TABLE OF CONTENTS

略号および用語の定義一覧 2
1. 背景および概観 3
1.1. 食事の影響および生物学的同等性に関する臨床試験 3
1.2. 原薬粉砕の影響 3
1.3. 分析法の概観 3
1.3.1. 血漿中タファミジス濃度分析法 3
1.3.2. トランスサイレチンの分析法 3
2. 個々の試験結果の要約 3
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 3
4. 付録 3
5. 参考文献 3

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
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometory : 液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法

1. 背景および概観

1.1. 食事の影響および生物学的同等性に関する臨床試験

該当なし

1.2. 原薬粉砕の影響

該当なし

1.3. 分析法の概観

1.3.1. 血漿中タファミジス濃度分析法

血漿中タファミジス濃度の分析は，液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC-MS/MS）で実施した。Fx1B-201（B3461025），B3461031，B3461040 および B3461028 試験は初回申請時の分析法を用いた。B3461056 試験では，投与量増加（20 mg から 80 mg）に伴い血漿中濃度が高値になることが予想されたため，分析範囲を初回申請時の 3.00～3000 ng/mL から 10.0～10000 ng/mL に変更し，真度，精度，選択性，マトリックス効果，直線性，希釈妥当性，キャリーオーバーおよび安定性等を評価するフルバリデーション済みの分析法（B3469103）を使用した。

B3469103 のバリデーションは米国および欧州の規制当局の分析法ガイドラインに従い実施した。タファミジス濃度 10.0 ng/mL（定量下限値），30.0 ng/mL（低濃度），500 ng/mL（中濃度）および 8000 ng/mL（高濃度）のバリデーションサンプルを用いた分析間の真度および精度は，それぞれ−1.0～−0.3%および 5.8%以下であり，設定した基準に適合した。その他の評価項目の結果も設定した基準に適合した。（Module 5.3.1.4）

1.3.2. トランスサイレチンの分析法

タファミジスによる血漿中トランスサイレチンの安定化率を評価するために用いたトランスサイレチンの分析法は，初回申請時と同じ免疫比濁法で実施した。

2. 個々の試験結果の要約

該当なし

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

4. 付録

該当なし

5. 参考文献

該当なし

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 2
LIST OF FIGURES 3
略号および用語の定義一覧 4
1. 背景および概観 6
1.1. 臨床薬理の概要 8
1.1.1. In vitro 試験の概要 8
1.1.2. 臨床試験の概要 8
1.1.2.1. 第 1 相臨床試験 8
1.1.2.2. 第 2/3 相試験 8
1.1.2.3. 母集団 PK 解析の概要 9
1.1.2.4. トランスサイレチンの安定化率に対する母集団 PK/PD 解析の概要 10
1.1.2.5. 臨床試験の有効性評価項目についての母集団 PK/PD 解析の概要 11
1.2. 薬力学指標の測定 11
1.3. 分析法およびデータ解析の概要 12
1.3.1. 血漿中タファミジス濃度測定のための分析法 12
1.3.2. 薬物動態パラメータおよび統計解析方法 12
2. 個々の試験結果の要約 12
2.1. ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 12
2.2. 外国人健康被験者を対象とした第 1 相試験 12
2.2.1. 20 mg タファミジスメグルミン 4 カプセルを反復投与した第 1 相試験（B3461056 試験） 14
2.2.2. 単回用量漸増試験（B3461040 試験） 15
2.2.2.1. 薬物動態の結果 16
2.2.2.2. 薬力学試験結果 18
2.2.3. QTc 間隔への影響を検討する試験（B3461031 試験） 19
2.2.3.1. 薬物動態の結果 19
2.2.3.2. 心電図の結果 19
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 21
3.1. タファミジスの薬物動態 21
3.1.1. タファミジスメグルミンが投与された健康被験者，肝機能障害患者およびトランスサイレチン型アミロイドーシスの患者の母集団 PK 解析 21

3.1.2. タファミジスメグルミンの吸収，分布，代謝および排出の要約 26
3.1.2.1. 吸収 26
3.2. 用量および曝露 - 反応関係 26
3.2.1. QTc 延長 26
3.2.2. 薬力学 26
3.2.3. タファミジスメグルミン製剤の用量設定根拠 30
3.2.3.1. B3461028 試験 31
3.2.3.2. B3461045 試験 33
3.2.3.3. まとめ 33
3.2.4. モデルに基づいた有効性の解析 33
3.3. 内因性および外因性要因による用量調節 36
3.4. 併用薬の影響 36
4. 特別な試験 37
5. 付録 37
6. 参考文献 37

LIST OF TABLES

Table 1. Clinical Pharmacology Studies 7
Table 2. Summary of Phase 2/3 Studies 8
Table 3. Studies Used in the Population Pharmacokinetic Analyses 10
Table 4. Studies Used in the TTR Stabilization Analyses 10
Table 5. Summary of Clinical Pharmacology Studies 13
Table 6. Overview of Study Design (Study B3461056) 14
Table 7. Plasma Tafamidis Pharmacokinetic Parameters Following Multiple Oral Doses on Day 7 (Study B3461056) 14
Table 8. Study Design（Study B3461040） 15
Table 9. Summary of Plasma Pharmacokinetic Parameters Following Single Oral Dose of Tafamidis Meglumine (Study B3461040) 16
Table 10. Summary of Plasma Pharmacokinetic Parameters Following Single Oral Dose of Tafamidis Meglumine 400 mg Solution (Study B3461031) 19
Table 11. Summary of Statistical Analysis of Tafamidis 400 mg Compared to Placebo for QTcF (Study B3461031) 20
Table 12. Description of Formulation Variable Used in the Covariate analysis 21

Table 13. Categorical Covariates Summary 22
Table 14. Continuous Covariate Summary 23
Table 15. Parameter estimate of the final pharmacokinetic model 25
Table 16. Demograhic Data at Baseline for PMAR-EQDD-B346b-Decision-Point4-808 Study 29

LIST OF FIGURES

Figure 1. Mean Plasma Tafamidis Concentration-Time Profiles Following Multiple Oral Doses on Day 7 (Study B3461056) 15
Figure 2. Dose-Normalized (to 20 mg Tafamidis Meglumine) Plasma Tafamidis AUC_{inf} and C_{max} by Dose of Tafamidis Meglumine Administered (Study B3461040) 17
Figure 3. Scatter Plot of TTR Percent Stabilization vs Tafamidis:TTR Molar Ratio by Treatment (Study B3461040) 18
Figure 4. Adjusted Mean Differences between Tafamidis Meglumine 400 mg and Placebo and Moxifloxacin 400 mg and Placebo for QTcF With 90% Confidence Intervals (Study B3461031) 20
Figure 5. Relationship between TTR stabilization (%) and the molar ratio of Tafamidis to TTR concentration 27
Figure 6. TTR Stabilization Analysis for Japanese and Non-Japanese 30
Figure 7. Increased NT-proBNP levels Associated with Increased Mortality 32

略号および用語の定義一覧

Abbreviation	Definition
6MWT	6-minute walk test：6 分間歩行テスト
ATTR	transthyretin amyloid：トランスサイレチンアミロイド
ATTR-CM	transthyretin amyloid cardiomyopathy：トランスサイレチン型心アミロイドーシス
ATTR-PN	transthyretin amyloid polyneuropathy：トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー
AUC	area under the curve：血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{tau}	area under the curve from time 0 to a dosing interval：投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{24}	area under the curve from time 0 to 24h : 投与後 0 時間から 24 時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity：投与後 0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the 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
BA	bioavailability：バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein：乳癌耐性蛋白質
BE	bioequivalence：生物学的同等性
CI	confidence interval：信頼区間
CLcr	creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CL/F	apparent oral clearance：見かけの経口クリアランス
C_{max}	maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	maximum concentration at steady state：定常状態時の最高血漿中濃度
C_{min}	minimum plasma concentration：最小血漿中濃度
$C_{min, ss}$	minimum plasma concentration：定常状態時の最小血漿中濃度
CV	coefficient of variation：変動係数
%CV	percent coefficient of variation：変動係数（%）
CYP	cytochrome P450：チトクローム P450
EC_{50}	concentration at half of maximal effect: 最大反応の 50%の効果を得るために必要なモル比
E_{max}	maximum response: 最大反応
FOI	fraction of initial：処理前に対する処理後の TTR 濃度比
HPMC	hydroxypropyl methylcellulose：ヒドロキシプロピルメチルセルロース
LVEF	left ventricular ejection fraction：左室駆出率
MATE	multidrug toxic extrusion
MD	multiple dose：反復投与
MRP2	multidrug resistance protein 2：多剤耐性関連蛋白質 2
NOAEL	No observed adverse effect level：無毒性量
NONMEM	nonlinear mixed effect modeling：非線形混合効果モデル
NT-proBNP	N-terminal pro-hormone brain natriuretic peptide：脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 末端フラグメント
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
PD	pharmacodynamic(s)：薬力学
P-gp	P-glycoprotein：P-糖蛋白質
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
PMAP	Population Modeling Analysis Plan：ポピュレーションモデリング解析計画書
PMAR	Population Modeling Analysis Report：ポピュレーションモデリング解析報告書
QD	once daily：1 日 1 回

Abbreviation	Definition
Q/F	apparent intercompartmental clearance：見かけのコンパートメント間クリアランス
QT_C	corrected QT interval：心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QTc interval using Fridericia's correction method：Fridericia 法により心拍数で補正した QT 間隔
RTTE	repeated time-to-event
SD	single dose：単回投与
$t_{1/2}$	elimination half-life：終末相における消失半減期
T_{max}	time taken to reach C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
TTE	time-to-event
TTR	transthyretin：トランスサイレチン
TTRR	tafamidis:TTR molar ratio: タファミジス：TTR モル濃度比
UGT	Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase : ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
US	United States：米国
V_c/F	apparent volume of distribution in central compartment：見かけの中央コンパートメント分布容積
V_p/F	apparent volume of distribution in peripheral compartment：見かけの末梢コンパートメント分布容積

1. 背景および概観

ビンダケルカプセル（以下，タファミジスメグルミン）20 mg は，国内において「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」の効能・効果，「通常，成人にはタファミジスメグルミンとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回（QD）経口投与する。」の用法・用量で医薬品製造販売承認を取得している。本薬の初回申請時までに検討したタファミジスメグルミンの薬物動態（PK）の特性を以下に要約する[1]。

- 日本人健康被験者にタファミジスメグルミン 20 mg および 40 mg を空腹時に単回投与した後，タファミジスは速やかに吸収され，最高血漿中濃度（C_{max}）到達時間（T_{max}）は投与量によらず投与後 0.5～4 時間であった。C_{max} および投与後 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}）はほぼ用量に比例して増加した。

- 日本人および外国人健康被験者のタファミジスメグルミン投与後の PK は類似していた。

- 健康被験者にタファミジスメグルミン 20 mg を空腹時または食後に単回投与したところ，食事により Cmax は約 23%低下したが，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（AUClast）には影響がなかった。

- In vitro 試験の結果，タファミジスの血漿蛋白結合率は 99%超であった。

- In vitro 試験で，タファミジスはチトクローム P450（CYP）1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 および CYP2D6 を顕著に阻害しなかった。

- 健康被験者におけるミダゾラムとの相互作用試験では，タファミジスメグルミンの CYP3A4 に対する誘導作用は認められなかった。

- タファミジスメグルミン投与後の血漿，尿および糞中には，主に未変化体とタファミジスのグルクロン酸抱合体が存在した。

- タファミジスは主に肝臓で代謝されグルクロン酸抱合体として排泄されるため，腎機能障害の程度により，タファミジスの PK が影響を受ける可能性は低いと考える。さらに，母集団 PK 解析にてタファミジスの PK に対するクレアチニンクリアランス（CLcr）の影響を検討した結果，CLcr が 80 mL/min 未満の患者と 80 mL/min 以上の患者で，タファミジスの定常状態での見かけの経口クリアランス（CL/F）に差はないと推定された[2]。

この臨床薬理試験の概要では，トランスサイレチン（TTR）の野生型もしくは変異型のトランスサイレチン型心アミロイドーシス（ATTR-CM）患者の PK を要約するとともに，死因を問わない死亡および心血管事象に関連する入院頻度を指標とした，タファミジスメグルミン製剤の曝露－反応関係を述べる。

