

· 未来药物 ·

## Tafamidis 治疗转甲状腺素淀粉样变性的研究进展

孟佳欣<sup>1,2</sup>, 赵冬梅<sup>1\*</sup>

(1. 沈阳药科大学 制药工程学院, 沈阳 110016; 2. 国家应急防控药物工程技术研究中心 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所, 北京 100850)

**【摘要】** Tafamidis 是一种口服的转甲状腺素淀粉样变长效治疗药物, 已获 FDA 批准用于罕见的全身性疾病转甲状腺素淀粉样变性心脏病的治疗。在 I ~ III 期的临床试验研究中, tafamidis 对不同类型的转甲状腺素淀粉样变均表现出良好的治疗作用, 可减缓患者神经系统病变的发展, 表现出长期的有效性和安全性。本文就 tafamidis 的基本信息、作用机制、药效学、药代动力学和临床研究作一概述。

**【关键词】** tafamidis; 转甲状腺素淀粉样变性心脏病; 转甲状腺素淀粉样变性多发性神经病

**【中图分类号】** R977.9; R597.2

**【文献标志码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2019)11-0001-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.11.001

### Research progress of tafamidis in the treatment of transthyretin amyloid

MENG Jia-xin<sup>1,2</sup>, ZHAO Dong-mei<sup>1\*</sup>

(1. Pharmaceutical Engineering Academy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. National Engineering and Technology Center of Emergency Prevention and Control Drugs, Institute of Pharmacology & Toxicology of AMMS, Beijing 100850, China)

**【Abstract】** Tafamidis (chlorphenazolic acid) is a long-acting oral drug for the treatment of transthyretin amyloid. It has been approved by FDA for the treatment of systemic disease of transthyretin amyloid cardiomyopathy. In clinical trials, tafamidis has a good therapeutic effect on different types of transthyretin amyloid, which can slow down the progress of nervous system diseases and has long-term efficacy and safety. This article provides an overview of the basic information, mechanism, pharmacokinetics, pharmacokinetics and clinical studies of tafamidis.

**【Key words】** tafamidis; transthyretin amyloid cardiomyopathy; transthyretin amyloid polyneuropathy

甲状腺素 (transthyretin, TTR) 淀粉样变性是一种罕见的全身性疾病, 发病后 10 ~ 20 年导致恶病质或死亡, 全球发病人数约 5000 ~ 10 000 人, 在欧洲发病率不到 1/10 万, 亚洲发病率不到 1/100 万, 发病率最高地区在葡萄牙北部 (1/538)<sup>[1]</sup>。该疾病的特征是由 TTR 组成的淀粉样纤维沉积在各种器官和组织中, 导致进行性功能障碍。

家族性淀粉样多发性神经病 (transthyretin familial amyloid polyneuropathy, TTR-FAP) 是由 TTR 基因突变引起的最常见的遗传性 (家族性) 淀粉样变性。其中转甲状腺素淀粉样变性多发性神经病

(transthyretin amyloid polyneuropathy, ATTR-PN) 为 TTR 基因 30 位缬氨酸被蛋氨酸取代 (Val30Met) 引起, 表现为进行性轴突感觉自主神经和运动神经病变, 转甲状腺素淀粉样变性心脏病 (transthyretin amyloid cardiomyopathy, ATTR-CM) 是由 Val122Ile 或 Thr60Ala 引起, 表现为限制性心肌病和进行性心力衰竭<sup>[2]</sup>。较少见的疾病包括玻璃体混浊、肾脏疾病和脑膜受累。TTR-FAP 临床症状和病程变化很大, 并受潜在的甲状腺素突变、患者年龄、性别和地理位置的影响。

对于 TTR-FAP 的治疗, 其标准治疗方法是原位

〔收稿日期〕 2019-09-20

〔基金项目〕 应急医学药物新品种研发及其关键创新技术体系 (2018ZX09711-003)

〔作者简介〕 孟佳欣, 女, 硕士; 研究方向: 药物分子设计与合成; E-mail: mengjx1996@163.com

〔通信作者〕 \*赵冬梅, 女, 教授, 博士生导师; 研究方向: 药物分子设计与合成; E-mail: dongmeiz-67@163.com

肝移植, 肝移植可防止大约 95% 的变异 TTR 生成, 20 年总生存率为 55%<sup>[3]</sup>。虽然肝移植去除了 TTR 突变的主要来源, 但野生型 TTR 会继续进一步扩展心脏中存在的淀粉样沉积物。ATTR-CM 的早期诊断率低, 预后较差, 5 年生存率不足 50%, 极少数患者可进行心脏移植。

