

# ビンマックカプセル 61mg 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

    1.1. 製品開発の根拠 ..... 2

2. 開発の経緯図 ..... 2

**LIST OF TABLES**

Table 1. 開発の経緯図 ..... 3

## 1. 起原又は発見の経緯

### 1.1. 製品開発の根拠

当該内容については [M2.5.1](#) 項参照。

## 2. 開発の経緯図

開発の経緯図を Table 1 に示す。

タファミジス 61 mg ATTR-CM  
 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Table 1. 開発の経緯図

試験項目	実施場所	試験内容
品質に関する試験	外国	原薬
		製剤
臨床試験	外国	第1相試験 B3461054 : タファミジス遊離酸61 mgの食事の影響試験 (評価試験)
		B3461056 : タファミジス遊離酸 61 mg 1 cap とタファミジスメグルミン 4 cap の相対的 BA 試験 (評価試験)
		B3461052 : タファミジス遊離酸48.8 mgおよび61 mgとタファミジスメグルミン 4 capを空腹時および食後に投与したときのBA試験 (参考試験)
		B3461053 : タファミジス遊離酸48.8 mgおよび61 mgとタファミジスメグルミン 4 capを空腹時に投与したときのBA試験 (参考試験)
	B3461075 : タファミジス遊離酸61 mgカプセルとロスバスタチンの薬物相互作用試験 (参考試験)	
	外国 国内	第3相試験 A3461045 : ATTR-CM患者における長期の安全性評価試験 (B3461028試験の継続投与試験) (評価試験)

BA : バイオアベイラビリティ, cap : カプセル, ATTR-CM : トランスサイレチン型心アミロイドーシス

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

外国の添付文書として、米国添付文書および欧州製品概要（原文および和訳）、ならびにコアデータシートを添付した。

**HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**

These highlights do not include all the information needed to use VYNDAQEL and VYNDAMAX safely and effectively. See full prescribing information for VYNDAQEL and VYNDAMAX.

**VYNDAQEL® (tafamidis meglumine) capsules, for oral administration**  
Initial U.S. Approval: 2019

**VYNDAMAX™ (tafamidis) capsules, for oral administration**  
Initial U.S. Approval: 2019

**INDICATIONS AND USAGE**  
VYNDAQEL and VYNDAMAX are transthyretin stabilizers indicated for the treatment of the cardiomyopathy of wild-type or hereditary transthyretin-mediated amyloidosis in adults to reduce cardiovascular mortality and cardiovascular-related hospitalization. (1)

**DOSAGE AND ADMINISTRATION**  
The recommended dosage is either:  
• VYNDAQEL 80 mg orally once daily, or  
• VYNDAMAX 61 mg orally once daily (2.1)

- VYNDAMAX and VYNDAQEL are not substitutable on a per mg basis. (2.1)

**DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**  
Capsules: Tafamidis meglumine 20 mg and tafamidis 61 mg. (3)

**CONTRAINDICATIONS**  
None. (4)

**ADVERSE REACTIONS**  
To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Pfizer Inc. at 1-800-438-1985 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

**USE IN SPECIFIC POPULATIONS**  
• Pregnancy: Based on animal studies, may cause fetal harm. (8.1)  
• Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 06/2021

**FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\***

- 1 INDICATIONS AND USAGE
- 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
  - 2.1 Recommended Dosage
  - 2.2 Administration Instructions
- 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
- 4 CONTRAINDICATIONS
- 6 ADVERSE REACTIONS
  - 6.1 Clinical Trials Experience
- 7 DRUG INTERACTIONS
  - 7.1 BCRP Substrates
- 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
  - 8.1 Pregnancy
  - 8.2 Lactation
  - 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
  - 8.4 Pediatric Use

- 8.5 Geriatric Use
- 10 OVERDOSAGE
- 11 DESCRIPTION
- 12 CLINICAL PHARMACOLOGY
  - 12.1 Mechanism of Action
  - 12.2 Pharmacodynamics
  - 12.3 Pharmacokinetics
- 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
  - 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 14 CLINICAL STUDIES
- 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

\*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### 1. INDICATIONS AND USAGE

VYNDAQEL and VYNDAMAX are indicated for the treatment of the cardiomyopathy of wild-type or hereditary transthyretin-mediated amyloidosis (ATTR-CM) in adults to reduce cardiovascular mortality and cardiovascular-related hospitalization.

### 2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

#### 2.1 Recommended Dosage

The recommended dosage is either VYNDAQEL 80 mg (four 20-mg tafamidis meglumine capsules) orally once daily or VYNDAMAX 61 mg (one 61-mg tafamidis capsule) orally once daily.

VYNDAMAX and VYNDAQEL are not substitutable on a per mg basis [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

#### 2.2 Administration Instructions

The capsules should be swallowed whole and not crushed or cut.

If a dose is missed, instruct patients to take the dose as soon as remembered or to skip the missed dose and take the next dose at the regularly scheduled time. Do not double the dose.

### 3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

VYNDAQEL is available as:

- tafamidis meglumine 20 mg: yellow, opaque, oblong capsule, printed with “VYN 20” in red.

VYNDAMAX is available as:

- tafamidis 61 mg: reddish brown, opaque, oblong capsule, printed with “VYN 61” in white.

### 4. CONTRAINDICATIONS

None.

### 6. ADVERSE REACTIONS

#### 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The data reflect exposure of 377 ATTR-CM patients to 20 mg or 80 mg (administered as four 20-mg capsules) of VYNDAQEL administered daily for an average of 24.5 months (ranging from 1 day to 111 months).

Adverse events were assessed from ATTR-CM clinical trials with VYNDAQEL, primarily a 30-month placebo-controlled trial [see *Clinical Studies (14)*]. The frequency of adverse events in patients treated with VYNDAQEL 20 mg (n=88) or 80 mg (n=176; administered as four 20-mg capsules) was similar to that with placebo (n=177).

In the 30-month placebo-controlled trial, similar proportions of VYNDAQEL-treated patients and placebo-treated patients discontinued the study drug because of an adverse event: 12 (7%), 5 (6%), and 11 (6%) from the VYNDAQEL 80-mg, VYNDAQEL 20-mg, and placebo groups, respectively.

## 7. DRUG INTERACTIONS

### 7.1 BCRP Substrates

Tafamidis inhibits breast cancer resistant protein (BCRP) in humans [*see Clinical Pharmacology (12.3)*]. Coadministration of tafamidis and drugs that are BCRP substrates may increase the exposure of substrates of this transporter (e.g., methotrexate, rosuvastatin, imatinib) and the risk of the substrate-related toxicities. Monitor for signs of BCRP substrate-related toxicities and modify dosage of the substrate if appropriate.

## 8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

#### Risk Summary

Based on findings from animal studies, VYNDAQEL and VYNDAMAX may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. However, limited available human data with VYNDAQEL use in pregnant women (at a dose of 20 mg per day) have not identified any drug-associated risks for major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproductive studies, oral administration of tafamidis meglumine to pregnant rabbits during organogenesis resulted in adverse effects on development (embryofetal mortality, fetal body weight reduction and fetal malformation) at a dosage providing approximately 9 times the human exposure (AUC) at the maximum recommended human dose (MRHD) of VYNDAQEL (80 mg), and increased incidence of fetal skeletal variation at a dosage providing equivalent human exposure (AUC) at the MRHD. Postnatal mortality, growth retardation, and impaired learning and memory were observed in offspring of pregnant rats administered tafamidis meglumine during gestation and lactation at a dosage approximately 2 times the MRHD based on body surface area (mg/m<sup>2</sup>) (*see Data*). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Report pregnancies to the Pfizer reporting line at 1-800-438-1985.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defects, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

#### Data

##### *Animal Data*

In pregnant rats, oral administration of tafamidis meglumine (0, 15, 30, and 45 mg/kg/day) throughout organogenesis resulted in decreased fetal body weights at  $\geq 30$  mg/kg/day (approximately 10 times the human exposure at the MRHD based on AUC). The no-observed-adverse-effect-level (NOAEL) for embryofetal development in rats was 15 mg/kg/day (approximately 7 times the human exposure at the MRHD based on AUC).

In pregnant rabbits, oral administration of tafamidis meglumine (0, 0.5, 2, and 8 mg/kg/day) throughout organogenesis resulted in increased embryofetal mortality, reduced fetal body weights, and an increased incidence of fetal malformations at 8 mg/kg/day (approximately 9 times the human exposure at the MRHD based on AUC), which was also maternally toxic. Increased incidences of fetal skeletal variations were

observed at doses  $\geq 0.5$  mg/kg/day (approximately equivalent to the human exposure at the MRHD based on AUC).

In the pre- and postnatal study, pregnant rats received oral administration of tafamidis meglumine at doses of 0, 5, 15, or 30 mg/kg/day throughout pregnancy and lactation (Gestation Day 7 to Lactation Day 20). Decreased survival and body weights, delayed male sexual maturation and neurobehavioral effects (learning and memory impairment) were observed in the offspring of dams treated at 15 mg/kg/day (approximately 2 times the MRHD on a mg/m<sup>2</sup> basis). The NOAEL for pre- and postnatal development in rats was 5 mg/kg/day (approximately equivalent to the MRHD on a mg/m<sup>2</sup> basis).

## 8.2 Lactation

### Risk Summary

There are no available data on the presence of tafamidis in human milk, the effect on the breastfed infant, or the effect on milk production. Tafamidis is present in rat milk (*see Data*). When a drug is present in animal milk, it is likely the drug will be present in human milk. Based on findings from animal studies which suggest the potential for serious adverse reactions in the breastfed infant, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with VYNDAQEL or VYNDAMAX.

### Data

Pregnant and lactating female rats were administered repeated daily oral doses of tafamidis meglumine (15 mg/kg/day) followed by a single oral gavage dose of <sup>14</sup>C-tafamidis meglumine on Lactation Day 4 or 12. Radioactivity was observed in milk by 1 hour post-dose and increased thereafter. The ratio of the highest radioactivity associated with <sup>14</sup>C tafamidis meglumine in milk (8 hours post-dose) vs. plasma (1 hour post-dose) was approximately 1.6 on Day 12, indicating tafamidis meglumine is transferred to milk after oral administration.

## 8.3 Females and Males of Reproductive Potential

### Contraception

#### *Females*

Based on findings from animal studies, VYNDAQEL and VYNDAMAX may cause fetal harm when administered to a pregnant woman [*see Use in Specific Populations (8.1)*]. Consider pregnancy planning and prevention for females of reproductive potential.

## 8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of VYNDAQEL and VYNDAMAX have not been established in pediatric patients.

## 8.5 Geriatric Use

No dosage adjustment is required for elderly patients ( $\geq 65$  years) [*see Clinical Pharmacology (12.3)*]. Of the total number of patients in the clinical study (n=441), 90.5% were 65 and over, with a median age of 75 years.

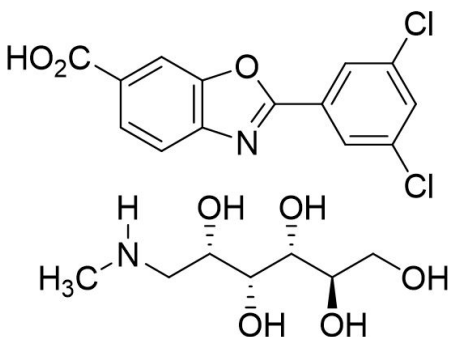
## 10. OVERDOSAGE

There is minimal clinical experience with overdose. During clinical trials, two patients accidentally ingested a single VYNDAQEL dose of 160 mg without adverse events. The highest dose of tafamidis meglumine given to healthy volunteers in a clinical trial was 480 mg as a single dose. There was one reported adverse event of mild hordeolum at this dose.

## 11. DESCRIPTION

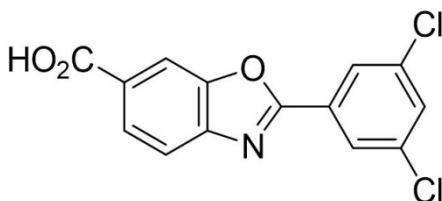
VYNDAQEL (tafamidis meglumine) and VYNDAMAX (tafamidis) contain tafamidis as the active moiety, which is a selective stabilizer of transthyretin.

The chemical name of tafamidis meglumine is 2-(3,5-dichlorophenyl)-1,3-benzoxazole-6-carboxylic acid mono (1-deoxy-1-methylamino-D-glucitol). The molecular formula is  $C_{14}H_7Cl_2NO_3 \cdot C_7H_{17}NO_5$ , and the molecular weight is 503.33 g/mol. The structural formula is:



Tafamidis meglumine 20-mg soft gelatin capsule for oral use contains a white to pink colored suspension of tafamidis meglumine 20 mg (equivalent to 12.2 mg of tafamidis free acid), and the following inactive ingredients: ammonium hydroxide 28%, brilliant blue FCF, carmine, gelatin, glycerin, iron oxide (yellow), polyethylene glycol 400, polysorbate 80, polyvinyl acetate phthalate, propylene glycol, sorbitan monooleate, sorbitol, and titanium dioxide.

The chemical name of tafamidis is 2-(3,5-dichlorophenyl)-1,3-benzoxazole-6-carboxylic acid. The molecular formula is  $C_{14}H_7Cl_2NO_3$ , and the molecular weight is 308.12 g/mol. The structural formula is:



Tafamidis 61-mg soft gelatin capsule for oral use contains a white to pink colored suspension of tafamidis 61 mg and the following inactive ingredients: ammonium hydroxide 28%, butylated hydroxytoluene, gelatin, glycerin, iron oxide (red), polyethylene glycol 400, polysorbate 20, povidone (K-value 90), polyvinyl acetate phthalate, propylene glycol, sorbitol, and titanium dioxide.

## 12. CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

Tafamidis is a selective stabilizer of TTR. Tafamidis binds to TTR at the thyroxine binding sites, stabilizing the tetramer and slowing dissociation into monomers, the rate-limiting step in the amyloidogenic process.

## 12.2 Pharmacodynamics

A proprietary TTR stabilization assay was utilized as a pharmacodynamic marker and assessed the stability of the TTR tetramer *ex vivo*. The TTR stabilization assay quantifies immunoturbidimetric measurement of the stable TTR tetramer in plasma pre- and post-treatment with 2-day *in vitro* denaturation with urea. Using this proprietary assay, a dose-dependent trend for greater TTR tetramer stabilization is observed for VYNDAQEL 80-mg compared to VYNDAQEL 20-mg. However, the clinical relevance of a higher TTR tetramer stabilization towards cardiovascular outcomes is not known.

VYNDAQEL stabilized both the wild-type TTR tetramer and the tetramers of 14 TTR variants tested clinically after once-daily dosing. Tafamidis also stabilized the TTR tetramer for 25 variants tested *ex vivo*.

VYNDAQEL and VYNDAMAX may decrease serum concentrations of total thyroxine, without an accompanying change in thyroid stimulating hormone (TSH). This reduction in total thyroxine values is probably the result of reduced thyroxine binding to or displacement from transthyretin (TTR) due to the high binding affinity of tafamidis to the TTR thyroxine receptor. No corresponding clinical findings consistent with hypothyroidism have been observed.

Biomarkers associated with heart failure (NT-proBNP and Troponin I) favored VYNDAQEL over placebo.

### Cardiac Electrophysiology

At approximately 2.2 times the steady state peak plasma concentration ( $C_{max}$ ) at the recommended dose, tafamidis does not prolong the QTc interval to any clinically relevant extent.

## 12.3 Pharmacokinetics

No clinically significant differences in steady state  $C_{max}$  and area under the plasma concentration over time curve (AUC) of tafamidis were observed for VYNDAMAX 61-mg capsule compared to VYNDAQEL administered as four 20-mg capsules.

Tafamidis exposure increases proportionally over single (up to 480 mg) or multiple (up to 80 mg) (1 to 6 times the approved recommended dosage) once daily dosing.

The apparent clearance were similar after single and repeated administration of VYNDAQEL 80 mg.

### Absorption

Median tafamidis peak concentrations occurred within 4 hours following dosing.

### *Effect of Food*

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of tafamidis were observed following administration of a high fat, high calorie meal.

### Distribution

The apparent steady state volume of distribution of tafamidis meglumine is 16 liters and 18.5 liters for tafamidis. Plasma protein binding of tafamidis is >99% *in vitro*. Tafamidis primarily binds to TTR.

### Elimination

The mean half-life of tafamidis is approximately 49 hours. The apparent oral clearance of tafamidis meglumine is 0.228 L/h (0.263 L/h for tafamidis). The degree of drug accumulation at steady state after repeated tafamidis daily dosing is approximately 2.5-fold greater than that observed after a single dose.

## *Metabolism*

The metabolism of tafamidis has not been fully characterized. However, glucuronidation has been observed.

## *Excretion*

After a single oral dose of tafamidis meglumine 20 mg, approximately 59% of the dose was recovered in feces (mostly as the unchanged drug) and approximately 22% of the dose was recovered in urine (mostly as the glucuronide metabolite).

## Specific Populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of tafamidis were observed based on age, race/ethnicity (Caucasian and Japanese) or renal impairment.

## *Patients with Hepatic Impairment*

Patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Score of 7 to 9) had decreased systemic exposure (approximately 40%) and increased clearance (approximately 68%) of tafamidis compared to healthy subjects. As TTR levels are lower in subjects with moderate hepatic impairment than in healthy subjects, the exposure of tafamidis relative to the amount of TTR is sufficient to maintain stabilization of the TTR tetramer in these patients. No clinically significant differences in the pharmacokinetics of tafamidis were observed in patients with mild hepatic impairment (Child Pugh Score of 5 to 6) compared to healthy subjects. The effect of severe hepatic impairment on tafamidis is unknown.

## Drug Interaction Studies

### *Clinical Studies*

CYP3A4 substrates: No clinically significant differences in the pharmacokinetics of midazolam (a CYP3A4 substrate) or on the formation of its active metabolite (1-hydroxymidazolam) were observed when a single 7.5-mg dose of midazolam was administered prior to and after a 14-day regimen of VYNDALAN 20-mg once daily.

BCRP substrates: Tafamidis inhibits breast cancer resistant protein (BCRP). In a clinical study in healthy participants, AUC<sub>inf</sub> and C<sub>max</sub> of the BCRP substrate rosuvastatin increased by 96.75% and 85.59%, respectively following multiple doses of VYNDAMAX 61 mg daily dosing.

### *In Vitro Studies*

Cytochrome P450 Enzymes: Tafamidis induces CYP2B6 and CYP3A4 and does not induce CYP1A2. Tafamidis does not inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5 or CYP2D6.

UDP glucuronosyltransferase (UGT): Tafamidis inhibits intestinal activities of UGT1A1 but neither induces nor inhibits other UDP glucuronosyltransferase (UGT) systemically.

Transporter Systems: In vitro studies and model predictions show that tafamidis has a low potential to inhibit organic anion transporters OAT1 and OAT3 at clinically relevant concentrations. Tafamidis did not show a potential to inhibit Multi-Drug Resistant Protein (MDR1) (also known as P-glycoprotein; P-gp), organic cation transporter OCT2, multidrug and toxin extrusion transporters MATE1 and MATE2K and, organic anion transporting polypeptide OATP1B1 and OATP1B3.

## **13. NONCLINICAL TOXICOLOGY**

### **13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

#### Carcinogenesis

There was no evidence of an increased incidence of neoplasia in the transgenic (Tg)-rasH2 mouse following repeated daily administration for 26 weeks at daily doses of 0, 10, 30 or 90 mg/kg. There was no evidence of

increased incidence of neoplasia in a 2-year carcinogenicity study in rats at exposures up to 18 times the AUC at the MRHD.

#### Mutagenesis

There was no evidence of mutagenicity or clastogenicity in vitro, and an in vivo rat micronucleus study was negative.

#### Impairment of Fertility

There were no effects of tafamidis meglumine on fertility, reproductive performance, or mating behavior in the rat at any dose. Rats were dosed daily (0, 5, 15, and 30 mg/kg/day) prior to cohabitation (for at least 15 days for females and 28 days for males), throughout the cohabitation period to the day prior to termination of males and through to implantation of females (Gestation Day 7). No adverse effects were noted on male and female rats in toxicity, fertility, and mating behavior at any dose. The paternal and maternal no observed adverse effect level for reproductive toxicity of tafamidis meglumine is 30 mg/kg/day, approximately 4 times the MRHD on a mg/m<sup>2</sup> basis.

