

ビンダケルカプセル 20mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ファイザー株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ファイザー株式会社

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES..... 1

LIST OF FIGURES 1

1. 起原又は発見の経緯 2

2. 製品開発の根拠 2

 2.1. 病態および疫学..... 2

 2.2. 疾病の現状 3

 2.3. 治療の現状 5

 2.4. 臨床開発計画..... 5

 2.4.1. 外国 5

 2.4.1.1. Fx-005 試験（外国プラセボ対照試験， V30M TTR-FAP 患者） 5

 2.4.1.2. Fx-006 試験（外国非盲検延長試験， V30M TTR-FAP 患者） 6

 2.4.1.3. Fx1A-201 試験（外国非盲検試験， 非 V30M TTR-FAP 患者） 6

 2.4.2. 日本 7

 2.4.2.1. B3461009 試験（第 1 相試験， 日本人および外国人健康成人） 7

 2.4.2.2. B3461010 試験（国内非盲検試験， V30M および非 V30M TTR-FAP 患者）（第 2 回中間解析結果） 7

 2.5. 承認申請に用いる臨床データパッケージ..... 8

 2.6. 外国における承認状況..... 11

 2.7. 臨床上の位置づけ..... 11

 2.8. まとめ 11

 2.9. 開発の経緯図..... 12

LIST OF TABLES

Table 1. 異なる三病型の臨床像..... 4

Table 2. 集積地別の V30M 変異を有する TTR-FAP の臨床像..... 4

Table 3. 臨床試験一覧..... 10

LIST OF FIGURES

Figure 1. tafamidis の作用機序 2

Figure 2. 国内承認申請データパッケージ..... 9

Figure 3. 開発の経緯図..... 13

1. 起原又は発見の経緯

タファミジスメグルミン（以後 tafamidis とする；製品コード：PF-06291826；化学名：2-(3,5-Dichlorophenyl)-1,3-benzoxazole-6-carboxylic acid mono(1-deoxy-1-methylamino-D-glucitol) は、米国において FoldRx 社が開発し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

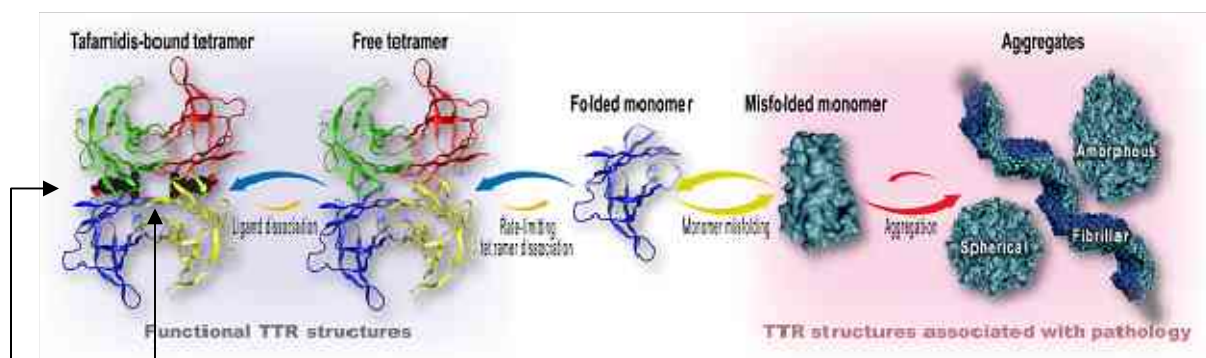
(transthyretin familial amyloid polyneuropathy: TTR-FAP) 治療薬であり、2010年10月に米国 Pfizer 社と FoldRx 社が合併したことにより、Pfizer 社での開発が開始された。

2. 製品開発の根拠

TTR-FAP は、トランスサイレチン（TTR）由来のアミロイドが末梢神経およ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。

tafamidis は、TTR4 量体のサイロキシン結合部位に結合して、TTR4 量体を安定化させ、アミロイド形成過程の律速段階である単量体への解離を阻害することで、アミロイド (spherical, fibrillar, amorphous) の形成を抑制すると考えられている (Figure 1)。tafamidis は、野生型 TTR4 量体およびアミロイド原性変異 TTR4 量体のいずれに対しても特異的に安定化させる新規薬剤である。

Figure 1. tafamidis の作用機序



サイロキシン結合部位に tafamidis が結合する

2.1. 病態および疫学

アミロイドーシスは、正常機能に障害をきたす量の不溶性線維状タンパク質（アミロイド）が組織に沈着することで機能障害を引き起こす、致死的で重篤な全身性疾患である。その中で、家族性アミロイドポリニューロパチー [Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP)] は、遺伝的に変異を起こした TTR、ゲルゾリン、アポ AI を前駆蛋白として線維状の構造を持つアミロイドが形成され、末梢神経、自律神経系や他の組織に沈着することにより臓器障害を引き起こす常染色体優性の全身性アミロイドーシスと定義されている¹。TTR 以外のゲルゾリンやアポ AI が原因となる FAP は極めて少ないため、FAP と TTR-FAP がほぼ同一の疾患名として使用されている。

TTR は、主に肝臓で生成され、127 個のアミノ酸で構成される単量体が 4 量体を形成した分子量 55 kDa の蛋白質である。TTR の主な機能は、サイロキシンおよびレチノール（ビタミン A）-レチノール結合蛋白質複合体の輸送である^{2,3}。野生型 TTR と変異型 TTR のいずれもがアミロイドーシスを引き起こすが、変異型 TTR では原線維形成が加速することが知られている。TTR4 量体が解離して単量体になり、フォールディングした単量体が部分的に変性を受け、ミスフォールディングし

た単量体によりアミロイド原性中間体が生成される。これらの中間体から、可溶性オリゴマー、プロフィラメント、フィラメント、アミロイド線維が形成され、組織に沈着する^{4,5}。

これまでに 100 種類を超える TTR の点変異が同定され、多くの TTR 変異型が TTR-FAP を引き起こすことが報告されているが⁶、V30M が国内外で最も多い変異であり世界の患者の約 85% を占める⁷。ほとんどの変異型で末梢神経障害が発現するが、変異型によってアミロイドの沈着部位が異なる。それぞれの変異型の具体的な割合については不明であった。

本疾患は、常染色体優性遺伝の希少疾病であり、日本、ポルトガルおよびスウェーデンに集積地がある。スウェーデン北部での疫学調査の結果から、スウェーデンにおける V30M 変異を有する TTR-FAP 患者数は 7,500 人と推定された⁸。また、ポルトガルでは 1,500 人の患者が登録され、その他の地域にも患者が存在することが報告されていることから⁹、世界の TTR-FAP 患者数は 10,000 人程度と推定される。国内では熊本県および長野県に本疾患の集積地があるが、非集積地にも患者が散在することが報告されている¹⁰。2003～2005 年の 3 年間の厚生労働省による特定疾患治療研究事業のアミロイドーシス臨床調査票よりデータベースに登録された FAP 患者データの検討により、FAP 患者数は 64～88 人/年であり、データの入手率から補正して算出した結果、国内における FAP の推定有病率は人口 100 万人あたり 0.87～1.1 人と推定された。人口 100 万人あたり最も有病率の高かったのは長野県で 11.0～15.5 人、次いで熊本県の 10.1～10.3 人、3 番目が石川県で 3.5～4.2 人と推定された。その他の都道府県における人口 100 万人あたりの推定有病率は、0～2 人であった^{11,12}。この有病率に 2012 年 11 月 1 日時点の全国の人口 (12,754 万人)¹³ をかけると、TTR-FAP の推定患者数は約 111～140 人となる。また、難病情報センターのホームページでも、1991 年に実施された全国疫学調査に基づいて TTR-FAP の年間推計受療者は約 130 人と報告されている¹⁴。

2.2. 疾病の現状

典型的な TTR-FAP 患者では、軸索の変性（ワーラー変性）が最初に小径無髄神経線維に及ぶため、下肢に温痛覚の障害が発現し、その後、異常感覚、感覚鈍麻、感覚消失の症状が発現する^{15,16}。さらに進行すると、大径有髄神経線維が障害され、触覚、振動覚、位置覚の異常、腱反射の異常、筋力低下が生じ、臨床的には、姿勢の不安定、筋萎縮、歩行困難を伴う運動機能低下などを呈する¹⁷。上肢も、下肢と同様に遠位から近位に向けて神経障害が進行する。また、自律神経系の障害としては、起立性低血圧、消化管運動障害（便秘と下痢が交互に起きる便通異常、悪心、嘔吐、胃排出遅延など）、陰萎、発汗障害、尿閉または失禁などの症状が病初期または発症から 1～2 年以内に発現する^{17,18,19}。消化管疾患が重度の場合は、重度の栄養不良となり、修正ボディ・マス・インデックス (mBMI) が低下し、極めて予後が不良になることが知られている²⁰。TTR-FAP は全身性疾患であるため、疾患進行に従い、他の器官の症状を呈する場合があります、アミロイドの沈着による硝子体混濁などの眼症状、腎不全や心筋症などが発現することがある^{17,18,19}。

TTR-FAP は、常染色体優性の遺伝性疾患であるが、TTR 変異の種類 [V30M, その他の変異 (非 V30M)]、集積地か孤発家系か、性別などによって、臨床症状はある程度異なる (Table 1)²¹。

Table 1. 異なる三病型の臨床像

	集積地出身者の TTR-FAP V30M	孤発家系の TTR-FAP V30M	孤発家系の TTR-FAP 非 V30M
発症年齢	若年	中高年	中高年
男女比	性差なし	男性優位	男性優位
遺伝歴	濃厚	薄い	薄い
解離性感覚障害	顕著	不明瞭	不明瞭
自律神経障害	重度	軽度	軽度
手根管症候群の合併	なし	まれ	高頻度
心アミロイドーシス	不明瞭	顕著	顕著

さらに、V30M 変異について、集積地間で臨床像が異なることが報告されている (Table 2)。例えば、ポルトガル¹⁷ および日本⁹ の集積地では、発症年齢が 30 歳代であるが、スウェーデンの集積地では、発症年齢が 50 歳代である²²。また、日本の非集積地²³、フランス^{24,25}、イタリア²⁶、米国^{27,28} の発症年齢は高齢である。スウェーデンの集積地で高齢発病した V30M 患者と、ポルトガルの集積地で若年発病した V30M 患者に同様の臨床症状と病理組織学的変化が認められた²⁹。日本では、非 V30M 患者と V30M で高齢発病した患者で同様の臨床的特徴が認められている。また、日本の患者において、一部の TTR 変異 (Asp18Glu と Ser50Ile) で、重度の心機能障害が認められた²³。なお、同一の遺伝子変異を有しながら、臨床像が異なる原因はわかっていない¹¹。

Table 2. 集積地別の V30M 変異を有する TTR-FAP の臨床像

	長野県	熊本県	石川県	日本の非集積地	ポルトガル	スウェーデン
平均発症年齢 (年)	33.8	35.6	62.9	62.7	33.5	53
男女比	1 : 1	1 : 1.1	1.2 : 1	10 : 1	1.9 : 1	2 : 1
家族歴を有する割合	高率	高率	高率	低率	高率	高率
自律神経障害の程度	重度	重度	中等度	軽度	重度	重度
平均死亡年齢 (年)	不明	46.6	70.0	不明	40.8	65.6
平均経過年数 (年)	12~15	9.8	8.4	不明	10.6	12

このように、TTR 変異の種類、人種、地理的条件と関係なく、進行性で、軸索の長さ依存した神経変性をきたし、自律神経、感覚神経、運動神経の障害を起こし^{9, 18, 19, 30, 31, 32, 33}、早期に死に至るという主要な臨床的特徴は世界的に共通していると考えられる。

TTR-FAP 患者は、進行性の神経障害の悪化により歩行が困難になるため、本疾患の臨床的な転帰として、QOL が損なわれることや介助を必要とすることが挙げられる。集積地における日本人患者の発症年齢が 30 歳代で、発症からの平均生存年数が V30M 変異の患者では 9~11 年^{12, 17}、非 V30M の患者では 3~15 年であり³⁴、2010 年の日本の平均寿命^aが男性 79.64 歳、女性 86.39 歳であることを考慮すると極めて短命なことがわかる。患者の死因としては、神経障害の悪化、二次感染、悪液質、突然死などが挙げられる^{17, 21}。

^a 平均寿命の国際比較. 厚生労働省. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life10/03.html> Accessed at Sep 20, 2012

2.3. 治療の現状

国内では厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業アミロイドーシスに関する調査研究班によるアミロイドーシス診療ガイドライン2010¹において、肝移植（グレードB）、種々の臨床症状に対する対症療法の記事がある。その他に、国内では未承認であるが、本剤および diflunisal（グレードC1：科学的根拠はないが、行うよう勧められる）が紹介されている。

また、Amyloidosis Foundation の Physician's Guide では、TTR-FAP に対する特別な薬物治療はなく、様々な症状に対する対症療法のみで、唯一疾患の進行を抑制する方法は、同所性肝移植であるとされている³⁵。

このように、現時点では、国内外ともに TTR-FAP に対する特別な薬物治療は存在せず、TTR-FAP の諸症状に対する対症療法のみで、唯一疾患の進行を抑制する方法は同所性肝移植のみである。

2.4. 臨床開発計画

2.4.1. 外国

2.4.1.1. Fx-005 試験（外国プラセボ対照試験，V30M TTR-FAP 患者）

本試験は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験であり、V30M 変異を有する TTR-FAP 患者に tafamidis 20 mg を 1 日 1 回経口投与したときの安全性および有効性をプラセボと比較検討する 18 ヶ月間投与の第 2/3 相試験として実施した。128 例（tafamidis 群 65 例、プラセボ群 63 例）が治験薬の投与を受け、91 例（tafamidis 群 47 例、プラセボ群 44 例）（71.1%）が試験を完了した。

2つの主要評価項目の主解析によると、ITT 集団において、18 ヶ月時に疾患進行が認められなかった（NIS-LL のベースラインからの増加が 2 ポイント未満^{36,37}）被験者の割合（NIS-LL 反応率）は tafamidis 群で 45%、プラセボ群で 29.5%であり（LOCF, $p=0.068$ ）、TQOL スコアのベースラインから 18 ヶ月時までの平均変化量は tafamidis 群で 2.0（標準誤差 2.3）、プラセボ群で 7.2（標準誤差 2.4）であった（LOCF, $p=0.1$ ）。このように主解析では統計的有意差はみられなかったが、tafamidis 群ではプラセボ群より疾患進行が認められた被験者が少なく、ベースラインで補正した QOL の維持も良好であった。

有効性評価可能解析対象集団（ITT 集団のうち 18 ヶ月時の NIS-LL スコアおよび TQOL スコアを有し、治験薬の服用率が 80%以上で、重大な治験実施計画書違反がなかったすべての被験者）では、18 ヶ月時の 2つの主要評価項目について、NIS-LL 反応率は tafamidis 群 60%、プラセボ群 38%（ $p=0.04$ ）であり、TQOL スコアのベースラインから 18 ヶ月時までの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）についても tafamidis 群（ 0.1 ± 3.0 ）でプラセボ群（ 8.9 ± 3.1 ）より悪化が小幅であり（ $p=0.045$ ）、両群間に有意差が認められた。

さらに、肝移植を受けた患者に対してモデルによる補完を行った感度分析では、18 ヶ月時の NIS-LL 反応率は tafamidis 群で 54.7%、プラセボ群で 36.1%であり、両群間に有意差（ $p=0.0367$ ）が認められた。

NIS-LL スコアのベースラインからの変化量については、12 ヶ月時までに tafamidis 群とプラセボ群との差が有意となり、18 ヶ月時まで効果が持続した。また、18 ヶ月の試験期間にわたり tafamidis 群ではプラセボ群に比べて大径および小径神経線維機能が保持されることが示された。さらに、

mBMIの結果から18ヵ月の試験期間にわたり tafamidis 群ではプラセボ群に比べて栄養状態の改善が認められた。

さらに、18ヵ月時には tafamidis 群の97.9%にTTRの安定化作用が認められたが、プラセボ群でTTRの安定化作用が認められた被験者はいなかった。安定化作用が認められた被験者と認められなかった被験者における2つの主要評価項目の解析結果は、tafamidis 群とプラセボ群における解析結果に一致し、TTRの安定化作用と有効性の結果との強い関連性が示唆された。したがって、本試験においてTTRの安定化作用は疾患進行遅延の重要な予測因子であった。

2.4.1.2. Fx-006 試験 (外国非盲検延長試験, V30M TTR-FAP 患者)

本試験は、非盲検、単一群、多施設共同試験として実施し、V30M変異を有するTTR-FAP患者に tafamidis を長期投与したときの安全性、忍容性および臨床的転帰に対する効果を検討した。Fx-005試験の18ヵ月時の来院を完了した被験者を本非盲検延長試験に組み入れた。被験者には tafamidis 20 mg を1日1回12ヵ月間投与した。85例が治験薬の投与を受け、77例(90.6%)が試験を完了した。

治療効果の持続性については、T-T群(Fx-005試験で tafamidis の投与を受け、Fx-006試験で継続して tafamidis の投与を受けた群)における疾患進行度(有効性評価項目の1ヵ月あたりの平均変化率で評価)を前期18ヵ月間(Fx-005試験)と後期12ヵ月間(Fx-006試験)で比較した。T-T群のNIS-LL, TQOLスコアの1ヵ月あたりの平均変化率は、いずれの評価項目においても前期18ヵ月間と後期12ヵ月間で類似しており、合計30ヵ月間にわたり一貫した効果を示した。

また、P-T群(Fx-005試験でプラセボの投与を受け、Fx-006試験で tafamidis の投与を受けた群)では、tafamidis の投与開始後6週目に96.8%の被験者にTTRの安定化作用が認められ、その後も維持された(Fx-006試験の12ヵ月時:93.3%)。Fx-005試験で tafamidis の投与を受け、Fx-006試験で継続して tafamidis の投与を受けたT-T群では、引き続き高い割合でTTRの安定化作用が維持された(Fx-006試験の12ヵ月時:94.1%)。

2.4.1.3. Fx1A-201 試験 (外国非盲検試験, 非 V30M TTR-FAP 患者)

本試験は、2期から構成される非盲検、多施設共同試験であり、V30M変異以外(非V30M)の変異を有するTTR-FAP患者を対象として tafamidis のTTRの安定化作用、安全性および忍容性ならびに臨床的転帰に対する効果を検討した。第1期は tafamidis 20 mg を1日1回6週間経口投与し、第6週に各被験者からTTRの安定化作用検討用の血液試料を採取した。第6週の来院を完了した被験者は第2期に入り、合計12ヵ月間 tafamidis 20 mg の1日1回経口投与を継続した。第6週にTTRの安定化作用が認められなかった被験者は試験を中止することとした。21例が治験薬の投与を受け、18例(85.7%)が試験を完了した。

主要評価項目であるTTRの安定化作用については、第6週には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TTRの安定化作用が認められ、tafamidis を継続投与することでTTRの安定化作用が持続することが示された。

また、12ヵ月間の投与を完了した18例中12例では12ヵ月時のNIS-LLのベースラインからの平均変化量は4以下であった。なお、この12例は組み入れられたすべての種類の変異を網羅していた(1つの変異につき2例以上)ことから、治療効果は遺伝子変異の種類を問わず同様であることが示唆された。さらに、TQOLスコア結果から、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。

主要評価項目である投与 8 週時の平均 TTR 安定化作用については、すべての被験者で TTR 安定化作用^aが認められた。また、投与 26 週時および 52 週時においても、それぞれすべての被験者および 9/10 例で TTR 安定化作用が継続して認められており、投与 8 週時に認められた TTR 安定化作用は長期投与時においても維持されることが示唆された。これらの TTR 安定化作用に関する結果は過去に実施した外国臨床試験と同様であった。

副次評価項目である NIS-LL および TQOL の投与 26 週時ならびに 52 週時におけるベースラインからの平均変化量は、それぞれ 2.06 および 11.8 ならびに 3.62 および 9.1 であった。また、NIS-LL に関して投与 26 週時および 52 週時に疾患進行が認められなかった被験者^bの割合は 80.0% および 60% だった。

本試験における tafamidis との因果関係を問わない有害事象は 10 例全例で 59 件発現し、主な因果関係を問わない有害事象（2 例以上で発現した事象）は、筋力低下（4 例）、鼻咽頭炎、細菌性肺炎および熱傷（各 3 例）、悪心、嘔吐、筋痙縮および筋肉痛（各 2 例）であった。いずれの有害事象も軽度または中等度であった。因果関係を否定できない有害事象は 10 例中 1 例で発現した軽度の歯肉腫脹 1 件のみであった。重篤な有害事象は 4 例 5 件（細菌性肺炎 3 例、腎盂腎炎および第 3 度熱傷 1 例）が報告されたが、いずれも tafamidis との因果関係は否定された。また、有害事象による中止および試験期間中の死亡は報告されなかった。

以上のように、日本人 TTR-FAP 患者に対する本剤 20 mg 1 日 1 回投与により、8 週時および 26 週時でのすべての被験者での TTR 安定化作用および 80% の被験者での 26 週時ならびに 60% の被験者での 52 週時における疾患進行の抑制効果に加え、安全性が確認された。

2.5. 承認申請に用いる臨床データパッケージ

今回の承認申請における臨床データパッケージの概略を Figure 2 に、詳細な試験一覧を Table 3 に示した。

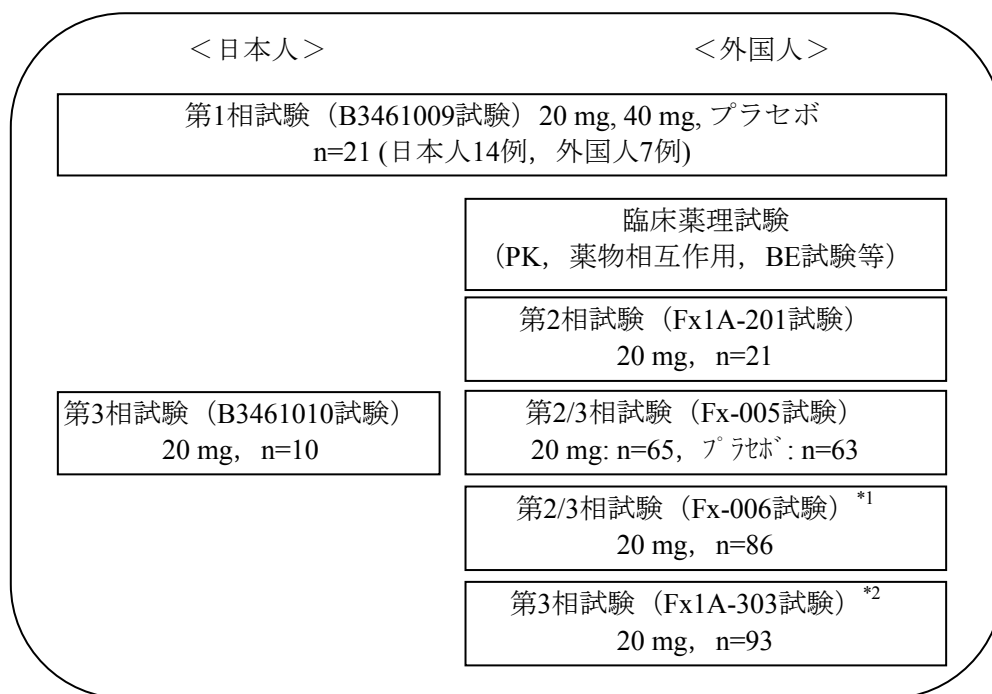
日本人を対象に含む第 1 相試験（B3461009 試験）および第 3 相試験（B3461010 試験）を評価資料とした。さらに、外国試験のうち、本剤の薬物動態、有効性および安全性を評価する上で重要と考えられる第 1 相試験（Fx-002, Fx-003, Fx-004, Fx1A-105, Fx1A-107, Fx1A-108C, Fx1A-109）、第 2 相試験（Fx1A-201）、第 2/3 相試験（Fx-005, Fx-006）を評価資料とし、Fx1A-303 試験を参考資料とした。

