TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 2
LIST OF FIGURES 5
略号および用語の定義一覧 7
1. 背景および概観 8
2. 個々の試験結果の要約 13
2.1. B3461028 試験 13
2.1.1. 試験デザイン 13
2.1.2. 統計方法 15
2.1.2.1. 目標被験者数の設定 15
2.1.2.2. 主要評価項目の解析 15
2.1.2.3. 副次評価項目の解析 17
2.1.2.4. 探索的評価項目の解析 18
2.1.3. 被験者集団 19
2.1.4. 主要評価項目 22
2.1.4.1. Finkelstein-Schoenfeld 法を用いた部分集団解析 27
2.1.5. 重要な副次評価項目 42
2.1.5.1. 6MWT 42
2.1.5.2. KCCQ-OS 47
2.1.6. その他の副次評価項目 52
2.1.6.1. 心血管事象に関連する死亡 52
2.1.6.2. 投与 1 ヵ月時の TTR の安定化 55
2.1.7. 部分集団解析 55
2.1.7.1. 用量別（タファミジス 20 mg，80 mg） 55
2.1.7.2. TTR 遺伝子型別 59
2.1.7.3. ベースライン時の NYHA 心機能分類別 62
2.1.7.4. 日本人集団解析 65
2.1.8. 探索的評価項目 78
2.1.8.1. 理由を問わない入院 78
2.1.8.2. 心血管事象に関連する入院日数 78
2.1.8.3. 6，12，18 および 24 ヵ月時の 6MWT 78
2.1.8.4. 6，12，18 および 24 ヵ月時の KCCQ-OS 78

2.1.8.5. KCCQ ドメインスコアと Clinical Summary スコア 79
2.1.8.6. NT-proBNP およびトロポニン I 84
2.1.8.7. 心エコー検査パラメータ 86
2.1.8.8. その他の探索的評価項目 86
2.1.9. B3461028 試験での有効性の結論 86
2.2. B3461045 試験 88
2.2.1. 試験デザイン 88
2.2.2. 統計方法 90
2.2.3. 被験者集団 91
2.2.4. B3461045 試験結果 93
2.3. B3461025 試験（Fx1B-201） 98
2.3.1. 試験デザイン 98
2.3.2. 統計方法 99
2.3.3. 被験者集団 99
2.3.4. B3461025 試験の主要評価項目 102
2.3.5. 死亡および心血管事象に関連する入院 103
2.3.6. その他の評価項目 104
2.3.7. B3461025 試験での有効性の結論 106
2.4. B3461026 試験（Fx1B-303） 107
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 107
3.1. 試験対象集団 107
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 107
3.3. 部分集団における結果の比較 108
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 108
5. 効果の持続，耐薬性 111
6. 付録 112
参考文献 114

LIST OF TABLES

Table 1. Description of Clinical Studies to be Discussed in This Document 10
Table 2. Subject Evaluation Groups (All Subjects) – Study B3461028 20
Table 3. Discontinuations From Study (All Randomized) – Study B3461028 21

Table 4. Demographic and Baseline Characteristics (ITT Population) – Study B3461028 22
Table 5. Primary Analysis - Finkelstein-Schoenfeld Analysis of All-cause Mortality and Frequency of Cardiovascular-related Hospitalizations (ITT Population) – Study B3461028 23
Table 6. Summary of Mortality and Hospitalizations for Efficacy Analysis (ITT Population) – Study B3461028 24
Table 7. Summary of All-cause Mortality (ITT Population) – Study B3461028 25
Table 8. Frequency of Cardiovascular-related Hospitalizations (ITT Population) – Study B3461028 27
Table 9. Finkelstein-Schoenfeld Analysis of All-cause Mortality and Cardiovascular-related Hospitalizations by Dose (ITT Population) – Study B3461028 28
Table 10. Summary of All-cause Mortality by Dose (ITT Population) – Study B3461028 29
Table 11. Frequency of Cardiovascular-related Hospitalizations by Dose (ITT Population) – Study B3461028 31
Table 12. Finkelstein-Schoenfeld Analysis of All-cause Mortality and Cardiovascular-related Hospitalizations by TTR Genotype (ITT Population) – Study B3461028 32
Table 13. Summary of All-cause Mortality by TTR Genotype (ITT Population) – Study B3461028 33
Table 14. Frequency of Cardiovascular-related Hospitalizations by TTR Genotype (ITT Population) – Study B3461028 36
Table 15. Finkelstein-Schoenfeld Analysis of All-cause Mortality and Cardiovascular-related Hospitalizations by NYHA Classification (ITT Population) – Study B3461028 37
Table 16. Summary of All-cause Mortality by NYHA Classification (ITT Population) – Study B3461028 38
Table 17. Frequency of Cardiovascular-related Hospitalizations by NYHA Classification (ITT Population) – Study B3461028 41
Table 18. Change From Baseline to Month 30 in the Distance Walked During 6MWT (ITT Population) – Study B3461028 43
Table 19. Change From Baseline to Month 30 in the Distance Walked During 6MWT by Dose (ITT Population) – Study B3461028 45
Table 20. Change From Baseline to Month 30 in the KCCQ-OS Score (ITT Population) – Study B3461028 48
Table 21. Change From Baseline to Month 30 in the KCCQ-OS Score by Dose (ITT Population) – Study B3461028 50
Table 22. Summary of Cardiovascular-Related Mortality (ITT Population) – Study B3461028 53
Table 23. TTR Stabilization at Month 1 (ITT Population) – Study B3461028 55

Table 24. Subject Evaluation Groups (Japanese Subpopulation) – Study B3461028 65
Table 25. Disposition Events Summary (Japanese Subpopulation) – Study B3461028 66
Table 26. Demographic Characteristics (Japanese Subpopulation: ITT Population) – Study B3461028 67
Table 27. Summary of Deaths and Hospitalizations (Japanese Subpopulation:ITT Population) – Study B3461028 69
Table 28. Frequency of Cardiovascular-related Hospitalizations (Japanese Subpopulation:ITT Population) – Study B3461028 69
Table 29. Change From Baseline to Month 30 in the Distance Walked During 6-Minute Walk Test (Japanese Subpopulation:ITT Population) – Study B3461028 70
Table 30. Change From Baseline to Month 30 in the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (Japanese Subpopulation:ITT Population) – Study B3461028 71
Table 31. Change From Baseline at Month 30 in NT-proBNP Concentration – by Dose (ITT Population) – Study B3461028: Overall Population and Japanese Subpopulation 72
Table 32. Change From Baseline at Month 30 in Troponin I Concentration – by Dose (ITT Population) – Study B3461028: Overall Population and Japanese Subpopulation 74
Table 33. タファミジスを反復経口投与したときの全体集団および日本人集団の TTR 安定化率（%） 76
Table 34. Change From Baseline to Month 30 in the KCCQ Domain Scores (ITT Population) – Study B3461028 80
Table 35. Change From Baseline at Month 12 and Month 30 in NT-proBNP Concentration - by Dose (ITT Population) – Study B3461028 84
Table 36. Change From Baseline at Month 12 and Month 30 in Troponin I Concentration - by Dose (ITT Population) – Study B3461028 85
Table 37. Subject Evaluation Groups – Study B3461045 91
Table 38. Summary of Subject Discontinuation (All Randomized) – Study B3461045 92
Table 39. Demographic and Baseline Characteristics – Study B3461045 92
Table 40. Summary of All-cause Mortality Analyzed by Cox Proportional Hazards Model With Treatment, Baseline NYHA and TTR Genotype as Covariates – Combined Mortality Analysis Set, B3461028 and B3461045 94
Table 41. Summary of All-cause Mortality Analyzed by Cox Proportional Hazards Model with Treatment, Baseline NYHA and TTR genotype as Covariates – Treatment Groups by Dose– Combined Mortality Analysis Set, B3461028 and B3461045 97
Table 42. Subject Disposition (All Enrolled Subjects) – Study B3461025 100
Table 43. Key Demographics and Baseline Characteristics (ITT Population) – Study B3461025 101

Table 44. Baseline Demographics and Disease Characteristics in TRACS and Study B3461025 (ITT Population) 102
Table 45. TTR Stabilization at Week 6 – Study B3461025 102
Table 46. Frequency of Death and Cardiovascular Hospitalization (ITT Population) – Study B3461025 104
Table 47. TTR Stabilization at Months 6 and 12 (ITT Population) – Study B3461025 104
Table 48. Comparison of All-cause Mortality (ITT Population) – Studies B3461028 and B3461045 108

LIST OF FIGURES

Figure 1. Kaplan-Meier Plot of All-cause Mortality (ITT Population) – Study B3461028 26
Figure 2. Kaplan-Meier Plot of All-cause Mortality by Dose (ITT Population) – Study B3461028 30
Figure 3. Kaplan-Meier Plot of Time to Event All-cause Mortality Variant TTR Genotype (ITT Population) 34
Figure 4. Kaplan-Meier Plot of Time to Event All-cause Mortality Wild Type TTR Genotype (ITT Population) 35
Figure 5. Kaplan-Meier Plot of Time to Event All-cause Mortality by NYHA Baseline Classification – NYHA Classes I and II Combined (ITT Population) – Study B3461028 39
Figure 6. Kaplan-Meier Plot of Time to Event All-cause Mortality by NYHA Baseline Classification – NYHA Class III (ITT Analysis Set) 40
Figure 7. Distance Walked During 6MWT LS Means (SE) Change From Baseline (ITT Population) – Study B3461028 44
Figure 8. Distance Walked During 6MWT LS Means (SE) Change From Baseline by Dose (ITT Population) – Study B3461028 46
Figure 9. KCCQ-OS Score LS Means (SE) Change From Baseline (ITT Population) – Study B3461028 49
Figure 10. KCCQ-OS Score LS Means (SE) Change From Baseline by Dose (ITT Population) – Study B3461028 51
Figure 11. Kaplan-Meier Plot of Cardiovascular-related Mortality (ITT Population) – Study B3461028 54
Figure 12. All-cause Mortality Hazard Ratio, Cardiovascular-related Mortality Hazard Ratio, and Frequency of Cardiovascular-related Hospitalization Relative Risk Ratio by Dose (ITT Population) 57

Figure 13. LS Mean Change From Baseline to Month 30 in the Distance Walked During 6MWT and KCCQ-OS Score Differences From Placebo by Dose (ITT Population) – Study B3461028 58
Figure 14. All-cause Mortality Hazard Ratio, Cardiovascular-related Mortality Hazard Ratio, and Frequency of Cardiovascular-related Hospitalization Relative Risk Ratio by TTR Genotype (ITT Population) – Study B3461028 60
Figure 15. LS Mean Change From Baseline to Month 30 in the Distance Walked During 6MWT and KCCQ-OS Score Differences From Placebo by TTR Genotype (ITT Population) – Study B3461028 61
Figure 16. All-cause Mortality Hazard Ratio, Cardiovascular-related Mortality Hazard Ratio, and Frequency of Cardiovascular-related Hospitalization Relative Risk Ratio by NYHA Baseline Classification (ITT Population) – Study B3461028 63
Figure 17. LS Mean Change From Baseline to Month 30 in the Distance Walked During 6MWT and KCCQ-OS Score Differences From Placebo by NYHA Baseline Classification (ITT Population) – Study B3461028 64
Figure 18. Baseline NT-proBNP by Dose (ITT Population) 73
Figure 19. Baseline Troponin I by Dose (ITT Population) 75
Figure 20. 全体集団における投与群および評価時点ごとの TTR の安定化率（%） 76
Figure 21. 日本人集団における投与群および評価時点ごとの TTR の安定化率（%） 76
Figure 22. B3461028 試験の非日本人および日本人集団の各用量および評価時点ごとの TTR 安定化率の分布 77
Figure 23. KCCQ Total Symptom Domain Score LS Means (SE) Change From Baseline by Dose (ITT Population) – Study B3461028 82
Figure 24. KCCQ Physical Limitation Domain Score LS Means (SE) Change From Baseline by Dose (ITT Population) – Study B3461028 83
Figure 25. Flowchart of Study Participation 89
Figure 26. Study Treatments 90
Figure 27. Kaplan-Meier Plot of All-cause Mortality – Combined Mortality Analysis Set, B3461028 and B3461045 95
Figure 28. Mean Change From Baseline to Month 12 in 6MWT (Distance Walked) in TRACS and Study B3461025 (ITT Population) 105
Figure 29. Mean Change From Baseline to Month 12 in KCCQ Overall and Clinical Summary Scores in TRACS and Study B3461025 (ITT Population) 105

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
AL	immunoglobulin light-chain (amyloidosis)：免疫グロブリン性（アミロイドーシス）
ANCOVA	Analysis of Covariance：共分散分析
ATTR	transthyretin amyloid：トランスサイレチンアミロイド
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ポリニューロパチー
BMI	Body Mass Index：体格指数
BUN	blood urea nitrogen：血中尿素窒素
CHF	congestive heart failure：うっ血性心不全
CI	confidence interval：信頼区間
DMC	Data Monitoring Committee：データモニタリング委員会
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
EQ-5D-3L	EuroQoL-5 Dimensions (3 Levels version)
FOI	fraction of initial
F-S	Finkelstein-Schoenfeld
ITT	intent-to-treat
KCCQ-OS	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary
Leu111Met	leucine replaced by methionine at position 111
LVEF	left ventricular ejection fraction：左室駆出率
mBMI	modified body mass index
MCS	mental component summary
MMRM	mixed model repeated measures
MRI	magnetic resonance imaging：核磁気共鳴画像法
NT-proBNP	N-terminal pro-hormone brain 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
PCS	physical component summary
PD	pharmacodynamics：薬力学的
PGA	Patient Global Assessment
PK	pharmacokinetics：薬物動態
QOL	quality of life：生活の質
RTTE	Repeaed-Time-To-Event
SAP	statistical analysis plan
SD	standard deviation：標準偏差
SE	standard error：標準誤差
SF-36	Short Form (36) Health Survey
TRACS	Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study（B3461024 試験の別名）
TTE	Time-To-Event
TTR	transthyretin：トランスサイレチン
Val122Ile	valine replaced by Isoleucine at position 122
VAS	visual analog scale

1. 背景および概観

トランスサイレチンアミロイドーシスは，トランスサイレチン（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進行性の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（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 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 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 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]。

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］を用いて評価される。

ATTR-CM の徴候は非特異的なため，診断が何年も遅れることがある[12,13]。診断の補助のために心電図および心エコー検査が使用され，ATTR-CM の確認のために心臓核磁気共鳴画像法（MRI）とシンチグラフィーが使用されるが，通常，確定診断には心筋生検が用いられる[14]。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，海外において非生検による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[15,16,17]，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[18,19]の前に ATTR を検出でき，疾患進行の予測[16, 20]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。

タファミジスは TTR 遺伝子変異型および野生型のいずれに対しても TTR 安定化作用を有する。タファミジスは TTR 4 量体のサイロキシン結合部位に結合し，TTR 4 量体の解離を阻害する。そ

の結果，アミロイド形成や線維化が阻害され，疾患進行が抑制される。タファミジスは ATTR-CM の進行を抑制または遅延させ，有効な治療薬となることが期待される。

タファミジスの臨床試験において，TTR 遺伝子変異型または野生型の ATTR-CM を有する成人患者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の低下が認められた。

本 2.7.3 項では，TTR 遺伝子変異型および野生型を有する ATTR-CM 患者を対象にタファミジスメグルミン（以降，タファミジス）20 mg および 80 mg のソフトゼラチンカプセルを 1 日 1 回投与したときの有効性の概要を第 3 相 B3461028 試験の結果を中心に示した。また，実施中の第 3 相 B3461045 試験（B3461028 試験の継続投与試験）および第 2 相 B3461025 試験の結果も本項に含めた。なお，実施中の B3461026 試験（B3461025 試験の継続投与試験）については，試験開始から 9 年が経過し，本試験で継続中の被験者は少数例であり，得られる有効性データは限られていた。したがって，本継続投与試験の有効性データについては本項で考察しなかった。

ATTR-CM 患者を対象とした臨床的有効性を検討した試験を Table 1 に示した。

Table 1. Description of Clinical Studies to be Discussed in This Document

Study Number	Number of Study Centers and Locations	Enrollment Status and Goal Study Start and End Dates	Study Design and Control Type	Treatment Groups	Number Subjects Randomized/ Enrolled and Completing	Duration	Gender (M/F) Median age (Range)	Subject Population	Efficacy Endpoints	Location of Study Report
B3461028	48 centers International	Enrollment completed. Goal: 400 subjects Actual: 441 subjects enrolled 09 December 2013 (first subject first visit) to 07 February 2018 0 (last subject last visit)	Double-blind, placebo-controlled, randomized	Tafamidis 20 mg or 80 mg QD or placebo	441 enrolled, 258 completed （日本人：17 例登録，14 例完了）	30 months	Tafamidis group: 241 male and 23 female, 74.5 years (46-88) Placebo group: 157 male and 20 female, 74.1 years (51-89)	ATTR-CM variant or wild type	Finkelstein-Schoenfeld analysis of the hierarchical combination of all-cause mortality and frequency of CV-related hospitalizations. Secondary endpoints included change from baseline to Month 30 in 6MWT (key) and KCCQ-OS (key), CV-related mortality, frequency of CV-related hospitalization, all-cause mortality, and TTR stabilization at Month 1	5.3.5.1
B3461045	41 centers International	Enrollment completed. Goal: 330 subjects expected Actual: 252 subjects enrolled 13 June 2016	Double-blind and open-label, randomized, extension	Tafamidis 20 mg or 80 mg QD	252 enrolled, 219 ongoing （日本人：14 例登録，2018 年 2 月 15 日時点で 11 例継続中）	60 months	Tafamidis group: 221 male and 21 female, 77.0 years (54-91)	ATTR-CM variant or wild type	Long-term safety (including all-cause mortality)	5.3.5.2

Table 1. Description of Clinical Studies to be Discussed in This Document

Study Number	Number of Study Centers and Locations	Enrollment Status and Goal Study Start and End Dates	Study Design and Control Type	Treatment Groups	Number Subjects Randomized/ Enrolled and Completing	Duration	Gender (M/F) Median age (Range)	Subject Population	Efficacy Endpoints	Location of Study Report
		(first subject enrolled) ongoing								
B3461025 (Fx1B-201)	6 centers USA	Enrollment completed. Goal: up to 40 subjects Actual: 35 subjects enrolled 27 August 2008 (first subject first visit) to 29 January 2010 (last subject last visit)	Open-label	Tafamidis 20 mg QD	35 enrolled, 32 completed	12 months	32 male, 3 female 76.3 years (68.1-86.5)	ATTR-CM variant or wild type	TTR stabilization at Week 6 (primary) and at Months 6 and 12 (secondary) Exploratory endpoints included: mortality and cardiovascular hospitalization; cardiac structure and function (echocardiogram, cardiac MRI, and chest x-ray); quality of life (KCCQ, PGA, and SF-36); functional capacity (6MWT, NYHA classification); biochemical profiles (NT-proBNP, Troponin I and T); and Holter monitoring	5.3.4.2
B3461026 (Fx1B-303)	5 centers USA	Enrollment completed. 23 September 20 09 (first subject	Open-label extension	Tafamidis 20 mg QD	31 enrolled, 5 ongoing	10 years	28 male, 3 female 77.7 years (69.23-87.64)	ATTR-CM variant or wild type	Long-term safety. Clinical endpoints included subject global assessment,	5.3.5.2

Table 1. Description of Clinical Studies to be Discussed in This Document

Study Number	Number of Study Centers and Locations	Enrollment Status and Goal Study Start and End Dates	Study Design and Control Type	Treatment Groups	Number Subjects Randomized/ Enrolled and Completing	Duration	Gender (M/F) Median age (Range)	Subject Population	Efficacy Endpoints	Location of Study Report
		dosed) ongoing							6MWT, markers of cardiac function (eg, echocardiograms, quality of life measures).	
非介入試験										
B3461024 (Fx-001, TRACS)	5 centers, USA	Enrollment completed. Goal: up to 35 subjects Actual: 29 subjects enrolled 21 April 2006 (first subject baseline visit) to 17 December 2008 (last subject completed)	Non-interventional, natural history	Not applicable	29 enrolled, 5 completed	24 months	27 male, 2 female 73.5 years (62.9-86.6)	Subjects with TTR cardiac amyloidosis	Left ventricle wall thickness, 6MWT, diastolic function, ejection fraction, cardiac biomarkers, hospitalization, and mortality.	5.3.5.4

Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body; Module 5.3.5.2 B3461045 Protocol; Module 5.3.4.2 B3461025 (Fx1B-201) Report Body; Module 5.3.5.2 B3461026 Protocol; Module 5.3.5.4 B3461024 (Fx-001) Report Body; Module 5.3.5.3 SCE Table 14.1.1.2; Module 5.3.5.3 Japanese analysis Table 14.1.1.1.J; Table 2.1.b.J
Abbreviations: 6MWT=6-minute walk test; ATTR-CM=transthyretin cardiomyopathy; CV=cardiovascular, KCCQ-OS=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary; NT-proBNP=N-Terminal Pro-hormone Brain Natriuretic Peptide; NYHA=New York Heart Association; PGA=Patient Global Assessment; QD=once daily; SF-36=Short Form (36) Health Survey; TTR=transthyretin

2. 個々の試験結果の要約

2.1. B3461028 試験

2.1.1. 試験デザイン

本試験は, TTR 遺伝子変異型または野生型を有する ATTR-CM 患者を対象に二重盲検下にて 30 ヵ月間のタファミジス投与を行い，臨床効果に基づいて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 相試験である。

本試験では，441 例の被験者が組み入れられ，1：2：2 の比で，タファミジス 20 mg 群に 88 例，80 mg 群に 176 例，プラセボ群に 177 例が割り付けられた。タファミジスに対して忍容性に問題がある有害事象が認められた被験者は，盲検下で減量を可能とした。実際，タファミジス 80 mg 群 2 例（1.1%），プラセボ群 4 例（2.3%）の計 6 例が盲検下で減量を要望した。

投与群間で TTR 遺伝子型（変異型，野生型）と疾患重症度（NYHA 心機能分類：I 度ならびに II 度および III 度の併合（以降，II／III 度）の両方について，均衡が保たれるように層別割り付けを行った。組み入れ完了時点で，タファミジス併合群およびプラセボ群で被験者の約 24%が変異型であり，残りは野生型であった。計画時に変異型および野生型の被験者を各 30%組み入れることを目標としたため，変異型被験者がより多く組み入れられるように，野生型被験者の組み入れを途中で止めた。

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）の被験者の割合は，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，主解析，副次解析および探索的解析でベースラインの調整をより適切に行うために，治験実施計画書による NYHA 心機能分類のグループを，「NYHA 心機能分類 I 度および II／III 度」から解析上は「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。

投与期間は最長 30 ヵ月間とし，本試験では 30 ヵ月間を 910 日間と定義した。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）。

本試験では, タファミジス 20 mg 群にはタファミジスメグルミン 20 mg×1 カプセル＋プラセボ 3 カプセル，80 mg 群にはタファミジスメグルミン 20 mg×4 カプセル，プラセボ群にはプラセボ 4 カプセルを投与した。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）で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，治験実施計画書作成時の最高用量は 480 mg 単回投与）を検討した結果，TTR 安定化率が最大となる用量は 80 mg であると考えられた。したがって，主要試験（B3461028）に 80 mg を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（Module 2.7.2）。B3461028 試験では用量反応を検討するために十分な症例数を組み入れることは困難であったため，主解析ではタファミジス 20 mg 群および 80 mg 群を合わせた併合群を用いてタファミジスの有効性を評価した。

2006～2008 年に実施された ATTR-CM 患者の疾患特性と進行を検討した観察研究［B3461024 試験，別名：Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study（TRACS）］の結果に基づき，B3461028 試験の重要な有効性評価項目［死因を問わない死亡と心血管事象に関連する入院，6 分間歩行テスト（6MWT）における歩行距離および Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire - Overall Summary（KCCQ-OS）スコア］を選択した。これらの重要な有効性評価項目は第 2 相 B3461025 試験でも用いられた。

本試験の主要評価項目は，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組み合わせた評価項目とした。主解析では，F-S 法を用いて，2 つの評価項目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。

また，重要な副次評価項目は，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であり，多重性の調整を行った。

- 6MWT はスクリーニング時，ベースライン時，6，12，18，24 および 30 ヵ月時（または早期中止時）に実施した。6MWT は生活の質（QOL），NYHA 心機能分類，最大運動能力，うっ血性心不全（CHF）患者の入院および死亡の割合と相関することが報告されている[21,22,23]。6MWT は中等度から重度の CHF 患者における医学的介入の効果を判定する適切な評価項目である[24]。

- KCCQ は，ベースライン時，6，12，18，24 および 30 ヵ月時（または早期中止時）に実施した。被験者は質問票を自身で回答することを求められた。KCCQ は 23 項目からなる，心不全患者の健康状態および健康関連 QOL を評価する質問票である。23 項目から日常活動能力，症状の頻度および重症度，これらの症状の影響，健康関連 QOL を評価する。各項目のスコアは 2 つの要約スコア（Clinical Summary スコアおよび OS スコア），8 つのドメイン（身体的制限，症状の安定性，症状の頻度，症状による負担，全般的症状，自己効力感，社会的制限，QOL）にまとめられる。ドメインスコアは 0～100 の範囲に変換され，スコアが高いほど健康状態が良好であることを示す。被験者は KCCQ の回答に約 4~6 分間要する。ATTR-CM 患者の QOL 評価に KCCQ を用いることの妥当性を確認した患者報告アウトカム（PRO）報告書を Module 5.3.5.3 KCCQ PRO Dossier に示した。その他の副次評価項目および探索的評価項目では多重性の調整は行わなかった。副次評価項目は心血管事象に関連する死亡，心血管事象に関連する入院頻度，死因を問わない死亡および投与 1 ヵ月時の TTR 安定化率とした。

探索的評価項目は，理由を問わない入院頻度，心血管事象に関連する入院日数，理由を問わない入院日数，1 ヵ月時を除く各時点での TTR 安定化率，各時点の TTR 濃度および TTR オリゴマー濃度，30 ヵ月時を除く時点での 6MWT における歩行距離のベースラインからの変化量，30 ヵ月時を除く各時点での KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量，各時点での KCCQ の各ドメイン（身体的制限，症状の安定性，症状の頻度，症状による負担，全般的症状，自己効力感，社会的制限，QOL）のスコアおよび Clinical Summary スコアのベースラインからの変化量，各時点の EuroQoL-5 Dimensions（3 Levels version）（EQ-5D-3L）スコアおよび visual analog scale（VAS）スコアのベースラインからの変化量，各時点の Patient Global Assessment（PGA），各時点の NYHA 心機能分類（CHF の臨床評価），各時点の modified body mass index（mBMI）のベースラインか

らの変化量，各時点の NT-ProBNP（心不全または左室機能不全患者の予後因子）のベースラインからの変化および各時点の心エコー検査のベースラインからの変化量とした。

本試験では，独立した評価項目判定委員会（EAC）は，治験責任医師が報告し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と心血管事象に関連する死亡）に該当するか否かを事前に定義した基準に従って盲検下で判定した（Module 5.3.5.1 B3461028 Appendix 16.1.1.3）。

安全性評価項目は，有害事象，臨床検査値の評価，身体的検査，バイタルサインおよび心電図とした。外部データモニタリング委員会（E-DMC）は E-DMC の規定（Module 5.3.5.1 B3461028 Appendix 16.1.1.2）に従って，安全性に関する中間解析の結果から，投与群間で安全性に関する情報を比較し，本試験実施中の安全性モニタリングを行った。

2.1.2. 統計方法

2.1.2.1. 目標被験者数の設定

目標症例数は 400 例であった。B3461025（ATTR-CM 患者を対象としたタファミジスの第 2 相，12 ヵ月間，非盲検試験）および B3461024 試験（標準治療以外の治療を行うことなく ATTR-CM 患者の経過を観察した試験）の所見，対象集団におけるこれまでに得られている臨床的知見に基づき，目標被験者数を決定した。被験者数の推定では以下のように仮定した。

- 死因を問わない死亡割合：タファミジス群 12.5%，プラセボ群 25.0%（すなわち，タファミジス投与により死亡割合が 50%低下）
- 心血管事象に関連する入院頻度：タファミジス群 1.5 回，プラセボ群 2.5 回
- 投与期間：30 ヵ月間
- 有意水準：0.05（両側検定）

このように仮定した場合，被験者数が 300 例（プラセボ群 120 例，20 mg 群 60 例，80 mg 群 120 例）であれば，主な比較における検出力は 90%を超える。より保守的な仮定として，死亡割合の低下を 30%（すなわち，プラセボ群の死亡割合 25%に対し，タファミジス群の死亡割合 17.5%）とすると，検出力は約 80%となる。同様に死亡割合の低下を 30%とし，被験者数を 400 例（プラセボ群 160 例，20 mg 群 80 例，80 mg 群 160 例）にした場合，検出力は約 90%となる。

2.1.2.2. 主要評価項目の解析

主要な有効性解析対象集団は Intent-to-Treat（ITT）とした。ITT 集団には，治験薬の投与を 1 回以上受け，ベースライン後の有効性の評価（ベースライン後の入院，来院または死亡日）を 1 回以上受けた被験者を含めた。

主解析では，タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群の被験者（40 mg に減量した可能性のある 80 mg 群の被験者を含む）を併合し，F-S 法を用いてタファミジス併合群をプラセボ群と比較した。

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被験者と対比較する。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，対比較の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 を割り当てる。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，多かった方の被験者に−1 を割り当てる。以上のとおり，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，①「心血管事象に関連する」と判定された入院，および②「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。また，移植のため中止（「打ち切り」）した被験者（心臓移植，心肝同時移植または人工心臓の埋め込み）は，解析上，死亡と同様に扱った（Module 5.3.5.1 B3461028 Protocol Amendment 3 Section 9.2.1）。

2.1.2.2.1. 主要評価項目の探索的解析

用量ごとの効果を評価するために，主解析と同じ方法を用いて，探索的に各用量群とプラセボ群を比較（タファミジス 20 mg 群対プラセボ群および 80 mg 群対プラセボ群）した。また，F-S 法を用いて，TTR 遺伝子型別（変異型，野生型）およびベースライン時の疾患重症度別（NYHA 心機能分類：I／II 度および III 度）の部分集団において，タファミジス併合群とプラセボ群を比較した。

主解析の探索的な感度解析は，「心血管事象に関連する」と判定された入院のみで解析した（すなわち，「心血管事象に関連すると確定できない入院」を含めない）。また，主解析において，心臓移植および人工心臓の埋め込みを「死亡」として扱ったことの影響を評価するため，すべての移植および人工心臓の埋め込みをその他の打ち切りと同様に扱った解析を行った（30 ヵ月以前に死亡した場合は「死亡」，30 ヵ月時点で生存していた場合は「打ち切り」として扱った）。

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（詳細は Module 5.3.5.1 B3461028 SAP 参照）。計 258 例が B3461028 試験を完了した。

また，地域の影響を検討するために層別に「地域」を含めて同様の解析を行った。つまり，TTR 遺伝子型別（変異型，野生型），ベースライン時の疾患重症度別（NYHA 心機能分類：I／II 度および III 度）および地域（米国，米国以外）で層別し解析した。

特定の感度分析を除き，主解析および生存時間に関する解析では，移植（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中止した被験者は「死亡」として扱った。

これらの探索的解析では多重性の調整は行わなかった。

なお，B3461028 試験の日本人集団の結果を記述的に要約し 2.1.7.4 項に示した。

2.1.2.3. 副次評価項目の解析

2.1.2.3.1. 重要な副次評価項目の解析

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は，経時測定データに対する混合効果モデル（mixed model repeated measures：MMRM）を用いて解析した（Module 5.3.5.1 B3461028 SAP Section 8.1.3）。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）解析対象集団に対してのみ適用した。

重要な副次評価項目の統計的有意性は，主要評価項目の主解析で統計的に有意であった場合にのみ検討した。つまり, 最初に主要評価項目を有意水準 0.05 で検定し, p 値が 0.05 以下の場合, 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を有意水準 0.05 で検定した。6MWT における歩行距離の p 値が 0.05 以下の場合，30 ヵ月時の KCCQ-OS のベースラインからの変化量を有意水準 0.05 で検定することとした。主要評価項目の検定で p 値が 0.05 を超えた場合，2 つの重要な副次評価項目について，いずれも統計的有意性を検討しないこととした。同様に，6MWT における歩行距離の p 値が 0.05 を超えた場合，KCCQ-OS の統計的有意性を検討しないこととした。

2.1.2.3.2. その他の副次評価項目

心血管事象に関連する入院頻度は，ポアソン回帰モデルを用いて解析した（解析法の詳細は，Module 5.3.5.1 B3461028 SAP Section 8.1.5 参照）。治験実施施設からの入院報告はすべて EAC でレビューされ，事象が入院の基準に合致することを確認し，入院理由を特定し，心血管事象に関連する入院かを判定した。心血管事象に関連する入院は，心血管事象に関連する理由（心不全，不整脈，心筋梗塞，一過性脳虚血発作，脳卒中および他の心血管原因）が退院時診断に確認されていることとした。入院期間中，すべての入院は心血管事象に関連するか否かに割り当てられ，心血管事象に関連する入院と心血管事象に関連しない入院の両方に割り当てられることはなかった。

心血管事象に関連する死亡および死因を問わない死亡は，生存時間解析に基づき解析した（Module 5.3.5.1 B3461028 SAP Section 8.1.2）。死因を問わない死亡の死因は，治験実施施設からの死亡報告をすべて EAC でレビューし，確認した。また，主要評価項目に含まれる死因を問わない死亡は, 心血管事象に関連するか否かを判定した。心血管事象に関連する死亡には, 心不全，不整脈，心筋梗塞，突然の心臓死，脳卒中およびその他の心血管事象による死亡を含む。心血管事象に関連する死亡は，特に明記しない限り，心血管事象に関連すると判定された死亡および確定できないと判定された死亡を合わせて解析した。

副次評価項目（心血管事象に関連する死亡，心血管事象に関連する入院頻度および死因を問わない死亡）はいずれも用量（無作為化された群）別，TTR 遺伝子型別，ベースライン時の NYHA 心機能分類別の解析も探索的に行い，結果を示した。

投与 1 ヵ月時の TTR 安定化率：投与 1 ヵ月時に TTR 安定化率を達成した被験者の各投与群における割合を Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて比較した（解析方法の詳細は，Module 5.3.5.1 B3461028 SAP Section 8.1.6 参照）。1 ヵ月時を除く各時点での TTR 安定化率を達成した被験者の

割合についても探索的に同様の解析を行った。1 ヵ月時を除く各時点では部分集団解析は行わなかった。

用量別の解析を除き，副次評価項目（これらの評価項目の探索的な解析も含む）の解析では，いずれもタファミジス併合群とプラセボ群とを比較した。

上記の副次評価項目の解析で多重性の調整は行わなかった。

2.1.2.4. 探索的評価項目の解析

解析方法の詳細は，Module 5.3.5.1 B3461028 SAP に示した。

理由を問わない入院頻度はポアソン回帰モデルを用いて解析した。心血管事象に関連する入院日数および理由を問わない入院日数は，分散分析（ANOVA）を用いて解析した。

以下の評価項目の組み合わせについては，主解析と同様に F-S 法を用いて探索的に解析した。

- 死因を問わない死亡および理由を問わない入院頻度
- 死因を問わない死亡および心血管事象に関連する入院日数
- 心血管事象に関連する死亡および心血管事象に関連する入院頻度

死因を問わない死亡の探索的解析では，心臓移植および人工心臓の埋め込みはその他の打ち切りの場合と同様に扱った。

以下の探索的評価項目について，MMRM を用いて，ベースライン後の各時点の結果を評価した（解析方法の詳細は，Module 5.3.5.1 B3461028 SAP Section 8.1.3 参照）。

- 30 ヵ月時を除く各時点での 6MWT における歩行距離のベースラインからの変化量
- 30 ヵ月時を除く各時点での KCCQ-OS スコアにおけるベースラインからの変化量
- KCCQ ドメインスコア（身体的制限，症状の安定性，症状の頻度，症状による負担，全般的症状，自己効力感，社会的制限，QOL）のスコアおよび Clinical Summary スコアのベースラインからの変化
- EQ-5D-3L スコアおよび VAS スコアのベースラインからの変化量
- mBMI のベースラインからの変化量
- NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量
- 各時点の TTR 濃度
- 以下の心エコー検査パラメータのベースラインからの変化量
    - 拡張末期心室中隔壁厚（mm）

- 左室後壁厚（mm）
- 左室駆出率（%）
- 左室一回拍出量（mL）
- Global longitudinal strain
- Circumferential strain mid global
- Radial strain mid global

評価項目として挙げた他の心エコー検査パラメータは，すべて記述的に解析した。

TTR 濃度は用量別の解析も行った。各時点の NYHA 心機能分類（I 度，II 度，III 度および IV 度）を記述的に要約した。ベースラインから改善した被験者の数および割合（1 段階以上低下），悪化した被験者数および割合（1 段階以上上昇）および変化なしの被験者数および割合（同じ分類）を時点ごとにシフトテーブルを用いて示した。PGA では，クロス表でベースライン時の重症度およびベースライン後の重症度を時点ごとに示した。

上記の探索的評価項目の解析で多重性の調整は行わなかった。

2.1.3. 被験者集団

被験者背景を Table 2 に示した。441 例が本試験に組み入れられ，投与群に割り付けられた。内訳はタファミジス 20 mg 群 88 例，80 mg 群 176 例，プラセボ群 177 例であった。計 258 例（58.5%）が試験を完了し［タファミジス 20 mg 群 60 例（68.2%），80 mg 群 113 例（64.2%），プラセボ群 85 例（48.0%）］，死亡 77 例を除き 106 例（24.0%）が試験を中止した［タファミジス 20 mg 群 14 例（15.9%），80 mg 群 38 例（21.6%），プラセボ群 54 例（30.5%）］。タファミジス併合群では 173 例（65.5%）が試験を完了し，死亡 39 例を除き 52 例（19.7%）が試験を中止した。試験を中止したすべての被験者は生存状況確認のため 30 ヵ月時の追跡調査を受けた。

Table 2. Subject Evaluation Groups (All Subjects) – Study B3461028

	Tafamidis Meglumine 20 mg (N=88)	Tafamidis Meglumine 80 mg (N=176)	Pooled Tafamidis (N=264)	Placebo (N=177)	Total (N=441)
Assigned to study treatments	88	176	264	177	441
Treated	88 (100.0)	176 (100.0)	264 (100.0)	177 (100.0)	441 (100.0)
Completed[1]	60 (68.2)	113 (64.2)	173 (65.5)	85 (48.0)	258 (58.5)
Discontinued[2]	14 (15.9)	38 (21.6)	52 (19.7)	54 (30.5)	106 (24.0)
Death	14 (15.9)	25 (14.2)	39 (14.8)	38 (21.5)	77 (17.5)
Analyzed for Efficacy Intent-to-Treat (ITT) Analysis set	88 (100.0)	176 (100.0)	264 (100.0)	177 (100.0)	441 (100.0)
Per Protocol Analysis set	84 (95.5)	171 (97.2)	255 (96.6)	169 (95.5)	424 (96.1)

Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.1.1.1; Table 14.1.1.1.1
The percentage for Treated and Analyzed for efficacy subjects is calculated among number of randomized subjects. All other percentages are calculated based on the number of subjects who received at least 1 dose of study medication.
[1] Subjects Completed is derived from the SUBJECT SUMMARY eCRF.
[2] Discontinued from study other than death

試験中止理由を Table 3 に示した。有害事象以外の理由により，計 155 例が試験を中止した［タファミジス 20 mg 群 23 例（26.1%），80 mg 群 51 例（29.0%），タファミジス併合群 74 例（28.0%），プラセボ群 81 例（45.8%）］。被験者全体で主な試験中止理由は死亡［77 例（17.5%）］，同意撤回［62 例（14.1%）］であった。被験者全体で 13 例（2.9%）が臓器移植または人工心臓の埋め込みのため中止した。臓器移植または人工心臓の埋め込みのため試験を中止した被験者の割合は各タファミジス群およびプラセボ群の間で同様であった。

28 例（6.3%）が因果関係を問わない有害事象により試験を中止した。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%（タファミジス 20 mg 群：0%，80 mg 群：0.6%），プラセボ群で 1.1%であった。

Table 3. Discontinuations From Study (All Randomized) – Study B3461028

	Tafamidis Meglumine 20 mg (N=88)	Tafamidis Meglumine 80 mg (N=176)	Pooled Tafamidis (N=264)	Placebo (N=177)	Total (N=441)
Discontinuations:					
Discontinuations [1]	23 (26.1)	51 (29.0)	74 (28.0)	81 (45.8)	155 (35.1)
Subject Died	14 (15.9)	25 (14.2)	39 (14.8)	38 (21.5)	77 (17.5)
Protocol Violation	0	1 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.6)	2 (0.5)
Lost to Follow Up	0	1 (0.6)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
No longer willing to participate in study	8 (9.1)	17 (9.7)	25 (9.5)	37 (20.9)	62 (14.1)
Other	1 (1.1)	7 (4.0)	8 (3.0)	5 (2.8)	13 (2.9)
Organ Transplantation	1 (1.1)	5 (2.8)	6 (2.3)	5 (2.8)	11 (2.5)
Cardiac Mechanical Assist Device Implantation	0	2 (1.1)	2 (0.8)	0	2 (0.5)
Discontinuation due to Adverse Events [2]	5 (5.7)	12 (6.8)	17 (6.4)	11 (6.2)	28 (6.3)
Related to study treatment	0	1 (0.6)	1 (0.4)	2 (1.1)	3 (0.7)
Not related to study treatment	5 (5.7)	11 (6.3)	16 (6.1)	9 (5.1)	25 (5.7)
Total Discontinuations	28 (31.8)	63 (35.8)	91 (34.5)	92 (52.0)	183 (41.5)

Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.1.1.2; Table 14.1.1.2.1
Discontinued status is determined from the subject summary page at the end of treatment. Percentages are based on the all randomized subjects except for deaths under variant and wild type, which are based on number of subject in that category.
[1] All assessments where the relation to study drug was not defined.
[2] Relationship is determined by investigator's assessment of relationship to study treatment on the adverse event CRF page. It includes all subjects who died or had transplantation or cardiac mechanical assist device.

本試験で 6 例が盲検下で減量を要し，内訳はタファミジス 80 mg 群で 2 例（1.1%），プラセボ群で 4 例（2.3%）であった。

人口統計学的特性およびベースライン特性を Table 4 に示した。全被験者およびすべての投与群で男性が女性に比べて多かった。タファミジス併合群では，女性 23/264 例（8.7%），男性 241/264 例（91.3%）であり，プラセボ群では，女性 20/177 例（11.3%），男性 157/177 例（88.7%）であった。

被験者の多くは白人であった。タファミジス併合群では，白人 211/264 例（79.9%），黒人 37/264 例（14.0%），アジア人 13/264 例（4.9%）であった。プラセボ群では，白人 146/177 例（82.5%），黒人 26/177 例（14.7%），アジア人 5/177 例（2.8%）であった。

平均年齢は，タファミジス併合群で 74.5 歳（範囲：46～88 歳），プラセボ群で 74.1 歳（範囲：51～89 歳）であった。投与群間で平均体重，体格指数（BMI）および喫煙歴に顕著な差は認められなかった（Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.1.2.1.1.1，14.1.2.1.1.1.1）。

ベースライン時の NYHA 心機能分類は，タファミジス併合群で，I／II 度 186 例（70.5%），III 度 78 例（29.5%）であり，プラセボ群で I／II 度 114 例（64.4%），III 度 63 例（35.6%）であった。

TTR 遺伝子型は，タファミジス併合群では，野生型 201 例（76.1%），変異型 63 例（23.9%），プラセボ群では，野生型 134 例（75.7%），変異型 43 例（24.3%）であった。

Table 4. Demographic and Baseline Characteristics (ITT Population) – Study B3461028

	Tafamidis Meglumine 20 mg (N=88)	Tafamidis Meglumine 80 mg (N=176)	Pooled Tafamidis (N=264)	Placebo (N=177)
Age (years)[1]				
n	88	176	264	177
Mean (SD)	73.3 (7.07)	75.2 (7.24)	74.5 (7.23)	74.1 (6.69)
Min, Max	51, 86	46, 88	46, 88	51, 89
Gender, n (%)				
Male	83 (94.3)	158 (89.8)	241 (91.3)	157 (88.7)
Female	5 (5.7)	18 (10.2)	23 (8.7)	20 (11.3)
Race, n (%)				
White	75 (85.2)	136 (77.3)	211 (79.9)	146 (82.5)
Black	11 (12.5)	26 (14.8)	37 (14.0)	26 (14.7)
Asian	2 (2.3)	11 (6.3)	13 (4.9)	5 (2.8)
Other	0	3 (1.7)	3 (1.1)	0
NYHA Baseline Classification, n (%) [2]				
NYHA Class I	8 (9.1)	16 (9.1)	24 (9.1)	13 (7.3)
NYHA Class II	57 (64.8)	105 (59.7)	162 (61.4)	101 (57.1)
NYHA Class III	23 (26.1)	55 (31.3)	78 (29.5)	63 (35.6)
Baseline Stratification, n (%) [2]				
NYHA Class I and II	65 (73.9)	121 (68.8)	186 (70.5)	114 (64.4)
NYHA Class III	23 (26.1)	55 (31.3)	78 (29.5)	63 (35.6)
Wild type TTR Genotype	67 (76.1)	134 (76.1)	201 (76.1)	134 (75.7)
Variant TTR Genotype	21 (23.9)	42 (23.9)	63 (23.9)	43 (24.3)
Variant TTR Genotype/NYHA Class I and II	12 (13.6)	22 (12.5)	34 (12.9)	24 (13.6)
Variant TTR Genotype/NYHA Class III	9 (10.2)	20 (11.4)	29 (11.0)	19 (10.7)
Wild type TTR Genotype/NYHA Class I and II	53 (60.2)	99 (56.3)	152 (57.6)	90 (50.8)
Wild type TTR Genotype/NYHA Class III	14 (15.9)	35 (19.9)	49 (18.6)	44 (24.9)

Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.1.2.1.1.1; Table 14.1.2.1.1.1.1
Abbreviations: ITT=intent-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; NYHA=New York Heart Association; SD=standard deviation; TTR=transthyretin
[1] Age at screening. Age is calculated as screening date year – birth year. If the screening date month is less than the DOB month, or the screening date month = DOB month and the screening date day is less than the DOB day, then age = (screening date year - DOB year) –1.
[2] NYHA class: I = without resulting limitations, II = slight limitation, III = marked limitation, IV = inability to carry on any physical activity without discomfort.

NYHA 心機能分類，TTR 遺伝子型および地域で層別した人口統計学的特性は Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.1.2.1.1.2 に，ATTR-CM の罹病期間は Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.1.2.2 に示した。

2.1.4. 主要評価項目

プラセボ群と比較した，タファミジス併合群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の F-S 法による結果を Table 5 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 5. 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 (per year) among those alive at Month 30 [1]	0.297	0.455
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
Abbreviations: CV=cardiovascular; ITT=intent-to-treat
Note: Heart transplants and cardiac mechanical assist device implantation were treated as death.
[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 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[25]（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）。

上記の主解析は，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。本解析の結果の解釈をより深めるため，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。

死亡割合および入院に関する解析結果を Table 6 に示した。30 ヵ月における死亡割合はタファミジス併合群［72 例（27.3%）］と比べて，プラセボ群［72 例（40.7%）］で高く，すべての入院の割合は両群で同様であった［タファミジス併合群 190 例（72.0%），プラセボ群 136 例（76.8%）］。

Table 6. Summary of Mortality and Hospitalizations for Efficacy Analysis (ITT Population) – Study B3461028

	Tafamidis Meglumine 20 mg (N=88) n (%)	Tafamidis Meglumine 80 mg (N=176) n (%)	Pooled Tafamidis (N=264) n (%)	Placebo (N=177) n (%)
Total Deaths [1]	23 (26.1)	49 (27.8)	72 (27.3)	72 (40.7)
CV-related	17 (19.3)	36 (20.5)	53 (20.1)	50 (28.2)
Indeterminate	1 (1.1)	4 (2.3)	5 (1.9)	9 (5.1)
Non-CV-related	5 (5.7)	9 (5.1)	14 (5.3)	13 (7.3)
Total Hospitalizations [2]	65 (73.9)	125 (71.0)	190 (72.0)	136 (76.8)
CV-related	42 (47.7)	96 (54.5)	138 (52.3)	107 (60.5)
Indeterminate	1 (1.1)	2 (1.1)	3 (1.1)	0
Non-CV-related	44 (50.0)	81 (46.0)	125 (47.3)	80 (45.2)
Heart Transplants[3]	1 (1.1)	6 (3.4)	7 (2.7)	4 (2.3)
Cardiac Mechanical Assist Device Implantation	0	2 (1.1)	2 (0.8)	0

Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2
Abbreviations: CRF=case report form; CV=cardiovascular; ITT=intent-to-treat
Note: Cardiovascular-related as determined by Adjudication Committee.
[1] Deaths (Notice of Death CRF recorded) up to 30 months post randomization are counted.
[2] 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. A subject may be counted for each category of hospitalization that applies.
[3] Heart Transplants include Heart and Heart plus liver transplantations.

死因を問わない死亡の要約を Table 7 に，死因を問わない死亡（心臓移植および人工心臓の埋め込みを「死亡」として扱った）の Kaplan-Meier 曲線を Figure 1 に示した。本解析で心臓移植 11 例［タファミジス併合群で 7 例（2.7%），プラセボ群で 4 例（2.3%）］および人工心臓の埋め込み 2 例（0.8%，いずれもタファミジス併合群）は死亡として扱った。

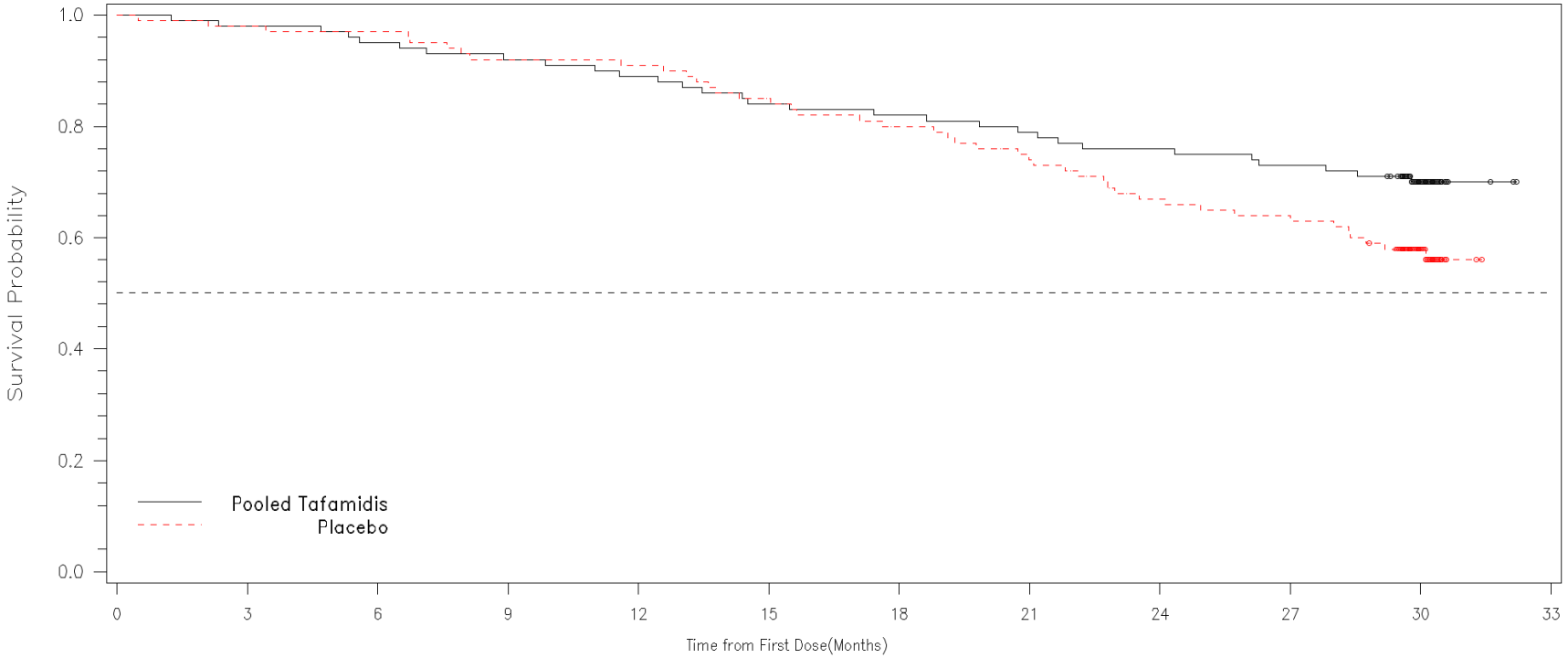
死因を問わない死亡はタファミジス併合群で 78 例（29.5%）およびプラセボ群で 76 例（42.9%）に認められた。死因を問わない死亡のハザード比は，タファミジス併合群で 0.698（95% CI：0.508，0.958）であり，プラセボ群と比べて死亡のリスクが 30.2%低下した（p=0.0259）。

Table 7. Summary of All-cause Mortality (ITT Population) – Study B3461028

	Pooled Tafamidis (N=264)	Placebo (N=177)
Number (%) of all-cause mortality [1]	78 (29.5)	76 (42.9)
Number (%) of Deaths	69 (26.1)	72 (40.7)
Number (%) of Heart Transplants	7 (2.7)	4 (2.3)
Number (%) of Cardiac Mechanical Assist Devices	2 (0.8)	0
Number (%) Censored	186 (70.5)	101 (57.1)
Reason for Censoring		
Alive at time of analysis, n (%)	186 (70.5)	101 (57.1)
Lost to Follow-up	0	0
Kaplan-Meier Estimates of Time to Event (months)		
Quartiles [95% CI] [2]		
25%	25.889 [19.844, NE]	20.928 [17.084, 22.965]
50%	NE [NE, NE]	NE [29.667, NE]
75%	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
Versus Placebo		
Hazard Ratio [3]	0.698	
95% CI of Hazard Ratio	[0.508, 0.958]	
p-value	0.0259	

Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.5.3.1
Abbreviations: CI=confidence interval; ITT=intent-to-treat; NE=not estimable; NYHA=New York Heart Association; TTR=transthyretin
[1] Heart transplantation and combined heart and other organ transplantation or for implantation of a cardiac mechanical assist device were handled in the same manner as death.
[2] Calculated using Kaplan-Meier method.
[3] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.

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

心血管事象に関連する入院頻度の要約を Table 8 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%）であった。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）は，タファミジス併合群で 0.4750 回，プラセボ群で 0.7025 回であった。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）。

Table 8. Frequency of Cardiovascular-related Hospitalizations (ITT Population) – Study B3461028

	Pooled Tafamidis (N=264)	Placebo (N=177)
Total number (%) of subjects with CV-related Hospitalizations	138 (52.3)	107 (60.5)
CV-related hospitalizations per Year [1]		
Mean	0.999	0.884
SD	2.2777	1.2032
Median	0.395	0.403
Min, Max	0.00, 21.49	0.00, 7.23
CV-related hospitalization (95% CI)	0.4750 (0.4181, 0.5396)	0.7025 (0.6174, 0.7993)
Relative risk ratio (Pooled Tafamidis vs Placebo) (95% CI) (a)	0.6761 (0.5639, 0.8107)	
p-value (a)	<0.0001	

Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.2.1
Abbreviations: CI=confidence interval; CV=cardiovascular; ITT=intent-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; NYHA=New York Heart Association; SD=standard deviation; TTR=transthyretin
[1] Frequency of CV-related hospitalizations per year is calculated as (subject's number of CV related hospitalizations) / (duration on study in years).
(a) Poisson regression analysis with treatment, TTR Genotype (variant and wild type), NYHA Baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III), treatment-by-TTR genotype interaction, and treatment-by-NYHA Baseline classification interaction terms as factors adjusted for treatment duration.
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.

2.1.4.1. Finkelstein-Schoenfeld 法を用いた部分集団解析

B3461028 試験でタファミジスの用量別，TTR 遺伝子型別またはベースライン時の NYHA 心機能分類別の部分集団での有効性を検証するための症例数は設定していないが，あらかじめ規定した探索的解析として，用量別，TTR 遺伝子型別またはベースライン時の NYHA 心機能分類別の部分集団の有効性を評価した。

2.1.4.1.1. Finkelstein-Schoenfeld 法を用いた用量別解析

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用量別の解析結果を Table 9 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の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 集団でタファミジスの臨床的有効性は 20 mg 群と 80 mg 群で同様であった。

Table 9. Finkelstein-Schoenfeld Analysis of All-cause Mortality and Cardiovascular-related Hospitalizations by Dose (ITT Population) – Study B3461028

	Tafamidis Meglumine 20 mg (N=88)	Tafamidis Meglumine 80 mg (N=176)	Placebo (N=177)
Number (%) of subjects alive at Month 30	64 (72.7)	122 (69.3)	101 (57.1)
Average CV-related hospitalizations during 30 months (per subject per year) among those alive at Month 30 [1]	0.218	0.339	0.455
p-value from Finkelstein-Schoenfeld method [2]	0.0048	0.0030	

Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.1.2; Table 14.2.2.1.4
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 CV hospitalization. Each subject in the clinical study is compared with every other subject within each stratum in a pairwise manner.
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.

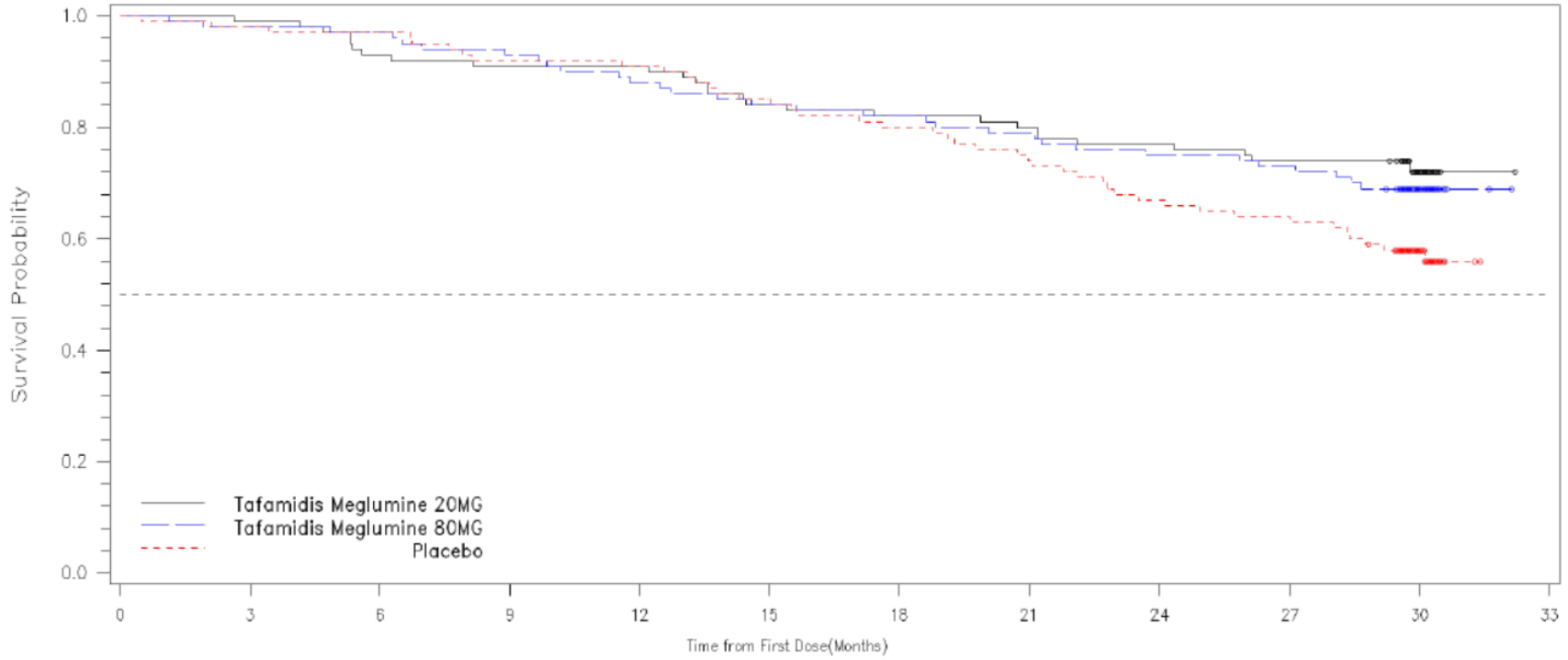
死因を問わない死亡の要約を用量別に Table 10 に示した。死因を問わない死亡の Kaplan-Meier 曲線を用量別に Figure 2 に示した。タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群における死因を問わない死亡のハザード比は，それぞれ 0.715（95% CI : 0.450，1.137）および 0.690（95% CI : 0.487，0.979）であった（それぞれ p=0.1564，p=0.0378）。

Table 10. Summary of All-cause Mortality by Dose (ITT Population) – Study B3461028

	Tafamidis Meglumine 20 mg (N=88)	Tafamidis Meglumine 80 mg (N=176)	Placebo (N=177)
Number of all-cause mortality (%) [1]	24 (27.3)	54 (30.7)	76 (42.9)
Number of Deaths (%)	23 (26.1)	46 (26.1)	72 (40.7)
Number of Heart Transplants (%)	1 (1.1)	6 (3.4)	4 (2.3)
Number of Cardiac Mechanical Assist Devices (%)	0	2 (1.1)	0
Number Censored (%)	64 (72.7)	122 (69.3)	101 (57.1)
Reason for Censoring, n (%)			
Alive at time of analysis	64 (72.7)	122 (69.3)	101 (57.1)
Lost to Follow-up	0	0	0
Kaplan-Meier Estimates of Time to Event (months)			
Quartiles [95% CI] [2]			
25%	26.037 [14.456, NE]	24.756 [18.628, NE]	20.928 [17.084, 22.965]
50%	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE [29.667, NE]
75%	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
Versus Placebo			
Hazard Ratio [3]	0.715	0.690	
95% CI of Hazard Ratio	[0.450, 1.137]	[0.487, 0.979]	
p-value	0.1564	0.0378	

Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.5.3.3
Abbreviations: CI=confidence interval; ITT=intent-to-treat; NE=not estimable; NYHA=New York Heart Association; TTR=transthyretin
[1] Heart transplantation and combined heart and other organ transplantation or for implantation of a cardiac mechanical assist device were handled in the same manner as death.
[2] Calculated using Kaplan-Meier method.
[3] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.

Figure 2. Kaplan-Meier Plot of All-cause Mortality by Dose (ITT Population) – Study B3461028



Subjects Remaning at Risk
(Cumulative Events)

20MG	88	87	82	80	80	74	72	70	68	65	29	0
	0	1	6	8	8	14	16	18	20	23	24	24
80MG	176	172	170	164	155	148	144	139	132	128	70	0
	0	4	6	12	21	28	32	37	44	48	54	54
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 20 mg is NE [NE, NE]; for 80 mg is NE [NE, NE]; for Placebo is NE [29.7, NE]
Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Figure 14.2.5.3.3
Abbreviations: CI=confidence interval; ITT=intent-to-treat; NE=not estimable
Note: o indicates censored observations.

心血管事象に関連する入院頻度の要約を用量別に Table 11 に示した。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相対リスクは, 0.6609 および 0.6991 であった（それぞれ p=0.0017, p=0.0005）。

Table 11. Frequency of Cardiovascular-related Hospitalizations by Dose (ITT Population) – Study B3461028

	Tafamidis Meglumine 20 mg (N=88)	Tafamidis Meglumine 80 mg (N=176)	Placebo (N=177)
Total number (%) of subjects with CV-related hospitalizations	42 (47.7)	96 (54.5)	107 (60.5)
CV-related hospitalizations per Year [1]			
Mean (SD)	0.976 (2.1172)	1.010 (2.3597)	0.884 (1.2032)
Median	0.000	0.397	0.403
Min, Max	0.00, 12.04	0.00, 21.49	0.00, 7.23
CV-related hospitalization (95% CI) (a)	0.4643 (0.3712, 0.5807)	0.4908 (0.4208, 0.5724)	0.7025 (0.6173, 0.7993)*
Relative risk ratio (95% CI) (a)	0.6609 (0.5105, 0.8557)	0.6991 (0.5719, 0.8548)	
p-value (a)	0.0017	0.0005	

Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.2.2
Abbreviations: CI=confidence interval; CV=cardiovascular; ITT=intent-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; NYHA=New York Heart Association; SD=standard deviation; TTR=transthyretin
[1] Cardiovascular-related Hospitalizations per Year Is calculated as (subject's number of CV related hospitalizations) / (duration on study in years).
(a) Poisson regression analysis with treatment, TTR Genotype (variant and wild type), NYHA Baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III), treatment-by-TTR genotype interaction, and treatment-by-NYHA Baseline classification interaction terms as factors adjusted for treatment duration.
*Frequency of CV related hospitalization (95% CI) in the placebo group against tafamidis meglumine 80 mg was 0.7020 (0.6168, 0.7989)
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.

2.1.4.1.2. Finkelstein-Schoenfeld 法による TTR 遺伝子型別解析

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 TTR 遺伝子型別（変異型，野生型）の解析結果を Table 12 に示した。野生型の部分集団において，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=0.0009）。

Table 12. Finkelstein-Schoenfeld Analysis of All-cause Mortality and Cardiovascular-related Hospitalizations by TTR Genotype (ITT Population) – Study B3461028

	Pooled Tafamidis (N=264)	Placebo (N=177)
TTR Genotype: Variant, N	63	43
Number (%) of subjects alive at Month 30	34 (54.0)	16 (37.2)
Average CV-related hospitalizations during 30 months (per subject per year) among those alive at Month 30 [1]	0.351	0.284
p-value from Finkelstein-Schoenfeld method [2]	0.3001	
TTR Genotype: Wild type, N	201	134
Number (%) of subjects alive at Month 30	152 (75.6)	85 (63.4)
Average CV-related hospitalizations during 30 months (per subject per year) among those alive at Month 30 [1]	0.285	0.487
p-value from Finkelstein-Schoenfeld method [2]	0.0009	

Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.1.7; Table 14.2.2.1.2
Abbreviations: CV=cardiovascular; ITT=intent-to-treat; TTR=transthyretin
[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. 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.

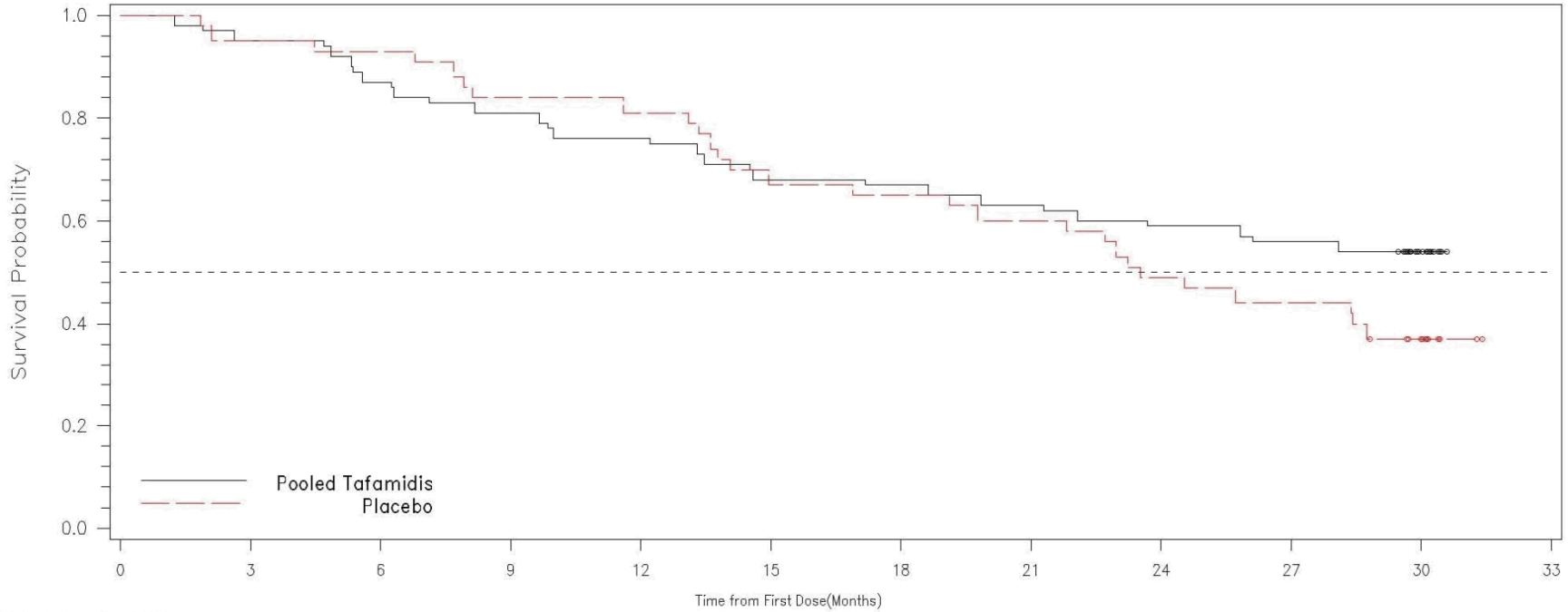
死因を問わない死亡の要約を TTR 遺伝子型別（変異型，野生型）に Table 13 に示した。ITT 集団での死因を問わない死亡（心臓移植および人工心臓の埋め込みを「死亡」として扱った）のイベント発生までの時間を TTR 遺伝子型別に Figure 3（変異型）および Figure 4（野生型）に示した。タファミジス併合群における死因を問わない死亡のハザード比は，変異型で 0.690（95% CI：0.408，1.167）および野生型で 0.706（95% CI：0.474，1.052）であった（それぞれ p=0.1667，p=0.0875）。

Table 13. Summary of All-cause Mortality by TTR Genotype (ITT Population) – Study B3461028

	Pooled Tafamidis (N=264)	Placebo (N=177)
TTR Genotype: Variant, N	63	43
Number (%) of all-cause mortality [1]	29 (46.0)	27 (62.8)
Number (%) of Deaths	23 (36.5)	26 (60.5)
Number (%) of Heart Transplants	4 (6.3)	1 (2.3)
Number (%) of Cardiac Mechanical Assist Devices	2 (3.2)	0
Number (%) Censored	34 (54.0)	16 (37.2)
Reason for Censoring		
Alive at time of analysis, n (%)	34 (54.0)	16 (37.2)
Lost to Follow-up	0	0
Kaplan-Meier Estimates of Time to Event (months)		
Quartiles [95% CI] [2]		
25%	12.222 [6.242, 19.844]	13.602 [7.688, 19.778]
50%	NE [21.290, NE]	23.524 [16.887, NE]
75%	NE [NE, NE]	NE [28.747, NE]
Versus Placebo		
Hazard Ratio [3]	0.690	
95% CI of Hazard Ratio	[0.408, 1.167]	
p-value	0.1667	
TTR Genotype: Wild type, N	201	134
Number (%) of all-cause mortality [1]	49 (24.4)	49 (36.6)
Number (%) of Deaths	46 (22.9)	46 (34.3)
Number (%) of Heart Transplants	3 (1.5)	3 (2.2)
Number of Cardiac Mechanical Assist Devices	0	0
Number (%) Censored	152 (75.6)	85 (63.4)
Reason for Censoring		
Alive at time of analysis (%)	152 (75.6)	85 (63.4)
Lost to Follow-up	0	0
Kaplan-Meier Estimates of Time to Event (months)		
Quartiles [95% CI] [2]		
25%	NE [22.209, NE]	22.308 [19.285, 28.189]
50%	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
75%	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
Versus Placebo		
Hazard Ratio [3]	0.706	
95% CI of Hazard Ratio	[0.474, 1.052]	
p-value	0.0875	

Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.5.3.4
Abbreviations: CI=confidence interval; ITT=intent-to-treat; NE=not estimable; NYHA=New York Heart Association; TTR=transthyretin
[1] Heart transplantation and combined heart and other organ transplantation or for implantation of a cardiac mechanical assist device were handled in the same manner as death.
[2] Calculated using Kaplan-Meier method.
[3] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.

Figure 3. Kaplan-Meier Plot of Time to Event All-cause Mortality Variant TTR Genotype (ITT Population)

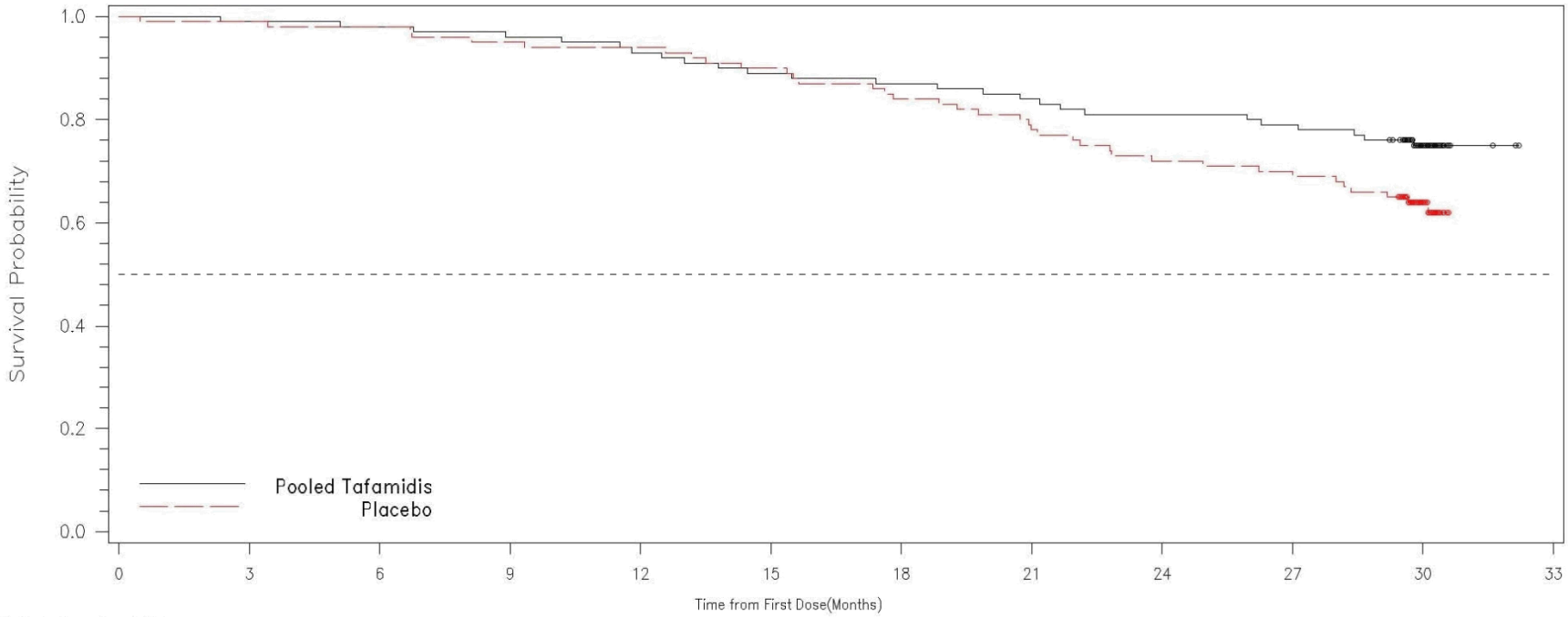


Subjects Remaining at Risk
(Cumulative Events)

Tafamidis	63	60	55	51	48	43	42	40	37	35	19	0
	0	3	8	12	15	20	21	23	26	28	29	29
Placebo	43	41	40	36	35	29	28	26	21	19	11	0
	0	2	3	7	8	14	15	17	22	24	27	27

Median overall survival (95% CI) (months) for Tafamidis is NE [21.3, NE]; for Placebo is 23.5 [16.9, NE]
Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Figure 14.2.5.3.4
Abbreviations: CI=confidence interval; ITT=intent-to-treat; NE=not estimable; TTR=transthyretin
Note: o indicates censored observations.

Figure 4. Kaplan-Meier Plot of Time to Event All-cause Mortality Wild Type TTR Genotype (ITT Population)



Subjects Remaning at Risk
(Cumulative Events)

Tafamidis	201	199	197	193	187	179	174	169	163	158	80	0
	0	2	4	8	14	22	27	32	38	43	49	49
Placebo	134	132	131	127	126	121	113	105	97	94	40	0
	0	2	3	7	8	13	21	29	37	40	48	49

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 14.2.5.3.4
Abbreviations: CI=confidence interval; ITT = intent-to-treat; NE=not estimable; TTR=transthyretin
Note: o indicates censored observations.

心血管事象に関連する入院頻度の要約を TTR 遺伝子型別（変異型，野生型）に Table 14 に示した。タファミジス併合群のプラセボ群に対する相対リスクは，変異型で 0.9379，野生型で 0.6073 であった（それぞれ p=0.7256，p<0.0001）。変異型の部分集団で，タファミジス併合群の心血管事象に関連する入院頻度（1 年あたり）の平均値および中央値はプラセボ群と比べて多かった。これらの結果は，相対リスクに対するポアソン回帰モデルのようにベースライン時の共変量で調整しなかった。

Table 14. Frequency of Cardiovascular-related Hospitalizations by TTR Genotype (ITT Population) – Study B3461028

	Pooled Tafamidis (N=264)	Placebo (N=177)
Variant, N	63	43
Total number (%) of subjects with CV-related Hospitalizations	42 (66.7)	26 (60.5)
CV-related Hospitalizations per Year [1]		
Mean (SD)	2.047 (3.3257)	0.945 (1.2129)
Median	0.797	0.564
Min, Max	0.00, 14.61	0.00, 5.40
CV-related Hospitalization (95% CI) (a)	0.7669 (0.6079, 0.9675)	0.8177 (0.6226, 1.0739)
Relative risk ratio (Pooled Tafamidis vs Placebo) (95% CI) (a)	0.9379 (0.6555, 1.3419)	
p-value (a)	0.7256	
Wild type, N	201	134
Total Number of subjects with CV-related Hospitalizations (%)	96 (47.8)	81 (60.4)
CV-related Hospitalizations per Year [1]		
Mean (SD)	0.670 (1.7142)	0.864 (1.2039)
Median	0.000	0.403
Min, Max	0.00, 21.49	0.00, 7.23
CV-related Hospitalization (95% CI) (a)	0.4076 (0.3506, 0.4738)	0.6711 (0.5792, 0.7776)
Relative risk ratio (Pooled Tafamidis vs Placebo) (95% CI) (a)	0.6073 (0.4919, 0.7497)	
p-value (a)	<0.0001	

Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.2.6
Abbreviations: CI=confidence interval; CV=cardiovascular; ITT=intent-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; NYHA=New York Heart Association; SD=standard deviation; TTR=transthyretin
[1] Cardiovascular-related Hospitalizations per Year Is calculated as (subject's number of CV related hospitalizations) / (duration on study in years).
(a) Poisson regression analysis with treatment, NYHA Baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III), and treatment-by-NYHA Baseline classification interaction terms as factors adjusted for treatment duration.
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.

2.1.4.1.3. Finkelstein-Schoenfeld 法による NYHA 心機能分類別解析

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 NYHA 心機能分類別（I／II 度，III 度）の解析結果を Table 15 に示した。I／II 度の部分集団において，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=0.0005）。

Table 15. Finkelstein-Schoenfeld Analysis of All-cause Mortality and Cardiovascular-related Hospitalizations by NYHA Classification (ITT Population) – Study B3461028

	Pooled Tafamidis (N=264)	Placebo (N=177)
NYHA Classification: Class I and II, N	186	114
Number (%) of subjects alive at Month 30	151 (81.2)	77 (67.5)
Average CV-related hospitalizations during 30 months (per subject per year) among those alive at Month 30 [1]	0.246	0.457
p-value from Finkelstein-Schoenfeld method [2]	0.0005	
NYHA Classification: Class III, N	78	63
Number (%) of subjects alive at Month 30	35 (44.9)	24 (38.1)
Average CV-related hospitalizations during 30 months (per subject per year) among those alive at Month 30 [1]	0.516	0.447
p-value from Finkelstein-Schoenfeld method [2]	0.7819	

Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.1.9; Table 14.2.2.1.3
Abbreviations: CI=confidence interval; CV=cardiovascular; ITT=intent-to-treat; NYHA=New York Heart Association
[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. 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 are 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.

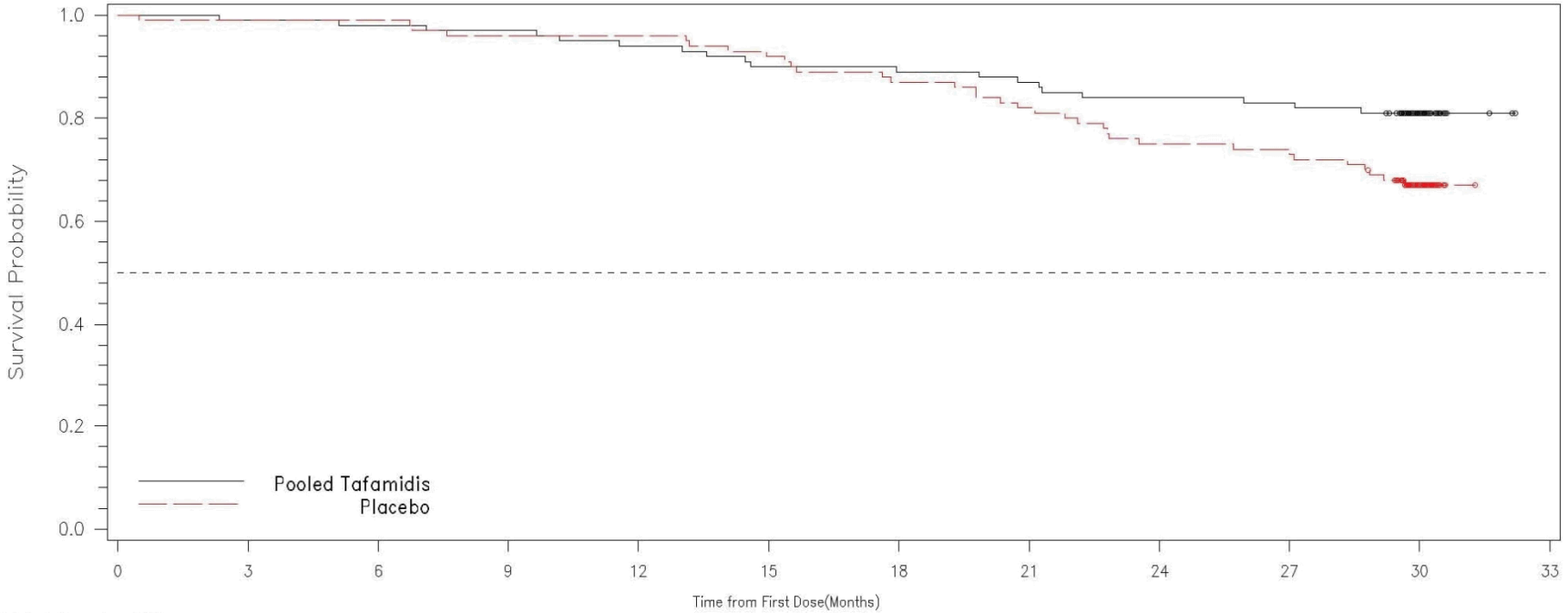
死因を問わない死亡の要約を NYHA 心機能分類別（I／II 度，III 度）に Table 16 に示した。ITT 集団での死因を問わない死亡（心臓移植および人工心臓の埋め込みを「死亡」として扱った）のイベント発生までの時間を NYHA 心機能分類別に Figure 5（I／II 度）および Figure 6（III 度）に示した。タファミジス併合群における死因を問わない死亡のハザード比は，I／II 度の部分集団で 0.568（95% CI：0.358，0.902）および III 度の部分集団で 0.837（95% CI：0.541，1.295）であった（それぞれ p=0.0166，p=0.4253）。

Table 16. Summary of All-cause Mortality by NYHA Classification (ITT Population) – Study B3461028

	Pooled Tafamidis (N=264)	Placebo (N=177)
NYHA Classification: Class I and II, N	186	114
Number (%) of all-cause mortality [1]	35 (18.8)	37 (32.5)
Number (%) of Deaths	29 (15.6)	33 (28.9)
Number (%) of Heart Transplants	5 (2.7)	4 (3.5)
Number (%) of Cardiac Mechanical Assist Devices	1 (0.5)	0
Number (%) Censored	151 (81.2)	77 (67.5)
Reason for Censoring, n (%)		
Alive at time of analysis	151 (81.2)	77 (67.5)
Lost to Follow-up	0	0
Kaplan-Meier Estimates of Time to Event (months)		
Quartiles [95% CI] [2]		
25%	NE [28.649, NE]	24.542 [20.731, NE]
50%	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
75%	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
Versus Placebo		
Hazard Ratio [3]	0.568	
95% CI of Hazard Ratio	[0.358, 0.902]	
p-value	0.0166	
NYHA Classification: Class III, N	78	63
Number (%) of all-cause mortality [1]	43 (55.1)	39 (61.9)
Number (%) of Deaths	40 (51.3)	39 (61.9)
Number (%) of Heart Transplants	2 (2.6)	0
Number (%) of Cardiac Mechanical Assist Devices	1 (1.3)	0
Number (%) Censored	35 (44.9)	24 (38.1)
Reason for Censoring, n (%)		
Alive at time of analysis (%)	35 (44.9)	24 (38.1)
Lost to Follow-up	0	0
Kaplan-Meier Estimates of Time to Event (months)		
Quartiles [95% CI] [2]		
25%	12.485 [6.768, 17.183]	13.602 [8.115, 18.858]
50%	27.351 [18.825, NE]	24.115 [19.121, 30.127]
75%	NE [NE, NE]	NE [30.127, NE]
Versus Placebo		
Hazard Ratio [3]	0.837	
95% CI of Hazard Ratio	[0.541, 1.295]	
p-value	0.4253	

Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.5.3.5
Abbreviations: CI=confidence interval; ITT=intent-to-treat; NE=not estimable; NYHA=New York Heart Association
[1] Heart transplantation and combined heart and other organ transplantation or for implantation of a cardiac mechanical assist device were handled in the same manner as death.
[2] Calculated using Kaplan-Meier method
[3] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild type) in the model.

Figure 5. Kaplan-Meier Plot of Time to Event All-cause Mortality by NYHA Baseline Classification – NYHA Classes I and II Combined (ITT Population) – Study B3461028

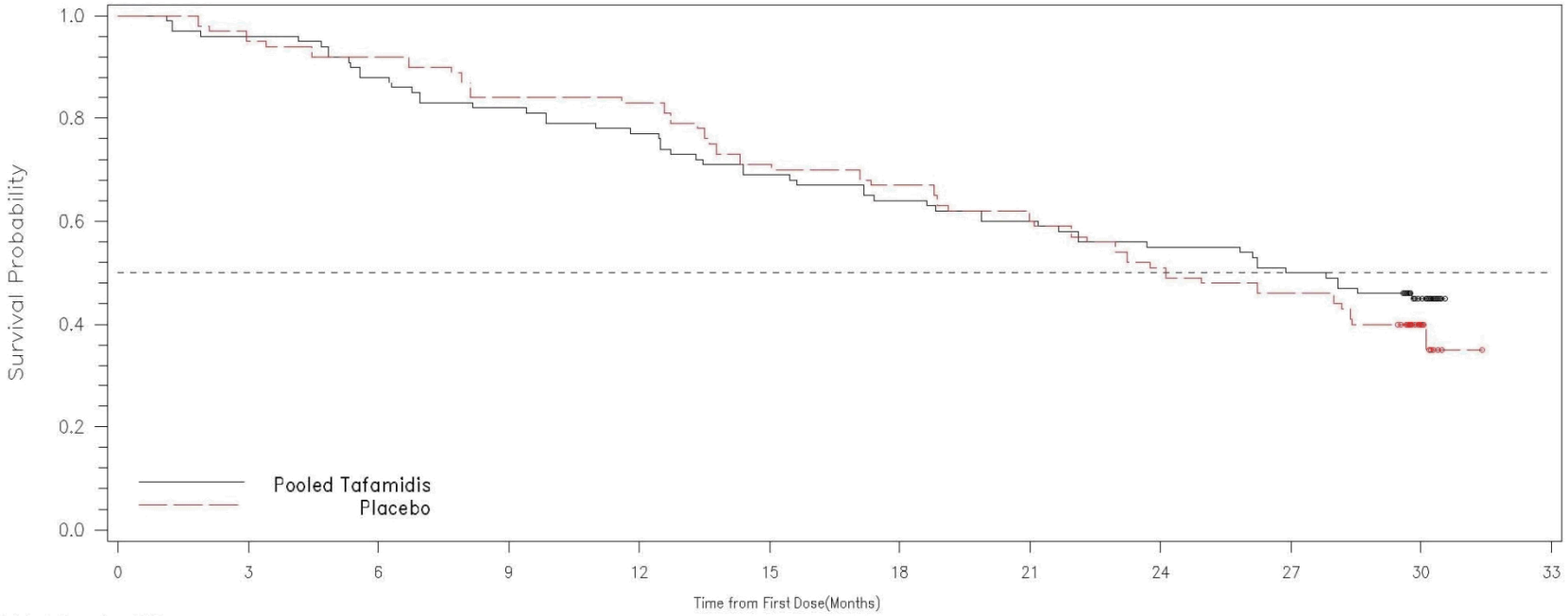


Subjects Remaning at Risk
(Cumulative Events)

Tafamidis	186	184	183	180	175	168	166	162	157	154	77	0
	0	2	3	6	11	18	20	24	29	32	35	35
Placebo	114	113	113	110	109	105	99	93	86	84	40	0
	0	1	1	4	5	9	15	21	28	30	37	37

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 14.2.5.3.5
Abbreviations: CI=confidence interval; ITT=intent-to-treat; NE=not estimable; NYHA=New York Heart Association
Note: o indicates censored observations.

Figure 6. Kaplan-Meier Plot of Time to Event All-cause Mortality by NYHA Baseline Classification – NYHA Class III (ITT Analysis Set)



Subjects Remaning at Risk
(Cumulative Events)

Tafamidis	78	75	69	64	60	54	50	47	43	39	22	0
	0	3	9	14	18	24	28	31	35	39	43	43
Placebo	63	60	58	53	52	45	42	38	32	29	11	0
	0	3	5	10	11	18	21	25	31	34	38	39

Median overall survival (95% CI) (months) for Tafamidis is 27.4 [18.8, NE]; for Placebo is 24.1 [19.1, 30.1]
Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Figure 14.2.5.3.5
Abbreviations: CI=confidence interval; ITT=intent-to-treat; NE=not estimable; NYHA=New York Heart Association
Note: o indicates censored observations.

心血管事象に関連する入院頻度の要約を NYHA 心機能分類別（I／II 度，III 度）に Table 17 に示した。タファミジス併合群のプラセボ群に対する相対リスクは，I／II 度の部分集団で 0.4764 および III 度の部分集団で 1.4114 であった（それぞれ p<0.0001，p=0.0231）。

Table 17. Frequency of Cardiovascular-related Hospitalizations by NYHA Classification (ITT Population) – Study B3461028

	Pooled Tafamidis (N=264)	Placebo (N=177)
NYHA Classification: Class I and II, N	186	114
Total Number (%) of subjects with CV-related Hospitalizations	78 (41.9)	70 (61.4)
CV-related Hospitalizations per Year [1]		
Mean (SD)	0.490 (1.0139)	0.823 (1.0648)
Median	0.000	0.401
Min, Max	0.00, 9.13	0.00, 5.39
CV-related Hospitalization (95% CI) (a)	0.3378 (0.2857, 0.3994)	0.7091 (0.6078, 0.8274)
Relative Risk Ratio (Pooled Tafamidis vs Placebo) (95% CI) (a)	0.4764 (0.3794, 0.5982	
p-value (a)	<0.0001	
NYHA Classification: Class III, N	78	63
Total Number (%) of subjects with CV-related Hospitalizations	60 (76.9)	37 (58.7)
CV-related Hospitalizations per Year [1]		
Mean (SD)	2.212 (3.6240)	0.993 (1.4227)
Median	1.047	0.450
Min, Max	0.00, 21.49	0.00, 7.23
CV-related Hospitalization (95% CI) (a)	0.9772 (0.8182, 1.1670)	0.6924 (0.5455, 0.8788)
Relative Risk Ratio (Pooled Tafamidis vs Placebo) (95% CI) (a)	1.4114 (1.0484, 1.9000)	
p-value (a)	0.0231	

Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.2.8
Abbreviations: CI=confidence interval; CV=cardiovascular; ITT=intent-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; NE=not estimable; NYHA=New York Heart Association; SD=standard deviation; TTR=transthyretin
[1] Cardiovascular-related Hospitalizations per Year Is calculated as (subject's number of CV related hospitalizations) / (duration on study in years).
(a) Poisson regression analysis with treatment, TTR Genotype (variant and wild type), treatment-by-TTR genotype interaction, as factors adjusted for treatment duration.
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.

2.1.4.1.4. 多重補完法を用いた感度分析

多重補完法を用いて，欠測値に対する感度分析を行った。主解析と同様に（2.1.4 項），多重補完法に基づく感度分析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（p=0.0008）（Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.1.5）。

多重補完法を用いた心血管事象に関連する入院頻度の要約を Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.2.5 に示した。タファミジス併合群のプラセボ群に対する相対リスクは 0.7000 であり，タファミジス併合群での心血管事象に関連する入院のリスクがプラセボ群と比べて統計的に有意に低下した（p<0.0001）。

2.1.4.1.5. Finkelstein-Schoenfeld 法によるその他の探索的解析

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）。

主解析の感度分析として，「心血管事象に関連する入院」と判定された入院のみで解析した（心血管事象に関連すると確定できない入院は含めない）（Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.1.11）。主解析と同様に，確定できないと判定された入院を除外した場合の「心血管事象に関連する入院」と判定された入院の頻度において，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=0.0006）（Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.1.11，14.2.1.12）。

このほか，F-S 法による地域別（米国および米国以外）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には，心血管事象に関連する死亡および心血管事象に関連する入院頻度，死因を問わない死亡および理由を問わない入院頻度，死因を問わない死亡および心血管事象に関連する入院日数を含めた（Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Tables 14.2.1.13，14.2.6.5，14.2.6.7，14.2.6.6）。その他のすべての解析において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（Module 5.3.5.1 B3461028 Section 11.4.1.4.1）。

2.1.5. 重要な副次評価項目

2.1.5.1. 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を Table 18 に示した。ベースライン時の 6MWT の歩行距離（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（標準誤差：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。

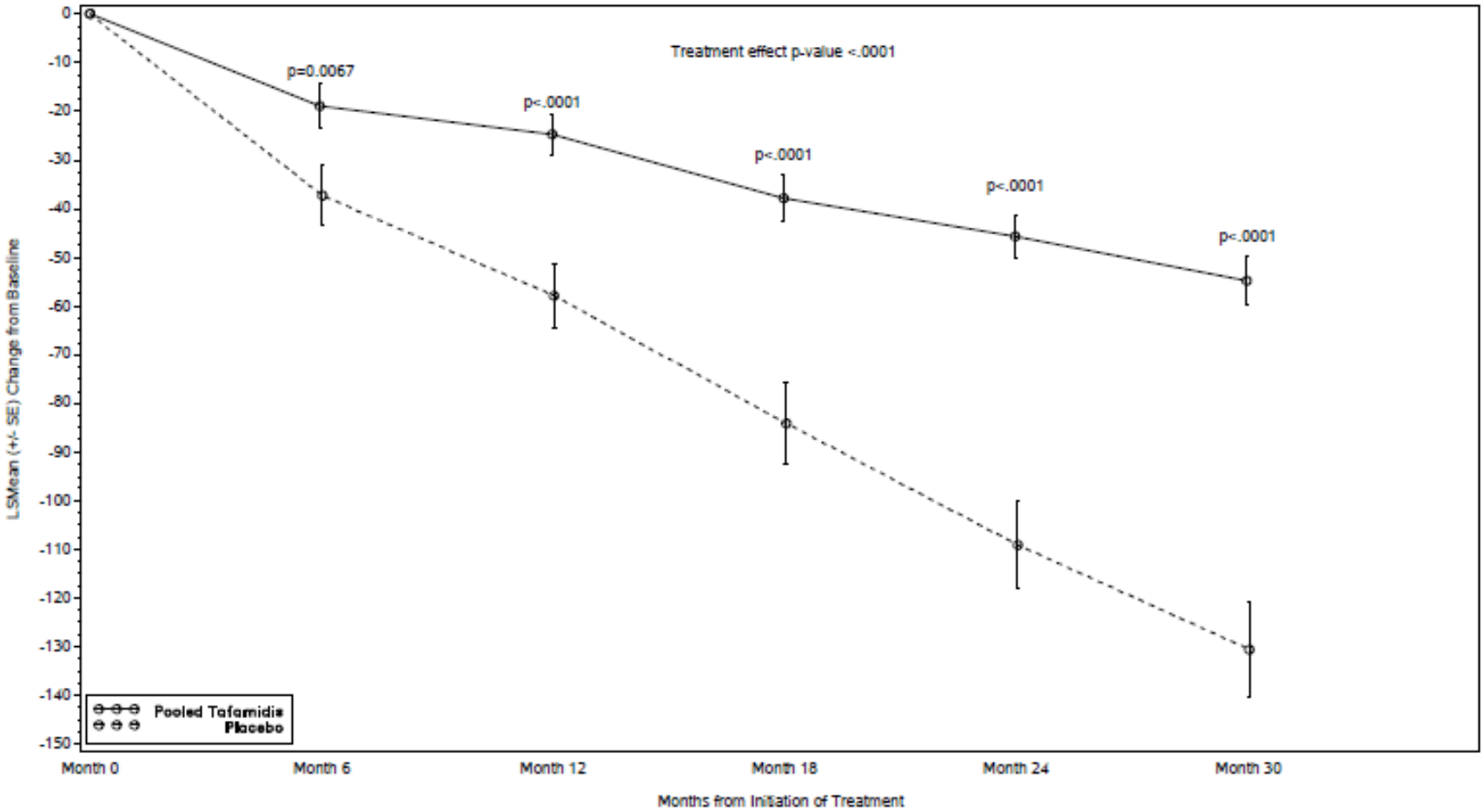
各時点の 6MWT における歩行距離のベースラインからの変化量の最小二乗平均（SE）を Figure 7 に示した。6MWT における歩行距離のベースラインからの変化量において，タファミジス併合群で，プラセボ群と比べて 6 ヵ月時から統計的に有意な差が認められ（p=0.0067），30 ヵ月時まで維持した。

Table 18. Change From Baseline to Month 30 in the Distance Walked During 6MWT (ITT Population) – Study B3461028

Visit, Units = meters	Pooled Tafamidis (N=264)	Placebo (N=177)
Baseline		
n	264	177
Mean (SD)	350.55 (121.296)	353.26 (125.983)
Median	354.00	346.00
Min, Max	24.0, 685.0	80.0, 822.0
Month 30		
n	155	70
Mean (SD)	370.44 (119.381)	333.76 (117.455)
Median	384.00	329.00
Min, Max	32.0, 634.0	60.0, 707.0
Month 30 - Change From Baseline		
n	155	70
Mean (SD)	-30.46 (87.886)	-89.67 (105.159)
Median	-23.00	-79.50
Min, Max	-377.0, 206.0	-501.0, 151.0
LS Mean (SE)	-54.87 (5.068)	-130.55 (9.798)
LS Mean (SE) Difference From Placebo	75.68 (9.236)	
95% CI of Difference	(57.56, 93.80)	
Difference p-value	<0.0001	

Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.3.1.1
Abbreviations: 6MWT=6-minute walk test; ANCOVA=Analysis of Covariance; CI=confidence interval; ITT=intent-to-treat; LS=least square; Max=maximum; Min = minimum; MMRM=mixed model repeated measures; SD=standard deviation, SE=standard error; TTR=transthyretin
Note: 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.

Figure 7. Distance Walked During 6MWT LS Means (SE) Change From Baseline (ITT Population) – Study B3461028



Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Figure 14.2.3.1.1
Abbreviations: ANCOVA=Analysis of Covariance; ITT=intent-to-treat; LS=least square; MMRM=mixed model repeated measures; 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.

また，30 ヵ月時の 6MWT における歩行距離におけるベースラインからの変化量の pattern mixture analysis を行った（Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.3.1.3）。

2.1.5.1.1. 用量別 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を用量別に Table 19 に示した。タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群のプラセボ群との最小二乗平均の差（SE）は，タファミジス 20 mg 群で 75.57（13.713）m および 80 mg 群で 75.77（10.083）m であった（いずれも p<0.0001）。

各時点の 6MWT における歩行距離のベースラインからの変化量の最小二乗平均（SE）を用量別に Figure 8 に示した。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 20 mg 群および 80 mg 群とも，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，p=0.0240），30 ヵ月時まで維持した。

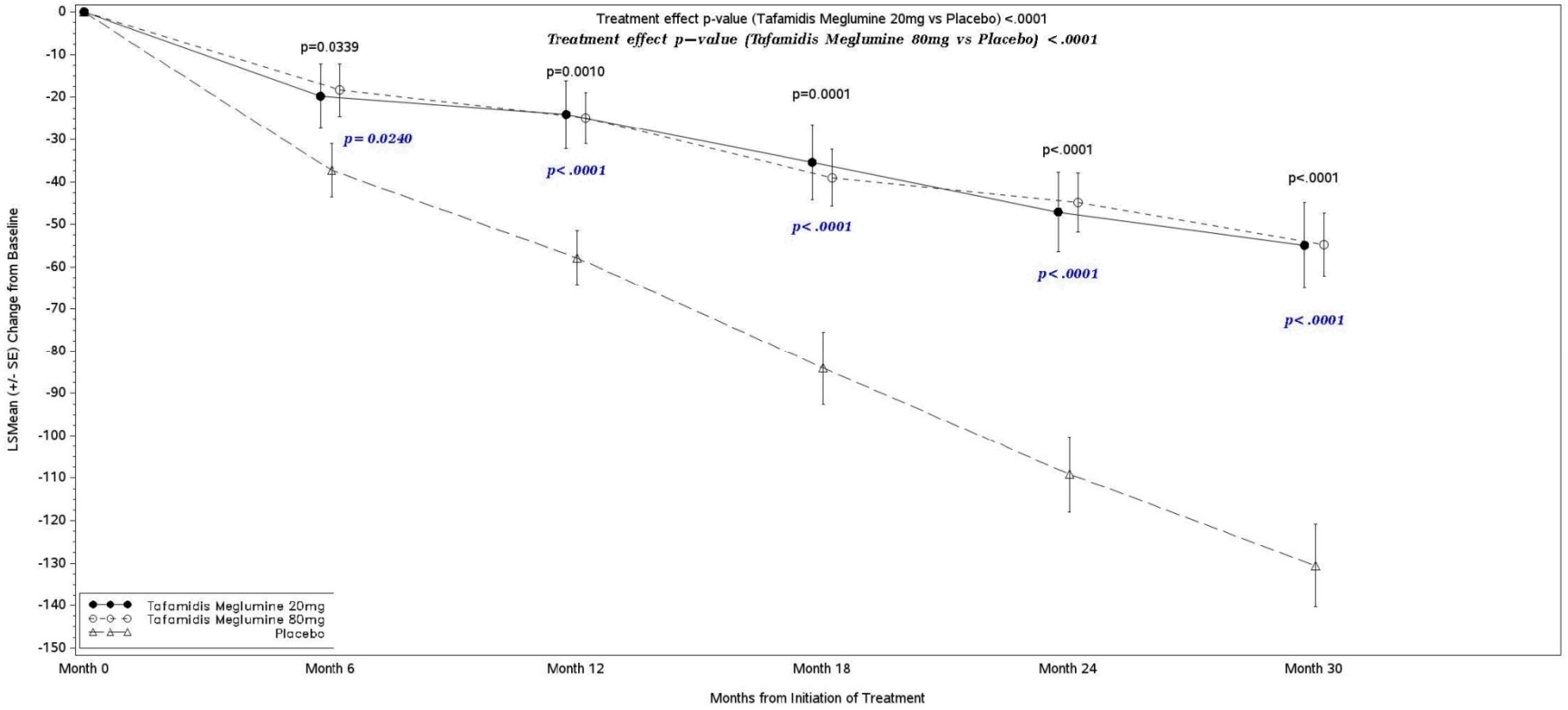
タファミジスの治療効果は 20 mg と 80 mg で同様であった。

Table 19. Change From Baseline to Month 30 in the Distance Walked During 6MWT by Dose (ITT Population) – Study B3461028

Visit, Units = meters	Tafamidis 20 mg (N=88)	Tafamidis 80 mg (N=176)	Placebo (N=177)
Baseline			
n	88	176	177
Mean (SD)	362.09 (123.176)	344.78 (120.282)	353.26 (125.983)
Median	375.00	342.50	346.00
Min, Max	24.0, 680.0	61.0, 685.0	80.0, 822.0
Month 30			
n	54	101	70
Mean (SD)	381.11 (106.027)	364.73 (126.077)	333.76 (117.455)
Median	386.50	372.00	329.00
Min, Max	32.0, 578.0	80.0, 634.0	60.0, 707.0
Month 30 - Change From Baseline			
n	54	101	70
Mean (SD)	-29.15 (93.279)	-31.17 (85.334)	-89.67 (105.159)
Median	-23.50	-23.00	-79.50
Min, Max	-377.0, 206.0	-299.0, 172.0	-501.0, 151.0
LS Mean (SE)	-54.98 (10.099)	-54.77 (7.464)	-130.54 (9.796)
LS Mean (SE) Difference From Placebo	75.57 (13.713)	75.77 (10.083)	
95% CI of Difference	(48.67, 102.47)	(55.99, 95.55)	
Difference p-Value	<0.0001	<0.0001	

Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.3.1.5
Abbreviations: 6MWT=6-minute walk test; ANCOVA=Analysis of Covariance; CI=confidence interval; ITT=intent-to-treat; LS=least square; Max=maximum; Min=minimum; MMRM=mixed model repeated measures; SD=standard deviation, SE=standard error; TTR=transthyretin
Note: 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.

Figure 8. Distance Walked During 6MWT LS Means (SE) Change From Baseline by Dose (ITT Population) – Study B3461028



Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Figure 14.2.3.1.5
Abbreviations: 6MWT=6-minute walk test; ANCOVA=Analysis of Covariance; ITT=intent-to-treat; LS = least square; MMRM=mixed model repeated measures; 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. P values in blue refer to tafamidis 80 mg vs placebo.

2.1.5.1.2. TTR 遺伝子型別 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を TTR 遺伝子型別（変異型，野生型）に Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.3.1.7 に示した。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，変異型で 79.61（29.833）および野生型で 77.14（10.782）であった（それぞれ p=0.0077，p<0.0001）。

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，変異型では 24 ヵ月時（p=0.0172），野生型では 6 ヵ月時（p=0.0170）から統計的に有意な差が認められ（Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Figure 14.2.3.1.7），いずれも 30 ヵ月時まで維持した。

2.1.5.1.3. ベースライン時の NYHA 心機能分類別 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をベースライン時の NYHA 心機能分類別（I／II 度，III 度）に Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.3.1.9 に示した。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，I／II 度の部分集団で 85.39（10.876），III 度の部分集団で 31.56（22.055）であった（それぞれ p<0.0001，p=0.1526）。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，I／II 度の部分集団では 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。また，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 5.3.5.1 B3461028 Report Body Figure 14.2.3.1.9）。

2.1.5.2. 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を Table 20 に示した。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）。

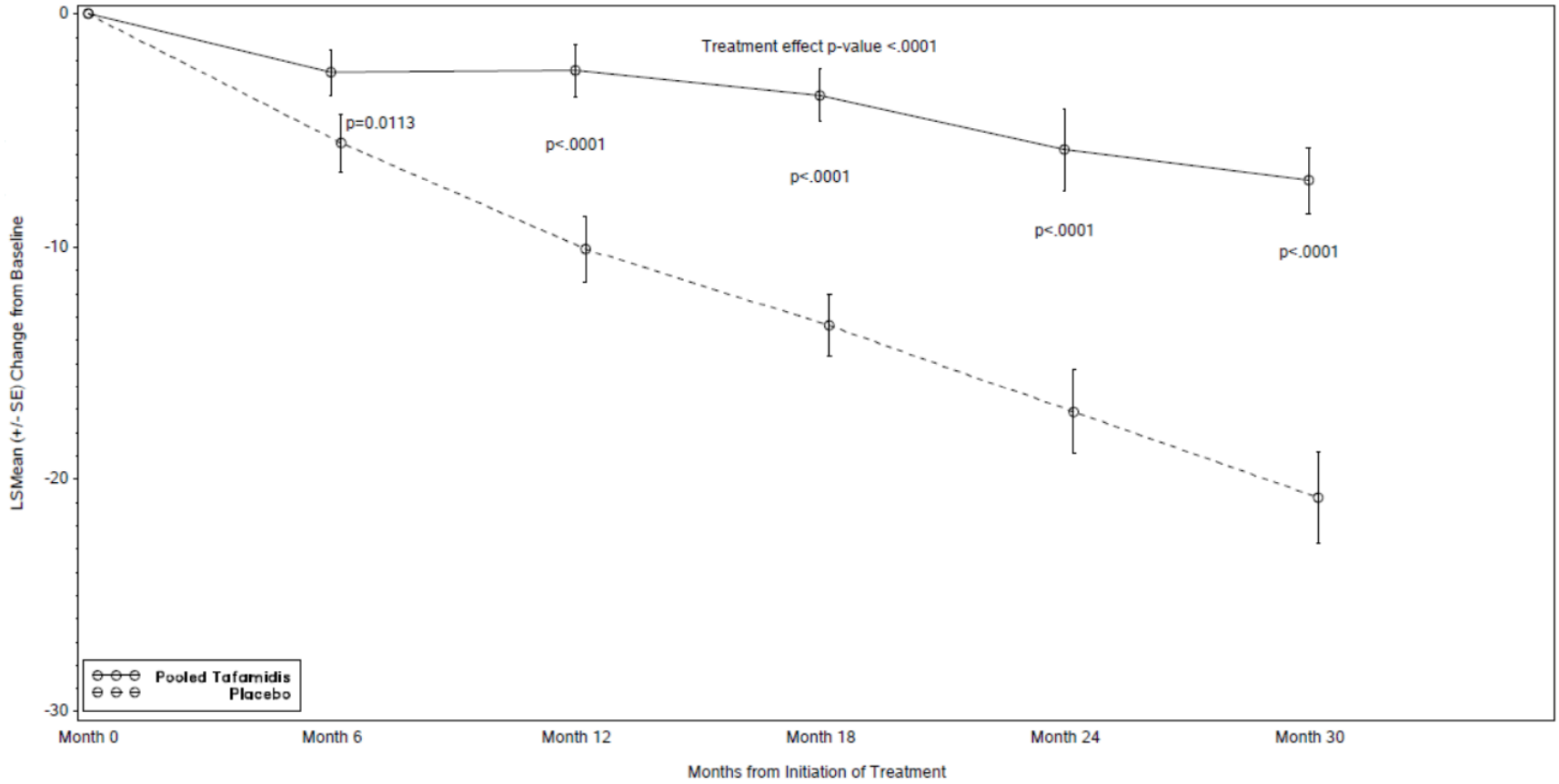
各時点の KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均（SE）を Figure 9 に示した。KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量において，タファミジス併合群でプラセボ群と比べて，6 ヵ月時（p=0.0113）から統計的に有意な差が認められ，30 ヵ月時まで維持した。

Table 20. Change From Baseline to Month 30 in the KCCQ-OS Score (ITT Population) – Study B3461028

KCCQ Domain Overall Summary[a] Visit	Pooled Tafamidis (N=264)	Placebo (N=177)
Baseline		
n	264	177
Mean (SD)	67.274 (21.3561)	65.898 (21.7357)
Median	70.964	67.969
Min, Max	4.69, 100.00	13.80, 100.00
Month 30		
n	170	84
Mean (SD)	68.243 (21.9491)	53.829 (24.4197)
Median	71.875	51.563
Min, Max	10.16, 100.00	5.90, 100.00
Month 30 – Change from Baseline		
n	170	84
Mean (SD)	-3.855 (19.3075)	-14.637 (21.4078)
Median	-2.604	-13.281
Min, Max	-72.34, 51.30	-75.52, 33.33
LS Mean (SE)	-7.16 (1.415)	-20.81 (1.971)
LS Mean (SE) Difference from Placebo	13.65 (2.130)	
95% CI of Difference	(9.48, 17.83)	
Difference p-value	<0.0001	

Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.4.1.1
Abbreviations: ANCOVA=Analysis of Covariance; CI=confidence interval; ITT intent-to-treat; KCCQ-OS=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary; LS=least square; Max=maximum; Min=minimum; MMRM=mixed model repeated measures; SD=standard deviation, SE=standard error; TTR=transthyretin
Note: 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.
a. Overall Summary is calculated as the mean of Physical Limitation, Symptom Frequency, Symptom Burden, Quality of Life, and Social Limitation Scores.

Figure 9. KCCQ-OS Score LS Means (SE) Change From Baseline (ITT Population) – Study B3461028



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 Questionnaire Overall Summary; LS=least square; MMRM=mixed model repeated measures; SE=standard error; TTR=transthyretin
Notes: KCCQ-OS 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.

KCCQ-OS スコアの 30 ヵ月時のベースラインからの変化量の pattern mixture analysis は Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.4.1.3 に示した。

2.1.5.2.1. 用量別 KCCQ

30 ヵ月時の KCCQ-OS スコアにおけるベースラインからの変化量を用量別に Table 21 に示した。30 ヵ月時の KCCQ-OS スコアにおけるベースラインからの変化量のプラセボ群との最小二乗平均の差（SE）は，タファミジス 20 mg 群で 13.99（2.955）および 80 mg 群で 13.48（2.201）であった（いずれも p<0.0001）。

各時点の KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量[最小二乗平均(SE)]を用量別に Figure 10 に示した。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 80 mg 群でプラセボ群と比べて，6 ヵ月時から（p=0.0273），20 mg 群では 12 ヵ月時から（p=0.0005），統計的に有意な差が認められ，30 ヵ月時まで維持した。

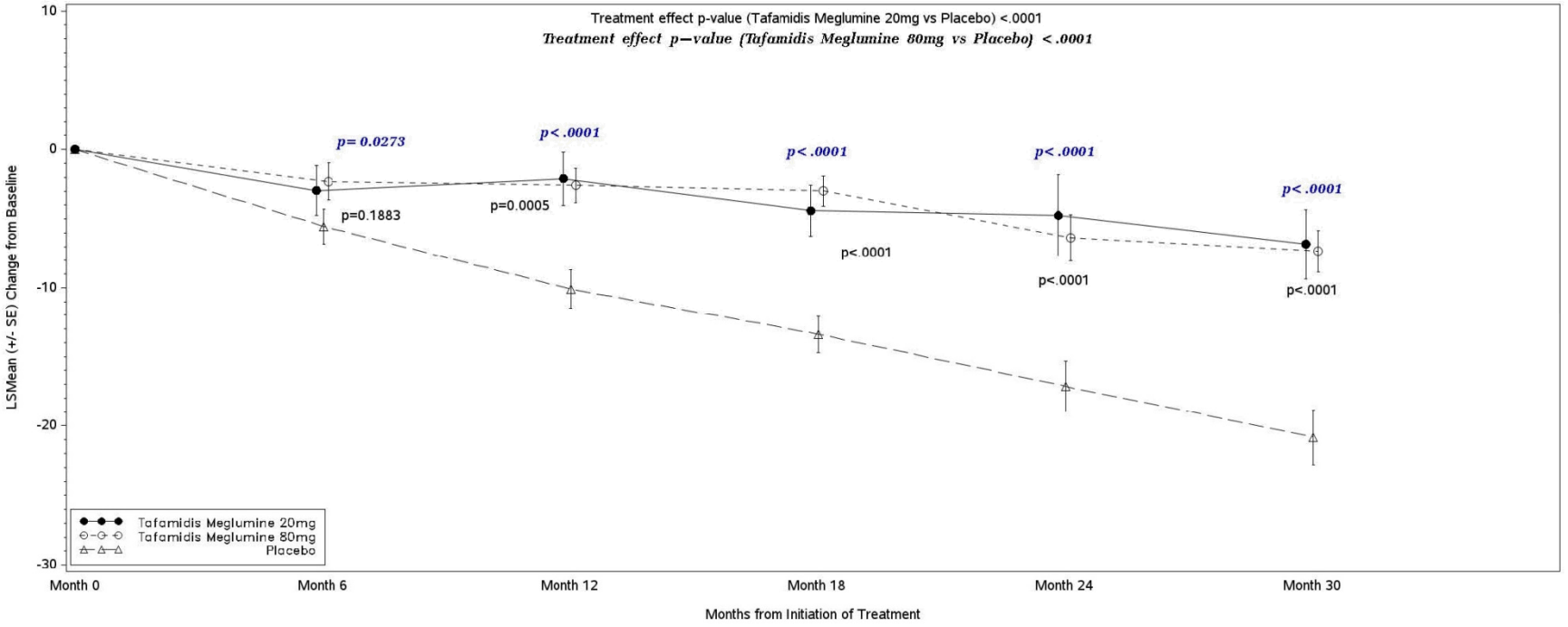
タファミジスの治療効果は 20 mg および 80 mg で同様であった。

Table 21. Change From Baseline to Month 30 in the KCCQ-OS Score by Dose (ITT Population) – Study B3461028

KCCQ Domain Overall Summary[a] Visit	Tafamidis 20 mg (N=88)	Tafamidis 80 mg (N=176)	Placebo (N=177)
Baseline			
n	88	176	177
Mean (SD)	67.577 (21.6121)	67.123 (21.2873)	65.898 (21.7357)
Median	70.964	70.964	67.969
Min, Max	4.69, 100.00	7.55, 100.00	13.80, 100.00
Month 30			
n	60	110	84
Mean (SD)	67.305 (23.0383)	68.756 (21.4222)	53.829 (24.4197)
Median	72.917	70.443	51.563
Min, Max	18.23, 100.00	10.16, 100.00	5.90, 100.00
Month 30 – Change from Baseline			
n	60	110	84
Mean (SD)	-3.755 (19.5083)	-3.909 (19.2866)	-14.637 (21.4078)
Median	-3.385	-1.745	-13.281
Min, Max	-51.04, 51.30	-72.34, 35.16	-75.52, 33.33
LS Mean (SE)	-6.83 (2.503)	-7.34 (1.502)	-20.82 (1.975)
LS Mean (SE) Difference From Placebo	13.99 (2.955)	13.48 (2.201)	
95% CI of Difference	(8.20, 19.79)	(9.16, 17.80)	
Difference p-value	<0.0001	<0.0001	

Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.4.1.5
Abbreviations: ANCOVA=Analysis of Covariance; CI=confidence interval; ITT=intent-to-treat; KCCQ-OS=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary; LS=least square; Max=maximum; Min=minimum; MMRM=mixed model repeated measures; SD=standard deviation, SE=standard error; TTR=transthyretin
Note: 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.
a. KCCQ-OS is calculated as the mean of Physical Limitation, Symptom Frequency, Symptom Burden, Quality of Life, and Social Limitation Scores.

Figure 10. KCCQ-OS Score LS Means (SE) Change From Baseline by Dose (ITT Population) – Study B3461028



Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Figure 14.2.4.1.5
Abbreviations: ANCOVA=Analysis of Covariance; ITT=intent to treat; KCCQ-OS=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary; LS=least square; MMRM=mixed model repeated measures; SE=standard error; TTR=transthyretin
KCCQ-OS score is calculated as the mean of Physical Limitation, Symptom Frequency, Symptom Burden, Quality of Life, and Social Limitations 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. P values in blue refer to tafamidis 80 mg vs placebo.

2.1.5.2.2. TTR 遺伝子型別 KCCQ

KCCQ-OS スコアの 30 ヵ月時のベースラインからの変化量を TTR 遺伝子型別（変異型，野生型）に Module 5.3.5.1 B3461028 Section 11.4.1.3.2.3 に示した。KCCQ-OS スコアの 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との最小二乗平均の差（SE）は，変異型で 18.18（7.751）および野生型で 12.72（2.104）であった（それぞれ p=0.0192, p<0.0001）。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，変異型で 12 ヵ月時（p=0.0034），野生型では 6 ヵ月時（p=0.0412）から統計的に有意な差が認められ，変異型の 24 ヵ月時を除き 30 ヵ月時まで維持した（Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Figure 14.2.4.1.7）。

2.1.5.2.3. ベースライン時の NYHA 心機能分類別 KCCQ

KCCQ-OS スコアの 30 ヵ月時のベースラインからの変化量をベースライン時の NYHA 心機能分類別（I／II 度，III 度）に Module 5.3.5.1 B3461028 Section 11.4.1.3.3.3 に示した。KCCQ-OS スコアの 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との最小二乗平均の差（SE）は，I／II 度の部分集団で 13.61（2.247），III 度の部分集団で 13.05（4.989）であった（それぞれ p<0.0001，p=0.0090）。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，I／II 度の部分集団では 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。また，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 5.3.5.1 B3461028 Report Body Figure 14.2.4.1.9）。

2.1.6. その他の副次評価項目

2.1.6.1. 心血管事象に関連する死亡

心血管事象に関連する死亡（心臓移植または人工心臓の埋め込みを含む）の要約を Table 22 に示した。心血管事象に関連する死亡（心臓移植または人工心臓の埋め込みを含む）は，タファミジス併合群で 64 例（24.2%）およびプラセボ群で 63 例（35.6%）に心血管事象が認められた。このうち，判定された心血管事象に関連する死亡（心血管事象に関連すると判定された死亡および「確定できない」と判定された死亡を含む）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で 55 例（20.8%）およびプラセボ群で 59 例（33.3%）］。なお，心血管事象に関連する死亡には，心血管事象以外の死因により死亡した被験者は含まない（心血管事象に関連する死亡の評価では打ち切り例として扱った）。打ち切り例の多くは，30 ヵ月時に生存［タファミジス併合群で 186 例（70.5%），プラセボ群で 101 例（57.1%）］していたためであった。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）。

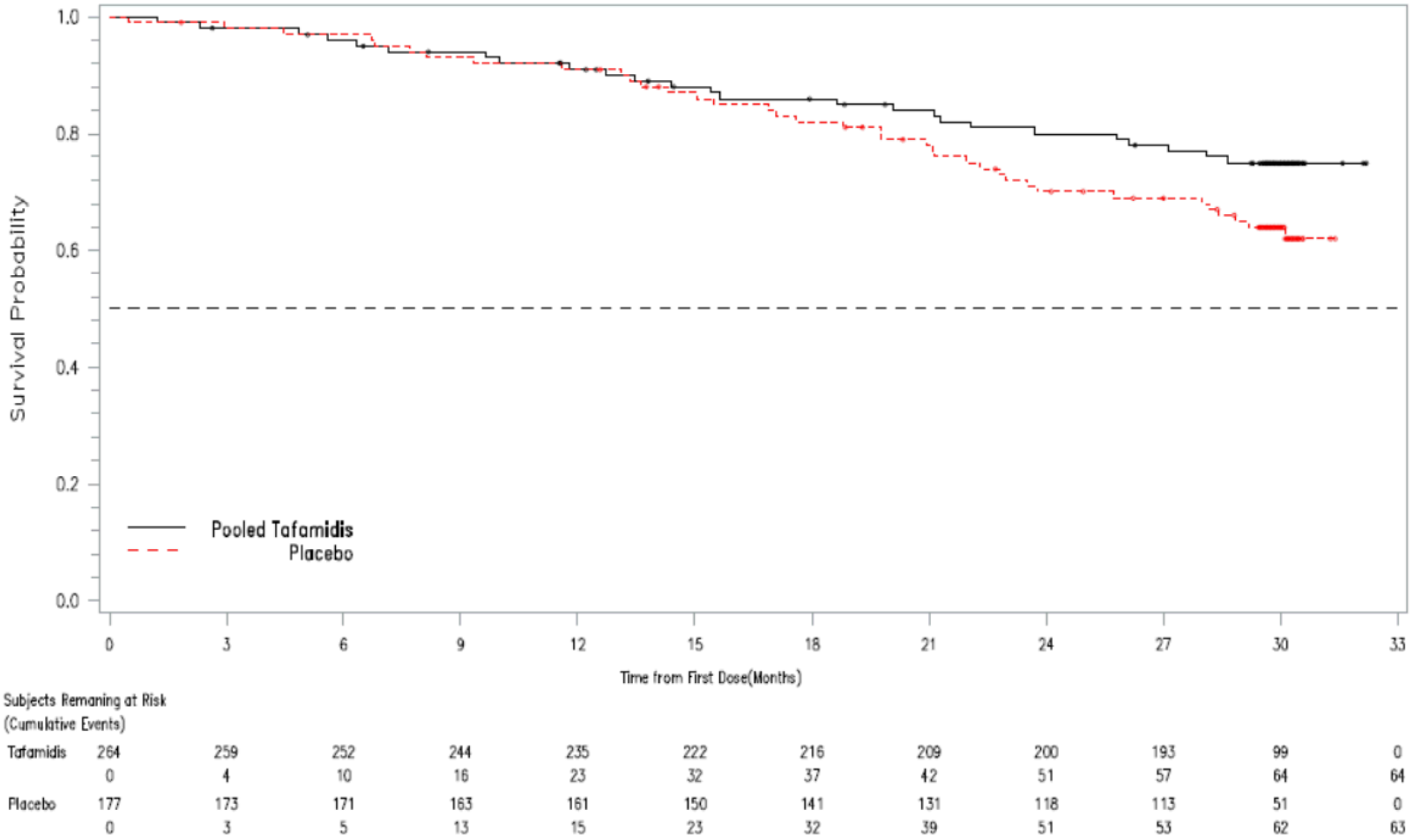
心血管事象に関連する死亡の Kaplan-Meier 曲線を Figure 11 に示した。

Table 22. Summary of Cardiovascular-Related Mortality (ITT Population) – Study B3461028

	Pooled Tafamidis (N=264)	Placebo (N=177)
Number (%) of CV Events	64 (24.2)	63 (35.6)
Number (%) of CV-related Deaths [1]	55 (20.8)	59 (33.3)
Number (%) of Heart Transplantation [2]	7 (2.7)	4 (2.3)
Number (%) of Cardiac Mechanical Assist Device [2]	2 (0.8)	0
Number (%) Censored	200 (75.8)	114 (64.4)
Reason for Censoring, n (%)		
Alive at time of analysis	186 (70.5)	101 (57.1)
Deaths for all other reasons	14 (5.3)	13 (7.3)
Kaplan-Meier Estimates of Time to Event (months)		
Quartiles [95% CI] [3]		
25%	29.799 [23.688, NE]	22.111 [18.793, 27.105]
50%	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
75%	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
Versus Placebo		
Hazard Ratio [4]	0.691	
95% CI of Hazard Ratio	[0.488, 0.980]	
p-value	0.0383	

Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.5.1.1
Abbreviations: CI=confidence interval; CV=cardiovascular; ITT=intent-to-treat; NE=not estimable; NYHA=New York Heart Association; TTR=transthyretin
[1] Deaths adjudicated as CV-related and Indeterminate.
[2] Heart transplantation and combined heart and other organ transplantation or for implantation of a cardiac mechanical assist device were handled in the same manner as death. For cardiovascular-related mortality, subjects who died for reasons other than cardiovascular (including “indeterminate”) were designated as censored at the time of death.
[3] Calculated using Kaplan-Meier method.
[4] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.

Figure 11. Kaplan-Meier Plot of Cardiovascular-related Mortality (ITT Population) – Study B3461028



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
Abbreviations: CI=confidence interval; ITT=intent-to-treat; NE=not estimable
Note: o indicates censored observations.

心臓移植および人工心臓の埋め込みを「打ち切り」と扱った場合，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）。

2.1.6.2. 投与 1 ヵ月時の TTR の安定化

投与 1 ヵ月時の TTR 安定化率を Table 23 に示した。投与 1 ヵ月時に TTR の安定化が認められた被験者の割合は，プラセボ群［6 例（3.5%）］と比べてタファミジス併合群［211 例（86.1%）］で高かった（p<0.0001）。最高濃度到達予定時間（投与 1 ヵ月時の 4 時間 30 分）に採取した試料でも同様の結果が得られた。

Table 23. TTR Stabilization at Month 1 (ITT Population) – Study B3461028

	Pooled Tafamidis (N=264)	Placebo (N=177)
Month 1		
Number Stabilized / Number Observations (%)	211/245 (86.1)	6/170 (3.5)
95% CI	81.8, 90.5	0.8, 6.3
p-value [1]	<0.0001	
Cochran-Mantel-Haenszel p-value	<0.0001	
Month 1 – 4 hours 30 minutes		
Number Stabilized / Number Observations (%)	213/244 (87.3)	6/171 (3.5)
95% CI	83.1, 91.5	0.8, 6.3
p-value [1]	<0.0001	
Cochran Mantel Haenszel p-value	<0.0001	

Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.5.4.1
Abbreviations: CI=confidence interval; ITT=intent-to-treat; TTR=transthyretin
[1] Based on Chi-square test for proportions.
Long-term stability duration was exceeded for 119 samples. Results from these samples were excluded from any summarization or analyses.