ATTR-PN に対するタファミジスメグルミンの本邦での初回申請後に国内外で実施した試験のうち，ATTR-CM に対するタファミジスメグルミンの申請に使用する臨床試験を Table 1 に示した。第 1 相試験 3 試験，および第 2 または第 3 相試験 2 試験が本申請における新たな試験であり，20

mg タファミジスメグルミンカプセル製剤（B3461056 試験，B3461025 試験，B3461028 試験）またはタファミジスメグルミン液剤（B3461031 試験，B3461040 試験）を用いて実施した。

Table 1.　Clinical Pharmacology Studies

Study	Study Design	Objectives
Phase 1		
B3461056	Open-label, Randomized, Cross-over, multiple dose study	• To establish the BE in fasted healthy volunteers and at steady state of 61 mg tafamidis soft gelatin capsules (Test) and 4 × 20 mg commercial tafamidis meglumine soft gelatin capsules (Reference). • To evaluate the PK, safety and tolerability of tafamidis in healthy volunteers.
B3461040	Randomized, Placebo-controlled, Cross-over, Single dose study (blinded to subjects and site staff, open to sponsor)	• To evaluate the PK, safety and tolerability of orally administered tafamidis meglumine at escalating doses > 120 mg • To evaluate the PD stabilization effect of tafamidis meglumine on human TTR at escalating doses > 120 mg.
B3461031	Randomized, Placebo-controlled, positive control, Cross-over study (Open-label moxifloxacin; Double-blined tafamidis, open to sponsor)	• To characterize the effect of a supra-therapeutic tafamidis concentration on the QTc interval relative to placebo in healthy volunteers.　To examine the relationship between plasma tafamidis concentrations and QTc interval. • To evaluate the safety and tolerability of a supra-therapeutic concentration of tafamidis.
Phase 2/3		
Fx1B-201(B3461025)	Phase 2, open-label study	Evaluating the effects of tafamidis on TTR stabilization and clinical outcome measures in patients with Val122Ile or Wild-Type ATTR-CM .
B3461028	Phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomized study	Evaluating the efficacy, safety, and tolerability of daily oral dosing of tafamidis 20 mg or 80 mg in comparison to placebo in subjects diagnosed with ATTR-CM.

ATTR-CM=transthyretin amyloid cardiomyopathy, BE=bioequivalence; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; QTc= corrected QT interval; TTR= transthyretin

タファミジスメグルミンの ATTR-CM に対する用法・用量（案）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。」とした。本薬は，希少で致死的な疾患に適用される薬剤である。現時点で ATTR-CM 患者に対して世界的に承認されている薬物療法はない。また，本薬は適切な診断法に基づいて診断された患者に長期投与することが期待されている。

1.1. 臨床薬理の概要

本申請におけるタファミジスメグルミンの臨床薬理データは，第 1 相試験 3 試験（Table 1）および PK および／または薬力学（PD）データを得るための第 2/3 相試験 2 試験（Table 1）から入手し，得られたデータで検討した。

1.1.1. In vitro 試験の概要

ATTR-PN 申請後に得られたヒト生体試料を用いた in vitro 試験の結果は 2.6.4 項および 2.6.5 項に要約した。

1.1.2. 臨床試験の概要

日本人 ATTR-CM 患者の PK の結果は，第 3 相試験（B3461028 試験）から得られている。また，タファミジスメグルミン投与後の母集団 PK または PK/PD 解析を実施するために，外国人で実施した第 1 相および第 2/3 相試験で得られた結果も利用した。

1.1.2.1. 第 1 相臨床試験

本申請においては，下記に示した B3461056，B3461031 および B3461040 試験の 3 試験を評価資料とした。これら 3 試験の主要な結果は 2.2 項に要約した。

- B3461056 試験では，健康被験者に 20 mg タファミジスメグルミン 4 カプセルまたは 61 mg タファミジス遊離酸製剤（20 mg 製剤 4 カプセルを 1 カプセルに変更するために開発中の製剤であるが，遊離酸製剤に関連するデータは本申請には使用しない）を反復投与した時の生物学的同等性（BE）を評価した。

- B3461031 試験では，健康被験者を対象にタファミジスメグルミン投与後の QTc（心拍数で補正した QT 間隔）に対する影響を単回投与で評価した。

- B3461040 試験では, 健康被験者を対象にタファミジスメグルミンを単回用量漸増投与した。QTc に対する影響を評価する用量を検討するために 240，350 および 480 mg タファミジスメグルミンの安全性および忍容性を検討した。

1.1.2.2. 第 2/3 相試験

PK および PD データを得た第 2 相および第 3 相試験の 2 試験を, 本製造販売承認事項一部変更承認申請における評価資料とした。各試験の概要を Table 2 に要約した。

Table 2. Summary of Phase 2/3 Studies

Study	Study Design	Doses Evaluated	PK/PD Sampling Schedule
Fx1B-201 (B3461025)	Phase 2, open-label study evaluating the effects of tafamidis on TTR stabilization and clinical outcome measures in patients with Val122Ile or Wild-Type ATTR-CM.	Tafamidis meglumine 1x20 mg capsules QD	PK: Baseline, Week 6, Months 6 and 12 (2 PK samples, one morning and one evening for M6 and M12) PD: Baseline, Week 6, Months 6, 12

Table 2.　Summary of Phase 2/3 Studies

Study	Study Design	Doses Evaluated	PK/PD Sampling Schedule
B3461028	Phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomized study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of daily oral dosing of tafamidis 20 mg or 80 mg in comparison to placebo in subjects diagnosed with ATTR-CM.	Tafamidis meglumine 1x20 mg capsules QD (plus 3 x placebo capsules QD) Tafamidis meglumine 4x20 mg capsules QD 4x placebo capsules QD	PK:　Baseline, Months 1, 6, 12,18, 24, and 30 (2 PK samples, one pre-dose and one post-dose for M1)

ATTR-CM= transthyretin amyloid cardiomyopathy；QD = once daily；PK = pharmacokinetics；
PD = pharmacodynamics；TTR= transthyretin

1.1.2.3. 母集団 PK 解析の概要

本項では，タファミジスの母集団 PK 解析の主な解析方法を要約した。本解析の目的を以下に示す。

- 健康被験者およびトランスサイレチンアミロイド（ATTR）患者に対するタファミジスメグルミン投与後の母集団 PK 解析を実施する
- 対象集団におけるタファミジスの曝露量に影響を及ぼす主な共変量の候補を特定する
- 最終モデルによる曝露パラメータの経験ベイズ推定値に基づく PK/PD の逐次解析を実施する

母集団 PK 解析は，23 の臨床試験から得られた PK データを併合したデータを用いて実施した。本解析で評価した試験を Table 3 に示した（第 1 相試験：17 試験，第 2/3 相試験：6 試験）。B3461030 試験，B3461044 試験，B3461050 試験，B3461051 試験，B3461052 試験および B3461054 試験は，初回申請後遊離酸製剤の開発のために実施したバイオアベイラビリティ（BA）または BE 試験である。解析に用いた試験および共変量などのモデル構築の方針は母集団モデル解析計画書（PMAP）で事前に設定し，試験結果を報告書に記載した（5.3.3.5.1 項，PMAR-EQDD-B346a-Other-452 参照）。

Table 3.　Studies Used in the Population Pharmacokinetic Analyses

Phase 1 Studies	
Healthy adult volunteers	B3461015[a], B3461012, B3461014[b], B3461017, B3461013, B3461018, B3461009, B3461030, B3461031, B3461040, B3461044, B3461050, B3461051, B3461052, B3461054, B3461056
Hepatic Impairment (adults)	B3461016
Phase 2/3 Studies	
ATTR-PN Patients	B3461020, B3461021, B3461022, B3461010
ATTR-CM Patients	B3461025, B3461028

ATTR-CM= transthyretin amyloid cardiomyopathy; ATTR-PN= transthyretin amyloid polyneuropathy ; HPMC= hydroxypropyl methylcellulose; PN= polyneuropathy
a.　Data corresponding to HPMC capsule formulation were excluded; data corresponding to the 60 mg and 120 mg treatments were excluded.
b.　Data corresponding to 2x10 mg soft gelatin capsules were excluded.

1.1.2.4. トランスサイレチンの安定化率に対する母集団 PK/PD 解析の概要

タファミジスメグルミンまたはタファミジスの遊離酸製剤を投与した後のタファミジスの母集団 PK/PD 解析を実施し，PK と TTR 安定化率の関係を要約した。

- TTR 4 量体の安定化率と血漿中タファミジス濃度（TTR に対するモル濃度比）の関係を探索的に検討する
- 上記の関係に影響を与える共変量を特定する
- TTR の安定化率に対するタファミジスの効果発現および消失までの時間を評価する

TTR の安定化率の解析は，TTR の安定化率のデータが得られた 11 の臨床試験を併合したデータを用いて実施した。試験実施期間中，TTR 安定化率の解析のために得た血漿試料を用いて，免疫比濁法により血漿試料中の変性前後の TTR 濃度を分析した（1.2 項参照）。本解析で評価した試験（第 1 相試験：5 試験，2/3 相試験：6 試験）を Table 4 に示した。解析に用いる試験および共変量などのモデル構築の方針は PMAP で事前に設定し，その結果を報告書に記載した（5.3.3.5.3 項, PMAR- EQDD-B346b-Decision-Point 4-808, Amendment 参照）。

Table 4.　Studies Used in the TTR Stabilization Analyses

Phase 1 Studies	
Healthy adult volunteers	B3461015, B3461012, B3461014, B3461009, B3461040
Phase 2/3 Studies	
ATTR-PN Patients	B3461020, B3461021, B3461022, B3461010
ATTR-CM Patients	B3461025, B3461028

ATTR-CM= transthyretin amyloid cardiomyopathy; ATTR-PN= transthyretin amyloid polyneuropathy

1.1.2.5. 臨床試験の有効性評価項目についての母集団 PK/PD 解析の概要

B3461028 試験で実施したタファミジスの有効性に対する評価を母集団 PK/PD 解析にて実施した（5.3.3.5.2 項，Report PMAR-EQDD-B346b-DP4-595 参照）。

- 20 mg もしくは 80 mg タファミジスメグルミンを経口投与した時のプラセボに対する有効性と両用量間の有効性の比較，およびタファミジス曝露量と主要評価項目（死因を問わない死亡および心血管事象に関連する入院頻度を組み合わせた評価項目）の各項目との関係性をモデルに基づき評価した。なお，死因を問わない死亡にはハザードモデル，入院頻度には Repeated Time-To-Event モデルを用いた。

- 有効性評価項目と用量および／もしくは曝露量の関係に対する予測／予後因子（すなわち共変量）の影響を評価した。

- 上記のアプローチの性能を評価し，ATTR-CM に対するタファミジスメグルミンの推奨用量を裏付けるために, 主解析である Finkelstein-Schoenfeld 法による結果との整合性を確認した。

本解析では，B3461028 試験の有効性データを用いた。本試験の試験デザインは，Table 2 に要約した。評価方法は，PMAP であらかじめ設定し，その試験結果を報告書に記載した（5.3.3.5.2 項，PMAR- EQDD-B346b-Decision-Point 4-595 参照）。

1.2. 薬力学指標の測定

タファミジスメグルミンが投与された被験者の血漿試料を用いて，タファミジスの TTR 安定化作用を評価した。この評価には初回申請時に提出した方法と同じ分析法を用いた（2.7.1.1.3.2 項参照）。

TTR4 量体の測定は，オリンパス社のプレアルブミン TTR 免疫比濁自動分析法（Olympus, OSR6175）で実施した。本法は，4.8 M の尿素存在下で 2 日間インキュベーションを行い，TTR4 量体を分解処理した後に残存する TTR4 量体の濃度を免疫比濁法によって測定した。尿素存在下での TTR の変性は，4 量体から単量体への解離が必要となることから，TTR4 量体の濃度は，4 量体の解離の割合および TTR の安定化と直接関係している。

各血漿試料中の TTR4 量体濃度は，in vitro にて 48 時間インキュベーション前後に測定した。TTR の安定化率は，処理前に対する処理後の TTR 濃度比（FOI）として求めた。

FOI = インキュベーション後の TTR4 量体濃度（mg/dL）／インキュベーション前の TTR4 量体濃度（mg/dL）

本試験に登録した各被験者の FOI をタファミジスメグルミン投与前（FOI baseline）と投与後（FOI dosed）の 2 回測定した。TTR 安定化率は，以下の式から算出した。