## 14. CLINICAL STUDIES

Efficacy was demonstrated in a multicenter, international, randomized, double-blind, placebo-controlled study in 441 patients with wild-type or hereditary ATTR-CM (NCT01994889).

Patients were randomized in a 1:2:2 ratio to receive VYND AQEL 20 mg (n=88), VYND AQEL 80 mg (administered as four 20-mg VYND AQEL capsules) (n=176), or matching placebo (n=177) once daily for 30 months, in addition to standard of care (e.g., diuretics). Treatment assignment was stratified by the presence or absence of a variant TTR genotype as well as baseline disease severity (NYHA Class). Transplant patients were excluded from this study. Table 1 describes the patient demographics and baseline characteristics.

**Table 1: Patient Demographics and Baseline Characteristics**

Characteristic	Pooled Tafamidis N=264	Placebo N=177
Age — years		
Mean (standard deviation)	74.5 (7.2)	74.1 (6.7)
Median (minimum, maximum)	75 (46, 88)	74 (51, 89)
Sex — number (%)		
Male	241 (91.3)	157 (88.7)
Female	23 (8.7)	20 (11.3)
TTR Genotype — number (%)		
ATTRm	63 (23.9)	43 (24.3)
ATTRwt	201 (76.1)	134 (75.7)
NYHA Class — number (%)		
NYHA Class I	24 (9.1)	13 (7.3)
NYHA Class II	162 (61.4)	101 (57.1)
NYHA Class III	78 (29.5)	63 (35.6)

Abbreviations: ATTRm = variant transthyretin amyloid, ATTRwt = wild-type transthyretin amyloid

The primary analysis used a hierarchical combination applying the method of Finkelstein-Schoenfeld (F-S) to all-cause mortality and frequency of cardiovascular-related hospitalizations, which was defined as the number of times a subject was hospitalized (i.e., admitted to a hospital) for cardiovascular-related morbidity. The method compared each patient to every other patient within each stratum in a pair-wise manner that proceeded

in a hierarchical fashion using all-cause mortality followed by frequency of cardiovascular-related hospitalizations when patients could not be differentiated based on mortality.

This analysis demonstrated a significant reduction ( $p=0.0006$ ) in all-cause mortality and frequency of cardiovascular-related hospitalizations in the pooled VYNDAQEL 20-mg and 80-mg groups versus placebo (Table 2).

**Table 2: Primary Analysis Using Finkelstein-Schoenfeld (F-S) Method of All-Cause Mortality and Frequency of Cardiovascular-Related Hospitalizations**

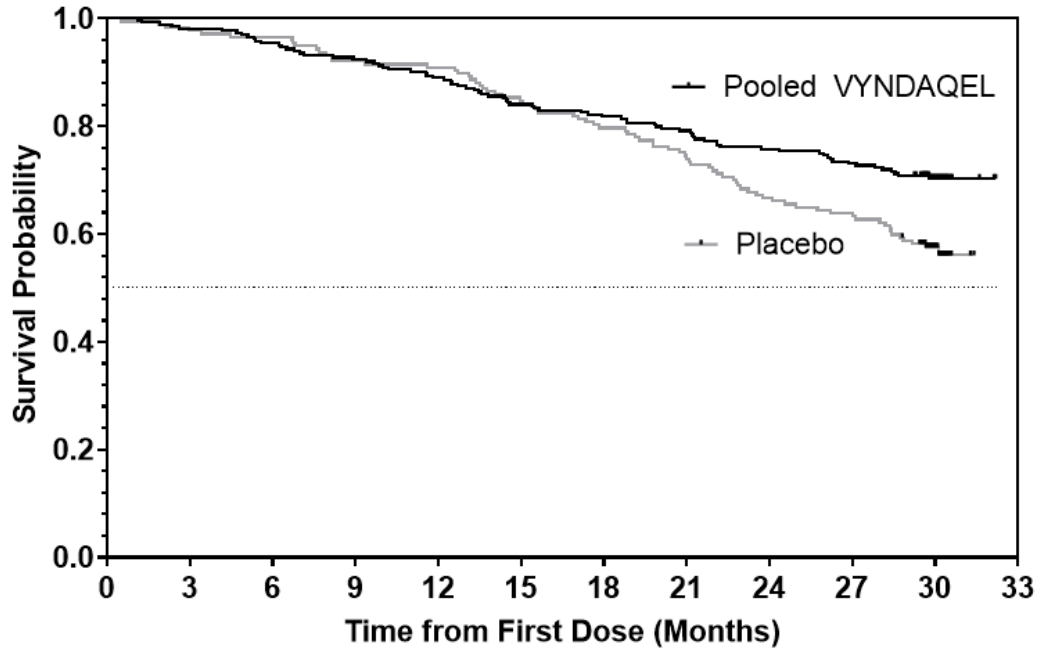
<b>Primary Analysis</b>	<b>Pooled VYNDAQEL N=264</b>	<b>Placebo N=177</b>
Number (%) of Subjects Alive* at Month 30	186 (70.5)	101 (57.1)
Mean Number of Cardiovascular-related Hospitalizations During 30 months (per patient per year) Among Those Alive at Month 30	0.297	0.455
p-value from F-S Method	0.0006	

\* Heart transplantation and cardiac mechanical assist device implantation are considered indicators of approaching end stage. As such, these subjects are treated in the analysis as equivalent to death. Therefore, such subjects are not included in the count of “Number of Subjects Alive at Month 30” even if such subjects are alive based on 30 month vital status follow-up assessment.

Analysis of the individual components of the primary analysis (all-cause mortality and cardiovascular-related hospitalization) also demonstrated significant reductions for VYNDAQEL versus placebo.

The hazard ratio from the all-cause mortality Cox-proportional hazard model for pooled VYNDAQEL versus placebo was 0.70 (95% confidence interval [CI] 0.51, 0.96), indicating a 30% relative reduction in the risk of death relative to the placebo group ( $p=0.026$ ). Approximately 80% of total deaths were cardiovascular-related in both treatment groups. A Kaplan-Meier plot of time to event all-cause mortality is presented in Figure 1.

**Figure 1: All-Cause Mortality\***



Subjects Remaining at Risk  
(Cumulative events)

Pooled	264	259	252	244	235	222	216	209	200	193	99	0
VYNDQAEL	0	5	12	20	29	42	48	55	64	71	78	78
Placebo	177	173	171	163	161	150	141	131	118	113	51	0
	0	4	6	14	16	27	36	46	59	64	75	76

\*Heart transplants and cardiac mechanical assist devices treated as death. Hazard ratio from Cox proportional hazards model with treatment, TTR genotype (variant and wild-type), and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) as factors.

There were significantly fewer cardiovascular-related hospitalizations with VYNDQAEL compared with placebo with a reduction in risk of 32% corresponding to a Relative Risk Ratio of 0.68 (Table 3).

**Table 3: Cardiovascular-Related Hospitalization Frequency**

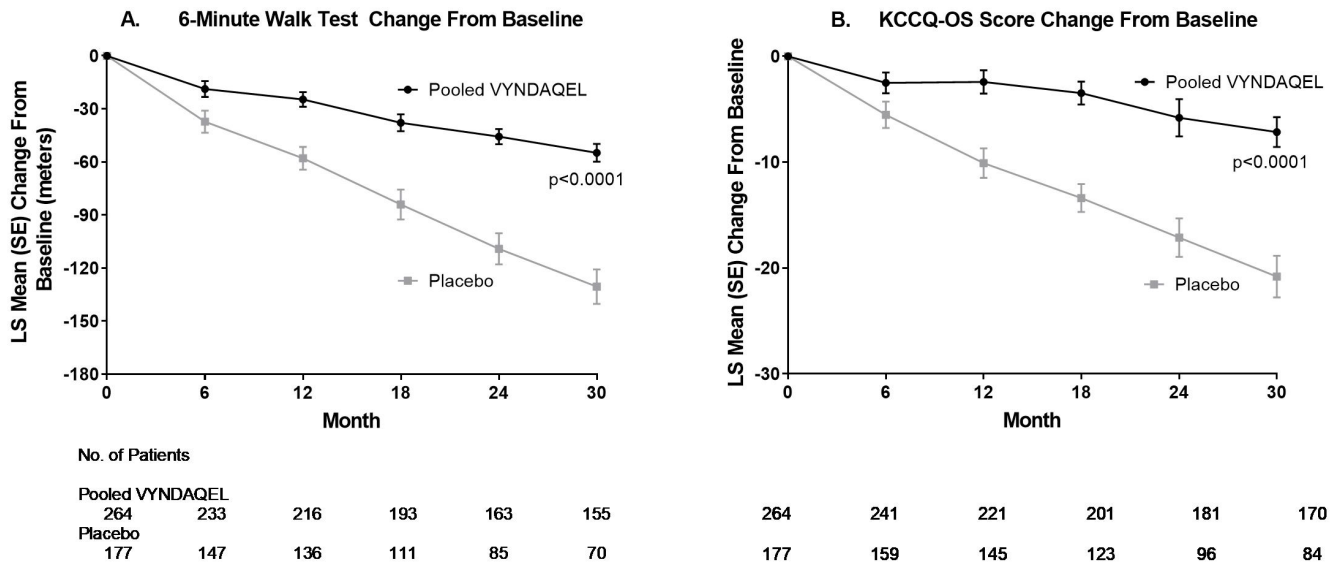
	<b>Pooled VYNDQAEL N=264</b>	<b>Placebo N=177</b>
Total (%) Number of Subjects with Cardiovascular-related Hospitalizations	138 (52.3)	107 (60.5)
Cardiovascular-related Hospitalizations per Year*	0.48	0.70
Pooled VYNDQAEL vs Placebo Treatment Difference (Relative Risk Ratio)*	0.68	
p-value*	<0.0001	

\*This analysis was based on a Poisson regression model with treatment, TTR genotype (variant and wild-type), New York Heart Association (NYHA) Baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III), treatment-by-TTR genotype interaction, and treatment-by-NYHA baseline classification interaction terms as factors.

The treatment effects of VYNDQAEL on functional capacity and health status were assessed by the 6-Minute Walk Test (6MWT) and the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary (KCCQ-OS) score,

respectively. A significant treatment effect favoring VYND AQEL was first observed at Month 6 and remained consistent through Month 30 on both 6MWT distance and KCCQ-OS score (Figure 2 and Table 4).

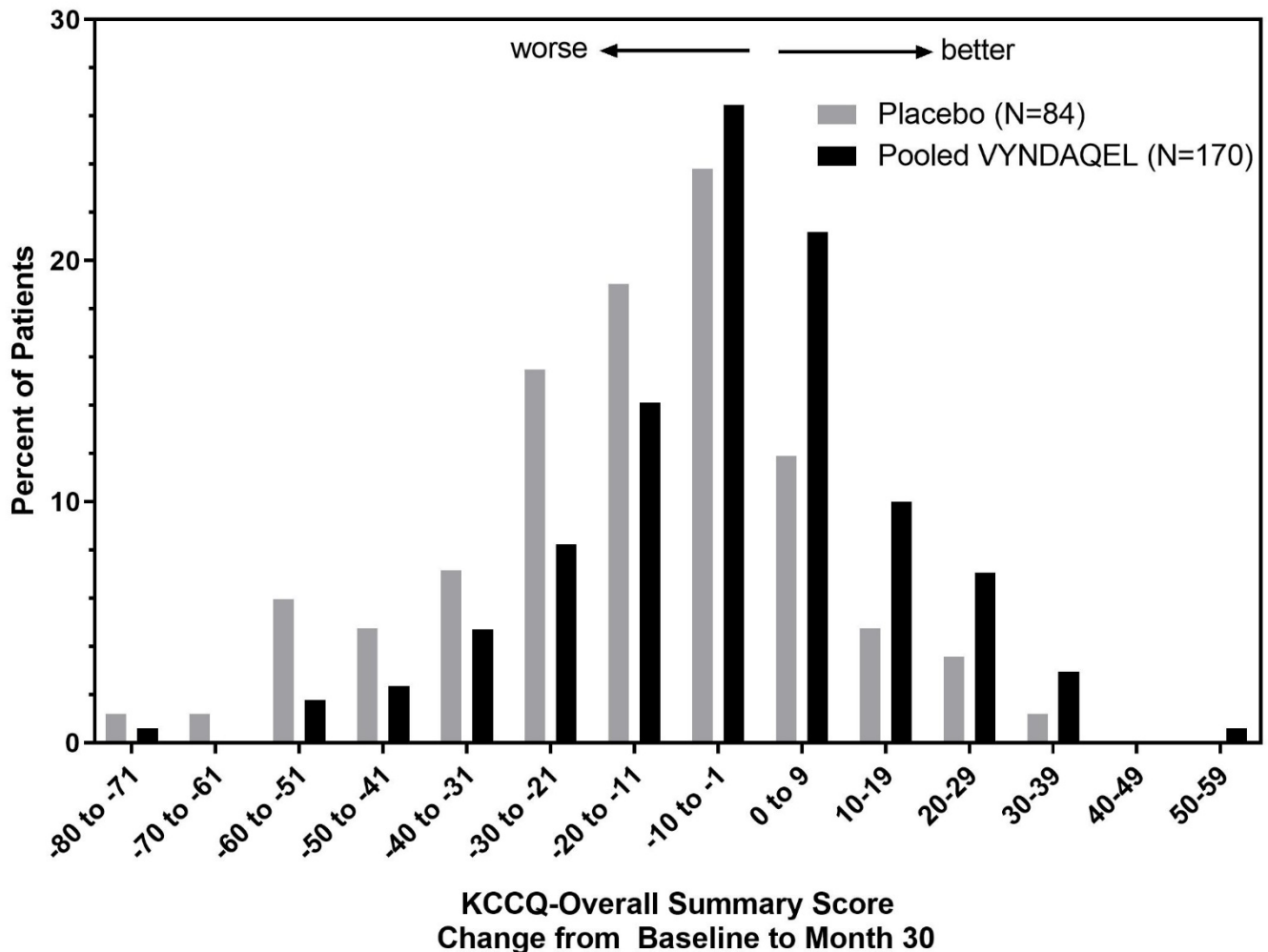
**Figure 2: Change from Baseline to Month 30 in 6MWT Distance and KCCQ-OS Score**



Abbreviations: 6MWT=6-Minute Walk Test, KCCQ-OS=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary. Panel A shows change from Baseline to Month 30 in pooled VYND AQEL patients compared with placebo patients in 6MWT distance. Panel B shows change from Baseline to Month 30 in pooled VYND AQEL patients compared with placebo patients in KCCQ-OS score.

The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary (KCCQ-OS) score is composed of four domains including Total Symptoms (Symptom Frequency and Symptom Burden), Physical Limitation, Quality of Life, and Social Limitation. The Overall Summary score and domain scores range from 0 to 100, with higher scores representing better health status. All four domains favored pooled VYND AQEL compared to placebo at Month 30, and demonstrated similar treatment effects to the KCCQ-OS score (Figure 2 and Table 4). The distribution for change from Baseline to Month 30 for KCCQ-OS (Figure 3) shows that the proportion of patients with worse KCCQ-OS scores was lower for the pooled VYND AQEL-treated group compared to placebo, and the proportion with improved scores was higher (Figure 3).

**Figure 3: Histogram of Change from Baseline to Month 30 in KCCQ-Overall Summary Score**



Abbreviation: KCCQ-OS=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary.

**Table 4: 6MWT Distance and KCCQ-OS Scores**

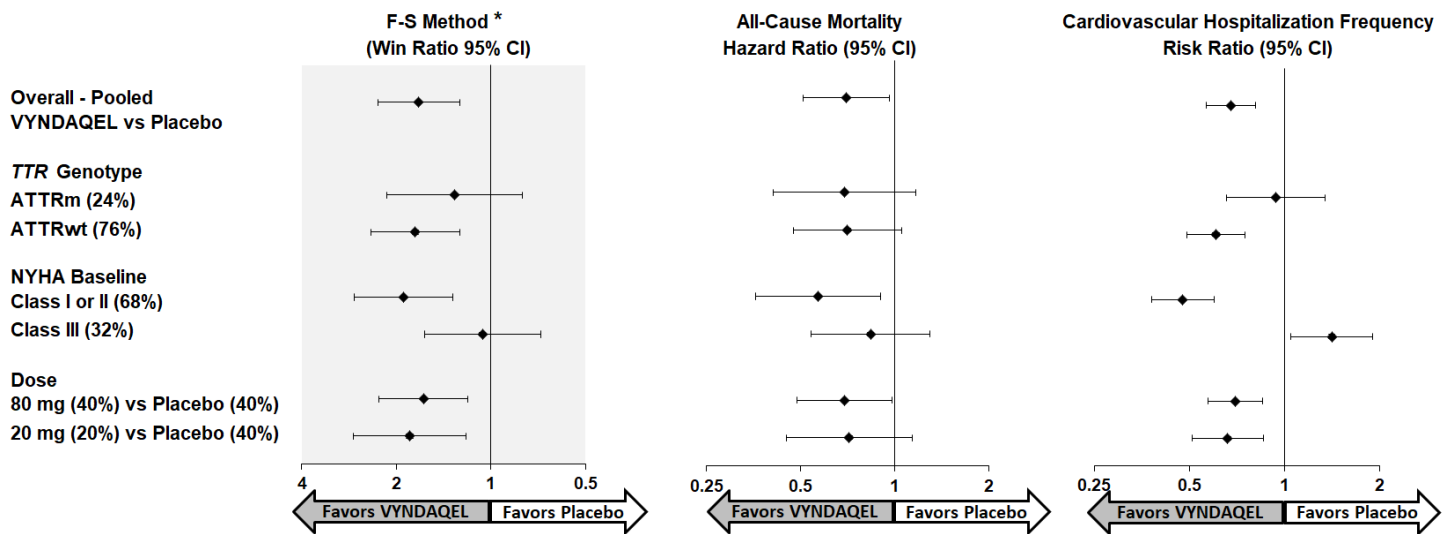
Endpoints	Baseline Mean (SD)		Change from Baseline to Month 30, LS Mean (SE)		Treatment Difference from Placebo LS Mean (95% CI)
	Pooled VYNDAQEL N=264	Placebo N=177	Pooled VYNDAQEL	Placebo	
<b>6MWT (meters)</b>	351 (121)	353 (126)	-55 (5)	-131 (10)	76 (58, 94)
<b>KCCQ-OS</b>	67 (21)	66 (22)	-7 (1)	-21 (2)	14 (9, 18)

Abbreviations: 6MWT = 6-Minute Walk Test; KCCQ-OS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary; SD = standard deviation; LS = least squares; SE = standard error; CI = confidence interval

Results from the F-S method represented by win ratio for the combined endpoint and its components (all-cause mortality and frequency of CV-related hospitalization) consistently favored VYNDAQEL versus placebo across all subgroups (wild-type, variant and NYHA Class I & II, and III), except for CV-related hospitalization frequency in NYHA Class III (Figure 4). Win ratio is the number of pairs of VYNDAQEL-treated patient

“wins” divided by number of pairs of placebo patient “wins.” Analyses of 6MWT and KCCQ-OS also favored VYNDAQEL relative to placebo within each subgroup.

**Figure 4: Results by Subgroup, Dose, and Components of Primary Analysis**



Abbreviations: ATTRm = variant transthyretin amyloid, ATTRwt = wild-type transthyretin amyloid, F-S = Finkelstein Schoenfeld, CI = Confidence Interval

\*F-S results presented using win ratio (based on all-cause mortality and frequency of cardiovascular hospitalization) Heart transplants and cardiac mechanical assist devices treated as death.

Results of the primary analysis, 6MWT at Month 30 and KCCQ-OS at Month 30 were statistically significant for both the 80-mg and 20-mg doses of VYNDAQEL vs. placebo, with similar results for both doses.

