TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 2
略号および用語の定義一覧 4
1. 製品開発の根拠 5
1.1. 疾患の背景 5
1.2. ATTR-CM に対する現在の治療法 6
1.3. 薬理学的分類 6
1.4. 開発の背景 7
1.5. 臨床開発計画 7
1.5.1. 本邦における臨床開発計画 7
1.5.2. 規制当局の助言 8
1.6. 予定される効能・効果および用法・用量 8
2. 生物薬剤学に関する概括評価 9
2.1. タファミジスメグルミンとタファミジス遊離酸の相対的バイオアベイラビリティ試験および食事の影響試験のための生物薬剤学試験 9
2.1.1.相対的バイオアベイラビリティ試験（B3461056 試験） 9
2.1.2. 食事の影響試験（B3461054 試験） 10
2.1.3. 結論 10
3. 臨床薬理に関する概括評価 11
4. 有効性の概括評価 11
4.1. B3461045 試験 12
4.1.1. 試験デザイン 12
4.1.2. 統計方法 12
4.1.3. 試験集団 13
4.1.4. 評価項目の要約 14
4.1.5. 部分集団解析 15
4.2. 試験間の比較 15
4.3. 推奨用量に関する臨床情報の解析 15
4.4. 有効性の結論 15
5. 安全性の概括評価 17
5.1. B3461045 試験 17
5.1.1. 全般的な曝露状況 17

5.1.2. 有害事象 17
5.1.2.1. 主な有害事象 19
5.1.2.2. 治験薬と関連がある有害事象 19
5.1.2.3. 重篤な有害事象 20
5.1.2.4. 試験中止に至った有害事象 20
5.1.2.5. 死亡 20
5.1.2.6. その他の重要な有害事象 20
5.2.相対的バイオアベイラビリティ試験（B3461056 試験） 21
5.3. 食事の影響試験（B3461054 試験） 21
5.4. 特別な患者集団および状況下における安全性 22
5.4.1. 内因性要因（該当なし） 22
5.4.2. 外因性要因 22
5.4.3. 薬物相互作用 22
5.4.4. 妊婦および授乳時の使用 22
5.4.5. 離脱症状および反跳現象 22
5.4.6. 過量投与 22
5.4.7. 薬物乱用 22
5.4.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害 22
5.5. 市販後データ 22
5.6. 安全性の結論 22
6. ベネフィットとリスクに関する結論 23
6.1. 治療の背景 23
6.1.1. 疾患または症状 23
6.1.2. 現行の治療 24
6.2. ベネフィット 24
6.3. リスク 24
6.4. ベネフィット・リスク評価 28
6.5. 補遺 28
7. 参考文献 28

LIST OF TABLES

Table 1. タファミジス遊離酸 61 mg の承認申請における臨床データパッケージ 7

Table 2. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Safety Analysis Set 18
Table 3. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Safety Analysis Set (Japanese Subjects) 18

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
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 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：血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the concentration-time curve from time 0 to infinity：投与後 0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from time 0 to the time of last observation：投与後 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{tau}	area under the curve over dosing interval：投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistant protein：乳癌耐性タンパク
CI	confidence interval：信頼区間
CL_r	renal clearance：腎クリアランス
C_{max}	maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度
KCCQ-OS	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary
Leu111Met	leucine replaced by methionine at position 111
MR	tafamidis:TTR mol concentration ratio：タファミジス：TTR のモル濃度比
NYHA	New York Heart Association：ニューヨーク心臓協会
OAT3	organic anion transporter 3：有機アニオントランスポーター3
PK	pharmacokinetic：薬物動態
RMP	risk management plan：医薬品リスク管理計画
TTR	transthyretin：トランスサイレチン
T_4	thyroxine：サイロキシン
Val122Ile	valine replaced by isoleucine at position 122

1. 製品開発の根拠

1.1. 疾患の背景

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，アミロイド線維の形成や組織内へのアミロイド沈着により正常機能が障害されることで生じる疾患である[1,2,3,4]。トランスサイレチンアミロイドーシスには，主として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）と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）の 2 つの主要な疾患がある。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疾患である。

ATTR-CM は致死的な疾患で，心室壁にミスフォールディングしたトランスサイレチンアミロイド線維が沈着し，心臓のポンプ機能を進行性に障害していく。その特徴は，心筋へのトランスサイレチンアミロイド沈着であり，トランスサイレチンアミロイドの蓄積により心臓の拡張機能が障害され，拘束型心筋症および心不全に至る。ATTR-CM は TTR 遺伝子変異（家族性アミロイド心筋症の原因として知られている）の常染色体優性遺伝によるもの（変異型）と，老人性全身性アミロイドーシスまたは老人性心アミロイドーシスとして知られる野生型トランスサイレチンタンパク質の沈着によるもの（野生型）がある[5,6]。TTR 遺伝子には 120 を超える変異が存在し，心筋および末梢神経への相対的なアミロイド沈着の程度はさまざまである[7]。遺伝性の変異は複数世代の家族に影響する可能性があり，患者およびその家族に深刻な心理面への影響を与える[8]。ATTR-CM では valine replaced by isoleucine at position 122（Val122Ile）や leucine replaced by methionine at position 111（Leu111Met）などの TTR 遺伝子変異が知られている[5,6]。Val122Ile 変異型は，アフリカ系アメリカ人患者の 3.3%～4.0%に認められ[9,10]，白人患者や日本人患者ではあまり認められない。ATTR-CM 患者は診断後，変異型では平均 2～3 年以内（生存期間の中央値 25.6 ヵ月），野生型では 5 年以内（生存期間の中央値 43.0 ヵ月）に死亡しており[11]，その死因は突然死およびうっ血性心不全，心筋梗塞を含む心原性のものがほとんどである[12,13]。

ATTR-CM の罹患率は極めて低いとされているが，推定罹患率は報告されていない。野生型 ATTR-CM 患者の罹患率は明らかではないが，生検以外の診断方法を用いた研究[14,15]から，駆出率が保たれた心不全患者の罹患率は 13%[16]，重度大動脈弁狭窄症の経カテーテル大動脈弁置換術を受けた患者では 16%[17]，肥大型心筋症と推定される患者では 5%と報告されている[18]。

本邦では，厚生労働省厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「アミロイドーシスに関する調査研究班」と「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班」によるアミロイドーシス全国疫学調査[19,20]より，遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシスの患者数は約 700 名[21]，野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの患者数は 51 名[22]と報告されている。一方，病院データベースを用いた ATTR-CM 罹患率の調査では，野生型 ATTR-CM 患者は 100 万人中 155.8 人（狭義）～191.1 人（広義），遺伝性 ATTR-CM 患者は 100 万人中 3.2 人（狭義）～5.1 人（広義）と報告されている[23]。

Leu111Met 変異を有する ATTR-CM 患者では比較的若年で発症することがあるが[24]，通常，ATTR-CM は 60 歳以上の患者に発症する。ATTR-CM（野生型および変異型）の典型的な徴候として，息切れ，労作性呼吸困難，起立性低血圧，失神などの心不全（拘束型心疾患）症状および

律動異常（心房細動など）が認められる。ATTR-CM は，通常の心不全の検査［心電図，心エコー検査，心臓バイオマーカー（脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 末端フラグメントなど）］を用いて診断される。心臓障害の客観的な所見には，心電図での低電位，心エコー検査での左右心室壁の肥厚，心臓バイオマーカーの上昇による悪化がある[25]が，これらの所見が心不全に特異的なものではないことが心アミロイドーシスの診断を難しくしており，そのため，ATTR-CM の診断が遅れる[26,27]，あるいは診断に至らないことがある[28]。

タファミジスメグルミンの国際共同第 3 相試験である B3461028 試験計画時には，ATTR-CM 患者の診断に組織生検が必要であったが，現在海外ではテクネシウムを用いたシンチグラフィー検査の有用性が確認されている。この検査は ATTR-CM 患者（野生型および変異型）の診断方法として感受性および特異性が高く [14,15,29]，左室壁厚の増加または心不全の臨床症状の悪化および心臓バイオマーカーの上昇の前に ATTR-CM を診断できることより[30,31]，疾患進行の予測 [15,32]が可能となった。早期診断および早期治療は，適切な診断ツールと治療があれば可能となる。本邦では，シンチグラフィー検査による診断は，心アミロイドーシス診療ガイドラインにおいて Probable となっている[33]。

1.2. ATTR-CM に対する現在の治療法

2020 年 9 月現在，タファミジスメグルミンおよびタファミジス遊離酸は ATTR-CM に対する唯一の治療薬であり，本邦では 2019 年 3 月にタファミジスメグルミンが，米国では 2019 年 5 月にタファミジスメグルミンおよびタファミジス遊離酸が，欧州連合では 2020 年 2 月にタファミジス遊離酸が ATTR-CM（野生型または遺伝性／変異型）の治療薬として承認を取得している。
ATTR-CM の症状を改善する治療薬としては，利尿薬，アンジオテンシン変換酵素阻害薬，アンジオテンシン受容体拮抗薬，β-遮断薬および第 2 世代のカルシウムチャネル遮断薬など心不全の治療に用いる広範な薬剤があるが，これらの効果は限定的である。現在，ATTR-CM 患者に対する治療法としては，これらの薬剤もしくは不整脈に対するペースメーカー留置以外に，海外では心臓移植も治療法の一つであり，変異型の患者に対しては肝臓移植も実施されている [28]。肝臓移植により，変異型 TTR アミロイドの一次産生部位を取り除くことができる[34,35]が，移植臓器の入手可能性，複合移植に対する患者の忍容性，心アミロイドーシスの重症度を考慮し，心肝同時移植を実施する場合もある。しかし，ATTR-CM 患者は高齢であり，移植時の死亡率を上昇させるような合併症を有する場合があるため，移植が適応とならないことも多い。一方，本邦の心アミロイドーシス診療ガイドラインでは，遺伝性 ATTR-CM に対する肝臓移植について，移植後に野生型 TTR が沈着しアミロイドーシスが進行する場合が多いため，遺伝性 ATTR-CM に対する肝臓移植の適応は非常に限定的としている [33]。また，2016 年版の心臓移植に関する提言[36]（合同研究班参加学会）では，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。

