

ビンダケル ATTR-CM

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

* 添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

2019 年●月作成(第●版)

日本標準商品分類番号

87129、87219

TTR型アミロイドーシス治療薬

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

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

貯 法：室温

使用期限：最終年月を外箱等に記載
（取扱い上の注意参照）

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22500AMX01810
薬価収載	2013年11月
販売開始	2013年11月
効能追加	2019年●月
国際誕生	2011年11月

【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 20mg
成分	
有効成分	タファミジスメグルミン 20.0mg (タファミジスとして 12.2mg)
添加物	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、黄色三二酸化鉄、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 21mm 短径：約 8mm	VYN 20	カプセル：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

トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 本剤の適用にあたっては、最新のガイドラインを参照し、トランスサイレチンアミロイドーシスの診断が確定していることを確認すること。
- 肝移植後の患者における有効性及び安全性は確立していない。〔臨床試験での使用経験がない〕

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー

- 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〕

トランスサイレチン型心アミロイドーシス

- 本剤は、トランスサイレチン型心アミロイドーシスによる心不全を有する患者に使用すること。また、「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験の選択基準等を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- NYHA 心機能分類Ⅲ度の患者では、NYHA 心機能分類Ⅰ・Ⅱ度の患者より相対的に本剤の有効性が低い可能性があるため、本剤の作用機序、及び臨床試験で示唆された NYHA 心機能分類と有効性の関係を十分に理解し、患者の状態を考慮した上で、本剤投与の要否を判断すること。〔「臨床成績」の項参照〕
- NYHA 心機能分類Ⅳ度の患者における有効性及び安全性は確立していない。〔臨床試験での使用経験がない〕

【用法・用量】

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー

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

トランスサイレチン型心アミロイドーシス

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

【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）〕

2. 副作用

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー

国内臨床試験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）

トランスサイレチン型心アミロイドーシス

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

その他の副作用

	3%以上	1～3%未満	1%未満
感覚器		回転性めまい	眼痛、高眼圧症、上顎膜炎、聴力低下、網脈絡膜症、眼乾燥
肝臓		<u>γ-GTP 増加、肝機能検査値上昇</u>	肝酵素上昇、肝腫大、 <u>血中ビリルビン増加、肝臓うっ血</u>
筋・骨格系		<u>背部痛、四肢痛</u>	筋攣縮、筋痙攣、頸部痛、腱痛、 <u>関節炎、関節痛、筋肉痛、筋肉疲労、筋力低下、骨折</u>
血液		貧血	赤血球増加症、 <u>国際標準比（INR）増加、血小板減少症</u>
呼吸器		<u>上咽頭炎、咳嗽</u>	しゃっくり、咽頭炎、気管支炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎、 <u>口腔咽頭痛、睡眠時無呼吸症候群、呼吸困難</u>
循環器		起立性低血圧、低血圧、房室ブロック	高血圧、上室性期外収縮、心室性頻脈、心電図異常、頻脈、不整脈、 <u>左胸ブロック、心不全、僧帽弁閉鎖不全症</u>
消化器	下痢、悪心	消化不良、上腹部痛、腹痛、便秘、 <u>嘔吐、鼓腸、食欲減退、腹部膨満、腹部不快感</u>	胃炎、胃食道逆流性疾患、胃腸炎、歯感染、歯肉腫脹、消化管運動障害、食道炎、 <u>肛門出血、早期満腹、口内乾燥、排便回数増加、痔核</u>
精神・神経系	頭痛	失神、 <u>不眠症、浮動性めまい</u> 、神経痛	異常感覚、一過性脳虚血発作、下肢静止不能症候群、感覚消失、気分変化、傾眠、平衡障害、 <u>味覚消失、うつ病、感覚鈍麻、緊張性頭痛、錯感覚、味覚異常、記憶障害</u>
泌尿器・生殖器	尿路感染	<u>血尿</u> 、勃起不全	外陰部腔カンジダ症、尿閉、 <u>膀胱炎</u>
皮膚		発疹（ <u>湿疹、皮疹、斑状丘疹状皮疹</u> ）、	感染性皮膚潰瘍、四肢膿瘍、色素沈着障害、 <u>蕁麻疹、脱</u>

	3%以上	1～3%未満	1%未満
		そう痒症	毛症、皮膚病変、多汗症
腎臓			血中クレアチニン増加、 <u>血中尿素増加</u>
その他		<u>末梢性浮腫、甲状腺機能低下症</u>	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、 <u>インフルエンザ、発熱、無力症、疲労、体液貯留、基底細胞癌、血中尿酸増加、女性化乳房、蜂巣炎</u>

3. 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。

〔妊娠ウサギを用いた実験において、最大臨床曝露量の 0.9 倍の曝露により胎児の骨格奇形及び変異の発生頻度の軽度増加が認められ、胎児の生存率及び体重の減少も報告されている。また、妊娠及び授乳期ラットに最大臨床投与量の 3 倍以上に相当する用量の投与により、出生児の生存率及び体重の減少、性成熟の遅延、学習・記憶障害が認められた。〕

(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。〕

4. 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〕

5. 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：

本剤は噛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 40mg^(注) を空腹時に単回投与した後の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（ $AUC_{0-\infty}$ ）の平均値は 40mg までの投与量でほぼ用量に比例して増加した。

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

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} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
日本人 (n=6)				
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）

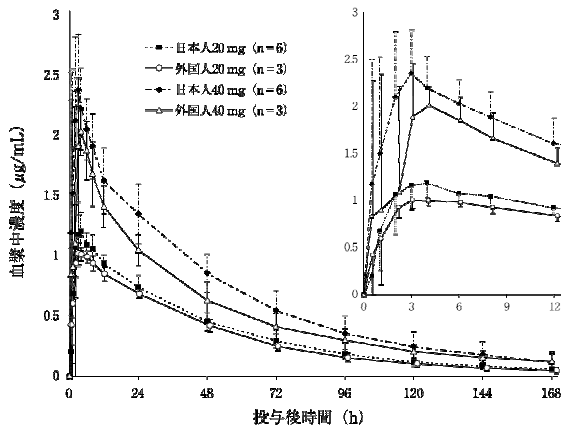


図 1. タファミジスメグルミンを単回投与後の血漿中濃度推移
(平均値±標準偏差、右図は投与後 12 時間までの拡大図)

(2)反復投与^{5~7)}

日本人トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの患者に、タファミジスメグルミン 20mg を 1 日 1 回 52 週間反復経口投与すると、2 週目までに定常状態に達した。主に日本人被験者で実施した母集団薬物動態解析の結果から、定常状態時の C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均値は、それぞれ $2.61\mu\text{g/mL}$ 及び $53.3\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。また、外国健康成人に、タファミジスメグルミン 80mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与後の C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均値はそれぞれ $9.09\mu\text{g/mL}$ 及び $166\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

2. 食事の影響（外国人データ）⁹⁾

健康成人にタファミジスメグルミン 20mg を空腹時又は食後に単回投与したところ、食事により C_{max} は約 23%低下したが、 AUC_{0-last} には影響を及ぼさなかった。

3. 分布⁹⁾

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^{10~12)}

(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 及び CYP2B6 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と CYP3A4 の基質薬(ミダゾラム)を併用投与したとき、CYP3A4 の誘導作用は認められなかった。[「相互作用」の項参照] また、臨床用量で想定される血漿中濃度に基づくと、CYP2B6 についても *in vivo* での誘導の可能性は低いと考えられた。

(2)外国人健康成人に ^{14}C -タファミジスメグルミン 20mg 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。 ^{14}C -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

(1)ミダゾラム（外国人データ）¹³⁾

健康成人にタファミジスメグルミン 20mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与時の前日及び最終日にミダゾラム 7.5mg を投与し、ミダゾラムとその活性代謝物の濃度を測定したとき、タファミジスメグルミンの併用により、ミダゾラムの C_{max} は約 11%減少したが、 $AUC_{0-\infty}$ 及びクリアランスは変化しなかった。