## 16. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

VYNDAQEL 20-mg (tafamidis meglumine) soft gelatin capsules are yellow, opaque, oblong, and printed with “VYN 20” in red and supplied in the following package configurations:

VYNDAQEL Capsules		
Package Configuration	Strength	NDC
Carton of 4 intermediary cartons. Each intermediary carton contains 3 blister cards. Each blister card contains 10 capsules. (120 total capsules)	20 mg	NDC 0069-1975-40

VYNDAMAX 61-mg (tafamidis) soft gelatin capsules are reddish brown, opaque, oblong, and printed with “VYN 61” in white and supplied in the following package configurations:

VYNDAMAX Capsules		
Package Configuration	Strength	NDC
Carton of 3 blister cards. Each blister card contains 10 capsules. (30 capsules total)	61 mg	NDC 0069-8730-30

Store VYNDAQEL and VYNDAMAX at controlled room temperature 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

## 17. PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

### Pregnancy

Report pregnancies to the Pfizer reporting line at 1-800-438-1985. Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. Advise females to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

### Lactation

Advise females not to breastfeed during treatment with VYNDAQEL or VYNDAMAX [*see Use in Specific Populations (8.2)*].

### Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS)

Advise all patients prescribed VYNDAQEL or VYNDAMAX of the availability of the Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS) registry, that their participation is voluntary, and involves long-term follow-up. THAOS is an international disease registry designed to assess disease progression, genotype/phenotype relationships, and the impact of interventions, including VYNDAQEL and VYNDAMAX on disease progression. For information regarding the registry, visit <https://clinicaltrials.gov>.

This product's label may have been updated. For full prescribing information, please visit [www.pfizer.com](http://www.pfizer.com).



LAB-0497-4.0

## PATIENT INFORMATION

**VYNDALCEL**<sup>®</sup> (VIN-duh-kel)  
(tafamidis meglumine)  
capsules

**VYNDAMAX**<sup>™</sup> (VIN-dah-max)  
(tafamidis)  
capsules

### What is VYNDALCEL and VYNDAMAX?

VYNDALCEL and VYNDAMAX are prescription medicines used to treat adults with cardiomyopathy of wild-type or hereditary transthyretin-mediated amyloidosis (ATTR-CM) to reduce death and hospitalization related to heart problems. It is not known if VYNDALCEL and VYNDAMAX are safe and effective in children.

### Before taking VYNDALCEL or VYNDAMAX, tell your healthcare provider about all your medical conditions, including if you:

- have liver problems.
- are pregnant or plan to become pregnant. VYNDALCEL and VYNDAMAX may harm your unborn baby. Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think you may be pregnant during treatment with VYNDALCEL or VYNDAMAX. You may also report your pregnancy by calling the Pfizer reporting line at 1-800-438-1985.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if VYNDALCEL or VYNDAMAX passes into your breast milk. You should not breastfeed during treatment with VYNDALCEL or VYNDAMAX. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby during treatment with VYNDALCEL or VYNDAMAX.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take including any prescription or over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

### How should I take VYNDALCEL or VYNDAMAX?

- Take **either** VYNDALCEL **or** VYNDAMAX exactly as your healthcare provider tells you to.
- Take **either** VYNDALCEL **or** VYNDAMAX capsule(s) 1 time a day.
- VYNDALCEL or VYNDAMAX capsule(s) should be swallowed whole and not crushed or cut.
- If you miss a dose, take it as soon as you remember. If it is almost time for your next dose, skip the missed dose and take the next dose at your regularly scheduled time. Do not take 2 doses at the same time.
- There is a Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS) registry for people who receive treatment with VYNDALCEL or VYNDAMAX. Talk to your healthcare provider about how you can take part in this registry. For more information about this registry, go to <https://clinicaltrials.gov>.

### What are the possible side effects of VYNDALCEL and VYNDAMAX?

There were no known side effects that happened during treatment with VYNDALCEL or VYNDAMAX in people with cardiomyopathy of transthyretin-mediated amyloidosis.

You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

### How should I store VYNDALCEL and VYNDAMAX?

- Store VYNDALCEL and VYNDAMAX capsules at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- **Keep VYNDALCEL and VYNDAMAX and all medicines out of the reach of children.**

### General information about the safe and effective use of VYNDALCEL and VYNDAMAX.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use VYNDALCEL or VYNDAMAX for a condition for which it was not prescribed. Do not give VYNDALCEL or VYNDAMAX to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about VYNDALCEL or VYNDAMAX that is written for healthcare professionals.

### What are the ingredients in VYNDALCEL and VYNDAMAX?

#### VYNDALCEL:

**Active ingredient:** tafamidis meglumine

**Inactive ingredients:** ammonium hydroxide 28%, brilliant blue FCF, carmine, gelatin, glycerin, iron oxide (yellow), polyethylene glycol 400, polysorbate 80, polyvinyl acetate phthalate, propylene glycol, sorbitan monooleate, sorbitol, and titanium dioxide

#### VYNDAMAX:

**Active ingredient:** tafamidis

**Inactive ingredients:** ammonium hydroxide 28%, butylated hydroxytoluene, gelatin, glycerin, iron oxide (red), polyethylene glycol 400, polysorbate 20, povidone (K-value 90), polyvinyl acetate phthalate, propylene glycol, sorbitol, and titanium dioxide



LAB-0573-3.0

For more information, go to [www.vyndagel.com](http://www.vyndagel.com) or call 1-800-438-1985.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration

Issued: 04/2020

## 1. 効能・効果

VYNDAQEL および VYNDAMAX は、野生型または遺伝性トランスサイレチン型心アミロイドーシス (ATTR-CM) 成人患者において心血管事象による死亡および心血管事象に関連する入院頻度を低減するために適応される。

## 2. 用法・用量

### 2.1. 推奨用量

推奨用量は、VYNDAQEL 80 mg (タファミジスメグルミン 20 mg 4 カプセル) 1 日 1 回経口投与または VYNDAMAX 61 mg (タファミジス 61 mg 1 カプセル) 1 日 1 回経口投与のいずれかとする。

VYNDAMAX は遊離酸なので VYNDAQEL と mg あたりの用量は同一ではない [臨床薬理 (12.3) を参照]。

### 2.2. 投与に関する指示

カプセルはつぶしたり切断したりせずに、丸ごと飲み込むこと。

服薬を忘れた場合、気付いたらできる限り速やかに服薬するか、その回は服薬せずに次回分を既定の時間に服薬するよう患者に指示する。2 回分を服薬しないこと。

## 3. 剤形および含量

VYNDAQEL :

- タファミジスメグルミン 20 mg : 黄色の不透明な楕円形のカプセルで、赤色で「VYN 20」と印字されている。

VYNDAMAX :

- タファミジス 61 mg : 赤褐色の不透明な楕円形のカプセルで、白色で「VYN 61」と印字されている。

## 4. 禁忌

なし。

## 6. 副作用

### 6.1. 臨床試験データ

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現頻度を他の薬剤の臨床試験での発現頻度と直接比較することはできない。また、認められた発現頻度が実際の医療現場での発現頻度を反映していない可能性もある。

本データは、ATTR-CM 患者 377 例に VYNDAQEL 20 mg または 80 mg (20 mg 4 カプセル投与) を 1 日 1 回投与した結果 [平均投与期間 : 24.5 ヲ月 (1 日~111 ヲ月)] から成る。

有害事象は、ATTR-CM 患者を対象とした VYNDAQEL の臨床試験、主に 30 ヶ月間のプラセボ対照試験を用いて評価した [臨床試験 (14) を参照]。その結果、VYNDAQEL 20 mg (88 例) または 80 mg (176 例、20 mg 4 カプセル投与) を投与した患者における有害事象の発現頻度はプラセボ (177 例) と類似していた。

30 ヶ月間のプラセボ対照試験では、有害事象により治験薬投与を中止した患者の割合は VYNDAQEL 群とプラセボ群で類似していた [VYNDAQEL 80 mg 群、VYNDAQEL 20 mg 群およびプラセボ群でそれぞれ 12 例 (7%)、5 例 (6%) および 11 例 (6%) ]。

## 7. 薬物相互作用

### 7.1. BCRP 基質

タファミジスは、ヒトで乳癌耐性蛋白質 (BCRP) を阻害することがわかっている [臨床薬理 (12.3) を参照]。タファミジスを BCRP 基質薬剤と併用投与すると、このトランスポーターの基質薬剤 (例: メトトレキサート、ロスバスタチン、イマチニブ) の曝露量を増加させ、基質関連毒性のリスクを増加させるおそれがある。そのため、BCRP 基質関連毒性の徴候をモニタリングし、適切な場合は基質薬剤の用量を調節すること。

## 8. 特別な集団への投与

### 8.1. 妊婦への投与

#### 危険性の概要

動物試験の所見に基づき、VYNDAQEL および VYNDAMAX を妊婦に投与すると胎児に害を及ぼすおそれがある。しかし、妊婦への VYNDAQEL 投与 (20 mg/日) に関して得られた限られた臨床データでは、重大な先天性欠損、流産、母親または胎児の有害な転帰に関する薬剤関連リスクは特定されていない。動物を用いた生殖試験において、器官形成期の妊娠ウサギにタファミジスメグルミンを経口投与したところ、VYNDAQEL の最大臨床推奨用量 (MRHD) (80 mg) でのヒト曝露量 (AUC) の約 9 倍の用量で、発生への悪影響 (胎児死亡、胎児の体重減少および胎児の奇形) が認められ、MRHD でのヒト曝露量 (AUC) に相当する用量では胎児の骨格変異の発生頻度が増加した。妊娠および授乳期間中に、体表面積 ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) 換算で MRHD の約 2 倍の用量でタファミジスメグルミンを投与した妊娠ラットの出生児において、出生後死亡、成長遅延、学習および記憶障害が認められた (データを参照)。妊婦には胎児への潜在的リスクについて説明すること。妊婦に投与した場合はファイザー報告ライン (1-800-438-1985) に報告すること。

適応となる集団における重大な先天性欠損および流産の推定背景リスクは不明である。すべての妊娠は、先天性欠損、流産またはその他の有害な転帰の背景リスクを伴う。米国の一般集団では、臨床的に妊娠が確認されている女性における重大な先天性欠損および流産の推定背景リスクはそれぞれ 2%~4% および 15%~20% である。

#### データ

##### 動物のデータ

妊娠ラットの器官形成期にタファミジスメグルミン (0, 15, 30 および 45 mg/kg/日) を経口投与したところ、30 mg/kg/日以上 (AUC に基づく MRHD でのヒト曝露量の約 10 倍) で胎児の体重

減少が認められた。ラットにおける胚胎児発生の無毒性量 (NOAEL) は 15 mg/kg/日 (AUC に基づく MRHD でのヒト曝露量の約 7 倍) であった。

妊娠ウサギの器官形成期にタファミジスメグルミン (0, 0.5, 2 および 8 mg/kg/日) を経口投与したところ、8 mg/kg/日 (AUC に基づく MRHD でのヒト曝露量の約 9 倍) で胚胎児死亡の増加、胎児の体重減少および胎児奇形の発生頻度の増加が認められた。この用量では、母体でも毒性が認められた。0.5 mg/kg/日以上 (AUC に基づく MRHD でのヒト曝露量とほぼ同等) で胎児の骨格変異の発生頻度が増加した。

出生前および出生後試験では、妊娠および授乳期間中 (妊娠 7 日目から授乳 20 日目) の妊娠ラットに 0, 5, 15 または 30 mg/kg/日の用量でタファミジスメグルミンを経口投与した。15 mg/kg/日 (mg/m<sup>2</sup> 換算で MRHD の約 2 倍) を投与した母動物の出生児に生存率低下、体重減少、雄の性成熟遅延および神経行動作用 (学習および記憶障害) が認められた。ラットの出生前および出生後発生の NOAEL は 5 mg/kg/日 (mg/m<sup>2</sup> 換算で MRHD とほぼ同等) であった。

## 8.2. 授乳婦への投与

### 危険性の概要

タファミジスのヒト乳汁中への移行、母乳保育の乳児への影響または乳汁産生への影響に関するデータは得られていない。タファミジスはラット乳汁に移行する (データを参照)。薬剤が動物の乳汁中に移行する場合、ヒト乳汁中にも移行する可能性が高い。母乳保育の乳児における重篤な副作用のおそれが示唆された動物試験の所見に基づき、VYNDAQEL または VYNDAMAX 投与中の授乳は推奨されない旨を患者に説明すること。

### 動物のデータ

妊娠および授乳中の雌ラットにタファミジスメグルミン (15 mg/kg/日) を反復経口投与した後、授乳 4 または 12 日目に <sup>14</sup>C タファミジスメグルミンを単回強制経口投与した。投与 1 時間後までに放射能が乳汁中に移行し、その後増加した。血漿 (投与 1 時間後) と比較した乳汁中の <sup>14</sup>C タファミジスメグルミン (投与 8 時間後) に関連する最大放射能比は 12 日目の約 1.6 であり、経口投与後のタファミジスメグルミンの乳汁移行が示された。

## 8.3. 生殖能を有する女性および男性への投与

### 避妊

#### 女性

動物試験の所見に基づき、VYNDAQEL および VYNDAMAX を妊婦に投与すると胎児に害を及ぼすおそれがある [特別な集団への投与 (8.1) を参照]。生殖能を有する女性に対する妊娠計画および避妊を考慮すること。

## 8.4. 小児への投与

小児患者における VYNDAQEL および VYNDAMAX の安全性および有効性は確立されていない。

### 8.5. 高齢者への投与

高齢患者（65歳以上）に対する用量調節は不要である [臨床薬理 (12.3) を参照]。臨床試験の患者全体（441例）の90.5%が65歳以上であり、年齢中央値は75歳であった。

### 10. 過量投与

過量投与に関する臨床データはほとんどない。臨床試験において、2例の患者がVYNDAQEL 160 mgを誤って一度に服薬したが、関連する有害事象は発現しなかった。臨床試験で健康被験者に投与されたタファミジスメグルミンの最高用量は、単回投与で480 mgであった。この用量では、有害事象として軽度の麦粒腫が1件報告された。

## SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ 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 61 mg soft capsules

### 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each soft capsule contains 61 mg of micronized tafamidis.

#### Excipient with known effect

Each soft capsule contains no more than 44 mg of sorbitol (E 420).

For the full list of excipients, see section 6.1.

### 3. PHARMACEUTICAL FORM

Soft capsule.

Reddish brown, opaque, oblong (approximately 21 mm) capsule printed with “VYN 61” in white.

### 4. CLINICAL PARTICULARS

#### 4.1 Therapeutic indications

Vyndaqel is indicated for the treatment of wild-type or hereditary transthyretin amyloidosis in adult patients with cardiomyopathy (ATTR-CM).

#### 4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated under the supervision of a physician knowledgeable in the management of patients with amyloidosis or cardiomyopathy.

When there is a suspicion in patients presenting with specific medical history or signs of heart failure or cardiomyopathy, etiologic diagnosis must be done by a physician knowledgeable in the management of amyloidosis or cardiomyopathy to confirm ATTR-CM and exclude AL amyloidosis before starting tafamidis, using appropriate assessment tools such as: bone scintigraphy and blood/urine assessment, and/or histological assessment by biopsy, and transthyretin (TTR) genotyping to characterise as wild-type or hereditary.

#### Posology

The recommended dose is one capsule of Vyndaqel 61 mg (tafamidis) orally once daily (see section 5.1).

Vyndaqel 61 mg (tafamidis) corresponds to 80 mg tafamidis meglumine. Tafamidis and tafamidis meglumine are not interchangeable on a per mg basis (see section 5.2).

Vyndaqel should be started as early as possible in the disease course when the clinical benefit on disease progression could be more evident. Conversely, when amyloid-related cardiac damage is more advanced, such as in NYHA Class III, the decision to start or maintain treatment should be taken at the discretion of a physician knowledgeable in the management of patients with amyloidosis or cardiomyopathy (see section 5.1). There are limited clinical data in patients with NYHA Class IV.

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*

No dosage adjustment is required for elderly patients ( $\geq 65$  years) (see section 5.2).

#### *Hepatic and renal impairment*

No dosage adjustment is required for patients with renal or mild and moderate hepatic impairment. Limited data are available in patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than or equal to 30 mL/min). Tafamidis 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 and not crushed or cut. Vyndaqel may be 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 and continue to use appropriate contraception for 1-month after stopping treatment with tafamidis (see section 4.6).

Tafamidis should be added to the standard of care for the treatment of patients with transthyretin amyloidosis. Physicians should monitor patients and continue to assess the need for other therapy, including the need for organ transplantation, as part of this standard of care. As there are no data available regarding the use of tafamidis in organ transplantation, tafamidis should be discontinued in patients who undergo organ transplantation.

Increase in liver function tests and decrease in thyroxine may occur (see section 4.5 and 4.8).

This medicinal product contains no more than 44 mg sorbitol in each capsule. Sorbitol is a source of fructose.

The additive effect of concomitantly administered products containing sorbitol (or fructose) and dietary intake of sorbitol (or fructose) should be taken into account.

The content of sorbitol in medicinal products for oral use may affect the bioavailability of other medicinal products for oral use administered concomitantly.

#### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

In a clinical study in healthy volunteers, 20 mg tafamidis meglumine did not induce or inhibit the cytochrome P450 enzyme CYP3A4.

*In vitro* tafamidis inhibits the efflux transporter BCRP (breast cancer resistant protein) at the 61 mg/day tafamidis dose with  $IC_{50}=1.16 \mu M$  and may cause drug-drug interactions at clinically relevant concentrations with substrates of this transporter (e.g. methotrexate, rosuvastatin, imatinib). In a clinical study in healthy participants, the exposure of the BCRP substrate rosuvastatin increased approximately 2-fold following multiple doses of 61 mg tafamidis daily dosing.

Likewise, tafamidis inhibits the uptake transporters OAT1 and OAT3 (organic anion transporters) with  $IC_{50}=2.9 \mu M$  and  $IC_{50}=2.36 \mu M$ , 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). Based on *in vitro* data, the maximal predicted changes in AUC of OAT1 and OAT3 substrates were determined to be less than 1.25 for the tafamidis 61 mg dose, therefore, inhibition of OAT1 or OAT3 transporters by tafamidis is not expected to result in clinically significant interactions.

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

##### Laboratory test abnormality

Tafamidis may decrease serum concentrations of total thyroxine, without an accompanying change in free thyroxine (T4) or thyroid stimulating hormone (TSH). This observation in total thyroxine values may likely be the result of reduced thyroxine binding to or displacement from TTR due to the high binding affinity tafamidis has to the TTR thyroxine receptor. No corresponding clinical findings consistent with thyroid dysfunction have been observed.

#### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

##### Women of childbearing potential

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

##### Pregnancy

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

##### Breast-feeding

Available data in animals have shown excretion of tafamidis in milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Tafamidis should not be used during breast-feeding.

## 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 is believed to have no or negligible influence on the ability to drive or use machines.

### **4.8 Undesirable effects**

#### Summary of the safety profile

The safety data reflect exposure of 176 patients with ATTR-CM to 80 mg (administered as 4 x 20 mg) of tafamidis meglumine administered daily in a 30-month placebo-controlled trial in patients diagnosed with ATTR-CM (see section 5.1).

The frequency of adverse events in patients treated with 80 mg tafamidis meglumine was generally similar and comparable to placebo.

The following adverse events were reported more often in patients treated with tafamidis meglumine 80 mg compared to placebo: flatulence [8 patients (4.5%) versus 3 patients (1.7%)] and liver function test increased [6 patients (3.4%) versus 2 patients (1.1%)]. A causal relationship has not been established.

Safety data for tafamidis 61 mg are not available as this formulation was not evaluated in the double-blind, placebo-controlled, randomised phase 3 study.

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

### **4.9 Overdose**

#### Symptoms

There is minimal clinical experience with overdose. During clinical trials, two patients diagnosed with ATTR-CM accidentally ingested a single tafamidis meglumine dose of 160 mg without the occurrence of any associated adverse events. The highest dose of tafamidis meglumine given to healthy volunteers in a clinical trial was 480 mg as a single dose. There was one reported treatment-related adverse event of mild hordeolum at this dose.

#### 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 is a selective stabiliser of TTR. Tafamidis binds to TTR at the thyroxine binding sites, stabilising the tetramer and slowing dissociation into monomers, the rate-limiting step in the amyloidogenic process.

## Pharmacodynamic effects

Transthyretin amyloidosis is a severely debilitating condition induced by the accumulation of various insoluble fibrillar proteins, or amyloid, within the tissues in amounts sufficient to impair normal function. The dissociation of the transthyretin tetramer to monomers is the rate-limiting step in the pathogenesis of transthyretin amyloidosis. 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 with negative cooperativity to the two thyroxine binding sites on the native tetrameric form of transthyretin preventing dissociation into monomers. The inhibition of TTR tetramer dissociation forms the rationale for the use of tafamidis in ATTR-CM patients.