1.3. 薬理学的分類

タファミジス遊離酸 61 mg は，有効成分としてタファミジスメグルミンの生理活性成分であるタファミジスを 61 mg 含有するカプセル剤であり，TTR 遺伝子の野生型および変異型のいずれも特異的に安定化させる化合物である。タファミジスは，TTR のサイロキシン（T_4）結合部位に結合し，TTR の天然構造である 4 量体を安定化させることにより，TTR4 量体の解離を抑制する。その結果，アミロイドカスケードと線維形成を阻害し，最終的にはトランスサイレチンアミロイドーシスの進行を停止または遅延させる。

1.4. 開発の背景

現在販売されているタファミジスメグルミン製剤（20 mg カプセル）の ATTR-CM に対する通常用法及び用量は 1 回 80 mg の 1 日 1 回の経口投与であり，患者はタファミジスメグルミン製剤を 1 回に 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製剤は，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。そのため，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 カプセル当たりタファミジス遊離酸を 61 mg 含有する高用量製剤（タファミジス遊離酸 61 mg）を開発した。

1.5. 臨床開発計画

1.5.1. 本邦における臨床開発計画

タファミジス遊離酸 61 mg の承認申請における臨床データパッケージを Table 1 に示す。臨床薬理試験としては，外国人健康被験者を対象とした生物薬剤学試験であるタファミジス遊離酸 61 mg の食事の影響を検討した B3461054 試験ならびにタファミジス遊離酸 61 mg 1 カプセルとタファミジスメグルミン 4 カプセルの相対的バイオアベイラビリティを検討した B3461056 試験を評価資料に含めた。また，参考資料としてタファミジス遊離酸とタファミジスメグルミンのバイオアベイラビリティ試験（B3461052 試験および B3461053 試験），外国人健康被験者を対象としたタファミジス遊離酸 61 mg とロスバスタチンとの薬物相互作用試験（B3461075 試験）を含めた。

ATTR-CM 患者を対象とした試験として，タファミジスメグルミンについての国際共同第 3 相試験（B3461028 試験）の長期継続投与試験である B3461045 試験を評価資料に含めた。B3461045 試験では，試験途中に治験薬をタファミジスメグルミン（80 mg または 20 mg）からタファミジス遊離酸 61 mg へ切り替え，タファミジス遊離酸 61 mg の安全性を評価した。また，タファミジス遊離酸 61 mg の投与期間が短く評価に限界はあるが，タファミジス遊離酸 61 mg の有効性評価も含めた。

Table 1.　タファミジス遊離酸 61 mg の承認申請における臨床データパッケージ

試験番号	試験の概要	状況	評価／参考資料
B3461054	タファミジス遊離酸 61 mg の食事の影響試験	完了	評価
B3461056	タファミジス遊離酸 61 mg 1 カプセルとタファミジスメグルミン 4 カプセルの相対的バイオアベイラビリティ試験	完了	評価
B3461052	タファミジス遊離酸 48.8 mg および 61 mg とタファミジスメグルミン 4 カプセルを空腹時および食後に投与したときのバイオアベイラビリティ試験	完了	参考
B3461053	タファミジス遊離酸 48.8 mg および 61 mg とタファミジスメグルミン 4 カプセルを空腹時に投与したときのバイオアベイラビリティ試験	完了	参考
B3461075	タファミジス遊離酸 61 mg カプセルとロスバスタチンの薬物相互作用試験	完了	参考

Table 1.　タファミジス遊離酸 61 mg の承認申請における臨床データパッケージ

試験番号	試験の概要	状況	評価／参考資料
B3461045	ATTR-CM 患者における長期の安全性評価試験（B3461028 の継続投与試験）	進行中	評価

ATTR-CM：トランスサイレチン型心アミロイドーシス

1.5.2. 規制当局の助言

本邦でのタファミジス遊離酸の製造販売承認申請に先立ち，臨床データパッケージの適切性に関して，独立行政法人医薬品医療機器総合機構と[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに書面にて実施し，以下の助言を得た。

<u>臨床データパッケージの適切性について</u>

機構の助言：[redacted]を踏まえると，[redacted]を踏まえると，[redacted]と考える。なお，[redacted]については，[redacted]を含め，[redacted]を適切にまとめること。

1.6. 予定される効能・効果および用法・用量

ビンダケルカプセル 20mg（タファミジスメグルミン）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）」の効能・効果および「通常、成人にはタファミジスメグルミンとして 1 回 80mg を 1 日 1 回経口投与する。忍容性がない場合は減量できる。」の用法・用量で 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ている。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（M2.7.3 および M2.7.4 項）。したがって，タファミジス遊離酸 61 mg の予定される効能・効果（案）は，タファミジスメグルミンの ATTR-CM の効能・効果と同一とすることが妥当と考える。なお，タファミジスメグルミンを ATTR-CM 患者に投与する用法・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。

以上より，タファミジス遊離酸の予定される効能又は効果（案）および用法及び用量（案）は以下のとおりである。

申請品目：ビンマックカプセル 61mg

【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 回経口投与する。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

ATTR-CM に対するタファミジスメグルミンの推奨 1 日量を 1 カプセルで服用することを可能にするため，種々のタファミジス製剤の薬物動態（PK）および食事の影響を検討した。タファミジスメグルミンは[redacted]に[redacted]するため，タファミジスメグルミン 80 mg を含む単一カプセル製剤を開発することはできなかった。そこで，タファミジスメグルミンからメグルミンを除いたタファミジス遊離酸での開発を行った。

B3461052 試験では，タファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個と生物学的同等性の判定の基準内になると考えられる，タファミジス遊離酸の理論量である 48.8 mg の 2 種のカプセル（処方 1 および処方 2）の PK をパート A で評価した。パート A の結果に基づき，パート B では食後投与したタファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル（処方 2）および絶食時投与したタファミジス遊離酸 61 mg カプセル（処方 2）の PK を評価した。パート A の結果，タファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル（処方 2）では，投与後 0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）および最高血漿中濃度（C_{max}）のいずれも生物学的同等性の基準よりも低かった。一方，タファミジス遊離酸 61 mg カプセル（処方 2）をタファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル（処方 2）を比較すると，曝露量の増加は用量比（125%）を下回った。

B3461053 試験では，48.8 mg および 61 mg のタファミジス遊離酸カプセル（処方 1）を絶食下で投与したときの PK を評価した。その結果，タファミジス遊離酸 48.8 mg カプセルのタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個に対する相対的バイオアベイラビリティ［90%信頼区間（CI）］は，AUC_{inf}および C_{max} のいずれも生物学的同等性の基準よりも低かった。タファミジス遊離酸 61 mg カプセルの場合は，血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）に関しては生物学的同等性の基準を満たしたが，C_{max} に関しては生物学的同等性の基準よりも低かった。

これら 2 試験の結果から，単回投与試験によってタファミジス遊離酸カプセルの生物学的同等性を示すことは困難であると判断した。そこで，これら 2 試験の結果を基に定常状態での PK パラメータを推定したところ，タファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個とタファミジス遊離酸 61 mg カプセル（処方 2）が生物学的同等性の判定の基準内となる可能性が考えられた。そこで，相対的バイオアベイラビリティ試験（B3461056 試験）を反復投与で，タファミジス遊離酸 61 mg カプセル（処方 2）の食事の影響試験（B3461054 試験）を単回投与で実施した。

2.1. タファミジスメグルミンとタファミジス遊離酸の相対的バイオアベイラビリティ試験および食事の影響試験のための生物薬剤学試験

2.1.1. 相対的バイオアベイラビリティ試験（B3461056 試験）

健康被験者を対象に，非盲検，無作為化，2期クロスオーバー法にて相対的バイオアベイラビリティ試験を実施した。被験者にはタファミジスメグルミン20 mgカプセル4個およびタファミジス遊離酸61 mgカプセル（処方2）を1日1回7日間投与した。早く定常状態に達するように，第1日目

および2日目には1日2回投与した（1回目の投与後約12時間に，2時間以上絶食した後2回目の投与を行った，負荷投与）。6日間反復経口投与後，7日目に経口投与したときのタファミジスの血漿中濃度を相対的バイオアベイラビリティの評価に用いた。

タファミジス遊離酸61 mgカプセル（試験製剤）とタファミジスメグルミン20 mgカプセル4個（標準製剤）の幾何平均値の比（90% CI）は，C_{max}で94.12%（89.09%, 99.42%），投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{tau}）で102.28%（97.99%, 106.76%）であり，いずれも生物学的同等性の判定基準（80%～125%）の範囲に含まれていた。

2.1.2. 食事の影響試験（B3461054 試験）

健康被験者を対象に非盲検，無作為化，4 期 4 投与順のクロスオーバー単回投与試験である。本試験では，タファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個およびタファミジス遊離酸 61 mg カプセル(処方 2)を絶食または食後に単回投与した。各投与期の間には 16 日以上の休薬期間をおいた。

