

ビンダケル®カプセル 20 mg

ビンマック®カプセル 61 mg

に係る医薬品リスク管理計画書

ファイザー株式会社

ビンダケル®カプセル 20 mg

ビンマック®カプセル 61 mg

に係る医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	① ビンダケル®カプセル20 mg ② ビンマック®カプセル 61 mg	有効成分	① タファミジスメグルミン ② タファミジス
製造販売業者	ファイザー株式会社	薬効分類	①87129, 87219 ②87219
提出年月日		令和5年2月6日	

1.1. 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】
なし	肝毒性	高度肝機能障害患者における安全性
	過敏症反応	変異型の患者への投与 (ATTR-CM)
	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	
1.2. 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 (ATTR-PN)		
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)		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
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)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
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)

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
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

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和5年2月6日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長殿

住 所：東京都渋谷区代々木三丁目 22 番 7 号
氏 名：ファイザー株式会社

代表取締役社長 原田 明久

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	① 2013年9月20日 ② 2021年9月27日	薬効分類	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：87129 トランスサイレチン型 心アミロイドーシス： 87219 ② 87219
再審査期間	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：10年 (2023年9月19日まで) トランスサイレチン型 心アミロイドーシス： 10年(2029年3月25日ま で) ② 2029年3月25日まで(① のトランスサイレチン 型心アミロイドーシス の残余期間)	承認番号	① 22500AMX01810 ② 30300AMX00442
国際誕生日	2011年11月16日		
販売名	① ビンダケル®カプセル20 mg ② ビンマック®カプセル61 mg		
有効成分	① タファミジスメグルミン ② タファミジス		

<p>含量及び剤型</p>	<p>① 1カプセル中タファミジスメグルミン20.0 mg (タファミジスとして12.2 mg) を含有する黄色の軟カプセル剤</p> <p>② 1カプセル中タファミジス61 mgを含有する赤褐色の軟カプセル剤</p>
<p>用法及び用量</p>	<p>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> 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。</p> <p><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。</p> <p>② 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。</p>
<p>効能又は効果</p>	<p>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</p> <p>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)</p> <p>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)</p>
<p>承認条件</p>	<p>① 医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。</p> <p><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。</p> <p><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。</p> <p>*：ビンダケル</p> <p>② 医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。</p> <p>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**又はビンダケルカプセル20mgの使用患者の背景情報を把握するとともに，本剤又はビンダケルカプセル20mg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。</p> <p>**：ビンマック</p>
<p>備考</p>	<p>2020年9月1日付でファイザー株式会社からファイザー・ファーマシューティカルズ株式会社へ製造販売承認を承継し，同日，ファイザー・ファーマシューティカルズ株式会社からファイザー株式会社へ社名変更した。</p> <p>ビンダケルカプセル 20 mg：2019年3月26日に「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)」の効能・効果および当該効能・効果に対する用法・用量を追加する製造販売承認事項一部変更承認取得</p> <p>ビンマックカプセル 61 mg：2021年9月27日に医薬品製造販売承認を取得</p>

以下、本文中は「トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー」に対する効能・効果を「ATTR-PN」, 「トランスサイレチン型心アミロイドーシス」に対する効能・効果を「ATTR-CM」と記載する。また、「タファミジスメグルミン」と「タファミジス」を明確に区別するため、本文中は「タファミジス」を「タファミジス遊離酸」と記載する。

タファミジス遊離酸 61 mg は ATTR-CM 患者に対し、同一の生理活性成分を有するタファミジスメグルミン 80 mg (20 mg×4 カプセル) と同様の安全性および忍容性を示したことから、両製剤の安全性プロファイルは異ならないと考える。したがって、タファミジス遊離酸の医薬品リスク管理計画書 (RMP) は、タファミジスメグルミンと同一文書として作成している。

