TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 4
LIST OF FIGURES 4
略号および用語の定義一覧 5
1. 製品開発の根拠 7
1.1. 薬理学的分類 7
1.2. 疾患の背景 7
1.3. ATTR-CM に対する現在の主な治療法 8
1.4. 開発の背景 8
1.5. 本邦における開発計画 9
2. 生物薬剤学に関する概括評価 10
3. 臨床薬理に関する概括評価 10
3.1. 健康被験者の薬物動態 11
3.1.1. 20 mg タファミジスメグルミン製剤 4 カプセルを反復投与した第 1 相試験（B3461056 試験） 11
3.1.2. 単回用量漸増試験（B3461040 試験） 11
3.1.3. QTc 間隔への影響を検討する試験（B3461031 試験） 11
3.2. タファミジスメグルミンが投与された健康被験者, 肝機能障害患者およびトランスサイレチン型アミロイドーシス患者の母集団 PK 解析 12
3.3. 用量および曝露 - 反応関係 12
3.3.1. QTc 間隔延長 12
3.3.2. 薬力学 13
3.3.3. タファミジスメグルミン製剤の用量設定根拠 13
3.3.4. 併用薬の影響 14
4. 有効性の概括評価 14
4.1. B3461028 試験 17
4.1.1. 試験デザイン（B3461028 試験） 17
4.1.2. 統計方法（B3461028 試験） 18
4.1.3. 試験集団（B3461028 試験） 19
4.1.4. 主要評価項目の要約（B3461028 試験） 19
4.1.5. 部分集団解析（B3461028 試験） 22
4.1.5.1. Finkelstein-Schoenfeld 法による部分集団解析 22

4.1.5.2. 日本人集団 23
4.1.6. 重要な副次評価項目の要約 25
4.1.6.1. 6MWT：30 ヵ月時の 6MWT における歩行距離のベースラインからの変化量 25
4.1.6.2. KCCQ-OS：30 ヵ月時の KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量 27
4.1.7. その他の評価項目 29
4.1.7.1. 心血管事象に関連する死亡：副次評価項目 29
4.1.7.2. 投与 1 ヵ月時の TTR 安定化：副次評価項目 31
4.1.7.3. KCCQ ドメインスコア：探索的評価項目 31
4.1.7.4. NT-proBNP およびトロポニン I：探索的評価項目 32
4.1.8. 有効性の結論（B3461028 試験） 32
4.2. 継続投与試験（B3461045 試験） 34
4.2.1. 試験デザイン 34
4.2.2. 試験集団（B3461045 試験） 35
4.2.3. 結果の要約（B3461045 試験） 35
4.2.4. B3461045 Early Access Program 35
4.3. B3461025（Fx1B-201）試験 36
4.3.1. 試験デザイン 36
4.3.2. 試験集団 36
4.3.3. 主要評価項目の解析結果の要約（B3461025 試験） 36
4.3.4. 死亡と心血管事象に関連する入院 36
4.3.5. その他の重要な評価項目の結果の要約 37
4.4. 試験間の結果の比較 37
4.5. 推奨用量に関する臨床情報の解析 38
4.6. 有効性の結論 40
5. 安全性の概括評価 41
5.1. 被験者コホート 42
5.1.1. B3461028 コホート（プラセボ対照期間） 42
5.1.2. Broad コホート（B3461028 および B3461045 試験） 42
5.1.3. All Tafamidis コホート（B3461028，B3461045，B3461025 および B3461026 試験） 43
5.2. 全般的な曝露状況 43

5.2.1. B3461028 コホート 44
5.2.2. Broad コホートおよび All Tafamidis コホート 46
5.3. 有害事象 47
5.3.1. 主な有害事象 50
5.3.1.1. B3461028 コホート 50
5.3.2. 治験薬と関連がある有害事象 51
5.3.2.1. B3461028 コホート 51
5.3.3. 重篤な有害事象 51
5.3.3.1. B3461028 コホート 51
5.3.4. 試験中止に至った有害事象 51
5.3.4.1. B3461028 コホート 51
5.3.5. 死亡 52
5.3.6. その他の重要な有害事象 52
5.3.7. 臨床検査値 53
5.3.7.1. 甲状腺機能検査 54
5.4. バイタルサイン，心電図および身体的検査 54
5.4.1. バイタルサイン 54
5.4.2. 心血管事象の安全性評価 54
5.5. 特別な患者集団および状況下における安全性 55
5.5.1. 内因性要因 55
5.5.2. 外因性要因 55
5.5.3. 薬物相互作用 55
5.5.4. 妊娠および授乳時の使用 55
5.5.5. 離脱症状および反跳現象 56
5.5.6. 過量投与 56
5.5.7. 薬物乱用 57
5.5.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害 57
5.6. 市販後データ 57
5.7. 安全性の結論 57
6. ベネフィットとリスクに関する結論 58
6.1. 治療の背景 58
6.1.1. 疾患または症状 58

6.1.2. 現行の治療 58
6.2. ベネフィット 59
6.3. リスク 59
6.4. ベネフィット・リスク評価 61
6.5. 補遺 62
7. 参考文献 62

LIST OF TABLES

Table 1. 承認申請時の臨床データパッケージに含まれる臨床試験一覧 9
Table 2. Primary Analysis - Finkelstein-Schoenfeld Analysis of All-Cause Mortality and Frequency of Cardiovascular-related Hospitalizations (ITT Population) – Study B3461028 19
Table 3. Number of Treated Subjects (Total Subject-Years of Exposure) 43
Table 4. Study Drug Exposure - B3461028 Cohort 45
Table 5. Dosing Compliance - B3461028 Cohort 46
Table 6. Summary of Safety Results - B3461028 Cohort 48
Table 7. 因果関係を問わない主な注目すべき有害事象の発現割合および発現率 53

LIST OF FIGURES

Figure 1. Kaplan-Meier Plot of All-cause Mortality (ITT Population) – Study B3461028 21
Figure 2. All-Cause Mortality Hazard Ratio and Frequency of Cardiovascular Related Hospitalization Relative Risk Ratio by Subgroup (ITT Analysis Data Set) 24
Figure 3. Distance Walked During 6MWT LS Means (SE) Change From Baseline to Month 30 - Pooled Active Treatment (ITT Analysis Set) 26
Figure 4. KCCQ-OS Score LS Means (SE) Change From Baseline to Month 30 - Pooled Active Treatment (ITT Analysis Set) 28
Figure 5. Kaplan-Meier Plot of Cardiovascular-related Mortality (ITT Population) – Study B3461028 30
Figure 6. Schematic of the Pooling Approach for the Broad Cohort and All Tafamidis Cohort 42

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
6MWT	6-Minute Walk Test：6 分間歩行テスト
ATTR	transthyretin amyloid
ATTR-CM	transthyretin amyloid cardiomyopathy：トランスサイレチン型心アミロイドーシス
ATTR-PN	transthyretin 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
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity：投与後 0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
CHF	congestive heart failure：うっ血性心不全
CI	confidence intervals：信頼区間
CL/F	apparent oral clearance：見かけの経口クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
$C_{min, ss}$	minimum concentration at steady state：定常状態時の最小血漿中濃度
%CV	percent coefficient of variation：変動係数（%）
EAC	Endpoint Adjudication Committee：評価項目判定委員会
E-DMC	External Data Monitoring Committee：外部データモニタリング委員会
E_{max}	maximum response: 最大反応
EQ-5D-3L	EuroQoL – 5 Dimensions (3 Levels version)
F-S	Finkelstein-Schoenfeld
ITT	intent-to-treat
KCCQ-OS	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary
Leu111Met	leucine replaced by methionine at position 111：111 番目のロイシンがメチオニンに置換
MATE	multidrug and toxin extrusion
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
NT-proBNP	N-terminal pro-hormone B-type natriuretic peptide：脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 末端フラグメント
NYHA	New York Heart Association
OAT	organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
PD	Pharmacodynamic(s)：薬力学
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
Pro24Ser	proline replaced by serin at position 24
Q/F	apparent intercompartmental clearance：見かけのコンパートメント間クリアランス
QOL	quality of life：生活の質
QTc	corrected QT interval：心拍数で補正した QT 間隔
RMP	risk management plan：医薬品リスク管理計画
SD	standard deviation：標準偏差
SE	standard error：標準誤差
T_4	thyroxine：サイロキシン
TBG	thyroxine binding globulin：サイロキシン結合グロブリン
TESPO	tafamidis Enhanced Surveillance Pregnancy Outcomes
TRACS	transthyretin Amyloidosis Cardiac Study
TSH	thyroid-stimulating hormone：甲状腺刺激ホルモン
TTR	Transthyretin：トランスサイレチン
UGT	Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
Val122Ile	valine replaced by isoleucine at position 122
Val20Ile	valine replaced by isoleucine at position 20
Val30Met	valine replaced by methionine at position 30

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
V_c/F	apparent volume of distribution in central compartment：見かけの中央コンパートメント分布容積
V_p/F	apparent volume of distribution in peripheral component：見かけの抹消コンパートメント分布容積

1. 製品開発の根拠

1.1. 薬理学的分類

タファミジスメグルミン（以下，本剤）は，米国 FoldRx 社（現 Pfizer 社）により開発されたベンゾオキサゾール誘導体であり，血漿中に 4 量体として存在するトランスサイレチン（TTR）に結合して単量体への解離を抑制することで，アミロイド線維の形成や組織内への沈着を抑制する薬剤である。本剤は，欧州連合（EU）において 2011 年 11 月に「Stage 1 の症候性ポリニューロパチーを有するトランスサイレチンアミロイドーシス成人患者における末梢神経障害の進行抑制」の適応で承認され，日本において，ビンダケルカプセル 20 mg として，2013 年 9 月に「トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢神経障害の進行抑制」の効能・効果で医薬品製造販売承認を取得している。

1.2. 疾患の背景

トランスサイレチンアミロイドーシスは，TTR 4 量体の不安定化や解離により TTR のミスフォールディングが起こり，アミロイド線維の形成や組織内への沈着により生じる疾患である[1,2,3,4]。トランスサイレチンアミロイドーシスには，主として末梢神経や自律神経が障害され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（ATTR-PN）と心筋が障害されるトランスサイレチン型心アミロイドーシス（ATTR-CM）の 2 つの疾患がある。これらの疾患の臨床症状は多岐にわたるが，いずれも神経症状や心筋症が単発または併発して現れ，進行性の機能障害をきたし，最終的には死に至る疾患である。

ATTR-CM は心筋へのトランスサイレチンアミロイド沈着が特徴であり，トランスサイレチンアミロイドの蓄積により心臓の拡張機能が障害され，拘束型心筋症および心不全に至る。ATTR-CM は Val122Ile および Leu111Met（家族性アミロイド心筋症の原因として知られている）などの TTR 遺伝子変異だけでなく，特定の遺伝子変異がない TTR 遺伝子野生型（老人性全身性アミロイドーシスの原因として知られている）でも認められる[5,6]。Val122Ile 変異アレルは，米国のアフリカ系アメリカ人患者の 3.3%～4.0%に認められ，白人患者や日本人患者ではあまり認められない。ATTR-CM と診断された患者の生存期間（中央値）は，Val122Ile 型変異で 41 ヵ月，野生型で 46 ヵ月であり[7]，患者の多くは，突然死，うっ血性心不全（CHF）および心筋梗塞などにより死に至る[8,9]と報告されている。また，別の報告では，未治療の場合 ATTR-CM 患者の平均生存期間は，変異型で 2～3 年以内［生存期間（中央値）：25.6 ヵ月］），野生型で最長 5 年［生存期間（中央値）：43.0 ヵ月］[10]とされている。遺伝性の変異は複数世代の家族に影響する可能性があり，患者およびその家族に深刻な心理面への影響を与える[11]。

野生型 ATTR-CM 患者の心疾患の罹患率は明らかではないが，生検以外の診断方法を用いた研究[12,13]から，駆出率が保たれた心不全患者の罹患率は 13%[14]，重度大動脈弁狭窄症の経カテーテル大動脈弁置換術を受けた患者では 16%[15]，肥大型心筋症と推定される患者では 5%と報告されている[16]。Leu111Met 変異を有する ATTR-CM 患者では比較的若年で発症することがあるが[17]，通常，ATTR-CM は 60 歳以上の患者に発症する。

ATTR-CM の罹患率は極めて低いとされているが，推定罹患率は報告されていない。厚生労働省厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「アミロイドーシスに関する調査研究班」と「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」によるアミロイドーシス全国疫学調査[18,19]より，本邦における遺伝性 TTR アミロイドーシスの患者数は約 700 名[20]，野生型

TTR アミロイドーシスの患者数は 51 名[21]と報告されている。本邦における ATTR-CM の患者数は，2 つの病型を合計した約 750 名と推定される。

ATTR-CM（TTR 遺伝子変異型，野生型を含む）の典型的な徴候として，息切れ，労作性呼吸困難，起立性低血圧，失神などの心不全（拘束型心疾患）症状および伝導異常（心房細動など）が認められる。ATTR-CM は，通常の心不全の検査［心電図，心エコー検査，心臓バイオマーカー（脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 末端フラグメント；NT-proBNP）など］を用いて診断される。心臓障害の客観的な所見には，心電図での低電位，心エコー検査での左右心室壁の肥厚，心臓バイオマーカーの上昇による悪化がある[22]が，これらの所見が心不全に特異的なものではないことが心アミロイドーシスの診断を難しくしており，そのため，ATTR-CM の診断が遅れる[23,24]，あるいは診断に至らないことがある[25]。

国際共同第 3 相試験である B3461028 試験計画時には，ATTR-CM 患者の診断に生検組織を必要としたが，現在では，海外においてテクネシウムを用いたシンチグラフィー検査の有用性が確認されている。この検査は ATTR-CM 患者（TTR 遺伝子変異型，野生型）の診断方法として感受性および特異性が高く[12,13,26]，左室後壁厚の増加または心不全の臨床症状の悪化および心臓バイオマーカーの上昇の前に ATTR-CM を診断でき[27,28]，疾患進行の予測[13,29]が可能となった。早期診断および早期治療は，適切な診断ツールと治療があれば可能となる。一方，本邦では，アミロイドーシス診療ガイドライン（最新アミロイドーシスのすべて診療ガイドライン 2017 と Q&A. 医歯薬出版; 2017）において，組織生検によりトランスサイレチンアミロイドの沈着を証明することが必須とされている。

1.3. ATTR-CM に対する現在の主な治療法

ATTR-CM に対する治療薬はいずれの国においても承認されていない。ATTR-CM の症状を改善する治療薬として，利尿薬，アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬，アンジオテンシン受容体拮抗薬，β-遮断薬および第 2 世代のカルシウムチャネル遮断薬など心不全の治療に用いる広範な薬剤があるが，これらの効果は限定的である。現在，これらの薬剤もしくは不整脈に対するペースメーカー留置を除くと，海外では心臓移植が ATTR-CM 患者に対する唯一の治療法であり，変異型 ATTR-CM 患者では肝臓移植および／または心臓移植を実施することもある[25]。肝臓移植により，変異型 TTR アミロイドの一次産生部位を取り除くことができる[30,31]。移植臓器の入手可能性，複合移植に対する患者の忍容性，心アミロイドーシスの重症度を考慮し，心肝同時移植を実施する場合もあるが，ATTR-CM 患者は高齢であること，移植時の死亡率を上昇させるような合併症の存在ため，移植が治療選択肢とならないことが多い。一方，本邦では，アミロイドーシス診療ガイドラインにおいて，心臓型遺伝性 ATTR アミロイドーシスに対して肝臓移植は推奨されておらず，また 2016 年版心臓移植に関する提言（合同研究班参加学会）において，アミロイドーシスは心臓移植の対象とならないとされている。

1.4. 開発の背景

上述のとおり，最終的に死に至る疾患である ATTR-CM に対して現在承認されている治療薬がないこと，肝臓移植および心臓移植に伴うリスクならびに移植臓器の入手可能性等の課題を考慮すると，ATTR-CM の疾患進行を抑制する有効かつ安全な治療に対するメディカルニーズは非常に高いと考えられる。

本剤は，TTR のサイロキシン（T_4）結合部位に結合することで，血漿中に存在する TTR4 量体を遺伝子変異型および野生型のいずれも特異的に安定化させる経口投与可能な低分子化合物である。この作用機序により,アミロイド形成の律速段階である 4 量体から単量体への解離を阻害し，心筋等の組織へのアミロイド沈着を抑制し，ATTR-CM の疾患進行を遅延，または抑制することが期待できることから，本剤の ATTR-CM に対する開発を開始するに至った。

1.5. 本邦における開発計画

ATTR-CM に対する効能・効果および用法・用量を追加するための本剤の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（以下，一変申請）にあたり，[redacted]年[redacted]月に医薬品医療機器総合機構と[redacted]相談（受付番号：#[redacted]）を実施した。[redacted]について相談を行い，合意が得られた。B3461028 試験の結果から ATTR-CM 患者における有効性および安全性が確認されたことから，以下に示す臨床データパッケージ（Table 1）を構築し，一変申請を行うこととした。

臨床データパッケージには，外国人健康被験者を対象とした第 1 相試験として，QTc 間隔に及ぼすタファミジスの影響を検討した B3461031 試験，高用量漸増投与時の安全性および忍容性を検討した B3461040 試験，ならびにタファミジス 80 mg 投与時の PK，安全性および遊離酸とメグルミン製剤の生物学的同等性を検討した B3461056 試験を評価資料として含めた。ATTR-CM 患者を対象とした臨床試験として，外国で実施した第 2 相試験（Fx1B-201/B3461025 試験）およびその長期継続投与第 3 相試験（Fx1B-303/B3461026 試験），日本人 ATTR-CM 患者も含む国際共同第 3 相試験（B3461028 試験）およびその長期継続投与試験（B3461045 試験）を評価資料とした。また，参考資料として，外国人 ATTR-CM 患者を対象に非介入研究として実施した Fx-001/Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study（TRACS）試験（B3461024 試験）の結果を臨床データパッケージに含めた。

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

Table 1.　承認申請時の臨床データパッケージに含まれる臨床試験一覧

試験番号	試験の目的	試験デザイン／対象集団（例数）	用法・用量	評価／参考
B3461031	QTc 間隔に及ぼすタファミジスの影響	無作為化，盲検，プラセボおよび陽性対照クロスオーバー試験 健康成人（42 例）	プラセボ， タファミジス：400 mg モキシフロキサシン：400 mg	評価
B3461040	高用量漸増投与時の安全性および忍容性	無作為化，二重盲検，プラセボ対照クロスオーバー試験 健康成人（9 例）	プラセボ， タファミジス：240 mg, 350 mg, 480 mg	評価

Table 1.　承認申請時の臨床データパッケージに含まれる臨床試験一覧

試験番号	試験の目的	試験デザイン／ 対象集団（例数）	用法・用量	評価／ 参考
B3461056	遊離酸とメグルミン製剤の生物学的同等性試験	無作為化，非盲検，クロスオーバー試験 健康成人（15 例）	遊離酸 61 mgA 製剤， タファミジス 20 mg×4 カプセル	評価
Fx-001/ TRACS/ B3461024	ATTR-CM の疾患の特性および進行の探索的な検討	非介入研究 ATTR-CM 患者（登録：29 例）	治験薬投与せず	参考
Fx1B-201/ B3461025	ATTR-CM 患者における安全性，有効性および TTR 安定化率の検討	非盲検，単一群，第 2 相試験 ATTR-CM 患者（治験薬投与：35 例）	タファミジス：20 mg 1 日 1 回	評価
Fx1B-303 /B3461026*	ATTR-CM 患者における長期投与時の安全性および有効性	Fx1B-201 試験の非盲検，単一群，長期継続投与試験 ATTR-CM 患者（登録：31 例）	タファミジス：20 mg 1 日 1 回	評価
B3461028	ATTR-CM 患者における有効性，安全性および忍容性	二重盲検，プラセボ対照，無作為化，第 3 相試験 ATTR-CM 患者（登録：441 例）	プラセボ， タファミジス：20 mg 1 日 1 回，80 mg 1 日 1 回	評価
B3461045*	ATTR-CM 患者における安全性	B3461028 試験の無作為化，二重盲検，長期継続投与試験 ATTR-CM 患者（登録：252 例）	タファミジス：20 mg 1 日 1 回，40 mg 1 日 1 回**， 80 mg 1 日 1 回	評価

ATTR-CM：トランスサイレチン型心アミロイドーシス, QTc：心拍数で補正した QT 間隔, TRACS：Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study
タファミジス：メグルミン塩製剤
* 進行中の試験のため，本承認申請には 2018 年 2 月 15 日にカットオフしたデータを用いた
** B3461028 試験の 80 mg 群で減量した場合のみ

2. 生物薬剤学に関する概括評価

生物薬剤学試験として記載する試験は実施していない。

本申請で用いる臨床試験のうち，B3461056 試験以外の臨床試験の血漿中タファミジス濃度の分析法は，ATTR-PN を対象とした初回申請と同じ分析法を用いた。B3461056 試験では，投与量の増加に伴い血漿中タファミジス濃度が高値となることが予測されたため，検量線範囲を 10.0～10000 ng/mL に変更した分析法を用いた（2.7.1.1.3.1 項参照）。

タファミジスによる血漿中TTRの安定化率を評価するためのTTRの分析は，初回申請と同じ免疫比濁法で実施した。

3. 臨床薬理に関する概括評価

健康被験者, ATTR-PN 患者ならびに特殊集団にタファミジスメグルミンを投与したときの PK に関する情報については，初回申請資料に記載した。本申請資料では，ATTR-CM を効能・効果とする申請に必要な臨床薬理試験について記述した。

ATTR-CM に対するタファミジスメグルミン製剤の製造販売承認事項一部変更申請の臨床データパッケージでは，第 1 相試験 3 試験，第 2 相試験 2 試験，および第 3 相試験 2 試験が初回申請後に実施した試験であり，20 mg タファミジスメグルミンカプセル製剤（B3461056 試験，B3461025 試験，B3461028 試験）またはタファミジスメグルミン液剤（B3461031 試験，B3461040 試験）を

用いて実施した。また，今まで実施した試験で得られた PK および PD データを用いて母集団 PK または母集団 PK/PD 解析を実施した。

3.1. 健康被験者の薬物動態

3.1.1. 20 mg タファミジスメグルミン製剤 4 カプセルを反復投与した第 1 相試験（B3461056 試験）

B3461056 試験は，健康被験者 30 例に 20 mg タファミジスメグルミン製剤を 4 カプセル（対照製剤）または 61 mg タファミジス遊離酸製剤（試験製剤）を 1 日 1 回反復投与したときの生物学的同等性を評価することを目的とした単施設，無作為化，非盲検，クロスオーバー反復投与試験として実施した。

20 mg タファミジスメグルミン製剤 4 カプセルを反復投与後 7 日目の血漿中タファミジス濃度は速やかに上昇し，平均約 2 時間後に最高血漿中濃度（C_{max}）に達し，その後は緩徐に低下した。

