

2021年10月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

87219

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

TTR型アミロイドーシス治療薬

薬価基準未収載

ビンマツク[®]カプセル61mg

Vynmac[®] capsules 61mg タファミジスカプセル

劇薬 処方箋医薬品^注 注)注意—医師等の処方箋により使用すること

剤形	軟カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1カプセル中 タファミジス61mg
一般名	和名：タファミジス（JAN） 洋名：Tafamidis（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年9月27日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 https://pfizerpro.jp/cs/sv/druginfo

本 IF は 2021 年 9 月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10
V. 治療に関する項目	11
1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	12
4. 用法及び用量に関連する注意	14
5. 臨床成績	15
VI. 薬効薬理に関する項目	31
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	31
2. 薬理作用	31
VII. 薬物動態に関する項目	36
1. 血中濃度の推移	36
2. 薬物速度論的パラメータ	39
3. 母集団（ポピュレーション）解析	40
4. 吸収	40
5. 分布	40

6. 代謝	41
7. 排泄	43
8. トランスポーターに関する情報	44
9. 透析等による除去率	44
10. 特定の背景を有する患者	44
11. その他	45
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	46
1. 警告内容とその理由	46
2. 禁忌内容とその理由	46
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	46
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	46
5. 重要な基本的注意とその理由	46
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	46
7. 相互作用	49
8. 副作用	49
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	58
10. 過量投与	58
11. 適用上の注意	58
12. その他の注意	58
IX. 非臨床試験に関する項目	59
1. 薬理試験	59
2. 毒性試験	60
X. 管理的事項に関する項目	64
1. 規制区分	64
2. 有効期間	64
3. 包装状態での貯法	64
4. 取扱い上の注意	64
5. 患者向け資材	64
6. 同一成分・同効薬	64
7. 国際誕生年月日	64
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	65
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	65
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	65
11. 再審査期間	65
12. 投薬期間制限に関する情報	65
13. 各種コード	65
14. 保険給付上の注意	65
XI. 文献	66
1. 引用文献	66
2. その他の参考文献	67
XII. 参考資料	68
1. 主な外国での発売状況	68
2. 海外における臨床支援情報	70
XIII. 備考	73
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	73
2. その他の関連資料	73

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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な機能が障害されることで生じる疾患である^{1)~4)}。トランスサイレチンアミロイドーシスには、主に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) と主に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 (TTR-FAP) 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又は併発して現れ、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⁵⁾。

2021 年 8 月現在、ATTR-CM に対する治療薬として、本邦では 2019 年 3 月にビンダケルが製造販売承認を取得している。しかし、現在販売されているビンダケル (20mg カプセル) の ATTR-CM に対する通常用法及び用量は 1 回 80mg の 1 日 1 回の経口投与であり、患者はビンダケルを 1 回に 4 カプセル服用することになる。ビンダケルは、長径約 21mm、短径約 8mm のカプセルであり、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ある。そのため、1 製剤でビンダケル 80mg 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 61mg 含有する高用量製剤 (ビンマックカプセル 61mg) を開発し、2020 年 11 月に製造販売承認申請を行い、2021 年 9 月に承認された。

2. 製品の治療学的特性

(1) ビンマック 61mg 1 カプセルはビンダケル 20mg 4 カプセルと生物学的同等性の基準の範囲内であることが示された。

(「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(2) ビンマックは TTR 4 量体を安定化させ、アミロイドの形成を抑制する。(in vitro)

(「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」及び「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

(3) ビンマックは食事のタイミングにかかわらず 1 日 1 回 1 カプセル服用の経口薬である。

(「VII-1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照)

(4) ビンマックの副作用として、 γ -GTP 増加、咳嗽、下痢、悪心 (いずれも 1%以上) など、肝機能検査値上昇、四肢痛、貧血 (いずれも 0.5~1%未満) など、回転性めまい、鼓膜障害、耳そう痒症 (0.5%未満) など、眼痛、高眼圧症、上強膜炎 (頻度不明) などが報告されている。

(「VIII-8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

ビンマックは、有効成分 1 日量を 1 製剤 (1 カプセル) で服用可能にするために開発されたタファミジスメグルミンの活性本体であるタファミジス遊離酸 61mg の高用量製剤である。タファミジス遊離酸 61mg は、1 カプセルでタファミジスメグルミン 80mg (20mg を 4 カプセル) と生物学的同等性の判定の基準内であることが示された製剤である。

(「I-1. 開発の経緯」、「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I-6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	医療従事者向け資材：「ビンダケルとビンマックの取り換え防止リーフレット（ビンマックとビンダケルの取り換えを防ぐために）」(案)（「X III-2. その他の関連資料」の項参照） 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」(案)、「ビンマックからビンダケルへ変わる患者さんへ」(案)（「X III-2. その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要（案）

1. 1. 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 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 	<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）
1. 2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常 of 医薬品安全性監視活動 副作用、文献・学会情報および外国措置報告等の収集・検討・分析に基づく安全対策の検討（および実行）
追加の医薬品安全性監視活動 ・特定使用成績調査（全例調査）※
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常 of リスク最小化活動 添付文書による情報提供
追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資材「ビンダケルとビンマックの取り違い防止リーフレット」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

※ 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。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ビンマックカプセル 61mg

(2) 洋名

Vynmac capsules 61mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

タファミジス (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

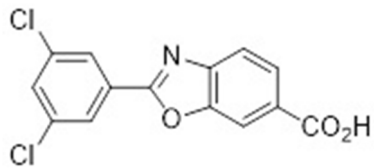
Tafamidis (JAN)

tafamidis (INN)

(3) ステム (stem)

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₄H₇Cl₂NO₃

分子量 : 308.12

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

研究所コード番号：PF-06291826-00

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡紅色の粉末である。

(2) 溶解性

エタノール (99.5) 及びメタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

相対湿度 90%における吸湿量は 0.2%未満であり、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 288°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa=3.68 (カルボン酸)

(6) 分配係数

Log D : 2.02 (pH7.02、1-オクタノール/水)

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	二重ポリエチレン袋 +ポリエチレンドラム	36 ヶ月	規格内
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	規格内
苛酷試験 (光)	白色蛍光灯及び 近紫外蛍光ランプ	シャーレ	総照度：120 万 lx·hr、 総近紫外放射エネルギー： 200W·hr/m ²	規格内

測定項目：性状 (外観)、類縁物質、水分、含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

赤外吸収スペクトル測定法

定量法：

液体クロマトグラフィー


IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

軟カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	外形 (mm)	識別コード	色調等
ビンマックカプセル 61mg	 長径：約 21mm 短径：約 8mm	VYN 61	カプセル：赤褐色の軟カプセル 内容物：白色～淡紅色の懸濁液

(3) 識別コード

VYN 61

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ビンマックカプセル 61mg
有効成分	1 カプセル中 タファミジス 61mg
添加剤	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 (カプセル本体) ゼラチン、濃グリセリン、D-ソルビトール・ソルビタン液、三二酸化鉄、中鎖脂肪酸トリグリセリド

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤中に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程に由来する不純物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	PTP 包装	36 ヶ月	規格内
中間的試験	30°C/75%RH		36 ヶ月	規格内
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	規格内
光安定性試験	白色蛍光灯ランプ及び近紫外蛍光ランプ	無包装 ^{a)}	総照度：120 万 lux·hr、 総近紫外放射エネルギー： 200W·hr/m ²	規格内
苛酷試験 (熱サイクル)	-20°C及び40°C	PTP 包装	2 サイクル ^{b)}	規格内

測定項目：性状、純度試験（分解生成物）、水分、溶出性、ジブチルヒドロキシトルエン、含量、微生物限度^{c)}

a) 対照：遮光した試料

b) 1 サイクル目は-20°Cで4日間保存後、40°Cで4日間保存する。2 サイクル目は-20°Cで3日間保存後、40°Cで3日間保存する。

c) 長期保存試験、中間的試験で実施

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性







方法：日局一般試験法の溶出試験（パドル法）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

ビンマックの投与の際には、ビンマックの添付文書「7. 用法及び用量に関連する注意」を参照し、薬剤切り替えの際は、販売名、用法及び用量（カプセル数）等を必ず確認すること。また、薬剤切り替えの際は、両剤を飲み間違えたり重複して服用することがないように用法及び用量を守ること、残薬は服用せず医師・薬剤師に相談することを患者に十分説明すること。

ビンマックとビンダケルの取り違えを防ぐために

販売名	ビンマックカプセル 61mg	ビンダケルカプセル 20mg
一般名	タファミジス	タファミジスメグルミン
外箱		
PTP シートの裏面	 <p>ビンマック 61mg と 1日1回1カプセルの記載</p>	 <p>ビンダケル 20 の記載</p>
カプセルの色	 赤褐色	 黄色
識別コード	VYN 61	VYN 20
カプセルの大きさ	長径：約 21mm 短径：約 8mm	
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）	<ul style="list-style-type: none"> ○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	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。	<p>〈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。</p> <p>〈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。忍容性がない場合は減量できる。</p>

ビンマックカプセル 61mg 添付文書 2021 年 9 月作成（第 1 版）

ビンダケルカプセル 20mg 添付文書 2021 年 7 月改訂（第 2 版）

「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照

(2) 包装

14 カプセル [14 カプセル (PTP) ×1]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

該当資料なし

11. 別途提供される資材類

「X-5. 患者向け資材」の項参照

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 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）

<解説>

本剤は、トランスサイレチンの天然構造である4量体に特異的に結合し、その4量体構造を安定化する薬剤である。

本邦においては、タファミジス遊離酸を生理活性成分とするタファミジスメグルミンを20mg含有するビンダケルカプセル20mg（一般名：タファミジスメグルミン）が、「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」の効能又は効果で2013年9月に製造販売承認され、また、「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）」（以下、ATTR-CM）の効能又は効果で2019年3月に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）⁶⁾により、本剤はタファミジスメグルミン20mg4カプセル（80mg）と生物学的同等性の判定の基準内であることが示され、ATTR-CM患者を対象とした国際共同第Ⅲ相長期投与試験（B3461045試験）⁷⁾において、本剤の有効性及び安全性がタファミジスメグルミン80mgと大きく異なることが示された。したがって、本剤の効能又は効果は、タファミジスメグルミンのATTR-CMの効能又は効果と同一とすることが妥当と考えた。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤の適用にあたっては、最新のガイドラインを参照し、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。
- 5.2 肝移植後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。
- 5.3 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。また、「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験の選択基準等を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2参照]
- 5.4 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、本剤投与の可否を判断すること。[17.1.1、17.1.2参照]
- 5.5 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。[17.1.2参照]

<解説>

本剤の効能又は効果を踏まえ、ビンダケルカプセル20mgの添付文書に基づき設定した。

- 5.1 本剤の適用にあたっては、トランスサイレチンアミロイドーシスの診断が確定されているATTR-CM患者に対して投与するよう注意喚起した。最新のガイドライン（国内外のガイドライン及びガイドラインに準じるStatement等の指針を含む）を参照し、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。

- 5.2 肝移植後の患者における臨床試験での使用経験がないため設定した。
- 5.3 ビンダケルカプセル 20mg の国際共同第Ⅲ相試験 (B3461028 試験)⁸⁾ において、NYHA 心機能分類Ⅰ度～Ⅲ度で、少なくとも1回の心不全による入院歴がある患者又は入院歴がなくとも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を対象としたことから、本剤でも同様に設定した。
- 5.4 ビンダケルカプセル 20mg において、NYHA 心機能分類Ⅲ度の患者は本剤を使用する対象患者となるが、B3461028 試験⁸⁾ の結果を踏まえ、NYHA 心機能分類Ⅲ度の患者に対する注意喚起を明記したことから、本剤でも同様に設定した。
- 5.5 NYHA 心機能分類Ⅳ度の患者について、ビンダケルカプセル 20mg の添付文書では「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。」とされているが、本剤では B3461045 試験⁷⁾ において投与経験があることを踏まえ「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。」と変更した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

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。

<解説>

ビンダケルカプセル 20mg (タファミジスメグルミン) の ATTR-CM の効能又は効果に対する用法及び用量は、「通常、成人にはタファミジスメグルミンとして1回 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。」である。本剤 (タファミジス遊離酸 61mg) の用法及び用量は、タファミジスメグルミンの用法及び用量を基に以下の根拠から設定した。

- ATTR-CM 患者を対象とするタファミジスメグルミンの主要な有効性評価試験 (B3461028 試験)⁸⁾ の2つの主要評価項目 (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) を階層的に扱った主解析において、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 80mg と 20mg を併合した群) がプラセボ群と比較して統計的に有意な低下を示し ($p=0.0006$)、また、タファミジスメグルミンの安全性及び忍容性が確認された。用量別の解析においても、タファミジスメグルミン 80mg 群及び 20mg 群のプラセボ群に対する優れた治療効果が認められた。なお、タファミジスメグルミン 80mg 群と 20mg 群の安全性プロファイルにおいて臨床的に意味のある差は認められず、80mg 群のみに発現が予測されるあるいは認められた有害事象はなかった。また、ATTR-CM 患者集団において特定された副作用はなかった。
- 投与量による違いを評価した B3461028 試験⁸⁾ の事後解析では、心臓バイオマーカーの用量群別データを探索的に評価し、タファミジスメグルミン 20mg 群に比べて 80mg 群で優れた結果を得た。また、B3461045 試験⁷⁾ (B3461028 試験⁸⁾ の継続試験、2018年2月15日データカットオフ) における死因を問わない死亡のリスクがタファミジスメグルミン 20mg 群と比べて 80mg 群で 10.2% 低下したことから、ビンダケルカプセルの ATTR-CM に対する用法及び用量を「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。」と設定した。

- 相対的バイオアベイラビリティ試験 (B3461056 試験⁶⁾) において、健康成人に本剤 1 カプセルとタファミジスメグルミン 20mg 4 カプセルを反復投与したときの AUC_{tau} 及び C_{max} の幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の判定の基準内 (80%~125%) であり、本剤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 20mg 4 カプセル投与時に相当することが示された。
- B3461045 試験⁷⁾ において、本剤を投与した被験者の 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、NYHA 心機能分類のベースラインからの変化は、B3461028 試験⁸⁾ のタファミジスメグルミン併合群の結果と比べて大きな違いはみられず、1 年あたりの心血管事象に関連する入院頻度についてはタファミジスメグルミン 80mg 群の結果と比べても大きな違いはなかった。
- B3461045 試験⁷⁾ における本剤の忍容性は良好であり、B3461028 試験⁸⁾ のタファミジスメグルミン併合群では認められず本剤で認められた主な有害事象 (全集団で 3 例以上) はいずれも軽度又は中等度で、治験薬との因果関係なしと判断された。また、主な治験薬と関連がある有害事象 (全集団で 5 例以上) は、大部分が軽度又は中等度であった。有害事象により減量した被験者は全集団で 1%未満であり、日本人集団で減量例はいなかった。
- B3461045 試験⁷⁾ で本剤を投与した日本人集団は 29 例と限られているものの、B3461045 試験⁷⁾ の本剤を投与した被験者集団 (全集団) から得られた安全性及び有効性の結果から異なる傾向は認められなかった。

上記のとおり B3461056 試験⁶⁾ で本剤はタファミジスメグルミン 80mg と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、本剤は ATTR-CM 患者に対してタファミジスメグルミン 80mg と同様の有効性及び安全性プロファイルを示すと考えられる。

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及び用量と同様、忍容性がない場合は減量できるが、本剤で減量することはできないことから、減量の場合にはタファミジスメグルミンカプセル 20mg を用いる旨を用法及び用量に関連する注意に記載した。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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 20mg 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 20mg を含有する製剤の添付文書を参照すること。[16.1.1 参照]

7.2 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 20mg 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^{注1)} 61mg）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 20mg を含有する製剤 4 カプセル（タファミジスメグルミン 80mg）投与時に相当する。[16.1.1 参照]

7.3 タファミジスメグルミン 20mg 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 80mg を投与している患者又はタファミジスメグルミン 80mg 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。

注1) 本剤の一般名はタファミジスであるが、タファミジスメグルミンと区別するため、本剤をタファミジス遊離酸と記載した。

<解説>

7.1 ビンダケルカプセル（タファミジスメグルミン）を ATTR-CM 患者に投与する用法及び用量と同様、忍容性がない場合は減量できるが、本剤で減量することはできないことから、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カプセル 20mg を用いる旨を設定した。

7.2 医療現場に本剤とビンダケルカプセルが併存することにより、取り違えが起り得ると考えることから、本剤とタファミジスメグルミン製剤の取り違えや誤投与を防止するため注意喚起を設定した。

7.3 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 80mg 投与時に相当すること、また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 80mg を投与している又はタファミジスメグルミン 80mg 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ため、注意喚起を設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

試験の種類 試験番号 (実施国)	目的	試験デザイン	対象 投与例数	用法及び用量 投与期間
第 I 相 B3461054 試験 (ベルギー)	食事の影響	非盲検、無作為化、4 期 4 投与順、クロスオーバ ー単回経口投与試験	健康被験者 16 例	タファミジス遊離酸 61mg を 1 カプセル タファミジスメグルミン 20mg を 4 カプセル 1 日 1 回単回投与
第 I 相 B3461056 試験 (ベルギー)	相対的バイオ アベイラビリ ティ	非盲検、無作為化、2 期 2 投与順、クロスオーバー 反復経口投与試験	健康被験者 30 例	タファミジス遊離酸 61mg を 1 カプセル タファミジスメグルミン 20mg を 4 カプセル 1 日 1 回 7 日間投与
第 III 相 B3461045 試験 (B3461028 試験 ^{a)} の継続試験) (日本、ベルギー 等 13 カ国 ^{b)、c)})	長期投与の安 全性	多施設共同、無作為化、 長期継続試験 ^{d)} 治験実施計画書改訂 ^{e)} 前： 二重盲検 治験実施計画書改訂 ^{e)} 後： 非盲検、B3461028 試験に参 加していない ATTR-CM 患者 も組み入れ可とした	ATTR-CM 患者 587 例 (日本人 29 例)	治験実施計画書改訂 ^{e)} 前： タファミジスメグルミン 20mg 又は 80mg (20mg×4) 1 日 1 回 経口投与、60 ヶ月 ^{d)} 治験実施計画書改訂 ^{e)} 後 タファミジス遊離酸 61mg 又は タファミジスメグルミン 80mg (20mg×4) 1 日 1 回経口投与、 60 ヶ月 ^{d)}

