

2021年8月改訂（第10版）

日本標準商品分類番号

87129,87219

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



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 タファミジスメグルミン20.0 mg（タファミジスとして12.2 mg）
一般名	和名：タファミジスメグルミン（JAN） 洋名：Tafamidis Meglumine（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：2013年 9月20日 薬価基準収載年月日：2013年11月19日 販売開始年月日：2013年11月20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 7 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
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	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMP の概要	4
II. 名称に関する項目	5
1. 販売名	5
2. 一般名	5
3. 構造式又は示性式	5
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名（命名法）又は本質	6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6
III. 有効成分に関する項目	7
1. 物理化学的性質	7
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8
IV. 製剤に関する項目	9
1. 剤形	9
2. 製剤の組成	10
3. 添付溶解液の組成及び容量	10
4. 力価	10
5. 混入する可能性のある夾雑物	10
6. 製剤の各種条件下における安定性	10
7. 調製法及び溶解後の安定性	11
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11
9. 溶出性	11
10. 容器・包装	11
11. 別途提供される資材類	11
12. その他	11
V. 治療に関する項目	12
1. 効能又は効果	12
2. 効能又は効果に関連する注意	13
3. 用法及び用量	17
4. 用法及び用量に関連する注意	19
5. 臨床成績	20
VI. 薬効薬理に関する項目	48
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	48
2. 薬理作用	48
VII. 薬物動態に関する項目	53
1. 血中濃度の推移	53
2. 薬物速度論的パラメータ	58
3. 母集団（ポピュレーション）解析	58
4. 吸収	59
5. 分布	59
6. 代謝	61
7. 排泄	62
8. トランスポーターに関する情報	63
9. 透析等による除去率	63
10. 特定の背景を有する患者	63
11. その他	64

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	65
1. 警告内容とその理由	65
2. 禁忌内容とその理由	65
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	65
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	65
5. 重要な基本的注意とその理由	65
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	66
7. 相互作用	68
8. 副作用	69
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	81
10. 過量投与	81
11. 適用上の注意	81
12. その他の注意	81
IX. 非臨床試験に関する項目	82
1. 薬理試験	82
2. 毒性試験	83
X. 管理的事項に関する項目	87
1. 規制区分	87
2. 有効期間	87
3. 包装状態での貯法	87
4. 取扱い上の注意	87
5. 患者向け資材	87
6. 同一成分・同効薬	87
7. 国際誕生年月日	88
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	88
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	88
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	88
11. 再審査期間	88
12. 投薬期間制限に関する情報	88
13. 各種コード	88
14. 保険給付上の注意	89
XI. 文献	90
1. 引用文献	90
2. その他の参考文献	91
XII. 参考資料	92
1. 主な外国での発売状況	92
2. 海外における臨床支援情報	94
XIII. 備考	98
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	98
2. その他の関連資料	98

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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 : Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy) は、トランスサイレチン (TTR : Transthyretin) 由来のアミロイドが末梢神経及び自律神経系に沈着することで機能障害を引き起こす、遺伝性が高い希少疾患である。ビンダケル発売前までは、国内における TTR-FAP に対する治療法は疾患に伴って生じる様々な症状それぞれに対する対症療法のみであった。唯一、疾患の進行を抑制する方法として肝移植が実施されているが、ドナー不足や移植手術のリスクの問題などから、肝移植の対象患者は非常に限られるという状況にある。

ビンダケル (一般名 : タファミジスメグルミン) は、TTR 4 量体のサイロキシン結合部位に結合して、TTR 4 量体を安定化させ、単量体への解離を阻害することで、アミロイドの形成や組織内への沈着を抑制する新規作用機序を有する TTR-FAP 治療薬である。

2007 年から開始された外国臨床試験では、TTR-FAP 患者の末梢神経障害の進行の遅延、QOL 低下の抑制及び栄養状態の改善、並びに投与開始後早期の TTR の安定化、試験期間を通しての TTR 安定化の持続などの有効性が示され、2011 年 11 月に欧州などで承認・販売されている。第 I 相試験において日本人と外国人とで薬物動態、TTR の安定化及び安全性に相違がないことが確認された。日本人の成人 TTR-FAP 患者を対象とした国内臨床試験においても、ビンダケルの有効性、安全性が外国臨床試験の結果と同様に示されたことから、2013 年 2 月に承認申請を行い、2013 年 9 月に承認された。一方、トランスサイレチン型アミロイドーシス (ATTR) に分類される疾患として、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 (Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy : ATTR-CM) がある。

従来 of ATTR-CM に対する治療法は、利尿剤の投与やペースメーカー留置などの対症療法のみで、ATTR-CM に対し有効性が確認されている治療薬がないのが実状であった。加えて、国内ではアミロイドーシス診療ガイドライン¹⁾において、心臓型遺伝性 ATTR アミロイドーシスに対して肝移植は推奨されておらず、また 2016 年版心臓移植に関する提言²⁾において、アミロイドーシスは心臓移植の対象とならないとされている。

本剤の ATTR-CM に対する開発は 2006 年に開始され、ATTR-CM 患者を対象とする国際共同第 III 相試験の結果から ATTR-CM 患者における有効性、安全性及び忍容性が確認できたことから、2018 年 11 月に製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2019 年 3 月に承認された。

注) TTR の安定化については「V. 治療に関する項目」の項参照

2. 製品の治療学的特性

〈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〉

- (1) TTR-FAP 治療薬*である。
*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の末梢神経障害の進行抑制
(「I-1. 開発の経緯」の項参照)
- (2) 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) Fx-005 試験において、下肢の神経機能障害の指標である神経障害評価スコア (NIS-LL) の反応率は、ITT 集団を対象として優越性を検定した結果、有意差は認められなかった (p=0.0682、カイニ乗検定)。有効性評価可能解析対象集団においてプラセボ群に対して、ビンダケル群は有意な低下が認められた (p=0.0411、カイニ乗検定)。(海外データ)
(「V-5. (4)1) ① 外国第II/III相二重盲検比較試験 (Fx-005 試験)」の項参照)
- (4) 食事のタイミングにかかわらず1日1回の経口薬である。
(「V-3. 用法及び用量」の項参照)
- (5) 国内臨床試験における安全性評価対象例 10 例中、副作用 (臨床検査値異常を含む) の発現症例は 1 例 (10.0%)、歯肉腫脹であった。
海外臨床試験における安全性評価対象例 127 例中、副作用 (臨床検査値異常を含む) の発現症例は 67 例 (52.8%) であった。主な副作用は下痢、頭痛、尿路感染各 10 例 (7.9%)、嘔吐 8 例 (6.3%)、四肢痛 7 例 (5.5%) であった。(承認時)
(「VIII-8. 副作用」の項参照)

〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス〉

- (1) ATTR-CM (野生型及び変異型) 治療薬*である。
*トランスサイレチン型心アミロイドーシス
(「I-1. 開発の経緯」の項参照)
- (2) 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) ATTR-CM による死因を問わない死亡**及び心血管事象に関連する入院頻度を減少させたことが主要な臨床試験 (B3461028 試験) で認められた。(国内を含む海外データ)
**死因を問わない死亡：心臓移植及び人工心臓の埋め込みによる中止例は死因を問わない死亡を含む
(「V-5. (4)1) 国際共同第III相試験 (B3461028 試験)」の項参照)
- (4) 食事のタイミングにかかわらず1日1回の経口薬である。
(「V-3. 用法及び用量」の項参照)
- (5) 国際共同試験における安全性評価対象例 264 例 (日本人患者 12 例含む) 中、副作用 (臨床検査値異常を含む) の発現症例は 113 例 (42.8%) であった。主な副作用は下痢 16 例 (6.1%)、悪心 11 例 (4.2%) 及び尿路感染 10 例 (3.8%) であった。(承認時)
(「VIII-8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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料、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料	無	
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	有	効能又は効果等の一部変更承認に伴う留意事項について(保医発 0326 第 1 号 平成 31 年 3 月 26 日付) (「X-14. 保険給付上の注意」の項参照)

<希少疾病用医薬品>

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アミロイドポリニューロパチー (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 (TTR-CM)」を効能又は効果としてそれぞれ 2011 年 12 月 14 日及び 2018 年 5 月 24 日に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定 (指定番号: 第 259 号及び第 414 号) を受けている。

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

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

<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>

国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間中は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

<トランスサイレチン型心アミロイドーシス>

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

(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

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】
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 	<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		
<ul style="list-style-type: none"> ・V30M 以外の変異型の患者における有効性 (ATTR-PN) ・重症度 Stage 2 以上の患者における有効性 (ATTR-PN) ・肝移植患者における有効性 (ATTR-PN) ・長期投与時 (1 年以上) の有効性 (ATTR-PN) 		
↓ 上記に基づく安全性監視のための活動		↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動
2. 医薬品安全性監視計画の概要		4. リスク最小化計画の概要
通常 of 医薬品安全性監視活動		通常 of リスク最小化活動
追加 of 医薬品安全性監視活動		追加 of リスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査 (全例調査) (ATTR-PN) ・特定使用成績調査 (全例調査) (ATTR-CM) 		<ul style="list-style-type: none"> ・なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		
<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査 (全例調査) (ATTR-PN) 		

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

ビンダケルカプセル 20mg

(2) 洋名

Vyndaqel capsules 20mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

タファミジスメグルミン (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

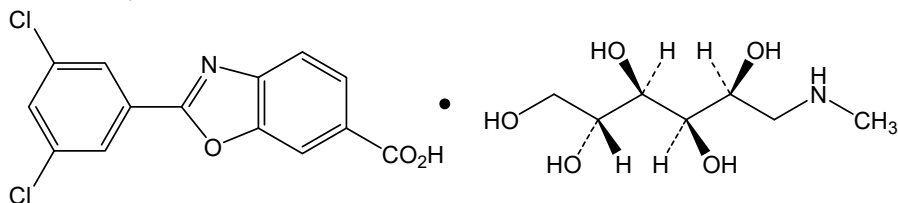
Tafamidis Meglumine (JAN)

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 · C₇H₁₇NO₅

分子量 : 503.33

5. 化学名（命名法）又は本質

2-(3,5-Dichlorophenyl)-1,3-benzoxazole-6-carboxylic acid mono(1-deoxy-1-methylamino-D-glucitol) (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：PF-06291826

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

水及びメタノールに溶けにくく、エタノール（95）に極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

相対湿度 1～90%における吸湿量は 0.5%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

約 195～200℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=3.68

(6) 分配係数

タファミジスメグルミンの分配係数（Log D）について各種緩衝液（pH 1.0～pH 7.4）及び 1-オクタノールを用いて測定した結果を表に示す。

pH	1.0	2.0	5.0	7.4
Log D	1.89	2.19	1.70	1.15

(7) その他の主な示性値

比旋光度：-9.3 ～ -11.8°（25℃）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	二重ポリエチレン袋 /ファイバードラム	60 ヶ月	規格内
加速試験	40℃/75%RH		6 ヶ月	規格内
苛酷試験（光）	白色蛍光ランプ及び 近紫外蛍光ランプ	シャーレ	総照度：120 万 lux・hr 総近紫外放射エネルギー： 200 W・hr/m ² 以上	規格内

測定項目：性状、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

液体クロマトグラフィー

紫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	色調等
ビンダケルカプセル 20mg	 長径：約 21mm 短径：約 8mm	カプセル：黄色の軟カプセル 内 容 物：白色～淡紅色の懸濁液

(3) 識別コード

VYN 20

(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	ビンダケルカプセル 20mg
有効成分	1 カプセル中 タファミジスメグルミン 20.0mg (タファミジスとして 12.2mg)
添加剤	マクロゴール 400、モノオレイン酸ソルビタン、ポリソルベート 80 (カプセル本体) ゼラチン、グリセリン、D-ソルビトール・ソルビタン液、 酸化チタン、黄色三二酸化鉄、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

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物や分解生成物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C/60%RH	PTP	18 ヶ月 ^{注1)}	規格内	
中間的試験	30°C/75%RH			規格内	
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	規格内	
苛酷試験	光安定性試験		白色蛍光ランプ及び 近紫外蛍光ランプ	総照度：120 万 lux・hr 総近紫外放射エネルギー： 200 W・hr/m ²	規格内
	熱サイクル試験		-20°C/40°C	12 日 ^{注2)}	規格内

測定項目：性状、純度試験、水分、溶出性、含量、微生物限度試験*)

*) 微生物限度試験は苛酷試験では未実施

注1) 継続中 (36 ヶ月まで)

注2) 「-20°Cに2日間保存した後、40°Cに2日間保存する」の計4日間を1サイクルとして3サイクル

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

該当しない

(2) 包装

14 カプセル [14 カプセル (PTP) ×1]

112 カプセル [14 カプセル (PTP) ×8]

(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

該当しない

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）

<解説>

<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>

タファミジスメグルミン（以下、タファミジス又は本剤）は、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー（TTR-FAP）に対して、その末梢神経障害^{注1)}の進行を抑制・遅延させることを目的としている。

これまでに実施された TTR-FAP 患者^{注2)}を対象とした国内外の臨床試験（Fx-005 試験、B3461010 試験）^{3)、4)、5)}において、疾患進行の遅延、QOL の維持及び栄養状態の改善が確認された。また、本剤投与開始後の早期に 90%を超える患者において TTR の安定化率が 32%以上^{注3)}となり、試験期間を通して維持された。

これらの結果に基づき「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」を効能又は効果として設定した。

注 1) TTR-アミロイドーシスに伴う症状のうち、臨床試験にて評価されたのは「末梢神経障害」のみであり、その他の部位（眼部や心臓等）への沈着による症状に本剤が与える影響については検討されていない。

注 2) 臨床試験においては、末梢神経障害又は自律神経障害を有し、組織生検で TTR 由来のアミロイド沈着陽性であることから TTR-FAP と診断され、TTR 変異型も確認されている患者を組み入れた。

注 3) TTR 安定化率*が 32%**以上を TTR の安定化と定義した。

*TTR 安定化率 (%) = [(本剤投与後の平均 FOI - ベースラインの平均 FOI) / ベースラインの平均 FOI] × 100
FOI = 尿素添加後の TTR 4 量体濃度 / 尿素添加前の TTR 4 量体濃度

**外国第 II / III 相二重盲検比較試験 (Fx-005 試験) の結果から TTR の安定化率と臨床効果を比較した結果、TTR の安定化率が 32% を境にプラセボ群と本剤群に分類できた。この値を基に臨床転帰を検討した結果、臨床効果が示されたことから、32% をカットオフ値として設定した。

<トランスサイレチン型心アミロイドーシス>

トランスサイレチン型心アミロイドーシス (ATTR-CM) 患者 (野生型及び TTR 遺伝子変異型) を対象とした国際共同第 III 相二重盲検比較試験 (B3461028 試験)⁶⁾において、本剤 (80mg 又は 20mg) を 30 カ月投与した患者 (以降、本剤併合群) で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でプラセボ群と比べて統計的に有意な低下が認められた。また、本剤併合群では主解析に含まれる死因を問わない死亡と心血管事象に関連する入院頻度のそれぞれにおいても有意な低下が認められた。

これらの結果に基づき「トランスサイレチン型心アミロイドーシス (野生型及び変異型)」を効能又は効果として設定した。

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

〈効能共通〉

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。

〈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〉

5.3 重症度の高い患者（歩行に介助が必要な患者等）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少ない。

5.4 トランスサイレチンのV30M変異型以外の変異を有する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少ない。

〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス〉

5.5 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。[17.1.3 参照]

5.6 NYHA 心機能分類Ⅲ度の患者では、NYHA 心機能分類Ⅰ・Ⅱ度の患者より相対的に本剤の有効性が低い可能性があるため、本剤の作用機序、及び臨床試験で示唆された NYHA 心機能分類と有効性の関係を十分に理解し、患者の状態を考慮した上で、本剤投与の要否を判断すること。[17.1.3 参照]

5.7 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。

〈解説〉

〈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〉

5.1-5.4 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されている TTR-FAP 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。

これまでに実施された国内外の臨床試験において、重症度の高い患者（歩行に介助が必要な患者等）、V30M (Valine Replaced by Methionine at Position 30) 変異型以外の変異を有する患者及び肝移植後の患者への投与経験は限られていることから設定した。

〈注意〉本剤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用法用量はそれぞれ1回20 mgを1日1回経口投与及び1回80 mgを1日1回経口投与である。

<参考>

重症度の高い患者に対する有効性及び安全性

外国第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験 (Fx-005 試験)³⁾ において重症度がステージ2^{注1)} 以上に該当する患者は2例 (1.6%)、国内第Ⅲ相非盲検試験 [B3461010 試験 (2013年2月19日データカットオフ)]^{4), 5)} においては3例 (30.0%) であった。

この3例のうち2例が26週及び52週時においてNIS-LL反応例であることが確認されている。また、これらの患者で認められた有害事象からは、重症度によって本剤の安全性が異なる傾向はなかった。なお欧州においては、「末梢神経障害の進行遅延を目的とした、ステージ1の症候性ポリニューロパチーを有するTTR-アミロイドシスの成人患者の治療」を効能又は効果として承認を取得している。

注1) 重症度分類

患者の重症度は、主に歩行状態に基づき、下記のとおり分類した。

徴候・症状	ステージ1	ステージ2	ステージ3
歩行状態	介助不要	介助が必要	車椅子又は寝たきり
感覚神経	軽度から中等度	中等度から重度	重度
運動神経	軽度	軽度から中等度	重度
四肢	下肢	下肢/上肢の一部	四肢全部
自律神経	軽度	中等度	重度
日常生活における障害	無から軽度	有意な障害	高度の障害
当該段階の平均年数	4~5年	3~4年	2~3年
発症から死亡までの年数	平均9~11年		

「Coutinho P, Martins da Silva A, Lopes Lima J, et al. : Excerpta Medica : 88, 1980」より作表

非V30M TTR-FAP患者に対する有効性

国内第Ⅲ相非盲検試験 (B3461010 試験)^{注2)} における非V30M患者は1例であった。

なお、非V30M TTR-FAP患者を対象とした外国非盲検試験 (Fx1A-201 試験)^{7), 注2)} においては21例が評価された。6週時には19例中18例 (94.7%)、6ヵ月時には18例全例、12ヵ月時には17例全例にてTTRの安定化^{注3)} が認められ、本剤を継続投与することでTTRの安定化^{注3)} が持続することが示された。各変異型における6週時のTTR安定化率、並びに12ヵ月時のNIS-LL及びTQOLのベースラインからの変化量を表に示した。これら以外の変異型における有効性及び安全性については検討されていない。

	変異型	例数	6週時の TTR安定化率 ^{a)}	12ヵ月時の NIS-LL変化量 ^{b)}	12ヵ月時の TQOL変化量 ^{b)}
Fx1A-201 試験	L58H	3	353.1 ± 59.7	2.67 ± 6.527	-13.3 ± 10.2
	F64L	4	290.1 ± 69.5	2.97 ± 4.612	3.3 ± 22.5
	T60A	3	266.0 ± 16.6	-0.17 ± 9.802	-3.0 ± 34.2
	G47A	3	236.1 ± 192.8	0.50 ± 0.707	-6.7 ± 7.6
	I107V	2	88.6, 281.4	11.5, -2.4	19, 3
	S77Y	2	56.1, 347.9	2.0, 11.0	-3, 1
	D38A ^{c)}	1	198.7	-	-
B3461010 試験	S77Y	1	352.5	10.4	26

平均値±標準偏差、2例以下の場合には個々の値を記載

a) B3461010 試験は8週時の値

b) 12ヵ月時のNIS-LLとTQOL変化量は6週時のTTR安定化率の例数に基づき算出

c) Fx1A-201 試験の変異型D38Aは12ヵ月時のNIS-LLとTQOLの値なし

注2) 国内第Ⅲ相非盲検試験 (B3461010 試験) 及び外国非盲検試験 (Fx1A-201 試験) は、非盲検、単群の試験である。

注3) TTR 安定化率*が 32%**以上を TTR の安定化と定義した。

*TTR 安定化率 (%) = [(本剤投与後の平均 FOI - ベースラインの平均 FOI) / ベースラインの平均 FOI] × 100
FOI = 尿素添加後の TTR 4 量体濃度 / 尿素添加前の TTR 4 量体濃度

**外国第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験 (Fx-005 試験) の結果から TTR の安定化率と臨床効果を比較した結果、TTR の安定化率が 32%を境にプラセボ群と本剤群に分類できた。この値を基に臨床転帰を検討した結果、臨床効果が示されたことから、32%をカットオフ値として設定した。

肝移植後の患者に対する有効性及び安全性

肝移植後の患者に対する本剤の有効性及び安全性は、国内外のいずれの臨床試験においても検討されていない。しかしながら肝移植後の患者においても、野生型 TTR 由来のアミロイドの末梢神経への沈着が徐々に進行する場合もあることから、肝移植後の TTR-FAP 患者に本剤が投与される可能性を鑑みて、注意喚起した。

本剤と免疫抑制剤の併用が、両剤の安全性及び有効性に与える影響については検討されていない。しかしながら、併用により両剤の副作用の発現頻度や重症度に影響を与える可能性が否定できないことから、併用時には副作用の発現状況を慎重に観察すること。外国第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験 (Fx-005 試験) においては、プラセボ群に比べ本剤群で尿路感染や膣感染の発現頻度が高く、本剤の投与により感染症の発現リスクが増大する可能性が示唆されている。免疫抑制剤の投与により易感染状態にある患者に本剤を投与する場合は、感染症の発現に十分に注意すること。

〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス〉

5.1、5.2、5.5-5.7 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。

国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験（B3461028 試験）⁶⁾において、肝移植及び心臓移植を行った患者は除外基準に設定されており、当該患者に対する有効性及び安全性は確認されていないこと、並びにファイザー社の Company Core Data Sheet においても同様の記載があることから設定した。

なお、国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験（B3461028 試験）中に移植が行われた患者は、本剤 80 mg 群 5 例及び 20 mg 群 1 例であった。移植（心臓移植又は心肝同時移植）又は人工心臓の埋め込みのために試験を中止した患者は、主要評価項目の主解析で死亡と同様に扱った。

国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験（B3461028 試験）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患者を対象に、本剤の有効性及び安全性が検討された。

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ことから設定した。また、NYHA 心機能分類Ⅳ度の患者は臨床試験での経験がないため、注意喚起を記載した。

〈参考〉

ベースラインの NYHA 心機能分類別の有効性及び安全性

国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験（B3461028 試験）において、NYHA 心機能分類Ⅰ・Ⅱ度に該当する患者は本剤併合群 186 例、プラセボ群 114 例、Ⅲ度の患者は各群 78 例、63 例であった。

ベースラインの NYHA 心機能分類別の探索的解析の結果、30 ヶ月時の生存割合は NYHA 心機能分類Ⅰ・Ⅱ度の患者で本剤併合群 81.2%（151/186 例）、プラセボ群 67.5%（77/114 例）、NYHA 心機能分類Ⅲ度の患者で本剤併合群 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度の患者で本剤併合群 0.246 回/年、プラセボ群 0.457 回/年、NYHA 心機能分類Ⅲ度の患者で本剤併合群 0.516 回/年、プラセボ群 0.447 回/年であった。

安全性については、ベースライン時の NYHA 心機能分類Ⅲ度の患者は、Ⅰ・Ⅱ度の患者と比べて、有害事象、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、試験中止に至った重篤な有害事象、及び死亡の発現率（100 曝露人年あたりの発現例数）が高い結果であった。これらの発現率の上昇は、プラセボ群と本剤併合群の両方で認められたが、本剤併合群での発現率はいずれもプラセボ群に比べて数値的に低い結果であった。NYHA 心機能分類Ⅰ・Ⅱ度の患者と比べてⅢ度の患者で多かった主な試験中止理由は、プラセボ群及び本剤併合群とも死亡であった。

〈注意〉本剤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用法用量はそれぞれ 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与及び 1 回 80 mg を 1 日 1 回経口投与である。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー〉

通常、成人にはタファミジスメグルミンとして1回20mgを1日1回経口投与する。

〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス〉

通常、成人にはタファミジスメグルミンとして1回80mgを1日1回経口投与する。忍容性がない場合は減量できる。

<解説>

〈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〉

主に日本人で実施した第Ⅰ相試験 (B3461009 試験)⁸⁾ 及び外国人臨床試験結果から、日本人において TTR 4 量体を安定化させ解離を抑制する用量 (1 日 1 回 20mg) を推定し、最終的には国内第Ⅲ相非盲検試験 [B3461010 試験 (2013 年 2 月 19 日データカットオフ)]^{4)、5)} において、日本人 TTR-FAP 患者に対する有効性、安全性及び忍容性が確認されたことから、本用法及び用量を設定した。本剤 20mg を 1 日 1 回投与した外国第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験 (Fx-005 試験) においては、主要評価項目である 18 ヶ月時の NIS-LL 反応率及び TQOL スコアのベースラインからの平均変化量において本剤群とプラセボ群との間に有意差はみられなかったものの、本剤群では疾患の進行が抑制される傾向が示され、栄養状態の改善や QOL が維持される傾向も認められた。なお、本剤群の安全性に大きな問題はみられなかった。

また、日本人及び外国人の健康成人を対象とした第Ⅰ相試験 (B3461009 試験) において、日本人と外国人との間に、薬物動態、TTR 安定化率並びに安全性に明らかな相違が認められなかったことから、日本人 TTR-FAP 患者においても外国人患者と同様に本剤 20mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性が得られることが推測された。

さらに日本人 TTR-FAP 患者に本剤 20mg を 1 日 1 回投与した国内第Ⅲ相非盲検試験 (B3461010 試験) においては、主要評価項目である本剤投与 8 週時の TTR 安定化率は 10 例全例で 32%以上^{注)} であり、26 週時 (10/10 例) 及び 52 週時 (9/10 例) まで維持された。また、26 週時には 80.0%、52 週時には 60.0%の患者で末梢神経障害の抑制効果が認められた。なお、安全性についても大きな問題はみられなかった。

注) TTR 安定化率*が 32%**以上を TTR の安定化と定義した。

*TTR 安定化率 (%) = [(本剤投与後の平均 FOI - ベースラインの平均 FOI) / ベースラインの平均 FOI] × 100
FOI = 尿素添加後の TTR 4 量体濃度 / 尿素添加前の TTR 4 量体濃度

**外国第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験 (Fx-005 試験) の結果から TTR の安定化率と臨床効果を比較した結果、TTR の安定化率が 32%を境にプラセボ群と本剤群に分類できた。この値を基に臨床転帰を検討した結果、臨床効果が示されたことから、32%をカットオフ値として設定した。

〈注意〉本剤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用法用量はそれぞれ 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与及び 1 回 80 mg を 1 日 1 回経口投与である。

〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス〉

外国第Ⅰ相用量漸増試験（B3461040 試験）⁹⁾において、TTRの安定化率^{註)}はタファミジスとTTRのモル濃度比が増加するにつれて上昇し、タファミジスメグルミン 80mg で最大値に近づいたことから、20mg より高用量でタファミジスのさらなるTTRの安定化をもたらす可能性が示唆され、国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験（B3461028 試験）⁶⁾では高用量の80mg 投与群を設定した。

本剤80mg、20mg 及びプラセボを1日1回投与した国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験（B3461028 試験）においては、主要評価項目である30ヵ月時の死因を問わない死亡及び心血管事象に関連する入院頻度を組み合わせた評価項目で、本剤併合群（本剤80mg 群及び20mg 群）でプラセボ群と比べて統計的に有意な低下が認められた（ $p=0.0006$ ）。

なお、本剤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。

さらに、投与量による違いを評価するため、国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験（B3461028 試験）の事後解析より、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、本剤20mg 群に比べて80mg 群で優れた結果を得た。また、B3461045 試験¹⁰⁾（B3461028 試験の継続試験、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本剤20mg 群と比べて80mg 群で10.2%低下したことから、本用法及び用量を設定した。

これらの結果は、非線形混合効果モデルを用いた死亡と心血管事象に関連する入院頻度の母集団用量反応解析でも確認された。

なお、1回80mg を1日1回経口投与し、忍容性がない場合は用量を減量することができる。明らかな理由がなく減量することを避けるため、減量対象となる患者を特定できるよう設定した。

用量別の探索的解析

国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験（B3461028 試験）において、本剤の用量別の探索的解析を行った結果、30ヵ月時の生存割合は本剤80mg 群69.3%（122/176例）、本剤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、本剤80mg 群0.339回/年、本剤20mg 群0.218回/年であった。

心臓バイオマーカーの検討

国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験（B3461028 試験）の事後解析において、心臓バイオマーカーの用量群別データを評価した。

- 1) NT-proBNP（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）（心不全のバイオマーカー）
本剤80mg 群及び20mg 群のプラセボ群に対するNT-proBNP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値（標準誤差）の差は、それぞれ -2587.54 （570.25）pg/mL 及び -1417.02 （743.38）pg/mL であった。また、80mg 群と20mg 群の最小二乗平均値（標準誤差）の群間差は 1170.51 （587.31）pg/mL であり、80mg 群で20mg 群よりも有意に減少した（ $p=0.0468$ ）。
- 2) トロポニンI（心筋障害のバイオマーカー）
本剤80mg 群及び20mg 群のプラセボ群に対するトロポニンI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値（標準誤差）の差は、それぞれ -0.10 （0.02）ng/mL 及び -0.06 （0.05）ng/mL であった。また、80mg 群と20mg 群の最小二乗平均値（標準誤差）の群間差は 0.05 （0.04）ng/mL であり、80mg 群で20mg 群よりも大きな差が認められた（ $p=0.2479$ ）。

《注意》本剤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用法用量はそれぞれ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。

日本人集団について

国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験（B3461028 試験）に組み入れられた日本人患者数は 17 例と限られているものの、日本人及び外国人の健康成人で本剤投与後の薬物動態が類似していたこと、並びに日本人及び非日本人の ATTR-CM 患者でタファミジスと TTR のモル濃度比に対する TTR の安定化率^{注)}が類似していたことから、本剤は民族的な要因を受けにくいと考えられた。また、日本人集団における主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果には、試験全体集団と異なる傾向は認められなかった。安全性については、本剤 80mg 群で死亡が 3 例に認められたが、このうち心血管事象に関連する死亡は 1 例であり、死亡した 3 例に認められた重篤な有害事象は治験責任医師によりいずれも治験薬との関連なしと判断された。日本人 ATTR-CM 患者のみに特有に発現した有害事象は認められなかった。

注) TTR 安定化率*が 32%**以上を TTR の安定化と定義した。

*TTR 安定化率 (%) = [(本剤投与後の平均 FOI - ベースラインの平均 FOI) / ベースラインの平均 FOI] × 100
FOI = 尿素添加後の TTR 4 量体濃度 / 尿素添加前の TTR 4 量体濃度

**TTR-FAP 患者を対象とした外国第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験（Fx-005 試験）の結果から TTR の安定化率と臨床効果を比較した結果、TTR の安定化率が 32%を境にプラセボ群と本剤群に分類できた。この値を基に臨床転帰を検討した結果、臨床効果が示されたことから、32%をカットオフ値として設定した。

(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」、 「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

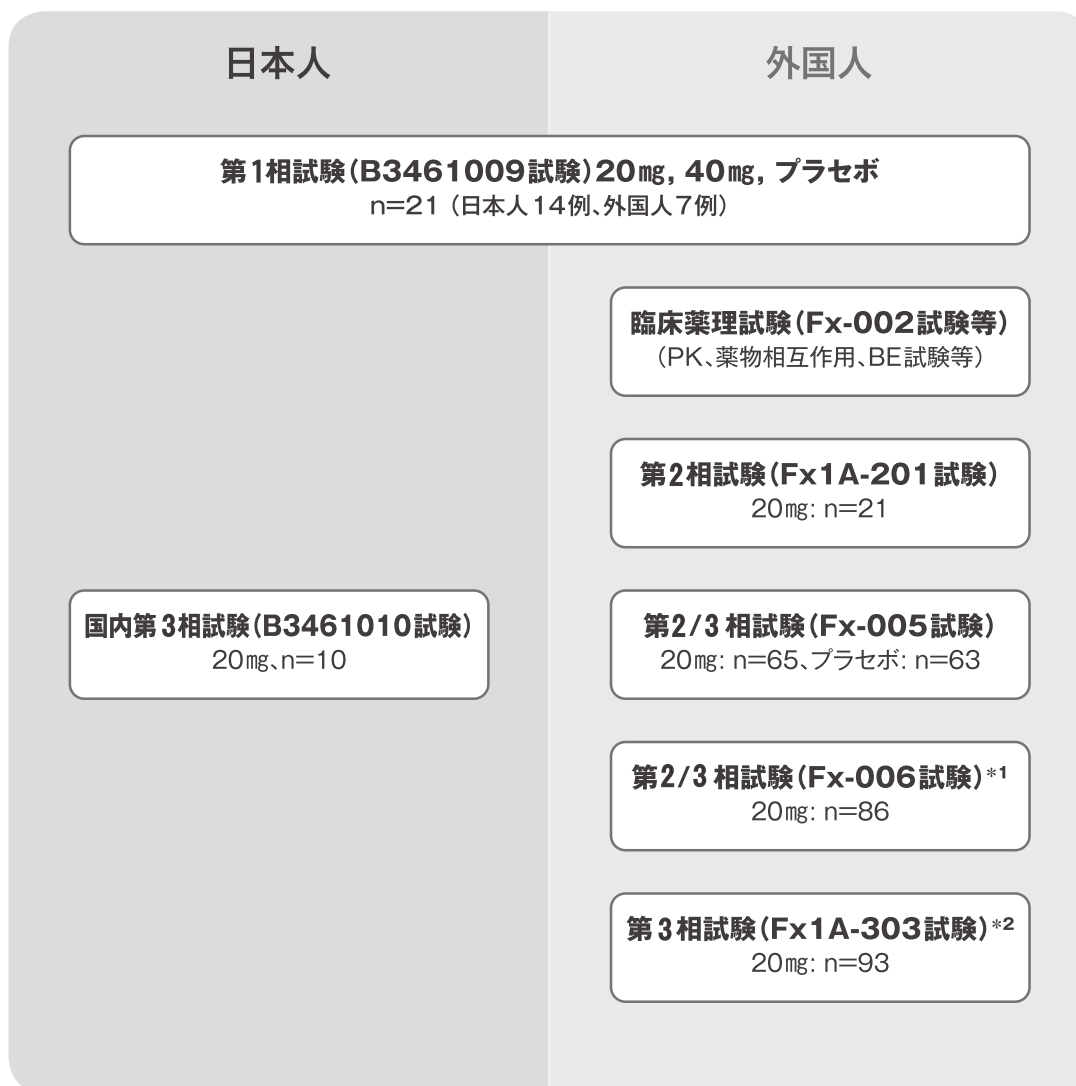
《注意》本剤のトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー及びトランスサイレチン型心アミロイドーシスに対する承認用法用量はそれぞれ 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与及び 1 回 80 mg を 1 日 1 回経口投与である。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈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〉

日本における本剤の医薬品製造販売承認申請に際しては、日本人を対象に含む第 I 相試験 (B3461009 試験) 及び第 III 相試験 (B3461010 試験) を評価資料とした。更に、外国試験のうち、本剤の薬物動態、有効性及び安全性を評価する上で重要と考えられる第 I 相試験 (Fx-002、Fx-003、Fx-004、Fx1A-105、Fx1A-107、Fx1A-108C、Fx1A-109)、第 II 相試験 (Fx1A-201)、第 II/III 相試験 (Fx-005、Fx-006) を評価資料とし、Fx1A-303 試験を参考資料とした。



*1 : Fx-005 試験からの延長試験

*2 : 参考資料。Fx1A-201 試験及び Fx-006 試験からの延長試験

《注意》本剤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用法用量はそれぞれ 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与及び 1 回 80 mg を 1 日 1 回経口投与である。

国内での承認申請に用いた第Ⅰ相試験及び臨床薬理試験
(「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」を効能又は効果とする承認申請時に提示した試験)

治験 No.	対象	治験の目的	試験デザイン	タファミジスメグルミン 投与量	各群の例数	投与期間
B3461009	日本人及び 外国人健康 男性被験者	安全性、PK、 PD(TTR安定化作 用)	無作為化、二重盲検、 プラセボ対照、 2群並行群間	20mg、40mg ^{a)}	T:6日本人 3外国人 P:2日本人 1外国人	単回
Fx-002	外国人 健康被験者	安全性、PK、 PD(TTR安定化作 用)	2期、無作為化、プラセボ対 照、用量漸増 1期:単回 2期:反復	1期: 20mg、60mg、120mg ^{b)} 20mg ^{c)} 60mg、120mg ^{c)}	T:4M、P:2M T:4F、P:2F T:4M、P:2M	単回
				2期:20mg ^{b)} QD 15mg、30mg、60mg ^{c)} QD	1M T:6M、P:2M	10日 14日
Fx-003	外国人 健康被験者	食事の影響	非盲検、2群並行群間	20mg ^{c)}	空腹時:10M 食後:9M	単回
Fx1A-108C			非盲検、無作為化、2期クロ スオーバー	20mg ^{a)}	14 (9F)	単回
Fx-004	外国人 健康被験者	生物学的同等性	無作為化、非盲検、 3群並行群間	20mg、10mg×2 ^{a)} 20mg ^{c)}	10M 10M	単回
Fx1A-105	外国人 健康被験者 及び肝機能 障害被験者	特別集団 (肝機能障害)	2期、非盲検、2群並行群間 1期:中等度肝機能障害 2期:軽度肝機能障害	20mg ^{a)}	9 ^{注1)} (1F)	単回
Fx1A-107	外国人 健康被験者	吸収・分布・代 謝・排泄	—	20mg ^{c)} (¹⁴ C-T)	6M	単回
Fx1A-109	外国人 健康被験者	CYP3A4酵素誘導 試験	—	20mg ^{a)} QD 7.5mg ミダゾラム	16 (8F)	14日 ^{注2)}

T:タファミジスメグルミン、P:プラセボ、M:男性、F:女性、QD:1日1回

a) 軟カプセル (市販剤形)、b) 硬カプセル (国内未承認)、c) 液剤 (国内未承認)

第2期の健康被験者2例は1期の被験者データ

注1) 1日目にミダゾラム7.5mgを単回投与後、第2~14日にタファミジスメグルミン20mgを1日1回経口投与し、第15日にタファミ

注2) ジスメグルミン20mgとミダゾラム7.5mgを単回投与した。

国内での承認申請に用いた第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験
(「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」を効能又は効果とする承認申請時に提示した試験)

治験 No.	対象	治験の目的	試験デザイン	投与量 ^{注1)}	例数	投与期間
Fx1A-201	外国人 TTR-FAP 患者 非 V30M TTR	有効性、安全 性、PK、PD	第Ⅱ相、多国籍、非盲検	20mg QD	21	12 ヶ月
Fx-005	外国人 TTR-FAP 患者 V30M TTR	有効性及び 安全性	第Ⅱ/Ⅲ相、多国籍、無作為 化、二重盲検、プラセボ対照、 並行群間	20mg QD プラセボ	T:65 P:63	18 ヶ月
Fx-006	外国人 TTR-FAP 患者 V30M TTR	有効性及び 安全性	第Ⅱ/Ⅲ相、多国籍、非盲検、 先行試験延長 ^{注2)}	20mg QD	86	12 ヶ月
Fx1A-303 (参考資料)	外国人 TTR-FAP 患者	有効性及び 安全性	第Ⅲ相、多国籍、非盲検、 先行2試験延長 ^{注3)}	20mg QD	93	上市まで継続 (最長10年)
B3461010	日本人 TTR-FAP 患者 V30M及び非V30M TTR	有効性、安全 性、PK、PD	第Ⅲ相、非盲検	20mg QD	10	上市まで継続 (最長3年)

TTR-FAP: Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy (トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー)

V30M: Valine Replaced by Methionine at Position 30 (30番目のバリンがメチオニンに置換した変異型)

T:タファミジスメグルミン、P:プラセボ、M:男性、F:女性、QD:1日1回、PD:TTR安定化作用

注1) 軟カプセル (市販剤形)

注2) Fx-005試験からの延長

注3) Fx-006又はFx1A-201試験からの延長 (継続中: 最長10年又はそれぞれの国で上市されるまで)

《注意》本剤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
 スに対する承認用法用量はそれぞれ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。

〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス〉

日本における本剤の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請に際しては、日本人患者を含む ATTR-CM 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (B3461028 試験) 及びその継続試験 (B3461045 試験) を評価資料とした。更に、外国試験のうち、第Ⅰ相試験 (B3461031 試験、B3461040 試験、B3461056 試験)、第Ⅱ相試験 (Fx1B-201/B3461025 試験)、第Ⅲ相試験 (Fx1B-303/B3461026 試験 : Fx1B-201/B3461025 試験の継続試験) を評価資料とし、非介入研究として実施した Fx-001/Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS) 試験 (B3461024 試験) の結果を参考資料とした。

日本人	外国人
	<p>第1相試験(B3461031試験) ビンダケル400mg:n=42、プラセボ:n=42、モキシフロキサシン:n=42</p>
	<p>第1相試験(B3461040試験) ビンダケル480mg:n=9、ビンダケル350mg:n=9、ビンダケル240mg:n=9、プラセボ:n=9</p>
	<p>第1相試験(B3461056試験) ビンダケル20mg×4カプセル:n=30</p>
	<p>第2相試験(Fx-001/TRACS/B3461024試験)*1 ATTR-CM患者(非介入):n=29</p>
	<p>第2相試験(Fx1B-201/B3461025試験) ビンダケル20mg:n=35</p>
	<p>第3相試験(Fx1B-303/B3461026試験)*2*3 ビンダケル20mg:n=31</p>
	<p>第3相試験(B3461028試験) ビンダケル80mg:n=176、ビンダケル20mg:n=88、プラセボ:n=177</p>
	<p>第3相試験(B3461045試験)*2*4 ビンダケル80mg:n=164、ビンダケル20mg:n=88</p>

*1 : 参考資料

*2 : 進行中の試験であるため、2018年2月15日にカットオフしたデータを使用

*3 : B3461026 試験は B3461025 試験の継続試験

*4 : B3461045 試験は B3461028 試験の継続試験

〈注意〉本剤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用法用量はそれぞれ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。

**国内での承認申請に用いた第Ⅰ相試験及び非介入研究
 (「トランスサイレチン型心アミロイドーシス」を効能又は効果とする承認申請時に提示した試験)**

治験 No.	対象	治験の目的	試験デザイン	タファミジスメグルミン 投与量	例数	投与期間
B3461031	外国人 健康被験者	QTc 間隔に及ぼす タファミジスの影響	無作為化、盲検、 プラセボ及び実薬対照、 3期クロスオーバー	400mg ^{a)} 400mg モキシフロキサシン	42M (1F)	単回
B3461040	外国人 健康被験者	高用量漸増投与 時の安全性及び 忍容性	無作為化、二重盲検、プラセ ボ対照、クロスオーバー	240mg、350mg、480mg ^{a)}	9M	単回
B3461056	外国人 健康被験者	遊離酸とメグル ミン製剤の生物 学的同等性	無作為化、非盲検、 2期2投与順クロスオーバー	遊離酸 61mg 製剤 ^{b)} QD 20mg×4 ^{c)} QD	30M	7日間
Fx-001/ TRACS/ B3461024 (参考資料)	外国人 ATTR- CM 患者	ATTR-CM の疾患 の特性及び進行 の探索的な検討	非介入研究	治験薬投与せず	29M (2F)	24 ヶ月

