

審議結果報告書

令和 3 年 9 月 7 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 ビンマックカプセル61mg
〔一 般 名〕 タファミジス
〔申 請 者 名〕 ファイザー株式会社
〔申請年月日〕 令和2年11月25日

〔審 議 結 果〕

令和3年8月30日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は既承認医薬品である「ビンダケルカプセル 20 mg」のトランスサイレチン型心アミロイドーシスに関する再審査期間の残余期間(令和11年3月25日まで)、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

〔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。

審査報告書

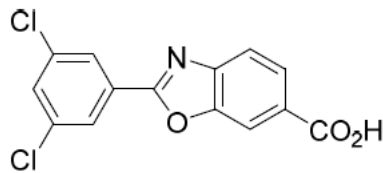
令和3年8月4日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] ビンマックカプセル 61 mg
[一 般 名] タファミジス
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和2年11月25日
[剤形・含量] 1カプセル中にタファミジス 61 mg を含有するカプセル剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式: $C_{14}H_7Cl_2NO_3$

分子量: 308.12

化学名:

(日 本 名) 2-(3,5-ジクロロフェニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-6-カルボン酸

(英 名) 2-(3,5-Dichlorophenyl)-1,3-benzoxazole-6-carboxylic acid

[特 記 事 項] 特になし

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のトランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）に対する有効性及び安全性は、既承認医薬品である「ビンダケルカプセル 20 mg」の有効性及び安全性と同様であると推定できる。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）

[用法及び用量]

通常、成人にはタファミジスとして 1 回 61 mg を 1 日 1 回経口投与する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤又はビンダケルカプセル 20 mg 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 20 mg の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

令和3年6月1日

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

申請品目

[販 売 名] ビンマックカプセル 61 mg
[一 般 名] タファミジス
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和2年11月25日
[剤形・含量] 1カプセル中にタファミジス 61 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心アミロイドーシス（野生型及び変異型）

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはタファミジスとして1回 61 mg を1日1回経口投与する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	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	5
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	5
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	8
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	18
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	18

[略語等一覧]

別記のとおり。

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
■	製造方法、規格及び試験方法
■	製造方法
■	製造方法

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC）〕、強熱残分、■及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

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

表 2 原薬の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋（二重）	36 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH	＋高密度ポリエチレンドラム	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これを高密度ポリエチレン製ドラムで室温保存するとき、36 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 カプセル中に原薬 61 mg を含有する即放性の軟カプセル剤である。製剤にはマクロゴール 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、ゼラチン、D-ソルビトール・ソルビタン液・グリセリン混液、三二酸化鉄及び中鎖脂肪酸トリグリセリドが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、■、■、■、■、包装・表示工程により製造される。また、重要工程として■工程が設定され、当該工程及び■工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定。
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく CPP の特定、及び製造工程パラメータの許容範囲の検討。

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状（外観）	製造方法、規格及び試験方法
分解生成物	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
██████████	製造方法
██████████	製造方法
██████████	製造方法
████████████████████	製造方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC/UV）、純度試験〔分解生成物（HPLC）〕、水分、製剤均一性〔含量均一性試験（HPLC）〕、溶出性（紫外可視吸光度測定法）、ジブチルヒドロキシトルエン（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産	25℃	60%RH	██████████ 包装品 ^b	36 カ月
加速試験	3 ロット ^a	40℃	75%RH	アルミニウム包装品 ^c	6 カ月

a：各包装形態 3 ロット

b：██████████ の 3 層フィルム＋アルミニウム箔

c：████████████████████ の 3 層フィルム＋アルミニウム箔

以上より、製剤の有効期間は、██████████ の 3 層フィルム又は ██████████

██████████ の 4 層フィルム及びアルミニウム箔で PTP 包装して室温保存するとき 36 カ月とされた。

2.R 機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新有効成分に係るものであるが、本薬と既承認のタファミジスメグルミンの活性本体はいずれも本薬であり、既承認のタファミジスメグルミン投与時には消化管内で本薬が遊離した後に吸収されることから、本薬の薬理作用はタファミジスメグルミン製剤の既承認時に提出された資料に基づき評価可能であると判断できるため、「非臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新有効成分に係るものであるが、本薬と既承認のタファミジスメグルミンの活性本体はいずれも本薬であり、既承認のタファミジスメグルミン投与時には消化管内で本薬が遊離した後に吸収されることから、本薬の PK はタファミジスメグルミン製剤の既承認時に評価済みであると判断できるため、「非臨床薬物動態試験に関する資料」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

本申請は新有効成分に係るものであるが、本薬と既承認のタファミジスメグルミンの活性本体はいずれも本薬であり、既承認のタファミジスメグルミン投与時には消化管内で本薬が遊離した後に吸収されること、本剤中に安全性評価が必要となる不純物は認められていないことから、本薬の毒性はタファミジスメグルミン製剤の既承認時に評価済みであると判断できるため、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

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 (B3461054 試験及び B3461056 試験) 及び ATTR-CM 患者を対象としたタファミジスメグルミン製剤の国際共同第 III 相試験 (B3461028 試験) の継続投与試験 (B3461045 試験) では、市販予定製剤及び既承認のタファミジスメグルミン製剤が用いられた。

血漿中本薬濃度は、LC-MS/MS 法により測定され、定量下限は 10.0 ng/mL であった。

6.1.1 相対的 BA 試験 (B3461056 試験、CTD 5.3.1.2.1、実施期間：2017 年 9 月～2018 年 3 月)

外国人健康成人 30 例を対象に、本剤 61 mg 1 カプセル又はタファミジスメグルミン製剤 20 mg (本薬として 12.2 mg を含有) 4 カプセルを空腹時に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、本剤 61 mg とタファミジスメグルミン製剤 80 mg 投与時の本薬の PK の類似性を評価する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間：16 日間以上)。

本剤又はタファミジスメグルミン製剤を反復経口投与したときの本薬の PK パラメータは表 5 のとおりであった。

表 5 本剤又はタファミジスメグルミン製剤を反復経口投与したときの本薬の PK パラメータ

	投与量 ^a (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _{0-τ} (ng・h/mL)
本剤	61	30	8778±2089	4.00	174400±42139
タファミジスメグルミン製剤	48.8	30	9241±1796	2.00	169600±35637

平均値±標準偏差

a：本薬としての投与量、b：中央値

反復投与 7 日目におけるタファミジスメグルミン製剤に対する本剤投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-τ} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.9412 [0.8909, 0.9942] 及び 1.0228 [0.9799, 1.0676] であった。

6.1.2 食事の影響試験 (B3461054 試験、CTD 5.3.1.1.1、実施期間：2017 年 9 月～2018 年 2 月)

外国人健康成人 18 例に、本剤 61 mg 1 カプセルを空腹時若しくは食後、又はタファミジスメグルミン製剤 20 mg 4 カプセルを空腹時若しくは食後に単回経口投与する 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間：16 日間以上)。

本剤又はタファミジスメグルミン製剤を単回経口投与したときの本薬の PK パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6 本剤又はタファミジスメグルミン製剤を単回経口投与したときの本薬の PK パラメータ

