目次

2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）.....12
2.5.1 製品開発の根拠.....12
2.5.1.1 遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシスの概要.....12
2.5.1.1.1 疾患の背景.....13
2.5.1.1.2 現在の治療選択肢及びアンメットメディカルニーズ.....14
2.5.1.2 ブトリシラン.....16
2.5.1.2.1 作用機序.....17
2.5.1.2.1.1 肝臓への取り込み機序.....17
2.5.1.2.1.2 RNA サイレンシングの機序.....18
2.5.1.2.2 治療仮説.....19
2.5.1.3 臨床開発計画の概略.....19
2.5.1.3.1 ブトリシランの臨床開発プログラム.....19
2.5.1.3.2 目標適応症を裏付けるデータ.....21
2.5.1.3.3 開発プログラムの根拠.....25
2.5.1.3.4 HELIOS-A 試験の主要なデザイン.....25
2.5.1.3.4.1 HELIOS-A 試験での外部対照の使用.....25
2.5.1.3.4.2 主要評価項目の評価時点に Month 9 を選択した根拠.....27
2.5.1.4 規制当局への対応の経緯.....27
2.5.1.4.1 ブトリシラン開発プログラム.....28
2.5.1.4.2 非臨床プログラム.....28
2.5.1.4.3 臨床薬理試験.....28
2.5.1.4.4 HELIOS-A 試験.....29
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....30
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....31
2.5.3.1 薬物動態.....31
2.5.3.1.1 吸収.....31
2.5.3.1.2 分布.....31
2.5.3.1.3 代謝.....31
2.5.3.1.4 排泄.....32
2.5.3.1.5 母集団薬物動態解析.....32
2.5.3.2 薬力学.....32
2.5.3.2.1 母集団薬物動態／薬力学解析.....33
2.5.3.2.2 疾患進行モデリング.....34
2.5.3.3 薬物相互作用.....34
2.5.3.4 内因性要因.....35
2.5.3.4.1 日本人患者.....35

2.5.3.4.2 体重....36
2.5.3.4.3 腎機能障害....36
2.5.3.4.4 肝機能障害....36
2.5.3.5 QTc 間隔に及ぼす影響....37
2.5.3.6 用量設定の根拠....38
2.5.3.6.1 ブトリシラン投与による TTR 濃度低下（001 試験）....38
2.5.3.6.2 ブトリシランの投与レジメンの選択に用いた薬物動態／薬力学モデル及びシミュレーション....39
2.5.3.6.3 ブトリシランの固定用量投与レジメンの適切性....40
2.5.3.6.4 ブトリシラン反復投与による持続的な TTR 濃度低下の確認....40
2.5.3.6.5 用量設定の要約....41
2.5.3.7 免疫原性....41
2.5.3.8 Month 18 の解析結果....42
2.5.3.8.1 薬物動態....42
2.5.3.8.1.1 薬物動態の結果....42
2.5.3.8.1.2 母集団薬物動態解析....42
2.5.3.8.2 薬力学....43
2.5.3.8.2.1 薬力学の結果....43
2.5.3.8.2.2 母集団薬物動態／薬力学解析....43
2.5.3.8.2.3 疾患進行モデリング....44
2.5.3.8.3 内因性要因....44
2.5.3.8.4 免疫原性....45
2.5.4 有効性の概括評価....45
2.5.4.1 HELIOS-A 試験：治験デザイン及び方法....45
2.5.4.1.1 患者選択....45
2.5.4.1.2 治験デザイン....46
2.5.4.1.3 試験の目的及び評価項目の選択....46
2.5.4.1.4 評価項目の説明....50
2.5.4.1.4.1 mNIS+7....50
2.5.4.1.4.2 Norfolk QoL-DN スコア....50
2.5.4.1.4.3 10-MWT 歩行速度....51
2.5.4.1.5 COVID-19 パンデミックによる治験の変更....51
2.5.4.2 対象集団....51
2.5.4.3 有効性の結果....56
2.5.4.3.1 Month 9 の解析結果....56
2.5.4.3.1.1 ニューロパチー及び QoL に対する有効性....56
2.5.4.3.1.2 ブトリシランの有効性に関するその他の評価項目....71
2.5.4.3.1.3 探索的評価項目....72

2.5.4.3.1.4 血清中 TTR 濃度 77
2.5.4.3.1.5 HELIOS-A 試験のパチシラン群（実薬対照群） 79
2.5.4.3.1.6 COVID-19 パンデミックが HELIOS-A 試験の結果に及ぼす影響 80
2.5.4.3.2 Month 18 の解析結果 80
2.5.4.3.2.1 ニューロパチー及び QoL に対する有効性 80
2.5.4.3.2.2 ブトリシランの有効性に関するその他の評価項目 94
2.5.4.3.2.3 探索的評価項目 100
2.5.4.3.2.4 血清中 TTR 濃度 107
2.5.4.3.2.5 HELIOS-A 試験のパチシラン群（実薬対照群） 110
2.5.4.3.2.6 COVID-19 パンデミックが HELIOS-A 試験の結果に及ぼす影響 110
2.5.4.4 効果の持続性 111
2.5.4.5 日本人被験者での有効性の結果 112
2.5.4.5.1 Month 9 の解析結果 112
2.5.4.5.2 Month 18 の解析結果 113
2.5.5 安全性の概括評価 114
2.5.5.1 安全性の評価 114
2.5.5.2 対象集団 114
2.5.5.3 hATTR アミロイドーシス患者での安全性の結果 115
2.5.5.3.1 Month 9 の解析結果 115
2.5.5.3.1.1 曝露量 115
2.5.5.3.1.2 有害事象 115
2.5.5.3.1.3 治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象 117
2.5.5.3.1.4 死亡 117
2.5.5.3.1.5 重篤な有害事象 117
2.5.5.3.1.6 注目すべき有害事象 117
2.5.5.3.1.7 治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義） 122
2.5.5.3.1.8 臨床検査値 122
2.5.5.3.2 Month 18 の解析結果（投与期） 123
2.5.5.3.2.1 曝露量 123
2.5.5.3.2.2 有害事象 123
2.5.5.3.2.3 治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象 125
2.5.5.3.2.4 死亡 125
2.5.5.3.2.5 重篤な有害事象 125
2.5.5.3.2.6 注目すべき有害事象 125
2.5.5.3.2.7 治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義） 130
2.5.5.3.2.8 臨床検査値 130
2.5.5.3.3 Month 18 の解析結果（投与期+継続投与期） 131
2.5.5.3.3.1 曝露量 131

2.5.5.3.3.2 有害事象 131
2.5.5.3.3.3 治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象 132
2.5.5.3.3.4 死亡 132
2.5.5.3.3.5 重篤な有害事象 132
2.5.5.3.3.6 注目すべき有害事象 132
2.5.5.3.3.7 治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義） 133
2.5.5.3.3.8 臨床検査値 133
2.5.5.4 特別な患者集団及び状況下における安全性 134
2.5.5.4.1 内因性及び外因性要因の解析 134
2.5.5.4.1.1 日本人被験者を対象とした有害事象の解析 134
2.5.5.4.2 妊娠、生殖及び授乳 135
2.5.5.4.3 過量投与 135
2.5.5.4.4 薬物乱用 135
2.5.5.5 その他の安全性データ 136
2.5.5.5.1 001 試験 136
2.5.5.5.2 HELIOS-B 試験 136
2.5.5.6 市販後データ 136
2.5.5.7 薬物有害反応 136
2.5.5.7.1 Month 9 の解析結果 136
2.5.5.7.2 Month 18 の解析結果 137
2.5.5.8 医薬品安全性監視計画 138
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 139
2.5.6.1 治療の背景 139
2.5.6.2 ベネフィット 139
2.5.6.3 リスク 141
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 143
2.5.7 参考文献 143

表

表 2.5.1-1 本申請資料に含まれる臨床試験 22
表 2.5.1-2 プラセボ投与又は無治療の hATTR アミロイドーシス患者での疾患進行（mNIS+7/NIS+7 及び Norfolk QoL-DN スコアに基づく） 26
表 2.5.4-1 HELIOS-A 試験の有効性評価に関連する評価項目 48
表 2.5.4-2 人口統計学的特性（安全性解析対象集団） 52
表 2.5.4-3 ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団） 53
表 2.5.4-4 有効性評価指標のベースライン値（mITT 集団） 55

表 2.5.4-5 Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量－ANCOVA/MI モデル（mITT 集団）.....57
表 2.5.4-6 Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量 －ANCOVA/MI モデル：コンポーネント解析（mITT 集団）.....59
表 2.5.4-7 Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量 － ANCOVA/MI モデル（mITT 集団）.....65
表 2.5.4-8 Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量 － ANCOVA/MI モデル：ドメイン解析（mITT 集団）.....68
表 2.5.4-9 Month 9 の 10-MWT 歩行速度（m/s）のベースラインからの変化量 － ANCOVA/MI モデル（mITT 集団）.....72
表 2.5.4-10 Month 9 の mBMI（kg/m^2 × g/L）のベースラインからの変化量 －ANCOVA/MI モデル（mITT 集団）.....73
表 2.5.4-11 Month 9 の NT-proBNP（ng/L）のベースラインからの変化量 －ANCOVA/MI モデル（mITT 集団及び Month 9 解析時の心アミロイドーシス集団）.....75
表 2.5.4-12 その他の探索的有効性評価項目 （R-ODS スコア、NIS、EQ-5D-5L スコア、EQ-VAS スコア）（mITT 集団）.....76
表 2.5.4-13 ブトリシラン 25 mg q3M 投与時又はパチシラン 0.3 mg/kg q3w 投与時（定常状態）の TTR 濃度のベースラインからの低下率（ピーク時、トラフ時、時間平均）（mITT 集団）.....78
表 2.5.4-14 HELIOS-A 試験のブトリシラン群及びパチシラン群、 APOLLO 試験のパチシラン群の有効性の結果（mITT 集団）.....80
表 2.5.4-15 Month 18：mNIS+7 のベースラインからの変化量－MMRM モデル（mITT 集団）.....82
表 2.5.4-16 Month 18：mNIS+7 のベースラインからの変化量 －MMRM モデル：コンポーネント解析（mITT 集団）.....84
表 2.5.4-17 Month 18：Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量 －MMRM モデル（mITT 集団）.....89
表 2.5.4-18 Month 18：Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量 －MMRM モデル：ドメイン解析（mITT 集団）.....91
表 2.5.4-19 Month 18：10-MWT 歩行速度（m/s）のベースラインからの変化量 －MMRM モデル（mITT 集団）.....95
表 2.5.4-20 Month 18：mBMI（kg/m^2 × g/L）のベースラインからの変化量 －MMRM モデル（mITT 集団）.....97
表 2.5.4-21 Month 18：R-ODS スコアのベースラインからの変化量 －MMRM モデル（mITT 集団）.....99
表 2.5.4-22 Month 18：NT-proBNP（ng/L）のベースラインからの変化量 －MMRM モデル（mITT 集団及び Month 18 解析時の心アミロイドーシス集団）.....101

表 2.5.4-23 Month 18 : 心エコーパラメータのベースラインからの変化量 －MMRM モデル（mITT 集団）.....102
表 2.5.4-24 Month 18 : テクネチウムの H/CL 比及び標準化した左室への取込み量 ：バイナリ分析（mITT 集団）.....104
表 2.5.4-25 Month 18 : Perugini グレードのベースラインからの変化（mITT 集団）.....106
表 2.5.4-26 Month 18 : ブトリシラン 25 mg q3M 投与時又はパチシラン 0.3 mg/kg q3w 投与時 （定常状態）TTR 濃度のベースラインからの低下率（ピーク時、トラフ時、時間平均） （mITT 集団）.....107
表 2.5.4-27 Month 18 : TTR 濃度（mg/L）のベースラインからの変化率 －Hodges-Lehmann 法（TTR PP 集団）.....109
表 2.5.4-28 Month 18 : HELIOS-A 試験のブトリシラン群及びパチシラン群、 APOLLO 試験のパチシラン群の有効性の結果（mITT 集団）.....110
表 2.5.5-1 ブトリシラン群の 5%以上の被験者に認められた PT 別有害事象（安全性解析対象集団）.....116
表 2.5.5-2 心関連有害事象（安全性解析対象集団）.....120
表 2.5.5-3 Month 18（投与期）：ブトリシラン群で 5%以上の被験者に発現した PT 別有害事象（安全性解析対象集団）.....124
表 2.5.5-4 Month 18（投与期）：心関連有害事象（安全性解析対象集団）.....128
表 2.5.5-5 ブトリシランの ADR.....137
表 2.5.5-6 Month 18 : ブトリシランの ADR.....138

図

図 2.5.1-1 原薬ブトリシランナトリウムの構造式.....17
図 2.5.1-2 ASGPR を介したブトリシランの肝臓への取り込み及び RNAi の機序.....18
図 2.5.1-3 RNAi の機序.....19
図 2.5.1-4 ブトリシランの臨床開発プログラム.....20
図 2.5.3-1 001 試験：プラセボ又はブトリシラン 25 mg 単回投与時の血清中 TTR 濃度の低下率 （平均値及び中央値）.....39
図 2.5.3-2 モデルから予測されたブトリシラン 25 mg q3M 投与時の TTR 濃度低下率と APOLLO 試験のパチシラン群で観測された TTR 濃度低下率の比較.....40
図 2.5.4-1 mNIS+7 のベースラインからの変化量の推移（mITT 集団）.....58
図 2.5.4-2 Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量 －ANCOVA/MI モデル：コンポーネント解析（フォレストプロット）（mITT 集団）.....59
図 2.5.4-3 Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量 －ANCOVA モデル：サブグループ解析（フォレストプロット）（mITT 集団）.....62
図 2.5.4-4 ベースラインの NIS の四分位数に基づくサブグループ別の mNIS+7 平均スコアの推移（mITT 集団）.....63

図 2.5.4-5 遺伝子型別の Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量 : ボックスプロット（mITT 集団）.....64
図 2.5.4-6 Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量の推移（mITT 集団）.....66
図 2.5.4-7 Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量 －ANCOVA/MI モデル：ドメイン解析（フォレストプロット）（mITT 集団）.....67
図 2.5.4-8 Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量 －ANCOVA モデル：サブグループ解析（フォレストプロット）（mITT 集団）.....70
図 2.5.4-9 ベースラインの Norfolk QoL-DN スコアの四分位数に基づくサブグループ別の Norfolk QoL-DN 平均スコアの推移（mITT 集団）.....71
図 2.5.4-10 TTR 濃度のベースラインからの変化率の推移（mITT 集団）.....79
図 2.5.4-11 Month 18：mNIS+7 のベースラインからの変化量の推移（mITT 集団）.....83
図 2.5.4-12 Month 18：mNIS+7 のベースラインからの変化量 －MMRM モデル：コンポーネント解析（フォレストプロット）（mITT 集団）.....84
図 2.5.4-13 Month 18：mNIS+7 のベースラインからの変化量 －MMRM モデル：サブグループ解析（フォレストプロット）（mITT 集団）.....86
図 2.5.4-14 Month 18 : ベースラインの NIS の四分位数に基づくサブグループ別の mNIS+7 平均スコアの推移（mITT 集団）.....87
図 2.5.4-15 Month 18：遺伝子型別の mNIS+7 のベースラインからの変化量 ：ボックスプロット（mITT 集団）.....88
図 2.5.4-16 Month 18 : Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量の推移 （mITT 集団）.....90
図 2.5.4-17 Month 18：Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量 －MMRM モデル：ドメイン解析（フォレストプロット）（mITT 集団）.....91
図 2.5.4-18 Month 18：Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量 －MMRM モデル：サブグループ解析（フォレストプロット）（mITT 集団）.....93
図 2.5.4-19 Month 18 : ベースラインの Norfolk QoL-DN スコアの四分位数に基づく サブグループ別の Norfolk QoL-DN 平均スコアの推移（mITT 集団）.....94
図 2.5.4-20 Month 18 : 10-MWT 歩行速度のベースラインからの変化量の推移（mITT 集団）.....96
図 2.5.4-21 Month 18：mBMI のベースラインからの変化量の推移（mITT 集団）.....98
図 2.5.4-22 Month 18：R-ODS スコアのベースラインからの変化量の推移（mITT 集団）.....100
図 2.5.4-23 Month 18：TTR 濃度のベースラインからの変化率の推移（mITT 集団）.....108

略号一覧

略号、用語	定義	
	英語	日本語
10-MWT	10-meter walk test	10 メートル歩行試験
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADL	Activities of daily living	日常生活動作
ADME	Absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
ADR	Adverse drug reaction	薬物有害反応
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine transaminase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
ASGPR	Asialoglycoprotein receptor	アシアロ糖タンパク質レセプター
AST	Aspartate transaminase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATTR	Transthyretin-mediated amyloidosis	トランスサイレチン型アミロイドーシス
BMI	Body mass index	-
CI	Confidence interval	信頼区間
CIDP	Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	慢性炎症性脱髄性ポリニューロパチー
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CSR	Clinical study report	総括報告書
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
DMC	Data monitoring committee	データモニタリング委員会
DPD	Diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid	ジホスホノ-1,2-プロパノジカルボン酸
EC	European Community	欧州共同体
ECG	Electrocardiogram	心電図
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量

略号、用語	定義	
	英語	日本語
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EQ-5D-5L	EuroQoL 5 dimensions 5 levels	EuroQoL5 項目法（5 水準）
EQ-VAS	EuroQoL visual analogue scale	EuroQoL 視覚尺度
EU	European Union	欧州連合
FAP	Familial amyloidotic polyneuropathy	家族性アミロイドポリニューロパチー
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
Fe_{0-24}	Fraction of unchanged drug eliminated in urine over 24 hours	投与後 24 時間までの尿中未変化体排泄率
GalNAc	N-acetylgalactosamine	N-アセチルガラクトサミン
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施基準
hATTR amyloidosis	Hereditary transthyretin-mediated amyloidosis	hATTR アミロイドーシス（遺伝性 ATTR アミロイドーシス）
H/CL	Heart-to-contralateral lung	心／対側肺
hERG	Human ether-à-go-go related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
HLGT	High level group term	高位グループ語
HLT	High level term	高位語
HMDP	Hydroxymethylene diphosphonate	ヒドロキシメチレンジホスホン酸
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IRR	Infusion-related reaction	注入に伴う反応
ISR	Injection site reaction	注射部位反応
IV	Intravenous	静脈内
KPS	Karnofsky Performance Status	-
LFT	Liver function test	肝機能検査
mBMI	Modified body mass index	補正 body mass index
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MI	Multiple imputation	多重補完

略号、用語	定義	
	英語	日本語
MMRM	Mixed-effect model repeated measures	-
mNIS+7	Modified Neurologic Impairment Score +7	補正神経障害スコア（+7）
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
NIS	Neurologic Impairment Score	神経障害スコア
NIS+7	Neurologic Impairment Score +7	神経障害スコア（+7）
NIS-LL	Neurologic Impairment Score Lower Limb	神経障害スコア（下肢）
NIS-W	Neurologic Impairment Score Weakness	神経障害スコア（筋力低下）
Norfolk QoL-DN	Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy	Norfolk QoL 糖尿病神経障害
NT-proBNP	N terminal pro b-type natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OLT	Orthotopic liver transplantation	同所性肝移植
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PFS	Prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
PFS-S	Prefilled syringe with passive needle safety system	注射針安全装置付きプレフィルドシリンジ
PIP	Pediatric investigational plan	小児臨床試験計画
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PND	Polyneuropathy disability	多発神経障害性能力障害
PT	Preferred term	基本語
PYP	Pyrophosphate	ピロリン酸
q3M	Once every 3 months	3 ヵ月に 1 回、3 ヵ月ごと
q6M	Once every 6 months	6 ヵ月に 1 回、6 ヵ月ごと
q3w	Once every 3 weeks	3 週間に 1 回、3 週間ごと
QoL	Quality of life	生活の質
QST	Quantitative sensory testing	定量的感覚検査
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔

略号、用語	定義	
	英語	日本語
QTcF	QT obtained using Fridericia's formula	-
RISC	RNA-induced silencing complex	RNA 誘導サイレンシング複合体
RNAi	RNA interference	RNA 干渉
R-ODS	Rasch-built Overall Disability Scale	-
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書
siRNA	Small interfering ribonucleic acid	低分子干渉 RNA
SMQ	Standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
T4	Thyroxine	サイロキシン
t_{max}	Time to reach maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
TTR	Transthyretin	トランスサイレチン
ULN	Upper limit of normal	基準範囲上限
V30M	Valine to methionine mutation at position 30	（ヒトトランスサイレチン遺伝子の）30 位（の）バリンがメチオニンに置換した変異
V122I	Valine to isoleucine variant at position 122	（ヒトトランスサイレチン遺伝子の）122 位（の）バリンがイソロイシンに置換した変異
Vc	Apparent central compartment volume of distribution	中央コンパートメントの見かけの分布容積
wt	Wild type	野生型

2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

2.5.1 製品開発の根拠

ブトリシラン（ALN-65492 又は ALN-TTRSC02）は、化学修飾された合成二本鎖を持つ第二世代の低分子干渉 RNA（siRNA）治療薬であり、肝臓でトランスサイレチン（TTR）のメッセンジャーRNA（mRNA）を特異的に標的とする。トランスサイレチン型（ATTR）アミロイドーシス患者の治療薬としてブトリシランを開発中であり、本申請の目標適応症は「トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー」である。

ATTR アミロイドーシスは、成人に発症する全身性の希少疾患で、原因として遺伝的要因（遺伝子変異）と後天的要因（加齢）がある。不溶性の異常な TTR アミロイド線維が細胞外に沈着することに起因する ATTR アミロイドーシスの症状は、生命を脅かし、慢性的な衰弱をもたらす。遺伝的要因による ATTR アミロイドーシスは遺伝性 ATTR（hATTR）アミロイドーシスと呼ばれ、後天的要因による ATTR アミロイドーシスは野生型（wt）ATTR アミロイドーシスと呼ばれる。

hATTR アミロイドーシスは常染色体優性遺伝疾患であり、*TTR* 遺伝子の突然変異により四量体 TTR タンパク質が不安定化した結果、ミスフォールドし、種々の組織の細胞外間隙にアミロイド線維及びプラークを形成する。肝臓由来の TTR アミロイドが末梢神経系や心臓に継続的に沈着すると、急速に進行する衰弱性のポリニューロパチーや心筋症を来し、最終的に死に至る。

ブトリシランは、循環血中 TTR の主な産生場所である肝臓中の *TTR* mRNA を特異的に標的とする RNA 干渉（RNAi）治療薬である。ブトリシランの治療仮説として、循環血中 TTR が減少することでアミロイド線維及びプラークの形成が抑制され、その結果、hATTR アミロイドーシスの臨床症状が抑制されると考えられる。この治療仮説は、TTR を標的とする同様の作用機序を有する RNAi 治療薬であるパチシランの第 III 相試験（ALN-TTR02-004 試験［APOLLO 試験］）で、hATTR アミロイドーシス患者集団から得られた結果によって裏付けられている。

無作為化、オープンラベル、ピボタル第 III 相試験である ALN-TTRSC02-002 試験（HELIOS-A 試験）で、ブトリシランの有効性及び安全性が示された。HELIOS-A 試験では、ブトリシランが疾患の主な症状であるニューロパチーを改善させる結果、全般的な生活の質（QoL）及び歩行能力にベネフィットをもたらすことが示された。また、健康被験者を対象とした第 I 相、単盲検、用量漸増単回投与、プラセボ対照試験である ALN-TTRSC02-001 試験（001 試験）から薬力学（PD）データ及び安全性データが得られている。目標適応症を「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」とする本申請の裏付けとして、これらのデータを示す。

2.5.1.1 遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシスの概要

hATTR アミロイドーシス（変異型 ATTR アミロイドーシス）は *TTR* 遺伝子の変異に起因する常染色体優性遺伝疾患であり、急速進行性、衰弱状態及び高い死亡率を特徴とする多重全身性の希少疾患である。hATTR アミロイドーシスで多くみられる症状は、ポリニューロパチー及び心筋症である。

2.5.1.1.1 疾患の背景

TTR はプレアルブミンとしても知られる四量体のタンパク質であり、主に肝細胞で産生され（循環血中 TTR の 95%超が肝臓由来）、ごく一部が脈絡叢と網膜で産生される[1, 2]。TTR の主要な生理学的役割はレチノール（ビタミン A）の担体として機能することであり、これにはレチノール結合タンパク質－ビタミン A 複合体への TTR の結合が関与している。TTR はサイロキシン（T4）の非主要担体としても機能する。

hATTR アミロイドーシスでは、*TTR* 遺伝子の突然変異により四量体タンパク質が不安定化し、TTR サブユニットが解離して二量体や変異型又は野生型単量体となり、その後ミスフォールドする。ミスフォールドした TTR 単量体は自己集合して多量体となり、種々の組織の細胞外間隙にアミロイド線維及びプラークを形成する[3]。ほぼすべての患者がヘテロ接合型の変異 *TTR* 対立遺伝子を有するため、通常、アミロイド線維は変異型 TTR と wtTTR で構成される。末梢神経系、消化管、腎臓、眼、心臓などの複数の組織に肝臓由来の TTR アミロイド線維が継続的に沈着すると、衰弱性のポリニューロパチーや心筋症を来し、最終的に死に至る。

hATTR アミロイドーシスの有病率は、米国では 1/100,000[4]、欧州連合（EU）では 1.4/100,000、日本では 0.1/100,000[5] と推定されており、日本の hATTR アミロイドーシス患者数は 100～140 例と推定されている[5]。本疾患は男性に多くみられ（男性と女性の比が約 3：1）、一般的に 60～70 歳で診断される[6]。

これまでに、hATTR アミロイドーシスに関連する *TTR* 遺伝子変異が 120 種類以上報告されており、ニューロパチー優位型、心症状優位型又は混合型の多様な疾患表現型が認められている[7, 8, 9]。世界的に最も多くみられる病因性変異は、TTR 分子の 30 位のバリンがメチオニンに置換した変異（V30M；p.TTRV50M）である[10]。V30M 変異型は主にポリニューロパチーと関連しており、ポルトガル、スウェーデン、日本及びブラジルの家系に多く認められている[5, 7, 11, 12, 13]。米国で最も多くみられる TTR 関連の変異は、TTR 分子の 122 位のバリンがイソロイシンに置換した変異（V122I；p.V142I）であり、西アフリカ人及びアフリカ系アメリカ人での保有率は約 4%である[14, 15, 16]。V122I は主に心症状と関連しているが、同時性のポリニューロパチーと関連することもある[17]。

hATTR アミロイドーシスは、変異型 *TTR* の遺伝子型が同定されること、末梢性ニューロパチー又は心筋症の他の既知の原因（慢性炎症性脱髄性ポリニューロパチー［CIDP］、免疫グロブリン軽鎖アミロイドーシスなど）がないことに加え、ポリニューロパチーや心筋症の特徴的な徴候及び症状に基づき診断される[18]。また、組織生検（腹部脂肪体、唾液腺、皮膚、直腸など）でアミロイド沈着が示されることで、更に診断が裏付けられる[19, 20, 21]。心アミロイドーシス患者又はニューロパチーと心症状の両方が現れた患者では、ジホスホノ-1,2-プロパノジカルボン酸（DPD）、ヒドロキシメチレンジホスホン酸（HMDP）又はピロリン酸（PYP）のいずれかを用いた骨シンチグラフィーによって心臓のアミロイドを検出できる[22, 23]。hATTR アミロイドーシス患者は、ニューロパチーの重症度が中等度以上になり、感覚運動系及び自律神経系の異常が歩行に影響を及ぼし始めるまで診断されないことが多い。

hATTR アミロイドーシス患者では、アミロイドによって大径及び小径の末梢神経線維が損傷した結果、神経長に依存した対称性ポリニューロパチーが臨床症状として現れる[7, 24, 25]。感覚異常として、手足の痛みを伴う知覚異常や、手足の熱傷及び下肢の関節障害に至る感覚喪失が発現する。下肢及び

上肢の進行性の筋萎縮及び運動麻痺によって、歩行及び日常生活動作（ADL）に支障を来す。通常、患者は発症から数年で、補助がなくても歩行可能な状態から歩行時に杖が必要な状態になり、その後、車椅子が必要な状態となり、最終的に寝たきりの状態になる。自律神経障害によって、意識喪失に至る起立性低血圧、重度の消化管症状（早期満腹、慢性の悪心／嘔吐、栄養障害／体重減少、下痢と便秘の併発など）、反復性尿路感染を伴う膀胱機能障害、不整脈などの消耗性の症状が生じる。ニューロパチーの進行速度は、*TTR* 遺伝子型、発症年齢及び診断時の神経障害の程度によって異なる。

心臓組織へのアミロイド蓄積によって、心臓壁肥厚、収縮及び拡張機能障害に起因する臨床的心不全を特徴とする心筋症、並びに心臓伝導障害及び不整脈が発現する[7, 24, 25, 26]。ポリニューロパチーと同様に、診断時の心疾患の重症度が高い患者ほど急速に進行し、18 ヵ月以内に心機能（心エコー検査及びバイオマーカー測定による）、歩行及び QoL の大幅な悪化がみられる[27]。同様に、APOLLO 試験で、心エコーで心臓のアミロイド病変が認められたプラセボ群の被験者では、18 ヵ月を超えて脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）、左室拡張終期容積及び長軸方向グローバルストレインが大幅に悪化した。

hATTR アミロイドーシス患者に認められるアミロイド蓄積からの一連の進行性の病態は、重度の身体障害、消化管吸収不良による消耗、栄養障害及び心臓悪液質をもたらす[28]。通常、死亡は心不全（心室性不整脈又は電気収縮解離による突然死を含む）又は感染に起因する[25]。診断後の生存期間の中央値は 4.7 年であり、心筋症を発症した患者の生存期間は更に短く、3.4 年である[6, 28, 29, 30]。

2.5.1.1.2 現在の治療選択肢及びアンメットメディカルニーズ

hATTR アミロイドーシスの治療には、主に神経、心臓、及び消化器の専門領域にわたる集学的アプローチが必要である。

現在、日本では、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス成人患者に対する治療薬として、TTR サイレンサー（RNAi 治療薬）のオンパットロ®（パチシランナトリウム）及び TTR 四量体安定化剤のビンダケル®（タファミジスメグルミン）の 2 製剤が承認されており、利用可能である。パチシランは脂質ナノ粒子製剤であり、RNAi によって *TTR* mRNA に作用し、肝臓での TTR 産生を減少させる。パチシランは日本で「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」を効能又は効果として承認されている。タファミジスは TTR の T4 結合部位に結合して四量体を安定化させ、その解離及び変性を抑制することで、新たなアミロイド形成を抑制する。タファミジスは日本で「トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢神経障害の進行抑制」を効能又は効果として承認されている。

疾患の進行を抑制し、回復させる可能性があり、また広範な重症度及び症状の患者に対して効果の高い治療を提供するために、疾患の基礎的な病態生理を直接的かつ特異的に標的とすることは重要である。広範な重症度及び *TTR* 遺伝子型の hATTR アミロイドーシス患者を対象とした APOLLO 試験（パチシラン承認の根拠となった試験）で、ニューロパチーの評価項目である補正神経障害スコア（+7）（mNIS+7）、QoL の評価項目である Norfolk QoL 糖尿病神経障害（Norfolk QoL-DN）及びその他の複数の疾患症状が、プラセボ群と比較してパチシラン群で改善した。APOLLO 試験で、Month 18 の TTR 濃度低下の程度と mNIS+7 の改善は相関しており、解析対象集団で TTR 濃度が大きく低下するほど mNIS+7 が大きく改善した。治験期間中に mNIS+7 がベースラインから改善した被験者の割合

は、パチシラン群で 56.1%であったのに対して、プラセボ群では 3.9%のみであった。概して、パチシランは許容可能な安全性プロファイルを示し、パチシランの臨床開発プログラムで最も多く報告された有害反応は注入に伴う反応（IRR）であった。IRR のリスクを最小限にするために、パチシラン投与のたびにステロイドを含む前投薬を投与する必要がある。

タファミジス（四量体安定化剤）もポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシスの治療薬として臨床現場で使用されているが、hATTR アミロイドーシス全般の治療薬としては承認されていない。上述のように、日本では「トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢神経障害の進行抑制」を効能又は効果として承認されている。また、EU では「ステージ 1 の症候性ポリニューロパチーを有するトランスサイレチンアミロイドーシス成人患者での末梢神経障害の進行遅延」を効能又は効果として承認されている。EU では、ポルトガルの V30M 変異型かつ早期性のステージ 1 のニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者を主な対象とした、無作為化、プラセボ対照、第 III 相試験の結果に基づき承認されており、早期ステージで軽度の患者への使用に限定されている。この試験で、有効性評価可能解析集団の神経障害スコア（下肢）（NIS-LL）反応率（NIS-LL の増加が 2 ポイント未満の被験者の割合）に、プラセボ群と比較してタファミジス群で有意な改善がみられた。また、タファミジスの忍容性はおおむね良好であった。第 III 相試験から継続してタファミジスを投与された被験者を対象としたオープンラベル継続試験による長期フォローアップでは、ベースライン（投与開始時）の NIS-LL が 10 ポイント以下であった被験者でニューロパチーの緩やかな進行が認められ、NIS-LL が平均 5.3 ポイント増加した。ベースライン時点で、V30M 変異型又は V30M 変異型以外かつ遅発性のより進行したニューロパチーを有する患者を対象とした四つの非対照第 II 相試験（2013～2016 年に公表）では、ニューロパチーの進行遅延に関するタファミジスの一貫した有効性は示されなかった [31, 32, 33, 34]。なお、タファミジスは、米国ではポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシスの治療薬として承認されていない。

また、別の TTR 四量体安定化剤であるジフルニサル（日本では現在製造・販売されていない）及び循環血中から変異型 TTR を除去する同所性肝移植（OLT）も治療選択肢として使用されるが、日本での使用頻度は低い。

ジフルニサルは経口非ステロイド性消炎鎮痛薬であり、米国国立衛生研究所が実施した V30M 変異型及び V30M 変異型以外の hATTR アミロイドーシス患者を対象とした試験で、プラセボと比較してニューロパチーの進行を抑制することが示された [35]。ジフルニサルはいずれの国又は地域でも hATTR アミロイドーシスを適応症として承認されておらず、利用可能な国で適応外で使用されている。米国では、ジフルニサルの添付文書の警告欄に心血管血栓症及び消化器系のリスクが記載されている。日本では、日本神経治療学会から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に対する標準治療のガイドラインが発行されており、ジフルニサルについては、「肝移植の適応がなく、タファミジスが何らかの理由で投与できない患者にのみ投与を検討する」ことが推奨されている [36]。

OLT によって変異型 TTR は循環血中から除去されるが、肝臓での wtTTR 産生は消失しない。つまり、移植後の肝臓で産生される wtTTR が継続的に沈着するため OLT 後も疾患の進行が継続する。OLT は、若年発症（50 歳未満）の患者で、特に V30M 変異を有し、移植までの罹患期間が短い場合に、疾患の進行を遅らせる効果が認められるにすぎない。したがって、hATTR アミロイドーシス患

者のうち少数の患者に対してのみ治療選択肢となり得る[26, 37, 38, 39]。さらに、OLT を受けた患者は免疫抑制剤を生涯継続しなければならず、関連する感染及び腎損傷のリスクを伴うことから、死亡率は高く 1 年死亡率は最大 10%と報告されている[38, 40, 41]。

Inotersen はアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシスの治療薬として一部の国又は地域で承認されているが、日本では未承認である。臨床試験で、inotersen によって TTR 濃度が低下し、投与 66 週後の mNIS+7 及び Norfolk QoL-DN スコアの増加がプラセボと比較して有意に小さいことが示された[42]。しかし、このようなベネフィットが認められた一方で、inotersen の安全性プロファイルに血小板減少症、糸球体腎炎及び腎機能低下の深刻なリスクが認められた[43]。

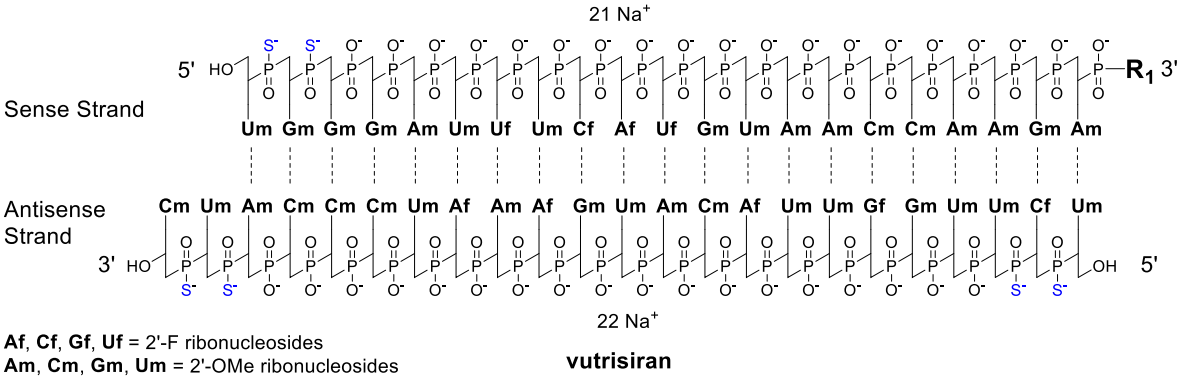
要約すると、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者に対して利用可能な治療選択肢が存在する一方で、疾患の基礎的な病態生理を標的とする、疾患進行の抑制に非常に有効であり回復に向かわせる可能性がある、投与が簡便である、臨床検査値や臨床状態の集中的なモニタリングを必要としない許容可能な安全性プロファイルを有する、といった特徴を有する改良された薬剤に対するアンメットメディカルニーズが依然として存在する。患者の QoL を改善し、安全性モニタリングの負担を軽減するとともに、投与の利便性が高い有効な治療法が開発されれば、hATTR アミロイドーシス患者にとって新たな治療選択肢となる。

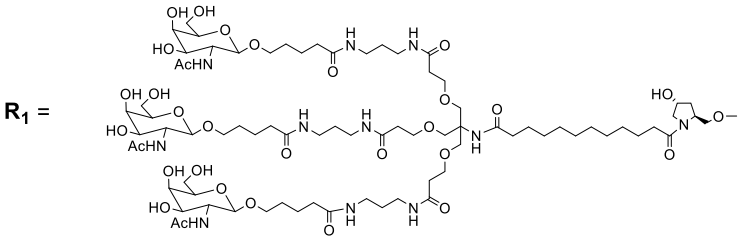
2.5.1.2 ブトリシラン

ブトリシランは、化学修飾された合成二本鎖を持つ siRNA 治療薬であり、変異型 TTR 及び wtTTR の mRNA を特異的に標的とする。ブトリシランによって hATTR アミロイドーシスの根本的な病因となるタンパク質である変異型 TTR 及び wtTTR の肝臓での産生が減少すると、進行性のアミロイド沈着が抑制され、既存の沈着も除去される可能性がある。その結果、疾患進行の抑制又は回復に至ると考えられる。

ブトリシランには N-アセチルガラクトサミン（GalNAc）リガンドが含まれているため、肝細胞へ迅速かつ特異的に送達される。ブトリシランは第二世代の GalNAc 結合 siRNA であり、二本鎖オリゴヌクレオチドに三つの GalNAc 残基を含むリガンドが共有結合している（図 2.5.1-1）。すべてのヌクレオシドは 2’位が OMe 又は F で修飾され、3’-5’ホスホジエステル結合を介して結合している。この生化学的特性から代謝安定性が向上し、肝臓での滞留時間が延長されるため、投与回数を減少させることができる。

図 2.5.1-1　　原薬ブトリシランナトリウムの構造式





Abbreviations:　Af=2'-fluoroadenosine; Am=2'-O-methyladenosine; Cf=2'-fluorocytidine; Cm=2'-O-methylcytidine; GalNAc=N-acetylgalactosamine; Gf=2'-fluoroguanosine; Gm=2'-O-methylguanosine; R1=triantennary GalNAc; Uf=2'-fluorouridine; Um=uracil 2'-O-methyluridine.

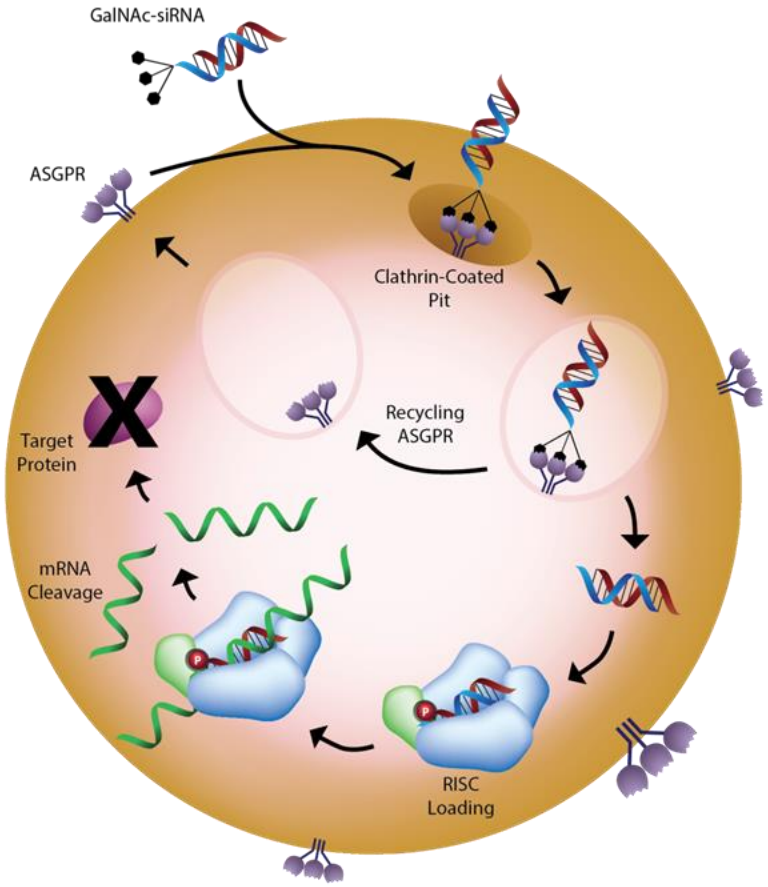
Source:　[2.7.2]、図 2.7.2.1-1.

