TABLE OF CONTENTS

TABLE OF CONTENTS 1
LIST OF TABLES 1
LIST OF FIGURES 2
略号および用語の定義一覧 3
1. 背景および概観 4
1.1. 製剤開発 7
1.2. In Vitro 溶出試験 7
1.3. 分析法および薬物動態解析用試料の採取法の概要 7
1.3.1. ヒト血漿中薬物動態解析用試料の採取 7
1.3.2. 分析法 7
1.4. 薬物動態パラメータおよび統計解析方法 8
2. 個々の試験結果の要約 8
2.1. タファミジスメグルミン 80 mg に相当するタファミジス遊離酸の検討 9
2.1.1. 2 種類のタファミジス遊離酸 48.8 mg カプセルとタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個のバイオアベイラビリティおよび食事の影響ならびにタファミジス遊離酸 61 mg および 48.8 mg カプセルの相対的バイオアベイラビリティ試験（B3461052 試験） 9
2.1.2. 2 種類の用量（48.8 mg および 61 mg）のタファミジス遊離酸カプセルとタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個を比較する相対的バイオアベイラビリティ試験（B3461053 試験） 11
2.2. タファミジス遊離酸 61 mg カプセルとタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個を比較する反復投与相対的バイオアベイラビリティ試験（B3461056 試験） 13
2.3. タファミジス遊離酸 61 mg カプセルおよびタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個を比較する食事の影響試験（B3461054 試験） 15
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 18
3.1. タファミジスメグルミン製剤とタファミジス遊離酸製剤の相対的バイオアベイラビリティ 18
3.2. 食事の影響 19
3.3. 全体の要約および結論 20
4. 付録 21
参考文献 24

LIST OF TABLES

Table 1. Summary of Biopharmaceutic Studies Evaluating Tafamidis Meglumine and Tafamidis Free Acid Formulations by Non-Japanese subjects 5
Table 2. Formulations Used in formulation development 7
Table 3. Summary of the Validated Analytical Method for Tafamidis 8

Table 4. Key PK Results from the Phase 1 Biopharmaceutic Studies 9
Table 5. Part A Study Design (Study B3461052) 9
Table 6. Summary of Plasma Tafamidis Pharmacokinetic Parameter Values Following Single Oral Doses (Study B3461052) 10
Table 7. Statistical Summary of Treatment Comparison for Tafamidis (Study B3461052) 11
Table 8. Overview of Study Design (Study B3461053) 12
Table 9. Summary of Plasma Tafamidis Pharmacokinetic Parameter Values Following Single Oral Doses (Study B3461053) 12
Table 10. Statistical Summary of Treatment Comparisons for Tafamidis (Study B3461053) 13
Table 11. Overview of Study Design (Study B3461056) 14
Table 12. Summary of Plasma Tafamidis Pharmacokinetic Parameter Values Following Multiple Oral Doses on Day 7 (Study B3461056) 15
Table 13. Statistical Summary of Treatment Comparison for Tafamidis Following Multiple Oral Doses on Day 7 (Study B3461056) 15
Table 14. Overview of Study Design (Study B3461054) 16
Table 15. Summary of Plasma Tafamidis Pharmacokinetic Parameter Values Following Single Oral Doses (Study B3461054) 17
Table 16. Statistical Summary of Treatment Comparison for Tafamidis (Study B3461054) 17
Table 17. Statistical summary of Treatment Comparisons for Steady-State Tafamidis Based on Study B3461052 19
Table 18. Summary of Tafamidis PK Parameters for Single-dose Biopharmaceutic Studies in Healthy Volunteers 22
Table 19. Summary of Tafamidis PK Parameters for Multiple Dose Biopharmaceutic Study in Healthy Volunteers 23

LIST OF FIGURES

Figure 1. Mean Plasma Tafamidis Concentration-Time Profiles Following Multiple Oral Doses on Day 7 (Study B3461056) 14
Figure 2. Mean Plasma Tafamidis Concentration-Time Profiles Following Single Oral Doses (Study B3461054) 16
Figure 3. Relationship between TTR stabilization (%) and the molar ratio of Tafamidis to TTR concentration 20

略号および用語の定義一覧

略号	省略していない表現
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
AUC	area under the concentration-time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the concentration-time curve from time 0 to infinity：投与後 0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from time 0 to the time of last observation：投与後 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{tau}	area under the curve over dosing interval：投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{72}	area under the concentration-time curve from time 0 to 72：投与後 0 時間から 72 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BA	bioavailability：バイオアベイラビリティ
BE	bioequivalence：生物学的同等性
CI	confidence interval：信頼区間
C_{max}	peak plasma concentration：最高血漿中濃度
$C_{max, ss}$	steady state peak plasma concentration：定常状態の最高血漿中濃度
C_{min}	minimum plasma concentration：最小血漿中濃度
$C_{min, ss}$	steady state minimum plasma concentration：定常状態の最小血漿中濃度
CV	coefficient of variation：変動係数
IS	internal standard：内標準物質
KEDTA	potassium ethylene diamine tetra acetic acid：エチレンジアミン四酢酸カリウム
kel	terminal phase rate constant：消失速度定数
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析計
LLOQ	lower limit of quantitation：定量下限値
MD	multiple-dose：反復投与
MR	tafamidis:TTR mol concentration ratio：タファミジス：TTR のモル濃度比
mgA	mg active：有効成分のミリグラム数
MRT	mean regidence time：体内滞留時間
OL	open-label：非盲検
PD	pharmacodynamics：薬力学
PK	pharmacokinetic：薬物動態
R	randomized：無作為化
RE	relative error：相対誤差
SD	single dose：単回投与，standard deviation：標準偏差　使い分けは脚注に表示
$t_{½}$	terminal half-life：消失半減期
T_{max}	time for C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
$T_{max, ss}$	steady state time for C_{max}：定常状態の最高血漿中濃度到達時間
TTR	transthyretin：トランスサイレチン
XO	cross-over：クロスオーバー

1. 背景および概観

本 CTD は，タファミジス遊離酸 61 mg カプセル（タファミジスメグルミン 80 mg と生物学的同等性の判定の基準内）のトランスサイレチン型心アミロイドーシス（ATTR-CM）（野生型及び変異型）に対する製造販売承認申請を目的としている。本項では，タファミジス遊離酸 61 mg カプセルの製剤設計に関する生物薬剤学および関連する分析法の概要を記す。

ATTR-CM の患者は通常用量としてタファミジスメグルミン製剤（20 mg カプセル）を 4 カプセル服用しているが，本製剤は長径約 21 mm，短径約 8 mm の大きなカプセルであり，これを 4 カプセル服用することは，高齢の ATTR-CM 患者にとって負担が大きい。そのため，ATTR-CM に対するタファミジスメグルミンの推奨 1 日量を 1 カプセルで服用することを可能にするため，種々のタファミジスカプセル製剤の薬物動態（PK）および食事の影響を検討した。タファミジスメグルミンは[redacted]に[redacted]するため，タファミジスメグルミン 80 mg を含む単一カプセル製剤を開発することはできなかった。そこで，タファミジスメグルミンからメグルミンを除いた遊離酸での開発を行った。タファミジスメグルミン 80 mg と同じタファミジス遊離酸の理論量は 48.8 mg であるが，タファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個（タファミジスメグルミンとして 80 mg）と同じ血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）および最高血漿中濃度（C_{max}）を得るために必要なタファミジス遊離酸量は，タファミジスメグルミン 80 mg に相当するタファミジス遊離酸量（48.8 mg）を上回ることが示された（B3461052 および B3461053 試験）。B3461052 および B3461053 試験の結果を基にタファミジス遊離酸 61 mg カプセルを選択し，反復投与後の定常状態での相対的バイオアベイラビリティを評価したところ，タファミジス遊離酸 61 mg カプセルはタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個と生物学的同等性の判定の基準内であることが示された（B3461056 試験）。

タファミジスの生物薬剤学に関する臨床開発プログラムは，非日本人で実施した相対的バイオアベイラビリティ試験（B3461056），食事の影響試験（B3461054）を評価資料とし，さらにタファミジスメグルミン 80 mg に相当するタファミジス遊離酸の必要量を検討するために実施した B3461052 試験および B3461053 試験を参考資料とした（Table 1）。

相対的バイオアベイラビリティ試験は，「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（薬生薬審発 0319 第 1 号，令和 2 年 3 月 19 日）に従って実施した（Module 5，B3461056 参照）。食事の影響試験については，タファミジス遊離酸 61 mg カプセルおよびタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個の単回投与試験にて評価した（Module 5，B3461054 参照）。

Table 1. Summary of Biopharmaceutic Studies Evaluating Tafamidis Meglumine and Tafamidis Free Acid Formulations by Non-Japanese subjects

Study (Country)	Study Start and End Dates	Study Design	Objectives	Treatment Groups	N
B3461056 (Belgium)	Sept 2017-Mar 2018	OL, R, XO, MD	To establish the BE in fasted healthy volunteers and at steady state of tafamidis 61 mg free acid capsules (Test) and tafamidis meglumine 4×20 mg commercial soft gelatin capsule formulation (Reference). To evaluate the PK, safety and tolerability of tafamidis in healthy volunteers.	Treatment A (Test)=tafamidis 61 mg free acid capsule Treatment B (Reference)=tafamidis meglumine 4×20 mg commercial soft gelatin capsule formulation	30
B3461054 (Belgium)	Sept 2017-Feb 2018	OL, R, XO, SD	To estimate the relative BA of a single dose of the tafamidis 61 mg free acid capsule administered under fasted conditions compared to a single dose of tafamidis meglumine 4×20 mg commercial soft gelatin capsule formulation administered under fasted conditions in healthy volunteers. To estimate the relative BA of a single dose of the tafamidis 61 mg free acid capsule administered under fed conditions compared to a single dose of commercial tafamidis meglumine 4×20 mg soft gelatin capsule formulation administered under fed conditions in healthy volunteers. To estimate the relative BA of a single dose of the tafamidis 61 mg free acid capsule administered under fed conditions compared to a single dose of the tafamidis 61 mg free acid capsule administered under fasted conditions in healthy volunteers. To evaluate the PK, safety and tolerability of tafamidis in healthy volunteers. To estimate the relative BA of a single dose of tafamidis meglumine 4×20 mg commercial soft gelatin capsules formulation administered under fed conditions compared to a single dose of tafamidis meglumine 4×20 mg commercial soft gelatin capsule formulation administered under fasted conditions in healthy volunteers.	Treatment A: Tafamidis 61 mg free acid capsule administered in the fasted state; Treatment B: Tafamidis 61 mg free acid capsule administered in the fed state; Treatment C: Tafamidis meglumine 4×20 mg commercial soft gelatin capsule formulation administered in the fasted state; Treatment D: Tafamidis meglumine 4×20 mg commercial soft gelatin capsule formulation administered in the fed state.	18

Table 1. Summary of Biopharmaceutic Studies Evaluating Tafamidis Meglumine and Tafamidis Free Acid Formulations by Non-Japanese subjects

Study (Country)	Study Start and End Dates	Study Design	Objectives	Treatment Groups	N
B3461052 (Belgium)	Sep 2015 -Dec 2015	OL, R, partial-XO, SD	To evaluate the PK, safety, and tolerability of different tafamidis capsule configurations under fasted or fed conditions relative to tafamidis meglumine capsule formulation in healthy volunteers	Part A Tafamidis meglumine 4×20 mg capsules, fasted Tafamidis 48.8 mg capsule Formulation 1, fasted Tafamidis 48.8 mg capsule Formulation 2, fasted Part B Tafamidis 48.8 mg capsule Formulation 2, fed Tafamidis 61 mg capsule Formulation 1, fasted Tafamidis 61 mg capsule Formulation 2, fasted	18
B3461053 (United States)	Apr 2016-Jul 2016	OL, R, XO, SD	To evaluate the PK, safety, and tolerability of a tafamidis capsule formulation relative to tafamidis meglumine capsule formulation in healthy volunteers	Tafamidis meglumine 4×20 mg commercial formulation, fasted Tafamidis 48.8 mg capsule Formulation 1, fasted Tafamidis 61 mg capsule Formulation 1, fasted	12

Abbreviations:BA=bioavailability; BE=bioequivalence; mg= mg active; N=number of subjects randomized to treatment; OL=open-label; PK=pharmacokinetics; R=randomized; SD=single dose; MD=multiple dose; XO=cross-over

1.1. 製剤開発

タファミジス遊離酸 61 mg カプセル開発のために使用した製剤の一覧を Table 2 に示した。

Table 2. Formulations Used in formulation development

Dosage Form / Formulation	Strength	Type of Study	Protocol (Subject)
Commercial formulation using micronized tafamidis meglumine	20 mg capsule (Formulation 2)	Biopharmaceutic studies comparing tafamidis meglumine and tafamidis	B3461052
			B3461053
			B3461054
			B3461056
Tafamidis development capsules	48.8 mg free acid capsule (Formulation 1 and 2) 61 mg free acid capsule (Formulation 2)	Biopharmaceutic studies evaluating tafamidis formulation (without meglumine)	B3461052
	48.8 mg free acid capsule (Formulation 1) 61 mg free acid capsule (Formulation 1)		B3461053
	61 mg free acid capsule(Formulation 2)		B3461054
	61 mg free acid capsule(Formulation 2)		B3461056

1.2. In Vitro 溶出試験

In vitro 溶出試験法の詳細については，2.3.P.2.2.5 項に示した。

1.3. 分析法および薬物動態解析用試料の採取法の概要

タファミジス遊離酸 61 mg カプセルの開発プログラムを裏付けるすべての試験について，PK 試料の採取法および分析法の詳細を以下に要約する。分析法バリデーション時の分析性能の要約を Table 3 に示した。

1.3.1. ヒト血漿中薬物動態解析用試料の採取

B3461052，B3461053，B3451054 および B3461056 試験では，血漿中 PK 解析用の血液試料（約 4 mL）を，エチレンジアミン四酢酸カリウム（KEDTA）を含有する試験管に採取した。試料を 4°C の温度下で，約 1700 g で 10 分間遠心分離した。血漿をスクリューキャップ式ポリプロピレンチューブに分注し，採取後 1 時間以内に約-20°C または-70°C で保存した。試料の採取条件および PK 試料採取時の抗凝固剤の使用は，当該の分析法バリデーション内で実施した安定性試験により，適切であることを確認した。

1.3.2. 分析法

すべての分析法バリデーションは，FDA Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation（2001 年 5 月）[1]および社内の標準業務手順書に従って実施した。臨床開発プログラムの後期に実施した追加のバリデーションは，EMA Guidelines on Bioanalytical Method Validation[2]に従って実施した。

生物薬剤学試験（B3461052，B3461053，B3461054 および B3461056 試験）に関しては，液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析計（LC-MS/MS）を使用してより広い定量範囲で血漿中のタファミジスを定量化する第 2 の分析法を開発し，バリデーションを行った（5.3.1.4 項，Pfizer Validation Report B3469103 および Addendum 1 参照）。本分析法は，高濃度の試料を定量する試験により適している。タンパク質沈殿法の抽出手順により，ヒト KEDTA 血漿からタファミジス

およびその内標準物質（IS）である安定同位体標識したタファミジス（PF-06474853-00）を単離した。遠心分離の後，上清をエレクトロスプレーLC-MS/MS 法によりネガティブイオン化モードを用いて分析した。50 µL のヒト血漿試料を用いた場合，血漿中のタファミジスの定量下限値（LLOQ）は 10.0 ng/mL であり，定量範囲は 10000 ng/mL までであることを確認した。さらに，PK 試料の採取手順を裏付けるため，全血試料の安定性を示した。

Table 3. Summary of the Validated Analytical Method for Tafamidis

Method Validation Report	Matrix	Sensitivity (LLOQ) (ng/mL)	Assay Range (ng/mL)	Inter-assay Precision %CV	Inter-run Accuracy %RE
B3469103	Plasma (KEDTA)	10.0	10.0 to 10000	≤5.8%	-1.0% to -0.3%
B3469103 Addendum 1 (IS working solution stability and frozen matrix storage stability)	Plasma (KEDTA)	10.0	10.0 to 10000	≤8.4%	1.0% to 5.3%

Abbreviations: LLOQ=lower limit of quantitation; CV= coefficient of variation; RE= relative error; IS=internal standard; KEDTA=potassium ethylene diamine tetra acetic acid

1.4. 薬物動態パラメータおよび統計解析方法

PK パラメータはノンコンパートメント法にて算出した。PK パラメータの統計解析方法，要約統計量の算出方法等の詳細は各試験報告書に記載した。また，相対的バイオアベイラビリティの評価は，タファミジスの投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{tau}）および C_{max} について，2 つの製剤の比の 90%信頼区間（CI）が生物学的同等性の許容域として規定した 80～125%の範囲にあるとき，2 つの製剤は生物学的同等性の判定の基準内であるとして判断した。

2. 個々の試験結果の要約

本申請でタファミジスの生物薬剤学に関する評価資料は，相対的バイオアベイラビリティ試験として実施した B3461056 試験と食事の影響を検討した B3461054 試験の 2 種の生物薬剤学試験である。

なお，タファミジスメグルミン 80 mg と生物学的同等性の判定の基準内を示すタファミジス遊離酸量（61 mg）は，B3461052 試験および B3461053 試験結果を用いて検討したため，両試験を参考として併せて記載する。各試験の安全性の結果は，本申請 CTD M2.7.4 項および M2.7.6 項に示す。

各試験結果の要約を Table 4 に示した。

Table 4. Key PK Results from the Phase 1 Biopharmaceutic Studies

Study Type	Protocol	Key PK Results
BE/Food Effect Studies Evaluating Tafamidis in Healthy Volunteers	B3461054 B3461056	Co-administration of tafamidis 61 mg free acid with a meal demonstrated increases in AUC_{inf} (~ 6%) and C_{max} (~32%) (B3461054). The tafamidis 61 mg free acid capsule is bioequivalent under steady-state conditions to tafamidis meglumine 4×20 mg soft gel capsules (B3461056) used in the ATTR-CM Phase 3 study.
Biopharmaceutic Studies Evaluating Tafamidis in Healthy Volunteers	B3461052 B3461053	A formulation of the tafamidis 61 mg capsule was chosen. The studies supported that the BE at steady state would be comparable to the tafamidis meglumine 4×20 mg capsule.

Abbreviations: AUC_{inf}=area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; ATTR-CM=transthyretin amyloid cardiomyopathy; BE=bioequivalence; C_{max}=peak plasma concentration

2.1. タファミジスメグルミン 80 mg に相当するタファミジス遊離酸の検討

2.1.1. 2 種類のタファミジス遊離酸 48.8 mg カプセルとタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個のバイオアベイラビリティおよび食事の影響ならびにタファミジス遊離酸 61 mg および 48.8 mg カプセルの相対的バイオアベイラビリティ試験（B3461052 試験）

B3461052 試験は，健康成人被験者を対象とした 2 つのパート（パート A および B）からなる非盲検，無作為化，単回投与試験であった。パート A では，3 期クロスオーバー試験にて試験を実施し（Table 5），その後パート B では処方 2 のタファミジス遊離酸 48.8 mg カプセルを用いて試験を実施した（Module 5，B3461052 参照）。各試験製剤の処方は製剤設計（2.3.P.2.2.1 項）参照。

パート A では Table 5 に示す試験デザインに従い，絶食条件下で 2 種類の新規のタファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル（処方 1 および処方 2）のタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個に対する相対的バイオアベイラビリティを評価した。各投与の間には 14 日間以上の休薬期間を設けた。

Table 5. Part A Study Design (Study B3461052)

Sequence	Part A		
	Period 1	Period 2	Period 3
1 (n=3)	A	B	C
2 (n=3)	B	C	A
3 (n=3)	C	A	B
4 (n=3)	A	C	B
5 (n=3)	B	A	C
6 (n=3)	C	B	A

Source: Module 5 B3461052 Report Body Table 1
Treatment A=tafamidis meglumine soft gelatin capsule 4×20 mg.
Treatment B=new tafamidis soft gelatin capsules (Formulation 1) 48.8 mg.
Treatment C=new tafamidis soft gelatin capsules (Formulation 2) 48.8 mg.
Abbreviations: n=number of subjects.

パート B では，パート A の結果に基づき処方 2 のカプセルを選択し，処方 2 のタファミジス遊離酸 61 mg カプセルの絶食時投与または 48.8 mg カプセルの食後投与にて処方ならびに食事の影響を検討した。

すべての処方の各食事条件下での PK パラメータを Table 6 に要約した。また，タファミジスの PK パラメータを統計的に比較した結果を Table 7 に要約した（パート A およびパート B）。

Table 6. Summary of Plasma Tafamidis Pharmacokinetic Parameter Values Following Single Oral Doses (Study B3461052)

	Parameter Summary Statistics[a] by Treatment				
Parameter (units)	**Tafamidis Meglumine 4×20 mg (fasted)**	**Tafamidis Form1 48.8 mg (fasted)**	**Tafamidis Form2 48.8 mg (fasted)**	**Tafamidis Form2 61 mg (fasted)**	**Tafamidis Form2 48.8 mg (fed)**
N, n	17, 11	17, 11	18, 10	12, 8	5, 5
AUC_{inf} (μg.hr/mL)	190.0 (28)	163.8 (30)	168.3 (21)	189.7 (28)	228.2 (21)
AUC_{last} (μg.hr/mL)	176.6 (24)	151.3 (28)	162.4 (20)	170.5 (20)	206.3 (24)
C_{max} (μg/mL)	4.17 (23)	2.95 (34)	3.12 (24)	3.24 (23)	4.57 (19)
T_{max} (hr)	3.00 (0.500-6.00)	4.02 (2.00-24.0)	4.00 (2.00-12.0)	6.00 (2.00-8.02)	2.00 (1.00-6.00)
$t_{½}$ (hr)	41.45 ± 6.75	40.95 ± 4.59	41.17 ± 6.52	44.03 ± 9.89	45.82 ± 5.68

Source: Module 5 B3461052 Report Table 14.4.3.1
Abbreviations: %CV=percent coefficient of variation; AUC_{inf}=area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from time 0 to the time of last observation; C_{max}=peak plasma concentration; Form1=Formulation 1; Form2=Formulation 2; hr=hour(s); k_{el}=terminal phase rate constant; N=number of subjects in the treatment group; n=number of subjects where $t_{½}$ and AUC_{inf} were determined (see Module 5 B3461052 Table 16.2.5.5.1.2 supporting data for k_{el} and $t_{½}$); SD=standard deviation; $t_{½}$=terminal half-life; T_{max}=time for C_{max}.
a. Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max}; arithmetic mean (±SD) for $t_{½}$.

Table 7. Statistical Summary of Treatment Comparison for Tafamidis (Study B3461052)

Parameter (units)	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means[a]	90% CIs for Ratio
	Test	Reference		
	Tafamidis Form1 48.8 mg (fasted, Part A) (Test) versus Tafamidis Meglumine 4×20 mg (fasted, Part A) (Reference)			
AUC_{inf} (µg.hr/mL)	173.6	201.6	86.11	(75.88, 97.72)
AUC_{last} (µg.hr/mL)	159.3	186.0	85.63	(79.56, 92.15)
C_{max} (µg/mL)	3.07	4.35	70.58	(62.41, 79.82)
	Tafamidis Form2 48.8 mg (fasted, Part A) (Test) versus Tafamidis Meglumine 4×20 mg (fasted, Part A) (Reference)			
AUC_{inf} (µg.hr/mL)	175.6	201.6	87.07	(75.58, 100.31)
AUC_{last} (µg.hr/mL)	168.6	186.0	90.62	(84.21, 97.53)
C_{max} (µg/mL)	3.20	4.35	73.52	(65.01, 83.14)
	Tafamidis Form2 61 mg (fasted, Part B) (Test) versus Tafamidis Form2 48.8 mg (fasted, Part A) (Reference)			
AUC_{inf} (µg.hr/mL)	210.3	177.7	118.38	(103.72, 135.12)
AUC_{last} (µg.hr/mL)	181.7	162.4	111.84	(103.56, 120.79)
C_{max} (µg/mL)	3.32	3.12	106.44	(93.69, 120.92)
	Tafamidis Form2 48.8 mg (fed, Part B) (Test) versus Tafamidis Form2 48.8 mg (fasted, Part A) (Reference)			
AUC_{inf} (µg.hr/mL)	201.0	177.7	113.16	(97.02, 131.97)
AUC_{last} (µg.hr/mL)	182.6	162.4	112.42	(100.77, 125.41)
C_{max} (µg/mL)	4.36	3.12	139.67	(116.73, 167.11)

Source: Module 5 B3461052 Report Tables 14.4.3.3.1.1 and 14.4.3.3.2.1
Abbreviations: AUC_{inf}=area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from time 0 to the time of last observation; CI=confidence interval; C_{max}=peak plasma concentration; Form1=Formulation 1; Form2=Formulation 2.
a. The ratios (and 90% CIs) are expressed as percentages.

絶食時投与した処方 2 のタファミジス遊離酸 61 mg カプセルと 48.8 mg カプセルに対する相対的バイオアベイラビリティ（90% CI）は，投与後 0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）で 118.38%（103.72%, 135.12%），C_{max} で 106.44%（93.69%, 120.92%）であり，曝露量の増加は用量比（125%）を下回った（Table 7）。

食後投与した処方 2 のタファミジス遊離酸 48.8 mg カプセルと絶食時投与した同製剤に対する相対的バイオアベイラビリティ（90% CI）は，AUC_{inf} で 113.16%（97.02%, 131.97%），C_{max} で 139.67%（116.73%, 167.11%）であり，食事を摂取することにより処方 2 の曝露量は増加した（Table 7）。

2.1.2. 2 種類の用量（48.8 mg および 61 mg）のタファミジス遊離酸カプセルとタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個を比較する相対的バイオアベイラビリティ試験（B3461053 試験）

B3461053 試験は，健康成人被験者を対象とした非盲検，無作為化，3 剤，3 期，クロスオーバー，絶食時単回投与試験であった（Module 5，B3461053 参照）。本試験では，12 例を Table 8 に示す 6 つの投与順序のいずれかに無作為に割り付け，各投与期間の間には 14 日間以上の休薬期間を設けた。すべての投与群で投与後 168 時間まで経時的に血液試料を採取した。各試験製剤の処方は製剤設計（2.3.P.2.2.1 項）項参照。

本試験では Table 8 に示す試験デザインに従い，B3461052 試験で検討しなかった処方 1 でのタファミジス遊離酸 48.8 mg および 61 mg カプセルのタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個に対する相対的バイオアベイラビリティを評価した。

Table 8. Overview of Study Design (Study B3461053)

Sequence	Period 1	Period 2	Period 3
1 (n=2)	A	B	C
2 (n=2)	B	C	A
3 (n=2)	C	A	B
4 (n=2)	A	C	B
5 (n=2)	B	A	C
6 (n=2)	C	B	A

Source: Module 5 B3461053 Report Body Table 1
Treatment A=commercial tafamidis meglumine soft gelatin capsule formulation 4×20 mg (Reference)
Treatment B=new tafamidis capsule formulation 1×48.8 mg (Test)
Treatment C=new tafamidis capsule formulation 1×61 mg (Test)
Abbreviation: n=number of subjects.

タファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個およびタファミジス遊離酸 48.8 mg ならびに 61 mg カプセルを経口投与したときの PK パラメータの要約を Table 9 に示した。また，タファミジスの PK パラメータの統計的要約を Table 10 に要約した。

Table 9. Summary of Plasma Tafamidis Pharmacokinetic Parameter Values Following Single Oral Doses (Study B3461053)

	Parameter Summary Statistics[a] by Treatment		
Parameter (units)	**Tafamidis Meglumine 4×20 mg**	**Tafamidis 48.8 mg**	**Tafamidis 61 mg**
N, n	12, 10	12, 10	12, 9
AUC_{inf} (µg.hr/mL)	239.0 (15)	214.6 (21)	249.7 (32)
AUC_{last} (µg.hr/mL)	223.1 (17)	194.8 (18)	229.1 (26)
C_{max} (µg/mL)	4.85 (17)	2.97 (24)	3.20 (20)
T_{max} (hr)	2.50 (0.500-4.00)	4.00 (3.00-24.0)	6.00 (3.00-12.0)
$t_{½}$ (hr)	52.20 ± 10.404	52.53 ± 9.743	51.18 ± 9.964

Source: Module 5 B3461053 Report Table 14.4.3.1
Abbreviations: %CV=percent coefficient of variation; AUC_{inf}=area under the concentration-time curvefrom time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from time 0 to the time of last observation; C_{max}=peak plasma concentration; hr=hour(s); k_{el}=terminal phase rate constant; N=number of subjects in the treatment group; n=number of subjects where $t_{½}$ and AUC_{inf} were determined (see Table 16.2.5.5.1.2 supporting data for k_{el} and $t_{½}$); SD=standard deviation; $t_{½}$=terminal half-life; T_{max}=time for C_{max}.
a. Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max}; arithmetic mean (±SD) for $t_{½}$.

Table 10. Statistical Summary of Treatment Comparisons for Tafamidis (Study B3461053)

Parameter (units)	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means[a]	90% CI for Ratio
	Test	Reference		
Tafamidis 48.8 mg (Test) versus Tafamidis Meglumine 4×20 mg (Reference)				
AUC_{inf} (µg.hr/mL)	209.2	235.3	88.93	(80.47, 98.28)
AUC_{last} (µg.hr/mL)	194.8	223.1	87.35	(81.58, 93.52)
C_{max} (µg/mL)	2.97	4.85	61.20	(55.25, 67.80)
Tafamidis 61 mg (Test) versus Tafamidis Meglumine 4×20 mg (Reference)				
AUC_{inf} (µg.hr/mL)	241.3	235.3	102.54	(92.57, 113.58)
AUC_{last} (µg.hr/mL)	229.1	223.1	102.72	(95.93, 109.98)
C_{max} (µg/mL)	3.20	4.85	65.98	(59.56, 73.09)

Source: Module 5 B3461053 Report Table 14.4.3.3.1
Abbreviations: AUC_{inf}=area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from time 0 to the time of last observation; CI=confidence interval; C_{max}=peak plasma concentration; hr=hour(s).
a. The ratios (and 90% CIs) are expressed as percentages.

タファミジス遊離酸 48.8 mg カプセルのタファミジスメグルミン 20 mg カプセル製剤 4 個に対する相対的バイオアベイラビリティ（90% CI）は，AUC_{inf} で 88.93%（80.47%, 98.28%），C_{max} で 61.20%（55.25%, 67.80%）であった（Table 10）。また，タファミジス遊離酸 61 mg カプセルのタファミジスメグルミン 20 mg カプセルカプセル 4 個に対する相対的バイオアベイラビリティ（90% CI）は，AUC_{inf} で 102.54%（92.57%, 113.58%），C_{max} で 65.98%（59.56%, 73.09%）であった（Table 10）。

B3461052 および B3461053 試験の結果から，タファミジス遊離酸でタファミジスメグルミン 80 mg（20 mg カプセル 4 個）と生物学的同等性の判定の基準内の PK を得るためには，タファミジス遊離酸として理論量（48.8 mg）よりも多いタファミジス遊離酸量（61 mg）が必要であることが示唆された。

2.2. タファミジス遊離酸 61 mg カプセルとタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個を比較する反復投与相対的バイオアベイラビリティ試験（B3461056 試験）

B3461056 試験は，健康被験者を対象とした非盲検，無作為化，2 期クロスオーバー法，相対的バイオアベイラビリティ試験であった。各製剤を絶食下で投与したときにタファミジス遊離酸 61 mg カプセル（試験製剤）およびタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個（標準製剤）からのタファミジスの吸収速度および吸収量に有意な差がないことを示すためにデザインされた（Module 5，B3461056 参照）。本試験では，Table 11 に示す 2 つの投与順序のいずれかに 30 例を無作為に割り付けた。

被験者には割り付けた治験薬を 1 日 1 回 7 日間投与したが，速く定常状態に達するように，第 1 日目および 2 日目には 1 日 2 回投与した（1 回目の投与約 12 時間後に，2 時間以上絶食した後 2 回目の投与を行った，負荷投与）。6 日目までは投与 1 時間後に，7 日目には 4 時間後に朝食を摂取した。1 期と 2 期の間には 16 日間以上の休薬期間を設け，すべての投与群で投与後 168 時間まで経時的に血液試料を採取した。

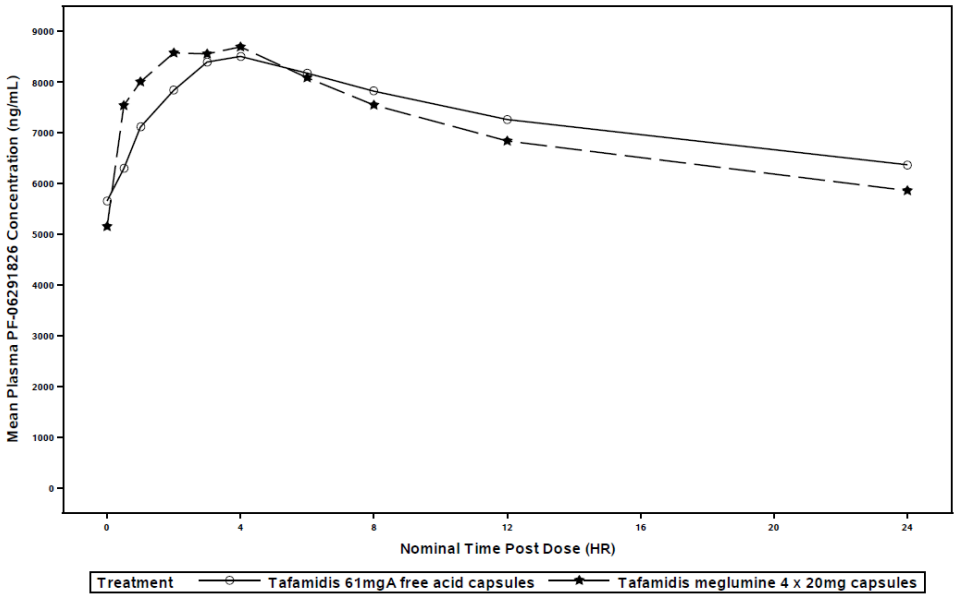
Table 11. Overview of Study Design (Study B3461056)

Sequence	Period 1	Period 2
1 (n=15)	Treatment B (Reference)	Treatment A (Test)
2 (n=15)	Treatment A (Test)	Treatment B (Reference)

Source: Module 5 B3461056 Report Body Table 1
Treatment A (Test)=61 mg tafamidis soft gelatin capsule.
Treatment B (Reference)=4×20 mg commercial tafamidis meglumine soft gelatin capsule formulation.
Abbreviation: n=number of subjects.

タファミジス遊離酸 61 mg カプセル（試験製剤）およびタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個（標準製剤）を 6 日間反復経口投与後，7 日目に経口投与したときのタファミジスの平均血漿中濃度－時間曲線を Figure 1 に示した。PK パラメータの要約を Table 12 に，PK パラメータを統計的に比較した結果を Table 13 に示した。

Figure 1. Mean Plasma Tafamidis Concentration-Time Profiles Following Multiple Oral Doses on Day 7 (Study B3461056)



Source: Module 5 B3461056 Report Figures 14.4.4.2.3
Upper and lower panels are linear and semi-logarithmic scales, respectively. PF-06291826 is the compound number of tafamidis.
Abbreviations: HR=hour(s), mgA=milligram active.

Table 12. Summary of Plasma Tafamidis Pharmacokinetic Parameter Values Following Multiple Oral Doses on Day 7 (Study B3461056)

	Parameter Summary Statistics[a] by Treatment	
Parameter (units)	**Tafamidis 61 mg capsules**	**Tafamidis meglumine 4×20 mg capsules**
N, n	30, 30	30, 30
AUC_{tau} (µg.hr/mL)	170.0 (23)	166.2 (20)
C_{max} (µg/mL)	8.55 (23)	9.09 (18)
T_{max} (hr)	4.00 (2.00-8.00)	2.00 (0.500-6.02)
C_{min} (µg /mL)	5.34 (27)	4.90 (26)

Source: Module 5 B3461056 Report Table 14.4.5.1.1
Abbreviations: %CV=percent coefficient of variation; AUC_{tau}=area under the curve over dosing interval; C_{max}=peak plasma concentration; C_{min}=minimum plasma concentration; 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}.

Table 13. Statistical Summary of Treatment Comparison for Tafamidis Following Multiple Oral Doses on Day 7 (Study B3461056)

Parameter (units)	**Adjusted Geometric Means**		**Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means[a]**	**90% CI for Ratio**
	Test	**Reference**		
	Tafamidis 61 mg capsule (Test) versus Tafamidis meglumine 4×20 mg capsules (Reference)			
AUC_{tau}(µg.hr/mL)	170.0	166.2	102.28	(97.99, 106.76)
C_{max} (µg/mL)	8.55	9.09	94.12	(89.09, 99.42)

Source: Module 5 B3461056 Report Table 14.4.5.3.1.1
Abbreviations: AUC_{tau}=area under the curve overdosing interval; CI=confidence interval; C_{max}=peak plasma concentration.
a. The ratios (and 90% CIs) are expressed as percentages.

タファミジス遊離酸 61 mg カプセル（試験製剤）のタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個（標準製剤）に対する幾何平均値の比（90% CI）は，C_{max} で 94.12（89.09, 99.42），AUC_{tau} で 102.28（97.99, 106.76）であった（Table 13）。この結果から，タファミジス遊離酸 61 mg カプセルは，タファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個と生物学的同等性の判定の基準内であると判断した。

2.3. タファミジス遊離酸 61 mg カプセルおよびタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個を比較する食事の影響試験（B3461054 試験）

B3461054 試験は，健康被験者を対象とした，非盲検，無作為化，単回投与，4 期，4 投与順序，Williams デザイン試験であった（Module 5，B3461054 参照）。本試験では，Table 14 に示す 4 つの投与順序のいずれかに 18 例を無作為に割り付けた。各投与期の間に 16 日間以上の休薬期間を設け，すべての投与群で投与後 168 時間まで経時的に血液試料を採取した。

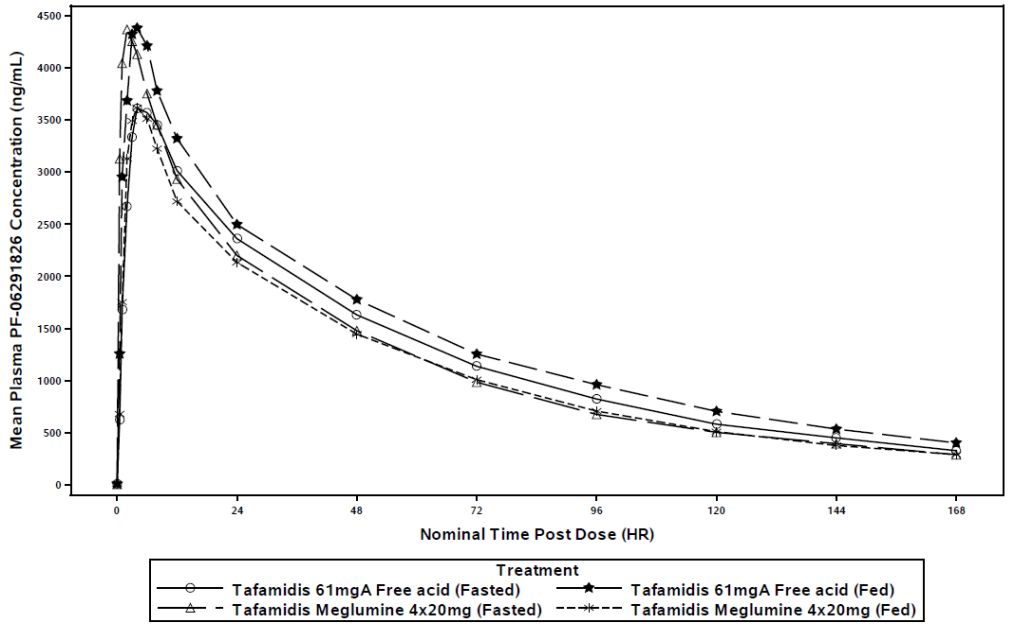
Table 14. Overview of Study Design (Study B3461054)

Sequence	Period 1	Period 2	Period 3	Period 4
1 (n=5)	A	D	B	C
2 (n=5)	B	A	C	D
3 (n=4)	C	B	D	A
4 (n=4)	D	C	A	B

Source: Module 5 B3461054 Report Body Table 1 and Table 7.
Treatment A: tafamidis 61 mg free acid capsule administered in the fasted state;
Treatment B: tafamidis 61 mg free acid capsule administered in the fed state;
Treatment C: commercial tafamidis meglumine 4×20 mg soft gelatin capsule formulation administered in the fasted state;
Treatment D: commercial tafamidis meglumine 4×20 mg soft gelatin capsule formulation administered in the fed state.
Abbreviation: n=number of subjects.

タファミジス遊離酸 61 mg カプセルおよびタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個を食後または絶食下に経口投与したときのタファミジスの平均血漿中濃度－時間曲線を Figure 2 に示した。PK パラメータの要約を Table 15 に，PK パラメータを統計的に比較した結果を Table 16 に示した。

Figure 2. Mean Plasma Tafamidis Concentration-Time Profiles Following Single Oral Doses (Study B3461054)



Source: Module 5 B3461054 Report Figures 14.4.4.2.3
Upper and lower panels are linear and semi-logarithmic scales, respectively. The LLOQ is 10.0 ng/mL. Summary statistics had been calculated by setting concentration values below the LLOQ to 0. PF-06291826 is the compound number of tafamidis.
Abbreviations: HR=hour(s), LLOQ=lower limit of quantification, mgA=milligram active.

Table 15. Summary of Plasma Tafamidis Pharmacokinetic Parameter Values Following Single Oral Doses (Study B3461054)

	Parameter Summary Statistics[a] by Treatment			
Parameter (units)	**Tafamidis 61 mg (Fasted)**	**Tafamidis 61 mg (Fed)**	**Tafamidis Meglumine 4×20 mg (Fasted)**	**Tafamidis Meglumine 4×20 mg (Fed)**
N, n	16,15	17,14	16,14	16,15
AUC_{inf} (µg.hr/mL)	224.4 (12)	243.9 (20)	195.6 (18)	203.3 (23)
AUC_{last} (µg.hr/mL)	208.2 (13)	232.5 (19)	193.7 (23)	186.5 (19)
AUC_{72} (µg.hr/mL)	147.7 (12)	164.10 (11)	144.4 (16)	134.8 (14)
C_{max} (µg/mL)	3.82 (19)	5.06 (16)	4.79 (20)	4.11 (15)
T_{max} (hr)	4.00 (2.00-12.0)	3.00 (0.500-6.03)	1.50 (0.500-4.05)	3.00 (1.00-6.00)
t½ (hr)	48.60 ± 11.7	49.81 ± 13.0	42.62 ± 10.3	44.40 ± 10.7
MRT (hr)	69.69 ± 15.6	69.36 ± 17.3	58.18 ± 12.7	66.42 ± 15.0

Source: Module 5 B3461054 Report Table 14.4.5.1
Abbreviations: %CV=percent coefficient of variation; AUC_{inf}=area under the concentration time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from time 0 to the time of last observation; AUC_{72}=area under the concentration-time curve from time 0 to 72; C_{max}=peak plasma concentration; MRT=mean redidence time; N=Number of subjects in the treatment group; n=Number of subjects where t½, MRT and AUC_{inf}, were determined (see Table 16.2.5.5.1.2 supporting data for k_{el} and $t_{1/2}$); SD=standard deviation; $t_{½}$=terminal half-life; T_{max}=time for C_{max}.
a. Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max} ; arithmetic mean (±SD) for t½ and MRT.

Table 16. Statistical Summary of Treatment Comparison for Tafamidis (Study B3461054)

Parameter (units)	**Adjusted Geometric Means**		**Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means[a]**	**90% CI for Ratio**
	Test	**Reference**		
	Tafamidis 61 mg (Fasted) (Test) versus Tafamidis Meglumine 4×20 mg (Fasted) (Reference)			
AUC_{inf} (µg.hr/mL)	233.7	203.4	114.91	(106.74, 123.71)
AUC_{last} (µg.hr/mL)	216.1	193.3	110.76	(104.18, 117.74)
C_{max} (µg/mL)	3.86	4.84	79.76	(72.83, 87.36)
	Tafamidis 61 mg (Fed) (Test) versus Tafamidis Meglumine 4×20 mg (Fed) (Reference)			
AUC_{inf} (µg.hr/mL)	247.9	208.1	119.17	(110.53, 128.49)
AUC_{last} (µg.hr/mL)	233.6	193.3	120.81	(113.67, 128.40)
C_{max} (µg/mL)	5.11	4.13	123.58	(112.94, 135.22)
	Tafamidis 61 mg (Fed) (Test) versus Tafamidis 61 mg (Fasted) (Reference)			
AUC_{inf} (µg.hr/mL)	247.9	233.7	106.10	(98.40, 114.39)
AUC_{last} (µg.hr/mL)	233.6	216.1	108.10	(101.71, 114.88)
C_{max} (µg/mL)	5.11	3.86	132.41	(121.02, 144.87)
	Tafamidis Meglumine 4×20 mg (Fed) (Test) versus Tafamidis Meglumine 4×20 mg (Fasted) (Reference)			
AUC_{inf} (µg.hr/mL)	208.1	203.4	102.30	(95.02, 110.14)
AUC_{last} (µg.hr/mL)	193.3	195.1	99.10	(93.22, 105.35)
C_{max} (µg/mL)	4.13	4.84	85.47	(78.04, 93.60)

Source: Module 5 B3461054 Report Table 14.4.5.3
Abbreviations: AUC_{inf}=area under the concentration time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from time 0 to the time of last observation; CI=confidence interval; C_{max}= peak plasma concentration.
a. The ratios (and 90% CIs) are expressed as percentages.

タファミジス遊離酸 61 mg カプセル（試験製剤）を食後投与したときの絶食時投与に対する相対的バイオアベイラビリティ（90% CI）は，AUC_{inf}，投与後 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）および C_{max} で，それぞれ 106.10%（98.40%, 114.39%），108.10%（101.71%, 114.88%）および 132.41%（121.02%, 144.87%）であった。タファミジス遊離酸 61 mg カプセル（試験製剤）を食後投与すると AUC には影響がないものの C_{max} は有意に増加することが示された（Table 16）。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. タファミジスメグルミン製剤とタファミジス遊離酸製剤の相対的バイオアベイラビリティ

タファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個（80 mg）に相当するタファミジス遊離酸の必要量の検討のために B3461052 試験および B3461053 試験を実施した。

B3461052 試験では，タファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個と生物学的同等性の判定の基準内になると考えられる，タファミジス遊離酸の理論量である 48.8 mg の 2 種の製剤（処方 1 および処方 2）の PK をパート A で評価した。パート A の結果に基づき，パート B では食後投与したタファミジス遊離酸 48.8 mg（処方 2）および絶食時投与したタファミジス遊離酸 61 mg（処方 2）カプセルの PK を評価した。その結果，タファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個に対するタファミジス遊離酸 61 mg（処方 2）カプセルの AUC に関しては生物学的同等性の基準を満たしたが，C_{max} に関しては生物学的同等性の基準よりも低かった。

B3461053 試験では，48.8 mg および 61 mg のタファミジス遊離酸カプセル（処方 1）を絶食下投与したときの PK を評価した。その結果，タファミジス遊離酸 48.8 mg カプセルのタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個に対する相対的バイオアベイラビリティ（90% CI）は，AUC_{inf} および C_{max} のいずれも生物学的同等性の基準よりも低かった。タファミジス遊離酸 61 mg カプセルの場合は，AUC に関しては生物学的同等性の基準を満たしたが，C_{max} に関しては生物学的同等性の基準よりも低かった。

これら 2 試験の結果を基にタファミジス遊離酸 61 mg カプセルとタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個を比較すると，タファミジス遊離酸 61 mg カプセルでは C_{max} の低下および最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）の延長が認められ，遊離酸製剤では吸収速度が遅いことおよび溶解性の低下が示唆された。このことから，単回投与試験によってタファミジス遊離酸製剤の生物学的同等性の判定の基準内であることを示すことは困難であると判断し，反復投与試験により生物学的同等性の判定の基準内であることを示すことを試みた。

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（薬生薬審発 0319 第 1 号，令和 2 年 3 月 19 日）によると，「繰返し投与される医薬品は多回投与で試験を行うこともできる」とされている。タファミジスの半減期は長く，ATTR-CM 患者の治療は長期にわたることから，本ガイドラインに基づき，定常状態で相対的バイオアベイラビリティを評価することは適切であると考えた。

タファミジス遊離酸製剤とタファミジスメグルミン製剤を定常状態で比較するため，単回投与試験である B3461052 試験のデータを用いて，各単回投与試験の濃度－時間データを用いたノンパラメトリックな重ね合わせ法により，定常状態での PK パラメータを推定した。その結果，タファミジス遊離酸 61 mg カプセルの処方 2 が定常状態で生物学的同等性の判定の基準内となる製剤と考えられた（Table 17）。

Table 17. Statistical summary of Treatment Comparisons for Steady-State Tafamidis Based on Study B3461052

Parameter (units)	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means[a]	90% CI for Ratio
	Test	Reference		
	Tafamidis 61 mg (Test) versus Tafamidis meglumine 4×20 mg (Reference)			
AUC_{tau}(μg.hr/mL)	206600	200800	102.86	(96.52, 109.62)
C_{max} (μg/mL)	10150	10580	95.92	(89.77, 102.50)

Source: Module 5 B3461052 Clinical Study Report, Table 14.4.3.3.3.4
Abbreviations: AUC_{tau}=area under the curve overdosing interval; CI=confidence interval; C_{max}=peak plasma concentration.
a. The ratios (and 90% CIs) are expressed as percentages.

