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
1. 起原又は発見の経緯 2
2. 製品開発の根拠 2
3. 本邦における開発計画 3
4. まとめ 4
5. 開発の経緯図 5
6. 引用文献 6

LIST OF TABLES

Table 1. 承認申請時の臨床データパッケージに含まれる臨床試験一覧 4
Table 2. 開発の経緯図 5

1. 起原又は発見の経緯

タファミジスメグルミン（以下，本剤）は，米国 FoldRx 社（現 Pfizer 社）により開発されたベンゾオキサゾール誘導体であり，血漿中に 4 量体として存在するトランスサイレチン（TTR）に結合して単量体への解離を抑制することで，TTR の変性・凝集・組織沈着を抑制する薬剤である。本剤は，欧州において 2011 年 11 月に「Stage 1 の症候性ポリニューロパチーを有するトランスサイレチンアミロイドーシス成人患者における末梢神経障害の進行抑制」の適応で承認され，日本において，ビンダケルカプセル 20mg として，2013 年 9 月に「トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢神経障害の進行抑制」の効能・効果で医薬品製造販売承認を取得している。一方，トランスサイレチン型アミロイド―シス（ATTR）に分類される疾患として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他に，主に心筋が障害されるトランスサイレチン型心アミロイドーシス（transthyretin amyloid cardiomyopathy: ATTR-CM）があり，本剤の ATTR-CM に対する開発は [redacted] 年より開始した。

2. 製品開発の根拠

アミロイドーシスとは，線維構造を持つ不溶性のタンパク質であるアミロイドが組織に沈着し，その正常な機能を障害することによって生じる重篤で予後不良な疾患である。アミロイドーシスは種々の前駆タンパクによって引き起こされることが知られており，アミロイド前駆タンパクには，免疫グロブリン軽鎖，血清アミロイド A，そして遺伝性アミロイドーシスとの関連が最もよく知られている TTR 等が含まれる。

TTR は主に肝臓で合成され，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 のタンパク質であり，サイロキシンおよびレチノール結合タンパクとレチノールの複合体を輸送する機能を有する[1,2]。TTR は遺伝子変異の有無によらずアミロイドーシスを引き起こすことが報告されているが，特に変異型 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，組織に沈着することが明らかになっている[3,4]。ATTR は，遺伝や加齢が関連する疾患であり，特に ATTR-CM は TTR の遺伝子変異の有無にかかわらず生じることが知られている。

ATTR-CM の疫学情報は非常に限られているが，予後不良な重篤な疾患である。かつてはより高齢で発症すると考えられていたが，疾患の認知や診断の向上により，近年では若年の患者も報告されている。今後，より若年での診断が可能となり，生命予後延長の重要性もますます高まると考えられる。さらに，本邦においては 2030 年に心不全患者は 130 万人に達するとも推計され[5]，心不全患者の増加は，臨床上の問題に加え，社会における医療負担や医療経済も考慮した社会的な課題として捉える必要があり，効果的かつ効率的な治療法の確立は急務の課題である。

現在行われている ATTR-CM に対する治療法は，心不全に対する利尿薬の投与や不整脈に対するペースメーカー留置などの対症療法を除くと，海外では心臓移植のみであり，これまでに本疾患に対し有効性が確認されている治療薬はない。変異型 ATTR-CM 患者では肝臓移植および／または心臓移植を実施することもある。肝臓移植および心臓移植は根本的な治療であるが，ドナーが十分でないこと，侵襲的な治療であること，ATTR-CM の患者の多くが併存疾患を有している・診断時点ですでに疾患が進行している・高齢である等の理由で移植の適応とならない可能性があ

る。また，本邦では，アミロイドーシス診療ガイドライン等において，ATTR-CM は肝臓移植および心臓移植の対象とならないとされている。したがって，非侵襲的な治療法の開発の必要性は極めて高い。

