

TABLE OF CONTENTS

本項で使用する用語・略語.....	2
1. まとめ.....	3
2. 分析法.....	4
3. 吸収.....	4
4. 分布.....	5
5. 代謝.....	5
6. 排泄.....	6
7. 薬物動態学的薬物相互作用.....	6
7.1. CYP 阻害の評価.....	7
7.2. CYP 誘導の評価.....	7
7.3. UGT 阻害の評価.....	8
7.4. トランスポーターを介した薬物相互作用.....	9
7.4.1. 排出トランスポーターを阻害する可能性の検討.....	9
7.4.2. 腎トランスポーターを阻害する可能性の検討.....	10
7.4.3. 肝トランスポーターを阻害する可能性の検討.....	11
7.4.4. 肝トランスポーターの基質となる可能性の検討.....	11
8. その他の薬物動態試験.....	11
9. 考察及び結論.....	11
10. 図表.....	12
参考文献.....	12

本項で使用する用語・略語

用語・略号	省略していない表現または定義
AUC	area under the plasma concentration-time curve : 血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _{inf}	area under the curve, measured from the times 0 to infinite : 投与後 0 時間から無限大時間まで外挿した濃度 - 時間曲線下面積
AUC _{last}	area under the curve, measured from the times 0 to the last sampling time point : 投与後 0 時間から最終採血時点までの濃度 - 時間曲線下面積
AUCR	AUC ratio : AUC 比
BCRP	breast cancer resistance protein : 乳癌耐性蛋白質
BSA	bovine serum albumin : ウシ血清アルブミン
C _{max}	maximum plasma concentration : 最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450 : チトクローム P450
EC ₅₀	half maximal (50%) effective concentration : 50%効果濃度
E _{max}	maximum fold induction : 最大誘導作用
f _u	fraction unbound : 非結合型分率
HEK	human embryonic kidney : ヒト胎児腎臓
IC ₅₀	50% inhibitory concentration : 50%阻害濃度
I _{inlet,max}	maximum plasma inhibitor concentration at the inlet to the liver : 門脈血中最高濃度
K _i	inhibition constant : 阻害定数
K _m	Michaelis constant : ミカエリス定数
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
MATE	multidrug and toxin extrusion
MDCK	Madin-Darby canine kidney
mRNA	messenger ribonucleic acid : メッセンジャーRNA
MRP	multidrug resistance protein : 多剤耐性蛋白質
MSPK	mechanistic static pharmacokinetics : メカニズムに基づく静的薬物速度論
OAT	organic anion transporter : 有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide : 有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter : 有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein : P-糖蛋白質
PK	Pharmacokinetics : ファーマコキネティクス
TTR	transthyretin : トランスサイレチン
TTR-CM	Transthyretin amyloid cardiomyopathy : トランスサイレチン型心アミロイドーシス (または ATTR-CM)
TTR-FAP	transthyretin familial 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 (または transthyretin amyloid polyneuropathy : ATTR-PN)
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase : ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素

1. まとめ

タファミジスメグルミン (PF-06291826-83 または Fx-1006A) [2-(3,5-dichlorophenyl)-1,3-benzoxazole-6-carboxylic acid mono(1-deoxy-1-methylamino-D-glucitol)] は、活性成分である遊離酸 (タファミジス, PF-06291826-00 または Fx-1006) のメグルミン塩であり、トランスサイレチン (TTR) の天然構造である 4 量体に特異的に結合し、その 4 量体構造を安定化する薬剤である。本邦においては、ビンダケルカプセル 20 mg として、成人のトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー (TTR-FAP または ATTR-PN) の末梢神経障害の進行抑制を適応症とし、1 回 20 mg (タファミジスとして 12.2 mg) を 1 日 1 回経口投与の用法・用量で 2013 年 9 月に製造販売承認されている。現在、成人のトランスサイレチン型心アミロイドーシス (TTR-CM または ATTR-CM) を適応症として開発されている。

今回の製造販売承認事項一部変更承認申請で追加する TTR-CM における用法・用量は、1 回 80 mg (タファミジスとして 48.8 mg) を 1 日 1 回経口投与 (忍容できない場合は減量することができ) である。

タファミジスメグルミンの非臨床薬物動態については、TTR-FAP を適応とした初回製造販売承認申請に際して検討されている [ビンダケルカプセル 20 mg 初回申請 CTD 2.6.4 および 2.6.5 (CTD 1.13.1.3)]。今回の一変申請に際し、初回承認申請後に実施したタファミジスのチトクローム P450 (CYP) 誘導、ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 (UGT) 阻害ならびに主要な薬物トランスポーター阻害および基質性に関する *in vitro* 試験成績を示し、薬物動態学的薬物相互作用の可能性を考察した。また、CYP 阻害に関する *in vitro* 試験成績は初回承認申請時に提出しているが、今回の一変申請においては、予定される臨床最大用量が 80 mg に増えることから、CYP 阻害を介した薬物相互作用を引き起こす可能性についてあらためて考察した。加えて、今回の一変申請において提出するがん原性試験および免疫毒性試験 (CTD 2.6.6) における血漿中タファミジス濃度の定量に先立ち実施した分析法のパーシャルバリデーションについて本項に示した。

吸収、分布、代謝、排泄に関する新たな試験は実施していないが、各項に初回承認申請時の提出資料の要約を示した。

今回の一変申請に際して実施したタファミジスの CYP 誘導、UGT 阻害ならびにトランスポーターの阻害および基質性に関する *in vitro* 試験に加え、初回承認申請に際して実施したタファミジスの CYP 阻害に関する *in vitro* 試験の結果に基づき、タファミジスメグルミンをヒトに 20 mg または 80 mg の用量で投与した時にそれらを介した薬物動態学的薬物相互作用を引き起こす可能性について評価した。その結果、タファミジスが CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5) 阻害、CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4) 誘導および UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7) 阻害を介して、臨床において薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。また、タファミジスが P-糖蛋白質 (P-gp)、有機アニオントランスポーター (OAT) 1, OAT3, 有機カチオントランスポーター (OCT) 2, 有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1, OATP1B3, multidrug and toxin extrusion protein (MATE) 1, MATE2K を阻害する可能性、ならびに OATP1B1 および OATP1B3 の基質となる可能性は低いと考えられた。一方、20 mg または 80 mg のタファミジスメグルミンをヒトに投与したとき、

消化管内でタファミジスが BCRP を阻害することにより、BCRP の基質であるロスバスタチンの AUC はそれぞれ 92% または 98% 増加すると予測された。

2. 分析法

報告書番号：143191 (M 4.2.2.1.1), 1000446 (M 4.2.2.1.2), 概要表：2.6.5.2A, 2.6.5.2B

マウスを用いた免疫毒性試験における血漿中タファミジス濃度の定量には、液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法を用いた。初回承認申請時の CTD 2.6.4.2 (CTD 1.13.1.3) で示した通り、マウス血漿試料の分析法はバリデートされている。免疫毒性試験には CByB6F1 マウスが用いられているが、CD-1 マウスおよび CByB6F1 マウス由来の血漿は同様の方法で測定可能であることが確認されている (ビンダケルカプセル 20 mg 初回申請 CTD 4.2.2.1.1 : SYI00062LX)。今回、実施施設、サンプル量および機器の変更に伴い、CD-1 マウス血漿を用いたパーシャルバリデーションを実施した。本分析法のバリデーションは 50~10000 ng/mL の濃度範囲で実施した。ヘパリンリチウム処理した血漿から除蛋白によりタファミジスを抽出した後、LC-MS/MS により分析した。

ラットを用いた 2 年間がん原性試験における血漿中タファミジス濃度の定量についても、LC-MS/MS 法を用いた。初回承認申請時の CTD 2.6.4.2 (CTD 1.13.1.3) で示した通り、ラット血漿試料の分析法はバリデートされている。今回、実施施設、機器、内標準物質および移動相条件の変更に伴い、パーシャルバリデーションを実施した。本分析法のバリデーションは 100~100000 ng/mL の濃度範囲で実施した。ヘパリンリチウム処理した血漿試料から除蛋白によりタファミジスを抽出した後、LC-MS/MS により分析した。

3. 吸収

初回承認申請時に提出した吸収に関する試験の要約を以下に示す。

マウス、ラットおよびイヌにおいて経口投与時の C_{max} および AUC_{last} で示される曝露量は、低用量域では用量に比例して増加したが、高用量域では用量比を下回って増加した。

ラットおよびイヌにおける絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ、2 および 1 mg/kg の用量で検討 (用量はタファミジス遊離酸当量で示す) し、高い値 (それぞれ、108% および 91%) が得られた。これらの試験における静脈内投与時の分布容積は細胞外液量に近い値を示し (ラットで 316 mL/kg, イヌで 317 mL/kg), 血漿クリアランスはそれぞれ、24.0 および 22.9 mL/h/kg であった。

投与後 168 時間にわたり試料を採取した試験におけるタファミジスの終末相消失半減期は、ラットで 28.5~43.1 時間、イヌで 54.7~62.3 時間の範囲であり、用量依存性は認められなかった。また、これらの試験における C_{max} および AUC_{inf} は、3~30 mg/kg の範囲で検討したラットでは用量に比例して増加したが、30~80 mg/kg の範囲で検討したイヌでは用量比を下回って増加した。

食餌の影響を検討した試験では、摂食下ではタファミジスの吸収は低下することが示唆された。

マウス、ラットおよびウサギにおける反復投与時の C_{max} および AUC_{last} から、本薬の蓄積が認められ、蓄積率に用量依存性はみられなかった。一方、イヌでは C_{max} および AUC_{last} に明らかな蓄

積性は認められなかった。またマウス、ラットおよびイヌのトキシコキネティクス評価では、薬物動態パラメータに明らかな性差は認められなかった。

4. 分布

初回承認申請時に提出した分布に関する試験の要約を以下に示す。

タファミジスは受動的な経細胞経路により効率的に Caco-2 細胞単層膜を透過した。この輸送に、検討したトランスポーター [P-gp, 多剤耐性関連蛋白質 2 (MRP2) および OATP] の関与は認められなかった。