安定化率（%）=[(平均 FOI dosed － 平均 FOI baseline) / 平均 FOI baseline] × 100

安定化率が 100%および 200%の増加を示した場合は，それぞれ安定化率が 2 倍および 3 倍増加したことを示している。

1.3. 分析法およびデータ解析の概要

1.3.1. 血漿中タファミジス濃度測定のための分析法

B3461025 試験，B3461031 試験，B3461040 試験および B3461028 試験で用いた血漿中タファミジス濃度の分析法は ATTR-PN を対象とした初回申請と同一の分析法を用いた。B3461056 試験では，投与量の増加に伴い血漿中濃度が高値となることが予測されたため，検量線範囲を 10.0～10000 ng/mL に変更した分析法を用いた（2.7.1.1.3.1 項参照）。

1.3.2. 薬物動態パラメータおよび統計解析方法

ノンコンパートメントモデルを用いて，PK パラメータを算出した。試験ごとに，PK 濃度および PK パラメータを記述的に要約した。PK パラメータの評価方法および統計解析方法，および PK データの要約統計やグラフによる表示に関する詳細は，各臨床試験報告書に記載した。

2. 個々の試験結果の要約

2.1. ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

ATTR-PN 申請後にヒト生体試料を用いた in vitro 試験の試験デザインおよび結果を 2.6.4 項および 2.6.5 項に要約した。

2.2. 外国人健康被験者を対象とした第 1 相試験

本申請に必要な PK および PD データが得られた第 1 相試験 3 試験を本申請資料に要約した。試験デザインの概要を Table 5 に記載した。

Table 5. Summary of Clinical Pharmacology Studies

Study (Number of Sites/ Country)	Study Start and End Dates	Study Design	Objectives	Treatment Groups	N
Single and Multiple Ascending Dose Studies in Healthy Volunteers					
B3461056 (1/Belgium) *Pivotal BE*	20 Sep 2017 to 01 Mar 2018	OL, R, XO, MD	To establish the BE in fasted healthy volunteers and at steady state of 61 mg tafamidis free acid soft gelatin capsules (Test) and 4 × 20 mg commercial tafamidis meglumine soft gelatin capsules (Reference). To evaluate the PK, safety and tolerability of tafamidis in healthy volunteers.	Treatment A (Test) = 61 mg tafamidis free acid soft gelatin capsule Treatment B (Reference) = 4 × 20 mg commercial tafamidis meglumine soft gelatin capsules	30
B3461040 (1/ Singapore)	26 Jul 2012 to 12 Sep 2012	R, PC, XO, SD (blinded to subjects and site staff, open to sponsor)	To evaluate the PK, safety and tolerability of orally administered tafamidis meglumine at escalating doses > 120 mg To evaluate the PD stabilization effect of tafamidis meglumine on human TTR at escalating doses > 120 mg	240, 350, and/or 480 mg tafamidis meglumine solution, SD Placebo solution, SD	9 (per protocol, each subject to receive placebo and 2 of the tafamidis meglumine treatments)
B3461031 (3/ Belgium, Singapore, US)	16 Jan 2013 to 23 Apr 2013	R, PC, positive control, XO (OL moxifloxacin; DB tafamidis, open to sponsor)	To characterize the effect of a supra-therapeutic tafamidis concentration on the QTc interval relative to placebo in healthy volunteers. To examine the relationship between plasma tafamidis concentrations and QTc interval To evaluate the safety and tolerability of a supra-therapeutic concentration of tafamidis	400 mg moxifloxacin, SD 400 mg tafamidis meglumine solution, SD. Placebo solution, SD.	42

BE=bioequivalence; DB=double-blind; MD=multiple dose; N=number of subjects randomized to treatment; OL=open-label; PC=placebo-controlled; PD=pharmacodynamics (s); PK=pharmacokinetic (s); QTc= corrected QT interval; R=randomized; SD=single dose; TTR= transthyretin; US=United States; XO=cross-over

2.2.1. 20 mg タファミジスメグルミン 4 カプセルを反復投与した第 1 相試験（B3461056 試験）

B3461056 試験は，健康被験者に 20 mg タファミジスメグルミンを 4 カプセル（対照製剤）または 61 mg タファミジス遊離酸製剤（試験製剤）を反復投与したときの BE を評価することを目的とした，単施設無作為化非盲検クロスオーバー反復投与試験として実施した。
本試験結果は，本申請においては，健康被験者に 20 mg タファミジスメグルミン 4 カプセルを反復投与したときの PK 評価として使用した。30 例の被験者が 2 通りの投与順のいずれかに割り付けられ，各投与期間の間に 16 日間以上の休薬期間を設けた（Table 6）。全ての投与群で投与後 168 時間まで経時的に血漿試料を採取した。

Table 6. 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: B3461056 Report Body Table 1
Treatment A (Test) = tafamidis 61 mg soft gelatin capsule.
Treatment B (Reference) = commercial tafamidis meglumine 4 × 20 mg soft gelatin capsules.
n=number of subjects.

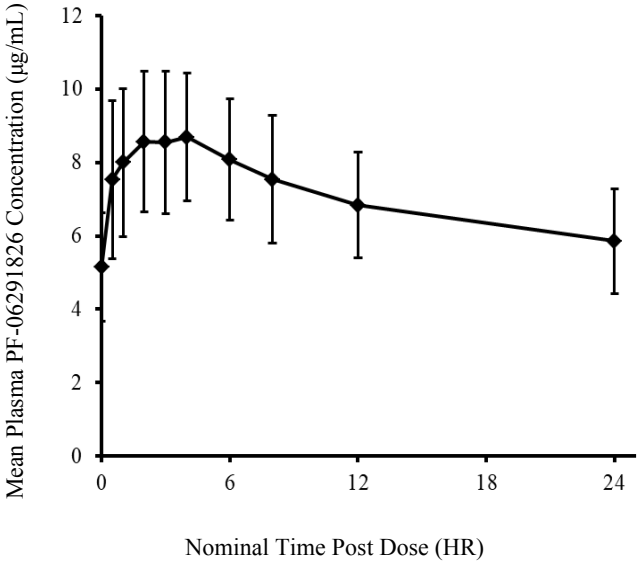
20 mg タファミジスメグルミン 4 カプセルを反復投与後 7 日目の PK パラメータを Table 7 に，血漿中タファミジス濃度推移を Figure 1 に示した。反復投与後 7 日目の血漿中濃度は速やかに上昇し，平均で約 2 時間後に C_{max} に達し，その後は緩徐に低下した。

Table 7. Plasma Tafamidis Pharmacokinetic Parameters Following Multiple Oral Doses on Day 7 (Study B3461056)

Parameter (units)	Tafamidis meglumine 4 × 20 mg capsules
N	30
AUC_{tau} (µg·hr/mL)	166.20 (20)
C_{max} (µg/mL)	9.09 (18)
T_{max} (hr)	2.00 (0.500-6.02)
C_{min} (ng/mL)	4900 (26)

Source: B3461056 Report Table 14.4.5.1.1
N = Number of subjects in the treatment group
Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max}.

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



Source: B3461056 Report Table 14.4.4.1.1
Data are mean±standard daviation, PF-06291826 is the compound number of tafamidis.

2.2.2. 単回用量漸増試験（B3461040 試験）

B3461040 試験は，240 mg を超えるタファミジスメグルミンを投与したときの安全性および PK を評価することを目的とした単施設プラセボ対照無作為化二重盲検（治験依頼者は非盲検）クロスオーバー用量漸増投与試験として実施した。本試験は，QTc 評価試験のために本薬の安全性の確認を目的としてプラセボもしくはタファミジス液剤をタファミジスメグルミンとして 240, 350 および 480 mg を単回投与した（Table 8）。各被験者に，実薬 2 用量とプラセボ 1 用量を 3 期の投与期間中に投与した。全ての投与群で投与後 120 時間まで経時的に血漿試料を採取した。

Table 8. Study Design（Study B3461040）

Sequence	Period 1	Period 2	Period 3
1 (3 subjects)	Placebo	350 mg	480 mg
2 (3 subjects)	240 mg	350 mg	Placebo
3 (3 subjects)	240 mg	Placebo	480 mg

Source: B3461040 Report Table 1.
The Period 2 dose was reduced from the planned 480 mg dose based on extrapolation of the PK data from Period 1.
The Period 3 dose of 480 mg was based on interpolation of the PK data from Periods 1 and 2.

2.2.2.1. 薬物動態の結果

タファミジス液剤をタファミジスメグルミンとして 240，350 および 480 mg 単回投与後の PK パラメータの要約を Table 9 に，用量補正した AUC_{inf} および C_{max} の個別値および幾何平均値のプロットを Figure 2 に示した。

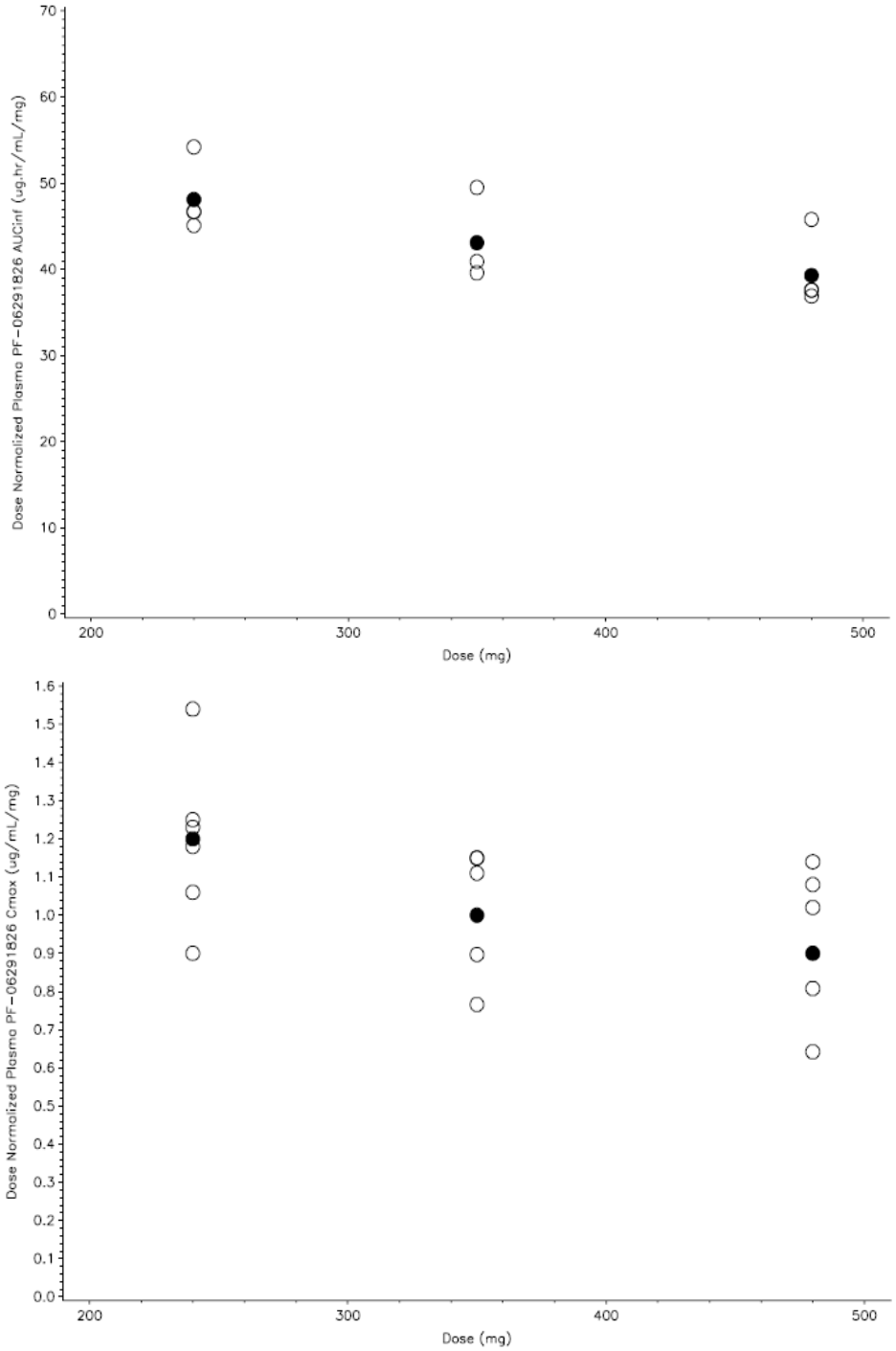
タファミジスの AUC_{inf} および C_{max} の幾何平均値は用量の増加に伴い高値を示した。用量補正した AUC_{inf} および C_{max} は，240 mg から 480 mg の用量範囲で，曝露量の増加が用量比例性から予測される値をわずかに下回った。全ての投与群で，AUC_{inf} および C_{max} の変動は類似していた［AUC_{inf} および C_{max} の変動係数（%CV）は，それぞれ 8%～12%および 18%～24%］。$t_{½}$の平均値は 41.1～47.9 時間で，全ての投与群で類似していた。