日本人および外国人健康被験者を対象とした第 1 相試験（B3461009 試験）中の日本人データと外国人データおよび現在までに得られている外国人データにおいて、薬物動態、TTR の安定化作用および安全性が類似していたことから、本剤は民族的要因の影響を受けにくい薬剤であると考えられる。したがって、本疾患が致死的な希少疾患であり、治療法がないことを勘案すると、現在実施中の日本人第 3 相試験で最終的には日本人に対する有効性および安全性を確認するものの、現在得られている外国人第 2/3 相試験結果から日本人に対しても有効であると考えられることから、今回申請に用いる臨床データパッケージで製造販売承認申請をすることが可能であると考えた。

^a 安定化率が 32% 以上の場合、「安定化作用あり」と判定

^b ベースラインからの NIS-LL スコアの変化量が 2 ポイント未満の場合に「疾患進行なし」と判定

Figure 2. 国内承認申請データパッケージ



*1 : Fx-005試験からの延長試験

*2 : 参考資料。現在継続中。Fx1A-201試験およびFx-006試験からの延長試験

n : 症例数

Table 3. 臨床試験一覧

相	治験No.	治験の目的, 検討項目	対象被験者	治験デザイン	投与群, 投与量	治験薬	被験者数	投与期間
第1相	B3461009	薬物動態, 安全性, TTR安定化作用	日本人および外国人健康被験者	二重盲検, プラセボ対照並行群間	20 mg	ソフトカプセル	それぞれ n=6, 日本人: n=3, 外国人 n=2, 日本人 n=1, 外国人	単回
					2 x 20 mg			
					プラセボ			
	Fx-002	薬物動態, 安全性, TTR安定化作用	外国人健康被験者	1期: 漸増, 二重盲検, プラセボ対照	20 mg, 60 mg, 120 mg	ハードカプセル	n=4 tafamidis n=2 プラセボ	単回
					20 mg	液剤	n=4 tafamidis, 女性 n=2 プラセボ, 女性	
					60 mg, 120 mg	液剤	n=4 tafamidis n=2 プラセボ	
					2期: 漸増, 二重盲検, プラセボ対照	20 mg	ハードカプセル	n=1 tafamidis
					15 mg, 30 mg, 60 mg	液剤	n=6 tafamidis n=2 プラセボ	14日
	Fx-003	食事の影響	外国人健康被験者	2群, 並行群間	20 mg	液剤	n=10 空腹時 n=9 食後	単回
	Fx-004	液剤のカプセル剤に対する生物学的同等性	外国人健康被験者	3群, 並行群間	20 mg	ソフトカプセル	n=10	単回
2 x 10 mg					ソフトカプセル	n=10		
20 mg					液剤	n=10		
Fx1A-108C	食事の影響	外国人健康被験者	2期, クロスオーバー (空腹時/食後)	20 mg	ソフトカプセル	n=14, 男性および女性	単回	
Fx1A-105	特別な集団	外国人健康被験者および肝機能障害を有する被験者	1期: 中等度肝機能障害を有する被験者および健康成人 2期: 軽度肝機能障害を有する被験者および健康成人	20 mg	ソフトカプセル	それぞれ n=9, 男性および女性 (第2期の健康被験者2例は1期の被験者データ)	単回	
				20 mg	ソフトカプセル			
Fx1A-107	吸収・分布・代謝・排泄	外国人健康被験者	—	20 mg ¹⁴ C-tafamidis	液剤	n=6	単回	
Fx1A-109	CYP3A4酵素誘導試験	外国人健康被験者	—	20 mg tafamidis	ソフトカプセル	n=16, 男性および女性	tafamidisを14日間反復, 1日目単独および15日目にミダゾラム投与	
				7.5 mg ミダゾラム	シロップ			
第2/3相	Fx-005	有効性および安全性	TTR-FAP, V30M TTR	2群, 二重盲検, プラセボ対照	20 mg	ソフトカプセル	n=65	18ヵ月
					プラセボ	ソフトカプセル	n=63	
	Fx-006	有効性および安全性	TTR-FAP, V30M TTR	非盲検, Fx-005試験からの延長	20 mg	ソフトカプセル	n=86	12ヵ月
第2相	Fx1A-201	TTR安定化作用	TTR-FAP, 非V30M TTR	非盲検	20 mg	ソフトカプセル	n=21	12ヵ月
第3相	Fx1A-303* (継続中)	有効性および安全性	TTR-FAP	非盲検, Fx-006またはFx1A-201試験からの延長	20 mg	ソフトカプセル	n=93	最長10年または自国において上市されるまで
	B3461010 (継続中)	有効性および安全性	TTR-FAP, V30Mおよび非V30M TTR	非盲検	20 mg	ソフトカプセル	n=10	上市まで (最長3年)

第1相試験は記載がない限り男性被験者で実施, TTR-FAP: 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

* Fx1A-303 は参考資料。その他はすべて評価資料。

tafamidis

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

効能・効果（案）：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

用法・用量（案）：通常，成人にはタファミジスメグルミンとして1回 20 mg を1日1回経口投与する。

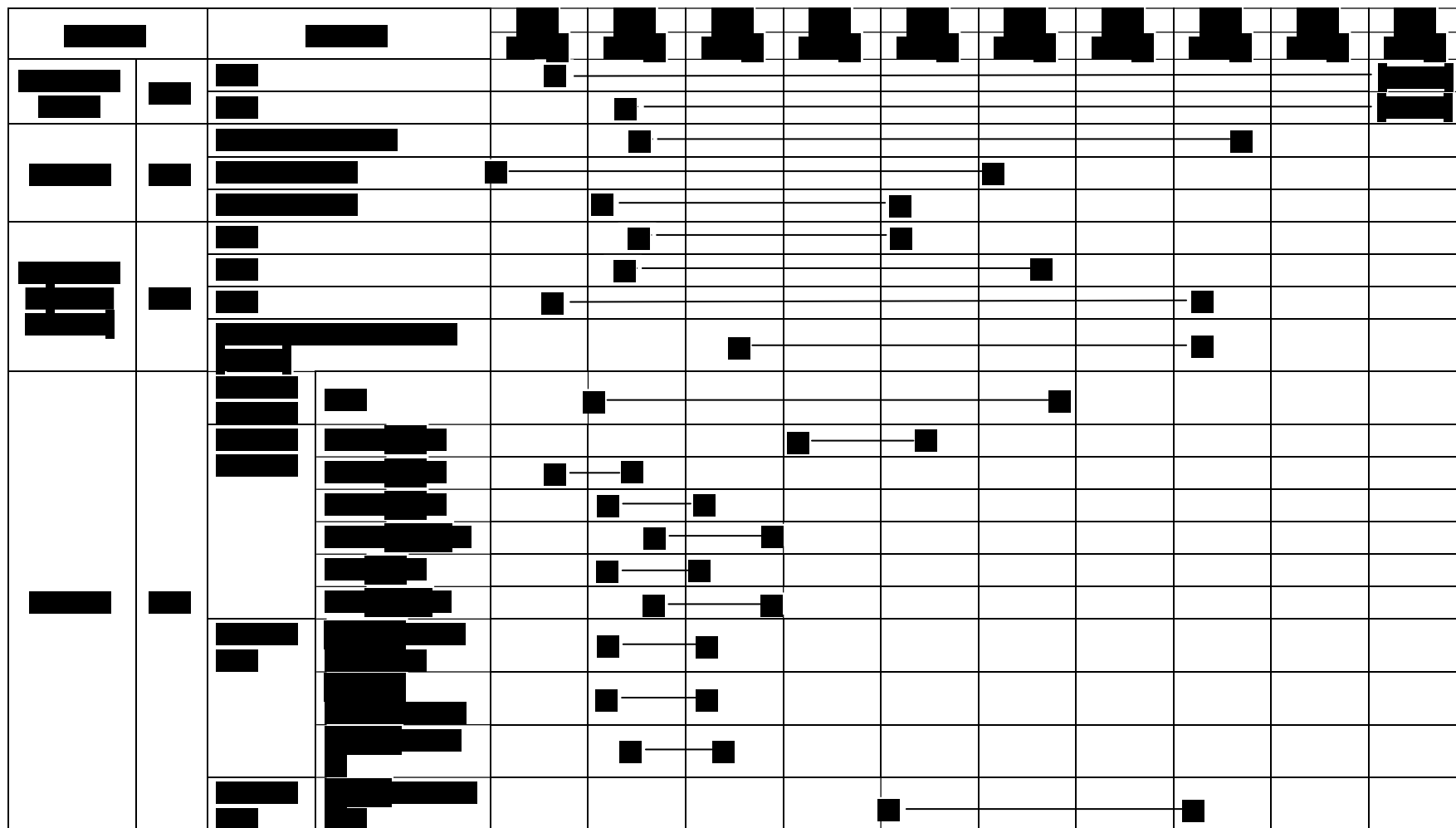
2.9. 開発の経緯図

本剤の開発の経緯図を [Figure 3](#) に示した。

tafamidis

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Figure 3. 開発の経緯図



tafamidis

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]												
			[Redacted]												
			[Redacted]												
			[Redacted]												
			[Redacted]												
		[Redacted]													
		[Redacted]													
		[Redacted]													
		[Redacted]													
		[Redacted]													
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]													
		[Redacted]													
		[Redacted]													

tafamidis

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]								[REDACTED]			
			[REDACTED]											
			[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]							
			[REDACTED]											
	[REDACTED]			[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	

参考文献

- ¹ 安東由喜雄, 池田修一. III. 各論 : [3] 家族性アミロイドポリニューロパチー. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 アミロイドーシスに関する調査研究班 (研究代表者 山田正仁) アミロイドーシス診療ガイドライン 2010. 2010:20-6.
- ² Blake CC, Geisow MJ, Oatley SJ, et al. Structure of prealbumin: secondary, tertiary, and quaternary interactions determined by Fourier refinement at 1.8 Å. *J Mol Biol* 1978;121:339-56.
- ³ Monaco HL, Rizzi M, Coda A. Structure of a complex of two plasma proteins: transthyretin and retinol-binding protein. *Sci* 1995;268:1039-41.
- ⁴ Hammarström P, Jiang X, Hurshman AR, et al. Sequence-dependent denaturation energetics: A major determinant in amyloid disease diversity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99 Suppl 4:16427-32.
- ⁵ Quintas A, Vaz DC, Cardoso I, et al. Tetramer dissociation and monomer partial unfolding precedes protofibril formation in amyloidogenic transthyretin variants. *J Biol Chem* 2001;276:27207-13.
- ⁶ Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle Nerve* 2007;36:411-23.
- ⁷ Saraiva MJ. Transthyretin mutations in hyperthyroxinemia and amyloid diseases. *Hum Mutat* 2001;17:493-503.
- ⁸ Holmgren G, Costa PMP, Andersson C, et al. Geographical distribution of TTR met30 carriers in northern Sweden: discrepancy between carrier frequency and prevalence rate. *J Med Genet* 1994;31:351-4.
- ⁹ Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Neurol* 2005;62:1057-62.
- ¹⁰ Ikeda S, Nakazato M, Ando Y, et al. Familial transthyretin-type amyloid polyneuropathy in Japan: clinical and genetic heterogeneity. *Neurology* 2002;58:1001-7.
- ¹¹ 本崎裕子, 山田正仁. 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) の分子疫学. *医学のあゆみ*. 2009;229:357-62.
- ¹² Kato-Motozaki Y, Ono K, Shima K, et al. Epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in Japan: Identification of a novel endemic focus. *J Neurol Sci* 2008;270:133-40.
- ¹³ 人口推計—平成 24 年 11 月報—. 総務省. <http://www.stat.go.jp/data/jinsui/pdf/201211.pdf> Accessed at December 4, 2012.
- ¹⁴ 難病情報センター. アミロイドーシス (公費対象) . <http://www.nanbyou.or.jp/entry/207>

- 15 De Navasquez S, Treble HA. A case of primary generalized Amyloid disease with involvement of the nerves. *Brain* 1938;61:116-28.
- 16 Thomas PK, King RHM. Peripheral nerve changes in amyloid neuropathy. *Brain* 1974;97:395-406.
- 17 Coutinho P, Martins da Silva A, Lopes Lima J, et al. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases. In: Glenner GG, Pinho e Costa P, Falcao de Freitas A, editors. *Amyloid and Amyloidosis*. Amsterdam, Netherlands: Excerpta Medica 1980:88-98.
- 18 Benson MD, Wallace MR. Amyloidosis. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 6th ed. New York: McGraw-Hill;1989. p;2439-60.
- 19 Benson MD. Amyloidosis. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill;2001. p;5345-78.
- 20 Suhr O, Danielsson A, Holmgren G, et al. Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. *J Intern Med* 1994;235:479-85.
- 21 Rapezzi C, Perugini, E, Salvi F, et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in transthyretin-related cardiac amyloidosis: towards tailoring of therapeutic strategies? *Amyloid* 2006;13:143-53.
- 22 Sousa A, Andersson R, Drugge U, et al. Familial amyloidotic polyneuropathy in Sweden: geographical distribution, age of onset, and prevalence. *Hum Hered* 1993;43:288-94.
- 23 Ikeda S. Clinical picture and outcome of transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy (FAP) in Japanese patients. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:1257-61.
- 24 Planté-Bordeneuve V, Lalu T, Misrahi M, et al. Genotypic-phenotypic variations in a series of 65 patients with familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 1998;51:708-14.
- 25 Planté-Bordeneuve V, Ferreira A, Lalu T, et al. Diagnostic pitfalls in sporadic transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP). *Neurology* 2007;69:693-8.
- 26 Di Iorio G, Sanges G, Cerracchio A, et al. Familial amyloidotic polyneuropathy: description of an Italian kindred. *Ital J Neurol Sci* 1993;14:303-9.
- 27 Gertz MA, Kyle RA, Thibodeau SN. Familial Amyloidosis: A Study of 52 North American-Born Patients Examined During a 30-Year Period. *Mayo Clinic Proc* 1992;67:428-40.
- 28 Kim DH, Zeldenrust SR, Low PA, et al. Quantitative sensation and autonomic test abnormalities in transthyretin amyloidosis polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2009;40:363-70.
- 29 Andersson R. Familial amyloidosis with polyneuropathy. A clinical study based on patients living in northern Sweden. *Acta Med Scand Suppl* 1976;590:1-64.

- ³⁰ Costa PP, Figueira AS, Bravo FR. Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75:4499-503.
- ³¹ Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, et al. Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. *Transplantation* 2004;77:64-71.
- ³² Saraiva MJ, Costa PP, Goodman DS. Studies on plasma transthyretin (prealbumin) in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. *J Lab Clin Med* 1983;102:590-603.
- ³³ Saraiva MJ, Costa PP, Goodman DS. Transthyretin (prealbumin) in familial amyloidotic polyneuropathy: genetic and functional aspects. *Adv Neurol* 1988;48:189-200.
- ³⁴ Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:398-408.
- ³⁵ A physician's guide to transthyretin amyloidosis. <http://www.amyloidosis.org/pdf/TTR%2008.pdf>
- ³⁶ Dyck PJ, O'Brien PC. Meaningful degrees of prevention or improvement of nerve conduction in controlled clinical trials of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1989;12:649-52.
- ³⁷ Peripheral Nerve Society. Diabetic polyneuropathy in controlled clinical trials: Consensus report of the Peripheral Nerve Society. *Ann Neurol* 1995;38:478-82.

1. 外国における使用状況等に関する資料

タファミジスは、EU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。また、2013年7月現在、米国において申請中である。

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vyndaqel ▼ 20 mg soft capsules

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each soft capsule contains 20 mg of tafamidis (as meglumine).

Excipients: Each soft capsule contains 77.2 mg of sorbitol (E420).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3 PHARMACEUTICAL FORM

Soft capsule.

Off-white to light yellow, opaque, oblong (approximately 21.5 mm) capsule imprinted with “FX 6A” in black ink.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indication

Vyndaqel is indicated for the treatment of transthyretin amyloidosis in adult patients with stage 1 symptomatic polyneuropathy to delay peripheral neurologic impairment.

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated by and remain under the supervision of a physician knowledgeable in the management of patients with transthyretin amyloid polyneuropathy.

Posology

The recommended dose of Vyndaqel is 20 mg orally once daily.

Vyndaqel should be added to the standard of care for the treatment of the transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) patient. Physicians should monitor patients and continue to assess the need for other therapy, including the need for liver transplantation, as part of this standard of care. As there are no data available regarding the use of Vyndaqel post-liver transplantation, Vyndaqel should be discontinued in patients who undergo liver transplantation.

Special populations

Paediatric population

There is no relevant use of tafamidis in the paediatric population.

Elderly

Data in the elderly patients are very limited.

No dosage adjustment is required for elderly patients (≥ 65 years).

Hepatic and renal impairment

No dosage adjustment is required for patients with renal or mild and moderate hepatic impairment

Tafamidis has not been studied in patients with severe hepatic impairment and caution is recommended (see section 5.2).

Method of administration

Oral use.

The soft capsules should be swallowed whole, not crushed or cut, and taken with or without food.

If vomiting occurs shortly after dosing, and Vyndaqel capsule is identified, then an additional dose of Vyndaqel should be administered if possible. If no capsule is identified, then no additional dose is necessary, with resumption of Vyndaqel dosing the next day as usual.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance (s) or to any of the excipients listed in section 6.1..

4.4 Special warnings and precautions for use

Women of childbearing potential should use appropriate contraception when taking Vyndaqel (see section 4.6).

Vyndaqel contains sorbitol (E420). Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance should not take this medicine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

In a clinical study in healthy volunteers, tafamidis did not induce or inhibit CYP3A4 enzyme.

In vitro data also indicated that tafamidis does not significantly inhibit cytochrome P450 enzymes CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6.

No interaction studies have been performed evaluating the effect of other medicinal products on tafamidis.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Contraceptive measures should be used by women of childbearing potential during treatment with Vyndaqel, and for one month after stopping treatment, due to the prolonged half life.

Pregnancy

There are no data on the use of Vyndaqel in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Vyndaqel is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

Breast-feeding

Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of tafamidis in milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Vyndaqel should not be used during breastfeeding.

Fertility

No impairment of fertility has been observed in nonclinical studies (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects of tafamidis on the ability to drive or use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

TTR amyloid polyneuropathy is a rare disorder. The overall clinical data reflect exposure of 127 TTR amyloid polyneuropathy patients to 20 mg of tafamidis administered daily for an average of 538 days (ranging from 15 to 994 days). The adverse reactions were generally mild or moderate in severity.

Adverse reactions are listed below by MedDRA System Organ Class (SOC) and frequency categories using the standard convention: Very common ($\geq 1/10$), Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), and Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$). Within the frequency group, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. Adverse reactions reported from the clinical programme in the tabular listing below reflect the rates at which they occurred in the Phase 3, double-blind, placebo-controlled study (Fx-005)

System Organ Class	Very Common
Infections and infestations	Urinary tract infection
	Vaginal infection
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea
	Upper abdominal pain

4.9 Overdose

No cases of acute overdose have been reported. In clinical trials of healthy volunteers, the highest dose of tafamidis given was 120 mg in a single dose and 60 mg once daily for two weeks. Four treatment-related adverse events were reported at these doses levels in healthy volunteers: headache (mild), somnolence (mild), myalgia (moderate), and insomnia (mild).

5 PHARMACOLOGIC PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other nervous system drugs, ATC code N07XX08

Mechanism of action

Tafamidis is a novel specific stabilizer of transthyretin.

Pharmacodynamic effect TTR amyloid polyneuropathy is a multi-faceted, progressive, axonal degenerative neuropathy characterized by sensory, motor and autonomic impairment. The dissociation of the transthyretin tetramer to monomers is the rate limiting step in the pathogenesis of TTR amyloid polyneuropathy, also known as TTR familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP). The folded monomers undergo partial denaturation to produce alternatively folded monomeric amyloidogenic intermediates. These intermediates then misassemble into soluble oligomers, protofilaments, filaments, and amyloid fibrils. Tafamidis binds non-cooperatively to the two thyroxine binding sites on the native tetrameric form of transthyretin preventing dissociation into monomers. The inhibition of transthyretin tetramer dissociation forms the rationale for the use of tafamidis to slow disease progression.

Clinical efficacy and safety

The pivotal study of Vyndaqel was an 18-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study that evaluated the safety and efficacy of once-daily 20 mg tafamidis in 128 patients with TTR amyloid polyneuropathy with the V30M mutation and primarily stage 1 disease (do not routinely require assistance with ambulation). The primary outcome measures were the Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb (NIS-LL – a physician assessment of the neurologic exam of the lower limbs) and the Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy (Norfolk QOL-DN – a patient reported outcome, total quality of life score [TQOL]). Other outcome measures included composite scores of large nerve fiber (nerve conduction, vibration threshold and heart rate response to deep

breathing - HRDB) and small nerve fiber function (heat pain and cooling threshold and HRDB) and nutritional assessments utilizing the modified body mass index (mBMI – BMI multiplied by serum albumin in g/L). Eighty-six of the 91 patients completing the 18 month treatment period subsequently enrolled in an open label extension study, where they all received once daily 20 mg tafamidis for an additional 12 months.