A TTR stabilisation assay was utilised as a pharmacodynamic marker, and assessed the stability of the TTR tetramer.

Tafamidis stabilised both the wild-type TTR tetramer and the tetramers of 14 TTR variants tested clinically after once-daily dosing with tafamidis. Tafamidis also stabilised the TTR tetramer for 25 variants tested *ex vivo*, thus demonstrating TTR stabilisation of 40 amyloidogenic TTR genotypes.

In a multicentre, international, double-blind, placebo-controlled, randomised study (see Clinical efficacy and safety section), TTR stabilisation was observed at Month 1 and was maintained through Month 30.

Biomarkers associated with heart failure (NT-proBNP and Troponin I) favoured Vyndaqel over placebo.

## Clinical efficacy and safety

Efficacy was demonstrated in a multicentre, international, double-blind, placebo-controlled, randomised 3-arm study in 441 patients with wild-type or hereditary ATTR-CM.

Patients were randomised to either tafamidis meglumine 20 mg (n=88) or 80 mg [administered as four 20 mg tafamidis meglumine capsules] (n=176) or matching placebo (n=177) once daily, in addition to standard of care (e.g. diuretics) for 30 months. Treatment assignment was stratified by the presence or absence of a variant TTR genotype as well as by baseline severity of disease (NYHA Class). Table 1 describes the patient demographics and baseline characteristics.

**Table 1: Patient demographics and baseline characteristics**

Characteristic	Pooled Tafamidis N=264	Placebo N=177
Age — year		
Mean (standard deviation)	74.5 (7.2)	74.1 (6.7)
Median (minimum, maximum)	75 (46, 88)	74 (51, 89)
Sex — number (%)		
Male	241 (91.3)	157 (88.7)
Female	23 (8.7)	20 (11.3)
TTR genotype — number (%)		
ATTRm	63 (23.9)	43 (24.3)
ATTRwt	201 (76.1)	134 (75.7)

Characteristic	Pooled Tafamidis N=264	Placebo N=177
NYHA Class — number (%)		
NYHA Class I	24 (9.1)	13 (7.3)
NYHA Class II	162 (61.4)	101 (57.1)
NYHA Class III	78 (29.5)	63 (35.6)

Abbreviations: ATTRm=variant transthyretin amyloid, ATTRwt=wild-type transthyretin amyloid, NYHA=New York Heart Association.

The primary analysis used a hierarchical combination applying the method of Finkelstein-Schoenfeld (F-S) to all-cause mortality and frequency of cardiovascular-related hospitalisations, which is defined as the number of times a subject is hospitalised (i.e., admitted to a hospital) for cardiovascular-related morbidity. The method compared each patient to every other patient within each stratum in a pair-wise manner that proceeds in a hierarchical fashion using all-cause mortality followed by frequency of cardiovascular-related hospitalisations when patients cannot be differentiated based on mortality.

This analysis demonstrated a significant reduction ( $p=0.0006$ ) in all-cause mortality and frequency of cardiovascular-related hospitalisations in the pooled tafamidis 20 mg and 80 mg dose group versus placebo (Table 2).

**Table 2: Primary analysis using Finkelstein-Schoenfeld (F-S) Method of all-cause mortality and frequency of cardiovascular-related hospitalisations**

Primary analysis	Pooled Tafamidis N=264	Placebo N=177
Number (%) of subjects alive* at month 30	186 (70.5)	101 (57.1)
Average cardiovascular-related hospitalisations during 30 months (per patient per year) among those alive at month 30 <sup>†</sup>	0.297	0.455
p-value from F-S Method	0.0006	

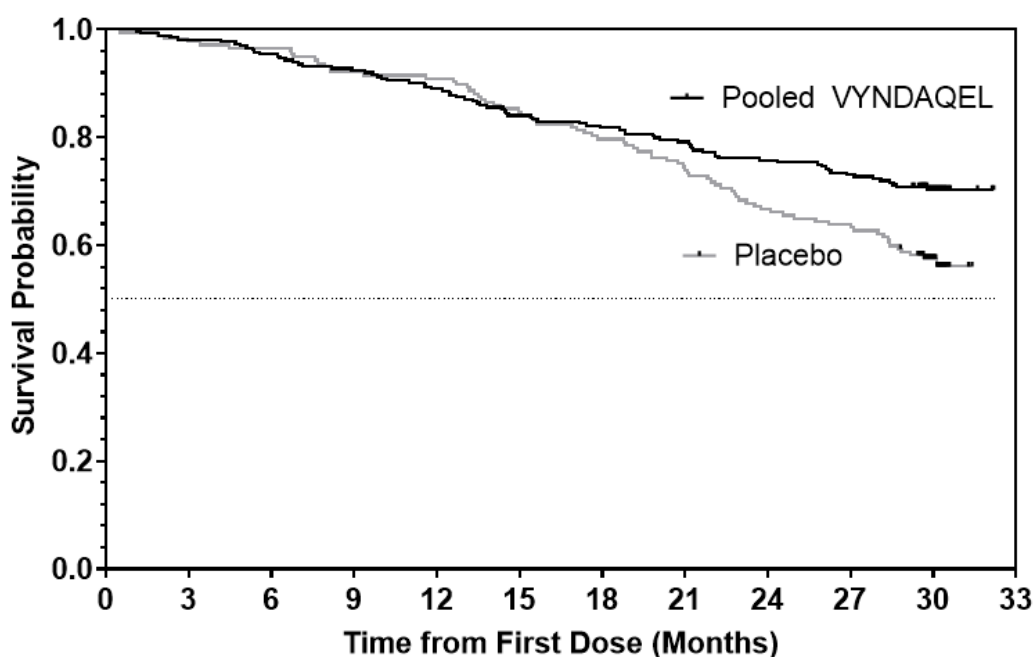
\* Heart transplantation and cardiac mechanical assist device implantation are considered indicators of approaching end stage. As such, these subjects are treated in the analysis as equivalent to death. Therefore, such subjects are not included in the count of “Number of Subjects Alive at Month 30” even if such subjects are alive based on 30 month vital status follow-up assessment.

<sup>†</sup> Descriptive mean among those who survived the 30 months.

Analysis of the individual components of the primary analysis (all-cause mortality and cardiovascular-related hospitalisation) also demonstrated significant reductions for tafamidis versus placebo.

The hazard ratio from the all-cause mortality Cox-proportional hazard model for pooled tafamidis was 0.698 (95% CI 0.508, 0.958), indicating a 30.2% reduction in the risk of death relative to the placebo group ( $p=0.0259$ ). A Kaplan-Meier plot of time to event all-cause mortality is presented in Figure 1.

**Figure 1: All-cause mortality\***



Subjects Remaining at Risk  
(Cumulative events)

Pooled	264	259	252	244	235	222	216	209	200	193	99	0
VYNDAQEL	0	5	12	20	29	42	48	55	64	71	78	78
Placebo	177	173	171	163	161	150	141	131	118	113	51	0
	0	4	6	14	16	27	36	46	59	64	75	76

\* Heart transplants and cardiac mechanical assist devices treated as death. Hazard ratio from Cox-proportional hazards model with treatment, TTR genotype (variant and wild-type), and New York Heart Association (NYHA) Baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) as factors.

There were significantly fewer cardiovascular-related hospitalisations with tafamidis compared with placebo with a reduction in risk of 32.4% (Table 3).

**Table 3: Cardiovascular-related hospitalisation frequency**

	<b>Pooled Tafamidis N=264</b>	<b>Placebo N=177</b>
Total (%) number of subjects with Cardiovascular-related hospitalisations	138 (52.3)	107 (60.5)
Cardiovascular-related hospitalisations per year*	0.4750	0.7025
Pooled tafamidis versus placebo treatment difference (relative risk ratio)*	0.6761	
p-value*	< 0.0001	

Abbreviation: NYHA=New York Heart Association.

\* This analysis was based on a Poisson regression model with treatment, TTR genotype (variant and wild-type), New York Heart Association (NYHA) Baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III), treatment-by-TTR genotype interaction, and treatment-by-NYHA Baseline classification interaction terms as factors.

The treatment effect of tafamidis on functional capacity and health status was assessed by the 6-Minute Walk Test (6MWT) and the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary (KCCQ-OS) score (composed of the Total Symptom, Physical Limitation, Quality of Life, and Social Limitation domains), respectively. A significant treatment effect favouring tafamidis was first observed at Month 6 and remained consistent through Month 30 on both the 6MWT distance and KCCQ-OS score (Table 4).

**Table 4: 6MWT and KCCQ-OS and component domain scores**

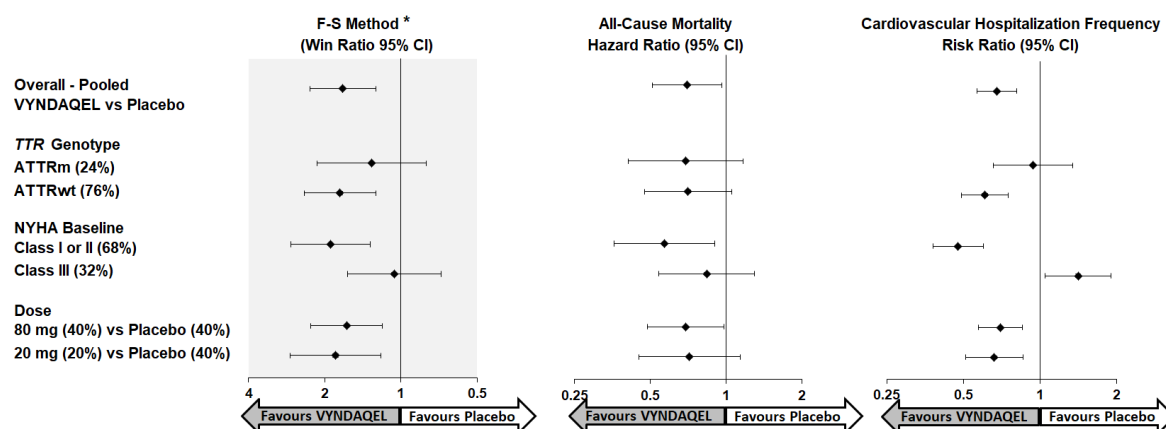
Endpoints	Baseline Mean (SD)		Change from Baseline to Month 30, LS mean (SE)		Treatment difference from placebo LS mean (95% CI)	p-value
	Pooled Tafamidis N=264	Placebo N=177	Pooled Tafamidis	Placebo		
<b>6MWT* (metres)</b>	350.55 (121.30)	353.26 (125.98)	-54.87 (5.07)	-130.55 (9.80)	75.68 (57.56, 93.80)	p< 0.0001
<b>KCCQ-OS*</b>	67.27 (21.36)	65.90 (21.74)	-7.16 (1.42)	-20.81 (1.97)	13.65 (9.48, 17.83)	p< 0.0001

\* Higher values indicate better health status.

Abbreviations: 6MWT=6-Minute Walk Test; KCCQ-OS=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary; LS=least squares; CI=confidence interval.

Results from F-S method represented by win ratio for the combined endpoint and its components (all-cause mortality and frequency of cardiovascular-related hospitalisation) consistently favoured tafamidis versus placebo by dose and across all subgroups (wild-type, variant and NYHA Class I & II, and III) except for cardiovascular-related hospitalisation frequency in NYHA Class III (Figure 2) which is higher in the tafamidis treated group compared to placebo (see section 4.2). Analyses of 6MWT and KCCQ-OS also favoured tafamidis relative to placebo within each subgroup.

**Figure 2: Results from F-S Method and components by subgroup and dose**



Abbreviations: ATTRm=variant transthyretin amyloid, ATTRwt=wild type transthyretin amyloid, F-S=Finkelstein-Schoenfeld, CI=Confidence Interval.

\* F-S results presented using win ratio (based on all-cause mortality and frequency of cardiovascular hospitalisation). The Win ratio is the number of pairs of treated-patient “wins” divided by number of pairs of placebo patient “wins.” Heart transplants and cardiac mechanical assist devices treated as death.

In applying the F-S method to each dose group individually, tafamidis reduced the combination of all-cause mortality and frequency of cardiovascular-related hospitalisations for both the 80 mg and 20 mg doses compared to placebo (p=0.0030 and p=0.0048, respectively). Results of the primary analysis, 6MWT at Month 30 and KCCQ-OS at Month 30 were statistically significant for both the tafamidis meglumine 80 mg and 20 mg doses versus placebo, with similar results for both doses.

Efficacy data for tafamidis 61 mg are not available as this formulation was not evaluated in the double-blind, placebo-controlled, randomised phase 3 study. The relative bioavailability of tafamidis 61 mg is similar to tafamidis meglumine 80 mg at steady-state (see section 5.2).

A supra-therapeutic, single, 400 mg oral dose of tafamidis meglumine 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 in all subsets of the paediatric population in transthyretin amyloidosis (see section 4.2 for information on paediatric use).

## 5.2 Pharmacokinetic properties

### Absorption

After oral administration of the soft capsule once daily, the maximum peak concentration ( $C_{\max}$ ) is achieved within a median time ( $t_{\max}$ ) of 4 hours for tafamidis 61 mg and 2 hours for tafamidis meglumine 80 mg (4 x 20 mg) after dosing in the fasted state. Concomitant administration of a high fat, high calorie meal altered 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%) in plasma. The apparent steady-state volume of distribution is 18.5 litres.

The extent of tafamidis binding to plasma proteins has been evaluated using animal and human plasma. The affinity of tafamidis for TTR is greater than that for albumin. Therefore, in plasma, tafamidis is likely to bind preferentially to TTR despite the significantly higher concentration of albumin (600  $\mu\text{M}$ ) relative to TTR (3.6  $\mu\text{M}$ ).

### 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. Based on population pharmacokinetic results, the apparent oral clearance of tafamidis is 0.263 L/h and the population mean half-life is approximately 49 hours.

### Dose and time linearity

Exposure from once-daily dosing with tafamidis meglumine increased with increasing dose up to 480 mg single dose and multiple doses up to 80 mg/day. In general, increases were proportional or near proportional to dose and tafamidis clearance was stationary over time.

The relative bioavailability of tafamidis 61 mg is similar to tafamidis meglumine 80 mg at steady-state. Tafamidis and tafamidis meglumine are not interchangeable on a per mg basis.

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

Results of once-daily dosing with 15 mg to 60 mg oral solution tafamidis meglumine for 14 days demonstrated that steady-state was achieved by Day 14.

### Special populations

#### *Hepatic impairment*

Pharmacokinetic data indicated decreased systemic exposure (approximately 40%) and increased total clearance (0.52 L/h versus 0.31 L/h) of tafamidis meglumine 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 stabilisation 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 a dedicated study of patients with renal impairment. The influence of creatinine clearance on tafamidis pharmacokinetics was evaluated in a population pharmacokinetic analysis in patients with creatinine clearance greater than 18 mL/min. Pharmacokinetic estimates indicated no difference in apparent oral clearance of tafamidis in patients with creatinine clearance less than 80 mL/min compared to those with creatinine clearance greater than or equal to 80 mL/min. Dosage adjustment in patients with renal impairment is considered not necessary.

### *Elderly*

Based on population pharmacokinetic results, subjects  $\geq 65$  years had an average 15% lower estimate of apparent oral clearance at steady-state compared to subjects less than 65 years old. However, the difference in clearance results in  $< 20\%$  increases in mean  $C_{max}$  and AUC compared to younger subjects and is not clinically significant.

### Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships

*In vitro* data indicated that tafamidis does not significantly inhibit cytochrome P450 enzymes CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6. Tafamidis is not expected to cause clinically relevant drug interaction due to induction of CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A4.

*In vitro* studies suggest that it is unlikely tafamidis will cause drug interactions at clinically relevant concentrations with substrates of UDP glucuronosyltransferase (UGT) systemically. Tafamidis may inhibit intestinal activities of UGT1A1.

Tafamidis showed a low potential to inhibit Multi-Drug Resistant Protein (MDR1) (also known as P-glycoprotein; P-gp) systemically and in the gastrointestinal (GI) tract, organic cation transporter 2 (OCT2), multidrug and toxin extrusion transporter 1 (MATE1) and MATE2K, organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1) and OATP1B3 at clinically relevant concentrations.

## **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 repeat-dose toxicity and the carcinogenicity studies, the liver appeared as a target organ for toxicity in the different species tested. Liver effects were seen at exposures approximately equal to the human AUC at steady-state at the clinical dose of 61 mg tafamidis.

In a developmental toxicity study in rabbits, a slight increase in skeletal malformations and variations, abortions in few females, reduced embryo-foetal survival, and reduction in foetal weights were observed at exposures approximately  $\geq 2.1$  times the human AUC at steady-state at the clinical dose of 61 mg tafamidis.

In the rat pre- and postnatal development study with tafamidis, decreased pup survival and reduced pup weights were noted following maternal dose administration during pregnancy and lactation at doses of 15 and 30 mg/kg/day. Decreased pup weights in males were associated with delayed sexual maturation (preputial separation) at 15 mg/kg/day. Impaired performance in a water-maze test for learning and memory was observed at 15 mg/kg/day. The NOAEL for viability and growth in the F1 generation offspring following maternal dose administration during pregnancy and lactation with tafamidis was 5 mg/kg/day (human equivalent dose of tafamidis = 0.8 mg/kg/day), a dose approximately equal to the clinical dose of 61 mg tafamidis.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

#### Capsule shell

Gelatine (E 441)  
Glycerine (E 422)  
Red iron oxide (E 172)  
Sorbitan  
Sorbitol (E 420)  
Mannitol (E 421)  
Purified water

#### Capsule contents

Macrogol 400 (E 1521)  
Polysorbate 20 (E 432)  
Povidone (K-value 90)  
Butylated hydroxytoluene (E 321)

#### Printing ink (Opacode white)

Ethyl alcohol  
Isopropyl alcohol  
Purified water  
Macrogol 400 (E 1521)  
Polyvinyl acetate phthalate  
Propylene glycol (E 1520)  
Titanium dioxide (E 171)  
Ammonium hydroxide (E 527) 28%

### **6.2 Incompatibilities**

Not applicable.

### **6.3 Shelf life**

2 years

### **6.4 Special precautions for storage**

None.

### **6.5 Nature and contents of container**

PVC/PA/alu/PVC-alu/PET/Paper perforated unit dose blisters.