B3461052 試験および B3461053 試験結果を検討し，反復投与試験である B3461056 試験を実施した結果，定常状態においてタファミジス遊離酸 61 mg カプセルはタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個と生物学的同等性の判定の基準内であることが証明された。

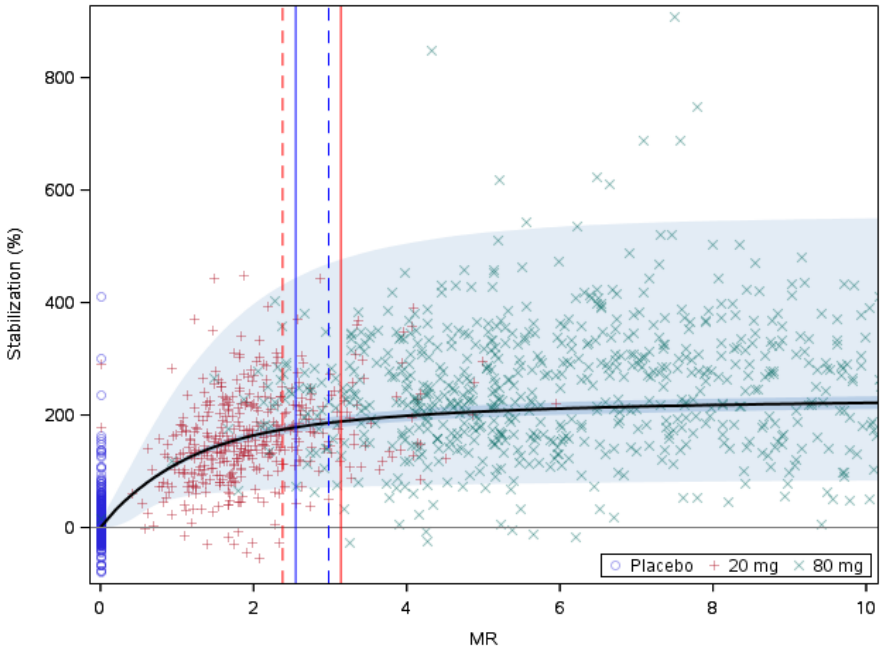
3.2. 食事の影響

B3461054 試験は，絶食時および食後にそれぞれ単回投与を行ったクロスオーバー試験であり，目的の一つとしてタファミジス遊離酸 61 mg カプセルを単回投与したときの食事の影響を推定することであった。タファミジス遊離酸 61 mg カプセルを食後投与すると AUC には影響がないものの C_{max} が増加する（点推定値にて約 32%）ことが示された（2.3 項参照）。

一方，タファミジスメグルミン製剤を投与後の結果を用いて母集団 PK 解析を実施したシミュレーションの結果から，定常状態での C_{max} について食後投与したときの絶食時投与に対する差は 10%未満であることが示された（既提出資料：PMAR-EQDD-B346a-Other-452）。

また，タファミジス遊離酸 61 mg カプセルとタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個では食事の影響が相反する（Table 16）ことから，食事の影響による PK の差が有効性に及ぼす影響について，タファミジス：トランスサイレチン（TTR）のモル濃度比（MR）に対する TTR の安定化率（%）を評価した母集団 PK/薬力学（PD）解析（PMAR-EQDD-B346b- Decision-Point 4-808）結果を使用して考察した。健康被験者，ATTR-PN および ATTR-CM 患者の結果を用いた，母集団 PK/PD 解析で得られた TTR の安定化率と MR の関係ならびに B3461054 試験の各投与条件で得られた C_{max} の値から算出した MR を Figure 3 に示す。TTR の安定化率と MR の関係からは，MR が増加するにしたがい TTR の安定化率は大きくなるが，一定以上の MR で TTR の安定化率は定常になる傾向がみられた。一方，B3461054 試験で得られた C_{max} の幾何平均値から算出した MR は，タファミジス遊離酸 61 mg カプセルを空腹時または食後投与した場合それぞれ 2.4 または 3.1（赤の点線または実線），タファミジスメグルミン製剤を空腹時または食後投与した場合それぞれ 3.0 または 2.6（青の点線または実線）と推定された。なお，MR の算出には，ATTR-CM の試験結果である B3461028 試験で 80 mg（タファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個）を投与した患者の投与後 1 ヵ月時の投与後 4.5 時間の TTR 濃度である 28.75 mg/dL を使用した。この結果からいずれの製剤を投与した場合でも，TTR の安定化率（%）は定常に近いかもしくは到達していると推定され，食事による C_{max} の変動が有効性に影響する可能性は低いと考える。

Figure 3. Relationship between TTR stabilization (%) and the molar ratio of Tafamidis to TTR concentration



Source: PMAR-EQDD-B346b- Decision-Point 4-808 amendment, CP1: ST-6773308
Blue solid line：Tafamidis Meglumine 4×20 mg (Fed)，Blue dashed line：Tafamidis Meglumine 4×20 mg (Fasted)
Red solid line：Tafamidis 61mg A Free acid (Fed)，Red dashed line：Tafamidis 61mg A Free acid (Fasted)
These MR values were caluculated by the C_{max} values and molecular weight of tafamidis, and concentrations and molecular weight of TTR.
Black solid line, light shade area mean the model prediction, prediction's 95% prediction interval
Abbreviations: C_{max}=peak plasma concentration; MR=tafamidis:TTR mol concentration ratio; TTR=transthyretin.

3.3. 全体の要約および結論

- タファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個と同程度の曝露量を得るためには，タファミジス遊離酸 61 mg カプセルが必要であることが示唆された（B3461052 および B3461053 試験）。
- タファミジス遊離酸 61 mg カプセルはタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個と生物学的同等性の判定の基準内であった（B3461056 試験）。
- B3461054 試験の結果より，タファミジス遊離酸 61 mg カプセルを食後投与すると AUC に影響はないものの C_{max} が増加するが，母集団解析の結果を踏まえると，この C_{max} の増加が有効性に影響する可能性は低いと考える。実際に，タファミジスメグルミンおよびタファミジス遊離酸製剤を用いたすべての第 2 相および第 3 相試験において，食事については考慮せずに投与されているが，食事による有効性の減弱もしくは臨床的に重要な有害事象等は報告されていない。

4. 付録

Supportive Table 18	Summary of Tafamidis PK Parameters for Single-dose Biopharmaceutic Studies in Healthy Volunteers
Supportive Table 19	Summary of Tafamidis PK Parameters for Multiple Dose Biopharmaceutic Study in Healthy Volunteers

Table 18. Summary of Tafamidis PK Parameters for Single-dose Biopharmaceutic Studies in Healthy Volunteers

Dose[a] (mg)	Study	Formulation	N/n	Gender [M/F] Mean Age [Range] Race	C_{max}[b] (µg/mL)	AUC_{inf}[b] (µg.hr/mL)	T_{max}[b] (hr)	$t_{½}$[b] (hr)
80	B3461052	4×20 mg commercial tafamidis meglumine capsule, fasted	17/11	Male [18/0] 34.9 [19-53] 17 W, 1 B	4.17 (23)*	190.0 (28)*	3.00 (0.500-6.00)	41.45 ± 6.75
48.8	B3461052	48.8 mg tafamidis free acid capsule formulation 1, fasted	17/11		2.95 (34)*	163.8 (30)*	4.02 (2.00-24.0)	40.95 ± 4.59
48.8	B3461052	48.8 mg tafamidis free acid capsule formulation 2, fasted	18/10		3.12 (24)*	168.3 (21)*	4.00 (2.00-12.0)	41.17 ± 6.52
48.8	B3461052	48.8 mg tafamidis free acid capsule formulation 2, fed	5/5		4.57 (19)*	228.2 (21)*	2.00 (1.00-6.00)	45.82 ± 5.68
61	B3461052	61 mg tafamidis free acid capsule formulation 2, fasted	12/8		3.24 (23)*	189.7 (28)*	6.00 (2.00-8.02)	44.03 ± 9.89
80	B3461053	4×20 mg commercial tafamidis meglumine capsule, fasted	12/10	Male [12/0] 35.2 [24-50] 1 W, 8 B, 3 O	4.85 (17)*	239.0 (15)*	2.50 (0.500-4.00)	52.20 ± 10.40
48.8	B3461053	48.8 mg tafamidis free acid capsule formulation 1, fasted	12/10		2.97 (24)*	214.6 (21)*	4.00 (3.00-24.0)	52.53 ± 9.74
61	B3461053	61 mg tafamidis free acid capsule formulation 1, fasted	12/9		3.20 (20)*	249.7 (32)*	6.00 (3.00-12.0)	51.18 ± 9.96
61	B3461054	61 mg tafamidis free acid capsule, formulation 2, fasted	16/15	Male [18/0] 39.2 [21-55] 14 W, 2 B, 1 A, 1 O	3.82 (19)*	224.4 (12)*	4.00 (2.00-12.0)	48.60 ± 11.71
61	B3461054	61 mg tafamidis free acid capsule, formulation 2, fed	17/14		5.06 (16)*	243.9 (20)*	3.00 (0.50-6.03)	49.81 ± 12.98
80	B3461054	4×20 mg commercial tafamidis meglumine capsule, fasted	16/14		4.79 (20)*	195.6 (18)*	1.50 (0.50-4.05)	42.62 ±10.27
80	B3461054	4×20 mg commercial tafamidis meglumine capsule, fed	16/15		4.11 (15)*	203.3 (23)*	3.00 (1.00-6.00)	47.11 ± 10.69

Source: Module 5 B3461052 Report Body Table 10, Table 11, Section 11.2; Module 5 B3461053 Report Body Table 10, Table 11, Section 11.2; S0115 Module 5 B3461054 Report Table 14.1.2.1 and Table 14.4.5.1

Abbreviations: A=Asian; B=black; %CV=percent coefficient of variation; N=number of subjects randomized to treatment; n=number of subjects contributing to parameter summary; O=Other; W=White; AUCinf=area under the concentration time curve from time 0 to infinity; Cmax=peak plasma concentration; $t_{½}$=terminal half-life; T_{max}=time for C_{max}.

a. 12.2 mg tafamidis for every 20 mg tafamidis meglumine.

b. Parameters are presented as mean (%CV) or geometric mean (geometric mean %CV) [denoted with a *] except for Tmax which is presented as median (range) and t½ which is presented as mean (±standard deviation).

Table 19. Summary of Tafamidis PK Parameters for Multiple Dose Biopharmaceutic Study in Healthy Volunteers

Dose (mg)[a]	Study	Formulation, Dose (Fasted)	N/n	Gender [M/F] Mean Age [Range] Race	$C_{max\ ss}$[b] (µg/mL)	AUC_{tau}[b] (µg.hr/mL)	$T_{max\ ss}$[b] (hr)	$C_{min\ ss}$[b] (µg/mL)
61	B3461056	61 mg tafamidis free acid capsule, formulation 2	30/30	Male [30/0] 38.8 [18-55] 26 W, 4 B	8.55 (23)*	170.0 (23)*	4.00 (2.00-8.00)	5.34 (27)*
80	B3461056	4×20 mg commercial tafamidis meglumine capsule	30/30		9.09 (18)*	166.2 (20)*	2.00 (0.50-6.02)	4.90 (26)*

Source: Module 5 B3461056 Report Body Table 14.1.2.1 and Table 14.4.5.1.1

Abbreviations: A=Asian; B=black; %CV=percent coefficient of variation; N=number of subjects randomized to treatment; n=number of subjects contributing to parameter summary; O=Other; W=White; AUC_{tau}=area under the curve over dosing interval; $C_{max,ss}$=steady state peak plasma concentration; $C_{min,ss}$=steady state minimum plasma concentration; $T_{max,ss}$=steady state time for C_{max}.

a. 12.2 mg tafamidis for every 20 mg tafamidis meglumine.

b. Parameters are presented as geometric mean (geometric mean %CV) [denoted with a *] except for Tmax which is presented as median (range).

参考文献

1 Anonymous. Guidance for industry: bioanalytical method validation. In: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM). 2001.

2 Anonymous. Guideline on Bioanalytical Method Validation, Committee for Medicinal Products for Human Use, European Medicines Agency, EMA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev 1, Corr 2.

TABLE OF CONTENTS

略語および用語の定義一覧 2
1. 背景および概観 3
1.1. 臨床薬理試験の概要 3
2. 全試験を通しての結果の比較および解析 8
2.1. 参考文献 8
3. 特別な試験 8
4. 付録 8

LIST OF TABLES

Table 1. Treatment Sequence (B3461075) 3
Table 2. Treatment flow (B3461075) 3
Table 3. Descriptive Summary of Plasma Rosvastatin PK Parameters (B3461075) 6
Table 4. Statistical Summary of Log Transformed Plasma Rosuvastatin PK Parameters (B3461075) 6
Table 5. Descriptive Summary of Urine Rosvastatin PK Parameters (B3461075) 7
Table 6. Statistical Summary of Log Transformed Urine Rosuvastatin PK Parameters (B3461075) 7

LIST OF FIGURES

Figure 1. Median Plasma Rosuvastatin Concentration-Time Profiles Following a Single Dose of Rosvastatin Alone and with Multiple Doses of 61 mg Tafamidis (B3461075) 5

略語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定義
Ae	amount of drug excreted unchanged in urine up to 72 hours：72 時間までに尿中に排泄された未変化体薬剤量
Ae%	percent of dose excreted in urine：尿中排泄率（%）
ATTR-CM	transthyretin amyloid cardiomyopathy：トランスサイレチン型心アミロイドーシス
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time profile from time zero to infinite time：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from time 0 to the time of last observation：0 時間から最終測定時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistant protein：乳癌耐性タンパク
CI	confidence interval：信頼区間
CL/F	apparent oral clearance：経口投与時の見かけのクリアランス
CL_r	renal clearance：腎クリアランス
C_{max}	maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度
CV	coefficient of variation：変動係数
DDI	drug drug interaction：薬物相互作用
OAT3	organic anion transporter 3：有機アニオントランスポーター3
PK	pharmacokinetic：薬物動態
$t_{1/2}$	terminal plasma half-life：消失相の半減期
T_{max}	time for C_{max}：最高血漿中濃度到達時間

1. 背景および概観

タファミジス遊離酸は，既承認のビンダケル®カプセル 20 mg（一般名：タファミジスメグルミン）の生理活性成分であり，B3461056 試験でタファミジスメグルミンの ATTR-CM に対する通常用量である 80 mg と本承認申請の用量であるタファミジス遊離酸 61 mg は生物学的同等性の判定の基準内であることを確認している（M2.7.1 項）。したがって，タファミジス遊離酸の臨床薬理データはこれまでにタファミジスメグルミンの承認申請において提出した資料からすでに明らかにされている。

タファミジスが併用薬に及ぼす影響を評価するため，各種トランスポーターの基質を用いて in vitro 試験を実施している（M1.13 項 その他の資料）。その中で，タファミジスは BCRP および OAT3 を阻害し，トランスポーターの基質薬剤の曝露量を上昇させる可能性があることが示唆されている。今般，BCRP および OAT3 の基質薬であるロスバスタチンとの DDI の可能性を評価するため，外国人健康成人での DDI 試験（B3461075 試験）を実施した。以下にその結果を示す。

1.1. 臨床薬理試験の概要

B3461075 試験は，外国人健康被験者を対象としタファミジスとロスバスタチンとの DDI を評価する第 1 相試験である。タファミジスとロスバスタチン併用群（以下，併用群）では，タファミジス遊離酸 61 mg を 9 日間反復投与し，7 日目にロスバスタチンを単回併用投与した。本試験では，併用群のロスバスタチンの PK および CL_r をロスバスタチン単独投与群と比較した。

B3461075 試験は非盲検下で 12 例を割り付けた。投与群および投与の詳細を Table 1 および Table 2 に示す。

Table 1. Treatment Sequence (B3461075)

Period 1	Washout	Period 2
Treatment A	At least 5 days between the 2 rosuvastatin dosing events	Treatment B

Source: CSR B3461075 Table 2

Treament A (rosuvastatin, Reference): Single oral administration of rosuvastatin 10 mg tablet on Day1.

Treatment B (rosuvastatin + tafamidis, Test): Multiple oral administration of tafamidis 61 mg capsule BID on Days 1 and 2, followed by a QD administration on Days 3 to 9 with an oral administration of rosuvastatine 10 mg tablet on Day 7.

Table 2. Treatment Flow (B3461075)

Period	Day[a]	Treatment
1	1	Rosuvastatin 10 mg (single dose)
	2-4	No treatment given
2	1-2	Tafamidis 61 mg BID
	3-6	Tafamidis 61 mg QD
	7	Tafamidis 61 mg QD + Rosuvastatin 10 mg (single dose)
	8-9	Tafamidis 61 mg QD
	10	No treatment given (discharge)
Follow-up	28-35	Follow up-phone contact

Source: CSR B3461075 Table 3

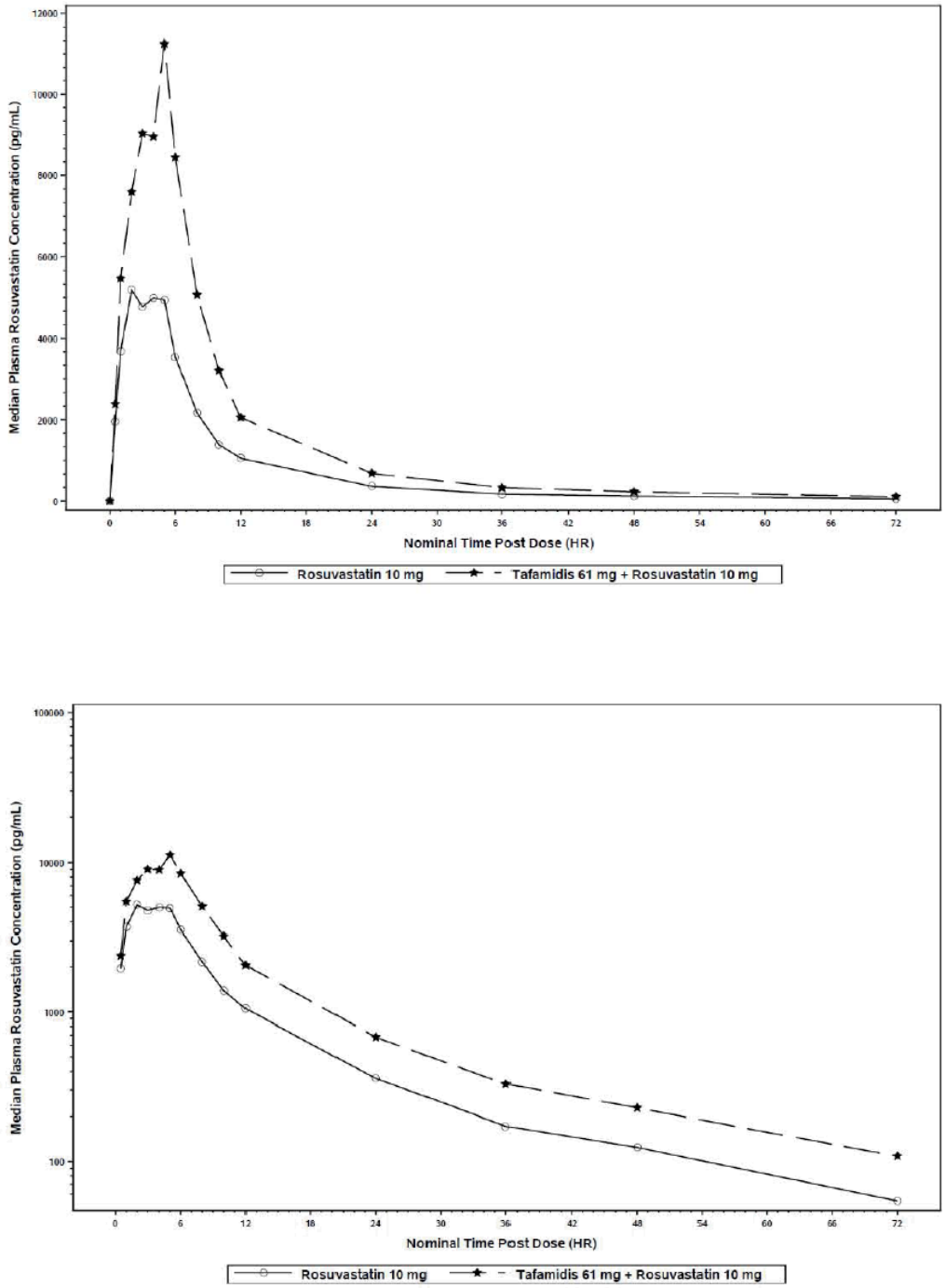
a. Day was relative to the first day of study medication dosing in each period. Day 1 of Period 2 was the same day as Day 4 of period 1.

ロスバスタチンを単独投与およびタファミジスを反復投与中にロスバスタチンを単回併用投与したときのロスバスタチンの血漿中濃度推移をFigure 1に示す。また，ロスバスタチンの血漿中濃度より算出したPKパラメータおよび要約統計量をそれぞれTable 3およびTable 4に，尿中濃度より算出したPKパラメータおよび要約統計量をぞれぞれTable 5およびTable 6に示す。
血漿中ロスバスタチン濃度は，単独投与と比較してタファミジスの併用投与により AUC_{inf} と C_{max} がそれぞれ 97%および 86%増加した（Table 4）。また，ロスバスタチンを単独投与またはタファミジスと併用投与したときの血漿中ロスバスタチン濃度の T_{max} の中央値はともに 5 時間であった。さらに，ロスバスタチンの $t_{½}$の平均値に差は認められなかった（Table 3）。

ロスバスタチンの尿中回収率は低く，ロスバスタチンを単独投与した場合は投与量の 5.9%，タファミジスと併用投与した場合は 11%が尿中に未変化体として回収された。ロスバスタチンを単独投与した場合とタファミジスと併用投与した場合の CL_r は類似していた（Table 5 および Table 6）。

これらのことから，タファミジスが BCRP の基質である併用薬（ロスバスタチン，メトトレキサートおよびイマチニブ等）の曝露量に影響を及ぼす可能性が示唆された。また，OAT3 トランスポーターを阻害する可能性は低いことが示唆された。

Figure 1. Median Plasma Rosuvastatin Concentration-Time Profiles Following a Single Dose of Rosvastatin Alone and with Multiple Doses of 61 mg Tafamidis (B3461075)



Source: CSR B3461075 Figure 1
The lower limit of quantification is 20.0 pg/mL. Summary statistics have been calculated by setting concentration values below the lower limit of quantification to zero.
Upper and lower panels are linear and semi-logarithmic scales, respectively.

Table 3. Descriptive Summary of Plasma Rosvastatin PK Parameters (B3461075)

Parameter (Units)[a]	Rosuvastatin 10 mg (N=12)	Tafamidis 61 mg + Rosuvastatin 10 mg (N=12)
N2, N3	12, 9	12, 10
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	55.12 (36)	97.41 (52)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	49.00 (37)	95.17 (48)
C_{max} (ng/mL)	5.446 (49)	10.11 (46)
CL/F (L/hr)	181.5 (36)	102.5 (52)
T_{max} (hr)	5.00 (1.00-5.00)	5.00 (1.00-5.00)
V_Z/F (L)	3595 (36)	2023 (61)
$t_{1/2}$ (hr)	13.80 ± 1.2923	13.81 ± 2.0458

Source: CSR B3461075 Table 8
N = Total number of subjects in the treatment group.
N2 = Number of subjects contributing to the summary statistics.
N3 = Number of participants contributing to the summary statistics for t1/2, AUCinf, CL/F, VZ/F.
a.Geometric mean (%CV) for all except: median (range) for Tmax; Arithmetic mean±SD for $t_{1/2}$.

Table 4. Statistical Summary of Log Transformed Plasma Rosuvastatin PK Parameters (B3461075)

Parameter (Units)	Adjusted Geometric Means: Tafamidis 61 mg + Rosuvastatin 10 mg (Test)	Adjusted Geometric Means: Rosuvastatin 10 mg (Reference)	Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a]	90% CI (%) for Ratio[a]
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	98.09	49.86	196.75	(167.91, 230.54)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	95.17	49.00	194.22	(173.71, 217.15)
C_{max} (ng/mL)	10.11	5.446	185.59	(159.19, 216.36)

Source: CSR B3461075 Table 10
a.The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
Values have been back-transformed from the log scale.
The model is a mixed effect model with treatment as fixed effects and subject within sequence as a random effect.

Table 5. Descriptive Summary of Urine Rosvastatin PK Parameters (B3461075)

Parameter (Units)[a]	Rosuvastatin 10 mg (N=12)	Tafamidis 61 mg + Rosuvastatin 10 mg (N=12)
N2	12	12
Ae (ng)	587500 (52)	1069000 (55)
Ae%	5.875 (52)	10.69 (55)
CL_r (L/hr)	11.98 (25)	11.24 (34)

Source: CSR B3461075 Table 9
N = Total number of subjects in the treatment group.
N2 = Number of subjects contributing to the summary statistics.
a.Geometric mean (%CV) for all.

Table 6. Statistical Summary of Log Transformed Urine Rosuvastatin PK Parameters (B3461075)

	Adjusted Geometric Means			
Parameter (Units)	Tafamidis 61 mg + Rosuvastatin 10 mg (Test)	Rosuvastatin 10 mg (Reference)	Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a]	90% CI (%) for Ratio[a]
CL_r (L/hr)	11.24	11.98	93.80	(81.47, 108.00)

Source: CSR B3461075 Table 11
a.The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
Values have been back-transformed from the log scale.
The model is a mixed effect model with treatment as fixed effects and subject within sequence as a random effect.

2. 全試験を通しての結果の比較および解析

なし

2.1. 参考文献

なし

3. 特別な試験

なし

4. 付録

なし

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
LIST OF FIGURES 2
略号および用語の定義一覧 3
1. 背景および概観 4
2. 個々の試験結果の要約 5
2.1. B3461045 試験 5
2.1.1. 試験デザイン 5
2.1.2. 評価項目 7
2.1.3. 統計解析 8
2.1.3.1. 目標被験者数の設定 8
2.1.3.2. 解析対象集団 8
2.1.3.3. 有効性評価項目の解析 8
2.1.4. 被験者集団 9
2.1.4.1. 人口統計学的特性およびベースライン特性 11
2.1.5. 曝露期間 13
2.1.6. 本申請における有効性評価の結果 13
2.1.6.1. 心血管事象に関連する入院 13
2.1.6.2. KCCQ-OS スコア 15
2.1.6.3. NYHA 心機能分類 17
2.1.7. タファミジス遊離酸 61 mg の有効性評価の結論 19
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 20
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 20
5. 効果の持続，耐薬性 20
6. 参考文献 21

LIST OF TABLES

Table 1. ATTR-CM 患者を対象にタファミジス遊離酸 61 mg を投与した臨床試験 5
Table 2. Subject Evaluation Groups - All Subjects Enrolled, Japanese Subjects in All Subjects Enrolled (Study B3461045) 10
Table 3. Subject Disposition - Safety Analysis Set (All Subjects, Japanese Subjects in All Subjects Enrolled) (Study B3461045) 10
Table 4. Demographic - Safety Analysis Set (Study B3461045) 11
Table 5. Demographic - Safety Analysis Set (Japanese Subjects) (Study B3461045) 12

Table 6. Frequency of Cardiovascular-Related Hospitalizations - Efficacy Analysis Set (Study B3461045)..... 14

Table 7. Frequency of Cardiovascular-Related Hospitalizations - Efifcacy Analysis Set (Japanese Subjects) (Study B3461045)..... 15

Table 8. Change From Baseline at Each Visit in the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary (KCCQ-OS) Score - Efficacy Analysis Set (Study B3461045)..... 15

Table 9. Change From Baseline at Each Visit in the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary (KCCQ-OS) Score - Efficacy Analysis Set (Japanese Subjects) (Study B3461045)..... 16

Table 10. New York Heart Association Classification Shift From Baseline to Each Visit - Efficacy Analysis Set (Study B3461045)..... 17

Table 11. New York Heart Association Classification Shift From Baseline - Intent-to-treat (ITT) Analysis Set (Study B3461028)..... 18

Table 12. New York Heart Association Classification Shift From Baseline to Each Visit - Efficacy Analysis Set (Japanese Subjects) (Study B3461045)..... 19

LIST OF FIGURES

Figure 1. Study Treatment..... 7

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-CM	transthyretin amyloid cardiomyopathy：トランスサイレチン型心アミロイドーシス
ATTR-PN	transthyretin amyloid polyneuropathy：トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー
AUC_{tau}	area under the curve over dosing interval：投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	body mass index：体格指数
CI	confidence interval：信頼区間
C_{max}	maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
ITT	intent-to-treat
J-NDA	Japan-New Drug Application
KCCQ-OS	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary
mBMI	modified body mass index
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
MMRM	mixed model repeated measures：混合効果モデル
NYHA	New York Heart Association：ニューヨーク心臓協会
SD	standard deviation：標準偏差
TTR	transthyretin：トランスサイレチン

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，アミロイド線維が形成され，進行性に組織に沈着することにより生じる疾患である[1,2,3,4]。TTR 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。

本邦において，ビンダケルカプセル 20 mg（一般名：タファミジスメグルミン）は，「トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢神経障害の進行抑制」の効能・効果で 2013 年 9 月に医薬品製造販売承認を取得し，「トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）」の効能・効果で 2019 年 3 月に医薬品製造販売承認事項一部変更承認を取得した。ATTR-CM に対する用法・用量は，「通常，成人にはタファミジスメグルミンとして 1 回 80 mg を 1 日 1 回経口投与する。忍容性がない場合は減量できる。」であり，ATTR-CM 患者はタファミジスメグルミン製剤（以下，タファミジスメグルミン）を 1 回 4 カプセル服用することになる。タファミジスメグルミンは長径約 21 mm，短径約 8 mm の大きなカプセルであり，これを 4 カプセル服用することは，高齢の ATTR-CM 患者にとって負担が大きいため，1 製剤でタファミジスメグルミン 80 mg と生物学的同等性の判定の基準内になる成分を投与可能な製剤の開発を試み，1 カプセルあたりタファミジス遊離酸を 61 mg 含有する高用量製剤（以下，タファミジス遊離酸 61 mg）を開発した。

タファミジス遊離酸 61 mg は，B3461056 試験によりタファミジスメグルミン 4 カプセル（80 mg）と反復投与時に生物学的同等性の判定の基準内であることが確認されている。そのため，タファミジス遊離酸 61 mg の臨床的有効性は，タファミジスメグルミンの ATTR-CM 患者を対象とした主要な試験である B3461028 試験の結果を以って説明が可能と考える（M1.13 項 その他の資料）。B3461028 試験の長期継続試験である B3461045 試験では，B3461028 試験から継続して B3461045 試験に参加した被験者は，試験途中に治験薬をタファミジスメグルミンからタファミジス遊離酸 61 mg へ切り替え，B3461045 試験から新たに組み入れた被験者にはタファミジス遊離酸 61 mg を投与している（Table 1）。

B3461045 試験は継続中の試験であり，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに書面により実施された独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下，機構）との[redacted]相談において，機構から [redacted]との助言を得た。この助言を踏まえ，B3461045 試験について，タファミジス遊離酸 61 mg を投与したすべての日本人被験者の安全性情報を含むデータカットオフを行った（2019 年 5 月 22 日）。なお，すべての日本人被験者は 2019 年 5 月 22 日のデータカットオフまでに試験を完了または中止している。

本 2.7.3 項では，2019 年 5 月 22 日のデータカットオフまでにタファミジス遊離酸 61 mg を投与した被験者のデータを基に有効性を評価した結果を記載した。B3461045 試験はタファミジスメグルミンの長期安全性を評価することを目的としており，タファミジス遊離酸 61 mg の有効性を評価する試験デザインにはなっていない。また，B3461028 試験とは試験デザインや対象となる被験者集団，投与期間等の多くが異なることから，B3461045 試験の一部のデータから得られた結果と B3461028 試験の結果を比較することは困難であるが，両試験で得られた結果の傾向が把握できるように並べて記載した。

Table 1. ATTR-CM 患者を対象にタファミジス遊離酸 61 mg を投与した臨床試験

試験番号（実施国）試験の進捗	開発相	試験デザイン	被験薬／投与方法／投与経路	主要目的	主要評価項目	組み入れ例数（投与例数）
ATTR-CM 患者に対する長期安全性の検討（B3461028 試験[a]の継続投与試験）						
B3461045（13 ヵ国[b,c]）継続中	第 3 相	治験実施計画書改訂[d]前：二重盲検 治験実施計画書改訂[d]後：非盲検，B3461028 試験に参加していない ATTR-CM 患者も組み入れ可とした	治験実施計画書改訂[d]前：タファミジスメグルミン 20 mg または 80 mg（20 mg×4）1 日 1 回経口投与 治験実施計画書改訂[d]後：タファミジス遊離酸 61 mg またはタファミジスメグルミン 80 mg（20 mg×4）1 日 1 回経口投与	ATTR-CM 患者にタファミジスを継続して長期投与した時の安全性データを収集する。 各国において ATTR-CM の適応に対して処方可能となるまで，組み入れられた被験者に治験薬のタファミジスを提供する。	死因を問わない死亡率，試験治療下で発現した有害事象の発現割合	合計 1048 人（587 人）［日本人 35 人（29 人）］[c]

Source：M1.13 項 その他の資料，M5.3.5 項，J-NDA Table 14.1.1.1.1, Table 14.1.1.1.2
ATTR-CM=トランスサイレチン型心アミロイドーシス，J-NDA=Japan-New Drug Application
a. 変異型または野生型 TTR を有する ATTR-CM 患者を対象とした 30 ヵ月間の国際共同，多施設共同，二重盲検，プラセボ対照，無作為化，並行群間比較試験。プラセボ，タファミジスメグルミン 20 mg，タファミジスメグルミン 80 mg の 3 群に 2：1：2 の比で割り付けた［プラセボ群：177 例（日本人 5 例），タファミジスメグルミン 20 mg 群：88 例（日本人 2 例），タファミジスメグルミン 80 mg 群：176 例（日本人 10 例）］。主解析：Finkelstein-Schoenfeld 法により死因を問わない死亡割合および試験期間中の心血管事象に関連する入院頻度（心血管事象に関連する入院回数）を階層的に評価
b. 日本，ベルギー，ブラジル，カナダ，チェコ共和国，フランス，ドイツ，イタリア，オランダ，スペイン，スウェーデン，英国，米国
c. データカットオフ日（2019 年 5 月 22 日）時点
d. 第 3 版改訂：2018 年 7 月 20 日

2. 個々の試験結果の要約

2.1. B3461045 試験

2.1.1. 試験デザイン

本試験は B3461028 試験の長期継続試験であり，試験開始当初は B3461028 試験で 30 ヵ月の治験薬投与を完了した ATTR-CM 患者を対象としたタファミジスメグルミン 20 mg または 80 mg の 1 日 1 回経口投与の安全性を評価する，第 3 相，多施設共同，無作為化，二重盲検試験であった。本試験の目的は，ATTR-CM 患者にタファミジスメグルミンを継続して長期間投与したときの安全性データを収集することであり，評価項目は安全性評価のために設定した。治験参加期間は，最長 60 ヵ月間またはタファミジスメグルミンが ATTR-CM の処方薬として被験者がアクセスできるようになるまでの，いずれか早い時点までとした。

本試験実施中に，相対的バイオアベイラビリティ試験においてタファミジスメグルミン 80 mg とタファミジス遊離酸 61 mg が生物学的同等性の判定の基準内であることが確認されたこと（M2.7.1 項），ATTR-CM の主要な試験である B3461028 試験の主要評価項目において，タファミジスメグルミン併合群（タファミジスメグルミン 20 mg 群と 80 mg 群を併合した群）でプラセボ群に対する統計的に有意な効果が認められ，同試験の心臓バイオマーカーの結果よりタファミジスメグルミン 20 mg に対し 80 mg でより高い有効性が示唆されたことから（M1.13 項 その他の資料），本試験の治験実施計画書の改訂を行い，盲検から非盲検に変更し，本試験に組み入れられた被験者（タファミジスメグルミン 20 mg 群および 80 mg 群）の治験薬をタファミジスメグル

ミンからタファミジス遊離酸 61 mg に切り替える（コホート A）こととした。さらに，拡大治験として，B3461028 試験に参加していなかった患者を組み入れるコホート（コホート B）を設け，このコホートの被験者にもタファミジス遊離酸 61 mg を投与した［治験実施計画書改訂第 3 版（2018 年 7 月 20 日）］。タファミジス遊離酸 61 mg の投与は 20[redacted] 年 [redacted] 月に開始し，日本では 20[redacted] 年 [redacted] 月より投与を開始した。

［治験薬の割り付け］

コホート A：

試験開始当初，コホート A の被験者は標準治療（利尿薬など）に加え，盲検下で以下のとおり実投与群に割り付けられ，タファミジスメグルミン 20 mg または 80 mg の 1 日 1 回投与を受けた。

- 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，継続して同じ用量に割り付けられた[a]。
- B3461028 試験でプラセボ群に割り付けられていた被験者は，1：2 の比でタファミジスメグルミン 20 mg 群または 80 mg 群に盲検下で割り付けられた。用量群への被験者の割り付けは，TTR 遺伝子型（変異型または野生型）によって層別した。B3461028 試験でプラセボの投与を受け，本試験でタファミジスメグルミン 80 mg 群に割り付けられた被験者は，忍容性に関わる有害事象が発現した場合に，盲検下で 20 mg に減量することができた。

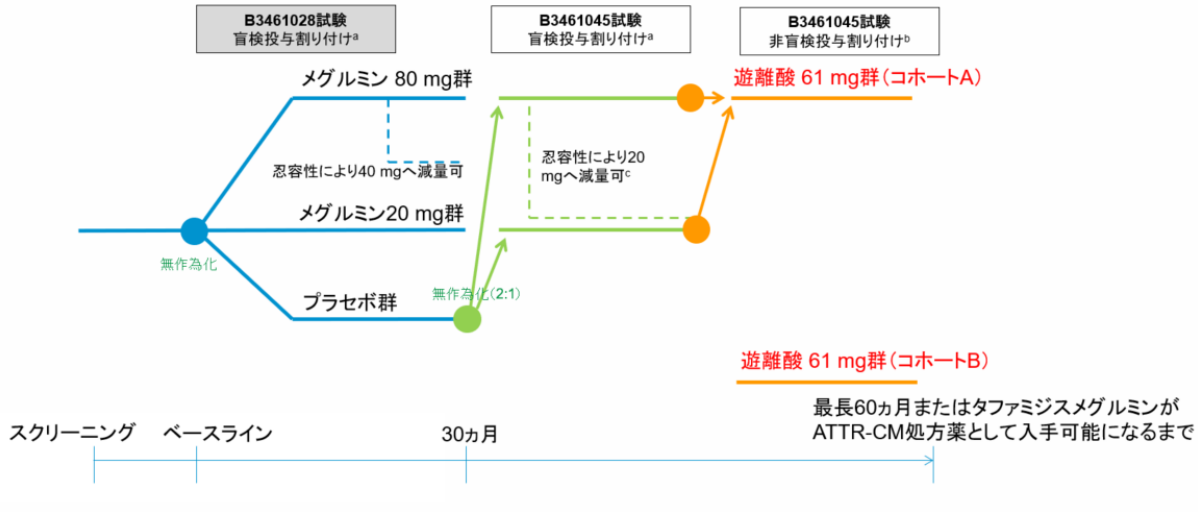
治験実施計画書の改訂（第3版）後，タファミジスメグルミン20 mgまたは80 mgの投与を受けていた被験者は，非盲検下でタファミジス遊離酸61 mgの1日1回投与に切り替え，最長60ヵ月間またはタファミジスメグルミンがATTR-CMの処方薬として被験者がアクセスできるようになるまでの，いずれか早い時点まで投与された。忍容性に関わる有害事象が発現した場合に，タファミジスメグルミン20 mgへの減量が1度認められた。タファミジス遊離酸61 mgを入手できない地域では，被験者はタファミジスメグルミン80 mgの投与を受けた。

コホート B：

治験実施計画書の改訂（第 3 版）後，コホート B の被験者が組み入れ可能となり，標準治療（利尿薬など）に加え，非盲検下でタファミジス遊離酸 61 mg の 1 日 1 回を最長 60 ヵ月間またはタファミジスメグルミンが ATTR-CM の処方薬として被験者がアクセスできるようになるまでの，いずれか早い時点まで投与した。忍容性に関わる有害事象が発現した場合に，タファミジスメグルミン 20 mg への減量が 1 度認められた。

[a] B3461028試験では，忍容性に関わる有害事象が発現した場合，タファミジスメグルミン80 mgから40 mgへの盲検下での減量を認めていた。タファミジスメグルミン20 mg群およびプラセボ群の被験者は，それぞれ同じ20 mgおよびプラセボに盲検下で再割り付けされた。再割り付け後も忍容性が不十分である場合には治験薬の投与を中止した。B3461028試験でタファミジスメグルミン80 mgから40 mgに減量した被験者がB3461045試験に参加する場合，同じ40 mgに割り付けられることとしていたが，該当する症例（2例）はB3461045試験に参加しなかった（M1.13項 その他の資料）。

Figure 1. Study Treatment



Source：M1.13 項 その他の資料，M5.3.5 Figure 3 より改変

a. タファミジスメグルミン 20 mg 群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，タファミジスメグルミン 80 mg 群はタファミジスメグルミン 20 mg×4 カプセルを投与した。
b. 忍容性に関わる有害事象が発現した場合に，タファミジスメグルミン 20 mg に減量することができる。タファミジス遊離酸 61 mg を入手できない地域ではタファミジスメグルミン 80 mg に割り付けられる。
c. B3461028 試験で 30 ヵ月プラセボの投与を受け，B3461045 試験でタファミジスメグルミン 80 mg 群に割り付けられた被験者のみ

［来院スケジュール］

来院は 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 ヵ月など）に行った。なお，日本ではタファミジス遊離酸 61 mg 投与開始後 2 週間および 1 ヵ月にも電話連絡を行い，さらに規定の電話連絡は治験実施医療機関を受診することとした。

2.1.2. 評価項目

B3461045 試験の主な目的は安全性評価のため，有効性を評価できる項目は限られている。また，評価対象となる被験者のデータカットオフまでのタファミジス遊離酸 61 mg の曝露期間は概して短く，有効性評価に限界があるため，本申請では以下の項目を評価することとした。

［本申請のために規定した有効性評価項目］

- 心血管事象に関連する入院頻度
- 各評価時点における Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary（KCCQ-OS）スコアのベースラインからの変化量
- 各評価時点における New York Heart Association（NYHA）心機能分類のベースラインからの変化

2.1.3. 統計解析

2.1.3.1. 目標被験者数の設定

統計学的な症例数設定は行わなかった。

2.1.3.2. 解析対象集団

本申請における安全性解析対象集団は，タファミジス遊離酸 61 mg の投与を受け，2019 年 5 月 22 日のデータカットオフ時点までに 1 つ以上の安全性評価項目（M2.7.4 項）の評価を受けた被験者とした。本 2.7.3 項に示す B3461045 試験を用いたタファミジス遊離酸 61 mg の有効性評価では，安全性解析対象集団のうち，2.1.2 項に示す項目を 1 つ以上評価された被験者で構成される有効性解析対象集団を用いた。

本 2.7.3 項では，有効性解析対象集団に含まれる全集団を対象とした解析に加え，タファミジスメグルミンの投与経験に応じて以下の 2 つの部分集団を対象とした解析も行った。

- タファミジスメグルミン未投与群（以下，未投与群）：タファミジス遊離酸 61 mg 投与開始時点でタファミジスメグルミンの投与を受けたことがない被験者
- タファミジスメグルミン既投与群（以下，既投与群）：タファミジス遊離酸 61 mg 投与開始時点でタファミジスメグルミンの投与を受けたことがある被験者。本部分集団は，B3461045 試験のコホート A に加え，B3461045 試験のコホート B に組み入れられた以下の被験者も含む。
    - 以前に B3461025 試験[a]および B3461026 試験[b]に組み入れられ，タファミジスメグルミン 20 mg を 1 日 1 回投与した被験者（2 例，M5.3.5 項）

さらに，有効性解析対象集団に含まれる日本人部分集団，および日本人部分集団における上記の 2 つの部分集団を対象とした解析結果も提示した。

2.1.3.3. 有効性評価項目の解析

解析方法の詳細は，M5.3.5 項に示した。

2.1.3.3.1. ベースラインの定義

- コホート A: コホート A の被験者は, タファミジスメグルミン 20 mg または 80 mg からタファミジス遊離酸 61 mg への切り替えのための来院時に得られた評価をベースラインとする。タファミジス遊離酸 61 mg への切り替えのための来院時に評価が規定されていない場合は，B3461045 試験のスクリーニング（Day 0）後かつタファミジス遊離酸 61 mg 切り替え前に実施され，タファミジス遊離酸 61 mg への切り替え時点に最も近い評価をベースラインとする。
- コホート B: コホート B の被験者は B3461045 試験のスクリーニング時の Day 0 の評価をベースラインとする。

---

[a] ATTR-CM 患者における安全性，有効性および TTR 安定化率を検討する 12 ヵ月間の非盲検，単一群第 2 相試験

[b] B3461025 試験の非盲検，単一群，長期継続投与第 3 相試験。ATTR-CM 患者における長期投与時の安全性および有効性の検討を目的とする。

2.1.3.3.2. 心血管事象による入院頻度

心血管事象による入院頻度は，タファミジス遊離酸 61 mg の初回投与からデータカットオフ日（2019 年 5 月 22 日）まで，または早期投与中止を含む試験終了時の来院までを評価期間とした。B3461028 試験では，独立した評価項目判定委員会が心血管事象に関連する入院に該当するか否かを事前に定義した基準に従い盲検下で判定した。一方，B3461045 試験では，独立した評価項目判定委員会を設けず，入院理由として報告された有害事象［International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）の基本用語］が器官別大分類「心臓障害」に分類される，または「胸部不快感」，「胸痛」，「死亡」，「脳血管発作」，「塞栓性脳卒中」および「疾患進行」である場合，心血管事象による入院と判定した。

心血管事象による入院頻度は，記述統計量およびポワソン回帰モデルを用いて解析した。

2.1.3.3.3. 各評価時点における KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量

KCCQ-OS の評価は，3 ヵ月，6 ヵ月，以降 6 ヵ月ごと（許容範囲：±2 週間）に実施した。各評価時点におけるベースラインからの変化量は記述統計量を用いて要約した。また，経時測定データに対する混合効果モデル（MMRM）を用いた解析も行った。

2.1.3.3.4. 各評価時点における NYHA 心機能分類のベースラインからの変化

NYHA 心機能分類の評価は 2.1.3.3.3 項に示す KCCQ-OS スコアと同じ来院日に実施した。

NYHA 心機能分類のベースラインからの変化は，ベースライン時に対する各評価時点のスコアを，クロス表を用いて要約した。

2.1.3.3.5. その他の解析

被験者の人口統計学的特性については，タファミジス遊離酸 61 mg の初回投与直前に評価された以下の項目について要約した。

人口統計学的特性の評価項目：年齢，性別，人種，民族性，身長，体重，体格指数（BMI），modified BMI（mBMI），NYHA 心機能分類，TTR 遺伝子型

2.1.3.3.6. 試験中断および欠測値の取り扱い

曝露期間の計算において投与期間の最終日または終了日が不明の場合，データカットオフ時点で試験を継続している被験者では，データカットオフ日までの期間を曝露期間として取り扱った。データカットオフ時点で試験を継続しておらず投与終了日が不明な被験者では，初回投与日を投与終了日として取り扱った。そのほかの欠測値については補完を行わなかった。

2.1.4. 被験者集団

2019 年 5 月 22 日のデータカットオフ時点で，1048 例が本試験に組み入れられた。そのうちタファミジス遊離酸 61 mg が投与され，1 つ以上の安全性評価を受けた被験者は 587 例（安全性解析対象集団，日本人 29 例）であった（Table 2）。安全性解析対象集団のうち，2.1.2 項に示す有効性評価を 1 つ以上受けた被験者で構成される有効性解析対象集団については，2.1.6 項を参照。

Table 2. Subject Evaluation Groups - All Subjects Enrolled, Japanese Subjects in All Subjects Enrolled (Study B3461045)

	Prior Tafamidis		Tafamidis Naive		All Subjects	
Number (%) of Subjects	All (N=254)	JP (N=14)	All (N=794)	JP (N=21)	All (N=1048)	JP (N=35)
Subjects enrolled in B3461045	254 (100)	14 (100)	794 (100)	21 (100)	1048 (100)	35 (100)
Subjects yet to transition or randomize to 61 mg	136 (53.5)	6 (42.9)	0	0	136 (13.0)	6 (17.1)
Subjects transitioned or randomized to 61 mg	118 (46.5)	8 (57.1)	794 (100)	21 (100)	912 (87.0)	29 (82.9)
Subjects confirmed to have taken 61 mg	75 (29.5)	8 (57.1)	512 (64.5)	21 (100)	587 (56.0)	29 (82.9)
Subjects dispensed 61 mg but not confirmed	43 (16.9)	0	282 (35.5)	0	325 (31.0)	0

Source: J-NDA Table 14.1.1.1.1, Table 14.1.1.1.2
Data Cutoff: 22 May 2019
Subjects Enrolled in B3461045 = Dispensed or not dispensed 61 mg tafamidis.
Prior Tafamidis subgroup: subjects with prior tafamidis meglumine exposure (20 mg or 80 mg) at the time of initiating tafamidis 61 mg. Tafamidis-Naive subgroup: subjects who are naive to tafamidis exposure at the time of initiating tafamidis 61 mg.
JP=Japanese, J-NDA=Japan-New Drug Application

被験者の内訳を Table 3 に示した。タファミジス遊離酸 61 mg を投与した安全性解析対象集団 587 例中 513 例がデータカットオフ時点で試験を継続しており，28 例が試験を完了していた。日本人においては，タファミジス遊離酸 61 mg を投与した安全性解析対象集団 29 例中 28 例が試験を完了し，1 例が有害事象により試験を中止した。

Table 3. Subject Disposition - Safety Analysis Set (All Subjects, Japanese Subjects in All Subjects Enrolled) (Study B3461045)

	Prior Tafamidis		Tafamidis Naive		All Subjects	
Number (%) of Subjects	All (N=75)	JP (N=8)	All (N=512)	JP (N=21)	All (N=587)	JP (N=29)
Disposition Phase: Dosing with 61 mg tafamidis confirmed and follow-up						
Subjects Entered:	75 (100.0)	8 (100.0)	512 (100.0)	21 (100.0)	587 (100.0)	29 (100.0)
Discontinued	9 (12.0)	0	37 (7.2)	1 (4.8)	46 (7.8)	1 (3.4)
Adverse Event	3 (4.0)	0	10 (2.0)	1 (4.8)	13 (2.2)	1 (3.4)
Death	3 (4.0)	0	18 (3.5)	0	21 (3.6)	0
Withdrawal By Subject	3 (4.0)	0	6 (1.2)	0	9 (1.5)	0
Other	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.3)	0
Protocol Violation	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
Completed	8 (10.7)	8 (100.0)	20 (3.9)	20 (95.2)	28 (4.8)	28 (96.6)
Ongoing	58 (77.3)	0	455 (88.9)	0	513 (87.4)	0

Source: J-NDA Table 14.1.1.2.1, Table 14.1.1.2.2
Data Cutoff: 22 May 2019
Subjects Entered = Subjects dispensed 61 mg tafamidis and dosing confirmed.
Prior Tafamidis subgroup: subjects with prior tafamidis meglumine exposure (20 mg or 80 mg) at the time of initiating tafamidis 61 mg. Tafamidis-Naive subgroup: subjects who are naive to tafamidis exposure at the time of initiating tafamidis 61 mg.
JP=Japanese, J-NDA=Japan-New Drug Application

2.1.4.1. 人口統計学的特性およびベースライン特性

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。既投与群および未投与群の人口統計学的特性およびベースライン特性はおおむね同様であった。また，本試験の人口統計学的特性およびベースライン特性は B3461028 試験とおおむね同様であった（M1.13 項 その他の資料）。

Table 4. Demographic - Safety Analysis Set (Study B3461045)

	Prior Tafamidis (N=75)	Tafamidis Naive (N=512)	All Subjects (N=587)
Age (Years) [a], n (%)			
<65	3 (4.0)	26 (5.1)	29 (4.9)
65-<70	2 (2.7)	46 (9.0)	48 (8.2)
70-<75	7 (9.3)	108 (21.1)	115 (19.6)
75-<80	28 (37.3)	154 (30.1)	182 (31.0)
80-<85	25 (33.3)	122 (23.8)	147 (25.0)
>=85	10 (13.3)	56 (10.9)	66 (11.2)
Median	79.00	77.00	77.00
Mean	78.95	76.48	76.80
SD	6.51	6.90	6.89
Range (min, max)	(58.00, 94.00)	(53.00, 95.00)	(53.00, 95.00)
Gender, n (%)			
Male	70 (93.3)	470 (91.8)	540 (92.0)
Female	5 (6.7)	42 (8.2)	47 (8.0)
Race, n (%)			
White	65 (86.7)	414 (80.9)	479 (81.6)
Black	2 (2.7)	70 (13.7)	72 (12.3)
Asian	8 (10.7)	25 (4.9)	33 (5.6)
Other	0	3 (0.6)	3 (0.5)
BMI (kg/m^2) [b]			
n (non-missing)	74	496	570
Median	25.17	26.48	26.30
Mean	25.78	27.14	26.96
SD	3.98	4.27	4.25
Range (min, max)	(17.87, 35.55)	(15.95, 53.69)	(15.95, 53.69)
mBMI {$(g/L)*kg/m^2$} [c]			
n (non-missing)	74	475	549
Median	1025.70	1098.20	1089.40
Mean	1038.79	1116.12	1105.70
SD	208.96	202.19	204.63
Range (min, max)	(580.40, 1528.70)	(558.30, 2147.60)	(558.30, 2147.60)
NYHA Class [d], n (%)			
Class I	4 (5.3)	70 (13.7)	74 (12.6)
Class II	42 (56.0)	248 (48.4)	290 (49.4)
Class III	27 (36.0)	173 (33.8)	200 (34.1)
Class IV	2 (2.7)	6 (1.2)	8 (1.4)
Unknown	0	15 (2.9)	15 (2.6)
TTR Genotype, n (%)			
Variant	5 (6.7)	74 (14.5)	79 (13.5)
Wild-Type	70 (93.3)	438 (85.5)	508 (86.5)

Table 4. Demographic - Safety Analysis Set (Study B3461045)

	Prior Tafamidis (N=75)	Tafamidis Naive (N=512)	All Subjects (N=587)

Source: J-NDA Table 14.1.2.1.1
Data Cutoff: 22 May 2019
Baseline subject characteristics are based on the last non-missing assessment prior to the first dose of 61 mg tafamidis.
Prior Tafamidis subgroup: subjects with prior tafamidis meglumine exposure (20 mg or 80 mg) at the time of initiating tafamidis 61 mg. Tafamidis-Naive subgroup: subjects who are naive to tafamidis exposure at the time of initiating tafamidis 61 mg.
BMI=Body Mass Index, J-NDA=Japan-New Drug Application, max=maximum, mBMI=modified Body Mass Index, min=minimum, NYHA=New York Heart Association, SD=standard deviation, TTR=Transthyretin
a. Age at start of 61 mg tafamidis
b. BMI is defined as weight/(height**2).
c. mBMI is calculated by multiplying BMI by serum albumin concentration (g/L).
d. NYHA class: I = without resulting limitations, II = slight limitation, III = marked limitation, IV = inability to carry on any physical activity without discomfort.