(2)*In vitro* 試験¹⁴⁾

タファミジスは乳癌耐性タンパク（BCRP）に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は $1.16\mu\text{mol/L}$ であった。

6. 特殊集団における薬物動態

(1)高齢者（外国人データ）¹⁵⁾

母集団薬物動態解析の結果によると、65 歳未満の被験者と比較して、65 歳以上の被験者のクリアランスは 14.5%低かった。

(2)肝機能障害患者（外国人データ）¹⁶⁾

健康被験者又は軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者にタファミジスメグルミン 20mg を単回投与した後の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} 及び $AUC_{0-\infty}$ は健康被験者に比べてそれぞれ 6%及び 17%低値を示した。

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

表 2. 健康被験者又は軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者にタファミジスメグルミンを単回投与後の薬物動態パラメータ

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

平均値（標準偏差）、 $t_{\max}$ は中央値（範囲）、a：健康被験者には、中等度で実施した健康被験者の 2 例の結果を含む

【臨床成績】

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー

1. 国内臨床試験（中間報告）¹⁷⁾

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 20mg 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（%）^{注 1)} は、10 例全例で 32%以上^{注 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 TTR4 量体濃度／尿素添加前の TTR4 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^{18～20)}

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^{注 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 20mg 又はプラセボを 1 日 1 回 18 ヶ月間経口投与したとき、NIS-LL 反応率^{注 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、統計的に有意な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、統計的に有意な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）。

表 3. 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 20mg 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 TTR4 量体濃度／尿素添加前の TTR4 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

トランスサイレチン型心アミロイドーシス

国際共同試験²¹⁾

野生型又は変異型のトランスサイレチン型心アミロイドーシス患者^{注 1)}〔全集団 441 例、うち日本人患者 17 例（すべて野生型）を含む〕を対象とした、30 ヶ月間の二重盲検プラセボ対照試験（本剤 80、20mg 及びプラセボを 1 日 1 回投与）を実施した。本剤併合群（本剤 80 及び 20mg 群）は 264 例（本剤 80mg 群は 176 例、20mg 群は 88 例）、プラセボ群は 177 例であった。日本人症例は、本剤

併合群は 12 例（80mg 群は 10 例、20mg 群は 2 例）、プラセボ群は 5 例であった。主要評価項目である死因を問わない死亡及び心血管事象に関連する入院頻度を組み合わせた評価項目において、本剤併合群でプラセボ群と比べて統計的に有意な差が認められた（ $p=0.0006$ 、Finkelstein-Schoenfeld 法）。

表 4. トランスサイレチン型心アミロイドーシスにおけるタファミジスメグルミンの有効性（30 ヶ月時）

	タファミジス 併合群 (n=264)	プラセボ群 (n=177)
30 ヶ月時点の生存症例数（%） ^{a, b}	186 (70.5%)	101 (57.1%)
1 年あたりの心血管事象に関連して 入院した回数（平均値） ^{a, b, c}	0.297	0.455
p 値 ^d	0.0006	

a: 主要評価項目の構成要素の投与 30 ヶ月後の要約統計量

b: 心臓移植又は人工心臓の埋め込みは、死亡と扱った

c: 30 ヶ月時点の生存例における平均値

d: Finkelstein-Schoenfeld 法による p 値

注 1：主な選択基準は以下のとおりであった。

NYHA 心機能分類Ⅰ度～Ⅲ度で、少なくとも 1 回の心不全による入院歴がある患者又は入院歴がなくとも利尿薬による治療歴のある循環血流量増加若しくは心内圧亢進の所見を伴う心不全を有する患者

野生型：

- ・ TTR 遺伝子変異を有さない
- ・ 組織生検によるアミロイド沈着が認められる
- ・ 免疫組織染色、質量分析法等によりアミロイド前駆タンパク質が TTR であると同定される
- ・ 心エコーによる拡張末期の心室中隔厚が 12mm 超

変異型：

- ・ 心筋症症状及び心筋症と関連する TTR 遺伝子変異を有する
- ・ 組織生検によるアミロイド沈着が認められる
- ・ 心エコーによる拡張末期の心室中隔厚が 12mm 超

本剤の用量別の探索的解析では、30 ヶ月時点の生存割合は本剤 80mg 群 69.3%（122/176 例）、本剤 20mg 群 72.7%（64/88 例）、生存例における心血管事象に関連する平均入院頻度は、本剤 80mg 群で 0.339 回/年、本剤 20mg 群で 0.218 回/年であった。

ベースラインの NYHA 心機能分類別の探索的解析の結果、30 ヶ月時点の生存割合は NYHA 心機能分類Ⅰ・Ⅱ度の集団で本剤併合群 81.2%（151/186 例）、プラセボ群 67.5%（77/114 例）、NYHA 心機能分類Ⅲ度の集団で本剤併合群 44.9%（35/78 例）、プラセボ群 38.1%（24/63 例）、生存例における心血管事象に関連する平均入院頻度は、NYHA 心機能分類Ⅰ・Ⅱ度の集団で本剤併合群 0.246 回/年、プラセボ群 0.457 回/年、NYHA 心機能分類Ⅲ度の集団で本剤併合群 0.516 回/年、プラセボ群 0.447 回/年であった。

【薬効薬理】

作用機序²²⁾

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

(1) *In vitro* 試験において、TTR との結合に関する解離定数は $2 \sim 3 \text{ nmol/L}$ (K_{d1}) 及び $154 \sim 278 \text{ nmol/L}$ (K_{d2}) であった。

ビンダケル ATTR-CM

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

(2) *In vitro* 試験において、野生型、V30M 及び V122I 変異型 TTR (3.6 $\mu\text{mol/L}$) 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 EC_{50} 値は、2.7、3.2 及び 4.1 $\mu\text{mol/L}$ 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 $\mu\text{mol/L}$ 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 $\mu\text{mol/L}$ 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】

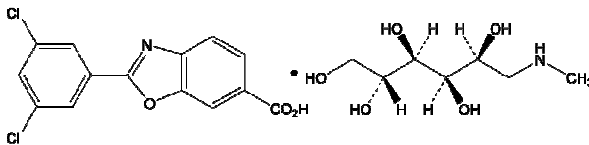
一般名：タファミジスメグルミン (Tafamidis Meglumine)

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

分子式： $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NO}_3 \cdot \text{C}_7\text{H}_{17}\text{NO}_5$

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。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー

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

トランスサイレチン型心アミロイドーシス

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

【包装】

ビンダケルカプセル 20mg：14、112 カプセル（PTP）

【主要文献】

- | | |
|-----------------------------------|----------------|
| 1) 社内資料：胚・胎児発生に関する試験 | [L20130719165] |
| 2) 社内資料：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 | [L20130719166] |
| 3) 社内資料：反復投与時の乳汁排泄試験 | [L20130719167] |
| 4) 社内資料：単回投与時の薬物動態 | [L20130719171] |

- 5) 社内資料：日本人患者における反復投与時の薬物動態

[L20130719172]

- 6) 社内資料：母集団 PK 解析（健康成人、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者）

[L20190111012]

- 7) 社内資料：20mg 4 カプセル反復投与時の薬物動態

[L20190111014]

- 8) 社内資料：食事の影響試験

[L20130719173]

- 9) 社内資料：ヒト血漿蛋白への結合試験

[L20130719175]

- 10) 社内資料：酵素阻害及び誘導

[L20130719182]

- 11) 社内資料：吸収、分布、代謝及び排泄を検討する試験

[L20130719187]

- 12) 社内資料：酵素誘導試験

[L20190221005]

- 13) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用試験

[L20130719185]

- 14) 社内資料：BCRP に対する *in vitro* 相互作用試験

[L20190215001]

- 15) 社内資料：母集団 PK 解析（健康成人、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者、トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者）

[L20190111008]

- 16) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態

[L20130719186]

- 17) 社内資料：国内第 3 相非盲検試験（中間報告）

[L20130719170]