Pack sizes: a pack of 30 x 1 soft capsules and a multipack containing 90 (3 packs of 30 x 1) 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/1/11/717/003  
EU/1/11/717/004

**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**

04/2021

Ref: VY 3\_0

## 製品特性概要

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 61 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 61 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

赤褐色の不透明な楕円形 (約 21 mm) のカプセルで、白色で「VYN 61」と印字されている。

### 4. 臨床的特性

#### 4.1. 効能・効果

Vyndaqel は、野生型または遺伝性のトランスサイレチン型心アミロイドーシス (ATTR-CM) 成人患者における治療に適応される。

#### 4.2. 用法・用量

アミロイドーシスまたは心筋症患者について治療経験が豊富な医師の下で治療を開始すること。

心不全または心筋症に特異的な既往歴または徴候を有する患者で疑いがある場合、アミロイドーシスまたは心筋症について治療経験が豊富な医師が骨シンチグラフィおよび血液/尿の評価、および/または生検による組織学的評価などの適切な評価方法、ならびに野生型または遺伝性の特性評価のためトランスサイレチン (TTR) 遺伝子型決定によって病因診断を行い、ATTR-CM を確定し、AL アミロイドーシスを除外してからタファミジスの投与を開始する。

#### 用量

推奨用量は Vyndaqel 61 mg (タファミジス) 1 カプセルとし、1 日 1 回、経口投与とする (5.1 項を参照)。

Vyndaqel 61 mg (タファミジス) はタファミジスメグルミン 80 mg に相当する。タファミジスおよびタファミジスメグルミンは mg あたりの互換性はない (5.2 項を参照)。

Vyndaqel は疾患の進行に対する臨床上のベネフィットがより明らかな疾患経過のできる限り早い時期に開始すること。一方、アミロイド関連の心臓障害がより進行している場合 (NYHA クラス III など)、アミロイドーシスまたは心筋症患者について治療経験が豊富な医師の判断で投与開始または継続を決定すること (5.1 項を参照)。NYHA クラス IV 患者の臨床データは限られている。

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 (65 歳以上) に対して用量調節は必要ない (5.2 項を参照)。

#### *肝および腎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。重度の腎機能障害 (クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満または同等) を有する患者のデータは限られている。タファミジスの投与について重度の肝機能障害を有する患者においては検討されていないため、注意が必要である (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

ソフトカプセルはつぶしたり切断したりせずに、丸ごと飲み込むこと。Vyndaqel は食事の有無に関係なく服薬できる。

### **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を服薬する場合、適切な避妊法を使用し、投与終了後 1 ヶ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アミロイドーシス患者の標準治療にタファミジスを加えること。医師は患者を観察し、この標準治療の一環として臓器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。臓器移植後のタファミジスの投与に関するデータは得られていないため、臓器移植を受ける患者においてはタファミジスの投与は中止すること。

肝機能検査値の上昇およびサイロキシンの低下が認められる可能性がある (4.5 項および 4.8 項を参照)。

本剤 1 カプセル中に含まれるソルビトールは 44 mg 以下である。ソルビトールは体内でフルクトースに変換される。

ソルビトール（またはフルクトース）を含む併用薬およびソルビトール（またはフルクトース）の食事による摂取の相加作用を考慮すること。

経口投与される医薬品中のソルビトールの含量は、経口で併用投与される他の医薬品のバイオアベイラビリティに影響を及ぼす可能性がある。

#### 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 20 mg 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。

In vitro でタファミジスは 61 mg/日の用量で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  $\mu\text{M}$ )、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。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 61 mg/日反復投与後に BCRP の基質であるロスバスタチンの曝露量は約 2 倍に増加した。

同様に、タファミジス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  $\mu\text{M}$  および 2.36  $\mu\text{M}$ )、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: ノン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。In vitro データに基づき、タファミジス 61 mg/日投与時の OAT1 および OAT3 基質の AUC の変化は、最大でも 1.25 未満であると予想されることから、タファミジスによる OAT1 または OAT3 トランスポーターの阻害により臨床的に重要な相互作用を引き起こすことはないと考えられる。

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。

#### 臨床検査値異常

タファミジスは遊離サイロキシシン (T4) または甲状腺刺激ホルモン (TSH) の変動を伴うことなく、総サイロキシシンの血清中濃度を低下させる可能性がある。総サイロキシシン値のこの変化は、サイロキシシン受容体に対するタファミジスの結合親和性が高いことによるサイロキシシンの TTR への結合の減少または TTR との解離の結果であると考えられる。甲状腺機能異常と一致する臨床所見は認められていない。

#### 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を投与中、および半減期が長いことのため投与終了後 1 ヶ月間は避妊すること。

##### 妊婦

妊婦を対象にタファミジスを投与したデータは得られていない。動物試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は、タファミジスの投与は推奨されない。

#### 授乳婦

動物でのデータによれば、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

安全性データは、ATTR-CM と診断された患者を対象とした 30 ヶ月のプラセボ対照試験において、ATTR-CM 患者 176 例に 1 日 1 回タファミジスメグルミン 80 mg（20 mg x 4 投与）を投与したときの曝露状況を示している（5.1 項を参照）。

タファミジスメグルミン 80 mg を投与した患者における有害事象の発現頻度は、プラセボと概ね同程度であった。

タファミジスメグルミン 80 mg を投与した患者でプラセボよりも多く報告された有害事象は以下である：鼓腸[8 例 (4.5%) 対 3 例 (1.7%)]および肝機能検査値上昇[6 例 (3.4%) 対 2 例 (1.1%)]。因果関係は確立されていない。

本製剤は、二重盲検、プラセボ対照、無作為化、第 3 相試験で評価されていないことから、タファミジス 61 mg の安全性データは得られていない。

#### 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。

医療従事者は、副作用が疑われる場合 Yellow Card Scheme ([www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://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。

### 4.9. 過量投与

#### 症状

過量投与の臨床経験はほとんど得られていない。臨床試験において、ATTR-CM と診断された患者 2 例がタファミジスメグルミン 160 mg を誤って一度に服薬したが、関連する有害事象は発現しなかった。臨床試験で健康被験者に投与されたタファミジスメグルミンの最高用量は、単回投与で 480 mg であった。この用量では、治験薬との因果関係を否定できない有害事象として軽度の麦粒腫が 1 件報告された。

#### 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。



**PREPARED BY PFIZER INC**

**CDS EFFECTIVE DATE:** [REDACTED]

**Date of Superseded CDS:** [REDACTED]

**TAFAMIDIS/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]

タファミジス 61 mg ATTR-CM

1.7 同種同効品一覧表

タファミジス（本剤）および本剤の同種同効品として、タファミジスメグルミンの情報を下表に示す。

販売名	ビンマック®カプセル 61 mg	ビンダケル®カプセル 20 mg
一般名	タファミジス	タファミジスメグルミン
会社名	ファイザー株式会社	ファイザー株式会社
効能又は効果	トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）	○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）
作成・改訂年月	20XX年XX月改訂（第1版）	2019年11月改訂（第1版）
備考	—	—

貯法：室温保存

有効期間：18ヵ月

劇薬、処方箋医薬品注）

# ビンダケル<sup>®</sup>カプセル20mg

## Vyndaqel<sup>®</sup> capsules 20mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22500AMX01810
販売開始	2013年11月

### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

販売名	ビンダケルカプセル20mg
有効成分	1カプセル中 タファミジスメグルミン 20.0mg (タファミジスとして12.2mg)
添加剤	マクロゴール400、モノオレイン酸ソルビタン、ポリソルベート80 (カプセル本体) ゼラチン、グリセリン、D-ソルビトール・ソルビタン液、 酸化チタン、黄色三酸化鉄、中鎖脂肪酸トリグリセリド

#### 3.2 製剤の性状

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

#### 4. 効能又は効果

○トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢神経障害の進行抑制

○トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

##### （効能共通）

5.1 本剤の適用にあたっては、最新のガイドラインを参照し、トランスサイレチンアミロイドーシスの診断が確定していることを確認すること。

5.2 肝移植後の患者における有効性及び安全性は確立していない。臨床試験での使用経験がない。

##### 〈トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー〉

5.3 重症度の高い患者（歩行に介助が必要な患者等）における有効性及び安全性は確立していない。臨床試験での使用経験が少ない。

5.4 トランスサイレチンのV30M変異型以外の変異を有する患者における有効性及び安全性は確立していない。臨床試験での使用経験が少ない。

##### 〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス〉

5.5 本剤は、トランスサイレチン型心アミロイドーシスによる心不全を有する患者に使用すること。また、「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験の選択基準等を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.3参照]

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

5.7 NYHA心機能分類Ⅳ度の患者における有効性及び安全性は確立していない。臨床試験での使用経験がない。

#### 6. 用法及び用量

##### 〈トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー〉

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

##### 〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス〉

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

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 重度の肝機能障害患者

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

##### 9.4 生殖能を有する者

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

##### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠ウサギを用いた実験において、最大臨床曝露量の0.9倍の曝露により胎児の骨格奇形及び変異の発生頻度の軽度増加が認められ、胎児の生存率及び体重の減少も報告されている。また、妊娠及び授乳期ラットに最大臨床投与量の3倍以上に相当する用量の投与により、出生児の生存率及び体重の減少、性成熟の遅延、学習・記憶障害が認められた<sup>1,2)</sup>。[9.4参照]

##### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている<sup>3)</sup>。

##### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

#### 11. 副作用

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

##### 11.2 その他の副作用

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

	3%以上	1~3%未満	1%未満
腎 臓			血中クレアチニン増加、血中尿素増加
そ の 他		末梢性浮腫、甲状腺機能低下症	インフルエンザ様疾患、リンパ腫、血中コレステロール増加、血中テストステロン減少、倦怠感、髄膜炎、体重減少、インフルエンザ、発熱、無力症、疲労、体液貯留、基底細胞癌、血中尿酸増加、女性化乳房、蜂巣炎

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は嘔まずに服用させること。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

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<sup>⑬</sup>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<sup>⑭</sup>。

⑮ 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)

⑯ 平均値 (標準偏差)、 $t_{max}$ は中央値 (範囲)

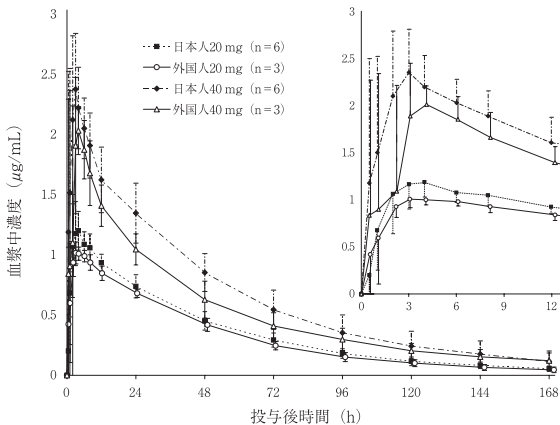


図1 タファミジスメグルミンを単回投与後の血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差、右図は投与後12時間までの拡大図)

#### 16.1.2 反復投与

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<sup>⑮-⑰</sup>。

## 16.2 吸収

### 16.2.1 食事の影響

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、 $AUC_{0-\infty}$ には影響を及ぼさなかった<sup>⑱</sup> (外国人データ)。

## 16.3 分布

*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<sup>⑲</sup>。

## 16.4 代謝

*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<sup>⑲⑳</sup>。[16.7.1参照] 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。

## 16.5 排泄

外国人健康成人に<sup>14</sup>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。<sup>14</sup>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<sup>21)</sup>。

## 16.6 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 高齢者

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<sup>22)</sup> (外国人データ)。

### 16.6.2 肝機能障害患者

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平均6%及び17%低値を示した。

中等度 (Child-Pughスコア7~9) の肝機能障害を有する被験者と健康被験者でPKを比較した結果、 $C_{max}$ は平均3%の変化で類似していたが $AUC_{0-\infty}$ は健康被験者に比べて平均41%低値を示した<sup>23)</sup> (外国人データ)。[9.3.1参照]

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

	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$t_{max}$ (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) <sup>a)</sup>				
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)

⑯ 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

## 16.7 薬物相互作用

### 16.7.1 ミダゾラム

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<sup>24)</sup> (外国人データ)。[16.4参照]

### 16.7.2 *In vitro*試験

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<sup>25)</sup>。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### <トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー>

##### 17.1.1 国内第Ⅲ相試験 (中間報告)

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 (%) <sup>⑳</sup>は、10例全例で32%以上<sup>㉑</sup>であった<sup>27)</sup>。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。

##### 17.1.2 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験

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<sup>㉒</sup>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ヵ月間経口投与したとき、NIS-LL反応率<sup>(注3)</sup>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)<sup>(18-20)</sup>。

表1 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ヵ月時)

	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 (%) <sup>(注1)</sup>は、6週時には19例中18例 (94.7%)、6ヵ月時には18例全例、12ヵ月時には17例全例で32%以上<sup>(注2)</sup>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。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。

#### 〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス〉

##### 17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験

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<sup>(注4)</sup> [全集団441例、うち日本人患者17例 (すべて野生型) 含む] を対象とした、30ヵ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2 トランスサイレチン型心アミロイドーシスにおけるタファミジスメグルミンの有効性 (30ヵ月時)

	タファミジス 併合群 (n=264)	プラセボ群 (n=177)	p値 <sup>d)</sup>
30ヵ月時点の生存症例数 (%) <sup>a, b)</sup>	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) <sup>a, b, c)</sup>	0.297	0.455	
			0.0006

- a) 主要評価項目の構成要素の投与30ヵ月後の要約統計量  
b) 心臓移植又は人工心臓の埋め込みは、死亡と扱った  
c) 30ヵ月時点の生存例における平均値  
d) Finkelstein-Schoenfeld法によるp値

本剤の用量別の探索的解析では、30ヵ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ヵ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。

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<sup>(注1)</sup>。[5.5、5.6参照]

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

注3) NIS-LLスコアのベースラインからの増加が2未満

注4) 主な選択基準は以下のとおりであった。

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

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

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

タファミジスはTTRの天然構造である4量体の2つのサイロキシン結合部位のうち少なくとも1つに結合することで4量体を安定化させ、その解離及び変性を抑制し、新たなTTRアミロイド形成を抑制する<sup>(22)</sup>。

18.1.1 *In vitro*試験において、TTRとの結合に関する解離定数は2～3nmol/L (K<sub>d1</sub>) 及び154～278nmol/L (K<sub>d2</sub>)であった。

18.1.2 *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EC<sub>50</sub>値は、2.7、3.2及び4.1 μmol/Lであった。

18.1.3 *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。

18.1.4 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。

### 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: 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

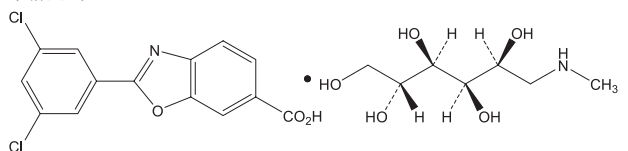
(1-deoxy-1-methylamino-D-glucitol)

分子式: C<sub>14</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> · C<sub>7</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>

分子量: 503.33

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。

化学構造式:



### 20. 取扱い上の注意

高温を避けて保存すること。

### 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

#### 〈トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー〉

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

#### 〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス〉

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

### 22. 包装

14カプセル [14カプセル (PTP) × 1]

112カプセル [14カプセル (PTP) × 8]

### 23. 主要文献

- 社内資料: 胚・胎児発生に関する試験 (2013年9月20日承認、CTD2.6.6.6) [L20130719165]
- 社内資料: 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (2013年9月20日承認、CTD2.6.6.6) [L20130719166]
- 社内資料: 反復投与時の乳汁排泄試験 (2013年9月20日承認、CTD2.6.4.6) [L20130719167]
- 社内資料: 単回投与時の薬物動態 (2013年9月20日承認、CTD2.7.2.2) [L20130719171]
- 社内資料: 日本人患者における反復投与時の薬物動態 (2013年9月20日承認、CTD2.7.2.2) [L20130719172]
- 社内資料: 母集団PK解析 (健康成人、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者) (2019年3月26日承認、CTD2.7.2.3) [L20190111012]

- 7) 社内資料：20mg 4カプセル反復投与時の薬物動態（2019年3月26日承認、CTD2.7.2.2） [L20190111014]
- 8) 社内資料：食事の影響試験（2013年9月20日承認、CTD2.7.6.2） [L20130719173]
- 9) 社内資料：ヒト血漿蛋白への結合試験（2013年9月20日承認、CTD.2.6.4.4） [L20130719175]
- 10) 社内資料：酵素阻害及び誘導（2013年9月20日承認、CTD2.6.4.5） [L20130719182]
- 11) 社内資料：酵素誘導試験（2019年3月26日承認、CTD2.6.4.7） [L20190221005]
- 12) 社内資料：吸収、分布、代謝及び排泄を検討する試験（2013年9月20日承認、CTD2.7.6.6） [L20130719187]
- 13) 社内資料：母集団PK解析（健康成人、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者、トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者）（2019年3月26日承認、CTD2.7.2.3） [L20190111008]
- 14) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態（2013年9月20日承認、CTD2.7.2.2） [L20130719186]
- 15) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用試験（2013年9月20日承認、CTD2.7.2.2） [L20130719185]
- 16) 社内資料：BCRPに対する *in vitro* 相互作用試験（2019年3月26日承認、CTD2.6.4.7） [L20190215001]
- 17) 社内資料：国内第3相非盲検試験（中間報告）（2013年9月20日承認、CTD2.7.6.9） [L20130719170]
- 18) Coelho, T., et al.:Neurology.2012；79（8）：785-792 [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）（2013年9月20日承認、CTD2.7.3.3、2.7.6.9） [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）（2013年9月20日承認、CTD2.7.6.11） [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（2019年3月26日承認、CTD2.7.3.2） [L20190111010]
- 22) 社内資料：効力を裏付ける試験（2013年9月20日承認、CTD2.6.2.2） [L20130805009]

#### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

#### 26. 製造販売業者等

##### 26.1 製造販売元

 **ファイザー株式会社**  
東京都渋谷区代々木3-22-7

\*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。

タファミジス 61 mg ATTR-CM

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

20XX年XX月改訂（第1版）

貯法：室温保存

有効期間：3年

劇薬、処方箋医薬品<sup>(2)</sup>

TTR型アミロイドーシス治療薬  
タファミジスカプセル

ビンマックカプセル 61mg

Vynmac capsules 61mg

日本標準商品分類番号

87219

承認番号

販売開始

20XX年XX月

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）


本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	ビンマックカプセル 61mg
有効成分	1カプセル中 タファミジス 61mg
添加剤	マクロゴール 400、ポリソルベート 20、ポビドン、ジブチルヒドロキシシトルエン (カプセル本体) ゼラチン、濃グリセリン、D-ソルビトール・ソルビタン液、三酸化鉄、中鎖脂肪酸トリグリセリド

### 3.2 製剤の性状

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

## 4. 効能又は効果

トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）

## 5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の適用にあたっては、最新のガイドラインを参照し、トランスサイレチンアミロイドーシスの診断が確定していることを確認すること。

5.2 肝移植後の患者における有効性及び安全性は確立していない。臨床試験での使用経験がない。

5.3 本剤は、トランスサイレチン型心アミロイドーシスによる心不全を有する患者に使用すること。また、「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験の選択基準等を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2 参照]

5.4 NYHA 心機能分類Ⅲ度の患者では、NYHA 心機能分類Ⅰ・Ⅱ度の患者より相対的に本剤の有効性が低い可能性があるため、本剤の作用機序、及び臨床試験で示唆された NYHA 心機能分類と有効性の関係を十分に理解し、患者の状態を考慮した上で、本剤投与の要否を判断すること。[17.1.1、17.1.2 参照]

5.5 NYHA 心機能分類Ⅳ度の患者における有効性及び安全性は確立していない。[17.1.2 参照]

## 6. 用法及び用量

通常、成人にはタファミジスとして1回61mgを1日1回経口投与する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤に忍容性が認められず減量が必要な場合には、タファミジスメグルミン 20mg を含有する製剤を用いること。また、減量時には、タファミジスメグルミン 20mg を含有する製剤の添付文書を参照すること。[16.1.1 参照]

7.2 本剤の使用にあたっては、本剤とタファミジスメグルミン 20mg を含有する製剤との取り違えに注意すること。本剤1カプセル（タファミジス遊離酸<sup>(1)</sup> 61mg）投与時の血漿中タファミジス濃度はタファミジスメグルミン20mgを含有する製剤4カプセル（タファミジスメグルミン80mg）投与時に相当する。[16.1.1 参照]

7.3 タファミジスメグルミン 20mg を含有する製剤から本剤に切り替える場合、タファミジスメグルミン 80mg を投与している患者又はタファミジスメグルミン 80mg の投与が必要な患者に限り本剤1カプセルに切り替えることができる。

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

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 重度の肝機能障害患者

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

### 9.4 生殖能を有する者

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

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠ウサギを用いた実験において、最大臨床曝露量の0.9倍の曝露により胎児の骨格奇形及び変異の発生頻度の軽度増加が認められ、胎児の生存率及び体重の減少も報告されている。また、妊娠及び授乳期ラットに最大臨床投与量の2.4倍以上に相当する用量の投与により、出生児の生存率及び体重の減少、性成熟の遅延、学習・記憶障害が認められた<sup>1,2)</sup>。[9.4 参照]

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている<sup>3)</sup>。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 10. 相互作用

本剤は乳癌耐性タンパク (BCRP) に対して阻害作用を示す。[16.7.2 参照]

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
BCRP の基質となる薬剤 メトトレキサート ロスバスタチン イマチニブ等 [16.7.2 参照]	本剤と併用投与した場合、これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤の BCRP 阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。