ラットに ^{14}C -タファミジスメグルミンを投与した *in vivo* 組織分布試験において、放射能は全身に広く分布し、ハーダー腺、胃および肝臓中に高い濃度が検出された。投与後 0.5 時間における組織／血漿中濃度比は、肝臓および胃を除くすべての組織で 1.0 未満であった。投与後 1 時間以降では、大部分の組織で組織／血漿中濃度比が 1 未満だったが、ハーダー腺、肝臓、腎周囲脂肪および皮膚では 1 以上の測定時点がみられた。投与した放射能に対する各組織の分布割合では、雌雄ともに肝臓が最も高く、タファミジスの排泄経路にある消化管および腎臓にも高い割合の放射能が認められた。投与後 168 時間では、肝臓、消化管内容物および屍体に高い割合で放射能が分布し、本薬が腸肝循環を受けることと一致した。脳および脳脊髄液中の放射能濃度は低く、血液－脳関門の通過はわずかであることが示唆された。また、血液および血漿中の放射能濃度から、タファミジスの血球移行性は低いことが示された。

タファミジスの蛋白結合率を *in vitro* 試験で測定したところ、マウス、ラット、イヌおよびヒト血漿における蛋白結合率は 97% 以上であった。

妊娠ラット (妊娠 15 日および 19 日) に ^{14}C -タファミジスメグルミンを投与した試験では、タファミジスの胎盤通過が認められ、投与後 1 時間で放射能は母動物および胎児組織の広範囲に分布した。胎児から回収された放射能量は、妊娠 15 日では投与量の 1% 未満、妊娠 19 日では約 3～4% であった。

5. 代謝

初回承認申請時に提出した代謝に関する試験の要約を以下に示す。

薬物動態またはトキシコキネティクス試験およびヒト臨床試験で採取した血漿試料を用いた代謝物プロファイリングおよび構造解析により、タファミジスの *in vivo* 代謝を検討した。マウスにタファミジスメグルミンを単回投与したときの血漿中の薬物由来主成分は未変化体であり、代謝物としてタファミジスのカルボキシル基に対するモノグルクロン酸抱合体 (当該代謝物を以下、アシルグルクロニドと呼ぶ) および微量の一酸化体も検出された。ラットに ^{14}C -タファミジスメグルミンを単回経口投与したとき血漿試料では、未変化体および代謝物としてアシルグルクロニドのみが認められた。また、ラットにタファミジスメグルミンを 26 週間反復経口投与したときの血漿中でも、未変化体以外に代謝物としてアシルグルクロニドが検出された。妊娠ウサギにタファミジスメグルミンを単回または反復経口投与したときの血漿中には、未変化体および一酸化体が存在した。また、イヌにタファミジスメグルミンを 39 週間反復投与した場合、未変化体、アシルグルクロニドおよび微量の硫酸抱合体の存在が認められた。さらに、男性被験者にタファミジスメグルミンを単回投与または 14 日間反復投与したときの血漿中における主成分は未変化

体であり代謝物としてアシルグルクロニドが検出された。なお、ヒト血漿中の代謝物（アシルグルクロニド）とその合成標品の保持時間および LC-MS/MS スペクトルを比較したところ、両者は一致することを確認した。

タファミジスまたはタファミジスメグルミンをマウス、ラット、ウサギ、イヌ、サルおよびヒトの肝ミクロソームまたは肝 S9 画分とともにインキュベートしたとき、未変化体の残存量は 93% 以上であり、代謝的な安定性が示唆された。肝ミクロソームで得られた代謝物の構造解析を実施したところ、マウス、ラット、イヌおよびヒト肝ミクロソームのインキュベーション液から、アシルグルクロニドが、さらに、マウスにおいて一酸化体の生成が確認された。一方、ウサギにおいては、代謝物の生成は確認されなかった。また、遺伝子組換えヒト UGT 分子種発現系を用いた検討から、アシルグルクロニドの生成に関与する主な UGT 分子種は UGT1A9, UGT1A1 および UGT1A3 であり、UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8 および UGT2B7 にも弱い活性が認められた。

6. 排泄

初回承認申請時に提出した排泄に関する試験の要約を以下に示す。

ラットに ^{14}C -タファミジスメグルミンを単回強制経口投与したとき、排泄は緩徐であり、投与後 48 時間までの累積排泄率（投与放射能に対する百分率）は雄で 58.2%、雌では 50.2%であった。投与後 168 時間までに雌雄とも 88%の放射能が排泄されたが、大部分は糞中に排泄され、尿中排泄量はこれよりも少なかった。放射能の排泄率および排泄経路に明らかな性差はみられなかったが、尿中排泄の割合は雄の方が若干高かった。

胆管カニューレを装着したラットでは、 ^{14}C -タファミジスメグルミンの経口投与後 72 時間までに投与した放射能のおよそ 50%が胆汁中に排泄された。胆汁中放射能の主成分は代謝物であるアシルグルクロニドおよびそのジアステレオマーであった。採取した胆汁を別のラットの十二指腸内に投与したところ、胆汁および尿中に放射能が排泄されたことから、タファミジスが腸肝循環を受けることが確認された。また、この腸肝循環のために排泄が長時間に及ぶものと考えられた。

尿中に排泄された放射能は主にアシルグルクロニド（およびそのジアステレオマー）であり、糞中に検出された放射能は未変化体のみであった。

7. 薬物動態学的薬物相互作用

初回承認申請に際して実施した蛋白結合を介した薬物相互作用の評価の結果、タファミジスメグルミン（3.6 $\mu\text{g/mL}$ ）はシクロスポリン A、タクロリムスおよびワルファリンのヒト血漿蛋白結合率に明らかな影響は及ぼさなかった。プレドニゾンのヒト血漿蛋白結合率を約 10%低下させたが、この結合率低下の臨床的意義は不明であった。また、Caco-2 細胞単層膜を用いて MRP2 の基質であるメトトレキサートの輸送に対する影響を検討したところ、タファミジスメグルミン

（30 $\mu\text{mol/L}$ ）存在下では MRP2 の阻害作用が認められたが、临床上問題となる可能性は低いと考えられた [ビンダケルカプセル 20 mg 初回申請 CTD 2.6.4 (CTD 1.13.1.3)]。

今回さらに、CYP, UGT ならびに消化管、肝および腎トランスポーターを介したタファミジスの薬物相互作用を、薬物相互作用に関するガイドラインに基づいて検討した。各 *in vitro* 試験で得られた IC_{50} 値または K_i 値 [$\text{K}_i = \text{IC}_{50}/2$ として算出。ただし MATE1 および MATE2K の阻害能評価においては、基質濃度がミカエリス定数 (K_m) より明らかに小さい線形条件下であったことか

ら、 $K_i = IC_{50}$ とした。] と、ヒトに 20 mg または 80 mg のタファミジスメグルミン（タファミジスとしてそれぞれ 12.2 mg および 48.8 mg）を投与した時のタファミジスの曝露量を比較して評価した。ヒトに 20 mg および 80 mg のタファミジスメグルミンを投与したときの定常状態におけるタファミジスの C_{max} はそれぞれ 8.6 $\mu\text{mol/L}$ （非結合型濃度として 0.086 $\mu\text{mol/L}$ ）および 29 $\mu\text{mol/L}$ （非結合型濃度として 0.29 $\mu\text{mol/L}$ ）であった [Fx1A-109 試験（ビンダケルカプセル 20 mg 初回申請 CTD 2.7.2 : CTD 1.13.1.3）および B3461056 試験（CTD 2.7.2）]。なお、タファミジスのヒトにおける非結合型分率（ f_u ）は 0.008 [ビンダケルカプセル 20 mg 初回申請 CTD 2.6.5.7（CTD 1.13.1.3）] であったことから、 f_u として 0.01 を用いて非結合型濃度を算出した。

7.1. CYP 阻害の評価

概要表 : 2.6.5.15B, 2.6.5.15C

CYP 阻害に関する *in vitro* 試験成績は初回承認申請時に提出しているが、今回の一変申請においては、予定される臨床最大用量が 80 mg に増えることから、CYP 阻害を介した薬物相互作用を引き起こす可能性についてあらためて考察した。

タファミジスがヒト肝ミクロソームにおいて CYP 各分子種の活性を可逆的に阻害する可能性を検討したところ、CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 および CYP3A4/5 に対するタファミジスの阻害作用は非常に弱かった。CYP2C8 に対しては中等度の阻害活性を示し、 K_i 値は 19 $\mu\text{mol/L}$ または 24 $\mu\text{mol/L}$ と算出された [ビンダケルカプセル 20 mg 初回申請 CTD 2.6.4.5.1.9（CTD 1.13.1.3）]。

タファミジスの CYP 活性に対する可逆的阻害による薬物相互作用の可能性については、本試験で得られた各分子種の活性に対する K_i 値と、ヒトに 80 mg のタファミジスメグルミンを投与した時の定常状態におけるタファミジスの非結合型 C_{max} （ $[I] : 0.29 \mu\text{mol/L}$ ）を比較して評価した。その結果、タファミジスが CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 および CYP3A4/5 の活性を阻害することにより臨床において薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた（R 値^aが 1.02 未満）。また、CYP3A4/5 に対する K_i 値とヒトに 80 mg のタファミジスメグルミンを投与した時の消化管内濃度 [投与量/250 mL ($[I]_g$) = 634 $\mu\text{mol/L}$] を比較して評価した結果、消化管内の CYP3A4/5 についても、その活性を阻害することにより薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた（R 値^bが 11 未満）。

7.2. CYP 誘導の評価

報告書番号 : PF-06291826_22Nov 113619 (M 4.2.2.6.1), 概要表 : 2.6.5.15A, 2.6.5.15D, 2.6.5.15E

3 ロットの凍結ヒト肝細胞を用いて、CYP1A2, CYP2B6 および CYP3A4 の mRNA 発現または酵素活性に対するタファミジスの誘導能を評価した。タファミジスの最大濃度は 50 $\mu\text{mol/L}$ とした。3 ロットの肝細胞のいずれにおいてもタファミジスは CYP1A2 の mRNA 発現および酵素活性を誘導しなかった。CYP2B6 の mRNA 発現および酵素活性の濃度依存的な誘導が 3 ロットの肝細胞の

^a $R = 1 + [I] / K_i$

^b $R = 1 + [I]_g / K_i$

いずれにおいてもみられ、50%効果濃度 (EC_{50}) は $20 \mu\text{mol/L}$ ~ $29 \mu\text{mol/L}$ 、最大誘導作用 (E_{max}) は 5.9 ~ 11 と推定された。CYP3A4 の mRNA 発現の濃度依存的な誘導が 1 ロットの肝細胞でのみ認められ、 EC_{50} 値は $28 \mu\text{mol/L}$ 、 E_{max} 値は 5.8 と推定された。