本剤は，TTR のサイロキシン結合部位に結合することで，血漿中に存在する TTR4 量体を遺伝子変異型および野生型のいずれについても特異的に安定化させる経口投与の低分子化合物である。この作用機序により，アミロイド形成の律速段階である 4 量体から単量体への解離を阻害し，心筋や末梢神経，その他の組織へのアミロイド沈着を抑制し，疾患の進行を遅延させる，または抑止すると考えられる。

以上より，本剤の ATTR-CM に対する開発に着手した。

3. 本邦における開発計画

ATTR-CM に対する効能・効果および用法・用量を追加するための本剤の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（以下，一変申請）にあたり，[redacted]年[redacted]月に医薬品医療機器総合機構（PMDA）と[redacted]相談（受付番号：#[redacted]）を実施した。[redacted]について相談を行い，合意が得られた。その臨床試験結果から ATTR-CM 患者における有効性および安全性が示されたことから，以下に示す臨床データパッケージ（Table 1）を構築し，一変申請を行うこととした。

臨床データパッケージには，外国人健康被験者を対象とした第 1 相試験として，QTc 間隔に及ぼすタファミジスの影響を検討した B3461031 試験，高用量漸増投与時の安全性および忍容性を検討した B3461040 試験，ならびにタファミジス 80 mg 投与時の薬物動態および安全性を検討した B3461056 試験を評価資料として含めた。ATTR-CM 患者を対象とした臨床試験として，外国で実施した第 2 相試験（Fx1B-201/B3461025 試験）および第 3 相試験（Fx1B-303/B3461026 試験），日本人 ATTR-CM 患者も含む国際共同第 3 相試験（B3461028 試験）およびその長期延長試験（B3461045 試験）を評価資料とした。また，参考資料として，外国人 ATTR-CM 患者を対象に非介入研究として実施した Fx-001/TRACS 試験（B3461024 試験）の結果を臨床データパッケージに含めた。

また，本剤は予定される効能・効果である「トランスサイレチン型心アミロイドーシス」に対して，2018 年 3 月 27 日に先駆け審査指定制度対象品目に指定され，2018 年 5 月 24 日に希少疾病医薬品に指定された。

Table 1.　承認申請時の臨床データパッケージに含まれる臨床試験一覧

試験名／試験番号	試験の目的	試験デザイン／対象集団（例数）	用法・用量	評価／参考
B3461031	QTc 間隔に及ぼすタファミジスの影響	無作為化，盲検，プラセボおよび陽性対照クロスオーバー試験 健康成人（42 例）	プラセボ， タファミジス：400 mg モキシフロキサシン：400 mg	評価
B3461040	高用量漸増投与時の安全性および忍容性	無作為化，二重盲検，プラセボ対照クロスオーバー試験 健康成人（9 例）	プラセボ， タファミジス：240 mg, 350 mg, 480 mg	評価
B3461056	遊離酸とメグルミン塩製剤の生物学的同等性試験	無作為化，非盲検，クロスオーバー試験 健康成人（15 例）	遊離酸 61 mgA 製剤， タファミジス 20 mg×4 カプセル	評価
Fx-001/ TRACS/ B3461024	ATTR-CM の疾患の特性および進行の探索的な検討	非介入研究 ATTR-CM 患者（登録：29 例）	治験薬投与せず	参考
Fx1B-201/ B3461025	ATTR-CM 患者における安全性，有効性および TTR 安定化率の検討	非盲検，単一群，第 2 相試験 ATTR-CM 患者（治験薬投与：35 例）	タファミジス：20 mg 1 日 1 回	評価
Fx1B-303 /B3461026	ATTR-CM 患者における長期投与時の安全性および有効性	Fx1B-201 試験の非盲検，単一群，長期延長試験 ATTR-CM 患者（登録：31 例）	タファミジス：20 mg 1 日 1 回	評価
B3461028	ATTR-CM 患者における有効性，安全性および忍容性	二重盲検，プラセボ対照，無作為化，第 3 相試験 ATTR-CM 患者（登録：441 例）	プラセボ， タファミジス：20 mg 1 日 1 回，80 mg 1 日 1 回	評価
B3461045	ATTR-CM 患者における安全性	B3461028 試験の無作為化，二重盲検，長期延長試験 ATTR-CM 患者（登録：252 例）	タファミジス：20 mg 1 日 1 回，40 mg 1 日 1 回*，80 mg 1 日 1 回	評価