ATTR-CM: transthyretin amyloid cardiomyopathy (トランスサイレチン型心アミロイドーシス)

M: 男性、F: 女性、QD: 1日1回

a) 液剤 (国内未承認)、b) 軟カプセル (国内未承認)、c) 軟カプセル (市販剤形)

**国内での承認申請に用いた第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験
 (「トランスサイレチン型心アミロイドーシス」を効能又は効果とする承認申請時に提示した試験)**

治験 No.	対象	治験の目的	試験デザイン	投与量 ^{注1)}	例数	投与期間
B3461025 (Fx1B-201)	外国人 Val122Ile 変 異型又は野生型の ATTR-CM 患者	有効性、安全性、 忍容性、TTR安定 化作用	第Ⅱ相、多施設共同、単群、 非盲検	20mg QD	35	6週間 (最長12 ヶ月)
B3461026 (Fx1B-303)	外国人 Val122Ile 変 異型又は野生型の ATTR-CM 患者	有効性及び 安全性	第Ⅲ相、単群、非盲検、長期 継続試験 ^{注2)}	20mg QD	31	10年
B3461028	ATTR 変異型又は野生 型の ATTR-CM 患者	有効性及び 安全性、忍容性	第Ⅲ相、多施設国際共同、無 作為化、二重盲検、プラセボ 対照	20mg QD 80mg QD プラセボ	441 (17日本人)	30 ヶ月
B3461045	ATTR 変異型又は野生 型の ATTR-CM 患者	安全性	第Ⅲ相、多施設国際共同、無 作為化、二重盲検、長期継続 試験 ^{注3)}	20mg QD 80mg QD	252 (14日本人)	60 ヶ月

ATTR-CM: transthyretin amyloid cardiomyopathy (トランスサイレチン型心アミロイドーシス)

Val122Ile: valine replaced by Isoleucine at position 122 (122番目のバリンがイソロイシンに置換した変異型)

T: タファミジスメグルミン、P: プラセボ、QD: 1日1回

注1) 軟カプセル (市販剤形)

注2) B3461025 試験からの延長 (継続中: 最長10年又はそれぞれの国で上市されるまで)

注3) B3461028 試験からの延長 (継続中: 最長60 ヶ月又はそれぞれの国で上市されるまで)

《注意》本剤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用法用量はそれぞれ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。

臨床試験に用いられた有効性評価尺度

本剤の臨床試験では、主として下記の評価尺度を用いた。

〈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〉

NIS-LL (Neuropathy Impairment Score-Lower Limb)	下肢の神経障害評価スコア。下肢の筋力低下、腱反射及び母趾の感覚スコアのサブスケールからなり、それらの合計をNIS-LLとした。スコアが大きいほど下肢の神経機能が障害されていることを意味する。 NIS-LLのベースラインからの増加が2未満の場合に「反応例」、増加が2以上又は何らかの理由で試験を中止した場合に「非反応例」と定義した。
NIS-UL (Neuropathy Impairment Score-Upper Limb)	上肢の神経障害評価スコア。上肢の筋力低下、腱反射及び示指の感覚スコアのサブスケールからなり、それらの合計をNIS-ULとした。スコアが高いほど上肢の神経機能が障害されていることを意味する。筋力低下については、肘関節、手関節、示指のスコアから評価した。
TQOL (Total Quality of Life)	35項目からなるNorfolk QOL-DN (Quality of Life-Diabetic Neuropathy) 質問票を用いたTotal Quality of Life (TQOL) スコアで、スコアが大きいほどQOLが低下していることを意味する。
Σ7 NTs NDS (Summated 7 Nerve Tests Normal Deviate Score)	大径神経線維機能の複合スコア。母趾の振動覚閾値、深呼吸時の心拍数変動及び5つの神経伝導検査から算出され、スコアが大きいほど大径神経線維機能が障害されていることを意味する。
Σ3 NTSF NDS (Summated 3 Nerve Tests Small Fiber Normal Deviate Score)	小径神経線維機能の複合スコア。下肢の冷覚閾値、下肢の温痛覚閾値、深呼吸時の心拍数変動から算出され、スコアが大きいほど小径神経線維機能が障害されていることを意味する。
mBMI (modified Body Mass Index)	mBMIは体重変化の浮腫形成成分を補正することができるため、TTR-FAP患者においてはmBMIを用いることで通常のBMIに比べてより正確にBMIを評価できる。mBMIは、BMI [=体重 (kg) / 身長 (m) ²] に血清アルブミン値 (g/L) を乗じることで算出する。mBMIが高いほど栄養状態が良好なことを意味する。

〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス〉

6分間歩行試験 (6-Minute Walk Test:6MWT)	運動能力の客観的評価スケール。被験者は、平坦な表面の25メートルのコースに沿ってできるだけ速く歩き、マーカーで折り返して反対方向に戻る。これを6分間以内でできるだけ多く繰り返す。
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 スコア及び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。

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験

〈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〉

1) 単回投与試験 (B3461009 試験)⁸⁾

日本人健康被験者 14 例 (タファミジス投与群各 6 例及びプラセボ投与群 2 例) 及び外国人健康被験者 7 例 (タファミジス投与群各 3 例及びプラセボ投与群 1 例) を対象とし、タファミジスメグルミン 20mg、40mg あるいはプラセボを空腹時に単回投与したときの忍容性は良好であった。

死亡、重篤な有害事象、有害事象による中止はみられなかった。

20mg 群の外国人 3 例中 2 例に 2 件 (頭痛) の軽度の有害事象が認められ、いずれも治験薬との因果関係を否定できないと判断された。タファミジス投与群の日本人 4 例で、臨床的に問題となる可能性のある血圧測定値が報告された。

2) 単回及び反復投与試験 (外国人 Fx-002 試験)

1 群 6 例 (タファミジス 4 例及びプラセボ 2 例) の外国人健康男性被験者を対象とし、タファミジスメグルミン硬カプセル剤*20、60、120mg あるいはプラセボを、更に液剤*60mg、120mg あるいはプラセボを単回経口投与した。また外国人健康女性被験者にタファミジスメグルミン液剤 20mg (4 例) あるいはプラセボ (2 例) を単回投与した。タファミジスメグルミンとの因果関係が否定できない有害事象 (副作用) は、硬カプセル 60mg 投与群の男性及び液剤 20mg 投与群の女性各 1 例で報告された頭痛であった。

更に、1 群 8 例 (タファミジス 6 例及びプラセボ 2 例) の外国人健康男性被験者に、タファミジスメグルミン液剤 15、30、60mg あるいはプラセボを 1 日 1 回 14 日投与したとき、タファミジス 15mg 群の 3 例 6 件 (頭痛 2 件、歯肉出血、浮動性めまい、鼻出血及び起立性低血圧各 1 件)、30mg 群の 1 例 1 件 (斑状丘疹状皮疹) 及び 60mg 群の 4 例 5 件 (頭痛 2 件、傾眠、筋肉痛及び不眠症各 1 件) の副作用が報告された。

単回及び 14 日間投与ともに、死亡、重篤な有害事象、有害事象による投与中止はみられなかった。

*国内未承認

《注意》本剤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用法用量はそれぞれ 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与及び 1 回 80 mg を 1 日 1 回経口投与である。

〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス〉

1) 単回投与試験（外国人 B3461040 試験）⁹⁾

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の因果関係が否定できない有害事象（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。

*国内未承認

2) 反復投与試験（外国人 B3461056 試験）¹¹⁾

外国人健康被験者 30 例を対象とし、タファミジスメグルミン 20mg×4 カプセル（軟カプセル）を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、タファミジスメグルミンと関連がある有害事象（副作用）は 9 例（30.0%）で認められ、全て軽度であった。最も多く認められた副作用は頭痛（5 例）であった。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。

3) QTc 間隔への影響を検討する試験（外国人 B3461031 試験）¹²⁾

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

《注意》本剤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用法用量はそれぞれ 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与及び 1 回 80 mg 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

<参考>

<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>

本剤の対象疾患である TTR-FAP は希少疾病であるため、通常の用量反応試験は実施していない。従って、TTR-FAP に対する用量の設定は、第 I 相試験において薬物動態 (PK) と薬力学 (PD) の関係 (PK/PD) より TTR 4 量体の解離を阻害する用量を推定し、最終的に TTR-FAP 患者を対象とした臨床試験の結果に基づき設定した。

外国人健康成人を対象に複数の用量 (20~120mg) を投与した第 I 相試験 (Fx-002 試験) における PK/PD の結果より、タファミジスメグルミン 20mg の 1 日 1 回投与により、疾患の進行を抑制できると考えられる TTR の安定化作用が得られたことから、患者を対象とした第 II 相、第 III 相試験における用法及び用量を「20mg、1 日 1 回」とした。

外国第 II 相非盲検試験 (Fx1A-201 試験)⁷⁾

非 V30M TTR-FAP 患者を対象とし、タファミジスメグルミン 20mg を 1 日 1 回経口投与したときの TTR 安定化作用、安全性及び忍容性並びに臨床効果について検討した。

試験デザイン	多施設共同、2 期、非盲検
対象	V30M 以外の遺伝子変異 (以下、非 V30M) を有する TTR-FAP 患者 21 例
主な選択基準	1) 生検で組織内へのアミロイド沈着が確認された 18~75 歳の男性及び女性の患者 2) Ser77Tyr, Thr60Ala, Tyr114Cys, Leu58His, Glu89Gln, Ser77Phe, Thr49Ala, Ile107Val, Val30Ala, Gly47Ala, Gly47Glu, Leu55Arg, Lys70Asn, Ile84Thr 又は Ile107Met 変異を有する患者 3) 末梢神経障害又は自律神経障害があり、Karnofsky Performance Status Scale が 50 以上の患者 等
主な除外基準	1) アセチルサリチル酸、エトドラク、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ナブメトン、ナプロキセン、nimesulide、ピロキシカム、スリンダク以外の非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) を、4 回/月を超えて使用している患者 2) 原発性アミロイドーシス又は続発性アミロイドーシスの患者 3) V30M 変異を有するトランスサイレチンアミロイドーシスの患者 4) 肝移植の既往がある患者 5) 閉塞性冠動脈疾患による心筋梗塞のような非アミロイド性心疾患の既往を有する、又は活動性の非アミロイド性心筋症の患者 等
試験方法	第 1 期: タファミジスメグルミン 20mg を 1 日 1 回 6 週間経口投与した。第 6 週に血液試料を採取し、TTR の安定化作用を検討した。 第 2 期: 第 1 期を終了し第 6 週の TTR 安定化作用が認められた被験者は、タファミジスメグルミン 20mg 1 日 1 回の経口投与を継続する。 合計投与期間: 12 ヶ月

《注意》本剤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用法用量はそれぞれ 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与及び 1 回 80 mg を 1 日 1 回経口投与である。

<p>評価項目</p>	<p>有効性 主要評価項目：薬力学（第6週のTTR安定化作用*） *TTRの安定化率（%）： $\left[\frac{\text{（本剤投与後の平均FOI - ベースラインの平均FOI）}}{\text{ベースラインの平均FOI}} \right] \times 100$ FOI=尿素添加後のTTR 4量体濃度/尿素添加前のTTR 4量体濃度 TTRの安定化：「TTR安定率が32%以上をTTRが安定した」と定義</p> <p>副次評価項目： ▶ 薬力学（6ヵ月時及び12ヵ月時のTTR安定化作用） ▶ 6ヵ月時及び12ヵ月時の神経学的評価項目（NIS、NIS-LL、NIS-UL、TQOL）のベースラインからの変化量 等</p> <p>安全性 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図 等</p>
<p>結果 1) 有効性</p>	<p>主要評価項目 タファミジスメグルミンの投与を受けた被験者19例中18例（94.7%）にTTRの安定化作用が認められた。</p> <p>副次評価項目 ▶ TTR安定化作用：投与6ヵ月時では評価を受けた18例全例、12ヵ月時には17例全例にTTRの安定化作用が認められた。 ▶ NIS、NIS-LL及びNIS-UL：ベースラインからの変化量から、12ヵ月時のニューロパチーの進行はわずかであることが示された。 TQOL及びSF-36：ベースライン時と比較して12ヵ月時にQOLが維持されていることが示された。</p>
<p>結果 2) 安全性</p>	<p>(1) 有害事象 安全性解析対象21例中17例（81.0%）137件に有害事象が発現し、そのうち因果関係が否定できない有害事象（副作用）は8例（38.1%）であった。2例以上でみられた副作用は、下痢、嘔吐、神経痛及び錯覚（いずれも2例）であった。</p> <p>(2) 死亡、重篤な有害事象 死亡例はみられなかった。 8例（38.1%）に13件の重篤な有害事象が認められ、そのうち3例4件（足関節部骨折、倦怠感、尿閉、一過性脳虚血性発作）はタファミジスメグルミンとの因果関係が否定できないと判断された。一過性脳虚血性発作の1例は投与を中止し、回復した。</p> <p>(3) バイタルサイン、臨床検査値、心電図等その他検査値 試験期間中、臨床的に重要な変化は認められなかった。</p>

《注意》本剤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用法用量はそれぞれ1回20 mgを1日1回経口投与及び1回80 mgを1日1回経口投与である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

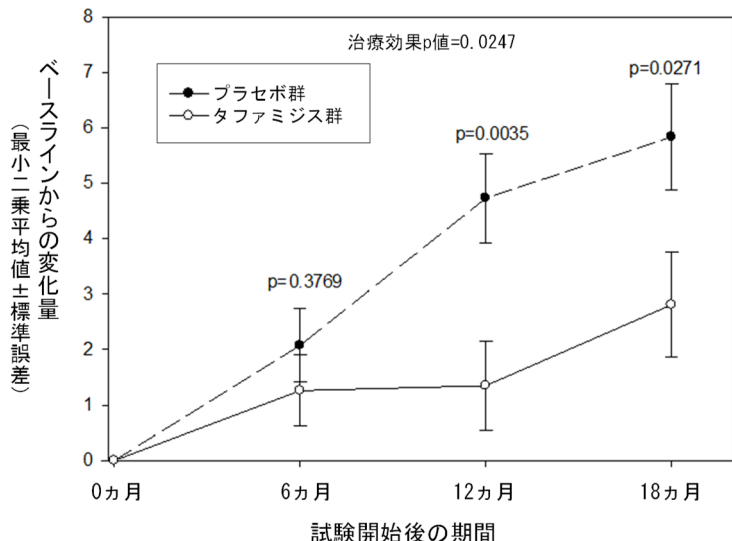
〈トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー〉

①外国第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験 (Fx-005 試験)^{3), 13)}

TTR-FAP 患者を対象にタファミジスメグルミン 20mg を 1 日 1 回経口投与したときの安全性及び有効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
対象	V30M 変異を有する TTR-FAP 患者 128 例
主な選択基準	1) V30M 変異を有し、生検で組織内へのアミロイド沈着が確認された 18~75 歳の男性及び女性の患者 2) 末梢神経障害又は自律神経障害があり、Karnofsky Performance Status Scale が 50 以上の患者
主な除外基準	1) アセチルサリチル酸、エトドラク、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ナブメトン、ナプロキセン、nimesulide、ピロキシカム、スリンダク以外の非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) を、4 回/月を超えて使用している患者 2) 原発性アミロイドーシスの患者 3) 肝移植の既往がある患者 4) CASE IV による定量的感覚検査で両足の振動覚閾値が測定できない患者 5) 他の原因 (ビタミン B12 欠乏、糖尿病、HIV レトロウイルス薬による治療を受けている、甲状腺障害、アルコール乱用、慢性炎症性疾患等) で、感覚運動神経障害を有する患者 等
試験方法	被験者を 1:1 の割合でタファミジス 20 mg 群 (65 例) 又はプラセボ群 (63 例) に無作為に割り付け、1 日 1 回経口投与した。 投与期間: 18 ヶ月
評価項目	<u>有効性 (ITT)</u> 主要評価項目: ➤ 18 ヶ月時の NIS-LL 反応率 ➤ 18 ヶ月時の TQOL のベースラインからの変化量 副次評価項目: ➤ 6 ヶ月時及び 12 ヶ月時の NIS-LL 反応率 ➤ 6 ヶ月時及び 12 ヶ月時の TQOL のベースラインからの変化量 等 <u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図 等

<p>結果</p> <p>1) 有効性</p>	<p>主要評価項目</p> <p>主解析 (ITT、LOCF) の 125 例^{注1)} における 18 ヶ月時の NIS-LL 反応率及び TQOL のベースラインからの変化量を表に示す。</p> <p>NIS-LL 反応率^{注2)} はタファミジス群で 45.3% (29/64 例)、プラセボ群で 29.5% (18/61 例) であり、統計学的な有意差は認められないもののタファミジス群で反応率が高かった (p=0.0682、カイ二乗検定)。また、TQOL スコアの変化量 (平均値±標準誤差) はタファミジス群で 2.0±2.3、プラセボ群で 7.2±2.4 であり、統計学的な有意差は認められないものの本剤群で QOL 低下が抑制される傾向が認められた (p=0.1157、共分散分析)。</p>																							
	<p>V30M 変異を有する TTR-FAP 患者におけるタファミジスメグルミンの有効性</p>																							
	<p>18 ヶ月時の NIS-LL 反応率</p>																							
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>例数</th> <th>反応例</th> <th>反応率</th> <th>95%CI</th> <th>p 値^{a)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>タファミジス</td> <td>64</td> <td>29</td> <td>45.3%</td> <td>33.1, 57.5</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">0.0682</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>61</td> <td>18</td> <td>29.5%</td> <td>18.1, 41.0</td> </tr> </tbody> </table>	投与群	例数	反応例	反応率	95%CI	p 値 ^{a)}	タファミジス	64	29	45.3%	33.1, 57.5	0.0682	プラセボ	61	18	29.5%	18.1, 41.0						
	投与群	例数	反応例	反応率	95%CI	p 値 ^{a)}																		
	タファミジス	64	29	45.3%	33.1, 57.5	0.0682																		
	プラセボ	61	18	29.5%	18.1, 41.0																			
	<p>18 ヶ月時の TQOL のベースライン (BL) からの平均変化量</p>																							
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">例数</th> <th colspan="2">BL からの変化量</th> <th colspan="3">プラセボとの比較</th> </tr> <tr> <th>mean (SD)</th> <th>LS mean (SE)</th> <th>差^{b)}</th> <th>95%CI</th> <th>p 値^{c)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>タファミジス</td> <td>64</td> <td>2.4±14.6</td> <td>2.0±2.3</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">-5.2</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">-11.8, 1.3</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">0.1157</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>61</td> <td>6.9±22.9</td> <td>7.2±2.4</td> </tr> </tbody> </table>	投与群	例数	BL からの変化量		プラセボとの比較			mean (SD)	LS mean (SE)	差 ^{b)}	95%CI	p 値 ^{c)}	タファミジス	64	2.4±14.6	2.0±2.3	-5.2	-11.8, 1.3	0.1157	プラセボ	61	6.9±22.9	7.2±2.4
	投与群			例数	BL からの変化量		プラセボとの比較																	
mean (SD)		LS mean (SE)	差 ^{b)}		95%CI	p 値 ^{c)}																		
タファミジス	64	2.4±14.6	2.0±2.3	-5.2	-11.8, 1.3	0.1157																		
プラセボ	61	6.9±22.9	7.2±2.4																					
<p>CI : 信頼区間、mean (SD) : 算術平均 (標準偏差)、LS mean (SE) : 最小二乗平均 (標準誤差)</p> <p>a) カイ二乗検定</p> <p>b) LS mean の差 (タファミジス群-プラセボ群)</p> <p>c) ベースラインを共変量とする共分散分析</p>																								
<p>有効性評価可能解析対象集団 87 例^{注3)} では、NIS-LL スコアで疾患進行なしと判断された被験者の割合はタファミジス群 60.0% (27/45 例)、プラセボ群 38.1% (16/42 例) で、両群間で統計学的な有意差がみられた (p=0.0411、カイ二乗検定)。TQOL スコアのベースラインから 18 ヶ月時までの変化量 (最小二乗平均±標準誤差) についても、タファミジス群 (0.1±3.0)、プラセボ群 (8.9±3.1) で、同様に統計学的な有意差がみられた (p=0.0454、共分散分析)。</p>																								
<p>注 1) 無作為化され治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者のうち、NIS-LL 及び Norfolk QOL-DN 両方についてベースライン後の有効性評価を 1 回以上受けた、もしくは死亡又は肝移植のために試験を中止したすべての被験者</p> <p>注 2) NIS-LL スコアのベースラインからの増加が 2 未満</p> <p>注 3) ITT 集団のうち 18 ヶ月時の NIS-LL 及び TQOL スコアを有し、治験薬の服用率が 80%以上で、重大なプロトコル違反がなかった全ての被験者</p>																								
<p>副次評価項目 (ITT)</p> <p>NIS-LL 反応率は 6 ヶ月時にタファミジス群 60.9%、プラセボ群 54.1% で両群間に有意な差は認められなかった (p=0.4393、カイ二乗検定)。12 ヶ月時では、本剤群 54.7%、プラセボ群 32.8% で両群間に統計学的に有意な差が認められた (p=0.0137、カイ二乗検定)。</p> <p>NIS-LL スコアのベースラインからの平均変化量を以下の図に示した。12 ヶ月時までにタファミジス群とプラセボ群との差が統計学的に有意 (p=0.0035、反復測定モデルに基づく最小二乗平均の群間差に関する t 検定) となり、18 ヶ月時まで効果が持続した。</p>																								