ATTR-CM：トランスサイレチン型心アミロイドーシス

a) 野生型又は変異型 TTR を有する ATTR-CM 患者を対象とした 30 ヶ月間の国際共同、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、無作為化、並行群間比較試験。プラセボ、タファミジスメグルミン 20mg、タファミジスメグルミン 80mg の 3 群に 2 : 1 : 2 の比で割り付けた [プラセボ群：177 例 (日本人 5 例)、タファミジスメグルミン 20mg 群：88 例 (日本人 2 例)、タファミジスメグルミン 80mg 群：176 例 (日本人 10 例)]。主解析：Finkelstein-Schoenfeld 法により死因を問わない死亡割合及び試験期間中の心血管事象に関連する入院頻度 (心血管事象に関連する入院回数) を階層的に評価

「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照

b) 日本、ベルギー、ブラジル、カナダ、チェコ共和国、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、スペイン、スウェーデン、英国、米国

c) データカットオフ日 (2019 年 5 月 22 日) 時点

d) 2021 年 8 月継続中：投与期間は最長 60 ヶ月又はタファミジスメグルミンが ATTR-CM の処方薬として入手可能になるまで (日本人の全症例は処方薬に切り替え又は終了)

e) 第 3 版改訂：2018 年 7 月 20 日

参考資料

試験の種類 試験番号 (実施国)	目的	試験デザイン	対象 投与例数	用法及び用量 投与期間
第 I 相 B3461052 試験 (ベルギー)	バイオアベイ ラビリティ	非盲検、無作為化、 5 期まで可能とし たクロスオーバー 単回投与試験	健康被験者 18 例	Part A (第 1 期～第 3 期) タファミジス遊離酸 48.8mg を 1 カプセル タファミジスメグルミン 20mg を 4 カプセル 1 日 1 回単回投与 Part B (第 4 期～第 5 期) タファミジス遊離酸 48.8mg を 1 カプセル タファミジス遊離酸 61mg を 1 カプセル 1 日 1 回単回投与
第 I 相 B3461053 試験 (米国)	バイオアベイ ラビリティ	非盲検、3 期無作為 化、単回投与試験	健康被験者 12 例	タファミジス遊離酸 48.8mg を 1 カプセル タファミジス遊離酸 61mg を 1 カプセル タファミジスメグルミン 20mg を 4 カプセル 1 日 1 回単回投与
第 I 相 B3461075 試験 (ベルギー)	薬物相互作用	非盲検、2 期、2 投 与法、固定投与順 序試験	健康被験者 12 例	第 1 期 ロスバスタチン 10mg 1 日 1 回単回投与 第 2 期 (9 日間) タファミジス遊離酸 61mg を 1 カプセル 1 日 2 回投与 (1 及び 2 日目) 1 日 1 回単回投与 (3～9 日目) ロスバスタチン 10mg 1 日 1 回単回投与 (7 日目)

注) タファミジス遊離酸のトランスサイレチン型心アミロイドーシスに対する承認された用法及び用量は「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。」である。

臨床試験に用いられた有効性評価尺度

KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire)	カンザスシティ心筋症質問票。KCCQ は 23 項目からなる、心不全患者の健康状態及び健康関連 QOL を評価する質問票である。23 項目から日常活動能力、症状の頻度及び重症度、これらの症状の影響、健康関連 QOL を評価する。各項目のスコアは 2 つの要約スコア [Clinical Summary (CS) スコア及び Overall Summary (OS) スコア]、8 つのドメイン (身体的制限、症状の安定性、症状の頻度、症状による負担、全般的症状、自己効力感、社会的制限、QOL) にまとめられている。ドメインスコアは 0～100 の範囲に変換され、スコアが高いほど健康状態が良好であることを示す。また、被験者自身が質問票に回答する必要がある。
NYHA 心機能分類	I 度：心疾患はあるが身体活動に制約はない。日常的な身体活動では著しい疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じない。 II 度：心疾患があり、軽度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。日常的な身体活動で疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じる。 III 度：心疾患があり、高度な身体活動の制限がある。安静時には無症状。日常的な身体活動以下の労作で疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じる。 IV 度：心疾患のためいかなる身体活動も制限される。心不全症状や狭心痛が安静時にも存在する。わずかな労作でこれらの症状は増悪する。

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験（外国人、B3461054 試験）⁹⁾

外国人健康男性被験者 16 例を対象とし、タファミジス遊離酸 61mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときの忍容性は良好であった。

タファミジス遊離酸と関連がある有害事象（副作用）は、空腹時投与で 6 例、食後投与で 5 例に認められた。最も多く認められた副作用は頭痛で、空腹時投与で 4 例、食後投与で 2 例であった。タファミジス遊離酸と関連がある重篤な副作用、死亡、有害事象による投与中止は認められなかった。

食事による薬物動態の影響については、「VII-1. (4) 1) 食事の影響」の項参照。

2) 反復投与試験（外国人、B3461056 試験）⁶⁾

外国人健康被験者 30 例を対象とし、タファミジス遊離酸 61mg 1 カプセル又はタファミジスメグルミン 20mg×4 カプセルを 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、タファミジス遊離酸又はタファミジスメグルミンと関連がある有害事象（副作用）はそれぞれ 9 例（30.0%）に認められ、最も多く認められた副作用はいずれも頭痛（各 5 例）であった。タファミジス遊離酸又はタファミジスメグルミンと関連のある重篤な有害事象は認められず、死亡、有害事象による投与中止、減量はみられなかった。

<参考>

タファミジス遊離酸として情報が限られているため、以下にタファミジスメグルミンの結果を記載した。

① タファミジスメグルミンの単回投与試験（外国人、B3461040 試験）¹⁰⁾

外国人健康男性被験者 9 例を対象とし、タファミジスメグルミン液剤[※]240、350、480mg あるいはプラセボを単回漸増投与したときの忍容性は良好であった。

タファミジスメグルミンと関連がある有害事象（副作用）は、350mg 投与後 2 例 3 件（麦粒腫 1 例、失神寸前の状態及び光線過敏性反応 1 例 2 件）及び 480mg 投与後 1 例（麦粒腫）に認められた。失神寸前の状態が認められた 1 例は投与を中止した。死亡、重篤な有害事象はみられなかった。

② QTc 間隔への影響を検討する試験（外国人、B3461031 試験）¹¹⁾

外国人健康被験者 42 例を対象とし、タファミジスメグルミン液剤[※]400mg を単回投与したとき、QTc 間隔（心拍数で補正した QT 間隔）への影響は認められなかった。バイタルサインや心電図パラメータにおいて臨床的に意味のある結果及び臨床検査値の異常は報告されなかった。

※国内未承認

注) タファミジスメグルミンの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及びトランスサイレチン型心アミロイドーシスに対する承認された用法及び用量はそれぞれ 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与及び 1 回 80mg を 1 日 1 回経口投与である。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

臨床成績（有効性検証試験）については、タファミジスメグルミンの結果を記載した。

タファミジスメグルミンの国際共同第Ⅲ相試験（外国人データ含む、B3461028 試験）⁸⁾

トランスサイレチン型心アミロイドーシス（ATTR-CM）患者を対象にタファミジスメグルミン 20mg 又は 80mg を1日1回経口投与したときの有効性、安全性及び忍容性をプラセボとの比較により検討した。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較 実施国：米国、カナダ、ブラジル、イギリス、イタリア、日本等 13 カ国			
対象	TTR遺伝子野生型 ^{a)} 又は変異型 ^{b)} のATTR-CM患者441例 [（野生型：335例、変異型：106例）、うち日本人患者17例（すべて野生型）]			
	ITT集団 ^{c)}	タファミジスメグルミン併合群 N=264		プラセボ群 N=177
		20mg群 N=88	80mg群 N=176	
	野生型	67例 (日本人2例含む)	134例 (日本人10例含む)	134例 (日本人5例含む)
変異型	21例	42例	43例	
	<p>a) TTR遺伝子変異を有さない 組織生検によるアミロイド沈着が認められる 免疫組織染色、質量分析法等によりアミロイド前駆タンパク質がTTRであると 同定される 心エコーによる拡張末期の心室中隔厚が12mm超</p> <p>b) 心筋症症状及び心筋症と関連するTTR遺伝子変異を有する 組織生検によるアミロイド沈着が認められる 心エコーによる拡張末期の心室中隔厚が12mm超</p> <p>c) 治験薬の投与を1回以上受け、ベースライン後の有効性の評価（ベースライン 後の入院、来院又は死亡日）を1回以上受けた被験者</p>			
主な選択基準	<p>1) 組織生検によりアミロイド沈着及びTTR前駆蛋白質が確認された18歳以上、90歳以下のATTR-CM（野生型又は変異型）患者</p> <p>2) 心不全の既往歴がある患者（心不全の症状が適切に管理されており、ベースライン前2週間以内に心血管事象による入院がなく、臨床的に安定している患者）</p> <p>3) 血中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（NT-proBNP）濃度が600pg/mL以上である患者（従来のpg/mL単位からSI単位へ換算するには8.45で除すること）及び6分間歩行試験（6MWT）の歩行距離が100mを超える患者</p> <p>4) NYHA心機能分類Ⅰ～Ⅲ度で、少なくとも1回の心不全による入院歴がある患者又は入院歴がなくとも利尿薬による治療歴のある循環血流量増加もしくは心内圧亢進の所見を伴う心不全を有する患者 等</p>			
主な除外基準	<p>1) スクリーニング時又はベースライン時の来院において、NYHA分類Ⅳ度の症状を有する患者</p> <p>2) 血液透析を要する腎不全を有する及び/又は推算糸球体ろ過率（eGFR）が25mL/min/1.73m²未満である患者</p> <p>3) 治験実施計画書で許容されていない非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）をベースライン来院前30日以内に使用している患者</p> <p>4) mBMI が 600 未満である患者 等</p>			

注) タファミジスメグルミンのトランスサイレチン型心アミロイドーシスに対する承認された用法及び用量は「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。」である。

試験方法	被験者を1:2:2の割合でタファミジスメグルミン20mg群 (88例)、80mg群 (176例)、プラセボ群 (177例) に無作為に割り付け、1日1回経口投与した。 投与期間: 30ヵ月												
評価項目	<p>有効性</p> <p>主要評価項目:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・死因を問わない死亡 ・試験期間を通した心血管事象に関連する入院頻度 (被験者の入院回数) <p>主解析は上記の2つの項目を階層的に評価するFinkelstein-Schoenfeld (F-S) 法を用いた。</p> <p>重要な副次評価項目:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・30ヵ月時の6MWTにおける歩行距離のベースラインからの変化量 ・30ヵ月時のKCCQ-OSスコアにおけるベースラインからの変化量 <p>その他の副次評価項目:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・心血管事象に関連する死亡割合 ・心血管事象に関連する入院頻度 ・死因を問わない死亡 ・1ヵ月時のTTR安定化率 <p>安全性</p> <p>有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図 等</p>												
<p>結果</p> <p>1) 有効性</p>	<p>(全集団)</p> <p>主要評価項目 (ITT)</p> <p>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を組み合わせた評価項目において、タファミジスメグルミン併合群 (20mg群及び80mg群を併合した群) はプラセボ群と比べて統計的に有意な差が認められた (p=0.0006、F-S法)。</p> <p style="text-align: center;">トランスサイレチン型心アミロイドーシスにおけるタファミジスメグルミンの有効性 (30ヵ月時)</p> <table border="1" data-bbox="523 1227 1410 1460"> <thead> <tr> <th></th> <th>タファミジスメグルミン併合群 N=264</th> <th>プラセボ群 N=177</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30ヵ月時点の生存症例数 (%)^{a, b)}</td> <td>186 (70.5)</td> <td>101 (57.1)</td> </tr> <tr> <td>1年あたりの心血管事象に関連して入院した回数 (平均値)^{a, b, c)}</td> <td>0.297</td> <td>0.455</td> </tr> <tr> <td>p値^{d)}</td> <td colspan="2">0.0006</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 主要評価項目の構成要素の投与30ヵ月後の要約統計量 b) 心臓移植又は人工心臓の埋め込みは、死亡と扱った c) 30ヵ月時点の生存例における平均値 d) F-Sによるp値</p> <p>F-S法は、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を階層的に比較する方法。各層 (NYHA心機能分類及びTTR遺伝子型に基づく4つの層) 内において各被験者を他のすべての被験者と対比較する。移植 (例、心臓移植又は心肝移植) 又は人工心臓の埋め込みのために試験を中止した被験者は、主解析で死亡と同様に扱った。主解析では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うち少なくとも一方、あるいは両方において、タファミジスメグルミン群とプラセボ群間に差があるかを検討した。</p>		タファミジスメグルミン併合群 N=264	プラセボ群 N=177	30ヵ月時点の生存症例数 (%) ^{a, b)}	186 (70.5)	101 (57.1)	1年あたりの心血管事象に関連して入院した回数 (平均値) ^{a, b, c)}	0.297	0.455	p値 ^{d)}	0.0006	
	タファミジスメグルミン併合群 N=264	プラセボ群 N=177											
30ヵ月時点の生存症例数 (%) ^{a, b)}	186 (70.5)	101 (57.1)											
1年あたりの心血管事象に関連して入院した回数 (平均値) ^{a, b, c)}	0.297	0.455											
p値 ^{d)}	0.0006												

注) タファミジスメグルミンのトランスサイレチン型心アミロイドーシスに対する承認された用法及び用量は「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。」である。

結果 1) 有効性 (続き)	重要な副次評価項目 (ITT)																								
	30ヵ月時の6MWTにおける歩行距離のベースラインからの変化量																								
	30ヵ月時のベースラインからの変化量の最小二乗平均 (標準誤差: SE) は、タファミジスメグルミン併合群で-54.87 (5.068)m、プラセボ群で-130.55 (9.798)mであった。タファミジスメグルミン併合群とプラセボ群のベースラインからの変化量の最小二乗平均の差 (SE) は、75.68 (9.236) m ($p < 0.0001$, MMRM)であった。30ヵ月時の6MWTにおける歩行距離のベースラインからの変化量において、タファミジスメグルミン併合群でプラセボ群と比べて6ヵ月時から統計的に有意な差が認められ ($p = 0.0067$, MMRM)、30ヵ月時まで維持した。																								
	30ヵ月時の6MWTにおける歩行距離のベースラインからの変化量 (ITT)																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>タファミジスメグルミン併合群 N=264</th> <th>プラセボ群 N=177</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価例数</td> <td>155</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td>平均^{a)} (SD)</td> <td>-30.46 (87.886)</td> <td>-89.67 (105.159)</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>-23.00</td> <td>-79.50</td> </tr> <tr> <td>最小二乗平均 (SE)</td> <td>-54.87 (5.068)</td> <td>-130.55 (9.798)</td> </tr> <tr> <td>最小二乗平均の差^{b)} (SE)</td> <td>75.68 (9.236)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>差の95%CI</td> <td>(57.56, 93.80)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>p値^{c)}</td> <td><0.0001</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		タファミジスメグルミン併合群 N=264	プラセボ群 N=177	評価例数	155	70	平均 ^{a)} (SD)	-30.46 (87.886)	-89.67 (105.159)	中央値	-23.00	-79.50	最小二乗平均 (SE)	-54.87 (5.068)	-130.55 (9.798)	最小二乗平均の差 ^{b)} (SE)	75.68 (9.236)		差の95%CI	(57.56, 93.80)		p値 ^{c)}	<0.0001	
		タファミジスメグルミン併合群 N=264	プラセボ群 N=177																						
	評価例数	155	70																						
	平均 ^{a)} (SD)	-30.46 (87.886)	-89.67 (105.159)																						
	中央値	-23.00	-79.50																						
	最小二乗平均 (SE)	-54.87 (5.068)	-130.55 (9.798)																						
最小二乗平均の差 ^{b)} (SE)	75.68 (9.236)																								
差の95%CI	(57.56, 93.80)																								
p値 ^{c)}	<0.0001																								
SD: 標準偏差、SE: 標準誤差、CI: 信頼区間																									
a) 算術平均値																									
b) タファミジスメグルミン併合群-プラセボ群																									
c) MMRM (mixed model repeated measures)																									
30ヵ月時のKCCQ-OSスコアにおけるベースラインからの変化量																									
30ヵ月時のベースラインからの変化量の最小二乗平均 (SE) は、タファミジスメグルミン併合群で-7.16 (1.415)、プラセボ群で-20.81 (1.971)であった。タファミジスメグルミン併合群とプラセボ群の30ヵ月時のベースラインからの変化量の最小二乗平均の差 (SE) は、13.65 (2.130)であった ($p < 0.0001$, MMRM)。30ヵ月時のKCCQ-OSスコアのベースラインからの変化量において、タファミジスメグルミンの治療効果は併合群でプラセボ群と比べて、6ヵ月時から統計的に有意な差が認められ ($p = 0.0113$, MMRM)、30ヵ月時まで維持した。																									
30ヵ月時のKCCQ-OSスコアのベースラインからの変化量 (ITT)																									
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>タファミジスメグルミン併合群 N=264</th> <th>プラセボ群 N=177</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価例数</td> <td>170</td> <td>84</td> </tr> <tr> <td>平均^{a)} (SD)</td> <td>-3.855 (19.3075)</td> <td>-14.637 (21.4078)</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>-2.604</td> <td>-13.281</td> </tr> <tr> <td>最小二乗平均 (SE)</td> <td>-7.16 (1.415)</td> <td>-20.81 (1.971)</td> </tr> <tr> <td>最小二乗平均の差^{b)} (SE)</td> <td>13.65 (2.130)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>差の95%CI</td> <td>(9.48, 17.83)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>p値^{c)}</td> <td><0.0001</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		タファミジスメグルミン併合群 N=264	プラセボ群 N=177	評価例数	170	84	平均 ^{a)} (SD)	-3.855 (19.3075)	-14.637 (21.4078)	中央値	-2.604	-13.281	最小二乗平均 (SE)	-7.16 (1.415)	-20.81 (1.971)	最小二乗平均の差 ^{b)} (SE)	13.65 (2.130)		差の95%CI	(9.48, 17.83)		p値 ^{c)}	<0.0001		
	タファミジスメグルミン併合群 N=264	プラセボ群 N=177																							
評価例数	170	84																							
平均 ^{a)} (SD)	-3.855 (19.3075)	-14.637 (21.4078)																							
中央値	-2.604	-13.281																							
最小二乗平均 (SE)	-7.16 (1.415)	-20.81 (1.971)																							
最小二乗平均の差 ^{b)} (SE)	13.65 (2.130)																								
差の95%CI	(9.48, 17.83)																								
p値 ^{c)}	<0.0001																								
SD: 標準偏差、SE: 標準誤差、CI: 信頼区間																									
a) 算術平均値																									
b) タファミジスメグルミン併合群-プラセボ群																									
c) MMRM (mixed model repeated measures)																									

注) タファミジスメグルミンのトランスサイレチン型心アミロイドーシスに対する承認された用法及び用量は「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。」である。