转甲状腺素淀粉样变性的药物控制手段是特异性沉默 hATTRmRNA 表达和用小分子稳定转甲状腺素四聚体。目前 2 个 RNA 药物 patisiran 和 inotersen 用于治疗 ATTR-PN。RNA 药物虽然在根源上解决淀粉样纤维蓄积问题<sup>[4]</sup>, 但缺点是使用不方便, patisiran 需静脉滴注。TTR 稳定剂可以在肝移植前的疾病早期使用, 可以潜在地延迟肝移植的需要。

小分子药物 tafamidis (氯苯唑酸) 是由辉瑞公司研发的一种长效的口服治疗转甲状腺素蛋白淀粉样变的药物, 其包括 2 种形式, 分别为氯苯唑酸和氯苯唑酸葡甲胺是美国 FDA 批准首款也是唯一一款治疗 ATTR-CM 药物。同时, 氯苯唑酸葡甲胺是首次在欧洲获得批准治疗 ATTR-PN 的药物, 用于 I 期症状性多发神经病的成年患者以延缓周围神经损伤。本文就氯苯唑酸基本信息、作用机制、药效学、药代动力学和临床研究等作一概述。

## 1 基本信息

氯苯唑酸, 通用名为 tafamidis, 分别以游离形式 (商品名为 Vyndamax) 和葡甲胺盐形式 (商品名为 Vyndaqel) 上市, 这 2 种药物均为胶囊制剂, 但推荐的使用剂量不同。Vyndamax 的推荐使用剂量为每日 1 次口服 61 mg (1 粒胶囊)。Vyndaqel 的推荐使用剂量为每日 1 次口服 80 mg (4 粒 20 mg 的胶囊)。化学名称: 2-(3, 5-二氯苯基) 苯并 [d] 噁唑-6-羧酸, 分子式:  $C_{14}H_7Cl_2NO_3$ , 相对分子质量: 308.11, 氯苯唑酸和氯苯唑酸葡甲胺的结构式分别见图 1 和图 2。

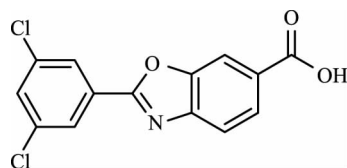


图 1 氯苯唑酸结构式

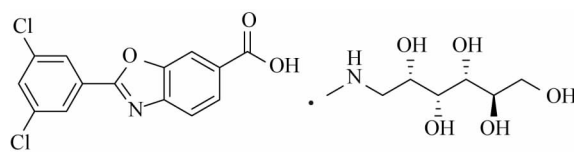


图 2 氯苯唑酸葡甲胺

## 2 作用机制

TTR 为四聚体结构, 发生病变时 TTR 分解为淀粉样单体, 这些淀粉样单体错误组装成可溶性低聚物、细丝和淀粉样纤维堆积在神经系统或各大器官中, 引起病变。在病变过程中, TTR 四聚体解离是限速步骤。Tafamidis 与非甲状腺旁腺素原生质四聚体形式的转运甲状腺素 ( $T_4$ ) 和全视黄醇蛋白结合, 阻止 TTR 分解成单体<sup>[5]</sup>。其有望抑制淀粉样变反应, 进而减缓疾病进展<sup>[6]</sup>。

## 3 药效学

在 tafamidis 的 II/III 期试验中, 首次给药 20 mg 后分别于第 1、4 或 24 h 对 Val30met ATTR-PN ( $n=10$ ) 患者的血浆样本进行分析, 所有可测 tafamidis 浓度的患者表现为 TTR 稳定。每日给药 1 次 (20 mg), 持续给药 8 周后, 所有可测量 tafamidis 浓度 ( $n=6$ ) 的患者与不可检测浓度 ( $n=4$ ) 的患者均表现为 TTR 稳定<sup>[6]</sup>。Tafamidis 没有非甾体抗炎药活性, 不限制在心肌病患者中使用。在 Klammer 等<sup>[7]</sup>研究中, 健康志愿者口服 tafamidis 单次超治疗剂量 (400 mg) 后, 没有观察到 QT<sub>c</sub> 间期延长。