- 18) Coelho, T., et al. : Neurology. 79 : 785, 2012

[L20121227201]

- 19) 社内資料：外国第 2/3 相二重盲検比較試験（V30M 変異を有する患者）

[L20130805008]

- 20) 社内資料：外国非盲検試験（V30M 以外の変異を有する患者）

[L20130719169]

- 21) 社内資料：トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者を対象とした国際共同試験

[L20190111010]

- 22) 社内資料：効力を裏付ける試験

[L20130805009]

【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

TABLE OF CONTENTS

1. 効能・効果（案）及びその設定根拠.....	2
1.1. 効能・効果（案）	2
1.2. 効能・効果（案）の設定根拠	2
2. 用法・用量（案）及びその設定根拠.....	2
2.1. 用法・用量（案）	2
2.2. 用法・用量（案）の設定根拠	2

1. 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.1. 効能・効果（案）

トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）

1.2. 効能・効果（案）の設定根拠

本薬の効能・効果（案）は，トランスサイレチン型心アミロイドーシス（以下，ATTR-CM）患者を対象とした第3相国際共同試験（B3461028 試験）の結果に基づき設定した。本試験は，TTR 遺伝子変異型または野生型を有する ATTR-CM 患者を対象に 30 ヶ月間の二重盲検投与を行い，タファミジスの有効性，安全性および忍容性を評価する，国際共同，多施設，3 群，並行群間比較，プラセボ対照，無作為化第3相試験であった。

B3461028 試験では，ATTR-CM 患者（TTR 遺伝子変異型または野生型）を対象にタファミジス（20 mg または 80 mg）を 30 ヶ月投与した被験者（以降，タファミジス併合群）で，死因を問わない死亡および心血管事象に関連する入院頻度においてプラセボを投与した被験者と比べて統計的に有意な低下が認められた（ $p=0.0006$ ）。また，タファミジス併合群では主解析に含まれる死亡と心血管事象に関連する入院頻度のそれぞれにおいても有意な低下が認められた。以上より，効能・効果（案）を「トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）」とした。

2. 用法・用量（案）及びその設定根拠

2.1. 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。

2.2. 用法・用量（案）の設定根拠

本薬の効能・効果（案）は，第3相国際共同試験（B3461028 試験）の結果に基づき設定した。検証試験である B3461028 試験で用いたタファミジス 80 mg は，併合した試験データにおける TTR 安定化率の実測値，特に B3461040 試験においてタファミジス 80 mg の TTR 安定化率が最大値に近づくことにより，20 mg より高い有効性が期待できると考えられたため設定した（Module 2.7.2）。

ATTR-CM 患者の推奨用法・用量は，B3461028 試験におけるタファミジス 20 mg および 80 mg の安全性および有効性の結果と，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に基づき設定した。これらの結果は，非線形混合効果モデルを用いた死亡と心血管事象に関連する入院頻度の母集団用量反応解析でも確認された。

以下に示すように，B3461028 試験において，タファミジス 20 mg および 80 mg の確固たる臨床効果が認められた。B3461028 試験のデザインにより，タファミジス 80 mg（176 例）の投与を受けた患者数はタファミジス 20 mg（88 例）の 2 倍であった。また，タファミジス 80 mg を推奨用量とする強い根拠は，タファミジス 20 mg と 80 mg の安全性プロファイルにおいて臨床的に意味

のある差は認められなかったこと，80 mg にのみに発現が予測されるあるいは認められた有害事象はなかったこと，ATTR-CM 患者集団において特定された副作用がなかったことである。試験中止に至った有害事象の発現割合はタファミジス 80 mg 群（22.7%）で 20 mg 群（18.2%）と比べてわずかに高かったが，いずれもプラセボ群（28.8%）と比べて低かった。試験中止に至った個々の有害事象（MedDRA 基本語別）で，各タファミジス群での発現割合の差は 2.5%以下であり，試験中止に至った有害事象に特定の傾向は認められなかった。また，タファミジス 80 mg 群で試験中止に至った主な有害事象の発現割合はプラセボ群と同様またはプラセボ群と比べて低かった。いずれの投与群においても試験中止に至った主な有害事象は，心不全，うっ血性心不全，心アミロイドーシスおよび疾患進行であった（Module 2.7.4）。

B3461028 試験の主要評価項目の主解析および副次解析では，タファミジス併合群（20 mg 群 + 80 mg 群）とプラセボ群とを比較した。主要評価項目（死因を問わない死亡および心血管事象に関連する入院頻度を組み合わせた評価項目）の主解析において，タファミジス併合群はプラセボ群に対し統計的に有意な低下（ $p=0.0006$ ）を示した。また，死因を問わない死亡，心血管事象に関連する入院頻度のそれぞれの評価項目でも，上述の主解析と一貫した傾向が認められ，死因を問わない死亡はプラセボ群に対しタファミジス併合群で死亡リスクが 30.2%低下し（ハザード比 0.698， $p=0.0259$ ），心血管事象に関連する入院頻度はプラセボ群に対しタファミジス併合群で 32.4%低下した（相対リスク 0.6761， $p<0.0001$ ）。本試験は用量反応を評価できるほどの検出力はないが，主要評価項目とその他の各評価項目については，プラセボ群に対する個々の用量群（20 mg 群，80 mg 群）との比較も行った。主要評価項目において，タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群のいずれの群もプラセボ群よりも有意に優れた治療効果が認められた（それぞれ $p=0.0048$ ， $p=0.0030$ ）。用量群別の死因を問わない死亡〔20 mg 群で 28.5%低下（ハザード比 0.715， $p=0.1564$ ），80 mg 群で 31%低下（ハザード比 0.690， $p=0.0378$ ）〕と心血管事象に関連する入院頻度〔20 mg 群で 33.9%低下（相対リスク 0.6609， $p=0.0017$ ），80 mg 群で 30.1%低下（相対リスク 0.6991， $p=0.0005$ ）〕においても 20 mg 群と 80 mg 群の治療効果は同程度であった。

上記の B3461028 試験の結果に加えて，B3461045 試験の結果からも死因を問わない死亡の有意な低下が示された。プラセボ／タファミジス群に対するタファミジス／タファミジス群の死因を問わない死亡のハザード比は，0.6351（95% CI：0.4719，0.8546）であり，タファミジス／タファミジス群でプラセボ／タファミジス群と比べて死亡のリスクが 36.5%低下した（ $p=0.0027$ ）。

B3461045 試験で死因を問わない死亡を用量別に解析した場合，死因を問わない死亡のリスクはタファミジス 20 mg／タファミジス 20 mg 群でプラセボ／タファミジス群と比べて 31.6%（ハザード比：0.6844， $p=0.0822$ ），タファミジス 80 mg／タファミジス 80 mg 群で 38.6%（ハザード比：0.6143， $p=0.0038$ ）低下した。事後解析でタファミジス 20 mg および 80 mg で直接比較した場合の死因を問わない死亡のハザード比は 0.8976（95% CI：0.5711，1.4108）であり，タファミジス 20 mg と比べて 80 mg で死亡のリスクが 10.2%低下した（ $p=0.6395$ ）。現在実施中の B3461045 試験からのデータを用いたこの解析からも，タファミジス 80 mg は 20 mg と比べて長期間の治療下において意義のある死亡リスクの低下をもたらすことが示唆された。

また，推奨用量を選択するにあたり投与量による違いをさらに評価するため，B3461028 試験の心臓バイオマーカーの用量群別データを探索的に評価した結果，NT-proBNP（心不全のバイオマーカー）およびトロポニン I（心筋障害のバイオマーカー）において，タファミジス 20 mg と 80 mg に差が認められ，タファミジス 80 mg の優れた治療効果が示唆された。

事後解析において、プラセボ群の NT-proBNP のベースライン値が生存率と関連があることが示唆され（Module 5.3.5.3 SCE Figure 14.2.6.14.1.1.1），この結果は公表論文^{1, 2}からも支持されている。