タファミジスの CYP2B6 および CYP3A4 活性の誘導による薬物相互作用の可能性について、*in vitro* 試験で得られた両分子種の推定 EC_{50} 値および E_{max} 値と、ヒトに 20 mg または 80 mg のタファミジスメグルミンを投与した時の定常状態におけるタファミジスの非結合型 C_{max} ($[I]$: それぞれ $0.086 \mu\text{mol/L}$ または $0.29 \mu\text{mol/L}$) を比較して評価した。その結果、タファミジスメグルミン 20 mg 投与時では CYP2B6、タファミジスメグルミン 80 mg 投与時では CYP2B6 および CYP3A4 において R 値^aが 0.8 未満であった。しかしながら、メカニズムに基づく静的薬物速度論 (MSPK) モデルで算出した AUCR^bはいずれにおいても 0.8 を上回り、タファミジスが臨床において CYP2B6 および CYP3A4/5 の誘導を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。また、タファミジスの CYP3A4 誘導能を評価するために実施した臨床薬物相互作用試験 [Fx1A-109 試験 (ビンダケルカプセル 20 mg 初回申請 CTD 2.7.2 : CTD 1.13.1.3)] において、20 mg のタファミジスメグルミンは CYP3A4 のプローブ基質として併用投与したミダゾラムの PK パラメータに大きな影響を及ぼさず、CYP3A4 の誘導は示唆されなかった。CYP2B6 と CYP3A4 の転写制御機構は共通で、臨床での薬物による CYP3A4 誘導が陰性であった場合、CYP2B6 についても臨床で誘導される可能性が低いことから¹、タファミジスが臨床において CYP2B6 を誘導する可能性は低いと考えられた。

7.3. UGT 阻害の評価

報告書番号 : PF-06291826_12Oct 132233 (M 4.2.2.6.2), 概要表 : 2.6.5.15F, 2.6.5.15G

タファミジスがヒト肝ミクロソームにおいて UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 および UGT2B7) の活性を可逆的に阻害する可能性を検討した。タファミジスの最大濃度は $100 \mu\text{mol/L}$ とし、2%ウシ血清アルブミン (BSA) 存在下または非存在下で評価した。ヒト肝ミクロソームと各 UGT 分子種のプローブ基質をタファミジスと共にインキュベートした。

2% BSA 存在下で、タファミジスは UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 および UGT2B7 の活性に対する可逆的阻害をほとんど示さなかった (IC_{50} 値は $100 \mu\text{mol/L}$ 超)。2% BSA 非存在下では、タファミジスは UGT1A6 および UGT1A9 の活性に対して可逆的阻害をほとんど示さなかったが、UGT1A1, UGT1A4 および UGT2B7 の活性に対する阻害が認められ、 IC_{50} 値はそれぞれ 30, 86 および $83 \mu\text{mol/L}$ であった。

タファミジスの UGT の活性に対する可逆的阻害による薬物相互作用の可能性については、本試験で得られた各分子種の活性に対する K_i 値と、ヒトに 80 mg のタファミジスメグルミンを投与した時の定常状態におけるタファミジスの非結合型 C_{max} ($0.29 \mu\text{mol/L}$) を比較して評価した。その

^a $R = 1 / (1 + d \times E_{\text{max}} \times 10 \times [I]) / (EC_{50} + 10 \times [I])$

^b $AUCR = [1 / (B_h \times f_m + (1 - f_m))] \times [1 / (B_g \times (1 - F_g) + F_g)]$
(なお、 $B_h = 1 + d \cdot E_{\text{max}} \cdot [I]_h / ([I]_h + EC_{50})$, $B_g = 1 + d \cdot E_{\text{max}} \cdot [I]_g / ([I]_g + EC_{50})$)

結果、いずれの分子種においても R 値^aは 1.02 未満であり、タファミジスが UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 および UGT2B7 の活性を阻害することにより臨床において薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

7.4. トランスポーターを介した薬物相互作用

7.4.1. 排出トランスポーターを阻害する可能性の検討

報告書番号: █████8402 (M 4.2.2.6.4), █████8404 (M 4.2.2.6.3), 概要表: 2.6.5.15I, 2.6.5.15J, 2.6.5.15K

P-gp の基質であるジゴキシシン (5 µmol/L) の排出をタファミジスが阻害する可能性について、Caco-2 細胞株を用いて検討した。評価に用いたタファミジスの濃度範囲は 0.1~100 µmol/L とした。その結果、タファミジスによる P-gp の輸送に対する阻害は最高濃度 (100 µmol/L) まで認められず、IC₅₀ 値は 100 µmol/L 超であった。

BCRP の基質であるプラゾシン (1 µmol/L) の排出をタファミジスが阻害する可能性について、MDCKII-BCRP 細胞株を用いて検討した。プラゾシンの双方向輸送に対する阻害率は、タファミジスの濃度上昇に伴って増加した。タファミジスのプラゾシン排出阻害に関する IC₅₀ 値は 1.16 µmol/L であった。

タファミジスの消化管における P-gp および BCRP の阻害による薬物相互作用の可能性については、本試験で得られた IC₅₀ 値と、ヒトに 80 mg のタファミジスメグルミンを投与した時の消化管内濃度 [投与量/250 mL ([I]_g) = 634 µmol/L] を比較して評価した。その結果、P-gp に対する [I]_g / IC₅₀ が 10 未満であり、タファミジスが臨床において P-gp を阻害する可能性は低いと考えられた。一方、BCRP に対する [I]_g / IC₅₀ が 10 を上回ったことから、タファミジスが臨床において BCRP を阻害する可能性が考えられた。そこで、下記に示す MSPK モデル²を用い、タファミジスが BCRP の基質であるロスバスタチンの代謝を阻害する可能性を追加で評価した。

$$\text{Fold } \Delta \text{ AUC} = \frac{1}{\frac{f_e}{(1 + [I]/K_i)} + (1 - f_e)}$$

f_e : 消化管における BCRP の寄与率 = 0.5

[I]: 消化管上皮細胞中の BCRP 阻害薬濃度。タファミジスメグルミン 20 mg および 80 mg 投与時のタファミジスの [I] はそれぞれ 13.2 µmol/L および 52.7 µmol/L と算出された。

K_i = 0.58 µmol/L

その結果、20 mg または 80 mg のタファミジスメグルミンをヒトに投与したとき、消化管でタファミジスが BCRP を阻害することにより、ロスバスタチンの AUC はそれぞれ 92% または 98% 増加すると予測された。

^a $R = 1 + [I] / K_i$

7.4.2. 腎トランスポーターを阻害する可能性の検討

報告書番号: 8403 (M 4.2.2.6.5), PF-06291826_30May 033741 (M 4.2.2.6.6), 概要表: 2.6.5.15I, 2.6.5.15L, 2.6.5.15M

タファミジスが腎取り込みトランスポーターである OCT2, OAT1 および OAT3 を阻害する可能性について、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (OCT2 および OAT1) またはヒト胎児腎臓 (HEK) 293 細胞 (OAT3) を用いて検討した。評価に用いたタファミジスの濃度範囲は 0.095~100 µmol/L とした。その結果、100 µmol/L の濃度まで OCT2 の基質である [¹⁴C]メトホルミンの輸送阻害は認められなかった。一方、OAT1 および OAT3 については、それぞれの基質である [³H]パラアミノ馬尿酸および [³H]エストロン-3-硫酸の輸送の阻害がみられ、IC₅₀ 値はそれぞれ 2.9 µmol/L および 2.36 µmol/L, K_i 値はそれぞれ 1.45 µmol/L および 1.18 µmol/L であった。また、MATE1 および MATE2K についてもタファミジスによる阻害の可能性を検討した。タファミジスの濃度範囲は 0.41~300 µmol/L とし、基質として [¹⁴C]メトホルミンを用いた。その結果、MATE2K による [¹⁴C]メトホルミンの輸送に対する弱い阻害が認められ、IC₅₀ 値は 290 µmol/L であった。一方、MATE1 に対する阻害は認められず、IC₅₀ 値は 300 µmol/L 超であった。

タファミジスの OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 および MATE2K の阻害による薬物相互作用の可能性については、本試験で得られた K_i 値 (OCT2, OAT1, OAT3 : K_i = IC₅₀/2, MATE1, MATE2K : K_i = IC₅₀) と、ヒトに 20 mg または 80 mg のタファミジスメグルミンを投与した時の定常状態におけるタファミジスの非結合型 C_{max} (0.086 µmol/L または 0.29 µmol/L) を比較して評価した。その結果、タファミジスメグルミン 20 mg をヒトに投与した場合、各トランスポーターを阻害する可能性は低いと考えられた (1+非結合型 C_{max}/K_i が 1.1 未満)。一方、タファミジスメグルミン 80 mg をヒトに投与した場合には、OCT2, MATE1 および MATE2K を阻害する可能性は低い、OAT1 および OAT3 を阻害する可能性があると考えられた (1+非結合型 C_{max}/K_i が 1.1 以上)。そこで、下記に示す MSPK モデル³を用い、80 mg のタファミジスメグルミンをヒトに投与したときに OAT1 または OAT3 による基質の輸送を阻害する可能性について追加で評価した。

$$\text{Fold } \Delta \text{AUC} = \frac{1}{1 - \frac{CL_{\text{sec,c}}}{CL} \times \frac{([I]/K_i)}{1 + ([I]/K_i)}}$$

CL_{sec,c}: 阻害薬非存在下における、OAT1 または OAT3 を介した尿細管分泌による基質のクリアランス

CL: 阻害薬非存在下における、基質の総クリアランス

[I]: タファミジスメグルミン 80 mg 投与時のタファミジスの非結合型 C_{max} = 0.29 µmol/L

K_i: OAT1 阻害の K_i 値 = 1.45 µmol/L, OAT3 阻害の K_i 値 = 1.18 µmol/L

最も保守的なリスク評価として、OAT1 または OAT3 の基質の尿細管分泌によるクリアランスが糸球体ろ過によるクリアランスを大きく上回る (OAT1 または OAT3 を介した尿細管分泌によるクリアランスがほぼ総クリアランスに相当する) と仮定した場合、OAT1 および OAT3 の基質の AUC はタファミジスによってそれぞれ 20.0% および 24.6% 増加すると算出された。しかしながら、糸球体ろ過によるクリアランスを考慮し、OAT1 または OAT3 を介した尿細管分泌によるクリアランスが総クリアランスの 50% に相当すると仮定した場合の増加率はそれぞれ 9.1% および