Table 9. Summary of Plasma Pharmacokinetic Parameters Following Single Oral Dose of Tafamidis Meglumine (Study B3461040)

	Parameter Summary Statistics[a] by Treatment		
Parameter (units)	**Tafamidis 240 mg [N, n=6, 4]**	**Tafamidis 350 mg [N, n=5, 3]**	**Tafamidis 480 mg [N, n=5, 4]**
AUC_{24} (µg·h/mL)	216.8 (12)	267.6 (8)	360.4 (14)
AUC_{inf} (µg·h/mL)	576.7 (8)	755.0 (12)	943.4 (10)
AUC_{last} (µg·h/mL)	518.3 (21)	652.6 (7)	941.6 (31)
C_{max} (µg/mL)	14.14 (18)	17.55 (18)	22.02 (24)
T_{max} (h)	1.8 (1.0-6.0)	2.0 (1.0-3.0)	3.1 (2.0-6.0)
$t_{1/2}$ (h)	47.9 (6.6)	42.8 (3.7)	41.1 (7.3)

Source: B3461040 Report Body Table 11
%CV=% coefficient of variation; N = number of subjects in the treatment group; n = number of subjects with reportable AUC_{inf} and $t_{1/2}$
a Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max} and arithmetic mean (±standard deviation) for $t_{1/2}$

Figure 2.　Dose-Normalized (to 20 mg Tafamidis Meglumine) Plasma Tafamidis AUC_{inf} and C_{max} by Dose of Tafamidis Meglumine Administered (Study B3461040)

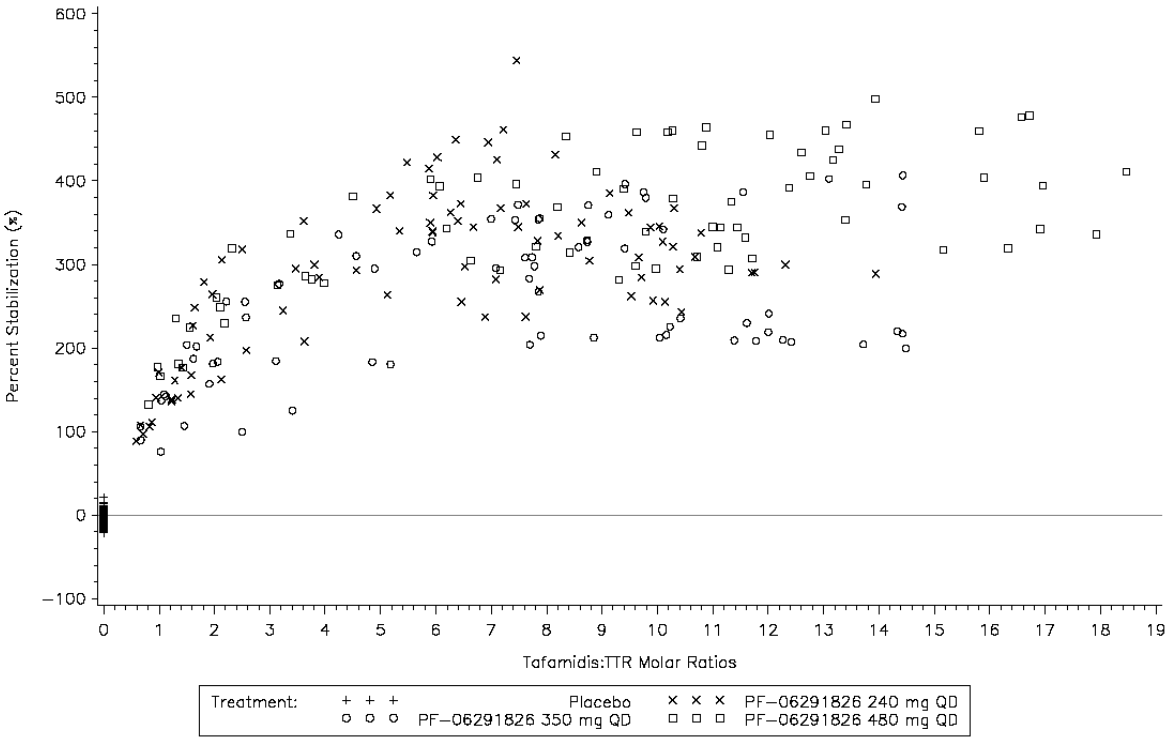


Source: B3461040 Report Body Figure 2
Upper panel is AUC_{inf} and lower panel is C_{max}.
Dots represent geometric means and circles represent individual subjects.
Normalized to the clinical Phase 3 dose of tafamidis 20 mg.

2.2.2.2. 薬力学試験結果

TTR の安定化率に対する評価は，横軸にタファミジスと TTR のモル濃度比（TTRR）を，縦軸に安定化率をプロットして実施し，TTR を安定化させるために必要なタファミジスの血漿中濃度を推定した（Figure 3）。初回申請時資料においては，健康被験者に 20 mg タファミジスメグルミン 1 カプセルまたは 2 カプセル（40 mg）を投与後の TTR の安定化率を評価した（B3461009 試験）。タファミジスの投与量は 40 mg までであり，TTRR は最大約 2.5 までの評価であった（初回申請資料 2.2.7.1 項参照）。B3461040 試験では，480 mg まで投与し，B3461009 試験で評価した TTRR 以上の時の安定化率が評価可能であった。その結果，幅広いタファミジス濃度でのモル濃度比が計算され，タファミジスメグルミン 80 mg 投与により TTR の安定化率は最大値に近づいたことから，80 mg 投与により 20 mg 投与以上の効果が得られる可能性が示唆された。TTR4 量体の安定化作用は，タファミジス濃度に依存することが示され，プラセボ群では，安定化作用は認められなかった。

Figure 3.　Scatter Plot of TTR Percent Stabilization vs Tafamidis:TTR Molar Ratio by Treatment (Study B3461040)



Source: B3461040 Report Body Figure 3
QD=once daily; TTR= transthyretin;
Note: Each treatment was administered as a single dose.

2.2.3. QTc 間隔への影響を検討する試験（B3461031 試験）

B3461031 試験は，予定臨床推奨用量で投与したときの血漿中濃度を超えるタファミジス濃度が QTc に与える影響を評価することを目的とし，外国人健康被験者を対象としたプラセボおよび陽性対照無作為化 3 期クロスオーバー試験である。モキシフロキサシン 400 mg，タファミジス液剤 400 mg もしくはプラセボを単回投与した（各投与間に 14 日間以上の休薬期間を設定した）。タファミジス液剤またはプラセボへの割り付けについては，被験者および治験スタッフ（薬剤師以外）は盲検とし，治験依頼者は非盲検とした。また，モキシフロキサシン投与は非盲検とした。第 1 日目の投与前 1，0.5 および 0 時間，ならびに投与後 1，1.5，2，3，4，6，12 および 24 時間に 12 誘導心電図（ECG）測定を各 3 回実施した。薬剤投与前および投与後 24 時間までの ECG 測定とほぼ同時刻に血漿試料を採取し，タファミジス液剤投与群の試料を分析した。

2.2.3.1. 薬物動態の結果

タファミジスメグルミン液剤をタファミジスメグルミンとして 400 mg 単回経口投与したときの PK パラメータを Table 10 に示した。タファミジスの血漿中濃度は速やかに上昇して 2 時間で C_{max} に達し，その後は緩徐に低下した。

Table 10. Summary of Plasma Pharmacokinetic Parameters Following Single Oral Dose of Tafamidis Meglumine 400 mg Solution (Study B3461031)

Parameter (units)[a]	Parameter Summary Statistics n=42
AUC_{24} (µg.h/mL)	305.4 (15)
C_{max} (µg/mL)	20.36 (18)
T_{max} (h)	2.0 (1.0-6.0)

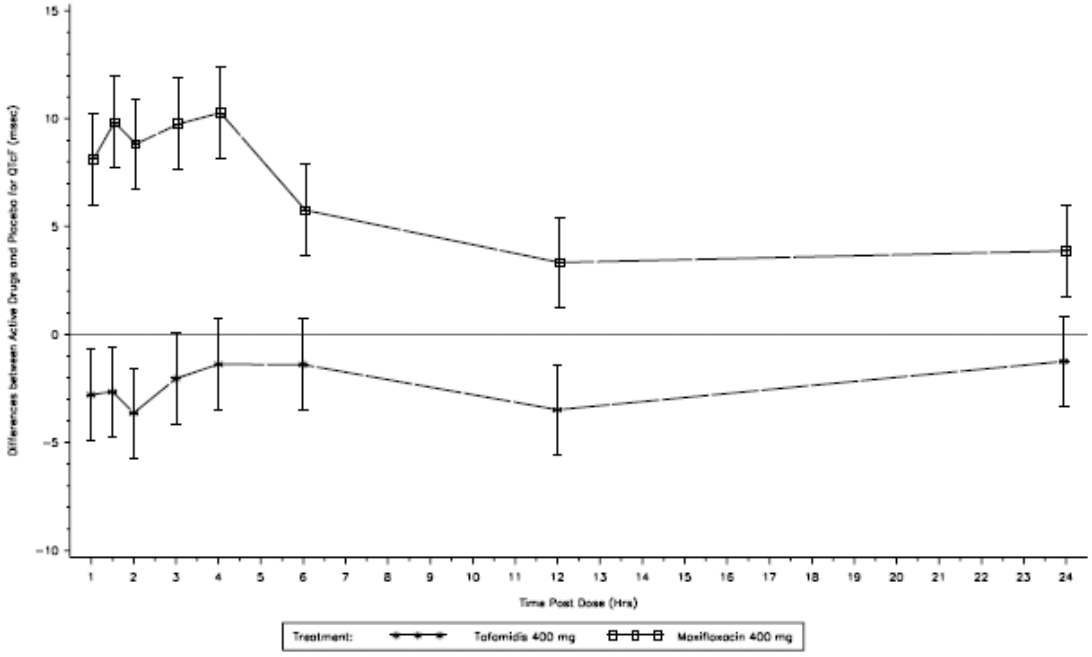
Source: B3461031 Report Body Table 11
%CV=% coefficient of variation; N=Number of subjects in the treatment group and contributing to the summary statistics.
a. Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max}.

2.2.3.2. 心電図の結果

モキシフロキサシン 400 mg とプラセボ投与時，およびタファミジス液剤 400 mg とプラセボ投与時の Fridericia 法により心拍数で補正した QT（QTcF）についてベースラインで補正した平均値の差［90%信頼区間（CI）］を Figure 4 に示した。投与後の各時点の 400 mg タファミジス投与時のベースラインで補正した QTcF についてプラセボ投与と比較した結果を Table 11 に示した。

プラセボ群と比較して，治療濃度を超えるタファミジス液剤 400 mg を単回投与後，測定時期を一致させた QTcF に臨床的に意味のある影響は認められなかった。投与後の全ての時点における両側 90% CI の上限（片側 95% CI の上限と同等）は，10 msec 未満（最高値は+0.86 msec）であり，タファミジスが QTc を延長させないと判断する基準を満たした。一方，モキシフロキサシンおよびプラセボの平均値の差が両側 90% CI の下限で 5 msec 超であり，QT/QTc 延長を検出する十分な感度を有する試験と判断した。

Figure 4.　Adjusted Mean Differences between Tafamidis Meglumine 400 mg and Placebo and Moxifloxacin 400 mg and Placebo for QTcF With 90% Confidence Intervals (Study B3461031)



Source: B3461031 Report Body Figure 2
Mean of triplicate collections at each time point was used in the analysis.
Mean differences and the associated 90% CIs were obtained from mixed-effect model.