3.1.2. 単回用量漸増試験（B3461040 試験）

B3461040 試験は，240 mg を超えるタファミジスメグルミン製剤を単回投与したときの安全性および PK を評価することを目的とした単施設，プラセボ対照，無作為化，二重盲検（治験依頼者は非盲検），クロスオーバー用量漸増試験として実施した。プラセボもしくはタファミジスメグルミンとして 240 mg，350 mg および 480 mg にてタファミジス液剤を投与した。

タファミジスの投与後 0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）および C_{max} の幾何平均値は用量の増加に伴って上昇した。AUC_{inf} および C_{max} は，240 mg から 480 mg の用量範囲で曝露量の増加が用量比例性から予測される値をわずかに下回って増加した。すべての投与群で，AUC_{inf} および C_{max} の変動は類似していた［AUC_{inf} および C_{max} の変動係数（%CV）は，それぞれ 8%～12%および 18%～24%］。$t_{½}$の平均値は，41.1～47.9 時間で，すべての投与群で類似していた。

3.1.3. QTc 間隔への影響を検討する試験（B3461031 試験）

B3461031 試験は，臨床推奨用量で投与したときの血漿中濃度を超えるタファミジス濃度が QTc 間隔に与える影響を評価することを目的とし，外国人健康被験者を対象としたプラセボおよび陽性対照，無作為化，3 期クロスオーバー試験である。タファミジス液剤群またはプラセボ群への割り付けについては，被験者および治験スタッフ（薬剤師以外）は盲検とし，治験依頼者は非盲検とした。また，モキシフロキサシン投与は非盲検とした。モキシフロキサシン 400 mg，タファミジス液剤 400 mg もしくはプラセボを単回投与した（各投与間に 14 日間以上の休薬期間を設定した）。タファミジスメグルミン液剤をタファミジスメグルミンとして 400 mg 単回経口投与したとき，タファミジスの血漿中濃度は速やかに上昇して約 2 時間で C_{max} に達し，その後は緩徐に低下した。

健康被験者にタファミジスメグルミン 400 mg を単回投与したとき，QTc 間隔への影響は認められなかった。バイタルサインや心電図パラメータにおいて臨床的に意味のある結果および臨床検査値の異常は報告されなかった。

3.2. タファミジスメグルミンが投与された健康被験者，肝機能障害患者およびトランスサイレチン型アミロイドーシス患者の母集団 PK 解析

内因性要因の影響を検討するために，母集団 PK 解析を実施した（2.7.2.3.1.1 項および 5.3.3.5.1 項, PMAR-EQDD-B346a-Other-452 参照）。

データセットとして, 760 例の被験者から得られた 13123 ポイント（健康被験者 333 例, ATTR-CM 患者 292 例および ATTR-PN 患者 135 例）を用いた。最終的に，解析からの除外基準に該当するデータや定量下限値未満のデータを除いた合計 11472 ポイントのデータを用いて母集団 PK 解析を実施した。

- 健康被験者, ATTR-PN 患者および ATTR-CM 患者を対象にした臨床試験 23 試験に基づいて，健康被験者とアミロイドーシス患者の両方で，吸収のラグタイムを組み込んだ 1 次吸収および消失過程を伴う 2 - コンパートメントモデルによって, タファミジスの PK を適切に記述した。

- 見かけの経口クリアランス（CL/F），見かけの中央コンパートメント分布容積（V_c/F），見かけのコンパートメント間クリアランス（Q/F）および見かけの抹消コンパートメント分布容積（V_p/F）はそれぞれ 0.228 L/hr, 11.6 L, 0.230 L/hr および 4.51 L であった。製剤の一次吸収速度定数（K_a）およびバイオアベイラビリティ（F）に及ぼす影響および食事の K_a に及ぼす影響を構造モデルに組み込んだ。さらに，共変量検索により，年齢および中等度の肝機能障害の CL/F に及ぼす影響，および ATTR-PN の F に及ぼす影響を有意な共変量として選択した。

- PK パラメータに対するベースライン時の体重の影響を解析するために, アロメトリックモデルを使用した。アロメトリック指数の推定値は CL/F および Q/F で 0.618，V_c/F および V_p/F で 0.545 であった。57.5 kg から 93 kg（全データの 10～90 パーセンタイル）の範囲で，75 kg の被検者（総被検者の中央値）と比較して，CL/F および Q/F はそれぞれ 0.85 倍から 1.14 倍に，V_c/F および V_p/F は 0.87 倍から 1.12 倍に変化し体重の影響は 20%未満であり，臨床的に意味のある影響ではないと判断した。年齢は，CL/F の有意な共変量であった。65 歳以上の被験者の CL/F は 65 歳未満の被験者と比較して，14.5%低く，その変化は 20%未満であり，65 歳以上の被験者に対する用量調節の必要はないと考えられる。

- 定常状態時の C_{max}（$C_{max,ss}$）への食事の影響はわずかであり（10%未満の変化），定常状態時の AUC の変化はなかった。したがって，食事条件に関係なくタファミジスメグルミンの投与が可能と考える。

- CL/F に対するベースライン時のクレアチニンクリアランスの影響は統計的に有意ではなかったことから，腎機能障害を有する被験者に対する用量調整は不要とした。

3.3. 用量および曝露 - 反応関係

3.3.1. QTc 間隔延長

B3461031 試験で，健康被験者に臨床推奨用量を超える 400 mg タファミジスメグルミンを単回投与したとき，QTc 間隔の延長は認められなかった（2.7.2.2.2.3 項）。

3.3.2. 薬力学

健康被験者および患者から得られたデータを用いて，タファミジス：TTR のモル濃度比に対する TTR の安定化率(%)の関係を評価することを目的として母集団 PK/PD 解析を実施した(2.7.2.3.2.2 項および 5.3.3.5.3 項，PMAR-EQDD-B346b-Decision-Point 4-808, Amendment Study Report 参照）。

PD パラメータに及ぼす影響について検討した因子は，人種（外国人対日本人），疾患の種類（健康被験者，ATTR-PN，ATTR-CM），および遺伝子型であった。遺伝子型は，ATTR-PN 患者では非 Val30Met と Val30Met，ATTR-CM 患者では野生型と変異型であった。

TTR の安定化率はタファミジス：TTR のモル濃度比が増加するにしたがって大きくなるが，一定以上の濃度比で定常になる傾向がみられた。TTR の安定化率とタファミジス：TTR のモル濃度比の関係をシグモイド E_{max} モデルで解析した。ATTR-CM 患者における最大反応の 50%の効果を得るために必要なモル比は 0.897［95% 信頼区間（CI）：0.740, 1.21］で最大反応（E_{max}）は 236%（95% CI：218%, 265%）であった。E_{max} は，年間 12.8%の時間依存的な減少を示した。最終モデルを用いたモンテカルロシミュレーションに基づくと，ATTR-CM 患者における 6 ヵ月時点での TTR 安定化率の予測平均値は，20 mg 投与群では 148%（95% CI：140%, 155%），80 mg 投与群では 205%（95% CI：194%, 217%）であった。この結果から，80 mg 投与群の方が 20 mg 投与群よりも高い安定化率を示すことが示唆された。

タファミジスは，1 日 1 回投与で野生型および 14 の TTR 4 量体変異型の TTR を安定化させた。また，ex vivo で評価した 25 の変異型についても TTR4 量体を安定化させ，40 のアミロイド TTR 変異型の安定化を示した。一方，B3461028 試験において，3 例の被験者において，2 つの遺伝子型（Pro24Ser および Val20Ile）で，30 ヵ月間の試験期間のいずれの時点においても安定化作用が認められなかった。これは，3 例ともベースラインの TTR 4 量体濃度は測定限界未満であったため，いずれの測定時点においても TTR の安定化率が算出できなかったことに起因している。しかしながらタファミジス投与後にはいずれも血漿中 TTR 4 量体は測定可能であったことから，タファミジスのターゲット部位への結合が示唆された。また，3 例とも 30 ヵ月まで生存が確認され良好な臨床結果が得られたことを考慮すると，タファミジス投与により TTR4 量体が安定化した可能性が考えられた。

日本人と非日本人のタファミジス：TTR モル濃度比に対する TTR の安定化率（%）は類似しており，タファミジス：TTR モル濃度比の増加に伴って安定化率も上昇する傾向を示した。また，日本人においても TTR の安定化率（%）は 20 mg 投与群と比較して 80 mg 投与群の方が高い傾向がみられた。

3.3.3. タファミジスメグルミン製剤の用量設定根拠

申請予定のタファミジスの効能・効果は，トランスサイレチン型心アミロイドーシスであり，野生型および変異型 ATTR-CM 患者の死因を問わない死亡および心血管事象による入院頻度を減少させることを評価項目としている。短期間の用量設定試験で使用できる ATTR-CM に対する臨床的有効性を示す有効なマーカーはなく，18 ヵ月間の用量設定並行群間比較試験では多くの患者の組み入れを必要とし，投与量間の有意差を検出することは難しいと考える。

第 2 相および主要な第 3 相試験の有効性および安全性を評価するための投与量は，PK/PD 解析にて選択した。アミロイド形成過程の律速段階は 4 量体から単量体への解離である。In vitro 試験お

よび健康被験者のデータを用いた ex vivo 試験の結果から，1～1.5：1 のタファミジス：TTR のモル濃度比が TTR を安定化させ，4 量体の解離を阻害するのに十分であると仮定した。男女の健康被験者における正常な TTR の濃度範囲は 18～38 mg/dL であり，これは 3.2～6.8 μM の TTR 濃度に相当する。3.2～6.8 μM の TTR に対するタファミジスの濃度は，0.99～2.09 μg/mL であり（1：1 のモル濃度比の場合），タファミジスメグルミン 20 mg を 1 日 1 回反復投与時の定常状態時の最小血漿中濃度の平均値（%CV）が，1.61（26.3）μg/mL であったことから（初回申請資料 2.2.6.1 項 Table 15），タファミジスメグルミン 20 mg はおおむね TTR の安定化を維持すると考えられた。

3.3.4. 併用薬の影響

タファミジスと併用薬との相互作用については，複数の非臨床試験と健康被験者を対象とした薬物相互作用試験を検討し，以下の知見を得た（初回申請資料 2.7.2.3.3.2 項および本申請資料 2.7.2.3.4 項参照）。

- タファミジスは，臨床用量濃度でチトクローム P450 を有意に阻害する可能性は低い。
- タファミジスのウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）の活性に対する薬物相互作用の可能性について検討した結果，タファミジスが UGT1A1，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9 および UGT2B7 の活性を阻害することにより薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。
- タファミジスは，全身性および消化管内で乳癌耐性蛋白質を阻害する可能性があり，メトトレキサート，ロスバスタチンおよびイマチニブの曝露量を増加させる可能性がある。
- タファミジスは，有機カチオントランスポーター2（OCT2），multidrug and toxin extrusion（MATE）1 および MATE2K を阻害する可能性は低いが，有機アニオントランスポーター（OAT）1 および OAT3 を阻害する可能性があると考えられた。しかしながら，OAT1 および OAT3 の阻害が臨床的に意味のある薬物相互作用をもたらす可能性は低いと考えられた。

4. 有効性の概括評価

本剤の有効性の評価は，多施設共同，無作為化，プラセボ対照第 3 相 B3461028 試験の結果を中心に，第 3 相継続投与試験である B3461045 試験および非盲検第 2 相 B3461025 試験（Fx1B-201）のデータも用いた（4.2，4.3 項）。継続投与試験（B3461045）は実施中の試験であり，データカットオフ日（2018 年 2 月 15 日）までのデータを用いた。日本人被験者は B3461028 試験で 17 例（プラセボ群 5 例，タファミジス 20 mg 群 2 例，80 mg 群 10 例）が組み入れられ，死亡 3 例を除き，B3461045 試験に 14 例（タファミジス 20 mg／タファミジス 20 mg 群：2 例，タファミジス 80 mg／タファミジス 80 mg 群：7 例，プラセボ／タファミジス 20 mg 群：3 例，プラセボ／タファミジス 80 mg 群：2 例）が移行した（Module 5.3.5.3 SCE Table 14.1.2.1.2）。

B3461028 試験では，ATTR-CM 患者（TTR 遺伝子変異型または野生型）を対象にタファミジス（20 mg または 80 mg）を 30 ヵ月投与した被験者（以降，タファミジス併合群）で，死因を問わない死亡および心血管事象に関連する入院頻度においてプラセボを投与した被験者と比べて統計的に有意な低下が認められた（p=0.0006）。また，タファミジス併合群では主解析に含まれる死亡と心血管事象に関連する入院頻度のそれぞれにおいても有意な低下が認められた。タファミジス併合群での死亡のリスクは，プラセボ群と比べて 30.2%低下し（ハザード比 0.698，95% CI：

0.508，0.958，p=0.0259），タファミジス併合群での心血管事象に関連する入院の相対リスクはプラセボ群と比べて 32.4%低下した（相対リスク 0.6761，95% CI：0.5639，0.8107，p<0.0001）。さらに，重要な副次評価項目である 30 ヵ月時の 6 分間歩行テスト（6MWT）における歩行距離［プラセボ群との最小二乗平均の差（標準誤差：SE）：75.68（9.326）m，p<0.0001］および Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary（KCCQ-OS）スコア［プラセボ群との最小二乗平均の差（SE）：13.65（2.130），p<0.0001］において，タファミジス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。また，6MWT における歩行距離および KCCQ-OS スコアの各ベースラインからの変化量において，タファミジス併合群で，プラセボ群と比べて 6 ヵ月時から統計的に有意な差が認められ，30 ヵ月時まで維持した。

その他，タファミジス併合群では，心血管事象に関連する死亡のリスクがプラセボ群と比べて 30.9%低下した（ハザード比 0.691，95% CI：0.488, 0.980，p=0.0383）（Module 2.7.3.2.1.6.1）。投与 1 ヵ月時に TTR の安定化を達成した被験者の割合は，タファミジス併合群［211 例（86.1%）］でプラセボ群［6 例（3.5%）］と比べて高かった（p<0.0001）（Module 2.7.3.2.1.6.2）。

死因を問わない死亡におけるタファミジスの治療のベネフィットはあらかじめ定義した TTR 遺伝子型（野生型，変異型）および New York Heart Association（NYHA）心機能分類別の部分集団で認められた。TTR 遺伝子が野生型の部分集団（441 例の約 76%を占める）では，タファミジス併合群でプラセボ群と比べて Finkelstein-Schoenfeld（F-S）法による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の解析において統計的に有意な差が認められた（p=0.0009）。NYHA 心機能分類 I／II 度の部分集団（タファミジス併合群で 70.5%，プラセボ群で 64.4%を占める）では，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の F-S 法による解析で，タファミジス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=0.0005）。心血管事象に関連する入院頻度におけるタファミジスの治療のベネフィットは，NYHA 心機能分類 III 度の部分集団を除くすべての部分集団で認められた。NYHA 心機能分類 III 度の部分集団では，プラセボ群と比べて当該入院頻度が増えたが，タファミジス併合群でプラセボ群と比べて生存期間が延びることにより，NYHA 心機能分類 III 度の部分集団では，I／II 度の部分集団に比べ疾患がより重度の状態にある期間が長くなり，これに伴い入院頻度が増えた可能性が考えられた。この NYHA 心機能分類 III 度の部分集団での結果から，致死的な進行性の本疾患の早期診断および早期治療が重要であることが示唆された（Module 2.7.3.2.1.9）。

B3461028 試験は用量反応を評価できるほどの検出力はなく，タファミジス 80 mg または 20 mg に 2:1 の比で割り付けられたが，タファミジスの有効性は，20 mg 群と 80 mg 群で同様であった。プラセボ群との比較では，主要評価項目および副次評価項目において，タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群のいずれもタファミジスの治療効果が認められた。

バイオマーカー（NT-proBNP は死亡，トロポニン I は心血管事象に関連する入院頻度の予測因子）の事後解析から，タファミジス 80 mg 群で 20 mg 群に比べて高いベネフィットが示唆された。ATTR-CM 患者で NT-proBNP のベースライン値が生存率と関連があることが報告されている[32]。B3461028 試験の NT-proBNP について，タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群のプラセボ群に対するベースラインから 30 ヵ月時の変化量の最小二乗平均の差は，それぞれ−1417.02 pg/mL および−2587.54 pg/mL であり，タファミジス 20 mg 群に比べ 80 mg 群でより大きな差が認められた。また，20 mg 群と 80 mg 群の最小二乗平均の群間差は 1170.51 pg/mL であり，タファミジス 80 mg における NT-proBNP の変化量は 20 mg よりも統計的に有意に減少していた（p=0.0468）。また，

母集団用量反応解析において，NT-proBNP のベースライン値は死亡の重要な予測因子であり，トロポニン I のベースライン値は心血管事象に関連する入院の重要な予測因子であることが示された。これらのバイオマーカーの値が臨床的に良好な患者では，ベースライン値が低く，死亡および入院のリスクが低いと考えられる。

タファミジス 20 mg（88 例）に比べて 80 mg（176 例）の投与を受けた被験者数が多いこと，タファミジス 20 mg および 80 mg の安全性プロファイルに用量に比例した安全性上の懸念は認められないこと，および優れた有効性の結果が認められたこと，死亡および疾患の状態の予測因子であるバイオマーカーがタファミジス 20 mg より 80 mg で優れた結果であったことを考慮すると，ATTR-CM 患者における推奨用量はタファミジス 80 mg である。

B3461045 試験のデータから生存期間の延長におけるベネフィットが示唆された。B3461028 試験でタファミジスの投与を受け，B3461045 試験のデータカットオフ時点でタファミジス投与を約 12 ヵ月継続した被験者（タファミジス／タファミジス群）では，B3461028 試験でプラセボ投与を受け，B3461045 試験でタファミジス投与に切り替えた被験者と比べて，死因を問わない死亡のリスクが 36.5%低下した（Cox 比例ハザードモデル，ハザード比 0.6351，p=0.0027）。B3461045 試験でプラセボ／タファミジス群のタファミジスの投与期間は約 12 ヵ月間と限られており，これは生存時間においてタファミジスの効果を得るには十分な期間ではないため，死因を問わない死亡の評価ではプラセボ／タファミジス群はタファミジス／タファミジス群に対して「対照群」とみなせる。B3461028 試験では約 18 ヵ月時以降，生存曲線に差が認められた。B3461045 試験においても，データカットオフ時点まで，生存曲線の差が持続した。B3461028 試験でタファミジス 80 mg 投与を受け, B3461045 試験で 80 mg 投与を継続した被験者では, B3461028 試験で 20 mg 投与を受け，B3461045 試験で 20 mg 投与を継続した被験者と比べて，死因を問わない死亡のリスクが 10.2%低下したことからも［ハザード比 0.8976（95% CI：0.5711，1.4108），p=0.6395］，心臓バイオマーカーの結果に加えて，ATTR-CM 患者に対する推奨用量がタファミジス 80 mg であることが支持された。

第 2 相 B3461025 試験では, 野生型または Val122Ile 型の被験者での TTR 安定化作用が維持（12 ヵ月時の安定化：87.5%）され，また，B3461024 試験（Fx-001/TRACS）の観察研究結果と比べて，12 ヵ月にわたるタファミジスの投与で Short Form (36) Health Survey，KCCQ および Patient Global Assessment 評価から被験者の QOL および身体機能状態の維持が示唆された。また，B3461024（TRACS）および B3461025 試験の両方に参加した 7 例では，心血管事象に関連する入院頻度は各 12 ヵ月間で同様であり，心機能（駆出率および内径短縮率）の安定化を示す所見が認められた。本試験から，ATTR-CM 患者におけるタファミジスのリスクを上回るベネフィットを示唆するデータが示された。

ATTR-CM 患者におけるタファミジスのベネフィットがリスクを上回るデータは，継続投与試験（B3461026）や B3461024 試験を対照として用いた B3461025 試験の事後解析からも示唆された（Module 2.7.3.3.2）。

4.1. B3461028 試験

4.1.1. 試験デザイン（B3461028 試験）

B3461028 試験は，TTR 遺伝子変異型または野生型を有する ATTR-CM 患者を対象に 30 ヵ月間の二重盲検投与を行い，タファミジスの有効性，安全性および忍容性を評価する，国際共同，多施設，3 群，並行群間比較，プラセボ対照，無作為化第 3 相試験であった。

本試験に 441 例が組み入れられ，1:2: 2 の比でタファミジス 20 mg 群（88 例），80 mg 群（176 例）およびプラセボ群（177 例）に割り付けられた。投与群の割り付けでは，TTR 遺伝子型（変異型，野生型）とベースライン時の疾患重症度［NYHA 心機能分類：I 度ならびに II 度および III 度を併合（以降 II／III 度）］で，層別した。

計画時に変異型および野生型の被験者が各 30%組み入れることを目標とし，変異型被験者がより多く組み入れられるよう，野生型被験者の組み入れを途中で止めた。最終登録後の被験者の TTR 遺伝子型の割合は，タファミジス併合群およびプラセボ群ともに約 24%が TTR 遺伝子変異型であり，残りは野生型であった。

また，NYHA 心機能分類［I 度，および II／III 度］に基づき，ベースライン時の疾患重症度で層別し，投与群に割り付けた。ベースライン時の NYHA 心機能分類 I 度（タファミジス併合群で 9.1%，プラセボ群で 7.3%，以降同順）の被験者の割合が，II 度（それぞれ 61.4%，57.1%）および III 度（それぞれ，29.5%，35.6%）と比べて低いことを考慮して，副次解析および探索的解析と同様，主解析でベースラインの調整がより適切になるよう，治験実施計画書による NYHA 心機能分類のグループを，解析上は「NYHA 心機能分類 I 度および II／III 度」から「NYHA 心機能分類 I 度および II 度の併合（以降，I／II 度）ならびに III 度」に変更した。

B3461028 試験ではタファミジス 20 mg（20 mg×1 カプセル＋プラセボ 3 カプセル）および 80 mg（20 mg×4 カプセル）を被験者に投与し，プラセボ（プラセボ 4 カプセル）を投与した被験者と比較した。タファミジスの投与量 20 mg は，ATTR-PN を対象とした第 3 相試験および ATTR-CM を対象とした第 2 相試験で用いられた。また，健康被験者を対象とした臨床薬理試験（B3461040 試験）では，様々な投与量でのタファミジスの曝露量（80 mg 投与で予測される濃度を含む）および B3461040 試験の治験実施計画書作成時点で最大投与量 480 mg（単回投与）までを検討に含めた。B3461028 試験では，TTR 安定化率が最大と考えられる 80 mg を高用量として加えることで，広範な用量での有効性および安全性の検討が可能であった。

タファミジスに対して忍容性に問題がある有害事が認められた被験者は，盲検下で 40 mg への減量を可能とした。B3461028 試験は用量反応を検証するための検出力はなく，主解析はタファミジス 20 mg 群と 80 mg 群の併合群に基づいて行った。被験者は最長 30 ヵ月間投与された。試験を中止した被験者を含むすべての被験者に対して 30 ヵ月時にバイタルサインの評価を行い，生存状況を確認した。本試験は 30 ヵ月時の来院で完了したが，被験者は継続投与試験（B3461045 試験）で引き続きタファミジスの投与を受けることができた（Module 5.3.5.2 B3461045 protocol）。

観察研究である B3461024 試験（TRACS）の結果に基づいて，B3461028 試験および第 2 相 B3461025 試験の重要な有効性評価項目（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，6MWT における歩行距離，KCCQ-OS スコア）を選択した。B3461024 試験（TRACS）は，ATTR-CM