10.9%とわずかであった。このように、80 mg のタファミジスメグルミンをヒトに投与したとき、OAT1 または OAT3 の基質の AUC はそれぞれ最大で 20.0% または 24.6% 増加すると推定された。この AUC の変化の割合は臨床的意義の低い変動とされる 80% から 125% の範囲内であり、タファミジスの OAT1 および OAT3 の阻害が臨床的意義のある薬物相互作用をもたらす可能性は低いと考えられた。

7.4.3. 肝トランスポーターを阻害する可能性の検討

報告書番号：PF-06291826_10Jan_084631 (M 4.2.2.6.7), 概要表：2.6.5.15I, 2.6.5.15N, 2.6.5.15O

タファミジスが肝取り込みトランスポーターである OATP1B1 および OATP1B3 を阻害する可能性について、それぞれのトランスポーターを発現する HEK293 細胞を用いて検討した。評価に用いたタファミジスの濃度範囲は 0.137~300 $\mu\text{mol/L}$ とした。OATP1B1 および OATP1B3 の基質として、それぞれ放射性同位元素非標識のプラバスタチンおよびロスバスタチンを用いた。その結果、OATP1B1 によるプラバスタチンの輸送に対するタファミジスの濃度依存的な阻害が認められた。OATP1B1 および OATP1B3 に対するタファミジスの IC_{50} 値はそれぞれ 31.0 $\mu\text{mol/L}$ および 100 $\mu\text{mol/L}$ 超、 K_i 値はそれぞれ 15.5 $\mu\text{mol/L}$ および 50 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。

タファミジスの OATP1B1 および OATP1B3 の阻害による薬物相互作用の可能性については、本試験で得られた K_i 値と、ヒトに 80 mg のタファミジスメグルミンを投与した時に推定されるタファミジスの非結合型門脈血中最高濃度 ($f_{u,b} \cdot I_{\text{inlet,max}}$: 0.5 $\mu\text{mol/L}$) を比較して評価した。その結果、 $1 + [f_{u,b} \cdot I_{\text{inlet,max}} / K_i]$ は 1.1 未満であり、タファミジスが臨床において OATP1B1 および OATP1B3 を阻害する可能性は低いと考えられた。

7.4.4. 肝トランスポーターの基質となる可能性の検討

報告書番号：PF-06291826_01Jun_045759 (M 4.2.2.6.8), 概要表：2.6.5.15H

タファミジスが OATP1B1 および OATP1B3 の基質となる可能性について検討するため、それぞれのトランスポーター遺伝子導入および非導入 HEK293 細胞へのタファミジスの取り込みを比較した。タファミジスの濃度は 0.1, 1 および 10 $\mu\text{mol/L}$ とした。その結果、遺伝子導入および非導入 HEK293 細胞への取り込みの比は OATP1B1 で 0.99~1.09, OATP1B3 で 0.85~0.96 と違いはみられず、タファミジスが OATP1B1 および OATP1B3 の基質となる可能性は低いと考えられた。

8. その他の薬物動態試験

該当資料なし。

9. 考察及び結論

ヒトに 20 mg または 80 mg のタファミジスメグルミン（タファミジスとしてそれぞれ 12.2 mg および 48.8 mg）を投与した時の CYP 阻害および誘導ならびに UGT 阻害による薬物相互作用の可能性について検討した。その結果、臨床において、タファミジスが CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5 阻害, CYP1A2 誘導および UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 阻害を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。CYP2B6 および CYP3A4 については、R 値が 0.8 未満であったが AUCR は 0.8 を上回り、タファミジスが臨床において CYP2B6 および CYP3A4 の誘導を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと

考えられた。また、臨床での薬物相互作用試験においてタファミジスは CYP3A4 の基質であるミダゾラムの PK パラメータに大きな影響を及ぼさなかった。この結果から、タファミジスは CYP3A4 に加え、CYP2B6 についても臨床において誘導する可能性は低いことが示唆された。

ヒトに 20 mg または 80 mg のタファミジスメグルミンを投与した時のトランスポーター阻害による薬物相互作用の可能性、および基質となる可能性について検討した。その結果、タファミジスが P-gp, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 および MATE2K を阻害する可能性、ならびに OATP1B1 および OATP1B3 の基質となる可能性は低いと考えられた。一方、タファミジスが BCRP, OAT1 および OAT3 を阻害する可能性が考えられたことから、それぞれのトランスポーターを阻害したときの基質の AUC の変化を MSPK モデルにより評価した。20 mg または 80 mg のタファミジスメグルミンをヒトに投与したとき、消化管内でタファミジスが BCRP を阻害することにより、BCRP の基質であるロスバスタチンの AUC はそれぞれ 92% または 98% 増加すると予測された。一方、OAT1 および OAT3 については、タファミジスによる OAT1 および OAT3 の基質となる薬物の AUC の増加の割合は 25% 未満と算出され、タファミジスの OAT1 および OAT3 の阻害が臨床的意義のある薬物相互作用をもたらす可能性は低いと考えられた。

10. 図表

概要表に示した。

参考文献

- ¹ Fahmi O, Shebley M, Palamanda J, et al. Evaluation of CYP2B6 Induction and Prediction of Clinical Drug–Drug Interactions: Considerations from the IQ Consortium Induction Working Group—An Industry Perspective. Drug Metab Dispos 2016;44:1720-30.
- ² Elsby R, Martin P, Surry D, et al. Solitary Inhibition of the Breast Cancer Resistance Protein Efflux Transporter Results in a Clinically Significant Drug-Drug Interaction with Rosuvastatin by Causing up to a 2-Fold Increase in Statin Exposure. Drug Metab Dispos 2016;44:398-408.
- ³ Feng B, Hurst S, Lu, Y, et al. Quantitative prediction of renal transporter-mediated clinical drug-drug interaction. Mol Pharmaceutics 2013; 10: 4207-4215.

2.6.5.1. PHARMACOKINETICS OVERVIEW

Test Article: Tafamidis Meglumine

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Module 4
Analytical Method and Validation					
Partial Method Validation	Mouse (CD-1) Plasma	NA	██████████ ^a	1000446 (PF-06291826_13Mar██████████ 133351)	4.2.2.1.2
Partial Method Validation	Rat (Sprague Dawley) Plasma	NA	██████████ ^a	143191	4.2.2.1.1
Absorption					
Not applicable					
Distribution					
Not applicable					
Metabolism- In Vivo					
Not applicable					
Excretion					
Not applicable					
Pharmacokinetic Drug Interactions: Enzymes					
CYP Induction	Human Hepatocytes	In Vitro (up to 50 µM)	Pfizer ^c	PF-06291826_22Nov██████████ 113619	4.2.2.6.1
UGT Inhibition	Human Liver Microsomes	In Vitro (up to 100 µM)	Pfizer ^c	PF-06291826_12Oct██████████ 132233	4.2.2.6.2
Pharmacokinetic Drug Interactions: Transporters					
P-gp Inhibition	Caco-2 Cells	In Vitro (0.1 to 100 µM)	██████████ ^e	██████████8404	4.2.2.6.3
BCRP Inhibition	MDCKII-BCRP Cells	In Vitro (0.1 to 100 µM)	██████████ ^e	██████████8402	4.2.2.6.4
OAT1, OAT3, OCT2 Inhibition	CHO-OAT1, HEK293-OAT3, or CHO -OCT2 Cells	In Vitro (0.095 to 100 µM)	██████████ ^g	██████████8403	4.2.2.6.5
MATE1 and MATE2K Inhibition	HEK293-MATE1 and HEK293-MATE2K cells	In Vitro (0.41 to 300 µM)	Pfizer ^c	PF-06291826_30May██████████ 033741	4.2.2.6.6
OATP1B1 and OATP1B3 Inhibition	HEK293-OATP1B1 or HEK293-OATP1B3 Cells	In Vitro (0.137 to 300 µM)	Pfizer ^c	PF-06291826_10Jan██████████ 084631	4.2.2.6.7

2.6.5.1. PHARMACOKINETICS OVERVIEW

Test Article: Tafamidis Meglumine

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Module 4
OATP1B1 and OATP1B3 Substrate Potential	HEK293-OATP1B1 or HEK293-OATP1B3 Cells	In Vitro (0.1, 1 and 10 µM)	Pfizer ^e	PF-06291826_01Jun [REDACTED] 045759	4.2.2.6.8

BCRP = Breast cancer resistance protein; CHO = Chinese hamster ovary cells; HEK293 = Human embryonic kidney 293 cells; MDCK-MDR1 = Madin-Darby canine kidney cells transfected with the multidrug resistance protein 1 gene that encodes human P-gp; MATE = Multidrug and toxin extrusion protein; MDCK-BCRP = Madin-Darby canine kidney cells transfected with the gene that encodes human BCRP; OATP = Organic anion transporting polypeptide; OCT = Organic cation transporter; P-gp; P-glycoprotein; UGT = Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase.

a. [REDACTED], Canada.

e. Groton, CT, USA.

f. [REDACTED], Hungary.

g. [REDACTED], USA.

2.6.5.2. ANALYTICAL METHODS AND VALIDATION REPORTS

Test Article: Tafamidis Meglumine

Report Number	1000446 (PF-06291826_13Mar_133351)	143191
Report Approval Date	■■■■	■■■■
Species (Strain):	Mouse (CD-1)	Rat
Analyte:	PF-06291826	PF-06291826
Matrix/ Anticoagulant:	Plasma/Lithium Heparin	Plasma/Lithium Heparin
Method:	LC/MS/MS	LC/MS/MS
Range of Determination (LLOQ-ULOQ):	50.0 – 10000 ng/mL	100 – 100000 ng/mL
Inaccuracy (%RE):	-8.4 (50 ng/mL)	6.0
LLOQ (Conc)		
Low (Conc)	-6.7 (150 ng/mL)	1.0
Medium (Conc)	-2.8 (800 ng/mL)	2.7
High (Conc)	-1.4 (8000 ng/mL)	-1.8
Imprecision (%CV) within Run: LLOQ (Conc)	7.2 (50 ng/mL)	10.8
Low (Conc)	6.4 (150 ng/mL)	9.0
Medium (Conc)	4.6 (800 ng/mL)	6.7
High (Conc)	3.7 (8000 ng/mL)	10.7
Comments	Partial Method Validation	Partial Method Validation

Conc = Concentration; CV = Coefficient of variation; LC-MS/MS = Liquid chromatography/tandem mass spectrometry; LLOQ = Lower limit of quantitation; RE = Relative error; ULOQ = Upper limit of quantitation.