2.1.7. 部分集団解析

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 つの評価項目に対する解析を用量別（20 mg，80 mg），TTR 遺伝子型別（変異型，野生型）および NYHA 心機能分類別（I／II 度，III 度）の部分集団で実施し，プラセボ群と比較した。

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），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 安定化率の結果は，用量別（20 mg および 80 mg），TTR 遺伝子型別（変化型，野生型）およびベースライン時の NYHA 心機能分類別（I／II 度，III 度）に解析しプラセボ群と比較した。

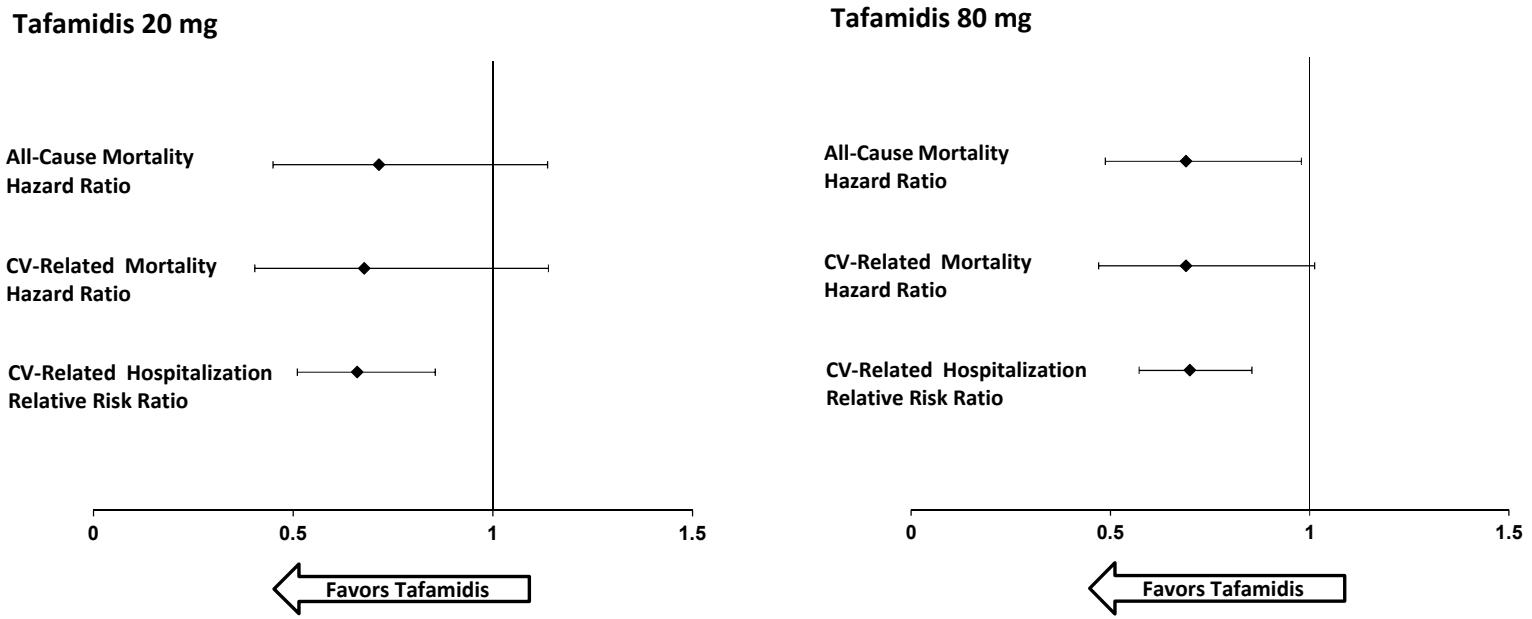
2.1.7.1. 用量別（タファミジス 20 mg，80 mg）

F-S 法を用い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の用量別の解析は 2.1.4.1.1 項に，重要な副次評価項目の用量別の結果は 2.1.5.1.1 および 2.1.5.2.1 項に示した。その他の副次評価項目の用量別の解析結果は，Module 5.3.5.1 B3461028 Section 11.4.1.3.1 に示した。

タファミジスのいずれの用量でもプラセボと比べて優れた治療効果が認められた。用量別の死因を問わない死亡，心血管事象に関連する死亡のハザード比および心血管事象に関連する入院頻度の相対リスクを用量別に Figure 12 に示した。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の Forest プロットは用量別に Figure 13 に示した。

Win ratio 法（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，各タファミジス群で成績が「良かった」の被験者数の比）を用いた結果をタファミジスの用量別に Module 5.3.5.3 SCE Table 14.2.1.1.1.6（20 mg 群）および Table 14.2.1.1.1.7（80 mg 群）に示した。

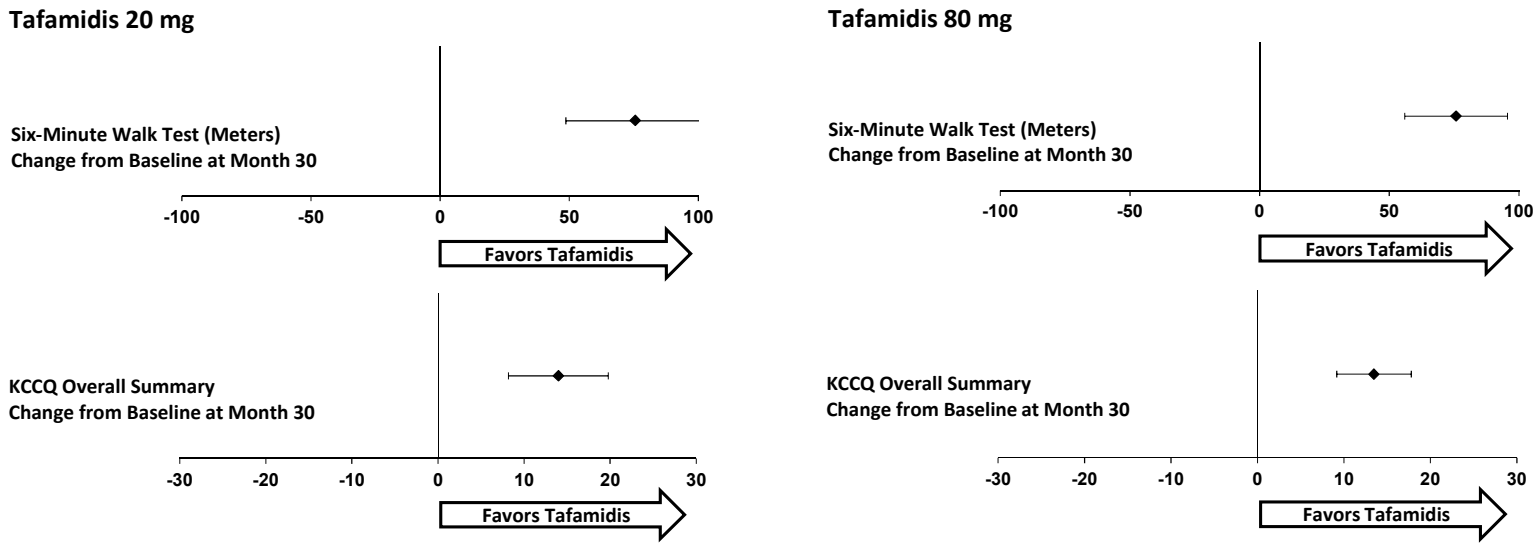
Figure 12. All-cause Mortality Hazard Ratio, Cardiovascular-related Mortality Hazard Ratio, and Frequency of Cardiovascular-related Hospitalization Relative Risk Ratio by Dose (ITT Population)



Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.2.2; Table 14.2.5.1.3; Table 14.2.5.3.3
Abbreviations: CV=cardiovascular; ITT=intent-to-treat

死因を問わない死亡および心血管事象に関連する死亡に関するプラセボに対するタファミジスのハザード比（95% CI）は，Cox 比例ハザードモデル（TTR 遺伝子型，NYHA ベースライン分類を因子とした）を用いて算出した。
心血管事象に関連する入院頻度に関するプラセボに対するタファミジスの相対リスク（95% CI）は，ポワソン回帰モデル（投与群，TTR 遺伝子型，NYHA ベースライン分類，投与群と TTR 遺伝子型の交互作用項，投与群と NYHA ベースライン分類の交互作用項を因子とした）を用いて投与期間を調整して算出した。

Figure 13. LS Mean Change From Baseline to Month 30 in the Distance Walked During 6MWT and KCCQ-OS Score Differences From Placebo by Dose (ITT Population) – Study B3461028



Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.3.1.5; Table 14.2.4.1.5
Abbreviations: 6MWT=6-minute walk test; ITT=intent-to-treat; KCCQ-OS=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary; LS=least square
プラセボに対するタファミジスの最小二乗平均の差（95% CI）は，混合効果モデル（施設および施設内被験者を変量効果，投与群，時期，TTR 遺伝子型および時期と投与群の相互作用項を固定効果，ベースライン値を共変量，分散共分散構造を無構造とした）を用いて算出した。

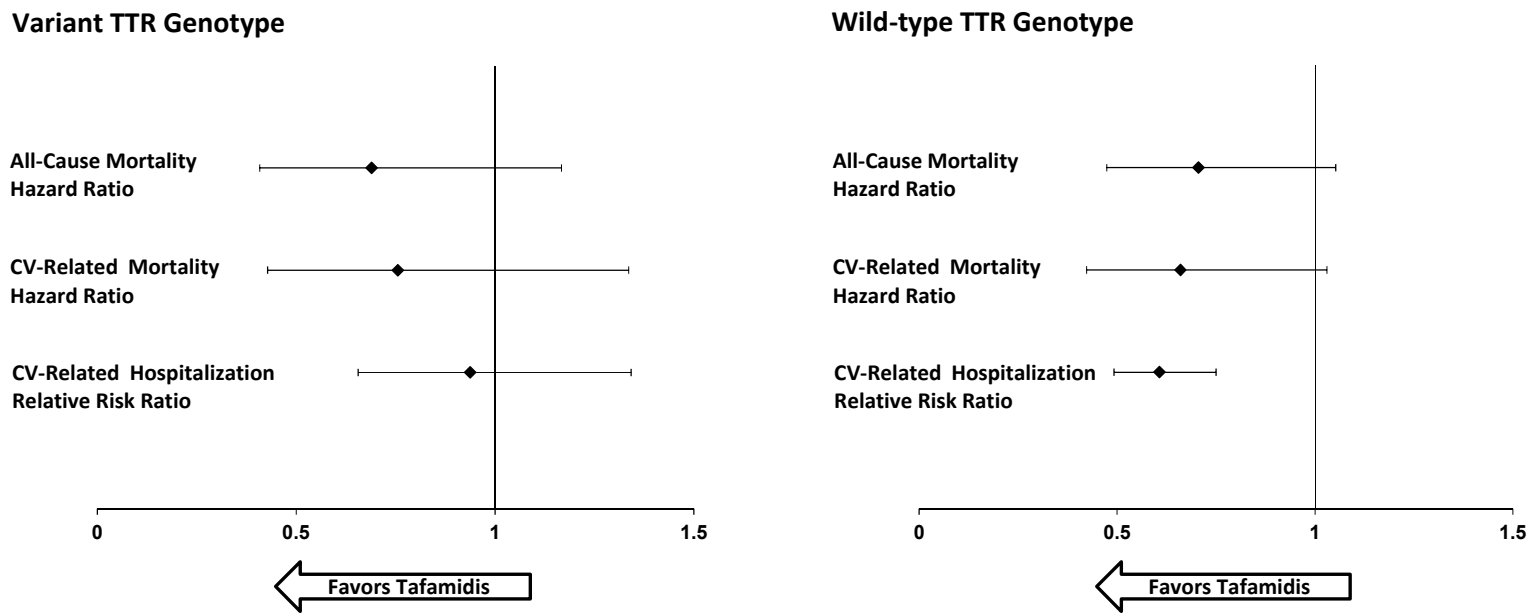
2.1.7.2. TTR 遺伝子型別

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 TTR 遺伝子型別（変異型，野生型）の結果を 2.1.4.1.2 項に，TTR 遺伝子型別の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）の結果を 2.1.5.1.2 および 2.1.5.2.2 項に示した。その他の TTR 遺伝子型別の副次評価項目の結果を Module 5.3.5.1 B3461028 Section 11.4.1.3.2 に示した。

タファミジスは，TTR 遺伝子が変異型および野生型の部分集団に関わらずプラセボと比べて優れた治療効果が認められた。TTR 遺伝子型別の死因を問わない死亡，心血管事象に関連する死亡のハザード比および心血管事象に関連する入院頻度の相対リスクを Figure 14 に示した。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 Figure 15 に示した。

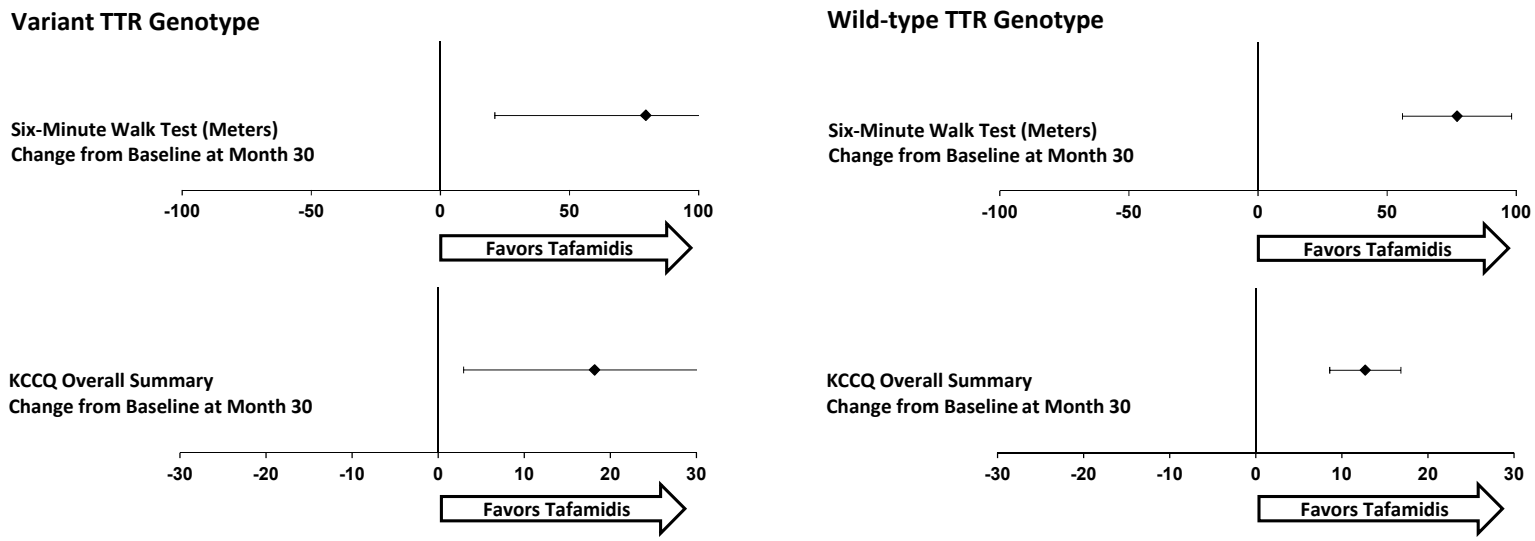
Win ratio 法（F-S 法における被験者間の対比較において，プラセボ群で成績が「良かった」の被験者数に対して，タファミジス併合群で成績が「良かった」の被験者数の比）を用いた結果を TTR 遺伝子型別に Module 5.3.5.3 SCE Table 14.2.1.1.1.2（野生型）および Table 14.2.1.1.1.3（変異型）に示した。

Figure 14. All-cause Mortality Hazard Ratio, Cardiovascular-related Mortality Hazard Ratio, and Frequency of Cardiovascular-related Hospitalization Relative Risk Ratio by TTR Genotype (ITT Population) – Study B3461028



Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.2.6; Table 14.2.5.1.4; Table 14.2.5.3.4
Abbreviations: CV=cardiovascular; ITT = intent-to-treat; TTR=transthyretin
死因を問わない死亡および心血管事象に関連する死亡に関するプラセボに対するタファミジスのハザード比（95% CI）は，Cox 比例ハザードモデル（NYHA ベースライン分類を因子とした）を用いて算出した。心血管事象に関連する入院頻度に関するプラセボに対するタファミジスの相対リスク（95% CI）は，ポワソン回帰モデル（投与群， NYHA ベースライン分類，投与群と NYHA ベースライン分類の交互作用項を因子とした）を用いて投与期間を調整して算出した。

Figure 15. LS Mean Change From Baseline to Month 30 in the Distance Walked During 6MWT and KCCQ-OS Score Differences From Placebo by TTR Genotype (ITT Population) – Study B3461028



Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.3.1.7; Table 14.2.4.1.7
Abbreviations: 6MWT=6-minute walk test; ITT=intent-to-treat; KCCQ-OS=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary; LS=least square; TTR=transthyretin
プラセボに対するタファミジスの最小二乗平均の差（95% CI）は，混合効果モデル（施設および施設内被験者を変量効果，投与群，時期，時期と投与群の相互作用項，TTR 遺伝子型と投与群の交互作用項，および TTR 遺伝子型と投与群と時期の 3 方向の交互作用項を固定効果，ベースライン値を共変量，分散共分散構造を無構造とした）を用いて算出した。

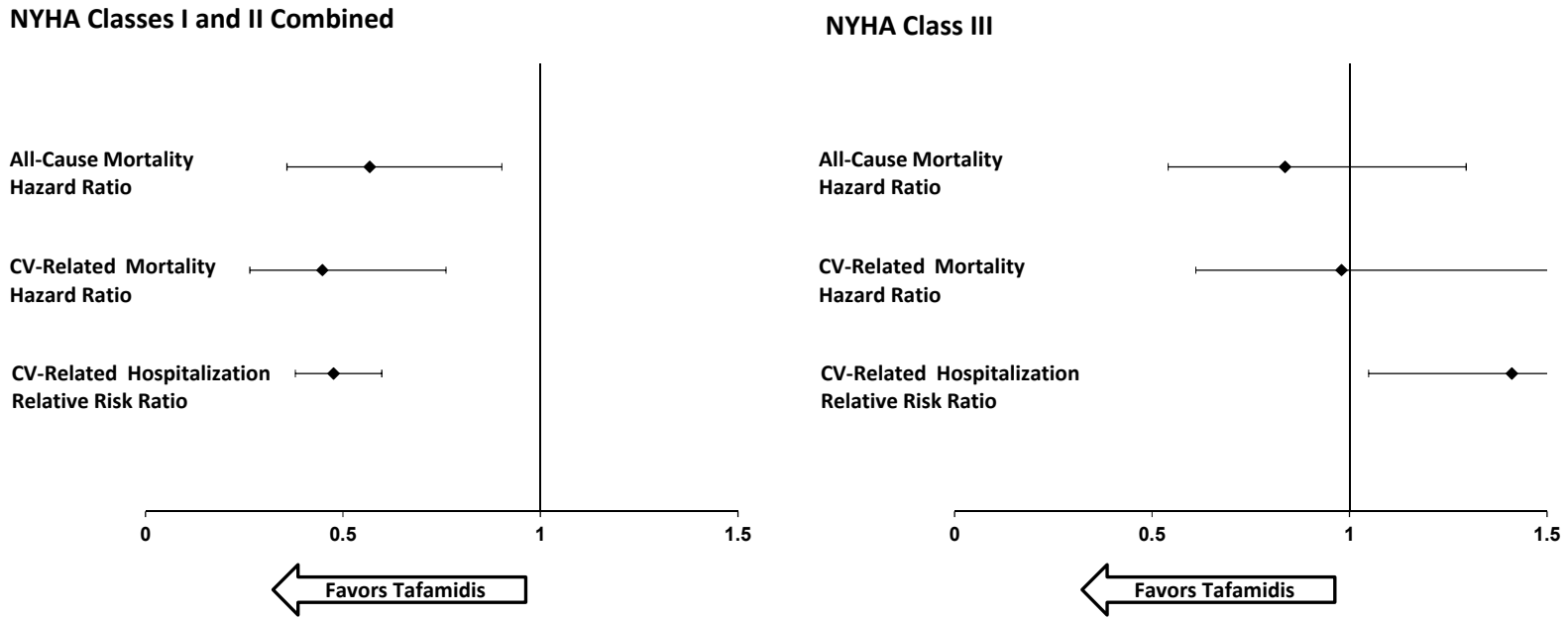
2.1.7.3. ベースライン時の NYHA 心機能分類別

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 法によるベースライン時の NYHA 心機能分類別（I／II 度，III 度）の結果を 2.1.4.1.3 項に，ベースライン時の NYHA 心機能分類別の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）の結果を 2.1.5.1.3 および 2.1.5.2.3 項に示した。その他のベースライン時の NYHA 心機能分類別の副次評価項目の結果を Module 5.3.5.1 B3461028 Section 11.4.1.3.3 に示した。

タファミジスは，NYHA 心機能分類が I／II 度の部分集団でプラセボと比べて優れた治療効果が認められた。NYHA 心機能分類別の死因を問わない死亡，心血管事象に関連する死亡のハザード比および心血管事象に関連する入院頻度の相対リスクを Figure 16 に示した。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の Forest プロットを Figure 17 に示した。心血管事象に関連する入院に対するタファミジスのベネフィットは，NYHA 心機能分類 III 度の部分集団を除く部分集団間で認められた。NYHA 心機能分類 III 度の部分集団では，心血管事象に関連する入院頻度がタファミジス併合群でプラセボ群と比べて増えたが（Table 15），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。

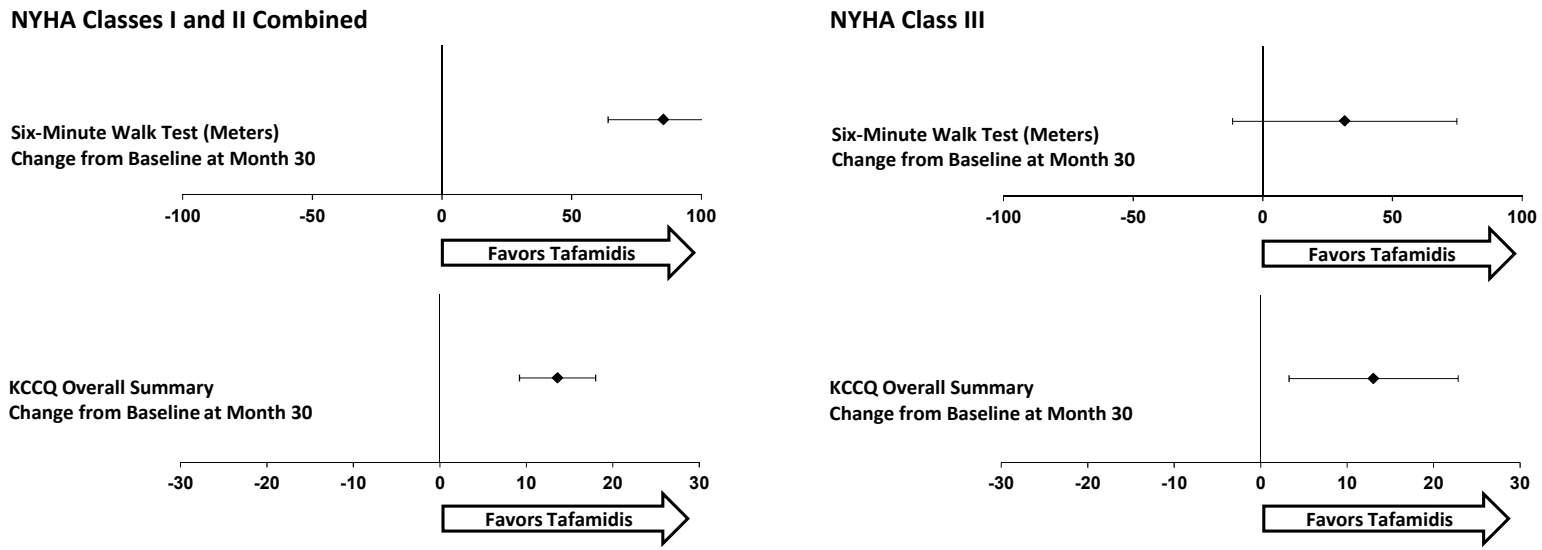
Win ratio 法（F-S 法における被験者間の対比較において，プラセボ群で成績が「良かった」の被験者数に対して，タファミジス併合群で成績が「良かった」の被験者数の比）を用いた結果を NYHA 心機能分類別に Module 5.3.5.3 SCE Table 14.2.1.1.1.4（I／II 度）および Table 14.2.1.1.1.5（III 度）に示した。

Figure 16. All-cause Mortality Hazard Ratio, Cardiovascular-related Mortality Hazard Ratio, and Frequency of Cardiovascular-related Hospitalization Relative Risk Ratio by NYHA Baseline Classification (ITT Population) – Study B3461028



Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.2.8; Table 14.2.5.1.5; Table 14.2.5.3.5
Abbreviations: CV=cardiovascular; ITT=intent-to-treat; NYHA=New York Heart Association
死因を問わない死亡および心血管事象に関連する死亡に関するプラセボに対するタファミジスのハザード比（95% CI）は，Cox 比例ハザードモデル（TTR 遺伝子型を因子とした）を用いて算出した。心血管事象に関連する入院頻度に関するプラセボに対するタファミジスの相対リスク（95% CI）は，ポワソン回帰モデル（投与群，TTR 遺伝子型，投与群と TTR 遺伝子型の交互作用項を因子とした）を用いて投与期間を調整して算出した。

Figure 17. LS Mean Change From Baseline to Month 30 in the Distance Walked During 6MWT and KCCQ-OS Score Differences From Placebo by NYHA Baseline Classification (ITT Population) – Study B3461028



Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.3.1.9; Table 14.2.4.1.9
Abbreviations: 6MWT=6-minute walk test; ITT=intent-to-treat; KCCQ-OS=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary; LS=least square; NYHA=New York Heart Association
プラセボに対するタファミジスの最小二乗平均の差（95% CI）は，混合効果モデル（施設および施設内被験者を変量効果，投与群，時期，TTR 遺伝子型，NYHA ベースライン分類，時期と投与群の相互作用項，NYHA ベースライン分類と投与群の交互作用項，および NYHA ベースライン分類と投与群と時期の 3 方向の交互作用項を固定効果，ベースライン値を共変量，分散共分散構造を無構造とした）を用いて算出した。

2.1.7.4. 日本人集団解析

B3461028 試験の日本人集団の被験者の内訳を Table 24 に示した。計 17 例が組み入れられ，タファミジス 20 mg 群に 2 例，80 mg 群に 10 例，プラセボ群に 5 例が割り付けられた。全例が投与を受け，14 例が試験を完了し，死亡 1 例（タファミジス 80 mg 群）を除き 2 例（80 mg 群）が試験を中止した。

Table 24. Subject Evaluation Groups (Japanese Subpopulation) – Study B3461028

Number (%) of Subjects	Placebo	Tafamidis Meglumine		Pooled Tafamidis	Total (Tafamidis + Placebo)
		20 mg	80 mg		
Assigned to study treatments	5	2	10	12	17
Treated	5 (100.0)	2 (100.0)	10 (100.0)	12 (100.0)	17 (100.0)
Completed [1]	5 (100.0)	2 (100.0)	7 (70.0)	9 (75.0)	14 (82.4)
Discontinued [2]	0	0	2 (20.0)	2 (16.7)	2 (11.8)
Dearth	0	0	1 (10.0)	1 (8.3)	1 (5.9)
Analyzed for Efficacy					
Intent-to-Treat Analysis set	5 (100.0)	2 (100.0)	10 (100.0)	12 (100.0)	17 (100.0)
Per Protocol Analysis set	5 (100.0)	2 (100.0)	10 (100.0)	12 (100.0)	17 (100.0)

Source: Module 5.3.5.3 Table 14.1.1.1.J , Table 14.1.1.1.1.J
The percentage for Treated and Analyzed for efficacy subjects is calculated among number of randomized subjects.
All other percentages are calculated based on the number of subjects included in the safety analyses.
[1] Subjects Completed is derived from the SUBJECT SUMMARY eCRF.
[2] Discontinued from study other than death.

試験中止理由を Table 25 に示した。タファミジス 80 mg 群 3 例（いずれも TTR 遺伝子野生型）の試験中止理由は，有害事象 2 例および死亡 1 例であった。臓器移植または人工心臓の埋め込みのために中止した被験者，ならびに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はいなかった（Module 5.3.5.3 Table 14.1.1.2.J，Table 14.1.1.2.1.J）。

Table 25. Disposition Events Summary (Japanese Subpopulation) – Study B3461028

Number (%) of Subjects	Placebo	Tafamidis Meglumine		Pooled Tafamidis
		20 mg	80 mg	
	(N=5)	(N=2)	(N=10)	(N=12)
Disposition Phase: Treatment				
Subjects Entered:	5 (100.0)	2 (100.0)	10 (100.0)	12 (100.0)
Discontinued	0	0	3 (30.0)	3 (25.0)
Adverse Event	0	0	2 (20.0)	2 (16.7)
Related to study treatment	0	0	0	0
Not related to study treatment	0	0	2 (20.0)	2 (16.7)
Death	0	0	1 (10.0)	1 (8.3)
Completed	5 (100.0)	2 (100.0)	7 (70.0)	9 (75.0)
Ongoing	0	0	0	0

Source: Module 5.3.5.3 Table 2.1.a.J

B3461028 試験の日本人集団の人口統計学的特性を Table 26 に示した。全被験者およびすべての投与群間で男性が女性に比べて多かった。タファミジス併合群では，女性 2/12 例，男性 10/12 例であり，プラセボ群では，女性 1/5 例，男性 4/5 例であった。

平均年齢は，タファミジス併合群で 77.08 歳（範囲：69～84 歳），プラセボ群で 73.80 歳（範囲：61～88 歳）であった。投与群間で平均体重および体格指数（BMI）に顕著な差は認められなかった。

ベースライン時の NYHA 心機能分類は，タファミジス併合群で，I／II 度 10/12 例，III 度 2/12 例であり，プラセボ群で I／II 度 4/5 例，III 度 1/5 例であった。

TTR 遺伝子型は，タファミジス併合群とプラセボ群ともに，全例が野生型であった。

Table 26. Demographic Characteristics (Japanese Subpopulation: ITT Population) – Study B3461028

	Placebo	Tafamidis Meglumine		Pooled Tafamidis
		20 mg	80 mg	
	(N=5)	(N=2)	(N=10)	(N=12)
Age Categories (years), n (%) [1]				
<65	1 (20.0)	0	0	0
65 - <70	1 (20.0)	0	1 (10.0)	1 (8.3)
70 - <75	1 (20.0)	1 (50.0)	3 (30.0)	4 (33.3)
75 - <80	1 (20.0)	0	2 (20.0)	2 (16.7)
80 - <85	0	1 (50.0)	4 (40.0)	5 (41.7)
>=85	1 (20.0)	0	0	0
Age (years) [1]				
Mean (SD)	73.80 (10.47)	77.50 (4.95)	77.00 (5.16)	77.08 (4.91)
Median	74.00	77.50	77.50	77.50
Min, Max	61, 88	74, 81	69, 84	69, 84
Gender, n (%)				
Male	4 (80.0)	2 (100.0)	8 (80.0)	10 (83.3)
Female	1 (20.0)	0	2 (20.0)	2 (16.7)
Height (cm)				
Mean (SD)	163.2 (11.39)	158.8 (4.95)	160.9 (10.27)	160.6 (9.45)
Median	168.0	158.8	163.6	162.0
Min, Max	145, 173	155, 162	139, 172	139, 172
Weight (kg)				
Mean (SD)	64.14 (14.82)	59.25 (18.03)	60.95 (14.12)	60.67 (13.90)
Median	64.00	59.25	60.45	60.45
Min, Max	43, 84	47, 72	42, 87	42, 87
BMI (kg/meter^2)[2]				
Mean (SD)	24.00 (3.00)	23.00 (5.66)	23.40 (3.86)	23.33 (3.89)
Median	25.00	23.00	23.00	23.00
Min, Max	21, 28	19, 27	19, 32	19, 32
Baseline NYHA Category, n (%) [3]				
NYHA Class I	0	1 (50.0)	2 (20.0)	3 (25.0)
NYHA Class II	4 (80.0)	1 (50.0)	6 (60.0)	7 (58.3)
NYHA Class III	1 (20.0)	0	2 (20.0)	2 (16.7)
Genotype Category, n (%)				
Variant TTR Genotype	0	0	0	0
Wild Type TTR Genotype	5 (100.0)	2 (100.0)	10 (100.0)	12 (100.0)

Table 26. Demographic Characteristics (Japanese Subpopulation: ITT Population) – Study B3461028

	Placebo	Tafamidis Meglumine		Pooled Tafamidis
		20 mg	80 mg	
	(N=5)	(N=2)	(N=10)	(N=12)

Source: Module 5.3.5.3 Table 3.1.a.J
Abbreviations: BMI= Body Mass Index; Max=maximum; Min=minimum; NYHA=New York Heart Association; SD=standard deviation; TTR=transthyretin
[1] Age at screening.
[2] BMI is defined as weight/(height*.01)**2
[3] NYHA class: I = without resulting limitations, II = slight limitation, III = marked limitation, IV = inability to carry on any physical activity without discomfort. Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of study treatment.

B3461028 試験の日本人集団で死因を問わない死亡はタファミジス 80 mg 群 3 例に認められ，その内訳は，心血管事象に関連する死亡 1 例（死因：治験対象疾患）およびその他の死亡 2 例（死因：肺炎 1 例，低栄養および肺炎 1 例）であった（Table 27，Module 2.7.6.7.2）。30 ヵ月時の生存例（タファミジス併合群 9 例，プラセボ群 5 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 0.222 回，プラセボ群で 1.520 回であった（Table 28）。

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 4/12 例，プラセボ群で 4/5 例であった。B3461028 試験の日本人集団（タファミジス併合群 12 例，プラセボ群 5 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 0.409 回，プラセボ群で 1.520 回であった。

Table 27. Summary of Deaths and Hospitalizations (Japanese Subpopulation:ITT Population) – Study B3461028

	Placebo	Tafamidis Meglumine		Pooled Tafamidis
		20 mg	80 mg	
	(N=5)	(N=2)	(N=10)	(N=12)
Total Deaths, n (%) [1]	0	0	3 (30.0)	3 (25.0)
Cardiovascular-related	0	0	1 (10.0)	1 (8.3)
Indeterminate	0	0	0	0
Non-cardiovascular-related	0	0	2 (20.0)	2 (16.7)
Number of subjects alive, n (%)	5 (100.0)	2 (100.0)	7 (70.0)	9 (75.0)
Total Hospitalizations, n (%) [2]	4 (80.0)	2 (100.0)	7 (70.0)	9 (75.0)
Cardiovascular-related	4 (80.0)	1 (50.0)	3 (30.0)	4 (33.3)
Indeterminate	0	0	0	0
Non-cardiovascular-related	0	2 (100.0)	6 (60.0)	8 (66.7)
Average Cardiovascular Hospitalizations during 30 months (per subject)	3.80	0.50	0.90	0.83
Average Cardiovascular Hospitalizations during 30 months (per subject per year)	1.52	0.20	0.45	0.41
Heart Transplants [3]	0	0	0	0
Cardiac Mechanical Assist Device Implantation	0	0	0	0

Source: Module 5.3.5.3 Table 14.2.J, Table 14.2.1.1.J, Table 14.2.1.2.J
Note: Cardiovascular-related as determined by Adjudication Committee.
[1] Deaths (Notice of Death CRF recorded) up to 30 months post randomization are counted.
[2] Hospitalizations where the subject is admitted to a hospital over the duration of the trial are included in this analysis; any hospitalizations prior to randomization date are not included. A subject may be counted for each category of hospitalization that applies.
[3] Heart Transplants include Heart and Heart-Combo transplantations.

Table 28. Frequency of Cardiovascular-related Hospitalizations (Japanese Subpopulation:ITT Population) – Study B3461028

		Placebo	Tafamidis Meglumine		Pooled Tafamidis
			20 mg	80 mg	
		(N=5)	(N=2)	(N=10)	(N=12)
All subjects					
Total Number (%) of subjects with Cardiovascular-related Hospitalizations		4 (80.0)	1 (50.0)	3 (30.0)	4 (33.3)
Cardiovascular-related Hospitalizations per Year [1]	Mean (SD)	1.520 (0.9500)	0.202 (0.2857)	0.450 (0.7305)	0.409 (0.6733)
	Median	1.983	0.202	0.000	0.000
	Min, Max	0.00, 2.39	0.00, 0.40	0.00, 1.64	0.00, 1.64
Among those alive at Month 30		N=5	N=2	N=7	N=9
Total Number (%) of subjects with Cardiovascular-related Hospitalizations		4 (80.0)	1 (50.0)	1(14.3)	2 (22.2)
Cardiovascular-related Hospitalizations per Year [1]	Mean (SD)	1.520 (0.9500)	0.202 (0.2857)	0.227 (0.6009)	0.222 (0.5302)
	Median	1.983	0.202	0.000	0.000
	Min, Max	0.00, 2.39	0.00, 0.40	0.00, 1.59	0.00, 1.59

Source: Module 5.3.5.3 Table 14.2.2.1.J, Table 14.2.2.2.J, Table 14.2.2.1.1.J, Table 14.2.2.1.4.J
Abbreviations: Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation
[1] This was calculated as (subject's number of CV related hospitalizations) / (duration on study in years).

＜6MWT＞

B3461028試験の日本人集団で30ヵ月時の6MWTにおける歩行距離のベースラインからの平均変化量は，タファミジス併合群で−25.88 m，プラセボ群で−82.00 mであった（Table 29）。

Table 29. Change From Baseline to Month 30 in the Distance Walked During 6-Minute Walk Test (Japanese Subpopulation:ITT Population) – Study B3461028

Visit Units=meters		Placebo (N=5)	Tafamidis Meglumine 20 mg (N=2)	Tafamidis Meglumine 80 mg (N=10)	Pooled Tafamidis (N=12)
Baseline	n	5	2	10	12
	Mean (SD)	388.20 (111.401)	398.00 (110.309)	327.10 (99.710)	338.92 (100.011)
	Median	358.00	398.00	319.00	324.00
	Min, Max	248.0, 518.0	320.0, 476.0	166.0, 495.0	166.0, 495.0
Month 30	n	2	2	6	8
	Mean (SD)	326.50 (37.477)	381.50 (10.607)	303.17 (123.432)	322.75 (110.514)
	Median	326.50	381.50	265.00	329.00
	Min, Max	300.0, 353.0	374.0, 389.0	170.0, 496.0	170.0, 496.0
Month 30 – Change from Baseline	n	2	2	6	8
	Mean (SD)	-82.00 (144.250)	-16.50 (99.702)	-29.0 (32.261)	-25.88 (46.872)
	Median	-82.00	-16.50	-24.50	-24.50
	Min, Max	-184.0, 20.0	-87.0, 54.0	-82.0, 4.0	-87.0, 54.0

Source: Module 5.3.5.3 Table 14.2.3.1.1.J, Table 14.2.3.1.5.J
Abbreviations: Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation

＜KCCQ＞

B3461028試験の日本人集団で30ヵ月時のKCCQ-OSスコアにおけるベースラインからの変化量は，タファミジス併合群で−9.834，プラセボ群で−25.035であった（Table 29）。

Table 30. Change From Baseline to Month 30 in the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (Japanese Subpopulation:ITT Population) – Study B3461028

Visit		Placebo (N=5)	Tafamidis Meglumine 20 mg (N=2)	Tafamidis Meglumine 80 mg (N=10)	Pooled Tafamidis (N=12)
Clinical Summary Score [1]					
Baseline	n	5	2	10	12
	Mean (SD)	78.958 (14.0943)	72.135 (15.8362)	85.052 (16.6174)	82.899 (16.5532)
	Median	83.333	72.135	87.760	84.635
	Min, Max	61.98, 91.67	60.94, 83.33	49.48, 100.00	49.48, 100.00
Month 30	n	5	2	7	9
	Mean (SD)	51.354 (29.3558)	68.490 (9.2071)	65.030 (26.9887)	65.799 (23.6478)
	Median	50.000	68.490	63.021	63.021
	Min, Max	16.15, 95.83	61.98, 75.00	11.98, 94.79	11.98, 94.79
Month 30 – Change from Baseline	n	5	2	7	9
	Mean (SD)	-27.604 (27.9969)	-3.646 (6.6291)	-15.625 (25.8845)	-12.963 (23.1496)
	Median	-24.479	-3.646	-10.104	-8.333
	Min, Max	-67.19, 4.17	-8.33, 1.04	-70.10, 13.54	-70.10, 13.54
Overall Summary Score [2]					
Baseline	n	5	2	10	12
	Mean (SD)	71.753 (17.6849)	70.964 (20.4398)	79.432 (17.3864)	78.021 (17.2097)
	Median	78.125	70.964	80.964	80.964
	Min, Max	43.49, 87.50	56.51, 85.42	50.78, 100.00	50.78, 100.00
Month 30	n	5	2	7	9
	Mean (SD)	46.719 (31.0200)	66.276 (9.3913)	62.550 (26.3389)	63.378 (23.1091)
	Median	45.833	66.276	64.063	64.063
	Min, Max	18.75, 95.83	59.64, 72.92	10.16, 90.97	10.16, 90.97
Month 30 – Change from Baseline	n	5	2	7	9
	Mean (SD)	-25.035 (24.3169)	-4.688 (11.0485)	-11.305 (27.4714)	-9.834 (24.2854)
	Median	-24.740	-4.688	-4.861	-4.861
	Min, Max	-56.51, 8.33	-12.50, 3.13	-72.34, 7.29	-72.34, 7.29

Source: Module 5.3.5.3 Table 14.2.4.1.1.J, Table 14.2.4.1.5.J
Abbreviations: Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation
[1] Clinical Summary is calculated as the mean of Physical Limitation Symptom Frequency and Symptom Burden Scores.
[2] Overall Summary is calculated as the mean of Physical Limitation, Symptom Frequency, Symptom Burden, Quality of Life, and Social Limitation Scores.

＜NT-proBNP およびトロポニン I＞

B3461028 試験の全体集団および日本人集団における NT-proBNP およびトロポニン I のベースライン値, 30 ヵ月時の値およびベースラインからの変化量の要約統計量を投与群別に Table 31 および Table 32 に示した。

NT-proBNP

全体集団におけるベースライン時の NT-proBNP の値は，投与群間で大きな違いはみられなかった。日本人集団におけるベースライン時の NT-proBNP の値は，タファミジス群に比べ，プラセボ群で高かったものの，Figure 18 に示すようにプラセボ群の日本人集団でベースライン時の NT-proBNP の値が高かった 2 例の影響のためであり，全体集団でも同程度に高い値を示した被験者が複数いることから，プラセボ群の日本人集団で特異的にベースライン時の NT-proBNP が高いということはなかった。

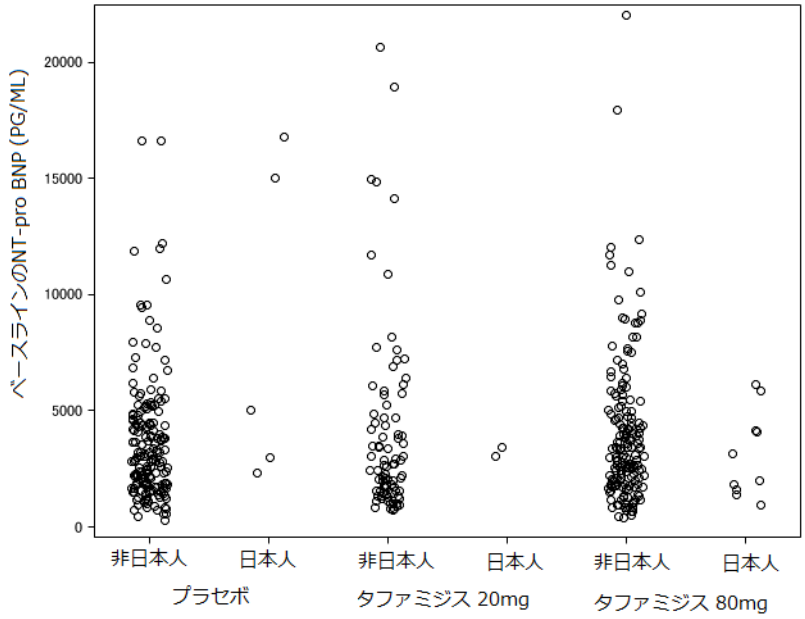
30 ヵ月時の NT-proBNP の値は，タファミジス併合群および各用量群とプラセボ群との傾向に集団間で大きな違いはなく，ベースラインからの変化量は，いずれの集団においても，プラセボ群に比べ，タファミジス群で小さい傾向がみられた。

Table 31. Change From Baseline at Month 30 in NT-proBNP Concentration – by Dose (ITT Population) – Study B3461028: Overall Population and Japanese Subpopulation

NT-proBNP (pg/mL) Visit	Placebo	Tafamidis Meglumine 20 mg	Tafamidis Meglumine 80 mg	Pooled Tafamidis
Overall:	**N=177**	**N=88**	**N=176**	**N=264**
Baseline				
n	177	88	176	264
Mean	3845.503	3963.842	3941.093	3948.676
(SD)	(2971.5497)	(3904.6022)	(3090.0137)	(3375.9142)
Median	3161.026	2681.957	3122.009	2995.898
Month 30				
n	80	60	110	170
Mean	6642.369	4873.710	4137.896	4397.595
(SD)	(6936.9716)	(5476.8833)	(4279.6742)	(4733.8642)
Median	4775.556	3042.009	2620.507	2850.008
Month 30 – Change from Baseline				
n	80	60	110	170
Mean	3502.243	1842.870	924.693	1248.756
(SD)	(5106.8097)	(3905.8218)	(3145.2247)	(3449.6180)
Median	2561.634	863.502	95.500	310.552
Japanese:	**N=5**	**N=2**	**N=10**	**N=12**
Baseline				
n	5	2	10	12
Mean	8429.024	3219.509	3115.009	3132.426
(SD)	(6908.2430)	(279.3086)	(1866.3682)	(1690.7821)
Median	5022.014	3219.509	2567.008	3084.509
Individual Data*	--	3022.01, 3417.01	--	--
Month 30				
n	5	2	7	9
Mean	20671.460	5174.015	3321.438	3733.122
(SD)	(17994.4039)	(2592.2612)	(3599.1016)	(3349.9952)
Median	10656.030	5174.015	1984.006	2557.007
Individual Data*	--	3341.01, 7007.02	--	--
Month 30 – Cange from Baseline				
n	5	2	7	9
Mean	12242.436	1954.506	-131.572	332.001
(SD)	(12828.6834)	(2312.9526)	(2469.2132)	(2467.3157)
Median	7455.021	1954.506	-270.001	-218.001
Individual Data*	--	319.00, 3590.01	--	--

Source: Module 5.3.5.3 SCE Table 14.2.6.14.1.1.1, Module 5.3.5.3 Table 14.2.6.14.1.J
* Individual data are presented if n =2.

Figure 18. Baseline NT-proBNP by Dose (ITT Population)



トロポニン I

全体集団におけるベースライン時のトロポニン I の値は，プラセボ群の平均値がタファミジス群に比べ，低かったものの，中央値は投与群間で大きな違いはみられなかった。日本人集団におけるベースライン時のトロポニン I の値は, タファミジス群に比べ, プラセボ群で高かったものの, NT-proBNP と同様にプラセボ群の日本人集団で特異的にベースライン時のトロポニン I が高いということはなかった（Figure 19）。

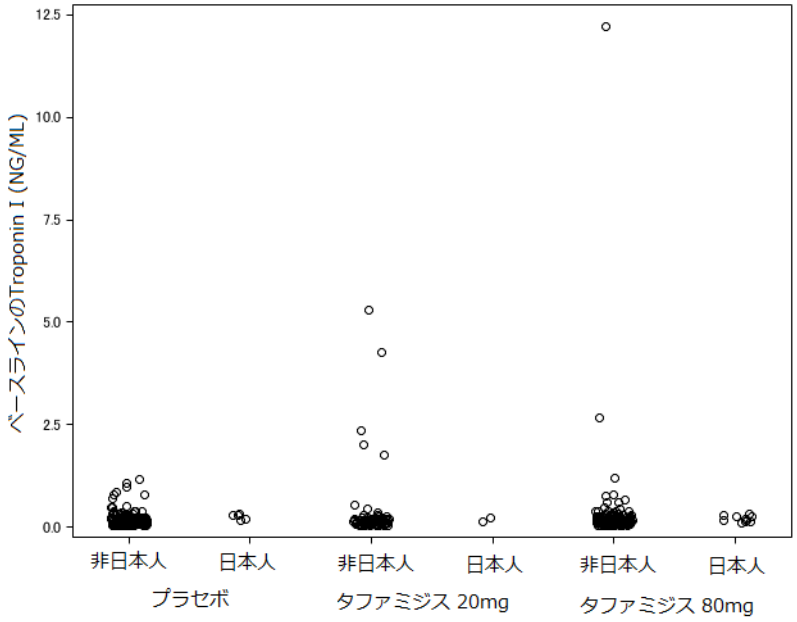
30 ヵ月時のトロポニン I の値は，タファミジス併合群および各タファミジス群とプラセボ群との傾向に集団間で大きな違いはなく，ベースラインからの変化量は，いずれの集団においても，プラセボ群に比べ，タファミジス群で小さい傾向がみられた。

Table 32. Change From Baseline at Month 30 in Troponin I Concentration – by Dose (ITT Population) – Study B3461028: Overall Population and Japanese Subpopulation

Troponin I (ng/mL) Visit	Placebo	Tafamidis Meglumine 20 mg	Tafamidis Meglumine 80 mg	Pooled Tafamidis
Overall:	**N=177**	**N=88**	**N=176**	**N=264**
Baseline				
n	176	88	176	264
Mean (SD)	0.178 (0.1773)	0.308 (0.7785)	0.259 (0.9371)	0.275 (0.8862)
Median	0.140	0.130	0.150	0.140
Month 30				
n	81	59	108	167
Mean (SD)	0.230 (0.2736)	0.226 (0.7040)	0.162 (0.2105)	0.185 (0.4502)
Median	0.160	0.110	0.110	0.110
Month 30 – Change from Baseline				
n	81	59	108	167
Mean (SD)	0.100 (0.1718)	0.041 (0.1756)	0.011 (0.1501)	0.022 (0.1597)
Median	0.050	0	-0.010	0
Japanese:	N=5	N=2	N=10	N=12
Baseline				
n	5	2	10	12
Mean (SD)	0.248 (0.0634)	0.175 (0.0495)	0.198 (0.0735)	0.194 (0.0687)
Median	0.280	0.175	0.170	0.170
Individual Data*	--	0.14, 0.21	--	--
Month 30				
n	5	2	7	9
Mean (SD)	0.602 (0.3269)	0.155 (0.0354)	0.276 (0.1558)	0.249 (0.1456)
Median	0.660	0.155	0.270	0.180
Individual Data*	--	0.13, 0.18	--	--
Month 30 – Cange from Baseline				
n	5	2	7	9
Mean (SD)	0.354 (0.2778)	-0.020 (0.0849)	0.053 (0.1069)	0.037 (0.1025)
Median	0.380	-0.020	0.010	0.010
Individual Data*	--	-0.08, 0.04	--	--

Source: Module 5.3.5.3 SCE Table 14.2.6.14.2.1.1, Module 5.3.5.3 Table 14.2.6.14.2.J
* Individual data are presented if n =2.

Figure 19. Baseline Troponin I by Dose (ITT Population)



＜TTR 安定化率＞

B3461028 試験の全体集団および日本人集団における各評価時点での TTR 安定化率について Table 33 に各投与群で色分けしたプロットをそれぞれ Figure 20 および Figure 21 に示した。

TTR の安定化率は，全体集団では各評価時点のいずれにおいても類似した傾向を示した。プラセボ群の TTR の安定化率は 0%付近に分布したのに対し，タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群はより高値に分布し，さらに，80 mg 群は 20 mg 群に比べてより高値に分布した。これらの傾向は日本人集団でも同様であり，各投与群の TTR 安定化率の全体集団と日本人集団の分布はほぼ重なっていた。

Table 33. タファミジスを反復経口投与したときの全体集団および日本人集団の TTR 安定化率（%）

投与量（mg）	測定時点					
	投与 1 ヵ月後（トラフ値）	投与 1 ヵ月後（4.5 時間）	投与 6 ヵ月後（9.5 時間）	投与 12 ヵ月後（9.5 時間）	投与 18 ヵ月後（1.5 時間）	投与 24 ヵ月後（1.5 時間）
プラセボ（全体集団）	3.4±16.3 (153)	3.8±15.4 (151)	4.7±19.9 (137)	8.1±23.8 (113)	9.6±42.4 (99)	13.2±55.3 (76)
20（全体集団）	145.9±78.0 (75)	186.0±89.4 (75)	174.9±87.7 (69)	176.6±72.7 (59)	150.0±77.2 (58)	146.7±86.3 (55)
80（全体集団）	243.8±113.3 (150)	263.0±122.8 (149)	246.7±118.5 (142)	242.9±110.2 (125)	241.1±121.3 (115)	231.6±108.8 (106)
プラセボ（日本人集団）	13.0±26.4 (5)	11.0±29.0 (4)	5.0±17.3 (5)	31.0±59.7 (5)	67.8±113.6 (4)	64.8±134.6 (5)
20（日本人集団）	277.0±90.5 (2) 213, 341	294.5±108.2 (2) 218, 371	245.5±9.2 (2) 239, 252	250.5±23.3 (2) 234, 267	242.5±43.1 (2) 212, 273	268.0±128.7 (2) 177, 359
80（日本人集団）	296.0±106.9 (8)	318.4±108.3 (8)	301.5±114.7 (10)	283.1±112.6 (10)	278.1±130.6 (10)	279.6±106.1 (7)

（ ）は例数を示す。平均±標準偏差，2 例の被験者の場合には最下段に個別値を示す。

Figure 20. 全体集団における投与群および評価時点ごとの TTR の安定化率（%）

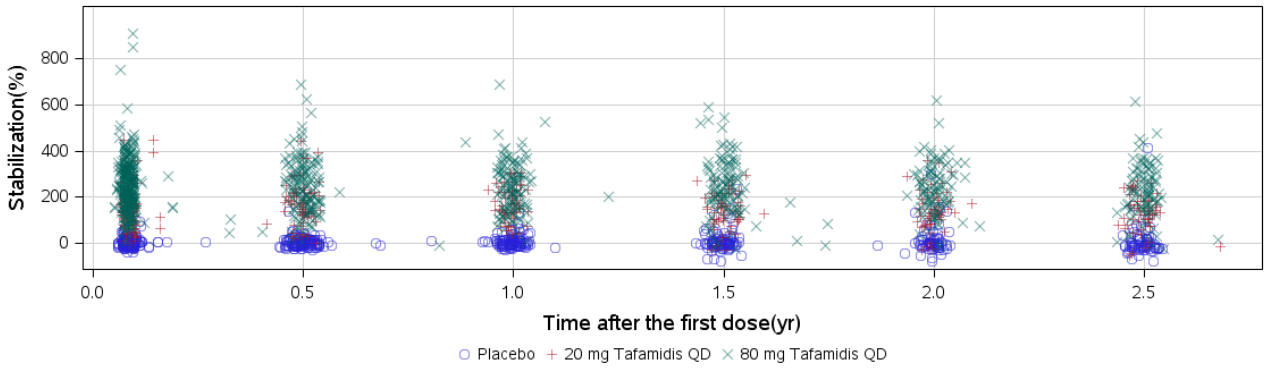
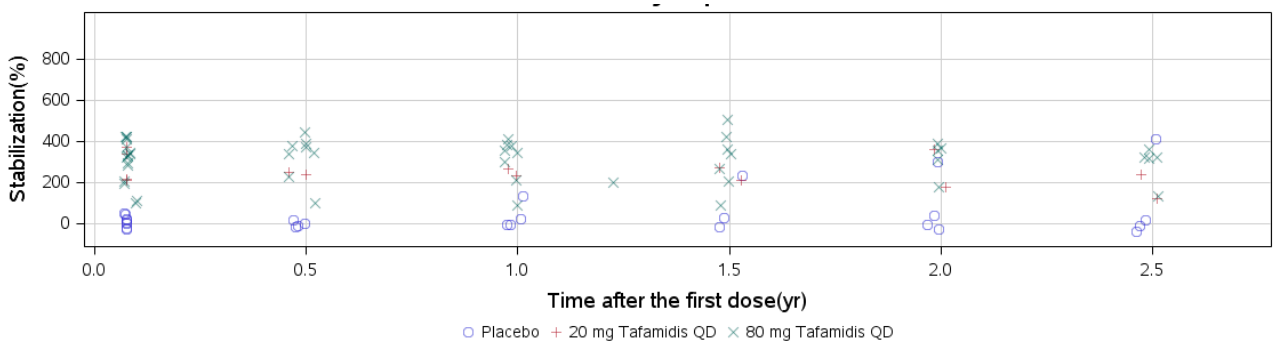
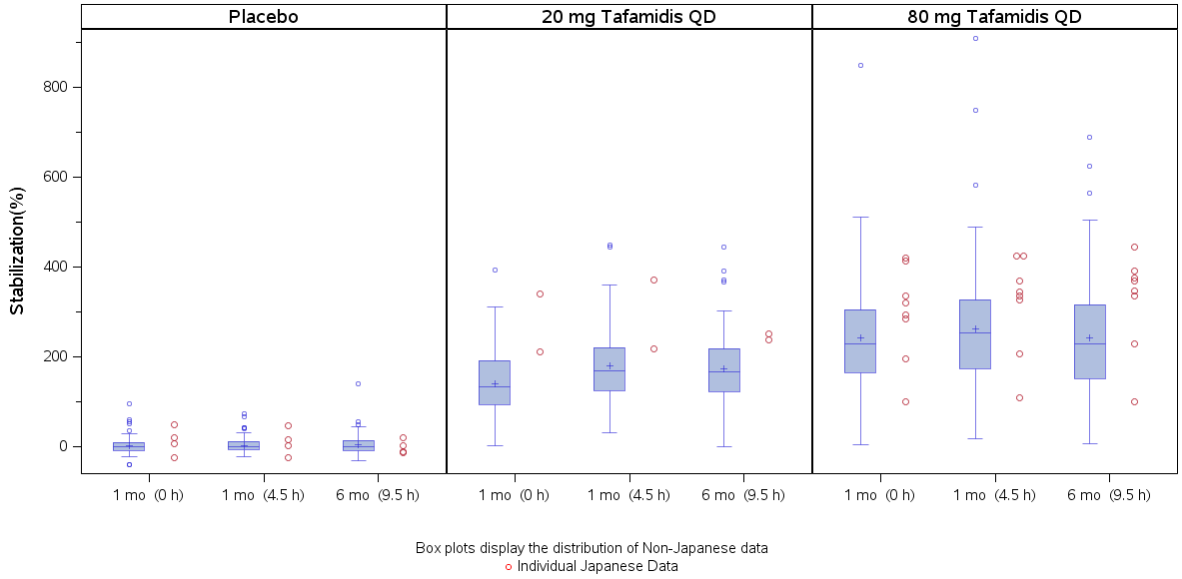


Figure 21. 日本人集団における投与群および評価時点ごとの TTR の安定化率（%）



さらに，B3461028 試験の非日本人集団および日本人集団における 6 ヵ月時点までの TTR 安定化率について投与量ごとに箱ひげ図で Figure 22 に示した。その結果，同一評価時点の日本人集団（野生型）の血漿中 TTR の安定化率は，投与量ごとにほぼ一定の値を示し，非日本人集団の TTR 濃度範囲から大きく乖離していなかった。

Figure 22. B3461028 試験の非日本人および日本人集団の各用量および評価時点ごとの TTR 安定化率の分布



箱ヒゲ図の箱はそれぞれ中央値，25%点，75%点を，ヒゲは四分位範囲の 1.5 倍以内の最も外側の観測値を示す。箱内の記号（＋）は平均値を，ヒゲの外側の記号（◦）は四分位範囲の 1.5 倍の外にある観測値を示す。

＜まとめ＞

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）と限られた結果ではあるものの，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。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。

B3461028 試験の全体集団および日本人集団での NT-proBNP およびトロポニン I を評価した結果，日本人集団のプラセボ群でベースライン時の値の要約統計量が多少異なっていたものの，実測値の分布は全体集団の範囲内であったことから，この差異は日本人集団に特異的な傾向ではなく，30 ヵ月時およびベースラインからの変化量は全体集団および日本人集団で大きな違いはなかった。

B3461028 試験の全体集団および日本人集団で，いずれもプラセボ群の TTR の安定化率は 0%付近に分布したのに対し，タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群はより高値に分布し，さらに，80 mg

群は 20 mg 群に比べてより高値に分布した。各投与群の TTR 安定化率の全体集団と日本人集団の分布はほぼ重なっていた。

2.1.8. 探索的評価項目

2.1.8.1. 理由を問わない入院

本試験で報告された理由を問わない入院頻度の要約を Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.6.2 に示した。理由を問わない入院頻度（1 年あたり）の平均（SD）は，タファミジス併合群で 1.660（3.1458）回，プラセボ群で 1.576（2.3510）回であった。タファミジス併合群のプラセボ群に対する相対リスクは 0.7926（95% CI：0.6927，0.9068）（p=0.0007）であり，理由を問わない入院のリスクが 20.74%低下した。30 ヵ月時の生存例における理由を問わない入院頻度（1 年あたり）の平均（SD）は，タファミジス併合群で 0.622（0.7806）回，プラセボ群で 0.767（0.8247）回であった（Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.6.2.1）。

理由を問わない入院日数の要約を Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.6.4 に示した。平均入院日数（SD）はタファミジス併合群で 15.51（24.320）日，プラセボ群で 18.45（24.331）日であった。タファミジス併合群とプラセボ群との最小二乗平均の差（SE）は−2.70（2.338）日（p=0.2480）であった。

2.1.8.2. 心血管事象に関連する入院日数

タファミジス併合群では心血管事象に関連する入院日数はプラセボ群と比べて短かった（Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.6.3）。心血管事象に関連する平均入院日数（SD）は，タファミジス併合群で 8.30（15.021）日，プラセボ群で 12.10（20.844）日であった。タファミジス併合群とプラセボ群との最小二乗平均の差（SE）は，−3.72（1.694）日（p=0.0287）であった。

2.1.8.3. 6，12，18 および 24 ヵ月時の 6MWT

6，12，18 および 24 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を Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.6.15 に示した。30 ヵ月時を除く各時点の 6MWT における歩行距離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，6 ヵ月時で 18.46（6.798）m，12 ヵ月時で 33.24（7.144）m，18 ヵ月時で 46.25（8.650）m および 24 ヵ月時で 63.43（9.722）m であった（それぞれ 6 ヵ月時：p=0.0067，12，18 および 24 ヵ月時：p<0.0001）。6MWT におけるベースラインからの変化量［最小二乗平均（SE）］を Figure 7 に示した。

2.1.8.4. 6，12，18 および 24 ヵ月時の KCCQ-OS

6，12，18 および 24 ヵ月時の KCCQ-OS におけるベースラインからの変化量を Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.6.16 に示した。30 ヵ月時を除く各時点の KCCQ-OS スコア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，6 ヵ月時で 3.02（1.191），12 ヵ月時で 7.67（1.473），18 ヵ月時で 9.90（1.564）および 24 ヵ月時で 11.31（2.127）であった（それぞれ 6 ヵ月時：p=0.0113，12，18 および 24 ヵ月時：p<0.0001）。KCCQ-OS スコアにおけるベースラインからの変化量［最小二乗平均（SE）］を Figure 9 に示した。

2.1.8.5. KCCQ ドメインスコアと Clinical Summary スコア

30 ヵ月時の KCCQ ドメインスコアおよび Clinical Summary スコアにおけるベースラインからの変化量を Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.4.1.1 および要約を Table 34 に示した。KCCQ-OS スコアと同様，30 ヵ月時にタファミジス併合群でプラセボ群と比べて，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。

30 ヵ月時を除く各時点での 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を Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.6.11 および Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Figure 2.4.1.1 に示した。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 ヵ月時から有意な差が認められ，試験期間を通して維持した。

Table 34. Change From Baseline to Month 30 in the KCCQ Domain Scores (ITT Population) – Study B3461028

KCCQ Domain Month 30 – Change from Baseline	Pooled Tafamidis (N=264)	Placebo (N=177)
Total Symptom [1], n	170	84
Mean (SD)	-3.217 (20.6668)	-13.219 (21.7320)
Median	-2.083	-9.375
Min, Max	-72.92, 76.04	-75.00, 35.42
LS Mean (SE)	-6.26 (1.364)	-18.75 (2.313)
LS Mean (SE) Difference From Placebo	12.48 (2.220)	
95% CI of Difference	(8.13, 16.84)	
Difference p-value	<.0001	
Physical Limitation, n	167	83
Mean (SD)	-6.477 (19.1893)	-16.370 (21.7153)
Median	-4.167	-16.667
Min, Max	-76.67, 54.17	-87.50, 33.33
LS Mean (SE)	-9.98 (1.329)	-22.62 (2.212)
LS Mean (SE) Difference From Placebo	12.64 (2.092)	
95% CI of Difference	(8.54, 16.75)	
Difference p-value	<.0001	
Symptom Frequency, n	169	84
Mean (SD)	-3.575 (22.2058)	-13.641 (25.2465)
Median	-2.083	-9.375
Min, Max	-68.75, 68.75	-87.50, 45.83
LS Mean (SE)	-6.53 (1.437)	-19.37 (2.656)
LS Mean (SE) Difference From Placebo	12.85 (2.826)	
95% CI of Difference	(7.30, 18.39)	
Difference p-value	<.0001	
Symptom Burden, n	170	84
Mean (SD)	-3.039 (21.3509)	-12.798 (20.9962)
Median	0	-8.333
Min, Max	-83.33, 83.33	-75.00, 25.00
LS Mean (SE)	-6.04 (1.498)	-17.91 (2.341)
LS Mean (SE) Difference From Placebo	11.87 (2.103)	
95% CI of Difference	(7.75, 16.00)	
Difference p-value	<.0001	
Quality of Life, n	170	84
Mean (SD)	0.049 (22.6183)	-9.524 (26.8288)
Median	0	-8.333
Min, Max	-66.67, 50.00	-75.00, 58.33
LS Mean (SE)	-1.53 (1.827)	-15.94 (2.378)
LS Mean (SE) Difference From Placebo	14.40 (2.721)	
95% CI of Difference	(9.07, 19.74)	
Difference p-value	<.0001	
Social Limitation, n	163	77
Mean (SD)	-4.946 (28.7998)	-18.912 (29.3886)
Median	0	-12.500
Min, Max	-87.50, 75.00	-87.50, 37.50
LS Mean (SE)	-8.79 (2.092)	-24.66 (2.292)
LS Mean (SE) Difference From Placebo	15.87 (2.818)	
95% CI of Difference	(10.34, 21.40)	
Difference p-value	<.0001	
Clinical Summary [2], n	170	84
Mean (SD)	-4.869 (17.8942)	-14.797 (19.6589)

Table 34. Change From Baseline to Month 30 in the KCCQ Domain Scores (ITT Population) – Study B3461028

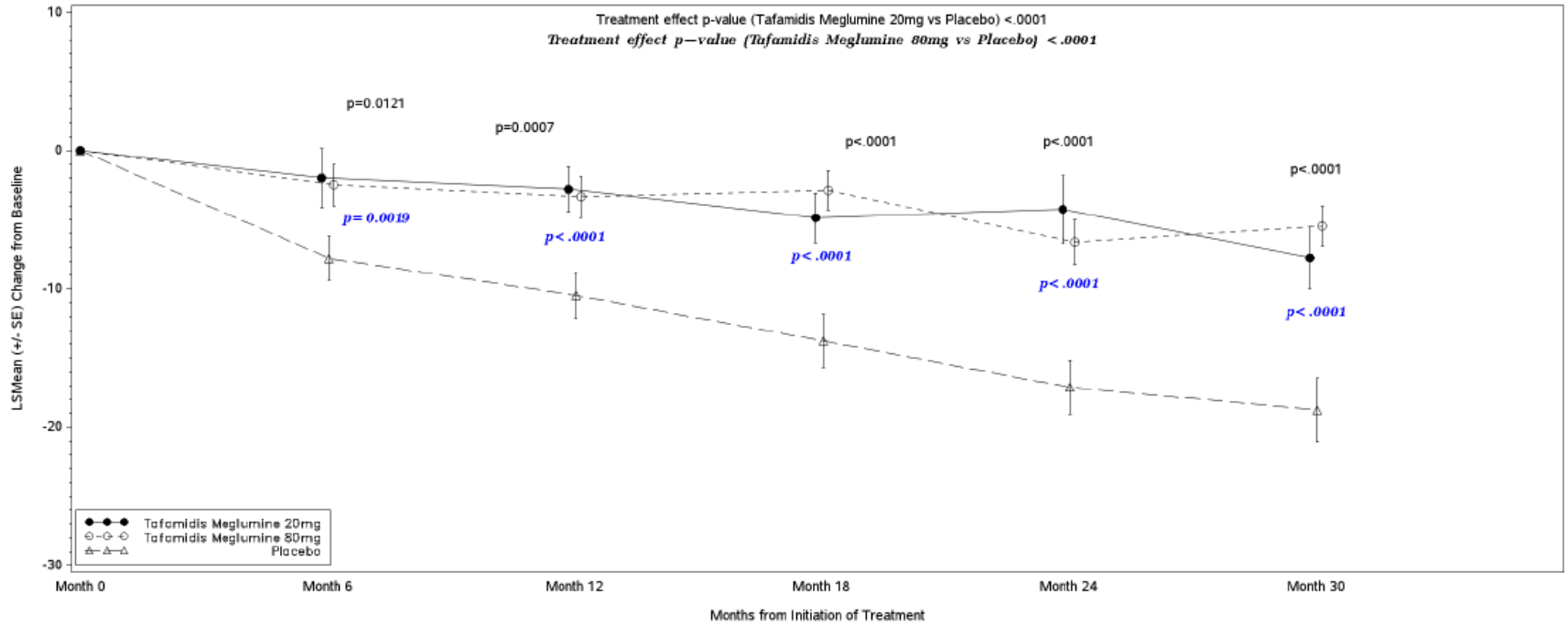
KCCQ Domain Month 30 – Change from Baseline	Pooled Tafamidis (N=264)	Placebo (N=177)
Median	-4.167	-12.604
Min, Max	-70.10, 44.27	-69.79, 21.88
LS Mean (SE)	-8.13 (1.169)	-20.55 (2.018)
LS Mean (SE) Difference From Placebo	12.41 (1.952)	
95% CI of Difference	(8.58, 16.24)	
Difference p-value	<.0001	
Self-Efficacy, n	170	84
Mean (SD)	2.79 (21.055)	0.45 (19.925)
Median	0	0
Min, Max	-75.0, 62.5	-50.0, 37.5
LS Mean (SE)	2.14 (1.588)	-1.35 (1.765)
LS Mean (SE) Difference From Placebo	3.49 (1.898)	
95% CI of Difference	(-0.23, 7.22)	
Difference p-value	0.0658	
Symptom Stability, n	170	84
Mean (SD)	-3.1 (22.13)	-5.1 (25.97)
Median	0	0
Min, Max	-100, 75	-100, 50
LS Mean (SE)	-1.56 (1.371)	-5.21 (2.625)
LS Mean (SE) Difference From Placebo	3.65 (2.983)	
95% CI of Difference	(-2.20, 9.50)	
Difference p-value	0.2215	

Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.4.1.1
Abbreviations: ANCOVA=Analysis of Covariance; CI=confidence interval; ITT=intent-to-treat; KCCQ=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LS=least square; Max=maximum; Min=minimum; MMRM=mixed model repeated measures; SD=standard deviation, SE=standard error; TTR=transthyretin
Note: 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.
[1] Total Symptom Score is calculated as the mean of Symptom Frequency and Symptom Burden Scores.
[2] Clinical Summary is calculated as the mean of Physical Limitation, Symptom Frequency, and Symptom Burden Scores.

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）］を用量別にそれぞれ Figure 23 および Figure 24 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。

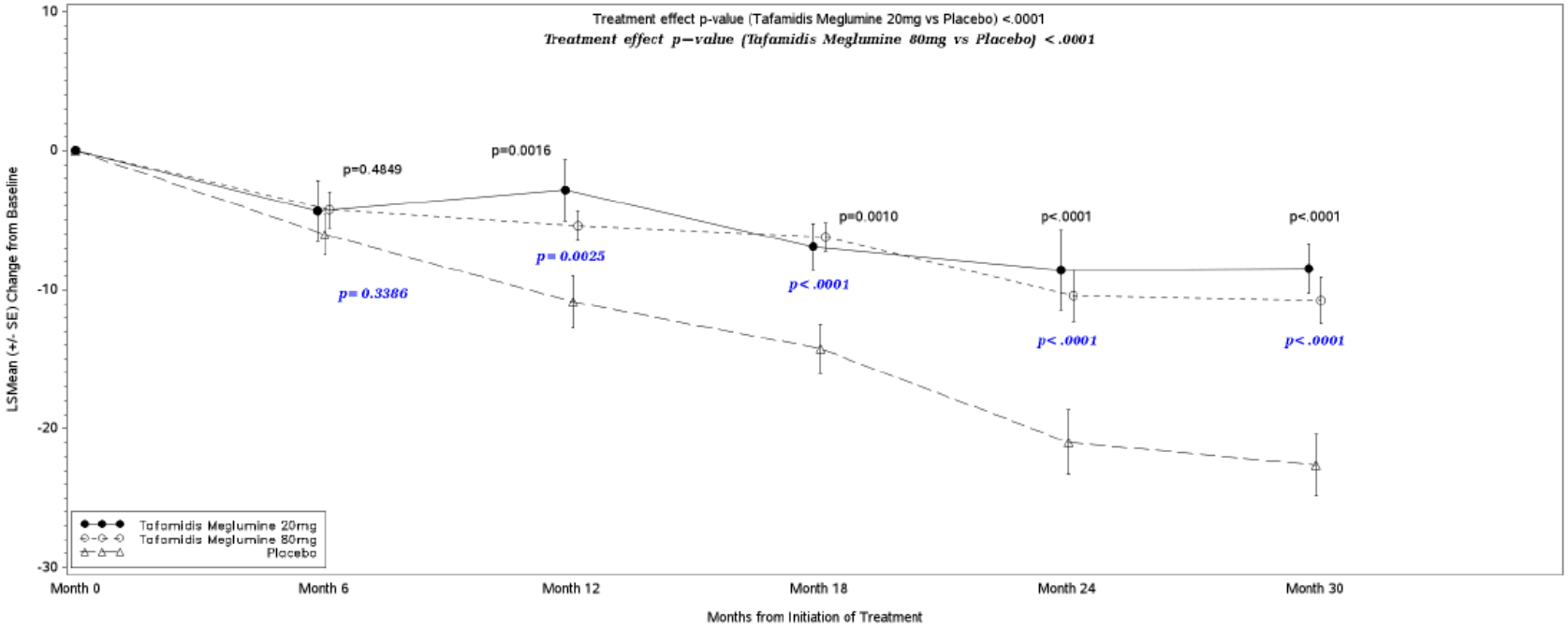
その他のドメインスコアのベースラインからの変化量［最小二乗平均（SE）］を Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Figure 14.2.4.1.5 に示した。

Figure 23. KCCQ Total Symptom Domain Score LS Means (SE) Change From Baseline by Dose (ITT Population) – Study B3461028



Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Figure 14.2.4.1.5
Abbreviations: ANCOVA=Analysis of Covariance; ITT=intent-to-treat; LS=least square; MMRM=mixed model repeated measures; 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. P values in blue refer to tafamidis 80 mg vs placebo.

Figure 24. KCCQ Physical Limitation Domain Score LS Means (SE) Change From Baseline by Dose (ITT Population) – Study B3461028



Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Figure 14.2.4.1.5
Abbreviations: ANCOVA=Analysis of Covariance; ITT=intent-to-treat; LS=least square; MMRM=mixed model repeated measures; 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. P values in blue refer to tafamidis 80 mg vs placebo.

2.1.8.6. NT-proBNP およびトロポニン I

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障害患者の予後因子であるが，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-Decision-Point-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，−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，事後的に NT-proBNP のベースラインからの変化量を用量別に解析した。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関する要約を Table 35 に示した。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，80 mg 群でより高いベネフィットが示唆された。

Table 35. Change From Baseline at Month 12 and Month 30 in NT-proBNP Concentration - by Dose (ITT Population) – Study B3461028

NT-proBNP (PG/ML) Visit	Tafamidis Meglumine 20 mg (N=88)	Tafamidis Meglumine 80 mg (N=176)	Placebo (N=177)
Baseline			
n	88	176	177
Mean (SD)	3963.842 (3904.6022)	3941.093 (3090.0137)	3845.503 (2971.5497)
Median	2681.957	3122.009	3161.026
Month 12 – Change from Baseline			
n	72	142	140
Median	440.679	-4.237	701.502
LS Mean (SE)	1185.82 (400.824)	633.22 (207.613)	1553.65 (189.492)
LS Mean (SE) Difference From Placebo	-367.84 (439.169)	-920.43 (257.459)	
Difference p-value	0.4026	0.0004	
Month 30 – Change from Baseline			
n	60	110	80
Median	863.502	95.500	2561.634
LS Mean (SE)	2542.23 (577.783)	1371.71 (296.336)	3959.25 (511.014)
LS Mean (SE) Difference from Placebo	-1417.02 (743.378)	-2587.54 (570.248)	
Difference p-value	0.0571	<0.0001	
LS Mean (SE) 20 mg vs 80 mg		1170.51 (587.31)	
95% CI of Difference		16.87, 2324.16	
Difference p-value		0.0468	

Source: Module 5.3.5.3 SCE Table 14.2.6.14.1.1.1
Abbreviations: ANCOVA=Analysis of Covariance; CI=confidence interval; ITT=intent-to-treat; LS=least square; MMRM=mixed model repeated measures; NT-proBNP=N-terminal pro-hormone brain natriuretic peptide; SD=standard deviation; SE=standard error; TTR=transthyretin
LS means are from an ANCOVA (MMRM) model with an unstructured covariance matrix (or as appropriate); 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.

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。

B3461028 試験でトロポニン I の測定は行っていたが, 計画時点で評価項目としての解析予定はなかった。トロポニン I は心筋障害の指標であり，母集団用量反応解析において，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（Module 2.7.2.3.2.4; Module 5.3.3.5 Report PMAR-EQDD-B346b-Decision-Point 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，事後的にトロポニン I を用量別に解析した。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の要約を Table 36 に示した。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。

Table 36. Change From Baseline at Month 12 and Month 30 in Troponin I Concentration - by Dose (ITT Population) – Study B3461028

Troponin I (NG/ML) Visit	Tafamidis Meglumine 20 mg (N=88)	Tafamidis Meglumine 80 mg (N=176)	Placebo (N=177)
Baseline			
n	88	176	176
Mean (SD)	0.308 (0.7785)	0.259 (0.9371)	0.178 (0.1773)
Median	0.130	0.150	0.140
Month 12 – Change from Baseline			
n	71	141	142
Median	0	0	0.025
LS Mean (SE)	0.11 (0.090)	0 (0.017)	0.07 (0.025)
LS Mean (SE) Difference From Placebo	0.04 (0.089)	-0.08 (0.021)	
Difference p-value	0.6331	0.0003	
Month 30 – Change from Baseline			
n	59	108	81
Median	0	-0.010	0.050
LS Mean (SE)	0.06 (0.041)	0.01 (0.020)	0.12 (0.026)
LS Mean (SE) Difference from Placebo	-0.06 (0.045)	-0.10 (0.018)	
Difference p-value	0.2246	<0.0001	
LS Mean (SE) 20 mg vs 80 mg		0.05 (0.04)	
95% CI of Difference		-0.03, 0.13	
Difference p-value		0.2479	

Source: Module 5.3.5.3 SCE Table 14.2.6.14.2.1.1
Abbreviations: ANCOVA=Analysis of Covariance; CI=confidence interval; ITT=intent-to-treat; LS=least square; MMRM=mixed model repeated measures; SD=standard deviation; 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.

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。

2.1.8.7. 心エコー検査パラメータ

各測定時点での心エコー検査のベースラインからの変化量を Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.6.13，Table 14.2.6.17 および Module 5.3.5.1 B3461028 Section 11.4.1.4.15 に示した。タファミジス投与は，良好な心エコー検査結果を示した。18 ヵ月時の Global Longitudinal Strain のベースラインからの変化について，タファミジス併合群とプラセボ群との間で統計的に有意な差が認められた（p=0.0300）。30 ヵ月時の左室一回拍出量（p=0.0044），Circumferential Strain Mid Global（p=0.0006）および Radial Strain Mid Global（p=0.0064）のベースラインからの変化について，タファミジス併合群とプラセボ群との間で統計的に有意な差が認められた。拡張末期心室中隔壁厚（mm），左室後壁厚（mm），左室駆出率（%）では，タファミジス併合群とプラセボ群との間に統計的に有意な差は認められなかった。

2.1.8.8. その他の探索的評価項目

B3461028 試験では EQ-5D-3L（VAS スコアを含む），NYHA 心機能分類，mBMI，PGA および TTR 濃度の各時点のベースラインからの変化も評価した。30 ヵ月時の mBMI，EQ-5D-3L および VAS スコアにおいて，タファミジス併合群とプラセボ群の最小二乗平均の間に統計的に有意な差が認められた（Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.6.12，Table 14.2.6.8）。また，PGA で，タファミジス併合群でベースラインからの改善が認められた被験者の割合がプラセボ群と比べて高かった。さらに，タファミジス併合群で，ベースラインからの NYHA 心機能分類の改善または不変が認められた被験者の割合がプラセボ群と比べて高かった。30 ヵ月の試験期間のいずれの時点においても TTR の安定化を達成できなかった 3 例の遺伝子型は Pro24Ser および Val20Ile であった。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血漿中 TTR 4 量体はいずれも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 TTR 4 量体が安定化した可能性が考えられた。そのほかの被験者ではいずれもタファミジス併合群でプラセボ群と比べて TTR の安定化が示された（いずれの時点も p<0.0001）（Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.6.1）。

詳細は総括報告書に示した（Module 5.3.5.1 B3461028）。

2.1.9. B3461028 試験での有効性の結論

主解析である 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，Table 5）。また，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）を副次評価項目として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（Table 6）。タファミジス併合群では，プラセボ群に比べて，死亡のリスク（死因を問わない死亡割合）が 30.2%低下した（ハザード比：0.698，p=0.0259，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 ヵ月間の心血管関連の入院頻度が低かった（相対リスク：0.6761，p<0.0001，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，75.68（9.236）m（p <0.0001）であった（Table 18）。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 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。もう一つの重要な副次評価項目とした 30 ヵ月時の KCCQ-OS スコア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，Table 20）。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，タファミジスの治療効果は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=0.0113），30 ヵ月時まで維持した。症状の頻度，症状による負担，全般的症状，QOL の 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も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。身体的制限および社会的制限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，12 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。

心血管事象に関連する死亡（副次評価項目，心臓移植または人工心臓の埋め込みを含む）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で 64 例（24.2%）およびプラセボ群で 63 例（35.6%）］（Table 22）。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）。投与 1 ヵ月時の TTR の安定化を達成した割合は，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，Table 23）。

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。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 20 mg 群および 80 mg 群の両群でプラセボに比べて統計的に有意な低下が認められた（F-S 法による解析：それぞれ p=0.0048，p=0.0030，Table 9）。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。死因を問わない死亡のハザード比はタファミジス 20 mg 群で 0.715, 80 mg 群で 0.690（Table 10）および心血管事象に関連する入院頻度のタファミジス 20 mg 群および 80 mg 群のプラセボ群に対する相対リスクはそれぞれ 0.6609 および 0.6991 であった（Table 11）。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（2.1.5.1.1，2.1.5.2.1 項）。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（2.1.6 項）。

TTR 遺伝子が野生型の部分集団では，タファミジス併合群でプラセボ群と比べて 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，Table 12）。ベースライン時の NYHA 心機能分類が I／II 度の部分集団では，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，プラセボ群と比べてタファミジス併合群で統計的に有意な差が認められた（p=0.0005，Table 15）。

以上のとおり，主要評価項目である 30 ヵ月時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において，タファミジス併合群では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，Table 5）。この治療のベネフィットは，重要な副次評価項目，副次評価項目，探索的評価項目および部分集団解析の結果からも支持された。タファミジスの治療効果は身体的機能能力（6MWT）および KCCQ-OS スコアにおいて 6 ヵ月時より認められ，一方，生存曲線では，18 ヵ月付近以降，差が認められた。B3461028 試験では臨床効果について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の事後解析（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）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。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ほとんどの部分集団（TTR 遺伝子型および NYHA ベースライン分類）で認められ，幅広い ATTR-CM 患者の治療に有用であることが示唆された。NYHA 心機能分類 III 度の部分集団では，心血管事象に関連する入院頻度がタファミジス併合群でプラセボ群と比べて増えたが，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。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。

2.2. B3461045 試験

2.2.1. 試験デザイン

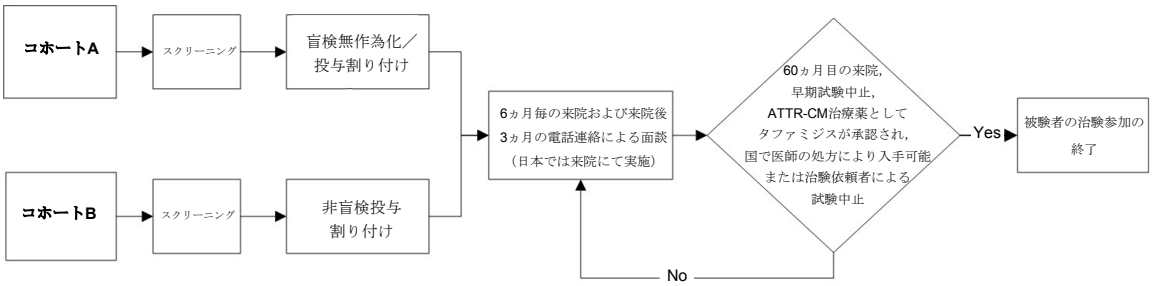
本試験は，タファミジス 20 mg および 80 mg（またはタファミジス遊離酸 61 mg，入手可能な場合）の追加の安全性データの収集，ならびに B3461028 試験で盲検下 30 ヵ月の治験薬投与を完了した被験者に最長 60 ヵ月または ATTR-CM の処方薬として患者がアクセスできるようになるまでのいずれか早い方まで，タファミジスを提供するために計画された第 3 相，非盲検，継続投与試験である。タファミジスの処方が可能となったため試験を中止した被験者は試験完了例として扱うこととした。

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 つのコホートのいずれかに適格であった被験者を登録した（Figure 25）。

- 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

Figure 25. Flowchart of Study Participation



Source: Module 5.3.5.2 B3461045 Protocol Amendment 3 Figure 2

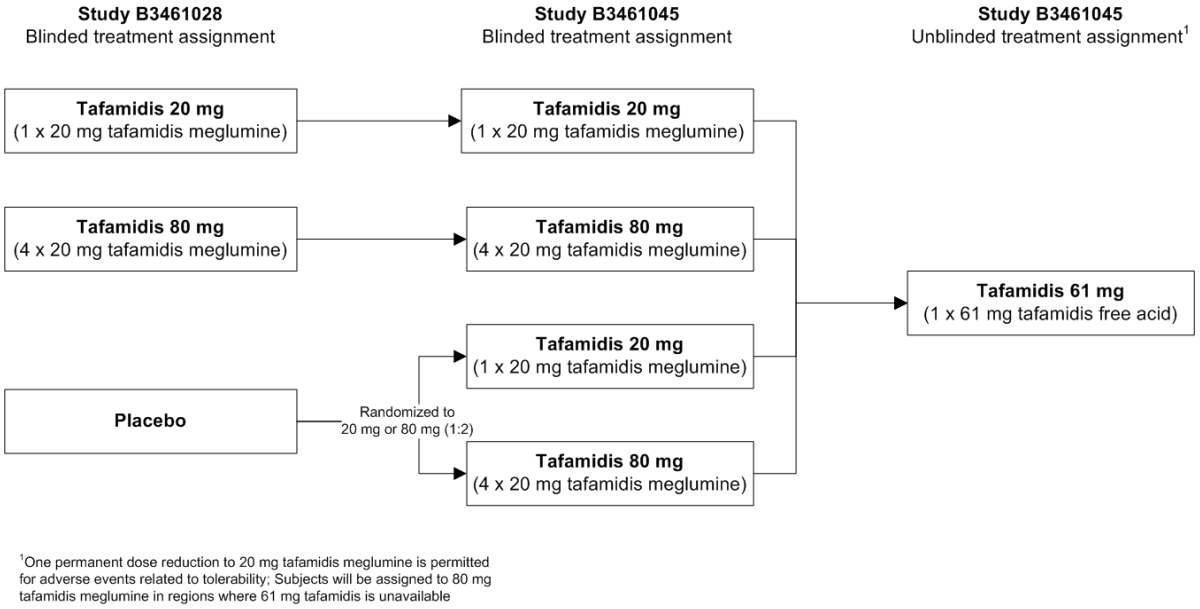
コホート A の被験者のうち，B3461028 試験でプラセボ投与を受けた被験者は，TTR 遺伝子型（変異型または野生型）により層別し，いずれかの投与群へ割り付けた。本試験で当該被験者は，試験開始時，盲検下でタファミジスメグルミン 20 mg または 80 mg に割り付けられ，標準治療（例：利尿薬）に加え，以下の投与を最長 60 ヵ月まで継続することとした。

- B3461028 試験でタファミジスメグルミン 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 の比で盲検下のタファミジスメグルミン 20 mg または 80 mg に割り付けた。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，忍容性に問題がある有害事象が認められた場合，盲検下で 20 mg に減量できることとした。

コホート A の被験者は，治験実施計画書改訂第 3 版（2018 年 7 月 20 日）後に非盲検に割り付けられた。治験実施計画書改訂第 3 版では，本継続投与試験に組み入れられたすべての被験者がタファミジスメグルミン 80 mg またはタファミジス遊離酸 61 mg のいずれかの投与を受けることとした。

コホート B の被験者は，標準治療（例，利尿薬）に加え，非盲検でタファミジス遊離酸 61 mg の 1 日 1 回投与を，最長 60 ヵ月まで受けた。忍容性に問題がある有害事象が認められた場合，タファミジスメグルミン 20 mg に減量可能とした。タファミジス遊離酸 61 mg が入手できない地域の被験者はタファミジスメグルミン 80 mg に割り付けられた。治験薬の投与分類を Figure 26 に示した。

Figure 26. Study Treatments



Source: Module 5.3.5.2 B3461045 Protocol Amendment 3 Figure 3

来院日は 6 ヵ月ごと（6，12，18 ヵ月など）とし，その間に電話連絡を 6 ヵ月ごと（3，9，15 か月など）行った。なお，日本では電話連絡時も治験実施医療機関へ受診することとした。

被験者は NYHA 心機能分類を用いて評価され，スクリーニング時，6 ヵ月ごとの来院時に KCCQ を完了することとした。12 誘導心電図は全被験者でスクリーニング時，1 年ごとの来院時および早期中止時に実施することとした。心電図パラメータとして，PR 間隔，RR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，QTcB および QTcF 間隔（Bazett または Fridericia の補正式を用いて補正された心電図の QT 間隔），心拍数を用い，異常所見を示す記録を含めて全体的に評価した。

身体的検査（外観，心血管系，呼吸器系および胃腸系の評価を含む），バイタルサイン（体温，収縮期および拡張期血圧，脈拍数および呼吸数を含む）および血液／尿検体を用いた血液生化学的，凝固，血液学的および尿検査を治験実施計画書で規定した来院日に実施した。

2.2.2. 統計方法

被験者は B3461045 試験で 6 投与群のいずれかの群に分類された（Figure 26）。B3461028 試験でタファミジスに割り付けられ，継続投与試験でタファミジス投与を継続した被験者は，タファミジス／タファミジス群とした。B3461028 試験でプラセボに割り付けられ，継続投与試験でタファミジスに割り付けられた被験者はプラセボ／タファミジス群とした。解析はタファミジス／タファミジス群，プラセボ／タファミジス群を用いて行った。用量群別の解析も行った。

死因を問わない死亡までの時間は，B3461028 試験の初回投与から算出した。死因を問わない死亡は，SAS Proc Lifetest を用いて解析した。Cox 比例ハザードモデルでは投与群と TTR 遺伝子型（変異型および野生型）を因子として，死因を問わない死亡を解析した。移植のため中止した被

験者（心臓移植，心肝同時移植または人工心臓の埋め込み）は，解析上，死亡と同様に扱った。肝移植のみのための中止は，他の打ち切りと同様に扱った。

2.2.3. 被験者集団

被験者の内訳を Table 37 に示した。B3461045 試験に 252 例が組み入れられ，このうちタファミジス 20 mg 群は 88 例（タファミジス 20 mg／タファミジス 20 mg 群：60 例，プラセボ／タファミジス 20 mg 群：28 例），80 mg 群は 164 例（タファミジス 80 mg／タファミジス 80 mg 群：110 例，プラセボ／タファミジス 80 mg 群：54 例）であった。計 10 例は投与を受けなかった［タファミジス 20 mg／タファミジス 20 mg 群：1 例（1.7%），タファミジス 80 mg／タファミジス 80 mg 群：5 例（4.5%），プラセボ／タファミジス 20 mg 群：1 例（3.6%），プラセボ／タファミジス 80 mg 群：3 例（5.6%）］。

Table 37. Subject Evaluation Groups – Study B3461045

Number of Subjects	Tafamidis 20 mg/ Tafamidis 20 mg (N=60)	Tafamidis 80 mg/ Tafamidis 80 mg (N=110)	Placebo/ Tafamidis 20 mg (N=28)	Placebo/ Tafamidis 80 mg (N=54)
Assigned to study treatments	60 (100.0)	110 (100.0)	28 (100.0)	54 (100.0)
Treated	59 (98.3)	105 (95.5)	27 (96.4)	51 (94.4)
Not Treated	1 (1.7)	5 (4.5)	1 (3.6)	3 (5.6)

Source: Module 5.3.5.3 SCE Table 14.1.1.1
Tafamidis 80 mg-tafamidis 80 mg group includes subjects randomized to tafamidis 80 mg in Study B3461028 and who continued on tafamidis 40 mg in Study B3461045 (dose reduction during Study B3461028)

B3461045 試験を中止した被験者の内訳を Table 38 に示した。計 33 例が中止した［タファミジス 20 mg／タファミジス 20 mg 群：7 例（11.7%），タファミジス 80 mg／タファミジス 80 mg 群：10 例（9.1%），プラセボ／タファミジス 20 mg 群：9 例（32.1%），プラセボ／タファミジス 80 mg 群：7 例（13.0%）］。主な試験中止理由は死亡（計 14 例）であり，続いて同意撤回（計 10 例）であった。

Table 38. Summary of Subject Discontinuation (All Randomized) – Study B3461045

Number of Subjects	Tafamidis 20 mg/ Tafamidis 20 mg (N=60)	Tafamidis 80 mg/ Tafamidis 80 mg (N=110)	Placebo/ Tafamidis 20 mg (N=28)	Placebo/ Tafamidis 80 mg (N=54)
Subjects Entered	60 (100.0)	110 (100.0)	28 (100.0)	54 (100.0)
Discontinued	7 (11.7)	10 (9.1)	9 (32.1)	7 (13.0)
Adverse Event	0	1 (0.9)	3 (10.7)	0
Death	3 (5.0)	4 (3.6)	4 (14.3)	3 (5.6)
Withdrawal By Subject	3 (5.0)	3 (2.7)	1 (3.6)	3 (5.6)
Medication Error Without Associated Adverse Event	0	0	0	1 (1.9)
No Longer Meets Eligibility Criteria	0	1 (0.9)	0	0
Other	1 (1.7)	1 (0.9)	1 (3.6)	0
Completed	0	0	0	0
Ongoing	53 (88.3)	100 (90.9)	19 (67.9)	47 (87.0)

Source: Module 5.3.5.3 SCE Table 14.1.1.2

人口統計学的特性の要約を Table 39 に示した。本試験では，男性の割合［221/242 例（91.3%）］が女性［21/242 例（8.7%）］に比べて多かった。被験者の多く［208/242 例（86.0%）］は白人であり，平均年齢は 76.48 歳［範囲（54～91 歳）］であった（Module 5.3.5.3 SCE Table 14.1.2.1.1.1）。TTR 遺伝子型別の人口統計学的特性は Module 5.3.5.3 SCE Table 14.1.2.1.1.2 に示した。

Table 39. Demographic and Baseline Characteristics – Study B3461045

Number of Subjects	Tafamidis 20 mg/ Tafamidis 20 mg (N=59)	Tafamidis 80 mg/ Tafamidis 80 mg (N=105)	Placebo/ Tafamidis 20 mg (N=27)	Placebo/ Tafamidis 80 mg (N=51)
Age (years)				
Mean (SD)	75.32 (6.73)	77.31 (6.66)	75.63 (6.74)	76.53 (6.48)
Min, Max	54, 89	59, 90	56, 88	58, 91
Gender, n (%)				
Male	58 (98.3)	93 (88.6)	23 (85.2)	47 (92.2)
Female	1 (1.7)	12 (11.4)	4 (14.8)	4 (7.8)
Race, n (%)				
White	53 (89.8)	86 (81.9)	22 (81.5)	47 (92.2)
Black	4 (6.8)	11 (10.5)	2 (7.4)	2 (3.9)
Asian	2 (3.4)	7 (6.7)	3 (11.1)	2 (3.9)
Other	0	1 (1.0)	0	0

Source: Module 5.3.5.3 SCE Table 14.1.2.1.1.1
Abbreviations: Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation
Age is calculated as (Date of Demog Collection - Birth Date + 1/365.25).
Note that an additional 10 subjects had started treatment, but their treatment information was not present in the exposure dataset at the time of data cut-off of 15 February 2018. There is a lag of 3 months in collecting treatment information. These subjects are 'randomized but not treated' as per standard reporting code and the available data.

2.2.4. B3461045 試験結果

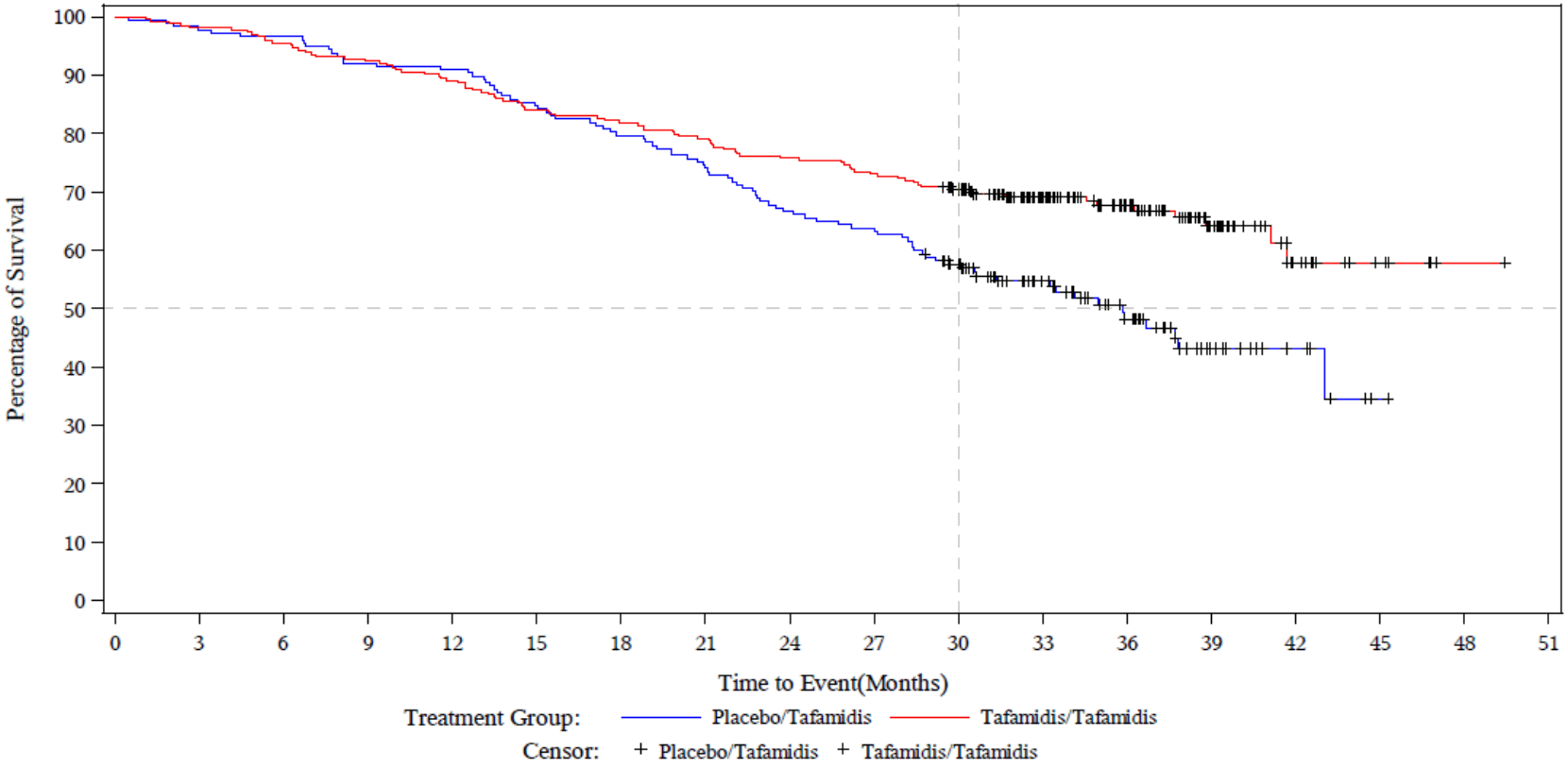
本試験での死因を問わない死亡の要約を Table 40 に，死因を問わない死亡の Kaplan-Meier 曲線を Figure 27 に示した。プラセボ／タファミジス群に対するタファミジス／タファミジス群の死因を問わない死亡のハザード比は，0.6351（95% CI：0.4719，0.8546）であり，タファミジス／タファミジス群でプラセボ／タファミジス群と比べて死亡のリスクが 36.5%低下した（p=0.0027）。継続投与試験でプラセボ／タファミジス群のタファミジスの投与期間は約 12 ヵ月間と限られており，これは生存時間においてタファミジスの効果を得るには十分な期間ではないため，死因を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，生存曲線に投与群間で差が認められた。B3461028 試験の 30 ヵ月間の後，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。

Table 40. Summary of All-cause Mortality Analyzed by Cox Proportional Hazards Model With Treatment, Baseline NYHA and TTR Genotype as Covariates – Combined Mortality Analysis Set, B3461028 and B3461045

	Tafamidis/ Tafamidis (N=264)	Placebo/ Tafamidis (N=177)
Number (%) of all-cause mortality [1]	88 (33.3)	89 (50.3)
Number (%) of Deaths	79 (29.9)	85 (48.0)
Number (%) of Heart Transplants	7 (2.7)	4 (2.3)
Number (%) of Cardiac Mechanical Assist Devices	2 (0.8)	0
Number (%) Censored	176 (66.7)	88 (49.7)
Reason for Censoring, n (%)		
Alive at time of analysis	169 (64.0)	85 (48.0)
Family decision	1 (0.4)	0
No longer meets eligibility criteria	1 (0.4)	0
Subject in declining health, not able to remember to take study medication, too difficult to come in for study visits	0	1 (0.6)
Subject too weak to travel	1 (0.4)	0
Rejection of taking investigational drug	1 (0.4)	0
Subject decided to discontinue in study	1 (0.4)	0
Subject feels better when off drug and is no longer willing to participate in study	1 (0.4)	0
Subject is currently in hospice care and no longer wishes to continue ip. Subject is okay to contact regarding survival Follow-up	0	1 (0.6)
The subject is hospitalized and he is waiting for heart transplantation. Sponsor required to discontinue the subject permanently	0	1 (0.6)
Worsening of clinical conditions. Subject is not able to come to the site for protocol visits	1 (0.4)	0
Versus Placebo/ Tafamidis		
Hazard Ratio [1]	0.6351	
95% CI of Hazard Ratio	[0.4719, 0.8546]	
p-value [2]	0.0027	

Source: Module 5.3.5.3 SCE Table 14.2.1.2
Abbreviations: CI=confidence interval; NYHA=New York Heart Association; TTR=transthyretin
[1] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with Treatment and TTR genotype (variant and wild type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in a model.
[2] 2-sided maximum likelihood p-value from a Cox Proportional Hazards model with Treatment and TTR genotype (variant and wild type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in a model.
Subjects who discontinued for transplantation (ie, heart or any heart-combo transplantation) or for implantation of a cardiac mechanical assist device were handled in the same manner as death.

Figure 27. Kaplan-Meier Plot of All-cause Mortality – Combined Mortality Analysis Set, B3461028 and B3461045



	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
Subjects remaining at Risk (cumulative events)	N (n)	N (n)	N (n)	N (n)	N (n)	N (n)	N (n)	N (n)	N (n)	N (n)	N (n)	N (n)	N (n)	N (n)	N (n)	N (n)	N (n)	N (n)
Tafamidis/Tafamidis	264(0)	259(5)	252(12)	244(20)	235(29)	222(42)	216(48)	209(55)	200(64)	193(71)	177(78)	124(81)	79(83)	38(86)	14(88)	6(88)	1(88)	0(88)
Placebo/Tafamidis	177(0)	173(4)	171(6)	163(14)	161(16)	150(27)	141(36)	131(46)	118(59)	113(64)	92(75)	61(79)	38(85)	15(88)	7(88)	1(89)	0(89)	0(89)

Source: Module 5.3.5.3 SCE Figure 14.2.1.1
Note: at Month 30, denoted by the vertical dashed line, all subjects receiving placebo were switched to tafamidis

Cox 比例ハザードモデルで死因を問わない死亡を用量別に解析した結果を Table 41 に示した。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亡のリスクが 10.2%低下した（p=0.6395）。

Table 41. Summary of All-cause Mortality Analyzed by Cox Proportional Hazards Model with Treatment, Baseline NYHA and TTR genotype as Covariates – Treatment Groups by Dose– Combined Mortality Analysis Set, B3461028 and B3461045

	Tafamidis 20 mg/ Tafamidis 20 mg (N=88)	Tafamidis 80 mg/ Tafamidis 80 mg (N=176)	Placebo/ Tafamidis (N=177)
Number of all-cause mortality	28 (31.8)	60 (34.1)	89 (50.3)
Number of Deaths	27 (30.7)	52 (29.5)	85 (48.0)
Number of Heart Transplants	1 (1.1)	6 (3.4)	4 (2.3)
Number of Cardiac Mechanical Assist Devices	0	2 (1.1)	0
Number Censored	60 (68.2)	116 (65.9)	88 (49.7)
Reason for Censoring			
Alive at time of analysis	57 (64.8)	112 (63.6)	85 (48.0)
Family decision	1 (1.1)	0	0
No longer meets eligibility criteria	0	1 (0.6)	0
Subject in declining health, not able to remember to take study medication, too difficult to come in for study visits	0	0	1 (0.6)
Subject too weak to travel	1 (1.1)	0	0
Rejection of taking investigational drug	0	1 (0.6)	0
Subject decided to discontinue in study	1 (1.1)	0	0
Subject feels better when off drug and is no longer willing to participate in study	0	1 (0.6)	0
Subject is currently in hospice care and no longer wishes to continue ip. Subject is okay to contact regarding survival Follow up	0	0	1 (0.6)
The subject is hospitalized and he is waiting for heart transplantation. Sponsor required to discontinue the subject permanently	0	0	1 (0.6)
Worsening of clinical conditions. Subject is not able to come to the site for protocol visits	0	1 (0.6)	0
Versus Placebo/ Tafamidis			
Hazard Ratio [1]	0.6844	0.6143	
95% CI of Hazard Ratio	[0.4462, 1.0495]	[0.4416, 0.8545]	
p-value [2]	0.0822	0.0038	
Versus Tafamidis 20 mg/Tafamidis 20 mg			
Hazard Ratio [1]		0.8976	
95% CI of Hazard Ratio		[0.5711, 1.4108]	
p-value [2]		0.6395	

Source: Module 5.3.5.3 SCE Table 14.2.1.2.1.1
Abbreviations: CI = Confidence Interval; NYHA = New York Heart Association; TTR = transthyretin
The Cox Proportional Hazards model compares Tafamidis 20 mg/Tafamidis 20 mg with Placebo/Tafamidis, Tafamidis 80 mg/Tafamidis 80 mg with Placebo/Tafamidis and Tafamidis 80 mg/Tafamidis 80 mg with Tafamidis 20 mg/Tafamidis 20 mg.
[1] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with Treatment and TTR genotype (variant and wild type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in a model.
[2] 2-sided maximum likelihood p-value from a Cox Proportional Hazards model with Treatment and TTR genotype (variant and wild type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in a model.
Subjects who discontinue for transplantation (ie, heart or any heart-combo transplantation) or for implantation of a cardiac mechanical assist device were handled in the same manner as death.

Cox 比例ハザードモデルから求めた用量別 TTR 遺伝子型別および NYHA 心機能分類別の死因を問わない死亡のハザード比をそれぞれ Module 5.3.5.3 SCE Table 14.2.1.2.1.1，14.2.1.2.2，14.2.1.2.3 に示した。用量別 TTR 遺伝子型別および NYHA 心機能分類別の死因を問わない死亡の Kaplan Meier 曲線を Module 5.3.5.3 SCE Figure 14.2.1.1.1，14.2.1.1.2，14.2.1.1.3 に示した。死因を問わない死亡までの時間の要約は Module 5.3.5.3 SCE Table 14.2.1.1～14.2.1.1.3 に示した。

2.3. B3461025 試験（Fx1B-201）

2.3.1. 試験デザイン

本試験は, 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。本試験では対照群を設定しなかったが，B3461024 試験（TRACS）の ATTR-CM 患者 29 例（Val122Ile 変異型 11 例，野生型 18 例）のデータを対照として利用した。

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 回投与を 6 週間受けた。第 6 週時の来院を完了した被験者は，タファミジス 20 mg 1 日 1 回経口投与を最長 12 ヵ月時まで継続した。

目標症例数は，最大 40 例とした。

本試験は外来患者を対象に行った。被験者は，スクリーニング期間中（−30 日～−1 日），ベースライン（第 0 日），第 2，6 週，3，6，12 ヵ月の中に来院することとした。治験実施施設に来院予定のない期間（4，5，7，8，9，10 および 11 ヵ月時）には，各被験者に月 1 回電話連絡し，有害事象および併用薬使用の評価を行った。最終電話連絡は各被験者の最終投与 30 日後に行い，有害事象および併用薬使用の評価を行った。

第 6 週時，主要目的である TTR 安定化作用の検討ため，各被験者から血液試料を採取した。6 および 12 ヵ月時に PD 評価および PK 評価のため血液試料を採取し，母集団 PK モデリングに用いた（Module 5.3.4.2 B3461025）。

PD の主要および副次評価項目は，それぞれベースラインと比較した第 6 週の TTR 安定化率ならびにベースラインと比較した 6 および 12 ヵ月時の TTR 安定化率であった。

心エコー検査，胸部 X 線像，心臓磁気共鳴画像撮影（心臓 MRI），24 時間ホルターモニタリングは，ベースライン，6 および 12 ヵ月時に行った。6MWT，PGA，KCCQ および SF-36 を用いた QOL は，ベースライン，3，6，12 ヵ月時に評価した。NYHA 心機能分類は，ベースライン，第 6 週，3，6，12 ヵ月時に評価した。トロポニン I と T および NT-proBNP の血清マーカーは各来院時に評価した。

安全性および忍容性（身体的検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，臨床検査，有害事象，併用薬を含む）は，各来院日に評価した。データモニタリング委員会（DMC）を設置し，DMC では試験期間中，定期的に死亡および重篤な有害事象のレビューを行った。安全性のレビューは，治験実施計画書とは別に DMC に提出されたデータの安全性監視計画に従って行われた。

B3461025 試験を完了した被験者は B3461026 試験（継続投与試験）に移行可能とした（2.4 項）。

2.3.2. 統計方法

PD の主要および副次評価項目は，それぞれベースラインと比較した第 6 週の TTR 安定化率，およびベースラインと比較した 6 および 12 ヵ月時の TTR 安定化率であった。TTR 安定化率を達成した被験者数および割合は，第 6 週，ならびに 6 および 12 ヵ月時で要約した。ITT 集団で安定化した被験者の 95% CI は，二項分布に基づいた正確法により算出した。安定がみられず，第 6 週で中止した被験者は 6 および 12 ヵ月時に安定ではないとみなした。TTR 遺伝子型別（Val122Ile 変異型，野生型）の要約は，全体集団と同様に作成した（Val122Ile 変異型は 4 例のみであったため，遺伝子型間で意味のある比較を行うことには限界があった）。

各ドメインやスケールについて，各時点のベースラインからの変化量により要約した。心臓に関連する評価項目（NYHA 心機能分類，心エコー検査，心臓 MRI，24 時間ホルターモニタリング，胸部 X 線像）は，試験期間中の変化に着目して要約した。歩行距離（m）は来院ごとに歩行距離の分類（<300 m，300-374.9 m，375-449.9 m，≥450 m）ごとに，NYHA 心機能分類では「改善」「変化なし」「悪化」の分類ごとに要約した。

B3461024 試験（TRACS）の部分集団は，B3461024 試験に参加した被験者を対象とした。B3461024 試験での 6MWT，KCCQ，心臓 MRI，安全性パラメータを本試験の各時点のデータと比較した。TRACS での追跡調査期間は最長 24 ヵ月（平均追跡時間 15.5 ヵ月）であったが，同様の曝露で比較可能なように，12 ヵ月時点のデータのみを用い，B3461025 試験の結果と比較した。

2.3.3. 被験者集団

米国の 6 施設で被験者が組み入れられた。被験者の内訳を Table 42 に示した。B3461025 試験に計 35 例が組み入れられ，このうち野生型被験者は 31 例，Val122Ile 変異型被験者は 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，野生型被験者は 6 例，Val122Ile 変異型被験者は 1 例であった。

B3461025 試験では解析対象集団として ITT 集団を用いた。ITT 集団は，治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者と定義した。組み入れられたすべての被験者が治験薬の投与を 1 回以上受けたため，安全性解析対象集団は ITT 集団と同じであった。ITT 集団に含まれた 35 例のうち，6 週間の投与を 35 例が完了し，12 ヵ月間の投与を 32 例が完了した。

以下の 3 例（いずれも野生型）は 12 ヵ月間の試験期間中に中止した。

- 被験者 [redacted] は第 348 日に認められた多形性神経膠芽細胞腫のため中止し，治験薬との関連なしと判断された。
- 被験者 [redacted] は，転倒後，第 106 日に認められた出血性卒中（剖検結果）により死亡した。本事象は治験責任医師により治験薬との関連なしと判断されたが，治験依頼者は治験薬との関連の可能性ありと判断した。治験開始から約 4 ヵ月後に認められた。
- 被験者 [redacted] は第 322 日に免疫グロブリン性アミロイドーシス（AL アミロイドーシス）と診断され，治験責任医師の判断で第 325 日に試験を早期中止した。本被験者では第 277 日に呼吸困難および第 297 日に CHF が認められ，再発した胸水の治療のため実施した胸膜癒着術の合併症のため第 329 日に死亡した。

Table 42. Subject Disposition (All Enrolled Subjects) – Study B3461025

	TTR Genotype		
	Val122Ile N=4	Wild type N=31	Overall N=35
Subjects screened	4	31	35
Subjects enrolled	4	31	35
Subjects enrolled from TRACS, n (%)	1(25.0)[1]	6 (19.4)	7 (20.0)
Subjects completed study (Month 12), n (%)	4 (100.0)	28 (90.3)	32 (91.4)
Subjects receiving at least one dose of study medication, n (%)	4 (100.0)	31 (100.0)	35 (100.0)
Subjects who prematurely discontinued from the study, n (%)	0	3 (9.7)	3 (8.6)
Reasons for discontinuation, n (%)			
Adverse event	0	1 (3.2)	1 (2.9)
AL amyloidosis	0	1 (3.2)	1 (2.9)
Death	0	1 (3.2)	1 (2.9)

Source: Module 5.3.4.2 B3461025 (Fx1B-201) Report Body Table 14.1.1; Listing 16.2.4.3; Module 5.3.5.4 B3461024 (Fx-001) Report Body
Abbreviations: AL=immunoglobulin light-chain ; TRACS=Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study; TTR=transthyretin; Val122Ile=valine replaced by Isoleucine at position 122
[1] Site accidentally checked both inclusion criteria 2a and 2b for Subject [redacted]. This subject participated in TRACS and should only have had 2a checked.
Note: AL amyloidosis listed as Investigator's discretion on source table

ITT 集団における主な人口統計学的特性およびベースライン特性を Table 43 に示した。男性は 32 例（91.4%），女性は 3 例（8.6%）であった。被験者の平均年齢は約 76 歳（範囲：68.1～86.5 歳）であった。野生型被験者 31 例はいずれも白人であり，Val122Ile 変異型被験者 4 例はいずれもアフリカ系であった。

被験者全体の TTR のベースラインは平均 23.2 mg/dL であり，Val122Ile 変異型被験者の平均値は野生型被験者と比べて低かった。被験者の 94.3%は NYHA 心機能分類で I 度または II 度であった。TTR に関連する症状の罹病期間の中央値は 59.6 ヵ月（平均 92.5 ヵ月）であった。罹病期間が 100 ヵ月超の 12 例のうち，6 例に手根管症候群／開放術および 2 例に初期の疾患症状として心臓伝導異常や不整脈が認められた。

ATTR-CM は，通常 60 歳超の患者に発症する遅発性疾患であり，本試験の被験者背景も同様であった。TTR に関連する症状発現時の平均年齢は 73.1 歳，TTR 診断時の平均年齢は 74.6 歳であった。

Table 43. Key Demographics and Baseline Characteristics (ITT Population) – Study B3461025

		TTR Genotype		
	Statistic	Val122Ile N=4	Wild type N=31	Overall N=35
Age, yrs	Mean (SD)	72.8 (3.38)	76.9 (4.62)	76.4 (4.65)
	Median	73.4	76.7	76.3
	Range	68.1, 76.2	68.7, 86.5	68.1, 86.5
	25th percentile	70.6	72.1	72.1
	75th percentile	74.9	80.2	79.3
Gender, n (%)	Male	3 (75.0)	29 (93.5)	32 (91.4)
	Female	1 (25.0)	2 (6.5)	3 (8.6)
Race, n (%)	African-Amer.	3 (75.0)	0	3 (8.6)
	Afro-Caribbean	1 (25.0)	0	1 (2.9)
	Caucasian	0	31 (100)	31 (88.6)
mBMI at Screening [1]	Mean (SD)	1149.9 (273.14)	1143.2 (181.91)	1144.0 (189.17)
	Median	1078.0	1116.8	1116.8
	Range	908.2, 1535.4	808.3, 1611.7	808.3, 1611.7
Baseline TTR (mg/dL) [2]	Mean (SD)	13.5 (7.00)	24.5 (4.77)	23.2 (6.08)
	Median	13.0	24.0	24.0
	Range	6.0, 22.0	17.0, 38.0	6.0, 38.0
Baseline NYHA Classification [3]	Class I	0	5 (16.1)	5 (14.3)
	Class II	3 (75.0)	25 (80.6)	28 (80.0)
	Class III	1 (25.0) [4]	1 (3.2) [5]	2 (5.7)
	Class IV	0	0	0
Age at ATTR amyloidosis symptom onset, yrs	Mean (SD)	69.3 (2.50)	73.6 (5.28)	73.1 (5.21)
	Median	69.5	74.0	73.0
	Range	66.0, 72.0	62.0, 85.0	62.0, 85.0
Age at ATTR amyloidosis diagnosis, yrs	Mean (SD)	71.5 (3.11)	75.0 (4.94)	74.6 (4.86)
	Median	72.5	75.0	74.0
	Range	67.0, 74.0	67.0, 85.0	67.0, 85.0
Duration of ATTR amyloidosis-related symptoms, months	Mean (SD)	74.5 (34.24)	94.8 (97.46)	92.5 (92.34)
	Median	71.5	55.6	59.6
	Range	37.2, 117.9	6.4, 348.9	6.4, 348.9

Source: Module 5.3.4.2 B3461025 (Fx1B-201) Report Body Table 14.1.2; Listing 16.2.4.3; Listing 16.2.6.16
Abbreviations: ATTR=transthyretin amyloid; ITT=intent-to-treat; mBMI=modified body mass index; NYHA=New York Heart Association; SD=standard deviation; TRACS= Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study; TTR=transthyretin; Val122Ile=valine replaced by Isoleucine at position 122; yrs=years
[1] mBMI calculated as: (kg/length in m^2) x serum albumin (g/L) level.
[2] Screening values for TTR used for Subjects [redacted] and [redacted].
[3] Screening values for NYHA used for Subjects [redacted] and [redacted].
[4] This subject enrolled from the TRACS study.
[5] This subject had a NYHA Classification of II at screening.

B3461024（TRACS）および B3461025 試験の人口統計学的特性およびベースライン特性を Table 44 に示した。年齢，性別，ATTR アミロイドーシスの症状発現時年齢は 2 試験間で同様であった。B3461024 試験で NYHA 心機能分類 III 度以上の被験者の割合［7/29 例（24.1%）］は，B3461025 試験［2/35 例（5.7%）］と比べて高かった。B3461025 試験で，過去に B3461024 試験に参加したか NYHA 心機能分類 I 度または II 度であることを組み入れ基準としたことと整合する結果であった。一方，ATTR-CM 罹病期間は B3461025 試験で B3461024 試験と比べて長かった。

Table 44. Baseline Demographics and Disease Characteristics in TRACS and Study B3461025 (ITT Population)

	Val122Ile		Wild type		Overall	
	TRACS N=11	Study B3461025 N=4	TRACS N=18	Study B3461025 N=31	TRACS N=29	Study B3461025 N=35
Age (years) mean (SD)	71.1 (4.95)	72.8 (3.38)	75.5 (5.60)	76.9 (4.62)	73.8 (5.69)	76.4 (4.65)
Gender (% male)	81.8	75.0	100.0	93.5	93.1	91.4
Race (% African American)	100.0	75.0	0	0	37.9	8.6
NYHA Classification ≥III (%)	27.3	25.0	22.2	3.2	24.1	5.7
Duration of ATTR-related symptoms (months) mean (SD)	21.6 (17.77)	74.5 (34.24)	35.4 (33.61)	94.8 (97.46)	30.2 (29.07)	92.5 (92.34)
Age at ATTR Symptom onset (yrs) mean (SD)	69.5 (5.55)	69.3 (2.50)	72.7 (5.43)	73.6 (5.28)	71.5 (5.60)	73.1 (5.21)

Source: Module 5.3.4.2 B3461025 (Fx1B-201) Report Body Table 14.1.2; Module 5.3.5.4 B3461024 (Fx 001) Report Body
Abbreviations: ATTR=transthyretin amyloid; NYHA=New York Heart Association; SD=standard deviation; Val122Ile=valine replaced by Isoleucine at position 122

2.3.4. B3461025 試験の主要評価項目

ITT 集団の第 6 週での TTR 安定化率を Table 45 に示した。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）。

1 例では第 6 週に TTR 安定化がみられなかった。被験者 [redacted]（野生型）は 3 ヵ月時に来院し，6 週間の TTR 安定化作用の結果について話し合われ，3 ヵ月時の試料を TTR 安定化作用検討のために送付されたが，3 ヵ月時も第 6 週の結果と同様，安定化がみられなかった。この被験者のベースライン fraction of initial（FOI）の TTR 値が高かった（0.46 および 0.48，試験集団全体の平均 FOI は 0.26）ため，第 6 週および 3 ヵ月時の試料はそれぞれ 0.57 および 0.50 に増加したものの，ベースラインからの差は安定化の基準（>32%）を満たさなかった。被験者と治験責任医師が話し合い，IRB に報告され，当該被験者は治験を継続した。その後，6 および 12 ヵ月時の試料も安定化がみられなかった。当該被験者では安定化がみられなかったが，本被験者の臨床的な症状は，他の被験者での臨床的な症状と同様であった。

Table 45. TTR Stabilization at Week 6 – Study B3461025

	TTR Genotype		
Parameter	Val122Ile N=4	Wild type N=31	Overall N=35
TTR stabilization at Week 6			
Subjects stabilized, n (%)	4 (100)	30 (96.8)	34 (97.1)
95% CI	39.8, 100.0	83.3, 99.9	85.1, 99.9

Source: Module 5.3.4.2 B3461025 (Fx1B-201) Report Body Table 14.2.1
Abbreviations: CI=confidence interval, TTR=transthyretin; Val122Ile=valine replaced by Isoleucine at position 122
95% CI was calculated using the Exact binomial method.

2.3.5. 死亡および心血管事象に関連する入院

死亡および心血管事象に関連する入院頻度の要約を Table 46 に示した。標準治療下での約 12 ヵ月の平均投与期間中に, 死亡が 2/35 例（5.7%）および心血管事象に関連する入院が 9/35 例（25.7%）に報告された。死亡または心血管事象に関連する入院頻度は 9/35 例（25.7%）に報告された。TTR 遺伝子型別の部分集団で同様の結果であった。

死亡例は以下の 2 例であった。

- 被験者 [redacted]：出血性卒中による死亡（第 103 日）
- 被験者 [redacted]：AL アミロイドーシスによる死亡（第 322 日）

これらの叙述の詳細は Module 5.3.4.2 B3461025 Section 14.3.3 に示した。

心血管事象に関連する入院は 9 例に 19 回報告された。Val122Ile 変異型の部分集団で報告された心血管事象に関連する入院 7 回中 6 回は同一被験者（被験者 [redacted]，76 歳女性）に認められた（Module 5.3.4.2 B3461025 (Fx1B-201) Report Body Listing 16.2.7.3）。心血管事象に関連する入院頻度の内訳は，1 回が 3 例（被験者 [redacted]：Val122Ile 変異型，被験者 [redacted] および [redacted]：野生型），2 回が 5 例（被験者 [redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]：いずれも野生型），6 回が 1 例（被験者 [redacted]：Val122Ile 変異型）であった（Module 5.3.4.2 B3461025 Listing 16.2.7.3）。

心血管事象に関連する入院 19 回のうち，CHF による入院は 13 回であり，心血管事象に関連する入院が報告された 9 例のうち，CHF による入院は 7 例に報告された。CHF による入院頻度の内訳は，1 回が 5 例（被験者 [redacted]：Val122Ile 変異型，被験者 [redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]：野生型），2 回が 1 例（被験者 [redacted]：野生型），6 回が 1 例（被験者 [redacted]：Val122Ile 変異型）であった。

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。

B3461025 試験の上記の結果は, 数値的に B3461024（TRACS）試験結果に比べて良好であり, 12 ヵ月時の報告された死亡は 6/29 例（20.7%），心血管事象に関連する入院は 10/29 例（34.5%），および死亡または心血管事象に関連する入院は, 13/29 例（44.8%）であった［Module 5.3.5.4 B3461024 (Fx 001) Report Body Table 8］。

Table 46. Frequency of Death and Cardiovascular Hospitalization (ITT Population) – Study B3461025

		TTR Genotype		
Parameter	Statistic	Val122Ile N=4	Wild type N=31	Overall N=35
Total exposure (months)	Mean (SD)	11.7 (0.12)	11.7 (1.58)	11.7 (1.49)
Death	n (%)	0	2 (6.5)	2 (5.7)
Death rate (per subject month)	Rate	NA	0.006	0.005
	95% CI	NA	0.001, 0.020	0.001, 0.018
Time to death (months)	Mean (SD)	NA	7.1 (5.24)	7.1 (5.24)
Cardiovascular hospitalization (subjects with at least one hospitalization)	n (%)	2 (50.0)	7 (22.6)	9 (25.7)
Cardiovascular hospitalization rate (per subject month)	Number of events	7	12	19
	Rate	0.149	0.033	0.046
	95% CI [1]	0.060, 0.307	0.017, 0.058	0.028, 0.073
Time to first cardiovascular hospitalization (months) [2]	Mean (SD)	2.9 (0.74)	4.1 (4.28)	3.8 (3.75)
Cardiovascular hospitalization or death (subjects with at least one event)	n (%)	2 (50.0)	7 (22.6)	9 (25.7)
Cardiovascular hospitalization or death rate (per subject month)	Number of events	7	14	21
	Rate	0.149	0.039	0.051
	95% CI [1]	0.060, 0.307	0.021, 0.065	0.032, 0.079
Time to first cardiovascular hospitalization or death (months) [2]	Mean (SD)	2.9 (0.74)	4.1 (4.28)	3.8 (3.75)

Source: Module 5.3.4.2 B3461025 (Fx1B-201) Report Body Table 14.2.16; Table 14.2.17; Table 14.2.18
Abbreviations: CI=confidence interval; ITT=intent-to-treat; SD=standard deviation; TTR=transthyretin; Val122Ile=valine replaced by Isoleucine at position 122
[1] Based on exact Poisson distribution.
[2] Time from first dose to event

2.3.6. その他の評価項目

6および12ヵ月時の血漿中TTRの安定化率をTable 47に示した。TTRの安定化は6ヵ月時で30/34例（88.2%）に，12ヵ月時で28/32例（87.5%）に認められた。

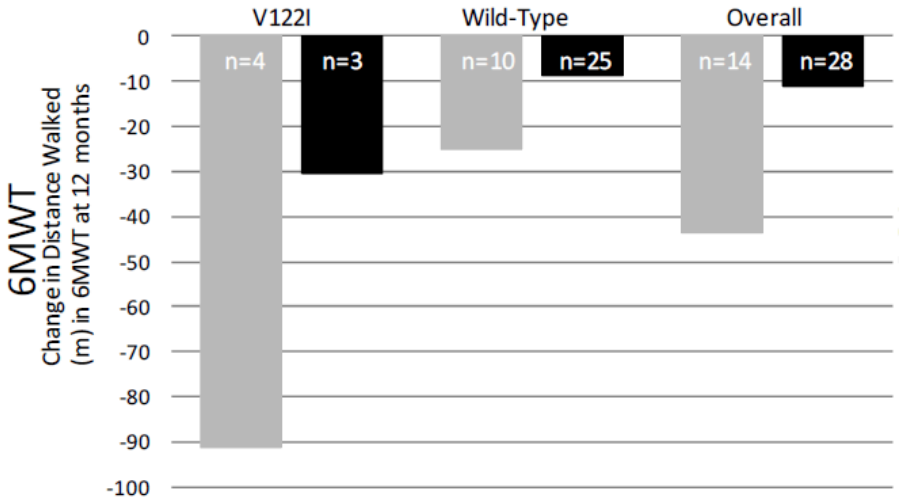
Table 47. TTR Stabilization at Months 6 and 12 (ITT Population) – Study B3461025

		TTR Genotype		
Visit	Statistic	Val122Ile N=4	Wild type N=31	Overall N=35
Month 6	n	4	30	34
	Subjects stabilized, n (%)	3 (75.0)	27 (90.0%)	30 (88.2)
	95% CI	19.4, 99.4	73.5, 97.9	72.5, 96.7
Month 12	n	4	28	32
	Subjects stabilized, n (%)	3 (75.0)	25 (89.3)	28 (87.5)
	95% CI	19.4, 99.4	71.8, 97.7	71.0, 96.5

Source: Module 5.3.4.2 B3461025 (Fx1B-201) Report Body Table 14.2.1
Abbreviations: CI=confidence interval, ITT=intent-to-treat; TTR=transthyretin; Val122Ile=valine replaced by Isoleucine at position 122
95% CI was calculated using the Exact binomial method.

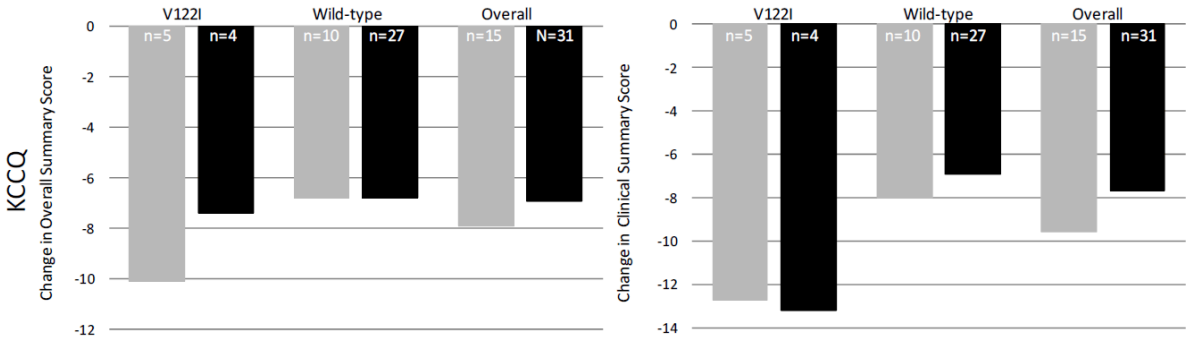
12 ヵ月時の 6MWT および KCCQ（OS スコアおよび Clinical Summary スコア）のベースラインからの変化量を Figure 28 および Figure 29 に示した。6MWT における歩行距離のベースラインからの変化量から B3461025 試験全体および遺伝子型別の被験者で，タファミジスにより試験対象疾患の進行が緩徐になることが示唆された。KCCQ-OS および Clinical Summary スコアの結果は，B3461025 試験および B3461024 試験（TRACS）で同様であった。

Figure 28. Mean Change From Baseline to Month 12 in 6MWT (Distance Walked) in TRACS and Study B3461025 (ITT Population)



Source: Module 5.3.4.2 B3461025 (Fx1B-201) Report Body Figure 7
Abbreviations: 6MWT=6-minute walk test; ITT=intent-to-treat; TRACS=Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study; Val122Ile=valine replaced by Isoleucine at position 122
Note: gray bars=B3461024 (TRACS); black bars=B3461025

Figure 29. Mean Change From Baseline to Month 12 in KCCQ Overall and Clinical Summary Scores in TRACS and Study B3461025 (ITT Population)



Source: Module 5.3.4.2 B3461025 (Fx1B-201) Report Body Figure 7
Abbreviations: KCCQ=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; ITT=intent-to-treat; TRACS=Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study; Val122Ile=valine replaced by Isoleucine at position 122
Note: gray bars=B3461024 (TRACS); black bars=B3461025

追加の探索的評価項目の評価（心エコー検査，心臓 MRI，24 時間ホルター心電図モニタリング，NYHA 心機能分類，胸部 X 線像，PGA，SF-36 および NT-proBNP，トロポニン I および T）も行い Module 5.3.4.2 B3461025 (Fx1B-201) Report Body に示した。

7 例が B3461024 試験（TRACS）（追跡調査期間の中央値：12.5 ヵ月，範囲：6～26 ヵ月）および B3461025 試験の両方に参加した。全 7 例が B3461025 試験でタファミジスの 12 ヵ月間の投与を完了した。ただし，被験者数が少なく，B3461024 試験（TRACS）での標準治療と比べて，タファミジスの投与期間中の疾患進行が異なるかを評価することは困難であった。心血管に関連する入院頻度は B3461024 試験（TRACS）と B3461025 試験の各 12 ヵ月間の期間で同様の結果であり，タファミジスの投与後，安定化した心機能（駆出率および短縮率）を示すデータも認められた（Module 2.7.6）。

2.3.7. B3461025 試験での有効性の結論

本非盲検 12 ヵ月試験の主要目的は，ATTR-CM 患者（Val122Ile 変異型，野生型）を対象に，タファミジス 20 mg を 1 日 1 回経口投与し，タファミジスの定常状態における（特に第 6 週の）TTR 安定化作用を評価することであった。組み入れられた被験者は，高齢であり，組み入れ時点で罹病期間が長く，合併症を有していた。

PD 解析の結果に基づき以下の結論が得られた。

- タファミジスは野生型および Val122Ile 変異型の両方で TTR の安定化が認められた。また，第 6 週時で免疫比濁法により評価された TTR 安定化を達成した被験者は 97.1%に認められた。

- 6 および 12 ヵ月時において，TTR 安定化を達成した被験者はそれぞれ 88.2%および 87.5%で認められた。

本試験では，死亡，心血管事象に関連する入院，機能評価，心臓機能の客観的測定を含む疾患進行のいくつかのパラメータを活用した調査効果の探索的な項目が評価された。重要な結果を以下に示した。

- 通常の標準治療を併用したタファミジスの 12 ヵ月投与後の死亡は 2/35 例（5.7%），1 回以上の心血管事象に関連する入院は 9/35 例（25.7%），死亡または心血管事象に関連する入院は 9/35 例（25.7%）であった。TTR 遺伝子型別の部分集団間でも同様の結果であった。B3461025 試験の結果は，B3461024 試験（TRACS）で報告された 12 ヵ月の死亡［6/29 例（20.7%）］，心血管事象に関連する入院［10/29 例（34.5%）］，死亡または心血管に関連する入院［13/29 例（44.8%）］と比べて数値的に良好な結果であった。

- ベースライン時の多岐にわたる評価［心エコー検査，心臓 MRI，胸部 X 線像，心臓バイオマーカー，心電図／ホルターモニタリング，健康関連 QOL 質問票および 6MWT を含む］から，すべての被験者で広範な心臓病変を示す結果が得られた。

- 概して，上記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，臨床的に関連する変化は認められなかった。ただし，心臓 MRI の結果，アミロイドが蓄積した左室心筋重量の割合および心臓自律神経機能［心拍変動の改善］に有効な効果が認められた。B3461024 試験（TRACS）の結果と比較して，12 ヵ月時に NT-proBNP で軽微な増加，6MWT での歩行距

離，PGA および SF-36 の結果から疾患進行の遅延が示唆された。12 ヵ月時の心エコー検査パラメータおよび KCCQ の変化に臨床的な（症状の悪化や QOL の悪化への）関連は認められなかった。

- B3461024（TRACS）および B3461025 試験の両方に参加した 7 例の部分集団解析の結果からも，全体の結論が支持された。

- タファミジスを 12 ヵ月投与した後の臨床効果は，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 MRI の結果および身体的能力（6MWT における歩行距離）に基づき，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良好な改善傾向が認められた。

2.4. B3461026 試験（Fx1B-303）

B3461025 試験を完了した被験者は，その継続投与試験である B3461026 試験（Val122Ile 型または野生型の ATTR-CM を対象にタファミジスを投与したときの長期の安全性および有効性を検討する非盲検試験）に移行可能とし，タファミジスを投与した。実施中の B3461026 試験は，ATTR-CM 患者にタファミジス 20 mg を長期投与する第 3 相試験である。

B3461026 試験は 2009 年 9 月に開始した。組み入れられた 31 例のうち，5 例がデータカットオフ日（2018 年 2 月 15 日）の時点で継続中であった。試験開始から 9 年が経過し，本試験で継続中の被験者は少数例であり，得られる有効性データは限られていた。したがって，本継続投与試験の有効性データについては本項で考察しなかった。本継続投与試験の安全性データについては Module 2.7.4 に示した。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 試験対象集団

個々の試験での対象集団は各試験で定義した。

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

試験間で試験期間および評価項目の違いを考慮し，本 2.7.3 項に含まれる試験を併合した有効性の解析は実施しなかった。ATTR-CM の主要な試験は B3461028 試験であり，その継続投与試験（B3461045）および第 2 相非対照試験（B3461025）のデータも有効性の評価に含めた。これらの試験の結果は，各試験の項に示した。

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[26]。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 法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）[26]。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）[26]。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[27]，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を継続して投与されている被験者（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に比べて，死亡のリスクが 36.5%低下した（Cox 比例ハザードモデル，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（Table 48）。

Table 48. Comparison of All-cause Mortality (ITT Population) – Studies B3461028 and B3461045

	Study B3461028		Study B3461045	
	Pooled Tafamidis (N=264)	Placebo (N=177)	Tafamidis/Tafamidis (N=264)	Placebo/Tafamidis (N=177)
Number of all-cause mortality [1]	78 (29.5)	76 (42.9)	88 (33.3)	89 (50.3)
Number of Deaths	69 (26.1)	72 (40.7)	79 (29.9)	85 (48.0)
Hazard Ratio [2]	0.698		0.6351	
95% CI of Hazard Ratio	(0.508, 0.958)		(0.4719, 0.8546)	
p-value	0.0259		0.0027	

Source: Module 5.3.5.1 B3461028 Report Body Table 14.2.5.3.1; Module 5.3.5.3 SCE Table 14.2.1.2
Abbreviations: CI=confidence interval; NYHA=New York Heart Association; TTR=transthyretin
[1] Heart transplantation and combined heart and other organ transplantation or for implantation of a cardiac mechanical assist device were handled in the same manner as death.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.

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。

3.3. 部分集団における結果の比較

B3461028 試験の有効性の結果は，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示した（2.1 項）。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。NYHA 心機能分類 I／II 度の部分集団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プラセボ群と比べて併合群で良好な結果であった（2.1 項）。

4. 推奨用法・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 を 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，併合した試験データにおける TTR 安定化率の実測値，特に B3461040 試験においてタファミジス 80 mg の TTR 安定化率が最大値に近づくことにより，20 mg より高い有効性が期待できると考えられたため設定した（Module 2.7.2）。

ATTR-CM 患者の推奨用法・用量は，B3461028 試験におけるタファミジス 20 mg および 80 mg の安全性および有効性の結果と，B3461045 試験における死因を問わない死亡のリスクがタファミジス 20 mg と比べて 80 mg で 10.2%低下したこと，ならびに B3461028 試験において心臓バイオマーカーがタファミジス 20 mg より 80 mg で優れた結果であったことに基づき設定した。これらの結果は，非線形混合効果モデルを用いた死亡と心血管事象に関連する入院頻度の母集団用量反応解析でも確認された。

以下に示すように，B3461028 試験において，タファミジス 20 mg および 80 mg の確固たる臨床効果が認められた。B3461028 試験のデザインにより，タファミジス 80 mg（176 例）の投与を受けた患者数はタファミジス 20 mg（88 例）の 2 倍であった。また，タファミジス 80 mg を推奨用量とする強い根拠は，タファミジス 20 mg と 80 mg の安全性プロファイルにおいて臨床的に意味のある差は認められなかったこと，80 mg にのみに発現が予測されるあるいは認められた有害事象はなかったこと，ATTR-CM 患者集団において特定された副作用がなかったことである。試験中止に至った有害事象の発現割合はタファミジス 80 mg 群（22.7%）で 20 mg 群（18.2%）と比べてわずかに高かったが，いずれもプラセボ群（28.8%）と比べて低かった。試験中止に至った個々の有害事象（MedDRA 基本語別）で，各タファミジス群での発現割合の差は 2.5%以下であり，試験中止に至った有害事象に特定の傾向は認められなかった。また，タファミジス 80 mg 群で試験中止に至った主な有害事象の発現割合はプラセボ群と同様またはプラセボ群と比べて低かった。いずれの投与群においても試験中止に至った主な有害事象は，心不全，うっ血性心不全，心アミロイドーシスおよび疾患進行であった（Module 2.7.4）。

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

上記の B3461028 試験の結果に加えて，B3461045 試験の結果からも死因を問わない死亡の有意な低下が示された（Table 41）。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）（2.2.4 項）。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 で死亡のリスクが 10.2%低下した（p=0.6395）。現在実施中の B3461045 試験からのデータを用いたこの解析からも，タファミジス 80 mg は 20 mg と比べて長期間の治療下において意義のある死亡リスクの低下をもたらすことが示唆された。

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

事後解析において，プラセボ群の NT-proBNP のベースライン値が生存率と関連があることが示唆され（Module 5.3.5.3 SCE Figure 14.2.6.14.1.1.1），この結果は公表論文[28, 29]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）［Table 35，30 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（Table 36）。また，20 mg 群と 80 mg 群の最小二乗平均の群間差は 0.05 ng/mL であり，この結果はタファミジス 20 mg に比べ 80 mg が高い効果を示す可能性を示唆するものであった。この差は統計的には有意ではなかったものの（p=0.2479），この結果は推奨用量をタファミジス 80 mg とすることを支持するものであった。

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

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

日本人の有効性および安全性の成績は，Japanese subpopulation analysis report に示した。B3461028 試験に組み入れられた日本人被験者数は 17 例（タファミジス 80 mg 群 : 10 例，タファミジス 20 mg 群 : 2 例，プラセボ群 : 5 例）と限られているものの，日本人および外国人健康成人のタファミ

ジス投与後の薬物動態が類似していたこと（Module 2.7.2.1），ならびに日本人および非日本人のタファミジス：TTR モル濃度比に対する TTR の安定化率（%）が類似していたこと（Module 2.7.2.3.2.2）より，本剤は民族的な要因を受けにくいと考えられることから，日本人の有効性および安全性は B3461028 試験の全体での結果に基づき考察することが適切と考えた。

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。

5. 効果の持続，耐薬性

B3461028 試験での対象集団における曝露は 30 ヵ月であり，継続投与試験に移行した被験者は投与 3 年目に入った。B3461028 試験において，タファミジスを投与された ATTR-CM 患者は，死因を問わない死亡割合または心血管事象（心不全，不整脈，心筋梗塞および卒中を含む：その他の心血管事象同様）に関連する入院頻度において，プラセボ投与例と比べて有意な低下が認められた。

B3461028 試験でタファミジスの 30 ヵ月投与を受けた被験者は，B3461045 試験（最長 60 ヵ月間）に移行し，投与を継続することが可能であった。B3461028 試験でタファミジスの投与を受け，継続投与試験でタファミジスの投与を継続した被験者における死因を問わない死亡の解析から，タファミジスの一貫した治療効果が示された。プラセボ／タファミジス群に対するタファミジス／タファミジス群の死因を問わない死亡のハザード比は，0.6351（95% CI : 0.4719，0.8546）であり，タファミジス／タファミジス群でプラセボ／タファミジス群と比べて死亡のリスクが 36.5% 低下した（p=0.0027）。Kaplan-Meier 曲線から，30 ヵ月時以降も死因を問わない死亡割合の低下が示唆された（Figure 27）。継続投与試験での期間は限られているため，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。30 ヵ月後の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，生存曲線における差が持続した。

6. 付録

Study B3461028 Posthoc

Table 14.2.1.1.1.1	95% CI for Win Ratio Analysis of All-Cause Mortality and Cardiovascular-related Hospitalizations - Pooled Active Treatment
Table 14.2.1.1.1.2	95% CI for Win Ratio Analysis of All-Cause Mortality and Cardiovascular-related Hospitalizations - TTR Genotype: Wild-Type - Pooled Active Treatment
Table 14.2.1.1.1.3	95% CI for Win Ratio Analysis of All-Cause Mortality and Cardiovascular-related Hospitalizations - TTR Genotype: Variant - Pooled Active Treatment
Table 14.2.1.1.1.4	95% CI for Win Ratio Analysis of All-Cause Mortality and Cardiovascular-related Hospitalizations - NYHA Classification: NYHA Class I and II - Pooled Active Treatment
Table 14.2.1.1.1.5	95% CI for Win Ratio Analysis of All-Cause Mortality and Cardiovascular-related Hospitalizations - NYHA Classification: NYHA Class III - Pooled Active Treatment
Table 14.2.1.1.1.6	95% CI for Win Ratio Analysis of All-Cause Mortality and Cardiovascular-related Hospitalizations - Tafamidis Meglumine 20 mg
Table 14.2.1.1.1.7	95% CI for Win Ratio Analysis of All-Cause Mortality and Cardiovascular-related Hospitalizations - Tafamidis Meglumine 80 mg
Figure 14.2.4.1.14.1	Cumulative Distribution Percent Change from Baseline to Month 30 in NT-proBNP by Dose
Table 14.2.6.14.1.1.1	Change From Baseline at Each Time point in NT-proBNP Concentration
Figure 14.2.6.14.1.1.1	Kaplan-Meir Plot of Time to Event All-cause Mortality Categorized by Baseline Quartile Values of NT-ProBNP (PG/ML) (Hearth Transplants and Cardiac Mechanical Assist Devices Treated as Death) - Placebo
Table 14.2.6.14.1.1.2	Change From Baseline at Each Time point in NT-proBNP Concentration - Completers
Table 14.2.6.14.2.1.1	Change From Baseline at Each Time point in Troponin I (NG/ML) Concentration
Figure 14.2.6.14.2.1.1	Kaplan-Meir Plot of Time to Event All-cause Mortality Categorized by Baseline Quartile Values of Troponin I (NG/ML) (Hearth Transplants and Cardiac Mechanical Assist Devices Treated as Death) - Placebo
Table 14.2.6.14.2.1.2	Change From Baseline at Each Time point in Troponin I (NG/ML) Concentration - Completers

Study B3461045

Table 14.1.1.1	Subject Evaluation Groups
Table 14.1.1.2	Subject Discontinuation - All Randomized
Table 14.1.2.1.1.1	Demographic and Baseline Characteristics
Table 14.1.2.1.1.2	Demographic Characteristics by Stratification Factors (Variant or Wild Type)
Table 14.1.2.1.2	Subject Accrual by Site
Table 14.2.1.1	Time to Event All-cause Mortality - Pooled Treatment Groups
Table 14.2.1.1.1	Time to Event All-cause Mortality - Treatment Groups by Dose
Table 14.2.1.1.2	Time to Event All-cause Mortality - By TTR Genotype
Table 14.2.1.1.3	Time to Event All-cause Mortality - By NYHA Baseline Classification
Table 14.2.1.2	All-cause Mortality Analyzed by Cox Proportional Hazards Model with Treatment, Baseline NYHA and TTR genotype as Covariates - Pooled Treatment Groups
Table 14.2.1.2.1.1	All-cause Mortality Analyzed by Cox Proportional Hazards Model with Treatment, Baseline NYHA and TTR genotype as Covariates - Treatment Groups by Dose
Table 14.2.1.2.2	All-cause Mortality Analyzed by Cox Proportional Hazards Model with

	Treatment, Baseline NYHA as Covariates - By TTR Genotype
Table 14.2.1.2.3	All-cause Mortality Analyzed by Cox Proportional Hazards Model with Treatment, Baseline TTR genotype as Covariates - By NYHA Baseline Classification
Figure 14.2.1.1	Kaplan-Meier Plot of Time to Event All Cause Mortality - Pooled Treatment Groups
Figure 14.2.1.1.1	Kaplan-Meier Plot of Time to Event All Cause Mortality - Treatment Groups by Dose
Figure 14.2.1.1.2	Kaplan-Meier Plot of Time to Event All Cause Mortality - By TTR Genotype
Figure 14.2.1.1.3	Kaplan-Meier Plot of Time to Event All Cause Mortality - By NYHA Baseline Classification

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 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. NEJM 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(Jun):152-4.