タファミジス遊離酸 61 mg カプセル（試験製剤）を食後投与したときの絶食時投与に対する相対的バイオアベイラビリティ（90% CI）は，AUC_{inf}，投与後 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積(AUC_{last})および C_{max} で，それぞれ 106.10%(98.40%, 114.39%)，108.10%（101.71%, 114.88%）および 132.41%（121.02%, 144.87%）であった。したがって，タファミジス遊離酸 61 mg カプセル（試験製剤）を食後投与すると AUC には影響がないものの C_{max} は有意に増加することが示された。

TTR の安定化率とタファミジス：TTR のモル濃度比（MR）の関係からは，MR が増加するに従い TTR の安定化率は大きくなるが，一定以上の MR で TTR の安定化率は定常になる傾向がみられた。B3461054 試験で得られた C_{max} の幾何平均値から算出した MR は，いずれの製剤を投与した場合でも，TTR の安定化率（%）は定常に近いかまたは到達していると推定され，食事による C_{max} の変動が有効性に影響する可能性は低いと考える（M2.7.1.3.2 項）。

2.1.3. 結論

- タファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個と同程度の曝露量を得るためのタファミジス遊離酸の用量は 61 mg であることが示された（B3461052 および B3461053 試験）。

- 定常状態においてタファミジス遊離酸 61 mg カプセルはタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個と生物学的同等性の判定の基準内であった（B3461056 試験）。

- タファミジス遊離酸 61 mg カプセルを食後投与したとき，AUC に影響はないものの C_{max} が有意に増加した（B3461054 試験）。母集団解析による TTR の安定化率と MR の関係の考察から，C_{max} の変動が有効性に影響する可能性は低いと考えた。タファミジスメグルミンおよびタファミジス遊離酸カプセルを用いたすべての第 2 相および 3 相試験では，食事を考慮せずに投与しているが，食事による有効性の減弱または臨床的に重要な有害事象等は報告されていない。

3. 臨床薬理に関する概括評価

In vitro 試験の結果，タファミジスは BCRP および OAT3 を阻害する可能性があり，このトランスポーターの基質となる薬物の全身曝露を高める可能性があった。タファミジスとの薬物相互作用を検討するために, 外国人健康被験者 12 例にタファミジス遊離酸 61 mg を 9 日間反復投与中の 7 日目に BCRP および OAT3 の基質であるロスバスタチン 10 mg を単回併用投与した（B3461075 試験）。ロスバスタチンの血漿中濃度を測定して BCRP に対する影響を評価したとき，タファミジス遊離酸の併用により，ロスバスタチンの AUC および C_{max} は約 2 倍に増加した。ロスバスタチンの CL_r を測定して OAT3 に対する影響を評価したとき，ロスバスタチンを単独投与した場合とタファミジスの反復投与中に併用した場合の CL_r は類似していた。これらのことから，タファミジスが BCRP の基質である併用薬の曝露量に影響を及ぼす可能性が示唆された。また，OAT3 トランスポーターを阻害する可能性は低いことが示唆された。

本試験において，健康被験者にタファミジスとロスバスタチンを併用投与したとき，有害事象発現の報告はなく，良好な安全性および忍容性が確認された。

4. 有効性の概括評価

タファミジス遊離酸 61 mg の有効性の評価には，現在実施中の第 3 相 B3461045 試験（B3461028 試験[a]の継続投与試験）のデータを用いた。なお，B3461045 試験のデータカットオフは，タファミジス遊離酸 61 mg を投与したすべての日本人被験者の安全性情報を含む 2019 年 5 月 22 日とした。

B3461045 試験の主な目的は安全性評価のため，有効性を評価できる項目は限られていること，さらに，評価対象となる被験者のデータカットオフまでのタファミジス遊離酸 61 mg の平均曝露期間は 149.32 日と概して短いことより, 有効性評価に限界があるため本申請での評価項目は以下とした。

- 心血管事象に関連する入院頻度
- 各評価時点における Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary（KCCQ-OS）スコアのベースラインからの変化量
- 各評価時点における New York Heart Association（NYHA）心機能分類のベースラインからの変化

タファミジス遊離酸 61 mg は, B3461056 試験（相対的バイオアベイラビリティ試験）によりタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個（80 mg）と反復投与時に生物学的同等性の判定の基準内であることが確認されているため，タファミジス遊離酸 61 mg の臨床的有効性は，ATTR-CM に対するタファミジスメグルミンの検証試験である B3461028 試験の結果を以って説明が可能と考える。B3461045 試験と B3461028 試験とでは試験デザインや対象となる被験者集団，投与期間等の

[a] ATTR-CM 患者を対象としたタファミジスメグルミン（PF-06291826-83）20 mg または 80 mg の経口投与とプラセボを比較し，有効性，安全性および忍容性を評価する，多施設，国際共同，第 3 相，二重盲検，プラセボ対照，無作為化試験

多くが異なることから，単純に比較することは困難であるが，両試験で得られた結果の傾向を確認した。

4.1. B3461045 試験

4.1.1. 試験デザイン

本試験は B3461028 試験の長期継続試験であり，試験開始当初は B3461028 試験で 30 ヵ月の治験薬投与を完了した ATTR-CM 患者を対象としたタファミジスメグルミン 20 mg または 80 mg の 1 日 1 回経口投与の安全性を評価する，第 3 相，多施設共同，無作為化，二重盲検試験であった。

本試験実施中に，タファミジスメグルミン 80 mg とタファミジス遊離酸 61 mg が生物学的同等性の判定の基準内であることが確認され，さらに ATTR-CM の主要な試験である B3461028 試験の主要評価項目において，タファミジスメグルミン併合群（タファミジスメグルミン 20 mg 群と 80 mg 群を併合した群）でプラセボ群に対する統計的に有意な効果が認められ，同試験の心臓バイオマーカーの結果よりタファミジスメグルミン 20 mg に対し 80 mg でより高い有効性が示唆された。これらのことより治験実施計画書の改訂［第 3 版（2018 年 7 月 20 日）］を行い，盲検から非盲検に変更し，本試験に組み入れられた被験者（タファミジスメグルミン 20 mg 群および 80 mg 群）の治験薬をタファミジスメグルミンからタファミジス遊離酸 61 mg に切り替える（コホート A）こととした。さらに，拡大治験として，B3461028 試験に参加していなかった患者を組み入れるコホート（コホート B）を設け，このコホートの被験者にもタファミジス遊離酸 61 mg を投与した。

治験薬の割り付け（コホート A および B）の詳細は M2.7.3.2.1.1 項に，B3461028 試験および B3461045 試験の被験者のフローは M2.7.3 Figure 1 に示した。

4.1.2. 統計方法

B3461045 試験を用いたタファミジス遊離酸 61 mg の有効性評価では，安全性解析対象集団（タファミジス遊離酸 61 mg の投与を受け，2019 年 5 月 22 日のデータカットオフ時点までに 1 つ以上の安全性評価項目の評価を受けた被験者）のうち，4 項に示す評価項目を 1 つ以上評価された被験者で構成される有効性解析対象集団を用いた。

また，有効性解析対象集団に含まれる全集団を対象とした解析に加え，タファミジスメグルミンの投与経験に応じて以下の 2 つの部分集団を対象とした解析も行った。

- タファミジスメグルミン未投与群（以下，未投与群）：タファミジス遊離酸 61 mg 投与開始時点でタファミジスメグルミンの投与を受けたことがない被験者
- タファミジスメグルミン既投与群（以下，既投与群）：タファミジス遊離酸 61 mg 投与開始時点でタファミジスメグルミンの投与を受けたことがある被験者。本部分集団は，B3461045 試験のコホート A に加え，B3461045 試験のコホート B に組み入れられた以下の被験者も含む。

- 以前に B3461025 試験[a]および B3461026 試験[b]に組み入れられ，タファミジスメグルミン 20 mg を 1 日 1 回投与した被験者（2 例）

さらに，有効性解析対象集団に含まれる日本人部分集団，および日本人部分集団における上記 2 つの部分集団（未投与群および既投与群）を対象とした解析も行った。

その他 B3461045 試験の評価項目の解析方法は，M2.7.3.2.1.3 項に記載した。

4.1.3. 試験集団

B3461045 試験では, ATTR-CM 患者を組み入れた。2019 年 5 月 22 日のデータカットオフ時点で，1048 例が本試験に組み入れられた。そのうちタファミジス遊離酸 61mg が投与され，1 つ以上の安全性評価項目の評価を受けた被験者は 587 例（安全性解析対象の全集団）で既投与群は 75 例，未投与群は 512 例であった。587 例中 513 例がデータカットオフ時点で試験を継続しており，28 例が試験を完了し，46 例が試験を中止した。主な試験中止理由は，死亡（3.6%）および有害事象（2.2%）であった（M2.7.3 Table 3）。

587 例の多くは男性であり白人であった。平均年齢は 76.80 歳（範囲：53～95 歳）で TTR 遺伝子型は 86.5%の被験者が野生型であった。またベースライン時の NYHA 心機能分類は，83.5%の被験者がⅡ度またはⅢ度であった（M2.7.3 Table 4）。

なお，安全性解析対象集団のうち，1 つ以上の有効性評価項目の評価を受けた被験者（有効性解析対象集団）は以下のとおりであった（M2.7.3 Table 6, Table 8, Table 10）。