2.6.5.15.A PHARMACOKINETICS: INDUCTION OF CYP ENZYMES

Test Article: Tafamidis Meglumine
Report Numbers: PF-06291826_22Nov_113619

Type of Study:		CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 Induction by tafamidis ^a					
Method:		In vitro incubation with cryopreserved human hepatocytes					
Analytical Method:		LC-MS/MS and Quantitative RT-PCR					
Concentration of Tafamidis:		0.03 – 50 µM					
Concentrations of CYP Substrates:		100 µM phenacetin (CYP1A2), 200 µM bupropion (CYP2B6), 30 µM midazolam (CYP3A4)					
Hepatocyte Lot	Tafamidis Concentration (µM)	CYP1A2 mRNA (Fold Induction)	CYP2B6 mRNA (Fold Induction)	CYP3A4 mRNA (Fold Induction)	CYP1A2 Phenacetin O-Dealkylation Activity (Fold Induction)	CYP2B6 Bupropion Hydroxylation Activity (Fold Induction)	CYP3A4 1'-Hydroxymidazolam Activity (Fold Induction)
HH1089	0.03	1.00	1.27	1.24	1.14	0.835	0.817
HH1089	0.1	0.942	1.37	1.30	1.09	0.881	0.791
HH1089	0.3	0.971	1.13	1.15	0.977	0.930	0.890
HH1089	1	1.12	1.10	0.974	0.970	1.12	1.02
HH1089	2	1.08	1.07	1.11	0.903	1.08	0.969
HH1089	3	1.03	1.07	1.18	0.838	1.09	0.941
HH1089	5	1.03	1.25	1.24	0.864	1.23	1.01
HH1089	10	0.956	1.50	1.54	0.693	1.45	1.10
HH1089	20	0.669	4.01	3.06	0.755	2.50	1.24
HH1089	30	0.508	5.25	3.29	0.692	3.64	1.39
HH1089	50	0.478	7.70	4.53	0.563	5.85	1.67
BNA	0.03	1.18	1.51	1.38	1.05	1.10	1.17
BNA	0.1	1.18	1.47	1.31	0.977	1.19	1.21
BNA	0.3	1.27	1.34	1.25	0.855	1.27	1.27
BNA	1	0.964	1.08	1.05	0.772	1.14	1.19
BNA	2	1.10	1.47	1.32	1.06	1.26	1.27
BNA	3	1.09	1.40	1.51	0.711	1.30	1.27
BNA	5	1.11	1.33	1.28	0.673	1.32	1.33
BNA	10	0.848	1.60	1.25	0.602	1.33	1.19
BNA	20	0.876	3.53	1.95	0.742	1.94	1.37
BNA	30	0.802	4.48	2.33	0.589	2.63	1.61
BNA	50	0.722	5.33	2.58	0.411	3.45	1.79
FOS	0.03	0.788	0.982	0.852	1.12	0.961	1.13
FOS	0.1	0.845	1.11	0.966	1.10	1.17	1.36
FOS	0.3	0.777	0.840	0.797	0.928	1.23	1.42

2.6.5.15.A PHARMACOKINETICS: INDUCTION OF CYP ENZYMES, CONTINUED

Test Article: Tafamidis Meglumine
Report Numbers: PF-06291826_22Nov113619

Hepatocyte Lot	Tafamidis Concentration (μM)	CYP1A2 mRNA (Fold Induction)	CYP2B6 mRNA (Fold Induction)	CYP3A4 mRNA (Fold Induction)	CYP1A2 Phenacetin O-Dealkylation Activity (Fold Induction)	CYP2B6 Bupropion Hydroxylation Activity (Fold Induction)	CYP3A4 1'-Hydroxymidazolam Activity (Fold Induction)
FOS	1	0.817	0.853	0.768	0.898	1.35	1.43
FOS	2	0.727	1.10	0.935	0.987	1.27	1.33
FOS	3	0.764	1.31	1.14	1.08	1.40	1.45
FOS	5	0.757	1.40	1.04	1.02	1.55	1.36
FOS	10	0.665	2.40	1.48	1.03	1.56	1.10
FOS	20	0.608	3.70	1.56	0.921	2.79	1.49
FOS	30	0.670	7.03	2.24	0.941	5.19	1.75
FOS	50	0.694	8.49	2.37	0.742	7.38	1.99

CYP = Cytochrome P450; HPLC-UV = High performance liquid chromatography-ultraviolet detection; mRNA = Messenger ribonucleic acid; ND = Not determined; RT-PCR = Reverse transcription-polymerase chain reaction.

a. An assessment of risk for in vivo DDI between tafamidis and co-administered substrates of these enzymes, based on current FDA and EMA DDI guidance documents are provided in Tabulated Summaries 2.6.5.15.D and 2.6.5.15.E, respectively

2.6.5.15.B PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS (CYP INHIBITION)

Test Article: Tafamidis Meglumine

Summary Results: Assessment of Risk for In Vivo DDIs Between Tafamidis Meglumine and Co-Administered Substrates of CYP enzymes, based on the draft FDA guidance (2017).^a

CYP	Clinical Dose	[I] _{gut} (μM)	I _{max,u} ^b (μM)	K _i ^c (μM)	1 + (I _{max,u} /K _i) or 1 + ([I] _{gut} /K _i)	Assessment for Potential DDI	Risk (Yes/No)
1A2	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	--	0.086	145	1.00	1 + (I _{max,u} /K _i) < 1.02	No
	80 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	--	0.29	145	1.00	1 + (I _{max,u} /K _i) < 1.02	No
2B6	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	--	0.086	>15	< 1.01	1 + (I _{max,u} /K _i) < 1.02	No
	80 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	--	0.29	>15	< 1.02	1 + (I _{max,u} /K _i) < 1.02	No
2C8	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	--	0.086	24	1.00	1 + (I _{max,u} /K _i) < 1.02	No
	80 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	--	0.29	24	1.01	1 + (I _{max,u} /K _i) < 1.02	No
2C9	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	--	0.086	163	1.00	1 + (I _{max,u} /K _i) < 1.02	No
	80 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	--	0.29	163	1.00	1 + (I _{max,u} /K _i) < 1.02	No
2C19	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	--	0.086	107	1.00	1 + (I _{max,u} /K _i) < 1.02	No
	80 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	--	0.29	107	1.00	1 + (I _{max,u} /K _i) < 1.02	No
2D6	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	--	0.086	458	1.00	1 + (I _{max,u} /K _i) < 1.02	No
	80 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	--	0.29	458	1.00	1 + (I _{max,u} /K _i) < 1.02	No
3A4/5 (MDZ)	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	--	0.086	222	1.00	1 + (I _{max,u} /K _i) < 1.02	No
	80 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	--	0.29	222	1.00	1 + (I _{max,u} /K _i) < 1.02	No
3A4/5 (TST)	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	--	0.086	158	1.00	1 + (I _{max,u} /K _i) < 1.02	No
	80 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	--	0.29	158	1.00	1 + (I _{max,u} /K _i) < 1.02	No

2.6.5.15.B PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS (CYP INHIBITION), CONTINUED

Test Article: Tafamidis Meglumine

CYP	Clinical Dose	$[I]_{\text{gut}}$ (μM)	$I_{\text{max,u}}$ ^b (μM)	K_i ^c (μM)	$1 + (I_{\text{max,u}}/K_i)$ or $1 + ([I]_{\text{gut}}/K_i)$	Assessment for Potential DDI	Risk (Yes/No)
3A4/5	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	158	--	222	1.71	$1 + (I_{\text{gut}}/K_i) < 11$	No
(MDZ)	80 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	634	--	222	3.86	$1 + (I_{\text{gut}}/K_i) < 11$	No
3A4/5	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	158	--	158	2.00	$1 + (I_{\text{gut}}/K_i) < 11$	No
(TST)	80 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	634	--	158	5.01	$1 + (I_{\text{gut}}/K_i) < 11$	No

Note: Molecular weight of tafamidis = 308.1 g/mol. CYP = Cytochrome P-450 enzymes; DDI = Drug-drug interaction; $[I]_{\text{gut}}$ = Dose of inhibitor/250 mL; $I_{\text{max,u}}$ = Maximum unbound plasma concentration; K_i = Inhibition constant; MDZ = Midazolam; TST = Testosterone.

a. Draft guidance for industry: In Vitro Metabolism- and Transporter- Mediated Drug-Drug Interaction Studies. In: U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Oct 2017: 45 pages.

b. 20 mg/day tafamidis meglumine: steady-state $C_{\text{max,u}}$ = 0.086 μM (Clinical Study Fx1A-109), 80 mg/day tafamidis meglumine: steady-state $C_{\text{max,u}}$ = 0.29 μM (Clinical Study B3461056)

c. Tafamidis meglumine TTR-FAP CTD 2.6.4.5.1.9.1 and 2.6.5.12

d. 20 mg/day of tafamidis meglumine is equivalent to 12.2 mg/day of tafamidis free acid.

e. 80 mg/day of tafamidis meglumine is equivalent to 48.8 mg/day of tafamidis free acid.