変更の履歴

前回提出日：

令和4年11月18日

変更内容の概要：

1. 「添付文書」を「電子添文」に記載変更（軽微変更）
2. 「4.リスク最小化計画の概要」の追加のリスク最小化活動として設定した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」の改訂（軽微変更）
3. 「5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧」および「5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」より「製造販売後臨床試験（ATTR-PN, タファミジスメグルミン）」を削除

変更理由：

1. 添付文書の電子化に伴う記載整備のため
2. ビンマックカプセル61 mgの添付文書改訂（2023年1月改訂，第2版）に伴う記載整備のため
3. 患者への薬剤提供等の目的で承認後に治験から切り替えて継続実施する製造販売後臨床試験について，通知に基づく削除

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1. 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	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： マウスに対するタファミジスメグルミンの反復投与により、肝細胞の壊死および肥大が認められた。タファミジス遊離酸およびタファミジスメグルミンは同一の生理活性成分を有していること、また ATTR-PN と ATTR-CM の患者で当該リスクの重要性は同じと考えられることから肝毒性を重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 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） 2. 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） <p>【選択理由】 承認申請時の国内臨床データは限られており、製造販売後の安全性プロファイルを確認する。また、特定使用成績調査（全例調査）（ATTR-PN）において肝毒性を重点調査事項として設定し、発現状況を集計、検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の「11.2 その他の副作用（肝臓）」の項に記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】 使用上の注意に記載することで、医療機関に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
過敏症反応	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： ATTR-CM 患者を対象にタファミジス遊離酸を投与した国際共同試験（B3461045 試験^{a)}、およびタファミジスメグルミンを投与した国内外臨床試験（B3461025, B3461026, B3461028, B3461045^{b)}試験）の B3461028 コホート^{c)}、Broad コホート^{d)}、All Tafamidis コホート^{e)}において、タファミジス遊離酸およびタファミジスメグルミンの過敏症反応への影響は示唆されなかった。しかしながら、ATTR-PN 患者を対象にタファミジスメグルミンを投与した臨床試験で重篤な過敏症反応 [外国第 2/3 相二重盲検比較試験（Fx-005 試験）で蕁麻疹が 1 例、外国第 2/3 相非盲検延長試験（Fx-006 試験）で過敏症反応が 1 例] が発現した。ATTR-PN と ATTR-CM の患者で当該リスクの重要性は同じと考えられることから過敏症反応を重要な潜在的リスクとした。</p> <p>a) B3461045 試験でタファミジス遊離酸を投与し、安全性評価を行った患者のデータ（データカットオフ日：2019 年 5 月 22 日）</p> <p>b) B3461045 試験でタファミジスメグルミンを投与した患者のデータ（データカットオフ日：2018 年 2 月 15 日）</p> <p>c) B3461028 コホート：国際共同第 3 相二重盲検比較試験（B3461028 試験）で ATTR-CM 患者にタファミジスメグルミン（20 mg 群および 80 mg 群）およびプラセボを投与した被験者から構成</p> <p>d) Broad コホート：B3461028 試験のタファミジスメグルミン 20 mg 群および 80 mg 群ならびに</p>

	<p>国際共同第3相長期継続投与試験（B3461045試験）のタファミジスメグルミン 20 mg 群および 80 mg 群から構成</p> <p>e) All Tafamidis コホート:国内外で実施された臨床試験4試験[外国第2相非盲検試験(B3461025試験), 外国第3相非盲検長期継続投与試験（B3461026試験）, B3461028試験, B3461045試験]でタファミジスメグルミンを少なくとも1回投与されたすべての患者</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 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） 2. 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） <p>【選択理由】 承認申請時の国内臨床データは限られており、製造販売後の安全性プロファイルを確認するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の「2. 禁忌（本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者）」の項を設定するとともに、「11.2 その他の副作用（皮膚）」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】 使用上の注意および患者向医薬品ガイドに記載することで、医療機関および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
生殖発生毒性	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 妊娠ウサギを用いたタファミジスメグルミンの生殖発生毒性試験において胎児の眼球/眼窩および骨格系に発生毒性が認められた。タファミジス遊離酸およびタファミジスメグルミンは同一の生理活性成分を有していること、また ATTR-PN と ATTR-CM の患者で当該リスクの重要性は同じと考えられることから生殖発生毒性を重要な潜在的リスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（全例調査）：特定使用成績調査（全例調査）において、妊産婦に対する投与があった場合には、新生児等の追跡調査を行う。（ATTR-PN, タファミジスメグルミン） 2. 特定使用成績調査（全例調査）：特定使用成績調査（全例調査）において、妊産婦に対する投与があった場合には、新生児等の追跡調査を行う。（ATTR-CM, タファミジスメグルミン, タファミジス遊離酸） <p>【選択理由】 承認申請時の国内臨床データは限られており、製造販売後の安全性プロファイルを確認するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の「9.4 生殖能を有する者」、 「9.5 妊婦」の項お