＜日本人集団＞

日本人被験者での人口統計学的特性およびベースライン特性は全集団と同様であった（Table 5）。

Table 5. Demographic - Safety Analysis Set (Japanese Subjects) (Study B3461045)

	Prior Tafamidis (N=8)	Tafamidis Naive (N=21)	All Subjects (N=29)
Age (Years) [a], n (%)			
<65	0	0	0
65-<70	0	2 (9.5)	2 (6.9)
70-<75	0	7 (33.3)	7 (24.1)
75-<80	2 (25.0)	6 (28.6)	8 (27.6)
80-<85	3 (37.5)	6 (28.6)	9 (31.0)
>=85	3 (37.5)	0	3 (10.3)
Median	83.50	76.00	78.00
Mean	82.88	75.62	77.62
SD	3.64	4.76	5.51
Range (min, max)	(78.00, 88.00)	(68.00, 83.00)	(68.00, 88.00)
Gender, n (%)			
Male	7 (87.5)	19 (90.5)	26 (89.7)
Female	1 (12.5)	2 (9.5)	3 (10.3)
Race, n (%)			
White	0	0	0
Black	0	0	0
Asian	8 (100)	21 (100)	29 (100)
Other	0	0	0
BMI (kg/m^2) [b]			
n (non-missing)	8	21	29
Median	21.11	22.52	22.36
Mean	22.29	22.79	22.65
SD	3.87	2.31	2.76
Range (min, max)	(18.54, 28.51)	(19.52, 26.95)	(18.54, 28.51)
mBMI {$(g/L)*kg/m^2$} [c]			
n (non-missing)	8	21	29
Median	783.00	934.00	924.50
Mean	862.73	923.47	906.71
SD	186.64	109.14	134.09
Range (min, max)	(659.70, 1111.90)	(741.80, 1185.80)	(659.70, 1185.80)

Table 5. Demographic - Safety Analysis Set (Japanese Subjects) (Study B3461045)

	Prior Tafamidis (N=8)	Tafamidis Naive (N=21)	All Subjects (N=29)
NYHA Class [d], n (%)			
Class I	0	1 (4.8)	1 (3.4)
Class II	4 (50.0)	13 (61.9)	17 (58.6)
Class III	3 (37.5)	7 (33.3)	10 (34.5)
Class IV	1 (12.5)	0	1 (3.4)
Unknown	0	0	0
TTR Genotype, n (%)			
Variant	0	0	0
Wild-Type	8 (100)	21 (100)	29 (100)

Source: J-NDA Table 14.1.2.1.2
Data Cutoff: 22 May 2019
Baseline subject characteristics are based on the last non-missing assessment prior to the first dose of 61 mg tafamidis. Prior Tafamidis subgroup: subjects with prior tafamidis meglumine exposure (20 mg or 80 mg) at the time of initiating tafamidis 61 mg. Tafamidis-Naive subgroup: subjects who are naive to tafamidis exposure at the time of initiating tafamidis 61 mg.
BMI=Body Mass Index, J-NDA=Japan-New Drug Application, max=maximum, mBMI=modified Body Mass Index, min=minimum, NYHA=New York Heart Association, SD=standard deviation, TTR=Transthyretin
a. Age at start of 61 mg tafamidis
b. BMI is defined as weight/(height**2).
c. mBMI is calculated by multiplying BMI by serum albumin concentration (g/L).
d. NYHA class: I = without resulting limitations, II = slight limitation, III = marked limitation, IV = inability to carry on any physical activity without discomfort

2.1.5. 曝露期間

2019 年 5 月 22 日のデータカットオフ時点のタファミジス遊離酸 61 mg の平均投与期間（範囲）は 149.32 日（1.00-279.0 日）であり，既投与群で 140.99 日（3.00-264.0 日），未投与群で 150.54 日（1.00-279.0 日）であった。日本人集団のタファミジス遊離酸 61 mg の平均投与期間は 84.34 日（2.00-120.0 日）であった（M 2.7.4 項）。日本では 20[redacted] 年 [redacted] 月よりタファミジス遊離酸 61 mg の投与を開始したが，他国では 20[redacted] 年 [redacted] 月から投与を開始していたため，日本人集団の投与期間が短かった［Japan-New Drug Application（J-NDA）Table 16.2.1.1］。

因果関係を問わない有害事象によりタファミジスメグルミン 20 mg に減量した被験者は 5 例（0.9%）であり，その内訳は既投与群 1 例（1.3%），未投与群 4 例（0.8%）であった。日本人で減量した被験者はいなかった（M 2.7.4 項）。

2.1.6. 本申請における有効性評価の結果

タファミジス遊離酸 61 mg の投与を 1 回以上受け，データカットオフ（2019 年 5 月 22 日）までに 1 つ以上の有効性評価項目の評価を受けた被験者（有効性解析対象集団）を本項の各解析に含めた。

2.1.6.1. 心血管事象に関連する入院

心血管事象に関連する入院（1 回以上）が報告された被験者は 288 例中 49 例（17.0%）であった（Table 6）。

Table 6. Frequency of Cardiovascular-Related Hospitalizations - Efficacy Analysis Set (Study B3461045)

	Prior Tafamidis (N=53)	Tafamidis Naive (N=235)	All Subjects (N=288)
Total Number of Subjects with Cardiovascular related Hospitalizations, n (%)	8 (15.1)	41 (17.4)	49 (17.0)
Cardiovascular Related Hospitalizations per Year [a]			
Mean (SD)	0.77 (3.075)	0.72 (2.175)	0.73 (2.360)
Median	0	0	0
Min, Max	0.00, 21.49	0.00, 22.83	0.00, 22.83
LS Mean	0.3687	0.3739	0.3729
95% CI	0.1719, 0.7906	0.2656, 0.5264	0.2728, 0.5096

Source: J-NDA Table 14.2.2.1
Data Cutoff: 22 May 2019
Only cardiovascular 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 first dose of 61 mg tafamidis are not included.
LS Mean and 95% CI are based on Poisson regression analysis with TTR genotype (variant and wild-type) and NYHA Baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III and IV combined) as factors adjusted for treatment duration.
Prior Tafamidis subgroup: subjects with prior tafamidis meglumine exposure (20 mg or 80 mg) at the time of initiating tafamidis 61 mg.
Tafamidis-Naive subgroup: subjects who are naive to tafamidis exposure at the time of initiating tafamidis 61 mg.
CI=confidence interval, J-NDA=Japan-New Drug Application, LS=least squares, max=maximum, min=minimum, NYHA=New York Heart Association, SD=standard deviation, TTR=transthyretin
a. Cardiovascular Related Hospitalizations per Year is calculated as (subject's number of cardiovascular related hospitalizations) / (duration on study in years).

＜B3461028 試験との比較＞

B3461028 試験の心血管事象に関連する入院（1 回以上）が報告された被験者は，タファミジスメグルミン併合群で 264 例中 138 例［52.3%（タファミジスメグルミン 80 mg 群 54.5%，タファミジスメグルミン 20 mg 群 47.7%）］，プラセボ群で 177 例中 107 例（60.5%）であった。また，ポアソン回帰モデルによる 1 年あたりの心血管事象に関連する入院頻度はタファミジスメグルミン併合群で 0.4750 回［95% 信頼区間（CI） 0.41818, 0.5396，タファミジスメグルミン 80 mg 群 0.4908 回（95% CI 0.4208, 0.5724），タファミジスメグルミン 20 mg 群 0.4643 回（95% CI 0.3712, 0.5807）］，プラセボ群で 0.7025 回（95% CI 0.6174, 0.7993）であった（p<0.0001）（M1.13 項 その他の資料）。B3461045 試験のポアソン回帰モデルによる 1 年あたりの心血管事象に関連する入院頻度（最小二乗平均）は，全集団で 0.3729 回（95% CI 0.2728, 0.5096）であった。両試験では，投与期間や心血管事象に関連する入院の評価方法，対象となる被験者集団，盲検性などの試験デザインは異なっていたが，B3461045 試験の 1 年あたりの心血管事象に関連する入院頻度は B3461028 試験の結果と比較して大きな違いはなかった。

＜日本人集団＞

心血管事象に関連する入院（1 回以上）が報告された日本人被験者は未投与群の 4 例のみであり，その割合（13.8%）は全集団と違いはなかった（Table 7）。

Table 7. Frequency of Cardiovascular-Related Hospitalizations - Efifcacy Analysis Set (Japanese Subjects) (Study B3461045)

	Prior Tafamidis (N=8)	Tafamidis Naive (N=21)	All Subjects (N=29)
Total Number of Subjects with Cardiovascular related Hospitalizations, n (%)	0	4 (19.0)	4 (13.8)
Frequency of Cardiovascular related Hospitalizations per Year [a]			
Mean (SD)	0 (0)	1.35 (3.017)	0.97 (2.622)
Median	0	0	0
Min, Max	0.00, 0.00	0.00, 9.61	0.00, 9.61
LS Mean	NE	NE	NE
95% CI	NE	NE	NE

Source: J-NDA Table 14.2.2.2
Data Cutoff: 22 May 2019
Only cardiovascular 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 first dose of 61 mg tafamidis are not included.
LS Mean and 95% CI are based on Poisson regression analysis with TTR genotype (variant and wild-type) and NYHA Baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III and IV combined) as factors adjusted for treatment duration.
Prior Tafamidis subgroup: subjects with prior tafamidis meglumine exposure (20 mg or 80 mg) at the time of initiating tafamidis 61 mg.
Tafamidis-Naive subgroup: subjects who are naive to tafamidis exposure at the time of initiating tafamidis 61 mg.
CI=confidence interval, J-NDA=Japan-New Drug Application, LS=least squares, max=maximum, min=minimum, NE=not evaluated, NYHA=New York Heart Association, SD=standard deviation, TTR=transthyretin
a. Cardiovascular Related Hospitalizations per Year is calculated as (subject's number of cardiovascular related hospitalizations) / (duration on study in years).

2.1.6.2. KCCQ-OS スコア

KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量を Table 8 に示した。6 ヵ月時のベースラインからの変化量の最小二乗平均は，全集団，既投与群，未投与群でそれぞれ 0.33，10.35，-0.49 であり，いずれもベースラインからの KCCQ-OS スコアを維持または改善した。

Table 8. Change From Baseline at Each Visit in the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary (KCCQ-OS) Score - Efficacy Analysis Set (Study B3461045)

Visit Statistics	Prior Tafamidis (N=53)	Tafamidis Naive (N=235)	All Subjects (N=288)
Baseline			
n	53	226	279
Mean (SD)	65.80 (23.00)	70.25 (22.67)	69.41 (22.75)
Median	68.23	73.83	72.66
Min, Max	10.94, 100.0	5.99, 100.0	5.99, 100.0
Month 3			
n	19	10	29
Mean (SD)	59.85 (27.57)	54.03 (26.67)	57.84 (26.93)
Median	63.54	64.06	63.54
Min, Max	14.58, 97.92	13.80, 88.19	13.80, 97.92
Month 3 – Change from Baseline			
n	19	10	29
Mean (SD)	-4.83 (13.37)	-0.16 (19.78)	-3.22 (15.68)
Median	-2.08	2.60	-2.08
Min, Max	-36.5, 22.14	-39.3, 26.22	-39.3, 26.22
LS Mean	-0.45	-4.52	-5.95
95% CI	-4.39, 3.49	-11.6, 2.53	-9.90, -2.01

Table 8. Change From Baseline at Each Visit in the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary (KCCQ-OS) Score - Efficacy Analysis Set (Study B3461045)

Visit Statistics	Prior Tafamidis (N=53)	Tafamidis Naive (N=235)	All Subjects (N=288)
Month 6			
n	13	140	153
Mean (SD)	73.48 (14.41)	76.42 (19.50)	76.17 (19.10)
Median	80.21	81.25	80.99
Min, Max	51.82, 96.88	21.61, 100.0	21.61, 100.0
Month 6 – Change from Baseline			
n	13	135	148
Mean (SD)	4.15 (16.07)	-1.11 (12.47)	-0.65 (12.85)
Median	2.08	-0.94	-0.86
Min, Max	-20.3, 33.33	-35.4, 34.38	-35.4, 34.38
LS Mean	10.35	-0.49	0.33
95% CI	3.46, 17.24	-1.55, 0.57	-1.24, 1.90

Source: J-NDA Table 14.2.3.1
Data Cutoff: 22 May 2019
The analysis was based on a MMRM with center and patient-within-center as random effects, visit and TTR genotype (variant and wildtype) as fixed effects and Baseline score as covariate; an unstructured covariance matrix was used.
Prior Tafamidis subgroup: subjects with prior tafamidis meglumine exposure (20 mg or 80 mg) at the time of initiating tafamidis 61 mg. Tafamidis-Naive subgroup: subjects who are naive to tafamidis exposure at the time of initiating tafamidis 61 mg.
Overall Summary is calculated as the mean of Physical Limitation, Symptom Frequency, Symptom Burden, Quality of Life, and Social Limitation Scores.
CI=confidence interval, J-NDA=Japan-New Drug Application, KCCQ-OS=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary, LS=least squares, max=maximum, min=minimum, MMRM=mixed model repeated measure, SD=standard deviation, TTR=transthyretin

＜B3461028 試験との比較＞

B3461028 試験のベースライン時の KCCQ-OS スコアの平均［標準偏差（SD）］は，タファミジスメグルミン併合群 67.274（21.3561），プラセボ群 65.898（21.7357）であり，6 ヵ月時の 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は，それぞれ-2.51 および-5.53 であった（p=0.0113）。本試験と B3461028 試験の結果を単純比較することはできないが，B3461028 試験のタファミジスメグルミン併合群と同様，B3461045 試験ではベースライン時の KCCQ-OS スコアを維持していた（M1.13 項 その他の資料）。

＜日本人集団＞

日本人被験者の KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量を Table 9 に示した。日本人集団のベースライン時の KCCQ-OS スコアの平均（SD）は全集団と比べて低かったが，3 ヵ月時のベースラインからの変化量の最小二乗平均は 0.82 であり，ベースライン時のスコアを維持していた。

Table 9. Change From Baseline at Each Visit in the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary (KCCQ-OS) Score - Efficacy Analysis Set (Japanese Subjects) (Study B3461045)

Visit Statistics	Prior Tafamidis (N=8)	Tafamidis Naive (N=21)	All Subjects (N=29)
Baseline			
n	8	21	29

Table 9. Change From Baseline at Each Visit in the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary (KCCQ-OS) Score - Efficacy Analysis Set (Japanese Subjects) (Study B3461045)

Visit Statistics	Prior Tafamidis (N=8)	Tafamidis Naive (N=21)	All Subjects (N=29)
Mean (SD)	61.77 (23.57)	52.98 (20.07)	55.40 (21.04)
Median	63.41	53.91	54.95
Min, Max	19.01, 90.28	5.99, 83.33	5.99, 90.28
Month 3			
n	5	9	14
Mean (SD)	53.13 (27.67)	52.31 (27.69)	52.60 (26.60)
Median	56.25	60.94	58.59
Min, Max	14.58, 88.54	13.80, 88.19	13.80, 88.54
Month 3 – Change from Baseline			
n	5	9	14
Mean (SD)	-0.71 (13.27)	1.67 (20.06)	0.82 (17.42)
Median	-4.43	3.13	0.17
Min, Max	-11.2, 22.14	-39.3, 26.22	-39.3, 26.22
LS Mean	-0.71	1.67	0.82
95% CI	-8.37, 6.95	-4.41, 7.75	-3.32, 4.95

Source: J-NDA Table 14.2.3.2
Data Cutoff: 22 May 2019
The analysis was based on a MMRM with center and patient-within-center as random effects, visit and TTR genotype (variant and wildtype) as fixed effects and Baseline score as covariate; an unstructured covariance matrix was used.
Prior Tafamidis subgroup: subjects with prior tafamidis meglumine exposure (20 mg or 80 mg) at the time of initiating tafamidis 61 mg. Tafamidis-Naive subgroup: subjects who are naive to tafamidis exposure at the time of initiating tafamidis 61 mg.
Overall Summary is calculated as the mean of Physical Limitation, Symptom Frequency, Symptom Burden, Quality of Life, and Social Limitation Scores.
CI=confidence interval, J-NDA=Japan-New Drug Application, KCCQ-OS=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary, LS=least squares, max=maximum, min=minimum, MMRM=mixed model repeated measure, SD=standard deviation, TTR=transthyretin

2.1.6.3. NYHA 心機能分類

NYHA 心機能分類のベースライン時および各評価時点のクロス表を Table 10 に示した。3 ヵ月時点での評価対象例では，既投与群で改善した 2 例［III 度から II 度（1 例），IV 度から III 度（1 例）］と悪化した 2 例［I 度から II 度（1 例），III 度から IV 度（1 例）］を除き，すべての被験者がベースライン時の NYHA 心機能分類を維持していた。6 ヵ月時点での評価対象例でも，多くの被験者がベースライン時の NYHA 心機能分類を維持していた。

Table 10. New York Heart Association Classification Shift From Baseline to Each Visit - Efficacy Analysis Set (Study B3461045)

Visit Treatment Group	NYHA at Visit	Baseline NYHA, n (%)			
		Class I	Class II	Class III	Class IV
Month 3					
Prior Tafamidis (N=19)	Class I	1 (5.3)	0	0	0
	Class II	1 (5.3)	7 (36.8)	1 (5.3)	0
	Class III	0	0	7 (36.8)	1 (5.3)
	Class IV	0	0	1 (5.3)	0
Tafamidis Naive (N=10)	Class I	0	0	0	0
	Class II	0	6 (60.0)	0	0
	Class III	0	0	4 (40.0)	0

Table 10. New York Heart Association Classification Shift From Baseline to Each Visit - Efficacy Analysis Set (Study B3461045)

Visit Treatment Group	NYHA at Visit	Baseline NYHA, n (%)			
		Class I	Class II	Class III	Class IV
	Class IV	0	0	0	0
All Subjects (N=29)	Class I	1 (3.4)	0	0	0
	Class II	1 (3.4)	13 (44.8)	1 (3.4)	0
	Class III	0	0	11 (37.9)	1 (3.4)
	Class IV	0	0	1 (3.4)	0
Month 6					
Prior Tafamidis (N=13)	Class I	0	0	0	0
	Class II	0	6 (46.2)	2 (15.4)	0
	Class III	0	3 (23.1)	2 (15.4)	0
	Class IV	0	0	0	0
Tafamidis Naive (N=134)	Class I	13 (9.7)	5 (3.7)	1 (0.7)	0
	Class II	4 (3.0)	60 (44.8)	4 (3.0)	0
	Class III	1 (0.7)	10 (7.5)	33 (24.6)	1 (0.7)
	Class IV	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
All Subjects (N=147)	Class I	13 (8.8)	5 (3.4)	1 (0.7)	0
	Class II	4 (2.7)	66 (44.9)	6 (4.1)	0
	Class III	1 (0.7)	13 (8.8)	35 (23.8)	1 (0.7)
	Class IV	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)

Source: J-NDA Table 14.2.4.1
Data Cutoff: 22 May 2019
Prior Tafamidis subgroup: subjects with prior tafamidis meglumine exposure (20 mg or 80 mg) at the time of initiating tafamidis 61 mg. Tafamidis-Naive subgroup: subjects who are naive to tafamidis exposure at the time of initiating tafamidis 61 mg.
J-NDA=Japan-New Drug Application, NYHA=New York Heart Assciation

＜B3461028 試験との比較＞

B3461028 試験においては，30 ヵ月時点までを通して全般的にタファミジスメグルミン併合群はプラセボ群と比較してベースライン時の NYHA 心機能分類を改善または維持した割合が高かったが，6 ヵ月時点での評価対象例では，両群で大きな差は認められなかった（Table 11）（M1.13 項 その他の資料）。

Table 11. New York Heart Association Classification Shift From Baseline - Intent-to-treat (ITT) Analysis Set (Study B3461028)

Visit Treatment Group	NYHA at Visit	Baseline NYHA, n (%)			
		Class I	Class II	Class III	Class IV
Month 6					
Pooled Tafamidis (N=238)	Class I	13 (5.5)	11 (4.6)	0	0
	Class II	9 (3.8)	115 (48.3)	18 (7.6)	0
	Class III	1 (0.4)	26 (10.9)	42 (17.6)	0
	Class IV	0	1 (0.4)	2 (0.8)	0
Placebo (N=161)	Class I	7 (4.3)	6 (3.7)	2 (1.2)	0
	Class II	6 (3.7)	74 (46.0)	11 (6.8)	0
	Class III	0	17 (10.6)	36 (22.4)	0
	Class IV	0	0	2 (1.2)	0

Source: M1.13 項 その他の資料
NYHA=New York Heart Association

本試験における被験者のNYHA心機能分類のベースラインから6ヵ月時の推移(変化なし,改善,悪化した被験者の割合）は，B3461028試験のタファミジスメグルミン併合群と同様であった。

＜日本人集団＞

3ヵ月時点での日本人の評価対象症例では，既投与群で2例が改善しており［III度からII度（1例），IV度からIII度（1例）］，そのほかの被験者はベースライン時のNYHA心機能分類を維持していた（Table 12）。

Table 12. New York Heart Association Classification Shift From Baseline to Each Visit - Efficacy Analysis Set (Japanese Subjects) (Study B3461045)

Visit Treatment Group	NYHA at Visit	Baseline NYHA, n (%)			
		Class I	Class II	Class III	Class IV
Month 3					
Prior Tafamidis (N=5)	Class I	0	0	0	0
	Class II	0	1 (20.0)	1 (20.0)	0
	Class III	0	0	2 (40.0)	1 (20.0)
	Class IV	0	0	0	0
Tafamidis Naive (N=9)	Class I	0	0	0	0
	Class II	0	5 (55.6)	0	0
	Class III	0	0	4 (44.4)	0
	Class IV	0	0	0	0
All Subjects (N=14)	Class I	0	0	0	0
	Class II	0	6 (42.9)	1 (7.1)	0
	Class III	0	0	6 (42.9)	1 (7.1)
	Class IV	0	0	0	0

Source: J-NDA Table 14.2.4.2
Data Cutoff: 22 May 2019
Prior Tafamidis subgroup: subjects with prior tafamidis meglumine exposure (20 mg or 80 mg) at the time of initiating tafamidis 61 mg. Tafamidis-Naive subgroup: subjects who are naive to tafamidis exposure at the time of initiating tafamidis 61 mg.
J-NDA=Japan-New Drug Application, NYHA=New York Heart Association

2.1.7. タファミジス遊離酸 61 mg の有効性評価の結論

タファミジス遊離酸 61 mg の有効性として, B3461045 試験で本剤を 1 回以上投与した被験者における 1 年あたりの心血管事象に関連する入院頻度，KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量，NYHA 心機能分類のベースラインからの変化を評価した。その結果，すべての評価項目において，B3461028 試験のタファミジスメグルミン併合群の結果と大きな違いは認められなかった。また，日本人集団は，全集団と比較して投与期間が短く，評価対象例数も限られていたが，全集団で認められた結果から大きく異なる傾向は認められなかった。なお, タファミジス遊離酸 61 mg の投与期間が短いことから，死亡は本申請における有効性評価項目として扱っていなかったが, 安全性評価項目として評価した死亡の結果から，タファミジス遊離酸 61 mg の初回投与から最終投与後 28 日以内, またはデータカットオフ日（2019 年 5 月 22 日）までの死亡割合は 4.8%（28/587 例）であり（J-NDA Table 14.3.2.3.1），B3461028 試験のタファミジスメグルミン併合群の死亡の評価から予測可能な範囲の結果であった（M1.13 項 その他の資料）。日本人被験者で確認された死亡例は 29 例中 1 例（3.4%）であり，全集団と比較して，タファミジス遊離酸 61 mg の投与期間が短いものの，死亡割合においても大きな違いは認められなかった（J-NDA Table 14.3.2.3.2）。以上より，タファミジス遊離酸 61 mg は，ATTR-CM 患者に対してタファミジスメグルミンと同様の有効性が認められると考えられる。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

ATTR-CM 患者を対象にタファミジス遊離酸 61 mg を投与した試験は B3461045 試験のみである。B3461045 試験の結果については 2.1 項を参照のこと。

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，タファミジス遊離酸 61 mg を 1 日 1 回とした。設定根拠は以下のとおりである。

- ATTR-CM 患者を対象とするタファミジスメグルミンの主要な有効性評価試験（B3461028 試験）の 2 つの主要評価項目（死因を問わない死亡および心血管事象に関連する入院頻度）を階層的に扱った主解析において，タファミジスメグルミン併合群がプラセボ群と比較して統計的に有意な低下を示し（p=0.0006），また，タファミジスメグルミンの安全性および忍容性が確認された。用量別の解析においても，タファミジスメグルミン 80 mg 群および 20 mg 群のプラセボ群に対する優れた治療効果が認められた（M1.13 項 その他の資料）。

- 相対的バイオアベイラビリティ試験（B3461056 試験）において，健康成人にタファミジス遊離酸 61 mg×1 カプセルと既承認のタファミジスメグルミン 20 mg×4 カプセルを反復投与したときの AUC_{tau} および C_{max} の幾何平均値の比の 90% CI は生物学的同等性の判定の基準内（80%～125%）であることが示された（M2.7.1 項）。

- B3461045 試験においてタファミジス遊離酸 61 mg を投与した被験者の 1 年あたりの心血管事象に関連する入院頻度，KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量，NYHA 心機能分類のベースラインからの変化は，B3461028 試験のタファミジスメグルミン併合群の結果と比べて大きな違いはみられず，1 年あたりの心血管事象に関連する入院頻度についてはタファミジスメグルミン 80 mg 群の結果と比べても大きな違いはなかった（2.1.6 項）。

- B3461045 試験におけるタファミジス遊離酸 61 mg の忍容性は良好であり，B3461028 試験のタファミジスメグルミン併合群では認められずタファミジス遊離酸 61 mg で認められた主な有害事象（全集団で 3 例以上）はいずれも軽度または中等度で，治験薬との因果関係なしと判断された。また，主な治験薬と関連がある有害事象（全集団で 5 例以上）は，大部分が軽度または中等度であった。有害事象により減量した被験者は 1%未満であり，日本人症例では減量例はいなかった（M2.7.4 項）。

- B3461045 試験でタファミジス遊離酸 61 mg を投与した日本人被験者は 29 例と限られているものの，B3461045 試験の全集団で認められている安全性および有効性の結果から異なる傾向は認められなかった。

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

5. 効果の持続，耐薬性

2019 年 5 月 22 日のデータカットオフ時点で B3461045 試験におけるタファミジス遊離酸 61 mg の平均投与期間は 149.32 日であり，最も長い被験者で 279.0 日と投与期間は短いものの（2.1.5 項），2.1.6 項で述べたとおり，タファミジス遊離酸 61 mg の 1 年あたりの心血管事象に関連する入院頻

度（最小二乗平均）は 0.3729 回であり，評価可能な 6 ヵ月時点までベースライン時の KCCQ-OS スコアおよび多くの被験者におけるベースライン時の NYHA 心機能分類を維持していた。

また，Garcia-Pavia らが報告した B3461028 試験および B3461045 試験の併合データ[a]（2019 年 8 月 1 日カットオフ）に基づく事後解析では，タファミジスメグルミン 80 mg とタファミジス遊離酸 61 mg の併合群において，死因を問わない死亡リスクの低減効果が 30 ヵ月を超えて維持されることが示唆された。本事後解析におけるタファミジス遊離酸 61 mg の平均投与期間は 184 日であり，その安全性プロファイルはプラセボと同程度と過去に報告されているタファミジスメグルミン 80 mg と同様であった（M1.13 項 その他の資料）[5]。

B3461028 試験におけるタファミジスメグルミンの平均投与期間はタファミジスメグルミン併合群で 24.0 ヵ月（タファミジスメグルミン 80 mg 群 23.8 ヵ月，タファミジスメグルミン 20 mg 群 24.4 ヵ月），プラセボ群で 22.0 ヵ月であり，タファミジスメグルミンを投与した ATTR-CM 患者は，死因を問わない死亡割合または心血管事象に関連する入院頻度において，プラセボ群と比較して有意な低下が認められた。また，タファミジスメグルミンの 30 ヵ月の投与を受け，B3461045 試験に移行した被験者においても，死因を問わない死亡の解析からタファミジスメグルミンの一貫した治療効果が示されている（M1.13 項 その他の資料）。

相対的バイオアベイラビリティ試験（B3461056 試験）でタファミジス遊離酸 61 mg とタファミジスメグルミン 80 mg が反復投与時に生物学的同等性の判定の基準内であることが示されており，B3461045 試験でタファミジス遊離酸 61 mg を投与した被験者においてタファミジスメグルミンと同様の有効性が示唆されたことから，タファミジス遊離酸 61 mg の投与期間は短いものの，タファミジスメグルミンと同様に長期間有効性が維持されると考えられる。

6. 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.

[a] B3461028 試験および 2019 年 8 月 1 日までに得られた B3461045 試験のデータを併合した。タファミジスメグルミン 80 mg とタファミジス遊離酸 61 mg 併合群には，B3461028 試験または B3461045 試験でタファミジスメグルミン 80 mg の投与を受けた患者，B3461045 試験でタファミジス遊離酸 61 mg の投与を受けた患者を含めた。ただし，B3461028 試験または B3461045 試験でタファミジスメグルミン 20 mg の投与を受けたことがある患者は除外した。なお，本申請のための B3461045 試験のデータカットオフ日は 2019 年 5 月 22 日である。

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

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 2
略号および用語の定義一覧 3
1. 医薬品への曝露 4
1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述 4
1.1.1. 臨床的安全性（本 2.7.4 項）で提示する安全性データ 4
1.1.2. 評価および解析方法 5
1.1.2.1. 安全性データ評価 5
1.1.2.2. 評価項目 5
1.1.2.3. 評価期間 5
1.1.2.4. ベースラインの定義 5
1.2. 全般的な曝露状況 5
1.2.1. 曝露した被験者数 5
1.2.2. 曝露期間 6
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 8
1.3.1. 人口統計学的特性およびベースライン特性 8
2. 有害事象 8
2.1. 有害事象の解析 8
2.1.1. 比較的よく見られる有害事象 8
2.1.1.1. 因果関係を問わない有害事象 8
2.1.1.2. 治験薬と関連がある有害事象 14
2.1.2. 死亡 15
2.1.3. その他の重篤な有害事象 15
2.1.4. その他の重要な有害事象 16
2.1.4.1. 有害事象による試験中止 17
2.1.4.2. 重篤な有害事象による試験中止 17
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 17
2.1.4.4. 器官別または症候群別有害事象の解析 18
2.2. 個別有害事象の文章による説明 21
3. 臨床検査値の評価（該当なし） 23
4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目（該当なし） 23
5. 特別な患者集団および状況下における安全性 23

5.1. 内因性要因（該当なし） 23
5.2. 外因性要因 23
5.3. 薬物相互作用 23
5.4. 妊娠および授乳時の使用 23
5.5. 過量投与 24
5.6. 薬物乱用 24
5.7. 離脱症状および反跳現象 24
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 24
6. 市販後データ 24
7. 付録 25

LIST OF TABLES

Table 1. Subject Evaluation Groups - All Subjects Enrolled, Japanese Subjects in All Subjects Enrolled (Study B3461045) 6
Table 2. Study Drug Exposure - Safety Analysis Set (Study B3461045) 6
Table 3. Dosing Compliance - Safety Analysis Set (Study B3461045) 7
Table 4. Study Drug Exposure - Safety Analysis Set (Study B3461045) (Japanese Subjects) 8
Table 5. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Safety Analysis Set (Study B3461045) 9
Table 6. Treatment-Emergent Adverse Events (>=3% in Any Treatment Group) by MedDRA System Organ Class, Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set (Study B3461045) 9
Table 7. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Safety Analysis Set (Study B3461045) (Japanese Subjects) 12
Table 8. Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set (Study B3461045) (Japanese Subjects) 12
Table 9. Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment-Related) - Safety Analysis Set (Study B3461045) 14
Table 10. Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment-Related) - Safety Analysis Set (Study B3461045) (Japanese Subjects) 15
Table 11. Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events (>=2% in Any Treatment Group) by MedDRA System Organ Class, Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set (Study B3461045) 16
Table 12. Number and Proportion of Subjects with Adverse Events of Special Interest (All Causalities) - Safety Analysis Set (Study B3461045) 19

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-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
DDI	drug-drug interactions：薬物相互作用
HED	human equivalent dose：ヒト等価用量
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
NEC	not elsewhere classified
NDA	New Drug Application
NYHA	New York Heart Association：ニューヨーク心臓協会
PADER	periodic adverse drug experience report
PBRER	periodic benefit risk evaluation report
J-NDA	Japan-New Drug Application
SAE	serious adverse event：重篤な有害事象

1. 医薬品への曝露

健康成人および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遊離酸 61 mg の安全性情報は，第 1 相 B3461056 試験（相対的バイオアベイラビリティ試験）および B3461054 試験（食事の影響試験），タファミジスメグルミン 80 mg に相当するタファミジス遊離酸の必要量の検討のために実施した第 1 相 B3461052 試験および B3461053 試験，薬物相互作用を検討した第 1 相 B3461075 試験ならびに現在実施中の第 3 相 B3461045 試験（B3461028 試験[1]の継続投与試験）の 6 試験から得られており，うち日本人が参加した試験は B3461045 試験である。

また，ATTR-CM の主要試験である B3461028 試験において，タファミジスメグルミン 20 mg 4 カプセル（タファミジスメグルミン 80 mg）の有効性，安全性および忍容性が確認され（M1.13 項 その他の資料），B3461056 試験により定常状態でのタファミジスメグルミンとタファミジス遊離酸の生物学的同等性の判定の基準内であることが確認されたことから（M2.7.1 項），タファミジス遊離酸 61 mg も ATTR-CM に対して既承認のタファミジスメグルミン 80 mg と同様の有効性，安全性および忍容性を有するものと考える。

1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述

1.1.1. 臨床的安全性（本 2.7.4 項）で提示する安全性データ

ATTR-CM 患者に対するタファミジス遊離酸 61 mg の安全性プロファイルとして，本 2.7.4 項では 2019 年 5 月 22 日にカットオフした第 3 相 B3461045 試験のデータを評価した。本試験は，B3461028 試験の継続投与試験であり，タファミジスメグルミン 20 mg および 80 mg の安全性データを継続して収集するとともに，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 の治療薬として処方可能となるまでのいずれか早い時点まで，組み入れられた被験者にタファミジスメグルミンを提供するために計画された第 3 相，二重盲検試験である。本試験は，2018 年 7 月 20 日に治験実施計画書を改訂し，治験デザインを盲検から非盲検に変更し，タファミジスメグルミン 20 mg または 80 mg の投与をタファミジス遊離酸 61 mg（入手可能な場合）の投与へ切り替えた。また，B3461028 試験に参加していない ATTR-CM 患者も組み入れるコホート（コホート B）を設けた。このコホートの被験者へもタファミジス遊離酸 61 mg（入手不可能の場合はタファミジスメグルミン 80 mg）を投与した。なお，B3461045 試験の試験デザインを M2.7.3.2.1.1 項に示した。

また，健康成人を対象とした第 1 相の B3461056 試験，B3461054 試験，B3461052 試験，B3461053 試験および B3461075 試験で得られた安全性情報については，M2.7.6 項に示した。

[1] ATTR-CM 患者を対象としたタファミジスメグルミン（PF-06291826-83）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

1.1.2. 評価および解析方法

1.1.2.1. 安全性データ評価

本 2.7.4 項で示す安全性解析対象集団は，タファミジス遊離酸 61 mg の投与を受け，2019 年 5 月 22 日のデータカットオフ時点までに 1 つ以上の安全性評価項目（1.1.2.2 項）の評価を受けた被験者とした。

また，安全性解析対象の全集団に加え，2 つの部分集団［タファミジスメグルミン既投与群（以降，既投与群），タファミジスメグルミン未投与群（以降，未投与群），定義は M2.7.3.2.1.3.2 項参照）］の結果も提示した。さらに，安全性解析対象に含まれる日本人の全集団に加え，日本人集団における 2 つの部分集団（既投与群および未投与群）の結果も合わせて提示した。

1.1.2.2. 評価項目

本 2.7.4 項に提示した安全性評価項目は，有害事象，死亡，重篤な有害事象，有害事象による試験中止，有害事象による治験薬投与の一時中止または減量，および特に注目すべき有害事象とした。

1.1.2.3. 評価期間

タファミジス遊離酸 61 mg の投与を早期に中止した被験者では，タファミジス遊離酸 61 mg の投与 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。データカットオフ日時点で継続投与中の被験者では，タファミジス遊離酸 61 mg の投与 1 日目からデータカットオフ日までのデータを評価した。

1.1.2.4. ベースラインの定義

既投与群では，B3461045 試験でのタファミジスメグルミン 20 mg または 80 mg の初回処方日のデータをベースラインとした。未投与群では，タファミジス遊離酸 61 mg の初回処方日のデータをベースラインとした。

1.2. 全般的な曝露状況

1.2.1. 曝露した被験者数

B3461045 試験に組み入れられた被験者の内訳を Table 1 に示した。データカットオフ日（2019 年 5 月 22 日）までに B3461045 試験に組み入れられた被験者は 1048 例であった。このうち，タファミジス遊離酸 61 mg の投与を受け，1 つ以上の安全性評価項目の評価を受けた被験者は 587 例（安全性解析対象の全集団）で，このうち既投与群は 75 例，未投与群は 512 例であった。587 例中，日本人は 29 例（安全性解析対象の日本人集団）で，このうち既投与群は 8 例，未投与群は 21 例であった［Japan-New Drug Application (J-NDA) Table 16.2.1.1］。

Table 1. Subject Evaluation Groups - All Subjects Enrolled, Japanese Subjects in All Subjects Enrolled (Study B3461045)

	Prior Tafamidis		Tafamidis Naive		All Subjects	
Number (%) of Subjects	All (N=254)	JP (N=14)	All (N=794)	JP (N=21)	All (N=1048)	JP (N=35)
Subjects enrolled in B3461045	254 (100)	14 (100)	794 (100)	21 (100)	1048 (100)	35 (100)
Subjects yet to transition or randomize to 61 mg	136 (53.5)	6 (42.9)	0	0	136 (13.0)	6 (17.1)
Subjects transitioned or randomized to 61 mg	118 (46.5)	8 (57.1)	794 (100)	21 (100)	912 (87.0)	29 (82.9)
Subjects confirmed to have taken 61 mg	**75 (29.5)**	**8 (57.1)**	**512 (64.5)**	**21 (100)**	**587 (56.0)**	**29 (82.9)**
Subjects dispensed 61 mg but not confirmed	43 (16.9)	0	282 (35.5)	0	325 (31.0)	0

Source: J-NDA Table 14.1.1.1.1, Table 14.1.1.1.2
Data Cutoff: 22 May 2019
Subjects Enrolled in B3461045 = Dispensed or not dispensed 61 mg tafamidis.
Prior Tafamidis: subjects with prior tafamidis meglumine exposure (20 mg or 80 mg) at the time of initiating tafamidis 61 mg. Tafamidis-Naive: subjects who are naive to tafamidis exposure at the time of initiating tafamidis 61 mg.
JP=Japanese, J-NDA=Japan-New Drug Application

1.2.2. 曝露期間

タファミジス遊離酸 61 mg の投与期間を Table 2 に示した。データカットオフ日時点までのタファミジス遊離酸 61 mg の平均投与期間は 149.32 日で，最大投与期間は 279.0 日（9 ヵ月超 10 ヵ月未満）であった。タファミジス遊離酸 61 mg の投与期間は，既投与群および未投与群で同様であった。

Table 2. Study Drug Exposure - Safety Analysis Set (Study B3461045)

	Prior Tafamidis (N=75)	Tafamidis Naive (N=512)	All Subjects (N=587)
Duration of treatment (Days) [a]			
N	75	512	587
Mean (SD)	140.99 (67.77)	150.54 (50.90)	149.32 (53.38)
Median	133	152	152
Range	(3.00, 264.0)	(1.00, 279.0)	(1.00, 279.0)
Category, n (%) [a]			
<=1 month	4 (5.3)	11 (2.1)	15 (2.6)
>1 - <=2 months	4 (5.3)	12 (2.3)	16 (2.7)
>2 - <=3 months	9 (12.0)	19 (3.7)	28 (4.8)
>3 - <=4 months	12 (16.0)	110 (21.5)	122 (20.8)
>4 - <=5 months	13 (17.3)	97 (18.9)	110 (18.7)
>5 - <=6 months	10 (13.3)	111 (21.7)	121 (20.6)
>6 - <=7 months	10 (13.3)	96 (18.8)	106 (18.1)
>7 - <=8 months	6 (8.0)	42 (8.2)	48 (8.2)
>8 - <=9 months	7 (9.3)	10 (2.0)	17 (2.9)
>9 months	0	4 (0.8)	4 (0.7)
Total amount of 61 mg tafamidis (mg) [b]			
N	75	512	587
Mean (SD)	8600.19 (4134.10)	9182.76 (3105.08)	9108.33 (3256.32)

Table 2. Study Drug Exposure - Safety Analysis Set (Study B3461045)

	Prior Tafamidis (N=75)	Tafamidis Naive (N=512)	All Subjects (N=587)
Median	8113	9272	9272
Range	(183.00, 16104.0)	(61.00, 17019.0)	(61.00, 17019.0)

Source: J-NDA Table 14.4.1.1.1
Data Cutoff: 22 May 2019
Treatment stop dates are imputed with a date of 2019-05-22, the data cut-off date, for ongoing subjects with treatment stop date beyond 2019-05-22.
Prior Tafamidis: subjects with prior tafamidis meglumine exposure (20 mg or 80 mg) at the time of initiating tafamidis 61 mg. Tafamidis-Naive: subjects who are naive to tafamidis exposure at the time of initiating tafamidis 61 mg.
1 month = 30 days
SD=standard deviation, J-NDA=Japan-New Drug Application
a. The Total Number of Days From First To and Including Last Reported Day of tafamidis 61 mg.
b. Total amount of 61 mg tafamidis = Duration of treatment (days) * 61 mg tafamidis.

タファミジス遊離酸 61 mg の服薬状況を Table 3 に示した。大部分の被験者（91.7%）のタファミジス遊離酸 61 mg の服薬状況は 90%以上であった。

Table 3. Dosing Compliance - Safety Analysis Set (Study B3461045)

Number (%) of Subjects	Prior Tafamidis (N=75)	Tafamidis Naive (N=512)	All Subjects (N=587)
Overall			
<80%	1 (1.3)	11 (2.1)	12 (2.0)
80% - <90%	2 (2.7)	11 (2.1)	13 (2.2)
>=90%	69 (92.0)	469 (91.6)	538 (91.7)
Unknown/Not Yet Returned	3 (4.0)	21 (4.1)	24 (4.1)

Source: J-NDA Table 14.4.1.2.1
Data Cutoff: 22 May 2019
Dosing Compliance is the number of actual days dosed divided by the number of expected days with tafamidis 61mg. Only those safety analysis subjects for whom compliance data was available and calculable are used in generating compliance statistics.
Prior Tafamidis: subjects with prior tafamidis meglumine exposure (20 mg or 80 mg) at the time of initiating tafamidis 61 mg. Tafamidis-Naive: subjects who are naive to tafamidis exposure at the time of initiating tafamidis 61 mg.
J-NDA=Japan-New Drug Application

<日本人集団>

日本人集団でのタファミジス遊離酸 61 mg の投与期間を Table 4 に示した。データカットオフ日時点までのタファミジス遊離酸 61 mg の平均投与期間は 84.34 日で, 最大投与期間は 120.0 日（4 ヵ月）であった。日本人集団でのタファミジス遊離酸 61 mg の投与期間は，全集団の投与期間と比べて短かった（背景は M2.7.3.2.1.5 項参照）。

Table 4. Study Drug Exposure - Safety Analysis Set (Study B3461045) (Japanese Subjects)

	Prior Tafamidis (N=8)	Tafamidis Naive (N=21)	All Subjects (N=29)
Duration of treatment (Days) [a]			
N	8	21	29
Mean (SD)	76.25 (19.10)	87.43 (30.33)	84.34 (27.82)
Median	79.00	91.00	91.00
Range	(40.00, 104.0)	(2.00, 120.0)	(2.00, 120.0)
Duration category, n (%) [a]			
<=1 month	0	2 (9.5)	2 (6.9)
>1 - <=2 months	1 (12.5)	1 (4.8)	2 (6.9)
>2 - <=3 months	5 (62.5)	4 (19.0)	9 (31.0)
>3 - <=4 months	2 (25.0)	14 (66.7)	16 (55.2)
Total amount of tafamidis 61 mg (mg) [b]			
N	8	21	29
Mean (SD)	4651.25 (1165.06)	5333.14 (1849.98)	5145.03 (1697.09)
Median	4819.00	5551.00	5551.00
Range	(2440.00, 6344.0)	(122.00, 7320.0)	(122.00, 7320.0)

Source: J-NDA Table 14.4.1.1.2
Data Cutoff: 22 May 2019
Treatment stop dates are imputed with a date of 2019-05-22, the data cut-off date, for ongoing subjects with treatment stop date beyond 2019-05-22.
Prior Tafamidis: subjects with prior tafamidis meglumine exposure (20 mg or 80 mg) at the time of initiating tafamidis 61 mg. Tafamidis-Naive: subjects who are naive to tafamidis exposure at the time of initiating tafamidis 61 mg.
1 month = 30 days
SD=standard deviation, J-NDA=Japan-New Drug Application
a. The Total Number of Days from First To and Including Last Reported Day of tafamidis 61 mg.
b. Total amount of 61 mg tafamidis = Duration of treatment (days) * 61 mg tafamidis.

大部分の日本人被験者（96.6%）でのタファミジス遊離酸 61 mg の服薬状況は，全集団と同様に 90%以上であった（J-NDA Table 14.4.1.2.2）。

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

M2.7.3.2.1.4.1 項参照

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，医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）21.1 版を用い，MedDRA-J 21.1 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

因果関係を問わない有害事象の要約を Table 5 に示した。大半の被験者（68.8%）に因果関係を問わない有害事象が認められた。また，因果関係を問わない有害事象，重度の有害事象，有害事象による試験中止および治験薬の減量は，未投与群と比べて既投与群で多く認められた。この違いは，ベースライン時の New York Heart Association（NYHA）心機能分類が I 度の被験者の割合が

既投与群と比べて未投与群で高かった（M2.7.3.2.1.4.1 項参照）ことが影響しているものと考えられた。

Table 5. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Safety Analysis Set (Study B3461045)

Number (%) of Subjects	Prior Tafamidis (N=75)	Tafamidis Naive (N=512)	All Subjects (N=587)
Number of adverse events	201	1320	1521
Subjects with adverse events	56 (74.7)	348 (68.0)	404 (68.8)
Subjects with serious adverse events	20 (26.7)	131 (25.6)	151 (25.7)
Subjects with severe adverse events	15 (20.0)	67 (13.1)	82 (14.0)
Subjects discontinued due to adverse events [a]	5 (6.7)	19 (3.7)	24 (4.1)
Subjects with dose reduced	1 (1.3)	4 (0.8)	5 (0.9)
Subjects with temporary discontinuation due to adverse events	1 (1.3)	20 (3.9)	21 (3.6)

Source: J-NDA Table 14.3.1.2.1.1
Data Cutoff: 22 May 2019
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.
Prior Tafamidis: subjects with prior tafamidis meglumine exposure (20 mg or 80 mg) at the time of initiating tafamidis 61 mg. Tafamidis-Naive: subjects who are naive to tafamidis exposure at the time of initiating tafamidis 61 mg.
J-NDA=Japan-New Drug Application, AE=adverse event
a. Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study.