<p>結果 1) 有効性 (続き)</p>	 <p>NIS-LL スコアのベースラインからの変化量* (ITT 集団、Observed Case) *最小二乗平均・標準誤差 投与期全体の治療効果及び来院ごとの治療効果の p 値は、ベースラインからの変化量を応答変数、投与群、月、投与群×月の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とし、無構造の共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデルに基づく。</p>
<p>結果 2) 安全性</p>	<p>(1) 有害事象 安全性評価対象 128 例(タファミジス群 65 例、プラセボ群 63 例)中 121 例(95%)に 863 件の有害事象が発現し、そのうちタファミジスメグルミンとの因果関係が否定できない有害事象(副作用)は 39 例(60%)、プラセボ群では 43 例(68%)であった。 タファミジス群の 2%以上に認められ、かつプラセボ群より発現率の高かった有害事象は下痢、尿路感染、四肢痛、上腹部痛、筋肉痛及び膣感染であった。5%以上に認められた副作用は、尿路感染 7 例(10.8%)、下痢 6 例(9.2%)、上腹部痛、四肢痛及び頭痛各 5 例(7.7%)、悪心 4 例(6.2%)であった。 有害事象による投与中止例は、タファミジス群 4 例(6.2%)、プラセボ群 3 例(4.8%)の 7 例で、そのうち、3 例 3 件(下痢、悪心、蕁麻疹)はタファミジスメグルミンとの因果関係ありと判断された。</p> <p>(2) 死亡、重篤な有害事象 死亡 4 例はいずれも肝移植後の死亡で、タファミジスメグルミン投与に起因するものは報告されなかった。 タファミジス群 65 例中 6 例(9.2%)に 7 件の重篤な有害事象が認められ、そのうち 3 例 3 件(尿路感染、肝動脈血栓症、蕁麻疹)はタファミジスメグルミンとの因果関係が否定できないと判断され、蕁麻疹の 1 例は投与を中止した。</p> <p>(3) バイタルサイン、臨床検査値、心電図等 タファミジス群の 2 例及びプラセボ群の 1 例で、γ-GTP、ALT、AST が基準値上限の 3 倍超まで上昇したが、薬剤との関連性を示唆する特徴はみられず、投与中止には至らなかった。その他の検査項目では、両群間で同様であった。</p>

② 国内第Ⅲ相非盲検試験（B3461010 試験）^{4)、5)}

日本人 TTR-FAP 患者を対象とし、タファミジスメグルミン 20mg を 1 日 1 回経口投与したときの TTR 安定化作用、安全性及び忍容性並びに有効性について検討した。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、単一群
対象	V30M 又は非 V30M の遺伝子変異を有する TTR-FAP 患者 10 例 (V30M : 9 例、S77Y : 1 例)
主な選択基準	1) V30M 変異又はニューロパチーを引き起こすその他の TTR 変異（非 V30M 変異）を有し、生検で組織内へのアミロイド沈着が確認された 20～75 歳の男性及び女性の患者 2) 末梢神経障害又は自律神経障害があり、Karnofsky Performance Status が 50 以上の者
主な除外基準	1) アセチルサリチル酸、エトドラク、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ナブメトン、ナプロキセン、nimesulide、ピロキシカム、スリダク以外の非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）を、4 回／月を超えて使用している患者 2) 原発性アミロイドーシス又は続発性アミロイドーシスの患者 3) 肝移植の既往がある患者 4) CASE IV による定量的感覚検査で両足の振動覚閾値が測定できない患者、歩行時に車椅子を常用するような介助を必要とする患者 5) 他の原因（ビタミン B12 欠乏、糖尿病、HIV レトロウイルス薬による治療を受けている、甲状腺障害、アルコール乱用、慢性炎症性疾患等）で、感覚運動神経障害を有する患者 等
試験方法	タファミジスメグルミン 20mg（軟カプセル）を 1 日 1 回経口投与する。 投与後 2、4、8、12、26、39、52、78 週、それ以降は 26 週毎に評価する。 投与期間：上市まで（最長 3 年間） 注）投与期間中央値：713.5 日（380～796 日）
評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目：ベースラインに対する第 8 週の TTR の安定化作用* *TTR の安定化率（%）： 〔本剤投与後の平均 FOI - ベースラインの平均 FOI〕/ベースラインの平均 FOI〕×100 FOI=尿素添加後の TTR 4 量体濃度／尿素添加前の TTR 4 量体濃度 TTR の安定化：「TTR 安定率が 32%以上を TTR が安定した」と定義 副次評価項目： ➤ 神経学的評価項目（NIS、NIS-LL、NIS-UL、TQOL、Σ7NTs NDS、Σ3 NTSF NDS 等）のベースラインからの変化量 ➤ 第 8 週以降の TTR 安定化作用 <u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図 等

<p style="text-align: center;">結果</p> <p>1) 有効性</p>	<p>主要評価項目：第8週のTTR安定化作用（FAS） タファミジスメグルミンの投与を受け、8週時のTTR安定作用について評価を受けた10例全例でTTRの安定化作用が認められた。</p> <p>副次評価項目（FAS） 26週時において10例全例に、52週時には10例中9例、78週時には10例中8例でTTRの安定化作用が認められた。</p> <p>各神経学的評価項目のベースラインからの平均変化量は以下のとおりであった。</p> <p style="text-align: center;">各評価項目のベースライン（BL）からの平均変化量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">項目</th> <th style="text-align: center;">26週時(標準偏差)</th> <th style="text-align: center;">52週時(標準偏差)</th> <th style="text-align: center;">78週時(標準偏差)</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">例数</th> <th style="text-align: center;">10</th> <th style="text-align: center;">10</th> <th style="text-align: center;">8</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NIS（合計）</td> <td style="text-align: center;">4.4 (9.4)</td> <td style="text-align: center;">8.3 (8.3)</td> <td style="text-align: center;">—</td> </tr> <tr> <td>NIS-LL</td> <td style="text-align: center;">2.1 (5.6)</td> <td style="text-align: center;">3.6 (4.4)</td> <td style="text-align: center;">3.3 (4.7)</td> </tr> <tr> <td>NIS-UL</td> <td style="text-align: center;">2.3 (4.1)</td> <td style="text-align: center;">4.7 (5.1)</td> <td style="text-align: center;">—</td> </tr> <tr> <td>TQOL</td> <td style="text-align: center;">11.8 (20.0)</td> <td style="text-align: center;">9.1 (12.5)</td> <td style="text-align: center;">10.8 (13.7)</td> </tr> <tr> <td>Σ7 NTs NDS</td> <td style="text-align: center;">0.55 (2.66)</td> <td style="text-align: center;">1.04 (2.99)</td> <td style="text-align: center;">1.92 (5.13)</td> </tr> <tr> <td>Σ3 NTSF NDS</td> <td style="text-align: center;">0.16 (1.62)</td> <td style="text-align: center;">-0.13 (1.33)</td> <td style="text-align: center;">0.40 (1.99)</td> </tr> <tr> <td>mBMI (kg/m²・g/L)</td> <td style="text-align: center;">26.6 (61.9)</td> <td style="text-align: center;">64.9 (80.0)</td> <td style="text-align: center;">53.7 (81.4)</td> </tr> </tbody> </table>	項目	26週時(標準偏差)	52週時(標準偏差)	78週時(標準偏差)	例数	10	10	8	NIS（合計）	4.4 (9.4)	8.3 (8.3)	—	NIS-LL	2.1 (5.6)	3.6 (4.4)	3.3 (4.7)	NIS-UL	2.3 (4.1)	4.7 (5.1)	—	TQOL	11.8 (20.0)	9.1 (12.5)	10.8 (13.7)	Σ7 NTs NDS	0.55 (2.66)	1.04 (2.99)	1.92 (5.13)	Σ3 NTSF NDS	0.16 (1.62)	-0.13 (1.33)	0.40 (1.99)	mBMI (kg/m ² ・g/L)	26.6 (61.9)	64.9 (80.0)	53.7 (81.4)
項目	26週時(標準偏差)	52週時(標準偏差)	78週時(標準偏差)																																		
例数	10	10	8																																		
NIS（合計）	4.4 (9.4)	8.3 (8.3)	—																																		
NIS-LL	2.1 (5.6)	3.6 (4.4)	3.3 (4.7)																																		
NIS-UL	2.3 (4.1)	4.7 (5.1)	—																																		
TQOL	11.8 (20.0)	9.1 (12.5)	10.8 (13.7)																																		
Σ7 NTs NDS	0.55 (2.66)	1.04 (2.99)	1.92 (5.13)																																		
Σ3 NTSF NDS	0.16 (1.62)	-0.13 (1.33)	0.40 (1.99)																																		
mBMI (kg/m ² ・g/L)	26.6 (61.9)	64.9 (80.0)	53.7 (81.4)																																		
<p style="text-align: center;">結果</p> <p>2) 安全性</p>	<p>(1) 有害事象 安全性解析対象10例中10例（100％）に有害事象が発現し、そのうち因果関係が否定できない有害事象（副作用）は1例（10％）（歯肉腫脹、突然死）であった。有害事象による投与中止はみられなかった。2例以上に認められた主な有害事象は、鼻咽頭炎及び筋力低下（各5例）、細菌性肺炎及び熱傷（各3例）、第2度房室ブロック、白内障、硝子体混濁、吐き気、嘔吐、筋痙攣、筋肉痛及び不眠症（各2例）であった。</p> <p>(2) 死亡、重篤な有害事象 2例に死亡（突然死、自殺）、7例（70％）に13件の重篤な有害事象が認められ、そのうち本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は1件（突然死）であった。</p> <p>(3) バイタルサイン、臨床検査値、心電図等 第78週までにベースラインと比較して臨床的に問題となる変化はみられなかった。</p>																																				

〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス〉

国際共同第Ⅲ相試験（外国人データ含む、B3461028 試験）⁶⁾

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 遺伝子変異型*又は野生型**の ATTR-CM 患者 441 例 [日本人 17 人 (すべて野生型) 含む] ITT 集団***：タファミジス 20mg 群 (88 例)、80mg 群 (176 例)、プラセボ群 (177 例) 日本人集団：タファミジス 20mg 群 (2 例)、80mg 群 (10 例)、プラセボ群 (5 例) *①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、②組織生検によるアミロイド沈着が認められる、③心エコーによる拡張末期の心室中隔厚が 12mm 超 **①TTR 遺伝子変異を有さない、②組織生検によるアミロイド沈着が認められる、③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、④心エコーによる拡張末期の心室中隔厚が 12mm 超 ***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
主な選択基準	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 (変異型又は野生型) 患者 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) 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 600 pg/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 分間歩行テスト (6MWT) の歩行距離が 100 m を超える患者 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若しくは心内圧亢進の所見を伴う心不全を有する患者 等
主な除外基準	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 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 25 mL/min./1.73 m ² 未満である患者 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 4)mBMI が 600 未満である患者 等
試験方法	被験者を 1 : 2 : 2 の割合でタファミジス 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 ヶ月

《注意》本剤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用法用量はそれぞれ 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与及び 1 回 80 mg を 1 日 1 回経口投与である。

<p>評価項目</p>	<p><u>有効性</u> 主要評価項目： 主解析は以下の 2 つの項目を階層的に評価する Finkelstein-Schoenfeld (F-S) 法を用いた。 ▶ 死因を問わない死亡 ▶ 試験期間を通じた心血管事象に関連する入院頻度 (被験者の入院回数) 重要な副次評価項目： ▶ 30 ヶ月時の 6MWT における歩行距離のベースラインからの変化量 ▶ 30 ヶ月時の KCCQ-OS スコアにおけるベースラインからの変化量 その他の副次評価項目： ▶ 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 ヶ月時の TTR 安定化率</p> <p><u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図 等</p>												
<p>結果 1) 有効性</p>	<p>(全集団) 主要評価項目 (ITT) 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 ヶ月時)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="width: 20%;">タファミジス併合群 N=264</th> <th style="width: 20%;">プラセボ群 N=177</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30 ヶ月時点の生存症例数 (%)^{a, b)}</td> <td style="text-align: center;">186 (70.5)</td> <td style="text-align: center;">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 style="text-align: center;">0.297</td> <td style="text-align: center;">0.455</td> </tr> <tr> <td>p 値^{d)}</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">0.0006</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 主要評価項目の構成要素の投与 30 ヶ月後の要約統計量 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 ヶ月時点の生存例における平均値 d) Finkelstein-Schoenfeld による p 値</p> <p>Finkelstein-Schoenfeld 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全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>		タファミジス併合群 N=264	プラセボ群 N=177	30 ヶ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	
	タファミジス併合群 N=264	プラセボ群 N=177											
30 ヶ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												

《注意》本剤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用法用量はそれぞれ 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与及び 1 回 80 mg を 1 日 1 回経口投与である。

結果 1) 有効性 (続き)	重要な副次評価項目 (ITT)		
	<u>30 ヶ月時の 6MWT における歩行距離のベースラインからの変化量</u>		
	30 ヶ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 ヶ月時の 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、タファミジス併合群でプラセボ群と比べて 6 ヶ月時から統計的に有意な差が認められ (p=0.0067、MMRM)、30 ヶ月時まで維持した。		
	30 ヶ月時の 6MWT における歩行距離のベースラインからの変化量 (ITT)		
		タファミジス併合群 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) タファミジス併合群-プラセボ群			
c) MMRM (mixed model repeated measures)			
<u>30 ヶ月時の KCCQ-OS スコアにおけるベースラインからの変化量</u>			
30 ヶ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。タファミジス併合群とプラセボ群の 30 ヶ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 ヶ月時の 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 ヶ月時から統計的に有意な差が認められ (p=0.0113、MMRM)、30 ヶ月時まで維持した。			

《注意》本剤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用法用量はそれぞれ 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与及び 1 回 80 mg を 1 日 1 回経口投与である。

30 ヶ月時の KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量 (ITT)		
	タファミジス併合群 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) タファミジス併合群-プラセボ群
c) MMRM (mixed model repeated measures)

探索的解析
本剤の用量別の探索的解析では、30 ヶ月時点の生存割合は本剤 80mg 群 69.3% (122/176 例)、本剤 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、本剤 80mg 群で 0.339 回/年、本剤 20mg 群で 0.218 回/年であった。
ベースラインの NYHA 心機能分類別の探索的解析の結果、30 ヶ月時点の生存割合は NYHA 心機能分類 I・II 度の集団で本剤併合群 81.2% (151/186 例)、プラセボ群 67.5% (77/114 例)、NYHA 心機能分類 III 度の集団で本剤併合群 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 度の集団で本剤併合群 0.246 回/年、プラセボ群 0.457 回/年、NYHA 心機能分類 III 度の集団で本剤併合群 0.516 回/年、プラセボ群 0.447 回/年であった。

(日本人)
日本人 ITT 集団 17 例 (タファミジス 20 mg 群 2 例、80 mg 群 10 例、プラセボ群 5 例) における 30 ヶ月時の生存例は、タファミジス併合群 9 例 (タファミジス 20mg 群 2 例、80mg 群 7 例)、プラセボ群 5 例であり、30 ヶ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、タファミジス併合群で 0.222 回、プラセボ群で 1.520 回であった。
30 ヶ月時の 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、タファミジス併合群で -25.88 (46.872) m、プラセボ群で -82.00 (144.250) m であり、30 ヶ月時の KCCQ-OS スコアにおけるベースラインからの変化量 (SD) は、タファミジス併合群で -9.834 (24.2854)、プラセボ群で -25.035 (24.3169) であった。
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。

結果
1) 有効性
(続き)

《注意》本剤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用法用量はそれぞれ 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与及び 1 回 80 mg を 1 日 1 回経口投与である。

<p>結果 2) 安全性</p>	<p>(全集団)</p> <p>(1) 有害事象 安全性解析対象症例 441 例 (タファミジス 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 20mg 群で 87 例 (98.9%)、タファミジス 80mg 群で 173 例 (98.3%) 及びプラセボ群で 175 例 (98.9%) であった。治験薬と関連がある有害事象は、タファミジス 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。主なもの (5%超) は、下痢 [タファミジス 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 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 治験薬と関連がある死亡は認められなかった。タファミジス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 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 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 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) 日本人安全性解析対象症例 17 例 (タファミジス 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 20mg 群で 2 例、タファミジス 80mg 群で 8 例、及びプラセボ群で 5 例であった。治験薬と関連がある有害事象は、タファミジス 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>
----------------------	---

《注意》本剤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用法用量はそれぞれ 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与及び 1 回 80 mg を 1 日 1 回経口投与である。

2) 安全性試験

〈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〉

① 外国第Ⅱ/Ⅲ相非盲検延長試験 (Fx-006 試験) ^{14)、15)}

先行する外国二重盲検比較プラセボ対照試験 (Fx-005 試験) を終了した TTR-FAP 患者にタファミジスメグルミン 20mg を 1 日 1 回長期投与したときの安全性、忍容性及び臨床転帰について検討した。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、単一群
対象	V30M 変異を有する TTR-FAP 患者 86 例
主な選択基準及び除外基準	1) Fx-005 試験の 18 ヶ月時の来院を完了した患者 2) アセチルサリチル酸、エトドラク、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ナブメトン、ナプロキセン、nimesulide、ピロキシカム、スリンダク以外の非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) を、4 回/月を超えて使用している患者は除外した。
試験方法	先行試験でプラセボの投与を受けた者も含め、すべての被験者にタファミジスメグルミン 20mg (軟カプセル) を 1 日 1 回経口投与した。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ Fx-005 試験でタファミジスメグルミンの投与を受け、本試験で継続してタファミジスメグルミンの投与を受けた群 (T-T 群) ➤ Fx-005 試験でプラセボの投与を受け、本試験でタファミジスメグルミンの投与を受けた群 (P-T 群) 投与期間：12 ヶ月
評価項目	<u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図 等 <u>有効性</u> ：疾患進行に対するタファミジスメグルミンの長期有効性 <ul style="list-style-type: none"> ➤ NIS-LL、NIS-LL 反応率 ➤ TQOL、Σ7 NTs NDS、Σ3 NTSF NDS 等 ➤ 6 ヶ月時及び 12 ヶ月時の TTR 安定化作用 ➤ mBMI

<p>結果 1) 安全性</p>	<p>(1) 有害事象 安全性解析対象 85 例 (T-T 群 : 44 例、P-T 群 : 41 例) 中、T-T 群の 37 例 (84.1%)、P-T 群の 40 例 (97.6%) に有害事象が発現し、そのうち T-T 群の 14 例 (31.8%)、P-T 群の 18 例 (43.9%) はタファミジスメグルミンとの因果関係を否定できない (副作用) と判断された。 T-T 群の 2%以上に認められ、T-T 群と P-T 群間で有害事象の発現率の差が大きかった (かつ、P-T 群の発現率が高かった) 有害事象は、インフルエンザ (6.8%及び 17.1%)、頭痛 (4.5%及び 14.6%)、不安 (2.3%及び 12.2%) 並びに尿路感染 (11.4%及び 17.1%) であった。P-T 群でのこれらの有害事象発現率は Fx-005 試験の 18 ヶ月間のプラセボ投与中における発現率と同程度 (それぞれ 14.3%、19.0%、4.8%及び 12.7%) であった。</p> <p>(2) 死亡、重篤な有害事象 死亡例はみられなかった。 T-T 群の 5 例、P-T 群の 4 例に重篤な有害事象が発現し、このうち T-T 群の 1 例 (リンパ腫) 及び P-T 群の 1 例 (髄膜炎) はタファミジスメグルミンとの因果関係を否定できないと判断された。</p> <p>(3) バイタルサイン、臨床検査値、心電図等その他検査値 いずれもタファミジスメグルミンの投与に関連する臨床的に重要な変化は認められなかった。</p>
----------------------	--

結果
2) 有効性

(1) 治療効果の持続 (ITT)

疾患進行に対するタファミジスメグルミンの長期有効性について、T-T 群 (38 例) における先行 Fx-005 試験での 18 ヶ月間と本試験での 12 ヶ月間の変化率の比較、Fx-005 試験から全 30 ヶ月間の変化率及び各評価時点での Fx-005 試験のベースラインからの変化量より評価した。いずれの評価項目においても 1 ヶ月あたりの平均変化率は前期 18 ヶ月間と後期 12 ヶ月間で同程度であり、合計 30 ヶ月間にわたり一貫した効果を示し、タファミジスメグルミンの治療効果は 30 ヶ月間にわたり持続することが示された。

T-T 群の各評価項目における 1 ヶ月あたりの平均変化率 (標準誤差)

評価項目	12 ヶ月 (Fx-006)	18 ヶ月 (Fx-005)	p 値 ^{a)}	30 ヶ月 (Fx-005/006)
NIS-LL	0.11 (0.07)	0.08 (0.06)	0.6000	0.10 (0.04)
TQOL	0.25 (0.20)	-0.03 (0.15)	0.1632	0.04 (0.07)
Σ7 NTs NDS	0.05 (0.05)	0.06 (0.03)	0.9298	0.06 (0.02)
Σ3 NTSF NDS	0.05 (0.02)	0.03 (0.02)	0.3348	0.03 (0.01)
mBMI	-2.00 (1.04)	1.85 (0.73)	0.0006	0.37 (0.44)

a) 混合効果モデルに基づく p 値 (T-T 群の Fx-006 試験での平均変化率と Fx-005 試験での平均変化率の比較)