	<p>よび患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>使用上の注意および患者向医薬品ガイドに記載することで、医療機関および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
感染症	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>ATTR-CM 患者を対象にタファミジス遊離酸を投与した国際共同試験（B3461045 試験^{a)}）において発現した感染症関連の重篤な有害事象はすべて治験薬との因果関係なしと判断され、タファミジス遊離酸の重篤な感染症関連事象への影響は示唆されなかった。ATTR-CM 患者を対象にタファミジスメグルミンを投与した国内外臨床試験（B3461025, B3461026, B3461028, B3461045^{b)} 試験）の B3461028 コホート^{c)}, Broad コホート^{d)}, All Tafamidis コホート^{e)}において、重篤な感染症関連事象の発現率はプラセボ群と各タファミジスメグルミン群（20 mg 群, 80 mg 群および併合群）で同程度であり、尿路感染関連事象の発現率は各タファミジスメグルミン群でプラセボ群に比べて低く、膣感染は認められなかった。しかしながら、ATTR-PN 患者を対象にタファミジスメグルミンを投与した外国第 2/3 相二重盲検比較試験（Fx-005 試験）において尿路感染・膣感染等の発現割合が高くなる傾向が認められ、重篤な感染症として、外国第 2/3 相二重盲検比較試験（Fx-005 試験）において尿路感染が 2 例、国内第 3 相非盲検試験（B3461010 試験）において細菌性肺炎が 3 例発現した。</p> <p>承認された効能・効果から、原疾患により感染症のリスクが高い患者や免疫抑制剤の投与により易感染状態にある患者に投与される可能性があり、また、ATTR-PN と ATTR-CM の患者で当該リスクの重要性は同じと考えられることから感染症を重要な潜在的リスクとした。</p> <p>a) B3461045 試験でタファミジス遊離酸を投与し、安全性を評価した患者のデータ（データカットオフ日：2019 年 5 月 22 日）</p> <p>b) B3461045 試験でタファミジスメグルミンを投与した患者のデータ（データカットオフ日：2018 年 2 月 15 日）</p> <p>c) B3461028 コホート：国際共同第 3 相二重盲検比較試験（B3461028 試験）で ATTR-CM 患者にタファミジスメグルミン（20 mg 群および 80 mg 群）およびプラセボを投与した被験者から構成</p> <p>d) Broad コホート：B3461028 試験のタファミジスメグルミン 20 mg 群および 80 mg 群ならびに国際共同第 3 相長期継続投与試験（B3461045 試験）のタファミジスメグルミン 20 mg 群および 80 mg 群から構成</p> <p>e) All Tafamidis コホート：国内外で実施された臨床試験 4 試験 [外国第 2 相非盲検試験（B3461025 試験）、外国第 3 相非盲検長期継続投与試験（B3461026 試験）、B3461028 試験、B3461045 試験] でタファミジスメグルミンを少なくとも 1 回投与されたすべての患者</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 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） 2. 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） <p>【選択理由】</p> <p>承認申請時の国内臨床データは限られており、製造販売後の安全性プロファイルを確認するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の「11.2 その他の副作用（泌尿器・生殖器）」の項に記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>使用上の注意に記載することで、医療機関に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p>ビンダケルとビンマックの製品選択過誤</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>ビンダケル（タファミジスメグルミン）とビンマック（タファミジス遊離酸）が医療現場に併存することにより取り違えが懸念されるため重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常 of 医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 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） <p>【選択理由】</p> <p>ビンダケル（タファミジスメグルミン）とビンマック（タファミジス遊離酸）の取り違えの状況を幅広く把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、タファミジス遊離酸の<u>電子添文</u>の「7. 用法及び用量に関連する注意」および「14. 適用上の注意」の項ならびに患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成と提供 2. 患者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>使用上の注意および患者向医薬品ガイドに記載することで、医療機関および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成と提供：本リスクに関する情報を医療関係者に提供することにより、適正使用の推進と安全確保を図るため。 2. 患者向け資材の作成と提供：本リスクについて、医療関係者から患者に注意喚起することにより、適正使用を促し安全確保を図るため。