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.

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

12. Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis from clinicians. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2013;8:31.

13. 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.

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

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

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. 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.

21. Spertus J, Peterson E, Conard MW et al. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. Am Heart J 2005;150(4):707-15.

22. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. JAMA 1993;270(14):1702-7.

23. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. Can Med Assoc J 1985;132(8):919-23.

24. American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med 2002;166(1):111-7.

25. Pocock SJ, Ariti CA, Collier TJ, Wang D. 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.

26. Sultan MB, Gundapaneni B, Schumacher J, and Schwartz, JH. Treatment With Tafamidis Slows Disease Progression in Early-Stage Transthyretin Cardiomyopathy. Clin Med Insights Cardiol. 2017;11:1179546817730322.

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

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

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

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 6
略号および用語の定義一覧 7
1. 医薬品への曝露 8
1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述 8
1.1.1. 解析方法 9
1.1.1.1. 安全性の評価に用いたデータセット 9
1.1.1.2. 併合解析 11
1.1.2. ATTR-CM 患者を対象とした臨床試験 16
1.1.2.1. B3461025 試験 16
1.1.2.2. B3461026 試験（B3461025 試験の継続投与試験） 17
1.1.2.3. B3461028 試験 17
1.1.2.4. B3461045 試験（B3461028 試験の継続投与試験） 17
1.1.3. ATTR-CM 患者を対象とした臨床試験間の関係 18
1.1.4. ATTR-PN 患者の市販後安全性データ 19
1.2. 全般的な曝露状況 19
1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性 24
1.3.1. 人口統計学的特性およびベースライン特性 24
1.3.2. 合併症 34
1.3.3. 併用薬 34
2. 有害事象 34
2.1. 有害事象の解析 34
2.1.1. 比較的よく見られる有害事象 34
2.1.1.1. 因果関係を問わない有害事象 34
2.1.1.2. 治験薬と関連がある有害事象 60
2.1.2. 死亡 71
2.1.2.1. 発現割合および発現率 72
2.1.3. その他の重篤な有害事象 74
2.1.3.1. 因果関係を問わない重篤な有害事象 74
2.1.4. その他の重要な有害事象 97
2.1.4.1. 有害事象による試験中止 97

2.1.4.2. 重篤な有害事象による試験中止 97
2.1.4.3. 有害事象による治験薬投与の一時中止または減量 105
2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析 106
2.1.5.1. 胃腸関連事象 106
2.1.5.2. 感染症関連事象 109
2.1.5.3. 過敏症関連事象 110
2.1.5.4. 肝毒性関連事象 123
2.1.5.5. 甲状腺機能障害関連事象 134
2.1.5.6. 起立性低血圧関連事象 139
2.1.5.7. 不整脈関連事象 145
2.1.5.8. 膵炎関連事象 145
2.1.5.9. 頭蓋内新生物 145
2.2. 叙述 146
3. 臨床検査値の評価 146
3.1. 生化学検査 147
3.2. 血液学的検査 147
3.3. 尿検査 147
3.4. その他の臨床検査値の臨床的に重要な変化 147
3.4.1. 特別な臨床検査値の評価 147
3.4.1.1. 肝機能検査 147
3.4.1.2. 甲状腺機能検査 154
4. バイタルサイン，身体的検査および安全性に関連する他の観察項目 158
4.1. バイタルサイン 158
4.2. 心機能検査 158
4.2.1. 心電図 158
4.2.1.1. 心電図パラメータの記述統計量 158
4.2.1.2. QTc の変化 158
4.2.2. 心臓障害に関する有害事象 158
4.2.2.1. 移植 159
5. 特別な患者集団および状況下における安全性 159
5.1. 内因性要因 159
5.1.1. 重要な安全性評価項目 159

5.1.2. 部分集団解析の要約 159
5.2. 外因性要因 160
5.3. 薬物相互作用 160
5.4. 妊娠および授乳時の使用 160
5.5. 過量投与 161
5.6. 薬物乱用 161
5.7. 離脱症状および反跳現象 161
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 161
6. 市販後データ 161
6.1. 国内製造販売後調査（B3461042 試験） 162
6.1.1. 死亡 164
7. 付録 165
8. 参考文献 166

LIST OF TABLES

Table 1. 安全性評価に用いた臨床試験の一覧 8
Table 2. ATTR-CM Treatment Groups.Treatment Comparisons by Safety Analysis Cohort 9
Table 3. Subjects who completed Study B3461028 and did not continue to Study B3461045 19
Table 4. Number of Treated Subjects (Total Subject-Years of Exposure) 19
Table 5. Study Drug Exposure - B3461028 Cohort 20
Table 6. Dosing Compliance - B3461028 Cohort 21
Table 7. Study Drug Exposure - Broad Cohort 21
Table 8. Dosing Compliance – Broad Cohort 22
Table 9. Study Drug Exposure - All Tafamidis Cohort 22
Table 10. Dosing Compliance - All Tafamidis Cohort 23
Table 11. Demographic Characteristics - B3461028 Cohort 24
Table 12. Demographic Characteristics - Broad Cohort 26
Table 13. Demographic Characteristics - All Tafamidis Cohort 28
Table 14. Demographic Characteristics - B3461028 Cohort (Japanese subpopulation) 31
Table 15. Demographic Characteristics - Broad Cohort (Japanese subpopulation) 32
Table 16. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - B3461028 Cohort 35
Table 17. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Broad Cohort 36

Table 18. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - All Tafamidis Cohort 36
Table 19. Summary of Most Common (>=10% in Any Treatment Group) Treatment-Emergent Adverse Events Sorted by System Organ Class and Preferred Term - B3461028 Cohort 37
Table 20. Summary of Most Common (>=10% in Any Treatment Group) Treatment-Emergent Adverse Events Sorted by System Organ Class and Preferred Term - Broad Cohort 40
Table 21. Summary of Most Common (>=10% in Any Treatment Group) Treatment-Emergent Adverse Events Sorted by System Organ Class and Preferred Term - All Tafamidis Cohort 41
Table 22. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - B3461028 Cohort (Japanese subpopulation) 44
Table 23. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Broad Cohort (Japanese subpopulation) 44
Table 24. Treatment-Emergent Adverse Events (>=2 Subjects in Any Treatment Group) Sorted by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - B3461028 Cohort (Japanese subpopulation) 45
Table 25. Treatment-Emergent Adverse Events (>=2 Subjects in Any Treatment Group) Sorted by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Broad Cohort (Japanese subpopulation) 47
Table 26. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates for Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (All Causalities) - B3461028 Cohort 50
Table 27. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates for Treatment-Emergent Adverse Events with Greater Incidence in Tafamidis than Placebo by Preferred Term (All Causalities) - B3461028 Cohort 58
Table 28. Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment related) - B3461028 Cohort 60
Table 29. Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment related) - Broad Cohort 61
Table 30. Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment related) - All Tafamidis Cohort 62
Table 31. Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment related) - B3461028 Cohort (Japanese subpopulation) 63
Table 32. Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment related) - Broad Cohort (Japanese subpopulation) 63
Table 33. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates for Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (Treatment related) - B3461028 Cohort 65
Table 34. Reported Cause of Death (up to 28-Days after Last dose) Summary - B3461028 Cohort 72
Table 35. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates for Deaths that Occurred up to 28 Days after Last Dose - B3461028 Cohort 73

Table 36. Treatment-Emergent Serious Adverse Events (All Causalities) - B3461028 Cohort 74
Table 37. Treatment-Emergent Serious Adverse Events (All Causalities) - Broad Cohort 75
Table 38. Treatment-Emergent Serious Adverse Events (All Causalities) - All Tafamidis Cohort..... 75
Table 39. Summary of Most Common (>=2% in Any Treatment Group) Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - B3461028 Cohort..... 76
Table 40. Summary of Most Common (>=2% in Any Treatment Group) Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Broad Cohort 79
Table 41. Summary of Most Common (>=2% in Any Treatment Group) Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - All Tafamidis Cohort..... 80
Table 42. Treatment-Emergent Serious Adverse Events Sorted by System Organ Class and Preferred Term - B3461028 Cohort (Japanese subpopulation) 82
Table 43. Treatment-Emergent Serious Adverse Events Sorted by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) – Broad Cohort (Japanese subpopulation) 83
Table 44. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates for Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class (All Causalities) - B3461028 Cohort 86
Table 45. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates for Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class (All Causalities) across Strata - Broad Cohort..... 92
Table 46. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates for Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class (All Causalities) - All Tafamidis Cohort..... 95
Table 47. Summary of Subject Discontinuations From Study Due to Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - B3461028 Cohort 97
Table 48. Summary of Subject Discontinuations From Study Due to Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Broad Cohort 100
Table 49. Summary of Subject Discontinuations From Study Due to Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - All Tafamidis Cohort..... 103
Table 50. Proportion of Subjects with Dose Interruptions and/or Dose Reductions Due to Adverse Events - B3461028 Cohort..... 106
Table 51. Proportion of Subjects with Dose Interruptions and/or Dose Reductions Due to Adverse Events - Broad Cohort..... 106
Table 52. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates of Diarrhoea-related Adverse Events (All Causalities) - B3461028 Cohort..... 108
Table 53. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates of Hypersensitivity-related Adverse Events (All Causalities) - B3461028 Cohort 112
Table 54. Treatment-related Hypersensitivity-related TEAEs by Subject - All Tafamidis Cohort..... 121

Table 55. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates of Adverse Events of Hepatotoxicity (All Causalities) - B3461028 Cohort 124
Table 56. Treatment Related Hepatoxicity-related Events by System Organ Class and Preferred Term - B3461028 Cohort 130
Table 57. Treatment-related Hepatoxicity-related TEAEs by Subject - All Tafamidis Cohort 132
Table 58. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates of Adverse Events of Thyroid Dysfunction (All Causalities) - B3461028 Cohort 135
Table 59. Treatment-related Thyroid-related TEAEs by Subject - All Tafamidis Cohort 138
Table 60. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates of Orthostatic Hypotension-related Adverse Events (All Causalities) - B3461028 Cohort 140
Table 61. Treatment-related Orthostatic Hypotension-related TEAEs by Subject - All Tafamidis Cohort 143
Table 62. Treatment-related Dizziness/Fall-related TEAEs by Subject - All Tafamidis Cohort 144
Table 63. Most Commonly (>= 2%) Reported Serious Adverse Events in Tafamidis Study B3461042 in Japan 162
Table 64. Serious Adverse Event Reports During Study B3461042 Judged by the Investigator to be at Least Possibly Related to Treatment with Tafamidis 163
Table 65. Adverse Events With an Outcome Leading to Death During Study B3461042 164

LIST OF FIGURES

Figure 1. Schematic of the Pooling Approach for the Broad Cohort and All Tafamidis Cohort 11
Figure 2. Tafamidis ATTR-CM Clinical Study Subject Flowchart 18
Figure 3. Box Plot of Alanine Aminotransferase Over Time - B3461028 Cohort (Safety Population) 149
Figure 4. Box Plot of Aspartate Aminotransferase Over Time - B3461028 Cohort (Safety Population) 150
Figure 5. Box Plot of Bilirubin Over Time - B3461028 Cohort (Safety Population) 151
Figure 6. e-DISH Plot of Maximum Total Bilirubin versus Maximum Alanine Aminotransferase (ALT) - B3461028 Cohort (Safety Population) 152
Figure 7. e-DISH Plot of Maximum Total Bilirubin versus Maximum Aspartate Aminotransferase (AST) - B3461028 Cohort (Safety Population) 153
Figure 8. Box Plots of Free (upper) and Total (lower) T4 (Thyroxine) Over Time - B3461028 Cohort (Safety Population) 155
Figure 9. Box Plot of Thyrotropin Over Time - B3461028 Cohort (Safety Population) 157

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
ATTR	Transthyretin amyloid：トランスサイレチン
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
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CDISC	Clinical Data Interchange Standards Consortium
CI	Confidence interval：信頼区間
DDI	Drug-drug interactions：薬物相互作用
e-DISH	Evaluation of Drug Induced Serious Hepatotoxicity
HED	human equivalent dose：ヒト等価用量
ID	Identification number：識別番号
INR	International normalized ratio：国際標準比
ISS	Integrated Summary of Safety
LLN	Lower limit of normal：基準値下限
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
NYHA	New York Heart Association
QTc	Corrected QT interval：心拍数で補正した QT 間隔
QTc (B / F)	QTc interval using Bazett's or Fridericia's correction method：Bazett 法／Fridericia 法により心拍数で補正した QT 間隔
T_4	Thyroxine：サイロキシン
TESPO	Tafamidis Enhanced Surveillance Pregnancy Outcomes
TBG	Tyroxine binding globulin：サイロキシン結合グロブリン
TSH	Thyroid stimulating hormone：甲状腺刺激ホルモン
TRACS	Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study
TTR	Transthyretin：トランスサイレチン
ULN	Upper limit of normal：基準値上限
Val122Ile	Valine replaced by isoleucine at position 122：122 番目のバリンがイソロイシンに置換

1. 医薬品への曝露

1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述

トランスサイレチン型心アミロイドーシス（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）（Table 1）。また，タファミジスのトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー（ATTR-PN）患者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）も含めて評価した。

なお，ATTR-CM 患者の疾患特性と疾患進行を検討した観察研究［B3461024 試験，別名：Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study（TRACS）］は，心臓バイオマーカー，入院および死亡に関する ATTR-CM 患者の疾患特性と疾患進行を 24 ヵ月調査する観察試験として実施した。本試験ではタファミジスの投与はなく，安全性データは収集しなかったが，その後の介入試験の計画時に参考にした。

Table 1.　安全性評価に用いた臨床試験の一覧

試験番号	試験デザイン	投与	登録例数
第 2 相試験			
B3461025 （Fx1B-201）	Val122Ile 変異型または野生型の ATTR-CM 患者を対象とした多施設共同，単群，非盲検試験	タファミジス 20 mg ソフトゼラチンカプセル 1 日 1 回経口投与 6 週間（最長 12 ヵ月）	35 例 （日本人：0 例）
第 3 相試験			
B3461026[a] （Fx1B-303）	単群，非盲検試験 （B3461025 試験の継続投与試験）	タファミジス 20 mg ソフトゼラチンカプセル 1 日 1 回経口投与 36 ヵ月	31 例 （日本人：0 例）
B3461028	ATTR 変異型または野生型の ATTR-CM 患者を対象とした多施設国際共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験	タファミジス 20 mg タファミジス 80 mg ソフトゼラチンカプセル プラセボ 1 日 1 回経口投与 30 ヵ月	441 例 （日本人：17 例）
B3461045[a]	多施設国際共同，無作為化，二重盲検試験 （B3461028 試験の継続投与試験）	タファミジス 20 mg タファミジス 80 mg ソフトゼラチンカプセル 1 日 1 回経口投与 60 ヵ月	252 例 （日本人：14 例）

Source: B3461025 試験総括報告書本文，B3461026 試験 Progress Report，B3461028 試験総括報告書本文，B3461045 試験治験実施計画書，Module 5.3.5.3 Efficacy Table 14.1.2.1.2
Val122Ile= 122 番目のバリンがイソロイシンに置換；ATTR=トランスサイレチン；ATTR-CM=トランスサイレチン型心アミロイドーシス
[a] 試験実施中。データカットオフは 2018 年 2 月 15 日

1.1.1. 解析方法

1.1.1.1. 安全性の評価に用いたデータセット

ATTR-CM 患者にタファミジスを短期間および長期間投与した際の安全性および忍容性評価に用いた 3 コホート（B3461028，Broad および All Tafamidis コホート）を Table 2 に示した。

Table 2. ATTR-CM Treatment Groups.Treatment Comparisons by Safety Analysis Cohort

Safety Analysis Cohort	Treatment groups	Treatment comparisons using incidence rate ratio/difference (point estimate and 95% CI)	Specific Safety Objective
B3461028 Cohort	Pooled Tafamidis 20 mg + Tafamidis 80 mg	Pooled Tafamidis 20 mg + Tafamidis 80 mg vs Placebo	To compare the safety and tolerability profile of tafamidis doses of 20 mg and 80 mg versus placebo up to Month 30 in the subjects with ATTR-CM
	Tafamidis 20 mg	Tafamidis 20 mg vs Placebo	
	Tafamidis 80 mg	Tafamidis 80 mg vs Placebo	
	Placebo		
Broad Cohort: Studies B3461028 and B3461045	Tafamidis 20 mg	Tafamidis 20 mg vs Tafamidis 80 mg	To compare the safety and tolerability profile of tafamidis 20 mg versus tafamidis 80 mg, including the long-term safety up to 42 months, in the subjects with ATTR-CM
	Tafamidis 80 mg		
All Tafamidis Cohort: Studies B3461028, B3461045, B3461025 and B3461026	All Subjects Treated with Tafamidis	No formal comparative analysis	To assess the safety and tolerability profile of tafamidis in All Tafamidis treated-subjects with ATTR-CM

ATTR-CM= transthyretin amyloid cardiomyopathy; CI= confidence interval

<u>B3461028 コホート</u>

B3461028 コホートは，タファミジス 20 mg または 80 mg を 30 ヵ月間投与したときの安全性および忍容性をプラセボと比較したときの評価に用いた。

Broad コホート

Broad コホートは，B3461028 試験でタファミジス群の被験者と継続投与試験である B3461045 試験の被験者を対象にタファミジスの安全性および忍容性の評価に用いた。B3461028 試験でプラセボ群の被験者は, B3461045 試験ではタファミジス 20 mg 群または 80 mg 群に割り付けられた。Broad コホートは，タファミジス 20 mg と 80 mg の比較をサポートする幅広いデータセットである。

タファミジス 20 mg 群には，以下の被験者を含めた。

- 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
- B3461028 試験でタファミジス 20 mg 群に割り付けられ，B3461045 試験に移行した被験者
- B3461028 試験でプラセボ群に割り付けられ，B3461045 試験ではタファミジス 20 mg 群の被験者

タファミジス 80 mg 群には，以下の被験者を含めた。

- 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
- B3461028 試験でタファミジス 80 mg 群に割り付けられ，B3461045 試験に移行した被験者
- B3461028 試験でプラセボ群に割り付けられ，B3461045 試験ではタファミジス 80 mg 群の被験者（B3461045 試験でタファミジス 20 mg に減量した被験者を含む）

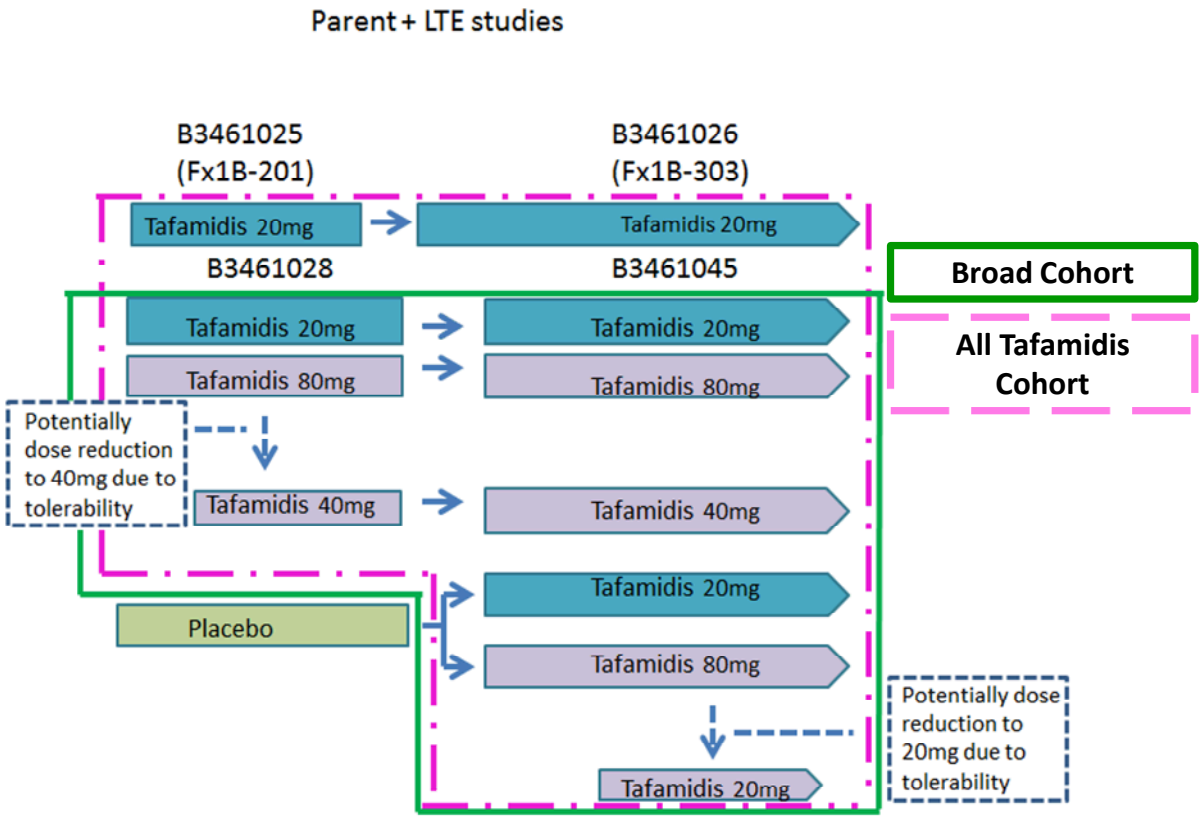
  なお，B3461028 試験でのプラセボ投与時のデータは，最終評価日のデータのみ B3461045 試験のベースラインのデータとして用いた。
- B3461028 試験でタファミジス 80 mg 群に割り付けられた後タファミジス 40 mg に減量し，B3461045 試験に移行した被験者

All Tafamidis コホート

All Tafamidis コホートは，B3461028（プラセボ対照試験），B3461025（非盲検試験），それぞれの継続投与試験である B3461045 および B3461026 試験の計 4 臨床試験でタファミジスが投与された被験者とした。また，本コホートには，タファミジスを少なくとも 1 回投与されたすべての被験者を含め，すべてのタファミジス投与例の安全性および忍容性を評価することを目的とした。本コホートは被験者数が多いことから，発現率が低い有害事象を検出するために用いた。

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 1 に示した。

Figure 1. 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.

1.1.1.2. 併合解析

1.1.1.2.1. 解析対象集団

主要な解析対象集団は，全試験で共通して定義した安全性解析対象集団であり，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。

1.1.1.2.2. 投与群

第 3 相試験 B3461028 試験は，プラセボ群，タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群，第 3 相試験 B3461045 試験は，タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群で解析した。

B3461028 および B3461045 試験は，タファミジス 80 mg 群の被験者でタファミジス投与により忍容性に問題がある有害事象が認められた場合，盲検下で減量することができた。実際にタファミジス 80 mg から 40 mg または 20 mg に減量した被験者は，タファミジス 80 mg 群として集計した。また，All Tafamidis コホートは，タファミジス 20 mg 群または 80 mg 群（40 mg または 20 mg に減量した被験者を含む）のいずれかに割り付けられた被験者とした。

第 3 相 B3461026 試験は第 2 相 B3461025 試験（先行試験）の継続投与試験で，B3461025 試験を完了した被験者を組み入れた。同様に，第 3 相 B3461045 試験は第 3 相 B3461028 試験（先行試験）

の継続投与試験である。Broad コホートおよび All Tafamidis コホートのデータは以下のとおり集計した。

- 先行試験と継続投与試験で同用量のタファミジスが投与された被験者は，両試験のデータを一連の投与として集計した。
- 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群に割り付けられた被験者のデータは，B3461045 試験でのタファミジスの投与 1 日目をタファミジス曝露のデータ収集開始日として，先行試験と継続投与試験の両方でタファミジス群に割り付けられた被験者のデータと併合した。

1.1.1.2.3. 評価期間

試験を完了または早期中止した被験者は，投与 1 日目から最終投与後 28 日までのすべての安全性データを評価した。継続投与試験実施中の被験者は，投与 1 日目からデータカットオフ日（2018 年 2 月 15 日）までのデータを評価した。

1.1.1.2.4. ベースライン

ベースラインは，治験薬の投与 1 日目の初回投与前のデータ（欠測値を含まない）とした。B3461028 試験でタファミジス群に割り付けられた被験者の B3461045 試験のベースラインは，B3461028 試験のベースラインを用いた。B3461028 試験でプラセボ群，B3461045 試験でタファミジス群に割り付けられた被験者のベースラインは，B3461045 試験でのタファミジスの投与開始日に最も近い日のデータ（すなわち，B3461028 試験の終了日または B3461045 試験の投与前のデータのいずれか近い日）を用いた。

1.1.1.2.5. 評価時期

継続投与試験の安全性の評価時期は，先行試験の来院日からの合算で示した。本 2.7.4 項では，先行試験および継続投与試験ともにタファミジス群の被験者では，継続投与試験での来院期間に先行試験の来院期間を加えた。例えば，B3461028 試験でタファミジス 20 mg 投与を完了した被験者の B3461045 試験の 12 ヵ月時の評価は，B3461028 試験の評価期間である 30 ヵ月を加えた 42 ヵ月時の評価とした。なお，先行試験でプラセボ群，継続投与試験でタファミジス群に割り付けられた被験者では，継続投与試験での来院期間を評価時期とした。

同じ来院日程の枠に複数のデータが得られた場合，規定日にもっとも近い来院日のデータを採用した。

1.1.1.2.6. 欠測値

安全性解析は観測されたデータのみを用い，欠測値の補完は行わなかった。

1.1.1.2.7. 多重性

信頼区間（CI）は，推定値の精度を評価するために必要な場合に算出した。特定の解析方法が明記されていない場合，CI について多重性の調整は行わなかった。

1.1.1.2.8. 不十分なデータ

ある特定の事象の頻度が非常に低いことで，あらかじめ計画していた解析方法では解釈が困難になる場合は，より適切な解析方法を用いることとした（記述統計量のみ，一覧，症例経過，層別因子の除去，カテゴリーの統合など）。

1.1.1.2.9. 有害事象の発現判定基準

有害事象の発現を判定する際には，当該事象の発現および重症度を投与開始前と投与期間中で比較する必要がある。一般的に，投与開始時に既に存在する事象はベースライン事象とみなされる。

先行試験でプラセボ群，継続投与試験でタファミジス群に割り付けられた被験者の継続投与での有害事象の発現の有無を判定するために，継続投与試験のタファミジス投与 1 日目より前（投与前）に発現し，タファミジス投与 1 日目以降（投与後）に消失した事象はベースライン事象と定義した。また，先行試験で発現した有害事象が継続投与試験でも悪化することなく持続した場合は，継続投与試験での有害事象とはみなさなかった。

先行試験および継続投与試験ともにタファミジス群に割り付けられた被験者の有害事象データは，両試験で得られたデータを結合し，1 つのタファミジス投与期間のデータとした。この場合，先行試験のタファミジス投与 1 日目より前（投与前）に発現し，先行試験のタファミジス投与 1 日目以降（投与後）に消失した事象をベースライン事象と定義した。

1.1.1.2.10. 有害事象の発現および発現率の定義

有害事象の評価にあたり観察期間の違いを考慮するために，100 曝露人年あたりの発現例数を発現率として用いた（以下，発現率）。発現率は，治験薬の曝露期間中に特定の事象が発現した被験者の数を，各被験者のリスク期間または事象の最初の発現までの時間のいずれか短い方の時間（単位：年）の総和（単位：人年）で除し，更に 100 を掛けて算出した。

治験薬投与による有害事象のリスク期間は，被験者に対する処置（完了，中止または継続）に応じて定義した。試験を完了または早期中止した被験者では，有害事象のリスク期間を治験薬の投与 1 日目から最終投与後 28 日までの期間として定義した。継続投与試験実施中の被験者では，有害事象のリスク期間を治験薬の投与 1 日目からデータカットオフ日までの期間と定義した。

B3461028 試験における死亡の情報は，治験薬の最終投与後 28 日までの重篤な有害事象および試験を早期中止した被験者では 30 ヵ月時点の追加のフォローアップで確認した生存状況から収集することとした。リスク期間中に生じたすべての死亡は，死因にかかわらず，発現率の分子に含めた。発現率の分母は，被験者のリスク期間または死亡までの期間のいずれか早い方から算出した。

1. 治験薬の最終投与後 28 日までの死亡

- 有害事象の発現率の計算には上記と同じアルゴリズムを用いることとした。

2. 死因を問わない死亡（治験薬の最終投与後 28 日までの死亡および 30 ヵ月時点で確認した死亡を含む）

死因を問わない死亡のリスク期間は，以下のような被験者に対する処置（完了，中止）および 30 ヵ月時点のフォローアップでの状況（死亡，生存，未確認）に応じて定義することとした。

- B3461028 試験を完了した被験者では，リスク期間を治験薬の投与 1 日目から最終投与後 28 日までの期間として定義した。

- B3461028 試験中または試験の早期中止後に死亡した被験者，または 30 ヵ月時点で死亡が確認された被験者では，リスク期間を治験薬の投与 1 日目から死亡日までの期間として定義した。

- B3461028 試験を早期中止し，30 ヵ月時点のフォローアップで生存が確認された被験者では，リスク期間を治験薬の投与 1 日目から生存が確認された最後の日または最終投与後 28 日までの遅い日までの期間として定義した。

- B3461028 試験を早期中止し，30 ヵ月時点のフォローアップができなかった被験者では，リスク期間を治験薬の投与 1 日目から生存が確認された日までの期間として定義した。

特記事項は以下のとおり。

- 被験者によっては，先行試験から継続投与試験の参加までに間隔があく可能性があったため，両試験の間隔は，「継続投与試験での投与 1 日目」−「先行試験での最終投与日」−「1 日」と定義した。両試験の間隔が 28 日超の場合，そのリスク期間は，上記の定義に加え先行試験の最終投与後 28 日を含めることとした。両試験の間隔が 28 日以下の場合，先行試験のリスク期間には，2 試験の間隔のみ含めた。上記の定義によるリスク期間中に発現した事象は，発現率の算出に含めた。

- 投与 1 日目から試験期間内での最終投与日までの間に，治験薬の一時中止・中断による未投与期間があった場合，未投与期間もリスク期間に含めた。前述のとおり，Broad および All Tafamidis コホートでは，先行試験および継続投与試験でタファミジス群に割り付けられた被験者のリスク期間は，両試験のリスク期間の合計とし，発現率の分母は，全体のリスク期間または事象発現までの短い方の期間とした。先行試験でプラセボ群，継続投与試験でタファミジス群に割り付けられた被験者では，タファミジス投与中に収集されたデータから発現率を算出した。これらの被験者のデータを，先行試験と継続投与試験の両方でタファミジス群に割り付けられた被験者のデータと併合し，タファミジス群の発現率を算出した。

- 発現率の 95% CI は，事象の発現例数がポアソン分布に従うとの仮定に基づいて算出する正確な CI を用いた。

Broad コホートでのタファミジス 20 mg 群と 80 mg 群の群間比較では，B3461028 試験でプラセボ群であったか否かを層とした，層別ポアソン回帰モデルを用い，層別の発現率または層で調整した発現率の比を算出した。さらに，Cochran-Mantel-Haenszel 法（Chan and Wang[1]）を用いて，層を併合した群間の発現率の差の重みづけ平均およびその 95% CI を算出した。1 つの投与群で事象が生じなかった場合は発現率の比が定義できないため，発現率の差は稀な事象の評価により適している。

「タファミジス 80 mg 群対プラセボ群」，「タファミジス 20 mg 群対プラセボ群」および「タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群（以下，併合群）対プラセボ群」の比較は，B3461028 試験のデータを用いて，投与群をモデルに含めたポアソン回帰モデルに基づいて投与群間の発現率の比および発現率の差を推定した。

1.1.1.2.11. 臨床的安全性（Cohort Safety Table）と B3461028 試験総括報告書のデータの相違

本 2.7.4 項の作成にあたり，B3461028 試験総括報告書の解析とは別に新規解析［Cohort Safety Table］を実施した。新規解析は，タファミジスの併合解析の計画，Clinical Data Interchange Standard Consortium（CDISC）および Pfizer Data Standards に準拠して実施した。しかし，新規解析と総括報告書のデータを比較したところ，いくつか異なる点が認められた。

〈有害事象の発現総数〉

- B3461028 Cohort Safety Table 4.2.1.a と B3461028 試験総括報告書の Table 14.3.1.2.1.1 を比較したところ，Cohort Safety Table と総括報告書の Table 作成で有害事象の定義に違いがあったため，有害事象の発現総数に 6 件の差があった。新規解析では，有害事象の発現を判定する際に，当該事象の発現および重症度を投与開始前と投与期間中で比較し，治験薬の投与開始時に既に存在する事象はベースライン事象とみなしたが，総括報告書では有害事象の判定にあたりベースライン事象とはみなさなかった。

〈臨床検査値異常の要約〉

- B3461028 Cohort Safety Table 10.4.a, 10.5.a および 10.6.a と総括報告書の Table 14.3.4.1.1.1, 14.3.4.1.2.1 および 14.3.4.1.3.1 を比較したところ，以下の 2 つの違いが認められた。

- Cohort Safety Table と総括報告書では分母の被験者数が異なる。Cohort Safety Table では治験依頼者の表作成アルゴリズムを用い，ベースライン後に少なくとも 1 つのデータが得られた被験者を母数にしたが，総括報告書では安全性解析対象集団を母数とした。被験者識別番号（ID） [redacted], [redacted] および [redacted] ではベースライン後のデータが得られなかったため，これらの被験者は Cohort Safety Table の分母に含まれていない。

- Cohort Safety Table では臨床検査値異常を判定する際，治験依頼者の標準的アルゴリズムでは臨床検査値を小数第 4 位で四捨五入してから「基準値下限（LLN）の 0.8 倍未満」などの異常値の基準と比較したが，総括報告書では異常値の基準と比較する前に臨床検査値を四捨五入しなかった。そのため，データにわずかな相違がいくつか生じた。

なお，これらの違いは結果の解釈と結論に影響を及ぼさなかった。

1.1.1.2.12. 継続投与試験のデータの取り扱い

データの収集は，治験薬の投与 1 日目から開始した。

先行試験でプラセボ群，継続投与試験でタファミジス群に割り付けられた被験者のベースラインは，1.1.1.2.4 項に記載した。

1.1.1.2.13. 重要な安全性評価項目の部分集団解析

1.1.1.2.13.1. 部分集団

特定の集団でのリスクが高まる可能性を検討するため，重要な安全性評価項目について内因性要因および予後因子による部分集団解析を行った。

- 性別（男，女）
- ベースライン時の年齢（65 歳未満，65 歳以上）
- 人種（白人，黒人，アジア人，その他）
- トランスサイレチン（TTR）遺伝子型（変異型，野生型）
- ベースライン時の New York Heart Association（NYHA）心機能分類（I/II 度，III 度）
- 地域（米国，米国以外）

なお，外因性要因による部分集団解析は行わなかった（5.2 項）。

1.1.1.2.13.2. 主要な安全性評価項目

B3461028 コホートで以下の主要な安全性評価項目の部分集団解析を行った。

- 有害事象（発現割合，発現率および重症度を含む）
- 重篤な有害事象（発現割合，発現率および重症度を含む）
- 試験中止に至った有害事象および重篤な有害事象
- 死亡

1.1.2. ATTR-CM 患者を対象とした臨床試験

1.1.2.1. B3461025 試験

B3461025 試験は，122 番目のバリンがイソロイシンに置換（Val122Ile）した変異型（以降，変異型）または野生型の ATTR-CM 患者を対象とした，タファミジスの安全性，忍容性および有効性ならびに TTR の安定化を評価する，多施設共同，非盲検，単一群試験である。組み入れられた被験者は 35 例で，その内訳は野生型が 31 例で，変異型が 4 例であった。被験者はタファミジス 20 mg を 6 週間にわたり，1 日 1 回服用した。第 6 週に，各被験者から TTR の安定化測定用の血液試料を採取した。第 6 週の来院を完了した被験者は，その後もタファミジスの投与を継続し，投与期間は最長で計 12 ヵ月間とした。

本試験の主要目的は，変異型または野生型の ATTR-CM 患者にタファミジス 20 mg を 6 週間にわたり，1 日 1 回投与し，定常状態における TTR の安定化をバリデートされた免疫比濁法により測定することであった。副次目的は，変異型または野生型の ATTR-CM 患者にタファミジス 20 mg を 12 ヵ月間投与したときの安全性および忍容性を評価することであった。

安全性と忍容性の評価は有害事象，心電図，臨床検査，バイタルサイン測定および身体的検査により行った。

1.1.2.2. B3461026 試験（B3461025 試験の継続投与試験）

B3461026 試験は，タファミジスの 12 ヵ月間非盲検投与を完了した ATTR-CM 患者（変異型，野生型）を対象とした B3461025 試験の継続試験として実施中の第 3 相，単一群，非盲検試験である。本試験はタファミジスを更に長期間投与したときの安全性および有効性データを取得するとともに，B3461025 試験を完了した被験者にタファミジス 20 mg を継続して提供することを目的に実施した。先行試験の B3461025 試験と同様，B3461026 試験でもタファミジス 20 mg を 1 日 1 回，経口投与した。本試験は実施中のため，2018 年 2 月 15 日のデータカットオフ時点でのデータを用いた。

安全性と忍容性の評価は有害事象，心電図，臨床検査，バイタルサイン測定，併用薬および身体的検査により行った。

1.1.2.3. B3461028 試験

B3461028 試験は，ATTR-CM 患者を対象とした，タファミジス 20 mg または 80 mg を 1 日 1 回経口投与したときの有効性，安全性および忍容性をプラセボとの比較で評価する，30 ヵ月間の第 3 相，多施設共同，国際共同，二重盲検，プラセボ対照および無作為化試験である。本試験は完了している。TTR 遺伝子型（変異型，野生型）が確認された男女の被験者 441 例を，北米，南米，欧州連合および日本の実施医療機関で組み入れた。主解析では，Finkelstein-Schoenfeld 法[2]を用いて，死因を問わない死亡と心血管事象による入院頻度（被験者の入院回数と定義）を階層的に扱った解析を行った。

安全性と忍容性の評価は，有害事象，心電図，臨床検査，バイタルサイン測定および身体的検査により行った。

B3461028 試験を完了した被験者は，継続して B3461045 試験に参加したが，6 例の被験者は B3461045 試験に移行しなかった（Figure 2）

1.1.2.4. B3461045 試験（B3461028 試験の継続投与試験）

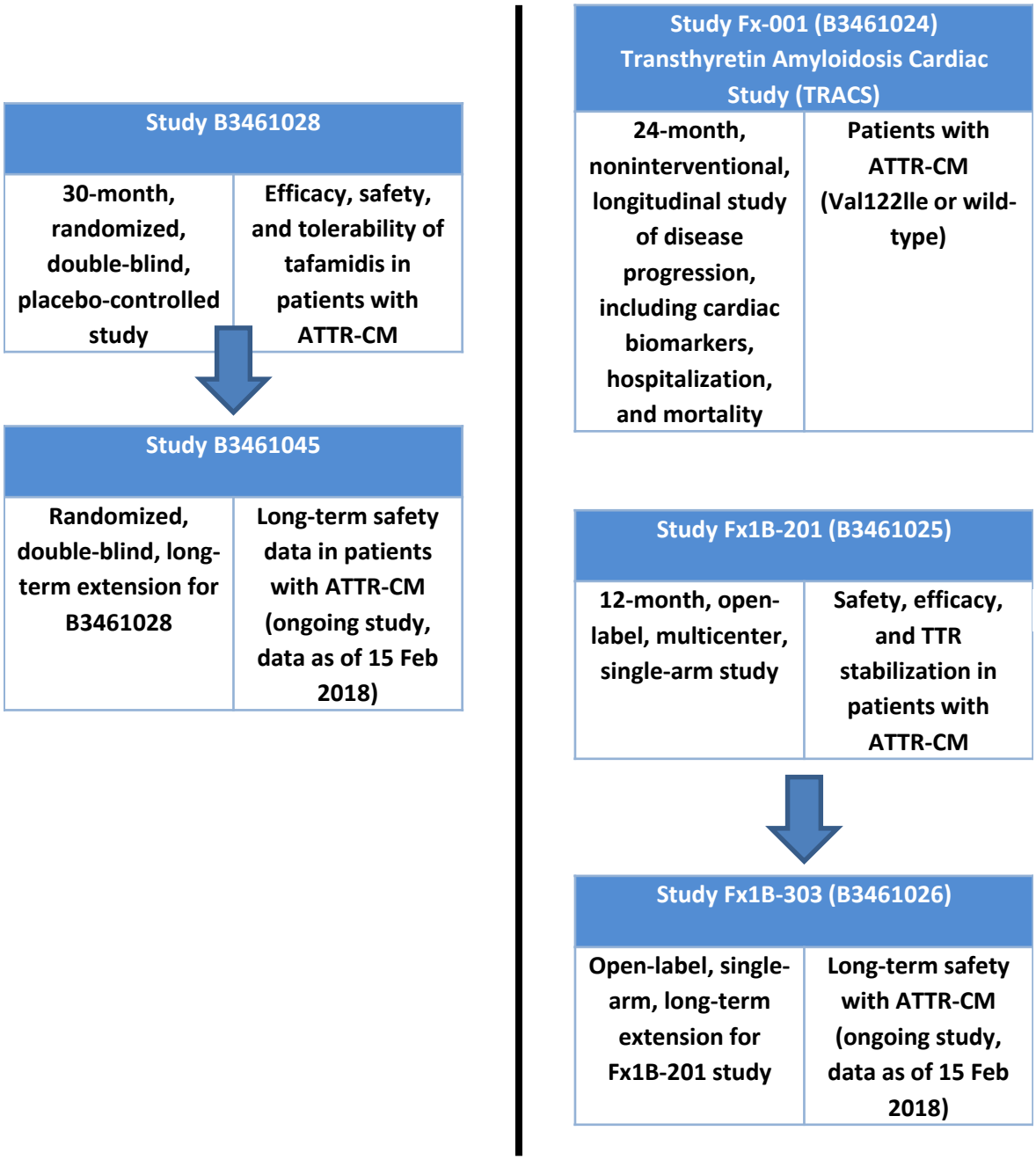
B3461045 試験は B3461028 試験の継続投与試験として実施中の第 3 相，多施設共同，国際共同，無作為化および二重盲検試験である。本試験は ATTR-CM 患者を対象とした，タファミジス 20 mg または 80 mg を 1 日 1 回経口投与したときの安全性を評価することを目的としている。本試験には，先行試験の B3461028 試験で盲検下での 30 ヵ月間の投与を完了した被験者が参加した。先行試験でのタファミジス群の被験者は同用量を継続し，プラセボ群の被験者はタファミジス 20 mg 群または 80 mg 群に割り付けられた。試験期間は，最長 60 ヵ月間，または ATTR-CM の治療薬として処方により入手可能となるまでのいずれか早い方とした。本試験の割り付け情報は，先行試験の主要結果評価時に治験依頼者に開示されたが，治験担当医師と被験者には開示されていない。

安全性と忍容性の評価は，有害事象，心電図，臨床検査，バイタルサイン測定， 併用薬および身体的検査により行った。本試験は実施中のため，2018 年 2 月 15 日のデータカットオフ時点でのデータを用いた。

1.1.3. ATTR-CM 患者を対象とした臨床試験間の関係

ATTR-CM 患者を対象とした臨床試験間の関係を Figure 2 に示した。

Figure 2. Tafamidis ATTR-CM Clinical Study Subject Flowchart



ATTR-CM= transthyretin amyloid cardiomyopathy; Val122Ile= 122 番目のバリンがイソロイシンに置換;
TRACS= Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study

Figure 2 に示したとおり，第 3 相 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。移行しなかった被験者と理由を Table 3 に示した。

Table 3. Subjects who completed Study B3461028 and did not continue to Study B3461045

Subject ID	Reason for not enrolling in B3461045
[redacted]	Subject was depressed due to his wife's death and made a personal decision, with his family's support, to no longer pursue any type of medical treatment.
[redacted]	Subject had entered hospice care and was unable to travel any longer (he was flying into Chicago for each visit).
[redacted]	Subject transitioned to Hospice Care, was no longer able to travel, and therefore no longer eligible to roll over into the B3461045 study.
[redacted]	Subject decided not to participate in follow-up.
	Subject had a stroke and had every intention of completing the study. She missed several visits but was planning to come in for Month 30. She took a turn for the worse and delayed Month 30. Then she passed away after the window for Month 30.
[redacted]	Subject being nourished via probe, can no longer swallow pills so ineligible for participation in B3461045. Site confirmed the probe feeding began after completion of the B3461028 study. Subject had difficulties in swallowing and could not always take IP orally. Site has no information that it could be related to worsening of decompensation cordis.

Source: Module 5.3.5.1 Study B3461028 Report Body Section10.1.2
IP= investigational product; ID= identification number

1.1.4. ATTR-PN 患者の市販後安全性データ

ATTR-PN 患者を対象とした市販後調査でのタファミジスの安全性データは 6 項に記載した。

1.2. 全般的な曝露状況

B3461028，Broad および All Tafamidis コホートでの治験薬の服薬状況を Table 4 に示した。All Tafamidis コホート［B3461025 および B3461028 試験，その継続投与試験 B3461026 および B3461045 試験（データカットオフ：2018 年 2 月 15 日）］でのタファミジスが投与されたすべての被験者は，377 例（770 人・年）であった。

Table 4. Number of Treated Subjects (Total Subject-Years of Exposure)

Cohort	Placebo	Tafamidis		
		20 mg	80 mg	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

B3461028 コホート

B3461028 コホートでのタファミジスの投与期間を Table 5 に示した。タファミジス併合群の投与期間は，69.3%の被験者で 24 ヵ月以上であった［平均値（標準偏差）：24.0（9.49）］。

Table 5. 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
N= number of treated subjects; 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 コホートでの服薬状況を Table 6 に示した。各投与群間の服薬状況は類似しており，タファミジス併合群での服薬遵守が 90%以上であった被験者の割合は 89.4%であった。

Table 6. 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
N= number of treated subjects; n= number of subjects
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.

Broad コホート

Broad コホートでのタファミジスの投与期間を Table 7 に示した。タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群間での投与期間は同様であった。

Table 7. Study Drug Exposure - Broad Cohort

	Tafamidis 20 mg (N=115)	Tafamidis 80 mg (N=227)
Duration of treatment (months)[a]		
N	115	227
Mean (SD)	22.4 (14.10)	22.0 (14.28)
Median	30.0	28.6
Range	(0.0, 46.8)	(0.0, 49.4)
Duration category (months) n (%)		
<6 month	24 (20.9)	47 (20.7)
6 - <12 month	13 (11.3)	35 (15.4)
12 - <18 month	10 (8.7)	15 (6.6)
18 - <24 month	4 (3.5)	11 (4.8)
24 - <30 month	7 (6.1)	12 (5.3)
30 - <36 month	38 (33.0)	69 (30.4)
36 - <42 month	16 (13.9)	30 (13.2)
≥42 month	3 (2.6)	8 (3.5)
Total amount of tafamidis (mg)[b]		
N	115	227
Mean (SD)	13640.5 (8585.71)	53477.0 (34760.11)
Median	18260.0	69600.0
Range	(20.0, 28460.0)	(80.0, 120400.0)

Table 7. Study Drug Exposure - Broad Cohort

	Tafamidis 20 mg (N=115)	Tafamidis 80 mg (N=227)

Source: Module 5.3.5.3 Broad Cohort Safety Table 13.1.b
N= number of treated subjects; SD= standard deviation
Broad Cohort includes tafamidis exposure from studies B3461028 and B3461045 excluding placebo exposure in B3461028.
a: Duration of treatment = (last date of study drug dosing – first date of study drug dosing + 1)/30.4375 by excluding the gap between parent and extension.
b: Total amount of tafamidis (mg) = duration of treatment (days)* 20 mg/80 mg.

Broad コホートでの服薬状況を Table 8 に示した。各投与群間の服薬遵守状況は類似しており, Broad コホートでの服薬遵守が 90%以上であった被験者の割合は約 80%であった。

Table 8. Dosing Compliance – Broad Cohort

	Tafamidis 20 mg (N=115) n (%)	Tafamidis 80 mg (N=227) n (%)
Overall		
<80%	5 (4.3)	4 (1.8)
80 – <90%	4 (3.5)	7 (3.1)
≥90%	93 (80.9)	185 (81.5)

Source: Module 5.3.5.3 Broad Cohort Safety Table 13.2.b
N= number of treated subjects.; n= number of subjects
Broad Cohort includes tafamidis exposure from studies B3461028 and B3461045 excluding placebo exposure in B3461028.
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.

All Tafamidis コホート

All Tafamidis コホートでのタファミジスの投与期間を Table 9 に示した。タファミジスの投与期間は，50%以上の被験者で 24 ヵ月以上であった。

Table 9. Study Drug Exposure - All Tafamidis Cohort

	All Tafamidis (N=377)
Duration of treatment (months)[a]	
N	377
Mean (SD)	24.5 (18.61)
Median	29.8
Range	(0.03, 111.0)
Duration category (months) n (%)	
<6 month	72 (19.1)
6 - <12 month	51 (13.5)
12 - <18 month	27 (7.2)

Table 9. Study Drug Exposure - All Tafamidis Cohort

	All Tafamidis (N=377)
18 - <24 month	24 (6.4)
24 - <30 month	19 (5.0)
30 - <36 month	108 (28.6)
36 - <42 month	47 (12.5)
42- <48 month	13 (3.4)
≥48 month	16 (4.2)
Total amount of tafamidis (mg)[b]	
N	377
Mean (SD)	39077.6 (33468.43)
Median	22560.0
Range	(20.00, 120400.0)

Source : Module 5.3.5.3 All Tafamidis Cohort Safety Table 13.1.c
N= number of treated subjects; n= number of subjects, SD= standard deviation.
All Tafamidis Cohort includes tafamidis exposure from studies B3461025, B3461026, B3461028, and B3461045 excluding placebo exposure in B3461028.
a: Duration of treatment = (last date of study drug dosing – first date of study drug dosing + 1)/30.4375 by excluding the gap between parent and extension.
b: Total amount of tafamidis (mg) = duration of exposure (days)* 20 mg/80 mg.

All Tafamidis コホートでの服薬状況を Table 10 に示した。服薬遵守が 90%以上であった被験者の割合は約 80%であり，Broad コホートの服薬遵守状況と類似していた。

Table 10. Dosing Compliance - All Tafamidis Cohort

	All Tafamidis (N=377) n (%)
Overall	
<80%	12 (3.2)
80 – <90%	17 (4.5)
≥90%	304 (80.6)

Source: Module 5.3.5.3 All Tafamidis Cohort Safety Table 13.2.c
N= number of treated subjects; n= number of subjects
All Tafamidis Cohort includes tafamidis exposure from studies B3461025, B3461026, B3461028, and B3461045 excluding placebo exposure in B3461028.
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.

All Tafamidis コホートでのタファミジスの累積用量および服薬状況の一覧を All Tafamidis Cohort Safety Table 16.6 に示した。

1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

1.3.1. 人口統計学的特性およびベースライン特性

B3461028，Broad および All Tafamidis コホートでの人口統計学的特性およびベースライン特性をそれぞれ Table 11，Table 12 および Table 13 に示した。

B3461028 コホートの平均年齢は，プラセボ群（177 例）で 74.05 歳，タファミジス 20 mg 群（88 例）で 73.25 歳，80 mg 群（176 例）で 75.18 歳であった。性別は，いずれの投与群でも男性が多かった（プラセボ群：88.7%，タファミジス 20 mg 群：94.3%，80 mg 群：89.8%）。いずれの投与群でも NYHA 心機能分類は，半分以上の被験者が II 度で，TTR 遺伝子型は，変異型の被験者が 23.9%，野生型の被験者が 76.1%であった。Broad および All Tafamidis コホートで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。

All Tafamidis コホートでの人口統計学的特性およびベースライン特性の一覧を All Tafamidis Cohort Safety Table 16.3 に示した。

B3461028 コホート

Table 11. Demographic Characteristics - B3461028 Cohort

	Placebo	Tafamidis		
		20 mg	80 mg	20 mg + 80 mg
	(N=177)	(N=88)	(N=176)	(N=264)
Age Categories (years) [1]				
<65	15 (8.5%)	11 (12.5%)	16 (9.1%)	27 (10.2%)
65 - <70	24 (13.6%)	8 (9.1%)	15 (8.5%)	23 (8.7%)
70 - <75	51 (28.8%)	31 (35.2%)	40 (22.7%)	71 (26.9%)
75 - <80	50 (28.2%)	21 (23.9%)	54 (30.7%)	75 (28.4%)
80 - <85	30 (16.9%)	14 (15.9%)	39 (22.2%)	53 (20.1%)
>=85	7 (4.0%)	3 (3.4%)	12 (6.8%)	15 (5.7%)
Age (years)[1]				
n	177	88	176	264
Median	74.00	73.50	76.00	75.00
Mean	74.05	73.25	75.18	74.54
Std Dev	6.69	7.07	7.24	7.23
Range (min,max)	(51, 89)	(51, 86)	(46, 88)	(46, 88)
Gender				
Male	157 (88.7%)	83 (94.3%)	158 (89.8%)	241 (91.3%)
Female	20 (11.3%)	5 (5.7%)	18 (10.2%)	23 (8.7%)

Table 11. Demographic Characteristics - B3461028 Cohort

	Placebo	Tafamidis		
		20 mg	80 mg	20 mg + 80 mg
	(N=177)	(N=88)	(N=176)	(N=264)
Height (cm)				
n	177	88	176	264
Median	175.0	175.3	175.0	175.3
Mean	174.0	176.4	174.1	174.8
Std Dev	9.48	7.91	9.49	9.04
Range (min,max)	(145, 196)	(155, 200)	(139, 200)	(139, 200)
Weight (kg)				
n	177	88	176	264
Median	79.70	79.25	79.45	79.35
Mean	79.74	80.92	80.01	80.31
Std Dev	14.38	13.47	15.23	14.64
Range (min,max)	(42, 131)	(47, 116)	(42, 134)	(42, 134)
BMI (kg/meter^2)[2]				
n	177	88	176	264
Median	26.00	26.00	26.00	26.00
Mean	26.34	26.03	26.32	26.23
Std Dev	4.27	3.66	3.81	3.75
Range (min,max)	(16, 48)	(16, 35)	(18, 40)	(16, 40)
Race				
White	146 (82.5%)	75 (85.2%)	136 (77.3%)	211 (79.9%)
Black	26 (14.7%)	11 (12.5%)	26 (14.8%)	37 (14.0%)
Asian	5 (2.8%)	2 (2.3%)	11 (6.3%)	13 (4.9%)
Other	0	0	3 (1.7%)	3 (1.1%)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	7 (4.0%)	3 (3.4%)	4 (2.3%)	7 (2.7%)
Not Hispanic or Latino	170 (96.0%)	84 (95.5%)	171 (97.2%)	255 (96.6%)
Unspecified	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)	2 (0.8%)
Geographic Region				
USA	108 (61.0%)	63 (71.6%)	108 (61.4%)	171 (64.8%)
Non-USA	69 (39.0%)	25 (28.4%)	68 (38.6%)	93 (35.2%)

Table 11. Demographic Characteristics - B3461028 Cohort

	Placebo	Tafamidis		
		20 mg	80 mg	20 mg + 80 mg
	(N=177)	(N=88)	(N=176)	(N=264)
Baseline NYHA Category - n (%) [3]				
NYHA Class I	13 (7.3%)	8 (9.1%)	16 (9.1%)	24 (9.1%)
NYHA Class II	101 (57.1%)	57 (64.8%)	105 (59.7%)	162 (61.4%)
NYHA Class III	63 (35.6%)	23 (26.1%)	55 (31.3%)	78 (29.5%)
Genotype Category				
Variant TTR Genotype	43 (24.3%)	21 (23.9%)	42 (23.9%)	63 (23.9%)
Wild-Type TTR Genotype	134 (75.7%)	67 (76.1%)	134 (76.1%)	201 (76.1%)

Source: Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Table 3.1.a
BMI= body mass index; min= minimum; max= maximum; NYHA= New York Heart Association;
Std Dev= standard deviation; TTR= transthyretin
[1] Age at screening.
[2] BMI is defined as weight/(height*.01)**2
[3] NYHA class: I = without resulting limitations, II = slight limitation, III = marked limitation, IV = inability to carry on any physical activity without discomfort.
Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of study treatment.

Broad コホート

Table 12. Demographic Characteristics - Broad Cohort

	Tafamidis 20 mg (N=115)	Tafamidis 80 mg (N=227)	Total (N=342)
Age Categories (years) [1]			
<65	13 (11.3%)	20 (8.8%)	33 (9.6%)
65 - <70	9 (7.8%)	17 (7.5%)	26 (7.6%)
70 - <75	38 (33.0%)	48 (21.1%)	86 (25.1%)
75 - <80	31 (27.0%)	74 (32.6%)	105 (30.7%)
80 - <85	19 (16.5%)	54 (23.8%)	73 (21.3%)
>=85	5 (4.3%)	14 (6.2%)	19 (5.6%)
Age (years)[1]			
n	115	227	342
Median	74.00	76.00	76.00
Mean	73.81	75.48	74.92

Table 12. Demographic Characteristics - Broad Cohort

	Tafamidis 20 mg (N=115)	Tafamidis 80 mg (N=227)	Total (N=342)
Std Dev	7.04	7.09	7.11
Range (min,max)	(51, 88)	(46, 91)	(46, 91)
Gender			
Male	106 (92.2%)	205 (90.3%)	311 (90.9%)
Female	9 (7.8%)	22 (9.7%)	31 (9.1%)
Height (cm)			
n	113	224	337
Median	175.3	174.0	175.0
Mean	175.6	173.9	174.5
Std Dev	8.41	9.60	9.24
Range (min,max)	(154, 200)	(139, 200)	(139, 200)
Weight (kg)			
n	114	224	338
Median	79.10	78.80	79.00
Mean	80.24	79.23	79.57
Std Dev	13.90	14.86	14.53
Range (min,max)	(47, 122)	(41, 134)	(41, 134)
BMI (kg/meter^2)[2]			
n	113	224	337
Median	26.00	26.00	26.00
Mean	26.06	26.11	26.09
Std Dev	3.85	3.76	3.79
Range (min,max)	(16, 40)	(18, 40)	(16, 40)
Race			
White	97 (84.3%)	183 (80.6%)	280 (81.9%)
Black	13 (11.3%)	28 (12.3%)	41 (12.0%)
Asian	5 (4.3%)	13 (5.7%)	18 (5.3%)
Other	0	3 (1.3%)	3 (0.9%)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	4 (3.5%)	4 (1.8%)	8 (2.3%)
Not Hispanic or Latino	110 (95.7%)	222 (97.8%)	332 (97.1%)

Table 12. Demographic Characteristics - Broad Cohort

	Tafamidis 20 mg (N=115)	Tafamidis 80 mg (N=227)	Total (N=342)
Unspecified	1 (0.9%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
Geographic Region			
USA	78 (67.8%)	136 (59.9%)	214 (62.6%)
Non-USA	37 (32.2%)	91 (40.1%)	128 (37.4%)
Baseline NYHA Category - n (%) [3]			
NYHA Class I	9 (7.8%)	18 (7.9%)	27 (7.9%)
NYHA Class II	67 (58.3%)	128 (56.4%)	195 (57.0%)
NYHA Class III	36 (31.3%)	75 (33.0%)	111 (32.5%)
NYHA Class IV	3 (2.6%)	1 (0.4%)	4 (1.2%)
NYHA Unknown	0	5 (2.2%)	5 (1.5%)
Genotype Category			
Variant TTR Genotype	24 (20.9%)	47 (20.7%)	71 (20.8%)
Wild-Type TTR Genotype	91 (79.1%)	180 (79.3%)	271 (79.2%)

Source: Module 5.3.5.3 Board Cohort Safety Table 3.1.b
BMI= body mass index; min= minimum; max= maximum; NYHA= New York Heart Association; Std Dev= standard deviation; TTR= transthyretin
[1] Age at start of tafamidis.
[2] BMI is defined as weight/(height*.01)**2
[3] NYHA class: I = without resulting limitations, II = slight limitation, III = marked limitation, IV = inability to carry on any physical activity without discomfort.
Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of tafamidis. For subjects who received tafamidis and continued in the extension studies, baseline will be defined as the baseline from the parent study.

All Tafamidis コホート

Table 13. Demographic Characteristics - All Tafamidis Cohort

	All Tafamidis (N=377)
Age Categories (years) [1]	
<65	33 (8.8%)
65 - <70	28 (7.4%)
70 - <75	97 (25.7%)
75 - <80	119 (31.6%)
80 - <85	79 (21.0%)

Table 13. Demographic Characteristics - All Tafamidis Cohort

	All Tafamidis (N=377)
>=85	21 (5.6%)
Age (years)[1]	
n	377
Median	76.00
Mean	75.02
Std Dev	6.92
Range (min,max)	(46, 91)
Gender	
Male	343 (91.0%)
Female	34 (9.0%)
Height (cm)	
n	372
Median	175.0
Mean	174.5
Std Dev	9.12
Range (min,max)	(139, 200)
Weight (kg)	
n	373
Median	78.80
Mean	79.47
Std Dev	14.44
Range (min,max)	(41, 134)
BMI (kg/meter^2)[2]	
n	372
Median	26.00
Mean	26.07
Std Dev	3.84
Range (min,max)	(16, 40)
Race	
White	311 (82.5%)
Black	44 (11.7%)

Table 13. Demographic Characteristics - All Tafamidis Cohort

	All Tafamidis (N=377)
Asian	18 (4.8%)
Other	4 (1.1%)
Ethnicity	
Hispanic or Latino	8 (2.1%)
Not Hispanic or Latino	332 (88.1%)
Unspecified	37 (9.8%)
Geographic Region	
USA	245 (65.0%)
Non-USA	128 (34.0%)
Unspecified	4 (1.1%)
Baseline NYHA Category - n (%) [3]	
NYHA Class I	32 (8.5%)
NYHA Class II	223 (59.2%)
NYHA Class III	113 (30.0%)
NYHA Class IV	4 (1.1%)
NYHA Unknown	5 (1.3%)
Genotype Category	
Variant TTR Genotype	75 (19.9%)
Wild-Type TTR Genotype	302 (80.1%)

Source: Module 5.3.5.3 All Tafamidis Cohort Safety Table 3.1.c
BMI= body mass index; min= minimum; max= maximum; NYHA= New York Heart Association; Std Dev= standard deviation; TTR= transthyretin
[1] Age at start of tafamidis.
[2] BMI is defined as weight/(height*.01)**2
[3] NYHA class: I = without resulting limitations, II = slight limitation, III = marked limitation, IV = inability to carry on any physical activity without discomfort.
Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of tafamidis.For subjects who received tafamidis and continued in the extension studies, baseline will be defined as the baseline from the parent study.

<日本人集団>

B3481028 および Broad コホートでの日本人集団の人口統計学的特性およびベースライン特性を Table 14 および Table 15 に示した。

B3461028 コホートの平均年齢は，プラセボ群（5 例）で 73.8 歳，タファミジス 20 mg 群（2 例）で 77.5 歳，80 mg 群（10 例）で 77.0 歳であった。性別は，いずれの投与群でも男性が多かった

［プラセボ群：80%（4/5 例），タファミジス 20 mg 群：100%（2/2 例），80 mg 群：80%（8/10 例）］。また，いずれの投与群でも NYHA 心機能分類は，80%以上の被験者が I 度または II 度で，TTR 遺伝子型は全例が野生型であった。Broad コホートで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。

B3461028 コホート

Table 14. Demographic Characteristics - B3461028 Cohort (Japanese subpopulation)

	Placebo	Tafamidis		
		20 mg	80 mg	20 mg＋80 mg
	(N=5)	(N=2)	(N=10)	(N=12)
Age Categories (years) [1]				
<65	1 (20.0%)	0	0	0
65 - <70	1 (20.0%)	0	1 (10.0%)	1 (8.3%)
70 - <75	1 (20.0%)	1 (50.0%)	3 (30.0%)	4 (33.3%)
75 - <80	1 (20.0%)	0	2 (20.0%)	2 (16.7%)
80 - <85	0	1 (50.0%)	4 (40.0%)	5 (41.7%)
>=85	1 (20.0%)	0	0	0
Age (years)[1]				
Mean (SD)	73.80 (10.47)	77.50 (4.95)	77.00 (5.16)	77.08 (4.91)
Median	74.00	77.50	77.50	77.50
Min, Max	61, 88	74, 81	69, 84	69, 84
Gender				
Male	4 (80.0%)	2 (100.0%)	8 (80.0%)	10 (83.3%)
Female	1 (20.0%)	0	2 (20.0%)	2 (16.7%)
Height (cm)				
Mean (SD)	163.2 (11.39)	158.8 (4.95)	160.9 (10.27)	160.6 (9.45)
Median	168.0	158.8	163.6	162.0
Min, Max	145, 173	155, 162	139, 172	139, 172
Weight (kg)				
Mean (SD)	64.14 (14.82)	59.25 (18.03)	60.95 (14.12)	60.67 (13.90)
Median	64.00	59.25	60.45	60.45
Min, Max	43, 84	47, 72	42, 87	42, 87
BMI (kg/meter^2)[2]				
Mean (SD)	24.00 (3.00)	23.00 (5.66)	23.40 (3.86)	23.33 (3.89)
Median	25.00	23.00	23.00	23.00

Table 14. Demographic Characteristics - B3461028 Cohort (Japanese subpopulation)

	Placebo	Tafamidis		
		20 mg	80 mg	20 mg＋80 mg
	(N=5)	(N=2)	(N=10)	(N=12)
Min, Max	21, 28	19, 27	19, 32	19, 32
Baseline NYHA Category - n (%) [3]				
NYHA Class I	0	1 (50.0%)	2 (20.0%)	3 (25.0%)
NYHA Class II	4 (80.0%)	1 (50.0%)	6 (60.0%)	7 (58.3%)
NYHA Class III	1 (20.0%)	0	2 (20.0%)	2 (16.7%)
Genotype Category				
Variant TTR Genotype	0	0	0	0
Wild-Type TTR Genotype	5 (100.0%)	2 (100.0%)	10 (100.0%)	12 (100.0%)

Source: Japanese Table 3.1.a.J
BMI= body mass index; Min= minimum; Max= maximum; NYHA= New York Heart Association; SD= standard deviation; TTR= transthyretin
[1] Age at screening.
[2] BMI is defined as weight/(height*.01)**2
[3] NYHA class: I = without resulting limitations, II = slight limitation, III = marked limitation, IV = inability to carry on any physical activity without discomfort.
Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of study treatment.

Broad コホート

Table 15. Demographic Characteristics - Broad Cohort (Japanese subpopulation)

	Tafamidis 20 mg	Tafamidis 80 mg	Total
	(N=5)	(N=12)	(N=17)
Age Categories (years) [1]			
<65	0	1 (8.3%)	1 (5.9%)
65 - <70	0	1 (8.3%)	1 (5.9%)
70 - <75	2 (40.0%)	3 (25.0%)	5 (29.4%)
75 - <80	1 (20.0%)	2 (16.7%)	3 (17.6%)
80 - <85	2 (40.0%)	4 (33.3%)	6 (35.3%)
>=85	0	1 (8.3%)	1 (5.9%)
Age (years)[1]			
Mean (SD)	76.60 (4.72)	77.00 (7.58)	76.88 (6.72)
Median	77.00	77.50	77.00
Min, Max	70, 81	63, 91	63, 91

Table 15. Demographic Characteristics - Broad Cohort (Japanese subpopulation)

	Tafamidis 20 mg (N=5)	Tafamidis 80 mg (N=12)	Total (N=17)
Gender			
Male	5 (100.0%)	9 (75.0%)	14 (82.4%)
Female	0	3 (25.0%)	3 (17.6%)
Height (cm) *			
Mean (SD)	162.0 (6.31)	160.5 (11.20)	160.9 (10.02)
Median	161.2	163.6	162.0
Min, Max	155, 170	139, 173	139, 173
Weight (kg)			
Mean (SD)	60.02 (11.78)	59.63 (14.11)	59.75 (13.09)
Median	57.80	60.45	60.30
Min, Max	47, 72	41, 87	41, 87
BMI (kg/meter^2)[2] *			
Mean (SD)	21.51 (3.69)	22.96 (3.67)	22.60 (3.61)
Median	20.02	22.50	21.88
Min, Max	19, 27	19, 32	19, 32
Baseline NYHA Category - n (%) [3]			
NYHA Class I	1 (20.0%)	2 (16.7%)	3 (17.6%)
NYHA Class II	1 (20.0%)	6 (50.0%)	7 (41.2%)
NYHA Class III	2 (40.0%)	3 (25.0%)	5 (29.4%)
NYHA Class IV	1 (20.0%)	1 (8.3%)	2 (11.8%)
Genotype Category			
Variant TTR Genotype	0	0	0
Wild-Type TTR Genotype	5 (100.0%)	12 (100.0%)	17 (100.0%)

Source: Japanese Table 3.1.b.J
BMI= body mass index; Min= minimum; Max= maximum; NYHA= New York Heart Association; SD= standard deviation; TTR= transthyretin
[1] Age at start of tafamidis.
[2] BMI is defined as weight/(height*.01)**2
[3] NYHA class: I = without resulting limitations, II = slight limitation, III = marked limitation, IV = inability to carry on any physical activity without discomfort.
* There was one missing data in Tafamidis 20 mg treatment arm. Therefore number of subjects in Tafamidis 20 mg and Total were 4 and 16 when statistics were calculated, respectively.
Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of tafamidis. For subjects who received tafamidis and continued in the extension studies, baseline will be defined as the baseline from the parent study.

1.3.2. 合併症

B3461028 コホートでの主な合併症の器官別大分類は，心臓障害であり，タファミジス併合群で 86.7%，およびプラセボ群で 84.7%に認められた。心臓障害の主な事象は心房細動，うっ血性心不全および冠動脈疾患であった。その他の主な器官別大分類は，代謝および栄養障害，血管障害，胃腸障害，神経系障害，筋骨格系および結合組織障害，呼吸器，胸郭および縦隔障害であった。また，主な事象として，高血圧，良性前立腺肥大症，勃起不全，変形性関節症および白内障が認められたが，これらはタファミジスの臨床試験で対象とした高齢者集団によく認められる合併症であった。B3461028 試験で認められた合併症は，プラセボ群およびタファミジス併合群で同様であった。また，All Tafamidis コホートでも，タファミジスが投与された被験者の合併症は類似していた（B3461028 Cohort Safety Table 3.2.a, All Tafamidis Cohort Safety Table 3.2.c）。

1.3.3. 併用薬

被験者が使用していた併用薬の大部分は，対象疾患および高齢の ATTR-CM 患者の合併症に対する標準治療として使用されるものであった。B3461028 試験での主な併用薬の内訳は，鎮痛薬，レニン・アンジオテンシン系作用薬，抗血栓薬，利尿薬，抗生物質および眼科用薬剤であった（B3461028 試験総括報告書 Table 14.4.2.5）。

2. 有害事象

2.1. 有害事象の解析

臨床試験の有害事象名の読み替えには，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）20.1 版を用い，MedDRA-J 20.1 版を用いて翻訳した。また，市販後安全性データの有害事象の読み替えには，MedDRA 21.0 版を用い，MedDRA-J 21.0 版を用いて翻訳した。

2.1.1. 比較的よく見られる有害事象

2.1.1.1. 因果関係を問わない有害事象

B3461028，Broad および All Tafamidis コホートでの因果関係を問わない有害事象の要約をそれぞれ Table 16，Table 17 および Table 18 に示した。

B3461028 コホートには，プラセボ群，タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群のそれぞれ 177 例，88 例および 176 例が含まれた。有害事象が認められた被験者の割合は，プラセボ群，タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群でそれぞれ 98.9%，98.9%および 98.3%であった。重篤な有害事象および重度の有害事象が認められた被験者の割合は，両タファミジス群およびプラセボ群の間で同程度であった。有害事象により試験中止または治験薬投与の一時中止に至った被験者の割合は，両タファミジス群でプラセボ群と比べて低かった。有害事象により盲検下で減量を要望した被験者は,タファミジス 80 mg 群の 2 例（1.1%）およびプラセボ群の 4 例（2.3%）の計 6 例であった。20 mg 群では減量を要望した被験者はいなかった。

Broad コホートには，タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群のそれぞれ 115 例および 227 例が含まれた。有害事象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 群でそれぞれ 97.4%および 92.5%であった。また，重篤な有害事象または重度の有害事象が認められた被験者の割合ならびに有害事象による試験中止または治験薬投与の一時中止に至った被験者の割合は，両投与群間で同程度であった。B3451045 試験で有害事象による減量の要望が 2 例（タファ

ミジス 20 mg 群および 80 mg 群で各 1 例）あったが，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ことより実際に減量はされなかった。

All Tafamidis コホートには,タファミジスが投与された被験者 377 例が含まれた。有害事象，重篤な有害事象および重度の有害事象の発現割合はそれぞれ 94.7%，72.4%および 59.9%であった。有害事象による試験中止または治験薬投与の一時中止に至った被験者の割合は，それぞれ 22.5%および 21.0%であった。

B3461028 コホート

Table 16. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - B3461028 Cohort

	Placebo	Tafamidis		
		20 mg	80 mg	20 mg + 80 mg
Number (%) of Subjects	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects evaluable for adverse events	177	88	176	264
Number of adverse events	2459	1036	2136	3172
Subjects with adverse events	175 (98.9)	87 (98.9)	173 (98.3)	260 (98.5)
Subjects with serious adverse events	140 (79.1)	66 (75.0)	133 (75.6)	199 (75.4)
Subjects with severe adverse events	114 (64.4)	54 (61.4)	110 (62.5)	164 (62.1)
Subjects discontinued due to adverse event	51 (28.8)	16 (18.2)	40 (22.7)	56 (21.2)
Subjects with dose reduced due to adverse events	4 (2.3)	0	2 (1.1)	2 (0.8)
Subjects with temporary discontinuation due to adverse events	46 (26.0)	20 (22.7)	33 (18.8)	53 (20.1)

Source: Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Table 4.2.1a
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
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 コホート

Table 17. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Broad Cohort

Number (%) of Subjects	Tafamidis 20 mg n (%)	Tafamidis 80 mg n (%)
Subjects evaluable for adverse events	115	227
Number of adverse events	1369	2636
Subjects with adverse events	112 (97.4)	210 (92.5)
Subjects with serious adverse events	83 (72.2)	158 (69.6)
Subjects with severe adverse events	69 (60.0)	127 (55.9)
Subjects discontinued due to adverse events	24 (20.9)	42 (18.5)
Subjects with dose reduced	1 (0.9)	3 (1.3)
Subjects with temporary discontinuation due to adverse events	20 (17.4)	43 (18.9)

Source: Module 5.3.5.3 Board Cohort Safety Table 4.2.1.b
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
In studies B3461028 and B3461045, there was a provision for subjects to request a blinded dose reduction for adverse events related to tolerability.

All Tafamidis コホート

Table 18. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - All Tafamidis Cohort

Number (%) of Subjects	All Tafamidis n (%)
Subjects evaluable for adverse events	377
Number of adverse events	4763
Subjects with adverse events	357 (94.7)
Subjects with serious adverse events	273 (72.4)
Subjects with severe adverse events	226 (59.9)
Subjects discontinued from study due to adverse event	85 (22.5)
Subjects with dose reduced due to adverse events	4 (1.1)
Subjects with temporary discontinuation due to adverse events	79 (21.0)

Source: Module 5.3.5.3 All Tafamidis Cohort Safety Table 4.2.1.c
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
In studies B3461028 and B3461045 only, there was a provision for subjects to request a blinded dose reduction for adverse events related to tolerability.

〈主な因果関係を問わない有害事象〉

B3461028 および Broad コホートでの有害事象の発現割合は，プラセボ群も含め，投与群間で同程度であった。大部分の有害事象の重症度は，プラセボ群およびタファミジス群のいずれも軽度または中等度であった。B3461028 コホートでの主な重度の有害事象（発現割合 10%以上）は心不全およびうっ血性心不全であり，心不全の発現割合は，プラセボ群，タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群でそれぞれ 14.1%, 12.5%および 11.9%, うっ血性心不全の発現割合は, それぞれ 12.4%, 14.8%および 8.5%であった（B3461028 Cohort Safety Table 4.4.1a）。

B3461028 コホート

B3461028 コホートでの主な因果関係を問わない有害事象（いずれかの群で発現割合 10%以上）を Table 19 に示した。タファミジス併合群で主に認められた有害事象（発現割合 15%超）は，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。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の発現割合は，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低かった。無力症および肺炎の発現割合は，両タファミジス群でプラセボ群と比べて高かった。

Table 19. Summary of Most Common (>=10% in Any Treatment Group) Treatment-Emergent Adverse Events Sorted by System Organ Class and Preferred Term - B3461028 Cohort

Number of Subjects Evaluable for AEs	Placebo	Tafamidis		
		20 mg	80 mg	20 mg + 80 mg
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	(N=177) n (%)	(N=88) n (%)	(N=176) n (%)	(N=264) n (%)
With Any Adverse Event *	167 (94.4)	86 (97.7)	157 (89.2)	243 (92.0)
心臓障害	104 (58.8)	49 (55.7)	91 (51.7)	140 (53.0)
心房細動	33 (18.6)	16 (18.2)	34 (19.3)	50 (18.9)
心不全	60 (33.9)	30 (34.1)	46 (26.1)	76 (28.8)
急性心不全	17 (9.6)	4 (4.5)	24 (13.6)	28 (10.6)
うっ血性心不全	33 (18.6)	17 (19.3)	22 (12.5)	39 (14.8)
胃腸障害	76 (42.9)	26 (29.5)	54 (30.7)	80 (30.3)
便秘	30 (16.9)	14 (15.9)	26 (14.8)	40 (15.2)
下痢	39 (22.0)	10 (11.4)	22 (12.5)	32 (12.1)
悪心	36 (20.3)	9 (10.2)	20 (11.4)	29 (11.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	70 (39.5)	37 (42.0)	72 (40.9)	109 (41.3)
無力症	11 (6.2)	11 (12.5)	18 (10.2)	29 (11.0)

Table 19. Summary of Most Common (>=10% in Any Treatment Group) Treatment-Emergent Adverse Events Sorted by System Organ Class and Preferred Term - B3461028 Cohort

Number of Subjects Evaluable for AEs	Placebo	Tafamidis		
		20 mg	80 mg	20 mg + 80 mg
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	(N=177) n (%)	(N=88) n (%)	(N=176) n (%)	(N=264) n (%)
疲労	33 (18.6)	16 (18.2)	29 (16.5)	45 (17.0)
浮腫	19 (10.7)	7 (8.0)	11 (6.3)	18 (6.8)
末梢性浮腫	31 (17.5)	17 (19.3)	30 (17.0)	47 (17.8)
感染症および寄生虫症	54 (30.5)	25 (28.4)	51 (29.0)	76 (28.8)
気管支炎	19 (10.7)	9 (10.2)	21 (11.9)	30 (11.4)
肺炎	17 (9.6)	10 (11.4)	23 (13.1)	33 (12.5)
尿路感染	27 (15.3)	9 (10.2)	16 (9.1)	25 (9.5)
傷害、中毒および処置合併症	41 (23.2)	27 (30.7)	43 (24.4)	70 (26.5)
転倒	41 (23.2)	27 (30.7)	43 (24.4)	70 (26.5)
臨床検査	18 (10.2)	6 (6.8)	8 (4.5)	14 (5.3)
体重減少	18 (10.2)	6 (6.8)	8 (4.5)	14 (5.3)
代謝および栄養障害	78 (44.1)	31 (35.2)	50 (28.4)	81 (30.7)
食欲減退	25 (14.1)	8 (9.1)	14 (8.0)	22 (8.3)
水分過負荷	29 (16.4)	13 (14.8)	19 (10.8)	32 (12.1)
痛風	29 (16.4)	10 (11.4)	18 (10.2)	28 (10.6)
低カリウム血症	19 (10.7)	8 (9.1)	16 (9.1)	24 (9.1)
筋骨格系および結合組織障害	55 (31.1)	24 (27.3)	59 (33.5)	83 (31.4)
関節痛	21 (11.9)	8 (9.1)	18 (10.2)	26 (9.8)
背部痛	24 (13.6)	9 (10.2)	17 (9.7)	26 (9.8)
筋痙縮	14 (7.9)	10 (11.4)	15 (8.5)	25 (9.5)
四肢痛	20 (11.3)	6 (6.8)	27 (15.3)	33 (12.5)
神経系障害	37 (20.9)	17 (19.3)	25 (14.2)	42 (15.9)
浮動性めまい	37 (20.9)	17 (19.3)	25 (14.2)	42 (15.9)
精神障害	22 (12.4)	12 (13.6)	20 (11.4)	32 (12.1)
不眠症	22 (12.4)	12 (13.6)	20 (11.4)	32 (12.1)

Table 19. Summary of Most Common (>=10% in Any Treatment Group) Treatment-Emergent Adverse Events Sorted by System Organ Class and Preferred Term - B3461028 Cohort

Number of Subjects Evaluable for AEs	Placebo	Tafamidis		
		20 mg	80 mg	20 mg + 80 mg
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	(N=177) n (%)	(N=88) n (%)	(N=176) n (%)	(N=264) n (%)
腎および尿路障害	40 (22.6)	20 (22.7)	25 (14.2)	45 (17.0)
急性腎障害	29 (16.4)	12 (13.6)	17 (9.7)	29 (11.0)
血尿	17 (9.6)	10 (11.4)	10 (5.7)	20 (7.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	81 (45.8)	40 (45.5)	48 (27.3)	88 (33.3)
咳嗽	29 (16.4)	16 (18.2)	21 (11.9)	37 (14.0)
呼吸困難	54 (30.5)	21 (23.9)	29 (16.5)	50 (18.9)
胸水	32 (18.1)	12 (13.6)	14 (8.0)	26 (9.8)
血管障害	19 (10.7)	12 (13.6)	19 (10.8)	31 (11.7)
低血圧	19 (10.7)	12 (13.6)	19 (10.8)	31 (11.7)

Source: Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Table 4.3.1.2a
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the No. of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
MedDRA v.20.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v.20.1 coding dictionary applied for Japanese translation.
* Includes only subjects with events that meet the cutoff criteria.

Broad および All Tafamidis コホート

Broad および All Tafamidis コホートでの主な因果関係を問わない有害事象（いずれかの群で発現割合 10%以上）をそれぞれ Table 20 および Table 21 に示した。Broad および All Tafamidis コホートでの投与後 42 ヵ月までに有害事象が報告された被験者の割合は，B3461028 コホートのタファミジス 20 mg 群および 80 mg 群と同様であった。

Table 20. Summary of Most Common (>=10% in Any Treatment Group) Treatment-Emergent Adverse Events Sorted by System Organ Class and Preferred Term - Broad Cohort

Number of Subjects Evaluable for AEs	Tafamidis 20 mg	Tafamidis 80 mg
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	(N=115) n (%)	(N=227) n (%)
With Any Adverse Event *	105 (91.3)	189 (83.3)
心臓障害	60 (52.2)	106 (46.7)
心房細動	17 (14.8)	39 (17.2)
心不全	35 (30.4)	51 (22.5)
急性心不全	6 (5.2)	28 (12.3)
うっ血性心不全	21 (18.3)	28 (12.3)
胃腸障害	32 (27.8)	63 (27.8)
便秘	16 (13.9)	31 (13.7)
下痢	12 (10.4)	26 (11.5)
悪心	13 (11.3)	22 (9.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	39 (33.9)	74 (32.6)
無力症	13 (11.3)	22 (9.7)
疲労	21 (18.3)	32 (14.1)
末梢性浮腫	18 (15.7)	33 (14.5)
感染症および寄生虫症	33 (28.7)	63 (27.8)
気管支炎	11 (9.6)	24 (10.6)
肺炎	11 (9.6)	32 (14.1)
尿路感染	15 (13.0)	19 (8.4)
傷害、中毒および処置合併症	34 (29.6)	55 (24.2)
転倒	34 (29.6)	55 (24.2)
代謝および栄養障害	24 (20.9)	36 (15.9)
水分過負荷	16 (13.9)	23 (10.1)
低カリウム血症	14 (12.2)	20 (8.8)
筋骨格系および結合組織障害	19 (16.5)	45 (19.8)
背部痛	14 (12.2)	19 (8.4)
四肢痛	10 (8.7)	32 (14.1)
神経系障害	20 (17.4)	31 (13.7)
浮動性めまい	20 (17.4)	31 (13.7)

Table 20. Summary of Most Common (>=10% in Any Treatment Group) Treatment-Emergent Adverse Events Sorted by System Organ Class and Preferred Term - Broad Cohort

Number of Subjects Evaluable for AEs	Tafamidis 20 mg	Tafamidis 80 mg
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	(N=115) n (%)	(N=227) n (%)
精神障害	14 (12.2)	24 (10.6)
不眠症	14 (12.2)	24 (10.6)
腎および尿路障害	27 (23.5)	38 (16.7)
急性腎障害	17 (14.8)	28 (12.3)
血尿	13 (11.3)	12 (5.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	50 (43.5)	65 (28.6)
咳嗽	21 (18.3)	28 (12.3)
呼吸困難	27 (23.5)	41 (18.1)
胸水	16 (13.9)	22 (9.7)
血管障害	16 (13.9)	25 (11.0)
低血圧	16 (13.9)	25 (11.0)

Source: Module 5.3.5.3 Board Cohort Safety Table 4.3.1.2.b
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the No. of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
MedDRA v.20.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v.20.1 coding dictionary applied for Japanese translation.
* Includes only subjects with events that meet the cutoff criteria.

Table 21. Summary of Most Common (>=10% in Any Treatment Group) Treatment-Emergent Adverse Events Sorted by System Organ Class and Preferred Term - All Tafamidis Cohort

Number of Subjects Evaluable for AEs	All Tafamidis (N=377)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)
With Any Adverse Event *	326 (86.5)
心臓障害	175 (46.4)
心房細動	64 (17.0)
心不全	95 (25.2)
うっ血性心不全	66 (17.5)

Table 21. Summary of Most Common (>=10% in Any Treatment Group) Treatment-Emergent Adverse Events Sorted by System Organ Class and Preferred Term - All Tafamidis Cohort

Number of Subjects Evaluable for AEs	All Tafamidis (N=377)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)
胃腸障害	117 (31.0)
便秘	58 (15.4)
下痢	48 (12.7)
悪心	42 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	133 (35.3)
無力症	43 (11.4)
疲労	67 (17.8)
末梢性浮腫	62 (16.4)
感染症および寄生虫症	137 (36.3)
気管支炎	39 (10.3)
肺炎	48 (12.7)
上気道感染	39 (10.3)
尿路感染	41 (10.9)
傷害、中毒および処置合併症	105 (27.9)
転倒	105 (27.9)
代謝および栄養障害	68 (18.0)
水分過負荷	44 (11.7)
低カリウム血症	38 (10.1)
筋骨格系および結合組織障害	81 (21.5)
背部痛	44 (11.7)
四肢痛	52 (13.8)
神経系障害	61 (16.2)
浮動性めまい	61 (16.2)
精神障害	44 (11.7)
不眠症	44 (11.7)
腎および尿路障害	49 (13.0)
急性腎障害	49 (13.0)

Table 21. Summary of Most Common (>=10% in Any Treatment Group) Treatment-Emergent Adverse Events Sorted by System Organ Class and Preferred Term - All Tafamidis Cohort

Number of Subjects Evaluable for AEs	All Tafamidis (N=377)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	136 (36.1)
咳嗽	55 (14.6)
呼吸困難	85 (22.5)
胸水	42 (11.1)
血管障害	45 (11.9)
低血圧	45 (11.9)

Source: Module 5.3.5.3 All Tafamidis Cohort Safety Table 4.3.1.2.c
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the No. of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
MedDRA v.20.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v.20.1 coding dictionary applied for Japanese translation.
* Includes only subjects with events that meet the cutoff criteria.

<日本人集団>

B3461028 および Broad コホートでの日本人集団の因果関係を問わない有害事象の要約をそれぞれ Table 22 および Table 23 に示した。

B3461028 コホートには，プラセボ群，タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群にそれぞれ 5 例，2 例および 10 例が含まれた。有害事象が認められた被験者の割合は，プラセボ群，タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群でそれぞれ 100%（5/5 例），100%（2/2 例）および 80.0%（8/10 例）であった。重篤な有害事象および重度の有害事象が認められた被験者の割合は，プラセボ群およびタファミジス群の間で同程度であった。有害事象により試験中止に至った被験者は，タファミジス 80 mg 群の 3 例のみであった。また, 有害事象により治験薬投与の一時中止に至った被験者は，プラセボ群およびタファミジス 80 mg 群で各 1 例であった。有害事象により盲検下で減量を要望した被験者は,プラセボ群の 1 例であった。

Broad コホートには, タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群にそれぞれ 5 例および 12 例が含まれた。有害事象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 群でそれぞれ 100%（5/5 例）および 75.0%（9/12 例）であった。また，重篤な有害事象または重度の有害事象が認められた被験者の割合は，両投与群間で同程度であった。有害事象による試験中止および投与の一時中止に至った被験者は，タファミジス 80 mg 群の 3 例および 1 例であった。両投与群とも有害事象により盲検下で減量を要望した被験者はいなかった。

B3461028 コホート

Table 22. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - B3461028 Cohort (Japanese subpopulation)

Number (%) of Subjects	Placebo	Tafamidis		
		20 mg	80 mg	20 mg＋80 mg
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects evaluable for adverse events	5	2	10	12
Number of adverse events	53	12	87	99
Subjects with adverse events	5 (100.0)	2 (100.0)	8 (80.0)	10 (83.3)
Subjects with serious adverse events	4 (80.0)	2 (100.0)	7 (70.0)	9 (75.0)
Subjects with severe adverse events	3 (60.0)	2 (100.0)	6 (60.0)	8 (66.7)
Subjects discontinued due to adverse events	0	0	3 (30.0)	3 (25.0)
Subjects with dose reduced due to adverse events	1 (20.0)	0	0	0
Subjects with temporary discontinuation due to adverse events	1 (20.0)	0	1 (10.0)	1 (8.3)

Source: Japanese Table 4.2.1.a.J
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
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 コホート

Table 23. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Broad Cohort (Japanese subpopulation)

Number (%) of Subjects	Tafamidis 20 mg n (%)	Tafamidis 80 mg n (%)
Subjects evaluable for adverse events	5	12
Number of adverse events	51	95
Subjects with adverse events	5 (100.0)	9 (75.0)
Subjects with serious adverse events	4 (80.0)	8 (66.7)
Subjects with severe adverse events	3 (60.0)	7 (58.3)
Subjects discontinued due to adverse events	0	3 (25.0)
Subjects with dose reduced	0	0
Subjects with temporary discontinuation due to adverse events	0	1 (8.3)

Table 23. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Broad Cohort (Japanese subpopulation)

Number (%) of Subjects	Tafamidis 20 mg n (%)	Tafamidis 80 mg n (%)

Source: Japanese Table 4.2.1.b.J
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
In studies B3461028 and B3461045, there was a provision for subjects to request a blinded dose reduction for adverse events related to tolerability.

B3461028 および Broad コホートでの日本人集団の主な因果関係を問わない有害事象（いずれかの群で 2 例以上に発現）を Table 24 および Table 25 に示した。

B3461028 コホートのタファミジス併合群で主に認められた有害事象（3 例以上）は，膀胱炎，上咽頭炎，挫傷および不眠症（いずれも 3 例）であった。Broad コホートで有害事象が報告された被験者の割合は，B3461028 コホートのタファミジス 20 mg 群および 80 mg 群と同様であった。B3461028 コホートの各投与群で 2 例以上に認められた重度の有害事象は，プラセボ群での心不全（2 例）およびタファミジス併合群での肺炎（2 例）であった（Japanese Table 4.4.1.a.J）。Broad コホートの各投与群で 2 例以上に認められた重度の有害事象は，B3461028 コホートと同様でありタファミジス 80 mg 群での肺炎（2 例）であった（Japanese Table 4.4.1.b.J）

B3461028 コホート

Table 24. Treatment-Emergent Adverse Events (>=2 Subjects in Any Treatment Group) Sorted by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - B3461028 Cohort (Japanese subpopulation)

Number of Subjects Evaluable for AEs	Placebo	Tafamidis 20 mg	Tafamidis 80 mg	Tafamidis 20 mg + 80 mg
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**(N=5) n (%)**	**(N=2) n (%)**	**(N=10) n (%)**	**(N=12) n (%)**
With Any Adverse Event	5 (100.0)	2 (100.0)	8 (80.0)	10 (83.3)
血液およびリンパ系障害	3 (60.0)	1 (50.0)	1 (10.0)	2 (16.7)
貧血	2 (40.0)	1 (50.0)	0	1 (8.3)
心臓障害	4 (80.0)	1 (50.0)	5 (50.0)	6 (50.0)
不整脈	0	0	2 (20.0)	2 (16.7)
心房粗動	2 (40.0)	0	0	0

Table 24. Treatment-Emergent Adverse Events (>=2 Subjects in Any Treatment Group) Sorted by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - B3461028 Cohort (Japanese subpopulation)

		Tafamidis		
Number of Subjects Evaluable for AEs	**Placebo**	**20 mg**	**80 mg**	**20 mg + 80 mg**
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**(N=5) n (%)**	**(N=2) n (%)**	**(N=10) n (%)**	**(N=12) n (%)**
心不全	3 (60.0)	1 (50.0)	1 (10.0)	2 (16.7)
内分泌障害	4 (80.0)	0	0	0
甲状腺機能低下症	4 (80.0)	0	0	0
胃腸障害	2 (40.0)	1 (50.0)	6 (60.0)	7 (58.3)
便秘	1 (20.0)	0	2 (20.0)	2 (16.7)
感染症および寄生虫症	2 (40.0)	2 (100.0)	8 (80.0)	10 (83.3)
膀胱炎	0	0	3 (30.0)	3 (25.0)
胃腸炎	0	0	2 (20.0)	2 (16.7)
上咽頭炎	2 (40.0)	1 (50.0)	2 (20.0)	3 (25.0)
肺炎	1 (20.0)	1 (50.0)	1 (10.0)	2 (16.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (20.0)	1 (50.0)	5 (50.0)	6 (50.0)
挫傷	0	1 (50.0)	2 (20.0)	3 (25.0)
腰椎骨折	0	1 (50.0)	1 (10.0)	2 (16.7)
皮膚擦過傷	0	0	2 (20.0)	2 (16.7)
代謝および栄養障害	4 (80.0)	0	3 (30.0)	3 (25.0)
高カリウム血症	2 (40.0)	0	2 (20.0)	2 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	2 (40.0)	1 (50.0)	4 (40.0)	5 (41.7)
関節痛	0	0	2 (20.0)	2 (16.7)
背部痛	2 (40.0)	0	0	0
神経系障害	2 (40.0)	0	4 (40.0)	4 (33.3)
手根管症候群	1 (20.0)	0	2 (20.0)	2 (16.7)
精神障害	2 (40.0)	0	4 (40.0)	4 (33.3)
不眠症	2 (40.0)	0	3 (30.0)	3 (25.0)
生殖系および乳房障害	1 (20.0)	1 (50.0)	2 (20.0)	3 (25.0)
良性前立腺肥大症	1 (20.0)	0	2 (20.0)	2 (16.7)

Table 24. Treatment-Emergent Adverse Events (>=2 Subjects in Any Treatment Group) Sorted by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - B3461028 Cohort (Japanese subpopulation)

Number of Subjects Evaluable for AEs	Placebo	Tafamidis 20 mg	Tafamidis 80 mg	Tafamidis 20 mg + 80 mg
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**(N=5) n (%)**	**(N=2) n (%)**	**(N=10) n (%)**	**(N=12) n (%)**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (40.0)	0	4 (40.0)	4 (33.3)
口腔咽頭痛	0	0	2 (20.0)	2 (16.7)
痰貯留	2 (40.0)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (40.0)	1 (50.0)	6 (60.0)	7 (58.3)
そう痒症	1 (20.0)	0	2 (20.0)	2 (16.7)
蕁麻疹	0	1 (50.0)	1 (10.0)	2 (16.7)
血管障害	1 (20.0)	0	2 (20.0)	2 (16.7)
低血圧	1 (20.0)	0	2 (20.0)	2 (16.7)

Source: Japanese Table 4.3.1.a.J
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the No. of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
MedDRA v.20.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v.20.1 coding dictionary applied for Japanese translation.

Broad コホート

Table 25. Treatment-Emergent Adverse Events (>=2 Subjects in Any Treatment Group) Sorted by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Broad Cohort (Japanese subpopulation)

Number of Subjects Evaluable for AEs	Tafamidis 20 mg	Tafamidis 80 mg
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**(N=5) n (%)**	**(N=12) n (%)**
With Any Adverse Event	5 (100.0)	9 (75.0)
血液およびリンパ系障害	3 (60.0)	1 (8.3)
貧血	2 (40.0)	0
心臓障害	3 (60.0)	5 (41.7)
不整脈	0	2 (16.7)
心不全	2 (40.0)	1 (8.3)

Table 25. Treatment-Emergent Adverse Events (>=2 Subjects in Any Treatment Group) Sorted by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Broad Cohort (Japanese subpopulation)

Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Tafamidis 20 mg (N=5) n (%)	Tafamidis 80 mg (N=12) n (%)
慢性心不全	2 (40.0)	1 (8.3)
胃腸障害	3 (60.0)	8 (66.7)
便秘	0	2 (16.7)
感染症および寄生虫症	3 (60.0)	9 (75.0)
膀胱炎	0	3 (25.0)
胃腸炎	0	2 (16.7)
上咽頭炎	2 (40.0)	2 (16.7)
肺炎	1 (20.0)	3 (25.0)
傷害、中毒および処置合併症	3 (60.0)	6 (50.0)
挫傷	1 (20.0)	2 (16.7)
皮膚擦過傷	0	2 (16.7)
代謝および栄養障害	1 (20.0)	3 (25.0)
高カリウム血症	1 (20.0)	2 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (20.0)	4 (33.3)
関節痛	0	2 (16.7)
神経系障害	1 (20.0)	4 (33.3)
手根管症候群	0	2 (16.7)
精神障害	2 (40.0)	4 (33.3)
譫妄	2 (40.0)	0
不眠症	0	3 (25.0)
生殖系および乳房障害	1 (20.0)	2 (16.7)
良性前立腺肥大症	0	2 (16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (20.0)	4 (33.3)
口腔咽頭痛	0	2 (16.7)
皮膚および皮下組織障害	3 (60.0)	6 (50.0)
そう痒症	0	2 (16.7)
血管障害	1 (20.0)	2 (16.7)
低血圧	1 (20.0)	2 (16.7)

Table 25. Treatment-Emergent Adverse Events (>=2 Subjects in Any Treatment Group) Sorted by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Broad Cohort (Japanese subpopulation)		
Number of Subjects Evaluable for AEs	**Tafamidis 20 mg**	**Tafamidis 80 mg**
Number (%) of Subjects:	**(N=5)**	**(N=12)**
by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**

Source: Japanese Table 4.3.1.b.J
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the No. of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
MedDRA v.20.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v.20.1 coding dictionary applied for Japanese translation.

2.1.1.1.1. 発現割合および発現率

2.1.1.1.1.1. 器官別大分類別の有害事象

B3461028 コホート

B3461028 コホートでの因果関係を問わない有害事象の発現割合および発現率を器官別大分類別に Table 26 に示した。因果関係を問わない有害事象の発現率［/100 人年（95% CI）］はプラセボ群で 486.26（416.88, 563.88），タファミジス併合群で 421.28（371.64, 475.74）であった。有害事象のプラセボ群に対する発現率の比は，タファミジス 20 mg 群で 0.83（0.64, 1.07），80 mg 群で 0.89（0.72, 1.09），併合群で 0.87（0.72, 1.05）であった。有害事象の器官別大分類別のプラセボ群に対する発現率の比は，タファミジス 20 mg 群，80 mg 群および併合群間で同程度であり，1.0 に近かった。タファミジス併合群のプラセボ群に対する発現率の比の 95% CI 上限値が 1.0 未満の主な有害事象の器官別大分類は，胃腸障害，臨床検査，代謝および栄養障害，神経系障害，腎および尿路障害ならびに呼吸器，胸郭および縦隔障害であった。タファミジス群のプラセボ群に対する発現率の比の 95% CI の下限値が 1.0 超の器官別大分類はなかった。

全般的に器官別大類別の有害事象の発現率（100 曝露人年あたりの発現例数）はタファミジス群とプラセボ群で同様であり，個々の有害事象の発現率は，投与群間である程度の差がみられるものの，概して臨床的に意味のある差は認められなかった。

Broad および All Tafamidis コホート

Broad コホートでは，因果関係を問わない有害事象の発現率［/100 人年（95% CI）］は，タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群でそれぞれ 463.91（381.99, 558.21）および 437.00（379.89, 500.27）であり，B3461028 コホートと同様であった。タファミジス 20 mg 群に対する 80 mg 群の発現率の比（95% CI）は 0.92（0.73, 1.16）であった。主な器官別大分類は B3461028 コホートと同様であった（Broad Cohort Safety Table 4.5.1.2.b）。

All Tafamidis コホートでの有害事象の発現率（100 曝露人年あたりの発現例数）は，Broad コホートと類似していた。また，主な有害事象の器官別大分類は，心臓障害，感染症および寄生虫症ならびに胃腸障害であり，Broad および B3461028 コホートと同様であった（All Tafamidis Cohort Safety Table 4.5.1.c）。

Table 26. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates for Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (All Causalities) - B3461028 Cohort

System Organ Class	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
Any Event	Placebo	177	35.99	175 (98.9)	486.26 (416.88,563.88)		
	Tafamidis 20 mg	88	21.56	87 (98.9)	403.57 (323.24,497.80)	-82.69 (-194.0,28.58)	0.83 (0.64, 1.07)
	Tafamidis 80 mg	176	40.16	173 (98.3)	430.82 (369.01,500.02)	-55.44 (-151.9,41.06)	0.89 (0.72, 1.09)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	61.71	260 (98.5)	421.30 (371.64,475.74)	-64.96 (-153.4,23.43)	0.87 (0.72, 1.05)
血液およびリンパ系障害	Placebo	177	316.33	24 (13.6)	7.59 (4.86, 11.29)		
	Tafamidis 20 mg	88	169.65	12 (13.6)	7.07 (3.65, 12.36)	-0.51 (-5.54,4.51)	0.93 (0.47, 1.86)
	Tafamidis 80 mg	176	335.68	24 (13.6)	7.15 (4.58, 10.64)	-0.44 (-4.61,3.73)	0.94 (0.54, 1.66)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	505.33	36 (13.6)	7.12 (4.99, 9.86)	-0.46 (-4.29,3.36)	0.94 (0.56, 1.57)
心臓障害	Placebo	177	189.95	124 (70.1)	65.28 (54.30, 77.83)		
	Tafamidis 20 mg	88	111.18	60 (68.2)	53.96 (41.18, 69.46)	-11.32 (-29.16,6.53)	0.83 (0.61, 1.13)
	Tafamidis 80 mg	176	209.54	125 (71.0)	59.65 (49.66, 71.08)	-5.63 (-21.16,9.91)	0.91 (0.71, 1.17)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	320.72	185 (70.1)	57.68 (49.67, 66.62)	-7.60 (-21.78,6.58)	0.88 (0.70, 1.11)
先天性、家族性および遺伝性障害	Placebo	177	334.95	2 (1.1)	0.60 (0.07, 2.16)		
	Tafamidis 20 mg	88	183.41	1 (1.1)	0.55 (0.01, 3.04)	-0.05 (-1.40,1.30)	0.91 (0.08, 10.07)
	Tafamidis 80 mg	176	360.41	2 (1.1)	0.55 (0.07, 2.00)	-0.04 (-1.17,1.09)	0.93 (0.13, 6.60)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	543.82	3 (1.1)	0.55 (0.11, 1.61)	-0.05 (-1.08,0.99)	0.92 (0.15, 5.53)

Table 26. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates for Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (All Causalities) - B3461028 Cohort

System Organ Class	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
耳および迷路障害	Placebo	177	324.64	10 (5.6)	3.08 (1.48, 5.66)		
	Tafamidis 20 mg	88	179.70	4 (4.5)	2.23 (0.61, 5.70)	-0.85 (-3.75,2.04)	0.72 (0.23, 2.30)
	Tafamidis 80 mg	176	340.41	14 (8.0)	4.11 (2.25, 6.90)	1.03 (-1.85,3.91)	1.34 (0.59, 3.01)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	520.11	18 (6.8)	3.46 (2.05, 5.47)	0.38 (-2.11,2.87)	1.12 (0.52, 2.43)
内分泌障害	Placebo	177	316.22	16 (9.0)	5.06 (2.89, 8.22)		
	Tafamidis 20 mg	88	178.90	7 (8.0)	3.91 (1.57, 8.06)	-1.15 (-4.96,2.67)	0.77 (0.32, 1.88)
	Tafamidis 80 mg	176	348.00	15 (8.5)	4.31 (2.41, 7.11)	-0.75 (-4.05,2.55)	0.85 (0.42, 1.72)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	526.90	22 (8.3)	4.18 (2.62, 6.32)	-0.88 (-3.92,2.15)	0.83 (0.43, 1.57)
眼障害	Placebo	177	308.41	23 (13.0)	7.46 (4.73, 11.19)		
	Tafamidis 20 mg	88	167.85	12 (13.6)	7.15 (3.69, 12.49)	-0.31 (-5.37,4.76)	0.96 (0.48, 1.93)
	Tafamidis 80 mg	176	322.84	30 (17.0)	9.29 (6.27, 13.27)	1.83 (-2.68,6.35)	1.25 (0.72, 2.15)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	490.69	42 (15.9)	8.56 (6.17, 11.57)	1.10 (-2.90,5.10)	1.15 (0.69, 1.91)
胃腸障害	Placebo	177	191.27	100 (56.5)	52.28 (42.54, 63.59)		
	Tafamidis 20 mg	88	121.93	45 (51.1)	36.91 (26.92, 49.38)	-15.38 (-30.25,-0.50)	0.71 (0.50, 1.00)
	Tafamidis 80 mg	176	224.46	90 (51.1)	40.10 (32.24, 49.29)	-12.19 (-25.36,0.99)	0.77 (0.58, 1.02)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	346.39	135 (51.1)	38.97 (32.68, 46.13)	-13.31 (-25.48,-1.13)	0.75 (0.58, 0.97)

Table 26. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates for Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (All Causalities) - B3461028 Cohort

System Organ Class	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
一般・全身障害および投与部位の状態	Placebo	177	202.90	103 (58.2)	50.76 (41.43, 61.56)		
	Tafamidis 20 mg	88	116.91	50 (56.8)	42.77 (31.74, 56.39)	-7.99 (-23.38,7.39)	0.84 (0.60, 1.18)
	Tafamidis 80 mg	176	233.19	93 (52.8)	39.88 (32.19, 48.86)	-10.88 (-23.60,1.84)	0.79 (0.59, 1.04)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	350.10	143 (54.2)	40.85 (34.43, 48.12)	-9.92 (-21.79,1.95)	0.80 (0.62, 1.04)
肝胆道系障害	Placebo	177	323.20	15 (8.5)	4.64 (2.60, 7.65)		
	Tafamidis 20 mg	88	175.08	10 (11.4)	5.71 (2.74, 10.50)	1.07 (-3.18,5.32)	1.23 (0.55, 2.74)
	Tafamidis 80 mg	176	342.15	15 (8.5)	4.38 (2.45, 7.23)	-0.26 (-3.49,2.97)	0.94 (0.46, 1.93)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	517.23	25 (9.5)	4.83 (3.13, 7.14)	0.19 (-2.83,3.21)	1.04 (0.55, 1.98)
免疫系障害	Placebo	177	335.23	3 (1.7)	0.89 (0.18, 2.62)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.22	1 (1.1)	0.54 (0.01, 3.01)	-0.36 (-1.82,1.11)	0.60 (0.06, 5.80)
	Tafamidis 80 mg	176	357.60	5 (2.8)	1.40 (0.45, 3.26)	0.50 (-1.09,2.09)	1.56 (0.37, 6.54)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	542.82	6 (2.3)	1.11 (0.41, 2.41)	0.21 (-1.13,1.55)	1.24 (0.31, 4.94)
感染症および寄生虫症	Placebo	177	203.78	109 (61.6)	53.49 (43.92, 64.53)		
	Tafamidis 20 mg	88	126.68	49 (55.7)	38.68 (28.62, 51.14)	-14.81 (-29.58,-0.04)	0.72 (0.52, 1.01)
	Tafamidis 80 mg	176	200.08	116 (65.9)	57.98 (47.91, 69.54)	4.49 (-10.08,19.05)	1.08 (0.83, 1.41)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	326.76	165 (62.5)	50.50 (43.08, 58.82)	-2.99 (-15.65,9.66)	0.94 (0.74, 1.20)

Table 26. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates for Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (All Causalities) - B3461028 Cohort

System Organ Class	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
傷害、中毒および処置合併症	Placebo	177	258.28	66 (37.3)	25.55 (19.76, 32.51)		
	Tafamidis 20 mg	88	142.18	39 (44.3)	27.43 (19.51, 37.50)	1.88 (-8.71,12.46)	1.07 (0.72, 1.59)
	Tafamidis 80 mg	176	283.47	68 (38.6)	23.99 (18.63, 30.41)	-1.57 (-9.96,6.83)	0.94 (0.67, 1.32)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	425.65	107 (40.5)	25.14 (20.60, 30.38)	-0.42 (-8.21,7.37)	0.98 (0.72, 1.34)
臨床検査	Placebo	177	237.62	85 (48.0)	35.77 (28.57, 44.23)		
	Tafamidis 20 mg	88	144.28	31 (35.2)	21.49 (14.60, 30.50)	-14.29 (-25.01,-3.56)	0.60 (0.40, 0.91)
	Tafamidis 80 mg	176	258.42	73 (41.5)	28.25 (22.14, 35.52)	-7.52 (-17.51,2.47)	0.79 (0.58, 1.08)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	402.70	104 (39.4)	25.83 (21.10, 31.29)	-9.95 (-19.03,-0.87)	0.72 (0.54, 0.96)
代謝および栄養障害	Placebo	177	221.63	110 (62.1)	49.63 (40.79, 59.82)		
	Tafamidis 20 mg	88	133.37	46 (52.3)	34.49 (25.25, 46.00)	-15.14 (-28.76,-1.53)	0.69 (0.49, 0.98)
	Tafamidis 80 mg	176	284.36	73 (41.5)	25.67 (20.12, 32.28)	-23.96 (-34.95,-12.97)	0.52 (0.38, 0.70)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	417.74	119 (45.1)	28.49 (23.60, 34.09)	-21.15 (-31.74,-10.55)	0.57 (0.44, 0.74)
筋骨格系および結合組織障害	Placebo	177	212.71	85 (48.0)	39.96 (31.92, 49.41)		
	Tafamidis 20 mg	88	125.25	43 (48.9)	34.33 (24.84, 46.24)	-5.63 (-18.95,7.69)	0.86 (0.60, 1.24)
	Tafamidis 80 mg	176	238.78	86 (48.9)	36.02 (28.81, 44.48)	-3.94 (-15.35,7.46)	0.90 (0.67, 1.22)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	364.04	129 (48.9)	35.44 (29.59, 42.11)	-4.52 (-14.99,5.94)	0.89 (0.67, 1.17)

Table 26. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates for Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (All Causalities) - B3461028 Cohort

System Organ Class	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Placebo	177	322.20	13 (7.3)	4.03 (2.15, 6.90)		
	Tafamidis 20 mg	88	172.70	8 (9.1)	4.63 (2.00, 9.13)	0.60 (-3.29,4.49)	1.15 (0.48, 2.77)
	Tafamidis 80 mg	176	336.02	21 (11.9)	6.25 (3.87, 9.55)	2.21 (-1.24,5.67)	1.55 (0.78, 3.09)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	508.72	29 (11.0)	5.70 (3.82, 8.19)	1.67 (-1.35,4.69)	1.41 (0.73, 2.72)
神経系障害	Placebo	177	210.89	94 (53.1)	44.57 (36.02, 54.55)		
	Tafamidis 20 mg	88	131.75	40 (45.5)	30.36 (21.69, 41.34)	-14.21 (-27.24,-1.19)	0.68 (0.47, 0.99)
	Tafamidis 80 mg	176	247.61	81 (46.0)	32.71 (25.98, 40.66)	-11.86 (-23.35,-0.37)	0.73 (0.55, 0.99)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	379.36	121 (45.8)	31.90 (26.47, 38.11)	-12.68 (-23.33,-2.02)	0.72 (0.55, 0.94)
製品の問題	Placebo	177	330.41	5 (2.8)	1.51 (0.49, 3.53)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.19	1 (1.1)	0.54 (0.01, 3.01)	-0.97 (-2.67,0.72)	0.36 (0.04, 3.05)
	Tafamidis 80 mg	176	354.18	6 (3.4)	1.69 (0.62, 3.69)	0.18 (-1.72,2.08)	1.12 (0.34, 3.67)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	539.37	7 (2.7)	1.30 (0.52, 2.67)	-0.22 (-1.85,1.42)	0.86 (0.27, 2.70)
精神障害	Placebo	177	301.80	42 (23.7)	13.92 (10.03, 18.81)		
	Tafamidis 20 mg	88	162.78	21 (23.9)	12.90 (7.99, 19.72)	-1.02 (-7.96,5.92)	0.93 (0.55, 1.57)
	Tafamidis 80 mg	176	311.65	43 (24.4)	13.80 (9.99, 18.59)	-0.12 (-6.01,5.77)	0.99 (0.65, 1.52)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	474.44	64 (24.2)	13.49 (10.39, 17.23)	-0.43 (-5.78,4.92)	0.97 (0.66, 1.43)

Table 26. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates for Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (All Causalities) - B3461028 Cohort

System Organ Class	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
腎および尿路障害	Placebo	177	259.47	74 (41.8)	28.52 (22.39, 35.80)		
	Tafamidis 20 mg	88	156.48	28 (31.8)	17.89 (11.89, 25.86)	-10.63 (-19.91,-1.34)	0.63 (0.41, 0.97)
	Tafamidis 80 mg	176	305.19	55 (31.3)	18.02 (13.58, 23.46)	-10.50 (-18.55,-2.44)	0.63 (0.45, 0.90)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	461.67	83 (31.4)	17.98 (14.32, 22.29)	-10.54 (-18.10,-2.98)	0.63 (0.46, 0.86)
生殖系および乳房障害	Placebo	177	308.51	23 (13.0)	7.46 (4.73, 11.19)		
	Tafamidis 20 mg	88	168.75	11 (12.5)	6.52 (3.25, 11.66)	-0.94 (-5.85,3.98)	0.87 (0.43, 1.79)
	Tafamidis 80 mg	176	331.40	28 (15.9)	8.45 (5.61, 12.21)	0.99 (-3.37,5.36)	1.13 (0.65, 1.97)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	500.15	39 (14.8)	7.80 (5.54, 10.66)	0.34 (-3.57,4.25)	1.05 (0.62, 1.75)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Placebo	177	199.13	111 (62.7)	55.74 (45.86, 67.13)		
	Tafamidis 20 mg	88	115.44	48 (54.5)	41.58 (30.66, 55.13)	-14.16 (-29.84,1.52)	0.75 (0.53, 1.05)
	Tafamidis 80 mg	176	253.20	76 (43.2)	30.02 (23.65, 37.57)	-25.72 (-38.10,-13.35)	0.54 (0.40, 0.72)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	368.64	124 (47.0)	33.64 (27.98, 40.11)	-22.10 (-34.04,-10.16)	0.60 (0.47, 0.78)
皮膚および皮下組織障害	Placebo	177	278.23	51 (28.8)	18.33 (13.65, 24.10)		
	Tafamidis 20 mg	88	159.01	21 (23.9)	13.21 (8.18, 20.19)	-5.12 (-12.69,2.44)	0.72 (0.43, 1.20)
	Tafamidis 80 mg	176	299.05	55 (31.3)	18.39 (13.86, 23.94)	0.06 (-6.93,7.06)	1.00 (0.69, 1.47)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	458.05	76 (28.8)	16.59 (13.07, 20.77)	-1.74 (-8.00,4.52)	0.91 (0.63, 1.29)

Table 26. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates for Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (All Causalities) - B3461028 Cohort

System Organ Class	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
社会環境	Placebo	177	335.23	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.66)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-0.30 (-1.24,0.65)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	361.02	0	0.00 (0.00, 1.02)	-0.30 (-1.00,0.40)	0.00
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	546.28	0	0.00 (0.00, 0.68)	-0.30 (-0.94,0.34)	0.00
血管障害	Placebo	177	291.98	46 (26.0)	15.75 (11.53, 21.01)		
	Tafamidis 20 mg	88	167.59	22 (25.0)	13.13 (8.23, 19.88)	-2.63 (-9.76,4.50)	0.83 (0.50, 1.38)
	Tafamidis 80 mg	176	315.31	44 (25.0)	13.95 (10.14, 18.73)	-1.80 (-7.94,4.34)	0.89 (0.59, 1.34)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	482.89	66 (25.0)	13.67 (10.57, 17.39)	-2.09 (-7.71,3.53)	0.87 (0.60, 1.26)

Source: Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Table 4.5.1.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; IR= Incidence rate defined as the number of subjects with an event 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; IRD= Incidence rate difference (tafamidis - placebo) with 95% CI obtained using the Wald method; IRR= Incidence rate ratio (tafamidis/placebo) with 95% CI estimated using Poisson regression with treatment group in the model
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.
MedDRA v.20.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v.20.1 coding dictionary applied for Japanese translation.

＜タファミジス群でプラセボ群と比べて高い頻度で認められた有害事象＞

B3461028 コホートでの因果関係を問わない有害事象の発現率（100 曝露人年あたりの発現例数）がタファミジス併合群でプラセボ群と比べて少なくとも 2 倍高くかつ 4 例多かった有害事象のうち，白内障，鼓腸，膀胱炎，副鼻腔炎，関節炎，筋肉痛，無力症，平衡障害，多汗症および皮膚潰瘍については更なる検討が必要と考えられた（Table 27）。

無力症の発現割合は, タファミジス 20 mg 群, 80 mg 群およびプラセボ群でそれぞれ 12.5%, 10.2% および 6.2%であった。また，プラセボ群に対するタファミジス 20 mg 群および 80 mg 群の発現率の比（95% CI）は，それぞれ 1.93（0.84, 4.46）および 1.56（0.74, 3.30）であった。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）の発現率は，プラセボ群と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の比 (推定可能な場合) は 1 未満であった。

白内障，副鼻腔炎，筋肉痛および平衡障害の発現割合は，タファミジス 20 mg 群または 80 mg 群のいずれかで 5%を上回っており，プラセボ群では発現が比較的少ないかまたは認められなかった。

B3461028 コホートでの副鼻腔炎［プラセボ群に対するタファミジス 20 mg 群および 80 mg 群の発現率の比（95% CI）：9.23（1.08, 78.97）および 9.52（1.22, 74.39）］および膀胱炎（プラセボ群では発現なし）について，MedDRA 高位語の上気道感染および尿路感染に含まれる同様または関連する他の基本語（上咽頭炎，上気道感染，尿路感染，泌尿生殖器感染など）の発現割合を解析したところ，タファミジス群とプラセボ群の間に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かった。平衡障害も同様に，MedDRA 標準検索式（広域）に含まれる関連する基本語（回転性めまい，頭位性回転性めまい，迷路炎，浮動性めまいおよび体位性めまい）ならびに運動失調および歩行障害の基本語の発現割合を解析したところ，タファミジス群とプラセボ群の間に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かった。転倒と平衡障害の関連も認められないと考えられ，プラセボ群に対するタファミジス 20 mg 群，80 mg 群および併合群の転倒の発現率の比（95% CI）は，それぞれ 1.24（0.76, 2.02），0.99（0.64, 1.52）および 1.07（0.73, 1.58）であった（B3461028 Cohort Safety Table 4.6.1.a）。

白内障，鼓腸，関節炎，筋肉痛，多汗症，平衡障害および皮膚潰瘍の発現例数が少ないこと，高齢の ATTR-CM 患者によく認められる事象であることから，これらの事象についてこれ以上の意味のある検討を行うことは難しいと考えられた。

Table 27. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates for Treatment-Emergent Adverse Events with Greater Incidence in Tafamidis than Placebo by Preferred Term (All Causalities) - B3461028 Cohort

Preferred Term	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
白内障	Placebo	177	332.03	2 (1.1)	0.60 (0.07, 2.18)		
	Tafamidis 20 mg	88	181.76	3 (3.4)	1.65 (0.34, 4.82)	1.05 (-1.00, 3.09)	2.74 (0.46, 16.40)
	Tafamidis 80 mg	176	349.39	9 (5.1)	2.58 (1.18, 4.89)	1.97 (0.09, 3.85)	4.28 (0.92, 19.79)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	531.15	12 (4.5)	2.26 (1.17, 3.95)	1.66 (0.13, 3.18)	3.75 (0.84, 16.76)
鼓腸	Placebo	177	329.73	3 (1.7)	0.91 (0.19, 2.66)		
	Tafamidis 20 mg	88	181.57	2 (2.3)	1.10 (0.13, 3.98)	0.19 (-1.65, 2.03)	1.21 (0.20, 7.25)
	Tafamidis 80 mg	176	344.74	8 (4.5)	2.32 (1.00, 4.57)	1.41 (-0.50, 3.32)	2.55 (0.68, 9.61)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	526.31	10 (3.8)	1.90 (0.91, 3.49)	0.99 (-0.57, 2.55)	2.09 (0.57, 7.59)
膀胱炎	Placebo	177	335.37	0	0.00 (0.00, 1.10)		
	Tafamidis 20 mg	88	183.93	2 (2.3)	1.09 (0.13, 3.93)	1.09 (-0.42, 2.59)	Not Estimable
	Tafamidis 80 mg	176	350.75	6 (3.4)	1.71 (0.63, 3.72)	1.71 (0.34, 3.08)	Not Estimable
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	534.69	8 (3.0)	1.50 (0.65, 2.95)	1.50 (0.46, 2.53)	Not Estimable
副鼻腔炎	Placebo	177	334.51	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.67)		
	Tafamidis 20 mg	88	181.28	5 (5.7)	2.76 (0.90, 6.44)	2.46 (-0.03, 4.95)	9.23 (1.08, 78.97)
	Tafamidis 80 mg	176	351.28	10 (5.7)	2.85 (1.37, 5.24)	2.55 (0.69, 4.41)	9.52 (1.22, 74.39)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	532.56	15 (5.7)	2.82 (1.58, 4.65)	2.52 (0.98, 4.06)	9.42 (1.24, 71.32)
関節炎	Placebo	177	334.64	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.66)		
	Tafamidis 20 mg	88	179.54	4 (4.5)	2.23 (0.61, 5.70)	1.93 (-0.33, 4.19)	7.46 (0.83, 66.70)
	Tafamidis 80 mg	176	355.17	4 (2.3)	1.13 (0.31, 2.88)	0.83 (-0.42, 2.08)	3.77 (0.42, 33.72)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	534.71	8 (3.0)	1.50 (0.65, 2.95)	1.20 (0.01, 2.39)	5.01 (0.63, 40.03)
筋肉痛	Placebo	177	331.10	2 (1.1)	0.60 (0.07, 2.18)		
	Tafamidis 20 mg	88	175.78	5 (5.7)	2.84 (0.92, 6.64)	2.24 (-0.39, 4.87)	4.71 (0.91, 24.27)
	Tafamidis 80 mg	176	354.87	5 (2.8)	1.41 (0.46, 3.29)	0.80 (-0.69, 2.30)	2.33 (0.45, 12.02)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	530.64	10 (3.8)	1.88 (0.90, 3.47)	1.28 (-0.16, 2.72)	3.12 (0.68, 14.24)
無力症	Placebo	177	326.26	11 (6.2)	3.37 (1.68, 6.03)		
	Tafamidis 20 mg	88	168.85	11 (12.5)	6.51 (3.25, 11.66)	3.14 (-1.19, 7.48)	1.93 (0.84, 4.46)
	Tafamidis 80 mg	176	342.15	18 (10.2)	5.26 (3.12, 8.31)	1.89 (-1.25, 5.03)	1.56 (0.74, 3.30)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	511.00	29 (11.0)	5.68 (3.80, 8.15)	2.30 (-0.57, 5.17)	1.68 (0.84, 3.37)

Table 27. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates for Treatment-Emergent Adverse Events with Greater Incidence in Tafamidis than Placebo by Preferred Term (All Causalities) - B3461028 Cohort

Preferred Term	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
平衡障害	Placebo	177	333.01	2 (1.1)	0.60 (0.07, 2.17)		
	Tafamidis 20 mg	88	182.71	2 (2.3)	1.09 (0.13, 3.95)	0.49 (-1.24, 2.22)	1.82 (0.26, 12.94)
	Tafamidis 80 mg	176	344.45	15 (8.5)	4.35 (2.44, 7.18)	3.75 (1.40, 6.11)	7.25 (1.66, 31.71)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	527.16	17 (6.4)	3.22 (1.88, 5.16)	2.62 (0.88, 4.37)	5.37 (1.24, 23.24)
多汗症	Placebo	177	335.37	0	0.00 (0.00, 1.10)		
	Tafamidis 20 mg	88	182.56	2 (2.3)	1.10 (0.13, 3.96)	1.10 (-0.42, 2.61)	Not Estimable
	Tafamidis 80 mg	176	357.53	4 (2.3)	1.12 (0.30, 2.86)	1.12 (0.02, 2.22)	Not Estimable
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	540.09	6 (2.3)	1.11 (0.41, 2.42)	1.11 (0.22, 2.00)	Not Estimable
皮膚潰瘍	Placebo	177	334.55	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.67)		
	Tafamidis 20 mg	88	184.39	3 (3.4)	1.63 (0.34, 4.75)	1.33 (-0.60, 3.26)	5.44 (0.57, 52.33)
	Tafamidis 80 mg	176	354.17	7 (4.0)	1.98 (0.79, 4.07)	1.68 (0.10, 3.25)	6.61 (0.81, 53.74)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	538.57	10 (3.8)	1.86 (0.89, 3.41)	1.56 (0.27, 2.85)	6.21 (0.80, 48.53)

Source: Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Table 4.6.1.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; IR= Incidence rate defined as the number of subjects with an event 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; IRD= Incidence rate difference (tafamidis - placebo) with 95% CI obtained using the Wald method; IRR= Incidence rate ratio (tafamidis/placebo) with 95% CI estimated using Poisson regression with treatment group in the model
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.
MedDRA v.20.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v.20.1 coding dictionary applied for Japanese translation.

2.1.1.1.1.2. 発現時期別の有害事象

B3461028，Broad および All Tafamidis コホートでの因果関係を問わない有害事象の最初の発現日から 6 ヵ月ごとの時点での発現割合をそれぞれ B3461028 Cohort Safety Table 6.1.a, Broad Cohort Safety Table 6.1.b および All Tafamidis Cohort Safety Table 6.1.c に示した。B3461028，Broad および All Tafamidis コホートでの因果関係を問わない有害事象の発現日から 6 ヵ月ごとの時点での発現割合をそれぞれ B3461028 Cohort Safety Table 6.2.a, Broad Cohort Safety Table 6.2.b および All Tafamidis Cohort Safety Table 6.2.c に示した。

B3461028，Broad および All Tafamidis コホートで，初回投与後の最初の 6 ヵ月から最後の 6 ヵ月（24 ヵ月以上の最長期間までを含む）までの期間を通して初回発現日またはそれ以降の発現日に基づく有害事象の発現割合に増加傾向は認められなかった。各コホートでの有害事象の発現割合は，初回投与後の最初の 6 ヵ月間で最も高かった。B3461028 コホートでは試験期間を通して，プラセボ群で 25%超の被験者に心臓障害が認められた。そのうち心不全の発現時期別の発現割合は，プラセボ群で 10.5%～15.6%，タファミジス 20 mg 群で 7.6%～17.2 %，80 mg 群で 6.1%～10.2 %の範囲であった。また，胃腸障害の発現時期別の発現割合は，それぞれ 15.4%～33.9%，16.2%～26.1%および 9.2%～27.8%，感染症および寄生虫症の発現時期別の発現割合は，それぞれ 13.8%～33.6%，17.2%～25.0%および 17.7%～28.4%の範囲であった。B3461028，Broad および All Tafamidis コホートで最初の 6 ヵ月以降の各 6 ヵ月間隔で臨床的に意味のある差は認められなかった。また，投与後 42 ヵ月までに有害事象の発現時期に特定の傾向やシグナルは見られなかった。

2.1.1.2. 治験薬と関連がある有害事象

B3461028，Broad および All Tafamidis コホートでの治験薬と関連がある有害事象の要約をそれぞれ Table 28，Table 29 および Table 30 に示した。治験薬と関連がある有害事象（減量に至った有害事象を含む）の発現割合は，B3461028 コホートではプラセボ群とタファミジス群で同様であり，Broad コホートではタファミジス 20 mg 群および 80 mg 群間で同様であった。

B3461028 コホート

Table 28. Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment related) - B3461028 Cohort

	Placebo	Tafamidis		
		20 mg	80 mg	20 mg + 80 mg
Number (%) of Subjects	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Subjects evaluable for adverse events	177	88	176	264
Number of adverse events	207	67	226	293
Subjects with adverse events	90 (50.8)	34 (38.6)	79 (44.9)	113 (42.8)
Subjects with serious adverse events	4 (2.3)	2 (2.3)	3 (1.7)	5 (1.9)
Subjects with severe adverse events	5 (2.8)	3 (3.4)	5 (2.8)	8 (3.0)
Subjects discontinued due to adverse event	3 (1.7)	0	1 (0.6)	1 (0.4)
Subjects with dose reduced due to adverse events	3 (1.7)	0	2 (1.1)	2 (0.8)

Table 28. Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment related) - B3461028 Cohort

	Placebo	Tafamidis		
		20 mg	80 mg	20 mg + 80 mg
Number (%) of Subjects	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Subjects with temporary discontinuation due to adverse events	7 (4.0)	2 (2.3)	5 (2.8)	7 (2.7)

Source: Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Table 4.7.1a
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
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 コホート

Table 29. Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment related) - Broad Cohort

	Tafamidis 20 mg	Tafamidis 80 mg
Number (%) of Subjects	**n (%)**	**n (%)**
Subjects evaluable for adverse events	115	227
Number of adverse events	88	247
Subjects with adverse events	44 (38.3)	89 (39.2)
Subjects with serious adverse events	3 (2.6)	3 (1.3)
Subjects with severe adverse events	3 (2.6)	5 (2.2)
Subjects discontinued due to adverse events	0	1 (0.4)
Subjects with dose reduced	1 (0.9)	3 (1.3)
Subjects with temporary discontinuation due to adverse events	2 (1.7)	7 (3.1)

Source: Module 5.3.5.3 Board Cohort Safety Table 4.7.1.b
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
In studies B3461028 and B3461045, there was a provision for subjects to request a blinded dose reduction for adverse events related to tolerability.

All Tafamidis コホート

Table 30. Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment related) - All Tafamidis Cohort

Number (%) of Subjects	All Tafamidis n (%)
Subjects evaluable for adverse events	377
Number of adverse events	404
Subjects with adverse events	154 (40.8)
Subjects with serious adverse events	14 (3.7)
Subjects with severe adverse events	15 (4.0)
Subjects discontinued from study due to adverse event	3 (0.8)
Subjects with dose reduced due to adverse events	4 (1.1)
Subjects with temporary discontinuation due to adverse events	12 (3.2)

Source: Module 5.3.5.3 All Tafamidis Cohort Safety Table 4.7.1.c
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
In studies B3461028 and B3461045 only, there was a provision for subjects to request a blinded dose reduction for adverse events related to tolerability.

B3461028 コホートでの大部分の治験薬と関連がある有害事象の発現割合は，事象を問わずプラセボ群でタファミジス群と比べて高いかまたは同程度であり，主な有害事象（発現割合 5%以上）は悪心［プラセボ群：5.6%，タファミジス 20 mg：1.1%，80 mg：5.7%（以降同順）］，尿路感染（4.5%，5.7%，2.3%）および下痢（10.2%，2.3%，8.0%）であった。Broad コホートでの治験薬と関連がある有害事象の発現割合は，タファミジス 20 mg 群（38.3%）と 80 mg 群（39.2%）の間で同程度であり，主な有害事象は下痢であった。下痢の発現割合は，Broad コホートでは，タファミジス 20 mg 群で 3.5%, 80 mg 群で 6.6%, All Tafamidis コホートでは 5.6%であった（B3461028 Cohort Safety Table 4.7.2a, Broad Cohort Safety Table 4.7.2.b, All Tafamidis Cohort Safety Table 4.7.2.c）

B3461028 コホートのタファミジス併合群での大部分の治験薬と関連がある有害事象の重症度は，プラセボ群と同様，軽度または中等度であった。B3461028 コホートでは，治験薬と関連がある重度の有害事象は，プラセボ群またはタファミジス群のいずれにおいても複数の被験者で報告された事象はなかった。All Tafamidis コホートでは，うっ血性心不全，転倒および失神が治験薬と関連がある重度の有害事象としてそれぞれ 2 例に報告された。B3461028，Broad および All Tafamidis コホートでの大部分の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 Cohort Safety Table 4.7.3a, Broad Cohort Safety Table 4.7.3.b, All Tafamidis Cohort Safety Table 4.7.3.c）。

<日本人集団>

B3461028 および Broad コホートでの日本人集団の治験薬と関連がある有害事象の要約をそれぞれ Table 31 および Table 32 に示した。治験薬と関連がある有害事象が発現した被験者の割合は，B3461028 コホートではプラセボ群で 40.0%（2/5 例）およびタファミジス 80 mg 群で 30.0%（3/10 例），Broad コホートではタファミジス 80 mg 群で 25.0%（3/12 例）であり，両コホートともタファミジス 20 mg 群では認められなかった。

B3461028 コホート

Table 31. Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment related) - B3461028 Cohort (Japanese subpopulation)

	Placebo	Tafamidis		
Number (%) of Subjects	**n (%)**	**20 mg n (%)**	**80 mg n (%)**	**20 mg＋80 mg n (%)**
Subjects evaluable for adverse events	5	2	10	12
Number of adverse events	2	0	3	3
Subjects with adverse events	2 (40.0)	0	3 (30.0)	3 (25.0)
Subjects with serious adverse events	0	0	0	0
Subjects with severe adverse events	0	0	0	0
Subjects discontinued due to adverse events	0	0	0	0
Subjects with dose reduced due to adverse events	1 (20.0)	0	0	0
Subjects with temporary discontinuation due to adverse events	0	0	0	0

Source: Japanese Table 4.7.1.a.J
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
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 コホート

Table 32. Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment related) - Broad Cohort (Japanese subpopulation)

Number (%) of Subjects	**Tafamidis 20 mg n (%)**	**Tafamidis 80 mg n (%)**
Subjects evaluable for adverse events	5	12
Number of adverse events	0	4
Subjects with adverse events	0	3 (25.0)
Subjects with serious adverse events	0	0

Table 32. Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment related) - Broad Cohort (Japanese subpopulation)

Number (%) of Subjects	Tafamidis 20 mg n (%)	Tafamidis 80 mg n (%)
Subjects with severe adverse events	0	0
Subjects discontinued due to adverse events	0	0
Subjects with dose reduced	0	0
Subjects with temporary discontinuation due to adverse events	0	0

Source: Japanese Table 4.7.1.b.J
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
In studies B3461028 and B3461045, there was a provision for subjects to request a blinded dose reduction for adverse events related to tolerability.