Following 18 months of treatment, more Vyndaqel-treated patients were NIS-LL Responders (change of less than 2 points on NIS-LL) Outcomes for the pre-specified analyses of the primary endpoints are provided in the following table:

Vyndaqel versus Placebo: NIS-LL and TQOL at Month 18 (Study Fx-005)		
	Placebo	Vyndaqel
Pre-specified ITT Analysis	N=61	N=64
NIS-LL Responders (% Patients)	29.5%	45.3%
Difference (Vyndaqel minus Placebo)	15.8%	
95% CI of Difference (p-value)	-0.9%, 32.5% (0.068)	
TQOL Change from Baseline LSMean (SE)	7.2 (2.36)	2.0 (2.31)
Difference in LSMeans (SE)	-5.2 (3.31)	
95% CI of Difference (p-value)	-11.8, 1.3 (0.116)	
Pre-specified Efficacy Evaluable Analysis	N=42	N=45
NIS-LL Responders (% Patients)	38.1%	60.0%
Difference (Vyndaqel minus Placebo)	21.9%	
95% CI of Difference (p-value)	1.4%, 42.4% (0.041)	
TQOL Change from Baseline LSMean (SE)	8.9 (3.08)	0.1 (2.98)
Difference in LSMeans (SE)	-8.8 (4.32)	
95% CI of Difference (p-value)	-17.4, -0.2 (0.045)	
In the pre-specified ITT NIS-LL Responder analysis, patients who discontinued prior to the 18-month time point due to liver transplantation were categorized as non-responders. The pre-specified Efficacy Evaluable analysis used observed data for those patients who completed the 18 month treatment per protocol.		

The secondary endpoints demonstrated that Vyndaqel treatment resulted in less deterioration of neurologic function and improved nutritional status (mBMI) compared with placebo, as shown in the following table.

Secondary Endpoints Changes from Baseline to Month 18 LSMean (Standard Errors) (Observed Cases) (Study Fx-005)				
	Placebo	Vyndaqel	P-value	Vyndaqel % change relative to Placebo
NIS-LL change from BL <i>LSMean (SE)</i>	5.8 (0.96)	2.8 (0.95)	0.027	-51%
Large Fiber change from BL <i>LSMean (SE)</i>	3.2 (0.63)	1.5 (0.62)	0.066	-53%
Small Fiber change from BL <i>LSMean (SE)</i>	1.6 (0.32)	0.3 (0.31)	0.005	-81%
mBMI change from BL <i>LSMean (SE)</i>	-33.8 (11.8)	39.3 (11.5)	<0.001	NA
mBMI was derived as the product of serum albumin and Body Mass Index. NA=Not applicable				

In the open-label extension study, the rate of change in the NIS-LL during the 12 months of treatment was similar to that observed in those patients randomised and treated with tafamidis in the previous double blind 18 month period.

Although data are limited, (one open label study in 21 patients), taking into account the mechanism of action of tafamidis and the results on TTR stabilisation, Vyndaqel is expected to be beneficial in patients with stage 1 TTR amyloid polyneuropathy due to mutations other than V30M.

The effects of tafamidis on cardiac disease progression have not yet been adequately characterised.

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Vyndaqel in all subsets of paediatric population in neuropathic hereditary amyloid polyneuropathy (see section 4.2 for information on paediatric use).

This medicinal product has been authorised under 'exceptional circumstances'.

This means that due to the rarity of the disease it has not been possible to obtain complete information on this medicinal product.

The European Medicines Agency will review any new information which may become available every year and this SmPC will be updated as necessary.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

After oral administration of the soft capsule, the maximum plasma concentration (C_{max}) is achieved at a median time (t_{max}) of 1.75 hours after dosing in the fasted state. Concomitant administration of food decreased the rate of absorption, but not the extent of absorption. These results support the administration of tafamidis with or without food.

Distribution

Tafamidis is highly protein bound (99.9%) in plasma. The apparent steady state volume of distribution is 25.7 liters.

Biotransformation

There is no explicit evidence of biliary excretion of tafamidis in humans. Based on preclinical data, it is suggested that tafamidis is metabolised by glucuronidation and excreted via the bile. This route of biotransformation is plausible in humans, as approximately 59% of the total administered dose is recovered in faeces, and approximately 22% recovered in urine. Following daily administration of a 20 mg dose of tafamidis for 14 days in healthy subjects, mean steady-state half-life was 59 h and mean total clearance was 0.42 l/h.

Dose and time linearity

Results from once-daily dosing with tafamidis 15, 30, or 60 mg for 14 days demonstrated dose-dependent increases in C_{max} and AUC between doses of 15 mg and 30 mg and less than dose proportional between 30 and 60 mg, indicating saturation of absorption process beyond 30 mg.

Pharmacokinetic parameters were similar after single and repeated administration of 20 mg dose, indicating a lack of induction or inhibition of tafamidis metabolism.

Results of once-daily dosing with tafamidis 20 mg for 14 days demonstrated that steady-state was achieved by Day 14. $C_{max(ss)}$ and $C_{min(ss)}$ was 2.7 and 1.6 $\mu\text{g/ml}$, respectively.

Special populations

Pharmacokinetic data indicated decreased systemic exposure (approximately 40%) and increased total clearance (0.52 l/h vs. 0.31 l/h) of tafamidis in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Score of 7-9 inclusive) compared to healthy subjects due to a higher unbound fraction of tafamidis. As patients with moderate hepatic impairment have lower TTR levels than healthy subjects, dosage adjustment is not necessary as the stoichiometry of tafamidis with its target protein TTR would be sufficient for stabilization of the TTR tetramer.

Tafamidis has not specifically been evaluated in patients with renal impairment, but a dosage adjustment in patients with renal impairment is considered not necessary. Based on population PK results, subjects older than 60 years old had an average 19% lower estimate of clearance at steady-state compared to subjects less than 60 years old. However, the difference in clearance would not be clinically significant and would not result in clinically relevant different steady-state levels compared to younger subjects.

5.3 Preclinical safety data

Nonclinical data revealed no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, genotoxicity and carcinogenicity.

In repeated dose toxicity studies the liver appeared as a target organ for toxicity in the different species tested. Liver effects were seen at doses above (>3) human exposure and have generally been shown to be reversible.

There was no evidence of adverse reactions of tafamidis on fertility, reproductive performance or mating behaviour in the rat at any dose level.

In a developmental toxicity study in rabbits, a slight increase in skeletal malformations and variations, abortions in few females, and reduction in foetal weights were observed at an AUC₀₋₂₄ ratio of 3.2-fold, based on the human AUC at steady state.

In the rat peri- and post-natal development study with tafamidis, decreased pup survival and reduced pup weights were noted following maternal treatment during pregnancy and lactation at doses of 15 and 30 mg/kg. Decreased foetal weights in males were associated with delayed sexual maturation (preputial separation) and impaired performance in a water-maze test for learning and memory. The NOAEL for viability and growth in the F1 generation offspring following maternal treatment during pregnancy and lactation with tafamidis was 5 mg/kg (HED=0.8 mg/kg), a dose approximately 4.6-times the anticipated clinical human dose.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule shell

Gelatin
Glycerin
Sorbitol liquid (E420)
Titanium dioxide (E171)
Purified water

Capsule contents

Macrogol
Sorbitan monooleate
Polysorbate 80

Printing ink (Opacode black)

Shellac glaze 45% (20% esterified) in ethanol
Isopropyl alcohol
Iron oxide black (E172)
Propylene glycol
Ammonium hydroxide 28%

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

Store below 30°C. Store in the original container in order to protect from light.

6.5 Nature and contents of container

Two polyvinyl chloride/aluminum blisters each containing 15 soft capsules, in a box, giving a total of 30 soft capsules per box.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent
CT13 9NJ
United Kingdom

8 MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/11/717/001

9 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 16th November 2011

10 DATE OF REVISION OF THE TEXT

05/25th April 2013

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>

1. 販売名

Vyndaqel 20 mg ソフトカプセル

2. 成分・含量

本製剤はタファミジス 20 mg (メグルミンとして) を含む。

添加物：本製剤はソルビトール (E420) 77.2 mg を含む。

添加物の一覧については 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

ソフトカプセル

オフホワイトから淡黄色の不透明な楕円形 (約 21.5 mm) のカプセルで、黒インクで「FX 6A」と印字されている。

4. 臨床的特性

4.1. 効能・効果

Vyndaqel は末梢神経障害の進行を遅延させるために、第 I 期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。

4.2. 用法・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および継続すること。

用量

Vyndaqel の推奨用量は 20 mg とし、1 日 1 回、経口投与とする。

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー (TTR-FAP) 患者の標準治療に Vyndaqel を加えること。医師は患者を観察し、この標準治療の一環として肝移植などの他の治療法の必要性を継続的に検討すること。肝移植後の Vyndaqel の投与に関するデータは得られてないため、肝移植を受ける患者においては Vyndaqel の投与は中止すること。

特殊集団

小児集団

小児集団においてタファミジスの投与は行われていない。

高齢者

高齢の患者におけるデータは極めて限られている。高齢の患者（65歳以上）に対して用量調節は必要ない。

腎および肝機能障害

腎機能障害患者または軽度から中等度の肝機能障害患者に対して用量調節は必要ない。タファミジスの投与について重度の肝機能障害患者においては検討されていないため、注意が必要である（5.2項を参照）。

用法

経口投与

ソフトカプセルは粉砕したり切断したりしないで、食事の有無に関係なく、丸ごと飲み込むこと。

投与後すぐに嘔吐し、Vyndaqel カプセルが確認された場合、可能なら Vyndaqel を追加投与すること。カプセルが確認されない場合は追加投与の必要はなく、翌日の Vyndaqel の投与を通常通り再開すること。

4.3. 禁忌

本剤の有効成分または 6.1 項に記載のいずれかの添加物に対して過敏症を有する患者

4.4. 特別な警告および使用上の注意

妊娠可能な女性が Vyndaqel を服薬する場合、適切な避妊法を用いること（4.6項を参照）。

Vyndaqel はソルビトール（E420）を含む。そのため、まれな遺伝性疾患であるフルクトース不耐症の患者は本剤を服薬しないこと。

4.5. その他の製剤との相互作用およびその他の相互作用形態

健康被験者を対象とした臨床試験において、タファミジスは CYP3A4 酵素を誘導または阻害しなかった。

また、*in vitro* データにおいても、タファミジスはチトクローム P450 酵素の CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 および CYP2D6 を阻害しなかった。

タファミジスに対する他の薬剤の影響を検討する薬物相互作用試験は実施されていない。

4.6. 受胎能、妊娠および授乳期の投与

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は Vyndaqel を投与中、および半減期が長いこと投与終了後 1 ヶ月間は避妊すること。

妊婦

妊婦を対象とした Vyndaqel の投与に関するデータは得られていない。動物実験で生殖毒性が示されている（5.3項を参照）。妊娠中の女性および避妊していない妊娠可能な女性においては、Vyndaqel の投与は推奨されない。

授乳婦

動物での薬力学／毒性データによれば、タファミジスは乳汁中に分泌されることが示されている。新生児／幼児に対するリスクを除外することはできない。授乳中は Vyndaqel を投与しないこと。

受胎能

非臨床試験において、受胎能への毒性は認められていない（5.3 項を参照）。

4.7. 自動車の運転および機械操作に対する影響

自動車の運転および機械操作に対するタファミジスの影響についての試験は実施されていない。

4.8. 副作用

TTR-FAP はまれな疾患である。すべての臨床試験データは、TTR-FAP 患者 127 例に平均 538 日間（範囲：15～994 日）毎日、タファミジス 20 mg を投与したときの曝露状況を示している。副作用の重症度は概ね軽度または中等度であった。

副作用を MedDRA の器官別大分類（SOC）別に、また頻度分類別（非常に高頻度： $\geq 1/10$ ，高頻度： $\geq 1/100$ から $< 1/10$ ，低頻度： $\geq 1/1000$ から $< 1/100$ ）に以下に示す。同一の頻度分類内では、副作用は重症度が高いものから順に示す。臨床試験で報告された下表の副作用は、二重盲検、プラセボ対照、第 3 相試験（Fx-005）における発現率を反映している。

器官別大分類	非常に高頻度
感染症および寄生虫症	尿路感染 膣感染
胃腸障害	下痢 上腹部痛

4.9. 過量投与

急性過量投与の症例は報告されていない。健康被験者を対象とした臨床試験において投与されたタファミジスの最高用量は、単回投与時には 120 mg であり、1 日 1 回、2 週間投与時には 60 mg であった。健康被験者にこれらの用量を投与した時に、治験薬との因果関係を否定できない有害事象として頭痛（軽度）、傾眠（軽度）、筋肉痛（中等度）および不眠症（軽度）の 4 件の有害事象が報告された。

5. 薬効薬理に関する項目

5.1. 薬効薬理

薬効分類群：その他の神経系作用薬，ATC コード N07XX08

作用機序

タファミジスは新規のトランスサイレチン特異的安定化剤である。

薬力学的効果

トランスサイレチン型アミロイドポリニューロパチーは感覚障害、運動障害および自律神経障害を特徴とした、多岐にわたる、進行性の軸索変性ニューロパチーである。トランスサイレチン 4 量体のモノマーへの解離が、TTR-FAP としても知られているトランスサイレチン型アミロイドポ

リニューロパチーにおける病態発生の律速段階である。折り畳まれたモノマーは部分的変性を受け、別の折り畳み方のモノマーであるアミロイド形成性中間体に変化する。ひき続きこの中間体は可溶性オリゴマー、プロトフィラメント、フィラメントを経てアミロイド線維にミスアセンブルされる。タファミジスはトランスサイレチンの天然構造である4量体上の2つのチロキシン結合部位に非協調的に結合し、モノマーへの解離を防止する。トランスサイレチン4量体の解離の抑制は、疾患の進行を遅らせるためにタファミジスを使用することの合理的根拠となる。

臨床的有効性および安全性

Vyndaqel の主要試験は、V30M 変異を有する病期が主としてI期（日常的に歩行の手助けを必要としない）の TTR-FAP 患者 128 名を対象にタファミジス 20 mg の 1 日 1 回投与の安全性と有効性を評価する 18 ヶ月間多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験であった。主要評価項目は、下肢の神経障害スコア（NIS-LL：医師による下肢の神経学的診察の評価）および Norfolk クオリティ・オブ・ライフ - 糖尿病性神経障害（Norfolk QOL-DN：患者報告による転帰、総合的な QOL スコア [TQOL]）であった。その他の評価尺度は、大径線維機能（神経伝導、振動覚閾値、深呼吸時の心拍変動 [HRDB]）および小径線維機能（温痛覚および冷覚閾値と HRDB）の複合スコア、並びに修正 BMI 指標（mBMI-BMI に血清アルブミン値 [g/L] を乗じたもの）を用いた栄養評価などであった。91 例中 86 例の患者が 18 ヶ月の投与期間を終了後に非盲検延長試験に登録され、すべての患者がさらに 12 ヶ月間にわたり 20 mg のタファミジスを 1 日 1 回投与された。

18 ヶ月間の投与後における NIS-LL レスポンダー（NIS-LL の変化が 2 ポイント未満）の例数は、Vyndaqel を投与された患者の方が多かった。あらかじめ規定された主要評価項目の解析結果を次表に示す。

Vyndaqel 対プラセボ：18 ヶ月目の NIS-LL および TQOL (Fx-005 試験)		
	プラセボ	Vyndaqel
あらかじめ規定された ITT 解析	N=61	N=64
NIS-LL レスポンダー（患者の割合）	29.5%	45.3%
差（Vyndaqel-プラセボ）	15.8%	
差の 95%CI (p 値)	-0.9%, 32.5% (0.068)	
TQOL のベースラインからの変化 最小二乗平均 (SE)	7.2 (2.36)	2.0 (2.31)
最小二乗平均の差 (SE)	-5.2 (3.31)	
差の 95%CI (p 値)	-11.8, 1.3 (0.116)	
あらかじめ規定された有効性評価可能解析	N=42	N=45
NIS-LL レスポンダー（患者の割合）	38.1%	60.0%
差（Vyndaqel-プラセボ）	21.9%	
差の 95%CI (p 値)	1.4%, 42.4% (0.041)	
TQOL のベースラインからの変化 最小二乗平均 (SE)	8.9 (3.08)	0.1 (2.98)
最小二乗平均の差 (SE)	-8.8 (4.32)	
差の 95%CI (p 値)	-17.4, -0.2 (0.045)	
あらかじめ規定された ITT NIS-LL レスポンダー解析で、肝移植のため 18 ヶ月目より前に投与を中止した患者はノンレスポンダーに分類された。あらかじめ規定された有効性評価可能解析では、プロトコルに従って 18 ヶ月間の投与を終了した患者の観察データを使用した。		

次表に示すように、副次的評価項目の解析から Vyndaqel 投与時にプラセボと比較して神経機能の悪化の程度が小さく、栄養状態（mBMI）の改善がみられることが示された。

副次的評価項目	ベースラインから 18 ヶ月目までの変化 最小二乗平均 (標準誤差) (観察症例) (Fx-005 試験)			
	プラセボ	Vyndaqel	p 値	プラセボと Vyndaqel との差
ベースラインからの NIS-LL の変化 最小二乗平均 (SE)	5.8 (0.96)	2.8 (0.95)	0.027	-51%
ベースラインからの大径線維における変化 最小二乗平均 (SE)	3.2 (0.63)	1.5 (0.62)	0.066	-53%
ベースラインからの小径線維における変化 最小二乗平均 (SE)	1.6 (0.32)	0.3 (0.31)	0.005	-81%
ベースラインからの mBMI の変化 最小二乗平均 (SE)	-33.8 (11.8)	39.3 (11.5)	< 0.001	NA
mBMI は BMI 指標と血清アルブミン値 (g/L) の積として算出された。NA=該当なし				

非盲検延長試験における 12 ヶ月間投与中の NIS-LL の変化率は、その前の 18 ヶ月間の二重盲検期間中にタファミジス群に無作為に割付けられ投与を受けた患者で認められた変化率と類似していた。

データは限られているが (21 例を対象とした 1 つの非盲検試験) , タファミジスの作用機序と TTR の安定化に関する結果を考慮に入れると、V30M 以外の変異に起因する I 期の TTR-FAP 患者においても Vyndaqel は有益であると予想される。

心疾患の進行に対するタファミジスの影響はまだ十分に明らかにされていない。

欧州医薬品庁 (EMA) は、TTR-FAP におけるすべての小児部分集団で Vyndaqel を投与した試験結果の提出義務を適用しないこととした (小児等への投与に関する情報については 4.2 項を参照)。

本剤は「限られた状況」下で承認されている。すなわち、疾患が希少であるため本剤に関する十分な知見が得られていないということである。EMA は毎年、入手可能になった新たな情報があればすべて精査し、またこの製品概要 (SmPC) は必要に応じて改訂される。

5.2. 薬物動態に関する項目

吸収

ソフトカプセルを空腹時に経口投与した場合、1.75 時間 (T_{max}, 中央値) で最大血漿中濃度 (C_{max}) に到達する。食事と同時に投与した場合、C_{max} は低下するが吸収量は低下しなかった。これらの結果は、食事の有無に関係なくタファミジスを投与できることを裏付けている。

分布

タファミジスの血漿蛋白結合率は高い (99.9%)。定常状態における見かけの分布容積は 25.7 L である。

代謝および排泄

ヒトではタファミジスが胆汁排泄されるという明白な証拠は得られていない。非臨床試験データによれば、タファミジスはグルクロン酸化により代謝を受け、胆汁を介して排泄されることが示唆されている。ヒトでは総投与量の約 59% が便中に回収され、また約 22% が尿中に回収されるため、非臨床試験で示唆された代謝と排泄の経路がヒトでも同様である可能性が高い。健康な被験者に 20 mg のタファミジスを 1 日 1 回、14 日間投与後の定常状態における半減期の平均値は 59 時間であり、総クリアランスの平均値は 0.42 L/h であった。

用量および直線性

15, 30 または 60 mg のタファミジスを 1 日 1 回, 14 日間反復投与した結果, 15 mg と 30 mg の間では C_{max} と AUC に用量依存的な増加が認められたが, 30 mg と 60 mg の間ではこれらの増加は用量比例性を下回り, 30 mg を超えると吸収過程が飽和することが示された。

タファミジス 20 mg を単回または反復投与した後の薬物動態パラメータは類似しており, タファミジスの代謝に誘導や阻害がないことが示唆された。

タファミジス 20 mg を 1 日 1 回, 14 日間反復投与した結果, 14 日までに定常状態に達し, $C_{max(ss)}$ および $C_{min(ss)}$ はそれぞれ 2.7 および 1.6 $\mu\text{g/mL}$ であった。

特殊集団

薬物動態データによれば, 健康被験者と比較して中等度の肝障害患者 (Child-Pugh スコアが 7 から 9 まで) ではタファミジスの非結合分画が高いため, 全身曝露量の低下 (約 40%) と総クリアランスの増加 (0.52 L/h 対 0.31 L/h) が認められた。中等度の肝障害患者では健康被験者と比較して TTR 濃度が低い。したがって, タファミジスの濃度はその標的蛋白である TTR 四量体の安定化に十分であると思われるため, 用量調節の必要はない。

腎機能障害患者でタファミジスの評価は特に実施していないが, 腎機能障害患者における用量調節が必要であるとは考えられない。母集団薬物動態解析の結果によれば, 定常状態におけるクリアランスの推定値は, 60 歳を超える被験者では 60 歳未満の被験者と比較して平均で 19% 低かった。しかし, このクリアランスの差は臨床的に影響があるとは思われず, また若年被験者と比較して定常状態の濃度に臨床的に重要な差は生じないと思われた。

5.3. 非臨床安全性データ

安全性薬理, 遺伝毒性およびがん原性に関する標準的な試験に基づくと, 非臨床データからヒトに対する特別な危険は明らかにされていない。

反復投与毒性試験で, 検討した異なる動物種において肝臓が毒性の標的臓器であることが示唆された。肝臓に対する影響はヒトにおける曝露量よりも高い用量 (3 倍を超える) でみられ, またおおむね回復性であることが認められた。

いずれの投与量でも, ラットにおける受胎能, 繁殖成績または交尾行動に対してタファミジスが毒性を及ぼす証拠は得られなかった。

ウサギにおける生殖発生毒性試験で, ヒトにおける定常状態の AUC に対して 3.2 倍の AUC_{0-24} 比において, 骨格の奇形と変異の軽度な増加, 数例の母動物における流産および胎児体重の減少が認められた。

ラットにおけるタファミジスの出生前および出生後の発生に関する試験で, 妊娠および授乳中の母動物に 15 および 30 mg/kg の用量を投与することにより, 出生児の生存率低下および体重減少が認められた。雄における胎児体重の減少は, 性成熟遅延 (包皮分離) および学習と記憶に関する水迷路試験における行動障害と関連していた。妊娠および授乳中の母動物にタファミジスを投与することにより, F1 世代における生存率と発達に関する無毒性量は 5 mg/kg (HED = 0.8 mg/kg) であり, 予想されるヒト臨床用量の約 4.6 倍であった。