- 心血管事象に関連する入院頻度および KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量
  ：288 例（既投与群 53 例，未投与群 235 例）

- NYHA 心機能分類のベースラインからの変化
  ：3 ヵ月時点 29 例（既投与群 19 例，未投与群 10 例）
  ：6 ヵ月時点 147 例（既投与群 13 例，未投与群 134 例）

＜日本人集団＞

日本人はデータカットオフ時点で 35 例が本試験に組み入れられた。そのうち安全性解析対象は 29 例であり，既投与群は 8 例，未投与群は 21 例であった。29 例中 28 例がデータカットオフ時点で試験を完了し，1 例が有害事象により試験を中止した（M2.7.3 Table 3）。日本人集団での人口統計学的特性およびベースライン特性は全集団と同様であった（M2.7.3 Table 5）。

日本人の有効性解析対象集団は以下のとおりであった（M2.7.3 Table 7, Table 9, Table 12）。

---

[a] ATTR-CM 患者における安全性，有効性および TTR 安定化率を検討する 12 ヵ月間の非盲検，単一群第 2 相試験

[b] B3461025 試験の非盲検，単一群，長期継続投与第 3 相試験。ATTR-CM 患者における長期投与時の安全性および有効性の検討を目的とする。

- 心血管事象に関連する入院頻度および KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量
  ：29 例（既投与群 8 例，未投与群 21 例）

- NYHA 心機能分類のベースラインからの変化
  ：3 ヵ月時点 14 例（既投与群 5 例，未投与群 9 例）

4.1.4. 評価項目の要約

本項では，有効性解析対象の全集団および日本人集団の結果について記載した。各部分集団の結果は 4.1.5 項に記載した。

タファミジス遊離酸 61 mg の有効性として，B3461045 試験で本剤を 1 回以上投与した被験者における 1 年あたりの心血管事象に関連する入院頻度，KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量および NYHA 心機能分類のベースラインからの変化を評価した。

- 心血管事象に関連する入院頻度：評価対象 288 例のうち，心血管事象に関連する入院（1 回以上）が報告された被験者は 49 例（17.0%）であった（M2.7.3 Table 6）。

- KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量:評価対象 288 例での 6 ヵ月時のベースラインからの変化量の最小二乗平均は 0.33 であり，ベースラインからの KCCQ-OS スコアを維持した（M2.7.3 Table 8）。

- NYHA 心機能分類のベースラインからの変化：3 ヵ月時点での評価対象 29 例では，既投与群で改善した 2 例［III 度から II 度（1 例），IV 度から III 度（1 例）］と悪化した 2 例［I 度から II 度（1 例），III 度から IV 度（1 例）］を除き，すべての被験者がベースライン時の NYHA 心機能分類を維持していた。6 ヵ月時点での評価対象 147 例でも，多くの被験者がベースライン時の NYHA 心機能分類を維持していた（M2.7.3 Table 10）。

＜日本人集団＞

日本では 20[redacted] 年 [redacted] 月よりタファミジス遊離酸 61 mg の投与を開始したが，他国では 20[redacted] 年 [redacted] 月から投与を開始していたため，日本人集団は全集団と比較して投与期間が短く（平均投与期間はそれぞれ 84.34 日，149.32 日），評価対象例数も限られていたが，以下のとおり本申請での評価項目において全集団で認められた結果から大きく異なる傾向は認められなかった。

- 心血管事象に関連する入院頻度：日本人の評価対象 29 例のうち，心血管事象に関連する入院（1 回以上）が報告された日本人被験者は 4 例（13.8%）で全集団と違いはなかった（M2.7.3 Table 7）。

- KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化：日本人の評価対象 29 例のベースライン時の KCCQ-OS スコアの平均（標準偏差）は全集団と比べて低かったが，3 ヵ月時のベースラインからの変化量の最小二乗平均は 0.82 であり，ベースライン時のスコアを維持していた（M2.7.3 Table 9）。

- NYHA 心機能分類のベースラインからの変化：3 ヵ月時点での日本人の評価対象 14 例では，2 例が改善しており［III 度から II 度（1 例），IV 度から III 度（1 例）］，そのほかの被験者はベースライン時の NYHA 心機能分類を維持していた（M2.7.3 Table 12）。

4.1.5. 部分集団解析

全集団の既投与群および未投与群では，本申請での有効性評価項目において大きく異なる傾向は認められなかった。既投与群および未投与群の結果は M2.7.3.2.1.6 項に記載した。

日本人集団の既投与群および未投与群の結果は M2.7.3.2.1.6 項に記載した。

4.2. 試験間の比較

4 項に記載のとおり，タファミジス遊離酸 61 mg の臨床的有効性は，ATTR-CM に対するタファミジスメグルミンの検証試験である B3461028 試験の結果を以って説明が可能と考える。
B3461045 試験と B3461028 試験では試験デザインや対象となる被験者集団，投与期間等の多くが異なることから，単純に比較することは困難であるが，両試験で得られた結果の傾向を確認した。

- 心血管事象に関連する入院頻度：B3461045 試験と B3461028 試験では，平均投与期間や心血管事象に関連する入院の評価方法，対象となる被験者集団，盲検性などの試験デザインは異なっていたが，B3461045 試験の 1 年あたりの心血管事象に関連する入院頻度は B3461028 試験の結果と比較して大きな違いはなかった。

- KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量：B3461028 試験のタファミジスメグルミン併合群と同様，B3461045 試験ではベースライン時の KCCQ-OS スコアを維持していた。

- NYHA 心機能分類のベースラインからの変化：B3461045 試験での被験者の NYHA 心機能分類のベースラインから 6 ヵ月時の推移（変化なし，改善，悪化した被験者の割合）は，B3461028 試験のタファミジスメグルミン併合群と同様であった。

B3461028 試験のこれらの評価項目の結果は M2.7.3.2.1.6 項に記載した。

なお，タファミジス遊離酸 61 mg の投与期間が短いことから，死亡は本申請における有効性評価項目として扱っていなかったが，安全性評価項目として評価した死亡の結果から，タファミジス遊離酸 61 mg の初回投与から最終投与後 28 日以内，またはデータカットオフ日までの死亡割合は 4.8%（28/587 例）であり，B3461028 試験のタファミジスメグルミン併合群の死亡の評価から予測可能な範囲の結果であった（M2.7.3.2.1.7 項）。

4.3. 推奨用量に関する臨床情報の解析

ATTR-CM 患者に対する推奨用法・用量は，タファミジス遊離酸 61 mg を 1 日 1 回とした。設定根拠は，B3461056 試験（相対的バイオアベイラビリティ試験）でタファミジス遊離酸 61 mg カプセル 1 個とタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個が生物学的同等性の判定の基準内であることが示されたこと，およびタファミジス遊離酸 61 mg は ATTR-CM 患者に対してタファミジスメグルミン 80 mg と同様の有効性および安全性プロファイルを示すと考えられることである。設定根拠の詳細は，M2.7.3.4 項に記載した。

4.4. 有効性の結論

ATTR-CM 患者を対象としたタファミジス遊離酸 61 mg の経口投与から得られた有効性の結果は，総合的にタファミジスメグルミンを経口投与した ATTR-CM 患者を対象とした B3461028 試験の結果を支持していた。タファミジス遊離酸 61 mg は，B3461056 試験（相対的バイオアベイラビ

リティ試験）によりタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個（80 mg）と生物学的同等性の判定の基準内であることが確認されているため，タファミジス遊離酸 61 mg の臨床的有効性は，B3461028 試験の結果を以って説明が可能と考える。

- B3461045 試験でのタファミジス遊離酸 61 mg の投与期間は短い（平均 149.32 日）ため有効性評価には限界があるものの，タファミジス遊離酸 61 mg を投与した被験者での心血管事象に関連する入院が報告された被験者の割合は 17.0%と低く，ベースラインの KCCQ-OS スコアおよび NYHA 心機能分類は評価可能な 6 ヵ月時点まで維持されていた。
    - 部分集団である既投与群および未投与群では，本申請での有効性評価項目において大きく異なる傾向は認められなかった。
    - 日本人集団では，本申請での有効性評価項目において全集団の結果と大きく異なる傾向は認められなかった。
- B3461045 試験と B3461028 試験では試験デザインや対象となる被験者集団，投与期間等の多くが異なることから，単純に比較することは困難であるが，B3461045 試験のタファミジス遊離酸 61 mg を投与した被験者での有効性の結果は，総合的に B3461028 試験の結果を支持していた。

5. 安全性の概括評価

健康被験者および ATTR-CM 患者に対するタファミジス遊離酸 61 mg の安全性情報は，第 1 相 B3461056 試験（相対的バイオアベイラビリティ試験），第 1 相 B3461054 試験（食事の影響試験），および現在実施中の第 3 相 B3461045 試験（B3461028 試験の継続投与試験）の 3 試験から評価した。このうち日本人が参加した試験は B3461045 試験で，タファミジス遊離酸 61 mg の投与を受け，1 つ以上の安全性評価項目の評価を受けた日本人の被験者は 29 例であった。なお，B3461045 試験のデータカットオフは，タファミジス遊離酸 61 mg を投与したすべての日本人被験者の安全性情報を含む 2019 年 5 月 22 日とした。

ATTR-CM の主要試験である B3461028 試験において，タファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個（タファミジスメグルミン 80 mg）の有効性，安全性および忍容性が確認され，B3461056 試験により定常状態でのタファミジスメグルミンとタファミジス遊離酸が生物学的同等性の判定の基準内であることが確認されたことから，タファミジス遊離酸 61 mg でも ATTR-CM に対して既承認のタファミジスメグルミン 80 mg と同様の安全性および忍容性を有するものと考える。