B3461028 試験の NT-proBNP について、タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群のプラセボ群に対するベースラインから 30 ヶ月時の変化量の最小二乗平均の差は、それぞれ -1417.02 pg/mL および -2587.54 pg/mL であり、タファミジス 20 mg 群に比べ 80 mg 群でより大きな差が認められた。また、20 mg 群と 80 mg 群の最小二乗平均の群間差は 1170.51 pg/mL であり、タファミジス 80 mg における NT-proBNP の変化量は 20 mg よりも統計的に有意に減少していた（ $p=0.0468$ ）。

B3461028 試験のトロポニン I について、タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群のプラセボ群に対するベースラインから 30 ヶ月時の変化量の最小二乗平均の差は、それぞれ -0.06 ng/mL および -0.10 ng/mL であり、タファミジス 20 mg 群に比べ 80 mg 群でより大きな差が認められた。また、20 mg 群と 80 mg 群の最小二乗平均の群間差は 0.05 ng/mL であり、この結果はタファミジス 20 mg に比べ 80 mg が高い効果を示す可能性を示唆するものであった。この差は統計的には有意ではなかったものの（ $p=0.2479$ ），この結果は推奨用量をタファミジス 80 mg とすることを支持するものであった。

最後に、非線形混合効果モデルを用いて死亡および心血管事象に関連する入院頻度について母集団用量反応解析を実施した（Module 2.7.2, Module 5.3.3.5 PMAR-EQDD-B346b-DP4-595）。この解析において、タファミジス投与を受けた患者で死亡および心血管事象に関連する入院頻度のリスクの臨床的に意味のある低下が認められた。しかしながら、タファミジス 20 mg 群と 80 mg 群で臨床効果に差は認められなかった。

ATTR-CM が進行性の致死的な疾患であることを踏まえると、タファミジス 80 mg は良好な安全性を有し、20 mg と比較してより優れた有効性プロファイルを有することから、タファミジス 80 mg の 1 日 1 回投与を推奨用法・用量とする根拠が示されたと考える。また、80 mg で忍容性に問題があった場合には、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。

日本人の有効性および安全性の成績は、Japanese subpopulation analysis report に示した。B3461028 試験に組み入れられた日本人被験者数は 17 例（タファミジス 80 mg 群：10 例、タファミジス 20 mg 群：2 例、プラセボ群：5 例）と限られているものの、日本人および外国人健康成人のタファミジス投与後の薬物動態が類似していたこと（Module 2.7.2.1），ならびに日本人および非日本人のタファミジス：TTR モル濃度比に対する TTR の安定化率（%）が類似していたこと（Module 2.7.2.3.2.2）より、本剤は民族的な要因を受けにくいと考えられることから、日本人の有効性および安全性は B3461028 試験の全体での結果に基づき考察することが適切と考えた。

以上より、用法・用量（案）は「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。」とした。

1. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. Eur Heart J. 2017;doi: 10.1093/eurheartj/ehx589.

-
2. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. J Am Coll Cardiol. 2016;68(10):1014-20.

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

2. 副作用..... 6

LIST OF TABLES

Table 1. 副作用集計表：国際共同第 3 相試験（B3461028 試験） 7

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）を参考に設定した。

ビンダケルカプセル 20 mg は平成 25 年 9 月 20 日に「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」を効能・効果、「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。」を用法・用量として製造販売承認されている。本項では、現行のビンダケルカプセル 20 mg の添付文書 [平成 28 年 8 月改訂（第 2 版）] に対して、トランスサイレチン型心アミロイドーシスに対する承認事項の一部変更承認申請（一変申請）に伴い、追記または変更を行った個所に下線、その他の副作用の頻度表で頻度が変更された事象については波線、削除に対し取り消し線を付し、設定の根拠を記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【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	現行のビンダケルカプセル20 mgの添付文書から変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
[効能・効果に関連する使用上の注意] 1. <u>本剤の適用にあたっては、最新のガイドラインを参照し、トランスサイレチンアミロイドーシスの診断が確定していることを確認すること。</u> 2. <u>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]</u> <u>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</u> 1. 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] 2. 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] <u>トランスサイレチン型心アミロイドーシス</u> 1. <u>本剤は、トランスサイレチン型心アミロイドーシスによる心不全を有する患者に使用すること。また、「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験の選択基準等を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</u> 2. <u>NYHA 心機能分類Ⅲ度の患者では、NYHA 心機能分類Ⅰ・Ⅱ度の患者より相対的に本剤の有効性が低い可能性があるので、本剤の作用機序、及び臨床試験で示唆されたNYHA 心機能分類と有効性の関係を十分に理解し、患者の状態を考慮した上で、本剤投与の可否を判断すること。（「臨床成績」の項参照）</u> 3. <u>NYHA 心機能分類Ⅳ度の患者における有効性及び安全性は確立していない。[臨床試験での使用経験がない]</u>	ATTR-PNおよびATTR-CM共通の注意喚起として、以下を記載した。 1. 本剤の使用にあたり、最新のガイドライン（国内外のガイドラインおよびガイドラインに準じるStatement等の指針を含む）を参照し、トランスサイレチンアミロイドーシスの診断をすることが必要であるため設定した。 2. 肝移植後の患者における臨床試験での使用経験がないため設定した。 ATTR-PNに関する記載： 現行のビンダケルカプセル20 mgの添付文書から変更なし。 なお、肝移植患者に対する注意喚起は、ATTR-PNおよびATTR-CM共通の注意喚起とするため記載場所を変更した。 ATTR-CMに関する記載： 1. 国際共同第3相試験（B3461028試験）において、少なくとも1回の心不全による入院歴がある患者または入院歴がなくとも利尿薬による治療歴のある循環血流量増加もしくは心内圧亢進の所見を伴う心不全を有する患者を対象としたことから明記した。また、本剤の投与にあたり、B3461028試験の内容を十分理解する必要がある旨を注意喚起することとした。 2. NYHA心機能分類Ⅲ度の患者は本剤を使用する対象患者となるが、B3461028試験の結果を踏まえ、NYHA心機能分類Ⅲ度の患者に対する注意喚起を明記した。 3. NYHA心機能分類Ⅳ度の患者は臨床試験での経験がないため、注意喚起を記載した。
1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	現行のビンダケルカプセル20 mgの添付文書

使用上の注意（案）	設定根拠
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）〕	から変更なし。
2.副作用 <u>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</u> 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） <u>トランスサイレチン型心アミロイドーシス</u> <u>国際共同試験における安全性評価対象例264例</u> <u>（日本人患者12例含む）中、副作用（臨床検査</u> <u>値異常を含む）の発現症例は113例（42.8%）で</u> <u>あった。主な副作用は下痢16例（6.1%）、悪心</u> <u>11例（4.2%）及び尿路感染10例（3.8%）であっ</u> <u>た。（承認時）</u>	ATTR-PNに関する記載： 現行のビンダケルカプセル20 mgの添付文書 から変更なし。 ATTR-CMに関する記載： ATTR-CMを対象とした国際共同第3相試験 （B3461028試験）の結果に基づき追記した。
その他の副作用	ATTR-PN対象の国内外臨床試験4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）、外国臨床試験： Fx-005, Fx-006, Fx1A-201試験〕、および ATTR-CM対象の国際共同第3相試験 （B3461028試験）の併合解析結果から得ら れた、各対象試験で0.5%以上発現した副作用 を、発現頻度が「3%以上」、「1%以上3%未 満」、「1%未満」に分け、MedDRAの器官 分類ごとに記載した。なお、併合解析に用い た副作用用語のMedDRAは20.1版であり、現 行のビンダケルカプセル20 mgの添付文書作 成時は15.0版であったことより、本一変申請 に伴い、副作用用語を20.1版に更新した。そ の結果、現行添付文書に記載されていた鼻咽 頭炎を上咽頭炎に変更した。