2.5.1.2.1　　作用機序

2.5.1.2.1.1　　肝臓への取り込み機序

ブトリシランは、アシアロ糖タンパク質レセプター（ASGPR）を介して肝細胞特異的に取り込まれ、選択的に肝臓に送達されるように設計されている。ASGPR は主に肝細胞表面に高度に発現し（50～100 万／1 細胞）、末端にガラクトース残基又は GalNAc 残基を有する糖タンパク質と特異的に結合するため、ブトリシランの肝臓以外への分布はわずかである [44, 45, 46]。ブトリシランの GalNAc リガンドが ASGPR に結合すると、リガンド（ブトリシラン）－レセプター（ASGPR）複合体がエンドサイトーシスによって肝細胞内に取り込まれ、ブトリシランの siRNA が細胞質内に放出される。その後、ASGPR は速やかにリサイクルされて細胞表面に提示され、循環血中のブトリシランの取り込みに連続して再利用される。多くの ASGPR が肝細胞表面に発現し、複数回ブトリシランを肝細胞内へ取り込むことができるため、治療用量で飽和しない高効率の取り込み機序となっている。ASGPR を介したブトリシランの肝臓への取り込みの機序を図 2.5.1-2 に示す。

図 2.5.1-2　　ASGPR を介したブトリシランの肝臓への取り込み及び RNAi の機序

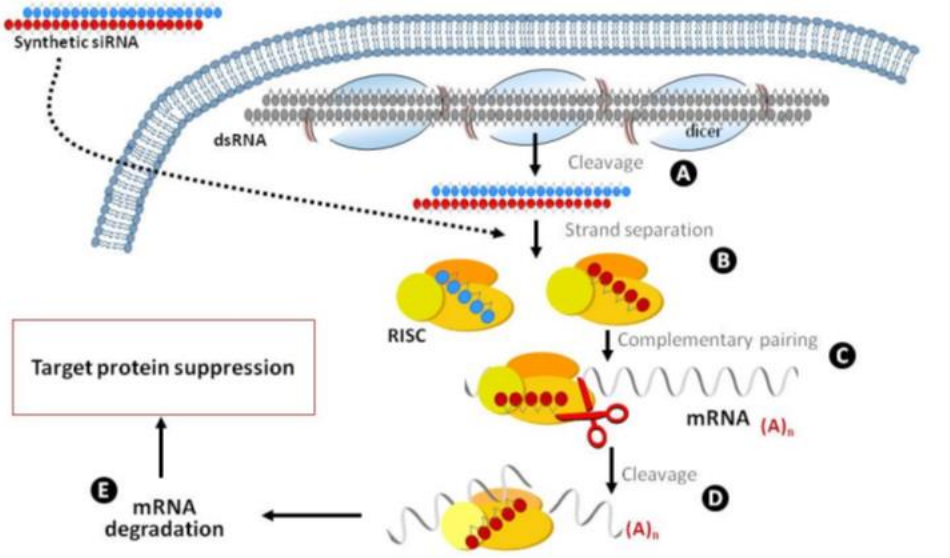


Abbreviations:　ASGPR=asialoglycoprotein receptor; GalNAc=N-acetylgalactosamine; mRNA=messenger RNA; RISC=RNA-induced silencing complex; RNAi=RNA interference; siRNA=small interfering ribonucleic acid.

2.5.1.2.1.2　　RNA サイレンシングの機序

肝臓に取り込まれたブトリシランは、自然に生じる RNAi 経路を介して肝臓内の *TTR* mRNA を特異的に抑制する。siRNA であるブトリシランが、複数のタンパク質からなる細胞内の切断酵素複合体（RNA 誘導サイレンシング複合体［RISC］）に取り込まれ、siRNA の二本鎖が分離し、アンチセンス鎖（ガイド鎖）が *TTR* mRNA の相補的な配列に結合する。RISC/siRNA 複合体内で *TTR* mRNA とアンチセンス鎖が対を形成することで *TTR* mRNA が特異的かつ効率的に切断され、TTR タンパク質の生成が阻害される[47, 48, 49, 50]。ブトリシランによる *TTR* 遺伝子の mRNAi の機序を図 2.5.1-3 に示す。

図 2.5.1-3　RNAi の機序



Abbreviations:　dsRNA=double-stranded RNA; mRNA=messenger RNA; RISC=RNA-induced silencing complex; RNAi=RNA interference; siRNA=small interfering ribonucleic acid.

注：細胞内の dsRNA が「dicer」複合体経路によってプロセシングされて生成した siRNA が（A）、複数サブユニットからなるタンパク質複合体である RISC に取り込まれ（B）、RISC を標的 mRNA 配列に誘導する（C）。siRNA の二本鎖が一本鎖に分離し、RISC 内に留まったアンチセンス鎖（赤色）によって、標的とする相補的 mRNA 配列が部位特異的に切断される（D）。その結果、mRNA が開裂し、標的タンパク質の発現が減少する（E）。

2.5.1.2.2　治療仮説

治療仮説として、ブトリシランが RNAi の機序を介して、アミロイド形成の原因となる肝臓由来の循環血中 TTR タンパク質（変異型及び野生型）を減少させることによって、TTR アミロイドの沈着が減少する結果、疾患の進行が抑制され、ATTR アミロイドーシスの臨床症状を改善すると考えられる。

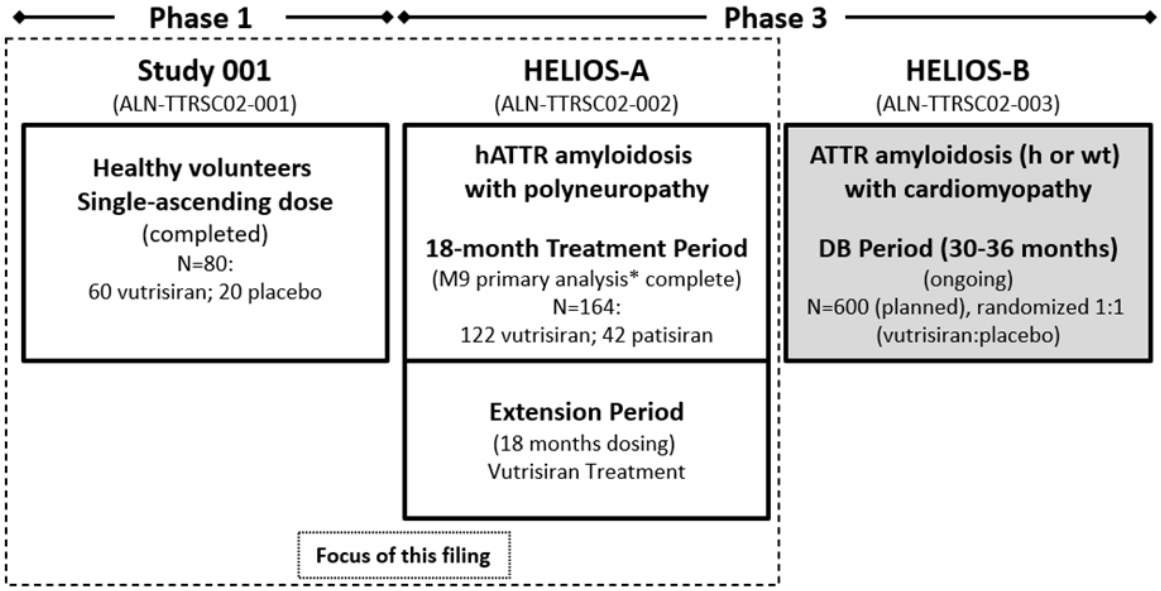
ブトリシランの治療仮説は、パチシランの APOLLO 試験のデータから裏付けられる。APOLLO 試験では、パチシラン投与によって hATTR アミロイドーシス患者で血清中 TTR 濃度が低下し、その結果、プラセボ投与と比較してニューロパチーに関連する疾患症状が有意に改善し、QoL、身体障害、歩行機能及び栄養状態を含む全般的な健康状態が改善した[51]。

2.5.1.3　臨床開発計画の概略

2.5.1.3.1　ブトリシランの臨床開発プログラム

ATTR アミロイドーシス全般に対してブトリシランの安全性及び有効性を評価するために、包括的な臨床開発プログラムを構築した。この臨床開発プログラムは、健康被験者を対象に PD 及び安全性を評価する臨床薬理試験（001 試験）、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者を対象とした第 III 相試験（HELIOS-A 試験）、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者を対象とした第 III 相試験（ALN-TTRSC02-003 試験［HELIOS-B 試験］）からなる（図 2.5.1-4）。

図 2.5.1-4　ブトリシランの臨床開発プログラム



Abbreviations:　ATTR=transthyretin-mediated amyloidosis; DB=double blind; h=hereditary; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); M=month; N=number of enrolled patients (or planned number of patients for HELIOS-B); wt=wild type.

*パチシランの APOLLO 試験では、HELIOS-A 試験と類似した患者集団を対象とした。APOLLO 試験のプラセボ群を有効性評価項目の外部対照とした。また、当該患者集団で想定される疾患関連事象が反映された安全性の外部参照としても用いた。

注：HELIOS-B 試験（灰色網掛けボックス）は進行中であり、本申請時点で盲検下にあるため、データを本申請資料に含めない。

ブトリシランの臨床開発プログラムに含まれる臨床試験（3 試験）の概要を以下に示す。

- ALN-TTRSC02-001 試験（001 試験）：完了した第 I 相、無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験。健康成人被験者を対象に、ブトリシランの安全性、忍容性、PD 及び薬物動態（PK）を評価した。
- ALN-TTRSC02-002 試験（HELIOS-A 試験）：進行中の第 III 相、国際共同、無作為化、オープンラベル試験。ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス成人患者を対象に、ブトリシランの有効性、安全性、PK 及び PD を評価する。被験者をブトリシラン群と実薬対照であるパチシラン群に 3 : 1 の比で無作為化した。パチシランナトリウム（オンパットロ®）は *TTR* mRNA を標的とする siRNA 治療薬であり、日本を含む複数の国及び地域で承認され、販売されている。HELIOS-A 試験は以下の 2 パートからなる。
  - 18 ヵ月間の投与期：Month 9（主要評価項目を含む主な解析）及び Month 18 に有効性の解析を行った。Month 18 の中間データカットオフ日（2021 年 8 月 26 日）時点で投与期は完了しており、164 例（ブトリシラン群 122 例、パチシラン群 42 例）の中間データが得られている。
  - 18 ヵ月間の継続投与期：すべての被験者にブトリシランを投与する。

APOLLO 試験のプラセボ群（外部対照／参照）

- パチシランの ALN-TTR02-004 試験（APOLLO 試験）：完了した第 III 相、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験。ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者を対象に、パチシランの有効性、安全性、PK 及び PD を評価した。

HELIOS-A 試験では、APOLLO 試験のプラセボ群のデータを有効性の主要評価項目及び大部分の副次評価項目の外部対照として使用する。APOLLO 試験のプラセボ群のデータは最近のデータであること、HELIOS-A 試験と APOLLO 試験は同様の疾患進行を示すと考えられる類似した患者集団及び適応症を対象として実施されたことから（表 2.5.1-1）、APOLLO 試験のプラセボ群のデータを、HELIOS-A 試験の患者集団で想定される疾患関連事象が反映された安全性の外部参照としても使用した。

- ALN-TTRSC02-003 試験（HELIOS-B 試験）：進行中の第 III 相、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験。心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス（hATTR アミロイドーシス又は wtATTR アミロイドーシス）成人患者を対象に、ブトリシランの有効性、安全性、PK 及び PD を評価する。本申請時点で組入れが完了しており、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者 655 例がブトリシラン群とプラセボ群に 1：1 の比で無作為化されている。HELIOS-B 試験のデータは本申請資料に含まれていない。

2.5.1.3.2 目標適応症を裏付けるデータ

目標適応症を「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」とする本申請の裏付けとして、HELIOS-A 試験（評価資料）の Month 9 の中間データカットオフ日（2020 年 11 月 10 日）時点での主要解析期間の有効性データ及び安全性データ並びに Month 18 の中間データカットオフ日（2021 年 8 月 26 日）時点での有効性データ及び安全性データを示す。また、APOLLO 試験のプラセボ群のデータも有効性及び安全性の裏付けとして解析に組み入れた。さらに、包括的なブトリシランの安全性プロファイルを提供するために、健康被験者を対象とした完了した第 I 相試験である 001 試験（評価資料）の安全性データも示す。なお、HELIOS-A 試験、001 試験及び APOLLO 試験には日本人被験者も組み入れられた。各試験の概要を表 2.5.1-1 に示す。HELIOS-B 試験（組入れ完了、進行中）については、盲検性が維持されているため、データを本申請資料に含めていない。

本申請資料で根拠とした臨床試験は、医薬品規制調和国際会議（ICH）E6 ガイドラインに従って、医薬品の臨床試験の実施基準（GCP）を遵守して実施された。また、ヘルシンキ宣言、臨床試験の実施及び文書管理のための治験依頼者の標準業務手順書、実施国の法律及び規制、並びに欧州共同体（EC）臨床試験指令 2001/20/EC の倫理原則も遵守された。

表 2.5.1-1　本申請資料に含まれる臨床試験

	ブトリシランの臨床試験		外部対照／参照
	001 試験	**HELIOS-A 試験**	**APOLLO 試験**
進行状況	完了 （治験完了日：2018 年 1 月 12 日）	進行中 （中間データカットオフ日：2020 年 11 月 10 日［Month 9］、2021 年 8 月 26 日［Month 18］）	完了 （治験完了日：2017 年 8 月 17 日）
対象集団	18～65 歳の健康成人被験者	ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス成人患者	ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス成人患者
治験デザイン	第 I 相、無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験	第 III 相、無作為化（ブトリシラン群とパチシラン群に 3：1 の比）、オープンラベル試験（2 パート） · 18 ヵ月間の投与期：ブトリシラン又はパチシランを投与。Month 9 に有効性の主要解析を実施。 · 18 ヵ月間の継続投与期：すべての被験者にブトリシランを投与。	第 III 相、無作為化（パチシラン群とプラセボ群に 2：1 の比）、二重盲検、プラセボ対照試験 Month 18 に主要解析を実施。
実施国	英国	アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、ブラジル、ブルガリア、カナダ、キプロス、フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア、日本、韓国、マレーシア、メキシコ、オランダ、ポルトガル、スペイン、スウェーデン、台湾、英国、米国	アルゼンチン、ブルガリア、ブラジル、カナダ、キプロス、ドイツ、スペイン、フランス、英国、イタリア、日本、韓国、メキシコ、オランダ、ポルトガル、スウェーデン、トルコ、台湾、米国
被験者数	80 例 · ブトリシラン投与 60 例（日本人被験者 [a]12 例を含む） · プラセボ投与 20 例（日本人被験者 [a]4 例を含む）	164 例 · ブトリシラン群 122 例（日本人被験者 [b]4 例を含む） · パチシラン群 42 例（日本人被験者 [b]3 例を含む）	225 例 · パチシラン群 148 例（日本人被験者 [b]7 例を含む） · プラセボ群 77 例（日本人被験者 [b]9 例を含む）

表 2.5.1-1　本申請資料に含まれる臨床試験（続き）

	ブトリシランの臨床試験		外部対照／参照
	001 試験	**HELIOS-A 試験**	**APOLLO 試験**
用法・用量	ブトリシラン 5、25、50、100、200 又は 300 mg を単回皮下投与	投与期 ・ ブトリシラン：25 mg を q3M で皮下投与 ・ パチシラン：0.3 mg/kg を q3w で IV 投与＋IV 投与 60 分前に前投薬（コルチコステロイド、抗ヒスタミン剤及びアセトアミノフェン） 継続投与期 ・ ブトリシラン：25 mg q3M 又は 50 mg q6M を皮下投与	・ パチシラン：0.3 mg/kg を q3w で IV 投与 ・ プラセボ すべての被験者に対して投与 60 分前に前投薬（コルチコステロイド、抗ヒスタミン剤及びアセトアミノフェン）
疾患特有の主な適格基準	該当なし	・ *TTR* 遺伝子変異を有する hATTR アミロイドーシスの診断 ・ NIS が 5 ポイント以上 130 ポイント以下 ・ PND スコアが 3b 以下 ・ NYHA 心機能分類がクラス II 以下 ・ KPS スコアが 60%以上	・ *TTR* 遺伝子変異を有する hATTR アミロイドーシスの診断 [c] ・ NIS が 5 ポイント以上 130 ポイント以下 ・ PND スコアが 3b 以下 ・ NYHA 心機能分類がクラス II 以下 [d] ・ KPS スコアが 60%以上
主要目的	安全性及び忍容性	mNIS+7（神経障害）に対するブトリシランの有効性	mNIS+7（神経障害）に対するパチシランの有効性

表 2.5.1-1　本申請資料に含まれる臨床試験（続き）

Abbreviations:　CMAP=compound muscle action potential; FAP= familial amyloidotic polyneuropathy; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); HF=heart failure; IV=intravenous; KPS=Karnofsky performance status; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; NIS=Neurologic Impairment Score; NYHA=New York Heart Association; PND=polyneuropathy disability; q3M=once every 3 months; q6M=once every 6 months; q3w=once every 3 weeks; SNAP=sensory nerve action potential; TTR=transthyretin.

a 001 試験（英国で実施）では、日本のパスポートを有し、祖父母 4 名が日本人であり、スクリーニング前に 5 年超の日本国外の滞在歴がない者を日本人被験者と定義した。

b APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験では、日本の治験実施医療機関で組み入れられた者を日本人被験者と定義した。

c APOLLO 試験では、FAP（ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシスと同義）の診断。また、APOLLO 試験では、神経伝導検査で腓腹の SNAP、脛骨の CMAP、尺骨の SNAP、尺骨の CMAP、腓骨の CMAP の合計が 2 ポイント以上であることとした。

d APOLLO 試験では、NYHA 分類はクラス I～IV で分類され、「心不全なし」の選択肢がなかった。したがって、NYHA 分類のクラス I に、心不全を有さない患者と通常の身体活動時に症状がみられない心不全患者を含めた。

2.5.1.3.3 開発プログラムの根拠

健康被験者を対象とした第 I 相単回投与試験（001 試験）及びポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者を対象としたピボタル第 III 相試験（HELIOS-A 試験）のデータから、目標適応症を「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」とする本申請の妥当性が裏付けられる。ブトリシランの臨床開発プログラム及び第 III 相試験（HELIOS-A 試験）のデザインについて、本申請の裏付けとしての妥当性を各国の規制当局と協議し、米国食品医薬品局（FDA）、欧州医薬品庁（EMA）及び日本の独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）から科学的助言を得た。詳細を 2.5.1.4 項に示す。

パチシランなどの mRNA サイレンシングを作用機序とする薬剤及びアンチセンスオリゴヌクレオチドである inotersen を用いた過去の臨床試験で、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者で TTR が減少した結果、疾患症状及び患者報告アウトカムに臨床的ベネフィットが認められた[51, 52]。具体的には、パチシランの第 III 相試験である APOLLO 試験で、パチシラン投与によって TTR 濃度が約 80%低下し、その結果、プラセボ投与と比較して神経学的な疾患進行及び QoL が改善した。忍容性も良好であった。そこで、TTR 濃度を約 80%低下させ得るブトリシランの投与レジメンを特定することを目的として、健康被験者を対象とした第 I 相試験（001 試験）をブトリシラン開発プログラムに含めた。次いで特定された用法・用量を、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者を対象とする第 III 相試験（HELIOS-A 試験）で評価した。

希少疾患である本適応症の患者集団を対象としてブトリシランのベネフィット／リスク評価を裏付けるにあたり、第 III 相検証試験を複数実施せず、ピボタル第 III 相試験を 1 試験のみ実施することが適切であると考えられる。これは、FDA のガイダンス「Guidance for Industry, Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products（1998）」及びピボタル試験 1 試験に基づく製造販売承認申請に関する EMA のガイダンス（CPMP/EWP/2330/99）の主な要件に合致する。これらの規制当局のガイダンス及び助言（2.5.1.4 項）に従い、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者でのブトリシランの使用を裏付けることを目的として、第 III 相ピボタル試験（HELIOS-A 試験）1 試験をデザインした。HELIOS-A 試験は大規模な多施設共同試験であり、パチシランの APOLLO 試験の結果に基づき、疾患のさまざまな側面を評価する複数の評価項目を設定した。設定した評価項目は臨床的かつ統計学的に合理的であり、対象患者集団のさまざまな部分集団で一貫した結果が得られると考えられた。

2.5.1.3.4 HELIOS-A 試験の主要なデザイン

HELIOS-A 試験のデザインの詳細を 2.5.4.1.2 項に示し、主なデザインの設定根拠を本項に示す。

2.5.1.3.4.1 HELIOS-A 試験での外部対照の使用

プラセボ又は実薬を対照とした無作為化試験を実施する代わりに、HELIOS-A 試験のブトリシランのデータと APOLLO 試験のプラセボのデータを比較することは、臨床試験の対照群に関する ICH E10 ガイダンス、米国の 21st Century Cures Act 第 3012 条及び EMA のガイドライン「Guideline on clinical studies in small populations」（CHMP/EWP/83561/2005）から裏付けられる。

21st Century Cures Act 第 3012 条（Targeted Drugs for Rare Diseases）では、希少疾患に対する薬剤の開発を一層合理化するため、同一又は類似の技術を用いた既承認薬の承認申請時に使用された治験のデータを参照することが認められている。EMA のガイドライン「Guideline on clinical studies in small populations」では希少疾病用医薬品の効率的な臨床試験デザインが考察されており、新規治療薬の有効性及び安全性を立証するための外部対照の使用に関する規定が設けられている。また、疾患の自然経過が十分に解明されている場合にも、外部対照の使用が許容されている。さらに、被験薬の治験に参加していない患者で対照群が構成される外部対照試験も、ICH E10 ガイダンスと合致している。ICH E10 ガイダンスでは、非可逆的な病態を防ぐ有効な治療法が存在する場合、プラセボ対照試験を実施することは倫理に反するとされている。

以上のガイダンスに基づき、第 III 相試験である HELIOS-A 試験では、同様の hATTR アミロイドーシス患者集団を対象としたパチシランの第 III 相試験である APOLLO 試験のプラセボ群のデータを外部対照として用い、ブトリシランのデータと比較した。APOLLO 試験でプラセボを投与された hATTR アミロイドーシス患者の臨床経過は、他の大規模無作為化試験及び自然経過観察研究の結果と一貫していた。実施時期、対象患者のベースラインの疾患特性及び地理的分布が異なっていたものの、mNIS+7、神経障害スコア（+7）（NIS+7）及び Norfolk QoL-DN スコアによって評価した疾患進行の速度は、いずれの試験及び研究でも同程度であった（表 2.5.1-2）[35, 51, 52, 53]。また、APOLLO 試験のプラセボ群は、被験者背景、ベースラインの状態、併用療法及び長期的な疾患経過に関する個々の被験者データを含む詳細な治験情報が十分に得られている患者集団である。

表 2.5.1-2　プラセボ投与又は無治療の hATTR アミロイドーシス患者での疾患進行（mNIS+7/NIS+7 及び Norfolk QoL-DN スコアに基づく）

	mNIS+7/NIS+7 change from baseline, mean (SEM)	**Norfolk QoL-DN change from baseline, mean (SEM)**	**Study Period**
APOLLO Phase 3: mNIS+7 at 9 months[a]	14.0 (2.1)	7.5 (2.15)	2013-2016
Inotersen Phase 3[52]: mNIS+7 at 8 months (Week 35)[a]	11.20 (1.96)	6.95 (2.29)	2013-2017
Diflunisal Phase 3[35]: NIS+7 at 1 year	12.5 (2.0)	NA	2006-2012
Natural history study[53]: predicted mNIS+7 at 1 year[b]	17.8	NA	1997-2013

Abbreviations: hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); MMRM= mixed-effect model repeated measure; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; NA=not applicable; NIS=Neurologic Impairment Score; Norfolk QoL-DN= Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; SEM=standard error of the mean.

a MMRM を用いて推定した最小二乗平均値

b Gompertz 曲線を当てはめて予測した疾患進行

Source: [2.7.3]、表 2.7.3.1-3.

HELIOS-A 試験のブトリシランのデータと APOLLO 試験のプラセボのデータとの頑健な試験間比較を可能にするため、APOLLO 試験との違いが最小限になることを特に考慮して HELIOS-A 試験をデザインした。

- 類似した選択・除外基準
- 重なりのある治験実施医療機関及び世界の実施地域
- 評価項目に対して同一の評価方法、定義及び評価時点
- 重要なベースライン特性が類似した患者集団の組入れ（両集団で同様の疾患重症度とするため）
- mNIS+7 評価者に対する同一のトレーニング（[2.7.3.1.5.2（1）]項参照）

ブトリシラン群と APOLLO 試験のプラセボ群（外部対照群）の mNIS+7、Norfolk QoL-DN スコア及び 10 メートル歩行試験（10-MWT）歩行速度の比較に関して、APOLLO 試験の個々の被験者データが入手可能であることから、mNIS+7、Norfolk QoL-DN スコア及び 10-MWT 歩行速度に対するベースライン変数及び治療変数の影響は、データ解析時に十分に理解され、考慮されている。

HELIOS-A 試験では、ブトリシラン投与時にパチシラン投与時と同程度の TTR 濃度低下が得られることを確認するため、また両投与間で臨床的有効性評価項目の比較を可能にするために、HELIOS-A 試験で実薬同時対照としてパチシラン群を設定した。これによって、HELIOS-A 試験のパチシラン群と、APOLLO 試験に基づき確立されているパチシランの有効性プロファイルとの比較も可能となった[51]。

2.5.1.4.4 項に示すように、FDA、EMA 及び PMDA は外部対照（APOLLO 試験のプラセボ群）及び実薬同時対照（HELIOS-A 試験のパチシラン群）の使用に同意した。

2.5.1.3.4.2 主要評価項目の評価時点に Month 9 を選択した根拠

APOLLO 試験では、パチシラン群で Month 9 にベースラインからのニューロパチーの改善（mNIS+7 が 2.04 ポイント減少）が認められ、Month 18 に更なる改善（6.03 ポイント減少）が認められた。一方、プラセボ群では急速な疾患進行が認められ、Month 9 にニューロパチーが顕著に悪化し（13.95 ポイント増加）、Month 18 に更に悪化（27.96 ポイント増加）した。また、パチシラン群では、QoL の改善も Month 9（Norfolk QoL-DN スコアが 7.5 ポイント減少）及び Month 18（6.7 ポイント減少）に認められたが、プラセボ群では QoL の悪化が Month 9（7.5 ポイント増加）に認められ、Month 18 には更に悪化した（14.4 ポイント増加）[51]。これらのデータを総合すると、パチシランのベネフィットは Month 9 に認められ、Month 18 でも改善が持続していた。また、継続投与試験でパチシランのベネフィットが最長 3 年間持続することも確認された[51, 54, 55]。

APOLLO 試験の結果を踏まえ、HELIOS-A 試験でブトリシランの有効性を立証するために、Month 9 での評価が適切であると考えられた。また、Month 9 の解析時には、12 ヵ月間を超える長期フォローアップデータを含む、ブトリシランの安全性プロファイルを解析するために十分なデータが得られると予測された。

2.5.1.4 規制当局への対応の経緯

2021 年 12 月現在、ブトリシランはいずれの国及び地域でも承認されていない。

2.5.1.4.1 ブトリシラン開発プログラム

開発プログラム実施期間中、米国の FDA、EU の EMA 及び日本の PMDA への相談を行い、HELIOS-A 試験のデザインを含め、非臨床開発及び臨床開発について助言を得た。詳細を以下に示し、PMDA との相談記録を[1.13]に添付する。

FDA 及び EMA のオーファン医薬品委員会から、ATTR アミロイドーシスを適応症としたブトリシランの希少疾病用医薬品指定を取得した。日本では、2021 年 10 月に厚生労働省から「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」を効能又は効果とした希少疾病用医薬品指定を受けた。米国では、ブトリシランはポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス成人患者を対象として FDA のファスト・トラックに指定された。

EMA の小児用医薬品委員会（Pediatric Committee）は、hATTR アミロイドーシスが主に成人で発症することから、ブトリシランに対して小児臨床試験計画（PIP）の免除を認めた。臨床試験の実施が不可能であり、ブトリシランの顕著な治療上のベネフィットが示されないことを根拠に、小児集団のすべてのサブセット（0～18 歳）で免除が認められた。同様に、希少疾患の治療薬であるため、ブトリシランには米国の Pediatric Research Equity Act 要件が免除される。

また、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を適応症とする本承認申請にあたり、申請者が提案したブトリシランの臨床開発計画及び臨床データパッケージは受入れ可能であるとの助言が PMDA より得られている。

2.5.1.4.2 非臨床プログラム

FDA 及び EMA は、ATTR アミロイドーシスの治療薬としてのブトリシランの非臨床開発プログラムに同意した。FDA の発がん性評価委員会は、ラット及び CD-1 マウスを用いた 2 年間のがん原性試験のデザイン及び投与レジメンに同意した。また、FDA の神経疾患治療薬部門は、がん原性試験の完了が承認後になることを了承した。

PMDA は、CD-1 マウスを用いた 2 年間のがん原性試験を実施することに同意した。また、本承認申請時に提出されるラットを用いた 2 年間のがん原性試験成績からブトリシランのがん原性を評価できるため、CD-1 マウスを用いた 2 年間のがん原性試験の成績を製造販売承認後に提出することは受入れ可能であるとの助言が PMDA より得られている（[1.13]参照）。

2.5.1.4.3 臨床薬理試験

<u>QT/QTc 評価試験</u>

FDA、EMA 及び PMDA は、QT/心拍数で補正した QT 間隔（QTc）評価試験を実施不要とすることに同意した（2.5.3.5 項）。申請者は、QT/QTc 評価試験を実施する代わりに、用量漸増試験（001 試験）の PK 及び心電図（ECG）のデータを用いて、ブトリシランが QTc 間隔に及ぼす影響を評価した。また、申請者は第 III 相試験である HELIOS-A 試験で、通常の ECG モニタリングを実施した。

<u>薬物相互作用試験、ヒトでの吸収、分布、代謝及び排泄、肝機能障害、腎機能障害に関する試験</u>

FDA 及び EMA は、*in vitro* 及び *in vivo* での薬物相互作用（DDI）試験、ヒトでの放射性標識体を用いた吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）試験、肝機能障害患者及び腎機能障害患者を対象とする試験の追加実施を不要とするという申請者の提案に同意した。

規制当局の同意に基づき、母集団 PK/PD 解析を行い、腎機能障害や肝機能障害を含む内因性要因がブトリシランの PK 及び PD に及ぼす潜在的影響を評価した（2.5.3.2.1 項）。

2.5.1.4.4　HELIOS-A 試験

第 II 相試験終了後相談で FDA、EMA 及び PMDA と協議し、得られた助言を以下に示す。

HELIOS-A 試験の全体的なデザイン

- FDA は APOLLO 試験のプラセボ群を外部対照として使用することに同意し、Month 9 の解析に加えて Month 18 で解析することにも同意した。また、初回申請の裏付けとなる主要解析として Month 9 の解析を受け入れ可能とした。FDA は、HELIOS-A 試験で実薬対照群としてパチシラン群を設定することを助言し、パチシラン群との比較については、正式な検定を実施せず、記述的に評価することに同意した。
- FDA は、mNIS+7 及び Norfolk QoL-DN スコアを複合主要評価項目とすることを助言し、オープンラベル試験とする妥当性について承認申請パッケージで考察することも助言した。したがって、HELIOS-A 試験の治験実施計画書及び統計解析計画書（SAP）の初版では、Norfolk QoL-DN スコアを複合主要評価項目とした。20[redacted]年[redacted]月に、申請者は HELIOS-A 試験の治験実施計画書を改訂し、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックが交絡因子として影響するリスクを低減させるため、Norfolk QoL-DN スコアを主な副次評価項目に変更した（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験治験実施計画書改訂 3 版）。しかし、HELIOS-A 試験の結果の解釈に対する Norfolk QoL-DN の重要性を考慮して SAP を改訂し、米国の申請では、Month 9 の mNIS+7 及び Norfolk QoL-DN スコアの両方に統計学的有意性が認められた場合に、HELIOS-A 試験で肯定的な結果が得られたと判断することとした。
- EMA は、EU での販売承認申請を裏付ける HELIOS-A 試験のデザインについて、パチシラン群（実薬対照群）に対するブトリシラン群の Month 18 の TTR 濃度の低下の非劣性を示すとともに、APOLLO 試験のプラセボ群（外部対照）との間で、臨床的評価項目の mNIS+7 及び Norfolk QoL の間接的かつ十分な検出力を持った比較を行って解析結果を補完するアプローチを受入れ可能と考えた。
- PMDA より、パチシランが承認されて利用可能となり、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者を対象としたプラセボ対照試験の実施がより困難になってきている状況等を考慮し、HELIOS-A 試験の試験成績に基づき日本人患者でのブトリシランの有効性及び安全性を評価することはやむを得ないこと、HELIOS-A 試験の目標日本人被験者数を実施可能性を踏まえ 8 例とすることは許容可能との助言が得られている。
- ブトリシラン 25 mg の 3 ヵ月に 1 回（q3M）投与レジメンを選択する合理的妥当性は規制当局に同意され、FDA は妥当性の説明を追加することを要求した。

COVID-19 が臨床開発プログラムに及ぼす影響

HELIOS-A 試験の治験実施計画書改訂 2 版（日本版治験実施計画書改訂 2.1 版）でリスクを低減する手順を取り入れたことで、適切な安全性モニタリングを継続し、有効性評価の欠測を最小限にすると同時に、ブトリシランが投与される被験者の大部分で計画どおり投与を継続することが可能となった。さらに、COVID-19 パンデミック継続中に治験実施計画書改訂 3 版（日本版治験実施計画書改訂

3.1 版）を作成し、パンデミックが主要な有効性評価に及ぼす可能性のあるあらゆる影響を低減させることを主目的として評価項目を改訂した。COVID-19 パンデミックが HELIOS-A 試験に及ぼす可能性がある影響の解析の詳細については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験総括報告書［CSR］1、11.2.1.5 項、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、11.2.1.5 項を参照のこと。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤は、110 mM 塩化ナトリウムを含む 10 mM リン酸緩衝液中にブトリシラン 50 mg/mL（ブトリシランナトリウム 53 mg/mL に相当）を含有する無菌、防腐剤無添加の無色～黄色の溶液である。本製剤処方は皮下投与用に開発され、第 III 相試験では、二つの一次容器施栓系が用いられている。

- バイアル：ブロモブチルフッ素ポリマー製ストッパー及びフリップオフキャップ付きタイプ I ガラス製の単回使用バイアル。バイアルを用いた製剤は、第 I 相試験（001 試験）と第 III 相試験（HELIOS-A 試験）の 9 ヵ月間の有効性の主要解析期間に用いられた。
- プレフィルドシリンジ（PFS）：タイプ I ガラス製の単回使用の注射針安全装置付きプレフィルドシリンジ（PFS-S）。PFS-S を用いた製剤は、HELIOS-A 試験で 9 ヵ月間の有効性の主要解析期間の終了後に導入され、HELIOS-B 試験でも継続して用いられている。

HELIOS-A 試験で用いられたバイアルとシリンジ及び PFS-S の両投与形態で、製剤処方は同一であり、0.5 mL の本剤（ブトリシラン 25 mg に相当）を送達するよう設計された。市販予定製剤の投与形態は PFS-S である。製剤の組成の詳細については、[2.7.1]、表 2.7.1.1-2 を参照のこと。

ブトリシランの臨床開発中に、第 III 相試験の用量（25 mg）に適応させるために製剤濃度及び製剤処方を 1 回変更した。変更点は、原薬濃度を 165 mg/mL（第 I 相試験）から 50 mg/mL へ低下させ、pH を中性に保つための緩衝剤として添加剤を追加した点である。製剤濃度及び製剤処方の変更による製剤の品質や安定性への影響はない。臨床試験の結果、Day 1 にブトリシラン 25 mg を投与したときのブトリシランの血漿中曝露量は 001 試験と HELIOS-A 試験で同程度であり、製剤濃度及び製剤処方の変更はブトリシランの PK に影響を及ぼさないことが確認された。そのため、この製剤処方変更に関する生物学的同等性試験やバイオアベイラビリティ試験を不要と判断し、実施しなかった。また、製剤の投与形態の変更（バイアルとシリンジから PFS-S）によるブトリシランの PK 及び PD への影響はない（[2.7.1.3]項参照）。

血漿中及び尿中ブトリシラン濃度、血漿中パチシラン濃度、PD バイオマーカーである血清中 TTR 濃度、血清中ビタミン A 濃度（TTR 濃度低下に伴う二次的効果のバイオマーカー）並びに抗薬物抗体（ADA）（ブトリシランに対する免疫グロブリン G［IgG］／免疫グロブリン M［IgM］抗体）の測定に用いた生体試料分析法はすべて、規制当局のガイドライン及び業界のベストプラクティス（ホワイトペーパー及び公表文献）に基づき開発され、バリデーションが行われた（[2.7.1.1.4]項参照）。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 吸収

ヒトでは、ブトリシランは皮下投与部位から血漿中に速やかに吸収され、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は 3～5 時間であった。皮下投与後のブトリシランの血漿中曝露量に、わずか又は中程度の変動がみられた。

ヒトでのブトリシラン皮下投与時の絶対バイオアベイラビリティは検討されていないが、Sprague Dawley（SD）ラットのマスバランス試験では、放射能が皮下投与部位から全身循環にほぼ完全に吸収されたことから、バイオアベイラビリティは 100%であると考えられる（[2.7.2.3.1.1（1）]項参照）。

2.5.3.1.2 分布

ブトリシランは、ASGPR を介した肝取り込みによって選択的に肝臓に分布するように設計されている。第 I 相試験で、ブトリシランの血漿中濃度は投与後 24～48 時間以内に定量下限まで低下し、消失半減期（$t_{1/2}$）は 4～7.5 時間と短かったのに対し、PD 効果は長期間持続したことから（フォローアップ期間が最長 10 ヵ月間）、ブトリシランの肝臓での滞留時間が長いことが示された。PK/PD モデルから、ブトリシランのヒト肝臓中での $t_{1/2}$ は約 53 日と予測される。

肝臓中のブトリシラン滞留によって長期間にわたり放射能に曝露する懸念と、それに伴った健康被害の可能性があるため、ヒトでの放射性標識体を用いた ADME 試験を実施しなかった（2.5.1.4.3 項）。放射性標識体を用いたラットの ADME 試験では、放射能回収率は皮下投与部位、肝臓、リンパ節及び腎臓で最大であった。ラットに単回皮下投与したときの分布データから、主に肝臓（薬理作用の標的臓器）に分布し、次いで腎臓に分布することが示された。同じ薬理学的用量（0.3 mg/kg）で肝臓中曝露量は腎臓中曝露量の 100 倍であった。

ブトリシランの血漿タンパク結合率はヒトを含む生物種間で同程度であり、ヒトでの血漿タンパク結合率は 77.9%（ブトリシラン濃度 0.5 µg/mL）～19.0%（ブトリシラン濃度 50 µg/mL）であった。001 試験では、ブトリシラン 25 mg を投与したときの最高血漿中濃度（C_{max}）の中央値は 0.0924 µg/mL（範囲：0.0462～0.216 µg/mL）であったことから、臨床用量を投与したときの血漿中濃度の範囲では、血漿タンパク結合率は比較的一定（約 80%）であると考えられる。母集団 PK 解析では、ヒトでの中央コンパートメントの見かけの分布容積（Vc）は 10.07 L と推定された（[2.7.2.3.1.1（2）]項、[2.7.2.3.2.2（2）2）]項参照）。

2.5.3.1.3 代謝

ブトリシランはヌクレアーゼを介した加水分解によって肝臓で代謝され、シトクロム P450（CYP）又はトランスポーターを介した DDI が生じる可能性は低い。

ヒト血漿検体中の代謝物プロファイリングでは、循環血中でブトリシランの代謝物は検出されなかった。ヒト尿中ではブトリシランが主に検出され、切断されたアンチセンス鎖代謝物である AS(N-3)3′ブトリシランはわずかであった。

ブトリシランの CYP 誘導試験及びトランスポーター基質／阻害試験を実施していないが、ブトリシランと類似した物理化学的特性を有する GalNAc 結合 siRNA の *in vitro* の DDI 試験の結果から、DDI が生じる可能性が低いことが示唆される（[2.7.2.3.1.1（3）]項参照）。