患者の疾患特性および進行についての検討，ならびに第 2，3 相試験デザインにおける信頼性の高い評価項目を検討するために 2006 年から 2008 年にかけて実施した。

ATTR-CM 患者を対象とした臨床的有効性を検討した試験のデザインの詳細は Module 2.7.3 Table 1 に示した。

4.1.2. 統計方法（B3461028 試験）

B3461028 試験の主解析では，F-S 法を用いて，試験期間中の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組み合わせて解析し（死亡の臨床的な重要性を考慮し，死亡の比較を優先する解析），タファミジス併合群（20 mg 群および 80 mg 群を併合した群）とプラセボ群とを比較した。試験全体の第 1 種の過誤確率を 0.05 以下に保つため，事前に規定した階層的順序で主要評価項目および重要な副次評価項目を検定した。多重性の調整は intent-to-treat（ITT）解析集団に対してのみ適用した。

ウィルコクソンの順位和検定を一般化した F-S 法では，TTR 遺伝子型およびベースライン時の NYHA 心機能分類の合計 4 つの各層内において各被験者を他のすべての患者と対比較する。この方法では，心血管事象に関連する入院に比べて，死因を問わない死亡の重要性を高く扱うために，被験者間の対比較では最初に死因を問わない死亡を対比較した。死亡に関する対比較で両被験者に違いが認められなかった場合は，次に心血管事象に関連する入院頻度を対比較した。比較では，成績の「良かった方」の被験者に+1，「悪かった方」の被験者に−1 を割り当てた。具体的には，対比較対象の両方の被験者が死亡していた場合は，生存期間が長かった方の被験者に+1，短かった方の被験者に−1 を割り当てた。一方の被験者が生存し，他方の被験者が死亡していた場合には，生存例に+1，死亡例に−1 を割り当てた。両方の被験者が生存していた場合には，心血管事象に関連する入院頻度が少なかった方の被験者に+1，多かった方に−1 を割り当てた。対比較のスコアは，被験者 i が被験者 j と比べて成績が良かったかを表し，検定統計量はこのスコアの和に基づいて算出した。なお，「心血管事象に関連する入院」は，特記しない限り，「心血管事象に関連する」と判定された入院と「心血管事象に関連する入院と確定できない」と判定された入院の両方を含めた。

移植（すなわち，心臓移植および心肝同時移植）または人工心臓の埋め込みにより試験を中止した被験者を主解析および生存状況に対するすべての解析（ただし特定の感度分析を除く）で「死亡」として扱った。

また，入院に関する欠測値の影響を検討するため，多重補完法を用いて感度解析を行った。入院に関する欠測値の唯一の原因は脱落と考えられた（詳細は Module 5.3.5.1 B3461028 SAP 参照）。計 258 例が試験を完了した。

B3461028 試験の評価項目の解析手法について Module 2.7.3.2.1.2 に記載した。

独立した評価項目判定委員会（EAC）は，EAC charter にあらかじめ規定した評価項目の基準を用いて，治験担当医師から報告された事象が疾患に関連する有効性評価項目（心血管事象に関連する入院および心血管事象に関連する死亡）に合致するか判定した（Module 5.3.5.1 B3461028 Appendix 16.1.1.3）。

安全性評価項目には，有害事象，臨床検査値，身体的検査，バイタルサインおよび心電図を含めた。外部データモニタリング委員会（E-DMC）は，E-DMC Charter（Module 5.3.5.1 B3461028 Appendix 16.1.1.2）に従って，試験期間中，投与群間の安全性情報の比較から構成される安全性中間解析を通して，被験者の安全性モニタリングを行った。

4.1.3. 試験集団（B3461028 試験）

B3461028 試験では，ATTR-CM 患者を組み入れた。ベースライン時の人口統計学的特性および疾患特性は投与群間で同様であった（Module 2.7.3 Table 4）。無作為化された 441 例すべての被験者のうち，多くは男性であり白人であった。平均年齢は 74 歳（範囲 : 46～89 歳）で 76.0%は TTR 遺伝子型が野生型であった（Module 2.7.3.2.1.3）。被験者の 91.6%でベースライン時の NYHA 心機能分類は II 度または III 度であった。141 例（32.0%）でベースライン時の NYHA 心機能分類が III 度（高度な身体活動の制限がある。安静時には無症状である。日常的な身体活動以下の労作で疲労，動悸，呼吸困難または狭心痛を生じる[33]）であり，B3461028 試験の治験実施計画書で組み入れ対象とした NYHA 心機能分類のうち最も重度の分類である。

計 183 例が試験を中止した［タファミジス 20 mg 群で 28 例（31.8%），80 mg 群で 63 例（35.8%），併合群で 91 例（34.5%），プラセボ群で 92 例（52.0%）］。主な試験中止理由は，いずれの投与群でも死亡および同意撤回であり，各タファミジス群でプラセボ群と比べて低かった。死亡による中止は，タファミジス 20 mg 群で 15.9%，80 mg 群で 14.2%，併合群で 14.8%，プラセボ群で 21.5%であった（Module 2.7.3 Table 3）。治験薬と関連がある有害事象により試験を中止した被験者の割合は，タファミジス併合群で 0.4%（20 mg 群で 0%，80 mg 群で 0.6%）であり，プラセボ群で 1.1%であった。中止した被験者は，30 ヵ月時の追跡調査を行い，被験者の生存状況のデータを収集した。

試験集団の詳細は Module 2.7.3.2.1.3 に記載した。

4.1.4. 主要評価項目の要約（B3461028 試験）

主解析では，試験期間中の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解析する F-S 法を用いた。F-S 法によるタファミジス併合群の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の解析を Table 2 に示した。死因を問わない死亡および心血管事象に関連する入院頻度について，タファミジス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）。30 ヵ月時の生存例の割合は，タファミジス併合群で 70.5%，プラセボ群で 57.1%であった。30 ヵ月時の生存例における心血管事象に関連する入院頻度（1 年あたり）の平均は，タファミジス併合群で 0.297 回，プラセボ群で 0.455 回であった。これらの平均値は共変量で調整しなかった。

Table 2. Primary Analysis - Finkelstein-Schoenfeld Analysis of All-Cause Mortality and Frequency of Cardiovascular-related Hospitalizations (ITT Population) – Study B3461028

	Pooled Tafamidis (N=264)	Placebo (N=177)
Number (%) of subjects alive at Month 30	186 (70.5)	101 (57.1)
Average CV-related Hospitalizations during 30 months (per subject per year) among those alive at Month 30 [1]	0.297	0.455

Table 2. Primary Analysis - Finkelstein-Schoenfeld Analysis of All-Cause Mortality and Frequency of Cardiovascular-related Hospitalizations (ITT Population) – Study B3461028

	Pooled Tafamidis (N=264)	Placebo (N=177)
p-value from Finkelstein-Schoenfeld method [2]	0.0006	

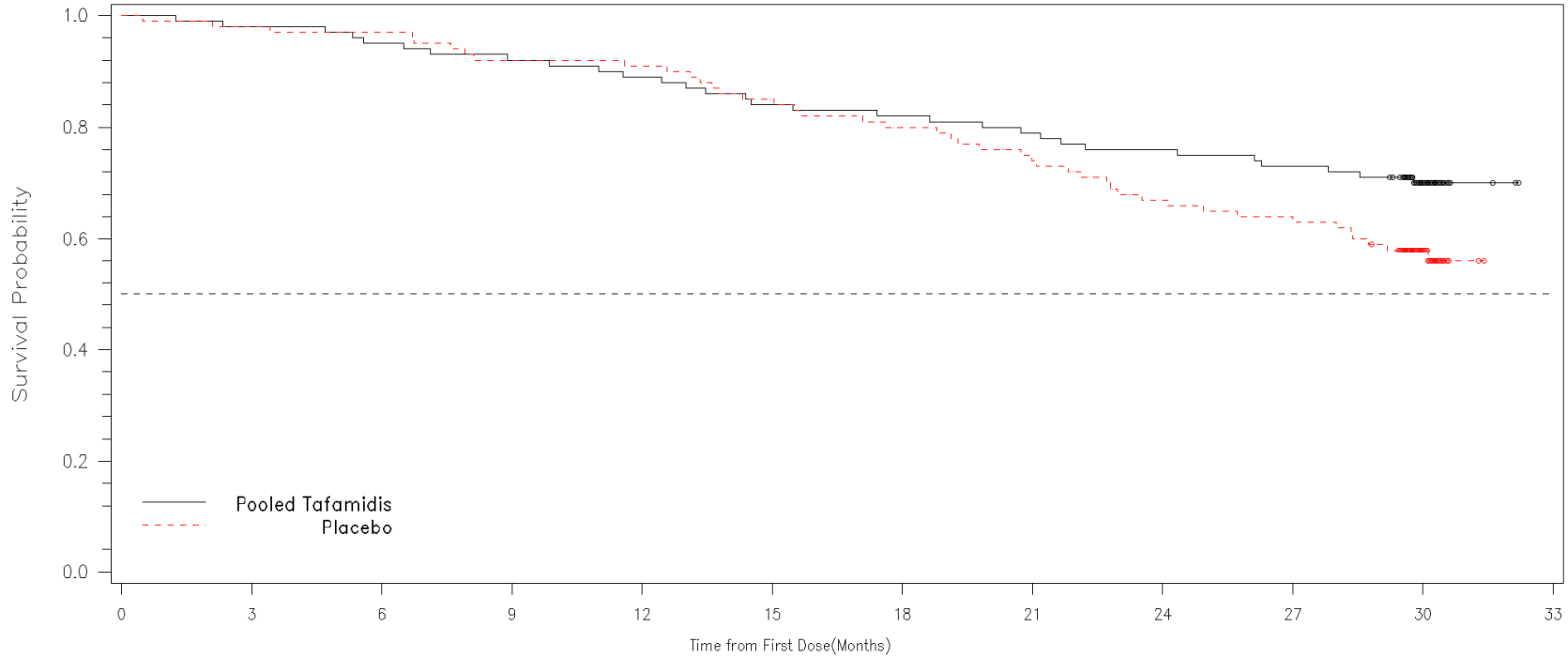
Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.1.1; Table 14.2.2.1.1
Note: Heart transplants and cardiac mechanical assist device implantation were treated as death.
Abbreviations: CV=Cardiovascular; ITT=intent-to-treat.
[1] CV-related hospitalizations per year is calculated as (subject's number of CV-related hospitalizations) / (duration on study in years).
[2] The Finkelstein-Schoenfeld test is a hierarchical comparison of mortality and cardiovascular-hospitalization. Within each stratum, each subject in the clinical study is compared with every other subject within each stratum in a pairwise manner.
The primary analysis tests if the hierarchical combination of all-cause mortality and frequency of CV-related hospitalizations is different between the tafamidis and placebo treatment groups.
Only CV-related hospitalizations where the subject is admitted to a hospital during the trial are included in this analysis; any hospitalizations prior to randomization date are not included.

Win ratio 法[34]（F-S 法における被験者間の対比較において，プラセボ群で成績が「良かった」の被験者数に対して，タファミジス併合群で成績が「良かった」の被験者数の比）を用いた結果，win ratio は 1.695（95% CI：1.255，2.289）であった（Module 5.3.5.3 SCE Table 14.2.1.1.1.1）。

主解析の結果の解釈を深めるため，主解析の 2 つの要素（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）をそれぞれ副次評価項目として解析し，その結果を以下に示した。副次評価項目では多重性の調整は行わなかった。

死因を問わない死亡（死亡として扱われた心臓移植または人工心臓の埋め込みを含む）について，推定した生存率の Kaplan-Meier 曲線を Figure 1 に示した。死因を問わない死亡はタファミジス併合群で 78 例（29.5%），プラセボ群で 76 例（42.9%）に認められた。30 ヵ月時に生存していたため，打ち切りとなった被験者数はタファミジス併合群で 186 例（70.5%），プラセボ群で 101 例（57.1%）であった。死因を問わない死亡率について，Cox 比例ハザードモデルに基づくプラセボ群に対するタファミジス併合群のハザード比（以降，ハザード比）は 0.698（95% CI : 0.508, 0.958）であり，プラセボ群と比べて死亡のリスクが 30.2%低下した（p=0.0259）（Module 2.7.3 Table 7）。

Figure 1. Kaplan-Meier Plot of All-cause Mortality (ITT Population) – Study B3461028



Subjects Remaning at Risk
(Cumulative Events)

Tafamidis	264	259	252	244	235	222	216	209	200	193	99	0
	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

Median overall survival (95% CI) (months) for Tafamidis is NE [NE, NE]; for Placebo is NE [29.7, NE]
Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Figure 14.2.5.3.1
Abbreviations: CI=confidence interval; ITT=intent-to-treat; NE=not estimable.
Note: o Indicates censored observations.

タファミジス併合群の心血管事象に関連する入院頻度の結果は Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.2.1 に示した。心血管事象に関連する入院（1 回以上）はタファミジス併合群で 138 例（52.3%），プラセボ群で 107 例（60.5%）に報告された。ITT 集団における心血管事象に関連する入院頻度（1 年あたり）（95% CI）は，タファミジス併合群で 0.4750 回（95% CI : 0.4181，0.5396），プラセボ群で 0.7025 回（95% CI : 0.6174，0.7993）であった。タファミジス併合群およびプラセボ群の投与群間差（以降，相対リスク）は 0.6761 であり，タファミジス併合群でプラセボ群と比べて，心血管事象に関連する入院頻度が 32.4%低下した（p<0.0001）。

主解析で心臓移植を「死亡」として扱ったことの影響を検討するため，すべての移植手術を他の打ち切り（すなわち，「死亡」として扱わなかった）と同様に扱った感度分析を行った。死因を問わない死亡および心血管事象に関連する入院頻度において，タファミジス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=0.0003）（Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.6.5.1）。心臓移植および人工心臓の埋め込みを「死亡」として扱わなかった場合，ハザード比から，タファミジス併合群でプラセボ群と比べて死亡の相対リスクが 32.7%低下した（p=0.0180）（Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.5.3.2）。

4.1.5. 部分集団解析（B3461028 試験）

B3461028 試験ではタファミジスの用量，TTR 遺伝子型またはベースライン時の NYHA 心機能分類について，各部分集団の有効性を評価するための検出力はなかったが，投与した 2 用量の効果の検討，および部分集団での有効性の検討のため，あらかじめ規定した探索的な解析を行った。

4.1.5.1. Finkelstein-Schoenfeld 法による部分集団解析

あらかじめ規定した探索的解析として行った，F-S 法による主要評価項目（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）の用量別，TTR 遺伝子型別およびベースライン時の NYHA 心機能分類別の解析結果は Module 2.7.3.2.1.4.1 に示した。主な結果を以下に示した。

- 用量別の解析において，タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群の両群でプラセボ群に比べて，統計的に有意な差が認められた（それぞれ p=0.0048，p=0.0030）。ATTR-CM 患者集団におけるタファミジスの臨床的有効性は，20 mg 群および 80 mg 群で同様であった。

- TTR 遺伝子型別（変異型，野生型）の解析において，タファミジス併合群でプラセボ群と比べて野生型被験者で統計的に有意な差が認められた（p=0.0009）。

- ベースライン時の NYHA 心機能分類別の解析において，タファミジス併合群でプラセボ群と比べて I／II 度の部分集団で統計的に有意な差が認められた（p=0.0005）。III 度の部分集団で心血管事象に関連する入院頻度（1 年あたり）に統計的に有意な差は認められなかったが（p=0.7819，Module 2.7.3 Table 15），タファミジスで生存期間の延長におけるベネフィットを示唆する結果が得られた（Figure 2）。III 度の部分集団では，生存期間が延びることにより，I／II 度の被験者に比べ疾患がより重度の状態にある期間が長くなり，これに伴い入院頻度が増えた可能性が考えられた。

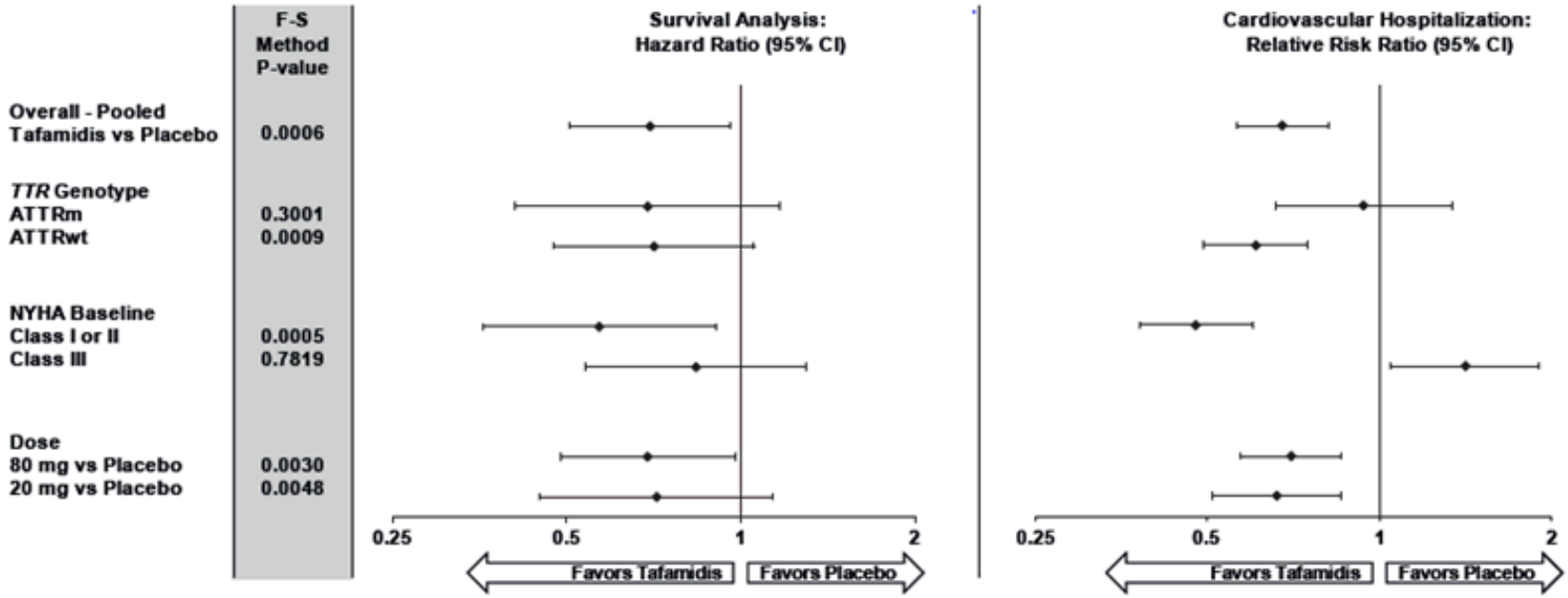
用量別，TTR 遺伝子型別およびベースライン時の NYHA 心機能分類別の Forest plots を Figure 2 に示した。死因を問わない死亡および心血管事象に関連する入院頻度は，タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群の両群でプラセボ群に比べて統計的に有意に低下した。また，死因を問わない死

亡では TTR 遺伝子型およびベースライン時の NYHA 心機能分類別のすべての部分集団で，心血管事象に関連する入院頻度では NYHA 心機能分類 III 度を除くすべての部分集団でプラセボ群と比べてタファミジス併合群で良好な結果であった。

4.1.5.2. 日本人集団

B3461028 試験に組み入れられた日本人被験者は 17 例（プラセボ群 5 例，タファミジス 20 mg 群 2 例，80 mg 群 10 例）と限られた症例数ではあるものの，主要評価項目および重要な副次評価項目の結果から，試験全体集団と異なる傾向は認められなかった（Module 2.7.3.2.1.7.4）。タファミジス 80 mg 群で死亡が 3 例に認められたが，このうち心血管事象に関連する死亡は 1 例であり，死亡した 3 例に認められた重篤な有害事象は治験責任医師によりいずれも治験薬との関連なしと判断された。

Figure 2. All-Cause Mortality Hazard Ratio and Frequency of Cardiovascular Related Hospitalization Relative Risk Ratio by Subgroup (ITT Analysis Data Set)



Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.1.1; Table 14.2.1.2; Table 14.2.1.7; Table 14.2.1.9; Table 14.2.2.1; Table 14.2.2.2; Table 14.2.2.6; Table 14.2.2.8; Table 14.2.5.3.1; Table 14.2.5.3.3; Table 14.2.5.3.4; Table 14.2.5.3.5.

Abbreviations: ATTRm=variant transthyretin amyloid; ATTRwt=wild type transthyretin amyloid; CI=confidence interval; F-S=Finkelstein-Schoenfeld; ITT=intent-to-treat; NYHA=New York Heart Association; TTR=transthyretin.