Table 11.　Summary of Statistical Analysis of Tafamidis 400 mg Compared to Placebo for QTcF (Study B3461031)

Time Post-Dose (h)	Adjusted Mean		Difference (Tafamidis-Placebo) (msec)	90% Confidence Interval (msec)
	Tafamidis (msec)	Placebo (msec)		
1	407.85	410.64	-2.79	-4.89, -0.69
1.5	408.65	411.30	-2.65	-4.75, -0.55
2	408.43	412.07	-3.64	-5.74, -1.54
3	408.39	410.43	-2.04	-4.14, 0.06
4	409.58	410.97	-1.38	-3.48, 0.72
6	403.51	404.91	-1.39	-3.50, 0.71
12	405.12	408.61	-3.49	-5.59, -1.39
24	407.61	408.85	-1.24	-3.35, 0.86

Source: B3461031 Report Body Table 12
Note:　Mean of triplicate collections at each time point was used in the analysis.　Repeated measures model with sequence, period, time, treatment and time-by-treatment as fixed effects, subject within sequence as a random effect and baseline QTcF as a covariate.

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. タファミジスの薬物動態

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

タファミジスの PK に及ぼす内因性要因の影響を検討するために，母集団 PK 解析を実施した（1.1.2.3 項および 5.3.3.5.1 項，　Population PK modeling of PF-06291826 Study Report PMAR-EQDD-B346a-Other-452 参照）。解析に用いる試験および共変量などのモデル構築の方針は PMAP で事前に規定して実施した（5.3.3.5.1 項, PMAR-EQDD-B346a-Other-452,参照）。

データセットとして, 760 例の被験者から得られた 13123 ポイント（健康被験者 333 例, ATTR-CM 患者 292 例および ATTR-PN 患者 135 例）を用いた。最終的に，解析からの除外基準に該当するデータや定量限界値未満のデータを除いた合計 11472 ポイントのデータを用いて母集団 PK 解析を実施した。本解析で使用した試験の薬剤の処方を Table 12 に示した。

解析データセットの被検者背景は，男性被験者が 639 例，女性被験者が 121 例，年齢の中央値は 49.5 歳（範囲 : 18～88 歳）および体重の中央値は 76 kg（範囲 : 32～133.8 kg）であった。人種は，白人 584 例，黒人 61 例，アジア人 69 例およびその他 45 例であった。ベースラインの CL_{cr} の中央値は，93.7 mL/min（範囲 : 17.4～220.6 mL/min）であった。第 1 相試験で肝機能障害を有する被験者の試験（B3461016 試験）に登録された，中等度および軽度肝機能障害を有する被験者それぞれ 9 例を含めた（Table 13 および Table 14）。

Table 12.　Description of Formulation Variable Used in the Covariate analysis

FORMU[a]	FORM[b]	Description	Study
0	1	Meglumine soft gelatin capsule manufactured by Pii, reference formulation	Fx-004, Fx-005, Fx-006, Fx1A-105, Fx1A-108c, Fx1A-109, Fx1A-201, Fx1B-201, B3461009, B3461010, B3461028, B3461030, B3461044, B3461051, B3461052, B3461054, B3461056
	8	Meglumine soft gelatin capsule manufactured by Catalent, reference formulation	B3461028, B3461030, B3461044
1	2	Meglumine solution in 7.5% Vitamin E TPGS	Fx-002, Fx-003, Fx-004, Fx1A-107
2	9	Meglumine solution in 2% Vitamin E TPGS	B3461031, B3461040
3	3	Free acid tablet[c]	B3461030, B3461050
	4	Free acid tablet[c]	B3461051
4	5	Free acid soft gelatin capsule 1	B3461052
	6	Free acid soft gelatin capsule 2	B3461052, B3461054, B3461056

[a] Grouped variable to be used in the covariate analysis; [b] Variable in the analysis dataset; [c] FORM = 3 and FORM = 4 were the same free acid tablet formulation; Pii = Pharmaceutics International Incorporated ; TPGS = d-alpha-tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate

Table 13. Categorical Covariates Summary

Covariate	Level	Number of Subjects (%)
Total	Total	760 (100)
Sex	Female	121 (15.9)
	Male	639 (84.1)
Race	Asian	69 (9.1)
	Black	61 (8)
	Other	45 (5.9)
	Unknown	1 (0.1)
	White	584 (76.8)
Population	ATTR-CM	292 (38.4)
	ATTR-PN	135 (17.8)
	Healthy	333 (43.8)
Hepatic impairment	Mild	9 (1.2)
	Moderate	9 (1.2)
	Normal	742 (97.6)
Food[a c]	Fasted	323 (42.5)
	Fed - FORMU0	30 (3.9)
	Fed - FORMU1	9 (1.2)
	Fed - FORMU3	12 (1.6)
	Fed - FORMU4	22 (2.9)
	Unknown	427 (56.2)
Formulation[b c]	FORMU0	644 (84.7)
	FORMU1	51 (6.7)
	FORMU2	50 (6.6)
	FORMU3	48 (6.3)
	FORMU4	66 (8.7)

ePharmacology artifact ID RA14692145. Line 1 substituted.

[a] Some subjects participated in both fed and fasted group (crossover study) and therefore total number of subjects exceeds 760; [b] Some subjects were given multiple formulations (crossover study) and therefore total number of subjects exceeds 760; [c] Description of each formulation is available in Table 12

ATTR-CM=transthyletin amyloid cardiomyopathy; ATTR-PN= transthyletin amyloid

Table 14. Continuous Covariate Summary

Covariate	Statistic	Healthy	ATTR-PN	ATTR-CM	Combined
Weight (kg)	Mean	76.1	65.1	80.1	75.7
	Median	76.1	63	79.25	76
	SD	12	13.8	14.5	14.3
	Min	39.3	32	42	32
	Max	109.4	107.7	133.8	133.8
Age (yrs)	Mean	34.8	44.5	74.7	51.9
	Median	34	38	75	49.5
	SD	11.2	15.3	6.9	21.3
	Min	18	24	46	18
	Max	65	76	88	88
Baseline CrCL (mL/min)	Mean	123.7	101.7	56.4	93.9
	Median	122.1	100.8	54	93.7
	SD	26.8	33.8	20	40.2
	Min	56.4	34	17.4	17.4
	Max	220.6	208.4	203.5	220.6
Baseline ALT (U/L)	Mean	24	23.7	23.7	23.8
	Median	22	20	21.5	21
	SD	10	13.5	10.9	11
	Min	9	5	7	5
	Max	77	80	101	101
Baseline AST (U/L)	Mean	26	23.5	30.9	27.5
	Median	24	21	29	25
	SD	12.2	8.7	11.4	11.7
	Min	13	10	12	10
	Max	183	61	110	183
Baseline billirubin (mg/dL)	Mean	0.8	0.5	1	0.8
	Median	0.759	0.4	0.818	0.7
	SD	0.4	0.3	0.6	0.5
	Min	0.2	0.1	0.2	0.1
	Max	3.154	3.158	4.088	4.088
Baseline albumin (g/dL)	Mean	4.4	4.3	4.1	4.3
	Median	4.5	4.4	4.1	4.3
	SD	0.5	0.4	0.3	0.4
	Min	1.6	3.2	2.8	1.6
	Max	5.4	5.1	5.1	5.4

ePharmacology artifact ID RA14692146. Line 1 substituted.

CrCL = creatinine clearance; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; SD = standard deviation; ATTR-CM = transthyretin amyloid cardiomyopathy; ATTR-PN = transthyretin amyloid polyneuropathy; For one subject with missing baseline albumin, population median value was used.

健康被験者および ATTR-PN 被験者と比較して，ATTR-CM 被験者の年齢は高く（ATTR-CM 被験者の平均値は 74.7 歳に対し，健康被験者および ATTR-PN 被験者の平均値はそれぞれ 34.8 歳および 44.5 歳），CL_{cr} のベースライン値は低かった（ATTR-CM 被験者の平均値は 56.4 mL/min に対し，健康被験者および ATTR-PN 被験者の平均値はそれぞれ 123.7 mL/min および 101.7 mL/min）。また，他の被験者集団と比較して，ATTR-PN 被験者の体重は軽かった（ATTR-PN 被験者の平均値は 65.1 kg に対し，健康被験者および ATTR-CM 被験者の平均値はそれぞれ 76.1 kg および 80.1 kg）。各被験者集団の他の共変量の分布は比較的類似していた。

母集団 PK モデル（最終モデル）および各パラメータの推定値（Table 15）を以下に示した。

$$CL/F_i = \theta_1 \times \left(\frac{BWT}{75}\right)^{\theta_{16}} \times (1+\theta_{18} \times AGE2) \times (1+\theta_{20} \times HEPI2) \times \exp(\eta_{CL/F_i})$$

i: 被検者，BWT：体重(kg)，AGE2: 1:年齢≥65 歳, 0: 年齢<65 歳
HEPI2: 1: 中等度の肝機能障害，0: その他

$$V_c/F_i = \theta_2 \times \left(\frac{BWT}{75}\right)^{\theta_{17}} \times exp(\eta_{Vc/F_i}),\quad Q/F = \theta_3 \times \left(\frac{BWT}{75}\right)^{\theta_{16}},\quad V_p/F = \theta_4 \times \left(\frac{BWT}{75}\right)^{\theta_{17}} \times exp(\eta_{Vp/F_i})$$

$$TVK_a = \theta_5^{(1-FORMU1)\times(1-FORMU3)} \times \theta_8^{(1-FORMU1)} \times \theta_9^{(1-FORMU3)} \times (1+\theta_{10} \times FORMU4) \times (1+\theta_{13} \times FED \times FORMU4) \times (1+\theta_{14} \times FED \times (FORMU0+FORMU1+FORMU2)) \times exp(\eta_{Ka_i})$$

FED: 0: 絶食時投与，1: その他

$$F_i = 1 \times (1+\theta_{11} \times FORMU2) \times (1+\theta_{12} \times FORMU3) \times (1+\theta_{12} \times FORMU4) \times (1+\theta_{21} \times PTST1)$$

PTST1: 1: ATTR-PN，0: その他

$$lag\ time = \theta_7$$

残差変動

第 1 相試験　$log(Y_{i,j}) = log(F_{i,j}) + \theta_6 \times \varepsilon_{i,j}$，　第 2/3 相試験　$log(Y_{i,j}) = log(F_{i,j}) + \theta_{15} \times \varepsilon_{i,j}$

$Y_{i,j}$: 被検者 i，時間 j の血漿中濃度実測値，$F_{i,j}$: 被検者 i，時間 j のモデルからの推定値，ε~N(0,1)

Table 15.　Parameter estimate of the final pharmacokinetic model

Parameter	Estimate	95% CI
CL/F (L/h); θ_1	0.228	(0.220,0.236)
Vc/F (L); θ_2	11.5	(11.2,11.8)
Q/F (L/h); θ_3	0.230	---
Vp/F (L); θ_4	4.51	(4.12,4.89)
Ka (h^{-1}); θ_5	3.13	(2.62,3.65)
P1 Residual Error; θ_6	0.386	(0.380,0.392)
Lag time (h) ; θ_7	0.426	(0.419,0.432)
FORMU1 Ka (h^{-1}); θ_8	7.09	(3.84,10.3)
FORMU3 Ka (h^{-1}); θ_9	2.32	(1.83,2.82)
FORMU4; θ_{10}	-0.814	(-0.850,-0.777)
FORMU2 effect on F1; θ_{11}	-0.111	(-0.163,-0.0589)
FORMU3,4 effect on F1; θ_{12}	-0.133	(-0.156,-0.111)
Food on FORMU4 ka; θ_{13}	0.498	(0.202,0.794)
Food on FORMU0,1,2 ka; θ_{14}	-0.858	(-0.879,-0.836)
P2 Residual Error; θ_{15}	0.247	(0.238,0.255)
WT exponent for CL/F and Q/F; θ_{16}	0.618	(0.489,0.746)
WT exponent for Vc/F and Vp/F; θ_{17}	0.545	(0.422,0.667)
AGE2 on CL/F; θ_{18}	-0.145	(-0.188,-0.102)
HEPI2 on CL/F; θ_{20}	0.576	(0.254,0.897)
PTST1 on F1; θ_{21}	-0.173	(-0.226,-0.120)
$\omega_{CL/F}^2$	0.0971	(0.0861,0.108)
$\omega_{CL/F\text{-}Vc/F}^2$	0.0212	(0.0126,0.0299)
$\omega_{Vc/F}^2$	0.0220	(0.0151,0.0289)
$\omega_{Vp/F}^2$	0.237	(0.164,0.310)
ω_{Ka}^2	2.11	(1.72,2.51)

