慮した上で、本剤投与の要否を判断すること。
- ・ NYHA 心機能分類Ⅳ度の患者における有効性及び安全性は確立していない。 [臨床試験での使用経験がない]

1.2 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項等について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 25 に示す安全性検討事項を設定すること、表 26 に示す追加効能・効果に係る追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること、並びに表 27 に示す使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 25 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
該当なし	<ul style="list-style-type: none"> ・肝毒性 ・過敏症反応 ・感染症 ・生殖発生毒性 	<ul style="list-style-type: none"> ・高度肝機能障害患者における安全性 ・変異型の患者への投与 (ATTR-CM)
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・V30M 以外の変異型の患者における有効性 (ATTR-PN) ・重症度 Stage2 以上の患者における有効性 (ATTR-PN) ・肝移植患者における有効性 (ATTR-PN) ・長期投与時 (1 年以上) の有効性 (ATTR-PN) 		

表 26 医薬品リスク管理計画（案）における追加効能・効果に係る追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・特定使用成績調査（全例調査） 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供

表 27 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における安全性等の検討
調査方法	中央登録方式（全例調査）
対象患者	トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者（野生型及び変異型）
観察期間	30 カ月間
予定症例数	300 例
主な調査項目	肝毒性、過敏症反応、感染症等の発現状況、変異型の患者における安全性等

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は希少疾病用医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。

[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）

[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 20 mg 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 80 mg 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。

[承認条件]

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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATTR-CM	Transthyretin amyloid cardiomyopathy	トランスサイレチン型心アミロイドーシス
ATTR-PN	Transthyretin familial amyloid polyneuropathy	トランスサイレチン型家族性ポリニューロパチー
AUC	Area under the concentration–time curve of the analyte in plasma	血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	—	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC _{0-t}	—	投与 0 時間後から時間 t までの AUC
AUC _τ	—	投与間隔内の AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BMI	Body mass index	—
BSA	Bovine serum albumin	ウシ血清アルブミン
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent total clearance	見かけのクリアランス
C _{max}	Maximum concentration of analyte in plasma	最高血漿中濃度
C _{min}	Minimum concentration of analyte in plasma	最低血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EC ₅₀	Half maximal effective concentration	50%作用濃度
E _{max}	Maximum response	最大反応
FOI	—	尿素処理前に対する処理後の TTR 濃度比
γ-GTP	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
ITT	Intent-to-treat	—
ka	Absorption rate constant	吸収速度定数
KCCQ-OS	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary	—
KLH	Keyhole limpet hemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
LC-MS/MS	Liquid chromatography and tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム型質量分析法
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤毒性化合物排出タンパク質
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴イメージング
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NONMEM	Nonlinear mixed effect modeling	非線形混合効果モデル
NT-proBNP	N-terminal pro-hormone brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 末端フラグメント
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会

OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PD	Pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QD	Quaque die	1日1回
Q/F	Apparent intercompartmental clearance	見かけのコンパートメント間クリアランス
SD	Sprague Dawley	—
SMQ	Standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Half-life	半減期
T ₄	Thyroxine	サイロキシン
TDAR	T-cell dependent antibody response	T細胞依存性抗体産生
t_{max}	Time to reach the maximum plasma concentration	最高血中濃度到達時間
TPGS	d-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate	d- α -トコフェロール-ポリエチレングリコール1000 コハク酸エステル
TSH	Thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
TTR	Transthyretin	トランスサイレチン
UGT	Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
V _c /F	Apparent volume of distribution in central compartment	見かけの中央コンパートメント分布容積
V _p /F	Apparent volume of distribution in peripheral compartment	見かけの末梢コンパートメント分布容積
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
アミロイドーシス診療ガイドライン	—	最新アミロイドーシスのすべて 診療ガイドライン2017とQ&A. 医歯薬出版; 2017
本剤	—	ビンダケルカプセル 20 mg
本薬	—	タファミジスメグルミン