(2) 治療効果の優越性 (ITT)

先行試験でプラセボの投与を受けた被験者 (P-T 群: 33 例) を対象に、本試験でタファミジスメグルミンを 12 ヶ月投与したときの有効性 (優越性) を評価した。P-T 群は先行試験でプラセボの投与を受けていたため、本試験の組み入れ時点で疾患の重症度が高かったにもかかわらず、Fx-006 試験における 12 ヶ月間のタファミジスメグルミン投与中に疾患進行の遅延が認められ、P-T 群では NIS-LL 及び TQOL スコアの 1 ヶ月あたりの平均変化率は、Fx-005 試験でのプラセボ投与中の値と比べて統計的に有意に低かった。

P-T 群の各評価項目における 1 ヶ月あたりの変化率 (標準誤差)

評価項目	12 ヶ月 (Fx-006)	18 ヶ月 (Fx-005)	p 値 ^{a)}
NIS-LL	0.16 (0.08)	0.34 (0.06)	0.0103
TQOL	-0.16 (0.21)	0.61 (0.16)	0.0003
Σ7 NTs NDS	0.11 (0.05)	0.18 (0.04)	0.2133
Σ3 NTSF NDS	0.04 (0.03)	0.09 (0.02)	0.0551
mBMI	5.19 (1.13)	-1.77 (0.78)	<0.0001

a) 混合効果モデルに基づく p 値 (P-T 群の Fx-006 試験での平均変化率と Fx-005 試験での平均変化率の比較)

※86 例を登録: 1 例は肝臓移植のため試験中止に至った。

<参考>

② 外国第Ⅲ相非盲検延長試験 (Fx1A-303 試験)

先行試験 (Fx-006 試験及び Fx1A-201 試験) を完了した TTR-FAP 患者にタファミジスメグルミン 20 mg を 1 日 1 回長期投与したときの安全性及び有効性について検討した。

投与期間：最長 10 年 (データカットオフ日：2014 年 12 月 31 日)

データカットオフ時点で 93 例がタファミジスメグルミンの投与を受け、17 例が投与継続中であつた。93 例の平均投与期間は 21.1 カ月で、総曝露量は 163.7 人・年であつた。

本試験は現在継続中のため、有効性の評価データは得られていない。

安全性の結果：

データカットオフ時点で、93 例中 86 例 (92.5%) に有害事象が発現し、このうち 24 例 (25.8%) に発現した有害事象はタファミジスメグルミン投与との因果関係を否定できない (副作用) と判断された。高頻度で発現した (10%以上) 有害事象は、尿路感染症 (16.1%)、転倒 (12.9%)、熱傷 (11.8%)、インフルエンザ (10.8%) であつた。また、2 例以上で認められた副作用は頭痛、末梢浮腫、尿路感染症 (各 2 例) であつた。

8 例の死亡が報告されたが、タファミジスメグルミン投与が原因とされた事象はなかつた。

重篤な有害事象は 93 例中 24 例 (25.8%) に発現し、このうち 1 例に発現した 3 件 (心不全、心嚢液貯留、腎機能障害) はタファミジスメグルミン投与との因果関係が否定できないと判断された。また、4 例が有害事象 (腎機能障害、敗血症、便失禁、胃腸障害各 1 例) により投与を中止した。

〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス〉

国際共同第Ⅲ相二重盲検継続試験（外国人データ含む、B3461045 試験）¹⁰⁾

先行する国際共同二重盲検比較プラセボ対照試験（B3461028 試験）を終了した ATTR-CM 患者にタファミジスメグルミン 20mg 又は 80mg を 1 日 1 回長期投与したときの安全性について検討した。（2019 年 3 月 26 日現在継続中）

データカットオフ（2018 年 2 月 15 日）

試験デザイン	多施設共同、国際共同、無作為化、二重盲検
対象	ATTR-CM 患者 252 例（日本人 14 例）
主な選択基準	B3461028 試験で 30 ヶ月間の治療を完了した ATTR-CM 患者 等
主な除外基準	<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、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</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>
試験方法	<p>30 ヶ月の B3461028 試験を完了した ATTR-CM 患者を盲検下で以下の投与群に割り付けし、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。</p> <p>B3461028 試験でタファミジスメグルミンの投与を受け、本試験で B3461028 試験と同じ用量のタファミジスメグルミンの投与を受けた群 〔タファミジス／タファミジス群（T-T 群）〕</p> <ul style="list-style-type: none"> ・タファミジスメグルミン 20 mg の投与を受けた群（T-T20mg 群）：60 例^{注1)} ・タファミジスメグルミン 80 mg の投与を受けた群（T-T80mg 群）：110 例^{注2)} <p>B3461028 試験でプラセボの投与を受け、本試験でタファミジスメグルミンの投与を受けた群〔プラセボ／タファミジス群（P-T 群）〕</p> <p>1：2 の比でタファミジスメグルミン 20mg 又は 80mg に割り付けられた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・タファミジスメグルミン 20mg の投与を受けた群（P-T20mg 群）：28 例^{注3)} ・タファミジスメグルミン 80mg の投与を受けた群（P-T80mg 群）：54 例^{注4)} <p>投与期間：最長 60 ヶ月、又は ATTR-CM の処方薬として患者がアクセスできるようになるまでのいずれか早い方まで</p> <p>注 1) 60 例が組み入れられたが、1 例は投与を受けなかった。 注 2) 110 例が組み入れられたが、5 例は投与を受けなかった。 注 3) 28 例が組み入れられたが、1 例は投与を受けなかった。 注 4) 54 例が組み入れられたが、3 例は投与を受けなかった。</p>

《注意》本剤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用法用量はそれぞれ 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与及び 1 回 80 mg を 1 日 1 回経口投与である。

評価項目	<p>主要評価項目： 以下に基づき安全性を評価する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 死因を問わない死亡 ➤ 試験治療下で発現した有害事象の発現 <p>その他の評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 心血管事象による死亡 ➤ 理由を問わない入院の頻度 ➤ 心血管事象による入院頻度（心不全、不整脈、心筋梗塞、脳卒中及びその他の心血管事象を含む）等
結果 (安全性)	結果は B3461028 試験及び B3461045 試験併合データで示す。

<B3461028 試験及び B3461045 試験併合データ（安全性）>

主要評価項目

①死因を問わない死亡

プラセボ/タファミジス群 (P-T 群)^{注1)} に対するタファミジス/タファミジス群 (T-T 群)^{注2)} の死因を問わない死亡のハザード比は、0.6351 (95%CI : 0.4719, 0.8546) であり、タファミジス/タファミジス群でプラセボ/タファミジス群と比べて死亡のリスクが 36.5%低下した (p=0.0027, Cox 比例ハザードモデル)^{注3)}。B3461028 試験では約 18 ヶ月時以降、生存曲線にプラセボ/タファミジス群とタファミジス/タファミジス群間で差が認められ、B3461028 試験の 30 ヶ月間の後、継続投与試験 (B3461045 試験) のデータカットオフ時点までの約 12 ヶ月間、生存曲線の差が持続した。

また、用量別の死因を問わない死亡のプラセボ/タファミジス群に対するハザード比は、タファミジス 20mg/タファミジス 20mg 群 (T-T20mg 群)^{注4)} で 0.6844 (95%CI : 0.4462, 1.0495, p=0.0822, Cox 比例ハザードモデル)、タファミジス 80mg/タファミジス 80mg 群 (T-T80mg 群)^{注5)} で 0.6143 (95%CI : 0.4416, 0.8545, p=0.0038, Cox 比例ハザードモデル) であり、それぞれプラセボ/タファミジス群と比べて死亡のリスクがタファミジス 20mg/タファミジス 20mg 群で 31.6%、タファミジス 80mg/タファミジス 80mg 群で 38.6%低下した。

注 1) B3461028 試験でプラセボに割り付けられ、継続投与試験である B3461045 試験でタファミジスメグルミンに割り付けられた被験者はプラセボ/タファミジス群とした。

注 2) B3461028 試験でタファミジスメグルミンに割り付けられ、継続投与試験である B3461045 試験でタファミジスメグルミン投与を継続した被験者は、タファミジス/タファミジス群とした。

注 3) 死因を問わない死亡の評価では P-T 群は T-T 群に対して「対照群」とみなした (継続投与試験で P-T 群のタファミジスメグルミンの投与期間は約 12 ヶ月間と限られており、これは生存時間においてタファミジスメグルミンの効果をj得るには十分な期間ではない)。

注 4) B3461028 試験でタファミジス 20 mg 群に割り付けられ、継続投与試験である B3461045 試験でタファミジスメグルミン 20 mg の投与を継続した被験者は、タファミジス 20 mg/タファミジス 20 mg 群とした。

注 5) B3461028 試験でタファミジス 80 mg 群に割り付けられ、継続投与試験である B3461045 試験でタファミジスメグルミン 80 mg の投与を継続した被験者は、タファミジス 80 mg/タファミジス 80 mg 群とした。

《注意》本剤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用法用量はそれぞれ 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与及び 1 回 80 mg を 1 日 1 回経口投与である。

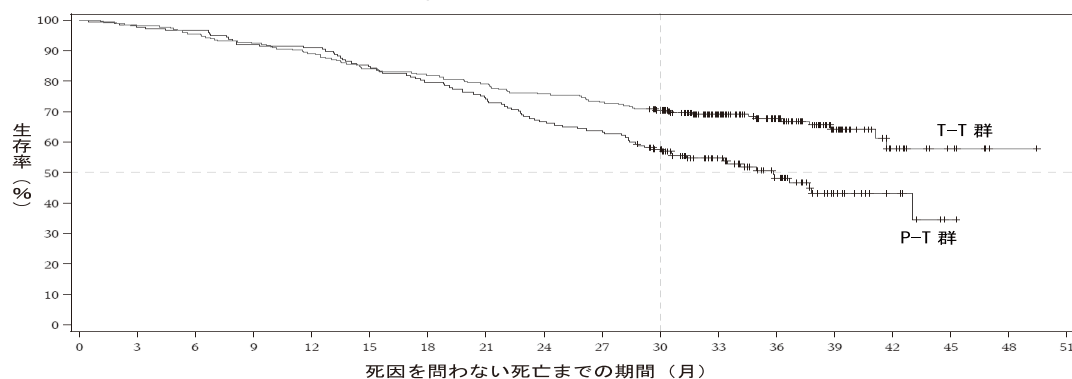
**B3461028 試験及び B3461045 試験における
死因を問わない死亡の要約 (コックス比例ハザードモデル)**

	T-T20mg 群 N=88	T-T80mg 群 N=176	T-T 群 N=264	P-T 群 N=177
死因を問わない死亡数 (%) ^{a)}	28 (31.8)	60 (34.1)	88 (33.3)	89 (50.3)
P-T 群に対するハザード比 ^{b)} (95%CI)	0.6844 (0.4462, 1.0495)	0.6143 (0.4416, 0.8545)	0.6351 (0.4719, 0.8546)	-
p 値 ^{c)}	0.0822	0.0038	0.0027	-

CI : 信頼区間

- a) 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、死亡と同様に扱った。
- b) 治療、TTR 遺伝子 (変異型、野生型) 及びベースライン NYHA 分類 (クラス I / II 又は III) に基づく Cox 比例ハザードモデルによるハザード比
- c) 治療、TTR 遺伝子 (変異型、野生型) 及びベースライン NYHA 分類 (クラス I / II 又は III) に基づく Cox 比例ハザードモデルによる p 値

**B3461028 試験及び B3461045 試験における死因を問わない死亡の
Kaplan-Meier 曲線 (ITT)**



《注意》本剤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用法用量はそれぞれ1回20 mgを1日1回経口投与及び1回80 mgを1日1回経口投与である。

② 試験治療下で発現した有害事象の発現

(全集団)

有害事象

B3461028 及び B3461045 における安全性解析対象症例 342 例 (タファミジス 20mg 群^{注1)} 115 例、タファミジス 80 mg 群^{注2)} 227 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 20mg 群及び 80mg 群でそれぞれ 112 例 (97.4%) 及び 210 例 (92.5%) であった。

治験薬と関連がある有害事象は、タファミジス 20mg 群 44 例 (38.3%)、80mg 群 89 例 (39.2%) であり、大部分の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。主な有害事象である下痢の発現割合は、タファミジス 20mg 群で 3.5%、80mg 群で 6.6% であった。

死亡、重篤な有害事象

B3461028 及び B3461045 において治験薬と関連がある死亡は認められなかった。

治験薬と関連がある重篤な有害事象は、タファミジス 20mg 群で 3 例 [胃炎 (B3461028 試験にて発現、転帰：回復)、急性腎障害 (B3461028 試験にて発現、転帰：回復したが後遺症あり) そう痒症 (B3461045 試験にて発現、転帰：回復)]、80mg 群で 3 例 (肺炎、尿路感染、肝機能検査値上昇、いずれも B3461028 試験にて発現、転帰：回復) に認められた。

(日本人)

有害事象

B3461028 及び B3461045 における安全性解析対象症例 17 例 (タファミジス 20mg 群 5 例、タファミジス 80mg 群 12 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 20mg 群で 5 例、80mg 群で 9 例であった。治験薬と関連がある有害事象が発現した被験者は、タファミジス 80mg 群で 3 例であり、重症度はいずれも軽度であった。タファミジス 20mg 群では認められなかった。

死亡、重篤な有害事象

治験薬と関連がある死亡、重篤な有害事象は認められなかった。

注 1) B3461045 試験への移行も含み B3461028 試験でタファミジス 20 mg 群に割り付けられたすべての被験者、及び B3461028 試験でプラセボ群に割り付けられ B3461045 試験ではタファミジス 20 mg 群の被験者を含めた。

注 2) B3461045 試験への移行も含み B3461028 試験でタファミジス 80 mg 群に割り付けられたすべての被験者、B3461028 試験でプラセボ群に割り付けられ B3461045 試験ではタファミジス 80 mg 群の被験者、及び B3461028 試験又は B3461045 試験でタファミジス 80 mg 群に割り付けられた後に減量した被験者を含めた。

《注意》本剤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用法用量はそれぞれ 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与及び 1 回 80 mg を 1 日 1 回経口投与である。

(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

再審査期間中であり、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

〈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〉

製造販売承認時（2013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、再審査期間中は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」

【承認条件】については、「I-5. (1) 承認条件」の項を参照のこと

承認条件に基づき、特定使用成績調査（全例調査）を実施している。

【調査名】ビンダケルカプセル特定使用成績調査－長期使用に関する調査－

【調査の目的】ビンダケルカプセルが投与された患者全症例を対象とし、製造販売後の使用実態下において、長期使用における安全性（副作用の発生状況等）及び有効性に関する情報を把握する。

【重点調査事項】肝毒性

【調査の実施予定期間】7.5年間（登録期間：6年間）

〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス〉

製造販売承認事項一部変更承認時（2019年3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、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」

【承認条件】については、「I-5. (1) 承認条件」の項を参照のこと

承認条件に基づき、特定使用成績調査（全例調査）の実施を予定している。

【調査名】ビンダケルカプセル特定使用成績調査－トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者に対する調査－

【調査の目的】トランスサイレチン型心アミロイドーシスの治療のために本剤を投与された患者の使用実態下での長期の安全性（副作用の発現状況等）及び有効性に関する情報を把握することを目的とする

【調査の実施予定期間】4.5年間

(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

なし

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。

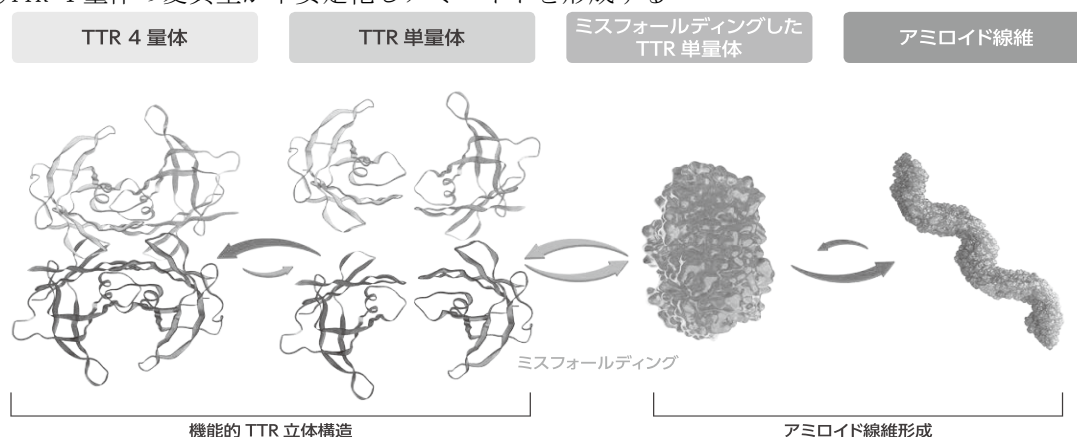
2. 薬理作用

(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¹⁶⁾。

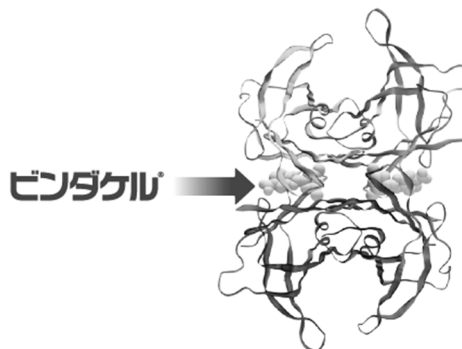
TTR アミロイド線維の形成機序及び TTR-タファミジス結合複合体の結晶構造を図に示す。

① TTR 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)

(2) 薬効を裏付ける試験成績¹⁶⁾

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 2~3 nmol/L (K_{d1}) 及び 154~278 nmol/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¹⁶⁾

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 3 nmol/L、 K_{d2} は 278 nmol/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 2 nmol/L、 K_{d2} は 154 nmol/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。

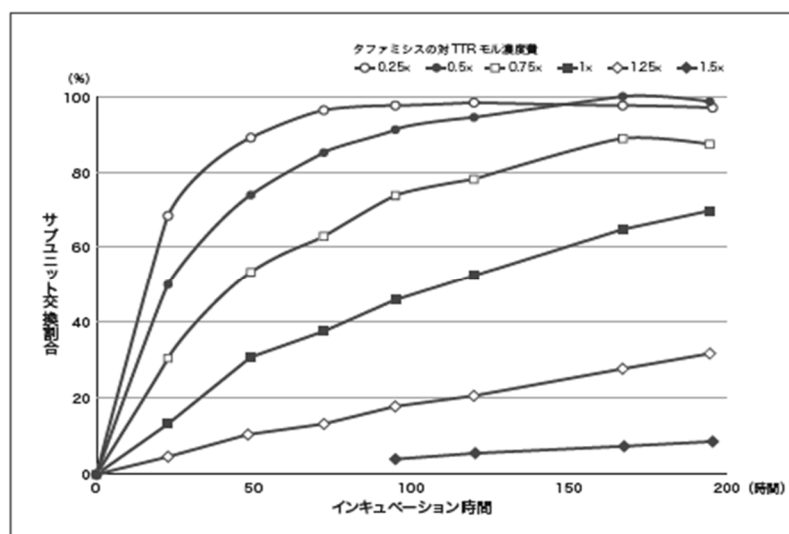
注1) 低分子化合物がタンパク質と相互作用する際に放出又は吸収する熱量を測定し結合定数や結合様式を検討する。

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。

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¹⁶⁾

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。



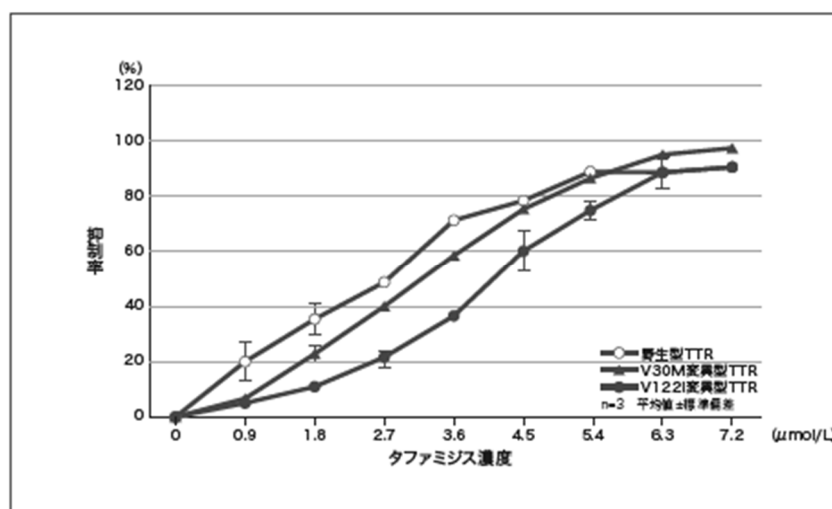
生理的条件下でのTTRサブユニット交換に対するタファミジスの影響

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

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。

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¹⁶⁾

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 $\mu\text{mol/L}$) 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 $\mu\text{mol/L}$ 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)、 EC_{50} はそれぞれ2.7、3.2及び4.1 $\mu\text{mol/L}$ であった。