B3461028 コホートでの治験薬と関連がある有害事象は，プラセボ群で急性腎障害および痰貯留が各 1 例, タファミジス 80 mg 群で膀胱炎, 血尿および腎機能障害が各 1 例に認められた（Japanese Table 4.7.2.a.J）。Broad コホートでは，B3461028 コホートで認められた治験薬と関連がある有害事象に加え，タファミジス 80 mg 群でそう痒症が 1 例に認められた（Japanese Table 4.7.2.b.J）。両コホートでの治験薬と関連がある有害事象の重症度はいずれも軽度であった（Japanese Table 4.7.3.a.J, 4.7.3.b.J）。

2.1.1.2.1. 発現割合および発現率

＜器官別大分類別の有害事象＞

B3461028 コホート

B3461028 コホートでの治験薬と関連がある有害事象の器官別大分類別の発現割合および発現率を Table 33 に示した。B3461028 コホートでは，治験薬と関連がある有害事象の発現率［/100 人年 (95% CI)］は，タファミジス群［20 mg 群 : 24.96 (17.29, 34.88)，80 mg 群 : 35.32 (27.97, 44.03)，併合群 : 31.40（25.88, 37.75）（以降同順）］でプラセボ群［45.92（36.92, 56.44）］と比べて同様または低かった。プラセボ群に対するタファミジス群の発現率の比（95% CI）はそれぞれ 0.54（0.37, 0.81），0.77（0.57, 1.04），0.68（0.52, 0.90）であった。全体的に治験薬と関連がある有害事象は発現例数が少なかったため，発現率（100 曝露人年あたりの発現例数）およびプラセボ群に対するタファミジス群の発現率の比から適切な解釈はできなかった。

Table 33. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates for Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (Treatment related) - B3461028 Cohort

System Organ Class	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
Any Event	Placebo	177	196.00	90 (50.8)	45.92 (36.92, 56.44)		
	Tafamidis 20 mg	88	136.22	34 (38.6)	24.96 (17.29, 34.88)	-20.96 (-33.62,-8.29)	0.54 (0.37, 0.81)
	Tafamidis 80 mg	176	223.64	79 (44.9)	35.32 (27.97, 44.03)	-10.59 (-22.87,1.68)	0.77 (0.57, 1.04)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	359.85	113 (42.8)	31.40 (25.88, 37.75)	-14.52 (-25.63,-3.40)	0.68 (0.52, 0.90)
血液およびリンパ系障害	Placebo	177	328.95	4 (2.3)	1.22 (0.33, 3.11)		
	Tafamidis 20 mg	88	180.62	3 (3.4)	1.66 (0.34, 4.85)	0.44 (-1.78,2.67)	1.37 (0.31, 6.10)
	Tafamidis 80 mg	176	356.26	3 (1.7)	0.84 (0.17, 2.46)	-0.37 (-1.90,1.15)	0.69 (0.15, 3.09)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	536.88	6 (2.3)	1.12 (0.41, 2.43)	-0.10 (-1.59,1.39)	0.92 (0.26, 3.26)
心臓障害	Placebo	177	331.70	6 (3.4)	1.81 (0.66, 3.94)		
	Tafamidis 20 mg	88	179.21	3 (3.4)	1.67 (0.35, 4.89)	-0.13 (-2.52,2.25)	0.93 (0.23, 3.70)
	Tafamidis 80 mg	176	355.54	5 (2.8)	1.41 (0.46, 3.28)	-0.40 (-2.30,1.50)	0.78 (0.24, 2.55)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	534.75	8 (3.0)	1.50 (0.65, 2.95)	-0.31 (-2.09,1.47)	0.83 (0.29, 2.38)
耳および迷路障害	Placebo	177	334.85	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.66)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-0.30 (-1.25,0.65)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	356.12	3 (1.7)	0.84 (0.17, 2.46)	0.54 (-0.57,1.66)	2.82 (0.29, 27.12)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	541.39	3 (1.1)	0.55 (0.11, 1.62)	0.26 (-0.60,1.11)	1.86 (0.19, 17.84)

Table 33. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates for Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (Treatment related) - B3461028 Cohort

System Organ Class	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
内分泌障害	Placebo	177	330.22	4 (2.3)	1.21 (0.33, 3.10)		
	Tafamidis 20 mg	88	181.57	3 (3.4)	1.65 (0.34, 4.83)	0.44 (-1.77,2.66)	1.36 (0.31, 6.09)
	Tafamidis 80 mg	176	356.61	3 (1.7)	0.84 (0.17, 2.46)	-0.37 (-1.89,1.15)	0.69 (0.16, 3.10)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	538.18	6 (2.3)	1.11 (0.41, 2.43)	-0.10 (-1.58,1.39)	0.92 (0.26, 3.26)
眼障害	Placebo	177	329.78	4 (2.3)	1.21 (0.33, 3.11)		
	Tafamidis 20 mg	88	184.39	1 (1.1)	0.54 (0.01, 3.02)	-0.67 (-2.27,0.92)	0.45 (0.05, 4.00)
	Tafamidis 80 mg	176	356.73	3 (1.7)	0.84 (0.17, 2.46)	-0.37 (-1.89,1.15)	0.69 (0.16, 3.10)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	541.12	4 (1.5)	0.74 (0.20, 1.89)	-0.47 (-1.87,0.92)	0.61 (0.15, 2.44)
胃腸障害	Placebo	177	276.27	35 (19.8)	12.67 (8.82, 17.62)		
	Tafamidis 20 mg	88	166.27	13 (14.8)	7.82 (4.16, 13.37)	-4.85 (-10.82,1.12)	0.62 (0.33, 1.17)
	Tafamidis 80 mg	176	289.34	40 (22.7)	13.82 (9.88, 18.82)	1.16 (-4.84,7.15)	1.09 (0.69, 1.72)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	455.61	53 (20.1)	11.63 (8.71, 15.22)	-1.04 (-6.27,4.20)	0.92 (0.60, 1.41)
一般・全身障害および投与部位の状態	Placebo	177	319.88	12 (6.8)	3.75 (1.94, 6.55)		
	Tafamidis 20 mg	88	181.85	3 (3.4)	1.65 (0.34, 4.82)	-2.10 (-4.93,0.72)	0.44 (0.12, 1.56)
	Tafamidis 80 mg	176	347.23	8 (4.5)	2.30 (0.99, 4.54)	-1.45 (-4.10,1.21)	0.61 (0.25, 1.50)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	529.08	11 (4.2)	2.08 (1.04, 3.72)	-1.67 (-4.12,0.78)	0.55 (0.24, 1.26)

Table 33. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates for Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (Treatment related) - B3461028 Cohort

System Organ Class	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
肝胆道系障害	Placebo	177	330.23	4 (2.3)	1.21 (0.33, 3.10)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-1.21 (-2.61,0.19)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	352.98	5 (2.8)	1.42 (0.46, 3.31)	0.21 (-1.51,1.92)	1.17 (0.31, 4.35)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	538.25	5 (1.9)	0.93 (0.30, 2.17)	-0.28 (-1.72,1.16)	0.77 (0.21, 2.86)
免疫系障害	Placebo	177	335.37	0	0.00 (0.00, 1.10)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	0.00 (-0.74,0.74)	Not Estimable
	Tafamidis 80 mg	176	360.92	1 (0.6)	0.28 (0.01, 1.54)	0.28 (-0.27,0.82)	Not Estimable
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	546.19	1 (0.4)	0.18 (0.00, 1.02)	0.18 (-0.18,0.54)	Not Estimable
感染症および寄生虫症	Placebo	177	322.42	12 (6.8)	3.72 (1.92, 6.50)		
	Tafamidis 20 mg	88	179.01	5 (5.7)	2.79 (0.91, 6.52)	-0.93 (-4.16,2.30)	0.75 (0.26, 2.13)
	Tafamidis 80 mg	176	340.61	14 (8.0)	4.11 (2.25, 6.90)	0.39 (-2.62,3.40)	1.10 (0.51, 2.39)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	519.62	19 (7.2)	3.66 (2.20, 5.71)	-0.07 (-2.74,2.61)	0.98 (0.48, 2.02)
傷害、中毒および処置合併症	Placebo	177	333.26	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.67)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.15	1 (1.1)	0.54 (0.01, 3.01)	0.24 (-0.97,1.45)	1.80 (0.11, 28.78)
	Tafamidis 80 mg	176	361.02	0	0.00 (0.00, 1.02)	-0.30 (-1.00,0.40)	0.00
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	546.17	1 (0.4)	0.18 (0.00, 1.02)	-0.12 (-0.81,0.57)	0.61 (0.04, 9.76)

Table 33. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates for Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (Treatment related) - B3461028 Cohort

System Organ Class	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
臨床検査	Placebo	177	299.46	26 (14.7)	8.68 (5.67, 12.72)		
	Tafamidis 20 mg	88	175.85	6 (6.8)	3.41 (1.25, 7.43)	-5.27 (-9.58,-0.96)	0.39 (0.16, 0.95)
	Tafamidis 80 mg	176	329.36	20 (11.4)	6.07 (3.71, 9.38)	-2.61 (-6.88,1.66)	0.70 (0.39, 1.25)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	505.21	26 (9.8)	5.15 (3.36, 7.54)	-3.54 (-7.42,0.34)	0.59 (0.34, 1.02)
代謝および栄養障害	Placebo	177	329.47	8 (4.5)	2.43 (1.05, 4.78)		
	Tafamidis 20 mg	88	182.95	2 (2.3)	1.09 (0.13, 3.95)	-1.33 (-3.60,0.93)	0.45 (0.10, 2.12)
	Tafamidis 80 mg	176	346.79	12 (6.8)	3.46 (1.79, 6.04)	1.03 (-1.55,3.61)	1.43 (0.58, 3.49)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	529.74	14 (5.3)	2.64 (1.44, 4.43)	0.21 (-1.96,2.39)	1.09 (0.46, 2.59)
筋骨格系および結合組織障害	Placebo	177	324.06	7 (4.0)	2.16 (0.87, 4.45)		
	Tafamidis 20 mg	88	183.25	2 (2.3)	1.09 (0.13, 3.94)	-1.07 (-3.27,1.13)	0.51 (0.10, 2.43)
	Tafamidis 80 mg	176	353.62	5 (2.8)	1.41 (0.46, 3.30)	-0.75 (-2.77,1.28)	0.65 (0.21, 2.06)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	536.87	7 (2.7)	1.30 (0.52, 2.69)	-0.86 (-2.73,1.01)	0.60 (0.21, 1.72)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Placebo	177	335.22	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.66)		
	Tafamidis 20 mg	88	182.69	1 (1.1)	0.55 (0.01, 3.05)	0.25 (-0.97,1.47)	1.83 (0.11, 29.33)
	Tafamidis 80 mg	176	359.04	1 (0.6)	0.28 (0.01, 1.55)	-0.02 (-0.82,0.78)	0.93 (0.06, 14.93)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	541.74	2 (0.8)	0.37 (0.04, 1.33)	0.07 (-0.71,0.85)	1.24 (0.11, 13.65)

Table 33. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates for Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (Treatment related) - B3461028 Cohort

System Organ Class	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
神経系障害	Placebo	177	311.85	19 (10.7)	6.09 (3.67, 9.51)		
	Tafamidis 20 mg	88	182.54	4 (4.5)	2.19 (0.60, 5.61)	-3.90 (-7.38,-0.42)	0.36 (0.12, 1.06)
	Tafamidis 80 mg	176	338.29	16 (9.1)	4.73 (2.70, 7.68)	-1.36 (-4.95,2.23)	0.78 (0.40, 1.51)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	520.83	20 (7.6)	3.84 (2.35, 5.93)	-2.25 (-5.47,0.96)	0.63 (0.34, 1.18)
精神障害	Placebo	177	332.65	2 (1.1)	0.60 (0.07, 2.17)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-0.60 (-1.72,0.52)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	355.94	3 (1.7)	0.84 (0.17, 2.46)	0.24 (-1.02,1.51)	1.40 (0.23, 8.39)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	541.20	3 (1.1)	0.55 (0.11, 1.62)	-0.05 (-1.09,1.00)	0.92 (0.15, 5.52)
腎および尿路障害	Placebo	177	323.28	7 (4.0)	2.17 (0.87, 4.46)		
	Tafamidis 20 mg	88	182.22	2 (2.3)	1.10 (0.13, 3.96)	-1.07 (-3.28,1.14)	0.51 (0.11, 2.44)
	Tafamidis 80 mg	176	353.80	5 (2.8)	1.41 (0.46, 3.30)	-0.75 (-2.78,1.27)	0.65 (0.21, 2.06)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	536.02	7 (2.7)	1.31 (0.53, 2.69)	-0.86 (-2.73,1.01)	0.60 (0.21, 1.72)
生殖系および乳房障害	Placebo	177	333.87	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.67)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-0.30 (-1.25,0.65)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	352.96	4 (2.3)	1.13 (0.31, 2.90)	0.83 (-0.42,2.09)	3.78 (0.42, 33.85)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	538.23	4 (1.5)	0.74 (0.20, 1.90)	0.44 (-0.49,1.38)	2.48 (0.28, 22.20)

Table 33. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates for Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (Treatment related) - B3461028 Cohort

System Organ Class	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Placebo	177	320.84	11 (6.2)	3.43 (1.71, 6.13)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.04	1 (1.1)	0.54 (0.01, 3.01)	-2.89 (-5.17,-0.60)	0.16 (0.02, 1.22)
	Tafamidis 80 mg	176	346.42	10 (5.7)	2.89 (1.38, 5.31)	-0.54 (-3.24,2.16)	0.84 (0.36, 1.98)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	531.46	11 (4.2)	2.07 (1.03, 3.70)	-1.36 (-3.73,1.01)	0.60 (0.26, 1.39)
皮膚および皮下組織障害	Placebo	177	322.11	8 (4.5)	2.48 (1.07, 4.89)		
	Tafamidis 20 mg	88	180.77	4 (4.5)	2.21 (0.60, 5.67)	-0.27 (-3.04,2.50)	0.89 (0.27, 2.96)
	Tafamidis 80 mg	176	346.31	12 (6.8)	3.47 (1.79, 6.05)	0.98 (-1.63,3.59)	1.40 (0.57, 3.41)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	527.09	16 (6.1)	3.04 (1.74, 4.93)	0.55 (-1.72,2.83)	1.22 (0.52, 2.86)
血管障害	Placebo	177	334.55	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.67)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-0.30 (-1.25,0.65)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	358.41	4 (2.3)	1.12 (0.30, 2.86)	0.82 (-0.42,2.06)	3.73 (0.42, 33.41)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	543.68	4 (1.5)	0.74 (0.20, 1.88)	0.44 (-0.49,1.37)	2.46 (0.28, 22.02)

Source: Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Table 4.7.4.a
N= number of treated subjects; SY= subject-years of exposure; n= number of subjects with event; IR = Incidence rate defined as the number of subjects with an event (n) per 100 subject-years of exposure (SY); IRD= Incidence rate difference (tafamadis - placebo); IRR= Incidence rate ratio (tafamadis/placebo); CI= confidence interval
IRD and IRR are estimated using a Poisson regression model
For a particular event, subject-years is the sum across subjects of years up to the first event or to the last dose + 28 days for subjects who did not have the event.
MedDRA v.20.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v.20.1 coding dictionary applied for Japanese translation.

Broad および All Tafamidis コホート

Broad コホートで，治験薬と関連がある有害事象の発現率［/100 人年（95% CI）］は，タファミジス 20 mg 群で 27.74（20.16, 37.24），80 mg 群で 34.49（27.70, 42.44）で，B3461028 コホートと同程度であった。タファミジス 20 mg 群に対する 80 mg 群の発現率の比（95% CI）は 1.24（0.87, 1.78）であった。いずれの器官別大分類別の有害事象も発現例数が比較的少なかったため，治験薬と関連がある有害事象ごとの器官別大分類別の発現リスクを適切に解釈することはできなかった（Broad Cohort Safety Table 4.7.4.2.b）。

All Tafamidis コホートでのタファミジスが投与された被験者の主な治験薬と関連がある有害事象の発現率（100 曝露人年あたりの発現例数）は，B3461028 コホートと同様であった（All Tafamidis Cohort Safety Table 4.7.4.c）。

＜器官別大分類および基本語別の有害事象＞

B3461028 コホートでの主な治験薬と関連がある有害事象の発現率［/100 人年（95% CI）］は，下痢［プラセボ群：5.89 （3.49, 9.31），タファミジス 20 mg 群：1.10（0.13, 3.98），80 mg 群 4.15（2.27, 6.96）（以降同順）］および悪心［3.09（1.48, 5.69），0.55（0.01, 3.05），2.89（1.38, 5.31）］であった。プラセボ群に対するタファミジス 20 mg 群および 80 mg 群の発現率の比は，下痢は 0.19（0.04, 0.81）および 0.70（0.35, 1.42），悪心は 0.18（0.02, 1.38）および 0.93（0.39, 2.24）であった（B3461028 Cohort Safety Table 4.7.5.a）。Broad コホートでの主な治験薬と関連がある有害事象の発現率（95% CI）も下痢［タファミジス 20 mg 群：1.87（0.51, 4.78），80 mg 群：3.79（2.12, 6.25）（以降同順）］および悪心［0.93（0.11, 3.35），2.45（1.18, 4.51）］であり，20 mg 群に対する 80 mg 群の発現率の比は下痢 2.03（0.67, 6.12），悪心 2.65（0.58, 12.10）であった（Broad Cohort Safety Table 4.7.5.2.b）。All Tafamidis コホートでの主な治験薬と関連がある有害事象の発現率（95% CI）は，下痢 2.82（1.75, 4.31）および悪心 1.86（1.02, 3.12）であった（All Tafamidis Cohort Safety Table 4.7.5.c）。

2.1.2. 死亡

タファミジスの第 2/3 相臨床試験での死因を問わない死亡一覧を付録に示した。B3461025 および B3461028 試験の死亡に関する安全性の叙述は，第 5 部の各試験の総括報告書に示した。実施中の B3461026 および B3461045 試験については，2018 年 2 月 15 日時点で治験依頼者の臨床試験データベースに収集されていた死亡に関する安全性の叙述を第 5 部の各試験の SAE Narrative に示した。

B3461028 コホート

B3461028 コホート（投与期間 30 ヵ月）で報告された死亡例 144 例の内訳は，プラセボ群で 72 例（40.7%），タファミジス 20 mg 群で 23 例（26.1%），80 mg 群で 49 例（27.8%）であった。死亡例 144 例のうち，最終投与後 28 日以内の死亡は 79 例であり，その内訳は，プラセボ群で 40 例（22.6%），タファミジス 20 mg 群で 13 例（14.8%），80 mg 群で 26 例（14.8%）であった。治験薬と関連がある死亡は報告されなかった（B3461028 Cohort Safety Table 2.1.1.a）。

B3461028 コホートでの最終投与後 28 日以内の死亡例の死因を Table 34 に示した。B3461028 コホートでは，死因が基礎疾患であった被験者は，プラセボ群で 40 例中 26 例（65.0%），タファ

ミジス 20 mg 群で 13 例中 9 例（69.2%）および 80 mg 群で 26 例中 17 例（65.4%）であった。その他，複数の被験者に認められた死因は，敗血症，心不全，肺炎および外傷であった。

Table 34. Reported Cause of Death (up to 28-Days after Last dose) Summary - B3461028 Cohort

Reported Cause of Death (Grouped)	Placebo (N=177) n (%)	Tafamidis 20 mg (N=88) n (%)	Tafamidis 80 mg (N=176) n (%)
All Deaths	**40 (22.6%)**	**13 (14.8%)**	**26 (14.8%)**
治験対象疾患	26	9	17
敗血症	2	2	2
心不全	1	1	2
肺炎	2	0	1
外傷	2	0	0
呼吸不全	1	0	1
遠隔転移を伴う扁平上皮癌	1	0	0
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1	0	0
胸膿	1	0	0
脳出血	0	0	1
心突然死	1	0	0
硬膜下血腫	0	0	1
自殺	1	0	0
不明	0	0	1
治験対象疾患および食道腺癌	0	1	0
その他の感染	1	0	0

Source: Module 5.3.5.3 All Tafamidis Cohort Safety Table 16.10, B3461028 Clinical Study Report Listing 16.2.7.5.1

2.1.2.1. 発現割合および発現率

〈最終投与後 28 日以内に発現した死亡の発現割合および発現率〉

B3461028 コホート

B3461028 コホートでの最終投与後 28 日以内に報告された死亡の発現割合および発現率を Table 35 に示した。B3461028 コホートでの最終投与後 28 日以内に報告された死亡の発現率［/100 人年（95% CI）］は，プラセボ群で 11.23（8.02, 15.29），タファミジス 20 mg 群で 6.77（3.61, 11.58），80 mg 群で 6.89（4.5, 10.10），併合群で 6.85（4.87, 9.37）であった。プラセボ群に対するタファミジス 20 mg 群，80 mg 群および併用群の発現率の比（95% CI）はそれぞれ 0.60（0.32, 1.13），0.61（0.37, 1.01）および 0.61（0.39, 0.95）であった（B3461028 Cohort Safety Table 9.2.a）。

Table 35. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates for Deaths that Occurred up to 28 Days after Last Dose - B3461028 Cohort

	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
Death	Placebo	177	356.21	40 (22.6)	11.23 (8.02, 15.29)		
	Tafamidis 20 mg	88	191.93	13 (14.8)	6.77 (3.61, 11.58)	-4.46 (-9.52,0.61)	0.60 (0.32, 1.13)
	Tafamidis 80 mg	176	377.15	26 (14.8)	6.89 (4.50, 10.10)	-4.34 (-8.71,0.04)	0.61 (0.37, 1.01)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	569.07	39 (14.8)	6.85 (4.87, 9.37)	-4.38 (-8.47,-0.28)	0.61 (0.39, 0.95)

Source: Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Table 9.2.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 who died during the follow-up period; CI= confidence interval; 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; IRD= Incidence rate difference (tafamidis - placebo) with 95% CI obtained using the Wald method; IRR= Incidence rate ratio (tafamidis/placebo) with 95% CI estimated using Poisson regression with treatment group in the model
SY is the sum across subjects of years up to the time of death or the end of the follow-up period for subjects who did not die.

Broad コホート

Broad コホートでの死因を問わない死亡は，タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群でそれぞれ 34 例（29.6%）および 61 例（26.9%）に認められ，このうち B3461045 試験中に報告された死亡は，それぞれ 11 例および 12 例であった（Broad Cohort Safety Table 2.1.1.b, All Tafamidis Cohort Safety Table 16.10）。最終投与後 28 日以内に報告された累積死亡は，タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群でそれぞれ 21 例（18.3%）および 34 例（15.0%）であった（Broad Cohort Safety Table 9.2.2.b）。

All Tafamidis コホート

All Tafamidis コホートでの死因を問わない死亡は，115 例（30.5%）に認められた。このうち最終投与後 28 日以内に報告された死亡は 73 例（19.4%）であった。大部分の死因は，基礎疾患の増悪または進行のためであった（All Tafamidis Cohort Safety Table 2.1.1.c）。

治験薬と関連がある死亡は，B3461026 試験でタファミジス 20 mg 群の 2 例（被験者 ID [redacted] および [redacted]）に認められた。被験者 ID [redacted] の死因はうっ血性心不全であった。被験者 ID [redacted] の死因は，末期の腎疾患，感染，頻拍性心房頻脈であった（All Tafamidis Cohort Safety Table 16.10）。

<日本人集団>

B3461028 コホートでの日本人集団では，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 群でそれぞれ 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 2.7.6 Section 8.2.1, All Tafamidis Cohort Safety Table 16.9.3）。

2.1.3. その他の重篤な有害事象

2.1.3.1. 因果関係を問わない重篤な有害事象

B3461028，Broad および All Tafamidis コホートでの因果関係を問わない重篤な有害事象の要約を Table 36，Table 37 および Table 38 に示した。

B3461028 コホートでは，重篤な有害事象の発現割合および有害事象により中止（投与一時中止，試験中止）に至った被験者の割合は，プラセボ群でタファミジス群と比べてわずかに高い傾向が認められた。また，プラセボ群またはタファミジス群で有害事象による減量に至った被験者は認められなかった。Broad コホートでのタファミジス 20 mg 群と 80 mg 群間で重篤な有害事象の発現割合は同様であった。

B3461028 コホート

Table 36. Treatment-Emergent Serious Adverse Events (All Causalities) - B3461028 Cohort

	Placebo	Tafamidis		
		20 mg	80 mg	20 mg + 80 mg
Number (%) of Subjects	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects evaluable for adverse events	177	88	176	264
Number of serious adverse events	407	180	371	551
Subjects with serious adverse events	140 (79.1)	66 (75.0)	133 (75.6)	199 (75.4)
Subjects with severe adverse events	110 (62.1)	44 (50.0)	103 (58.5)	147 (55.7)
Subjects discontinued due to adverse events	50 (28.2)	15 (17.0)	39 (22.2)	54 (20.5)
Subjects with dose reduced due to adverse events	0	0	0	0
Subjects with temporary discontinuation due to adverse events	34 (19.2)	16 (18.2)	28 (15.9)	44 (16.7)

Source: Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Table 5.2.1.a
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
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 コホート

Table 37. Treatment-Emergent Serious Adverse Events (All Causalities) - Broad Cohort

Number (%) of Subjects	Tafamidis 20 mg n (%)	Tafamidis 80 mg n (%)
Subjects evaluable for adverse events	115	227
Number of serious adverse events	238	464
Subjects with serious adverse events	83 (72.2)	158 (69.6)
Subjects with severe adverse events	61 (53.0)	121 (53.3)
Subjects discontinued due to adverse events	23 (20.0)	40 (17.6)
Subjects with dose reduced due to adverse events	0	0
Subjects with temporary discontinuation due to adverse events	16 (13.9)	31 (13.7)

Source: Module 5.3.5.3 Broad Cohort Safety Table 5.2.1.b
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
In studies B3461028 and B3461045, there was a provision for subjects to request a blinded dose reduction for adverse events related to tolerability.

All Tafamidis コホート

Table 38. Treatment-Emergent Serious Adverse Events (All Causalities) - All Tafamidis Cohort

Number (%) of Subjects	All Tafamidis n (%)
Subjects evaluable for adverse events	377
Number of serious adverse events	840
Subjects with serious adverse events	273 (72.4)
Subjects with severe adverse events	211 (56.0)
Subjects discontinued due to adverse events	82 (21.8)
Subjects with dose reduced due to adverse events	0
Subjects with temporary discontinuation due to adverse events	61 (16.2)

Source: Module 5.3.5.3 All Tafamidis Cohort Safety Table 5.2.1.c
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
In studies B3461028 and B3461045 only, there was a provision for subjects to request a blinded dose reduction for adverse events related to tolerability.

B3461028，Broad および All Tafamidis コホートで認められた主な因果関係を問わない重篤な有害事象（いずれかの群で発現割合 2%以上）をそれぞれ Table 39, Table 40 および Table 41 に示した。

B3461028 コホートでの重篤な有害事象の発現割合は，各投与群間で同様であった。B3461028, Broad および All Tafamidis コホートでの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，これらは被験者集団および対象疾患を反映したものと考えられた。B3461028 コホートで器官別大分類の心臓障害が認められた被験者の割合は，大半の事象（急性心不全を除く）でタファミジス 20 mg 群および 80 mg 群間で同様であったが，プラセボ群ではいずれのタファミジス群と比べてもわずかに高かった。

Broad および All Tafamidis コホートでのタファミジスが投与された被験者の重篤な有害事象の発現割合は，B3461028 コホートでの発現割合と同様であった。

B3461028 コホート

Table 39. Summary of Most Common (>=2% in Any Treatment Group) Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - B3461028 Cohort

Number of Subjects Evaluable for SAEs	Placebo	Tafamidis		
		20 mg	80 mg	20 mg + 80 mg
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	(N=177) n (%)	(N=88) n (%)	(N=176) n (%)	(N=264) n (%)
With Any Adverse Event *	116 (65.5)	58 (65.9)	102 (58.0)	160 (60.6)
心臓障害	92 (52.0)	37 (42.0)	79 (44.9)	116 (43.9)
不整脈	0	2 (2.3)	2 (1.1)	4 (1.5)
心房細動	8 (4.5)	7 (8.0)	11 (6.3)	18 (6.8)
心房粗動	5 (2.8)	2 (2.3)	4 (2.3)	6 (2.3)
完全房室ブロック	1 (0.6)	1 (1.1)	4 (2.3)	5 (1.9)
徐脈	5 (2.8)	1 (1.1)	5 (2.8)	6 (2.3)
心アミロイドーシス	5 (2.8)	2 (2.3)	3 (1.7)	5 (1.9)
心停止	6 (3.4)	1 (1.1)	2 (1.1)	3 (1.1)
心不全	39 (22.0)	16 (18.2)	34 (19.3)	50 (18.9)
急性心不全	17 (9.6)	4 (4.5)	23 (13.1)	27 (10.2)
うっ血性心不全	32 (18.1)	15 (17.0)	20 (11.4)	35 (13.3)
心原性ショック	4 (2.3)	3 (3.4)	2 (1.1)	5 (1.9)
左室不全	6 (3.4)	1 (1.1)	3 (1.7)	4 (1.5)
心室性頻脈	7 (4.0)	2 (2.3)	2 (1.1)	4 (1.5)

Table 39. Summary of Most Common (>=2% in Any Treatment Group) Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - B3461028 Cohort

Number of Subjects Evaluable for SAEs		Tafamidis		
	Placebo	20 mg	80 mg	20 mg + 80 mg
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	(N=177) n (%)	(N=88) n (%)	(N=176) n (%)	(N=264) n (%)
胃腸障害	3 (1.7)	6 (6.8)	1 (0.6)	7 (2.7)
腹痛	3 (1.7)	3 (3.4)	1 (0.6)	4 (1.5)
腹水	0	3 (3.4)	0	3 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (2.8)	3 (3.4)	11 (6.3)	14 (5.3)
胸痛	2 (1.1)	2 (2.3)	4 (2.3)	6 (2.3)
疾患進行	3 (1.7)	1 (1.1)	4 (2.3)	5 (1.9)
発熱	0	0	4 (2.3)	4 (1.5)
感染症および寄生虫症	21 (11.9)	14 (15.9)	16 (9.1)	30 (11.4)
気管支炎	0	2 (2.3)	0	2 (0.8)
蜂巣炎	2 (1.1)	3 (3.4)	2 (1.1)	5 (1.9)
肺炎	12 (6.8)	6 (6.8)	13 (7.4)	19 (7.2)
敗血症	2 (1.1)	3 (3.4)	1 (0.6)	4 (1.5)
尿路感染	5 (2.8)	2 (2.3)	1 (0.6)	3 (1.1)
傷害、中毒および処置合併症	5 (2.8)	8 (9.1)	11 (6.3)	19 (7.2)
転倒	5 (2.8)	5 (5.7)	9 (5.1)	14 (5.3)
裂傷	0	2 (2.3)	1 (0.6)	3 (1.1)
腰椎骨折	0	2 (2.3)	2 (1.1)	4 (1.5)
代謝および栄養障害	19 (10.7)	3 (3.4)	11 (6.3)	14 (5.3)
脱水	6 (3.4)	0	1 (0.6)	1 (0.4)
水分過負荷	6 (3.4)	2 (2.3)	2 (1.1)	4 (1.5)
体液貯留	1 (0.6)	2 (2.3)	1 (0.6)	3 (1.1)
高カリウム血症	4 (2.3)	0	3 (1.7)	3 (1.1)
低ナトリウム血症	4 (2.3)	0	4 (2.3)	4 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.3)	0	1 (0.6)	1 (0.4)
変形性関節症	4 (2.3)	0	1 (0.6)	1 (0.4)
神経系障害	19 (10.7)	5 (5.7)	8 (4.5)	13 (4.9)
脳血管発作	4 (2.3)	1 (1.1)	2 (1.1)	3 (1.1)

Table 39. Summary of Most Common (>=2% in Any Treatment Group) Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - B3461028 Cohort

Number of Subjects Evaluable for SAEs	Placebo	Tafamidis		
		20 mg	80 mg	20 mg + 80 mg
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	(N=177) n (%)	(N=88) n (%)	(N=176) n (%)	(N=264) n (%)
浮動性めまい	5 (2.8)	2 (2.3)	0	2 (0.8)
失神	10 (5.6)	0	6 (3.4)	6 (2.3)
一過性脳虚血発作	1 (0.6)	3 (3.4)	1 (0.6)	4 (1.5)
精神障害	4 (2.3)	0	2 (1.1)	2 (0.8)
精神状態変化	4 (2.3)	0	2 (1.1)	2 (0.8)
腎および尿路障害	18 (10.2)	10 (11.4)	14 (8.0)	24 (9.1)
急性腎障害	15 (8.5)	9 (10.2)	13 (7.4)	22 (8.3)
血尿	4 (2.3)	1 (1.1)	2 (1.1)	3 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (6.8)	7 (8.0)	10 (5.7)	17 (6.4)
急性呼吸不全	4 (2.3)	0	1 (0.6)	1 (0.4)
呼吸困難	4 (2.3)	2 (2.3)	3 (1.7)	5 (1.9)
胸水	4 (2.3)	5 (5.7)	6 (3.4)	11 (4.2)

Source: Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Table 5.3.1.1.a
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the No. of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
MedDRA v.20.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v.20.1 coding dictionary applied for Japanese translation.
* Includes only subjects with events that meet the cutoff criteria.

Broad コホート

Table 40. Summary of Most Common (>=2% in Any Treatment Group) Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Broad Cohort

Number of Subjects Evaluable for SAEs Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Tafamidis 20 mg (N=115) n (%)	Tafamidis 80 mg (N=227) n (%)
With Any Serious Adverse Event *	70 (60.9)	116 (51.1)
心臓障害	44 (38.3)	90 (39.6)
心房細動	7 (6.1)	14 (6.2)
徐脈	1 (0.9)	5 (2.2)
心不全	19 (16.5)	38 (16.7)
急性心不全	6 (5.2)	26 (11.5)
慢性心不全	3 (2.6)	3 (1.3)
うっ血性心不全	18 (15.7)	26 (11.5)
心原性ショック	3 (2.6)	3 (1.3)
左室不全	3 (2.6)	4 (1.8)
心室性頻脈	3 (2.6)	3 (1.3)
胃腸障害	6 (5.2)	1 (0.4)
腹痛	3 (2.6)	1 (0.4)
腹水	3 (2.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.6)	5 (2.2)
胸痛	3 (2.6)	5 (2.2)
感染症および寄生虫症	15 (13.0)	28 (12.3)
蜂巣炎	4 (3.5)	6 (2.6)
肺炎	6 (5.2)	20 (8.8)
敗血症	4 (3.5)	3 (1.3)
尿路感染	3 (2.6)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	6 (5.2)	11 (4.8)
転倒	6 (5.2)	11 (4.8)
代謝および栄養障害	3 (2.6)	3 (1.3)
水分過負荷	3 (2.6)	3 (1.3)
神経系障害	3 (2.6)	9 (4.0)
失神	0	8 (3.5)
一過性脳虚血発作	3 (2.6)	1 (0.4)

Table 40. Summary of Most Common (>=2% in Any Treatment Group) Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Broad Cohort

Number of Subjects Evaluable for SAEs	Tafamidis 20 mg	Tafamidis 80 mg
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	(N=115) n (%)	(N=227) n (%)
腎および尿路障害	13 (11.3)	17 (7.5)
急性腎障害	13 (11.3)	17 (7.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (9.6)	12 (5.3)
呼吸困難	4 (3.5)	4 (1.8)
胸水	7 (6.1)	8 (3.5)

Source: Module 5.3.5.3 Board Cohort Safety Table 5.3.1.1.b
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the No. of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
MedDRA v.20.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v.20.1 coding dictionary applied for Japanese translation.
* Includes only subjects with events that meet the cutoff criteria.

All Tafamidis コホート

Table 41. Summary of Most Common (>=2% in Any Treatment Group) Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - All Tafamidis Cohort

Number of Subjects Evaluable for SAEs	All Tafamidis (N=377)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)
With Any Serious Adverse Event *	200 (53.1)
心臓障害	144 (38.2)
心房細動	25 (6.6)
心不全	63 (16.7)
急性心不全	33 (8.8)
うっ血性心不全	59 (15.6)
左室不全	8 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (2.7)
胸痛	10 (2.7)
感染症および寄生虫症	46 (12.2)
蜂巣炎	13 (3.4)
肺炎	28 (7.4)

Table 41. Summary of Most Common (>=2% in Any Treatment Group) Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - All Tafamidis Cohort

Number of Subjects Evaluable for SAEs	All Tafamidis (N=377)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)
敗血症	8 (2.1)
傷害、中毒および処置合併症	25 (6.6)
転倒	25 (6.6)
神経系障害	11 (2.9)
失神	11 (2.9)
腎および尿路障害	33 (8.8)
急性腎障害	33 (8.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24 (6.4)
呼吸困難	8 (2.1)
胸水	16 (4.2)

Source: Module 5.3.5.3 All Tafamidis Cohort Safety Table 5.3.1.1.c
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the No. of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
MedDRA v.20.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v.20.1 coding dictionary applied for Japanese translation.
* Includes only subjects with events that meet the cutoff criteria.

<日本人集団>

B3461028 および Broad コホートでの日本人集団に認められた因果関係を問わない重篤な有害事象をそれぞれ Table 42 および Table 43 に示した。

B3461028 コホートで重篤な有害事象が認められた被験者は，プラセボ群で 4 例（80.0%），タファミジス 20 mg 群で 2 例（100%），80 mg 群で 7 例（70%）および併合群で 9 例（75.0%）であった。主な重篤な有害事象（2 例以上）は，プラセボ群の心不全 3 例，タファミジス併合群の肺炎（2 例）および腰椎骨折（2 例）であった。

Broad コホートで重篤な有害事象が認められた被験者は，タファミジス 20 mg 群で 4 例（80.0%）および 80 mg 群で 8 例（66.7%）であった。各投与群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は，タファミジス 80 mg 群の肺炎（2 例）のみであった。

B3461028 コホート

Table 42. Treatment-Emergent Serious Adverse Events Sorted by System Organ Class and Preferred Term - B3461028 Cohort (Japanese subpopulation)

Number of Subjects Evaluable for SAEs	Placebo	Tafamidis		
		20 mg	80 mg	20 mg＋80 mg
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	(N=5) n (%)	(N=2) n (%)	(N=10) n (%)	(N=12) n (%)
With Any Serious Adverse Event	4 (80.0)	2 (100.0)	7 (70.0)	9 (75.0)
心臓障害	4 (80.0)	1 (50.0)	3 (30.0)	4 (33.3)
不整脈	0	0	1 (10.0)	1 (8.3)
心房粗動	1 (20.0)	0	0	0
房室ブロック	0	1 (50.0)	0	1 (8.3)
完全房室ブロック	0	0	1 (10.0)	1 (8.3)
心アミロイドーシス	0	0	1 (10.0)	1 (8.3)
心不全	3 (60.0)	0	1 (10.0)	1 (8.3)
急性心不全	1 (20.0)	0	0	0
慢性心不全	1 (20.0)	0	1 (10.0)	1 (8.3)
眼障害	0	0	1 (10.0)	1 (8.3)
白内障	0	0	1 (10.0)	1 (8.3)
胃腸障害	1 (20.0)	0	3 (30.0)	3 (25.0)
胃十二指腸潰瘍	0	0	1 (10.0)	1 (8.3)
胃腸障害	1 (20.0)	0	0	0
血便排泄	0	0	1 (10.0)	1 (8.3)
鼠径ヘルニア	0	0	1 (10.0)	1 (8.3)
感染症および寄生虫症	1 (20.0)	1 (50.0)	3 (30.0)	4 (33.3)
胃腸炎	0	0	1 (10.0)	1 (8.3)
肺炎	1 (20.0)	1 (50.0)	1 (10.0)	2 (16.7)
皮下組織膿瘍	0	0	1 (10.0)	1 (8.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (50.0)	1 (10.0)	2 (16.7)
腰椎骨折	0	1 (50.0)	1 (10.0)	2 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (10.0)	1 (8.3)
痛風性関節炎	0	0	1 (10.0)	1 (8.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (10.0)	1 (8.3)
前立腺癌	0	0	1 (10.0)	1 (8.3)

Table 42. Treatment-Emergent Serious Adverse Events Sorted by System Organ Class and Preferred Term - B3461028 Cohort (Japanese subpopulation)

Number of Subjects Evaluable for SAEs	Placebo	Tafamidis		
		20 mg	80 mg	20 mg＋80 mg
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	(N=5) n (%)	(N=2) n (%)	(N=10) n (%)	(N=12) n (%)
神経系障害	1 (20.0)	0	2 (20.0)	2 (16.7)
手根管症候群	0	0	1 (10.0)	1 (8.3)
脳梗塞	0	0	1 (10.0)	1 (8.3)
意識消失	1 (20.0)	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (10.0)	1 (8.3)
膀胱出血	0	0	1 (10.0)	1 (8.3)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (10.0)	1 (8.3)
良性前立腺肥大症	0	0	1 (10.0)	1 (8.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (10.0)	1 (8.3)
喘息	0	0	1 (10.0)	1 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (10.0)	1 (8.3)
蕁麻疹	0	0	1 (10.0)	1 (8.3)

Source: Japanese Table 5.3.1.a.J
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the No. of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
MedDRA v.20.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v.20.1 coding dictionary applied for Japanese translation.

Broad コホート

Table 43. Treatment-Emergent Serious Adverse Events Sorted by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) – Broad Cohort (Japanese subpopulation)

Number of Subjects Evaluable for SAEs	Tafamidis 20 mg	Tafamidis 80 mg
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	(N=5) n (%)	(N=12) n (%)
With Any Serious Adverse Event	4 (80.0)	8 (66.7)
心臓障害	3 (60.0)	3 (25.0)
狭心症	1 (20.0)	0
不整脈	0	1 (8.3)
房室ブロック	1 (20.0)	0

Table 43. Treatment-Emergent Serious Adverse Events Sorted by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) – Broad Cohort (Japanese subpopulation)

Number of Subjects Evaluable for SAEs Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Tafamidis 20 mg (N=5) n (%)	Tafamidis 80 mg (N=12) n (%)
完全房室ブロック	0	1 (8.3)
心アミロイドーシス	0	1 (8.3)
心不全	1 (20.0)	1 (8.3)
慢性心不全	1 (20.0)	1 (8.3)
眼障害	0	1 (8.3)
白内障	0	1 (8.3)
胃腸障害	0	4 (33.3)
慢性胃炎	0	1 (8.3)
胃十二指腸潰瘍	0	1 (8.3)
血便排泄	0	1 (8.3)
鼠径ヘルニア	0	1 (8.3)
感染症および寄生虫症	1 (20.0)	4 (33.3)
胃腸炎	0	1 (8.3)
肺炎	1 (20.0)	2 (16.7)
皮下組織膿	0	1 (8.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (20.0)	2 (16.7)
腰椎骨折	1 (20.0)	1 (8.3)
橈骨骨折	0	1 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (8.3)
痛風性関節炎	0	1 (8.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (8.3)
前立腺癌	0	1 (8.3)
神経系障害	0	2 (16.7)
手根管症候群	0	1 (8.3)
脳梗塞	0	1 (8.3)
腎および尿路障害	0	1 (8.3)
膀胱出血	0	1 (8.3)

Table 43. Treatment-Emergent Serious Adverse Events Sorted by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) – Broad Cohort (Japanese subpopulation)

Number of Subjects Evaluable for SAEs Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Tafamidis 20 mg (N=5) n (%)	Tafamidis 80 mg (N=12) n (%)
生殖系および乳房障害	0	1 (8.3)
良性前立腺肥大症	0	1 (8.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (8.3)
喘息	0	1 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (8.3)
蕁麻疹	0	1 (8.3)

Source: Japanese Table 5.3.1.b.J
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the No. of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
MedDRA v.20.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v.20.1 coding dictionary applied for Japanese translation.

2.1.3.1.1. 発現割合および発現率

B3461028，Broad および All Tafamidis コホートでの器官別大分類別の因果関係を問わない重篤な有害事象の発現率を Table 44，Table 45 および Table 46 に示した。

B3461028 コホート

B3461028 コホートでの重篤な有害事象の発現率［/100 人年（95% CI）］は，プラセボ群で 68.84（57.91, 81.23），タファミジス 20 mg 群で 57.35（44.36, 72.97），80 mg 群で 61.14（51.19, 72.46），併合群で 59.83（51.81, 68.75）であった。プラセボ群と比べたタファミジス群の発現率の比（95% CI）はタファミジス 20 mg 群で 0.83（0.62, 1.12），80 mg 群で 0.89（0.70, 1.13），併合群で 0.87（0.70, 1.08）であった。

主な重篤な有害事象の器官別大分類別の発現率（95% CI）は，心臓障害［プラセボ群：38.84（31.50, 47.39），タファミジス 20 mg 群：28.61（20.71, 38.54），80 mg 群：30.29（24.23, 37.41），併合群：29.71（24.80, 35.30），（以降同順）］，感染症および寄生虫症［11.87 （8.36, 16.37），11.02（6.64, 17.22），9.61（6.57, 13.57），10.09（7.52, 13.27）］，神経系障害［7.51（4.81, 11.18），4.46（1.93, 8.80），4.58（2.62, 7.44），4.54（2.91, 6.76）］，傷害、中毒および処置合併症［4.28（2.34, 7.17），5.75（2.76, 10.57），6.97（4.47, 10.37），6.56（4.54, 9.17）］および腎および尿路障害［7.81（5.05, 11.52），6.08（3.03, 10.87），6.11（3.78, 9.34），6.10（4.17, 8.61）］であった。

Table 44. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates for Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class (All Causalities) - B3461028 Cohort

System Organ Class	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
Any Event	Placebo	177	203.37	140 (79.1)	68.84 (57.91, 81.23)		
	Tafamidis 20 mg	88	115.08	66 (75.0)	57.35 (44.36, 72.97)	-11.49 (-29.42,6.44)	0.83 (0.62, 1.12)
	Tafamidis 80 mg	176	217.52	133 (75.6)	61.14 (51.19, 72.46)	-7.70 (-23.13,7.73)	0.89 (0.70, 1.13)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	332.60	199 (75.4)	59.83 (51.81, 68.75)	-9.01 (-23.12,5.10)	0.87 (0.70, 1.08)
血液およびリンパ系障害	Placebo	177	334.52	2 (1.1)	0.60 (0.07, 2.16)		
	Tafamidis 20 mg	88	182.55	2 (2.3)	1.10 (0.13, 3.96)	0.50 (-1.23,2.23)	1.83 (0.26, 13.01)
	Tafamidis 80 mg	176	356.88	3 (1.7)	0.84 (0.17, 2.46)	0.24 (-1.02,1.50)	1.41 (0.23, 8.41)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	539.43	5 (1.9)	0.93 (0.30, 2.16)	0.33 (-0.83,1.49)	1.55 (0.30, 7.99)
心臓障害	Placebo	177	249.72	97 (54.8)	38.84 (31.50, 47.39)		
	Tafamidis 20 mg	88	150.29	43 (48.9)	28.61 (20.71, 38.54)	-10.23 (-21.76,1.29)	0.74 (0.51, 1.05)
	Tafamidis 80 mg	176	283.92	86 (48.9)	30.29 (24.23, 37.41)	-8.55 (-18.59,1.48)	0.78 (0.58, 1.04)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	434.21	129 (48.9)	29.71 (24.80, 35.30)	-9.14 (-18.41,0.14)	0.76 (0.59, 1.00)
先天性、家族性および遺伝性障害	Placebo	177	335.26	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.66)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-0.30 (-1.24,0.65)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	361.00	1 (0.6)	0.28 (0.01, 1.54)	-0.02 (-0.82,0.78)	0.93 (0.06, 14.85)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	546.27	1 (0.4)	0.18 (0.00, 1.02)	-0.12 (-0.80,0.57)	0.61 (0.04, 9.81)

Table 44. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates for Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class (All Causalities) - B3461028 Cohort

System Organ Class	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
眼障害	Placebo	177	334.15	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.67)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-0.30 (-1.25,0.65)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	357.94	2 (1.1)	0.56 (0.07, 2.02)	0.26 (-0.71,1.23)	1.87 (0.17, 20.59)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	543.21	2 (0.8)	0.37 (0.04, 1.33)	0.07 (-0.71,0.85)	1.23 (0.11, 13.57)
胃腸障害	Placebo	177	324.85	13 (7.3)	4.00 (2.13, 6.84)		
	Tafamidis 20 mg	88	176.53	10 (11.4)	5.66 (2.72, 10.42)	1.66 (-2.47,5.79)	1.42 (0.62, 3.23)
	Tafamidis 80 mg	176	350.74	11 (6.3)	3.14 (1.57, 5.61)	-0.87 (-3.72,1.99)	0.78 (0.35, 1.75)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	527.27	21 (8.0)	3.98 (2.47, 6.09)	-0.02 (-2.78,2.74)	1.00 (0.50, 1.99)
一般・全身障害および投与部位の状態	Placebo	177	325.82	15 (8.5)	4.60 (2.58, 7.59)		
	Tafamidis 20 mg	88	180.64	5 (5.7)	2.77 (0.90, 6.46)	-1.84 (-5.20,1.53)	0.60 (0.22, 1.65)
	Tafamidis 80 mg	176	351.50	13 (7.4)	3.70 (1.97, 6.32)	-0.91 (-3.98,2.17)	0.80 (0.38, 1.69)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	532.14	18 (6.8)	3.38 (2.00, 5.35)	-1.22 (-4.03,1.58)	0.73 (0.37, 1.46)
肝胆道系障害	Placebo	177	333.07	3 (1.7)	0.90 (0.19, 2.63)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.19	1 (1.1)	0.54 (0.01, 3.01)	-0.36 (-1.83,1.11)	0.60 (0.06, 5.76)
	Tafamidis 80 mg	176	359.57	3 (1.7)	0.83 (0.17, 2.44)	-0.07 (-1.46,1.32)	0.93 (0.19, 4.59)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	544.75	4 (1.5)	0.73 (0.20, 1.88)	-0.17 (-1.41,1.08)	0.82 (0.18, 3.64)

Table 44. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates for Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class (All Causalities) - B3461028 Cohort

System Organ Class	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
免疫系障害	Placebo	177	335.33	2 (1.1)	0.60 (0.07, 2.15)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.22	1 (1.1)	0.54 (0.01, 3.01)	-0.06 (-1.40,1.29)	0.91 (0.08, 9.98)
	Tafamidis 80 mg	176	361.02	1 (0.6)	0.28 (0.01, 1.54)	-0.32 (-1.31,0.67)	0.46 (0.04, 5.12)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	546.24	2 (0.8)	0.37 (0.04, 1.32)	-0.23 (-1.20,0.74)	0.61 (0.09, 4.36)
感染症および寄生虫症	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)	-0.85 (-7.11,5.41)	0.93 (0.53, 1.61)
	Tafamidis 80 mg	176	332.93	32 (18.2)	9.61 (6.57, 13.57)	-2.26 (-7.34,2.81)	0.81 (0.50, 1.30)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	505.28	51 (19.3)	10.09 (7.52, 13.27)	-1.78 (-6.51,2.94)	0.85 (0.56, 1.30)
傷害、中毒および処置合併症	Placebo	177	327.47	14 (7.9)	4.28 (2.34, 7.17)		
	Tafamidis 20 mg	88	173.95	10 (11.4)	5.75 (2.76, 10.57)	1.47 (-2.73,5.68)	1.34 (0.60, 3.03)
	Tafamidis 80 mg	176	344.28	24 (13.6)	6.97 (4.47, 10.37)	2.70 (-0.88,6.27)	1.63 (0.84, 3.15)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	518.23	34 (12.9)	6.56 (4.54, 9.17)	2.29 (-0.86,5.43)	1.53 (0.82, 2.86)
臨床検査	Placebo	177	334.44	4 (2.3)	1.20 (0.33, 3.06)		
	Tafamidis 20 mg	88	183.42	3 (3.4)	1.64 (0.34, 4.78)	0.44 (-1.75,2.63)	1.37 (0.31, 6.11)
	Tafamidis 80 mg	176	355.55	5 (2.8)	1.41 (0.46, 3.28)	0.21 (-1.49,1.91)	1.18 (0.32, 4.38)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	538.98	8 (3.0)	1.48 (0.64, 2.92)	0.29 (-1.27,1.85)	1.24 (0.37, 4.12)

Table 44. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates for Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class (All Causalities) - B3461028 Cohort

System Organ Class	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
代謝および栄養障害	Placebo	177	320.51	24 (13.6)	7.49 (4.80, 11.14)		
	Tafamidis 20 mg	88	180.80	5 (5.7)	2.77 (0.90, 6.45)	-4.72 (-8.58,-0.87)	0.37 (0.14, 0.97)
	Tafamidis 80 mg	176	351.89	14 (8.0)	3.98 (2.18, 6.68)	-3.51 (-7.16,0.14)	0.53 (0.27, 1.03)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	532.70	19 (7.2)	3.57 (2.15, 5.57)	-3.92 (-7.32,-0.52)	0.48 (0.26, 0.87)
筋骨格系および結合組織障害	Placebo	177	325.74	8 (4.5)	2.46 (1.06, 4.84)		
	Tafamidis 20 mg	88	183.42	3 (3.4)	1.64 (0.34, 4.78)	-0.82 (-3.33,1.69)	0.67 (0.18, 2.51)
	Tafamidis 80 mg	176	353.01	8 (4.5)	2.27 (0.98, 4.47)	-0.19 (-2.51,2.13)	0.92 (0.35, 2.46)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	536.43	11 (4.2)	2.05 (1.02, 3.67)	-0.41 (-2.49,1.68)	0.83 (0.34, 2.08)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Placebo	177	330.48	5 (2.8)	1.51 (0.49, 3.53)		
	Tafamidis 20 mg	88	182.52	2 (2.3)	1.10 (0.13, 3.96)	-0.42 (-2.43,1.60)	0.72 (0.14, 3.73)
	Tafamidis 80 mg	176	348.12	10 (5.7)	2.87 (1.38, 5.28)	1.36 (-0.86,3.58)	1.90 (0.65, 5.55)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	530.64	12 (4.5)	2.26 (1.17, 3.95)	0.75 (-1.09,2.59)	1.49 (0.53, 4.24)
神経系障害	Placebo	177	319.49	24 (13.6)	7.51 (4.81, 11.18)		
	Tafamidis 20 mg	88	179.21	8 (9.1)	4.46 (1.93, 8.80)	-3.05 (-7.36,1.26)	0.59 (0.27, 1.32)
	Tafamidis 80 mg	176	349.16	16 (9.1)	4.58 (2.62, 7.44)	-2.93 (-6.68,0.82)	0.61 (0.32, 1.15)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	528.37	24 (9.1)	4.54 (2.91, 6.76)	-2.97 (-6.48,0.54)	0.60 (0.34, 1.06)

Table 44. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates for Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class (All Causalities) - B3461028 Cohort

System Organ Class	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
製品の問題	Placebo	177	335.34	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.66)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-0.30 (-1.24,0.65)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	356.78	4 (2.3)	1.12 (0.31, 2.87)	0.82 (-0.42,2.07)	3.76 (0.42, 33.64)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	542.05	4 (1.5)	0.74 (0.20, 1.89)	0.44 (-0.49,1.37)	2.47 (0.28, 22.14)
精神障害	Placebo	177	332.10	7 (4.0)	2.11 (0.85, 4.34)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-2.11 (-3.84,-0.38)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	357.83	5 (2.8)	1.40 (0.45, 3.26)	-0.71 (-2.70,1.27)	0.66 (0.21, 2.09)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	543.10	5 (1.9)	0.92 (0.30, 2.15)	-1.19 (-2.94,0.57)	0.44 (0.14, 1.38)
腎および尿路障害	Placebo	177	320.30	25 (14.1)	7.81 (5.05, 11.52)		
	Tafamidis 20 mg	88	180.99	11 (12.5)	6.08 (3.03, 10.87)	-1.73 (-6.45,2.99)	0.78 (0.38, 1.58)
	Tafamidis 80 mg	176	343.51	21 (11.9)	6.11 (3.78, 9.34)	-1.69 (-5.72,2.33)	0.78 (0.44, 1.40)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	524.50	32 (12.1)	6.10 (4.17, 8.61)	-1.70 (-5.42,2.01)	0.78 (0.46, 1.32)
生殖系および乳房障害	Placebo	177	334.19	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.67)		
	Tafamidis 20 mg	88	184.11	2 (2.3)	1.09 (0.13, 3.92)	0.79 (-0.83,2.40)	3.63 (0.33, 40.04)
	Tafamidis 80 mg	176	360.61	2 (1.1)	0.55 (0.07, 2.00)	0.26 (-0.71,1.22)	1.85 (0.17, 20.44)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	544.71	4 (1.5)	0.73 (0.20, 1.88)	0.44 (-0.49,1.36)	2.45 (0.27, 21.96)

Table 44. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates for Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class (All Causalities) - B3461028 Cohort

System Organ Class	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Placebo	177	314.44	23 (13.0)	7.31 (4.64, 10.98)		
	Tafamidis 20 mg	88	173.31	9 (10.2)	5.19 (2.37, 9.86)	-2.12 (-6.64,2.40)	0.71 (0.33, 1.53)
	Tafamidis 80 mg	176	339.19	20 (11.4)	5.90 (3.60, 9.11)	-1.42 (-5.37,2.53)	0.81 (0.44, 1.47)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	512.50	29 (11.0)	5.66 (3.79, 8.13)	-1.66 (-5.29,1.97)	0.77 (0.45, 1.34)
皮膚および皮下組織障害	Placebo	177	334.85	3 (1.7)	0.90 (0.18, 2.62)		
	Tafamidis 20 mg	88	183.27	2 (2.3)	1.09 (0.13, 3.94)	0.20 (-1.63,2.02)	1.22 (0.20, 7.29)
	Tafamidis 80 mg	176	360.26	1 (0.6)	0.28 (0.01, 1.55)	-0.62 (-1.77,0.53)	0.31 (0.03, 2.98)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	543.53	3 (1.1)	0.55 (0.11, 1.61)	-0.34 (-1.53,0.85)	0.62 (0.12, 3.05)
血管障害	Placebo	177	331.11	9 (5.1)	2.72 (1.24, 5.16)		
	Tafamidis 20 mg	88	184.86	1 (1.1)	0.54 (0.01, 3.01)	-2.18 (-4.25,-0.11)	0.20 (0.03, 1.57)
	Tafamidis 80 mg	176	357.84	6 (3.4)	1.68 (0.62, 3.65)	-1.04 (-3.27,1.18)	0.62 (0.22, 1.73)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	542.70	7 (2.7)	1.29 (0.52, 2.66)	-1.43 (-3.44,0.59)	0.47 (0.18, 1.27)

Source: Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Table 5.4.1.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; IR= Incidence rate defined as the number of subjects with an event 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; IRD= Incidence rate difference (tafamidis - placebo) with 95% CI obtained using the Wald method; IRR= Incidence rate ratio (tafamidis/placebo) with 95% CI estimated using Poisson regression with treatment group in the model
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.
MedDRA v.20.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v.20.1 coding dictionary applied for Japanese translation.

Broad コホート

Table 45. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates for Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class (All Causalities) across Strata - Broad Cohort

System Organ Class	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
Any Event	Tafamidis 20 mg	115	132.37	83 (72.2)	62.70 (49.94, 77.73)		
	Tafamidis 80 mg	227	249.26	158 (69.6)	63.39 (53.89, 74.08)	0.28 (-16.47,17.02)	1.00 (0.77, 1.31)
血液およびリンパ系障害	Tafamidis 20 mg	115	215.81	2 (1.7)	0.93 (0.11, 3.35)		
	Tafamidis 80 mg	227	418.70	3 (1.3)	0.72 (0.15, 2.09)	-0.30 (-1.97,1.37)	0.00
心臓障害	Tafamidis 20 mg	115	173.17	55 (47.8)	31.76 (23.93, 41.34)		
	Tafamidis 80 mg	227	328.04	102 (44.9)	31.09 (25.35, 37.75)	-0.59 (-10.92,9.75)	0.98 (0.71, 1.36)
先天性、家族性および遺伝性障害	Tafamidis 20 mg	115	219.12	0	0.00 (0.00, 1.68)		
	Tafamidis 80 mg	227	424.03	1 (0.4)	0.24 (0.01, 1.31)	-0.08 (-1.12,0.96)	Not Estimable
眼障害	Tafamidis 20 mg	115	219.12	0	0.00 (0.00, 1.68)		
	Tafamidis 80 mg	227	420.67	2 (0.9)	0.48 (0.06, 1.72)	0.16 (-0.98,1.30)	Not Estimable
胃腸障害	Tafamidis 20 mg	115	208.36	15 (13.0)	7.20 (4.03, 11.87)		
	Tafamidis 80 mg	227	410.35	15 (6.6)	3.66 (2.05, 6.03)	-3.44 (-7.54,0.66)	0.51 (0.25, 1.04)
一般・全身障害および投与部位の状態	Tafamidis 20 mg	115	213.73	9 (7.8)	4.21 (1.93, 7.99)		
	Tafamidis 80 mg	227	411.23	17 (7.5)	4.13 (2.41, 6.62)	-0.05 (-3.41,3.32)	0.99 (0.44, 2.22)
肝胆道系障害	Tafamidis 20 mg	115	219.04	1 (0.9)	0.46 (0.01, 2.54)		
	Tafamidis 80 mg	227	422.11	5 (2.2)	1.18 (0.38, 2.76)	0.54 (-0.97,2.05)	2.19 (0.24, 19.57)
免疫系障害	Tafamidis 20 mg	115	219.07	1 (0.9)	0.46 (0.01, 2.54)		
	Tafamidis 80 mg	227	424.04	1 (0.4)	0.24 (0.01, 1.31)	-0.31 (-1.53,0.91)	0.54 (0.03, 8.70)

Table 45. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates for Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class (All Causalities) across Strata - Broad Cohort

System Organ Class	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
感染症および寄生虫症	Tafamidis 20 mg	115	202.84	21 (18.3)	10.35 (6.41, 15.83)		
	Tafamidis 80 mg	227	388.62	46 (20.3)	11.84 (8.67, 15.79)	1.60 (-4.02,7.22)	1.16 (0.69, 1.94)
傷害、中毒および処置合併症	Tafamidis 20 mg	115	205.99	10 (8.7)	4.85 (2.33, 8.93)		
	Tafamidis 80 mg	227	401.74	32 (14.1)	7.97 (5.45, 11.24)	2.94 (-1.21,7.08)	1.57 (0.77, 3.22)
臨床検査	Tafamidis 20 mg	115	217.03	3 (2.6)	1.38 (0.29, 4.04)		
	Tafamidis 80 mg	227	417.03	6 (2.6)	1.44 (0.53, 3.13)	-0.13 (-2.18,1.91)	0.91 (0.22, 3.83)
代謝および栄養障害	Tafamidis 20 mg	115	212.34	8 (7.0)	3.77 (1.63, 7.42)		
	Tafamidis 80 mg	227	413.17	17 (7.5)	4.11 (2.40, 6.59)	0.41 (-2.86,3.68)	1.11 (0.48, 2.57)
筋骨格系および結合組織障害	Tafamidis 20 mg	115	216.99	3 (2.6)	1.38 (0.29, 4.04)		
	Tafamidis 80 mg	227	413.19	9 (4.0)	2.18 (1.00, 4.13)	0.60 (-1.61,2.80)	1.48 (0.39, 5.57)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Tafamidis 20 mg	115	216.36	3 (2.6)	1.39 (0.29, 4.05)		
	Tafamidis 80 mg	227	409.19	10 (4.4)	2.44 (1.17, 4.49)	0.95 (-1.33,3.24)	1.86 (0.51, 6.76)
神経系障害	Tafamidis 20 mg	115	210.67	11 (9.6)	5.22 (2.61, 9.34)		
	Tafamidis 80 mg	227	408.18	20 (8.8)	4.90 (2.99, 7.57)	-0.29 (-4.05,3.47)	0.94 (0.45, 1.97)
製品の問題	Tafamidis 20 mg	115	218.89	1 (0.9)	0.46 (0.01, 2.55)		
	Tafamidis 80 mg	227	419.43	4 (1.8)	0.95 (0.26, 2.44)	0.40 (-1.06,1.87)	0.00
精神障害	Tafamidis 20 mg	115	218.88	2 (1.7)	0.91 (0.11, 3.30)		
	Tafamidis 80 mg	227	418.64	6 (2.6)	1.43 (0.53, 3.12)	0.54 (-1.16,2.24)	1.60 (0.32, 7.93)
腎および尿路障害	Tafamidis 20 mg	115	212.47	15 (13.0)	7.06 (3.95, 11.64)		
	Tafamidis 80 mg	227	401.62	27 (11.9)	6.72 (4.43, 9.78)	-0.45 (-4.90,4.01)	0.85 (0.45, 1.64)

Table 45. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates for Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class (All Causalities) across Strata - Broad Cohort

System Organ Class	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
生殖系および乳房障害	Tafamidis 20 mg	115	217.65	2 (1.7)	0.92 (0.11, 3.32)		
	Tafamidis 80 mg	227	423.63	2 (0.9)	0.47 (0.06, 1.71)	-0.54 (-2.13,1.05)	0.00
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Tafamidis 20 mg	115	206.45	13 (11.3)	6.30 (3.35, 10.77)		
	Tafamidis 80 mg	227	396.99	24 (10.6)	6.05 (3.87, 9.00)	-0.19 (-4.37,3.99)	0.97 (0.49, 1.90)
皮膚および皮下組織障害	Tafamidis 20 mg	115	216.19	4 (3.5)	1.85 (0.50, 4.74)		
	Tafamidis 80 mg	227	422.77	1 (0.4)	0.24 (0.01, 1.32)	-1.70 (-3.70,0.30)	0.00
外科および内科処置	Tafamidis 20 mg	115	219.12	0	0.00 (0.00, 1.68)		
	Tafamidis 80 mg	227	423.48	2 (0.9)	0.47 (0.06, 1.71)	0.16 (-0.98,1.30)	Not Estimable
血管障害	Tafamidis 20 mg	115	218.21	2 (1.7)	0.92 (0.11, 3.31)		
	Tafamidis 80 mg	227	418.35	9 (4.0)	2.15 (0.98, 4.08)	1.28 (-0.61,3.18)	2.41 (0.52, 11.18)

Source: Module 5.3.5.3 Broad Cohort Safety Table 5.4.1.2.b
N= number of treated subjects; SY= subject-years of exposure; follow-up period = up to the last dose + 28 days or date of data cut-off for subjects who were ongoing in the extension at the time of the data cut-off; n= number of subjects with event reported during the follow-up period; CI= confidence interval; IR= Incidence rate defined as the number of subjects with an event 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; IRD= weighted incidence rate difference (tafamidis 80 mg - tafamidis 20 mg) across pooled strata (i.e., initially on placebo vs tafamidis in the parent study) with 95% CI obtained using the Cochran-Mantel-Haenszel method adjusted for strata; IRR= adjusted incidence rate ratio (tafamidis 80 mg/tafamidis 20 mg) with 95% CI estimated using Poisson regression with treatment group and strata (i.e., initially on placebo vs tafamidis in the parent study) in the model.
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.
MedDRA v.20.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v.20.1 coding dictionary applied for Japanese translation.

All Tafamidis コホート

Table 46. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates for Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class (All Causalities) - All Tafamidis Cohort

System Organ Class	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)
Any Event	All Tafamidis	377	438.14	273 (72.4)	62.31 (55.14, 70.16)
血液およびリンパ系障害	All Tafamidis	377	775.70	7 (1.9)	0.90 (0.36, 1.86)
心臓障害	All Tafamidis	377	595.81	181 (48.0)	30.38 (26.11, 35.14)
先天性、家族性および遺伝性障害	All Tafamidis	377	784.48	3 (0.8)	0.38 (0.08, 1.12)
眼障害	All Tafamidis	377	781.13	2 (0.5)	0.26 (0.03, 0.92)
胃腸障害	All Tafamidis	377	754.48	35 (9.3)	4.64 (3.23, 6.45)
一般・全身障害および投与部位の状態	All Tafamidis	377	761.57	34 (9.0)	4.46 (3.09, 6.24)
肝胆道系障害	All Tafamidis	377	782.48	6 (1.6)	0.77 (0.28, 1.67)
免疫系障害	All Tafamidis	377	784.45	2 (0.5)	0.25 (0.03, 0.92)
感染症および寄生虫症	All Tafamidis	377	713.22	79 (21.0)	11.08 (8.77, 13.80)
傷害、中毒および処置合併症	All Tafamidis	377	722.72	56 (14.9)	7.75 (5.85, 10.06)
臨床検査	All Tafamidis	377	772.21	10 (2.7)	1.29 (0.62, 2.38)
代謝および栄養障害	All Tafamidis	377	765.37	31 (8.2)	4.05 (2.75, 5.75)
筋骨格系および結合組織障害	All Tafamidis	377	763.44	14 (3.7)	1.83 (1.00, 3.08)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	All Tafamidis	377	762.42	16 (4.2)	2.10 (1.20, 3.41)
神経系障害	All Tafamidis	377	727.76	43 (11.4)	5.91 (4.28, 7.96)
製品の問題	All Tafamidis	377	779.66	5 (1.3)	0.64 (0.21, 1.50)

Table 46. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates for Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class (All Causalities) - All Tafamidis Cohort

System Organ Class	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)
精神障害	All Tafamidis	377	771.50	11 (2.9)	1.43 (0.71, 2.55)
腎および尿路障害	All Tafamidis	377	747.68	48 (12.7)	6.42 (4.73, 8.51)
生殖系および乳房障害	All Tafamidis	377	782.61	4 (1.1)	0.51 (0.14, 1.31)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	All Tafamidis	377	740.84	41 (10.9)	5.53 (3.97, 7.51)
皮膚および皮下組織障害	All Tafamidis	377	779.44	6 (1.6)	0.77 (0.28, 1.68)
外科および内科処置	All Tafamidis	377	771.68	4 (1.1)	0.52 (0.14, 1.33)
血管障害	All Tafamidis	377	774.80	13 (3.4)	1.68 (0.89, 2.87)

Source: Module 5.3.5.3 All Tafamidis Cohort Safety Table 5.4.1.c
N= number of treated subjects; SY= subject-years of exposure; follow-up period= up to the last dose + 28 days or date of data cut-off for subjects who were ongoing in the extension at the time of the data cut-off; n= number of subjects with event reported during the follow-up period; CI= confidence interval; IR= Incidence rate defined as the number of subjects with an event 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.
MedDRA v.20.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v.20.1 coding dictionary applied for Japanese translation.

2.1.4. その他の重要な有害事象

本項には，有害事象および重篤な有害事象による試験中止ならびに有害事象による治験薬投与の一時中止または減量を記載した。

2.1.4.1. 有害事象による試験中止

B3461028 コホートで, 有害事象により試験中止に至った被験者は, タファミジス群 20 mg（18.2%）および 80 mg（22.7%）と比べてプラセボ群（28.8%）で多く認められた。試験中止に至った主な有害事象の器官別大分類は，心臓障害であり，プラセボ群で 25 例（14.1%），タファミジス 20 mg 群で 10 例（11.4%），80 mg 群で 20 例（11.4%）および併合群で 30 例（11.4%）であった。

いずれの投与群でも最も多く報告された事象は，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。Broad および All Tafamidis コホートでの試験中止に至った有害事象は，B3461028 コホートと同様であった（B3461028 Cohort Safety Table 4.1.1.a, Broad Cohort Safety Table 4.1.1.b, All Tafamidis Cohort Safety Table 4.1.1.c）。

2.1.4.2. 重篤な有害事象による試験中止

B3461028，Broad および All Tafamidis コホートでの試験中止に至った重篤な有害事象の要約をそれぞれ Table 47，Table 48 および Table 49 に示した。

B3461028 コホートで重篤な有害事象により試験中止に至った被験者は，タファミジス群（タファミジス 20 mg 群：17.0%，80 mg 群：22.2%，併合群：20.5%）に比べてプラセボ群（28.2%）で多く認められた。試験中止に至った主な重篤な有害事象の器官別大分類は心臓障害であり，プラセボ群で 14.1%，タファミジス 20 mg 群で 10.2%，80 mg 群で 11.4%であった。試験中止に至った主な重篤な有害事象は，試験中止に至った有害事象と同様であった。Broad および All Tafamidis コホートでのタファミジスの投与を受けた被験者の試験中止に至った重篤な有害事象は，B3461028 コホートと同様であった。

B3461028 コホート

Table 47. Summary of Subject Discontinuations From Study Due to Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - B3461028 Cohort

Number of Subjects Evaluable for SAEs	Placebo	Tafamidis		
		20 mg	80 mg	20 mg + 80 mg
Number (%) of Subjects:by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	(N=177) n (%)	(N=88) n (%)	(N=176) n (%)	(N=264) n (%)
With Any Serious Adverse Events	50 (28.2)	15 (17.0)	39 (22.2)	54 (20.5)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)
貧血	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)

Table 47. Summary of Subject Discontinuations From Study Due to Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - B3461028 Cohort

Number of Subjects Evaluable for SAEs	Placebo	Tafamidis		
		20 mg	80 mg	20 mg + 80 mg
Number (%) of Subjects:by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	(N=177) n (%)	(N=88) n (%)	(N=176) n (%)	(N=264) n (%)
心臓障害	25 (14.1)	9 (10.2)	20 (11.4)	29 (11.0)
心アミロイドーシス	4 (2.3)	2 (2.3)	1 (0.6)	3 (1.1)
心停止	5 (2.8)	0	2 (1.1)	2 (0.8)
心不全	5 (2.8)	3 (3.4)	10 (5.7)	13 (4.9)
急性心不全	2 (1.1)	0	0	0
慢性心不全	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)
うっ血性心不全	6 (3.4)	3 (3.4)	4 (2.3)	7 (2.7)
心原性ショック	1 (0.6)	1 (1.1)	1 (0.6)	2 (0.8)
慢性左室不全	1 (0.6)	0	0	0
左室不全	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)
心室細動	1 (0.6)	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)
家族性アミロイドーシス	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)
胃腸障害	2 (1.1)	1 (1.1)	0	1 (0.4)
腹痛	1 (0.6)	1 (1.1)	0	1 (0.4)
胃出血	1 (0.6)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (2.8)	0	4 (2.3)	4 (1.5)
疾患進行	3 (1.7)	0	4 (2.3)	4 (1.5)
心突然死	1 (0.6)	0	0	0
突然死	1 (0.6)	0	0	0
免疫系障害	2 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.6)	2 (0.8)
アミロイドーシス	2 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.6)	2 (0.8)
感染症および寄生虫症	4 (2.3)	2 (2.3)	6 (3.4)	8 (3.0)
壊死性軟部組織感染	1 (0.6)	0	0	0
肺炎	0	0	2 (1.1)	2 (0.8)
レジオネラ菌性肺炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)
肺炎球菌性肺炎	1 (0.6)	0	0	0
敗血症	1 (0.6)	1 (1.1)	0	1 (0.4)

Table 47. Summary of Subject Discontinuations From Study Due to Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - B3461028 Cohort

Number of Subjects Evaluable for SAEs	Placebo	Tafamidis		
		20 mg	80 mg	20 mg + 80 mg
Number (%) of Subjects:by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	(N=177) n (%)	(N=88) n (%)	(N=176) n (%)	(N=264) n (%)
敗血症性ショック	1 (0.6)	1 (1.1)	1 (0.6)	2 (0.8)
ブドウ球菌性菌血症	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.1)	0	2 (1.1)	2 (0.8)
転倒	1 (0.6)	0	0	0
腰椎骨折	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)
交通事故	1 (0.6)	0	0	0
硬膜下血腫	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)
代謝および栄養障害	1 (0.6)	0	0	0
水分過負荷	1 (0.6)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.1)	1 (1.1)	0	1 (0.4)
胆嚢腺癌	1 (0.6)	0	0	0
遠隔転移を伴う扁平上皮癌	1 (0.6)	0	0	0
食道腺癌	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
神経系障害	4 (2.3)	0	2 (1.1)	2 (0.8)
脳出血	1 (0.6)	0	0	0
脳血管発作	2 (1.1)	0	0	0
浮動性めまい	1 (0.6)	0	0	0
頭蓋内出血	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)
嗜眠	1 (0.6)	0	0	0
記憶障害	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)
精神障害	1 (0.6)	0	0	0
自殺既遂	1 (0.6)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.6)	1 (1.1)	0	1 (0.4)
急性腎障害	1 (0.6)	0	0	0
腎不全	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)

Table 47. Summary of Subject Discontinuations From Study Due to Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - B3461028 Cohort

Number of Subjects Evaluable for SAEs	Placebo	Tafamidis		
		20 mg	80 mg	20 mg + 80 mg
Number (%) of Subjects:by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	(N=177) n (%)	(N=88) n (%)	(N=176) n (%)	(N=264) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.1)	0	2 (1.1)	2 (0.8)
呼吸困難	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.4)
呼吸不全	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.6)	0	0	0
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1 (0.6)	0	0	0
血管障害	1 (0.6)	0	0	0
出血性ショック	1 (0.6)	0	0	0

Source: Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Table 5.1.a
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the No. of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes data up to lag days after last dose of study drug.
MedDRA v.20.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v.20.1 coding dictionary applied for Japanese translation.

Broad コホート

Table 48. Summary of Subject Discontinuations From Study Due to Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Broad Cohort

Number of Subjects Evaluable for SAEs	Tafamidis 20 mg	Tafamidis 80 mg
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	(N=115) n (%)	(N=227) n (%)
With Any Serious Adverse Events	23 (20.0)	40 (17.6)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.4)
貧血	0	1 (0.4)
心臓障害	13 (11.3)	21 (9.3)
心アミロイドーシス	2 (1.7)	1 (0.4)
心停止	1 (0.9)	2 (0.9)
心不全	3 (2.6)	10 (4.4)
慢性心不全	1 (0.9)	1 (0.4)

Table 48. Summary of Subject Discontinuations From Study Due to Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Broad Cohort

Number of Subjects Evaluable for SAEs	Tafamidis 20 mg	Tafamidis 80 mg
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	(N=115) n (%)	(N=227) n (%)
うっ血性心不全	4 (3.5)	5 (2.2)
心原性ショック	1 (0.9)	1 (0.4)
冠動脈塞栓症	1 (0.9)	0
左室不全	0	1 (0.4)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.4)
家族性アミロイドーシス	0	1 (0.4)
胃腸障害	2 (1.7)	0
腹痛	1 (0.9)	0
小腸閉塞	1 (0.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.9)	4 (1.8)
疾患進行	0	4 (1.8)
浮腫	1 (0.9)	0
免疫系障害	1 (0.9)	1 (0.4)
アミロイドーシス	1 (0.9)	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	2 (1.7)	6 (2.6)
肺炎	0	2 (0.9)
レジオネラ菌性肺炎	0	1 (0.4)
敗血症	1 (0.9)	0
敗血症性ショック	1 (0.9)	1 (0.4)
ブドウ球菌性菌血症	0	1 (0.4)
ブドウ球菌性敗血症	0	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (0.9)
腰椎骨折	0	1 (0.4)
硬膜下血腫	0	1 (0.4)
代謝および栄養障害	1 (0.9)	0
低ナトリウム血症	1 (0.9)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.9)	0
食道腺癌	1 (0.9)	0

Table 48. Summary of Subject Discontinuations From Study Due to Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Broad Cohort

Number of Subjects Evaluable for SAEs	Tafamidis 20 mg	Tafamidis 80 mg
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	(N=115) n (%)	(N=227) n (%)
神経系障害	1 (0.9)	2 (0.9)
脳虚血	1 (0.9)	0
昏睡	1 (0.9)	0
頭蓋内出血	0	1 (0.4)
記憶障害	0	1 (0.4)
精神障害	1 (0.9)	0
自殺既遂	1 (0.9)	0
腎および尿路障害	2 (1.7)	0
急性腎障害	1 (0.9)	0
腎不全	1 (0.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (0.9)
呼吸困難	0	1 (0.4)
呼吸不全	0	1 (0.4)

Source: Module 5.3.5.3 Broad Cohort Safety Table 5.1.b
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the No. of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes data up to lag days after last dose of study drug.
MedDRA v.20.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v.20.1 coding dictionary applied for Japanese translation.

All Tafamidis コホート

Table 49. Summary of Subject Discontinuations From Study Due to Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - All Tafamidis Cohort

Number of Subjects Evaluable for SAEs **Number (%) of Subjects:by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term**	**All Tafamidis (N=377)** **n (%)**
With Any Serious Adverse Event	82 (21.8)
血液およびリンパ系障害	2 (0.5)
貧血	1 (0.3)
ヘパリン起因性血小板減少症	1 (0.3)
心臓障害	41 (10.9)
不整脈	1 (0.3)
心房頻脈	1 (0.3)
心アミロイドーシス	3 (0.8)
心停止	4 (1.1)
心不全	14 (3.7)
慢性心不全	3 (0.8)
うっ血性心不全	10 (2.7)
心原性ショック	2 (0.5)
冠動脈塞栓症	1 (0.3)
左室不全	1 (0.3)
上室性頻脈	1 (0.3)
先天性、家族性および遺伝性障害	3 (0.8)
家族性アミロイドーシス	3 (0.8)
胃腸障害	3 (0.8)
腹痛	1 (0.3)
食道運動障害	1 (0.3)
小腸閉塞	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (1.6)
無力症	1 (0.3)
疾患進行	4 (1.1)
浮腫	1 (0.3)
免疫系障害	2 (0.5)
アミロイドーシス	2 (0.5)

Table 49. Summary of Subject Discontinuations From Study Due to Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - All Tafamidis Cohort

Number of Subjects Evaluable for SAEs	All Tafamidis (N=377)
Number (%) of Subjects:by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)
感染症および寄生虫症	9 (2.4)
クレブシエラ性菌血症	1 (0.3)
肺炎	2 (0.5)
レジオネラ菌性肺炎	1 (0.3)
敗血症	1 (0.3)
敗血症性ショック	2 (0.5)
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.3)
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	4 (1.1)
転倒	1 (0.3)
腰椎骨折	1 (0.3)
肋骨骨折	1 (0.3)
硬膜下血腫	1 (0.3)
代謝および栄養障害	1 (0.3)
低ナトリウム血症	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (0.8)
多形性神経膠芽細胞腫	1 (0.3)
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	1 (0.3)
食道腺癌	1 (0.3)
神経系障害	7 (1.9)
脳虚血	1 (0.3)
脳血管発作	1 (0.3)
昏睡	1 (0.3)
認知症	1 (0.3)
塞栓性脳卒中	1 (0.3)
頭蓋内出血	1 (0.3)
出血性卒中	1 (0.3)
記憶障害	1 (0.3)
精神障害	1 (0.3)
自殺既遂	1 (0.3)

Table 49. Summary of Subject Discontinuations From Study Due to Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - All Tafamidis Cohort

Number of Subjects Evaluable for SAEs	All Tafamidis (N=377)
Number (%) of Subjects:by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)
腎および尿路障害	3 (0.8)
急性腎障害	1 (0.3)
末期腎疾患	1 (0.3)
腎不全	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.5)
呼吸困難	1 (0.3)
呼吸不全	1 (0.3)

Source: Module 5.3.5.3 All Tafamidis Cohort Safety Table 5.1.c
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the No. of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes data up to lag days after last dose of study drug.
MedDRA v.20.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v.20.1 coding dictionary applied for Japanese translation.

2.1.4.3. 有害事象による治験薬投与の一時中止または減量

B3461028 および Broad コホートでの有害事象により治験薬投与を一時中止または減量した被験者の割合を Table 50 および Table 51 に示した。

B3461028 コホートでの有害事象により治験薬投与を一時中止した被験者は，タファミジス併合群の 53 例（20.1%）およびプラセボ群の 46 例（26.0%）であった（B3461028 Cohort Safety Table 13.3.a）。Broad コホートでの有害事象により治験薬投与を一時中止した被験者の割合は，タファミジス 20 mg 群で 17.4%, 80 mg 群で 18.9%と同程度であった（Broad Cohort Safety Table 13.3.b）。

B3461028 コホートでの有害事象により治験薬の減量を要請した被験者は，プラセボ群（4 例）でタファミジス群（80 mg 群：2 例）と比べて多かった。実際，40 mg に減量が行われた被験者はタファミジス 80 mg 群の 2 例（タファミジス併合群では 0.8%）であり（B3461028 Cohort Safety Table 13.3.a），治験薬投与後 15 日目の中等度の尿路痛（被験者 ID [redacted]），113 日目の中等度の頭痛（被験者 ID [redacted]）による減量であった（B3461028 試験総括報告書 Table 14.3.1.1.3.1）。被験者 ID [redacted] は，減量の 4 日後に尿路痛が消失し，40mg の用量で B3461045 試験を継続した。また，被験者 ID [redacted] は，減量の 3 日後に頭痛が消失し，約 3 ヵ月後に心臓および腎臓移植により試験を中止した。

Broad コホートでは，更に B3461045 試験期間中 2 例［タファミジス 20 mg 群：1 例（被験者 ID [redacted]），80 mg 群：1 例（被験者 ID [redacted]）］が減量を要請したが，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ため，これらの被験者は割り付けられた用量のまま試験を継続した。減量要請の理由は，被験者 ID [redacted] では呼気臭，下痢，浮動性めまい，頭

痛, 皮膚臭異常およびそう痒性皮疹, 被験者 ID [redacted] では異常感であった（Broad Cohort Safety Table 13.3.b, All Tafamidis Cohort Safety Table 16.9.1）。

Table 50. Proportion of Subjects with Dose Interruptions and/or Dose Reductions Due to Adverse Events - 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 (%)
Dose Interruptions	46 (26.0)	20 (22.7)	33 (18.8)	53 (20.1)
Dose Reductions - Requested	4 (2.3)	0	2 (1.1)	2 (0.8)
Dose Reductions - Actual	NA	NA	2 (1.1)	2 (0.8)

Source: Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Table 13.3.a
NA= not applicable

Table 51. Proportion of Subjects with Dose Interruptions and/or Dose Reductions Due to Adverse Events - Broad Cohort

	Tafamidis 20 mg (N=115) n (%)	Tafamidis 80 mg (N=227) n (%)
Dose Interruptions	20 (17.4)	43 (18.9)
Dose Reductions - Requested	1 (0.9)	3 (1.3)
Dose Reductions - Actual	0	2 (0.9)

Source: Module 5.3.5.3 Broad Cohort Safety Table 13.3.b
'Dose reductions – Actual' – Studies B3461028 (parent study) and B3461045 (extension study) include a provision for sites to request a blinded one-time dose reduction for subjects who experience adverse events that may be associated with the tolerability of treatment with tafamidis. For a subject to have an actual dose reduction in B3461028, the subject would have been randomized to tafamidis 80 mg group. For a subject to have an actual dose reduced in B3461045, the subject would have been assigned to placebo in the parent study and newly randomized to 80 mg during the extension.

2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析

2.1.5.1. 胃腸関連事象

ATTR-PN 患者を対象とした外国プラセボ対照第 2/3 相試験（Fx-005 試験）でプラセボ群に比べてタファミジス群で発現割合の高かった胃腸関連事象について本項に示した。

2.1.5.1.1. 下痢関連事象

MedDRA 標準検索式の非感染性下痢（狭域）を用いて下痢関連事象を検討した。

B3461028 コホート

B3461028 コホートでの下痢および排便回数増加を含む因果関係を問わない下痢関連事象の発現割合および発現率を Table 52 に示した。B3461028 コホートで主に報告された胃腸関連事象は下痢であり，全被験者のうち 71 例（16.1%），プラセボ群で 39 例（22.0%），タファミジス 20 mg 群で 10 例（11.4%），80 mg 群で 22 例（12.5%），併合群で 32 例（12.1%）に報告された。このうち治験薬と関連がある下痢は，それぞれ 18 例（10.2%），2 例（2.3%），14 例（8.0%），16 例(6.1%)に報告された。治験薬と関連がある排便回数増加は, タファミジス 80 mg 群の 3 例(1.7%)のみであった（B3461028 Cohort Safety Table 4.7.5.a）。プラセボ群に対するタファミジス群の下痢関連事象の発現率の比（95% CI）は，タファミジス 20 mg 群で 0.42（0.21, 0.85），80 mg 群で 0.57（0.35, 0.94），併合群で 0.52（0.33, 0.82）であり，タファミジス群でプラセボ群と比べて低かった。

Broad および All Tafamidis コホート

下痢関連事象の発現率［/100 人年（95% CI）］は Broad コホートでも同程度であり，タファミジス 20 mg 群で 5.99（3.10, 10.47），80 mg 群で 7.79（5.22, 11.19）であった。All Tafamidis コホートでも同様に 7.45（5.55, 9.80）であった（Broad Cohort Safety Table 8.1.2.b, All Tafamidis Cohort Safety Table 8.1.c）。

Table 52. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates of Diarrhoea-related Adverse Events (All Causalities) - B3461028 Cohort

Preferred Term	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
Any Event	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)	-7.93 (-13.58,-2.28)	0.42 (0.21, 0.85)
	Tafamidis 80 mg	176	317.16	25 (14.2)	7.88 (5.10, 11.64)	-5.90 (-11.22,-0.59)	0.57 (0.35, 0.94)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	487.95	35 (13.3)	7.17 (5.00, 9.98)	-6.61 (-11.55,-1.68)	0.52 (0.33, 0.82)
下痢	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)	-7.93 (-13.58,-2.28)	0.42 (0.21, 0.85)
	Tafamidis 80 mg	176	324.83	22 (12.5)	6.77 (4.24, 10.25)	-7.01 (-12.18,-1.84)	0.49 (0.29, 0.83)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	495.62	32 (12.1)	6.46 (4.42, 9.11)	-7.33 (-12.20,-2.46)	0.47 (0.29, 0.75)
排便回数増加	Placebo	177	335.37	0	0.00 (0.00, 1.10)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	0.00 (-0.74,0.74)	Not Estimable
	Tafamidis 80 mg	176	353.35	3 (1.7)	0.85 (0.18, 2.48)	0.85 (-0.11,1.81)	Not Estimable
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	538.61	3 (1.1)	0.56 (0.11, 1.63)	0.56 (-0.07,1.19)	Not Estimable

Source: Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Table 8.1.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; IRD= Incidence rate difference (tafamidis - placebo) with 95% CI obtained using the Wald method. 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.
MedDRA v.20.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v.20.1 coding dictionary applied for Japanese translation.

2.1.5.1.2. 腹痛関連事象

MedDRA 高位語の消化管痛および腹部痛（口腔内痛および咽頭痛を除く）（この用語とリンクする MedDRA 階層上のすべての基本語を含む）を用いて，腹痛関連事象を検討した。

B3461028 コホート

B3461028 コホートでは，腹痛関連事象全体の発現率［/100 人年（95% CI）］は各投与群間で同程度であり，プラセボ群，タファミジス 20 mg 群，80 mg 群および併合群でそれぞれ 5.06（2.89, 8.22），4.51（1.95, 8.89），4.06（2.22, 6.81）および 4.21（2.64, 6.38）であった。プラセボ群に対するタファミジス群の発現率の比はいずれも 1 未満であった（B3461028 Cohort Safety Table 8.11.a）。

B3461028 コホートで主に報告された腹痛関連事象は腹痛であり，プラセボ群で 8 例（4.5%），タファミジス 20 mg 群で 6 例（6.8%），80 mg 群で 9 例（5.1%）であった。このうち，治験薬と関連ありと判断された腹痛は，プラセボ群で 2 例，タファミジス 20 mg 群で 1 例，80 mg 群で 1 例であった（B3461028 Cohort Safety Table 8.11.a, 4.7.5.a）。

Broad および All Tafamidis コホート

腹痛関連事象の発現率［/100 人年（95% CI）］は Broad コホートでも同程度であり，タファミジス 20 mg 群で 3.84（1.66, 7.58），80 mg 群で 4.96（3.03, 7.66）であった。All Tafamidis コホートでも同様に 4.73（3.29, 6.57）であった（Broad Cohort Safety Table 8.11.2.b, All Tafamidis Cohort Safety Table 8.11.c）。

2.1.5.2. 感染症関連事象

ATTR-PN 患者を対象とした外国プラセボ対照第 2/3 相試験（Fx-005 試験）でプラセボ群に比べてタファミジス群で発現割合の高かった感染症関連事象について本項に示した。

2.1.5.2.1. 重篤な感染症関連事象

MedDRA 器官別大分類の感染症および寄生虫症（この用語とリンクする MedDRA 階層上のすべての基本語を含む）を用いて，重篤な感染症関連事象を検討した。

B3461028 コホート

B3461028 コホートでの重篤な感染症関連事象の発現率［/100 人年（95% CI）］は各投与群間で同程度であり，プラセボ群，タファミジス 20 mg 群，80 mg 群および併合群でそれぞれ 11.87（8.36, 16.37），11.02（6.64, 17.22），9.61（6.57, 13.57）および 10.09（7.52, 13.27）であった。感染症の大部分は，高位グループ語の詳細不明な感染体による感染症に属する事象であった。主に報告された重篤な感染症関連事象は肺炎であった。肺炎の発現率（95% CI）は各投与群間で同程度であり，プラセボ群，タファミジス 20 mg 群，80 mg 群および併合群ではそれぞれ 3.67（1.90, 6.42），3.32（1.22, 7.22），3.71（1.98, 6.35）および 3.58（2.15, 5.59）であった。B3461028 コホートの各投与群間で，重篤な感染症関連事象の発現率に特定の傾向または大きな差は認められなかった（B3461028 Cohort Safety Table 8.2.a）。

Broad および All Tafamidis コホート

重篤な感染症関連事象の発現率［/100 人年（95% CI）］は Broad コホートでも同程度であり，タファミジス 20 mg 群で 10.35（6.41, 15.83），80 mg 群で 11.84（8.67, 15.79）であった。All Tafamidis コホートでも同様に 11.08（8.77, 13.80）であった（Broad Cohort Safety Table 8.2.2.b, All Tafamidis Cohort Safety Table 8.2.c）。

2.1.5.2.2. 尿路感染関連事象

MedDRA 高位語の泌尿生殖器系感染および炎症 NEC ならびに尿路感染（この用語とリンクする MedDRA 階層上のすべての基本語を含む）を用いて，尿路感染関連事象を検討した。

B3461028 コホート

B3461028 コホートでの尿路感染関連事象の発現率［/100 人年（95% CI）］はタファミジス群でプラセボ群に比べて低く，プラセボ群，タファミジス 20 mg 群，80 mg 群および併合群でそれぞれ 9.50（6.41, 13.56），5.76（2.76, 10.59），6.61（4.14, 10.01）および 6.32（4.32, 8.92）であった（B3461028 Cohort Safety Table 8.9.a）。プラセボ群に対するタファミジス 20 mg 群，80 mg 群および併合群の発現率の比（95% CI）は，それぞれ 0.61（0.30, 1.24），0.70（0.40, 1.21）および 0.67（0.40, 1.09）であった。主な尿路感染関連事象は尿路感染であり，その発現率（95% CI）はプラセボ群，タファミジス 20 mg 群，80 mg 群および併合群でそれぞれ 8.49（5.60, 12.36），5.16（2.36, 9.80），4.64（2.65, 7.53）および 4.81（3.11, 7.10）であった。このうち治験薬と関連がある尿路感染はそれぞれ 8 例（4.5%），5 例（5.7%），4 例（2.3%）および 9 例（3.4%）に認められた（B3461028 Cohort Safety Table 8.9.a, 4.7.5.a）。

Broad および All Tafamidis コホート

尿路感染関連事象の発現率［/100 人年（95% CI）］は Broad コホートでも同程度であり，タファミジス 20 mg 群で 8.34（4.86, 13.36），80 mg 群で 6.66（4.35, 9.76）であった。All Tafamidis コホートでも同様に 6.86（5.09, 9.05）であった（Broad Cohort Safety Table 8.9.2.b, All Tafamidis Cohort Safety Table 8.9.c）。

2.1.5.2.3. 膣感染関連事象

MedDRA 高位語の膣および外陰部感染および炎症（この用語とリンクする MedDRA 階層上のすべての基本語を含む）を用いて，膣感染関連事象を検討した。

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（B3461028 Cohort Safety Table 8.10.a, Broad Cohort Safety Table 8.10.1.b, Broad Cohort Safety Table 8.10.2.b, All Tafamidis Cohort Safety Table 8.10.c）。なお，B3461028 コホートでの女性の被験者の割合は，プラセボ群，タファミジス 20 mg 群，80 mg 群および併合群でそれぞれ 11.3%，5.7%，10.2% および 8.7%であった（Table 11）。

2.1.5.3. 過敏症関連事象

タファミジスの代謝プロファイル，ならびにアシルグルクロニド代謝物と特異体質による副作用との関連が想定されることに基づき，非臨床および臨床データを精査した。MedDRA 標準検索式の過敏症（狭域），喘息／気管支痙攣（広域および狭域）および呼吸困難／異常関連の基本語（無呼吸，無呼吸発作，呼吸困難，安静時呼吸困難，労作性呼吸困難，発作性夜間呼吸困難，低換気，

不規則呼吸，夜間呼吸困難，起坐呼吸，呼吸異常，呼吸窮迫，上気道抵抗症候群）を用いて，過敏症関連事象を検討した。

B3461028 コホート

B3461028 コホートでの過敏症関連事象の発現割合および発現率を Table 53 に示した。B3461028 コホートでの過敏症関連事象の発現率［/100 人年（95% CI）］はプラセボ群，タファミジス 20 mg 群, 80 mg 群および併合群でそれぞれ 32.13（25.43, 40.04）, 19.66（13.07, 28.42）, 20.76（15.88, 26.66）および 20.40（16.38, 25.10）であった。主な過敏症関連事象は呼吸困難（プラセボ群：30.5%，タファミジス 20 mg 群：23.9%，80 mg 群：16.5%，併合群：18.9%，以降同順），労作性呼吸困難（7.9%，5.7%，5.7%，5.7%）および発疹（6.8%，3.4%，3.4%，3.4%）であった。

Table 53. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates of Hypersensitivity-related Adverse Events (All Causalities) - B3461028 Cohort

Preferred Term	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
Any Event	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)	-12.46 (-22.62,-2.30)	0.61 (0.40, 0.94)
	Tafamidis 80 mg	176	293.87	61 (34.7)	20.76 (15.88, 26.66)	-11.37 (-20.16,-2.57)	0.65 (0.46, 0.90)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	436.26	89 (33.7)	20.40 (16.38, 25.10)	-11.72 (-19.98,-3.47)	0.64 (0.47, 0.86)
無呼吸	Placebo	177	335.35	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.66)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-0.30 (-1.24,0.65)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	361.02	0	0.00 (0.00, 1.02)	-0.30 (-1.00,0.40)	0.00
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	546.28	0	0.00 (0.00, 0.68)	-0.30 (-0.94,0.34)	0.00
喘息	Placebo	177	335.37	0	0.00 (0.00, 1.10)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	0.00 (-0.74,0.74)	Not Estimable
	Tafamidis 80 mg	176	360.50	2 (1.1)	0.55 (0.07, 2.00)	0.55 (-0.21,1.32)	Not Estimable
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	545.76	2 (0.8)	0.37 (0.04, 1.32)	0.37 (-0.14,0.87)	Not Estimable
気管支反応性亢進	Placebo	177	333.88	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.67)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-0.30 (-1.25,0.65)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	361.02	0	0.00 (0.00, 1.02)	-0.30 (-1.00,0.40)	0.00
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	546.28	0	0.00 (0.00, 0.68)	-0.30 (-0.94,0.34)	0.00

Table 53. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates of Hypersensitivity-related Adverse Events (All Causalities) - B3461028 Cohort

Preferred Term	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
気管支痙攣	Placebo	177	335.37	0	0.00 (0.00, 1.10)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	0.00 (-0.74,0.74)	Not Estimable
	Tafamidis 80 mg	176	360.91	1 (0.6)	0.28 (0.01, 1.54)	0.28 (-0.27,0.82)	Not Estimable
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	546.18	1 (0.4)	0.18 (0.00, 1.02)	0.18 (-0.18,0.54)	Not Estimable
循環虚脱	Placebo	177	335.37	0	0.00 (0.00, 1.10)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	0.00 (-0.74,0.74)	Not Estimable
	Tafamidis 80 mg	176	360.72	1 (0.6)	0.28 (0.01, 1.54)	0.28 (-0.27,0.82)	Not Estimable
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	545.99	1 (0.4)	0.18 (0.00, 1.02)	0.18 (-0.18,0.54)	Not Estimable
皮膚炎	Placebo	177	333.34	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.67)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.09	1 (1.1)	0.54 (0.01, 3.01)	0.24 (-0.97,1.45)	1.80 (0.11, 28.79)
	Tafamidis 80 mg	176	361.02	0	0.00 (0.00, 1.02)	-0.30 (-1.00,0.40)	0.00
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	546.11	1 (0.4)	0.18 (0.00, 1.02)	-0.12 (-0.81,0.57)	0.61 (0.04, 9.76)
アレルギー性皮膚炎	Placebo	177	334.78	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.66)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-0.30 (-1.25,0.65)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	359.04	1 (0.6)	0.28 (0.01, 1.55)	-0.02 (-0.82,0.78)	0.93 (0.06, 14.91)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	544.31	1 (0.4)	0.18 (0.00, 1.02)	-0.11 (-0.80,0.57)	0.62 (0.04, 9.83)

Table 53. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates of Hypersensitivity-related Adverse Events (All Causalities) - B3461028 Cohort

Preferred Term	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
アトピー性皮膚炎	Placebo	177	335.37	0	0.00 (0.00, 1.10)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	0.00 (-0.74,0.74)	Not Estimable
	Tafamidis 80 mg	176	359.02	1 (0.6)	0.28 (0.01, 1.55)	0.28 (-0.27,0.82)	Not Estimable
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	544.28	1 (0.4)	0.18 (0.00, 1.02)	0.18 (-0.18,0.54)	Not Estimable
接触皮膚炎	Placebo	177	332.76	2 (1.1)	0.60 (0.07, 2.17)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-0.60 (-1.72,0.52)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	360.57	2 (1.1)	0.55 (0.07, 2.00)	-0.05 (-1.18,1.09)	0.92 (0.13, 6.55)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	545.84	2 (0.8)	0.37 (0.04, 1.32)	-0.23 (-1.21,0.74)	0.61 (0.09, 4.33)
呼吸困難	Placebo	177	277.33	54 (30.5)	19.47 (14.63, 25.41)		
	Tafamidis 20 mg	88	151.98	21 (23.9)	13.82 (8.55, 21.12)	-5.65 (-13.52,2.21)	0.71 (0.43, 1.17)
	Tafamidis 80 mg	176	323.45	29 (16.5)	8.97 (6.00, 12.88)	-10.51 (-16.64,-4.37)	0.46 (0.29, 0.72)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	475.44	50 (18.9)	10.52 (7.81, 13.86)	-8.96 (-14.91,-3.00)	0.54 (0.37, 0.79)
安静時呼吸困難	Placebo	177	335.07	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.66)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-0.30 (-1.24,0.65)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	361.02	0	0.00 (0.00, 1.02)	-0.30 (-1.00,0.40)	0.00
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	546.28	0	0.00 (0.00, 0.68)	-0.30 (-0.94,0.34)	0.00

Table 53. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates of Hypersensitivity-related Adverse Events (All Causalities) - B3461028 Cohort

Preferred Term	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
労作性呼吸困難	Placebo	177	322.96	14 (7.9)	4.33 (2.37, 7.27)		
	Tafamidis 20 mg	88	181.72	5 (5.7)	2.75 (0.89, 6.42)	-1.58 (-4.90,1.73)	0.63 (0.23, 1.76)
	Tafamidis 80 mg	176	347.61	10 (5.7)	2.88 (1.38, 5.29)	-1.46 (-4.35,1.43)	0.66 (0.29, 1.49)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	529.33	15 (5.7)	2.83 (1.59, 4.67)	-1.50 (-4.19,1.18)	0.65 (0.32, 1.35)
発作性夜間呼吸困難	Placebo	177	332.19	5 (2.8)	1.51 (0.49, 3.51)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-1.51 (-3.02,0.01)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	359.62	3 (1.7)	0.83 (0.17, 2.44)	-0.67 (-2.29,0.95)	0.55 (0.13, 2.32)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	544.88	3 (1.1)	0.55 (0.11, 1.61)	-0.95 (-2.41,0.50)	0.37 (0.09, 1.53)
湿疹	Placebo	177	334.29	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.67)		
	Tafamidis 20 mg	88	184.52	1 (1.1)	0.54 (0.01, 3.02)	0.24 (-0.97,1.46)	1.81 (0.11, 28.96)
	Tafamidis 80 mg	176	360.04	1 (0.6)	0.28 (0.01, 1.55)	-0.02 (-0.82,0.78)	0.93 (0.06, 14.84)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	544.56	2 (0.8)	0.37 (0.04, 1.33)	0.07 (-0.71,0.84)	1.23 (0.11, 13.54)
貨幣状湿疹	Placebo	177	335.37	0	0.00 (0.00, 1.10)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	0.00 (-0.74,0.74)	Not Estimable
	Tafamidis 80 mg	176	360.19	1 (0.6)	0.28 (0.01, 1.55)	0.28 (-0.27,0.82)	Not Estimable
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	545.46	1 (0.4)	0.18 (0.00, 1.02)	0.18 (-0.18,0.54)	Not Estimable

Table 53. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates of Hypersensitivity-related Adverse Events (All Causalities) - B3461028 Cohort

Preferred Term	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
眼球浮腫	Placebo	177	335.27	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.66)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-0.30 (-1.24,0.65)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	361.02	0	0.00 (0.00, 1.02)	-0.30 (-1.00,0.40)	0.00
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	546.28	0	0.00 (0.00, 0.68)	-0.30 (-0.94,0.34)	0.00
ヘパリン起因性血小板減少症	Placebo	177	335.37	0	0.00 (0.00, 1.10)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	0.00 (-0.74,0.74)	Not Estimable
	Tafamidis 80 mg	176	360.97	1 (0.6)	0.28 (0.01, 1.54)	0.28 (-0.27,0.82)	Not Estimable
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	546.24	1 (0.4)	0.18 (0.00, 1.02)	0.18 (-0.18,0.54)	Not Estimable
過敏症	Placebo	177	335.37	0	0.00 (0.00, 1.10)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	0.00 (-0.74,0.74)	Not Estimable
	Tafamidis 80 mg	176	360.92	1 (0.6)	0.28 (0.01, 1.54)	0.28 (-0.27,0.82)	Not Estimable
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	546.19	1 (0.4)	0.18 (0.00, 1.02)	0.18 (-0.18,0.54)	Not Estimable
過換気	Placebo	177	335.12	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.66)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-0.30 (-1.24,0.65)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	361.02	0	0.00 (0.00, 1.02)	-0.30 (-1.00,0.40)	0.00
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	546.28	0	0.00 (0.00, 0.68)	-0.30 (-0.94,0.34)	0.00

Table 53. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates of Hypersensitivity-related Adverse Events (All Causalities) - B3461028 Cohort

Preferred Term	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
低酸素症	Placebo	177	329.80	5 (2.8)	1.52 (0.49, 3.54)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.18	1 (1.1)	0.54 (0.01, 3.01)	-0.98 (-2.67,0.72)	0.36 (0.04, 3.05)
	Tafamidis 80 mg	176	360.23	2 (1.1)	0.56 (0.07, 2.01)	-0.96 (-2.50,0.57)	0.37 (0.07, 1.89)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	545.41	3 (1.1)	0.55 (0.11, 1.61)	-0.97 (-2.43,0.50)	0.36 (0.09, 1.52)
閉塞性気道障害	Placebo	177	334.20	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.67)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-0.30 (-1.25,0.65)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	361.02	0	0.00 (0.00, 1.02)	-0.30 (-1.00,0.40)	0.00
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	546.28	0	0.00 (0.00, 0.68)	-0.30 (-0.94,0.34)	0.00
起坐呼吸	Placebo	177	333.65	4 (2.3)	1.20 (0.33, 3.07)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-1.20 (-2.59,0.19)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	353.57	5 (2.8)	1.41 (0.46, 3.30)	0.22 (-1.49,1.92)	1.18 (0.32, 4.39)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	538.84	5 (1.9)	0.93 (0.30, 2.17)	-0.27 (-1.70,1.16)	0.77 (0.21, 2.88)
発疹	Placebo	177	321.41	12 (6.8)	3.73 (1.93, 6.52)		
	Tafamidis 20 mg	88	179.24	3 (3.4)	1.67 (0.35, 4.89)	-2.06 (-4.90,0.78)	0.45 (0.13, 1.59)
	Tafamidis 80 mg	176	353.47	6 (3.4)	1.70 (0.62, 3.69)	-2.04 (-4.55,0.48)	0.45 (0.17, 1.21)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	532.71	9 (3.4)	1.69 (0.77, 3.21)	-2.04 (-4.43,0.34)	0.45 (0.19, 1.07)

Table 53. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates of Hypersensitivity-related Adverse Events (All Causalities) - B3461028 Cohort

Preferred Term	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
紅斑性皮疹	Placebo	177	335.37	0	0.00 (0.00, 1.10)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	0.00 (-0.74,0.74)	Not Estimable
	Tafamidis 80 mg	176	359.98	2 (1.1)	0.56 (0.07, 2.01)	0.56 (-0.21,1.33)	Not Estimable
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	545.25	2 (0.8)	0.37 (0.04, 1.33)	0.37 (-0.14,0.88)	Not Estimable
そう痒性皮疹	Placebo	177	332.79	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.67)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-0.30 (-1.25,0.65)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	361.02	0	0.00 (0.00, 1.02)	-0.30 (-1.00,0.40)	0.00
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	546.28	0	0.00 (0.00, 0.68)	-0.30 (-0.94,0.34)	0.00
呼吸窮迫	Placebo	177	335.37	0	0.00 (0.00, 1.10)		
	Tafamidis 20 mg	88	183.67	1 (1.1)	0.54 (0.01, 3.03)	0.54 (-0.52,1.61)	Not Estimable
	Tafamidis 80 mg	176	360.95	1 (0.6)	0.28 (0.01, 1.54)	0.28 (-0.27,0.82)	Not Estimable
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	544.62	2 (0.8)	0.37 (0.04, 1.33)	0.37 (-0.14,0.88)	Not Estimable
アレルギー性鼻炎	Placebo	177	332.60	2 (1.1)	0.60 (0.07, 2.17)		
	Tafamidis 20 mg	88	183.66	1 (1.1)	0.54 (0.01, 3.03)	-0.06 (-1.41,1.30)	0.91 (0.08, 9.99)
	Tafamidis 80 mg	176	361.02	0	0.00 (0.00, 1.02)	-0.60 (-1.52,0.32)	0.00
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	544.68	1 (0.4)	0.18 (0.00, 1.02)	-0.42 (-1.33,0.49)	0.31 (0.03, 3.37)

Table 53. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates of Hypersensitivity-related Adverse Events (All Causalities) - B3461028 Cohort

Preferred Term	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
陰嚢浮腫	Placebo	177	335.37	0	0.00 (0.00, 1.10)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	0.00 (-0.74,0.74)	Not Estimable
	Tafamidis 80 mg	176	360.39	1 (0.6)	0.28 (0.01, 1.55)	0.28 (-0.27,0.82)	Not Estimable
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	545.66	1 (0.4)	0.18 (0.00, 1.02)	0.18 (-0.18,0.54)	Not Estimable
スティーヴンス・ジョンソン症候群	Placebo	177	335.33	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.66)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-0.30 (-1.24,0.65)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	361.02	0	0.00 (0.00, 1.02)	-0.30 (-1.00,0.40)	0.00
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	546.28	0	0.00 (0.00, 0.68)	-0.30 (-0.94,0.34)	0.00
顔面腫脹	Placebo	177	335.37	0	0.00 (0.00, 1.10)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	0.00 (-0.74,0.74)	Not Estimable
	Tafamidis 80 mg	176	360.99	1 (0.6)	0.28 (0.01, 1.54)	0.28 (-0.27,0.82)	Not Estimable
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	546.26	1 (0.4)	0.18 (0.00, 1.02)	0.18 (-0.18,0.54)	Not Estimable
4型過敏症	Placebo	177	335.26	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.66)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-0.30 (-1.24,0.65)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	361.02	0	0.00 (0.00, 1.02)	-0.30 (-1.00,0.40)	0.00
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	546.28	0	0.00 (0.00, 0.68)	-0.30 (-0.94,0.34)	0.00

Table 53. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates of Hypersensitivity-related Adverse Events (All Causalities) - B3461028 Cohort

Preferred Term	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
蕁麻疹	Placebo	177	335.37	0	0.00 (0.00, 1.10)		
	Tafamidis 20 mg	88	183.64	1 (1.1)	0.54 (0.01, 3.03)	0.54 (-0.52,1.61)	Not Estimable
	Tafamidis 80 mg	176	360.15	2 (1.1)	0.56 (0.07, 2.01)	0.56 (-0.21,1.32)	Not Estimable
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	543.79	3 (1.1)	0.55 (0.11, 1.61)	0.55 (-0.07,1.18)	Not Estimable
喘鳴	Placebo	177	332.85	2 (1.1)	0.60 (0.07, 2.17)		
	Tafamidis 20 mg	88	184.09	1 (1.1)	0.54 (0.01, 3.03)	-0.06 (-1.41,1.29)	0.90 (0.08, 9.97)
	Tafamidis 80 mg	176	359.80	1 (0.6)	0.28 (0.01, 1.55)	-0.32 (-1.32,0.67)	0.46 (0.04, 5.10)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	543.89	2 (0.8)	0.37 (0.04, 1.33)	-0.23 (-1.21,0.74)	0.61 (0.09, 4.34)

Source: Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Table 8.3.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; IRD= Incidence rate difference (tafamidis - placebo) with 95% CI obtained using the Wald method; 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.
MedDRA v.20.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v.20.1 coding dictionary applied for Japanese translation.

Broad および All Tafamidis コホート

Broad コホートでは，全般的に過敏症関連事象の発現率（100 曝露人年あたりの発現例数）にタファミジス 20 mg 群と 80 mg 群の間で差は認められなかった。呼吸困難の発現割合は，タファミジス 20 mg 群で 23.5%，80 mg 群で 18.1%であった（Broad Cohort Safety Table 8.3.2.b）。

All Tafamidis コホートでの過敏症関連事象の発現率［/100 人年（95% CI）］は 24.94（20.97, 29.45）であり, B3461028 コホートのタファミジス 80 mg 群および併合群と同程度であった（All Tafamidis Cohort Safety Table 8.3.c）。治験薬と関連がある過敏症関連事象 16 例を Table 54 に示した。これらの事象の大半は，タファミジスの投与開始から長期間経過後に発現しており，タファミジス投与を継続中に回復した。B3461028 試験の 1 例（被験者 ID [redacted]）では，投与 326 日目にタファミジスと関連があるアレルギー反応（過敏症）が報告された。その後治験薬の投与は継続されたが, 投与 409 日目に心不全のため試験は中止された（B3461028 試験総括報告書 Table 14.3.1.1.2.1）。アレルギー反応の転帰は不明である。

B3451045 試験のタファミジス 20 mg 群の 1 例（被験者 ID [redacted]）では，投与 949 日目に「そう痒部位の悪化」（そう痒性皮疹）が発現し，減量が要請されたが，20 mg 群であったため減量はされなかった。転帰は未回復であるが，本事象はタファミジスの投与開始から長期間経過後に発現していることより，タファミジスと本事象の間に因果関係があるとは考えにくかった。

B3461026 試験の被験者 1 例（被験者 ID [redacted]）では，投与 511 日目に下肢，腕および腰に蕁麻疹が発現した。タファミジス投与は継続し，本事象は回復したことより，タファミジスと本事象の間に因果関係があるとは考えにくかった。

以上より，タファミジスの過敏症関連事象への影響は示唆されなかった。また，プラセボ群で最も多く報告された呼吸困難の発現率は，ATTR-CM 患者の心疾患によるものと考えられた。

Table 54. Treatment-related Hypersensitivity-related TEAEs by Subject - All Tafamidis Cohort

Study At Start of AE	Subject ID	Treatment	Preferred term / Invesigator Verbatim	Time to Onset (Days)	Action Taken with Study Treatment	Outcome
B3461026	[redacted]	Tafamidis 20 mg	蕁麻疹 / 下肢, 腕，背部の蕁麻疹	511	Dose not changed	Resolved
B3461025	[redacted]	Tafamidis 20 mg	斑状丘疹状皮疹 / 軽度の背部斑状丘疹状皮疹	79	Dose not changed	Resolved
B3461025	[redacted]	Tafamidis 20 mg	呼吸困難 / 呼吸困難	56	Dose not changed	Resolved

Table 54. Treatment-related Hypersensitivity-related TEAEs by Subject - All Tafamidis Cohort

Study At Start of AE	Subject ID	Treatment	Preferred term / Invesigator Verbatim	Time to Onset (Days)	Action Taken with Study Treatment	Outcome
B3461025	[redacted]	Tafamidis 20 mg	陰嚢浮腫 / 陰嚢浮腫	126	Drug interrupted	Resolved
			労作性呼吸困難 / 労作性呼吸困難	35	Drug not changed	Resolved
			呼吸困難 / 2～3 歩で息切れする	126	Drug interrupted	Resolved
			発疹 / 右腕の発疹	5	Dose not changed	Resolved
			発疹 / 左腕の発疹	38	Dose not changed	Resolved
B3461026	[redacted]	Tafamidis 20 mg	呼吸困難 / 息切れ	1702	Dose not changed	Resolving
B3461028	[redacted]	Tafamidis 80 mg	発疹 / 腹部発疹	560	Dose not changed	Not resolved
B3461028	[redacted]	Tafamidis 80 mg	喘息 / 持続性の喘息（合併症なし）	862	Dose not changed	Not resolved
B3461045	[redacted]	Tafamidis 20 mg	湿疹 / 湿疹	1213	Dose not changed	Not resolved
B3461028	[redacted]	Tafamidis 80 mg	発疹 / 左側発疹	82	Dose not changed	Resolved
B3461045	[redacted]	Tafamidis 20 mg	そう痒性皮疹 / かゆみの悪化	949	Dose reduced	Not resolved
B3461045	[redacted]	Tafamidis 80 mg	アトピー性皮膚炎 / アトピー性皮膚炎	891	Dose not changed	Not resolved
B3461028	[redacted]	Tafamidis 80 mg	労作性呼吸困難 / 進行性の労作性呼吸困難	11	Dose not changed	Resolved
B3461028	[redacted]	Tafamidis 20 mg	発疹 / 皮疹	295	Dose not changed	Not resolved
B3461028	[redacted]	Tafamidis 80 mg	呼吸困難 / 呼吸困難	638	Dose not changed	Resolved
B3461028	[redacted]	Tafamidis 80 mg	呼吸困難 / 間欠的な息切れ	183	Dose not changed	Not resolved
B3461028	[redacted][a]	Tafamidis 80 mg	過敏症 / アレルギー反応	326	Dose not changed	Unknown

Source: Module 5.3.5.3 All Tafamidis Cohort Safety Table 16.17.3
ID= identification number
MedDRA v.20.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v.20.1 coding dictionary applied for Japanese translation.
[a] The subject died post transplant (as noted on month 30 status follow up).

2.1.5.4. 肝毒性関連事象

非臨床試験において，20 mg および 80 mg タファミジスメグルミン投与時の臨床曝露量のそれぞれ 2.5 倍および 0.7 倍以上の曝露量で肝臓の変化が認められた。この肝臓の変化はげっ歯類にみられる肝細胞酵素誘導の二次的変化である適応性変化と考えられ，代謝物であるアシルグルクロニドに起因する可能性は低いと考えられた。

MedDRA 標準検索式の薬剤に関連する肝障害―包括的検索（狭域）を用いて，肝毒性関連事象を検討した。

B3461028 コホート

B3461028 コホートでの因果関係を問わない肝毒性の発現割合および発現率を Table 55 に示した。B3461028 コホートでの肝毒性関連事象の発現率［/100 人年（95% CI）］は，プラセボ群，タファミジス 20 mg 群，80 mg 群および併合群でそれぞれ 13.08（9.30, 17.89），14.37（9.11, 21.57），12.10（8.56, 16.61）および 12.87（9.84, 16.53）であり，投与群間で同程度であった。因果関係を問わない主な肝毒性関連事象は，腹水［プラセボ群：8 例（4.5%），タファミジス 20 mg 群：7 例（8.0%），80 mg 群：6 例（3.4%），併合群：13 例（4.9%），以降同順］，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［11 例（6.2%），3 例（3.4%），9 例（5.1%）および 12 例（4.5%）］，国際標準比増加［5 例（2.8%），5 例（5.7%），4 例（2.3%）および 9 例（3.4%）］および肝機能検査値上昇［2 例（1.1%），2 例（2.3%），6 例（3.4%）および 8 例（3.0%）］であった。大部分の国際標準比増加は，これら被験者の抗凝固療法に関連していた。

Table 55. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates of Adverse Events of Hepatotoxicity (All Causalities) - B3461028 Cohort

Preferred Term	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
Any Event	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)	1.29 (-5.88,8.46)	1.10 (0.66, 1.84)
	Tafamidis 80 mg	176	314.11	38 (21.6)	12.10 (8.56, 16.61)	-0.99 (-6.61,4.64)	0.92 (0.59, 1.45)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	474.14	61 (23.1)	12.87 (9.84, 16.53)	-0.22 (-5.44,5.01)	0.98 (0.66, 1.47)
ALT増加	Placebo	177	333.68	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.67)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-0.30 (-1.25,0.65)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	361.02	0	0.00 (0.00, 1.02)	-0.30 (-1.00,0.40)	0.00
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	546.28	0	0.00 (0.00, 0.68)	-0.30 (-0.94,0.34)	0.00
腹水	Placebo	177	330.58	8 (4.5)	2.42 (1.04, 4.77)		
	Tafamidis 20 mg	88	179.70	7 (8.0)	3.90 (1.57, 8.03)	1.48 (-1.86,4.81)	1.61 (0.58, 4.44)
	Tafamidis 80 mg	176	355.60	6 (3.4)	1.69 (0.62, 3.67)	-0.73 (-2.89,1.42)	0.70 (0.24, 2.01)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	535.30	13 (4.9)	2.43 (1.29, 4.15)	0.01 (-2.13,2.14)	1.00 (0.42, 2.42)
AST増加	Placebo	177	333.68	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.67)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-0.30 (-1.25,0.65)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	358.16	3 (1.7)	0.84 (0.17, 2.45)	0.54 (-0.58,1.65)	2.80 (0.29, 26.87)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	543.43	3 (1.1)	0.55 (0.11, 1.61)	0.25 (-0.61,1.11)	1.84 (0.19, 17.71)
固定姿勢保持困難	Placebo	177	335.37	0	0.00 (0.00, 1.10)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.25	1 (1.1)	0.54 (0.01, 3.01)	0.54 (-0.52,1.60)	Not Estimable
	Tafamidis 80 mg	176	361.02	0	0.00 (0.00, 1.02)	0.00 (-0.38,0.38)	Not Estimable
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	546.27	1 (0.4)	0.18 (0.00, 1.02)	0.18 (-0.18,0.54)	Not Estimable

Table 55. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates of Adverse Events of Hepatotoxicity (All Causalities) - B3461028 Cohort

Preferred Term	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
血中ビリルビン増加	Placebo	177	335.24	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.66)		
	Tafamidis 20 mg	88	179.13	4 (4.5)	2.23 (0.61, 5.72)	1.93 (-0.33,4.20)	7.49 (0.84, 66.98)
	Tafamidis 80 mg	176	358.86	3 (1.7)	0.84 (0.17, 2.44)	0.54 (-0.57,1.65)	2.80 (0.29, 26.94)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	537.99	7 (2.7)	1.30 (0.52, 2.68)	1.00 (-0.12,2.13)	4.36 (0.54, 35.45)
胆汁うっ滞	Placebo	177	334.80	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.66)		
	Tafamidis 20 mg	88	182.72	1 (1.1)	0.55 (0.01, 3.05)	0.25 (-0.97,1.47)	1.83 (0.11, 29.29)
	Tafamidis 80 mg	176	357.69	2 (1.1)	0.56 (0.07, 2.02)	0.26 (-0.71,1.23)	1.87 (0.17, 20.64)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	540.42	3 (1.1)	0.56 (0.11, 1.62)	0.26 (-0.60,1.12)	1.86 (0.19, 17.87)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	Placebo	177	323.76	11 (6.2)	3.40 (1.70, 6.08)		
	Tafamidis 20 mg	88	180.64	3 (3.4)	1.66 (0.34, 4.85)	-1.74 (-4.49,1.01)	0.49 (0.14, 1.75)
	Tafamidis 80 mg	176	350.01	9 (5.1)	2.57 (1.18, 4.88)	-0.83 (-3.44,1.79)	0.76 (0.31, 1.83)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	530.65	12 (4.5)	2.26 (1.17, 3.95)	-1.14 (-3.52,1.24)	0.67 (0.29, 1.51)
肝硬変	Placebo	177	335.37	0	0.00 (0.00, 1.10)		
	Tafamidis 20 mg	88	184.48	1 (1.1)	0.54 (0.01, 3.02)	0.54 (-0.52,1.60)	Not Estimable
	Tafamidis 80 mg	176	361.02	0	0.00 (0.00, 1.02)	0.00 (-0.38,0.38)	Not Estimable
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	545.50	1 (0.4)	0.18 (0.00, 1.02)	0.18 (-0.18,0.54)	Not Estimable
肝臓うっ血	Placebo	177	331.15	2 (1.1)	0.60 (0.07, 2.18)		
	Tafamidis 20 mg	88	181.44	2 (2.3)	1.10 (0.13, 3.98)	0.50 (-1.24,2.24)	1.83 (0.26, 12.96)
	Tafamidis 80 mg	176	354.68	4 (2.3)	1.13 (0.31, 2.89)	0.52 (-0.86,1.91)	1.87 (0.34, 10.19)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	536.12	6 (2.3)	1.12 (0.41, 2.44)	0.52 (-0.71,1.74)	1.85 (0.37, 9.18)

Table 55. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates of Adverse Events of Hepatotoxicity (All Causalities) - B3461028 Cohort

Preferred Term	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
肝嚢胞	Placebo	177	335.37	0	0.00 (0.00, 1.10)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	0.00 (-0.74,0.74)	Not Estimable
	Tafamidis 80 mg	176	359.13	1 (0.6)	0.28 (0.01, 1.55)	0.28 (-0.27,0.82)	Not Estimable
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	544.40	1 (0.4)	0.18 (0.00, 1.02)	0.18 (-0.18,0.54)	Not Estimable
肝性脳症	Placebo	177	335.37	0	0.00 (0.00, 1.10)		
	Tafamidis 20 mg	88	184.78	1 (1.1)	0.54 (0.01, 3.02)	0.54 (-0.52,1.60)	Not Estimable
	Tafamidis 80 mg	176	361.02	0	0.00 (0.00, 1.02)	0.00 (-0.38,0.38)	Not Estimable
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	545.80	1 (0.4)	0.18 (0.00, 1.02)	0.18 (-0.18,0.54)	Not Estimable
肝酵素上昇	Placebo	177	333.97	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.67)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-0.30 (-1.25,0.65)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	361.02	0	0.00 (0.00, 1.02)	-0.30 (-1.00,0.40)	0.00
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	546.28	0	0.00 (0.00, 0.68)	-0.30 (-0.94,0.34)	0.00
肝臓痛	Placebo	177	335.30	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.66)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-0.30 (-1.24,0.65)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	361.02	0	0.00 (0.00, 1.02)	-0.30 (-1.00,0.40)	0.00
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	546.28	0	0.00 (0.00, 0.68)	-0.30 (-0.94,0.34)	0.00
脂肪肝	Placebo	177	334.17	2 (1.1)	0.60 (0.07, 2.16)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-0.60 (-1.71,0.52)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	361.02	0	0.00 (0.00, 1.02)	-0.60 (-1.51,0.32)	0.00
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	546.28	0	0.00 (0.00, 0.68)	-0.60 (-1.47,0.27)	0.00

Table 55. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates of Adverse Events of Hepatotoxicity (All Causalities) - B3461028 Cohort

Preferred Term	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
急性肝炎	Placebo	177	335.37	0	0.00 (0.00, 1.10)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	0.00 (-0.74,0.74)	Not Estimable
	Tafamidis 80 mg	176	359.86	1 (0.6)	0.28 (0.01, 1.55)	0.28 (-0.27,0.82)	Not Estimable
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	545.13	1 (0.4)	0.18 (0.00, 1.02)	0.18 (-0.18,0.54)	Not Estimable
肝腫大	Placebo	177	335.26	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.66)		
	Tafamidis 20 mg	88	183.43	1 (1.1)	0.55 (0.01, 3.04)	0.25 (-0.97,1.46)	1.83 (0.11, 29.22)
	Tafamidis 80 mg	176	358.11	3 (1.7)	0.84 (0.17, 2.45)	0.54 (-0.57,1.65)	2.81 (0.29, 27.00)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	541.54	4 (1.5)	0.74 (0.20, 1.89)	0.44 (-0.49,1.37)	2.48 (0.28, 22.16)
高アンモニア血症	Placebo	177	335.11	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.66)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-0.30 (-1.24,0.65)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	361.02	0	0.00 (0.00, 1.02)	-0.30 (-1.00,0.40)	0.00
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	546.28	0	0.00 (0.00, 0.68)	-0.30 (-0.94,0.34)	0.00
高ビリルビン血症	Placebo	177	331.89	2 (1.1)	0.60 (0.07, 2.18)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.07	1 (1.1)	0.54 (0.01, 3.01)	-0.06 (-1.41,1.29)	0.90 (0.08, 9.89)
	Tafamidis 80 mg	176	360.94	1 (0.6)	0.28 (0.01, 1.54)	-0.33 (-1.32,0.67)	0.46 (0.04, 5.07)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	546.01	2 (0.8)	0.37 (0.04, 1.32)	-0.24 (-1.21,0.74)	0.61 (0.09, 4.32)
低プロトロンビン血症	Placebo	177	334.08	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.67)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-0.30 (-1.25,0.65)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	361.02	0	0.00 (0.00, 1.02)	-0.30 (-1.00,0.40)	0.00
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	546.28	0	0.00 (0.00, 0.68)	-0.30 (-0.94,0.34)	0.00

Table 55. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates of Adverse Events of Hepatotoxicity (All Causalities) - B3461028 Cohort

Preferred Term	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
国際標準比増加	Placebo	177	333.08	5 (2.8)	1.50 (0.49, 3.50)		
	Tafamidis 20 mg	88	179.44	5 (5.7)	2.79 (0.90, 6.50)	1.29 (-1.49,4.06)	1.86 (0.54, 6.41)
	Tafamidis 80 mg	176	356.24	4 (2.3)	1.12 (0.31, 2.87)	-0.38 (-2.09,1.34)	0.75 (0.20, 2.79)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	535.68	9 (3.4)	1.68 (0.77, 3.19)	0.18 (-1.53,1.89)	1.12 (0.38, 3.34)
虚血性肝炎	Placebo	177	335.23	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.66)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-0.30 (-1.24,0.65)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	360.94	1 (0.6)	0.28 (0.01, 1.54)	-0.02 (-0.82,0.78)	0.93 (0.06, 14.85)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	546.21	1 (0.4)	0.18 (0.00, 1.02)	-0.12 (-0.80,0.57)	0.61 (0.04, 9.81)
黄疸	Placebo	177	335.37	0	0.00 (0.00, 1.10)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	0.00 (-0.74,0.74)	Not Estimable
	Tafamidis 80 mg	176	359.86	1 (0.6)	0.28 (0.01, 1.55)	0.28 (-0.27,0.82)	Not Estimable
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	545.13	1 (0.4)	0.18 (0.00, 1.02)	0.18 (-0.18,0.54)	Not Estimable
胆汁うっ滞性黄疸	Placebo	177	335.29	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.66)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-0.30 (-1.24,0.65)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	359.02	1 (0.6)	0.28 (0.01, 1.55)	-0.02 (-0.82,0.78)	0.93 (0.06, 14.93)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	544.28	1 (0.4)	0.18 (0.00, 1.02)	-0.11 (-0.80,0.57)	0.62 (0.04, 9.85)
肝機能検査異常	Placebo	177	332.02	2 (1.1)	0.60 (0.07, 2.18)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-0.60 (-1.72,0.52)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	361.02	0	0.00 (0.00, 1.02)	-0.60 (-1.52,0.32)	0.00
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	546.28	0	0.00 (0.00, 0.68)	-0.60 (-1.47,0.27)	0.00

Table 55. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates of Adverse Events of Hepatotoxicity (All Causalities) - B3461028 Cohort

Preferred Term	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
肝機能検査値上昇	Placebo	177	334.25	2 (1.1)	0.60 (0.07, 2.16)		
	Tafamidis 20 mg	88	183.87	2 (2.3)	1.09 (0.13, 3.93)	0.49 (-1.23,2.21)	1.82 (0.26, 12.91)
	Tafamidis 80 mg	176	352.49	6 (3.4)	1.70 (0.62, 3.70)	1.10 (-0.49,2.70)	2.84 (0.57, 14.09)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	536.36	8 (3.0)	1.49 (0.64, 2.94)	0.89 (-0.43,2.22)	2.49 (0.53, 11.74)
プロトロンビン時間延長	Placebo	177	334.83	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.66)		
	Tafamidis 20 mg	88	182.04	3 (3.4)	1.65 (0.34, 4.82)	1.35 (-0.61,3.30)	5.52 (0.57, 53.05)
	Tafamidis 80 mg	176	356.82	3 (1.7)	0.84 (0.17, 2.46)	0.54 (-0.57,1.66)	2.82 (0.29, 27.06)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	538.86	6 (2.3)	1.11 (0.41, 2.42)	0.81 (-0.25,1.88)	3.73 (0.45, 30.97)
トランスアミナーゼ上昇	Placebo	177	331.50	3 (1.7)	0.90 (0.19, 2.64)		
	Tafamidis 20 mg	88	184.88	1 (1.1)	0.54 (0.01, 3.01)	-0.36 (-1.84,1.11)	0.60 (0.06, 5.75)
	Tafamidis 80 mg	176	358.49	2 (1.1)	0.56 (0.07, 2.02)	-0.35 (-1.63,0.94)	0.62 (0.10, 3.69)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	543.37	3 (1.1)	0.55 (0.11, 1.61)	-0.35 (-1.55,0.85)	0.61 (0.12, 3.02)

Source: Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Table 8.4.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; IRD= Incidence rate difference (tafamidis - placebo) with 95% CI obtained using the Wald method; 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; ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ; AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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.
MedDRA v.20.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v.20.1 coding dictionary applied for Japanese translation.

治験薬と関連がある肝毒性関連事象の要約を Table 56 に示した。治験薬と関連がある主な事象は，γ-グルタミルトランスフェラーゼ上昇，肝機能検査異常および血中ビリルビン増加であった。全般的に治験薬と関連がある肝毒性関連事象の発現割合に投与群間での違いは認められなかった。

Table 56. Treatment Related Hepatoxicity-related Events by System Organ Class and Preferred Term - B3461028 Cohort

Number of Subjects Evaluable for AEs	Placebo	Tafamidis		
		20 mg	80 mg	20 mg + 80 mg
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	(N=177) n (%)	(N=88) n (%)	(N=176) n (%)	(N=264) n (%)
肝胆道系障害				
胆嚢炎	1 (0.6)	0	0	0
胆汁うっ滞	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.4)
肝臓うっ血	0	0	2 (1.1)	2 (0.8)
高ビリルビン血症	2 (1.1)	0	0	0
胆汁うっ滞性黄疸	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)
門脈血栓症	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)
臨床検査				
ALT 増加	1 (0.6)	0	0	0
AST 増加	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.4)
血中ビリルビン増加	0	3 (3.4)	0	3 (1.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (2.8)	2 (2.3)	6 (3.4)	8 (3.0)
肝酵素上昇	1 (0.6)	0	0	0
国際標準比増加	0	1 (1.1)	1 (0.6)	2 (0.8)
肝機能検査異常	2 (1.1)	0	0	0
肝機能検査値上昇	1 (0.6)	0	6 (3.4)	6 (2.3)
プロトロンビン時間延長	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.6)	0	0	0

Source: Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Table 4.7.2a
ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ; AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
MedDRA v.20.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v.20.1 coding dictionary applied for Japanese translation.

Broad および All Tafamidis コホート

Broad コホートでは，肝毒性関連事象の発現率（100 曝露人年あたりの発現例数）にタファミジス 20 mg 群と 80 mg 群の間で差は認められなかった（Broad Cohort Safety Table 8.4.2.b）。

All Tafamidis コホートでは, 肝毒性関連事象の発現率について被験者間で相違はみられなかった。被験者別の治験薬と関連がある肝毒性関連事象を Table 57 に示した。

治験薬と関連がある肝毒性関連事象の大部分（18/26事象）はタファミジス投与後3ヵ月超に発現しており，そのうち6事象はタファミジス投与開始後6ヵ月以内に発現した。大半の被験者でタファミジスの用量を変更することなく治験を継続したが，2例の被験者では肝毒性関連事象の発現によりタファミジスの投与を一時的に中止した。被験者1例（被験者ID [redacted]）は，投与3ヵ月時に，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が343 IU/L（基準値：6～35 IU/L）およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が175 IU/L（基準値：11～36 IU/L）まで増加し

た。トランスアミラーゼ増加のためタファミジスおよび併用薬であるアトルバスタチンの投与を一時的に中止し，肝機能検査値の正常化後，タファミジスおよびアトルバスタチンの投与を同用量で再開した。肝毒性関連事象の再発はなく，タファミジスおよびアトルバスタチンの投与再開後約8ヵ月間，肝機能検査値は正常であった。被験者1例（被験者ID [redacted]）は，タファミジス投与開始後約5ヵ月以内に血中ビリルビン増加および国際標準比増加が報告された。併用薬であるワルファリンの用量設定のために約2週間タファミジスの投与を一時的に中止した。肝毒性関連事象の消失後，タファミジス投与を再開したが，その後肝毒性関連事象の発現はないまま試験を完了した。

Table 57. Treatment-related Hepatoxicity-related TEAEs by Subject - All Tafamidis Cohort

Study At Start of AE	Subject ID	Treatment	Preferred term / Invesigator Verbatim	Time to Onset (Days)	Action Taken with Study Treatment	Outcome
B3461028	[redacted]	Tafamidis 80 mg	胆汁うっ滞 / 胆汁うっ滞	627	Dose not changed	Resolved
			γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 / γ-グルタミルトランスフェラーゼ上昇（ベースライン値より上昇）	281	Dose not changed	Not resolved
B3461028	[redacted]	Tafamidis 20 mg	血中ビリルビン増加 / 総ビリルビン値上昇	148	Drug interrupted	Resolved
			国際標準比増加 / INR 上昇	148	Drug interrupted	Resolved
B3461028	[redacted]	Tafamidis 20 mg	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 / γ-グルタミルトランスフェラーゼ上昇	47	Dose not changed	Resolved
B3461028	[redacted]	Tafamidis 80 mg	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 / γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	364	Dose not changed	Resolved
B3461028	[redacted]	Tafamidis 80 mg	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 / γ-グルタミルトランスフェラーゼ上昇	533	Dose not changed	Not resolved
B3461045	[redacted]	Tafamidis 80 mg	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 / γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	85	Dose not changed	Resolved with sequelae
B3461028	[redacted]	Tafamidis 20 mg	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 / γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	464	Dose not changed	Not resolved
B3461028	[redacted]	Tafamidis 80 mg	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 /γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	815	Dose not changed	Not resolved
B3461028	[redacted]	Tafamidis 80 mg	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 / γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	363	Dose not changed	Not resolved

Table 57. Treatment-related Hepatoxicity-related TEAEs by Subject - All Tafamidis Cohort

Study At Start of AE	Subject ID	Treatment	Preferred term / Invesigator Verbatim	Time to Onset (Days)	Action Taken with Study Treatment	Outcome
B3461028	[redacted]	Tafamidis 80 mg	胆汁うっ滞性黄疸 / 胆汁うっ滞性黄疸	87	Dose not changed	Resolved
B3461028	[redacted]	Tafamidis 80 mg	肝機能検査値上昇 / LFT 上昇	84	Dose not changed	Not resolved
B3461028	[redacted]	Tafamidis 80 mg	肝機能検査値上昇 / LFT 上昇	83	Dose not changed	Not resolved
B3461028	[redacted]	Tafamidis 80 mg	肝機能検査値上昇 / LFT 上昇	94	Drug interrupted	Resolved
B3461028	[redacted]	Tafamidis 80 mg	肝機能検査値上昇 / LFT 上昇	29	Dose not changed	Not resolved
B3461028	[redacted]	Tafamidis 80 mg	肝機能検査値上昇 / LFT 上昇（肝機能検査）	177	Dose not changed	Not resolved
B3461028	[redacted]	Tafamidis 80 mg	肝臓うっ血 / 肝臓うっ血	289	Dose not changed	Not resolved
			国際標準比増加 / INR 上昇	365	Dose not changed	Resolved
			プロトロンビン時間延長 / プロトロンビン時間延長	365	Dose not changed	Resolved
B3461028	[redacted]	Tafamidis 20 mg	血中ビリルビン増加 /血中ビリルビン増加	456	Dose not changed	Resolved
B3461028	[redacted]	Tafamidis 80 mg	肝臓うっ血 / 肝臓うっ血	97	Dose not changed	Resolved
B3461028	[redacted]	Tafamidis 20 mg	血中ビリルビン増加 / 血中ビリルビン増加	32	Dose not changed	Resolved
B3461028	[redacted]	Tafamidis 80 mg	AST 増加 / 1 ヵ月検査時の AST 上昇	36	Dose not changed	Resolved
B3461028	[redacted]	Tafamidis 80 mg	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 / γ-グルタミルトランスフェラーゼ上昇	180	Dose not changed	Not resolved
B3461028	[redacted]	Tafamidis 80 mg	肝機能検査値上昇 / 肝機能検査値上昇	465	Dose not changed	Resolved

Source: Module 5.3.5.3 All Tafamidis Cohort Safety Table 16.17.4
AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; INR=国際標準比; LFT= Liver function test; ID= identification number
MedDRA v.20.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v.20.1 coding dictionary applied for Japanese translation.