<p>結果 1) 有効性 (続き)</p>	<p>探索的解析</p> <p>タファミジスメグルミンの用量別の探索的解析では、30ヵ月時点の生存割合はタファミジスメグルミン80mg群69.3% (122/176例)、タファミジスメグルミン20mg群72.7% (64/88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、タファミジスメグルミン80mg群で0.339回/年、タファミジスメグルミン20mg群で0.218回/年であった。</p> <p>ベースラインのNYHA心機能分類別の探索的解析の結果、30ヵ月時点の生存割合はNYHA心機能分類Ⅰ・Ⅱ度の集団でタファミジスメグルミン併合群81.2% (151/186例)、プラセボ群67.5% (77/114例)、NYHA心機能分類Ⅲ度の集団でタファミジスメグルミン併合群44.9% (35/78例)、プラセボ群38.1% (24/63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、NYHA心機能分類Ⅰ・Ⅱ度の集団でタファミジスメグルミン併合群0.246回/年、プラセボ群0.457回/年、NYHA心機能分類Ⅲ度の集団でタファミジスメグルミン併合群0.516回/年、プラセボ群0.447回/年であった。</p> <p>(日本人)</p> <p>日本人ITT集団17例(タファミジスメグルミン20mg群2例、80mg群10例、プラセボ群5例)における30ヵ月時の生存例は、タファミジスメグルミン併合群9例(タファミジスメグルミン20mg群2例、80mg群7例)、プラセボ群5例であり、30ヵ月時の生存例における心血管事象に関連する入院頻度(1年あたり)の平均値は、タファミジスメグルミン併合群で0.222回、プラセボ群で1.520回であった。30ヵ月時の6MWTにおける歩行距離のベースラインからの平均変化量(SD)は、タファミジスメグルミン併合群で-25.88(46.872)m、プラセボ群で-82.00(144.250)mであり、30ヵ月時のKCCQ-OSスコアにおけるベースラインからの変化量(SD)は、タファミジスメグルミン併合群で-9.834(24.2854)、プラセボ群で-25.035(24.3169)であった。</p> <p>主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果から、試験全体集団と異なる傾向は認められなかった。</p>
-------------------------------	---

注) タファミジスメグルミンのトランスサイレチン型心アミロイドーシスに対する承認された用法及び用量は「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。」である。

<p>結果</p> <p>2) 安全性</p>	<p>(全集団)</p> <p>(1) 有害事象</p> <p>安全性解析対象症例441例（タファミジスメグルミン20mg群88例、80mg群176例、プラセボ群177例）のうち、治験薬との因果関係を問わない有害事象が認められた被験者の割合は、タファミジスメグルミン20mg群で87例（98.9%）、タファミジスメグルミン80mg群で173例（98.3%）及びプラセボ群で175例（98.9%）であった。</p> <p>治験薬と関連がある有害事象（副作用）は、タファミジスメグルミン20mg群で34例（38.6%）、80mg群で79例（44.9%）及びプラセボ群で90例（50.8%）に認められた。</p> <p>主な副作用（5%超）は、下痢[タファミジスメグルミン20mg群2例（2.3%）、80mg群14例（8.0%）、プラセボ群18例（10.2%）、以下同順]、悪心[1例（1.1%）、10例（5.7%）、10例（5.6%）]及び尿路感染[5例（5.7%）、4例（2.3%）、8例（4.5%）]であり、いずれかの群に複数例で認められた重度の治験薬と関連がある有害事象は無く、タファミジスメグルミン80mg群の1例に治験薬と関連がある重度の尿路感染が認められた。主な治験薬と関連がある有害事象の重症度は、軽度又は中等度であった。</p> <p>(2) 死亡、重篤な有害事象</p> <p>治験薬と関連がある死亡は認められなかった。</p> <p>タファミジスメグルミン群における治験薬と関連がある重篤な有害事象は、タファミジスメグルミン20mg群で2例[胃炎（転帰：回復）、急性腎障害（転帰：回復したが後遺症あり）]、タファミジスメグルミン80mg群で3例[膵炎（転帰：回復）、尿路感染（転帰：回復）、肝機能検査値上昇（転帰：回復）]であった。</p> <p>(3) バイタルサイン、臨床検査値、心電図等</p> <p>臨床検査値、バイタルサイン、身体的検査において、投与群間に臨床的に注目すべき差は認められず、心電図の平均値についても注目すべき変化は認められなかった。</p> <p>(日本人)</p> <p>日本人安全性解析対象症例17例（タファミジスメグルミン20mg群2例、80mg群10例、プラセボ群5例）のうち、治験薬との因果関係を問わない有害事象が認められた被験者は、タファミジスメグルミン20mg群で2例、タファミジスメグルミン80mg群で8例、及びプラセボ群で5例であった。</p> <p>治験薬と関連がある有害事象（副作用）は、タファミジスメグルミン80mg群で膀胱炎、血尿及び腎機能障害が各1例に認められた。治験薬と関連がある死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。</p>
-------------------------	---

注) タファミジスメグルミンのトランスサイレチン型心アミロイドーシスに対する承認された用法及び用量は「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。」である。

2) 安全性試験

タファミジスメグルミン及びタファミジス遊離酸の国際共同第Ⅲ相試験（外国人データ含む、B3461045 試験）⁷⁾

トランスサイレチン型心アミロイドーシス（ATTR-CM）患者を対象にタファミジスメグルミン 20mg 又は 80mg 及びタファミジス遊離酸 61mg を 1 日 1 回経口投与したときの安全性及び有効性を評価する（中間報告^{注1)}）。

試験デザイン	多施設共同、非盲検試験 ^{注2)}				
対象	タファミジス遊離酸 61mg の投与を受け、少なくとも 1 回以上安全性評価を受けた野生型又は変異型の ATTR-CM 患者 [安全性解析対象集団：全集団 587 例（野生型 508 例、変異型 79 例）、うち日本人集団 29 例（すべて野生型）含む]				
		タファミジスメグルミン 既投与群 ^{a)} (N=75)		タファミジスメグルミン 未投与群 ^{b)} (N=512)	
		野生型	変異型	野生型	変異型
	全集団 (N=587)	70 例	5 例	438 例	74 例
	日本人集団 (N=29)	8 例	—	21 例	—
	<p>a) 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 61mg の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 試験及び B3461026 試験に組み入れられ、タファミジスメグルミン 20mg を 1 日 1 回投与した被験者（2 例）</p> <p>b) 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 61mg の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</p>				
主な選択基準	国際共同第Ⅲ相試験（B3461028 試験） ⁸⁾ で 30 ヶ月間の治療を完了した患者又は以下の記録を有する患者で、NYHA 心機能分類 I 度～IV 度の所見が認められる患者 <ul style="list-style-type: none"> ・トランスサイレチン型アミロイドーシスの遺伝子検査の記録 ・トランスサイレチン型心アミロイドーシスの診断及び基準に使用した記録 ・原発性（軽鎖）アミロイドーシスが評価され除外された記録 				

注) タファミジスメグルミンのトランスサイレチン型心アミロイドーシスに対する承認された用法及び用量は「通常、成人にはタファミジスメグルミンとして 1 回 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。」である。

<p>主な除外基準</p>	<p>1) ジフルニサル[※]、TTR 安定剤、tauroursodeoxycholate[※]、ドキシサイクリン、ジギタリス製剤、カルシウムチャンネル拮抗薬、又はタファミジスメグルミン以外の治験薬・研究的治療（単独で使用した場合、試験の一部として使用した場合のいずれも）を、組み入れ前 30 日の期間に長期的に使用した患者</p> <p>2) 治験実施計画書で許容されていない非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）を使用している患者</p> <p>3) 肝臓及び／又は心臓移植、又は人工心臓の埋め込みを実施後の患者</p> <p>4) 妊婦（又は治験期間中に妊娠を予定している女性）、授乳婦、パートナーが現在妊娠中である男性（コホート A のみ）</p> <p>5) カルシウムチャンネル拮抗薬による治療を必要とする患者</p> <p>6) 尿閉のためにカテーテルを用いた自己導尿を必要とする患者 等</p> <p style="text-align: right;">※国内未承認</p>
<p>試験方法</p>	<p>本試験は、B3461028 試験の継続投与試験であり、タファミジスメグルミン 20mg 及び 80mg の安全性データを継続して収集するとともに、B3461028 試験で盲検下 30 ヶ月の治験薬投与を完了した被験者に最長 60 ヶ月又はタファミジスメグルミンが ATTR-CM の処方薬として入手可能になるまで、組み入れられた被験者にタファミジスメグルミンを提供するために計画された二重盲検試験であった。治験実施計画書改訂（第 3 版、2018 年 7 月 20 日）により、治験デザインを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 20mg 群又は 80mg 群）の治験薬をタファミジス遊離酸 61mg（入手可能な場合）に切り替えることとした（コホート A）。更に、B3461028 試験に参加していない ATTR-CM 患者も組み入れ可能とし、これらの被験者にもタファミジス遊離酸 61mg（入手不可能の場合はタファミジスメグルミン 80mg）を投与することとした（コホート B）。</p> <div data-bbox="539 1232 1404 1579" style="text-align: center;"> <p style="text-align: center;">スクリーニング ベースライン 30ヵ月</p> <p style="text-align: right;">最長60ヵ月またはタファミジスメグルミンがATTR-CM処方薬として入手可能になるまで</p> </div> <p>a) タファミジスメグルミン 20mg 群はタファミジスメグルミン 20mg×1 カプセル+プラセボ 3 カプセル、タファミジスメグルミン 80mg 群はタファミジスメグルミン 20mg×4 カプセルを投与した。</p> <p>b) 忍容性に関わる有害事象が発現した場合に、タファミジスメグルミン 20mg に減量することができる。タファミジス遊離酸 61mg を入手できない地域ではタファミジスメグルミン 80mg に割り付けられる。</p> <p>c) B3461028 試験で 30 ヶ月プラセボの投与を受け、B3461045 試験でタファミジスメグルミン 80mg 群に割り付けられた被験者のみ</p>

注) タファミジスメグルミンのトランスサイレチン型心アミロイドーシスに対する承認された用法及び用量は「通常、成人にはタファミジスメグルミンとして 1 回 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。」である。

評価項目	<p>主要評価項目（安全性評価）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・試験治療下で発現した有害事象の発現割合 ・死亡 ・重篤な有害事象 ・有害事象による試験中止 ・有害事象による試験薬投与の一次中止又は減量 ・特に注目すべき有害事象 <p>その他の評価項目（有効性評価）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・心血管事象に関連する入院頻度 ・各評価時点における 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
解析方法	<ul style="list-style-type: none"> ・心血管事象による入院頻度*は、記述統計量及び TTR 遺伝子型（変異型及び野生型）及びベースラインの NYHA 心機能分類（I 度/II 度及びIII 度/IV 度）を因子とし、治療期間で調整したポアソン回帰モデルに基づいて解析した。 *MedDRA の基本用語が器官別大分類 心臓障害に分類される、又は胸部不快感、胸痛、死亡、脳血管発作、塞栓性脳卒中及び疾患進行である場合、心血管事象による入院と判定した。 ・KCCQ-OS スコアの評価は、3 ヶ月、6 ヶ月、以降 6 ヶ月ごと（許容範囲：±2 週間）に実施した。各評価時点におけるベースラインからの変化量は記述統計量を用いて要約した。 ・各評価時点における NYHA 心機能分類のベースラインからの変化は、ベースライン時に対する各評価時点のスコアについてクロス表を用いて要約した。
結果 1) 安全性	<p>（全集団） 有害事象及び死因を問わない死亡割合^{注3)}</p> <p>主要評価項目の有害事象（臨床検査値異常を含む）の発現割合は、全集団で 68.8%（404/587 例）であり、副作用（臨床検査値異常を含む）の発現割合は、9.0%（53/587 例）であった。主な副作用（全集団で 5 例以上）は下痢 10 例（1.7%）、疲労 6 例（1.0%）及び浮動性めまい 5 例（0.9%）であった。これらの副作用は、浮動性めまいの 1 例を除きいずれも未投与群で認められ、大部分が軽度又は中等度であった。</p> <p>試験薬と関連のある重篤な有害事象は、9 例（1.5%）に認められた。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、失神及び丘疹性皮疹（各 1 例）であり、心停止を除きいずれも未投与群で認められた。</p> <p>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、既投与群で 7 例（9.3%）、未投与群で 21 例（4.1%）であった。主な死因は、基礎疾患（17/28 例）であった（既投与群 5/7 例、未投与群 12/21 例）。試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未投与群の 5 例（0.9%）であり、試験中止に至った事象の内訳は、下痢、斑状皮疹、鼓膜障害、全身性そう痒症及び肝機能異常（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。</p>

注) タファミジスメグルミンのトランスサイレチン型心アミロイドーシスに対する承認された用法及び用量は「通常、成人にはタファミジスメグルミンとして 1 回 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。」である。

<p>結果 1) 安全性 (続き)</p>	<p>治験薬と関連がある有害事象により治験薬投与を一時中止した被験者は未投与群の 7 例 (1.2%) であり、投与の一時中止に至った主な有害事象 (2 例以上) は疲労及び下痢 (各 2 例) であった。このうち重度の事象は疲労 (1 例) であった。</p> <p>有害事象によりタファミジス遊離酸 61mg をタファミジスメグルミン 20mg に減量した被験者は 5 例 (0.9%) で、内訳は既投与群で 1 例 (1.3%)、未投与群で 4 例 (0.8%) であった。治験薬の減量に至った主な有害事象 (全集団で 2 例以上) は、浮動性めまい (2 例) であり、いずれも治験薬と関連ありと判断された。これらの事象の重症度は重度及び中等度 (各 1 例) であった。</p> <p>特に注目すべき主な有害事象 (全集団の 8%以上) は、胃腸関連事象 8.3% (49/587 例)、過敏症関連事象 8.9% (52/587 例)、起立性低血圧関連事象 12.8% (75/587 例) 及び不整脈関連事象 9.2% (54/587 例) であり、これらの大部分の事象は軽度又は中等度であった。主な内訳は、下痢 29 例 (4.9%)、呼吸困難 31 例 (5.3%)、浮動性めまい及び転倒各 36 例 (6.1%) 及び心房細動 29 例 (4.9%) であった。</p> <p>タファミジスメグルミン併合群 (B3461028 試験⁸⁾) では認められずタファミジス遊離酸 61mg で認められた主な有害事象 (全集団で 3 例以上) は、皮膚裂傷 9 例 (1.5%)、振戦 5 例 (0.9%)、口腔ヘルペス、肉離れ、そう痒性皮疹及び大動脈狭窄各 3 例 (0.5%) であった。いずれも軽度又は中等度で、治験薬との因果関係なしと判断された。</p> <p>(日本人集団) 有害事象及び死因を問わない死亡割合^{注3)}</p> <p>日本人集団における有害事象の発現割合は 58.6% (17/29 例) であった。副作用の発現割合は 10.3% (3/29 例) で、その内訳は肝機能異常、洞結節機能不全及び肺炎 (いずれも未投与群の各 1 例) であり、それぞれ重度、中等度及び軽度であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現割合は、6.9% (2/29 例) で、洞結節機能不全及び肝機能異常 (いずれも未投与群の各 1 例) であった。</p> <p>最終投与 28 日後までに日本人集団で確認された死亡例は 29 例中 1 例 (3.4%) で、死因は基礎疾患であった。</p> <p>全集団と比較して、タファミジス遊離酸 61mg の投与期間が短いものの、死亡割合においても大きな違いは認められなかった。</p> <p>日本人集団で有害事象により試験中止に至った被験者は、未投与群の 1 例 (3.4%) 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。</p> <p>日本人集団で有害事象により治験薬投与を一時中止又は減量した被験者はいなかった。</p> <p>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、肝毒性関連事象及び甲状腺機能障害関連事象 (各 1 例) であった。この内訳は心房粗動 (2 例)、肺炎、喘息・湿疹、洞結節機能不全、肝機能異常及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及び肝機能異常 (各 1 例) であった。</p>
-------------------------------	--

注) タファミジスメグルミンのトランスサイレチン型心アミロイドーシスに対する承認された用法及び用量は「通常、成人にはタファミジスメグルミンとして 1 回 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。」である。

結果 1) 安全性 (続き)	副作用の発現状況			
	器官別大分類 基本語	既投与群 (N=75)	未投与群 (N=512)	全集団 (N=587)
	全体	5 (6.7)	48 (9.4)	53 (9.0)
	心臓障害	1 (1.3)	2 (0.4)	3 (0.5)
	心停止	1 (1.3)	0	1 (0.2)
	心不全	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	洞結節機能不全	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	耳および迷路障害	0	4 (0.8)	4 (0.7)
	耳不快感	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	耳痛	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	耳そう痒症	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	鼓膜障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	胃腸障害	0	18 (3.5)	18 (3.1)
	腹部不快感	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	腹部膨満	0	2 (0.4)	2 (0.3)
	腹痛	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	上腹部痛	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	便習慣変化	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	便秘	0	3 (0.6)	3 (0.5)
	下痢	0	10 (2.0)	10 (1.7)
	軟便	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	鼓腸	0	2 (0.4)	2 (0.3)
	胃腸障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	悪心	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	一般・全身障害および投与部位の状態	0	7 (1.4)	7 (1.2)
	疲労	0	6 (1.2)	6 (1.0)
	異常感	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	肝胆道系障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	肝機能異常	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	免疫系障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	アミロイドーシス	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	感染症および寄生虫症	1 (1.3)	4 (0.8)	5 (0.9)
	真菌感染	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	肺炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	尿路感染	1 (1.3)	2 (0.4)	3 (0.5)
	臨床検査	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	体重減少	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	代謝および栄養障害	1 (1.3)	1 (0.2)	2 (0.3)
	異常体重減少	1 (1.3)	0	1 (0.2)
	水分過負荷	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	筋骨格系および結合組織障害	0	3 (0.6)	3 (0.5)
	筋痙縮	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	筋力低下	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	足底筋膜炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)

データカットオフ日：2019年5月22日
MedDRA/J ver21.1

例数（発現率）

注) タファミジスメグルミンのトランスサイレチン型心アミロイドーシスに対する承認された用法及び用量は「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。」である。