重要な不足情報	
高度肝機能障害患者における安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由： 高度肝機能障害患者におけるタファミジス遊離酸およびタファミジスメグルミンの薬物動態および安全性については検討が行われておらず、現時点でタファミジス遊離酸、タファミジスメグルミン投与時に曝露量が増大する可能性を否定できないため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 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） 2. 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） <p>【選択理由】 承認申請時の国内外臨床試験で投与経験がなく、製造販売後の安全性プロファイルを確認するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.3.1 重度の肝機能障害患者」の項に記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】 使用上の注意に記載することで、医療機関に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
変異型の患者への投与（ATTR-CM）	
	<p>重要な不足情報とした理由： 日本人の遺伝子変異型 ATTR-CM 患者へタファミジス遊離酸およびタファミジスメグルミンを投与したデータはない。また、臨床試験において変異型の遺伝子型ごとの情報も十分に得られていないため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 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） <p>【選択理由】 承認申請時の国内臨床試験で投与経験はなく、製造販売後の安全性プロファイルを確認するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 なし</p> <p>【選択理由】 現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られた際に検討する。</p>

1.2. 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 (ATTR-PN)	
	有効性に関する検討事項とした理由： これまでに実施された国内外臨床試験において V30M 以外の変異型の患者に対するタファミジスメグルミンの投与経験は 22 例（国内 1 例，外国 21 例）であり，当該患者集団における有効性に関する臨床データが限られているため。
	有効性に関する調査・試験の名称： <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）
	調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査（全例調査）において，安全性に関する評価を行うとともに，V30M 以外の変異型の患者における有効性に関する情報も収集する。
重症度 Stage 2 以上の患者における有効性 (ATTR-PN)	
	有効性に関する検討事項とした理由： これまでに実施された国内外臨床試験において重症度が Stage 2 以上に相当すると考えられる患者に対するタファミジスメグルミンの投与経験は 6 例（国内 3 例，外国 3 例）であり，当該患者集団における有効性に関する臨床データが限られているため。
	有効性に関する調査・試験の名称： <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）
	調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査（全例調査）において，安全性に関する評価を行うとともに，重症度 Stage 2 以上の患者における有効性に関する情報も収集する。
肝移植患者における有効性 (ATTR-PN)	
	有効性に関する検討事項とした理由： 国内外臨床試験における肝移植患者に対する投与経験がないため。
	有効性に関する調査・試験の名称： <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）
	調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査（全例調査）において，安全性に関する評価を行うとともに，肝移植患者における有効性に関する情報も収集する。
長期投与時（1 年以上）の有効性 (ATTR-PN)	
	有効性に関する検討事項とした理由： タファミジスメグルミンは長期間使用することが想定されるが，1 年以上にわたり継続している国内臨床試験（B3461010 試験）におけるタファミジスメグルミン投与症例は 10 例であり，国内における長期使用時の有効性に関する臨床データが限られているため。
	有効性に関する調査・試験の名称： <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）
	調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 長期投与（1 年以上）における有効性に関する情報の把握を目的とし，特定使用成績調査（全例調査）において，安全性に関する評価を行うとともに，有効性に関する情報も収集する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報および外国措置報告等の収集・検討・分析に基づく安全対策の検討（および実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
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）	
	<p>【安全性検討事項】 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</p> <p>【目的】 長期使用における安全性（副作用の発生状況等）および有効性に関する情報の把握</p> <p>【実施計画案】 実施期間：調査期間は販売開始から7.5年（登録期間は販売開始から6年） 目標症例数：タファミジスメグルミンが投与された全症例 実施方法：全例調査方式 重点調査項目：肝毒性</p> <p>【実施計画の根拠】 タファミジスメグルミンの対象疾患は希少疾患であり、承認申請時の国内臨床データは限られているため、肝毒性、過敏症反応、生殖発生毒性、感染症、高度肝機能障害患者について十分な検討が出来ていない。 これらの検討を行うとともに、現在得られていない長期投与時の情報を収集し、長期投与に伴い注意すべきリスクの特定等を実施する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時および全例調査の最終評価時：安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。