All Tafamidis コホートでの総ビリルビンの最大値—ALT の最大値，総ビリルビンの最大値—AST の最大値をプロットした Evaluation of Drug Induced Serious Hepatotoxicity（e-DISH）をそれぞれ All Tafamidis Cohort Safety Figure 15.5.c および 15.6.c に示した。また, B3461028 コホートでの ALT, AST およびビリルビンのベースラインから 30 ヵ月までの試験期間を通した変化の箱ひげ図を 3.4.1.1 項に示した。大部分の被験者でのこれらのデータは，タファミジスの投与期間中，正常範囲内にあった。

All Tafamidis コホートでの総ビリルビンの最大値—ALT/AST の最大値の e-DISH プロットに関する一覧を All Tafamidis Cohort Safety Table 16.11.4 に示した。B3461028 および Broad コホートでの肝臓関連パラメータ（ALT，AST，ビリルビンおよびγ-グルタミルトランスフェラーゼ）の増加を示したシフトテーブルをそれぞれ B3461028 Cohort Safety Table 10.7.a および Broad Cohort Safety Table 10.7.b に示した。

全体的に，タファミジスが投与された被験者のデータから肝毒性は示唆されなかった。

2.1.5.5. 甲状腺機能障害関連事象

タファミジスの TTR 4 量体の T_4 結合部位への結合による甲状腺機能異常の理論上のリスク（3.4.1.2 項参照）が存在するため，甲状腺機能障害関連事象について本項に示した。MedDRA 標準検索式の甲状腺機能障害（広域および狭域）を用いて，甲状腺機能障害関連事象を検討した。更に，B3461028 コホートのサイロキシン（T_4），遊離 T_4 および甲状腺刺激ホルモン（TSH）濃度の推移を示した箱ひげ図を 3.4.1.2 項に示した。

B3461028 コホート

B3461028 コホートでの因果関係を問わない甲状腺機能障害関連事象の発現割合および発現率を Table 58 に示した。B3461028 コホートでの甲状腺機能障害関連事象の発現率[/100 人年(95% CI)]は，プラセボ群，タファミジス 20 mg 群，80 mg 群および併合群でそれぞれ 6.10（3.67, 9.52），3.34（1.23, 7.28），4.64（2.66, 7.54）および 4.20（2.63, 6.36）であり，投与群間で同程度であった。プラセボ群に対するタファミジス 20 mg 群，80 mg 群および併合群の発現率の比（95% CI）はそれぞれ 0.55（0.22, 1.37），0.76（0.39, 1.48）および 0.69（0.37, 1.27）であった。

因果関係を問わない主な甲状腺機能障害関連事象は, 甲状腺機能低下症[プラセボ群:10 例(5.6%), タファミジス 20 mg 群：5 例（5.7%），80 mg 群：12 例（6.8%），併合群 17 例（6.4%），以降同順]，甲状腺機能亢進症［2 例（1.1%），0 例，3 例（1.7%），3 例（1.1%）］，血中甲状腺刺激ホルモン増加［5 例（2.8%），0 例，1 例（0.6%），1 例（0.4%）］であった。治験薬と関連がある甲状腺機能低下症は，それぞれ 4 例（2.3%），3 例（3.4%），2 例（1.1%），5 例（1.9%）に報告された。治験薬と関連がある甲状腺機能亢進症はタファミジス 80 mg 群のみに 1 例(0.6%), T_4 減少はプラセボ群のみに 1 例（0.6%）報告された（B3461028 Cohort Safety Table 4.7.2.a）。

全般的にタファミジスの甲状腺機能障害関連事象への影響は示唆されなかった。

Table 58. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates of Adverse Events of Thyroid Dysfunction (All Causalities) - B3461028 Cohort

Preferred Term	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
Any Event	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)	-2.75 (-6.58,1.08)	0.55 (0.22, 1.37)
	Tafamidis 80 mg	176	344.46	16 (9.1)	4.64 (2.66, 7.54)	-1.45 (-5.01,2.11)	0.76 (0.39, 1.48)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	523.87	22 (8.3)	4.20 (2.63, 6.36)	-1.90 (-5.15,1.36)	0.69 (0.37, 1.27)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	Placebo	177	335.37	0	0.00 (0.00, 1.10)		
	Tafamidis 20 mg	88	184.18	1 (1.1)	0.54 (0.01, 3.03)	0.54 (-0.52,1.61)	Not Estimable
	Tafamidis 80 mg	176	361.02	0	0.00 (0.00, 1.02)	0.00 (-0.38,0.38)	Not Estimable
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	545.19	1 (0.4)	0.18 (0.00, 1.02)	0.18 (-0.18,0.54)	Not Estimable
血中甲状腺刺激ホルモン増加	Placebo	177	329.31	5 (2.8)	1.52 (0.49, 3.54)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-1.52 (-3.04,0.01)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	359.47	1 (0.6)	0.28 (0.01, 1.55)	-1.24 (-2.68,0.20)	0.18 (0.02, 1.57)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	544.73	1 (0.4)	0.18 (0.00, 1.02)	-1.33 (-2.71,0.04)	0.12 (0.01, 1.03)
甲状腺機能亢進症	Placebo	177	334.82	2 (1.1)	0.60 (0.07, 2.16)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-0.60 (-1.71,0.52)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	357.43	3 (1.7)	0.84 (0.17, 2.45)	0.24 (-1.02,1.50)	1.41 (0.23, 8.41)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	542.70	3 (1.1)	0.55 (0.11, 1.62)	-0.04 (-1.08,0.99)	0.93 (0.15, 5.54)

Table 58. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates of Adverse Events of Thyroid Dysfunction (All Causalities) - B3461028 Cohort

Preferred Term	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
甲状腺機能低下症	Placebo	177	320.99	10 (5.6)	3.12 (1.49, 5.73)		
	Tafamidis 20 mg	88	180.51	5 (5.7)	2.77 (0.90, 6.46)	-0.35 (-3.45,2.76)	0.89 (0.30, 2.60)
	Tafamidis 80 mg	176	350.59	12 (6.8)	3.42 (1.77, 5.98)	0.31 (-2.43,3.04)	1.10 (0.47, 2.54)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	531.10	17 (6.4)	3.20 (1.86, 5.12)	0.09 (-2.37,2.54)	1.03 (0.47, 2.24)
甲状腺機能検査異常	Placebo	177	335.09	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.66)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-0.30 (-1.24,0.65)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	361.02	0	0.00 (0.00, 1.02)	-0.30 (-1.00,0.40)	0.00
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	546.28	0	0.00 (0.00, 0.68)	-0.30 (-0.94,0.34)	0.00
サイロキシン減少	Placebo	177	332.92	1 (0.6)	0.30 (0.01, 1.67)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-0.30 (-1.25,0.65)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	358.94	1 (0.6)	0.28 (0.01, 1.55)	-0.02 (-0.82,0.78)	0.93 (0.06, 14.83)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	544.21	1 (0.4)	0.18 (0.00, 1.02)	-0.12 (-0.81,0.57)	0.61 (0.04, 9.78)

Source: Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Table 8.5.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; IRD= Incidence rate difference (tafamidis - placebo) with 95% CI obtained using the Wald method; 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.
MedDRA v.20.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v.20.1 coding dictionary applied for Japanese translation.

Broad コホート

Broad コホートでは，甲状腺機能障害関連事象の発現率（100 曝露人年あたりの発現例数）に投与群間で大きな差は認められなかった（Broad Cohort Safety Table 8.5.2.b）。

All Tafamidis コホート

All Tafamidis コホートでの主な甲状腺機能障害関連事象は甲状腺機能低下症であり，その発現割合は 5.6%（21/377 例），発現率［/100 人年（95% CI）］は 2.76（1.71, 4.21）であった（All Tafamidis Cohort Safety Table 8.5.c）。被験者別の治験薬と関連がある甲状腺機能障害関連事象を Table 59 に示した。

Table 59. Treatment-related Thyroid-related TEAEs by Subject - All Tafamidis Cohort

Study At Start of AE	Subject ID	Treatment	Preferred term / Investigator Verbatim	Time to Onset (Days)	Action Taken with Study Treatment	Outcome
B3461028	[redacted]	Tafamidis 80 mg	甲状腺機能低下症 / 甲状腺機能低下症	37	Dose not changed	Resolved
B3461045	[redacted]	Tafamidis 80 mg	甲状腺機能低下症 / 甲状腺機能低下症	1175	Dose not changed	Not resolved
B3461028	[redacted]	Tafamidis 20 mg	甲状腺機能低下症 / 甲状腺機能低下症	570	Dose not changed	Resolved
			甲状腺機能低下症 / 甲状腺機能低下症	625	Dose not changed	Not resolved
B3461045	[redacted]	Tafamidis 80 mg	甲状腺機能低下症 / 甲状腺機能低下症の悪化	167	Dose not changed	Not resolved
B3461028	[redacted]	Tafamidis 80 mg	甲状腺機能低下症 / 甲状腺機能低下症	449	Dose not changed	Not resolved
B3461028	[redacted]	Tafamidis 20 mg	甲状腺機能低下症 / 甲状腺機能低下症	884	Dose not changed	Not resolved
B3461028	[redacted]	Tafamidis 20 mg	甲状腺機能低下症 / 無症候性甲状腺機能低下症，ベースライン検査値の偶発的所見	1	Dose not changed	Resolved
B3461028	[redacted]	Tafamidis 80 mg	甲状腺機能亢進症 / 甲状腺機能亢進症	722	Dose not changed	Resolved

Source: Module 5.3.5.3 All Tafamidis Cohort Safety Table 16.9.2
ID= identification number
MedDRA v.20.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v.20.1 coding dictionary applied for Japanese translation.

2.1.5.6. 起立性低血圧関連事象

ATTR-CM の典型的な症状である起立性低血圧関連事象について本項に示した。第 2 相または第 3 相試験で，仰臥位時から立位時にあらかじめ規定した以下のパラメータの基準により，起立性低血圧を評価した。

- 収縮期血圧：20 mmHg 以上の低下
- 拡張期血圧：10 mmHg 以上の低下
- 脈拍数：20 拍／分超の増加，かつ，脈拍数：100 拍／分超

なお，いずれかの測定時点での脈拍数が欠測の場合，血圧データのみを使用して起立性低血圧を評価した。

MedDRA 基本語の拡張期低血圧，低血圧，起立性低血圧，処置によるめまい，浮動性めまい，労作性めまい，体位性めまい，持続性知覚性姿勢誘発ふらつきおよび転倒を用いて，起立性低血圧関連事象を検討した。

B3461028 コホート

B3461028 コホートでの因果関係を問わない起立性低血圧関連有害事象の発現割合および発現率を Table 60 に示した。B3461028 コホートでの起立性低血圧関連事象の発現率[/100 人年(95% CI)]は，プラセボ群，タファミジス 20 mg 群，80 mg 群および併合群でそれぞれ 30.18 (23.74, 37.84)，32.38（23.53, 43.47），28.86（22.78, 36.07）および 30.05（24.93, 35.90）であり，プラセボ群とタファミジス群の間で同程度であった。

低血圧，起立性低血圧および体位性めまいの発現率（100 曝露人年あたりの発現例数）はプラセボ群とタファミジス群で同程度であった。浮動性めまいの発現率（95% CI）は，プラセボ群，タファミジス 20 mg 群，80 mg 群および併合群でそれぞれ 12.61（8.88, 17.38），10.37 (6.04, 16.61)，7.61（4.92, 11.23）および 8.53（6.15, 11.53）であり，プラセボ群でタファミジス群と比べてやや高かった。治験薬と関連がある浮動性めまいは，それぞれ 4 例 (2.3%)，2 例 (2.3%)，3 例 (1.7%) および 5 例（1.9%）で報告された。転倒の発現率はプラセボ群とタファミジス 80 mg 群の間で同程度であったが，タファミジス 20 mg 群で他の投与群と比べてやや高かった。治験薬と関連がある転倒はそれぞれ 1 例（0.6%），1 例（1.1%），0 例および 1 例（0.4%）に報告された。治験薬と関連がある起立性低血圧および低血圧はタファミジス 80 mg 群でそれぞれ 1 例（0.6%）および 2 例（1.1%）に報告されたが，他の投与群では報告されなかった（B3461028 Cohort Safety Table 4.7.5.a）。

Table 60. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates of Orthostatic Hypotension-related Adverse Events (All Causalities) - B3461028 Cohort

Preferred Term	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
Any Event	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)	2.20 (-9.56,13.95)	1.07 (0.74, 1.56)
	Tafamidis 80 mg	176	266.80	77 (43.8)	28.86 (22.78, 36.07)	-1.32 (-10.72,8.07)	0.96 (0.70, 1.31)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	402.69	121 (45.8)	30.05 (24.93, 35.90)	-0.14 (-8.81,8.54)	1.00 (0.75, 1.33)
浮動性めまい	Placebo	177	293.47	37 (20.9)	12.61 (8.88, 17.38)		
	Tafamidis 20 mg	88	163.89	17 (19.3)	10.37 (6.04, 16.61)	-2.23 (-8.62,4.15)	0.82 (0.46, 1.46)
	Tafamidis 80 mg	176	328.60	25 (14.2)	7.61 (4.92, 11.23)	-5.00 (-10.04,0.04)	0.60 (0.36, 1.00)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	492.49	42 (15.9)	8.53 (6.15, 11.53)	-4.08 (-8.89,0.73)	0.68 (0.43, 1.05)
体位性めまい	Placebo	177	325.51	7 (4.0)	2.15 (0.86, 4.43)		
	Tafamidis 20 mg	88	185.27	0	0.00 (0.00, 1.99)	-2.15 (-3.91,-0.39)	0.00
	Tafamidis 80 mg	176	353.30	4 (2.3)	1.13 (0.31, 2.90)	-1.02 (-2.96,0.92)	0.53 (0.15, 1.80)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	538.56	4 (1.5)	0.74 (0.20, 1.90)	-1.41 (-3.16,0.34)	0.35 (0.10, 1.18)
転倒	Placebo	177	297.66	41 (23.2)	13.77 (9.88, 18.69)		
	Tafamidis 20 mg	88	158.07	27 (30.7)	17.08 (11.26, 24.85)	3.31 (-4.39,11.01)	1.24 (0.76, 2.02)
	Tafamidis 80 mg	176	316.04	43 (24.4)	13.61 (9.85, 18.33)	-0.17 (-6.03,5.69)	0.99 (0.64, 1.52)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	474.11	70 (26.5)	14.76 (11.51, 18.65)	0.99 (-4.46,6.44)	1.07 (0.73, 1.58)
低血圧	Placebo	177	318.97	19 (10.7)	5.96 (3.59, 9.30)		
	Tafamidis 20 mg	88	175.92	12 (13.6)	6.82 (3.52, 11.92)	0.86 (-3.83,5.56)	1.15 (0.56, 2.36)
	Tafamidis 80 mg	176	342.15	19 (10.8)	5.55 (3.34, 8.67)	-0.40 (-4.07,3.26)	0.93 (0.49, 1.76)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	518.07	31 (11.7)	5.98 (4.07, 8.49)	0.03 (-3.38,3.43)	1.00 (0.57, 1.78)

Table 60. Proportions and Exposure-adjusted Incidence Rates of Orthostatic Hypotension-related Adverse Events (All Causalities) - B3461028 Cohort

Preferred Term	Treatment Group	N	SY	n (%)	IR (95% CI)	IRD (95% CI)	IRR (95% CI)
起立性低血圧	Placebo	177	329.75	6 (3.4)	1.82 (0.67, 3.96)		
	Tafamidis 20 mg	88	184.36	2 (2.3)	1.08 (0.13, 3.92)	-0.73 (-2.83,1.36)	0.60 (0.12, 2.95)
	Tafamidis 80 mg	176	352.66	9 (5.1)	2.55 (1.17, 4.84)	0.73 (-1.48,2.95)	1.40 (0.50, 3.94)
	Tafamidis 20 mg + 80 mg	264	537.02	11 (4.2)	2.05 (1.02, 3.67)	0.23 (-1.66,2.12)	1.13 (0.42, 3.04)

Source: Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Table 8.6.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; IRD= Incidence rate difference (tafamidis - placebo) with 95% CI obtained using the Wald method; 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.
MedDRA v.20.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v.20.1 coding dictionary applied for Japanese translation.

Broad コホート

Broad コホートでは，起立性低血圧関連事象の発現率（100 曝露人年あたりの発現例数）にタファミジス 20 mg 群と 80 mg 群間で大きな差は認められなかった（Broad Cohort Safety Table 8.6.2.b）。

All Tafamidis コホート

All Tafamidis コホートでの主な起立性低血圧関連事象は，転倒［発現割合 : 27.9%（105/377 例），発現率［/100 人年（95% CI）］：16.16（13.22, 19.56），以降同順］および浮動性めまい［16.2%（61/377 例）， 9.02（6.90, 11.58）］であった（All Tafamidis Cohort Safety Table 8.6.c）。被験者別の治験薬と関連がある起立性低血圧関連事象および浮動性めまいをそれぞれ Table 61 および Table 62 に示した。

全般的に起立性低血圧，浮動性めまいおよび転倒にタファミジスの影響は示唆されなかった。

Table 61. Treatment-related Orthostatic Hypotension-related TEAEs by Subject - All Tafamidis Cohort

Study At Start of AE	Subject ID	Treatment	Preferred term / Investigator Verbatim	Time to Onset (Days)	Action Taken with Study Treatment	Outcome
B3461028	[redacted]	Tafamidis 80 mg	起立性低血圧 / 起立性低血圧	916	Dose not changed	Not resolved
B3461028	[redacted]	Tafamidis 80 mg	低血圧 / 朝の低血圧	364	Dose not changed	Resolved
B3461028	[redacted]	Tafamidis 80 mg	低血圧 / 低血圧	275	Dose not changed	Resolved

Source: Module 5.3.5.3 All Tafamidis Cohort Safety Table 16.9.2
ID= identification number
MedDRA v.20.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v.20.1 coding dictionary applied for Japanese translation.

Table 62. Treatment-related Dizziness/Fall-related TEAEs by Subject - All Tafamidis Cohort

Study At Start of AE	Subject ID	Treatment	Preferred term / Investigator Verbatim	Time to Onset (Days)	Action Taken with Study Treatment	Outcome
B3461025	[redacted]	Tafamidis 20 mg	浮動性めまい / 浮動性めまい	5	Dose not changed	Resolved
B3461025	[redacted]	Tafamidis 20 mg	体位性めまい / 素早く体位を変更する際の頭部ふらふら感	50	Dose not changed	Not resolved
B3461025	[redacted]	Tafamidis 20 mg	転倒 / 転倒の増加	1	Drug withdrawn	Not resolved
B3461025	[redacted]	Tafamidis 20 mg	転倒 / 継続的な転倒	93	Dose not changed	Not resolved
			転倒 / 転倒	94	Dose not changed	Resolved with sequelae
B3461028	[redacted]	Tafamidis 20 mg	転倒 / 力学的な転倒	362	Dose not changed	Resolved
B3461028	[redacted]	Tafamidis 20 mg	浮動性めまい / 浮動性めまい	367	Dose not changed	Not resolved
B3461028	[redacted]	Tafamidis 80 mg	浮動性めまい / 浮動性めまい	364	Dose not changed	Resolved
B3461028	[redacted]	Tafamidis 80 mg	浮動性めまい / 浮動性めまい	194	Dose not changed	Not resolved
B3461028	[redacted]	Tafamidis 80 mg	浮動性めまい / 浮動性めまい	17	Dose not changed	Resolved
B3461028	[redacted]	Tafamidis 20 mg	浮動性めまい / 浮動性めまい	64	Dose not changed	Resolved
B3461045	[redacted]	Tafamidis 20 mg	浮動性めまい / 頭部ふらふら感	929	Dose reduced	Not resolved

Source: Module 5.3.5.3 All Tafamidis Cohort Safety Table 16.9.2
ID= identification number
MedDRA v.20.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v.20.1 coding dictionary applied for Japanese translation.

2.1.5.7. 不整脈関連事象

健康被験者でのタファミジスの QTc 間隔への影響を検討する第 1 相試験（B3461031 試験）において，タファミジス投与による QTc 間隔延長に及ぼす影響は認められなかったものの（B3461031 試験総括報告書 Table 14.3.4.3.3, 14.3.4.3.4.1），QTc 間隔短縮の可能性があり，不整脈について監視することを Pharmacovigilance Risk Assessment Committee（PRAC）により求められたことから，不整脈関連事象について本項に示した。MedDRA 標準検索式の不整脈に関連する臨床検査，徴候および症状（狭域）ならびに不整脈用語（徐脈性不整脈および頻脈性不整脈を含む）（狭域）を用いて，不整脈関連事象を検討した。

B3461028 コホート

B3461028 コホートでの不整脈関連事象の発現率［/100 人年（95% CI）］は，プラセボ群，タファミジス 20 mg 群，80 mg 群および併合群でそれぞれ 25.90（20.11, 32.83），19.26（12.90, 27.65），23.98（18.51, 30.57）および 22.29（18.02, 27.28）であり，プラセボ群とタファミジス群の間で同程度であった。主な不整脈関連事象は心房細動および心房粗動であり，心房細動の発現率（95% CI）は，プラセボ群，タファミジス 20 mg 群，80 mg 群および併合群でそれぞれ 11.15（7.68, 15.66），9.39（5.37, 15.25），10.66（7.39, 14.90）および 10.22（7.59, 13.47），心房粗動の発現率（95% CI）はそれぞれ 4.63（2.59, 7.64），3.98（1.60, 8.21），2.88（1.38, 5.29）および 3.25（1.89, 5.20）であった（B3461028 Cohort Safety Table 8.7.a）。

Broad および All Tafamidis コホート

Broad コホートでは，投与群間に不整脈関連事象の発現率（100 曝露人年あたりの発現例数）に大きな差は認められなかった。Broad および All Tafamidis コホートで主に報告された不整脈関連事象は心房細動および心房粗動であり，B3461028 コホートと同様であった（Broad Cohort Safety Table 8.7.2.b, All Tafamidis Cohort Safety Table 8.7.c）。

全般的に不整脈関連事象へのタファミジスの影響は示唆されなかった。

2.1.5.8. 膵炎関連事象

B3461028試験でタファミジス投与例に重篤な有害事象として膵炎が1例に認められたことより，膵炎関連事象について本項に示した。
因果関係を問わない膵炎関連事象の発現割合および発現率を B3461028 Cohort Safety Table 8.12.a に示した。B3461028 コホートのタファミジス 80 mg 群の 1 例で膵炎が報告され，治験薬との関連ありと判定された（B3461028 Cohort Safety Table 4.7.5.a）。本事象は 384 日目に 71 歳黒人男性（被験者 ID[redacted]）で認められ，重度と判定されたがタファミジスの用量を変更することなく，消失した（All Tafamidis Cohort Safety Table 16.9.2）。

全般的に膵炎関連事象へのタファミジスの影響は示唆されなかった。

2.1.5.9. 頭蓋内新生物

ATTR-PN 患者を対象とした臨床試験および国内製造販売後調査（B3461042 試験）でタファミジス投与例に重篤な有害事象として頭蓋内新生物が 4 例［神経膠芽細胞腫 2 例（うち 1 例は日本人：B3461042 試験），乏突起神経膠腫 1 例，原発性中枢神経系リンパ腫 1 例］に認められたことよ

り，頭蓋内新生物について本項に示した。B3461028，Broad および All Tafamidis コホートでの因果関係を問わない頭蓋内新生物の有害事象の発現割合および発現率をそれぞれ B3461028 Cohort Safety Table 8.8.a, Broad Cohort Safety Table 8.8.1.b, 8.8.2.b および All Tafamidis Cohort Safety Table 8.8.c に示した。

頭蓋内新生物は B3461025 試験の 72 歳白人男性（被験者 ID [redacted]）で投与 349 日目に報告された多形性神経膠芽細胞腫の 1 件であった。本被験者はタファミジス 20 mg を 349 日間投与されたが，治験薬との関連なしと判定され，転帰は未回復であった（All Tafamidis Cohort Safety Table 16.17.8）。

全般的に頭蓋内新生物へのタファミジスの影響は示唆されなかった。

2.2. 叙述

B3461025 および B3461028 試験の死亡，重篤な有害事象に関する安全性の叙述は，第 5 部の各試験の総括報告書に示した。実施中の B3461026 および B3461045 試験については，2018 年 2 月 15 日時点で治験依頼者の臨床試験データベースに収集されていた死亡，重篤な有害事象に関する安全性の叙述を第 5 部の各試験の SAE Narrative に示した。

3. 臨床検査値の評価

B3461028，Broad および All Tafamidis コホートでの試験期間中の臨床検査値（血清生化学検査，血液学的検査および尿検査）に関するベースラインからの変化を比較した。

B3461028 および Broad コホートでの ALT, AST, ビリルビン, γ-グルタミルトランスフェラーゼ，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，TSH，T_4，遊離 T_4 およびトロポニン I 値の推移を示した箱ひげ図を B3461028 Cohort Safety Figure 15.3.a および Broad Cohort Safety Table 15.3.b に示した。臨床検査値異常の被験者別および臨床検査別の詳細な一覧を All Tafamidis Cohort Safety Table 16.11.2 および 16.11.3 に示した。

B3461028 コホートでのベースライン値が基準範囲内であった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［それぞれ 67 例（77.0%），140 例（80.0%）］とプラセボ群［135 例（76.7%）］とで同程度であった。Broad コホートでのベースライン値が基準範囲内であった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 群と 80 mg 群（それぞれ 76.9%, 77.1%）で同程度であった（B3461028 Cohort Safety Table 10.4.a, Broad Cohort Safety Table 10.4.b）。

B3461028 コホートでベースライン値が異常値であった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［それぞれ 86 例（98.9%），172 例（98.3%）］とプラセボ群［174 例（98.9%）］とで同程度であった。Broad コホートでも同様の傾向が認められ，ベースライン値が異常値であった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 群でそれぞれ 99.0%と 98.0%であった（B3461028 Cohort Safety Table 10.6.a, Broad Cohort Safety Table 10.6.b）。

3.1. 生化学検査

生化学検査のベースラインからの変化（各時点）を B3461028 Cohort Safety Table 10.1.a および Broad Cohort Safety Table 10.1.b に示した。生化学検査に関して，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。

3.2. 血液学的検査

血液学的検査のベースラインからの変化（各時点）を B3461028 Cohort Safety Table 10.2.a および Broad Cohort Safety Table 10.2.b に示した。血液学的検査に関して，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。

3.3. 尿検査

尿検査のベースラインからの変化（各時点）を B3461028 Cohort Safety Table 10.3.a および Broad Cohort Safety Table 10.3.b に示した。尿検査に関して，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。

3.4. その他の臨床検査値の臨床的に重要な変化

他の臨床検査パラメータ（INR，プロトロンビン時間）について，基準範囲内のベースライン値からの臨床的に重要な変化の発現割合を B3461028 Cohort Safety Table 10.11.a および Broad Cohort Safety Table 10.11.b に示した。INR およびプロトロンビン時間に関して，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。

3.4.1. 特別な臨床検査値の評価

3.4.1.1. 肝機能検査

B3461028 および Broad コホートでの肝臓関連パラメータ（ALT，AST，ビリルビンおよびγ-グルタミルトランスフェラーゼ）の増加を示したシフトテーブルを B3461028 Cohort Safety Table 10.7.a および Broad Cohort Safety Table 10.7.b に示した。

B3461028 コホートでの ALT, AST およびビリルビン値の推移を示した箱ひげ図を, Figure 3, Figure 4 および Figure 5 に示した。Broad コホートでの結果は Broad Cohort Safety Figure 15.3.b に示した。プラセボ群とタファミジス群のいずれにおいても，試験期間を通してこれらのパラメータのベースライン値からの変化は認められなかった。

B3461028 コホートでの総ビリルビンの最大値—AST の最大値，総ビリルビンの最大値—ALT の最大値をプロットした e-DISH を Figure 6 および Figure 7 示した。更に，ALT，AST およびビリルビン値のベースラインから 30 ヵ月後までの推移を示した箱ひげ図を B3461028 Cohort Safety Figure 15.3.a に示した。

Broad および All Tafamidis コホートでの e-DISH プロットを Broad Cohort Safety Figure 15.5.b, 15.6.b，All Tafamidis Cohort Safety Table 15.5.c および 15.6.c に示した。

All Tafamidis コホートでのタファミジスが投与されたすべての被験者（B3461028 試験でのプラセボ投与を除く）の総ビリルビンの最大値—ALT/AST の最大値の e-DISH プロットの被験者一覧を All Tafamidis Cohort Safety Table 16.11.4 に示した。

被験者 1 例（被験者 ID [redacted]）は，B3461028 試験中に観測された 1 つの AST 値が Temple's Corollary 基準に合致したが，継続投与試験である B3461045 試験における AST 値は基準には合致しなかった。したがって，当該被験者は B3461028 コホートの e-DISH では Temple's Corollary の範囲に含まれたが，All Tafamidis コホートの e-DISH では Temple's Corollary の範囲には含まれなかった。

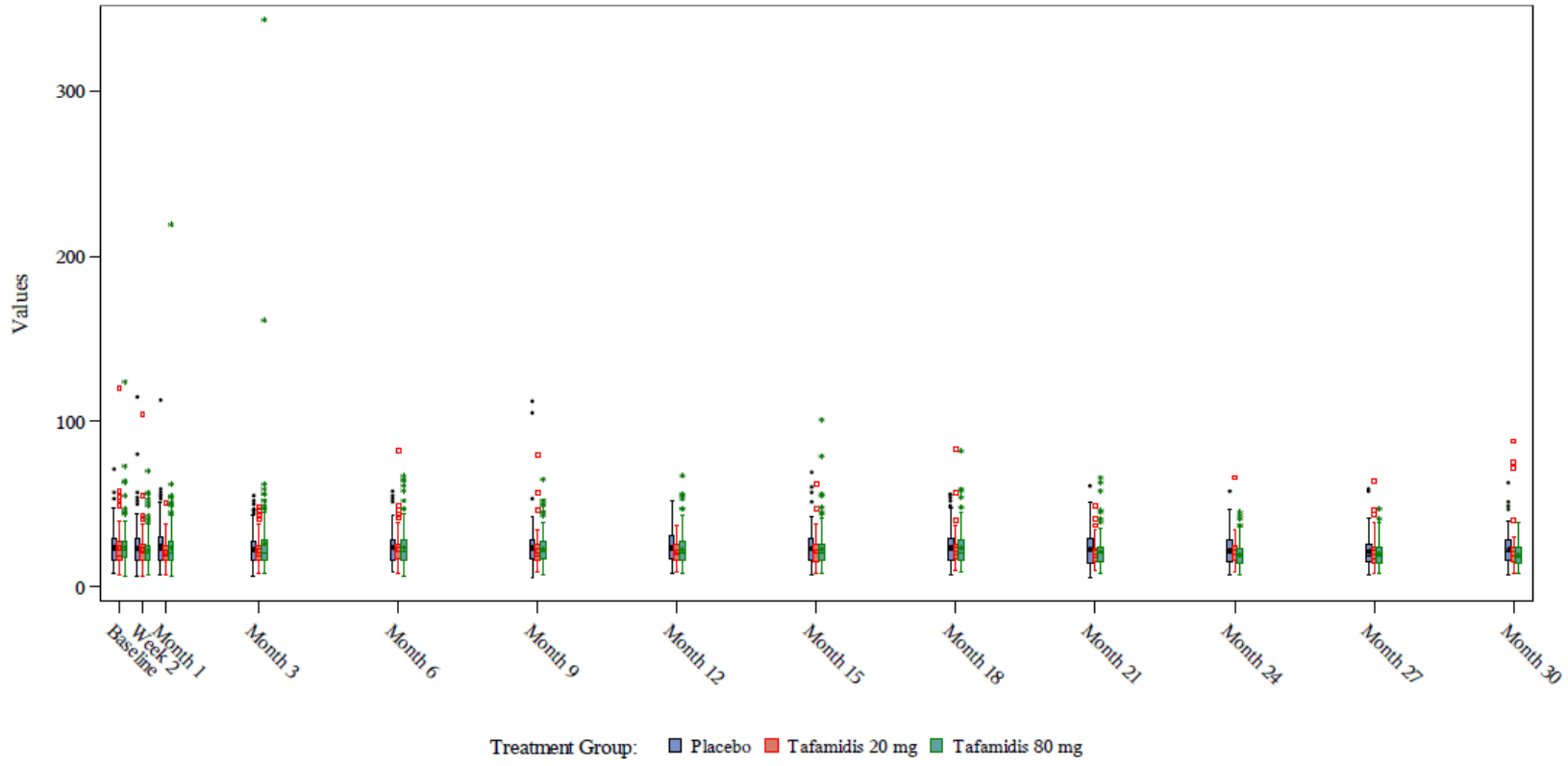
B3461028 コホートでの肝機能検査値について，臨床的に重要なベースラインからの変化の発現率はプラセボ群とタファミジス群間で顕著な違いはなかった。Temple's corollary 基準に合致した増加は，Figure 6 では 5 例，Figure 7 では 6 例に認められた。これらの事象は一時的であり，治験薬投与開始後すぐに発現したものではなかった。被験者 2 例（被験者 ID [redacted] および 10431026）では，投与後 3 ヵ月時に肝機能検査値の上昇が認められたが，その後消失した。いずれも事象の発現は 1 回のみであり，被験者 2 例（被験者 ID [redacted] および [redacted]）を除き発現した時期は様々であった。Broad および All Tafamidis コホートでの結果も同様であり，e-DISH プロットでの前述以外の異常値は認められなかった。

全般的に，タファミジスが投与された被験者には肝毒性はみられないことが示唆された。

肝機能検査のデータと肝毒性との関連性については 2.1.5.4 項で考察した。

Figure 3. Box Plot of Alanine Aminotransferase Over Time - B3461028 Cohort (Safety Population)

Parameter: Alanine Aminotransferase (U/L)



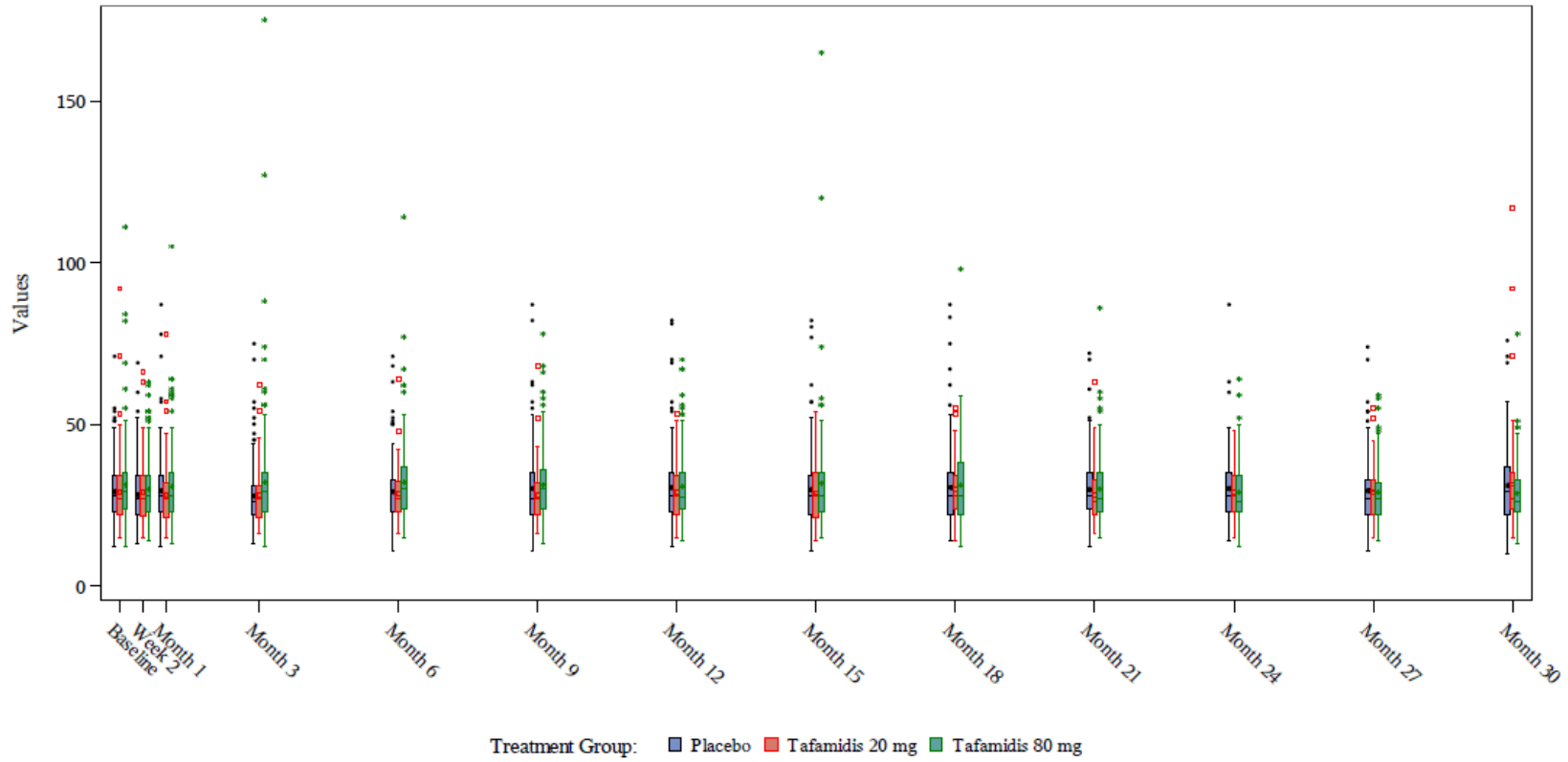
	Baseline	Week 2	Month 1	Month 3	Month 6	Month 9	Month 12	Month 15	Month 18	Month 21	Month 24	Month 27	Month 30
Treatment	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Placebo	177	166	174	170	155	144	142	127	122	106	94	87	82
Tafamidis 20 mg	88	84	87	84	80	77	73	69	68	63	62	61	59
Tafamidis 80 mg	176	168	162	166	158	155	144	135	127	124	118	114	111

Only protocol-specified visits are displayed. Outliers for below lab tests have been excluded
a.Tafamidis 80 mg - ALT 866,AST 714 ,Thyroxine,Free 4.1075, Troponin I 12.22, 10.61,9.31, Thyrotropin 72.41. b.Tafamidis 20 mg - NT pro-BNP 4705.45
c.Placebo - Thyrotropin 68.51, 94.2, 99.9 and 140.98, N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide 5887.729, Thyroxine, Free 3.7975
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04JUN2018 (22:49) Source Data: ADLB Output File: ./cm_submission_2018/B3461028/bplot_labs Date of Generation: 14JUN2018 (19:59)

Source: Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Figure 15.3.a

Figure 4. Box Plot of Aspartate Aminotransferase Over Time - B3461028 Cohort (Safety Population)

Parameter: Aspartate Aminotransferase (U/L)



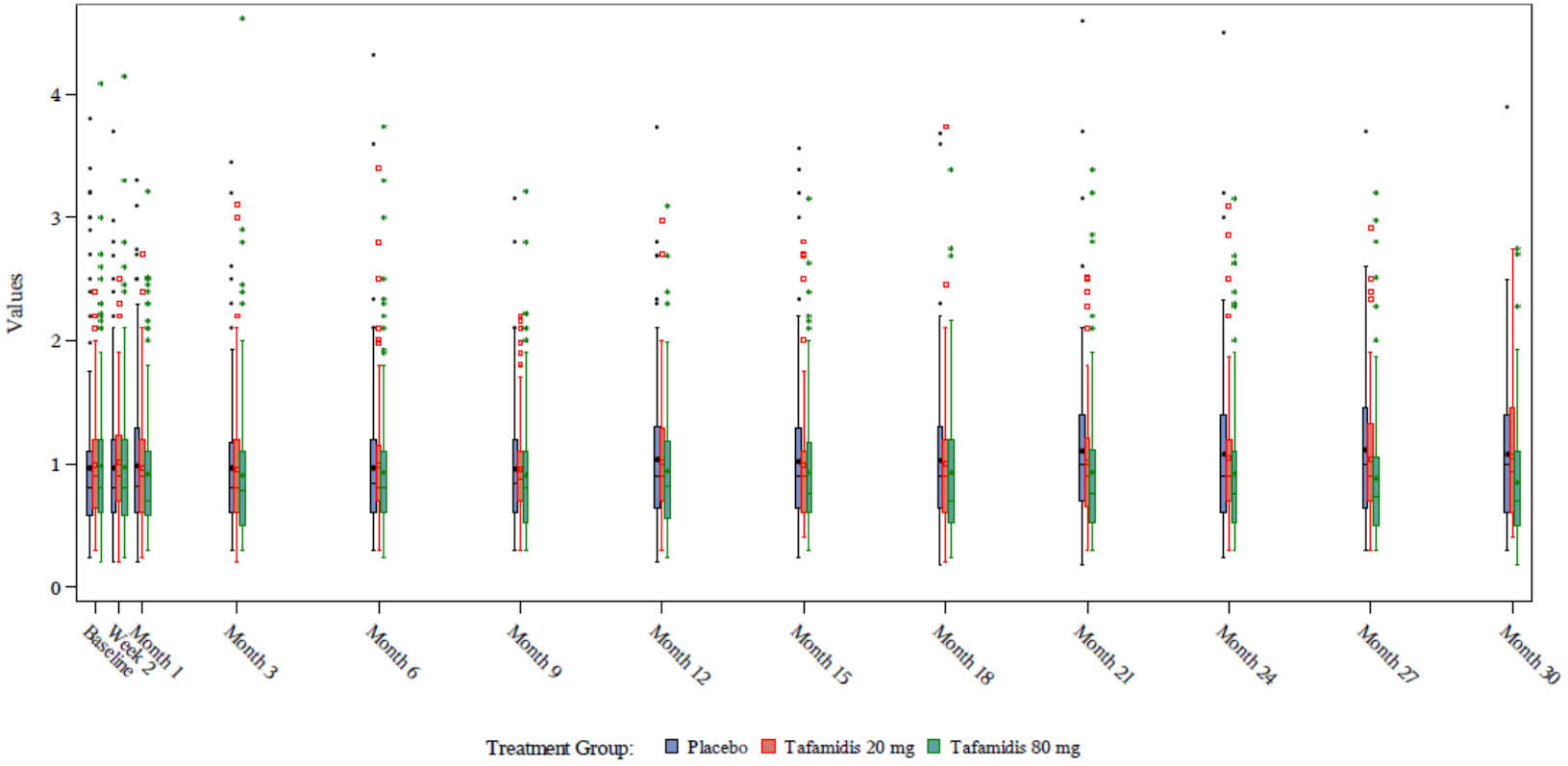
	Baseline	Week 2	Month 1	Month 3	Month 6	Month 9	Month 12	Month 15	Month 18	Month 21	Month 24	Month 27	Month 30
Treatment	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Placebo	177	165	174	170	155	142	142	126	122	105	94	87	82
Tafamidis 20 mg	88	84	87	84	80	77	73	67	65	63	62	60	59
Tafamidis 80 mg	176	167	161	165	157	155	144	135	125	123	117	114	111

Only protocol-specified visits are displayed. Outliers for below lab tests have been excluded
a.Tafamidis 80 mg - ALT 866,AST 714 ,Thyroxine,Free 4.1075, Troponin I 12.22, 10.61,9.31, Thyrotropin 72.41. b.Tafamidis 20 mg - NT pro-BNP 4705.45
c.Placebo - Thyrotropin 68.51, 94.2, 99.9 and 140.98, N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide 5887.729, Thyroxine, Free 3.7975
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04JUN2018 (22:49) Source Data: ADLB Output File: ./cm_submission_2018/B3461028/bplot_labs Date of Generation: 14JUN2018 (19:59)

Source: Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Figure 15.3.a

Figure 5. Box Plot of Bilirubin Over Time - B3461028 Cohort (Safety Population)

Parameter: Bilirubin (mg/dL)

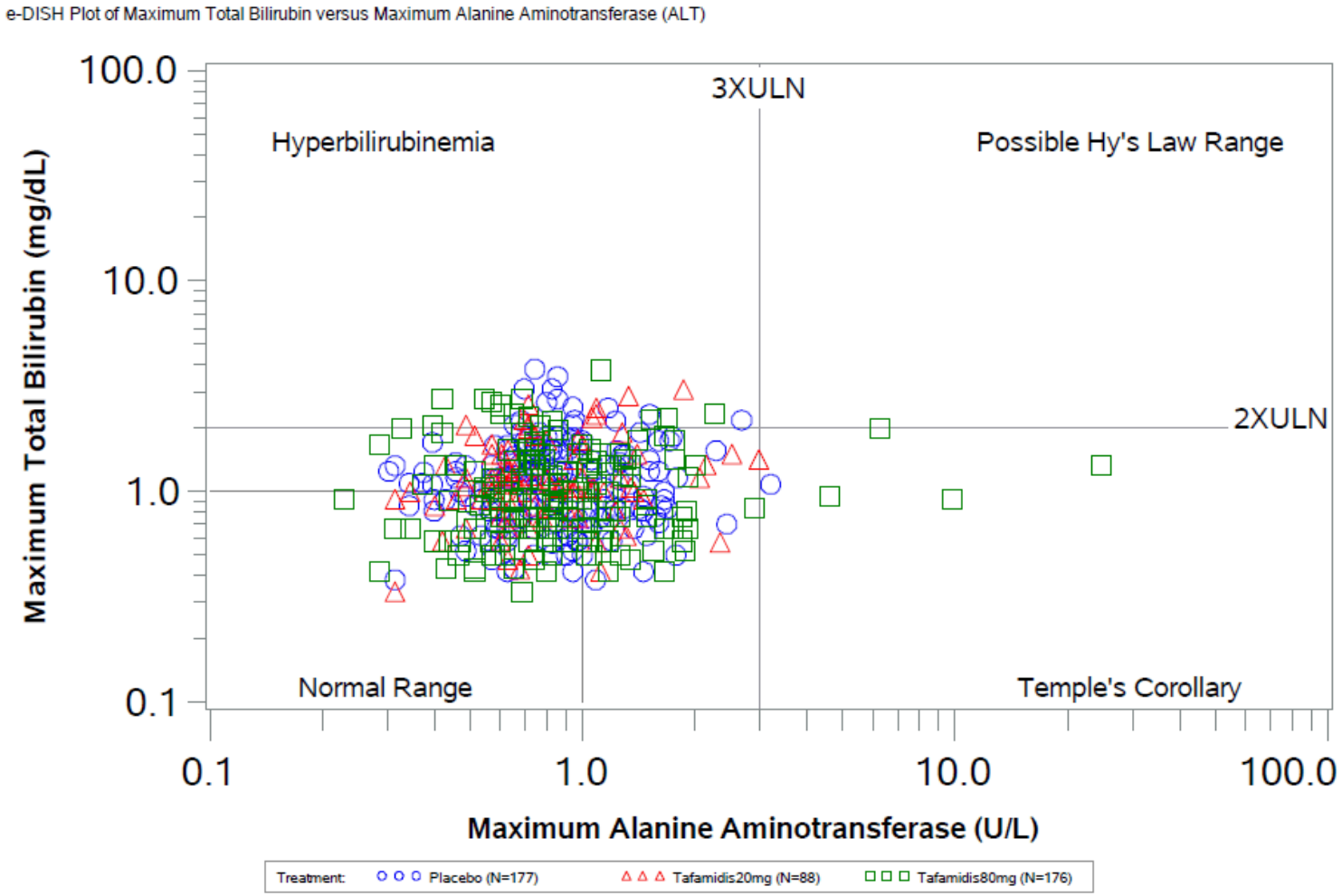


	Baseline	Week 2	Month 1	Month 3	Month 6	Month 9	Month 12	Month 15	Month 18	Month 21	Month 24	Month 27	Month 30
Treatment	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Placebo	177	165	175	170	154	144	141	126	122	107	94	87	83
Tafamidis 20 mg	88	84	87	84	80	77	73	69	68	64	62	60	59
Tafamidis 80 mg	176	168	162	166	158	155	144	135	126	123	118	114	111

Only protocol-specified visits are displayed. Outliers for below lab tests have been excluded
a.Tafamidis 80 mg - ALT 866,AST 714 ,Thyroxine,Free 4.1075, Troponin I 12.22, 10.61,9.31, Thyrotropin 72.41. b.Tafamidis 20 mg - NT pro-BNP 4705.45
c.Placebo - Thyrotropin 68.51, 94.2, 99.9 and 140.98, N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide 5887.729, Thyroxine, Free 3.7975
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04JUN2018 (22:49) Source Data: ADLB Output File: ./cm_submission_2018/B3461028/bplot_labs Date of Generation: 14JUN2018 (19:59)

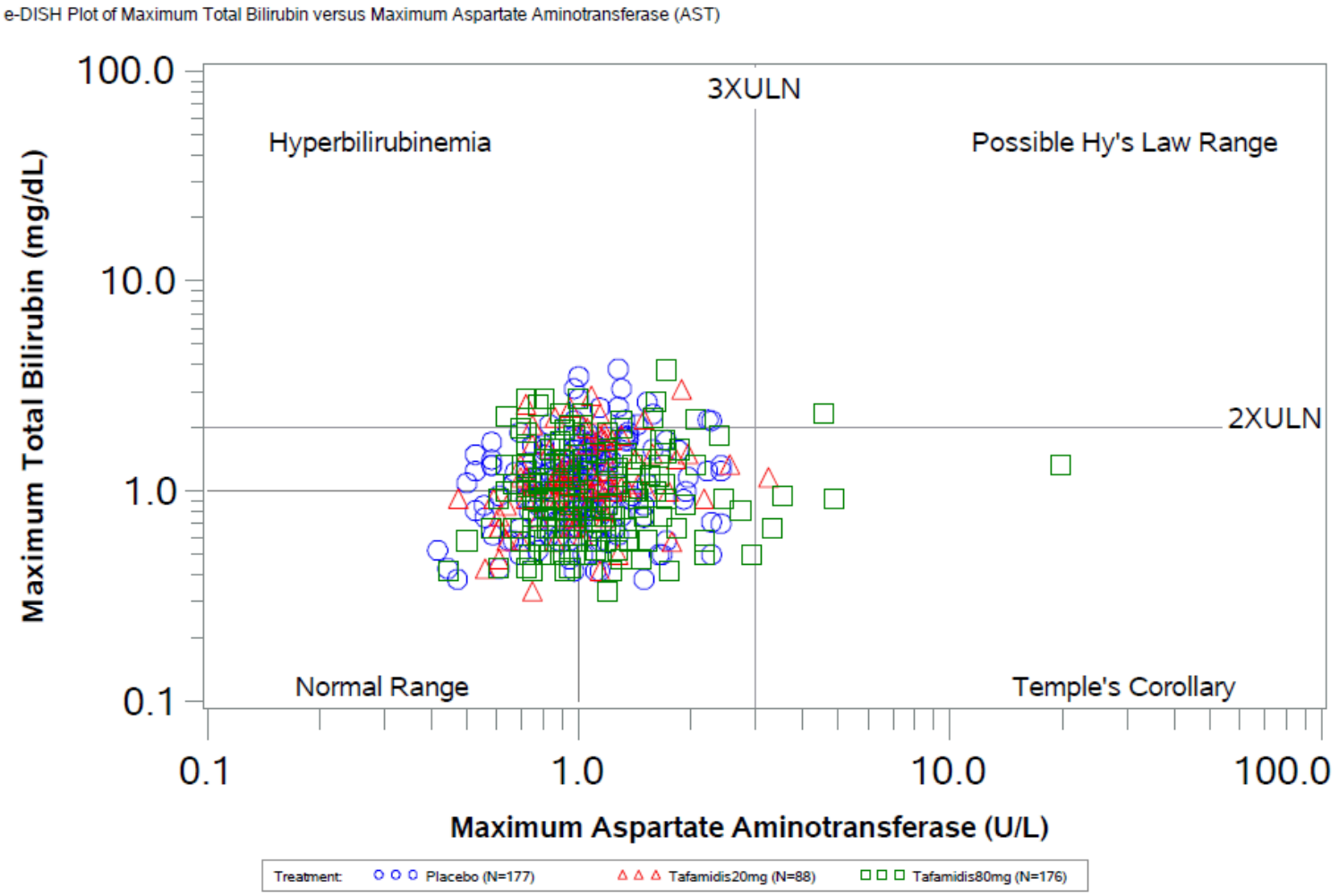
Source: Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Figure 15.3.a

Figure 6. e-DISH Plot of Maximum Total Bilirubin versus Maximum Alanine Aminotransferase (ALT) - B3461028 Cohort (Safety Population)



Source: Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Figure 15.5.a

Figure 7. e-DISH Plot of Maximum Total Bilirubin versus Maximum Aspartate Aminotransferase (AST) - B3461028 Cohort (Safety Population)



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04JUN2018 (22:49) Source Data: Table 16.11.4 Output File: ./cm_submission_2018/B3461028/edish_ast Date of Generation: 14JUN2018 (20:03)

Source: Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Figure 15.6.a

3.4.1.2. 甲状腺機能検査

B3461028 コホートでの T_4，遊離 T_4 および TSH を含む臨床検査データの各時点（月）のベースラインからの変化の要約を B3461028 Cohort Safety Table 10.1.a に示した。

サイロキシン結合グロブリン（TBG）はヒト血漿中の主要な甲状腺ホルモン結合蛋白質である。T_4 の TTR に対する結合親和性は 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[3]。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[4]。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。本評価は，結合グロブリンの撹乱が甲状腺ホルモンの恒常性に影響を与えず，正常な甲状腺機能が維持されたことからも裏付けられる[3]。実際に，TBG 値が正常レベルのときに，TTR 濃度の大きな変動あるいは特異的な抗体による TTR 除去を行っても，遊離 T_4 濃度にほとんど影響を与えなかった[5]。また，TTR 欠損マウスは T_4 の総循環量が 50%減少した状態でも正常な甲状腺機能を維持している[6]。

しかしながら，TTR 4 量体の T_4 結合部位への結合による甲状腺機能異常の理論上のリスクが存在する。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 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 に関するデータはプラセボ群と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（B3461028 Cohort Safety Table 10.1.a）。ベースライン値が基準範囲内で，遊離 T_4 値が基準値上限（ULN）の 1.2 倍を超えた被験者の割合は，プラセボ群（18.2%）でタファミジス 80 mg 群（11.2%）および 20 mg 群（10.3%）と比較して高かった（B3461028 Cohort Safety Table 10.4.a）。遊離 T_4 値が LLN の 0.8 倍未満であった被験者数は，プラセボ群 2 例（1.5%），タファミジス 20 mg 群 0 例（0.0%），80 mg 群 1 例（0.8%）と少数であった。ULN の 1.2 倍超および LLN の 0.8 倍未満のような TSH 値異常について，各群に明らかな違いは認められなかった。

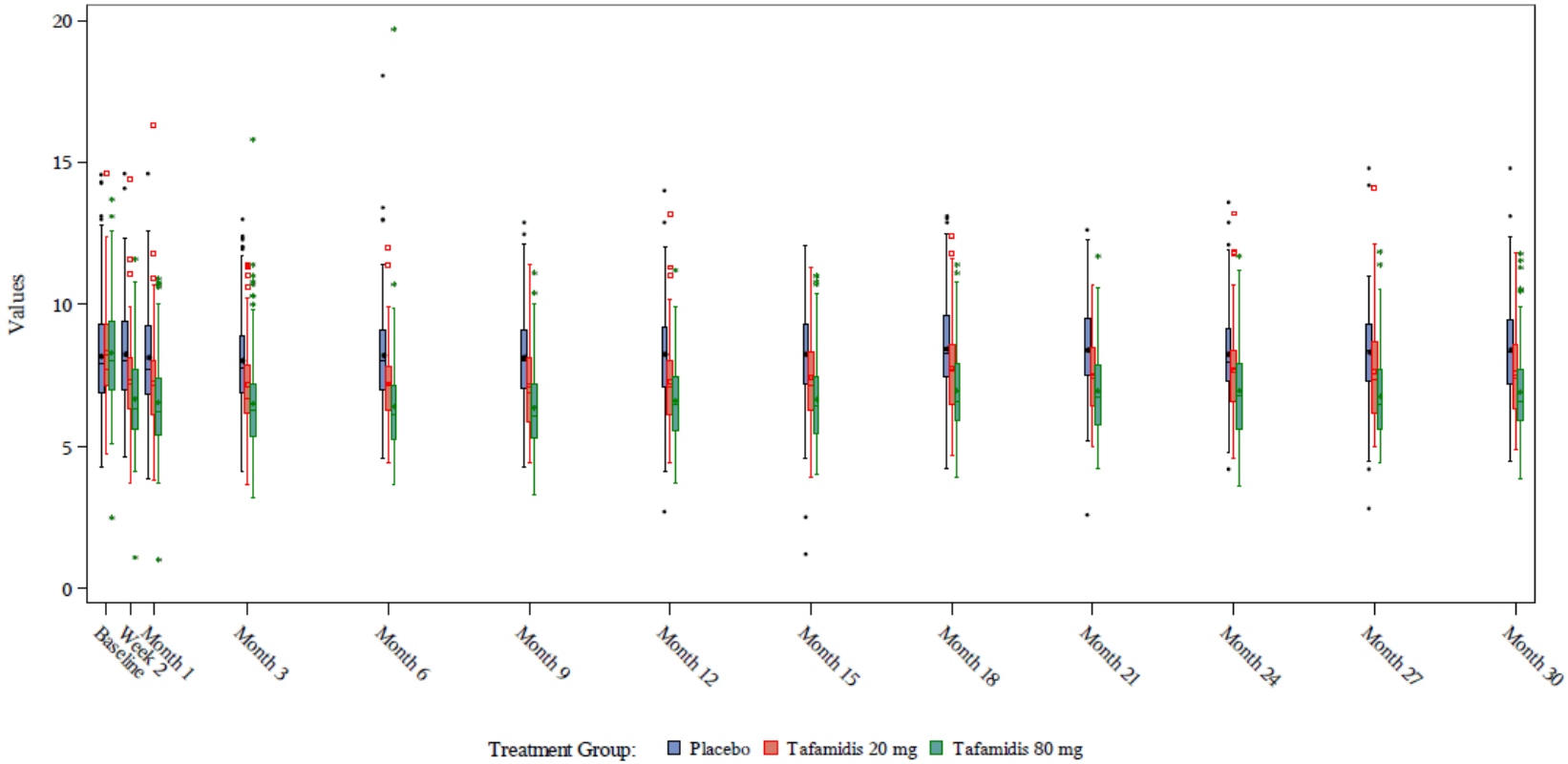
治験期間を通して，総T_4のベースラインからのわずかな減少がタファミジス20 mg群および80 mg群で認められ，80 mg群での減少が比較的大きかった。遊離T_4およびTSHにベースラインから有意な変化はみられず，タファミジス20 mg群および80 mg群の平均変化量はプラセボ群とすべての時点で同程度であった（B3461028 Cohort Safety Table 10.1.a）。遊離T_4およびTSHの平均変化量は各投与群で同様であり，平均値が基準範囲内であれば，正常な甲状腺機能がタファミジス投与中も維持されることが示唆される。これは甲状腺機能障害関連事象のシグナルが認められないことからも裏付けられている。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。

B3461028 コホートでの遊離 T_4 および TSH の推移を示した箱ひげ図を Figure 8 および Figure 9 に示した。TSH 濃度はすべての投与群間で同程度であり，時間が経過しても一定であったことから，甲状腺機能がすべての投与群で同様に維持されることが示唆された。

甲状腺機能障害と甲状腺機能の臨床検査の結果の関連性を 2.1.5.5 項で考察した。

Figure 8. Box Plots of Free (upper) and Total (lower) T4 (Thyroxine) Over Time - B3461028 Cohort (Safety Population)

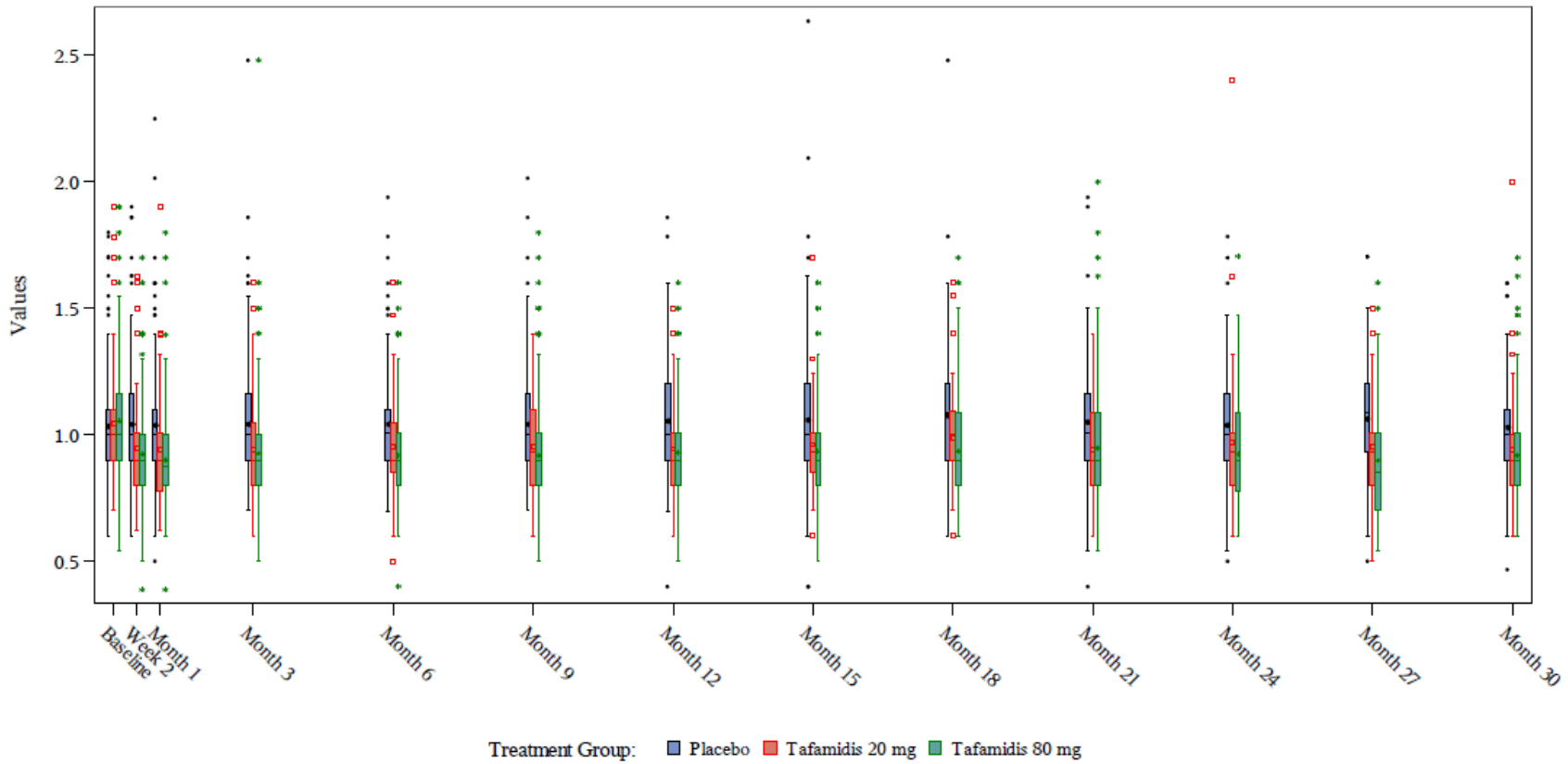
Parameter: Thyroxine (ug/dL)



	Baseline	Week 2	Month 1	Month 3	Month 6	Month 9	Month 12	Month 15	Month 18	Month 21	Month 24	Month 27	Month 30
Treatment	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Placebo	177	163	176	170	155	148	142	127	121	106	94	87	82
Tafamidis 20 mg	88	83	87	84	80	76	74	68	68	63	62	60	58
Tafamidis 80 mg	175	166	164	166	160	153	144	134	129	124	118	116	109

Only protocol-specified visits are displayed. Outliers for below lab tests have been excluded
a.Tafamidis 80 mg - ALT 866,AST 714 ,Thyroxine,Free 4.1075, Troponin I 12.22, 10.61,9.31, Thyrotropin 72.41. b.Tafamidis 20 mg - NT pro-BNP 4705.45
c.Placebo - Thyrotropin 68.51, 94.2, 99.9 and 140.98, N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide 5887.729, Thyroxine, Free 3.7975
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04JUN2018 (22:49) Source Data: ADLB Output File: ./cm_submission_2018/B3461028/bplot_labs Date of Generation: 14JUN2018 (19:59)

Parameter: Thyroxine, Free (ng/dL)



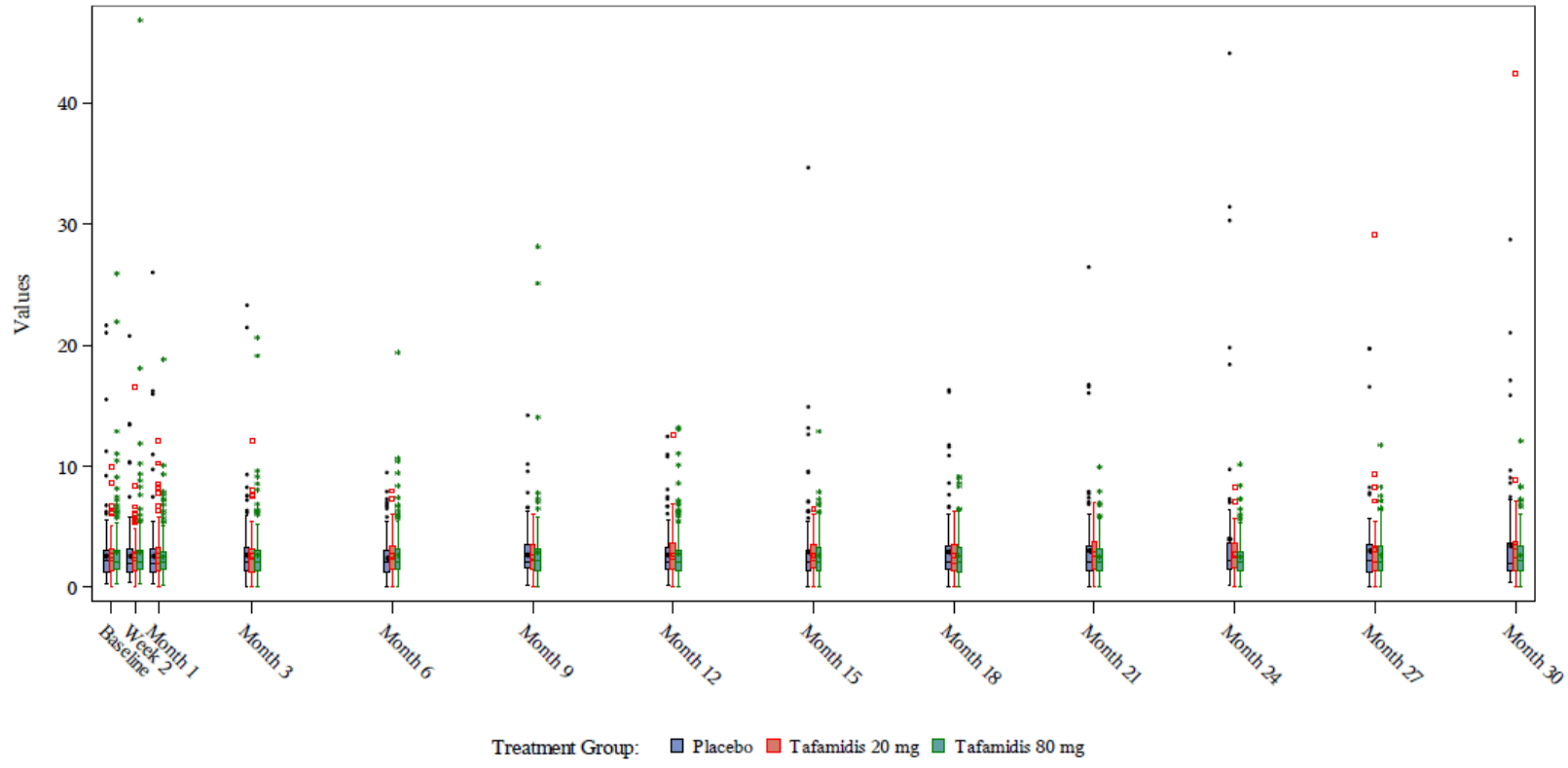
	Baseline	Week 2	Month 1	Month 3	Month 6	Month 9	Month 12	Month 15	Month 18	Month 21	Month 24	Month 27	Month 30
Treatment	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Placebo	177	163	176	170	155	148	142	127	121	106	94	87	82
Tafamidis 20 mg	88	83	87	84	80	76	74	68	68	63	62	60	58
Tafamidis 80 mg	175	166	164	166	160	153	143	134	129	124	118	116	110

Only protocol-specified visits are displayed. Outliers for below lab tests have been excluded
a.Tafamidis 80 mg - ALT 866,AST 714 ,Thyroxine,Free 4.1075, Troponin I 12.22, 10.61,9.31, Thyrotropin 72.41. b.Tafamidis 20 mg - NT pro-BNP 4705.45
c.Placebo - Thyrotropin 68.51, 94.2, 99.9 and 140.98, N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide 5887.729, Thyroxine, Free 3.7975
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04JUN2018 (22:49) Source Data: ADLB Output File: ./cm_submission_2018/B3461028/bplot_labs Date of Generation: 14JUN2018 (19:59)

Source: Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Figure 15.3.a

Figure 9. Box Plot of Thyrotropin Over Time - B3461028 Cohort (Safety Population)

Parameter: Thyrotropin (uIU/mL)



	Baseline	Week 2	Month 1	Month 3	Month 6	Month 9	Month 12	Month 15	Month 18	Month 21	Month 24	Month 27	Month 30
Treatment	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Placebo	177	163	176	170	154	148	142	126	120	106	94	87	82
Tafamidis 20 mg	88	83	87	84	80	76	74	68	68	63	62	60	58
Tafamidis 80 mg	175	166	164	166	160	152	144	134	129	124	117	116	109

Only protocol-specified visits are displayed. Outliers for below lab tests have been excluded
a.Tafamidis 80 mg - ALT 866,AST 714 ,Thyroxine,Free 4.1075, Troponin I 12.22, 10.61,9.31, Thyrotropin 72.41. b.Tafamidis 20 mg - NT pro-BNP 4705.45
c.Placebo - Thyrotropin 68.51, 94.2, 99.9 and 140.98, N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide 5887.729, Thyroxine, Free 3.7975
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04JUN2018 (22:49) Source Data: ADLB Output File: ./cm_submission_2018/B3461028/bplot_labs Date of Generation: 14JUN2018 (19:59)

Source: Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Figure 15.3.a

4. バイタルサイン，身体的検査および安全性に関連する他の観察項目

4.1. バイタルサイン

B3461028 および Broad コホートでのバイタルサインの臨床的に意味のあるベースラインからの変化をそれぞれ B3461028 Cohort Safety Table 11.1.a および Broad Cohort Safety Table 11.1.b に示した。B3461028 コホートでのプラセボ群，タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群，また Broad コホートでのタファミジス 20 mg 群および 80 mg 群で，各カテゴリーに該当する被験者の割合は同程度であった。

B3461028 コホートでのタファミジス併合群の投与期間中の発現時期を問わない起立性低血圧の発現割合は 48.8%（127/260 例）でプラセボ群（50.0%，88/176 例）と同程度であった。30 ヵ月目での起立性低血圧の発現割合はタファミジス併合群で 12.3%，プラセボ群で 15.7%であった。投与期間を通して起立性低血圧の発現割合に全体で明らかな変化は認められなかった。起立性低血圧に関連した事象に関するこれらの結果は Broad コホートでも同様であった（B3461028 Cohort Safety Table 11.2.a, Broad Cohort Safety Table 11.2.b）。起立性低血圧に関連する有害事象は，2.1.5.6 項に示した。

4.2. 心機能検査

4.2.1. 心電図

4.2.1.1. 心電図パラメータの記述統計量

B3461028 および Broad コホートでの各心電図パラメータにベースランからの重要な変化は認められなかった（B3461028 Cohort Safety Table 12.1.a, Broad Cohort Safety Table 12.1.b.）。

4.2.1.2. QTc の変化

疾患に関連する伝導異常を有する被験者が多かったため，心ペースメーカーの使用および心拍数で補正した QT 間隔（QTc）へのタファミジスの影響を正確に評価することは困難であった。しかし，Friderica 法により心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）および Bazett 法により心拍数で補正した QT 間隔（QTcB）に意味のある延長は認められなかった（B3461028 Cohort Safety Table 12.1.a, Broad Cohort Safety Table 12.1.b）。

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。500 msec 以上の QTcF 延長はプラセボ群，タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群でそれぞれ 43.3%，44.2%および 46.8%，500 msec 以上の QTcB 延長はそれぞれ 62.0%，58.1%および 61.4%であり，いずれの群も同程度の数の被験者にみられた。バイタルサインおよび臨床検査値に臨床的に顕著な投与群間の差異は認められなかった（B3461028 試験総括報告書 12.6 項）。

4.2.2. 心臓障害に関する有害事象

不整脈関連事象を 2.1.5.7 項に示した。

B3461028 および Broad コホートでのトロポニン I のベースライン値が基準範囲内であった被験者の臨床的に重要な変化の発現割合を B3461028 Cohort Safety Table 10.10.a および Broad Cohort Safety Table 10.10.b に示した。被験者数が少なく，意味のある結論を導くことはできなかった。

4.2.2.1. 移植

B3461028 試験で移植が行われた被験者は，タファミジス 20 mg 群の 1 例および 80 mg 群の 5 例であった（All Tafamidis Cohort Safety Table 16.18）。

5. 特別な患者集団および状況下における安全性

5.1. 内因性要因

部分集団は，内因性要因および予後因子により分類した。事前に規定した部分集団でリスクが高まる可能性を検討するため，主要な安全性データについて評価した。部分集団は，性別（男女），ベースライン時の年齢（65 歳未満，65 歳以上），人種（白人，黒人，アジア人，その他），TTR 遺伝子型（変異型，野生型），ベースライン時の NYHA 心機能分類（I/II 度，III 度），および地域（米国，米国以外）とした（1.1.1.2.13.1 項）。

5.1.1. 重要な安全性評価項目

B3461028 コホートの以下の主要な安全性評価項目に関して，部分集団解析を行った。

- 有害事象（因果関係を問わない）
- 器官別大分類および基本語別の有害事象（因果関係を問わない）
- 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現率および重症度（因果関係を問わない）
- 器官別大分類別の有害事象の発現割合および発現率（因果関係を問わない）
- 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現割合および発現率（因果関係を問わない）
- 重篤な有害事象（因果関係を問わない）
- 器官別大分類および基本語別の重篤な有害事象（因果関係を問わない）
- 器官別大分類別の重篤な有害事象の発現割合および発現率（因果関係を問わない）
- 試験中止の発現割合および発現率
- 器官別大分類および基本語別の有害事象による試験中止
- 最終投与後 28 日までの死亡の発現割合および発現率（因果関係を問わない）

5.1.2. 部分集団解析の要約

主要な安全性データへの内因性要因の影響を以下に示した。

ベースライン時の NYHA 心機能分類 III 度の被験者は，NYHA 心機能分類 I/II 度の被験者と比べて，有害事象，重篤な有害事象，試験中止に至った有害事象，試験中止に至った重篤な有害事象，および死亡の発現率（100 曝露人年あたりの発現例数）が高かった。これらの発現率の上昇は，プラセボ群とタファミジス群の両方で認められたが，タファミジス併合群での発現率はいずれもプラセボ群に比べて数値的に低かった。NYHA 心機能分類 I/II 度の被験者と比べて III 度の被験

者で多かった主な試験中止理由は，プラセボ群およびタファミジス群とも死亡であった（B3461028 Cohort Safety Table 2.2.6.a.）。

更に，プラセボ群およびタファミジス群とも，TTR 遺伝子型が変異型の被験者は野生型の被験者に比べ，有害事象による試験を中止した被験者の割合が高かった（B3461028 Cohort Safety Table 2.2.5.a.）。

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，その 1 つの部分集団分類に含まれる被験者が少なかったため，意味のある比較はできなかった。

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要因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。

5.3. 薬物相互作用

タファミジスの臨床開発を通して，複数の非臨床薬物相互作用（DDI）試験と臨床 DDI 試験 1 試験が実施されている。これらの試験結果よりタファミジスの DDI の可能性について，以下に主な所見を示した。

- 臨床的に意味のある濃度でのタファミジスは, チトクローム P450 に対する顕著な誘導または阻害作用, あるいはウリジン 5'-ジホスホ-グルクロノシルトランスフェラーゼに対する阻害作用がないことが示唆された。

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されたため，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。ラットの受胎能または生殖能に関する試験では，タファミジス投与の影響は認められなかった。しかし，ウサギを用いた発生毒性試験では，ヒト等価用量（HED）以下で骨格奇形および変異の発生頻度の軽度増加，胚・胎児生存率および体重の減少が認められた。ラットでは，臨床用量の 3 倍の用量（HED 換算）で，出生後の死亡および発生異常が認められた。ヒトの妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため，妊婦または妊娠可能な女性にはタファミジスを投与すべきではない。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投与終了後 1 ヵ月までは，避妊法を使用する必要がある。

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していない。しかし，動物試験（ラット）では，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。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，またはタファミジス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，双子を妊娠していた 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，激しい膣出血は継続したため人工中絶手術を行った。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。

5.5. 過量投与

B3461045 試験での被験者 2 例（被験者 ID [redacted] および [redacted]）に急性の過量投与が認められた。両被験者は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発現しなかった。健康被験者を対象とした臨床試験でのタファミジスの最高用量は 480 mg であった。タファミジス 480 mg 投与により 1 例に治験薬と関連がある軽度の麦粒腫が報告された。

動物実験（イヌ）では，タファミジス 600 mg/kg（HED 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臨床的に問題となる事象が発現するリスクは小さいと考えられる。

5.6. 薬物乱用

タファミジスに依存性があることを示したエビデンスは報告されていない。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。

5.7. 離脱症状および反跳現象

長期投与を目的としている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。

5.8. 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。しかし，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。

6. 市販後データ

本申請時点で，ATTR-CM に対してタファミジスの承認が得られている国はない。タファミジスは，成人 ATTR-PN 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 日に承認を取得している。

2018 年 6 月 15 日時点で全世界のタファミジスの市販後の曝露は約 4,783 人・年である。このうち 2018 年 6 月 15 日までに国内の製造販売後調査（B3461042 試験）で収集され，治験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を以下に示す。

6.1. 国内製造販売後調査（B3461042 試験）

B3461042 試験は，タファミジス長期投与の安全性と有効性を更に検討することを目的とした国内で実施している製造販売後調査（特定使用成績調査）である。本調査では，タファミジスが投与されたすべての患者を対象とし，肝毒性の発現状況の検討を重点調査事項と設定した。国内でタファミジスを投与されたすべての患者はこの製造販売後調査に含まれる予定である。調査項目は，有害事象，神経機能および生活の質である。患者登録期間は 2013 年 11 月～2019 年 11 月の 6 年間，調査期間は 2021 年 5 月までの 7.5 年間の予定である。

2018 年 6 月 15 日時点の調査依頼者の安全性データベースにより，日本で実施中の製造販売後調査（B3461042 試験）で計 90 報の重篤な有害事象の報告が収集された。これらの報告には，81 例以上の患者（重複なし）（3 報では患者 ID が未記入），計 171 件の重篤な有害事象が含まれている。患者の性別は，女性 28 報，男性 58 報，性別不明 4 報であった。85 報の患者の年齢は 19～87 歳，平均年齢は 65.9 歳および中央値は 70.0 歳であった。転帰は，回復 19 報，軽快 13 報，回復したが後遺症あり 5 報, 未回復 14 報, 不明 8 報および死亡 31 報であった（Module 5.3.6 B3461042 SAEs ISS tables）。

主な重篤な有害事象（報告割合 2%以上）を Table 63 に示した。

Table 63. Most Commonly (>= 2%) Reported Serious Adverse Events in Tafamidis Study B3461042 in Japan

System Organ Class (SOC)	Preferred Term	Number of Cases (%)
心臓障害	心不全	12 (13.3)
	急性心不全	3 (3.3)
	心房細動	2 (2.2)
	完全房室ブロック	2 (2.2)
	第二度房室ブロック	2 (2.2)
	心室性頻脈	2 (2.2)
先天性、家族性および遺伝性障害	遺伝性神経障害性アミロイドーシス	6 (6.7)
胃腸障害	嘔吐	6 (6.7)
	便秘	2 (2.2)
	嚥下障害	2 (2.2)
	悪心	2 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	状態悪化	16 (17.8)
	死亡	2 (2.2)
	疾患進行	2 (2.2)
感染症および寄生虫症	肺炎	4 (4.4)
	敗血症	3 (3.3)
	尿路感染	2 (2.2)

Table 63. Most Commonly (>= 2%) Reported Serious Adverse Events in Tafamidis Study B3461042 in Japan

System Organ Class (SOC)	Preferred Term	Number of Cases (%)
傷害、中毒および処置合併症	転倒	3 (3.3)
	骨折	3 (3.3)
	大腿骨骨折	2 (2.2)
代謝および栄養障害	食欲減退	2 (2.2)
	脱水	2 (2.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	肺の悪性新生物	2 (2.2)
神経系障害	脳梗塞	4 (4.4)
	自律神経ニューロパチー	2 (2.2)
腎および尿路障害	急性腎障害	2 (2.2)
	腎不全	2 (2.2)
	尿閉	2 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	誤嚥性肺炎	5 (5.6)
	呼吸不全	3 (3.3)
	呼吸困難	2 (2.2)
	胸水	2 (2.2)

Source: Module 5.3.6 B3461042 SAEs ISS tables
SOC= system organ class
Cut-off date of 15 June 2018.
MedDRA v.21.0 coding dictionary applied. MedDRA/J v.21.0 coding dictionary applied for Japanese translation.

7 例の患者で報告された調査担当医師によりタファミジスとの関連があると判断または関連が不明である重篤な有害事象 11 件を Table 64 に示した。

Table 64. Serious Adverse Event Reports During Study B3461042 Judged by the Investigator to be at Least Possibly Related to Treatment with Tafamidis

Patient ID	Age (years)	Preferred Term	Outcome
[redacted]	80’s	誤嚥性肺炎	Recovering
[redacted]	80’s	菌血症，腎機能障害 [a]，心不全 [a]，肺炎	Recovered
[redacted]	80’s	敗血症	Fatal
[redacted]	50’s	膵癌，新生物進行	Fatal
[redacted]	70’s	遺伝性神経障害性アミロイドーシス，疾患進行	Fatal
[redacted]	70’s	悪性黒色腫	Unknown
[redacted]	70’s	血尿，尿閉 [a]	Recovered
[redacted]	Unknown	死亡 [b]	Fatal

Source: Module 5.3.6 B3461042 SAE Listing
ID= identification number
Cut-off date of 15 June 2018.
MedDRA v.21.0 coding dictionary applied. MedDRA/J v.21.0 coding dictionary applied for Japanese translation.
[a] Assessed as ‘not related’ to tafamidis treatment by Investigator.
[b] Assessed as ‘unknown’ causal relationship to tafamidis by Investigator.

6.1.1. 死亡

B3461042 試験での計 31 例の死亡例を Table 65 に示した。そのうち 5 例の死亡は，調査担当医師または調査依頼者によりタファミジスと関連があるかもしれないまたは因果関係不明と判定され，その他の死亡は，タファミジスとの因果関係なしと判定された。

Table 65. Adverse Events With an Outcome Leading to Death During Study B3461042

Patient ID	Age (years)	Preferred Term
[redacted]	70’s	マラスムス，状態悪化
[redacted]	80’s	敗血症 [a]
[redacted]	60’s	心不全，状態悪化，血小板数減少
[redacted]	60’s	肺炎
[redacted]	50’s	膵癌 [b]，膵癌 [b]，新生物進行 [b]
[redacted]	40’s	敗血症，腸の軸捻転，腸管穿孔
[redacted]	70’s	遺伝性神経障害性アミロイドーシス [b]，疾患進行 [b]
[redacted]	60’s	肺炎，呼吸不全，脳梗塞，敗血症性ショック
[redacted]	20’s	遺伝性神経障害性アミロイドーシス，状態悪化，悪心 [c]，倦怠感 [c]，嚥下障害 [c]
[redacted]	Unknown	呼吸不全，血圧低下，ショック症状，血尿 [c]
[redacted]	60’s	敗血症，呼吸不全，状態悪化，心不全，創傷感染
[redacted]	60’s	急性心不全，状態悪化，急性腎障害，起立性低血圧 [c]，転倒 [c]，浮腫 [c]，下痢 [c]，熱傷 [c]
[redacted]	70’s	脳梗塞，食欲減退，脱水
[redacted]	70’s	心不全
[redacted]	70’s	心不全，状態悪化，嚥性肺炎，心不全
[redacted]	80’s	うっ血性心不全，腎不全，尿閉
[redacted]	40’s	細菌性心内膜炎
[redacted]	80’s	肺の悪性新生物
[redacted]	70’s	心不全，蜂巣炎，尿路感染，誤嚥性肺炎
[redacted]	80’s	再発胆嚢癌，遠隔転移を伴う胆嚢癌
[redacted]	70’s	無力症，遺伝性神経障害性アミロイドーシス，疾患進行
[redacted]	70’s	肝不全，C型肝炎
[redacted]	40’s	遺伝性神経障害性アミロイドーシス
[redacted]	70’s	自律神経ニューロパチー，状態悪化，急性心不全，膀胱炎
[redacted]	40’s	死亡 [d]
[redacted]	70’s	遺伝性神経障害性アミロイドーシス
[redacted]	Unknown	死亡 [e]
[redacted]	80’s	腸閉塞，上肢骨折
[redacted]	70’s	慢性心不全，状態悪化，胸水，自律神経ニューロパチー
[redacted]	70’s	誤嚥性肺炎
[redacted]	60’s	急性心不全

Table 65. Adverse Events With an Outcome Leading to Death During Study B3461042

Patient ID	Age (years)	Preferred Term

Source: Module 5.3.6 B3461042 Listing of Patient Deaths
ID= identification number
Cut-off date of 15 June 2018.
MedDRA v.21.0 coding dictionary applied. MedDRA/J v.21.0 coding dictionary applied for Japanese translation.
a. Attributable to tafamidis by both Investigator and Sponsor.
b. Investigator assessed causality as Related, Sponsor assessed causality as Unrelated.
c. Non-serious adverse events
d. Investigator assessed causality as Unrelated, Sponsor assessed causality as Related.
e. Investigator did not report causality, Sponsor assessed causality as Related.

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。

7. 付録

Serious Adverse Event and Death Listings

8. 参考文献

1 Chan ISF, Wang WWB. On Analysis of the Difference of Two Exposure-Adjusted Poisson Rates with Stratification: From Asymptotic to Exact Approaches. Stat. Biosci. 2009; 1:65-79.

2 Finkelstein DM, Schoenfeld DA. Combining mortality and longitudinal measures in clinical trials. Statist Med 1999;18:1341-54.

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

4 Refetoff S. Thyroid Hormone Serum Transport Proteins. In: DeGroot LJ, Larsen PR, Henneman G, editors. The Thyroid and its Diseases. 6 ed. New York: Churchill Linvingstone; 1996.

5 Woeber KA, Ingbar SH. The contribution of thyroxine-binding prealbumin to the binding of thyroxine in human serum, as assessed by immunoadsorption. J Clin Invest 1968;47(7):1710-21.

6 Palha JA, Episkopou V, Maeda S, et al. Thyroid hormone metabolism in a transthyretin-null mouse strain. J Biol Chem 1994;269(52):33135-9.

付録：Serious Adverse Event and Death Listings

1. 死亡一覧

1.1. B3461025 試験および B3461026 試験

Table 1. 死亡一覧 - B3461025 試験および B3461026 試験

被験者番号		有害事象（死因）	死亡日	投与開始日	投与終了日
B3461025	B3461026				
B3461025：Tafamidis 20 mg					
[redacted]	N/A	出血性卒中	07APR2009	23DEC2008	06APR2009
B3461025→B3461026：Tafamidis 20 mg→Tafamidis 20 mg					
[redacted]	[redacted]	ヘパリン起因性血小板減少症	19AUG2010	30OCT2008	13AUG2010
[redacted]	[redacted]	推定不整脈	01JAN2011	06FEB2009	01JAN2011
[redacted]	[redacted]	末期心不全	18DEC2010	13FEB2009	18DEC2010
[redacted]	[redacted]	重度の低心拍出量 うっ血性心不全	30MAR2010	16OCT2008	30MAR2010
[redacted]	[redacted]	心臓および肺の遠隔転移を伴う悪性黒色腫	24OCT2012	20OCT2008	24OCT2012
[redacted]	[redacted]	心停止	23MAY2012	28OCT2008	23MAY2012
[redacted]	[redacted]	うっ血性心不全の増悪	01JUN2010	19NOV2008	01JUN2010
[redacted]	[redacted]	うっ血性心不全	07OCT2014	19NOV2008	23SEP2014
[redacted]	[redacted]	うっ血性心不全の増悪	28DEC2012	04DEC2008	28DEC2012
[redacted]	[redacted]	進行性認知症	10NOV2013	23DEC2008	10NOV2013
[redacted]	[redacted]	進行性うっ血性心不全による腎不全	21FEB2017	03FEB2009	28OCT2016
[redacted]	[redacted]	左室補助人工心臓手術後の脳卒中合併症	12DEC2011	19DEC2008	12DEC2011
[redacted]	[redacted]	トランスサイレチン型心アミロイドーシス	19JAN2014	09SEP2008	19JAN2014
[redacted]	[redacted]	心アミロイドーシス	27APR2010	17SEP2008	27APR2010
[redacted]	[redacted]	疾患進行	09MAY2012	20NOV2008	09MAY2012
[redacted]	[redacted]	心アミロイドーシス	15JUN2012	23OCT2008	15JUN2012
[redacted]	[redacted]	トランスサイレチン型心アミロイドーシス	17FEB2014	13OCT2008	01FEB2014
[redacted]	[redacted]	トランスサイレチン型心アミロイドーシス	11MAY2014	04DEC2008	21MAR2014

Table 1. 死亡一覧 - B3461025 試験および B3461026 試験

被験者番号		有害事象（死因）	死亡日	投与開始日	投与終了日
B3461025	B3461026				
[redacted]	[redacted]	末期腎疾患／感染／頻回心室応答を伴う心房頻脈	04JUN2010	05FEB2009	26MAY2010

Source: Module 5.3.5.3 Safety Table 16.10
N/A：非該当

1.2. B3461028 試験および B3461045 試験

Table 2. 死亡一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号		有害事象（死因）	死亡日	投与開始日	投与終了日
B3461028	B3461045				
B3461028：Tafamidis 20 mg					
[redacted]	N/A	治験対象疾患	10SEP2014	02APR2014	28AUG2014
[redacted]	N/A	心停止	18SEP2014	01JUL2014	13AUG2014
[redacted]	N/A	治験対象疾患	10SEP2016	05DEC2014	15DEC2015
[redacted]	N/A	治験対象疾患	25OCT2014	16MAY2014	03JUN2014
[redacted]	N/A	敗血症性ショック	15DEC2015	09DEC2014	14DEC2015
[redacted]	N/A	治験対象疾患	05FEB2016	02JUN2015	17SEP2015
[redacted]	N/A	治験対象疾患	06NOV2015	07OCT2014	17OCT2015
[redacted]	N/A	治験対象疾患	06MAR2015	15OCT2014	22DEC2014
[redacted]	N/A	治験対象疾患	29NOV2015	21OCT2014	10SEP2015
[redacted]	N/A	治験対象疾患	29FEB2016	18NOV2014	30NOV2015
[redacted]	N/A	治験対象疾患	20OCT2015	14APR2015	23JUN2015
[redacted]	N/A	治験対象疾患	06FEB2016	27NOV2014	01SEP2015
[redacted]	N/A	治験対象疾患	14JAN2017	24JUL2014	24DEC2016
[redacted]	N/A	治験対象疾患	18OCT2016	16DEC2014	15OCT2016

Table 2. 死亡一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号		有害事象（死因）	死亡日	投与開始日	投与終了日
B3461028	B3461045				
[redacted]	N/A	治験対象疾患	20MAR2017	16JAN2015	16MAR2017
[redacted]	N/A	敗血症	13APR2016	30JAN2015	10APR2016
[redacted]	N/A	治験対象疾患／食道腺癌	06NOV2016	13MAR2015	15OCT2016
[redacted]	N/A	治験対象疾患	14FEB2015	29AUG2014	14FEB2015
[redacted]	N/A	不明	15JUN2016	30APR2015	16JAN2016
[redacted]	N/A	治験対象疾患	22AUG2016	01DEC2014	18AUG2016
[redacted]	N/A	治験対象疾患	15MAR2017	16JAN2015	11MAR2017
[redacted]	N/A	心不全	22APR2017	14APR2015	22APR2017
[redacted]	N/A	治験対象疾患	28OCT2016	18MAY2015	28OCT2016
B3461028：Tafamidis 80 mg					
[redacted]	N/A	治験対象疾患	17APR2017	16JUN2015	25JUN2015
[redacted]	N/A	治験対象疾患	13SEP2016	09JUL2014	06MAY2016
[redacted]	N/A	不明	31JUL2017	16MAR2015	20JUL2017
[redacted]	N/A	不明	10APR2017	22JUN2015	09FEB2017
[redacted]	N/A	治験対象疾患	08MAR2017	05JUN2015	15FEB2017
[redacted]	N/A	治験対象疾患	09JUL2016	16MAY2014	04DEC2014
[redacted]	N/A	治験対象疾患	26OCT2014	18APR2014	25OCT2014
[redacted]	N/A	治験対象疾患	06FEB2017	04MAY2015	31OCT2016
[redacted]	N/A	治験対象疾患	09JAN2015	31OCT2014	08JAN2015
[redacted]	N/A	治験対象疾患	04SEP2016	15SEP2014	03SEP2016
[redacted]	N/A	治験対象疾患	13JAN2017	06NOV2014	14NOV2014
[redacted]	N/A	右前頭葉の出血性脳血管発作による全 人工心臓の中止	24SEP2015	12NOV2014	20AUG2015
[redacted]	N/A	治験対象疾患	27DEC2014	31MAY2014	20DEC2014

Table 2. 死亡一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号		有害事象（死因）	死亡日	投与開始日	投与終了日
B3461028	B3461045				
[redacted]	N/A	心アミロイドーシスによる心不全／骨髄異形成症候群	02JUN2015	10JUN2014	10MAR2015
[redacted]	N/A	治験対象疾患	30JUL2015	10JUL2014	17JUN2015
[redacted]	N/A	治験対象疾患	30JUL2016	14MAY2015	12JUL2016
[redacted]	N/A	治験対象疾患	03MAR2016	15MAY2015	01MAR2016
[redacted]	N/A	不明	07OCT2016	31DEC2014	03MAR2016
[redacted]	N/A	硬膜下血腫	12JAN2015	11DEC2014	09JAN2015
[redacted]	N/A	敗血症	19APR2016	05JAN2015	31MAR2016
[redacted]	N/A	治験対象疾患	08APR2017	13JAN2015	08APR2017
[redacted]	N/A	レジオネラ症	30JUL2015	15JAN2015	25JUN2015
[redacted]	N/A	治験対象疾患	17JUL2017	16MAR2015	16OCT2015
[redacted]	N/A	治験対象疾患	27JAN2016	03APR2015	08JAN2016
[redacted]	N/A	治験対象疾患	02FEB2015	06MAR2014	31JAN2015
[redacted]	N/A	脳出血	15OCT2016	25APR2014	17SEP2014
[redacted]	N/A	呼吸不全	02FEB2015	24APR2014	14JAN2015
[redacted]	N/A	うっ血性心不全の増悪	02OCT2014	07AUG2014	02OCT2014
[redacted]	N/A	治験対象疾患	12AUG2015	28AUG2014	08AUG2015
[redacted]	N/A	治験対象疾患	03JAN2017	01OCT2014	31DEC2016
[redacted]	N/A	頭蓋内出血	25FEB2016	11FEB2015	21FEB2016
[redacted]	N/A	治験対象疾患	24MAR2017	11NOV2014	27FEB2017
[redacted]	N/A	下肢骨折の合併症	09JUL2015	05FEB2015	22MAR2015
[redacted]	N/A	心不全	04OCT2016	11JUN2014	20DEC2015
[redacted]	N/A	急性腎不全／うっ血性心不全／疾患進行	13MAR2015	20AUG2014	19FEB2015
[redacted]	N/A	治験対象疾患	18FEB2017	20JUN2015	18FEB2017

Table 2. 死亡一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号		有害事象（死因）	死亡日	投与開始日	投与終了日
B3461028	B3461045				
[redacted]	N/A	敗血症	15DEC2015	29DEC2014	12DEC2015
[redacted]	N/A	治験対象疾患	22MAR2016	10MAR2015	22MAR2016
[redacted]	N/A	治験対象疾患	07JUN2016	19NOV2014	23AUG2015
[redacted]	N/A	治験対象疾患	26NOV2016	04MAY2015	21SEP2016
[redacted]	N/A	治験対象疾患	21AUG2016	17OCT2014	02AUG2016
[redacted]	N/A	肺炎	11OCT2016	19MAR2015	10OCT2016
[redacted]	N/A	栄養障害／肺炎	27JUL2016	29JAN2015	11APR2016
[redacted]	N/A	治験対象疾患	21JAN2015	15DEC2014	22DEC2014
[redacted]	N/A	不明	18DEC2015	23MAR2015	17AUG2015
[redacted]	N/A	治験対象疾患	21AUG2016	04MAY2015	09AUG2016
[redacted]	N/A	院内肺炎	18MAY2016	26MAR2015	17JAN2016
[redacted]	N/A	治験対象疾患	18AUG2016	01JUL2015	27MAY2016
[redacted]	N/A	慢性閉塞性肺疾患	01JAN2017	29JUL2015	01DEC2016
B3461028→B3461045：Placebo→Tafamidis 20 mg					
[redacted]	[redacted]	死亡	26SEP2016	14JUN2016	26SEP2016
[redacted]	[redacted]	未報告	12JUL2017	01MAR2017	11MAR2017
[redacted]	[redacted]	死亡	02AUG2017	08DEC2016	30JUL2017
[redacted]	[redacted]	未報告	31JUL2017	23NOV2016	26JUL2017
[redacted]	[redacted]	未報告	15FEB2018	12JAN2017	12JAN2017
[redacted]	[redacted]	死亡	04OCT2017	15APR2017	20SEP2017
[redacted]	[redacted]	死亡	31JAN2018	26JAN2018	30JAN2018
B3461028→B3461045：Placebo→Tafamidis 80 mg					
[redacted]	[redacted]	死亡	29AUG2017	12JUL2017	29AUG2017
[redacted]	[redacted]	死亡	16MAY2017	23DEC2016	12MAY2017
[redacted]	[redacted]	未報告	25AUG2017	05MAY2017	18MAY2017
[redacted]	[redacted]	未報告	05APR2017	08OCT2016	23JAN2017

Table 2. 死亡一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号		有害事象（死因）	死亡日	投与開始日	投与終了日
B3461028	B3461045				
[redacted]	[redacted]	未報告	16JUL2017	22JAN2017	15JUN2017
[redacted]	[redacted]	死亡	21AUG2017	21JUL2017	20AUG2017
B3461028→B3461045：Tafamidis 20 mg→Tafamidis 20 mg					
[redacted]	[redacted]	死亡	09DEC2017	08JUL2014	07DEC2017
[redacted]	[redacted]	未報告	04FEB2018	15DEC2014	04JAN2018
[redacted]	[redacted]	死亡	01NOV2017	21APR2015	01NOV2017
[redacted]	[redacted]	死亡	22JUL2017	15JUL2014	22JUL2017
B3461028→B3461045：Tafamidis 80 mg→Tafamidis 80 mg					
[redacted]	[redacted]	未報告	17OCT2017	28APR2014	26MAY2017
[redacted]	[redacted]	死亡	11DEC2017	18SEP2014	11DEC2017
[redacted]	[redacted]	死亡	18DEC2017	03JUN2015	18DEC2017
[redacted]	[redacted]	死亡	10JAN2018	24FEB2015	05JAN2018
[redacted]	[redacted]	未報告	22SEP2017	02FEB2015	22SEP2017
[redacted]	[redacted]	死亡	14NOV2017	18DEC2014	12NOV2017
B3461028：Placebo					
[redacted]	N/A	心突然死	09MAR2017	10JUN2015	08MAR2017
[redacted]	N/A	治験対象疾患	12APR2016	15MAY2014	05FEB2016
[redacted]	N/A	治験対象疾患	17SEP2014	05MAY2014	14SEP2014
[redacted]	N/A	治験対象疾患	23JAN2015	04JUN2014	11DEC2014
[redacted]	N/A	治験対象疾患	30JUL2016	06JAN2015	29JUL2016
[redacted]	N/A	無酸素性脳症	25MAR2017	10MAR2015	19DEC2016
[redacted]	N/A	治験対象疾患	12JUN2016	16MAY2014	12JUN2016
[redacted]	N/A	治験対象疾患	18MAR2015	14JAN2015	18MAR2015 [a]
[redacted]	N/A	治験対象疾患	12JUN2017	22APR2015	05MAY2016
[redacted]	N/A	治験対象疾患	24MAY2017	09JUN2015	06OCT2016
[redacted]	N/A	治験対象疾患	30DEC2015	29OCT2014	07MAY2015

Table 2. 死亡一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号		有害事象（死因）	死亡日	投与開始日	投与終了日
B3461028	B3461045				
[redacted]	N/A	治験対象疾患	08FEB2017	05SEP2014	26AUG2015
[redacted]	N/A	自殺	15NOV2016	10SEP2014[a]	15NOV2016[a]
[redacted]	N/A	治験対象疾患	13JAN2016	25SEP2014	11JAN2016
[redacted]	N/A	遠隔転移を伴う扁平上皮癌	07FEB2016	16DEC2014	18JAN2016
[redacted]	N/A	治験対象疾患	28AUG2016	15MAY2015	25FEB2016
[redacted]	N/A	治験対象疾患	20AUG2015	04JUL2014	19AUG2015
[redacted]	N/A	治験対象疾患	13OCT2015	11SEP2014	08OCT2015
[redacted]	N/A	治験対象疾患	04SEP2015	18SEP2014	01MAR2015
[redacted]	N/A	治験対象疾患	18FEB2017	22OCT2014	17FEB2017
[redacted]	N/A	治験対象疾患	21AUG2017	20MAY2015	02JUL2017
[redacted]	N/A	膿胸	03APR2016	07JUL2014	30MAR2016[a]
[redacted]	N/A	治験対象疾患	22MAR2016	30JUL2014	17MAR2016
[redacted]	N/A	心静止を伴う呼吸不全	28APR2017	01JUL2015	28APR2017[a]
[redacted]	N/A	治験対象疾患	02APR2016	24JUN2015	19FEB2016
[redacted]	N/A	全身性炎症反応症候群	14JUN2016	05MAR2015	09FEB2016
[redacted]	N/A	不明	14SEP2017	21APR2015	03JUN2017
[redacted]	N/A	腎不全	27MAR2017	04MAY2015	03MAY2016
[redacted]	N/A	治験対象疾患	02JUN2015	19MAY2015	01JUN2015
[redacted]	N/A	多発外傷後の出血性ショック	24AUG2017	26MAY2015	24AUG2017[a]
[redacted]	N/A	治験対象疾患	23NOV2016	23JUN2015	18DEC2015
[redacted]	N/A	くも膜下出血	22FEB2017	15JUN2015	21AUG2015
[redacted]	N/A	治験対象疾患	21MAR2015	22DEC2014	20MAR2015
[redacted]	N/A	治験対象疾患	13SEP2017	05MAY2015	17NOV2015
[redacted]	N/A	治験対象疾患	01APR2016	24OCT2014	02FEB2015
[redacted]	N/A	治験対象疾患	18JUL2017	25FEB2015	18JUL2017[a]

Table 2. 死亡一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号		有害事象（死因）	死亡日	投与開始日	投与終了日
B3461028	B3461045				
[redacted]	N/A	治験対象疾患	21MAR2017	15APR2015	19MAR2017
[redacted]	N/A	治験対象疾患	26JAN2016	06JAN2015	07AUG2015
[redacted]	N/A	治験対象疾患	08OCT2016	15DEC2014	31AUG2015
[redacted]	N/A	治験対象疾患	13JUL2016	20JAN2015	12JUL2016
[redacted]	N/A	転倒による心不全のため喀血	07MAY2016	22APR2015	06MAY2016
[redacted]	N/A	治験対象疾患	07DEC2017	06JUN2015	29JUL2017[a]
[redacted]	N/A	敗血症性ショック	13JAN2016	20JUN2014	13JAN2016
[redacted]	N/A	治験対象疾患	06MAY2015	15OCT2014	03JAN2015
[redacted]	N/A	治験対象疾患	25AUG2016	17OCT2014	27JUN2016
[redacted]	N/A	スティーヴンス・ジョンソン症候群	13JAN2015	19NOV2014	31DEC2014
[redacted]	N/A	治験対象疾患	16MAR2017	10NOV2014	09MAR2017
[redacted]	N/A	治験対象疾患	11OCT2015	19MAR2015	11OCT2015
[redacted]	N/A	片脚の壊死性軟部組織感染症	09OCT2016	03MAR2015	07OCT2016
[redacted]	N/A	治験対象疾患	01MAY2016	30JUL2014	24JAN2016
[redacted]	N/A	進行性肝機能/腎機能/末器官不全を伴う心不全	14JUL2015	10NOV2014	24MAR2015
[redacted]	N/A	治験対象疾患	17FEB2017	07OCT2014	13JUL2016
[redacted]	N/A	治験対象疾患	23MAY2015	25SEP2014	01APR2015
[redacted]	N/A	治験対象疾患	18JUL2015	14NOV2014	02JUL2015
[redacted]	N/A	治験対象疾患	06MAR2016	26JAN2015	22FEB2016
[redacted]	N/A	治験対象疾患	18OCT2016	16DEC2014	30SEP2016
[redacted]	N/A	不明	09APR2016	24FEB2015	22APR2015
[redacted]	N/A	治験対象疾患	29JUL2016	07AUG2014	27JUL2016
[redacted]	N/A	治験対象疾患	30SEP2015	22JUL2014	30SEP2015
[redacted]	N/A	治験対象疾患	11FEB2015	31OCT2014	01FEB2015

Table 2. 死亡一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号		有害事象（死因）	死亡日	投与開始日	投与終了日
B3461028	B3461045				
[redacted]	N/A	敗血症	19JUN2017	30JUL2015	18JUN2017
[redacted]	N/A	腎不全	21FEB2017	30MAR2015	06JAN2017
[redacted]	N/A	治験対象疾患	14JUN2016	22OCT2014	13JUN2016[a]
[redacted]	N/A	不明	04AUG2015	18DEC2014	27JUN2015
[redacted]	N/A	治験対象疾患	23JUL2016	04FEB2015	06JUL2016
[redacted]	N/A	肺炎球菌性肺炎	09AUG2017	30MAR2015[a]	08AUG2017[a]
[redacted]	N/A	治験対象疾患	27JUL2016	27APR2015	27JUL2016
[redacted]	N/A	気管支肺炎	06MAY2017	04MAY2015	14APR2017
[redacted]	N/A	交通事故	27JUL2016	25JUN2015	27JUL2016
[redacted]	N/A	治験対象疾患	21MAR2017	01JUL2015	06MAR2017
[redacted]	N/A	治験対象疾患	07DEC2016	14JUL2015	20NOV2015
[redacted]	N/A	治験対象疾患	03MAR2017	31JUL2015	15JAN2017

Source: Module 5.3.5.3 Safety Table 16.10（B3461028 Placebo 以外）, B3461028 試験総括報告書 Listing 16.2.5.1.1, 16.2.5.1.2, 16.2.7.5.1（B3461028 Placebo）
N/A：非該当
a. Listing 16.2.5.1.2 の情報に基づく。

2. 重篤な有害事象一覧

2.1. B3461025 試験および B3461026 試験

Table 3. 重篤な有害事象一覧 - B3461025 試験および B3461026 試験

被験者番号[a]		国/性別/年齢[b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日[c]	消失日[c]	重症度	処置	転帰[d]	治験薬との因果関係[e]
B3461025	B3461026								
B3461025：Tafamidis 20 mg									
[redacted]	N/A	未記載/男/72/白人	肺炎	296	348	中等度	変更なし	回復	なし
			多形性神経膠芽細胞腫	349	352	重度	中止	未回復	なし
			出血	90	110	軽度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	未記載/男/75/白人	うっ血性心不全	131	140	重度	中断	回復	関連あるかもしれない
			転倒	1	357	中等度	中止	未回復	関連あるかもしれない
[redacted]	N/A	未記載/男/75/白人	うっ血性心不全	37	42	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			転倒	94	95	中等度	変更なし	後遺症あり	関連あるかもしれない
			低カリウム血症	30	33	中等度	変更なし	回復	なし
			脱水	72	77	中等度	中断	後遺症あり	なし
			出血性卒中	104	105	重度	中止	死亡	なし
			腎機能障害	72	105	重度	中断	未回復	なし[f]
[redacted]	N/A	未記載/男/77/白人	うっ血性心不全	298	330	重度	変更なし	死亡	なし
			アミロイドーシス	323	330	未記載	中止	死亡	なし

Table 3. 重篤な有害事象一覧 - B3461025 試験および B3461026 試験

被験者番号[a] B3461025	被験者番号[a] B3461026	国/性別/年齢[b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日[c]	消失日[c]	重症度	処置	転帰[d]	治験薬との因果関係[e]
B3461025→B3461026：Tafamidis 20 mg→Tafamidis 20 mg									
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/女/76/黒人	うっ血性心不全	74	92	重度	変更なし	回復	なし
			心不全	160	168	重度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	220	226	重度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	248	256	重度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	280	283	重度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	293	299	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※		うっ血性心不全	415	428	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			うっ血性心不全	514	520	重度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	532	538	重度	変更なし	回復	なし
			左室不全	571	571	重度	変更なし	回復	なし
			心不全	611	614	重度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	680	680	重度	中止	死亡	なし
			尿路性敗血症	500	504	重度	変更なし	回復	なし
			失神	475	482	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男/73/黒人	ヘパリン起因性血小板減少症	623	659	重度	中止	死亡	なし
			うっ血性心不全	528	544	重度	変更なし	回復	なし
			心原性ショック	623	640	重度	中断	後遺症あり	なし
			上室性頻脈	623	640	重度	中止	後遺症あり	なし
			急性腎障害	623	653	重度	中断	未回復	なし

Table 3. 重篤な有害事象一覧 - B3461025 試験および B3461026 試験

被験者番号[a]		国/性別/	有害事象	発現日[c]	消失日[c]	重症度	処置	転帰[d]	治験薬との
B3461025	B3461026	年齢[b]/人種	（MedDRA 基本語）						因果関係[e]
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男	ブドウ球菌感染	571	710	重度	変更なし	回復	なし
		/74/白人	大腿骨骨折	2819	2910	重度	変更なし	回復	なし
			大腿骨骨折	3090	3141	重度	変更なし	回復	なし
			骨粗鬆症	554	571	重度	変更なし	回復	なし
			喉頭浮腫	2493	2496	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男	不整脈	692	695	重度	中止	死亡	なし
		/71/白人	転倒	645	646	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男	うっ血性心不全	124	126	重度	変更なし	回復	なし
		/75/白人	蜂巣炎	124	126	重度	中断	回復	なし
			大腸菌性敗血症	178	182	重度	変更なし	回復	なし
			失神	33	36	重度	変更なし	回復	関連あるかもしれない
			失神	65	69	重度	変更なし	回復	関連あるかもしれない
			代謝性脳症	65	76	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※		心房細動	620	624	重度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	636	642	重度	変更なし	回復	なし
			慢性心不全	658	674	重度	中止	死亡	なし
			無力症	631	674	重度	変更なし	未回復	なし
			蜂巣炎	539	544	重度	変更なし	回復	なし
			脊椎圧迫骨折	619	630	重度	変更なし	回復	なし
			四肢痛	546	554	重度	変更なし	回復	なし
			代謝性脳症	619	630	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男	食道運動障害	541	598	重度	中止	死亡	なし
		/73/その他	胸痛	422	423	中等度	変更なし	回復	なし

Table 3. 重篤な有害事象一覧 - B3461025 試験および B3461026 試験

被験者番号[a]		国/性別/	有害事象	発現日[c]	消失日[c]	重症度	処置	転帰[d]	治験薬との
B3461025	B3461026	年齢[b]/人種	（MedDRA 基本語）						因果関係[e]
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男	うっ血性心不全	531	531	重度	変更なし	死亡	なし
		/82/白人	無力症	468	531	重度	中止	未回復	なし
			脱水	502	503	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男	うっ血性心不全	728	731	重度	変更なし	回復	なし
		/79/白人	遠隔転移を伴う悪性黒色腫	1443	1466	重度	中止	死亡	なし
			多尿	737	772	重度	変更なし	回復	なし
			肺障害	1351	1466	重度	変更なし	未回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男	心房細動	16	58	中等度	変更なし	回復	なし
		/70/白人	うっ血性心不全	56	65	中等度	変更なし	回復	なし
			心房細動	237	239	中等度	変更なし	回復	なし
			協調運動異常	97	366	重度	変更なし	未回復	関連あるかもしれない
[redacted]	[redacted]※		心停止	1303	1304	重度	中止	死亡	なし
			蜂巣炎	1069	1072	中等度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男	うっ血性心不全	560	560	重度	変更なし	死亡	なし
		/82/白人	肋骨骨折	532	560	重度	中止	未回復	なし
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男	うっ血性心不全	1244	1264	重度	中断	回復	なし
		/81/白人	うっ血性心不全	2149	2149	重度	未記載	死亡	あり
			心臓挫傷	576	577	中等度	変更なし	回復	なし
			偶発的過量投与	579	582	重度	変更なし	回復	なし
			皮膚潰瘍	1837	2135	重度	変更なし	未回復	なし
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男 /74/白人	インフルエンザ	1985	1992	重度	変更なし	回復	あり

Table 3. 重篤な有害事象一覧 - B3461025 試験および B3461026 試験

被験者番号[a]		国/性別/	有害事象	発現日[c]	消失日[c]	重症度	処置	転帰[d]	治験薬との
B3461025	B3461026	年齢[b]/人種	（MedDRA 基本語）						因果関係[e]
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男	うっ血性心不全	1054	1057	中等度	変更なし	回復	なし
		/78/白人	うっ血性心不全	1486	1486	重度	中止	死亡	なし
			糞塊	1412	1420	重度	中断	回復	なし
			末梢性浮腫	1300	1308	中等度	中断	回復	なし
			細菌性敗血症	1263	1274	重度	中断	後遺症あり	なし
			転倒	809	809	重度	変更なし	回復	なし
			頚椎骨折	809	939	重度	中断	後遺症あり	なし
			高カリウム血症	1436	1438	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/女	骨盤骨折	231	313	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	/78/白人	脱水	1731	1734	中等度	変更なし	回復	なし
			成長障害	1731	1734	中等度	変更なし	回復	なし
			認知症	1784	1784	重度	中止	死亡	なし
			錯乱状態	1397	1784	重度	変更なし	未回復	なし
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男	心房頻脈	589	637	重度	変更なし	未回復	なし
		/86/白人	房室ブロック	589	637	重度	変更なし	未回復	なし
			糞塊	439	445	重度	変更なし	回復	なし
			死亡	652	652	重度	変更なし	死亡	なし
			脱水	589	595	重度	変更なし	回復	なし
			脳血管発作	509	512	中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			脳血管発作	611	637	重度	中止	未回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男	心房細動	45	79	中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	/77/白人	うっ血性心不全	2934	2941	重度	変更なし	死亡	なし
			失神寸前の状態	667	692	中等度	変更なし	回復	なし
			幻覚	667	692	中等度	変更なし	回復	なし
			腎不全	2934	2941	重度	変更なし	死亡	なし

Table 3. 重篤な有害事象一覧 - B3461025 試験および B3461026 試験

被験者番号[a]		国/性別/	有害事象	発現日[c]	消失日[c]	重症度	処置	転帰[d]	治験薬との
B3461025	B3461026	年齢[b]/人種	（MedDRA 基本語）						因果関係[e]
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男/71/白人	完全房室ブロック	1178	1181	中等度	中断	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男/72/白人	胸部不快感	1011	1013	中等度	変更なし	回復	なし
			インフルエンザ	801	806	軽度	中断	回復	なし
			塞栓性脳卒中	1048	1089	重度	中止	死亡	なし
			肺塞栓症	801	806	中等度	中断	後遺症あり	あり
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男/76/白人	心不全	1654	1656	重度	変更なし	回復	なし
			心不全	1745	1750	重度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	1778	1781	重度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	1815	1821	重度	変更なし	回復	なし
			心アミロイドーシス	1952	1959	重度	変更なし	死亡	なし
			胃食道逆流性疾患	1482	1483	中等度	変更なし	回復	なし
			胸痛	1472	1474	中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			敗血症	1582	1591	重度	変更なし	回復	なし
			硬膜下血腫	471	529	重度	中断	回復	なし
			くも膜下出血	1846	1859	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			転移	381	1959	重度	変更なし	未回復	なし
			前立腺癌	1375	1445	軽度	変更なし	回復	なし
			骨転移	1558	1959	重度	変更なし	死亡	なし
			精神状態変化	1846	1859	重度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男/80/白人	上室性頻脈	309	336	重度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]	[redacted]※		心肺停止	588	588	重度	変更なし	死亡	なし
			転倒	469	483	重度	中断	回復	なし

Table 3. 重篤な有害事象一覧 - B3461025 試験および B3461026 試験

被験者番号[a]		国/性別/	有害事象	発現日[c]	消失日[c]	重症度	処置	転帰[d]	治験薬との
B3461025	B3461026	年齢[b]/人種	（MedDRA 基本語）						因果関係[e]
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男	心不全	27	41	重度	変更なし	軽快	なし
		/76/白人	転倒	304	304	軽度	変更なし	後遺症あり	なし
			急性腎障害	27	41	重度	変更なし	軽快	なし
[redacted]	[redacted]※		心不全	756	786	重度	変更なし	回復	なし
			家族性アミロイドーシス	1267	1267	重度	中止	死亡	なし
			パーキンソニズム	576	639	中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男	貧血	1316	1321	重度	変更なし	後遺症あり	なし
		/70/白人	心不全	833	849	重度	変更なし	回復	なし
			心不全	1099	1142	重度	中断	回復	なし
			心不全	1227	1270	重度	中断	後遺症あり	なし
			家族性アミロイドーシス	1331	1332	重度	中止	死亡	なし
			痛風	1078	1141	重度	変更なし	回復	なし
			胸水	1177	1184	重度	変更なし	回復	なし
			静脈瘤破裂	492	497	重度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男	心房細動	80	380	中等度	中断	軽快	なし
		/68/白人	うっ血性心不全	213	254	中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			心室性頻脈	234	254	中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			脳血管発作	80	83	重度	中断	後遺症あり	なし
			植込み型除細動器挿入	254	254	重度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]	[redacted]※		心不全	1884	1954	重度	中止	死亡	なし
			胸部不快感	1255	1256	中等度	中断	回復	なし

Table 3. 重篤な有害事象一覧 - B3461025 試験および B3461026 試験

被験者番号[a]		国/性別/	有害事象	発現日[c]	消失日[c]	重症度	処置	転帰[d]	治験薬との
B3461025	B3461026	年齢[b]/人種	（MedDRA 基本語）						因果関係[e]
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男	失神	225	231	重度	変更なし	後遺症あり	なし
		/76/白人	植込み型除細動器挿入	231	231	重度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]	[redacted]※		家族性アミロイドーシス	3036	3036	重度	変更なし	死亡	なし
			肺炎	2961	2968	中等度	変更なし	回復	なし
			裂傷	1836	1836	重度	変更なし	回復	なし
			転倒	1857	1857	重度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/女	膵炎	2160	2163	中等度	変更なし	回復	なし
		/70/白人	上腹部痛	2403	2408	中等度	中断	回復	なし
			膵炎	2902	2904	中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男	疾患進行（家族性アミロイドーシス）[g]	1983	1985	重度	変更なし	死亡	なし
		/83/白人	心不全	1171	1178	重度	変更なし	回復	なし
			蜂巣炎	1101	1178	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			医療機器関連感染	1547	1561	重度	変更なし	回復	なし
			転倒	965	966	軽度	変更なし	回復	なし
			体重増加	796	800	中等度	変更なし	回復	なし
			急性腎障害	1304	1934	重度	変更なし	未回復	なし
			腎不全	1344	1388	重度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男	うっ血性心不全	172	181	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	/85/白人	失神寸前の状態	1223	1226	中等度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男	うっ血性心不全	106	113	中等度	中断	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	/68/黒人	心房頻脈	356	476	重度	中止	死亡	あり
			クレブシエラ性菌血症	356	476	重度	中止	死亡	なし

Table 3. 重篤な有害事象一覧 - B3461025 試験および B3461026 試験

被験者番号[a]		国/性別/	有害事象	発現日[c]	消失日[c]	重症度	処置	転帰[d]	治験薬との
B3461025	B3461026	年齢[b]/人種	（MedDRA 基本語）						因果関係[e]
			末期腎疾患	356	476	重度	中止	死亡	あり

Source: Module 5.3.5.3 Safety Table 16.9.3，B3461025 試験総括報告書 Table 14.3.2.2，Listing 16.2.7.1
N/A：非該当
有害事象は MedDRA v20.1 でコーディングしたものを MedDRA-J v20.1 を用いて翻訳した。
a. 有害事象が発現した試験側の被験者番号に※マークで印した。
b. 有害事象初回発現時の年齢とした。
c. 事象発現日および事象消失日は，タファミジスの初回投与日を 1 日目として算出した。
d. 「回復したが後遺症あり」を「後遺症あり」と記載した。
e. 治験責任医師判定に基づく。
f. B3461025 試験総括報告書 Table 14.3.2.2，Listing 16.2.7.1 に基づく。
g. MedDRA-J でコーディングされていない事象