2.5.3.1.4　排泄

母集団 PK 解析では、ヒトに推奨用量（25 mg q3M 投与）のブトリシランを投与したときの $t_{1/2}$ の平均値は 6.29 時間、見かけの全身クリアランス（CL/F）の平均値は 21.6 L/h と推定された。001 試験で健康被験者にブトリシラン 5～300 mg を単回皮下投与したときの投与後 24 時間までの尿中未変化体排泄率（$Fe_{0\text{-}24}$）の平均値は 15.4%～25.4%であったことから、腎排泄はブトリシランの主要な消失経路ではないことが示された。また、001 試験でブトリシラン 25 mg を単回投与したときの CL/F の中央値は 21.4 L（範囲：19.8～30.0 L）、$t_{1/2}$ の中央値は 5.23 時間（範囲：2.24～6.36 時間）であった（[2.7.2.2.1.3（1）]項、[2.7.2.3.1.1（4）]項参照）。

2.5.3.1.5　母集団薬物動態解析

001 試験及び HELIOS-A 試験のデータを併合して用いた母集団 PK モデルで、健康被験者及びポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者にブトリシランを単回皮下投与及び反復皮下投与したときのブトリシランの PK を解析した。

PK 解析対象集団には、ブトリシランを 1 回以上投与され、投与後の 1 時点以上で定量可能な濃度データが得られた被験者 182 例（健康被験者 60 例［33%］及びポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者 122 例［67%］）が含まれた。

共変量解析の結果、年齢、性別、人種、民族（日本人又はヒスパニック系）、健康状態（健康被験者又はポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者）、ADA 陽性、軽度の肝機能障害、軽度又は中等度の腎機能障害は有意な共変量ではなく、ブトリシランの血漿中 PK の個体間変動を説明する共変量ではないことが示された。体重及びブトリシランの投与形態（バイアルとシリンジ、又は PFS-S）は有意な共変量であり、低体重及び PFS-S による投与は、速やかな吸収及び C_{max} 高値に関連した。しかし、体重及びブトリシランの投与形態のサブグループ間で C_{max} の範囲は大きく重なっていた。低体重及び PFS-S による投与で C_{max} が多少高値であっても、全身曝露量、肝臓曝露量、安全性及び有効性に変化はないと予想されるため、臨床的な意味はないと考えられる。

母集団 PK 解析の結果から、ポリニューロパチーを有するすべての hATTR アミロイドーシス患者に対して、申請する投与レジメン（25 mg q3M 投与）が適切であることが裏付けられる。

詳細を[2.7.2.3.2]項及び[5.3.3.5-1]「Population Pharmacokinetic Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Healthy Subjects and Patients with Hereditary Transthyretin-mediated (hATTR) Amyloidosis」に示す。

2.5.3.2　薬力学

ブトリシランは、肝臓での TTR 産生を抑制し、hATTR アミロイドーシスの主要な要因である肝臓由来のアミロイド形成 TTR タンパク質（変異型及び野生型）の循環血中濃度を低下させることによって作用する。したがって、HELIOS-A 試験では、標的阻害のマーカーとして血清中 TTR 濃度を評価した。

001 試験では、TTR 濃度低下は用量依存的であり、健康被験者にブトリシラン 5～300 mg を単回皮下投与したときの TTR 濃度の最大低下率の平均値は 57%～97%であった。この PD 効果は投与後数日以内に認められ、TTR 濃度は投与 6 週後までに最低値に到達し、Day 90 まで持続した後、徐々に復した。ブトリシラン 25 mg を単回投与したときのトラフ時 TTR 濃度低下率の中央値は 82%（Day 90）（12 例）であった。TTR 濃度低下の持続期間も用量依存的であり、高用量でより持続期間が長かった（[2.7.2.2.1.3（4）]項参照）。

HELIOS-A 試験では、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者にブトリシランを 25 mg q3M で反復投与したときのブトリシランの PD 効果を評価した。ブトリシランによる TTR 濃度の低下作用は速やかに発現し、TTR 濃度のベースラインからの低下率（中央値）は Week 3（Day 22）で 64.2%、Week 6（Day 43）で 74.2%であり、Week 6 で早くも定常状態に近い TTR 濃度低下が認められた。q3M の反復投与によって更なる TTR 濃度の低下が認められ、ブトリシラン群では、定常状態でのピーク時 TTR 濃度低下率、トラフ時 TTR 濃度低下率及び時間平均 TTR 濃度低下率（中央値）はそれぞれ 86.5%、84.8%及び 83.6%であり、パチシラン群での 86.5%、79.7%及び 80.1%と同程度であった（[2.7.2.2.2.2（3）1）]項参照）。

2.5.3.2.1　母集団薬物動態／薬力学解析

母集団 PK/PD モデルを構築し、健康被験者及びポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者を対象に、血清中 TTR 濃度の推移及び個体間変動を評価した。

母集団 PK/PD 解析の併合データセットには、202 例（健康成人被験者 80 例及びポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者 122 例）が含まれた。

共変量解析の結果、軽度又は中等度の腎機能障害、軽度の肝機能障害、TTR 安定化剤の使用歴、ADA、ブトリシランの投与形態（バイアルとシリンジ、又は PFS-S）にかかわらず、また広範囲な年齢及び体重で、TTR 濃度の低下は同程度であることが示された。PK/PD モデルでは、三つの有意な共変量（性別、人種、*TTR* 遺伝子型）が特定された。しかし、モデルのシミュレーションから、これら三つの共変量はいずれも、TTR 濃度のベースラインからの低下率に有意な影響を及ぼさないことが示唆された。シミュレーションの結果、TTR 濃度低下率の中央値は男性（81%）よりも女性（89%）でわずかに高く、白人（82%）よりも他のすべての人種（88%）でわずかに高く、V30M 変異型（84%）よりも V30M 変異型以外（85%）でごくわずかに高いことが示された。しかし、すべてのサブグループで TTR 濃度低下率の中央値が 80%超であり、TTR 濃度低下率の 5～95 パーセンタイル範囲はサブグループ間で大きく重なっており、明確な差はなかったことから、すべてのサブグループで、わずかな差はあるものの頑健な TTR 濃度低下が得られることが示された。したがって、サブグループ間の TTR 濃度低下率の差に臨床的な意味はないと考えられた。

全体として、母集団 PK/PD モデルから、ポリニューロパチーを有するすべての hATTR アミロイドーシス患者に対するブトリシラン 25 mg q3M 投与の妥当性が裏付けられる。

詳細を[2.7.2.3.4]項及び[5.3.4.2-2]「Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Healthy Subjects and hATTR Amyloidosis Patients with Polyneuropathy」に示す。

2.5.3.2.2 疾患進行モデリング

パチシランの完了した 2 試験（ALN-TTR02-003 試験及び APOLLO 試験）及びブトリシランの HELIOS-A 試験から得られたデータを用いた疾患進行モデリングによって、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者を対象に血清中 TTR 濃度と mNIS+7 の推移の関係を評価するとともに、重要な共変量の影響を評価した。

疾患進行モデリングの併合データセットには、hATTR アミロイドーシス患者 416 例（HELIOS-A 試験 164 例、APOLLO 試験 225 例、ALN-TTR02-003 試験 27 例）が含まれた。

疾患進行モデリングの結果、プラセボ投与では mNIS+7（平方根変換値）の推移と時間との間に線形関係が示され、薬剤投与では mNIS+7（平方根変換値）の推移と時間及び血清中 TTR 濃度のベースラインからの変化率との間に線形関係が示された。

また、TTR 濃度低下は mNIS+7 の改善又は mNIS+7 悪化の抑制と関連することが示された。集団レベルでは、TTR 濃度低下の程度が大きいほど mNIS+7 は大きく改善した。モデルに基づくシミュレーションでは、Month 9 の mNIS+7 の変化量（中央値）は、プラセボを投与された患者で+12.9（疾患の悪化）、ブトリシラン 25 mg を q3M 投与された患者（TTR 濃度低下率の中央値が 85.4%）で−0.654 と予測された。このシミュレーションから、APOLLO 試験でパチシラン 0.3 mg/kg を 3 週間に 1 回（q3w）9 ヵ月間投与された被験者でみられた TTR 濃度低下（低下率の中央値 81%）及び関連する臨床的有効性と同様の疾患進行の抑制が得られることが示唆される（[2.7.2.3.8.1]項参照）。Month 18 の mNIS+7 の変化量（中央値）は、プラセボを投与された患者で+27.4、ブトリシランを投与された患者（TTR 減少率の中央値が 88.7%）で−2.15 と予測された。

ブトリシランは、疾患進行モデルで検討したすべてのサブグループ（性別、人種、*TTR* 遺伝子型、TTR 安定化剤の使用歴、50 歳未満での発症、投与群［ブトリシラン又はパチシラン］、COVID-19 パンデミックによる投与遅延、年齢、体重、ベースラインの血清中 TTR 濃度、ベースラインの mNIS+7）で、疾患進行を有意に抑制させた。

疾患進行モデリングの結果から、TTR 濃度の低下によって mNIS+7 が減少し、TTR 濃度低下の程度が大きいほど mNIS+7 が大きく改善することが明らかとなった。疾患進行モデルで、プラセボ投与では疾患が 9 ヵ月間で急速に進行することが示され、疾患進行を抑制するために早期治療が重要であることが示された。

詳細を[2.7.2.3.5]項及び[5.3.4.2-1]「Disease Progression Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis」に示す。

2.5.3.3 薬物相互作用

In vitro データから、ブトリシランは CYP 及びトランスポーターの基質、阻害剤及び誘導剤とはならないことが示された。さらに、ブトリシランと類似した物理化学的特性を有する他の GalNAc 結合 siRNA を用いた *in vitro* 試験の結果から、CYP 誘導作用及びトランスポーターへの影響は認められなかった（[2.7.2.1.3.2（5）]項参照）。したがって、CYP 又はトランスポーターを阻害又は誘導する薬剤は、ヒトでのブトリシランの PK に影響を及ぼさない。

規制当局の同意のもと、*in vitro* 及び *in vivo* での DDI 試験を追加実施しなかった（2.5.1.4.3 項）。

2.5.3.4 内因性要因

001 試験（健康被験者、25 mg コホート）及び HELIOS-A 試験（ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者）の PK 及び PD データの比較に基づき、内因性要因がブトリシランの PK 及び PD に及ぼす影響を評価した。内因性要因の評価の詳細及び特定のパラメータを評価した根拠を[2.7.2.3.6]項に示す。

試験から得られた PK 及び PD、母集団 PK モデル並びに母集団 PK/PD モデルの結果から、性別、人種、年齢、*TTR* 遺伝子型、ベースラインの腎機能及び肝機能は有意な共変量ではなく、ブトリシランの PK 及び PD に影響を及ぼさないことが示された。内因性要因別の解析の詳細を、[2.7.2.3.6.1]項（性別）、[2.7.2.3.6.2]項（人種）、[2.7.2.3.6.3]項（年齢）、[2.7.2.3.6.5]項（*TTR* 遺伝子型）、[2.7.2.3.6.6]項（軽度又は中等度の腎機能障害）及び[2.7.2.3.6.7]項（軽度の肝機能障害）に示す。

ブトリシランの PK 及び PD に対する体重、腎機能障害及び肝機能障害の影響について以下に示す。

2.5.3.4.1 日本人患者

治験のデータから、ブトリシランの吸収、分布、代謝及び排泄プロファイルは日本人被験者と非日本人被験者で類似していることが示された。

- ブトリシランの血漿中濃度プロファイルは日本人被験者と非日本人被験者で類似していた（[2.7.2.1.4]項、[2.7.2.2.1.3（1）]項参照）。
- ASGPR、エンドヌクレアーゼ及びエキソヌクレアーゼの発現及び活性に、日本人患者と非日本人患者との間で差異は報告されていない。したがって、ブトリシランの代謝は日本人患者と非日本人患者で類似していると考えられる。
- ブトリシラン 25 及び 50 mg を投与したときの $Fe_{0\text{-}24}$ の平均値は、日本人被験者でそれぞれ 20.3%及び 22.4%、非日本人被験者でそれぞれ 19.4%及び 20.1%であり、ブトリシランの尿中排泄は日本人被験者と非日本人被験者で類似していることが示された（[2.7.2.2.1.3（2）]項参照）。

全体として、ブトリシランの PK、PD 及び臨床的有効性は日本人被験者と非日本人被験者で類似していた（[2.7.2.3.6.2]項、図 2.7.2.3-22、図 2.7.2.3-24 参照）。

- ブトリシランによる TTR 濃度低下作用は日本人被験者と非日本人被験者で同程度であった（[2.7.2.3.6.2（2）]項参照）。日本人患者の平均体重は比較的低いと予想されるが、このことは日本人患者でのブトリシランによる TTR 濃度の低下及び臨床的有効性に影響を及ぼさないと考えられる。
- 共変量解析の結果、人種及び他の特性（性別、年齢、体重、TTR 安定化剤の使用歴、*TTR* 遺伝子型、ADA、軽度又は中等度の腎機能障害、軽度又は中等度の肝機能障害など）によって、TTR 濃度の低下に差は認められなかった（[2.7.2.3.4.2（2）2）]項参照）。
- ブトリシランは、疾患進行モデルで検討したすべてのサブグループで疾患進行を有意に抑制し、人種及び他の特性（性別、*TTR* 遺伝子型、TTR 安定化剤の使用歴、50 歳未満での発症、年齢、体重、ベースラインの血清中 TTR 濃度、ベースラインの mNIS+7 など）による差は認められなかった（[2.7.2.3.5.2（2）]項参照）。

ブトリシランの PK 及び PD が日本人被験者と非日本人被験者で類似していたことに基づき、日本人患者に対するブトリシランの推奨投与レジメンを、全体の患者集団と同じ 25 mg q3M 投与とした。日本人患者に対する用量の設定根拠については 2.5.3.6.5 項及び[2.7.2.3.8]項を参照のこと。

日本人被験者にブトリシランを投与したとき、QTc 間隔及び他の ECG パラメータへの影響は認められなかった。ブトリシラン 25 及び 50 mg を単回投与したとき、Day 90 までの平均 QT obtained using Fridericia's formula（QTcF）ー時間プロファイルは日本人被験者と非日本人被験者で類似していた（2.5.3.5 項、[2.7.2.3.9]項参照）。

2.5.3.4.2　体重

事前に規定した体重サブグループ（40 kg 未満、40 kg 以上 70 kg 未満、70 kg 以上 100 kg 未満、100 kg 以上）間でブトリシランの PK、PD 及び有効性を比較することによって、体重の影響を評価した。

ブトリシランの血漿中 PK、PD 及び有効性は体重サブグループ間で類似していた。母集団 PK 解析の結果、体重は有意な共変量であり、低体重は速やかな吸収及び C_{max} の上昇に関連することが示された。一方、TTR 濃度の低下及び有効性（mNIS+7）は体重サブグループ間で同程度であり、低体重患者で C_{max} が多少高値であってもブトリシランの PD 及び有効性に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

全体として、母集団 PK モデル及び母集団 PK/PD モデルに基づくシミュレーションから、すべての体重サブグループでポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者に対するブトリシラン 25 mg q3M 投与の妥当性が裏付けられた。詳細を[2.7.2.3.6.4]項に示す。

2.5.3.4.3　腎機能障害

規制当局の同意のもと（2.5.1.4.3 項）、ブトリシランの開発プログラムでは腎機能障害患者を対象とした試験の実施は不要と判断された。

軽度の腎機能障害（推算糸球体濾過量［eGFR］が 60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満）及び中等度の腎機能障害（eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満）を有する成人患者の PK（ブトリシラン曝露量）、PD（血清中 TTR 濃度の低下）及び有効性（mNIS+7 のベースラインからの変化量）は正常腎機能（eGFR が 90 mL/min/1.73 m^2 以上）を有する患者と類似していた。

母集団 PK 解析及び母集団 PK/PD 解析の結果、軽度又は中等度の腎機能障害は、ブトリシランの PK 及び PD に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが確認された（[2.7.2.3.6.6]項参照）。したがって、軽度及び中等度の腎機能障害患者でブトリシランの用量調節は不要と考えられる。

重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者を対象としたブトリシランの評価は実施されていない。しかし、腎排泄はブトリシランの主要な消失経路ではないことから、重度の腎機能障害又は末期腎不全は、ブトリシランの全身曝露量、肝臓への取り込み、PD、有効性及び安全性に影響を及ぼさないと考えられる。

2.5.3.4.4　肝機能障害

肝機能障害によって ASGPR 発現が減少すると考えられているが [56]、一方で、臨床用量での GalNAc 結合 siRNA の肝臓への取り込み、全身曝露量、安全性及び有効性に ASGPR 発現の減少が影響を及ぼさないことを示唆する非臨床データが得られている [57]。ASGPR が肝細胞表面に速やか（15 分）にリ

サイクルされ、ASGPR を介した GalNAc 結合 siRNA の肝臓への取り込みが高効率であることを踏まえると、肝機能障害によって ASGPR 発現が減少しても、肝臓内濃度は意味のある低下を示さないと考えられる。

規制当局の同意のもと、ブトリシランの開発プログラムでは肝機能障害患者を対象とした試験の実施は不要と判断された（2.5.1.4.3 項）。

軽度の肝機能障害（ビリルビン≤基準範囲上限［ULN］かつ AST>ULN、又は ULN<ビリルビン≤1.5 × ULN）を有する成人患者の PK（ブトリシラン曝露量）、PD（血清中 TTR 濃度の低下）及び有効性（mNIS+7 のベースラインからの変化量）は、正常肝機能（ビリルビン≤ULN かつ AST≤ULN）を有する患者と類似していた。

母集団 PK 解析及び母集団 PK/PD 解析の結果、軽度の肝機能障害はブトリシランの PK 及び PD に影響を及ぼさないことが確認された（[2.7.2.3.6.7]項参照）。したがって、軽度の肝機能障害患者でブトリシランの用量調節は不要と考えられる。

中等度及び重度の肝機能障害患者並びに OLT を受けた患者を対象としたブトリシランの試験は実施されていない。

2.5.3.5 QTc 間隔に及ぼす影響

FDA、EMA 及び PMDA は、ブトリシランが心再分極に影響を及ぼす薬理学的特性を有していないことに基づき、QT/QTc 評価試験を実施不要とすることに同意した。ブトリシランによる直接的又は間接的な QT 延長誘発について、既知の機序は存在しない。

ブトリシランは、主に肝細胞表面に存在する ASGPR を介した取り込みによって選択的に肝臓に送達されるように設計されている。心臓での ASGPR の発現はごくわずかであり、またブトリシランの分布は ASGPR 発現組織に限定されていることから、ブトリシランの心臓組織への分布はわずかであり、臨床的に重要ではないと考えられる。ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子（hERG）チャネルの阻害は、チャネルの内部ポアにある主要なアミノ酸残基への結合を介して生じるため、薬物が hERG に結合するためには細胞膜を通過する必要がある [58]。ブトリシランなどの GalNAc 結合 siRNA は極性が高いため細胞膜を通過できず、hERG チャネル阻害を生じる薬物の典型的な構造特性及び分子サイズを有していない。

サルを用いた心血管系及び呼吸器系に関する単回投与安全性薬理試験（TTRSC02-GLP-037 試験）では、心血管系及び呼吸器系に対するブトリシランの影響は認められず、無影響量は 300 mg/kg（検討した最高用量）であった。

001 試験で健康被験者から得られた ECG データの解析では、最高 300 mg までの用量で QTc 間隔に対するブトリシランの影響は認められなかった。濃度－反応解析では、QTc 間隔と血漿中ブトリシラン濃度との間に相関は認められなかった。

要約すると、非臨床試験及び臨床試験のデータから、ブトリシランによる QTc 間隔延長を示すエビデンスは認められなかった。

ブトリシランが QT 間隔に及ぼす影響について、詳細を[2.7.2.3.9]項及び[5.3.3.1-2]「Summary of Nonclinical and Clinical QT/QTc Analyses for Vutrisiran」に示す。

2.5.3.6 用量設定の根拠

持続的な TTR 濃度低下が速やかに達成され、投与間のピーク・トラフ変動が最小限となるブトリシランの用量及び投与頻度（25 mg q3M）を選択した。用量及び投与頻度の選択に際して、APOLLO 試験のパチシラン群と同程度の TTR 濃度低下と、その結果として同程度の臨床的有効性をもたらす投与レジメンを特定した。

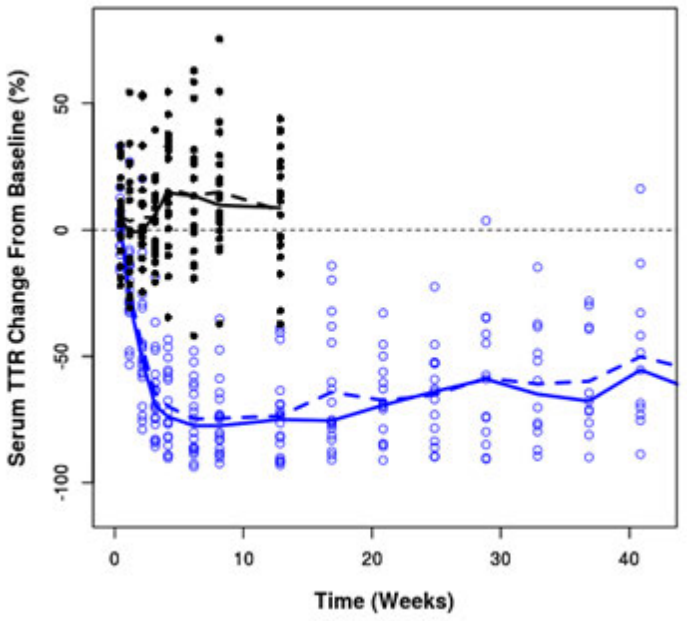
ブトリシランの投与レジメンの選択は、健康被験者を対象とした第 I 相試験である 001 試験での TTR 濃度低下のデータによって裏付けられた。また、母集団 PK/PD 解析の手法を用いてブトリシランの用量と TTR 濃度低下の関係を評価し、患者を対象とした第 III 相試験での至適投与レジメンを決定した。ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者を対象とした HELIOS-A 試験では、以下に詳述するとおり、定常状態でのトラフ時 TTR 濃度低下率（中央値）は 85%であり、Month 9 で神経系疾患症状の改善が認められたことから、選択した第 III 試験の投与レジメンの適切性が確認された。

2.5.3.6.1 ブトリシラン投与による TTR 濃度低下（001 試験）

001 試験でブトリシランを投与された健康被験者 60 例のデータでは、ブトリシラン 5～300 mg を単回皮下投与したときの血清中 TTR 濃度のベースラインからの最大低下率（最低値）の中央値は 54%～98%であり、TTR 濃度の低下は用量依存的であることが示された。ブトリシランを 25 mg 以上の用量で投与したときの TTR 濃度の低下は、APOLLO 試験のパチシラン群でみられた TTR 濃度の低下（81%）と同程度又は上回っていた。

ブトリシラン 25 mg を単回投与したときのピーク時 TTR 濃度低下率（中央値）は 83%であり、TTR 濃度の低下は最長で投与後 90 日間持続し、その後、TTR 濃度は緩やかに復した（図 2.5.3-1）。したがって、観測された単回投与時のデータに基づき、ブトリシラン 25 mg の q3M 投与はパチシランと同程度の TTR 濃度低下をもたらす投与レジメンであると考えられ、第 III 相試験で更に評価することは適切であると判断された。

図 2.5.3-1　001 試験：プラセボ又はブトリシラン 25 mg 単回投与時の血清中 TTR 濃度の低下率（平均値及び中央値）



Abbreviations:　TTR=transthyretin.

注 : 丸印は被験者ごとの TTR 濃度のベースラインからの変化率を表す（黒色の丸 : プラセボ［20 例］、青色の丸 : ブトリシラン 25 mg［18 例］）。実線は中央値、点線は平均値を表す（黒色：プラセボ、青色：ブトリシラン 25 mg）。

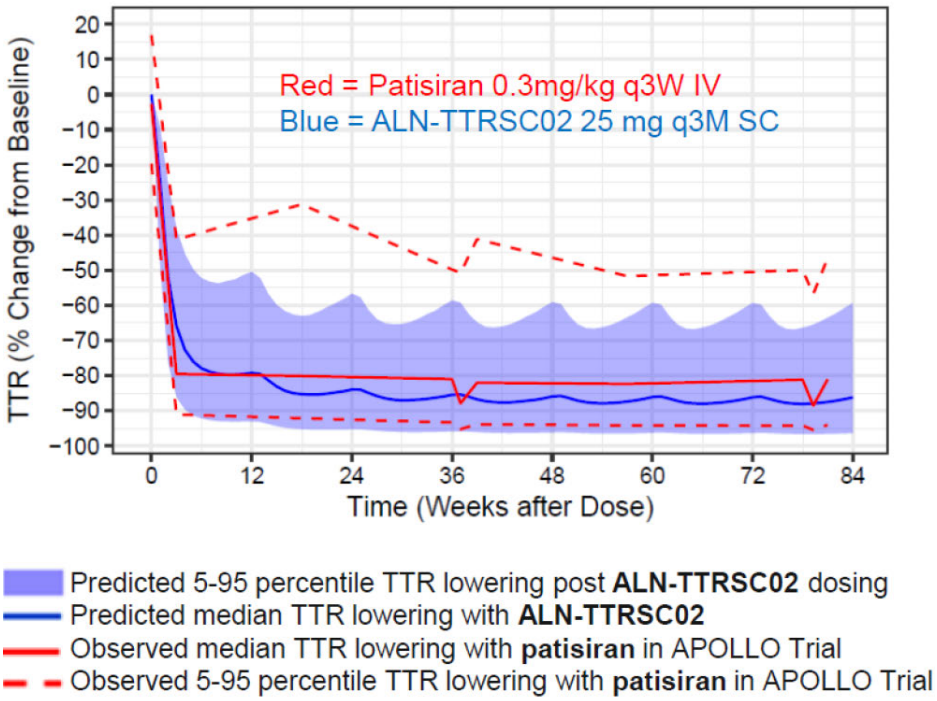
Source:　[2.7.2]、図 2.7.2.3-49.

2.5.3.6.2　ブトリシランの投与レジメンの選択に用いた薬物動態／薬力学モデル及びシミュレーション

001 試験でプラセボ又はブトリシランを投与された健康被験者（80 例）の血清中 TTR 濃度データを用いて、semi-mechanistic な母集団 PK/PD モデルを構築し、ブトリシランの用量と血清中 TTR 濃度低下率の関係を定量化した。ブトリシランによる血清中 TTR 濃度低下の予測プロファイルを、APOLLO 試験のパチシラン群で観測された TTR 濃度低下のプロファイル及び個体間変動と比較した。

健康被験者にブトリシラン 25 mg を単回投与したときのトラフ時（投与 90 日後）TTR 濃度低下率（中央値）は、PK/PD モデルから 78.5%と予測された。ブトリシラン 25 mg を q3M で反復投与したときの定常状態でのトラフ時 TTR 濃度低下率（中央値）は 86.2%と予測され、APOLLO 試験のパチシラン群で観測された Month 9 及び Month 18 のトラフ時 TTR 濃度低下率（中央値 81%）と同程度であった（図 2.5.3-2）。また、シミュレーションの結果、ブトリシラン投与時の TTR 濃度低下率は、Week 12 付近で APOLLO 試験のパチシラン群の TTR 濃度低下率と同程度に達し、Month 6 までにほぼ定常状態に達することが示された。したがって、PK/PD モデルに基づき、ブトリシラン 25 mg q3M 投与によって投与間（3 ヵ月間）で TTR 濃度の低下が持続すると予測された。これは、APOLLO 試験でのパチシラン 0.3 mg/kg q3w 投与で観測された TTR 濃度低下プロファイルと類似している。

図 2.5.3-2　モデルから予測されたブトリシラン 25 mg q3M 投与時の TTR 濃度低下率と APOLLO 試験のパチシラン群で観測された TTR 濃度低下率の比較



Abbreviations:　ALN-TTRSC02=vutrisiran; IV=intravenous; q3M=once every 3 months; q3W=once every 3 weeks; SC=subcutaneous; TTR=transthyretin.

注：青色の網掛け部分は、ブトリシラン 25 mg q3M 投与時の 90%予測区間を表す。パチシラン群では、Week 36 及び Week 78 にのみピーク値を測定した。

Source:　[2.7.2]、図 2.7.2.3-50.

2.5.3.6.3　　ブトリシランの固定用量投与レジメンの適切性

体重 36、65 及び 110 kg（APOLLO 試験での体重の最小値、中央値及び最大値）の成人にブトリシランを固定用量 25 mg で q3M 投与したときに予測される TTR 濃度のベースラインからの低下率のプロファイルは、体重間で類似しており、広範囲の体重の成人に対してブトリシランの固定用量 25 mg q3M 投与レジメンが適切であることが示された。詳細を[2.7.2.3.8.1（3）]項に示す。

2.5.3.6.4　　ブトリシラン反復投与による持続的な TTR 濃度低下の確認

HELIOS-A 試験で観測された Month 9 のトラフ時 TTR 濃度低下率（中央値）は 84.8%であり（表 2.5.4-13）、モデルから予測したブトリシラン 25 mg q3M 投与時の TTR 濃度低下率（86.2%）と一貫していた（2.5.3.6.2 項）。また、ブトリシラン 25 mg q3M 投与によって持続的な TTR 濃度の低下がみられ、その程度は HELIOS-A 試験のパチシラン群（実薬対照群）（表 2.5.4-13、図 2.5.4-10）及び APOLLO 試験のパチシラン群 [51] と同程度（81%）であった。

Month 9 解析時の定常状態でのピーク時 TTR 濃度低下率、トラフ時 TTR 濃度低下率及び時間平均 TTR 濃度低下率（中央値）は、ブトリシラン群でそれぞれ 86.5%、84.8%及び 83.6%であったのに対し、パチシラン群ではそれぞれ 86.5%、79.7%及び 80.1%であった。TTR 濃度低下はブトリシラン群

とパチシラン群で同程度であったものの、ピーク・トラフ変動はパチシラン群（Δ=6.80%）と比較してブトリシラン群（Δ=1.72%）で小さかった（表 2.5.4-13）。

重要なこととして、ブトリシランを介した TTR 濃度の低下に伴い、臨床的評価項目である mNIS+7 及び Norfolk QoL-DN スコアに有意な改善が認められ、Month 9 のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）はそれぞれ−2.24 ポイント及び−3.3 ポイントであった。これに対し、APOLLO 試験のプラセボ群では、mNIS+7 及び Norfolk QoL-DN スコアに増加が認められ、Month 9 のベースラインからの変化量はそれぞれ 14.76 ポイント及び 12.9 ポイントであった（2.5.4.3.1.1（1）項、2.5.4.3.1.1（2）項）。これらの結果から、ブトリシランの推奨投与レジメンである 25 mg q3M 投与によって TTR が減少し、ニューロパチーの疾患症状及び QoL が改善することが示された。

また、体重、年齢、人種、遺伝子型、性別、軽度又は中等度の腎機能障害、軽度の肝機能障害、TTR 安定化剤の使用歴、ブトリシランの投与形態（バイアルとシリンジ、又は PFS-S）などの内因性要因及び外因性要因は、ブトリシランの PK 及び PD に影響を及ぼさなかったことから、推奨投与レジメンである固定用量 25 mg の q3M 投与は hATTR アミロイドーシス患者のすべてのサブグループに対して適切であることが示された（2.5.3.4 項）。

2.5.3.6.5 用量設定の要約

ブトリシランの推奨投与レジメンである 25 mg q3M 投与によって得られる TTR 濃度の低下は、パチシランと同程度又はわずかに上回り、その結果、良好な臨床的アウトカムが得られることが、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者を対象とした臨床試験（APOLLO 試験を含むパチシランの開発プログラム及びブトリシラン開発プログラムの HELIOS-A 試験）で示されている。2.5.4 項及び 2.5.5 項で概説するとおり、HELIOS-A 試験で、この投与レジメンによって臨床的有効性及び許容可能な安全性プロファイルが得られることが示された。

総合すると、001 試験及び HELIOS-A 試験、並びに両試験を併合した母集団 PK 解析、母集団 PK/PD 解析及び疾患進行モデリングの結果から、すべてのサブグループ（人種、年齢、性別、体重、遺伝子型）に対するブトリシランの推奨投与レジメン（25 mg q3M 投与）の妥当性が裏付けられた。001 試験（12 例）及び HELIOS-A 試験（4 例）の日本人併合データを用いて解析した結果、日本人被験者と非日本人被験者でブトリシランの PK は類似していた。また、HELIOS-A 試験での PD 及び臨床的有効性も、日本人被験者と非日本人被験者で類似していた。したがって、ブトリシランの推奨投与レジメン（25 mg q3M 投与）は、ポリニューロパチーを有する日本人 hATTR アミロイドーシス患者に対して適切であると考えられる。詳細については[2.7.2.3.8.1（5）]項を参照のこと。

ポリニューロパチーを有するすべての hATTR アミロイドーシス患者に対して、この投与レジメンによって臨床的ベネフィット及び許容可能な安全性プロファイルが得られ、いずれのサブグループでも、用量調節は不要と考えられる。

2.5.3.7 免疫原性

すべての臨床試験でブトリシラン原薬に対する ADA を測定し、ブトリシランが免疫応答を引き起こす可能性を評価した。

Month 9 の解析時点で、001 試験及び HELIOS-A 試験で、合計 182 例がブトリシランを 1 回以上投与され、そのうち 179 例でブトリシラン投与後の ADA 評価が 1 回以上行われた。179 例中 4 例（2.2%）

で ADA が新たに発現したが、抗体価は低かった。ADA 陽性は一過性であり、その後の検体採取時点では 4 例すべてが陰性となった。

ADA はブトリシランの PK、PD 及び有効性に影響を及ぼさなかった。さらに、ブトリシランの安全性プロファイルに対する ADA の影響は認められず、ADA 陽性被験者での有害事象の発現パターンは全体集団と類似していた。

免疫原性に関する詳細を[2.7.2.3.10]項に示す。

2.5.3.8 Month 18 の解析結果

2.5.3.8.1 薬物動態

2.5.3.8.1.1 薬物動態の結果

皮下投与 3 時間後の血漿中ブトリシラン濃度は、Day 1、Day 253（Month 9）及び Day 505（Month 18）で同程度であり、蓄積性は認められなかった。

日本人被験者の血漿中ブトリシラン濃度の中央値は非日本人被験者と比較して高かったが、個々の日本人被験者の血漿中ブトリシラン濃度はおおむね非日本人被験者の血漿中ブトリシラン濃度の範囲内であった。

2.5.3.8.1.2 母集団薬物動態解析

001 試験及び HELIOS-A 試験の Month 9 のデータ（中間データカットオフ日：2020 年 11 月 10 日）を用いて構築した母集団 PK モデル（[5.3.3.5-1]「Population Pharmacokinetic Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Healthy Subjects and Patients with Hereditary Transthyretin-mediated (hATTR) Amyloidosis」参照）を、HELIOS-A 試験の Month 18 の血漿中 PK データ（中間データカットオフ日：2021 年 8 月 26 日）を含めて再構築し、得られたパラメータ推定値を比較した。追加の PK 評価用血漿検体 479 検体のうち、定量可能なブトリシラン濃度データが得られた 238 検体をモデル解析に使用した。

Month 18 のデータセットから得られたパラメータ推定値のうち、PFS-S を用いて投与したときの Ka の推定値が Month 9 のデータセットから得られた推定値と比較して 20.5%小さかったが、その他のパラメータ推定値は同程度（差が 3%以内）であった。PFS-S による投与後のデータを有する被験者の割合が、Month 9 のデータセット（65/122 例）と比較して Month 18 のデータセット（118/122 例）で高いことを考慮すると、Month 18 のデータセットから得られた Ka の推定値が真の値に近いと考えられる。Month 9 及び Month 18 のデータセットから得られた母集団 PK パラメータの推定値が同程度であることから、モデルが頑健であり、ブトリシランの血漿中 PK を適切に記述できることが確認された。

体重及びブトリシランの投与形態（バイアルとシリンジ、又は PFS-S）は Ka に対する有意な共変量であった。母集団ベースでは、低体重及び PFS-S による投与が速やかな吸収及び C_{max} 高値に関連した。しかし、いずれの体重及びブトリシランの投与形態でも個々の被験者の C_{max} は重なっており、明確な差は認められなかった。

母集団 PK モデルは、HELIOS-A 試験の Month 18 の中間データカットオフ日（2021 年 8 月 26 日）までに得られた追加データを適切に記述しており、解析結果からすべての hATTR アミロイドーシス患者に対してブトリシランの推奨レジメン（25 mg q3M 投与）が適切であることが裏付けられる。

2.5.3.8.2 薬力学

2.5.3.8.2.1 薬力学の結果

ベースラインの TTR 濃度の中央値はブトリシラン群とパチシラン群のいずれでも 203 mg/L であった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.2.5.16 参照）。ブトリシランによって TTR 濃度は速やかに低下し、TTR 濃度のベースラインからの低下率（中央値）は Week 3 で 64.2%、Week 6 で 74.2%であった。ブトリシランを q3M で反復投与することで更なる TTR 濃度低下が認められ、定常状態でのピーク時 TTR 濃度低下率、トラフ時 TTR 濃度低下率及び時間平均 TTR 濃度低下率（いずれも中央値）はそれぞれ 91.6%、86.2%及び 86.9%であり、パチシラン群での 88.3%、78.2%及び 81.5%と同程度であった。TTR 濃度低下率はブトリシラン群とパチシラン群で同程度であったものの、ピーク・トラフ変動（中央値）はパチシラン群（Δ=10.1%）と比較してブトリシラン群（Δ=5.4%）で小さかった。

ブトリシラン群の日本人被験者 4 例でも TTR 濃度が速やかに低下した。ブトリシランを q3M で反復投与することで Month 9 から更なる TTR 濃度低下が認められ、Month 18 の定常状態でのピーク時 TTR 濃度低下率、トラフ時 TTR 濃度低下率及び時間平均 TTR 濃度低下率（いずれも中央値）はそれぞれ 91.8%、89.8%及び 86.8%であった。日本人被験者での TTR 濃度低下率は、全体集団のブトリシラン群での TTR 濃度低下率と同程度であった。

血清中ビタミン A 濃度プロファイルは血清中 TTR 濃度低下プロファイルと対応していた。Month 18 のビタミン A 濃度のベースラインからの低下率（中央値）は、ブトリシラン群で 69.3%、パチシラン群で 70.5%であった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.2.5.16 参照）。ブトリシラン群の日本人被験者 4 例で、Month 18 のビタミン A 濃度のベースラインからの低下率（中央値）は 72.6%であり（[5.3.5.3-3] HELIOS-A 試験 JP2、Table 14.2.5.16s 参照）、全体集団のブトリシラン群での低下率（中央値 69.3%）と同程度であった。

2.5.3.8.2.2 母集団薬物動態／薬力学解析

001 試験及び HELIOS-A 試験の Month 9 のデータ（中間データカットオフ日：2020 年 11 月 10 日）を用いて構築した母集団 PK/PD モデル（[5.3.4.2-2]「Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Healthy Subjects and hATTR Amyloidosis Patients with Polyneuropathy」参照）を、HELIOS-A 試験の Month 18 の血漿中 PK データ及び PD データ（中間データカットオフ日：2021 年 8 月 26 日）を含めて再構築し、HELIOS-A 試験で追加で得られた血清中 TTR 濃度の長期データが適切に記述されるかを評価した。Month 18 のデータセットには Month 9 の中間データカットオフ日以降に追加で得られた TTR 評価用検体 650 検体が含まれた。

Month 18 のデータセットを用いた最終モデルで得られたパラメータ推定値のうち、大部分が Month 9 のデータセットから得られた推定値と同程度であったが、CL_{RISC} の推定値は Month 9 のデータセットから得られた推定値と比較して 26%小さかった。この結果は、Month 9 以降の TTR 濃度低

下の程度がわずかに大きいことと一貫していた（[5.3.4.2-5]「Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Modeling Report (Month 18) of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Healthy Subjects and hATTR Amyloidosis Patients with Polyneuropathy」参照）。

Month 18 のデータセットを用いた最終モデルで、白人（人種）、女性（性別）及び V30M 変異型（*TTR* 遺伝子型）が有意な共変量であることが確認された。これは Month 9 のデータセットを用いた母集団 PK/PD 解析の結果と一貫しており、新たに認められた有意な共変量はなかった。

Month 18 のデータセットを用いた PK/PD 最終モデルでシミュレーションを実施し、TTR 濃度低下に対する有意な共変量の影響を評価した。結果は Month 9 のデータセットを用いた解析結果と一貫しており、TTR 濃度低下に対してこれらの共変量は臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

Month 18 のデータセットを用いた母集団 PK/PD モデルで得られたパラメータは、Month 9 のデータセットを用いた解析結果と同様であり、モデルの頑健性が確認された。母集団 PK/PD モデルは、HELIOS-A 試験で追加で得られた血清 TTR 濃度データを適切に記述しており、解析結果から日本人患者を含むすべての hATTR アミロイドーシス患者に対してブトリシランの推奨レジメン（25 mg q3M 投与）が適切であることが裏付けられる。共変量解析の結果、いずれの外因性要因及び内因性要因についても TTR 濃度低下は同程度であり、臨床的に重要な差は認められなかった。