6. 製剤に関する情報

6.1. 添加物の一覧

カプセル剤皮

ゼラチン

グリセリン

ソルビトール液 (E420)

二酸化チタン (E171)

精製水

カプセル内容物

マクロゴール

モノオレイン酸ソルビタン

ポリソルベート 80

印字インク (Opacode ブラック)

セラック樹脂 45% (20%エステル化) エタノール溶液

イソプロピルアルコール

黒酸化鉄 (E172)

プロピレングリコール

アンモニア水 (28)

6.2. 配合禁忌

該当なし

6.3. 有効期間

2年間

6.4. 保存上の特別な注意

30°Cよりも低い温度下で保存すること。遮光するため、本来の容器に入れて保存すること。

6.5. 容器の種類と内容物

ソフトカプセル 15 個を含むポリ塩化ビニル/アルミニウム製ブリスター包装品 2 個を箱に入れる (1 箱あたり 30 カプセル)。

6.6. 廃棄に関する注意事項

未使用の製品あるいは廃棄物は地域の規制に従って処分すること。

tafamidis

1.6 欧州製品特性概要和訳

7. 製造・販売業者

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent
CT13 9NJ
United Kingdom

8. 製造承認番号

EU/1/11/717/001

9. 初回製造承認日・製造承認更新日

初回製造承認日：2011年11月16日

10. 本文の改訂日

2013年5月25日

本剤の詳細は欧州医薬品庁のウェブサイトで入手できる。
<http://www.ema.europa.eu>

Ref: VY 4_0



PREPARED BY PFIZER INC

CDS EFFECTIVE DATE: [REDACTED]

Date of Superseded CDS: [REDACTED]

Tafamidis Meglumine

CORE DATA SHEET

VERSION [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

*以下、非開示のため、CDS 3～16頁を削除

tafamidis

1.7 同種同効品一覧表

1. 同種同効品一覧表

該当なし

TTR 型アミロイドーシス治療薬
処方せん医薬品⁽¹⁾

日本標準商品分類番号
87129

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2011年11月

貯 法：室温、遮光
使用期限：最終年月を外箱等に記載
（取扱い上の注意参照）

ビンダケル[®]カプセル 20mg
VYNDAQEL[®]Capsules 20mg
タファミジスメグルミンカプセル

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

【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

【組成・性状】

1. 組成

1 カプセル中：

販売名	ビンダケルカプセル 20 mg
成分	タファミジスメグルミン 20 mg (タファミジスとして 12.2 mg)
有効成分	タファミジスメグルミン 20 mg (タファミジスとして 12.2 mg)
添加物	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、中鎖脂肪酸トリグリセリド

2. 性状

外形 (mm)	識別コード	色調等
 長径：約 21.5 mm 短径：約 8 mm	FX 6A	カプセル：白色～淡黄色の軟カプセル 内容物：白色～淡紅色の懸濁液

【効能・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

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 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]
- 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]
- 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]

【用法・用量】

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

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
重度の肝機能障害のある患者 [使用経験がない。]（「薬物動態」の項参照）
- 副作用
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。
外国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）

(1) その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
感覚器		回転性めまい、眼乾燥	眼痛、高眼圧症、上強膜炎、聴力低下、網脈絡膜症
肝臓			肝酵素上昇、肝腫大
筋・骨格系	四肢痛	関節炎、関節痛、筋肉痛、筋肉疲労、筋力低下、骨折、背部痛	筋攣縮、筋痙縮、頸部痛、腱痛
血液			赤血球増加症、貧血
呼吸器		口腔咽頭痛、鼻咽頭炎	しゃっくり、咽頭炎、気管支炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎
循環器		起立性低血圧、左脚ブロック、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
消化器	下痢、嘔吐	悪心、消化不良、上腹部痛、早期満腹、腹痛、便秘	胃炎、胃食道逆流性疾患、胃腸炎、鼓腸、菌感染、歯肉腫脹、消化管運動障害、食道炎、食欲減退、肛門出血
精神・神経系	頭痛	うつ病、感覚鈍麻、緊張性頭痛、錯感覚、失神、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、不眠症、浮動性めまい、平衡障害
泌尿器・生殖器	尿路感染	勃起不全	外陰部陰カンジダ症、血尿、尿閉、陰感染
皮膚		脱毛症、発疹、皮膚病変	感染性皮膚潰瘍、四肢膿瘍、色素沈着障害、蕁麻疹
その他		インフルエンザ、発熱、無力症	インフルエンザ様疾患、リンパ腫、血中コレステロール増加、血中テストステロン減少、倦怠感、髄膜炎、体重減少、末梢性浮腫

3. 高齢者への投与

一般的に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら投与すること。[使用経験が少ない。]（「薬物動態」の項参照）

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦^{1,2)}

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。また、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。[妊娠ウサギを用いた実験において、臨床曝露量の2.9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臨床投与量の12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。]

(2) 授乳婦³⁾

授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[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。]

添付文書（案）

5. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない]

6. 適用上の注意

薬剤交付時：

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報告されている。]

服用時：

本剤は嚙まずに服用させること。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与⁴⁾

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 40 mg[®] を空腹時に単回投与した後の平均薬物動態パラメータを表 1 に、血漿中濃度推移を図 1 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-∞}) の平均値は 40 mg までの投与量でほぼ用量に比例して増加した。

注：本剤の承認用法用量は 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与である。

表 1. タファミジスメグルミンを単回投与後の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
日本人(n=6)				
20	1.23 (0.19)	60.5 (9.8)	2.5 (2~4)	40.7 (8.7)
40	2.59 (0.61)	115.3 (30.7)	3.0 (0.5~4)	40.0 (10.2)
外国人(n=3)				
20	1.06 (0.08)	53.7 (7.4)	3.0 (0.5~4)	40.6 (12.0)
40	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} は中央値(範囲)

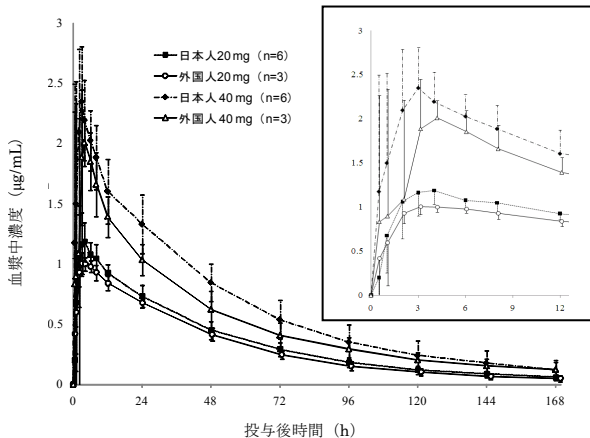


図 1. タファミジスメグルミンを単回投与後の血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差、右図は投与後 12 時間までの拡大図)

(2) 反復投与⁵⁾

日本人患者に、タファミジスメグルミン 20 mg を 1 日 1 回 52 週間反復経口投与すると、2 週目までに定常状態に達した。主に日本人被験者で実施した母集団薬物動態解析の結果から、定常状態時の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は、それぞれ 2.61 µg/mL 及び 53.3 µg·h/mL であった。

2. 食事の影響(外国人データ)⁶⁾

健康成人にタファミジスメグルミン 20 mg 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。

3. 分布⁷⁾

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。

4. 代謝・排泄^{8,9)}

(1) 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 代謝酵素である CYP1A2、CYP3A4、CYP3A5、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 を顕著に阻害しなかった。

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 活性に対しては誘導作用が示唆された。健康成人にタファミジスメグルミンを投与したとき、CYP3A4 の誘導作用は認められなかった [「相互作用」の項参照]。

(2) 外国人健康成人に ¹⁴C-タファミジスメグルミン 20 mg を単回経口投与した時、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。¹⁴C-タファミジスメグルミンを投与後、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、平均総回収率は総投与量の 58.5%であった。一方、尿の平均総回収率は 22.4%であった。

5. 相互作用

ミダゾラム(外国人データ)¹⁰⁾

健康成人にタファミジスメグルミン 20 mg 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 7.5 mg 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-∞} およびクリアランスは変化しなかった。

6. 特殊集団における薬物動態

(1) 高齢者(外国人データ)¹¹⁾

母集団薬物動態解析の結果によると、60 歳を超える患者は 60 歳以下の患者と比較して、定常状態でのクリアランスの推定値が平均 19%低く、C_{max} の推定値は 21%高かった。

(2) 肝機能障害患者(外国人データ)¹²⁾

健康被験者または軽度およ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後の平均薬物動態パラメータを表 2 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} および AUC_{0-last} は健康被験者に比べてそれぞれ平均 6%および 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-last} は健康被験者に比べて平均 41%低値を示した。

表 2. 健康被験者または軽度およ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後の薬物動態パラメータ

	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-last} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
健康被験者また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)
健康被験者また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の 2 例の結果を含む

【臨床成績】

1. 国内臨床試験 (中間報告)¹³⁾

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 10 例 (V30M 変異を有する患者 9 例、S77Y 変異を有する患者 1 例) に、本剤 20 mg を 1 日 1 回 52 週間経口投与したとき、主要評価項目である本剤投与 8 週時及び 26 週時のトランスサイレチン (TTR) 安定化率 (%)^{註 1)} は、10 例全例で 32%以上^{註 2)} であった。

注 1: 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

注 2: TTR 安定化率が 32%以上を TTR が安定化したと定義

2. 外国臨床試験^{14,15)}

V30M 変異を有す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患者 128 例を対象とし、Neuropathy Impairment Score-Lower Limb (NIS-LL) 反応率^{註 1)} 及び Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy 質問票により評価する Total Quality of Life (TQOL) スコアの変化量を主要評価項目として、二重盲検比較試験を実施した。本剤 20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 18 ヶ月経口投与したとき、NIS-LL 反応率^{註 1)} は本剤群で 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本剤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) は本剤群で 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)。

添付文書（案）

V30M 変異を有する患者におけるタファミジスメグルミンの有効性（18 ヶ月時）

	タファミジス群 (n=64)	プラセボ群 (n=61)	p値
NIS-LL 反応率	45.3 %	29.5 %	0.0682 (カイ二乗検定)
TQOL スコアの変化量 (平均値 ± 標準誤差)	2.0 ± 2.3	7.2 ± 2.4	0.1157 (共分散分析)

V30M 以外の変異を有する患者 21 例 8 変異を対象として本剤 20 mg を 1 日 1 回経口投与した非盲検試験において主要評価項目である TTR の安定化率 (%) ^{注2)} は、6 週時には 19 例中 18 例 (94.7%)、6 ヶ月時には 18 例全例、12 ヶ月時には 17 例全例で 32%以上^{注3)} であり、本剤の継続投与による治療効果の持続がみられた。

注 1：NIS-LL スコアのベースラインからの増加が 2 未満

注 2：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

注 3：TTR 安定化率が 32%以上を TTR が安定化したと定義

【薬効薬理】

作用機序 ¹⁶⁾

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 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する。

- (1) *In vitro* 試験において、TTR との結合に関する解離定数は 2~3 nmol/L (K_{d1}) 及び 154~278 nmol/L (K_{d2}) であった。
- (2) *In vitro* 試験において、野生型、V30M 及び V122I 変異型 TTR (3.6 µmol/L) の酸性条件下における線維形成を抑制し、それぞれに対する EC₅₀ 値は、2.7、3.2 及び 4.1 µmol/L であった。
- (3) *In vitro* 試験において、野生型、V30M、V122I 変異型 TTR を有するヒト血漿に本薬 3.6 又は 7.2 µmol/L を添加することにより、尿素による 4 量体の解離を濃度依存的に抑制した。
- (4) V30M 以外の変異を有する被験者から採取した血漿に本薬 7.2 µmol/L を添加したところ、25 種の変異型で尿素による解離が抑制された。

【有効成分に関する理化学的知見】

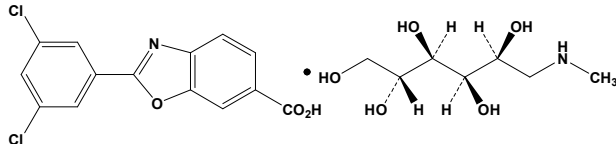
一般名：タファミジスメグルミン (Tafamidis Meglumine)

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

分子式：C₁₄H₇Cl₂NO₃ · C₇H₁₇NO₅

分子量：503.33

構造式：



性状：本品は、白色～淡紅色の粉末である。本品は、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。

【取扱い上の注意】

高温を避けて保存すること。

【包装】

ビンダケルカプセル 20 mg：14 カプセル (PTP)

【主要文献】

- 1) 社内資料：SY100040
- 2) 社内資料：SY100068
- 3) 社内資料：420613
- 4) 社内資料：B3461009
- 5) 社内資料：B3461010
- 6) 社内資料：Fx1A-108C
- 7) 社内資料：SY100065
- 8) 社内資料：10400, 11820, 400639, 400485, PF 06291826_07Feb11_102042, 400476, 400689
- 9) 社内資料：Fx1A-107
- 10) 社内資料：Fx1A-109
- 11) 社内資料：Fx-PopPK-001
- 12) 社内資料：Fx1A-105
- 13) 社内資料：B3461010
- 14) Coelho, T., et al.: *Neurology*.79: 785, 2012
- 15) 社内資料：Fx-005, Fx-006, Fx1A-201
- 16) 社内資料：Fx-550-006, Fx-550-005, Fx-550-001, Fx-550-004

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
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
東京都渋谷区代々木 3-22-7

tafamidis

1.8 添付文書（案）

1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

1. 効能・効果（案）及び用法・用量（案）設定根拠

1.1. 効能・効果（案）及び用法・用量（案）

効能・効果（案）：

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

用法・用量（案）：

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

1.2. TTR の安定化作用に基づいた用法・用量の設定根拠

tafamidis 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、その疾患の進行を抑制・遅延させることを目的としている薬剤である。TTR-FAP は希少疾患であるため、通常用量反応試験の実施は極めて困難である。したがって、TTR-FAP に対する用法・用量の設定は、薬物動態（PK）と薬力学（PD）の関係性により、TTR 4 量体の解離を阻害する用量を第1相試験の結果から推定し、最終的には 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。

1.2.1. 薬力学的データに基づく TTR 安定化

複数の用量で tafamidis の薬物動態試験を実施し、20 mg，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、第2相および第3相試験における用法・用量を20 mg，1日1回投与とした。本試験の結果の要約を以下に示す。

tafamidis は、TTR 4 量体にある2つのサイロキシン結合部位（ $K_{d1}=2 \text{ nM}$ ， $K_{d2}=154 \text{ nM}$ ）のうち1つのサイロキシン結合部位に結合することで、十分に TTR 4 量体を安定化させることができると報告されている。したがって、安定化作用に必要な tafamidis と TTR のモル比を推定する必要がある。

tafamidis が投与された患者の血漿試料を用いて tafamidis の効果を直接評価するために、TTR 4 量体の安定性の評価法を開発し、その有効性を検証した。この方法は、4.8 M の尿素存在下で2日間のインキュベーション後に、免疫比濁法によって TTR 4 量体の量を測定するものである。尿素は TTR 単量体を変性させることにより、4 量体への再構成を阻害する。したがって、尿素存在下での TTR 4 量体の量は、解離の速度と逆相関する。この評価方法により、tafamidis の4 量体の安定化作用は、野生型 TTR と変異型（V30M，V122I などの主な TTR 変異型）で同程度であることが明らかになっている。

外国健康成人を対象とした第1相単回および反復投与試験（Fx-002 試験）において、上記免疫比濁法により、TTR の安定化作用を測定した。その結果、tafamidis と TTR のモル比が1.2以上で、tafamidis の安定化作用が定常（免疫比濁法による測定で、TTR 4 量体の残存%のベースラインからの変化率を常用対数変換した値が2.1~2.4の間：Figure 1）に達することが確認された。

一方、Figure 1 の青枠で示したように tafamidis 20 mg を1日1回反復投与した後の定常状態時の C_{min} （トラフ濃度）は $1.6 \mu\text{g/mL}$ （ $5.2 \mu\text{M}$ ）， C_{max} （最高血漿中濃度）は $2.6 \mu\text{g/mL}$ （ $8.4 \mu\text{M}$ ）であったこと（Fx1A-109 試験のデータより），外国第2/3相プラセボ対照試験（Fx-005 試験）のベースラインにおける平均 TTR 濃度が 24.7 mg/dL （ $4.5 \mu\text{M}$ ）であったことから、tafamidis と TTR

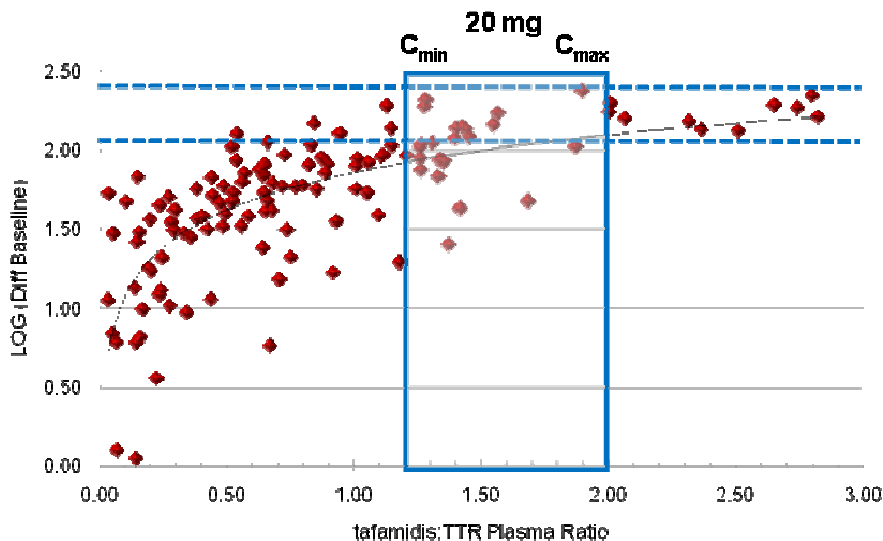
tafamidis

1.8 添付文書（案）

1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

のモル比はほぼ 1.2～2 に相当すると計算することができ、tafamidis 20 mg の 1 日 1 回投与により tafamidis の TTR に対する安定化作用が定常状態に達すると判断された。

Figure 1. 第 1 相単回および反復投与試験 (Fx-002 試験) での tafamidis による TTR 4 量体の安定化



tafamidis を単回または反復投与した後，血漿試料を 4.8 M 尿素中で 2 日間インキュベートし，免疫比濁法で 4 量体の量を測定した (Fx-002 試験)。青点線 (2.1～2.4)：推定される安定化作用の定常状態域，青枠：tafamidis 20 mg を 1 日 1 回反復投与した時の tafamidis : TTR のモル比に対する Cmin と Cmax の推定域 (健康被験者 16 例の結果，Fx1A-109 試験総括報告書)，健康被験者における tafamidis の単回投与または反復投与後，血漿試料を 4.8 M 尿素中で 2 日間インキュベートし，免疫比濁法で 4 量体の量を測定した (Fx-002 試験)。Diff Baseline (ベースラインからの変化率) = (変性後の TTR 4 量体残留率 - ベースラインの変性後の TTR 4 量体残留率) x 100/ベースラインの変性後の TTR 4 量体残留率。

1.2.2. 臨床試験結果に基づいた効能・効果および用法・用量の設定根拠

1.2.2.1. Fx-005 試験 (外国プラセボ対照試験，V30M TTR-FAP 患者)

本試験は，V30M 変異を有する TTR-FAP 患者に tafamidis 20 mg を 1 日 1 回経口投与したときの安全性および有効性をプラセボと比較検討する 18 ヶ月間投与の第 2/3 相試験として実施した。128 例 (tafamidis 群 65 例，プラセボ群 63 例) が治験薬の投与を受け，91 例 (tafamidis 群 47 例，プラセボ群 44 例) (71.1%) が試験を完了した。

2 つの主要評価項目の主解析の結果，ITT 集団 (tafamidis 群 64 例，プラセボ群 61 例) において，18 ヶ月時に疾患進行が認められなかった被験者^aの割合 (NIS-LL 反応率) は tafamidis 群で 45%，プラセボ群で 29.5% であり (LOCF, p=0.068)，Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (QOL-DN) 質問票により評価する TQOL スコアのベースラインから 18 ヶ月時までの平均変化量は tafamidis 群で 2.0 (標準誤差 2.3)，プラセボ群で 7.2 (標準誤差 2.4) であった (LOCF, p=0.1)。このように主解析では統計的有意差はみられなかったが，tafamidis 群ではプラセボ群より疾患進行が認められた被験者が少なく，ベースラインで補正した QOL の維持も良好であった。

^a ベースラインからの NIS-LL スコアの変化量が 2 ポイント未満の場合に「疾患進行なし」と判定

tafamidis

1.8 添付文書（案）

1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

有効性評価可能解析対象集団（ITT 集団のうち 18 ヶ月時の NIS-LL スコアおよび TQOL スコアを有し、治験薬の服用率が 80%以上で、重大な治験実施計画書違反がなかったすべての被験者）では、18 ヶ月時の 2 つの主要評価項目について、NIS-LL 反応率は tafamidis 群 60%、プラセボ群 38% であり、TQOL スコアのベースラインから 18 ヶ月時までの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）についても tafamidis 群 (0.1±3.0) でプラセボ群 (8.9±3.1) より悪化の程度が小さく、両群間に有意な差が認められた（それぞれ p=0.04, p=0.045）。

さらに、TTR 安定化作用が認められた被験者と認められなかった被験者（2 つの投与群は併合）の部分集団別の 2 つの主要評価項目の解析結果は、tafamidis 群とプラセボ群における解析結果に一致し、TTR の安定化と有効性の結果との関連性が示唆された（Table 1）。

Table 1. Fx-005 試験における 8 週時の TTR 安定化の有無別の 18 ヶ月時の NIS-LL と TQOL スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団）

		TTR 安定化例	TTR 非安定化例	安定化例 対 非安定化例
例数		66	57	
18 ヶ月時の NIS-LL のベースラインからの変化量	評価対象例数	50	44	
	平均値（標準偏差）	2.3 (4.4)	5.5 (8.9)	
	中央値	1.0	3.2	
	範囲	-4.5, 19.8	-6.0, 42.0	
	最小二乗平均値 ± 標準誤差 ^a	2.8 ± 0.9	6.1 ± 1.0	p=0.0152
95%信頼区間 ^a		0.9, 4.6	4.1, 8.1	
18 ヶ月時の TQOL スコアのベースラインからの変化量	評価対象例数	50	44	
	平均値（標準偏差）	2.2 (17.1)	7.1 (23.9)	
	中央値	-0.5	3.5	
	範囲	-36, 54	-74, 65	
	最小二乗平均値 ± 標準誤差 ^a	2.5 ± 2.8	8.2 ± 3.0	p=0.1607
95%信頼区間 ^a		-3.1, 8.0	2.3, 14.1	

a. ベースラインからの変化量を応答変数として、8 週時の TTR 安定化の有無、評価時点、それらの交互作用を固定効果、被験者を変量効果として、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。