使用上の注意（案）				設定根拠
	3%以上	1~3%未満	1%未満	
感覚器		回転性めまい	眼痛、高眼圧症、上強膜炎、聴力低下、網脈絡膜症、眼乾燥	
肝臓		<u>γ-GTP 増加、肝機能検査値上昇</u>	肝酵素上昇、肝腫大、 <u>血中ビリルビン増加、肝臓うつ血</u>	
筋・骨格系		背部痛、 <u>四肢痛</u>	筋攣縮、筋痙攣、頸部痛、腱痛、 <u>関節炎、関節痛、筋肉痛、筋肉疲労、筋力低下、骨折</u>	
血液		<u>貧血</u>	赤血球増加症、国際標準比（INR）増加、血小板減少症	
呼吸器		<u>上咽頭炎、鼻咽頭炎、咳嗽</u>	しゃっくり、咽頭炎、気管支炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎、 <u>口腔咽頭痛、睡眠時無呼吸症候群、呼吸困難</u>	
循環器		起立性低血圧、低血圧、房室ブロック	高血圧、上室性期外収縮、心室性頻脈、心電図異常、頻脈、不整脈、 <u>左腿ブロック、心不全、僧帽弁閉鎖不全症</u>	
消化器	下痢、 <u>悪心</u>	消化不良、上腹部痛、腹痛、便秘、 <u>嘔吐、鼓腸、食欲減退、腹部膨満、腹部不快感</u>	胃炎、胃食道逆流性疾患、胃腸炎、歯感染、歯肉腫脹、消化管運動障害、食道炎、 <u>肛門出血、早期満腹、口内乾燥、排便回数増加、痔核</u>	
精神・神経系	頭痛	失神、 <u>不眠症、浮動性めまい</u> 、神経痛	異常感覚、一過性脳虚血発作、下肢静止不能症候群、感覚消失、気分変化、傾眠、平衡障害、 <u>味覚消失、うつ病、感覚鈍麻、緊張性頭痛、錯感覚、味覚異常、記憶障害</u>	
泌尿器・生殖器	尿路感染	<u>血尿</u> 、勃起不全	外陰部腔カンジダ症、尿閉、 <u>陰感染、膀胱炎</u>	
皮膚		発疹（ <u>湿疹、皮疹、斑状丘疹状皮疹</u> ）、 <u>そう痒症</u>	感染性皮膚潰瘍、四肢膿瘍、色素沈着障害、 <u>蕁麻疹、脱毛症、皮膚病変、多汗症</u>	
腎臓			<u>血中クレアチニン増加、血中尿素増加</u>	
その他		<u>末梢性浮腫、甲状腺機能低下症</u>	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、 <u>髄膜炎、体重減少、インフルエンザ、発熱、無力症、疲労、体液貯留、基底細胞癌、血中尿酸増加、女性化乳房、蜂巣炎</u>	
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ので、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）〕				本一変申請のために実施した臨床試験（B3461025, B3461026, B3461028, B3461045 試験）において、ベースライン時の年齢（65歳未満：33例，65歳以上：344例）で検討した結果，年齢による主要な安全性データへの影響は示唆されなかった。（CTD 2.7.4.5項参照）また，CDSにおいても本項の記載が削除

使用上の注意（案）	設定根拠
	されたため、同様に削除した。
3.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (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、 <u>最大臨床曝露量の0.9倍</u> 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 <u>最大臨床投与量の3倍以上</u> 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 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。〕	本一変申請において、80 mg 1日1回の用量が追加され、最大臨床投与量が変更となったことより、曝露量に対する係数を変更した。
4.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〕	現行のビンダケルカプセル20 mgの添付文書から変更なし。
5.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。	現行のビンダケルカプセル20 mgの添付文書から変更なし。

2. 副作用

国際共同第3相試験（B3461028試験）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 20.1 を用いた。

Table 1. 副作用集計表：国際共同第3相試験（B3461028試験）

器官分類 副作用用語	B3461028 試験 (全集団)		B3461028 試験 (日本人のみ)	
	(n = 264)		(n = 12)	
	n	%	n	%
	113	42.8	3	25.0
感覚器	7	2.7		
回転性めまい	2	0.8		
眼出血	1	0.4		
視力障害	1	0.4		
難聴	1	0.4		
白内障	1	0.4		
霧視	1	0.4		
肝臓	21	8.0		
γ-GTP 増加	8	3.0		
肝機能検査値上昇	6	2.3		
血中ビリルビン増加	3	1.1		
肝臓うっ血	2	0.8		
AST (GOT) 増加	1	0.4		
胆汁うっ滞	1	0.4		
胆汁うっ滞性黄疸	1	0.4		
尿中ウロビリノーゲン増加	1	0.4		
門脈血栓症	1	0.4		
筋・骨格系	7	2.7		
四肢痛	4	1.5		
筋痙縮	2	0.8		
関節痛	1	0.4		
背部痛	1	0.4		
血液	9	3.4		
貧血	4	1.5		
INR 増加	2	0.8		
血小板減少症	2	0.8		
プロトロンビン時間延長	1	0.4		
リンパ節症	1	0.4		
大赤血球症	1	0.4		
白血球減少	1	0.4		
呼吸器	12	4.5		
咳嗽	6	2.3		
呼吸困難	3	1.1		
睡眠時無呼吸症候群	2	0.8		
チェーン・ストークス呼吸	1	0.4		

器官分類 副作用用語	B3461028 試験 (全集団)		B3461028 試験 (日本人のみ)	
	(n = 264)		(n = 12)	
	n	%	n	%
	113	42.8	3	25.0
気管支炎	1	0.4		
胸水	1	0.4		
上咽頭炎	1	0.4		
上気道感染	1	0.4		
慢性閉塞性肺疾患	1	0.4		
喀血	1	0.4		
喘息	1	0.4		
循環器	12	4.5		
心不全	2	0.8		
僧帽弁閉鎖不全症	2	0.8		
低血圧	2	0.8		
起立性低血圧	1	0.4		
狭心症	1	0.4		
三尖弁閉鎖不全症	1	0.4		
徐脈	1	0.4		
心拍数減少	1	0.4		
大動脈弁閉鎖不全症	1	0.4		
動悸	1	0.4		
頻脈	1	0.4		
消化器	56	21.2		
下痢	16	6.1		
悪心	11	4.2		
鼓腸	8	3.0		
便秘	8	3.0		
食欲減退	7	2.7		
腹部膨満	7	2.7		
腹部不快感	5	1.9		
上腹部痛	3	1.1		
排便回数増加	3	1.1		
嘔吐	3	1.1		
胃炎	2	0.8		
口内乾燥	2	0.8		
痔核	2	0.8		
消化不良	2	0.8		
腹痛	2	0.8		
おくび	1	0.4		

器官分類 副作用用語	B3461028 試験 （全集団）		B3461028 試験 （日本人のみ）	
	（ n = 264 ）		（ n = 12 ）	
	n	%	n	%
	113	42.8	3	25.0
レッチング	1	0.4		
胃腸炎	1	0.4		
感染性腸炎	1	0.4		
憩室	1	0.4		
口腔障害	1	0.4		
十二指腸潰瘍	1	0.4		
心窩部不快感	1	0.4		
直腸ポリープ	1	0.4		
軟便	1	0.4		
裂孔ヘルニア	1	0.4		
嚥下障害	1	0.4		
膵炎	1	0.4		
膵腫瘍	1	0.4		
精神・神経系	21	8.0		
浮動性めまい	5	1.9		
不眠症	3	1.1		
味覚異常	3	1.1		
記憶障害	2	0.8		
失神	2	0.8		
頭痛	2	0.8		
味覚消失	2	0.8		
筋緊張低下	1	0.4		
健忘	1	0.4		
灼熱感	1	0.4		
精神的機能障害	1	0.4		
平衡障害	1	0.4		
末梢性ニューロパチー	1	0.4		
泌尿器・生殖器	17	6.4	2	16.7
尿路感染	10	3.8		
血尿	3	1.1	1	8.3
膀胱炎	2	0.8	1	8.3
尿路痛	1	0.4		
勃起不全	1	0.4		
皮膚	16	6.1		
そう痒症	7	2.7		
発疹（湿疹，皮疹，斑状丘疹状皮疹）	3	1.1		