2.6.5.15.C PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS (CYP INHIBITION)

Test Article: Tafamidis Meglumine

Summary Results: Assessment of Risk for In Vivo DDIs Between Tafamidis Meglumine and Co-Administered Substrates of CYP enzymes, based on the EMA guideline (2012).^a

CYP	Clinical Dose	[I] _{gut} (μM)	[I] _u ^b (μM)	K _i ^c (μM)	[I] _u /K _i or [I]/K _i	Assessment for Potential DDI	Risk (Yes/No)
1A2	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	--	0.086	145	0.0006	[I] _u /K _i < 0.02	No
	80 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	--	0.29	145	0.0020	[I] _u /K _i < 0.02	No
2B6	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	--	0.086	>15	< 0.0057	[I] _u /K _i < 0.02	No
	80 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	--	0.29	>15	< 0.019	[I] _u /K _i < 0.02	No
2C8	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	--	0.086	24	0.0036	[I] _u /K _i < 0.02	No
	80 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	--	0.29	24	0.0120	[I] _u /K _i < 0.02	No
2C9	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	--	0.086	163	0.0005	[I] _u /K _i < 0.02	No
	80 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	--	0.29	163	0.0018	[I] _u /K _i < 0.02	No
2C19	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	--	0.086	107	0.0008	[I] _u /K _i < 0.02	No
	80 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	--	0.29	107	0.0027	[I] _u /K _i < 0.02	No
2D6	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	--	0.086	458	0.0002	[I] _u /K _i < 0.02	No
	80 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	--	0.29	458	0.0006	[I] _u /K _i < 0.02	No
3A4/5 (MDZ)	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	--	0.086	222	0.0004	[I] _u /K _i < 0.02	No
	80 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	--	0.29	222	0.0013	[I] _u /K _i < 0.02	No
3A4/5 (TST)	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	--	0.086	158	0.0005	[I] _u /K _i < 0.02	No
	80 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	--	0.29	158	0.0018	[I] _u /K _i < 0.02	No

2.6.5.15.C PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS (CYP INHIBITION), CONTINUED

Test Article: Tafamidis Meglumine

CYP	Clinical Dose	$[I]_{\text{gut}}$ (μM)	$[I]_{\text{u}}$ ^b (μM)	K_i ^c (μM)	$[I]_{\text{u}}/K_i$ or $[I]/K_i$	Assessment for Potential DDI	Risk (Yes/No)
3A4/5	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	158	--	222	0.71	$[I]/K_i < 10$	No
(MDZ)	80 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	634	--	222	2.9	$[I]/K_i < 10$	No
3A4/5	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	158	--	158	1.0	$[I]/K_i < 10$	No
(TST)	80 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	634	--	158	4.0	$[I]/K_i < 10$	No

Note: Molecular weight of tafamidis = 308.1 g/mol.

CYP = Cytochrome P-450 enzymes; DDI = Drug-drug interaction; $[I]_{\text{gut}}$ = Dose of inhibitor/250 mL; $[I]_{\text{u}}$ = Maximum unbound plasma concentration; K_i = Inhibition constant; MDZ = Midazolam; TST = Testosterone.

a. Guideline on the investigation of drug interactions. In: European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2, 21 June 2012: 59 pages.

b. 20 mg/day tafamidis meglumine: steady-state C_{max} = 8.6 μM , $C_{\text{max,u}}$ = 0.086 μM (Clinical Study Fx1A-109), 80 mg/day tafamidis meglumine: steady-state C_{max} = 29 μM , $C_{\text{max,u}}$ = 0.29 μM (Clinical Study B3461056).

c. Tafamidis meglumine TTR-FAP CTD 2.6.4.5.1.9.1 and 2.6.5.12

d. 20 mg/day of tafamidis meglumine is equivalent to 12.2 mg/day of tafamidis free acid

e. 80 mg/day of tafamidis meglumine is equivalent to 48.8 mg/day of tafamidis free acid.

2.6.5.15.D PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS (CYP INDUCTION)

Test Article: Tafamidis Meglumine

Summary Results: Assessment of Risk for In Vivo DDIs Between Tafamidis Meglumine and Co-Administered Substrates of CYP enzymes, based on the draft FDA guidance (2017).^a

CYP	Clinical Dose	$E_{\max}^b$	EC_{50}^b (μM)	$I_{\max,u}^c$ (μM)	R_3^d	Assessment for Potential DDI	Risk (Yes/No)
1A1	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	--	--	--	--	--	No
	80 mg/day Tafamidis Meglumine ^f	--	--	--	--	--	No
2B6	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	8.8	25	0.086	0.774	$R_3 < 0.8$	Yes
	80 mg/day Tafamidis Meglumine ^f	8.8	25	0.29	0.522	$R_3 < 0.8$	Yes
3A4	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	5.8	28	0.086	0.853	$R_3 > 0.8$	No
	80 mg/day Tafamidis Meglumine ^f	5.8	28	0.29	0.648	$R_3 < 0.8$	Yes

Note: Molecular weight of tafamidis = 308.1 g/mol.

-- No induction observed; AUC = Area under the curve; CYP = Cytochrome P450 enzymes; DDI = Drug-drug interaction; EC_{50} = Concentration of inducer associated with half-maximum induction; $E_{\max}$ = Maximum fold induction observed in vitro; $I_{\max,u}$ = Maximum unbound plasma concentration; R_3 = Predicted ratio of the victim drug's AUC in the presence and absence of an inducer.

a. Draft guidance for industry: In Vitro Metabolism- and Transporter- Mediated Drug-Drug Interaction Studies. In: U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Oct 2017: 45 pages.

b. Average $E_{\max}$ and EC_{50} values for CYP2B6 were used.

c. 20 mg/day tafamidis meglumine: steady-state $C_{\max,u}$ = 0.086 μM (Clinical Study Fx1A-109), 80 mg/day tafamidis meglumine: steady-state $C_{\max,u}$ = 0.29 μM (Clinical Study B3461056).

d. $R_3 = 1 / [1 + (d \times E_{\max} \times 10 \times I_{\max,u}) / (EC_{50} + (10 \times I_{\max,u}))]$, where d (the scaling factor) = 1.

e. 20 mg/day of tafamidis meglumine is equivalent to 12.2 mg/day of tafamidis free acid.

f. 80 mg/day of tafamidis meglumine is equivalent to 48.8 mg/day of tafamidis free acid.

2.6.5.15.E PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS (CYP INDUCTION)

Test Article: Tafamidis Meglumine

Summary Results: Assessment of Risk for In Vivo DDIs Between Tafamidis Meglumine and Co-Administered Substrates of CYP enzymes,, based on the EMA guideline (2012).^a

CYP	Clinical Dose	E _{max} ^b	EC ₅₀ ^b (μM)	B _h ^c	B _g ^d	AUCR ^e	Assessment for Potential DDI	Risk (Yes/No)
1A1	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^f	--	--	--	--	--	--	No
	80 mg/day Tafamidis Meglumine ^g	--	--	--	--	--	--	No
2B6	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^f	8.8	25	1.05	4.04	0.95	AUCR > 0.8	No
	80 mg/day Tafamidis Meglumine ^g	8.8	25	1.17	6.97	0.85	AUCR > 0.8	No
3A4	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^f	5.8	28	1.03	2.86	0.97	AUCR > 0.8	No
	80 mg/day Tafamidis Meglumine ^g	5.8	28	1.10	4.79	0.91	AUCR > 0.8	No

Note: Molecular weight of tafamidis = 308.1 g/mol.

-- No induction observed; AUCR = Predicted ratio of the victim drug's AUC in the presence and absence of an inducer; B_g = Gastric induction part of the AUCR equation; B_h = Hepatic induction part of the AUCR equation; CYP = Cytochrome P-450 enzymes; DDI = Drug-drug interaction; EC₅₀ = Concentration of inducer associated with half-maximum induction; E_{max} = Maximum fold induction observed in vitro; I_g = Maximum inducer concentration in the gut; f_m = Fraction metabolized; I_h = Maximum unbound inducer concentration in the portal vein; Q_{en} = Enterocyte blood flow; Q_h = Hepatic blood flow.

a. Guideline on the investigation of drug interactions. In: European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products (CHMP).

CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2, 21 June 2012: 59 pages.

b. Average E_{max} and EC₅₀ values for CYP2B6 were used.

c. $B_h = 1 + [(d \times E_{max} \times I_h) / (I_h + EC_{50})]$, where d = 1, and I_h = 0.14 μM for 12.2 mg tafamidis and 0.50 μM for 48.8 mg tafamidis = $f_{u,b} \times ([I]_{max,b} + F_a \times F_g \times k_a \times Dose / Q_H)$, where f_{u,b} = 0.017 (fraction unbound in plasma/blood to plasma ration), I_{max,b} = 5.16 μM for 20 mg/day tafamidis meglumine or 17.4 μM for 80 mg/day tafamidis meglumine (Clinical Study Fx1A-109 and B3461056), F_aF_g = 1, k_a = 0.1/min, Dose = 39.6 μM for 20 mg/day tafamidis meglumine or 158 μM for 80 mg/day tafamidis meglumine, Q_H = 1.5 L/min.

d. $B_g = 1 + [(d \times E_{max} \times I_g) / (I_g + EC_{50})]$, where d = 1, and I_g = 13.2 μM for 12.2 mg tafamidis and 52.7 μM for 48.8 mg tafamidis = F_a × k_a × Dose / Q_{en}, where F_a = 1, k_a = 0.1/min, Dose = 39.6 μmoles for 12.2 mg tafamidis or 158 μmoles for 48.8 mg tafamidis, and Q_{en} = 0.3 L/min (18 L/h).

e. $AUCR = [1 / (B_h \times f_m + (1 - f_m))] \times [1 / (B_g \times (1 - F_g) + F_g)]$ where f_m and F_g = 1

f. 20 mg/day of tafamidis meglumine is equivalent to 12.2 mg/day of tafamidis free acid.

g. 80 mg/day of tafamidis meglumine is equivalent to 48.8 mg/day of tafamidis free acid.

2.6.5.15.F PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS

Test Article: Tafamidis Meglumine
Report Number: PF-06291826_12Oct_132233

Type of Study	Evaluation of UGT Inhibition by tafamidis ^a				
Method	In vitro incubation with HLM and individual substrates of UGT enzymes in the presence of UDPGA ± BSA				
Analytical Method	LC-MS/MS				
Concentration of Tafamidis	1 to 100 μM				
UGT Enzyme	Enzyme Reaction	Without 2% BSA ^b		With 2% BSA	
		IC ₅₀ (μM)	Inhibition at 100 μM (%)	IC ₅₀ (μM)	Inhibition at 100 μM (%)
1A1	β-Estradiol-3-Glucuronidation	30	79	>100	13
1A4	Trifluorperazine- <i>N</i> -Glucuronidation	86	71	>100	0
1A6	5-Hydroxytryptophol- <i>O</i> -Glucuronidation	>100	16	>100	3
1A9	Propofol- <i>O</i> -Glucuronidation	>100	0	>100	13
2B7	Zidovudine-5'-Glucuronidation	83	61	>100	3

BSA = Bovine serum albumin; DDI = Drug-drug interaction; EMA = European Medicines Agency; FDA = Food and Drug Administration; f_u = Fraction unbound; HLM = Human liver microsome; IC₅₀ = Half maximal inhibitory concentration; LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; ND = Not determined; UDPGA = Uridine diphosphate-glucuronic acid; UGT = Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase.

a. An assessment of risk for in vivo DDI between tafamidis and co-administered substrates of these UGT enzymes, based on current FDA and EMA DDI guidance documents.

b. Tafamidis f_u assumed to be 1 due to minimal amount of protein (0.025 mg/mL) present.