ATTR-CM：トランスサイレチン型心アミロイド―シス
タファミジス：メグルミン塩製剤
* B3461028 試験の 80 mg 群で減量した場合のみ

4. まとめ

本臨床データパッケージにおける主要評価試験（B3461028 試験）から得られたタファミジス 20 mg および 80 mg の有効性および安全性の結果，さらに B3461045 試験における死因を問わない死亡のリスクがタファミジス 20 mg と比べて 80 mg で 10.2%低下したこと，ならびに B3461028 試験において心臓バイオマーカーがタファミジス 20 mg より 80 mg で優れた結果であったことから，ATTR-CM 患者に対する推奨用法・用量を 1 回 80 mg での 1 日 1 回投与とした。また， 80 mg で忍容性に問題があった場合にも，減量して投与を継続することが患者のベネフィットになり得ることから，減量できる選択肢を残すことが必要であると考えた。

以上より，下記内容において本剤の一変申請を行うこととした。

申　請　品　目　：ビンダケル® カプセル 20mg

効能・効果（案）：トランスサイレチン型心アミロイド―シス（野生型及び変異型）

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 80 mg を 1 日 1 回経口投与する。忍容性がない場合は減量できる。

5. 開発の経緯図

開発の経緯図を Table 2 に示す。

Table 2.　開発の経緯図

試験項目		試験内容	[redacted]
薬物動態試験	外国	分析法	
		薬物動態学的薬物相互作用（非臨床	
毒性試験	外国	長期がん原性試験	
		免疫毒性試験	
		不純物の毒性試験	

試験項目		試験内容		[redacted]
臨床試験	外国	第1相	B3461031	
			B3461040	
			B3461056	
		—	Fx-001/TRACS/ B3461024※	
		第2相	Fx1B-201/ B3461025	
		第3相	Fx1B-303/ B3461026	
	国内及び外国		B3461028	
			B3461045	

ー: 非介入研究，※：参考資料

6. 引用文献

[1] Blake CC, Geisow MJ, Oatley SJ, et al. Structure of prealbumin: secondary, tertiary, and quaternary interactions determined by Fourier refinement at 1.8 A. J Mol Biol 1978;121:339-56.

[2] Monaco HL, Rizzi M, Coda A. Structure of a complex of two plasma proteins: transthyretin and retinol-binding protein. Science 1995;268:1039-41.

[3] 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.

[4] 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.

[5] Okura Y, Ramadan MM, Ohno Y, et al. Impending epidemic: future projection of heart failure in Japan to the year 2055. Circ J 2008;72:489-91.

タファミジスメグルミン（以下，本剤）は 2011 年 11 月 16 日ステージ 1 症候性ポリニューロパチーを有する ATTR の成人患者の神経障害の進行を抑制する薬剤として EMA により最初に中央審査方式で承認されて以降，欧州経済領域（EEA）の加盟国すべてで承認されている。

2018 年 5 月 15 日現在，本剤はアルゼンチン，オーストリア，ベルギー，ブラジル，ブルガリア，チェコ共和国，デンマーク，フィンランド，フランス，ドイツ，ギリシャ，ハンガリー，イタリア，日本，韓国，リヒテンシュタイン，ルクセンブルグ，オランダ，ポーランド，ポルトガル，ルーマニア，スロベニア，スペイン，スウェーデンおよび英国の 25 ヵ国で販売されている。

現時点で欧州にて承認されている効能・効果，用法・用量は下記の通りである。

効能・効果

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における末梢神経障害の進行抑制の治療に適応される。

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。

推奨用量は 20 mg とし，1 日 1 回，経口投与とする。

現在，トランスサイレチン型心アミロイドーシスの効能・効果に対して承認されている国はない。

外国の添付文書として製品概要（英国）原文・和訳，ならびにコアデータシートを添付した。

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Health care professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vyndaqel 20 mg soft capsules

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each soft capsule contains 20 mg of micronized tafamidis meglumine equivalent to 12.2 mg tafamidis.