	投与量 ^a (mg)	投与条件	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
本剤	61	空腹時	16	3886±732	4.00	225900±27161 ^c	48.60±11.7 ^c
		食後	17	5125±823	3.00	247900±44846 ^d	49.81±13.0 ^d
タファミジス メグルミン製剤	48.8	空腹時	16	4881±937	1.50	198400±34283 ^d	42.62±10.3 ^d
		食後	16	4153±601	3.00	208100±44788 ^c	47.11±10.7 ^c

平均値±標準偏差

a：本薬としての投与量、b：中央値、c：15 例、d：14 例

本剤の空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.3241 [1.2102, 1.4487] 及び 1.0610 [0.9840, 1.1439] であった。

タファミジスメグルミン製剤の空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.8547 [0.7804, 0.9360] 及び 1.0230 [0.9502, 1.1014] であった。

6.2 臨床薬理試験

本申請は新有効成分に係るものであるが、本薬と既承認のタファミジスメグルミンの活性本体はいずれも本薬であり、既承認のタファミジスメグルミン投与時には消化管内で本薬が遊離した後に吸収されることから、本薬の PK プロファイルはタファミジスメグルミン製剤の既承認時に概ね評価済みであると判断できるため、本申請にあたっては、新たに実施された薬物相互作用試験 (B3461075 試験) のみが提出された。

6.2.1 薬物相互作用の検討

6.2.1.1 ロスバスタチンとの薬物相互作用試験 (B3461075 試験、CTD 5.3.2.2.1 (参考資料)、実施期間 2020 年 2 月～8 月)

外国人健康成人 12 例を対象に、1 日目にロスバスタチン 10 mg を単回経口投与、4～5 日目に本剤 61 mg を 1 日 2 回で 2 日間反復経口投与、6～12 日目に本剤 61 mg を 1 日 1 回で 7 日間反復経口投与し、10 日目にロスバスタチン 10 mg の単回経口投与と併用することとされた。ロスバスタチン単独投与時に対する本剤併用投与時の血漿中ロスバスタチン濃度の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.8559 [1.5919, 2.1636] 及び 1.9675 [1.6791, 2.3054] であった。

申請者は、当該試験成績に基づき、BCRP の基質となる薬剤との併用を添付文書の「併用注意」の項で注意喚起することが適切と判断している。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤 61 mg とタファミジスメグルミン製剤 80 mg 投与時の相対的 BA について

申請者は、本剤開発の経緯と本剤とタファミジスメグルミン製剤の本薬の PK の類似性について、以下のように説明した。タファミジスメグルミンは、XXXXXXXXXX中でXXXXXXXXXXにXXXXXXXXXXすることによりXXXXXXXXXXがXXXXXXXXXXし、XXXXXXXXXXが得られなかったことから、タファミジスメグルミン 80 mg を含有するカプセル剤を開発することは技術的に困難と判断した。また、本薬の遊離酸及びメグルミン塩以外の各種塩を含有する錠剤を用いて評価した結果、メグルミン塩以外の各種塩においてもXXXXXXXXXX中でXXXXXXXXXXする

傾向が認められ、XXXXXXXXXXが得られなかったことから、遊離酸である本薬を有効成分として選択し、カプセル剤として開発した。タファミジスメグルミン製剤 80 mg 投与時と同程度の曝露量が得られる本薬の用量を探索するため、B3461053 試験¹⁾を実施した結果(表 7)、タファミジスメグルミン製剤 80 mg (本薬として 48.8 mg 含有)と比較して、本薬として同一の用量を含む本剤 48.8 mg では、 C_{max} 及び AUC_{0-inf} は低く、 t_{max} が延長する傾向が認められ、本剤 61 mg では、 AUC_{0-inf} は同程度であったものの C_{max} は低くなる傾向が認められた。この原因は、本薬の C_{max} や t_{max} のデータより、タファミジスメグルミン製剤と比較して本剤では原薬の溶解性が低く、吸収速度が低下するためと考えた。

表 7 本剤又はタファミジスメグルミン製剤を単回経口投与したときの本薬の PK パラメータ

	投与量 ^a (mg)	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^b (h)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
本剤	48.8	10	3039±661.31	4.00	218600±42859	52.53±9.743
	61	9	3256±617.57	6.00	259900±72989	51.18±9.964
タファミジス メグルミン製剤	48.8	10	4917±899.67	2.50	241400±35597	52.20±10.404

a: 本薬としての投与量、b: 中央値

上記検討を踏まえ、タファミジスメグルミン製剤 80 mg と同程度の曝露量が得られる遊離酸製剤は本剤 61 mg であると判断し、これら製剤間の PK の比較は、ATTR-CM 患者において本薬が長期間投与されることを考慮し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、反復投与後の定常状態で検討することとした (B3461056 試験)。当該試験の結果、タファミジスメグルミン製剤 80 mg に対する本剤 61 mg の本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比の 90%CI は、生物学的同等性の基準 (0.80～1.25) の範囲内であることが示された (「6.1.1 相対的 BA 試験」の項参照)。

機構は、以下のように考える。既承認のタファミジスメグルミン製剤 80 mg 投与の代替製剤を開発するのであれば、原則として同一の有効成分であるタファミジスメグルミン 80 mg を含有する製剤を開発すべきであったが、技術的に困難であったとの申請者の説明を踏まえると、有効成分としてタファミジスメグルミンの活性本体である本薬を用いて、タファミジスメグルミン製剤 80 mg と同程度の本薬の曝露量が得られる製剤を開発したことは次善策と考え得る。また、B3461056 試験において、本薬の PK の類似性を判断する基準として「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」を参考に、タファミジスメグルミン製剤 80 mg に対する本剤 61 mg の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比の 90%CI が生物学的同等性の基準 (0.80～1.25) の範囲内であることを示す計画としたことは妥当と考える。それぞれの原薬の溶解性等の特徴から、本薬の含量が本剤とタファミジスメグルミン製剤で異なることに留意する必要はあるものの (「7.R.4 本剤とタファミジスメグルミン製剤の取り違い、誤投与に対する防止策について」の項参照)、B3461056 試験の結果は生物学的同等性の基準を満たしていたことから、本剤 61 mg 投与時にタファミジスメグルミン製剤 80 mg 投与時と同様の有効性及び安全性が得られることが推定可能な PK の類似性が示されているものと判断する。

¹⁾ ①タファミジス 48.8 mg カプセル (処方 1)、②タファミジス 61 mg カプセル (処方 1)、又は③タファミジスメグルミン 80 mg (20 mg ×4 カプセル) を空腹時に単回経口投与する 3 群 3 期クロスオーバー試験 (休薬期間: 14 日間以上)。

6.R.2 食事の影響について

申請者は、本剤の食事の影響について、以下のように説明した。B3461054 試験において、本剤又はタファミジスメグルミン製剤を空腹時又は食後に単回投与したときの PK パラメータは表 6 のとおりであり、 AUC_{0-inf} は、本剤及び既承認のタファミジスメグルミン製剤のいずれにおいても、空腹時投与と食後投与で大きな違いは認められなかった。 C_{max} は、本剤では空腹時投与と比較して食後投与で約 1.32 倍となった一方で、既承認のタファミジスメグルミン製剤では約 0.85 倍となり、製剤間で異なる傾向が認められた。この違いの原因として、本薬の溶解度 (0.0175 mg/mL) がタファミジスメグルミン (8.8 mg/mL) (「ビンダケルカプセル 20 mg」申請資料) と比較して低いことから、タファミジスメグルミン製剤と比較して本剤で高脂肪食による可溶化が促進され、吸収率が高まったことで C_{max} が増加した可能性が考えられた。

