1. 緒言

トランスサイレチンアミロイドーシスは，トランスサイレチン（TTR）4 量体の不安定化や解離により TTR のミスフォールディングが起こり，アミロイド線維が形成され，進行性に組織に沈着することにより生じる疾患である[1,2,3,4]。TTR アミロイドーシスには，主として末梢神経や自律神経が障害されるトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー（ATTR-PN）と心筋が障害されるトランスサイレチン型心アミロイドーシス（ATTR-CM）の 2 つの疾患がある。これらの疾患の臨床症状は多岐にわたるが，いずれも神経症状や心筋症が単発または併発して現れ，進行性の機能障害をきたし，最終的には死に至る。

本邦において，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）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の末梢神経障害の進行抑制」の効能・効果で 2013 年 9 月に医薬品製造販売承認を取得し，「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）」の効能・効果で 2019 年 3 月に医薬品製造販売承認事項一部変更承認を取得した。ATTR-CM に対する用法・用量は，「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。」であり，ATTR-CM 患者はタファミジスメグルミン製剤（以下，タファミジスメグルミン）を 1 回 4 カプセル服用することになる。タファミジスメグルミンは長径約 21 mm，短径約 8 mm の大きなカプセルであり，これを 4 カプセル服用することは，高齢の ATTR-CM 患者にとって負担が大きいため，1 製剤でタファミジスメグルミン 80 mg と生物学的同等性の判定の基準内になる成分を投与可能な製剤の開発を試み，1 カプセルあたりタファミジス遊離酸を 61 mg 含有する高用量製剤（以下，タファミジス遊離酸 61 mg）を開発した。

今般，相対的バイオアベイラビリティ試験（B3461056 試験）により，タファミジス遊離酸 61 mg とタファミジスメグルミン 20 mg 4 カプセル（80 mg）が生物学的同等性の判定の基準内であることが示され（M2.7.1 項），ATTR-CM 患者を対象とした国際共同第 3 相長期投与試験（B3461045 試験）において，タファミジス遊離酸 61 mg の有効性および安全性がタファミジスメグルミン 80 mg と大きく異ならないことが示されたことから（M2.7.3 および M2.7.4 項），ATTR-CM に対するタファミジスメグルミンと同一の効能・効果（案）でタファミジス遊離酸 61 mg の医薬品製造販売承認申請を行うこととした。なお，ATTR-CM に対するタファミジスメグルミンの用法・用量と同様，忍容性がない場合は減量できるが，タファミジス遊離酸 61 mg カプセルで減量することはできないことから，減量の場合には既承認のタファミジスメグルミン 20 mg カプセルを用いる旨を用法及び用量に関連する注意（案）に記載することとした。

以下にタファミジス遊離酸 61 mg の効能又は効果（案）および用法及び用量（案）を示す。

申請品目：ビンマックカプセル 61 mg

【効能又は効果（案）】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（案）】通常、成人にはタファミジスとして 1 回 61mg を 1 日 1 回投与する。

2. 参考文献

1. Connelly S, Choi S, Johnson SM, et al. Structure based design of kinetic stabilizers that ameliorate the transthyretin amyloidoses. Curr Opin Struct Biol 2010;20(1):54-62.

2. Klabunde T, Petrassi HM, Oza VB, et al. Rational design of potent human transthyretin amyloid disease inhibitors. Nat Struct Biol 2000;7(4):312-21.

3. Johnson SM, Wiseman RL, Sekijima Y, et al. Native state kinetic stabilization as a strategy to ameliorate protein misfolding diseases: A focus on the transthyretin amyloidoses. Acc Chem Res 2005;38(12):911-21.

4. Sekijima Y, Kelly JW, Ikeda S. Pathogenesis and therapeutic strategies to ameliorate the transthyretin amyloidoses. Curr Pharm Des 2008;14(30):3219-30.