2.5.3.8.2.3 疾患進行モデリング

パチシランの ALN-TTR02-003 試験及び ALN-TTR02-004 試験のデータ並びにブトリシランの HELIOS-A 試験の Month 9 のデータ（中間データカットオフ日：2020 年 11 月 10 日）を用いて構築した疾患進行モデル（[5.3.4.2-1]「Disease Progression Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis」参照）を、HELIOS-A 試験の Month 18 の mNIS+7 データ（中間データカットオフ日：2021 年 8 月 26 日）を含めて再構築した。Month 18 のデータセットには、Month 9 の中間データカットオフ日以降に追加で得られた mNIS+7 のデータ 151 件（Month 9 のデータ 5 件、Month 18 のデータ 146 件）が含まれた。

Month 18 のデータセットを用いた最終モデルで新たな共変量は特定されなかった。Month 9 のデータセットを用いた解析時と同じ共変量が有意な影響を及ぼす共変量として特定され、ベースラインの mNIS+7 に対する年齢の影響（高齢はベースラインの mNIS+7 の高値と関連）及び体重の影響（高体重はベースラインの mNIS+7 の低値と関連）が有意な共変量として特定された。

2.5.3.8.3 内因性要因

TTR 濃度のベースラインからの変化率の中央値は、男性被験者と比較して女性被験者でやや高かったが、変化率の範囲は大きく重なっていた。Month 18 の mNIS+7 のベースラインからの変化量は男性被験者と女性被験者で同程度であり、一貫していた。

Month 18 のベースラインからの TTR 濃度の変化率及び mNIS+7 の変化量は、人種、年齢、体重、遺伝子型（V30M 変異型と V30M 変異型以外）、腎機能（正常腎機能と軽度又は中等度腎機能障害）、肝機能（正常肝機能と軽度肝機能障害）のサブグループ間で同程度であり、一貫していた。

2.5.3.8.4　免疫原性

HELIOS-A 試験の投与期に、治療下で発現した ADA がブトリシラン群 121 例中 4 例（3.3%）に認められた。このうち 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）は日本人被験者であった。検出された ADA の抗体価は低く（50）、一過性であり、その後の来院では陰性であった。ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者でブトリシランの PK プロファイル、PK パラメータ、血清 TTR 濃度の低下プロファイル、mNIS+7 及び有害事象は同様であり、ブトリシランの PK、PD、安全性及び有効性に対する ADA の影響は認められなかった。

2.5.4　有効性の概括評価

ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者に対するブトリシランの有効性を第 III 相試験である HELIOS-A 試験のデータに基づき評価した。HELIOS-A 試験の主要な治験デザインを 2.5.1.3 項及び表 2.5.1-1 に示す。事前に規定した Month 9 の主要解析で、外部対照（APOLLO 試験のプラセボ群）と比較したときのブトリシランの有効性が示された。このピボタル試験には、hATTR アミロイドーシスの複数の症状に対するブトリシランの有効性を評価するための包括的な一連の有効性評価項目を含めた。主要評価項目をポリニューロパチーの疾患特異的な複合指標とし、副次評価項目及び探索的評価項目で、全般的な QoL、歩行能力、栄養状態及び身体障害に対するブトリシランの有効性を評価した。また、HELIOS-A 試験でブトリシラン群とパチシラン群で TTR 濃度低下率及び有効性プロファイルを比較した。

2.5.4.1　HELIOS-A 試験：治験デザイン及び方法

2.5.4.1.1　患者選択

ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者は、多岐にわたる *TTR* 遺伝子変異（V30M 変異型、V30M 変異型以外）、神経障害の重症度（軽度～重度）及び疾患症状（心疾患併発など）を有する。HELIOS-A 試験では、この多岐にわたる疾患特性を反映させた成人患者集団が組み入れられるように、*TTR* 遺伝子変異、神経障害の重症度及び疾患症状に関する適格性基準を設定した。ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシスの臨床診断を受け（神経障害スコア［NIS］が 5 ポイント以上 130 ポイント以下）、*TTR* 遺伝子変異が記録されていることを選択基準に含めた。ニューロパチーの進行に対する有効性の検出を容易にするために、他の疾患（糖尿病、ビタミン B12 欠乏症、単クローン性ガンマグロブリン血症、自己免疫疾患など）に起因しないポリニューロパチーであることが証明できる患者を含めること及びニューロパチーが進行していて治験を完了できない患者（多発神経障害性能力障害［PND］スコアが 3b 超［車イス又は寝たきり状態を示す］、Karnofsky performance status［KPS］スコアが 60%未満［最良の場合でも、かなりの介助と頻繁な医療を要する］）を除外することが重要であった。安全性評価での交絡を避けるために、ニューヨーク心臓協会（NYHA）の心機能分類がクラス II を上回る患者を除外した。また、hATTR アミロイドーシスに対する TTR 低減療法又は遺伝子治療の前治療歴を有する患者を除外した。タファミジス、ドキシサイクリン、ジフルニサル又はタウロウルソデオキシコール酸の前治療歴を有する患者は組入れ可としたが、安全性又は有効性に対する交絡の影響を避けるために、治験薬投与開始前に中止し、14 日間のウォッシュアウト期間（ジフルニサルの場合は 3 日間）を終えていることとした。OLT を受けた患者は変異型 TTR

を産生せず、移植片拒絶反応によって肝機能検査（LFT）で異常が認められるリスクがあるため、OLTを受けた患者（又は治験期間中にOLTを受けることが予想される患者）も除外した。

2.5.4.1.2 治験デザイン

HELIOS-A試験は進行中の国際共同、第III相、無作為化、オープンラベル試験であり、ポリニューロパチーを有するhATTRアミロイドーシス成人患者を対象にブトリシランの有効性、安全性、PK及びPDを評価する。被験者をブトリシラン25 mgのq3M皮下投与とパチシラン（実薬対照）0.3 mg/kgのq3w静脈内（IV）投与に3：1の比で無作為化した。HELIOS-A試験の主要評価項目、大部分の副次評価項目及び探索的評価項目では、パチシランの第III相試験であるAPOLLO試験のプラセボ群との比較によってブトリシランの有効性を評価する。HELIOS-A試験は18ヵ月間の投与期（Month 9に有効性の主要解析、Month 18に追加の有効性解析を実施）と18ヵ月間の継続投与期（すべての被験者にブトリシランを投与）の2パートからなる。当初は、継続投与期には、投与期を完了して継続投与期に移行したすべての被験者にブトリシラン25 mg q3Mを投与する計画であったが、治験実施計画書改訂4版（20■年■月■日）で継続投与期のブトリシランの投与量を変更した。投与期を完了した被験者をブトリシラン25 mg q3M投与又はブトリシラン50 mgを6ヵ月に1回（q6M）投与に1：1の比で無作為化して継続投与期に投与した。治験実施計画書の改訂より前に継続投与期に移行し、ブトリシラン25 mg q3Mを投与されていた被験者に対しては、治験実施計画書の改訂以降の最初のブトリシラン投与時から無作為化して割り付けた投与量で投与した。

また、データの完全性を保つことを目的とし、潜在的及び意図しないバイアスを予防又は最小限にするための手段及び方策（有効性、PD及びPKデータへのアクセス制限など）も治験デザインに含めた。オープンラベルデザインであることや治験薬投与方法が異なることから、治験関係者全員の安全性データ（投与の割付けを含む）へのアクセスを制限できないと考えられた。詳細については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A試験CSR1、9.4.6項、[5.3.5.1-2] HELIOS-A試験CSR2、9.4.6項を参照のこと。HELIOS-A試験のデザインの詳細については、[2.7.3.1.4.3]項を参照のこと。

HELIOS-A試験の有効性評価項目を表2.5.4-1に示す。本申請ではMonth 9の主要解析の有効性結果及びMonth 18の有効性結果を提示する。HELIOS-A試験で実施した有効性評価及び統計解析の詳細については、それぞれ[2.7.3.1.5]項及び[2.7.3.1.6]項を参照のこと。また、本申請ではMonth 18の中間データカットオフ日時点で利用可能であったすべての安全性データが提示される。

HELIOS-A試験は2019年2月14日に開始された（最初の被験者の初回投与）。中間データカットオフ日（2021年8月26日）までに得られたデータに基づくMonth 18の解析を完了している。Month 18以降も投与は継続され、本申請時点で治験は進行中である。

2.5.4.1.3 試験の目的及び評価項目の選択

HELIOS-A試験は、ポリニューロパチーを有するhATTRアミロイドーシス患者の神経障害及びその他の重要な臨床指標（QoL、歩行能力、栄養状態、身体障害など）に対するブトリシラン25 mg q3M投与の有効性を評価することを目的とした。そのため、APOLLO試験を含む複数の臨床試験で同様の患者集団を対象として十分に特性が明らかにされているパラメータに基づき、包括的な評価を可能とする補完的な評価項目を選択することで（表2.5.4-1）、APOLLO試験との比較を可能とした。

主要評価項目は、ポリニューロパチーの疾患特異的な複合指標である複合神経障害スコア（mNIS+7）の Month 9 のベースラインからの変化量（ブトリシラン群とプラセボ群との比較）であった。mNIS+7 はニューロパチーの進行を示す感度及び再現性の高い指標であると考えられており、hATTR アミロイドーシスを対象とした複数の臨床試験（APOLLO 試験など）で主要評価項目として用いられている。

主な副次評価項目は、Norfolk QoL-DN スコアの Month 9 でのベースラインからの変化量（ブトリシラン群とプラセボ群との比較）であった。Norfolk QoL-DN スコアは、mNIS+7 に観察された変化の臨床的意義を裏付けるために主な副次評価項目とされた。

その他の副次評価項目（10-MWT 歩行速度）として歩行能力を評価した。歩行能力はブトリシランの臨床的ベネフィットを更に裏付けるために選択された。

その他の副次評価項目及び探索的評価項目で、栄養状態、身体障害、心疾患の症状及びその他の臨床的指標に対するブトリシランの有効性を評価した。

HELIOS-A 試験で、ブトリシラン群と実薬対照群であるパチシラン群の TTR 濃度低下率を比較した。パチシラン群に対するブトリシラン群の非劣性を検証するための比較は Month 18 にのみ実施した。

表 2.5.4-1　HELIOS-A 試験の有効性評価に関連する評価項目

目的	評価項目
主要	
・ hATTR アミロイドーシス患者を対象に、神経障害に対するブトリシランの有効性を評価する。	・ Month 9 の補正神経障害スコア（+7）（mNIS+7）のベースラインからの変化量（APOLLO 試験のプラセボ群との比較）
副次	
・ QoL、歩行速度、神経障害、栄養状態及び身体障害に対するブトリシランの有効性を評価する。 ・ 血清中 TTR 濃度低下についてパチシランに対するブトリシランの非劣性を示す。	・ 以下のパラメータのベースラインからの変化量（APOLLO 試験のプラセボ群との比較） 　・ Month 9 の Norfolk QoL 糖尿病神経障害（Norfolk QoL-DN）スコア 　・ Month 9 の 10 メートル歩行試験（10-MWT）歩行速度 　・ Month 18 の mNIS+7 　・ Month 18 の Norfolk QoL-DN スコア 　・ Month 18 の 10-MWT 歩行速度 　・ Month 18 の補正 BMI（mBMI） 　・ Month 18 の Rasch-built Overall Disability Scale（R-ODS）スコア ・ Month 18 までの血清中 TTR 濃度のベースラインからの低下率（HELLIOS-A 試験のパチシラン群との比較）

表 2.5.4-1　HELIOS-A 試験の有効性評価に関連する評価項目（続き）

目的	評価項目
探索的	
・ 以下の項目に対するブトリシランの有効性を評価する： 　・ 身体障害及び栄養状態 　・ 心臓へのアミロイド沈着の徴候 　・ 神経障害のその他の評価 　・ QoL のその他の評価 　・ 病期 　・ 日常活動の遂行能力 ・ 血清中 TTR 濃度及び血清中ビタミン A 濃度に対するブトリシラン及びパチシランの PD 効果の特性を明らかにする。 ・ ブトリシラン及びパチシランの血漿中 PK の特性を明らかにする。 ・ ブトリシラン及びパチシランに対する抗薬物抗体（ADA）の発現を評価する。	・ 以下のパラメータのベースラインからの変化量（APOLLO 試験のプラセボ群との比較） 　・ Month 9 の R-ODS スコア 　・ Month 9 の mBMI ・ 以下のパラメータのベースラインからの変化量の推移 　・ 脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）濃度、心エコーパラメータ、トロポニン I 濃度、トロポニン T 濃度、ニューヨーク心臓協会（NYHA）分類 　・ 神経障害スコア（NIS） 　・ EuroQoL5 項目法（5 水準）（EQ-5D-5L）スコア及び EuroQoL 視覚尺度（EQ-VAS）スコア 　・ 家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）ステージ及び多発神経障害性能力障害（PND）スコア 　・ Karnofsky performance status（KPS）スコア ・ Month 18 でのテクネチウムシンチグラフィによる心機能パラメータのベースラインからの変化量 ・ 血清中 TTR 濃度及び血清中ビタミン A 濃度の低下率の推移 ・ ブトリシラン及びパチシランの PK プロファイル ・ ブトリシラン及びパチシランに対する ADA の発現割合及び抗体価
安全性	
・ hATTR アミロイドーシス患者を対象にブトリシランの安全性及び忍容性を評価する。	・ 有害事象の発現頻度

Abbreviations:　10-MWT=10-meter walk test; ADA=anti-drug antibody; EQ-5D-5L=EuroQoL 5 dimensions 5 levels; EQ-VAS=EuroQoL visual analogue scale; FAP=familial amyloidotic polyneuropathy; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); KPS=Karnofsky performance status; mBMI=modified body mass index; mNIS+7= Modified Neurologic Impairment Score +7; NIS=Neurologic Impairment Score; Norfolk QoL-DN=Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; NT-proBNP=N terminal pro b-type natriuretic peptide; NYHA=New York Heart Association; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; PND=polyneuropathy disability; QoL=quality of life; R-ODS=Rasch-built Overall Disability Scale; TTR=transthyretin.

2.5.4.1.4 評価項目の説明

有効性評価項目は、hATTR アミロイドーシスのさまざまな症状、血清中 TTR 濃度及び疾患の病態生理に対するブトリシランの有効性を示すために選択された（表 2.5.4-1）。

2.5.4.1.4.1 mNIS+7

TTR アミロイド沈着によって引き起こされるポリニューロパチーは hATTR アミロイドーシスの主な臨床症状の一つであり、本疾患に関連する多くの病的状態を来し、最終的に死に至る。本疾患のポリニューロパチーは軸索障害であり、大小神経線維に影響を及ぼす。小神経線維は小径無髄線維であり、C 線維に分類され、皮膚を神経支配し、自律神経機能を制御する。小線維の病変は、痛み、感覚消失、自律神経障害を引き起こす。大神経線維は大径有髄線維であり、A 線維に分類され、運動機能を制御し、固有感覚及び触覚・振動覚にも関与する。大線維の病変は主に筋力低下として発現する。

mNIS+7 は、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者の大小神経線維の障害による広範な運動、感覚及び自律神経障害を定量化する包括的な複合スコア（0 ポイントは障害がないことを示し、304 ポイントは最大の障害を示す）であり、本疾患のニューロパチーの進行に対する頑健かつ臨床的に意味のある指標である。

mNIS+7 は、特にポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者で使用するために、Mayo Clinic のグループによって開発された。mNIS+7 は、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者を対象としたパチシラン及び inotersen の第 III 相試験の主要評価項目として用いられており [51, 52, 59]、この集団での使用が検証されている。

HELIOS-A 試験では、Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量を主要評価項目として用いた。mNIS+7 の各コンポーネント、スコアリング及び評価方法の概略については、[2.7.3.1.5.2]項を参照のこと。感覚運動性ニューロパチーが本疾患の顕著な特徴であり、mNIS+7 のコンポーネントのうち神経障害スコア（筋力低下）（NIS-W）と定量的感覚検査（QST）には天井効果がなく、早期又は進行した患者の経時的変化を検出可能とするため、NIS-W 及び QST をその他のコンポーネントよりも重視した。

mNIS+7 スコアリングの質と一貫性を確保し、ばらつきを最小限にするために、パチシランの APOLLO 試験で採用したアプローチと類似したトレーニング及び評価手順を HELIOS-A 試験でも実行した。詳細については、[2.7.3.1.5.2（1）]項を参照のこと。

2.5.4.1.4.2 Norfolk QoL-DN スコア

hATTR アミロイドーシスで間断なく進行するポリニューロパチーは、運動機能喪失、慢性疼痛、疲労、消化管症状、体重減少、起立性低血圧などを来し、hATTR アミロイドーシス患者の QoL を著しく低下させる。Norfolk QoL-DN スコアは患者報告に基づく健康関連 QoL の包括的な質問票であり、大径及び小径神経線維、自律神経、症状、ADL を含む hATTR アミロイドーシスでのポリニューロパチーのあらゆる側面に関連した複数のドメインが含まれている。Norfolk QoL-DN スコアは当初、糖尿病性ポリニューロパチー患者向けに開発され、ruboxistaurin に対する Norfolk QoL-DN スコアの改善が NIS の改善と相関することが示され [60, 61, 62]、その後、Norfolk QoL-DN スコアはポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシスに対する患者報告アウトカム指標として採用されている [62]。Norfolk QoL-DN スコアは、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者を対象とした

inotersen 及びパチシランの第 III 相試験で複合主要評価項目及び主な副次評価項目として用いられており [51, 52]、この集団での使用が検証されている。

HELIOS-A 試験では、観察された mNIS+7 の変化の臨床的意義を裏付けるために、Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量を主な副次評価項目に含めた。Norfolk QoL-DN スコアは五つのドメインにわたる 35 項目の質問を用い、合計 QoL スコアの範囲は−4 ポイント（考えられる最良の QoL）から 136 ポイント（考えられる最悪の QoL）である。

HELIOS-A 試験で用いた Norfolk QoL-DN 質問票及び実施方法は APOLLO 試験と一致していた。

2.5.4.1.4.3　10-MWT 歩行速度

歩行障害は hATTR アミロイドーシスの特徴の一つであり、ポリニューロパチー及び心筋症の両方がその原因である。10-MWT では、患者が 10 メートル歩行するための所要時間を測定し、これを歩行速度（メートル／秒）としている。歩行速度は活力の指標とみなされている。10～79 歳の健康被験者の平均自由歩行速度は約 1.1～1.3 m/s であった [63]。65 歳以上の高齢者（運動機能障害を有する高齢者や亜急性脳卒中の病歴を有する高齢者を含む）では、平均 0.1 m/s の歩行速度の上昇は SF-36 QoL での歩行改善を伴う大きな変化であり、6 分間歩行試験での 54 メートルの歩行距離の改善に相当する [64, 65]。さらに、高齢者では歩行速度が 0.1 m/s 上昇するごとに、生存率の有意な漸増的改善がみられる [66]。歩行速度は多発性硬化症での筋力及び末梢ニューロパチー患者での感覚消失と相関することが示されている [67, 68]。心不全を有する高齢患者では、歩行速度は死亡及び入院と独立的に関係付けられている [69, 70]。

有効性評価項目の詳細については、[2.7.3.1.5]項を参照のこと。

2.5.4.1.5　COVID-19 パンデミックによる治験の変更

COVID-19 パンデミックによって、世界中で医療の提供場所が医療機関から在宅へと変化してきており、患者の安全性及びデータの完全性を確保するための調整が必要となった。HELIOS-A 試験の治験実施計画書改訂第 2 版（日本版治験実施計画書改訂 2.1 版）で、在宅での投与を可能とし、来院及び投与に関する許容期間を延長するなどのリスク軽減策を導入した。

HELIOS-A 試験に対する COVID-19 パンデミックの潜在的影響を評価するために、本件に関して発行された複数の規制当局のガイダンスに従って、追加のデータ解析を実施した。解析方法については [5.3.5.1-1], [5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 SAP、解析結果については[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、10.6 項、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、10.6 項を参照のこと。

2.5.4.2　対象集団

HELIOS-A 試験では、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者集団を代表する 164 例が世界中で組み入れられ、広範な疾患重症度、多様な *TTR* 遺伝子変異及び疾患症状（心臓へのアミロイド沈着など）が認められた。被験者は 22 ヵ国（北米、南米、欧州、アジア及びオーストラリア）の 57 施設で無作為化された。164 例のうち、122 例がブトリシラン群に無作為化された。

ブトリシラン群の平均年齢は 57.8 歳（範囲：26～85 歳）であり、大部分は白人（70.5%）及び男性（64.8%）であった（表 2.5.4-2）。ブトリシラン群の人口統計学的特性は APOLLO 試験のプラセボ群と類似していた。

表 2.5.4-2 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Demographic Parameter	APOLLO Placebo (N=77)	HELIOS-A Vutrisiran (N=122)
Age at informed consent (years)		
Mean (SD)	62.2 (10.8)	57.8 (13.2)
Median (min, max)	63.0 (34, 80)	60.0 (26, 85)
Age group (years), n (%)		
18 to 64	44 (57.1)	76 (62.3)
65 to 74	24 (31.2)	39 (32.0)
≥75	9 (11.7)	7 (5.7)
Sex, n (%)		
Male	58 (75.3)	79 (64.8)
Female	19 (24.7)	43 (35.2)
Race, n (%)		
White	50 (64.9)	86 (70.5)
Asian	25 (32.5)	21 (17.2)
Black or African American	1 (1.3)	4 (3.3)
Other	0	10 (8.2)
More than one race	0	1 (0.8)
Unknown	1 (1.3)	0
Ethnicity, n (%)		
Not Hispanic or Latino	65 (84.4)	109 (89.3)
Hispanic or Latino	11 (14.3)	12 (9.8)
Unknown	1 (1.3)	1 (0.8)
Region, n (%)		
North America	10 (13.0)	27 (22.1)
Western Europe	36 (46.8)	43 (35.2)
Rest of the World	31 (40.3)	52 (42.6)
Weight (kg)[71]		
Mean (SD)	67.50 (15.72)	70.69 (17.17)
Min, max	40.8, 99.0	37.6, 130.0
BMI (kg/m^2)		
Mean (SD)	23.59 (4.27)	24.52 (5.15)
Min, max	15.1, 35.1	15.5, 41.0

Abbreviations: BMI=body mass index; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation.

Source: [2.7.4]、表 2.7.4 1-3、[5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Table 4.

ブトリシラン群では、ニューロパチー重症度（軽度から重度、ベースラインの NIS の範囲は 5～127 ポイント）、*TTR* 遺伝子変異（22 種類の変異：このうち V30M 変異型は 44.3%）及び疾患症状は多岐にわたっていた（表 2.5.4-3）。HELIOS-A 試験のブトリシラン群と APOLLO 試験のプラセボ群の間で、有効性評価指標のベースラインの平均値にいくらか差が認められた（表 2.5.4-4）。しかし、HELIOS-A 試験のブトリシラン群と APOLLO 試験のプラセボ群のベースラインの疾患特性には大きな重なりがあり、全体として臨床的に類似していたことから、両投与群を比較する妥当性が裏付けられた。

なお、ベースライン時の大部分の心エコー図を評価した中央読影施設の読影者が変更され、Month 9 及び Month 18 には別の読影者が評価したため、主に左心室の壁厚の評価に影響がみられた。Month 18 の解析では、バイアスの原因となる可能性を排除するために、Month 9 及び Month 18 の読影者がベースライン時のパラメータを再評価した（3 時点すべてのパラメータを同一の読影者が評価した）データを用いた。再評価したベースラインの左心室の壁厚に基づき、Month 18 解析時の心アミロイドーシス集団のブトリシラン群には Month 9 解析時から 7 例が追加され、2 例が除外された。

表 2.5.4-3　ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）

Characteristic	APOLLO	HELIOS-A
	Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
Age (years) at hATTR amyloidosis symptom onset, n (%)		
<50	20 (26.0)	48 (39.3)
≥50	57 (74.0)	74 (60.7)
Neurologic Impairment Score[a,b], n (%)		
<50	35 (45.5)	78 (63.9)
≥50 to <100	33 (42.9)	39 (32.0)
≥100	9 (11.7)	5 (4.1)
Genotype[a,b], n (%)		
V30M	40 (51.9)	54 (44.3)
Non-V30M	37 (48.1)	68 (55.7)
Karnofsky performance status (KPS), n (%)		
60	22 (28.6)	17 (13.9)
70-80	45 (58.4)	73 (59.8)
90-100	10 (13.0)	32 (26.2)

表 2.5.4-3 ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）（続き）

Characteristic	APOLLO	HELIOS-A
	Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
New York Heart Association (NYHA) classification, n (%)		
No heart failure[c]	-	68 (55.7)
I	40 (51.9)	11 (9.0)
II	36 (46.8)	43 (35.2)
III	0	0
IV	0	0
Missing	1 (1.3)	0
NT-proBNP, n (%)		
≤3000 ng/L	66 (85.7)	112 (91.8)
>3000 ng/L	9 (11.7)	10 (8.2)
Missing	2 (2.6)	0
Cardiac subpopulation, n (%)[d]		
Yes	36 (46.8)	35 (28.7)[e]
No	41 (53.2)	87 (71.3)

Abbreviations: EDC=electronic data capture; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); KPS=Karnofsky performance status; max=maximum; min=minimum; NT-proBNP=N terminal pro b-type natriuretic peptide; NYHA=New York Heart Association; V30M=valine to methionine mutation at position 30.

a EDC の記録又は EDC からの算出。特定の解析モデルにカテゴリカル因子として含めた。

b 規定のスクリーニング来院（visit 2 及び visit 3）でのコンポーネント補完後の非欠測データの平均値。

c APOLLO 試験では、NYHA 分類はクラス I～IV で分類され、「心不全なし」の選択肢がなかった。したがって、NYHA 分類のクラス I に、心不全を有さない患者と通常の身体活動時に症状がみられない心不全患者を含めた。

d 心臓へのアミロイド沈着が事前に確認された被験者。ベースライン時に左心室の壁厚が 1.3 cm 以上で、大動脈弁疾患及び高血圧の病歴がない被験者として定義された。

e Month 18 の解析では、再評価した心エコー図に基づき、心アミロイドーシス集団に含まれるブトリシラン群の被験者が 40 例（32.8%）に変更された。

Source: [2.7.3]、表 2.7 3 2-2.

表 2.5.4-4　有効性評価指標のベースライン値（mITT 集団）

Endpoint Parameter	APOLLO Placebo (N=77)	HELIOS-A Vutrisiran (N=122)
Modified Neurologic Impairment Score +7 (mNIS+7)		
Mean (SD)	74.61 (37.04)	60.55 (35.99)
Median (min, max)	71.50 (11.0, 153.5)	63.50 (2.5, 158.0)
Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (Norfolk QoL-DN) total score		
Mean (SD)	55.5 (24.3)	47.1 (26.3)
Median (min, max)	53.5 (8, 111)	44.0 (−1, 105)
10-meter walk test (10-MWT, m/s)		
Mean (SD)	0.790 (0.319)	1.006 (0.393)
Median (min, max)	0.800 (0.00, 1.53)	1.049 (0.08, 1.87)
Modified body mass index (mBMI, kg/m^2)		
Mean (SD)	989.9 (214.2)	1057.5 (234.0)
Median (min, max)	959.7 (569, 1508)	1047.2 (589, 1723)
Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS)		
Mean (SD)	29.8 (10.8)	34.1 (11.0)
Median (min, max)	30.5 (3, 48)	35.0 (5, 48)
Polyneuropathy disability (PND) Score		
I	20 (26.0)	44 (36.1)
II	23 (29.9)	50 (41.0)
IIIA	22 (28.6)	16 (13.1)
IIIB	11 (14.3)	12 (9.8)
IV	1 (1.3)	0
Neurologic Impairment Score (NIS)		
Mean (SD)	57.02 (32.04)	43.02 (28.63)
Median (min, max)	53.88 (7.0, 125.5)	36.00 (5.0, 127.0)
Serum TTR (mg/L)		
Mean (SD)	198.84 (58.08)	206.11 (61.03)
Median (min, max)	196.43 (58.5, 320.1)	203.25 (58.4, 343.2)

Abbreviations:　10-MWT=10-meter walk test; max=maximum; mBMI=modified body mass index; min=minimum; mITT=modified intent-to-treat; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; NIS=Neurologic Impairment Score; Norfolk QoL-DN=Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; PND=polyneuropathy disability; R-ODS=Rasch-built Overall Disability Scale; SD=standard deviation; TTR=transthyretin.

Source:　[2.7.3]、表 2.7 3 2-3.

有効性解析で用いた解析対象集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の詳細については、[2.7.3.2.1]項を参照のこと。

2.5.4.3 有効性の結果

2.5.4.3.1 Month 9 の解析結果

HELIOS-A 試験では、ブトリシラン 25 mg を q3M で皮下投与したとき、Month 9 で評価した主要評価項目（mNIS+7）及び二つの副次評価項目（Norfolk QoL-DN スコア及び 10-MWT 歩行速度）で、プラセボ投与（APOLLO 試験）と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。Month 9 の mNIS+7 及び Norfolk QoL-DN スコアの感度分析で、プラセボ群（APOLLO 試験）と比較してブトリシラン群で有効性が一貫して推定されたことによって、これらの結果の頑健性が確認された。複数の探索的評価項目で改善が認められたことからも、頑健性が更に裏付けられた。全体として、これらのデータから、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者のポリニューロパチー及び全般的な健康状態に対する疾患修飾効果が示された。

有効性解析で欠測データは最小限であり、ブトリシラン群の 122 例中 114 例（93.4%）で Month 9 の mNIS+7 及び Norfolk QoL-DN スコアの評価が可能であった。データの完全性の詳細については、[2.7.3.2.1.3]項、[2.7.3.2.1.4]項及び[2.7.3.2.1.5]項を参照のこと。

Month 9 の主要解析の主な結果を以下に示す。

2.5.4.3.1.1 ニューロパチー及び QoL に対する有効性

（1） 主要評価項目（mNIS+7）

ピボタル第 III 相試験である HELIOS-A 試験で主要評価項目が達成された。mITT 集団で、Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量について、ブトリシラン群（HELIOS-A 試験）とプラセボ群（APOLLO 試験）の差（最小二乗平均値）は−17.00 ポイント（95%信頼区間［CI］：−21.78, −12.22、$p=3.5 \times 10^{-12}$）であり、プラセボ群（APOLLO 試験）と比較してブトリシラン群で投与 9 ヵ月後にニューロパチーが有意に改善することが示された（表 2.5.4-5）。

結果の頑健性は以下の三つの感度分析によって裏付けられた。Month 9 の mNIS+7 について、いずれの感度分析でもプラセボ群（APOLLO 試験）と比較してブトリシラン群で一貫した有効性が推定された。

- 各地域での標準治療の開始後又は COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現時以降のデータも含めた共分散分析（ANCOVA）法を用いた解析
- APOLLO 試験と HELIOS-A 試験の対象集団間の潜在的な差を補填する重要なベースライン変数を組み込み推定した傾向スコアを共変量として含めた傾向スコア法を用いた解析
- Missing not at random の仮定のもとでの pattern-mixture model を用いた解析

主要評価項目（mNIS+7）の感度分析結果の詳細については、[2.7.3.2.1.3]項を参照のこと。

表 2.5.4-5　Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量－ANCOVA/MI モデル（mITT 集団）

Visit	Actual/ Change	Statistic	APOLLO Placebo (N=77)	HELIOS-A Vutrisiran (N=122)
Baseline	Actual	N	77	122
		Mean (SD)	74.61 (37.04)	60.55 (35.99)
		Median	71.50	63.50
		Min, Max	11.0, 153.5	2.5, 158.0
Month 9	Actual	N	67	114
		Mean (SD)	90.99 (41.31)	57.50 (37.98)
		SE	5.05	3.56
		Median	91.50	57.00
		Min, Max	19.0, 167.5	1.0, 160.1
	Change from baseline[a]	Month 9 LS mean (SE)	14.76 (2.00)	−2.24 (1.43)
		95% CI	(10.84, 18.68)	(−5.04, 0.57)
		LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−17.00 (2.44)
		95% CI	-	(−21.78, −12.22)
		p-value	-	3.542E−12

Abbreviations:　ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); LS=least squares; Max=maximum; MI=multiple imputation; Min=minimum; mITT=modified intent-to-treat; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; SAP=statistical analysis plan; SD=standard deviation; SE=standard error.

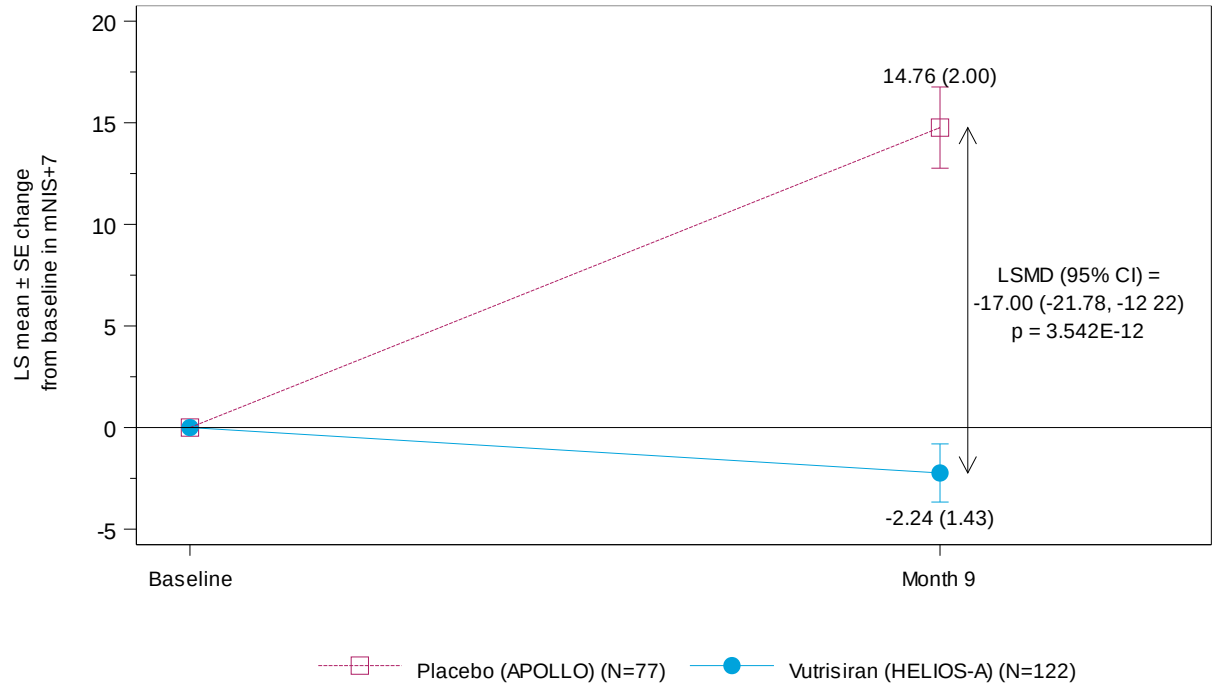
注：24 時間以上かつ 7 日以下の間隔をあけた 2 回の規定来院時に評価した非欠測データの平均値（コンポーネント補完後）。スコアが大きいほど疾患の重症度が高い（範囲：0～304 ポイント）。hATTR アミロイドーシスに対する各地域での標準治療の開始後、又は COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現時以降のデータを解析から除外した（MI の前に欠測とみなした）。

a 選択されたベースライン変数を含む回帰法を用いて Month 9 の欠測値を補完し 100 個のデータセットを作成した。これらを基に、Rubin の法則に従って最小二乗推定値を結合し、MI による推定値及び p 値を算出した（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 SAP 参照）。カテゴリカル因子（投与群、遺伝子型、発症時の年齢）及び連続共変量（ベースライン値）を考慮した ANCOVA モデルから最小二乗推定値を算出した。

Source:　[2.7.3]、表 2.7 3 2-4.

Month 9 に、プラセボ群（APOLLO 試験）ではニューロパチーの急速な悪化がみられ、mNIS+7 のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は+14.76 ポイントであった。一方、ブトリシラン群（HELIOS-A 試験）ではニューロパチーの改善がみられ、mNIS+7 のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は−2.24 ポイントであった（図 2.5.4-1、[2.7.3.2.1.3]項参照）。

図 2.5.4-1　　mNIS+7 のベースラインからの変化量の推移（mITT 集団）



N evaluable

Placebo	77		67
Vutrisiran	122		114

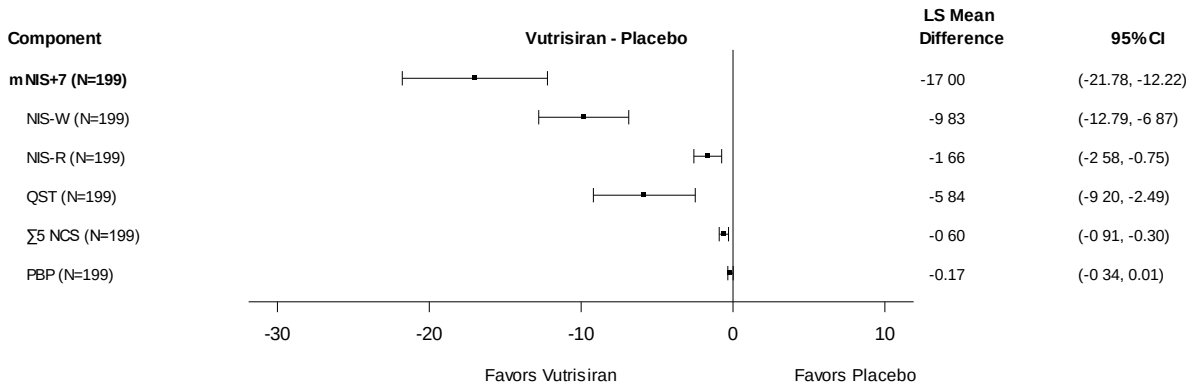
Abbreviations:　CI=confidence interval; LS=least squares; LSMD=least squares mean difference; mITT=modified intent-to-treat; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; SE=standard error.

Source:　[2.7.3]、図 2.7.3.2-1.

また、Month 9 にニューロパチーの改善（mNIS+7 のベースラインからの変化量が 0 ポイント未満）がみられた被験者の割合は、ブトリシラン群では 50.4%であったのに対し、プラセボ群（APOLLO 試験）では 18.2%であった（オッズ比：4.8、95%CI：2.4, 9.5）（[2.7.3.2.1.3]項、表 2.7.3.2-6 参照）。

Month 9 の運動機能、腱反射、感覚、神経伝導及び交感神経の自律機能（体位性血圧）を含むすべての mNIS+7 のコンポーネントで、プラセボ群（APOLLO 試験）と比較してブトリシラン群で一貫した改善が認められた（図 2.5.4-2、表 2.5.4-6）。

図 2.5.4-2　Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量
－ANCOVA/MI モデル：コンポーネント解析（フォレストプロット）（mITT 集団）



Abbreviations:　ANCOVA= analysis of covariance; CI=confidence interval; LS=least squares; MI=multiple imputation; mITT=modified intent-to-treat; mNIS+7= Modified Neurologic Impairment Score +7; NIS-R=Neurologic Impairment Score Reflex ; NIS-W= Neurologic Impairment Score Weakness; PBP=postural blood pressure (points); QST=quantitative sensory testing;　Σ5 NCS=sum of five nerve conduction study parameters.

Source:　[2.7.3]、図 2.7.3.2-2.

表 2.5.4-6　Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量
－ANCOVA/MI モデル：コンポーネント解析（mITT 集団）

Subcomponent	Statistic[a]	APOLLO	HELIOS-A
		Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
神経障害スコア（筋力低下）（NIS-W）（最大 192 ポイント）	Baseline mean (SD)	29.03 (22.95)	20.89 (19.69)
	Month 9 LS mean change (SE)	9.18 (1.24)	−0.65 (0.89)
	95% CI	6.75, 11.61	−2.39, 1.09
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−9.83 (1.51)
	95% CI	-	−12.79, −6.87
	p-value	-	8.648E-11
神経障害スコア（腱反射）（NIS-R）（最大 20 ポイント）	Baseline mean (SD)	12.75 (5.90)	10.34 (6.51)
	Month 9 LS mean change (SE)	1.16 (0.38)	−0.50 (0.29)
	95% CI	(0.42, 1.90)	(−1.06, 0.06)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−1.66 (0.47)
	95% CI	-	(−2.58, −0.75)
	p-value	-	0.0004

表 2.5.4-6 Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量
－ANCOVA/MI モデル：コンポーネント解析（mITT 集団）（続き）

Subcomponent	Statistic[a]	APOLLO	HELIOS-A
		Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
定量的感覚検査（QST）（最大 80 ポイント）	Baseline mean (SD)	24.79 (15.34)	22.98 (17.46)
	Month 9 LS mean change (SE)	4.24 (1.40)	−1.60 (1.05)
	95% CI	(1.50, 6.99)	(-3.66, 0.47)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−5.84 (1.71)
	95% CI	-	(−9.20, −2.49)
	p-value	-	0.0006
Sum of five nerve conduction study parameters（Σ5 NCS）（最大 10 ポイント）	Baseline mean (SD)	7.43 (2.24)	5.98 (3.47)
	Month 9 LS mean change (SE)	0.66 (0.13)	0.06 (0.09)
	95% CI	(0.41, 0.91)	(−0.12, 0.24)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−0.60 (0.16)
	95% CI	-	(−0.91, −0.30)
	p-value	-	0.0001
体位性血圧（最大 2 ポイント）	Baseline mean (SD)	0.61 (0.74)	0.36 (0.60)
	Month 9 LS mean change (SE)	0.13 (0.07)	−0.03 (0.05)
	95% CI	(−0.01, 0.27)	(−0.14, 0.07)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−0.17 (0.09)
	95% CI	-	(−0.34, 0.01)
	p-value	-	0.0646

表 2.5.4-6 Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量
－ANCOVA/MI モデル：コンポーネント解析（mITT 集団）（続き）

Abbreviations: ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); LS=least squares; MI=multiple imputation; mITT=modified intent-to-treat; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; NIS-R=Neurologic Impairment Score Reflex; NIS-W=Neurologic Impairment Score Weakness; QST=quantitative sensory testing; SAP=statistical analysis plan; SD=standard deviation; SE=standard error; Σ5 NCS=sum of five nerve conduction study parameters.