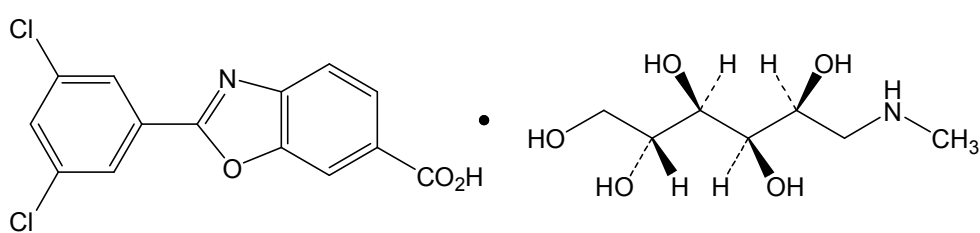
器官分類 副作用用語	B3461028 試験 （全集団）		B3461028 試験 （日本人のみ）	
	（ n = 264 ）		（ n = 12 ）	
	n	%	n	%
	113	42.8	3	25.0
多汗症	2	0.8		
光線角化症	1	0.4		
斑状出血	1	0.4		
皮膚乾燥	1	0.4		
皮膚病変	1	0.4		
その他	34	12.9		
甲状腺機能低下症	5	1.9		
末梢性浮腫	5	1.9		
疲労	3	1.1		
基底細胞癌	2	0.8		
血中尿酸増加	2	0.8		
女性化乳房	2	0.8		
体液貯留	2	0.8		
体重減少	2	0.8		
蜂巣炎	2	0.8		
悪寒	1	0.4		
異常感	1	0.4		
過敏症	1	0.4		
胸部不快感	1	0.4		
甲状腺機能亢進症	1	0.4		
高尿酸血症	1	0.4		
水分過負荷	1	0.4		
蒼白	1	0.4		
痛風	1	0.4		
低カリウム血症	1	0.4		
低ナトリウム血症	1	0.4		
鉄欠乏	1	0.4		
転倒	1	0.4		
乳房腫脹	1	0.4		
乳房腫瘤	1	0.4		
末梢腫脹	1	0.4		
無力症	1	0.4		
扁平上皮癌	1	0.4		
腎臓	8	3.0	1	8.3
血中クレアチニン増加	3	1.1		
血中尿素増加	3	1.1		

器官分類 副作用用語	B3461028 試験 （全集団）		B3461028 試験 （日本人のみ）	
	（ n = 264 ）		（ n = 12 ）	
	n	%	n	%
	113	42.8	3	25.0
急性腎障害	1	0.4	1	8.3
血中クレアチン増加	1	0.4		
糸球体濾過率減少	1	0.4		
腎感染	1	0.4		
腎機能障害	1	0.4		
腎腫瘍	1	0.4		
尿中蛋白陽性	1	0.4		

1. 一般的名称に係る文書

ビンダケルカプセル20 mgの製造販売承認申請時（2013年）に提出済みである。

(現行)

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-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					
			動物種	概略の致死量（経口投与）		
			マウス ♂♀	240 mg/kg以上の少数回投与で死亡が生じた		
			ラット ♂♀	>300 mg/kg		
			イヌ ♂	>600 mg/kg		
	反復投与毒性					
	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 ≥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
	ラット	28日	経口	0, 10, 30, 100, 300	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

		26週	経口	0, 3, 10, 30	30	毒性所見なし
	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 : 消瘦, 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
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%			
	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					

(変更)

化学名・別名	
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 <u>トランスサイレチン型心アミロイドーシス (野生型及び変異型)</u> (下線部を追加)
用法・用量	<u>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</u> 通常、成人にはタファミジスメグルミンとして1回 20mgを1日1回経口投与する。 <u>トランスサイレチン型心アミロイドーシス</u> 通常、成人にはタファミジスメグルミンとして1回 80mgを1日1回経口投与する。 <u>忍容性がない場合は減量できる。</u> (下線部を追加)
劇薬等の指定	

市販名及び 有効成分・分量	
毒性	
副作用	<u>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</u> 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。 <u>トランスサイレチン型心アミロイドーシス</u> 外国臨床試験および国際共同試験（日本人患者17例含む）における安全性評価対象例377例中，副作用（臨床検査値異常を含む）の発現症例は153例（40.6%）であった。主な副作用は下痢21例（5.6%），悪心14例（3.7%），便秘13例（3.4%），尿路感染およびそう痒症各12例（3.2%）であった。
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	電子デー タの提出
第3部 品質に関する文書									
3.2.S 原薬	-	該当資料なし							
3.2.P 製剤	-	該当資料なし							
3.2.A その他	-	該当資料なし							
3.2.R 各極の要求資料	-	該当資料なし							
3.3 参考文献	-	該当資料なし							
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		該当資料なし							
4.2.1.2 副次的薬理試験		該当資料なし							
4.2.1.3 安全性薬理試験		該当資料なし							
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									
4.2.2.1.1	143191	Validation of a Method for the Determination of PF-06291826 in Rat Plasma (Lithium Heparin) by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)	████████	██████ ~ █████	██████████ (カナダ)	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.2	1000446	Partial Validation of a Method for the Determination of PF-06291826 in Mouse Plasma (Li-Hep) by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)	████████	██████ ~ █████	██████████ (カナダ)	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.2 吸収		該当資料なし							
4.2.2.3 分布		該当資料なし							
4.2.2.4 代謝		該当資料なし							
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	PF-06291826_22Nov████ 113619	IN VITRO INVESTIGATION OF THE POTENTIAL FOR PF-06291826 TO INDUCE CYTOCHROME P450 (CYP3A4, CYP2B6 AND CYP1A2) IN CULTURED HUMAN HEPATOCYTES	Zhiwu Lin	██████ ~ █████	Pfizer (米国)	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.2	PF-06291826_12Oct████ 132233	IN VITRO EVALUATION OF PF-06291826 AS AN INHIBITOR OF UGT ENZYME ACTIVITIES IN HUMAN LIVER MICROSOMES	Kimberly Lapham	██████ ~ █████	Pfizer (米国)	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.3	██████3404	THE IN VITRO STUDY OF MDR1 (ABCB1/P-GP) INHIBITION BY PF-06291826-00-0003 N CACO-2 CELLS	████████	██████	██████████ (ハンガリー)	外国	社内資料	評価	無

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	電子データ の提出
4.2.2.6.4	8402	The In Vitro Study of BCRP (ABCG2) Inhibition by PF-06291826-00-0003 in MDCKII-BCRP Cells			(ハンガリー)	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.5	8403	In vitro Interaction Studies of Selected Test Articles with Human Renal Uptake Transporters		~	(ハンガリー)	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.6	PF-06291826_30May_033741	IN VITRO EVALUATION OF PF-06291826 AS AN INHIBITOR OF MATE1/2K TRANSPORTERS	Sumathy Mathialagan	~	Pfizer (米国)	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.7	PF-06291826_10Jan_084631	In Vitro hOATP1B1 and hOATP1B3 Inhibition Study of PF-06291826	Renato Joseph Scialis		Pfizer (米国)	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.8	PF-06291826_01Jun_045759	IN VITRO TRANSPORTER SUBSTRATE STUDY OF PF-06291826 ON HUMAN OATP1B1 AND OATP1B3	Mark West		Pfizer (米国)	外国	社内資料	評価	無
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								
		該当資料なし							
4.2.3.2	反復投与毒性試験								
		該当資料なし							
4.2.3.3	遺伝毒性試験								
4.2.3.3.1	In Vitro 試験								
		該当資料なし							
4.2.3.3.2	In Vivo 試験								
		該当資料なし							
4.2.3.4	がん原性試験								
4.2.3.4.1	長期がん原性試験								
4.2.3.4.1.1	805917	A 2-year Carcinogenicity Study of PF-06291826 by Oral Gavage Administration in Rats - Final Report & Amendment 1		~	(カナダ)	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験								
		該当資料なし							
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								
		該当資料なし							
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験								
		該当資料なし							
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								
		該当資料なし							
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験								
		該当資料なし							

