

再審査報告書

令和 6 年 9 月 2 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ビンダケルカプセル 20 mg
有 効 成 分 名	タファミジスメグルミン
申 請 者 名	ファイザー株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	① 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 ② トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）
承 認 の 用 法 ・ 用 量	① 通常、成人にはタファミジスメグルミンとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。 ② 通常、成人にはタファミジスメグルミンとして 1 回 80 mg を 1 日 1 回経口投与する。忍容性がない場合は減量できる。
承 認 年 月 日	① 平成 25 年 9 月 20 日 ② 平成 31 年 3 月 26 日
再 審 査 期 間	① 10 年 ② 10 年
承 認 条 件	① ・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。 ② ・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。 ・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリ－1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、全例調査に係る承認条件については、製造販売後における調査等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。本品目の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ビンダケルカプセル 20 mg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中の平成 26 年 9 月に、重要な不足情報に設定した「免疫毒性」を「感染症」に変更し、重要な潜在的リスクに設定、平成 31 年 4 月に、重要な不足情報に「変異型の患者への投与 (ATTR-CM^{注1})」を追加、重要な不足情報の「高度肝機能障害患者」の名称を「高度肝機能障害患者における安全性」に変更、令和 3 年 11 月に、「ATTR-CM」の効能・効果を有するビンマックカプセル 61 mg (有効成分名：タファミジス) が承認されたことを受けて、重要な潜在的リスクに「ビンダケルとビンマックの製品選択過誤」を追加した。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 肝毒性 過敏症反応 生殖発生毒性 感染症 ビンダケルとビンマックの製品選択過誤 	<ul style="list-style-type: none"> 高度肝機能障害患者における安全性 変異型の患者への投与 (ATTR-CM)
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> V30M^{注2}以外の変異型の患者における有効性 (ATTR-PN^{注3}) 重症度 Stage 2 以上の患者における有効性 (ATTR-PN) 肝移植患者における有効性 (ATTR-PN) 長期投与時 (1 年以上) の有効性 (ATTR-PN) 		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査 (全例調査) (ATTR-PN、タファミジスメグルミン) 特定使用成績調査 (全例調査) (ATTR-CM、タファミジスメグルミン、タファミジス遊離酸) 	<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査 (全例調査) (ATTR-PN、タファミジスメグルミン) 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材「ビンダケルとビンマックの取り違い防止リーフレット」の作成と提供 患者向け資材「ビンダケルからビンマックへ変わる患者さんへ、ビンマックからビンダケルへ変わる患者さんへ」の作成と提供

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

注1 Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy：トランスサイレチン型心アミロイドーシス

注2 Val30Met：30 番目のバリンがメチオニンに置換

注3 Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy：トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査－長期使用に関する調査－	
目的	本剤が投与された全症例を対象とし、製造販売後の使用実態下において、長期使用における安全性（副作用の発生状況等）及び有効性に関する情報を把握する。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> 該当なし <重要な潜在的リスク> 肝毒性、過敏症反応、生殖発生毒性、感染症 <重要な不足情報> 高度肝機能障害患者における安全性
有効性に関する検討事項	V30M 以外の変異型の患者における有効性、重症度 Stage 2 以上の患者における有効性、肝移植患者における有効性、長期投与時（1年以上）の有効性
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤が投与された全症例
実施期間	平成 25 年 11 月～令和 3 年 5 月
目標症例数	本剤が投与された全症例
観察期間	本剤投与開始から 3 年間（156 週）とした。ただし、平成 30 年 5 月以降に本剤の投与を開始された症例では 1.5 年間（78 週）とした。また、観察期間中に投与中止した場合は投与中止日までの期間とし、ATTR-CM の治療のための本剤の投与量を変更した場合は、20 mg の最終投与日までの期間とした。
実施施設数	231 施設
収集症例数	494 例
安全性解析対象症例数	400 例
有効性解析対象症例数	397 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 及び表 5 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 「医療従事者向け資材の作成と提供」の概要