主要評価項目に対する主解析および主要評価項目を構成する 2 つの評価項目，重要な副次評価項目（30 ヵ月時の 6MWT における歩行距離および KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量），ならびに副次評価項目である心血管事象に関連する死亡の用量別，TTR 遺伝子型別およびベースライン時の NYHA 心機能分類別の Forest plots を Module 2.7.3.2.1.7 に示した。

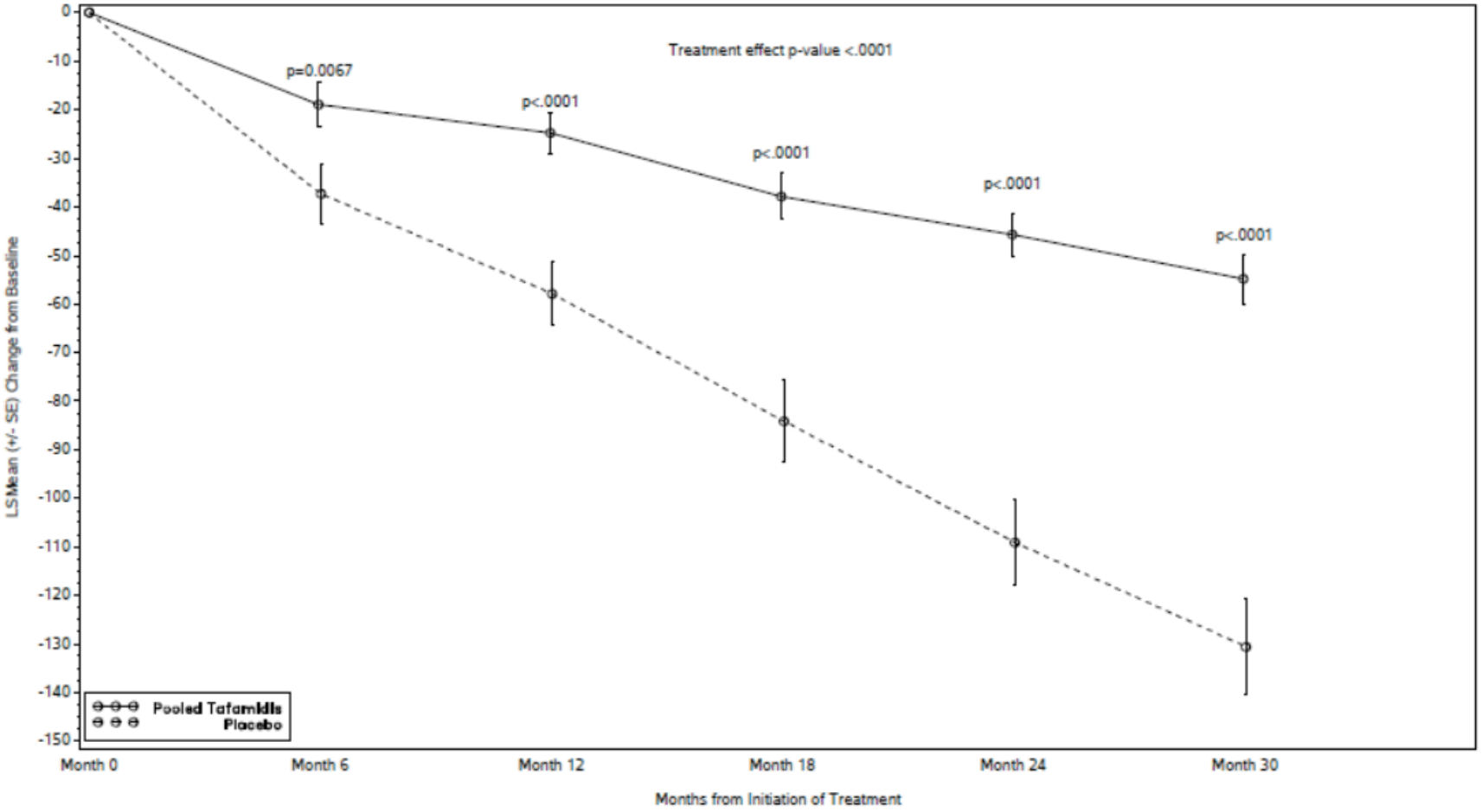
4.1.6. 重要な副次評価項目の要約

4.1.6.1. 6MWT：30 ヵ月時の 6MWT における歩行距離のベースラインからの変化量

30 ヵ月時の 6MWT における歩行距離のベースラインからの変化量において，タファミジス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。ベースライン時の 6MWT における歩行距離（m）［平均（標準偏差：SD）］は，タファミジス併合群［350.55（121.296）］とプラセボ群［353.26（125.983）］で同様であった。30 ヵ月時のベースラインからの変化量の最小二乗平均（SE）は，タファミジス併合群で−54.87（5.068）m，プラセボ群で−130.55（9.798）m であった。30 ヵ月時のタファミジス併合群とプラセボ群のベースラインからの変化量の最小二乗平均の差（SE）は，75.68（9.236）m（p<0.0001）であった（Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.3.1.1）。6MWT における歩行距離のベースラインからの変化量において，タファミジス併合群でプラセボ群と比べて 6 ヵ月時から統計的に有意な差が認められ（p=0.0067），30 ヵ月時まで維持した（Figure 3）。

30 ヵ月時の 6MWT における歩行距離のベースラインからの変化量の部分集団解析［タファミジスの用量別，TTR 遺伝子型別，ベースライン時の NYHA 心機能分類別］からも同様の結果が示された。タファミジスの用量別の解析から，タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群では，プラセボ群と比べて 6 ヵ月時から統計的に有意な差が認められ（それぞれ p=0.0339 および p=0.0240），30 ヵ月時まで維持し，タファミジスの治療効果は 20 mg 群および 80 mg 群で同様であった（Module 2.7.3.2.1.5.1.1）。TTR 遺伝子型別の解析では，タファミジス併合群でプラセボ群と比べて，変異型で 24 ヵ月時（p=0.0172）から，野生型で 6 ヵ月時（p=0.0170）から統計的に有意な差が認められ，いずれも 30 ヵ月時まで維持した（Module 2.7.3.2.1.5.1.2）。ベースライン時の NYHA 心機能分類別の解析では，タファミジス併合群でプラセボ群と比べて，I／II 度の部分集団で 6 ヵ月時（p=0.0013）から統計的に有意な差が認められ，30 ヵ月時まで維持した。III 度の部分集団では 24 ヵ月時（p=0.0096）のみに統計的に有意な差が認められた（Module 2.7.3.2.1.5.1.3）。

Figure 3. Distance Walked During 6MWT LS Means (SE) Change From Baseline to Month 30 - Pooled Active Treatment (ITT Analysis Set)



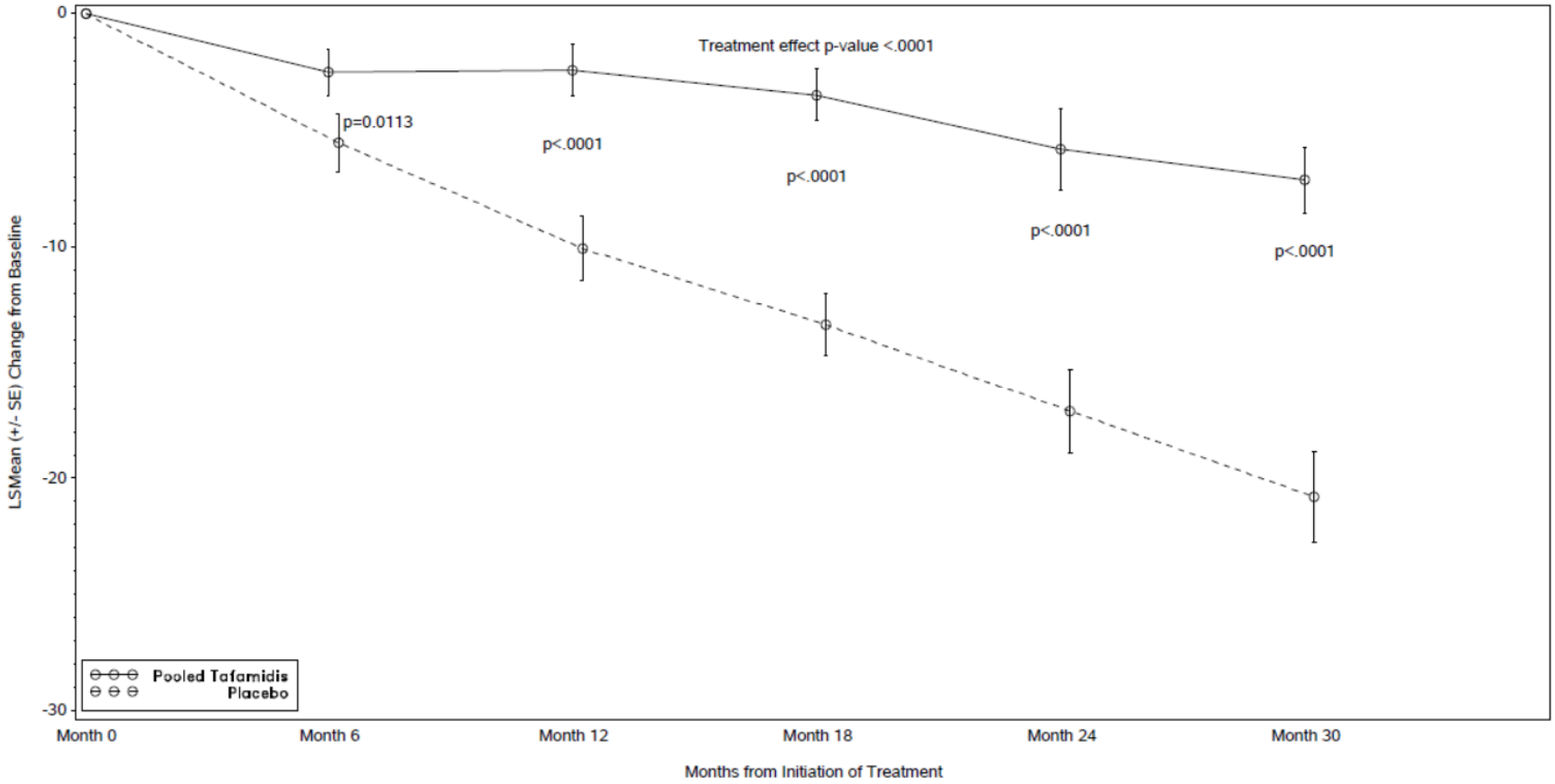
Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Figure 14.2.3.1.1
Abbreviations: 6MWT=6-minuter walk test; ANCOVA=analysis of covariance; ITT=intent-to-treat; LS=least squares; MMRM=Mixed Model Repeated Measure; SE=standard error; TTR=transthyretin.
LS means are from an ANCOVA (MMRM) model with an unstructured covariance matrix; center and subject within center as random effects; treatment, visit, TTR genotype (variant and wild type), and visit by treatment interaction, as fixed effects and baseline score as covariate.

4.1.6.2. KCCQ-OS：30 ヵ月時の KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量

30 ヵ月時の KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量から，QOL において，タファミジス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。ベースライン時の KCCQ-OS スコアの平均（SD）は，タファミジス併合群［67.274（21.3561）］とプラセボ群［65.898（21.7357）］で同様であった。30 ヵ月時のベースラインからの変化量の最小二乗平均（SE）は，タファミジス併合群で−7.16（1.415），プラセボ群で−20.81（1.971）であった。30 ヵ月時のベースラインからの変化量のタファミジス併合群とプラセボ群の最小二乗平均の差（SE）は，13.65（2.130）であった（p<0.0001）（Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.4.1.1）。KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量において，タファミジス併合群でプラセボ群と比べて，6 ヵ月時（p=0.0113）から統計的に有意な差が認められ，30 ヵ月時まで維持した（Figure 4）。

部分集団解析（タファミジスの用量別，TTR 遺伝子型別，ベースライン時の NYHA 心機能分類別）からも同様の結果が示された。タファミジスの用量別の解析では，タファミジス 80 mg 群でプラセボ群と比べて 6 ヵ月時（p=0.0273）から，20 mg 群ではプラセボ群と比べて 12 ヵ月時（p=0.0005）から統計的に有意な差が認められ，30 ヵ月時まで維持した。タファミジスの治療効果は 20 mg 群および 80 mg 群で同様であった（Module 2.7.3.2.1.5.2.1）。TTR 遺伝子型別の解析では，タファミジス併合群でプラセボ群と比べて，変異型で 12 ヵ月時（p=0.0034）から，野生型で 6 ヵ月時（p=0.0412）から統計的に有意な差が認められ，変異型での 24 ヵ月時を除き 30 ヵ月時まで維持した（Module 2.7.3.2.1.5.2.2）。ベースライン時の NYHA 心機能分類別の解析では，タファミジス併合群でプラセボ群と比べて，I／II 度の部分集団で 6 ヵ月時（p=0.0100）から統計的に有意な差が認められ，30 ヵ月時まで維持した。III 度の部分集団では，タファミジス併合群でプラセボ群と比べて 18 ヵ月時（p=0.0264）および 30 ヵ月時（p=0.0090）に統計的に有意な差が認められた（Module 2.7.3.2.1.5.2.3）。Forest plot は Module 2.7.3.2.1.7 に示した。

Figure 4. KCCQ-OS Score LS Means (SE) Change From Baseline to Month 30 - Pooled Active Treatment (ITT Analysis Set)



Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Figure 14.2.4.1.1
Abbreviations: ANCOVA=analysis of covariance; ITT=intent-to-treat; KCCQ-OS=Kansas City Cardiomyopathy Questionaire – Overall Summary; LS=least squares; MMRM=Mixed Model Repeated Measure; SE=standard error; TTR=transthyretin.
Notes: KCCQ-OS score is calculated as the mean of Physical Limitation, Symptom Frequency, Symptom Burden, Quality of Life, and Social Limitation Scores. LS means are from an ANCOVA (MMRM) model with an unstructured covariance matrix; center and subject within center as random effects; treatment, visit, TTR genotype (variant and wild type), and visit by treatment interaction , as fixed effects and baseline score as covariate.

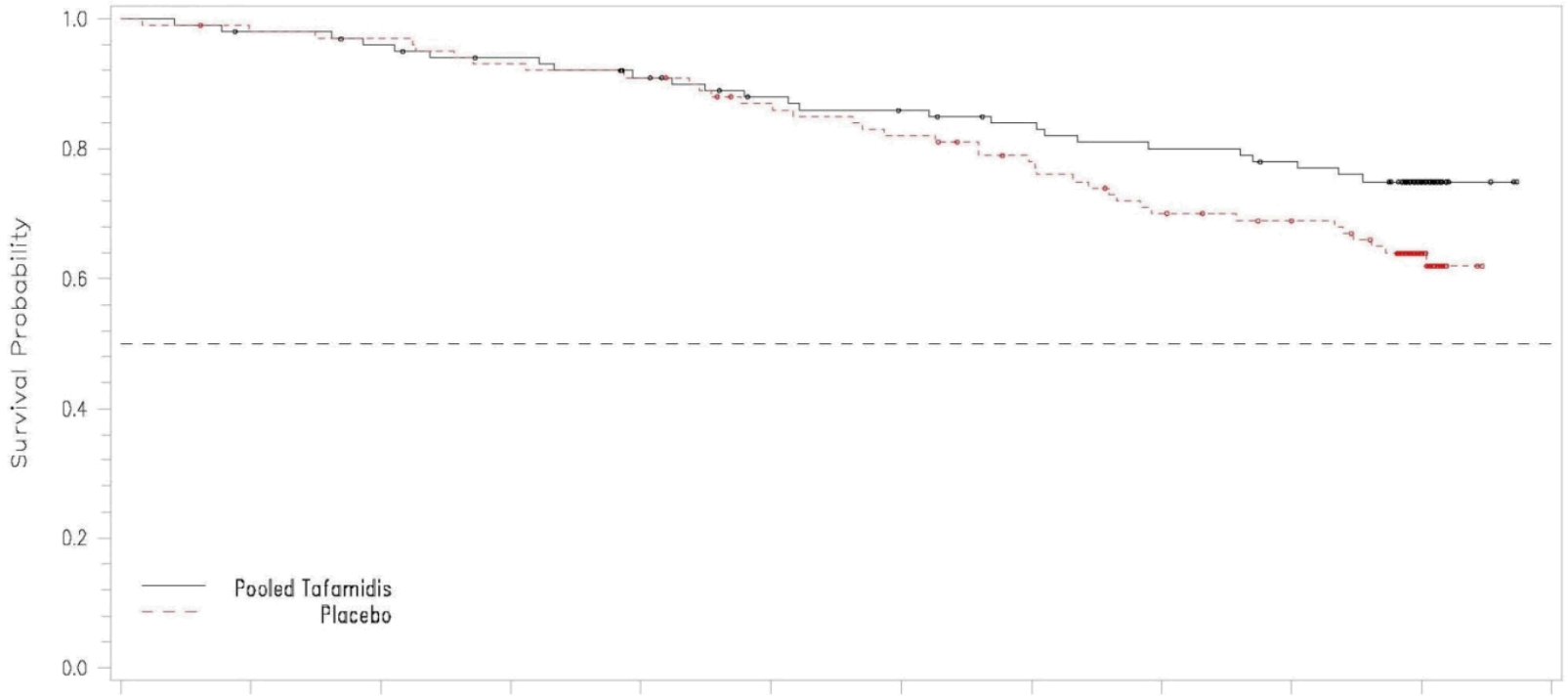
4.1.7. その他の評価項目

4.1.7.1. 心血管事象に関連する死亡：副次評価項目

心血管事象に関連する死亡（心臓移植および心臓とその他の臓器移植または人工心臓の埋め込みを含む）の割合は，タファミジス併合群でプラセボ群に比べて低かった。タファミジス併合群のプラセボ群に対する心血管事象に関連する死亡のハザード比は 0.691（95% CI：0.488，0.980）であり，タファミジス併合群でプラセボ群と比べて死亡のリスクが 30.9%低下した（p=0.0383）。心臓移植および心臓とその他の臓器移植，または人工心臓の埋め込みは「死亡」として扱った（Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.5.1.1; Figure 14.2.5.1.1）。

タファミジス併合群で認められた心血管事象に関連する死亡について推定した生存率の Kaplan-Meier 曲線を Figure 5 に示した。

Figure 5. Kaplan-Meier Plot of Cardiovascular-related Mortality (ITT Population) – Study B3461028



Subjects Remaning at Risk
(Cumulative Events)

Tafamidis	264	259	252	244	235	222	216	209	200	193	99	0
	0	4	10	16	23	32	37	42	51	57	64	64
Placebo	177	173	171	163	161	150	141	131	118	113	51	0
	0	3	5	13	15	23	32	39	51	53	62	63

Median overall survival (95% CI) (months) for Tafamidis is NE [NE, NE]; for Placebo is NE [NE, NE]
Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Figure 14.2.5.1.1.
Abbebiation: ITT=intent-to-treat
Note: o Indicates censored observations.

心血管事象に関連する死亡において，タファミジスの各用量群，TTR 遺伝子変異型と野生型，およびベースライン時の NYHA 心機能分類 I／II 度の部分集団で，プラセボと比較してタファミジスで良好な結果が認められた（Module 2.7.3.2.1.7）。

心臓移植および人工心臓の埋め込みを「打ち切り」として扱った場合（すなわち，「死亡」として扱わなかった場合），タファミジス併合群のプラセボ群に対する心血管事象に関連する死亡のハザード比は 0.663（95% CI：0.461，0.954）であり，タファミジス併合群でプラセボ群と比べて死亡のリスクが 33.7%低下した（p=0.0267）（Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.5.1.2）。

4.1.7.2. 投与 1 ヵ月時の TTR 安定化：副次評価項目

投与 1 ヵ月時の治験薬服用前に TTR の安定化を達成した被験者の割合は，タファミジス併合群の多くの被験者［211 例（86.1%）］でプラセボ群［6 例（3.5%）］と比べて高かった（p<0.0001）。最高濃度到達予定時間（投与 1 ヵ月時点の 4 時間 30 分）に採取した試料からも同様の結果が得られた（Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.5.4.1）。

B3461028 試験では，3 例においてベースラインの TTR 4 量体濃度は測定限界未満であったため，いずれの時点においても TTR の安定化率が算出できなかった。この 3 例の遺伝子型は Pro24Ser および Val20Ile，ベースライン時の NYHA 心機能分類は II 度であり，いずれもタファミジス 80 mg 群に割り付けられた（詳細は Module 2.7.2.3.2.2 参照）。

4.1.7.3. KCCQ ドメインスコア：探索的評価項目

KCCQ-OS スコアと同様，30 ヵ月時にタファミジス併合群で，症状の安定性および自己効力感を除く KCCQ ドメインで統計的に有意な差が認められた（Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Figure 14.2.4.1.1）。KCCQ ドメインスコアおよび Clinical Summary スコアのベースラインからの変化量において，タファミジス併合群でプラセボ群と比べて，症状の頻度，症状による負担，全般的症状，QOL を含むドメインスコアおよび Clinical Summary スコアで 6 ヵ月時から統計的に有意な差が認められ，試験期間を通して維持した。また，身体的制限，社会的制限のドメインスコアにおいて，タファミジス併合群でプラセボ群と比べて，12 ヵ月時から統計的に有意な差が認められ，試験期間を通して維持した。

全般的症状および身体的制限のドメインスコアのベースラインからの変化量［最小二乗平均（SE）］を，それぞれ Module 2.7.3 Figure 18 および Figure 19 に示した。全般的症状のドメインスコアのベースラインからの変化量において，タファミジスの各用量でプラセボ群と比べて，6 ヵ月時から統計的に有意な差が認められ（20 mg 群で p=0.0121，80 mg 群で p=0.0019），30 ヵ月時まで維持した。身体的制限では，タファミジスの各用量でプラセボ群と比べて，12 ヵ月時から統計的に有意な差が認められ（20 mg 群で p=0.0016，80 mg 群で p=0.0025），30 ヵ月時まで維持した。その他のドメインスコアのベースラインからの変化量［最小二乗平均（SE）］を Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Figure 14.2.4.1.5 に示した。

30 ヵ月時のその他の KCCQ ドメインスコアのベースラインからの変化量は Module 2.7.3.2.1.8.5 に示した。

4.1.7.4. NT-proBNP およびトロポニン I：探索的評価項目

タファミジス併合群における NT-proBNP のベースラインからの変化量は，B3461028 試験の探索的評価項目の 1 つであった。NT-proBNP は心不全または左室機能不全[32,35]の予後因子であり，母集団用量反応解析において，死亡の重要な予測因子であることが示された（Module 2.7.2.3.2.4; Module 5.3.3.5 Report PMAR-EQDD-B346b-DP 4-595）。

30 ヵ月時の NT-proBNP におけるタファミジス併合群とプラセボ群のベースラインからの変化量の最小二乗平均の差（SE）は，タファミジス併合群で−2180.54（583.218）pg/mL（p=0.0002）であった（Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.6.14）。

タファミジス 20 mg 群と 80 mg 群の差を検討するため（4.5 項），事後的に 12 および 30 ヵ月時の NT-proBNP のベースラインからの変化量を用量別に解析した（Module 2.7.3 Table 32）。30 ヵ月時の NT-proBNP における各タファミジス群とプラセボ群のベースラインからの変化量の最小二乗平均の差は，タファミジス 20 mg 群の−1417.02 pg/mL と比べて 80 mg 群で−2587.54 pg/mL と大きく，NT-proBNP では 2 用量間で差が認められ，80 mg 群でより高いベネフィットが示唆された。

タファミジスの 30 ヵ月投与を完了した生存例における 12 および 30 ヵ月時の NT-proBNP のベースラインからの変化量について事後解析を行い，Module 5.3.5.3 SCE Table 14.2.6.14.1.1.2 に示した。上記の解析結果と同様の結果が得られた。

トロポニン I は心筋障害の程度の指標であり，母集団用量反応解析では心血管事象に関連する入院頻度の重要な予測因子であることが示された（Module 2.7.2.3.2.4; Module 5.3.3.5 Report PMAR-EQDD-B346b-DP 4-595）。

本試験で用いられたタファミジスの用量間（20 mg 群および 80 mg 群）での治療効果を検討するために，12 および 30 ヵ月時のトロポニン I のベースラインからの変化量について事後解析を行った（Module 2.7.3 Table 33）。30 ヵ月時のトロポニン I における各タファミジス群とプラセボ群のベースラインからの変化量の最小二乗平均の差は，タファミジス 20 mg 群で−0.06 ng/mL に対して，80 mg 群で−0.10 ng/mL であり，80 mg 群でより悪化を抑えていた。

タファミジスの 30 ヵ月投与を完了した生存例における 12 および 30 ヵ月時のトロポニン I のベースラインからの変化量について事後解析を行い，Module 5.3.5.3 SCE Table 14.2.6.14.2.1.2 に示した。上記の解析結果と同様の結果が得られた。

その他の探索的評価項目の結果は Module 2.7.3.2.1.4.1.5 および Module 2.7.3.2.1.8 に示した。

4.1.8. 有効性の結論（B3461028 試験）

タファミジスの治療のベネフィットは，主要評価項目，重要な副次評価項目，その他の副次評価項目および探索的評価項目で一貫して頑健な結果が認められた。なお，B3461028 試験に組み入れられた日本人被験者は 17 例（タファミジス 20 mg 群 2 例，80 mg 群 10 例，プラセボ群 5 例）と限られた症例数ではあるものの，日本人集団での主要評価項目および重要な副次評価項目の結果から，試験全体集団と異なる傾向は認められなかった。