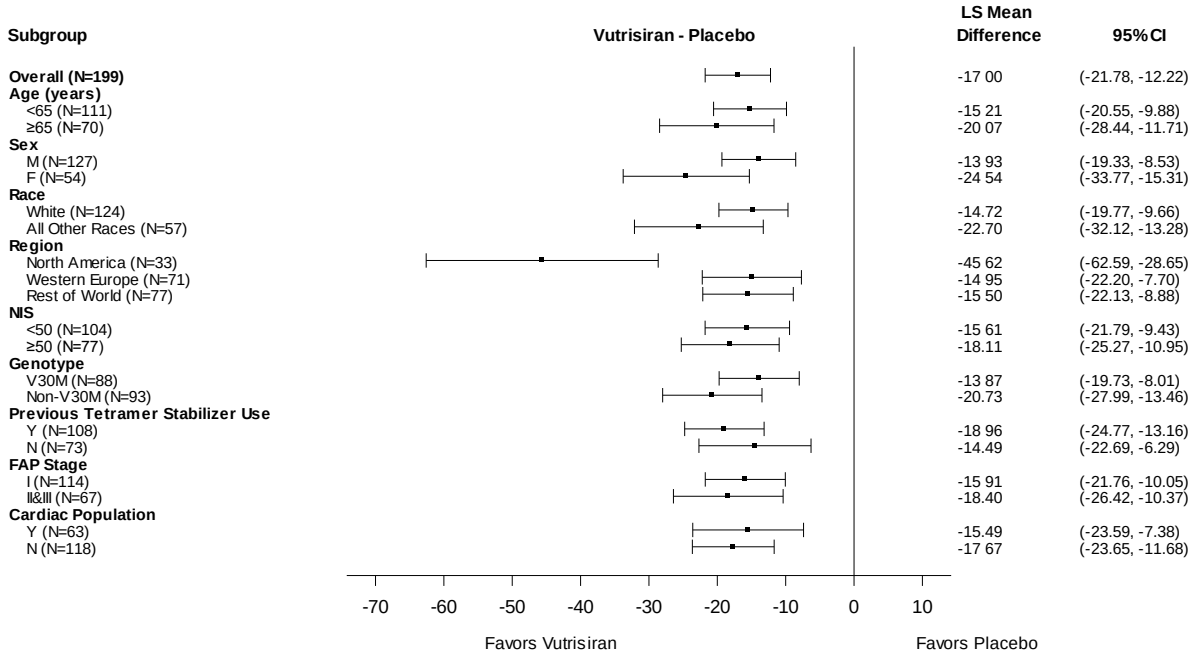
注：24 時間以上かつ 7 日以下の間隔をあけた 2 回の規定来院時に評価した非欠測データの平均値（コンポーネント補完後）。スコアが大きいほど疾患の重症度が高い。hATTR アミロイドーシスに対する各地域での標準治療の開始後、又は COVID-19 関連の重篤な有害事象発現時以降のデータを解析から除外した（MI の前に欠測とみなした）。

a 選択されたベースライン変数を含む回帰法を用いて Month 9 の欠測値を補完し 100 個のデータセットを作成した。これらを基に、Rubin の法則に従って最小二乗推定値を結合し、MI による推定値及び p 値を算出した（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 SAP 参照）。カテゴリカル因子（投与群、遺伝子型、発症時の年齢）及び連続共変量（ベースライン値）を考慮した ANCOVA モデルから最小二乗推定値を算出した。

Source: [2.7.3]、表 2.7 3 2-5.

年齢、性別、人種、地域、ベースラインの NIS、*TTR* 遺伝子型、TTR 安定化剤の使用歴、病期及び Month 9 解析時の心アミロイドーシス集団を含むすべてのサブグループで、プラセボ群（APOLLO 試験）と比較してブトリシラン群で一貫して mNIS+7 の改善が認められた（図 2.5.4-3）。北米の被験者では他の地域の被験者と比較してブトリシラン群でプラセボ群（APOLLO 試験）よりも数値的に大きな改善が認められたものの、サンプルサイズが小さかったことから、意味のある差ではないと考えられる。

図 2.5.4-3　Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量
－ANCOVA モデル：サブグループ解析（フォレストプロット）（mITT 集団）

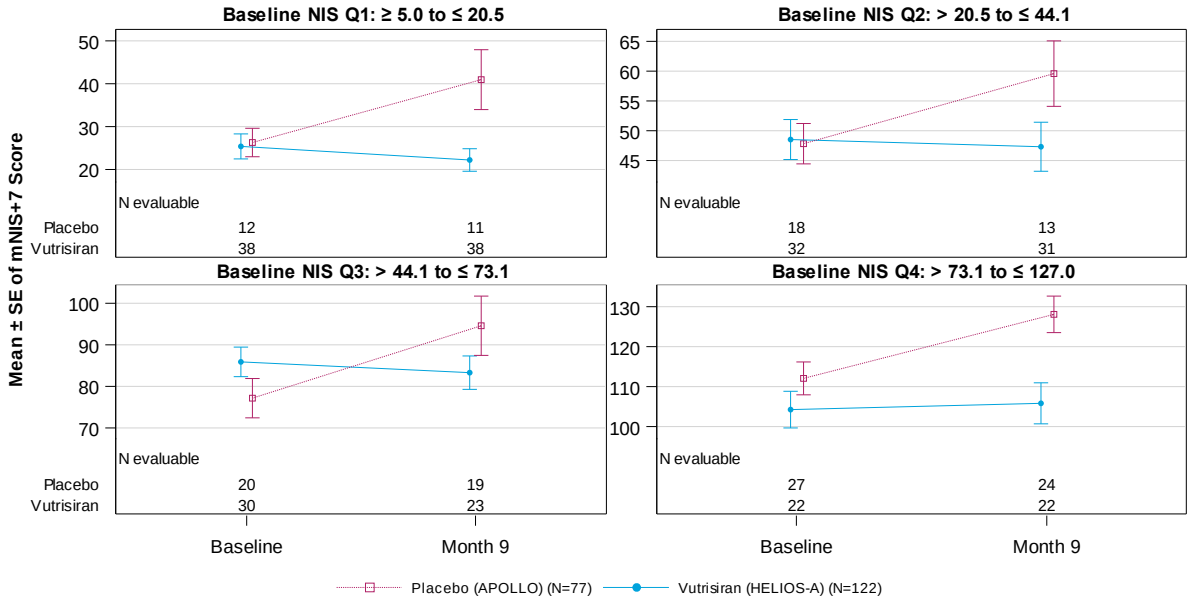


Abbreviations:　ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; FAP=familial amyloidotic polyneuropathy; LS=least squares; mITT=modified intent-to-treat; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; NIS=Neurologic Impairment Score; V30M=valine to methionine mutation at position 30.

Source:　[2.7.3]、図 2.7.3.2-6.

早期のニューロパチー及び進行したニューロパチー（組入れ時のベースラインの NIS に基づく）のいずれに対してもブトリシランがベネフィットを示したことは重要であり（図 2.5.4-4）、ブトリシランが広範な重症度のニューロパチーの進行を抑制することが示された。

図 2.5.4-4　　ベースラインの NIS の四分位数に基づくサブグループ別の mNIS+7 平均スコアの推移（mITT 集団）

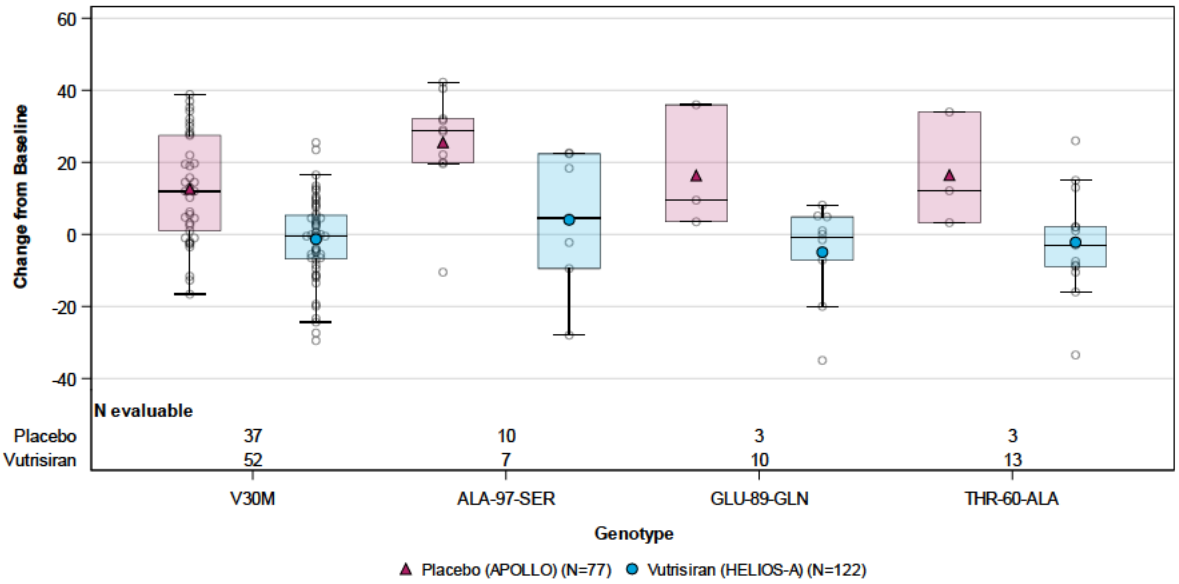


Abbreviations:　mITT=modified intent-to-treat; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; NIS=Neurologic Impairment Score; Q=quartile; SE=standard error.

Source:　[2.7.3]、図 2.7.3.2-7.

同様に、ブトリシランは *TTR* 遺伝子型にかかわらず mNIS+7 を改善した（図 2.5.4-5）。*TTR* 遺伝子型の一部は特定の地域に固有であるため、図 2.5.4-3 に示した全地域で一貫した有効性が認められることが更に裏付けられた。

図 2.5.4-5　遺伝子型別の Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量：ボックスプロット（mITT 集団）



Abbreviations:　COVID-19=coronavirus disease 2019; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); mITT=modified intent-to-treat; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; V30M=valine to methionine mutation at position 30.

注：ボックスプロットは 10 例以上にみられた遺伝子型を示す。hATTR アミロイドーシスに対する各地域での標準治療の開始後、又は COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現時以降のデータを含めたすべてのデータを示す。

Source:　[2.7.3]、図 2.7.3.2-8.

（2）　Norfolk QoL-DN

HELIOS-A 試験で主な副次評価項目（Norfolk QoL-DN スコア）が達成された。米国での申請では、主要評価項目の達成に加えて主な副次評価項目（Norfolk QoL-DN スコア）を達成することが、HELIOS-A 試験で肯定的な結果が得られたと主張するために必要とされた。Norfolk QoL-DN スコアをベースライン時及び Month 9 に評価した。Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの減少は QoL の改善を示し、増加は悪化を示す。

mITT 集団で、Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量について、ブトリシラン群（HELIOS-A 試験）とプラセボ群（APOLLO 試験）の差（最小二乗平均値）は−16.2 ポイント（95%CI：−21.7, −10.8、$p=5.43 \times 10^{-9}$）であり、プラセボ群（APOLLO 試験）と比較してブトリシラン群で QoL が有意に改善することが示された（表 2.5.4-7）。

この結果の頑健性は複数の感度分析によって裏付けられた。Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアについて、いずれの感度分析でもプラセボ群（APOLLO 試験）と比較してブトリシラン群で一貫した有効性が推定された。詳細については、[2.7.3.2.1.4]項を参照のこと。

表 2.5.4-7　Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量
－ANCOVA/MI モデル（mITT 集団）

Visit	Actual/ Change	Statistic	APOLLO Placebo (N=77)	HELIOS-A Vutrisiran (N=122)
Baseline	Actual	N	76	121
		Mean (SD)	55.5 (24.3)	47.1 (26.3)
		Median	53.5	44.0
		Min, Max	8, 111	−1, 105
Month 9	Actual	N	66	115
		Mean (SD)	66.2 (27.6)	41.8 (26.6)
		SE	3.4	2.5
		Median	68.0	40.0
		Min, Max	5, 109	−4, 102
	Change from baseline[a]	LS mean (SE)	12.9 (2.2)	−3.3 (1.7)
		95% CI	(8.5, 17.3)	(−6.6, −0.1)
		LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−16.2 (2.8)
		95% CI	-	(−21.7, −10.8)
		p-value	-	5.426E−09

Abbreviations:　ANCOVA= analysis of covariance; CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); LS=least squares; Max=maximum; MI=multiple imputation; Min=minimum; mITT=modified intent-to-treat; NIS=Neurologic Impairment Score; Norfolk QoL-DN=Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; QoL=quality of life; SAP=statistical analysis plan; SD=standard deviation; SE=standard error.

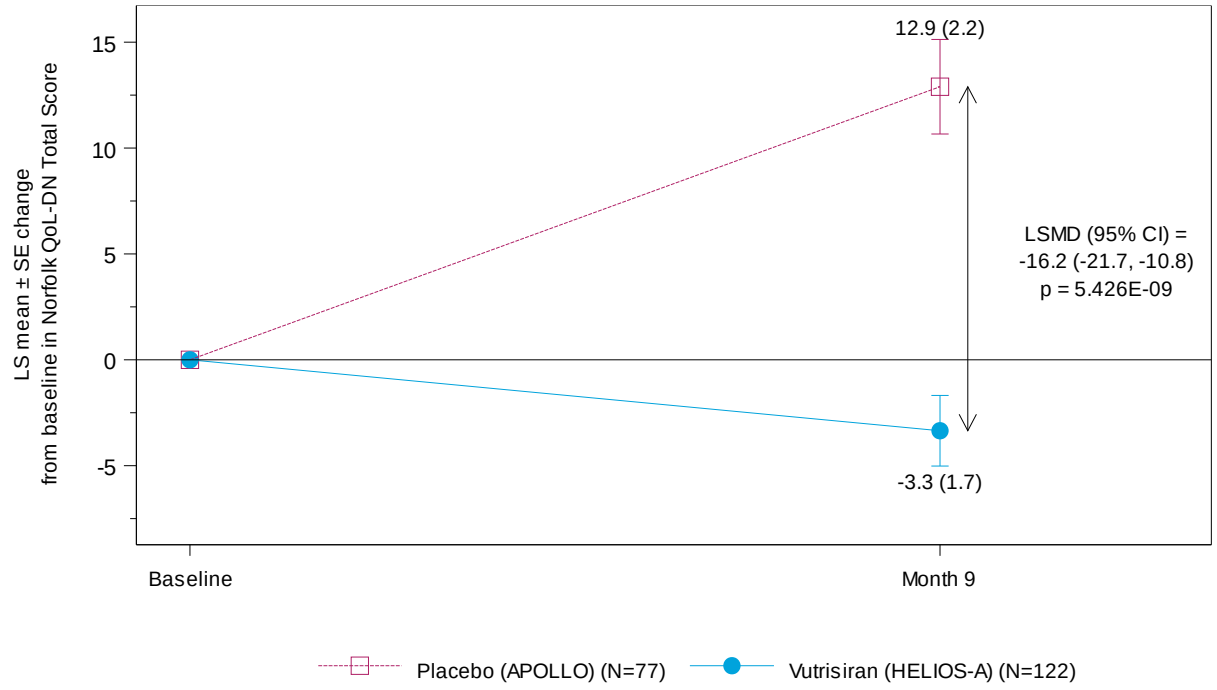
注：35 項目の QoL に関する質問から構成され、スコアが小さいほど QoL が高い（範囲：−4～136 ポイント）。COVID-19 パンデミックの影響を報告した被験者に対して質問 27～33 の非欠測スコアを補完した（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 SAP 参照）。hATTR アミロイドーシスに対する各地域での標準治療の開始後、又は COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現時以降のデータを解析から除外した（MI の前に欠測とみなした）。

a 選択されたベースライン変数を含む回帰法を用いて Month 9 の欠測値を補完し 100 個のデータセットを作成した。これらを基に、Rubin の法則に従って最小二乗推定値を結合し、MI による推定値及び p 値を算出した（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 SAP 参照）。カテゴリカル因子（投与群、遺伝子型、発症時の年齢、ベースラインの NIS）及び連続共変量（ベースライン値）を考慮した ANCOVA モデルから最小二乗推定値を算出した。

Source:　[2.7.3]、表 2.7 3 2-7.

Month 9 に、プラセボ群（APOLLO 試験）では QoL の急速な悪化がみられ、Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は+12.9 ポイントであった。一方、ブトリシラン群では QoL の改善がみられ、Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は−3.3 ポイントであった（図 2.5.4-6）。

図 2.5.4-6　　Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量の推移（mITT 集団）



N evaluable

Placebo	76	65
Vutrisiran	121	114

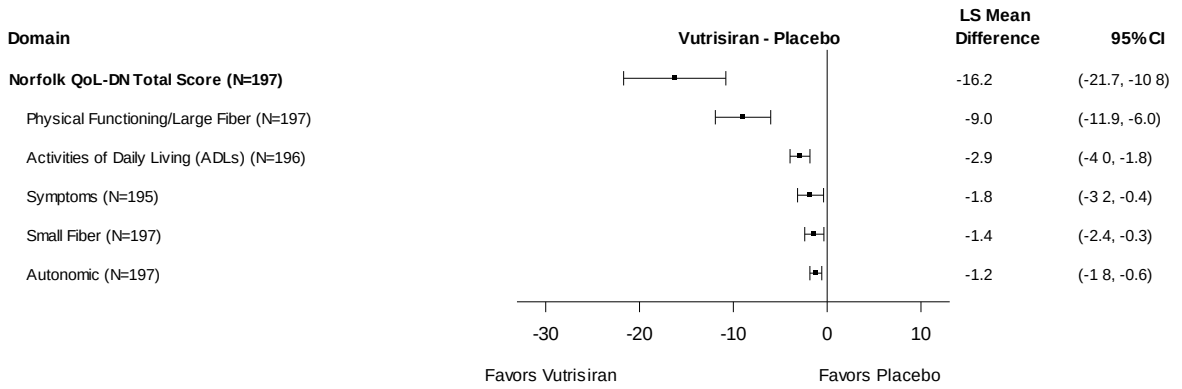
Abbreviations:　CI=confidence interval; LS=least squares; LSMD=least squares mean difference; mITT=modified intent-to-treat; Norfolk QoL-DN=Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; SE=standard error.

Source:　[2.7.3]、図 2.7.3.2-3.

さらに、Month 9 に Norfolk QoL-DN スコアの改善（ベースラインからの変化量［最小二乗平均値］が 0 未満）がみられた被験者の割合は、ブトリシラン群では 53.4%であったのに対し、プラセボ群（APOLLO 試験）では 23.4%であった（オッズ比 : 4.0、95%CI : 2.1, 7.8）（[2.7.3]、表 2.7.3.2-9 参照）。

Month 9 に、Norfolk QoL-DN スコアのすべてのドメインで、プラセボ群（APOLLO 試験）と比較してブトリシラン群で一貫した改善が認められた（図 2.5.4-7、表 2.5.4-8）。

図 2.5.4-7　Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量
－ANCOVA/MI モデル：ドメイン解析（フォレストプロット）（mITT 集団）



Abbreviations:　ADL=activities of daily living; ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; LS=least squares; MI=multiple imputation; mITT=modified intent-to-treat; Norfolk QoL-DN=Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy.

Source:　[2.7.3]、図 2.7.3.2-4.

表 2.5.4-8 Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量
－ANCOVA/MI モデル：ドメイン解析（mITT 集団）

Domain	Statistic[a]	APOLLO	HELIOS-A
		Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
身体機能／大径線維	Baseline mean (SD)	28.7 (13.0)	23.2 (13.8)
	Month 9 LS mean change (SE)	6.6 (1.2)	−2.4 (0.9)
	95% CI	(4.2, 8.9)	(−4.2, −0.6)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−9.0 (1.5)
	95% CI	-	(−11.9, −6.0)
	p-value	-	2.755E−09
ADL	Baseline mean (SD)	7.8 (6.0)	5.7 (5.7)
	Month 9 LS mean change (SE)	3.1 (0.4)	0.2 (0.3)
	95% CI	(2.3, 4.0)	(−0.4, 0.9)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−2.9 (0.5)
	95% CI	-	(−4.0, −1.8)
	p-value	-	9.495E−08
症状	Baseline mean (SD)	11.2 (5.8)	11.0 (6.1)
	Month 9 LS mean change (SE)	0.9 (0.6)	−0.9 (0.4)
	95% CI	(−0.2, 2.0)	(−1.7, −0.1)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−1.8 (0.7)
	95% CI	-	(−3.2, −0.4)
	p-value	-	0.0124
小径線維	Baseline mean (SD)	5.0 (4.1)	4.6 (4.2)
	Month 9 LS mean change (SE)	1.6 (0.4)	0.2 (0.3)
	95% CI	(0.7, 2.4)	(−0.4, 0.8)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−1.4 (0.5)
	95% CI	-	(−2.4, −0.3)
	p-value	-	0.0086

表 2.5.4-8　Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量
－ANCOVA/MI モデル：ドメイン解析（mITT 集団）（続き）

Domain	Statistic[a]	APOLLO	HELIOS-A
		Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
自律神経	Baseline mean (SD)	2.9 (2.9)	2.7 (2.9)
	Month 9 LS mean change (SE)	0.7 (0.3)	−0.5 (0.2)
	95% CI	(0.2, 1.2)	(−0.9, −0.1)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−1.2 (0.3)
	95% CI	-	(−1.8, −0.6)
	p-value	-	0.0002

Abbreviations:　ADL=activities of daily living; ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); LS=least squares; MI=multiple imputation; mITT=modified intent-to-treat; Norfolk QoL-DN=Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; NIS=Neurologic Impairment Score; QoL=quality of life; SAP=statistical analysis plan; SD=standard deviation; SE=standard error.

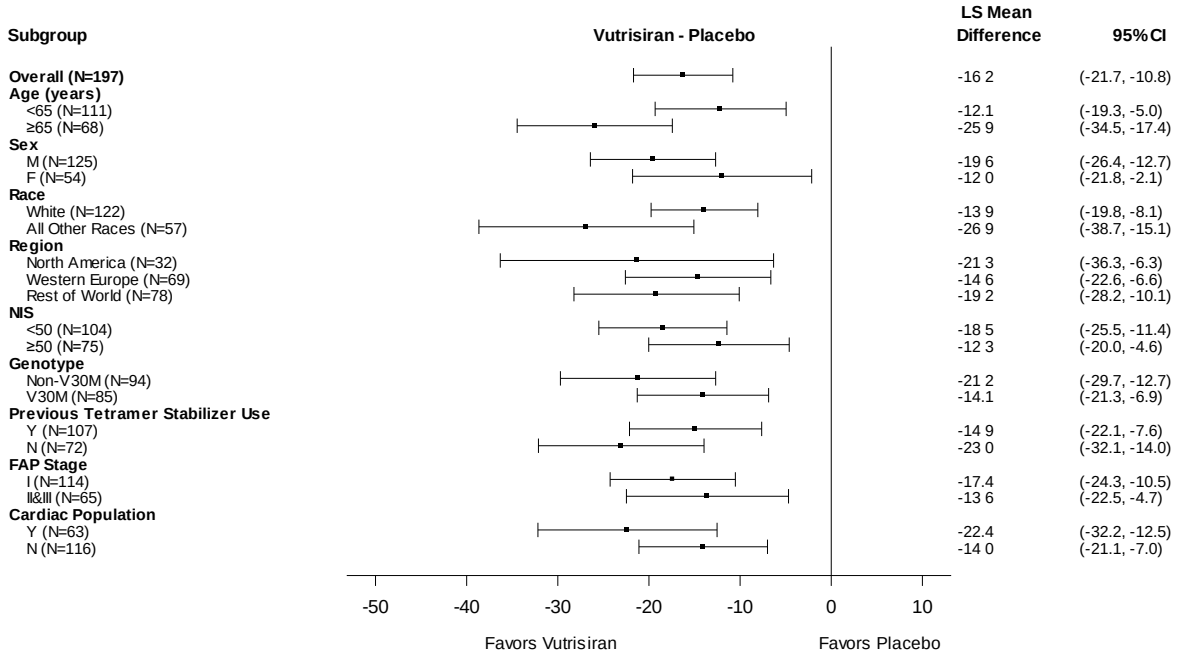
注：特定の QoL に関する質問から構成され、スコアが小さいほど QoL が高い。COVID-19 パンデミックの影響を報告した被験者に対して質問 27～33 の非欠測スコアを補完した（[5 3 5 1-1] HELIOS-A 試験 SAP 参照）。hATTR アミロイドーシスに対する各地域での標準治療の開始後、又は COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現時以降のデータを解析から除外した（MI の前に欠測とみなした）。

a 選択されたベースライン変数を含む回帰法を用いて Month 9 の欠測値を補完し 100 個のデータセットを作成した。これらを基に、Rubin の法則に従って最小二乗推定値を結合し、MI による推定値及び p 値を算出した（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 SAP 参照）。カテゴリカル因子（投与群、遺伝子型、発症時の年齢、ベースラインの NIS）及び連続共変量（ベースライン値）を考慮した ANCOVA モデルから最小二乗推定値を算出した。

Source:　[2.7.3]、表 2.7 3 2-8.

年齢、性別、人種、地域、ベースラインの NIS、*TTR* 遺伝子型、TTR 安定化剤の使用歴、病期及び Month 9 解析時の心アミロイドーシス集団を含むすべてのサブグループで、プラセボ群（APOLLO 試験）と比較してブトリシラン群で一貫して Norfolk QoL-DN スコアの改善が認められた（図 2.5.4-8）。

図 2.5.4-8　　Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量
－ANCOVA モデル：サブグループ解析（フォレストプロット）（mITT 集団）

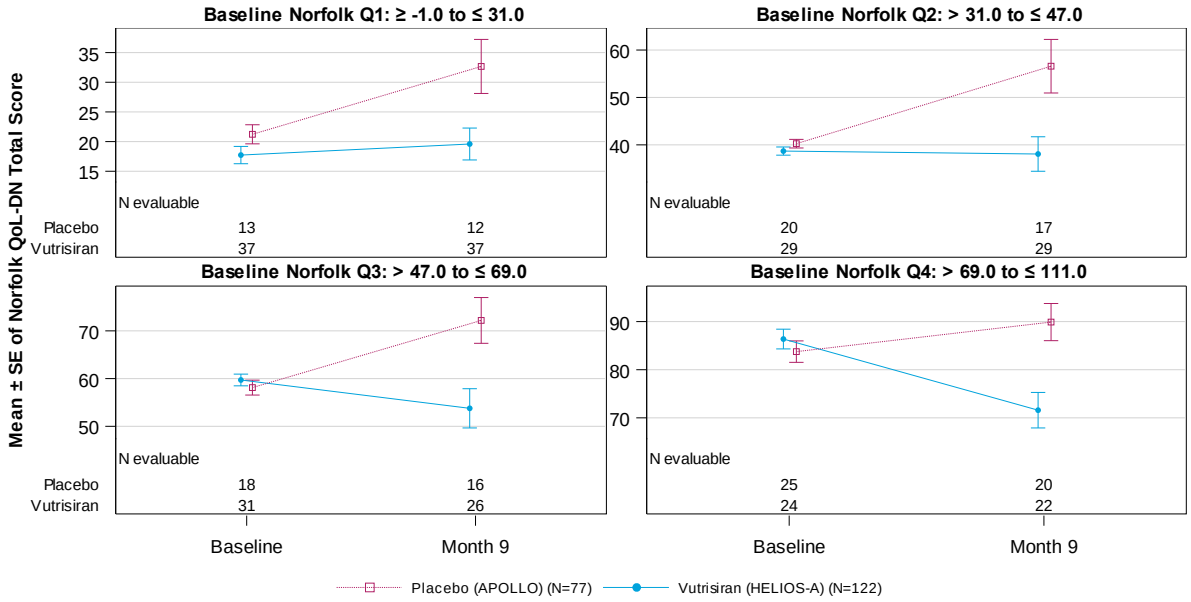


Abbreviations:　ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; FAP=familial amyloidotic polyneuropathy; LS=least squares; mITT=modified intent-to-treat; NIS=Neurologic Impairment Score; Norfolk QoL-DN=Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; V30M=valine to methionine mutation at position 30.

Source:　[2.7.3]、図 2.7.3.2-9.

ベースラインの Norfolk QoL-DN スコアの四分位数に基づくすべてのサブグループでブトリシランのベネフィットが示されたことは重要であり（図 2.5.4-9）、ベースライン時の重症度にかかわらずブトリシランによって QoL が改善することが示された。

図 2.5.4-9　　ベースラインの Norfolk QoL-DN スコアの四分位数に基づくサブグループ別の Norfolk QoL-DN 平均スコアの推移（mITT 集団）



Abbreviations:　mITT=modified intent-to-treat; NIS=Neurologic Impairment Score; Norfolk QoL-DN=Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; Q=quartile; SE=standard error.

Source:　[2.7.3] 図 2.7.3.2-10.

2.5.4.3.1.2　　ブトリシランの有効性に関するその他の評価項目

（1）　歩行能力に対する有効性（10-MWT）

hATTR アミロイドーシス患者の歩行はニューロパチーと心筋症の両方の影響を受ける。10-MWT 歩行速度は歩行速度に関する評価指標であり、患者が 10 メートルの歩行に要する時間を測定する。ベースラインからの歩行速度の上昇は改善を示し、低下は悪化を示す。10-MWT 歩行速度をベースライン時及び Month 9 に評価した。

Month 9 に、ブトリシラン群ではベースラインから歩行機能に変化がなく、10-MWT 歩行速度のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は−0.001 m/s であった。一方、プラセボ群（APOLLO 試験）では 10-MWT 歩行速度の悪化がみられ、ベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は−0.133 m/s であった。このことから、プラセボ群（APOLLO 試験）と比較してブトリシラン群では投与 9 ヵ月後に歩行速度が有意に改善することが示された（投与群間の差［最小二乗平均値］：0.131 m/s、$p=3.103 \times 10^{-5}$）（表 2.5.4-9）。歩行速度の 0.1 m/s の改善は QoL の改善と相関することが示されており [65]、また歩行速度が 0.1 m/s 上昇するごとに高齢者の生存率が顕著に増加することが示されている [66]。

表 2.5.4-9　Month 9 の 10-MWT 歩行速度（m/s）のベースラインからの変化量－ANCOVA/MI モデル（mITT 集団）

Visit	Actual/ Change	Statistic	APOLLO Placebo (N=77)	HELIOS-A Vutrisiran (N=122)
Baseline	Actual	N	77	122
		Mean (SD)	0.790 (0.319)	1.006 (0.393)
		Median	0.800	1.049
		Min, Max	0.00, 1.53	0.08, 1.87
Month 9	Actual	N	68	113
		Mean (SD)	0.662 (0.366)	1.022 (0.445)
		SE	0.044	0.042
		Median	0.667	1.053
		Min, Max	0.00, 1.47	0.09, 2.32
	Change from baseline[a]	LS mean (SE)	−0.133 (0.025)	−0.001 (0.019)
		95% CI	(−0.182, −0.083)	(−0.038, 0.036)
		LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	0.131 (0.031)
		95% CI	-	(0.070, 0.193)
		p-value	-	3.103E−05

Abbreviations:　10-MWT=10-meter walk test; ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; LS=least squares; Max=maximum; MI=multiple imputation; Min=minimum; mITT=modified intent-to-treat; NIS=Neurologic Impairment Score; SAP=statistical analysis plan; SD=standard deviation; SE=standard error.

注：2 回の来院で評価した平均値（秒）で 10 メートルを除した値とし、歩行できない被験者では 0 と補完した。速度が速いほど歩行能力が良好である。COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現時以降のデータを解析から除外した（MI の前に欠測とみなした）。

a 選択されたベースライン変数を含む回帰法を用いて Month 9 の欠測値を補完し 100 個のデータセットを作成した。これらを基に、Rubin の法則に従って最小二乗推定値を結合し、MI による推定値及び p 値を算出した（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 SAP 参照）。カテゴリカル因子（投与群、遺伝子型、発症時の年齢、ベースラインの NIS）及び連続共変量（ベースライン値）を考慮した ANCOVA モデルから最小二乗推定値を算出した。

Source:　[2.7.3] 表 2.7 3 2-10.

Month 9 に歩行速度の改善（10-MWT 歩行速度のベースラインからの変化量が 0 m/s 超）がみられた被験者の割合は、ブトリシラン群では 46.2%であったのに対し、プラセボ群（APOLLO 試験）では 20.8%であった（オッズ比：3.3、95%CI：1.7, 6.4）（[2.7.3]、表 2.7.3.2-11 参照）。

2.5.4.3.1.3　探索的評価項目

（1）　栄養状態に対する有効性（mBMI）

hATTR アミロイドーシス患者では、疾患の進行に伴い、しばしば消耗や補正 body mass index（mBMI）の低下がみられる[7]。栄養状態低下には、自律神経異常症、消化管へのアミロイド沈着及び心不全な

ど、複数の原因があり、多系統疾患による全般的な健康状態の悪化を反映している。hATTR アミロイドーシス患者では、mBMI は死亡までの期間の短縮と関連しており[72]、臨床現場では、疾患進行をモニターし、予後に関する情報を得るために用いられる[72, 73]。mBMI は BMI（体重［kg］／身長［m］^{2}）と血清アルブミン濃度（g/L）の積（kg/m^2 × g/L 又は「単位」）として算出した。

Month 9 の mBMI（最小二乗平均値）は、ブトリシラン群では 7.6 単位増加（改善）したが、プラセボ群（APOLLO 試験）では 60.2 単位減少（悪化）した（表 2.5.4-10）。このことから、プラセボ群（APOLLO 試験）と比較してブトリシラン群では栄養状態が大幅に改善することが示され、予期される mBMI の低下がブトリシランによって効果的に抑制されたことが示唆される。

表 2.5.4-10　Month 9 の mBMI（kg/m^2 × g/L）のベースラインからの変化量－ANCOVA/MI モデル（mITT 集団）

Exploratory Endpoint	Statistic[a]	APOLLO Placebo (N=77)	HELIOS-A Vutrisiran (N=122)
mBMI[b] Higher mBMI=better nutritional status Increase/decrease from baseline=improvement/worsening nutritional status	Baseline, Mean (SD)	989.9 (214.2)	1057.5 (234.0)
	Month 9, LS mean change (SE)	−60.2 (10.1)	7.6 (7.9)
	95% CI	(−80.1, −40.4)	(−7.9, 23.0)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	67.8 (12.6)
	95% CI	-	(43.0, 92.6)
	p-value	-	8.457E−08

Abbreviations: ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; LS=least squares; mBMI=modified body mass index; MI=multiple imputation; mITT=modified intent-to-treat; NIS=Neurologic Impairment Score; SAP=statistical analysis plan; SD=standard deviation; SE=standard error.

注：mBMI=（体重［kg］[71]／身長［m］[2]）×アルブミン（g/L）；値が大きいほど栄養状態が良好である。プラセボ群の Month 9 の評価には Day 190 と Day 358 の評価の平均値を用いた。

a 選択されたベースライン変数を含む回帰法を用いて Month 9 の欠測値を補完し 100 個のデータセットを作成した。これらを基に、Rubin の法則に従って最小二乗推定値を結合し、MI による推定値及び p 値を算出した（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 SAP 参照）。カテゴリカル因子（投与群、遺伝子型、発症時の年齢、ベースラインの NIS）及び連続共変量（ベースライン値）を考慮し、ANCOVA モデルから最小二乗推定値を算出した。

b COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現時以降のデータを解析から除外した（MI の前に欠測とみなした）。

Source: [2.7.3]、表 2.7 3 2-12.

（2） 心臓バイオマーカー（NT-proBNP）に対する有効性

心アミロイドは病的状態及び死亡の重要な原因であり、うっ血性心不全の悪化及び運動能力の低下などの徴候及び症状を来し、最終的には心不全又は不整脈によって死に至る。Month 9 の解析で、本疾患の心徴候に対する有効性を評価する主要な指標として、心臓バイオマーカーである NT-proBNP

を用いた。NT-proBNP は心不全での心機能障害を検出する感度の高い指標であり、NT-proBNP を用いて心アミロイドーシス患者の生存期間を予測できることが示されている[74, 75, 76, 77]。

Month 9 の NT-proBNP 濃度の幾何平均値は、ブトリシラン群ではベースラインから変化がなかったが（ベースライン値の 0.99 倍）、プラセボ群（APOLLO 試験）では増加（悪化）した（ベースライン値の 1.59 倍）（表 2.5.4-11）。調整後の変化倍率の幾何平均値の比（ブトリシラン群／プラセボ群）は 0.63（95% CI：0.519, 0.754、名目上の $p=9.202 \times 10^{-7}$）であった。

アミロイド心筋症に対するブトリシランの有効性を更に評価するため、HELIOS-A 試験には、心臓へのアミロイド沈着が事前に確認され、左心室壁の肥厚の原因となり得るその他の交絡する症状を示す病歴がない、事前に規定した心アミロイドーシス集団（左心室の壁厚が 1.3 cm 以上で、大動脈弁疾患及び高血圧の病歴がない被験者）を含めた。この心アミロイドーシス集団（表 2.5.4-3）を、心臓の指標に対するブトリシランの有効性を高い感度及び特異度で評価するために設定した。なお、Month 18 の解析では、再評価した心エコー図に基づく心アミロイドーシス集団（Month 9 の解析時からブトリシラン群に 7 例が追加され、2 例が除外された）を用いて解析した。

Month 9 に心アミロイドーシス集団で認められた NT-proBNP に対するブトリシランの有効性は、mITT 集団で認められた有効性と一貫していた。心アミロイドーシス集団での NT-proBNP 濃度の幾何平均値は、ブトリシラン群ではベースラインから変化がなかったが（ベースライン値の 0.95 倍）、プラセボ群（APOLLO 試験）では大幅に増加（悪化）した（ベースライン値の 1.60 倍）。調整後の変化倍率の幾何平均値の比（ブトリシラン群／プラセボ群）は 0.60（95%CI：0.432, 0.822、名目上の p=0.0016）であった（表 2.5.4-11）。

表 2.5.4-11　Month 9 の NT-proBNP（ng/L）のベースラインからの変化量
－ANCOVA/MI モデル（mITT 集団及び Month 9 解析時の心アミロイドーシス集団）

mITT Population		
	APOLLO	**HELIOS-A**
Statistic[a]	**Placebo N=77**	**Vutrisiran N=122**
Baseline, Geometric Mean (SE)	531.291 (86.661)	273.006 (42.240)
Adjusted geometric fold change at Month 9	1.588	0.993
95% CI	(1.371, 1.840)	(0.889, 1.110)
Adjusted geometric fold change ratio (vutrisiran/placebo)	-	0.625
95% CI	-	(0.519, 0.754)
p-value	-	9.202E−07
Cardiac Subpopulation (Month 9)		
	APOLLO	**HELIOS-A**
Statistic[a]	**Placebo N=36**	**Vutrisiran N=35**
Baseline, Geometric Mean (SE)	711.100 (151.079)	772.808 (194.955)
Adjusted geometric fold change at Month 9	1.595	0.951
95% CI	(1.269, 2.005)	(0.759, 1.192)
Adjusted geometric fold change ratio (vutrisiran/placebo)	-	0.596
95% CI	-	(0.432, 0.822)
p-value	-	0.0016

Abbreviations:　ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; MI=multiple imputation; mITT=modified intent-to-treat; NT-proBNP=N terminal pro b-type natriuretic peptide; SAP=statistical analysis plan; SE=standard error.

注：数値が小さいほど心負荷が低い。

a 選択されたベースライン変数を含む回帰法を用いて Month 9 の欠測値を補完し 100 個のデータセットを作成した。これらを基に、Rubin の法則に従って最小二乗推定値を結合及び指数化し、MI による変化倍率の推定値及び p 値を算出した（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 SAP 参照）。カテゴリカル因子（投与群）及び連続共変量（対数変換したベースライン値）を考慮し、ベースラインに対する Month 9 の対数比を用いた ANCOVA モデルから最小二乗推定値を算出した。

Source:　[2.7.3]、表 2.7 3 2-13.