医療従事者向け資材「ビンダケルとビンマックの取り違い防止リーフレット」の作成と提供	
目的	本剤とビンマックについて、医師の処方時もしくは薬剤師の調剤時の取り違いを防止する。
安全性検討事項	本剤とビンマックの製品選択過誤
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> 上記内容の取り違い防止の注意喚起を図るための資材を作成し、医療従事者に情報提供する。 企業ホームページに掲載する。 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）ホームページに掲載する。
実施期間	ビンマックの販売開始時（令和 4 年 2 月）～継続中
備考	

表 5 「患者向け資材の作成と提供」の概要

患者向け資材「ビンダケルからビンマックへ変わる患者さんへ、ビンマックからビンダケルへ変わる患者さんへ」の作成と提供	
目的	本剤からビンマックもしくはビンマックから本剤へ切り替え時の誤服薬を防止する。
安全性検討事項	本剤とビンマックの製品選択過誤
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> 上記内容の誤服薬防止の注意喚起を図るための資材を作成し、医療従事者から患者へ提供する。 企業ホームページに掲載する。 PMDA ホームページに掲載する。
実施期間	ビンマックの販売開始時（令和 4 年 2 月）～継続中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、特定使用成績調査における発現状況は、表 6 のとおりであった。肝毒性及び過敏症反応に該当する副作用はいずれも非重篤であり、生殖発生毒性に関連する可能性のある事象は遺伝性神経障害性アミロイドーシスで、当該事象は原疾患の悪化として報告されたものであり、生殖発生毒性として発現したものではなかった。

また、感染症に該当する副作用は、菌血症、帯状疱疹、肺炎及び白癬感染（各 1 件）であり、これらの転帰は、白癬感染は未回復であるが、その他についてはいずれも回復であった。「ビンダケルとビンマックの製品選択過誤」に該当する報告はなかった。

以上、重要な潜在的リスクについては、新たな安全性上の懸念は認められず、現時点で新たな対応は不要と判断した。

表 6 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況^(注)

安全性解析対象症例数	400 例	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な潜在的リスク	—	—
肝毒性 ^{※1}	0	5 (1.3)
過敏症反応 ^{※2}	0	4 (1.0)
生殖発生毒性 ^{※3}	1 (0.3)	0
感染症 ^{※4}	1 (0.3)	2 (0.5)

MedDRA/J version (25.1)

(注)：特定使用成績調査の実施計画書に未設定の安全性検討事項は本表には記載していない。

<リスクの定義>

※1：SMQ 薬剤に関連する肝障害—包括的検索の狭域および広域に該当する PT

※2：SMQ 過敏症の狭域および広域に該当する PT、

SMQ アナフィラキシー反応の狭域および広域に該当する PT、SMQ 血管浮腫の狭域および広域に該当する PT、

SMQ 重症皮膚副作用の狭域および広域に該当する PT

※3：SMQ 先天性、家族性および遺伝性障害の狭域および広域に該当する PT、

SMQ 胎児障害の狭域および広域に該当する PT、SMQ 新生児障害の狭域および広域に該当する PT、

SMQ 母乳を介した新生児曝露の狭域および広域に該当する PT、

PT 妊娠時曝露、父親経由の曝露、分娩時の胎児の曝露、妊娠時の胎児の曝露、時期不明な胎児の曝露、

妊娠前の母体の曝露、分娩時の母体の曝露、妊娠時の母体の曝露、時期不明な母体の曝露

※4：SOC 感染症および寄生虫症に該当する PT

SMQ：標準検索式、SOC：器官別大分類、PT：基本語

重要な不足情報について、安全性解析対象症例 400 例のうち高度肝機能障害を有する症例（医師評価にて重症度が「重度」の症例）は 3 例であったが、いずれの症例にも副作用は認められなかった。なお、いずれの症例もタファミジスの血漿中濃度は測定されていない。

以上、安全性検討事項に設定した事象について、特記すべき新たな安全性上の懸念は認められ

なかった。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 67 例 82 件、予測できない重篤な副作用は 104 例 128 件、予測できない非重篤な副作用は 81 例 101 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 3 件以上収集された主な副作用は表 7 のとおりであった。「使用上の注意」から予測できない副作用については、原疾患や合併症等の患者要因が示唆される、或いは、情報が不十分であり本剤との因果関係も不明であること等から、現時点で「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の副作用の情報収集に努めることとした。