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	電子データ の提出
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								
4.2.3.7.2.1	8000474	Optimizing the Anti-KLH T-cell Dependent Antibody Response (TDAR) in CByB6F1 Hybrid Mice		～	(カナダ)	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7.2.2	8000475	A 28-Day Oral Gavage Study to Assess the Effect of PF-06291826 on the T-cell Dependent Antibody Response (TDAR) in CByB6F1 Mice with a 4-Week Recovery		～	(カナダ)	外国	社内資料	評価	無
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	504677	Evaluation of the Mutagenic Activity of 類縁物質A* in the Salmonella Typhimurium Reverse Mutation Assay and the Escherichia Coli Reverse Mutation Assav		～	(オランダ)	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7.6.2	507970	Evaluation of the Mutagenic Activity of 類縁物質A* in the Salmonella Typhimurium Reverse Mutation Assav		～	(オランダ)	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7.6.3	504698	Evaluation of the Mutagenic Activity of 類縁物質B* in the Salmonella Typhimurium Reverse Mutation Assay and the Escherichia Coli Reverse Mutation Assay		～	(オランダ)	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7.7	その他の試験								
		該当資料なし							
4.3	参考文献								
		該当資料なし							
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	-						
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								
		該当資料なし							
5.3.1.3	In Vitro-In Vivo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	B3469103	BIOANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT: The Validation of a LC-MS/MS Method for the Determination of PF-06291826 (Tafamidis) in K2EDTA Human Plasma (10.0 to 10000 ng/mL Curve Range)		Feb 2016 ～ Jun 2016	(米国)	外国	社内資料	参考	無

*：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	電子データ の提出
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									
		該当資料なし							
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書									
		該当資料なし							
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	B3461031	A Randomized, Placebo- and Positive-Controlled Cross-Over Study to Evaluate the Effect of Tafamidis on the QTc Interval in Healthy Volunteers	Pfizer Inc.	16 January 2013 ~ 23 April 2013	ベルギー, シンガポール, 米国	外国	社内資料	評価	無
5.3.3.1.2	B3461040	A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Crossover, Ascending Dose-Tolerance Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of Tafamidis Doses Greater Than 120 mg as Oral Solution in Healthy Volunteers	Pfizer Inc.	26 July 2012 ~ 12 September 2012	シンガポール	外国	社内資料	評価	無
5.3.3.1.3	B3461056	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Crossover, Multiple Dose, Pivotal Bioequivalence Study to Compare PF-06291826 4 × 20 mg Tafamidis Meglumine and 61 mgA Tafamidis Free Acid Soft Gelatin Capsules Administered Under Fasted Conditions to Healthy Volunteers	Pfizer Inc.	20 September 2017~01 March 2018	ベルギー	外国	社内資料	評価	無
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									
		該当資料なし							
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書									
5.3.3.5.1	PMAR-EQDD-B346a-Other-452	Population pharmacokinetic modeling of PF-06291826	Pfizer Inc.	-	-	国内/外国	社内資料	評価	無
5.3.3.5.2	PMAR-EQDD-B346b-DP4-595	Joint Modeling of Survival and Frequency of Hospitalization in Transthyretin Cardiomyopathy (ATTR-	Pfizer Inc.	-	-	国内/外国	社内資料	評価	無
5.3.3.5.3	PMAR-EQDD-B346b-Decision-Point 4-808	Population Pharmacokinetics-Transthyretin Stabilization Analysis for Tafamidis	Pfizer Inc.	-	-	国内/外国	社内資料	評価	無
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書									
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									
		該当資料なし							
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
5.3.4.2.1	Fx1B-201/B3461025	The Effects of Tafamidis Meglumine on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcome Measures in Patients with V122I or Wild-Type TTR Amyloid Cardiomyopathy	FoldRx Pharmaceuticals, Inc.	27 August 2008~29 January 2010	米国	外国	社内資料	評価	無

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	電子データ の提出
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	B3461028	A Multicenter, International, Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Daily Oral Dosing of Tafamidis Meglumine (PF-06291826) 20 mg or 80 mg in Comparison to Placebo in Subjects Diagnosed With Transthyretin Cardiomyopathy (TTR-CM)	Pfizer Inc.	09 December 2013～07 February 2018	日本、ベルギー、ブラジル、カナダ、 チェコ共和国、フランス、ドイツ、イタリ ア、オランダ、スペイン、スウェーデン 、英国、米国	国内/外国	社内資料	評価	無
5.3.5.2 非対照試験報告書									
5.3.5.2.1	B3461045	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-Blind, Extension Study to Evaluate the Safety of Daily Oral Dosing of Tafamidis Meglumine (PF-06291826) 20 mg or 80 mg in Subjects Diagnosed with Transthyretin Cardiomyopathy (TTR-CM) :Narratives	Pfizer Inc.	13 June 2016～実施中	日本、ベルギー、ブラジル、カナダ、 チェコ共和国、フランス、ドイツ、イタリ ア、オランダ、スペイン、スウェーデン 、英国、米国	国内/外国	社内資料	評価	無
5.3.5.2.2	Fx1B-303/ B3461026	Open-Label Safety and Efficacy Evaluation of Fx-1006A in Patients with V1221 or Wild-Type Transthyretin (TTR) Amyloid Cardiomyopathy :Narratives	FoldRx Pharmaceuticals, Inc. Pfizer Inc.	23 September 2009～実施中	米国	国内/外国	社内資料	評価	無
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	-	Summary of clinical safety information	Pfizer Inc.	-	-	国内/外国	社内資料	評価	無
5.3.5.3.2	-	Summary of clinical efficacy information	Pfizer Inc.	-	-	国内/外国	社内資料	評価	無
5.3.5.3.3	-	Japanese subpopulation analysis report table (B3461028, B3461045)	ファイザー株式会社	-	-	国内	社内資料	評価	無
5.3.5.3.4	-	KCCQ PRO Dossier	ファイザー株式会社	-	-	外国	社内資料	-	無
5.3.5.3.5	-	KCCQ Additional Analyses Report	ファイザー株式会社	-	-	外国	社内資料	-	無
5.3.5.4 その他の試験報告書									
5.3.5.4.1	Fx-001/TRACS/ B3461024	Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS), An Investigation into the Natural History of Disease and Burden of Illness for Subjects with Familial Amyloid Cardiomyopathy and Senile Systemic Amyloidosis	FoldRx Pharmaceuticals, Inc.	21 April 2006～17 December 2008	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書									
5.3.6.1	-	Periodic Benefit Risk Evaluation Report	Pfizer Inc.	16 MAY 2017 through 15 MAY 2018	-	国内/外国	社内資料	-	無
5.3.6.2	-	新医療用医薬品に関する第8回安全性定期報告書	ファイザー株式会社	2017年5月16日～2018年5月15日	-	国内	社内資料	-	無
5.3.6.3	-	B3461042 - Listing of Serious Adverse Events through 15-June 2018	Pfizer Inc.	-	-	国内	社内資料	-	無