2.6.5.15.G PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS (UGT INHIBITION)

Test Article: Tafamidis Meglumine

Summary Results: Assessment of Risk for In Vivo DDIs Between Tafamidis Meglumine and Co-Administered Substrates of UGT enzymes, based on the EMA guideline (2012).^a

UGT	Clinical Dose	$[I]_u^b$ (μM)	K_i^c (μM)	$[I]_u/K_i$	Assessment for Potential DDI	Risk (Yes/No)
1A1	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	0.086	15	0.0057	$[I]_u/K_i < 0.02$	No
	80 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	0.29	15	0.019	$[I]_u/K_i < 0.02$	No
1A4	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	0.086	43	0.002	$[I]_u/K_i < 0.02$	No
	80 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	0.29	43	0.0067	$[I]_u/K_i < 0.02$	No
1A6	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	0.086	>50	< 0.0017	$[I]_u/K_i < 0.02$	No
	80 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	0.29	>50	< 0.0058	$[I]_u/K_i < 0.02$	No
1A9	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	0.086	>50	< 0.0017	$[I]_u/K_i < 0.02$	No
	80 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	0.29	>50	< 0.0058	$[I]_u/K_i < 0.02$	No
2B7	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	0.086	42	0.0020	$[I]_u/K_i < 0.02$	No
	80 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	0.29	42	0.0069	$[I]_u/K_i < 0.02$	No

Note: Molecular weight of tafamidis = 308.1 g/mol.

DDI = Drug-drug interaction; I = Maximum plasma concentration; $[I]_u$ = Maximum unbound plasma concentration; K_i = Inhibition constant; UGT = Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase.

a. Guideline on the investigation of drug interactions. In: European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products (CHMP).

CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2, 21 June 2012: 59 pages.

b. 20 mg/day tafamidis meglumine: steady-state C_{max} = 8.6 μM , $C_{\text{max},u}$ = 0.086 μM (Clinical Study Fx1A-109), 80 mg/day tafamidis meglumine: steady-state C_{max} = 29 μM , $C_{\text{max},u}$ = 0.29 μM (Clinical Study B3461056).

c. Assume $K_i = \text{IC}_{50}/2$ using the lowest IC_{50} values from Table 2.6.5.15.F

d. 20 mg/day of tafamidis meglumine is equivalent to 12.2 mg/day of tafamidis free acid.

e. 80 mg/day of tafamidis meglumine is equivalent to 48.8 mg/day of tafamidis free acid.

2.6.5.15.H PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS

Test Article: Tafamidis Meglumine

Summary Results: Tafamidis Meglumine as a Substrate of Transporters In Vitro

Transporter	Report Numbers	Test System	Uptake Ratio	Substrate (Yes/No)
OATP1B1	PF-06291826_01Jun_045759	HEK293-OATP1B1	0.99 to 1.09 ^a	No
OATP1B3	PF-06291826_01Jun_045759	HEK293-OATP1B3	0.85 to 0.96 ^a	No

HEK293 = Human embryonic kidney 293 cells; OATP = Human organic anion-transporting polypeptide.

a. Uptake ratios (uptake in HEK293-OATP1B1 or HEK293-OATP1B3 compared to the uptake in HEK293 wild-type cells) of >2 are considered a substrate. Uptake values were similar between incubations with and without the inhibitor Rifamycin SV.

2.6.5.15.I PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS

Test Article: Tafamidis Meglumine

Summary Results: Tafamidis Meglumine as an Inhibitor of Transporters In Vitro^a

Transporter	Report Numbers	Test System	Probe Substrate	IC ₅₀ (μM)	% of Control Activity at Highest Concentration Tested ^b
P-gp	8404	Caco-2 Cells	Digoxin	>100	--
BCRP	8402	MDCKII-BCRP	Prazosin	1.16	--
OAT1	8403	CHO Cells	[³ H]PAH	2.9	-1.62
OAT3	8403	HEK293 Cells	[³ H]E3S	2.36	2.58
OCT2	8403	CHO Cells	[¹⁴ C]Metformin	>100	111
MATE1	PF-06291826_30May_033741	HEK293 Cells	[¹⁴ C]Metformin	>300	59.2
MATE2K	PF-06291826_30May_033741	HEK293 Cells	[¹⁴ C]Metformin	290	42.2
OATP1B1	PF-06291826_10Jan_084631	HEK293 Cells	Pravastatin	31	12.4
OATP1B3	PF-06291826_10Jan_084631	HEK293 Cells	Rosuvastatin	>100	35.8

-- = Not applicable; BCRP = Breast cancer resistance protein; CHO = Chinese hamster ovary cells; DDI = Drug-drug interactions; E3S = Estrone-3-sulfate; HEK293 = Human embryonic kidney 293 cells; OAT = Organic anion transporter; OATP = Organic anion-transporting polypeptide; OCT = Organic cation transporter; IC₅₀ = Half maximal inhibitory concentration; MDCKII-BCRP = Madin Darby Canine Kidney II cells transfected with the gene for BCRP; PAH = p-aminohippuric acid; P-gp = P-glycoprotein (also known as MDR1).

a. An assessment of risk for in vivo DDI between tafamidis meglumine and co-administered substrates of these transporters, based on the 2017 FDA and EMA guidances, are provided in Tabulated Summaries 2.6.5.15.J to 2.6.5.15.O.

b. OAT1, OAT2, and OCT2 = 100 μM; OATP1B1, OATP1B3, MATE1 and MATE2K = 300 μM.

2.6.5.15.J PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS

Test Article: Tafamidis Meglumine

Summary Results: Assessment of Risk for In Vivo DDIs Between Tafamidis Meglumine and Co-Administered Substrates of Efflux Transporters, based on the draft FDA guidance (2017).^a

Transporter	Report Numbers	Clinical Dose	[I] _{gut} (μM)	IC ₅₀ (μM)	[I] _{gut} /IC ₅₀	Assessment for Potential DDI	Risk (Yes/No)
GI Tract							
P-gp	8404	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^b	158	>100	<1.58	[I] _{gut} /IC ₅₀ <10	No
		80 mg/day Tafamidis Meglumine ^c	634	>100	<6.34	[I] _{gut} /IC ₅₀ <10	No
BCRP	8402	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^b	158	1.16	136	[I] _{gut} /IC ₅₀ ≥10	Yes
		80 mg/day Tafamidis Meglumine ^c	634	1.16	547	[I] _{gut} /IC ₅₀ ≥10	Yes

Note: Molecular weight of tafamidis = 308.1 g/mol.

BCRP = Breast cancer resistance protein; DDI = Drug-drug interaction; GI = Gastrointestinal; [I]_{gut} = Dose of inhibitor/250 mL; IC₅₀ = 50% inhibitive concentration; MDR = Multidrug resistance protein; P-gp = P-glycoprotein (also known as MDR1).

a. Draft guidance for industry: In Vitro Metabolism- and Transporter- Mediated Drug-Drug Interaction Studies. In: U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Oct 2017: 45 pages.

b. 20 mg/day of tafamidis meglumine is equivalent to 12.2 mg/day of tafamidis free acid.

c. 80 mg/day of tafamidis meglumine is equivalent to 48.8 mg/day of tafamidis free acid.

2.6.5.15.K PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS

Test Article: Tafamidis Meglumine

Summary Results: Assessment of Risk for In Vivo DDIs Between Tafamidis Meglumine and Co-Administered Substrates of Efflux Transporters, based on the EMA guideline (2012).^a

Transporter	Report Numbers	Clinical Dose	K _i ^b (μM)	50 x C _{max,u} ^c (μM)	0.1 x Dose/250 mL (μM)	Assessment for Potential DDI	Risk (Yes/No)
GI Tract							
P-gp	8404	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	>50	--	15.8	K _i > (0.1 x dose/250)	No
		80 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	>50	--	63.4	K _i ≤ (0.1 x dose/250)	No ^f
BCRP	8402	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	0.58	--	15.8	K _i ≤ (0.1 x dose/250)	Yes
		80 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	0.58	--	63.4	K _i ≤ (0.1 x dose/250)	Yes
Systemic							
P-gp	8404	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	>50	4.3	--	K _i > (50 x C _{max,u})	No
		80 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	>50	14.5	--	K _i > (50 x C _{max,u})	No
BCRP	8402	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	0.58	4.3	--	K _i ≤ (50 x C _{max,u})	Yes
		80 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	0.58	14.5	--	K _i ≤ (50 x C _{max,u})	Yes

Note: Molecular weight of tafamidis = 308.1 g/mol.

-- = Not applicable; BCRP = Breast cancer resistance protein; C_{max,u} = Unbound maximum concentration; DDI = Drug-drug interaction; GI = Gastrointestinal; [I]_{gut} = Dose of inhibitor/250 mL; IC₅₀ = 50% inhibitive concentration; K_i = Inhibition constant; MDR = Multidrug resistance protein; P-gp = P-glycoprotein (also known as MDR1).

a. Guideline on the investigation of drug interactions. In: European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2, 21 June 2012: 59 pages.

b. Assume K_i = IC₅₀/2

c. 20 mg/day tafamidis meglumine: steady-state C_{max,u} = 0.086 μM (Clinical Study Fx1A-109), 80 mg/day tafamidis meglumine: steady-state C_{max,u} = 0.29 μM (Clinical Study B3461056) when fraction unbound in human plasma = 0.01

d. 20 mg/day of tafamidis meglumine is equivalent to 12.2 mg/day of tafamidis free acid.

e. 80 mg/day of tafamidis meglumine is equivalent to 48.8 mg/day of tafamidis free acid.

f. Tafamidis did not inhibit P-gp transport at the highest concentration tested (100 μM), therefore it has a low potential to inhibit P-gp in the GI tract.