結果 1) 安全性 (続き)	副作用の発現状況 (続き)		
	器官別大分類 基本語	既投与群 (N=75)	未投与群 (N=512)
神経系障害	1 (1.3)	9 (1.8)	10 (1.7)
失語症	1 (1.3)	0	1 (0.2)
浮動性めまい	1 (1.3)	4 (0.8)	5 (0.9)
頭痛	0	2 (0.4)	2 (0.3)
記憶障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
傾眠	0	1 (0.2)	1 (0.2)
失神	0	1 (0.2)	1 (0.2)
精神障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
錯乱状態	0	1 (0.2)	1 (0.2)
腎および尿路障害	0	2 (0.4)	2 (0.3)
腎機能障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
尿閉	0	1 (0.2)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.7)	2 (0.4)	4 (0.7)
慢性気管支炎	1 (1.3)	0	1 (0.2)
咳嗽	0	1 (0.2)	1 (0.2)
呼吸困難	1 (1.3)	0	1 (0.2)
湿性咳嗽	0	1 (0.2)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	0	6 (1.2)	6 (1.0)
そう痒症	0	3 (0.6)	3 (0.5)
全身性そう痒症	0	1 (0.2)	1 (0.2)
発疹	0	1 (0.2)	1 (0.2)
斑状皮疹	0	1 (0.2)	1 (0.2)
丘疹性皮疹	0	1 (0.2)	1 (0.2)

データカットオフ日：2019年5月22日
MedDRA/J ver21.1

例数 (発現率)

注) タファミジスメグルミンのトランスサイレチン型心アミロイドーシスに対する承認された用法及び用量は「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。」である。

<p>結果</p> <p>2) 有効性</p>	<p><u>心血管事象に関連する入院頻度</u></p> <p>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（全集団）は288例中49例（17.0%）、日本人集団は29例中4例（13.8%）で、全集団と違いはなかった。</p> <p>安全性解析対象集団のうち入院に関して評価可能な全症例を対象に実施したポアソン回帰モデルを用いた解析では、1年あたりの心血管事象に関連する平均入院回数（最小二乗平均）は0.3729回 [95%信頼区間 (CI) : 0.2728, 0.5096] であり、タファミジスメグルミンで示された結果と大きな違いはなかった。</p> <p><u>KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量</u></p> <p>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、全集団において0.33でベースラインからのスコアを維持した。日本人集団における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た。</p> <p><u>NYHA 心機能分類</u></p> <p>3ヵ月時点での評価対象例では、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例において、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た。</p> <p>3ヵ月時点での日本人の評価対象症例では、既投与群で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）]、その他の被験者はベースライン時の NYHA 心機能分類を維持した。</p>
-------------------------	---

注1) データカットオフ時点（2019年5月22日）のタファミジス遊離酸61mgの平均投与期間は149.32日であった。

注2) 治験実施計画書改訂第3版で、試験デザインが二重盲検から非盲検に変更された。

注3) タファミジス遊離酸61mgの初回投与から最終投与後28日以内、又はデータカットオフ日まで

注) タファミジスメグルミンのトランスサイレチン型心アミロイドーシスに対する承認された用法及び用量は「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。」である。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

製造販売承認時（2021年9月）に次の承認条件が付された。

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。（「I-5. (1) 承認条件」の項参照）

特定使用成績調査（全例調査）

試験の目的	ATTR-CM 治療のためにタファミジスメグルミンを投与された患者の長期の安全性（副作用の発生状況等）等に関する情報の把握。観察期間中にタファミジス遊離酸が使用された場合も調査を継続し、観察期間中の安全性（副作用の発生状況等）等に関する情報を把握する。
実施方法	全例調査方式
目標症例数	300 例（安全性解析対象症例）
調査期間等	調査期間：4.5 年 登録期間：2019 年 3 月～全例調査の承認条件解除時期 観察期間：2.5 年（30 ヶ月）
主な評価項目	安全性検討事項 重要な潜在的リスク：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 重要な不足情報：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

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

タファミジスメグルミン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

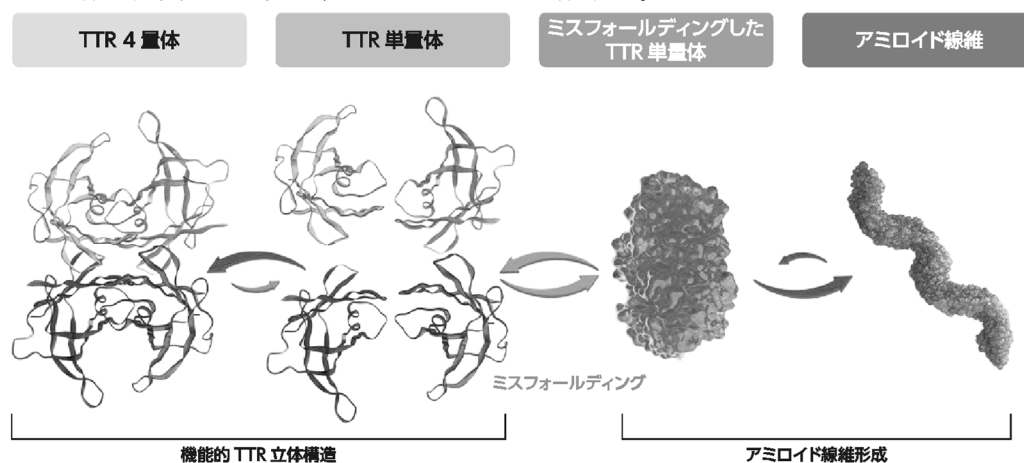
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

タファミジスは TTR の天然構造である 4 量体の 2 つのサイロキシン結合部位のうち少なくとも 1 つに結合することで 4 量体を安定化させ、その解離及び変性を抑制し、新たな TTR アミロイド形成を抑制する¹²⁾。

TTR アミロイド線維の形成機序及び TTR-タファミジス結合複合体の結晶構造を図に示す。

①TTR 4 量体の変異型が不安定化しアミロイドを形成する。



TTR アミロイド線維の形成機序

②タファミジスが TTR 4 量体のサイロキシン結合部に結合して 4 量体を安定化させ、アミロイド形成を抑制する。



野生型 TTR とタファミジス複合体の結晶構造（三次元リボンダイアグラム図）

※ビンマックカプセル 61mg は非臨床試験を実施していないため、非臨床試験成績に関する記載はビンダケルカプセル 20mg のインタビューフォームから引用した。

(2) 薬効を裏付ける試験成績¹²⁾

タファミジスの TTR 安定化作用は 4 量体の 2 つのサイロキシン結合部位への結合を介したものであると考えられることから、効力を裏付ける（薬効薬理）試験として TTR 4 量体への結合活性を検討し、生理的条件下、酸性及び尿素変性条件下での野生型及びアミロイド原性変異型 TTR 4 量体の解離阻害作用について *in vitro* で検討した。一方、TTR-FAP に対する薬効を評価するための適切な動物モデルは存在していないことから、効力を裏付けるための *in vivo* 試験は実施しなかった。TTR に対する親和性を、等温滴定熱量測定及びサブユニット交換の経時変化を測定することにより検討したところ、タファミジスと TTR の結合には負の協調性がみられ、解離定数は 2~3nmol/L (K_{d1}) 及び 154~278nmol/L (K_{d2}) であった。ヒト血漿中において血漿中 TTR 濃度の 2 倍量のタファミジスにより、TTR に結合したタファミジスと血漿中 TTR のモル濃度比は 0.8 と計算されたことから、本薬は他の血漿蛋白と比較して選択的に TTR に結合することが示唆された。生理的条件下において、本薬は野生型とタグ標識野生型の TTR 4 量体の間のサブユニット交換速度を低下させた。酸性変性条件下では、本薬は野生型、Val30Met（以下、V30M）及び Val122Ile（以下、V122I）アミロイド原性変異型 TTR の線維形成を抑制した。また、尿素変性条件下のヒト血漿中において、本薬は野生型、V30M 及び V122I アミロイド原性変異型 TTR、並びにその他の 25 種の変異型 TTR 4 量体の解離を阻害した。

1) タファミジスの TTR 結合定数 (*in vitro*)¹²⁾

タファミジスの TTR 4 量体への結合を、等温滴定熱量測定^{注1)} 及び 2 種類（標識及び非標識）の TTR 間でのサブユニット交換^{注2)} の測定により検討した。タファミジスの TTR に対する結合は負の協調性が認められ、等温滴定熱量測定において K_{d1} は 3nmol/L、 K_{d2} は 278nmol/L であった。また、サブユニット交換の測定により検討した結果でも、 K_{d1} は 2nmol/L、 K_{d2} は 154nmol/L で、等温滴定熱量測定で算出した結合定数とほぼ一致した。

注 1) 低分子化合物がタンパク質と相互作用する際に放出又は吸収する熱量を測定し結合定数や結合様式を検討する。

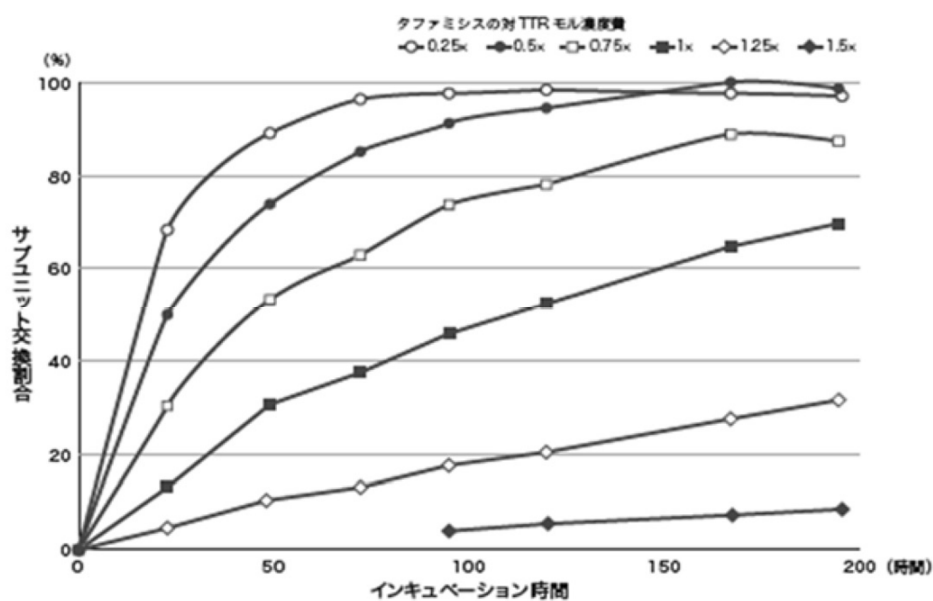
注 2) サブユニット交換速度は再会合前の 4 量体が単量体に解離する速度に依存することから、これを測定することにより TTR 4 量体の解離速度を検討することができる。また、一連のタファミジス濃度における経時的なサブユニット交換の解析により、TTR に対する結合定数を求めることができる。

※ビンマックカプセル 61mg は非臨床試験を実施していないため、非臨床試験成績に関する記載はビンダケルカプセル 20mg のインタビューフォームから引用した。

2) 生理的条件下でのタファミジスの TTR 4 量体解離阻害作用 (*in vitro*)¹²⁾

生理的（非変性）条件下での TTR 4 量体解離阻害作用を検討するため、タファミジス共存下でのサブユニット交換を測定した。サブユニット交換速度は TTR 4 量体解離速度に依存すると考えられる。

対 TTR モル濃度比 0.25～1.5 倍のタファミジス存在下において、サブユニット交換速度は濃度依存的に低下した（図）。モル濃度比 1.5 倍のタファミジスにより 96 時間インキュベーション後のサブユニット交換は 5% 未満であった。一方、タファミジス非存在下では完全な交換がみられた。この結果より生理的条件下での、タファミジスによる TTR 4 量体の解離阻害作用が示された。



生理的条件下での TTR サブユニット交換に対するタファミジスの影響

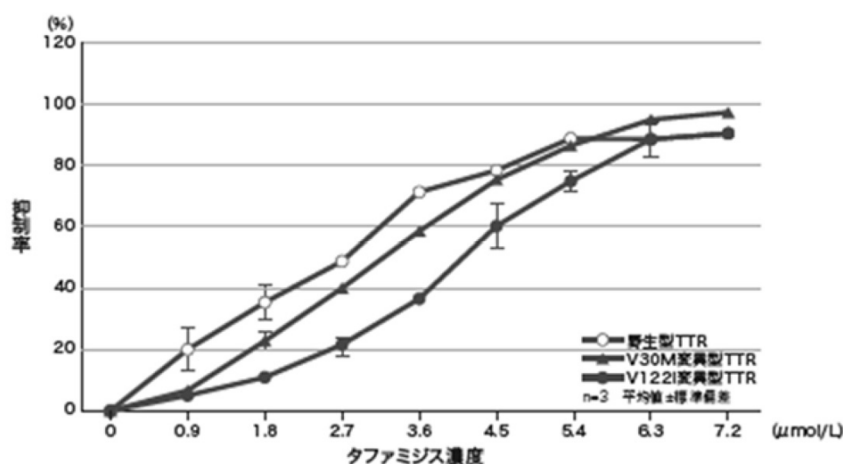
3) ヒト血漿中の TTR 4 量体に対するタファミジスの選択的結合 (*in vitro*)

3.6 $\mu\text{mol/L}$ の TTR を含有するヒト血漿にタファミジス (7.2 $\mu\text{mol/L}$) を添加しインキュベーションしたところ、TTR に結合したタファミジス (7.2 $\mu\text{mol/L}$) と血漿中 TTR のモル濃度比は 0.81 \pm 0.02 であった。このことから、タファミジスはヒト血漿中において TTR に選択的に結合し、1 つ目の結合部位をほぼ占有していることが示唆された。

※ビンマックカプセル 61mg は非臨床試験を実施していないため、非臨床試験成績に関する記載はビンダケルカプセル 20mg のインタビューフォームから引用した。

4) 酸性条件下での TTR の線維形成に対するタファミジスの抑制作用 (*in vitro*)¹²⁾

野生型、V30M 又は V122I 変異型 TTR を含む緩衝液にタファミジス (0.9~7.2 μmol/L) を加え、酸性条件下 (pH 4.4) での TTR のアミロイド線維形成抑制作用について検討した。TTR (野生型又は変異型) の濃度は、ヒト血漿中の TTR の平均濃度に相当する 3.6 μmol/L に設定した。タファミジスは、野生型及び 2 つの主要なアミロイド原生変異型 TTR の酸性変性条件により誘発される線維形成を濃度依存的に抑制し (図)、EC₅₀ はそれぞれ 2.7、3.2 及び 4.1 μmol/L であった。

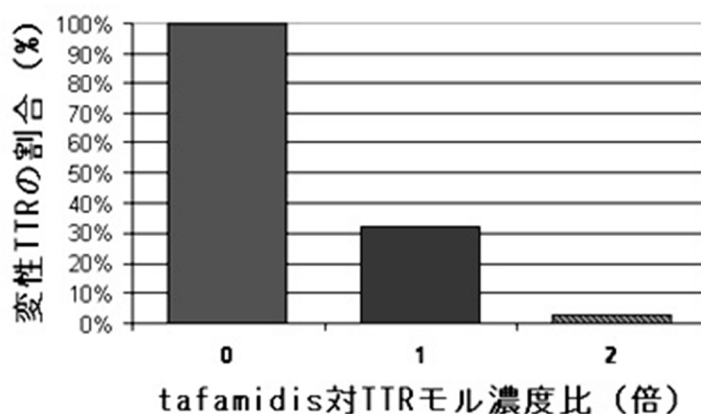


野生型、V30M 及び V122I 変異型 TTR の酸性条件下での線維形成に対するタファミジスの抑制作用 (濃度依存性)

5) 尿素変性条件下でのタファミジスの TTR 4 量体解離阻害作用 (*in vitro*)¹²⁾

TTR 4 量体は高濃度の尿素の存在下で解離し変性すると、それらの再折りたたみ・再会合 (TTR 4 量体への回復) は阻害される。尿素 (5.2mol/L) 添加により変性した TTR 単量体量を測定し、タファミジスによる 4 量体解離阻害作用を検討した。

TTR に対し等モル濃度のタファミジスは、尿素変性条件下での TTR 4 量体の解離をタファミジス非存在下の 33% に抑制した。また、タファミジスのモル濃度が TTR に対し 2 倍の場合では、解離は 3% 未満であった。



尿素変性条件下における野生型 TTR 変性に対するタファミジスの解離阻害作用

注) 対 TTR モル濃度比 1 及び 2 倍のタファミジス存在下における変性 TTR 量を、タファミジス非存在下に対する割合として示した。

※ビンマックカプセル 61mg は非臨床試験を実施していないため、非臨床試験成績に関する記載はビンダケルカプセル 20mg のインタビューフォームから引用した。

6) ヒト血漿における尿素変性条件下でのタファミジスの TTR 4 量体解離阻害作用
(*in vitro*、ウエスタンブロット法)

健康成人又は患者から採取したヒト血漿中における、尿素変性条件下でのタファミジスの TTR 4 量体の解離についてウエスタンブロット法を用いて調べ、タファミジスの解離阻害作用を定性的に検討した。

健康成人から採取した血漿中において、タファミジス (3.6~7.2 $\mu\text{mol/L}$) は尿素 (4.8 mol/L) 変性条件下での TTR 4 量体解離阻害作用を示した。一方、タファミジス非存在下では TTR 4 量体は大部分が解離した。また、平均より TTR 濃度が低い (2.8 $\mu\text{mol/L}$) 血漿検体、あるいは高い (5 $\mu\text{mol/L}$) 検体においても、3.6~7.2 $\mu\text{mol/L}$ のタファミジスによる濃度依存的な解離阻害作用が認められた。

更に、V30M 変異型 TTR-FAP (以下、V30M FAP) 患者から採取した血漿でも、尿素 (4.8 mol/L) 変性条件下において、タファミジス (7.2 $\mu\text{mol/L}$) は TTR 4 量体解離阻害作用を示し、この作用は健康成人血漿での作用と比較して同等と認められた。

7) ヒト血漿中での尿素変性条件下におけるタファミジスの TTR 4 量体解離阻害作用
(*in vitro*、免疫比濁法)

野生型、V30M 又は V122I 変異型 TTR を有するヒト血漿にタファミジス (3.6 又は 7.2 $\mu\text{mol/L}$) を加え、尿素 (4.8 mol/L) 変性条件下でインキュベーションした。インキュベーション前後の残存 TTR 濃度を免疫比濁法で測定し、TTR 4 量体解離阻害作用を定量的に検討した。定量値として、以下の式に従い安定化率を求めた。

FOI (残存 TTR 4 量体の割合) = [インキュベーション後の TTR 4 量体濃度] / [インキュベーション前の TTR 4 量体濃度]

安定化率 (%) = [(FOI_{タファミジス} - FOI_{baseline}) / FOI_{baseline}] × 100

但し、FOI_{タファミジス} : タファミジス処理後の FOI、FOI_{baseline} : タファミジス処理前の FOI

すなわち、安定化率 100% は残存 TTR 4 量体の割合が溶媒対照群の 2 倍に、200% では 3 倍になったことを表す。

野生型 TTR に対し、タファミジス 3.6 $\mu\text{mol/L}$ による安定化率は 41~205%、7.2 $\mu\text{mol/L}$ で 103~390% の範囲だった。