因果関係を問わない有害事象（いずれかの群で 3%以上）を Table 6 に示した。因果関係を問わない主な有害事象（全集団で 5%以上）は，便秘，転倒，浮動性めまい，咳嗽および呼吸困難であった。これらの事象の重症度は，大部分が軽度または中等度であった（J-NDA Table 14.3.1.2.6.1.1）。

Table 6. Treatment-Emergent Adverse Events (>=3% in Any Treatment Group) by MedDRA System Organ Class, Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set (Study B3461045)

Number (%) of Subjects System Organ Class and Preferred Term	Prior Tafamidis (N=75)	Tafamidis Naive (N=512)	All Subjects (N=587)
With Any Adverse Event	56 (74.7)	348 (68.0)	404 (68.8)
心臓障害	17 (22.7)	102 (19.9)	119 (20.3)
心房細動	5 (6.7)	24 (4.7)	29 (4.9)
心停止	3 (4.0)	2 (0.4)	5 (0.9)
心不全	2 (2.7)	25 (4.9)	27 (4.6)
急性心不全	2 (2.7)	16 (3.1)	18 (3.1)
先天性、家族性および遺伝性障害	3 (4.0)	13 (2.5)	16 (2.7)
家族性アミロイドーシス	3 (4.0)	11 (2.1)	14 (2.4)
胃腸障害	9 (12.0)	113 (22.1)	122 (20.8)
便秘	1 (1.3)	38 (7.4)	39 (6.6)
下痢	1 (1.3)	28 (5.5)	29 (4.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (8.0)	66 (12.9)	72 (12.3)
疲労	1 (1.3)	25 (4.9)	26 (4.4)

Table 6. Treatment-Emergent Adverse Events (>=3% in Any Treatment Group) by MedDRA System Organ Class, Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set (Study B3461045)

Number (%) of Subjects System Organ Class and Preferred Term	Prior Tafamidis (N=75)	Tafamidis Naive (N=512)	All Subjects (N=587)
感染症および寄生虫症	17 (22.7)	106 (20.7)	123 (21.0)
蜂巣炎	4 (5.3)	12 (2.3)	16 (2.7)
尿路感染	3 (4.0)	10 (2.0)	13 (2.2)
傷害、中毒および処置合併症	6 (8.0)	59 (11.5)	65 (11.1)
転倒	4 (5.3)	32 (6.3)	36 (6.1)
代謝および栄養障害	6 (8.0)	76 (14.8)	82 (14.0)
水分過負荷	0	20 (3.9)	20 (3.4)
痛風	3 (4.0)	19 (3.7)	22 (3.7)
筋骨格系および結合組織障害	11 (14.7)	69 (13.5)	80 (13.6)
筋痙縮	3 (4.0)	13 (2.5)	16 (2.7)
神経系障害	16 (21.3)	83 (16.2)	99 (16.9)
浮動性めまい	5 (6.7)	31 (6.1)	36 (6.1)
振戦	3 (4.0)	2 (0.4)	5 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (22.7)	83 (16.2)	100 (17.0)
咳嗽	5 (6.7)	26 (5.1)	31 (5.3)
呼吸困難	7 (9.3)	24 (4.7)	31 (5.3)
皮膚および皮下組織障害	9 (12.0)	39 (7.6)	48 (8.2)
そう痒症	3 (4.0)	8 (1.6)	11 (1.9)
血管障害	4 (5.3)	19 (3.7)	23 (3.9)
低血圧	3 (4.0)	7 (1.4)	10 (1.7)

Source: J-NDA Table 14.3.1.2.3.1
Data Cutoff: 22 May 2019
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 v21.1 coding dictionary applied. MedDRA-J v21.1 coding dictionary applied.
Prior Tafamidis: subjects with prior tafamidis meglumine exposure (20 mg or 80 mg) at the time of initiating tafamidis 61 mg. Tafamidis-Naive: subjects who are naive to tafamidis exposure at the time of initiating tafamidis 61 mg.
J-NDA=Japan-New Drug Application, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities

＜B3461028 試験との比較＞

ATTR-CM の主要試験である B3461028 試験では，タファミジスメグルミンの 1 日 1 回 20 mg または 80 mg の投与でタファミジスメグルミンの忍容性が認められ，安全性プロファイルはタファミジスメグルミン併合群（定義は M2.7.3.2.1.1 項参照）とプラセボ群で概して同様であった。そこで，タファミジス遊離酸 61 mg の安全性解析対象例（587 例）で認められた因果関係を問わない有害事象の発現状況について，ATTR-CM の主要試験である B3461028 試験のタファミジスメグルミン併合群（264 例）と比較した。なお，本項での比較にあたり，B3461045 試験および B3461028 試験の有害事象は，それぞれ MedDRA 21.1 版および MedDRA 20.1 版でコーディングしたものを MedDRA-J 21.1 版を用いて翻訳した。MedDRA でコーディングされなかった事象は治験担当医師の報告用語を記載した。

タファミジスメグルミン併合群では認められずタファミジス遊離酸61 mgの安全性解析対象例のみで認められた有害事象（J-NDA Table 14.3.1.2.6.1.1, Table 14.3.2.4.1.1, Table 16.2.7.1, Table 16.2.7.3, M1.13 項 その他の資料）

- 主な有害事象（全集団で 3 例以上）は，皮膚裂傷［9 例（1.5%）］，振戦［5 例（0.9%）］，口腔ヘルペス，肉離れ，そう痒性皮疹および大動脈狭窄［各 3 例（0.5%）］であった。これらの事象はいずれも軽度または中等度であり，肉離れ，皮膚裂傷および大動脈狭窄（各 1 例）は重篤と判断された。いずれも治験薬との関連なしと判断された。

- 重篤な有害事象は以下の 35 例に認められ，肝機能異常および丘疹性皮疹を除き，いずれも治験薬との関連なしと判断された。

    - 重度は 11 例：
      慢性左室不全，右室機能不全，小腸閉塞，突然死，胆道仙痛，肝機能異常，
      肺炎球菌性肺炎，駆出率，腱鞘炎，肺新生物，陰嚢腫脹（各 1 例）

    - 軽度または中等度は 24 例：
      特発性血腫，慢性左室不全，心膜炎，一過性黒内障，急性膵炎，腸閉塞，肝不全，
      ウイルス性気管支炎，感染性滑液包炎，肉離れ，漿液腫，皮膚裂傷，脾臓損傷，
      筋肉内出血，肺腺癌，膨大細胞腫，頚髄神経根障害，ミオクローヌス，大うつ病，
      肺アミロイドーシス，丘疹性皮疹，外科的脊椎固定，大動脈狭窄，
      ACUTE BLOOD LOSS ANEMIA（各 1 例）

- 重度かつ非重篤な有害事象は 3 例に認められ，いずれも治験薬との関連なしと判断された：乳酸アシドーシス，骨溶解，息詰まり（各 1 例）。

タファミジスメグルミン併合群と比べてタファミジス遊離酸61 mgの安全性解析対象例の方が発現割合の高かった有害事象（J-NDA Table 14.3.1.2.6.1.1, Table 14.3.2.4.1.1, Table 16.2.7.1, M1.13 項 その他の資料）

- 2 倍以上発現割合の高かった有害事象は，家族性アミロイドーシス［タファミジス遊離酸 61 mg の安全性解析対象例 14 例（2.4%），タファミジスメグルミン併合群 1 例（0.4%）］であったが，いずれも治験薬との関連なしと判断された。タファミジス遊離酸 61 mg の安全性解析対象例で認められたこれらの事象のうち，重篤と判断されたのは 10 例（うち 6 例が重度）であった。

＜日本人集団＞

日本人集団での因果関係を問わない有害事象の要約を Table 7 に示した。因果関係を問わない有害事象は日本人集団の過半数（58.6%）に認められた。重度の有害事象および有害事象による試験中止は未投与群のみで認められた。日本人集団の因果関係を問わない有害事象の発現頻度について，全集団と比べて大きく異なる傾向は認められなかった。

Table 7. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Safety Analysis Set (Study B3461045) (Japanese Subjects)

Number (%) of Subjects	Prior Tafamidis (N=8)	Tafamidis Naive (N=21)	All Subjects (N=29)
Number of adverse events	5	33	38
Subjects with adverse events	4 (50.0)	13 (61.9)	17 (58.6)
Subjects with serious adverse events	2 (25.0)	7 (33.3)	9 (31.0)
Subjects with severe adverse events	0	2 (9.5)	2 (6.9)
Subjects discontinued due to adverse events [a]	0	1 (4.8)	1 (3.4)
Subjects with dose reduced	0	0	0
Subjects with temporary discontinuation due to adverse events	0	0	0

Source: J-NDA Table 14.3.1.2.1.2
Data Cutoff: 22 May 2019
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.
Prior Tafamidis: subjects with prior tafamidis meglumine exposure (20 mg or 80 mg) at the time of initiating tafamidis 61 mg. Tafamidis-Naive: subjects who are naive to tafamidis exposure at the time of initiating tafamidis 61 mg.
J-NDA=Japan-New Drug Application, AE=adverse event
a. Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study.

日本人集団での因果関係を問わない有害事象を Table 8 に示した。

全集団での因果関係を問わない主な有害事象（全集団で 5%以上）［便秘（39 例），転倒，浮動性めまい（各 36 例），咳嗽および呼吸困難（各 31 例）］のうち，日本人集団でも認められた事象は便秘（3 例）のみであった。一方，日本人集団での因果関係を問わない主な有害事象（日本人集団で 2 例以上）は，便秘，心不全（各 3 例），心房粗動，胃食道逆流性疾患および肺炎（各 2 例）であった。これらの重症度は，重度の心房粗動（1 例）を除き，いずれも軽度または中等度であった。なお，重度の心房粗動は，重篤ではなく，治験薬との関連なしと判断された（J-NDA Table 14.3.1.2.6.1.2, Table 16.2.7.1）。

また，全集団のうち日本人集団のみで認められた有害事象は，肝機能異常，歯肉炎，外耳炎，扁桃炎，喘息および円形脱毛症（各 1 例）であった（J-NDA Table 14.3.1.2.3.1）。このうち肝機能異常（1 例）（詳細は 2.2 項参照）は重度かつ重篤で治験薬と関係ありと判断されたが，その他の事象はいずれも軽度で治験薬との関連なしと判断された（J-NDA Table 14.3.1.2.3.1, Table 14.3.1.2.3.2, Table 14.3.1.2.6.1.2, Table 16.2.7.1）。

Table 8. Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set (Study B3461045) (Japanese Subjects)

Number (%) of Subjects System Organ Class and Preferred Term	Prior Tafamidis (N=8)	Tafamidis Naive (N=21)	All Subjects (N=29)
With Any Adverse Event	**4 (50.0)**	**13 (61.9)**	**17 (58.6)**
心臓障害	1 (12.5)	6 (28.6)	7 (24.1)
心房粗動	1 (12.5)	1 (4.8)	2 (6.9)
心不全	0	3 (14.3)	3 (10.3)
急性心不全	0	1 (4.8)	1 (3.4)
慢性心不全	0	1 (4.8)	1 (3.4)

Table 8. Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set (Study B3461045) (Japanese Subjects)

Number (%) of Subjects System Organ Class and Preferred Term	Prior Tafamidis (N=8)	Tafamidis Naive (N=21)	All Subjects (N=29)
洞結節機能不全	0	1 (4.8)	1 (3.4)
内分泌障害	0	1 (4.8)	1 (3.4)
甲状腺機能低下症	0	1 (4.8)	1 (3.4)
胃腸障害	0	6 (28.6)	6 (20.7)
腹部膨満	0	1 (4.8)	1 (3.4)
便秘	0	3 (14.3)	3 (10.3)
胃食道逆流性疾患	0	2 (9.5)	2 (6.9)
嘔吐	0	1 (4.8)	1 (3.4)
肝胆道系障害	0	1 (4.8)	1 (3.4)
肝機能異常	0	1 (4.8)	1 (3.4)
感染症および寄生虫症	1 (12.5)	6 (28.6)	7 (24.1)
気管支炎	0	1 (4.8)	1 (3.4)
歯肉炎	1 (12.5)	0	1 (3.4)
帯状疱疹	0	1 (4.8)	1 (3.4)
上咽頭炎	0	1 (4.8)	1 (3.4)
外耳炎	0	1 (4.8)	1 (3.4)
咽頭炎	0	1 (4.8)	1 (3.4)
肺炎	0	2 (9.5)	2 (6.9)
扁桃炎	0	1 (4.8)	1 (3.4)
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (9.5)	2 (6.9)
挫傷	0	1 (4.8)	1 (3.4)
肋骨骨折	0	1 (4.8)	1 (3.4)
代謝および栄養障害	0	1 (4.8)	1 (3.4)
脱水	0	1 (4.8)	1 (3.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (9.5)	2 (6.9)
筋痙縮	0	1 (4.8)	1 (3.4)
筋肉痛	0	1 (4.8)	1 (3.4)
神経系障害	0	1 (4.8)	1 (3.4)
頭痛	0	1 (4.8)	1 (3.4)
精神障害	1 (12.5)	1 (4.8)	2 (6.9)
不安	0	1 (4.8)	1 (3.4)
譫妄	1 (12.5)	0	1 (3.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (12.5)	1 (4.8)	2 (6.9)
喘息	1 (12.5)	0	1 (3.4)
胸水	0	1 (4.8)	1 (3.4)
皮膚および皮下組織障害	1 (12.5)	1 (4.8)	2 (6.9)
円形脱毛症	0	1 (4.8)	1 (3.4)
湿疹	1 (12.5)	0	1 (3.4)

Table 8. Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set (Study B3461045) (Japanese Subjects)

Number (%) of Subjects System Organ Class and Preferred Term	Prior Tafamidis (N=8)	Tafamidis Naive (N=21)	All Subjects (N=29)

Source: J-NDA Table 14.3.1.2.3.2
Data Cutoff: 22 May 2019
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 v21.1 coding dictionary applied. MedDRA-J v21.1 coding dictionary applied.
Prior Tafamidis: subjects with prior tafamidis meglumine exposure (20 mg or 80 mg) at the time of initiating tafamidis 61 mg. Tafamidis-Naive: subjects who are naive to tafamidis exposure at the time of initiating tafamidis 61 mg.
J-NDA=Japan-New Drug Application, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities

2.1.1.2. 治験薬と関連がある有害事象

治験薬と関連がある有害事象の要約を Table 9 に示した。治験薬と関連のある有害事象は 53 例（9.0%）に認められた。

Table 9. Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment-Related) - Safety Analysis Set (Study B3461045)

Number (%) of Subjects	Prior Tafamidis (N=75)	Tafamidis Naive (N=512)	All Subjects (N=587)
Number of adverse events	7	70	77
Subjects with adverse events	5 (6.7)	48 (9.4)	53 (9.0)
Subjects with serious adverse events	1 (1.3)	8 (1.6)	9 (1.5)
Subjects with severe adverse events	2 (2.7)	6 (1.2)	8 (1.4)
Subjects discontinued due to adverse events [a]	0	5 (1.0)	5 (0.9)
Subjects with dose reduced	1 (1.3)	3 (0.6)	4 (0.7)
Subjects with temporary discontinuation due to adverse events	0	7 (1.4)	7 (1.2)

Source: J-NDA Table 14.3.1.3.1.1
Data Cutoff: 22 May 2019
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.
Prior Tafamidis: subjects with prior tafamidis meglumine exposure (20 mg or 80 mg) at the time of initiating tafamidis 61 mg. Tafamidis-Naive: subjects who are naive to tafamidis exposure at the time of initiating tafamidis 61 mg.
J-NDA=Japan-New Drug Application, AE=adverse event
a. Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study.

治験薬と関連がある主な有害事象（全集団で 5 例以上）は，下痢［10 例（1.7%）］，疲労［6 例（1.0%）］および浮動性めまい［5 例（0.9%）］あった。これらの事象はいずれも未投与群で認められ，大部分が軽度または中等度であった（J-NDA Table 14.3.1.3.6.1.1, Table 14.3.1.3.3.1）。

<日本人集団>

日本人集団での治験薬と関連がある有害事象の要約を Table 10 に示した。日本人集団の治験薬と関連がある有害事象の発現頻度について，全集団と比べて大きく異なる傾向は認められなかった。

Table 10. Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment-Related) - Safety Analysis Set (Study B3461045) (Japanese Subjects)

Number (%) of Subjects	Prior Tafamidis (N=8)	Tafamidis Naive (N=21)	All Subjects (N=29)
Number of adverse events	0	3	3
Subjects with adverse events	0	3 (14.3)	3 (10.3)
Subjects with serious adverse events	0	2 (9.5)	2 (6.9)
Subjects with severe adverse events	0	1 (4.8)	1 (3.4)
Subjects discontinued due to adverse events [a]	0	1 (4.8)	1 (3.4)
Subjects with dose reduced	0	0	0
Subjects with temporary discontinuation due to adverse events	0	0	0

Source: J-NDA Table 14.3.1.3.1.2
Data Cutoff: 22 May 2019
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.
Prior Tafamidis: subjects with prior tafamidis meglumine exposure (20 mg or 80 mg) at the time of initiating tafamidis 61 mg. Tafamidis-Naive: subjects who are naive to tafamidis exposure at the time of initiating tafamidis 61 mg.
J-NDA=Japan-New Drug Application, AE=adverse event
a. Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study.

治験薬と関連がある有害事象は未投与群の 3 例（10.3%）に認められ，その内訳は肝機能異常，洞結節機能不全および肺炎（各 1 例）であり，それぞれ重度，中等度および軽度であった（J-NDA Table 14.3.1.3.3.2, Table 14.3.1.3.6.1.2）。

2.1.2. 死亡

最終投与 28 日後までに死亡が報告された被験者は 28 例(4.8%)であり, 既投与群で 7 例(9.3%), 未投与群で 21 例（4.1%）であった。死因は，大部分（17/28 例）が基礎疾患であった（既投与群 5/7 例，未投与群 12/21 例）（J-NDA Table 14.3.2.3.1）。

タファミジス遊離酸 61 mg の安全性解析対象集団における最終投与 28 日後までに報告された死因を問わない死亡一覧を付録に示した。

<日本人集団>

最終投与 28 日後までに死亡が報告された日本人被験者は未投与群の 1 例（3.4%）のみで，死因は基礎疾患であった（詳細は 2.2 項参照）（J-NDA Table 14.3.2.3.2）。

2.1.3. その他の重篤な有害事象

因果関係を問わない重篤な有害事象（いずれかの群で 2%以上）を Table 11 に示した。

因果関係を問わない重篤な有害事象は，151 例（25.7%）に認められた。因果関係を問わない主な重篤な有害事象（全集団で 2%以上）は，急性心不全，心不全およびうっ血性心不全であった。

タファミジス遊離酸 61 mg の安全性解析対象集団における重篤な有害事象一覧を付録に示した。

Table 11. Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events (>=2% in Any Treatment Group) by MedDRA System Organ Class, Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set (Study B3461045)

Number (%) of Subjects System Organ Class Preferred Term	Prior Tafamidis (N=75)	Tafamidis Naive (N=512)	All Subjects (N=587)
With Any Serious Adverse Event	**20 (26.7)**	**131 (25.6)**	**151 (25.7)**
心臓障害	12 (16.0)	64 (12.5)	76 (12.9)
心房細動	2 (2.7)	9 (1.8)	11 (1.9)
心停止	3 (4.0)	2 (0.4)	5 (0.9)
心不全	0	13 (2.5)	13 (2.2)
急性心不全	2 (2.7)	16 (3.1)	18 (3.1)
うっ血性心不全	1 (1.3)	11 (2.1)	12 (2.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	3 (4.0)	7 (1.4)	10 (1.7)
家族性アミロイドーシス	3 (4.0)	7 (1.4)	10 (1.7)
感染症および寄生虫症	4 (5.3)	18 (3.5)	22 (3.7)
敗血症	2 (2.7)	1 (0.2)	3 (0.5)

Source: J-NDA Table 14.3.2.4.1.1
Data Cutoff: 22 May 2019
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 v21.1 coding dictionary applied. MedDRA-J v21.1 coding dictionary applied.
Prior Tafamidis: subjects with prior tafamidis meglumine exposure (20 mg or 80 mg) at the time of initiating tafamidis 61 mg. Tafamidis-Naive: subjects who are naive to tafamidis exposure at the time of initiating tafamidis 61 mg.
J-NDA=Japan-New Drug Application, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities

治験薬と関連のある重篤な有害事象は，9 例（1.5%）に認められた。この内訳は，心停止，心不全，洞結節機能不全，疲労，肝機能異常，アミロイドーシス，水分過負荷，失神および丘疹性皮疹（各 1 例）であり，心停止を除きいずれも未投与群で認められた（J-NDA Table 14.3.2.4.2.1）。

<日本人集団>

日本人集団での因果関係を問わない重篤な有害事象は, 9 例 (31.0%) に認められた。この内訳は，心不全（2 例），心房粗動，急性心不全，慢性心不全，洞結節機能不全，肝機能異常，肺炎および譫妄（各 1 例）であった（詳細は 2.2 項参照）（J-NDA Table 14.3.2.4.1.2）。このうち，治験薬と関連ありと判断された事象は，洞結節機能不全および肝機能異常であった（J-NDA Table 14.3.2.4.2.2）。

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

有害事象により試験中止に至った被験者は 24 例（4.1%）であり，既投与群で 5 例（6.7%），未投与群で 19 例（3.7%）であった（Table 5）。試験中止に至った主な有害事象（全集団で 3 例以上）は，家族性アミロイドーシス（4 例）および慢性心不全（3 例）であった。これらの事象はいずれも重篤であったが，治験薬と関連なしと判断された（J-NDA Table 14.3.1.1.2.1.1, Table 14.3.1.1.2.2）。治験薬と関連がある有害事象により試験中止に至った被験者は未投与群の 5 例（0.9%）であり，試験中止に至った事象の内訳は，下痢，斑状皮疹，鼓膜障害，全身性そう痒症および肝機能異常（各 1 例）であった。このうち，重篤な事象は肝機能異常のみであった（Table 9, J-NDA Table 14.3.1.1.2.2）。

<日本人集団>

有害事象により試験中止に至った日本人被験者は，未投与群の 1 例（3.4%）で，試験中止に至った有害事象は，肝機能異常で重篤かつ治験薬と関連ありと判断された（詳細は 2.2 項参照）（J-NDA Table 14.3.1.1.2.1.2, Table 14.3.1.1.2.2）。

2.1.4.2. 重篤な有害事象による試験中止

重篤な有害事象により試験中止に至った被験者は 17 例（2.9%）であり，既投与群で 5 例（6.7%），未投与群で 12 例（2.3%）であった（J-NDA Table 14.3.1.1.2.2）。このうち，試験中止に至った主な重篤な有害事象（全集団で 3 例以上）は，家族性アミロイドーシス（4 例）および慢性心不全（3 例）であり，いずれも治験薬との関連なしと判断された（2.1.4.1 項）（J-NDA Table 14.3.1.1.4.1.1）。

<日本人集団>

2.1.4.1 項参照

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

有害事象により治験薬投与を一時中止した被験者は 21 例（3.6%）であり，既投与群で 1 例（1.3%），未投与群で 20 例（3.9%）であった（Table 5）。治験薬投与の一時中止に至った主な有害事象（全集団で 2 例以上）は，疲労（4 例），下痢およびうっ血性心不全（各 3 例），発疹および体重減少（各 2 例）であり，このうち重度の事象は疲労（1 例）であった。治験薬と関連がある有害事象により治験薬投与を一時中止した被験者は未投与群の 7 例（1.2%）であり，投与の一時中止に至った主な有害事象（2 例以上）は疲労および下痢（各 2 例）であった。このうち重度の事象は疲労（1 例）であった（Table 9，J-NDA Table 16.2.7.1）。

有害事象によりタファミジス遊離酸 61 mg をタファミジスメグルミン 20 mg に減量した被験者は 5 例（0.9%）であり，既投与群で 1 例（1.3%），未投与群で 4 例（0.8%）であった（Table 5）。治験薬の減量に至った主な有害事象（全集団で 2 例以上）は，浮動性めまい（2 例）であり，いずれも治験薬と関連ありと判断された。これらの事象の重症度は重度および中等度（各 1 例）であった（Table 9，J-NDA Table 16.2.7.1）。

有害事象により治験薬投与を一時中止した被験者および有害事象により治験薬を減量した被験者の一覧は J-NDA Table 16.2.7.1 に示した。

<日本人集団>

有害事象により治験薬投与を一時中止または減量した日本人被験者はいなかった（Table 7）。

2.1.4.4. 器官別または症候群別有害事象の解析

特に注目すべき有害事象として，以下の事象について本項に示した。

胃腸関連事象（下痢関連事象，腹痛関連事象，膵炎関連事象），感染症関連事象，尿路感染関連事象，膣感染関連事象，過敏症関連事象，肝毒性関連事象，甲状腺機能障害関連事象，起立性低血圧関連事象，不整脈関連事象，頭蓋内新生物関連事象，無力症関連事象

無力症関連事象は，継続中の医薬品安全性監視活動および照会事項により追加した。無力症関連事象以外の特に注目すべき有害事象の設定理由は，M1.13 項 その他の資料に示した。

また，各事象の検討に用いた MedDRA 分類は以下のとおりである。

- 胃腸関連事象
  - 下痢関連事象：MedDRA 標準検索式の非感染性下痢（狭域）
  - 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）
  - 膵炎関連事象：MedDRA 標準検索式の急性膵炎（狭域）および膵炎関連の基本語（アミラーゼ異常，アミラーゼクレアチニンクリアランス比異常，アミラーゼ増加，血中トリプシン増加，高アミラーゼ血症，リパーゼ異常，リパーゼ増加，尿中リパーゼ増加，膵酵素異常，膵酵素検査異常，膵酵素増加および膵超音波検査異常）
- 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）
- 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 not elsewhere classified（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）
- 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）
- 過敏症関連事象：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，呼吸窮迫および上気道抵抗症候群）
- 肝毒性関連事象：MedDRA 標準検索式の薬剤に関連する肝障害—包括的検索（狭域）
- 甲状腺機能障害関連事象：MedDRA 標準検索式の甲状腺機能障害（広域および狭域）

- 起立性低血圧関連事象：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

- 不整脈関連事象 : 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）

- 頭蓋内新生物関連事象：MedDRA 高位グループ語の悪性および詳細不明の NEC および関連する基本語（中枢神経系白血病および中枢神経系リンパ腫）

- 無力症関連事象 : MedDRA 高位語の無力症（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）

特に注目すべき有害事象を Table 12 に示した。感染症関連事象は J-NDA Table 14.3.1.7.5.1 に示し，このうち重篤な事象を Table 12 に示した。特に注目すべき主な有害事象（全集団の 8%以上）は，胃腸関連事象，過敏症関連事象，起立性低血圧関連事象および不整脈関連事象であった。これらの大部分の事象は軽度または中等度であった（J-NDA Table 14.3.1.2.6.1.1）。なお，膣感染関連事象および頭蓋内新生物関連事象は認められなかった（J-NDA Table 14.3.1.7.8.1, Table 14.3.1.7.14.1）。

Table 12. Number and Proportion of Subjects with Adverse Events of Special Interest (All Causalities) - Safety Analysis Set (Study B3461045)

Number (%) of Subjects Adverse Event of Special Interest Preferred Term	Prior Tafamidis (N=75)	Tafamidis Naive (N=512)	All Subjects (N=587)
胃腸関連事象	**1 (1.3)**	**48 (9.4)**	**49 (8.3)**
腹痛	1 (1.3)	12 (2.3)	13 (2.2)
下腹部痛	0	3 (0.6)	3 (0.5)
上腹部痛	1 (1.3)	5 (1.0)	6 (1.0)
下痢	1 (1.3)	28 (5.5)	29 (4.9)
排便回数増加	0	2 (0.4)	2 (0.3)
急性膵炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)
感染症関連の重篤な事象	**4 (5.3)**	**18 (3.5)**	**22 (3.7)**
ウイルス性気管支炎	1 (1.3)	0	1 (0.2)
感染性滑液包炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)
蜂巣炎	1 (1.3)	4 (0.8)	5 (0.9)
肺炎	1 (1.3)	8 (1.6)	9 (1.5)
肺炎球菌性肺炎	1 (1.3)	0	1 (0.2)
敗血症	2 (2.7)	1 (0.2)	3 (0.5)
敗血症性ショック	0	2 (0.4)	2 (0.3)
尿路感染	0	1 (0.2)	1 (0.2)
尿路性敗血症	0	1 (0.2)	1 (0.2)
過敏症関連事象	**11 (14.7)**	**41 (8.0)**	**52 (8.9)**
喘息	1 (1.3)	0	1 (0.2)
皮膚炎	1 (1.3)	0	1 (0.2)
呼吸困難	7 (9.3)	24 (4.7)	31 (5.3)
労作性呼吸困難	0	1 (0.2)	1 (0.2)
湿疹	2 (2.7)	0	2 (0.3)
低酸素症	0	1 (0.2)	1 (0.2)

Table 12. Number and Proportion of Subjects with Adverse Events of Special Interest (All Causalities) - Safety Analysis Set (Study B3461045)

Number (%) of Subjects Adverse Event of Special Interest Preferred Term	Prior Tafamidis (N=75)	Tafamidis Naive (N=512)	All Subjects (N=587)
複合アレルギー	0	1 (0.2)	1 (0.2)
起坐呼吸	0	1 (0.2)	1 (0.2)
発疹	0	8 (1.6)	8 (1.4)
全身性皮疹	0	1 (0.2)	1 (0.2)
斑状皮疹	0	1 (0.2)	1 (0.2)
そう痒性皮疹	0	3 (0.6)	3 (0.5)
呼吸異常	1 (1.3)	0	1 (0.2)
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)
外陰腟発疹	0	1 (0.2)	1 (0.2)
喘鳴	1 (1.3)	1 (0.2)	2 (0.3)
起立性低血圧関連事象	**9 (12.0)**	**66 (12.6)**	**75 (12.8)**
浮動性めまい	5 (6.7)	31 (6.1)	36 (6.1)
労作性めまい	0	1 (0.2)	1 (0.2)
体位性めまい	0	1 (0.2)	1 (0.2)
転倒	4 (5.3)	32 (6.3)	36 (6.1)
低血圧	3 (4.0)	7 (1.4)	10 (1.7)
起立性低血圧	0	1 (0.2)	1 (0.2)
不整脈関連事象	**9 (12.0)**	**45 (8.8)**	**54 (9.2)**
上室性不整脈	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心房細動	5 (6.7)	24 (4.7)	29 (4.9)
心房粗動	1 (1.3)	9 (1.8)	10 (1.7)
心房頻脈	0	1 (0.2)	1 (0.2)
房室ブロック	1 (1.3)	0	1 (0.2)
完全房室ブロック	0	3 (0.6)	3 (0.5)
第一度房室ブロック	0	1 (0.2)	1 (0.2)
第二度房室ブロック	0	1 (0.2)	1 (0.2)
房室解離	0	1 (0.2)	1 (0.2)
右脚ブロック	0	3 (0.6)	3 (0.5)
心拍数不整	0	1 (0.2)	1 (0.2)
洞停止	1 (1.3)	0	1 (0.2)
洞結節機能不全	0	2 (0.4)	2 (0.3)
上室性頻脈	0	2 (0.4)	2 (0.3)
頻脈性不整脈	1 (1.3)	0	1 (0.2)
心室性不整脈	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心室性頻脈	2 (2.7)	2 (0.4)	4 (0.7)
尿路感染関連事象	**3 (4.0)**	**12 (2.3)**	**15 (2.6)**
尿路感染	3 (4.0)	10 (2.0)	13 (2.2)
尿路性敗血症	0	2 (0.4)	2 (0.3)
無力症関連事象	**2 (2.7)**	**32 (6.3)**	**34 (5.8)**
無力症	1 (1.3)	10 (2.0)	11 (1.9)
疲労	1 (1.3)	25 (4.9)	26 (4.4)
嗜眠	0	4 (0.8)	4 (0.7)
肝毒性関連事象	**1 (1.3)**	**11 (2.1)**	**12 (2.0)**
腹水	0	2 (0.4)	2 (0.3)

Table 12. Number and Proportion of Subjects with Adverse Events of Special Interest (All Causalities) - Safety Analysis Set (Study B3461045)

Number (%) of Subjects Adverse Event of Special Interest Preferred Term	Prior Tafamidis (N=75)	Tafamidis Naive (N=512)	All Subjects (N=587)
肝臓うっ血	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肝性脳症	1 (1.3)	0	1 (0.2)
肝不全	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肝機能異常	0	1 (0.2)	1 (0.2)
国際標準比増加	0	2 (0.4)	2 (0.3)
虚血性肝炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)
黄疸	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肝機能検査値上昇	0	3 (0.6)	3 (0.5)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.2)	1 (0.2)
甲状腺機能障害関連事象	**2 (2.7)**	**5 (1.0)**	**7 (1.2)**
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	2 (0.4)	2 (0.3)
甲状腺機能亢進症	1 (1.3)	0	1 (0.2)
甲状腺機能低下症	1 (1.3)	3 (0.6)	4 (0.7)

Source: J-NDA Table 14.3.1.7.1
Data Cutoff: 22 May 2019
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the number 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 21.1 coding dictionary applied. MedDRA-J v21.1 coding dictionary applied.
Prior Tafamidis: subjects with prior tafamidis meglumine exposure (20 mg or 80 mg) at the time of initiating tafamidis 61 mg. Tafamidis-Naive: subjects who are naive to tafamidis exposure at the time of initiating tafamidis 61 mg.
J-NDA=Japan-New Drug Application, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities

<日本人集団>

日本人集団で認められた特に注目すべき有害事象は，不整脈関連事象（3 例），感染症関連の重篤な事象，過敏症関連事象，肝毒性関連事象および甲状腺機能障害関連事象（各 1 例）であった。この内訳は心房粗動（2 例），肺炎，喘息・湿疹，洞結節機能不全，肝機能異常および甲状腺機能低下症（各 1 例）であり，このうち重度の事象は心房粗動および肝機能異常（各 1 例）であった（J-NDA Table 14.3.1.7.2，Table 16.2.7.1, Table 16.2.7.4.7）。

2.2. 個別有害事象の文章による説明

データカットオフ日（2019 年 5 月 22 日）時点で治験依頼者の安全性データベースに収集されていたタファミジス遊離酸 61 mg を投与した被験者の死亡および重篤な有害事象に関する安全性の叙述を第 5 部の Serious Adverse Event (SAE) Narrative に示すとともに，日本人集団での死亡および重篤な有害事象に関する叙述の要約を以下に示した。

死亡

- 被験者番号：[redacted]（未投与群）

7[redacted]歳の男性。タファミジス遊離酸 61 mg の投与開始 28 日目に慢性心不全が発現し，同日入院した。その後，36 日目に回復し退院した。その後 86 日目に再び慢性心不全が発現し同日入院し，91 日目に死亡した。いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された。死因は基礎疾患であった。

重篤な有害事象

- 被験者番号：[redacted]（未投与群）

7[redacted]歳の男性。タファミジス遊離酸 61 mg の投与開始 23 日目に心不全が発現し，同日入院した。その後 30 日目に回復し，同日退院した。治験薬との関連なしと判断された。

- 被験者番号：[redacted]（未投与群）

8[redacted]歳の男性。タファミジス遊離酸 61 mg の投与開始 109 日目に肺炎が発現し，翌日入院した。その後 126 日目に退院し，132 日目（最終来院日）に回復が確認された。治験薬との関連なしと判断された。

- 被験者番号：[redacted]（未投与群）

7[redacted]歳の男性。タファミジス遊離酸 61 mg の投与開始 107 日目に洞結節機能不全が発現し，113 日目に入院した。その後，122 日目に回復し，退院した。治験薬と関連ありと判断された。

- 被験者番号：[redacted]（未投与群）

8[redacted]歳の男性。タファミジス遊離酸 61 mg の投与開始 2 日目に肝機能異常が発現し，同日入院し，治験薬投与を中止した。その後，23 日目に回復し，25 日目に退院した。治験薬と関連ありと判断された。

- 被験者番号：[redacted]（未投与群）

7[redacted]歳の男性。タファミジス遊離酸 61 mg の投与開始 21 日目に心不全が発現し，同日入院した。その後，27 日目に症状が改善したことより退院し，28 日目に回復が確認された。78 日目に再び心不全が発現し，同日入院した。その後，90 日目に退院し，91 日目に回復が確認された。いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された。

- 被験者番号：[redacted]（未投与群）

6[redacted]歳の男性。タファミジス遊離酸 61 mg の投与開始 35 日目に急性心不全と診断され，同日入院した。その後，52 日目に回復し，同日退院した。治験薬との関連なしと判断された。

- 被験者番号：[redacted]（既投与群）

8[redacted]歳の男性。タファミジス遊離酸 61 mg の投与開始 56 日目に心房粗動が発現し，81 日目に入院した。その後，82 日目に回復し，同日退院した。治験薬との関連なしと判断された。

- 被験者番号：[redacted]（既投与群）

8[redacted]歳の男性。タファミジス遊離酸 61 mg の投与開始 31 日目に譫妄が発現し，療養目的で入院していた施設から転院した。その後，80 日目（最終来院日）に軽快のため追跡終了とした。治験薬との関連なしと判断された。

3. 臨床検査値の評価（該当なし）

B3461045 試験では，データカットオフ日（2019 年 5 月 22 日）時点での臨床検査値に関する解析は計画していなかった。

4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目（該当なし）

B3461045 試験では，データカットオフ日（2019 年 5 月 22 日）時点でのバイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目に関する解析は計画していなかった。

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（該当なし）

内因性要因の検討は行わなかった。

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遊離酸 61 mg 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安全性に対する影響は小さく，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（M2.7.1 項）。

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 2 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（M1.13 項 その他の資料）。

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，タファミジス遊離酸 61 mg 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遊離酸 61 mg 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，タファミジスの臨床用量の 2.4 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遊離酸 61 mg を投与すべきではない。妊娠可能な女性は，タファミジス遊離酸 61 mg の投与期間中，および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遊離酸61 mg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遊離酸 61 mg の投与を避ける，またはタファミジス遊離酸 61 mg 投与中の授乳を避けるよう注意喚起を行う。

5.5. 過量投与

タファミジス遊離酸 61 mg 投与例 8 例に過量投与が認められたが，過量投与に関連する有害事象は報告されていない（J-NDA Table 16.2.5.1.1, Table 16.2.5.2.5）。

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

タファミジス遊離酸 61 mg の安全性解析対象例において，タファミジスの投与を突然終了した被験者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

タファミジス遊離酸61 mg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，タファミジス遊離酸 61 mg の安全性解析対象例での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

生理活性成分としてのタファミジスは，トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー（ATTR-PN）の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た。現在，ATTR-PN の末梢神経障害の進行抑制および ATTR-CM（野生型および変異型）を効能・効果として，タファミジスメグルミンまたはタファミジス遊離酸は全世界 40 ヵ国以上で承認を取得している。なお，日本では ATTR-PN の末梢神経障害の進行抑制の効能・効果で 2013 年 9 月 20 日に，ATTR-CM（野生型および変異型）の効能・効果で 2019 年 3 月 26 日にタファミジスメグルミンは承認を取得している。

市販後，タファミジスに関する有害事象報告を含む定期集積報告を規制当局に提出している。この定期集積報告には，米国食品医薬品庁に提出する定期副作用報告書「New Drug Application（NDA）Periodic Adverse Drug Experience Report（PADER）」ならびに欧州医薬品庁およびその他の国の保健当局に提出する Periodic Benefit Risk Evaluation Report（PBRER）がある。

NDA PADER：タファミジス遊離酸

- NDA PADER 1（報告対象期間：2019 年 5 月 3 日～2019 年 8 月 2 日）

  タファミジス遊離酸の患者 38 例に 74 件の有害事象が報告された。

- NDA PADER 2（報告対象期間：2019 年 8 月 3 日～2019 年 11 月 2 日）

  タファミジス遊離酸の患者 33 例に 105 件の有害事象が報告された。

- NDA PADER 3（報告対象期間：2019 年 11 月 3 日～2020 年 2 月 2 日）

  タファミジス遊離酸の患者 62 例に 178 件の有害事象が報告された。

- NDA PADER 4（報告対象期間：2020 年 2 月 3 日～2020 年 5 月 2 日）

  タファミジス遊離酸の患者 111 例に 300 件の有害事象が報告された。

- NDA PADER 5（報告対象期間：2020 年 5 月 3 日～2020 年 8 月 2 日）

  タファミジス遊離酸の患者 121 例に 328 件の有害事象が報告された。

結論：NDA PADER 1～5 では，タファミジス遊離酸のベネフィット・リスクプロファイルに影響を及ぼす新たな安全性リスクは特定されなかった。

PBRER：タファミジスメグルミンおよびタファミジス遊離酸

- PBRER（報告対象期間：2019 年 5 月 16 日～2020 年 5 月 15 日）

臨床試験でのタファミジスメグルミンおよびタファミジス遊離酸の累積患者数は 2,356 人であった。市販後でのタファミジス曝露量は累積すると約 16,388 患者・年であった。この報告期間での市販後でのタファミジス曝露量は累積すると約 9,684 患者・年であった。この報告対象期間に臨床試験および市販後の情報源から受領した安全性データから，新たな安全性リスクは特定されなかった。

NDA PADER 1～5 および PBRER は，M5.3.6 として本申請資料に含めた。

7. 付録

- Death and Serious Adverse Event Listings

付録：Death and Serious Adverse Event Listings

1. 死亡一覧

Table 1.　死亡一覧（B3461045 試験）

被験者番号	投与群 [a]	有害事象（死因）	死亡日	タファミジス遊離酸 61 mg 投与開始日	投与終了日
10011012	既投与群	治験対象疾患	01JAN2019	6NOV2018	07DEC2018
10131024	既投与群	治験対象疾患	11FEB2019	12OCT2018	11FEB2019
10591004	既投与群	治験対象疾患	06APR2019	07NOV2018	05APR2019
10431026	既投与群	治験対象疾患	25FEB2019	26SEP2018	14FEB2019
10431032	既投与群	治験対象疾患	28JAN2019	31AUG2018	26JAN2019
10671006	既投与群	心停止	06JAN2019	03JAN2019	05JAN2019
10841004	既投与群	肺腫瘍	17APR2019	05MAR2019	08APR2019
10021037	未投与群	治験対象疾患	21FEB2019	21FEB2019	21FEB2019
10051041	未投与群	治験対象疾患	10APR2019	04JAN2019	05APR2019
10051043	未投与群	末期腎疾患	05FEB2019	06DEC2018	29JAN2019
10051065	未投与群	治験対象疾患	17FEB2019	04JAN2019	12FEB2019
10071023	未投与群	敗血症	03APR2019	24JAN2019	03APR2019
10111056	未投与群	治験対象疾患	07MAY2019	05MAR2019	01MAY2019
10141016	未投与群	不明	10APR2019	16OCT2018	10APR2019
10141026	未投与群	治験対象疾患	30APR2019	24OCT2018	21APR2019
10141043	未投与群	治験対象疾患	24APR2019	08NOV2018	21APR2019
10431042	未投与群	疾患進行	03OCT2018	05SEP2018	21SEP2018
10431045	未投与群	治験対象疾患	29OCT2018	07SEP2018	29OCT2018
10431048	未投与群	心停止 硬膜下血腫	02APR2019	14SEP2018	30MAR2019
10431049	未投与群	疾患進行	29NOV2018	14SEP2018	26NOV2018
10431056	未投与群	虚血性発作の合併症	08MAR2019	25SEP2018	09FEB2019
10431074	未投与群	疾患進行	05NOV2018	04OCT2018	04NOV2018
10431097	未投与群	治験対象疾患	13APR2019	24OCT2018	12APR2019
10581022	未投与群	治験対象疾患	21MAY2019	01MAY2019	07MAY2019
[redacted]	未投与群	治験対象疾患	09MAY2019	08FEB2019	24APR2019
10771016	未投与群	治験対象疾患	17JAN2019	05JAN2019	12JAN2019
10821005	未投与群	治験対象疾患	19MAY2019	03MAY2019	18MAY2019
11101012	未投与群	疾患進行	25APR2019	04APR2019	24APR2019

Table 1.　死亡一覧（B3461045 試験）

被験者番号	投与群 [a]	有害事象（死因）	死亡日	タファミジス遊離酸 61 mg 投与開始日	投与終了日

Source: J-NDA Table 16.2.5.1.1, 16.2.7.5
データカットオフ：2019 年 5 月 22 日
有害事象は MedDRA v21.1 でコーディングし，MedDRA-J v21.1 を用いて翻訳した。
タファミジス遊離酸 61 mg の最終投与後 28 日以内の死亡を含めた。
J-NDA=Japan-New Drug Application, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities
a. 既投与群:タファミジス遊離酸 61 mg 投与開始時点でタファミジスメグルミンの投与を受けたことがある被験者。未投与群:タファミジス遊離酸 61 mg 投与開始時点でタファミジスメグルミンの投与を受けたことがない被験者。

2. 重篤な有害事象一覧

Table 2. 重篤な有害事象一覧（B3461045 試験）

被験者番号	投与群 [a]	性別/年齢 [b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c,d]	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]
10011004	既投与群	男/76/白人	肝性脳症	26	[204]		重度	変更なし	未回復	なし
10011022	未投与群	男/83/白人	下腹部痛	143	[204]		軽度	中断	未回復	なし
10011026	未投与群	男/92/白人	失神	16	18		重度	変更なし	回復	あり
10011029	未投与群	男/63/黒人	心拍数減少	65	67		軽度	変更なし	回復	なし
10011032	未投与群	男/75/白人	丘疹性皮疹	98	137		中等度	中断	回復	あり
10011035	未投与群	男/75/白人	筋肉内出血	129	[160]		中等度	変更なし	未回復	なし
10021032	未投与群	男/86/白人	うっ血性心不全	36	45		重度	変更なし	回復	なし
			肺水腫	36	45		重度	変更なし	回復	なし
			脳血管発作	95	97		重度	変更なし	回復	なし
			小腸閉塞	98	106		重度	変更なし	回復	なし
10021037	未投与群	男/82/白人	心停止	1	1	1	重度	変更なし	回復	なし
10031005	未投与群	女/72/黒人	漿液腫	39	50		中等度	変更なし	回復	なし
			水分過負荷	57	66		中等度	変更なし	回復	あり
10051010	既投与群	男/58/黒人	うっ血性心不全	3	6		中等度	変更なし	回復	なし
			急性左室不全	9	34		重度	変更なし	回復	なし
10051026	未投与群	男/79/白人	心不全	122	123		中等度	変更なし	回復	なし
10051029	未投与群	男/82/白人	うっ血性心不全	29	30		中等度	変更なし	回復	なし
			脱水	109	113		中等度	変更なし	回復	なし
10051034	未投与群	男/62/白人	心室性頻脈	140	141		軽度	変更なし	回復	なし
10051040	未投与群	男/76/黒人	急性心筋梗塞	120	122		重度	変更なし	回復	なし
			アミロイドーシス	126	[139]		重度	中止	未回復	なし
10051041	未投与群	男/80/白人	水分過負荷	1	6	97	中等度	変更なし	回復	なし
			心アミロイドーシス	78	97	97	重度	中止	回復	なし
10051043	未投与群	男/86/白人	蜂巣炎	8	28	62	中等度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	44	62	62	中等度	中止	回復	なし

Table 2.　重篤な有害事象一覧（B3461045 試験）

被験者番号	投与群 [a]	性別/年齢 [b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c,d]	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]
10051050	未投与群	男/66/白人	肺炎	39	41		中等度	変更なし	回復	なし
			心房細動	53	60		中等度	変更なし	回復	なし
			失神	61	66		中等度	変更なし	回復	なし
			高カリウム血症	67	68		重度	変更なし	回復	なし
			心房細動	67	70		中等度	変更なし	回復	なし
10051062	未投与群	男/82/白人	失神	92	98		中等度	中断	回復	なし
10051065	未投与群	男/77/白人	うっ血性心不全	40	45	45	重度	中止	回復	なし
10051067	未投与群	男/76/黒人	急性心不全	135	[137]		中等度	変更なし	未回復	なし
10051069	未投与群	男/76/白人	心不全	73	77		中等度	変更なし	回復	なし
			胸痛	81	83		中等度	変更なし	回復	なし
			心停止	85	90		重度	変更なし	回復	なし
			疲労	108	[134]		中等度	変更なし	未回復	なし
10051071	未投与群	男/84/白人	心膜炎	39	41		中等度	変更なし	回復	なし
10051072	未投与群	男/81/白人	呼吸困難	115	116		中等度	変更なし	回復	なし
10051076	未投与群	男/83/黒人	蜂巣炎	6	7		中等度	変更なし	回復	なし
			蜂巣炎	17	18		中等度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	71	72		中等度	変更なし	回復	なし
			胸痛	74	75		中等度	変更なし	回復	なし
10051078	未投与群	男/73/白人	失神寸前の状態	21	22		中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			洞結節機能不全	31	39		中等度	変更なし	後遺症あり	なし
10051080	未投与群	男/76/白人	水分過負荷	27	34		中等度	変更なし	回復	なし
10071013	未投与群	男/78/白人	胃腸出血	19	22		中等度	変更なし	回復	なし
			感染性滑液包炎	166	[167]		中等度	変更なし	未回復	なし
10071015	未投与群	男/75/白人	痛風	64	82		中等度	変更なし	回復	なし
10071023	未投与群	男/80/白人	脊椎圧迫骨折	51	[70]	70	中等度	変更なし	未回復	なし
			敗血症	63	70	70	重度	変更なし	回復	なし

Table 2.　重篤な有害事象一覧（B3461045 試験）

被験者番号	投与群 [a]	性別/年齢 [b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c,d]	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]
10111043	未投与群	男/89/白人	高カリウム血症	60	63		重度	変更なし	回復	なし
			徐脈	60	73		重度	変更なし	回復	なし
			急性腎障害	61	63		中等度	変更なし	回復	なし
			心原性ショック	61	65		重度	変更なし	回復	なし
			完全房室ブロック	61	73		重度	変更なし	回復	なし
			心不全	61	73		重度	変更なし	回復	なし
			虚血性肝炎	61	73		中等度	変更なし	回復	なし
			急性心筋梗塞	62	73		中等度	変更なし	回復	なし
10111045	未投与群	男/76/白人	心不全	36	41		重度	変更なし	回復	なし
10111056	未投与群	男/76/白人	疾患進行	60	64	64	重度	変更なし	回復	なし
10131018	既投与群	男/88/白人	急性心不全	57	60		重度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	80	89		重度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	182	183		中等度	変更なし	回復	なし
			肉離れ	182	183		中等度	変更なし	回復	なし
			背部痛	205	207		重度	変更なし	回復	なし
10131024	既投与群	男/77/白人	肺炎	106	110	123	重度	変更なし	回復	なし
			敗血症	106	110	123	重度	変更なし	回復	なし
			心停止	123	123	123	重度	中止	回復	なし
10131026	既投与群	男/77/白人	房室ブロック	65	69		重度	変更なし	回復	なし
10131054	未投与群	男/69/白人	肩回旋筋腱板症候群	63	64		重度	変更なし	回復	なし
			腱鞘炎	63	64		重度	変更なし	回復	なし
10131061	未投与群	女/77/白人	基底細胞癌	97	114		中等度	変更なし	回復	なし
10131062	未投与群	男/76/白人	狭心症	75	76		重度	変更なし	回復	なし
10141016	未投与群	男/69/黒人	急性心不全	65	75	177	重度	変更なし	回復	なし
			胆道仙痛	132	133	177	重度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	140	157	177	重度	変更なし	回復	なし
			突然死	177	177	177	重度	中止	回復	なし
10141022	未投与群	男/83/白人	股関節部骨折	184	189		重度	変更なし	後遺症あり	なし
10141024	未投与群	男/76/白人	急性膵炎	140	141		中等度	変更なし	回復	なし