2.2. B3461028 試験および B3461045 試験

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号[a]		国/性別/年齢[b]/	有害事象	発現日[c]	消失日[c, d]	死亡日[c]	重症度	処置	転帰[e]	治験薬との
B3461028	B3461045	人種	（MedDRA 基本語）							因果関係[f]
B3461028→B3461045：Placebo→Tafamidis 20 mg										
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男	心停止	105	105	105	重度	中止	回復	なし
		/72/白人	疼痛	73	79	105	中等度	変更なし	回復	なし
			蜂巣炎	9	34	105	中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男	心室性頻脈	-767	267		重度	変更なし	未回復	なし
		/76/白人	急性心筋梗塞	202	208		重度	変更なし	回復	なし
			心不全	261	272		重度	変更なし	回復	なし
			胃腸出血	192	204		重度	変更なし	回復	なし
			精神状態変化	207	212		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男 /77/白人	低血圧	25	27		重度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との因果関係 [f]
B3461028	B3461045									
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/女/82/黒人	小腸閉塞	11	42	134	重度	中止	後遺症あり	なし
			呼吸困難	32	61	134	中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男/56/黒人	うっ血性心不全	287	304		中等度	変更なし	回復	なし
			低カリウム血症	287	304		中等度	変更なし	回復	なし
			脳血管発作	244	260		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/女/85/白人	うっ血性心不全	216	238	238	重度	変更なし	回復	なし
			悪心	71	76	238	重度	変更なし	回復	なし
			嘔吐	71	76	238	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男/83/白人	左室不全	153	157	251	重度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	247	251	251	重度	中止	回復	なし
			虚血性脳卒中	207	212	251	重度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]	[redacted]※	ドイツ/男/74/白人	単径ヘルニア	112	115		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	ドイツ/男/70/白人	心室性頻脈	97	111		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	イタリア/男/73/白人	胸水	194	198		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	イタリア/男/63/白人	心不全	50	54		中等度	変更なし	回復	なし
			心不全	85	91		中等度	変更なし	回復	なし
			心不全	99	107		中等度	変更なし	回復	なし
			慢性心不全	164	187		重度	中止	未回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との因果関係 [f]
B3461028	B3461045									
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男/75/白人	急性心不全	83	87	400	中等度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	146	146	400	中等度	変更なし	未回復	なし
			家族性アミロイドーシス	387	390	400	中等度	中止	回復	なし
			家族性アミロイドーシス	400	400	400	重度	変更なし	回復	なし
			治療変更	372	374	400	軽度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男/79/白人	呼吸困難	446	451		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男/82/白人	水分過負荷	203	205		中等度	変更なし	未回復	なし
[redacted]	[redacted]※	日本/男/81/アジア人	心不全	63	98		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	日本/男/77/アジア人	心不全	-472	173	173	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	日本/男/70/	慢性心不全	-10	6		中等度	変更なし	回復	なし
		アジア人	慢性心不全	109	370		重度	変更なし	未回復	なし
[redacted]	[redacted]※	オランダ/男/76/白人	疾患進行	6	6	6	重度	変更なし	後遺症あり	なし
B3461028→B3461045：Placebo→Tafamidis 80 mg										
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男/78/白人	心房細動	123	127		重度	変更なし	回復	なし
			腎機能障害	123	127		重度	変更なし	回復	なし
			低血圧	199	200		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男/72/白人	うっ血性心不全	35	49	49	中等度	中止	回復	なし
			脱水	35	45	49	中等度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との因果関係 [f]
B3461028	B3461045									
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男/82/白人	心房細動	190	198		重度	変更なし	回復	なし
			脳血管発作	190	198		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男/76/白人	うっ血性心不全	0	7		重度	変更なし	回復	なし
			心嚢液貯留	90	95		重度	変更なし	回復	なし
			急性腎障害	90	95		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男/83/白人	水分過負荷	46	46		重度	変更なし	未回復	なし
			遠隔転移を伴う移行上皮癌	-733	36		重度	変更なし	未回復	なし
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男/83/白人	心房細動	24	29		中等度	変更なし	回復	なし
			急性心筋梗塞	30	36		重度	変更なし	回復	なし
			心房細動	30	36		重度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	30	36		重度	変更なし	回復	なし
			心房細動	58	59		重度	変更なし	回復	なし
			洞結節機能不全	58	59		重度	変更なし	回復	なし
			蜂巣炎	24	28		重度	変更なし	回復	なし
			限局性感染	24	28		重度	変更なし	回復	なし
			虚血性脳卒中	65	66		重度	変更なし	回復	なし
			急性腎障害	30	36		重度	変更なし	回復	なし
			呼吸不全	30	36		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男/81/白人	慢性左室不全	142	145	145	重度	変更なし	回復	なし
			左室不全	142	145	145	重度	変更なし	回復	なし
			肺炎	123	126	145	重度	中断	回復	なし
			敗血症	123	127	145	重度	中断	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号[a]		国/性別/年齢[b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日[c]	消失日[c, d]	死亡日[c]	重症度	処置	転帰[e]	治験薬との因果関係[f]
B3461028	B3461045									
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男/60/白人	埋込み部位感染	100	111		重度	変更なし	後遺症あり	なし
			医療機器関連感染	105	111		重度	変更なし	回復	なし
			ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	100	103		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男/78/白人	胸部損傷	106	110		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男/79/白人	蜂巣炎	99	114		重度	変更なし	回復	なし
			胸水	149	150		重度	変更なし	回復	なし
			胸水	183	184		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男/81/白人	無力症	83	84		重度	変更なし	回復	なし
			転倒	83	85		重度	変更なし	回復	なし
			精神状態変化	83	85		軽度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男/78/白人	急性心不全	68	71		重度	変更なし	回復	なし
			抗凝固薬濃度治療量以上	68	71		重度	変更なし	回復	なし
			高カリウム血症	68	71		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男/80/白人	房室ブロック	181	182		重度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	212	216		重度	変更なし	回復	なし
			くも膜下出血	142	146		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	ドイツ/男/73/白人	肝臓うっ血	197	197		中等度	変更なし	未回復	なし
[redacted]	[redacted]※	ドイツ/男/76/白人	心不全	77	83		中等度	変更なし	回復	なし
			心室性頻脈	163	191		重度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]	[redacted]※	ドイツ/男/78/白人	肺炎	75	97		重度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との因果関係 [f]
B3461028	B3461045									
[redacted]	[redacted]※	ドイツ/男/82/白人	大動脈弁狭窄	52	56		中等度	変更なし	回復	なし
			心不全	154	158		中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			肺炎	106	122		重度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]	[redacted]※	スペイン/女/87/白人	インフルエンザ	224	229		軽度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	ドイツ/男/79/白人	労作性呼吸困難	245	245		中等度	変更なし	未回復	なし
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男/79/白人	急性心不全	47	53	180	中等度	変更なし	回復	なし
			低血圧	20	25	180	中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男/84/白人	腎結石症	36	45	176	中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	イタリア/男/81/白人	心不全	1	28		中等度	変更なし	未回復	なし
[redacted]	[redacted]※	日本/男/63/アジア人	心不全	-195	31	32	重度	変更なし	未回復	なし
			肺炎	22	32	32	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	スウェーデン/男/76/白人	帯状疱疹	-203	1		重度	中断	未回復	なし
B3461028→B3461045：Tafamidis 20 mg→NA										
[redacted]	N/A	アメリカ/女/76/黒人	うっ血性心不全	138	145	162	重度	変更なし	回復	なし
			腹痛	149	162	162	重度	中止	回復	なし
			胆嚢炎	132	137	162	重度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/	有害事象	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との
B3461028	B3461045	人種	（MedDRA 基本語）							因果関係 [f]
[redacted]	N/A	アメリカ/男	心房粗動	22	29	80	重度	中断	回復	なし
		/60/黒人	うっ血性心不全	22	29	80	重度	中断	回復	なし
			急性左室不全	48	52	80	重度	中断	回復	なし
			急性左室不全	56	58	80	重度	中断	回復	なし
			心原性ショック	66	66	80	重度	中断	未回復	なし
			心停止	80	80	80	重度	中止	回復	なし
			腹痛	22	29	80	重度	中断	回復	なし
			十二指腸炎	22	29	80	重度	中断	回復	なし
			胃炎	22	29	80	重度	中断	回復	なし
			胃炎	45	46	80	重度	中断	回復	あり
			胃炎	63	64	80	重度	中断	回復	あり
			肺炎	66	66	80	重度	中断	未回復	なし
			敗血症	66	66	80	重度	中断	未回復	なし
			急性腎障害	45	46	80	重度	中断	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/	有害事象	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との
B3461028	B3461045	人種	（MedDRA 基本語）							因果関係 [f]
[redacted]	N/A	アメリカ/男	うっ血性心不全	541	544	646	重度	変更なし	回復	なし
		/73/白人	腹痛	503	509	646	重度	変更なし	回復	なし
			便秘	503	509	646	重度	変更なし	回復	なし
			痔出血	503	509	646	重度	変更なし	回復	なし
			腹痛	541	544	646	重度	変更なし	回復	なし
			敗血症	503	509	646	重度	変更なし	回復	なし
			尿路感染	503	509	646	重度	変更なし	回復	なし
			尿路感染	541	544	646	重度	変更なし	回復	なし
			肋骨骨折	562	565	646	重度	変更なし	回復	なし
			高カリウム血症	503	509	646	重度	変更なし	回復	なし
			尿路閉塞	503	509	646	重度	変更なし	回復	なし
			精巣痛	503	509	646	重度	変更なし	回復	なし
			低酸素症	541	544	646	重度	変更なし	回復	なし
			呼吸困難	562	565	646	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	うっ血性心不全	-36	-26	163	中等度	変更なし	回復	なし
		/60/黒人	うっ血性心不全	6	67	163	中等度	中断	回復	なし
			うっ血性心不全	105	163	163	中等度	中止	回復	なし
			脳血管発作	36	67	163	中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			不全片麻痺	95	97	163	中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			腎機能障害	6	67	163	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/女 /80/白人	敗血症性ショック	371	372	372	重度	中止	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/	有害事象	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との
B3461028	B3461045	人種	（MedDRA 基本語）							因果関係 [f]
[redacted]	N/A	アメリカ/男	動悸	194	195	249	中等度	変更なし	回復	なし
		/77/黒人	アミロイドーシス	249	249	249	重度	中止	回復	なし
			体液貯留	-14	-10	249	中等度	変更なし	回復	なし
			体液貯留	21	22	249	中等度	変更なし	回復	なし
			体液貯留	241	241	249	中等度	変更なし	未回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/女	うっ血性心不全	315	326	396	重度	変更なし	回復	なし
		/84/白人	慢性心不全	396	396	396	重度	変更なし	回復	なし
			ブドウ球菌感染	315	366	396	重度	変更なし	回復	なし
			急性腎障害	315	326	396	重度	変更なし	回復	なし
			胸水	315	317	396	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	心不全	29	31	143	重度	変更なし	回復	なし
		/80/白人	収縮機能障害	29	31	143	重度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	66	79	143	重度	中止	後遺症あり	なし
			心原性ショック	66	79	143	重度	変更なし	回復	なし
			腹水	66	79	143	重度	変更なし	回復	なし
			疾患進行	66	69	143	重度	変更なし	未回復	なし
			急性腎障害	29	31	143	中等度	変更なし	回復	なし
			急性腎障害	66	79	143	重度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男 /65/白人	心アミロイドーシス	126	136		重度	中止	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	イレウス	461	463		重度	中断	回復	なし
		/67/白人	胃排出不全	461	463		重度	中断	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/女	うっ血性心不全	305	316	405	重度	変更なし	後遺症あり	なし
		/70/白人	心不全	345	347	405	重度	変更なし	回復	なし
			胸水	305	316	405	重度	変更なし	後遺症あり	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/	有害事象	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との
B3461028	B3461045	人種	(MedDRA 基本語)							因果関係 [f]
[redacted]	N/A	アメリカ/男	心嚢液貯留	92	100	469	中等度	変更なし	回復	なし
		/86/白人	抗凝固薬濃度治療量以上	92	93	469	中等度	変更なし	回復	なし
			胸水	92	176	469	中等度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	急性心不全	16	22	190	中等度	変更なし	回復	なし
		/72/黒人	急性心不全	57	62	190	中等度	変更なし	回復	なし
			心原性ショック	74	91	190	重度	中止	後遺症あり	なし
			成長障害	158	169	190	重度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]	N/A	スペイン/男	胃腸出血	3	14		重度	中断	後遺症あり	なし
		/71/白人	腺癌	11	93		重度	中断	回復	なし
[redacted]	N/A	フランス/男	急性心不全	245	267	437	重度	変更なし	回復	なし
		/73/白人	心アミロイドーシス	245	437	437	重度	中止	回復	なし
			全身健康状態低下	110	114	437	重度	変更なし	回復	なし
			全身健康状態低下	132	145	437	重度	中断	回復	なし
			全身健康状態低下	247	251	437	重度	変更なし	回復	なし
			細菌性関節炎	132	179	437	重度	中断	回復	なし
			一過性脳虚血発作	261	267	437	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/女	転倒	83	83		中等度	中断	回復	なし
		/83/白人	前腕骨折	132	133		中等度	変更なし	回復	なし
			出血性関節症	83	93		中等度	中断	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	心不全	779	786	906	重度	変更なし	回復	なし
		/80/白人	アミロイドーシス	889	906	906	重度	中止	回復	なし
			転倒	889	889	906	重度	変更なし	未回復	なし
			浮動性めまい	885	889	906	中等度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/	有害事象	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との
B3461028	B3461045	人種	(MedDRA 基本語)							因果関係 [f]
[redacted]	N/A	アメリカ/男	心不全	515	519	673	重度	変更なし	回復	なし
		/83/白人	急性心不全	662	667	673	重度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	671	671	673	重度	変更なし	未回復	なし
			心腎症候群	671	671	673	重度	変更なし	未回復	なし
			急性腎障害	515	519	673	中等度	変更なし	回復	なし
			腎不全	671	673	673	重度	中止	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	心室性頻脈	68	69	795	中等度	中断	回復	なし
		/60/白人	うっ血性心不全	120	127	795	中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			うっ血性心不全	769	795	795	重度	中止	回復	なし
			舌障害	131	131	795	軽度	変更なし	回復	なし
			全身性浮腫	379	791	795	中等度	変更なし	未回復	なし
			裂傷	571	575	795	中等度	変更なし	回復	なし
			血中ナトリウム減少	577	587	795	軽度	変更なし	回復	なし
			呼吸困難	153	156	795	中等度	中断	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	心房細動	70	88	440	中等度	変更なし	回復	なし
		/73/白人	心停止	440	440	440	重度	変更なし	未回復	なし
			敗血症	437	440	440	重度	中止	回復	なし
			急性腎障害	313	329	440	重度	変更なし	後遺症あり	あり
[redacted]	N/A	アメリカ/男	気管支炎	591	597	605	重度	変更なし	回復	なし
		/80/白人	敗血症	591	597	605	重度	変更なし	回復	なし
			副鼻腔炎	591	597	605	重度	変更なし	回復	なし
			食道腺癌	532	583	605	中等度	中止	未回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	心不全	96	104	170	重度	変更なし	後遺症あり	なし
		/76/黒人	心不全	151	170	170	重度	中止	後遺症あり	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/	有害事象	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との
B3461028	B3461045	人種	（MedDRA 基本語）							因果関係 [f]
[redacted]	N/A	アメリカ/男	心房細動	92	98	413	重度	変更なし	回復	なし
		/85/白人	徐脈	100	106	413	重度	変更なし	回復	なし
			急性腎障害	140	143	413	重度	変更なし	回復	なし
			低血圧	140	143	413	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	心不全	450	459		中等度	中断	回復	なし
		/78/白人	良性前立腺肥大症	310	310		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	うっ血性心不全	620	631	631	重度	中止	回復	なし
		/73/白人	腹水	620	627	631	重度	変更なし	未回復	なし
			胸痛	347	349	631	重度	中断	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	心不全	742	790	790	重度	中止	回復	なし
		/82/白人	蜂巣炎	283	286	790	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			蜂巣炎	321	324	790	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			水分過負荷	329	336	790	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			体液貯留	733	736	790	中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			紅斑	329	336	790	中等度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	うっ血性心不全	644	670	740	重度	中断	回復	なし
		/69/白人	うっ血性心不全	704	719	740	中等度	変更なし	回復	なし
			心不全	740	740	740	重度	変更なし	回復	なし
			交通事故	45	47	740	重度	変更なし	回復	なし
			股関節部骨折	673	692	740	重度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/	有害事象	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との
B3461028	B3461045	人種	（MedDRA 基本語）							因果関係 [f]
[redacted]	N/A	チェコ/男/75/	心不全	19	29	530	中等度	変更なし	回復	なし
		白人	心不全	68	73	530	中等度	変更なし	回復	なし
			心不全	109	137	530	中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			心不全	347	358	530	中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			心不全	381	390	530	中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			心不全	470	530	530	重度	中止	後遺症あり	なし
			尿路感染	331	348	530	中等度	変更なし	回復	なし
			尿路感染	402	465	530	中等度	変更なし	回復	なし
B3461028→B3461045：Tafamidis 20 mg→Tafamidis 20 mg										
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男	うっ血性心不全	659	666		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	/72/白人	胸水	981	983		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男 /76/黒人	胸水	558	560		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男	気管支炎	332	334		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	/79/白人	左室不全	909	911		重度	変更なし	回復	なし
			低ナトリウム血症	920	924		重度	中止	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男	左室不全	754	758	1251	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	/74/白人	うっ血性心不全	1213	1251	1251	重度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男 /79/黒人	貧血	793	804		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男	浮動性めまい	705	706		重度	変更なし	回復	なし
		/72/白人	一過性脳虚血発作	906	906		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男	うっ血性心不全	713	716		重度	変更なし	回復	なし
		/82/白人	蜂巣炎	713	721		重度	変更なし	回復	なし
			大腿骨骨折	615	619		重度	変更なし	回復	なし
			急性腎障害	615	619		重度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号[a]		国/性別/年齢[b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日[c]	消失日[c, d]	死亡日[c]	重症度	処置	転帰[e]	治験薬との因果関係[f]
B3461028	B3461045									
[redacted]	[redacted]※		急性心不全	1071	1076		重度	変更なし	回復	なし
			尿路感染	1090	1093		重度	変更なし	回復	なし
			転倒	1071	1076		重度	変更なし	回復	なし
			代謝性脳症	1090	1093		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男/76/白人	凝血異常	109	115		中等度	変更なし	回復	なし
			転倒	109	109		重度	変更なし	後遺症あり	なし
			脳振盪	109	113		重度	変更なし	回復	なし
			頭蓋脳損傷	109	115		重度	変更なし	回復	なし
			顔面骨骨折	109	115		重度	変更なし	回復	なし
			鼻出血	109	109		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男/72/白人	蜂巣炎	677	731		中等度	変更なし	回復	なし
			頚部痛	677	679		重度	変更なし	回復	なし
			神経障害性潰瘍	677	769		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男/77/白人	うっ血性心不全	238	242		重度	中断	回復	なし
			低カリウム血症	345	346		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男/84/黒人	急性心不全	526	534		重度	変更なし	回復	なし
			肺塞栓症	526	534		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※		インフルエンザ	1199	1201		重度	変更なし	回復	なし
			労作性呼吸困難	1156	1157		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男/73/白人	心筋梗塞	10	11		重度	変更なし	回復	なし
			一過性脳虚血発作	214	215		重度	変更なし	回復	なし
			塞栓性脳梗塞	401	403		重度	中断	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男/51/白人	転倒	174	174		重度	変更なし	回復	なし
			脛骨骨折	174	201		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男/75/白人	心室性頻脈	139	140		中等度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号[a]		国/性別/年齢[b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日[c]	消失日[c, d]	死亡日[c]	重症度	処置	転帰[e]	治験薬との因果関係[f]
B3461028	B3461045									
[redacted]	[redacted]※	ドイツ/男/73/白人	心嚢液貯留	935	957	1148	中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			心嚢液貯留	983	1013	1148	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			糞塊	1044	1054	1148	中等度	変更なし	回復	なし
			浮腫	1023	1117	1148	軽度	中止	未回復	なし
			急性腎障害	935	957	1148	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			急性腎障害	1081	1117	1148	重度	変更なし	未回復	なし
[redacted]※	[redacted]	ドイツ/男/74/白人	第二度房室ブロック	756	760		中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			虫垂炎	613	622		重度	中断	回復	なし
			頚腕症候群	413	417		重度	変更なし	回復	なし
			急性腎障害	756	760		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※		関節脱臼	1081	1082		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	ドイツ/男/72/白人	心不全	674	675		軽度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	ドイツ/男/77/白人	心不全	851	858		中等度	変更なし	回復	なし
			心房細動	891	894		中等度	変更なし	回復	なし
			尿路感染	401	404		中等度	中断	回復	なし
[redacted]	[redacted]※		心不全	994	1032		重度	変更なし	回復	なし
			埋込み部位感染	994	1024		重度	変更なし	回復	なし
			医療機器機能不良	986	1024		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	ドイツ/男/71/白人	血尿	652	657		軽度	中断	回復	なし
			精液瘤	700	704		軽度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	ドイツ/男/76/白人	胸水	182	186	926	中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※		冠動脈塞栓症	921	926	926	重度	中止	後遺症あり	なし
			脳虚血	921	926	926	重度	中止	後遺症あり	なし
			昏睡	921	926	926	重度	中止	後遺症あり	なし
			急性腎障害	921	926	926	重度	中止	後遺症あり	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との因果関係 [f]
B3461028	B3461045									
[redacted]※	[redacted]	ドイツ/女/56/白人	肺炎	875	882		軽度	変更なし	回復	なし
			腰椎骨折	736	760		重度	変更なし	回復	なし
			血液量減少症	661	665		重度	変更なし	回復	なし
			背部痛	660	675		中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			呼吸困難	63	67		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	ドイツ/男/63/白人	心房細動	253	260		軽度	変更なし	回復	なし
			心不全	310	315		軽度	変更なし	回復	なし
			頻脈性不整脈	334	337		軽度	変更なし	後遺症あり	なし
			心不全	602	612		中等度	変更なし	回復	なし
			心不全	785	796		中等度	変更なし	回復	なし
			腹水	663	671		軽度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	イタリア/男/73/白人	心不全	425	431		中等度	変更なし	回復	なし
			心房細動	513	556		中等度	変更なし	回復	なし
			肺炎	425	431		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	イタリア/男/70/白人	心不全	620	637		中等度	変更なし	回復	なし
			心不全	878	883		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※		心不全	963	968		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	イタリア/男/76/白人	肺炎	315	323		軽度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※		そう痒症	960	965		中等度	変更なし	回復	あり
[redacted]※	[redacted]	イタリア/男/65/白人	心不全	851	856		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	スペイン/男/62/白人	心房粗動	238	247		中等度	変更なし	回復	なし
			不整脈	587	595		中等度	変更なし	回復	なし
			肺炎	856	863		中等度	変更なし	回復	なし
			皮膚壊死	987	1267		中等度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号[a]		国/性別/年齢[b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日[c]	消失日[c, d]	死亡日[c]	重症度	処置	転帰[e]	治験薬との因果関係[f]
B3461028	B3461045									
[redacted]※	[redacted]	フランス/男/58/白人	末梢性ニューロパチー	459	1120		中等度	変更なし	未回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男/64/白人	心房細動	140	159		中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			心房細動	160	161		中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			うっ血性心不全	185	212		中等度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男/78/白人	閉塞性膵炎	813	865		中等度	中断	回復	なし
			トランスアミナーゼ上昇	805	865		中等度	中断	回復	なし
[redacted]	[redacted]※		胸痛	957	958		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男/71/白人	心房頻脈	563	564	1104	中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※		遠隔転移を伴う前立腺癌	1100	1104	1104	重度	変更なし	未回復	なし
			自殺既遂	1104	1104	1104	重度	中止	回復	なし
			急性腎障害	1099	1103	1104	中等度	変更なし	回復	なし
			血尿	1099	1103	1104	重度	変更なし	回復	なし
			尿道閉塞	1099	1103	1104	中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	イタリア/男/62/白人	腹痛	31	36		中等度	変更なし	回復	なし
			扁桃炎	797	798		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	イタリア/男/73/白人	心房細動	569	569		軽度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男/65/白人	急性心不全	1194	1197		中等度	変更なし	回復	なし
			敗血症	1194	1197		重度	変更なし	回復	なし
			高カリウム血症	1194	1195		中等度	変更なし	回復	なし
			低ナトリウム血症	1194	1197		中等度	変更なし	回復	なし
			急性腎障害	1194	1197		重度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との因果関係 [f]
B3461028	B3461045									
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男/75/白人	転倒	481	503		重度	変更なし	回復	なし
			裂傷	481	503		重度	変更なし	後遺症あり	なし
			筋骨格内異物	604	606		重度	変更なし	回復	なし
			水分過負荷	767	770		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	日本/男/74/アジア人	腰椎骨折	454	652		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	日本/男/81/アジア人	房室ブロック	456	463		中等度	変更なし	回復	なし
			肺炎	640	663		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※		狭心症	925	949		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男/78/白人	不整脈	810	812		重度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	827	828		中等度	変更なし	回復	なし
			急性腎障害	827	828		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男/69/白人	肝性脳症	770	773		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	チェコ/男/74/白人	心不全	159	172		中等度	変更なし	回復	なし
			完全房室ブロック	852	855		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男/80/白人	上室性不整脈	689	796		中等度	変更なし	回復	なし
			胸痛	176	178		中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			胸痛	498	499		軽度	変更なし	回復	なし
B3461028→B3461045：Tafamidis 80 mg→N/A										
[redacted]	N/A	アメリカ/男/58/白人	心不全	502	504		重度	変更なし	回復	なし
			心不全	543	567		重度	変更なし	回復	なし
			心不全	571	604		重度	中止	後遺症あり	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/	有害事象	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との
B3461028	B3461045	人種	(MedDRA 基本語)							因果関係 [f]
[redacted]	N/A	アメリカ/男	心不全	52	63	672	重度	変更なし	回復	なし
		/78/黒人	硬膜下血腫	9	15	672	重度	中断	回復	なし
			失神	-43	-38	672	重度	変更なし	回復	なし
			虚血性脳卒中	21	29	672	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			脳血管発作	210	222	672	重度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	胸痛	669	673	798	重度	変更なし	回復	なし
		/80/白人	脳血管発作	669	673	798	重度	中断	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男 /60/白人	深部静脈血栓症	94	97		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	うっ血性心不全	189	191		重度	変更なし	回復	なし
		/83/黒人	うっ血性心不全	533	537		重度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	808	818		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	完全房室ブロック	28	33	869	重度	変更なし	回復	なし
		/75/白人	狭心症	808	811	869	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	うっ血性心不全	124	126	659	重度	変更なし	回復	なし
		/83/白人	うっ血性心不全	542	547	659	重度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	550	558	659	重度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	583	592	659	重度	変更なし	回復	なし
			転倒	583	592	659	重度	変更なし	回復	なし
			転倒	600	604	659	重度	変更なし	回復	なし
			高カリウム血症	124	126	659	重度	変更なし	回復	なし
			膀胱癌	494	599	659	重度	変更なし	未回復	なし
			急性腎障害	124	126	659	重度	変更なし	回復	なし
			血尿	494	500	659	重度	変更なし	回復	なし
			低血圧	600	604	659	重度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/	有害事象	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との
B3461028	B3461045	人種	（MedDRA 基本語）							因果関係 [f]
[redacted]	N/A	アメリカ/男	心アミロイドーシス	624	643	643	重度	変更なし	回復	なし
		/68/白人	蜂巣炎	165	172	643	中等度	変更なし	回復	なし
			転倒	487	496	643	中等度	変更なし	回復	なし
			腰椎骨折	587	590	643	重度	中断	後遺症あり	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	頻脈	768	776		重度	変更なし	回復	なし
		/81/白人								
[redacted]	N/A	アメリカ/男	心不全	28	55	192	重度	変更なし	後遺症あり	なし
		/76/黒人	心不全	192	192	192	重度	中止	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	うっ血性心不全	362	368	645	軽度	中断	回復	なし
		/65/白人	うっ血性心不全	544	549	645	中等度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	604	645	645	重度	中止	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	心停止	71	71	71	重度	中止	回復	なし
		/84/白人								
[redacted]	N/A	アメリカ/男	急性左室不全	164	168		重度	変更なし	回復	なし
		/75/白人	急性心不全	503	509		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	心不全	371	441		重度	中止	回復	なし
		/71/黒人	うっ血性心不全	426	430		重度	変更なし	回復	なし
			膵炎	384	388		重度	変更なし	回復	あり
			急性腎障害	426	430		重度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/	有害事象	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との
B3461028	B3461045	人種	(MedDRA 基本語)							因果関係 [f]
[redacted]	N/A	アメリカ/女	凝血異常	71	76	721	重度	変更なし	回復	なし
		/83/黒人	心房粗動	57	58	721	重度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	57	62	721	重度	変更なし	回復	なし
			徐脈	71	76	721	重度	変更なし	回復	なし
			結節性調律	71	76	721	重度	変更なし	回復	なし
			心肺停止	720	720	721	重度	変更なし	未回復	なし
			抗凝固薬濃度治療量以下	86	91	721	重度	変更なし	回復	なし
			急性腎障害	57	62	721	重度	変更なし	回復	なし
			急性腎障害	71	76	721	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	心不全	796	796	800	重度	変更なし	未回復	なし
		/78/白人	転倒	796	796	800	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	うっ血性心不全	79	80		重度	変更なし	回復	なし
		/73/白人	上室性頻脈	431	433		重度	変更なし	回復	なし
			胸痛	431	433		重度	変更なし	回復	なし
			肺炎	332	333		重度	変更なし	回復	なし
			肺炎	427	428		重度	変更なし	回復	なし
			低ナトリウム血症	427	428		重度	変更なし	回復	なし
			低マグネシウム血症	431	432		中等度	変更なし	回復	なし
			胸水	79	80		重度	変更なし	回復	なし
			胸水	332	333		中等度	変更なし	回復	なし
			胸水	427	428		重度	変更なし	回復	なし
			慢性閉塞性肺疾患	427	437		重度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/	有害事象	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との
B3461028	B3461045	人種	(MedDRA 基本語)							因果関係 [f]
[redacted]	N/A	アメリカ/男	左室不全	283	283	317	重度	中止	未回復	なし
		/64/黒人	失神	203	206	317	重度	変更なし	回復	なし
			失神	283	283	317	重度	変更なし	回復	なし
			出血性卒中	311	311	317	重度	変更なし	未回復	なし
			急性腎障害	304	304	317	中等度	変更なし	未回復	なし
			循環虚脱	203	206	317	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	うっ血性心不全	27	33	211	重度	変更なし	回復	なし
		/87/白人	心不全	211	211	211	重度	中止	後遺症あり	なし
			肺炎	109	121	211	重度	変更なし	回復	なし
			呼吸困難	-42	-36	211	中等度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	慢性心不全	870	907		重度	中止	回復	なし
		/61/白人	心筋抑制	872	907		中等度	変更なし	回復	なし
			血管麻痺症候群	872	907		中等度	変更なし	回復	なし
			急性腎障害	875	907		重度	変更なし	回復	なし
			胸水	871	876		中等度	変更なし	回復	なし
			呼吸窮迫	875	907		中等度	変更なし	回復	なし
			気胸	877	907		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	心不全	358	358	358	重度	中止	後遺症あり	なし
		/77/白人	脊椎圧迫骨折	88	122	358	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			肋骨骨折	155	162	358	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			大腿骨頚部骨折	229	263	358	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	うっ血性心不全	320	322	386	重度	変更なし	回復	なし
		/76/白人	うっ血性心不全	327	343	386	重度	中止	未回復	なし
			うっ血性心不全	386	386	386	重度	変更なし	回復	なし
			抗凝固薬濃度治療量以上	320	322	386	重度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/	有害事象	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との
B3461028	B3461045	人種	(MedDRA 基本語)							因果関係 [f]
[redacted]	N/A	アメリカ/男	心室性頻脈	830	832		重度	変更なし	回復	なし
		/77/白人	発熱	87	88		中等度	中断	回復	なし
			無力症	855	858		重度	変更なし	回復	なし
			感染性関節炎	87	149		中等度	中断	回復	なし
			菌血症	87	175		中等度	中断	回復	なし
			敗血症	871	875		重度	変更なし	後遺症あり	なし
			尿路感染	871	875		重度	変更なし	後遺症あり	なし
			転倒	87	87		中等度	中断	回復	なし
			低カリウム血症	717	719		中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			失神	-25	-21		中等度	変更なし	回復	なし
			精神状態変化	855	858		重度	変更なし	回復	なし
			腎機能障害	717	719		重度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	心原性ショック	599	624		重度	変更なし	後遺症あり	なし
		/72/白人	心房細動	743	744		重度	変更なし	回復	なし
			虚血性肝炎	599	624		重度	変更なし	後遺症あり	なし
			医療機器破損	861	863		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男 /57/白人	失神	103	109		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	ドイツ/男/78/	頭部損傷	381	397		重度	変更なし	後遺症あり	なし
		白人	硬膜下血腫	415	442		重度	中断	後遺症あり	なし
[redacted]	N/A	イタリア/男 /77/白人	転倒	448	596		重度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]	N/A	スペイン/男	心房細動	30	34		中等度	変更なし	回復	なし
		/67/白人	心不全	107	120		中等度	変更なし	回復	なし
			脳血管発作	311	401		重度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/	有害事象	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との
B3461028	B3461045	人種	(MedDRA 基本語)							因果関係 [f]
[redacted]	N/A	イタリア/男	貧血	111	118		中等度	中止	回復	なし
		/83/白人	うっ血性心不全	52	55		中等度	変更なし	回復	なし
			心不全	119	119		軽度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	イタリア/男	徐脈	49	54	444	中等度	変更なし	回復	なし
		/75/白人	心不全	400	422	444	中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			心不全	427	444	444	重度	中止	回復	なし
			肺炎	249	257	444	中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	イタリア/女	心不全	294	294	294	重度	中止	回復	なし
		/85/白人	大腿骨骨折	253	292	294	重度	変更なし	未回復	なし
			手首関節骨折	253	292	294	重度	変更なし	未回復	なし
[redacted]	N/A	フランス/男	不整脈	140	144	647	重度	中断	回復	なし
		/81/白人	急性心不全	362	370	647	重度	中断	回復	なし
[redacted]	N/A	フランス/男	急性心不全	-16	-14	33	中等度	変更なし	回復	なし
		/84/白人	急性心不全	7	9	33	中等度	変更なし	回復	なし
			心不全	24	30	33	重度	変更なし	未回復	なし
			硬膜下血腫	24	33	33	重度	中止	回復	なし
[redacted]	N/A	フランス/男	急性心不全	-23	-16	471	中等度	変更なし	回復	なし
		/78/白人	急性心不全	316	320	471	重度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	382	390	471	重度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	439	452	471	重度	変更なし	未回復	なし
			敗血症性ショック	452	471	471	重度	中止	回復	なし
			高カリウム血症	409	414	471	重度	変更なし	回復	なし
			医療機器機能不良	401	404	471	重度	変更なし	回復	なし
			急性腎障害	409	414	471	重度	変更なし	回復	なし
			肺障害	173	183	471	重度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/	有害事象	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との
B3461028	B3461045	人種	(MedDRA 基本語)							因果関係 [f]
[redacted]	N/A	フランス/男	心不全	87	102	817	重度	変更なし	回復	なし
		/75/白人	急性心不全	267	275	817	重度	変更なし	回復	なし
			心不全	458	464	817	重度	変更なし	回復	なし
			心不全	781	807	817	中等度	変更なし	回復	なし
			疾患進行	781	817	817	重度	中止	回復	なし
			頭部損傷	276	277	817	重度	変更なし	回復	なし
			転倒	724	725	817	重度	変更なし	回復	なし
			医療機器機能不良	182	183	817	重度	変更なし	回復	なし
			呼吸困難	403	408	817	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	フランス/男 /78/白人	レジオネラ菌性肺炎	162	197	197	重度	中止	回復	なし
[redacted]	N/A	フランス/女	心不全	92	96	855	中等度	変更なし	回復	なし
		/83/白人	心不全	108	110	855	中等度	変更なし	回復	なし
			心不全	113	117	855	中等度	変更なし	回復	なし
			心不全	183	187	855	中等度	変更なし	回復	なし
			心不全	204	207	855	中等度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	233	254	855	重度	変更なし	回復	なし
			ブドウ球菌性敗血症	216	216	855	重度	中止	未回復	なし
			循環虚脱	298	303	855	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	フランス/男	急性心不全	-29	-13	300	重度	変更なし	回復	なし
		/78/黒人	疾患進行	252	300	300	重度	中止	回復	なし
			転倒	91	102	300	重度	中断	後遺症あり	なし
			四肢損傷	91	102	300	重度	中断	回復	なし
			腎不全	93	102	300	中等度	中断	回復	なし
			急性腎障害	195	201	300	重度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との因果関係 [f]
B3461028	B3461045									
[redacted]	N/A	アメリカ/男/77/白人	心不全	-28	-21	334	中等度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	209	217	334	中等度	変更なし	回復	なし
			心不全	226	230	334	中等度	変更なし	回復	なし
			発熱	226	230	334	中等度	変更なし	回復	なし
			発熱	281	289	334	中等度	変更なし	回復	なし
			疾患進行	334	334	334	重度	中止	回復	なし
			水分過負荷	323	329	334	中等度	変更なし	回復	なし
			血腫	260	264	334	中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/63/黒人	心不全	-17	-14	905	中等度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	40	45	905	中等度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	55	63	905	中等度	変更なし	回復	なし
			心不全	117	147	905	中等度	中止	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/84/その他	急性心不全	23	29	285	中等度	変更なし	回復	なし
			心アミロイドーシス	197	198	285	中等度	変更なし	回復	なし
			吐血	259	260	285	中等度	変更なし	回復	なし
			腎不全	23	29	285	重度	変更なし	回復	なし
			呼吸不全	266	285	285	重度	中止	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/女/74/黒人	徐脈	15	24	57	中等度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	55	57	57	重度	中止	回復	なし
			変色便	-10	25	57	軽度	変更なし	回復	なし
			医療機器位置異常	26	28	57	軽度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/85/白人	家族性アミロイドーシス	346	350	350	重度	中止	回復	なし
			関節腫脹	216	219	350	中等度	変更なし	回復	なし
			精神状態変化	346	346	350	重度	中断	未回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/	有害事象	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との
B3461028	B3461045	人種	(MedDRA 基本語)							因果関係 [f]
[redacted]	N/A	アメリカ/男	急性心不全	182	189	826	中等度	変更なし	回復	なし
		/75/白人	心不全	758	762	826	中等度	変更なし	回復	なし
			発熱	196	220	826	中等度	中断	回復	なし
			アミロイドーシス	826	826	826	重度	中止	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	心房細動	181	182	380	中等度	変更なし	回復	なし
		/82/白人	心房細動	189	194	380	中等度	変更なし	回復	なし
			頭蓋内出血	377	380	380	重度	中止	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	左室不全	171	175	865	重度	変更なし	回復	なし
		/83/白人	うっ血性心不全	756	765	865	重度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	833	840	865	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			うっ血性心不全	840	865	865	重度	中止	回復	なし
			肺炎	81	84	865	重度	変更なし	回復	なし
			急性腎障害	758	765	865	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	裂傷	16	44	155	中等度	変更なし	回復	なし
		/86/白人	下肢骨折	155	155	155	中等度	変更なし	回復	なし
			体液貯留	57	62	155	中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	洞性徐脈	146	162	847	中等度	変更なし	回復	なし
		/75/白人	心不全	558	558	847	重度	中止	未回復	なし
			胸部不快感	417	418	847	重度	変更なし	回復	なし
			低カリウム血症	484	488	847	軽度	変更なし	回復	なし
			低ナトリウム血症	484	488	847	軽度	変更なし	回復	なし
			低ナトリウム血症	511	603	847	中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	うっ血性心不全	184	206	206	重度	中断	回復	なし
		/75/白人	肺炎	184	184	206	中等度	中止	不明	なし
			急性腎障害	90	184	206	重度	中断	未回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号[a]		国/性別/年齢[b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日[c]	消失日[c, d]	死亡日[c]	重症度	処置	転帰[e]	治験薬との因果関係[f]
B3461028	B3461045									
[redacted]	N/A	イタリア/男/64/白人	急性心不全	518	545	610	中等度	変更なし	回復	なし
			心不全	587	610	610	重度	中止	後遺症あり	なし
			胸水	297	318	610	中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/71/黒人	うっ血性心不全	-34	-29		中等度	変更なし	回復	なし
			心原性ショック	188	217		重度	中止	未回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/82/白人	心不全	110	111	352	中等度	変更なし	回復	なし
			ブドウ球菌性菌血症	343	352	352	重度	中止	回復	なし
			クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	350	352	352	重度	変更なし	回復	なし
			駆出率減少	256	257	352	軽度	変更なし	回復	なし
			関節痛	-1822	129	352	中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/87/黒人	うっ血性心不全	319	324	379	中等度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	335	340	379	中等度	変更なし	回復	なし
			心不全	354	360	379	中等度	変更なし	回復	なし
			心停止	379	379	379	重度	中止	回復	なし
			憩室	258	261	379	中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	ブラジル/男/69/白人	尿路性敗血症	768	791		重度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/80/白人	心房粗動	323	325	573	中等度	変更なし	回復	なし
			心不全	507	573	573	重度	中止	回復	なし
[redacted]	N/A	日本/男/70/アジア人	不整脈	223	250	675	中等度	変更なし	回復	なし
			心アミロイドーシス	613	656	675	重度	中止	未回復	なし
			脳梗塞	196	243	675	軽度	変更なし	後遺症あり	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号[a]		国/性別/年齢[b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日[c]	消失日[c, d]	死亡日[c]	重症度	処置	転帰[e]	治験薬との因果関係[f]
B3461028	B3461045									
[redacted]	N/A	日本/男/82/アジア人	心不全	5	20	573	中等度	変更なし	回復	なし
			心不全	561	572	573	重度	変更なし	未回復	なし
			血便排泄	14	20	573	中等度	変更なし	回復	なし
			肺炎	569	573	573	重度	中止	回復	なし
			手根管症候群	97	169	573	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	日本/男/74/アジア人	胃十二指腸潰瘍	328	341	546	中等度	変更なし	回復	なし
			胃腸炎	319	327	546	軽度	変更なし	回復	なし
			腰椎骨折	359	439	546	中等度	中止	未回復	なし
			良性前立腺肥大症	356	439	546	軽度	変更なし	未回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/82/白人	肺炎	341	344		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/82/黒人	うっ血性心不全	9	25	38	重度	中止	回復	なし
			心筋症	28	38	38	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/84/白人	うっ血性心不全	32	33	271	中等度	中断	回復	なし
			腹痛	115	123	271	重度	中断	回復	なし
			上腹部痛	139	140	271	中等度	変更なし	回復	なし
			上腹部痛	148	155	271	重度	中断	回復	なし
			急性胆嚢炎	96	103	271	重度	中断	回復	なし
			肺炎	15	33	271	重度	中断	回復	なし
[redacted]※	N/A	アメリカ/男/87/その他	急性腎障害	792	795		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A※		肺炎	1002	1002		中等度	変更なし	未回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との因果関係 [f]
B3461028	B3461045									
[redacted]	N/A	スウェーデン/男/75/白人	心不全	121	152	476	中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			心不全	153	204	476	中等度	変更なし	回復	なし
			無力症	41	281	476	中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			疾患進行	466	476	476	重度	中止	回復	なし
			処置による疼痛	44	46	476	中等度	変更なし	回復	なし
			低ナトリウム血症	368	464	476	重度	変更なし	未回復	なし
			傾眠	256	270	476	重度	中断	回復	なし
[redacted]	N/A	イギリス/男/82/白人	蜂巣炎	306	341	420	重度	変更なし	回復	なし
			肺炎	323	329	420	重度	変更なし	回復	なし
			肺炎	409	420	420	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			転倒	33	70	420	重度	変更なし	回復	なし
			大腿骨骨折	33	70	420	重度	変更なし	回復	なし
			転倒	250	251	420	中等度	変更なし	回復	なし
			国際標準比増加	399	401	420	軽度	変更なし	回復	なし
			痛風	307	364	420	重度	変更なし	回復	なし
			記憶障害	308	308	420	重度	中止	未回復	なし
			急性腎障害	309	316	420	中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	オランダ/男/72/白人	心不全	865	925		中等度	変更なし	未回復	なし
			セラチア感染	822	844		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	オランダ/女/46/アジア人	心不全	252	332	415	中等度	変更なし	未回復	なし
			多臓器機能不全症候群	415	415	415	重度	変更なし	回復	なし
			子宮頚部上皮異形成	322	358	415	軽度	変更なし	回復	なし
			呼吸困難	383	383	415	中等度	変更なし	未回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/74/黒人	失神	218	222	523	軽度	中断	回復	なし
			呼吸困難	496	523	523	重度	中止	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/	有害事象	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との
B3461028	B3461045	人種	（MedDRA 基本語）							因果関係 [f]
B3461028→B3461045：Tafamidis 80 mg→Tafamidis 80 mg										
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男	心室性頻脈	535	1095		重度	変更なし	未回復	なし
		/71/白人	失神	438	438		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※		蜂巣炎	926	998		中等度	変更なし	回復	なし
			蜂巣炎	1086	1095		中等度	変更なし	未回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男	急性心不全	725	732		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	/73/白人	肺炎	979	988		重度	変更なし	回復	なし
			胸水	994	998		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/女	心房細動	114	116		重度	変更なし	回復	なし
		/77/黒人	心房粗動	549	554		重度	変更なし	回復	なし
			心房粗動	847	849		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※		うっ血性心不全	1161	1163		重度	変更なし	回復	なし
			心房粗動	1329	1332		重度	変更なし	回復	なし
			疲労	1161	1163		重度	変更なし	回復	なし
			胸痛	1329	1332		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男	心房細動	810	811		中等度	変更なし	回復	なし
		/64/白人	脳血管発作	430	433		重度	中断	回復	なし
			失神	810	811		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※		心房細動	942	945		重度	変更なし	回復	なし
			血腫	1152	1157		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男	うっ血性心不全	203	206		重度	中断	回復	なし
		/76/黒人	上室性頻脈	203	206		重度	中断	回復	なし
			うっ血性心不全	568	576		重度	変更なし	回復	なし
			失神	650	651		重度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/	有害事象	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との
B3461028	B3461045	人種	（MedDRA 基本語）							因果関係 [f]
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男	膀胱炎	377	379		重度	変更なし	回復	なし
		/81/白人	尿路感染	377	379		重度	変更なし	回復	あり
			転倒	377	377		重度	変更なし	回復	なし
			運動失調	377	379		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※		転倒	938	939		重度	変更なし	回復	なし
			意識消失	938	938		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男	胸痛	786	787		重度	変更なし	回復	なし
		/71/白人	胸痛	792	793		中等度	変更なし	回復	なし
			呼吸困難	746	748		中等度	変更なし	回復	なし
			起立性低血圧	746	748		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※		うっ血性心不全	978	980		中等度	変更なし	回復	なし
			胸痛	1048	1050		重度	変更なし	回復	なし
			胸痛	1111	1141		中等度	変更なし	回復	なし
			呼吸困難	1048	1050		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男	心嚢液貯留	206	225		重度	変更なし	回復	なし
		/86/白人	高カリウム血症	221	225		中等度	変更なし	回復	なし
			胸水	206	598		中等度	変更なし	回復	なし
			呼吸不全	223	225		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男	心房細動	856	857		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	/75/白人	徐脈	1001	1009		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男 /69/白人	蜂巣炎	1108	1125	1269	中等度	変更なし	未回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との因果関係 [f]
B3461028	B3461045									
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男	急性心不全	875	881	1181	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	/70/黒人	うっ血性心不全	1172	1181	1181	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			大腿骨頚部骨折	943	944	1181	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			失神	943	943	1181	中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/女	右室不全	804	814		重度	変更なし	回復	なし
		/74/黒人	胃腸出血	43	49		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※		膝関節形成	957	960		重度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男	白血球増加症	108	109		重度	変更なし	回復	なし
		/81/白人	急性冠動脈症候群	853	855		重度	変更なし	回復	なし
			急性心筋梗塞	853	855		重度	変更なし	回復	なし
			便秘	108	109		重度	変更なし	回復	なし
			ストレス	108	109		重度	変更なし	回復	なし
			尿閉	108	109		重度	変更なし	回復	なし
			鼻出血	175	176		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※		心不全	1306	1379		重度	変更なし	未回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男	気胸	524	527	930	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	/85/白人	うっ血性心不全	927	930	930	重度	変更なし	未回復	なし
			腸間膜血行不全	927	930	930	重度	変更なし	未回復	なし
			腹部癒着	927	927	930	中等度	変更なし	回復	なし
			腸閉塞	927	927	930	中等度	変更なし	回復	なし
			全身性炎症反応症候群	929	930	930	重度	変更なし	未回復	なし
			敗血症	927	930	930	重度	変更なし	未回復	なし
			細菌性肺炎	927	930	930	中等度	変更なし	回復	なし
			急性腎障害	929	930	930	重度	変更なし	未回復	なし
			急性呼吸不全	928	930	930	重度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/	有害事象	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との
B3461028	B3461045	人種	(MedDRA 基本語)							因果関係 [f]
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男	出血性貧血	1074	1076		重度	変更なし	回復	なし
		/88/白人	処置合併症	1117	1120		重度	変更なし	回復	なし
			血腫	1073	1075		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男	徐脈	707	712		重度	変更なし	回復	なし
		/82/白人	左室不全	709	712		重度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	861	866		重度	変更なし	回復	なし
			左室不全	861	866		重度	変更なし	回復	なし
			悪性黒色腫	502	504		中等度	変更なし	回復	なし
			悪性黒色腫	502	523		中等度	変更なし	回復	なし
			扁平上皮癌	636	719		中等度	変更なし	回復	なし
			急性腎障害	709	712		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男	硬膜下血腫	1115	1116		重度	変更なし	回復	なし
		/75/白人	硬膜下血腫	1119	1129		重度	変更なし	回復	なし
			脳圧迫	1119	1129		重度	変更なし	回復	なし
			脳梗塞	1155	1158		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男	急性心不全	168	170		重度	中断	回復	なし
		/84/白人	うっ血性心不全	188	196		重度	中断	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男	心室性期外収縮	784	787		中等度	変更なし	回復	なし
		/72/白人	心不全	853	854		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男	末梢性浮腫	904	907		中等度	変更なし	回復	なし
		/87/白人	駆出率減少	564	565		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※		転倒	1005	1211		中等度	変更なし	未回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男	変形性関節症	824	826		重度	変更なし	回復	なし
		/76/白人	尿閉	824	826		軽度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男	出血性胃炎	804	808		重度	変更なし	回復	なし
		/68/白人	胃腸出血	804	808		重度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との因果関係 [f]
B3461028	B3461045									
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男	心房頻脈	258	263		中等度	中断	回復	なし
		/74/白人	うっ血性心不全	258	263		重度	中断	回復	なし
			急性呼吸不全	258	263		重度	中断	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男	うっ血性心不全	599	602		重度	変更なし	回復	なし
		/70/白人	基底細胞癌	781	844		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男	肺炎	986	987		重度	変更なし	回復	なし
		/77/白人	敗血症	986	987		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男	インフルエンザ	898	899		重度	変更なし	後遺症あり	なし
		/74/白人	脱水	683	684		中等度	変更なし	回復	なし
			脳血管発作	-21	-21		重度	変更なし	回復	なし
			一過性脳虚血発作	-21	-21		中等度	変更なし	回復	なし
			一過性脳虚血発作	-15	-15		中等度	変更なし	回復	なし
			錯乱状態	683	684		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	ドイツ/男/80/	不安定狭心症	392	395		軽度	変更なし	回復	なし
		白人	心不全	839	849		重度	変更なし	後遺症あり	なし
			腎盂腎炎	542	553		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※		嵌頓臍径ヘルニア	920	933		重度	中断	回復	なし
			腎盂腎炎	967	977		重度	中断	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	ドイツ/男/70/	冠動脈疾患	517	525		軽度	変更なし	回復	なし
		白人	処置後出血	922	923		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	ドイツ/男/82/	肺炎	334	343		軽度	変更なし	回復	なし
		白人	喀血	352	353		中等度	変更なし	回復	なし
			咳嗽	548	548		軽度	中断	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	ドイツ/男/73/白人	腱断裂	228	248		重度	変更なし	後遺症あり	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/	有害事象	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との
B3461028	B3461045	人種	(MedDRA 基本語)							因果関係 [f]
[redacted]※	[redacted]	ドイツ/男/73/	肋骨骨折	910	919		重度	変更なし	後遺症あり	なし
		白人	胸水	926	938		中等度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]※	[redacted]	ドイツ/男/72/	帯状疱疹	208	227		軽度	変更なし	回復	なし
		白人	肺炎	779	789		中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			胸水	809	817		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	ドイツ/男/72/	心房細動	-26	9		軽度	変更なし	回復	なし
		白人	肺炎	433	440		中等度	中断	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	ドイツ/男/74/	完全房室ブロック	127	131		中等度	変更なし	回復	なし
		白人	心房細動	597	601		中等度	変更なし	回復	なし
			敗血症	522	551		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	ドイツ/男/79/ 白人	末期腎疾患	399	406		中等度	中断	後遺症あり	なし
[redacted]	[redacted]※	ドイツ/女/76/	心不全	918	967		重度	変更なし	未回復	なし
		白人	胃腸出血	943	948		中等度	変更なし	回復	なし
			肝臓うっ血	929	967		重度	変更なし	未回復	なし
			急性腎障害	929	948		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	イタリア/男	胸痛	129	133		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	/66/白人	心室性頻脈	1000	1011		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	イタリア/男	心房細動	278	279		中等度	変更なし	回復	なし
		/74/白人	心不全	729	737		重度	変更なし	回復	なし
			関節炎	369	394		中等度	中断	回復	なし
			急性腎障害	369	394		中等度	中断	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	イタリア/男	心不全	684	694	1052	重度	中断	回復	なし
		/78/白人	心不全	730	743	1052	重度	変更なし	回復	なし
			悪液質	701	716	1052	重度	中断	後遺症あり	なし
[redacted]	[redacted]※		心不全	1033	1052	1052	重度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号[a]		国/性別/年齢[b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日[c]	消失日[c, d]	死亡日[c]	重症度	処置	転帰[e]	治験薬との因果関係[f]
B3461028	B3461045									
[redacted]※	[redacted]	イタリア/女/77/白人	完全房室ブロック	656	659	964	中等度	変更なし	回復	なし
			徐脈	656	659	964	中等度	変更なし	回復	なし
			心不全	840	842	964	重度	変更なし	回復	なし
			心不全	920	921	964	中等度	変更なし	回復	なし
			白内障	519	519	964	軽度	変更なし	回復	なし
			上腹部痛	914	917	964	中等度	変更なし	回復	なし
			嘔吐	914	917	964	中等度	変更なし	回復	なし
			乳管内乳頭腫	584	584	964	軽度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※		慢性心不全	964	964	964	重度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]※	[redacted]	ドイツ/男/74/白人	大動脈弁狭窄	679	724		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	フランス/男/76/白人	急性心不全	842	847		中等度	変更なし	回復	なし
			心房細動	842	864		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※		心臓再同調療法	1151	1199		中等度	変更なし	未回復	なし
[redacted]※	[redacted]	フランス/女/76/白人	心房細動	46	50		重度	変更なし	回復	なし
			心不全	438	442		重度	変更なし	回復	なし
			手首関節骨折	685	726		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	フランス/女/74/黒人	心不全	882	924	1062	中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※		心原性ショック	1062	1062	1062	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			多臓器機能不全症候群	1062	1062	1062	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			肺炎	1062	1062	1062	重度	変更なし	後遺症あり	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との因果関係 [f]
B3461028	B3461045									
[redacted]※	[redacted]	フランス/男	急性心不全	536	539		中等度	変更なし	回復	なし
		/83/白人	急性心不全	662	664		中等度	変更なし	回復	なし
			心内膜炎	213	256		重度	変更なし	回復	なし
			転倒	284	287		重度	変更なし	後遺症あり	なし
			骨炎	795	822		重度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]※	[redacted]	フランス/男	心不全	94	102		重度	変更なし	回復	なし
		/78/黒人	伝導障害	745	753		中等度	変更なし	回復	なし
			心不全	872	874		中等度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	900	909		中等度	変更なし	回復	なし
			膀胱移行上皮癌	255	564		重度	変更なし	回復	なし
			血尿	269	270		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	フランス/男	急性心不全	848	859		中等度	変更なし	回復	なし
		/73/黒人	関節痛	104	107		重度	変更なし	回復	なし
			関節痛	106	107		中等度	変更なし	回復	なし
			精巣新生物	236	238		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	フランス/男	心房細動	363	367		重度	変更なし	回復	なし
		/81/白人	医療機器接続不具合	148	150		中等度	中断	回復	なし
			肺感染	1020	1024		重度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]※	[redacted]	フランス/男	心房細動	447	953		重度	変更なし	未回復	なし
		/81/白人	急性心不全	447	449		重度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	468	474		重度	変更なし	回復	なし
			心不全	518	530		重度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	574	581		中等度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	916	953		重度	変更なし	未回復	なし
			錯乱状態	885	890		中等度	中断	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号[a]		国/性別/年齢[b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日[c]	消失日[c, d]	死亡日[c]	重症度	処置	転帰[e]	治験薬との因果関係[f]
B3461028	B3461045									
[redacted]	[redacted]※	フランス/男/67/白人	術後心機能障害	1161	1169		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男/78/白人	呼吸困難	919	924		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男/76/白人	関節損傷	275	275		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男/78/白人	発熱	753	756		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男/82/白人	肝機能検査値上昇	94	115		中等度	中断	回復	あり
[redacted]	[redacted]※		肺炎	1117	1136		中等度	変更なし	回復	なし
			失神	1093	1094		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男/75/白人	インフルエンザ	351	357		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男/78/白人	背部痛	326	329		中等度	変更なし	回復	なし
			肺の悪性新生物	377	1008		重度	変更なし	未回復	なし
			気胸	434	441		中等度	変更なし	回復	なし
			肺腫瘤	537	1008		中等度	変更なし	未回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/女/75/黒人	心不全	764	766		軽度	変更なし	回復	なし
			低ナトリウム血症	672	681		中等度	変更なし	回復	なし
			乳癌	794	907		中等度	変更なし	未回復	なし
			一過性脳虚血発作	493	494		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男/85/白人	ブドウ球菌性化膿性関節炎	506	514		中等度	中断	回復	なし
			肺臓炎	390	391		中等度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男/74/白人	細菌性敗血症	525	586		重度	変更なし	回復	なし
			脊椎すべり症	859	860		軽度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との因果関係 [f]
B3461028	B3461045									
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/女	うっ血性心不全	216	221		重度	変更なし	回復	なし
		/70/黒人	うっ血性心不全	521	522		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	アメリカ/男/71/白人	不安定狭心症	1110	1114		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男	うっ血性心不全	160	161		中等度	変更なし	回復	なし
		/81/黒人	水分過負荷	160	161		中等度	変更なし	回復	なし
			慢性閉塞性肺疾患	139	141		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	日本/男/80/	鼠径ヘルニア	88	137		重度	変更なし	回復	なし
		アジア人	喘息	833	842		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※		橈骨骨折	948	1005		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	日本/女/78/	蕁麻疹	670	683		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※	アジア人	慢性胃炎	1003	1022		中等度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]※	[redacted]	日本/男/69/	完全房室ブロック	169	175		重度	変更なし	回復	なし
		アジア人	慢性心不全	427	444		中等度	変更なし	回復	なし
			慢性心不全	763	795		中等度	変更なし	回復	なし
			慢性心不全	861	882		重度	変更なし	回復	なし
			慢性心不全	882	1090		中等度	変更なし	回復	なし
			白内障	260	273		重度	変更なし	回復	なし
			白内障	730	1017		中等度	変更なし	未回復	なし
			皮下組織膿瘍	903	943		中等度	変更なし	回復	なし
			痛風性関節炎	532	536		重度	変更なし	回復	なし
			膀胱出血	560	586		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	[redacted]※		慢性心不全	1091	1091		重度	変更なし	未回復	なし
[redacted]※	[redacted]	日本/男/74/アジア人	前立腺癌	71	126		重度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/	有害事象	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との
B3461028	B3461045	人種	（MedDRA 基本語）							因果関係 [f]
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男	膀胱癌	266	301		重度	中断	回復	なし
		/64/白人	血腫	669	670		軽度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	チェコ/男/68/	心不全	222	225		軽度	変更なし	回復	なし
		白人	心不全	516	523		軽度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	スウェーデン	肋骨骨折	870	917		重度	変更なし	後遺症あり	なし
		/男/74/白人	肺塞栓症	44	110		重度	変更なし	回復	なし
			血胸	871	917		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	チェコ/男/64/ 白人	水腎症	170	172		軽度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	イギリス/男	心臓性肝硬変	517	1059		中等度	変更なし	未回復	なし
		/75/白人	下気道感染	631	720		軽度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	アメリカ/男 /69/白人	急性心不全	710	716		重度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]※	[redacted]	カナダ/女/58/ 白人	痙攣発作	622	933		中等度	変更なし	未回復	なし
[redacted]※	[redacted]	ベルギー/男 /79/白人	頭部損傷	806	828		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]※	[redacted]	オランダ/女	心房粗動	544	544		軽度	変更なし	回復	なし
		/56/白人	肺炎	384	392		重度	変更なし	回復	なし
B3461028：Placebo（B3461045試験への移行の有無を問わない）										
[redacted]	N/A	アメリカ/男 /69/白人	心不全	5	18		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	失神	134	134		重度	変更なし	回復	なし
		/73/白人	心室性頻脈	134	[901]		重度	変更なし	未回復	なし
			急性心不全	674	682		中等度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	809	817		重度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/	有害事象	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との
B3461028	B3461045	人種	(MedDRA 基本語)							因果関係 [f]
[redacted]	N/A	アメリカ/男	心房粗動	583	587		重度	中断	回復	なし
		/75/白人	うっ血性心不全	583	587		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	うっ血性心不全	89	100		重度	変更なし	回復	なし
		/74/白人	肺毒性	89	100		重度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	180	185		重度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	377	383		重度	変更なし	回復	なし
			腎損傷	377	383		重度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	698	702		重度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	840	842		重度	変更なし	回復	なし
			胸痛	583	584		重度	変更なし	回復	なし
			鼻炎	583	584		重度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	919	920		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男 /80/白人	心突然死	639	639	639	重度	中止	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	失神	296	297	699	中等度	中断	後遺症あり	なし
		/71/黒人	心房粗動	632	639	699	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			心原性ショック	632	639	699	重度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男 /71/白人	急性肺水腫	37	39		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/女	心アミロイドーシス	134	136	136	重度	中止	後遺症あり	なし
		/77/黒人	うっ血性心不全	43	50	136	重度	変更なし	回復	あり
			脱水	126	135	136	中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男 /71/黒人	うっ血性心不全	163	[191]	234	重度	中止	未回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/女 /79/黒人	うっ血性心不全	184	201		中等度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との因果関係 [f]
B3461028	B3461045									
[redacted]	N/A	アメリカ/男/73/黒人	尿路性敗血症	737	744		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/53/黒人	うっ血性心不全	518	525		重度	変更なし	回復	なし
			心不全	529	533		重度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	612	616		重度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	855	857		中等度	変更なし	回復	なし
			電解質失調	700	704		中等度	変更なし	回復	なし
			低カリウム血症	625	629		中等度	変更なし	回復	なし
			左室不全	829	838		中等度	変更なし	回復	なし
			気管支炎	527	533		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/79/白人	低ナトリウム血症	282	287		中等度	変更なし	回復	なし
			肺炎	784	791		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/65/白人	うっ血性心不全	85	95		中等度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	202	213		中等度	変更なし	回復	なし
			大腸炎	209	213		中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			心アミロイドーシス	643	660		重度	中止	回復	なし
			うっ血性心不全	544	549		中等度	変更なし	回復	なし
			ウイルス性上気道感染	544	549		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/75/白人	うっ血性心不全	171	176	572	中等度	変更なし	回復	なし
			肺炎	162	166	572	中等度	変更なし	回復	なし
			胃腸出血	147	154	572	重度	変更なし	回復	なし
			水分過負荷	524	572	572	中等度	中止	回復	なし
			精神状態変化	471	490	572	重度	変更なし	回復	なし
			心室性頻脈	478	478	572	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/69/白人	精神状態変化	826	833		重度	変更なし	回復	なし
			末梢血管障害	826	890		重度	変更なし	後遺症あり	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との因果関係 [f]
B3461028	B3461045									
[redacted]	N/A	アメリカ/女/68/黒人	肺炎	168	180	747	中等度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	220	223	747	重度	変更なし	回復	なし
			脳血管発作	651	656	747	重度	中止	後遺症あり	なし
			脳血管発作	657	688	747	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			低酸素症	689	696	747	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			低酸素性虚血性脳症	747	747	747	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			心停止	747	[747]	747	重度	変更なし	未回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/83/白人	下痢	450	452		中等度	中断	回復	なし
			転倒	536	541		中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			胃腸出血	581	583		中等度	変更なし	回復	なし
			結膜出血	324	339		中等度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	746	757		重度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	910	968		重度	変更なし	後遺症あり	なし
			脱水	910	[910]		重度	変更なし	未回復	なし
			転倒	856	856		軽度	変更なし	回復	なし
			呼吸困難	681	746		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/女/51/白人	疾患進行	217	226		重度	中止	後遺症あり	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/70/白人	末梢血管障害	322	326	759	中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			肺水腫	324	326	759	中等度	変更なし	回復	なし
			急性副鼻腔炎	594	595	759	中等度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	565	[759]	759	重度	変更なし	未回復	なし
			心不全	743	759	759	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/女/75/黒人	突然死	64	64	64	重度	中止	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/	有害事象	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との
B3461028	B3461045	人種	(MedDRA 基本語)							因果関係 [f]
[redacted]	N/A	アメリカ/男	心不全	163	172	783	重度	中断	回復	なし
		/72/黒人	心不全	279	291	783	重度	変更なし	回復	なし
			心不全	499	504	783	中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	左室不全	35	38	716	重度	変更なし	回復	なし
		/86/黒人	鼻出血	209	212	716	重度	中断	回復	なし
			左室不全	360	363	716	重度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	488	499	716	中等度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	541	545	716	中等度	変更なし	回復	なし
			心不全	619	[619]	716	中等度	変更なし	未回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男 /77/白人	急性胆嚢炎	217	221		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	急性腎障害	182	192	888	中等度	変更なし	後遺症あり	なし
		/77/黒人	急性腎障害	195	209	888	重度	変更なし	回復	なし
			心房粗動	195	207	888	重度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	195	[356]	888	重度	変更なし	未回復	なし
			低ナトリウム血症	182	192	888	中等度	変更なし	回復	なし
			胸水	182	192	888	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			胸水	195	209	888	重度	変更なし	回復	なし
			肺炎	182	192	888	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			肺炎	195	209	888	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			急性腎障害	347	358	888	重度	変更なし	回復	なし
			脱水	347	358	888	中等度	変更なし	回復	なし
			低ナトリウム血症	347	358	888	中等度	変更なし	回復	なし
			低血圧	347	358	888	重度	変更なし	回復	なし
			浮動性めまい	346	358	888	重度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/	有害事象	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との
B3461028	B3461045	人種	（MedDRA 基本語）							因果関係 [f]
[redacted]	N/A	アメリカ/男	自殺既遂	798	798	798	重度	中止	回復	なし
		/83/白人	気胸	758	759	798	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	急性腎障害	149	156	476	重度	変更なし	後遺症あり	なし
		/83/黒人	大腿骨頚部骨折	149	156	476	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			急性腎障害	202	207	476	重度	変更なし	回復	なし
			急性腎障害	432	438	476	重度	変更なし	回復	なし
			尿毒症性脳症	432	438	476	重度	変更なし	回復	なし
			尿路感染	202	207	476	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			尿路感染	433	438	476	中等度	変更なし	回復	なし
			急性腎障害	475	[475]	476	重度	変更なし	未回復	なし
			意識変容状態	475	[475]	476	重度	変更なし	未回復	なし
			抗凝固薬濃度治療量以上	475	[475]	476	中等度	変更なし	未回復	なし
			疾患進行	475	476	476	重度	中止	回復	なし
			うっ血性心不全	475	[475]	476	重度	変更なし	未回復	なし
			高カリウム血症	475	475	476	重度	変更なし	回復	なし
			パラインフルエンザウイルス感染	475	[475]	476	中等度	変更なし	未回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との因果関係 [f]
B3461028	B3461045									
[redacted]	N/A	アメリカ/男/68/白人	急性呼吸不全	119	122	419	重度	変更なし	回復	なし
			全身性浮腫	125	130	419	重度	変更なし	回復	なし
			低アルブミン血症	125	130	419	重度	変更なし	回復	なし
			低酸素症	119	122	419	重度	変更なし	回復	なし
			インフルエンザ	119	122	419	重度	変更なし	回復	なし
			遠隔転移を伴う扁平上皮癌	39	[399]	419	重度	中止	未回復	なし
			食道炎	125	130	419	重度	変更なし	回復	なし
			起立性低血圧	125	130	419	重度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/71/白人	上腹部痛	61	62		中等度	変更なし	回復	なし
			心アミロイドーシス	192	205		重度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	186	191		重度	変更なし	回復	なし
			慢性左室不全	192	205		重度	中止	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/74/白人	うっ血性心不全	915	922		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/67/白人	水分過負荷	606	608		重度	変更なし	回復	なし
			処置による低血圧	606	608		重度	変更なし	回復	なし
			急性腎障害	893	897		中等度	変更なし	回復	なし
			徐脈	893	899		重度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	893	893		中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			心原性ショック	894	897		重度	変更なし	回復	なし
			国際標準比増加	894	899		中等度	変更なし	回復	なし
			虚血性肝炎	894	899		重度	変更なし	回復	なし
			呼吸性アシドーシス	894	895		中等度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/	有害事象	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との
B3461028	B3461045	人種	(MedDRA 基本語)							因果関係 [f]
[redacted]	N/A	アメリカ/男 /80/白人	遠隔転移を伴う移行上皮癌	169	[902]		重度	変更なし	未回復	なし
			急性腎障害	406	408		重度	変更なし	回復	なし
			心房頻脈	406	408		重度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	406	408		重度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	409	413		重度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	486	488		重度	変更なし	回復	なし
			変形性関節症	387	391		重度	変更なし	回復	なし
			急性腎障害	877	882		中等度	変更なし	回復	なし
			脱水	877	882		中等度	変更なし	回復	なし
			胸水	877	881		中等度	変更なし	回復	なし
			肺炎	877	882		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男 /80/白人	急性心筋梗塞	37	39		重度	変更なし	回復	なし
			急性心筋梗塞	39	45		重度	変更なし	回復	なし
			上室性不整脈	39	44		重度	変更なし	回復	なし
			上室性頻脈	37	39		重度	変更なし	回復	なし
			上室性頻脈	39	44		重度	変更なし	回復	なし
			徐脈	822	823		重度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	822	823		重度	変更なし	回復	なし
			労作性呼吸困難	822	823		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男 /80/白人	うっ血性心不全	468	470		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男 /79/白人	心不全	86	87		重度	変更なし	回復	なし
			急性腎障害	571	574		軽度	変更なし	回復	なし
			錯乱状態	571	574		中等度	変更なし	回復	なし
			肺炎	571	574		重度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/	有害事象	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との
B3461028	B3461045	人種	(MedDRA 基本語)							因果関係 [f]
[redacted]	N/A	アメリカ/男	左室不全	253	255	413	重度	変更なし	回復	なし
		/70/白人	血尿	29	35	413	重度	中断	回復	なし
			心アミロイドーシス	413	413	413	重度	中止	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	心房細動	775	777		重度	変更なし	回復	なし
		/57/白人	心房細動	818	819		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	胸痛	709	714		重度	変更なし	回復	なし
		/75/白人	肺炎	546	549		重度	変更なし	回復	なし
			心室性頻脈	709	714		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	心原性ショック	394	398	398	重度	中止	回復	なし
		/67/白人	血尿	376	378	398	重度	変更なし	回復	なし
			起立性低血圧	376	378	398	重度	変更なし	回復	なし
			失神	376	376	398	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男 /74/白人	アミロイドーシス	352	352	352	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	肉離れ	218	219	851	重度	変更なし	回復	なし
		/64/白人	転倒	582	582	851	重度	変更なし	回復	なし
			損傷	582	585	851	重度	変更なし	回復	なし
			くも膜下出血	582	585	851	重度	中断	回復	なし
			急性呼吸不全	843	844	851	重度	中断	回復	なし
			心停止	851	851	851	重度	中止	回復	なし
			医療機器位置異常	839	839	851	重度	変更なし	回復	なし
			低カリウム血症	839	840	851	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	急性心不全	874	894		重度	変更なし	回復	なし
		/77/白人	好中球増加症	882	894		重度	変更なし	回復	なし
			心室細動	874	874		重度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との因果関係 [f]
B3461028	B3461045									
[redacted]	N/A	アメリカ/女/75/白人	譫妄	731	734		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/79/白人	心不全	273	274		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/82/白人	うっ血性心不全	702	705	825	重度	変更なし	回復	なし
			精神状態変化	705	713	825	重度	変更なし	回復	なし
			失神	616	616	825	重度	変更なし	回復	なし
			心室性頻脈	616	624	825	重度	変更なし	回復	なし
			心室性頻脈	637	640	825	重度	変更なし	回復	なし
			失神	387	388	825	重度	中断	回復	なし
			急性腎障害	773	[775]	825	重度	変更なし	未回復	なし
			うっ血性心不全	773	[775]	825	重度	中止	未回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/76/白人	急性心不全	387	389		重度	変更なし	回復	なし
			心房細動	370	372		中等度	変更なし	回復	なし
			心房粗動	387	389		中等度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	526	531		重度	変更なし	回復	なし
			血尿	370	372		中等度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	853	856		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/77/白人	徐脈	281	282	637	中等度	変更なし	回復	なし
			急性心筋梗塞	429	438	637	重度	中断	後遺症あり	なし
			うっ血性心不全	473	475	637	中等度	変更なし	回復	なし
			冠動脈疾患	472	473	637	中等度	変更なし	回復	なし
			感染性胸水	620	[633]	637	重度	変更なし	未回復	なし
			胸水	368	400	637	中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			胸水	481	486	637	重度	変更なし	回復	なし
			心室性頻脈	428	438	637	重度	中断	後遺症あり	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との因果関係 [f]
B3461028	B3461045									
			メレナ	498	501	637	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/75/白人	心不全	254	258	602	中等度	変更なし	回復	なし
			尿閉	254	262	602	中等度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	318	327	602	中等度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	561	570	602	重度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	357	374	602	中等度	変更なし	回復	なし
			低ナトリウム血症	353	354	602	中等度	変更なし	回復	なし
			心不全	589	602	602	重度	中止	回復	なし
			高カリウム血症	589	590	602	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/78/白人	インフルエンザ	842	845		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/女/86/白人	心房細動	485	486		中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			心房細動	799	804		重度	変更なし	回復	なし
			心房細動	871	876		重度	変更なし	後遺症あり	なし
			心房細動	885	887		重度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	871	876		重度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	891	899		重度	変更なし	回復	なし
			胃腸出血	792	801		重度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/	有害事象	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との
B3461028	B3461045	人種	（MedDRA 基本語）							因果関係 [f]
[redacted]	N/A	アメリカ/男	低酸素症	77	81	668	重度	変更なし	後遺症あり	なし
		/74/白人	左室不全	77	81	668	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			うっ血性心不全	1	4	668	中等度	変更なし	回復	なし
			急性呼吸不全	623	636	668	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			急性呼吸不全	645	[668]	668	重度	変更なし	未回復	なし
			心停止	668	668	668	重度	中止	回復	なし
			心肺停止	647	647	668	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			高カリウム血症	668	[668]	668	重度	変更なし	未回復	なし
			間質性肺疾患	618	636	668	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			誤嚥性肺炎	647	[668]	668	重度	変更なし	未回復	なし
			呼吸不全	668	668	668	重度	中止	回復	なし
			敗血症	617	620	668	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	心不全	224	225	284	軽度	変更なし	後遺症あり	なし
		/86/白人	急性心不全	226	284	284	中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	ドイツ/男	心房細動	232	233		軽度	変更なし	後遺症あり	なし
		/72/白人	心房細動	456	458		軽度	変更なし	回復	なし
			腎新生物	587	595		中等度	変更なし	回復	なし
			心房細動	699	701		軽度	中断	回復	なし
			心房細動	735	737		軽度	変更なし	後遺症あり	なし
			心房細動	811	812		軽度	変更なし	後遺症あり	なし
			感染性皮膚潰瘍	911	920		中等度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]	N/A	ドイツ/男	心房細動	316	319		重度	変更なし	回復	なし
		/76/白人	変形性関節症	222	236		重度	中断	後遺症あり	なし
			心房細動	597	603		中等度	変更なし	回復	なし
			心房細動	611	635		中等度	変更なし	後遺症あり	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号[a]		国/性別/年齢[b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日[c]	消失日[c, d]	死亡日[c]	重症度	処置	転帰[e]	治験薬との因果関係[f]
B3461028	B3461045									
[redacted]	N/A	ドイツ/男/73/白人	変形性関節症	725	726		中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			変形性関節症	887	902		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	ドイツ/男/72/白人	関節痛	87	89		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	ドイツ/男/73/白人	心不全	771	833		重度	中断	回復	なし
			心室性頻脈	680	688		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	ドイツ/男/75/白人	浮動性めまい	742	761		重度	変更なし	回復	なし
			肺炎	723	733		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	ドイツ/男/79/白人	塞栓性脳卒中	115	122		重度	変更なし	後遺症あり	なし
			失神	126	130		中等度	変更なし	回復	なし
			心不全	198	205		軽度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	ドイツ/男/79/白人	気道感染	667	676		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	ドイツ/男/76/白人	急性腎障害	229	238	468	重度	変更なし	回復	なし
			てんかん	160	163	468	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	ドイツ/男/75/白人	全身性エリテマトーデス	448	451		中等度	変更なし	回復	なし
			心房細動	717	720		軽度	変更なし	後遺症あり	なし
			心房血栓症	516	519		軽度	変更なし	後遺症あり	なし
			血中カリウム減少	717	720		軽度	変更なし	回復	なし
			心不全	560	571		軽度	変更なし	回復	なし
			浮動性めまい	723	731		中等度	変更なし	回復	なし
			過量投与	523	526		中等度	中断	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/	有害事象	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との
B3461028	B3461045	人種	(MedDRA 基本語)							因果関係 [f]
[redacted]	N/A	ドイツ/男	良性前立腺肥大症	325	326		軽度	変更なし	回復	なし
		/76/白人	心不全	262	283		重度	変更なし	回復	なし
			憩室炎	129	136		重度	変更なし	回復	なし
			憩室炎	211	220		中等度	変更なし	回復	なし
			心不全	704	715		中等度	中断	後遺症あり	なし
[redacted]	N/A	ドイツ/男	心不全	305	310	878	軽度	変更なし	回復	なし
		/76/白人	急性腎障害	563	563	878	重度	中断	回復	なし
			丹毒	563	588	878	中等度	中断	後遺症あり	なし
			リンパ浮腫	612	625	878	中等度	中断	後遺症あり	なし
			末梢腫脹	536	548	878	軽度	変更なし	後遺症あり	なし
			接触皮膚炎	640	645	878	中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			皮膚擦過傷	650	667	878	中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	ドイツ/男 /77/白人	腎不全	367	402	694	中等度	中断	回復	なし
[redacted]	N/A	ドイツ/男 /69/白人	心室細動	15	15	15	重度	中止	後遺症あり	あり
[redacted]	N/A	ドイツ/男	労作性呼吸困難	278	287	822	中等度	変更なし	回復	なし
		/65/白人	出血性ショック	822	822	822	重度	中止	後遺症あり	なし
[redacted]	N/A	ドイツ/男	筋断裂	224	233		軽度	変更なし	回復	なし
		/74/白人	腱断裂	224	233		軽度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	ドイツ/男	変形性関節症	366	376		中等度	変更なし	回復	なし
		/75/白人	心房細動	673	679		重度	変更なし	回復	なし
			心房細動	708	709		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	ドイツ/男 /65/白人	心不全	119	134	520	重度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との因果関係 [f]
B3461028	B3461045									
[redacted]	N/A	ドイツ/男/71/白人	脱水	143	152		重度	中断	回復	なし
[redacted]	N/A	ドイツ/男/66/白人	冠動脈疾患	798	816		重度	変更なし	後遺症あり	なし
			心室細動	798	798		重度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]	N/A	イタリア/男/78/白人	完全房室ブロック	64	69	90	重度	中断	回復	なし
			疾患進行	90	90	90	重度	中止	回復	なし
[redacted]	N/A	イタリア/男/83/白人	心不全	82	95	863	重度	中断	回復	なし
			腎不全	143	151	863	重度	変更なし	回復	なし
			腎機能障害	82	95	863	重度	中断	回復	なし
[redacted]	N/A	スペイン/男/89/白人	腹痛	102	120	526	中等度	中止	後遺症あり	なし
			心不全	526	526	526	重度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]	N/A	スペイン/男/81/白人	小球性貧血	700	701		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	イタリア/男/60/白人	しゃっくり	477	482		軽度	変更なし	回復	なし
			心不全	856	861		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	イタリア/男/73/白人	心不全	146	150	875	軽度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	362	369	875	重度	変更なし	回復	なし
			心不全	502	513	875	軽度	変更なし	回復	なし
			心不全	757	759	875	中等度	変更なし	回復	なし
			心不全	781	782	875	中等度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	471	473	875	軽度	変更なし	回復	なし
			直腸腺腫	651	657	875	重度	変更なし	回復	なし
			心不全	868	875	875	重度	中止	後遺症あり	なし
			頭部損傷	859	860	875	中等度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/	有害事象	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との
B3461028	B3461045	人種	(MedDRA 基本語)							因果関係 [f]
[redacted]	N/A	イタリア/男	心不全	566	570	707	中等度	変更なし	回復	なし
		/81/白人	心不全	582	589	707	中等度	変更なし	回復	なし
			心不全	707	707	707	重度	中止	後遺症あり	なし
[redacted]	N/A	ドイツ/男	呼吸困難	544	570		中等度	変更なし	回復	なし
		/77/白人	第二度房室ブロック	666	711		軽度	中断	回復	なし
[redacted]	N/A	フランス/男 /80/白人	脱水	181	186	386	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	フランス/男 /83/黒人	脳血管発作	261	271	664	重度	中止	後遺症あり	なし
[redacted]	N/A	フランス/男	急性腎障害	423	432	541	重度	変更なし	後遺症あり	なし
		/79/白人	心不全	423	432	541	重度	変更なし	回復	なし
			心不全	477	490	541	重度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	181	184	541	重度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	191	204	541	重度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	451	460	541	重度	変更なし	回復	なし
			糖尿病	420	432	541	重度	変更なし	回復	なし
			全身健康状態低下	261	268	541	重度	変更なし	回復	なし
			気道感染	423	432	541	重度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	533	541	541	重度	中止	回復	なし
			全身健康状態低下	507	[540]	541	重度	変更なし	未回復	なし
[redacted]	N/A	フランス/男 /67/白人	脳出血	98	126		重度	中止	後遺症あり	なし
[redacted]	N/A	フランス/男 /72/白人	急性心不全	914	919		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	フランス/男 /76/白人	転倒	374	382	382	重度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との因果関係 [f]
B3461028	B3461045									
[redacted]	N/A	スウェーデン/男/74/白人	心房細動	1	7		軽度	変更なし	回復	なし
			呼吸困難	6	7		中等度	変更なし	回復	なし
			体液貯留	6	7		軽度	変更なし	回復	なし
			脳血管発作	791	903		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	イギリス/男/67/白人	心不全	292	299		中等度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/77/白人	心不全	559	581		中等度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	389	392		中等度	中断	回復	なし
			蜂巣炎	462	469		中等度	変更なし	回復	なし
			水分過負荷	650	655		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/81/白人	浮動性めまい	88	89	573	中等度	変更なし	回復	なし
			失神	88	89	573	中等度	変更なし	回復	なし
			背部痛	445	[573]	573	中等度	変更なし	未回復	なし
			蜂巣炎	135	150	573	中等度	変更なし	回復	なし
			水分過負荷	481	497	573	中等度	変更なし	回復	なし
			末梢腫脹	445	463	573	中等度	変更なし	回復	なし
			手首関節骨折	314	316	573	中等度	変更なし	回復	なし
			敗血症性ショック	572	573	573	重度	中止	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/82/白人	嵌頓ヘルニア	152	160		中等度	中断	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/73/白人	心室性頻脈	842	847		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/86/白人	心不全	81	84	204	中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/83/白人	心不全	523	536	679	中等度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との因果関係 [f]
B3461028	B3461045									
[redacted]	N/A	アメリカ/女/83/黒人	スティーヴンス・ジョンソン症候群	43	56	56	中等度	中止	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/84/白人	徐脈	657	660		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/82/白人	腹痛	87	88	858	中等度	変更なし	回復	なし
			急性左室不全	201	204	858	重度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	71	73	858	中等度	変更なし	回復	なし
			大動脈解離	541	542	858	軽度	変更なし	回復	なし
			血尿	536	537	858	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			急性腎障害	851	[851]	858	中等度	変更なし	未回復	なし
			急性呼吸不全	852	[852]	858	重度	変更なし	未回復	なし
			うっ血性心不全	852	858	858	重度	中止	回復	なし
			転倒	849	849	858	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			股関節部骨折	849	[851]	858	重度	変更なし	未回復	なし
			尿路感染	732	734	858	中等度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/女/73/黒人	急性腎障害	57	59	207	中等度	変更なし	回復	なし
			急性腎障害	114	128	207	軽度	変更なし	回復	なし
			急性心筋梗塞	207	[207]	207	重度	変更なし	未回復	なし
			心停止	207	207	207	重度	中止	回復	なし
			急性心不全	57	61	207	重度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	114	128	207	重度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との因果関係 [f]
B3461028	B3461045									
[redacted]	N/A	アメリカ/男/66/白人	心室性不整脈	5	9		重度	中断	回復	なし
			うっ血性心不全	887	903		中等度	中止	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/77/白人	うっ血性心不全	308	315	587	中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			心不全	497	[585]	587	中等度	変更なし	未回復	なし
			壊死性軟部組織感染	581	587	587	重度	中止	回復	なし
			失神寸前の状態	472	[585]	587	中等度	変更なし	未回復	なし
			失神	410	415	587	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/73/白人	骨髄炎	183	189		重度	中断	後遺症あり	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/77/白人	頻脈	599	625		重度	中断	回復	なし
			医療機器使用部位血腫	645	720		中等度	変更なし	回復	なし
			創離開	645	720		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/75/白人	腹痛	294	374		中等度	変更なし	回復	なし
			胆石症	370	374		中等度	変更なし	回復	なし
			胆嚢腺癌	374	574		重度	中止	回復	あり
			閉塞性膵炎	370	374		重度	中断	回復	なし
[redacted]	N/A	イタリア/男/78/白人	失神	702	706		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/80/黒人	心不全	632	[646]	865	重度	変更なし	未回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/65/白人	上室性頻脈	713	714		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/77/白人	心不全	103	106	241	重度	変更なし	後遺症あり	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との因果関係 [f]
B3461028	B3461045									
[redacted]	N/A	アメリカ/女/63/白人	アミロイドーシス	247	247	247	重度	中止	回復	なし
			成長障害	191	195	247	中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			家族性アミロイドーシス	206	209	247	中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			急性腎障害	237	244	247	重度	変更なし	回復	なし
			上部消化管出血	237	238	247	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/女/78/黒人	水分過負荷	50	59	406	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			水分過負荷	88	93	406	中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			水分過負荷	145	158	406	中等度	変更なし	回復	なし
			水分過負荷	182	191	406	中等度	変更なし	回復	なし
			水分過負荷	260	273	406	重度	変更なし	回復	なし
			血液量減少症	64	72	406	中等度	変更なし	回復	なし
			精神状態変化	98	98	406	中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			アミロイドーシス	393	406	406	重度	中止	回復	なし
			高窒素血症	393	[393]	406	重度	変更なし	未回復	なし
			血液培養陽性	353	375	406	中等度	変更なし	回復	なし
			水分過負荷	353	375	406	重度	変更なし	回復	なし
			水分過負荷	393	[393]	406	中等度	変更なし	未回復	なし
			代謝性脳症	393	[393]	406	中等度	変更なし	未回復	なし
			レンサ球菌検査陽性	353	375	406	中等度	変更なし	回復	なし
			尿路感染	393	[393]	406	中等度	変更なし	未回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男/80/白人	水分過負荷	246	249		重度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/	有害事象	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との
B3461028	B3461045	人種	(MedDRA 基本語)							因果関係 [f]
[redacted]	N/A	アメリカ/男	一過性脳虚血発作	523	525	673	重度	変更なし	回復	なし
		/76/白人	急性腎障害	651	673	673	重度	中止	回復	なし
			急性心不全	651	673	673	重度	中止	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/女	浮動性めまい	58	65	411	重度	中止	回復	あり
		/86/黒人	呼吸困難	58	65	411	重度	中止	回復	あり
			嗜眠	58	65	411	重度	中止	回復	あり
[redacted]	N/A	アメリカ/男	急性腎障害	788	789		中等度	変更なし	回復	なし
		/73/白人	高カリウム血症	788	789		中等度	変更なし	回復	なし
			低血圧	788	789		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	心原性ショック	99	103		重度	中断	回復	なし
		/73/白人	胸部不快感	98	103		中等度	中断	回復	なし
			筋力低下	159	162		軽度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	349	362		重度	中断	回復	なし
			心原性ショック	651	665		重度	変更なし	後遺症あり	なし
			うっ血性心不全	807	813		重度	中断	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	心筋症	5	6		重度	中断	回復	なし
		/69/黒人	心アミロイドーシス	455	470		中等度	中止	回復	なし
			左室不全	403	409		中等度	中断	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	心停止	723	723	723	重度	中止	後遺症あり	なし
		/69/白人	心不全	708	715	723	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			うっ血性心不全	699	701	723	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男 /80/白人	心停止	436	436	436	重度	中止	後遺症あり	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	心不全	18	29	104	重度	変更なし	回復	なし
		/68/白人	心不全	35	55	104	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			心停止	104	104	104	重度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/	有害事象	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との
B3461028	B3461045	人種	（MedDRA 基本語）							因果関係 [f]
[redacted]	N/A	アメリカ/男	うっ血性心不全	299	304		中等度	変更なし	回復	なし
		/68/黒人	うっ血性心不全	620	622		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	ブラジル/女	尿路結石	204	211	691	重度	変更なし	回復	なし
		/75/白人	脱水	271	282	691	中等度	中断	回復	なし
			敗血症	689	691	691	重度	中止	後遺症あり	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	徐脈	294	298		中等度	変更なし	回復	なし
		/78/白人	心不全	294	298		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男 /63/黒人	心不全	396	409		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	気胸	452	457	695	中等度	変更なし	回復	なし
		/80/白人	腎不全	690	695	695	重度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]	N/A	日本/男	心不全	148	167		重度	変更なし	回復	なし
		/61/アジア人	心不全	274	297		重度	変更なし	回復	なし
			心不全	705	[900]		中等度	変更なし	未回復	なし
			肺炎	862	890		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	日本/男	胃腸障害	1	21		中等度	中断	回復	なし
		/79/アジア人	心房粗動	412	413		軽度	変更なし	回復	なし
			心不全	477	544		重度	変更なし	回復	なし
			心不全	847	873		中等度	変更なし	回復	なし
			心不全	698	726		重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	日本/男	心不全	445	[917]		中等度	変更なし	未回復	なし
		/74/アジア人	意識消失	219	255		中等度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/	有害事象	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との
B3461028	B3461045	人種	(MedDRA 基本語)							因果関係 [f]
[redacted]	N/A	日本/男	慢性心不全	339	356		重度	変更なし	回復	なし
		/67/アジア人	慢性心不全	356	367		軽度	変更なし	回復	なし
			慢性心不全	86	99		重度	変更なし	回復	なし
			慢性心不全	444	598		重度	変更なし	回復	なし
			慢性心不全	598	631		軽度	変更なし	回復	なし
			慢性心不全	668	727		重度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	884	910		重度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	910	926		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/女 /63/白人	うっ血性心不全	602	602	602	重度	中止	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/女	うっ血性心不全	772	799		重度	中断	回復	なし
		/64/白人	脳血管発作	756	769		重度	中断	回復	なし
			失神	823	824		中等度	中断	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	うっ血性心不全	22	28	230	重度	変更なし	後遺症あり	なし
		/74/白人	心筋梗塞	115	117	230	中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男	急性腎障害	268	270	536	重度	中断	回復	なし
		/80/白人	うっ血性心不全	457	462	536	重度	中断	後遺症あり	なし
			うっ血性心不全	536	536	536	重度	中止	回復	なし
			転倒	519	[519]	536	中等度	変更なし	未回復	なし
			失神	377	384	536	重度	変更なし	回復	なし
			尿路感染	424	431	536	中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	スウェーデン	肺炎	431	479	864	重度	変更なし	回復	なし
		/男/82/白人	肺炎球菌性肺炎	854	864	864	重度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	スウェーデン /男/73/白人	眼帯状疱疹	712	[916]		重度	中断	未回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/	有害事象	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との
B3461028	B3461045	人種	(MedDRA 基本語)							因果関係 [f]
[redacted]	N/A	チェコ/男	心不全	252	267	458	中等度	変更なし	回復	なし
		/71/白人	心不全	383	416	458	重度	変更なし	回復	なし
			心不全	443	458	458	重度	中止	回復	なし
[redacted]	N/A	チェコ/男	心不全	143	162	734	中等度	変更なし	回復	なし
		/68/白人	心不全	186	197	734	中等度	変更なし	回復	なし
			心不全	246	250	734	中等度	変更なし	回復	なし
			胸水	487	491	734	中等度	変更なし	回復	なし
			肺炎	720	734	734	重度	変更なし	回復	なし
			腎不全	725	726	734	重度	変更なし	回復	なし
			胃出血	713	720	734	重度	中止	回復	なし
[redacted]	N/A	アメリカ/男 /74/白人	左室不全	728	735		重度	変更なし	後遺症あり	なし
[redacted]	N/A	オランダ/男	心不全	258	269	399	重度	変更なし	回復	なし
		/72/白人	心不全	348	354	399	重度	変更なし	回復	なし
			交通事故	399	399	399	重度	中止	回復	なし
[redacted]	N/A	オランダ/男	心不全	489	492	630	重度	変更なし	回復	なし
		/64/白人	心不全	548	555	630	中等度	変更なし	回復	なし
			心不全	569	630	630	重度	中止	回復	なし
[redacted]	N/A	オランダ/男	心不全	590	596		中等度	変更なし	回復	なし
		/73/白人	肺炎	590	596		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	N/A	オランダ/男	心不全	137	164	513	中等度	変更なし	回復	なし
		/64/黒人	心不全	352	358	513	重度	変更なし	回復	なし
			慢性心不全	508	[508]	513	重度	変更なし	未回復	なし
			心筋梗塞	513	513	513	重度	変更なし	回復	なし

Table 4. 重篤な有害事象一覧 - B3461028 試験および B3461045 試験

被験者番号 [a]		国/性別/年齢 [b]/	有害事象	発現日 [c]	消失日 [c, d]	死亡日 [c]	重症度	処置	転帰 [e]	治験薬との
B3461028	B3461045	人種	（MedDRA 基本語）							因果関係 [f]
[redacted]	N/A	スペイン/男	息詰まり	3	3	582	重度	変更なし	回復	なし
		/80/白人	失神	124	132	582	重度	中断	回復	なし
			意識変容状態	524	525	582	重度	変更なし	回復	なし
			全身健康状態低下	549	560	582	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			皮膚潰瘍	548	[548]	582	重度	変更なし	未回復	なし
			尿路感染	549	560	582	重度	変更なし	回復	なし
			構語障害	522	523	582	重度	変更なし	回復	なし
			低ナトリウム血症	522	523	582	中等度	変更なし	回復	なし
			疾患進行	582	582	582	重度	中止	後遺症あり	なし

Source: Module 5.3.5.3 Safety Table 16.9.3（B3461028 Placebo 以外）, B3461028 試験総括報告書 Listing 16.2.7.1（B3461028 Placebo）
N/A：非該当
有害事象は MedDRA v20.1 でコーディングしたものを MedDRA-J v20.1 を用いて翻訳した。
a. 有害事象が発現した試験側の被験者番号に※マークで印した。
b. 試験登録時の年齢とした。
c. 事象発現日，事象消失日および死亡日は，タファミジスの初回投与日を 1 日目として算出した。ただし，「B3461028：Placebo」欄ではプラセボの初回投与日を 1 日目として算出した。死亡欄の空欄は，B3461028 試験のデータ抽出日または B3461045 試験のデータカットオフ日（2018 年 2 月 15 日）までに死亡報告がなかったことを示す。
d. カッコ[ ]で示した消失日は不確定日である。
e.「回復したが後遺症あり」を「後遺症あり」と記載した。死亡に至った有害事象の場合，有害事象の消失日は死亡日とし，転帰は「回復」，ただし後遺症がある場合は「後遺症あり」と記載した。
f. 治験責任医師判定に基づく。

TABLE OF CONTENTS

1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の文献 2
2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献 2
3. 2.7.3 臨床的有効性の文献 2
4. 2.7.4 臨床的安全性の文献 4

1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の文献

該当なし

2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献

1. ビンダケル®カプセル 20 mg 添付文書（2013 年薬価収載）

2. ビンダケル®カプセル 20 mg 初回申請 CTD

3. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. Eur Heart J. 2018; 39(30):2799-2806.

4. 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.

3. 2.7.3 臨床的有効性の文献

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 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. NEJM 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(Jun):152-4.

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.

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

12. Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis from clinicians. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2013;8:31.

13. 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.

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

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

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. 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.

21. Spertus J, Peterson E, Conard MW et al. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. Am Heart J 2005;150(4):707-15.

22. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. JAMA 1993;270(14):1702-7.

23. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. Can Med Assoc J 1985;132(8):919-23.

24. American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med 2002;166(1):111-7.

25. Pocock SJ, Ariti CA, Collier TJ, Wang D. 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.

26. Sultan MB, Gundapaneni B, Schumacher J, and Schwartz, JH. Treatment With Tafamidis Slows Disease Progression in Early-Stage Transthyretin Cardiomyopathy. Clin Med Insights Cardiol. 2017;11:1179546817730322.

27. Falk R, Maurer M, Fedson S, et al. Tafamidis stabilizes transthyretin and improves clinical outcomes in transthyretin amyloid cardiomyopathy. J Card Fail. 011;17:S56.

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

29. 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.

4. 2.7.4 臨床的安全性の文献

1. Chan ISF, Wang WWB. On Analysis of the Difference of Two Exposure-Adjusted Poisson Rates with Stratification: From Asymptotic to Exact Approaches. Stat. Biosci. 2009; 1:65-79.

2. Finkelstein DM, Schoenfeld DA. Combining mortality and longitudinal measures in clinical trials. Statist Med 1999;18:1341-54.

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

4. Refetoff S. Thyroid Hormone Serum Transport Proteins. In: DeGroot LJ, Larsen PR, Henneman G, editors. The Thyroid and its Diseases. 6 ed. New York: Churchill Linvingstone; 1996.

5. Woeber KA, Ingbar SH. The contribution of thyroxine-binding prealbumin to the binding of thyroxine in human serum, as assessed by immunoadsorption. J Clin Invest 1968;47(7):1710-21.

6. Palha JA, Episkopou V, Maeda S, et al. Thyroid hormone metabolism in a transthyretin-null mouse strain. J Biol Chem 1994;269(52):33135-9.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
LIST OF FIGURES 2
1. B3461031 試験 3
2. B3461040 試験 11
3. B3461056 試験 18
4. B3461025 試験（Fx1B-201） 25
5. B3461026 試験（Fx1B-303） 32
6. B3461028 試験 33
7. B3461024 試験（Fx-001） 58
8. 付録 65

LIST OF TABLES

Table 1-1. 治験デザイン（B3461031 試験） 4
Table 1-2. 治験薬（B3461031 試験） 5
Table 1-3. QTcF 解析結果：タファミジス 400 mg とプラセボの比較（B3461031 試験） 8
Table 1-4. 有害事象：因果関係を問わない（括弧内は治験薬と関連ありを示す）（B3461031 試験） 9
Table 2-1. 投与順序（B3461040 試験） 12
Table 2-2. 治験薬（B3461040 試験） 12
Table 2-3. 人口統計学的特性（B3461040 試験） 14
Table 2-4. タファミジス単回投与後の血漿中 PK パラメータ（B3461040 試験） 15
Table 2-5. 有害事象：因果関係を問わない（括弧内は治験薬と関連ありを示す）（B3461040 試験） 16
Table 3-1. 治験デザインの概要（B3461056 試験） 19
Table 3-2. 治験薬のロット番号（B3461056 試験） 20
Table 3-3. 被験者の内訳（B3461056 試験） 21
Table 3-4. 反復経口投与後 7 日目の各製剤のタファミジスの血漿中 PK パラメータ（B3461056 試験） 22
Table 3-5. 反復経口投与後 7 日目の各製剤間のタファミジスの PK パラメータの比較（B3461056 試験） 22
Table 3-6. 有害事象：因果関係を問わない（括弧内は治験薬と関連ありを示す）（B3461056 試験） 23

Table 3-7. 重篤な有害事象一覧（B3461056 試験） 24
Table 4-1. 治験薬（B3461025 試験） 26
Table 6-1. 治験薬（B3461028 試験） 35
Table 6-2. 被験者の内訳（B3461028 試験） 42
Table 6-3. Finkelstein-Schoenfeld 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：ITT 集団（B3461028 試験） 44
Table 6-4. 死亡および入院の有効性解析：ITT 集団（B3461028 試験） 45
Table 6-5. 死因を問わない死亡[a]までの期間：ITT 集団（B3461028 試験） 47
Table 6-6. 心血管事象に関連する入院頻度：ITT 集団（B3461028 試験） 48
Table 6-7. 有害事象の要約：安全性解析対象集団（B3461028 試験） 54
Table 7-1. 遺伝子型別の被験者特性およびベースライン疾患特性［B3461024 試験（Fx-001）］ 60
Table 8-1. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461031 試験 65
Table 8-2. 有害事象（治験薬と関連あり）：B3461031 試験 67
Table 8-3. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461040 試験 69
Table 8-4. 有害事象（治験薬と関連あり）：B3461040 試験 70
Table 8-5. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461056 試験 71
Table 8-6. 有害事象（治験薬と関連あり）：B3461056 試験 73
Table 8-7. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461025 試験 （Fx1B-201） 75
Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験 101
Table 8-9. 有害事象（治験薬と関連あり）：B3461028 試験 142

LIST OF FIGURES

Figure 6-1. 治験デザイン（B3461028 試験） 33
Figure 6-2. 死因を問わない死亡[a]までの期間の Kaplan-Meier 曲線：ITT 集団（B3461028 試験） 46

1. B3461031 試験

治験の標題：健康被験者におけるタファミジスの QTc 間隔への影響を検討する無作為化，プラセボおよび実薬対照，クロスオーバー試験

1.1. 試験概要

治験実施施設：3 ヵ国，3 施設（ベルギー，米国，シンガポール）

公表文献：なし

治験期間：2013 年 1 月 16 日～2013 年 4 月 23 日

開発段階：第 1 相

1.1.1. 目的

主要目的：健康被験者において，タファミジスの治療濃度を超える濃度での補正 QT（QTc）間隔への影響をプラセボと比較する。

副次目的：

- モキシフロキサシンで報告されている最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）である投与後 3 時間において，実薬対照（モキシフロキサシン 400 mg）の QTc 間隔への影響をプラセボと比べ，本試験の感度を確認する。
- 血漿中タファミジス濃度と QTc 間隔の関連を評価する。
- タファミジスの治療濃度を超える濃度で安全性および忍容性を評価する。

1.1.2. 治験デザイン

本試験は，3 施設で非喫煙健康成人被験者を対象とした，無作為化，3 群，プラセボおよび実薬（モキシフロキサシン）を対照としタファミジスを用いた 3 期クロスオーバー（1 投与順序あたり 7 例）試験として実施した（Table 1-1）。

Table 1-1. 治験デザイン（B3461031 試験）

	Period 1	Washout[a]	Period 2	Washout[a]	Period 3
Sequence 1 (n=7)	Placebo	14 days	Moxifloxacin[b]	14 days	Tafamidis[c]
Sequence 2 (n=7)	Placebo	14 days	Tafamidis[c]	14 days	Moxifloxacin[b]
Sequence 3 (n=7)	Moxifloxacin[b]	14 days	Tafamidis[c]	14 days	Placebo
Sequence 4 (n=7)	Moxifloxacin[b]	14 days	Placebo	14 days	Tafamidis[c]
Sequence 5 (n=7)	Tafamidis[c]	14 days	Moxifloxacin[b]	14 days	Placebo
Sequence 6 (n=7)	Tafamidis[c]	14 days	Placebo	14 days	Moxifloxacin[b]

n=Number of subjects; po=Oral.

a. At least 14 days between doses in consecutive cross-over periods.
b. Moxifloxacin 400 mg po.
c. Tafamidis solution 400 mg po.

予定被験者数：42 例

タファミジスおよびプラセボへの投与の割り付けは，被験者，治験担当医師，治験実施施設のスタッフ（薬剤師を除く）に対して盲検下で行い，治験依頼者に対しては非盲検下で行った。モキシフロキサシンの投与は非盲検下で実施した。

タファミジス，プラセボおよびモキシフロキサシンはいずれも単回投与とした。3 期の各ピリオドの間に休薬期間を 14 日間以上おいた。被験者は各ピリオドの投与前日に治験実施施設に入所した。治験薬の投与は 8 時間絶食後，投与 1 日目に行った。被験者は治験薬を全量服用することとした。被験者は 2 日目の朝の投与後（投与後 24 時間）の規定された評価を完了した後に治験実施施設を退所した。安全性以外の理由，または 12 誘導心電図（ECG）評価を完了せずに治験を中止した被験者については，治験依頼者と協議の上，治験担当医師の裁量で置き換え可能とした。

1.1.3. 診断および主な組み入れ基準

18～55 歳（米国およびベルギー）または 21～55 歳（シンガポール）の健康な非喫煙者の男性および妊娠の可能性がない女性。

1.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

1.1.4.1. 治験薬およびロット番号

タファミジスおよびプラセボはファイザー社からバルクで提供し，治験実施施設で経口液剤を即時調製した（総括報告書 9.4.2 項）。モキシフロキサシンはフィルムコート錠を治験実施施設へ提供した。治験薬は個別の投与コンテナで被験者に提供された。治験薬のロット番号を Table 1-2 に示した。投与方法は治験デザイン（1.1.2 項）に記載した。

Table 1-2. 治験薬（B3461031 試験）

Study Drug	Lot Number	Dosage Material Number	Potency	Formulation
PF-06291826-83	GR06390	000007294	0.999	API
Vitamin E polyethylene glycol	GR06302	000006031	N/A	Excipient

API=Active pharmaceutical ingredient; N/A=Not applicable.

1.1.4.2. 用法および用量

タファミジス 400 mg 単回経口投与

モキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与

プラセボ単回経口投与

1.1.5. 評価項目

1.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

薬物動態（PK）：タファミジスの PK 解析用に，血液検体 4 mL を投与前および投与後 1，1.5，2，3，4，6，12 および 24 時間に適切にラベル付けされたエチレンジアミン四酢酸二カリウム入りチューブに採取した。検体は 4°C，約 1700×g で約 10 分間遠心分離した。1 時間以内にラベル付きスクリューキャップポリプロピレンチューブに血漿を採取し，約−20 ±10°C で保管した。血漿中タファミジス濃度は，ファイザー社の標準作業手順書に従い，バリデートされた高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法で測定した。

ファーマコゲノミクス：薬物反応に関連したファーマコゲノミクス解析用に血液検体 4 mL をピリオド 1 の 0 日目または 1 日目（投与前）に採取した。別途，血液検体はレトロスペクティブなファーマコゲノミクス解析用に保管した。

ECG 評価：ECG の主要評価項目は，投与後各時点でタファミジスとプラセボの Fridericia 補正法を用いた QTc 間隔（QTcF）について，時間を一致させたベースラインからの平均値の差を比較した。

ECG の副次評価項目は，モキシフロキサシンで報告されている T_{max}（中央値）である投与後 3 時間でモキシフロキサシンとプラセボの QTcF の平均値の差を比較した。

1.1.5.2. 有効性の評価項目（該当なし）

1.1.5.3. 安全性の評価項目

タファミジスの安全性および忍容性は，スクリーニング時，0 日目および 2 日目または早期中止時に実施した身体的検査および臨床検査値，スクリーニング時を除くすべての来院日で報告された有害事象および ECG，適切な間隔で測定したバイタルサイン結果（血圧および脈拍数）から評価した。

1.1.6. 統計解析方法

1.1.6.1. 症例数の設定根拠

本試験の目標症例数を計 42 例（1 投与順序あたり 7 例）とした場合，各評価時点でのタファミジスとプラセボの平均値の差を 5 msec 以下と仮定すると，プラセボとの平均値の差が 10 msec を下回ることを示す検出力は 99.1%であった。投与後 8 時点に対する試験全体の検出力は少なくとも 93%であった。intersection-union 検定を用いて，各検定で有意水準 5%と設定したため，多重比較による有意水準の調整は行わなかった。この検出力の算出では，QTcF 間隔について，共通の被験者内標準偏差（SD）を 5.35 msec（ファイザー社で実施した thorough QT 試験 8 試験から得られた被験者内標準偏差の平均値）とし，Clinical Biostatistics Executable Tool software を用いた。

共通の SD を 5.35 msec とし，nQuery Advisor 6.0 で対応する t 検定を用いて算出した結果，片側有意水準 0.05 の場合，42 例において，モキシフロキサシンで報告されている T_{max}（中央値）である投与後 3 時間でモキシフロキサシンとプラセボの差が少なくとも 5 msec であることを検出できる確率は 99%以上であった。

1.1.6.2. 解析対象集団

ECG 解析集団：無作為化され，治験薬の投与を受けた被験者で，少なくとも 1 ピリオドで投与後の ECG 測定を 1 回以上行ったすべての被験者（総括報告書 9.7.5.1 項）。

PK 濃度解析集団：無作為化され，治験薬の投与を受けた被験者で，少なくとも 1 ピリオドで 1 濃度以上測定値が得られたすべての被験者（総括報告書 11.1 項）。

PK パラメータ解析集団：無作為化され，治験薬の投与を受けた被験者で，少なくとも 1 ピリオドで 1 項目以上の PK パラメータが得られたすべての被験者（総括報告書 11.1 項）。

安全性解析集団：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者

1.1.6.3. 統計解析

薬物動態パラメータの解析：あらかじめ規定した PK 測定時点の血漿中タファミジス濃度は一覧に示し，記述的に要約した。タファミジスの PK パラメータは一覧に示し，記述的に要約した。

ECG 解析：投与後 QTcF 間隔は，投与順序，ピリオド，投与群，測定時点および投与群－時間の交互作用を固定効果，投与順序内の被験者をランダム効果，およびベースライン時の QTcF を共変量とした混合効果モデルを用いて解析した。混合効果モデルは，制限付き最尤推定法および Kenward-Roger 法による自由度を用いて Proc mixed で解析した。各被験者における異なるピリオドおよび同じピリオドの異なる時点の観測値間の分散共分散構造は，複合対称性（Compound Symmetry）であると仮定した。調整済み平均値の差（被験－対照）の推定および各投与群および時点の両側 90%信頼区間（CI）は本モデルを用いて算出した。

ECG の主要評価項目解析では，混合効果モデルを用いて，各投与後時点のタファミジス 400 mg（被験）とプラセボ（対照）の QTcF 間隔における時間を一致させた平均値の差を比較した。両側 90%（片側 95%と同等）CI の上限がすべての時間を一致させた平均値の差で 10 msec 未満の場合，タファミジスの QTc 間隔への影響はないと結論づけた。

ECG の副次評価項目解析では，混合効果モデルを用いて，各投与後時点のモキシフロキサシン 400 mg（被験）およびプラセボ（対照）の QTcF 間隔における時間を一致させた平均値の差を比較した。モキシフロキサシンで報告されている T_{max}（中央値）である投与後 3 時間のモキシフロキサシン 400 mg およびプラセボの平均値の差およびその 90% CI を示した。本試験は，モキシフロキサシンの投与後 3 時間（報告されている T_{max}）のモキシフロキサシンとプラセボの平均値の差が両側 90% CI の下限で 5 msec 超の場合，QT/QTc 延長を検出する十分な感度を有する試験とみなした。

安全性解析：安全性解析は治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者からなる安全性解析集団を用いて行った。安全性解析は記述的にまとめた。

1.2. 試験結果

1.2.1. 被験者の内訳および特性

42 例が本試験に組み入れられ，治験薬投与に割り付けられた。全例が割り付けられた投与を完了した。全例が PK 解析および安全性解析の対象となった。試験中止例はいなかった。

42 例のうち，男性は 41 例，女性は 1 例であった。被験者の年齢は 21 歳から 55 歳であり，多くは白人（19 例）およびアジア人（17 例）であった。被験者の平均体重は 77.6 kg，平均ボディマス指数（BMI）は 25.2 kg/m^2 であった。

1.2.2. 薬物動態の結果

タファミジス 400 mg 単回経口投与後，吸収は速やかで，T_{max}（中央値）は投与後 2 時間（範囲：1～6 時間）であった。血漿中濃度は徐々に低下し，投与後 24 時間まで測定可能であった。

タファミジスの 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{24}）および最高血漿中濃度（C_{max}）の幾何平均値は，それぞれ 305,400 ng·hr/mL および 20,360 ng/mL であった。幾何学的変動係数（%）は，AUC_{24} で 15%および C_{max} で 18%であり，AUC_{24} および C_{max} の被験者間のバラツキは中程度であった。

1.2.3. 薬力学またはその他の評価項目の結果

ECG の結果

ECG の主要評価項目解析結果：タファミジスの治療濃度を超える用量である 400 mg 単回投与とプラセボの比較から，時間を一致させた QTcF 間隔に臨床的に意味のある影響は認められなかった。両側 90%（片側 95%と同等）CI の上限はすべての投与後時点で 10 msec 未満であり（最高値：+0.86 msec），陰性を示した QT/QTc 評価試験（thorough QT/QTc study）の基準と合致した（Table 1-3）。

Table 1-3. QTcF 解析結果：タファミジス 400 mg とプラセボの比較（B3461031 試験）

Time Post-Dose (Hour)	Adjusted Mean		Difference (Tafamidis-Placebo) (msec)	90% Confidence Interval (msec)
	Tafamidis (msec)	Placebo (msec)		
1	407.85	410.64	-2.79	-4.89, -0.69
1.5	408.65	411.30	-2.65	-4.75, -0.55
2	408.43	412.07	-3.64	-5.74, -1.54
3	408.39	410.43	-2.04	-4.14, 0.06
4	409.58	410.97	-1.38	-3.48, 0.72
6	403.51	404.91	-1.39	-3.50, 0.71
12	405.12	408.61	-3.49	-5.59, -1.39
24	407.61	408.85	-1.24	-3.35, 0.86

Mean of triplicate collections at each time point was used in the analysis.
Repeated measures model with sequence, period, time, treatment and time-by-treatment as fixed effects, subject within sequence as a random effect and baseline QTcF as a covariate.

ECG の副次評価項目解析結果：本試験は，モキシフロキサシンの投与後 3 時間［報告されている T_{max}（中央値）］のモキシフロキサシンおよびプラセボの平均値の差が両側 90% CI の下限で 5 msec 超であり，QT/QTc 延長を検出する十分な感度を有する試験と判断した。

1.2.4. 有効性の結果

本試験で有効性評価は実施しなかった。

1.2.5. 安全性の結果

1.2.5.1. 有害事象

タファミジス 400 mg の投与を受けた 10 例，モキシフロキサシン 400 mg の投与を受けた 12 例およびプラセボの投与を受けた 9 例に有害事象が報告された（Table 1-4）。タファミジス 400 mg の投与を受けた 10 例に 14 件の有害事象が認められ，このうち 9 件は治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。モキシフロキサシン 400 mg の投与を受けた 12 例に 18 件の有害事象が認められ，このうち 11 件は治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。報告された因果関係を問わない有害事象の多くは軽度であった。主な因果関係を問わない有害事象は，ざ瘡，頭痛および悪心であった。タファミジス 400 mg の因果関係を問わない有害事象の発現割合および重症度別の因果関係を問わない有害事象の発現割合はプラセボと同様であった。重度の有害事象は認められなかった。

Table 1-4. 有害事象：因果関係を問わない（括弧内は治験薬と関連ありを示す）（B3461031 試験）

Number of Subjects	Tafamidis 400 mg	Moxifloxacin 400 mg	Placebo
Subjects evaluable for AEs	42	42	42
Number of AEs	14 (9)	18 (11)	12 (9)
Subjects with AEs	10 (7)	12 (8)	9 (6)
Subjects with SAEs	0	0	0
Subjects with severe AEs	0	0	0
Subjects with very severe AEs	0	0	0
Subjects discontinued due to AEs	0	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to AEs	0	0	0

Source: Table 14.3.1.2.1 and Table 14.3.1.3.1
Included all data collected since the first dose of study drug.
Except for the number of AEs, subjects were counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the Investigator's assessment.
MedDRA (v16.0) coding dictionary applied.
AE=Adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=Serious adverse event.

1.2.5.2. 死亡

本試験で死亡は認められなかった。

1.2.5.3. 重篤な有害事象

本試験で重篤な有害事象は認められなかった。

1.2.5.4. 有害事象による投与中止

本試験で有害事象による投与中止は認められなかった。

1.2.5.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

臨床検査値：被験者別および検査項目別では臨床的に重要な臨床検査値異常は認められなかった。

バイタルサイン，心電図および身体的検査：バイタルサインおよび ECG パラメータに臨床的に重要な所見は認められなかった。

PR 間隔（測定値）が 300 msec 以上の被験者は認められず，いずれの投与においても PR 間隔のベースラインからの 25%／50%以上の増加は認められなかった。

QTcF 間隔の最大値（測定値）が 450 msec 以上 480 msec 未満であった被験者は，タファミジス 400 mg またはプラセボの投与例では認められず，モキシフロキサシン 400 mg 投与例では 2 例（4.8%）であった。QTcB 間隔の最大値（測定値）が 450 msec 以上 480 msec 未満であった被験者は，タファミジス 400 mg 投与例で 1 例（2.4%），プラセボ投与例で 2 例（4.8%），モキシフロキサシン 400 mg 投与例で 5 例（11.9%）であった。本試験で QTcF または QTcB 間隔が 480 msec 以上であった被験者は認められなかった。QTcF および QTcB 間隔の最大値（測定値）の外れ値の割合はプラセボと治療用量超のタファミジスの間で同様であり，モキシフロキサシンと比べて低かった。

QRS 波（測定値）が 200 msec 以上に該当した被験者は認められず，いずれの投与においても QRS 波のベースラインからの 25%／50%以上の増加は認められなかった。

1.3. 結論

- 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。

- モキシフロキサシン 400 mg 単回投与で QT/QTc 延長を検出したこととから，十分な感度を有する試験であることが確認された。

- 曝露－反応解析は実施しなかった。

- 健康被験者に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したときの安全性および忍容性は良好であると考えられた。

2. B3461040 試験

治験の標題：健康被験者にタファミジスを 120 mg 超の用量で投与したときの安全性および薬物動態を評価する，無作為化，二重盲検，クロスオーバー，用量漸増－忍容性第 1 相試験

2.1. 試験概要

治験実施施設：1 ヵ国，1 施設（シンガポール）

公表文献：なし

治験期間：2012 年 7 月 26 日～2012 年 9 月 12 日

開発段階：第 1 相

2.1.1. 目的

主要目的：

- 健康被験者にタファミジスを 120 mg 超で用量を漸増して経口投与したときの安全性および忍容性を評価する。

副次目的：

- 健康被験者にタファミジスを 120 mg 超で用量を漸増して経口投与したときの薬物動態（PK）を評価する。
- 健康被験者にタファミジスを 120 mg 超で用量を漸増して経口投与したときの薬力学的なトランスサイレチン（TTR）の安定化作用を評価する。

2.1.2. 治験デザイン

本試験は，健康被験者を対象に，単施設，無作為化，二重盲検（治験依頼者非盲検），プラセボ置き換え，クロスオーバー，用量漸増－忍容性試験として実施した。（前に投与した用量での血漿中タファミジス濃度および安全性を確認後）タファミジスを 120 mg を超える用量で漸増し最大 3 期まで投与した。

計画では，ピリオド 1 に 240 mg 経口液剤で単回投与後，ピリオド 2 に 480 mg 経口液剤で単回投与し（実際にはピリオド 1 の PK データからピリオド 2 では 350 mg を投与：Table 2-1），ピリオド 3 の投与量はピリオド 1 または 2 の PK データから決定することとした。投与量は最高血漿中濃度（C_{max}）が 25 µg/mL または 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間プロファイル曲線下面積（AUC_{24}）が 320 µg·h/mL を超えず，目標の C_{max} 値が 20 µg/mL に到達するよう設定し，単回用量漸増で投与された。

Table 2-1. 投与順序（B3461040 試験）

Sequence	Period 1	Period 2	Period 3
1 (3 subjects)	Placebo	350 mg	480 mg
2 (3 subjects)	240 mg	350 mg	Placebo
3 (3 subjects)	240 mg	Placebo	480 mg

The Period 2 dose was reduced from the planned 480 mg dose based on extrapolation of the PK data from Period 1.
The Period 3 dose of 480 mg was based on interpolation of the PK data from Periods 1 and 2.

予定被験者数：9 例（総括報告書 9.7.2 項）

2.1.3. 診断および主な組み入れ基準

21～55 歳の健康な成人男性を組み入れ対象とした。健康とは，詳細な病歴，血圧および脈拍数を含む身体的検査，12 誘導心電図（ECG）または臨床検査から臨床的に意味のある異常が特定されないことと定義した。被験者はいずれもボディマス指数が 17.5～30.5 kg/m^2 の範囲にあり，体重が 50 kg（110 lb）超であることとした。

2.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

2.1.4.1. 治験薬およびロット番号

タファミジスおよびプラセボはファイザー社からバルクで提供し，治験実施施設で経口液剤を即時調製した。タファミジスおよびプラセボは個別の投与コンテナで被験者に提供された。治験薬のロット番号を Table 2-2 に示した。

Table 2-2. 治験薬（B3461040 試験）

Study Drug	Lot Number	Dosage Material Number
PF-06291826-83 (tafamidis)	GR06390	000007294
Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate	GR06302	000006031

2.1.5. 評価項目

2.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

すべてのピリオドを通して，PK パラメータ解析用に血液検体を採取した。タファミジスの PK パラメータは各被験者および各投与について血漿中濃度－時間データのノンコンパートメント解析法を用いて算出した。定量下限未満の検体は，解析上，濃度ゼロとして扱った。実際の検体採取時刻を PK 解析に用いた。

すべてのピリオドを通して，TTR 安定化および濃度解析のため血液検体を採取した。

2.1.5.2. 有効性の評価項目（該当なし）

2.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性は臨床モニタリング，バイタルサイン（心拍数，血圧），12 誘導 ECG，有害事象および臨床検査値から評価した。

2.1.6. 統計解析方法

2.1.6.1. 解析対象集団

タファミジス濃度が測定可能であった全被験者を PK 解析対象とした。治験薬を 1 回以上投与された全被験者は安全性の評価対象とした（総括報告書 11.1 項）。

2.1.6.2. 統計解析

PK データに正式な統計的推測は用いなかった。PK パラメータとして，0 時間から濃度が定量可能であった投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間プロファイル曲線下面積（AUC_{24}），0 時間から無限大時間までの AUC（AUC_{inf}），最高血漿中濃度（C_{max}），0 時間から濃度が定量可能（C_{last}）な最終測定時点までの AUC（AUC_{last}），C_{max} 到達時間（T_{max}）および終末相の消失半減期（$t_{½}$）は用量ごとに記述的に要約した。血漿中濃度は一覧に示し，用量ごと，規定した時点で要約した。各々の血漿中濃度－時間データの被験者別および要約データ（平均値および中央値のプロット）を，それぞれ実際の採取時点および規定した採取時点で用量ごとにプロットした。要約データは，線形目盛および片対数目盛の両方で示した。用量で（20 mg に）補正した AUC_{24}，AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} を投与量に対してプロットした（各用量での個別値および幾何平均値を含む）。これらのプロットは，血漿中濃度から求めた PK パラメータと投与量の関係を検討するために用いた。

2.2. 試験結果

2.2.1. 被験者の内訳および特性

9 例が本試験に組み入れられた。タファミジス 240 mg の投与を 6 例が，タファミジス 350 mg および 480 mg の投与を各 5 例が，プラセボの投与を 8 例が受けた。2 例が治験薬の投与を中止した。このうち，1 例はピリオド 1 でプラセボ投与後に認められた有害事象（そう痒症）により，他の 1 例はピリオド 2 でタファミジス 350 mg の投与後に認められた有害事象（失神寸前の状態）により投与を中止した。

9 例はいずれもアジア人男性であった（Table 2-3）。平均年齢は 31.2 歳（範囲 : 24～54 歳）であった。平均体重は 70.3 kg（範囲：58.8～83.9 kg），平均身長は 169.9 cm（範囲：161～179 cm），平均 BMI は 24.4 kg/m^2（範囲：20.3～27.7 kg/m^2）であった。

Table 2-3. 人口統計学的特性（B3461040 試験）

Demographic Characteristic	Number of Subjects
Male	9
Age (years)	
18-25	2
26-35	6
36-45	0
>45	1
Mean (SD)	31.2 (9.1)
Range	24-54
Race	
Asian	9
Weight (kg)	
Mean (SD)	70.3 (7.3)
Range	58.8-83.9
Body mass index (kg/m^2)	
Mean (SD)	24.4 (2.3)
Range	20.3-27.7
Height (cm)	
Mean (SD)	169.9 (5.4)
Range	161-179

Abbreviation: SD = standard deviation

2.2.2. 薬物動態の結果

タファミジス単回投与後の血漿中 PK パラメータを Table 2-4 に示した。

タファミジス 240 mg，350 mg および 480 mg の経口投与後の吸収は速やかであり，T_{max}（中央値）は投与後 1.8～3.1 時間の範囲であった。血漿中濃度は徐々に低下し，投与後約 12～24 時間では一定の速度で減衰し，投与後 120 時間まで測定可能であった。平均 $t_{½}$は 41.1～47.9 時間の範囲であり，用量間で同様であった。

概して，AUC_{inf}および C_{max} の幾何平均値は，タファミジスの用量の増加に伴い増加した。用量で調整した AUC_{inf}および C_{max} の用量に対するプロットから 240 mg～480 mg の用量範囲での曝露量の増加は用量比よりやや小さいと考えられ，用量比 2 倍（480 mg 対 240 mg）に対して，AUC_{inf}および C_{max} の幾何平均値は，それぞれ 1.64 倍および 1.56 倍の増加であった。

AUC_{inf}および C_{max} のバラツキは，全用量で同様であり，変動係数（%CV）は AUC_{inf} で 8%～12%，C_{max} で 18%～24%であった。

Table 2-4. タファミジス単回投与後の血漿中 PK パラメータ（B3461040 試験）

	Parameter Summary Statistics[a] by Treatment		
Parameter, Units	**Tafamidis 240 mg QD**	**Tafamidis 350 mg QD**	**Tafamidis 480 mg QD**
N, n[b]	6, 4	5, 3	5, 4
AUC_{24}, ug.hr/mL	216.8 (12)	267.6 (8)	360.4 (14)
AUC_{inf}, ug.hr/mL	576.7 (8)	755.0 (12)	943.4 (10)
AUC_{last}, ug.hr/mL	518.3 (21)	652.6 (7)	941.6 (31)
C_{max} , ug/mL	14.14 (18)	17.55 (18)	22.02 (24)
T_{max}, hr	1.76 (1.00-6.00)	2.00 (1.00-3.00)	3.10 (2.00-6.00)
$t_{1/2,}$ hr	47.85 ± 6.56	42.80 ± 3.70	41.10 ± 7.32

Abbreviations: QD=once daily; hr=hour(s); SD=standard deviation; CV=coefficient of variation; AUC_{24} = Area under the plasma concentration-time profile (AUC) from time zero to the quantifiable concentration 24 hours postdose; AUC_{inf} = AUC from time zero extrapolated to infinite time; AUC_{last} = AUC from time zero to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum plasma concentration; T_{max} = time for C_{max}; $t_{½}$ = terminal elimination half-life.
[a] Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max} and arithmetic mean (±SD) for $t_{1/2}$
[b] N = Number of subjects in the treatment group; n = Number of subjects with reportable AUC_{inf} and $t_{1/2}$ ..

2.2.3. 薬力学またはその他の評価項目の結果

TTR 血漿中濃度は，それぞれ 25～29 mg/dL（プラセボ），24～33 mg/dL（240 mg），25～34 mg/dL（350 mg）および 25～35 mg/dL（480 mg）であった。すべてのタファミジス用量群で 100%以上の安定性が認められ，すべてのタファミジスの用量で 0.5～24 時間までの全測定時点で 300%以上の安定が認められた。TTR 安定化率（%）は，タファミジス：TTR モル比の増加に伴い上昇し，定常状態に達したと考えられた。

2.2.4. 有効性の結果

本試験で有効性評価は実施しなかった。

2.2.5. 安全性の結果

2.2.5.1. 有害事象

有害事象は，プラセボ投与を受けた 8 例中 3 例（4 件），タファミジス 240 mg 投与を受けた 6 例中 2 例（2 件），タファミジス 350 mg 投与を受けた 5 例中 4 例（5 件），タファミジス 480 mg 投与を受けた 5 例中 2 例（3 件）に認められた（Table 2-5）。重篤な有害事象および重度の有害事象の報告はなかった。

有害事象は，タファミジス 350 mg 投与後（5 件）およびプラセボ投与後（4 件）に多く報告された。各治験薬の単回投与後に複数例に認められた有害事象はなかった。全体で（いずれかの投与後）2 件以上報告された有害事象は，麦粒腫，鼻炎，靭帯捻挫および呼吸障害であった（各 2 件報告された）。タファミジス 350 mg 投与後に認められた，麦粒腫 1 例，および失神寸前の状態と光線過敏性反応の両方が認められた他の 1 例は治験薬との関連ありと判断された。タファミジス 480 mg 投与後，麦粒腫 1 例（タファミジス 350 mg 投与後に麦粒腫が認められた被験者とは異なる）は治験薬と関連ありと判断された。プラセボ投与後，潰瘍とそう痒症の両方が認められた

1 例，毛包炎が認められた他の 1 例は治験薬との関連ありと判断された。タファミジス 240 mg 投与で治験薬と関連ありと判断された有害事象はなかった。

Table 2-5. 有害事象 : 因果関係を問わない（括弧内は治験薬と関連ありを示す）（B3461040 試験）

	Placebo	Tafamidis 240 mg QD	Tafamidis 350 mg QD	Tafamidis 480 mg QD
Subjects evaluable for AEs	8	6	5	5
潰瘍	1 (1)	0	0	0
毛包炎	1 (1)	0	0	0
麦粒腫	0	0	1 (1)	1 (1)
鼻炎	1 (0)	1 (0)	0	0
節足動物咬傷	0	0	0	1 (0)
靭帯捻挫	0	1 (0)	1 (0)	0
失神寸前の状態	0	0	1 (1)	0
呼吸障害	0	0	1 (0)	1 (0)
光線過敏性反応	0	0	1 (1)	0
そう痒症	1 (1)	0	0	0
Total preferred term events	4 (3)	2 (0)	5 (3)	3 (1)

Source: Table 14.3.1.2.2 and 14.3.1.3.2
Abbreviations: AE = adverse events; QD = once daily; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
Numbers in parentheses indicate AEs that were considered by the investigator to have a possible relationship to treatment.
Note: If the same subject in a given treatment had >1 occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence was taken. Subjects were counted only once per treatment in each row. Includes all data collected since the first dose of study drug. MedDRA (version 15.0) coding was applied.

2.2.5.2. 死亡

本試験で死亡は認められなかった。

2.2.5.3. 重篤な有害事象

本試験で重篤な有害事象は認められなかった。

2.2.5.4. 有害事象による投与中止

2 例が有害事象により投与を中止した（プラセボ投与後に 1 例，タファミジス 350 mg 投与後に 1 例）。1 例では，タファミジス 350 mg 投与後に中等度の失神寸前の状態が認められ，発現から約 20 分後に消失した。本事象発現時のバイタルサインの記録はなかった。翌日の被験者の血圧は 112/64 mm Hg であり，脈拍数は 67 bpm であった。ピリオド 2 の 5 日目に，軽度の光線過敏性反応（光線皮膚炎）が認められ，2 日後に消失した。治験担当医師により，失神寸前の状態および光線過敏性反応は，治験薬と関連ありと判断された。本試験期間中に臨床的に意味のあるバイタルサインの変動は認められなかったが，本被験者は失神寸前の状態により治験を中止した。他の 1 例では，ピリオド 1 のプラセボ投与 5 日目に軽度のそう痒症が認められ，治験を中止し，約 4 日後に回復した。

2.2.5.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

タファミジスのいずれの用量でも単回投与後に臨床検査値，バイタルサインまたは ECG に臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.3. 結論

- タファミジス（240 mg，350 mg および 480 mg）の単回投与後，AUC_{inf} および C_{max} の幾何平均値は，タファミジスの用量の増加に伴い増加したが，曝露量の増加は用量比よりやや小さいと考えられた。T_{max}（中央値）は投与後 1.8～3.1 時間の範囲であった。

- 平均 $t_{½}$ は 41.1～47.9 時間の範囲であり，用量間で同様であった。

- TTR 安定化率（%）は，タファミジス：TTR モル比の増加に伴い上昇し，定常状態に達したと考えられた。

- アジア人健康成人男性からなる本試験集団で，タファミジス 240 mg，350 mg および 480 mg の単回投与の忍容性は良好であった。タファミジス 350 mg 単回投与後に失神寸前の状態が 1 例に認められたが，このほかに本用量（350 mg）およびより高用量の 480 mg で失神寸前の状態は認められなかった。タファミジスの単回投与後に臨床検査値，バイタルサインまたは ECG に臨床的に重要な変化は認められなかった。

3. B3461056 試験

治験の標題：健康被験者を対象として，タファミジスメグルミン 20 mg × 4 ソフトゼラチンカプセルとタファミジス遊離酸 61 mg ソフトゼラチンカプセルの生物学的同等性を評価する非盲検，無作為化，クロスオーバー，第 1 相反復投与試験

3.1. 試験概要

治験実施施設：ベルギー1 施設

公表文献：なし

治験期間：2017 年 9 月 20 日～2018 年 3 月 1 日

開発段階：第 1 相

3.1.1. 目的

主要目的:健康被験者を対象として,定常状態におけるタファミジス遊離酸61 mg ソフトゼラチンカプセル（試験製剤）とタファミジスメグルミン 20 mg × 4 ソフトゼラチンカプセル（参照製剤）の生物学的同等性を評価する。

その他の目的：

- 健康被験者における薬物動態，安全性および忍容性を評価する
- 実施国の規制または倫理委員会により禁止されない限り，探索研究のための生体試料を採取する

3.1.2. 治験デザイン

本試験は，健康被験者を対象として，食事の影響を最小限にした条件下でのタファミジス遊離酸 61 mg ソフトゼラチンカプセル（投与 A，試験製剤）に対するタファミジスメグルミン 20 mg × 4 ソフトゼラチンカプセル（投与 B，参照製剤）の定常状態における最高血漿中濃度（C_{max}）および 0 時間からτ時間（投与間隔：τ=24 時間）までの血漿中濃度－時間曲線プロファイル（AUC_{tau}）を比較する，非盲検，無作為化，2 期，2 投与順クロスオーバー，反復投与試験である。

スクリーニング評価は第 1 期の初回投与の 28 日前までに行った。各投与期間は 2 つの投与順で行った（Table 3-1）。薬物動態（PK）評価可能例数として 26 例を得るため，約 30 例（各投与順序 15 例）を組み入れることとした。治験依頼者の判断により，被験者を追加可能とした。被験者は 10 時間の絶食後，各投与期間で，投与 A（試験）または投与 B（参照）の各製剤の投与を 7 日間受けた。第 1 期と第 2 期の間には 16 日以上の休薬期間をおいた。

Table 3-1. 治験デザインの概要（B3461056 試験）

Sequence	Period 1[a]	Period 2[a]
1 (n=15)	Treatment B (Reference)	Treatment A (Test)
2 (n=15)	Treatment A (Test)	Treatment B (Reference)

Treatment A (Test) = 61 mgA tafamidis free acid soft gelatin capsule.
Treatment B (Reference) = 4 × 20 mg commercial tafamidis meglumine soft gelatin capsules.
Abbreviations: mgA = milligram active; n = number of subjects.
a. Period duration was 8 days.

3.1.3. 診断および主な組み入れ基準

スクリーニング時に，18～55 歳，体格指数（BMI）が 17.5～30.5 kg/m^2，体重 50 kg（110 lb）超の健康な非喫煙者の男性または妊娠の可能性がない女性。

3.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

3.1.4.1. 治験薬およびロット番号

各被験者は投与開始（1 日目）の前日に 10 時間以上の絶食をした後，8 時頃（±2 時間）に投与 A（試験）または投与 B（参照）の各製剤を 7 日間投与された。1～6 日目の朝食は，毎朝投与後 1 時間に，7 日目の朝食は，投与後 4 時間に取ることとした。2 回目投与時（1 および 2 日目）は，1 回目投与の約 12 時間後に行い，2 回目投与前 2 時間以上絶食とした。1～6 日目の毎日，水は制限なく飲めることとした。7 日目の朝に治験薬の最終投与を行った。7 日目，投与前 1 時間から投与後 1 時間まで水の摂取を控えた。一連の PK のための採血は 7 日目の朝投与後に開始した。被験者は 8 日目の評価完了後に退所した。

治験実施施設スタッフは各投与期間で治験薬を室温の水約 240 mL とともに投与した。被験者は治験薬を服用する前に，噛むまたはその他の行為をすることなく，全量を服用した。必要に応じて，室温の水をさらに 100 mL まで飲めることとした。

PK 検体（7 日目）の採取条件を標準化するため，投与後から 4 時間の間，すべての被験者は横たわること（ただし，血圧，脈拍数および心電図の測定時を除く）および水以外の飲食を控えた。

以下の治験薬は Pfizer Clinical Research Unit に，実施国の規制要件に従ってラベルされ，包装されたブリスターまたはボトルとして提供された。ブリスターまたはボトルは薬局で包装されたものとして施設に提供された。カプセルは複数の用量でラベルされた保管用のコンテナ[ブリスター（20 mg カプセル）またはボトル（61 mgA カプセル）]に十分量の未開封のボトルや破損のないブリスターを含めて提供された。治験薬のロット番号を Table 3-2 に示した。

Table 3-2. 治験薬のロット番号（B3461056 試験）

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
Tafamidis 61.0 mg size 9.5 oblong opaque reddish brown soft gelatin capsule	3143353	17-002147	61.0 mg	Capsule
Tafamidis meglumine 20 mg size 9.5 oblong yellow soft gelatin unprinted capsule	3068388	16-005246	20 mg	Capsule

3.1.5. 評価項目

3.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

PK：全試験期間を通じて，6，7 および 8 日目の指定された時間に 1.5 mL の血漿検体を得るため血液検体（4 mL）をラベル付き採血管［エチレンジアミン四酢酸二カリウム（K_2EDTA）を含む］に採取した。

検体はファイザーの標準作業手順書に従い，バリデートされた分析方法を用いて測定された。

ファーマコゲノミクス：

薬物反応に関連したファーマコゲノミクス解析を目的とし Prep D1（K_2EDTA 入りの DNA 解析用に最適化した生体試料）用に血液検体 4 mL を投与前日（−1 日目：−1 日目に収集できなかった場合は，被験者の来院日に合わせ，次の採取可能な時点）に収集し保管した。

3.1.5.2. 有効性の評価項目（該当なし）

3.1.5.3. 安全性の評価項目

有害事象，臨床検査，バイタルサイン（血圧，体温および脈拍数），12 誘導心電図および身体的検査から安全性を評価した。

3.1.6. 統計解析方法

3.1.6.1. 症例数の設定根拠

本 2 剤 2 期クロスオーバー試験の目標症例数を計 26 例（1 投与順序あたり 13 例）とした場合，いずれも 95%の検出力で 7 日目の AUC_{tau} および C_{max} の幾何平均値の比（試験製剤／参照製剤）の 90%信頼区間（CI）が生物学的同等性の許容範囲（80%から 125%）内であると推定された（総括報告書 9.7.2 項）。その結果，本試験で参照製剤に対して試験製剤の生物学的同等性が示される検出力は約 90%であった（AUC_{tau} および C_{max} の両方で同等）。この推定は，定常状態における AUC_{tau} および C_{max} の真の幾何平均値の比（試験製剤／参照製剤）が 0.93 であるとの仮定に基づいて行った。

Clinical Biostatistics Executable Tool ソフトウェアを用いて検出力を算出し，B3461052 試験で単回投与のデータからシミュレーションした定常状態における被験者内の標準偏差の推定値（対数変換した AUC_{tau} で 0.158 および対数変換した C_{max} で 0.157）を用いた。

中止率を 15%と仮定し，PK 評価例 26 例を得るために 30 例を試験に組み入れることとした。中止率が 15%超の場合は治験依頼者の判断により被験者を追加可能とした。

3.1.6.2. 解析対象集団

PK 濃度解析集団：無作為化され，治験薬投与を受けた被験者で，少なくとも第 1 期で 1 時点以上で薬物濃度測定値が得られたすべての被験者（総括報告書 9.7.3 項）。

PK パラメータ解析集団：無作為化され，治験薬投与を受けた被験者で，少なくとも第 1 期で 1 項目以上の PK パラメータが得られたすべての被験者（総括報告書 9.7.3 項）。

安全性解析集団：治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者（総括報告書 9.7.4 項）

3.1.6.3. 統計解析

PK パラメータの解析：7 日目の自然対数変換した AUC_{tau} および C_{max} は，投与順序，投与時期および用量を固定効果とし投与順内の被験者をランダム効果として混合効果モデルを用いてそれぞれ解析した。

調整済み平均の差（試験製剤−参照製剤）の推定値および対応する 90% CI はモデルから得られた。調整済み平均の差および対応する 90% CI は，調整済み幾何平均の比（試験製剤／参照製剤）の推定値および対応する 90% CI を算出するため逆対数変換された。タファミジス遊離酸 61 mgA ソフトゼラチンカプセルは試験群，タファミジスメグルミン 20 mg ソフトゼラチンカプセルは参照群とした。

7 日目の PK パラメータ AUC_{tau}, C_{max}, 投与間隔内での最低濃度（C_{min}）および C_{max} 到達時間（T_{max}）は投与群ごとに記述的に要約した。被験者別の 7 日目の PK パラメータは，投与群ごとにプロットした。投与群および PK 採取時点ごとに濃度を一覧および記述的に要約して示した。濃度－時間データの被験者別，平均値，中央値のプロファイルは投与群ごとにプロットした。時間ごとの被験者別のプロットでは，実際の PK 検体採取時点を用いた。

3.2. 試験結果

3.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 3-3 に示した。計 30 例が投与に割り付けられた。全例が投与を受け，全例が試験を完了した。

全 30 例が男性であり，被験者の多く（26/30 例）は白人であった。平均年齢は 38.8 歳（範囲 : 18～55 歳），平均体重は 79.0 kg，平均 BMI は 25.2 kg/m^2 であった。

Table 3-3. 被験者の内訳（B3461056 試験）

Number of Subjects	Tafamidis 61 mgA Free Acid Capsules → Tafamidis Meglumine 20 mg × 4 Capsules	Tafamidis Meglumine 20 mg × 4 Capsules → Tafamidis 61 mgA Free Acid Capsules
Assigned to Treatment	15	15
Treated	15	15
Completed	15	15
Discontinued	0	0

Abbreviation: mgA = milligrams active.

3.2.2. 薬物動態の結果

PK パラメータの要約は Table 3-4 に示した。両製剤のタファミジス濃度－時間プロファイルはほぼ同様であった。T_{max}（中央値）は，タファミジス遊離酸 61 mgA ソフトゼラチンカプセルで 4.00 時間およびタファミジスメグルミン 20 mg × 4 ソフトゼラチンカプセルで 2.00 時間であった。両製剤で AUC_{tau} および C_{max} のバラツキは，変動係数に基づき，18%～23%の範囲であった。7 日目のトラフ値（中央値）は 6 日目および 8 日目とおおむね同様であったことから，両製剤で 7 日目または 7 日目以前に定常状態に達すると考えられた。

Table 3-4. 反復経口投与後 7 日目の各製剤のタファミジスの血漿中 PK パラメータ（B3461056 試験）

Parameter Summary Statistics[a] by Treatment		
Parameter (Units)	**Tafamidis 61 mgA Free Acid Capsules**	**Tafamidis Meglumine 20 mg × 4 Capsules**
N,n	30, 30	30, 30
AUC_{tau} (ng•hr/mL)	170000 (23)	166200 (20)
C_{max} (ng/mL)	8553 (23)	9087 (18)
T_{max} (hr)	4.00 (2.00-8.00)	2.00 (0.500-6.02)
C_{min} (ng/mL)	5336 (27)	4900 (26)

Abbreviations: %CV = percent coefficient of variation; AUC_{tau} = area under the concentration-time profile from time 0 to time tau; C_{max} = maximum observed concentration; C_{min} = lowest concentration observed during the dosing interval; hr = hour; mgA = milligram active; N = number of subjects in the treatment group; n = number of subjects contributing to the summary statistics; T_{max} = time for C_{max}.
a. Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max}.

反復経口投与後7日目の各製剤間のタファミジスのPKパラメータの比較をTable 3-5に示した。タファミジスメグルミン20 mg × 4ソフトゼラチンカプセルに対してタファミジス遊離酸61 mgAソフトゼラチンカプセルは生物学的同等性の基準を満たした。タファミジスメグルミン20 mg × 4ソフトゼラチンカプセルに対する，タファミジス遊離酸61 mgAソフトゼラチンカプセルを投与した後のタファミジスの調整済み幾何平均の比（90% CI）は，AUC_{tau}で102.28%（97.99%，106.76%）およびC_{max}で94.12%（89.09%，99.42%）であった。対応する90% CIは，生物学的同等性の許容範囲内（80%，125%）であった。

Table 3-5. 反復経口投与後 7 日目の各製剤間のタファミジスの PK パラメータの比較（B3461056 試験）

Parameter (units)	**Adjusted Geometric Means**		**Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means[a]**	**90% CI for Ratio**
	Test	**Reference**		
	Tafamidis 61 mgA Free Acid Capsules (Test) versus Tafamidis Meglumine 20 mg × 4 Capsules (Reference)			
AUC_{tau} (ng•hr/mL)	170000	166200	102.28	(97.99, 106.76)
C_{max} (ng/mL)	8553	9087	94.12	(89.09, 99.42)

Values have been back-transformed from the log scale.
Abbreviation: AUC_{tau} = area under the concentration-time profile from time 0 to time tau; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; mgA = milligram active.
a. The ratios (and 90% CIs) are expressed as percentages.

3.2.3. 有効性の結果

本試験で有効性評価は実施しなかった。

3.2.4. 安全性の結果

因果関係を問わないおよび治験薬と関連がある有害事象の発現例数を Table 3-6 に示した。タファミジス遊離酸 61 mgA ソフトゼラチンカプセルの投与後，10 例に 20 件の有害事象が報告され，タファミジスメグルミン 20 mg × 4 ソフトゼラチンカプセルの投与後では，12 例に 27 件の有害事象が報告された。有害事象の多くは治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。重度の有害事象は認められなかった。

Table 3-6. 有害事象：因果関係を問わない（括弧内は治験薬と関連ありを示す）（B3461056 試験）

	Tafamidis 61 mgA Free Acid Capsules	Tafamidis Meglumine 20 mg × 4 Capsules
Subjects evaluable for AEs	30	30
Number of AEs	20 (16)	27 (18)
Subjects with AEs	10 (9)	12 (9)
Subjects with SAEs	0	1 [a] (0)
Subjects with severe AEs	0	0
Subjects discontinued from study due to AEs[b]	0	0
Subjects discontinued study drug due to AE and continued study[c]	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to AEs	0	0

MedDRA (version 20.1) coding dictionary applied.
Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mgA = milligram active; SAE = serious adverse event.
a The SAE occurred beyond the expected reporting period.
b Subjects who had an AE record that indicated that the AE caused the subject to be discounted from the study.
c Subjects who had an AE record that indicated that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the subject to be discontinued from study.