V30M 変異型 TTR に対する安定化率は、タファミジス 3.6 $\mu\text{mol/L}$ で 16~116%、7.2 $\mu\text{mol/L}$ で 58~189% の範囲だった。

V122I 変異型 TTR に対するおける安定化率は、タファミジス 3.6 $\mu\text{mol/L}$ で 237%、7.2 $\mu\text{mol/L}$ で 403% だった。

以上の結果により、タファミジスは健康成人及びアミロイド原性変異型を有する患者の血漿に添加することにより、TTR 4 量体の解離を濃度依存的に阻害することが示された。

8) タファミジスによる血漿中アミロイド原性 TTR 4 量体解離阻害作用 (*in vitro*、*ex vivo*)

タファミジスは、*in vitro* で野生型及び 14 の TTR 4 量体変異型の TTR を安定化させた。また、*ex vivo* で評価した 25 の変異型についても TTR 4 量体を安定化させ、40 のアミロイド TTR 変異型の安定化を実証している。一方、B3461028 試験⁹⁾において、3 例の被験者の 2 つの遺伝子型 (Pro24Ser 及び Val20Ile) で、30 ヶ月の試験期間のいずれの時点においても安定化作用が認められなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

※ビンマックカプセル 61mg は非臨床試験を実施していないため、非臨床試験成績に関する記載はビンダケルカプセル 20mg のインタビューフォームから引用した。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

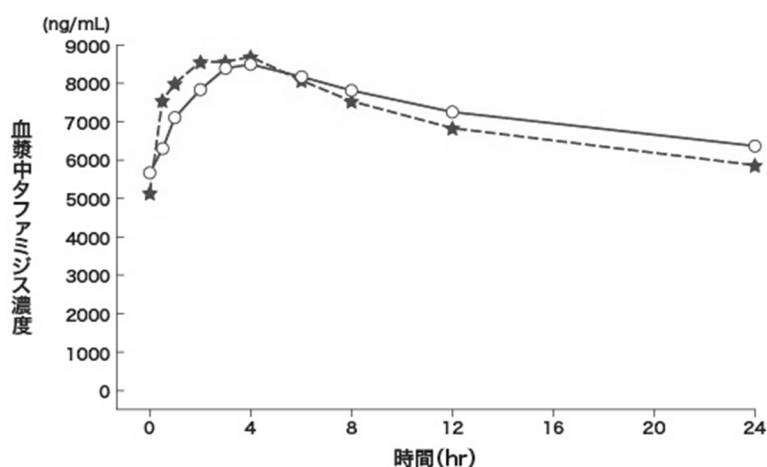
1) タファミジスメグルミン (20mg を 4 カプセル) とタファミジス遊離酸 61mg の相対的バイオアベイラビリティ試験 (外国人データ)

健康成人にタファミジスメグルミン 20mg を 4 カプセルとタファミジス遊離酸 61mg の定常状態時の PK パラメータを比較したところ、両製剤は生物学的同等性の判定の基準内であった⁶⁾。

タファミジスメグルミン (20mg を 4 カプセル) とタファミジス遊離酸 61mg を反復投与後 7 日目の薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₂₄ (μg・h/mL)	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	C _{min} (μg/mL)
タファミジス遊離酸 61mg	170.0 (23)	8.55 (23)	4.00 (2.00-8.00)	5.34 (27)
タファミジスメグルミン (20mg 4 カプセル)	166.2 (20)	9.09 (18)	2.00 (0.500-6.02)	4.90 (26)

[t_{max} を除き幾何平均値 (幾何%変動係数)、t_{max} は中央値 (範囲)、n=30]



○ : タファミジス遊離酸 61mg 1 カプセル ★ : タファミジスメグルミン 20mg 4 カプセル

タファミジスメグルミン (20mg を 4 カプセル) とタファミジス遊離酸 61mg を 7 日間反復投与後の血漿中濃度推移

2) タファミジスメグルミンを用いた反復投与試験

<参考>

日本人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患者に、タファミジスメグルミン 20mg を 1 日 1 回 52 週間反復経口投与すると、2 週目までに定常状態に達した。主に日本人被験者で実施した母集団薬物動態解析の結果から、定常状態時の C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均値は、それぞれ $2.61 \mu\text{g/mL}$ 及び $53.3 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。また、外国人健康成人に、タファミジスメグルミン 80mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与後の C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均値はそれぞれ $9.09 \mu\text{g/mL}$ 及び $166 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった^{13)~15)}。

注) タファミジスメグルミンの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及びトランスサイレチン型心アミロイドーシスに対する承認された用法及び用量はそれぞれ 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与及び 1 回 80mg を 1 日 1 回経口投与である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (外国人データ)

健康成人にタファミジス遊離酸 61mg を空腹時又は食後に単回投与したところ、食事により C_{max} は 32%増加したが、 AUC_{0-last} は食事の影響を受けなかった⁹⁾。

タファミジス遊離酸 61mg を空腹時又は食後に単回投与した時の薬物動態パラメータ

	タファミジス遊離酸 61mg	
	空腹時 (n=15)	食後 (n=14)
AUC_{0-last} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	208.2 (13)	232.5 (19)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	3.82 (19)	5.06 (16)
幾何平均値 (幾何%CV)		

2) 併用薬の影響

① ミダゾラム (外国人データ)¹⁶⁾

<参考>

ヒト肝細胞初代培養系でタファミジスが CYP3A4 を誘導する可能性が示唆されたことから、CYP3A4 の基質であるミダゾラムを併用投与したときの薬物相互作用について検討した。健康成人にタファミジスメグルミン 20mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与時の前日及び最終日にミダゾラム 7.5mg を投与し、ミダゾラムとその活性代謝物の濃度を測定したとき、タファミジスメグルミンの併用により、ミダゾラムの C_{max} は約 11%減少したが、 $AUC_{0-\infty}$ 及びクリアランス (CL/F) は変化しなかった。

ミダゾラム単独又はタファミジスメグルミンと併用投与したときのミダゾラムの薬物動態 (n=16)

PK パラメータ	ミダゾラム単独 (第 1 日)	ミダゾラム +タファミジスメグルミン (第 15 日)	%比 [※]	90%CI
C_{max} (ng/mL)	31.13	28.09	110.8	98.70-124.4
$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL)	79.56	73.63	108.07	100.87-115.78
CL/F (L/hr)	97.34	104.35	93.29	86.30-100.28

$AUC_{0-\infty}$: 幾何平均値、CL/F: 最小二乗平均値、CI: 信頼区間
[※]第1日/第15日

② ロスバスタチン（外国人データ）¹⁷⁾

健康成人（12例）にタファミジス遊離酸 61mg を7日間反復投与後に乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質であるロスバスタチン 10mg を単回併用投与し、ロスバスタチンの血漿中濃度を測定したとき、タファミジス遊離酸の併用により、ロスバスタチンのAUC及び C_{max} は約2倍に増加した。（外国人データ）

「VIII-7. 相互作用」、「VIII-7. (2) 併用注意とその理由」の項参照

③ *in vitro*試験

a) CYP 阻害及び誘導の評価¹⁸⁾

タファミジスはヒト肝ミクロソームにおいて、チトクローム P450 代謝酵素（CYP）1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対する阻害作用は非常に弱かったが、中等度の CYP2C8 阻害作用が認められた（ K_i 値：2.9～24 $\mu\text{mol/L}$ ）。また、初代培養ヒト肝細胞を用いた CYP 誘導試験においてタファミジス（5～50 $\mu\text{mol/L}$ ）による CYP3A4 の誘導作用が女性由来の肝細胞で認められたが、男性由来の肝細胞では認められなかった。

「VII-6. (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種、寄与率」の項参照

b) CYP 阻害の評価^{18)、19)}

タファミジスの CYP 活性に対する可逆的阻害による薬物相互作用の可能性について、ヒト肝ミクロソームにおいて検討された CYP 各分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5）の活性に対する K_i 値とヒトにタファミジスメグルミン 80mg を投与した時の定常状態におけるタファミジスの非結合型 C_{max} （ $[I]$ ：0.29 $\mu\text{mol/L}$ ）を比較して評価した。その結果、タファミジスが CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 の活性を阻害することにより臨床において薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。また、CYP3A4/5 に対する K_i 値とヒトにタファミジスメグルミン 80mg を投与した時の消化管内濃度 $[投与量/250\text{mL}]_g$ （ $[I]_g$ ）=634 $\mu\text{mol/L}$ ）を比較して評価した。その結果、消化管内の CYP3A4/5 についても、その活性を阻害することにより薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

c) CYP 誘導の評価¹⁹⁾

凍結ヒト肝細胞を用いて、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現又は酵素活性に対するタファミジスの誘導能を評価した。その結果、タファミジスは CYP1A2 の mRNA 発現及び酵素活性を誘導しなかったが、CYP2B6 の mRNA 発現及び酵素活性の濃度依存的な誘導、CYP3A4 の mRNA 発現の濃度依存的な誘導が認められた。

タファミジスの CYP2B6 及び CYP3A4 活性の誘導による薬物相互作用の可能性について、*in vitro* 試験において推定された CYP2B6 及び CYP3A4 の EC_{50} 値及び E_{max} 値とヒトにタファミジスメグルミン 20mg 又は 80mg を投与した時の定常状態におけるタファミジスの非結合型 C_{max} （ $[I]$ ：それぞれ 0.086 $\mu\text{mol/L}$ 又は 0.29 $\mu\text{mol/L}$ ）を比較し、更に、メカニズムに基づく静的薬物速度論（MSPK）モデルにおいて評価した。その結果、タファミジスが臨床において CYP2B6 及び CYP3A4/5 の誘導を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

※ビンマックカプセル 61mg は非臨床試験を実施していないため、非臨床試験成績に関する記載はビンダケルカプセル 20mg のインタビューフォームから引用した。

d) UGT 阻害の評価²⁰⁾

タファミジスの UGT の活性に対する可逆的阻害による薬物相互作用の可能性について、ヒト肝ミクロソームにおいて検討された UGT (UGT1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 及び UGT2B7) 活性に対する K_i 値とヒトにタファミジスメグルミン 80mg を投与した時の定常状態におけるタファミジスの非結合型 C_{max} ($[I]: 0.29 \mu\text{mol/L}$) を比較して評価した。その結果、タファミジスが UGT1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 及び UGT2B7 の活性を阻害することにより臨床において薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

「VII-6. (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種、寄与率」の項参照

e) BCRP 阻害の評価²¹⁾

乳癌耐性タンパク (BCRP) の基質であるプラゾシン ($1 \mu\text{mol/L}$) の排出をタファミジスが阻害する可能性について、MDCKII-BCRP 細胞株を用いて検討したとき、タファミジスのプラゾシン排出阻害に関する IC_{50} 値は $1.16 \mu\text{mol/L}$ であった。また、ヒトにタファミジスメグルミン 80mg を投与した時の消化管内濃度 $[投与量/250\text{mL} ([I]_g) = 634 \mu\text{mol/L}]$ を用いて比較したところ、BCRP に対する $[I]_g/IC_{50}$ が 10 を上回ったことから、タファミジスメグルミンは消化管内の BCRP を阻害し、この基質の薬剤の曝露量を増加させる可能性があることが示唆された。

ヒトに 20mg 又は 80mg のタファミジスメグルミンを投与した時、消化管内でタファミジスが BCRP を阻害することにより、BCRP の基質であるロスバスタチンの AUC はそれぞれ 92% 又は 98% 増加すると予測された。

「VII-1. (4) 2) ②ロスバスタチン」、「VII-8. トランスポーターに関する情報」の項参照

f) 血漿蛋白結合に対する影響¹⁹⁾

ヒト血漿中において、タファミジスメグルミン ($3.6 \mu\text{g/mL}$) は、シクロスポリン A、タクロリムス及びワルファリンの血漿蛋白結合率に明らかな影響を及ぼさなかったが、プレドニゾンの蛋白結合率を約 10% 低下させた。プレドニゾンが薬理活性を発揮するためには、活性代謝物であるプレドニゾロンに代謝される必要があることから、この相互作用の臨床的意義は不明である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

<参考>

ラットに ^{14}C -タファミジスメグルミン (3mg/kg) を単回経口投与したときの血漿からの消失速度定数は $0.0161 \sim 0.0170 \text{ h}^{-1}$ であった。

※ビンマックカプセル 61mg は非臨床試験を実施していないため、非臨床試験成績に関する記載はビンダケルカプセル 20mg のインタビューフォームから引用した。

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

バイオアベイラビリティ

<参考>

ラット及びイヌにタファミジス遊離酸を単回経口投与（それぞれ2及び1mg/kg）したときの絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ108%及び91%であった。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性²²⁾

該当資料なし

<参考>

¹⁴C-タファミジスメグルミン（3mg/kg）をラットに投与した組織分布試験において、血液－脳関門の通過はわずかであることが示唆された。

(2) 血液－胎盤関門通過性²³⁾

該当資料なし

<参考>

妊娠ラット（妊娠15日及び19日）に¹⁴C-タファミジスメグルミン（15mg/kg）を投与した試験において、タファミジス由来放射能の胎盤通過が認められた。

※ビンマックカプセル61mgは非臨床試験を実施していないため、非臨床試験成績に関する記載はビンダケルカプセル20mgのインタビューフォームから引用した。

(3) 乳汁への移行性²⁴⁾

該当資料なし

<参考>

授乳期のラット（授乳4及び11/12日）に¹⁴C-タファミジスメグルミン（15mg/kg/日）を投与した試験では、乳汁中への放射能排泄及び乳汁を介した出生児への曝露が確認された。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

<参考>

血球移行性

¹⁴C-タファミジスメグルミン（3mg/kg）をラットに投与し、血液及び血漿中の放射能濃度からタファミジスの血球移行性を検討したところ、雌雄ともに血球移行性は低いことが示された。

(6) 血漿蛋白結合率²⁵⁾

(*in vitro*)

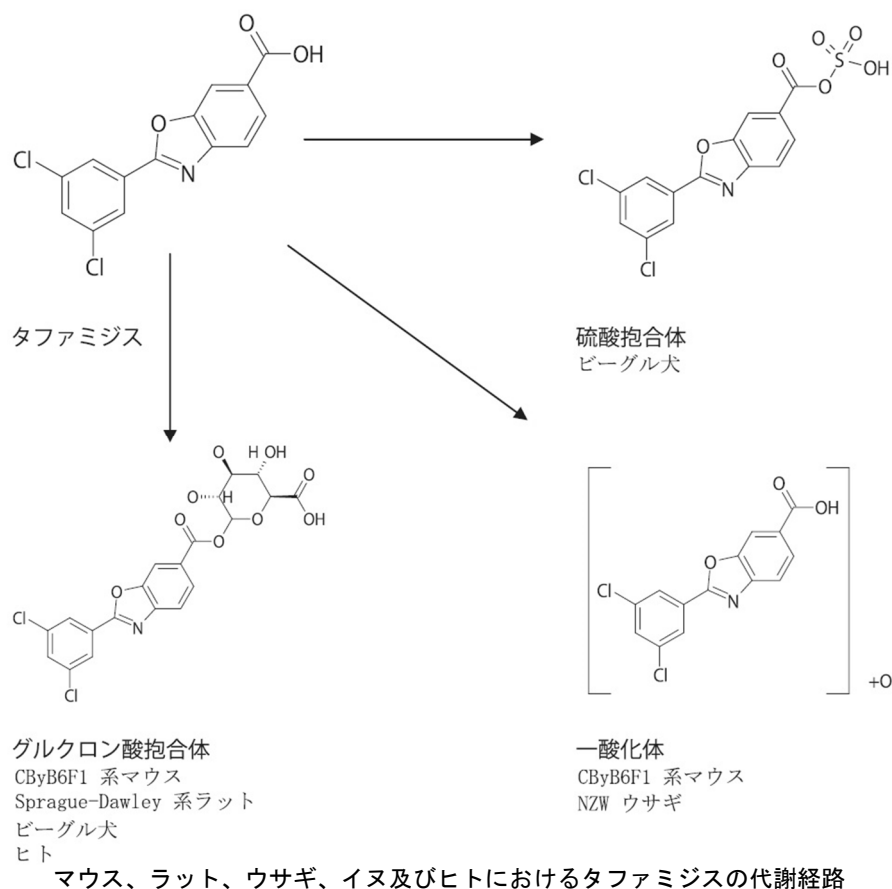
*In vitro*試験の結果、タファミジスの血漿蛋白結合率は約99.5%であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路²⁶⁾

タファミジスの主代謝経路はカルボキシル基に対するグルクロン酸抱合体の生成と考えられた。更に、イヌでは硫酸抱合体の生成も検出された。また、タファミジスの酸化的代謝は、マウス及びウサギのみで、一酸化体の生成が認められた。マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトにおける推定代謝経路を図に示した。

※ビンマックカプセル61mgは非臨床試験を実施していないため、非臨床試験成績に関する記載はビンダケルカプセル20mgのインタビューフォームから引用した。



*in vitro*代謝¹⁹⁾

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソーム又は肝 S9 画分とともにインキュベートしたとき、タファミジス未変化体の残存量は 93%以上であり、代謝的な安定性が示唆された。また、ヒト肝ミクロソーム又は肝 S9 画分を用いて *in vitro*代謝を検討したところ、タファミジスのカルボキシル基に対するグルクロン酸抱合体が同定された。*In vitro*試験において、タファミジスメグルミンの CYP1A2 活性に対する誘導作用はわずかであったが、CYP3A4 及び CYP2B6 活性に対しては誘導作用が示唆された。

<参考>

*in vivo*代謝（外国人データ）^{19)、27)}

健康成人にタファミジスメグルミンと CYP3A4 の基質薬（ミダゾラム）を併用投与したとき、CYP3A4 の誘導作用は認められなかった（「VII-1. (4) 2) ① ミダゾラム」の項参照）。

また、臨床用量で想定される血漿中濃度に基づくと、CYP2B6 についても *in vivo*での誘導の可能性は低いと考えられた。

外国人健康成人に ¹⁴C-タファミジスメグルミン 20mg を単回経口投与したとき、血中には主に未変化体が存在した。また、血漿、尿及び糞中には未変化体とタファミジスのグルクロン酸抱合体が存在した。

※ビンマックカプセル 61mg は非臨床試験を実施していないため、非臨床試験成績に関する記載はビンダケルカプセル 20mg のインタビューフォームから引用した。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率^{18)、20)}

In vitro 試験において、タファミジスメグルミンは CYP 分子種である CYP1A2、CYP3A4、CYP3A5、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 を顕著に阻害しなかった。

「VII-1. (4) 2) ② a) CYP 阻害及び誘導の評価」の項参照

In vitro 試験において、タファミジスが UGT1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 及び UGT2B7 の活性を阻害することにより臨床において薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