本試験において TTR の安定化作用は疾患進行遅延の重要な予測因子であった。18 ヶ月時には tafamidis 群の 97.9%に TTR の安定化作用が認められたが、プラセボ群では TTR の安定化作用は認められなかった（Table 2）。

Table 2. Fx-005 試験における TTR 安定化（安定化率の点推定値の 95%信頼区間）

		tafamidis	プラセボ	p 値 ^a
8 週	n/N (%)	62/63 (98.4)	4/60 (6.7)	<0.0001
	95%信頼区間	(95.3, 100.0)	(0.4, 13.0)	
6 ヶ月時	n/N (%)	59/59 (100.0)	3/58 (5.2)	<0.0001
	95%信頼区間	(100.0, 100.0)	(0.0, 10.9)	
12 ヶ月時	n/N (%)	47/48 (97.9)	1/50 (2.0)	<0.0001
	95%信頼区間	(93.9, 100.0)	(0.0, 5.9)	
18 ヶ月時	n/N (%)	47/48 (97.9)	0/44 (0.0)	<0.0001
	95%信頼区間	(93.9, 100.0)	(0.0, 0.0)	

n = TTR の安定化作用が認められた被験者数, N = 評価対象例数

a. Fx-005 試験のプラセボ群と tafamidis 群の各群における安定化率について、カイ二乗検定を行った。

tafamidis

1.8 添付文書（案）

1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

因果関係を否定できない有害事象は、tafamidis 群 39/65 例 (60%) およびプラセボ群 43/63 例 (68%) で発現した。tafamidis 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，筋肉痛および腔感染であった。

tafamidis 群 6 例に重篤な有害事象が発現した（肝移植後に発現した事象を除く）。tafamidis 群 4 例 (6.2%) が有害事象により投与を中止した。

以上のことから、V30M 変異を有する TTR-FAP 患者に対する、tafamidis 20 mg，1 日 1 回投与の有効性，安全性および忍容性が高いことが示された。

1.2.2.2. Fx-006 試験（外国非盲検延長試験，V30M TTR-FAP 患者）

本試験では、V30M 変異を有する TTR-FAP 患者を対象として、Fx-005 試験の 18 ヶ月時の来院を完了した被験者に tafamidis 20 mg を 1 日 1 回 12 ヶ月間投与した。85 例が治験薬の投与を受け、77 例 (90.6%) が試験を完了した。

治療効果の持続性については、T-T 群（Fx-005 試験で tafamidis の投与を受け、Fx-006 試験で継続して tafamidis の投与を受けた群）における疾患進行度（有効性評価項目の 1 ヶ月あたりの平均変化率で評価）を前期 18 ヶ月間（Fx-005 試験）と後期 12 ヶ月間（Fx-006 試験）で比較した。T-T 群の NIS-LL，TQOL スコア，Σ7NTs NDS および Σ3NTSF NDS の 1 ヶ月あたりの平均変化率は、いずれの評価項目においても前期 18 ヶ月間と後期 12 ヶ月間で類似しており、合計 30 ヶ月間にわたり一貫した効果を示した。

P-T 群（Fx-005 試験でプラセボの投与を受け、Fx-006 試験で tafamidis の投与を受けた群）では、tafamidis の投与開始後 6 週目に 96.8%の被験者に TTR の安定化作用が認められ、その後も維持された（Fx-006 試験の 12 ヶ月時：93.3%）。Fx-005 試験で tafamidis の投与を受け、Fx-006 試験で継続して tafamidis の投与を受けた T-T 群では、引き続き高い割合で TTR の安定化作用が維持された（Fx-006 試験の 12 ヶ月時：94.1%）。

因果関係を否定できない有害事象は、T-T 群 14/44 例 (31.8%)，P-T 群 18/41 例 (43.9%) に発現した。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く、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%および 17.1%)，頭痛 (4.5%および 14.6%)，不安 (2.3%および 12.2%) ならびに尿路感染 (11.4%および 17.1%) であった。P-T 群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であった（それぞれ 14.3%，19.0%，4.8%および 12.7%）が、大部分の有害事象は軽度または中等度であった。T-T 群の 6 例，P-T 群の 3 例に重篤な有害事象が発現したが、有害事象による投与中止はみられなかった。

以上のことから、V30M 変異を有する TTR-FAP 患者に対して、tafamidis 20 mg，1 日 1 回投与の長期間の有効性，安全性および忍容性が示された。

1.2.2.3. Fx1A-201 試験（外国非盲検試験，非 V30M TTR-FAP 患者）

本試験では、非 V30M 変異を有する TTR-FAP 患者を対象として tafamidis の TTR の安定化作用，安全性および忍容性ならびに臨床的転帰に対する効果を検討した。第 1 期は tafamidis 20 mg を 1 日 1 回 6 週間経口投与し、第 6 週に各被験者から TTR の安定化作用検討用の血液試料を採取した。第 6 週の来院を完了した被験者は第 2 期に入り、合計 12 ヶ月間 tafamidis 20 mg の 1 日 1 回

tafamidis

1.8 添付文書（案）

1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

経口投与を継続した。ただし，第6週にTTRの安定化作用が認められなかった被験者は試験を中止することとした。21例が治験薬の投与を受け，18例（85.7%）が試験を完了した。

主要評価項目であるTTRの安定化作用については，第6週には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TTRの安定化作用が認められ，tafamidisを継続投与することでTTRの安定化作用が持続することが示された。

因果関係を否定できない有害事象は，8/21例（38.1%）に発現した。高頻度で発現した（10%以上）有害事象は，転倒（23.8%，10件），下痢（23.8%，6件），四肢痛（19.0%，4件），浮動性めまい（14.3%，8件），呼吸困難および嘔吐（各14.3%，4件），便秘（14.3%，3件）であった。大部分の有害事象は，軽度または中等度だった。8例（38.1%）に13件の重篤な有害事象が認められた。1例が有害事象（一過性脳虚血発作）により投与を中止し，2例（9.5%）は移植（肝移植1例および肝／心臓移植1例）を受けるために中止した。

以上のことから，非V30M変異を有するTTR-FAP患者に対しても，tafamidis 20 mgを1日1回投与の長期間の有効性，安全性および忍容性が示された。

1.2.2.4. B3461009 試験（日本人および外国人健康成人を対象とした第1相試験）

日本人健康成人にtafamidis 20 mg，40 mgあるいはプラセボを単回投与した結果から，tafamidisの血漿中濃度－時間曲線下面積およびCmaxは40 mgまでの範囲においてほぼ用量の増加に依存して増加し，さらに40 mgまでの安全性および忍容性が示された。また，TTRの安定化作用は，血漿中tafamidis濃度とTTRのモル比がほぼ1以上で定常に達した。本試験で実施した，外国人健康成人にtafamidisを投与した後の薬物動態およびTTRの安定化作用は日本人と類似していた。これらの薬物動態およびTTRの安定性の結果は，これまでに実施された外国人試験結果とも類似していた。

因果関係を問わない有害事象は，tafamidis 20 mg群の外国人3例中2例に発現した軽度の頭痛2件のみであった。これらの頭痛は，治験薬との因果関係を否定できないと判断された。また，本試験において，死亡，重篤な有害事象，有害事象による中止は認められなかった。

以上，日本人と外国人で薬物動態およびTTRの安定化作用ならびに安全性に明らかな相違は認められないことが確認され，日本人TTR-FAP患者に対して外国人患者と同様にtafamidis 20 mg，1日1回投与の有効性および安全性が認められると推測した。

1.2.2.5. B3461010 試験（国内非盲検試験，V30Mおよび非V30M TTR-FAP患者）

2011年11月から，日本人TTR-FAP患者（V30Mおよび非V30M TTR-FAP患者）10例を対象として，本剤20 mg 1日1回投与8週間後のTTRの安定性を主要評価項目とし，外国臨床試験（Fx-005試験，Fx-006試験，Fx1A-201試験）と同様の有効性評価項目および安全性の評価を副次評価項目とした第3相試験（B3461010試験）を実施している。以下に，すべての被験者が本試験の52週時の評価を完了した時点までの結果を示す。

主要評価項目である投与8週時のTTR安定化については，すべての被験者でTTR安定化作用^aが認められた。また，投与26週時および52週時においても，それぞれすべての被験者および9/10

^a 安定化率が32%以上の場合「安定化作用あり」と判定

tafamidis

1.8 添付文書（案）

1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

例で TTR 安定化作用が継続して認められたことから，TTR 安定化作用は長期投与時においても維持されることが示唆された。

副次評価項目である NIS-LL および TQOL の投与 26 週時ならびに 52 週時におけるベースラインからの平均変化量は，それぞれ 2.06 および 11.8 ならびに 3.62 および 9.1 であった。また，NIS-LL に関して投与 26 週時および 52 週時に疾患進行が認められなかった被験者の割合は 80.0% および 60.0% であった（Table 3）。

Table 3. B3461010 試験における tafamidis の有効性（TTR 安定化率，NIS-LL，TQOL）

変異型 ^a	性別/年齢	TTR安定化率			NIS-LL			TQOL		
		8週時 (%)	26週時 (%)	52週時 (%)	BL	BLからの変化量 26週時	52週時	BL	BLからの変化量 26週時	52週時
V30M	男性	131.5	129.3	141.6	0.0	0.0	0.0	8	4	-5
V30M	女性	44.4	101.6	28.4	14.8	0.7	0.8	65	-4	9
V30M	女性	178	89.2	102.7	3.5	-1.3	-1.0	28	-6	-14
V30M	男性	99.8	126.4	81.4	11.3	0.8	1.8	46	33	23
V30M	女性	196.4	246.3	152.6	30.3	-1.1	1.7	105	7	4
V30M	男性	165.3	129.7	123.6	0.5	1.0	6.0	4	8	11
S77Y	男性	352.5	401.1	328.4	19.0	16.3	10.4	51	54	26
V30M	男性	195	247.3	126.9	28.4	6.4	10.6	81	28	21
V30M	男性	166.9	204.5	98	36.8	-3.3	-0.3	83	-5	11
V30M	男性	148.5	285.5	259.1	25.5	1.1	6.3	58	-1	5
平均 (標準偏差)		167.8 (79.81)	196.1 (99.62)	144.3 (87.65)	16.99 (13.143)	2.06 (5.565)	3.62 (4.374)	52.9 (32.76)	11.8 (20.01)	9.1 (12.49)

a. V30M：30番目のバリンがメチオニンに置換，S77Y：77番目のセリンがチロシンに置換
BL：ベースライン

本試験における tafamidis との因果関係を問わない有害事象は，10 例全例で 59 件発現し，いずれも軽度または中等度であった。主な因果関係を問わない有害事象（2 例以上で発現した事象）は，筋力低下 4 例，鼻咽頭炎，細菌性肺炎および熱傷（各 3 例），悪心，嘔吐，筋痙縮および筋肉痛（各 2 例）であった。因果関係を否定できない有害事象は 10 例中 1 例で発現した軽度の歯肉腫脹 1 件のみであった。重篤な有害事象は 4 例 5 件（細菌性肺炎 3 例，腎盂腎炎および第 3 度熱傷 1 例）が報告されたが，いずれも tafamidis との因果関係は否定された。なお，有害事象による中止および試験期間中の死亡は報告されなかった。

以上のように，日本人 TTR-FAP 患者に対する本剤 20 mg 1 日 1 回投与により，8 週時および 26 週時でのすべての被験者での TTR 安定化作用，および 80% の被験者での 26 週時ならびに 60% の被験者での 52 週時における疾患進行の抑制効果に加え，安全性が確認された。

1.2.3. 効能・効果および用法・用量設定の根拠のまとめ

以上のとおり，欧州承認用量を用いて，日本人成人 TTR-FAP 患者に対する有効性，安全性および忍容性が確認されたことから，日本人 TTR-FAP 患者に対する tafamidis 20 mg の 1 日 1 回経口投与は，外国試験で示された結果と同様に，TTR-FAP の末梢神経障害の進行を抑制させると考えられた。

tafamidis

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）およびその設定根拠

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES.....	1
1. 使用上の注意（案）およびその設定根拠.....	2
1.1. 使用上の注意（案）およびその設定根拠.....	2
1.2. 副作用.....	4

LIST OF TABLES

Table 1. 副作用集計表：外国臨床試験（Fx-005, Fx-006, Fx1A-201 試験）および国内臨床 試験 [B3461010 試験（中間報告）]	5
---	---

1. 使用上の注意（案）およびその設定根拠

1.1. 使用上の注意（案）およびその設定根拠

使用上の注意（案）は、平成9年4月25日付薬発第606号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」、同日付薬発第607号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し、本剤の国内外臨床試験成績および非臨床試験成績、ファイザー社の Core Data Sheet（CDS）および欧州製品特性概要を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【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</p>	<p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に対しては、本剤投与により過敏症を発現する可能性があるため、CDSに基づき設定した。</p>
<p>【効能・効果に関連する使用上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> 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〕 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〕 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〕 	<p>国内外で実施された臨床試験において、重症度の高い患者（Stage 2以上）およびV30M以外の変異を有する患者への投与経験は限られているため、安全性確保の観点から設定した。</p> <p>肝移植後（肝移植直後を含む）の患者に本剤を投与した経験はないが、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があります。肝移植後の患者に本剤が投与される可能性は否定できないため設定した。</p>
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 重度の肝機能障害のある患者〔使用経験がない。（「薬物動態」の項参照）〕</p>	<p>重度肝機能障害を有する患者については使用経験がないこと、ならびにCDSおよび欧州添付文書においても重度の肝機能障害患者においては検討されていない旨が明記されているため設定した。</p>
<p>2. 副作用 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。 外国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）</p>	<p>国内で実施された臨床試験1試験〔B3461010試験（中間報告：投与52週時までのデータ）〕の結果および外国で実施された臨床試験3試験〔Fx-005, Fx-006, Fx1A-201試験〕の併合解析結果に基づき設定した。</p>

使用上の注意（案）				設定根拠
(1) その他の副作用				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）] の併合解析結果に基づき、発現頻度が「5%以上」、「1%以上 5%未満」、「1%未満」の副作用を MedDRA の器官分類ごとに記載した。
	5%以上	1～5%未満	1%未満	
感覚器		回転性めまい, 眼乾燥	眼痛, 高眼圧症, 上強膜炎, 聴力低下, 網脈絡膜症	
肝臓			肝酵素上昇, 肝腫大	
筋・骨格系	四肢痛	関節炎, 関節痛, 筋肉痛, 筋肉疲労, 筋力低下, 骨折, 背部痛	筋攣縮, 筋痙縮, 頸部痛, 腱痛	
血液			赤血球増加症, 貧血	
呼吸器		口腔咽頭痛, 鼻咽頭炎	しゃっくり, 咽頭炎, 気管支炎, 鼻炎, 副鼻腔炎, 扁桃炎	
循環器		起立性低血圧, 左脚ブロック, 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	
消化器	下痢, 嘔吐	悪心, 消化不良, 上腹部痛, 早期満腹, 腹痛, 便秘	胃炎, 胃食道逆流性疾患, 胃腸炎, 鼓腸, 歯感染, 歯肉腫脹, 消化管運動障害, 食道炎, 食欲減退, 肛門出血	
精神・神経系	頭痛	うつ病, 感覚鈍麻, 緊張性頭痛, 錯感覚, 失神, 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, 不眠症, 浮動性めまい, 平衡障害	
泌尿器・生殖器	尿路感染	勃起不全	外陰部腔カンジダ症, 血尿, 尿閉, 膣感染	
皮膚		脱毛症, 発疹, 皮膚病変	感染性皮膚潰瘍, 四肢膿瘍, 色素沈着障害, 蕁麻疹	
その他		インフルエンザ, 発熱, 無力症	インフルエンザ様疾患, リンパ腫, 血中コレステロール増加, 血中テストステロン減少, 倦怠感, 髄膜炎, 体重減少, 末梢性浮腫	
3. 高齢者への投与				国内外で実施された臨床試験において、高齢患者への本剤の投与経験は少なく、高齢者は一般的に生理機能が低下していることが多いことから CDS に基づき設定した。
一般的に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら投与すること。[使用経験が少ない。（「薬物動態」の項参照）]				
4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与				国内外で実施された臨床試験において、妊婦、産婦、授乳婦に本剤を投与した経験はないことから、ラットおよびウサギを用いた非臨床試験の成績に基づき設定した。
(1) 妊婦 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。また、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。				

tafamidis

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）およびその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>[妊娠ウサギを用いた実験において、臨床曝露量の2.9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臨床投与量の12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。]</p> <p>(2) 授乳婦 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。 [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。]</p>	
<p>5. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない]</p>	国内外で実施された臨床試験において、小児患者に本剤を投与した経験はないことから、CDSに基づき設定した。
<p>6. 適用上の注意 薬剤交付時： 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報告されている。]</p> <p>服用時： 本剤は噛まずに服用させること。</p>	<p>薬剤交付時： 日本製薬団体連合の自主申し合わせ事項として、業界内の統一した対応に基づき記載した。（平成8年3月27日付日薬連発第240号）</p> <p>服用時： CDSに基づき設定した。</p>

1.2. 副作用

国内外で実施された臨床試験4試験 [外国臨床試験：治験 No.Fx-005, Fx-006, Fx1A-201, 国内臨床試験：治験 No.B3461010（中間報告：投与52週時までのデータ）] において発現した副作用を [Table 1](#) に示した。副作用用語は MedDRA/J 15.0 を用いた。

tafamidis

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）およびその設定根拠

Table 1. 副作用集計表：外国臨床試験（Fx-005, Fx-006, Fx1A-201 試験）および国内臨床試験 [B3461010 試験（第2回中間報告）]

器官分類 副作用用語	Fx-005		Fx-006		Fx1A-201		外国臨床試験合計		B3461010		国内外臨床試験合計	
	(N = 65)		(N = 85)		(N = 21)		(N = 127)		(N = 10)		(N = 137)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
	39	60.0	32	37.6	8	38.1	67	52.8	1	10.0	68	49.6
感覚器	5	7.7	4	4.7	1	4.8	10	7.9			10	7.3
回転性めまい	4	6.2					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
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
網脈絡膜症			1	1.2			1	0.8			1	0.7
肝臓	1	1.5	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
筋・骨格系	12	18.5	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					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					1	0.8			1	0.7
頸部痛	1	1.5					1	0.8			1	0.7
骨折			1	1.2	1	4.8	2	1.6			2	1.5
四肢痛	5	7.7	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	1.2	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	1.2			1	0.8			1	0.7
呼吸器	5	7.7	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	1.2			1	0.8			1	0.7

tafamidis

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）およびその設定根拠

器官分類 副作用用語	Fx-005		Fx-006		Fx1A-201		外国臨床試験合計		B3461010		国内外臨床試験合計	
	(N = 65)		(N = 85)		(N = 21)		(N = 127)		(N = 10)		(N = 137)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
	39	60.0	32	37.6	8	38.1	67	52.8	1	10.0	68	49.6
気管支炎	1	1.5					1	0.8			1	0.7
口腔咽頭痛	1	1.5	1	1.2			2	1.6			2	1.5
鼻咽頭炎	3	4.6					3	2.4			3	2.2
鼻炎			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	0.8			1	0.7
循環器	5	7.7	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	0.8			1	0.7
左脚ブロック			2	2.4			2	1.6			2	1.5
上室性期外収縮			1	1.2			1	0.8			1	0.7
心室性頻脈					1	4.8	1	0.8			1	0.7
心電図異常			1	1.2			1	0.8			1	0.7
低血圧	1	1.5			1	4.8	2	1.6			2	1.5
頻脈			1	1.2			1	0.8			1	0.7
不整脈	1	1.5					1	0.8			1	0.7
房室ブロック	1	1.5	3	3.5			4	3.1			4	2.9
消化器	21	32.3	8	9.4	4	19	33	26.0	1	10	34	24.8
悪心	4	6.2	1	1.2	1	4.8	6	4.7			6	4.4
胃炎			1	1.2			1	0.8			1	0.7
胃食道逆流性疾患	1	1.5					1	0.8			1	0.7
胃腸炎	1	1.5					1	0.8			1	0.7
下痢	6	9.2	2	2.4	2	9.5	10	7.9			10	7.3
鼓腸			1	1.2			1	0.8			1	0.7
歯感染			1	1.2			1	0.8			1	0.7
歯肉腫脹									1	10	1	0.7
消化管運動障害	1	1.5					1	0.8			1	0.7
消化不良			1	1.2	1	4.8	2	1.6			2	1.5
上腹部痛	5	7.7	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	0.8			1	0.7
早期満腹	3	4.6					3	2.4			3	2.2
腹痛	2	3.1	1	1.2			3	2.4			3	2.2

tafamidis

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）およびその設定根拠

器官分類 副作用用語	Fx-005		Fx-006		Fx1A-201		外国臨床試験合計		B3461010		国内外臨床試験合計	
	(N = 65)		(N = 85)		(N = 21)		(N = 127)		(N = 10)		(N = 137)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
	39	60.0	32	37.6	8	38.1	67	52.8	1	10.0	68	49.6
便秘	1	1.5			1	4.8	2	1.6			2	1.5
嘔吐	4	6.2	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
精神・神経系	12	18.5	8	9.4	6	28.6	25	19.7			25	18.2
うつ病	2	3.1					2	1.6			2	1.5
異常感覚			1	1.2			1	0.8			1	0.7
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	1.2			1	0.8			1	0.7
感覚消失	1	1.5					1	0.8			1	0.7
感覚鈍麻	1	1.5	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	0.8			1	0.7
錯感覚			1	1.2	2	9.5	3	2.4			3	2.2
失神	1	1.5			1	4.8	2	1.6			2	1.5
神経痛	1	1.5	1	1.2	2	9.5	4	3.1			4	2.9
頭痛	5	7.7	4	4.7	1	4.8	10	7.9			10	7.3
不眠症	1	1.5					1	0.8			1	0.7
浮動性めまい					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	4	4.7	1	4.8	16	12.6			16	11.7
外陰部膣カンジダ症	1	1.5					1	0.8			1	0.7
血尿			1	1.2			1	0.8			1	0.7
尿閉					1	4.8	1	0.8			1	0.7
尿路感染	8	12.3	2	2.4			10	7.9			10	7.3
勃起不全	3	4.6					3	2.4			3	2.2
膣感染			1	1.2			1	0.8			1	0.7
皮膚	6	9.2	3	3.5			9	7.1			9	6.6
感染性皮膚潰瘍	1	1.5					1	0.8			1	0.7
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	1	1.2			2	1.6			2	1.5

tafamidis

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）およびその設定根拠

器官分類 副作用用語	Fx-005		Fx-006		Fx1A-201		外国臨床試験合計		B3461010		国内外臨床試験合計	
	(N = 65)		(N = 85)		(N = 21)		(N = 127)		(N = 10)		(N = 137)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
	39	60.0	32	37.6	8	38.1	67	52.8	1	10.0	68	49.6
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
その他	9	13.8	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	0.8			1	0.7
リンパ腫			1	1.2			1	0.8			1	0.7
血中コレステロール増加	1	1.5					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
髄膜炎			1	1.2			1	0.8			1	0.7
体重減少	1	1.5					1	0.8			1	0.7
発熱	2	3.1	1	1.2			3	2.4			3	2.2
末梢性浮腫	1	1.5					1	0.8			1	0.7
無力症	1	1.5			1	4.8	2	1.6			2	1.5