3.2.4.1. 死亡

本試験で死亡は認められなかった。

3.2.4.2. 重篤な有害事象

予定された報告対象期間（最終投与後暦日 28 日目から 35 日目）後に重篤な有害事象が 1 例に認められた（Table 3-7）。本被験者の最終投与はタファミジスメグルミン 20 mg × 4 ソフトゼラチンカプセルであり，重篤な有害事象は本剤と関連なしと判断された。

Table 3-7. 重篤な有害事象一覧（B3461056 試験）

被験者番号	有害事象（MedDRA 基本語）	投与終了日	発現日	消失日	治験薬との因果関係	処置
[redacted]	顔面骨骨折	39	84	85	なし	なし

Source: B3461056 試験 CSR Table14.3.2.2
MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities
有害事象は MedDRA v20.1 でコーディングしたものを MedDRA-J v20.1 基本語を用いて翻訳した。

3.2.4.3. 有害事象による投与中止

本試験で有害事象による投与中止や有害事象による減量は認められなかった。

3.2.4.4. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

臨床検査値，バイタルサイン，心電図および身体的検査で，臨床的に意味のある所見は認められなかった。

3.3. 結論

- 7 日間経口反復投与したときの, タファミジス遊離酸 61 mgA ソフトゼラチンカプセルおよびタファミジスメグルミン 20 mg × 4 ソフトゼラチンカプセルの生物学的同等性が示された。

- 本試験で評価された健康被験者における, タファミジスメグルミン 20 mg × 4 ソフトゼラチンカプセル反復投与およびタファミジス遊離酸 61 mgA ソフトゼラチンカプセル反復投与は概して安全であり，良好な忍容性が示された。

4. B3461025 試験（Fx1B-201）

治験の標題：V122I 型または野生型のトランスサイレチン型心アミロイドーシス患者を対象にタファミジスメグルミンを投与したときのトランスサイレチン安定化作用および臨床効果を検討する非盲検試験

4.1. 試験概要

治験実施施設：6 施設（米国）

公表文献：なし

治験期間：2008 年 8 月 27 日～2010 年 1 月 29 日

開発段階：第 2 相

4.1.1. 目的

主要目的：

- V122I（122 番目のバリンがイソロイシンに置換）の遺伝子変異を有するまたは野生型のトランスサイレチン型心アミロイドーシス（TTR-CM）患者を対象にタファミジス 20 mg を 1 日 1 回 6 週間投与し，タファミジスの定常状態におけるトランスサイレチン（TTR）の安定化作用を検討する。

副次目的：

- V122I 型または野生型の TTR-CM 患者を対象に, タファミジスを 12 ヵ月間投与したときの安全性および忍容性を検討する。
- 第 6 週，6 ヵ月時および 12 ヵ月時におけるタファミジスの血漿中濃度を測定する。
- V122I 型または野生型の TTR-CM 患者を対象に, タファミジスを 12 ヵ月間投与したときの臨床効果およびその他の効果を検討する。

4.1.2. 治験デザイン

本試験は，V122I 型または野生型の TTR-CM 患者を対象にタファミジスの TTR の安定化作用，安全性および忍容性ならびに臨床効果を検討する多施設共同，非盲検試験である。被験者はタファミジス 20 mg ソフトゼラチンカプセルを 1 日 1 回 6 週間経口投与した。第 6 週に各被験者から TTR の安定化作用検討用の血液試料を採取した。第 6 週の来院を完了した被験者には最長 12 ヵ月間タファミジス 20 mg の 1 日 1 回経口投与を継続した。試験期間中の安全性および忍容性ならびに臨床効果を評価した。

ベースラインおよび 6，12 ヵ月時に 12 誘導心電図，胸部 X 線，心臓の磁気共鳴画像（MRI）および 24 時間ホルター心電図を実施した。ベースラインおよび 3，6，12 ヵ月時に 6 分間歩行テスト（6MWT）および健康関連 Quality of Life（HRQOL）評価［被験者による全般評価（PGA），Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire（KCCQ）および Short Form 36（SF-36）］を実施した。ベースライン，第 6 週および 3，6，12 ヵ月時に New York Heart Association（NYHA）心機能分類

を評価した。血清マーカー［トロポニン I および T，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）濃度］は各来院時に測定した。

予定被験者数：最大 40 例

4.1.3. 診断および主な組み入れ基準

V122I 型または野生型の TTR-CM 患者で 40 歳以上の男女。被験者は Fx-001 試験[注1]（Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study：TRACS）に参加したか，TTR-CM であり，かつ NYHA 心機能分類が I または II 度であることが文書で確認されていることとした。すべての被験者は本試験への参加に書面で同意し，治験担当医師が治験薬投与スケジュールおよびその他の治験手順に従う意思および能力を有している被験者を適格と判断した。

4.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

4.1.4.1. 治験薬およびロット番号

タファミジス 20 mg ソフトゼラチンカプセルを 1 日 1 回最長 12 ヵ月間経口投与した。被験者は自宅で治験薬を服用した。

Table 4-1. 治験薬（B3461025 試験）

治験薬	含量	剤形	ロット番号
タファミジス	タファミジスメグルミンとして 20 mg	ソフトゼラチンカプセル	10504.006 10504.004 10504.008

Source: 総括報告書 Appendix 16.1.6

4.1.4.2. 用法および用量

20 mg，1 日 1 回経口投与

4.1.4.3. 投与期間

最長 12 ヵ月間（第 6 週に TTR の安定化を測定するための採血を行った。第 6 週の来院を完了した被験者はタファミジス 20 mg の投与を最長 12 ヵ月間受けた）

4.1.5. 評価項目

4.1.5.1. 薬物動態，薬力学の評価項目

薬物動態：ベースライン時，第 6 週，6 および 12 ヵ月時にタファミジスの血漿中濃度解析用の血液試料を採取した。6 および 12 ヵ月時には，来院時のできるだけ離れた 2 時点で，各被験者から血液試料を採取した。各来院時に，被験者にタファミジスの最終服薬時刻および最終の食事時刻を確認した。血漿中濃度は母集団薬物動態（PK）解析に含め，別途報告書にまとめた。

注1 TTR-CM 患者 29 例（V122I 型 11 例, 野生型 18 例）を対象としたタファミジスの投与を行わない観察試験（総括報告書 7 項）

薬力学：

主要評価項目；

- ベースラインに対する第 6 週の TTR の安定化作用

副次評価項目；

- ベースラインに対する 6 および 12 ヵ月時の TTR の安定化作用

4.1.5.2. 有効性の探索的評価項目

- 死亡および心血管に関連する入院
- 各来院時のトロポニン I および T，NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量
- 第 6 週および 3，6，12 ヵ月時の NYHA 心機能分類のベースラインからの変化
- 3，6，12 ヵ月時の 6MWT のベースラインからの変化量
- 6 および 12 ヵ月時の心エコー検査パラメータのベースラインからの変化量
- 6 および 12 ヵ月時の心臓 MRI パラメータのベースラインからの変化量
- 6 および 12 ヵ月時の 24 時間ホルター心電図パラメータのベースラインからの変化量
- 3，6，12 ヵ月時の SF-36 のベースラインからの変化量
- 3，6，12 ヵ月時の KCCQ スコアのベースラインからの変化量
- 3，6，12 ヵ月時の PGA のベースラインからの変化

4.1.5.3. 安全性の評価項目

試験期間中，バイタルサイン，12 誘導心電図，臨床検査，身体的検査，併用薬の使用および有害事象に基づき，安全性および忍容性を評価した。

4.1.6. 統計解析方法

4.1.6.1. 症例数の設定根拠[注2]

症例数は, 第 6 週に TTR の安定化作用が認められた被験者の割合の点推定値に対して適切な 95% 信頼区間（CI）を得るために必要な症例数から，最大 40 例と設定した。

注2 総括報告書 9.7.2 項

4.1.6.2. 解析対象集団[注3]

本試験に組み入れられ，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者が含まれる Intent-to-Treat（ITT）集団をすべての評価項目の要約に用いた。安全性解析対象集団は ITT 集団と同じであった。

4.1.6.3. 統計解析

薬力学的解析

本試験の主要評価項目はベースラインに対する第 6 週時の TTR 安定化，副次評価項目は 6 および 12 ヵ月時の TTR 安定化とした。第 6 週，6 および 12 ヵ月時の TTR 安定化が認められた例数および割合を要約した。ITT 集団を対象に TTR 安定化が認められた被験者の割合について二項分布を用いた正確な 95%CI を算出した。TTR 安定化がみられず，第 6 週で中止した被験者は 6 および 12 ヵ月時に安定ではないとみなした。

探索的有効性解析

すべての有効性評価項目について要約した。すべてのデータは一覧に含まれ，必要に応じて欠測値の補完を行った。

探索的有効性データは来院日ごとに要約し，被験者ごとに一覧にまとめた。部分集団解析は TTR 遺伝子，NYHA 心機能分類および TRACS 参加の有無別に行った。

安全性解析

安全性解析は報告された有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，12 誘導心電図および併用薬について，ITT 集団を対象に行った。

中間解析

本試験で中間解析は計画しなかった。本試験ではデータモニタリング委員会（DMC）により安全性を監視した。試験期間中，重篤な有害事象，死亡および死亡割合を含む安全性報告，心血管に関連する入院および死亡は 2 ヵ月ごとに確認された。DMC で治験薬が患者に不当に害を及ぼすと判断した場合，DMC は随時 FoldRx Inc.に対して治験の中止を勧告することとした。試験期間中に DMC から安全性上の懸念が提起されることはなく，変更することなく試験を継続した。

4.2. 試験結果

4.2.1. 被験者の内訳および特性

組み入れられた全 35 例が解析対象となった。内訳は野生型 31 例および V122I 型 4 例であった。被験者は平均年齢約 76 歳，罹病期間約 8 年間であり，組み入れ時の心機能は軽度または中等度（84%が NYHA 心機能分類 I 度または II 度）であった。

注3 総括報告書 9.7.1.4 項

4.2.2. 薬力学評価項目の結果

薬力学的評価項目

タファミジスを投与した 35 例のうち，34 例（97.1%）で第 6 週時に TTR の安定化が認められ，12 ヵ月間で約 88%の安定化が認められた。

4.2.3. 探索的有効性評価項目の結果

標準治療を併用したタファミジスの 12 ヵ月間の投与後，死亡は 2/35 例（5.7%），1 回以上の心血管に関連する入院は 9/35 例（25.7%），死亡または心血管に関連する入院の複合エンドポイントに該当した被験者は 9/35 例（25.7%）であった。TTR 遺伝子型別部分集団間でも同様の結果であった。12 ヵ月間のデータは，TRACS で報告された死亡割合［6/29 例（20.7%）］，心血管に関連する入院割合［10/29 例（34.5%）］および死亡または心血管に関連する入院割合［13/29 例（44.8%）］のデータと比べて数値的に良い結果であった。

ベースライン時の心臓バイオマーカー（NT-proBNP，トロポニン I および T）は高値であったが，被験者の原疾患から予測可能であった。12 ヵ月間の NT-proBNP の変化量は小さく，TRACS で認められた NT-proBNP 値に比べて数値的に低かった。NT-proBNP と比べて心臓壊死の特異的なマーカーである，トロポニン I および T の値は 12 ヵ月間のタファミジス投与中も安定しており，心臓の重大な悪化を示すものではなかった。NYHA 心機能分類および 6MWT からも同様のデータが示された。12 ヵ月時に被験者の 75%で NYHA 心機能分類の改善または維持が認められ，全体集団で歩行距離の変化（−11 m）は小さかった。TRACS で 12 ヵ月時に認められた悪化（−44 m）と比較して歩行機能が維持されていた。

非侵襲的心臓評価の結果，心室壁厚の肥大（心エコー検査および心臓 MRI）および心室充満圧の上昇（心エコー検査）からベースライン時の心臓障害が重大であることが示された。試験期間中，これらのパラメータについて臨床的に関連する変化は認められなかった（心エコー検査）。野生型被験者（本試験で大半を占める）では，本試験で認められた駆出率低下（−3.9）および心拍出量の減少（−8.0）は TRACS で 12 ヵ月時に認められた結果（それぞれ−10.5 および−15.4）と比べて小さかった。

同様の所見が心臓 MRI を実施した被験者集団で認められた。評価を実施した被験者集団で 12 ヵ月時に認められた心臓 MRI での追加所見は，アミロイドの蓄積を伴う左室心筋重量の割合の低下であり，TRACS では左室心筋重量の増加が認められた。

ベースライン時の 12 誘導心電図および 24 時間ホルター心電図では，脚ブロック，心房細動／粗動を含む伝導異常およびリズム異常が示された。試験期間中，これらの評価で臨床的に意味のある変化は認められず，心拍変動指標の改善がみられたことから心臓自律神経機能のわずかな改善が示唆された。

タファミジスの 12 ヵ月投与期間中，SF-36，KCCQ および PGA での評価から身体機能状態と同様，被験者の QOL も維持された。これらの結果の多くは，TRACS と比べて良好であった。

7 例が TRACS（追跡調査期間の中央値：12.5 ヵ月，範囲：6〜26 ヵ月）および本試験の両方に参加した。全 7 例がタファミジスの 12 ヵ月間の投与を完了した。ただし，被験者数が少なく，TRACS

での標準治療と比べて，タファミジスの投与期間中の疾患進行が異なるかを評価することは困難であった。心血管に関連する入院割合は 12 ヵ月間の期間で同様の結果であり，タファミジスの投与後，安定化した心機能（駆出率および短縮率）を示すデータも認められた。

タファミジスは野生型被験者および V122I 型被験者の両方で TTR 安定化およびその維持に有効であり，心疾患の進行の安定化も示された。

4.2.4. 安全性の結果

4.2.4.1. 有害事象

本試験で認められた有害事象の種類と発現割合は，TTR-CM に関連した心疾患を合併している高齢者集団で想定されるものであった。

多く報告された有害事象は心不全の徴候および発現に関連する事象（呼吸困難，心不全および浮腫）であった。治験薬と関連あり[注4]と判断された有害事象は 18 例（51.4%）に認められた。治験薬と関連ありと判断された主な有害事象（発現割合 5%超）は，平衡障害（14.3%），味覚消失（8.6%），便秘，下痢，末梢性浮腫，転倒，体重増加，食欲減退および呼吸困難（各 5.7%）であった。因果関係を問わない有害事象は被験者の 85%以上に認められ，重症度は軽度または中等度であった。高カリウム血症 1 件は，非代償性心不全および関連する急性腎不全での入院期間中に認められ，致死的な有害事象と考えられたが，タファミジスとの関連なしと判断された。

4.2.4.2. 死亡

試験期間中に 2 例の死亡が報告された。1 例は試験開始後約 4 ヵ月時点で抗凝血治療中であり，また転倒による頭部損傷を受けた後の出血性卒中により死亡した。他の 1 例は試験開始後約 11 ヵ月の時点で心アミロイドーシスと診断され，再発した胸水の治療のため実施した胸膜癒着術の合併症のため死亡した。両事象とも治験担当医師により，治験薬との関連なしと判断された。治験依頼者は，出血性卒中については治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

4.2.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は 15 例（42.9%）に 41 件認められ，多くは心臓に関連した事象であった。複数例に報告された重篤な有害事象は，うっ血性心不全（9 例），心房細動および転倒（各 3 例）ならびに心不全および失神（各 2 例）であった。入院の理由は TRACS で報告された理由と同様であり，主に心臓に関連した事象（例えば，うっ血性心不全の悪化など）であった。

4.2.4.4. 有害事象による投与中止

1 例は試験開始後約 12 ヵ月時点に報告された多形性神経膠芽細胞腫（重篤な有害事象）の治療で側頭葉切除術を実施するため試験を中止した（総括報告書 12.2.3.4 項）。多形性神経膠芽細胞腫とタファミジスとの関連なしと判断された。

注4 治験薬と関連ありには「関連あるかもしれない（possibly）」，「たぶん関連あり（probably）」または「（関連）あり（definitely）」を含む（総括報告書 Table 31）。

4.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

概してベースライン時に腎機能異常が認められ，クレアチニンに対して血中尿素窒素（BUN）の上昇が大きく，腎前性高窒素血症が疑われた。野生型被験者では BUN は安定しており，V122I 型被験者ではアフリカ系アメリカ人 3 例およびアフリカ系カリブ人 1 例に進行性の悪化が認められた。ベースライン時の NT-proBNP，トロポニン I および T は増加していたが，野生型被験者では，12 ヵ月間にわたり安定していた。V122I 型被験者では，12 ヵ月間にわたり，これらすべての心臓バイオマーカーで増加が認められたが，心機能または腎機能の悪化との関連については不明である。試験期間中，そのほかに臨床的に意味のある臨床検査値の平均変化は認められなかった。

投与期間中，バイタルサイン，または起立性低血圧の被験者の割合に臨床的に意味のある変化は認められなかった。タファミジスの心調律または心臓伝導（心再分極を含む）に対する悪影響は認められなかった。

試験期間中に報告された有害事象は被験者の原疾患，合併症および高齢を反映していた。治験薬に関連した安全性上の傾向は認められず，TTR-CM 患者においてタファミジス 20 mg の 1 日 1 回，12 ヵ月間の経口投与の忍容性は良好であった。

4.3. 結論

タファミジスは野生型被験者および V122I 型被験者の両方で TTR 安定化やその維持に有効であり，心疾患の進行の安定化も示された。

試験期間中に報告された有害事象は被験者の原疾患，合併症および高齢を反映していた。治験薬に関連した安全性上の傾向は認められず，TTR-CM 患者においてタファミジス 20 mg の 1 日 1 回，12 ヵ月間の経口投与の忍容性は良好であった。

5. B3461026 試験（Fx1B-303）

治験の標題：V122I 型または野生型のトランスサイレチン型心アミロイドーシス患者を対象にタファミジスを投与したときの安全性および有効性を検討する非盲検試験

5.1. 試験概要

開発段階：第 3 相

5.1.1. 目的

- トランスサイレチン型心アミロイドーシス（TTR-CM）患者を対象に，タファミジスを非盲検で長期継続投与したときの安全性および有効性データを収集する。
- B3461025 試験（Fx1B-201）を完了した TTR-CM 患者に，タファミジス投与を長期継続する。

5.1.2. 治験デザイン

本試験は，B3461025 試験（Fx1B-201）（TTR の安定化作用およびタファミジスの安全性と忍容性を評価する，第 2 相非盲検試験）を完了した被験者に対してタファミジス 20 mg ソフトゼラチンカプセルを 1 日 1 回 3 年間[注1]経口投与したときの安全性および有効性データを収集する第 3 相非盲検試験である。被験者は，B3461026 試験（Fx1B-303）に組み入れられた日から，3 年間[注1]にわたりタファミジス 20 mg ソフトゼラチンカプセルを 1 日 1 回経口投与した。

5.2. 被験者の内訳および特性

31 例が本試験に組み入れられた。被験者の多くは男性［28/31 例（90.3%）］および白人［27/31 例（87.1%）］であった。また，被験者はいずれも 65 歳超であった。

本試験で総括報告書は作成されていない。詳細は Module 5 参照。

注1　治験実施計画書初版では治験期間を 3 年間としたが，治験実施計画書改訂（2012 年 6 月 14 日）により，治験期間を 10 年または ATTR-CM の処方薬としてタファミジスが利用可能になるまで延長した。

6. B3461028 試験

治験の標題：トランスサイレチン型心アミロイドーシス（ATTR-CM）患者を対象としたタファミジスメグルミン（PF-06291826）20 mg または 80 mg の経口投与とプラセボを比較し，有効性，安全性および忍容性を評価する，多施設，国際共同，第 3 相，二重盲検，プラセボ対照，無作為化試験

6.1. 試験概要

治験実施施設 : 13 ヵ国，48 施設（日本 3 施設，ベルギー1 施設，ブラジル 1 施設，カナダ 1 施設，チェコ共和国 3 施設，フランス 2 施設，ドイツ 2 施設，イタリア 3 施設，オランダ 1 施設，スペイン 2 施設，スウェーデン 2 施設，英国 2 施設，米国 25 施設）

上記のほかに 6 施設（カナダ 1 施設，イタリア 1 施設，スペイン 1 施設，米国 3 施設）では被験者の無作為化が行われなかった。

公表文献：なし

治験期間：2013 年 12 月 9 日～2018 年 2 月 7 日

開発段階：第 3 相

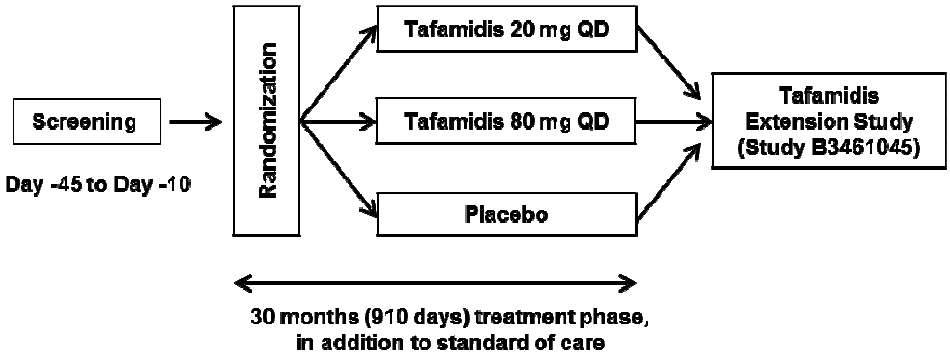
6.1.1. 目的

本試験の主要目的は，タファミジスメグルミン（20 mg または 80 mg の経口投与）の有効性について死因を問わない死亡と心血管事象に関連した入院頻度に基づき評価するとともに，安全性と忍容性についてもプラセボと比較して評価することである。変異型または野生型 ATTR-CM と診断された被験者に対して，標準治療に加えて，タファミジスまたはプラセボを 1 日 1 回 30 ヵ月間投与する。

6.1.2. 治験デザイン

本試験は，トランスサイレチン（TTR）遺伝子変異型または野生型の ATTR-CM 患者を対象に，30 ヵ月間の盲検治療下で，タファミジスの有効性，安全性および忍容性を検討する第 3 相，多施設，国際共同，無作為化，二重盲検 3 群，プラセボ対照，並行群間比較試験として実施した。治験デザインを Figure 6-1 に示した。

Figure 6-1. 治験デザイン（B3461028 試験）



Abbreviation: QD = once daily

約 400 例の被験者に対して，タファミジス 20 mg，タファミジス 80 mg，プラセボのいずれかに 1 : 2 : 2 の割合で割り付けた（タファミジス 20 mg 群：80 例，タファミジス 80 mg 群：160 例，プラセボ群：160 例）。服薬遵守に影響するようなタファミジスの忍容性に問題がある有害事象が認められた場合には，減量可能とした。被験者は TTR 遺伝子型（変異型または野生型）で層別し，TTR 遺伝子変異型および野生型の被験者のどちらも全体の 30%以上になるようにした。

加えて，治療群への割り付けでは New York Heart Association（NYHA）心機能分類によるベースライン時の重症度で層別した（「NYHA 心機能分類 I 度」と「NYHA 心機能分類 II 度および III 度」に層別）。なお，層別化は，TTR 遺伝子型と疾患重症度が投与群間でバランスが維持されるよう実施した。

被験者は 30 ヵ月間の投与を受けることとし，本試験の目的のため，30 ヵ月を 910 日と定義した。30 ヵ月より前に試験を早期中止した場合，治験実施施設の担当者は，無作為化後 30 ヵ月時の被験者の生存状況ならびに心臓または肝移植あるいは人工心臓の埋め込みの実施の有無を確認するために投与 30 ヵ月の追跡調査を必ず実施こととした。患者本人またはその介護者から，無作為化から 30 ヵ月経過時点での診療録の利用，生存状況および臓器移植あるいは人工心臓の埋め込み状況に関する追跡調査の同意を得ることを必須とした。

30 ヵ月時の来院を完了した被験者は，投与 30 ヵ月以降の安全性および有効性データを収集するタファミジスの継続投与試験（B3461045）へ移行可能とした。被験者は，本試験で 896 日（30 ヵ月間−2 週間）以上参加した場合に継続投与試験に適格とした。

予定被験者数：400 例

6.1.3. 診断および主な組み入れ基準

無作為化時に 18 歳以上，90 歳以下の被験者で，本試験に参加し，予定されている来院および治験実施手順に従う意思および能力を有している被験者，心不全の既往歴があり，施設の標準手順に従って ATTR-CM（変異型または野生型）と診断された被験者を組み入れた。被験者はアミロイド沈着および TTR 前駆蛋白質の確認のための組織生検がスクリーニング期間に行われている，または過去に行われた記録があることとした。また，心不全の症状が適切に管理されており，ベースライン前 2 週間以内に心血管事象による入院がなく，臨床的に安定している被験者，スクリーニング時に血中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）濃度が 600 pg/mL 以上である被験者（従来の pg/mL 単位から SI 単位へ換算するには 8.45 で除すること）およびスクリーニング時に 6 分間歩行テスト（6MWT）を完了し，歩行距離が 100 m を超える被験者を適格とした。

6.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

6.1.4.1. 治験薬およびロット番号

タファミジスメグルミンまたはプラセボを被験者に 1 日 1 回経口投与した。治験薬のロット番号を Table 6-1 に示した。

Table 6-1. 治験薬（B3461028 試験）

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
Tafamidis meglumine 20 mg size 9.5 oblong yellow soft gelatin unprinted capsules	1562645 1584049 3011856 3012242 3068388	15-007439 15-007442 16-002632 16-002821 16-005246	20 mg	Capsule
Tafamidis meglumine 20 mg size 12 oblong off white soft gelatin capsules	10506.007 10506.008	15-001150 15-003341	20 mg	Capsule
Tafamidis meglumine 20 mg soft gelatin capsules	10506.005A 10506.006A 10506.003A 10506.001A 10506.002A	14-002651 15-000170 13-111120 12-005832 12-005833	20 mg	Packaged Blister Pack
Placebo size 9.5 oblong yellow soft gelatin capsules	1514125 3011308 3011309	14-005784 16-001901 16-001902	0 mg	Capsule
Placebo size 12 oblong off white soft gelatin capsules	10507.007 10507.008	15-001148 15-004406	0 mg	Capsule
Placebo soft gelatin capsules	10507.003A 10507.006A 10507.002A 10502.005A 10502.006A	14-002082 14-006136 14-000056 13-106691 13-106692	0 mg	Packaged Blister Pack

6.1.4.2. 用法および用量

タファミジス 20 mg，1 日 1 回経口投与

タファミジス 80 mg，1 日 1 回経口投与

プラセボ，1 日 1 回経口投与

6.1.4.3. 投与期間

30 ヵ月

6.1.5. 評価項目

6.1.5.1. 薬物動態の評価項目

血漿中タファミジス濃度測定のための薬物動態（PK）解析用の検体は，ベースライン（治験薬投与前），1，6，12，18，24，30 ヵ月の来院時（または早期試験中止時）に採取した。

1. ベースライン（Day 1）：治験薬の投与前に血液検体を採取した。

2. 1 ヵ月：治験薬の投与前および治験薬投与後 3 時間（± 1.5 時間）に血液検体を採取した。

3. 6 ヵ月：治験薬の投与後 7 時間（± 2.5 時間）に血液検体を採取した。

4. 12 ヵ月：治験薬の投与後 7 時間（± 2.5 時間）に血液検体を採取した。

5. 18 ヵ月：治験薬の投与後 1 時間（± 30 分）に血液検体を採取した。

6. 24 ヵ月：治験薬の投与後 1 時間（± 30 分）に血液検体を採取した。

7. 30 ヵ月（または早期試験中止時）：来院時の任意の時間に血液検体を採取し，治験薬の最終投与時刻と血液検体採取時刻を記録した。

また，無作為化後，治験期間中に被験者が透析を必要とした場合，タファミジス濃度測定用の血液検体は，透析を行う日の，透析前と透析後の両方の時点で採取した。

6.1.5.2. 有効性の評価項目

主要評価項目：

主解析は以下の 2 つの項目を階層的に評価する Finkelstein-Schoenfeld 法を用いた。

1. 死因を問わない死亡

2. 試験期間を通した心血管事象に関連する入院頻度（被験者の入院回数）

移植（例，心臓移植または心肝移植）または人工心臓の埋め込みのために試験を中止した被験者は，主解析で死亡と同様に扱った。

重要な副次評価項目：

1. 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

2. 30 ヵ月時の Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire（KCCQ）- Overall Summary（OS）スコアにおけるベースラインからの変化量

その他の副次評価項目：

1. 心血管事象に関連する死亡割合

2. 心血管事象に関連する入院頻度

3. 死因を問わない死亡

4. 1 ヵ月時の TTR 安定化率

探索的評価項目：

1. 理由を問わない入院頻度

2. 心血管事象に関連する入院日数

3. 理由を問わない入院日数

4. Finkelstein-Schoenfeld 法を用いた，死因を問わない死亡および理由を問わない入院頻度解析

5. Finkelstein-Schoenfeld 法を用いた, 死因を問わない死亡および心血管事象に関連する入院日数の解析

6. Finkelstein-Schoenfeld 法を用いた, 心血管事象に関連する死亡および心血管事象に関連する入院頻度の解析

7. 1 ヵ月時を除く各時点での TTR 安定化率

8. 各時点の TTR 濃度

9. 30 ヵ月時を除く各時点での 6MWT における歩行距離のベースラインからの変化量

10. 30 ヵ月時を除く各時点での KCCQ-OS のベースラインからの変化量

11. 各時点での KCCQ ドメインスコア［身体活動制限, 症状の安定性, 症状の頻度および負担度, 症状全体，自己効力感，社会的制限，生活の質（QOL）］および Clinical summary スコアのベースラインからの変化量

12. 各時点での EuroQoL-5 Dimensions（3 levels version）（EQ-5D-3L）および visual analog scale（VAS）スコアのベースラインからの変化量

13. 各時点での患者による全般的評価（PGA）のベースラインからの変化

14. 各時点での NYHA 心機能分類のベースラインからの変化

15. 各時点での modified body mass index（mBMI）のベースラインからの変化量

16. 各時点での NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量

17. 各時点での TTR オリゴマー濃度

18. 各時点での以下の心エコー検査パラメータのベースラインからの変化量

    a. 左室拡張終期での心室中隔壁厚（mm）

    b. 左室後壁厚（mm）

    c. 左室駆出率（%）

    d. 左室一回拍出量（mL）

    e. Global longitudinal strain

    f. Circumferential strain mid global

    g. Radial strain mid global

6.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性および忍容性は有害事象報告，心電図検査，臨床検査，バイタルサイン，身体的検査の所見を基にプラセボと比較して評価した。

6.1.6. 統計解析方法

6.1.6.1. 症例数の設定根拠

目標症例数は 400 例とした。目標症例数の設定では，死因を問わない死亡割合がタファミジス併合群で 12.5%およびプラセボ群で 25.0%（タファミジス投与により死亡割合 50%低下），心血管事象に関連する入院回数がタファミジス併合群で 1.5 回およびプラセボ群で 2.5 回と仮定し，投与期間 30 ヵ月，有意水準 0.05（両側）と設定すると，300 例（タファミジス 20 mg 群 60 例，80 mg 群 120 例，プラセボ群 120 例）の場合，タファミジス併合群とプラセボ群との比較における検出力が 90%以上となる。タファミジス投与により死亡割合が 30%低下する（タファミジス併合群で 17.5%およびプラセボ群で 25%）と仮定した場合に約 90%の検出力を得るため，症例数は 400 例（タファミジス 20 mg 群 80 例，80 mg 群 160 例，プラセボ群 160 例）とした。

6.1.6.2. 解析対象集団

Intent-to-treat（ITT）：治験薬の投与を 1 回以上受け，ベースライン後の有効性の評価（ベースライン後の入院，来院または死亡日）を 1 回以上受けた被験者

Per-protocol（PP）：治験実施計画書に適合した被験者

安全性解析対象集団：無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者

6.1.6.3. 統計解析

<u>主解析</u>

主解析では，死因を問わない死亡および試験期間を通した心血管事象に関連する入院頻度（被験者の入院回数）を階層的に評価した。移植（心臓移植または心肝同時移植）または人工心臓の埋め込みのため試験を中止した被験者は，主解析では死亡と同様に扱った。また，心血管事象に関連する入院には，心血管事象による入院と確定できない入院も含めた。

主解析では，タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群の被験者を 1 つの群に併合し，Finkelstein-Schoenfeld 法を用いてタファミジス併合群とプラセボ群を比較した。本試験で用いた Finkelstein-Schoenfeld 法は，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を階層的に比較する方法であり，4 つの各層内（NYHA 心機能分類および TTR 遺伝子型に基づく）で各被験者と他のすべての被験者を対比較した。

<u>重要な副次解析</u>

重要な副次評価項目は，反復測定データに対する混合効果モデル（MMRM）を用いて評価した。

第 1 種の過誤確率を規定した水準以下に保つため，事前に規定した順序に従い，最初に主解析，次いで重要な副次評価項目を検定し，主解析および 2 つの重要な副次評価項目全体での第 1 種の過誤確率を 0.05 とした。ITT 集団における解析でのみ多重性の調整を行った。

最初に主解析で統計的に有意な結果（$p \leq 0.05$）が得られた場合に，重要な副次解析の統計的有意性を検定した。主解析の p 値が 0.05 を上回った場合，続く 6MWT および KCCQ-OS スコアの検定では統計的有意性はないものと判断した。重要な副次評価項目に関する評価では，最初に 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を有意水準 0.05 で検定した。6MWT における歩行距離の検定で p 値が 0.05 以下であった場合，2 番目の評価項目である 30 ヵ月時の KCCQ-OS スコアにおけるベースラインからの変化量を有意水準 0.05 で検定した。6MWT における歩行距離の検定で p 値が 0.05 を上回った場合，次の KCCQ-OS スコアの検定では統計的有意性はないものと判断した。

その他の副次解析

特に明記しない限り，いずれの解析でも，「心血管事象に関連する死亡」には心血管事象に関連すると判定された死亡に加え，確定できないと判定された死亡も含めた。

心血管事象に関連する死亡率および死因を問わない死亡率は生存時間解析法により解析した。

心血管事象に関連する入院頻度はポアソン回帰モデルを用いて解析した。

上記に示した副次評価項目のすべての解析は，TTR 遺伝子型（変異型または野生型）別，ベースライン時の NYHA 心機能分類別，および用量群（無作為割り付けした用量群）別にも示し，探索的な検討を行った。

各投与群において 1 ヵ月時に TTR 安定化を達成した被験者の割合を Cochran-Mantel-Haenszel 検定で比較した。

他のすべての時点での TTR 安定化を同様に探索的に解析した。なお，この解析では，部分集団解析は行わなかった。

用量別の解析を除いて，探索的解析を含む副次評価項目のすべての解析はタファミジス併合群とプラセボ群で比較した。

探索的解析

心血管事象に関連すると判定された入院のみを対象とし，確定できないと判定された入院を除外した上で，主解析と同様の解析を行った。主解析で心臓移植および人工心臓の埋め込みを「死亡」として扱うことの影響を評価するため，すべての移植および人工心臓の埋め込みを他の打ち切り（30 ヵ月時より前に死亡した場合は「死亡」，30 ヵ月時に生存していた場合は「打ち切り」として集計）と同様に扱う感度分析を行った。さらに，多重補完法を用いた解析も実施した。Finkelstein-Schoenfeld 法による主解析に加え，死亡と入院頻度を別々に解析した。各用量群の効果を評価するため，用量群別（タファミジス 20 mg 対プラセボおよびタファミジス 80 mg 対プラセボ）に主解析と同様の解析を行った。

副次評価項目の死因を問わない死亡について，すべての移植および人工心臓の埋め込みを他の打ち切り（30 ヵ月時より前に死亡した場合は「死亡」，30 ヵ月時に生存していた場合は「打ち切り」として集計）と同様に扱い，解析した。また，TTR 遺伝子型（変異型または野生型）およびベースライン時の疾患重症度（「NYHA 心機能分類 I 度および II 度（以降，I／II 度）」または「III 度」）別の部分集団について，タファミジス併合群とプラセボ群を主解析と同様に Finkelstein-Schoenfeld 法を用いて比較した。

地域の影響を評価するため，主解析に地域を因子として加えて解析した。すなわち，検定統計量は TTR 遺伝子型（変異型または野生型），ベースライン時の疾患重症度（「NYHA 心機能分類 I／II 度」または「III 度」）および地域（米国または米国以外）で層別した。

理由を問わない入院頻度を，ポアソン回帰モデルを用いて解析した。

心血管事象に関連する入院日数および理由を問わない入院日数を，分散分析を用いて解析した。

以下に示す評価項目を主解析と同様に Finkelstein-Schoenfeld 法を用いて解析した。

- 死因を問わない死亡および理由を問わない入院頻度
- 死因を問わない死亡および心血管事象に関連する入院日数
- 心血管事象に関連する死亡および心血管事象に関連する入院頻度

以下に示す探索的評価項目を，MMRM を用いてベースライン後の各時点を評価した。

- 30 ヵ月時を除く各時点での 6MWT における歩行距離のベースラインからの変化量
- 30 ヵ月時を除く各時点での KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量
- KCCQ ドメインスコア［身体活動制限，症状の安定性，症状の頻度および負担度，症状全体，自己効力感，QOL，社会的制限］および Clinical summary スコアのベースラインからの変化量
- EQ-5D-3L および VAS スコアのベースラインからの変化量
- mBMI のベースラインからの変化量
- NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量
- TTR 濃度
- 以下の心エコー検査の各パラメータのベースラインからの変化量
  - 左室拡張終期での心室中隔壁厚（mm）
  - 左室後壁厚（mm）
  - 左室駆出率（%）
  - 左室一回拍出量（mL）
  - Global longitudinal strain
  - Circumferential strain mid global
  - Radial strain mid global

その他の心エコー検査パラメータは記述的に要約した。

TTR 濃度は用量別でも解析した。NYHA 心機能分類（I 度，II 度，III 度および IV 度）については，来院日別に記述統計量を示した。ベースラインから改善（心機能分類が 1 段階以上低下）した被験者，悪化（心機能分類が 1 段階以上上昇）した被験者および変化がなかった（同一心機能分類）被験者の数およびその割合を，シフトテーブルを用いて来院日ごとに示した。PGA の評価

については，ベースライン時の重症度とベースライン後の各来院日における変化量のクロス表を作成した。

PK 解析

あらかじめ規定した時間における血漿中タファミジス濃度を，用量別および来院日別に記述的に要約した（被験者数，算術平均値，標準偏差（SD），変動係数，幾何平均値，中央値，および最小値または最大値）。PK 解析は，採取する検体数が少ないため，母集団 PK 解析を行った。タファミジスの PK 評価は，非線形混合効果モデルを用いた。上述のタファミジス濃度データは，先行臨床試験データと統合して解析用データとした。実施したタファミジス濃度のモデル解析結果は別途報告する。適切な場合，これらの PK データを曝露－反応解析に用いることがある。

タファミジスソフトゼラチンカプセルを 80 mg で投与したときの適正な曝露量を確認するため，本試験に最初に組み入れた 50 例の 1 ヵ月時に採取した PK 検体を，投与群ごとに解析して要約した。また，80 mg 群に割り付けられた約 20 例分の PK を評価した。1 ヵ月時の PK 検体採取時間をタファミジス最高血漿中濃度到達時間である投与後約 3 時間に設定した。定常状態におけるタファミジス濃度の推定平均値は 8.0 µg/mL であった。80 mg 群の幾何平均濃度が推定値の 50%未満の場合は 80 mg の投与量を調整することとした。タファミジスの PK データ解析担当者は，治験のチームメンバーとは区別し，非盲検下で安全性または有効性データを知ることはなかった。解析手順の詳細は PK 非盲検計画書に記録した。早期の PK 解析結果では，80 mg の投与量の調整は行わなかった。

PK／薬力学（PD）モデリング

プラセボ群と比較した主要評価項目の要素を用いて，タファミジス群の PK／PD モデル解析を実施した。PK／PD 解析の基本モデルは，投与群および 30 ヵ月までの時点における構造変数から成る。モデル構築過程で重要な共変量（被験者特性など）を付加し，評価した。

安全性解析

安全性解析には，無作為化され，少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けたすべての被験者を含めた。

すべての有害事象は MedDRA（Medical Dictionary for Regulatory Activities）に従い，コード化し，投与群ごとに発現割合を示した。また，重症度および因果関係別に示した。さらに，重篤な有害事象および中止に至った有害事象の発現割合を示した。

6.2. 試験結果

6.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 6-2 に要約する。本試験のスクリーニングを実施した 548 例中 441 例が投与群に無作為化された。このうちタファミジス 20 mg 群に 88 例，80 mg 群に 176 例，プラセボ群に 177 例が割り付けられた。被験者は TTR 遺伝子型およびベースライン時の NYHA 心機能分類で層別された。無作為化された全被験者が治験薬の投与を 1 回以上受けた（安全性解析対象集団）。計 6 例（タファミジス 80 mg 群 2 例およびプラセボ群 4 例）が盲検下で減量した。

Table 6-2. 被験者の内訳（B3461028 試験）

Number of Subjects	Tafamidis 20 mg	Tafamidis 80 mg	Pooled Tafamidis	Placebo	Total[a]
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Assigned to study treatments	88	176	264	177	441
Treated	88 (100.0)	176 (100.0)	264 (100.0)	177 (100.0)	441 (100.0)
Completed[b]	60 (68.2)	113 (64.2)	173 (65.5)	85 (48.0)	258 (58.5)
Discontinued[c]	14 (15.9)	38 (21.6)	52 (19.7)	54 (30.5)	106 (24.0)
Death	14 (15.9)	25 (14.2)	39 (14.8)	38 (21.5)	77 (17.5)
Analyzed for Efficacy					
ITT Analysis set	88 (100.0)	176 (100.0)	264 (100.0)	177 (100.0)	441 (100.0)
Per-Protocol Analysis set	84 (95.5)	171 (97.2)	255 (96.6)	169 (95.5)	424 (96.1)
Analyzed for Safety[d]	88 (100.0)	176 (100.0)	264 (100.0)	177 (100.0)	441 (100.0)
Adverse events[e]	87 (98.9)	175 (99.4)	262 (99.2)	175 (98.9)	437 (99.1)
Laboratory data[f]	88 (100.0)	176 (100.0)	264 (100.0)	177 (100.0)	441 (100.0)

Abbreviation: ITT = intent-to-treat.
a. Total = pooled tafamidis + placebo.
b. The number of subjects completed is derived from the subject summary electronic case report form.
c. Discontinued from study other than death.
d. Analyzed for safety tabulates the number of subjects treated.
e. Adverse events tabulates the number of subjects who have reported an AE.
f. Laboratory data tabulates the number of subjects who have at least one lab result.

タファミジス併合群およびプラセボ群のベースライン特性は類似していた。

プラセボ群では，男性の割合（88.7%）が女性（11.3%）と比べて大きく，大部分は白人（82.5%）であった。全体の平均年齢は 74.1 歳（範囲：51～89 歳）で，平均体格指数（BMI）は 26.33 kg/m^2（範囲：16.0～48.0 kg/m^2）であった。

タファミジス併合群では，男性の割合（91.3%）が女性（8.7%）と比べて大きく，大部分は白人（79.9%）であった。全体の平均年齢は 74.5 歳（範囲：46～88 歳）で，平均 BMI は 26.22 kg/m^2（範囲：16.0～40.0 kg/m^2）であった。

ベースライン時の NYHA 心機能分類別では，タファミジス併合群で I／II 度の被験者は 186 例（70.5%），III 度の被験者は 78 例（29.5%）であり，プラセボ群で I／II 度の被験者は 114 例（64.4%），III 度の被験者は 63 例（35.6%）であった。

TTR 遺伝子型別では，タファミジス併合群で野生型被験者は 201 例（76.1%），変異型被験者は 63 例（23.9%）であり，プラセボ群で野生型被験者は 134 例（75.7%），変異型被験者は 43 例（24.3%）であった。最も多く認められた TTR 遺伝子変異型は，いずれの群でも V142I/V122I［タファミジス併合群で 38 例（14.4%），プラセボ群で 23 例（13.0%）］であった。

タファミジス併合群およびプラセボ群で喫煙歴なし［それぞれ 140 例（53.0%），104 例（58.8%）］または元喫煙者［それぞれ 108 例（40.9%），62 例（35.0%）］の被験者が多かった。

6.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

タファミジスの PK ならびに血漿中タファミジス濃度と TTR 安定化および有効性評価項目との関連性のモデル解析については，別途報告する。

6.2.3. 有効性の結果

主解析

主解析では Finkelstein-Schoenfeld 法を用い，以下の項目を階層的に評価した。

- 死因を問わない死亡
- 試験期間を通した心血管事象に関連する入院頻度（被験者の入院回数）

Finkelstein-Schoenfeld 法では，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を組み合わせて評価したが，死亡をより重要視した。この手法は対比較による順位付けに基づいており，任意の 2 例で死亡に関して差がない場合は心血管事象に関連する入院頻度のみに基づき，順位付けを行う。Finkelstein-Schoenfeld 法による解析は 2 つの因子による層（TTR 遺伝子型およびベースライン時の NYHA 心機能分類）別に行われ，その結果を併合して全体の検定統計量を得た。そのため，被験者間の対比較は重症度が同程度の被験者集団内で行われ，その後併合された。

移植（心臓移植または心肝同時移植）または人工心臓の埋め込みのため中止した被験者は，主解析では死亡と同様に扱った。

ITT 集団を用いた，Finkelstein-Schoenfeld 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を Table 6-3 に示した。タファミジス併合群の主解析では，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 ヵ月時に生存していた被験者の割合は，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 ヵ月時に生存していた被験者における心血管事象に関連する平均入院頻度（1 年あたり）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。記述統計量の平均値は共変量で調整しなかった。モデル解析による，共変量で調整した心血管事象に関連する平均入院頻度を Table 6-6 に示した。

Table 6-3. Finkelstein-Schoenfeld 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：ITT 集団（B3461028 試験）

	Pooled Tafamidis (N=264)	Placebo (N=177)
Number of subjects alive, n (%)	186 (70.5)	101 (57.1)
Average CV-related hospitalizations during 30 months (per year) among those alive at Month 30[a]	0.297	0.455
p-value from Finkelstein-Schoenfeld method[b]	0.0006	

Abbreviations: CV = Cardiovascular; ITT = intent-to-treat.
Note: Only CV-related hospitalizations where the subject is admitted to a hospital over the duration of the trial are included in this analysis; any hospitalizations prior to randomization date are not included.

a. CV-related hospitalizations per year is calculated as (Subject's number of CV related hospitalizations) / (duration on study in years).
b. The Finkelstein-Schoenfeld test is a hierarchical comparison of mortality and cv-hospitalization. Each subject in the clinical study is compared with every other subject within each stratum in a pairwise manner (4 stratum based on NYHA Class and TTR genotype). Subjects, who discontinued for transplantation (ie, heart transplantation and combined heart and liver transplantation) or for implantation of a cardiac mechanical assist device, were handled in the primary analysis in the same manner as death stratum in a pairwise manner. The primary comparison tests if at least 1 and possibly both all-cause mortality and frequency of CV related hospitalizations are different between the tafamidis and placebo treatment groups.

PP 集団を用いた Finkelstein-Schoenfeld 法による解析でも，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（p<0.0001，総括報告書 Table 14.2.1.3）。

Finkelstein-Schoenfeld 法による解析の 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）は副次評価項目として別々に解析したが，主解析の結果の頑健性を確認するため以下にその結果を示した。

すべての被験者を対象とした死亡割合および入院の要約を Table 6-4 に示した。死亡した被験者の割合は，タファミジス併合群［72 例（27.3%）］に比べプラセボ群［72 例（40.7%）］で高かった（心臓移植および人工心臓の埋め込みは「死亡」として扱わなかった）。入院全体の割合は，タファミジス併合群とプラセボ群で同程度［それぞれ 190 例（72.0%）および 136 例（76.8%）］であった。

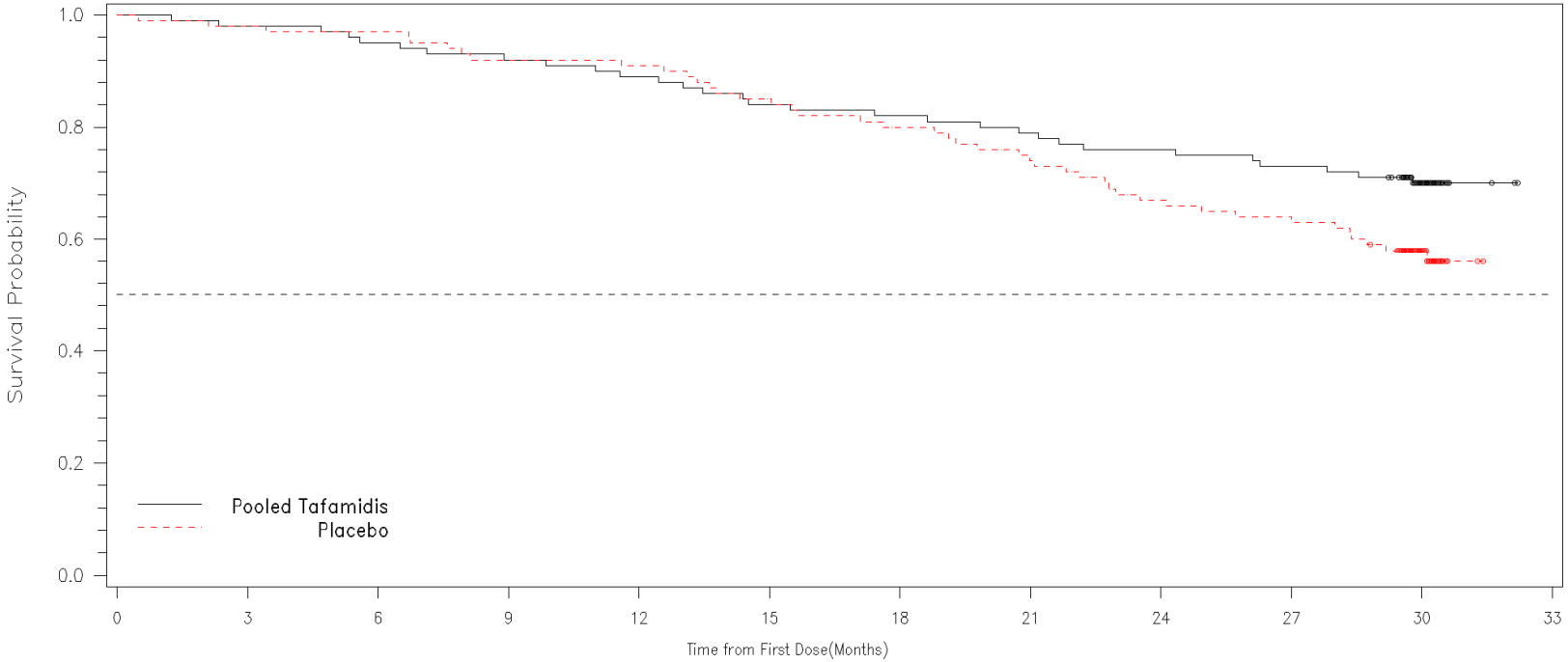
Table 6-4. 死亡および入院の有効性解析：ITT 集団（B3461028 試験）

	Tafamidis 20 mg (N=88) n (%)	Tafamidis 80 mg (N=176) n (%)	Pooled Tafamidis (N=264) n (%)	Placebo (N=177) n (%)
All Subjects:				
Total Deaths[a]	23 (26.1)	49 (27.8)	72 (27.3)	72 (40.7)
CV-related	17 (19.3)	36 (20.5)	53 (20.1)	50 (28.2)
Indeterminate	1 (1.1)	4 (2.3)	5 (1.9)	9 (5.1)
Non-CV-related	5 (5.7)	9 (5.1)	14 (5.3)	13 (7.3)
Total Hospitalized[b]	65 (73.9)	125 (71.0)	190 (72.0)	136 (76.8)
CV-related	42 (47.7)	96 (54.5)	138 (52.3)	107 (60.5)
Indeterminate	1 (1.1)	2 (1.1)	3 (1.1)	0
Non-CV-related	44 (50.0)	81 (46.0)	125 (47.3)	80 (45.2)
Heart Transplants[c]	1 (1.1)	6 (3.4)	7 (2.7)	4 (2.3)
Cardiac Mechanical Assist Device Implantation	0	2 (1.1)	2 (0.8)	0

Abbreviations: CV = cardiovascular; ITT = intent-to-treat.
Note: CV-related as determined by Adjudication Committee.
a. Deaths (Notice of Death case report form recorded) up to 30 months post randomization are counted.
b. Hospitalizations where the subject is admitted to a hospital over the duration of the trial are included in this analysis; any hospitalizations prior to randomization date are not included. A subject may be counted for each category of hospitalization that applies.
c. Heart Transplants include heart and heart-combo transplantations.

ITT 集団を用い，心臓移植および人工心臓の埋め込みを「死亡」として扱った場合の死因を問わない死亡までの期間について，Kaplan-Meier 曲線を Figure 6-2 に示す。またその解析結果を Table 6-5 に示した。本解析では，タファミジス併合群で 7 例（2.7%）およびプラセボ群で 4 例（2.3%）の心臓移植，ならびにタファミジス併合群で 2 例（0.8%）の人工心臓の埋め込みを「死亡」として扱った。死因を問わない死亡は，タファミジス併合群で 78 例（29.5%）およびプラセボ群で 76 例（42.9%）に認められた。タファミジス併合群の 186 例（70.5%）およびプラセボ群の 101 例（57.1%）は 30 ヵ月時点で生存していたため打ち切りとなった。Cox 比例ハザードモデルに基づくタファミジス併合群のプラセボ群に対する死因を問わない死亡のハザード比は 0.698［95%信頼区間（CI）：0.508，0.958］であり，プラセボ群と比べて死亡リスクが低下した（p=0.0259）。生存曲線における効果は 18 ヵ月時付近から認められた（Figure 6-2）。

Figure 6-2. 死因を問わない死亡 [a] までの期間の Kaplan-Meier 曲線：ITT 集団（B3461028 試験）



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

Note: o indicates censored observations.

a. Heart transplantation and combined heart and other organ transplantation or for implantation of a cardiac mechanical assist device, are handled in the same manner as death.

Table 6-5. 死因を問わない死亡[a]までの期間：ITT 集団（B3461028 試験）

	Pooled Tafamidis (N=264)	Placebo (N=177)
Number of all-cause mortality[a], n (%)	78 (29.5)	76 (42.9)
Number of Deaths	69 (26.1)	72 (40.7)
Number of Heart Transplants	7 (2.7)	4 (2.3)
Number of Cardiac Mechanical Assist Devices	2 (0.8)	0
Number Censored, n (%)	186 (70.5)	101 (57.1)
Reason for Censoring, n (%)		
Alive at time of analysis	186 (70.5)	101 (57.1)
Lost to Follow-up	0	0
Kaplan-Meier Estimates of Time to Event (months)		
Quartiles (95% CI)[b]		
25%	25.889 (19.844, NE)	20.928 (17.084, 22.965)
50%	NE (NE, NE)	NE (29.667, NE)
75%	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Versus Placebo		
Hazard Ratio[c]	0.698	
95% CI of Hazard Ratio	(0.508, 0.958)	
p-value	0.0259	

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; NE = not estimable; NYHA = New York Heart Association; TTR = transthyretin.

a. Heart transplantation and combined heart and other organ transplantation or for implantation of a cardiac mechanical assist device, are handled in the same manner as death.
b. Calculated using Kaplan-Meier method
c. Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (Variant and Wild-type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.

ITT 集団を用いた心血管事象に関連する入院頻度の解析結果を Table 6-6 に示した。タファミジス併合群の 138 例（52.3%）およびプラセボ群の 107 例（60.5%）が心血管事象に関連する入院を 1 回以上行った。ITT 集団における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 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とプラセボ群との群間差（相対リスク）[注6]は 0.6761 であり，プラセボ群と比較してタファミジス併合群で心血管事象に関連する入院リスクが 32.39%低下した（p<0.0001）。

注6 群間差の指標として相対リスクを用いた（本文中の表を含む）。

Table 6-6. 心血管事象に関連する入院頻度：ITT 集団（B3461028 試験）

	Pooled Tafamidis (N=264)	Placebo (N=177)
Total Number of Subjects with CV-related Hospitalizations, n (%)	138 (52.3)	107 (60.5)
Frequency of CV-related Hospitalizations per Year[a]		
Mean (SD)	0.999 (2.2777)	0.884 (1.2032)
Median	0.395	0.403
Min, Max	0.00, 21.49	0.00, 7.23
Frequency of CV-related Hospitalization (95% CI)	0.4750 (0.4181, 0.5396)	0.7025 (0.6174, 0.7993)
Relative Risk Ratio (Pooled Tafamidis vs Placebo) (95% CI)[b]	0.6761 (0.5639, 0.8107)	
p-value[b]	<0.0001	

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; NYHA = New York Heart Association; SD = standard deviation; TTR = transthyretin.

a. CV-related hospitalizations per year is calculated as (subject's number of CV related hospitalizations) / (duration on study in years).

b. Poisson regression analysis with treatment, TTR Genotype (variant and wild-type), NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III), treatment-by-TTR genotype interaction, and treatment-by-NYHA baseline classification interaction terms as factors adjusted for treatment duration. Only CV-related hospitalizations where the subject is admitted to a hospital over the duration of the trial are included in this analysis; any hospitalizations prior to randomization date are not included.

心血管事象に関連する入院頻度について，PP 集団でも同様の結果が認められた。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 0.4652 回，プラセボ群で 0.6752 回であった。タファミジス併合群とプラセボ群の群間差は 0.6890 であった（p=0.0001）。

重要な副次解析

30 ヵ月時の 6MWT での歩行距離のベースラインからの変化量

ITT 集団のタファミジス併合群でプラセボ群と比べて 6 ヵ月時（p=0.0067）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（総括報告書 Figure 4）。ベースライン時の 6MWT における歩行距離（m）の平均（SD）は，タファミジス併合群で 350.55（121.296）m，プラセボ群で 353.26（125.983）m 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［標準誤差（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。タファミジス併合群のプラセボ群に対する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 であった（p<0.0001）。

PP 集団では，タファミジス併合群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差（SE）は 74.81（9.319）m であった（p<0.0001）。PP 集団において，タファミジス併合群でプラセボ群と比べて 6 ヵ月時（p=0.0179）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（総括報告書 Figure 14.2.3.1.2）。

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において，ITT 集団の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（総括報告書 Figure 5）。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で，67.274（21.3561），プラセボ群で 65.898（21.7357）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。タファミジス併合群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差（SE）は 13.65（2.130）であった（p<0.0001）。

PP 集団では，タファミジス併合群のプラセボ群に対する KCCQ-OS スコアの最小二乗平均の差（SE）は 14.17（2.324）であった（p<0.0001）。PP 集団でも，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=0.0036）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（総括報告書 Figure 14.2.4.1.2）。

その他の副次解析

心血管事象に関連する死亡

心血管事象に関連する死亡（心臓移植または人工心臓埋め込みを「死亡」として扱った）は，タファミジス併合群で 64 例（24.2%），プラセボ群で 63 例（35.6%）に認められた。タファミジス併合群の 200 例（75.8%）およびプラセボ群の 114 例（64.4%）が打ち切りとなった。タファミジス併合群の 186 例（70.5%）およびプラセボ群の 101 例（57.1%）は解析時点で生存していたため打ち切りとなり，タファミジス併合群の 14 例（5.3%）およびプラセボ群の 13 例（7.3%）はその他の理由により死亡した。Cox 比例ハザードモデルに基づく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，プラセボ群と比べて心血管事象に関連する死亡リスクが低下した（p=0.0383，総括報告書 Table 14）。

死因を問わない死亡

有効性の主解析の補助解析としてタファミジス併合群で死因を問わない死亡の結果が示された（Figure 6-2，Table 6-5）。

心血管事象に関連する入院頻度

有効性の主解析の補助解析としてタファミジス併合群で心血管事象に関連する入院頻度の結果が示された（Table 6-6）。

1 ヵ月時の TTR 安定化

1 ヵ月時（投与前）に TTR 安定化が認められた被験者の割合は，タファミジス併合群［211/245 例（86.1%）］でプラセボ群［6/170 例（3.5%）］と比べて統計的に有意に高かった（p<0.0001）。最高濃度到達予定時間（1 ヵ月時の治験薬投与後 4 時間 30 分）に採取した検体でも同様の結果が得られた。

部分集団解析

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。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 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

意な低下が認められた（F-S 法による解析 : それぞれ p=0.0048，p=0.0030，総括報告書 Table 16）。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（総括報告書 Figure 12）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（総括報告書 Figure 13），その他の副次評価項目である心血管事象に関連する入院頻度（総括報告書 Table 19）および 1 ヵ月時の TTR の安定化率（総括報告書 Table 20）においても各タファミジス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。

TTR 遺伝子が野生型の被験者では，タファミジス併合群でプラセボ群と比べて 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，総括報告書 Table 21）。ベースライン時の NYHA 心機能分類が I／II 度の被験者では，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，総括報告書 Table 26）。

探索的解析

<u>地域別（米国および米国以外）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</u>

地域別（米国および米国以外）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，ITT 集団の米国の被験者（p=0.0332）および米国以外の被験者（p=0.0045）で認められた（総括報告書 Table 14.2.1.13）。PP 集団の米国の被験者（p=0.0014）および米国以外の被験者（p=0.0008）でも，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（総括報告書 Table 14.2.1.14）。

<u>死因を問わない死亡および判定された心血管事象に関連する入院頻度</u>

確定できない（indeterminate）と分類された入院を除外した解析では，主解析と一貫して，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 ITT 集団および PP 集団で認められた（それぞれ p=0.0006 および p<0.0001，総括報告書 Table 14.2.1.11，14.2.1.12）。すべての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 ITT 集団および PP 集団で認められた（それぞれ p=0.0003 および p<0.0001，総括報告書 Table 14.2.6.5.1，14.2.6.5.2）。

<u>死因を問わない死亡および理由を問わない入院頻度</u>

30 ヵ月時までの理由を問わない入院頻度の平均は，タファミジス併合群およびプラセボ群でそれぞれ 1.87 回および 2.16 回であった。Finkelstein-Schoenfeld 法による死因を問わない死亡および理由を問わない入院頻度の解析では，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差が認められた（p=0.0088，総括報告書 Table 14.2.6.5）。

<u>死因を問わない死亡および心血管事象に関連する入院日数</u>

Finkelstein-Schoenfeld 法による死因を問わない死亡と心血管事象に関連する平均入院日数の解析では，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差が認められた（p=0.0005，総括報告書 Table 14.2.6.6）。

心血管事象に関連する死亡および心血管事象に関連する入院頻度

Finkelstein-Schoenfeld 法による心血管事象に関連する死亡および心血管事象に関連する入院頻度の解析では，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差が認められた（p<0.0001，総括報告書 Table 14.2.6.7）。

心血管事象に関連する死亡：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

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，Cox 比例ハザードモデルに基づく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，プラセボ群と比べて死亡リスクが低下した（p=0.0267，総括報告書 Table 14.2.5.1.2）。

理由を問わない入院頻度

1 年あたりの理由を問わない入院頻度［平均（SD）］は，タファミジス併合群で 1.660（3.1458）回，プラセボ群で 1.576（2.3510）回であった。タファミジス併合群のプラセボ群に対する相対リスクは 0.7926（95% CI：0.6927，0.9068）（p=0.0007）であり，理由を問わない入院のリスクが 20.74%低下した。

理由を問わない入院日数

理由を問わない入院日数［平均（SD）］は，タファミジス併合群で 15.51（24.320）日およびプラセボ群で 18.45（24.331）日であった。タファミジス併合群とプラセボ群との最小二乗平均の差（SE）は−2.70（2.338）であった（p=0.2480）。

心血管事象に関連する入院日数

心血管事象に関連する入院日数［平均（SD）］は，タファミジス併合群で 8.30（15.021）日およびプラセボ群で 12.10（20.844）日であった。タファミジス併合群とプラセボ群との最小二乗平均の差（SE）は−3.72（1.694）であった（p=0.0287）。

1 ヵ月時を除く各時点での TTR 安定化率

各時点（6，12，18，24 および 30 ヵ月時）で TTR 安定化が認められた被験者の割合は，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に高かった（すべての時点で p<0.0001）。

各時点での PGA のベースラインからの変化

30 ヵ月時に PGA がベースラインから改善した（「非常に良くなった」，「ずっと良くなった」および「少し良くなった」）と報告した被験者の割合は，すべてのカテゴリでタファミジス併合群でプラセボ群と比べて高かった。

各時点での EQ-5D-3L および VAS スコアのベースラインからの変化量

EQ-5D-3L 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は 18 ヵ月時から認められ（p=0.0006），30 ヵ月時まで維持した。VAS スコアにおいて，タファミジス併合群でプラセボ群に比べて統計的に有意な差は 12 ヵ月時から認められ（p=0.0059），30 ヵ月時まで維持した。

各時点での NYHA 心機能分類のベースラインからの変化

概して，ベースライン時の NYHA 心機能分類で改善または維持が認められた被験者の割合は，タファミジス併合群でプラセボ群と比べて高かった。

30 ヵ月時にベースライン時の NYHA 心機能分類を維持していた被験者は，タファミジス併合群で I 度 7 例（4.1%），II 度 73 例（42.7%），III 度 19 例（11.1%）であり，プラセボ群で I 度 1 例（1.2%），II 度 28 例（34.1%），III 度 12 例（14.6%）であった。

30 ヵ月時にベースライン時の NYHA 心機能分類が I 度から変化した被験者は，タファミジス併合群で II 度への悪化が 7 例（4.1%），III 度への悪化が 4 例（2.3%），IV 度への悪化が 1 例（0.6%）であり，プラセボ群では II 度への悪化が 4 例（4.9%），III 度への悪化が 1 例（1.2%）であった。

30 ヵ月時にベースライン時の NYHA 心機能分類が II 度から変化した被験者は，タファミジス併合群で I 度への改善が 14 例（8.2%），III 度への悪化が 35 例（20.5%）であり，プラセボ群で，I 度への改善が 3 例（3.7%），III 度への悪化が 22 例（26.8%），IV 度への悪化が 4 例（4.9%）であった。

30 ヵ月時にベースライン時の NYHA 心機能分類が III 度から変化した被験者は，タファミジス併合群で II 度への改善が 9 例（5.3%），III 度への悪化が 2 例（1.2%）であり，プラセボ群で II 度への改善が 5 例（6.1%），IV 度への悪化が 2 例（2.4%）であった。

各時点（30 ヵ月時を除く）での 6MWT における歩行距離のベースラインからの変化量

6，12，18 および 24 ヵ月時でのタファミジス併合群とプラセボ群の 6MWT における歩行距離のベースラインからの変化量の最小二乗平均の差（SE）は，それぞれ 18.46（6.798）m，33.24（7.144）m，46.25（8.650）m および 63.43（9.722）m であった（6 ヵ月時：p=0.0067，12，18 および 24 ヵ月時：いずれも p<0.0001）。

各時点での KCCQ のベースラインからの変化量：ドメインスコアおよび Clinical summary スコア

KCCQ-OS スコアの結果と同様，30 ヵ月時に，KCCQ のすべてのドメイン（症状の安定性および自己効力感を除く）のスコアの低下が統計的に有意に抑制された。ドメインスコア（症状の頻度および負担度，症状全体，QOL）および Clinical summary 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 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。身体活動制限および社会的制限のドメインスコアでは，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（総括報告書 Table 14.2.6.11）。

各時点（30 ヵ月時を除く）での KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量

6，12，18 および 24 ヵ月時でのタファミジス併合群とプラセボ群の KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均の差（SE）は，それぞれ 3.02（1.191），7.67（1.473），9.90（1.564）および 11.31（2.127）であった（6 ヵ月時：p=0.0113，12，18 および 24 ヵ月時：いずれも p<0.0001）。

各時点での mBMI のベースラインからの変化量

30 ヵ月時でのタファミジス併合群とプラセボ群の mBMI のベースラインからの変化量の最小二乗平均の差（SE）は，22.81（8.852）$kg/m^2*g/L$ であった（p=0.0100）。

各時点での特定の心エコー検査パラメータのベースラインからの変化量

タファミジス併合群で心エコー検査所見から良好な結果が示された。18 ヵ月時の global longitudinal strain のベースラインからの変化量は，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差が認められた（p=0.0300）。30 ヵ月時の二次元画像による左室一回拍出量（p=0.0044），circumferential strain mid global（p=0.0006）および radial strain mid global（p=0.0064）のベースラインからの変化量は，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差が認められた。左室拡張終期での心室中隔壁厚，左室後壁厚および左室駆出率はタファミジス併合群とプラセボ群で同程度であった。

各時点での NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量

30 ヵ月時の NT-proBNP 濃度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，−2180.54（583.218）pg/mL であった（p=0.0002）。

6.2.4. 安全性の結果

6.2.4.1. 有害事象

有害事象は，タファミジス 20 mg 群で 87 例（98.9%），80 mg 群で 173 例（98.3%）およびプラセボ群で 175 例（98.9%）に認められた（Table 6-7）。治験薬と関連がある有害事象は，タファミジス 20 mg 群で 34 例（38.6%），80 mg 群で 79 例（44.9%）およびプラセボ群で 90 例（50.8%）に認められた。

有害事象の要約を Table 6-7 に示した。

Table 6-7. 有害事象の要約：安全性解析対象集団（B3461028 試験）

	Tafamidis 20 mg (N=88) n (%)	Tafamidis 80 mg (N=176) n (%)	Pooled Tafamidis (N=264) n (%)	Placebo (N=177) n (%)
Treatment-emergent AEs (all causalities)				
Number of TEAEs	1036	2138	3174	2463
Subjects with TEAEs	87 (98.9)	173 (98.3)	260 (98.5)	175 (98.9)
Subjects with treatment-emergent SAEs	66 (75.0)	133 (75.6)	199 (75.4)	140 (79.1)
Subjects with severe TEAEs	54 (61.4)	110 (62.5)	164 (62.1)	114 (64.4)
Subjects discontinued drug due to TEAEs	16 (18.2)	40 (22.7)	56 (21.2)	51 (28.8)
Subjects with dose reduced due to TEAEs	0	2 (1.1)	2 (0.8)	4 (2.3)
Subjects with temporary discontinuation due to TEAEs	20 (22.7)	33 (18.8)	53 (20.1)	46 (26.0)
Treatment-emergent AEs (treatment-related)				
Number of TEAEs	67	226	293	207
Subjects with TEAEs	34 (38.6)	79 (44.9)	113 (42.8)	90 (50.8)
Subjects with treatment-emergent SAEs	2 (2.3)	3 (1.7)	5 (1.9)	4 (2.3)
Subjects with severe TEAEs	3 (3.4)	5 (2.8)	8 (3.0)	5 (2.8)
Subjects discontinued drug due to TEAEs	0	1 (0.6)	1 (0.4)	3 (1.7)
Subjects with dose reduced due to TEAEs	0	2 (1.1)	2 (0.8)	3 (1.7)
Subjects with temporary discontinuation due to TEAEs	2 (2.3)	5 (2.8)	7 (2.7)	7 (4.0)

Abbreviations: SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes: Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set. Includes events occurring up to 28 days after last dose of study drug. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 20.1 coding dictionary applied.

主な有害事象（発現割合 15%以上）は以下のとおりであった。

- タファミジス 20 mg 群［n（%）］：心不全［30 例（34.1%）］，転倒［27 例（30.7%）］，呼吸困難［21 例（23.9%）］，浮動性めまい，うっ血性心不全および末梢性浮腫［各 17 例（19.3%）］，心房細動，咳嗽および疲労［各 16 例（18.2%）］ならびに便秘［14 例（15.9%）］

- タファミジス 80 mg 群［n（%）］：心不全［46 例（26.1%）］，転倒［43 例（24.4%）］，心房細動［35 例（19.9%）］，末梢性浮腫［30 例（17.0%）］，疲労および呼吸困難［各 29 例（16.5%）］ならびに四肢痛［27 例（15.3%）］

- プラセボ群［n（%）］：心不全［60 例（33.9%）］，呼吸困難［55 例（31.1%）］，転倒［41 例（23.2%）］，下痢［39 例（22.0%）］，浮動性めまい［37 例（20.9%）］，悪心［36 例（20.3%）］，心房細動，疲労，うっ血性心不全［各 33 例（18.6%）］，胸水［32 例（18.1%）］，末梢性浮腫［31 例（17.5%）］，便秘および咳嗽［各 30 例（16.9%）］，水分過負荷，急性腎障害および痛風［各 29 例（16.4%）］ならびに尿路感染［27 例（15.3%）］

有害事象の重症度は，ほとんどが軽度または中等度であった。タファミジス 20 mg 群，80 mg 群およびプラセボ群で主な重度の有害事象は，うっ血性心不全［それぞれ 13 例（14.8%），15 例（8.5%）および 22 例（12.4%）］および心不全［11 例（12.5%），21 例（11.9%）および 25 例（14.1%）］であった。

タファミジス 80 mg 群およびプラセボ群で最も多く報告された治験薬と関連がある有害事象は，下痢［それぞれ 14 例（8.0%）および 18 例（10.2%）］であった。タファミジス 20 mg 群で最も多く報告された治験薬と関連がある有害事象は，尿路感染［5 例（5.7%）］であった。治験薬と関連がある有害事象の重症度は，ほとんどが軽度または中等度であった。いずれの群でも，治験薬と関連がある重度の下痢は認められなかった。治験薬と関連がある重度の尿路感染はタファミジス 80 mg 群で 1 例に認められた。

いずれの器官別大分類別でも，プラセボと比較してタファミジス投与による数値的な傾向は認められなかった。白内障，膀胱炎，副鼻腔炎，無力症および平衡障害を含む有害事象では，各タファミジス群で発現割合がプラセボ群と比べて数値的にわずかに高かった。白内障は，タファミジス 20 mg 群で 3 例（3.4%），80 mg 群で 9 例（5.1%）およびプラセボ群で 2 例（1.1%）に報告された。膀胱炎はタファミジス 20 mg 群で 2 例（2.3%），80 mg 群で 6 例（3.4%）に報告され，プラセボ群では認められなかった。無力症は，タファミジス 20 mg 群で 11 例（12.5%），80 mg 群で 18 例（10.2%）およびプラセボ群で 11 例（6.2%）に報告された。副鼻腔炎は，タファミジス 20 mg 群で 5 例（5.7%），80 mg 群で 10 例（5.7%）およびプラセボ群で 1 例（0.6%）に報告された。平衡障害は，タファミジス 20 mg 群で 2 例（2.3%），80 mg 群で 15 例（8.5%）およびプラセボ群で 2 例（1.1%）に報告された。甲状腺機能障害および肝関連の有害事象については，各タファミジス群とプラセボ群の間で発現割合に差は認められなかった。

6.2.4.2. 死亡

計 144 例が試験期間中または追跡期間中（30 ヵ月時の生存状況評価時に情報を収集）に死亡した。死亡例の内訳は，タファミジス 20 mg 群，80 mg 群およびプラセボ群でそれぞれ 23 例（26.1%），49 例（27.8%）および 72 例（40.7%）であった。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された死亡はなく，大部分が本試験の対象疾患による死亡と判断された。

6.2.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は，タファミジス 20 mg 群で 66 例（75.0%），80 mg 群で 133 例（75.6%）およびプラセボ群で 140 例（79.1%）に認められた（Table 6-7）。治験薬と関連がある重篤な有害事象は，タファミジス 20 mg 群で 2 例（2.3%），80 mg 群で 3 例（1.7%）およびプラセボ群で 4 例（2.3%）に認められた。

器官別大分類別および基本語別で多く報告された上位 2 つの重篤な有害事象は，状態悪化および心不全であった。状態悪化は，タファミジス 20 mg 群で 23.9%，80 mg 群で 22.7%およびプラセボ群で 32.8%の被験者に認められた。心不全は，タファミジス 20 mg 群で 18.2%，80 mg 群で 19.3%およびプラセボ群で 22.6%の被験者に認められた。

6.2.4.4. 有害事象による試験中止

有害事象による試験中止は，タファミジス 20 mg 群で 5 例（5.7%），80 mg 群で 12 例（6.8%）およびプラセボ群で 11 例（6.2%）に報告された。このうち 3 例（0.7%）が治験薬に関連する有害事象により試験を中止した［タファミジス 80 mg 群 1 例（0.6%）およびプラセボ群 2 例（1.1%）］（総括報告書 Table 14.1.1.2）。

6.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

臨床検査値のベースライン値が基準範囲内でベースライン後に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［63 例（71.6%）］，80 mg 群［128 例（72.7%）］およびプラセボ群［123 例（69.5%）］で同程度であった。臨床検査値のベースライン値が基準範囲外であった被験者でベースライン後も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［78 例（88.6%）］，80 mg 群［144 例（81.8%）］およびプラセボ群［143 例（80.8%）］で同程度であった。ただし，サイロキシン値異常が認められた被験者の割合は，プラセボ群と比べて各タファミジス群で高かった。ベースライン値が基準範囲内で，ベースライン後にサイロキシン値異常［<0.8×基準範囲下限値（LLN）］が認められた被験者の割合は，タファミジス 20 mg 群で 12.3%（10/81 例），80 mg 群で 29.9%（47/157 例）およびプラセボ群で 4.5%（7/157 例）であった（Table 14.3.4.1.2.1）。ベースラインが基準範囲外であった被験者で，サイロキシン値異常［<0.8×LLN］が認められた被験者の割合は，タファミジス 80 mg 群［9/17 例（52.9%）］で高かった［20 mg 群：2/6 例（33.3%），プラセボ群：0/19 例］（Table 14.2.4.1.3.1）。遊離サイロキシンまたは甲状腺刺激ホルモンの臨床的に意味のある上昇は認められず，有害事象報告からも甲状腺機能異常に関連するシグナルは認められなかった（総括報告書 12.4.2 項）。

臨床検査値，バイタルサイン，心電図および身体的検査の結果から，タファミジスの安全性上の問題を示す明らかな傾向は認められず，投与群間で臨床的に重要な差も認められなかった。

6.3. 結論

- 本第 3 相試験の結果，タファミジス投与後 30 ヵ月時に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が統計的に有意に低下し，ATTR-CM 患者に対するタファミジスの有効性が示された。

- 主解析での肯定的な結果に加え，主解析の個々の要素（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）でもタファミジスの有意かつ臨床的に意味のある効果が確認された。

- タファミジス投与後，身体機能的能力（6MWT）および QOL（KCCQ-OS スコア）の低下も有意に抑制された。身体機能的能力（6MWT）および QOL（KCCQ-OS スコア）に対するタファミジスの効果は 6 ヵ月時に認められたが，全生存期間への効果は約 18 ヵ月後に認められた。

- タファミジスの有効性は，その他すべての有効性副次評価項目（心血管事象に関連する死亡割合，心血管事象に関連する入院頻度，死因を問わない死亡および 1 ヵ月時の TTR 安定化率），PP 集団を用いた解析および感度分析でも示された。

- タファミジス 20 mg 群および 80 mg 群ともに，主解析，重要な副次解析およびその他の副次解析において，プラセボ群と比較して有意な治療効果が認められた。

- 本試験集団では，タファミジスはおおむね安全で忍容性も良好であり，減量した被験者の割合は低く，有害事象および重篤な有害事象の発現割合は投与群間で同程度であった。死亡した被験者の割合は，タファミジス群と比べてプラセボ群で高かった。治験薬と関連がある死亡の報告はなく，大部分が本試験の対象疾患による死亡と判断された。

- 臨床検査値，バイタルサイン，心電図および身体的検査において，臨床的に意味のある変化は認められなかった。

- 本試験集団で確認されたタファミジスの有効性および安全性プロファイルから，タファミジスは ATTR-CM の治療選択肢として妥当であることが示された。

7. B3461024 試験（Fx-001）

治験の標題：家族性心アミロイドーシスまたは老人性全身性アミロイドーシス（SSA）を有する被験者の疾患の特性および進行を検討する試験［トランスサイレチン型心アミロイドーシス（TTR-CM）試験，Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study：TRACS］

7.1. 試験概要

治験実施施設：5 施設（米国）

公表文献： Ruberg FL, Mauer M, Judge DP, et al. A Prospective Evaluation of the Morbidity and Mortality of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-CM): The Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). Amyloid. 2010; P-89.

治験期間：2006 年 4 月 21 日～2008 年 12 月 17 日

開発段階：該当なし

7.1.1. 目的

主要目的：TTR-CM と診断された被験者の疾患特性と疾患進行を検討する。

副次目的：

- TTR-CM と診断された被験者の全身治療の種類と受診／診断歴をレトロスペクティブに検討する。
- TTR-CM 治療研究を目的とした第 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。

7.1.2. 治験デザイン

本試験は，TTR-CM と診断された被験者の疾患の特性と進行を検討する縦断的な観察研究である。

予定被験者数：最大 35 例

7.1.3. 診断および主な組み入れ基準

各施設で医師により TTR-CM［遺伝子変異型，または野生型（SSA）］を有すると診断された 18 歳以上の男女

7.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

該当なし。本試験で治験薬の投与は実施しなかった。

7.1.5. 評価項目

探索的評価項目の主な解析を以下に示す。

- 死亡割合および入院頻度
- New York Heart Association（NYHA）心機能分類

- クオリティオブライフ（QOL）［Kansas City Cardiovascular Questionnaire（KCCQ）および SF-36］
- 運動耐容能（6 分間歩行テスト）
- 臨床検査
- 被験者から報告された症状およびバイタルサイン
- 心エコー検査
- 心臓磁気共鳴画像（CMR）
- 心電図（ECG）

7.1.6. 統計解析方法

7.1.6.1. 症例数の設定根拠

本試験では，TTR 遺伝子変異型を有する被験者として約 15～20 例および TTR 野生型被験者として約 10～20 例を組み入れることとした。目標症例数は，実施可能性と各治験参加施設で組み入れ可能な症例数に基づいて設定した。本試験はいずれの評価項目についても検出力は設定していない。TRACS は TTR-CM を理解するために計画された試験であり，TTR-CM の進行に関する仮説の検討のために心臓バイオマーカー等測定可能な評価項目を検討する追跡調査および最長 24 ヵ月間の観察研究である。

7.1.6.2. 統計解析

組み入れられた全被験者を対象に解析し，遺伝子型別（V122I 型および野生型）の部分集団解析も実施した。また，いくつかの解析では生存状態による層別も行った。

被験者の内訳，人口特性学的特徴およびベースライン特性および探索的な評価項目について要約表を示した。

カテゴリー変数は例数および割合を用いて記述的に要約した。連続変数は例数（n），平均値，標準偏差（SD），中央値，最小値および最大値を用いて記述的に要約した。

試験期間中，どの測定項目が変化するかを検討するため，6，12 および 18 ヵ月時のデータとベースラインのデータを統計的検定により比較した。実施した検定数が多く，症例数も少ないため，第一種の過誤を犯す高いリスクがあったが，上記で観測された変化量について統計的に有意な差が認められるかを調べるために標準的な検定を行った。これらの解析の目的が仮説の検討のためで，仮説検定ではないことを考慮すると，第一種の過誤の高いリスクがあることは第二種の過誤のリスクが増加するよりは好ましい。ベースライン特性として TTR-CM の被験者背景および試験組み入れ前の既往歴に関する解析を行った。

連続変数は，遺伝子型を固定効果，ベースラインを共変量とした共分散分析（ANCOVA）を行い，TTR 遺伝子型の群間で比較した。遺伝子型の群間の差を評価するために，最小二乗平均値の差およびその 95%信頼区間（CI）を算出した。カテゴリー変数は Fisher の正確検定を用いて TTR 遺伝子型の群間で比較した。

他に特に規定がない場合は，すべての検定および（または）CI の算出での有意水準は 0.05（両側）とした。

7.2. 試験結果

7.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者特性およびベースライン疾患特性を以下に示した。

Table 7-1. 遺伝子型別の被験者特性およびベースライン疾患特性［B3461024 試験（Fx-001）］

	Wild-Type N=18	V122I Mutation N=11	All Subjects N=29	p-value [a]
Age (mean, SD)	75.5 (5.6)	71.1 (4.9)	73.8 (5.7)	0.0621
Race (Black/White)	0/18	11/0	11/18	0.0000
Gender (Female/Male)	0/18	2/9	2/27	0.1355
Time from diagnosis (months) mean (SD)	9.7 (7.5)	11.6 (17.3)	10.4 (11.9)	0.4860
Duration of TTR-related symptoms (months) mean (SD)	35.4 (33.6)	21.6 (17.8)	30.2 (29.1)	0.3568
Age at Symptom Onset (years) mean (SD)	72.7 (5.4)	69.5 (5.6)	71.5 (5.6)	0.1503
Age at TTR Diagnosis (years) mean (SD)	74.8 (5.7)	70.3 (5.6)	73.1 (6.0)	0.0506
Heart rate (beats/min) mean (SD)	66.8 (9.6)	81.5 (10.8)	72.4 (12.2)	0.0017
Diastolic blood pressure (mmHg) mean (SD)	66.6 (9.8)	73.0 (6.2)	69.0 (9.1)	0.0323
Normal sinus rhythm (% present)	28%	91%	52%	0.0017
History of atrial fibrillation (% present)	33%	9%	24%	0.2021

Source:総括報告書 Table 14.1.2.1, Table 14.1.2.3, and Table 14.1.2.4.
Note: Duration of TTR-related symptoms is calculated by subtracting the date of earliest TTR-related symptom from the date of the Baseline evaluation. Age at TTR symptom onset is calculated by subtracting date of birth from date of earliest TTR-related symptom. Age at TTR diagnosis is calculated by subtracting date of birth from date of diagnosis.
a. Continuous variables were analyzed using Wilcoxon rank-sum test comparing mean differences between wild-type vs. V122I. Categorical variables (e.g., gender, race) were analyzed using Fisher's exact test comparing proportion of wild-type vs. V122I.

7.2.2. 探索的評価項目の結果

7.2.2.1. 死亡割合および入院頻度

29 例中 5 例が全 24 ヵ月間の追跡調査を完了し，全被験者の平均追跡調査期間は 15.5 ヵ月であった。死亡は 12 例（心臓移植を受けた 1 例を含む）に報告され，V122I 型変異を有する被験者（8/11 例）で野生型被験者（4/18 例）と比べて多かった（総括報告書 Table 14.1.2.5）。計 7 例は治験依頼者実施の治療試験［B3461025 試験（Fx1B-201）］に参加するため，24 ヵ月未満の時点で中止した。

12/29 例（41.4%）で 41 回の入院があり，内訳は野生型被験者 5/18 例（27.8%）で 16 回の入院，V122I 型被験者 7/11 例（63.6%）で 25 回の入院であった。平均追跡調査期間 15.5 ヵ月の間に被験者 1 例あたり平均 2.8 回の心臓に起因する入院が報告された。心臓に起因する入院の主な理由はうっ血性心不全の悪化に関連するものであった。

7.2.2.2. New York Heart Association（NYHA）心機能分類

多変量解析によるベースライン時の死亡の予測因子は，長期の罹病期間（月）および 1 回拍出量の減少であった（それぞれ p=0.0039，p=0.0061）。ベースライン時の NYHA 心機能分類は III 度の被験者が 7/29 例（24.1%）認められたものの，多くの被験者では I 度または II 度であった［ただし，NYHA 心機能分類「その他」と記録され，解析のため II 度と設定された野生型被験者 1 例を含む（総括報告書 11.3.3 項）］。12 ヵ月時での NYHA の悪化は 5/18 例（27.8%）［内訳：野生型 3/12 例（25.0%），V122I 型 2/6 例（33.3%）］に認められ，18 ヵ月時では 6/13 例（46.2%）に認められた。

7.2.2.3. クオリティオブライフ（QOL）

KCCQ（clinical summary score と overall summary score）および SF-36 ドメインとコンポーネント・サマリースコアにおいて，V122I 型被験者ではベースライン時の平均スコアが野生型被験者に比べ低かった（すなわち，QOL がより低く，より重い疾患であることを示す）。ベースライン時の KCCQ の平均 overall summary score（標準偏差：SD）は，V122I 型被験者で 65.8（17.17），野生型被験者で 80.1（15.50）であった（総括報告書 11.3.6 項）。ベースライン時の SF-36 のコンポーネント・サマリースコア［平均（SD）］で，身体的側面の QOL サマリースコアは V122I 型被験者で 34.8（8.74），野生型被験者で 41.4（9.21），精神的側面の QOL サマリースコアは V122I 型被験者で 52.4（10.68），野生型被験者で 56.9（7.82）であった（総括報告書 11.3.7 項）。

治験期間を通して両遺伝子型で疾患が進行するとともに KCCQ のサマリースコアが低下し，V122I 型では経時的な疾患の進行の影響がより大きかった。SF-36 ドメインのベースラインからの変化量は，試験期間を通じて V122I 型被験者で野生型被験者に比べてわずかに悪化していた。

7.2.2.4. 運動耐容能（6 分間歩行テスト）

6 分間の歩行テストにおける歩行距離から機能的能力を以下に示した。

- データが得られた 26 例中 11 例（42.3%）のベースラインの歩行距離は 300 m 未満であり，本試験組み入れ時の TTR-CM 被験者における臨床的に意味のある疾患の影響を示唆する結果であった。
- 野生型被験者の各測定時点での平均歩行距離は，V122I 型被験者と比べて長かった。
- 試験期間を通して，V122I 型被験者の歩行距離のベースラインからの変化は，野生型被験者と比べて悪化していた。しかし，遺伝子型別の部分集団間で歩行距離に統計的に有意な差は認められなかった（p≥0.1038）。
- ベースラインの平均歩行距離（SD）について，生存例［395.0（142.68）m］と死亡例［258.8（139.45）m］の間で統計的に有意な差が認められた（p=0.0147，総括報告書 Table 14.2.7.2）。歩行距離の分類（< 300 m，300-374.9 m，375-449.9 m，≥ 450 m）において明らかな生存状態の差は認められなかった。

7.2.2.5. 臨床検査

臨床検査値の評価を以下に示した。

- V122I 型被験者では，試験組み入れ時およびベースライン後の各測定時点での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-pro-BNP）は野生型被験者に比べて高かった。

- 6 ヵ月時での NT-pro-BNP のベースラインからの平均変化（SD）は，野生型被験者で 161（1833.9）pg/mL であり，V122I 型被験者で 4399（6248.1）pg/mL であった（最小二乗平均値の差：－4234.3，p=0.0208）。12 および 18 ヵ月時のベースラインからの平均変化は V122I 型被験者で大きかったが，遺伝子型別の部分集団間で統計的に有意な差は認められなかった（それぞれ p=0.4893，p=0.1464）。

- ベースラインの血清平均 TTR 値（SD）は，全被験者で 21.3（7.72）mg/dL であり，遺伝子型別では V122I 型被験者［15.6（8.47）mg/dL］で，野生型被験者［24.2（5.62）mg/dL］と比べて低かった。全被験者での 12 および 18 ヵ月時の TTR 値のベースラインからの平均変化は統計的に有意であった（それぞれ p=0.0002，p=0.0469）。野生型被験者では血清 TTR 値のベースラインからの低下が各測定時点で認められ，V122I 型被験者では，ベースライン時からのわずかな増加が 6 ヵ月時に認められ，その後 12 および 18 ヵ月時にベースラインからの低下が認められた（統計的に有意な差なし）。

- 全被験者でのベースラインの平均 BUN 値（SD）は基準範囲外［34.4（17.91）mg/dL］であり，V122I 型被験者では野生型被験者に比べてより基準範囲から外れていた。試験期間を通して野生型被験者の BUN は V122I 型被験者と比べて悪化した。

- 全被験者でのベースラインの平均血清クレアチニン値（SD）も基準範囲外［1.8（2.03）mg/dL］であり，V122I 型被験者では野生型被験者に比べて，ベースラインの血清クレアチニン値が高かった。試験期間を通して全集団および遺伝子型別の部分集団ともに平均血清クレアチン値の変化はわずかであった。

7.2.2.6. 被験者から報告された症状およびバイタルサイン

被験者から報告されたベースラインの症状は遺伝子型別の部分集団間で同様であった。試験期間中に認められた重要な違いを以下に示した。

- 安静時胸痛：18 ヵ月時点で野生型被験者 7/7 例，V122I 型被験者 5/5 例とも安静時胸痛はないと回答した（総括報告書 Table 14.2.14）。

- 起坐呼吸：18 ヵ月時点で野生型被験者 7/7 例および V122I 型被験者 2/5 例で息切れはないと回答した（p=0.0455）。

- 動悸：12 ヵ月時点で野生型被験者 10/10 例および V122I 型被験者 3/6 例で動悸はないと回答した（p=0.0357）。

- ベースラインおよびベースライン後のバイタルサインでは，遺伝子型別の部分集団と全体集団間で若干違いが認められた。また，ベースラインおよびベースライン後の各時点の症状でも若干違いが認められた。

7.2.2.7. 心エコー検査

エコー検査結果は進行した心アミロイドーシスと整合しており，遺伝子型別の部分集団間で違いは認められなかった。

- 左室後壁厚，心室中隔後壁厚，右室後壁厚，左房径，左室心筋重量の形態学的測定からベースラインのパラメータおよびドプラ法による拘束型流速パターン（E/A 比，e:e'比）から，重大な心臓の異常が示された。ベースラインの平均駆出率は正常（55.7%）であったが，平均 1 回拍出量は減少した（45.4 mL）。

- 左室後壁厚に遺伝子型別の部分集団間で試験期間を通していずれの時点でも統計的に有意な差は認められなかった。ただし，全体集団で 6 ヵ月時のベースラインからの平均変化量（SD）で統計的に有意な差が認められた［1.0（2.07）mm，p=0.0252］。心室中隔または右室の後壁厚では統計的に有意な差は認められなかった。

- 左室駆出率に遺伝子型別の部分集団間で試験期間を通していずれの時点でも統計的に有意な差は認められなかった。野生型被験者で，12 および 18 ヵ月時のベースラインからの平均変化量（SD）で統計的に有意な差が認められた［それぞれ−11.3（13.58）%, p=0.0049, −6.1（5.46）%, p=0.0469］。全体集団でも 12 および 18 ヵ月時のベースラインからの平均変化量（SD）に統計的に有意な差が認められた［それぞれ−7.5（12.70）%, p=0.0073, −7.1（6.32）%, p=0.0020］。

- 左室 1 回拍出量について，野生型被験者で 18 ヵ月時のベースラインからの平均変化量（SD）［−9.7（3.27）mL，p=0.0313］に統計的に有意な差が認められており，全体集団で 18 ヵ月時のベースラインからの平均変化量（SD）に統計的に有意な差が認められた［−8.4（5.03）mL，p=0.0029］。遺伝子型別の部分集団間で左室 1 回拍出量の 6 ヵ月時の最小二乗平均値で統計的に有意な差が認められ［16.04（6.87）mL，p=0.0338］，野生型被験者での 1 回拍出量の減少は，V122I 型被験者に比べて大きかった。

- 左房径における 6 ヵ月時のベースラインからの平均変化量（SD）は全体集団で統計的に有意な差が認められた［3.4（5.02）mm，p=0.0057］。

- 遺伝子型別の部分集団間または遺伝子型別の部分集団内でいずれの時点についても，e:e'比における平均変化に統計的に有意な差は認められなかった。

7.2.2.8. 心臓磁気共鳴画像（CMR）

試験期間を通して，CMR の結果から疾患進行が示唆された。

- 全体集団のベースラインの左室前壁中隔の平均壁厚（SD）は 18.11（3.51）mm で基準範囲外であり，V122I 型被験者でやや小さかった［野生型被験者：19.10（3.21）mm，V122I 型被験者：17.26（3.77）mm］。試験期間中に意味のある変化は認められなかった。

- 全体集団のベースラインの左室下側の平均壁厚（SD）は 15.74（3.50）mm で基準範囲外であり，V122I 型被験者でやや小さかった［野生型被験者：17.39（2.10）mm，V122I 型被験者：14.33（3.50）mm］。試験期間中に意味のある変化は認められなかった。

- 全体集団でベースラインの平均左室駆出率（SD）は 52.99（13.27）%で基準範囲内であり，V122I 型被験者でやや低かった［野生型被験者：56.46（17.57）%，V122I 型被験者：50.51（10.00）%］。ベースラインからの減少は遺伝子型別の両部分集団で認められたが，部分集団間で統計的に有意な差は認められなかった。全体集団での 6 ヵ月時のベースラインの平均変化（SD）に統計的に有意な差が認められた［−9.63（4.24），p=0.0078］。

- 全体集団でベースラインの平均左室 1 回拍出量（SD）は 82.70（28.95）mL で基準範囲内であり，V122I 型被験者でやや少なかった［野生型被験者 : 98.53（39.55）mL，V122I 型被験者：71.38（11.66）mL］。全体集団での 6 および 12 ヵ月時のベースラインからの平均変化（SD）に統計的に有意な差が認められた［それぞれ−13.27（13.75）mL，p=0.0547，−15.23（11.05）mL，p=0.0625］。

- 全体集団でベースラインの平均左室心拍出量（SD）は，5819.1（1501.5）mL/min であり，V122I 型被験者で小さかった［野生型被験者 : 6017.8（2032.8）mL/min, V122I 型被験者 : 5677.1（1149.7）mL/min］。全体集団での 12 ヵ月時のベースラインからの平均変化（SD）に統計的に有意な差が認められたが［−1021.1（1149.2）mL/min，p=0.0313］，遺伝子型別の部分集団間でベースライン後のいずれの時点でも統計的に有意な差は認められなかった。

- ベースラインの左室のアミロイドを伴う心筋質量の平均割合（SD）は，沈着の程度を示しており，全体集団で 26.61（12.33）%であった。試験期間中，この割合は増加したが，統計的有意性を示すには十分なデータは得られなかった。

7.2.2.9. 心電図（ECG）

ベースラインの心電図パラメータ［平均値（SD），PR 間隔：214.2（43.99）msec，QRS 間隔：119.0（35.54）msec，QTc 間隔延長：478.6（46.33）msec］から，伝導障害が示された。ベースラインの正常洞調律（p=0.0017）およびリズム伝導（p=0.0362）に遺伝子型別の部分集団間で統計的に有意な差が認められた。6 ヵ月時の心拍数は V122I 型被験者で野生型被験者と比べて高かった（p=0.0469）。ただし，ベースラインからベースライン後の時点までの間に，上記を除いて統計的に有意な変化は認められなかった。

7.3. 結論

本観察研究の結果から，TTR-CM の野生型被験者および V122I 型被験者の両方で疾患進行が認められた。死亡割合および入院頻度から疾患が進行していることを示しており，V122I 型被験者でこれらの割合が高く，疾患進行の程度が高かった。心臓のバイオマーカー，身体機能／QOL 評価および画像パラメータ（特に，心エコー検査）を含む種々の心臓の評価で同様の変化が認められた。本観察研究の結果に関連のある評価項目は，TTR-CM の疾患修飾療法を目的とした介入試験で用いることができると考えられた。

8. 付録

8.1. 有害事象全件表

8.1.1. B3461031 試験

Table 8-1. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461031 試験

器官別大分類	タファミジス 400 mg (N=42)				モフロキサシン 400 mg (N=42)				プラセボ (N=42)			
基本語（MedDRA v16.0）	n	軽	中	重	n	軽	中	重	n	軽	中	重
胃腸障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**6**	**6**	**0**	**0**	**1**	**0**	**1**	**0**
腹痛	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
下痢	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
悪心	0	0	0	0	3	3	0	0	1	0	1	0
歯痛	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**1**	**0**	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
疲労	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	**1**	**1**	**0**	**0**	**3**	**3**	**0**	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**
毛包炎	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	0	0	0	0	2	2	0	0	1	1	0	0
口腔ヘルペス	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	**2**	**2**	**0**	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**
靭帯捻挫	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
熱傷	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**1**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
筋肉痛	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	**2**	**2**	**0**	**0**	**3**	**3**	**0**	**0**	**2**	**1**	**1**	**0**
浮動性めまい	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0
頭痛	2	2	0	0	1	1	0	0	2	1	1	0

Table 8-1. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461031 試験

器官別大分類	タファミジス 400 mg (N=42)				モフロキサシン 400 mg (N=42)				プラセボ (N=42)			
基本語（MedDRA v16.0）	n	軽	中	重	n	軽	中	重	n	軽	中	重
精神障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**1**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
咽喉刺激感	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	**4**	**4**	**0**	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**	**3**	**3**	**0**	**0**
ざ瘡	2	2	0	0	1	1	0	0	3	3	0	0
皮膚乾燥	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	**1**	**1**	**0**	**0**	**2**	**2**	**0**	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**
血腫	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
低血圧	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0

Source: B3461031 試験 CSR Table 14.3.1.2.2
同一被験者に同じ基本語の有害事象が 2 回以上発現した場合は，最も高い重症度で（1 件のみ）集計した。
治験薬投与期間中に報告された有害事象の重症度が不明の場合は「重度」，ベースライン時に認められた有害事象の重症度が不明の場合は「軽度」として扱った。
被験者は投与群ごとに 1 回のみ集計した。
治験薬投与以降のすべてのデータを含めた。
有害事象は MedDRA 16.0 版でコーディングし，日本語訳は MedDRA/J 16.0 版を用いた。
MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities，N：被験者例数，n：該当例数

Table 8-2. 有害事象（治験薬と関連あり）：B3461031 試験

器官別大分類	タファミジス 400 mg (N=42)				モフロキサシン 400 mg (N=42)				プラセボ (N=42)			
基本語（MedDRA v16.0）	n	軽	中	重	n	軽	中	重	n	軽	中	重
胃腸障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**5**	**5**	**0**	**0**	**1**	**0**	**1**	**0**
腹痛	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
下痢	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
悪心	0	0	0	0	3	3	0	0	1	0	1	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**1**	**0**	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
疲労	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	**1**	**1**	**0**	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
毛包炎	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**1**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
筋肉痛	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	**2**	**2**	**0**	**0**	**3**	**3**	**0**	**0**	**2**	**1**	**1**	**0**
浮動性めまい	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0
頭痛	2	2	0	0	1	1	0	0	2	1	1	0
精神障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**1**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
咽喉刺激感	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	**3**	**3**	**0**	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**	**3**	**3**	**0**	**0**
ざ瘡	2	2	0	0	1	1	0	0	3	3	0	0
皮膚乾燥	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Source: B3461031 試験 CSR Table 14.3.1.3.2
同一被験者に同じ基本語の有害事象が 2 回以上発現した場合は，最も高い重症度で（1 件のみ）集計した。
治験薬投与期間中に報告された有害事象の重症度が不明の場合は「重度」，ベースライン時に認められた有害事象の重症度が不明の場合は「軽度」として扱った。
被験者は投与群ごとに 1 回のみ集計した。

Table 8-2. 有害事象（治験薬と関連あり）：B3461031 試験

器官別大分類	タファミジス 400 mg (N=42)				モフロキサシン 400 mg (N=42)				プラセボ (N=42)			
基本語（MedDRA v16.0）	n	軽	中	重	n	軽	中	重	n	軽	中	重

治験薬投与以降のすべてのデータを含めた。
有害事象は MedDRA 16.0 版でコーディングし，日本語訳は MedDRA/J 16.0 版を用いた。
MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities，N：被験者例数，n：該当例数

8.1.2. B3461040 試験

Table 8-3. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461040 試験

器官別大分類	プラセボ (N=8)				タファミジス 240 mg QD (N=6)				タファミジス 350 mg QD (N=5)				タファミジス 480 mg QD (N=5)			
基本語（MedDRA v15.0）	n	軽	中	重	n	軽	中	重	n	軽	中	重	n	軽	中	重
一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
潰瘍	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	**2**	**2**	**0**	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**
毛包炎	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0
鼻炎	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**
節足動物咬傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
神経系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**0**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**
呼吸障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	**1**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
光線過敏性反応	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
そう痒症	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Source: B3461040 試験 CSR Table 14.3.1.2.2
同一被験者に同じ基本語の有害事象が 2 回以上発現した場合は，最も高い重症度で（1 件のみ）集計した。
治験薬投与期間中に報告された有害事象の重症度が不明の場合は「重度」，ベースライン時に認められた有害事象の重症度が不明の場合は「軽度」として扱った。
被験者は投与群ごとに 1 回のみ集計した。
治験薬投与以降のすべてのデータを含めた。
有害事象は MedDRA 15.0 版でコーディングし，日本語訳は MedDRA/J 15.0 版を用いた。
MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities，N：被験者例数，n：該当例数，QD：1 日 1 回

Table 8-4. 有害事象（治験薬と関連あり）：B3461040 試験

器官別大分類	プラセボ (N=8)				タファミジス 240 mg QD (N=6)				タファミジス 350 mg QD (N=5)				タファミジス 480 mg QD (N=5)			
基本語（MedDRA v15.0）	n	軽	中	重	n	軽	中	重	n	軽	中	重	n	軽	中	重
一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
潰瘍	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	**1**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**
毛包炎	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0
神経系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**0**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	**1**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
光線過敏性反応	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
そう痒症	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Source: B3461040 試験 CSR Table 14.3.1.3.2
同一被験者に同じ基本語の有害事象が 2 回以上発現した場合は，最も高い重症度で（1 件のみ）集計した。
治験薬投与期間中に報告された有害事象の重症度が不明の場合は「重度」，ベースライン時に認められた有害事象の重症度が不明の場合は「軽度」として扱った。
被験者は投与群ごとに 1 回のみ集計した。
治験薬投与以降のすべてのデータを含めた。
有害事象は MedDRA 15.0 版でコーディングし，日本語訳は MedDRA/J 15.0 版を用いた。
MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities，N：被験者例数，n：該当例数，QD：1 日 1 回

8.1.3. B3461056 試験

Table 8-5. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461056 試験

器官別大分類 基本語 （MedDRA v20.1）	タファミジス遊離酸 61 mgA (N=30) n (%)				タファミジス 4×20 mg (N=30) n (%)			
	軽	中	重	合計	軽	中	重	合計
有害事象発現例	7 (23.3)	3 (10.0)	0	10 (33.3)	10 (33.3)	2 (6.7)	0	12 (40.0)
眼障害	**1 (3.3)**	**0**	**0**	**1 (3.3)**	**1 (3.3)**	**0**	**0**	**1 (3.3)**
眼瞼痙攣	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)
眼そう痒症	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0
胃腸障害	**5 (16.7)**	**0**	**0**	**5 (16.7)**	**3 (10.0)**	**1 (3.3)**	**0**	**4 (13.3)**
腹部不快感	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)
下腹部痛	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0
下痢	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)
消化不良	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0
鼓腸	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)
消化器痛	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)
胃酸過多	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)
口唇乾燥	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0
悪心	2 (6.7)	0	0	2 (6.7)	0	0	0	0
歯痛	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)
一般，全身障害および投与部位の状態	**1 (3.3)**	**0**	**0**	**1 (3.3)**	**4 (13.3)**	**0**	**0**	**4 (13.3)**
不快感	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)
疲労	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)	3 (10.0)	0	0	3 (10.0)
感染症および寄生虫症	**1 (3.3)**	**0**	**0**	**1 (3.3)**	**2 (6.7)**	**0**	**0**	**2 (6.7)**
上咽頭炎	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)	2 (6.7)	0	0	2 (6.7)
傷害，中毒および処置合併症	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.3)**	**0**	**1 (3.3)**
顔面骨骨折	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)

Table 8-5. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461056 試験

器官別大分類 基本語 （MedDRA v20.1）	タファミジス遊離酸 61 mgA (N=30) n (%)				タファミジス 4×20 mg (N=30) n (%)			
	軽	中	重	合計	軽	中	重	合計
代謝および栄養障害	**1 (3.3)**	**0**	**0**	**1 (3.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**
食欲減退	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**4 (13.3)**	**1 (3.3)**	**0**	**5 (16.7)**
背部痛	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)
筋痙縮	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)
筋骨格硬直	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	2 (6.7)
四肢痛	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.3)**	**0**	**0**	**1 (3.3)**
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)
神経系障害	**2 (6.7)**	**3 (10.0)**	**0**	**5 (16.7)**	**5 (16.7)**	**0**	**0**	**5 (16.7)**
頭痛	2 (6.7)	3 (10.0)	0	5 (16.7)	5 (16.7)	0	0	5 (16.7)
感覚障害	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0
精神障害	**1 (3.3)**	**0**	**0**	**1 (3.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**
不眠症	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**1 (3.3)**	**0**	**0**	**1 (3.3)**	**1 (3.3)**	**0**	**0**	**1 (3.3)**
咽喉乾燥	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0
鼻閉	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.3)**	**0**	**0**	**1 (3.3)**
ざ瘡	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)

Source: B3461056 試験 CSR Table 14.3.1.2.2
同一被験者に同じ有害事象が 2 回以上発現した場合は，最も高い重症度で（1 件のみ）集計した。
治験薬投与期間中に報告された有害事象の重症度が不明の場合は「重度」，ベースライン時に認められた有害事象の重症度が不明の場合は「軽度」として扱った。
有害事象は MedDRA20.1 版でコーディングし，日本語訳は MedDRA/J20.1 版を用いた。
MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities，N：被験者例数，n：該当例数

Table 8-6. 有害事象（治験薬と関連あり）：B3461056 試験

器官別大分類 **基本語** （MedDRA v20.1）	**タファミジス遊離酸 61 mgA (N=30) n (%)**				**タファミジス 4×20 mg (N=30) n (%)**			
	軽	中	重	合計	軽	中	重	合計
有害事象発現例	6 (20.0)	3 (10.0)	0	9 (30.0)	9 (30.0)	0	0	9 (30.0)
眼障害	**1 (3.3)**	**0**	**0**	**1 (3.3)**	**1 (3.3)**	**0**	**0**	**1 (3.3)**
眼瞼痙攣	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)
眼そう痒症	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0
胃腸障害	**4 (13.3)**	**0**	**0**	**4 (13.3)**	**2 (6.7)**	**0**	**0**	**2 (6.7)**
腹部不快感	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)
下腹部痛	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0
下痢	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)
消化不良	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0
消化器痛	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)
胃酸過多	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)
口唇乾燥	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0
悪心	2 (6.7)	0	0	2 (6.7)	0	0	0	0
一般，全身障害および投与部位の状態	**0**	**0**	**0**	**0**	**3 (10.0)**	**0**	**0**	**3 (10.0)**
不快感	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)
疲労	0	0	0	0	2 (6.7)	0	0	2 (6.7)
代謝および栄養障害	**1 (3.3)**	**0**	**0**	**1 (3.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**
食欲減退	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**4 (13.3)**	**0**	**0**	**4 (13.3)**
背部痛	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)
筋痙縮	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)
筋骨格硬直	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)
四肢痛	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)

Table 8-6. 有害事象（治験薬と関連あり）：B3461056 試験

器官別大分類 **基本語** （MedDRA v20.1）	**タファミジス遊離酸 61 mgA (N=30) n (%)**				**タファミジス 4×20 mg (N=30) n (%)**			
	軽	中	重	合計	軽	中	重	合計
神経系障害	**2 (6.7)**	**3 (10.0)**	**0**	**5 (16.7)**	**5 (16.7)**	**0**	**0**	**5 (16.7)**
頭痛	2 (6.7)	3 (10.0)	0	5 (16.7)	5 (16.7)	0	0	5 (16.7)
感覚障害	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0
精神障害	**1 (3.3)**	**0**	**0**	**1 (3.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**
不眠症	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**1 (3.3)**	**0**	**0**	**1 (3.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**
咽喉乾燥	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.3)**	**0**	**0**	**1 (3.3)**
ざ瘡	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)

Source: B3461056 試験 CSR Table 14.3.1.3.2
同一被験者に同じ有害事象が 2 回以上発現した場合は，最も高い重症度で（1 件のみ）集計した。
治験薬投与期間中に報告された有害事象の重症度が不明の場合は「重度」，ベースライン時に認められた有害事象の重症度が不明の場合は「軽度」として扱った。
有害事象は MedDRA20.1 版でコーディングし，日本語訳は MedDRA/J20.1 版を用いた。
MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities，N：被験者例数，n：該当例数

8.1.4. B3461025 試験（Fx1B-201）

Table 8-7. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461025 試験 （Fx1B-201）

器官別大分類 基本語（MedDRA v10.0）	重症度	V122I 型被験者 (N=4) n (%)	野生型被験者 (N=31) n (%)	合計 (N=35) n (%)
有害事象発現例	軽度	3 (75.0)	29 (93.5)	32 (91.4)
	中等度	4 (100)	26 (83.9)	30 (85.7)
	重度	1 (25.0)	17 (54.8)	18 (51.4)
	生命を脅かす	1 (25.0)	0	1 (2.9)
	死亡	0	2 (6.5)	2 (5.7)
血液およびリンパ系障害	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
貧血	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
心臓障害	軽度	0	3 (9.7)	3 (8.6)
	中等度	1 (25.0)	7 (22.6)	8 (22.9)
	重度	1 (25.0)	7 (22.6)	8 (22.9)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
うっ血性心不全	軽度	0	0	0
	中等度	1 (25.0)	2 (6.5)	3 (8.6)
	重度	1 (25.0)	5 (16.1)	6 (17.1)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
心房細動	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	5 (16.1)	5 (14.3)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
心不全	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	1 (25.0)	2 (6.5)	3 (8.6)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
心室性頻脈	軽度	0	0	0
	中等度	0	2 (6.5)	2 (5.7)

Table 8-7. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461025 試験 （Fx1B-201）

器官別大分類 基本語（MedDRA v10.0）	重症度	V122I 型被験者 (N=4) n (%)	野生型被験者 (N=31) n (%)	合計 (N=35) n (%)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
心房頻脈	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
徐脈	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
脚ブロック	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
右脚ブロック	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
動悸	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
洞性不整脈	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
上室性頻脈	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	重度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0

Table 8-7. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461025 試験 （Fx1B-201）

器官別大分類 基本語（MedDRA v10.0）	重症度	V122I 型被験者 (N=4) n (%)	野生型被験者 (N=31) n (%)	合計 (N=35) n (%)
先天性，家族性および遺伝性障害	軽度	0	0	0
	中等度	1 (25.0)	0	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
色盲	軽度	0	0	0
	中等度	1 (25.0)	0	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
眼障害	軽度	0	2 (6.5)	2 (5.7)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
角膜障害	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
硝子体浮遊物	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
胃腸障害	軽度	1 (25.0)	10 (32.3)	11 (31.4)
	中等度	2 (50.0)	5 (16.1)	7 (20.0)
	重度	0	2 (6.5)	2 (5.7)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
下痢	軽度	0	5 (16.1)	5 (14.3)
	中等度	0	2 (6.5)	2 (5.7)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
便秘	軽度	1 (25.0)	3 (9.7)	4 (11.4)
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0

Table 8-7. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461025 試験 （Fx1B-201）

器官別大分類 基本語（MedDRA v10.0）	重症度	V122I 型被験者 (N=4) n (%)	野生型被験者 (N=31) n (%)	合計 (N=35) n (%)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
悪心	軽度	1 (25.0)	2 (6.5)	3 (8.6)
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
上腹部痛	軽度	0	2 (6.5)	2 (5.7)
	中等度	0	0	0
	重度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
鼓腸	軽度	0	3 (9.7)	3 (8.6)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
口内乾燥	軽度	0	2 (6.5)	2 (5.7)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
嘔吐	軽度	0	0	0
	中等度	1 (25.0)	1 (3.2)	2 (5.7)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
腹痛	軽度	0	0	0
	中等度	1 (25.0)	0	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
口唇炎	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
便失禁	軽度	1 (25.0)	0	1 (2.9)

Table 8-7. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461025 試験 （Fx1B-201）

器官別大分類 基本語（MedDRA v10.0）	重症度	V122I 型被験者 (N=4) n (%)	野生型被験者 (N=31) n (%)	合計 (N=35) n (%)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
鼠径ヘルニア	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
全身障害および投与局所様態	軽度	0	6 (19.4)	6 (17.1)
	中等度	0	10 (32.3)	10 (28.6)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
疲労	軽度	0	3 (9.7)	3 (8.6)
	中等度	0	5 (16.1)	5 (14.3)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
末梢性浮腫	軽度	0	2 (6.5)	2 (5.7)
	中等度	0	4 (12.9)	4 (11.4)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
無力症	軽度	0	2 (6.5)	2 (5.7)
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
浮腫	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	2 (6.5)	2 (5.7)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
口渇	軽度	0	3 (9.7)	3 (8.6)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0

Table 8-7. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461025 試験 （Fx1B-201）

器官別大分類 基本語（MedDRA v10.0）	重症度	V122I 型被験者 (N=4) n (%)	野生型被験者 (N=31) n (%)	合計 (N=35) n (%)
	死亡	0	0	0
カテーテル合併症	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
胸部不快感	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
胸痛	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
ヘルニア	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
ほてり	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
限局性浮腫	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
疼痛	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
発熱	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0

Table 8-7. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461025 試験 （Fx1B-201）

器官別大分類 基本語（MedDRA v10.0）	重症度	V122I 型被験者 (N=4) n (%)	野生型被験者 (N=31) n (%)	合計 (N=35) n (%)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
肝胆道系障害	軽度	0	3 (9.7)	3 (8.6)
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
肝腫大	軽度	0	3 (9.7)	3 (8.6)
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
免疫系障害	軽度	0	3 (9.7)	3 (8.6)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	1 (3.2)	1 (2.9)
季節性アレルギー	軽度	0	3 (9.7)	3 (8.6)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
アミロイドーシス	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	1 (3.2)	1 (2.9)
感染症および寄生虫症	軽度	0	8 (25.8)	8 (22.9)
	中等度	1 (25.0)	7 (22.6)	8 (22.9)
	重度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
上気道感染	軽度	1 (25.0)	4 (12.9)	5 (14.3)
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0

Table 8-7. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461025 試験 （Fx1B-201）

器官別大分類 基本語（MedDRA v10.0）	重症度	V122I 型被験者 (N=4) n (%)	野生型被験者 (N=31) n (%)	合計 (N=35) n (%)
尿路感染	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	1 (25.0)	1 (3.2)	2 (5.7)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
蜂巣炎	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
インフルエンザ	軽度	0	0	0
	中等度	0	2 (6.5)	2 (5.7)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
鼻咽頭炎	軽度	0	2 (6.5)	2 (5.7)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
気管支炎	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
大腸菌性敗血症	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	重度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
せつ	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
感染	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0

Table 8-7. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461025 試験 （Fx1B-201）

器官別大分類 基本語（MedDRA v10.0）	重症度	V122I 型被験者 (N=4) n (%)	野生型被験者 (N=31) n (%)	合計 (N=35) n (%)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
下気道感染	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
爪感染	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
肺炎	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	軽度	1 (25.0)	5 (16.1)	6 (17.1)
	中等度	0	3 (9.7)	3 (8.6)
	重度	0	2 (6.5)	2 (5.7)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
転倒	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
挫傷	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
擦過傷	軽度	0	2 (6.5)	2 (5.7)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
関節損傷	軽度	1 (25.0)	1 (3.2)	2 (5.7)

Table 8-7. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461025 試験 （Fx1B-201）

器官別大分類 基本語（MedDRA v10.0）	重症度	V122I 型被験者 (N=4) n (%)	野生型被験者 (N=31) n (%)	合計 (N=35) n (%)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
皮膚裂傷	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
関節捻挫	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
裂傷	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
骨盤骨折	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	重度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
処置後血尿	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
歯牙損傷	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
臨床検査	軽度	1 (25.0)	5 (16.1)	6 (17.1)
	中等度	0	9 (29.0)	9 (25.7)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0

Table 8-7. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461025 試験 （Fx1B-201）

器官別大分類 基本語（MedDRA v10.0）	重症度	V122I 型被験者 (N=4) n (%)	野生型被験者 (N=31) n (%)	合計 (N=35) n (%)
	死亡	0	0	0
体重減少	軽度	0	3 (9.7)	3 (8.6)
	中等度	0	3 (9.7)	3 (8.6)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
体重増加	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	4 (12.9)	4 (11.4)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	0	2 (6.5)	2 (5.7)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	0	2 (6.5)	2 (5.7)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
血中コレステロール増加	軽度	0	2 (6.5)	2 (5.7)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	軽度	0	2 (6.5)	2 (5.7)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
胸腔吸引	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0

Table 8-7. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461025 試験 （Fx1B-201）

器官別大分類 基本語（MedDRA v10.0）	重症度	V122I 型被験者 (N=4) n (%)	野生型被験者 (N=31) n (%)	合計 (N=35) n (%)
血中クレアチニン増加	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
血圧低下	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
尿中血陽性	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド上昇	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
駆出率減少	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
心拍数増加	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0

Table 8-7. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461025 試験 （Fx1B-201）

器官別大分類 基本語（MedDRA v10.0）	重症度	V122I 型被験者 (N=4) n (%)	野生型被験者 (N=31) n (%)	合計 (N=35) n (%)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
INR増加	軽度	1 (25.0)	0	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
尿量増加	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
頚静脈圧上昇	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
代謝および栄養障害	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	2 (6.5)	2 (5.7)
	重度	0	2 (6.5)	2 (5.7)
	生命を脅かす	1 (25.0)	0	1 (2.9)
	死亡	0	0	0
食欲不振	軽度	0	0	0
	中等度	0	2 (6.5)	2 (5.7)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
食欲減退	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
水分過負荷	軽度	0	0	0
	中等度	1 (25.0)	1 (3.2)	2 (5.7)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0

Table 8-7. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461025 試験 （Fx1B-201）

器官別大分類 基本語（MedDRA v10.0）	重症度	V122I 型被験者 (N=4) n (%)	野生型被験者 (N=31) n (%)	合計 (N=35) n (%)
痛風	軽度	1 (25.0)	0	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
脱水	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
体液貯留	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	重度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
高カリウム血症	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	1 (25.0)	0	1 (2.9)
	死亡	0	0	0
低クロール血症	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
低カリウム血症	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
低ナトリウム血症	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	軽度	0	9 (29.0)	9 (25.7)
	中等度	1 (25.0)	1 (3.2)	2 (5.7)
	重度	0	1 (3.2)	1 (2.9)

Table 8-7. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461025 試験 （Fx1B-201）

器官別大分類 基本語（MedDRA v10.0）	重症度	V122I 型被験者 (N=4) n (%)	野生型被験者 (N=31) n (%)	合計 (N=35) n (%)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
背部痛	軽度	0	3 (9.7)	3 (8.6)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
四肢痛	軽度	0	2 (6.5)	2 (5.7)
	中等度	1 (25.0)	0	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
筋痙縮	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
関節痛	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	重度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
指変形	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
関節腫脹	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
筋攣縮	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
筋骨格不快感	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)

Table 8-7. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461025 試験 （Fx1B-201）

器官別大分類 基本語（MedDRA v10.0）	重症度	V122I 型被験者 (N=4) n (%)	野生型被験者 (N=31) n (%)	合計 (N=35) n (%)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
筋骨格痛	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	軽度	0	2 (6.5)	2 (5.7)
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
基底細胞癌	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
良性新生物	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
多形性神経膠芽細胞腫	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	重度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
黒子	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
前立腺癌	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0

Table 8-7. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461025 試験 （Fx1B-201）

器官別大分類 基本語（MedDRA v10.0）	重症度	V122I 型被験者 (N=4) n (%)	野生型被験者 (N=31) n (%)	合計 (N=35) n (%)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
神経系障害	軽度	0	12 (38.7)	12 (34.3)
	中等度	0	5 (16.1)	5 (14.3)
	重度	0	6 (19.4)	6 (17.1)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	1 (3.2)	1 (2.9)
浮動性めまい	軽度	0	4 (12.9)	4 (11.4)
	中等度	0	3 (9.7)	3 (8.6)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
体位性めまい	軽度	0	4 (12.9)	4 (11.4)
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
平衡障害	軽度	0	3 (9.7)	3 (8.6)
	中等度	0	2 (6.5)	2 (5.7)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
味覚消失	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	2 (6.5)	2 (5.7)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
失神	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	重度	0	2 (6.5)	2 (5.7)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
振戦	軽度	0	2 (6.5)	2 (5.7)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
健忘	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)

Table 8-7. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461025 試験 （Fx1B-201）

器官別大分類 基本語（MedDRA v10.0）	重症度	V122I 型被験者 (N=4) n (%)	野生型被験者 (N=31) n (%)	合計 (N=35) n (%)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
脳血管発作	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	重度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
協調運動異常	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	重度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
注意力障害	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
出血性卒中	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	1 (3.2)	1 (2.9)
頭痛	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
意識消失	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	重度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
記憶障害	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0

Table 8-7. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461025 試験 （Fx1B-201）

器官別大分類 基本語（MedDRA v10.0）	重症度	V122I 型被験者 (N=4) n (%)	野生型被験者 (N=31) n (%)	合計 (N=35) n (%)
	死亡	0	0	0
代謝性脳症	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	重度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
片頭痛	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
神経痛	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
ニューロパシー	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
末梢性ニューロパシー	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
下肢静止不能症候群	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
傾眠	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
精神障害	軽度	1 (25.0)	2 (6.5)	3 (8.6)
	中等度	1 (25.0)	3 (9.7)	4 (11.4)

Table 8-7. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461025 試験 （Fx1B-201）

器官別大分類 基本語（MedDRA v10.0）	重症度	V122I 型被験者 (N=4) n (%)	野生型被験者 (N=31) n (%)	合計 (N=35) n (%)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
不眠症	軽度	1 (25.0)	1 (3.2)	2 (5.7)
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
錯乱状態	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
うつ病	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
不安	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
神経過敏	軽度	0	0	0
	中等度	1 (25.0)	0	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
パニック発作	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
腎および尿路障害	軽度	0	2 (6.5)	2 (5.7)
	中等度	0	3 (9.7)	3 (8.6)
	重度	0	2 (6.5)	2 (5.7)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0

Table 8-7. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461025 試験 （Fx1B-201）

器官別大分類 基本語（MedDRA v10.0）	重症度	V122I 型被験者 (N=4) n (%)	野生型被験者 (N=31) n (%)	合計 (N=35) n (%)
血尿	軽度	0	0	0
	中等度	0	2 (6.5)	2 (5.7)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
排尿困難	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
頻尿	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
急性腎不全	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	重度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
腎機能障害	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	重度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
尿失禁	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
生殖系および乳房障害	軽度	0	3 (9.7)	3 (8.6)
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
乳頭痛	軽度	0	2 (6.5)	2 (5.7)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0

Table 8-7. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461025 試験 （Fx1B-201）

器官別大分類 基本語（MedDRA v10.0）	重症度	V122I 型被験者 (N=4) n (%)	野生型被験者 (N=31) n (%)	合計 (N=35) n (%)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
女性化乳房	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
陰嚢浮腫	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	軽度	2 (50.0)	6 (19.4)	8 (22.9)
	中等度	0	8 (25.8)	8 (22.9)
	重度	0	4 (12.9)	4 (11.4)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
呼吸困難	軽度	1 (25.0)	2 (6.5)	3 (8.6)
	中等度	0	6 (19.4)	6 (17.1)
	重度	0	2 (6.5)	2 (5.7)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
労作性呼吸困難	軽度	0	3 (9.7)	3 (8.6)
	中等度	0	2 (6.5)	2 (5.7)
	重度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
鼻出血	軽度	1 (25.0)	1 (3.2)	2 (5.7)
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
鼻漏	軽度	0	3 (9.7)	3 (8.6)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
咳嗽	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)

Table 8-7. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461025 試験 （Fx1B-201）

器官別大分類 基本語（MedDRA v10.0）	重症度	V122I 型被験者 (N=4) n (%)	野生型被験者 (N=31) n (%)	合計 (N=35) n (%)
	中等度	0	0	0
	重度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
胸水	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
副鼻腔うっ血	軽度	1 (25.0)	1 (3.2)	2 (5.7)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
発声障害	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
後鼻漏	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
湿性咳嗽	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
肺うっ血	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
ラ音	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0

Table 8-7. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461025 試験 （Fx1B-201）

器官別大分類 基本語（MedDRA v10.0）	重症度	V122I 型被験者 (N=4) n (%)	野生型被験者 (N=31) n (%)	合計 (N=35) n (%)
	死亡	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	軽度	1 (25.0)	3 (9.7)	4 (11.4)
	中等度	1 (25.0)	5 (16.1)	6 (17.1)
	重度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
そう痒症	軽度	1 (25.0)	0	1 (2.9)
	中等度	0	2 (6.5)	2 (5.7)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
発疹	軽度	1 (25.0)	1 (3.2)	2 (5.7)
	中等度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
皮膚潰瘍	軽度	0	0	0
	中等度	0	2 (6.5)	2 (5.7)
	重度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
水疱	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
嵌入爪	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
皮膚変色	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0

Table 8-7. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461025 試験 （Fx1B-201）

器官別大分類 基本語（MedDRA v10.0）	重症度	V122I 型被験者 (N=4) n (%)	野生型被験者 (N=31) n (%)	合計 (N=35) n (%)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
皮膚剥脱	軽度	0	0	0
	中等度	1 (25.0)	0	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
皮膚病変	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
外科および内科処置	軽度	1 (25.0)	2 (6.5)	3 (8.6)
	中等度	0	0	0
	重度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
足部手術	軽度	1 (25.0)	0	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
植込み型除細動器挿入	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	重度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
色素性母斑切除	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
抜歯	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0

Table 8-7. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461025 試験 （Fx1B-201）

器官別大分類 基本語（MedDRA v10.0）	重症度	V122I 型被験者 (N=4) n (%)	野生型被験者 (N=31) n (%)	合計 (N=35) n (%)
血管障害	軽度	0	2 (6.5)	2 (5.7)
	中等度	1 (25.0)	0	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
出血	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
低血圧	軽度	0	0	0
	中等度	1 (25.0)	0	1 (2.9)
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0
静脈瘤	軽度	0	1 (3.2)	1 (2.9)
	中等度	0	0	0
	重度	0	0	0
	生命を脅かす	0	0	0
	死亡	0	0	0

Source: B3461025 試験（Fx1B-201）CSR Table 14.3.1.3
同一被験者に同じ器官別大分類または基本語の有害事象が複数回発現した場合，器官別大分類ごとに 1 件として算出した。
有害事象は MedDRA 10.0 版でコーディングし，日本語訳は MedDRA/J 10.0 版を用いた。
MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities，N：被験者例数，n：該当例数

8.1.5. B3461028 試験

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
有害事象発現例	87 (98.9)				173 (98.3)				260 (98.5)				175 (98.9)			
血液およびリンパ系障害	**12 (13.6)**	**5**	**5**	**2**	**24 (13.6)**	**11**	**9**	**4**	**36 (13.6)**	**16**	**14**	**6**	**24 (13.6)**	**14**	**9**	**1**
貧血	6 (6.8)	2	2	2	11 (6.3)	6	4	1	17 (6.4)	8	6	3	13 (7.3)	8	5	0
大球性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
凝血異常	2 (2.3)	0	2	0	1 (0.6)	0	0	1	3 (1.1)	0	2	1	1 (0.6)	0	1	0
出血性障害	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
ヘパリン起因性血小板減少症	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
低プロトロンビン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	3 (1.7)	2	1	0	3 (1.1)	2	1	0	3 (1.7)	2	1	0
白血球増加症	1 (1.1)	1	0	0	2 (1.1)	0	1	1	3 (1.1)	1	1	1	1 (0.6)	0	1	0
白血球減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
リンパ節症	2 (2.3)	1	1	0	1 (0.6)	0	1	0	3 (1.1)	1	2	0	1 (0.6)	1	0	0
大赤血球症	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
小球性貧血	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0
好中球増加症	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	0	0	1
正球性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
赤血球増加症	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
脾臓梗塞	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
脾腫	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
血小板減少症	1 (1.1)	1	0	0	6 (3.4)	5	0	1	7 (2.7)	6	0	1	5 (2.8)	4	1	0
心臓障害	**60 (68.2)**	**8**	**22**	**30**	**125 (71.0)**	**31**	**33**	**61**	**185 (70.1)**	**39**	**55**	**91**	**124 (70.1)**	**10**	**39**	**75**
促進型心室固有調律	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
急性冠動脈症候群	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
急性左室不全	1 (1.1)	0	0	1	1 (0.6)	0	0	1	2 (0.8)	0	0	2	1 (0.6)	0	0	1

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
急性心筋梗塞	0	0	0	0	2 (1.1)	1	0	1	2 (0.8)	1	0	1	4 (2.3)	0	1	3
狭心症	2 (2.3)	2	0	0	4 (2.3)	1	1	2	6 (2.3)	3	1	2	1 (0.6)	1	0	0
不安定狭心症	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	2 (1.1)	2	0	0
大動脈弁狭窄	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	2 (1.1)	1	1	0
不整脈	2 (2.3)	0	1	1	7 (4.0)	4	2	1	9 (3.4)	4	3	2	1 (0.6)	1	0	0
上室性不整脈	1 (1.1)	0	1	0	2 (1.1)	0	2	0	3 (1.1)	0	3	0	4 (2.3)	0	2	2
冠動脈硬化症	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
心房細動	16 (18.2)	5	10	1	35 (19.9)	15	16	4	51 (19.3)	20	26	5	33 (18.6)	14	14	5
心房粗動	7 (8.0)	2	4	1	10 (5.7)	5	3	2	17 (6.4)	7	7	3	15 (8.5)	6	6	3
心房頻脈	4 (4.5)	1	3	0	7 (4.0)	3	4	0	11 (4.2)	4	7	0	7 (4.0)	2	4	1
心房血栓症	1 (1.1)	0	1	0	1 (0.6)	0	1	0	2 (0.8)	0	2	0	4 (2.3)	2	2	0
房室ブロック	2 (2.3)	0	2	0	1 (0.6)	1	0	0	3 (1.1)	1	2	0	0	0	0	0
完全房室ブロック	1 (1.1)	0	0	1	4 (2.3)	0	2	2	5 (1.9)	0	2	3	4 (2.3)	1	2	1
第一度房室ブロック	2 (2.3)	2	0	0	3 (1.7)	3	0	0	5 (1.9)	5	0	0	2 (1.1)	2	0	0
第二度房室ブロック	1 (1.1)	0	1	0	2 (1.1)	2	0	0	3 (1.1)	2	1	0	1 (0.6)	1	0	0
徐脈性不整脈	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
徐脈	2 (2.3)	1	0	1	7 (4.0)	2	3	2	9 (3.4)	3	3	3	7 (4.0)	1	3	3
右脚ブロック	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	2 (1.1)	2	0	0
心アミロイドーシス	2 (2.3)	0	0	2	4 (2.3)	0	2	2	6 (2.3)	0	2	4	5 (2.8)	0	1	4
心臓瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
心停止	1 (1.1)	0	0	1	2 (1.1)	0	0	2	3 (1.1)	0	0	3	6 (3.4)	0	0	6
心障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0
心不全	30 (34.1)	6	13	11	46 (26.1)	6	19	21	76 (28.8)	12	32	32	60 (33.9)	9	26	25
急性心不全	4 (4.5)	0	1	3	24 (13.6)	1	11	12	28 (10.6)	1	12	15	17 (9.6)	0	4	13

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
慢性心不全	1 (1.1)	0	0	1	2 (1.1)	0	0	2	3 (1.1)	0	0	3	1 (0.6)	0	0	1
うっ血性心不全	17 (19.3)	0	4	13	22 (12.5)	2	5	15	39 (14.8)	2	9	28	33 (18.6)	1	10	22
心肺停止	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	1 (0.6)	0	0	1
心原性ショック	3 (3.4)	0	0	3	3 (1.7)	0	0	3	6 (2.3)	0	0	6	5 (2.8)	0	0	5
心拡大	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
心筋症	2 (2.3)	1	1	0	1 (0.6)	0	0	1	3 (1.1)	1	1	1	2 (1.1)	0	0	2
心腎症候群	1 (1.1)	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1	1 (0.6)	0	1	0
慢性左室不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
伝導障害	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
冠動脈疾患	0	0	0	0	3 (1.7)	2	1	0	3 (1.1)	2	1	0	2 (1.1)	0	1	1
チアノーゼ	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	3 (1.7)	2	1	0
拡張機能障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
肝頚静脈逆流	2 (2.3)	2	0	0	3 (1.7)	1	2	0	5 (1.9)	3	2	0	1 (0.6)	1	0	0
心臓内血栓	1 (1.1)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.8)	2	0	0	0	0	0	0
左室機能不全	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.6)	1	0	0
左室不全	1 (1.1)	0	0	1	3 (1.7)	0	0	3	4 (1.5)	0	0	4	7 (4.0)	0	3	4
低心拍出量症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	0	2	0
僧帽弁閉鎖不全症	1 (1.1)	1	0	0	2 (1.1)	2	0	0	3 (1.1)	3	0	0	6 (3.4)	2	4	0
心筋抑制	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
心筋梗塞	1 (1.1)	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1	1 (0.6)	0	1	0
結節性調律	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
動悸	2 (2.3)	2	0	0	4 (2.3)	3	1	0	6 (2.3)	5	1	0	8 (4.5)	6	1	1
心嚢液貯留	3 (3.4)	0	3	0	3 (1.7)	2	0	1	6 (2.3)	2	3	1	2 (1.1)	0	2	0
肺動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
心室固有調律	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
右室不全	1 (1.1)	1	0	0	2 (1.1)	0	1	1	3 (1.1)	1	1	1	0	0	0	0
洞停止	1 (1.1)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	2 (0.8)	1	1	0	0	0	0	0
洞性徐脈	1 (1.1)	1	0	0	2 (1.1)	1	1	0	3 (1.1)	2	1	0	0	0	0	0
洞結節機能不全	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	3 (1.7)	0	3	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
上室性頻脈	0	0	0	0	4 (2.3)	2	0	2	4 (1.5)	2	0	2	2 (1.1)	0	1	1
収縮機能障害	1 (1.1)	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
頻脈性不整脈	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
頻脈	3 (3.4)	2	1	0	7 (4.0)	5	1	1	10 (3.8)	7	2	1	2 (1.1)	1	0	1
三尖弁閉鎖不全症	1 (1.1)	1	0	0	2 (1.1)	1	1	0	3 (1.1)	2	1	0	4 (2.3)	2	2	0
心室性不整脈	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	2 (1.1)	0	1	1
心室性期外収縮	0	0	0	0	3 (1.7)	0	2	1	3 (1.1)	0	2	1	3 (1.7)	2	0	1
心室細動	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	3 (1.7)	0	0	3
心室性頻脈	3 (3.4)	0	3	0	7 (4.0)	2	2	3	10 (3.8)	2	5	3	13 (7.3)	2	5	6
先天性，家族性および遺伝性障害	**1 (1.1)**	**1**	**0**	**0**	**2 (1.1)**	**1**	**0**	**1**	**3 (1.1)**	**2**	**0**	**1**	**2 (1.1)**	**0**	**2**	**0**
皮様嚢腫	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
家族性アミロイドーシス	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	1 (0.6)	0	1	0
陰嚢水瘤	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
包茎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
耳および迷路障害	**4 (4.5)**	**3**	**1**	**0**	**14 (8.0)**	**9**	**5**	**0**	**18 (6.8)**	**12**	**6**	**0**	**10 (5.6)**	**7**	**3**	**0**
耳垢栓塞	1 (1.1)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.8)	2	0	0	2 (1.1)	1	1	0
難聴	0	0	0	0	3 (1.7)	2	1	0	3 (1.1)	2	1	0	0	0	0	0
感音性難聴	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
耳不快感	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.6)	1	0	0
耳の障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
耳出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	1	1	0
耳痛	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
耳管機能障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
耳垢分泌過多	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
聴力低下	1 (1.1)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	2 (0.8)	1	1	0	1 (0.6)	1	0	0
耳鳴	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0
回転性めまい	1 (1.1)	1	0	0	5 (2.8)	4	1	0	6 (2.3)	5	1	0	4 (2.3)	3	1	0
頭位性回転性めまい	1 (1.1)	0	1	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.8)	1	1	0	0	0	0	0
内分泌障害	**7 (8.0)**	**5**	**2**	**0**	**15 (8.5)**	**11**	**3**	**1**	**22 (8.3)**	**16**	**5**	**1**	**16 (9.0)**	**10**	**6**	**0**
副甲状腺機能亢進症	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	2 (1.1)	1	1	0
続発性副甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	3 (1.7)	2	0	1	3 (1.1)	2	0	1	2 (1.1)	1	1	0
性腺機能低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
甲状腺機能低下症	5 (5.7)	3	2	0	12 (6.8)	9	3	0	17 (6.4)	12	5	0	10 (5.6)	7	3	0
甲状腺腫瘤	1 (1.1)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	2 (0.8)	1	1	0	1 (0.6)	1	0	0
眼障害	**12 (13.6)**	**9**	**3**	**0**	**30 (17.0)**	**20**	**7**	**3**	**42 (15.9)**	**29**	**10**	**3**	**23 (13.0)**	**15**	**8**	**0**
一過性黒内障	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
眼瞼炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
眼瞼皮膚弛緩症	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
白内障	3 (3.4)	2	1	0	9 (5.1)	5	3	1	12 (4.5)	7	4	1	2 (1.1)	2	0	0
霰粒腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
結膜出血	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (0.8)	2	0	0	1 (0.6)	0	1	0
複視	2 (2.3)	1	1	0	0	0	0	0	2 (0.8)	1	1	0	2 (1.1)	1	1	0
眼乾燥	0	0	0	0	4 (2.3)	3	0	1	4 (1.5)	3	0	1	5 (2.8)	5	0	0
眼の障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
眼出血	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	2 (1.1)	0	2	0
眼球浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
眼そう痒症	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
眼瞼出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
眼瞼嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
緑内障	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
涙器構造障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
流涙増加	1 (1.1)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.8)	2	0	0	0	0	0	0
黄斑変性	2 (2.3)	2	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	2	0	0	0	0	0	0
黄斑線維症	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
新生血管加齢黄斑変性	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
眼充血	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
眼血管障害	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
視神経萎縮	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
視神経乳頭浮腫	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
光視症	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
翼状片	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
網膜裂孔	1 (1.1)	0	1	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.8)	1	1	0	0	0	0	0
強膜変色	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
霧視	2 (2.3)	2	0	0	5 (2.8)	5	0	0	7 (2.7)	7	0	0	3 (1.7)	3	0	0
視力低下	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
視力障害	2 (2.3)	1	1	0	3 (1.7)	0	3	0	5 (1.9)	1	4	0	1 (0.6)	1	0	0
硝子体剥離	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	**45 (51.1)**	**25**	**14**	**6**	**90 (51.1)**	**51**	**33**	**6**	**135 (51.1)**	**76**	**47**	**12**	**100 (56.5)**	**53**	**36**	**11**
腹部不快感	3 (3.4)	3	0	0	6 (3.4)	5	1	0	9 (3.4)	8	1	0	7 (4.0)	5	2	0

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
腹部膨満	6 (6.8)	6	0	0	7 (4.0)	6	0	1	13 (4.9)	12	0	1	5 (2.8)	4	1	0
腹部ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
腹痛	6 (6.8)	3	1	2	9 (5.1)	3	5	1	15 (5.7)	6	6	3	8 (4.5)	4	4	0
下腹部痛	0	0	0	0	2 (1.1)	0	2	0	2 (0.8)	0	2	0	2 (1.1)	1	1	0
上腹部痛	1 (1.1)	1	0	0	7 (4.0)	1	5	1	8 (3.0)	2	5	1	6 (3.4)	4	2	0
腹部硬直	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
腹壁血腫	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
肛門失禁	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (0.8)	2	0	0	0	0	0	0
腹水	7 (8.0)	3	2	2	6 (3.4)	1	5	0	13 (4.9)	4	7	2	9 (5.1)	3	5	1
バレット食道	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.6)	0	1	0
便通不規則	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
大腸炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0
便秘	14 (15.9)	8	6	0	26 (14.8)	17	8	1	40 (15.2)	25	14	1	30 (16.9)	20	9	1
齲歯	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
下痢	10 (11.4)	9	1	0	22 (12.5)	18	4	0	32 (12.1)	27	5	0	39 (22.0)	30	8	1
憩室	1 (1.1)	0	1	0	2 (1.1)	1	1	0	3 (1.1)	1	2	0	2 (1.1)	2	0	0
腸憩室	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	3 (1.7)	3	0	0
口内乾燥	1 (1.1)	1	0	0	2 (1.1)	2	0	0	3 (1.1)	3	0	0	5 (2.8)	4	1	0
十二指腸潰瘍	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
十二指腸炎	1 (1.1)	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
消化不良	3 (3.4)	3	0	0	4 (2.3)	4	0	0	7 (2.7)	7	0	0	5 (2.8)	2	3	0
嚥下障害	2 (2.3)	1	1	0	4 (2.3)	3	1	0	6 (2.3)	4	2	0	2 (1.1)	0	2	0
小腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
心窩部不快感	1 (1.1)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	2 (0.8)	1	1	0	0	0	0	0
おくび	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
軟便	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.6)	1	0	0
鼓腸	2 (2.3)	2	0	0	8 (4.5)	8	0	0	10 (3.8)	10	0	0	3 (1.7)	3	0	0
排便回数増加	0	0	0	0	3 (1.7)	3	0	0	3 (1.1)	3	0	0	0	0	0	0
機能性胃腸障害	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
胃障害	1 (1.1)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.8)	2	0	0	3 (1.7)	3	0	0
胃出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
胃潰瘍	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0
胃炎	1 (1.1)	0	0	1	3 (1.7)	2	1	0	4 (1.5)	2	1	1	1 (0.6)	1	0	0
出血性胃炎	0	0	0	0	2 (1.1)	0	1	1	2 (0.8)	0	1	1	0	0	0	0
胃十二指腸潰瘍	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
胃腸管血管異形成	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	1	1	0
胃腸出血	1 (1.1)	0	0	1	2 (1.1)	0	1	1	3 (1.1)	0	1	2	4 (2.3)	0	2	2
胃食道逆流性疾患	6 (6.8)	3	3	0	0	0	0	0	6 (2.3)	3	3	0	7 (4.0)	5	2	0
歯肉出血	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.6)	1	0	0
吐血	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
血便排泄	0	0	0	0	2 (1.1)	1	1	0	2 (0.8)	1	1	0	1 (0.6)	1	0	0
痔核	0	0	0	0	4 (2.3)	3	1	0	4 (1.5)	3	1	0	4 (2.3)	4	0	0
裂孔ヘルニア	1 (1.1)	1	0	0	2 (1.1)	0	2	0	3 (1.1)	1	2	0	2 (1.1)	1	1	0
イレウス	1 (1.1)	0	0	1	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.8)	1	0	1	0	0	0	0
胃排出不全	2 (2.3)	1	0	1	1 (0.6)	1	0	0	3 (1.1)	2	0	1	0	0	0	0
嵌頓鼠径ヘルニア	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
鼠径ヘルニア	5 (5.7)	2	3	0	6 (3.4)	3	2	1	11 (4.2)	5	5	1	3 (1.7)	2	1	0
大腸ポリープ	1 (1.1)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	2 (0.8)	1	1	0	3 (1.7)	2	1	0
下部消化管出血	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
メレナ	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.6)	0	0	1
口腔内出血	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
悪心	9 (10.2)	4	5	0	20 (11.4)	15	5	0	29 (11.0)	19	10	0	36 (20.3)	18	18	0
閉塞性膵炎	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.6)	0	0	1
食道腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
食道痙攣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
食道炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	3 (1.7)	2	0	1
口腔障害	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
膵嚢胞	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
膵腫瘤	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
膵炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
歯周病	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
咽頭食道憩室	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
腸壁気腫症	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
肛門周囲痛	2 (2.3)	0	2	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	2	0	0	0	0	0
直腸出血	1 (1.1)	1	0	0	2 (1.1)	0	2	0	3 (1.1)	1	2	0	0	0	0	0
直腸ポリープ	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
レッチング	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	2 (1.1)	2	0	0
唾液腺結石	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
唾液腺腫大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
舌障害	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
歯の脱落	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
歯痛	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (0.8)	2	0	0	2 (1.1)	2	0	0
臍ヘルニア	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	2 (1.1)	1	0	1
上部消化管出血	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.6)	0	0	1