## 11. 副作用

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

### 11.2 その他の副作用

	1%以上 <sup>a)</sup>	0.5~1%未満 <sup>a)</sup>	0.5%未満 <sup>a)</sup>	頻度不明 <sup>b)</sup>
感覚器			回転性めまい、鼓膜障害、耳そう痒症、耳痛、耳不快感、眼出血、視力障害、難聴、白内障、霧視	眼痛、高眼圧症、上強膜炎、聴力低下、網脈絡膜症、眼乾燥
肝臓	γ-GTP 増加	肝機能検査値上昇	血中ビリルビン増加、肝臓うっ血、肝機能異常、AST 増加、胆汁うっ滞、胆汁うっ滞性黄疸、尿中ウロビリノーゲン増加、門脈血栓症	肝酵素上昇、肝腫大
筋・骨格系		四肢痛	筋痙縮、関節痛、筋力低下、足底筋膜炎、背部痛	筋痙縮、頸部痛、腱痛、関節炎、筋肉痛、筋肉疲労、骨折
血液		貧血	国際標準比 (INR) 増加、血小板減少症、プロトロンビン時間延長、リンパ節症、大赤血球症、白血球減少	赤血球増加症
呼吸器	咳嗽	呼吸困難	睡眠時無呼吸症候群、慢性気管支炎、チェーン・ストークス呼吸、気管支炎、胸水、上咽頭炎、上気道感染、慢性閉塞性肺疾患、咯血、喘息	しゃっくり、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎、口腔咽頭痛
循環器			心不全、僧帽弁閉鎖不全症、低血圧、心	房室ブロック、高血圧、上室性期外収縮、

	1%以上 <sup>a)</sup>	0.5~1%未満 <sup>a)</sup>	0.5%未満 <sup>a)</sup>	頻度不明 <sup>b)</sup>
			停止、洞結節機能不全、起立性低血圧、狭心症、三尖弁閉鎖不全症、徐脈、心拍数減少、大動脈弁閉鎖不全症、動悸、頻脈	心室性頻脈、心電図異常、不整脈、左脚ブロック
消化器	下痢、悪心、便秘、鼓腸、腹部膨満	食欲減退、腹部不快感、上腹部痛、腹痛	排便回数増加、嘔吐、胃炎、口内乾燥、痔核、消化不良、軟便、胃腸障害、便秘習慣変化、おくび、レッチング、胃腸炎、感染性腸炎、憩室、口腔障害、十二指腸潰瘍、心窩部不快感、直腸ポリープ、裂孔ヘルニア、嚥下障害、肺炎、脾腫瘍	胃食道逆流性疾患、歯感染、歯肉腫脹、消化管運動障害、食道炎、肛門出血、早期満腹
精神・神経系	浮動性めまい	頭痛		記憶障害、失神、不眠症、味覚異常、味覚消失、傾眠、錯乱状態、失語症、筋緊張低下、健忘、灼熱感、精神的機能障害、平衡障害、末梢性ニューロパチー
泌尿器・生殖器		尿路感染		血尿、膀胱炎、尿閉、尿路痛、勃起不全
皮膚	そう痒症	発疹（湿疹、皮疹、斑状丘疹状皮疹）		多汗症、光線角化症、斑状出血、皮膚乾燥、皮膚病変
腎臓				血中クレアチニン増加、血中尿素増加、腎機能障害、急性腎障害、血中クレアチニン増加、糸球体濾過率減少、腎感染、腎腫瘍、尿中蛋白陽性
その他	疲労	甲状腺機能低下症、末梢性浮腫、体重減少		異常感、基底細胞癌、血中尿酸増加、女性化乳房、水分過負荷、体液貯留、蜂巣炎、アミロイドーシス、真菌感染、肺炎、悪寒、過敏症、胸部不快感、甲状腺機能亢進症、高尿酸血症、蒼白、痛風、低カリウム血症、低ナトリウム血症、鉄欠乏、転倒、乳房腫

	1%以上 <sup>a)</sup>	0.5~1%未満 <sup>a)</sup>	0.5%未満 <sup>a)</sup>	頻度不明 <sup>b)</sup>
			眼、乳房腫瘍、末梢腫脹、扁平上皮癌、無力症	

a) 発現頻度はトランスサイレチン型心アミロイドーシスを対象とした本剤及びタファミジス遊離酸の臨床試験の結果から算出した。

b) タファミジス遊離酸のトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーを対象とした臨床試験にて認められた副作用を「頻度不明」として記載した。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は嘔まずに服用させること。

14.1.3 タファミジス遊離酸 20mg を含有する製剤から本剤に切り替える場合は、飲み間違えないよう用法及び用量について患者に十分説明すること。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

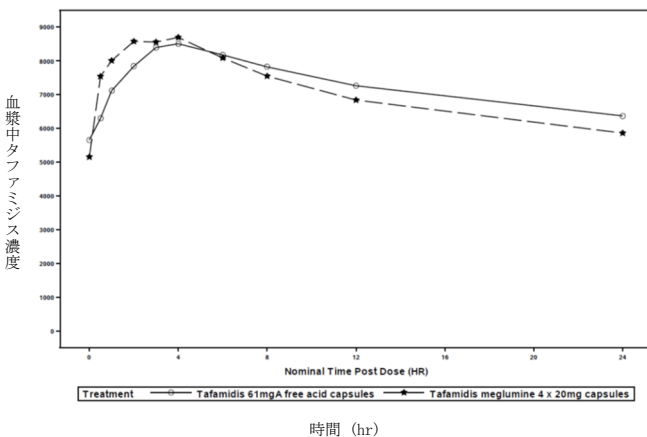
#### 16.1.1 タファミジス遊離酸 (20mg を 4 カプセル) とタファミジス遊離酸<sup>注1)</sup> 61mg の相対的バイオアベイラビリティ試験

健康成人にタファミジス遊離酸 20mg を 4 カプセルとタファミジス遊離酸 61mg の定常状態時の PK パラメータを比較したところ、両製剤は生物学的同等性の基準を満たした<sup>4)</sup> (外国人データ)。[7.1、7.2 参照]

表1 タファミジス遊離酸 (20mg を 4 カプセル) とタファミジス遊離酸 61mg を 7 日間反復投与後の薬物動態パラメータ

	AUC <sub>0-24</sub> (μg・h/mL)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>min</sub> (μg/mL)
タファミジス遊離酸 61mg	170.0 (23)	8.55 (23)	4.00 (2.00-8.00)	5.34 (27)
タファミジス遊離酸 (20mg 4 カプセル)	166.2 (20)	9.09 (18)	2.00 (0.500-6.02)	4.90 (26)

[t<sub>max</sub>を除き幾何平均値 (幾何%変動係数)、t<sub>max</sub>は中央値 (範囲)、n = 30]



○: タファミジス遊離酸 61mg カプセル ★: タファミジス遊離酸 (20 mg 4 カプセル)

図1 タファミジス遊離酸 (20mg を 4 カプセル) とタファミジス遊離酸 61mg を 7 日間反復投与後の血漿中濃度推移

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

### 16.1.2 タファミジス遊離酸を用いた反復投与試験

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、タファミジス遊離酸 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<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> の幾何平均値は、それぞれ 2.61 μg/mL 及び 53.3 μg・h/mL であった。また、外国健康成人に、タファミジス遊離酸 80mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与後の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> の幾何平均値はそれぞれ 9.09 μg/mL 及び 166 μg・h/mL であった<sup>5-7)</sup>。

## 16.2 吸収

### 16.2.1 食事の影響

健康成人にタファミジス遊離酸<sup>注1)</sup> 61mg を空腹時又は食後に単回投与したところ、C<sub>max</sub> は食後投与で約 32%増加したが、AUC<sub>0-last</sub> は食事の影響を受けなかった<sup>8)</sup> (外国人データ)。

注1) 本剤の一般名はタファミジスであるが、タファミジス遊離酸と区別するため、16 項及び 17 項では本剤をタファミジス遊離酸と記載した。

### 16.3 分布

*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<sup>9)</sup>。

### 16.4 代謝

*In vitro* 試験において、タファミジス遊離酸はチトクローム 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、タファミジス遊離酸の 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遊離酸と 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<sup>10,11)</sup>。[16.7 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。

### 16.5 排泄

外国人健康成人に<sup>14</sup>C-タファミジス遊離酸 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。<sup>14</sup>C-タファミジス遊離酸を投与後、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<sup>12)</sup>。

## 16.6 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 高齢者

タファミジス遊離酸を投与した結果を用いた母集団薬物動態解析の結果によると、65 歳未満の被験者と比較して、65 歳以上の被験者のクリアランスは 14.5% 低かった<sup>13)</sup> (外国人データ)。

### 16.6.2 肝機能障害患者

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遊離酸 20 mg 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<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> は健康被験者に比べてそれぞれ平均 6% 及び 17% 低値を示した。

中等度 (Child-Pugh スコア 7~9) の肝機能障害を有する被験者と健康被験者で PK を比較した結果、C<sub>max</sub> は平均 3% の変化で類似していたが AUC<sub>0-∞</sub> は健康被験者に比べて平均 41% 低値を示した<sup>14)</sup> (外国人データ)。[9.3.1 参照]

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遊離酸を単回投与後の薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg・h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (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) <sup>a)</sup>				
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<sub>max</sub>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

## 16.7 薬物相互作用

### 16.7.1 ミダゾラム

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<sub>max</sub> は約 11%減少したが、AUC<sub>0-∞</sub>及びクリアランスは変化しなかった<sup>15)</sup> (外国人データ)。

[16.4 参照]

### 16.7.2 ロスバスタチン

健康成人にタファミジス遊離酸 61mg を7日間反復投与後に BCRP の基質であるロスバスタチン 10mg を単回併用投与し、ロスバスタチンの血漿中濃度を測定したとき、タファミジス遊離酸の併用により、ロスバスタチンの AUC 及び C<sub>max</sub> は約 2 倍に増加した<sup>16)</sup> (外国人データ)。<sup>[10.、10.2 参照]</sup>

### 16.7.3 In vitro 試験

タファミジスは BCRP に対して阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> 値は 1.16 μmol/L であった<sup>17)</sup>。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者を対象としたタファミジスメグルミン 20mg 又は 80mg の有効性、安全性及び忍容性を評価するプラセボ対照国際共同第Ⅲ相試験

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<sup>注1)</sup>「全集団 441 例 (野生型: タファミジスメグルミン併合群 201 例、プラセボ群 134 例、変異型: タファミジスメグルミン併合群 63 例、プラセボ群 43 例)、うち日本人患者 17 例 [すべて野生型 (タファミジスメグルミン併合群 12 例、プラセボ群 5 例)]」を対象とした、30 ヶ月間の二重盲検プラセボ対照試験 (タファミジスメグルミン 80、20mg 及びプラセボを1日1回投与) を実施した。タファミジスメグルミン併合群 (タファミジスメグルミン 80 及び 20mg 群) は 264 例 (タファミジスメグルミン 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、タファミジスメグルミン併合群は 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、タファミジスメグルミン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3 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 メグルミン 併合群 (n=264)	プラセボ群 (n=177)
30 ヶ月時点の生存症例数 (%) <sup>a, b)</sup>	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) <sup>a, b, c)</sup>	0.297	0.455
p 値 <sup>d)</sup>	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、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

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

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 度の集団でタファミジスメグルミン併合群 81.2% (151/186 例)、プラセボ群 67.5% (77/114 例)、NYHA 心機能分類 III 度の集団でタファミジスメグルミン併合群 44.9% (35/78 例)、プラセボ群 38.1% (24/63 例)、生存例における心血管事象に関連する平均入院頻度は、NYHA 心機能分類 I・II 度の集団でタファミジスメグルミン併合群 0.246 回/年、プラセボ群 0.457 回/年、NYHA 心機能分類 III 度の集団でタファミジスメグルミン併合群 0.516 回/年、プラセボ群 0.447 回/年であった。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<sup>18)</sup>。<sup>[5.3、5.4 参照]</sup>

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 であると同等とされる
- ・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

#### 17.1.2 トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者を対象としたタファミジスメグルミン 20mg 又は 80mg 及びタファミジス遊離酸<sup>注2)</sup> 61mg の安全性及び有効性を評価する国際共同第Ⅲ相試験 (タファミジス遊離酸 61mg を投与した集団を評価した中間報告<sup>注3)</sup>)

タファミジス遊離酸 61mg の投与を受け、少なくとも 1 回以上安全性評価を受けた野生型又は変異型のトランスサイレチン型心アミロイドーシス患者<sup>注4)</sup> [安全性解析対象集団: 全集団 587 例 (野生型 508 例、変異型 79 例)、うち日本人患者 29 例 (すべて野生型) 含む] において、主要評価項目である有害事象 (臨床検査値異常を含む) の発現割合は、68.8% (404/587 例) であり、副作用 (臨床検査値異常を含む) の発現割合は、9.0% (53/587 例) であった。主な副作用は下痢 10 例 (1.7%)、疲労 6 例 (1.0%) 及び浮動性めまい 5 例 (0.9%) であった<sup>19)</sup>。<sup>[5.3、5.4、5.5 参照]</sup>

注2) 本剤の一般名はタファミジスであるが、タファミジスメグルミンと区別するため、本剤をタファミジス遊離酸と記載した。

注3) データカットオフ時点のタファミジス遊離酸 61mg の平均投与期間は 149.32 日であった。

注4) 主な選択基準は以下のとおりであった。

17.1.1 に示す国際共同第Ⅲ相試験で 30 ヶ月間の治療を完了した患者又は以下の記録を有する患者で、NYHA 心機能分類 I 度~IV 度の所見が認められる患者

- ・トランスサイレチン型心アミロイドーシスの遺伝子検査の記録

- ・ トランスサイレチン型心アミロイドーシスの診断及び基準に使用した記録
- ・ 原発性（軽鎖）アミロイドーシスが評価され除外された記録

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

タファミジスは TTR の天然構造である 4 量体の 2 つのサイロキシン結合部位のうち少なくとも 1 つに結合することで 4 量体を安定化させ、その解離及び変性を抑制し、新たな TTR アミロイド形成を抑制する<sup>20)</sup>。

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

18.1.2 *In vitro* 試験において、野生型、V30M 及び V122I 変異型 TTR (3.6  $\mu$ 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<sub>50</sub> 値は、2.7、3.2 及び 4.1  $\mu$ mol/L であった。

18.1.3 *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  $\mu$ 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。

18.1.4 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  $\mu$ 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。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般の名称：タファミジス (Tafamidis)

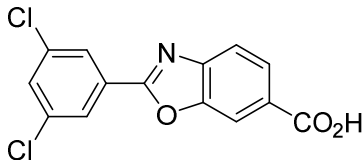
化学名：2-(3,5-Dichlorophenyl)-1,3-benzoxazole-6-carboxylic acid

分子式：C<sub>14</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

分子量：308.12

性状：本品は、白色～淡紅色の粉末である。本品は、エタノール (99.5) 及びメタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



## 20. 取扱い上の注意

高温を避けて保存すること。

## 22. 包装

14 カプセル [14 カプセル (PTP) × 1]

## 23. 主要文献

- 社内資料：胚・胎児発生に関する試験 (2013 年 9 月 20 日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2.6.6.6) [L20130719165]
- 社内資料：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (2013 年 9 月 20 日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2.6.6.6) [L20130719166]
- 社内資料：反復投与時の乳汁排泄試験 (2013 年 9 月 20 日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2.6.4.6) [L20130719167]
- 社内資料：タファミジス遊離酸 61mg カプセルとタファミジスメグルミン 20mg カプセル 4 個の相対的バイオアベイラビリティ試験 (20XX 年 X 月 XX 日承認、CTD2.7.1)

- 社内資料：日本人患者における反復投与時の薬物動態 (2013 年 9 月 20 日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2.7.2.2) [L20130719172]
- 社内資料：母集団 PK 解析 (健康成人、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者) (2019 年 3 月 26 日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2.7.2.3) [L20190111012]
- 社内資料：20mg 4 カプセル反復投与時の薬物動態 (2019 年 3 月 26 日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2.7.2.2) [L20190111014]
- 社内資料：タファミジス遊離酸 61mg カプセル及びタファミジスメグルミン 20mg カプセル 4 個を比較する食事の影響試験 (20XX 年 X 月 XX 日承認、CTD2.7.1)
- 社内資料：ヒト血漿蛋白への結合試験 (2013 年 9 月 20 日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD.2.6.4.4) [L20130719175]
- 社内資料：酵素阻害及び誘導 (2013 年 9 月 20 日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2.6.4.5) [L20130719182]
- 社内資料：酵素誘導試験 (2019 年 3 月 26 日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2.6.4.7) [L20190221005]
- 社内資料：吸収、分布、代謝及び排泄を検討する試験 (2013 年 9 月 20 日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2.7.6.6) [L20130719187]
- 社内資料：母集団 PK 解析 (健康成人、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者、トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者) (2019 年 3 月 26 日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2.7.2.3) [L20190111008]
- 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態 (2013 年 9 月 20 日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2.7.2.2) [L20130719186]
- 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用試験 (2013 年 9 月 20 日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2.7.2.2) [L20130719185]
- 社内資料：ロスバスタチンを用いた薬物相互作用試験 (20XX 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.2.1.1.1)
- 社内資料：BCRP に対する *in vitro* 相互作用試験 (2019 年 3 月 26 日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2.6.4.7) [L20190215001]
- 社内資料：トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者を対象とした国際共同試験 (2019 年 3 月 26 日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2.7.3.2) [L20190111010]
- 社内資料：トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者を対象としたタファミジスメグルミン及びタファミジス遊離酸の安全性及び有効性を評価する国際共同第Ⅲ相試験 (中間報告) (20XX 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.4.2.1、CTD2.7.3.2.1)
- 社内資料：効力を裏付ける試験 (2013 年 9 月 20 日承認、ビンダケルカプセル 20mg CTD2.6.2.2) [L20130805009]

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

## 26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元  
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. 効能又は効果（案）とその設定根拠.....	2
1.1. 効能又は効果（案） .....	2
1.2. 効能又は効果（案）の設定根拠 .....	2
2. 用法及び用量（案）とその設定根拠.....	2
2.1. 用法及び用量（案） .....	2
2.2. 用法及び用量（案）の設定根拠 .....	2

## 1. 効能又は効果 (案) とその設定根拠

### 1.1. 効能又は効果 (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. 効能又は効果 (案) の設定根拠

タファミジス (以下, タファミジス遊離酸) は, トランスサイレチンの天然構造である 4 量体に特異的に結合し, その 4 量体構造を安定化する薬剤である。

本邦においては, タファミジス遊離酸を生理活性成分とするタファミジスメグルミンを 20 mg 含有するビンダケルカプセル 20 mg (以下, タファミジスメグルミン) が, 「トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢神経障害の進行抑制」の効能又は効果で 2013 年 9 月に製造販売承認され, また, 「トランスサイレチン型心アミロイドーシス (野生型及び変異型)」 (以下, ATTR-CM) の効能又は効果で 2019 年 3 月に製造販売承認事項一部変更承認を取得している。

今般, 相対的バイオアベイラビリティ試験 (B3461056 試験) により, タファミジス遊離酸 61 mg はタファミジスメグルミン 20 mg 4 カプセル (80 mg) の生物学的同等性の判定の基準内であることが示され (M2.7.1 項) , ATTR-CM 患者を対象とした国際共同第 3 相長期投与試験 (B3461045 試験) において, タファミジス遊離酸 61 mg の有効性および安全性がタファミジスメグルミン 80 mg と大きく異なることが示された (M2.7.3 および M2.7.4 項) 。したがって, タファミジス遊離酸 61 mg の予定される効能又は効果 (案) は, タファミジスメグルミンの ATTR-CM の効能又は効果と同一とすることが妥当と考える。

## 2. 用法及び用量 (案) とその設定根拠

### 2.1. 用法及び用量 (案)

通常、成人にはタファミジスとして1回61 mgを1日1回経口投与する。

### 2.2. 用法及び用量 (案) の設定根拠

既承認医薬品であるビンダケルカプセル 20mg (タファミジスメグルミン) の ATTR-CM の効能又は効果に対する用法及び用量は, 「通常、成人にはタファミジスメグルミンとして 1 回 80mg を 1 日 1 回経口投与する。忍容性がない場合は減量できる。」である。タファミジス遊離酸 61 mg の用法及び用量 (案) は, タファミジスメグルミンの用法及び用量を基に以下の設定根拠から設定した。