5.1. B3461045 試験

5.1.1. 全般的な曝露状況

データカットオフ日までに B3461045 試験に組み入れられた被験者は 1048 例であった。このうち，タファミジス遊離酸 61 mg の投与を受け，1 つ以上の安全性評価項目の評価を受けた被験者は 587 例（安全性解析対象の全集団）で，既投与群は 75 例，未投与群は 512 例であった。データカットオフ日時点までのタファミジス遊離酸 61 mg の平均投与期間は 149.32 日で，最大投与期間は 279.0 日（9 ヵ月超 10 ヵ月未満）であり，タファミジス遊離酸 61 mg の投与期間は，既投与群および未投与群で同様であった。また，大部分の被験者（91.7%）のタファミジス遊離酸 61 mg の服薬状況は 90%以上であった（M2.7.4.1.2 項）。

＜日本人集団＞

データカットオフ日までに B3461045 試験に組み入れられた日本人被験者は 35 例であった。このうち，タファミジス遊離酸 61 mg の投与を受け，1 つ以上の安全性評価項目の評価を受けた日本人集団は 29 例で，既投与群は 8 例，未投与群は 21 例であった。データカットオフ日時点までのタファミジス遊離酸 61 mg の平均投与期間は 84.34 日で，最大投与期間は 120.0 日（4 ヵ月）であった。日本人集団での投与期間は，全集団の投与期間と比べて短かった背景は，4.1.4 項参照。また，大部分の日本人被験者（96.6%）のタファミジス遊離酸 61 mg の服薬状況は，全集団と同様に 90%以上であった（M2.7.4.1.2 項）。

5.1.2. 有害事象

安全性の解析は，B3461045 試験の安全性解析対象の全集団に加え，2 つの部分集団（既投与群および未投与群）で実施した。さらに，安全性解析対象に含まれる日本人の全集団に加え，日本人集団における 2 つの部分集団（既投与群および未投与群）でも実施した。

B3461045 試験の安全性解析対象の全集団および日本人集団での有害事象の要約をそれぞれ Table 2 および Table 3 に示した。因果関係を問わない有害事象，重度の有害事象，有害事象による試験中止および治験薬の減量は，未投与群と比べて既投与群で多く認められた。この違いは，

ベースライン時の NYHA 心機能分類が I 度の被験者の割合が既投与群と比べて未投与群で高かったことが影響しているものと考えられた。日本人集団の因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は，全集団と比べて大きく異なる傾向は認められなかった。

Table 2. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Safety Analysis Set

Number (%) of Subjects	Prior Tafamidis (N=75)	Tafamidis Naive (N=512)	All Subjects (N=587)
Number of adverse events	201	1320	1521
Subjects with adverse events	56 (74.7)	348 (68.0)	404 (68.8)
Subjects with serious adverse events	20 (26.7)	131 (25.6)	151 (25.7)
Subjects with severe adverse events	15 (20.0)	67 (13.1)	82 (14.0)
Subjects discontinued due to adverse events [a]	5 (6.7)	19 (3.7)	24 (4.1)
Subjects with dose reduced	1 (1.3)	4 (0.8)	5 (0.9)
Subjects with temporary discontinuation due to adverse events	1 (1.3)	20 (3.9)	21 (3.6)

Source: M2.7.4 Table 5
Data Cutoff: 22 May 2019
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
Prior Tafamidis: subjects with prior tafamidis meglumine exposure (20 mg or 80 mg) at the time of initiating tafamidis 61 mg. Tafamidis-Naive: subjects who are naive to tafamidis exposure at the time of initiating tafamidis 61 mg.
AE=adverse event
a. Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study.

Table 3. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Safety Analysis Set (Japanese Subjects)

Number (%) of Subjects	Prior Tafamidis (N=8)	Tafamidis Naive (N=21)	All Subjects (N=29)
Number of adverse events	5	33	38
Subjects with adverse events	4 (50.0)	13 (61.9)	17 (58.6)
Subjects with serious adverse events	2 (25.0)	7 (33.3)	9 (31.0)
Subjects with severe adverse events	0	2 (9.5)	2 (6.9)
Subjects discontinued due to adverse events [a]	0	1 (4.8)	1 (3.4)
Subjects with dose reduced	0	0	0
Subjects with temporary discontinuation due to adverse events	0	0	0

Source: M2.7.6 Table 7
Data Cutoff: 22 May 2019
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
Prior Tafamidis: subjects with prior tafamidis meglumine exposure (20 mg or 80 mg) at the time of initiating tafamidis 61 mg. Tafamidis-Naive: subjects who are naive to tafamidis exposure at the time of initiating tafamidis 61 mg.
AE=adverse event
a. Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study.

5.1.2.1 項から 5.1.2.6 項では，全集団および日本人集団の結果を記載した。各部分集団の結果は M2.7.4.2 項に記載した。

5.1.2.1. 主な有害事象

因果関係を問わない有害事象は，404 例（68.8%）と大半の被験者に認められた。因果関係を問わない主な有害事象は，便秘（6.6%），転倒，浮動性めまい（各 6.1%），咳嗽および呼吸困難（各 5.3%）であった。大部分が軽度または中等度であった（M2.7.4.2.1.1.1 項）。

＜B3461028 試験との比較＞

B3461028 試験では，タファミジスメグルミンの 1 日 1 回 20 mg または 80 mg の投与でタファミジスメグルミンの忍容性が認められ，安全性プロファイルはタファミジスメグルミン併合群とプラセボ群で概して同様であった。そこで，タファミジス遊離酸 61 mg の安全性解析対象例（587 例）で認められた因果関係を問わない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）と比較したところ，タファミジスメグルミン併合群では認められずタファミジス遊離酸 61 mg の安全性解析対象例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，そう痒性皮疹および大動脈狭窄（各 3 例）であった。このうち肉離れ，皮膚裂傷および大動脈狭窄（各 1 例）は重篤と判断された。なお，いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された。重篤な有害事象は 35 例に認められ，このうち治験薬と関連ありと判断された事象は肝機能異常および丘疹性皮疹であった。重度かつ非重篤な有害事象は 3 例に認められたが，いずれも治験薬との関連なしと判断された（M2.7.4.2.1.1.1 項）。

また，タファミジスメグルミン併合群と比べてタファミジス遊離酸 61 mg の安全性解析対象例の方が 2 倍以上発現割合の高かった有害事象は，家族性アミロイドーシス（タファミジス遊離酸 61 mg の安全性解析対象例 14 例，タファミジスメグルミン併合群 1 例）であったが，いずれも治験薬との関連なしと判断された。タファミジス遊離酸 61 mg の安全性解析対象例で認められたこれらの事象のうち，重篤と判断されたのは 10 例（うち 6 例が重度）であった（M2.7.4.2.1.1.1 項）。

＜日本人集団＞

因果関係を問わない有害事象は，過半数以上の日本人被験者（17 例，58.6%）に認められた。全集団での因果関係を問わない主な有害事象のうち，日本人集団でも認められた事象は便秘（3 例）のみであった。一方，日本人集団での因果関係を問わない主な有害事象は，便秘，心不全（各 3 例），心房粗動，胃食道逆流性疾患および肺炎（各 2 例）であった。これらの重症度は，重度の心房粗動（1 例）を除き，いずれも軽度または中等度であった。なお，重度の心房粗動は，重篤ではなく，治験薬との関連なしと判断された。また，全集団のうち日本人集団のみで認められた有害事象は，肝機能異常，歯肉炎，外耳炎，扁桃炎，喘息および円形脱毛症（各 1 例）であった。このうち肝機能異常（1 例）（詳細は 6.3 項参照）は重度かつ重篤で治験薬と関連ありと判断されたが，その他の事象はいずれも軽度で治験薬との関連なしと判断された（M2.7.4.2.1.1.1 項）。

5.1.2.2. 治験薬と関連がある有害事象

治験薬と関連がある有害事象は 53 例（9.0%）に認められた。治験薬と関連がある主な有害事象は，下痢（1.7%），疲労（1.0%）および浮動性めまい（0.9%）であり，大部分が軽度または中等度であった（M2.7.4.2.1.1.2 項）。

＜日本人集団＞

日本人集団での治験薬と関連がある有害事象は 3 例に認められ，この内訳は肝機能異常，洞結節機能不全および肺炎（各 1 例）であり，それぞれ重度，中等度および軽度であった（M2.7.4.2.1.1.2 項）。

5.1.2.3. 重篤な有害事象

因果関係を問わない重篤な有害事象は 25.7%の被験者に認められた。因果関係を問わない主な重篤な有害事象は，急性心不全（3.1%），心不全（2.2%）およびうっ血性心不全（2.0%）であった。治験薬と関連がある重篤な有害事象は 1.5%の被験者に認められ，この内訳は，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，失神および丘疹性皮疹（各 1 例）であった（M2.7.4.2.1.3 項）。

＜日本人集団＞

日本人集団での因果関係を問わない重篤な有害事象は 9 例に認められ，この内訳は，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，肺炎および譫妄（各 1 例）であった。このうち，治験薬と関連ありと判断された事象は，洞結節機能不全および肝機能異常であった（M2.7.4.2.1.3 項）。