タファミジスメグルミン製剤投与時のデータを用いて実施した曝露反応解析 (「ビンダケルカプセル 20 mg」審査報告書 (平成 31 年 2 月 12 日) 参照) における TTR 安定化率と、血漿中の本薬 : TTR のモル濃度比との関係から、当該モル濃度比が増加するに従って TTR 安定化率は大きくなるが、一定以上のモル濃度比からプラトーに到達する傾向が認められた。B3461054 試験で本剤又はタファミジスメグルミン製剤を食後に投与したときの C_{max} 、並びに国際共同第Ⅲ相試験 (B3461028 試験) のタファミジスメグルミン製剤 80 mg 投与患者における投与 1 カ月時点の投与 4.5 時間後の TTR 濃度 (28.75 mg/dL) に基づき算出した当該モル濃度比は、いずれも TTR 安定化率がプラトーに近い又は到達していると推定され、本薬の C_{max} に及ぼす食事の影響の違いが有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

また、安全性の観点からは、B3461054 試験で本剤又はタファミジスメグルミン製剤を食後に単回投与したときの有害事象の発現状況に大きな違いは認められず (「7.1.1 食事の影響試験」の項参照)、B3461045 試験では、食事の規定は設定されていなかったものの、タファミジスメグルミン製剤から本剤への切替え前後における有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった (「7.R.3 安全性について」の項参照)。

以上より、有効性及び安全性の観点から、タファミジスメグルミン製剤を食後投与している患者が本剤へ切り替えた場合に、製剤間の食事の影響の違いが臨床的に意味のある影響を及ぼすことはないと考えられることから、食事の影響に関してタファミジスメグルミン製剤から本剤へ切り替える際の注意喚起は不要と考える。

機構は、タファミジスメグルミン製剤と本剤での食事の影響の違いが有効性及び安全性に臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は小さく、タファミジスメグルミン製剤から本剤への切替え時の食事の影響に関する注意喚起は不要とする申請者の説明は妥当と判断する。

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 8 に示す 3 試験が提出された (PK 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 8 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	B3461054	I	外国人健康成人	18 例	本剤 61 mg 又はタファミジスメグルミン製剤 80 mg を空腹時又は食後に単回経口投与	PK 安全性
	海外	B3461056	I	外国人健康成人	30 例	本剤 61 mg とタファミジスメグルミン製剤 80 mg との相対的 BA 試験	PK 安全性
	国際共同	B3461045	III	日本人及び外国人の野生型及び変異型の ATTR-CM 患者	1048 例 ^a	コホート A : 盲検下でタファミジスメグルミン製剤 20 mg 又は 80 mg を 1 日 1 回最長 60 カ月間投与 →治験実施計画書改訂後 ^b 、非盲検下で本剤 61 mg ^c を 1 日 1 回最長 60 カ月間投与、忍容性に問題がある場合はタファミジスメグルミン製剤 20 mg に減量可 (1 回のみ) コホート B ^b : 非盲検下で、本剤 61 mg を 1 日 1 回最長 60 カ月間投与、忍容性に問題がある場合はタファミジスメグルミン製剤 20 mg に減量可 (1 回のみ)	安全性

a : 本剤 61 mg 投与例として 587 例 (日本人 29 例)

b : 先行する検証試験 (B3461028 試験) において臨床推奨用量決定後に治験実施計画書が改訂された。

c : 本剤 61 mg が入手できない地域ではタファミジスメグルミン製剤 80 mg を投与することとされた。

7.1 第 I 相試験

7.1.1 食事の影響試験 (B3461054 試験、CTD 5.3.1.1.1、実施期間 : 2017 年 9 月～2018 年 2 月)

本剤 61 mg 又はタファミジスメグルミン製剤 80 mg (本薬として 48.8 mg を含有) を単回経口投与したときの PK 及び安全性を検討する目的で、外国人健康成人 18 例を対象とした 4 群 4 期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 : 16 日間以上)。

安全性について、有害事象は、本剤 61 mg 投与時 (空腹時及び食後、以下同順) で 6/16 例及び 7/17 例、タファミジスメグルミン製剤 80 mg 投与時で 7/16 例及び 9/16 例に認められ、このうち本剤 61 mg 投与時の 6 例 9 件 (頭痛 2 例、アフタ性潰瘍・頭痛、疲労・頭痛、腹痛・背部痛、ざ瘡各 1 例) 及び 5 例 8 件 (頭痛、頭痛・不眠症・皮膚乾燥、背部痛、頸部痛、腹部膨満・ざ瘡)、タファミジスメグルミン製剤 80 mg 投与時の 4 例 8 件 (頭痛、疲労、下痢・背部痛・頭痛、腹痛・下痢・疲労) 及び 5 例 8 件 (疲労・背部痛・頭痛、皮膚乾燥、四肢痛、そう痒症・蕁麻疹、頸部痛) は治験薬との関連ありと判断された。

死亡及び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、本剤 61 mg 投与時 (食後) の 1 例 2 件 (角膜びらん・結膜炎)、タファミジスメグルミン製剤 80 mg 投与時 (食後) の 1 例 2 件 (そう痒症・蕁麻疹) に認められ、そう痒症・蕁麻疹は治験薬との関連ありと判断された。

7.1.2 相対的 BA 試験 (B3461056 試験、CTD 5.3.1.2.1、実施期間 : 2017 年 9 月～2018 年 3 月)

本剤 61 mg 又はタファミジスメグルミン製剤 80 mg (本薬として 48.8 mg を含有) を反復経口投与したときの PK 及び安全性を検討する目的で、外国人健康成人 30 例を対象とした 2 群 2 期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 : 16 日間以上)。

安全性について、有害事象は、本剤 61 mg 投与時で 10/30 例、タファミジスメグルミン製剤 80 mg 投与時で 12/30 例に認められ、このうち本剤 61 mg 投与時の 9 例 16 件（頭痛 3 例、口唇乾燥・眼そう痒症、咽喉乾燥、食欲減退、感覚障害・頭痛・悪心・腹部不快感、消化不良・不眠症・頭痛・悪心、下腹部痛各 1 例）、タファミジスメグルミン製剤 80 mg 投与時の 9 例 18 件（頭痛 2 例、疲労、眼瞼痙攣・頭痛・筋痙攣、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）は治験薬との関連ありと判断された。

死亡及び治験中止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、タファミジスメグルミン製剤 80 mg 投与時の 1 例 1 件（顔面骨骨折）に認められたが、治験薬との関連なしと判断された。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験の継続投与試験（B3461045 試験、CTD 5.3.5.2.1、実施期間：2016 年 6 月～実施中（データカットオフ日：2019 年 5 月 22 日））

タファミジスメグルミン製剤の有効性及び安全性を検討したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（B3461028 試験²⁾）を完了した（コホート A）、又は本試験に新たに組み入れられた（コホート B）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、本剤又はタファミジスメグルミン製剤を長期継続投与したときの安全性を検討する非盲検試験³⁾ が国内外 13 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 61 mg 又はタファミジスメグルミン製剤 80 mg を 1 日 1 回経口投与することされた。忍容性に関わる有害事象が発現した場合は、タファミジスメグルミン製剤 20 mg を 1 日 1 回経口投与に減量可能とされた。投与期間は、最長 60 カ月間又はタファミジスメグルミン製剤が上市されるまでのいずれか早い時点までとされた。