（3）　その他の探索的評価項目

血清中 TTR 濃度を低下させることによるブトリシランのニューロパチーに対する有効性について、身体障害（Rasch-built Overall Disability Scale［R-ODS］スコア）、ニューロパチー（NIS）及び QoL（EuroQoL5 項目法［5 水準］［EQ-5D-5L］スコア、EuroQoL 視覚尺度［EQ-VAS］スコア）などの基礎疾患の影響を受ける評価指標である、その他の探索的評価項目でも、有意な改善が認められた（表 2.5.4-12）。これらの解析結果から、プラセボ群（APOLLO 試験）では疾患進行に関連する身体

障害及び神経障害の進行、並びに QoL の悪化が認められたのに対して、ブトリシラン群ではこれらの進行又は悪化が抑制されたことが示された。

表 2.5.4-12 その他の探索的有効性評価項目

（R-ODS スコア、NIS、EQ-5D-5L スコア、EQ-VAS スコア）（mITT 集団）

		APOLLO	HELIOS-A
Exploratory Endpoint	**Statistic[a]**	**Placebo (N=77)**	**Vutrisiran (N=122)**
R-ODS[b] Score range: 0 to 48 points Increase/decrease from baseline=improvement/ worsening disability	Baseline, Mean (SD)	29.8 (10.8)	34.1 (11.0)
	Month 9, LS mean change (SE)	−4.9 (0.7)	−0.6 (0.5)
	95% CI	(−6.3, −3.6)	(−1.6, 0.4)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	4.3 (0.8)
	95% CI	-	(2.7, 6.0)
	p-value	-	3.258E−07
NIS[b] Score range: 0 to 244 points Higher score=greater severity of disease Decrease/increase from baseline=improvement/ worsening neuropathy	Baseline, Mean (SD)	57.02 (32.04)	43.02 (28.63)
	Month 9, LS mean change (SE)	12.99 (1.50)	−0.74 (1.09)
	95% CI	(10.06, 15.92)	(−2.87, 1.39)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−13.73 (1.84)
	95% CI	-	(−17.34, −10.11)
	p-value	-	1.075E−13
EQ-5D-5L Score range: 0 to 1 Higher score=better quality of life Increase/decrease from baseline=improvement/ worsening quality of life	Baseline, Mean (SD)	0.6451 (0.1681)	0.7083 (0.1545)
	Month 9, LS mean change (SE)	−0.1075 (0.0179)	−0.0077 (0.0135)
	95% CI	(−0.1425, −0.0725)	(−0.0342, 0.0188)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	0.0998 (0.0224)
	95% CI	-	(0.0559, 0.1437)
	p-value	-	8.579E−06
EQ-VAS Score range: 0 to 100 Higher score=better quality of life Increase/decrease from baseline=improvement/ worsening quality of life	Baseline, Mean (SE)	54.6 (18.0)	64.5 (18.5)
	Month 9, LS mean change (SE)	−6.4 (2.1)	3.4 (1.6)
	95% CI	(−10.5, −2.3)	(0.4, 6.5)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	9.8 (2.6)
	95% CI	-	(4.8, 14.9)
	p-value	-	0.0001

表 2.5.4-12　その他の探索的有効性評価項目
（R-ODS スコア、NIS、EQ-5D-5L スコア、EQ-VAS スコア）（mITT 集団）（続き）

Abbreviations:　ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; EQ-5D-5L=EuroQoL 5 dimensions 5 levels; EQ-VAS=EuroQoL visual analogue scale; LS=least squares; MI=multiple imputation; mITT=modified intent-to-treat; NIS=Neurologic Impairment Score; R-ODS=Rasch-built Overall Disability Scale; SAP=statistical analysis plan; SD=standard deviation; SE=standard error.

a 選択されたベースライン変数を含む回帰法を用いて Month 9 の欠測値を補完し 100 個のデータセットを作成した。これらを基に、Rubin の法則に従って最小二乗推定値を結合し、MI による推定値及び p 値を算出した（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 SAP 参照）。カテゴリカル因子（投与群、遺伝子型、発症時の年齢、ベースラインの NIS）及び連続共変量（ベースライン値）を考慮した ANCOVA モデルから最小二乗推定値を算出した。

b COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現時以降のデータを解析から除外した（MI の前に欠測とみなした）。

Source:　[2.7.3]、表 2.7 3 2-14.

ブトリシラン投与のベネフィットは、PND スコア、FAP ステージ及び KPS スコアのその他の探索的評価項目でも一貫して認められた。PND スコア及び FAP ステージは、hATTR アミロイドーシス患者のポリニューロパチーの重症度の分類に多く用いられており、主に歩行能力に基づいている。KPS スコアは機能状態の評価指標である。

Month 9 に PND スコアデータが得られた被験者のうち、ベースラインと比較して PND スコアが改善した被験者は、ブトリシラン群で 9 例（9.8%）であったのに対し、プラセボ群（APOLLO 試験）では 1 例（1.5%）であった。また、ベースラインと比較して PND スコアが悪化した被験者は、ブトリシラン群で 13 例（14.1%）であったのに対し、プラセボ群（APOLLO 試験）では 26 例（38.8%）であった。

Month 9 に FAP ステージデータが得られた被験者のうち、ベースラインと比較して FAP ステージが改善した被験者は、ブトリシラン群で 3 例（3.3%）であったのに対し、プラセボ群（APOLLO 試験）では認められなかった。また、ベースラインと比較して FAP ステージが悪化した被験者は、ブトリシラン群で 6 例（6.5%）であったのに対し、プラセボ群（APOLLO 試験）では 13 例（19.4%）であった。

KPS スコアについては、ブトリシラン群の大部分の被験者（77.9%）でベースラインと比較して変化なし又は改善していた。APOLLO 試験ではベースライン後に KPS スコアを収集しなかったことから、APOLLO 試験のプラセボ群との比較はできなかった。詳細については、[2.7.3.2.1.6 (3)]項を参照のこと。

2.5.4.3.1.4　血清中 TTR 濃度

ブトリシラン群及びパチシラン群の血清中 TTR 濃度のベースラインからの平均低下率の推移を図 2.5.4-10 に示す。全体として、ブトリシラン群で頑健かつ持続的な血清中 TTR 濃度の低下が認められ、Month 6 までにほぼ定常状態に達した。血清中 TTR 濃度の低下率は、ブトリシラン群とパチシラン群で同程度であった（表 2.5.4-13、図 2.5.4-10）。なお、ブトリシラン群で認められた持続的な血清中 TTR 濃度の低下のピーク・トラフ変動が小さかったことに注目すべきである。

血清中 TTR 濃度の低下率は、*TTR* 遺伝子型（V30M 変異型、V30M 変異型以外）、性別（男性、女性）、人種、体重（65 kg 未満、65 kg 以上）、年齢（65 歳未満、65 歳以上）のいずれのサブグループでも同程度であった。詳細については、[2.7.3.2.1.8]項を参照のこと。

表 2.5.4-13　ブトリシラン 25 mg q3M 投与時又はパチシラン 0.3 mg/kg q3w 投与時（定常状態）の TTR 濃度のベースラインからの低下率（ピーク時、トラフ時、時間平均）（mITT 集団）

Parameter	Statistic	HELIOS-A	
		Vutrisiran (N=122)	Patisiran (N=42)
Trough TTR % reduction from baseline[a]	N	118	34
	Mean (SD)	78.13 (18.20)	73.90 (18.65)
	Median (min, max)	84.75 (−17.7, 98.0)	79.67 (19.0, 94.4)
Peak TTR % reduction from baseline[b]	N	91	37
	Mean (SD)	82.53 (13.52)	78.51 (21.06)
	Median (min, max)	86.47 (25.5, 98.1)	86.47 (12.0, 95.5)
Time averaged TTR % reduction[c]	N	120	40
	Mean (SD)	78.69 (17.18)	73.08 (19.04)
	Median (min, max)	83.55 (−16.2, 98.1)	80.14 (21.3, 92.7)

Abbreviations:　max=maximum; min=minimum; mITT=modified intent-to-treat; q3M=once every 3 months; q3w=once every 3 weeks; SD=standard deviation; TTR=transthyretin.

注：各被験者の時間平均 TTR 濃度低下率を、ベースライン後の規定の測定時点でのすべての TTR 非欠測値（非トラフ値を含み、投与欠落の有無にかかわらない）から算出した。

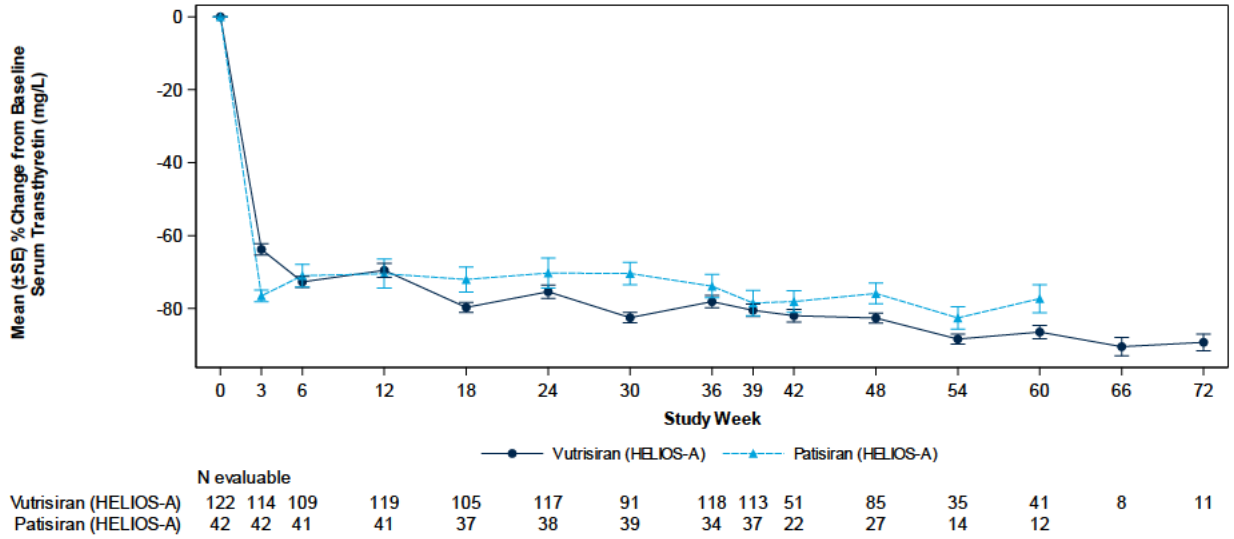
a ブトリシラン群及びパチシラン群のいずれも Day 253 の検体

b ブトリシラン群の Day 211 の検体、パチシラン群では Month 9（非トラフ値）の検体

c Month 6 から Month 9 までの平均値

Source:　[2.7.3]、表 2.7 3 2-15.

図 2.5.4-10　　TTR 濃度のベースラインからの変化率の推移（mITT 集団）



Abbreviations:　mITT=modified intent-to-treat; SE=standard error; TTR=transthyretin.

注：Month 9 及び Month 18 の結果（非トラフ値）を、それぞれ Week 39 及び Week 81 に示す。

Source:　[2.7.3]、図 2.7.3.2-12.

2.5.4.3.1.5　　HELIOS-A 試験のパチシラン群（実薬対照群）

2.5.1.3.4.1 項に示したように、ブトリシラン投与とパチシラン投与で同程度の TTR 濃度の低下が得られることを確認するため、また HELIOS-A 試験で二つの投与群間での臨床的有効性評価項目の比較を可能にするために、HELIOS-A 試験の実薬対照群としてパチシラン群を設定した。さらに、実薬対照群を用いることで、HELIOS-A 試験のパチシラン群と、APOLLO 試験に基づき確立されたパチシランの有効性プロファイルの比較も可能となった。

HELIOS-A 試験のブトリシラン群とパチシラン群で一貫した有効性が認められた。Month 9 にニューロパチー（mNIS+7）及び QoL（Norfolk QoL-DN スコア）を含む副次評価項目について、ブトリシラン群とパチシラン群で認められた有効性は、APOLLO 試験のパチシラン群で認められた有効性と一貫していた（表 2.5.4-14）。

総合すると、これらの結果によって、ブトリシランとパチシランの有効性が同様であるという臨床的解釈が裏付けられ、また外部対照の使用が支持された。詳細については、[2.7.3.2.1.9]項を参照のこと。

表 2.5.4-14　HELIOS-A 試験のブトリシラン群及びパチシラン群、APOLLO 試験のパチシラン群の有効性の結果（mITT 集団）

Endpoint	Baseline Mean (SD)			Change from Baseline at Month 9 Mean (SD)		
	HELIOS-A		APOLLO	HELIOS-A		APOLLO
	Vutrisiran	Patisiran	Patisiran	Vutrisiran	Patisiran	Patisiran
mNIS+7	60.55 (35.99)	57.69 (33.71)	80.93 (41.507)	−1.70 (13.22)	−1.41 (17.23)	−0.07 (15.478)
Norfolk QoL-DN	47.1 (26.3)	47.3 (29.9)	59.6 (28.18)	−3.9 (18.3)	0.1 (18.0)	−3.9 (18.15)
10-MWT	1.006 (0.393)	1.011 (0.400)	0.795 (0.4009)	0.004 (0.183)	−0.039 (0.205)	0.010 (0.1987)

Abbreviations:　10-MWT=10-meter walk test; mITT=modified intent-to-treat; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; Norfolk QoL-DN=Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; QoL=quality of life; SD=standard deviation.

注：mNIS+7 は 0～304 ポイント（0 ポイントは障害がないことを示し、304 ポイントは最大の障害を示す）、Norfolk QoL-DN スコアは−4～136 ポイント（スコアが大きいほど QoL が不良）でスコアリングされる。

Source:　[2.7.3]、表 2.7.3.2-16.

2.5.4.3.1.6　COVID-19 パンデミックが HELIOS-A 試験の結果に及ぼす影響

2.5.4.1.5 項に示した緊急安全対策及び関連する変更を実行したため、治験薬投与及び治験データの収集に及ぼす COVID-19 パンデミックの全般的な影響によって治験の結果及び結論が損なわれることはなかった。特に、パンデミックによる潜在的影響の解析結果から、Month 9 の mNIS+7 及び Norfolk QoL-DN スコアに及ぼす影響は最小限であることが示された。詳細については、[2.7.3.2.1.11]項及び[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、11.2.1.5 項を参照のこと。

2.5.4.3.2　Month 18 の解析結果

Month 18 で評価したすべての副次評価項目が達成された。ニューロパチー（mNIS+7）、QoL（Norfolk QoL-DN スコア）、歩行速度（10-MWT 歩行速度）、栄養状態（mBMI）及び身体障害（R-ODS スコア）で、プラセボ投与（APOLLO 試験）と比較してブトリシラン投与で統計学的に有意な改善が認められた。また、血清中 TTR 濃度低下についてパチシランに対するブトリシランの非劣性が示された。さらに、探索的評価項目である心臓バイオマーカー（NT-proBNP）でプラセボ投与と比較してブトリシラン投与で改善が認められ、ブトリシラン群のうち評価対象となった被験者の過半数でテクネチウムの心臓への取込みがベースラインから減少（改善）した。事前に規定したすべての心エコーパラメータで、プラセボ投与と比較して改善傾向が認められた。Month 18 の解析の主な結果を以下に示す。

2.5.4.3.2.1　ニューロパチー及び QoL に対する有効性

（1）　mNIS+7

mITT 集団で、Month 18 の mNIS+7 のベースラインからの変化量について、ブトリシラン群（HELIOS-A 試験）とプラセボ群（APOLLO 試験）の差（最小二乗平均値）は−28.55 ポイント（95%CI : −34.00, −23.10、$p=6.505 \times 10^{-20}$）であり、プラセボ群と比較してブトリシラン群で投与 18 ヵ月後にニ

ューロパチーが有意に改善することが示された（表 2.5.4-15）。この改善は Month 9 でも認められた（図 2.5.4-11）。

結果の頑健性は以下の三つの感度分析によって裏付けられた。Month 18 の mNIS+7 について、いずれの感度分析でもプラセボ群と比較してブトリシラン群で一貫した有効性が推定された（[2.7.3.2.2.3]項参照）。

- 各地域での標準治療の開始後又は COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現時以降のデータも含めた mixed-effect model repeated measures（MMRM）法を用いた解析
- APOLLO 試験と HELIOS-A 試験の対象集団間の潜在的な差を補填する重要なベースライン変数を組み込み推定した傾向スコアを共変量として含めた傾向スコア法を用いた解析
- Missing not at random の仮定のもとでの pattern-mixture model（modified ANCOVA／多重補完［MI］法）を用いた解析

表 2.5.4-15　Month 18：mNIS+7 のベースラインからの変化量－MMRM モデル（mITT 集団）

Visit	Actual/ Change	Statistic	APOLLO Placebo (N=77)	HELIOS-A Vutrisiran (N=122)
Baseline	Actual	N	77	122
		Mean (SD)	74.61 (37.04)	60.57 (35.99)[b]
		Median	71.50	63.50
		Min, Max	11.0, 153.5	2.5, 158.0
Month 18	Actual	N	51	112
		Mean (SD)	101.09 (45.35)	60.24 (40.37)
		SE	6.35	3.81
		Median	93.88	59.00
		Min, Max	21.5, 190.1	1.0, 164.8
	Change from baseline[a]	Month 18 LS mean (SE)	28.09 (2.28)	−0.46 (1.60)
		95% CI	(23.58, 32.59)	(−3.61, 2.69)
		LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−28.55 (2.76)
		95% CI	-	(−34.00, −23.10)
		p-value	-	6.505E−20

Abbreviations:　CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); LS=least squares; Max=maximum; Min=minimum; mITT=modified intent-to-treat; MMRM=mixed-effect model repeated measures; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; SD=standard deviation; SE=standard error.

注：24 時間以上かつ 7 日以下の間隔をあけた 2 回の各規定来院時に評価した非欠測データの平均値（コンポーネント補完後）。スコアが大きいほど疾患の重症度が高い（範囲：0～304 ポイント）。hATTR アミロイドーシスに対する各地域での標準治療の開始後、又は COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現時以降のデータを解析から除外した。

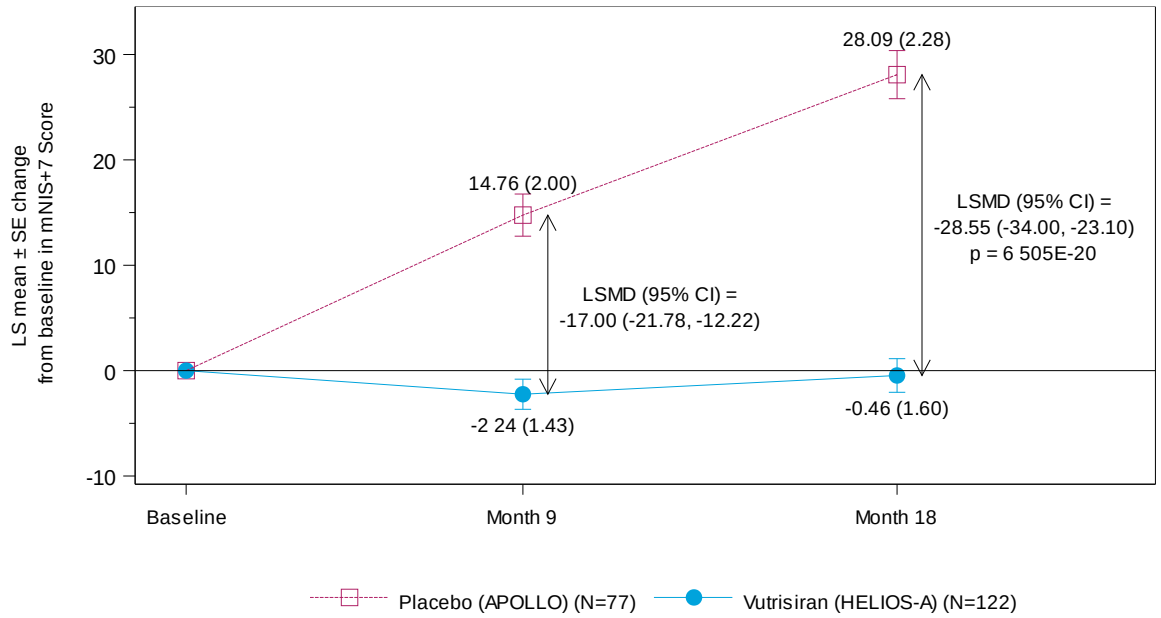
a 投与群、来院、遺伝子型、発症時の年齢をカテゴリカル因子、ベースライン値を連続共変量、来院と投与群を交互作用項とした MMRM モデルを用いて最小二乗推定値及び p 値を算出した。

b Month 9 のデータベースロック以降に 1 例のベースライン値が更新されたため、Month 9 の解析時の平均値と若干異なった。

Source:　[2.7.3]、表 2.7 3 2-27.

Month 18 に、プラセボ群（APOLLO 試験）ではニューロパチーの急速な悪化がみられ、mNIS+7 のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は+28.09 ポイントであった。一方、ブトリシラン群（HELIOS-A 試験）ではニューロパチーの改善がみられ、mNIS+7 のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は−0.46 ポイントであった（図 2.5.4-11）。

図 2.5.4-11　　Month 18：mNIS+7 のベースラインからの変化量の推移（mITT 集団）



N evaluable

Placebo	77	67	51
Vutrisiran	122	114	112

Abbreviations:　ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; LS=least squares; LSMD=least squares mean difference; MI=multiple imputation; mITT=modified intent-to-treat; MMRM=mixed-effect model repeated measures; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; SE=standard error.

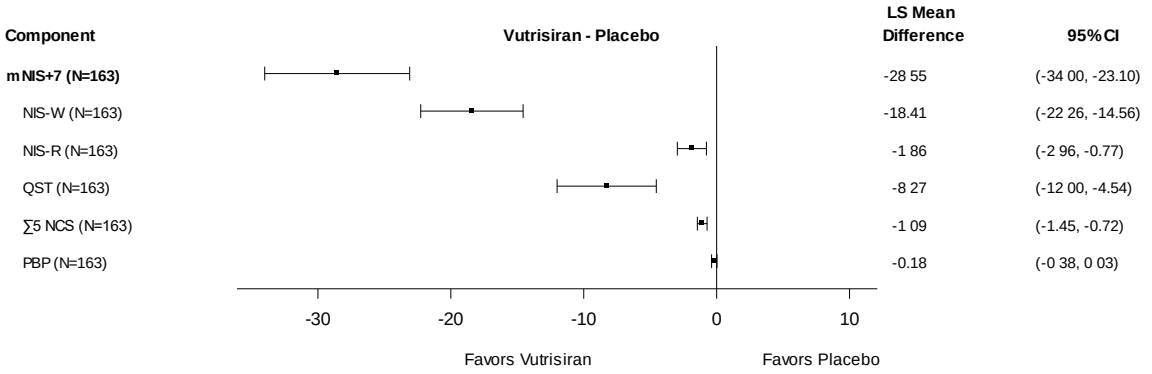
注：Month 9 の最小二乗推定値（Month 9 の主要解析結果）は ANCOVA/MI モデルで、Month 18 の最小二乗推定値は MMRM モデルで算出された。

Source:　[2.7.3]、図 2.7.3.2-15.

また、Month 18 にニューロパチーの改善（mNIS+7 のベースラインからの変化量が 0 ポイント未満）がみられた被験者の割合は、ブトリシラン群では 48.3%であったのに対し、プラセボ群（APOLLO 試験）では 3.9%であった（オッズ比：22.9、95%CI：6.8, 76.9）（[2.7.3]、表 2.7.3.2-30 参照）。

Month 18 の運動機能、腱反射、感覚、神経伝導及び交感神経の自律機能（体位性血圧）を含むすべての mNIS+7 のコンポーネントで、プラセボ群と比較してブトリシラン群で一貫した改善が認められた（図 2.5.4-12、表 2.5.4-16）。

図 2.5.4-12　Month 18：mNIS+7 のベースラインからの変化量
－MMRM モデル：コンポーネント解析（フォレストプロット）（mITT 集団）



Abbreviations:　CI=confidence interval; LS=least squares; mITT=modified intent-to-treat; MMRM=mixed-effect model repeated measures; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; NIS-R=Neurologic Impairment Score Reflex ; NIS-W=Neurologic Impairment Score Weakness; PBP=postural blood pressure (points); QST=quantitative sensory testing;　Σ5 NCS=sum of five nerve conduction study parameters.

Source:　[2.7.3]、図 2.7.3.2-16.

表 2.5.4-16　Month 18：mNIS+7 のベースラインからの変化量
－MMRM モデル：コンポーネント解析（mITT 集団）

Subcomponent	Statistic[a]	APOLLO	HELIOS-A
		Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
神経障害スコア（筋力低下）（NIS-W）（最大 192 ポイント）	Baseline mean (SD)	29.03 (22.95)	20.89 (19.69)
	Month 18 LS mean change (SE)	19.30 (1.61)	0.89 (1.13)
	95% CI	(16.13, 22.48)	(−1.34, 3.12)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−18.41 (1.95)
	95% CI	-	(−22.26, −14.56)
	p-value	-	4.455E−17
神経障害スコア（腱反射）（NIS-R）（最大 20 ポイント）	Baseline mean (SD)	12.75 (5.90)	10.34 (6.51)
	Month 18 LS mean change (SE)	1.84 (0.46)	−0.02 (0.32)
	95% CI	(0.93, 2.75)	(−0.64, 0.60)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−1.86 (0.55)
	95% CI	-	(−2.96, −0.77)
	p-value	-	0.0010

表 2.5.4-16　Month 18：mNIS+7 のベースラインからの変化量
－MMRM モデル：コンポーネント解析（mITT 集団）（続き）

Subcomponent	Statistic[a]	APOLLO	HELIOS-A
		Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
定量的感覚検査（QST）（最大 80 ポイント）	Baseline mean (SD)	24.79 (15.34)	23.00 (17.48)
	Month 18 LS mean change (SE)	6.50 (1.58)	−1.78 (1.09)
	95% CI	(3.39, 9.60)	(−3.93, 0.38)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−8.27 (1.89)
	95% CI	-	(−12.00, −4.54)
	p-value	-	2.052E−05
Sum of five nerve conduction study parameters（Σ5 NCS）（最大 10 ポイント）	Baseline mean (SD)	7.43 (2.24)	5.98 (3.47)
	Month 18 LS mean change (SE)	1.14 (0.15)	0.05 (0.11)
	95% CI	(0.84, 1.45)	(−0.15, 0.26)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−1.09 (0.19)
	95% CI	-	(−1.45, −0.72)
	p-value	-	2.117E−08
体位性血圧（最大 2 ポイント）	Baseline mean (SD)	0.61 (0.74)	0.36 (0.60)
	Month 18 LS mean change (SE)	0.18 (0.09)	0.00 (0.06)
	95% CI	(0.01, 0.35)	(−0.11, 0.12)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−0.18 (0.10)
	95% CI	-	(−0.38, 0.03)
	p-value	-	0.0885

Abbreviations:　CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); LS=least squares; mITT=modified intent-to-treat; MMRM=mixed-effect model repeated measures; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; NIS-R=Neurologic Impairment Score Reflex; NIS-W=Neurologic Impairment Score Weakness; QST=quantitative sensory testing; SD=standard deviation; SE=standard error;　Σ5 NCS=sum of five nerve conduction study parameters.

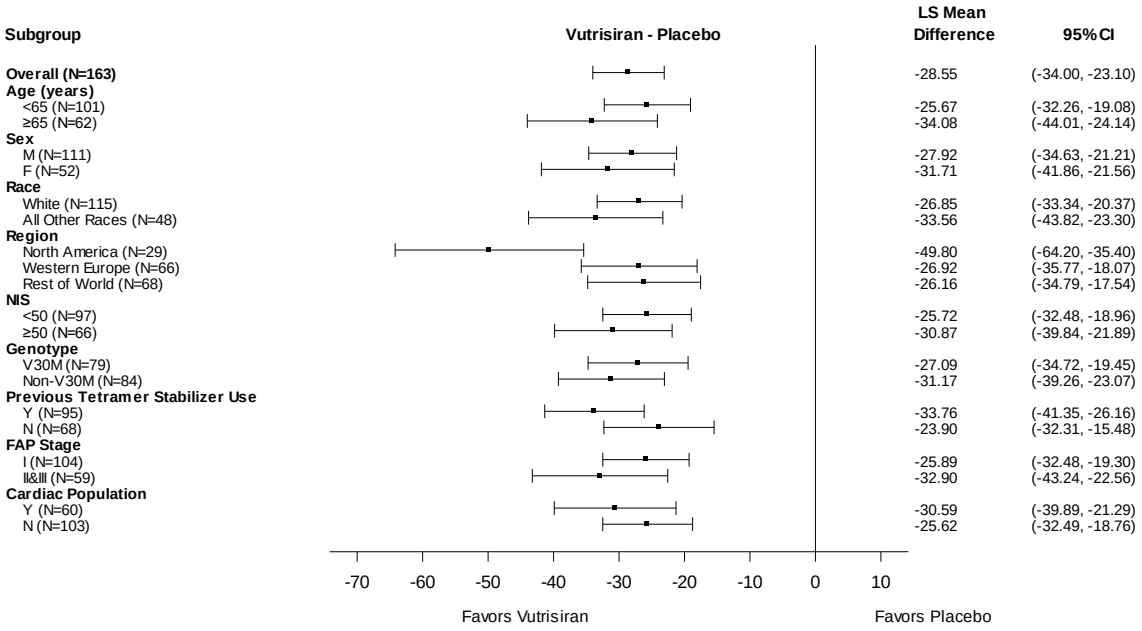
注：24 時間以上かつ 7 日以下の間隔をあけた 2 回の各規定来院時に評価した非欠測データの平均値（コンポーネント補完後）。スコアが大きいほど疾患の重症度が高い。hATTR アミロイドーシスに対する各地域での標準治療の開始後、又は COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現時以降のデータを解析から除外した。

a 投与群、来院、遺伝子型、発症時の年齢をカテゴリカル因子、ベースライン値を連続共変量、来院と投与群を交互作用項とした MMRM モデルを用いて最小二乗推定値及び p 値を算出した。

Source:　[2.7.3]、表 2.7.3.2-29.

年齢、性別、人種、地域、ベースラインの NIS、*TTR* 遺伝子型、TTR 安定化剤の使用歴、病期及び Month 18 解析時の心アミロイドーシス集団を含むすべてのサブグループで、プラセボ群（APOLLO 試験）と比較してブトリシラン群で一貫して mNIS+7 の改善が認められた（図 2.5.4-13）。北米の被験者では他の地域の被験者と比較してブトリシラン群でプラセボ群よりも数値的に大きな改善が認められたものの、サンプルサイズが小さかったことから、意味のある差ではないと考えられる。

図 2.5.4-13　Month 18：mNIS+7 のベースラインからの変化量
－MMRM モデル：サブグループ解析（フォレストプロット）（mITT 集団）

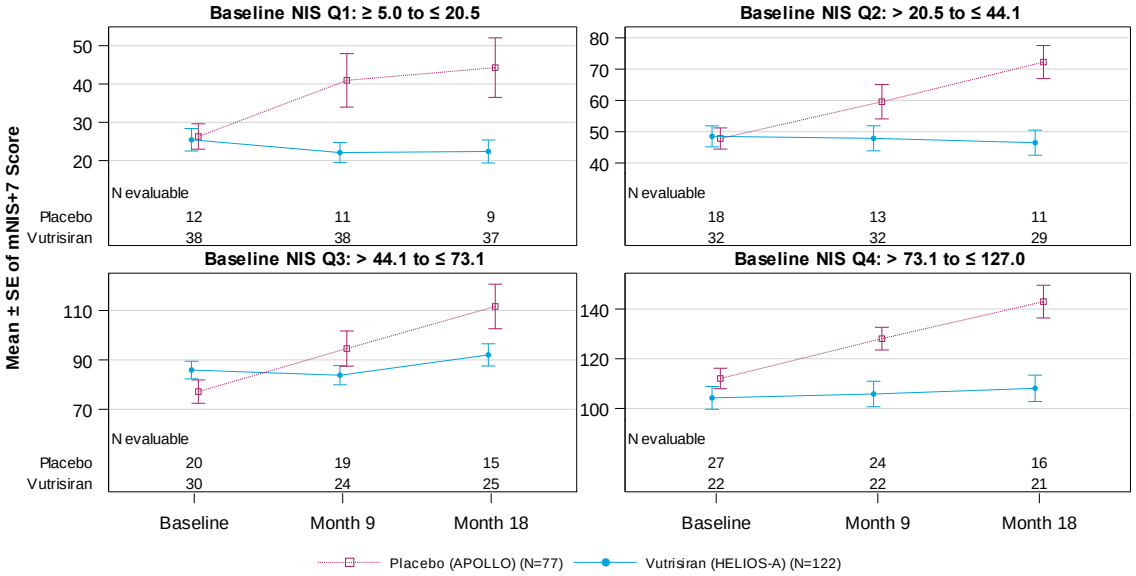


Abbreviations:　CI=confidence interval; FAP=familial amyloidotic polyneuropathy; LS=least squares; mITT=modified intent-to-treat; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; MMRM=mixed-effect model repeated measures; NIS=Neurologic Impairment Score; V30M=valine to methionine mutation at position 30.

Source:　[2.7.3]、図 2.7.3.2-22.

早期のニューロパチー及び進行したニューロパチー（組入れ時のベースラインの NIS に基づく）のいずれに対してもブトリシランがベネフィットを示したことは重要であり（図 2.5.4-14）、ブトリシランが広範な重症度のニューロパチーの進行を抑制することが示された。

図 2.5.4-14　　Month 18：ベースラインの NIS の四分位数に基づくサブグループ別の mNIS+7 平均スコアの推移（mITT 集団）

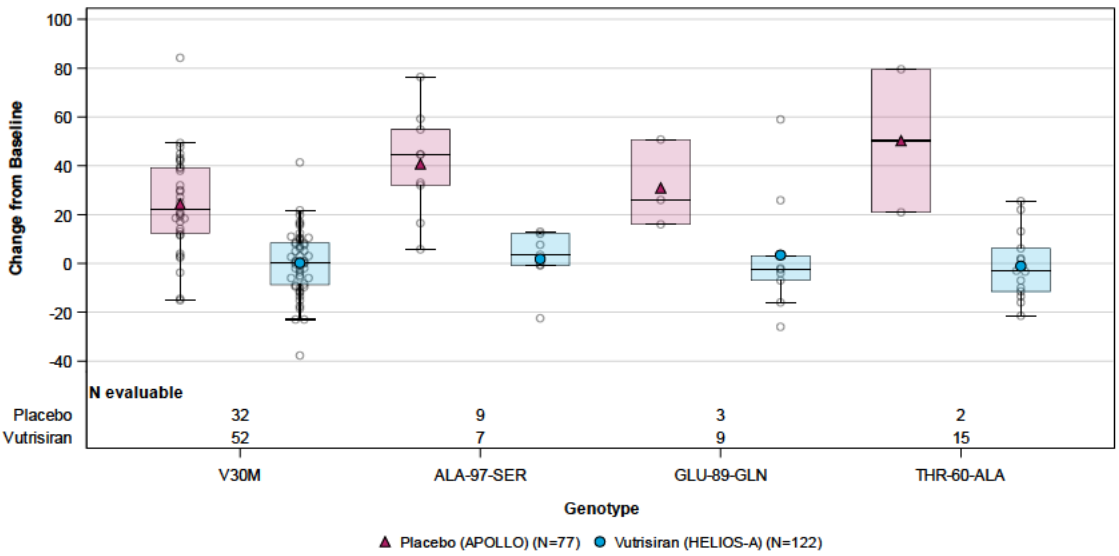


Abbreviations:　mITT=modified intent-to-treat; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; NIS=Neurologic Impairment Score; Q=quartile; SE=standard error.

Source:　[2.7.3]、図 2.7.3.2-23.

同様に、ブトリシランは *TTR* 遺伝子型にかかわらず mNIS+7 を改善した（図 2.5.4-15）。*TTR* 遺伝子型の一部は特定の地域に固有であるため、図 2.5.4-13 に示した全地域で一貫した有効性が認められることが更に裏付けられた。

図 2.5.4-15　Month 18：遺伝子型別の mNIS+7 のベースラインからの変化量：ボックスプロット（mITT 集団）



Abbreviations:　COVID-19=coronavirus disease 2019; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); mITT=modified intent-to-treat; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; V30M=valine to methionine mutation at position 30.

注：10 例以上にみられた遺伝子型を示す。hATTR アミロイドーシスに対する各地域での標準治療の開始後、又は COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現時以降のデータを含めたすべてのデータを示す。

Source:　[2.7.3]、図 2.7.3.2-24.

（2）　Norfolk QoL-DN

mITT 集団で、Month 18 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量について、ブトリシラン群（HELIOS-A 試験）とプラセボ群（APOLLO 試験）の差（最小二乗平均値）は−21.0 ポイント（95%CI：−27.1, −14.9、$p=1.844 \times 10^{-10}$）であり、プラセボ群と比較してブトリシラン群で QoL が有意に改善することが示された（表 2.5.4-17）。この改善は Month 9 でも認められた（図 2.5.4-16）。

この結果の頑健性は複数の感度分析によって裏付けられた。Month 18 の Norfolk QoL-DN スコアについて、いずれの感度分析でもプラセボ群と比較してブトリシラン群で一貫した有効性が推定された（[2.7.3.2.2.4]項参照）。

表 2.5.4-17　Month 18：Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量
－MMRM モデル（mITT 集団）

Visit	Actual/ Change	Statistic	APOLLO Placebo (N=77)	HELIOS-A Vutrisiran (N=122)
Baseline	Actual	N	76	121
		Mean (SD)	55.5 (24.3)	47.1 (26.3)
		Median	53.5	44.0
		Min, Max	8, 111	−1, 105
Month 18	Actual	N	49	112
		Mean (SD)	71.7 (29.3)	43.1 (27.1)
		SE	4.2	2.6
		Median	76.0	42.0
		Min, Max	5, 114	0, 107
	Change from baseline[a]	Month 18 LS mean (SE)	19.8 (2.6)	−1.2 (1.8)
		95% CI	(14.7, 24.9)	(−4.8, 2.4)
		LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−21.0 (3.1)
		95% CI	-	(−27.1, −14.9)
		p-value	-	1.844E−10

Abbreviations:　CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); LS=least squares; Max=maximum; Min=minimum; mITT=modified intent-to-treat; MMRM=mixed-effect model repeated measures; NIS=Neurologic Impairment Score; Norfolk QoL-DN=Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; QoL=quality of life; SAP=statistical analysis plan; SD=standard deviation; SE=standard error.

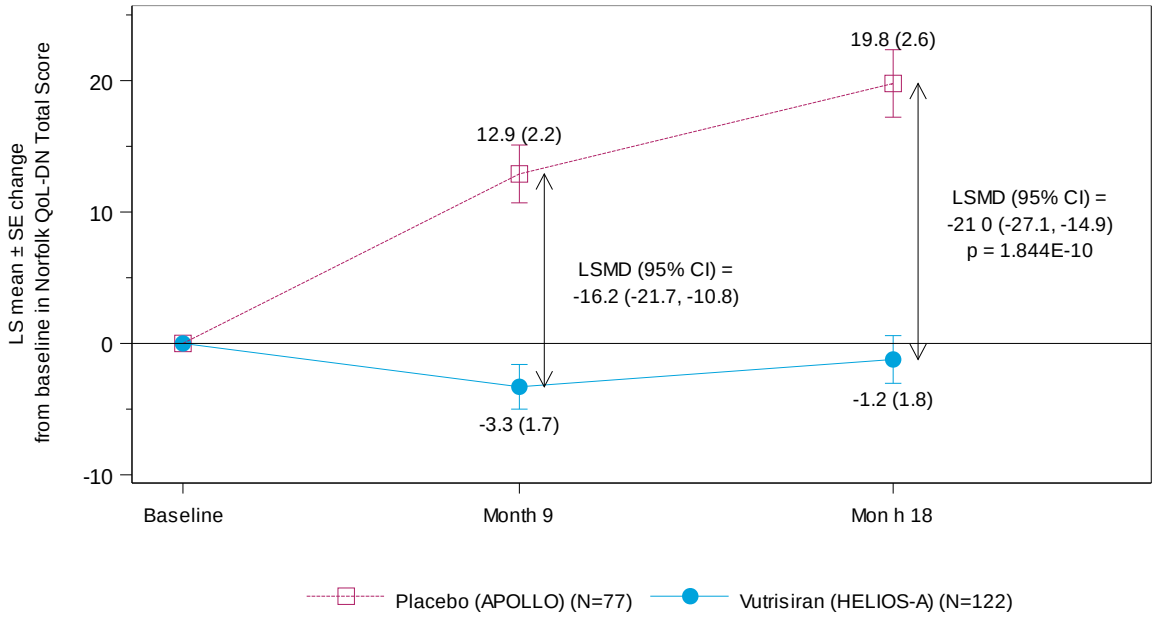
注：35 項目の QoL に関する質問から構成され、スコアが小さいほど QoL が高い（範囲：−4～136 ポイント）。COVID-19 パンデミックの影響を報告した被験者に対して質問 27～33 の非欠測スコアを補完した（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 SAP 参照）。hATTR アミロイドーシスに対する各地域での標準治療の開始後、又は COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現時以降のデータを解析から除外した。

a 投与群、来院、遺伝子型、発症時の年齢、ベースラインの NIS をカテゴリカル因子、ベースライン値を連続共変量、来院と投与群を交互作用項とした MMRM モデルを用いて最小二乗推定値及び p 値を算出した。

Source:　[2.7.3]、表 2.7 3 2-31.