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）

【安全性検討事項】

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、ビンダケルとビンマックの製品選択過誤

重要な不足情報：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

【目的】

ATTR-CM 治療のためにタファミジスメグルミンを投与された患者の長期の安全性（副作用の発生状況等）等に関する情報の把握。タファミジス遊離酸が使用された場合も調査を実施し、観察期間中の安全性（副作用の発生状況等）等に関する情報を把握する。

【実施計画案】

調査期間：4.5 年

登録期間：2019 年 3 月～全例調査の承認条件解除時期

調査対象：タファミジスメグルミンまたはタファミジス遊離酸の投与目的が ATTR-CM である患者

目標症例数：300 例（安全性解析対象症例）

観察期間：2.5 年（30 ヶ月）

実施方法：全例調査方式

【実施計画の根拠】

タファミジスメグルミン承認申請時の国内臨床データは限られていることから、使用実態下での安全性情報を蓄積するために、一定の症例数のデータが集積されるまでタファミジスメグルミン投与患者全例を対象とした全例調査を実施することとした。

対象患者は、ATTR-CM の治療を目的としてタファミジスメグルミンが使用された場合の安全性情報を得ることを目的に設定した。既承認の ATTR-PN の治療のために既にタファミジスメグルミンを 1 日 1 回 20 mg で使用している患者が併発する ATTR-CM の治療を開始する場合も本調査の対象とし、1 日 1 回 20 mg から 80 mg へ増量された後の安全性情報を収集する。

また、本調査では有効性に関する情報も収集する。

目標症例数は 300 例とした。本邦における ATTR-CM の患者数は約 750 名と推定されている。このうち、実際に確定診断を受け、タファミジスメグルミンが処方される患者の割合は 4 割程度（約 300 例）と推定し、実施可能性の観点から 300 例を目標症例数とした。なお、目標症例数 300 例は国際共同第 3 相試験の実薬群（264 例）と同程度であり、この点からも安全性・有効性について一定の確認は可能と考える。なお、安全性解析対象例数が 300 例の場合、検討可能な重要な潜在的なリスクである感染症、過敏症反応および肝毒性について、B3461028 試験および B3461045 試験に基づき最も発現率の低い肝毒性の真の発現率を 5.88% と仮定した場合、約 98% の確率で少なくとも 10 例の肝毒性発現症例を観察できる。

観察期間は、B3461028 試験と同じ 30 ヶ月とした。

有効性に関する情報として、観察期間内（投与中止例は中止日まで）に認められたイベント（死亡）の発現状況の確認に加え、NYHA 心機能分類や心臓バイオマーカーの情報を収集する。