コホート B における主な組入れ基準は、TTR 遺伝子検査結果を有し、うっ血性心不全かつ組織生検（脂肪吸引物、唾液腺、正中神経結合組織鞘又は心臓等）によるアミロイド沈着が認められる、又はうっ血性心不全かつ心筋シンチグラフィにより TTR 前駆タンパク質が同定されている⁴⁾、NYHA 心機能分類 I～IV 度の 18 歳以上の野生型及び変異型 ATTR-CM 患者とされた。

本項では、本剤 61 mg 投与例における安全性について記載する。

組み入れられた 1048 例（うち日本人 35 例）のうち、本剤 61 mg が投与され、1 つ以上の安全性評価項目の評価を受けた 587 例（うち日本人 29 例）が安全性解析対象集団とされた。このうち、本剤 61 mg の投与開始時点でタファミジスメグルミン製剤の投与を受けたことがある被験者⁵⁾（以下、「既投与群」）は 75 例（うち日本人 8 例）、タファミジスメグルミン製剤の投与を受けたことがない被験者（以下、「新規投与群」）は 512 例（うち日本人 21 例）であった。

²⁾ 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、タファミジスメグルミン製剤 80 mg 又は 20 mg 投与時の有効性及び安全性を検討する、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（プラセボ群 177 例（日本人 5 例）、タファミジスメグルミン 20 mg 群 88 例（日本人 2 例）、タファミジスメグルミン 80 mg 群 176 例（日本人 10 例））。

³⁾ 当初、二重盲検下でタファミジスメグルミン製剤 80 mg 若しくは 20 mg を 1 日 1 回最長 60 カ月間又はタファミジスメグルミン製剤が上市されるまで継続投与することとされていたが、B3461028 試験に基づき推奨用量が決定された後、2018 年 7 月 20 日に治験実施計画書が改訂され、非盲検下での本剤 61 mg の投与に切り替えることとされた（コホート A）。また、B3461028 試験に参加していない ATTR-CM 患者を新たに組入れ可能とし、非盲検下で本剤 61 mg を投与することとされた（コホート B）。

⁴⁾ 本邦においては、老人性トランスサイレチン型アミロイドーシスの難病指定の診断基準及びアミロイドーシス診療ガイドラインにおいて ATTR-CM の診断には組織生検が必須又は推奨されている。

⁵⁾ B3461045 試験のコホート A の被験者に加え、B3461045 試験のコホート B に組み入れられた被験者のうち、過去にタファミジスメグルミン製剤の臨床試験に組み入れられ、タファミジスメグルミン製剤 20 mg を 1 日 1 回投与した被験者 2 例を含む。

データカットオフ日までに、587 例中 28 例（すべて日本人）が試験を完了し、46 例（うち日本人 1 例）が試験を中止し、513 例が試験継続中であつた。試験中止例の主な中止理由は、死亡 21 例、有害事象 13 例（うち日本人 1 例）、同意撤回 9 例であつた。データカットオフ日までの本剤の曝露期間（中央値（範囲））は、全体集団で 152（1－279）日間（既投与群で 133（3－264）日間、新規投与群で 152（1－279）日間）、日本人集団で 91（2－120）日間（既投与群で 79（40－104）日間、新規投与群で 91（2－120）日間）であつた。

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、68.8%（404/587 例）であり、いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象は表 9 のとおりであつた。日本人集団における有害事象の発現割合は、58.6%（17/29 例）であり、日本人集団で 2 例以上に発現した有害事象は表 10 のとおりであつた。

表 9 3%以上に発現した有害事象（全体集団：安全性解析対象集団）

	既投与群（75 例）	新規投与群（512 例）	合計（587 例）
心房細動	6.7（5）	4.7（24）	4.9（29）
心停止	4.0（3）	0.4（2）	0.9（5）
心不全	2.7（2）	4.9（25）	4.6（27）
急性心不全	2.7（2）	3.1（16）	3.1（18）
家族性アミロイドーシス	4.0（3）	2.1（11）	2.4（14）
便秘	1.3（1）	7.4（38）	6.6（39）
下痢	1.3（1）	5.5（28）	4.9（29）
疲労	1.3（1）	4.9（25）	4.4（26）
蜂巣炎	5.3（4）	2.3（12）	2.7（16）
尿路感染	4.0（3）	2.0（10）	2.2（13）
転倒	5.3（4）	6.3（32）	6.1（36）
水分過負荷	0（0）	3.9（20）	3.4（20）
痛風	4.0（3）	3.7（19）	3.7（22）
筋痙攣	4.0（3）	2.5（13）	2.7（16）
浮動性めまい	6.7（5）	6.1（31）	6.1（36）
振戦	4.0（3）	0.4（2）	0.9（5）
咳嗽	6.7（5）	5.1（26）	5.3（31）
呼吸困難	9.3（7）	4.7（24）	5.3（31）
そう痒症	4.0（3）	1.6（8）	1.9（11）
低血圧	4.0（3）	1.4（7）	1.7（10）

発現割合%（発現例数）

表 10 2 例以上に発現した有害事象（日本人集団：安全性解析対象集団）

	既投与群（8 例）	新規投与群（21 例）	合計（29 例）
心房粗動	12.5（1）	4.8（1）	6.9（2）
心不全	0（0）	14.3（3）	10.3（3）
便秘	0（0）	14.3（3）	10.3（3）
胃食道逆流性疾患	0（0）	9.5（2）	6.9（2）
肺炎	0（0）	9.5（2）	6.9（2）

発現割合%（発現例数）

死亡は、全体集団の 4.8%（28/587 例）に認められた。死亡例のうち、17/28 例（既投与群 5/7 例、新規投与群 12/21 例）が治験担当医師により原疾患による死亡と判断され、その他の死因による死亡例（内訳）は、既投与群 2/7 例（心停止、肺腫瘍）、新規投与群 9/21 例（疾患進行 4 例、末期腎疾患、敗血症、心停止・硬膜下血腫、虚血性発作の合併症、不明各 1 例）であつた。日本人集団では、原疾患による死亡が 1 例（新規投与群）認められた。

死亡以外の重篤な有害事象は、全体集団の 25.7% (151/587 例) に認められ、2%以上に発現した有害事象は、急性心不全 3.1% (既投与群 2.7%、新規投与群 3.1%、以下同順)、心不全 2.2% (0%、2.5%)、うつ血性心不全 2.0% (1.3%、2.1%) であった。このうち、1.5% (9/587 例：心停止、心不全、洞結節機能不全、疲労、肝機能異常、アミロイドーシス、水分過負荷、失神、丘疹性皮疹) は治験薬との関連ありと判断された。日本人集団では、死亡以外の重篤な有害事象は、31.0% (9/29 例：心不全 2 例、心房粗動、急性心不全、慢性心不全、洞結節機能不全、肝機能異常、肺炎、譫妄各 1 例) に認められ、このうち洞結節機能不全及び肝機能異常 (新規投与群) は治験薬との関連ありと判断された。