「VII-1. (4) 2) ② d) UGT 阻害の評価」の項参照

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

<参考>

ラットにおける消化管及び肝初回通過効果

¹⁴C-タファミジスメグルミン (3mg/kg) をラットに単回経口投与したとき、投与した放射能の 47.9% (雄) ~48.6% (雌) が投与後 72 時間までに胆汁中に回収され、このうち 55% (雄) ~69% (雌) が投与後 12 時間までに、83% (雄) ~91% (雌) が投与後 24 時間までに胆汁中に排泄された。胆汁中の主成分は代謝物であるグルクロン酸抱合体であった。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路²⁷⁾

<参考>

タファミジスメグルミンの主な排泄経路は糞中であつた。

(2) 排泄率（外国人データ）²⁷⁾

<参考>

外国人健康成人に ¹⁴C-タファミジスメグルミン 20mg を単回経口投与後、最大 23 日目までの試料を用いた結果、タファミジスは主に糞を介して排泄され、糞及び尿中の平均総回収率は総投与量の 58.5%及び 22.4%であつた。

(3) 排泄速度

該当資料なし

※ビンマックカプセル 61mg は非臨床試験を実施していないため、非臨床試験成績に関する記載はビンダケルカプセル 20mg のインタビューフォームから引用した。

8. トランスポーターに関する情報^{20)、21)、28)}

タファミジスは受動的経細胞経路により Caco-2 細胞単層膜を透過したが、この輸送に P-糖蛋白質 (P-gp)、多剤耐性関連蛋白質 2 (MRP2) 及び有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) の関与は認められなかった。

In vitro 試験にてトランスポーター阻害による薬物相互作用の可能性、及び基質となる可能性について検討した。その結果、P-gp、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2K を阻害する可能性、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質となる可能性は低いと考えられた。

<参考>

また、ヒトにタファミジスメグルミン 80mg を投与した場合には、OAT1 及び OAT3 を阻害する可能性が考えられたが、OAT1 又は OAT3 の基質の AUC の変化の割合は 80%~125%の範囲内であり、タファミジスの OAT1 及び OAT3 の阻害が臨床的意義のある薬物相互作用をもたらす可能性は低いと考えられた。

一方、ヒトにタファミジスメグルミン 20mg 又は 80mg を投与した場合には、消化管内の BCRP を阻害し、BCRP の基質の AUC が増加する可能性があることが示唆された。

「VII-1. (4) 2) ② e) BCRP 阻害の評価」の項参照

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 肝機能障害患者 (外国人データ)²⁹⁾

<参考>

健康被験者又は軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者にタファミジスメグルミン 20mg を単回投与したときの薬物動態パラメータを表に示す。

軽度 (Child-Pugh スコア 5~6) の肝機能障害を有する被験者と健康被験者で PK を比較した結果、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は健康被験者に比べてそれぞれ平均 6% 及び 17% 低値を示した。

中等度 (Child-Pugh スコア 7~9) の肝機能障害を有する被験者と健康被験者で PK を比較した結果、 C_{max} は平均 3% の変化で類似していたが $AUC_{0-\infty}$ は健康被験者に比べて平均 41% 低値を示した。

健康被験者又は軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者に
タファミジスメグルミンを単回投与したときの薬物動態パラメータ

	C_{max} (μ g/mL)	AUC_{0-last} (μ g \cdot h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
健康被験者又は軽度の肝機能障害を有する被験者を対象 (n=9) ^{a)}				
健康被験者	1.21 (0.32)	66.6 (20.8)	2.0 (0.5~8.0)	53.9 (20.6)
軽度の肝機能障害を有する被験者	1.11 (0.20)	54.5 (12.7)	3.0 (0.5~4.0)	56.4 (18.0)
健康被験者又は中等度の肝機能障害を有する被験者を対象 (n=9)				
健康被験者	1.28 (0.32)	65.5 (14.5)	2.0 (0.5~8.0)	54.0 (12.0)
中等度の肝機能障害を有する被験者	1.38 (0.56)	42.8 (12.9)	1.0 (0.5~4.0)	45.1 (11.9)

平均値 (標準偏差)、 t_{max} は中央値 (範囲)

a) 健康被験者には、中等度で実施した健康被験者 2 例の結果を含む

※ビンマックカプセル 61mg は非臨床試験を実施していないため、非臨床試験成績に関する記載はビンダケルカプセル 20mg のインタビューフォームから引用した。

(2) 腎機能障害患者

該当資料なし

<参考>

腎機能障害を有する被験者を対象とした試験は実施していない。

タファミジスは主に肝臓でグルクロン酸抱合体として代謝されて胆汁排泄される。このことは、反復投与後に尿中に排泄された未変化体は 3.2%未満であったこと、放射性標識したタファミジス 20mg を単回投与したときの尿中排泄量（未変化体と代謝物を含む）は総放射エネルギーの 22%程度と低値を示したことからも類推される。したがって、腎機能障害の程度によりタファミジスの PK が影響を受ける可能性は低いものとする。

母集団薬物動態解析によりタファミジスの PK に対するクレアチニン・クリアランスの影響を検討した結果、クレアチニン・クリアランスが 80mL/min 未満の患者と 80mL/min 超の患者で、タファミジスの定常状態のクリアランスに差はないと推定された。

(3) 高齢者（外国人データ）³⁰⁾

<参考>

タファミジスメグルミンを投与した結果を用いた母集団薬物動態解析の結果によると、65 歳未満の被験者と比較して、65 歳以上の被験者のクリアランスは 14.5%低かった。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

ビンマックカプセル 61mg（タファミジス遊離酸 61mg、以下本剤）の成分に対し過敏症の既往歴のある患者への本剤の投与は避ける。本剤の投与により、過敏症を発現する可能性がある。

<参考>

販売名	ビンマックカプセル 61mg
有効成分	1 カプセル中 タファミジス 61mg
添加剤	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（カプセル本体）ゼラチン、濃グリセリン、D-ソルビトール・ソルビタン液、三二酸化鉄、中鎖脂肪酸トリグリセリド

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

重度の肝機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。 [16.6.2 参照]

<解説>

CCDS*及びビンダケルカプセル 20mg の添付文書に基づき設定した。

高度肝機能障害患者に対し本剤及びビンダケルカプセルの PK、有効性及び安全性についての検討は行っておらず、現時点で本剤投与時に曝露量が増大する可能性を否定できないため、本剤の投与についても慎重に行うよう注意喚起を設定した。

* : Company Core Data Sheet : 企業中核データシート

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

本剤の消失半減期を考慮し、本剤の投与期間中及び最終投与後 1 ヶ月間は、妊娠する可能性のある患者には適切な避妊法を用いるように指導すること。 [9.5 参照]

<解説>

妊娠又は授乳中の女性は、本剤のすべての臨床試験から除外されたため、妊婦に本剤が投与されたデータはないが、動物試験から生殖発生毒性を有することが明らかにされている。

ラットの受胎能又は生殖能に関する試験では、タファミジス投与の影響は認められなかった。しかし、ウサギを用いた発生毒性試験では、HED 以下で骨格奇形及び変異の発生頻度の軽度増加、胚・胎児生存率及び体重の減少が認められた。ラットでは、タファミジスの臨床用量の 2.4 倍の用量 (HED 換算) で、出生後の死亡及び発生異常が認められた。

ヒトの妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、妊娠可能な女性は、本剤の投与期間中、及びタファミジスの半減期は長いこと投与終了後 1 ヶ月までは、避妊法を使用する必要があると考えられることから、注意喚起を行った。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠ウサギを用いた実験において、最大臨床曝露量の0.9倍の曝露により胎児の骨格奇形及び変異の発生頻度の軽度増加が認められ、胎児の生存率及び体重の減少も報告されている。また、妊娠及び授乳期ラットに最大臨床投与量の2.4倍以上に相当する用量の投与により、出生児の生存率及び体重の減少、性成熟の遅延、学習・記憶障害が認められた³¹⁾、³²⁾。[9.4 参照]

<解説>

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／眼窩及び骨格系に発生毒性が認められており、ATTR-PN 及び 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本剤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、同様に注意喚起を行った。

最大臨床曝露量及び最大臨床投与量と比較した数値は、タファミジスメグルミンの投与量を本剤投与量に換算し、本剤の最大臨床曝露量及び最大臨床投与量を基に記載した³¹⁾、³²⁾。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている²⁴⁾。

<解説>

授乳中の女性に本剤が投与された場合に乳児に生じる影響は検討していないが、動物試験（ラット）ではタファミジスが授乳を介して出生児に移行することが示唆された²⁴⁾。また、本剤を授乳中の女性に投与した場合の母乳へのタファミジスの移行に関する試験は実施していない。そのため、授乳中の女性には本剤の投与を避ける、又は本剤投与中の授乳を避けるよう注意喚起を行った。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

小児等を対象とした臨床試験は実施していないため、安全性は確立していないことから、注意喚起を行った。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は乳癌耐性タンパク（BCRP）に対して阻害作用を示す。 [16. 7. 2 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10. 2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
BCRP の基質となる薬剤 メトトレキサート ロスバスタチン イマチニブ等 [16. 7. 2 参照]	本剤と併用投与した場合、これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤の BCRP 阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。

<解説>

ロスバスタチンを用いた薬物相互作用試験（B3461075 試験）¹⁷⁾において、本剤の併用により血漿中ロスバスタチンの AUC_{inf} 及び C_{max} がそれぞれ 97% 及び 86% 増加したことから、BCRP の基質となる薬剤との併用について注意喚起を設定した。

B3461075 試験¹⁷⁾では、外国人健康成人 12 例を対象に、1 日目にロスバスタチン 10mg を単回経口投与、4~5 日目に本剤 61mg を 1 日 2 回で 2 日間反復経口投与、6~12 日目に本剤 61mg 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 10mg 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 AUC_{inf} 及び C_{max} の最小二乗平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.9675 [1.6791, 2.3054] 及び 1.8559 [1.5919, 2.1636] であった。

(「VII-1. (4) 2) ②ロスバスタチン」の項参照)

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	1%以上 ^{a)}	0.5~1%未満 ^{a)}	0.5%未満 ^{a)}	頻度不明 ^{b)}
感覚器			回転性めまい、鼓膜障害、耳そう痒症、耳痛、耳不快感、眼出血、視力障害、難聴、白内障、霧視	眼痛、高眼圧症、上強膜炎、聴力低下、網脈絡膜症、眼乾燥
肝臓	γ-GTP 増加	肝機能検査値上昇	血中ビリルビン増加、肝臓うっ血、肝機能異常、AST 増加、胆汁うっ滞、胆汁うっ滞性黄疸、尿中ウロビリノーゲン増加、門脈血栓症	肝酵素上昇、肝腫大
筋・骨格系		四肢痛	筋痙縮、関節痛、筋力低下、足底筋膜炎、背部痛	筋攣縮、頸部痛、腱痛、関節炎、筋肉痛、筋肉疲労、骨折
血液		貧血	国際標準比 (INR) 増加、血小板減少症、プロトロンビン時間延長、リンパ節症、大赤血球症、白血球減少	赤血球増加症
呼吸器	咳嗽	呼吸困難	睡眠時無呼吸症候群、慢性気管支炎、チェーン・ストークス呼吸、気管支炎、胸水、上咽頭炎、上気道感染、慢性閉塞性肺疾患、喀血、喘息	しゃっくり、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎、口腔咽頭痛
循環器			心不全、僧帽弁閉鎖不全症、低血圧、心停止、洞結節機能不全、起立性低血圧、狭心症、三尖弁閉鎖不全症、徐脈、心拍数減少、大動脈弁閉鎖不全症、動悸、頻脈	房室ブロック、高血圧、上室性期外収縮、心室性頻脈、心電図異常、不整脈、左脚ブロック
消化器	下痢、悪心、便秘、鼓腸、腹部膨満	食欲減退、腹部不快感、上腹部痛、腹痛	排便回数増加、嘔吐、胃炎、口内乾燥、痔核、消化不良、軟便、胃腸障害、便習慣変化、おくび、レッチング、胃腸炎、感染性腸炎、憩室、口腔障害、十二指腸潰瘍、心窩部不快感、直腸ポリープ、裂孔ヘルニア、嚥下障害、痔炎、痔腫瘍	胃食道逆流性疾患、歯感染、歯肉腫脹、消化管運動障害、食道炎、肛門出血、早期満腹
精神・神経系	浮動性めまい	頭痛	記憶障害、失神、不眠症、味覚異常、味覚消失、傾眠、錯乱状態、失語症、筋緊張低下、健忘、灼熱感、精神的機能障害、平衡障害、末梢性ニューロパチー	神経痛、異常感覚、一過性脳虚血発作、下肢静止不能症候群、感覚消失、気分変化、うつ病、感覚鈍麻、緊張性頭痛、錯感覚、
泌尿器・生殖器	尿路感染		血尿、膀胱炎、尿閉、尿路痛、勃起不全	外陰部膣カンジダ症、膣感染
皮膚	そう痒症	発疹 (湿疹、皮疹、斑状丘疹状皮疹)	多汗症、光線角化症、斑状出血、皮膚乾燥、皮膚病変	感染性皮膚潰瘍、四肢膿瘍、色素沈着障害、じん麻疹、脱毛症
腎臓			血中クレアチニン増加、血中尿素増加、腎機能障害、急性腎障害、血中クレアチン増加、糸球体濾過率減少、腎感染、腎腫瘍、尿中蛋白陽性	

	1%以上 ^{a)}	0.5~1%未満 ^{a)}	0.5%未満 ^{a)}	頻度不明 ^{b)}
その他	疲労	甲状腺機能低下症、末梢性浮腫、体重減少	異常感、基底細胞癌、血中尿酸増加、女性化乳房、水分過負荷、体液貯留、蜂巣炎、アミロイドーシス、真菌感染、肺炎、悪寒、過敏症、胸部不快感、甲状腺機能亢進症、高尿酸血症、蒼白、痛風、低カリウム血症、低ナトリウム血症、鉄欠乏、転倒、乳房腫脹、乳房腫瘤、末梢腫脹、扁平上皮癌、無力症	インフルエンザ様疾患、リンパ腫、血中コレステロール増加、血中テストステロン減少、倦怠感、髄膜炎、インフルエンザ、発熱
<p>a) 発現頻度はトランスサイレチン型心アミロイドーシスを対象とした本剤及びタファミジスメグルミンの臨床試験の結果から算出した。</p> <p>b) タファミジスメグルミンの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を対象とした臨床試験にて認められた副作用を「頻度不明」として記載した。</p>				

<解説>

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⁸⁾で認められた副作用及びその発現頻度と本剤の ATTR-CM 患者を対象とした B3461045 試験⁷⁾の結果を統合し、副作用の発現頻度を算出した。

なお、本剤は ATTR-CM を適応としていることから、ATTR-PN 患者を対象としたタファミジスメグルミンの臨床試験で認められた副作用は発現頻度の算出には含めず「頻度不明」として記載した。

< 参考資料 >

本剤の ATTR-CM 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相長期投与試験 (B3461045 試験)⁷⁾ の副作用発現状況及びタファミジスメグルミンの ATTR-CM 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験 (B3461028 試験)⁸⁾ で認められた副作用と B3461045 試験⁷⁾ で認められた副作用を統合した発現状況を以下に示す。

本剤の ATTR-CM 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相長期投与試験 (B3461045 試験)⁷⁾ の副作用発現状況一覧

安全性評価対象例数	587
副作用発現例数 (発現頻度)	53 (9.0%)

器官別大分類 (SOC)	事象名 基本語 (PT)	発現例数 (例) (n=587)	発現頻度 (%)
胃腸障害	下痢	10	1.7
	便秘	3	0.5
	鼓腸	2	0.3
	腹部膨満	2	0.3
	悪心	1	0.2
	胃腸障害	1	0.2
	上腹部痛	1	0.2
	軟便	1	0.2
	腹痛	1	0.2
	腹部不快感	1	0.2
	便習慣変化	1	0.2
	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	6
異常感		1	0.2
感染症および寄生虫症	尿路感染	3	0.5
	真菌感染	1	0.2
	肺炎	1	0.2
肝胆道系障害	肝機能異常	1	0.2
筋骨格系および結合組織障害	筋力低下	1	0.2
	筋痙縮	1	0.2
	足底筋膜炎	1	0.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	1	0.2
	呼吸困難	1	0.2
	湿性咳嗽	1	0.2
	慢性気管支炎	1	0.2
耳および迷路障害	鼓膜障害	1	0.2
	耳そう痒症	1	0.2
	耳痛	1	0.2
	耳不快感	1	0.2
心臓障害	心停止	1	0.2
	心不全	1	0.2
	洞結節機能不全	1	0.2
神経系障害	浮動性めまい	5	0.9
	頭痛	2	0.3
	記憶障害	1	0.2
	傾眠	1	0.2
	失語症	1	0.2
	失神	1	0.2

MedDRA/J ver21.1

器官別大分類 (SOC)	事象名 基本語 (PT)	発現例数 (例) (n=587)	発現頻度 (%)
腎および尿路障害	腎機能障害	1	0.2
	尿閉	1	0.2
精神障害	錯乱状態	1	0.2
	異常体重減少	1	0.2
	水分過負荷	1	0.2
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	3	0.5
	丘疹性皮膚疹	1	0.2
	全身性そう痒症	1	0.2
	発疹	1	0.2
	斑状皮膚疹	1	0.2
免疫系障害	アミロイドーシス	1	0.2
臨床検査	体重減少	1	0.2

MedDRA/J ver21.1

タファミジスメグルミンの ATTR-CM 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験（B3461028 試験）⁸⁾で認められた副作用と本剤の B3461045 試験⁷⁾で認められた副作用を統合した副作用発現状況一覧

安全性評価対象例数		781		
器官別大分類 (SOC)	事象名 基本語 (PT)	発現例数 (例) (n=781)	発現頻度 (%)	
胃腸障害	下痢	26	3.3	
	悪心	12	1.5	
	便秘	11	1.4	
	鼓腸	10	1.3	
	腹部膨満	9	1.2	
	腹部不快感	6	0.8	
	上腹部痛	4	0.5	
	腹痛	4	0.5	
	排便回数増加	3	0.4	
	嘔吐	3	0.4	
	胃炎	2	0.3	
	口内乾燥	2	0.3	
	痔核	2	0.3	
	消化不良	2	0.3	
	軟便	2	0.3	
	おくび	1	0.1	
	レッチング	1	0.1	
	胃腸障害	1	0.1	
	憩室	1	0.1	
	口腔障害	1	0.1	
	十二指腸潰瘍	1	0.1	
	心窩部不快感	1	0.1	
	直腸ポリープ	1	0.1	
	便習慣変化	1	0.1	
	裂孔ヘルニア	1	0.1	
	嚥下障害	1	0.1	
	膵炎	1	0.1	
	膵腫瘍	1	0.1	
	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	9	1.2
		末梢性浮腫	5	0.6
異常感		2	0.3	
悪寒		1	0.1	
胸部不快感		1	0.1	
末梢腫脹		1	0.1	
無力症		1	0.1	
感染症および寄生虫症				
尿路感染	12	1.5		
蜂巣炎	2	0.3		
膀胱炎	2	0.3		
胃腸炎	1	0.1		
感染性腸炎	1	0.1		
気管支炎	1	0.1		
上咽頭炎	1	0.1		
上気道感染	1	0.1		
真菌感染	1	0.1		
腎感染	1	0.1		
大腸菌性尿路感染	1	0.1		
肺炎	1	0.1		