F-S 法により，30 ヵ月間の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解析した結果，タファミジス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, Module 2.7.3 Table 5）。主要評価項目を構成する 2 つの評価項目（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）をそれぞれ評価した結果からも，タファミジス併合群でプラセボ群と比べて有意な差が認められた（Module 2.7.3 Table 6）。タファミジス併合群でプラセボ群に比べて死亡のリスク（死因を問わない死亡率）が 30.2%低下した（ハザード比 0.698，p=0.0259, Module 2.7.3 Table 7）。タファミジス併合群では，プラセボ群と比べてより多くの被験者（それぞれ 70.5%，57.1%）が，30 ヵ月時点で生存しており，また，タファミジス併合群ではプラセボ群と比べて, 30 ヵ月間の心血管事象に関連する入院頻度が低かった（相対リスク : 0.6761, p<0.0001, Module 2.7.3 Table 8）。

重要な副次評価項目とした 30 ヵ月時の 6MWT における歩行距離のベースラインからの変化量, および 30 ヵ月時の KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量において，タファミジス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。両評価項目で 6 ヵ月時からタファミジス併合群とプラセボ群で統計的に有意な差が認められた。また，30 ヵ月時の KCCQ ドメインスコアの多く（身体的制限および全般的症状のほかに KCCQ-OS スコアに含まれる QOL や社会的制限なども含む）からもタファミジス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。

タファミジス併合群で心血管事象に関連する死亡（副次評価項目）のリスクがプラセボ群と比べて 30.9%低下した（ハザード比 : 0.691，95% CI : 0.488，0.980，p=0.0383）。投与 1 ヵ月時の TTR の安定化を達成した被験者の割合は，タファミジス併合群（86.1%）でプラセボ群（3.5%）と比べて高かった（p<0.0001）。

死因を問わない死亡の解析において，タファミジスのベネフィットはプラセボと比べてすべての部分集団（タファミジスの用量別，TTR 遺伝子型別，ベースラインの NYHA 心機能分類別）で示された。また，心血管事象に関連する入院頻度の解析においてタファミジスのベネフィットが NYHA 心機能分類 III 度の部分集団を除くすべての部分集団で認められた。NYHA 心機能分類 III 度の部分集団では，プラセボ群と比べて当該入院頻度が増えたが，タファミジス併合群でプラセボ群と比べて生存期間が延びることにより, I／II 度の部分集団に比べ疾患がより重度の状態にある期間が長くなり，これに伴い入院頻度が増えた可能性が考えられた。この NYHA 心機能分類 III 度の部分集団での結果から，致死的な進行性の本疾患の早期診断および早期治療が重要であることが示唆された。

主要評価項目および重要な副次評価項目で認められた治療効果は, タファミジスの用量別 (20 mg 群および 80 mg 群）でも同様に認められた。主要評価項目を構成する 2 つの評価項目の用量別の解析結果もタファミジス併合群と同様の結果が認められた。また，重要な副次評価項目である 30 ヵ月時の 6MWT における歩行距離のベースラインからの変化量および 30 ヵ月時の KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量の用量別の解析結果は，タファミジス併合群の解析結果と同様の結果であった。副次評価項目である心血管事象に関連する死亡および投与 1 ヵ月時の TTR の安定化率でも，また，その他の時点での探索的解析においてもタファミジスの各用量でベネフィットが示された。

タファミジス 20 mg 群と 80 mg 群の差を検討するために行った，バイオマーカー（NT-ProBNP は死亡，トロポニン I は心血管事象に関連する入院頻度の予測因子）の事後解析から，タファミジス 80 mg 群で 20 mg 群に比べて高いベネフィットが示唆された。

4.2. 継続投与試験（B3461045 試験）

4.2.1. 試験デザイン

本試験は，タファミジス 20 mg および 80 mg（またはタファミジス遊離酸 61 mg，入手可能な場合）の追加の安全性データの収集，ならびに B3461028 試験で盲検下 30 ヵ月の治験薬投与を完了した被験者に最長 60 ヵ月または ATTR-CM の処方薬として患者がアクセスできるようになるまでのいずれか早い方まで，タファミジスを提供するためにデザインされた第 3 相，継続投与試験である（Module 5.3.5.2 B3461045 Protocol）。本試験は実施中であり，データカットオフ日（2018 年 2 月 15 日）時点のデータを本申請に用いた。60 ヵ月のタファミジス投与を完了した被験者はいなかった。

本試験では 2 つのコホート（コホート A およびコホート B）のいずれかに適格であった被験者を登録した。

- コホート A：30 ヵ月の B3461028 試験を完了した ATTR-CM 患者
- コホート B：B3461028 試験に参加していない ATTR-CM 患者

コホート A のうち, B3461028 試験でプラセボ投与を受けた被験者は, B3461045 試験開始時, TTR 遺伝子型（変異型または野生型）により層別し，盲検下でタファミジス 20 mg または 80 mg に割り付けられ，標準治療（例：利尿薬）に加え，以下の投与を最長 60 ヵ月まで継続することとした。

- B3461028 試験でタファミジス 20 mg または 80 mg の投与を受けた被験者は, 盲検下で同じ投与を継続することとした。
- B3461028 試験でプラセボ投与に割り付けられた被験者は，1:2 の比で盲検下タファミジス 20 mg または 80 mg に割り付けられた。B3461028 試験でプラセボ投与に割り付けられ, タファミジス 80 mg に割り付けられた被験者は, 忍容性に関連する有害事象に対して盲検下で 20 mg に減量可能であった。

治験実施計画書改訂第 3 版（2018 年 7 月 20 日）以降，B3461028 試験に参加していた被験者（コホート A）は, タファミジス 20 mg または 80 mg の投与から, 非盲検でタファミジス遊離酸 61 mg の 1 日 1 回投与を，標準治療（例：利尿薬）の投与に加え，最長 60 ヵ月まで受けることとした。

B3461028 試験に参加していなかった ATTR-CM と診断された被験者（コホート B）は，治験実施計画書改訂第 3 版（2018 年 7 月 20 日）以降, B3461045 試験に参加可能となり, 非盲検下でタファミジス遊離酸 61 mg の 1 日 1 回投与を，標準治療（例：利尿薬）の投与に加え，最長 60 ヵ月まで受けた。忍容性に関連する有害事象に対して盲検下で 20 mg に減量可能であった。

いずれのコホートの被験者もタファミジス 80 mg または入手可能な場合はタファミジス遊離酸 61 mg に割り付けられた。

試験デザインおよび統計方法の詳細はそれぞれ Module 2.7.3.2.2.1 および Module 2.7.3.2.2.2 に示した。治験実施計画書改訂第 3 版以降の両コホートの選択除外基準は，Module 5.3.5.2 B3461045 Protocol に示した。

4.2.2. 試験集団（B3461045 試験）

B3461028 試験を完了した被験者のうち，6 例は B3461045 試験に移行しなかった。移行しなかった理由は，概して疾患進行の最終段階または被験者の決断を反映したものであった（Module 2.7.4 Table 3）。B3461045 試験の被験者は Broad コホートの解析に含まれた（5.1.2 項）。

4.2.3. 結果の要約（B3461045 試験）

B3461028 試験および B3461045 試験の併合データにおいて，タファミジス／タファミジス群のプラセボ／タファミジス群に対する死因を問わない死亡のハザード比は 0.6351（95% CI：0.4719，0.8546）であり，死亡のリスクが 36.5%低下した（p=0.0027，Module 2.7.3 Table 45）。プラセボ／タファミジス群では，タファミジス投与期間が約 12 ヵ月と限られており，これは生存時間においてタファミジスの効果を得るには十分な期間ではないため，死因を問わない死亡の評価ではタファミジス／タファミジス群の「対照群」としてみなせる。B3461028 試験で 18 ヵ月時以降，生存曲線に投与群間で差が認められ，B3461028 試験の 30 ヵ月間ののち，継続投与試験のデータカットオフ時点までの約 12 ヵ月間生存曲線の差が持続した。

B3461028 試験の主解析と同様，移植（心臓移植または心臓と他の臓器の同時移植）または人工心臓の埋め込みのため中止した被験者は「死亡」として扱った。

Cox 比例ハザードモデルで死因を問わない死亡について用量別の解析も行った（Module 2.7.3 Table 38）。死因を問わない死亡のプラセボ／タファミジス群に対するハザード比は，タファミジス 20 mg／タファミジス 20 mg 群で 0.6844（95% CI：0.4462，1.0495，p=0.0822），タファミジス 80 mg／タファミジス 80 mg 群で 0.6143（95% CI：0.4416，0.8545，p=0.0038）であり，それぞれプラセボ／タファミジス群と比べて死亡のリスクが 31.6%および 38.6%低下した。

中間解析でタファミジスの用量 20 mg および 80 mg で直接比較した場合の死因を問わない死亡のハザード比は，0.8976（95% CI：0.5711，1.4108）であり，80 mg 投与を受けた被験者で 20 mg 投与を受けた被験者と比べて死因を問わない死亡のリスクが 10.2%低下した（p=0.6395）。

4.2.4. B3461045 Early Access Program

B3461028 試験の良好な結果および良好なベネフィット・リスク・プロファイルに基づき，B3461045 試験ではタファミジスに早期アクセスするための選択肢を患者に提供するように改訂した。各国の ATTR-CM の適応症に対する処方薬としてタファミジスが利用できるまで，新たに確定診断された ATTR-CM 患者にタファミジスを利用できる機会を提供するため，先行試験（B3461028）に参加していない ATTR-CM 患者のコホート（コホート B）を B3461045 試験に追加した。また，この改訂により，タファミジスメグルミン 80 mg 製剤と生物学的に同等であるタファミジス遊離酸 61 mg 製剤も使用可能となり，この製剤が入手可能な場合は，タファミジスメグルミン 80 mg をタファミジス遊離酸 61 mg に置き換えることとした。

4.3. B3461025（Fx1B-201）試験

4.3.1. 試験デザイン

本試験は，TTR 遺伝子変異型または野生型の ATTR-CM 患者におけるタファミジスの TTR 安定化作用を検討する，非盲検，多施設，単独投与，12 ヵ月の第 2 相試験として実施した。また，タファミジスの臨床効果およびその他の効果も評価した。B3461025 試験では，対照群を設定しなかったが，B3461024 試験（TRACS）の 29 例（Val122Ile 変異型 11 例，野生型 18 例）のデータを比較対象に用いた。B3461025 試験に組み入れられた被験者はタファミジス 20 mg 1 日 1 回 6 週間投与を受けた。第 6 週時の来院を完了した被験者は，タファミジス 20 mg の 1 日 1 回経口投与を最長 12 ヵ月時まで継続した。

B3461025 試験を完了した被験者は，ATTR-CM 患者にタファミジスを長期投与したときの長期安全性データを得るためにデザインされた実施中の非盲検試験 B3461026 試験に移行可能であった。実施中の継続投与試験のデータはタファミジスの安全性プロファイルを補足するための All Tafamidis コホートの解析に含まれた。

試験デザインおよび統計方法の詳細はそれぞれ Module 2.7.3.2.3.1 および Module 2.7.3.2.3.2 に示した。

4.3.2. 試験集団

B3461025 試験に計 35 例が組み入れられ，このうち野生型 31 例および Val122Ile 変異型 4 例であった。本試験に組み入れられた被験者のうち 7 例（20%）は，本試験組み入れ前に TRACS に参加した。このうち，Val122Ile 変異型は 1 例，野生型は 6 例であった。

ITT 集団で被験者の平均年齢は約 76 歳（範囲：68.1～86.5 歳）であり，被験者の 91.4%は男性であった。TTR 遺伝子野生型の全 31 例が白人であり，Val122Ile 変異型の全 4 例がアフリカ系であった。Val122Ile 変異型被験者の TTR のベースライン（平均値）は，13.5 mg/dL であり，野生型被験者（24.5 mg/dL）と比べて低かった。被験者の 94.3%（33/35 例）は NYHA 心機能分類で I 度または II 度であった。

4.3.3. 主要評価項目の解析結果の要約（B3461025 試験）

第 6 週で被験者の 97.1%に TTR 安定化（TTR 安定化分析による定義に基づく）が認められた（Val122Ile 変異型の全 4/4 例および野生型の 30/31 例）（詳細は Module 2.7.3.2.3.4 参照）。

4.3.4. 死亡と心血管事象に関連する入院

標準治療下での約 12 ヵ月の平均投与期間にわたり，2/35 例（5.7%）が死亡し，9/35 例（25.7%）に心血管事象に関連する入院（1 回以上）が報告され，9/35 例（25.7%）に死亡または心血管事象に関連する入院が認められた。TTR 遺伝子型別の部分集団でも同様の結果が認められた。

死亡までの期間は平均 7.1 ヵ月，最初の心血管事象に関連する入院までの期間は平均 3.8 ヵ月であった（詳細は Module 2.7.3.2.3.5 参照）。

4.3.5. その他の重要な評価項目の結果の要約

血漿中 TTR 値から，TTR 安定化は 6 ヵ月時で 30/34 例（88.2%），12 ヵ月時で 28/32 例（87.5%）に認められた（Module 5.3.4.2 B3461025 (Fx1B-201) Report Body Table 14.2.1）。

12 ヵ月時の 6MWT における歩行距離および KCCQ（OS スコアおよび Clinical Summary スコア）のベースラインからの変化量を B3461025 および B3461024 試験（TRACS）で算出した。6MWT における歩行距離のベースラインからの変化量から B3461025 試験全体および遺伝子型別の被験者で，タファミジスにより ATTR-CM の疾患進行が緩徐になることが示唆された。KCCQ-OS および Clinical Summary スコアは，B3461025 試験および B3461024 試験（TRACS）で同様であった（Module 2.7.3 Figure 23 および Figure 24）。

概して，その他の評価項目で認められた変化は小さく，12 ヵ月の試験期間中，臨床症状に関連する変化は認められなかった。タファミジスを 12 ヵ月投与した後の臨床効果は，B3461024 試験（TRACS）で治療介入なしに 12 ヵ月観察された被験者と比べて，全般的な生存，心血管事象に関連する入院，心臓機能の安定化（心臓バイオマーカーによる評価），心エコー検査および心臓核磁気共鳴画像法の結果および身体的能力（6MWT における歩行距離）において，良好な改善傾向が認められた。

4.4. 試験間の結果の比較

試験間での試験期間および評価項目の違いを考慮し，試験を併合した有効性の解析は実施しなかった。第 2 相非盲検試験（B3461025）の被験者（35 例）の生存状況を ATTR-CM の観察研究である B3461024 試験（TRACS：29 例）の結果と事後解析で比較した。B3461025 および B3461024 試験の比較において，ベースライン時の疾患重症度を揃えた比較を可能とするため，NYHA 心機能分類が I 度以上の被験者および II 度の被験者を比較した。また，比較可能な被験者コホートで検討するため，NYHA 心機能分類によらず TTR 遺伝子が野生型の被験者で比較した。

Kaplan-Meier 曲線を用いて診断時からの生存期間を推定した結果，タファミジス投与を受けた野生型または Val122Ile 変異型の被験者は，未治療の被験者と比べて死亡までの時間が有意に長かった（p=0.0004）。ベースライン時の NYHA 心機能分類によらず，野生型被験者の部分集団の解析結果からも同様の結果が得られた（p=0.0262）[36]。これらの解析結果からこれまでの報告での結論が支持され[37]，タファミジスは TTR 遺伝子変異型および野生型の ATTR-CM 患者および疾患早期の未治療患者に対して疾患進行を遅らせることが示唆された。

B3461028 および B3461045 試験での死因を問わない死亡を解析した結果，先行試験からタファミジスの投与を継続して投与された被験者（タファミジス／タファミジス群）では，B3461028 試験でプラセボ投与を受け，B3461045 試験でタファミジス投与に切り替えた被験者（プラセボ／タファミジス群）に比べて，死亡のリスクが 36.5%低下した（ハザード比：0.6351，p=0.0027）。試験期間がより長い継続投与試験でもタファミジスの治療効果は B3461028 試験の結果と整合する結果であった（Module 2.7.3 Table 45）。

ATTR-CM を対象とした試験における死亡の結果は，B3461028 試験の結果と同様であった。B3461028 試験で認められたタファミジスの治療効果は，B3461025 および B3461024 試験（TRACS）の比較に加えて B3461045 試験の結果からも支持された。

4.5. 推奨用量に関する臨床情報の解析

ATTR-CM 患者に対する推奨用法・用量は，タファミジス 80 mg の 1 日 1 回とした。検証試験である B3461028 試験で用いたタファミジス 80 mg は，併合した試験における TTR 安定化率の実測値，特に B3461040 試験においてタファミジス 80 mg の TTR 安定化率が最大値に近づくことにより，20 mg より高い有効性が期待できると考えられたため設定した（Module 2.7.2.3.2.3，Module 2.7.2.2.2.2.2）。

ATTR-CM 患者の推奨用法・用量は，B3461028 試験におけるタファミジス 20 mg および 80 mg の安全性および有効性の結果と，B3461045 試験における死因を問わない死亡のリスクがタファミジス 20 mg と比べて 80 mg で 10.2%低下したこと，ならびに B3461028 試験において心臓バイオマーカーがタファミジス 20 mg より 80 mg が優れた結果であったことに基づき設定した。

これらの結果は，非線形混合モデルを用いた死亡および心血管事象に関連する入院頻度の母集団用量反応解析からも支持された。

B3461028 試験で認められたタファミジス 20 mg および 80 mg の確固たる臨床効果は，4.1.4 項に示した。なお，B3461028 試験のデザインにより，タファミジス 80 mg（176 例）の投与を受けた被験者数はタファミジス 20 mg（88 例）の 2 倍であった。また，タファミジス 80 mg を推奨用量とする強い根拠は，タファミジス 20 mg と 80 mg の安全性プロファイルにおいて臨床的に意味のある差は認められなかったこと，80 mg にのみに発現が予測されるあるいは認められた有害事象はなかったこと，ATTR-CM 患者集団において特定された副作用がなかったことである。試験中止に至った有害事象の発現割合は，タファミジス 80 mg 群（22.7%）で 20 mg 群（18.2%）と比べてわずかに高かったが，試験中止に至った個々の有害事象［ICH 国際医薬用語集（MedDRA）基本語別］で，各タファミジス群で発現割合の差は 2.5%以下であり，試験中止に至った有害事象に特定の傾向は認められなかった。タファミジス 80 mg 群で試験中止に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群と同様またはプラセボ群と比べて低かった。いずれの投与群においても試験中止に至った主な有害事象は，心不全，うっ血性心不全，心アミロイドーシスおよび疾患進行であった（Module 2.7.4）。

B3461028 試験の主要評価項目の主解析および副次解析では，タファミジス併合群とプラセボ群とを比較した。本試験は用量反応を評価できるほどの検出力はないが，主要評価項目とその他の各評価項目については，プラセボ群に対する個々の用量群（20 mg 群，80 mg 群）との比較も行った。主要評価項目（死因を問わない死亡および心血管事象に関連する入院頻度）において，タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群のいずれの群もプラセボ群よりも有意に優れた治療効果が認められた（それぞれ p=0.0048，p=0.0030）。用量群別の死因を問わない死亡［20 mg 群で 28.5%減少（ハザード比 0.715，p=0.1564），80 mg 群で 31%減少（ハザード比 0.690，p=0.0378）］と心血管事象に関連する入院頻度［20 mg 群で 33.9%減少（相対リスク 0.6609，p=0.0017），80 mg 群で 30.1%減少（相対リスク 0.6991，p=0.0005）］においても 20 mg 群と 80 mg 群の治療効果は同様であった。

上記の B3461028 試験の結果に加えて，B3461045 試験の結果からも死因を問わない死亡の有意な低下が示された（Module 2.7.3 Table 37）。プラセボ／タファミジス群に対するタファミジス／タファミジス群の死因を問わない死亡のハザード比は，0.6351（95% CI：0.4719，0.8546）であり，タファミジス／タファミジス群でプラセボ／タファミジス群と比べて死亡のリスクが 36.5%低下

した（p=0.0027）（Module 2.7.3.2.2.4）。B3461028 試験の結果に加えて，B3461045 試験で死因を問わない死亡を用量別に解析した場合，死因を問わない死亡のリスクはタファミジス 20 mg／タファミジス 20 mg 群でプラセボ／タファミジス群と比べて 31.6%（ハザード比：0.6844, p=0.0822），タファミジス 80 mg／タファミジス 80 mg 群で 38.6%（ハザード比：0.6143，p=0.0038）低下した。中間解析でタファミジス 20 mg および 80 mg で直接比較した場合の死因を問わない死亡のハザード比は 0.8976（95% CI：0.5711，1.4108）であり，タファミジス 20 mg と比べて 80 mg で死因を問わない死亡のリスクが 10.2%低下した（p=0.6395）。現在実施中の B3461045 試験からのデータを用いたこの解析からも，タファミジス 80 mg は 20 mg と比べて長期間の治療下において意義のある死亡リスクの低下をもたらすことが示唆された。

B3461028 試験の心臓バイオマーカーを用量群別に評価した結果， NT-proBNP（心不全のバイオマーカー）およびトロポニン I（心筋障害のバイオマーカー）において，タファミジス 80 mg 群で 20 mg 群に比べて高いベネフィットが示唆された。

事後解析において，プラセボ群の NT-proBNP のベースライン値が生存率と関連があることが示唆され（Module 5.3.5.3 SCE Figure 14.2.6.14.1.1.1），この結果は公表論文 [32,35] からも支持されている。

B3461028 試験の NT-proBNP について，タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群のプラセボ群に対するベースラインから 30 ヵ月時の変化量の最小二乗平均の差は，それぞれ−1417.02 pg/mL および−2587.54 pg/mL であり，タファミジス 20 mg 群に比べ 80 mg 群でより大きな差が認められた。また，20 mg 群と 80 mg 群の最小二乗平均の群間差は 1170.51 pg/mL であり，タファミジス 80 mg における NT-proBNP の変化量は 20 mg よりも統計的に有意に減少していた（p=0.0468）［Module 2.7.3. Table 32，30 ヵ月時の NT-proBNP のベースラインからの変化率（%）に対する被験者の累積割合については Module 5.3.5.3 SCE Figure 14.2.4.1.14.1 参照］。

B3461028 試験のトロポニン I について，タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群のプラセボ群に対するベースラインから 30 ヵ月時の変化量の最小二乗平均の差は，それぞれ−0.06 ng/mL および−0.10 ng/mL であり，タファミジス 20 mg 群に比べ 80 mg 群でより大きな差が認められた（Module 2.7.3 Table 33）。また，20 mg 群と 80 mg 群の最小二乗平均の群間差は 0.05 ng/mL であり，この結果はタファミジス 20 mg に比べ 80 mg が高い効果を示す可能性を示唆するものであった。この差は統計的には有意ではなかったものの（p=0.2479），この結果は推奨用量をタファミジス 80 mg とすることを支持するものであった。

最後に，非線形混合効果モデルを用いて死亡および心血管事象に関連する入院頻度について母集団用量反応解析を実施した（Module 2.7.2.3.2.3，Module 5.3.3.5 PMAR-EQDD-B346b-DP 4-595）。この解析において，タファミジス投与を受けた患者で死亡および心血管事象に関連する入院頻度のリスクの臨床的に意味のある低下が認められた。しかしながら，タファミジス 20 mg 群と 80 mg 群で臨床効果に差は認められなかった。