治験中止に至った有害事象は、全体集団の 4.1% (24/587 例) に認められ、3 例以上に発現した有害事象は、家族性アミロイドーシス 0.7% (2.7%、0.4%)、慢性心不全 0.5% (0%、0.6%) であった。このうち、0.9% (5/587 例：下痢、斑状皮疹、鼓膜障害、全身性そう痒症、肝機能異常) は治験薬との関連ありと判断された。日本人集団では、治験中止に至った有害事象は、3.4% (1/29 例：肝機能異常 (新規投与群)) に認められ、治験薬との関連ありと判断された。

治験薬の減量に至った有害事象は、全体集団の 0.9% (5/587 例) に認められ、2 例以上に発現した有害事象は浮動性めまいであり、いずれも治験薬との関連ありと判断された。日本人集団では、治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

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。タファミジスメグルミン製剤の ATTR-CM に対する通常用法・用量は 1 日 1 回 80 mg 投与であり、患者は長径約 21 mm、短径約 8 mm のサイズのカプセルを 1 回に 4 カプセル服用しなくてはならず、患者にとって負担が大きいと考えたため、1 製剤でタファミジスメグルミン製剤 80 mg 投与時と同等の活性成分を投与可能な製剤の開発を開始した。そこで、タファミジスメグルミンの活性本体である本薬を含有し、タファミジスメグルミン製剤 80 mg 投与相当の曝露量を得られる製剤として本剤 61 mg を開発し、B3461056 試験において本剤 61 mg とタファミジスメグルミン製剤 80 mg 投与時の血漿中タファミジスの PK パラメータの幾何平均値の比の 90%CI は、生物学的同等性の基準とされている範囲内であることが示された (「6.R.1 本剤 61 mg とタファミジスメグルミン製剤 80 mg 投与時の相対的 BA について」の項参照)。以上より、本剤 61 mg 投与によりタファミジスメグルミン製剤 80 mg 投与時と同様の有効性及び安全性が期待できると考えられること、B3461045 試験において本剤 61 mg 投与時の安全性等についてタファミジスメグルミン製剤投与時と明らかに異なるプロファイルは示されなかったこと等から、本剤はタファミジスメグルミン製剤 80 mg と同様のリスク・ベネフィットバランスを有し、服用時の患者の負担を軽減することのできる治療選択肢となると考える。

機構は、以下のように考える。本剤は、タファミジスメグルミン製剤 80 mg と同様のリスク・ベネフィットバランスを有し、ATTR-CM に対する通常用法・用量を同じサイズの 1 カプセルで投与可能な治療選択肢になると判断する。患者にとって服用が容易な製剤を提供することは有用であると考え、本剤が承認された際には、タファミジスメグルミン製剤から本剤への切替えが行われることが想定されるため、切替え時の取り違いリスク等について適切な対策をとることが重要であると考え (「7.R.4 本剤とタファミジスメグルミン製剤の取り違い、誤投与に対する防止策について」の項参照)。

7.R.2 本剤の開発計画の妥当性について

申請者は、本剤の開発計画の妥当性について、以下のように説明した。本剤は新有効成分含有医薬品であることから、本来であれば適切な対照を設定した臨床試験において臨床的アウトカムに関する検証試験を実施することが適切であるが、本剤 61 mg と、既に有効性及び安全性が確立したタファミジスメグルミン製剤 80 mg 投与時の本薬の曝露量が生物学的同等性の基準とされている範囲内であることを示すことにより、本剤 61 mg 投与時においても同様の有効性及び安全性が期待できると考えた。欧米においても、タファミジスメグルミン製剤 80 mg から本剤 61 mg への切替え時の安全性を確認した B3461045 試験の成績を基に、本剤 61 mg が ATTR-CM の治療薬として承認されている。ATTR-CM が希少疾病であること、欧米で本剤が既に承認されている状況下で日本単独で本剤の臨床的アウトカムに関する検証試験を実施することは極めて困難であることから、本邦においても海外と同様の開発方針とした。

機構は、以下のように考える。本剤は新有効成分含有医薬品であることから、申請者も説明しているように本来であれば適切な対照を設定した臨床的なアウトカム評価に基づき本剤の有効性及び安全性を検証することが適切であるが、対象疾患の希少性や海外での開発状況を含む実施可能性、本薬とタファミジスメグルミンの PK の特徴を踏まえれば、ATTR-CM に対する有効性及び安全性が検証されたタファミジスメグルミン製剤 80 mg との PK の類似性を示し、タファミジスメグルミン製剤の臨床試験成績を利用して本薬の有効性及び安全性を説明する開発方針としたことはやむを得ない。なお、PK の類似性についての機構の判断は、「6.R.1 本剤 61 mg とタファミジスメグルミン製剤 80 mg 投与時の相対的 BA について」の項に記載し、本剤投与時の安全性については「7.R.3 安全性について」の項で引き続き検討する。

7.R.3 安全性について

申請者は、本剤とタファミジスメグルミン製剤投与時の安全性プロファイルについて、以下のように説明した。B3461028 試験では、タファミジスメグルミン 1 日 1 回 20 mg 又は 80 mg 投与における忍容性が認められ、安全性プロファイルはタファミジスメグルミン併合群⁶⁾とプラセボ群で概ね同様であった。B3461045 試験の安全性解析対象集団（本剤投与例 587 例、曝露期間（中央値（範囲）：152（1－279）日間））で認められた有害事象の発現状況を B3461028 試験のタファミジスメグルミン併合群（264 例、曝露期間：905（8－941）日間）と比較したところ、B3461028 試験のタファミジスメグルミン併合群では認められず、B3461045 試験のみで認められた主な有害事象は、皮膚裂傷（9 例）、振戦（5 例）、口腔ヘルペス、肉離れ、そう痒性皮疹、大動脈狭窄（各 3 例）であったが、いずれも重症度は軽度又は中等度であった。このうち、肉離れ、皮膚裂傷及び大動脈狭窄の各 1 例は重篤な有害事象と判断されたものの、いずれも治験薬との関連なしと判断された。また、B3461045 試験で B3461028 試験のタファミジスメグルミン併合群と比較して 2 倍以上発現割合が高かった有害事象は、家族性アミロイドーシス（B3461045 試験：2.4%、B3461028 試験のタファミジスメグルミン併合群：0.4%）であったが、いずれも治験薬との関連なしと判断された。

B3461045 試験における本剤の投与期間が短いため比較に限界があるが、B3481028 試験及び B3461045 試験における有害事象の 100 人年あたりの発現率は表 11 のとおりであり、B3461045 試験において B3461028 試験と比較して有害事象の発現が多い傾向は認められず、本剤のリスクがタファミジスメグル

⁶⁾ B3461028 試験のタファミジスメグルミン製剤 20 mg 群とタファミジスメグルミン製剤 80 mg 群を併合した群。

ミン製剤より明らかに高いとは考えにくい。タファミジスメグルミン製剤の医薬品リスク管理計画において、重要な潜在的リスクに設定されている感染症、過敏症反応及び肝毒性に関連する有害事象についても、100 人年あたりの発現率に大きな違いは認められなかった。

表 11 B3461045 試験及び B3461028 試験における有害事象の 100 人年あたりの発現率
(安全性解析対象集団)