Excipients with known effect

Each soft capsule contains no more than 44 mg of sorbitol (E420).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3 PHARMACEUTICAL FORM

Soft capsule

Yellow, opaque, oblong (approximately 21 mm) capsule imprinted with “VYN 20” in red.

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 tafamidis meglumine is 20 mg orally once daily.

If vomiting occurs after dosing, and the intact 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 dosing the next day as usual.

Special populations

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

Paediatric population

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

Method of administration
Oral use.

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

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance 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 tafamidis meglumine and continue to use appropriate contraception for 1-month after stopping treatment with tafamidis meglumine (see section 4.6).

Tafamidis meglumine 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 tafamidis meglumine post-liver transplantation, tafamidis meglumine should be discontinued in patients who undergo liver transplantation.

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

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

In a clinical study in healthy volunteers, tafamidis meglumine did not induce or inhibit the cytochrome P450 enzyme CYP3A4.

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

In vitro studies with tafamidis meglumine suggest that it is unlikely tafamidis meglumine will cause drug interactions at clinically relevant concentrations with substrates of UDP glucuronosyltransferase (UGT), P-gp transporters, or organic anion-transporting polypeptide transporters (OATP1B1 and 1B3).

However, *in vitro* tafamidis meglumine inhibits the efflux transporter BCRP (breast cancer resistant protein) with IC50=1.16 μM and may cause drug-drug interactions at clinically relevant concentrations with substrates of this transporter (e.g. methotrexate, rosuvastatin, imatinib). Likewise, tafamidis meglumine inhibits the uptake transporters OAT1 and OAT3 (organic anion transporters) with IC50=2.9 μM and IC50=2.36 μM, respectively, and may cause drug-drug interactions at clinically relevant concentrations with substrates of these transporters (e.g. non-steroidal anti-inflammatory drugs, bumetanide, furosemide, lamivudine, methotrexate, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudine, zalcitabine).

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

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

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

Pregnancy
There are no data on the use of tafamidis meglumine in pregnant women. Studies in animals have shown developmental toxicity (see section 5.3). Tafamidis meglumine 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. Tafamidis meglumine should not be used during breast-feeding.

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

On the basis of the pharmacodynamic and pharmacokinetic profile, tafamidis meglumine is believed to have no or negligible influence on the ability to drive or use machines.

4.8 Undesirable effects

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

Tabulated list of adverse reactions
Adverse reactions are listed below by MedDRA System Organ Class (SOC) and frequency categories using the standard convention: Very common (≥1/10), Common (≥1/100 to <1/10), and Uncommon (≥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

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

United Kingdom
Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Yellow Card Scheme at:www.mhra.gov.uk/yellowcard or search for MHRA Yellow Card in the Google Play or Apple App Store.

Ireland

Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via:

HPRA Pharmacovigilance,
Earlsfort Terrace,
IRL - Dublin 2,
Tel: +353 1 6764971,

Fax: +353 1 6762517,
Website: www.hpra.ie
E-mail: medsafety@hpra.ie

4.9 Overdose

Symptoms

No cases of acute overdose have been reported. In clinical trials of healthy volunteers, the highest dose of tafamidis given was 480 mg in a single dose and 60 mg once daily for two weeks. The reported treatment-related adverse events were mild to moderate and included: headache, somnolence, myalgia, insomnia, hordeolum, photosensitivity reaction, and presyncope.

Management

In case of overdose, standard supportive measures should be instituted as required.

5 PHARMACOLOGIC PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other nervous system drugs, ATC code N07XX08

Mechanism of action
Tafamidis meglumine is a specific stabilizer of transthyretin.

Pharmacodynamic effects
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, profilaments, 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 tafamidis meglumine was an 18-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study that evaluated the safety and efficacy of once-daily 20 mg tafamidis meglumine 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 meglumine for an additional 12 months.