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

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

したがって，日本においても ATTR-CM 患者に対しタファミジス 80 mg の 1 日 1 回を推奨用法・用量とすることが適切であると考えた。

4.6. 有効性の結論

タファミジス 20 mg および 80 mg での有効性データに基づき，タファミジスは TTR 遺伝子が野生型および変異型の ATTR-CM 患者に有効であることが示された。また，ATTR-CM 患者に対するタファミジスの推奨用法・用量を 80 mg 1 日 1 回投与とした。

- 第 3 相 B3461028 試験
    - 30 ヵ月までの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はタファミジス併合群でプラセボ群と比べて統計的に有意な低下が認められた（p=0.0006）。
    - タファミジス併合群で死因を問わない死亡は，プラセボ群と比べて死亡のリスクが 30.2%低下し（ハザード比：0.698，p=0.0259），心血管事象に関連する入院のリスクは 32.4%低下した（相対リスク：0.6761，p<0.0001）。
    - 上記の治療ベネフィットは，重要な副次評価項目である 30 ヵ月時の 6MWT における歩行距離および KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量を含め，その他の副次評価項目および探索的評価項目の結果からも支持された。
        - 日本人集団（17 例：タファミジス 20 mg 群 2 例，80 mg 群 10 例，プラセボ群 5 例）での主要評価項目および重要な副次評価項目の結果から，試験全体集団と異なる傾向は認められなかった。
    - TTR 遺伝子型別およびベースライン時の NYHA 心機能分類別の部分集団でも，死因を問わない死亡におけるタファミジスの治療効果が認められた。NYHA 心機能分類 I／II 度の被験者で死亡のリスクが有意に低下した。さらに，心血管事象に関連する入院頻度でも NYHA 心機能分類 III 度の部分集団を除き，タファミジス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。NYHA 心機能分類 III 度の部分集団では，生存期間が延びることにより，I／II 度の部分集団に比べ疾患がより重度の状態にある期間が長くなり，これに伴い入院頻度が増えた可能性が考えられた。
    - B3461028 試験ではタファミジス 80 mg 群または 20 mg 群に 2:1 の比で割り付けた。用量反応を検証するための検出力はなかったが，用量別の解析において，タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群間で有効性は同様であることが示唆された。

  - 心臓バイオマーカー（NT-proBNP およびトロポニン I）の結果から，80 mg 群で 20 mg 群と比べて高いベネフィットが示された。

- B3461028 試験で 18 ヵ月時以降，生存曲線に投与群間で差が認められ，生存曲線の差は，B3461028 試験の 30 ヵ月間ののち，B3461045 試験のデータカットオフ時点までの約 12 ヵ月間持続した。B3461028 試験および B3461045 試験の併合データにおいて，タファミジス／タファミジス群のプラセボ／タファミジス群に対する死因を問わない死亡のハザード比は 0.6351（95% CI : 0.4719，0.8546）であり，死亡のリスクが 36.5%低下した（p=0.0027）。死因を問わない死亡のプラセボ／タファミジス群に対するハザード比は，タファミジス 20 mg ／タファミジス 20 mg 群で 0.6844（95% CI : 0.4462，1.0495，p=0.0822），タファミジス 80 mg ／タファミジス 80 mg 群で 0.6143（95% CI : 0.4416，0.8545，p=0.0038）であり，それぞれプラセボ／タファミジス群と比べて死亡のリスクが 31.6%および 38.6%低下した。

- B3461028 試験結果は，第 2 相 B3461025 試験の第 6 週に TTR 安定化が認められ，12 ヵ月時まで維持された結果からも支持された。

- ATTR-CM を対象とした試験における死亡の結果は, B3461028 試験と整合する結果であった。B3461028 試験で認められたタファミジスの有意な治療効果は, B3461025 および B3461024 試験（TRACS）の比較に加えて，継続投与試験である B3461045 試験結果からも支持された。

5. 安全性の概括評価

ATTR-CM 患者に対するタファミジスの安全性プロファイルは，第 3 相 B3461028 試験およびその継続投与試験として実施中の B3461045 試験, ならびに第 2 相 B3461025 試験およびその継続投与試験として実施中の B3461026 試験から評価した（継続投与試験のデータカットオフはともに 2018 年 2 月 15 日）。また，その他の安全性データとして，タファミジスの ATTR-PN 患者（137 例）を対象とした市販後のデータ（データカットオフ：2018 年 6 月 15 日）も含めた。

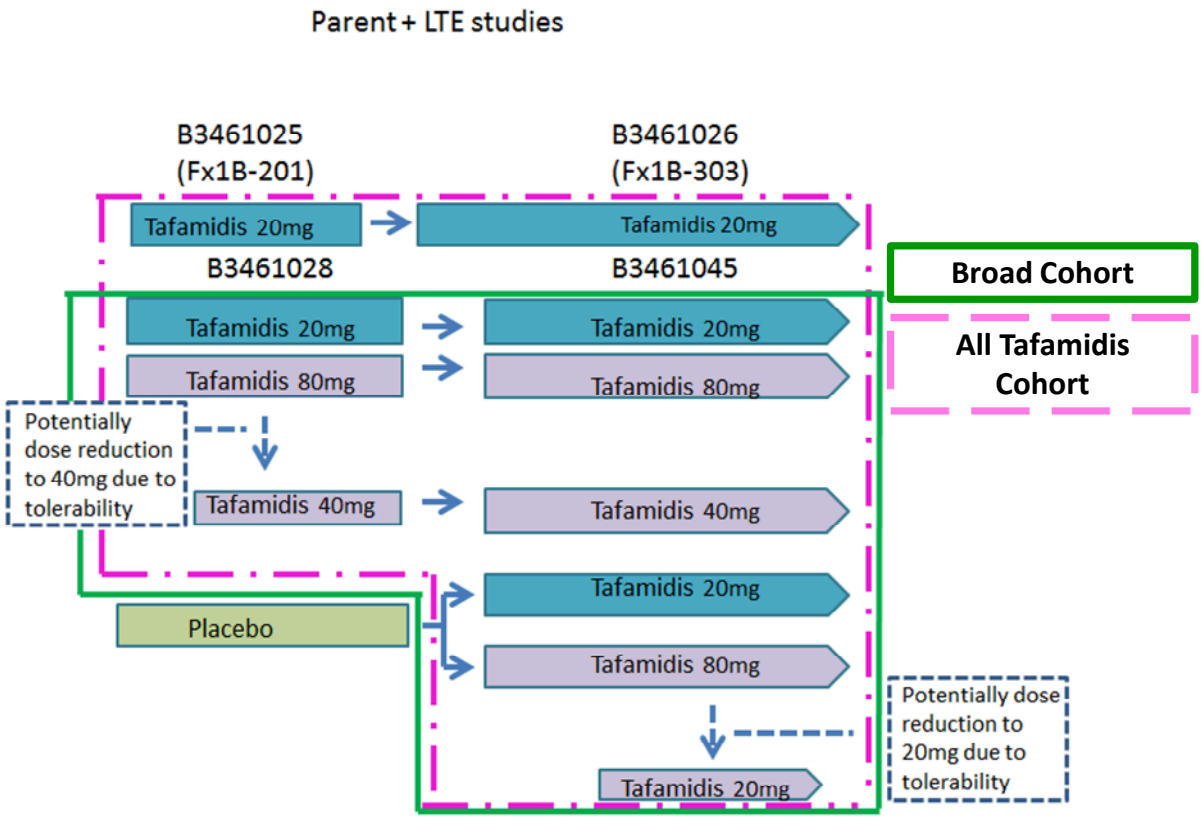
日本人被験者は B3461028 試験で 17 例（タファミジス 20 mg 群 2 例，80 mg 群 10 例，プラセボ群 5 例）組み入れられ，死亡 3 例を除き，B3461045 試験に 14 例（タファミジス 20 mg 群 : 5 例，タファミジス 80 mg 群 : 9 例）が移行した（Module 5.3.5.3 SCE Table 14.1.2.1.2）。

TTR 遺伝子変異型または野生型の ATTR-CM 成人患者を対象としてタファミジス 20 mg または 80 mg を 1 日 1 回経口投与した場合，プラセボと同様の安全性プロファイルが得られ，タファミジスの忍容性は良好であることが示された。認められた有害事象の重症度の多くは軽度または中等度であった。治験薬と関連がある死亡は認められなかった。治験期間中に認められた有害事象（重篤および非重篤）の種類および割合はプラセボ群とタファミジス併合群で同様であった。タファミジス併合群で有害事象による中止の割合は，プラセボ群と比べて低かった。報告された有害事象について，投与量（20 mg，80 mg）に比例して発現割合が増加する傾向は認められなかった。タファミジスの長期継続投与（最長 42 ヵ月 : B3461028 試験の 30 ヵ月および B3461045 試験のデータカットオフ時点での最長 12 ヵ月を含む）を受けた ATTR-CM 患者でも同様の安全性プロファイルであった。

5.1. 被験者コホート

安全性解析は，以下に示した 3 つのコホート（B3461028，Broad および All Tafamidis コホート）を用いて行った。Broad および All Tafamidis コホートでの併合解析の対象集団の概念図を Figure 6 に示した。併合解析での有害事象名の読み替えには，MedDRA 20.1 版を用い，MedDRA-J 20.1 版を用いて翻訳した。

Figure 6. Schematic of the Pooling Approach for the Broad Cohort and All Tafamidis Cohort



Note: Subjects who had an actual dose reduction from original 80 mg tafamidis to 40 mg tafamidis were counted in the 80 mg tafamidis group to which the subject was allocated.

5.1.1. B3461028 コホート（プラセボ対照期間）

B3461028 コホートは，第 3 相 B3461028 試験で ATTR-CM 患者にタファミジス（20 mg 群 88 例，80 mg 群 176 例）およびプラセボ（177 例）を投与した被験者から構成され，プラセボを比較対照とした 30 ヵ月間のタファミジス 20 mg または 80 mg の安全性および忍容性の評価に用いた。

5.1.2. Broad コホート（B3461028 および B3461045 試験）

Broad コホートは，B3461028 試験のタファミジス投与例と実施中の B3461045 試験に組み入れられた被験者から構成された（タファミジス 20 mg 群 115 例，80 mg 群 227 例）。B3461028 試験からタファミジスの投与を継続した被験者（タファミジス／タファミジス群）では，B3461028 および B3461045 試験のデータカットオフ日（2018 年 2 月 15 日）までのデータを併合した。Broad

コホートを用いてATTR-CM患者におけるタファミジス20 mgまたは80 mgの長期安全性および忍容性のプロファイルを比較した。

このコホートでのタファミジス80 mg群には，B3461028試験でタファミジス80 mg群に割り付けられたすべての被験者，B3461045試験で引き続き同用量で投与を継続した被験者およびB3461028試験でプラセボ群に割り付けられ，B3461045試験でタファミジス80 mg投与に切り替えられた被験者を含めた。また，B3461028試験でタファミジス80 mg群に割り付けられ，治験実施計画書の規定により，投与量を減量した被験者は，減量後も最初の割り付けであるタファミジス80 mg群に含めた。タファミジス20 mg群には，B3461028試験でタファミジス20 mg群に割り付けられたすべての被験者，B3461045試験で引き続き同用量で投与を継続した被験者およびB3461028試験でプラセボ群に割り付けられ，B3461045試験でタファミジス20 mg投与に切り替えられた被験者を含めた。B3461028試験でプラセボ群に割り付けられ，B3461045試験でタファミジス投与に切り替えられた被験者では，B3461045試験でのタファミジス投与のベースラインとして最終評価時点のデータを除き，B3461028試験で収集したプラセボ群のデータは，解析に含めなかった。

5.1.3. All Tafamidis コホート（B3461028，B3461045，B3461025 および B3461026 試験）

All Tafamidisコホートは，B3461028（プラセボ対照），B3461025（非対照），それぞれの継続投与試験であるB3461045およびB3461026試験（いずれもデータカットオフ：2018年2月15日）を含むATTR-CMの臨床開発プログラムでタファミジスの投与を受けたすべての被験者から構成された。All Tafamidisコホートは，被験者数が多いため，発現割合の低い有害事象の検出およびタファミジスの投与を受けたすべてのATTR-CM患者での安全性および忍容性プロファイルの評価に用いた。本コホートでは，タファミジスの投与を1回以上受けたすべての被験者を「All Tafamidis」群（単群）として扱った。

5.2. 全般的な曝露状況

B3461028コホート，Broadコホートおよび All Tafamidisコホートでのタファミジス投与例数および人年の曝露状況をTable 3に示した。

Table 3. Number of Treated Subjects (Total Subject-Years of Exposure)

Cohort	Number of Treated Subjects (Total Subject-Years of Exposure)			
	Placebo	Tafamidis 20 mg	Tafamidis 80 mg	All Tafamidis (20 mg + 80 mg)
B3461028	177 (324.36)	88 (179.26)	176 (348.92)	264 (528.18)
Broad	-	115 (214.74)	227 (415.44)	342 (630.18)
All Tafamidis	-	150 (354.96)	227 (415.44)	377 (770.40)

Source: Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Table 2.2.1.a (Placebo); All Tafamidis Cohort Safety Table 1.1.1.

5.2.1. B3461028 コホート

B3461028 コホートでの投与期間およびタファミジスの曝露状況を Table 4 に示した。タファミジス併合群で被験者の 69.3%が 24 ヵ月以上の投与を受け，平均曝露期間は 24.0 ヵ月であった。

平均年齢は，タファミジス 20 mg 群（88 例）で 73 歳，80 mg 群（176 例）で 75 歳およびプラセボ群（177 例）で 74 歳であった。いずれも被験者の多くは男性であり，タファミジス 20 mg 群で 94.3%，80 mg 群で 89.8%およびプラセボ群で 88.7%を占めた。被験者の大半で NYHA 心機能分類は II 度［タファミジス 20 mg 群 : 64.8%，80 mg 群 : 59.7%，プラセボ群 : 57.1%］であり，TTR 遺伝子型別の被験者の割合は変異型で約 24%［タファミジス 20 mg 群 : 23.9%，80 mg 群 : 23.9%，プラセボ群 : 24.3%］，野生型で約 76%［タファミジス 20 mg 群 : 76.1%，80 mg 群 : 76.1%，プラセボ群 : 75.7%］であった（Module 2.7.3.2.1.3）。

Table 4. Study Drug Exposure - B3461028 Cohort

	Placebo (N=177)	Tafamidis 20 mg (N=88)	Tafamidis 80 mg (N=176)	Tafamidis 20 mg + 80 mg (N=264)
Duration of treatment (months)[a]				
N	177	88	176	264
Mean (SD)	22.0 (9.66)	24.4 (9.35)	23.8 (9.59)	24.0 (9.49)
Median	27.9	29.7	29.8	29.7
Range	(0.5, 30.6)	(0.6, 30.9)	(0.3, 30.6)	(0.3, 30.9)
Duration category (months) n (%)				
<6 month	17 (9.6)	9 (10.2)	13 (7.4)	22 (8.3)
6 - <12 month	17 (9.6)	3 (3.4)	19 (10.8)	22 (8.3)
12 - <18 month	21 (11.9)	8 (9.1)	14 (8.0)	22 (8.3)
18 - <24 month	24 (13.6)	4 (4.5)	11 (6.3)	15 (5.7)
24 - <30 month	60 (33.9)	37 (42.0)	54 (30.7)	91 (34.5)
30 - <36 month	38 (21.5)	27 (30.7)	65 (36.9)	92 (34.8)
Total amount of tafamidis (mg)[b]				
N		88	176	264
Mean (SD)		14880.5 (5688.97)	57929.1 (23340.22)	43579.5 (28045.99)
Median		18080.0	72600.0	39960.0
Range		(380.0, 18820.0)	(640.0, 74480.0)	(380.0, 74480.0)

Source: Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Table 13.1.a
Abbreviation: SD=standard deviation.
[a]: Duration of treatment = (last date of study drug dosing – first date of study drug dosing + 1)/30.4375.
[b]: Total amount of tafamidis (mg) = duration of treatment (days)* 20 mg/80 mg. Placebo subjects did not receive tafamidis and therefore this variable is not applicable for that group.

B3461028 コホートの服薬遵守状況を Table 5 に示した。服薬遵守状況は投与群間で同様であり，タファミジス併合群で 89.4%の被験者で，服薬遵守が 90%以上であった。

Table 5. Dosing Compliance - B3461028 Cohort

	Placebo (N=177) n (%)	Tafamidis 20 mg (N=88) n (%)	Tafamidis 80 mg (N=176) n (%)	Tafamidis 20 mg + 80 mg (N=264) n (%)
Overall				
<80%	5 (2.8)	4 (4.5)	3 (1.7)	7 (2.7)
80 – <90%	2 (1.1)	2 (2.3)	6 (3.4)	8 (3.0)
≥90%	161 (91.0)	78 (88.6)	158 (89.8)	236 (89.4)

Source: Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Table 13.2.a
Compliance is defined as the total number of tablets actually taken by a subject divided by the number of tablets expected to be taken over treatment period times 100%.
Only those safety analysis subjects for whom adherence data was available and calculable are used in generating adherence statistics.

有害事象による一時中止はタファミジス併合群で 53 例（20.1%），プラセボ群で 46 例（26.0%）に報告された（Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Table 13.3.a）。

有害事象による減量の要望はまれであり，タファミジス群で 2 例（いずれも 80 mg 群），プラセボ群で 4 例に認められた。実際の減量はタファミジス 80 mg 群の 2 例（タファミジス投与例全体の 0.8%）であり（Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Table 13.3.a），盲検下での治験薬投与後に, 尿路痛 (15 日目, 中等度) および頭痛 (113 日目, 中等度) の有害事象に対して行われた (Module 5.3.5.3 B3461028 Report Body Table 14.3.1.1.3.1）。

5.2.2. Broad コホートおよび All Tafamidis コホート

データカットオフ（2018 年 2 月 15 日）時点で，Broad コホートの平均曝露期間はタファミジス 20 mg 群（115 例）で 22.4 ヵ月，80 mg 群（227 例）で 22.0 ヵ月であった。タファミジス 20 mg 群で 13.9%および 80 mg 群で 13.2%の被験者が最長 42 ヵ月の投与を受けた。All Tafamidis コホート（337 例）の平均曝露期間は 24.5 ヵ月であった。50%以上の被験者がタファミジス投与を 24 ヵ月受け，12.5%の被験者が最長 42 ヵ月受けた。

Broad コホートおよび All Tafamidis コホートの人口統計学的特性およびベースライン特性は B3461028 コホートと同様であった。

Broad コホートで有害事象による一時中止の割合はタファミジス 20 mg 群（17.4%）および 80 mg 群（18.9%）で同様であった（Module 5.3.5.3 Broad Cohort Safety Table 13.3.b）。

Broad コホートでは，B3461045 試験で有害事象による減量の要望が 2 例（20 mg 群，80 mg 群で各 1 例）あったが，B3461045 試験開始時に 80 mg 群に切り替えられた被験者ではなく，治験実施計画書で規定された実際の減量基準には合致しなかった。被験者は無作為化された投与量で試験を継続した。

5.3. 有害事象

ATTR-CM 被験者における安全性の解析は，第 3 相主要試験の B3461028 コホートおよび複数試験を含めた 2 つのコホート（Broad および All Tafamidis）で実施した（5.1 項）。B3461028 コホートの有害事象の要約（試験全体集団および日本人集団）を Table 6 に示した。

日本人集団の被験者数は 17 例（タファミジス 20 mg 群 2 例，80 mg 群 10 例，プラセボ群 5 例）であり，因果関係を問わない有害事象，重篤な有害事象，重度の有害事象の発現割合は，おおむね試験全体集団と類似していた。日本人集団の結果について，主な有害事象（5.3.1.1 項），治験薬と関連がある有害事象（5.3.2.1 項）および死亡（5.3.5 項）にも記載した。

Table 6. Summary of Safety Results - B3461028 Cohort

	Overall Population				Japanese Subpopulation			
	Placebo	Tafamidis			Placebo	Tafamidis		
	N=177 n (%)	20 mg N=88 n (%)	80 mg N=176 n (%)	20 mg + 80 mg N=264 n (%)	N=5 n (%)	20 mg N=2 n (%)	80 mg N=10 n (%)	20 mg + 80 mg N=12 n (%)
Deaths	72 (40.7)	23 (26.1)	49 (27.8)	72 (27.3)	0	0	3 (30.0)	3 (25.0)
All-causality TEAEs	175 (98.9)	87 (98.9)	173 (98.3)	260 (98.5)	5 (100.0)	2 (100.0)	8 (80.0)	10 (83.3)
Most frequent TEAEs (>20% in any treatment group in overall population)								
心不全	60 (33.9)	30 (34.1)	46 (26.1)	76 (28.8)	3 (60.0)	1 (50.0)	1 (10.0)	2 (16.7)
下痢	39 (22.0)	10 (11.4)	22 (12.5)	32 (12.1)	0	1 (50.0)	0	1 (8.3)
悪心	36 (20.3)	9 (10.2)	20 (11.4)	29 (11.0)	1 (20.0)	0	1 (10.0)	1 (8.3)
転倒	41 (23.2)	27 (30.7)	43 (24.4)	70 (26.5)	0	1 (50.0)	0	1 (8.3)
浮動性めまい	37 (20.9)	17 (19.3)	25 (14.2)	42 (15.9)	0	0	0	0
呼吸困難	54 (30.5)	21 (23.9)	29 (16.5)	50 (18.9)	0	0	0	0
Treatment-related TEAEs	90 (50.8)	34 (38.6)	79 (44.9)	113 (42.8)	2 (40.0)	0	3 (30.0)	3 (25.0)
Most frequent treatment-related TEAEs (>5% in any treatment group in overall population)								
下痢	18 (10.2)	2 (2.3)	14 (8.0)	16 (6.1)	0	0	0	0
悪心	10 (5.6)	1 (1.1)	10 (5.7)	11 (4.2)	0	0	0	0
尿路感染	8 (4.5)	5 (5.7)	4 (2.3)	9 (3.4)	0	0	0	0
All-causality SAEs	140 (79.1)	66 (75.0)	133 (75.6)	199 (75.4)	4 (80.0)	2 (100.0)	7 (70.0)	9 (75.0)
Treatment-related SAEs	4 (2.3)	2 (2.3)	3 (1.7)	5 (1.9)	0	0	0	0
Severe all-causality TEAEs	114 (64.4)	54 (61.4)	110 (62.5)	164 (62.1)	3 (60.0)	2 (100.0)	6 (60.0)	8 (66.7)
Severe treatment-related TEAEs	5 (2.8)	3 (3.4)	5 (2.8)	8 (3.0)	0	0	0	0
Discontinued due to all-causality TEAEs	51 (28.8)	16 (18.2)	40 (22.7)	56 (21.2)	0	0	3 (30.0)	3 (25.0)
Discontinued due to treatment-related TEAEs	3 (1.7)	0	1 (0.6)	1 (0.4)	0	0	0	0
Dose reduced due to all-causality TEAEs	4 (2.3)	0	2 (1.1)	2 (0.8)	1 (20.0)	0	0	0
Dose reduced due to treatment-related TEAEs	3 (1.7)	0	2 (1.1)	2 (0.8)	1 (20.0)	0	0	0
Temporary discontinuation due to all-causality TEAEs	46 (26.0)	20 (22.7)	33 (18.8)	53 (20.1)	1 (20.0)	0	1 (10.0)	1 (8.3)

Table 6. Summary of Safety Results - B3461028 Cohort

	Overall Population				Japanese Subpopulation			
	Placebo	Tafamidis			Placebo	Tafamidis		
	N=177 n (%)	20 mg N=88 n (%)	80 mg N=176 n (%)	20 mg + 80 mg N=264 n (%)	N=5 n (%)	20 mg N=2 n (%)	80 mg N=10 n (%)	20 mg + 80 mg N=12 n (%)
Temporary discontinuation due to treatment-related TEAEs	7 (4.0)	2 (2.3)	5 (2.8)	7 (2.7)	0	0	0	0

Source: Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Table 4.2.1a (all-causality); Table 4.7.1a (treatment-related); Table 2.1.1.a (deaths); Table 4.3.1.2a (all-causality >20%); Table 4.7.2a (treatment-related >5%); Japanese subpopulation analysis (B3461028, B3461045) Table 4.2.1.a.J (all-causality); Table 4.3.1.a.J (all-causality AE by SOC and PT); Table 4.7.1.a.J (treatment-related); 4.7.2.a.J (treatment-related AE by SOC and PT), 14.2.J (total deaths).
Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SAE=serious adverse event; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Subjects are counted only once per treatment in each row.
MedDRA v20.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v20.1 coding dictionary applied for Japanese translation.
Serious adverse events - according to the investigator's assessment.
In study B3461028, there was a provision for subjects to request a blinded dose reduction for adverse events related to tolerability.