	B3461045 試験			B3461028 試験	
	既投与群 (75 例)	新規投与群 (512 例)	合計 (587 例)	タファミジスメ グルミン併合群 (264 例)	タファミジスメ グルミン製剤 80 mg 群 (176 例)
有害事象	410.81	289.56	301.92	421.67	431.41
副作用	15.08	20.41	19.75	31.44	35.40
重篤な有害事象	67.83	60.59	61.46	59.83	61.14
試験中止に至った有害事象	14.60	7.67	8.51	10.33	11.17
投与中断又は減量に至った有害事象	5.89	9.50	9.06	11.22	10.62
死亡	22.87	9.79	11.42	12.26	12.50
感染症関連の重篤な事象 ^a	11.90	7.35	7.90	10.09	9.61
尿路感染関連事象 ^b	9.13	4.88	5.38	6.73	7.24
膣感染関連事象 ^c	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
過敏症関連事象 ^d	34.56	17.49	19.53	20.74	21.27
肝毒性関連事象 ^e	2.96	4.45	4.27	13.08	12.42

100 人年あたりの発現率

a : MedDRA 器官別大分類の感染症及び寄生虫症（この用語とリンクする MedDRA 階層上のすべての基本語を含む）

b : MedDRA 高位語の泌尿生殖器系感染及び炎症 not elsewhere classified (NEC) 並びに尿路感染（この用語とリンクする MedDRA 階層上のすべての基本語を含む）

c : MedDRA 高位語の膣及び外陰部感染及び炎症（この用語とリンクする MedDRA 階層上のすべての基本語を含む）

d : MedDRA 標準検索式の過敏症（狭域）、喘息／気管支痙攣（広域及び狭域）及び呼吸困難／異常関連の基本語（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、呼吸窮迫及び上気道抵抗症候群）

e : MedDRA 標準検索式の薬剤に関連する肝障害—包括的検索（狭域）

B3461045 試験の日本人集団 29 例（中央値（範囲）：91（2－120）日間）において、有害事象、死亡、死亡以外の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に全体集団と明らかに異なる傾向は認められず、治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象は認められなかった。また、日本人集団のみで認められた有害事象は 6 例（肝機能異常、歯肉炎、外耳炎、扁桃炎、喘息、円形脱毛症）に発現し、このうち肝機能異常は重度かつ重篤で治験薬との関連ありと判断され、治験中止に至ったが、タファミジスメグルミン製剤で既知のリスクである。当該症例は、8 歳男性（新規投与群）で本剤投与開始 2 日目に肝機能異常が発現して同日に入院し、本剤の投与を中止した後、23 日目に回復した。日本人集団における感染症関連の重篤な事象（肺炎）、過敏症関連事象（喘息）、肝毒性関連事象（肝機能異常）が各 3.4%（1/29 例）に認められ、全体集団（それぞれ 3.7%、8.9%、2.0%）と大きな違いはなかった。

以上より、ATTR-CM 患者への本剤投与時に、既承認のタファミジスメグルミン製剤と比較して本剤特有の安全性上の懸念は認められなかった。

なお、B3461045 試験の 2020 年 8 月 1 日カットオフ時点までの安全性解析対象集団（1625 例（新規投与群 1374 例（258.5（1－674）日間）、既投与群 251 例（5－1403）日間））における有害事象の発現状況を確認した結果、2020 年 5 月 22 日カットオフ時点以降に新たな安全性上の懸念は示されていない。

機構は、B3461045 試験の既投与群のうちタファミジスメグルミン製剤 80 mg から本剤への切替え例における切替え後早期の安全性について、注意すべき安全性上の懸念が認められていないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。B3461045 試験の既投与群のうちタファミジスメグルミン製剤 80 mg から本剤への切替え前後の有害事象の発現状況は、表 12 のとおりであった。切替え前 3 カ月に発現しておらず、切替え後のいずれかの期間に 2 例以上に発現した有害事象は、心房細動、筋痙縮、浮動性めまい、家族性アミロイドーシス、呼吸困難であったが、いずれも B3461028 試験において報告されている有害事象であり、切替え時に特有の有害事象ではないと考えた。また、切替え時点で継続していた有害事象が切替え後に重症化した症例は 1 例 2 件（筋痙縮 2 件）に認められたが、いずれも治験薬との関連なしと判断された。切替え後 1 カ月以内に投与中止、投与中断、又は減量に至った有害事象の発現は認められず、重篤な有害事象は 1 例 1 件（特発性血腫）に認められたが、治験薬との関連なしと判断された。以上より、タファミジスメグルミン製剤から本剤への切替え後早期に特に注意すべき安全性上の懸念はないと考える。

表 12 既投与群のうちタファミジスメグルミン製剤 80 mg から本剤への切替え前後に
いずれかの期間で 2 例以上に認められた有害事象の発現状況

	切替え前 3 カ月 (45 例)	切替え後 3 カ月未満 (45 例)	切替え後 3 カ月～6 カ月未満 (37 例)	切替え後 6 カ月以上 (15 例)
有害事象	51.1 (23)	26.7 (12)	2.7 (1)	13.3 (2)
心房細動	0 (0)	4.4 (2)	5.4 (2)	6.7 (1)
急性心不全	4.4 (2)	2.2 (1)	2.7 (1)	0 (0)
家族性アミロイドーシス	0 (0)	0 (0)	5.4 (2)	0 (0)
蜂巣炎	6.7 (3)	4.4 (2)	0 (0)	0 (0)
麦粒腫	4.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肺炎	4.4 (2)	0 (0)	2.7 (1)	0 (0)
尿路感染	4.4 (2)	4.4 (2)	0 (0)	0 (0)
転倒	6.7 (3)	4.4 (2)	0 (0)	6.7 (1)
脱水	4.4 (2)	0 (0)	2.7 (1)	0 (0)
背部痛	4.4 (2)	0 (0)	0 (0)	6.7 (1)
筋痙縮	0 (0)	8.9 (4)	0 (0)	0 (0)
四肢痛	4.4 (2)	0 (0)	2.7 (1)	0 (0)
浮動性めまい	0 (0)	4.4 (2)	2.7 (1)	0 (0)
急性腎障害	2.2 (1)	0 (0)	5.4 (2)	0 (0)
咳嗽	2.2 (1)	4.4 (2)	2.7 (1)	0 (0)
呼吸困難	0 (0)	2.2 (1)	5.4 (2)	0 (0)
胸水	4.4 (2)	0 (0)	2.7 (1)	0 (0)
そう痒症	4.4 (2)	4.4 (2)	0 (0)	0 (0)
低血圧	4.4 (2)	0 (0)	2.7 (1)	0 (0)
発現割合%（発現例数）				

機構は、以下のように考える。本申請において提出された成績からは、タファミジスメグルミン製剤と比較して本剤に特有の安全性上の懸念や本剤投与時に明らかに発現割合が増加する有害事象は認められず、本剤への切替え後早期に投与中止や減量に至った有害事象の発現はなかったこと等から、本剤投与時のリスクはタファミジスメグルミン製剤と同様の注意喚起を行うことで同様に管理可能と考える。また、現時点までに本剤の海外製造販売後に得られた安全性情報も確認した結果、本剤に特有の懸念は示されていないと判断する。

7.R.4 本剤とタファミジスメグルミン製剤の取り違い、誤投与に対する防止策について

機構は、医療現場に本剤とタファミジスメグルミン製剤が併存することにより起こり得る取り違いリスク等に対する防止策を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤上市後においても、タファミジスメグルミン製剤は ATTR-PN の通常用量及び ATTR-CM の減量用量の投与のために必要な製剤であるため、医療現場に本剤とタファミジスメグルミン製剤が併存することが想定される。両剤の併存により、処方時又は調剤時に以下のような過誤が想定される。