外国臨床試験合計：Fx-005, Fx-006 (Fx-005 試験からの延長), Fx1A-201 試験のいずれかの試験で tafamidis を 1 回以上投与された被験者の合計 (重複なし)

国内外臨床試験合計：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 tafamidis を 1 回以上投与された被験者の合計 (重複なし)

空欄：発現なし

N：tafamidis 投与例

tafamidis

1.9 一般的名称に係る文書

1. 一般的名称に係る文書

1.1. JAN

タファミジスメグルミンは平成24年5月17日薬食審査発0517第1号により以下のように通知された。

一般的名称：

(日本名) タファミジスメグルミン

(英 名) Tafamidis Meglumine

1.2. INN

tafamidisはr-INNとしてWHO Drug Information, Vol. 24, No. 1, 2010 (List 63), P. 75に記載されている。

英 名：tafamidis

化 学 名：2-(3,5-dichlorophenyl)-1,3-benzoxazole-6-carboxylic acid

薬食審査発 0517 第 1 号
平成 24 年 5 月 17 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添える。

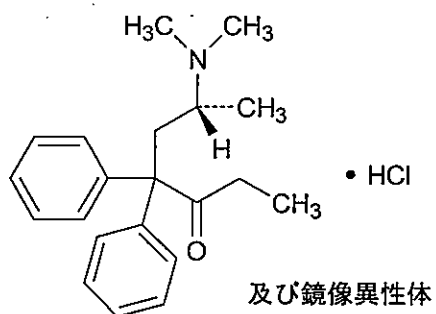
別表1 INNとの整合性が図られる可能性のあるもの

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表1)

登録番号： 23-4-A2

JAN (日本名)：メサドン塩酸塩

JAN (英名)：Methadone Hydrochloride



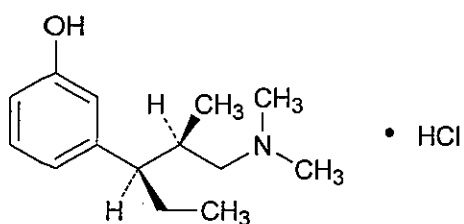
別表2 INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号： 23-4-B7

JAN (日本名)：タペンタドール塩酸塩

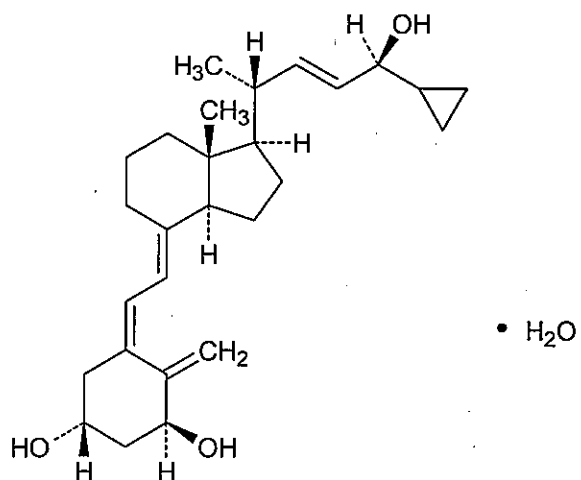
JAN (英名)：Tapentadol Hydrochloride



登録番号： 23-4-B8

JAN (日本名)：カルシポトリオール水和物

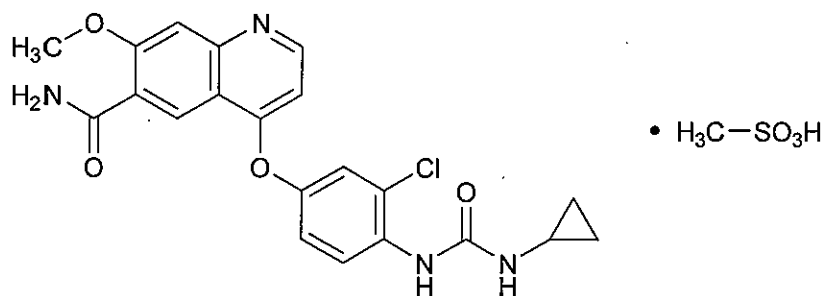
JAN (英名)：Calcipotriol Hydrate



登録番号： 23-4-B9

JAN (日本名)：レンバチニブメシル酸塩

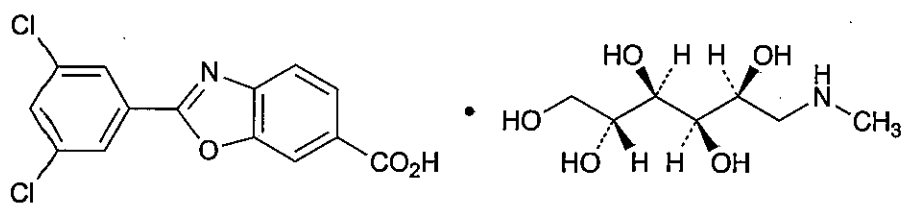
JAN (英名)：Lenvatinib Mesilate



登録番号： 23-4-B10

JAN (日本名)：タファミジスメグルミン

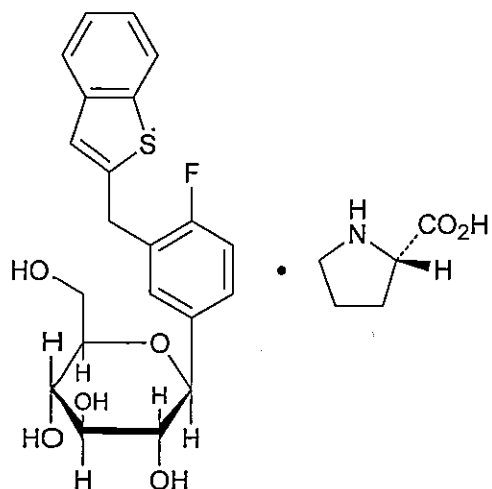
JAN (英名)：Tafamidis Meglumine



登録番号： 23-5-B1

JAN (日本名)：イプラグリフロジン L-プロリン

JAN (英名)：Ipragliflozin L-Proline



登録番号： 23-5-B3

JAN (日本名) : アレムツズマブ (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Alemtuzumab (Genetical Recombination)

【本質記載】

英名：

Alemtuzumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from rat anti-human CD52 antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1. Alemtuzumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Alemtuzumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.150,000) consisting of two light chains (κ -chain) with 214 amino acid residues and two heavy chains (γ 1-chain) with 450 amino acid residues.

日本名：

アレムツズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、ラット抗ヒト CD52 抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG 1 のフレームワーク部及び定常部からなる。アレムツズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アレムツズマブは、214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 分子と 450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 2 分子からなる糖タンパク質 (分子量：約 150,000) である。

【アミノ酸配列等】

Alemtuzumab のアミノ酸配列

L 鎖

1-50 DIQMTQSPSS SASVGDRVT LITCKASQNIID KYLNWYQQKP GKAPKLLIYN
 51-100 TNNLQTGVPS RFSGSGSGTD FTFTISLQ EDIATYYCLQ HISRPRTFGQ
 101-150 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
 151-200 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
 201-214 LSSPVTKSFN RGEIC

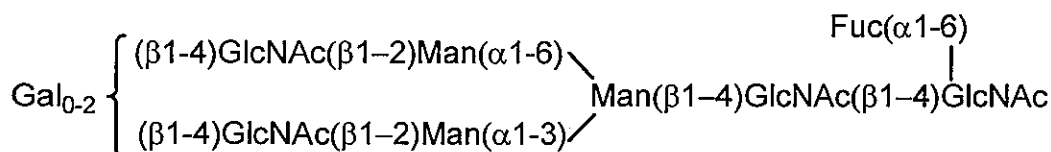
H 鎖

1-50 <QVQLQESGPG LVRPSQTLISL TCTVSGFTFT DFYMNWVRQP PGRGLEWIGF
 51-100 IRDKAKGYTT EYNPSVKGRV TMLVDTSKNQ FSLRLSSVTA ADTAVYYCAR
 101-150 EGHTAAPFDY WGQGSLLTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV
 151-200 KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ
 201-250 TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK
 251-300 PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY
 301-350 NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKT SKAKGQPREP
 351-400 QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFPYSD IAVEWESNGQ PENNYKTTTP
 401-450 VLDSGGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG

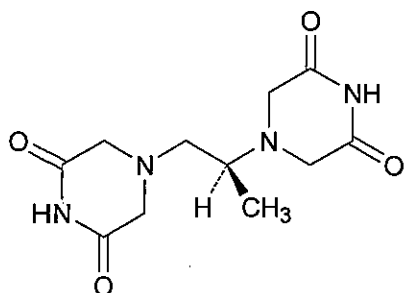
H 鎖 Q1 : ピログルタミン酸

L 鎖 C214-H 鎖 C224, H 鎖 C230-H 鎖 C230, H 鎖 C233-H 鎖 C233 : ジスルフィド結合

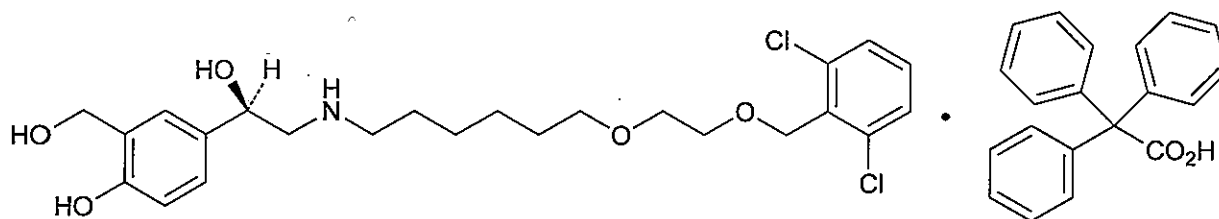
Alemtuzumab の推定主要糖鎖構造



登録番号： 23-5-B4
JAN (日本名)：デクスラゾキサン
JAN (英名)：Dexrazoxane



登録番号： 23-5-B5
JAN (日本名)：ビランテロールトリフェニル酢酸塩
JAN (英名)：Vilanterol Trifenatate



International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 63

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/ERC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–101) and Recommended (1–62) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 13, 2009* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 63

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/ERC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–101) et recommandées (1–62) dans la *Liste récapitulative No. 13, 2009* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 63

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Resolución EB115.R4 (EB115/2005/ERC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–101) y Recomendadas (1–62) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 13, 2009* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish:

Recommended INN

Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula

DCI Recommandée

Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée

DCI Recomendada

Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada

acidum obeticholicum

obeticholic acid

6 α -ethyl-3 α ,7 α -dihydroxy-5 β -cholan-24-oic acid

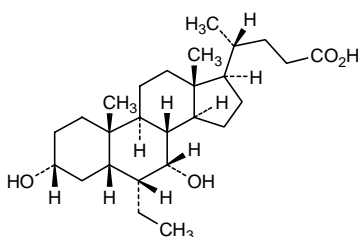
acide obéticholique

acide 6 α -éthyl-3 α ,7 α -dihydroxy-5 β -cholan-24-oïque

ácido obeticólico

ácido 6 α -etil-3 α ,7 α -dihidroxi-5 β -colan-24-oico

C₂₆H₄₄O₄



acidum tiomolibdicum

tiomolibdic acid

dihydrogen(tetrasulfidomolybdate)

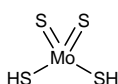
acide tiomolibdique

tétrasulfidomolybdate d'hydrogène

ácido tiomolibdico

dihidrógeno(tetrasulfuomolibdato)

H₂MoS₄



afacifenacinum

afacifenacin

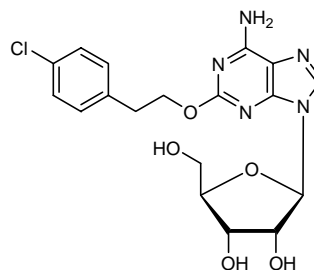
(4S)-4-phenyl-3-(1-([3-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl)piperidin-4-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one

afacifénacine

(4S)-4-phényl-3-(1-([3-(trifluorométoxy)phényl]méthyl)pipéridin-4-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one

afacifenacina

(4S)-4-fenil-3-(1-([3-(trifluorometoxi)fenil]metil)piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona

C₁₈H₂₀ClN₅O₅**sothrombomodulinum alfa #**

sothrombomodulin alfa

soluble mutated human thrombomodulin
[388-leucine(M>L),456-glycine(R>G),457-glutamine(H>Q),474-alanine(S>A)]human thrombomodulin (fetomodulin, CD141)-(4-490)-peptide, glycosylated

sothrombomoduline alfa

thrombomoduline humaine soluble mutée
[388-leucine(M>L),456-glycine(R>G),457-glutamine(H>Q),474-alanine(S>A)]thrombomoduline humaine (fetomoduline, CD141)-(4-490)-peptide, glycosylée

sotrombomodulina alfa

trombomodulina humana soluble mutada
[388-leucina(M>L),456-glicina(R>G),457-glutamina(H>Q),474-alanina(S>A)]trombomodulina humana (fetomodulina, CD141)-(4-490)-péptido, glicosiladoC₂₁₈₁H₃₂₇₈N₆₁₆O₇₀₆S₄₉

EPQPGGSQCV	EHDCFALYPG	PATFLNASQI	CDGLRGHLMT	VRSSVAADVI	50
SLLLNGDGGV	GRRRLWIGLQ	LPPGCGDPKR	LGPLRGFQWV	TGDNNTSYSR	100
WARLDLNGAP	LCGFPLCVAVS	AAEATVPSEP	IWEEQQCEVK	ADGFLCEPHF	150
PATCRPLAVE	PGAAAAAVSI	TYGTFPFAARG	ADFQALPVGS	SAAVAPLGLQ	200
LMCTAPPGAV	QGHWAREAPG	AWDCSVENGG	CEHACNAIPG	APRCQCPAGA	250
ALQADGRSCT	ASATQSCNDL	CEHFCVFNPD	QPGSYSCMCE	TGYRLAADQH	300
RCEDVDCCIL	EPSFPCPQRCV	NTQGGFECHC	YPNYDLVDGE	CVEPVDPCFR	350
ANCEYQCQPL	NOTSYLCVCA	EGFAPIPHEP	HRCQLFCNQT	ACPADCDFNT	400
QASCECEPEY	ILDGDFICTD	IDCEENGGFC	SGVCHNLFGT	FECICGPDSA	450
LAGQIGTDCD	SGKVDGGDSG	AGEPPPSPTP	GSTLTTPP		487

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Total 23 disulfide bridges in the molecule, so far only four disulfide bridge positions verified.
23 ponts disulfure au total dans la molécule, pour le moment, seuls quatre ont été vérifiés.
23 puentes disulfuro en el total en la molécula, por el momento, sólo cuatro han sido verificados.
9-14 31-146 154-203 224-235

N-Glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
Asn-26 Asn-95 Asn-361 Asn-388

tafamidisum

tafamidis

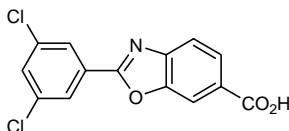
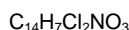
2-(3,5-dichlorophenyl)-1,3-benzoxazole-6-carboxylic acid

tafamidis

acide 2-(3,5-dichlorophényl)-1,3-benzoxazole-6-carboxylique

tafamidis

ácido 2-(3,5-diclorofenil)-1,3-benzoxazol-6-carboxílico

**taliglucerasum alfa #**

taliglucerase alfa

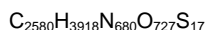
L-glutamyl-L-phenylalanyl-[495(497)-L-histidine(R>H)]human glucosylceramidase (beta-glucocerebrosidase) peptide with L-aspartyl-L-leucyl-L-leucyl-L-valyl-L-aspartyl-L-threonyl-L-methionine, glycosylated peptide 1-506

taliglucérase alfa

L-glutamyl-L-phénylalanyl-[495(497)-L-histidine(R>H)]glucosylcéramidase humaine (bêta-glucocérébrosidase) peptide avec la L-aspartyl-L-leucyl-L-leucyl-L-valyl-L-aspartyl-L-thréonyl-L-méthionine, peptide 1-506 glycosylé

taliglucerasa alfa

L-glutamil-L-fenilalanil-[495(497)-L-histidina(R>H)]glucosilceramidasa humana (beta-glucocerebrosidasa) péptido con la L-aspartil-L-leucil-L-leucil-L-valil-L-aspartil-L-treonil-L-metionina, péptido 1-506 glicosilado



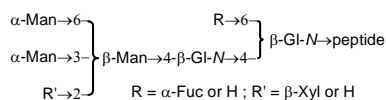
```

EFARPCIPKS FGYSSVVCVC NATYCDSFDP PTFPALGTFS RYESTRSGRR 50
MELSMGPIQA NHTGTGLLLT LQPEQKFQKV KGFGGAMTDA AALNILALSP 100
PAQNLLKSY FSEEGIGYNI IRVPMASCFD SIRTYYADT PDDFQLHNF 150
LPEDTTLKLI PLIHRALQLA QRPVSLLASP WTSPTWLKTN GAVNGKGS 200
GQPGDIYHQT WARYFVKFLD AYAETHKLQFV AVTAENEPSA GLLSGY 250
LGFTPEHQRD FIARDLGPTL ANSTHNNVRL LMLDDQRLLL PHWAKV 300
PEAAKYVHGI AVHWYLDPLA PAKATLGETH RLFPNTMLFA SEACVGS 350
EQSVRLGSWD RGMQYSHSII TNLLYHVVGW TDWNLALNPE GGPNW 400
DSPIIVDITK DTFYKQPMFY HLGHFSKFIP EGSQRVGLVA SQKNDL 450
LMHPDGSAVV VVLNRSSKDV PLTIKDPAVG FLETISPGYS IHTYLW 500
LLVDTM 506

```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
6-18 20-25

Glycosylation sites N / Sites de glycosylation N / Posiciones de glicosilación N
Asn-21 Asn-61 Asn-148 Asn-272



Fuc = 6-deoxy-D-galactopyranosyl
 Gl-N = 2-(acetylamino)-2-deoxy-D-glucopyranosyl
 Man = D-mannopyranosyl
 Xyl = D-xylopyranosyl

tecarfarinum

tecarfarin

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-methylpropan-2-yl 4-[(4-hydroxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)methyl]benzoate

técarfarine

4-[(4-hydroxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)méthyl]benzoate de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-méthylpropan-2-yl

tecarfarina

4-[(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)metil]benzoato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-metilpropan-2-ilo

1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	2-(3,5-ジクロロフェニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-6-カルボン酸 (1-デオキシ-D-1-メチルアミノ-D-グルシトール)																																										
構造式																																											
効能・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																																										
用法・用量	通常、成人にはタファミジスメグルミンとして1回20 mgを1日1回経口投与する。																																										
劇薬等の指定																																											
市販名及び有効成分・分量	原体：タファミジスメグルミン 製剤：ビンダケルカプセル20 mg（1カプセル中タファミジスメグルミン20 mg含有）																																										
毒性	急性毒性																																										
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th colspan="2">概略の致死量（経口投与）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス 雄♀</td> <td colspan="2">240 mg/kg以上の少数回投与で死亡が生じた</td> </tr> <tr> <td>ラット 雄♀</td> <td colspan="2">>300 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>イヌ 雄</td> <td colspan="2">>600 mg/kg</td> </tr> </tbody> </table>			動物種	概略の致死量（経口投与）		マウス 雄♀	240 mg/kg以上の少数回投与で死亡が生じた		ラット 雄♀	>300 mg/kg		イヌ 雄	>600 mg/kg																											
	動物種	概略の致死量（経口投与）																																									
	マウス 雄♀	240 mg/kg以上の少数回投与で死亡が生じた																																									
	ラット 雄♀	>300 mg/kg																																									
イヌ 雄	>600 mg/kg																																										
反復投与毒性																																											
<table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">マウス</td> <td rowspan="2">28日</td> <td rowspan="2">経口</td> <td rowspan="2">0, 10, 30, 45, 60, 120, 240, 480</td> <td rowspan="2">10</td> <td>≥30 mg/kg : 肝臓の単細胞壊死</td> </tr> <tr> <td>≥60 mg/kg : ALT増加</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">ラット</td> <td rowspan="2">28日</td> <td rowspan="2">経口</td> <td rowspan="2">0, 10, 30, 100, 300</td> <td rowspan="2">30</td> <td>≥120 mg/kg : リンパ球数減少, AST増加, 肝細胞肥大</td> </tr> <tr> <td>≥240 mg/kg : 死亡発生, 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</td> </tr> <tr> <td>26週</td> <td>経口</td> <td>0, 3, 10, 30</td> <td>30</td> <td>≥100 mg/kg : 瀕死状態, 背弯姿勢, 嗜眠, 粗毛, 体重抑制, 摂餌量減少, 貧血 300 mg/kg : 死亡発生, 糞量減少, 流涎, 冷感, 振戦, 白血球数およ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</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">イヌ</td> <td rowspan="2">28日</td> <td rowspan="2">経口</td> <td rowspan="2">0, 10, 100, 300/200¹⁾</td> <td rowspan="2">10</td> <td>≥100 mg/kg : 死亡発生, 瀕死状態, 嘔吐, 便の異常, 流涎, 嗜眠</td> </tr> <tr> <td>300/200 mg/kg : 削瘦, 冷感, 運動失調, 頭振, 筋攣縮, 摂餌量減少</td> </tr> <tr> <td></td> <td>39週</td> <td>経口</td> <td>0, 5, 15, 45</td> <td>45</td> <td>毒性所見なし</td> </tr> </tbody> </table>						動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	マウス	28日	経口	0, 10, 30, 45, 60, 120, 240, 480	10	≥30 mg/kg : 肝臓の単細胞壊死	≥60 mg/kg : ALT増加	ラット	28日	経口	0, 10, 30, 100, 300	30	≥120 mg/kg : リンパ球数減少, AST増加, 肝細胞肥大	≥240 mg/kg : 死亡発生, 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	26週	経口	0, 3, 10, 30	30	≥100 mg/kg : 瀕死状態, 背弯姿勢, 嗜眠, 粗毛, 体重抑制, 摂餌量減少, 貧血 300 mg/kg : 死亡発生, 糞量減少, 流涎, 冷感, 振戦, 白血球数およ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	イヌ	28日	経口	0, 10, 100, 300/200 ¹⁾	10	≥100 mg/kg : 死亡発生, 瀕死状態, 嘔吐, 便の異常, 流涎, 嗜眠	300/200 mg/kg : 削瘦, 冷感, 運動失調, 頭振, 筋攣縮, 摂餌量減少		39週	経口	0, 5, 15, 45	45	毒性所見なし
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																																						
マウス	28日	経口	0, 10, 30, 45, 60, 120, 240, 480	10	≥30 mg/kg : 肝臓の単細胞壊死																																						
					≥60 mg/kg : ALT増加																																						
ラット	28日	経口	0, 10, 30, 100, 300	30	≥120 mg/kg : リンパ球数減少, AST増加, 肝細胞肥大																																						
					≥240 mg/kg : 死亡発生, 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																																						
	26週	経口	0, 3, 10, 30	30	≥100 mg/kg : 瀕死状態, 背弯姿勢, 嗜眠, 粗毛, 体重抑制, 摂餌量減少, 貧血 300 mg/kg : 死亡発生, 糞量減少, 流涎, 冷感, 振戦, 白血球数およ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																																						
イヌ	28日	経口	0, 10, 100, 300/200 ¹⁾	10	≥100 mg/kg : 死亡発生, 瀕死状態, 嘔吐, 便の異常, 流涎, 嗜眠																																						
					300/200 mg/kg : 削瘦, 冷感, 運動失調, 頭振, 筋攣縮, 摂餌量減少																																						
	39週	経口	0, 5, 15, 45	45	毒性所見なし																																						

tafamidis

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

	1) 雄：投与9日，雌：投与8日より変更																		
副作用	国内および外国臨床試験 副作用の発現率 68/137 = 49.6% <hr/> <table><thead><tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th><th>%</th></tr></thead><tbody><tr><td>下痢</td><td>10/137</td><td>7.3</td></tr><tr><td>頭痛</td><td>10/137</td><td>7.3</td></tr><tr><td>尿路感染</td><td>10/137</td><td>7.3</td></tr><tr><td>嘔吐</td><td>8/137</td><td>5.8</td></tr><tr><td>四肢痛</td><td>7/137</td><td>5.1</td></tr></tbody></table> <hr/>	副作用の種類	例数	%	下痢	10/137	7.3	頭痛	10/137	7.3	尿路感染	10/137	7.3	嘔吐	8/137	5.8	四肢痛	7/137	5.1
副作用の種類	例数	%																	
下痢	10/137	7.3																	
頭痛	10/137	7.3																	
尿路感染	10/137	7.3																	
嘔吐	8/137	5.8																	
四肢痛	7/137	5.1																	
会 社	ファイザー株式会社																		