Following 18 months of treatment, more tafamidis meglumine-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 tafamidis meglumine 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 Error) (Intent-to-Treat Population) (Study Fx-005)				
	Placebo N=61	Vyndaqel N=64	P-value	Vyndaqel % change relative to Placebo
NIS-LL change from BL *LSMean (SE)*	5.8 (0.96)	2.8 (0.95)	0.027	-52%
Large Fiber change from BL *LSMean (SE)*	3.2 (0.63)	1.5 (0.62)	0.066	-53%
Small Fiber change from BL *LSMean (SE)*	1.6 (0.32)	0.3 (0.31)	0.005	-81%
mBMI change from BL *LSMean (SE)*	-33.8 (11.8)	39.3 (11.5)	<0.0001	NA
mBMI was derived as the product of serum albumin and Body Mass Index. NA=Not applicable Based on repeated measures analysis of variance with change from baseline as the dependent variable, an unstructured covariance matrix, treatment, month and treatment-by-month as fixed effects, and subject as a random effect in the model.				

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, tafamidis meglumine 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.

A supra-therapeutic, single, 400 mg oral dose of tafamidis solution in healthy volunteers demonstrated no prolongation of the QTc interval.

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with tafamidis meglumine in all subsets of paediatric population in familial 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 2 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 and elimination
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 meglumine 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 meglumine 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 meglumine 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 µg/ml, respectively.

Special populations

Hepatic impairment

Pharmacokinetic data indicated decreased systemic exposure (approximately 40%) and increased total clearance (0.52 l/h vs. 0.31l/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. The exposure to tafamidis in patients with severe hepatic impairment is unknown.

Renal impairment

Tafamidis has not specifically been evaluated in patients with renal impairment, but a dosage adjustment in patients with renal impairment is considered not necessary.

Elderly

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, fertility and early embryonic development, genotoxicity and carcinogenic potential.

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.

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 AUC_{0-24} 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 recommended dose.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule shell
Gelatin (E441) Glycerin (E422)
Yellow iron oxide (E172)
Sorbitan
Sorbitol (E420)
Mannitol (E421)
Titanium dioxide (E171)
Purified water

Capsule contents
Macrogol 400 (E1521)
Sorbitan monooleate (E494)
Polysorbate 80 (E433)

Printing ink (Opacode purple)
Ethyl alcohol Isopropyl alcohol
Purified water
Macrogol 400 (E1521)
Polyvinyl acetate phthalate
Propylene glycol (E1520)
Carmine (E120)

Brilliant Blue FCF (E133)
Ammonium hydroxide (E527) 28%

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

18 months

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C.

6.5 Nature and contents of container

Two polyvinyl chloride/aluminum blisters each containing 15 soft capsules are contained in a wallet.

Pack sizes: 30 or 90 soft capsules

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

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

7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

8 MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/11/717/001
EU/1/11/717/002

9 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 16 November 2011

Date of latest renewal: 22 July 2016

10 DATE OF REVISION OF THE TEXT

08/2018

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency: http://www.ema.europa.eu.

Ref: VY 14_0

本製剤は追加のモニタリング対象となる。これにより，新規の安全性情報が迅速に特定される。医療従事者は副作用が疑われる場合すべて報告すること。副作用の報告方法については4.8項を参照のこと。

1. 販売名

Vyndaqel 20 mg ソフトカプセル

2. 成分・含量

本製剤は微粉化した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）を含む。

作用が既知の添加物
1 カプセル中に含まれるソルビトール（E420）は 44 mg 以下である。

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

黄色の不透明な楕円形（約 21 mm）のカプセルで，赤色で「VYN 20」と印字されている。

4. 臨床的特性

4.1. 効能・効果

Vyndaqel は，Stage I 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成人患者における末梢神経障害の進行抑制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
タファミジスメグルミンの推奨用量は 20 mg とし，1 日 1 回，経口投与とする。

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

特殊集団

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

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。

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。

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

妊娠可能な女性がタファミジスメグルミンを服薬する場合，適切な避妊法を使用し，投与終了後 1 ヵ月間は適切な避妊法を継続すること（4.6 項を参照）。

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）患者の標準治療にタファミジスメグルミンを加えること。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。肝移植後のタファミジスメグルミンの投与に関するデータは得られていないため，肝移植を受ける患者においてはタファミジスメグルミンの投与は中止すること。