- ATTR-CM 患者を対象とするタファミジスメグルミンの主要な有効性評価試験 (B3461028 試験) の 2 つの主要評価項目 (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) を階層的に扱った主解析において, タファミジスメグルミン併合群 (タファミジスメグルミン 20 mg と 80 mg を併合した群) がプラセボ群と比較して統計的に有意な低下を示し ( $p=0.0006$ ) , また, タファミジスメグルミンの安全性および忍容性が確認された。用量別の解析においても, タファミジスメグルミン 80 mg 群および 20 mg 群のプラセボ群に対する優れた治療効果が認められた (M1.13 項 既承認医薬品資料) 。

- 相対的バイオアベイラビリティ試験 (B3461056 試験) において、健康成人にタファミジス遊離酸 61 mg 1 カプセルと既承認のタファミジスメグルミン 20 mg 4 カプセルを反復投与したときの  $AUC_{tau}$  および  $C_{max}$  の幾何平均値の比の 90% CI は生物学的同等性の判定の基準内 (80%~125%) であり、タファミジス遊離酸 61 mg 投与時の血漿中タファミジス濃度はタファミジスメグルミン 20 mg 4 カプセル投与時に相当することが示された (M2.7.1 項)。
- B3461045 試験において、タファミジス遊離酸 61 mg を投与した被験者の 1 年あたりの心血管事象に関連する入院頻度、KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量、NYHA 心機能分類のベースラインからの変化は、B3461028 試験のタファミジスメグルミン併合群の結果と比べて大きな違いはみられず、1 年あたりの心血管事象に関連する入院頻度についてはタファミジスメグルミン 80 mg 群の結果と比べても大きな違いはなかった (M2.7.3 項)。
- B3461045 試験におけるタファミジス遊離酸 61 mg の忍容性は良好であり、B3461028 試験のタファミジスメグルミン併合群では認められずタファミジス遊離酸 61 mg で認められた主な有害事象 (全集団で 3 例以上) はいずれも軽度または中等度で、治験薬との因果関係なしと判断された。また、主な治験薬と関連がある有害事象 (全集団で 5 例以上) は、大部分が軽度または中等度であった。有害事象により減量した被験者は 1%未満であり、日本人被験者で減量例はいなかった (M2.7.4 項)。
- B3461045 試験でタファミジス遊離酸 61 mg を投与した日本人被験者は 29 例と限られているものの、B3461045 試験のタファミジス遊離酸 61 mg を投与した被験者集団から得られた安全性および有効性の結果から異なる傾向は認められなかった。

上記のとおり B3461056 試験でタファミジス遊離酸 61 mg はタファミジスメグルミン 80 mg と生物学的同等性の判定の基準内であることが示されたことから、タファミジス遊離酸 61 mg は ATTR-CM 患者に対してタファミジスメグルミン 80 mg と同様の有効性および安全性プロファイルを示すと考えられる。

なお、タファミジスメグルミンを ATTR-CM 患者に投与する用法及び用量と同様、忍容性がない場合は減量できるが、タファミジス遊離酸 61 mg カプセルで減量することはできないことから、減量の場合には既承認のタファミジスメグルミン 20 mg カプセルを用いる旨を用法及び用量に関連する注意 (案) に記載する。

タファミジス 61 mg ATTR-CM

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

---

## TABLE OF CONTENTS

1. 使用上の注意（案）設定根拠.....	2
2. 副作用.....	7

### 1. 使用上の注意（案）設定根拠

本邦においては、タファミジス（以下、タファミジス遊離酸）を生理活性成分とするタファミジスメグルミンを 20 mg 含有するビンダケルカプセル 20 mg（以下、タファミジスメグルミン）が、「トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢神経障害の進行抑制」の効能又は効果で 2013 年 9 月に製造販売承認され、また、「トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）」（以下、ATTR-CM）の効能又は効果で 2019 年 3 月に製造販売承認事項一部変更承認を取得している。

今般、相対的バイオアベイラビリティ試験（B3461056試験）により、タファミジス遊離酸61 mg はタファミジスメグルミン20 mg 4カプセル（80 mg）と生物学的同等性の判定の基準内であることが示され（M2.7.1項）、ATTR-CM患者を対象とした国際共同第3相長期投与試験（B3461045試験）において、タファミジス遊離酸61 mgの有効性および安全性がタファミジスメグルミン80 mgと大きく異なることが示された（M2.7.3およびM2.7.4項）。

したがって、本剤の使用上の注意（案）は、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」（平成29年6月8日付け薬生発0608第1号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）および「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」（同日付け薬生安発0608第1号厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知）に準拠し、本剤の臨床試験成績、ファイザー社の企業中核データシート（CCDS：Company Core Data Sheet）およびビンダケルカプセル20 mgの添付文書 [2019年11月改訂（第1版）] を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p><b>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</b> 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、CCDSに基づき設定した。</p>
<p><b>5. 効能又は効果に関連する注意</b>  <b>5.1</b> 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。  <b>5.2</b> 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。  <b>5.3</b> 本剤は、トランスサイレチン型心アミロイドーシスによる心不全を有する患者に使用すること。また、「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験の選択基準等を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2 参照]  <b>5.4</b> 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</p>	<p>本剤の効能又は効果を踏まえ、ビンダケルカプセル 20 mg の添付文書に基づき設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>上で、本剤投与の要否を判断すること。[17. 1. 1、17. 1. 2 参照]  <b>5. 5NYHA 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。</b> [17. 1. 2 参照]</p>	
<p><b>7. 用法及び用量に関連する注意</b>  <b>7. 1</b> 本剤に忍容性が認められず減量が必要な場合には、タファミジスメグルミン 20mg を含有する製剤を用いること。また、減量時には、タファミジスメグルミン 20mg を含有する製剤の添付文書を参照すること。[16. 1. 1 参照]  <b>7. 2</b> 本剤の使用にあたっては、本剤とタファミジスメグルミン 20mg を含有する製剤との取り違えに注意すること。本剤1カプセル（タファミジス遊離酸<sup>注1</sup> 61mg）投与時の血漿中タファミジス濃度はタファミジスメグルミン20mgを含有する製剤4カプセル（タファミジスメグルミン80mg）投与時に相当する。                      [16. 1. 1参照]  <b>7. 3</b> タファミジスメグルミン 20mg を含有する製剤から本剤に切り替える場合、タファミジスメグルミン 80mg を投与している患者又はタファミジスメグルミン 80mg の投与が必要な患者に限り本剤 1 カプセルに切り替えることができる。                      注 1) 本剤の一般名はタファミジスであるが、タファミジスメグルミンと区別するため、本剤をタファミジス遊離酸と記載した。</p>	<p><b>7.1</b> 本剤の用法及び用量を踏まえ、減量の場合には既承認のタファミジスメグルミン製剤を用いる旨を設定した。  <b>7.2</b> 本剤とタファミジスメグルミン製剤の取り違え防止のための注意喚起を設定した。  <b>7.3</b> タファミジスメグルミン製剤から本剤への切り替え時における注意喚起を設定した。</p>
<p><b>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</b>  <b>9. 3 肝機能障害患者</b>  <b>9. 3. 1 重度の肝機能障害患者</b>                      重度の肝機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[16. 6. 2 参照]  <b>9. 4 生殖能を有する者</b>                      本剤の消失半減期を考慮し、本剤の投与期間中及び最終投与後 1 ヶ月間は、妊娠する可能性のある患者には適切な避妊法を用いるように指導すること。[9. 5 参照]  <b>9. 5 妊婦</b>                      妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠ウサギを用いた実験において、最大臨床曝露量の 0.9 倍の曝露により胎児の骨格奇形及び変異の発生頻度の軽度増加が認められ、胎児の生存率及び体重の減少も報告されている。また、妊娠及び授乳期ラットに最大臨床投与量の 2.4 倍以上に相当する用量の投与により、出生児の生存率及び体重の減</p>	<p>CCDS 及びビンダケルカプセル 20 mg の添付文書に基づき設定した。  <b>9.5</b> 最大臨床曝露量及び最大臨床投与量と比較した数値は、タファミジスメグルミンの投与量を本薬投与量に換算し、本薬の最大臨床曝露量及び最大臨床投与量を基に記載した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠															
<p>少、性成熟の遅延、学習・記憶障害が認められた<sup>1,2)</sup>。[9.4 参照]</p> <p><b>9.6 授乳婦</b> 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている<sup>3)</sup>。</p> <p><b>9.7 小児等</b> 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>																
<p><b>10. 相互作用</b> 本剤は乳癌耐性タンパク（BCRP）に対して阻害作用を示す。 [16.7.2 参照]</p> <p><b>10.2 併用注意（併用に注意すること）</b></p> <table border="1" data-bbox="240 789 995 1045"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BCRP の基質となる薬剤 メトトレキサート ロスバスタチン イマチニブ等 [16.7.2 参照]</td> <td>本剤と併用投与した場合、これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</td> <td>本剤の BCRP 阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	BCRP の基質となる薬剤 メトトレキサート ロスバスタチン イマチニブ等 [16.7.2 参照]	本剤と併用投与した場合、これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤の BCRP 阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。	<p>ロスバスタチンを用いた薬物相互作用試験（B3461075 試験）において、本薬の併用により血漿中ロスバスタチンの AUC<sub>inf</sub> および C<sub>max</sub> がそれぞれ 97% および 86% 増加したことから、BCRP の基質となる薬剤との併用について注意喚起を設定した。</p>									
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
BCRP の基質となる薬剤 メトトレキサート ロスバスタチン イマチニブ等 [16.7.2 参照]	本剤と併用投与した場合、これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤の BCRP 阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。														
<p><b>11. 副作用</b> 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p><b>11.2 その他の副作用</b></p> <table border="1" data-bbox="240 1331 995 1894"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上<sup>a)</sup></th> <th>0.5~1%未満<sup>a)</sup></th> <th>0.5%未満<sup>a)</sup></th> <th>頻度不明<sup>b)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感覚器</td> <td></td> <td></td> <td>回転性めまい、鼓膜障害、耳そう痒症、耳痛、耳不快感、眼出血、視力障害、難聴、白内障、霧視</td> <td>眼痛、高眼圧症、上強膜炎、聴力低下、網脈絡膜症、眼乾燥</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>γ-GTP 増加</td> <td>肝機能検査値上昇</td> <td>血中ビリルビン増加、肝臓うっ血、肝機能異常、AST 増加、胆汁うっ滞、胆汁うっ滞性黄疸、尿中ウロビリノーゲン増加、門脈血栓症</td> <td>肝酵素上昇、肝腫大</td> </tr> </tbody> </table>		1%以上 <sup>a)</sup>	0.5~1%未満 <sup>a)</sup>	0.5%未満 <sup>a)</sup>	頻度不明 <sup>b)</sup>	感覚器			回転性めまい、鼓膜障害、耳そう痒症、耳痛、耳不快感、眼出血、視力障害、難聴、白内障、霧視	眼痛、高眼圧症、上強膜炎、聴力低下、網脈絡膜症、眼乾燥	肝臓	γ-GTP 増加	肝機能検査値上昇	血中ビリルビン増加、肝臓うっ血、肝機能異常、AST 増加、胆汁うっ滞、胆汁うっ滞性黄疸、尿中ウロビリノーゲン増加、門脈血栓症	肝酵素上昇、肝腫大	<p>タファミジスメグルミン製剤の ATTR-CM を対象とした B3461028 試験で認められた副作用及びその発現頻度と本剤の ATTR-CM を対象とした B3461045 試験の結果を統合し、副作用の発現頻度を算出した。</p> <p>なお、本剤は ATTR-CM を適応としていることから、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーを対象としたメグルミン製剤の臨床試験で認められた副作用は発現頻度の算出には含めず「頻度不明」として記載した。</p>
	1%以上 <sup>a)</sup>	0.5~1%未満 <sup>a)</sup>	0.5%未満 <sup>a)</sup>	頻度不明 <sup>b)</sup>												
感覚器			回転性めまい、鼓膜障害、耳そう痒症、耳痛、耳不快感、眼出血、視力障害、難聴、白内障、霧視	眼痛、高眼圧症、上強膜炎、聴力低下、網脈絡膜症、眼乾燥												
肝臓	γ-GTP 増加	肝機能検査値上昇	血中ビリルビン増加、肝臓うっ血、肝機能異常、AST 増加、胆汁うっ滞、胆汁うっ滞性黄疸、尿中ウロビリノーゲン増加、門脈血栓症	肝酵素上昇、肝腫大												

タファミジス 61 mg ATTR-CM

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）					設定根拠
筋・骨格系		四肢痛	筋痙縮、関節痛、筋力低下、足底筋膜炎、背部痛	筋攣縮、頸部痛、腱痛、関節炎、筋肉痛、筋肉疲労、骨折	
血液		貧血	国際標準比（INR）増加、血小板減少症、プロトロンビン時間延長、リンパ節症、大赤血球症、白血球減少	赤血球増加症	
呼吸器	咳嗽	呼吸困難	睡眠時無呼吸症候群、慢性気管支炎、チェーン・ストークス呼吸、気管支炎、胸水、上咽頭炎、上気道感染、慢性閉塞性肺疾患、喀血、喘息	しゃっくり、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎、口腔咽頭痛	
循環器			心不全、僧帽弁閉鎖不全症、低血圧、心停止、洞結節機能不全、起立性低血圧、狭心症、三尖弁閉鎖不全症、徐脈、心拍数減少、大動脈弁閉鎖不全症、動悸、頻脈	房室ブロック、高血圧、上室性期外収縮、心室性頻脈、心電図異常、不整脈、左脚ブロック	
消化器	下痢、悪心、便秘、鼓腸、腹部膨満	食欲減退、腹部不快感、上腹部痛、腹痛	排便回数増加、嘔吐、胃炎、口内乾燥、痔核、消化不良、軟便、胃腸障害、便習慣変化、おくび、レッチング、胃腸炎、感染性腸炎、憩室、口腔障害、十二指腸潰瘍、心窩部不快感、直腸ポリープ、裂孔ヘルニア、嚥下障害、膀胱炎、膀胱腫瘍	胃食道逆流性疾患、歯感染、歯肉腫脹、消化管運動障害、食道炎、肛門出血、早期満腹	

タファミジス 61 mg ATTR-CM

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）					設定根拠
精神・神経系	浮動性めまい	頭痛	記憶障害、失神、不眠症、味覚異常、味覚消失、傾眠、錯乱状態、失語症、筋緊張低下、健忘、灼熱感、精神的機能障害、平衡障害、末梢性ニューロパチー	神経痛、異常感覚、一過性脳虚血発作、下肢静止不能症候群、感覚消失、気分変化、うつ病、感覚鈍麻、緊張性頭痛、錯感覚	
泌尿器・生殖器	尿路感染		血尿、膀胱炎、尿閉、尿路痛、勃起不全	外陰部腔カンジダ症、腔感染	
皮膚	そう痒症	発疹（湿疹、皮疹、斑状丘疹状皮疹）	多汗症、光線角化症、斑状出血、皮膚乾燥、皮膚病変	感染性皮膚潰瘍、四肢膿瘍、色素沈着障害、じん麻疹、脱毛症	
腎臓			血中クレアチニン増加、血中尿素増加、腎機能障害、急性腎障害、血中クレアチン増加、糸球体濾過率減少、腎感染、腎腫瘍、尿中蛋白陽性		
その他	疲労	甲状腺機能低下症、末梢性浮腫、体重減少	異常感、基底細胞癌、血中尿酸増加、女性化乳房、水分過負荷、体液貯留、蜂巣炎、アミロイドーシス、真菌感染、肺炎、悪寒、過敏症、胸部不快感、甲状腺機能亢進症、高尿酸血症、蒼白、痛風、低カリウム血症、低ナトリウム血症、鉄欠乏、転倒、乳房腫脹、乳房腫瘍、末梢腫脹、扁平上皮癌、無力症	インフルエンザ様疾患、リンパ腫、血中コレステロール増加、血中テストステロン減少、倦怠感、髄膜炎、インフルエンザ、発熱	
a) 発現頻度はトランスサイレチン型心アミロイドーシスを対象とした本剤及びタファミジスメグルミンの臨床試験の結果から算出した。					

タファミジス 61 mg ATTR-CM

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
b) タファミジスメグルミンのトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーを対象とした臨床試験にて認められた副作用を「頻度不明」として記載した。	
<p><b>14. 適用上の注意</b></p> <p><b>14.1 薬剤交付時の注意</b></p> <p><b>14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。</b></p> <p><b>14.1.2 本剤は嚙まずに服用させること。</b></p> <p><b>14.1.3 タファミジスメグルミン20mgを含有する製剤から本剤に切り替える場合は、飲み間違えのないよう用法及び用量について患者に十分説明すること。</b></p>	<p>14.1.1 「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたってのQ&amp;Aについて」（平成31年1月17日付け日薬連発第54号 日本製薬団体連合会安全性委員会通知）に基づき、設定した。</p> <p>14.1.2 CCDSに基づき、設定した。</p> <p>14.1.3 タファミジスメグルミン製剤から本剤への切り替え時における飲み間違いを防止するため、用法及び用量について十分患者に説明するよう注意喚起を追記した。</p>

2. 副作用

タファミジスメグルミン製剤の ATTR-CM を対象とした B3461028 試験で認められた副作用と本剤の ATTR-CM を対象とした B3461045 試験で認められた副作用を統合し、その発現頻度を以下に示した。

MedDRA/J ver 21.1 器官別大分類（SOC）	事象名 基本語（PT）	発現例数（例） (n = 781)	発現頻度（%）
胃腸障害	下痢	26	3.3
	悪心	12	1.5
	便秘	11	1.4
	鼓腸	10	1.3
	腹部膨満	9	1.2
	腹部不快感	6	0.8
	上腹部痛	4	0.5
	腹痛	4	0.5
	排便回数増加	3	0.4
	嘔吐	3	0.4
	胃炎	2	0.3
	口内乾燥	2	0.3
	痔核	2	0.3
	消化不良	2	0.3

MedDRA/J ver 21.1 器官別大分類（SOC）	事象名 基本語（PT）	発現例数（例）	発現頻度（%）
		（n = 781）	
	軟便	2	0.3
	おくび	1	0.1
	レッチング	1	0.1
	胃腸障害	1	0.1
	憩室	1	0.1
	口腔障害	1	0.1
	十二指腸潰瘍	1	0.1
	心窩部不快感	1	0.1
	直腸ポリープ	1	0.1
	便習慣変化	1	0.1
	裂孔ヘルニア	1	0.1
	嚥下障害	1	0.1
	腭炎	1	0.1
	腭腫瘤	1	0.1
一般・全身障害および投与部位の 状態	疲労	9	1.2
	末梢性浮腫	5	0.6
	異常感	2	0.3
	悪寒	1	0.1
	胸部不快感	1	0.1
	末梢腫脹	1	0.1
	無力症	1	0.1
感染症および寄生虫症	尿路感染	12	1.5
	蜂巣炎	2	0.3
	膀胱炎	2	0.3
	胃腸炎	1	0.1
	感染性腸炎	1	0.1
	気管支炎	1	0.1
	上咽頭炎	1	0.1
	上気道感染	1	0.1
	真菌感染	1	0.1
	腎感染	1	0.1
	大腸菌性尿路感染	1	0.1
	肺炎	1	0.1
肝胆道系障害	肝臓うっ血	2	0.3
	肝機能異常	1	0.1
	胆汁うっ滞	1	0.1
	胆汁うっ滞性黄疸	1	0.1
	門脈血栓症	1	0.1

MedDRA/J ver 21.1 器官別大分類（SOC）	事象名 基本語（PT）	発現例数（例）	発現頻度（%）
		（n = 781）	
眼障害	眼出血	1	0.1
	視力障害	1	0.1
	白内障	1	0.1
	霧視	1	0.1
筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	4	0.5
	筋痙縮	3	0.4
	関節痛	1	0.1
	筋力低下	1	0.1
	足底筋膜炎	1	0.1
	背部痛	1	0.1
血液およびリンパ系障害	貧血	4	0.5
	リンパ節症	1	0.1
	血小板減少症	1	0.1
	大赤血球症	1	0.1
血管障害	低血圧	2	0.3
	起立性低血圧	1	0.1
	蒼白	1	0.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	7	0.9
	呼吸困難	3	0.4
	睡眠時無呼吸症候群	2	0.3
	チェーン・ストークス呼吸	1	0.1
	胸水	1	0.1
	湿性咳嗽	1	0.1
	慢性気管支炎	1	0.1
	慢性閉塞性肺疾患	1	0.1
	労作性呼吸困難	1	0.1
	喀血	1	0.1
	喘息	1	0.1
	耳および迷路障害	回転性めまい	2
鼓膜障害		1	0.1
耳そう痒症		1	0.1
耳痛		1	0.1
耳不快感		1	0.1
難聴		1	0.1
傷害、中毒および処置合併症	転倒	1	0.1
心臓障害	心不全	3	0.4
	僧帽弁閉鎖不全症	2	0.3
	狭心症	1	0.1