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
第3部 品質に関する文書								
3.2.S 原薬								
3.2.S	第1巻	タファミジスメグルミン原薬	██████████	20██年██月～継続中	Pfizer Groton, 米国 ██████████ 米国 カナダ 米国	外国	社内資料	評価
3.2.P 製剤								
3.2.P	第2巻	タファミジスメグルミン製剤	██████████	20██年██月～継続中	Pfizer Groton, 米国 ██████████ 米国	外国	社内資料	評価
3.2.A その他								
3.2.A	—	その他	██████████	—	—	外国	社内資料	評価
3.2.R 各極の要求資料								
		該当資料なし						
3.3 参考文献								
3.3.1	—	Dissolution stability of hard-shell capsule products, part 1: the effect of exaggerated storage conditions	Murthy KS, Enders NA, Fawzi MB.	—	—	外国	Pharm Technol 1989; 13:72-86	参考
3.3.2	—	Incipient shrinkage of collagen and gelatin	Pankhurst K.	—	—	外国	Nature 1947; 159(4042):538	参考
3.3.3	—	The effect of the temperature of preparation on the mechanical properties and structure of gelatin films	Bradbury E, Martin C.	—	—	外国	Proc R Soc A 1952; 214:183-92	参考
3.3.4	—	Cross-linking of gelatin capsules and its relevance to their in vitro-in vivo performance	Digenis GA, Gold TB, Shah VP	—	—	外国	J Pharm Sci 1994; 83(7):915-21	参考
3.3.5	—	Interactions contentant contenu au sien des capsules gelatineuses et evaluation critique de leurs effets sur la disponibilite des principes actifs	Doelker E, Vial-Bern-Bernasconi AC	—	—	外国	Sci Pharma Rev 1988; 4:298-306	参考
3.3.6	—	Decrease in the rate of capsule dissolution due to formaldehyde from polysorbate 80 autoxidation	Chafetz L, Hong WH, Tsilifonis DC, et al.	—	—	外国	J Pharm Sci 1984; 73:1186-7	参考
3.3.7	—	Dissolution stability of hard-shell capsule products, part 2: the effect of dissolution test conditions on in vitro drug release	Murthy KS, Reisch RG Jr, Fawzi MB	—	—	外国	Pharm Technol 1989; 13:53-7	参考
3.3.8	—	The effect of pancreatin on the dissolution performance of gelatin-coated tablets exposed to high-humidity conditions	Dahl TC, Sue ILT, Yum A	—	—	外国	Pharm Res 1991; 8(3):412-4	参考
3.3.9	—	The dissolution and bioavailability of etodolac from capsules exposed to conditions of high relative humidity and temperatures	Dey M, Enever R, Kraml M, et al.	—	—	外国	Pharm Res 1993; 10(9):1295-300	参考
第4部 非臨床試験報告書								
4.2.1 薬理試験								
4.2.1.1 効力を裏付ける試験								
4.2.1.1.1	Fx-550-006	Determination of the dissociation constants for Fx-1006A binding to wt transthyretin using isothermal titration calorimetry	██████████	20██年██月	FoldRx Pharmaceuticals Inc., 米国	外国	社内資料	参考

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
4.2.1.1.2	Fx-550-005	Inhibition by Fx-1006 of transthyretin (TTR) tetramer dissociation as measured by subunit exchange under physiological conditions. Determination of binding constants of Fx-1006 to TTR.		20 年 月	FoldRx Pharmaceuticals Inc., 米国	外国	社内資料	参考
4.2.1.1.3	Fx-550-007	A description of the crystal structure of wt-transthyretin in complex with Fx-1006A		20 年 月	FoldRx Pharmaceuticals Inc., 米国	外国	社内資料	参考
4.2.1.1.4	Fx-550-002	Binding selectivity of Fx-1006 to TTR tetramer in human plasma		20 年 月	FoldRx Pharmaceuticals Inc., 米国	外国	社内資料	参考
4.2.1.1.5	Fx-550-001	Fx-1006 Inhibitory Activity on TTR Fibril Formation		20 年 月	FoldRx Pharmaceuticals Inc., 米国	外国	社内資料	参考
4.2.1.1.6	Fx-550-008	Transthyretin (TTR) Stabilization Activity of Fx-1006 under Urea Denaturation Conditions as Measured by Circular Dichroism		20 年 月	FoldRx Pharmaceuticals Inc., 米国	外国	社内資料	参考
4.2.1.1.7	Fx-550-003A1	Fx-1006 and Fx-1006A Stabilization of TTR in Human Plasma Under Strong Urea Denaturation Conditions		20 年 月	FoldRx Pharmaceuticals Inc., 米国	外国	社内資料	評価
4.2.1.1.8	Fx-550-004	Ex-vivo stabilization of wild-type (WT) and mutant (V30M and V122I) transthyretin (TTR) by Fx-1006A under experimental conditions of urea denaturation by an immunoturbidimetric transthyretin stabilization assay (ITTSA)		20 年 月	FoldRx Pharmaceuticals Inc., 米国	外国	社内資料	評価
4.2.1.1.9	Fx-EV-001	Ex Vivo Stabilization of Amyloidogenic Transthyretin Variants in Plasma by Fx-1006A		20 年 月	FoldRx Pharmaceuticals Inc., 米国	外国	社内資料	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験								
4.2.1.2.1	10400	In Vitro Pharmacology and ADME-Tox - Study of Fx-1006 -		20 年 月 ~ 20 年 月	フランス	外国	社内資料	参考
4.2.1.2.2	10080	In Vitro Pharmacology: δ -Opioid Receptor Bioassay - Study of Fx-1006 -		20 年 月	フランス	外国	社内資料	参考
4.2.1.2.3	023788	Human Whole Blood and William Harvey Human Whole Blood Assays with Fx-1006A		20 年 月 ~ 20 年 月	米国	外国	社内資料	評価
4.2.1.3 安全性薬理試験								
4.2.1.3.1	SY100022	Acute Oral (Gavage) Central Nervous System (CNS) Safety Pharmacology Study of Fx-1006A in Rats		20 年 月 ~ 20 年 月	米国	外国	社内資料	評価
4.2.1.3.2	070710.GPM	Effects of Fx-1006A on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells		20 年 月 ~ 20 年 月	米国	外国	社内資料	評価
4.2.1.3.3	SY100009	A Safety Pharmacology Study to Assess Potential Cardiovascular and Respiratory Effects of FX-1006A Administered Orally to Beagle Dogs		20 年 月 ~ 20 年 月	米国	外国	社内資料	評価
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験								
		該当資料なし						
4.2.2 薬物動態試験								
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書								
4.2.2.1.1	SY100062LX	Validation of a High Performance Liquid Chromatographic-Mass Spectrometric Method for the Analysis of Fx-1006 in Lithium Heparin Mouse Plasma and Lithium Heparin CByB6F1 Hybrid Mouse Plasma		20 年 月 ~ 20 年 月	米国	外国	社内資料	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
4.2.2.1.2	SYI00021LX	Validation of a High Performance Liquid Chromatographic-Mass Spectrometric Method for the Analysis of Fx1006A in Lithium Heparin Rat Plasma		20 年 月 ~ 20 年 月	米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.3	SYI00079LX	Validation of a Method for the Analysis of Fx-1006 in Rat Plasma (K ₂ EDTA) by LC/MS/MS		20 年 月 ~ 20 年 月	米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.4	SYI00054LX	Validation of a High Performance Liquid Chromatographic-Mass Spectrometric Method for the Analysis of Fx-1006 in Lithium Heparin Rabbit Plasma		20 年 月 ~ 20 年 月	米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.5	SYI00019LX	Validation of a High Performance Liquid Chromatographic-Mass Spectrometric Method for the Analysis of Fx1006A in Lithium Heparin Dog Plasma		20 年 月 ~ 20 年 月	米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.6	SYI00053LX	Validation of a High-Performance Liquid Chromatographic-Mass Spectrometric Method for the Analysis of Fx-1006A (High Range) in Lithium Heparin Dog Plasma		20 年 月 ~ 20 年 月	米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.7	SYI00063SX	Long-Term Matrix Stability Assessment of Fx-1006 in Lithium Heparin Mouse Plasma and Lithium Heparin CByB6F1 Hybrid Mouse Plasma		20 年 月 ~ 20 年 月	米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.1.8	SYI00029AX	Method Validation and Stability Analysis for Foldrx Pharmaceuticals, Inc.		20 年 月 ~ 20 年 月	米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.2 吸収								
4.2.2.2.1	SYI00064	Pharmacokinetics of Fx-1006A Following an Oral Administration to CByB6F1 Hybrid Mice		20 年 月 ~ 20 年 月	米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.2.2	SYI00046	Pharmacokinetic Summary Report for SYI00001, SYI00002, SYI00003, SYI00023, SYI00027, SYI00030, SYI00031 and SYI00035		20 年 月	米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.2.3	SYI00057	Pharmacokinetic Summary Report for SYI00041, SYI00044, SYI00045, SYI00047, SYI00048, SYI00052, SYI00055 and SYI00056		20 年 月	米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.2.4	420372	Pharmacokinetics, Tissue Distribution, Excretion, Mass Balance, Biliary Excretion and Hepatic Recycling of Radioactivity in Male and Female Rats Following a Single Oral Dose of ¹⁴ C-Fx-1006A		20 年 月 ~ 20 年 月	カナダ	外国	社内資料	評価
4.2.2.3 分布								
4.2.2.3.1	400483	Determination of the Apparent Permeability Coefficients for Fx-1006A and its Interaction with Transporters in Caco-2 Monolayers		20 年 月 ~ 20 年 月	カナダ	外国	社内資料	評価
4.2.2.3.2	SYI00074	Binding of Fx-1006A to CByB6F1 Mouse Plasma Proteins		20 年 月 ~ 20 年 月	米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.3.3	10119	ADME: Protein Binding - Study of Fx-1006A -		20 年 月 ~ 20 年 月	米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.3.4	SYI00065	Binding of Fx-1006A to Human Plasma Protein, Human Serum Albumin, and Human α_1 -Acid Glycoprotein Using Ultracentrifugation Methods		20 年 月 ~ 20 年 月	米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.3.5	7FOLDP2R2	Dissociation Constant (K _D) Determination of Fx-1006A in Human Serum Albumin		20 年 月	米国	外国	社内資料	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
4.2.2.3.6	420613	Placental Transfer and Milk Transfer of Radioactivity in Rats Following Repeated Daily Oral Gavage of Fx-1006A Followed by a Single Oral Gavage Dose of ¹⁴ C-Fx-1006A		20 年 月 ~ 20 年 月	カナダ	外国	社内資料	評価
4.2.2.4 代謝								
4.2.2.4.1	400554	Metabolite Profiling and Structure Elucidation of Fx-1006A in Mouse Plasma		20 年 月 ~ 20 年 月	カナダ	外国	社内資料	評価
4.2.2.4.2	400979	Metabolite Profiling and Structure Elucidation of Fx-1006A in Rat Plasma		20 年 月 ~ 20 年 月	カナダ	外国	社内資料	評価
4.2.2.4.3	400605	Metabolite Profiling and Structure Elucidation of Fx-1006A in Rabbit Plasma		20 年 月 ~ 20 年 月	カナダ	外国	社内資料	評価
4.2.2.4.4	400980	Metabolite Profiling and Structure Elucidation of Fx-1006A in Dog Plasma		20 年 月 ~ 20 年 月	カナダ	外国	社内資料	評価
4.2.2.4.5	400553	Metabolite Profiling and Structure Elucidation of Fx-1006A in Human Plasma		20 年 月 ~ 20 年 月	カナダ	外国	社内資料	評価
4.2.2.4.6	400699	Metabolite Profiling and Structure Elucidation of Fx-1006A in Human Plasma		20 年 月 ~ 20 年 月	カナダ	外国	社内資料	評価
4.2.2.4.7	401485	Comparison of the Structure of a Synthesized Acyl Glucuronide Metabolite to That of the Fx-1006A Acyl Glucuronide Metabolite in Plasma Samples		20 年 月 ~ 20 年 月	カナダ	外国	社内資料	評価
4.2.2.4.8	943005	ADME: Metabolic Stability - Study of Fx-1006 and Fx-1003 -		20 年 月	米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.4.9	943008	ADME: Metabolic Stability - Study of Fx-1003, Fx-1005 and Fx-1006 -		20 年 月	米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.4.10	400477	Metabolite Stability and Profiling of Fx-1006A in Liver Microsomes from Human, Dog, Rabbit, Rat and Mouse		20 年 月 ~ 20 年 月	カナダ	外国	社内資料	評価
4.2.2.4.11	401242	Identification of the Principal UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) Isoforms Responsible for the Metabolism of Fx-1006A		20 年 月	カナダ	外国	社内資料	評価
4.2.2.5 排泄								
		該当資料なし						
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）								
4.2.2.6.1	11820	ADME-Tox: CYP Induction and CYP Inhibition - Study of Fx-1006A -		20 年 月 ~ 20 年 月	米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.6.2	PF-06291826_07FEB11_102042	Effect of PF-06291826 on Human CYP2B6 in Vitro		20 年 月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.6.3	400639	In Vitro Evaluation of Fx-1006A as a Potential Inhibitor of Human Cytochrome P450 1A2, 2C8, 2D6 and 3A4 Enzymes		20 年 月 ~ 20 年 月	カナダ	外国	社内資料	評価
4.2.2.6.4	400485	In Vitro Evaluation of Fx-1006A as a Potential Inhibitor of Human Cytochrome P450 Enzymes		20 年 月 ~ 20 年 月	カナダ	外国	社内資料	評価
4.2.2.6.5	400476	In Vitro Evaluation of FX-1006A as Inducer/Suppressor of CYP1A2 and CYP3A4 Activity in Primary Culture of Human Hepatocytes		20 年 月 ~ 20 年 月	カナダ	外国	社内資料	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
4.2.2.6.6	400680	In Vitro Evaluation of Fx-1006A as Inducer/Suppressor of CYP3A4 Activity in Primary Culture of Human Hepatocytes	██████	20██年██月～20██年██月	██████████ カナダ	外国	社内資料	評価
4.2.2.6.7	SY100058	Effect of Test Compound Fx-1006A on the Binding of Cyclosporine, Tacrolimus (FK-506), Prednisone and Warfarin to Human Plasma Proteins	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ 米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.7 その他の薬物動態試験								
		該当資料なし						
4.2.3 毒性試験								
4.2.3.1 単回投与毒性試験								
4.2.3.1.1	SY100028	A Study to Determine the Potential Oral Toxicity of Both a Single and Repeated Administrations of Fx-1006 to Beagle Dogs	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ 米国	外国	社内資料	参考
4.2.3.2 反復投与毒性試験								
4.2.3.2.1	AB44FV.2G3R.BTL	28-Day Repeated Dose Oral Toxicity and Toxicokinetic Study of Fx-1006A in CByB6F1 Hybrid Mice	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ 米国	外国	社内資料	評価
4.2.3.2.2	SY100006	A 10-Day Repeat Dose Toxicity Study in Female Sprague-Dawley Rats	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ 米国	外国	社内資料	参考
4.2.3.2.3	SY100010	A Study to Determine the Oral Toxicity of Fx-1006A Following 28 Consecutive Administrations with a 14-day Recovery Period and Bioanalysis in Male and Female Sprague-Dawley Rats	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ 米国	外国	社内資料	評価
4.2.3.2.4	SY100012	A Study to Determine the Potential Oral Toxicity and Toxicokinetics of Fx-1006A When Administered to Male and Female Sprague-Dawley Rats for 13 or 26 Weeks with a 4-Week Recovery Period Following the 13-Week ARM	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ 米国	外国	社内資料	評価
4.2.3.2.5	SY100011	A Study to Determine the Oral Toxicity of Fx-1006A Following 28 Consecutive Administrations with a 14-day Recovery Period and Bioanalysis in Male and Female Beagle Dogs	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ 米国	外国	社内資料	評価
4.2.3.2.6	SY100013	A Study to Determine the Potential Oral Toxicity and Toxicokinetics of Fx-1006A When Administered Daily to Male and Female Dogs for 13 or 39 Weeks with a 4-Week Recovery Period Following the 13-Week ARM	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ 米国	外国	社内資料	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験								
4.2.3.3.1 In Vitro 試験								
4.2.3.3.1.1	960707	FX-1006A Bacterial Mutation Test	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ カナダ	外国	社内資料	評価
4.2.3.3.1.2	960708	FX-1006A Chromosome Aberration Test	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ カナダ	外国	社内資料	評価
4.2.3.3.2 In Vivo 試験								
4.2.3.3.2.1	960709	FX-1006A Rat Micronucleus Test	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ カナダ	外国	社内資料	評価
4.2.3.4 がん原性試験								
4.2.3.4.1 長期がん原性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験								

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
4.2.3.4.2.1	AB44FV.7G8R.BTL	26-Week Repeated Dose Oral Carcinogenicity Study in Tg.rasH2 Mice		20 年 月 ~ 20 年 月	米国	外国	社内資料	評価
4.2.3.4.3 その他の試験								
		該当資料なし						
4.2.3.5 生殖発生毒性試験								
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験								
4.2.3.5.1.1	SY100060	Oral (Gavage) Fertility and General Reproduction Toxicity Study of Fx-1006A in Rats		20 年 月 ~ 20 年 月	米国	外国	社内資料	評価
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験								
4.2.3.5.2.1	SY100037	Oral (Gavage) Dosage-Range Developmental Toxicity Study of Fx-1006A in Rats		20 年 月 ~ 20 年 月	米国	外国	社内資料	参考
4.2.3.5.2.2	SY100039	Oral (Gavage) Developmental Toxicity Study of Fx-1006A in Rats		20 年 月 ~ 20 年 月	米国	外国	社内資料	評価
4.2.3.5.2.3	SY100038	Oral (Stomach Tube) Dosage-Range Developmental Toxicity Study of Fx-1006A in Rabbits		20 年 月 ~ 20 年 月	米国	外国	社内資料	参考
4.2.3.5.2.4	SY100040	Oral (Stomach Tube) Developmental Toxicity Study of Fx-1006A in Rabbits		20 年 月 ~ 20 年 月	米国	外国	社内資料	評価
4.2.3.5.3 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								
4.2.3.5.3.1	SY100068	Oral (Gavage) Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Toxicity Study of Fx-1006A in Rats, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation		20 年 月 ~ 20 年 月	米国	外国	社内資料	評価
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験								
		該当資料なし						
4.2.3.6 局所刺激性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7 その他の毒性試験								
4.2.3.7.1 抗原性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.2 免疫毒性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.4 依存性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験								
4.2.3.7.6.1	963260	化合物A* and 化合物B* Bacterial Mutation Test		20 年 月 ~ 20 年 月	カナダ	外国	社内資料	評価
4.2.3.7.7 その他の試験								