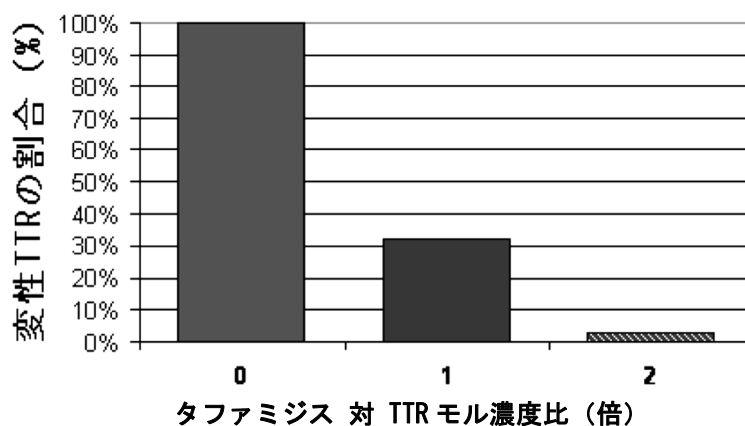


野生型、V30M及びV122I変異型TTRの酸性条件下での線維形成に対するタファミジスの抑制作用 (濃度依存性)

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¹⁶⁾

TTR 4 量体は高濃度の尿素有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 (5.2 mol/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。



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。

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

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 (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 量体の解離を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 μ 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 μ mol/L) 血漿検体、あるいは高い (5 μ mol/L) 検体においても、3.6~7.2 μ 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 μ 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 (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。

$$\text{FOI (残存 TTR 4 量体の割合)} = [\text{インキュベーション後の TTR 4 量体濃度}] / [\text{インキュベーション前の TTR 4 量体濃度}]$$
$$\text{安定化率 (\%)} = [(\text{FOI}_{\text{タファミジス}} - \text{FOI}_{\text{baseline}}) / \text{FOI}_{\text{baseline}}] \times 100$$

但し、 $\text{FOI}_{\text{タファミジス}}$: タファミジス処理後の FOI、 $\text{FOI}_{\text{baseline}}$: 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

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

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

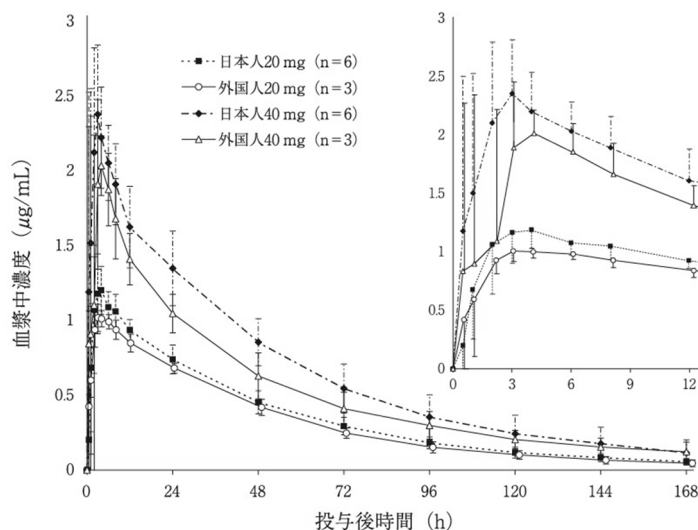
1) 単回投与⁸⁾

日本人及び外国人健康成人に、タファミジスメグルミン 20 及び 40mg を空腹時に単回投与したときの薬物動態パラメータを表に、血漿中濃度推移を図に示す。タファミジスは速やかに吸収され、最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) は投与量によらず、投与後 0.5~4 時間であった。最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) の平均値は 40mg までの投与量でほぼ用量に比例して増加した。

タファミジスメグルミンを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
日本人 (n=6)				
20mg	1.23 (0.19)	60.5 (9.8)	2.5 (2~4)	40.7 (8.7)
40mg	2.59 (0.61)	115.3 (30.7)	3.0 (0.5~4)	40.0 (10.2)
外国人 (n=3)				
20mg	1.06 (0.08)	53.7 (7.4)	3.0 (0.5~4)	40.6 (12.0)
40mg	2.19 (0.39)	95.2 (18.5)	3.0 (1~4)	51.0 (13.8)

平均値 (標準偏差)、 t_{max} : 中央値 (範囲)



タファミジスメグルミンを単回経口投与したときの血漿中濃度推移
(平均値±標準偏差、右図は投与後 12 時間までの拡大図)

《注意》本剤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用法用量はそれぞれ 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与及び 1 回 80 mg を 1 日 1 回経口投与である。

2) 反復投与

① 日本人 TTR-FAP 患者^{17)、18)}

日本人 TTR-FAP 患者 10 例に、タファミジスメグルミン (軟カプセル) 20 mg を 1 日 1 回 52 週間反復経口投与したとき、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。

② 外国人健康被験者

外国人健康男性被験者 各群 6 例に、タファミジスメグルミン (液剤*) 15、30 又は 60 mg を空腹時に 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの第 1 日及び第 14 日目の PK パラメータを表に、血漿中濃度推移を図に示す。血漿中濃度は 11 日目から 14 日目の間に定常状態に到達した。第 14 日目のタファミジスの平均 C_{max} は、投与された用量範囲において、第 1 日目比べて 1.7~2.5 倍高かった。

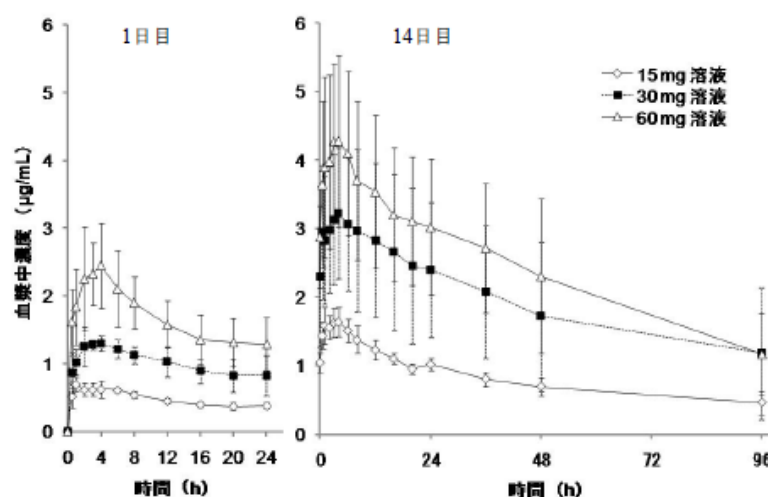
*国内未承認

タファミジスメグルミンを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
第 1 日目				
15 mg	0.71 (0.11)	11.39 (1.18)	1.05 (1.00~6.00)	-
30 mg	1.41 (0.10)	24.06 (3.87)	2.00 (2.00~4.00)	-
60 mg	2.55 (0.54)	39.78 (9.16)	3.00 (2.00~4.05)	-
第 14 日目				
15 mg	1.75 (0.21)	30.13 (2.76)	3.51 (1.02~6.00)	71.56 (21.23)
30 mg	3.32 (0.96)	66.70 (25.46)	4.00 (3.00~8.00)	93.25 (44.20)
60 mg	4.40 (1.16)	84.33 (25.46)	3.00 (1.98~4.02)	74.03 (15.84)

算術平均値 (標準偏差)、 t_{max} : 中央値 (範囲)

1 日目: $AUC_{(0-24)}$ 、14 日目: $AUC_{(0-\infty)}$



タファミジスメグルミンを反復経口投与したときの 1 日目及び 14 日目の平均血漿中濃度推移
(n=6、平均値±標準偏差)

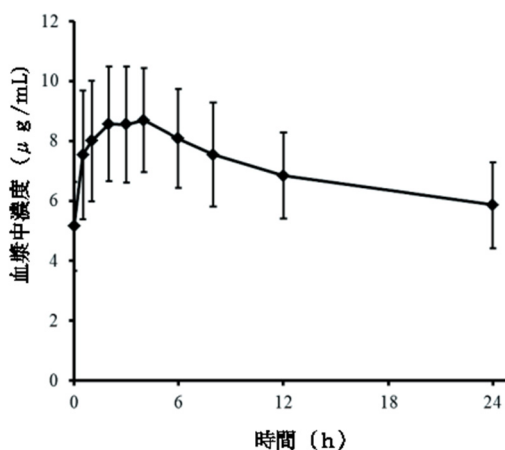
《注意》本剤のトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー及びトランスサイレチン型心アミロイドーシスに対する承認用法用量はそれぞれ 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与及び 1 回 80 mg を 1 日 1 回経口投与である。

③ 外国人健康被験者¹¹⁾

外国人健康男性被験者 30 例に、タファミジスメグルミン 20mg×4 カプセル（軟カプセル）を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの 7 日目の PK パラメータを表に、血漿中濃度推移を図に示す。反復投与後 7 日目の血漿中濃度は、平均で約 2 時間後に C_{max} に達した。 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。

タファミジスメグルミンを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	t_{max} (h)
20mg カプセル×4	9.09 (18)	166.20 (20)	2.00 (0.500-6.02)
幾何平均値 (幾何%CV)、 t_{max} : 中央値(範囲)			n=30



タファミジスメグルミンを反復経口投与したときの 7 日目の平均血漿中濃度推移
(n=30、平均値±標準偏差)

(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)¹⁹⁾

健康成人にタファミジスメグルミン 20mg 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} は約 23% 低下したが、 AUC_{0-last} には影響を及ぼさなかった。

タファミジスメグルミン（軟カプセル）の薬物動態パラメータに対する食事の影響

PK パラメータ	幾何平均値 (n=14)		幾何平均値の比 (%)	90%CI
	空腹時	食後		
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	1.21	0.93	76.58	(70.49, 83.18)
AUC_{0-last} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	53.36	49.34	92.46	(83.88, 101.93)

CI : 信頼区間

《注意》本剤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用法用量はそれぞれ 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与及び 1 回 80 mg を 1 日 1 回経口投与である。

2) 併用薬の影響

① *in vitro*試験

a) CYP 阻害及び誘導の評価²⁰⁾

タファミジスはヒト肝ミクロソームにおいて、CYP1A2、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²¹⁾

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 mL ($[I]_g$) = 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²¹⁾

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、さらに、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。

d) UGT 阻害の評価²²⁾

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

《注意》本剤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用法用量はそれぞれ 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与及び 1 回 80 mg を 1 日 1 回経口投与である。

e) BCRP 阻害の評価²³⁾

乳癌耐性タンパク (BCRP) の基質であるプラゾシン (1 μ 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 IC₅₀ 値は 1.16 μ 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/250mL ([I]_g) = 634 μ mol/L] を用いて比較したところ、BCRP に対する [I]_g/IC₅₀ 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-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²⁰⁾

ヒト血漿中において、タファミジスメグルミン (3.6 μ 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 *in vivo* 試験 (外国人データ)

ミダゾラム²⁴⁾

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。健康被験者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-∞}及びクリアランスは変化しなかった。

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-∞} (ng・hr/mL)	79.56	73.63	108.07	100.87 – 115.78
CL/F (mL/hr)	97.34	104.35	93.29	86.30 – 100.28

AUC_{0-∞}: 幾何平均値 CL/F: 最少二乗平均値 CI: 信頼区間
※ 第1日/第15日

《注意》本剤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用法用量はそれぞれ 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与及び 1 回 80 mg を 1 日 1 回経口投与である。

ロスバスタチン²⁵⁾

健康成人にタファミジス遊離酸 61mg を 7 日間反復投与後に 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。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

1 次吸収及び消失過程を伴う 2-コンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数²⁶⁾

母集団 PK 解析により推定されたタファミジスを経口投与したときの吸収速度定数は以下のとおりであった。食前、食後又は食事の有無不明を含む： 3.13 h^{-1} (95%CI : 2.62, 3.65)

(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。

(4) クリアランス²⁶⁾

母集団 PK 解析により推定されたみかけの全身クリアランス (CL/F) は、 0.228 L/h (95%CI : 0.220, 0.236) であった。

(5) 分布容積²⁶⁾

母集団 PK 解析により推定されたみかけの分布容積 (V_c/F) は、 11.5 L (95%CI : 11.2, 11.8) であった。

(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

「VII-2. (1) 解析方法」の項参照

《注意》本剤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用法用量はそれぞれ 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与及び 1 回 80 mg を 1 日 1 回経口投与である。

(2) パラメータ変動要因²⁶⁾

(外国人データ含む)

健康被験者 333 例、TTR-FAP 及び ATTR-CM 被験者 (各 292 例、135 例) を対象にした臨床試験 23 試験に基づいて、健康被験者とアミロイドーシス患者の両方で、吸収のラグタイムを組み込んだ 1 次吸収及び消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルによってタファミジスの PK を記述した。

- CL/F に対して年齢及び中等度の肝機能障害の影響が、F に対して TTR-FAP の影響が有意な共変量であった。
- PK パラメータに対するベースライン体重の影響は 20%未満であり、臨床的に意味のある影響ではないと判断した。
- 定常状態時の C_{max} ($C_{max,ss}$) への食事の影響はわずかであり (10%未満の変化)、定常状態時の AUC の変化はなかった。したがって、食事条件に関係なくタファミジスメグルミンの投与が可能と考える。
- CL/F に対するベースラインの CL_{cr} の影響は統計学的に有意ではなかったことから、腎機能障害の被験者に対する用量調節は不要である。

4. 吸収

(外国人データ)

外国人健康被験者 6 例に ¹⁴C-タファミジスメグルミン 20mg を液剤として単回経口投与したとき、タファミジスは速やかに吸収され、 t_{max} の中央値は 0.50 時間であった²⁷⁾。

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²⁸⁾

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²⁹⁾

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。

(3) 乳汁への移行性³⁰⁾

該当資料なし

《注意》本剤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用法用量はそれぞれ 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与及び 1 回 80 mg を 1 日 1 回経口投与である。

<参考>

授乳期のラット（授乳 4 及び 11/12 日）に ^{14}C -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

^{14}C -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³¹⁾

(*in vitro*)

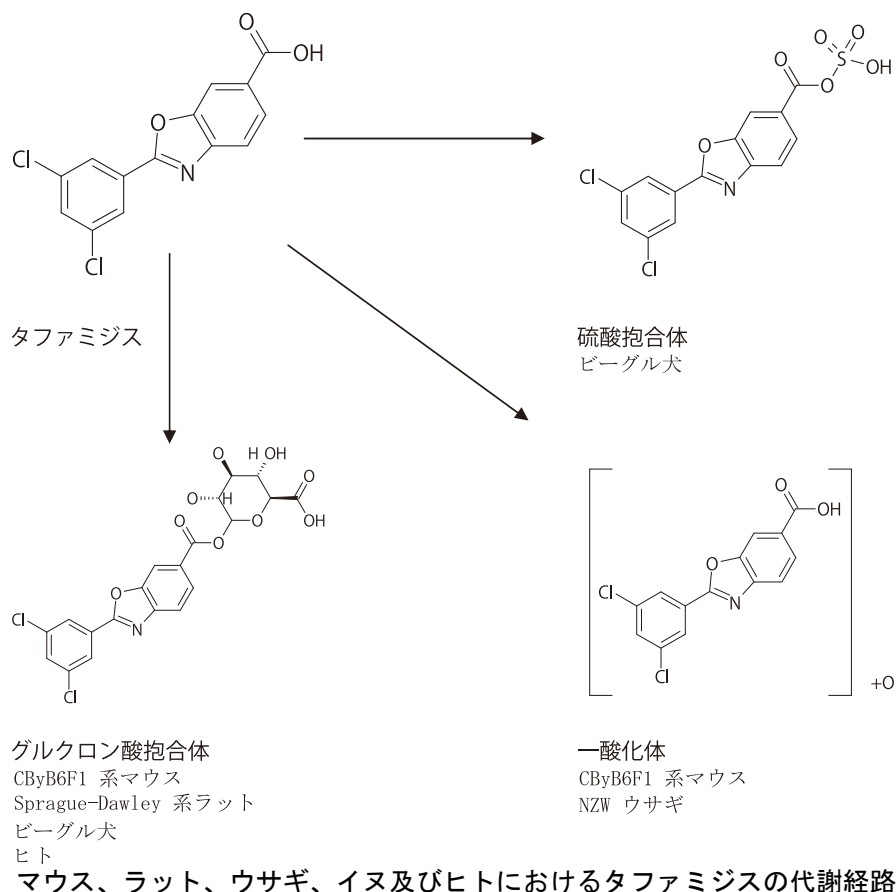
In vitro 試験の結果、タファミジスの血漿蛋白結合率は約 99.5%であった。

《注意》本剤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用法用量はそれぞれ 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与及び 1 回 80 mg を 1 日 1 回経口投与である。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路³²⁾

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。



*in vitro*代謝²¹⁾

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。

《注意》本剤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用法用量はそれぞれ 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与及び 1 回 80 mg を 1 日 1 回経口投与である。

*in vivo*代謝^{21)、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) ② *in vivo* 試験」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。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率^{20)、22)}

In vitro 試験において、タファミジスメグルミンはチトクローム P450 代謝酵素 (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) ① 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) ① 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⁾

主な排泄経路は糞中であつた。

(2) 排泄率²⁷⁾

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

《注意》本剤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用法用量はそれぞれ 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与及び 1 回 80 mg を 1 日 1 回経口投与である。

8. トランスポーターに関する情報^{22)、23)、33)}

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。

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) ① 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)³⁴⁾

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·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

《注意》本剤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用法用量はそれぞれ 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与及び 1 回 80 mg を 1 日 1 回経口投与である。

2) 腎機能障害

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）は総放射能量の 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 80 mL/min 未満の患者と 80 mL/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）²⁶⁾

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

《注意》本剤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用法用量はそれぞれ 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与及び 1 回 80 mg を 1 日 1 回経口投与である。

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>

一般的な注意事項として設定した。

本剤には以下の成分が含まれている。

有効成分：タファミジスメグルミン

添加剤：マクロゴール 400、モノオレイン酸ソルビタン、ポリソルベート 80

（カプセル本体）ゼラチン、グリセリン、D-ソルビトール・ソルビタン液、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、中鎖脂肪酸トリグリセリド

外国第Ⅱ/Ⅲ相試験の本剤群において、過敏症反応に該当する可能性がある 2 件の重篤な有害事象が報告された。担当医師からの報告は、「蕁麻疹（Fx-005 試験）」及び「そう痒性皮疹及び呼吸窮迫を伴うアレルギー反応（Fx-006 試験）」であった^{注)}。

本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある患者に対しては、投与により過敏症を発現する可能性があるため、本剤を投与しないこと。

注) 担当医師は蕁麻疹について、本剤との因果関係は否定できないと判断している。またそう痒性皮疹及び呼吸窮迫を伴うアレルギー反応については本剤との因果関係が否定されている。

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

設定されていない

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>

健康成人、TTR-FAP 患者及び ATTR-CM 患者を対象とした国内外のいずれの臨床試験においても、重度 (Child-Pugh スコア 10 以上) の肝機能障害を有する患者に対する使用経験はない。そのため、このような患者に対する本剤の投与は慎重に行うよう注意喚起した。

肝機能障害患者を対象とした外国第 I 相試験 (Fx1A-105 試験) において、中等度の肝機能障害を有する患者 (Child-Pugh スコア 7~9) における曝露量の減少が観察された (健康成人に比べて $AUC_{0-\infty}$ が平均 41% 低値)。これは蛋白結合率の低下、及びその結果として遊離型薬物の組織中への移行による血液中の総薬物濃度の減少が反映されたものと考えられる³³⁾。しかしながら、重度の肝機能障害のある患者における検討は実施していないことから、これらの患者において本剤の血漿中濃度が高くなる可能性は否定できない。

なお、健康成人、TTR-FAP 患者及び ATTR-CM 患者を対象とした国内外の臨床試験の薬物動態 (PK) データを併合した母集団 PK 解析において、有意な共変量として中等度の肝機能障害が見かけの経口クリアランスに及ぼす影響として認められた。

重度の肝機能障害患者に本剤を投与する場合、ビンダケル特定使用成績調査 (TTR-FAP 患者対象) 実施期間中は、ビンダケル特定使用成績調査—長期使用に関する調査—実施要綱別添「重度の肝機能障害患者におけるビンダケルの血漿中濃度測定に関する手順」に従い、弊社医薬情報担当者を通して血漿中のタファミジス濃度測定を依頼すること。

(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>

「VIII-6. (5) 妊婦」の項 (解説) 参照

(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3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³⁴⁾、³⁵⁾。 [9.4 参照]

<解説>

妊娠中の女性に対し使用経験がなく、本剤の安全性は確立していない。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使用すること。

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）を投与した試験では、本薬由来放射能の胎盤通過が認められた。投与後1時間で放射能は母動物及び胎児組織の広範囲に分布し、胎児から回収された放射能量は、妊娠15日では投与量の1%未満、妊娠19日では約3~4%であった。

また妊娠ウサギを用いた動物実験では、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、胎児の生存率及び体重の減少が報告された。更に、妊娠及び授乳期ラットへの最大臨床投与量の3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³⁵⁾、³⁶⁾。

このように、妊娠動物での知見に加え妊娠中の女性に対する使用経験がないことから、注意喚起した。

<参考>

本剤のすべての臨床試験及び非介入試験（2018年6月15日時点）において、妊娠中及び妊娠前1ヵ月以内でのタファミジスの子宮内曝露が22例で報告されている。これら22例のうち、12例は妊婦への投与、10例は男性パートナーへの投与であり、妊娠（胎児24例）転帰は、正常な新生児の出産14例（出生時低体重1例及び早産児2例を含む）、転帰不明5例、自然流産2例、人工中絶1例（双子）及び自発的人工中絶1例であった。