Table 2.　重篤な有害事象一覧（B3461045 試験）

被験者番号	投与群 [a]	性別/年齢 [b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c,d]	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]
10141026	未投与群	男/77/黒人	急性心不全	153	156	189	中等度	変更なし	回復	なし
			慢性心不全	163	189	189	重度	中止	回復	なし
			腹部不快感	171	[189]	189	中等度	変更なし	未回復	なし
			急性腎障害	176	[189]	189	重度	変更なし	未回復	なし
10141029	未投与群	男/74/白人	低ナトリウム血症	106	115		重度	変更なし	回復	なし
			甲状腺機能低下症	106	115		重度	変更なし	回復	なし
			ミオクローヌス	106	115		中等度	変更なし	回復	なし
			転倒	121	128		重度	変更なし	後遺症あり	なし
			脊椎圧迫骨折	121	128		重度	変更なし	後遺症あり	なし
			急性心不全	145	154		重度	変更なし	後遺症あり	なし
10141030	未投与群	男/88/白人	転倒	199	200		中等度	変更なし	回復	なし
			皮膚擦過傷	199	200		中等度	変更なし	回復	なし
10141035	未投与群	男/82/白人	急性心不全	44	51		重度	変更なし	後遺症あり	なし
			胸水	44	51		重度	変更なし	後遺症あり	なし
			慢性心不全	54	[56]		重度	中止	未回復	なし
			胸水	54	[56]		重度	変更なし	未回復	なし
10141040	未投与群	男/95/白人	脳症	105	111		中等度	変更なし	回復	なし
10141043	未投与群	男/66/白人	転倒	89	89	168	中等度	変更なし	回復	なし
			皮膚裂傷	89	105	168	中等度	変更なし	回復	なし
			心房細動	90	93	168	中等度	変更なし	回復	なし
			ACUTE BLOOD LOSS ANEMIA@@	90	105	168	中等度	変更なし	回復	なし
			敗血症性ショック	90	105	168	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			急性心不全	95	105	168	中等度	変更なし	回復	なし
			嗜眠	135	138	168	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			脳症	147	149	168	中等度	変更なし	後遺症あり	なし
			脳症	153	157	168	重度	変更なし	後遺症あり	なし
			慢性心不全	166	168	168	重度	中止	回復	なし

Table 2.　重篤な有害事象一覧（B3461045 試験）

被験者番号	投与群 [a]	性別/年齢 [b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c,d]	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]
10141044	未投与群	男/80/白人	無力症	57	59		中等度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	57	59		中等度	変更なし	回復	なし
			蜂巣炎	120	124		中等度	変更なし	後遺症あり	なし
10141045	未投与群	男/73/白人	心房細動	83	85		中等度	変更なし	回復	なし
10141057	未投与群	男/71/白人	急性心不全	75	[92]		重度	変更なし	未回復	なし
			急性腎障害	75	96		重度	変更なし	回復	なし
10141060	未投与群	男/67/黒人	急性心不全	81	84		重度	変更なし	回復	なし
			徐脈	88	94		重度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	88	94		重度	変更なし	回復	なし
			心房細動	155	157		重度	変更なし	回復	なし
10141061	未投与群	男/69/黒人	急性心不全	137	143		重度	変更なし	回復	なし
10141067	未投与群	男/83/黒人	呼吸困難	57	59		中等度	変更なし	回復	なし
			多汗症	57	59		中等度	変更なし	回復	なし
			駆出率	58	[175]		重度	変更なし	未回復	なし
			右室機能不全	58	[175]		重度	変更なし	未回復	なし
10141072	未投与群	男/80/白人	貧血	33	38		重度	変更なし	回復	なし
			胃腸出血	33	38		重度	変更なし	回復	なし
10141075	未投与群	男/75/黒人	急性心不全	92	103		重度	変更なし	回復	なし
10141078	未投与群	男/73/白人	心房細動	120	123		重度	変更なし	回復	なし
10141079	未投与群	男/85/白人	急性腎障害	137	149		重度	変更なし	回復	なし
			呼吸困難	137	149		重度	変更なし	回復	なし
			急性呼吸不全	138	149		重度	変更なし	回復	なし
			肺炎	138	149		重度	変更なし	回復	なし
10141092	未投与群	女/73/白人	大腸炎	29	30		中等度	変更なし	回復	なし
			下痢	29	30		中等度	変更なし	回復	なし
10141094	未投与群	男/73/黒人	急性心不全	28	56		中等度	変更なし	回復	なし
			心原性ショック	47	49		重度	変更なし	回復	なし
10141102	未投与群	男/80/黒人	心房粗動	77	79		重度	変更なし	回復	なし
			脱水	77	79		重度	変更なし	回復	なし
10141105	未投与群	男/93/白人	急性心不全	23	30		重度	変更なし	回復	なし

Table 2.　重篤な有害事象一覧（B3461045 試験）

被験者番号	投与群 [a]	性別/年齢 [b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c,d]	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]
10141106	未投与群	男/77/白人	幻覚	60	61		重度	変更なし	回復	なし
			陰嚢腫脹	60	61		重度	変更なし	回復	なし
10431020	既投与群	男/84/白人	僧帽弁閉鎖不全症	112	113		中等度	変更なし	回復	なし
10431026	既投与群	男/86/白人	急性腎障害	135	139	153	中等度	変更なし	回復	なし
			心停止	145	149	153	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	153	153	153	重度	中止	回復	なし
10431030	既投与群	男/79/白人	浮動性めまい	76	83		中等度	変更なし	回復	なし
			膀胱癌	157	[264]		中等度	変更なし	未回復	なし
10431032	既投与群	男/74/白人	低血圧	100	102	151	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	151	151	151	重度	中止	回復	なし
10431034	既投与群	男/77/白人	心房細動	126	127		中等度	変更なし	回復	なし
10431036	既投与群	女/78/黒人	家族性アミロイドーシス	125	129		中等度	変更なし	回復	なし
			心房細動	221	222		中等度	変更なし	後遺症あり	なし
10431037	未投与群	男/78/白人	基底細胞癌	182	[278]		軽度	変更なし	未回復	なし
			腎障害	272	[278]		中等度	変更なし	未回復	なし
10431042	未投与群	男/95/白人	疾患進行	29	29	29	重度	中止	回復	なし
10431045	未投与群	男/78/白人	家族性アミロイドーシス	53	53	53	重度	変更なし	回復	なし
10431048	未投与群	男/70/白人	転倒	198	[201]	201	重度	変更なし	未回復	なし
			硬膜下血腫	198	[201]	201	重度	変更なし	未回復	なし
			頭蓋内出血	201	201	201	重度	中止	回復	なし
			呼吸不全	201	201	201	重度	中止	回復	なし
10431049	未投与群	男/88/白人	敗血症性ショック	54	69	77	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	77	77	77	重度	中止	回復	なし

Table 2.　重篤な有害事象一覧（B3461045 試験）

被験者番号	投与群 [a]	性別/年齢 [b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c,d]	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]
10431056	未投与群	女/80/黒人	心不全	22	29	165	中等度	中断	後遺症あり	なし
			心不全	42	50	165	中等度	中断	後遺症あり	なし
			虚血性脳卒中	148	152	165	重度	中断	後遺症あり	なし
			虚血性脳卒中	165	165	165	重度	変更なし	回復	なし
10431058	未投与群	男/77/白人	胃腸出血	27	37		中等度	変更なし	回復	なし
10431059	未投与群	男/78/白人	末梢動脈閉塞性疾患	219	223		中等度	変更なし	回復	なし
			肺炎	219	223		中等度	変更なし	回復	なし
10431062	未投与群	男/75/白人	肺炎	100	104		中等度	変更なし	回復	なし
			肺炎	[128]	[155]		中等度	変更なし	回復	なし
			肺炎	[156]	[186]		中等度	変更なし	回復	なし
			肺炎	188	191		中等度	変更なし	回復	なし
10431063	未投与群	男/68/白人	関節痛	134	136		中等度	変更なし	回復	なし
10431064	未投与群	男/76/白人	心房細動	110	112		中等度	変更なし	回復	なし
			心房粗動	110	112		中等度	変更なし	回復	なし
10431065	未投与群	女/69/黒人	腹痛	187	190		中等度	変更なし	回復	なし
			一過性脳虚血発作	227	230		中等度	変更なし	回復	なし
10431070	未投与群	男/81/白人	家族性アミロイドーシス	82	84		中等度	変更なし	回復	なし
			肺炎	131	135		中等度	変更なし	回復	なし
			肺アミロイドーシス	145	145		中等度	変更なし	回復	なし
			急性呼吸不全	182	186		中等度	変更なし	回復	なし
			低酸素症	182	186		中等度	変更なし	回復	なし
			家族性アミロイドーシス	195	199		重度	変更なし	回復	なし
10431074	未投与群	男/70/白人	疾患進行	33	33	33	重度	変更なし	回復	なし
10431076	未投与群	男/77/白人	急性心不全	25	29		中等度	変更なし	回復	なし
			上室性頻脈	25	29		中等度	変更なし	回復	なし
			関節痛	132	135		重度	変更なし	回復	なし
			転倒	172	177		中等度	変更なし	回復	なし
			心房細動	194	194		中等度	変更なし	回復	なし

Table 2.　重篤な有害事象一覧（B3461045 試験）

被験者番号	投与群 [a]	性別/年齢 [b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c,d]	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]
10431079	未投与群	男/78/白人	家族性アミロイドーシス	17	17		中等度	変更なし	回復	なし
			悪性黒色腫	169	[225]		中等度	変更なし	未回復	なし
10431084	未投与群	男/80/白人	水分過負荷	62	65		中等度	変更なし	回復	なし
			貧血	133	138		中等度	変更なし	後遺症あり	なし
10431085	未投与群	男/78/白人	上室性頻脈	65	66		中等度	変更なし	回復	なし
10431087	未投与群	男/73/白人	脳血管発作	58	60		中等度	変更なし	回復	なし
10431088	未投与群	男/77/白人	鼻出血	157	158		中等度	変更なし	回復	なし
10431091	未投与群	男/75/白人	大動脈狭窄	64	66		軽度	変更なし	回復	なし
			心房細動	93	[106]		中等度	変更なし	回復	なし
			尿閉	93	[106]		軽度	変更なし	回復	なし
			肺腺癌	174	[217]		中等度	変更なし	未回復	なし
10431093	未投与群	女/81/白人	転倒	69	69		中等度	変更なし	後遺症あり	なし
10431097	未投与群	男/92/白人	家族性アミロイドーシス	172	172	172	重度	中止	回復	なし
10431099	未投与群	女/80/白人	貧血	188	203		重度	変更なし	回復	なし
			呼吸困難	188	203		重度	変更なし	回復	なし
10431101	未投与群	男/75/白人	上室性不整脈	92	93		中等度	変更なし	後遺症あり	なし
10431106	未投与群	男/92/白人	肺炎	103	112		中等度	変更なし	回復	なし
10431111	未投与群	男/74/白人	腸閉塞	62	69		中等度	変更なし	回復	なし
			脱水	103	108		中等度	変更なし	回復	なし
			心房粗動	157	157		中等度	変更なし	回復	なし
10431122	未投与群	男/77/白人	関節炎	98	99		中等度	変更なし	回復	なし
10431127	未投与群	男/79/白人	尿路性敗血症	103	113		中等度	変更なし	回復	なし
10431138	未投与群	男/78/白人	心不全	49	62		中等度	変更なし	回復	なし
10431140	未投与群	男/79/白人	心不全	69	69		中等度	変更なし	回復	なし
			心房細動	143	[167]		重度	変更なし	未回復	なし
10431143	未投与群	男/88/白人	呼吸困難	57	[78]		中等度	変更なし	回復	なし
			呼吸困難	129	138		中等度	変更なし	回復	なし

Table 2.　重篤な有害事象一覧（B3461045 試験）

被験者番号	投与群 [a]	性別/年齢 [b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c,d]	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]
10431147	未投与群	男/81/白人	頚髄神経根障害	74	75		中等度	変更なし	回復	なし
			胸痛	74	75		中等度	変更なし	回復	なし
			呼吸困難	153	[155]		重度	変更なし	未回復	なし
			不全片麻痺	153	[155]		重度	変更なし	未回復	なし
10431148	未投与群	男/77/黒人	外科的脊椎固定	35	41		中等度	変更なし	回復	なし
			大うつ病	76	93		中等度	変更なし	回復	なし
10431154	未投与群	男/75/白人	基底細胞癌	54	61		中等度	変更なし	回復	なし
			基底細胞癌	54	61		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	未投与群	女/7[redacted]/アジア人	急性左室不全	109	112		重度	変更なし	回復	なし
10431156	未投与群	男/71/黒人	家族性アミロイドーシス	48	52		中等度	変更なし	回復	なし
10431166	未投与群	男/72/白人	膨大細胞腫	40	41		中等度	変更なし	後遺症あり	なし
10431169	未投与群	男/79/白人	変形性関節症	88	90		重度	変更なし	回復	なし
10431170	未投与群	男/62/白人	家族性アミロイドーシス	77	[93]		中等度	変更なし	未回復	なし
10501009	既投与群	男/78/白人	肺炎球菌性肺炎	113	127		重度	変更なし	回復	なし
			敗血症	113	127		重度	変更なし	回復	なし
10501018	未投与群	男/81/白人	心拍数不整	38	41		中等度	変更なし	回復	なし
10501020	未投与群	男/73/白人	咳嗽	42	[112]		中等度	変更なし	未回復	なし
10501021	未投与群	男/87/白人	完全房室ブロック	44	44		中等度	変更なし	回復	なし
			錯乱状態	44	55		中等度	変更なし	回復	なし
10501024	未投与群	男/85/白人	呼吸困難	121	[124]		中等度	変更なし	未回復	なし
10521001	既投与群	男/81/白人	蜂巣炎	21	23		重度	変更なし	回復	なし
10581022	未投与群	男/74/白人	アミロイドーシス	7	21	21	重度	変更なし	回復	あり
10591004	既投与群	男/77/白人	心室性頻脈	145	151	151	重度	中止	回復	なし
10621003	未投与群	男/84/白人	前立腺癌	81	[100]		重度	変更なし	未回復	なし
10621004	未投与群	男/70/白人	失神	44	52		重度	変更なし	回復	なし

Table 2.　重篤な有害事象一覧（B3461045 試験）

被験者番号	投与群 [a]	性別/年齢 [b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c,d]	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]
10651005	未投与群	男/82/白人	交通事故	41	41		中等度	変更なし	回復	なし
			頚椎骨折	41	43		中等度	変更なし	回復	なし
			挫傷	41	43		中等度	変更なし	回復	なし
			脾臓損傷	41	43		中等度	変更なし	回復	なし
10671002	既投与群	男/79/白人	特発性血腫	5	12		中等度	変更なし	回復	なし
10671005	既投与群	男/84/白人	ウイルス性気管支炎	96	122		中等度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	98	122		中等度	変更なし	回復	なし
10671006	既投与群	男/80/白人	心停止	4	4	4	重度	変更なし	回復	あり
10671008	未投与群	男/76/黒人	胃腸出血	51	56		中等度	中断	回復	なし
[redacted]	既投与群	男/8[redacted]/アジア人	心房粗動	56	82		中等度	変更なし	回復	なし
			心房粗動	56	82		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	既投与群	男/8[redacted]/アジア人	譫妄	31	[80]		中等度	変更なし	未回復	なし
[redacted]	未投与群	男/7[redacted]/アジア人	心不全	23	30		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	未投与群	男/8[redacted]/アジア人	肺炎	109	126		軽度	変更なし	回復	なし
			肺炎	109	126		軽度	変更なし	回復	なし
[redacted]	未投与群	男/7[redacted]/アジア人	洞結節機能不全	107	122		中等度	変更なし	回復	あり
			洞結節機能不全	107	122		中等度	変更なし	回復	あり
[redacted]	未投与群	男/8[redacted]/アジア人	肝機能異常	2	23		重度	中止	回復	あり
[redacted]	未投与群	男/7[redacted]/アジア人	心不全	21	28		中等度	変更なし	回復	なし
			心不全	78	91		中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	未投与群	男/7[redacted]/アジア人	慢性心不全	28	36	91	中等度	変更なし	回復	なし
[redacted]	未投与群	男/6[redacted]/アジア人	急性心不全	35	52		重度	変更なし	回復	なし
			急性心不全	35	52		重度	変更なし	回復	なし
10771013	未投与群	男/77/白人	末梢性浮腫	23	24		軽度	変更なし	回復	なし
			心筋梗塞	70	70		軽度	変更なし	回復	なし
			転倒	70	71		中等度	変更なし	回復	なし
			塞栓症	103	[146]		軽度	中断	未回復	なし
			うっ血性心不全	103	104		中等度	中断	回復	なし

Table 2.　重篤な有害事象一覧（B3461045 試験）

被験者番号	投与群 [a]	性別/年齢 [b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c,d]	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]
10771015	未投与群	男/88/白人	低ナトリウム血症	112	[114]		中等度	変更なし	未回復	なし
			低血圧	112	[114]		中等度	変更なし	未回復	なし
			尿路感染	112	[114]		中等度	変更なし	未回復	なし
			急性心筋梗塞	112	112		軽度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	113	[114]		中等度	変更なし	未回復	なし
10771016	未投与群	男/73/白人	うっ血性心不全	13	13	13	重度	中止	後遺症あり	なし
10771019	未投与群	男/71/黒人	うっ血性心不全	101	106		中等度	中断	回復	なし
10771024	未投与群	男/81/黒人	腹痛	88	88		中等度	変更なし	回復	なし
			腹水	88	92		中等度	中断	回復	なし
			うっ血性心不全	88	92		中等度	中断	回復	なし
			慢性腎臓病	88	92		中等度	中断	回復	なし
			高カリウム血症	88	92		中等度	中断	回復	なし
			尿閉	88	92		軽度	中断	回復	なし
			肝不全	89	92		中等度	変更なし	回復	なし
10771027	未投与群	男/81/白人	慢性腎臓病	28	29		中等度	変更なし	回復	なし
10821005	未投与群	男/83/白人	心不全	11	17	17	重度	変更なし	後遺症あり	なし
10841004	既投与群	男/76/白人	肺新生物	35	44	44	重度	中止	回復	なし
10911008	未投与群	男/88/白人	心不全	74	78		重度	変更なし	回復	なし
10911009	未投与群	男/76/白人	蜂巣炎	125	131		重度	変更なし	回復	なし
			慢性左室不全	134	139		重度	変更なし	回復	なし
10911011	未投与群	男/70/白人	左室不全	12	16		重度	変更なし	回復	なし
10911016	未投与群	男/81/白人	心不全	104	109		重度	変更なし	回復	なし
11091008	未投与群	女/89/白人	一過性黒内障	104	105		中等度	変更なし	回復	なし
			うっ血性心不全	115	118		中等度	減量	回復	なし
11091009	未投与群	男/72/その他	心不全	148	[148]		重度	変更なし	未回復	あり
11091011	未投与群	男/74/白人	肺塞栓症	24	[151]		重度	変更なし	未回復	なし
			慢性左室不全	119	[151]		中等度	変更なし	未回復	なし
11091013	未投与群	男/72/白人	疲労	76	[134]		重度	中断	未回復	あり
11091019	未投与群	男/88/白人	肺炎	38	47		重度	変更なし	回復	なし

Table 2.　重篤な有害事象一覧（B3461045 試験）

被験者番号	投与群 [a]	性別/年齢 [b]/人種	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c,d]	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]
11101012	未投与群	男/80/白人	慢性腎臓病	13	15	22	中等度	変更なし	回復	なし
			疾患進行	22	22	22	重度	変更なし	回復	なし
11111003	未投与群	男/79/黒人	急性心不全	42	46		重度	変更なし	回復	なし
			急性腎障害	69	70		重度	変更なし	回復	なし
			脱水	69	70		重度	変更なし	回復	なし
			低カリウム血症	69	70		重度	変更なし	回復	なし

Source: J-NDA Table 16.2.7.3, 16.2.7.5
データカットオフ：2019 年 5 月 22 日
有害事象は MedDRA v21.1 でコーディングし，MedDRA-J v21.1 を用いて翻訳した。
（@@）は MedDRA でコーディングされなかった有害事象を示す。
J-NDA=Japan-New Drug Application, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities
a. 既投与群: タファミジス遊離酸 61 mg 投与開始時点でタファミジスメグルミンの投与を受けたことがある被験者。未投与群: タファミジス遊離酸 61 mg 投与開始時点でタファミジスメグルミンの投与を受けたことがない被験者。
b. ベースライン時の年齢とした。
c. 事象発現日，事象消失日および死亡日は，タファミジス遊離酸 61 mg の初回投与日を 1 日目として算出した。
死亡欄の空欄は，B3461045 試験のデータカットオフ日（2019 年 5 月 22 日）までに死亡報告がなかったことを示す。
d. カッコ[ ]で示した発現日および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概要の文献 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 2

1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の概要の文献

1. Anonymous. Guidance for industry: bioanalytical method validation. In: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM). 2001.

2. Anonymous. Guideline on Bioanalytical Method Validation, Committee for Medicinal Products for Human Use, European Medicines Agency, EMA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev 1, Corr 2.

2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献

該当なし

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. Garcia-Pavia P, Ebede B, Gundapaneni B, et al. Efficacy and safety of tafamidis 61 mg in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. the XVIIth International Symposium on Amyloidosis, March 1–5, 2020, Tarragona, Spain

4. 2.7.4 臨床的安全性の文献

該当なし

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 5
LIST OF FIGURES 7
1. B3461054 試験（5.3.1.1.1，評価資料） 8
1.1. 試験概要 8
1.1.1. 目的 8
1.1.2. 治験デザイン 8
1.1.3. 診断および主な組み入れ基準 9
1.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間 9
1.1.4.1. 治験薬およびロット番号 9
1.1.4.2. 用法および用量 9
1.1.5. 評価項目 10
1.1.5.1. 薬物動態の評価項目 10
1.1.5.2. 有効性の評価項目（該当なし） 11
1.1.5.3. 安全性の評価項目 11
1.1.6. 統計解析方法 11
1.1.6.1. 解析対象集団 11
1.1.6.2. 統計解析 11
1.2. 試験結果 12
1.2.1. 被験者の内訳および特性 12
1.2.2. 薬物動態の結果 13
1.2.3. 有効性の結果（該当なし） 15
1.2.4. 安全性の結果 16
1.2.4.1. 有害事象 16
1.2.4.2. 死亡（該当なし） 16
1.2.4.3. 重篤な有害事象（該当なし） 17
1.2.4.4. 有害事象による投与中止 17
1.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査 17
1.3. 結論 17
2. B3461056 試験（5.3.1.2.1，評価資料） 18
2.1. 試験概要 18

2.1.1. 目的 18
2.1.2. 治験デザイン 18
2.1.3. 診断および主な組み入れ基準 19
2.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間 19
2.1.4.1. 治験薬およびロット番号 19
2.1.5. 評価項目 20
2.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目 20
2.1.5.2. 有効性の評価項目（該当なし） 20
2.1.5.3. 安全性の評価項目 20
2.1.6. 統計解析方法 20
2.1.6.1. 症例数の設定根拠 20
2.1.6.2. 解析対象集団 21
2.1.6.3. 統計解析 21
2.2. 試験結果 21
2.2.1. 被験者の内訳および特性 21
2.2.2. 薬物動態の結果 22
2.2.3. 有効性の結果（該当なし） 23
2.2.4. 安全性の結果 23
2.2.4.1. 有害事象 23
2.2.4.2. 死亡（該当なし） 23
2.2.4.3. 重篤な有害事象 23
2.2.4.4. 有害事象による投与中止 24
2.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査 24
2.3. 結論 24
3. B3461052 試験（5.3.1.1.2，参考資料） 25
3.1. 試験概要 25
3.1.1. 目的 25
3.1.2. 治験デザイン 25
3.1.3. 診断および主な組み入れ基準 28
3.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間 28
3.1.4.1. 治験薬およびロット番号 28
3.1.4.2. 用法および用量 29

3.1.5. 評価項目 29
3.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目 29
3.1.5.2. 有効性の評価項目（該当なし） 29
3.1.5.3. 安全性の評価項目 29
3.1.6. 統計解析方法 29
3.1.6.1. 解析対象集団 29
3.1.6.2. 統計解析 30
3.2. 試験結果 31
3.2.1. 被験者の内訳および特性 31
3.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果 31
3.2.3. 有効性の結果（該当なし） 34
3.2.4. 安全性の結果 34
3.2.4.1. 有害事象 35
3.2.4.2. 死亡（該当なし） 35
3.2.4.3. 重篤な有害事象（該当なし） 35
3.2.4.4. 有害事象による投与中止（該当なし） 35
3.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査 35
3.3. 結論 36
4. B3461053 試験（5.3.1.1.3，参考資料） 37
4.1. 試験概要 37
4.1.1. 目的 37
4.1.2. 治験デザイン 37
4.1.3. 診断および主な組み入れ基準 38
4.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間 38
4.1.4.1. 治験薬およびロット番号 38
4.1.4.2. 用法および用量 38
4.1.5. 評価項目 39
4.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目 39
4.1.5.2. 有効性の評価項目（該当なし） 39
4.1.5.3. 安全性の評価項目 39
4.1.6. 統計解析方法 39
4.1.6.1. 解析対象集団 39

4.1.6.2. 統計解析 39
4.2. 試験結果 40
4.2.1. 被験者の内訳および特性 40
4.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果 40
4.2.3. 有効性の結果（該当なし） 42
4.2.4. 安全性の結果 42
4.2.4.1. 有害事象 43
4.2.4.2. 死亡（該当なし） 43
4.2.4.3. 重篤な有害事象（該当なし） 43
4.2.4.4. 有害事象による投与中止（該当なし） 43
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 43
4.3. 結論 43
5. B3461075 試験（5.3.2.2.1，参考資料） 45
5.1. 試験概要 45
5.1.1. 目的 45
5.1.2. 治験デザイン 45
5.1.3. 診断および主な組み入れ基準 46
5.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間 46
5.1.4.1. 治験薬およびロット番号 46
5.1.4.2. 用法および用量 47
5.1.5. 評価項目 47
5.1.5.1. 薬物動態の評価項目 47
5.1.5.2. 有効性の評価項目（該当なし） 48
5.1.5.3. 安全性の評価項目 48
5.1.6. 統計解析方法 49
5.1.6.1. 解析対象集団 49
5.1.6.2. 統計解析 49
5.2. 試験結果 49
5.2.1. 被験者の内訳および特性 49
5.2.2. 薬物動態の結果 49
5.2.3. 有効性の結果（該当なし） 53
5.2.4. 安全性の結果 53

5.2.4.1. 有害事象 54
5.2.4.2. 死亡（該当なし） 54
5.2.4.3. 重篤な有害事象（該当なし） 54
5.2.4.4. 有害事象による投与中止（該当なし） 54
5.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査 55
5.3. 結論 55
6. B3461045 試験（5.3.5.2.1，評価資料） 56
6.1. 試験概要 56
6.1.1. 目的 56
6.1.2. 治験デザイン 56
6.1.3. 被験者の内訳および特性 58
7. 付録 59
7.1. 有害事象全件表 59
7.1.1. B3461054 試験 59
7.1.2. B3461056 試験 61
7.1.3. B3461045 試験 66
7.2. 重篤な有害事象発現症例の叙述 80
7.2.1. B3461045 試験 80

LIST OF TABLES

Table 1-1. 治験デザインの概要（B3461054 試験） 9
Table 1-2. 治験薬の詳細（B3461054 試験） 9
Table 1-3. 薬物動態パラメータ（B3461054 試験） 10
Table 1-4. 被験者の内訳（B3461054 試験） 13
Table 1-5. 単回経口投与後のタファミジスの血漿中薬物動態パラメータの要約（B3461054 試験） 14
Table 1-6. タファミジスの薬物動態パラメータの投与間比較に関する統計学的要約（B3461054 試験） 15
Table 1-7. 治験薬との因果関係を問わない（治験薬と関連がある[a]）有害事象の要約（B3461054 試験） 16
Table 2-1. 治験デザインの概要（B3461056 試験） 19
Table 2-2. 治験薬の詳細（B3461056 試験） 20

Table 2-3. 被験者の内訳（B3461056 試験） 21
Table 2-4. 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 2-5. 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 2-6. 治験薬との因果関係を問わない（治験薬と関連がある）有害事象の要約（B3461056 試験） 23
Table 2-7. 重篤な有害事象一覧（B3461056 試験） 24
Table 3-1. Part A の治験デザイン（B3461052 試験） 26
Table 3-2. 4 期の治験デザイン（B3461052 試験） 27
Table 3-3. 5 期の治験デザイン（B3461052 試験） 28
Table 3-4. 治験薬の詳細（B3461052 試験） 28
Table 3-5. 被験者の内訳（B3461052 試験） 31
Table 3-6. 単回経口投与後のタファミジスの血漿中薬物動態パラメータの要約（B3461052 試験） 33
Table 3-7. タファミジスの投与薬剤間の比較に関する統計的要約（B3461052 試験） 34
Table 3-8. 治験薬との因果関係を問わない（治験薬と関連がある）有害事象の要約（B3461052 試験） 35
Table 4-1. 治験デザイン（B3461053 試験） 38
Table 4-2. 治験薬の詳細（B3461053 試験） 38
Table 4-3. 被験者の内訳（B3461053 試験） 40
Table 4-4. 単回経口投与後のタファミジスの血漿中薬物動態パラメータの要約（B3461053 試験） 41
Table 4-5. タファミジスの投与薬剤間の比較に関する統計的要約（B3461053 試験） 42
Table 4-6. 治験薬との因果関係を問わない（治験薬と関連がある）有害事象の要約（B3461053 試験） 43
Table 5-1. 治験の目的およびエンドポイント（B3461075 試験） 45
Table 5-2. 治験薬デザインの概要（B3461075 試験） 46
Table 5-3. 治験薬投与の流れ（B3461075 試験） 46
Table 5-4. 治験薬の詳細（B3461075 試験） 46
Table 5-5. 薬物動態パラメータ（B3461075 試験） 48
Table 5-6. 血漿中ロスバスタチンの薬物動態パラメータの要約（B3461075 試験） 50
Table 5-7. 尿中ロスバスタチンの薬物動態パラメータの要約（B3461075 試験） 51

Table 5-8. 血漿中ロスバスタチンの薬物動態パラメータの要約統計量（B3461075 試験）..... 51
Table 5-9. 尿中ロスバスタチンの薬物動態パラメータの要約統計量（B3461075 試験）..... 52
Table 5-10. 有害事象の要約（B3461075 試験）..... 53
Table 7-1. 治験薬との因果関係を問わない（治験薬と関連がある）[a] 有害事象の発現状況（B3461054 試験）..... 59
Table 7-2. 治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現状況（B3461056 試験）..... 61
Table 7-3. 治験薬と関連がある有害事象の発現状況（B3461056 試験）..... 64
Table 7-4. 治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現状況（B3461045 試験）..... 66
Table 7-5. 治験薬と関連がある有害事象の発現状況（B3461045 試験）..... 77

LIST OF FIGURES

Figure 6-1. 治験参加フロー（B3461045 試験）..... 57
Figure 6-2. コホート A の治験薬投与に関する手順（B3461045 試験）..... 58

1. B3461054 試験（5.3.1.1.1，評価資料）

治験の標題:健康被験者を対象として,絶食下および食後におけるタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個に対するタファミジス遊離酸 61 mg カプセルの相対的バイオアベイラビリティを検証し，タファミジス遊離酸 61 mg カプセルに対する食事の影響を評価する第 1 相，非盲検，無作為化，4 期 4 投与順，単回経口投与，クロスオーバー試験

1.1. 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 29 日～2018 年 2 月 23 日

開発段階：第 1 相

1.1.1. 目的

主要目的：

- 健康被験者を対象として，絶食下で単回投与後のタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個に対する絶食下で単回投与したタファミジス遊離酸 61 mg カプセルの相対的バイオアベイラビリティを評価する。
- 健康被験者を対象として，食後単回投与時のタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個に対するタファミジス遊離酸 61 mg カプセルの相対的バイオアベイラビリティを評価する。
- 健康被験者を対象として，タファミジス遊離酸 61 mg カプセルの相対的バイオアベイラビリティを，食後の単回投与と絶食下での単回投与を比較し評価する。

その他の目的：

- 健康被験者を対象として，薬物動態（PK），安全性および忍容性を評価する。
- 健康被験者を対象として，タファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個の相対的バイオアベイラビリティを，食後の単回投与と絶食下での単回投与を比較し評価する。
- 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，探索研究のため保管用の生体資料を採取する。

1.1.2. 治験デザイン

本治験は，非盲検，無作為化，4 期 4 投与順，クロスオーバー単回投与試験である。本治験には，被験者約 16 例（各投与順序に 4 例ずつ）を組み入れることとした。脱落例については，治験依頼者の判断により，被験者を補充することとした。各投与期の間には 16 日以上の休薬期間をおいた。

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。各投与期の 1 日目に，被験者にタファミジス遊離酸 61 mg カプセルを絶食下（投与 A）または食後（投与 B），タファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個を絶食下（投与 C）または食後（投与 D）にそれぞれ投与した。本治験デザインの概要を Table 1-1 に示した。

各投与期では，被験者は 1 日目の投与の少なくとも 10 時間前から治験実施施設に入院し，3 日目の 48 時間の PK 用試料の採取完了後，治験担当医師の裁量に基づき退院した。退院後，4 日目および 8 日目に来院し，8 日目の検査および評価完了後，治験担当医師の裁量のもと治験終了とした。

予定被験者数：約 16 例

Table 1-1. 治験デザインの概要（B3461054 試験）

Sequence	Period 1[a]	Period 2[a]	Period 3[a]	Period 4[a]
1 (n=4)	A	D	B	C
2 (n=4)	B	A	C	D
3 (n=4)	C	B	D	A
4 (n=4)	D	C	A	B

Treatment A = tafamidis 61 mgA free acid soft gelatin capsule administered in the fasted state
Treatment B = tafamidis 61 mgA free acid soft gelatin capsule administered in the fed state
Treatment C = commercial tafamidis meglumine 4 × 20 mg soft gelatin capsules administered in the fasted state
Treatment D = commercial tafamidis meglumine 4 × 20 mg soft gelatin capsule administered in the fed state
Abbreviations: mgA = milligram active; n = number of subjects.
a. Period duration was 8 days.

1.1.3. 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，体重が 50 kg（110 lbs）超の健康な男性または妊娠の可能性のない女性。

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

治験薬の詳細を Table 1-2 に示した。

Table 1-2. 治験薬の詳細（B3461054 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

1.1.4.2. 用法および用量

治験薬は 8 時頃（±2 時間）に投与した。治験薬投与前 PK 用試料の採取前には，10 時間以上絶食とした。食後の投与では，高脂肪／高カロリーの朝食を約 20 分かけて摂取し，食事完了後約 5

分以内に治験薬を投与した。PK 用試料は，各治験薬の投与前に採取し，治験薬投与後 168 時間（8 日目）まで継続した。

被験者は治験薬を咀嚼せずに，あるいは不適切に手を加えずにそのまま嚥下することとした。治験実施施設スタッフは約 240 ml の常温水とともに治験薬を投与し，必要な場合さらに 100 ml の常温水を追加することとした。

1 日目の PK 用試料採取日の条件を標準化するため，すべての被験者に，治験薬の投与後 4 時間は横たわること（ただし，血圧，脈拍および 12 誘導心電図測定時を除く）および水以外の飲食を禁じた。

1.1.5. 評価項目

1.1.5.1. 薬物動態の評価項目

すべての投与期間を通じて，PK 解析に用いる約 1.5 mL の血漿検体を得るため血液検体（4 mL）を，適切なラベルを表示したエチレンジアミン四酢酸二カリウム（K_2EDTA）入り採血管に採取した。採取時期は，治験薬投与前，治験薬投与 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144 および 168 時間後とした。治験依頼者の標準業務手順書に従い，バリデーション済の高感度かつ特異的な液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（LC/MS/MS）を用いて検体を分析した。

濃度－時間データを用いたノンコンパートメント解析により，Table 1-3に示したPKパラメータを被験者別および投与別に算出した。

Table 1-3. 薬物動態パラメータ（B3461054 試験）

Parameter	Definition	Method of Determination
C_{max}	Maximum observed concentration	Observed directly from data
T_{max}	Time for C_{max}	Observed directly from data as time of first occurrence
AUC_{72}	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 to 72 hours post dose	Linear/Log trapezoidal method
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration (C_{last})	Linear/Log trapezoidal method
AUC_{inf}[a]	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time	$AUC_{last} + (C_{last}*/k_{el})$ where C_{last}*was the predicted plasma concentration at the last quantifiable time point estimated from the log-linear regression analysis.
$t_{½}$[a]	Terminal half-life	$Log_e(2)/k_{el}$, where k_{el} was the terminal phase rate constant calculated by a linear regression of the log-linear concentration-time curve.

Table 1-3. 薬物動態パラメータ（B3461054 試験）

Parameter	Definition	Method of Determination
MRT[a]	Mean residence time	($AUMC_{inf}/AUC_{inf}$) where $AUMC_{inf}$ was the area under the first moment curve derived using the linear/log trapezoidal method to the last predicted concentration C_{last}.

PK parameter values were calculated using an internally validated software system eNCA version 2.2.4.
Abbreviations: eNCA = electronic non-compartmental analysis; PK = pharmacokinetic(s).
a. If data permitted.

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

有害事象，臨床検査，バイタルサイン（血圧および脈拍数），12 誘導心電図および身体的検査から安全性を評価した。

1.1.6. 統計解析方法

1.1.6.1. 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 1 つの投与期間で 1 時点以上の薬物濃度測定値が得られたすべての被験者。

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 1 つの投与期間で 1 つ以上の PK パラメータが得られたすべての被験者。

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。[a]

1.1.6.2. 統計解析

投与順序，投与期および投与の種類を固定効果とし投与順序内の被験者をランダム効果とした混合効果モデルを用いて，0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}），0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}），0 時間から 72 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{72}）および最高血漿中濃度（C_{max}）の自然対数変換値を解析した。本モデルから，調整済み平均値の差（試験製剤－対照製剤）の推定値および対応する 90%信頼区間（CI）を算出し，これらを逆対数変換して，調整済み幾何平均値の比（試験製剤／対照製剤）の推定値およびその 90%CI を求めた。

以下の 4 種類の比較を実施した。

[a] 総括報告書 9.7.4.1 項から引用

- 主要目的 1：投与 A（試験製剤：絶食下でタファミジス遊離酸 61 mg カプセルを投与）と投与 C（対照製剤：絶食下でタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個を投与）との比較
- 主要目的 2：投与 B（試験製剤：食後にタファミジス遊離酸 61 mg カプセルを投与）と投与 D（対照製剤：食後にタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個を投与）との比較
- 主要目的 3：投与 B（試験製剤：食後にタファミジス遊離酸 61 mg カプセルを投与）と投与 A（対照製剤：絶食下でタファミジス遊離酸 61 mg カプセルを投与）との比較
- 探索目的：投与 D（試験製剤：食後にタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個を投与）と投与 C（対照製剤：絶食下でタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個を投与）との比較

PK パラメータ［AUC_{inf}，AUC_{last}，AUC_{72}，C_{max}，最高血漿中濃度到達時間（T_{max}），終末相における血漿中消失半減期（$t_{½}$）および平均滞留時間（MRT）］を，投与別に記述的に要約した。AUC_{inf}，AUC_{last}，AUC_{72} および C_{max} は，投与別にプロットを作成した。PK 用試料採取時間別および投与別の濃度の一覧表を作成し，記述的に要約した。個々の被験者の濃度－時間データの平均値および中央値を投与別にプロットした。PK 用試料採取時間別の要約統計量および中央値のプロットには，標準化した PK 用試料採取時間を用い，PK 用試料採取時間別の各被験者のプロットには実際の採取時間を用いた。

1.2. 試験結果

1.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 1-4 に示した。合計 18 例の被験者が治験薬の投与に割り付けられ，全例が投与を受けた。このうち 15 例は本治験を完了し，3 例は中止した。中止理由は，2 例が有害事象，1 例が選択基準への不適合であった。

Table 1-4. 被験者の内訳（B3461054 試験）

	Sequence 1 (N = 5)	Sequence 2 (N = 5)	Sequence 3 (N = 4)	Sequence 4 (N = 4)
Number (%) of Subjects	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Assigned to treatment	5 (100.0)	5 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)
Treated	5 (100.0)	5 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)
Not treated	0	0	0	0
Completed	4 (80.0)	4 (80.0)	3 (75.0)	4 (100.0)
Discontinued	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (25.0)	0
AE	1 (20.0)	0	1 (25.0)	0
No longer met eligibility criteria	0	1 (20.0)	0	0

Sequence 1: Tafamidis 61 mgA free acid (fasted)→ Tafamidis meglumine 4 × 20 mg (fed) →Tafamidis 61 mgA free acid (fed)→ Tafamidis meglumine 4 × 20 mg (fasted)
Sequence 2: Tafamidis 61 mgA free acid (fed)→ Tafamidis 61 mgA free acid (fasted)→ Tafamidis meglumine 4 × 20 mg (fasted) →Tafamidis meglumine 4 × 20 mg (fed)
Sequence 3: Tafamidis meglumine 4 × 20 mg (fasted) → Tafamidis 61 mgA free acid (fed)→ Tafamidis meglumine 4 × 20 mg (fed) → Tafamidis 61 mgA free acid (fasted)
Sequence 4: Tafamidis meglumine 4 × 20 mg (fed) → Tafamidis meglumine 4 × 20 mg (fasted) → Tafamidis 61 mgA free acid (fasted)→ Tafamidis 61 mgA free acid (fed)
Abbreviations: AE = adverse event; mgA = milligram active; N = number of subjects evaluable for analysis; n = number of subjects.

18 例すべてが男性で，被験者の大部分（14/18 例）が白人であった。平均年齢は 39.2 歳（範囲：21～55 歳），平均体重は 75.10 kg，BMI は 24.01 kg/m^2 であった。

1.2.2. 薬物動態の結果

PK パラメータの要約を Table 1-5 に示した。絶食下におけるタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個とタファミジス遊離酸 61 mg カプセルの比較では，血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）の幾何平均値は同程度であったが，C_{max} の幾何平均値はタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個が高かった。食後投与では，AUC および C_{max} の幾何平均値はタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個と比べてタファミジス遊離酸 61 mg カプセルの方がわずかに高かった。T_{max} の平均値は，タファミジス遊離酸 61 mg カプセルおよびタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個の食後投与ではともに 3.00 時間，タファミジス遊離酸 61 mg カプセルおよびタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個の絶食下投与ではそれぞれ 4.00 および 1.50 時間であった。$t_{½}$の平均値は 4 種類すべての投与で同様であり，42.6～49.8 時間であった。また，AUC および C_{max} の幾何変動係数（%CV）は 11%～23%であった。

Table 1-5. 単回経口投与後のタファミジスの血漿中薬物動態パラメータの要約（B3461054 試験）

Parameter Summary Statistics[a] by Treatment				
Parameter (units)	**Tafamidis 61 mgA Free Acid (Fasted)**	**Tafamidis 61 mgA Free Acid (Fed)**	**Tafamidis Meglumine 4 × 20 mg (Fasted)**	**Tafamidis Meglumine 4 × 20 mg (Fed)**
N, n	16, 15	17, 14	16, 14	16, 15
AUC_{inf} (ng•hr/mL)	224400 (12)	243900 (20)	195600 (18)	203300 (23)
AUC_{last} (ng•hr/mL)	208200 (13)	232500 (19)	193700 (23)	186500 (19)
AUC_{72} (ng•hr/mL)	147700 (12)	164100 (11)	144400 (16)	134800 (14)
C_{max} (ng/mL)	3824 (19)	5063 (16)	4794 (20)	4111 (15)
T_{max} (hr)	4.00 (2.00-12.0)	3.00 (0.500-6.03)	1.50 (0.500-4.05)	3.00 (1.00-6.00)
$t_{½}$ (hr)	48.60 ± 11.7	49.81 ± 13.0	42.62 ± 10.3	47.11 ± 10.7
MRT (hr)	69.69 ± 15.6	69.36 ± 17.3	58.18 ± 12.7	66.42 ± 15.0

PK parameters are defined in Table 1-3.
Abbreviations: CV = coefficient of variation; hr = hour(s); mgA = milligram active; N = Number of subjects in the treatment group; n = Number of subjects where $t_{½}$, MRT and AUC_{inf}, were determined; PK = pharmacokinetic(s); SD = standard deviation.
a. Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max}; arithmetic mean ±SD for $t_{½}$ and MRT.

タファミジスの PK パラメータの投与間比較に関する統計学的要約を Table 1-6 に示した。

投与 A（試験製剤：絶食下でタファミジス遊離酸 61 mg カプセルを投与）と投与 C（対照製剤：絶食下でタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個を投与）との比較

絶食下におけるタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個に対するタファミジス遊離酸 61 mg カプセルの比較では，AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の比は約 15%増加し，C_{max} の調整済み幾何平均値の比は約 20%減少した。AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90%CI）は，それぞれ 114.91%（106.74%, 123.71%），110.76%（104.18%, 117.74%）および 79.76%（72.83%, 87.36%）であった。AUC_{inf} および AUC_{last} の幾何平均値の比の 90%CI は生物学的同等性の判断基準である 80%～125%の範囲に含まれていたが，C_{max} の幾何平均値の比の 90%CI は 80%～125%の範囲を下回った。

投与 B（試験製剤：食後にタファミジス遊離酸 61 mg カプセルを投与）と投与 D（対照製剤：食後にタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個を投与）との比較

食後におけるタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個に対するタファミジス遊離酸 61 mg カプセルの比較では，AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の比は約 19%増加し，C_{max} の調整済み幾何平均値の比は約 24%増加した。AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90%CI）は，それぞれ 119.17%（110.53%, 128.49%），120.81%（113.67%, 128.40%）および 123.58%（112.94%, 135.22%）であった。AUC_{inf}, AUC_{last} および C_{max} の幾何平均値の比の 90%CI は生物学的同等性の判断基準である 80%～125%の範囲を上回った。

投与 B（試験製剤：食後にタファミジス遊離酸 61 mg カプセルを投与）と投与 A（対照製剤：絶食下でタファミジス遊離酸 61 mg カプセルを投与）との比較

タファミジス遊離酸 61 mg カプセルにおける絶食下に対する食後投与の比較では，AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の比は約 6%増加し，C_{max} の調整済み幾何平均値の比は約 32%増加した。AUC_{inf}, AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90%CI）は，それぞれ 106.10%（98.40%, 114.39%），108.10%（101.71%, 114.88%）および 132.41%（121.02%, 144.87%）であった。AUC_{inf} および AUC_{last} の幾何平均値の比の 90%CI は生物学的同等性の判断基準である 80%～125%の範囲に含まれていたが，C_{max} の幾何平均値の比の 90%CI は 80%～125%の範囲を上回った。

投与 D（試験製剤：食後にタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個を投与）と投与 C（対照製剤：絶食下でタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個を投与）との比較

タファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個における絶食下に対する食後投与の比較では，AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の比は約 2%増加し，C_{max} の調整済み幾何平均値の比は約 15%減少した。AUC_{inf}, AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90%CI）は，それぞれ 102.30%（95.02%, 110.14%），99.10%（93.22%, 105.35%）および 85.47%（78.04%, 93.60%）であった。AUC_{inf} および AUC_{last} の幾何平均値の比の 90%CI は生物学的同等性の判断基準である 80%～125%の範囲に含まれていたが，C_{max} の幾何平均値の比の 90%CI は 80%～125%の範囲を下回った。

Table 1-6. タファミジスの薬物動態パラメータの投与間比較に関する統計学的要約（B3461054 試験）

	Adjusted Geometric Means			
Parameters (units)	**Test**	**Reference**	**Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means[a]**	**90% CI for Ratio**
Tafamidis 61 mgA Free acid (Fasted) (Test) vs. Tafamidis Meglumine 4 × 20 mg (Fasted) (Reference)				
AUC_{inf} (ng•hr/mL)	233700	203400	114.91	(106.74, 123.71)
AUC_{last} (ng•hr/mL)	216100	195100	110.76	(104.18, 117.74)
C_{max} (ng/mL)	3857	4835	79.76	(72.83, 87.36)
Tafamidis 61 mgA Free acid (Fed) (Test) vs.Tafamidis Meglumine 4 × 20 mg (Fed) (Reference)				
AUC_{inf} (ng•hr/mL)	247900	208100	119.17	(110.53, 128.49)
AUC_{last} (ng•hr/mL)	233600	193300	120.81	(113.67, 128.40)
C_{max} (ng/mL)	5106	4132	123.58	(112.94, 135.22)
Tafamidis 61 mgA Free acid (Fed) (Test) vs. Tafamidis 61mgA Free acid (Fasted) (Reference)				
AUC_{inf} (ng•hr/mL)	247900	233700	106.10	(98.40, 114.39)
AUC_{last} (ng•hr/mL)	233600	216100	108.10	(101.71, 114.88)
C_{max} (ng/mL)	5106	3857	132.41	(121.02, 144.87)
Tafamidis Meglumine 4 × 20 mg (Fed) (Test) vs. Tafamidis Meglumine 4 × 20 mg (Fasted) (Reference)				
AUC_{inf} (ng•hr/mL)	208100	203400	102.30	(95.02, 110.14)
AUC_{last} (ng•hr/mL)	193300	195100	99.10	(93.22, 105.35)
C_{max} (ng/mL)	4132	4835	85.47	(78.04, 93.60)

PK parameters are defined in Table 1-3.
Values have been back-transformed from the log scale.
Abbreviations: CI = confidence interval; hr = hour(s); PK = pharmacokinetic(s); vs. = versus.
a. The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.

1.2.3. 有効性の結果（該当なし）

本治験では有効性の評価を実施しなかった。

1.2.4. 安全性の結果

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象の要約を Table 1-7 に示した。因果関係を問わない有害事象は，タファミジス遊離酸 61 mg カプセル（絶食下）およびタファミジス遊離酸 61 mg カプセル（食後）ではそれぞれ 6 例に 14 件および 7 例に 13 件，タファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個（絶食下）およびタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個（食後）ではそれぞれ 7 例に 16 件および 9 例に 13 件認められた。治験薬と関連のある有害事象は，タファミジス遊離酸 61 mg カプセル（絶食下）で 9 件，その他の 3 種類の投与ではいずれも 8 件認められた。

Table 1-7. 治験薬との因果関係を問わない（治験薬と関連がある [a]）有害事象の要約（B3461054 試験）

	Tafamidis 61 mgA Free Acid (Fasted)	Tafamidis 61 mgA Free Acid (Fed)	Tafamidis Meglumine 4 × 20 mg (Fasted)	Tafamidis Meglumine 4 × 20 mg (Fed)
Number of Subjects	**n**	**n**	**n**	**n**
Subjects evaluable for AEs	16	17	16	16
Number of AEs	14 (9)	13 (8)	16 (8)	13 (8)
Subjects with AEs	6 (6)	7 (5)	7 (4)	9 (5)
Subjects with SAEs	0	0	0	0
Subjects with severe AEs	0	0	0	0
Subjects discontinued from study due to AEs[b]	0	1 (0)	0	1 (1)
Subjects discontinued study drug due to AE and continued study[c]	0	0	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to AEs	0	0	0	0

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.
SAEs were according to the investigator's assessment.
MedDRA version 20.1 coding dictionary applied.
Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mgA = milligram active; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment emergent adverse event.
a. Numbers inside the parenthesis indicate the number of treatment-related TEAEs.
b. Subjects who had an AE record that indicated that the AE caused the subject to be discontinued 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.