表 7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	181	229	104	128	81	101
代謝および栄養障害	11	12	4	4	7	8
栄養補給障害	3	3	1	1	2	2
神経系障害	24	25	13	14	11	11
神経系障害	8	8	0	0	8	8
脳梗塞	8	8	8	8	0	0
心臓障害	28	33	20	25	8	8
心機能障害	3	3	3	3	0	0
心障害	5	5	2	2	3	3
心不全	6	6	6	6	0	0
心房細動	4	4	3	3	1	1
先天性、家族性および遺伝性障害	6	6	5	5	1	1
遺伝性神経障害性アミロイドーシス	6	6	5	5	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	71	75	51	51	20	24
死亡	34	34	34	34	0	0
疾患進行	13	14	5	5	8	9
状態悪化	8	8	2	2	6	6
体調不良	4	4	3	3	1	1
突然死	4	4	4	4	0	0
歩行障害	7	7	1	1	6	6

MedDRA/J version (26.0)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

特定使用成績調査における有効性解析対象症例 397 例を対象に、神経機能の評価（NIS^{注4)}、Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy（QOL-DN）^{注5)}及び mBMI^{注6)}について、各評価時点の値

^{注4)} Neuropathy Impairment Score：スコアが高いほど神経機能がより障害されていることを意味する。

^{注5)} スコアが高いほど QOL（生活の質）が低下していることを意味する。

^{注6)} 修正ボディ・マス・インデックス：BMI に血清アルブミン値を乗じたもので、mBMI が高いほど栄養状態が良好なことを意味する。

及び各評価時点におけるベースラインからの変化量（「各評価時点の値」－「本剤投与開始前の値」）を評価した。歩行状態、運動機能（Medical Research Council Scale）、腱反射及び感覚（触感、痛覚、振動覚及び位置覚）について、各評価時点における変化量を評価した。また、投与開始から最長3年間までに得られた生存に関する情報を用いた生存期間解析を実施した。

さらに、有効性に関する検討事項に設定した、V30M 以外の変異型の患者における有効性、重症度 Stage 2 以上の患者における有効性、肝移植患者における有効性及び長期投与時（1年以上）の有効性について検討した。

神経機能の評価 (NIS)：下肢（NIS-LL）スコアの変化量（平均±標準偏差、以下同様）は、78 週後で 1.5 ± 4.4 、156 週後では 1.9 ± 5.6 であり、上肢（NIS-UL）スコアの変化量は、78 週間後で 0.9 ± 4.4 、156 週後では 1.7 ± 5.0 であった。承認時までの試験とは患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、国内臨床試験における本剤群の NIS-LL の変化量は、26 週時で 2.1 ± 5.6 、52 週時で 3.6 ± 4.4 で、海外臨床試験の本剤群では、18 カ月（72 週）時で 2.2 ± 4.4 、30 カ月（120 週）時で 3.0 ± 8.3 であった。

QOL-DN：QOL-DN の TQOL スコアの変化量は、78 週後で 3.4 ± 17.0 、156 週後で 6.8 ± 24.9 であった。承認時までの試験とは患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、国内臨床試験における本剤群の TQOL スコアの変化量は、26 週時で 11.8 ± 20.0 、52 週時で 9.1 ± 12.5 で、海外臨床試験の本剤群では、18 カ月（72 週）時で 2.0 ± 14.8 、30 カ月（120 週）時で 0.0 ± 11.3 であった。

mBMI：mBMI の変化量（ $\text{kg/m}^2 \times \text{g/L}$ ）は、78 週後で -28.6 ± 113.3 、156 週後で -32.8 ± 107.2 であった。承認時までの試験とは患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、国内臨床試験の本剤群及び海外臨床試験の本剤群のいずれにおいても mBMI の平均変化量の増加が認められたが、本調査では同様の結果は認められなかった。