解析結果の要約を以下に示す。

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

- CL/F，見かけの中央コンパートメント分布容積（V_c/F），見かけのコンパートメント間クリアランス（Q/F）および見かけの末梢コンパートメント分布容積（V_p/F）はそれぞれ 0.228 L/hr, 11.5 L, 0.230 L/hr および 4.51 L であった。製剤の一次吸収速度定数（Ka）およびバイオアベイラビリティ（F）に及ぼす影響および食事の Ka に及ぼす影響を構造モデルに組み込んだ。さらに，共変量検索により，年齢および中等度の肝機能障害の CL/F に及ぼす影響，および ATTR-PN の F に及ぼす影響を有意な共変量として選択した。

- PK パラメータに対するベースライン体重の影響を解析するために, アロメトリックモデルを使用した。アロメトリック指数の推定値は CL/F および Q/F で 0.618, V_c/F および V_p/F で 0.545 であった。57.5 kg から 93 kg（全データの 10～90 パーセンタイル）の範囲で，75 kg の被検者（総被検者の中央値）と比較して，CL/F および Q/F はそれぞれ 0.85 倍から 1.14 倍に，V_c/F および V_p/F は 0.87 倍から 1.12 倍に変化し体重の影響は 20%未満であり，臨床的に意味のある影響ではないと判断した。

- 年齢は，CL/F の有意な共変量であった。65 歳以上の被験者の CL/F は 65 歳未満の被験者と比較して，14.5%低く，その変化は 20%未満であり，65 歳以上の被験者に対する用量調節の必要はないと考えられる。

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

- CL/F に対するベースラインの CL_{cr} の影響は統計学的に有意ではなかったことから，腎機能障害の被験者に対する用量調節は不要である。

3.1.2. タファミジスメグルミンの吸収，分布，代謝および排出の要約

3.1.2.1. 吸収

タファミジスメグルミン 20 mg 製剤を 1 または 4 カプセルを反復投与した場合，曝露量は用量の増加に伴って増加した。

タファミジスは，受動経細胞路によって Caco2 単層に効率的に輸送される。検討したトランスポーター［多剤耐性関連蛋白質 2（MRP2）もしくは P-糖蛋白質（P-gp）］はいずれもタファミジスの輸送に関与していなかった。

3.2. 用量および曝露 - 反応関係

3.2.1. QTc 延長

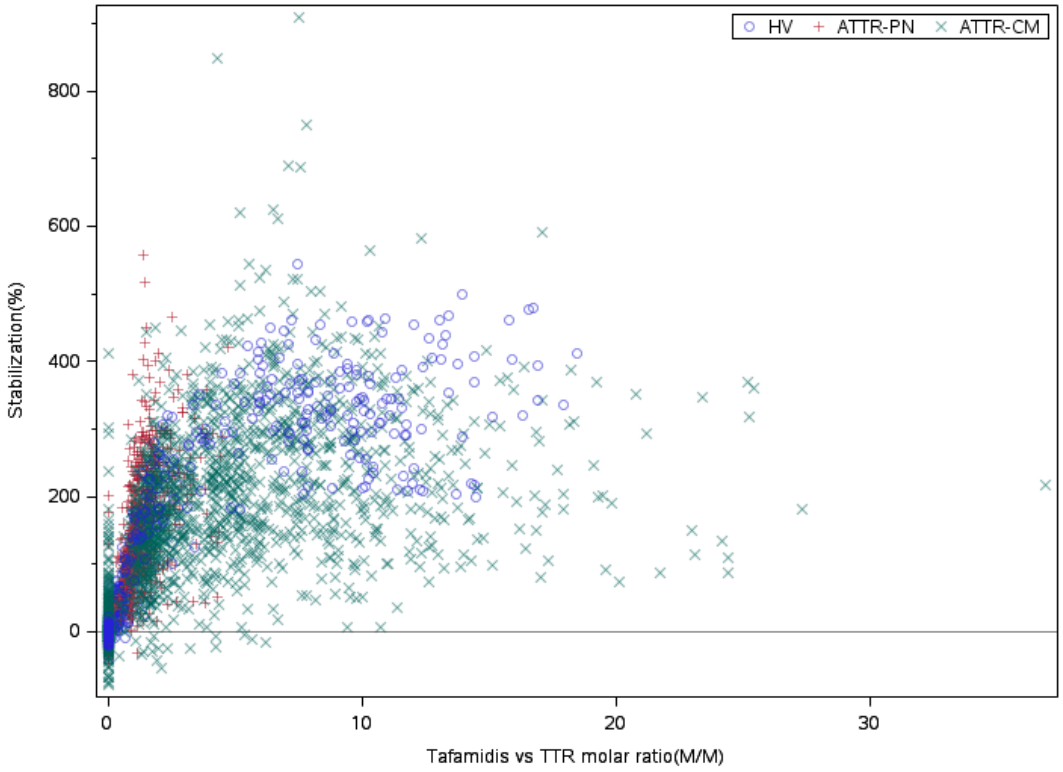
B3461031 試験で，健康被験者に高用量の 400 mg タファミジスメグルミンを単回投与したとき，QTc の延長は認められなかった（2.2.3 項参照）

3.2.2. 薬力学

健康被験者および ATTR アミロイドーシス患者から得られたデータを用いて，タファミジス:TTR のモル濃度比に対する TTR の安定化率（%）を評価することを目的として母集団 PK/PD 解析を実施した（1.1.2.4 項および 5.3.3.5.3 項，PMAR-EQDD-B346b-Decision-Point 4-808, Amendment Study Report 参照）。

利用可能な全データを用いて TTRR に対する TTR の安定化率（%）を評価することを目的とした曝露反応解析を実施した（5.3.3.5.3 項, PMAR-EQDD-B346b- Decision-Point 4-808, Amendment Study Report 参照）。本解析は，非線形混合効果モデル（NONMEM software, version 7.4.1）を用いてモデルを構築した。PD パラメータに及ぼす影響について検討した因子は，人種（外国人対日本人），患者型（健康被験者，ATTR-PN，ATTR-CM），および遺伝子型であった。遺伝子型は，ATTR-PN 患者では非 Val30Met と Val30Met，ATTR-CM 患者では野生型と変異型であった（Table 16）。TTR の安定化率とタファミジス:TTR のモル濃度比の関係を Figure 5 に示す。TTR の安定化率はタファミジス：TTR のモル濃度比が増加するにしたがって大きくなるが，一定以上の濃度比でプラトーになる傾向が見られた。

Figure 5.　Relationship between TTR stabilization (%) and the molar ratio of Tafamidis to TTR concentration



Source: Module 5.3.3.5.3 Report PMAR-EQDD-B346b- Decision-Point 4-808, Amendment, Figure 2.
TTR= transthyretin; HV= healthy volunteer; ATTR-PN= transthyretin amyloid polyneuropathy; ATTR-CM= tranthyretin amyloid cardiomyopathy

TTR の安定化率とタファミジス:TTR のモル濃度比の関係はシグモイド E_{max} モデルで解析した。E_{max} には，経時的な変化を考慮した。ATTR-CM 患者における最大反応の 50%の効果を得るために必要なモル比（EC_{50}）の中央値は 0.897（95% CI : 0.740, 1.21）で最大反応（E_{max}）は 236%（95% CI : 218%, 265%）であった。E_{max} は，年間 12.8%の時間依存的な減少を示した。最終モデルからのモンテカルロシミュレーションに基づくと，ATTR-CM 患者における 6 ヵ月時点での TTR 安定化率の予測平均値は，20 mg 投与群では 148%（95% CI : 140%, 155%），80 mg 投与群では 205%（95% CI : 194%, 217%）であった。この結果から，80 mg 投与群の方が 20 mg 投与群よりも高い安定化率を示すことが示唆された。この分析の結論を以下に示す。

- TTR の安定化率とタファミジス : TTR のモル濃度比は TTR の安定化率が得られた 11 試験の結果を用いて，シグモイド E_{max} モデルで適切に解析された。

- 被験者背景（健康被験者，ATTR-PN 患者および ATTR-CM 患者）は，E_{max} と EC_{50} の両方に対して有意な予測因子であった。最大の安定化率は，健康被験者，ATTR-PN 患者および ATTR-CM 患者でそれぞれ 354%, 279%および 236%であった。EC_{50} は ATTR-CM と ATTR-PN

患者で共通のパラメータとして推定し，その推定値は 0.897 であった。健康被験者での EC_{50} は 2.23 であった。

- E_{max} は時間経過とともに減少したが，減衰率は低く，年間 12.8%であった。
- TTR 安定化率の平均値は，タファミジスメグルミン 20 mg 投与群（148%）と比較して，80 mg 投与群（205%）においてより大きいことが示された。

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

上述の 3 例の被験者の被験者番号は, [redacted], [redacted] および [redacted] であった。3 例のベースライン New York Heart Association（NYHA）心機能分類は II 度であり，いずれもタファミジスメグルミン 80 mg 投与群に無作為に割り付けられた。Time-to-event（TTE）解析において，死因を問わない死亡の予測因子としてベースライン左室駆出率（LVEF）および脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 末端フラグメント（NT-proBNP）を含む 5 つのベースライン値を特定した（3.2.4 項参照）。これらのベースライン値からは，3 例がプラセボ群に割り付けられたとしても，予測される生存確率は比較的高い 0.714 以上であった。3 例はいずれもタファミジスメグルミン 80 mg 投与群に割り付けられていたことから，予測される生存確率は 0.835 超であった。しかし，これら 3 例の患者では，個々のベースライン値の特徴のみからは，LVEF を除いて，結果の予測ができなかった。ベースライン LVEF が非常に低かった（25%）1 例の被験者（[redacted]）は 604 日目に死亡し，一方，ベースライン LVEF がそれぞれ 70%および 79%であった 2 例は 30 ヵ月の試験期間中生存していた。

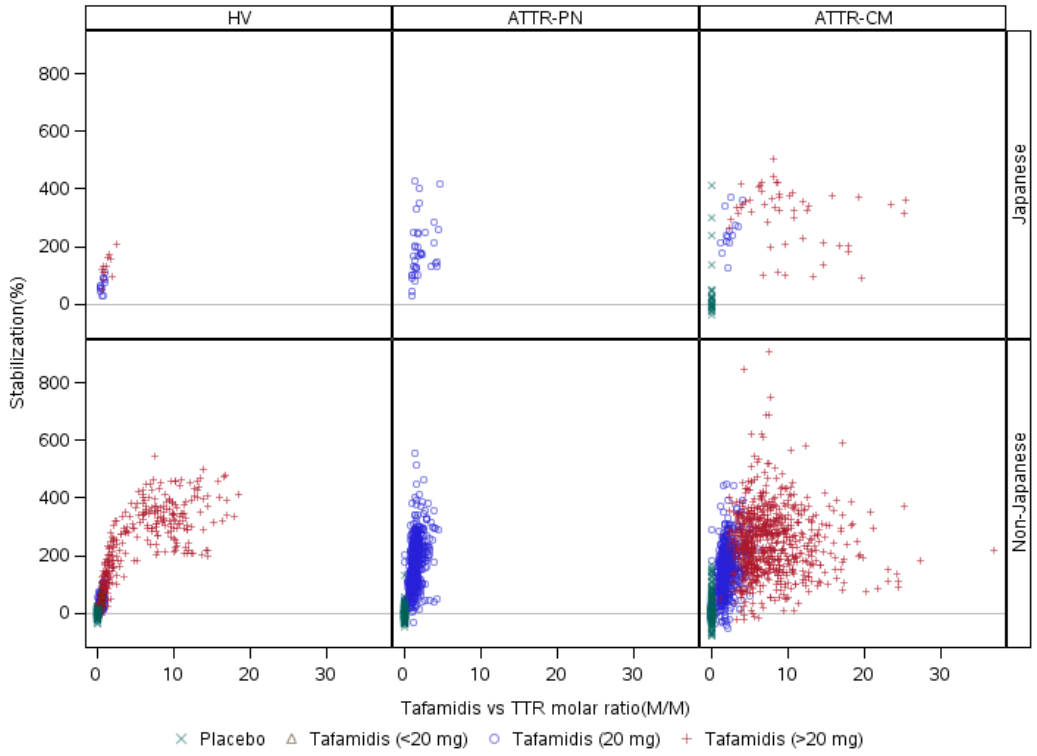
Table 16. Demographic Data at Baseline for PMAR-EQDD-B346b-Decision-Point 4-808, Amendment Study