MedDRA/J ver21.1

器官別大分類 (SOC)	事象名 基本語 (PT)	発現例数 (例) (n=781)	発現頻度 (%)	
肝胆道系障害	肝臓うっ血	2	0.3	
	肝機能異常	1	0.1	
	胆汁うっ滞	1	0.1	
	胆汁うっ滞性黄疸	1	0.1	
	門脈血栓症	1	0.1	
眼障害	眼出血	1	0.1	
	視力障害	1	0.1	
	白内障	1	0.1	
	霧視	1	0.1	
筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	4	0.5	
	筋痙縮	3	0.4	
	関節痛	1	0.1	
	筋力低下	1	0.1	
	足底筋膜炎	1	0.1	
	背部痛	1	0.1	
	血液およびリンパ系障害	貧血	4	0.5
リンパ節症	1	0.1		
血小板減少症	1	0.1		
大赤血球症	1	0.1		
血管障害	低血圧	2	0.3	
	起立性低血圧	1	0.1	
	蒼白	1	0.1	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	7	0.9	
	呼吸困難	3	0.4	
	睡眠時無呼吸症候群	2	0.3	
	チェーン・ストークス呼吸	1	0.1	
	胸水	1	0.1	
	湿性咳嗽	1	0.1	
	慢性気管支炎	1	0.1	
	慢性閉塞性肺疾患	1	0.1	
	労作性呼吸困難	1	0.1	
	喀血	1	0.1	
	喘息	1	0.1	
	耳および迷路障害	回転性めまい	2	0.3
		鼓膜障害	1	0.1
耳そう痒症		1	0.1	
耳痛		1	0.1	
耳不快感		1	0.1	
難聴		1	0.1	
傷害、中毒および処置合併症	転倒	1	0.1	
心臓障害	心不全	3	0.4	
	僧帽弁閉鎖不全症	2	0.3	
	狭心症	1	0.1	
	三尖弁閉鎖不全症	1	0.1	
	徐脈	1	0.1	
	心停止	1	0.1	
	大動脈弁閉鎖不全症	1	0.1	
	動悸	1	0.1	
	洞結節機能不全	1	0.1	
	頻脈	1	0.1	

MedDRA/J ver21.1

器官別大分類 (SOC)	事象名 基本語 (PT)	発現例数 (例) (n=781)	発現頻度 (%)
神経系障害	浮動性めまい	10	1.3
	頭痛	4	0.5
	記憶障害	3	0.4
	失神	3	0.4
	味覚異常	3	0.4
	味覚消失	2	0.3
	筋緊張低下	1	0.1
	傾眠	1	0.1
	健忘	1	0.1
	失語症	1	0.1
	灼熱感	1	0.1
	精神的機能障害	1	0.1
	平衡障害	1	0.1
	末梢性ニューロパチー	1	0.1
腎および尿路障害	血尿	3	0.4
	腎機能障害	2	0.3
	急性腎障害	1	0.1
	腎腫瘍	1	0.1
	尿閉	1	0.1
	尿路痛	1	0.1
生殖系および乳房障害	女性化乳房	2	0.3
	乳房腫脹	1	0.1
	乳房腫瘍	1	0.1
	勃起不全	1	0.1
精神障害	不眠症	3	0.4
	錯乱状態	1	0.1
代謝および栄養障害	食欲減退	7	0.9
	水分過負荷	2	0.3
	体液貯留	2	0.3
	異常体重減少	1	0.1
	高尿酸血症	1	0.1
	痛風	1	0.1
	低カリウム血症	1	0.1
	低ナトリウム血症	1	0.1
	鉄欠乏	1	0.1
	内分泌障害	甲状腺機能低下症	5
甲状腺機能亢進症		1	0.1
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	9	1.2
	発疹	4	0.5
	全身性そう痒症	2	0.3
	多汗症	2	0.3
	丘疹性皮疹	1	0.1
	光線角化症	1	0.1
	斑状出血	1	0.1
	斑状皮疹	1	0.1
	皮膚乾燥	1	0.1
	皮膚病変	1	0.1
	免疫系障害	アミロイドーシス	1
過敏症		1	0.1
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	基底細胞癌	2	0.3
	扁平上皮癌	1	0.1

MedDRA/J ver21.1

器官別大分類 (SOC)	事象名 基本語 (PT)	発現例数 (例) (n=781)	発現頻度 (%)
臨床検査	γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	8	1.0
	肝機能検査値上昇	6	0.8
	血中クレアチニン増加	3	0.4
	血中ビリルビン増加	3	0.4
	血中尿素増加	3	0.4
	体重減少	3	0.4
	血中尿酸増加	2	0.3
	国際標準比増加	2	0.3
	アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	1	0.1
	プロトロンビン時間延長	1	0.1
	血小板数減少	1	0.1
	血中クレアチン増加	1	0.1
	糸球体濾過率減少	1	0.1
	心拍数減少	1	0.1
	尿中ウロビリノーゲン増加	1	0.1
	尿中蛋白陽性	1	0.1
	白血球数減少	1	0.1

MedDRA/J ver21.1

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

- 14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。
- 14.1.2 本剤は噛まずに服用させること。
- 14.1.3 タファミジスメグルミン 20mg を含有する製剤から本剤に切り替える場合は、飲み間違えないよう用法及び用量について患者に十分説明すること。

<解説>

- 14.1.1 「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたってのQ&Aについて」（平成31年1月17日付け日薬連発第54号 日本製薬団体連合会安全性委員会通知）に基づき、設定した。
- 14.1.2 本剤を粉砕又は切断して服用した場合のデータは検討していない。本剤は軟カプセルの内部に懸濁液が充てんされている製剤であり、患者が1カプセル中に含まれる有効成分であるタファミジス遊離酸 61mg を確実に服用するために設定した。
- 14.1.3 タファミジスメグルミン製剤から本剤への切り替え時における飲み間違いを防止するため、用法及び用量について十分患者に説明するよう注意喚起を設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 安全性薬理試験

タファミジスは、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する毒性作用はみられなかった。但し、タファミジスの臨床曝露量を大きく上回る高用量において一般症状への影響が認められた。

1) 中枢神経系³³⁾

タファミジスメグルミンを 10、30、100mg/kg (*in vivo*での非臨床試験の投与量は遊離酸当量で示す)の用量で雌雄のラットに単回投与したとき、行動に変化は認められなかった。30mg/kgの投与では雌ラットに、100mg/kg投与では雌雄のラットに体重減少が認められた。反応性・感受性、興奮性、歩行・感覚運動協調性、自律神経機能、外観、体温又は握力には影響は認められなかった。

2) 心血管系^{34)、35)}

< *in vitro* 試験 >

1、3、10及び30 μ mol/Lの濃度のタファミジスメグルミンによる、hERGカリウムチャネル電流に対する阻害作用はみられなかった。

< *in vivo* 試験 >

覚醒下の雌ビーグル犬にタファミジスメグルミンを 10、100及び300mg/kgの用量で経口投与したところ、血圧(収縮期、拡張期及び平均血圧)、心拍数に生物学的意義のある変化は認められず、心電図異常又はQT/QTc延長もみられなかった。なお、100mg/kg以上の投与により、嘔吐、流涎、肢の筋攣縮がみられた。

3) 呼吸器系³⁵⁾

上述の心血管系の試験において、呼吸器系パラメータを併せて測定した。タファミジスメグルミンは呼吸パラメータ(呼吸数及び血液ガス)に影響を及ぼさなかった。

(3) その他の薬理試験

(参考情報)

タファミジス(10 μ mol/L)の52種の受容体、酵素、イオンチャネル及びトランスポーターにおけるリガンド結合又は酵素活性の阻害作用を検討した。タファミジスは δ -オピオイド受容体のみで活性(リガンド結合阻害作用)がみられ、Ki値は4.9 μ mol/Lであった。そこで、 δ -オピオイド受容体に対する機能的影響を、ハムスター輸精管の摘出標本を用いて*in vitro*で検討した。

その結果、タファミジスは δ -オピオイド受容体に対する軽度のアゴニスト活性(EC₅₀値は10 μ mol/L超)を有することが判明した。また、ヒト血液を用いた*in vitro*試験では、タファミジスメグルミンにCOX-1又はCOX-2阻害作用は認められなかった。

※ビンマックカプセル61mgは非臨床試験を実施していないため、非臨床試験成績に関する記載はビンダケルカプセル20mgのインタビューフォームから引用した。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³⁶⁾

動物種 性別・数/群	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	主な毒性所見
マウス ^{a)} 雌雄各 10	経口	0、10、30、45、60、 120、240、480	240mg/kg 以上の 少数回投与によ り死亡が生じた	≥240mg/kg：死亡（投与後 2 日以降に、自発 運動量の減少、背弯姿勢、更に雄で歩行障害、 痙攣、努力性呼吸/呼吸困難が認められた）
ラット ^{b)} 雌雄各 10	経口	0、10、30、100、 300	>300	300mg/kg までの用量で、急性毒性によると 考えられる投与初期の死亡及び一般症状の 変化はみられなかった。
イヌ 雄 1	経口	0、30、100、300、 600 ^{c)}	>600	軟便及び ALP 増加（600mg/kg 雄） 600mg/kg までの用量で死亡はみられなかった。

a) マウスの28日間反復投与毒性試験における投与初期の成績より評価した。

b) ラットの28日間反復投与毒性試験における投与初期の成績より評価した。

c) 雌雄各1

(2) 反復投与毒性試験

動物種 性別・数/群	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な毒性所見
マウス 雌雄各 10	経口 10 日間 (用量設定)	0、10、30、 45、60、120、 240 ^{a)} 、480 ^{b)}	10	≥30mg/kg/日：肝小葉中心性の単細胞壊死 ≥60mg/kg/日：ALT 増加 ≥120mg/kg/日：肝細胞肥大、AST 増加、リンパ球 数減少 ≥240mg/kg/日：死亡、一般状態の変化（自発運動 量減少、歩行障害、痙攣、呼吸困難、背弯姿勢）、 胃内の投与薬物蓄積
ラット 雌雄各 10	経口 28 日間 14 日間回復	0、10、30、 100、300 ^{c)}	30	≥100mg/kg/日：瀕死状態により屠殺、一般状態の変 化（背弯姿勢、嗜眠、粗毛）、体重増加抑制、貧血 300mg/kg/日：死亡発生、糞量減少、流涎、冷感、 振戦、白血球数及びリンパ球数の減少、胃内の投与 薬物蓄積、腺胃部の粘膜壊死、消化管うっ血
ラット 雌雄各 10 (0、30mg/kg/日 群雌雄各 15)	経口 13 週間あるい は 26 週間 4 週間回復	0、3、10、30	30	いずれの用量でもタファミジス投与に起因する毒 性所見はみられなかった。
イヌ 雌雄各 3	経口 28 日間 14 日間回復	0、10、100、 300→200 ^{d)}	10	≥100mg/kg/日：死亡、瀕死状態、嘔吐、便の異常、 流涎、嗜眠 300→200mg/kg/日：削瘦、冷感、運動失調、頭振、 筋攣縮、摂餌量減少、胃腸粘膜赤色化、胃内の投与 薬物蓄積
イヌ 雌雄各 3	経口 13 週間あるい は 39 週間 4 週間回復	0、5、15、45	45	いずれの用量でもタファミジスメグルミン投与に 起因する毒性所見はみられなかった。

a) 死亡例増加のため 8 日目（雄）に投与中止

b) 死亡例増加のため 3 日目（雄）及び 6 日目（雌）に投与中止

c) 死亡例増加のため 9 日目（雄）及び 8 日目（雌）に投与中止

d) 投与 8 日目（雄）及び 7 日目（雌）に高用量（300mg/kg）の投与を中止し、中止翌日から 200mg/kg に減量して投与を再開した。

※ビンマックカプセル 61mg は非臨床試験を実施していないため、非臨床試験成績に関する記載はビンダケルカプセル 20mg のインタビューフォームから引用した。

(3) 遺伝毒性試験³⁷⁾

細菌を用いる復帰突然変異試験、培養ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験及びラット小核試験の結果はいずれも陰性で、タファミジスには遺伝毒性はないものと考えられた。なお、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験において代謝活性化系の存在下 4 時間処理で倍数体の出現頻度に軽度な増加傾向が認められたが、染色体の構造異常はみられず、*in vivo* 小核試験の結果も陰性であったことから、この成績は異数性誘発能を示唆するものではないと考えられた。

(4) がん原性試験^{37)、38)}

Tg. rasH2 マウスにおける 26 週間がん原性試験では、90mg/kg/日まで投与したが、腫瘍性病変の発生頻度への影響は認められなかった。

雌雄ラット (Sprague Dawley 系) における 2 年間がん原性試験では、30mg/kg/日までの用量では、最長 104 週間の投与で、タファミジスメグルミンに関連するがん原性所見は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラット (雌雄各 25/群) にタファミジスメグルミンを 1 日 1 回、0 (対照)、5、15 又は 30mg/kg/日の用量で、雄には交配 28 日前から交配期間終了後の屠殺前日まで、雌には交配 15 日前から妊娠 7 日まで経口投与した。交配期間は最長 21 日間とした。30mg/kg/日群の雌で、交配前投与期間中において、摂餌量減少を伴う体重の減少が、また、妊娠期間中に散発的な体重の低値が認められた。

雄では投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、一般毒性学的影響に関する無毒性量は雄では 30mg/kg/日、雌では 30mg/kg/日で体重への影響がみられたため 15mg/kg/日と考えられた。また、30mg/kg/日群においても生殖に及ぼす影響、初期胚発生に関する影響は認められず無毒性量はいずれも 30mg/kg/日と考えられた。

2) ラットにおける胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラット (25/群) にタファミジスメグルミンを 1 日 1 回、0 (対照)、15、30 又は 45mg/kg/日の用量で妊娠 7~17 日に経口投与した。

45mg/kg/日群で一般状態が悪化し体重減少がみられた母動物を屠殺した。また同群では、摂餌量減少を伴う体重減少及び体重増加抑制がみられた。30 及び 45mg/kg/日群で生存胎児重量の有意な減少が認められたが、黄体数、着床数、同腹児数、生存胎児数、吸収胚数、生存胎児の性比、胎児の外表、内臓及び骨格の異常 (奇形及び変異) に投与による影響は認められず、骨化進行度も群間でほぼ同程度であった。45mg/kg/日群で摂餌量減少を伴う投与期間中の体重抑制及び切迫屠殺例が認められたが、妊娠維持への影響はみられなかった。

以上の結果から、母動物の一般毒性学的影響に関する無毒性量は 30mg/kg/日、生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は 45mg/kg/日、一方 30mg/kg/日で生存胎児重量の減少が認められたことから、胚・胎児発生に関する無毒性量は 15mg/kg/日と考えられた。

※ビンマックカプセル 61mg は非臨床試験を実施していないため、非臨床試験成績に関する記載はビンダケルカプセル 20mg のインタビューフォームから引用した。

3) ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験³¹⁾

妊娠ウサギ (20/群) にタファミジスメグルミンを 1 日 1 回、0 (対照)、0.5、2 又は 8mg/kg/日の用量で妊娠 7~19 日に経口投与した。

8mg/kg/日群で流産がみられ、糞便異常の発現頻度が増加した。2mg/kg/日以上群で摂餌量の減少を伴う用量依存的な体重減少又は体重増加抑制が認められた。8mg/kg/日群では、後期吸収胚数及び胚吸収率の増加並びに生存胎児重量の減少が有意に認められた。また、8mg/kg/日群の 2 母動物から得られた 3 例の胎児で眼球隆起の抑制 (外表観察)、眼球の小型化 (内臓観察) 及び眼窩の小型化 (骨格観察) がみられ、同群では前後肢指骨の骨化数が有意に低値であった。2 及び 8mg/kg/日群では過剰肋骨の発生頻度の有意な増加が認められ、明らかな用量反応関係はないものの、0.5 及び 2mg/kg/日群で鼻骨あるいは頭蓋全体の不規則骨化の発生頻度の有意な増加が認められた。

以上の結果から、母動物の一般毒性学的影響に関する無毒性量は 0.5mg/kg/日、生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は 2mg/kg/日と考えられた。また、胚・胎児発生に関する無毒性量は 0.5mg/kg/日未満と判断された。

4) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験³²⁾

妊娠ラット (25/群) にタファミジスメグルミンを 1 日 1 回、0 (対照)、5、15 又は 30mg/kg/日の用量で妊娠 7 日から哺育 20 日 (出産しなかった個体については妊娠 24 日) まで経口投与した。15mg/kg/日以上で母動物による哺育放棄及び出生児の喰殺によると推測される出生児生存率の減少がみられた。30mg/kg/日群で妊娠中母動物に腹部疎毛及び妊娠中の体重が対照群と比較して有意な低値を示した。

15mg/kg/日以上で出生児体重の有意な低下が、また離乳後も 15mg/kg/日群で一時的な体重の低値又は摂餌量の減少がみられ、雄の性成熟の遅れ、雌雄で水迷路試験における学習・記憶障害が認められた。授乳期間中、15mg/kg/日以上で哺育放棄され、胃内に乳汁が存在せず、全身、尾の先端、正中線下部、頭部、頸部又は胸部が紫色又は黒色に変色した出生児が増加し、15mg/kg/日群では紅涙、全身蒼白化及び脱水を示す出生児数の増加がみられた。離乳後は、15mg/kg/日群で、早期死亡 (雄) 及び一般状態の悪化 (ドーム頭、小眼球、流涙、眼窩周囲の脱毛又は紅涙の発現頻度の有意な増加、疎毛、眼瞼下垂、被毛の尿による汚れ、眼球陥入、被毛粗剛、運動失調、流涎及び冷感等) がみられた。一方、F1 出生児の交尾能及び受胎能に影響はみられなかった。離乳前 F1 出生児の剖検では、15mg/kg/日以上で胃内に乳汁が存在しなかった出生児数、30mg/kg/日群では、胃腸にガスが充満していた出生児数が増加した。離乳後 F1 出生児の剖検及び器官重量測定 (精巣、精巣上体及び脳) 並びに脳の神経病理組織学的所見にはタファミジスメグルミン投与の影響は認められなかった。