1.2.4.1. 有害事象

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象の発現状況を Table 7-1 に示した。

有害事象の重症度はいずれも軽度または中等度であった。

1.2.4.2. 死亡（該当なし）

本治験では，死亡例は認められなかった。

1.2.4.3. 重篤な有害事象（該当なし）

本治験では，重篤な有害事象は認められなかった。

1.2.4.4. 有害事象による投与中止[a]

有害事象による投与中止は 2 例に認められた。被験者 1 例（ID [redacted]）は，中等度のそう痒症および蕁麻疹によりタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個（食後）の投与を中止した。これらの有害事象はいずれも治験薬と関連ありと判断された。被験者 1 例（ID [redacted]）は，中等度の角膜びらんおよび結膜炎によりタファミジス遊離酸 61 mg カプセル（食後）の投与を中止した。これらの有害事象はいずれも治験薬との関連は否定された。

1.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

バイタルサイン，心電図，臨床検査および身体的検査について，臨床的に重要な所見は認められなかった。

1.3. 結論

- 絶食下におけるタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個に対するタファミジス遊離酸 61 mg カプセルの相対的バイオアベイラビリティは，AUC は生物学的同等性の範囲内であったが，C_{max} ではその範囲を下回った。

- 食後におけるタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個に対するタファミジス遊離酸 61 mg カプセルの相対的バイオアベイラビリティは，AUC および C_{max} のいずれも生物学的同等性の範囲を上回っていた。

- 絶食下に対する食後投与時のタファミジス遊離酸 61 mg カプセルの相対的バイオアベイラビリティは，AUC は生物学的同等性の範囲内であったが，C_{max} ではその範囲を上回った。

- 絶食下に対する食後投与時のタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個の相対的バイオアベイラビリティは，AUC は生物学的同等性の範囲内であったが，C_{max} ではその範囲を下回った。

- 絶食下および食後におけるタファミジス遊離酸 61 mg カプセルおよびタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個の単回経口投与は，概して安全であり，良好な忍容性が示された。

[a] 総括報告書 12.2.3.1 項から引用

2. B3461056 試験（5.3.1.2.1，評価資料）

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 カプセル 4 個とタファミジス遊離酸 61 mg カプセルの相対的バイオアベイラビリティを評価する非盲検，無作為化，クロスオーバー，第 1 相反復投与試験

2.1. 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

2.1.1. 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 カプセル（試験製剤）とタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個（参照製剤）の相対的バイオアベイラビリティを評価する。

その他の目的：

- 健康被験者における PK，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

2.1.2. 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 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 カプセル 4 個（投与 B，参照製剤）の定常状態における 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 2-1）。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 2-1. 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.

2.1.3. 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，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。

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

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治験実施施設に提供された。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（タファミジスメグルミン20 mg カプセル）またはボトル（タファミジス遊離酸61 mg 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。治験薬の詳細を Table 2-2に示した。

Table 2-2. 治験薬の詳細（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

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

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（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。

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

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。

2.1.6. 統計解析方法

2.1.6.1. 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% 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。

2.1.6.2. 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）

2.1.6.3. 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 mg カプセルは試験群，タファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個は参照群とした。

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 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。

2.2. 試験結果

2.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 2-3 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 2-3. 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.

2.2.2. 薬物動態の結果

PK パラメータの要約は Table 2-4 に示した。両製剤のタファミジス濃度ー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 mg 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 カプセル 4 個で 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 2-4. 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 2-5に示した。タファミジスメグルミン20 mg カプセル4個に対してタファミジス遊離酸61 mg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カプセル4個に対する，タファミジス遊離酸61 mg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 2-5. 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.

2.2.3. 有効性の結果（該当なし）

本試験で有効性評価は実施しなかった。

2.2.4. 安全性の結果

治験薬との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要約を Table 2-6に示した。タファミジス遊離酸61 mg 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 カプセル4個の投与後では，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担当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 2-6. 治験薬との因果関係を問わない（治験薬と関連がある）有害事象の要約（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.

2.2.4.1. 有害事象

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象の発現状況を Table 7-2 および Table 7-3 に示した。

2.2.4.2. 死亡（該当なし）

本試験で死亡は認められなかった。

2.2.4.3. 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 2-7）。本被験者の最終投与はタファミジスメグルミンカプセル 4 個であり，重篤な有害事象は本剤と関連なしと判断された。

Table 2-7. 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: 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。

2.2.4.4. 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や有害事象による減量は認められなかった。

2.2.4.5. 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，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。

2.3. 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 mg カプセルおよびタファミジスメグルミン20 mg カプセル4個の生物学的同等性の判定の基準内であることが示された。

- 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 カプセル4個反復投与およびタファミジス遊離酸61 mg 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。

3. B3461052 試験（5.3.1.1.2，参考資料）

治験の標題：健康被験者を対象として，タファミジスの新規ソフトゼラチンカプセル経口製剤投与後の相対的バイオアベイラビリティおよび食事の影響を評価する第 1 相，非盲検，無作為化，単回投与試験

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：2015 年 9 月 [redacted] 日～2015 年 12 月 [redacted] 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，絶食下，2 種類のタファミジス遊離酸 48.8 mg カプセルのタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個に対する相対的バイオアベイラビリティを評価する。

その他の目的：

- 健康被験者を対象として，絶食下，2 種類のタファミジス遊離酸 48.8 mg カプセルとタファミジス遊離酸 61 mg カプセルの相対的バイオアベイラビリティを評価する。
- 健康被験者を対象として，食後投与および絶食下投与での 2 種類のタファミジス遊離酸 48.8 mg カプセルの相対的バイオアベイラビリティを評価する。
- 健康被験者を対象として，安全性および忍容性を評価する。

3.1.2. 治験デザイン

本試験は，健康被験者を対象とした非盲検，無作為化，5 期まで可能としたクロスオーバー単回投与試験であり，2 つのパート（Part A および Part B）で構成した。Part A の結果で，Part B で使用する製剤を決定した。2 種類のタファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル（処方 1 または 2）のうちどちらか 1 つのカプセルの使用を決定した場合は Part B として第 4 期を，両カプセル（処方 1 および 2）の使用を決定した場合は Part B として第 4 期および第 5 期を実施することとし，どちらのカプセルも使用しないことを決定した場合は Part B は実施しないこととした。予定被験者数は合計 18 例（各投与順序 3 例）とした。

Part A（第 1 期～第 3 期）

絶食下で，2 種類のタファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル（処方 1 および 2）1 個とタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個のバイオアベイラビリティを比較評価した。スクリーニング評価は第 1 期の初回投与の 28 日前までに実施した。被験者が全期間完了前に中止した場合または評

価可能な PK プロファイルが得られなかった場合は，治験依頼者の判断により被験者を追加登録することとした。

各投与期 1 日目に少なくとも前夜から 10 時間の絶食の後，午前 8 時頃（±2 時間）にタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個またはタファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル（処方 1 または 2）を 1 個単回投与した。各投与期の間には 14 日間のウォッシュアウト期間を設けた。Part A の治験デザインを Table 3-1 に示した。

Table 3-1. Part A の治験デザイン（B3461052 試験）

	Part A		
Sequence	**Period 1**	**Period 2**	**Period 3**
1 (n=3)	A	B	C
2 (n=3)	B	C	A
3 (n=3)	C	A	B
4 (n=3)	A	C	B
5 (n=3)	B	A	C
6 (n=3)	C	B	A

Abbreviations: mgA = milligram active; n = number of subjects.
Treatment A = commercial tafamidis meglumine soft gelatin capsule 4 × 20 mg.
Treatment B = new tafamidis soft gelatin capsules (Formulation 1) 48.8 mgA.
Treatment C = new tafamidis soft gelatin capsules (Formulation 2) 48.8 mgA.

Part A での結果に基づく判断基準

Part A 実施後，タファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個と 2 種類のタファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル 1 個の PK 解析結果の比較に基づき, 相対的バイオアベイラビリティを決定することとした。また，今後予定される相対的バイオアベイラビリティ試験で，生物学的同等性の判断基準である 90%CI の許容範囲（80%）を満たす可能性，C_{max} および AUC_{72} に関する幾何平均値の比，被験者内の標準偏差の推定値を評価することとした。これらの結果に基づき，以下に示す考察から Part B の実施の有無および Part B で使用する製剤を決定した。

1. 100 例未満で C_{max} および AUC_{72} の幾何平均値の比が生物学的同等性の許容範囲を満たす可能性

2. 上記の 1 の結果に基づき，タファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル 1 個とタファミジス遊離酸 61 mg カプセル 1 個の相対的バイオアベイラビリティを検討する妥当性

3. 両製剤の C_{max} および AUC_{72} の幾何平均値の比がともに 80%以下の場合, Part B で食事の影響と相対的バイオアベイラビリティを検討する妥当性

Part B（第 4 期～第 5 期）（Part A の結果に基づき決定）

Part B の治験デザインと無作為化は，Part A の結果に基づき決定した。タファミジス遊離酸 48.8 mg カプセルの両カプセル（処方 1 および 2）のどちらか 1 つのカプセルを選択した場合，第 4 期を実施し，両カプセルを選択した場合，第 4 期および第 5 期を実施することとした。

Part B は 2 群（食事の影響評価群，相対的バイオアベイラビリティ評価群）とした。

各投与期 1 日目に被験者を無作為に割り付け，食事の影響評価群にはタファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル 1 個，相対的バイオアベイラビリティ評価群にはタファミジス遊離酸 61 mg カプセル 1 個を投与することとした。各投与期の間には 14 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

Part A の結果からタファミジス遊離酸 48.8 mg カプセルのどちらか 1 つのカプセル（処方 1 または 2）を選択した場合の治験デザインを Table 3-2 に示した。

Table 3-2.　4 期の治験デザイン（B3461052 試験）

	Part A			Part B
Sequence	**Period 1**	**Period 2**	**Period 3**	**Period 4[a]**
1 (n=3)	A	B	C	D (n=2)/F (n=1) or E (n=2)/G (n=1)
2 (n=3)	B	C	A	D (n=2)/F (n=1) or E (n=2)/G (n=1)
3 (n=3)	C	A	B	D (n=2)/F (n=1) or E (n=2)/G (n=1)
4 (n=3)	A	C	B	D (n=2)/F (n=1) or E (n=2)/G (n=1)
5 (n=3)	B	A	C	D (n=2)/F (n=1) or E (n=2)/G (n=1)
6 (n=3)	C	B	A	D (n=2)/F (n=1) or E (n=2)/G (n=1)

Abbreviations: mgA = milligram active; n = number of subjects.
Treatment A = commercial tafamidis meglumine soft gelatin capsule 4 × 20 mg.
Treatment B = new tafamidis soft gelatin capsules (Formulation 1) 48.8 mgA.
Treatment C = new tafamidis soft gelatin capsules (Formulation 2) 48.8 mgA.
Treatment D = new tafamidis soft gelatin capsules (Formulation 1, fasted) 61.0 mgA.
Treatment E = new tafamidis soft gelatin capsules (Formulation 2, fasted) 61.0 mgA.
Treatment F = new tafamidis soft gelatin capsules (Formulation 1, fed) 48.8 mgA.
Treatment G = new tafamidis soft gelatin capsules (Formulation 2, fed) 48.8 mgA.
a. If Formulation 1 was chosen from Part A, subjects would have received Treatments D or F in Period 4.
If Formulation 2 was chosen from Part A, subjects would have received Treatments E or G in Period 4.

Part A の結果からタファミジス遊離酸 48.8 mg カプセルの両カプセル（処方 1 および 2）を選択した場合の治験デザインを Table 3-3 に示した。

Table 3-3. 5 期の治験デザイン（B3461052 試験）

	Part A			Part B	
Sequence	**Period 1**	**Period 2**	**Period 3**	**Period 4**	**Period 5**
1 (n=3)	A	B	C	D (n=2)/F (n=1)	E (n=2)/G (n=1)
2 (n=3)	B	C	A	D (n=2)/F (n=1)	E (n=2)/G (n=1)
3 (n=3)	C	A	B	D (n=2)/F (n=1)	E (n=2)/G (n=1)
4 (n=3)	A	C	B	E (n=2)/G (n=1)	D (n=2)/F (n=1)
5 (n=3)	B	A	C	E (n=2)/G (n=1)	D (n=2)/F (n=1)
6 (n=3)	C	B	A	E (n=2)/G (n=1)	D (n=2)/F (n=1)

Abbreviations: mgA = milligram active; n = number of subjects.
Treatment A = commercial tafamidis meglumine soft gelatin capsule 4 × 20 mg.
Treatment B = new tafamidis soft gelatin capsules (Formulation 1) 48.8 mgA.
Treatment C = new tafamidis soft gelatin capsules (Formulation 2) 48.8 mgA.
Treatment D = new tafamidis soft gelatin capsules (Formulation 1, fasted) 61.0 mgA.
Treatment E = new tafamidis soft gelatin capsules (Formulation 2, fasted) 61.0 mgA.
Treatment F = new tafamidis soft gelatin capsules (Formulation 1, fed) 48.8 mgA.
Treatment G = new tafamidis soft gelatin capsules (Formulation 2, fed) 48.8 mgA.

3.1.3. 診断および主な組み入れ基準

年齢 18～55 歳，BMI17.5～30.5 kg/m^2，体重 50 kg（110 lb）超の健康な男性または妊娠の可能性のない女性。

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

治験薬の詳細を Table 3-4 に示した。

Table 3-4. 治験薬の詳細（B3461052 試験）

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
Tafamidis 48.8 mgA size 9.5 oblong white soft gelatin capsule (Crospovidone)	1550590	15-005148	48.8 mgA	Capsule
Tafamidis 48.8 mgA size 9.5 oblong white soft gelatin capsule (Povidone)	1550589	15-005139	48.8 mgA	Capsule
Tafamidis 61.0 mgA size 9.5 oblong white soft gelatin capsule (Crospovidone)	1550592	15-005147	61.0 mgA	Capsule
Tafamidis 61.0 mgA size 9.5 oblong white soft gelatin capsule (Povidone)	1550591	15-005142	61.0 mgA	Capsule
Tafamidis meglumine 20 mg size 12 oblong off white soft gel capsule	10506.007	15-001150	20 mg	Capsule

Abbreviation: mgA = milligram active.
In order to keep consistent throughout this clinical study report synopsis, all free acid units of new tafamidis changed to mgA.

3.1.4.2. 用法および用量

被験者は無作為に割り付けられ，各投与期 1 日目の午前 8 時（±2 時間）に投与した。服薬時には治験薬を噛む等の行為を禁止した。

- 絶食下投与の場合：治験薬投与前夜から 10 時間以上の絶食の後，240 mL の室温の水とともに服薬した。食事は投与後 4 時間まで禁止とした。飲水は治験薬投与 1 時間前から投与後 1 時間まで控えることとした。

- 食後投与の場合：治験薬投与前夜から 10 時間以上の絶食の後，治験薬投与約 30 分前に高脂肪高カロリーの朝食を 30 分以内に摂取した。治験薬は食事開始約 30 分後，240 mL の室温の水とともに投与した。次の食事は投与後 4 時間まで禁止とした。飲水は治験薬投与 1 時間前から投与後 1 時間まで控えることとした。

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

薬物動態：すべての投与期間で，PK 解析用血漿試料約 1.5 mL を得るため，規定の時間で血液試料 4 mL を K_2EDTA の入ったラベルを貼付した採血管に採取した。検体は治験依頼者の標準業務手順書に従い，バリデーション済の分析方法で分析した。タファミジスの PK パラメータは被験者ごと，投与薬剤ごとに，濃度-時間データからノンコンパートメント解析によって算出した。

ファーマコゲノミクス：実施国の規制または倫理委員会により禁止されていない限り，薬物反応に関連する潜在的なファーマコゲノミクス／バイオマーカー解析用に4 mLの血液試料（DNA解析用に最適化した全K_2EDTA血液検体）をベースライン（第1期のDay 0またはDay 1の投与前）に採取し保管した。例えば，安全性バイオマーカーの推定，薬物代謝酵素遺伝子，薬物輸送タンパクの遺伝子あるいは薬物の作用機序に関連すると思われる遺伝子を調べることが可能であった。

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

タファミジスの安全性および忍容性は，身体的検査，有害事象，12 誘導心電図，バイタルサイン（血圧および脈拍数），臨床検査値により評価した。

3.1.6. 統計解析方法

3.1.6.1. 解析対象集団

PK 濃度解析対象集団：無作為化され，治験薬投与を受けた被験者で，少なくとも 1 つの投与期間で 1 時点以上の薬物濃度測定値が得られたすべての被験者

PK パラメータ解析対象集団：無作為化され，治験薬投与を受けた被験者で，少なくとも 1 つの投与期間で 1 つ以上の主要な PK パラメータが得られたすべての被験者

安全性解析対象集団：治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者[a]

3.1.6.2. 統計解析

投与量で標準化した自然対数変換後の投与後 0 時間から 120 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{120}），AUC_{inf}， AUC_{last}，C_{max} について，投与期，投与薬剤を固定効果とし，投与順序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。Part A と Part B の間の中間解析では，AUC_{72} は AUC_{120} の代わりに上記モデルで算出した。混合効果モデルから推定した調整済み平均の差（試験製剤-対照製剤）および対応する 90% CI を逆対数変換し，調整済み幾何平均値の比（試験製剤／対照製剤）および対応する 90% CI を算出した。統計解析には，投与量で標準化していない PK パラメータを報告した。

Part A

- 試験製剤（絶食下）：タファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル（処方 1 および 2）
- 対照製剤（絶食下）：タファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個

Part B：相対的バイオアベイラビリティ評価群

- 試験製剤（絶食下）：タファミジス遊離酸 61 mg カプセル（処方 1 および 2）またはいずれか一方
- 対照製剤（絶食下）：タファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル（処方 1 および 2）またはいずれか一方

Part B：食事の影響評価群

- 試験製剤（食後）：タファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル（処方 1 および 2）またはいずれか一方
- 対照製剤（絶食下）：タファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル（処方 1 および 2）またはいずれか一方

タファミジスの PK パラメータ AUC_{72}，AUC_{120}，AUC_{inf}，C_{max}，AUC_{last}，T_{max}，$t_{½}$は投与薬剤別に記述的に要約した。AUC_{120}，AUC_{inf}，AUC_{last}，C_{max} は投与薬剤別に被験者ごとにプロットを作成した。薬物濃度は投与薬剤別，PK 用検体採取時間別に一覧表を作成し，記述的に要約した。個々の被験者の濃度-時間データの平均値および中央値は投与薬剤別にプロットした。採取時間ごとの要約統計量および中央値のプロットには，PK 用検体採取時間としてあらかじめ規定した時間を用いた。個々の被験者のプロットには実際の採取時間を用いた。

[a] 総括報告書 9.7.4.1 項から引用

3.2. 試験結果

Part A の結果から，タファミジス遊離酸カプセル（処方 2）を選択し，Part B は 4 期の治験デザイン（Table 3-2）で実施した。Part B では，絶食下でタファミジス遊離酸 61 mg カプセル（処方 2）または食後にタファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル（処方 2）を投与した。

3.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 3-5 に示した。合計 18 例の被験者が治験薬の投与に割り付けられ，このうち 17 例が本試験を完了した。1 例は無作為化され治験薬投与を受けたが，選択基準の避妊方法の変更に合意せず，不適格となった。安全性解析は治験薬の投与を受けたすべての被験者を対象に行った。

18 例すべての被験者が男性で，大部分が白人であった（17/18 例）。平均年齢は 34.9 歳（範囲：19～53 歳），平均体重は 80 kg（範囲：58.8～103.8 kg），平均身長は 179.2 cm（範囲：165～191 cm），平均 BMI は 24.9 kg/m^2（範囲：18.7～30.0 kg/m^2）であった。

Table 3-5. 被験者の内訳（B3461052 試験）

Number of Subjects	Tafamidis Meglumine 4 × 20 mg Fasted	PF-06291826 Form1 48.8 mgA Fasted	PF-06291826 Form2 48.8 mgA Fasted	PF-06291826 Form2 61.0 mgA Fasted	PF-06291826 Form2 48.8 mgA Fed
Assigned to study treatment: 18					
Treated	17	17	18	12	5
Completed	17	17	17	12	5
Discontinued					
Did not meet entrance criteria[a]	0	0	1	0	0
Analyzed for PK					
Concentration	17	17	18	12	5
Parameter	17	17	18	12	5
Analyzed for Safety					
AE	17	17	18	12	5
Laboratory data	17	17	18	12	5

Abbreviations: AE = adverse event; Form1 = Formulation 1; Form2 = Formulation 2; mgA = milligram active; PK = pharmacokinetic(s).
a. One (1) subject was discontinued due to changes of contraception method which was not in alignment with the study entrance criteria.

3.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

PK パラメータの要約を Table 3-6 に示した。T_{max} の中央値はタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個（絶食下），タファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル（処方 1，絶食下），タファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル（処方 2，絶食下），タファミジス遊離酸 61 mg カプセル（処方 2，絶食下）およびタファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル（処方 2，食後）でそれぞれ 3.00，4.02，4.00，6.00 および 2.00 時間であった。終末相における $t_{½}$ の平均値は 41.0～45.8 時間の範囲であり，すべての投与薬剤および投与条件下で類似していた。

タファミジスの投与薬剤間の比較に関する統計的要約を Table 3-7（Part A および Part B）に示した。

Part A

タファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル（処方 1 および 2）の絶食下投与での血漿中曝露量は，タファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個の絶食下投与と比較して低かった。調整済み幾何平均値の比に基づくタファミジスの AUC_{inf} および C_{max} は，タファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル（処方 1，絶食下）で約 14%および約 29%，タファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル（処方 2，絶食下）では約 13%および約 26%減少した。

タファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個（絶食下）に対するタファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル（処方 1，絶食下）の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，AUC_{inf} で 86.11%（75.88%，97.72%），AUC_{last} で 85.63%（79.56%，92.15%），C_{max} で 70.58%（62.41%，79.82%）であり，生物学的同等性の判断基準である許容範囲（80%，125%）から外れた。

タファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個（絶食下）に対するタファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル（処方 2，絶食下）の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，AUC_{inf} で 87.07%（75.58%，100.31%），AUC_{last} で 90.62%（84.21%，97.53%），C_{max} で 73.52%（65.01%，83.14%）であり，AUC_{last} は生物学的同等性の判断基準の許容範囲内（80%，125%）であったが，AUC_{inf} および C_{max} は許容範囲から外れた。

Part B

タファミジス遊離酸 61 mg カプセル（処方 2）のタファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル（処方 2）に対する絶食下投与での血漿中曝露量（AUC_{inf} と C_{max} の調整済み幾何平均値で算出）の比は，用量比例比未満であった。用量比例比は 125%（61.0/48.8 × 100%）であった。タファミジス遊離酸 61 mg カプセル（処方 2，絶食下）のタファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル（処方 2，絶食下）に対する調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，AUC_{inf} で 118.38%（103.72%，135.12%），AUC_{last} で 111.84%（103.56%，120.79%），C_{max} で 106.44%（93.69%，120.92%）であった。AUC_{last} および C_{max} は生物学的同等性の判断基準である許容範囲（80%，125%）内であったが，AUC_{inf} は許容範囲から外れた。

タファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル（処方 2）の食後投与での血漿中曝露量は絶食下と比較して増加した。絶食下投与に対する食後投与の調整済み幾何平均値の比に基づくタファミジスの AUC_{inf} および C_{max} は，それぞれ約 13%および約 40%増加した。絶食下投与（対照製剤）に対する食後投与（試験製剤）の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，AUC_{inf} で 113.16%（97.02%，131.97%），AUC_{last} で 112.42%（100.77%，125.41%），C_{max} で 139.67%（116.73%，167.11%）であった。

すべての投与薬剤の AUC および C_{max} の変動係数は 19%～34%であった（Table 3-6）。

Table 3-6. 単回経口投与後のタファミジスの血漿中薬物動態パラメータの要約（B3461052 試験）

Parameter Summary Statistics[a] by Treatment					
Parameter (units)	**Tafamidis Meglumine 4 × 20 mg (fasted)**	**PF-06291826 Form1 48.8 mgA (fasted)**	**PF-06291826 Form2 48.8 mgA (fasted)**	**PF-06291826 Form2 61.0 mgA (fasted)**	**PF-06291826 Form2 48.8 mgA (fed)**
N, n	17, 11	17, 11	18, 10	12, 8	5, 5
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	190000 (28)	163800 (30)	168300 (21)	189700 (28)	228200 (21)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	176600 (24)	151300 (28)	162400 (20)	170500 (20)	206300 (24)
C_{max} (ng/mL)	4166 (23)	2954 (34)	3123 (24)	3244 (23)	4567 (19)
T_{max} (hr)	3.00 (0.500-6.00)	4.02 (2.00-24.0)	4.00 (2.00-12.0)	6.00 (2.00-8.02)	2.00 (1.00-6.00)
$t_{½}$ (hr)	41.45 ± 6.75	40.95 ± 4.59	41.17 ± 6.52	44.03 ± 9.89	45.82 ± 5.68

Abbreviations: %CV = percent coefficient of variation; AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; Form1 = Formulation 1; Form2 = Formulation 2; hr = hour(s); k_{el} = terminal phase rate constant; mgA = milligram active; N = number of subjects in the treatment group; n = number of subjects where $t_{½}$ and AUC_{inf} were determined; SD = standard deviation; $t_{½}$ = terminal half-life; T_{max} = time for C_{max}.

a. Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max}; arithmetic mean (±SD) for $t_{½}$.

Table 3-7. タファミジスの投与薬剤間の比較に関する統計的要約（B3461052 試験）

Parameter (units)	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means[a]	90% CIs for Ratio
	Test	Reference		
Part A				
	PF-06291826 Form1 48.8 mgA (fasted) (**Test**) versus Tafamidis Meglumine 4 × 20 mg (fasted) (**Reference**)			
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	173600	201600	86.11	(75.88, 97.72)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	159300	186000	85.63	(79.56, 92.15)
C_{max} (ng/mL)	3069	4348	70.58	(62.41, 79.82)
	PF-06291826 Form2 48.8 mgA (fasted) (**Test**) versus Tafamidis Meglumine 4 × 20 mg (fasted) (**Reference**)			
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	175600	201600	87.07	(75.58, 100.31)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	168600	186000	90.62	(84.21, 97.53)
C_{max} (ng/mL)	3197	4348	73.52	(65.01, 83.14)
Part B				
	PF-06291826 Form2 61.0 mgA (fasted) (**Test**) versus PF-06291826 Form2 48.8 mgA (fasted) (**Reference**)			
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	210300	177700	118.38	(103.72, 135.12)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	181700	162400	111.84	(103.56, 120.79)
C_{max} (ng/mL)	3324	3123	106.44	(93.69, 120.92)
	PF-06291826 Form2 48.8 mgA (fed) (**Test**) versus PF-06291826 Form2 48.8 mgA (fasted) (**Reference**)			
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	201000	177700	113.16	(97.02, 131.97)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	182600	162400	112.42	(100.77, 125.41)
C_{max} (ng/mL)	4362	3123	139.67	(116.73, 167.11)

Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration time profile from time 0 extrapolated to infinite time; AUC_{last} = area under the plasma concentration time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; Form1 = Formulation 1; Form2 = Formulation 2; mgA = milligram active.

a. The ratios (and 90% CIs) are expressed as percentages.

3.2.3. 有効性の結果（該当なし）

本試験では有効性の評価を実施しなかった。

3.2.4. 安全性の結果

有害事象の要約を Table 3-8 に示した。有害事象は 39 件認められ，そのうち 31 件が治験薬と関連ありと判断された。各投与薬剤での有害事象は，タファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個（絶食下）では 9 例 12 件，タファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル（処方 1，絶食下）では 4 例 11 件，タファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル（処方 2，絶食下）では 7 例 11 件，タファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル（処方 2，食後）では 4 例 5 件に認められ，タファミジス遊離酸 61 mg カプセル（処方 2，絶食下）では有害事象は認められなかった。

Table 3-8. 治験薬との因果関係を問わない（治験薬と関連がある）有害事象の要約（B3461052 試験）

Number of Subjects	Tafamidis Meglumine 4 × 20 mg Fasted	PF-06291826 Form1 48.8 mgA Fasted	PF-06291826 Form2 48.8 mgA Fasted	PF-06291826 Form2 61.0 mgA Fasted	PF-06291826 Form2 48.8 mgA Fed
Subjects evaluable for AEs	17	17	18	12	5
Number of AEs	12 (10)	11 (11)	11 (6)	0	5 (4)
Subjects with AEs	9 (7)	4 (4)	7 (5)	0	4 (3)
Subjects with SAEs	0	0	0	0	0
Subjects with severe AEs	0	0	0	0	0
Subjects discontinued due to AEs	0	0	0	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to AEs	0	0	0	0	0

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.
SAEs-according to the investigator's assessment.
Severity counts were based on the maximum severity or grade of events.
MedDRA (version 19.0) coding dictionary applied.
Abbreviations: AE = adverse event; Form1 = Formulation 1; Form2 = Formulation 2; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mgA = milligram active; SAE = serious adverse event.

3.2.4.1. 有害事象

有害事象の重症度は，39 件中 6 件が中等度であったが，33 件は軽度であった。[a]

3.2.4.2. 死亡（該当なし）

本試験では死亡例は認められなかった。

3.2.4.3. 重篤な有害事象（該当なし）

本試験では重篤な有害事象は認められなかった。

3.2.4.4. 有害事象による投与中止（該当なし）

本試験では有害事象による投与中止や減量は認められなかった。

3.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

バイタルサイン，心電図，臨床検査および身体的検査について，臨床的に重要な所見は認められなかった。

[a] 総括報告書 12.2.2 項から引用

3.3. 結論

- タファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル（処方 1，絶食下）のタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個（絶食下）に対する相対的バイオアベイラビリティ（90% CI）は，AUC_{inf} で 86.11%（75.88%，97.72%），C_{max} で 70.58%（62.41%，79.82%）であった。

- タファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル（処方 2，絶食下）のタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個（絶食下）に対する相対的バイオアベイラビリティ（90% CI）は，AUC_{inf} で 87.07%（75.58%，100.31%），C_{max} で 73.52%（65.01%，83.14%）であった。

- タファミジス遊離酸 61 mg カプセル（処方 2，絶食下）のタファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル（処方 2, 絶食下）に対する相対的バイオアベイラビリティ（90% CI）は, AUC_{inf} で 118.38%（103.72%，135.12%），C_{max} で 106.44%（93.69%，120.92%）であり，48.8 mg～61.0 mg の範囲では用量比例性を下回った。

- タファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル（処方 2）の食後投与の絶食下投与に対する相対的バイオアベイラビリティ（90% CI）は，AUC_{inf} で 113.16%（97.02%，131.97%），C_{max} で 139.67%（116.73%，167.11%）であり，食事の影響により曝露量が増加することが示唆された。

- タファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個，タファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル（処方 1 および 2），タファミジス遊離酸 61 mg カプセル（処方 2）の絶食下投与は，安全であり，良好な忍容性を示した。

- タファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル（処方 2）の食後投与は，安全であり，良好な忍容性を示した。

4. B3461053 試験（5.3.1.1.3，参考資料）

治験の標題：健康被験者を対象として，タファミジス遊離酸カプセルのタファミジスメグルミン 20 mg カプセルに対する相対的バイオアベイラビリティを評価する第 1 相，非盲検，3 期無作為化，絶食下単回投与試験

4.1. 試験概要

治験実施施設：アメリカ（1 施設）

公表文献：なし

治験期間：2016 年 4 月 29 日～2016 年 7 月 15 日

開発段階：第 1 相

4.1.1. 目的

主要目的：

- 健康被験者を対象として，絶食下，タファミジス遊離酸 48.8 mg カプセルおよびタファミジス遊離酸 61 mg カプセルのタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個に対する相対的バイオアベイラビリティを評価する。

その他の目的：

- 健康被験者を対象として，絶食下，タファミジスの安全性および忍容性を評価する。
- 探索的バイオマーカー／遺伝子検体をバイオバンク用に収集する。

4.1.2. 治験デザイン

本試験は，絶食下，健康被験者を対象とした非盲検，無作為化，3 剤 3 期クロスオーバー単回投与試験である。

合計約 12 例（各投与順序 2 例）の被験者を登録した。被験者は Table 4-1 に示す 6 つの投与順序のうちの 1 つに割り付けられた。スクリーニング評価は第 1 期の初回投与の約 28 日前までに実施した。被験者が全期間完了前に中止または評価可能な PK プロファイルが得られなかった場合，治験依頼者は治験担当医師と協議のうえ，被験者を追加登録することとした。

各投与期 1 日目に，少なくとも前夜から 10 時間の絶食の後，午前 8 時頃（±2 時間）にタファミジスメグルミン 20 mg カプセル（対照製剤）またはタファミジス遊離酸 48.8 mg または 61 mg カプセル（いずれも処方 1, 試験製剤）を単回投与した。各投与期の間には 14 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。

Table 4-1. 治験デザイン（B3461053 試験）

Sequence	Period 1	Period 2	Period 3
1 (n=2)	A	B	C
2 (n=2)	B	C	A
3 (n=2)	C	A	B
4 (n=2)	A	C	B
5 (n=2)	B	A	C
6 (n=2)	C	B	A

Treatment A = commercial tafamidis meglumine soft gelatin capsule 4 × 20 mg (Reference)
Treatment B = new tafamidis free acid capsule formulation 1 × 48.8 mgA (Test)
Treatment C = new tafamidis free acid capsule formulation 1 × 61 mgA (Test)
Abbreviation: mgA = milligram active.

4.1.3. 診断および主な組み入れ基準

年齢 18～55 歳，BMI17.5～30.5 kg/m^2，体重 50 kg（110 lb）超の健康な男性または妊娠の可能性のない女性。

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

治験薬の詳細を Table 4-2 に示した。

Table 4-2. 治験薬の詳細（B3461053 試験）

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/ Potency	Dosage Form
Tafamidis 61.0 mgA size 9.5 oblong white to yellowish white softgel capsule (CPV)	1550592	15-005147	61.0 mgA	Capsule
Tafamidis 48.8 mgA size 9.5 oblong white to yellowish white softgel capsule (CPV)	1550590	15-005148	48.8 mgA	Capsule
Tafamidis meglumine 20 mg size 9.5 oblong yellow soft gelatin unprinted capsule	PA199223OT3 (1562645)	16-001805[a] (15-007439)	20 mg	Capsule

In order to keep consistent throughout this clinical study report, all free acid units of new tafamidis were changed to mgA.
Abbreviations: CPV = Crospovidone; mgA = milligram active.
a. Lot 16-001805 was originally received as bulk lot 15-007439. This lot was blister packed and then a small sub-lot was de-blistered. The lot number assigned to the de-blistered sub-lot of capsules was 16-001805.

4.1.4.2. 用法および用量

被験者は無作為に割り付けられ，治験薬投与前夜から 10 時間以上の絶食の後，午前 8 時頃（±2 時間）に約 240 mL の室温の水とともに服薬した。服薬時には治験薬を噛む等の行為を禁止した。

PK 用検体採取日の条件を統一するため，すべての被験者に，治験薬の投与後 4 時間は横たわること（ただし，血圧，脈拍および 12 誘導心電図測定時を除く）および水以外の飲食を禁止した。飲水は治験薬投与 1 時間前から投与後 1 時間まで控えることとした。

4.1.5. 評価項目

4.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

薬物動態：PK 解析用血漿試料約 1.5 mL を得るため，すべての投与期間で治験薬投与前，治験薬投与 0.5，1，2，3，4，6，8，12，24，48，72，96，120，144，168 時間後に血液試料（4 mL）をラベルが貼付された K_2EDTA が入った採血管に採取した。検体は治験依頼者の標準業務手順書に従い，バリデーション済の分析方法で分析した。タファミジスの PK パラメータは被験者ごと，投与薬剤ごとに，濃度-時間データからノンコンパートメント解析によって算出した。

ファーマコゲノミクス：規制または倫理委員会の決定により禁止されていない限り，血液検体（DNA 解析用に最適化した全 K_2EDTA 血液試料）4 mL をベースライン（第 1 期の Day 0）に採取した。Day 0 に採取できなかった場合，第 1 期の Day 1 投与前に採取することとし，薬物反応に関連すると思われる潜在的ファーマコゲノミクス／バイオマーカーの解析のために保管した。例えば，安全性バイオマーカーの推定，薬物代謝酵素遺伝子，薬物輸送タンパクの遺伝子あるいは薬物の作用機序に関連すると思われる遺伝子を調べることが可能であった。

4.1.5.2. 有効性の評価項目（該当なし）

4.1.5.3. 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，身体的検査，有害事象，12 誘導心電図，バイタルサイン（血圧および脈拍数），臨床検査値により評価した。

4.1.6. 統計解析方法

4.1.6.1. 解析対象集団

PK 濃度解析対象集団：無作為化され，治験薬投与を受けた被験者で，少なくとも 1 つの投与期間で 1 時点以上の薬物濃度測定値が得られたすべての被験者

PK パラメータ解析対象集団：無作為化され，治験薬投与を受けた被験者で，少なくとも 1 つの投与期間で 1 つ以上の PK パラメータが得られたすべての被験者

安全性解析対象集団：治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者[a]

4.1.6.2. 統計解析

自然対数変換後の AUC_{inf}，AUC_{last}，C_{max} について，投与順序，投与期，投与薬剤を固定効果とし，投与順序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。混合効果モデルによって，調整済み平均値の差（試験製剤-対照製剤）および対応する 90% CI を推定した。得られた調整済み平均値の差および 90% CI を逆対数変換し，調整済み幾何平均値の比（試験製剤／対照製剤）および 90% CI を算出した。

[a] 総括報告書 9.7.4.1 項から引用

タファミジス遊離酸 48.8 mg カプセルおよびタファミジス遊離酸 61 mg カプセルを試験製剤，タファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個を対照製剤とした。

タファミジスの PK パラメータ AUC_{inf}，C_{max}，AUC_{last}，MRT，T_{max}，$t_{½}$は投与薬剤別に記述的に要約した。AUC_{inf}，AUC_{last}，C_{max} は投与薬剤別に被験者ごとにプロットを作成した。薬物濃度は投与薬剤別，PK 用検体採取時間別に一覧表を作成し記述的に要約した。個々の被験者の濃度-時間データの平均値および中央値は，投与薬剤別にプロットした。採取時間ごとの要約統計量および中央値のプロットには，PK 用検体採取時間としてあらかじめ規定した時間を用いた。個々の被験者のプロットには実際の検体採取時間を用いた。

4.2. 試験結果

4.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 4-3 に示した。合計 12 例の被験者が治験薬の投与に割り付けられ，12 例すべてが本試験を完了した。すべての被験者について安全性解析を行った。

12 例すべての被験者が男性で，半数以上が黒人であった（8/12 例）。年齢は 24～50 歳，平均体重は 86.8 kg，平均 BMI は 27.0 kg/m^2 であった。

Table 4-3. 被験者の内訳（B3461053 試験）

Number of Subjects	Tafamidis Meglumine 4 × 20 mg	PF-06291826 48.8 mgA	PF-06291826 61 mgA
Assigned to study treatment:	12		
Treated	12	12	12
Completed	12	12	12
Discontinued	0	0	0
Analyzed for PK:			
Concentration	12	12	12
Parameter	12	12	12
Analyzed for safety:			
AEs	12	12	12
Laboratory data	12	12	12

PF-06291826 is new tafamidis free acid capsule Formulation 1.
Abbreviations: AE = adverse event; mgA = milligram active; PK = pharmacokinetic(s).

4.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

PK パラメータの要約を Table 4-4 に示した。タファミジス遊離酸 48.8 mg カプセルの血漿中曝露量（AUC および C_{max}）の幾何平均値は，タファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個と比較して低かった。タファミジス遊離酸 61 mg カプセルの血漿中曝露量（AUC）はタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個と同等であったが，血漿中曝露量の最高値（C_{max}）の幾何平均値は低かった。T_{max} の中央値はタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個，タファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル，タファミジス遊離酸 61 mg カプセルでそれぞれ 2.50，4.00，6.00 時間であった。終末相における $t_{½}$の平均値は 51.2～52.5 時間の範囲であり，すべての投与薬剤で類似していた。

タファミジスの投与薬剤間の比較に関する統計的要約を Table 4-5 に示した。

タファミジス遊離酸 48.8 mg カプセルの調整済み幾何平均値の比はタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個と比較し，タファミジスの AUC_{inf} は 11%，C_{max} は 39%それぞれ減少した。タファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル（試験製剤）のタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個（対照製剤）に対する調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，AUC_{inf} で 88.93%（80.47%, 98.28%），AUC_{last} で 87.35%（81.58%，93.52%），C_{max} で 61.20%（55.25%，67.80%）であった。AUC は生物学的同等性の判断基準である許容範囲（80%，125%）内であったが，C_{max} は許容範囲に対して下側に外れた。

タファミジス遊離酸 61 mg カプセルの調整済み幾何平均値の比はタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個と比較し，タファミジスの AUC_{inf} は 3%増加し，C_{max} は 34%減少した。タファミジス遊離酸 61 mg カプセル（試験製剤）のタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個（対照製剤）に対する調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，AUC_{inf} で 102.54%（92.57%，113.58%），AUC_{last} で 102.72%（95.93%，109.98%），C_{max} で 65.98%（59.56%，73.09%）であった。AUC は生物学的同等性の判断基準である許容範囲（80%，125%）内であったが，C_{max} は許容範囲に対して下側に外れた。

すべての投与薬剤の AUC および C_{max} の変動係数は 15%～32%であった（Table 4-4）。

Table 4-4. 単回経口投与後のタファミジスの血漿中薬物動態パラメータの要約（B3461053 試験）

Parameter Summary Statistics[a] by Treatment			
Parameter (units)	**Tafamidis Meglumine 4 × 20 mg**	**PF-06291826 48.8 mgA**	**PF-06291826 61 mgA**
N, n	12, 10	12, 10	12, 9
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	239000 (15)	214600 (21)	249700 (32)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	223100 (17)	194800 (18)	229100 (26)
C_{max} (ng/mL)	4850 (17)	2968 (24)	3200 (20)
T_{max} (hr)	2.50 (0.500-4.00)	4.00 (3.00-24.0)	6.00 (3.00-12.0)
$t_{½}$ (hr)	52.20 ± 10.404	52.53 ± 9.743	51.18 ± 9.964

PF-06291826 is new tafamidis free acid capsule Formulation 1.
Abbreviations: %CV = percent coefficient of variation; AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; hr = hour(s); mgA = milligram active; N = number of subjects in the treatment group; n = number of subjects where $t_{½}$ and AUC_{inf} were determined; SD = standard deviation; $t_{½}$ = terminal half-life; T_{max} = time for C_{max}.
a. Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max}; arithmetic mean (±SD) for $t_{½}$.

Table 4-5. タファミジスの投与薬剤間の比較に関する統計的要約（B3461053 試験）

Parameter (units)	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference)	
	Test	Reference	of Adjusted Means[a]	90% CI for Ratio
	PF-06291826 48.8 mgA **(Test)** versus Tafamidis Meglumine 4 × 20 mg **(Reference)**			
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	209200	235300	88.93	(80.47, 98.28)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	194800	223100	87.35	(81.58, 93.52)
C_{max} (ng/mL)	2968	4850	61.20	(55.25, 67.80)
	PF-06291826 61 mgA **(Test)** versus Tafamidis Meglumine 4 × 20 mg **(Reference)**			
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	241300	235300	102.54	(92.57, 113.58)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	229100	223100	102.72	(95.93, 109.98)
C_{max} (ng/mL)	3200	4850	65.98	(59.56, 73.09)

PF-06291826 is new tafamidis free acid capsule Formulation 1.
Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; hr = hour(s); mgA = milligram active.
a. The ratios (and 90% CIs) are expressed as percentages.

4.2.3. 有効性の結果（該当なし）

本試験では有効性の評価を実施しなかった。

4.2.4. 安全性の結果

有害事象の要約を Table 4-6 に示した。有害事象は 14 件に認められ，そのうち 10 件が治験薬と因果関係ありと判断された。各投与薬剤での有害事象は，タファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個で 2 例 2 件，タファミジス遊離酸 48.8 mg カプセルで 4 例 7 件，タファミジス遊離酸 61 mg カプセルで 3 例 5 件に認められた。

Table 4-6. 治験薬との因果関係を問わない（治験薬と関連がある）有害事象の要約（B3461053 試験）

Number of Subjects	Tafamidis Meglumine 4 × 20 mg	PF-06291826 48.8 mgA	PF-06291826 61 mgA
Subjects evaluable for AEs	12	12	12
Number of AEs	2 (2)	7 (4)	5 (4)
Subjects with AEs	2 (2)	4 (2)	3 (3)
Subjects with SAEs	0	0	0
Subjects with severe AEs	0	0	0
Subject discontinued due to AEs	0	0	0
Subject with dose reduced or temporary discontinuation due to AEs	0	0	0

PF-06291826 is new tafamidis free acid capsule Formulation 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.
SAEs - according to the investigator's assessment.
MedDRA (version 19.0) coding dictionary applied.
Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mgA = milligram active; SAE = serious adverse event.

4.2.4.1. 有害事象

有害事象の重症度はすべて軽度であった。[a]

4.2.4.2. 死亡（該当なし）

本試験では死亡例は認められなかった。

4.2.4.3. 重篤な有害事象（該当なし）

本試験では重篤な有害事象は認められなかった。

4.2.4.4. 有害事象による投与中止（該当なし）

本試験では有害事象による投与中止や減量は認められなかった。

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

バイタルサイン，心電図，臨床検査および身体的検査について，臨床的に重要な所見は認められなかった。

4.3. 結論

- タファミジス遊離酸 48.8 mg カプセルのタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個に対する相対的バイオアベイラビリティ（90% CI）は，AUC_{inf} で 88.93%（80.47%，98.28%），C_{max} で 61.20%（55.25%，67.80%）であった。

[a] 総括報告書 12.2.2 項から引用

- タファミジス遊離酸 61 mg カプセルのタファミジスメグルミン 20 mg カプセル 4 個に対する相対的バイオアベイラビリティ（90% CI）は，AUC_{inf} で 102.54%（92.57%，113.58%），C_{max} で 65.98%（59.56%，73.09%）であった。

- 健康被験者における絶食下でのタファミジス遊離酸 48.8 mg カプセル（処方 1）およびタファミジス遊離酸 61 mg カプセル（処方 1）の単回経口投与は，概して安全であり，良好な忍容性を示した。

5. B3461075 試験（5.3.2.2.1，参考資料）

治験の標題：健康被験者を対象としたロスバスタチンの薬物動態に対するタファミジスの反復経口投与の影響を評価する第 1 相，非盲検，2 期，2 投与法，固定投与順序試験

5.1. 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：2020 年 2 月 6 日～2020 年 8 月 10 日

開発段階：第 1 相

5.1.1. 目的

主要目的および副次目的ならびにエンドポイントを Table 5-1 に示した。

Table 5-1.　治験の目的およびエンドポイント（B3461075 試験）

Type	Objective	Endpoint
Primary		
PK	To estimate the effect of multiple oral doses of tafamidis on the plasma PK and CL_r of a single oral dose of rosuvastatin in healthy participants.	AUC_{inf} and CL_r of rosuvastatin.
Secondary		
Safety	To evaluate the safety and tolerability of a single oral dose of rosuvastatin when co-administered with tafamidis.	Vital signs, laboratory tests and AEs.

Abbreviations: AE = adverse event; AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time profile from time zero extrapolated to infinite time; CL_r = renal clearance; PK = pharmacokinetic(s).

5.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康被験者を対象としたロスバスタチンの PK に対するタファミジス遊離酸 61 mg の反復経口投与の影響を評価する第 1 相，非盲検，2 期，2 投与法，固定投与順序試験である。本治験には，12 例の男性または女性の健康被験者を組み入れることとした。

ロスバスタチンの初回投与前に 28 日間のスクリーニング期間を設けた。被験者は第 1 期の 1 日目の投与前日に Pfizer Clinical Research Unit に入所し，14 泊 15 日間滞在した。この期間は，第 1 期の 5 泊 5 日（夜から入所）と第 2 期の 9 泊 10 日で構成した。

治験薬デザインの概要および治験薬投与の流れは，それぞれ Table 5-2 および Table 5-3 に示した。

Table 5-2. 治験薬デザインの概要（B3461075 試験）

Period 1	Washout	Period 2
Treatment A	At least 5 days between the 2 rosuvastatin dosing events	Treatment B

Treatment A (rosuvastatin, Reference): Single oral administration of rosuvastatin 10 mg tablet on Day 1.
Treatment B (rosuvastatin + tafamidis, Test): Multiple oral administration of tafamidis 61 mg capsule BID on Days 1 and 2, followed by a QD administration on Days 3 to 9 with an oral administration of rosuvastatin 10 mg tablet on Day 7.
Abbreviations: BID = twice daily; QD = once daily.

Table 5-3. 治験薬投与の流れ（B3461075 試験）

Period	Day[a]	Treatment
1	1	Rosuvastatin 10 mg (single dose)
	2-4	No treatment given
2	1-2	Tafamidis 61 mg BID
	3-6	Tafamidis 61 mg QD
	7	Tafamidis 61 mg QD + Rosuvastatin 10 mg (single dose)
	8-9	Tafamidis 61 mg QD
	10	No treatment given (discharge)
Follow-up	28-35	Follow up-phone contact

a. Day was relative to the first day of study medication dosing in each period. Day 1 of Period 2 was the same day as Day 4 of Period 1.

Abbreviations: BID = twice daily; QD = once daily.

5.1.3. 診断および主な組み入れ基準

同意取得時に，18～60 歳，BMI が 17.5～30.5 kg/m^2，および体重が 50 kg（110 lbs）超の男性または女性。

5.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

5.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬の詳細を Table 5-4 に示した。

Table 5-4. 治験薬の詳細（B3461075 試験）

Investigational Products 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	3516661	19-001054	61.0 mg	Capsule
Crestor® (Rosuvastatin)	PV087	N/A	10 mg	Tablet

Abbreviations: N/A = not applicable.