Broad および All Tafamidis コホートでは，有害事象（因果関係を問わない，治験薬と関連あり），重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象の発現割合は B3461028 コホートと同様であった。最長 42 ヵ月の投与期間に報告された有害事象の種類および発現割合は，B3461028 コホートのタファミジス 20 mg 群および 80 mg 群間で同様であった。Broad コホートのタファミジス 20 mg 群で 34 例（29.6%），80 mg 群で 61 例（26.9%）の死亡が報告された（B3461045 試験期間中の死亡はタファミジス 20 mg 群で 11 例，80 mg 群で 12 例であった）。Broad コホートで最終投与後 28 日までに死亡した被験者は，タファミジス 20 mg 群で 21 例（18.3%），80 mg 群で 34 例（15.0%）であった。All Tafamidis コホートでは，115 例（30.5%）の死亡が報告され，主な死因は疾患進行によるものであった。治験薬と関連がある死亡は 2 例（いずれも B3461026 試験でタファミジス 20 mg の投与を受けた被験者）に報告され，1 例の死因はうっ血性心不全，もう 1 例の死因は末期の腎疾患，感染および頻拍性心房頻脈であった（Module 5.3.5.3 All Tafamidis Cohort Listings Table 16.9.3, 16.10）。

先行試験と継続投与試験で同用量のタファミジス 20 mg または 80 mg が投与された被験者データを一連の投与として集計した Broad コホートの解析に基づき，タファミジス 80 mg の安全性プロファイルは，タファミジス 20 mg の安全性プロファイルと同様であり，タファミジスの長期継続投与（最長 42 ヵ月）を受けた ATTR-CM 患者でも安全性プロファイルは同様であった。また，All Tafamidis コホートのデータからもタファミジスの忍容性および安全性プロファイルが支持され，ATTR-CM 患者でタファミジスの投与を受けた被験者に安全性上のシグナルは認められなかった。

以降の項では B3461028 コホートの結果を示した。

5.3.1. 主な有害事象

5.3.1.1. B3461028 コホート

B3461028 コホートで主な有害事象（因果関係を問わない，発現割合 15%超）は，タファミジス併合群で心不全（28.8%），転倒（26.5%），心房細動（18.9%），呼吸困難（18.9%），末梢性浮腫（17.8%），疲労（17.0%），浮動性めまい（15.9%）および便秘（15.2%）であった。タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群でプラセボ群と比べて発現割合が低かった主な有害事象は，下痢，悪心，尿路感染，体重減少，食欲減退，痛風，急性腎障害，呼吸困難および胸水であった。無力症および肺炎は両タファミジス群でプラセボ群と比べて発現割合が高かった（Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Table 4.3.1.2a）。MedDRA 高位語の無力症に含まれる同様または関連する他の基本語（活動性低下，疲労または倦怠感）の発現率（/100 人年）は，プラセボ群と各タファミジス群間で差がないかまたはタファミジス群でプラセボ群と比べて低く，プラセボ群に対するタファミジス群の発現率（/100 人年）の比（推定可能な場合）は 1.0 未満であった（Module 2.7.4.2.1.1.1.1.1）。

概して，各器官別大分類の個々の有害事象の発現割合（%）はタファミジス併合群とプラセボ群で同様であった。

B3461028 コホートの日本人集団で複数例に認められた因果関係を問わない有害事象（MedDRA 基本語別）は，タファミジス併合群で，膀胱炎，挫傷，上咽頭炎および不眠症［各 3/12 例（各 25.0%）］，不整脈，心不全，便秘，胃腸炎，肺炎，腰椎骨折，皮膚擦過傷，高カリウム血症，

関節痛，手根管症候群，良性前立腺肥大症，口腔咽頭痛，そう痒症，蕁麻疹および低血圧［各 2/12 例（各 16.7%）］であり，プラセボ群で，甲状腺機能低下症［4/5 例（80.0%）］，心不全［3/5 例（60.0%）］，貧血，心房粗動，上咽頭炎，高カリウム血症，背部痛，不眠症および痰貯留［各 2/5 例（各 40.0%）］であった（Module 5.3.5.3 Japanese subpopulation analysis B3461028 Cohort Table 4.3.1.a.J）。B3461028 コホートの日本人集団において，各器官別大分類の個々の有害事象の多くは 2 例以下であり，タファミジス併合群とプラセボ群で特定の傾向は認められなかった。

5.3.2. 治験薬と関連がある有害事象

5.3.2.1. B3461028 コホート

B3461028 コホートで主な治験薬と関連がある有害事象の各タファミジス群での発現割合はプラセボ群と同様またはプラセボ群と比べて低かった。主な治験薬と関連がある有害事象（発現割合 5%超）は，下痢（タファミジス 20 mg 群で 2.3%，80 mg 群で 8.0%，プラセボ群で 10.2%，以下同順），悪心（それぞれ 1.1%，5.7%，5.6%）および尿路感染（それぞれ 5.7%，2.3%，4.5%）であった。各タファミジス群またはプラセボ群のいずれかで複数例に認められた重度の治験薬と関連がある有害事象はなく，主な治験薬と関連がある有害事象の重症度は，軽度または中等度であった。

B3461028 コホートの日本人集団の各投与群で複数例に認められた治験薬と関連がある有害事象はなく，タファミジス併合群では膀胱炎，血尿，腎機能障害［各 1/12 例（各 8.3%）］であり，プラセボ群では急性腎障害および痰貯留［各 1/5 例（各 20.0%）］であった（Module 5.3.5.3 Japanese subpopulation analysis B3461028 Cohort Table 4.7.2.a.J）。

5.3.3. 重篤な有害事象

5.3.3.1. B3461028 コホート

B3461028 コホートで重篤な有害事象による試験中止に至った被験者の割合は各タファミジス群（タファミジス 20 mg 群：17.0%，80 mg 群：22.2%）でプラセボ群（28.2%）と比べてやや低かった（Module 2.7.4.2.1.4.2）。タファミジス群およびプラセボ群で重篤な有害事象による減量の要望はなかった。

5.3.4. 試験中止に至った有害事象

5.3.4.1. B3461028 コホート

有害事象による試験中止はタファミジス 20 mg 群で 18.2%, 80 mg 群で 22.7%, プラセボ群で 28.8%に認められた（Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Table 4.1.1.a）。試験中止に至った有害事象の発現割合はタファミジス 80 mg 群で 20 mg 群に比べて高かったが，試験中止に至った個々の有害事象（MedDRA 基本語別）で，各タファミジス群で発現割合の差は 2.5%以下であり，試験中止に至った有害事象に特定の傾向は認められなかった。また，タファミジス 80 mg 群で試験中止に至った有害事象の多くは，プラセボ群と同様またはプラセボ群と比べて発現割合が低かった。いずれの投与群においても試験中止に至った主な有害事象は，心不全，うっ血性心不全，心アミロイドーシスおよび疾患進行であった。

5.3.5. 死亡

B3461028 コホートで，30 ヵ月時の生存状態評価で 144 例の死亡が報告され，内訳はタファミジス 20 mg 群で 23 例（26.1%），80 mg 群で 49 例（27.8%），プラセボ群で 72 例（40.7%）であった。144 例の死亡のうち最終投与から 28 日以内に 79 例が死亡し，内訳は，タファミジス 20 mg 群で 13 例（14.8%），80 mg 群で 26 例（14.8%），プラセボ群で 40 例（22.6%）であった。試験中に認められた死亡の多くは基礎疾患に起因すると考えられた［タファミジス 20 mg 群で 9/13 例（69.2%），80 mg 群で 17/26 例（65.4%），プラセボ群で 26/40 例（65.0%）］。いずれも治験薬との関連なしと判断された。

B3461028 コホートの日本人集団のタファミジス 80 mg 群で死亡が 3 例に認められたが，このうち心血管事象に関連する死亡は 1 例であり，死亡した 3 例に認められた重篤な有害事象は治験責任医師によりいずれも治験薬との関連なしと判断された。また，Broad コホートでの日本人集団では，B3461045 試験に移行後の死亡はタファミジス 20 mg 群および 80 mg でそれぞれ 1 例に認められたが，死亡した 2 例に認められた重篤な有害事象は治験責任医師によりいずれも治験薬との関連はなしと判断された（Module 2.7.4.2.1.2.1）。

5.3.6. その他の重要な有害事象

タファミジスの作用機序または ATTR-PN 患者でよく認められる有害事象のいずれかに基づき，注目すべき有害事象を ATTR-CM 患者で評価した。注目すべき有害事象には，胃腸関連事象（例，下痢，腹痛関連事象），感染症関連事象（例，尿路感染，膣感染），そのほかの有害事象（過敏症関連事象，膵炎関連事象，肝毒性関連事象，甲状腺機能障害関連事象，起立性低血圧関連事象，不整脈関連事象および頭蓋内新生物）を含めた（Module 2.7.4.2.1.5）。

因果関係を問わない主な注目すべき有害事象の発現割合および発現率を Table 7 に示した。投与群間の有害事象の発現割合および発現率（/100 人年）の解析に基づき，ATTR-CM 患者の注目すべき有害事象において，タファミジス投与との関連は特定されなかった。各有害事象の発現率（/100 人年）は投与群間で同様，またはプラセボ群と比べて両タファミジス群で低かった。

Table 7. 因果関係を問わない主な注目すべき有害事象の発現割合および発現率

	投与群	N	SY	n (%)	IR (95%CI)	IRR (95% CI)
胃腸関連事象	Placebo	177	282.89	39 (22.0)	13.79 (9.80, 18.85)	
	Tafamidis 20 mg	88	170.78	10 (11.4)	5.86 (2.81, 10.77)	0.42 (0.21, 0.85)
	Tafamidis 80 mg	176	317.16	25 (14.2)	7.88 (5.10, 11.64)	0.57 (0.35, 0.94)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	487.95	35 (13.3)	7.17 (5.00, 9.98)	0.52 (0.33, 0.82)
重篤な感染症関連事象	Placebo	177	311.59	37 (20.9)	11.87 (8.36, 16.37)	
	Tafamidis 20 mg	88	172.35	19 (21.6)	11.02 (6.64, 17.22)	0.93 (0.53, 1.61)
	Tafamidis 80 mg	176	332.93	32 (18.2)	9.61 (6.57, 13.57)	0.81 (0.50, 1.30)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	505.28	51 (19.3)	10.09 (7.52, 13.27)	0.85 (0.56, 1.30)
尿路感染関連事象	Placebo	177	315.90	30 (16.9)	9.50 (6.41, 13.56)	
	Tafamidis 20 mg	88	173.66	10 (11.4)	5.76 (2.76, 10.59)	0.61 (0.30, 1.24)
	Tafamidis 80 mg	176	332.77	22 (12.5)	6.61 (4.14, 10.01)	0.70 (0.40, 1.21)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	506.43	32 (12.1)	6.32 (4.32, 8.92)	0.67 (0.40, 1.09)
過敏症関連事象	Placebo	177	245.91	79 (44.6)	32.13 (25.43, 40.04)	
	Tafamidis 20 mg	88	142.39	28 (31.8)	19.66 (13.07, 28.42)	0.61 (0.40, 0.94)
	Tafamidis 80 mg	176	293.87	61 (34.7)	20.76 (15.88, 26.66)	0.65 (0.46, 0.90)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	436.26	89 (33.7)	20.40 (16.38, 25.10)	0.64 (0.47, 0.86)
肝毒性関連事象	Placebo	177	298.07	39 (22.0)	13.08 (9.30, 17.89)	
	Tafamidis 20 mg	88	160.03	23 (26.1)	14.37 (9.11, 21.57)	1.10 (0.66, 1.84)
	Tafamidis 80 mg	176	314.11	38 (21.6)	12.10 (8.56, 16.61)	0.92 (0.59, 1.45)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	474.14	61 (23.1)	12.87 (9.84, 16.53)	0.98 (0.66, 1.47)
甲状腺機能障害関連事象	Placebo	177	311.66	19 (10.7)	6.10 (3.67, 9.52)	
	Tafamidis 20 mg	88	179.42	6 (6.8)	3.34 (1.23, 7.28)	0.55 (0.22, 1.37)
	Tafamidis 80 mg	176	344.46	16 (9.1)	4.64 (2.66, 7.54)	0.76 (0.39, 1.48)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	523.87	22 (8.3)	4.20 (2.63, 6.36)	0.69 (0.37, 1.27)
起立性低血圧関連事象	Placebo	177	248.48	75 (42.4)	30.18 (23.74, 37.84)	
	Tafamidis 20 mg	88	135.89	44 (50.0)	32.38 (23.53, 43.47)	1.07 (0.74, 1.56)
	Tafamidis 80 mg	176	266.80	77 (43.8)	28.86 (22.78, 36.07)	0.96 (0.70, 1.31)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	402.69	121 (45.8)	30.05 (24.93, 35.90)	1.00 (0.75, 1.33)

Source: Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Table 8.1.a; Table 8.2.a; Table 8.3.a; Table 8.4.a; Table 8.5.a; Table 8.6.a; Table 8.9.a
N=number of treated subjects; SY=subject-years of exposure; follow-up period = up to the last dose + 28 days; n=number of subjects with event reported during the follow-up period; CI=confidence interval; IRR=Incidence rate ratio (tafamidis/placebo) with 95% CI estimated using Poisson regression with treatment group in the model; IR=Incidence rate defined as the number of subjects who died per 100 SY with 95% CI calculated using an exact method assuming the number of events in a fixed interval of time follows a Poisson distribution.
For a particular event, SY is the sum across subjects of years up to the first event or the end of follow-up period for subjects who did not have the event.

B3461028，Broad および All Tafamidis コホートのいずれでも膣感染は認められなかった。なお，B3461028 コホートでの女性の被験者の割合は低かった（タファミジス 20 mg 群で 5.7%，80 mg 群で 10.2%，併合群で 8.7%およびプラセボ群 11.3%）。

5.3.7. 臨床検査値

治験責任医師により有害事象と判断された臨床検査値異常について以下に示した。

B3461028 コホートで臨床検査値のベースラインが基準範囲内または基準範囲外の被験者のうち，臨床検査値異常が認められた被験者の割合は，タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群でプラセボ群と比べて同程度であった。生化学検査および尿検査の結果について，投与群間で臨床的に注目すべき差は試験期間を通して認められなかった。血液学的検査値で臨床的に重要な変化が認められた被験者の割合に投与群間で注目すべき差は試験期間を通して認められなかった。

肝機能検査から，タファミジスが投与された被験者に肝毒性を示唆する結果は認められなかった。B3461028 コホートで肝機能検査において，臨床的に問題となる変化が認められた被験者の割合またはベースラインからの変化に各タファミジス群とプラセボ群の間で差は認められなかった。

5.3.7.1. 甲状腺機能検査

ヒト血漿中で T_4 結合グロブリン（TBG）は主要な甲状腺ホルモン結合蛋白質である。T_4 の TTR 結合親和性は TBG やアルブミンに対する結合親和性の中等度程度であり，TTR の血漿中 T_4 の輸送は血漿中 T_4 結合蛋白質全体の 10%～20%のみである[38]。実際，循環 TTR の 0.5%程度しか T_4 の輸送に関与していない（Module 2.7.4.3.4.1.2）。これらのデータから，タファミジス結合による T_4 輸送への影響は極めて小さく，甲状腺ホルモンの恒常性に影響を与えるリスクは低いことが示唆される。

タファミジス臨床開発プログラムでは，すべての ATTR-CM 試験で甲状腺刺激ホルモン（TSH），総 T_4 および遊離 T_4 を含む，総合的な甲状腺機能の評価を実施した。B3461028 コホートでの遊離 T_4 および TSH のベースラインからの変化量はプラセボ群と各タファミジス群で同程度であり，30 ヵ月の投与期間を通して明らかな変化はなかった（Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Table 10.1.a）。投与期間中 TSH が基準範囲外（1.2×基準値上限超または 0.8×基準値下限未満）であった被験者の割合に投与群間で明らかな差は認められなかった。治験期間を通して，総 T_4（平均値）のベースラインからのわずかな減少がタファミジス 20 mg 群および 80 mg 群で認められ，80 mg 群での減少が比較的大きかった。遊離 T_4 および TSH にベースラインから有意な変化はみられず，タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群のベースラインからの平均変化量はプラセボ群とすべての時点で同程度であった。遊離 T_4 および TSH の平均変化量は各投与群で同様であり，平均値が基準範囲内であれば，正常な甲状腺機能がタファミジス投与中も維持されることが示唆される。総 T_4 の減少については，タファミジスの TTR T_4 受容体への結合親和性が高いために T_4 結合の減少または TTR 置換が生じたと考えられる。

5.4. バイタルサイン，心電図および身体的検査

5.4.1. バイタルサイン

ATTR-CM 被験者で，B3461028 コホートのプラセボ群，タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群，ならびに Broad コホートのタファミジス 20 mg 群および 80 mg 群で，バイタルサインの変化が認められた被験者の割合は同程度であった。

バイタルサインまたは身体的検査において臨床的に注目すべき差は投与群間で認められなかった。

5.4.2. 心血管事象の安全性評価

健康被験者を対象とした thorough QTc 試験（B3461031）を行った。健康被験者におけるタファミジスの治療濃度を超える 400 mg 溶液の単回経口投与で QTc 間隔延長に及ぼす影響は認められなかった。B3461028 コホートでは心電図の平均値に注目すべき変化はみられなかった。

5.5. 特別な患者集団および状況下における安全性

5.5.1. 内因性要因

タファミジスの PK への年齢，性別，人種，肝機能および腎機能の影響を検討するため，母集団 PK 解析を実施し，3.3.2 項および Module 2.7.2.3.1 に示した。重度の肝障害を有する被験者では評価していない。B3461028 試験ではベースライン時の NYHA 心機能分類が IV 度の被験者は除外した。

これらの解析，非臨床試験成績での広い安全性域および臨床試験で示された忍容性プロファイルに基づき，内因性または外因性要因による用量調整は必要ないと考えられる。

ATTR-CM 被験者で年齢，人種，性別，TTR 遺伝子型，ベースライン時の NYHA 心機能分類および地域別の有害事象（因果関係を問わないおよび治験薬と関連あり），重篤な有害事象，中止に至った有害事象および死亡を評価した。B3461028 コホートの主要な安全性データから，ベースライン時の NYHA 心機能分類 III 度の部分集団での有害事象，重篤な有害事象，中止に至った有害事象，中止に至った重篤な有害事象および死亡の発現率（/100 人年）は，ベースライン時の NYHA 心機能分類 I／II 度の部分集団と比べて高かった。これらの発現率（/100 人年）の違いはプラセボ群および各タファミジス群で認められたが，主要な安全性データの発現率（/100 人年）は，タファミジス併合群でプラセボ群と比べて数値的に低かった。試験中止について，ベースライン時の NYHA 心機能分類 III 度の部分集団で I／II 度の部分集団に比べて最も高かった中止理由は，プラセボ群および各タファミジス群ともに死亡であった（Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Table 2.2.6.a）。

また，ATTR-CM で TTR 遺伝子変異型の部分集団で，野生型の部分集団と比べて，有害事象による中止の発現率（/100 人年）がプラセボ群および各タファミジス群ともに高かった。その他の内因性要因（性別，ベースライン時の年齢，人種および地域）の主要な安全性データへの影響は示唆されなかった。ただし，性別，年齢および人種の部分集団については，部分集団の例数の偏りが大きく，意味のある評価はできなかった。

5.5.2. 外因性要因

喫煙あるいはアルコール摂取等の外因性因子がタファミジスの安全性に及ぼす影響についての評価は行っていない。曝露量に及ぼす食事の影響も最小限であり，外因性要因によるタファミジスの安全性への影響はないと考えられる。

5.5.3. 薬物相互作用

タファミジスとの薬物間相互作用については，Module 2.7.2.3.4 に記載した。

5.5.4. 妊娠および授乳時の使用

妊娠または授乳中の女性は，タファミジスのすべての臨床試験から除外したため，妊婦にタファミジスが投与されたデータはないが，動物試験から生殖発生毒性を有することが明らかにされている。

ヒトに対する潜在的リスクは不明であり，妊婦または妊娠可能な女性にはタファミジスの投与を避けるよう注意喚起を行う。妊娠可能な女性は，タファミジスの投与期間中，またタファミジスの半減期は長いため最終投与後 1 ヵ月間は，適切な避妊法を用いるよう指導する。

授乳中の女性にタファミジスを投与した場合の乳児への影響は検討していない。しかし，動物試験（ラット）で，乳汁中に移行することが報告されている。ヒトの母乳へのタファミジスの移行に関する試験は実施していない。したがって，授乳中の女性にはタファミジスの投与を避ける，または本剤投与中の授乳を避けるよう注意喚起を行う。

2018 年 6 月 15 日時点，タファミジスのすべての臨床試験および非介入試験では，妊娠中および妊娠前 1 ヵ月以内でのタファミジスの子宮内曝露が 22 例で報告されている。これら 22 例のうち，12 例は妊婦への投与，10 例は男性パートナーへの投与であった。これら 22 例の妊娠（胎児 24 例）の転帰は，正常な新生児の出産 14 例（出生時低体重 1 例および早産児 2 例を含む），転帰不明 5 例，自然流産 2 例，人工中絶 1 例（双子）および自発的人工中絶 1 例であった。このうちの 1 例，双子を身ごもっていた 31 歳の妊婦は妊娠初期に激しい膣出血が認められた。妊娠発覚後の妊娠第 11 週にタファミジスの投与を中止したが，膣出血は継続したため中絶手術を行った。市販後の使用経験では，他に子宮内曝露に関する報告はなかった。