F2 世代では 15mg/kg/日群で雌胎児重量の有意な低値がみられたが、F1 世代母動物の帝王切開時の計測パラメータ及び F2 胎児パラメータへの影響はみられなかった。

以上の結果から、母動物の一般毒性学的影響に関する無毒性量は 15mg/kg/日と考えられた。また、母動物の生殖に関する無毒性量並びに次世代の発生に関する無毒性量は 5mg/kg/日と考えられた。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

※ビンマックカプセル 61mg は非臨床試験を実施していないため、非臨床試験成績に関する記載はビンダケルカプセル 20mg のインタビューフォームから引用した。

(7) その他の特殊毒性

1) 光毒性試験

有色ラット (Long Evans 系) における光毒性試験では、100mg/kg 投与によっても皮膚及び眼に光毒性を示唆する反応は認められなかった。

2) T 細胞依存性抗体産生 (TDAR) 試験

マウスを用いた免疫毒性試験では、120mg/kg/日までの用量を 28 日間投与したが、T 細胞依存性抗体産生能に影響は認められなかった。

雌雄マウス (CByB6F1 系) を用いて免疫毒性を評価した T 細胞依存性抗体産生 (TDAR) 試験では、タファミジスメグルミンを 0 (7.5% ビタミン E TPGS)、10、30 又は 120mg/kg/日の用量で 28 日間投与した。雌雄マウスにおける抗キーホールリンペットヘモシアニン (KLH) IgM 及び IgG 応答にタファミジスメグルミン投与に関連した減少はみられなかった。120mg/kg/日群の雌でリンパ球数の軽度な減少が認められたが、TDAR への影響はみられなかった。TDAR の無影響量は 120mg/kg/日と考えられた。

※ビンマックカプセル 61mg は非臨床試験を実施していないため、非臨床試験成績に関する記載はビンダケルカプセル 20mg のインタビューフォームから引用した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年
（「VI-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 包装状態での貯法

貯 法：室温保存

4. 取扱い上の注意

<p>20. 取扱い上の注意 高温を避けて保存すること。</p>

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：「ビンダケルからビンマックへ変わる患者さんへ」（案）、「ビンマックから
ビンダケルへ変わる患者さんへ」（案）
（「X III-2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし
同 効 薬：ビンダケルカプセル 20mg（一般名：タファミジスメグルミン）

7. 国際誕生年月日

2011年11月16日（欧州連合承認日）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ビンマックカプセル 61mg	2021年9月27日	30300AMX00442	薬価基準未収載	

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

2021年9月27日～2029年3月25日

(ビンダケルカプセル20mg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)

12. 投薬期間制限に関する情報

薬価基準未収載

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード(YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理システム用コード
ビンマックカプセル 61mg	薬価基準未収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載

14. 保険給付上の注意

薬価基準未収載

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Connelly, S. et al. : Curr Opin Struct Biol. 2010 ; 20 (1) : 54-62. (PMID : 20133122)
- 2) Klabunde, T. et al. : Nat Struct Biol. 2000 ; 7 (4) : 312-321. (PMID : 10742177)
- 3) Johnson, SM. et al. : Acc Chem Res. 2005 ; 38 (12) : 911-921. (PMID : 16359163)
- 4) Sekijima, Y. et al. : Curr Pharm Des. 2008 ; 14 (30) : 3219-3230. (PMID : 19075702)
- 5) Araki, S. et al. : Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2010 ; 86 (7) : 694-706. (PMID : 20689228)
- 6) 社内資料：タファミジス遊離酸 61mg カプセルとタファミジスメグルミン 20mg カプセル 4 個の相対的バイオアベイラビリティ試験 (2021 年 9 月承認、CTD2. 7. 1)
- 7) 社内資料：トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者を対象としたタファミジスメグルミン及びタファミジス遊離酸の安全性及び有効性を評価する国際共同第Ⅲ相試験 (中間報告) (2021 年 9 月承認、CTD2. 7. 4. 2. 1、CTD2. 7. 3. 2. 1)
- 8) 社内資料：トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者を対象とした国際共同試験 (2019 年 3 月 26 日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2. 7. 3. 2) [L20190111010]
- 9) 社内資料：タファミジス遊離酸 61mg カプセル及びタファミジスメグルミン 20mg カプセル 4 個を比較する食事の影響試験 (2021 年 9 月承認、CTD2. 7. 1)
- 10) 社内資料：単回投与試験 (外国人 B3461040 試験) (2019 年 3 月 26 日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2. 7. 6. 2) [L20190227003]
- 11) 社内資料：QTc 間隔の検討試験 (2019 年 3 月 26 日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2. 7. 6. 1) [L20190111009]
- 12) 社内資料：効力を裏付ける試験 (2013 年 9 月 20 日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2. 6. 2. 2) [L20130805009]
- 13) 社内資料：日本人患者における反復投与時の薬物動態 (2013 年 9 月 20 日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2. 7. 2. 2) [L20130719172]
- 14) 社内資料：母集団 PK 解析 (健康成人、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患者) (2019 年 3 月 26 日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2. 7. 2. 3) [L20190111012]
- 15) 社内資料：20mg 4 カプセル反復投与時の薬物動態 (2019 年 3 月 26 日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2. 7. 2. 2) [L20190111014]
- 16) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用試験 (2013 年 9 月 20 日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2. 7. 2. 2) [L20130719185]
- 17) 社内資料：ロスバスタチンを用いた薬物相互作用試験 (2021 年 9 月承認、CTD2. 7. 2. 1. 1. 1)
- 18) 社内資料：酵素阻害及び誘導 (2013 年 9 月 20 日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2. 6. 4. 5) [L20130719182]
- 19) 社内資料：酵素誘導試験 (2019 年 3 月 26 日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2. 6. 4. 7) [L20190221005]
- 20) 社内資料：*in vitro* 相互作用試験 (2019 年 3 月 26 日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2. 6. 4. 7) [L20190304005]
- 21) 社内資料：BCRP に対する *in vitro* 相互作用試験 (2019 年 3 月 26 日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2. 6. 4. 7) [L20190215001]
- 22) 社内資料：*in vivo* 組織分布試験 (2013 年 9 月 20 日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2. 6. 4. 1) [L20130719177]

- 23) 社内資料：ラットを用いた胎盤通過試験（2013年9月20日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2.6.4.4） [L20130719178]
- 24) 社内資料：反復投与時の乳汁排泄試験（2013年9月20日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2.6.4.6） [L20130719167]
- 25) 社内資料：ヒト血漿蛋白への結合試験（2013年9月20日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD.2.6.4.4） [L20130719175]
- 26) 社内資料：推定代謝経路（2013年9月20日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2.6.4.5） [L20130719180]
- 27) 社内資料：吸収、分布、代謝及び排泄を検討する試験（2013年9月20日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2.7.6.6） [L20130719187]
- 28) 社内資料：*in vitro*組織分布試験（2013年9月20日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2.6.4.4） [L20130719176]
- 29) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態（2013年9月20日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2.7.2.2） [L20130719186]
- 30) 社内資料：母集団PK解析（健康成人、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患者、トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者）（2019年3月26日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2.7.2.3） [L20190111008]
- 31) 社内資料：胚・胎児発生に関する試験（2013年9月20日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2.6.6.6） [L20130719165]
- 32) 社内資料：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（2013年9月20日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2.6.6.6） [L20130719166]
- 33) 社内資料：ラットを用いた中枢神経系に関する試験（2013年9月20日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2.6.2.1） [L20130719195]
- 34) 社内資料：心血管系及び呼吸器系に関する *in vitro*試験（2013年9月20日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2.6.2.4） [L20130719196]
- 35) 社内資料：イヌを用いた心血管系および呼吸器系に関する試験（2013年9月20日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2.6.2.4） [L20130719197]
- 36) 社内資料：一般毒性試験（2013年9月20日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2.6.6.2） [L20130719198]
- 37) 社内資料：遺伝毒性試験及びがん原性試験（2013年9月20日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2.6.6.4、2.6.6.5） [L20130719199]
- 38) 社内資料：ラットを用いた2年間がん原性試験（2019年3月26日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2.6.6.5） [L20190307002]

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

タファミジス遊離酸 61mg カプセルは、トランスサイレチン型心アミロイドーシスの適応にて、米国で2019年5月、欧州連合で2020年2月（中央審査手続き）、オーストラリアで2020年3月にそれぞれ承認を取得した。2021年6月4日現在、50以上の国及び地域で承認され、カナダ、ブラジル、ロシア等にて承認申請中である。

米国と欧州の添付文書の概要

国名	米国	欧州
会社名	Pfizer Inc.	Pfizer Ltd
販売名	VYNDAQEL capsules VYNDAMAX capsules	Vyndaqel 61mg soft capsules
承認年月日	2019年5月3日	2020年2月18日
剤形及び含量	VYNDAQEL : タファミジスメグルミン 20mg : 黄色の不透明な楕円形のカプセルで、赤色で「VYN 20」と印字されている。 VYNDAMAX : タファミジス 61mg : 赤褐色の不透明な楕円形のカプセルで、白色で「VYN 61」と印字されている。	<ul style="list-style-type: none"> ・ソフトカプセル ・赤褐色の不透明な楕円形（約 21mm）のカプセルで、白色で「VYN 61」と印字されている。 ・本製剤は微粉化したタファミジス 61mg を含む。 ・作用が既知の添加物 1 カプセル中に含まれるソルビトール (E420) は 44mg 以下である。
効能又は効果	野生型又は遺伝性トランスサイレチン型心アミロイドーシス (ATTR-CM) 成人患者において心血管事象による死亡及び心血管事象に関連する入院頻度を低減するために適応される。	野生型又は遺伝性のトランスサイレチン型心アミロイドーシス (ATTR-CM) 成人患者における治療に適応される。
用法及び用量	推奨用量は、VYNDAQEL 80mg（タファミジスメグルミン 20mg 4 カプセル）1 日 1 回経口投与又は VYNDAMAX 61mg（タファミジス 61mg 1 カプセル）1 日 1 回経口投与のいずれかとする。VYNDAMAX は遊離酸なので VYNDAQEL と mg あたりの用量は同一ではない。カプセルはつぶしたり切断したりせずに、丸ごと飲み込むこと。服薬を忘れた場合、気付いたらできる限り速やかに服薬するか、その回は服薬せずに次回分を既定の時間に服薬するよう患者に指示する。2 回分を服薬しないこと。	<p>アミロイドーシス又は心筋症患者について治療経験が豊富な医師の下で治療を開始すること。</p> <p>心不全又は心筋症に特異的な既往歴又は徴候を有する患者で疑いがある場合、アミロイドーシス又は心筋症について治療経験が豊富な医師が骨シンチグラフィ及び血液/尿の評価、及び/又は生検による組織学的評価などの適切な評価方法、並びに野生型又は遺伝性の特性評価のためトランスサイレチン (TTR) 遺伝子型決定によって病因診断を行い、ATTR-CM を確定し、AL アミロイドーシスを除外してからタファミジスの投与を開始する。</p> <p>用量 推奨用量は Vyndaqel 61mg（タファミジス）1 カプセルとし、1 日 1 回経口投与とする。Vyndaqel 61mg（タファミジス）はタファミジスメグルミン 80mg に相当する。タファミジス及びタファミジスメグルミンは mg あたりの互換性はない。 Vyndaqel は疾患の進行に対する臨床上のベ</p>

		<p>ネフィットがより明らかな疾患経過のできる限り早い時期に開始すること。一方、アミロイド関連の心臓障害がより進行している場合（NYHA クラスⅢなど）、アミロイドーシス又は心筋症患者について治療経験が豊富な医師の判断で投与開始又は継続を決定すること。NYHA クラスⅣ患者の臨床データは限られている。</p> <p>投与後に嘔吐し、Vyndaqel カプセルが原形のまま確認された場合、可能なら Vyndaqel を追加投与すること。カプセルが確認されない場合は追加投与の必要はなく、翌日のVyndaqel の投与を通常通り再開すること。</p> <p>特殊集団</p> <p>高齢者 高齢の患者（65 歳以上）に対して用量調節は必要ない。</p> <p>肝及び腎機能障害を有する患者 腎機能障害を有する患者又は軽度から中等度の肝機能障害を有する患者に対して用量調節は必要ない。重度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランスが 30mL/min 未満又は同等）を有する患者のデータは限られている。タファミジスの投与について重度の肝機能障害を有する患者においては検討されていないため、注意が必要である。</p> <p>小児集団 小児集団においてタファミジスの投与は行われていない。</p> <p>用法 経口投与 ソフトカプセルはつぶしたり切断したりせずに、丸ごと飲み込むこと。Vyndaqel は食事の有無に関係なく服薬できる。</p>
	(2021 年 6 月)	(2021 年 7 月)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。

【効能又は効果】

4. 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】

6. 用法及び用量
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. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、欧州のSPCとは異なる。

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

9.4 生殖能を有する者

本剤の消失半減期を考慮し、本剤の投与期間中及び最終投与後1ヵ月間は、妊娠する可能性のある患者には適切な避妊法を用いるように指導すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠ウサギを用いた実験において、最大臨床曝露量の0.9倍の曝露により胎児の骨格奇形及び変異の発生頻度の軽度増加が認められ、胎児の生存率及び体重の減少も報告されている。また、妊娠及び授乳期ラットに最大臨床投与量の2.4倍以上に相当する用量の投与により、出生児の生存率及び体重の減少、性成熟の遅延、学習・記憶障害が認められた³¹⁾、³²⁾。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている²⁴⁾。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年6月)	8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Based on findings from animal studies, VYNDAQEL and VYNDAMAX may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. However, limited available human data with VYNDAQEL use in pregnant women (at a dose of 20 mg per day) have not identified any drug-associated risks for major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproductive studies, oral administration of tafamidis meglumine to pregnant rabbits during organogenesis resulted in adverse effects on development (embryofetal mortality, fetal body weight reduction and fetal malformation) at a dosage providing approximately 9 times the human exposure (AUC) at the maximum recommended human dose (MRHD) of VYNDAQEL (80 mg), and increased incidence of fetal skeletal variation at a dosage providing equivalent human exposure (AUC) at the MRHD. Postnatal mortality, growth retardation, and impaired learning and memory were observed in offspring of pregnant rats administered tafamidis meglumine during gestation and lactation at a dosage approximately 2 times the MRHD based on body surface area (mg/m ²) (see Data). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defects, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. <u>Data</u>

	<p><i>Animal Data</i></p> <p>In pregnant rats, oral administration of tafamidis meglumine (0, 15, 30, and 45 mg/kg/day) throughout organogenesis resulted in decreased fetal body weights at ≥ 30 mg/kg/day (approximately 10 times the human exposure at the MRHD based on AUC). The no-observed-adverse-effect-level (NOAEL) for embryofetal development in rats was 15 mg/kg/day (approximately 7 times the human exposure at the MRHD based on AUC).</p> <p>In pregnant rabbits, oral administration of tafamidis meglumine (0, 0.5, 2, and 8 mg/kg/day) throughout organogenesis resulted in increased embryofetal mortality, reduced fetal body weights, and an increased incidence of fetal malformations at 8 mg/kg/day (approximately 9 times the human exposure at the MRHD based on AUC), which was also maternally toxic. Increased incidences of fetal skeletal variations were observed at doses ≥ 0.5 mg/kg/day (approximately equivalent to the human exposure at the MRHD based on AUC).</p> <p>In the pre- and postnatal study, pregnant rats received oral administration of tafamidis meglumine at doses of 0, 5, 15, or 30 mg/kg/day throughout pregnancy and lactation (Gestation Day 7 to Lactation Day 20). Decreased survival and body weights, delayed male sexual maturation and neurobehavioral effects (learning and memory impairment) were observed in the offspring of dams treated at 15 mg/kg/day (approximately 2 times the MRHD on a mg/m² basis). The NOAEL for pre- and postnatal development in rats was 5 mg/kg/day (approximately equivalent to the MRHD on a mg/m² basis).</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no available data on the presence of tafamidis in human milk, the effect on the breastfed infant, or the effect on milk production. Tafamidis is present in rat milk (see Data). When a drug is present in animal milk, it is likely the drug will be present in human milk. Based on findings from animal studies which suggest the potential for serious adverse reactions in the breastfed infant, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with VYNDAQEL or VYNDAMAX.</p> <p><u>Data</u></p> <p>Pregnant and lactating female rats were administered repeated daily oral doses of tafamidis meglumine (15 mg/kg/day) followed by a single oral gavage dose of ¹⁴C-tafamidis meglumine on Lactation Day 4 or 12. Radioactivity was observed in milk by 1 hour post-dose and increased thereafter. The ratio of the highest radioactivity associated with ¹⁴C tafamidis meglumine in milk (8 hours post-dose) vs. plasma (1 hour post-dose) was approximately 1.6 on Day 12, indicating tafamidis meglumine is transferred to milk after oral administration.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</p> <p><u>Contraception</u></p> <p><i>Females</i></p> <p>Based on findings from animal studies, VYNDAQEL and VYNDAMAX may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Consider pregnancy planning and prevention for females of reproductive potential.</p>
--	--

<p>欧州の SPC (2021 年 7 月)</p>	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Women of childbearing potential</u> Contraceptive measures should be used by women of childbearing potential during treatment with tafamidis, and for one month after stopping treatment, due to the prolonged half-life.</p> <p><u>Pregnancy</u> There are no data on the use of tafamidis in pregnant women. Studies in animals have shown developmental toxicity. Tafamidis is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.</p> <p><u>Breast-feeding</u> Available data in animals have shown excretion of tafamidis in milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Tafamidis should not be used during breast-feeding.</p> <p><u>Fertility</u> No impairment of fertility has been observed in nonclinical studies.</p>
---------------------------------	---

(2) 小児に関する海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の SPC とは異なる。

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2021 年 6 月)</p>	<p>8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of VYNDAQEL and VYNDAMAX have not been established in pediatric patients.</p>
<p>欧州の SPC (2021 年 7 月)</p>	<p><i>Paediatric population</i> There is no relevant use of tafamidis in the paediatric population.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎及び脱カプセル

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

(3) 無包装状態の安定性

「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項 光安定性試験 参照

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料

「ビンダケルとビンマックの取り違い防止リーフレット（ビンマックとビンダケルの取り違いを防ぐために）」(案)

患者向け資料

「ビンダケルからビンマックへ変わる患者さんへ」(案)、「ビンマックからビンダケルへ変わる患者さんへ」(案)

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