MedDRA/J ver 21.1 器官別大分類（SOC）	事象名 基本語（PT）	発現例数（例） 発現頻度（%） (n = 781)	
	三尖弁閉鎖不全症	1	0.1
	徐脈	1	0.1
	心停止	1	0.1
	大動脈弁閉鎖不全症	1	0.1
	動悸	1	0.1
	洞結節機能不全	1	0.1
	頻脈	1	0.1
神経系障害	浮動性めまい	10	1.3
	頭痛	4	0.5
	記憶障害	3	0.4
	失神	3	0.4
	味覚異常	3	0.4
	味覚消失	2	0.3
	筋緊張低下	1	0.1
	傾眠	1	0.1
	健忘	1	0.1
	失語症	1	0.1
	灼熱感	1	0.1
	精神的機能障害	1	0.1
	平衡障害	1	0.1
	末梢性ニューロパチー	1	0.1
腎および尿路障害	血尿	3	0.4
	腎機能障害	2	0.3
	急性腎障害	1	0.1
	腎腫瘍	1	0.1
	尿閉	1	0.1
	尿路痛	1	0.1
生殖系および乳房障害	女性化乳房	2	0.3
	乳房腫脹	1	0.1
	乳房腫瘍	1	0.1
	勃起不全	1	0.1
精神障害	不眠症	3	0.4
	錯乱状態	1	0.1
代謝および栄養障害	食欲減退	7	0.9
	水分過負荷	2	0.3
	体液貯留	2	0.3
	異常体重減少	1	0.1
	高尿酸血症	1	0.1

MedDRA/J ver 21.1 器官別大分類（SOC）	事象名 基本語（PT）	発現例数（例） 発現頻度（%） (n = 781)	
	痛風	1	0.1
	低カリウム血症	1	0.1
	低ナトリウム血症	1	0.1
	鉄欠乏	1	0.1
内分泌障害	甲状腺機能低下症	5	0.6
	甲状腺機能亢進症	1	0.1
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	9	1.2
	発疹	4	0.5
	全身性そう痒症	2	0.3
	多汗症	2	0.3
	丘疹性皮膚	1	0.1
	光線角化症	1	0.1
	斑状出血	1	0.1
	斑状皮膚	1	0.1
	皮膚乾燥	1	0.1
	皮膚病変	1	0.1
免疫系障害	アミロイドーシス	1	0.1
	過敏症	1	0.1
良性、悪性および詳細不明の新生 物（嚢胞およびポリープを含む）	基底細胞癌	2	0.3
	扁平上皮癌	1	0.1
臨床検査	γ-グルタミルトランスフェ ラーゼ増加	8	1.0
	肝機能検査値上昇	6	0.8
	血中クレアチニン増加	3	0.4
	血中ビリルビン増加	3	0.4
	血中尿素増加	3	0.4
	体重減少	3	0.4
	血中尿酸増加	2	0.3
	国際標準比増加	2	0.3
	アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	1	0.1
	プロトロンビン時間延長	1	0.1
	血小板数減少	1	0.1
	血中クレアチン増加	1	0.1
	糸球体濾過率減少	1	0.1
	心拍数減少	1	0.1
	尿中ウロビリノーゲン増加	1	0.1
	尿中蛋白陽性	1	0.1

タファミジス 61 mg ATTR-CM

1.8 添付文書 (案)

1.8.3 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

---

MedDRA/J ver 21.1 器官別大分類 (SOC)	事象名	発現例数 (例)	発現頻度 (%)
	基本語 (PT)	(n = 781)	
	白血球数減少	1	0.1

---

## 1. JAN

タファミジスは令和元年7月24日付け薬生薬審発0724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

(英名) Tafamidis

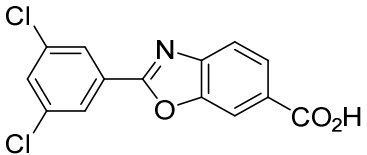
## 2. INN

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

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					
構造式						
効能・効果	トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）					
用法・用量	通常，成人にはタファミジスとして1回61 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 製剤：ビンマックカプセル61 mg（1カプセル中タファミジス61 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 <sup>1)</sup>	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
	1) 雄：投与9日，雌：投与8日より変更					

タファミジス 61 mg ATTR-CM

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

副作用	<p>トランスサイレチン型心アミロイドーシス</p> <p>国際共同第3相試験（タファミジス遊離酸<sup>a</sup> 61 mg を投与した集団を評価した中間報告）においてタファミジス遊離酸 61 mg の投与を受け、少なくとも1回以上安全性評価を受けた安全性解析対象集団 587 例（日本人患者 29 例含む）中、副作用（臨床検査値異常を含む）の発現症例は 53 例（9.0%）であった。主な副作用は下痢 10 例（1.7%）、疲労 6 例（1.0%）および浮動性めまい 5 例（0.9%）であった。</p> <p>タファミジスメグルミンの国際共同第3相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%）および尿路感染 10 例（3.8%）であった。</p> <p>a：一般名はタファミジスであるが、タファミジスメグルミンと区別するため、タファミジス遊離酸と記載した。</p>
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
<b>第3部 品質に関する文書</b>									
3.2 データ又は報告書									
3.2.S 原薬									
3.2.S	—	タファミジス 原薬	Pfizer Inc.	20■■年■月～継続中	Pfizer USA/UK/Ireland	外国	社内資料	評価	無
3.2.P 製剤									
3.2.P	—	タファミジス 製剤	Pfizer Inc.	20■■年■月～継続中	Pfizer USA USA USA	外国	社内資料	評価	無
3.2.A その他									
3.2.A	—	タファミジス その他	Pfizer Inc.	—	—	外国	社内資料	評価	無
3.2.R 各極の要求資料									
3.2.R	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
3.3 参考文献									
3.3.1	—	CLXV.-The Nitro- and Amino-derivatives of m-Hydroxybenzoic Acid.	Froelicher, V. and Cohen, J. B.	—	—	外国	Journal of the Chemical Society, Transactions 1921; 119: 1425-32.	参考	無
3.3.2	—	Statistical Tools to Aid in the Assessment of Critical Process Parameters.	Wang, K., Ide, N. D., Dirat, O., et al.	—	—	外国	Pharmaceutical Technology, 2016; 40(3): 36-44.	参考	無
3.3.3	—	Detailed Study of Sulfonate Ester Formation and Solvolysis Reaction Rates and Application toward Establishing Sulfonate Ester Control in Pharmaceutical Manufacturing Processes.	Teasdale, A., Delaney, E. J., Eyley, S. C., et al.	—	—	外国	Organic Process Research & Development 2010; 14: 999-1007.	参考	無
3.3.4	—	An Approach to Control Strategies for Sulfonate Ester Formation in Pharmaceutical Manufacturing Based on Recent Scientific Understanding.	Elder, D., Fachhine, K. L., Levy, J. N., et al.	—	—	外国	Organic Process Research & Development 2012; 16: 1707-1710.	参考	無
3.3.5	—	Mutagenicity of Chlorinated Aromatic Hydrocarbons Containing Oxygen.	Ohkubo, T., Goto, S., Endo, O., et al.	—	—	外国	Kankyo Kagaku, 1996; 6(4): 533-540.	参考	無
3.3.6	—	Salmonella mutagenicity tests: V. Results from the testing of 311 chemicals.	Zeiger, E., Anderson, B., Haworth, S., et al.	—	—	外国	Environ. Mol. Mutagen., 1992; 19: 2-141.	参考	無
3.3.7	—	The relationship between mutagenicity in His G46 Salmonella and the O6-guanine alkylation in bacterial DNA by monofunctional methanesulphonates.	Eder, E., Wiedenmann, M., Dieninger, C., et al.	—	—	外国	Toxicology in Vitro, 1990; 4(3): 167-174.	参考	無
3.3.8	—	Do Carboxylic/Sulfonic Acid Halides Really Present a Mutagenic and Carcinogenic Risk as Impurities in Final Drug Products?	Amberg, A., Harvey, J. S., Czich, A., et al.	—	—	外国	Org. Process Res. Dev., 2015; 19 (11): 1495-1506.	参考	無
3.3.9	—	Cross-linking of gelatin capsules and its relevance to their in vitro-in vivo performance.	Digenis, G. A., Gold, T. B. and Shah, V. P.	—	—	外国	J. Pharm. Sci., 1994; 83: 915-921.	参考	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
3.3.10	—	The Effect of Gelatin Cross-Linking on the Bioequivalence of Hard and Soft Gelatin Acetaminophen Capsules.	Marvin C. Meyer, Arthur B. Straughn, Ramakant M. Mhatre, et al.	—	—	外国	J. Pharm Research, 2000; Vol. 17, Issue 8; 962-966.	参考	無
3.3.11	—	Poly(ethylene glycol) Conjugated Drugs and Prodrugs: A Comprehensive Review.	Greenwald, R., Conover, C.D, Choe, Y.H.	—	—	外国	Critical reviews in Therapeutic drug carrier Systems, 2000; 17(2), 101.	参考	無
3.3.12	—	Emerging Pegylated Drugs	Kang, J.S, Deluca, P.P, Lee K.C.	—	—	外国	Expert Opin Emerging Drugs, 2009;14(2); 363.	参考	無
3.3.13	—	Stabilization of Pharmaceuticals to Oxidative Degradation	Waterman, K.C, Adami, R.C, Alsante, K.M, et al.	—	—	外国	Pharm Dev Technol. 2002; 7:1.	参考	無
3.3.14	—	Patent: FR 1365114 A	—	—	—	外国	—	参考	無
3.3.15	—	Patent: WO 2010130309 A1	—	—	—	外国	—	参考	無
3.3.16	—	Patent: WO 2014158288 A1	—	—	—	外国	—	参考	無
3.3.17	—	Patent: FR 2957796 B1	—	—	—	外国	—	参考	無
3.3.18	—	Patent: WO 2014032378 A1	—	—	—	外国	—	参考	無
3.3.19	—	Patent: US 3534098 A	—	—	—	外国	—	参考	無
3.3.20	—	Patent: US 4535068 A	—	—	—	外国	—	参考	無
<b>第4部 非臨床試験報告書</b>									
4.2 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 分析法及びバリデーション報告書									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
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									

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
—	—	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)									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
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 <i>In Vitro</i> 試験									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.3.2 <i>In Vivo</i> 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									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
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	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.6 局所刺激性試験									
—	—	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
4.2.3.7 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									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
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	—	—	—	—	—	—	—
<b>第5部 臨床試験報告書</b>									
5.2 全臨床試験一覧表									
5.2	—	全臨床試験一覧表	—	—	—	—	—	—	—
5.3 試験報告書及び関連情報									
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									
5.3.1.1.1	B3461054	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Four-Period, Four-Sequence, Single-Dose, Crossover Study in Healthy Volunteers, to Determine the Relative Bioavailability of PF-06291826 61 mgA Tafamidis Free Acid Soft Gelatin Capsules Compared to Commercial 4 × 20 mg Tafamidis Meglumine Soft Gelatin Capsules Administered Under Fasted and Fed Conditions and the Effect of Food on the Oral Bioavailability of PF-06291826 61 mgA Tafamidis Free Acid Soft Gelatin Capsules.	Pfizer Inc.	2017年9月29日～2018年2月23日	ベルギー	外国	社内資料	評価	有
5.3.1.1.2	B3461052	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Single Dose Study to Estimate the Relative Bioavailability and Food Effect of PF-06291826 (Tafamidis) Following Administration of New Soft Gelatin Capsule Oral Formulations in Healthy Subjects.	Pfizer Inc.	2015年9月■日～2015年12月■日	ベルギー	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.1.3	B3461053	A Phase 1, Open Label, Three-Period Randomized, Single Dose Study to Estimate the Relative Bioavailability of PF-06291826 (Tafamidis) Free Acid Capsule Formulation Versus Commercial Capsule in Healthy Subjects Under Fasted Conditions.	Pfizer Inc.	2016年4月29日～2016年7月15日	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 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	電子データの 提出
5.3.1.2.1	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.	2017年9月20日～2018年3月1日	ベルギー	外国	社内資料	評価	有
5.3.1.3 <i>In Vitro - In Vivo</i> 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	B3469103	The Validation of a LC-MS/MS Method for the Determination of PF-06291826 (Tafamidis) in K <sub>2</sub> EDTA Human Plasma (10.0 to 10000 ng/mL Curve Range)	■■■■■	20■■年■月	米国	外国	社内資料	参考	無
	B3469103	The Validation of a LC-MS/MS Method for the Determination of PF-06291826 (Tafamidis) in K <sub>2</sub> EDTA Human Plasma (10.0 to 10000 ng/mL Curve Range): Addendum No. 1	■■■■■	20■■年■月	米国	外国	社内資料	参考	無
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									
5.3.2.2.1	B3461075	A Phase 1, Open Label, Two-Period, Two-Treatment, Fixed-Sequence Study to Estimate the Effect of a Multiple Oral Dose of Tafamidis on Rosuvastatin Pharmacokinetics in Healthy Participants	Pfizer Inc.	2020年2月6日～20■■年■■月■■日	ベルギー	外国	社内資料	参考	有
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									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
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									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
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									
—	—	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
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									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.5.2 非対照試験報告書									
5.3.5.2.1	B3461045	A Phase 3 Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety of Daily Oral Dosing of Tafamidis Meglumine (PF-06291826-83) 20 mg or 80 mg [or Tafamidis (PF-06291826-00) 61 mg] in Subjects Diagnosed with Transthyretin Cardiomyopathy (ATTR-CM)	Pfizer Inc.	■■■■ 20 (Treatment start date of Tafamidis 61 mg free acid)～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 [データカットオフ (2019年5月22日) 時点]	国内/外国	社内資料	評価	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書									
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
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 2019 through 15 MAY 2020	—	国内/外国	社内資料	—	無
5.3.6.2	—	New Drug Application Periodic Adverse Drug Experience Report	Pfizer Inc.	03 MAY 2019 through 02 AUG 2019	—	国内/外国	社内資料	—	無
5.3.6.3	—	New Drug Application Periodic Adverse Drug Experience Report	Pfizer Inc.	03 AUG 2019 through 02 NOV 2019	—	国内/外国	社内資料	—	無
5.3.6.4	—	New Drug Application Periodic Adverse Drug Experience Report	Pfizer Inc.	03 NOV 2019 through 02 FEB 2020	—	国内/外国	社内資料	—	無
5.3.6.5	—	New Drug Application Periodic Adverse Drug Experience Report	Pfizer Inc.	03 FEB 2020 through 02 MAY 2020	—	国内/外国	社内資料	—	無
5.3.6.6	—	New Drug Application Periodic Adverse Drug Experience Report	Pfizer Inc.	03 May 2020 through 02 AUG 2020	—	国内/外国	社内資料	—	無
5.3.6.7	—	新医療用医薬品に関する第11回安全性定期報告書	ファイザー株式会社	2019年11月16日～2020年5月15日	—	国内	社内資料	—	無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.1	B3461045	有害事象一覧表	ファイザー株式会社	—	—	国内/外国	社内資料	評価	—
5.3.7.2	B3461045	重篤な有害事象一覧表	ファイザー株式会社	—	—	国内/外国	社内資料	評価	—
5.3.7.3	B3461045	臨床検査値異常変動症例一覧表	ファイザー株式会社	—	—	国内/外国	社内資料	評価	—
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.	—	—

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
5.4.6	—	Transthyretin mutations in health and disease.	Saraiva MJ.	—	—	外国	Hum Mutat 1995; 5(3):191-6.	—	—
5.4.7	—	TTR (Transthyretin) Stabilizers Are Associated With Improved Survival in Patients With TTR Cardiac Amyloidosis.	Rosenblum H, Castano A, Alvarez J, et al.	—	—	外国	Circ Heart Fail 2018;11:e004769.	—	—
5.4.8	—	The Voice of the Patient Report. Amyloidosis. In: Patient-focused drug development initiative.	Amyloidosis Research Consortium.	—	—	外国	Newton, MA: Amyloidosis Research Consortium (ARC); 2016:43 pages.	—	—
5.4.9	—	Transthyretin V122I in African Americans with congestive heart failure.	Buxbaum J, Jacobson D, Tagoe C, et al.	—	—	外国	J Am Coll Cardiol 2006;47(8):1724-5.	—	—
5.4.10	—	The amyloidogenic V122I transthyretin variant in elderly black Americans.	Quarta CC, Buxbaum JN, Shah AM, et al.	—	—	外国	N Engl J Med 2015; 372(1):21-9.	—	—
5.4.11	—	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.	—	—
5.4.12	—	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.	—	—
5.4.13	—	Clinical significance of histopathologic patterns of cardiac amyloidosis.	Smith TJ, Kyle RA, Lie JT.	—	—	外国	Mayo Clin Proc 1984;59:547-55.	—	—
5.4.14	—	Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis.	Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al.	—	—	外国	Circulation 2016; 133(24):2404-12.	—	—
5.4.15	—	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(8):880-9.	—	—
5.4.16	—	Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction.	González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al.	—	—	外国	Eur Heart J 2015; 36(38):2585-94.	—	—
5.4.17	—	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(38):2879-87.	—	—
5.4.18	—	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(23):1826-34.	—	—
5.4.19	—	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	—	—	国内	アミロイドーシス全国疫学調査事務局, 2015年1月.	—	—
5.4.20	—	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	—	—	国内	アミロイドーシス全国疫学調査事務局, 2015年9月.	—	—
5.4.21	—	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.	—	—

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
5.4.22	—	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.	開島 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.	—	—
5.4.23	—	Estimating the Prevalence of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in a Large In-Hospital Database in Japan.	Winbum I, Ishii T, Sumikawa T, et al.	—	—	国内	Cardiol Ther 2019; 8(2):297-316.	—	—
5.4.24	—	Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview.	Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, et al.	—	—	外国	Nat Rev Cardiol 2010;7(7):398-408.	—	—
5.4.25	—	Cardiac amyloidosis in African Americans: comparison of clinical and laboratory features of transthyretin V122I amyloidosis and immunoglobulin light chain amyloidosis.	Connors LH, Prokaeva T, Lim A, et al.	—	—	外国	Am Heart J 2009;158(4):607-14.	—	—
5.4.26	—	Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis from clinicians.	Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al.	—	—	外国	Orphanet J Rare Dis 2013;8:31.	—	—
5.4.27	—	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):424-39.	—	—
5.4.28	—	Cardiac Amyloidosis: a treatable disease, often overlooked.	Falk RH.	—	—	外国	Circulation 2011; 124(9):1079-85.	—	—
5.4.29	—	(99m)Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses.	Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, et al.	—	—	外国	Circ Cardiovasc Imaging 2013; 6(2):195-201.	—	—
5.4.30	—	Can <sup>99m</sup> 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(6):713-4.	—	—
5.4.31	—	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(1):35-44.	—	—
5.4.32	—	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(4):210-20.	—	—
5.4.33	—	2020年版心アミロイドーシス診療ガイドライン	日本循環器学会	—	—	外国	日本循環器学会	—	—
5.4.34	—	Orthotopic liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy.	Lewis WD, Skinner M, Simms RW, et al.	—	—	外国	Clin Transplant 1994;8(2 Pt 1):107-10.	—	—
5.4.35	—	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.	—	—
5.4.36	—	2016年版心臓移植に関する提言	合同研究班参加学会	—	—	外国	合同研究班参加学会	—	—
5.4.37	—	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.	—	—
5.4.38	—	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 Aug 2. doi: 10.1007/s40120-018-0106-z.	—	—

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	—	Efficacy and safety of tafamidis 61 mg in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy.	Garcia-Pavia P, Ebede B, Gundapaneni B, et al.	—	—	外国	the XVIth International Symposium on Amyloidosis Online Event, September 14-18, 2020.	—	—