タファミジス遊離酸承認後は、観察期間中にタファミジス遊離酸が使用された場合も実施計画に

<p>則って調査を継続し、観察期間内のタファミジス遊離酸使用後の情報も収集する。また、2021年4月1日以降の投与開始症例は登録のみを実施しているが、初回処方時よりタファミジス遊離酸を服用した場合も登録対象とする。タファミジスメグルミン投与とタファミジス遊離酸投与の情報は併合して集計し、安全性を検討する。また、実施可能な範囲でタファミジス遊離酸の安全性を評価する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時および全例調査の最終評価時：安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none">・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

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）

【有効性検討事項】

V30M 以外の変異型の患者，重症度 Stage2 以上の患者，肝移植患者，長期投与時における有効性

【目的】

長期使用における安全性（副作用の発生状況等）および有効性に関する情報の把握

【実施計画案】

実施期間：調査期間は販売開始から 7.5 年（登録期間は販売開始から 6 年）

目標症例数：タファミジスメグルミンが投与された全症例

実施方法：全例調査方式

【実施計画の根拠】

タファミジスメグルミンの対象疾患は希少疾患であり，承認申請時の国内臨床データは限られているため，V30M 以外の変異型の患者，重症度 Stage2 以上の患者，肝移植患者，長期投与時の有効性について十分な検討が出来ていない。

これらの検討を行うとともに，現在得られていない長期投与時の情報を収集し，有効性を確認する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時および全例調査の最終評価時：有効性情報とあわせて包括的な検討を行うため。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

- ・ 節目となる時期に，RMP の見直しを行う。
- ・ 新たな有効性に関する検討事項の有無も含めて，本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文および患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
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	
	<p>【安全性検討事項】 ビンダケルとビンマックの製品選択過誤</p> <p>【目的】 ビンダケル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。</p> <p>【具体的な方法】</p> <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、医療関係者に情報提供する。 ・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。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時において製品選択過誤を確認し、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には資材の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告提出時</p>
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	
	<p>【安全性検討事項】 ビンダケルとビンマックの製品選択過誤</p> <p>【目的】 ビンダケルからビンマックもしくはビンマックからビンダケルへの切り替え時の誤服薬を防止する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <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、医療関係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。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時において製品選択過誤を確認し、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には資材の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告提出時</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報および外国措置報告等の収集・検討・分析に基づく安全対策の検討（および実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査 (ATTR-PN, タファミジスメグルミン)	該当なし	販売開始から 2, 4, 6 カ月後	終了	作成済 (2014年 7 月提出)
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)	節目となる症例数は設定しない／タファミジスメグルミンが投与された全症例	・安全性定期報告の時期 ・全例調査の最終評価時	販売開始時より実施中	安全性定期報告として報告書を作成する
市販直後調査 (ATTR-CM, タファミジスメグルミン)	該当なし	適応追加の承認取得から 2, 4, 6 カ月後	終了	作成済 (2019年 11 月提出)
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)	300 例／300 例	・安全性定期報告の時期 ・全例調査の最終評価時	適応追加の承認取得後より実施中	安全性定期報告として報告書を作成する

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
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)	節目となる症例数は設定しない／タファミジスメグルミンが投与された全症例	・安全性定期報告の時期 ・全例調査の最終評価時	販売開始時より実施中	安全性定期報告として報告書を作成する

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文および患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる	実施状況

	予定の時期	
市販直後調査による情報提供 (ATTR-PN, タファミジスメグルミン)	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価の予定時期：発売開始から 2, 4, 6 ヶ月後 報告の予定時期：販売開始から 8 ヶ月以内	終了
市販直後調査による情報提供 (ATTR-CM, タファミジスメグルミン)	実施期間：適応追加の承認取得後 6 ヶ月間 評価の予定時期：適応追加の承認取得から 2, 4, 6 ヶ月後 報告の予定時期：適応追加の承認取得から 8 ヶ月以内	終了
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	安全性定期報告提出時	実施中
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	安全性定期報告提出時	実施中