Month 18 に、プラセボ群（APOLLO 試験）では QoL の急速な悪化がみられ、Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は+19.8 ポイントであった。一方、ブトリシラン群では QoL の改善がみられ、Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は−1.2 ポイントであった（図 2.5.4-16）。

図 2.5.4-16　　Month 18：Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量の推移（mITT 集団）



N evaluable

Placebo	76	65	48
Vutrisiran	121	114	111

Abbreviations:　ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; LS=least squares; LSMD=least squares mean difference; MI=multiple imputation; mITT=modified intent-to-treat; MMRM=mixed-effect model repeated measures; Norfolk QoL-DN=Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; SE=standard error.

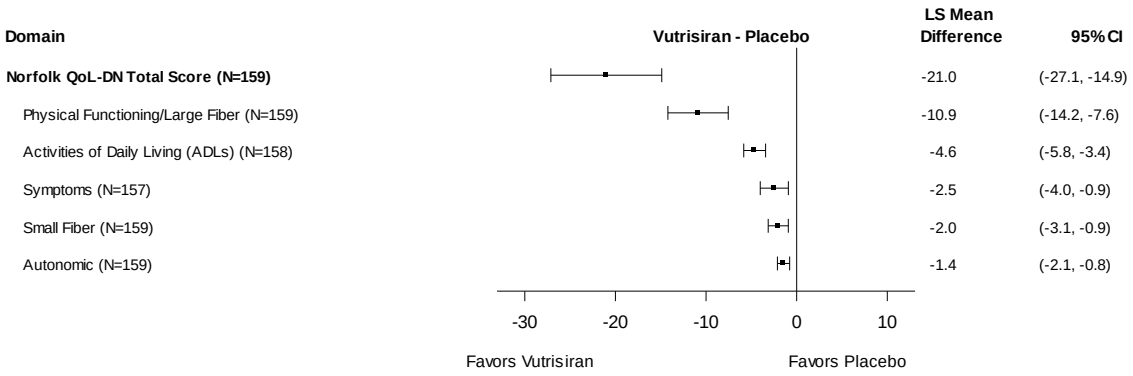
注：Month 9 の最小二乗推定値（Month 9 の主要解析結果）は ANCOVA/MI モデルで、Month 18 の最小二乗推定値を MMRM モデルで算出された。

Source:　[2.7.3]、図 2.7.3.2-17.

さらに、Month 18 に Norfolk QoL-DN スコアの改善（ベースラインからの変化量［最小二乗平均値］が 0 未満）がみられた被験者の割合は、ブトリシラン群では 56.8%であったのに対し、プラセボ群（APOLLO 試験）では 10.4%であった（オッズ比：11.3、95%CI：5.0, 25.7）（[2.7.3]、表 2.7.3.2-34 参照）。

Month 18 に、Norfolk QoL-DN スコアのすべてのドメインで、プラセボ群と比較してブトリシラン群で一貫した改善が認められた（図 2.5.4-17、表 2.5.4-18）。

図 2.5.4-17　Month 18：Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量
－MMRM モデル：ドメイン解析（フォレストプロット）（mITT 集団）



Abbreviations:　CI=confidence interval; LS=least squares; mITT=modified intent-to-treat; MMRM=mixed-effect model repeated measures; Norfolk QoL-DN=Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy.

Source:　[2.7.3]、図 2.7.3.2-18.

表 2.5.4-18　Month 18：Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量
－MMRM モデル：ドメイン解析（mITT 集団）

Domain	Statistic[a]	APOLLO	HELIOS-A
		Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
身体機能／大径線維	Baseline mean (SD)	28.7 (13.0)	23.2 (13.8)
	Month 18 LS mean change (SE)	9.2 (1.4)	−1.6 (1.0)
	95% CI	(6.5, 12.0)	(−3.6, 0.3)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−10.9 (1.7)
	95% CI	-	(−14.2, −7.6)
	p-value	-	1.047E−09
ADL	Baseline mean (SD)	7.8 (6.0)	5.7 (5.7)
	Month 18 LS mean change (SE)	5.5 (0.5)	0.9 (0.4)
	95% CI	(4.5, 6.5)	(0.2, 1.5)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−4.6 (0.6)
	95% CI	-	(−5.8, −3.4)
	p-value	-	2.214E−12

表 2.5.4-18　Month 18：Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量
－MMRM モデル：ドメイン解析（mITT 集団）（続き）

Domain	Statistic[a]	APOLLO	HELIOS-A
		Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
症状	Baseline mean (SD)	11.2 (5.8)	11.0 (6.1)
	Month 18 LS mean change (SE)	2.0 (0.7)	−0.5 (0.4)
	95% CI	(0.7, 3.2)	(−1.4, 0.4)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−2.5 (0.8)
	95% CI	-	(−4.0, −0.9)
	p-value	-	0.0020
小径線維	Baseline mean (SD)	5.0 (4.1)	4.6 (4.2)
	Month 18 LS mean change (SE)	2.7 (0.5)	0.6 (0.3)
	95% CI	(1.8, 3.6)	(−0.0, 1.3)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−2.0 (0.6)
	95% CI	-	(−3.1, −0.9)
	p-value	-	0.0004
自律神経	Baseline mean (SD)	2.9 (2.9)	2.7 (2.9)
	Month 18 LS mean change (SE)	0.9 (0.3)	−0.6 (0.2)
	95% CI	(0.3, 1.4)	(−1.0, −0.2)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−1.4 (0.3)
	95% CI	-	(−2.1, −0.8)
	p-value	-	3.811E−05

Abbreviations:　ADL=activities of daily living; CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); LS=least squares; mITT=modified intent-to-treat; MMRM=mixed-effect model repeated measures; NIS=Neurologic Impairment Score; Norfolk QoL-DN=Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; QoL=quality of life; SAP=statistical analysis plan; SD=standard deviation; SE=standard error.

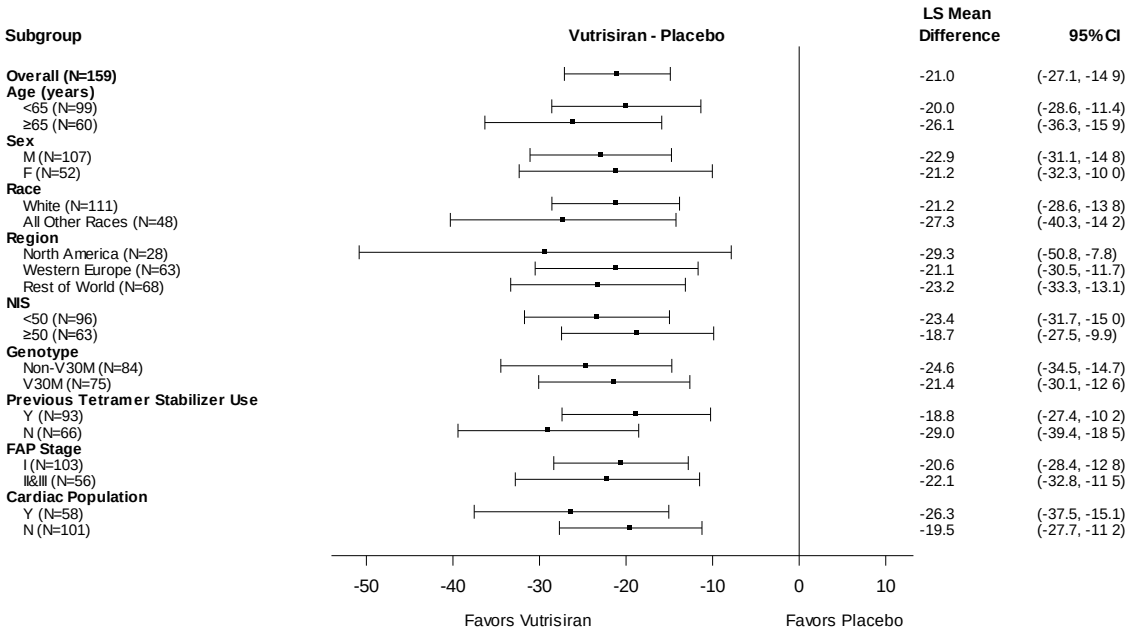
注：特定の QoL に関する質問から構成され、スコアが小さいほど QoL が高い。COVID-19 パンデミックの影響を報告した被験者に対して質問 27～33 の非欠測スコアを補完した（HELIOS-A 試験 SAP 参照）。hATTR アミロイドーシスに対する各地域での標準治療の開始後、又は COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現時以降のデータを解析から除外した（MI の前に欠測とみなした）。

a 投与群、来院、遺伝子型、発症時の年齢、ベースラインの NIS をカテゴリカル因子、ベースライン値を連続共変量、来院と投与群を交互作用項とした MMRM モデルを用いて最小二乗推定値及び p 値を算出した。

Source:　[2.7.3]、表 2.7 3 2-33.

年齢、性別、人種、地域、ベースラインの NIS、*TTR* 遺伝子型、TTR 安定化剤の使用歴、病期及び Month 18 解析時の心アミロイドーシス集団を含むすべてのサブグループで、プラセボ群（APOLLO 試験）と比較してブトリシラン群で一貫して Norfolk QoL-DN スコアの改善が認められた（図 2.5.4-18）。

図 2.5.4-18　　Month 18：Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量
－MMRM モデル：サブグループ解析（フォレストプロット）（mITT 集団）

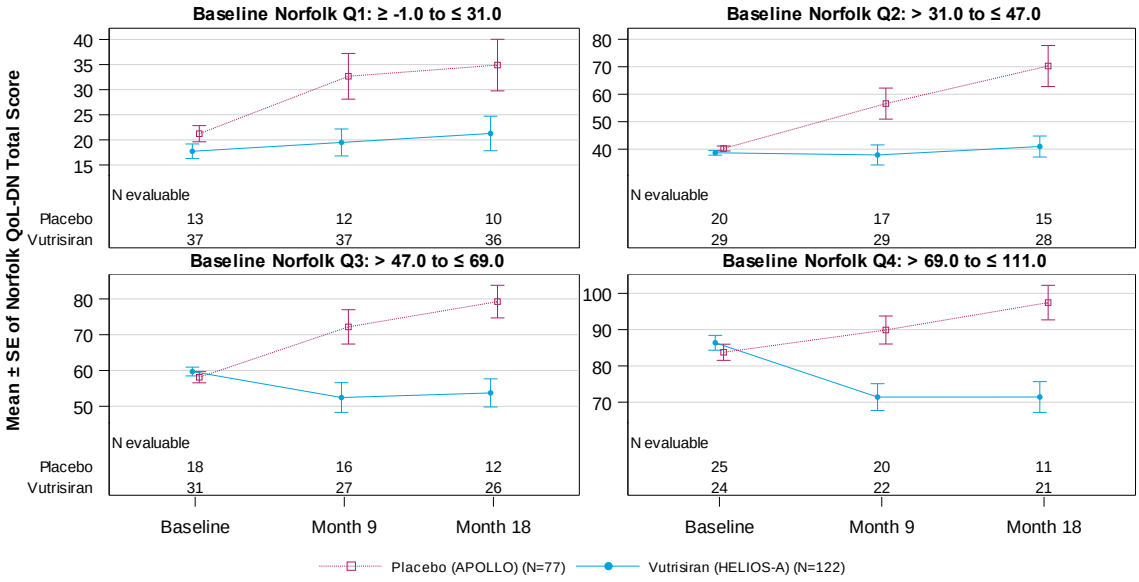


Abbreviations:　CI=confidence interval; FAP=familial amyloidotic polyneuropathy; LS=least squares; mITT=modified intent-to-treat; MMRM=mixed-effect model repeated measures; NIS=Neurologic Impairment Score; Norfolk QoL-DN=Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; V30M=valine to methionine mutation at position 30.

Source:　[2.7.3]、図 2.7.3.2-25.

ベースラインの Norfolk QoL-DN スコアの四分位数に基づくすべてのサブグループでブトリシランのベネフィットが示されたことは重要であり（図 2.5.4-19）、ベースライン時の重症度にかかわらずブトリシランによって QoL が改善することが示された。

図 2.5.4-19　　Month 18：ベースラインの Norfolk QoL-DN スコアの四分位数に基づくサブグループ別の Norfolk QoL-DN 平均スコアの推移（mITT 集団）



Abbreviations:　mITT=modified intent-to-treat; Norfolk QoL-DN=Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; Q=quartile; SE=standard error.

Source:　[2.7.3]、図 2.7.3.2-26.

2.5.4.3.2.2　　ブトリシランの有効性に関するその他の評価項目

（1）　歩行能力に対する有効性（10-MWT）

Month 18 に、10-MWT 歩行速度のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、ブトリシラン群で−0.024 m/s、プラセボ群で−0.264 m/s であった（表 2.5.4-19）。このことから、プラセボ群と比較してブトリシラン群では投与 18 ヵ月後に歩行速度が有意に改善することが示された（投与群間の差［最小二乗平均値］: 0.239 m/s、$p=1.207 \times 10^{-7}$）。この改善は Month 9 でも認められた（図 2.5.4-20）。

表 2.5.4-19 Month 18：10-MWT 歩行速度（m/s）のベースラインからの変化量 －MMRM モデル（mITT 集団）

Visit	Actual/ Change	Statistic	APOLLO Placebo (N=77)	HELIOS-A Vutrisiran (N=122)
Baseline	Actual	N	77	122
		Mean (SD)	0.790 (0.319)	1.006 (0.393)
		SE	0.036	0.036
		Median	0.800	1.049
		Min, Max	0.00, 1.53	0.08, 1.87
Month 18	Actual	N	55	112
		Mean (SD)	0.555 (0.395)	1.016 (0.456)
		SE	0.053	0.043
		Median	0.571	1.053
		Min, Max	0.00, 1.68	0.00, 2.34
	Change from baseline[a]	Month 18 LS mean (SE)	−0.264 (0.036)	−0.024 (0.025)
		95% CI	(−0.334, −0.194)	(−0.075, 0.026)
		LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	0.239 (0.043)
		95% CI	-	(0.154, 0.325)
		p-value	-	1.207E−07

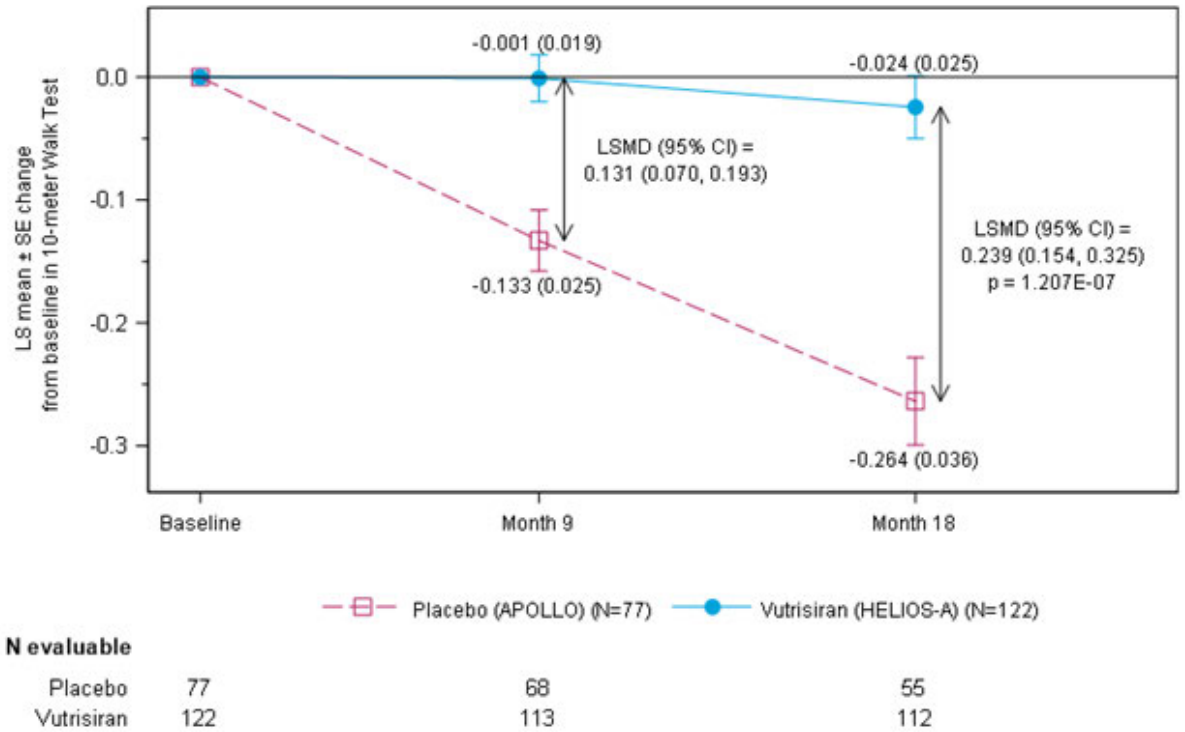
Abbreviations: 10-MWT=10-meter walk test; CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; LS=least squares; Max=maximum; Min=minimum; mITT=modified intent-to-treat; MMRM=mixed-effect model repeated measures; NIS=Neurologic Impairment Score; SD=standard deviation; SE=standard error.

注：2 回の来院で評価した平均値（秒）で 10 メートルを除した値とし、歩行できない被験者では 0 と補完した。速度が速いほど歩行能力が良好である。COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現時以降のデータを解析から除外した。

a 投与群、来院、遺伝子型、発症時の年齢、ベースラインの NIS をカテゴリカル因子、ベースライン値を連続共変量、来院と投与群を交互作用項とした MMRM モデルを用いて最小二乗推定値及び p 値を算出した。

Source: [2.7.3]、表 2.7 3 2-35.

図 2.5.4-20　　Month 18：10-MWT 歩行速度のベースラインからの変化量の推移（mITT 集団）



Abbreviations:　10-MWT=10-meter walk test; ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; LS=least squares; LSMD=least squares mean difference; MI=multiple imputation; mITT=modified intent-to-treat; MMRM=mixed-effects model for repeated measures; SE=standard error.

注：2 回の来院で評価した平均値（秒）で 10 メートルを除した値とし、歩行できない被験者では 0 と補完した。速度が速いほど歩行能力が良好である。Month 9 の最小二乗推定値（Month 9 の主要解析結果）は ANCOVA/MI モデルで、Month 18 の最小二乗推定値を MMRM モデルで算出された。

Source:　[2.7.3]、図 2.7.3.2-19.

Month 18 に歩行速度の改善（10-MWT 歩行速度のベースラインからの変化量が 0 m/s 超）がみられた被験者の割合は、ブトリシラン群では 49.2%であったのに対し、プラセボ群（APOLLO 試験）では 13.0%であった（オッズ比：7.2、95%CI：3.3, 15.8）（[2.7.3]、表 2.7.3.2-36 参照）。

（2）　栄養状態に対する有効性（mBMI）

Month 18 に、ブトリシラン群ではベースラインからの mBMI の改善がみられ、mBMI のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は 25.0 kg/m^2 × アルブミン（g/L）であった。一方、プラセボ群では mBMI の悪化がみられ、mBMI のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は −115.7 kg/m^2 × アルブミン（g/L）であった（表 2.5.4-20）。このことから、プラセボ群と比較してブトリシラン群では投与 18 ヵ月後に mBMI が有意に改善することが示された（投与群間の差［最小二乗平均値］：140.7 kg/m^2 × アルブミン（g/L）、$p=4.159 \times 10^{-15}$）。この改善は Month 9 でも認められた（図 2.5.4-21）。

表 2.5.4-20　Month 18：mBMI（kg/m² × g/L）のベースラインからの変化量
－MMRM モデル（mITT 集団）

Visit	Actual/ Change	Statistic	APOLLO Placebo (N=77)	HELIOS-A Vutrisiran (N=122)
Baseline	Actual	N	77	122
		Mean (SD)	989.9 (214.2)	1057.4 (233.8)
		SE	24.4	21.2
		Median	959.7	1047.2
		Min, Max	569, 1508	589, 1723
Month 18	Actual	N	52	113
		Mean (SD)	892.7 (221.1)	1078.1 (237.9)
		SE	30.7	22.4
		Median	869.8	1051.1
		Min, Max	493, 1382	572, 2120
	Change from baseline [a]	Month 18 LS mean (SE)	−115.7 (13.4)	25.0 (9.5)
		95% CI	(−142.2, −89.1)	(6.3, 43.8)
		LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	140.7 (16.4)
		95% CI	-	(108.4, 172.9)
		p-value	-	4.159E−15

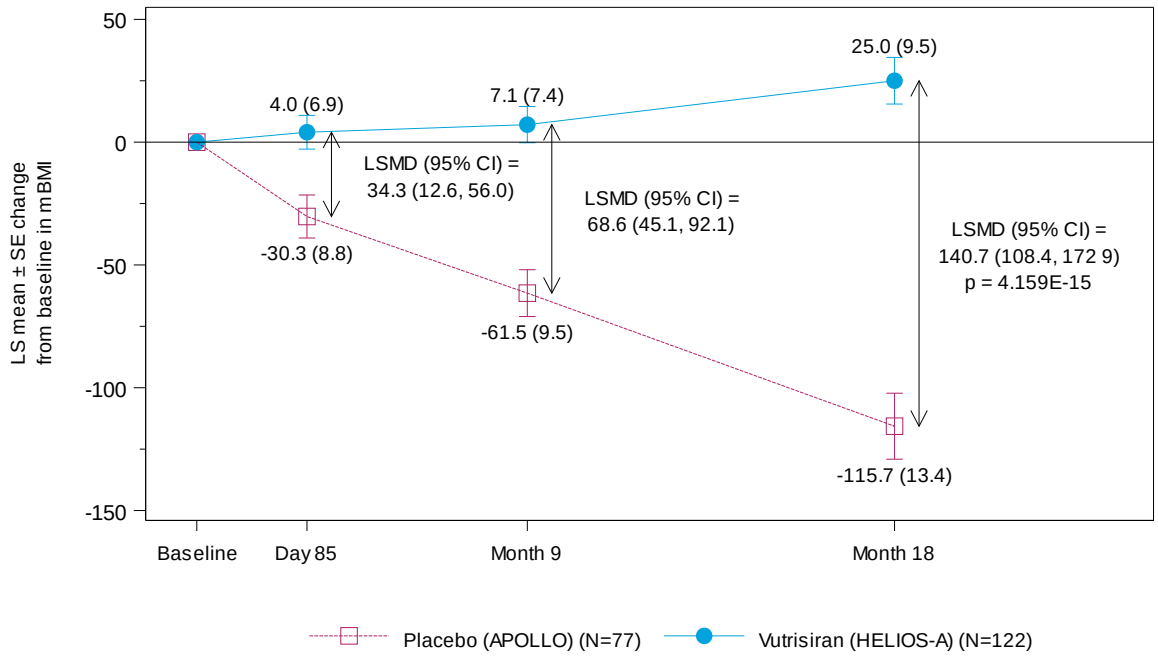
Abbreviations:　CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; LS=least squares; Max=maximum; mBMI=modified body mass index; Min=minimum; mITT=modified intent-to-treat; MMRM=mixed-effects model for repeated measures; NIS=Neurologic Impairment Score; SD=standard deviation; SE=standard error.

注：mBMI=（体重［kg］／身長［m］²）×アルブミン（g/L）；値が大きいほど栄養状態が良好である。プラセボ群では Day 190 と Day 358 の値の平均値を Month 9 のデータとし、Day 547 の値を Month 18 のデータとした。COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現時以降のデータを解析から除外した。

a 投与群、来院、遺伝子型、発症時の年齢、ベースラインの NIS をカテゴリカル因子、ベースライン値を連続共変量、来院と投与群を交互作用項とした MMRM モデルを用いて最小二乗推定値及び p 値を算出した。

Source:　[2.7.3]、表 2.7 3 2-37

図 2.5.4-21　　Month 18：mBMI のベースラインからの変化量の推移（mITT 集団）



N evaluable

Placebo	77	71	68	52
Vutrisiran	122	115	114	113

Abbreviations: CI=confidence interval; LS=least squares; LSMD=least squares mean difference; mBMI=modified body mass index; mITT=modified intent-to-treat; SE=standard error.

注：mBMI=（体重［kg］／身長［m］^{2}）×アルブミン（g/L）。MMRM モデルから最小二乗推定値を算出した。

Source:　[2.7.3]、図 2.7.3.2-20.

（3）　身体障害に対する有効性（R-ODS）

Month 18 に、R-ODS スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、ブトリシラン群で−1.5 ポイント、プラセボ群で−9.9 ポイントであった（表 2.5.4-21）。このことから、プラセボ群と比較してブトリシラン群では投与 18 ヵ月後に R-ODS スコアが有意に改善することが示された（投与群間の差［最小二乗平均値］：8.4 ポイント、$p=3.541 \times 10^{-15}$）。この改善は Month 9 でも認められた（図 2.5.4-22）。

表 2.5.4-21　Month 18：R-ODS スコアのベースラインからの変化量
－MMRM モデル（mITT 集団）

Visit	Actual/ Change	Statistic	APOLLO Placebo (N=77)	HELIOS-A Vutrisiran (N=122)
Baseline	Actual	n	76	122
		Mean (SD)	29.8 (10.8)	34.1 (11.0)
		SE	1.2	1.0
		Median	30.5	35.0
		Min, Max	3, 48	5, 48
Month 18	Actual	n	54	113
		Mean (SD)	21.0 (13.4)	33.4 (12.2)
		SE	1.8	1.1
		Median	19.5	36.0
		Min, Max	2, 48	3, 48
	Change from baseline [a]	Month 18 LS mean (SE)	−9.9 (0.8)	−1.5 (0.6)
		95% CI	(−11.5, −8.3)	(−2.6, −0.3)
		LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	8.4 (1.0)
		95% CI	-	(6.5, 10.4)
		p-value	-	3.541E−15

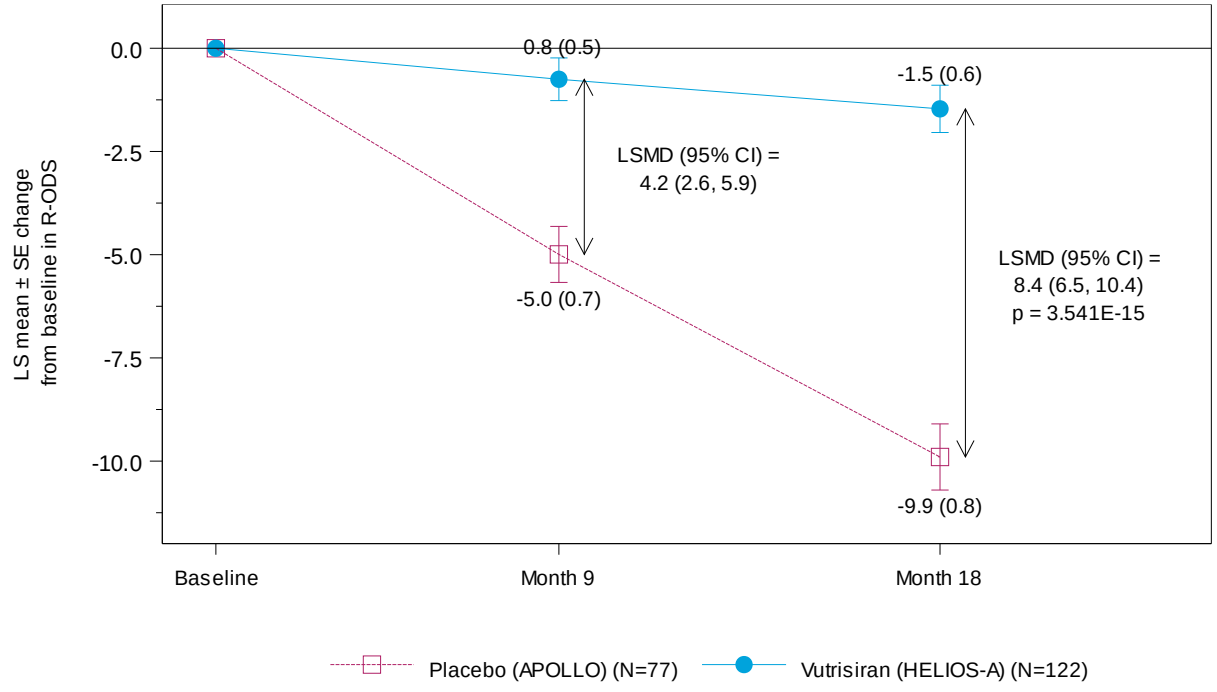
Abbreviations:　CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; LS=least squares; Max=maximum; Min=minimum; mITT=modified intent-to-treat; MMRM=mixed-effects model for repeated measures; NIS=Neurologic Impairment Score; R-ODS=Rasch-built Overall Disability Scale; SD=standard deviation; SE=standard error.

注：24 項目の身体障害に関する質問から構成され、スコアが大きいほど、身体障害の程度が低い（範囲：0～48 ポイント）。COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現時以降のデータを解析から除外した。

a 投与群、来院、遺伝子型、発症時の年齢、ベースラインの NIS をカテゴリカル因子、ベースライン値を連続共変量、来院と投与群を交互作用項とした MMRM モデルを用いて最小二乗推定値及び p 値を算出した。

Source:　[2.7.3]、表 2.7 3 2-38.

図 2.5.4-22　　Month 18：R-ODS スコアのベースラインからの変化量の推移（mITT 集団）



N evaluable

Placebo	77	66	54
Vutrisiran	122	115	113

Abbreviations: CI=confidence interval; LS=least squares; LSMD=least squares mean difference; mITT=modified intent-to-treat; MMRM=mixed-effects model for repeated measures; R-ODS=Rasch-built Overall Disability Scale; SE=standard error.

注：最小二乗推定値を MMRM モデルから算出した。

Source:　[2.7.3]、図 2.7.3.2-21.

2.5.4.3.2.3　　探索的評価項目

（1）　心臓バイオマーカー（NT-proBNP）に対する有効性

Month 18 の NT-proBNP 濃度の幾何平均値は、ブトリシラン群ではベースライン値の 0.939 倍であり変化がなかったが、プラセボ群（APOLLO 試験）ではベースライン値の 1.956 倍であり、NT-proBNP の悪化がみられた。調整後の変化倍率の幾何平均値の比（ブトリシラン群／プラセボ群）は 0.480（95%CI：0.383, 0.600、名目上の $p=9.606 \times 10^{-10}$）であった（表 2.5.4-22）。

Month 18 解析時の心アミロイドーシス集団で NT-proBNP に対するブトリシランの有効性は、mITT 集団で認められた有効性と一貫していた。心アミロイドーシス集団での NT-proBNP 濃度の幾何平均値は、ブトリシラン群ではベースライン値の 0.946 倍であり変化がなかったが、プラセボ群（APOLLO 試験）ではベースライン値の 1.927 倍であり、NT-proBNP の悪化がみられた。調整後の変化倍率の幾何平均値の比（ブトリシラン群／プラセボ群）は 0.491（95%CI：0.337, 0.716、名目上の p=0.0004）であった（表 2.5.4-22）。

表 2.5.4-22 Month 18：NT-proBNP（ng/L）のベースラインからの変化量
－MMRM モデル（mITT 集団及び Month 18 解析時の心アミロイドーシス集団）

mITT Population		
	APOLLO	HELIOS-A
Statistic[a]	Placebo N=77	Vutrisiran N=122
Baseline, Geometric Mean (SE)	531.291 (86.661)	273.006 (42.240)
Adjusted geometric fold change at Month 18	1.956	0.939
95% CI	(1.628, 2.351)	(0.826, 1.066)
Adjusted geometric fold change ratio (vutrisiran/placebo)	-	0.480
95% CI	-	(0.383, 0.600)
p-value	-	9.606E−10
Cardiac Subpopulation (Month 18)		
	APOLLO	HELIOS-A
Statistic[a]	Placebo N=36	Vutrisiran N=40
Baseline, Geometric Mean (SE)	711.100 (151.079)	748.070 (163.184)
Adjusted geometric fold change at Month 18	1.927	0.946
95% CI	(1.443, 2.573)	(0.742, 1.206)
Adjusted geometric fold change ratio (vutrisiran/ placebo)	-	0.491
95% CI	-	(0.337, 0.716)
p-value	-	0.0004

Abbreviations: CI=confidence interval; LS=least squares; mITT=modified intent-to-treat; MMRM=mixed-effects model for repeated measures; NT-proBNP=N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide; SE=standard error.

注：数値が小さいほど心負荷が低い。

a 投与群及び来院をカテゴリカル因子、ベースライン値を連続共変量、来院と投与群を交互作用項とした MMRM モデルを用いて最小二乗推定値及び p 値を算出した。

Source: [2.7.3]、表 2.7 3 2-39.

（2） 心エコー

Month 18 の事前に規定した心エコーパラメータのベースラインからの変化量について、mITT 集団を対象に MMRM 法を用いてブトリシラン群（HELIOS-A 試験）とプラセボ群（APOLLO 試験）の差を解析した。心エコーパラメータとして、心臓の構造（左室壁の厚みの平均値及び左室心筋重量）及び収縮機能（長軸方向グローバルストレイン、心拍出量）のパラメータ並びに拡張機能（左室拡張終期容積）に関連するパラメータを解析した。左室壁の厚み、左室心筋重量及び長軸方向グローバルストレインの減少並びに心拍出量及び左室拡張終期容積の増加は心機能の改善を示す。

Month 18 に、プラセボ群と比較してブトリシラン群で事前に規定したすべての心エコーパラメータに改善傾向が認められた（表 2.5.4-23）。

Month 18 解析時の心アミロイドーシス集団を対象とした解析結果については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.2.4.20 を参照のこと。心アミロイドーシス集団での結果は、mITT 集団の結果と同様であり、事前に規定したすべての心エコーパラメータに改善傾向が認められた。

表 2.5.4-23　Month 18：心エコーパラメータのベースラインからの変化量
－MMRM モデル（mITT 集団）

		APOLLO	HELIOS-A
		Placebo	Vutrisiran
Parameter	Statistic[a]	(N=77)	(N=122)
Mean Left Ventricular Wall Thickness (cm)	Baseline mean (SD)	1.568 (0.297)	1.367 (0.385)
	Month 18 LS mean (SE)	0.012 (0.023)	−0.006 (0.016)
	95% CI	(−0.033, 0.057)	(−0.038, 0.026)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−0.018 (0.028)
	95% CI	-	(−0.074, 0.038)
Left Ventricular Mass (g)	Baseline mean (SD)	248.256 (78.480)	209.907 (91.749)
	Month 18 LS mean (SE)	6.258 (6.270)	0.353 (4.436)
	95% CI	(−6.119, 18.635)	(−8.407, 9.114)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−5.905 (7.723)
	95% CI	-	(−21.151, 9.342)
Global Longitudinal Strain (%)	Baseline mean (SD)	−16.308 (3.722)	−15.788 (4.024)
	Month 18 LS mean (SE)	0.969 (0.325)	0.575 (0.222)
	95% CI	(0.327, 1.611)	(0.137, 1.014)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−0.394 (0.394)
	95% CI	-	(−1.172, 0.383)
Left Ventricular End-Diastolic Volume (mL)	Baseline mean (SD)	90.396 (25.691)	83.644 (22.857)
	Month 18 LS mean (SE)	−10.529 (2.027)	−0.040 (1.416)
	95% CI	(−14.531, −6.528)	(−2.837, 2.757)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	10.489 (2.485)
	95% CI	-	(5.582, 15.396)

表 2.5.4-23　Month 18：心エコーパラメータのベースラインからの変化量
－MMRM モデル（mITT 集団）（続き）

Parameter	Statistic[a]	APOLLO Placebo (N=77)	HELIOS-A Vutrisiran (N=122)
Cardiac Output (L/min)	Baseline mean (SD)	4.171 (1.345)	3.861 (1.052)
	Month 18 LS mean (SE)	−0.628 (0.106)	−0.041 (0.073)
	95% CI	(−0.838, −0.419)	(−0.186, 0.104)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	0.587 (0.130)
	95% CI	-	(0.331, 0.843)

Abbreviations:　CI=confidence interval; LS=least squares; mITT=modified intent-to-treat; MMRM=mixed-effects model for repeated measures; SD=standard deviation; SE=standard error

a 投与群及び来院をカテゴリカル因子、ベースライン値を連続共変量、来院と投与群を交互作用項とした MMRM モデルを用いて最小二乗推定値及び p 値を算出した。

Source:　[2.7.3]、表 2.7 3 2-40.

（3）　テクネチウムシンチグラフィ・イメージング

テクネチウムビスホスホネートの心筋への取込みを測定する心シンチグラフィによって ATTR 心アミロイドを高感度かつ特異的に検出することができ、アミロイドに類似したその他の心筋症の病因と確実に識別できる可能性がある[23, 82, 83, 84, 85]。Perugini グレードは、テクネチウムの骨と心筋への取込みを視覚的に比較し、半定量的な 4 段階のグレードで判定する評価法である（グレード 0 は心筋への取込みがなく、骨へ正常に取り込まれる、グレード 1 は心筋への取込みが骨への取込みよりも少ない、グレード 2 は骨と心筋への取込みが同程度である、グレード 3 は心筋への取込みが骨への取込みよりも多い）[86, 87]。一貫した臨床所見を示し、AL アミロイドーシスが確認されていない患者で、テクネチウムシンチグラフィによる Perugini グレードが 2 又は 3 である場合、ATTR 心アミロイドーシスと診断できることがガイドラインで示唆されている[23]。世界中で、テクネチウムシンチグラフィが侵襲的な生検に代わる ATTR 心アミロイドーシスの標準的な診断方法になってきている。また、対側肺に対する心臓での放射性トレーサーの取込み量（心／対側肺比［H/CL 比］）又は投与された放射性トレーサー総量に対する心臓での放射性トレーサーの取込み量（標準化した左室への取込み量）を算出することで、心筋へのテクネチウムの取込みを定量的に評価できる。いずれの定量的評価でも、長期追跡評価で数値の増加は心臓でのテクネチウムの取込みが増加（悪化）したことを示し、数値の減少はテクネチウムの取込みが減少（改善）したことを示す。

一部の治験実施医療機関で、ベースライン時及び Month 18 にテクネチウムシンチグラフィ検査を実施した。本評価は APOLLO 試験では実施されず、HELIOS-A 試験でのみ実施されたため、HELIOS-A 試験のブトリシラン群及びパチシラン群でみられた Month 18 の H/CL 比及び標準化した左室への取込み量のベースラインからの変化を示す。

H/CL 比の解析に含まれたブトリシラン群の被験者は 48 例であった（表 2.5.4-24）。Month 18 に、48 例中 31 例（64.6%）でベースラインからの改善が認められた。ベースラインの Perugini グレードが 2 以上であった被験者 26 例のうち、20 例（76.9%）でベースラインからの改善が認められ、これらの被験者での改善の程度はより顕著であった。

標準化した左室への取込み量の解析に含まれたブトリシラン群の被験者は 47 例であった（表 2.5.4-24）。Month 18 に、47 例中 32 例（68.1%）でベースラインからの改善が認められた。ベースラインの Perugini グレードが 2 以上であった被験者 25 例全例（100.0%）でベースラインからの改善が認められ、これらの被験者での改善の程度はより顕著であった。

パチシラン群の結果も同様であった。

表 2.5.4-24 Month 18：テクネチウムの H/CL 比及び標準化した左室への取込み量：バイナリ分析（mITT 集団）

Parameter	Statistics	HELIOS-A	
		Vutrisiran (N=122)	Patisiran (N=42)
Heart-to-Contralateral Lung Ratio	Patients included in analysis[a]	48	9
	Improvement from baseline (<0 increase)		
	Yes	31 (64.6)	6 (66.7)
	No	17 (35.4)	3 (33.3)
	With baseline Perugini Grade ≥2	26	4
	Improvement from baseline (<0 increase)		
	Yes	20 (76.9)	3 (75.0)
	No	6 (23.1)	1 (25.0)
Normalized Left Ventricular Total Uptake	Patients included in analysis[a]	47	8
	Improvement from baseline (<0 increase)		
	Yes	32 (68.1)	4 (50.0)
	No	15 (31.9)	4 (50.0)
	With baseline Perugini Grade ≥2	25	4
	Improvement from baseline (<0 increase)		
	Yes	25 (100.0)	2 (50.0)
	No	0	2 (50.0)

Abbreviations: LV=left ventricular; mITT=modified intent-to-treat.

a 本解析には、Month 18 時点でベースライン後のデータが非欠測であった被験者を含めた。

Source: [2.7.3]、表 2.7.3.2-41.