## 4 药代动力学

Tafamidis 与血浆蛋白高度结合 (结合率为 99.5%), 血浆中主要循环形式为母体化合物, 以葡萄糖醛酸化为主要代谢途径, 主要通过胆汁排泄。健康受试者每次口服 20 mg 后, tafamidis 被迅速吸收,  $T_{max}$  为 1.75 h。Tafamidis 在不禁食时服用会降低吸收速率, 但不影响整体吸收程度。单次和重复给药后的药代动力学 (PK) 参数相似, 表明 tafamidis 缺乏代谢诱导或抑制作用。Tafamidis 消除缓慢, 平均半衰期约为 59 h。每日给药 1 次 20 mg, 持续 14 d, 到第 14 天达到稳定状态 (SS),  $C_{max(ss)}$  和  $C_{min(ss)}$  分别为 2.7 和  $1.6 \mu g \cdot mL^{-1}$ <sup>[8]</sup>。

根据受试者 PK 分析,肌酐清除率  $< 80 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  和  $> 80 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  的受试者 tafamidis 稳定清除率相似。然而,与健康受试者相比,中度肝损害患者(肝功能 Child Pugh 评分为 7~9 分) tafamidis 的总清除率增加。受试者中  $> 60$  岁与  $< 60$  岁相比,每日 1 次服用 20 mg tafamidis 后的清除率降低 19%,  $C_{\text{max(ss)}}$  提高 21%<sup>[8]</sup>。

## 5 临床研究

Tafamidis 已完成了 I~III 期的临床试验研究,对 ATTR-PN、非 Val30MetTTR 淀粉样变、Val122Ile 或野生型 ATTR-CM 具有良好的治疗作用。

### 5.1 I 期临床试验

2013 年 1—4 月,一项在美国、比利时和新加坡开展的 I 期临床试验研究(NCT01775761)以随机、安慰剂、阳性对照、交叉分配形式开展,以评估 tafamidis 对健康受试者  $QT_c$  间期的影响<sup>[9]</sup>。42 名 18~55 岁的健康受试者在 3 个周期内分别服用 400 mg 的 tafamidis、400 mg 的 moxifloxacin 或安慰剂,每次给药之间至少有 14 d 间隔期。主要心电图终点是  $QT_c$  间期的基线校正、时间匹配的平均差异。在每次给药后, tafamidis 和安慰剂的  $QT_c$  间期数据使用 Fridericia 校正法( $QT_cF$ )分析,二次心电图终点是 moxifloxacin 和安慰剂之间的  $QT_c$  间期基线调整, moxifloxacin 的  $QT_cF$  的最大中位数  $T_{\text{max}}$  为 3 h。试验结果显示,400 mg tafamidis 与安慰剂的基线调整  $QT_cF$  差值的双边 90% CI 上限  $< 10 \text{ ms}$ ,证明 tafamidis 对  $QT_c$  间隔无影响。400 mg moxifloxacin 与安慰剂的双向 90% CI 的下限超过 5 ms,证实了测定的灵敏度符合要求。Tafamidis 单次治疗浓度和  $AUC_{0-24h}$  分别为  $20.36 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  和  $305.4 \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。该研究无严重的不良事件(adverse events, AEs),无患者因 AEs 而中断治疗。

### 5.2 II 期临床试验

2008 年 8 月至 2010 年 1 月,一项在美国开展的 II 期临床试验研究(NCT00694161)以多中心,开放标签,单一治疗形式开展,以评估 tafamidis 对 TTR 稳定性、Val122Ile 或野生型 ATTR-CM 患者的安全性和耐受性及临床预后的影响<sup>[10]</sup>。患者为 40 岁以上男性或者绝经后妇女,共 35 名(Val122Ile,  $n=4$ ; 野生型,  $n=31$ )。研究分为 2 部分:①患者每日服用 20 mg 的 tafamidis,共 6 周。在第 6 周,