5.1.2.4. 試験中止に至った有害事象

有害事象により試験中止に至った被験者は 24 例（4.1%）であった。試験中止に至った主な有害事象は，家族性アミロイドーシス（4 例）および慢性心不全（3 例）であった。これらの事象はいずれも重篤であったが，治験薬と関連なしと判断された。治験薬と関連がある有害事象により試験中止に至った被験者は 5 例（0.9%）であり，試験中止に至った有害事象の内訳は，下痢，斑状皮疹，鼓膜障害，全身性そう痒症および肝機能異常（各 1 例）であった。このうち，重篤な事象は肝機能異常のみであった（M2.7.4.2.1.4.1 項）。

＜日本人集団＞

有害事象により試験中止に至った日本人被験者は 1 例で，試験中止に至った有害事象は，肝機能異常で重篤かつ治験薬と関連ありと判断された（M2.7.4.2.1.4.1 項）。

5.1.2.5. 死亡

全集団での最終投与 28 日後までに死亡が報告された被験者は 28 例（4.8%）であり，死因は大部分（17/28 例）が基礎疾患であった（M2.7.4.2.1.2 項）。

＜日本人集団＞

最終投与 28 日後までに死亡が報告された日本人被験者は 1 例のみで，死因は基礎疾患であった（M2.7.4.2.1.2 項）。

5.1.2.6. その他の重要な有害事象

有害事象による治験薬投与の一時中止およびタファミジス遊離酸 61 mg のタファミジスメグルミン 20 mg への減量については，M2.7.4.2.1.4.3 項に記載した。

特に注目すべき有害事象として，以下の事象を評価した。

胃腸関連事象（下痢関連事象，腹痛関連事象，膵炎関連事象），感染症関連事象，尿路感染関連事象，膣感染関連事象，過敏症関連事象，肝毒性関連事象，甲状腺機能障害関連事象，起立性低血圧関連事象，不整脈関連事象，頭蓋内新生物関連事象，無力症関連事象

全集団での特に注目すべき主な有害事象は，起立性低血圧関連事象（12.8%），不整脈関連事象（9.2%），過敏症関連事象（8.9%）および胃腸関連事象（8.3%）であった。これらの大部分の事象は軽度または中等度であった。なお，膣感染関連事象および頭蓋内新生物関連事象は認められなかった（M2.7.4.2.1.4.4 項）。

＜日本人集団＞

日本人集団で認められた特に注目すべき有害事象は，不整脈関連事象（3 例），感染症関連の重篤な事象，過敏症関連事象，肝毒性関連事象および甲状腺機能障害関連事象（各 1 例）であった。これらの内訳はそれぞれ心房粗動（2 例），肺炎，喘息・湿疹，洞結節機能不全，肝機能異常および甲状腺機能低下症（各 1 例）であり，このうち重度の事象は心房粗動および肝機能異常（各 1 例）であった（M2.7.4.2.1.4.4 項）。

5.2. 相対的バイオアベイラビリティ試験（B3461056 試験）

本試験は，健康被験者を対象として，タファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個とタファミジス遊離酸 61 mg カプセルの相対的バイオアベイラビリティを評価する非盲検，無作為化，クロスオーバー，第 1 相反復投与試験であった。

計 30 例が投与に割り付けられ，全例が投与を受けた。タファミジス遊離酸 61 mg カプセルの投与後では 10 例に 20 件，タファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個の投与後では 12 例に 27 件の有害事象が報告された。治験薬と関連がある有害事象は，タファミジス遊離酸 61 mg カプセルの投与後では 9 例に 16 件，タファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個の投与後では 9 例に 18 件が報告された。いずれも軽度または中等度であった（M2.7.6.2 項）。

5.3. 食事の影響試験（B3461054 試験）

本試験は，健康被験者を対象として，絶食下および食後におけるタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個に対するタファミジス遊離酸 61 mg カプセルの相対的バイオアベイラビリティを検証し，タファミジス遊離酸 61 mg カプセルに対する食事の影響を評価する第 1 相，非盲検，無作為化，4 期 4 投与順，単回経口投与，クロスオーバー試験であった。

合計 18 例の被験者が治験薬の投与に割り付けられ，全例が投与を受けた。因果関係を問わない有害事象は，タファミジス遊離酸 61 mg カプセルを絶食下および食後投与でそれぞれ 6 例に 14 件および 7 例に 13 件，タファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個を絶食下および食後投与ではそれぞれ 7 例に 16 件および 9 例に 13 件認められた。治験薬と関連がある有害事象は，タファミジス遊離酸 61 mg カプセルを絶食下投与した群で 9 件，その他の 3 種類の投与条件ではいずれも 8 件報告された。いずれも軽度または中等度であった（M2.7.6.1 項）。

5.4. 特別な患者集団および状況下における安全性

5.4.1. 内因性要因（該当なし）

内因性要因の検討は行わなかった。

5.4.2. 外因性要因

M2.7.4.5.2 項参照。

5.4.3. 薬物相互作用

M2.7.4.5.3 項参照。

5.4.4. 妊婦および授乳時の使用

M2.7.4.5.4 項参照.

5.4.5. 離脱症状および反跳現象

M2.7.4.5.7 項参照。

5.4.6. 過量投与

M2.7.4.5.5 項参照。

5.4.7. 薬物乱用

M2.7.4.5.6 項参照。

5.4.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

M2.7.4.5.8 項参照。

5.5. 市販後データ

タファミジスメグルミンまたはタファミジス遊離酸は，現在，ATTR-PN の末梢神経障害の進行抑制および ATTR-CM（野生型および変異型）を効能・効果として，全世界 40 ヵ国以上で承認を取得している。なお，日本では，タファミジスメグルミンは ATTR-PN の末梢神経障害の進行抑制の効能・効果に対して 2013 年 9 月 20 日に，ATTR-CM（野生型および変異型）の効能・効果に対して 2019 年 3 月 26 日に承認を取得している。

市販後，規制当局（米国食品医薬品庁および欧州医薬品庁等）に提出したタファミジスに関する有害事象報告を含む定期集積報告より，タファミジス遊離酸のベネフィット・リスクプロファイルに影響を及ぼす新たな安全性リスクは特定されていない（M2.7.4.6 項）。

5.6. 安全性の結論

ATTR-CM 患者を対象としたタファミジス遊離酸 61 mg の経口投与で臨床的に意味のある安全性上の懸念はなく，良好な忍容性が認められ，既承認のタファミジスメグルミンと比しタファミジス遊離酸 61 mg で特有の安全性シグナルは認められなかった。

- B3461045 試験でタファミジス遊離酸 61 mg の投与を受け，1 つ以上の安全性評価項目の評価を受けた被験者 587 例（安全性解析対象の全集団）での因果関係を問わない主な有害事象は便秘，転倒，浮動性めまい，咳嗽および呼吸困難であった。また，治験薬と関連がある主な有害事象は，下痢，疲労および浮動性めまいであり，これらの大部分は軽度または中等度であった。

    - 全集団の部分集団（既投与群 75 例，未投与群 512 例）では，因果関係を問わない有害事象，重度の有害事象，有害事象による試験中止および治験薬の減量は，未投与群と比べて既投与群で多く認められた。この違いは，ベースライン時の NYHA 心機能分類が I 度の被験者の割合が既投与群と比べて未投与群で高かったことが影響しているものと考えられた。

    - 日本人集団（29 例）での因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は，全集団と比べて大きく異なる傾向は認められなかった。また，全集団のうち日本人集団のみで認められた有害事象で 2 例以上に認められた事象はなかった。

- B3461045 試験の安全性解析対象集団で報告された因果関係を問わない主な重篤な有害事象は，急性心不全，心不全およびうっ血性心不全であり，試験対象集団および治験対象疾患でよく認められる事象であった。また，治験薬と関連がある重篤な有害事象の発現割合は 0.2%未満であった。

- 感染症関連事象，胃腸関連事象，過敏症関連事象，肝毒性関連事象，甲状腺機能障害関連事象および頭蓋内新生物関連事象などを含む特に注目すべき有害事象を評価した。これらの事象とタファミジス遊離酸 61 mg との関連を示唆する結果は認められなかった。

- B3461028 試験のタファミジスメグルミン併合群では認められなかったが，B3461045 試験のタファミジス遊離酸 61 mg の安全性解析対象集団で認められた主な有害事象は皮膚裂傷，振戦，口腔ヘルペス，肉離れ，そう痒性皮疹および大動脈狭窄であったが，いずれも治験薬との関連なしと判断された。また，タファミジスメグルミン併合群と比べてタファミジス遊離酸 61 mg で発現割合が 2 倍以上高かった有害事象は，家族性アミロイドーシスであったが，いずれも治験薬との関連なしと判断された。

- 第 1 相試験（B3461056 試験および B3461054 試験）でのタファミジス遊離酸 61 mg の投与で，安全性上の懸念は認められなかった。

- タファミジス遊離酸 61 mg とタファミジスメグルミン 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たことから，タファミジス遊離酸はタファミジスメグルミンと同様の安全性プロファイルを有すると考える。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1. 治療の背景

6.1.1. 疾患または症状

ATTR-CMは致死的な疾患で，心室壁にミスフォールディングしたトランスサイレチンアミロイド線維が沈着し，心臓のポンプ機能を進行性に障害していく。ATTR-CMの症状は野生型，変異