市販後の使用経験では、他に子宮内曝露に関する報告はなかった。

妊娠中又は妊娠前1ヵ月以内にタファミジスに曝露した妊婦による妊娠の転帰（出産児の重大な先天異常又は発生異常を含む）を評価するTafamidis Enhanced Surveillance Pregnancy Outcomes (TESPO) プログラムにおいて、タファミジスに曝露した妊婦が出産した正常な新生児14例のうち、7例で生後1年の追跡調査が行われ、いずれも生後1年目も生存し、年齢に応じた発達をしており、先天奇形は認められなかった。

(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³⁰⁾。

<解説>

本剤のヒトでの乳汁移行は不明であるが、動物実験（ラット）では乳汁中に移行することが報告されている³⁰⁾。また本剤を授乳中の女性に投与した場合に、乳児に生じる影響については検討されていない。

授乳婦に投与する場合は、授乳を避けるように指導すること。

(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>

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児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 項参照]	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>

乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質であるロスバスタチンの薬物動態に対するタファミジス遊離酸 61mg の影響を臨床薬物相互作用試験において評価した結果、血漿中ロスバスタチンの AUC_{inf} 及び C_{max} の増加（それぞれ 97%及び 86%増加）が認められたことから、タファミジス遊離酸/タファミジスメグルミンの CCDS*（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）が改訂された。タファミジス遊離酸は本邦にて未承認だが、タファミジス遊離酸 61mg とタファミジスメグルミン（ビンダケル）80mg は、反復投与後の定常状態において、それぞれの AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} が生物学的同等性の判定の基準内であることが認められているため、BCRP の基質となる薬剤との併用について注意喚起を行うこととした。

*CCDS：安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国ファイザー社が作成する文書

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			
	3%以上	1~3%未満	1%未満
感覚器		回転性めまい	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	肝酵素上昇、肝腫大、血中ビリルビン増加、肝臓うっ血
筋・骨格系		背部痛、四肢痛	筋攣縮、筋痙縮、頸部痛、腱痛、関節炎、関節痛、筋肉痛、筋肉疲労、筋力低下、骨折
血液		貧血	赤血球増加症、国際標準比 (INR) 増加、血小板減少症
呼吸器		上咽頭炎、咳嗽	しゃっくり、咽頭炎、気管支炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎、口腔咽頭痛、睡眠時無呼吸症候群、呼吸困難
循環器		起立性低血圧、低血圧、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、頻脈、不整脈、左脚ブロック、心不全、僧帽弁閉鎖不全症
消化器	下痢、悪心	消化不良、上腹部痛、腹痛、便秘、嘔吐、鼓腸、食欲減退、腹部膨満、腹部不快感	胃炎、胃食道逆流性疾患、胃腸炎、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、口内乾燥、排便回数増加、痔核
精神・神経系	頭痛	失神、不眠症、浮動性めまい、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、傾眠、平衡障害、味覚消失、うつ病、感覚鈍麻、緊張性頭痛、錯感覚、味覚異常、記憶障害
泌尿器・生殖器	尿路感染	血尿、勃起不全	外陰部腔カンジダ症、尿閉、膣感染、膀胱炎
皮膚		発疹（湿疹、皮疹、斑状丘疹状皮疹）、そう痒症	感染性皮膚潰瘍、四肢膿瘍、色素沈着障害、じん麻疹、脱毛症、皮膚病変、多汗症
腎臓			血中クレアチニン増加、血中尿素増加
その他		末梢性浮腫、甲状腺機能低下症	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、体重減少、インフルエンザ、発熱、無力症、疲労、体液貯留、基底細胞癌、血中尿酸増加、女性化乳房、蜂巣炎

<解説>

TTR-FAP 患者を対象に国内外で実施された臨床試験 4 試験 [外国臨床試験 : Fx-005、Fx-006、Fx1A-201 試験、国内臨床試験 : B3461010 試験 (中間報告 : 投与 52 週時までのデータ、2013 年 2 月 19 日データカットオフ)]、及び ATTR-CM 患者を対象に実施された臨床試験 (国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験 : B3461028 試験) の併合解析結果に基づき、発現頻度が「3%以上」、「1%以上 3%未満」、「1%未満」の副作用を記載した。なお、併合解析に用いた副作用用語の MedDRA は 20.1 版であるため、その他の副作用の「呼吸器」に記載されていた「鼻咽頭炎」を「上咽頭炎」に変更した。

TTR-FAP 患者を対象とした外国第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験 (Fx-005 試験) でプラセボ群に比べて本剤群で発現頻度の高かった感染症及び消化器系に関連する事象は次のとおりである。

1) 尿路感染

外国第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験 (Fx-005 試験) においてプラセボ群に比して本剤群で尿路感染 (MedDRA 基本語 : 尿路感染、膀胱炎及び大腸菌性尿路感染) の発現頻度が高いことが報告された (26.2% vs. 14.3%)^{注)}。報告された尿路感染は、TTR-FAP の症状である排尿障害に起因する可能性も考えられるが、重度の尿路感染も本剤群の 2 例に報告されている (いずれの患者も回復し治験を完了している)。なお、国内第Ⅲ相非盲検試験 (B3461010 試験) では、尿路感染の発現は認められなかった。

2) 上腹部痛

外国第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験 (Fx-005 試験) においてプラセボ群に比して本剤群で上腹部痛の発現頻度が高いことが報告された (12.3% vs. 3.2%)^{注)}。いずれの事象も軽度又は中等度であり、治験薬の中止に至った事象はなかった。なお、国内第Ⅲ相非盲検試験 (B3461010 試験) では、上腹部痛の発現は認められなかった。

3) 下痢

外国第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験 (Fx-005 試験) においてプラセボ群に比して本剤群で下痢 (MedDRA 基本語 : 下痢及び消化管運動障害) の発現頻度が高いことが報告された (29.2% vs. 20.6%)^{注)}。いずれの事象も軽度又は中等度であり、治験薬の中止に至ったのは本剤群で中等度の下痢が発現した 1 例のみであった。なお、国内第Ⅲ相非盲検試験 (B3461010 試験) における発現頻度^{注)}は 10.0% (1 例) であった。

4) 膣感染

外国第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験 (Fx-005 試験) の女性患者においてプラセボ群に比して本剤群で膣感染 (MedDRA 基本語 : 膣感染、膣カンジダ症及びバカンジダ症) の発現頻度が高いことが報告された (18.2% vs. 8.1%)^{注)}。いずれの事象も軽度又は中等度であり、治験薬の中止に至った事象はなかった。なお、国内第Ⅲ相非盲検試験 (B3461010 試験) では、膣感染の発現は認められなかった。

注) 因果関係を問わない有害事象の発現頻度

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) でプラセボ群に比べて本剤併合群で発現頻度の高かった有害事象は次のとおりである。

1) 無力症

国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験 (B3461028 試験) においてプラセボ群に比して本剤併合群で無力症の発現頻度が高いことが報告された (6.2% vs. 11.0%)^{注)}。

なお、無力症の MedDRA 基本語 (活動性低下、疲労又は倦怠感) の発現頻度^{注)} は、プラセボ群と本剤併合群間で差がないか又は本剤併合群でプラセボ群に比して低く、プラセボ群に対する本剤併合群の発現頻度^{注)} の比 (推定可能な場合) は 1 未満であった。

2) 副鼻腔炎

国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験 (B3461028 試験) においてプラセボ群に比して本剤併合群で副鼻腔炎の発現頻度が高いことが報告された (0.6% vs. 5.7%)^{注)}。

なお、上気道感染の MedDRA 基本語 (上咽頭炎、上気道感染など) の発現頻度^{注)} は、プラセボ群と本剤併合群間で差がないか又は本剤併合群でプラセボ群に比して低い結果であった。

3) 膀胱炎

国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験 (B3461028 試験) においてプラセボ群に比して本剤併合群で膀胱炎の発現頻度が高いことが報告された (0% vs. 3.0%)^{注)}。

なお、尿路感染の MedDRA 基本語 (尿路感染、泌尿生殖器感染など) の発現頻度^{注)} は、プラセボ群と本剤併合群間で差がないか又は本剤併合群でプラセボ群に比して低い結果であった。

注) 因果関係を問わない有害事象の発現頻度

<参考>

長期投与の安全性について

TTR-FAP 患者を対象とした外国第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験 (Fx-005 試験) で本剤を投与され、外国第Ⅱ/Ⅲ相非盲検延長試験 (Fx-006 試験)^{14)、15)} で継続して本剤を投与された患者群において、遅発的な有害事象あるいは長期投与により発現リスクが高くなる有害事象は認められなかった (詳細な試験成績は、「V-5. (4) 2) 安全性試験 ①外国第Ⅱ/Ⅲ相非盲検延長試験 (Fx-006 試験)」の項及び製品情報概要を参照のこと)。

なお、国内第Ⅲ相非盲検試験 [B3461010 試験 (2013 年 2 月 19 日データカットオフ)] では投与期間を本剤の上市までと設定し、有効性並びに安全性の評価を実施した。

ATTR-CM 患者を対象に国内外で実施された臨床試験 (B3461025、B3461026、B3461028、B3461045 試験) の B3461028*、Broad**及び All Tafamidis*** (B3461026、B3461045 試験のデータカットオフはともに 2018 年 2 月 15 日) コホートで、最初の 6 ヶ月以降の各 6 ヶ月間隔で臨床的に意味のある差は認められなかった。また、投与後 42 ヶ月までに有害事象の発現時期に特定の傾向やシグナルはみられなかった (詳細な試験成績は、「V-5. (4) 1) 有効性検証試験 国際共同第Ⅲ相試験 (B3461028 試験)」、「V-5. (4) 2) 安全性試験 国際共同第Ⅲ相二重盲検継続試験 (B3461045 試験)」の項及び製品情報概要を参照のこと)。

*B3461028 コホート：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験 (B3461028 試験) の本剤 80mg 群及び 20mg 群

**Broad コホート：B3461028 試験での本剤群並びに国際共同第Ⅲ相二重盲検継続試験 (B3461045 試験) の患者

- ・ 80mg 群：B3461028 試験で本剤 80mg 群又はプラセボ群に割り付けられ B3461045 試験では本剤 80mg 群であった患者 (B3461045 試験で本剤 20mg に減量した患者を含む) 並びに B3461028 試験で本剤 80mg 群に割り付けられた後、40mg に減量し、B3461045 試験に移行した患者
- ・ 20mg 群：B3461028 試験で本剤 20mg 群又はプラセボ群に割り付けられ B3461045 試験では本剤 20mg 群であった患者

***All Tafamidis コホート：国内外で実施された臨床試験 4 試験 (外国臨床試験：B3461025、B3461026 試験、国際共同試験：B3461028、B3461045 試験) で本剤を少なくとも 1 回投与されたすべての患者

◆副作用の概要

〈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〉

国内臨床試験 [B3461010 試験中間報告 (投与 52 週時までのデータ、2013 年 2 月 19 日データカットオフ)] における安全性評価対象例 10 例中、副作用 (臨床検査値異常を含む) の発現症例は 1 例 (10.0%)、歯肉腫脹であった。

外国臨床試験 3 試験 (Fx-005、Fx-006、Fx1A-201 試験) における安全性評価対象例 127 例中、副作用 (臨床検査値異常を含む) の発現症例は 67 例 (52.8%) であった。主な副作用は下痢、頭痛、尿路感染各 10 例 (7.9%)、嘔吐 8 例 (6.3%)、四肢痛 7 例 (5.5%) であった。(承認時)

〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス〉

国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験 (B3461028 試験) における安全性評価対象例 264 例 (日本人患者 12 例を含む) 中、副作用 (臨床検査値異常を含む) の発現症例は 113 例 (42.8%) であった。主な副作用は下痢 16 例 (6.1%)、悪心 11 例 (4.2%) 及び尿路感染 10 例 (3.8%) であった。(承認時)

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

〈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〉

外国臨床試験 (Fx-005、Fx-006、Fx1A-201 試験) 及び国内臨床試験 [B3461010 試験 (中間報告、2013年2月19日データカットオフ)]

器官分類 副作用用語	Fx-005				Fx-006		Fx1A-201		外国臨床試験 合計		B3461010		本剤 合計	
	本剤 (N = 65)		プラセボ (N = 63)		本剤 (N = 85)		本剤 (N = 21)		本剤 (N = 127)		本剤 (N = 10)		本剤 (N = 137)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
感覚器	39	60.0	43	68.3	32	37.6	8	38.1	67	52.8	1	10.0	68	49.6
回転性めまい	4	6.2	2	3.2					4	3.1			4	2.9
眼乾燥					1	1.2	1	4.8	2	1.6			2	1.5
眼痛	1	1.5							1	0.8			1	0.7
結膜炎			1	1.6										
高眼圧症					1	1.2			1	0.8			1	0.7
上強膜炎					1	1.2			1	0.8			1	0.7
聴力低下					1	1.2			1	0.8			1	0.7
網膜出血			1	1.6										
網脈絡膜症					1	1.2			1	0.8			1	0.7
肝臓	1	1.5	1	1.6	1	1.2			2	1.6			2	1.5
肝酵素上昇					1	1.2			1	0.8			1	0.7
肝腫大	1	1.5							1	0.8			1	0.7
胆嚢ポリープ			1	1.6										
筋・骨格系	12	18.5	11	17.5	5	5.9	3	14.3	19	15.0			19	13.9
関節炎	2	3.1							2	1.6			2	1.5
関節痛					1	1.2	1	4.8	2	1.6			2	1.5
筋肉痛	3	4.6	2	3.2					3	2.4			3	2.2
筋肉疲労					2	2.4			2	1.6			2	1.5
筋力低下	2	3.1							2	1.6			2	1.5
筋攣縮	1	1.5							1	0.8			1	0.7
筋痙縮	1	1.5	5	7.9					1	0.8			1	0.7
頸部痛	1	1.5	1	1.6					1	0.8			1	0.7
骨折					1	1.2	1	4.8	2	1.6			2	1.5
四肢損傷			1	1.6										
四肢痛	5	7.7	3	4.8	1	1.2	1	4.8	7	5.5			7	5.1
背部痛	3	4.6							3	2.4			3	2.2
腱痛	1	1.5							1	0.8			1	0.7
血液			1	1.6	1	1.2	1	4.8	2	1.6			2	1.5
赤血球増加症							1	4.8	1	0.8			1	0.7
貧血			1	1.6	1	1.2			1	0.8			1	0.7
呼吸器	5	7.7	10	15.9	4	4.7			9	7.1			9	6.6
しゃっくり	1	1.5							1	0.8			1	0.7
咽頭炎			1	1.6	1	1.2			1	0.8			1	0.7
咳嗽			2	3.2										
気管支炎	1	1.5							1	0.8			1	0.7
呼吸困難			1	1.6										
口腔咽頭痛	1	1.5	3	4.8	1	1.2			2	1.6			2	1.5
鼻咽頭炎	3	4.6	1	1.6					3	2.4			3	2.2
鼻炎			2	3.2	1	1.2			1	0.8			1	0.7
副鼻腔炎					1	1.2			1	0.8			1	0.7
扁桃炎	1	1.5	1	1.6					1	0.8			1	0.7

器官分類 副作用用語	Fx-005				Fx-006		Fx1A-201		外国臨床試験 合計		B3461010		本剤 合計	
	本剤 (N = 65)		プラセボ (N = 63)		本剤 (N = 85)		本剤 (N = 21)		本剤 (N = 127)		本剤 (N = 10)		本剤 (N = 137)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
	39	60.0	43	68.3	32	37.6	8	38.1	67	52.8	1	10.0	68	49.6
循環器	5	7.7	11	17.5	7	8.2	3	14.3	14	11.0			14	10.2
起立性低血圧	2	3.1					1	4.8	3	2.4			3	2.2
高血圧	1	1.5	1	1.6					1	0.8			1	0.7
左脚ブロック			2	3.2	2	2.4			2	1.6			2	1.5
上室性期外収縮			1	1.6	1	1.2			1	0.8			1	0.7
心室性期外収縮			1	1.6										
心室性頻脈							1	4.8	1	0.8			1	0.7
心電図異常			1	1.6	1	1.2			1	0.8			1	0.7
低血圧	1	1.5					1	4.8	2	1.6			2	1.5
動悸			2	3.2										
頻脈					1	1.2			1	0.8			1	0.7
不整脈	1	1.5	1	1.6					1	0.8			1	0.7
房室ブロック	1	1.5	3	4.8	3	3.5			4	3.1			4	2.9
消化器	21	32.3	28	44.4	8	9.4	4	19.0	33	26.0	1	10.0	34	24.8
悪心	4	6.2	6	9.5	1	1.2	1	4.8	6	4.7			6	4.4
胃炎			2	3.2	1	1.2			1	0.8			1	0.7
胃食道逆流性疾患	1	1.5	1	1.6					1	0.8			1	0.7
胃腸炎	1	1.5							1	0.8			1	0.7
胃排出不全			3	4.8										
下痢	6	9.2	7	11.1	2	2.4	2	9.5	10	7.9			10	7.3
結腸ポリープ			1	1.6										
鼓腸					1	1.2			1	0.8			1	0.7
口腔内出血			1	1.6										
口腔内痛			1	1.6										
口腔乾燥			1	1.6										
歯感染					1	1.2			1	0.8			1	0.7
歯肉腫脹											1	10.0	1	0.7
歯膿瘍			1	1.6										
消化管運動障害	1	1.5	1	1.6					1	0.8			1	0.7
消化不良			3	4.8	1	1.2	1	4.8	2	1.6			2	1.5
上腹部痛	5	7.7	2	3.2	1	1.2			6	4.7			6	4.4
食道炎	1	1.5							1	0.8			1	0.7
食欲減退	1	1.5	1	1.6					1	0.8			1	0.7
早期満腹	3	4.6	1	1.6					3	2.4			3	2.2
吐血			1	1.6										
腹痛	2	3.1	3	4.8	1	1.2			3	2.4			3	2.2
便秘	1	1.5	4	6.3			1	4.8	2	1.6			2	1.5
嘔吐	4	6.2	5	7.9	2	2.4	2	9.5	8	6.3			8	5.8
肛門出血	1	1.5							1	0.8			1	0.7

器官分類 副作用用語	Fx-005				Fx-006		Fx1A-201		外国臨床試験 合計		B3461010		本剤 合計	
	本剤 (N = 65)		プラセボ (N = 63)		本剤 (N = 85)		本剤 (N = 21)		本剤 (N = 127)		本剤 (N = 10)		本剤 (N = 137)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
	39	60.0	43	68.3	32	37.6	8	38.1	67	52.8	1	10.0	68	49.6
精神・神経系	12	18.5	26	41.3	8	9.4	6	28.6	25	19.7			25	18.2
うつ病	2	3.1	1	1.6					2	1.6			2	1.5
異常感覚			1	1.6	1	1.2			1	0.8			1	0.7
異常行動			1	1.6										
一過性脳虚血発作							1	4.8	1	0.8			1	0.7
下肢静止不能症候群			1	1.6	1	1.2			1	0.8			1	0.7
感覚消失	1	1.5	1	1.6					1	0.8			1	0.7
感覚鈍麻	1	1.5	1	1.6	1	1.2			2	1.6			2	1.5
気分変化	1	1.5							1	0.8			1	0.7
緊張性頭痛	2	3.1							2	1.6			2	1.5
傾眠	1	1.5	1	1.6					1	0.8			1	0.7
錯感覚			6	9.5	1	1.2	2	9.5	3	2.4			3	2.2
失神	1	1.5	1	1.6			1	4.8	2	1.6			2	1.5
失声症			1	1.6										
振戦			1	1.6										
神経性過食症			1	1.6										
神経痛	1	1.5	7	11.1	1	1.2	2	9.5	4	3.1			4	2.9
頭痛	5	7.7	10	15.9	4	4.7	1	4.8	10	7.9			10	7.3
不眠症	1	1.5	2	3.2					1	0.8			1	0.7
浮動性めまい			2	3.2			1	4.8	1	0.8			1	0.7
平衡障害							1	4.8	1	0.8			1	0.7
泌尿器・生殖器	11	16.9	7	11.1	4	4.7	1	4.8	16	12.6			16	11.7
外陰部腔カンジダ症	1	1.5							1	0.8			1	0.7
血尿					1	1.2			1	0.8			1	0.7
生殖器浮腫			1	1.6										
精巣痛			1	1.6										
尿失禁			1	1.6										
尿閉							1	4.8	1	0.8			1	0.7
尿路感染	8	12.3	1	1.6	2	2.4			10	7.9			10	7.3
勃起不全	3	4.6	3	4.8					3	2.4			3	2.2
膣感染					1	1.2			1	0.8			1	0.7
皮膚	6	9.2	5	7.9	3	3.5			9	7.1			9	6.6
そう痒症			2	3.2										
アレルギー性皮膚炎			1	1.6										
感染性皮膚潰瘍	1	1.5							1	0.8			1	0.7
眼窩周囲浮腫			1	1.6										
四肢膿瘍	1	1.5							1	0.8			1	0.7
色素沈着障害	1	1.5							1	0.8			1	0.7
脱毛症	1	1.5			1	1.2			2	1.6			2	1.5
発疹	1	1.5	2	3.2	1	1.2			2	1.6			2	1.5
皮膚潰瘍			1	1.6										
皮膚病変	1	1.5			1	1.2			2	1.6			2	1.5
蕁麻疹	1	1.5							1	0.8			1	0.7