采集所有患者血样,以确定 TTR 的稳定性。②在第 6 周达到 TTR 稳定患者继续每日同一时间服用 20 mg 的 tafamidis,共 12 个月。在第 12 个月,采集所有患者血样,以确定 TTR 的稳定性。这项研究是在门诊基础上进行的,在基线、第 2 周和第 6 周以及第 3、6 和 12 个月进行临床访问。试验结果显示,31 例患者中 30 例(96.8%) 6 周后获得 TTR 稳定,25 例(89.3%) 在 12 个月达到 TTR 稳定。治疗 12 个月,3 例过早停止治疗,2 例死亡,7 例因心血管事件住院,15 例(48.4%) 有临床进展(如心力衰竭入院、房颤和晕厥)。试验过程中,N-末端促肾上腺皮质激素脑钠素水平没有明显升高,肌钙蛋白 I 和肌钙蛋白 T 轻度升高,在超声心动图心脏评估中未见有一致的临床相关变化, tafamidis 治疗一般耐受性良好。

2008 年 6 月至 2010 年 1 月,一项在法国、德国、意大利和美国开展的 II 期临床试验研究(NCT00630864)以多中心,开放标签,单一治疗形式开展,以评估 tafamidis 对 TTR 稳定性、非 Val30MetTTR 淀粉样变患者的安全性和耐受性及临床预后的影响<sup>[11]</sup>。患者为年龄在 18~75 岁的男性和非妊娠女性,共 21 名。研究分为 2 部分:①患者每日服用 20 mg 的 tafamidis,共 6 周。在第 6 周,采集所有患者血样,以确定 TTR 的稳定性。②在第 6 周达到 TTR 稳定患者继续每日同一时间服用 20 mg 的 tafamidis,共 12 个月。在第 12 个月,采集所有患者血样,以确定 TTR 的稳定性。这项研究是在门诊基础上进行的,在基线、第 2 周和第 6 周以及第 3、6 和 12 个月进行临床访问。试验结果显示,有 18/19 (94.7%) 患者在第 6 周和第 12 个月达到了 TTR 稳定,探索性疗效测试显示神经功能有所恶化,与健康有关的生活质量、心脏生物标记物 N-末端亲激素脑钠素、超声心动图参数和改良的体重指数在治疗的 12 个月中并没有显示出临床相关性恶化。Tafamidis 治疗耐受性良好。

### 5.3 II/III 期临床试验

2007 年 1 月至 2009 年 5 月,一项国际性的 II/III 期临床试验研究(NCT00409175)以多中心、随机、双盲、安慰剂对照形式开展,以评估 tafamidis 对 ATTR-PN 患者的有效性及安全性<sup>[12]</sup>。受试者为 18~75 岁早期至中期 ATTR-PN 患者。128 名患者以 1:1 的比例随机分配每日同一时间服用 20 mg 的 ta-

famidis 或与安慰剂配伍的 20 mg 的 tafamidis, 共 18 个月。试验结果显示, 从下肢神经病变损害评分 (Neuropathy Impairment Score-Lower Limbs, NIS-LL) 由基线到第 18 个月的变化可以看出, 服用 tafamidis 患者的神经病变进展比服用安慰剂的患者显著降低。NIS-LL 和小纤维结合或主要是大纤维神经电生理测量的复合测量显示, tafamidis 组神经功能恶化程度比安慰剂组明显减少。这些分析发现, tafamidis 能减缓神经系统疾病的进展, 更好地保持患者营养状况和生活质量。

2008 年 11 月 14 日至 2012 年 12 月 17 日, 一项国际性的 II/III 期临床试验研究 (NCT00791492) 以多中心、随机、双盲、安慰剂对照形式开展, 以评估 tafamidis 对 ATTR-PN 患者的疗效及确定 tafamidis 的长期安全性与耐受性<sup>[13]</sup>。86 名已完成 NCT00409175 试验研究的患者每日口服 20 mg 的 tafamidis, 共 12 个月。研究分为 2 个组, 在 NCT00409175 试验中随机接受安慰剂治疗的患者被转为 tafamidis 组, 并组成安慰剂-tafamidis 组, 而最初随机接受 tafamidis 治疗的患者继续接受 tafamidis 治疗并组成 tafamidis-tafamidis。患者在服药第 6 个月和第 12 个月进行疗效评估。试验结果显示, 经 NIS-LL 检测, tafamidis 治疗 30 个月的患者神经功能保存率比后接受 tafamidis 治疗的患者高 55.9%。94.1% 的患者接受 tafamidis 治疗 30 个月后血浆 TTR 稳定。该研究 2 组 AEs 相似, 没有患者因 AEs 而停药。这些分析发现, tafamidis 长期耐受性良好, 神经功能恶化率持续 30 个月以上降低。Tafamidis 也减缓了先前服用安慰剂患者的神经功能损害, 所以更早开始使用, 治疗的益处更大。