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
4.2.3.7.7.1	SY100075	Single Dosage Phototoxicity Study to Determine the Effects of Oral (Gavage) Administration of Fx-1006A on Eyes and Skin in Pigmented Rats		2000年11月～2001年11月	米国	外国	社内資料	評価
4.3 参考文献								
4.3.1	Tox-1	Final report on the safety assessment of sorbitan stearate, sorbitan laurate, sorbitan sesquioleate, sorbitan oleate, sorbitan tristearate, sorbitan plamitate, and sorbitan trioleate.	Elder RL			外国	J Amer Coll Toxicol	参考
4.3.2	Tox-2	Short-term toxicity study of sorbitan mono-oleate (Span 80) in rats.	Ingram AJ			外国	Food Cosmet Toxicol	参考
4.3.3	Tox-3	Nutritional studies on rats on diets containing high levels of partial ester emulsifiers. I. General plan and procedures; growth and food utilization.	Oser BL			外国	J Nurt	参考
4.3.4	Tox-4	Nutritional studies on rats on diets containing high levels of partial ester emulsifiers. III. Clinical and metabolic observations.	Oser BL			外国	J Nurt	参考
4.3.5	Tox-5	Nutritional studies on rats on diets containing high levels of partial ester emulsifiers IV. Mortality and post-mortem pathology; general conclusions.	Oser BL			外国	J Nurt	参考
4.3.6	Tox-6	DNA repair inhibition: a possible mechanism of action of co-carcinogens.	Gaudin D.			外国	Biochem Biophys Res Commun	参考
4.3.7	Tox-7	Studies of in vitro cell transformation and mutagenicity by surfactants and other compounds.	Inoue K.			国内	Food Cosmet Toxicol	参考
4.3.8	Tox-8	Summaries of toxicological data: Lifespan feeding studies on sorbitan monolaurate and sorbitan monooleate.	Atlas Chemical Industries, Inc.			外国	Food Cosmet Toxicol	参考
4.3.9	Tox-9	Long-term toxicity study of sorbitan monostearate (Span 60) in mice.	Hendy RJ			外国	Food Cosmet Toxicol	参考
4.3.10	Tox-10	Nutritional studies on rats on diets containing high levels of partial ester emulsifiers II. Reproduction and lactation.	Oser BL			外国	J Nurt	参考
第5部 臨床試験報告書								
5.2 全臨床試験一覧表								
5.2	—	全臨床試験一覧表	ファイザー社	—	—	—	—	—
5.3.1 生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書								
5.3.1.2.1	Fx-003	A Phase I, Parallel-Group Study of an Orally Administered Single Dose of Fx-1006A in Normal, Healthy Male Volunteers under Fed or Fasted Conditions	FoldRx Pharmaceuticals, Inc.	2005年12月～2006年2月	英国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.3.1.2.2	Fx1A-108C	Phase I Evaluation to Assess the Effects of Food Versus a Fasting State on the Absorption of a Single Dose of Oral Tafamidis Meglumine in Normal Healthy Volunteers	FoldRx Pharmaceuticals, Inc.	2010年1月～2010年2月	米国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価
5.3.1.2.3	Fx-004	A Phase I, Parallel Group, Single Dose Comparison of Fx-1006A Administered in a Solution Formulation versus a Soft Gel Formulation to Normal, Healthy Volunteers	██████████	2006年6月～2006年6月	米国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
5.3.1.4.1	██████████ Bioanalytical Method No. 179/001 Version 3	VALIDATION REPORT FOR THE DETERMINATION OF FX 1006 IN HUMAN PLASMA BY LC-MS/MS	██████████	2006年6月 (報告書発行日)	英国	外国	社内資料 分析法検討 報告書	参考
5.3.1.4.2	Bioanalytical Method No. 179/003 Version 1	VALIDATION REPORT FOR THE DETERMINATION OF Fx-1006 IN HUMAN PLASMA BY LC-MS/MS	██████████	2007年5月 (報告書発行日)	英国	外国	社内資料 分析法検討 報告書	参考
5.3.1.4.3	██████████ Bioanalytical Method No. 201/001 Version 1	VALIDATION REPORT FOR THE DETERMINATION OF TOTAL Fx-1006 IN HUMAN URINE BY LC-MS/MS	██████████	2006年7月 (報告書発行日)	英国	外国	社内資料 分析法検討 報告書	参考
5.3.1.4.4	██████████ Bioanalytical Method No. 192/001 Version 1	VALIDATION REPORT FOR THE DETERMINATION OF FREE Fx-1006 IN HUMAN URINE BY LC-MS/MS	██████████	2006年7月 (報告書発行日)	英国	外国	社内資料 分析法検討 報告書	参考
5.3.1.4.5	B3469101	The Validation of an HPLC-MS/MS Assay Method for the Determination of PF-06291826 in Human K2EDTA Plasma	██████████	2012年11月 (報告書発行日)	米国	外国	社内資料 分析法検討 報告書	参考
5.3.1.4.6	TTR-Val-PD-001	Validation of an Analytical Method to Determine Stabilization of TTR (Transthyretin; Prealbumin) in Human Plasma by Fx-1006A	██████████	2010年7月 (報告書発行日)	米国	外国	社内資料 分析法検討 報告書	参考
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書								
5.3.2.1.1 (4.2.2.3.4と同様)	SY100065	Binding of Fx-1006A to Human Plasma Protein, Human Serum Albumin, and Human α_1 -Acid Glycoprotein Using Ultracentrifugation Methods	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ 米国	外国	社内資料	評価
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書								
5.3.2.2.1 (4.2.2.4.5と同様)	400553	Metabolite Profiling and Structure Elucidation of Fx-1006A in Human Plasma	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ カナダ	外国	社内資料	評価
5.3.2.2.2 (4.2.2.4.6と同様)	400699	Metabolite Profiling and Structure Elucidation of Fx-1006A in Human Plasma	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ カナダ	外国	社内資料	評価
5.3.2.2.3 (4.2.2.4.7と同様)	401485	Comparison of the Structure of a Synthesized Acyl Glucuronide Metabolite to That of the Fx-1006A Acyl Glucuronide Metabolite in Plasma Samples	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ カナダ	外国	社内資料	評価
5.3.2.2.4 (4.2.1.2.1と同様)	10400	In Vitro Pharmacology and ADME-Tox - Study of Fx-1006 -	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ フランス	外国	社内資料	参考
5.3.2.2.5 (4.2.2.6.1と同様)	11820	ADME-Tox: CYP Induction and CYP Inhibition - Study of Fx-1006A -	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ 米国	外国	社内資料	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.3.2.2.6 (4.2.2.6.2と同様)	PF-06291826_07FEB11_102042	Effect of PF-06291826 on Human CYP2B6 in Vitro	██████████	20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価
5.3.2.2.7 (4.2.2.6.3と同様)	400639	In Vitro Evaluation of Fx-1006A as a Potential Inhibitor of Human Cytochrome P450 1A2, 2C8, 2D6 and 3A4 Enzymes	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ カナダ	外国	社内資料	評価
5.3.2.2.8 (4.2.2.6.4と同様)	400485	In Vitro Evaluation of Fx-1006A as a Potential Inhibitor of Human Cytochrome P450 Enzymes	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ カナダ	外国	社内資料	評価
5.3.2.2.9 (4.2.2.6.5と同様)	400476	In Vitro Evaluation of FX-1006A as Inducer/Suppressor of CYP1A2 and CYP3A4 Activity in Primary Culture of Human Hepatocytes	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ カナダ	外国	社内資料	評価
5.3.2.2.10 (4.2.2.6.6と同様)	400680	In Vitro Evaluation of Fx-1006A as Inducer/Suppressor of CYP3A4 Activity in Primary Culture of Human Hepatocytes	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ カナダ	外国	社内資料	評価
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書								
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
5.3.3.1.1	B3461009	An Investigator and Subject-blind Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of PF-06291826 (Tafamidis) After Single Oral Administration to Japanese and Western Healthy Subjects	ファイザー社	2011年7月～2011年8月	米国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価
5.3.3.1.2	Fx-002	Safety and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Orally Administered Fx-1006A in Normal, Healthy Volunteers: A Phase 1 Double-Blind, Placebo-Controlled Single Dose Escalation Period Followed by a Double-Blind, Placebo-Controlled Multiple Dose Escalation Period in Unique Subjects	FoldRx Pharmaceuticals, Inc.	2005年9月～2006年5月	英国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価
5.3.3.1.3	Fx1A-107	A Phase 1 Study to Investigate the Absorption Metabolism and Excretion of ¹⁴ C-Fx-1006A in Healthy Male Subjects Following a Single Oral Dose of 20 mg Fx-1006A Containing 50 µCi ¹⁴ C-Fx-1006A	FoldRx Pharmaceuticals, Inc.	2009年7月～2009年8月	英国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書								
5.3.3.3.1	Fx1A-105	Pharmacokinetics of Orally Administered Tafamidis (Fx-1006A) in Subjects with Hepatic Dysfunction	FoldRx Pharmaceuticals, Inc.	2008年9月～2011年4月	南アフリカ	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書								
5.3.3.4.1	Fx1A-109	Evaluation of Cytochrome P450 3A4 Induction Potential by Tafamidis Meglumine in Healthy Volunteers	FoldRx Pharmaceuticals, Inc.	2010年1月～2010年2月	米国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書								
5.3.3.5.1	PMAR-00308	Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis of Tafamidis in Healthy Volunteers and Patients with V30M and non-V30M TTR-polyneuropathy (Studies B3461009 and B3461010)	ファイザー社	2013年1月 (報告書発行日)	日本	日本	社内資料	評価
5.3.3.5.2	Fx-PopPK-001 (RA764006)	Population Pharmacokinetic and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analyses of Tafamidis in Healthy Subjects and Patients with Transthyretin Amyloidosis	FoldRx Pharmaceuticals, Inc.	2011年5月 (報告書発行日)	米国	外国	社内資料	評価
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書								

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
5.3.4.1.1	Fx-002PD	PK/PD Analysis of single/multiple dose Phase I study, Fx-002.	FoldRx Pharmaceuticals, Inc.	2010年3月(報告書発行日)	米国	外国	社内資料	評価
5.3.4.1.2	Fx-003PD	PK/PD analysis of single dose Fx-1006A administered orally to healthy volunteers under fed or fasted conditions	FoldRx Pharmaceuticals, Inc.	2010年4月(報告書発行日)	米国	外国	社内資料	評価
5.3.4.1.3	Fx-004PD	PK/PD analysis of single dose Fx-1006A orally administered in solution formulation of softgel formulation in normal healthy volunteers	FoldRx Pharmaceuticals, Inc.	2010年4月(報告書発行日)	米国	外国	社内資料	評価
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
5.3.5.1.1	Fx-005	Safety and Efficacy of Orally Administered Tafamidis (Fx-1006A) in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP): A Phase II/III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study	FoldRx Pharmaceuticals, Inc.	2007年1月～2009年5月	ポルトガル, フランス, スウェーデン, アルゼンチン, ブラジル, スペイン, ドイツ	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価
5.3.5.2 非対照試験報告書								
5.3.5.2.1	Fx-006	An Open-Label Extension of Study Fx-005 Evaluating Long-Term Safety and Clinical Outcomes of Tafamidis (Fx-1006A) in Patients with Transthyretin Amyloid Polyneuropathy	FoldRx Pharmaceuticals, Inc.	2008年7月～2010年10月	ポルトガル, フランス, スウェーデン, アルゼンチン, ブラジル, ドイツ	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価
5.3.5.2.2	Fx1A-201	The Effects of Fx-1006A on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcome Measures in Patients with Non-V30M Transthyretin Amyloidosis	FoldRx Pharmaceuticals, Inc.	2008年6月～2010年1月	ドイツ, フランス, 米国, イタリア	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価
5.3.5.2.3	B3461010	V30Mあるいは非V30M変異によるトランスサイレチンアミロイドポリニューロパチーを対象としたtafamidisの経口投与によるトランスサイレチンの安定化, 安全性, 忍容性, 有効性および薬物動態を検討する第3相非盲検試験	ファイザー社	2011年11月～2013年2月(データカットオフ)	日本	国内	社内資料 総括報告書 (国内試験)	評価
5.3.5.2.4	Fx1A-303	Open-Label Safety and Efficacy Evaluation of Fx-1006A in Patients with Transthyretin Amyloidosis	FoldRx Pharmaceuticals, Inc.	2009年8月～2011年5月(データカットオフ)	ドイツ, ポルトガル, スウェーデン, フランス, イタリア, 米国, アルゼンチン, ブラジル	外国	社内資料 Progress Report (外国試験)	参考
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								
5.3.5.3.1	—	Healthy Subjects Tables	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	—
5.3.5.3.2	—	TTR-FAP Patients Tables	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	—
5.3.5.4 その他の試験報告書								
5.3.5.4.1	—	3-MONTH SAFETY UPDATE	ファイザー社	調査単位期間:2011年5月14日～2011年12月31日	—	国内/外国	社内資料	参考
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書								
5.3.6.1	PSUR #1	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT #1	ファイザー社	調査単位期間:2011年11月16日～2012年5月15日	—	国内/外国	社内資料	参考
5.3.6.2	PSUR #2	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT #2	ファイザー社	調査単位期間:2012年5月16日～2012年11月15日	—	国内/外国	社内資料	参考
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録								

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.3.7.1	Fx-005 Fx-006 Fx1A-201 B3461010	症例一覧表	ファイザー社	—	—	国内/外国	社内資料	—
5.3.7.2	Fx-005 Fx-006 Fx1A-201 B3461010	有害事象一覧表	ファイザー社	—	—	国内/外国	社内資料	—
5.3.7.3	Fx-005 Fx-006 Fx1A-201 B3461010	重篤な有害事象一覧表	ファイザー社	—	—	国内/外国	社内資料	—
5.3.7.4	Fx-005 Fx-006 Fx1A-201 B3461010	臨床検査値異常変動症例一覧表	ファイザー社	—	—	国内/外国	社内資料	—
5.3.7.5	B3461010	臨床検査値変動図	ファイザー社	—	—	国内	社内資料	—
5.4 参考文献								
5.4.1	—	III. 各論：[3] 家族性アミロイドポリニューロパチー.	安東由喜雄, 池田修一	—	—	国内	厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 アミロイドーシスに関する調査研究班（研究代表者 山田正仁）アミロイドーシス診療ガイドライン2010. 2010: 20-6.	—
5.4.2	—	Structure of prealbumin: secondary, tertiary, and quaternary interactions determined by Fourier refinement at 1.8 Å.	Blake CC, Geisow MJ, Oatley SJ, et al.	—	—	外国	J Mol Biol. 1978; 121: 339-56.	—
5.4.3	—	Structure of a complex of two plasma proteins: transthyretin and retinol-binding protein.	Monaco HL, Rizzi M, Coda A.	—	—	外国	Science. 1995; 268: 1039-41.	—
5.4.4	—	Sequence-dependent denaturation energetics: A major determinant in amyloid disease diversity.	Hammarström P, Jiang X, Hurshman AR, et al.	—	—	外国	Proc Natl Acad Sci U S A. 2002; 99 Suppl 4: 16427-32.	—
5.4.5	—	Tetramer dissociation and monomer partial unfolding precedes protofibril formation in amyloidogenic transthyretin variants.	Quintas A, Vaz DC, Cardoso I, et al.	—	—	外国	J Biol Chem. 2001; 276: 27207-13.	—
5.4.6	—	The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy.	Benson MD, Kincaid JC.	—	—	外国	Muscle Nerve. 2007; 36: 411-23.	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.4.7	—	Transthyretin mutations in hyperthyroxinemia and amyloid diseases.	Saraiva MJ.	—	—	外国	Hum Mutat. 2001;17: 493-503.	—
5.4.8	—	Geographical distribution of TTR met30 carriers in northern Sweden: discrepancy between carrier frequency and prevalence rate.	Holmgren G, Costa PMP, Andersson C, et al.	—	—	外国	J Med Genet. 1994; 31: 351-4.	—
5.4.9	—	Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy.	Ando Y, Nakamura M, Araki S.	—	—	国内	Arch Neurol. 2005; 62: 1057-62.	—
5.4.10	—	Familial transthyretin-type amyloid polyneuropathy in Japan: Clinical and genetic heterogeneity.	Ikeda S, Nakazato M, Ando Y, et al.	—	—	国内	Neurology. 2002; 58: 1001-7.	—
5.4.11	—	家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) の分子疫学.	本崎裕子, 山田正仁.	—	—	国内	医学のあゆみ. 2009; 229: 357-62.	—
5.4.12	—	Epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in Japan: Identification of a novel endemic focus.	Kato-Motozaki Y, Ono K, Shima K, et al.	—	—	国内	J Neurol Sci. 2008; 270: 133-40.	—
5.4.13	—	総務省. 人口推計—平成24年11月報—.		—	—	国内	http://www.stat.go.jp/data/jinsui/pdf/201211.pdf	—
5.4.14	—	難病情報センター アミロイドーシス (公費対象) .		—	—	国内	http://www.nanbyou.or.jp/entry/207	—
5.4.15	—	A case of primary generalized Amyloid disease with involvement of the nerves.	De Navasquez S, Treble HA.	—	—	外国	Brain. 1938; 61: 116-28.	—
5.4.16	—	Peripheral nerve changes in amyloid neuropathy.	Thomas PK, King RHM.	—	—	外国	Brain. 1974; 97: 395-406.	—
5.4.17	—	Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases.	Coutinho P, Martins da Silva A, Lopes Lima J, et al.	—	—	外国	Amyloid and Amyloidosis. Amsterdam, Netherlands: Excerpta Medica; 1980: 88-98.	—
5.4.18	—	Amyloidosis.	Benson MD, Wallace MR.	—	—	外国	The Metabolic Basis of Inherited Disease. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 1989. p. 2439-60.	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.4.19	—	Amyloidosis.	Benson MD.	—	—	外国	The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 5345-78.	—
5.4.20	—	Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy.	Suhr O, Danielsson A, Holmgren G, et al.	—	—	外国	J Intern Med. 1994; 235: 479-85.	—
5.4.21	—	Phenotypic and genotypic heterogeneity in transthyretin-related cardiac amyloidosis: towards tailoring of therapeutic strategies?	Rapezzi C, Perugini, E, Salvi F, et al.	—	—	外国	Amyloid. 2006;13: 143-53.	—
5.4.22	—	Familial amyloidotic polyneuropathy in Sweden: geographical distribution, age of onset, and prevalence.	Sousa A, Andersson R, Drugge U, et al.	—	—	外国	Hum Hered. 1993; 43: 288-94.	—
5.4.23	—	Clinical picture and outcome of transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy (FAP) in Japanese patients.	Ikeda S.	—	—	国内	Clin Chem Lab Med. 2002; 40: 1257-61.	—
5.4.24	—	Genotypic-phenotypic variations in a series of 65 patients with familial amyloid polyneuropathy.	Planté-Bordeneuve V, Lalu T, Misrahi M, et al.	—	—	外国	Neurology. 1998; 51: 708-14.	—
5.4.25	—	Diagnostic pitfalls in sporadic transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP).	Planté-Bordeneuve V, Ferreira A, Lalu T, et al.	—	—	外国	Neurology. 2007; 69: 693-8.	—
5.4.26	—	Familial amyloidotic polyneuropathy: description of an Italian kindred.	Di Iorio G, Sanges G, Cerracchio A, et al.	—	—	外国	Ital J Neurol Sci. 1993;14: 303-9.	—
5.4.27	—	Familial Amyloidosis: A Study of 52 North American-Born Patients Examined During a 30-Year Period.	Gertz MA, Kyle RA, Thibodeau SN.	—	—	外国	Mayo Clin Proc. 1992; 67: 428-40.	—
5.4.28	—	Quantitative sensation and autonomic test abnormalities in transthyretin amyloidosis polyneuropathy.	Kim DH, Zeldenrust SR, Low PA, et al.	—	—	外国	Muscle Nerve. 2009; 40: 363-70.	—
5.4.29	—	Familial amyloidosis with polyneuropathy. A clinical study based on patients living in northern Sweden.	Andersson R.	—	—	外国	Acta Med Scand Suppl. 1976;590:1-64.	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.4.30	—	Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy.	Costa PP, Figueira AS, Bravo FR.	—	—	外国	Proc Natl Acad Sci U S A. 1978; 75: 4499-503.	—
5.4.31	—	Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry.	Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, et al.	—	—	外国	Transplantation. 2004; 77: 64-71	—
5.4.32	—	Studies on plasma transthyretin (prealbumin) in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type.	Saraiva MJ, Costa PP, Goodman DS.	—	—	外国	J Lab Clin Med. 1983; 102: 590-603.	—
5.4.33	—	Transthyretin (prealbumin) in familial amyloidotic polyneuropathy: genetic and functional aspects.	Saraiva MJ, Costa PP, Goodman DS.	—	—	外国	Adv Neurol. 1988; 48: 189-200.	—
5.4.34	—	Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview.	Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, et al.	—	—	外国	Nat Rev Cardiol. 2010; 7: 398-408.	—
5.4.35	—	A physician's guide to transthyretin amyloidosis.	Coelho T, Ericzon BG, Falk R, et al.	—	—	外国	http://www.amyloidosis.org/pdf/TTR%2008.pdf	—
5.4.36	—	家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) の肝移植とその他の治療.	安東由喜雄.	—	—	国内	医学のあゆみ. 2009; 229: 363-8.	—
5.4.37	—	Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30).	Holmgren G, Steen L, Ekstedt J, et al.	—	—	外国	Clin Genet. 1991; 40: 242-6.	—
5.4.38	—	Orthotopic liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy.	Lewis WD, Skinner M, Simms RW, et al.	—	—	外国	Clin Transplant. 1994; 8: 107-10.	—
5.4.39	—	Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis.	Holmgren G, Ericzon BG, Groth CG, et al.	—	—	外国	Lancet. 1993; 341: 1113-6.	—
5.4.40	—	Outcome of liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy.	Sharma P, Perri RE, Sirven JE, et al.	—	—	外国	Liver Transpl. 2003; 9: 1273-80.	—
5.4.41	—	Improvement in the polyneuropathy associated with familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation.	Bergethon PR, Sabin TD, Lewis D, et al.	—	—	外国	Neurology. 1996; 47: 944-51.	—
5.4.42	—	The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation.	Adams D, Samuel D, Goulon-Goeau C, et al.	—	—	外国	Brain. 2000; 123: 1495-504.	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.4.43	—	Outcome of liver transplantation for transthyretin amyloidosis: follow-up of Japanese familial amyloidotic polyneuropathy patients.	Tashima K, Ando Y, Terazaki H, et al.	—	—	国内	J Neurol Sci. 1999; 171: 19-23.	—
5.4.44	—	日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告.	—	—	—	国内	移植. 2012;46:524-36.	—
5.4.45	—	日本移植学会. 臓器移植ファクトブック2007 肝臓.	—	—	—	国内	http://www.asas.or.jp/jst/factbook/2007/fact06_02.html	—
5.4.46	—	(社) 日本臓器移植ネットワーク. 肝臓移植希望者 (レシピエント) 選択基準.	—	—	—	国内	http://www.jotnw.or.jp/jotnw/law_manual/pdf/rec-liver.pdf	—
5.4.47	—	Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: impact on Swedish patients' survival.	Okamoto S, Wixner J, Obayashi K, et al.	—	—	外国	Liver Transpl. 2009; 15: 1229-35.	—
5.4.48	—	Meaningful degrees of prevention or improvement of nerve condition in controlled clinical trials of diabetic neuropathy.	Dyck PJ, O'Brien PC.	—	—	外国	Diabetes Care. 1989;12:649-52.	—
5.4.49	—	Diabetic polyneuropathy in controlled clinical trials: Consensus Report of the Peripheral Nerve Society.	—	—	—	外国	Ann Neurol. 1995;38:478-82.	—