型に関わらず，息切れ，労作性呼吸困難，起立性低血圧，失神などの典型的心不全（拘束型心疾患）および脚ブロック，房室ブロック，洞房ブロック，心房細動などの律動異常が認められる。ATTR-CMと診断された患者の生存期間（中央値）はVal122Ile変異型で41ヵ月，野生型で46ヵ月であり[37]，患者の多くは，突然死，うっ血性心不全，心筋梗塞などにより死に至る[12,13]と報告されている。また別の報告では，未治療の場合ATTR-CM患者の平均生存期間は，変異型で平均2～3年以内［生存期間（中央値）：25.6ヵ月］，野生型で最長5年［生存期間（中央値）：43.0ヵ月］[11]とされている。ATTR-CMは，患者およびその介護者の両者に大きな負担を課す疾患である[38]。
詳細は 1.1 項に示した。

6.1.2. 現行の治療

2020年9月現在，本邦ではタファミジスメグルミンがATTR-CMに対する唯一の治療薬である。ATTR-CMに対するその他の治療法としては，心不全の症状を改善する利尿薬や不整脈のためのペースメーカー留置などの対症療法がある。また，海外では同所性肝臓移植および心臓移植がATTR-CM患者に実施されている。一方，本邦の心アミロイドーシス診療ガイドラインでは，遺伝性ATTR-CMに対する肝臓移植について，移植後に野生型TTRが沈着しアミロイドーシスが進行する場合が多いため，遺伝性ATTR-CMに対する肝臓移植の適応は非常に限定的としている[33]。また，2016年版心臓移植に関する提言[36]（合同研究班参加学会）では，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。
詳細は 1.2 項に示した。

6.2. ベネフィット

M2.7.1 項に示したとおり，タファミジス遊離酸 61 mg とタファミジスメグルミン 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たことから，タファミジス遊離酸はタファミジスメグルミンと同様のベネフィットを有すると考える。

B3461045 試験におけるタファミジス遊離酸 61 mg の投与期間は短い［平均 149.32 日（1.00-279.0 日）］ため，有効性評価には限界があるものの，タファミジス遊離酸 61 mg を投与した被験者における心血管事象に関連する入院が報告された被験者の割合は 17%と低く，ベースラインの KCCQ-OS スコアおよび NYHA 心機能分類は評価可能な 6 ヵ月時点まで維持されており，得られた有効性の結果は総合的にタファミジスメグルミンの ATTR-CM 患者を対象とした B3461028 試験の結果を支持していた（M2.7.3 項）。

また，B3461045 試験に組み入れられた日本人被験者でも，上記の有効性評価項目において，全集団の結果と異なる傾向は認められなかった。

6.3. リスク

M2.7.1 項に示したとおり，タファミジス遊離酸 61 mg とタファミジスメグルミン 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たことから，タファミジス遊離酸はタファミジスメグルミンと同様のリスクを有すると考える。

B3461045 試験においてタファミジス遊離酸 61 mg の忍容性は良好であり，タファミジスメグルミンに比しタファミジス遊離酸に特有の安全性シグナルは認められなかった。B3461028 試験のタファミジスメグルミン併合群[a]では認められなかったが，B3461045 試験のタファミジス遊離酸 61 mg の安全性解析対象集団で認められた主な有害事象（全集団で 3 例以上）はいずれも軽度または中等度で，治験薬との因果関係はなしと判断された。タファミジスメグルミン併合群と比べてタファミジス遊離酸 61 mg で発現割合が 2 倍以上高かった有害事象は，家族性アミロイドーシスであったが，治験薬との因果関係はなしと判断された（M2.7.4 項）。

また，タファミジス遊離酸 61 mg を服薬した日本人被験者（安全性解析対象集団）の有害事象の発現頻度は，全集団と比べて大きく異なる傾向は認められなかった（M2.7.4 項）。

以上より，タファミジス遊離酸 61 mg は ATTR-CM 患者に対し，同一の生理活性成分を有するタファミジスメグルミンと同様の安全性および忍容性が示されたことから，両製剤の安全性プロファイルは大きく異ならないと考える。したがって，タファミジス遊離酸の医薬品リスク管理計画（RMP）は，タファミジスメグルミンと同一文書として作成することを計画している。

本邦におけるビンダケルカプセル 20 mg の RMP（令和 3 年 3 月）には，重要な特定されたリスクはないが，重要な潜在的リスクとして肝毒性，過敏症反応，生殖発生毒性および感染症を，重要な不足情報として高度肝機能障害患者における安全性および変異型の患者への投与（ATTR-CM）を挙げている。これらのリスクおよび不足情報は，タファミジスメグルミンの ATTR-PN および ATTR-CM の申請時に提出した臨床および非臨床データに基づき設定されたものである。今般, 新たに得られたタファミジス遊離酸の ATTR-CM 患者を対象とした臨床試験データおよび海外での市販後の安全性監視活動で収集したデータならびにタファミジスメグルミンの ATTR-PN 患者および ATTR-CM 患者に対する市販後の安全監視活動で収集したデータに基づき，RMP におけるタファミジス遊離酸のリスクおよび不足情報を以下のように検討した。また，タファミジス遊離酸上市後は，タファミジスメグルミンおよびタファミジス遊離酸が併存することによる製品の取り違えおよび誤投与の懸念があるため, RMP の重要な潜在的リスクとしてビンダケル（タファミジスメグルミン）とビンマック（タファミジス遊離酸）の製品選択過誤を追加することとした。

肝毒性

M2.7.4 項に示したとおり，B3461045 試験でタファミジス遊離酸 61 mg を投与した被験者（安全性解析対象集団）のうち肝毒性関連事象を発現したのは 12 例（2.0%），そのうち日本人は 1 例であった。治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された事象は重篤な肝機能異常であり，日本人 1 例に認められた。詳細は M2.7.6 項参照。

タファミジス遊離酸 61 mg の投与期間は短いため単純比較はできないが, B3461028 試験のタファミジスメグルミン 80 mg の肝毒性の発現率［12.10/100 人年（95% CI: 8.56, 16.61）］と大きな違いは認められず，新たな安全性シグナルも認められなかった（M1.13 項 その他の資料）。また，

[a] タファミジスメグルミン 80 mg 群と 20 mg 群を併合した群

ATTR-PN および ATTR-CM の市販後の安全性監視活動においても，肝毒性の発現頻度または重症度の変化や，新たな安全性シグナルは特定されなかった（M5.3.6 項 第 11 回安全性定期報告）。しかしながら，肝毒性は，マウスに対するタファミジスメグルミンの反復投与により肝細胞の壊死および肥大が認められており，ATTR-PN および ATTR-CM の再審査等による評価が終了していないこと，当該リスクの重要性は，タファミジス遊離酸でもタファミジスメグルミンと同じと考えられることから，肝毒性をタファミジスの RMP の重要な潜在的リスクとした。

過敏症反応

M2.7.4 項に示したとおり，B3461045 試験でタファミジス遊離酸 61 mg を投与した被験者（安全性解析対象集団）のうち過敏症関連事象を発現したのは 52 例（8.9%），そのうち日本人は 1 例であった。治験薬と関連がありと判断されたのは 3 例（非日本人）で，いずれも非重篤であった［Japan-New Drug Application Table 16.2.7.4.3］。タファミジス遊離酸 61 mg の投与期間は短いため単純比較はできないが，B3461028 試験のタファミジスメグルミン 80 mg の過敏症関連事象の発現率［20.76/100 人年（95% CI: 15.88, 26.66）］と大きな違いは認められず，新たな安全性シグナルも認められなかった（M1.13 項 その他の資料）。また，ATTR-PN および ATTR-CM の市販後の安全性監視活動においても，過敏症反応の発現頻度または重症度の変化や，新たな安全性シグナルは特定されなかった（M5.3.6 項 第 11 回安全性定期報告）。しかしながら，ATTR-PN の臨床試験で重篤な過敏症反応（蕁麻疹 1 例，過敏症反応 1 例）が発現しており，ATTR-PN および ATTR-CM の再審査等による評価が終了していないこと，当該リスクの重要性は，タファミジス遊離酸でもタファミジスメグルミンと同じと考えられることから，過敏症反応をタファミジスの RMP の重要な潜在的リスクとした。

生殖発生毒性

B3461045 試験では妊婦および授乳婦を除外したため，妊婦にタファミジス遊離酸が投与されたデータはない。また，ATTR-PN および ATTR-CM の市販後の安全性監視活動において，新たな安全性シグナルは特定されなかった（M5.3.6 項 第 11 回安全性定期報告）。しかしながら，妊娠ウサギを用いたタファミジスメグルミンの生殖発生毒性試験において胎児の眼球／眼窩および骨格系に発生毒性が認められており（M2.7.4 項），ATTR-PN および ATTR-CM の再審査等による評価が終了していないこと，当該リスクの重要性は，タファミジス遊離酸でもタファミジスメグルミンと同じと考えられることから，生殖発生毒性をタファミジスの RMP の重要な潜在的リスクとした。なお，生殖能を有する患者および妊娠中または授乳中の患者については，タファミジスメグルミンの添付文書[a]の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項で注意喚起を行っており，タファミジス遊離酸の添付文書でも注意喚起を行う予定である（M1.8.1 項）。

感染症

M2.7.4 項に示したとおり，B3461045 試験でタファミジス遊離酸 61 mg を投与した被験者（安全性解析対象集団）のうち重篤な感染症関連事象を発現したのは 22 例（3.7%，うち日本人は 1 例）