#### 5.4 III 期临床试验

2013 年 12 月 9 日至 2018 年 2 月 7 日, 一项国际性的 III 期临床试验研究 (NCT01994889) 以多中心、随机、双盲、安慰剂对照形式开展, 以评价 tafamidis 对 ATTR-CM 患者的有效性、安全性和耐受性<sup>[14]</sup>。441 名患者以 2:1:2 的比例被随机分配每日口服 80 mg 的 tafamidis、20 mg 的 tafamidis 或安慰剂, 共 30 个月。研究分析方法为先根据 Finkelstein-Schoenfeld 方法对全因死亡率 (患者进行心脏移植、心脏、肝脏移植及机械心脏辅助装置的植入被视为死亡) 和心血管相关住院的频率进行分级评估, 再观察 6 分钟步行试验测量从基线到第 30 个月

的变化, 以及比较堪萨斯城心肌病问卷-总体总结 (KCCQ-OS) 上的得分, 得分越高表明健康状况越好。试验结果显示, 接受 tafamidis 的患者的全因死亡率和心血管相关住院率低于接受安慰剂的患者 ( $P < 0.001$ ), 其中接受 tafamidis 的患者 264 人中 78 人死亡 (29.5%), 接受安慰剂的患者 177 人中 76 人死亡 (42.9%), 相对风险比为 0.70, 95% CI: 0.51 ~ 0.96。接受 tafamidis 的患者心血管疾病住院率比接受安慰剂的患者低, 其中接受 tafamidis 的患者住院率每年 0.48 例, 接受安慰剂的患者住院率每年 0.70 例; 相对风险比为 0.68, 95% CI: 0.56 ~ 0.81。在第 30 个月, 接受 tafamidis 的患者功能能力下降 (通过 6 分钟步行试验测量) ( $P < 0.001$ ), 生活质量下降 (通过 KCCQ-OS 测量) ( $P < 0.001$ ), 该研究 2 组 AEs 的发生率和类型相似。

2011 年 11 月至 2014 年 2 月, 一项在日本开展 III 期临床试验研究 (NCT01435655) 以多中心、开放标签、单一治疗形式开展, 以评估 tafamidis 的安全性、耐受性及对 TTR 的稳定性、Val30Met 与非 Val30MetTTR 淀粉样变患者的疗效<sup>[15]</sup>。10 名 20 ~ 75 岁的患者每日口服 20 mg 的 tafamidis, 最长 78 周。在第 8 周时, 采集所有患者血样, 以确定 TTR 的稳定性。比较第 26、52 和 78 周的 NIS、NIS-LL 和 NIS-UL 分数。试验结果显示, 在第 8 周 100% 患者 TTR 稳定; NIS、NIS-LL 和 NIS-UL 分数的增加相对较小; 改良体重指数 (modified body mass index, mBMI) 在整个研究期间, 与基线相比 mBMI 的增加保持不变; 心脏室间隔舒张厚度的平均值减小。根据 7 项神经测试数据分析, 神经功能轻微恶化, 无患者因 AEs 停药。

2009 年 8 月 5 日至 2021 年 12 月 31 日, 一项国际性的 III 期临床试验研究 (NCT00925002) 以随机、双盲、安慰剂对照形式开展, 以评估 tafamidis 对 Val30Met 与非 Val30MetTTR 淀粉样变患者的长期安全性与有效性<sup>[16]</sup>。37 名 Val30MetATTR 患者接受安慰剂治疗 18 个月后改为每日口服 20 mg 的 tafamidis, 38 名 Val30MetATTR 患者和 18 例非 Val30MetATTR 患者从第 1 天起每日服用 20 mg 的 tafamidis, 时长 6 年, 期间患者每 6 个月接受 1 次疗效评估。中期试验结果显示, 在治疗的前 18 个月, 接受 tafamidis 的患者与接受安慰剂的患者相比, NIS-LL、NIS-LL 肌无力和生活质量评分的进展速度明显减