		HV						ATTR-PN				ATTR-CM			All
Study (B346-)		1009	1012	1014	1015	1040	All	1010	1020[a]	1022	All	1025	1028	All	
#of subject		18	19	20	36	9	102	10	123	19	152	35	371	406	660
Dose (mg)	0	0	0	0	11	3	14	0	60	0	60	0	154	154	228
	15	0	0	0	6	0	6	0	0	0	0	0	0	0	6
	20	9	19	20	4	0	52	10	63	19	92	35	72	107	251
	30	0	0	0	6	0	6	0	0	0	0	0	0	0	6
	40	9	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	9
	60	0	0	0	5	0	5	0	0	0	0	0	0	0	5
	80	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	145	145	145
	120	0	0	0	4	0	4	0	0	0	0	0	0	0	4
	240	0	0	0	0	6	6	0	0	0	0	0	0	0	6
Gender	Male	18	19	20	30	9	96	7	56	12	75	32	344	376	547
	Female	0	0	0	6	0	6	3	67	7	77	3	27	30	13
Race	White	5	17	18	33	0	73	0	109	17	126	31	319	350	549
	Black	0	1	1	2	0	4	0	0	1	1	3	34	37	42
	Asian	12	1	1	0	9	23	10	0	0	10	0	15	15	48
	Other	1	0	0	1	0	2	0	14	1	15	1	3	4	21
Ethnic	Japanese	12	0	0	0	0	12	10	0	0	10	0	14	14	36
	Non-Japanese	6	19	20	36	9	90	0	123	19	142	35	357	392	624
Subject	Genotype														
HV	N/A	18	19	20	36	9	102	0	0	0	0	0	0	0	102
ATTR-PN	Val30Met	0	0	0	0	0	0	9	123	0	132	0	0	0	132
	Non-Val30Met	0	0	0	0	0	0	1	0	19	20	0	0	0	20
ATTR-CM	Wild type	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	31	309	340	340
	Variant	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	62	66	66
Age (y)	Mean (SD)	28.22 (7.63)	28.16 (8.60)	22.05 (4.25)	34.75 (14.54)	31.22 (9.13)	29.57 (11.31)	60.10 (13.02)	39.20 (12.82)	61.63 (9.96)	43.38 (15.14)	75.89 (4.59)	74.53 (6.69)	74.65 (6.54)	60.48 (20.92)
	Min, Max	19.00, 51.00	19.00, 46.00	18.00, 33.00	19.00, 65.00	24.00, 54.00	18.00, 65.00	35.00, 73.00	22.00, 74.00	43.00, 76.00	22.00, 76.00	68.00, 86.00	46.00, 88.00	46.00, 88.00	18.00, 88.00
Weight (kg)	Mean (SD)	68.72 (7.69)	76.67 (8.19)	82.65 (10.55)	74.06 (9.43)	70.30 (7.29)	74.95 (9.97)	54.73 (10.14)	63.88 (12.59)	73.75 (16.16)	64.51 (13.52)	78.50 (13.71)	80.09 (13.97)	79.96 (13.94)	75.63 (14.72)
	Min, Max	57.50, 83.00	65.50, 95.20	64.00, 102.00	48.00, 91.50	58.80, 83.90	48.00, 102.00	41.90, 71.70	32.00, 100.00	50.00, 75.00	32.00, 107.70	48.90, 117.70	79.50, 125.90	42.00, 125.90	32.00, 125.90

Source: ePharmacology artifact ID RA15113878
a: Common for Study B3461021
Dose means randomized dose.
HV= healthy volunteer; N/A= not available
ATTR-CM=transthyletin amyloid cardiomyopathy; ATTR-PN= transthyletin amyloid polyneuropathy, SD= standard daviation

日本人と外国人のタファミジス：TTR モル濃度比に対する TTR の安定化率（%）を Figure 6 に示す。日本人と外国人のタファミジス：TTR モル濃度比に対する TTR の安定化率（%）は類似しており，タファミジス：TTR モル濃度比の増加に伴って安定化率も増加する傾向を示した。TTR の安定化率 (%) は，20 mg 群と 20 mg を超える投与量群で類似した安定化率を示していたが，20 mg を超える投与群の方が 20 mg 群に比べて高い傾向がみられた。

Figure 6.　TTR Stabilization Analysis for Japanese and Non-Japanese



Source: Module 5.3.3.5.3 Report PMAR-EQDD-B346b- Decision-Point 4-808, Amendment, Figure A10.6

ATTR-CM= tranthyretin amyloid cardiomyopathy; ATTR-PN= transthyretin amyloid polyneuropathy; TTR= tranthyretin

3.2.3. タファミジスメグルミン製剤の用量設定根拠

ATTR-CM の治療として申請する用法・用量は，B3461028 試験で用いられたタファミジスメグルミン 80 mg QD 投与である。

B3461028 試験のプロトコール作成時に，FDA からの提案を受けて，2 用量（20 mg および 80 mg）での試験実施を検討し，非臨床安全性マージン［ラットの無毒性量（NOAEL）における AUC_{24} と比較して 14~19 倍，イヌの NOAEL における AUC_{24} と比較して 8.7~11 倍（CTD 2.6.6.9.3）］な

どを考慮して 80 mg の用量を加えることとした。この試験結果から, 80 mg を投与したときの TTR の安定化率はタファミジスメグルミン 20 mg を投与したときの安定化率を超え，80 mg を投与したときの平均定常状態時の最小血漿中濃度（$C_{min,ss}$）から $C_{max,ss}$ の範囲でタファミジス：TTR のモル濃度比が TTR 安定化のプラトー領域に近づくまたは入ることが予想された。

ATTR-CM の推奨用量は, B3461028 試験におけるタファミジスメグルミン 20 mg および 80 mg の有効性および安全性の結果に基づいて設定したが，B3461028 試験は用量反応試験として実施しておらず，用量の違いによる臨床結果を評価できなかった。ただし，NT-pro BNP（p=0.0468）およびトロポニン I（p=0.2479）などの心臓バイオマーカーに対して 80 mg の効果が高いことが示唆された。

NONMEM により，死因を問わない死亡および心血管事象に関連する入院頻度に対する母集団用量反応解析を実施した。この結果から, 20 mg と 80 mg 用量群の有効性を裏付けることができた。また，上述した心臓バイオマーカーは死因を問わない死亡および心血管事象に関連する入院頻度に対する予測因子も同定することが可能となる。死因を問わない死亡および心血管事象に関連する入院頻度に対してタファミジスメグルミン 20 mg および 80 mg との間に差は認められず，また曝露量との間に関連が確認されなかったが，モデル解析で有意な予測因子と特定された共変量の一つとして，トランスサイレチン型心筋症の患者に対する早期の治療はより良好な治療成績をもたらす可能性があることが示された。

ATTR-CM の推奨用量は，B3461028 試験の延長試験である B3461045 試験の生存データにも基づいている。この試験では，80 mg 投与を受けた被験者で 20 mg 投与を受けた被験者と比べて死因を問わない死亡のリスクが 10.2%低下した（p=0.6395）

3.2.3.1. B3461028 試験

B3461028 試験では，タファミジスメグルミン 80 mg 投与群，20 mg 投与群およびプラセボ投与群に 2:1:2 の割合で無作為化され，80 mg 投与群の被験者（176 例）が 20 mg 投与群の被験者（88 例）と比較してほぼ 2 倍多く割り付けられた。2 用量間での安全性プロファイルは類似しており，80 mg 投与群でリスクが増大することはなく，初回申請時に評価した ATTR-PN 被験者と比較して ATTR-CM 被験者で特有な有害事象も認められなかった。

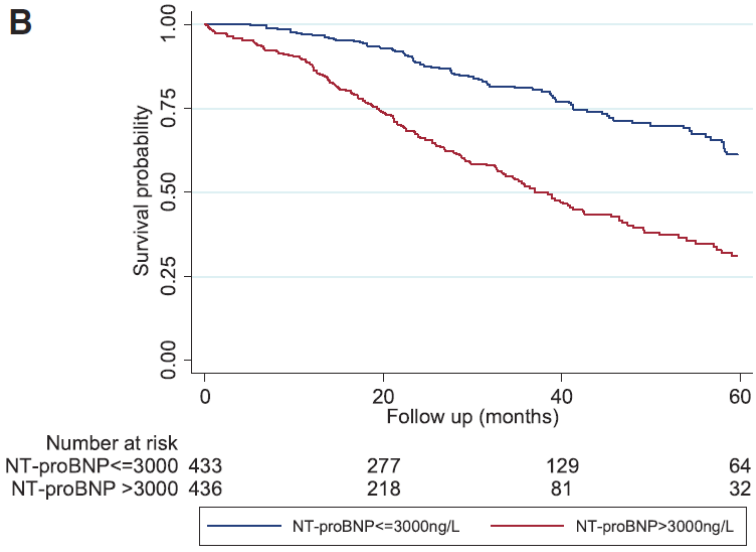
B3461028 試験での主要な解析は，プラセボとタファミジスメグルミン併合群（20 mg 投与群と 80 mg 投与群）で評価した。

この試験では，各用量群での解析は設定していなかったが，Finkelstein-Schoenfeld 法による解析により，プラセボと比較して死因を問わない死亡および心血管事象に関連する入院頻度は 0 mg および 80 mg の両投与群で減少した（それぞれ，p=0.0030 および p=0.0048）。主要評価項目の構成要素（死因を問わない死亡および心血管事象に関連する入院頻度）に加え，主要副次評価項目［6 分間歩行テスト（6MWT）および Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary］および心血管事象に関連する死因を問わない死亡を含むその他の副次評価項目は，プラセボ投与群に比較してタファミジス併合群および各用量群で明らかな効果が認められた。

2 用量の堅牢な安全性および有効性プロファイルを提供するために，B3461028 試験における用量別の心臓バイオマーカーを，用量選択の潜在的な情報として検討した結果，NT-pro BNP およびトロポニン I は，20 mg と 80 mg の投与群間で差が認められた。

ATTR-CM 患者では，NT-pro BNP の上昇（>3000 pg/mL）が死因を問わない死亡率の増加と有意に関連することが報告されている（Figure 7）[3,4]。この NT-pro BNP と死亡に関するこれまでに観察された関係は，B3461028 試験のプラセボ患者を用いた四分位数分析でも確認されている（ベースラインの NT-pro BNP 平均値は，3845.5 pg/mL）。タファミジスメグルミン 20 mg および 80 mg 投与群のベースライン NT-pro BNP の平均値（標準偏差）は，それぞれ 3963.84 (3904.60) pg/mL および 3941.09 (3090.01) pg/mL であったのが，30 ヵ月時のプラセボ群に対するベースラインからの最小二乗平均の差は，それぞれ-1417.02 pg/mL および-2587.54 pg/mL とタファミジスメグルミン 80 mg 投与群でより大きな差があった。また，タファミジスメグルミン 20 mg と 80 mg 群の最小二乗平均の群間差は 1170.51 pg/mL であり，タファミジスメグルミン 80 mg における NT-proBNP の変化量は 20 mg よりも統計的に有意に減少していた（p=0.0468）。

Figure 7.　Increased NT-proBNP levels Associated with Increased Mortality



Note: from Gillmore JD, et al.[3]

トロポニン I は，ベースラインから 30 ヵ月時までのプラセボ投与群との比較で，最小二乗平均の差がタファミジスメグルミン 20 mg 投与群が- 0.06 ng/mL であったのに対し，タファミジスメグルミン 80 mg 投与群では- 0.10 ng/mL と 80 mg 投与群で差が大きかった。トロポニン I の用量間の差は 0.05 ng/mL (p=0.2479)であり，有意ではなかったが，80 mg 投与群の方が高値を示し，より高い有効性が期待できると考える。さらに，曝露と有効性のモデル解析ではベースラインの NT-pro BNP が死因を問わない死亡の，トロポニン I が心血管事象に関連する入院頻度の予測因子であった（3.2.4 項参照）。