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，タファミジスメグルミンはチトクローム P450 酵素の CYP3A4 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，タファミジスメグルミンはチトクローム P450 酵素の CYP1A2，CYP3A4，CYP3A5，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 および CYP2D6 を有意には阻害しなかった。

In vitro 試験において，タファミジスメグルミンが臨床的に意義のある濃度で UDP グルクロン酸転移酵素（UGT），P-糖蛋白質（P-gp）トランスポーターまたは有機アニオン輸送ポリペプチドトランスポーター（OATP1B1 および 1B3）の基質との薬物相互作用を引き起こす可能性は低いことが示唆されている。

しかし，in vitro でタファミジスメグルミンは排出トランスポーターである BCRP（乳癌耐性蛋白質）を阻害し（IC50 は 1.16 μM），臨床的に意義のある濃度で BCRP の基質（例：メトトレキサート，ロスバスタチン，イマチニブ）との薬物相互作用を引き起こす可能性がある。同様に，タファミジスメグルミンは取り込みトランスポーターである OAT1 および OAT3（有機アニオントランスポーター）を阻害し（IC50 はそれぞれ 2.9 μM および 2.36 μM），臨床的に意義のある濃度でこれらのトランスポーターの基質（例：非ステロイド系抗炎症薬，ブメタニド，フロセミド，ラミブジン, メトトレキサート, オセルタミビル, テノホビル, ガンシクロビル, アデホビル, cidofovir, ジドブジン，ザルシタビン）との薬物相互作用を引き起こす可能性がある。

タファミジスメグルミン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
妊娠可能な女性はタファミジスメグルミンを投与中，および半減期が長いため投与終了後 1 ヵ月間は避妊すること。

妊婦
妊婦を対象としたタファミジスメグルミンの投与に関するデータは得られていない。動物実験で発生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，タファミジスメグルミン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。授乳中はタファミジスメグルミンを投与しないこと。

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

薬力学および薬物動態プロファイルに基づき，タファミジスメグルミンは自動車の運転および機械操作に全く影響を及ぼさないまたは影響はごくわずかであると考えられる。

4.8. 副作用

安全性プロファイルの要約
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，タファミジスメグルミン 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。

副作用の一覧表
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：≥ 1/10，高頻度：≥ 1/100 から< 1/10，低頻度：≥ 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

副作用の疑いの報告
本剤承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。これにより，本剤のベネフィット／リスクバランスを継続的にモニタリングすることができる。

英国

医療従事者は，副作用が疑われる場合 Yellow Card Scheme（www.mhra.gov.uk/yellowcard あるいは Google Play または Apple App Store で MHRA Yellow Card を検索）によって報告すること。

アイルランド

医療従事者は，副作用が疑われる場合以下の連絡先まで報告すること。

HPRA Pharmacovigilance,
Earlsfort Terrace,
IRL - Dublin 2,
Tel: +353 1 6764971,
Fax: +353 1 6762517,
Website: www.hpra.ie
E-mail: medsafety@hpra.ie

4.9. 過量投与

症状
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，単回投与では 480 mg，1 日 1 回，2 週間投与では 60 mg であった。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，傾眠，筋肉痛，不眠症，麦粒腫，光線過敏性反応および失神寸前の状態が報告され，いずれも軽度または中等度であった。

管理
過量投与が認められる場合，必要に応じて標準的な支持療法を実施すること。

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
タファミジスメグルミンは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，トランスサイレチン型アミロイドポリニューロパチー（TTR-FAP）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 つのサイ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
タファミジスメグルミンの主要試験は，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メグルミン 20 mg の 1 日 1 回投与の安全性と有効性を評価する 18 ヵ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 ヵ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 ヵ月間にわたり 20 mg のタファミジスメグルミンを 1 日 1 回投与された。