[a] 添付文書では「生殖能を有する者」，「妊婦」，「授乳婦」と表記

で，すべて治験薬との因果関係なしと判断された。尿路感染関連事象は非日本人の 15 例（2.6%）に発現しており，膣感染関連事象の発現はなかった。タファミジス遊離酸 61 mg の投与期間は短いため単純比較はできないが，B3461028 試験のタファミジスメグルミン 80 mg の重篤な感染症関連事象および尿路感染関連事象, 膣感染関連事象の発現率［それぞれ 9.61/100 人年（95% CI: 6.57, 13.57），6.61/100 人年（95% CI: 4.14, 10.01），発現なし］と大きな違いは認められず，新たな安全性のシグナルも認められなかった（M1.13 項 その他の資料）。また, ATTR-PN および ATTR-CM の市販後の安全性監視活動においても，感染症の発現頻度または重症度の変化や，新たな安全性のシグナルは特定されなかった（M5.3.6 項 第 11 回安全性定期報告）。しかしながら，ATTR-PN の臨床試験で尿路感染, 膣感染等の発現頻度が高くなる傾向が認められたこと, 重篤な感染症（尿路感染 2 例，細菌性肺炎 3 例）が発現したこと，ならびに ATTR-PN および ATTR-CM の再審査等による評価が終了していないこと，当該リスクの重要性は，タファミジス遊離酸でもタファミジスメグルミンと同じと考えられることから，感染症をタファミジスの RMP の重要な潜在的リスクとした。

ビンダケル（タファミジスメグルミン）とビンマック（タファミジス遊離酸）の製品選択過誤

タファミジス遊離酸上市後においても，タファミジスメグルミンは ATTR-PN の通常用量および ATTR-CM の減量用量の投与のために必要な製剤であり，医療現場に両剤が併存することが想定される。両剤の併存による取り違えが懸念されるため，タファミジスメグルミンとタファミジス遊離酸の製品選択過誤をタファミジスの RMP の重要な潜在的リスクとした。なお，タファミジスメグルミンとタファミジス遊離酸の製品選択過誤については，タファミジスメグルミンおよびタファミジス遊離酸の添付文書の「用法及び用量に関連する注意」の項で注意喚起を行う予定である（M1.8.1 項）。

高度肝機能障害患者

高度肝機能障害患者に対しタファミジスメグルミンおよびタファミジス遊離酸の PK，有効性および安全性についての検討は行っておらず，現時点でタファミジス遊離酸投与時に曝露量が増大する可能性を否定できないため, RMP で重要な不足情報とした。ATTR-CM の臨床試験（B3461028 試験および B3461045 試験）において高度肝機能障害患者は除外されていたこと，また ATTR-PN の特定使用成績調査における高度肝機能障害患者の集積は 1 例のみ（2020 年 5 月 15 日現在）であり，本症例において副作用は認められていないが，高度肝機能障害患者に対する検討を十分に行っていないことから（M5.3.6 項 第 11 回安全性定期報告），高度肝機能障害を「重要な不足情報」に設定した。なお，高度肝機能障害患者については，タファミジスメグルミンの添付文書[a]の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項で注意喚起を行っており，タファミジス遊離酸の添付文書でも注意喚起を行う予定である（M1.8.1 項）。

変異型の患者への投与（ATTR-CM）

[a] 添付文書では「重度の肝機能障害患者」と表記

日本人の遺伝子変異型 ATTR-CM 患者にタファミジス遊離酸およびタファミジスメグルミンを投与したデータはなく，また，臨床試験において遺伝子型ごとの情報も十分に得られていないため，変異型の患者への投与を「重要な不足情報」に設定した。

6.4. ベネフィット・リスク評価

現在，ATTR-CM 患者はサイズの大きなタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個を服用しており，高齢の ATTR-CM 患者にとって大きな負担となっている。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であるタファミジス遊離酸 61 mg は，ATTR-CM 患者に対する死亡および心血管事象に関連する入院のリスクを軽減し，健康状態や健康関連生活の質の低下を抑制するタファミジスメグルミンと同様のベネフィット・リスクバランスを保ちながら，患者の負担を軽減することのできる薬剤として有益な治療選択肢になると考える。

6.5. 補遺

該当なし。

7. 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 of and therapeutic strategies to ameliorate the transthyretin amyloidoses. Curr Pharm Des 2008;14(30):3219-30.

5 Jacobson DR, Pastore RD, Yaghoubian R, et al. Variant-sequence transthyretin (isoleucine 122) in late-onset cardiac amyloidosis in black Americans. N Engl J Med 1997;336:466-73.

6 Saraiva MJ. Transthyretin mutations in health and disease. Hum Mutat 1995;5(3):191-6.

7 Rosenblum H, Castano A, Alvarez J, et al. TTR (Transthyretin) Stabilizers Are Associated With Improved Survival in Patients With TTR Cardiac Amyloidosis. Circ Heart Fail 2018;11:e004769.

8 Amyloidosis Research Consortium. The Voice of the Patient Report. Amyloidosis. In: Patient-focused drug development initiative. Newton, MA: Amyloidosis Reasearch Consortium (ARC);2016:43 pages.

9 Buxbaum J, Jacobson D, Tagoe C, et al. Transthyretin V122I in African Americans with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 2006;47(8):1724-5

10 Quarta CC, Buxbaum JN, Shah AM, et al. The amyloidogenic V122I transthyretin variant in elderly black Americans. N Engl J Med 2015;372(1):21-9.

11 Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, et al. Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). Am Heart J 2012;164:222-228.e1.

12 Kyle RA, Spittell PC, Gertz MA, et al. The premortem recognition of systemic senile amyloidosis with cardiac involvement. Am J Med 1996;101:395-400.

13 Smith TJ, Kyle RA, Lie JT. Clinical significance of histopathologic patterns of cardiac amyloidosis. Mayo Clin Proc 1984;59:547-55.

14 Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. Circulation 2016;133(24):2404-12.

15 Castano A, Haq M, Narotsky DL, et al. Multicenter study of planar technetium 99m pyrophosphate cardiac imaging: predicting survival for patients with ATTR cardiac amyloidosis. JAMA Cardiol 2016;1(8):880-9.

16 González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J 2015;36(38):2585-94.

17 Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. Eur Heart J 2017;38(38):2879-87.

18 Damy T, Costes B, Hagège AA, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. Eur Heart J 2016;37(23):1826-34.

19. アミロイドーシスの全国疫学調査 一次調査 依頼書・参考資料. アミロイドーシスに関する調査研究班, 難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班. 2015 年 1 月.

20. アミロイドーシスの全国疫学調査 二次調査 依頼書・参考資料. アミロイドーシスに関する調査研究班, 難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班. 2015 年 9 月.

21. 三隅 洋平, 植田 光晴, 関島 良樹他. 全国疫学調査を基にした遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシスの実態解明. 第 5 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 京都, 2017 年 8 月.

22. 関島 良樹, 矢崎 正英, 植田 光晴他. アミロイドーシス全国疫学調査における本邦の野生型 ATTR アミロイドーシス診療の実態. 第 5 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 京都, 2017 年 8 月.

23 Winbum I, Ishii T, Sumikawa T, et al. Estimating the Prevalence of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in a Large In-Hospital Database in Japan. Cardiol Ther 2019;8(2):297-316.

24 Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. Nat Rev Cardiol 2010;7(7):398–408.

25 Connors LH, Prokaeva T, Lim A, et.al. Cardiac amyloidosis in African Americans: comparison of clinical and laboratory features of transthyretin V122I amyloidosis and immunoglobulin light chain amyloidosis. Am Heart J 2009;158(4):607-14.

26 Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis from clinicians. Orphanet J Rare Dis 2013;8:31.

27 Picken MM. Modern approaches to the treatment of amyloidosis: the critical importance of early detection in surgical pathology. Adv Anat Pathol 2013;20(6):424–39.

28 Falk RH. Cardiac Amyloidosis: a treatable disease, often overlooked. Circulation 2011;124(9):1079-85.

29 Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, et al. (99m)Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. Circ Cardiovasc Imaging 2013;6(2):195-201.

30 Haq M, Pawar S, Berk JL, et al. Can ^{99m}Tc-Pyrophosphate Aid in Early Detection of Cardiac Involvement in Asymptomatic Variant TTR Amyloidosis? JACC Cardiovasc Imaging 2017;10(6):713-4.

31 Glaudemans AW, van Rheenen RW, van den Berg MP, et al. Bone scintigraphy with (99m)technetium-hydroxymethylene diphosphonate allows early diagnosis of cardiac involvement in patients with transthyretin-derived systemic amyloidosis. Amyloid 2014;21(1):35-44.

32 Galat A, Rosso J, Guellich A, et al. Usefulness of (99m)Tc-HMDP scintigraphy for the etiologic diagnosis and prognosis of cardiac amyloidosis. Amyloid 2015;22(4):210-20.

33 日本循環器学会 2020 年版心アミロイドーシス診療ガイドライン

34 Lewis WD, Skinner M, Simms RW, et al. Orthotopic liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. Clin Transplant 1994;8(2 Pt 1):107-10.

35 Holmgren G, Ericzon BG, Groth CG, et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. Lancet 1993;341:1113-6.

36 合同研究班参加学会 2016 年版心臓移植に関する提言

37 Connors LH, Doros G, Sam F, et al. Clinical features and survival in senile systemic amyloidosis: Comparison to familial transthyretin cardiomyopathy. Amyloid 2011;18 Suppl 1:157-9.

38 Stewart M, Shaffer S, Murphy B, et al. Characterizing the High Disease Burden of Transthyretin Amyloidosis for Patients and Caregivers. Neurol Ther 2018 Aug 2. doi: 10.1007/s40120-018-0106-z.