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	電子データ の提出
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.1	-	症例一覧表	Pfizer Inc.	-	-	国内/外国	社内資料	-	無
5.3.7.2	-	有害事象一覧表	Pfizer Inc.	-	-	国内/外国	社内資料	-	無
5.3.7.3	-	重篤な有害事象一覧表	Pfizer Inc.	-	-	国内/外国	社内資料	-	無
5.3.7.4	-	臨床検査値異常変動症例一覧表	Pfizer Inc.	-	-	国内/外国	社内資料	-	無
5.4 参考文献									
5.4.1	-	Structure-based design of kinetic stabilizers that ameliorate the transthyretin amyloidoses.	Connelly S, Choi S, Johnson SM, et al.	-	-	外国	Curr Opin Struct Biol 2010;20(1):54-62.	-	-
5.4.2	-	Rational design of potent human transthyretin amyloid disease inhibitors.	Klabunde T, Petrassi HM, Oza VB, et al.	-	-	外国	Nat Struct Biol 2000;7(4):312-21.	-	-
5.4.3	-	Native state kinetic stabilization as a strategy to ameliorate protein misfolding diseases: a focus on the transthyretin amyloidoses.	Johnson SM, Wiseman RL, Sekijima Y, et al.	-	-	外国	Acc Chem Res 2005;38(12):911-21.	-	-
5.4.4	-	Pathogenesis of and therapeutic strategies to ameliorate the transthyretin amyloidoses.	Sekijima Y, Kelly JW, Ikeda S.	-	-	外国	Curr Pharm Des 2008;14(30):3219-30.	-	-
5.4.5	-	Variant-sequence transthyretin (isoleucine 122) in late-onset cardiac amyloidosis in black Americans.	Jacobson DR, Pastore RD, Yaghoubian R, et al.	-	-	外国	N Engl J Med 1997;336:466-73.	-	-
5.4.6	-	Transthyretin mutations in health and disease.	Saraiva MJ.	-	-	外国	Hum Mutat 1995;5(3):191-6.	-	-
5.4.7	-	Clinical features and survival in senile systemic amyloidosis: comparison to familial transthyretin cardiomyopathy.	Connors LH, Doros G, Sam F, et al.	-	-	外国	Amyloid 2011;18 Suppl 1:157-9.	-	-
5.4.8	-	The premortem recognition of systemic senile amyloidosis with cardiac involvement.	Kyle RA, Spittell PC, Gertz MA, et al.	-	-	外国	Am J Med 1996;101:395-400.	-	-
5.4.9	-	Clinical significance of histopathologic patterns of cardiac amyloidosis.	Smith TJ, Kyle RA, Lie JT.	-	-	外国	Mayo Clin Proc 1984;59:547-55.	-	-
5.4.10	-	Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS).	Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, et al.	-	-	外国	Am Heart J 2012;164:222-228.e1.	-	-
5.4.11	-	The Voice of the Patient Report	Amyloidosis Research Consortium (ARC).	-	-	外国	Amyloidosis (June 2016)	-	-
5.4.12	-	Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis.	Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al.	-	-	外国	Circulation 2016;133:2404-12.	-	-

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	電子データ の提出
5.4.13	-	Multicenter Study of Planar Technetium 99m Pyrophosphate Cardiac Imaging: Predicting Survival for Patients With ATTR Cardiac Amyloidosis.	Castano A, Haq M, Narotsky DL, et al.	-	-	外国	JAMA Cardiol 2016;1:880-9.	-	-
5.4.14	-	Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction.	Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al.	-	-	外国	Eur Heart J 2015;36:258 5-94.	-	-
5.4.15	-	Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement.	Castano A, Narotsky DL, Hamid N, et al.	-	-	外国	Eur Heart J 2017;38:287 9-87.	-	-
5.4.16	-	Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness.	Damy T, Costes B, Hagege AA, et al.	-	-	外国	Eur Heart J 2016;37:182 6-34.	-	-
5.4.17	-	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.	-	-
5.4.18	-	アミロイドーシスの全国疫学調査 一次調査 依頼書・参考資料.	アミロイドーシスに関する調査研究班, 難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班. 2015年1月.	-	-	国内	アミロイドーシス全国疫学調査事務局	-	-
5.4.19	-	アミロイドーシスの全国疫学調査 二次調査 依頼書・参考資料.	アミロイドーシスに関する調査研究班, 難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班. 2015年9月.	-	-	国内	アミロイドーシス全国疫学調査事務局	-	-
5.4.20	-	全国疫学調査を基にした遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシスの実態解明.	三隅 洋平, 植田 光晴, 関島 良樹他.	-	-	国内	第5回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 京都, 2017年8月.	-	-
5.4.21	-	アミロイドーシス全国疫学調査における本邦の野生型ATTRアミロイドーシス診療の実態.	関島 良樹, 矢崎 正英, 植田 光晴他.	-	-	国内	第5回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 京都, 2017年8月.	-	-
5.4.22	-	Cardiac amyloidosis in African Americans: comparison of clinical and laboratory features of transthyretin V122I amyloidosis and immunoglobulin light chain amyloidosis.	Connors LH, Prokaveva T, Lim A, et al.	-	-	外国	Am Heart J 2009;158(4): 607-14.	-	-
5.4.23	-	Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians.	Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al.	-	-	外国	Orphanet J Rare Dis. 2013;8:31.	-	-
5.4.24	-	Modern approaches to the treatment of amyloidosis: the critical importance of early detection in surgical pathology.	Picken MM.	-	-	外国	Adv Anat Pathol 2013;20(6):4 24-39.	-	-
5.4.25	-	Cardiac amyloidosis: a treatable disease, often overlooked.	Falk RH.	-	-	外国	Circulation 2011;124:10 79-85.	-	-

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	電子データ の提出
5.4.26	-	(99m)Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidosis.	Bokhari S, Castano A, Pozniakoff T, et al.	-	-	外国	Circ Cardiovasc Imaging 2013;6:195-201.	-	-
5.4.27	-	Can (99m)Tc-Pyrophosphate Aid in Early Detection of Cardiac Involvement in Asymptomatic Variant TTR Amyloidosis?	Haq M, Pawar S, Berk JL, et al.	-	-	外国	JACC Cardiovasc Imaging 2017;10:713-4.	-	-
5.4.28	-	Bone scintigraphy with (99m)technetium-hydroxymethylene diphosphonate allows early diagnosis of cardiac involvement in patients with transthyretin-derived systemic amyloidosis.	Glaudemans AW, van Rheenen RW, van den Berg MP, et al.	-	-	外国	Amyloid 2014;21:35-44.	-	-
5.4.29	-	Usefulness of (99m)Tc-HMDP scintigraphy for the etiologic diagnosis and prognosis of cardiac amyloidosis.	Galat A, Rosso J, Guellich A, et al.	-	-	外国	Amyloid 2015;22:210-20.	-	-
5.4.30	-	Orthotopic liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy.	Lewis WD, Skinner M, Simms RW, et al.	-	-	外国	Clin Transplant 1994;8:107-11.	-	-
5.4.31	-	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.	-	-
5.4.32	-	A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis.	Gillmore JD, Damy T, Fontana M, et al.	-	-	外国	Eur Heart J 2018;39:2799-806.	-	-
5.4.33	-	Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure.	Raphael C, Briscoe C, Davies J, et al.	-	-	外国	Heart 2007;93:476-82.	-	-
5.4.34	-	The win ratio: a new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities.	Pocock SJ, Ariti CA, Collier TJ, et al.	-	-	外国	Eur Heart J 2012;33:176-82.	-	-
5.4.35	-	Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System.	Grogan M, Scott CG, Kyle RA, et al.	-	-	外国	J Am Coll Cardiol 2016;68(10):1014-20.	-	-
5.4.36	-	Treatment With Tafamidis Slows Disease Progression in Early-Stage Transthyretin Cardiomyopathy.	Sultan MB, Gundapaneni B, Schumacher J, et al.	-	-	外国	Clin Med Insights Cardiol. 2017;11:1179546817730322. doi: 10.1177/1179546817730322.	-	-
5.4.37	-	Tafamidis stabilizes transthyretin and improves clinical outcomes in transthyretin amyloid cardiomyopathy.	Falk R, Maurer M, Fedson S, et al.	-	-	外国	J Card Fail 2011;17(8S):S56.	-	-
5.4.38	-	Transthyretin as a thyroid hormone carrier: function revisited.	Palha JA.	-	-	外国	Clin Chem Lab Med 2002; 40(12):1292-300.	-	-

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	電子デー タの提出
5.4.39	-	Characterizing the High Disease Burden of Transthyretin Amyloidosis for Patients and Caregivers.	Stewart M, Shaffer S, Murphy B, et al.	-	-	外国	Neurol Ther 2018; doi: 10.1007/s401 20-018-0106- z.	-	-