3.2.3.2. B3461045 試験

B3461028 試験の結果に加え，B3461045 試験の結果からも死因を問わない死亡率に有意な低下が示された。プラセボ／タファミジス群（B3461028 試験／B3461045 試験の投与群，以下同）に対するタファミジス／タファミジス群の死因を問わない Cox 比例ハザードモデルによる死亡のハザード比は，0.6351（95% CI : 0.4719，0.8546）であり，プラセボ／タファミジス群と比べてタファミジス／タファミジス群で死亡のリスクが 36.5%低下した（p=0.0027）。B3461045 試験で死因を問わない死亡を用量別に解析した場合，死因を問わない死亡のリスクはプラセボ／タファミジス群と比べてタファミジスメグルミン 20 mg／タファミジスメグルミン 20 mg 群で 31.6%（ハザード比 : 0.6844，p=0.0822），タファミジスメグルミン 80 mg／タファミジスメグルミン 80 mg 群で 38.6%（ハザード比 : 0.6143，p=0.0038）低下した。事後解析でタファミジスメグルミン 20 mg および 80 mg で直接比較した場合の死因を問わない死亡のハザード比は 0.8976（95% CI: 0.5711，1.4108）であり，タファミジスメグルミン 20 mg と比べて 80 mg で死亡のリスクが 10.2%低下した。この解析は現在実施中の B3461045 試験からのデータであるため限界はあるが，タファミジス 80 mg は 20 mg と比べて長期間の治療下において意義のある死亡リスクの低下をもたらすことが示唆された。

3.2.3.3. まとめ

B3461028 試験から得られたデータは，タファミジスメグルミン 80 mg の QD 投与を支持した。これは，タファミジスメグルミン 20 mg 投与群と 80 mg 投与群に割り当てられた被験者数が 1:2 であったこと，安全性の懸念が各用量群に依存しないこと，および心臓バイオマーカーの結果から，80 mg 投与群が優位であったことに基づいている。さらに，現在実施中の B3461045 試験の現在までに得られている結果からは，タファミジスメグルミン 80 mg は 20 mg と比べて長期間の治療下において意義のある死亡リスクの低下をもたらすことが示唆されている。ATTR-CM が進行性の致命的な疾患であることを踏まえると，タファミジスメグルミン 80 mg は良好な安全性を有し，20 mg と比較してより優れた有効性プロファイルを有することから，タファミジスメグルミン 80 mg の QD 投与を推奨用量とする根拠が示されたと考える。

3.2.4. モデルに基づいた有効性の解析

ATTR-CM の有効性を評価するために，B3461028 試験に参加した患者の死亡および心血管事象に関連する入院頻度を指標として，NONMEM モデルを用いて解析した（5.3.3.5.2 項，Report PMAR-EQDD-B346b-DP 4-595 参照）。

プラセボに対するタファミジスメグルミン 20 mg または 80 mg を経口投与したときの有効性を評価し，推奨用量を裏付けるために，用量または曝露と有効性の関係を探索し，潜在的な予測因子の特定を行った。

TTE および Repeated-time-to-event（RTTE）モデルを用いて，死因を問わない死亡および心血管事象に関連する入院頻度の経時的推移をそれぞれ評価した。

死因を問わない死亡の TTE モデルでの評価では，Gompertz 関数で特徴づけた時間依存性ハザードモデルを用い，投与初期の死因を問わない死亡リスクは横ばいであるが，時間経過に伴い継続的に増加すると仮定した。形状パラメータへのタファミジスの効果は時間経過と共にリスクを有意に減少させたが，ベースラインハザードには影響を及ぼさなかった。この所見は，タファミジ

スはリスクの曲率を減少させることにより疾病の進行を改善し, 30 ヵ月目の死亡の累積リスクを 41.7%減少させることを示している。タファミジスの効果は，ベースラインハザードに影響を与えずに，形状パラメータで最もよく表現されたので，タファミジスの効果は，独立に疾患の進行を改善することが見出された。タファミジスの 20 mg および 80 mg について別途項をおいてモデル解析を検討したが，投与量を考慮せずプールしてタファミジスを一つの項としたモデルと比較した場合，ハザードにおいて，投与量に関連する差異は確認されなかった。投与量の代わりにポピュレーション PK モデルに基づく定常状態における平均血漿中濃度を用いたが，観察された濃度範囲ではハザードの差は確認されなかった。

TTE モデルにおいて，各患者の投与開始時のリスクは，ベースライン時の患者背景で特徴付けられ，特に 5 つの共変量［ベースライン時の 6MWT，NT-proBNP，LVEF，血中尿素窒素（BUN）および遺伝子型］がタファミジス投与による生存の予測および潜在的なリスクの減少の評価に関する統計的に有意な共変量として特定された。それらの共変量のベースラインハザードに対する影響は以下のとおりである。

- 野生型と比較して，変異型は死因を問わない死亡リスクが 69.3%増加した。

- 6MWT : 試験集団の中央値である 351 m の患者と比較して, 269 m（試験集団における 25 パーセンタイル）の患者では死因を問わない死亡リスクが 37.6%増加し，445 m（試験集団における 75 パーセンタイル）では 24.8%減少した。

- LVEF : 試験集団の中央値である 48.9%の患者と比較して, 40.78%（試験集団における 25 パーセンタイル）の患者は死因を問わない死亡リスクが 15.8%増加し，55.78%（試験集団における 75 パーセンタイル）の患者では 10.1%減少した。

- NT-pro BNP : 試験集団の中央値である 356.6 pmol/L（4820.5 pg/mL）の患者と比較して, NT-pro BNP が 212.40 pmol/L（試験集団における 25 パーセンタイル, 1796.3 pg/mL）の患者は死因を問わない死亡リスクが 22.5%減少し，NT-pro BNP が 570 pmol/L（試験集団における 75 パーセンタイル, 4820.5 pg/mL）では 23.5%増加した。

- BUN : 試験集団の中央値である 26.0 mg/dL の患者と比較して，BUN が 21.0 mg/dL（試験集団における 25 パーセンタイル）の患者は死因を問わない死亡リスクが 17.5%減少し，BUN が 33.6 mg/dL（試験集団における 75 パーセンタイル）では 24.1%増加した。

RTTE モデルでは，TTE 分析と同様の方法を使用して入院リスクを特徴付けた。Gompertz 関数によって，入院リスクが最もよく説明され，入院のリスクが時間の経過とともに増加することを示した。タファミジスの効果は，形状パラメータに関して統計的に有意な影響を及ぼすことが確認され，30 ヶ月にわたり心血管事象に関連する入院の加重平均累積リスクを 30.7%減少させた。タファミジスとプラセボとの効果の違いは非常に有意であったが，データは，用量または曝露によるタファミジスメグルミン 20mg および 80mg の治療効果の違いは示さなかった。 TTE モデルで検討した予測因子の中で，トロポニン I，6MWT，BUN および LVEF は，RTTE 分析において統計的に有意で臨床的に関連する共変量として同定された。選択された共変量とベースラインハザードの関係を以下に示す。

- 6MWT : 試験集団の中央値である 351 m の患者と比較して，269 m（試験集団における 25 パーセンタイル）の患者では心血管事象に関連する入院リスクが 23.2%増加し，445 m（試験集団における 75 パーセンタイル）では 17.0%減少した。

- LVEF : 試験集団の中央値である 48.9%の患者と比較して，40.78%（試験集団における 25 パーセンタイル）の患者は心血管事象に関連する入院リスクが 25.6%増加し，55.78%（試験集団における 75 パーセンタイル）の患者では 15.3%減少した。

- BUN : 試験集団の中央値である 26 mg/dL の患者と比較して，BUN が 21 mg/dL（試験集団における 25 パーセンタイル）の患者は心血管事象に関連する入院リスクが 12.5%減少し，BUN が 33.6 mg/dL（試験集団における 75 パーセンタイル）では 16.2%増加した。

- トロポニン I : 試験集団の中央値である 0.14 ng/mL の患者と比較して，トロポニン I が 0.08 ng/mL（試験集団における 25 パーセンタイル）の患者は心血管事象に関連する入院リスクが 33.5%減少し，トロポニン I が 0.2 ng/mL（試験集団における 75 パーセンタイル）では 33.5%増加した。しかしながら，推定トロポニン I カットオフ値である 0.218 ng/mL 以上では，トロポニン I 濃度によるリスクの差は認められなかった。

- タファミジスメグルミン 20 mg および 80 mg 投与について，分割したモデルで検討したが，投与量に差は確認されなかった。

下記に B3461028 試験結果を用いて，TTE および RTTE モデルにより死因を問わない死亡および心血管事象に関連する入院の評価をした結果をまとめる。

- 両モデルともに，30 ヵ月までの ATTR-CM 被験者の死因を問わない死亡リスクを 41.7%減少させ，心血管事象に関連する入院の加重平均累積リスクを 30.7%減少させた。

- 両モデルは Gompertz 関数による時間依存性ハザードモデルを用いた。死因を問わない死亡および心血管事象に関連する入院に関する各モデルにおいて，重要な予測因子であるベースライン時の 6MWT，BUN，LVEF，トロポニン I，NT-proBNP および遺伝子型は，基準ハザードに影響を与えた。一方で，タファミジスの投与については，基準ハザードに対しては影響を与えなかったが，ハザードの時間経過に影響を与えた。

- タファミジスメグルミン 20 mg または 80 mg の用量または曝露量の差は，死因を問わない死亡リスクまたは心血管事象に関連する入院リスクの差として検出されなかった。

- NT-proBNP およびトロポニン I は，前述したようにプラセボとタファミジス投与群間で良好な治療応答性の差を示し，タファミジスメグルミン 20 mg 群と 80 mg 群間でも差が認められた。これらのバイオマーカーは，死因を問わない死亡および心血管事象に関連する入院の重要な予測因子として同定された。

以上のとおり，患者がタファミジスメグルミンを投与された場合，プラセボ群と比較して，死因を問わない死亡および心血管事象に関連する入院のリスクが低くなることが本解析によっても裏付けられた。本モデルで有意な因子として認められた共変量は，ATTR-CM 患者を初期段階で治療することにより良好な治療成績をもたらすことを示唆している。

3.3. 内因性および外因性要因による用量調節

推奨用量は，ヒト生体試料を用いた in vitro 試験，臨床薬理試験および母集団 PK/PD 解析からのデータから裏付けられている。各因子に関する要約を以下に示している。それらのデータ，非臨床の広い安全域および臨床試験で示された忍容性のプロファイルから，内因性および外因性要因による用量調節は不要である。

3.4. 併用薬の影響

UGT 酵素阻害の可能性

タファミジスのウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）の活性に対する可逆的阻害による薬物相互作用の可能性について検討した結果, 臨床においてタファミジスが UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6，UGT1A9 および UGT2B7 の活性を阻害することにより薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた（2.6.4.7.3 項参照）。

排出トランスポーター阻害の可能性

タファミジスの消化管における P-gp および乳癌耐性蛋白質（BCRP）の阻害による薬物相互作用の可能性について検討した結果，P-gp を阻害す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，ロスバスタチンの血漿中濃度ー-時間曲線下面積（AUC）は 92%または 98%増加すると予測された（2.6.4.7.1 項参照）。

腎トランスポーター阻害の可能性

タファミジスが有機カチオントランスポーター2（OCT2），有機アニオントランスポーター1（OAT1）および OAT3 を阻害する可能性を評価した。また，multidrug toxic extrusion（MATE）1 および MATE2K を阻害する可能性を評価した。その結果，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が，OAT1 および OAT3 を阻害する可能性があると考えられた。しかしながら，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に意義の低い変動と考えられることから，タファミジスの OAT1 および OAT3 の阻害が臨床的に意味のある薬物相互作用をもたらす可能性は低いと考えられた（2.6.4.7.4.2 項参照）。

肝トランスポーター阻害の可能性

タファミジスが肝取り込みトランポーターである有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1（OATP1B1）および OATP1B3 を阻害する可能性について検討した結果，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（2.6.4.7.2.3 項参照）。

肝トランスポーターの基質となる可能性

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した結果，タファミジスは OATP1B1 もしくは OATP1B3 の基質となる可能性は低いと考えられた（2.6.4.7.4.4 項参照）。

4. 特別な試験

なし

5. 付録

なし

6. 参考文献

1 ビンダケル®カプセル 20 mg 添付文書（2013 年薬価収載）

2 ビンダケル®カプセル 20 mg 初回申請 CTD

3 Gillmore JD, Damy T, Fontana M, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. Eur Heart J. 2018; 39(30):2799-2806.

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