- ① 本剤とタファミジスメグルミン製剤の取り違い（ATTR-CM 患者に本剤 4 カプセルが投与される、タファミジスメグルミン製剤を用いて減量用量を投与中の ATTR-CM 患者に本剤が複数カプセル投与される、ATTR-PN 患者に本剤 1 カプセルが投与される、減量を要さない ATTR-CM 患者にタファミジスメグルミン製剤が 1 カプセル投与される等）
- ② タファミジスメグルミン製剤を用いて減量用量を投与中の ATTR-CM 患者が誤って本剤 1 カプセルに切り替える
- ③ タファミジスメグルミン製剤と本剤のタファミジス相当量の誤解により、タファミジスメグルミン製剤 60 mg を本剤 61 mg に誤って切り替える
- ④ 本剤とタファミジスメグルミン製剤を誤って重複投与する

本剤とタファミジスメグルミン製剤の取り違いや誤投与を防止するために、本剤とタファミジスメグルミン製剤は異なる販売名とし、製品の外箱、PTP シート及びカプセルの色で識別可能な製剤とした。また、本剤の添付文書の用法・用量に関連する注意において、以下の内容を注意喚起するとともに、同様の注意をタファミジスメグルミン製剤の添付文書においても記載する予定である。

- ・ 本剤とタファミジスメグルミン 20 mg を含有する製剤との取り違いに注意すること
- ・ 本剤 1 カプセル投与時の血漿中タファミジス濃度がタファミジスメグルミン製剤 80 mg 投与時に相当すること
- ・ タファミジスメグルミン製剤から本剤に切り替える場合にはタファミジスメグルミン 80 mg を投与している又はタファミジスメグルミン 80 mg の投与が必要な患者に限り本剤に切り替えることができること
- ・ 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製剤を用いること

さらに、本剤とタファミジスメグルミン製剤との取り違い、誤投与防止に関する医療従事者向け資材及び患者向け資材を作成・配布し、上記の注意喚起及び製剤外観等を情報提供した上で、適正使用に関する注意喚起を行う。

機構は、本剤が上市された際には、ATTR-CM 患者に通常用量を投与するために必要な製剤の数や承認効能・効果の範囲が異なる本剤とタファミジスメグルミン製剤が併存することになるため、本剤の適正使用のためには医療現場及び患者への十分な情報提供を行うことが重要であり、申請者の対応方針は妥当と考えるが、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 効能・効果について

機構は、本剤 61 mg 投与時にタファミジスメグルミン製剤 80 mg 投与時と同様の有効性及び安全性が得られることが推定可能な本薬の PK の類似性が示されていること（「6.R.1 本剤 61 mg とタファミジスメグルミン製剤 80 mg 投与時の相対的 BA について」の項参照）、本剤とタファミジスメグルミン製

剤投与時の安全性等に臨床的に問題となる差異は認められていないことから（「7.R.3 安全性について」の項参照）、本剤の効能・効果を本邦で既承認のタファミジスメグルミン製剤 80 mg 投与が用法・用量に設定されている効能・効果と同様に「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）」とすることが適切と考える。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明した。本剤は 1 製剤でタファミジスメグルミン製剤 80 mg 投与時と同等の活性成分を投与可能な製剤として開発されたものであり、本剤 61 mg 投与時に期待した PK 及び安全性等が確認できたことから、本剤 61 mg をタファミジスメグルミン製剤 80 mg と同じ位置付けで用いることは可能であり、本剤の ATTR-CM に対する用法・用量を 1 日 1 回 61 mg とすることが妥当である。ただし、本剤はタファミジスメグルミン製剤の減量用量に対応していないことから、本剤に対して忍容性がなく減量が必要な場合にはタファミジスメグルミン製剤 20 mg を用いる必要がある旨を適切に情報提供する。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、申請用法・用量及び本剤 61 mg 投与時に忍容性が認められない場合には、タファミジスメグルミン製剤 20 mg を用いて減量用量を投与する必要がある旨を情報提供するとの申請者の方針は妥当である。以上の検討及び「7.R.4 本剤とタファミジスメグルミン製剤の取り違い、誤投与に対する防止策について」の項における検討を踏まえ、用法・用量及び用法・用量に関連する注意は以下のとおりとすることが適切と考えるが、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

<用法・用量>

通常、成人にはタファミジスとして 1 回 61 mg を 1 日 1 回経口投与する。

<用法・用量に関連する注意>

- ・ 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 20 mg 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 20 mg を含有する製剤の添付文書を参照すること。
- ・ 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 20 mg を含有する製剤との取り違いに注意すること。本剤 1 カプセル（タファミジス遊離酸 61 mg）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 20 mg を含有する製剤 4 カプセル（タファミジスメグルミン 80 mg）投与時に相当する。
- ・ タファミジスメグルミン 20 mg 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 80 mg を投与している患者又はタファミジスメグルミン 80 mg 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。

7.R.7 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。現在、タファミジスメグルミン製剤について、投与された ATTR-CM 患者全例を対象とした使用成績調査を実施中である。本剤の有効成分は既承認のタファミジスメグルミン製剤と活性本体が同一であること、本剤 61 mg とタファ

ミジスメグルミン製剤 80 mg 投与時の血漿中本薬の曝露量が生物学的同等性の基準とされている範囲内であることが示されていること、B3461045 試験において本剤投与時に特有の安全性上の懸念は認められていないこと等から、本剤のみを対象とした追加の医薬品安全性監視活動は不要と考える。なお、上述したタファミジスメグルミン製剤の使用成績調査において、本剤投与時の情報についても収集する予定である。

機構は、以下のように考える。本剤の開発戦略や臨床試験で本剤に特有の安全性上の懸念は認められなかったことを踏まえると、本剤投与患者を対象に新たに調査を実施してまで収集すべき情報はないと判断できる。したがって、本剤の製造販売後には、通常的安全性監視活動を実施するとともに、現在実施中のタファミジスメグルミン製剤の ATTR-CM 患者に対する使用成績調査において本剤投与時の情報についても収集し、本剤及びタファミジスメグルミン製剤の適正使用に必要な情報提供を検討する申請者の方針は妥当と判断する。また、医療従事者向け資材等において、本剤とタファミジスメグルミン製剤の取り違い防止等の適正使用に係る注意喚起を適切に実施する必要があると考える。医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性については、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

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- 一部の被験者が併用禁止療法に係る規定に抵触していたにもかかわらず、治験に組み入れられ、治験薬が投与されていた件に関し、モニタリングで適切な時期に把握しておらず、必要な対応をとっていなかった。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目投与時と活性本体が本薬である既承認のタファミジスメグルミン製剤投与時の本薬の PK の類似性及び安全性に基づき、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）にタファミジスメグルミン製剤を投与したときと同様の有効性及び安全性が得られると推定できる。また、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）患者に対し、服用がより容易な製剤を提供するものであり、医療現場に提供する意義があると考ええる。なお、本剤投与患者を対象に新たに製造販売後調査を実施する必要はないが、現在実施中のタファミジスメグ

ルミン製剤の ATTR-CM 患者に対する製造販売後調査において本剤又はビンダケルカプセル 20 mg 投与時の情報を収集し、本剤投与時の適正使用に必要な情報提供を検討する必要があると考える。また機構は、添付文書における注意喚起の内容等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和3年8月4日