5.1.4.2. 用法および用量

第 1 期の 1 日目の 8 時頃（±2 時間）にロスバスタチンを約 240 mL の常温水で投与した。なお，投与前には 8 時間以上絶食とした。

第 2 期の 1 日目の朝にタファミジス遊離酸 61 mg の 9 日間の反復投与（第 2 期の 1～9 日目）を開始した。タファミジス遊離酸 61 mg は 2 日間（第 2 期の 1 日目および 2 日目）1 日 2 回経口投与後，7 日間（第 2 期の 3～9 日目）1 日 1 回朝に経口投与した。第 2 期の 1 日目および 2 日目では，タファミジス遊離酸 61 mg を朝に投与し，その約 12 時間後に 2 回目を投与した。タファミジス遊離酸 61 mg の朝の投与は，第 2 期の 1 日目から 9 日目まで毎日ほぼ同じ時刻に実施した。第 2 期の 7 日目を除き，食事の有無にかかわらず，タファミジス遊離酸 61 mg を投与した。第 2 期の 7 日目には，8 時間以上絶食した後，タファミジス遊離酸 61 mg およびロスバスタチンを 8 時（±2 時間）に約 240 mL の常温水で投与した。なお，最初にタファミジス遊離酸 61 mg を投与し，その後約 5 分以内にロスバスタチンを投与した。また，8 日目および 9 日目には，タファミジス遊離酸 61 mg を約 240 mL の常温水で投与した。

5.1.5. 評価項目

5.1.5.1. 薬物動態の評価項目

血漿中ロスバスタチン

第 1 期および第 2 期のロスバスタチンの血漿中濃度測定用に投与前 30 分，投与後 1，2，3，4，5，6，8，10，12，24，36，48 および 72 時間の時点で約 2.5 mL の血漿を得るために，適切にラベルを貼付した K_2EDTA 入り採血管に約 6 mL の血液検体を採取した。バリデーション済の高感度かつ特異的な超高速 LC/MS/MS を用いて検体を分析した。

尿中ロスバスタチン

第 1 期および第 2 期の投与後 0～24，24～48 および 48～72 時間に尿検体を採取した。バリデーション済の高感度かつ特異的な高速 LC/MS/MS を用いて検体を分析した。

濃度－時間データを用いたノンコンパートメント解析により，Table 5-5 に示したロスバスタチンの PK パラメータを被験者別および投与別に算出した。PK 解析において，定量下限未満の検体は 0 に設定した。また，実際の検体採取時間を用いた。

Table 5-5. 薬物動態パラメータ（B3461075 試験）

Parameter	Definition	Method of Determination
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	Observed directly from data
T_{max}	Time for C_{max}	Observed directly from data as time of first occurrence
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time profile from time zero to the time of the last quantifiable concentration (C_{last})	Linear/Log trapezoidal method
AUC_{inf}[a]	Area under the plasma concentration-time profile from time zero extrapolated to infinite time	$AUC_{last} + (C_{last}*/k_{el})$, where $C_{last}*$ was the predicted plasma concentration at the last quantifiable time point estimated from the log-linear regression analysis.
$t_{½}$[a]	Terminal plasma half-life	$Log_e(2)/k_{el}$, where k_{el} was the terminal phase rate constant calculated by a linear regression of the log-linear concentration-time curve.
CL/F[a]	Apparent oral clearance	$Dose/AUC_{inf}$
V_z/F[a]	Apparent volume of distribution	$Dose/(AUC_{inf} \times k_{el})$
A_e	Amount of drug excreted unchanged in urine up to 72 hours.	Sum of (urine concentration × sample volume[b]) for each collection interval.
A_e%	Percent of dose excreted in urine	$A_e/Dose \times 100$
CL_r	Renal clearance	A_e/AUC_{last}

PK parameter values were calculated using open non-compartmental analysis (openNCA) version 2.0.2.

a. If data permitted.

b. Sample volume = urine weight in g/1.020, where 1.020 g/mL was the approximate specific gravity of urine.

Abbreviations: C_{max} = maximum observed plasma concentration; T_{max} = time for C_{max}; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time profile from time zero to the time of last quantifiable concentration; AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time profile from time zero extrapolated to infinite time; $t_{½}$ = terminal plasma half-life; CL/F = apparent oral clearance; V_z/F = apparent volume of distribution; A_e = amount of drug excreted unchanged in urine up to 72 hours; A_e% = percent of dose excreted in urine; CL_r = renal clearance.

5.1.5.2. 有効性の評価項目（該当なし）

5.1.5.3. 安全性の評価項目

有害事象，重篤な有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，身体的検査および妊娠検査から安全性を評価した。

5.1.6. 統計解析方法

5.1.6.1. 解析対象集団[a]

PK濃度解析対象集団：登録され，ロスバスタチン投与を1回以上受け，少なくとも1時点以上の血漿中濃度測定値が得られたすべての被験者。

PKパラメータ解析対象集団：治験薬投与を受けた被験者で，少なくとも1つの投与期間で1つ以上の主要なPKパラメータが得られたすべての被験者。

安全性解析対象集団：治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者。

5.1.6.2. 統計解析

薬物動態：

投与の種類を固定効果とし被験者をランダム効果とした混合効果モデルを用いて，自然対数変換したロスバスタチンの AUC_{inf}，AUC_{last}，C_{max} および腎クリアランス（CLr）を算出した。調整済み平均値の差（試験製剤－対照製剤）の推定値と 90% CI を算出し，調整済み平均値の差と 90% CI を累乗し，調整済み幾何平均値の比（試験製剤／対照製剤）の推定値およびその 90% CI を求めた。なお，ロスバスタチンの単独投与を対照製剤，タファミジス遊離酸 61 mg とロスバスタチンの併用投与を試験製剤とした。

安全性：

治験薬の安全性および忍容性に関連する潜在的リスクを評価するために，投与別に一連の要約表を作成した。

5.2. 試験結果

5.2.1. 被験者の内訳および特性

合計 12 名の健康被験者が組み入れられ，治験薬の投与に割り付けられ，全例が本治験を完了した。11 名が男性，1 名が女性であり，全 12 例が白人で，平均年齢は 36.58 歳（範囲：25～56 歳）であった。平均体重および平均 BMI はそれぞれ 76.13 kg（範囲：56.7～101.3 kg）および 24.48 kg/m^2（範囲：18.9～28.7 kg/m^2）であった。

5.2.2. 薬物動態の結果

ロスバスタチンの PK パラメータを Table 5-6（血漿）および Table 5-7（尿）に投与群ごとに要約した。ロスバスタチンの血漿中曝露量（AUC_{inf} および C_{max}）は，タファミジス遊離酸 61 mg との併用投与時の方が単剤投与時と比べて高かった。ロスバスタチンの平均 CL_r は，単独投与時およびタファミジスとの併用投与時ではそれぞれ 11.98 L/hr（幾何%CV：25%）および 11.24 L/hr（幾何%CV：34%）であった。

[a] 統計解析計画書 5 項から引用

血漿中ロスバスタチンおよび尿中ロスバスタチンのパラメータの要約統計量をそれぞれ Table 5-8 および Table 5-9 に示した。ロスバスタチンの AUC_{inf}，C_{max} および CL_r の調整済み幾何平均値（90% CI）の比（試験製剤／対照製剤）は，それぞれ 196.75%（167.91%，230.54%），185.59%（159.19%，216.36%）および 93.80%（81.47%，108.00%）であった。タファミジス遊離酸 61 mg と併用投与時のロスバスタチンの AUC_{inf} および C_{max} は 90% CI を上回ったが，CL_r は 90% CI に含まれた。AUC_{inf} および C_{max} の被験者間変動（幾何%CV）は，ロスバスタチン単独投与ではそれぞれ 36%および 49%，タファミジス遊離酸 61 mg との併用投与ではそれぞれ 52%および 46%であった。

Table 5-6. 血漿中ロスバスタチンの薬物動態パラメータの要約（B3461075 試験）

Parameter (Units)[a]	Rosuvastatin 10 mg (N=12)	Tafamidis 61 mg + Rosuvastatin 10 mg (N=12)
N2, N3	12, 9	12, 10
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	55.12 (36)	97.41 (52)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	49.00 (37)	95.17 (48)
C_{max} (ng/mL)	5.446 (49)	10.11 (46)
CL/F (L/hr)	181.5 (36)	102.5 (52)
T_{max} (hr)	5.00 (1.00-5.00)	5.00 (1.00-5.00)
V_Z/F (L)	3595 (36)	2023 (61)
$t_{1/2}$ (hr)	13.80 ± 1.2923	13.81 ± 2.0458

Source: Table 14.4.5.1.1

N = Total number of subjects in the treatment group.

N2 = Number of subjects contributing to the summary statistics.

N3 = Number of participants contributing to the summary statistics for $t_{1/2}$, AUC_{inf}, CL/F, V_Z/F.

a.Geometric mean (%CV) for all except: median (range) for T_{max}; Arithmetic mean±SD for $t_{1/2}$.

Abbreviations: C_{max} = maximum observed plasma concentration; T_{max} = time for C_{max}; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time profile from time zero to the time of last quantifiable concentration; AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time profile from time zero extrapolated to infinite time; $t_{½}$ = terminal plasma half-life; CL/F = apparent oral clearance; V_Z/F = apparent volume of distribution.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04SEP2020 (04:25) Source Data: adpp Output

File: ./nda1_cdisc/B3461075_PK1/adpp_s101_it_1 Date of Generation: 09SEP2020 (13:40)

Table 5-7. 尿中ロスバスタチンの薬物動態パラメータの要約（B3461075 試験）

Parameter (Units)[a]	Rosuvastatin 10 mg (N=12)	Tafamidis 61 mg + Rosuvastatin 10 mg (N=12)
N2	12	12
Ae (ng)	587500 (52)	1069000 (55)
Ae%	5.875 (52)	10.69 (55)
CL_r (L/hr)	11.98 (25)	11.24 (34)

Source: Table 14.4.5.1.3

N = Total number of subjects in the treatment group.

N2 = Number of subjects contributing to the summary statistics.

a.Geometric mean (%CV) for all.

Abbreviations: A_e = amount of drug excreted unchanged in urine up to 72 hours; Ae% = percent of dose excreted in urine ; CL_r = renal clearance.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04SEP2020 (04:25) Source Data: adpp Output

File: ./nda1_cdisc/B3461075_PK1/adpp_s101_it_2 Date of Generation: 11SEP2020 (10:25)

Table 5-8. 血漿中ロスバスタチンの薬物動態パラメータの要約統計量（B3461075 試験）

	Adjusted Geometric Means			
Parameter (Units)	Tafamidis 61 mg + Rosuvastatin 10 mg (Test)	Rosuvastatin 10 mg (Reference)	Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a]	90% CI (%) for Ratio[a]
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	98.09	49.86	196.75	(167.91, 230.54)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	95.17	49.00	194.22	(173.71, 217.15)
C_{max} (ng/mL)	10.11	5.446	185.59	(159.19, 216.36)

Table 5-8. 血漿中ロスバスタチンの薬物動態パラメータの要約統計量（B3461075 試験）

	Adjusted Geometric Means			
Parameter (Units)	**Tafamidis 61 mg + Rosuvastatin 10 mg (Test)**	**Rosuvastatin 10 mg (Reference)**	**Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a]**	**90% CI (%) for Ratio[a]**

Source: Table 14.4.5.3.1.1

a.The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.

Values have been back-transformed from the log scale.

The model is a mixed effect model with treatment as fixed effects and subject within sequence as a random effect.

Abbreviations: C_{max} = maximum observed plasma concentration; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time profile from time zero to the time of last quantifiable concentration; AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time profile from time zero extrapolated to infinite time.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04SEP2020 (04:25) Source Data: adpp Output

File: ./nda1_cdisc/B3461075_PK1/adpp_s201_it_1 Date of Generation: 09SEP2020 (01:33)

Table 5-9. 尿中ロスバスタチンの薬物動態パラメータの要約統計量（B3461075 試験）

	Adjusted Geometric Means			
Parameter (Units)	**Tafamidis 61 mg + Rosuvastatin 10 mg (Test)**	**Rosuvastatin 10 mg (Reference)**	**Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a]**	**90% CI (%) for Ratio[a]**
CL_r (L/hr)	11.24	11.98	93.80	(81.47, 108.00)

Source: Table 14.4.5.3.1.2

a.The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.

Values have been back-transformed from the log scale.

The model is a mixed effect model with treatment as fixed effects and subject within sequence as a random effect.

Abbreviation: CL_r = renal clearance.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04SEP2020 (04:25) Source Data: adpp Output

File: ./nda1_cdisc/B3461075_PK1/adpp_s201_it_2 Date of Generation: 09SEP2020 (01:35)

5.2.3. 有効性の結果（該当なし）

本治験では有効性の評価を実施しなかった。

5.2.4. 安全性の結果

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象の要約を Table 5-10 に示した。

Table 5-10. 有害事象の要約（B3461075 試験）

Number of Participants	Rosuvastatin 10 mg All-Causality (n)/ Treatment-Related (n)	Tafamidis 61 mg All-Causality (n)/ Treatment-Related (n)	Tafamidis 61 mg + Rosuvastatin 10 mg All-Causality (n)/ Treatment-Related (n)
Participants evaluable for adverse events	12/12	12/12	12/12
Number of adverse events	1/0	3/3	0/0
Participants with adverse events	1/0	3/3	0/0
Participants with serious adverse events	0/0	0/0	0/0
Participants with severe adverse events	0/0	0/0	0/0
Participants discontinued from study due to adverse events (a)	0/0	0/0	0/0
Participants discontinued study drug due to AE and continue Study (b)	0/0	0/0	0/0
Participants with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0/0	0/0	0/0

Table 5-10. 有害事象の要約（B3461075 試験）

	Rosuvastatin 10 mg All-Causality (n)/ Treatment-Related (n)	Tafamidis 61 mg All-Causality (n)/ Treatment-Related (n)	Tafamidis 61 mg + Rosuvastatin 10 mg All-Causality (n)/ Treatment-Related (n)
Number of Participants			

Source: CSR Table 12
Includes all data collected since the first dose of study drug.
Except for the number of adverse events participants were counted only once per treatment in each row.
SAEs - according to the investigator's assessment.
(a) Participants who had an AE record that indicates that the AE caused the participants to be discontinued from the study.
(b) Participants who had an AE record that indicates that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the participants to be discontinued from study.
Abbreviations: AE = adverse event; SAE = serious adverse event; CSR = clinical study report.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 16AUG2020 (22:29) Source Data: adae Table Generation: 31AUG2020 (21:40)
Output File: ./nda1_cdisc/B3461075/adae_s010_it
Table 14.3.1.4.1 is for Pfizer internal use.

5.2.4.1. 有害事象

ロスバスタチン単回投与後，1 例（8.3%）に 1 件の因果関係を問わない軽度の有害事象（背部痛）が報告されたが，この事象は治験薬との関連なしと判断された。

タファミジス遊離酸 61 mg 投与後，3 例（25.0%）に 3 件（活力増進，食欲減退および悪夢）の因果関係を問わない軽度の有害事象が報告され，すべて治験薬と関連ありと判断された。なお，いずれの事象も 1 例に報告された。

タファミジス遊離酸 61 mg とロスバスタチンの併用投与後に有害事象は報告されなかった。

5.2.4.2. 死亡（該当なし）

本治験では，死亡例は認められなかった。

5.2.4.3. 重篤な有害事象（該当なし）

本治験では，重篤な有害事象は認められなかった。

5.2.4.4. 有害事象による投与中止（該当なし）

本治験では，有害事象による投与中止および減量は認められなかった。

5.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

バイタルサイン，12 誘導心電図，臨床検査および身体的検査について，臨床的に重要な所見は認められなかった。

5.3. 結論

- 血漿中ロスバスタチンの AUC_{inf} および C_{max} は，ロスバスタチンの単独投与時と比べてタファミジス遊離酸 61 mg との併用投与時の方がそれぞれ約 97%および約 86%増加しており，タファミジスが breast cancer resistance protein（BCRP）の基質であるロスバスタチンの血漿中濃度に影響を及ぼす可能性がある。

- タファミジス遊離酸 61 mg の反復投与の有無による CL_r は同程度であり，タファミジスが organic anion transporter 3（OAT3）を阻害しないことを示している。

- タファミジス遊離酸 61 mg の 1 日 1 回投与とロスバスタチンの単回投与との併用投与は，健康被験者において安全であり，良好な忍容性が示された。

6. B3461045 試験（5.3.5.2.1，評価資料）

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 20 mg または 80 mg（もしくはタファミジス遊離酸 61 mg）の 1 日 1 回経口投与の安全性を評価する，第 3 相，多施設共同，非盲検試験[a]

6.1. 試験概要

治験期間：2016 年 6 月 13 日～試験継続中

開発段階：第 3 相

6.1.1. 目的

- ATTR-CM 患者にタファミジスを継続して長期間投与したときの安全性データを収集する。
- 各国において ATTR-CM の適応に対して処方可能となるまで，組み入れられた患者に治験薬のタファミジスを提供する。

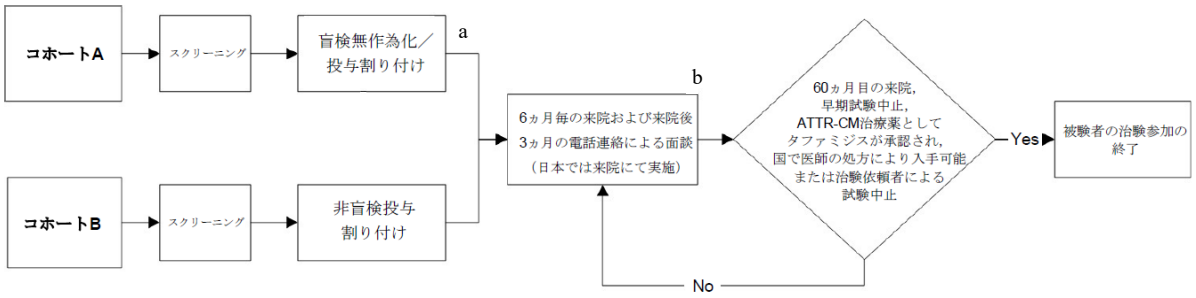
6.1.2. 治験デザイン

本試験は，B3461028 試験[b]の継続投与試験であり，タファミジスメグルミン 20 mg および 80 mg の安全性データを継続して収集するとともに，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 の治療薬としてタファミジスメグルミンが処方可能となるまでのいずれか早い時点まで，組み入れられた被験者にタファミジスを提供するために計画された第 3 相，二重盲検試験であった。本試験は，2018 年 7 月 20 日に治験実施計画書を改訂（第 3 版）し，治験デザインを盲検から非盲検に変更し，本試験に組み入れられた被験者（タファミジスメグルミン 20 mg 群または 80 mg 群）の治験薬をタファミジス遊離酸 61 mg（入手可能な場合）に切り替えることとした（コホート A）。さらに，B3461028 試験に参加していない ATTR-CM 患者も組み入れ可能とし，これらの被験者へもタファミジス遊離酸 61 mg（入手不可能の場合はタファミジスメグルミン 80 mg）を投与することとした（コホート B）。コホート A および B の被験者の参加フローを Figure 6-1 に示した。

[a] 治験実施計画書改訂第 3 版で，治験デザインが二重盲検から非盲検に変更された。

[b] ATTR-CM 患者を対象としたタファミジスメグルミン（PF-06291826-83）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，並行群間比較試験

Figure 6-1. 治験参加フロー（B3461045 試験）



Abbreviation: ATTR-CM = トランスサイレチン型心アミロイドーシス

a. コホート A の被験者は，治験実施計画書第 3 版改訂以降，非盲検投与として割り付けられた。

b. 日本では，タファミジス遊離酸 61 mg 投与開始 2 週間後および 1 ヵ月後の電話連絡による面談も実施することとした。

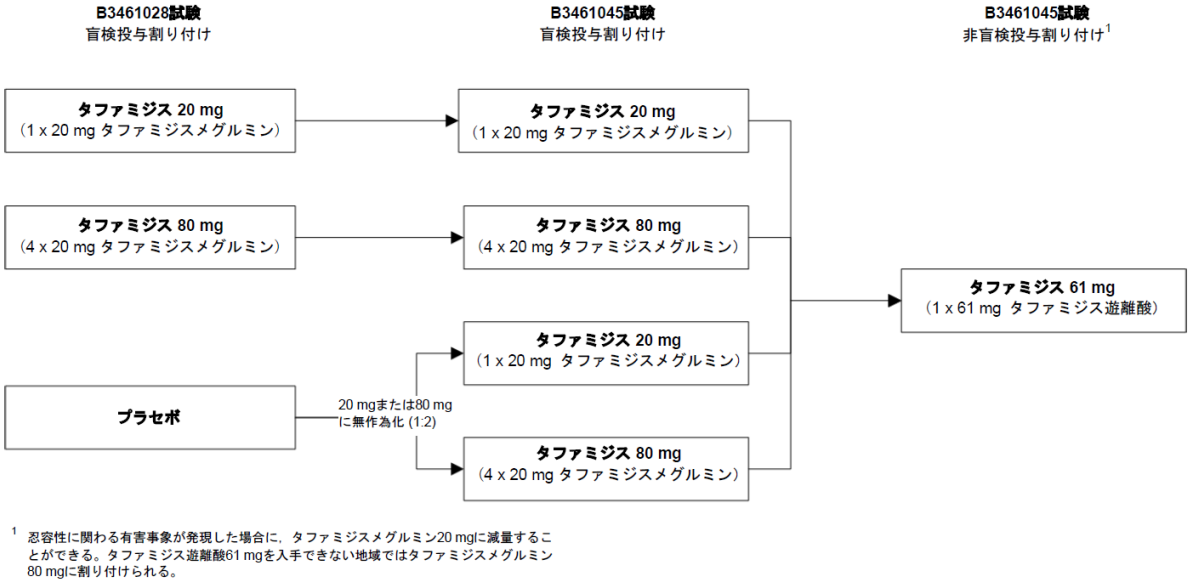
コホート A の治験薬投与

コホート A の治験薬投与に関する手順を Figure 6-2 に示した。

- 治験実施計画書第 3 版以前：盲検下でタファミジスメグルミン 20 mg または 80 mg を 1 日 1 回，最長 60 ヵ月まで投与を受けることとした。タファミジスメグルミン 80 mg に割り付けられた被験者は，忍容性にかかわる有害事象が発現した場合に，盲検下で 20 mg に減量することができることとした。

- 治験実施計画書第 3 版以降：タファミジスメグルミン 20 mg または 80 mg の投与を受けていた被験者は，非盲検下でタファミジス遊離酸 61 mg の 1 日 1 回に切り替え（タファミジス遊離酸 61 mg を入手できない地域ではタファミジスメグルミン 80 mg を投与），最長 60 ヵ月間またはタファミジスメグルミンが ATTR-CM の治療薬として処方可能となるまでのいずれか早い時点まで投与することとした。

Figure 6-2. コホート A の治験薬投与に関する手順（B3461045 試験）



コホート B[a]の治験薬投与

非盲検でタファミジス遊離酸 61 mg を 1 日 1 回，最長 60 ヵ月またはタファミジスメグルミンが ATTR-CM の治療薬として処方可能となるまでのいずれか早い時点まで投与することとした。忍容性にかかわる有害事象が発現した場合に，タファミジスメグルミン 20 mg に減量することができることとした。なお，タファミジス遊離酸 61 mg を入手できない地域ではタファミジスメグルミン 80 mg の投与を受けることとした。

6.1.3. 被験者の内訳および特性

2019 年 5 月 22 日のデータカットオフ日時点で，1048 例（うち日本人 35 例）が本試験に組み入れられた。このうちタファミジス遊離酸 61 mg が投与され，1 つ以上の安全性評価項目の評価を受けた被験者（安全性解析対象集団）は 587 例（うち日本人 29 例）であった。これらの被験者の多くは男性［540/587 例（92.0%）］および白人［479/587 例（81.6%）］であった。また，平均年齢は 76.80 歳（範囲：53～95 歳），BMI は 26.96 kg/m^2 であった。

本試験では，試験継続中のため総括報告書は作成されていない。安全性解析対象集団での治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象の発現状況は，Table 7-4 および Table 7-5 に示した。また，安全性解析対象の日本人被験者で報告された重篤な有害事象発現症例の叙述は，7.2 項に示した。その他詳細は，Module 5 参照。

[a] 治験実施計画書第 3 版で追加された。

7. 付録

7.1. 有害事象全件表

7.1.1. B3461054 試験

Table 7-1. 治験薬との因果関係を問わない（治験薬と関連がある）[a]有害事象の発現状況（B3461054 試験）

Number of Subjects with AEs by SOC and MedDRA Preferred Term	Tafamidis 61 mgA Free Acid (Fasted) N = 16	Tafamidis 61 mgA Free Acid (Fed) N = 17	Tafamidis Meglumine 4 × 20 mg (Fasted) N = 16	Tafamidis Meglumine 4 × 20 mg (Fed) N = 16
Number of subjects with any AE	6 (6)	7 (5)	7 (4)	9 (5)
眼障害	**0**	**1 (0)**	**0**	**0**
角膜びらん	0	1 (0)	0	0
胃腸障害	**2 (2)**	**2 (1)**	**3 (2)**	**0**
腹部膨満	0	1 (1)	0	0
腹痛	1 (1)	0	1 (1)	0
アフタ性潰瘍	1 (1)	0	0	0
下痢	0	0	2 (2)	0
悪心	0	1 (0)	1 (0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (1)**	**0**	**2 (2)**	**1 (1)**
疲労	1 (1)	0	2 (2)	1 (1)
感染症および寄生虫症	**1 (0)**	**2 (0)**	**3 (0)**	**3 (0)**
膿瘍	0	1 (0)	0	0
結膜炎	0	1 (0)	0	0
上咽頭炎	0	0	2 (0)	3 (0)
口腔ヘルペス	1 (0)	0	1 (0)	0
傷害，中毒および処置合併症	**0**	**0**	**1 (0)**	**0**
頭部損傷	0	0	1 (0)	0
筋骨格系および結合組織障害	**1 (1)**	**2 (2)**	**1 (1)**	**3 (3)**
背部痛	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
頚部痛	0	1 (1)	0	1 (1)
四肢痛	0	0	0	1 (1)
神経系障害	**4 (4)**	**2 (2)**	**2 (2)**	**1 (1)**
頭痛	4 (4)	2 (2)	2 (2)	1 (1)
精神障害	**0**	**1 (1)**	**0**	**0**
不眠症	0	1 (1)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**1 (0)**	**1 (0)**	**1 (0)**	**2 (0)**
鼻閉	1 (0)	0	1 (0)	0
口腔咽頭痛	1 (0)	1 (0)	0	2 (0)
皮膚および皮下組織障害	**1 (1)**	**2 (2)**	**2 (0)**	**2 (2)**
ざ瘡	1 (1)	1 (1)	0	0
皮膚乾燥	0	1 (1)	0	1 (1)
紅斑	0	0	1 (0)	0
そう痒症	0	0	0	1 (1)
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (0)	0

Table 7-1. 治験薬との因果関係を問わない（治験薬と関連がある）[a]有害事象の発現状況（B3461054 試験）

Number of Subjects with AEs by SOC and MedDRA Preferred Term	Tafamidis 61 mgA Free Acid (Fasted) N = 16	Tafamidis 61 mgA Free Acid (Fed) N = 17	Tafamidis Meglumine 4 × 20 mg (Fasted) N = 16	Tafamidis Meglumine 4 × 20 mg (Fed) N = 16
蕁麻疹	0	0	0	1 (1)
血管障害	**2 (0)**	**0**	**0**	**0**
血腫	2 (0)	0	0	0
Total Preferred Term Events	14 (9)	13 (8)	16 (8)	13 (8)

Source: CSR Table 13
Included all data since the first dose of study drug.
MedDRA version 20.1 coding dictionary applied. J-MedDRA version 20.1 coding dictionary applied.
Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mgA = milligram active; N = number of subjects; SOC = system organ class; TEAE = treatment emergent adverse event.
a. Numbers inside the parenthesis indicate the number of treatment-related TEAEs.

7.1.2. B3461056 試験

Table 7-2. 治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現状況（B3461056 試験）

Number of Subjects with AEs by SOC and MedDRA Preferred Term	Tafamidis 61 mgA Free Acid Capsules (N=30) n (%)				Tafamidis Meglumine 20 mg × 4 Capsules (N=30) n (%)			
	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
Number of subjects with any AE	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 7-2.　治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現状況（B3461056 試験）

Number of Subjects with AEs by SOC and MedDRA Preferred Term	Tafamidis 61 mgA Free Acid Capsules (N=30) n (%)				Tafamidis Meglumine 20 mg × 4 Capsules (N=30) n (%)			
	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
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: 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。

Table 7-2.　治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現状況（B3461056 試験）

Number of Subjects with AEs by SOC and MedDRA Preferred Term	Tafamidis 61 mgA Free Acid Capsules (N=30) n (%)				Tafamidis Meglumine 20 mg × 4 Capsules (N=30) n (%)			
	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total

Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; ， N：被験者例数，n：該当例数

Table 7-3.　治験薬と関連がある有害事象の発現状況（B3461056 試験）

Number of Subjects with AEs by SOC and MedDRA Preferred Term	Tafamidis 61 mgA Free Acid Capsules (N=30) n (%)				Tafamidis Meglumine 20 mg × 4 Capsules (N=30) n (%)			
	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
Number of subjects with any AE	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 7-3. 治験薬と関連がある有害事象の発現状況（B3461056 試験）

Number of Subjects with AEs by SOC and MedDRA Preferred Term	Tafamidis 61 mgA Free Acid Capsules (N=30) n (%)				Tafamidis Meglumine 20 mg × 4 Capsules (N=30) n (%)			
	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
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: 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

7.1.3. B3461045 試験

Table 7-4. 治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現状況（B3461045 試験）

Number (%) of Subjects System Organ Class and Preferred Term	Prior Tafamidis (N=75)	Tafamidis Naive (N=512)	All Subjects (N=587)
With Any Adverse Event	56 (74.7)	348 (68.0)	404 (68.8)
血液およびリンパ系障害	**3 (4.0)**	**11 (2.1)**	**14 (2.4)**
貧血	0	6 (1.2)	6 (1.0)
凝血異常	0	1 (0.2)	1 (0.2)
鉄欠乏性貧血	1 (1.3)	1 (0.2)	2 (0.3)
白血球増加症	1 (1.3)	0	1 (0.2)
小球性貧血	0	1 (0.2)	1 (0.2)
正球性貧血	1 (1.3)	0	1 (0.2)
特発性血腫	1 (1.3)	0	1 (0.2)
血小板減少症	0	3 (0.6)	3 (0.5)
心臓障害	**17 (22.7)**	**102 (19.9)**	**119 (20.3)**
急性左室不全	1 (1.3)	1 (0.2)	2 (0.3)
急性心筋梗塞	0	3 (0.6)	3 (0.5)
狭心症	0	2 (0.4)	2 (0.3)
上室性不整脈	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心房細動	5 (6.7)	24 (4.7)	29 (4.9)
心房粗動	1 (1.3)	9 (1.8)	10 (1.7)
心房頻脈	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心房血栓症	0	2 (0.4)	2 (0.3)
房室ブロック	1 (1.3)	0	1 (0.2)
完全房室ブロック	0	3 (0.6)	3 (0.5)
第一度房室ブロック	0	1 (0.2)	1 (0.2)
第二度房室ブロック	0	1 (0.2)	1 (0.2)
房室解離	0	1 (0.2)	1 (0.2)
徐脈	0	5 (1.0)	5 (0.9)
右脚ブロック	0	3 (0.6)	3 (0.5)
心アミロイドーシス	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心停止	3 (4.0)	2 (0.4)	5 (0.9)
心不全	2 (2.7)	25 (4.9)	27 (4.6)
急性心不全	2 (2.7)	16 (3.1)	18 (3.1)
慢性心不全	0	4 (0.8)	4 (0.7)
うっ血性心不全	2 (2.7)	14 (2.7)	16 (2.7)
心原性ショック	0	2 (0.4)	2 (0.3)
心拡大	0	1 (0.2)	1 (0.2)
慢性左室不全	0	2 (0.4)	2 (0.3)
肝頚静脈逆流	1 (1.3)	0	1 (0.2)
左室機能不全	0	1 (0.2)	1 (0.2)
左室不全	0	1 (0.2)	1 (0.2)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (1.3)	0	1 (0.2)
心筋梗塞	0	1 (0.2)	1 (0.2)
動悸	1 (1.3)	2 (0.4)	3 (0.5)
心膜炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)
右室機能不全	0	1 (0.2)	1 (0.2)

Table 7-4. 治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現状況（B3461045 試験）

Number (%) of Subjects System Organ Class and Preferred Term	Prior Tafamidis (N=75)	Tafamidis Naive (N=512)	All Subjects (N=587)
洞停止	1 (1.3)	0	1 (0.2)
洞結節機能不全	0	2 (0.4)	2 (0.3)
上室性頻脈	0	2 (0.4)	2 (0.3)
頻脈性不整脈	1 (1.3)	0	1 (0.2)
頻脈	1 (1.3)	3 (0.6)	4 (0.7)
心室性不整脈	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心室壁運動低下	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心室性頻脈	2 (2.7)	2 (0.4)	4 (0.7)
先天性，家族性および遺伝性障害	**3 (4.0)**	**13 (2.5)**	**16 (2.7)**
皮様嚢腫	0	1 (0.2)	1 (0.2)
家族性アミロイドーシス	3 (4.0)	11 (2.1)	14 (2.4)
包茎	0	1 (0.2)	1 (0.2)
耳および迷路障害	**0**	**11 (2.1)**	**11 (1.9)**
難聴	0	1 (0.2)	1 (0.2)
感音性難聴	0	1 (0.2)	1 (0.2)
耳不快感	0	1 (0.2)	1 (0.2)
耳痛	0	1 (0.2)	1 (0.2)
耳そう痒症	0	1 (0.2)	1 (0.2)
聴力低下	0	1 (0.2)	1 (0.2)
鼓膜障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
回転性めまい	0	4 (0.8)	4 (0.7)
内分泌障害	**2 (2.7)**	**4 (0.8)**	**6 (1.0)**
副腎腫瘤	0	1 (0.2)	1 (0.2)
甲状腺機能亢進症	1 (1.3)	0	1 (0.2)
甲状腺機能低下症	1 (1.3)	3 (0.6)	4 (0.7)
眼障害	**1 (1.3)**	**9 (1.8)**	**10 (1.7)**
一過性黒内障	0	1 (0.2)	1 (0.2)
眼瞼色素沈着	0	1 (0.2)	1 (0.2)
核性白内障	0	1 (0.2)	1 (0.2)
結膜出血	0	3 (0.6)	3 (0.5)
眼の隈	0	1 (0.2)	1 (0.2)
ドライアイ	0	1 (0.2)	1 (0.2)
眼血腫	0	1 (0.2)	1 (0.2)
視神経萎縮	1 (1.3)	0	1 (0.2)
胃腸障害	**9 (12.0)**	**113 (22.1)**	**122 (20.8)**
腹部不快感	1 (1.3)	9 (1.8)	10 (1.7)
腹部膨満	1 (1.3)	10 (2.0)	11 (1.9)
腹痛	1 (1.3)	12 (2.3)	13 (2.2)
下腹部痛	0	3 (0.6)	3 (0.5)
上腹部痛	1 (1.3)	5 (1.0)	6 (1.0)
肛門失禁	0	1 (0.2)	1 (0.2)
腹水	0	2 (0.4)	2 (0.3)
呼気臭	0	1 (0.2)	1 (0.2)
便習慣変化	0	2 (0.4)	2 (0.3)
大腸炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)

Table 7-4. 治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現状況（B3461045 試験）

Number (%) of Subjects System Organ Class and Preferred Term	Prior Tafamidis (N=75)	Tafamidis Naive (N=512)	All Subjects (N=587)
便秘	1 (1.3)	38 (7.4)	39 (6.6)
下痢	1 (1.3)	28 (5.5)	29 (4.9)
憩室	0	2 (0.4)	2 (0.3)
口内乾燥	1 (1.3)	1 (0.2)	2 (0.3)
消化不良	0	1 (0.2)	1 (0.2)
嚥下障害	1 (1.3)	6 (1.2)	7 (1.2)
心窩部不快感	0	1 (0.2)	1 (0.2)
糞塊	0	1 (0.2)	1 (0.2)
変色便	0	2 (0.4)	2 (0.3)
軟便	0	1 (0.2)	1 (0.2)
鼓腸	0	3 (0.6)	3 (0.5)
排便回数増加	0	2 (0.4)	2 (0.3)
胃炎	0	2 (0.4)	2 (0.3)
胃腸障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
胃腸出血	1 (1.3)	5 (1.0)	6 (1.0)
胃食道逆流性疾患	1 (1.3)	4 (0.8)	5 (0.9)
舌痛	0	1 (0.2)	1 (0.2)
裂孔ヘルニア	0	1 (0.2)	1 (0.2)
鼡径ヘルニア	0	1 (0.2)	1 (0.2)
腸閉塞	0	1 (0.2)	1 (0.2)
悪心	1 (1.3)	9 (1.8)	10 (1.7)
口腔障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
急性膵炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)
直腸出血	0	3 (0.6)	3 (0.5)
直腸しぶり	0	1 (0.2)	1 (0.2)
流涎過多	1 (1.3)	0	1 (0.2)
小腸閉塞	0	1 (0.2)	1 (0.2)
歯痛	0	2 (0.4)	2 (0.3)
嘔吐	1 (1.3)	8 (1.6)	9 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**6 (8.0)**	**66 (12.9)**	**72 (12.3)**
無力症	1 (1.3)	10 (2.0)	11 (1.9)
胸部不快感	1 (1.3)	2 (0.4)	3 (0.5)
胸痛	1 (1.3)	11 (2.1)	12 (2.0)
悪寒	0	2 (0.4)	2 (0.3)
疾患進行	1 (1.3)	4 (0.8)	5 (0.9)
早期満腹	0	1 (0.2)	1 (0.2)
疲労	1 (1.3)	25 (4.9)	26 (4.4)
異常感	0	1 (0.2)	1 (0.2)
びくびく感	0	1 (0.2)	1 (0.2)
歩行障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
不明確な障害	0	2 (0.4)	2 (0.3)
埋込み部位出血	0	1 (0.2)	1 (0.2)
非心臓性胸痛	0	1 (0.2)	1 (0.2)
浮腫	0	2 (0.4)	2 (0.3)
末梢性浮腫	2 (2.7)	6 (1.2)	8 (1.4)

Table 7-4. 治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現状況（B3461045 試験）

Number (%) of Subjects System Organ Class and Preferred Term	Prior Tafamidis (N=75)	Tafamidis Naive (N=512)	All Subjects (N=587)
疼痛	1 (1.3)	1 (0.2)	2 (0.3)
末梢腫脹	1 (1.3)	7 (1.4)	8 (1.4)
発熱	0	3 (0.6)	3 (0.5)
分泌物分泌	0	1 (0.2)	1 (0.2)
突然死	0	1 (0.2)	1 (0.2)
温度変化不耐症	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肝胆道系障害	**0**	**10 (2.0)**	**10 (1.7)**
胆道仙痛	0	1 (0.2)	1 (0.2)
胆石症	0	4 (0.8)	4 (0.7)
胆嚢ポリープ	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肝臓うっ血	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肝不全	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肝機能異常	0	1 (0.2)	1 (0.2)
虚血性肝炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)
黄疸	0	1 (0.2)	1 (0.2)
免疫系障害	**0**	**3 (0.6)**	**3 (0.5)**
アミロイドーシス	0	2 (0.4)	2 (0.3)
複合アレルギー	0	1 (0.2)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	**17 (22.7)**	**106 (20.7)**	**123 (21.0)**
急性副鼻腔炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)
感染性関節炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)
異型肺炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)
細気管支炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)
気管支炎	0	14 (2.7)	14 (2.4)
ウイルス性気管支炎	1 (1.3)	0	1 (0.2)
感染性滑液包炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)
蜂巣炎	4 (5.3)	12 (2.3)	16 (2.7)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (1.3)	0	1 (0.2)
結膜炎	1 (1.3)	0	1 (0.2)
ウイルス性結膜炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)
憩室炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)
毛包炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)
真菌感染	0	1 (0.2)	1 (0.2)
皮膚真菌感染	0	1 (0.2)	1 (0.2)
胃腸炎	0	2 (0.4)	2 (0.3)
歯肉炎	1 (1.3)	0	1 (0.2)
帯状疱疹	0	2 (0.4)	2 (0.3)
耳帯状疱疹	0	1 (0.2)	1 (0.2)
インフルエンザ	1 (1.3)	3 (0.6)	4 (0.7)
椎間板炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)
関節膿瘍	0	1 (0.2)	1 (0.2)
喉頭炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)
限局性感染	1 (1.3)	0	1 (0.2)
爪床感染	0	1 (0.2)	1 (0.2)
上咽頭炎	2 (2.7)	13 (2.5)	15 (2.6)

Table 7-4. 治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現状況（B3461045 試験）

Number (%) of Subjects System Organ Class and Preferred Term	Prior Tafamidis (N=75)	Tafamidis Naive (N=512)	All Subjects (N=587)
食道カンジダ症	0	1 (0.2)	1 (0.2)
爪真菌症	0	1 (0.2)	1 (0.2)
口腔カンジダ症	1 (1.3)	2 (0.4)	3 (0.5)
口腔ヘルペス	1 (1.3)	2 (0.4)	3 (0.5)
外耳炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)
眼窩周囲蜂巣炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)
咽頭炎	0	2 (0.4)	2 (0.3)
肺炎	2 (2.7)	14 (2.7)	16 (2.7)
肺炎球菌性肺炎	1 (1.3)	0	1 (0.2)
膿尿	0	1 (0.2)	1 (0.2)
気道感染	1 (1.3)	0	1 (0.2)
ライノウイルス感染	0	1 (0.2)	1 (0.2)
敗血症	2 (2.7)	2 (0.4)	4 (0.7)
敗血症性ショック	0	2 (0.4)	2 (0.3)
副鼻腔炎	0	7 (1.4)	7 (1.2)
細菌性副鼻腔炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)
股部白癬	0	2 (0.4)	2 (0.3)
扁桃炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)
歯膿瘍	0	1 (0.2)	1 (0.2)
歯感染	0	4 (0.8)	4 (0.7)
上気道感染	1 (1.3)	14 (2.7)	15 (2.6)
尿路感染	3 (4.0)	10 (2.0)	13 (2.2)
尿路性敗血症	0	2 (0.4)	2 (0.3)
ウイルス感染	0	1 (0.2)	1 (0.2)
ウイルス性上気道感染	0	2 (0.4)	2 (0.3)
傷害，中毒および処置合併症	**6 (8.0)**	**59 (11.5)**	**65 (11.1)**
腹壁損傷	0	1 (0.2)	1 (0.2)
足関節部骨折	0	1 (0.2)	1 (0.2)
頚椎骨折	0	1 (0.2)	1 (0.2)
胸部損傷	0	1 (0.2)	1 (0.2)
鎖骨骨折	0	1 (0.2)	1 (0.2)
挫傷	1 (1.3)	10 (2.0)	11 (1.9)
転倒	4 (5.3)	32 (6.3)	36 (6.1)
外傷性血尿	0	1 (0.2)	1 (0.2)
股関節部骨折	0	1 (0.2)	1 (0.2)
腸脛靭帯症候群	0	1 (0.2)	1 (0.2)
靭帯捻挫	0	3 (0.6)	3 (0.5)
四肢損傷	0	2 (0.4)	2 (0.3)
肉離れ	1 (1.3)	2 (0.4)	3 (0.5)
処置による疼痛	0	2 (0.4)	2 (0.3)
肋骨骨折	1 (1.3)	3 (0.6)	4 (0.7)
交通事故	0	3 (0.6)	3 (0.5)
漿液腫	0	1 (0.2)	1 (0.2)
皮膚擦過傷	0	3 (0.6)	3 (0.5)
皮膚裂傷	1 (1.3)	8 (1.6)	9 (1.5)

Table 7-4. 治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現状況（B3461045 試験）

Number (%) of Subjects System Organ Class and Preferred Term	Prior Tafamidis (N=75)	Tafamidis Naive (N=512)	All Subjects (N=587)
脊椎圧迫骨折	1 (1.3)	2 (0.4)	3 (0.5)
脾臓損傷	0	1 (0.2)	1 (0.2)
胸骨骨折	0	1 (0.2)	1 (0.2)
硬膜下血腫	0	1 (0.2)	1 (0.2)
熱傷	0	3 (0.6)	3 (0.5)
気管出血	1 (1.3)	0	1 (0.2)
創傷	1 (1.3)	0	1 (0.2)
創傷出血	0	1 (0.2)	1 (0.2)
臨床検査	**2 (2.7)**	**38 (7.4)**	**40 (6.8)**
抗凝固薬濃度治療量以上	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血中クレアチニン増加	2 (2.7)	3 (0.6)	5 (0.9)
血中ブドウ糖変動	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血中カリウム減少	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血中カリウム増加	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	2 (0.4)	2 (0.3)
血中尿素増加	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血中尿酸増加	1 (1.3)	5 (1.0)	6 (1.0)
尿中血	0	1 (0.2)	1 (0.2)
尿中血陽性	0	1 (0.2)	1 (0.2)
駆出率	0	1 (0.2)	1 (0.2)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心拍数減少	0	2 (0.4)	2 (0.3)
心拍数増加	0	2 (0.4)	2 (0.3)
心拍数不整	0	1 (0.2)	1 (0.2)
国際標準比増加	0	2 (0.4)	2 (0.3)
肝機能検査値上昇	0	3 (0.6)	3 (0.5)
血小板数増加	0	1 (0.2)	1 (0.2)
前立腺特異性抗原増加	0	1 (0.2)	1 (0.2)
尿中テトラハイドロコルチゾール増加	0	1 (0.2)	1 (0.2)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.2)	1 (0.2)
体重減少	0	7 (1.4)	7 (1.2)
体重増加	0	1 (0.2)	1 (0.2)
白血球数増加	0	1 (0.2)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	**6 (8.0)**	**76 (14.8)**	**82 (14.0)**
異常体重減少	1 (1.3)	0	1 (0.2)
食欲減退	0	8 (1.6)	8 (1.4)
脱水	1 (1.3)	8 (1.6)	9 (1.5)
脂質異常症	0	1 (0.2)	1 (0.2)
成長障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
水分過負荷	0	20 (3.9)	20 (3.4)
体液貯留	0	6 (1.2)	6 (1.0)
痛風	3 (4.0)	19 (3.7)	22 (3.7)
高血糖	1 (1.3)	0	1 (0.2)
高カリウム血症	0	11 (2.1)	11 (1.9)
高脂血症	0	1 (0.2)	1 (0.2)

Table 7-4. 治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現状況（B3461045 試験）

Number (%) of Subjects System Organ Class and Preferred Term	Prior Tafamidis (N=75)	Tafamidis Naive (N=512)	All Subjects (N=587)
高尿酸血症	0	2 (0.4)	2 (0.3)
低血糖	0	1 (0.2)	1 (0.2)
低カリウム血症	1 (1.3)	8 (1.6)	9 (1.5)
低マグネシウム血症	0	1 (0.2)	1 (0.2)
低ナトリウム血症	0	3 (0.6)	3 (0.5)
乳酸アシドーシス	0	1 (0.2)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	**11 (14.7)**	**69 (13.5)**	**80 (13.6)**
関節痛	2 (2.7)	13 (2.5)	15 (2.6)
関節炎	0	4 (0.8)	4 (0.7)
関節障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
背部痛	1 (1.3)	8 (1.6)	9 (1.5)
尾骨痛	1 (1.3)	0	1 (0.2)
側腹部痛	0	2 (0.4)	2 (0.3)
痛風性関節炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)
痛風結節	1 (1.3)	0	1 (0.2)
鼡径部痛	0	2 (0.4)	2 (0.3)
関節滲出液	0	2 (0.4)	2 (0.3)
関節腫脹	0	3 (0.6)	3 (0.5)
筋肉内出血	0	1 (0.2)	1 (0.2)
筋固縮	0	1 (0.2)	1 (0.2)
筋痙縮	3 (4.0)	13 (2.5)	16 (2.7)
筋力低下	2 (2.7)	7 (1.4)	9 (1.5)
筋骨格系胸痛	0	2 (0.4)	2 (0.3)
筋骨格不快感	1 (1.3)	0	1 (0.2)
筋骨格痛	0	2 (0.4)	2 (0.3)
筋骨格硬直	1 (1.3)	0	1 (0.2)
筋肉痛	0	2 (0.4)	2 (0.3)
頚部痛	0	1 (0.2)	1 (0.2)
変形性関節症	0	2 (0.4)	2 (0.3)
骨溶解	0	1 (0.2)	1 (0.2)
骨粗鬆症	1 (1.3)	1 (0.2)	2 (0.3)
四肢痛	2 (2.7)	11 (2.1)	13 (2.2)
足底筋膜炎	0	2 (0.4)	2 (0.3)
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.2)	1 (0.2)
軟部組織腫瘤	0	1 (0.2)	1 (0.2)
脊椎障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
変形性脊椎症	0	2 (0.4)	2 (0.3)
腱鞘炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)
弾発指	0	2 (0.4)	2 (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）	**6 (8.0)**	**10 (2.0)**	**16 (2.7)**
基底細胞癌	1 (1.3)	3 (0.6)	4 (0.7)
膀胱癌	1 (1.3)	0	1 (0.2)
肺腺癌	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肺新生物	1 (1.3)	0	1 (0.2)

Table 7-4. 治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現状況（B3461045 試験）

Number (%) of Subjects System Organ Class and Preferred Term	Prior Tafamidis (N=75)	Tafamidis Naive (N=512)	All Subjects (N=587)
悪性黒色腫	0	1 (0.2)	1 (0.2)
膨大細胞腫	0	1 (0.2)	1 (0.2)
前立腺癌	0	2 (0.4)	2 (0.3)
再発前立腺癌	0	1 (0.2)	1 (0.2)
脂漏性角化症	2 (2.7)	0	2 (0.3)
皮膚癌	1 (1.3)	1 (0.2)	2 (0.3)
神経系障害	**16 (21.3)**	**83 (16.2)**	**99 (16.9)**
味覚消失	0	1 (0.2)	1 (0.2)
健忘	1 (1.3)	0	1 (0.2)
前向性健忘	0	1 (0.2)	1 (0.2)
失語症	1 (1.3)	1 (0.2)	2 (0.3)
平衡障害	0	5 (1.0)	5 (0.9)
灼熱感	0	1 (0.2)	1 (0.2)
手根管症候群	0	2 (0.4)	2 (0.3)
脳血管発作	0	3 (0.6)	3 (0.5)
頚髄神経根障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
認知障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
歯車様固縮	0	1 (0.2)	1 (0.2)
アルツハイマー型認知症	1 (1.3)	0	1 (0.2)
浮動性めまい	5 (6.7)	31 (6.1)	36 (6.1)
労作性めまい	0	1 (0.2)	1 (0.2)
体位性めまい	0	1 (0.2)	1 (0.2)
構語障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
ジスキネジア	1 (1.3)	0	1 (0.2)
脳症	0	2 (0.4)	2 (0.3)
微細運動機能障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
頭蓋内出血	0	1 (0.2)	1 (0.2)
頭痛	0	12 (2.3)	12 (2.0)
不全片麻痺	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肝性脳症	1 (1.3)	0	1 (0.2)
感覚鈍麻	1 (1.3)	7 (1.4)	8 (1.4)
運動低下	1 (1.3)	0	1 (0.2)
虚血性脳卒中	0	1 (0.2)	1 (0.2)
嗜眠	0	4 (0.8)	4 (0.7)
記憶障害	1 (1.3)	2 (0.4)	3 (0.5)
精神的機能障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
ミオクローヌス	0	1 (0.2)	1 (0.2)
神経痛	0	1 (0.2)	1 (0.2)
末梢性ニューロパチー	1 (1.3)	2 (0.4)	3 (0.5)
眼振	0	1 (0.2)	1 (0.2)
錯感覚	0	1 (0.2)	1 (0.2)
パーキンソン病	1 (1.3)	0	1 (0.2)
睡眠の質低下	1 (1.3)	0	1 (0.2)
失神寸前の状態	0	1 (0.2)	1 (0.2)
逆行性健忘	0	1 (0.2)	1 (0.2)