2.6.5.15.L PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS

Test Article: Tafamidis Meglumine

Summary Results: Assessment of Risk for In Vivo DDIs Between Tafamidis Meglumine and Co-Administered Substrates of Renal Transporters, based on the draft FDA guidance (2017).^a

Transporter	Report Numbers	Clinical Dose	IC ₅₀ (μM)	C _{max,u} ^b (μM)	C _{max,u} /IC ₅₀	Threshold Cutoff For Potential DDI	Risk (Yes/No)
OCT2	8403	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^c	>100	0.086	<0.00086	C _{max,u} /IC ₅₀ < 0.1	No
		80 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	>100	0.29	<0.0029	C _{max,u} /IC ₅₀ < 0.1	No
OAT1	8403	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^c	2.9	0.086	0.030	C _{max,u} /IC ₅₀ < 0.1	No
		80 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	2.9	0.29	0.10	C _{max,u} /IC ₅₀ = 0.1	Yes
OAT3	8403	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^c	2.36	0.086	0.036	C _{max,u} /IC ₅₀ < 0.1	No
		80 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	2.36	0.29	0.12	C _{max,u} /IC ₅₀ ≥ 0.1	Yes
MATE1	PF-06291826_30May_033741	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^c	>300	0.086	<0.00029	C _{max,u} /IC ₅₀ ≤ 0.02	No
		80 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	>300	0.29	<0.00097	C _{max,u} /IC ₅₀ ≤ 0.02	No
MATE2K	PF-06291826_30May_033741	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^c	290	0.086	0.00030	C _{max,u} /IC ₅₀ ≤ 0.02	No
		80 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	290	0.29	0.0010	C _{max,u} /IC ₅₀ ≤ 0.02	No

Note: Molecular weight of tafamidis = 308.1 g/mol.

C_{max,u} = Unbound maximum concentration; DDI = Drug-drug interaction; IC₅₀ = 50% inhibitory concentration; MATE = Multidrug and toxin extrusion protein; OAT = Organic anion transporter; OCT = Organic cation transporter.

a. Draft guidance for industry: In Vitro Metabolism- and Transporter- Mediated Drug-Drug Interaction Studies. In: U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Oct 2017: 45 pages.

b. 20 mg/day tafamidis meglumine: steady-state C_{max,u} = 0.086 μM (Clinical Study Fx1A-109), 80 mg/day tafamidis meglumine: steady-state C_{max,u} = 0.29 μM (Clinical Study B3461056)

c. 20 mg/day of tafamidis meglumine is equivalent to 12.2 mg/day of tafamidis free acid.

d. 80 mg/day of tafamidis meglumine is equivalent to 48.8 mg/day of tafamidis free acid.

2.6.5.15.M PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS

Test Article: Tafamidis Meglumine

Summary Results: Assessment of Risk for In Vivo DDIs Between Tafamidis Meglumine and Co-Administered Substrates of Renal Transporters, based on the EMA guideline (2012).^a

Transporter	Report Numbers	Clinical Dose	K _i ^b (μM)	50 x C _{max,u} ^c (μM)	Threshold Cutoff For Potential DDI	Risk (Yes/No)
OCT2	[REDACTED] 8403	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	>50	4.3	K _i > (50 x C _{max,u})	No
		80 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	>50	14.5	K _i > (50 x C _{max,u})	No
OAT1	[REDACTED] 8403	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	1.45	4.3	K _i ≤ (50 x C _{max,u})	Yes
		80 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	1.45	14.5	K _i ≤ (50 x C _{max,u})	Yes
OAT3	[REDACTED] 8403	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	1.18	4.3	K _i ≤ (50 x C _{max,u})	Yes
		80 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	1.18	14.5	K _i ≤ (50 x C _{max,u})	Yes
MATE1	PF-06291826_ 30May [REDACTED] 033741	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	>300	4.3	K _i > (50 x C _{max,u})	No
		80 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	>300	14.5	K _i > (50 x C _{max,u})	No
MATE2K	PF-06291826_ 30May [REDACTED] 033741	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	290	4.3	K _i > (50 x C _{max,u})	No
		80 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	290	14.5	K _i > (50 x C _{max,u})	No

Note: Molecular weight of tafamidis = 308.1 g/mol.

C_{max,u} = Unbound maximum concentration; DDI = Drug-drug interaction; IC₅₀ = 50% inhibitory concentration; K_i = Inhibition constant; MATE = Multidrug and toxin extrusion protein; OAT = Organic anion transporter; OCT = Organic cation transporter.

a. Guideline on the investigation of drug interactions. In: European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products (CHMP).

CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2, 21 June 2012: 59 pages.

b. Assume K_i = IC₅₀/2 for OCT2, OAT1, and OAT3. K_i = IC₅₀ for MATE1 and MATE2K (because the substrate concentrations used in these assays are below the in-house or reported K_m values).

c. 20 mg/day tafamidis meglumine: steady-state C_{max,u} = 0.086 μM (Clinical Study Fx1A-109), 80 mg/day tafamidis meglumine: steady-state C_{max,u} = 0.29 μM (Clinical Study B3461056)

d. 20 mg/day of tafamidis meglumine is equivalent to 12.2 mg/day of tafamidis free acid.

e. 80 mg/day of tafamidis meglumine is equivalent to 48.8 mg/day of tafamidis free acid.

2.6.5.15.N PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS

Test Article: Tafamidis Meglumine

Summary Results: Assessment of Risk for In Vivo DDIs Between Tafamidis Meglumine and Co-Administered Substrates of Hepatic Transporters, based on the FDA guideline (2017).^a

Transporter	Report Numbers	Clinical Dose	IC ₅₀ (μM)	I _{u,in,max} (μM) ^b	Threshold Cutoff For Potential DDI	Risk (Yes/No)
OATP1B1	PF-06291826_10Jan_084631	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^c	31	0.14	1+ [I _{u,in,max} /IC ₅₀] <1.1	No
		80 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	31	0.50	1+ [I _{u,in,max} /IC ₅₀] <1.1	No
OATP1B3	PF-06291826_10Jan_084631	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^c	>100	0.14	1+ [I _{u,in,max} /IC ₅₀] <1.1	No
		80 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	>100	0.50	1+ [I _{u,in,max} /IC ₅₀] <1.1	No

Note: Molecular weight of tafamidis = 308.1 g/mol.

DDI = Drug-drug interaction; F_a = Fraction absorbed ; F_g = Intestinal availability; fu = Fraction unbound in human plasma; IC₅₀ = 50% inhibitory concentration; I_{max} = Maximum plasma concentration; I_{u,in,max} = Maximum unbound plasma concentration at the inlet to the liver; K_a = Absorption rate constant; OATP = Organic anion-transporting polypeptide; Q_h = Hepatic blood flow rate; R_b = Blood to plasma ratio.

a. Draft guidance for industry: In Vitro Metabolism- and Transporter- Mediated Drug-Drug Interaction Studies. In: U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Oct 2017: 45 pages.

b. $I_{u,in,max} = fu \times [(I_{max} + (F_a F_g \times k_a \times Dose))/Q_h/R_b]$ where fu = 0.01, I_{max} = 8.6 μM for 20 mg/day tafamidis meglumine or 29 μM for 80 mg/day tafamidis meglumine (Clinical Study Fx1A-109 and B3461056), F_aF_g = 1, k_a = 0.1/min, Dose = 39.6 μM for 20 mg/day tafamidis meglumine or 158 μM for 80 mg/day tafamidis meglumine, Q_h = 1.5 L/min, R_b = 0.6.

c. 20 mg/day of tafamidis meglumine is equivalent to 12.2 mg/day of tafamidis free acid.

d. 80 mg/day of tafamidis meglumine is equivalent to 48.8 mg/day of tafamidis free acid.

2.6.5.15.O PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS

Test Article: Tafamidis Meglumine

Summary Results: Assessment of Risk for In Vivo DDIs Between Tafamidis Meglumine and Co-Administered Substrates of Hepatic Transporters, based on the EMA guideline (2012).^a

Transporter	Report Numbers	Clinical Dose	K_i^b (μM)	$I_{u,in,max}$ (μM) ^c	$25 \times I_{u,in,max}$	Threshold Cutoff For Potential DDI	Risk (Yes/No)
OATP1B1	PF-06291826_10Jan_084631	20 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	15.5	0.14	3.5	$K_i > 25 \times I_{u,in,max}$	No
		80 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	15.5	0.50	12.5	$K_i > 25 \times I_{u,in,max}$	No
		20 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	>50	0.14	3.5	$K_i > 25 \times I_{u,in,max}$	No
OATP1B3	PF-06291826_10Jan_084631	80 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	>50	0.50	12.5	$K_i > 25 \times I_{u,in,max}$	No
		20 mg/day Tafamidis Meglumine ^d	>50	0.50	12.5	$K_i > 25 \times I_{u,in,max}$	No
		80 mg/day Tafamidis Meglumine ^e	>50	0.50	12.5	$K_i > 25 \times I_{u,in,max}$	No

Note: Molecular weight of tafamidis = 308.1 g/mol.

DDI = Drug-drug interaction; F_a = Fraction absorbed; F_g = Intestinal availability; f_u = Fraction unbound in human plasma; IC_{50} = 50% inhibitory concentration; $I_{max,b}$ = Maximum total blood concentration; $I_{u,in,max}$ = Maximum unbound plasma concentration at the inlet to the liver; K_a = Absorption rate constant; K_i = Inhibition constant; OATP = Organic anion-transporting polypeptide; Q_H = Hepatic blood flow rate; R_b = Blood to plasma ratio.

a. Guideline on the investigation of drug interactions. In: European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products (CHMP).

CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2, 21 June 2012: 59 pages.

b. Assume $K_i = IC_{50}/2$ for OATP1B1 and OATP1B3

c. $I_{u,in,max} = f_{u,b} \times ([I]_{max,b} + F_a \times F_g \times k_a \times \text{Dose} / Q_H)$, where $f_{u,b} = 0.017$ (fraction unbound in plasma/blood to plasma ration), $I_{max,b} = 5.16 \mu\text{M}$ for 20 mg/day tafamidis meglumine or $17.4 \mu\text{M}$ for 80 mg/day tafamidis meglumine (Clinical Study Fx1A-109 and B3461056), $F_a F_g = 1$, $k_a = 0.1/\text{min}$, Dose = $39.6 \mu\text{M}$ for 20 mg/day tafamidis meglumine or $158 \mu\text{M}$ for 80 mg/day tafamidis meglumine, $Q_H = 1.5 \text{ L/min}$.

d. 20 mg/day of tafamidis meglumine is equivalent to 12.2 mg/day of tafamidis free acid.

e. 80 mg/day of tafamidis meglumine is equivalent to 48.8 mg/day of tafamidis free acid.