申請品目

[販 売 名] ビンマックカプセル 61 mg
[一 般 名] タファミジス
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和2年11月25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.2 本剤の開発計画の妥当性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.5 効能・効果について」に関する機構の判断は、専門委員に支持された。

1.1 本剤とタファミジスメグルミン製剤の取り違え、誤投与に対する防止策について

医療現場に、ATTR-CM 患者に通常用量を投与するために必要な製剤の数や承認効能・効果の範囲が異なる本剤とタファミジスメグルミン製剤が併存する状況では、①本剤とタファミジスメグルミン製剤を取り違える、②タファミジスメグルミン製剤を用いて減量用量を投与中の ATTR-CM 患者が誤って本剤1カプセルに切り替える、③タファミジスメグルミン製剤と本剤のタファミジス相当量の誤解により、タファミジスメグルミン製剤 60 mg を本剤 61 mg に誤って切り替える、④本剤とタファミジスメグルミン製剤を誤って重複投与する等の過誤が起こり得ることから、これらの過誤を防止するために、添付文書及び医療従事者向け資材等を作成し適正使用に関する注意喚起を行う必要があるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 用法・用量について

本剤 61 mg 投与時の PK 及び安全性等から、本剤 61 mg をタファミジスメグルミン製剤 80 mg と同じ位置付けで用いることは可能であるとの機構の判断、及び本剤に対して忍容性がなく減量が必要な場合にはタファミジスメグルミン 20 mg 製剤を用いる必要がある旨を適切に情報提供する必要があるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

以上より、用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のとおりとすることが適切と判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはタファミジスとして1回 61 mg を1日1回経口投与する。

＜用法・用量に関連する注意＞

- ・ 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 20 mg 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 20 mg を含有する製剤の添付文書を参照すること。
- ・ 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 20 mg 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 61 mg）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 20 mg を含有する製剤 4 カプセル（タファミジスメグルミン 80 mg）投与時に相当する。
- ・ タファミジスメグルミン 20 mg 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 80 mg を投与している患者又はタファミジスメグルミン 80 mg 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。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 13 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 14 に示す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が適切と判断した。

表 13 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^a

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	・ 肝毒性 ・ 過敏症反応 ・ 生殖発生毒性 ・ 感染症 ・ ビンダケルとビンマックの製品選択過誤	・ 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
有効性に関する検討事項		
該当なし		

a：タファミジスメグルミン製剤と共通の医薬品リスク管理計画が策定されたが、本表には本剤に関する検討事項を記載した。

表 14 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要^a

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 特定使用成績調査（全例調査）^b	・ 医療従事者向け資材「ビンダケルとビンマックの取り違え防止リーフレット」の作成と提供 ・ 患者向け資材「ビンダケルからビンマックへ変わる患者さんへ」、「ビンマックからビンダケルへ変わる患者さんへ」の作成と提供

a：タファミジスメグルミン製剤と共通の医薬品リスク管理計画が策定されたが、本表には本剤に関する活動を記載した。

b：現在実施中のタファミジスメグルミン製剤の ATTR-CM 患者に対する特定使用成績調査において本剤投与時の情報についても収集する。

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後																																
7	9	表 7 本剤又はタファミジスメグルミン製剤を単回経口投与したときの本薬の PK パラメータ <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与量^a (mg)</th><th>例数</th><th>AUC_{0-inf} (ng・h/mL)</th><th>t_{1/2} (h)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>48.8</td><td>10</td><td>218600 ±42859</td><td>52.53 ±9.743</td></tr> <tr> <td>61</td><td>9</td><td>259900 ±72989</td><td>51.18 ±9.964</td></tr> <tr> <td>48.8</td><td>10</td><td>241400 ±35597</td><td>52.20 ±10.404</td></tr> </tbody> </table>	投与量 ^a (mg)	例数	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	48.8	10	218600 ±42859	52.53 ±9.743	61	9	259900 ±72989	51.18 ±9.964	48.8	10	241400 ±35597	52.20 ±10.404	表 7 本剤又はタファミジスメグルミン製剤を単回経口投与したときの本薬の PK パラメータ <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与量^a (mg)</th><th>例数</th><th>AUC_{0-inf} (ng・h/mL)</th><th>t_{1/2} (h)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>48.8</td><td>12</td><td>218600 ±42859^c</td><td>52.53 ±9.743^c</td></tr> <tr> <td>61</td><td>12</td><td>259900 ±72989^d</td><td>51.18 ±9.964^d</td></tr> <tr> <td>48.8</td><td>12</td><td>241400 ±35597^c</td><td>52.20 ±10.404^c</td></tr> </tbody> </table> c : 10 例、d : 9 例	投与量 ^a (mg)	例数	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	48.8	12	218600 ±42859 ^c	52.53 ±9.743 ^c	61	12	259900 ±72989 ^d	51.18 ±9.964 ^d	48.8	12	241400 ±35597 ^c	52.20 ±10.404 ^c
投与量 ^a (mg)	例数	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)																																
48.8	10	218600 ±42859	52.53 ±9.743																																
61	9	259900 ±72989	51.18 ±9.964																																
48.8	10	241400 ±35597	52.20 ±10.404																																
投与量 ^a (mg)	例数	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)																																
48.8	12	218600 ±42859 ^c	52.53 ±9.743 ^c																																
61	12	259900 ±72989 ^d	51.18 ±9.964 ^d																																
48.8	12	241400 ±35597 ^c	52.20 ±10.404 ^c																																
9	1	表 8 主な臨床試験 コホート B^b : 本剤 61 mg	表 8 主な臨床試験 コホート B^b : 本剤 61 mg^c																																

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。本品目は新有効成分含有医薬品ではあるものの、既承認医薬品である「ビンダケルカプセル 20 mg」の ATTR-CM 患者を対象とした使用成績調査において本品目投与時の情報についても収集し、本品目及び「ビンダケルカプセル 20 mg」の適正使用に必要な情報提供を検討することから、再審査期間は既承認医薬品である「ビンダケルカプセル 20 mg」の ATTR-CM に関する再審査期間の残余期間（令和 11 年 3 月 25 日まで）と設定することが適切であり、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）

[用法・用量]

通常、成人にはタファミジスとして 1 回 61 mg を 1 日 1 回経口投与する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤又はビンダケルカプセル 20 mg 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 20 mg 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
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アミロイド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-τ}	—	投与間隔内の AUC
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{max}	Maximum concentration of analyte in plasma	最高血漿中濃度
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
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
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PCTFE	Polychlorotrifluoroethylene	ポリクロロトリフルオロエチレン
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PTP	Press through packaging	—
PVC	Polyvinyl chloride	ポリ塩化ビニル
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
RH	Relative humidity	相対湿度
t _{1/2}	Half-life	半減期
T ₄	Thyroxine	サイロキシン
t _{max}	Time to reach the maximum plasma concentration	最高血中濃度到達時間
TTR	Transthyretin	トランスサイレチン
UV	Ultraviolet spectrum	紫外吸収スペクトル
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
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン	—	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(令和 2 年 3 月 19 日付け 薬生薬審発 0319 第 1 号) 別紙 1 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン

本剤	－	ビンマックカプセル 6l mg
本薬	－	タファミジス
ロスバスタチン	－	ロスバスタチンカルシウム