Table 7-4. 治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現状況（B3461045 試験）

Number (%) of Subjects System Organ Class and Preferred Term	Prior Tafamidis (N=75)	Tafamidis Naive (N=512)	All Subjects (N=587)
坐骨神経痛	0	1 (0.2)	1 (0.2)
傾眠	0	1 (0.2)	1 (0.2)
会話障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
失神	0	7 (1.4)	7 (1.2)
一過性脳虚血発作	0	1 (0.2)	1 (0.2)
振戦	3 (4.0)	2 (0.4)	5 (0.9)
製品の問題	**0**	**1 (0.2)**	**1 (0.2)**
医療機器機能不良	0	1 (0.2)	1 (0.2)
精神障害	**4 (5.3)**	**34 (6.6)**	**38 (6.5)**
異常な夢	0	1 (0.2)	1 (0.2)
激越	1 (1.3)	1 (0.2)	2 (0.3)
不安	2 (2.7)	7 (1.4)	9 (1.5)
カタトニー	0	1 (0.2)	1 (0.2)
錯乱状態	0	7 (1.4)	7 (1.2)
譫妄	1 (1.3)	1 (0.2)	2 (0.3)
抑うつ気分	0	1 (0.2)	1 (0.2)
うつ病	1 (1.3)	3 (0.6)	4 (0.7)
幻覚	0	2 (0.4)	2 (0.3)
幻視	0	1 (0.2)	1 (0.2)
不眠症	0	8 (1.6)	8 (1.4)
大うつ病	0	1 (0.2)	1 (0.2)
精神状態変化	0	3 (0.6)	3 (0.5)
神経過敏	0	2 (0.4)	2 (0.3)
睡眠障害	0	2 (0.4)	2 (0.3)
腎および尿路障害	**6 (8.0)**	**41 (8.0)**	**47 (8.0)**
急性腎障害	2 (2.7)	12 (2.3)	14 (2.4)
膀胱障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
膀胱憩室	0	1 (0.2)	1 (0.2)
慢性腎臓病	1 (1.3)	5 (1.0)	6 (1.0)
排尿困難	0	3 (0.6)	3 (0.5)
血尿	1 (1.3)	5 (1.0)	6 (1.0)
水腎症	0	2 (0.4)	2 (0.3)
腎結石症	0	1 (0.2)	1 (0.2)
腎症	0	1 (0.2)	1 (0.2)
夜間頻尿	0	1 (0.2)	1 (0.2)
蛋白尿	1 (1.3)	1 (0.2)	2 (0.3)
腎嚢胞	0	4 (0.8)	4 (0.7)
腎障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
腎機能障害	1 (1.3)	7 (1.4)	8 (1.4)
尿道出血	0	1 (0.2)	1 (0.2)
尿失禁	0	2 (0.4)	2 (0.3)
尿閉	1 (1.3)	6 (1.2)	7 (1.2)
生殖系および乳房障害	**1 (1.3)**	**15 (2.9)**	**16 (2.7)**
良性前立腺肥大症	0	6 (1.2)	6 (1.0)
勃起不全	1 (1.3)	0	1 (0.2)

Table 7-4. 治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現状況（B3461045 試験）

Number (%) of Subjects System Organ Class and Preferred Term	Prior Tafamidis (N=75)	Tafamidis Naive (N=512)	All Subjects (N=587)
女性化乳房	0	1 (0.2)	1 (0.2)
乳頭痛	0	2 (0.4)	2 (0.3)
会陰嚢胞	0	1 (0.2)	1 (0.2)
前立腺閉塞	0	1 (0.2)	1 (0.2)
陰嚢紅斑	0	1 (0.2)	1 (0.2)
陰嚢腫脹	0	1 (0.2)	1 (0.2)
腟出血	0	1 (0.2)	1 (0.2)
外陰腟発疹	0	1 (0.2)	1 (0.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**17 (22.7)**	**83 (16.2)**	**100 (17.0)**
急性呼吸不全	0	3 (0.6)	3 (0.5)
喘息	1 (1.3)	0	1 (0.2)
無気肺	0	1 (0.2)	1 (0.2)
気管支拡張症	0	1 (0.2)	1 (0.2)
慢性気管支炎	1 (1.3)	0	1 (0.2)
息詰まり	1 (1.3)	0	1 (0.2)
慢性閉塞性肺疾患	0	2 (0.4)	2 (0.3)
咳嗽	5 (6.7)	26 (5.1)	31 (5.3)
咽喉乾燥	0	1 (0.2)	1 (0.2)
発声障害	2 (2.7)	4 (0.8)	6 (1.0)
呼吸困難	7 (9.3)	24 (4.7)	31 (5.3)
労作性呼吸困難	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肺気腫	1 (1.3)	0	1 (0.2)
鼻出血	2 (2.7)	9 (1.8)	11 (1.9)
喀血	1 (1.3)	1 (0.2)	2 (0.3)
低酸素症	0	1 (0.2)	1 (0.2)
間質性肺疾患	0	1 (0.2)	1 (0.2)
鼻閉	0	2 (0.4)	2 (0.3)
口腔咽頭痛	1 (1.3)	0	1 (0.2)
起坐呼吸	0	1 (0.2)	1 (0.2)
胸水	1 (1.3)	10 (2.0)	11 (1.9)
湿性咳嗽	1 (1.3)	3 (0.6)	4 (0.7)
肺アミロイドーシス	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肺塞栓症	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肺高血圧症	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肺腫瘤	0	4 (0.8)	4 (0.7)
肺水腫	1 (1.3)	2 (0.4)	3 (0.5)
ラ音	1 (1.3)	0	1 (0.2)
呼吸異常	1 (1.3)	0	1 (0.2)
呼吸不全	0	1 (0.2)	1 (0.2)
呼吸器症状	0	1 (0.2)	1 (0.2)
気道うっ血	0	1 (0.2)	1 (0.2)
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)
鼻漏	2 (2.7)	1 (0.2)	3 (0.5)
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (0.2)	1 (0.2)
咽喉刺激感	0	1 (0.2)	1 (0.2)

Table 7-4. 治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現状況（B3461045 試験）

Number (%) of Subjects System Organ Class and Preferred Term	Prior Tafamidis (N=75)	Tafamidis Naive (N=512)	All Subjects (N=587)
上気道咳症候群	0	3 (0.6)	3 (0.5)
喘鳴	1 (1.3)	1 (0.2)	2 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	**9 (12.0)**	**39 (7.6)**	**48 (8.2)**
ざ瘡	0	1 (0.2)	1 (0.2)
光線角化症	1 (1.3)	1 (0.2)	2 (0.3)
脱毛症	0	1 (0.2)	1 (0.2)
円形脱毛症	0	1 (0.2)	1 (0.2)
水疱	1 (1.3)	0	1 (0.2)
皮膚エリテマトーデス	0	1 (0.2)	1 (0.2)
褥瘡性潰瘍	0	2 (0.4)	2 (0.3)
皮膚嚢腫	0	1 (0.2)	1 (0.2)
皮膚炎	1 (1.3)	0	1 (0.2)
斑状出血	0	1 (0.2)	1 (0.2)
湿疹	2 (2.7)	0	2 (0.3)
紅斑	0	1 (0.2)	1 (0.2)
多汗症	0	1 (0.2)	1 (0.2)
間擦疹	0	1 (0.2)	1 (0.2)
寝汗	0	2 (0.4)	2 (0.3)
爪甲脱落症	1 (1.3)	0	1 (0.2)
色素沈着障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
そう痒症	3 (4.0)	8 (1.6)	11 (1.9)
全身性そう痒症	0	1 (0.2)	1 (0.2)
発疹	0	8 (1.6)	8 (1.4)
全身性皮疹	0	1 (0.2)	1 (0.2)
斑状皮疹	0	1 (0.2)	1 (0.2)
丘疹性皮疹	0	1 (0.2)	1 (0.2)
そう痒性皮疹	0	3 (0.6)	3 (0.5)
皮膚障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
皮膚びらん	0	1 (0.2)	1 (0.2)
皮膚出血	0	1 (0.2)	1 (0.2)
皮膚色素過剰	0	1 (0.2)	1 (0.2)
皮膚病変	0	1 (0.2)	1 (0.2)
皮膚潰瘍	1 (1.3)	1 (0.2)	2 (0.3)
社会環境	**0**	**1 (0.2)**	**1 (0.2)**
死別	0	1 (0.2)	1 (0.2)
外科および内科処置	**1 (1.3)**	**3 (0.6)**	**4 (0.7)**
心臓アブレーション	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心臓再同調療法	1 (1.3)	0	1 (0.2)
指切断	0	1 (0.2)	1 (0.2)
外科的脊椎固定	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血管障害	**4 (5.3)**	**19 (3.7)**	**23 (3.9)**
大動脈狭窄	0	3 (0.6)	3 (0.5)
深部静脈血栓症	0	2 (0.4)	2 (0.3)
塞栓症	0	1 (0.2)	1 (0.2)
潮紅	0	1 (0.2)	1 (0.2)

Table 7-4. 治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現状況（B3461045 試験）

Number (%) of Subjects System Organ Class and Preferred Term	Prior Tafamidis (N=75)	Tafamidis Naive (N=512)	All Subjects (N=587)
血腫	0	2 (0.4)	2 (0.3)
高血圧	1 (1.3)	1 (0.2)	2 (0.3)
低血圧	3 (4.0)	7 (1.4)	10 (1.7)
起立性低血圧	0	1 (0.2)	1 (0.2)
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (0.2)	1 (0.2)
末梢冷感	0	1 (0.2)	1 (0.2)
末梢血管障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
末梢循環不良	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Uncoded Terms Being Queried	**1 (1.3)**	**6 (1.2)**	**7 (1.2)**
Acute blood loss anemia	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Atypical atrial flutter	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Candida intertrigal	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Petechial rash on torso	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Right eyelid hyperpigmentation	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Spinal stenosis	1 (1.3)	1 (0.2)	2 (0.3)

Source: J-NDA Table 14.3.1.2.3.1
Data Cutoff: 22 May 2019
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 v21.1 coding dictionary applied. MedDRA-J v21.1 coding dictionary applied.
Prior Tafamidis subgroup: subjects with prior tafamidis meglumine exposure (20 mg or 80 mg) at the time of initiating tafamidis 61 mg. Tafamidis-Naive subgroup: subjects who are naive to tafamidis exposure at the time of initiating tafamidis 61 mg.
J-NDA=Japan-New Drug Application

Table 7-5. 治験薬と関連がある有害事象の発現状況（B3461045 試験）

Number (%) of Subjects System Organ Class and Preferred Term	Prior Tafamidis (N=75)	Tafamidis Naive (N=512)	All Subjects (N=587)
With Any Adverse Event	5 (6.7)	48 (9.4)	53 (9.0)
心臓障害	**1 (1.3)**	**2 (0.4)**	**3 (0.5)**
心停止	1 (1.3)	0	1 (0.2)
心不全	0	1 (0.2)	1 (0.2)
洞結節機能不全	0	1 (0.2)	1 (0.2)
耳および迷路障害	**0**	**4 (0.8)**	**4 (0.7)**
耳不快感	0	1 (0.2)	1 (0.2)
耳痛	0	1 (0.2)	1 (0.2)
耳そう痒症	0	1 (0.2)	1 (0.2)
鼓膜障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
胃腸障害	**0**	**18 (3.5)**	**18 (3.1)**
腹部不快感	0	1 (0.2)	1 (0.2)
腹部膨満	0	2 (0.4)	2 (0.3)
腹痛	0	1 (0.2)	1 (0.2)
上腹部痛	0	1 (0.2)	1 (0.2)
便習慣変化	0	1 (0.2)	1 (0.2)

Table 7-5. 治験薬と関連がある有害事象の発現状況（B3461045 試験）

Number (%) of Subjects System Organ Class and Preferred Term	Prior Tafamidis (N=75)	Tafamidis Naive (N=512)	All Subjects (N=587)
便秘	0	3 (0.6)	3 (0.5)
下痢	0	10 (2.0)	10 (1.7)
軟便	0	1 (0.2)	1 (0.2)
鼓腸	0	2 (0.4)	2 (0.3)
胃腸障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
悪心	0	1 (0.2)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**7 (1.4)**	**7 (1.2)**
疲労	0	6 (1.2)	6 (1.0)
異常感	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肝胆道系障害	**0**	**1 (0.2)**	**1 (0.2)**
肝機能異常	0	1 (0.2)	1 (0.2)
免疫系障害	**0**	**1 (0.2)**	**1 (0.2)**
アミロイドーシス	0	1 (0.2)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	**1 (1.3)**	**4 (0.8)**	**5 (0.9)**
真菌感染	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肺炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)
尿路感染	1 (1.3)	2 (0.4)	3 (0.5)
臨床検査	**0**	**1 (0.2)**	**1 (0.2)**
体重減少	0	1 (0.2)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	**1 (1.3)**	**1 (0.2)**	**2 (0.3)**
異常体重減少	1 (1.3)	0	1 (0.2)
水分過負荷	0	1 (0.2)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**3 (0.6)**	**3 (0.5)**
筋痙縮	0	1 (0.2)	1 (0.2)
筋力低下	0	1 (0.2)	1 (0.2)
足底筋膜炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)
神経系障害	**1 (1.3)**	**9 (1.8)**	**10 (1.7)**
失語症	1 (1.3)	0	1 (0.2)
浮動性めまい	1 (1.3)	4 (0.8)	5 (0.9)
頭痛	0	2 (0.4)	2 (0.3)
記憶障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
傾眠	0	1 (0.2)	1 (0.2)
失神	0	1 (0.2)	1 (0.2)
精神障害	**0**	**1 (0.2)**	**1 (0.2)**
錯乱状態	0	1 (0.2)	1 (0.2)
腎および尿路障害	**0**	**2 (0.4)**	**2 (0.3)**
腎機能障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)
尿閉	0	1 (0.2)	1 (0.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**2 (2.7)**	**2 (0.4)**	**4 (0.7)**
慢性気管支炎	1 (1.3)	0	1 (0.2)
咳嗽	0	1 (0.2)	1 (0.2)
呼吸困難	1 (1.3)	0	1 (0.2)
湿性咳嗽	0	1 (0.2)	1 (0.2)

Table 7-5. 治験薬と関連がある有害事象の発現状況（B3461045 試験）

Number (%) of Subjects System Organ Class and Preferred Term	Prior Tafamidis (N=75)	Tafamidis Naive (N=512)	All Subjects (N=587)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**6 (1.2)**	**6 (1.0)**
そう痒症	0	3 (0.6)	3 (0.5)
全身性そう痒症	0	1 (0.2)	1 (0.2)
発疹	0	1 (0.2)	1 (0.2)
斑状皮疹	0	1 (0.2)	1 (0.2)
丘疹性皮疹	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Uncoded Terms Being Queried	**0**	**1 (0.2)**	**1 (0.2)**
Petechial rash on torso	0	1 (0.2)	1 (0.2)

Source: J-NDA Table 14.3.1.3.3.1
Data Cutoff: 22 May 2019
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 v21.1 coding dictionary applied. MedDRA-J v21.1 coding dictionary applied.
Prior Tafamidis subgroup: subjects with prior tafamidis meglumine exposure (20 mg or 80 mg) at the time of initiating tafamidis 61 mg. Tafamidis-Naive subgroup: subjects who are naive to tafamidis exposure at the time of initiating tafamidis 61 mg.
J-NDA=Japan-New Drug Application

7.2. 重篤な有害事象発現症例の叙述

安全性解析対象の日本人被験者で報告された死亡およびその他の重篤な有害事象の叙述を以下に記載した。

7.2.1. B3461045 試験

<u>死亡</u>

被験者番号：[redacted]（男性・7[redacted]歳・日本人）

重篤な有害事象基本語：	慢性心不全（2 回）
投与群	タファミジス遊離酸 61 mg 1 日 1 回
経過・処置	
2019/02/08 からトランスサイレチン型心アミロイドーシス（ATTR-CM）に対してタファミジス遊離酸 61 mg 1 日 1 回の経口投与を開始した。 2019/03/07，呼吸不快感が発現し，呼吸困難が持続していたため，かかりつけ医を受診した。同日，慢性心不全（中等度）と診断され，入院した［慢性心不全（1回目）の発現］。被験者はfurosemideによる治療を受け，浮腫，胸水および息切れの症状が緩和した。慢性心不全のため，タファミジス遊離酸61 mgの用量に変更はなかった。 2019/03/15，慢性心不全（1 回目）は回復し，退院した。 2019/04/24，被験者はタファミジス遊離酸 61 mg の最終投与を受け，治験を完了した。 2019/05/04，慢性心不全（重度）と診断され，入院した［慢性心不全（2 回目）の発現］。 2019/05/09，被験者は死亡し，死亡の原因は治験対象疾患と報告された。なお，剖検は実施されなかった。 治験担当医師は，両事象は治験薬，併用薬または治験手順と関連なしと判断した。治験依頼者は，治験担当医師の評価に同意し，本事象は治験薬，併用薬または治験手順と関連なしと判断した。	
死因	非該当
因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
病歴	心房細動，心房粗動，高血圧，手根管症候群，腰部脊柱管狭窄症，変形性関節症，慢性心不全，間質性肺疾患，胃炎，不眠症，白内障
併用薬	bepridil hydrochloride hydrate, prednisolone, tolvaptan, candesartan cilexetil, torasemide, bisoprolol fumarate, rivaroxaban, vonoprazan fumarate, zolpidem tartrate, pirenoxine, ketoprofen, cibenzoline succinate, linaclotide, sennoside

<u>重篤な有害事象</u>

被験者番号：[redacted]（男性・7[redacted]歳・日本人）

重篤な有害事象基本語：	心不全
投与群	タファミジス遊離酸 61 mg 1 日 1 回
経過・処置	
2018/12/27 から ATTR-CM に対してタファミジス遊離酸 61 mg 1 日 1 回の経口投与を開始した。 2019/01/18 に心不全の悪化が発現した。	

2018/12/26，被験者から本治験への同意を取得した。
2018/12/27，タファミジス遊離酸 61 mg の経口投与を開始した。
2019/01/18，遅い時間に被験者は救急車で病院に搬送された。病院への到着時，動悸および呼吸窮迫が認められたが，救急医療班の到着時には症状は安定していた。救急治療室にて治療を受けた後，被験者は帰宅した。23:00 頃，呼吸窮迫および会話困難のため，被験者は病院を再受診した。医師は心不全の悪化と診断し，被験者は入院した。タファミジス遊離酸 61 mg の投与は継続された。
2019/01/21，心房細動が発現し，持続した。強い不安および被験者の状態を考慮し，心房細動を停止させる必要性から bepridil hydrochloride hydrate（Bepricor）を投与した。
2019/01/25，経口療法の管理により心房細動の症状は回復し，被験者は同日に退院した。Bepridil hydrochloride hydrate の投与は退院時に中止した。

＜臨床検査結果＞

- 脳性ナトリウム利尿ペプチド（基準値：<18.4 pg/mL）：718.6 pg/mL（2019/01/18），608.8 pg/mL（2019/01/24）

- 高感度トロポニン T（基準値：<0.014 ng/mL）：0.1432 ng/mL（2019/01/18）

治験担当医師は，心不全の悪化を重篤（入院のため），治験薬，併用薬および治験手順と関連なしと判断した。
治験依頼者は，心不全の悪化は重篤（入院のため）であり，治験薬，併用薬および治験手順と関連なし，本事象の原因は基礎疾患の心疾患または治験対象疾患であると判断した。

死因	非該当
因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
病歴	心不全，慢性腎臓病，心房細動，脳梗塞，高尿酸血症，肝障害，第一度房室ブロック
併用薬	spironolactone, furosemide, warfarin, tolvaptan

被験者番号：[redacted]（男性・8[redacted]歳・日本人）

重篤な有害事象基本語：	肺炎
投与群	タファミジス遊離酸 61 mg 1 日 1 回
経過・処置	

2018/12/28～2019/04/26，ATTR-CM に対してタファミジス遊離酸 61 mg を 1 日 1 回経口投与した。本事象を発現する前の直近の用量は 61 mg であった。2019/04/26 に予定されていたタファミジス遊離酸 61 mg の投与を終了した。
2019/04/15，肺炎を発現し，入院に至ったため重篤と判断された。

2018/12/27，被験者から本治験への同意を取得した。
2018/12/28，タファミジス遊離酸 61 mg の経口投与を開始した。
2019/04/09，咳嗽および発熱が認められ，非重篤な気管支炎と診断された。鎮咳薬および去痰薬の投与を開始した。
2019/04/15，かかりつけの病院を受診し，血液検査（下記参照）および胸部 X 線検査（X 線透過性の低下）の結果に基づき肺炎と診断された。被験者は levofloxacin を処方され，入院を勧められたが，一度帰宅した。
2019/04/16，被験者自身および家族の要望により，かかりつけの病院に入院した。尿中の肺炎球菌抗原が陽性であり，*Diplococcus pneumoniae* による細菌性肺炎と診断された。抗菌薬（sulbactam/ampicillin）

の静脈内投与を開始した。
2019/04/26，タファミジス遊離酸 61 mg の経口投与を中止し，新たに承認されたタファミジスメグルミンの市販薬に変更することとした。被験者が入院したため最終来院日を延期した。タファミジス遊離酸 61 mg は予定されていた処方数であったため，予定していた最終投与日（同日）に投与を中断した。
2019/05/02，被験者は退院した。
2019/05/08，被験者は最終来院日に来院し，肺炎が回復したことが確認された。中断していたタファミジス遊離酸 61 mg をタファミジスメグルミンの市販薬に切り替えた。
肺炎のため，タファミジス遊離酸 61 mg に対する措置（減量や中断など）は取られなかった。

＜臨床検査結果＞

- C 反応性蛋白（基準値不明）：25 mg/dL（2019/04/15），9.38 mg/dL（2019/04/18），1.86 mg/dL（2019/04/22），0.76 mg/dL（2019/04/25），0.23 mg/dL（2019/05/2）

- 白血球数（基準値不明）：10800/μL（2019/04/15），4600/μL（2019/04/18），3300/μL（2019/04/22），3600/μL（2019/04/25），3800/μL（2019/05/02）

治験担当医師は，肺炎は治験薬，併用薬または治験手順と関連なしと判断した。
治験依頼者は，肺炎は治験薬，併用薬または治験手順と関連なしと判断した。肺炎は併発疾患である可能性を挙げた。

死因	非該当
因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
病歴	脳梗塞，便秘，不眠症，変形性脊椎症，心不全，心室性頻脈，右脚ブロック，高血圧，慢性腎臓病，脂質異常症，良性前立腺肥大症，手根管症候群，外科手術
併用薬	Furosemide, atorvastatin calcium, lansoprazole, tamsulosin hydrochloride, dutasteride, sennoside a + b, flunitrazepam, enalapril maleate, ketoprofen

被験者番号：[redacted]（男性・7[redacted]歳・日本人）

重篤な有害事象基本語：	洞結節機能不全
投与群	タファミジス遊離酸 61 mg 1 日 1 回
経過・処置	

2019/01/08～2019/04/24 に ATTR-CM に対してタファミジス遊離酸 61 mg を 1 日 1 回経口投与した。
2019/04/24，洞結節機能不全が発現し，入院に至った（2019/04/30～2019/05/09）ため重篤と判断された。

2019/01/07，被験者から本治験への同意を取得した。
2019/01/08，タファミジス遊離酸 61 mg の経口投与を開始した。
2019/04/24，最終来院日に心電図検査で洞結節機能不全が確認された。以前に心電図で異常が認められたことはなかった。完全房室ブロックの有無は心電図の結果からは確認できなかった。同日，タファミジス遊離酸 61 mg の投与を完了した。
2019/04/30，被験者は治験実施施設に入院した。
2019/05/01，洞結節機能不全の所見のみに基づきペースメーカが植え込まれた。さらに，ATTR-CM の進行に伴い発症した一連の症状は，洞結節機能不全によるものであったと報告された。しかし，これらの症状は本治験参加後に認められ，参加前には何の徴候もみられなかった。

2019/05/09，入院中臨床経過が観察され，タファミジス遊離酸 61 mg の処方に変更はなかった。洞結節機能不全は回復したと判断され，同日に被験者は退院した。 洞結節機能不全によるタファミジス遊離酸 61 mg の減量・中断等の措置は取られなかった。 治験担当医師は，洞結節機能不全と治験薬との因果関係を完全には否定できず，治験薬と関連ありと判断したが，治験手順またはその他の併用薬とは関連なしと判断した。 治験依頼者は，洞結節機能不全は治験薬概要書からは予測できない事象であり，洞結節機能不全は治験薬と関連なしと判断した。	
死因	非該当
因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連あり
因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
病歴	心不全，心房細動，心室性頻脈，肺の悪性新生物，肺手術，手根管症候群，外科手術，十二指腸潰瘍，腸ヘルニア，脚ブロック，高血圧，白内障，白内障手術，胃腸炎，単クローン性免疫グロブリン血症，脊椎分離，脊椎手術，網膜剥離，網膜復位，喘息，慢性閉塞性肺疾患
併用薬	azosemide, spironolactone, edoxaban, pranlukast, budesonide, pirenoxine, hyaluronate sodium, atractylodes lancea rhizome/citrus deliciosa peel/ginseng nos/glycyrrhiza glabra/pinellia ternate/poria cocos extract/zingiber officinale rhizome/ziziphus jujuba, ramosetron, ketoprofen, amoxicillin, azulene derivatives

被験者番号：[redacted]（男性・8[redacted]歳・日本人）

重篤な有害事象基本語：	肝機能異常
投与群	タファミジス遊離酸 61 mg 1 日 1 回
経過・処置	
2019/01/31～2019/02/01 に ATTR-CM に対してタファミジス遊離酸 61 mg を 1 日 1 回経口投与した。本事象を発現する前の直近の用量は 61 mg であった。また，心房粗動に対し，2019/01/30 に併用被疑薬である propranolol hydrochloride 10 mg を 1 日 1 回経口投与した。 2019/02/01，肝機能障害が発現し，入院に至ったため重篤と判断された。 2019/01/30，被験者から本治験への同意を取得した。持続性の心房粗動に対し，propranolol（Inderal）を処方し，夕食後に propranolol を服薬した。 2019/01/31，タファミジス遊離酸 61 mg の経口投与を開始した。被験者は自宅にて血圧を測定したところ，血圧低下および徐脈を認めた。被験者からの連絡を受け，担当医師の指示のもと propranolol の中止を決定した。朝食の約 30 分後にタファミジス遊離酸 61 mg を経口投与し，その後 1 時間以内に突如吐き気および息切れが認められ，さらに歩行困難の症状が発症した。昼食後に 2 回の嘔吐，重度の息切れおよび尿失禁が認められ，被験者は治験実施施設に連絡した。担当医師が診察したところ，症状は緩和していたため，被験者は自宅のベッドで安静にし，常に連絡がとれるよう指示された。夜間にも嘔吐が認められた。 2019/02/01，ほぼ空腹状態でタファミジス遊離酸 61 mg を経口投与し，約 30 分後に失禁が認められた。その後，経過観察中，息切れが悪化した。被験者は治験実施施設に連絡をとり，救急外来を受診した。臨床検査の結果，肝酵素上昇が認められ，肝機能障害のため，被験者は入院した。薬物性肝障害も疑われたため，タファミジス遊離酸 61 mg の投与を中止した。肝機能障害に対し，monoammonium glycyrrhizinate/glycine/aminoacetic acid/L-cysteine hydrochloride hydrate（Stronger neo-minophagen c p injection）の投与を開始した。同日実施した植込み型除細動器のチェックおよび心電図検査で心房粗動および心房細動が認められたが，大きな変化はなく，致死性不整脈もみられなかった。同日実施した心エコー検査では前年 11 月の所見から大きな変化はなく，聴診では心不全の増悪を示唆する所見はそ	

れほど認められなかった。血液検査の結果から，両心室不全が考えられた。同日実施した胸腹部 CT 検査で心拡大および胸水がみられ，炎症性の肺小結節が疑われた。前回の検査時よりも肝臓は低密度であり，血管は不明瞭であった。明らかな差はなかったが，肝障害による何らかの変化を示唆するものと考えられた。肝臓に大きな病変は認められなかった。
2019/02/06，入院時から dobutamine が投与されており，症状は緩和した。また，臨床検査値の確認により，症状の改善が認められた。
2019/02/12，治験組入れ前から計画されていた原疾患の心房粗動に対してカテーテルアブレーションが行われた。その結果，心房粗動から洞調律への転換に成功した。緊急入院した際に担当医師が入力したカルテ中の被疑薬の投与時間に矛盾があったため，責任医師が確認したところ，propranolol の経口投与時間に誤りがあった。以前の報告では「2019/01/31 の朝に 1 回のみ」と報告されたが，「2019/01/30 の夕食後に 1 回のみ」の意であった。
2019/02/22，肝機能障害は回復した。カテーテルアブレーション後の臨床経過を観察するため，退院は 2019/02/24 とした。

＜臨床検査結果＞

- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（基準値：13～30 IU/L）：27 IU/L（2019/01/30），1059 IU/L［2019/02/01，15:37（救急治療室到着時，以下本説明は省略）］，936 IU/L［2019/02/01，20:00（高度集中治療室にて，以下本説明は省略）］，939 IU/L（2019/02/02，00:00），806 IU/L（2019/02/02，06:00），592 IU/L（2019/02/02，14:00），311 IU/L（2019/02/03），163 IU/L（2019/02/04），88 IU/L（2019/02/05），47 IU/L（2019/02/07），34 IU/L（2019/02/08），26（2019/02/12），46 IU/L（2019/02/13），23 IU/L（2019/02/17），22 IU/L（2019/02/19），25 IU/L（2019/02/21）

- アラニンアミノトランスフェラーゼ（基準値：10～42 IU/L）：23 IU/L（2019/01/30），1120 IU/L（2019/02/01，15:37），1071 IU/L（2019/02/01，20:00），1083 IU/L（2019/02/02，00:00），1029 IU/L（2019/02/02，06:00），940 IU/L（2019/02/02，14:00），751 IU/L（2019/02/03），603 IU/L（2019/02/04），386 IU/L（2019/02/05），238 IU/L（2019/02/07），175 IU/L（2019/02/08），81 IU/L（2019/02/12），59 IU/L（2019/02/13），30 IU/L（2019/02/17），27 IU/L（2019/02/19），23 IU/L（2019/02/21）

- アルカリホスファターゼ（基準値および単位不明）：379（2019/01/30），480（2019/02/01，15:37），420（2019/02/01，20:00），399（2019/02/02，00:00），363（2019/02/02，06:00），368（2019/02/02，14:00），358（2019/02/03），355（2019/02/12），309（2019/02/19），315（2019/02/21）

- 総ビリルビン（基準値および単位不明）：2.0（2019/01/30），4.1（2019/02/01，15:37），4.4（2019/02/01，20:00），3.8（2019/02/02，00:00），3.2（2019/02/02，06:00），3.0（2019/02/02，14:00），2.5（2019/02/03），2.3（2019/02/04），2.0（2019/02/05），1.9（2019/02/07），1.7（2019/02/08），1.9（2019/02/12），2.1（2019/02/13），2.1（2019/02/17），2.0（2019/02/19），1.8（2019/02/21）

- γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（基準値および単位不明）：127（2019/01/30），188（2019/02/01，15:37），137（2019/02/02，06:00），138（2019/02/02，14:00），137（2019/02/03），156（2019/02/04），132（2019/02/05），150（2019/02/07），144（2019/02/08），149（2019/02/12），119（2019/02/17），123（2019/02/19），123（2019/02/21）

- 乳酸脱水素酵素（基準値：124～222 IU/L）：291 IU/L（2019/01/30），1156 IU/L（2019/02/01，15:37），1059 IU/L（2019/02/01，20:00），1056 IU/L（2019/02/02，00:00），758 IU/L（2019/02/02，06:00），515 IU/L（2019/02/02，14:00），293 IU/L（2019/02/03），282 IU/L（2019/02/04），244 IU/L（2019/02/05），232 IU/L（2019/02/07），216 IU/L（2019/02/08），266（2019/02/12），290 IU/L（2019/02/17），

301 IU/L（2019/02/19），271 IU/L（2019/02/21）

- 血中アルブミン（基準値および単位不明）: 4.4（2019/01/30），3.8（2019/02/12），3.5（2019/02/17），3.6（2019/02/19），3.6（2019/02/21）
- 血中尿素窒素（基準値および単位不明）：26.8（2019/01/30），48.5（2019/02/01，15:37），57.0（2019/02/01，20:00），56.3（2019/02/02，00:00），51.0（2019/02/02，06:00），49.8（2019/02/02，14:00），39.1（2019/02/03），26.0（2019/02/04），21.8（2019/02/05），18.3（2019/02/07），17.9（2019/02/08），24.8（2019/02/12），22.8（2019/02/13），20.0（2019/02/17），22.3（2019/02/19），30.2（2019/02/21）
- クレアチニン（基準値および単位不明）：1.27（2019/01/30），1.69（2019/02/01，15:37），2.04（2019/02/01，20:00），1.94（2019/02/02，00:00），1.74（2019/02/02，06:00），1.70（2019/02/02，14:00），1.42（2019/02/03），1.17（2019/02/04），1.10（2019/02/05），1.11（2019/02/07），1.15（2019/02/08），1.26（2019/02/12），1.23（2019/02/13），1.21（2019/02/17），1.26（2019/02/19），1.39（2019/02/21）
- 推定糸球体濾過率（基準値および単位不明）: 42（2019/01/30）, 31（2019/02/01, 15:37）, 25（2019/02/01，20:00），27（2019/02/02，00:00），30（2019/02/02，06:00），31（2019/02/02，14:00），37（2019/02/03），46（2019/02/04），50（2019/02/05），49（2019/02/07），47（2019/02/08），43（2019/02/12），44（2019/02/13），45（2019/02/17），43（2019/02/19），38（2019/02/21）
- C–反応性蛋白（基準値および単位不明）：0.08（2019/01/30），1.91（2019/02/01，15:37），1.84（2019/02/01，20:00），1.99（2019/02/02，00:00），2.23（2019/02/02，06:00），2.39（2019/02/02，14:00），1.98（2019/02/03），0.34（2019/02/07），0.27（2019/02/08），0.70（2019/02/13），0.82（2019/02/17），0.40（2019/02/19），0.24（2019/02/21）
- プロトロンビン時間（PT，sec）（基準値不明）：26.4 sec（2019/01/30），51.9sec（2019/02/01，15:37），65.7 sec（2019/02/01，20:00），52.1 sec（2019/02/02，00:00），50.9 sec（2019/02/02，06:00），60.6 sec（2019/02/02，14:00），31.5 sec（2019/02/03），15.4 sec（2019/02/04），16.2 sec（2019/02/12），15.5 sec（2019/02/13），14.9 sec（2019/02/21）
- PT（基準値不明，%）：29%（2019/01/30），14%（2019/02/01，15:37），10%（2019/02/01，20:00），13%（2019/02/02，00:00），13%（2019/02/02，06:00），11%（2019/02/02，14:00），23%（2019/02/03），66%（2019/02/04），59%（2019/02/12），64%（2019/02/13），68%（2019/02/21）
- PT–国際標準比（基準値不明）：2.27（2019/01/30），4.53（2019/02/01，15:37），5.86（2019/02/01，20:00），4.60（2019/02/02，00:00），4.54（2019/02/02，06:00），5.44（2019/02/02，14:00），2.75（2019/02/03），1.28（2019/02/04），1.37（2019/02/12），1.30（2019/02/13），1.23（2019/02/21）
- 脳性ナトリウム利尿ペプチド（基準値上限 : 18.4 pg/mL）: 559.8 pg/mL（2019/01/30），929.5 pg/mL（2019/02/01，15:37），368.6 pg/mL（2019/02/12），407.4 pg/mL（2019/02/19）
- 高感度トロポニン T（基準値上限：0.014 ng/mL）：0.0912 ng/mL（2019/01/30），0.1390 ng/mL（2019/02/01，15:37），0.1089 ng/mL（2019/02/12），0.4151（2019/02/19）

- 直接ビリルビン（基準値および単位不明）：0.9（2019/02/01，20:00），0.7（2019/02/01，20:00），0.7（2019/02/02，00:00），0.5（2019/02/02，06:00），0.6（2019/02/02，14:00），0.5（2019/02/03），0.5（2019/02/04），0.5（2019/02/05），0.4（2019/02/07），0.3（2019/02/08），0.3（2019/02/13），0.3（2019/02/19），0.2（2019/02/21）

- アンモニア（基準値および単位不明）：12（2019/02/01，20:00），15（2019/02/02，00:00），27（2019/02/12），25（2019/02/19），39（2012/02/21）

- A 型肝炎抗体（基準値上限：49.9 S/CO）：12.0 S/CO（陽性）（2019/02/08）

- A 型肝炎抗体（IgM）（基準値上限：0.40 S/CO）：0.40 S/CO（陰性）（2019/02/12）

- B 型肝炎表面抗原（基準値上限：0.05 IU/mL）：0.00 IU/mL（陰性）（2019/02/08）

- B 型肝炎抗体（基準値下限：5 mIU/mL）：24.3 mIU/mL（陽性）（2019/02/08）

- C 型肝炎抗体（基準値下限：1 S/CO）：0.09 S/CO（陰性）（2019/02/08）

治験担当医師は，肝機能障害はタファミジス遊離酸 61 mg および併用被疑薬である propranolol hydrochloride と関連ありと判断したが，その他の併用薬および治験手順と関連なしと判断した。
治験依頼者は，肝機能障害（基本語：肝機能異常）は治験薬概要書からは予測できない事象であり，治験薬と関連なしと判断した。

死因	非該当
因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連あり
因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
病歴	心不全，心房粗動，心臓アブレーション（2 回），脂質異常症，十二指腸潰瘍，胃腸潰瘍治療，鼠径ヘルニア，鼠径部ヘルニア修復，心室性頻脈，植込み型除細動器挿入，甲状腺機能低下症，高尿酸血症，心房細動
併用薬	febuxostat, spironolactone, rivaroxaban, tolvaptan

被験者番号：[redacted]（7[redacted]歳・男性・日本人）

重篤な有害事象基本語：	心不全（2 回）
投与群	タファミジス遊離酸 61 mg 1 日 1 回
経過・処置	

2019/01/10 に ATTR-CM に対してタファミジス遊離酸 61 mg 1 日 1 回の経口投与を開始した。
2019/01/30 および 2019/03/28 に心不全の増悪が発現し，入院に至ったため重篤と判断された。

2019/01/09，被験者から本治験への同意を取得した。
2019/01/10，タファミジス遊離酸 61 mg の投与を開始した。
2019/01/23，タファミジス遊離酸 61 mg の投与 2 週間後，治験担当医師は規定の電話連絡時に被験者の健康状態を確認した。被験者によると，被験者は循環器内科のかかりつけ医の定期受診以外に病院を受診しておらず，タファミジス遊離酸 61 mg の投与計画に変更はなく，健康状態の悪化も認められなかった。この時，有害事象の発現もないと考えられた。
2019/01/30，09:30，被験者は，前日頃から 500 g～1 kg の体重増加および会話時の息切れを認めたため，同日中にかかりつけ医を受診する予定であると電話で治験担当医師に伝えた。かかりつけ医は，心不全の症状が認められた際には早期に病院を受診するよう被験者に伝えていた。

2019/01/30，18:15，治験担当医師は，被験者の妻から被験者が心不全の治療のため入院したことを確認した［心不全の増悪（1 回目）の発現］。
2019/02/02，被験者は胸水の吸引を受けた。
2019/02/05，胸腔穿刺，安静および furosemide（Lasix）の増量により，利尿に成功し，症状が改善した。被験者は退院した。
2019/02/06，被験者は，本治験の 1 ヵ月後の来院のため，治験実施施設の神経科に定期来院した。心不全の症状が持続していたが，治験責任医師は，これらの症状は治験薬投与の継続に影響を与えないと結論付け，治験薬の投与を継続した。心不全の増悪（1 回目）は回復した。
2019/03/28，胸水の貯留が悪化したことに加え，息切れ，浮腫および体を動かすことが困難である症状の悪化も確認されたことから，被験者はかかりつけ医を受診し，心不全の治療の必要性から入院した［心不全の増悪（2 回目）の発現］。
2019/04/09，被験者は退院した。
2019/04/10，被験者は規定の最終来院日に治験実施施設を受診した。安静にしていること，furosemide（Lasix）（60 mg から 100 mg）の増量および胸腔穿刺により心不全の症状は改善していた。心不全の増悪（2 回目）は，心不全の症状が軽快していることから回復と判断された。
心不全の増悪（1 回目および 2 回目）のため，タファミジス遊離酸 61 mg に対する措置（減量や中断など）は取られなかった。

治験担当医師は，これらの事象は治験薬，併用薬および治験手順と関連なしと判断した。
治験依頼者は，治験担当医師に同意し，これらの事象は治験薬，併用薬または治験手順と関連なし，これらの事象は併発疾患である可能性があると述べた。

死因	非該当
因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
病歴	心房細動，心不全，脳梗塞，糖尿病，高尿酸血症，消化管粘膜下腫瘍，大腸ポリープ，不眠症，腎盂腎炎，末梢動脈閉塞
併用薬	dabigatran etexilate mesilate, suvorexant, esomeprazole, bisoprolol fumarate, losartan potassium, febuxostat, eplerenone, tolvaptan, furosemide, ipragliflozin, torasemide, spironolactone

被験者番号：[redacted]（6[redacted] 歳・男性・日本人）

重篤な有害事象基本語：	急性心不全
投与群	タファミジス遊離酸 61 mg 1 日 1 回
経過・処置	

2019/03/05 から ATTR-CM に対してタファミジス遊離酸 61 mg 1 日 1 回の経口投与を開始した。本事象を発現する前の直近の用量は 61 mg であった。
2019/04/08 に慢性心不全の急性増悪が発現し，入院に至ったため重篤と判断された。

2019/03/04，本治験への同意を取得した。
2019/03/05，タファミジス遊離酸 61 mg の経口投与を開始した。
2019/04/05，倦怠感のため，被験者は病院を受診した。心胸郭比が上昇しており，右側胸水ならびに両下肢および顔面の浮腫が認められた。Furosemide の用量を増量し，被験者は観察下に置かれた。
2019/04/08，体重に依然として変化はなく，12 誘導心電図検査で心房細動が認められた。利尿剤による効果は少なかった。被験者は慢性心不全の急性増悪と診断され，治療のため入院した。
2019/04/09，被験者が furosemide の経口投与開始後に睡眠困難を訴えたため，furosemide の投与経路を経口から静脈内投与に変更した。
2019/04/10，心電図で心房細動が認められた。経食道超音波検査で心臓内血栓がないことを確認後，

電気ショックを実施したところ，洞調律が回復した。
2019/04/18，被験者の体重が目標値よりさがったため，furosemide の静脈内投与を中止し，torasemide の経口投与に切り替えた。
2019/04/23，被験者の体重は増加しており，furosemide の経口投与を開始した。
慢性心不全の急性増悪に対して 2019/04/09～2019/04/17 に furosemide の静脈内投与，不眠症に対して 2019/04/09～2019/04/11 に zolpidem tartrate 5 mg の経口投与（投与頻度不明），心房粗動に対して 2019/04/10 に thiopental sodium 500 mg 1 日 1 回（QD）の静脈内投与および heparin sodium 3000 U QD の静脈内投与，高尿酸血症に対して 2019/04/09 から allopurinol の経口投与（継続中），不眠症に対して 2019/04/12 に ramelteon 8 mg QD の経口投与，2019/04/12 から suvorexant 15 mg QD の経口投与（継続中）および 2019/04/13 から brotizolam 0.25 mg QD の経口投与（継続中），接触性皮膚炎に対して 2019/04/10 から betamethasone valerate/gentamicin sulfate の局所投与（継続中）および 2019/04/17 から heparinoid の局所投与（継続中）ならびに心アミロイドーシスに対して 2019/04/18 から torasemide 8 mg QD の経口投与（継続中）および 2019/04/23 から furosemide 20 mg QD の経口投与（継続中）を行った。
2019/04/15，機能低下を最小限とするため，治療後早い段階でリハビリテーションを開始した。
2019/04/25，経口治療により病状をコントロールし，被験者は退院した。本事象は同日回復したと判断された。
急性心不全のため，タファミジス遊離酸 61 mg に対する措置（減量や中断など）は取られなかった。

＜臨床検査結果＞

- 脳性ナトリウム利尿ペプチドの N 末端プロホルモン（基準値：<54.5 pg/mL）：5495.7 pg/mL（2019/04/05）

治験担当医師は，本事象は治験薬，併用薬および治験手順と関連なしと判断した。
治験依頼者は，本事象は治験薬，併用薬および治験手順と関連なしと判断した。

死因	非該当
因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
病歴	高血圧，高尿酸血症，慢性心不全，僧帽弁閉鎖不全症，心房細動，慢性副鼻腔炎，睡眠時無呼吸症候群，アレルギー性鼻炎
併用薬	furosemide, bisoprolol fumarate, tolvaptan, allopurinol, apixaban, enalapril maleate, sennoside a + b, amiodarone hydrochloride, fluticasone furoate, bilastine, dexchlorpheniramine maleate, fluocinonide, spironolactone

被験者番号：[redacted]（8[redacted]歳・男性・日本人）

重篤な有害事象基本語：	心房粗動
投与群	タファミジス遊離酸 61 mg 1 日 1 回
経過・処置	

2019/02/22～2019/04/26 に，ATTR-CM に対してタファミジス遊離酸 61 mg を 1 日 1 回経口投与した。本事象を発現する前の直近の用量は 61 mg であった。
2019/04/18，心房粗動が発現し，入院に至ったため重篤と判断された。

2017/08/01，被験者から本治験への同意を取得した。
2017/08/02，盲検下でタファミジスメグルミン 20 mg または 80 mg の経口投与を開始した。
2019/02/22，治験実施計画書の改訂により，治験薬をタファミジスメグルミン 20 mg または 80 mg からタファミジス遊離酸 61 mg に変更した。
2019/04/18，被験者は治験実施施設に規定外来院し，体調不良を訴えた。心電図検査で心房粗動が認

められたため，塞栓症の予防のために rivaroxaban（Xarelto）の投与を開始した。 2019/04/26，長期休暇中にホルター心電図検査が予定された。 2019/04/27，（タファミジスメグルミンが承認されたため）市販薬のタファミジスメグルミン 4 錠，朝食後 1 日 1 回の経口投与を開始した。 2019/05/09，電気的除細動の実施が決定され，被験者および被験者の家族に説明した。 2019/05/13，電気的除細動を受けるため，被験者は入院し，同日に実施された。電気的除細動のために市販薬のタファミジスメグルミンによる治療を中断することはなかった。 2019/05/14，洞調律の回復が確認され，被験者は退院した。本事象は同日回復と判断された。 心房粗動のため，タファミジス遊離酸 61 mg に対する措置（減量や中断など）は取られなかった。 治験担当医師は，本事象は治験薬，併用薬および治験手順と関連なしと判断した。 治験依頼者は，本事象は治験薬，併用薬および治験手順と関連なしと判断した。

死因	非該当
因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
病歴	心アミロイドーシス，白内障
併用薬	imidapril, hyaluronic acid, pirenoxine, ketoprofen, paracetamol

被験者番号：[redacted]（8[redacted] 歳・男性・日本人）

重篤な有害事象基本語：	譫妄
投与群	タファミジス遊離酸 61 mg 1 日 1 回

経過・処置

2019/02/05 に，ATTR-CM に対してタファミジス遊離酸 61 mg 1 日 1 回の経口投与を開始した。
2019/03/07，譫妄が発現し，入院したため重篤と判断された（認知症の評価が正しく行われなかったため，2 回目の報告で有害事象名が「認知症」から「譫妄」に変更された。本事象は入院治療を必要としたため，重篤な有害事象として報告された）。

2017/08/14，本治験への同意を取得した。
2017/08/15，治験薬のタファミジスメグルミンの投与を開始した。
2019/02/05，タファミジス遊離酸 61 mg の経口投与を開始した。同日，長期ケアを受けるため，被験者は治験実施施設以外の病院に入院した。その後，不眠および日中の落ち着きのなさに対し，brotizolam，suvorexant（Belsomra）および haloperidol（Serenace）を投与した。
2019/02/27，認知症の評価が行われたが，被験者は集中力が低下し，強い眠気があったことから，正確に評価が行えなかった（入院先の病院の心療内科からの情報）。
2019/03/07，入院先の病院からの要請で，認知症および落ち着きのなさに対して専門治療を受けるため，被験者は治験実施施設に入院した（長期ケアのため入院していた病院から移された）。神経精神科のリエゾンサービスを通じて，精神科医は，不眠および落ち着きのなさに対して quetiapine fumarate（Quetiapine 25 MG）1 錠（最高 1 日 4 回）の投与を指示した。
2019/03/11，精神科医によるリエゾン回診時に，quetiapine fumarate を olanzapine（Zyprexa）に変更した。
2019/03/14，以前入院していた病院でみられた落ち着きのなさは認められなかった。
2019/03/18，Olanzapine への変更後，被験者は夜間に数時間の睡眠を取れるようになり，落ち着きのなさも認められなかった。このため，被験者は以前入院していた病院に再入院した。
被験者は最終評価のために治験実施施設を受診した。譫妄の増悪は認められず，被験者の状態は安定していたため，本事象の追跡調査を終了した。関連する検査結果は不明であった。本事象は軽快と報告された。
譫妄のため，タファミジス遊離酸 61 mg に対する措置（減量や中断など）は取られなかった。

治験担当医師は，譫妄は治験薬，併用薬または治験手順と関連なしと判断した。譫妄は高齢化および環境の変化によるものと判断され，このため，治験薬との因果関係を示す合理的な可能性はなかった。治験依頼者は，治験担当医師に同意し，譫妄は治験薬，併用薬または治験手順と関連なしと判断した。本事象は併発疾患である可能性が最も高いと判断した。	
死因	非該当
因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬と関連なし
因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬と関連なし
病歴	心アミロイドーシス，僧帽弁閉鎖不全症，三尖弁閉鎖不全症，三束ブロック，心室性頻脈，心臓再同調療法，塞栓症，慢性腎臓病，高血圧，高尿酸血症，便秘
併用薬	Silodosin, warfarin potassium, lansoprazole, azosemide, febuxostat, furosemide, levothyroxine sodium hydrate, tolvaptan, polaprezinc, pimobendan, spironolactone, promazine hydrochloride