18 ヵ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，タファミジスメグルミン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 ヵ月目の 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） 差の 95%CI（p 値）	15.8% -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） 差の 95%CI（p 値）	-5.2 (3.31) -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） 差の 95%CI（p 値）	21.9% 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） 差の 95%CI（p 値）	-8.8 (4.32) -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 ヵ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 ヵ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タファミジスメグルミン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 ヵ月目までの変化　最小二乗平均（標準誤差）（Intent-to-Treat 集団）（Fx-005 試験）

	プラセボ N=61	Vyndaqel N=64	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	-52%
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)	< 0.0001	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
ベースラインからの変化を従属変数，非構造化共分散行列，投与群，投与期間（月）および投与群と投与期間（月）の交互作用を固定効果，被験者を変量効果とした反復測定分散分析モデルに基づく。

非盲検延長試験における 12 ヵ月間投与中の NIS-LL の変化率は，その前の 18 ヵ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 患者においてもタファミジスメグルミン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。

健康被験者に臨床用量を上回る用量である 400 mg のタファミジス溶液を単回経口投与したところ，QTc 間隔の延長は認められなかった。

欧州医薬品庁（EMA）は，-FAP におけるすべての小児部分集団でタファミジスメグルミン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，2 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 のタファミジスメグルミンを 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 のタファミジスメグルミンを 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。

タファミジスメグルミン 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。

タファミジスメグルミン 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 µg/mL であった。

特殊集団

肝機能障害を有する患者
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機能障害を有する患者（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。中等度の肝機能障害を有する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。重度の肝機能障害を有する患者におけるタファミジスの曝露については明らかにされていない。

腎機能障害を有する患者
腎機能障害を有する患者でタファミジスの評価は特に実施していないが，腎機能障害を有する患者における用量調節が必要であるとは考えられない。

高齢者
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，受胎能，初期胚発生，遺伝毒性およびがん原性に関する標準的な非臨床試験に基づくと，これらの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，また概ね回復性であることが認められた。

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，推奨用量の約 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（E441）
グリセリン（E422）
黄色三二酸化鉄（E172）
ソルビタン
ソルビトール（E420）
マンニトール（E421）
酸化チタン（E171）
精製水

カプセル内容物
マクロゴール 400（E1521）
モノオレイン酸ソルビタン（E494）
ポリソルベート 80（E433）

印字インク（Opacode パープル）
エタノール
イソプロピルアルコール
精製水
マクロゴール 400（E1521）
ポリビニルアセテートフタレート
プロピレングリコール（E1520）
カルミン（E120）
ブリリアントブルーFCF（E133）
アンモニア水（E527）28%

6.2. 配合禁忌

該当なし

6.3. 有効期間

18 ヵ月

6.4. 保存上の特別な注意

25°C よりも高い温度下で保存しないこと。

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 個を袋に入れる。

包装単位：ソフトカプセル 30 個または 90 個

包装単位の全種類が販売されるとは限らない。

6.6. 廃棄に関する注意事項

未使用の医薬品あるいは廃棄物は地域の規制に従って処分すること。

7. 製造・販売業者

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

8. 製造承認番号

EU/1/11/717/001

EU/1/11/717/002

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

製造承認更新日：2016 年 7 月 22 日

10. 本文の改訂日

2018 年 8 月

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 14_0

PREPARED BY PFIZER INC

CDS EFFECTIVE DATE: [redacted]

Date of Superseded CDS: [redacted]

TAFAMIDIS MEGLUMINE

CORE DATA SHEET

VERSION [redacted]

[redacted]

[redacted]