慢。在转为 tafamidis 后,最初接受安慰剂治疗的患者表现出疾病进展减缓,并且其速率明显低于安慰剂治疗期间的速率。此外,在转为 tafamidis 后,疾病进展率与连续接受 tafamidis 的患者相似。

综上, tafamidis 是一种口服、高特异性的 TTR 稳定剂,已被欧盟批准用于延缓成人早期 ATTR-PN 患者的神经系统疾病进展与被 FDA 批准用于 ATTR-CM 的治疗,其在临床试验中表现出了良好的治疗作用。I 期临床试验结果表明, tafamidis 在健康受试者体内具有良好的安全性与耐受性,超治疗剂量服用对健康受试者心脏无明显影响。II 期临床试验结果表明, tafamidis 对 TTR 稳定,对非 Val30MetTTR 淀粉样变、Val122Ile 或野生型 ATTR-CM 患者一般耐受性良好,安全性高。II/III 期临床试验结果表明,早期使用 tafamidis 可更好地减缓神经系统疾病的进展。III 期临床试验结果表明, tafamidis 对 ATTR-CM、Val30Met 与非 Val30MetTTR 淀粉样变患者长期有效,但对患者神经功能和生活质量有影响。随着 tafamidis 在转甲状腺素蛋白淀粉样变方面的研究不断深入,有望给不同类型的转甲状腺素蛋白淀粉样变患者的治疗带来新的希望。

#### 【参考文献】

- [1] Schmidt H H, Waddington-Cruz M, Botteman M F, et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy[J]. *Muscle Nerve*, 2018, 57(5): 829-837.
- [2] Ando Y, Coelho T, Berk J L, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8: 31.
- [3] Liepnieks J J, Benson M D. Progression of cardiac amyloid deposition in hereditary transthyretin amyloidosis patients after liver transplantation[J]. *Amyloid*, 2007, 14(4): 277-282.
- [4] Coelho T, Adams D. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(9): 819-829.
- [5] White J T, Kelly J W. Support for the multigenic hypothesis of amyloidosis: the binding stoichiometry of retinol-binding protein, vitamin A, and thyroid hormone influences transthyretin amyloidogenicity in vitro[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 13019-13024.
- [6] Coelho T, Merlini G, Bulawa C E, et al. Mechanism of action and clinical application of tafamidis in hereditary transthyretin amyloidosis[J]. *Neurol Ther*, 2016, 5(1): 1-25.
- [7] Klamerus K J, Watsky E, Moller R, et al. The effect of tafamidis on the QTc interval in healthy subjects[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 79(6): 918-925.
- [8] Vyndaqel (tafamidis) 20 mg soft capsules; summary of product characteristics[R]. European Medicines Agency, 2016.
- [9] Klamerus K J, Watsky E, et al. The effect of tafamidis on the QTc interval in healthy subjects[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 79(6): 918-925.
- [10] Maurer M S, Grogan D R, et al. Tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy: effects on transthyretin stabilization and clinical outcomes[J]. *Circ Heart Fail*, 2015, 8(3): 519-526.
- [11] Merlini G, Planté-Bordeneuve V, et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2013, 6(6): 1011-1020.
- [12] Gundapaneni B K, Sultan M B, et al. Tafamidis delays neurological progression comparably across Val30Met and non-Val30Met genotypes in transthyretin familial amyloid polyneuropathy[J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(3): 464-468.
- [13] Coelho T, Maia L F, et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy[J]. *J Neurol*, 2013, 260(11): 2802-2814.
- [14] Maurer M S, Schwarta J H, Gundapaneni B. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(11): 1007-1016.
- [15] Ando Y, Sekijima Y, Obayashi K, et al. Effects of tafamidis treatment on transthyretin (TTR) stabilization, efficacy, and safety in Japanese patients with familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) with Val30Met and non-Val30Met: a phase III, open-label study[J]. *J Neurol Sci*, 2016, 362: 266-271.
- [16] Barroso F A, Judge D P, et al. Long-term safety and efficacy of tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: results up to 6 years[J]. *Amyloid*, 2017, 24(3): 194-204.

(本文编辑:郭美晨)