器官分類 副作用用語	Fx-005				Fx-006		Fx1A-201		外国臨床試験 合計		B3461010		本剤 合計	
	本剤 (N = 65)		プラセボ (N = 63)		本剤 (N = 85)		本剤 (N = 21)		本剤 (N = 127)		本剤 (N = 10)		本剤 (N = 137)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
	39	60.0	43	68.3	32	37.6	8	38.1	67	52.8	1	10.0	68	49.6
その他	9	13.8	18	28.6	4	4.7	1	4.8	14	11.0			14	10.2
インフルエンザ	2	3.1			1	1.2			3	2.4			3	2.2
インフルエンザ様疾患	1	1.5	1	1.6					1	0.8			1	0.7
リンパ腫					1	1.2			1	0.8			1	0.7
過敏症			1	1.6										
胸痛			1	1.6										
血栓性静脈炎			1	1.6										
血中コレステロール増加	1	1.5	1	1.6					1	0.8			1	0.7
血中テストステロン減少	1	1.5							1	0.8			1	0.7
倦怠感							1	4.8	1	0.8			1	0.7
高コレステロール血症			2	3.2										
甲状腺機能低下症			1	1.6										
髄膜炎					1	1.2			1	0.8			1	0.7
体重減少	1	1.5	2	3.2					1	0.8			1	0.7
発熱	2	3.1	1	1.6	1	1.2			3	2.4			3	2.2
疲労			5	7.9										
末梢性浮腫	1	1.5	6	9.5					1	0.8			1	0.7
無力症	1	1.5					1	4.8	2	1.6			2	1.5

本剤合計：Fx-005、Fx-006（Fx-005 試験からの延長）、Fx1A-201、B3461010 試験のいずれかの試験で本剤を1回以上投与された患者の合計（重複なし）

空欄：発現なし

副作用用語は MedDRA/J 15.0 を用いた。

〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス〉

国際共同第Ⅲ相試験（B3461028 試験）

器官分類 副作用用語	B3461028 試験			
	本剤			
	全集団 (N = 264)		日本人のみ (N = 12)	
	例数	%	例数	%
	113	42.8	3	25.0
感覚器	7	2.7		
回転性めまい	2	0.8		
眼出血	1	0.4		
視力障害	1	0.4		
難聴	1	0.4		
白内障	1	0.4		
霧視	1	0.4		
肝臓	21	8.0		
γ-GTP 増加	8	3.0		
肝機能検査値上昇	6	2.3		
血中ビリルビン増加	3	1.1		
肝臓うっ血	2	0.8		
AST (GOT) 増加	1	0.4		
胆汁うっ滞	1	0.4		
胆汁うっ滞性黄疸	1	0.4		
尿中ウロビリノーゲン増加	1	0.4		
門脈血栓症	1	0.4		

器官分類 副作用用語	B3461028 試験			
	本剤			
	全集団 (N = 264)		日本人のみ (N = 12)	
	例数	%	例数	%
	113	42.8	3	25.0
筋・骨格系	7	2.7		
四肢痛	4	1.5		
筋痙縮	2	0.8		
関節痛	1	0.4		
背部痛	1	0.4		
血液	9	3.4		
貧血	4	1.5		
INR 増加	2	0.8		
血小板減少症	2	0.8		
プロトロンビン時間延長	1	0.4		
リンパ節症	1	0.4		
大赤血球症	1	0.4		
白血球減少	1	0.4		
呼吸器	12	4.5		
咳嗽	6	2.3		
呼吸困難	3	1.1		
睡眠時無呼吸症候群	2	0.8		
チェーン・ストークス呼吸	1	0.4		
気管支炎	1	0.4		
胸水	1	0.4		
上咽頭炎	1	0.4		
上気道感染	1	0.4		
慢性閉塞性肺疾患	1	0.4		
咯血	1	0.4		
喘息	1	0.4		
循環器	12	4.5		
心不全	2	0.8		
僧帽弁閉鎖不全症	2	0.8		
低血圧	2	0.8		
起立性低血圧	1	0.4		
狭心症	1	0.4		
三尖弁閉鎖不全症	1	0.4		
徐脈	1	0.4		
心拍数減少	1	0.4		
大動脈弁閉鎖不全症	1	0.4		
動悸	1	0.4		
頻脈	1	0.4		

器官分類 副作用用語	B3461028 試験			
	本剤			
	全集団 (N = 264)		日本人のみ (N = 12)	
	例数	%	例数	%
	113	42.8	3	25.0
消化器	56	21.2		
下痢	16	6.1		
悪心	11	4.2		
鼓腸	8	3.0		
便秘	8	3.0		
食欲減退	7	2.7		
腹部膨満	7	2.7		
腹部不快感	5	1.9		
上腹部痛	3	1.1		
排便回数増加	3	1.1		
腹痛	3	1.1		
嘔吐	3	1.1		
胃炎	2	0.8		
口内乾燥	2	0.8		
痔核	2	0.8		
消化不良	2	0.8		
おくび	1	0.4		
レッチング	1	0.4		
胃腸炎	1	0.4		
感染性腸炎	1	0.4		
憩室	1	0.4		
口腔障害	1	0.4		
十二指腸潰瘍	1	0.4		
心窩部不快感	1	0.4		
直腸ポリープ	1	0.4		
軟便	1	0.4		
裂孔ヘルニア	1	0.4		
嚥下障害	1	0.4		
腭炎	1	0.4		
腭腫瘤	1	0.4		
精神・神経系	21	8.0		
浮動性めまい	5	1.9		
不眠症	3	1.1		
味覚異常	3	1.1		
記憶障害	2	0.8		
失神	2	0.8		
頭痛	2	0.8		
味覚消失	2	0.8		
筋緊張低下	1	0.4		
健忘	1	0.4		
灼熱感	1	0.4		
精神的機能障害	1	0.4		
平衡障害	1	0.4		
末梢性ニューロパシー	1	0.4		
泌尿器・生殖器	17	6.4	2	16.7
尿路感染	10	3.8		
血尿	3	1.1	1	8.3
膀胱炎	2	0.8	1	8.3
尿路痛	1	0.4		
勃起不全	1	0.4		

器官分類 副作用用語	B3461028 試験			
	本剤			
	全集団 (N = 264)		日本人のみ (N= 12)	
	例数	%	例数	%
	113	42.8	3	25.0
皮膚	16	6.1		
そう痒症	7	2.7		
発疹 (湿疹、皮疹、斑状丘疹状皮疹)	3	1.1		
多汗症	2	0.8		
光線角化症	1	0.4		
斑状出血	1	0.4		
皮膚乾燥	1	0.4		
皮膚病変	1	0.4		
その他	34	12.9		
甲状腺機能低下症	5	1.9		
末梢性浮腫	5	1.9		
疲労	3	1.1		
基底細胞癌	2	0.8		
血中尿酸増加	2	0.8		
女性化乳房	2	0.8		
体液貯留	2	0.8		
体重減少	2	0.8		
蜂巣炎	2	0.8		
悪寒	1	0.4		
異常感	1	0.4		
過敏症	1	0.4		
胸部不快感	1	0.4		
甲状腺機能亢進症	1	0.4		
高尿酸血症	1	0.4		
水分過負荷	1	0.4		
蒼白	1	0.4		
痛風	1	0.4		
低カリウム血症	1	0.4		
低ナトリウム血症	1	0.4		
鉄欠乏	1	0.4		
転倒	1	0.4		
乳房腫脹	1	0.4		
乳房腫瘍	1	0.4		
末梢腫脹	1	0.4		
無力症	1	0.4		
扁平上皮癌	1	0.4		
腎臓	8	3.0	1	8.3
血中クレアチニン増加	3	1.1		
血中尿素増加	3	1.1		
急性腎障害	1	0.4		
血中クレアチン増加	1	0.4		
糸球体濾過率減少	1	0.4		
腎感染	1	0.4		
腎機能障害	1	0.4	1	8.3
腎腫瘍	1	0.4		
尿中蛋白陽性	1	0.4		

空欄：発現なし

副作用用語は MedDRA/J 20.1 を用いた。

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。

<解説>

14.1.1 PTP 包装の薬剤に共通の注意事項である。

1. 「PTP の誤飲対策について」(日薬連発第 240 号 平成 8 年 3 月 27 日付)

2. 「PTP の誤飲対策について (改訂)」(日薬連発第 304 号 平成 8 年 4 月 18 日付)

上記に基づき設定した。

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メグルミン 20mg を確実に服用するために設定している。

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³⁷⁾

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^{38)、39)}

< *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³⁹⁾

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。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁴⁰⁾

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 ^{注1)} 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 ^{注2)} 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 ^{注3)}	>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。

注1) 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。

注2) 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。

注3) 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, 30 mg/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: 消瘦、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 (300 mg/kg) の投与を中止し、中止翌日から200 mg/kg
に減量して投与を再開した。

(3) 遺伝毒性試験⁴¹⁾

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^{41)、42)}

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 日間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/日と体重への影響がみられたため 15 mg/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。

45 mg/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、胎児の外表面、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。

3) ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験³⁵⁾

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/日以上の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³⁶⁾

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

(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 (CB_yB6F1 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。

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)}

注) 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：18 ヶ月

(「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」、「X-3. 包装状態での貯法」の項参照)

3. 包装状態での貯法

貯 法：室温保存

(「X-4. (1) 薬局での取扱い上の留意点について」の項参照)

4. 取扱い上の注意

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

20. 取扱い上の注意

高温を避けて保存すること。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「VIII-11. 適用上の注意」の項参照

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：パチシランナトリウム

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
ビンダケルカプセル 20mg	2013年9月20日	22500AMX01810	2013年11月19日	2013年11月20日

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

2019年3月26日

「トランスサイレチン型心アミロイドーシス」の効能又は効果、用法及び用量追加

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

〈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〉

10年：2013年9月20日～2023年9月19日（希少疾病用医薬品）

〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス〉

10年：2019年3月26日～2029年3月25日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

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
ビンダケルカプセル 20mg	1290001M1022	1290001M1022	122789501	622278901

14. 保険給付上の注意

＜効能又は効果等の一部変更承認に伴う留意事項について＞

- (1) 本製剤の効能又は効果に関連する使用上の注意において「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。」とされていることから、トランスサイレチンアミロイドーシスの診断及び治療に精通した医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例に使用すること。
- (2) 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）
 - 1) 本製剤の効能又は効果に関連する使用上の注意において「NYHA 心機能分類Ⅲ度の患者では、NYHA 心機能分類Ⅰ・Ⅱ度の患者より相対的に本剤の有効性が低い可能性があるため、本剤の作用機序、及び臨床試験で示唆された NYHA 心機能分類と有効性の関係を十分に理解し、患者の状態を考慮した上で、本剤投与の要否を判断すること。」及び「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。」とされているので、使用に当たっては十分留意し、本剤の初回投与に当たっては、NYHA 心機能分類Ⅰ～Ⅲ度の患者を対象とすること。
 - 2) 本製剤を「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）」の効能又は効果に使用する場合、本製剤の薬剤料については、次の①又は②のすべての要件を満たした場合に算定でき、いずれに該当するかを診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。（「患者要件①」又は「患者要件②」と記載）
 - ① 野生型の場合
 - ア 心不全による入院歴又は利尿薬の投与を含む治療を必要とする心不全症状を有すること
 - イ 心エコーによる拡張末期の心室中隔厚が 12 mm を超えること
 - ウ 組織生検によるアミロイド沈着が認められること
 - エ 免疫組織染色により TTR 前駆タンパク質が同定されること
 - ② 変異型の場合
 - ア 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こと
 - イ 心不全による入院歴又は利尿薬の投与を含む治療を必要とする心不全症状を有すること
 - ウ 心エコーによる拡張末期の心室中隔厚が 12 mm を超えること
 - エ 組織生検によるアミロイド沈着が認められること

（保医発 0326 第 1 号 平成 31 年 3 月 26 日付）

日本循環器学会から「トランスサイレチン型心アミロイドーシス症例に対するビンダケル適性投与のための施設要件、医師要件に関するステートメント」が発表されている（平成 31 年 3 月 30 日）。

詳細は下記 URL 参照

https://www.j-circ.or.jp/topics/83thjcs_statement_dr_fukuda.pdf

注意：上記 Web ページの印刷物を提供する事はできません

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 山下太郎ほか：“遺伝性 ATTR アミロイドーシス／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”アミロイドーシスのすべて—診療ガイドライン 2017 と Q&A 安東 由喜雄／植田 光晴
1 医薬品出版株式会社：32，2017 [L20170601008]
- 2) 日本循環器学会、日本心臓病学会、日本心臓血管外科学会、日本心不全学会、日本小児循環器学会、日本移植学会、日本救急医学会、日本胸部外科学会、厚生労働省心筋症研究班：2016 年版 心臓移植に関する提言：16，2016
- 3) 社内資料：外国第 2/3 相二重盲検比較試験（V30M 変異を有する患者）（2013 年 9 月 20 日承認、CTD2. 7. 3. 3、2. 7. 6. 9） [L20130805008]
- 4) 社内資料：国内第 3 相非盲検試験（中間報告）（2013 年 9 月 20 日承認、CTD2. 7. 6. 9） [L20130719170]
- 5) Ando, Y. et al. : J Neurol Sci. 2016 ; 362 : 266-271 (PMID : 26944161) [L20160315178]
- 6) 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、CTD2. 7. 3. 2） [L20190111010]
- 7) 社内資料：外国非盲検試験（V30M 以外の変異を有する患者）（2013 年 9 月 20 日承認、CTD2. 7. 6. 11） [L20130719169]
- 8) 社内資料：単回投与時の薬物動態（2013 年 9 月 20 日承認、CTD2. 7. 2. 2） [L20130719171]
- 9) 社内資料：単回投与試験（外国人 B3461040 試験）（2019 年 3 月 26 日承認、CTD2. 7. 6. 2） [L20190227003]
- 10) 社内資料：トランスサイレチン型心アミロイドーシス国際共同継続試験（2019 年 3 月 26 日承認、CTD2. 7. 4. 1） [L20190111011]
- 11) 社内資料：20 mg 4 カプセル反復投与時の薬物動態（2019 年 3 月 26 日承認、CTD2. 7. 2. 2） [L20190111014]
- 12) 社内資料：QTc 間隔の検討試験（2019 年 3 月 26 日承認、CTD2. 7. 6. 1） [L20190111009]
- 13) Coelho, T. et al. : Neurology. 2012 ; 79 (8) : 785-792 (PMID : 22843282) [L20121227201]
- 14) 社内資料：外国第 2/3 相非盲検延長試験（Fx-006 試験）（2019 年 3 月 26 日承認、CTD2. 7. 6. 10） [L20130719168]
- 15) Coelho, T. et al. : J Neurol. 2013 ; 260 (11) : 2802-2814 (PMID : 23974642) [L20130911156]
- 16) 社内資料：効力を裏付ける試験（2013 年 9 月 20 日承認、CTD2. 6. 2. 2） [L20130805009]
- 17) 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、CTD2. 7. 2. 2） [L20130719172]
- 18) 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、CTD2. 7. 2. 3） [L20190111012]
- 19) 社内資料：食事の影響試験（2013 年 9 月 20 日承認、CTD2. 7. 6. 2） [L20130719173]
- 20) 社内資料：酵素阻害及び誘導（2013 年 9 月 20 日承認、CTD2. 6. 4. 5） [L20130719182]
- 21) 社内資料：酵素誘導試験（2019 年 3 月 26 日承認、CTD2. 6. 4. 7） [L20190221005]
- 22) 社内資料：*in vitro* 相互作用試験（2019 年 3 月 26 日承認、CTD2. 6. 4. 7） [L20190304005]
- 23) 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、CTD2. 6. 4. 7） [L20190215001]
- 24) 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、CTD2. 7. 2. 2） [L20130719185]

- 25) 社内資料：ロスバスタチンを用いた薬物相互作用試験
- 26) 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、CTD2.7.2.3）
[L20190111008]
- 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、CTD2.7.6.6）
[L20130719187]
- 28) 社内資料：*in vivo*組織分布試験（2013 年 9 月 20 日承認、CTD2.6.4.1） [L20130719177]
- 29) 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、CTD2.6.4.4） [L20130719178]
- 30) 社内資料：反復投与時の乳汁排泄試験（2013 年 9 月 20 日承認、CTD2.6.4.6） [L20130719167]
- 31) 社内資料：ヒト血漿蛋白への結合試験（2013 年 9 月 20 日承認、CTD2.6.4.4） [L20130719175]
- 32) 社内資料：推定代謝経路（2013 年 9 月 20 日承認、CTD2.6.4.5） [L20130719180]
- 33) 社内資料：*in vitro*組織分布試験（2013 年 9 月 20 日承認、CTD2.6.4.4） [L20130719176]
- 34) 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、CTD2.7.2.2）
[L20130719186]
- 35) 社内資料：胚・胎児発生に関する試験（2013 年 9 月 20 日承認、CTD2.6.6.6） [L20130719165]
- 36) 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、CTD2.6.6.6）
[L20130719166]
- 37) 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、CTD2.6.2.1）
[L20130719195]
- 38) 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、CTD2.6.2.4）
[L20130719196]
- 39) 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、CTD2.6.2.4）
[L20130719197]
- 40) 社内資料：一般毒性試験（2013 年 9 月 20 日承認、CTD2.6.6.2） [L20130719198]
- 41) 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、CTD2.6.6.4、2.6.6.5）
[L20130719199]
- 42) 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、CTD2.6.6.5）
[L20190307002]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、欧州において 2011 年 11 月 16 日に「Vyndaqel is indicated for the treatment of transthyretin amyloidosis in adult patients with stage 1 symptomatic polyneuropathy to delay peripheral neurologic impairment.」の適応で承認された。

外国での承認状況

- ・承認取得国数：42 ヶ国（2019 年 5 月現在）
- ・主な承認取得国：欧州連合、米国、フランス、スペイン、ドイツ、イギリス、ポルトガル他

<欧州添付文書－2021 年 4 月>

会社名	Pfizer Limited
販売名	Vyndaqel 20mg soft capsules
剤形・規格	軟カプセル、1 カプセル中タファミジスメグルミン 20 mg（タファミジスとして 12.2mg）含有
効能又は効果	Vyndaqel は末梢神経障害の進行を遅延させるために、ステージ 1 の症候性ポリニューロパチーを有するトランスサイレチンアミロイドーシスの成人患者の治療に適応される。
用法及び用量	トランスサイレチン型アミロイドポリニューロパチー患者について治療経験が豊富な医師の下で治療を開始及び継続すること。 <u>用量</u> Vyndaqel の推奨用量は 20mg とし、1 日 1 回、経口投与とする。 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 の投与を通常とおり再開すること。 <u>用法</u> 経口投与 ソフトカプセルは潰したり割ったりせず、そのまま飲み込むこと。Vyndaqel は食事の有無に関係なく服薬できる。

<米国添付文書－2021年6月>

会社名	Pfizer Inc
販売名	VYNDAQEL capsules VYNDAMAX capsules
剤形・規格	VYNDAQEL：軟カプセル、1カプセル中タファミジスメグルミン 20 mg含有 VYNDAMAX：軟カプセル、1カプセル中タファミジス 61mg 含有
効能又は効果	VYNDAQEL 及び VYNDAMAX は心血管関連死及び心血管関連入院を減少させるために、成人におけ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の治療に適応される。
用法及び用量	VYNDAQEL の推奨用量は 80mg（タファミジスメグルミン 20 mgを 4 カプセル）、VYNDAMAX の推奨用量は 61mg（タファミジス 61 mgを 1 カプセル）とし、1 日 1 回、経口投与とする。 VYNDAQEL 及び VYNDAMAX は mg 単位での代用はできない。 カプセルは潰したり割ったりせず、そのまま飲み込むこと。 服用を忘れた場合、思い出した時点ですぐに服用するか、忘れた分を飛ばして次の決められた時間に服用するよう患者に指導すること。一度に 2 回分を服用しないこと。

日本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】

6. 用法及び用量

〈トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー〉

通常、成人にはタファミジスメグルミンとして 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。

〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス〉

通常、成人にはタファミジスメグルミンとして 1 回 80mg を 1 日 1 回経口投与する。忍容性がない場合は減量できる。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本における使用上の注意「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、欧州の添付文書及び米国の添付文書とは異なる。

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3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。[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。

出典	記載内容
欧州添付文書 (2021年4月)	Fertility, pregnancy and lactation <u>Women of childbearing potential</u> Contraceptive measures should be used by women of childbearing potential during treatment with tafamidis meglumine, and for one month after stopping treatment, due to the prolonged half life. <u>Pregnancy</u> There are no data on the use of tafamidis meglumine in pregnant women. Studies in animals have shown developmental toxicity. Tafamidis meglumine is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception. <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 meglumine should not be used during breast-feeding. <u>Fertility</u> No impairment of fertility has been observed in nonclinical studies.
米国添付文書 (2021年6月)	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 (80mg), 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). 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.

Data

Animal Data

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).

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).

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/m^2 basis). The NOAEL for pre- and postnatal development in rats was 5 mg/kg/day (approximately equivalent to the MRHD on a mg/m^2 basis).

	<p>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. 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>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>
--	--

(2) 小児に関する海外情報

日本における使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、欧州の添付文書及び米国の添付文書とは異なる。

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
欧州添付文書 (2021年4月)	<i>Paediatric population</i> There is no relevant use of tafamidis in the paediatric population.
米国添付文書 (2021年6月)	Pediatric Use The safety and effectiveness of VYNDAQEL and VYNDAMAX have not been established in pediatric patients.

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

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

該当資料なし

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料

ビンダケルをトランスサイレチン型心アミロイドーシスに適正にお使いいただくために

<https://pfizerpro.jp/documents/info/vyn01info.pdf>

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