使用実態下の本調査では、フォローが必要な状態の悪い症例で検査が行われる傾向にあり、そうではない多くの症例では mBMI の算出に必要な検査値が揃わなかった可能性が考えられる。したがって、mBMI の平均変化量の増加が認められた承認時までの試験とは異なり、本調査においては mBMI の平均変化量が減少傾向になったと考えられた。

歩行状態の推移：歩行状態はポリニューロパチー障害スコアにおける歩行能力尺度を用いて評価した結果、本剤投与開始前の歩行状態と比較した 78 週後及び 156 週後の歩行状態は変化なしが最も多く、続いて一段階の悪化が多くみられ、国内臨床試験と同様な傾向であった。

その他、**運動機能**スコアの変化量、**腱反射**スコアの変化量及び**感覚**スコアの変化量を評価した結果、いずれの評価項目についても本剤投与後の極端な機能の低下は認められなかった。

生存期間の評価：死因を問わない死亡及び ATTR-PN に関連した死亡について、Kaplan-Meier 法を用いて評価した結果、死因を問わない死亡をイベントとした投与開始を起点とした生存率は、投与開始から 3 年後で 80%を超えており、ATTR-PN に関連した死亡をイベントとした生存率は 3 年後で 90%を超えていた。

有効性に関する検討事項：各検討事項の有効性（NIS-LL スコア及び QOL-DN の TQOL スコア）について、患者背景因子の部分集団別に検討した。

- ・ **V30M 以外の変異型の患者における有効性**：変異遺伝子型別の NIS-LL スコア及び TQOL スコアの変化量は、V30M を含む症例では、それぞれ 78 週で 1.3 ± 3.6 及び 0.9 ± 17.6 、156 週で 1.6 ± 6.6 及び 1.2 ± 24.4 であった。V30M を含まない症例では、それぞれ 78 週で 1.8 ± 5.9 及び 5.7 ± 15.6 、156 週で 1.9 ± 3.2 及び 14.7 ± 22.8 であった。V30M を含む場合と含まない場合で、NIS-LL の変化量の平均は同程度であったが、TQOL は V30M を含まない症例で変化量が大きかった。
- ・ **肝移植患者における有効性**：ドミノ肝移植を除く肝移植歴の有無別の NIS-LL スコア及び TQOL スコアの変化量は、肝移植歴なし（ドミノ肝移植を含む）では、それぞれ 78 週で 1.5 ± 4.6 及び 3.5 ± 17.4 、156 週で 2.0 ± 5.7 及び 7.2 ± 25.8 であった。ドミノ肝移植を除く肝移植歴ありでは、それぞれ 78 週で 0.4 ± 1.0 及び 0.0 ± 2.6 、156 週で 0.0 ± 0.0 及び 1.2 ± 3.7 であった。ドミノ肝移植を除く肝移植歴ありの症例は 5 例と限られた症例数ではあるが、NIS-LL 及び TQOL のいずれの変化量の平均は観察期間を通じて大きく変わっていなかった。
- ・ **重症度 Stage 2 以上の患者における有効性**：NIS-LL では Stage 2 の 156 週の変化量の平均値が他の Stage (Stage 1 及び 3) より高く、TQOL では Stage 1 の変化量の平均値が他の Stage (Stage 2 及び 3) より高かった。
- ・ **長期投与時 (1 年以上) の有効性**：(「神経機能の評価 (NIS)」及び「QOL-DN」の項参照)

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 6 件であった（研究報告はなし）。それらの概要を表 8 に示すが、企業中核データシート (CCDS) の改訂及び米国添付文書 (USPI) の改訂（措置報告③）を踏まえ、本剤による乳癌耐性タンパク (BCRP) に対する阻害作用について、添付文書の「10. 相互作用」の項に記載し注意喚起を行った（令和 3 年 7 月）。その他については、いずれも情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 8 措置報告の概要

措置報告	① CCDS の改訂情報 (4 件) ② 欧州において、安定性試験 24 カ月時点のサンプルで、溶出試験結果が規格外となったとの情報 (平成 26 年 3 月) ③ USPI の改訂情報 (令和 3 年 6 月)
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、全例調査に係る承認条件については、製造販売後における調査等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。本品目の医薬品リスク管理計画については、製造

販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上