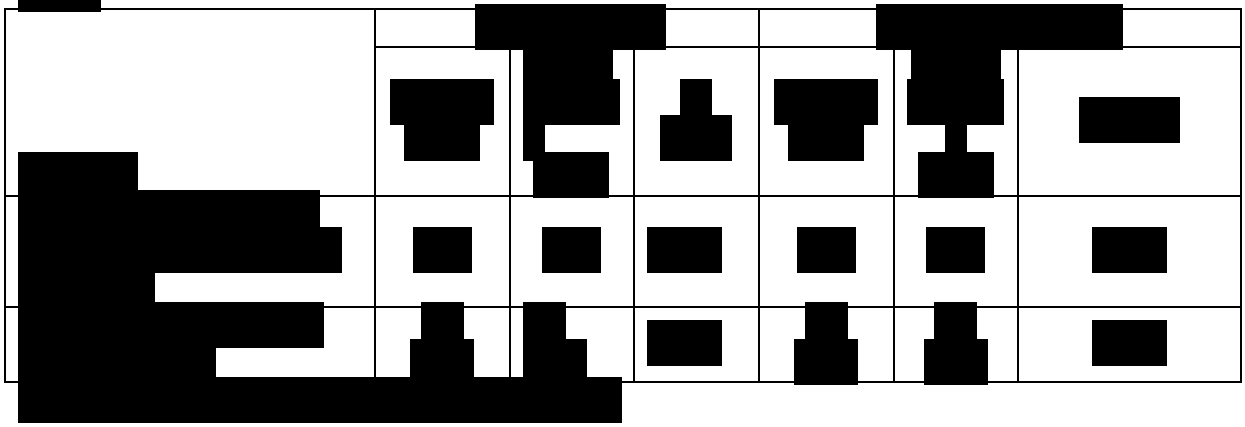
[redacted]

[redacted]

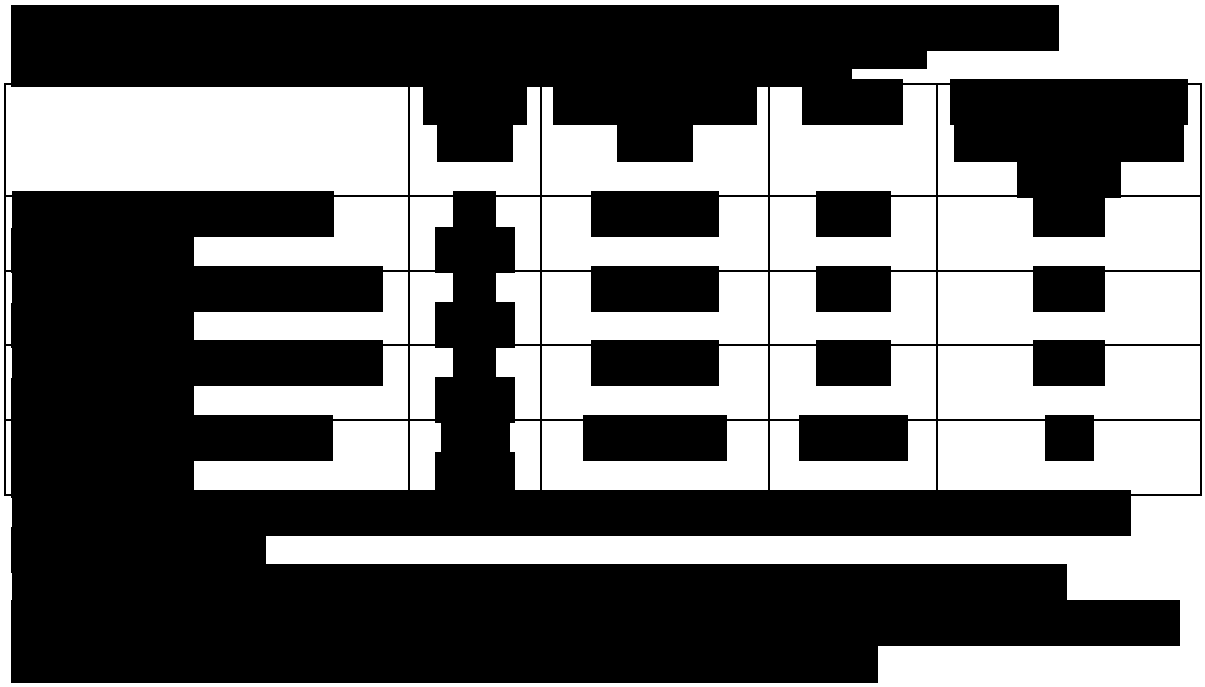
[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]			
[redacted]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

1. 同種同効品一覧表

該当なし