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
嘔吐	7 (8.0)	6	1	0	7 (4.0)	4	3	0	14 (5.3)	10	4	0	16 (9.0)	6	10	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**50 (56.8)**	**27**	**18**	**5**	**93 (52.8)**	**40**	**37**	**16**	**143 (54.2)**	**67**	**55**	**21**	**103 (58.2)**	**48**	**37**	**18**
無力症	11 (12.5)	5	5	1	18 (10.2)	5	11	2	29 (11.0)	10	16	3	11 (6.2)	6	2	3
萎縮	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (0.8)	2	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	3 (3.4)	3	0	0	9 (5.1)	5	3	1	12 (4.5)	8	3	1	9 (5.1)	8	1	0
胸痛	5 (5.7)	2	2	1	11 (6.3)	5	3	3	16 (6.1)	7	5	4	10 (5.6)	6	1	3
悪寒	2 (2.3)	2	0	0	2 (1.1)	2	0	0	4 (1.5)	4	0	0	2 (1.1)	2	0	0
状態悪化	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.6)	1	0	0
嚢胞破裂	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
活動性低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
疾患進行	1 (1.1)	0	0	1	4 (2.3)	0	0	4	5 (1.9)	0	0	5	4 (2.3)	1	0	3
早期満腹	2 (2.3)	2	0	0	2 (1.1)	2	0	0	4 (1.5)	4	0	0	3 (1.7)	3	0	0
滲出液	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
運動耐性低下	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	4 (2.3)	1	3	0
顔面痛	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
疲労	16 (18.2)	9	7	0	29 (16.5)	15	12	2	45 (17.0)	24	19	2	33 (18.6)	18	13	2
異常感	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
冷感	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
歩行障害	4 (4.5)	2	2	0	4 (2.3)	1	3	0	8 (3.0)	3	5	0	11 (6.2)	7	4	0
全身健康状態低下	1 (1.1)	0	0	1	4 (2.3)	1	2	1	5 (1.9)	1	2	2	3 (1.7)	1	0	2
全身性浮腫	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	2 (1.1)	0	0	2
出血性嚢胞	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
不明確な障害	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
治癒不良	1 (1.1)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.8)	2	0	0	2 (1.1)	0	1	1

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
埋込み部位血腫	2 (2.3)	0	2	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	2	0	1 (0.6)	0	1	0
埋込み部位疼痛	2 (2.3)	2	0	0	1 (0.6)	1	0	0	3 (1.1)	3	0	0	1 (0.6)	1	0	0
嵌頓ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
炎症	0	0	0	0	3 (1.7)	0	3	0	3 (1.1)	0	3	0	1 (0.6)	1	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
倦怠感	1 (1.1)	0	1	0	2 (1.1)	1	1	0	3 (1.1)	1	2	0	4 (2.3)	2	2	0
腫瘤	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
医療機器使用部位血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
多臓器機能不全症候群	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
非心臓性胸痛	1 (1.1)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.8)	2	0	0	0	0	0	0
浮腫	7 (8.0)	4	3	0	11 (6.3)	5	3	3	18 (6.8)	9	6	3	20 (11.3)	10	9	1
末梢性浮腫	17 (19.3)	12	5	0	30 (17.0)	18	12	0	47 (17.8)	30	17	0	31 (17.5)	21	8	2
疼痛	1 (1.1)	0	1	0	6 (3.4)	5	1	0	7 (2.7)	5	2	0	2 (1.1)	1	1	0
末梢腫脹	2 (2.3)	1	0	1	6 (3.4)	3	3	0	8 (3.0)	4	3	1	9 (5.1)	6	3	0
仮性嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
発熱	1 (1.1)	0	1	0	7 (4.0)	3	4	0	8 (3.0)	3	5	0	4 (2.3)	3	1	0
心突然死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
突然死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
全身性炎症反応症候群	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
温度変化不耐症	1 (1.1)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	2 (0.8)	1	1	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	**10 (11.4)**	**8**	**1**	**1**	**15 (8.5)**	**8**	**5**	**2**	**25 (9.5)**	**16**	**6**	**3**	**15 (8.5)**	**11**	**2**	**2**
胆管狭窄	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
心臓性肝硬変	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
胆嚢炎	1 (1.1)	0	0	1	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.8)	1	0	1	1 (0.6)	1	0	0
急性胆嚢炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	1 (0.6)	0	0	1

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
胆石症	4 (4.5)	3	1	0	0	0	0	0	4 (1.5)	3	1	0	3 (1.7)	2	1	0
胆汁うっ滞	1 (1.1)	1	0	0	2 (1.1)	2	0	0	3 (1.1)	3	0	0	1 (0.6)	1	0	0
肝硬変	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
肝臓うっ血	2 (2.3)	2	0	0	4 (2.3)	4	0	0	6 (2.3)	6	0	0	2 (1.1)	2	0	0
肝嚢胞	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
肝臓痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
脂肪肝	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0
急性肝炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
肝腫大	1 (1.1)	1	0	0	3 (1.7)	2	1	0	4 (1.5)	3	1	0	1 (0.6)	1	0	0
高ビリルビン血症	1 (1.1)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	2 (0.8)	1	1	0	2 (1.1)	2	0	0
虚血性肝炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	1 (0.6)	0	0	1
黄疸	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
胆汁うっ滞性黄疸	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.6)	1	0	0
門脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	**1 (1.1)**	**0**	**0**	**1**	**5 (2.8)**	**3**	**1**	**1**	**6 (2.3)**	**3**	**1**	**2**	**3 (1.7)**	**1**	**0**	**2**
アミロイドーシス	1 (1.1)	0	0	1	1 (0.6)	0	0	1	2 (0.8)	0	0	2	2 (1.1)	0	0	2
粉塵アレルギー	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
過敏症	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (0.8)	2	0	0	0	0	0	0
4 型過敏症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
感染症および寄生虫症	**49 (55.7)**	**18**	**20**	**11**	**116 (65.9)**	**43**	**50**	**23**	**165 (62.5)**	**61**	**70**	**34**	**109 (61.6)**	**42**	**45**	**22**
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	2 (1.1)	1	1	0	2 (0.8)	1	1	0	3 (1.7)	0	3	0
虫垂炎	1 (1.1)	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
細菌性関節炎	1 (1.1)	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1	1 (0.6)	0	1	0
感染性関節炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
菌血症	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.6)	0	1	0
細菌性腹部感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
細菌感染	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
細菌性敗血症	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
体部白癬	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.6)	0	1	0
細気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
気管支炎	9 (10.2)	4	4	1	21 (11.9)	8	13	0	30 (11.4)	12	17	1	19 (10.7)	11	8	0
カンジダ感染	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (0.8)	2	0	0	0	0	0	0
カンジダ尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
蜂巣炎	6 (6.8)	1	3	2	8 (4.5)	3	4	1	14 (5.3)	4	7	3	12 (6.8)	3	9	0
慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
結膜炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	2 (1.1)	1	1	0
膀胱炎	2 (2.3)	1	1	0	6 (3.4)	4	1	1	8 (3.0)	5	2	1	0	0	0	0
医療機器関連感染	1 (1.1)	0	1	0	1 (0.6)	0	0	1	2 (0.8)	0	1	1	1 (0.6)	0	1	0
憩室炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	2 (1.1)	0	1	1
耳感染	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (0.8)	2	0	0	1 (0.6)	0	1	0
心内膜炎	1 (1.1)	0	1	0	1 (0.6)	0	0	1	2 (0.8)	0	1	1	0	0	0	0
感染性腸炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
腸球菌性菌血症	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
丹毒	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	3 (1.7)	1	2	0
大腸菌性尿路感染	0	0	0	0	2 (1.1)	0	2	0	2 (0.8)	0	2	0	0	0	0	0
眼感染	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (0.8)	2	0	0	1 (0.6)	1	0	0
毛包炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
真菌感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
皮膚真菌感染	2 (2.3)	2	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	2	0	0	2 (1.1)	2	0	0
ガス壊疽	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
ウイルス性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
胃腸炎	1 (1.1)	1	0	0	6 (3.4)	4	2	0	7 (2.7)	5	2	0	3 (1.7)	1	2	0
ウイルス性胃腸炎	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
消化管感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.7)	2	1	0
ウイルス性消化管感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
泌尿生殖器感染	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	3 (1.7)	3	0	0
歯肉炎	1 (1.1)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.8)	2	0	0	1 (0.6)	1	0	0
ヘリコバクター性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0	7 (4.0)	2	5	0	7 (2.7)	2	5	0	6 (3.4)	1	5	0
麦粒腫	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (0.8)	2	0	0	1 (0.6)	1	0	0
膿痂疹	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
感染性嚢腫	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
感染性皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
感染性胸水	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
インフルエンザ	4 (4.5)	3	1	0	9 (5.1)	3	5	1	13 (4.9)	6	6	1	8 (4.5)	2	3	3
腎感染	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
迷路炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0
限局性感染	2 (2.3)	1	1	0	0	0	0	0	2 (0.8)	1	1	0	0	0	0	0
下気道感染	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	3 (1.7)	1	2	0
肺感染	1 (1.1)	0	1	0	1 (0.6)	0	1	0	2 (0.8)	0	2	0	0	0	0	0
伝染性軟属腫	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	7 (8.0)	7	0	0	14 (8.0)	14	0	0	21 (8.0)	21	0	0	17 (9.6)	14	3	0

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
壊死性軟部組織感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
食道カンジダ症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
爪真菌症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0
眼帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
口腔カンジダ症	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0
骨髄炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
耳下腺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
歯周炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
肺炎	10 (11.4)	4	4	2	23 (13.1)	2	11	10	33 (12.5)	6	15	12	17 (9.6)	3	7	7
細菌性肺炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
レジオネラ菌性肺炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
肺炎球菌性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
ウイルス性肺炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
処置後感染	0	0	0	0	2 (1.1)	0	0	2	2 (0.8)	0	0	2	0	0	0	0
歯髄炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
腎盂腎炎	0	0	0	0	2 (1.1)	1	1	0	2 (0.8)	1	1	0	0	0	0	0
膿尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
ＲＳウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
気道感染	1 (1.1)	1	0	0	1 (0.6)	0	0	1	2 (0.8)	1	0	1	3 (1.7)	1	1	1
鼻炎	0	0	0	0	2 (1.1)	1	1	0	2 (0.8)	1	1	0	2 (1.1)	0	1	1
敗血症	4 (4.5)	0	0	4	2 (1.1)	1	0	1	6 (2.3)	1	0	5	3 (1.7)	1	0	2
ブドウ球菌性化膿性関節炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
敗血症性ショック	1 (1.1)	0	0	1	2 (1.1)	0	0	2	3 (1.1)	0	0	3	1 (0.6)	0	0	1
セラチア感染	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	5 (5.7)	2	2	1	10 (5.7)	7	3	0	15 (5.7)	9	5	1	1 (0.6)	0	1	0
皮膚感染	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (0.8)	2	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌性菌血症	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
ブドウ球菌感染	1 (1.1)	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (1.1)	0	1	0	1 (0.6)	0	0	1	2 (0.8)	0	1	1	0	0	0	0
皮下組織膿瘍	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
扁桃炎	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
歯膿瘍	2 (2.3)	0	2	0	1 (0.6)	0	1	0	3 (1.1)	0	3	0	1 (0.6)	1	0	0
歯感染	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
気管炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
気管気管支炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.6)	0	1	0
上気道感染	7 (8.0)	6	1	0	17 (9.7)	11	5	1	24 (9.1)	17	6	1	16 (9.0)	13	3	0
尿路感染	9 (10.2)	3	6	0	16 (9.1)	11	4	1	25 (9.5)	14	10	1	27 (15.3)	11	14	2
尿路性敗血症	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	1 (0.6)	0	0	1
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (0.8)	2	0	0	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (1.1)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.8)	2	0	0	2 (1.1)	1	1	0
創傷感染	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (0.8)	2	0	0	0	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	**39 (44.3)**	**16**	**13**	**10**	**68 (38.6)**	**29**	**20**	**19**	**107 (40.5)**	**45**	**33**	**29**	**66 (37.3)**	**32**	**25**	**9**
腹部損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
動物咬傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
節足動物咬傷	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0
節足動物刺傷	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
背部損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
骨亀裂	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
滑液包損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
頚椎骨折	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.6)	1	0	0
胸部損傷	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	0	0	1
圧迫骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
脳振盪	1 (1.1)	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
挫傷	6 (6.8)	5	1	0	11 (6.3)	7	3	1	17 (6.4)	12	4	1	5 (2.8)	3	2	0
頭蓋脳損傷	2 (2.3)	0	1	1	0	0	0	0	2 (0.8)	0	1	1	1 (0.6)	0	1	0
感電	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
擦過傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
眼挫傷	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
顔面損傷	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
顔面骨骨折	1 (1.1)	0	0	1	1 (0.6)	0	0	1	2 (0.8)	0	0	2	0	0	0	0
転倒	27 (30.7)	12	10	5	43 (24.4)	20	11	12	70 (26.5)	32	21	17	41 (23.2)	22	14	5
大腿骨頚部骨折	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	1 (0.6)	0	0	1
大腿骨骨折	1 (1.1)	0	0	1	2 (1.1)	0	0	2	3 (1.1)	0	0	3	0	0	0	0
足骨折	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.6)	0	1	0
前腕骨折	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
手骨折	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	2 (1.1)	1	1	0
頭部損傷	1 (1.1)	0	1	0	7 (4.0)	1	4	2	8 (3.0)	1	5	2	3 (1.7)	0	3	0
股関節部骨折	2 (2.3)	0	0	2	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	2	2 (1.1)	0	1	1
切開部位紅斑	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
切開部位痛	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	1 (0.6)	1	0	0
損傷	1 (1.1)	0	1	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.8)	1	1	0	1 (0.6)	0	0	1

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
関節損傷	0	0	0	0	4 (2.3)	2	2	0	4 (1.5)	2	2	0	1 (0.6)	1	0	0
裂傷	4 (4.5)	1	2	1	7 (4.0)	4	3	0	11 (4.2)	5	5	1	3 (1.7)	2	1	0
靭帯損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
靭帯捻挫	2 (2.3)	1	1	0	1 (0.6)	1	0	0	3 (1.1)	2	1	0	2 (1.1)	1	1	0
四肢損傷	2 (2.3)	2	0	0	2 (1.1)	1	0	1	4 (1.5)	3	0	1	4 (2.3)	2	2	0
口唇損傷	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
下肢骨折	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
腰椎骨折	3 (3.4)	0	1	2	2 (1.1)	0	1	1	5 (1.9)	0	2	3	0	0	0	0
半月板損傷	1 (1.1)	0	0	1	1 (0.6)	0	1	0	2 (0.8)	0	1	1	0	0	0	0
金属中毒	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
筋損傷	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.6)	0	1	0
筋断裂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	1	1	0
肉離れ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.7)	2	0	1
筋骨格内異物	1 (1.1)	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
過量投与	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	2 (1.1)	1	1	0
骨盤骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
眼窩周囲出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
処置後血腫	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
処置後出血	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	2 (1.1)	1	1	0
処置後腫脹	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
処置による低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
処置による疼痛	0	0	0	0	3 (1.7)	0	2	1	3 (1.1)	0	2	1	2 (1.1)	0	2	0
肋骨骨折	2 (2.3)	1	1	0	5 (2.8)	0	2	3	7 (2.7)	1	3	3	3 (1.7)	2	1	0
交通事故	1 (1.1)	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1	1 (0.6)	0	0	1
瘢痕	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (0.8)	2	0	0	0	0	0	0

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
漿液腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
骨格損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
皮膚擦過傷	1 (1.1)	1	0	0	5 (2.8)	4	1	0	6 (2.3)	5	1	0	6 (3.4)	5	1	0
皮膚損傷	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
皮膚創傷	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
脊柱損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
脊椎圧迫骨折	1 (1.1)	1	0	0	1 (0.6)	0	0	1	2 (0.8)	1	0	1	2 (1.1)	0	2	0
くも膜下出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
皮下血腫	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
硬膜下血腫	0	0	0	0	3 (1.7)	0	0	3	3 (1.1)	0	0	3	0	0	0	0
サンバーン	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
縫合関連合併症	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
腱断裂	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	1 (0.6)	1	0	0
熱傷	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.6)	1	0	0
胸椎骨折	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
脛骨骨折	1 (1.1)	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
歯牙破折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
上肢骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
血管麻痺症候群	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
創傷	0	0	0	0	4 (2.3)	1	3	0	4 (1.5)	1	3	0	1 (0.6)	0	1	0
創離開	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
手首関節骨折	0	0	0	0	2 (1.1)	0	0	2	2 (0.8)	0	0	2	2 (1.1)	1	1	0
臨床検査	**31 (35.2)**	**21**	**10**	**0**	**73 (41.5)**	**46**	**20**	**7**	**104 (39.4)**	**67**	**30**	**7**	**85 (48.0)**	**59**	**25**	**1**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
抗凝固薬濃度治療量以上	1 (1.1)	0	1	0	2 (1.1)	1	0	1	3 (1.1)	1	1	1	5 (2.8)	2	2	1

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
抗凝固薬濃度治療量以下	1 (1.1)	1	0	0	1 (0.6)	0	0	1	2 (0.8)	1	0	1	0	0	0	0
動脈雑音	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	3 (1.7)	3	0	0	3 (1.1)	3	0	0	1 (0.6)	1	0	0
尿中ベンスジョーンズ蛋白陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
血中アルブミン減少	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.6)	1	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	2 (1.1)	1	1	0
血中重炭酸塩減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
血中ビリルビン増加	4 (4.5)	3	1	0	3 (1.7)	1	1	1	7 (2.7)	4	2	1	1 (0.6)	1	0	0
血中クロール減少	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
血中クレアチン増加	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0
血中クレアチニン異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
血中クレアチニン増加	3 (3.4)	3	0	0	9 (5.1)	6	3	0	12 (4.5)	9	3	0	8 (4.5)	6	2	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (0.8)	2	0	0	1 (0.6)	1	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
血中乳酸増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
血中カリウム異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0
血中カリウム減少	1 (1.1)	1	0	0	4 (2.3)	4	0	0	5 (1.9)	5	0	0	6 (3.4)	5	1	0
血中カリウム増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (2.3)	3	1	0
血圧低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	1	1	0
血圧上昇	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
収縮期血圧低下	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
血中ナトリウム減少	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	5 (2.8)	5	0	0
血中尿素増加	3 (3.4)	3	0	0	8 (4.5)	5	3	0	11 (4.2)	8	3	0	5 (2.8)	4	1	0
血中尿酸増加	3 (3.4)	3	0	0	8 (4.5)	5	3	0	11 (4.2)	8	3	0	5 (2.8)	5	0	0
尿中血陽性	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (0.8)	2	0	0	0	0	0	0
体温低下	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (0.8)	2	0	0	0	0	0	0
呼吸音異常	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	3 (1.7)	1	2	0
C－反応性蛋白増加	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
心雑音	2 (2.3)	2	0	0	3 (1.7)	3	0	0	5 (1.9)	5	0	0	4 (2.3)	4	0	0
尿中結晶陽性	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
薬物濃度治療量以上	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
駆出率減少	0	0	0	0	2 (1.1)	1	0	1	2 (0.8)	1	0	1	5 (2.8)	3	2	0
心電図 QT 延長	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.6)	1	0	0
心電図異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (3.4)	3	0	0	9 (5.1)	7	2	0	12 (4.5)	10	2	0	11 (6.2)	10	1	0
糸球体濾過率減少	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.6)	0	1	0
心拍数減少	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0
心拍数不整	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.6)	1	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
ヒト上皮成長因子受容体減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
ヒトライノウイルス検査陽性	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
炎症マーカー上昇	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
国際標準比減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
国際標準比増加	5 (5.7)	2	3	0	4 (2.3)	3	1	0	9 (3.4)	5	4	0	5 (2.8)	2	3	0
肝機能検査異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0
肝機能検査値上昇	2 (2.3)	2	0	0	6 (3.4)	5	1	0	8 (3.0)	7	1	0	2 (1.1)	2	0	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体Ｎ端フラグメント増加	0	0	0	0	2 (1.1)	0	1	1	2 (0.8)	0	1	1	1 (0.6)	0	1	0
便潜血陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0
視神経乳頭陥凹／乳頭比増加	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
酸素飽和度異常	0	0	0	0	2 (1.1)	1	1	0	2 (0.8)	1	1	0	2 (1.1)	2	0	0
酸素飽和度低下	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.6)	0	1	0
血小板数減少	1 (1.1)	0	1	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.8)	1	1	0	2 (1.1)	1	1	0
前立腺特異性抗原増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	1	1	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
プロトロンビン時間延長	3 (3.4)	2	1	0	3 (1.7)	2	1	0	6 (2.3)	4	2	0	1 (0.6)	0	1	0
肺機能検査値低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
脈拍欠損	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
赤血球数減少	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
レンサ球菌検査陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
甲状腺機能検査異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
サイロキシン減少	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.1)	0	1	0	2 (1.1)	2	0	0	3 (1.1)	2	1	0	3 (1.7)	2	1	0
トロポニン増加	1 (1.1)	1	0	0	2 (1.1)	2	0	0	3 (1.1)	3	0	0	4 (2.3)	4	0	0
尿中ウロビリノーゲン増加	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
頚静脈圧異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
頚静脈圧上昇	4 (4.5)	4	0	0	4 (2.3)	3	1	0	8 (3.0)	7	1	0	9 (5.1)	8	1	0
ビタミン D 減少	0	0	0	0	2 (1.1)	1	1	0	2 (0.8)	1	1	0	2 (1.1)	2	0	0
ウエスト周囲径増加	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (0.8)	2	0	0	0	0	0	0

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
体重減少	6 (6.8)	5	1	0	8 (4.5)	5	3	0	14 (5.3)	10	4	0	18 (10.2)	12	6	0
体重増加	7 (8.0)	5	2	0	13 (7.4)	8	4	1	20 (7.6)	13	6	1	12 (6.8)	10	2	0
白血球数減少	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0
代謝および栄養障害	**46 (52.3)**	**22**	**20**	**4**	**73 (41.5)**	**31**	**33**	**9**	**119 (45.1)**	**53**	**53**	**13**	**110 (62.1)**	**43**	**49**	**18**
成人 FTT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
悪液質	3 (3.4)	3	0	0	2 (1.1)	0	1	1	5 (1.9)	3	1	1	3 (1.7)	0	2	1
食欲減退	8 (9.1)	6	2	0	14 (8.0)	8	6	0	22 (8.3)	14	8	0	25 (14.1)	14	11	0
脱水	3 (3.4)	2	1	0	5 (2.8)	3	2	0	8 (3.0)	5	3	0	9 (5.1)	1	6	2
糖尿病	1 (1.1)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	2 (0.8)	1	1	0	6 (3.4)	2	3	1
コントロール不良の糖尿病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	1	1	0
電解質失調	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
成長障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
水分過負荷	13 (14.8)	2	9	2	19 (10.8)	10	8	1	32 (12.1)	12	17	3	29 (16.4)	7	17	5
体液貯留	5 (5.7)	1	4	0	6 (3.4)	1	5	0	11 (4.2)	2	9	0	16 (9.0)	9	7	0
痛風	10 (11.4)	7	3	0	18 (10.2)	8	9	1	28 (10.6)	15	12	1	29 (16.4)	17	12	0
高アンモニア血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
高カルシウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	1	1	0
高血糖	1 (1.1)	1	0	0	2 (1.1)	2	0	0	3 (1.1)	3	0	0	3 (1.7)	3	0	0
高カリウム血症	1 (1.1)	0	1	0	11 (6.3)	4	5	2	12 (4.5)	4	6	2	13 (7.3)	5	5	3
高乳酸血症	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
高脂血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
高尿酸血症	3 (3.4)	3	0	0	9 (5.1)	7	2	0	12 (4.5)	10	2	0	7 (4.0)	4	3	0
血液量増加症	1 (1.1)	1	0	0	2 (1.1)	1	0	1	3 (1.1)	2	0	1	0	0	0	0
低アルブミン血症	2 (2.3)	0	2	0	1 (0.6)	1	0	0	3 (1.1)	1	2	0	2 (1.1)	1	0	1
低カルシウム血症	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
低クロール血症	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
低血糖	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	2 (1.1)	2	0	0
低カリウム血症	8 (9.1)	4	3	1	16 (9.1)	9	6	1	24 (9.1)	13	9	2	19 (10.7)	9	7	3
低マグネシウム血症	1 (1.1)	1	0	0	2 (1.1)	1	1	0	3 (1.1)	2	1	0	1 (0.6)	1	0	0
低ナトリウム血症	2 (2.3)	1	1	0	12 (6.8)	5	5	2	14 (5.3)	6	6	2	13 (7.3)	3	10	0
低蛋白血症	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.6)	1	0	0
血液量減少症	2 (2.3)	0	1	1	0	0	0	0	2 (0.8)	0	1	1	2 (1.1)	0	2	0
鉄欠乏	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	2 (1.1)	1	1	0
栄養障害	0	0	0	0	2 (1.1)	1	1	0	2 (0.8)	1	1	0	3 (1.7)	0	1	2
代謝性アシドーシス	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	3 (1.7)	0	3	0
代謝性アルカローシス	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
代謝障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
蛋白欠乏症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
2 型糖尿病	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	2 (1.1)	2	0	0
ビタミン B12 欠乏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
ビタミン D 欠乏	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**43 (48.9)**	**16**	**23**	**4**	**86 (48.9)**	**38**	**40**	**8**	**129 (48.9)**	**54**	**63**	**12**	**85 (48.0)**	**41**	**37**	**7**
関節痛	8 (9.1)	5	3	0	18 (10.2)	10	6	2	26 (9.8)	15	9	2	21 (11.9)	12	7	2
関節炎	4 (4.5)	1	3	0	4 (2.3)	2	2	0	8 (3.0)	3	5	0	1 (0.6)	0	1	0
背部痛	9 (10.2)	2	6	1	17 (9.7)	5	11	1	26 (9.8)	7	17	2	24 (13.6)	12	11	1
骨痛	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
滑液包炎	0	0	0	0	3 (1.7)	0	3	0	3 (1.1)	0	3	0	3 (1.7)	1	2	0
胸壁血腫	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
軟骨石灰化症	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.6)	0	1	0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	0	0	0	3 (1.7)	0	3	0	3 (1.1)	0	3	0	0	0	0	0

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
腱付着部症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
外骨腫	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
側腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.7)	1	1	1
足変形	1 (1.1)	0	0	1	1 (0.6)	0	1	0	2 (0.8)	0	1	1	2 (1.1)	2	0	0
骨折痛	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
痛風性関節炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
痛風結節	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
鼡径部痛	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	4 (2.3)	3	1	0
出血性関節症	1 (1.1)	0	1	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.8)	1	1	0	3 (1.7)	2	0	1
椎間板変性症	0	0	0	0	2 (1.1)	0	1	1	2 (0.8)	0	1	1	1 (0.6)	1	0	0
椎間板突出	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
椎間板腔狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
関節腫脹	2 (2.3)	1	1	0	1 (0.6)	0	1	0	3 (1.1)	1	2	0	5 (2.8)	3	2	0
膝関節変形	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
四肢不快感	2 (2.3)	1	1	0	4 (2.3)	4	0	0	6 (2.3)	5	1	0	1 (0.6)	1	0	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	3 (1.7)	0	2	1	3 (1.1)	0	2	1	2 (1.1)	1	1	0
中足骨痛	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
筋萎縮	2 (2.3)	0	2	0	2 (1.1)	1	1	0	4 (1.5)	1	3	0	5 (2.8)	2	3	0
筋拘縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
筋痙縮	10 (11.4)	6	3	1	15 (8.5)	11	4	0	25 (9.5)	17	7	1	14 (7.9)	9	5	0
筋攣縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
筋力低下	2 (2.3)	1	1	0	5 (2.8)	2	3	0	7 (2.7)	3	4	0	13 (7.3)	11	2	0
筋骨格系胸痛	1 (1.1)	1	0	0	3 (1.7)	2	1	0	4 (1.5)	3	1	0	3 (1.7)	2	1	0
筋骨格不快感	1 (1.1)	0	1	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.8)	1	1	0	4 (2.3)	3	1	0
筋骨格痛	3 (3.4)	1	2	0	13 (7.4)	6	7	0	16 (6.1)	7	9	0	11 (6.2)	7	4	0

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
筋骨格硬直	2 (2.3)	1	0	1	3 (1.7)	3	0	0	5 (1.9)	4	0	1	1 (0.6)	1	0	0
筋肉痛	5 (5.7)	3	2	0	5 (2.8)	5	0	0	10 (3.8)	8	2	0	2 (1.1)	2	0	0
頚部痛	5 (5.7)	3	1	1	3 (1.7)	3	0	0	8 (3.0)	6	1	1	5 (2.8)	2	3	0
骨炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
変形性関節症	2 (2.3)	1	1	0	9 (5.1)	5	3	1	11 (4.2)	6	4	1	9 (5.1)	4	2	3
骨減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
骨粗鬆症	2 (2.3)	1	1	0	1 (0.6)	0	1	0	3 (1.1)	1	2	0	3 (1.7)	0	3	0
四肢痛	6 (6.8)	6	0	0	27 (15.3)	16	11	0	33 (12.5)	22	11	0	20 (11.3)	10	10	0
顎痛	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
足底筋膜炎	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (0.8)	2	0	0	0	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
乾癬性関節症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	5 (2.8)	2	3	0	5 (1.9)	2	3	0	0	0	0	0
脊柱管狭窄症	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
変形性脊椎症	0	0	0	0	3 (1.7)	3	0	0	3 (1.1)	3	0	0	2 (1.1)	1	1	0
脊椎すべり症	0	0	0	0	3 (1.7)	2	1	0	3 (1.1)	2	1	0	1 (0.6)	1	0	0
滑液嚢腫	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.6)	1	0	0
全身性エリテマトーデス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
腱炎	0	0	0	0	2 (1.1)	1	1	0	2 (0.8)	1	1	0	4 (2.3)	0	4	0
腱鞘炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
弾発指	1 (1.1)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.8)	2	0	0	0	0	0	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**8 (9.1)**	**3**	**4**	**1**	**21 (11.9)**	**8**	**6**	**7**	**29 (11.0)**	**11**	**10**	**8**	**13 (7.3)**	**5**	**4**	**4**
アクロコルドン	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
腺癌	1 (1.1)	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
基底細胞癌	4 (4.5)	2	2	0	5 (2.8)	1	3	1	9 (3.4)	3	5	1	4 (2.3)	3	1	0

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
膀胱癌	0	0	0	0	2 (1.1)	0	0	2	2 (0.8)	0	0	2	0	0	0	0
膀胱新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
膀胱移行上皮癌	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
乳癌	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
癌疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
胆嚢腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
皮膚血管腫	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
乳管内乳頭腫	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
肺の悪性新生物	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
悪性黒色腫	0	0	0	0	2 (1.1)	1	1	0	2 (0.8)	1	1	0	0	0	0	0
メラノサイト性母斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
遠隔転移を伴う扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
新生物	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
皮膚の新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
皮膚神経内分泌癌	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
眼部新生物	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
食道腺癌	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
前立腺癌	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	1 (0.6)	1	0	0
直腸腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
腎新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
脂漏性角化症	1 (1.1)	1	0	0	2 (1.1)	2	0	0	3 (1.1)	3	0	0	0	0	0	0
扁平上皮癌	0	0	0	0	5 (2.8)	1	4	0	5 (1.9)	1	4	0	2 (1.1)	0	2	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (0.8)	2	0	0	2 (1.1)	1	1	0
精巣新生物	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
遠隔転移を伴う移行上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
神経系障害	**40 (45.5)**	**19**	**17**	**4**	**81 (46.0)**	**41**	**23**	**17**	**121 (45.8)**	**60**	**40**	**21**	**94 (53.1)**	**38**	**33**	**23**
味覚消失	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (0.8)	2	0	0	3 (1.7)	2	1	0
意識変容状態	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	2 (1.1)	0	0	2
健忘	2 (2.3)	1	1	0	4 (2.3)	3	1	0	6 (2.3)	4	2	0	3 (1.7)	2	1	0
無嗅覚	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
失語症	1 (1.1)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.8)	2	0	0	0	0	0	0
失声症	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
固定姿勢保持困難	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
運動失調	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	1 (0.6)	1	0	0
平衡障害	2 (2.3)	1	1	0	15 (8.5)	9	6	0	17 (6.4)	10	7	0	2 (1.1)	2	0	0
脳損傷	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
灼熱感	2 (2.3)	1	1	0	2 (1.1)	2	0	0	4 (1.5)	3	1	0	0	0	0	0
頚動脈瘤	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
手根管症候群	5 (5.7)	4	1	0	5 (2.8)	2	1	2	10 (3.8)	6	2	2	4 (2.3)	1	3	0
脳出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
脳梗塞	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
脳血管発作	1 (1.1)	0	1	0	2 (1.1)	0	0	2	3 (1.1)	0	1	2	4 (2.3)	0	0	4
頚腕症候群	1 (1.1)	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
認知障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.7)	1	2	0
認知症	2 (2.3)	1	1	0	1 (0.6)	1	0	0	3 (1.1)	2	1	0	4 (2.3)	1	2	1
注意力障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	17 (19.3)	10	6	1	25 (14.2)	21	4	0	42 (15.9)	31	10	1	37 (20.9)	23	10	4
体位性めまい	0	0	0	0	4 (2.3)	4	0	0	4 (1.5)	4	0	0	7 (4.0)	5	1	1
構語障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	1	0	1
味覚異常	1 (1.1)	1	0	0	3 (1.7)	2	1	0	4 (1.5)	3	1	0	4 (2.3)	4	0	0

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
塞栓性脳梗塞	1 (1.1)	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
塞栓性脳卒中	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
脳症	0	0	0	0	2 (1.1)	0	2	0	2 (0.8)	0	2	0	2 (1.1)	1	1	0
てんかん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
認知障害発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
頭蓋内出血	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
頭部不快感	1 (1.1)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	2 (0.8)	1	1	0	1 (0.6)	1	0	0
頭痛	1 (1.1)	0	1	0	9 (5.1)	5	3	1	10 (3.8)	5	4	1	11 (6.2)	6	4	1
不全片麻痺	1 (1.1)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	2 (0.8)	1	1	0	0	0	0	0
肝性脳症	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
過眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0
感覚鈍麻	5 (5.7)	5	0	0	4 (2.3)	4	0	0	9 (3.4)	9	0	0	6 (3.4)	6	0	0
筋緊張低下	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
思考散乱	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
企図振戦	3 (3.4)	3	0	0	1 (0.6)	1	0	0	4 (1.5)	4	0	0	0	0	0	0
虚血性脳卒中	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
ラクナ梗塞	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
嗜眠	0	0	0	0	3 (1.7)	3	0	0	3 (1.1)	3	0	0	4 (2.3)	1	1	2
意識消失	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.7)	0	2	1
腰髄神経根障害	0	0	0	0	2 (1.1)	0	2	0	2 (0.8)	0	2	0	0	0	0	0
腰仙部神経根障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
記憶障害	4 (4.5)	3	1	0	6 (3.4)	5	0	1	10 (3.8)	8	1	1	4 (2.3)	4	0	0
精神的機能障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
代謝性脳症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
脊髄症	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
神経圧迫	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
神経痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
神経変性障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
末梢性ニューロパチー	5 (5.7)	2	3	0	3 (1.7)	2	0	1	8 (3.0)	4	3	1	12 (6.8)	6	5	1
起立不耐性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
錯感覚	1 (1.1)	0	1	0	5 (2.8)	4	1	0	6 (2.3)	4	2	0	6 (3.4)	5	1	0
パーキンソン病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
パーキンソニズム	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
嗅覚錯誤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
多発ニューロパチー	1 (1.1)	0	1	0	2 (1.1)	2	0	0	3 (1.1)	2	1	0	2 (1.1)	1	1	0
睡眠の質低下	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	2 (2.3)	1	1	0	3 (1.7)	3	0	0	5 (1.9)	4	1	0	7 (4.0)	4	2	1
神経根障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	5 (2.8)	4	1	0
坐骨神経痛	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	3 (1.7)	2	1	0
痙攣発作	0	0	0	0	2 (1.1)	0	2	0	2 (0.8)	0	2	0	0	0	0	0
老年認知症	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
感覚運動障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
傾眠	1 (1.1)	1	0	0	3 (1.7)	2	0	1	4 (1.5)	3	0	1	6 (3.4)	3	3	0
失神	5 (5.7)	1	4	0	11 (6.3)	3	4	4	16 (6.1)	4	8	4	16 (9.0)	2	8	6
緊張性頭痛	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
ティネル徴候	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
中毒性脳症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
一過性脳虚血発作	4 (4.5)	1	1	2	1 (0.6)	0	0	1	5 (1.9)	1	1	3	2 (1.1)	0	1	1
振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8 (4.5)	6	2	0

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
トンネル状視野	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
尿毒症性脳症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
視野欠損	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
製品の問題	**1 (1.1)**	**0**	**0**	**1**	**6 (3.4)**	**2**	**1**	**3**	**7 (2.7)**	**2**	**1**	**4**	**5 (2.8)**	**2**	**2**	**1**
医療機器のコンピュータ問題	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
医療機器接続不具合	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
医療機器位置異常	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	2 (1.1)	0	1	1
医療機器による不適切なショック伝達	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
医療機器のゆるみ	1 (1.1)	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
医療機器機能不良	0	0	0	0	3 (1.7)	0	0	3	3 (1.1)	0	0	3	0	0	0	0
医療機器による刺激問題	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0
精神障害	**21 (23.9)**	**13**	**8**	**0**	**43 (24.4)**	**20**	**19**	**4**	**64 (24.2)**	**33**	**27**	**4**	**42 (23.7)**	**24**	**11**	**7**
高所恐怖症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
適応障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	1	1	0
激越	1 (1.1)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	2 (0.8)	1	1	0	0	0	0	0
不安	1 (1.1)	1	0	0	8 (4.5)	5	3	0	9 (3.4)	6	3	0	5 (2.8)	2	3	0
心血管身体症状症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
自殺既遂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
錯乱状態	1 (1.1)	1	0	0	5 (2.8)	2	3	0	6 (2.3)	3	3	0	5 (2.8)	4	1	0
譫妄	1 (1.1)	0	1	0	3 (1.7)	1	2	0	4 (1.5)	1	3	0	4 (2.3)	2	1	1
抑うつ気分	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.7)	2	1	0
うつ病	6 (6.8)	4	2	0	7 (4.0)	3	3	1	13 (4.9)	7	5	1	8 (4.5)	3	4	1
失見当識	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
ディスフェミア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
幻覚	1 (1.1)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	2 (0.8)	1	1	0	1 (0.6)	1	0	0

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
不眠症	12 (13.6)	6	6	0	20 (11.4)	14	6	0	32 (12.1)	20	12	0	22 (12.4)	13	8	1
大うつ病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
精神状態変化	0	0	0	0	2 (1.1)	0	0	2	2 (0.8)	0	0	2	5 (2.8)	0	2	3
神経過敏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
悪夢	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.6)	1	0	0
器質性脳症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
パニック発作	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
被害妄想	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
睡眠障害	1 (1.1)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	2 (0.8)	1	1	0	0	0	0	0
ストレス	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	1 (0.6)	0	1	0
腎および尿路障害	**28 (31.8)**	**10**	**10**	**8**	**55 (31.3)**	**22**	**16**	**17**	**83 (31.4)**	**32**	**26**	**25**	**74 (41.8)**	**29**	**25**	**20**
急性腎障害	12 (13.6)	2	4	6	17 (9.7)	0	8	9	29 (11.0)	2	12	15	29 (16.4)	4	14	11
高窒素血症	1 (1.1)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	2 (0.8)	1	1	0	1 (0.6)	0	0	1
膀胱結石	1 (1.1)	0	1	0	1 (0.6)	0	1	0	2 (0.8)	0	2	0	0	0	0	0
尿路結石	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
慢性腎臓病	4 (4.5)	3	1	0	6 (3.4)	3	3	0	10 (3.8)	6	4	0	6 (3.4)	4	1	1
排尿困難	2 (2.3)	1	1	0	1 (0.6)	1	0	0	3 (1.1)	2	1	0	2 (1.1)	1	1	0
末期腎疾患	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
血尿	10 (11.4)	6	4	0	10 (5.7)	7	0	3	20 (7.6)	13	4	3	17 (9.6)	10	4	3
水腎症	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
失禁	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
尿意切迫	1 (1.1)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.8)	2	0	0	0	0	0	0
腎結石症	2 (2.3)	2	0	0	1 (0.6)	1	0	0	3 (1.1)	3	0	0	3 (1.7)	1	2	0
神経因性膀胱	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.6)	0	0	1

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
夜間頻尿	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
乏尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
頻尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0
多尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0
蛋白尿	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (0.8)	2	0	0	5 (2.8)	5	0	0
腎嚢胞	1 (1.1)	1	0	0	4 (2.3)	2	2	0	5 (1.9)	3	2	0	2 (1.1)	2	0	0
腎障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
腎不全	5 (5.7)	3	1	1	10 (5.7)	4	3	3	15 (5.7)	7	4	4	9 (5.1)	3	4	2
腎機能障害	3 (3.4)	1	1	1	6 (3.4)	4	1	1	9 (3.4)	5	2	2	9 (5.1)	5	3	1
腎梗塞	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
腎損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.7)	2	0	1
腎腫瘤	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
腹圧性尿失禁	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
尿管結石症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
尿道狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
膀胱出血	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
膀胱ポリープ	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.6)	1	0	0
尿失禁	1 (1.1)	0	1	0	2 (1.1)	2	0	0	3 (1.1)	2	1	0	2 (1.1)	1	1	0
尿閉	2 (2.3)	1	1	0	7 (4.0)	3	2	2	9 (3.4)	4	3	2	13 (7.3)	6	3	4
尿路痛	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
尿流量減少	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	**11 (12.5)**	**7**	**4**	**0**	**28 (15.9)**	**23**	**5**	**0**	**39 (14.8)**	**30**	**9**	**0**	**23 (13.0)**	**15**	**8**	**0**
良性前立腺肥大症	3 (3.4)	2	1	0	7 (4.0)	6	1	0	10 (3.8)	8	2	0	7 (4.0)	4	3	0
乳房うっ滞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
乳房腫大	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.6)	0	1	0

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
乳房腫瘤	1 (1.1)	0	1	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.8)	1	1	0	1 (0.6)	1	0	0
乳房痛	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
乳房腫脹	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
乳房圧痛	1 (1.1)	1	0	0	5 (2.8)	4	1	0	6 (2.3)	5	1	0	3 (1.7)	1	2	0
子宮頚部上皮異形成	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
子宮頚部障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
勃起不全	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (0.8)	2	0	0	3 (1.7)	1	2	0
性器発疹	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
女性化乳房	4 (4.5)	3	1	0	9 (5.1)	7	2	0	13 (4.9)	10	3	0	6 (3.4)	6	0	0
乳頭痛	1 (1.1)	0	1	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.8)	1	1	0	3 (1.7)	3	0	0
性器浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
骨盤痛	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
陰茎出血	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
前立腺腫大	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
陰嚢浮腫	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
精液瘤	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**48 (54.5)**	**18**	**24**	**6**	**76 (43.2)**	**27**	**35**	**14**	**124 (47.0)**	**45**	**59**	**20**	**111 (62.7)**	**53**	**39**	**19**
急性肺水腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
急性呼吸不全	1 (1.1)	1	0	0	2 (1.1)	0	0	2	3 (1.1)	1	0	2	4 (2.3)	0	0	4
無呼吸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
喘息	0	0	0	0	2 (1.1)	0	2	0	2 (0.8)	0	2	0	0	0	0	0
無気肺	0	0	0	0	3 (1.7)	0	3	0	3 (1.1)	0	3	0	3 (1.7)	2	1	0
気管支障害	0	0	0	0	2 (1.1)	1	1	0	2 (0.8)	1	1	0	0	0	0	0
気管支反応性亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
慢性気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
気管支痙攣	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
チェーン・ストークス呼吸	0	0	0	0	2 (1.1)	1	1	0	2 (0.8)	1	1	0	1 (0.6)	0	1	0
息詰まり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
慢性閉塞性肺疾患	2 (2.3)	1	1	0	3 (1.7)	1	1	1	5 (1.9)	2	2	1	1 (0.6)	1	0	0
咳嗽	16 (18.2)	8	8	0	21 (11.9)	18	2	1	37 (14.0)	26	10	1	30 (16.9)	26	4	0
発声障害	2 (2.3)	1	1	0	1 (0.6)	1	0	0	3 (1.1)	2	1	0	2 (1.1)	2	0	0
呼吸困難	21 (23.9)	7	13	1	29 (16.5)	9	15	5	50 (18.9)	16	28	6	55 (31.1)	28	22	5
安静時呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
労作性呼吸困難	5 (5.7)	4	1	0	10 (5.7)	6	4	0	15 (5.7)	10	5	0	14 (7.9)	7	6	1
発作性夜間呼吸困難	0	0	0	0	3 (1.7)	2	1	0	3 (1.1)	2	1	0	5 (2.8)	3	2	0
肺気腫	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
鼻出血	3 (3.4)	2	0	1	13 (7.4)	9	3	1	16 (6.1)	11	3	2	15 (8.5)	11	3	1
喀血	2 (2.3)	2	0	0	4 (2.3)	2	2	0	6 (2.3)	4	2	0	3 (1.7)	1	1	1
血胸	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
しゃっくり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
過換気	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
低酸素症	1 (1.1)	0	1	0	2 (1.1)	0	2	0	3 (1.1)	0	3	0	5 (2.8)	1	1	3
上気道分泌増加	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
喉頭障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
喉頭紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
下気道うっ血	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
肺障害	0	0	0	0	4 (2.3)	2	0	2	4 (1.5)	2	0	2	0	0	0	0
肺浸潤	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
鼻閉	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	3 (1.7)	2	1	0

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
鼻乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
鼻の炎症	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
鼻粘膜障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
閉塞性気道障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
口腔咽頭不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	4 (2.3)	4	0	0	4 (1.5)	4	0	0	4 (2.3)	4	0	0
起坐呼吸	0	0	0	0	5 (2.8)	2	3	0	5 (1.9)	2	3	0	4 (2.3)	3	1	0
呼吸時疼痛	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.6)	1	0	0
胸水	12 (13.6)	4	5	3	14 (8.0)	2	10	2	26 (9.8)	6	15	5	32 (18.1)	13	16	3
胸膜痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
気縦隔症	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
肺臓炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
気胸	1 (1.1)	0	1	0	4 (2.3)	0	2	2	5 (1.9)	0	3	2	3 (1.7)	1	1	1
湿性咳嗽	2 (2.3)	2	0	0	7 (4.0)	3	4	0	9 (3.4)	5	4	0	2 (1.1)	2	0	0
肺うっ血	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	2 (1.1)	2	0	0
肺塞栓症	1 (1.1)	0	0	1	2 (1.1)	0	1	1	3 (1.1)	0	1	2	0	0	0	0
肺高血圧症	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (0.8)	2	0	0	2 (1.1)	2	0	0
肺腫瘤	1 (1.1)	0	1	0	3 (1.7)	1	2	0	4 (1.5)	1	3	0	0	0	0	0
肺水腫	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	5 (2.8)	3	2	0
肺毒性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
ラ音	3 (3.4)	2	1	0	2 (1.1)	1	1	0	5 (1.9)	3	2	0	3 (1.7)	3	0	0
逆流性喉頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
呼吸性アシドーシス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
呼吸障害	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
呼吸窮迫	1 (1.1)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	2 (0.8)	1	1	0	0	0	0	0
呼吸不全	0	0	0	0	2 (1.1)	0	0	2	2 (0.8)	0	0	2	4 (2.3)	0	3	1
気道うっ血	2 (2.3)	0	2	0	1 (0.6)	0	1	0	3 (1.1)	0	3	0	2 (1.1)	2	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	2 (1.1)	0	2	0
鼻漏	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	4 (2.3)	4	0	0
低音性連続性ラ音	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	0	2	0
睡眠時無呼吸症候群	2 (2.3)	1	1	0	8 (4.5)	2	6	0	10 (3.8)	3	7	0	6 (3.4)	2	4	0
くしゃみ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
痰貯留	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0
上気道うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
上気道咳症候群	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
血管運動性鼻炎	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.6)	0	1	0
声帯機能障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
喘鳴	1 (1.1)	0	1	0	1 (0.6)	0	1	0	2 (0.8)	0	2	0	2 (1.1)	1	1	0
皮膚および皮下組織障害	**21 (23.9)**	**10**	**11**	**0**	**55 (31.3)**	**33**	**19**	**3**	**76 (28.8)**	**43**	**30**	**3**	**51 (28.8)**	**33**	**16**	**2**
ざ瘡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
光線角化症	3 (3.4)	2	1	0	3 (1.7)	0	3	0	6 (2.3)	2	4	0	0	0	0	0
脱毛症	0	0	0	0	3 (1.7)	3	0	0	3 (1.1)	3	0	0	0	0	0	0
水疱	0	0	0	0	2 (1.1)	1	1	0	2 (0.8)	1	1	0	2 (1.1)	1	1	0
冷汗	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
褥瘡性潰瘍	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	4 (2.3)	3	1	0
皮膚炎	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.6)	1	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
接触皮膚炎	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (0.8)	2	0	0	2 (1.1)	0	2	0
糖尿病性足病変	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
皮膚乾燥	1 (1.1)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.8)	2	0	0	0	0	0	0
斑状出血	0	0	0	0	4 (2.3)	2	2	0	4 (1.5)	2	2	0	3 (1.7)	3	0	0
湿疹	1 (1.1)	0	1	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.8)	1	1	0	1 (0.6)	1	0	0
貨幣状湿疹	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
紅斑	2 (2.3)	1	1	0	2 (1.1)	1	1	0	4 (1.5)	2	2	0	5 (2.8)	5	0	0
皮下出血	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
毛髪変色	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
多汗症	2 (2.3)	1	1	0	4 (2.3)	3	1	0	6 (2.3)	4	2	0	0	0	0	0
過角化	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
肥厚性瘢痕	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
嵌入爪	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
黒子	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
粘液様嚢胞	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
爪ジストロフィー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
爪線状隆起	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
神経皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
神経障害性潰瘍	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
寝汗	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
爪軟化症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
丘疹	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
点状出血	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
光線性皮膚症	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.6)	1	0	0
色素沈着障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
炎症後色素沈着変化	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
そう痒症	4 (4.5)	2	2	0	12 (6.8)	9	3	0	16 (6.1)	11	5	0	15 (8.5)	11	4	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	2 (1.1)	1	1	0
乾癬	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
紫斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
発疹	3 (3.4)	1	2	0	6 (3.4)	5	1	0	9 (3.4)	6	3	0	12 (6.8)	8	4	0
紅斑性皮疹	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (0.8)	2	0	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
皮膚萎縮	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
皮膚障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
皮膚病変	0	0	0	0	4 (2.3)	3	1	0	4 (1.5)	3	1	0	4 (2.3)	3	0	1
皮膚潰瘍	3 (3.4)	1	2	0	7 (4.0)	3	3	1	10 (3.8)	4	5	1	1 (0.6)	0	0	1
うっ滞性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
スティーヴンス・ジョンソン症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
皮下気腫	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
顔面腫脹	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
一過性棘融解性皮膚症	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (1.1)	1	0	0	2 (1.1)	0	1	1	3 (1.1)	1	1	1	0	0	0	0
黄色腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
乾皮症	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
社会環境	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.6)**	**0**	**1**	**0**
運動不能	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
血管障害	**22 (25.0)**	**12**	**9**	**1**	**44 (25.0)**	**25**	**15**	**4**	**66 (25.0)**	**37**	**24**	**5**	**46 (26.0)**	**23**	**14**	**9**
大動脈瘤	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
大動脈拡張	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
大動脈解離	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
大動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	1	1	0
動脈閉塞性疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
動脈硬化症	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
出血性静脈瘤	1 (1.1)	0	1	0	1 (0.6)	0	1	0	2 (0.8)	0	2	0	1 (0.6)	1	0	0
循環虚脱	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	1 (0.6)	0	1	0
塞栓症	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
血腫	2 (2.3)	2	0	0	7 (4.0)	4	3	0	9 (3.4)	6	3	0	8 (4.5)	7	0	1
出血	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
高血圧	1 (1.1)	0	1	0	3 (1.7)	3	0	0	4 (1.5)	3	1	0	4 (2.3)	4	0	0
低血圧	12 (13.6)	6	5	1	19 (10.8)	12	5	2	31 (11.7)	18	10	3	19 (10.7)	8	8	3
頚静脈拡張	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.6)	0	1	0
リンパ浮腫	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0
起立性低血圧	2 (2.3)	1	1	0	9 (5.1)	6	3	0	11 (4.2)	7	4	0	6 (3.4)	2	2	2
蒼白	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	1 (1.1)	0	1	0	1 (0.6)	0	1	0	2 (0.8)	0	2	0	1 (0.6)	0	0	1
末梢冷感	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
末梢血管障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	0	1	1
末梢静脈疾患	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0
レイノー現象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	1	1	0
出血性ショック	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
鎖骨下静脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0

Table 8-8. 有害事象（因果関係を問わない）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
静脈瘤性静脈炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
静脈瘤	2 (2.3)	1	1	0	1 (0.6)	1	0	0	3 (1.1)	2	1	0	1 (0.6)	1	0	0

Source: B3461028 試験 CSR Table 14.3.1.2.6.1 および 14.3.1.2.6.3
同一被験者に同じ有害事象が 2 回以上発現した場合は，最も高い重症度で（1 件のみ）集計した。
重症度が報告されなかった有害事象は「重度」として算出した。
同一被験者で同じ有害事象名に集約される複数の事象が発現した場合で重症度不明の事象がある場合には，その他の事象で最も高い重症度で示した。
治験薬最終投与日から 28 日後までに発現した有害事象を算出した。
有害事象は MedDRA 20.1 版でコーディングし，日本語訳は MedDRA/J 20.1 版を用いた。
MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities，N：被験者例数，n：該当例数，TEAE：投与期間中に発現した有害事象

Table 8-9. 有害事象（治験薬と関連あり）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	**n (%)**	**軽**	**中**	**重**	**n (%)**	**軽**	**中**	**重**	**n (%)**	**軽**	**中**	**重**	**n (%)**	**軽**	**中**	**重**
有害事象発現例	34 (38.6)				79 (44.9)				113 (42.8)				90 (50.8)			
血液およびリンパ系障害	**3 (3.4)**	**1**	**2**	**0**	**3 (1.7)**	**3**	**0**	**0**	**6 (2.3)**	**4**	**2**	**0**	**4 (2.3)**	**3**	**1**	**0**
貧血	2 (2.3)	1	1	0	2 (1.1)	2	0	0	4 (1.5)	3	1	0	1 (0.6)	1	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
リンパ節症	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
大赤血球症	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
血小板減少症	0	0	0	0	1(0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	2 (1.1)	1	1	0
心臓障害	**3 (3.4)**	**3**	**0**	**0**	**5 (2.8)**	**5**	**0**	**0**	**8 (3.0)**	**8**	**0**	**0**	**6 (3.4)**	**4**	**0**	**2**
狭心症	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
心房粗動	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
第一度房室ブロック	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
徐脈	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
心不全	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (0.8)	2	0	0	1 (0.6)	1	0	0
うっ血性心不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (0.8)	2	0	0	0	0	0	0
動悸	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
頻脈	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
三尖弁閉鎖不全症	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
心室細動	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
耳および迷路障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**3 (1.7)**	**3**	**0**	**0**	**3 (1.1)**	**3**	**0**	**0**	**1 (0.6)**	**1**	**0**	**0**
難聴	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (0.8)	2	0	0	1 (0.6)	1	0	0
内分泌障害	**3 (3.4)**	**2**	**1**	**0**	**3 (1.7)**	**3**	**0**	**0**	**6 (2.3)**	**5**	**1**	**0**	**4 (2.3)**	**4**	**0**	**0**
甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0

Table 8-9. 有害事象（治験薬と関連あり）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
甲状腺機能低下症	3 (3.4)	2	1	0	2 (1.1)	2	0	0	5 (1.9)	4	1	0	4 (2.3)	4	0	0
眼障害	**1 (1.1)**	**0**	**1**	**0**	**3 (1.7)**	**2**	**1**	**0**	**4 (1.5)**	**2**	**2**	**0**	**4 (2.3)**	**3**	**1**	**0**
白内障	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
複視	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
眼乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0
眼出血	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
霧視	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
視力障害	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
胃腸障害	**13 (14.8)**	**8**	**4**	**1**	**40 (22.7)**	**34**	**5**	**1**	**53 (20.1)**	**42**	**9**	**2**	**35 (19.8)**	**28**	**7**	**0**
腹部不快感	1 (1.1)	1	0	0	4 (2.3)	3	1	0	5 (1.9)	4	1	0	0	0	0	0
腹部膨満	2 (2.3)	2	0	0	5 (2.8)	5	0	0	7 (2.7)	7	0	0	2 (1.1)	2	0	0
腹痛	1 (1.1)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.8)	2	0	0	2 (1.1)	2	0	0
下腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
上腹部痛	0	0	0	0	3 (1.7)	1	2	0	3 (1.1)	1	2	0	1 (0.6)	1	0	0
便通不規則	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
便秘	2 (2.3)	1	1	0	6 (3.4)	6	0	0	8 (3.0)	7	1	0	3 (1.7)	3	0	0
下痢	2 (2.3)	2	0	0	14 (8.0)	13	1	0	16 (6.1)	15	1	0	18 (10.2)	14	4	0
憩室	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.6)	1	0	0
口内乾燥	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (0.8)	2	0	0	1 (0.6)	1	0	0
十二指腸潰瘍	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
消化不良	1 (1.1)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.8)	2	0	0	2 (1.1)	2	0	0
嚥下障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
小腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
心窩部不快感	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
おくび	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0

Table 8-9. 有害事象（治験薬と関連あり）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
軟便	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.6)	1	0	0
鼓腸	1 (1.1)	1	0	0	7 (4.0)	7	0	0	8 (3.0)	8	0	0	2 (1.1)	2	0	0
排便回数増加	0	0	0	0	3 (1.7)	3	0	0	3 (1.1)	3	0	0	0	0	0	0
胃障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
胃炎	1 (1.1)	0	0	1	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.8)	1	0	1	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
痔核	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (0.8)	2	0	0	0	0	0	0
裂孔ヘルニア	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
悪心	1 (1.1)	1	0	0	10 (5.7)	8	2	0	11 (4.2)	9	2	0	10 (5.6)	6	4	0
食道痙攣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
口腔障害	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
膵嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
膵腫瘤	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
膵炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
直腸ポリープ	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
レッチング	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
嘔吐	1 (1.1)	0	1	0	2 (1.1)	1	1	0	3 (1.1)	1	2	0	3 (1.7)	0	3	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**3 (3.4)**	**3**	**0**	**0**	**8 (4.5)**	**7**	**1**	**0**	**11 (4.2)**	**10**	**1**	**0**	**12 (6.8)**	**9**	**2**	**1**
無力症	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
胸部不快感	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
胸痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
悪寒	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
疲労	1 (1.1)	1	0	0	2 (1.1)	1	1	0	3 (1.1)	2	1	0	5 (2.8)	4	1	0
異常感	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0

Table 8-9. 有害事象（治験薬と関連あり）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
末梢性浮腫	1 (1.1)	1	0	0	4 (2.3)	4	0	0	5 (1.9)	5	0	0	1 (0.6)	0	0	1
疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
末梢腫脹	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
発熱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
肝胆道系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**5 (2.8)**	**4**	**1**	**0**	**5 (1.9)**	**4**	**1**	**0**	**4 (2.3)**	**4**	**0**	**0**
胆嚢炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
胆汁うっ滞	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
肝臓うっ血	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (0.8)	2	0	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0
胆汁うっ滞性黄疸	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
門脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.6)**	**0**	**1**	**0**	**1 (0.4)**	**0**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
過敏症	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	**5 (5.7)**	**3**	**2**	**0**	**14 (8.0)**	**10**	**3**	**1**	**19 (7.2)**	**13**	**5**	**1**	**12 (6.8)**	**8**	**4**	**0**
気管支炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (0.8)	2	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (0.8)	2	0	0	0	0	0	0
感染性腸炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
大腸菌性尿路感染	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
消化管感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
泌尿生殖器感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0
腎感染	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
上気道感染	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0

Table 8-9. 有害事象（治験薬と関連あり）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
尿路感染	5 (5.7)	3	2	0	4 (2.3)	3	0	1	9 (3.4)	6	2	1	8 (4.5)	4	4	0
傷害，中毒および処置合併症	**1 (1.1)**	**0**	**0**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.4)**	**0**	**0**	**1**	**1 (0.6)**	**1**	**0**	**0**
転倒	1 (1.1)	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1	1 (0.6)	1	0	0
臨床検査	**6 (6.8)**	**5**	**1**	**0**	**20 (11.4)**	**14**	**5**	**1**	**26 (9.8)**	**19**	**6**	**1**	**26 (14.7)**	**23**	**3**	**0**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
血中ビリルビン増加	3 (3.4)	2	1	0	0	0	0	0	3 (1.1)	2	1	0	0	0	0	0
血中クレアチン増加	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	2 (2.3)	2	0	0	1 (0.6)	0	1	0	3 (1.1)	2	1	0	1 (0.6)	1	0	0
血圧低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.7)	3	0	0
血中尿素増加	2 (2.3)	2	0	0	1 (0.6)	0	1	0	3 (1.1)	2	1	0	1 (0.6)	1	0	0
血中尿酸増加	1 (1.1)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.8)	2	0	0	2 (1.1)	2	0	0
心雑音	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.3)	2	0	0	6 (3.4)	5	1	0	8 (3.0)	7	1	0	5 (2.8)	4	1	0
糸球体濾過率減少	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.4)	0	0	1	0	0	0	0
心拍数減少	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
国際標準比増加	1 (1.1)	0	1	0	1 (0.6)	0	1	0	2 (0.8)	0	2	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0
肝機能検査値上昇	0	0	0	0	6 (3.4)	5	1	0	6 (2.3)	5	1	0	1 (0.6)	1	0	0
便潜血陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
血小板数減少	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
プロトロンビン時間延長	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0

Table 8-9. 有害事象（治験薬と関連あり）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
サイロキシン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
尿中ウロビリノーゲン増加	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
体重減少	0	0	0	0	2 (1.1)	1	1	0	2 (0.8)	1	1	0	5 (2.8)	4	1	0
体重増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
白血球数減少	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	**2 (2.3)**	**2**	**0**	**0**	**12 (6.8)**	**6**	**6**	**0**	**14 (5.3)**	**8**	**6**	**0**	**8 (4.5)**	**2**	**6**	**0**
食欲減退	1 (1.1)	1	0	0	6 (3.4)	5	1	0	7 (2.7)	6	1	0	5 (2.8)	2	3	0
水分過負荷	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0
体液貯留	0	0	0	0	2 (1.1)	0	2	0	2 (0.8)	0	2	0	0	0	0	0
痛風	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	2 (1.1)	1	1	0
高アンモニア血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
高尿酸血症	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
鉄欠乏	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**2 (2.3)**	**1**	**1**	**0**	**5 (2.8)**	**4**	**1**	**0**	**7 (2.7)**	**5**	**2**	**0**	**7 (4.0)**	**6**	**1**	**0**
関節痛	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	1	0	0
背部痛	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	2 (1.1)	1	1	0
関節腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
筋痙縮	1 (1.1)	0	1	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.8)	1	1	0	1 (0.6)	1	0	0
筋力低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
四肢痛	1 (1.1)	1	0	0	3 (1.7)	2	1	0	4 (1.5)	3	1	0	1 (0.6)	1	0	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1 (1.1)**	**1**	**0**	**0**	**1 (0.6)**	**0**	**1**	**0**	**2 (0.8)**	**1**	**1**	**0**	**1 (0.6)**	**0**	**0**	**1**
基底細胞癌	1 (1.1)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	2 (0.8)	1	1	0	0	0	0	0

Table 8-9. 有害事象（治験薬と関連あり）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
胆嚢腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1
扁平上皮癌	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
神経系障害	**4 (4.5)**	**4**	**0**	**0**	**16 (9.1)**	**11**	**4**	**1**	**20 (7.6)**	**15**	**4**	**1**	**19 (10.7)**	**13**	**5**	**1**
味覚消失	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (0.8)	2	0	0	1 (0.6)	1	0	0
健忘	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
平衡障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
灼熱感	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
認知障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
浮動性めまい	2 (2.3)	2	0	0	3 (1.7)	3	0	0	5 (1.9)	5	0	0	4 (2.3)	3	0	1
味覚異常	1 (1.1)	1	0	0	2 (1.1)	1	1	0	3 (1.1)	2	1	0	3 (1.7)	3	0	0
認知障害発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
頭痛	0	0	0	0	2 (1.1)	1	1	0	2 (0.8)	1	1	0	4 (2.3)	4	0	0
過眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
筋緊張低下	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
嗜眠	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	0	1	1
意識消失	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
記憶障害	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (0.8)	2	0	0	0	0	0	0
精神的機能障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
錯感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
パーキンソン病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
パーキンソニズム	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
多発ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
傾眠	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
失神	0	0	0	0	2 (1.1)	0	1	1	2 (0.8)	0	1	1	0	0	0	0

Table 8-9. 有害事象（治験薬と関連あり）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
精神障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**3 (1.7)**	**2**	**1**	**0**	**3 (1.1)**	**2**	**1**	**0**	**2 (1.1)**	**1**	**1**	**0**
うつ病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
不眠症	0	0	0	0	3 (1.7)	2	1	0	3 (1.1)	2	1	0	2 (1.1)	1	1	0
腎および尿路障害	**2 (2.3)**	**0**	**1**	**1**	**5 (2.8)**	**3**	**1**	**1**	**7 (2.7)**	**3**	**2**	**2**	**7 (4.0)**	**6**	**1**	**0**
急性腎障害	1 (1.1)	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1	1 (0.6)	1	0	0
排尿困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0
血尿	1 (1.1)	0	1	0	2 (1.1)	1	0	1	3 (1.1)	1	1	1	1 (0.6)	1	0	0
多尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
腎機能障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
腎腫瘤	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
尿失禁	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
尿閉	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
尿路痛	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**4 (2.3)**	**3**	**1**	**0**	**4 (1.5)**	**3**	**1**	**0**	**1 (0.6)**	**0**	**1**	**0**
乳房腫瘤	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
乳房腫脹	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
勃起不全	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0
女性化乳房	0	0	0	0	2 (1.1)	1	1	0	2 (0.8)	1	1	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**1 (1.1)**	**1**	**0**	**0**	**10 (5.7)**	**6**	**4**	**0**	**11 (4.2)**	**7**	**4**	**0**	**11 (6.2)**	**10**	**0**	**1**
喘息	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
慢性気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
チェーン・ストークス呼吸	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
咳嗽	1 (1.1)	1	0	0	5 (2.8)	5	0	0	6 (2.3)	6	0	0	3 (1.7)	3	0	0

Table 8-9. 有害事象（治験薬と関連あり）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
呼吸困難	0	0	0	0	2 (1.1)	0	2	0	2 (0.8)	0	2	0	4 (2.3)	3	0	1
労作性呼吸困難	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.7)	3	0	0
喀血	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
胸水	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	0	2 (1.1)	0	2	0	2 (0.8)	0	2	0	0	0	0	0
痰貯留	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	**4 (4.5)**	**1**	**3**	**0**	**12 (6.8)**	**8**	**4**	**0**	**16 (6.1)**	**9**	**7**	**0**	**8 (4.5)**	**6**	**2**	**0**
光線角化症	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
斑状出血	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
毛髪変色	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
多汗症	1 (1.1)	0	1	0	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.8)	1	1	0	0	0	0	0
そう痒症	2 (2.3)	1	1	0	4 (2.3)	3	1	0	6 (2.3)	4	2	0	4 (2.3)	3	1	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0	0	0	0
発疹	1 (1.1)	0	1	0	2 (1.1)	1	1	0	3 (1.1)	1	2	0	2 (1.1)	1	1	0
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0
皮膚病変	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
黄色腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
血管障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**4 (2.3)**	**4**	**0**	**0**	**4 (1.5)**	**4**	**0**	**0**	**1 (0.6)**	**1**	**0**	**0**
血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0
低血圧	0	0	0	0	2 (1.1)	2	0	0	2 (0.8)	2	0	0	0	0	0	0
起立性低血圧	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
蒼白	0	0	0	0	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0

Table 8-9. 有害事象（治験薬と関連あり）：B3461028 試験

器官別大分類	タファミジス 20 mg (N=88)				タファミジス 80 mg (N=176)				タファミジス併合 (N=264)				プラセボ (N=177)			
基本語（MedDRA v20.1）	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重

Source: B3461028 試験 CSR Table 14.3.1.3.6.1 および 14.3.1.3.6.3
同一被験者に同じ有害事象が 2 回以上発現した場合は，最も高い重症度で（1 件のみ）集計した。
重症度が報告されなかった有害事象は「重度」として算出した。
同一被験者で同じ有害事象名に集約される複数の事象が発現した場合で重症度不明の事象がある場合には，その他の事象で最も高い重症度で示した。
治験薬最終投与日から 28 日後までに発現した有害事象を算出した。
有害事象は MedDRA 20.1 版でコーディングし，日本語訳は MedDRA/J 20.1 版を用いた。
MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities，N：被験者例数，n：該当例数，TEAE：投与期間中に発現した有害事象

8.2. 重篤な有害事象発現症例の叙述

日本の施設に組み入れられた被験者で報告された重篤な有害事象の叙述を以下に記載した。

8.2.1. B3461028 試験

死亡

被験者番号：[redacted]

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象 基本語	脳梗塞，不整脈，心アミロイドーシス
	投与群	タファミジス 80 mg 群
[redacted] 男・70 アジア人	経過・処置	被験者はトランスサイレチン型心アミロイドーシス（TTR-CM）のため，2014 年 10 月 17 日からタファミジス 1 日 1 回の経口投与を受けた。 2015 年 4 月 17 日の診察時の心電図検査で心室性期外収縮が認められた。治験担当医師はかかりつけ医の診察を受けるよう被験者に指示した。2015 年 4 月 29 日，起床時から通常の会話ができなかった。かかりつけ医の診察により，末梢性顔面神経麻痺が疑われた。hyaluronic acid，prednisolone，valaciclovir，mecobalamin が投与された。同日，頭部磁気共鳴画像検査で脳梗塞（右頭頂葉）が認められた。2015 年 4 月 30 日，入院し，脳梗塞（軽度）と診断された。左顔面運動不良が認められ，その他の神経症状は認められなかった。治療として Solita-T1，Osmosal，sodium chloride/calcium chloride/potassium chloride/sodium lactate，ozagrel sodium，edaravone が投与された。本事象による治験薬投与に対する処置はなかった。2015 年 5 月 17 日，退院した。改善が認められたが，発音不良（適切な発音で会話ができない）の症状が残存していた。退院後，本事象再発予防の目的で clopidogrel sulfate の投与が開始された。 2015 年 5 月 27 日，頻脈により救急治療部門を受診した。同日，入院し，不整脈（中等度）と診断された。治療として adenosine，sodium chloride，Solita-T1，Osmosal，heparin sodium，verapamil hydrochloride が投与された。不整脈による治験薬投与に対する処置はなかった。2015 年 6 月 3 日，症状が改善し，退院した。2015 年 6 月 16 日，脳梗塞は後遺症があるも消失した。2015 年 6 月 23 日，不整脈は消失した。 2016 年 6 月 20 日，トランスサイレチン型心筋症の増悪（重度）により入院した。入院時の脈拍数は 130 bpm であった。治療として adenosine，edoxaban，propranolol，amiodarone が投与された。血圧低値のために bisoprolol fumarate の用量が調節され，losartan の投与は 2016 年 6 月 25 日に中止された。精密検査で心拡大および肺うっ血に加えて，循環動態の悪化傾向が認められた。2016 年 7 月 22 日，心電図検査で非定型的な心房粗動が認められた。被験者は心臓再同期療法を受けるために治験実施施設へ転院した。2016 年 7 月 24 日，酸素飽和度（SpO_2）は 97%であり，SpO_2 の低下は認められなかったが，呼吸困難が悪化し，起坐呼吸がみられるようになった。尿量低下により，dobutamine hydrochloride は 2.5 mL/hr へ増量された。2016 年 7 月 26 日，電気的除細動および一時的ペーシング（心拍数 70 bpm の VV1 ページング）が実施された。2016 年 7 月 28 日，dobutamine hydrochloride は 4 mL/hr へ増量され，酸素流量は 3 L/min へ増量された。2016 年 7 月 29 日，被験者は呼吸困難により治験薬の服用が困難であると訴えた。臨床検査で低ナトリウム血症が認められたため，tolvaptan 3.75 mg の投与が開始された。2016 年 8 月 2 日，治験薬の投与は心アミロイドーシスの増悪により中止された。2016 年 8 月 4 日，心拍数 40 bpm の VV1 ページングが設定された。2016 年 8 月 5 日，心房細動が発現し，心拍数は 120～130 bpm であった。2016 年 8 月 6 日，landiolol を 2 mL/hr へ増量したところ，洞調律（心拍数：90 bpm）へ回復した。その後，頻脈が再発し，被験者が呼吸困難を強く訴えたため，furosemide が静脈内投与され，hydroxyzine（自覚症状改善），etizolam（睡眠困難），metoclopramide（嘔気）が投与された。2016 年 8 月 7 日，尿量増加のために生理食塩液 500 mL が点滴投与され，肺うっ血による呼吸困難により tolvaptan は 7.5 mg へ増量された。2016 年 8 月 9 日，心拍数コントロールのために landiolol が投与されたが，被験者の希望により投与を中止した。日付不明，不安に対して alprazolam の投与が開始された。2016 年 8 月 10 日，酸素流量は 5 L/min とされた。2016 年 8 月 12 日，インアウトバランスを調節するために furosemide が 0.5 mL/hr へ減量された。心エコー検査で下大静脈拡張が認められた。一時的ペーシングは引き続きほとんど作動しなかった。すべての抗不整脈薬の投与が効果欠如により中止された。さらに治療として propranolol が投与された。2016 年 8 月 15 日，心アミロイドーシスの増悪により被験者は試験を中止した。同日，被験者は近隣の病院に転院した。血圧 115/70 mmHg，心拍数 121 bpm，SpO_2（室内気吸入下）96%であり，呼吸音は清明で浮腫はなかった。近隣の病院にて緩和ケアとして morphine

		hydrochloride の点滴静注が行われた。2016 年 8 月 21 日，心アミロイドーシス（治験対象疾患）の増悪により死亡した。剖検の実施有無は不明であった。
	死因	治験対象疾患
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし（脳梗塞，不整脈，心アミロイドーシス）
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし（脳梗塞，不整脈，心アミロイドーシス）
	病歴	手根管症候群，良性前立腺肥大症，季節性アレルギー，慢性胃炎，糖尿病，糖尿病性腎症，糖尿病網膜症，高血圧，高尿酸血症，腰部脊柱管狭窄症，回転性めまい
	併用薬	tamsulosin，candesartan，bisoprolol，allopurinol，famotidine，spironolactone，furosemide，limaprost，rebamipide，indomethacin，epinastine，influenza vaccine，human insulin，hydroxyzine，pentazocine，losartan，ofloxacin，Valisone-G，urea，linagliptin，cefazolin，sennoside A+B，Posterisan F

被験者番号：[redacted]

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語	心不全（2 回），血便排泄，手根管症候群，肺炎
	投与群	タファミジス 80 mg 群
[redacted] 男・82 アジア人	経過・処置	被験者は TTR-CM のため，2015 年 3 月 19 日からタファミジス 1 日 1 回経口投与を受けた。 2015 年 3 月 23 日，被験者は両脚の浮腫と体重増加についてかかりつけ医に相談した。胸部 X 線検査で胸水が認められ，心不全の増悪が示唆されたほか，肺の液体貯留も確認された。心不全の増悪（中等度）と診断され，同日に入院した。治療として furosemide，tolvaptan の投与を受けた。2015 年 4 月 1 日から血便排泄（中等度）が 5 日間連続で認められ，入院が延長された。治験担当医師は血便排泄を併用薬の rivaroxaban によるものと判断した。心不全および血便排泄による治験薬投与に対する処置はなかった。2015 年 4 月 7 日の上下部消化管検査で異常は認められず，同日，心不全と血便排泄は回復し，被験者は退院した。 2015 年 4 月 3 日に神経伝導検査が行われ，2015 年 4 月 6 日に神経ブロックのため，両手に lidocaine，triamcinolone acetonide の局所注射が行われた。2015 年 5 月 21 日，被験者から注射が効いていないとの訴えがあり，強いしびれが認められた。2015 年 6 月 23 日，手根管症候群の増悪（重度）と診断され，右手の手根管開放術のため入院した。手根管開放術は同日に実施され，cefotiam，cefdinir，Veen-D が投与された。2015 年 6 月 24 日，被験者は退院した。右手の症状は徐々に改善が見られたものの，完全には消失しなかった。さらに左手の手術が計画された。2015 年 8 月 25 日，左手の手根管開放術のため入院した。手根管症候群による治験薬投与に対する処置はなかった。同日，lidocaine の投与下で手根管開放術が行われた。投与中の indometacin に，rebamipide および loxoprofen が追加され，Ringer’s lactate，sodium chloride により dextrose が投与された。2015 年 8 月 26 日に退院し，2015 年 9 月 3 日に手根管症候群は回復した。 2016 年 8 月（日付不明），被験者は通常どおり来院した際に息苦しさを感じた。2016 年 9 月 29 日，再検査中に息苦しさが強くなり，胸部 X 線検査で両側胸水が認められた。同日入院し，心不全（重度）と診断された。酸素，furosemide，tolvaptan が投与されたが，十分な効果は認められなかった。この事象による治験薬投与に対する処置はなかった。2016 年 10 月 7 日，発熱が認められ，肺炎（重度）と診断された。臨床検査の結果，白血球減少症が確認され，併用薬の tolvaptan によるものと考えられた。肺炎については，プロカルシトニンの上昇（42.38 ng/mL）がみられたため細菌性肺炎と考えられたが，原因菌は特定されなかった。治療として ceftriaxone，imipenem が投与された。肺炎のため，2016 年 10 月 10 日を最終投与日として治験薬投与を中止した。 2016 年 10 月 11 日，被験者の状態が急変し，胸部 X 線検査で左肺炎が認められた。状態が悪化して心肺停止となり，calcium gluconate，dopamine，epinephrine，norepinephrine，methylprednisolone，Solita-T1 が投与されたが，同日，症状の急変のため死亡した。死因は心肺停止および肺炎と報告された。剖検の結果，死因は左気管支肺炎と判定された。
	死因	肺炎
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし［心不全（2 回），血便排泄，手根管症候群，肺炎］
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし［心不全（2 回），血便排泄，手根管症候群，肺炎］
	病歴	手根管症候群，糖尿病，甲状腺機能低下症，腎不全，便秘
	併用薬	rivaroxaban，magnesium oxide，amiodarone，levothyroxine，calcium polystyrene sulfonate，lubiprostone，linagliptin，glycerol，indometacin，sennoside A+B，*Clostridium butyricum*，lidocaine，triamcinolone，torasemide，gentamicin，povidine-iodine，loxoprofen，carbocisteine，tolvaptan

被験者番号：[redacted]

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語	胃腸炎，胃十二指腸潰瘍，良性前立腺肥大症，腰椎骨折
	投与群	タファミジス 80 mg 群
[redacted] 男・74 アジア人	経過・処置	被験者は TTR-CM のため，2015 年 1 月 29 日からタファミジス 1 日 1 回経口投与を受けた。 2015 年 12 月 13 日，被験者は嘔吐，下痢および脱水のため入院した。感染性胃腸炎（軽度）と診断され，electrolytes NOS/glucose，metoclopramide の投与を受けた。2015 年 12 月 21 日，胃腸炎は回復したが，倦怠感と食欲は改善しなかった。2015 年 12 月 22 日に実施された上部消化管内視鏡検査の結果，出血性胃十二指腸潰瘍（中等度）が確認され，止血が行われた。さらに esomeprazole，omeprazole，epinephrine/saline，thrombin，aminoacids/electrolytes/glucose/vitamins，teprenone が投与された。胃腸炎および胃十二指腸潰瘍による治験薬投与に対する処置はなかった。2016 年 1 月 4 日に上部消化管内視鏡検査が実施され，胃十二指腸潰瘍の止血が確認されたため，同日に胃十二指腸潰瘍は回復と判断された。被験者は退院したが日付は不明である。 2016 年 1 月 19 日，被験者は良性前立腺肥大症の増悪（軽度）および排尿不全と診断された。良性前立腺肥大症は臨床的に重大と考えられた。被験者が経尿道的前立腺部分切除を希望したため，2016 年 1 月 27 日に手術が計画された。良性前立腺肥大症による治験薬投与に対する処置はなかった。前立腺手術は，2016 年 1 月 22 日に確認された第 2 腰椎骨折のため延期となった。 2016 年 1 月 20 日，被験者は軽度の自動車事故に遭い，2016 年 1 月 22 日に実施した磁気共鳴画像法の結果，腰椎骨折（L2）が認められたため，半硬性コルセットの装着を開始した。2016 年 1 月 27 日，被験者は別の医療機関に転院した。2016 年 2 月 3 日，転倒のため腰痛が悪化し，歩行困難となった。治療として celecoxib，Ultracet が投与された。本事象のため，2016 年 4 月 11 日を最終投与日として治験薬投与を中止した。2016 年 4 月 21 日，腰椎骨折のため試験を中止した。2016 年 5 月 10 日，被験者は長期ケア施設に転院した。 被験者は全身状態が悪化し，2016 年 7 月 27 日に低栄養および肺炎のため死亡した。剖検は実施されなかった。良性前立腺肥大症および腰椎骨折は死亡時も未回復であった。
	死因	低栄養，肺炎
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし（胃腸炎，胃十二指腸潰瘍，良性前立腺肥大症，腰椎骨折）
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし（胃腸炎，胃十二指腸潰瘍，良性前立腺肥大症，腰椎骨折）
	病歴	心房細動，良性前立腺肥大症，慢性心不全，十二指腸潰瘍，胃潰瘍，高血圧，高尿酸血症，筋痙縮，便秘，皮膚乾燥，変形性関節症，関節周囲炎，変形性脊椎症
	併用薬	febuxostat，furosemide，spironolactone，bisoprolol，Hochuekkito extract，esomeprazole，magnesium oxide，ketoprofen，heparinoid，Marzulene S，fludeoxyglucose，loxoprofen，indometacin，chlorphenamine，codeine，Scopolia carniolica extract，Shakuyakukanzoto extract，technetium Tc 99m medronate，enalapril，iron，brotizolam，quetiapine，ramelteon，eperisone，iobenguane，lidocaine，heparin，iopamidol，mepivacaine，Eviprostat N，Bakumondoto extract，tamsulosin，dextromethorphan，insulin human，glucose，isoprenaline，glycerol，sennoside A+B，carbocisteine，Rikkunshito extract，apixaban，paracetamol，mirtazapine，pronase，sodium bicarbonate，dimeticone，azosemide，midazolam，potassium，hyaluronic acid，tadalafil，Eurax hydrocortisone，torasemide，gentamicin，silodosin

重篤な有害事象

被験者番号：[redacted]

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象 基本語	腰椎骨折
	投与群	タファミジス 20 mg 群
[redacted] 男・74 アジア人	経過・処置	被験者は TTR-CM のため, 2015 年 1 月 9 日からタファミジス 1 日 1 回の経口投与を受けた。 2016 年 4 月 6 日，事故で転倒し，第 2 腰椎骨折（重度）を負った。コルセットによる保存的治療が開始され, 経過が観察された。腰椎骨折に対して indometacin, loxoprofen, diclofenac，paracetamol が投与された。本事象による治験薬投与に対する処置はなかった。2016 年 5 月 27 日，被験者は疼痛の増強を訴えた。2016 年 6 月 20 日，椎体圧迫の悪化により入院した。2016 年 6 月 22 日，椎体形成術および後方腰椎固定が行われた。2016 年 6 月 28 日，リハビリテーション療法が開始された。2016 年 7 月 5 日，被験者が左膝および凧径部の疼痛を訴えたため, pregabalin が投与された。2016 年 7 月 18 日，歩行補助装置を用いて病棟内を歩行可能であった。2016 年 7 月 23 日までに補助なしで歩行可能となった。2016 年 7 月 29 日，症状が消失したため，被験者は退院した。リハビリテーションは継続された。2016 年 10 月 21 日，腰椎骨折は消失したと判断された。
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	高血圧，関節痛，喘息，心房細動，背部痛，除脈，胃炎，肝酵素上昇，不眠症，前立腺腫大，拘束性肺疾患，アレルギー性鼻炎，睡眠時無呼吸症候群，握力低下，膝手術，腰部脊柱管狭窄症，持続的気道陽圧（睡眠時無呼吸症候群のため）
	併用薬	azosemide, eplerenone, montelukast, lansoprazole, apixaban, etizolam, imidapril, ketoprofen, silodosin，esomeprazole，carbocisteine，clarithromycin，Bakumondoutou，povidone-iodine, egualen，etodolac，pregabalin，flurbiprofen，rebamipide

被験者番号：[redacted]

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語	心不全（3 回），肺炎
	投与群	プラセボ群
[redacted] 男・61 アジア人	経過・処置	被験者は TTR-CM のため, 2015 年 2 月 2 日からプラセボ 1 日 1 回の経口投与を受けた。2015 年 6 月 29 日，規定の追跡調査来院時（外来）に心不全の悪化（重度）とともに肺うっ血，両下肢の浮腫，心雑音および労作性呼吸困難が認められた。脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）は 1158.7 pg/mL（基準値上限：18.4 pg/mL），体重は 89.5 kg であった。同日，治療のために入院した。本事象による治験薬投与に対する処置はなかった。適応補助換気および carperitide の静脈内投与が行われ，furosemide の投与が継続された。2015 年 7 月 6 日，下肢浮腫の改善とともに体重減少が認められ，BNP が若干改善した（737.2 pg/mL）。胸部 X 線検査で胸水が引き続き認められたが，肺うっ血は改善した。2015 年 7 月 8 日，胸水が改善した。2015 年 7 月 9 日，carperitide の投与が完了し，心リハビリテーションが開始された。2015 年 7 月 18 日，被験者は本事象から回復し，退院した。体重は 76.1 kg であった。 2015 年 11 月 2 日, 呼吸困難, 胸水および体重増加により来院した。BNP は 1359.2 pg/mL であった。心不全の悪化（重度）により同日入院した。本事象による治験薬投与に対する処置はなかった。治療として carperitide，tolvaptan が投与され，furosemide の投与が継続された。2015 年 11 月 18 日，心リハビリテーション療法が開始された。体重は減少し，BNP は改善した（2015 年 11 月 24 日：833.2 pg/mL）。呼吸困難および胸水は消失した。2015 年 11 月 25 日，被験者は本事象から回復し，退院した。 2017 年 1 月 6 日，横になった姿勢で睡眠困難が認められた。心不全の悪化（中等度）により同日入院した。両側胸水と診断され，BNP は 1766.6 pg/mL であった。心不全はニューヨーク心臓協会分類の IV 度と判定された。胸腔穿刺が実施された。2017 年 1 月 11 日, 心リハビリテーション療法が開始された。治療として carperitide, dobutamine, dopamine，milrinone，norepinephrine，morphine，spironolactone が投与され，furosemide の投与が継続された。また，肺炎が疑われたため levofloxacin が投与された。本事象による治験薬投与に対する処置はなかった。2017 年 1 月 13 日，胸腔穿刺が再度実施され，約 1000 mL の胸水が排出された。BNP は 1068.2 pg/mL であった。2017 年 2 月 3 日，下肢浮腫は改善し，体重は減少した。2017 年 2 月 22 日，carperitide の投与は低血圧により中止された。2017 年 3 月 3 日，milrinone の投与は中止された。また，入院中に低アルブミン血症に対するアルブミン輸血，貧血に対する赤血球輸血および栄養障害に対する食事の補強が行われたが，胸水が改善しなかったため，500 mL の胸水ドレナージ（1 日 2 回）が継続された。被験者は病院で引き続き治療を受けた。心不全は継続していた。 2017 年 6 月 8 日，発熱が認められ，C-反応性蛋白（CRP）は 1.95 mg/dL（基準範囲：0.00～0.14 mg/dL）であった。2017 年 6 月 9 日，肺炎が疑われたため，抗生物質（詳細不明）の点滴が行われた。2017 年 6 月 10 日，CRP は 19.64 mg/dL であった。コンピュータ断層撮影検査で右下葉に浸潤影が認められた。2017 年 6 月 11 日，肺炎予防のために piperacillin/tazobactam が投与された。2017 年 6 月 12 日，尿検査で尿路感染は認められず，CRP は 29.62 mg/dL，白血球数は $9.7 \times 10^3/mm^3$（基準範囲：3.3～$10.3 \times 10^3/mm^3$）であった。喀痰検査でブドウ球菌様の細菌が検出された。同日，肺炎（重度）と診断された。抗生物質療法は meropenem および vancomycin へ切り替えられた。本事象による治験薬投与に対する処置はなかった。2017 年 7 月 10 日，臨床検査で CRP は 4.96 mg/dL，白血球数は $7.7 \times 10^3/mm^3$ であった。肺炎は消失したと判断された。
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし［心不全（3 回），肺炎］
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし［心不全（3 回），肺炎］
	病歴	慢性心不全，慢性腎臓病，糖尿病，脂質異常症，心房細動，高尿酸血症，便秘，不眠症，末梢性ニューロパチー，酸素療法，結膜炎，筋肉痛

	併用薬	fluorometholone, levofloxacin, ketoprofen, eicosapentaenoic acid, eplerenone, mecobalamin, heparinoid, herbal preparation, clonazepam, febuxostat, rebamipide, sodium picosulfate, furosemide, warfarin, etizolam, zolpidem, levothyroxine, loratadine, trichlormethiazide, hydrocortisone, bisacodyl, edoxaban, pregabalin, Toronorm, influenza vaccine, PL combination granules, esomeprazole, lidocaine, bromhexine, sennoside A+B, *Clostridium butyricum*, white soft paraffin, potassium, loxoprofen, silodosin, lubiprostone, ceftriaxone, paracetamol, Valisone-G, magnesium citrate, ramelteon, eszopiclone, trazodone, methoxy polyethylene glycol-epoetin beta, cefaclor, potassium aspartate, zinc, Posterisan F, metoclopramide

被験者番号：[redacted]

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語	胃腸障害，心房粗動，心不全（3 回）
	投与群	プラセボ群
[redacted] 男・79 アジア人	経過・処置	被験者は TTR-CM のため，2015 年 2 月 19 日からプラセボ 1 日 1 回の経口投与を受けた。 2015 年 2 月 19 日に下痢が，2015 年 2 月 20 日に便秘が，2015 年 2 月 24 日に嘔吐が発現した。2015 年 2 月 26 日，被験者は左眼眼瞼が垂れ下がっているのに気付いたが，理由は不明であった。2015 年 2 月 27 日，胃腸障害（発現日：2015 年 2 月 19 日，中等度）により入院した。同日，左眼眼瞼の内出血が確認された。視力への影響はなかった。頭部コンピュータ断層撮影検査では異常は認められず，血中ナトリウム濃度は 121 mEq/L（基準範囲：138～146 mEq/L）であった。2015 年 2 月 27 日から治験薬の投与を中断した。治療として *Clostridium butyricum*，calcium polystyrene sulfonate が投与された。2015 年 3 月 2 日，胃炎予防のため rebamipide が投与された。2015 年 3 月 5 日，血中ナトリウム濃度が 132 mEq/L まで改善した。同日，治験薬の投与を再開された。2015 年 3 月 11 日，被験者は胃腸障害から回復し，退院した。 2016 年 4 月 5 日，脈拍数は 100 bpm を上回っていた。心電図検査およびペースメーカーの確認から，発作性心房細動が認められた。被験者は心房粗動（軽度）により入院した。同日，心臓除細動を実施した結果，洞調律に回復した。心房粗動による治験薬投与に対する処置はなかった。2016 年 4 月 6 日，被験者は心房粗動から回復し，退院した。 2016 年 6 月 6 日，治験実施施設での定期検査の際に被験者は呼吸困難を訴えた。心臓再同期療法の除細動器の確認から，心房細動が 11 日間継続していた。2016 年 6 月 9 日，心不全の悪化（重度），持続性心房細動により入院した。同日，発作性心房細動に対して心臓除細動が実施された。BNP は 1.0651 ng/mL（基準範囲：0.0184 ng/mL 未満）であった。心不全による治験薬投与に対する処置はなかった。2016 年 6 月 10 日，発作性心房細動が数時間再発し，ペースメーカーの設定が変更された。同日，心エコー検査の結果から，左室壁運動低下，左室肥大*，両側心房拡大，中等度から重度の僧帽弁逆流，中等度の三尖弁逆流，両側胸水および腹水が認められた。心不全の治療として bisoprolol，dobutamine，amiodarone，spironolactone，tolvaptan，trichlormethiazide が投与され，furosemide の投与が継続された。2016 年 6 月 23 日，電気的除細動が実施された。2016 年 7 月 7 日，ペースメーカーの設定が変更された。2016 年 7 月 27 日，心エコー検査で左室壁運動低下，右室肥大，左室肥大，両側心房拡大，軽度から中等度の僧帽弁逆流，軽度から中等度の三尖弁逆流，少量の心嚢液，両側胸水，軽度の上行大動脈の拡張が認められた。2016 年 7 月 28 日，心不全が改善し，退院した。2016 年 8 月 15 日，心不全は消失した。 2017 年 1 月 16 日，定期検査のため来院した。右側胸水の増加および体重増加が認められた。BNP は 764 pg/mL（基準範囲：不明～18.4 pg/mL）。bisoprolol，spironolactone の投与が開始され，furosemide の投与が継続された。2017 年 1 月 19 日，被験者は脱力感および体重増加の症状を報告し，心不全の悪化（発現日：2017 年 1 月 16 日，重度）により入院した。2017 年 1 月 20 日，bisoprolol の投与は中止され，carperitide, dobutamine, dopamine による点滴療法が開始された。2017 年 1 月 26 日，点滴療法が完了した。2017 年 2 月 4 日，脱水症状により spironolactone の投与は中止され，calcium polystyrene sulfonate の投与が開始された。心不全による治験薬投与に対する処置はなかった。2017 年 2 月 8 日，安定した状態で退院した。2017 年 2 月 13 日，心不全は消失した。 2017 年 6 月 12 日，定期来院時に胸水の貯留（X 線検査により確認）および体重増加が認められた。BNP は 553.9 pg/mL であった。furosemide は増量された。2017 年 6 月 14 日，心不全の悪化（中等度）により入院した。心不全による治験薬投与に対する処置はなかった。2017 年 6 月 15 日，dopamine, dobutamine, carperitide, furosemide, canrenoic acid の静脈内投与が行われた（2017 年 7 月 26 日まで）。2017 年 7 月 1 日，退院した。2017 年 7 月 10 日，X 線検査で胸水は認められず，BNP は 628.6 pg/mL であった。心不全は同日に消失したと判断された。
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし［胃腸障害，心房粗動，心不全（3 回）］
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし［胃腸障害，心房粗動，心不全（3 回）］
	病歴	高血圧，胃食道逆流性疾患，高尿酸血症，心室性頻脈，心臓再同期療法，心不全，慢性腎臓病，心房細動，大脳動脈塞栓症，筋骨格痛，前立腺腫大

	併用薬	allopurinol，lansoprazole，apixaban，tamsulosin，olmesartan，amiodarone，carvedilol，furosemide，carperitide，loxoprofen，azosemide，febuxostat，indometacin，levothyroxine，etizolam，silodosin，levofloxacin，diazepam，sennoside A+B，magnesium oxide，trichlormethiazide，dexamethasone，mepivacaine

*上記の叙述は 2018 年 3 月 15 日の最終版臨床データベースおよび 2018 年 3 月 19 日時点の安全性データベースのデータに基づいて作成された。ただし，本症例の 2016 年 6 月 10 日の心エコー検査結果（left ventricular hypotrohy）については 2018 年 7 月に修正された安全性データベースの情報（left ventricular hypertrophy）に基づき“左室肥大”と記載した。

被験者番号： [redacted]

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語	単径ヘルニア，喘息
	投与群	タファミジス 80 mg 群
[redacted] 男・80 アジア人	経過・処置	被験者は TTR-CM のため，2015 年 4 月 20 日からタファミジス 1 日 1 回の経口投与を受けた。 2015 年 7 月 16 日，単径ヘルニア（重度）と診断された。本事象による治験薬投与に対する処置はなかった。2015 年 8 月 30 日，入院した。2015 年 8 月 31 日，単径ヘルニアに対する腹腔鏡下手術が実施された。入院中に cefazolin，fentanyl，remifentanil，loxoprofen が投与された。2015 年 9 月 3 日，被験者は単径ヘルニアから回復したと判断され，退院した。 2017 年 7 月 30 日，入院し，気管支喘息悪化（中等度）と診断された。治療として methylprednisolone sodium succinate の点滴静注が行われた。本事象による治験薬投与に対する処置はなかった。2017 年 8 月 8 日，被験者は喘息から回復したと判断され，退院した。
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし（単径ヘルニア，喘息）
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし（単径ヘルニア，喘息）
	病歴	喘息，慢性心不全，白内障，便秘，皮膚乾燥，胃炎，骨粗鬆症，前立腺腫大
	併用薬	Huscode，magnesium oxide，lafutidine，pranlukast，budesonide/formoterol fumarate，prednisolone，naftopidil，azosemide，dimemorfan，sennoside A+B，loratadine，heparinoid，hydrocortisone，dextromethorphan，cefazolin，Mydrin-P，cefdinir，bromfenac，fluorometholone，levofloxacin，carbocisteine，Breo Ellipta，olopatadine，limaprost，loxoprofen，pregabalin，rebamipide，ketoprofen，risedronic acid，furosemide，white soft paraffin，hyaluronic acid，paracetamol，tranexamic acid，difluprednate，mosapride，lubiprostone，fexofenadine，spironolactone

被験者番号：[redacted]

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語	房室ブロック，肺炎
	投与群	タファミジス 20 mg 群
[redacted] 男・81 アジア人	経過・処置	被験者は TTR-CM のため, 2015 年 6 月 1 日からタファミジス 1 日 1 回の経口投与を受けた。 2016 年 8 月 29 日，心電図検査で房室ブロックが認められた。血中カリウム濃度は 6.3 mmol/L（基準範囲報告なし）であった。被験者は入院し，房室ブロック（中等度）と診断された。治療として calcium polystyrene sulfonate が投与され，olmesartan medoxomil の投与は中止された。本事象による治験薬投与に対する処置はなかった。 2016 年 8 月 30 日，カリウム濃度は 4.9 mmol/L まで改善した。心電図検査で改善傾向が認められるも第一度房室ブロックが認められた。同日，入院による環境変化に伴う認知症様の症状が認められたため，被験者は退院した。2016 年 9 月 5 日，治験実施施設を外来受診した。10 分間の心電図検査で洞調律が確認されたため，房室ブロックは同日（2016 年 9 月 5 日）に消失したと判断された。 2017 年 3 月 1 日，息切れが認められた。2017 年 4 月 4 日，近医にて胸水が認められたため，救急治療部門へ搬送された。救急治療部門で肺炎（重度）と診断され，入院した。入院時の体温は 37.9°C，CRP は 2.24 mg/dL（基準範囲：0.00～0.14 mg/dL）であり，貧血が認められた。治療として sulbactam/ampicillin sodium の静脈内投与および濃厚赤血球 2 単位の輸血が行われた。2017 年 3 月 6 日，本人の希望により退院し，経口療法へ切り替えられた。治療として，近医の外来にて ceftriaxone sodium の静脈内投与が行われた。2017 年 3 月 8 日，胸部 X 線検査で胸水の改善が認められた。2017 年 3 月 9 日，CRP は 3.05 mg/dL であり，点滴療法が中止された。2017 年 3 月 24 日，肺炎は消失した。
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし（房室ブロック，肺炎）
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし（房室ブロック，肺炎）
	病歴	関節痛，背部痛，慢性心不全，慢性胃炎，脂質異常症，高血圧，高尿酸血症
	併用薬	pravastatin, rebamipide, trichlormethiazide, allopurinol, ketoprofen, olmesartan, telmisartan, topiroxostat

被験者番号：[redacted]

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語	意識消失，心不全
	投与群	プラセボ群
[redacted] 男・74 アジア人	経過・処置	被験者は TTR-CM のため, 2014 年 10 月 11 日からプラセボ 1 日 1 回の経口投与を受けた。 2015 年 4 月 10 日，規定来院時に被験者は頭部ふらふら感が頻発していると報告した。（心電図上での）洞不全症候群，血圧低下が認められたため，かかりつけ医の診察を受けるよう助言を受けた。被験者は他院を受診し，治療として amiodarone hydrochloride，apixaban の投与を受けた。しかしながら，2015 年 5 月 17 日以降，意識消失（中等度）が 1 日に数回認められるようになった。2015 年 5 月 19 日，ペースメーカー挿入のために入院した。入院時の心電図検査で心房粗動が認められた。意識消失による治験薬投与に対する処置はなかった。可能性の高い原因として，本事象が発現する数日前に投与が開始され，心拍や洞機能に影響を及ぼす可能性がある amiodarone hydrochloride を治験担当医師は強く疑った。2015 年 5 月 22 日，thiamylal sodium の投与により症状が治まった後に直流除細動が実施された。2015 年 5 月 29 日，ペースメーカーが挿入された。術後にポケットに出血が認められ，2015 年 6 月 10 日に apixaban の投与が中止された。術後感染予防の目的で cefazolin sodium が投与された。また，不眠症に対して zolpidem tartrate，risperidone が投与された。2015 年 6 月 16 日，退院した。2015 年 6 月 22 日，意識消失は消失したと判断された。 2015 年 12 月 18 日，規定外の来院時に血圧が 68/40 mmHg と低かった。治験担当医師は candesartan cilexetil の投与を中止するよう助言した。2015 年 12 月 29 日，両下肢浮腫の悪化および倦怠感が認められた。心不全の増悪（中等度）と診断された。治験担当医師により，心不全は利尿薬の投与を中止したことが原因であると判断され，torasemide の投与が再開された。しかしながら，浮腫が持続したため，被験者は 2016 年 1 月 4 日に入院した。入院時の心拍数は 89 bpm であり，胸部 X 線検査で大量の左側胸水が認められた。治療として tolvaptan，furosemide，sodium picosulfate hydrate が投与され，酸素療法が実施された。本事象による治験薬投与に対する処置はなかった。2016 年 1 月 27 日，退院し，在宅酸素療法（2 L/min）を受けた。2016 年 3 月 3 日，体幹部浮腫により再入院した。2016 年 3 月 10 日，症状は改善したが，心不全の悪化は継続していた。同日，退院した。 2016 年 7 月 26 日，浮腫のため入院した。治療として利尿薬（詳細不明）が投与された。2016 年 8 月 1 日，退院した。 2017 年 1 月 17 日，心不全の増悪により入院した。治療として furosemide が投与された。2017 年 1 月 23 日，退院した。 2017 年 3 月 23 日，持続性浮腫により入院した。治療として dopamine，利尿薬が投与された。2017 年 4 月 7 日，退院した。
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし（意識消失，心不全）
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし（意識消失，心不全）
	病歴	背部痛，便秘，胃食道逆流性疾患，手根管症候群
	併用薬	candesartan，torasemide，omeprazole，ketoprofen，magnesium oxide，sennoside A+B，apixaban，amiodarone，camphor/capsaicin/methyl salicylate，levothyroxine

被験者番号：[redacted]

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語	蕁麻疹
	投与群	タファミジス 80 mg 群
[redacted] 女・78 アジア人	経過・処置	被験者は TTR-CM のため, 2014 年 11 月 15 日からタファミジス 1 日 1 回の経口投与を受けた。 2016 年 9 月 14 日，自宅で蜂に 5 ヵ所刺され，蕁麻疹（重度）が発現した。体幹部に発赤が認められたが，バイタルサインは安定していた。同日，入院し，治療として chlorpheniramine，hydrocortisone，olopatadine，diflucortolone の投与を受けた。本事象による治験薬投与に対する処置はなかった。2016 年 9 月 15 日，下肢の皮膚に紫斑性皮疹が残存していたが，膨疹はほぼ消失した。同日，退院した。2016 年 9 月 27 日，発赤および疼痛は消失したが，そう痒は引き続き認められた。蕁麻疹は同日に消失したと判断された。
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	大動脈弁狭窄，手根管症候群，便秘，膀胱炎，糖尿病，胃食道逆流性疾患，脂質異常症，高尿酸血症，不眠症，片頭痛，坐骨神経痛
	併用薬	torasemide，enalapril，rabeprazole，tolvaptan，sennoside A+B，pitavastatin，alogliptin，indometacin，general nutrients/minerals/vitamins，allopurinol，Choreitou，furosemide，pregabalin，zolpidem，cefdinir，loxoprofen

被験者番号：[redacted]

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語	慢性心不全（6 回），急性心不全（2 回）
	投与群	プラセボ群
[redacted] 男・67 アジア人	経過・処置	被験者は TTR-CM のため, 2014 年 8 月 6 日からプラセボ 1 日 1 回の経口投与を受けた。2014 年 8 月 22 日，急性腎障害（非重篤，軽度）と診断された。本事象に対して治験薬は減量されたが，治療に関する報告はなかった。急性腎障害は 2014 年 9 月 12 日に消失したと判断された。 2014 年 10 月 30 日，重度の倦怠感および両下肢の浮腫が認められた。臨床検査で脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-pro-BNP）は 16094.1 pg/mL（基準範囲：54.5 pg/mL 以下）であった。同日，入院し，慢性心不全（重度）と診断された。治療として dobutamine，furosemide，Solita-T1 が投与された。本事象による治験薬投与に対する処置はなかった。2014 年 11 月 2 日，胸部 X 線検査で改善が認められた。2014 年 11 月 10 日，NT-pro-BNP は 5681.5 pg/mL であった。2014 年 11 月 12 日，被験者は慢性心不全から回復し，退院した。 2015 年 7 月 10 日，両下肢の浮腫および頚静脈拡張により来院した。臨床検査で NT-pro-BNP は 6186.3 pg/mL であり，胸部 X 線検査で心拡大が認められた。入院し，慢性心不全（重度）と診断された。治療として furosemide，dobutamine，Solita-T1 の投与と酸素療法が実施された。本事象による治験薬投与に対する処置はなかった。2015 年 7 月 11 日，両下肢の浮腫は改善した。2015 年 7 月 12 日，胸部 X 線検査で心拡大の改善が認められ，心胸郭比は 67.4%から 55.5%へ低下した。2015 年 7 月 27 日，慢性心不全の重症度は重度から軽度へ改善し，血栓予防目的で heparin が投与された。2015 年 7 月 29 日，NT-pro-BNP は 5203.8 pg/mL であった。2015 年 8 月 7 日，被験者は慢性心不全から回復し，退院した。 2015 年 10 月 23 日，追跡調査のため来院した。NT-pro-BNP は 10105.5 pg/mL であったため同日（2015 年 10 月 23 日）に入院し，慢性心不全増悪（重度）と診断された。治療として dopamine，dobutamine，Solita-T1，tolvaptan，carvedilol，pimobendan，spironolactone，docarpamine，torasemide，indapamide が投与された。furosemide の投与は継続された。2015 年 11 月 4 日，駆出率は 25%であった。呼吸困難が認められたため，酸素療法が開始された。本事象による治験薬投与に対する処置はなかった。2015 年 12 月 9 日，心臓ペースメーカーが挿入された。2016 年 1 月 4 日，体重が若干減少し，脱水傾向がみられたため，indapamide の投与は中止された。2016 年 1 月 6 日，退院した。臨床状態は良好であった。2016 年 1 月 29 日，NT-pro-BNP は 9270 pg/mL であった。2016 年 2 月 18 日，血栓予防目的で heparin が投与された。2016 年 3 月 25 日，慢性心不全の重症度は重度から軽度へ改善した。furosemide の投与は継続された。2016 年 4 月 27 日，慢性心不全は安定しており，消失したと判断された。 2016 年 6 月 3 日，被験者は外来受診し，倦怠感を訴えた。胸水が同時に認められた。2016 年 6 月 6 日，入院し，慢性心不全増悪（重度）と診断された。同日の NT-pro-BNP は 16130.1 pg/mL であった。治療として indapamide の投与および酸素療法が実施され，furosemide の投与は継続された。本事象による治験薬投与に対する処置はなかった。2016 年 6 月 21 日，退院した。2016 年 7 月 27 日，NT-pro-BNP は 10184.4 pg/mL であった。2016 年 8 月 1 日，慢性心不全は消失したと判断された。 2016 年 12 月 25 日，両下肢の浮腫，倦怠感および感冒症状が認められた。2017 年 1 月 1 日，咳嗽の悪化および呼吸窮迫が認められた。2017 年 1 月 5 日，治験実施施設を受診し, 炎症所見が認められ, その後, 被験者は入院した。NT-pro-BNP は 31318.0 pg/mL であり，胸部 X 線検査で肺うっ血および右側胸水が認められた。慢性心不全の急性増悪（重度）および気管支炎（非重篤）と診断された。治療として ceftriaxone，dobutamine の投与と酸素療法が実施され，furosemide の投与は継続された。入院中に心房粗動に対する心臓除細動が実施され，血栓予防目的の heparin，apixaban が投与された。急性心不全による治験薬投与に対する処置はなかった。2017 年 1 月 12 日，NT-pro-BNP は 19940.4 pg/mL であった。胸部 X 線検査の再検査で改善が認められた。2017 年 1 月 25 日，NT-pro-BNP は 16362.6 pg/mL であった。同日，気管支炎は消失したと判断された。2017 年 1 月 30 日，furosemide，強心薬，dobutamine の持続点滴投与と酸素療法が中止された。2017 年 1 月 31 日，急性心不全の重症度は重度から中等度へ改善したと判断された。同日，退院した。2017 年 2 月 13 日，NT-pro-BNP は 24266.9 pg/mL であった。急性心不全は 2017 年 2 月 16 日に消失したと判断された。
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし［慢性心不全（6 回），急性心不全（2 回）］
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし［慢性心不全（6 回），急性心不全（2 回）］

	病歴	慢性心不全，僧帽弁閉鎖不全症，高血圧，脂質異常症，2 型糖尿病，貧血，慢性胃炎，便秘，十二指腸炎，胃ポリープ，胃食道逆流性疾患，慢性腎臓病，腎硬化症，高尿酸血症，低蛋白血症，不眠症，腰部脊柱管狭窄症，変形性脊椎症，胸郭出口症候群，手根管症候群，白内障，そう痒症
	併用薬	furosemide, carvedilol, azosemide, valsartan, allopurinol, metformin, linagliptin, etizolam, warfarin, omega-3-acid ethyl ester, heparin, Ringer-lactate, mepivacaine, ketoprofen, diphenhydramine, dimeticone, lidocaine, Pronase, sodium bicarbonate, iobenguane (123 I), fludeoxyglucose (18F), carbocisteine, Unacid, sennoside A+B, technetium (TC 99m) medronate, brotizolam, technetium (99m TC) sestamibi, zolpidem, iopamidol, sodium chloride, heparinoid, paracetamol, hydrocortisone in Eurax, amitriptyline, rabbit vaccinia extract, ropivacaine, Valisone-G, Tokishigyakukagoshuyushokyoto extract, tolvaptan, white soft paraffin, levobupivacaine, brotizolam, docarpamine, suvorexant, Kakkonto, indometacin, Shakuyakukanzoto, ramelteon, esomeprazole, teneligliptin hydrobromide hydrate, febuxostat, iron, Juzentaihoto, darbepoetin alfa, trazodone, xylocaine-epinephrine, iodixanol, dexmedetomidine, hydroxyzine, pentazocine, cefazolin, chlorphenesin, felbinac, fludroxycortide, clonazepam, *Aconitum napellus*, cyanocobalamin, esflurbiprofen with mentha species oil, enalapril, Taiozet, levofloxacin, duloxetine, thiopental

被験者番号：[redacted]

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語	完全房室ブロック，白内障（2 回），慢性心不全（4 回），痛風性関節炎，膀胱出血，皮下組織膿瘍
	投与群	タファミジス 80 mg 群
[redacted] 男・69 アジア人	経過・処置	被験者は TTR-CM のため，2015 年 1 月 21 日からタファミジス 1 日 1 回の経口投与を受けた。 2015 年 7 月 6 日，体外式一時的心臓ペースメーカー設置のために入院した。心拍数は 30 bpm であった。2015 年 7 月 8 日，心電図検査で除脈（心拍数：約 40 bpm）とともに完全房室ブロック（重度）が認められた。2015 年 7 月 14 日，恒久的心臓ペースメーカーが挿入された。その後，心カテーテル検査が実施された。完全房室ブロックによる治験薬投与に対する処置はなかった。入院中に治療として isosorbide dinitrate, sodium chloride が投与された。2015 年 7 月 26 日，被験者は完全房室ブロックから回復し，退院した。 2015 年 7 月 21 日，左眼の白内障の進行（中等度）のため，眼科を受診した。2015 年 10 月 7 日，白内障の重症度が重度へ悪化した。その後，術前検査が実施された。2015 年 10 月 19 日，白内障手術のために眼科に入院した。2015 年 10 月 20 日，白内障手術（眼内レンズを用いた再建術）が実施され，被験者は白内障から回復した。白内障による治験薬投与に対する処置はなかった。入院中に cefmenoxime，betamethasone，hydroxyzine，lidocaine，moxifloxacin，ofloxacin，phenylephrine，Ringer’s lactate，cefazolin，levofloxacin，Mydrin-P，bromfenac，cefdinir が投与された。2015 年 10 月 25 日，退院した。 2016 年 3 月 22 日，近隣の病院を受診し，倦怠感および息切れを訴えた。慢性心不全の悪化（中等度）と診断され，入院した。治療として furosemide が投与された。慢性心不全による治験薬投与に対する処置はなかった。2016 年 4 月 8 日，被験者は慢性心不全から回復し，退院した。 2016 年 6 月 28 日，尿閉の発現により膀胱留置カテーテルが挿入された。2016 年 7 月 5 日，高尿酸血症が認められ，血中尿酸値は 11.1 mg/dL（基準範囲：3.6～7.0 mg/dL）であった。高尿酸血症の発作による歩行困難が認められ，同日入院し，痛風性関節炎（重度）と診断された。歩行困難は右足首関節の発赤および腫脹が原因であった。痛風性関節炎の治療として naproxen が投与された。2016 年 7 月 8 日，膀胱留置カテーテルが除去された。その後，自然排尿が認められた。排尿困難が認められたため，尿閉が再発した場合の自己導尿が計画された。痛風性関節炎による治験薬投与に対する処置はなかった。2016 年 7 月 9 日，被験者は痛風性関節炎から回復し，安定した状態で退院した。治験担当医師は，痛風性関節炎と azosemide の因果関係は関連があるかもしれないと判断した。 2016 年 7 月 14 日，尿閉が再発し，膀胱カテーテルが挿入された。dutasteride の経口投与の強化および自己導尿を実施したうえで，経過が観察された。2016 年 8 月 1 日，血尿が認められた。2016 年 8 月 2 日，頻尿および持続的な血尿が認められ，近隣の泌尿器科を受診した。膀胱タンポナーデが認められた。膀胱出血（重度）により入院し，膀胱血栓除去および膀胱潅流が実施された。本事象による治験薬投与に対する処置はなかった。抗凝固薬および抗血小板薬の投与は止血のために中止され，治療薬は heparin へ切り替えられた。2016 年 8 月 3 日，血尿は消失した。膀胱鏡検査で活動性出血は認められなかったため，膀胱カテーテルが除去され，膀胱潅流が中止された。また，治療薬として cefdinir，carbazochrome が投与された。2016 年 8 月 4 日，血尿および血栓が再び認められたため，止血ために heparin の投与が中止された。2016 年 8 月 8 日，血尿が消失したため，heparin の投与が再開された。2016 年 8 月 11 日，出血は認められなかったため，抗凝固薬および抗血小板薬の経口投与が再開された。2016 年 8 月 23 日，出血時間の延長が認められたため，heparin の継続投与は終了となり，抗凝固薬および抗血小板薬のみが経口投与された。2016 年 8 月 28 日，被験者は膀胱出血から回復し，良好な状態で退院した。治験担当医師は，膀胱出血と clopidogrel および warfarin との因果関係は関連ありと判断した。 2017 年 1 月 19 日，眼科検査にて右眼の視力低下が認められた。その後，右眼の白内障の悪化（中等度）と診断された。Mydrin-P が投与され，手術が計画された。本事象による治験薬投与に対する処置はなかった。最終報告時点で本事象は継続していた。 2017 年 2 月 21 日，被験者の状態は悪く，NT-pro-BNP は 8732 pg/mL（基準範囲：54.5 pg/mL 以下）であった。その後，入院し，慢性心不全（中等度）と診断された。同日の胸部 X 線検査にて両側胸水が認められた。本事象による治験薬投与に対する処置はなかった。酸素補充が実施され，furosemide 静脈内投与量は症状継続により 40 mg/日へ増量された。2017 年 3 月 11 日，furosemide の静脈内投与は furosemide の経口投与へ切り替えられ，用量は 80 mg/日から 2017 年 3 月 15 日に 100 mg/日へ増量さ

		れた。2017 年 3 月 24 日，酸素補充は中止された。2017 年 3 月 25 日，被験者は本事象から回復したと判断され，安定した状態で退院した。 2017 年 5 月 30 日，倦怠感，体重増加を伴う両下肢浮腫および NT-pro-BNP の上昇（値不明）が認められた。その後，慢性心不全（重度）と診断され，入院した。本事象による治験薬投与に対する処置はなかった。胸部 X 線検査にて両側胸水が認められた。酸素補充が行われ，減塩食が開始された。2017 年 6 月 19 日，NT-pro-BNP は 6.878 ng/mL であった。2017 年 6 月 20 日，慢性心不全は改善（中等度）したと判断され，退院した。最終報告時点で本事象は継続していた。 2017 年 7 月 2 日，胸部右側に紫斑が認められた。2017 年 7 月 11 日，皮下組織膿瘍（発現日：2017 年 7 月 2 日，中等度）と診断された。本事象による治験薬投与に対する処置はなかった。皮膚デブリードマンおよび創傷洗浄（膿瘍腔のドレナージおよび生理食塩液による潅流ならびに sulfadiazine silver の塗布）。しかしながら，出血は継続した。2017 年 7 月 13 日，追加治療のために入院し，創傷ケアを継続した。2017 年 7 月 23 日，退院した。皮下組織膿瘍は最終報告時点で継続していた。
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし［完全房室ブロック，白内障（2 回），慢性心不全（4 回），痛風性関節炎，膀胱出血，皮下組織膿瘍］
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし［完全房室ブロック，白内障（2 回），慢性心不全（4 回），痛風性関節炎，膀胱出血，皮下組織膿瘍］
	病歴	脂質異常症，高血圧，脳梗塞，手根管症候群，腰部脊柱管狭窄症，心房粗動，慢性心不全，冠動脈疾患，歯周炎，良性前立腺肥大症，高カルシウム血症，不眠症，慢性腎臓病，鉄欠乏性貧血，白内障，大脳動脈閉塞，便秘，薬物性肝障害
	併用薬	atorvastatin, ezetimibe, irsogladine, silodosin, tolvaptan, warfarin, ketoprofen, brotizolam, Daikenchuto extract, nicorandil, Nefazan compuesto, furosemide, limaprost, dutasteride, lansoprazole, azosemide, pregabalin, fludeoxyglucose 18F, iobenguane 123 I, paracetamol, hyaluronic acid, dequalinium, iron, iopamidol, mepivacaine, heparin, xylocaine/epinephrine, adenosine, thallium Tl 201, clopidogrel, cefazolin, Mydrin-P, Valisone-G, technetium Tc 99m medronate, glucose, lidocaine, allopurinol, sodium chloride, isosorbide dinitrate, esomeprazole, febuxostat, Solacet F, glycerol, lubiprostone, cefdinir, ramelteon, Ultracet

被験者番号：[redacted]

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語	前立腺癌
	投与群	タファミジス 80 mg 群
[redacted] 男・74 アジア人	経過・処置	被験者は TTR-CM のため，2015 年 4 月 30 日からタファミジス 1 日 1 回の経口投与を受けた。 2015 年 5 月 1 日，ポジトロン放出断層撮影（PET）検査で前立腺左葉に集積異常が認められた。2015 年 5 月 15 日，PET 検査の異常所見を受け，前立腺特異抗原（PSA）検査を行った。PSA は 4.39 ng/mL（基準範囲：4.0 ng/mL 以下）であった。被験者は前立腺癌（軽度）と診断されたが，無症状であった。2015 年 7 月 2 日，前立腺生検のために入院し，翌日，退院した。入院中に治療として glycerol，ringer lactate，piperacillin，sodium chloride，levofloxacin が投与された。2015 年 7 月 9 日，生検の結果から，前立腺癌の悪化（重度）が報告された（発現日：2015 年 5 月 15 日）。本事象による治験薬投与に対する処置はなかった。2015 年 7 月 31 日に実施されたコンピュータ断層撮影検査および 2015 年 8 月 7 日に実施された骨シンチグラフィ（Technetium Tc 99m medronate 注射剤を使用）ではリンパ節または骨への転移は認められなかった。2015 年 8 月 31 日，前立腺癌の治療のために再入院した。2015 年 9 月 2 日，密封小線源（放射性物質）の永久挿入療法が実施された。前立腺癌の治療として cefazolin，electrolytes NOS with glucose，Veen D，tadalafil が投与された。術後経過は順調であった。同日（2015 年 9 月 2 日），前立腺癌は改善した（中等度）と判断された。さらに，入院中に magnesium citrate，sennoside A+B，amidotrizoic acid，bupivacaine，carbazochrome，flunitrazepam，glycerol，mepivacaine，levofloxacin，paracetamol が投与された。2015 年 9 月 4 日，退院した。前立腺癌は 2016 年 2 月 19 日にさらに改善した（軽度）が，最終報告時点で継続していた。
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	高脂血症，高血圧，2 型糖尿病，手根管症候群，完全房室ブロック，睡眠時無呼吸症候群，慢性気管支炎，歯肉炎，悪性肺新生物
	併用薬	pravastatin, carbocisteine, ketoprofen, fludeoxyglucose, amlodipine, azithromycin, stephania, astragalus decoction herbal preparation，telmisartan

8.2.2. B3461045 試験

死亡

被験者番号：[redacted]

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語	心不全，肺炎
	投与群	タファミジス 80 mg 群
[redacted] 男・63 アジア人	経過・処置	被験者は TTR-CM のため，2015 年 2 月 2 日から B3461028 試験でプラセボ投与を受けた後，2017 年 7 月 21 日から B3461045 試験でタファミジスの投与を受けた。 2017 年 1 月 6 日，B3461028 試験で心不全（重度）が発現した。本事象によるタファミジス投与（B3461045 試験）に対する処置はなかった。心不全は B3461045 試験の最終報告時点で未回復であった。 2017 年 8 月 11 日，発熱（38℃）があり，誤嚥性肺炎（肺炎，重度）が疑われた。治療として vancomycin hydrochloride，L-carbocisteine，meropenem hydrate の投与を受け，acetaminophen も継続した。気管支ドレナージが十分に実施できず，適切な治療（具体的な記載なし）を受けるため 2017 年 8 月 14 日に転院したが，2017 年 8 月 15 日，再び治験担当医師の病院に転院した。同日の検査で，C-反応性蛋白が 15.37 mg/dL（基準範囲：0.0～0.14 mg/dL）であった。肺炎治療のため，vancomycin hydrochloride, meropenem hydrate の投与を継続した。2017 年 8 月 20 日，低酸素血症により状態が悪化し，同日がタファミジスの最終投与日となった。治験担当医師は本事象について，長期間の床上安静による衰弱および誤嚥によるものと判断した。2017 年 8 月 21 日，酸素飽和度が 88%まで低下した後，同日中にさらに悪化し，橈骨動脈の脈拍が消失して無反応となった。ペーシングを行ったが，心機能は回復しなかった。被験者は，対象疾患による肺炎のため，同日に死亡した。剖検は実施されなかった。
	死因	治験対象疾患
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし（心不全，肺炎）
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし（心不全，肺炎）
	病歴	心房細動，慢性心不全，慢性腎臓病，結膜炎，便秘，糖尿病，脂質異常症，高尿酸血症，不眠症，筋肉痛，末梢性ニューロパチー
	併用薬	fluorometholone，levofloxacin hydrate，ketoprofen，heparinoid，febuxostat，levothyroxine sodium，bisacodyl，edoxaban tosilate，Uralyt，tolvaptan，esomeprazole magnesium hydrate，lidocaine hydrochloride，sennoside，white petrolatum，dobutamine，olive oil，ramelteon，eszopiclone，trazodone hydrochloride，zinc oxide，spironolactone，trichlormethiazide，Hemoporison ointment，azosemide，betamethasone，sodium picosulfate hydrate，Posterisan forte，acetaminophen，D-sorbitol，suvorexant，human serum albumin，Epoetin beta pegol，Polaprezinc，risperidone，furosemide

被験者番号：[redacted]

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語	心不全
	投与群	タファミジス 20 mg 群
[redacted] 男・77 アジア人	経過・処置	被験者は TTR-CM のため，2014 年 10 月 11 日から B3461028 試験でプラセボ投与を受けた後， 2017 年 4 月 15 日から B3461045 試験でタファミジスの投与を受けた。 2015 年 12 月 29 日，被験者は B3461028 試験で心不全の悪化（重度）と診断され，B3461045 試験でも症状は継続した。本事象によるタファミジス投与（B3461045 試験）に対する処置はなかった。また，tolvaptan および furosemide も継続した。2017 年 4 月 19 日，意識レベルの低下とともに血圧低下が持続したため入院した。治療として dobutamine hydrochloride の投与を受け，2017 年 5 月 2 日に退院した。帰宅後に血圧低下（50/30 mmHg）がみられたため，2017 年 5 月 5 日に再入院し，dobutamine hydrochloride の投与を受けた。2017 年 5 月 23 日，退院した。2017 年 6 月 14 日に胸部 X 線検査を実施した結果，心肥大および左胸水が認められ，脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）は 672.1 pg/mL（基準範囲：0～20 pg/mL）であった。2017 年 7 月 29 日，呼吸不快感，倦怠感，浮腫が認められたため入院した。入院中は利尿薬の点滴を継続した。2017 年 8 月 1 日，呼吸不快感と倦怠感が軽快したため退院し，自宅で利尿薬の点滴を継続した。 2017 年 8 月 17 日，状態が悪化したため入院した。同日に実施した臨床検査の結果，血中カリウムが 5.63 mEq/L（基準範囲：3.5～5.0 mEq/L），BNP が 553.4 pg/mL，フィブリン D ダイマーが 2.4 µg/mL（基準範囲：0～0.5 µg/mL）であり，2017 年 8 月 18 日の検査で駆出率が 39.8%（基準範囲：55%～85%）であった。心不全の悪化と診断され，milrinone の投与を受けた。2017 年 10 月 4 日，被験者は対象疾患による心不全悪化のため死亡した。タファミジスの最終投与日は 2017 年 9 月 20 日と報告された。剖検が実施されたが，結果は入手されていない。
	死因	治験対象疾患
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	背部痛，便秘，胃食道逆流性疾患，手根管症候群
	併用薬	magnesium oxide，sennoside A+B，apixaban，torasemide

重篤な有害事象

被験者番号：[redacted]

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語	心不全
	投与群	タファミジス 20 mg 群
[redacted] 男・81 アジア人	経過・処置	被験者は TTR-CM のため，2015 年 2 月 19 日から B3461028 試験でプラセボの投与を受けた後，2017 年 8 月 15 日から B3461045 試験でタファミジスの投与を受けた。2017 年 10 月 16 日，心不全（中等度）により入院した。被験者に dobutamine hydrochloride が投与され，tolvaptan，trichlormethiazide，spironolactone，furosemide の投与が継続された。本事象によるタファミジス投与（B3461045 試験）に対する処置はなかった。2017 年 10 月 25 日から 2017 年 11 月 17 日まで心リハビリテーション療法が行われた。2017 年 10 月 23 日，2017 年 11 月 13 日，2017 年 11 月 18 日の脳性ナトリウム利尿ペプチド検査値はそれぞれ 541.8，684.5，708.3 pg/mL であった（基準範囲：18.4 pg/mL 未満）。2017 年 10 月 30 日に lidocaine が投与され，ペースメーカーの電池が交換された。心臓再同期療法の除細動器の電池交換後，被験者に処置後血腫および処置による疼痛が発現した。ヘモグロビン値が 13.4 g/dL から 10.2 g/dL に低下したため（基準範囲：13.7～16.8 g/dL），マンニトール，アデニン，リン酸塩を含む赤血球濃厚液 2 単位が輸血された。術後疼痛のため acetaminophen，celecoxib が投与された。処置による疼痛，処置後血腫はそれぞれ 2017 年 10 月 31 日，2017 年 11 月 8 日に回復した。Dobutamine hydrochloride は漸減され，2017 年 11 月 14 日に中止された。2017 年 11 月 20 日に心不全は回復し，被験者は退院した。
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	心房細動，心不全，心臓再同期療法，大脳動脈塞栓症，慢性腎臓病，胃食道逆流性疾患，高血圧，高尿酸血症，筋骨格痛，前立腺腫大，心室性頻脈
	併用薬	lansoprazole，apixaban，azosemide，furosemide，indometacin，febuxostat，levothyroxine sodium hydrate，silodosin，tolvaptan，trichlormethiazide，spironolactone，Shakuyakukanzoto

被験者番号：[redacted]

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象 基本語	橈骨骨折
	投与群	タファミジス 80 mg 群
[redacted] 男・83 アジア人	経過・処置	被験者は TTR-CM のため，2015 年 4 月 20 日から B3461028 試験で，2017 年 10 月 24 日からは B3461045 試験で，それぞれタファミジスの投与を受けた。 2017 年 11 月 22 日，被験者は自転車の運転中に転倒し，右腕の橈骨骨折（遠位端，中等度）ならびに右側第 4 および第 5 肋骨骨折（非重篤）が認められた。被験者は 2017 年 11 月 24 日に入院し，2017 年 11 月 29 日に右腕の橈骨骨折に対する骨接合術を受けた。術後疼痛予防のため，被験者に propofol および ropivacaine hydrochloride hydrate が投与された。本事象によるタファミジス投与に対する処置はなかった。術後経過は良好であり，被験者はリハビリテーション療法を受けた。2017 年 12 月 28 日，肋骨骨折が回復し被験者は退院した。2018 年 1 月 18 日，橈骨骨折も回復した。
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	喘息，慢性心不全，白内障，便秘，皮膚乾燥，胃炎，骨粗鬆症，前立腺腫大
	併用薬	lafutidine，pranlukast hydrate，budesonide formoterol fumarate，naftopidil，azosemide，dimemorfan phosphate, sennoside, prednisolone, ketoprofen, sodium risedronate, furosemide, theophylline，rebamipide，spironolactone

被験者番号：[redacted]

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象 基本語	狭心症
	投与群	タファミジス 20 mg 群
[redacted] 男・84 アジア人	経過・処置	被験者は TTR-CM のため，2015 年 6 月 1 日から B3461028 試験で，2017 年 11 月 21 日からは B3461045 試験で，それぞれタファミジスの投与を受けた。 2017 年 12 月 7 日，被験者は心窩部痛のため医師の診察を受けた。2017 年 12 月 11 日，症状が改善せず医師を再受診し，臨床検査を受けた。その結果，心電図検査では第二度房室ブロックおよび中等度の心電図 ST 部分下降が示され，血液検査では高感度心筋トロポニン T（hs-TnT）値が 0.0809 ng/mL（基準範囲上限：0.014 ng/mL）であった。被験者は狭心症（中等度）と診断され，検査と治療のため入院した。本事象によるタファミジス投与に対する処置はなかった。狭心症治療のため，nicorandil と nifedipine が投与された。心筋血流シンチグラフィにより，最近，心筋虚血が生じたかまたは慢性心筋虚血である可能性が示唆された。狭心症は冠微小循環障害との関連が疑われた。2017 年 12 月 12 日，環境の変化に伴う譫妄のため，被験者は退院した。2017 年 12 月 18 日，狭心症症状の発現頻度と持続期間は nicorandil の投与開始後に改善したと報告された。2018 年 1 月 4 日，臨床検査を再度実施したところ，hs-TnT 値は 0.0731 ng/mL であり，心電図検査により状態が安定していることが確認された。同日に狭心症は回復したと判断された。狭心症予防のため，被験者は isosorbide mononitrate を服用するよう指示を受けた。
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	関節痛，背部痛，慢性心不全，慢性胃炎，高脂血症，高血圧，高尿酸血症
	併用薬	pravastatin, ketoprofen, trichlormethiazide, topiroxostat, telmisartan, amlodipine, azosemide, lactic acid bacteria，levofloxacin，metoclopramide hydrochloride，acetaminophen

被験者番号：[redacted]

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語	慢性胃炎
	投与群	タファミジス 80 mg 群
[redacted] 女・80 アジア人	経過・処置	被験者は TTR-CM のため，2014 年 11 月 15 日から B3461028 試験で，2017 年 5 月 20 日からは B3461045 試験で，それぞれタファミジスの投与を受けた。 2017 年 7 月 13 日，嘔吐，背部痛，食欲減退が認められた。数日間症状が持続し，全身状態悪化が認められた。その後，被験者は 2017 年 8 月 22 日に入院した。2017 年 8 月 23 日，上部消化管内視鏡検査が行われ，被験者は慢性胃炎（発現日：2017 年 8 月 13 日，中等度）と診断された。本事象によるタファミジス投与に対する処置はなかった。慢性胃炎の治療のために domperidone が投与された。入院中に dimethylpolysiloxane, lidocaine, Pronase, sodium bicarbonate, D-sorbitol, magnesium oxide も投与された。2017 年 8 月 30 日，食欲が回復し，被験者は退院した。2017 年 9 月 1 日，慢性胃炎は中等度から軽度に改善した。同日，被験者の定期来院時に再度行われた内視鏡検査の結果は正常であり，被験者の状態は安定していた。2017 年 12 月 20 日，慢性胃炎は完全に回復した。
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	大動脈弁狭窄，手根管症候群，便秘，膀胱炎，糖尿病，胃食道逆流性疾患，高脂血症，高尿酸血症，不眠症，片頭痛，坐骨神経痛
	併用薬	enalapril maleate，rabeprazole sodium，tolvaptan，pitavastatin calcium，alogliptin benzoate，allopurinol，torasemide，febuxostat，perospirone hydrochloride hydrate，eszopiclone，risperidone，celecoxib，loxoprofen sodium hydrate，rebamipide，etodolac

被験者番号：[redacted]

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象 基本語	慢性心不全（2 回）
	投与群	タファミジス 20 mg 群
[redacted] 男・70 アジア人	経過・処置	被験者は TTR-CM のため，2014 年 8 月 6 日から B3461028 試験でプラセボの投与を受けた後，2017 年 2 月 11 日から B3461045 試験でタファミジスの投与を受けた。 B3461028 試験中の 2017 年 1 月 31 日，被験者は慢性心不全（中等度）と診断された。本事象によるタファミジス投与に対する処置はなかった。慢性心不全の治療のために furosemide，tolvaptan，pimobendan，spironolactone，torasemide の投与が継続された。2017 年 2 月 16 日に慢性心不全は回復したと判断された。 2017 年 5 月 28 日に下肢浮腫, 2017 年 5 月 30 日に倦怠感と呼吸困難が発現したため病院に報告したところ，臨床検査で脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-pro-BNP）値が 23946.3 pg/mL（基準範囲：54.5 pg/mL 以下）であったほか，体重増加が認められた。同日に被験者は慢性心不全（重度）と診断され入院した。入院中に furosemide が投与され，酸素吸入を継続した結果，症状が改善した。本事象によるタファミジス投与（B3461045 試験）に対する処置はなかった。2017 年 6 月 2 日，心不全の症状が消失し，被験者は退院した。 2017 年 8 月 22 日, 被験者は全身倦怠感のため来院した。NT-pro-BNP 値（28442.5 pg/mL）は持続的に高く，利尿薬が投与された。 2017 年 8 月 28 日，被験者は慢性心不全のため再び入院した。2017 年 9 月 7 日，体重増加が認められ，furosemide，dobutamine の投与に加え，torasemide，spironolactone，tolvaptan の投与が継続された。2017 年 12 月 20 日，被験者には持続的な全身倦怠感および呼吸困難感があり，夜間に鎮静薬が投与された。2018 年 2 月 15 日のデータカットオフ日時点で慢性心不全は持続しており，被験者は入院中であった。
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし［慢性心不全（2 回）］
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし［慢性心不全（2 回）］
	病歴	貧血，慢性心不全，手根管症候群，白内障，慢性胃炎，慢性腎臓病，便秘，十二指腸炎，胃ポリープ，胃食道逆流性疾患，高脂血症，高血圧，高尿酸血症，低蛋白血症，不眠症，腰部脊柱管狭窄症，僧帽弁閉鎖不全症，腎硬化症，そう痒症，変形性脊椎症，胸郭出口症候群，2 型糖尿病
	併用薬	furosemide，omega-3-acid ethyl esters，ketoprofen，sennoside，brotizolam，docarpamine，tolvaptan，pimobendan，ramelteon，spironolactone，febuxostat，teneligliptin hydrobromide hydrate，Juzentaihoto extract，sodium ferrous citrate，torasemide，Shakuyaku kanzoto extract，clonazepam，cyanocobalamin，enalapril maleate，Neo Vitacain injection，mepivacaine hydrochloride，ropivacaine hydrochloride hydrate，apixaban，trazodone hydrochloride，canagliflozin hydrate，Eurax hydrocortisone cream，Rinderon-VG-cream，lubiprostone，levobupivacaine hydrochloride，eszopiclone，esomeprazole magnesium hydrate，azosemide，heparinoid

被験者番号：[redacted]

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語	白内障，慢性心不全（2 回），皮下組織膿瘍
	投与群	タファミジス 80 mg 群
[redacted] 男・72 アジア人	経過・処置	被験者は TTR-CM のため，2015 年 1 月 21 日から B3461028 試験で，2017 年 7 月 28 日からは B3461045 試験で，それぞれタファミジスの投与を受けた。 B3461028 試験中の 2017 年 1 月 19 日に，被験者は右眼白内障増悪（中等度）と診断された。本事象によるタファミジス投与に対する処置はなかった。最後報告時点で白内障は持続していた。 B3461028 試験中の 2017 年 6 月 20 日に，被験者は慢性心不全（中等度）と診断された。本事象のために被験者は B3461028 試験中に入院した。本事象によるタファミジス投与に対する処置はなかった。被験者は 2017 年 6 月 20 日に退院し，spironolactone による治療を開始した。 B3461028 試験中の 2017 年 7 月 11 日に，被験者は皮下組織膿瘍（中等度）と診断された。被験者は 2017 年 7 月 13 日に入院し，B3461028 試験中の 2017 年 7 月 23 日に退院した。本事象によるタファミジス投与に対する処置はなかった。2017 年 8 月 20 日，皮下組織膿瘍は回復した。 2018 年 1 月 15 日，慢性心不全が持続していた被験者は倦怠感，下肢浮腫，体重増加のため来院した。同日に慢性心不全が中等度から重度に悪化し，被験者は入院した。被験者には血管拡張薬，catecholamine，carperitide，dobutamine hydrochloride，強心薬，docarpamine が投与され，furosemide の投与も継続された。本事象によるタファミジス投与に対する処置はなかった。2018 年 2 月 15 日のデータカットオフ日時点で慢性心不全は持続しており，被験者は入院中であった。
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし［白内障，慢性心不全（2 回），皮下組織膿瘍］
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし［白内障，慢性心不全（2 回），皮下組織膿瘍］
	病歴	心房粗動，良性前立腺肥大症，慢性心不全，手根管症候群，白内障，大脳動脈閉塞，脳梗塞，慢性腎臓病，便秘，冠動脈疾患，脂質異常症，高カルシウム血症，高血圧，不眠症，鉄欠乏性貧血，腰部脊柱管狭窄症，歯周炎，薬物性肝障害
	併用薬	atorvastatin calcium hydrate, ezetimibe, irsogladine maleate, silodosin, tolvaptan, ketoprofen, esomeprazole magnesium hydrate, clopidogrel sulfate, warfarin potassium, azosemide, furosemide, ramelteon, dutasteride, febuxostat, Rinderon VG ointment 0.12%, Tramcet combination tablets, Sennoside, SM combination powder, shakuyakukanzoto extract, heparinoid