Tafamidis Enhanced Surveillance Pregnancy Outcomes（TESPO）プログラムにより，タファミジスに曝露した妊婦の妊娠の経過と転帰を追跡している。TESPO の目的は，妊娠中または妊娠前 1 ヵ月以内にタファミジスに曝露した妊婦による妊娠の転帰（出産児の重大な先天異常または発生異常を含む）の評価である。本調査は，動物を用いた発生毒性試験から予測されるタファミジスの生殖毒性の重大な潜在的リスクを更に監視するために実施されている。タファミジスに曝露した妊婦が出産した正常な新生児 14 例のうち，7 例で生後 1 年の追跡調査が行われた。7 例の乳児はいずれも生後 1 年目も生存し，年齢に応じた発達をしており，先天奇形は認められなかった。

タファミジスの子宮内曝露の要約および TESPO プログラムの結果の要約は，Module 2.7.4.5.4 に示した。

5.5.5. 離脱症状および反跳現象

タファミジスは長期投与を目的としているが，タファミジスによる離脱症状および反跳現象は認められていない。これまでタファミジスの投与を突然終了した被験者（例えば，肝移植を受ける被験者に対する移植前のタファミジスの投与中止）に離脱症状および反跳現象に関する有害事象の報告はなかった。

5.5.6. 過量投与

ATTR-CM 患者を対象とする臨床試験でタファミジスの最高用量は 80 mg であり，B3461045 試験で 2 例に急性の過量投与が認められた。2 例とも誤ってタファミジス 160 mg を服薬したが，これに関連した有害事象は認められなかった（Module 5.3.5.3 All Tafamidis Cohort Listing 16.9.1）。健康被験者を対象とした臨床試験（B3461040）でタファミジスの最高用量である 480 mg を投与後，1 例に麦粒腫（治験薬と関連あり，軽度）が報告された（Module 5.3.3.1 Study B3461040 Report Body）。

動物実験（イヌ）では，タファミジス 600 mg/kg（ヒト等価用量は 333 mg/kg）までの用量を経口単回投与した場合でも明らかな毒性変化は認められなかった。この用量は，臨床用量の約 412 倍

であった。したがって，ヒトが不注意または意図的にタファミジスを過量投与しても問題となるリスクは小さいと考える。

5.5.7. 薬物乱用

タファミジスが薬物依存性を有する可能性を示唆する報告はない。タファミジスの薬物乱用は報告されておらず，またタファミジスの薬理および受容体結合性から依存性を生じる可能性はないと考える。

5.5.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

タファミジスが自動車運転または機械操作に及ぼす影響を検討する試験は行っていないが，自動車運転または機械操作に影響を及ぼすことが予測される有害事象は認められていない。

5.6. 市販後データ

ATTR-CM を適応症として承認を取得した国はまだない。タファミジスは，ATTR-PN 成人患者を対象とした末梢神経障害の進行抑制を目的として 2011 年 11 月 16 日に初めて欧州で承認され，現在 41 ヵ国で承認を取得している。なお，日本では 2013 年 9 月 20 日に承認を取得した。

2018 年 6 月 15 日時点で全世界の ATTR-PN 患者におけるタファミジスの市販後の曝露は約 4,783 人・年である。

国内の製造販売後調査（B3461042 試験）で 2018 年 6 月 15 日までに収集され，調査依頼者の市販後の安全性データベースに登録された有害事象については Module 2.7.4.6 に示した。

概して，B3461042 試験で報告された有害事象および調査依頼者の安全性データベースに登録された自発報告の有害事象は，タファミジスの既知の安全性プロファイルおよび市販後 ATTR-PN 患者集団での安全性プロファイルと整合しており，安全性に関する新たな傾向またはシグナルは認められていない。

5.7. 安全性の結論

ATTR-CM 患者を対象としたタファミジスの 1 日 1 回 20 mg または 80 mg の経口投与で臨床的に意味のある安全性上の懸念はなく，良好な忍容性が認められた。

- B3461028 試験でタファミジスの 1 日 1 回 20 mg または 80 mg の経口投与でタファミジスの忍容性が認められ，安全性プロファイルはタファミジス群とプラセボ群間で概して同様であった。有害事象の多くは軽度または中等度であった。B3461028 試験のタファミジス群で有害事象による試験中止（または治験薬投与の一時中止）の割合は，プラセボ群と比べて低かった。
    - 日本人集団（17 例：タファミジス 20 mg 群 2 例，80 mg 群 10 例，プラセボ群 5 例）で，因果関係を問わない有害事象，重篤な有害事象，重度の有害事象の発現割合は，おおむね試験全体集団と類似していた。
- B3461028 試験で有害事象による減量の要望はまれであり，計 6 例（プラセボ群で 4 例，タファミジス群 80 mg 群で 2 例）に認められた。B3461045 試験で 2 例から減量の要望を受けたが，治験実施計画書で規定された実際の減量基準に合致しなかったため，割り付けられた投与量

で試験を継続した。タファミジス群で報告された主な重篤な有害事象は，心不全，急性心不全およびうっ血性心不全であり，試験対象集団および治験対象疾患でよく認められる事象であった。治験薬と関連がある重篤な有害事象（MedDRA 基本語別）の発現割合は 2%未満であった。

- タファミジス 80 mg 群での安全性プロファイルはタファミジス 20 mg 群と同様であった。より曝露が大きく，追跡調査期間が長い Broad および All Tafamidis コホートでも同様の結果が得られた。有害事象および死亡を含む重篤な有害事象の 6 ヵ月ごと，最長 42 ヵ月時までの解析から，有害事象の発現時期に特定の傾向やシグナルはみられず，ATTR-CM 患者でタファミジスの長期使用を支持する結果が得られた。

- 重篤な感染症関連事象，胃腸関連事象，過敏症関連事象，肝毒性関連事象，甲状腺機能障害関連事象および頭蓋内新生物などを含む特に注目すべき有害事象を評価した。これらの事象とタファミジス投与との関連を示唆する結果は認められなかった。

- 第 2，3 相試験における ATTR-CM 患者 377 例［平均曝露期間（SD）：24.5（18.61）ヵ月）］の結果からタファミジスの安全性および忍容性に問題はなく，また，ATTR-PN 患者を対象とした約 4,783 人･年の市販後データからもタファミジスの安全性および忍容性が支持された。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1. 治療の背景

6.1.1. 疾患または症状

ATTR-CM は心筋への ATTR 沈着が特徴であり，ATTR の蓄積により心臓の拡張機能が障害され，拘束型心筋症および心不全に至る。ATTR-CM（TTR 遺伝子変異型，野生型を含む）の典型的な徴候として，息切れ，労作性呼吸困難，起立性低血圧，失神などの心不全（拘束型心疾患）症状および伝導異常（心房細動など）が認められる。ATTR-CM と診断された患者の生存期間（中央値）は，Val122Ile 型変異で 41 ヵ月，野生型で 46 ヵ月であり [7]，患者の多くは，突然死，CHF および心筋梗塞などにより死に至る [8,9] と報告されている。また，別の報告では，未治療の場合 ATTR-CM 患者の平均生存期間は，変異型で 2～3 年以内［生存期間（中央値）：25.6 ヵ月］），野生型で最長 5 年［生存期間（中央値）：43.0 ヵ月］[10] とされている。ATTR-CM は，患者およびその介護者の両者に大きな負担を課す疾患である[39]。

詳細は 1.2 項に示した。

6.1.2. 現行の治療

現在，ATTR-CM に対する治療薬は，日本，米国，EU を含むいずれの国においても承認されていない。心不全の症状を改善する利尿薬等やペースメーカー留置などの対症療法を除くと，海外では心臓移植が ATTR-CM 患者に対する唯一の治療法であり，変異型 ATTR-CM 患者では肝臓移植および／または心臓移植を実施することもある [25]。一方，本邦では，アミロイドーシス診療ガイドライン等において，ATTR-CM は肝臓移植および心臓移植の対象とならないとされている。

詳細は 1.3 項に示した。

6.2. ベネフィット

Module 2.7.3 に示したとおり，主要な第 3 相試験である B3461028 試験の主要評価項目（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組み合わせた評価項目）の主解析において，タファミジスメグルミン（以下，タファミジス）併合群（20 mg 群および 80 mg 群）はプラセボ群に対し統計的に有意な低下を示した（p=0.0006）。また，死因を問わない死亡，心血管事象に関連する入院頻度のそれぞれの評価項目でも，主解析と一貫した傾向が認められ，死因を問わない死亡は，プラセボ群に対しタファミジス併合群で死亡リスクが 30.2%低下し（ハザード比 0.698，p=0.0259），心血管事象に関連する入院頻度はプラセボ群に対しタファミジス併合群で 32.4%低下した（相対リスク 0.6761，p<0.0001）。さらに，重要な副次評価項目である 6MWT の歩行距離および KCCQ-OS のベースラインから 30 ヵ月までの変化量について，いずれもタファミジス併合群はプラセボ群に対し統計的に有意な差を示した（いずれも p<0.0001）。心血管事象に関連する死亡のリスクは，プラセボ群と比較してタファミジス併合群で 30.9%低下した（ハザード比：0.691，p=0.0383）。

B3461028 試験はタファミジス 20 mg と 80 mg を比較する試験デザインではなかったが，用量別の探索的な解析を行った。その結果，タファミジス 20 mg 群と 80 mg 群の有効性は同程度であったが，予測因子である心臓バイオマーカー（NT-proBNP は死亡，トロポニン I は心血管事象に関連する入院頻度の予測因子）の事後解析において，20 mg 群に比べ 80 mg 群での高いベネフィットが示唆された。死亡に対しすべての部分集団で一貫したタファミジスのベネフィットが認められ，心血管事象に関連する入院頻度に関しては NYHA 心機能分類 III 度の被験者を除き，いずれも一貫してタファミジスのベネフィットが認められた。B3461028 試験に組み入れられた日本人被験者においても，主要評価項目および重要な副次評価項目の結果から，試験全体集団と異なる傾向は認められなかった。

以上より，タファミジスの広範な ATTR-CM 患者に対する有効性が確認された。

6.3. リスク

Module 2.7.4 に示したとおり，B3461028，Broad および All Tafamidis（投与後 42 ヵ月まで）コホートでみられた有害事象（因果関係を問わないおよび治験薬と関連あり）の発現割合は，プラセボ群，タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群で同程度であり，ほとんどの有害事象の重症度は軽度または中等度であった。これらのコホートでみられた個々の有害事象（因果関係を問わないおよび治験薬と関連あり）はいずれの投与群でも類似しており，その発現割合は投与群間で差がみられる事象はあるものの，概して臨床的に意味のある差は認められなかった。試験中止に至った有害事象の発現頻度はタファミジス 20 mg 群に比べ 80 mg 群でわずかに高かったが，いずれもプラセボ群より低く，試験中止に至った有害事象の発現に一定の傾向はなかった。なお，B3461028 試験の試験デザイン上，タファミジス 80 mg 群（176 例）は 20 mg 群（88 例）の約 2 倍の症例数であった。また，B3461028 試験に組み入れられた日本人は 17 例と少数ではあるが，日本人 ATTR-CM 患者のみに特有に発現した有害事象は認められなかった（Japanese subpopulation analysis report）。以上より，ATTR-CM 患者において，タファミジス 20 mg および 80 mg の忍容性は良好であり，タファミジスと関連のある有害事象は特定されなかった。

本邦におけるビンダケルカプセル 20 mg の医薬品リスク管理計画（RMP）（V 5.0，平成 29 年 4 月 6 日）には，重要な特定されたリスクはないが，重要な潜在的リスクとして肝毒性，過敏症反

応，生殖発生毒性および感染症が，重要な不足情報として高度肝機能障害患者が挙げられている。これらのリスクおよび不足情報は，タファミジスの ATTR-PN の申請時に提出した臨床および非臨床データに基づき設定されたものである。今般，新たに得られた ATTR-CM 患者を対象とした臨床試験データおよび ATTR-PN 患者に対する市販後の安全性監視活動で収集したデータに基づき，RMP における本剤のリスクおよび不足情報を以下のように検討した。

肝毒性

Module 2.7.4.2.1.5.4 に示したとおり，ATTR-CM におけるタファミジスの肝毒性は示唆されず，また ATTR-PN の市販後の安全性監視活動においても，肝毒性の発現頻度または重症度の変化や，新たな安全性のシグナルは特定されなかった（Module 5.3.6.1）。しかしながら，肝毒性は，マウスに対する反復投与により肝細胞の壊死および肥大が認められており，ATTR-PN の再審査等による評価が終了していないことおよび 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，RMP で重要な潜在的リスクとした。

過敏症反応

Module 2.7.4.2.1.5.3 に示したとおり，ATTR-CM におけるタファミジスの過敏症反応への影響は示唆されず，また ATTR-PN の市販後の安全性監視活動において，過敏症反応の発現頻度または重症度の変化や，新たな安全性のシグナルは特定されなかった（Module 5.3.6.1）。しかしながら，過敏症反応は，ATTR-PN の臨床試験で重篤な過敏症反応（蕁麻疹 1 例，過敏症反応 1 例）が発現しており，ATTR-PN の再審査等による評価が終了していないことおよび 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，RMP で重要な潜在的リスクとした。

生殖発生毒性

ATTR-PN の市販後の安全性監視活動において，出生児に対する先天性異常は報告されておらず，新たなシグナルは特定されなかったが，妊婦へタファミジスを投与したデータは限られている（Module 5.3.6.1）。また，ATTR-CM の臨床試験では妊婦および授乳婦を除外したため，妊婦にタファミジスが投与されたデータはない。さらに，Module 2.7.4.5.4 に示したとおり，ラットでタファミジスが授乳を介して出生児に移行することが示唆されたが，授乳中の女性にタファミジスが投与された場合に乳児に生じる影響は検討されていない。生殖発生毒性は，妊娠ウサギを用いた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ており，ATTR-PN の再審査等による評価が終了していないことおよび 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，RMP で重要な潜在的リスクとした。

感染症[a]

Module 2.7.4.2.1.5.2 に示したとおり ATTR-CM の臨床試験において，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。また ATTR-PN の市販後の安全性監視活動において，重篤な感染症の集積はあるものの，ATTR-PN の臨床試験におけるタファミジス群の発現率と同程度であった（Module 5.3.6.1）。感染症は，ATTR-PN の臨床試験で尿路感染，膣感染等の発現頻度が高くなる傾向が認められたこと，重篤な感染症（尿路感染 2 例，細菌性肺炎が 3 例）が発現したこと，および ATTR-PN では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，ATTR-PN の再審査等による評価が終了していないことおよび 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，RMP で重要な潜在的リスクとした。

高度肝機能障害患者

高度肝機能障害患者は，これらの患者に対しタファミジスの PK，有効性および安全性についての検討が行われておらず，現時点でタファミジス投与時に曝露量が増大する可能性を否定できないため，RMP で重要な不足情報とした。ATTR-CM の臨床試験において高度肝機能障害患者は除外されていたこと，また ATTR-PN の特定使用成績調査における高度肝機能障害患者の集積は 1 例のみ（2018 年 5 月 15 日現在）であり，十分な検討が行われていないことから，高度肝機能障害患者を引き続き「重要な不足情報」に設定することが妥当と判断した。なお，高度肝機能障害患者については，現行の添付文書[b]の「慎重投与」の項で注意喚起を行っており，添付文書での注意喚起を引き続き行う。

変異型の患者への投与（ATTR-CM）

日本人の遺伝子変異型 ATTR-CM 患者へタファミジスを投与したデータはなく，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，変異型の患者への投与を新たに RMP の重要な不足情報に設定した。

6.4. ベネフィット・リスク評価

主要な第 3 相試験である B3461028 試験の結果より，ATTR-CM におけるタファミジス 20 mg および 80 mg のプラセボに対する有効性が確認され，B3461045 試験における死因を問わない死亡のリスクがタファミジス 20 mg と比べて 80 mg で 10.2%低下，また心臓バイオマーカーの事後解析において 20 mg に比べて 80 mg の高いベネフィットが示唆された。タファミジスは，進行性で致死的な疾患に苦しむ患者のアンメットメディカルニーズを満たす初めての医薬品となる可能性がある。ATTR-CM の臨床試験データおよび ATTR-PN の市販後の安全性監視活動で収集したデータにおいて，RMP に設定すべき重要な特定されたリスクおよび重要な潜在的リスクはないと

[a] ATTR-PN 承認時の RMP V 1.0（平成 25 年 10 月 8 日）では「免疫毒性」であったが，その後，RMP V 3.0（平成 26 年 9 月 18 日）で「感染症」へ変更となった。

[b] 添付文書では「重度の肝機能障害のある患者」と表記

考えられた。以上より，タファミジスは ATTR-CM に対し，有効かつ安全で忍容性の高い治療薬として期待でき，ATTR-CM が進行性の致死的な疾患であることを踏まえると，タファミジス 80 mg を推奨用量とすることが妥当と判断した。したがって，以下の内容にてビンダケルカプセル 20 mg の一変申請を行う。

［申請品目：ビンダケルカプセル 20mg］（下線部を追加）

効能・効果（案）：

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）

用法・用量（案）：

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。

6.5. 補遺

該当なし。

7. 参考文献

1. Connelly S, Choi S, Johnson SM, et al. Structure-based design of kinetic stabilizers that ameliorate the transthyretin amyloidoses. Curr Opin Struct Biol 2010;20(1):54-62.

2. Klabunde T, Petrassi HM, Oza VB, et al. Rational design of potent human transthyretin amyloid disease inhibitors. Nat Struct Biol 2000;7(4):312-21.

3. Johnson SM, Wiseman RL, Sekijima Y, et al. Native state kinetic stabilization as a strategy to ameliorate protein misfolding diseases: a focus on the transthyretin amyloidoses. Acc Chem Res 2005;38(12):911-21.

4. Sekijima Y, Kelly JW, Ikeda S. Pathogenesis of and therapeutic strategies to ameliorate the transthyretin amyloidoses. Curr Pharm Des 2008;14(30):3219-30.

5. Jacobson DR, Pastore RD, Yaghoubian R, et al. Variant-sequence transthyretin (isoleucine 122) in late-onset cardiac amyloidosis in black Americans. N Engl J Med 1997;336:466-73.

6. Saraiva MJ. Transthyretin mutations in health and disease. Hum Mutat 1995;5(3):191-6.

7. Connors LH, Doros G, Sam F, et al. Clinical features and survival in senile systemic amyloidosis: comparison to familial transthyretin cardiomyopathy. Amyloid 2011;18 Suppl 1:157-9.

8. Kyle RA, Spittell PC, Gertz MA, et al. The premortem recognition of systemic senile amyloidosis with cardiac involvement. Am J Med 1996;101:395-400.

9. Smith TJ, Kyle RA, Lie JT. Clinical significance of histopathologic patterns of cardiac amyloidosis. Mayo Clin Proc 1984;59:547-55.

10. Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, et al. Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). Am Heart J 2012;164:222-228.e1.

11. The Voice of the Patient Report – Amyloidosis (June 2016), Amyloidosis Research Consortium (ARC).

12. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. Circulation 2016;133:2404-12.

13. Castano A, Haq M, Narotsky DL, et al. Multicenter Study of Planar Technetium 99m Pyrophosphate Cardiac Imaging: Predicting Survival for Patients With ATTR Cardiac Amyloidosis. JAMA Cardiol 2016;1:880-9.

14. Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J 2015;36:2585-94.

15. Castano A, Narotsky DL, Hamid N, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. Eur Heart J 2017;38:2879-87.

16. Damy T, Costes B, Hagege AA, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. Eur Heart J 2016;37:1826-34.

17. Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. Nat Rev Cardiol 2010;7:398-408.

18. アミロイドーシスの全国疫学調査 一次調査 依頼書・参考資料. アミロイドーシスに関する調査研究班, 難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班. 2015 年 1 月.

19. アミロイドーシスの全国疫学調査 二次調査 依頼書・参考資料. アミロイドーシスに関する調査研究班, 難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班. 2015 年 9 月.

20. 三隅 洋平, 植田 光晴, 関島 良樹他. 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. 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.

21. 関島 良樹，矢崎 正英，植田 光晴他. 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. 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.

22. Connors LH, Prokaeva T, Lim A, et.al. Cardiac amyloidosis in African Americans: comparison of clinical and laboratory features of transthyretin V122I amyloidosis and immunoglobulin light chain amyloidosis. Am Heart J 2009;158(4):607-14.

23. Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:31.

24. Picken MM. Modern approaches to the treatment of amyloidosis: the critical importance of early detection in surgical pathology. Adv Anat Pathol 2013;20(6):424-39.

25. Falk RH. Cardiac amyloidosis: a treatable disease, often overlooked. Circulation 2011;124:1079-85.

26. Bokhari S, Castano A, Pozniakoff T, et al. (99m)Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. Circ Cardiovasc Imaging 2013;6:195-201.

27. Haq M, Pawar S, Berk JL, et al. Can (99m)Tc-Pyrophosphate Aid in Early Detection of Cardiac Involvement in Asymptomatic Variant TTR Amyloidosis? JACC Cardiovasc Imaging 2017;10:713-4.

28. Glaudemans AW, van Rheenen RW, van den Berg MP, et al. Bone scintigraphy with (99m)technetium-hydroxymethylene diphosphonate allows early diagnosis of cardiac involvement in patients with transthyretin-derived systemic amyloidosis. Amyloid 2014;21:35-44.

29. Galat A, Rosso J, Guellich A, et al. Usefulness of (99m)Tc-HMDP scintigraphy for the etiologic diagnosis and prognosis of cardiac amyloidosis. Amyloid 2015;22:210-20.

30. Lewis WD, Skinner M, Simms RW, et al. Orthotopic liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. Clin Transplant 1994;8:107-10.

31. Holmgren G, Ericzon BG, Groth CG, et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. Lancet 1993;341:1113-6.

32. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. Eur Heart J 2018; 39:2799-806.

33. Raphael C, Briscoe C, Davies J, et al. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. Heart 2007;93:476-82.

34. Pocock SJ, Ariti CA, Collier TJ, et al. The win ratio: a new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities. Eur Heart J 2012;33:176-82.

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

36. Sultan MB, Gundapaneni B, Schumacher J, et al. Treatment With Tafamidis Slows Disease Progression in Early-Stage Transthyretin Cardiomyopathy. Clin Med Insights Cardiol. 2017;11:1179546817730322. doi: 10.1177/1179546817730322.

37. Falk R, Maurer M, Fedson S, et al. Tafamidis stabilizes transthyretin and improves clinical outcomes in transthyretin amyloid cardiomyopathy. J Card Fail 2011; 17(8S):S56.

38. Palha JA. Transthyretin as a thyroid hormone carrier: function revisited. Clin Chem Lab Med 2002; 40(12):1292-300.

39. Stewart M, Shaffer S, Murphy B, et al. Characterizing the High Disease Burden of Transthyretin Amyloidosis for Patients and Caregivers. Neurol Ther 2018; doi: 10.1007/s40120-018-0106-z.