Month 18 の Perugini グレードのベースラインからの変化量を表 2.5.4-25 に示す。

ブトリシラン群で57例がベースライン時及びMonth 18にPerugini グレードを評価された。Month 18 の Perugini グレードは、57 例中 39 例（68.4%）で変化がなく、16 例（28.1%）で改善が認められた。

ブトリシラン群で 30 例がベースラインの Perugini グレードが 2 以上であり、Month 18 の評価も受けた。2 以上の Perugini グレードは、テクネチウムの取込みの程度が hATTR 心筋症の診断に該当することを示す。Month 18 の Perugini グレードは、30 例中 15 例（50.0%）で変化がなく、15 例（50.0%）で改善が認められた。改善が認められた 15 例のうち、5 例の Perugini グレードが 1（3 例）又は 0（2 例）に低下した。このことから、Month 18 に hATTR 心筋症の診断に該当しない程度までテクネチウムの取込み量が減少したことが示された。

表 2.5.4-25 Month 18：Perugini グレードのベースラインからの変化（mITT 集団）

Population Visit	Analysis Visit	Category	HELIOS-A	
			Vutrisiran (N=122)	Patisiran (N=42)
All Patients				
Baseline	Actual Perugini grade	n[a]	64	19
		0	27 (42.2)	9 (47.4)
		1	2 (3.1)	1 (5.3)
		2	3 (4.7)	2 (10.5)
		3	32 (50.0)	7 (36.8)
Month 18	Actual Perugini grade	n[a]	57	15
		0	27 (47.4)	7 (46.7)
		1	4 (7.0)	1 (6.7)
		2	13 (22.8)	4 (26.7)
		3	13 (22.8)	3 (20.0)
	Change from baseline at Month 18 in Perugini grade (by 1 or more)	n[a]	57	15
		Improved	16 (28.1)	3 (20.0)
		No change	39 (68.4)	12 (80.0)
		Worsened	2 (3.5)	0
Patients with baseline Perugini Grade ≥2				
Baseline	Actual Perugini grade	n[a]	35	9
		2	3 (8.6)	2 (22.2)
		3	32 (91.4)	7 (77.8)
Month 18	Actual Perugini grade	n[a]	30	8
		0	2 (6.7)	1 (12.5)
		1	3 (10.0)	0
		2	12 (40.0)	4 (50.0)
		3	13 (43.3)	3 (37.5)
	Change from baseline at Month 18 in Perugini grade (by 1 or more)	n[a]	30	8
		Improved	15 (50.0)	3 (37.5)
		No change	15 (50.0)	5 (62.5)
		Worsened	0	0

Abbreviations: mITT=modified intent-to-treat.

a 各カテゴリーで解析のための規定の来院で非欠測であった被験者数を分母とした。

Source: [2.7.3]、表 2.7 3 2-42.

2.5.4.3.2.4　血清中 TTR 濃度

（1）　血清中 TTR 濃度の低下率の推移

ブトリシラン群及びパチシラン群の 18 ヵ月間の投与期の血清中 TTR 濃度のベースラインからの平均変化率の推移を図 2.5.4-23 に示す。全体として、ブトリシラン群で頑健かつ持続的な血清中 TTR 濃度の低下が認められ、Month 6 までにほぼ定常状態に達した。血清中 TTR 濃度の低下率は、ブトリシラン群とパチシラン群で同程度であった（表 2.5.4-26、図 2.5.4-23）。なお、ブトリシラン群で認められた持続的な血清中 TTR 濃度の低下のピーク・トラフ変動が小さかったことに注目すべきである。

血清中 TTR 濃度の低下率は、*TTR* 遺伝子型（V30M 変異型、V30M 変異型以外）、性別（男性、女性）、人種、体重（65 kg 未満、65 kg 以上）、年齢（65 歳未満、65 歳以上）のいずれのサブグループでも同程度であった。詳細については、[2.7.3.2.2.10]項を参照のこと。

表 2.5.4-26　Month 18：ブトリシラン 25 mg q3M 投与時又はパチシラン 0.3 mg/kg q3w 投与時（定常状態）TTR 濃度のベースラインからの低下率（ピーク時、トラフ時、時間平均）（mITT 集団）

Parameter	Statistic	HELIOS-A	
		Vutrisiran (N=122)	Patisiran (N=42)
Trough TTR % reduction[a]	n	118	37
	Mean (SD)	81.02 (21.03)	74.70 (14.65)
	Median (min, max)	86.19 (−55.1, 98.3)	78.24 (26.7, 94.9)
Peak TTR % reduction[b]	n	15	38
	Mean (SD)	87.61 (15.75)	85.96 (10.00)
	Median (min, max)	91.57 (34.7, 97.9)	88.29 (46.7, 98.6)
Average TTR reduction at steady state[c]	n	119	38
	Mean (SD)	81.37 (18.84)	79.68 (11.71)
	Median (min, max)	86.88 (−29.0, 98.1)	81.51 (37.2, 94.2)

Abbreviations: max=maximum; min=minimum; mITT=modified intent-to-treat; q3M=once every 3 months; q3w=once every 3 weeks; SD=standard deviation; TTR=transthyretin.

注：各被験者の時間平均 TTR 濃度低下率を、ベースライン後の規定の測定時点でのすべての TTR 非欠測値（非トラフ値を含み、投与欠落の有無にかかわらない）から算出した。

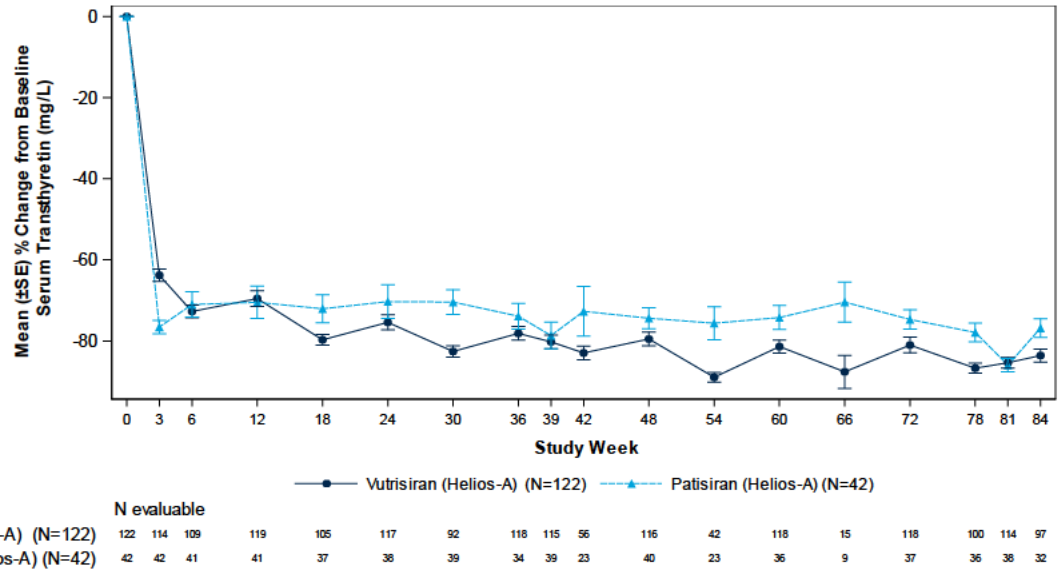
a ブトリシラン群及びパチシラン群のいずれも Week 72（Day 505）の検体

b ブトリシラン群では Week 66（Day 463）の検体、パチシラン群では Month 18 の検体

c ブトリシラン群では Week 60（Day 421）～Week 72（Day 505）、パチシラン群では Week 72（Day 505）～Month 18 のトラフ値及び非トラフ値の平均値

Source:　[2.7.3]、表 2.7.3.2-44.

図 2.5.4-23　　Month 18：TTR 濃度のベースラインからの変化率の推移（mITT 集団）



Abbreviations: mITT=modified intent-to-treat; SE=standard error; TTR=transthyretin.

注：Month 9 及び Month 18 の TTR 濃度（非トラフ値）を、それぞれ Week 39 及び Week 81 に示す。各来院及び投与群で 5 例以上から得られたデータを示す。

Source:　[2.7.3]、図 2.7.3.2-28.

（2）　パチシラン群に対するブトリシラン群の非劣性評価

Month 18 までの血清中 TTR 濃度のベースラインからの低下率（HELIOS-A 試験のパチシラン群との比較）を副次評価項目とした。Month 18 までの時間平均 TTR トラフ濃度の低下率を、Month 6～Month 18（ブトリシラン及びパチシランともに定常状態の期間）の TTR トラフ濃度（治験薬投与前濃度）の低下率の平均値と定義した。TTR 濃度の低下率の中央値の差（ブトリシラン群−パチシラン群）の 95%CI の下限値が−10%を上回った場合に、パチシラン群に対するブトリシラン群の非劣性が示されたと結論付けた。

Month 18 までの時間平均 TTR トラフ濃度の低下率（疑似中央値）は、ブトリシラン群で 84.7%、パチシラン群で 80.6%であった（表 2.5.4-27）。TTR 濃度の低下率の中央値の差（ブトリシラン群−パチシラン群）の 95%CI は 1.17～9.25 であり、下限値が−10%を上回ったため、パチシラン群に対するブトリシラン群の非劣性が示されたと結論付けられた。

同じ解析方法を用いた感度分析で、ブトリシラン群（HELIOS-A 試験）と統合したパチシラン群（HELIOS-A 試験及び APOLLO 試験）との間で Month 18 までの血清中 TTR 濃度の低下率を比較した（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.2.2.8 参照）。感度分析でも一貫した結果が得られ、非劣性解析結果の頑健性が確認された。

表 2.5.4-27 Month 18：TTR 濃度（mg/L）のベースラインからの変化率
－Hodges-Lehmann 法（TTR PP 集団）

Visit	Actual/ Change	Statistic	HELIOS-A	
			Vutrisiran (N=120)	Patisiran (N=40)
Baseline	Actual	n	120	40
		Mean (SD)	206.77 (61.23)	209.49 (65.43)
		SE	5.59	10.35
		Median	203.49	207.53
		Min, Max	58.4, 343.2	71.0, 353.2
Month 6-18	Actual	n	120	40
		Mean (SD)	39.37 (41.84)	43.40 (28.42)
		SE	3.82	4.49
		Median	23.62	36.63
		Min, Max	3.0, 224.5	5.2, 132.7
	% Change from baseline	n	120	40
		Mean (SD)	−80.99 (20.96)	−78.56 (13.63)
		SE	1.91	2.16
		Median	−86.19	−81.39
		Min, Max	−98.3, 55.1	−97.2, −27.6
	Percent Reduction Model Estimates	Pseudomedian (vutrisiran – patisiran)[a]	84.67	80.60
		Median Difference[b]	5.28	-
		95% CI	(1.17, 9.25)	-
		Noninferiority (95% lower CI > −10%)	Yes	-

Abbreviations: CI=confidence interval; Max=maximum; Min=minimum; PP=per-protocol; SAP=Statistical Analysis Plan; SD=standard deviation; SE=standard error; TTR=transthyretin.

注：Month 6～Month 18 の平均 TTR トラフ濃度（治験薬投与前濃度）を用いて低下率を算出した。ベースライン後の評価には、SAP の定義に合致した TTR 濃度のみを用いた。TTR 濃度の低下の程度が大きいほど改善の程度が大きい。

a Hodges-Lehmann（1 標本）の中央値。

b Hodges-Lehmann（2 標本）の中央値の差の 95%CI。TTR 安定化剤の使用歴で層別した。

Source: [2.7.3]、表 2.7.3.2-43.

2.5.4.3.2.5 HELIOS-A 試験のパチシラン群（実薬対照群）

HELIOS-A 試験ではブトリシラン群とパチシラン群で一貫した有効性が認められた。両投与群で Month 18 にニューロパチー（mNIS+7）、QoL（Norfolk QoL-DN スコア）、10-MWT 歩行速度、mBMI 及び R-ODS スコアを含む副次評価項目で認められた有効性は、APOLLO 試験のパチシラン群で認められた有効性と一貫していた（表 2.5.4-28）。

総合すると、これらの結果から、ブトリシランとパチシランの有効性が同様であるという臨床的解釈が裏付けられ、外部対照の使用も支持された。詳細については、[2.7.3.2.2.11]項を参照のこと。

表 2.5.4-28 Month 18：HELIOS-A 試験のブトリシラン群及びパチシラン群、APOLLO 試験のパチシラン群の有効性の結果（mITT 集団）

	Baseline Mean (SD)			Change from Baseline at Month 18 Mean (SD)		
	HELIOS-A		APOLLO	HELIOS-A		APOLLO
Endpoint	Vutrisiran	Patisiran	Patisiran	Vutrisiran	Patisiran	Patisiran
mNIS+7	60.57 (35.99)[a]	57.68 (33.71)[a]	80.93 (41.507)	0.21 (13.86)	1.59 (21.50)	−4.19 (18.17)
Norfolk QoL-DN	47.1 (26.3)	47.3 (29.9)	59.6 (28.18)	−2.4 (20.8)	−0.6 (19.3)	−2.6 (21.28)
10-MWT	1.006 (0.393)	1.011 (0.400)	0.795 (0.4009)	−0.016 (0.259)	−0.043 (0.276)	0.040 (0.2649)
mBMI	1057.4 (233.8)	1058.1 (228.8)	969.7 (210.45)	21.8 (101.1)	6.9 (91.8)	−6.5 (111.89)
R-ODS	34.1 (11.0)	34.0 (10.4)	29.7 (11.51)	−1.2 (5.5)	−1.2 (5.9)	−0.8 (6.74)

Abbreviations: 10-MWT=10-meter walk test; mBMI=modified body mass index; mITT=modified intent-to-treat; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; Norfolk QoL-DN=Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; R-ODS=Rasch-built Overall Disability Scale; SD=standard deviation.

注：mNIS+7 は 0～304 ポイント（0 ポイントは障害がないことを示し、304 ポイントは最大の障害を示す）、Norfolk QoL-DN スコアは−4～136 ポイント（スコアが大きいほど QoL が不良）でスコアリングされた。10-MWT 歩行速度は 2 回の来院で評価した平均値（秒）で 10 メートルを除した値とし、歩行できない被験者では 0 と補完した（速度が速いほど歩行能力が良好）。mBMI は（体重［kg］／身長［m］^{2}）×アルブミン（g/L）で算出された（値が大きいほど栄養状態が良好）。R-ODS スコアは 24 項目の身体障害に関する質問から構成され、0～48 ポイント（スコアが大きいほど身体障害の程度が低い）でスコアリングされた。

a Month 9 のデータベースロック以降にブトリシラン群とパチシラン群で各 1 例のベースライン値が更新されたため、Month 9 の解析時の平均値と若干異なった。

Sources: [2.7.3]、表 2.7.3.2-45.

2.5.4.3.2.6 COVID-19 パンデミックが HELIOS-A 試験の結果に及ぼす影響

2.5.4.1.5 項に示した緊急安全対策及び関連する変更を実行したため、治験薬投与及び治験データの収集に及ぼす COVID-19 パンデミックの全般的な影響によって治験の結果及び結論が損なわれることはなかった。特に、パンデミックによる潜在的影響の解析結果から、Month 18 の mNIS+7 及び Norfolk QoL-DN スコアに及ぼす影響は最小限であることが示された。詳細については、[2.7.3.2.2.13]項を参照のこと。

2.5.4.4 効果の持続性

RNAi 治療薬による hATTR アミロイドーシスの治療仮説として、根本的な病因となるタンパク質である TTR タンパク質産生の抑制によって循環血中 TTR 濃度が低下する結果、さまざまな臓器でのアミロイドの沈着及び蓄積が抑制され、既存の沈着が除去されて[78,79]、疾患症状の進行抑制又は改善に至ると考えられる。このように、持続的かつ長期にわたる TTR 濃度低下によって、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシスの臨床症状の持続的な軽減が期待される。

予想されたとおり、HELIOS-A 試験でポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者にブトリシランを 9 ヵ月間投与したとき、血清中 TTR 濃度が顕著かつ持続的に低下し、多様で重要な疾患症状に対してベネフィットが認められた。ブトリシランの継続的な投与によって血清中 TTR 濃度が持続的に低下し、それに伴って臨床的ベネフィットが持続することが期待される。以下に詳述するとおり、期待される持続的な有効性は、ブトリシランで認められているデータ、モデリングから予測されるデータ、パチシランで認められた長期的な PD 及び有効性（mNIS+7 の改善が 36 ヵ月を超えて持続）によって裏付けられている（ALN-TTR02-006 試験）[54]。

第 I 相試験（001 試験）で、ブトリシランが持続的に TTR 濃度を低下させることが示された。001 試験では、ブトリシラン単回投与 10 ヵ月後まで、用量依存的で持続的な TTR 濃度低下が認められた（[2.7.2]、図 2.7.2.2-3 参照）。したがって、ブトリシラン投与欠落の個々の事例が TTR 濃度低下に重大な影響を及ぼす可能性は低い。ただし、臨床現場では、投与欠落があった場合は可能な限り速やかに投与するべきである。

HELIOS-A 試験では、ブトリシラン 25 mg q3M の反復投与によって、Month 9 の解析時の定常状態でのピーク時 TTR 濃度低下率、トラフ時 TTR 濃度低下率及び時間平均 TTR 濃度低下率（Month 6～Month 9）は、それぞれ 86.5%、84.8%及び 83.6%であった（いずれもベースラインからの低下率の中央値）（表 2.5.4-13、図 2.5.4-10）。HELIOS-A 試験で Month 9 までに認められたブトリシランによる TTR 濃度低下及び臨床的ベネフィットは、HELIOS-A 試験のパチシラン群（実薬対照群）及び APOLLO 試験のパチシラン群で同期間に認められた TTR 濃度低下及び臨床的ベネフィットと同程度であった（表 2.5.4-14）[51]。

本申請で示す PK/PD モデルから、推奨投与レジメンであるブトリシラン 25 mg q3M の継続投与によって持続的に TTR 濃度が低下することが裏付けられた（[5.3.4.2-2]「Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Healthy Subjects and hATTR Amyloidosis Patients with Polyneuropathy」参照）。ブトリシラン 25 mg q3M 投与レジメンによる TTR 濃度低下のプロファイルの推移を予測するため、PK/PD 最終モデルを用いてシミュレーションを行った。その結果、ブトリシラン 25 mg q3M 投与レジメンで、Month 18 の定常状態でのピーク時 TTR 濃度低下率及びトラフ時 TTR 濃度低下率はそれぞれ 87.0%及び 85.1%であり、Month 9 での低下率（それぞれ 86.5%及び 84.8%）と同程度で維持されると予測された。これらの TTR 濃度低下率は、APOLLO 試験のパチシラン群で Month 18 に認められたトラフ時 TTR 濃度低下率の中央値（81.2%）と同程度又はわずかに高かった[51]。さらに、疾患進行モデルに基づき、ブトリシランによって持続的に TTR 濃度が低下する結果、Month 18 の mNIS+7 の変化量（中央値）は−2.15 ポイントになると予測された（[5.3.4.2-1]「Disease Progression Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis」参照）。要約すると、PK/PD モデル及び

疾患進行モデルによる予測から、ブトリシランを推奨投与レジメンである 25 mg q3M で継続投与することによって、持続的な TTR 濃度低下とそれに伴う有効性が示された。

さらに、パチシランの長期試験で、血清中 TTR 濃度低下が持続することによって持続的な臨床的ベネフィットが得られるという仮説が確認されている。パチシランのオープンラベル継続投与試験（ALN-TTR02-003 試験及び ALN-TTR02-006 試験）で、パチシランによる持続的な TTR 濃度低下、並びに mNIS+7、Norfolk QoL-DN スコア及びその他の評価項目の臨床的な改善が示され、プラセボ対照試験である APOLLO 試験の結果とも一貫していた[54, 55]。ALN-TTR02-006 試験のデータから、少なくとも 36 ヵ月間のパチシラン投与期間を通して有効性が維持されることが示された[54]。ブトリシランとパチシランで TTR の減少を標的とする作用機序が類似していることから、ブトリシランでも Month 9 を超える長期投与によって長期にわたる臨床的ベネフィットが得られると予測された。

Month 18 の解析結果からも、同様の有効性の持続が予測された。推奨投与レジメンである 25 mg q3M でブトリシラン投与を継続することで、TTR 濃度の低下が Month 18 まで持続し、予測されたとおり、幅広い疾患症状及び患者の転帰に重要なベネフィットが認められた。

HELIOS-A 試験で、Month 18 までブトリシランを 25 mg q3M で反復投与したときのピーク時 TTR 濃度低下率（Week 66）、トラフ時 TTR 濃度低下率（Week 72）及び時間平均 TTR 濃度低下率（Week 60～Week 72）はそれぞれ 91.6%、86.2%及び 86.9%であった（いずれも中央値）（表 2.5.4-26）。Month 18 までの TTR 濃度の低下率について、パチシラン群（HELIOS-A 試験の実薬同時対照群）に対するブトリシラン群の非劣性が示され、したがって有効性評価項目の結果も両投与群で同様であった。また、HELIOS-A 試験のブトリシラン群で Month 18 までに認められた TTR 濃度の低下及び臨床的ベネフィットは、APOLLO 試験のパチシラン群で同期間に認められた結果と同程度であった（表 2.5.4-28）[51]。

HELIOS-A 試験の Month 18 のデータを加えた母集団 PK/PD モデリング及び疾患進行モデリングによる解析結果から、hATTR アミロイドーシス患者に推奨投与レジメンである 25 mg q3M でブトリシラン投与を継続することで、TTR 濃度の低下が持続することが確認された。疾患進行解析の結果、HELIOS-A 試験で Month 18 の mNIS+7 のベースラインからの変化量は Month 9 と同程度であり、またブトリシラン群とパチシラン群で同程度であった。

2.5.4.5 日本人被験者での有効性の結果

2.5.4.5.1 Month 9 の解析結果

HELIOS-A 試験では、日本の 4 施設に計 7 例の被験者が組み入れられ、ブトリシラン群（4 例）及びパチシラン群（3 例）に無作為に割り付けられた（[2.7.3.2.1.12（1）]項参照）。また、APOLLO 試験でプラセボを投与された日本人被験者 9 例を解析に含めた。Month 9 の解析のための中間データカットオフ日（2020 年 11 月 10 日）時点で、HELIOS-A 試験のすべての日本人被験者が治験薬投与を継続中であった。ブトリシラン群（HELIOS-A 試験）の日本人被験者のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、全体集団のブトリシラン群（HELIOS-A 試験）及びプラセボ群（APOLLO 試験）の特性とおおむね一貫していた。パチシラン群（HELIOS-A 試験）の日本人被験者の人口統計学的特性及び疾患特性については、[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP を参照のこと。

ブトリシラン群の日本人被験者で認められた有効性の結果は、全体集団の結果と一貫していた（[2.7.3.2.1.12（3）]～[2.7.3.2.1.12（6）]項参照）。全体集団の結果と一貫して、Month 9 にブトリシ

ラン群の日本人被験者でニューロパチーの改善がみられ、mNIS+7 のベースラインからの平均変化量は−5.81 ポイントであった。一方、プラセボ群（APOLLO 試験）の日本人被験者ではニューロパチーの悪化がみられ、mNIS+7 のベースラインからの平均変化量は+9.29 ポイントであった。日本人被験者での mNIS+7 の各コンポーネントの結果については、[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Table 14.2.3.2.1s を参照のこと。

ブトリシラン群の日本人被験者で、Norfolk QoL-DN スコア及び 10-MWT 歩行速度にもベースラインからの臨床的に意味のある改善がみられ、Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの平均変化量は−14.5 ポイント、10-MWT 歩行速度のベースラインからの平均変化量は 0.113 m/s であった。一方、プラセボ群（APOLLO 試験）の日本人被験者ではいずれも悪化し、Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの平均変化量は+5.1 ポイント、10-MWT 歩行速度のベースラインからの平均変化量は −0.152 m/s であった。日本人被験者での Norfolk QoL-DN スコアの各ドメインの結果については [5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Table 14.2.3.6.1s、10-MWT 歩行速度の詳細については[2.7.3.2.1.12（5）]項を参照のこと。また、ブトリシラン群の日本人被験者で認められた TTR 濃度の速やかな低下及び低下の程度は、全体集団のブトリシラン群での結果と一貫していた（[2.7.3.2.1.12（6）]項参照）。

2.5.4.5.2 Month 18 の解析結果

HELIOS-A 試験に組み入れられた 7 例の日本人被験者（ブトリシラン群 4 例及びパチシラン群 3 例）（[2.7.3.2.2.14（1）]項参照）すべてが 18 ヵ月間の投与期を完了した。Month 18 の解析でも、APOLLO 試験でプラセボを投与された日本人被験者 9 例を解析に含めた。Month 18 の中間データカットオフ日（2021 年 8 月 26 日）時点で、日本人被験者 6 例が継続投与期の投与を継続中であった。残りの日本人被験者 1 例（投与期にパチシランを投与）は投与期を完了したが、継続投与期のブトリシラン投与を開始していなかった。ブトリシラン群の日本人被験者のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性の範囲は、おおむね全体集団のブトリシラン群及び APOLLO 試験のプラセボ群と一貫していた。パチシラン群（HELIOS-A 試験）の日本人被験者の人口統計学的特性及び疾患特性については、[2.7.3.2.1.12（1）]項を参照のこと。

ブトリシラン群の日本人被験者で認められた有効性の結果は、全体集団の結果と一貫していた（[2.7.3.2.2.14（3）]～[2.7.3.2.2.14（7）]項参照）。全体集団の結果と一貫して、Month 18 にブトリシラン群の日本人被験者でニューロパチーの改善がみられ、mNIS+7 のベースラインからの平均変化量は−6.94 ポイントであった。一方、プラセボ群（APOLLO 試験）の日本人被験者ではニューロパチーの悪化がみられ、mNIS+7 のベースラインからの平均変化量は+18.77 ポイントであった。日本人被験者での mNIS+7 の各コンポーネントの結果については、[5.3.5.3-3] HELIOS-A 試験 JP2 Table 14.2.3.2.2s を参照のこと。

ブトリシラン群の日本人被験者で、Norfolk QoL-DN スコア、10-MWT 歩行速度、mBMI 及び R-ODS にもベースラインからの臨床的に意味のある改善がみられ、ベースラインからの平均変化量は Norfolk QoL-DN スコアが−12.8 ポイント、10-MWT 歩行速度が 0.123 m/s、mBMI が 4.6 kg/m^2 × アルブミン（g/L）、R-ODS スコアが 1.0 ポイントであった。一方、プラセボ群（APOLLO 試験）の日本人被験者ではいずれも悪化し、ベースラインからの平均変化量は Norfolk QoL-DN スコアが+7.0 ポイント、10-MWT 歩行速度が−0.110 m/s、mBMI が−111.0 kg/m^2 × アルブミン（g/L）、R-ODS スコアが

−7.5 ポイントであった。日本人被験者での Norfolk QoL-DN スコアの各ドメインの結果については[5.3.5.3-3] HELIOS-A 試験 JP2 Table 14.2.3.6.2s、10-MWT 歩行速度の詳細については[2.7.3.2.2.14（5）]項、mBMI の詳細については[2.7.3.2.2.14（6）]項及び R-ODS スコアの詳細については[2.7.3.2.2.14（7）]項を参照のこと。また、ブトリシラン群の日本人被験者で認められた TTR 濃度の速やかな低下及び低下の程度は、全体集団のブトリシラン群での結果と一貫していた（[2.7.3.2.2.14（8）]項参照）。

2.5.5 安全性の概括評価

ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者を対象としたブトリシランの安全性を、主に第 III 相試験である HELIOS-A 試験のデータに基づき評価し、健康被験者を対象とした 001 試験のデータも補助的に用いた。なお、対象集団（健康被験者と患者）及び投与レジメンが異なるため、両試験の安全性データの併合解析は実施しなかった（表 2.5.1-1）。2.5.1.3 項に示したように、APOLLO 試験のプラセボ群の有害事象データを、本疾患の患者集団で予期される疾患関連事象の種類を反映した集団として用いた。

本申請ではブトリシランの安全性及び有効性に焦点を当てるため、HELIOS-A 試験の実薬対照であるパチシラン群の安全性の結果を本申請資料に含めない。パチシラン群の安全性の結果については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、12 項、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12 項を参照のこと。概して、パチシラン群の安全性の結果は、パチシランの開発プログラムで過去に示された結果と一貫していた[51]。

安全性の全体的な解析方法などの安全性解析計画の詳細については、[2.7.4.1.1.4]項を参照のこと。

2.5.5.1 安全性の評価

本申請に含めた臨床試験では、有害事象、臨床検査（血液学的検査、LFT、血液生化学的検査、尿検査）、ECG、バイタルサイン、身体的所見及び ADA（2.5.3.7 項）に基づき安全性を評価した。

また、HELIOS-A 試験では独立したデータモニタリング委員会（DMC）を事前に承認された規約に従って運営した（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、16.1.4.2 項、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Appendix 16.1.4.2 参照）。DMC は定期的に会議を開催して進行中の治験の安全性データを審査している。

2.5.5.2 対象集団

2.5.4.2 項に示したように、HELIOS-A 試験の被験者集団は、世界的なポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者集団を代表する患者集団であった。HELIOS-A 試験には 164 例が組み入れられ、組入れ地域は北米（22.1%）、西欧（35.2%）及びその他の地域（42.6%）であった。164 例中 122 例がブトリシラン群に無作為化された。

ブトリシラン群の被験者集団では、広範なニューロパチーの重症度（軽度から重度、ベースラインの NIS の範囲が 5〜127 ポイント）、*TTR* 遺伝子変異（22 種類の変異、V30M 変異型が 44.3%）及び疾患症状が認められた。2.5.4.2 項に示したように、ブトリシラン群（HELIOS-A 試験）とプラセボ群（APOLLO 試験）との間で、ベースラインの平均値にいくらか差が認められたものの、全体として両投与群で大きく重なっており、臨床的に同様であったことから、両投与群の結果を比較する妥当性が裏付けられた。詳細については、[2.7.4.1.4]項を参照のこと。

HELIOS-A 試験のブトリシラン群で､多く報告された(50%以上の被験者)病歴(器官別大分類[SOC]別）は、神経系障害、胃腸障害、心臓障害及び眼障害であった。報告された病歴は、基礎疾患であるhATTR アミロイドーシスの症状とおおむね一貫していた（[2.7.4.1.5]項参照）。

2.5.5.3 hATTR アミロイドーシス患者での安全性の結果

2.5.5.3.1 Month 9 の解析結果

2.5.5.3.1.1 曝露量

HELIOS-A 試験の中間データカットオフ日（2020 年 11 月 10 日）時点で、ブトリシラン群の平均曝露期間は 12.9 ヵ月（範囲：1.7～19.3 ヵ月）、累積曝露期間は 131.3 人年であった。ブトリシラン群の 118 例で 9 ヵ月以上、74 例で 12 ヵ月以上、34 例で 15 ヵ月以上、ブトリシランが投与されていた（[2.7.4.1.3.1（1）]項参照）。

APOLLO 試験のプラセボ群では、治験薬（プラセボ）の平均曝露期間は 15.0 ヵ月（範囲 : 1.3～18.8 ヵ月）、累積曝露期間は 96.1 人年であった。63 例で 9 ヵ月以上、55 例で 12 ヵ月以上、51 例で 15 ヵ月以上、プラセボが投与されていた（[2.7.4.1.3.1（1）]項参照）。

概して、ブトリシランの安全性データベースは、極めて高頻度（発現頻度 1/10 以上）及び高頻度（発現頻度 1/100 以上 1/10 未満）に発現する、薬物有害反応（ADR）（ブトリシランの場合は 44 人年あたり約 1 件）を特定するために十分である。

2.5.5.3.1.2 有害事象

中間データカットオフ日（2020 年 11 月 10 日）時点で利用可能な HELIOS-A 試験の安全性データの概要を、ブトリシラン群のデータを中心に、以下の項に示す。また、APOLLO 試験のプラセボ群のデータを、本疾患の患者集団で予期される疾患関連事象を反映した外部参照として用いた。すべての有害事象を、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 23.0 を用いてコード化した。

ブトリシラン群で、93.4%の被験者に有害事象が報告された。ブトリシラン群で 10%以上の被験者に認められた有害事象は、下痢、四肢痛、転倒及び尿路感染であった（表 2.5.5-1）。有害事象の大部分は重症度が軽度又は中等度であった。重度の有害事象はブトリシラン群の 12.3%の被験者に認められた。2 例以上に報告された重度の有害事象は敗血症（2 例［1.6%］）のみであった。

多く認められた有害事象の詳細については、[2.7.4.2.1.2]項を参照のこと。

表 2.5.5-1　ブトリシラン群の 5%以上の被験者に認められた PT 別有害事象（安全性解析対象集団）

	APOLLO Placebo (N=77; PY=96.1)		HELIOS-A Vutrisiran (N=122; PY=131.3)	
Preferred Term	**n (%)**	**e/ER**	**n (%)**	**e/ER**
有害事象	75 (97.4)	1231/1280.5	114 (93.4)	758/577.4
下痢	29 (37.7)	95/98.8	15 (12.3)	24/18.3
四肢痛	8 (10.4)	12/12.5	14 (11.5)	17/12.9
転倒	22 (28.6)	43/44.7	13 (10.7)	24/18.3
尿路感染	14 (18.2)	23/23.9	13 (10.7)	20/15.2
関節痛	0	--	11 (9.0)	12/9.1
悪心	16 (20.8)	22/22.9	11 (9.0)	16/12.2
浮動性めまい	11 (14.3)	37/38.5	10 (8.2)	10/7.6
末梢性浮腫	17 (22.1)	35/36.4	10 (8.2)	12/9.1
上気道感染	5 (6.5)	6/6.2	9 (7.4)	10/7.6
頭痛	9 (11.7)	10/10.4	8 (6.6)	11/8.4
上咽頭炎	6 (7.8)	11/11.4	8 (6.6)	10/7.6
ビタミン A 減少 [a]	0	--	8 (6.6)	8/6.1
腹痛	1 (1.3)	1/1.0	7 (5.7)	7/5.3
神経痛	5 (6.5)	13/13.5	7 (5.7)	7/5.3
発疹	3 (3.9)	5/5.2	7 (5.7)	8/6.1
嘔吐	8 (10.4)	30/31.2	7 (5.7)	9/6.9

Abbreviations:　e=number of events; ER=event rate per 100 patient-years (100 × e/PY); PT=preferred term; PY=patient-years.

注：ブトリシラン群での発現割合が高い順に並べた。

a APOLLO 試験ではビタミン A 濃度が盲検化されていたため、「ビタミン A 減少」の有害事象は報告されなかった。

Source:　[2.7.4]、表 2.7.4.2-2.

ブトリシラン群で、20.5%の被験者に治験薬との因果関係のある有害事象が報告された。3 例以上に報告された治験薬との因果関係のある有害事象は、ビタミン A 減少（8 例［6.6%］）、注射部位反応（ISR）（4 例［3.3%］）及びドライアイ（3 例［2.5%］）であった。治験薬の投与中止に至った治験薬との因果関係のある有害事象はみられなかった。

血清中ビタミン A 濃度の低下は、血清中 TTR タンパク質濃度の低下の二次的な薬力学的作用であることが知られている。ブトリシラン群に 8 例が組み入れられた 4 施設で、治験責任医師によって、8 例すべてに対してこの既知の PD 効果がビタミン A 減少の有害事象として報告された。APOLLO 試験では、治験責任医師に対してビタミン A に関する PD 評価結果が盲検化されたことから、ビタミン A 濃度の低下は有害事象として報告されなかった。詳細については、[2.7.4.2.1.5]項を参照のこと。

2.5.5.3.1.3 治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象

ブトリシラン群では、2 例が有害事象（COVID-19 肺炎、腸骨動脈閉塞）によって治験薬の投与を中止し、治験への参加を中止した。いずれも死亡に至った有害事象であり（2.5.5.3.1.4 項）、治験薬と因果関係なしと判断された。ブトリシラン群で、他に治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象は認められなかった。

詳細については[2.7.4.2.1.8.（1）]項、各被験者の詳細な叙述については[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、14.3.3 項を参照のこと。

2.5.5.3.1.4 死亡

中間データカットオフ日（2020 年 11 月 10 日）時点で、ブトリシラン群で 2 例の死亡が報告されていた。いずれも治験責任医師によって治験薬と因果関係なしと判断された。2.5.5.3.1.3 項に示したように、1 例は COVID-19 肺炎の合併症によって死亡し、1 例は心房細動、心アミロイドーシス、心不全、脳血管発作及び一過性脳虚血発作の病歴を有しており、心不全及び肺炎による入院中に、腸骨動脈閉塞によって死亡した。

外部の独立判定委員会が各死亡例を評価し、主な死因を心血管死又は非心血管死に分類した。1 例（腸骨動脈閉塞）の死因は心血管死、もう 1 例（COVID-19 肺炎）の死因は非心血管死と判定された。HELIOS-A 試験で報告された死亡の詳細については[2.7.4.2.1.6]項、各被験者の詳細な叙述については[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、14.3.3 項を参照のこと。

2.5.5.3.1.5 重篤な有害事象

ブトリシラン群で、17.2%の被験者に重篤な有害事象が報告された。HELIOS-A 試験で認められた重篤な有害事象の性質及び種類は、本疾患の患者集団で予期されるものと一貫していた。5%以上の被験者に報告された重篤な有害事象（SOC 別）は、感染症および寄生虫症（9 例［7.4%］、12 件）及び心臓障害（8 例［6.6%］、9 件）であった。

2 例以上に報告された重篤な有害事象は、肺炎、COVID-19、COVID-19 肺炎、敗血症及び転倒であった。3 例以上に報告された重篤な有害事象はなかった。2 例（1.6%）に認められた重篤な有害事象（脂質異常症、大腸菌性尿路感染）が、治験責任医師によって治験薬と因果関係ありと判断された。いずれの事象も消失し、いずれの被験者も治験薬の投与を変更することなく治験を継続した（[2.7.4.2.1.7]項参照）。

注目すべき重篤な有害事象に関する詳細な情報を 2.5.5.3.1.6 項に示す。

重篤な有害事象が認められた被験者の詳細な叙述については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、14.3.3 項を参照のこと。

2.5.5.3.1.6 注目すべき有害事象

ブトリシランの作用機序、非臨床試験での所見、薬効分類、投与経路、基礎疾患である hATTR アミロイドーシスの症状及び一般的関心事項に基づき、安全性上の懸念があると考えられたさまざまな注目すべき有害事象について詳細に評価した。注目すべき有害事象として、ISR、肝障害、心臓障害、腎障害、悪性腫瘍、眼障害、うつ病及び自殺傾向を評価した。

（1） 注射部位反応

ブトリシランは皮下投与されるため、MedDRA 高位語（HLT）「注射部位反応」に該当する有害事象を解析し、ISR の発現頻度を評価した。

ISR は、ブトリシラン群で 5 例（4.1%）に報告された。ブトリシラン投与回数は計 629 回であり、このうち 5 回（0.8%）で発現した。報告された ISR の徴候及び症状は、挫傷、紅斑、疼痛、そう痒症及び温感（各 1 例）であった。すべての ISR が非重篤かつ一過性であり、重症度は軽度であった。治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

添付文書で ISR は副作用として記載されている（2.5.5.7 項）。ISR の詳細については、[2.7.4.2.1.9（1）]項を参照のこと。

（2） 肝障害

ブトリシランは肝臓に直接作用するため、MedDRA 標準検索式（SMQ）「薬剤に関連する肝障害」に該当する有害事象を解析し、肝関連有害事象の発現頻度を評価した。

ブトリシラン群では、6 例（4.9%）に SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する有害事象が報告され、認められた肝関連有害事象の大部分が SOC「臨床検査」に該当する臨床検査値上昇であった。すべての肝関連有害事象が非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった。治験薬の投与中止に至った事象はなかった。治験責任医師によって治験薬と因果関係ありと判断された肝関連有害事象が 2 例にみられた。このうち 1 例では血中アルカリホスファターゼ増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が有害事象として報告された。ALT、AST 及び総ビリルビンは正常値のままであった。もう 1 例は子宮内膜新生物に対する化学療法を開始しており、肝機能検査値上昇（ALT が ULN × 1.3）が有害事象として報告されたが、同時にビリルビンの増加は認められなかった。いずれの被験者でも、治験薬の投与が変更することなく継続された。肝関連有害事象の詳細については、[2.7.4.2.1.9（2）]項を参照のこと。

臨床検査値の解析結果から、ALT、AST、ビリルビン及び ALP などの LFT 値の平均値は治験期間を通して安定していた。ブトリシラン群で ULN の 3 倍超の ALT 増加はみられなかった。Hy's Law の基準（ALT 又は AST>3 × ULN、かつ総ビリルビン>2 × ULN）に合致した被験者もいなかった。ALT、AST 及びビリルビンなどの LFT 値の詳細については、[2.7.4.3.1.2]項を参照のこと。

肝関連有害事象及び臨床検査値の評価結果から、肝臓に関して、ブトリシラン投与に伴う安全性上の懸念はない。

（3） 心臓障害

hATTR アミロイドーシス患者では心臓障害がしばしば認められ、心臓へのアミロイドの蓄積によって心臓伝導障害、不整脈及び心不全が生じる。したがって、心関連有害事象を詳細に評価した。

ベースライン時に、ブトリシラン群の 67.2%の被験者が SOC「心臓障害」に該当する病歴を有しており、HLT「心不全 NEC」及び HLT「心伝導障害」に該当する病歴を有していた被験者の割合が、それぞれ 31.1%及び 12.3%であった。また、9.8%の被験者が HLT「心臓機器による治療手技」に該当する病歴（ペースメーカーや除細動器など）を有しており、2 例（1.6%）が心臓移植を受けていた。5%以上の被験者にみられた SOC「心臓障害」に該当する病歴は、心アミロイドーシス（51.6%）、

心不全（17.2%）、うっ血性心不全（11.5%）、左脚ブロック（5.7%）及び冠動脈疾患（5.7%）であった。

ブトリシラン群で、SOC「心臓障害」に該当する有害事象が 20.5%の被験者に、SOC「心臓障害」に該当する重篤な有害事象が 6.6%の被験者に認められた。2%以上の被験者に報告された心関連有害事象は、心房細動（4.9%）、動悸（2.5%）及び頻脈（2.5%）であった。治験薬と因果関係ありと判断された心関連有害事象及び 2 例以上に報告された重篤な心関連有害事象はなかった。2.5.5.3.1.4 項に示したとおり、1 例の死亡（腸骨動脈閉塞）の死因が心血管死と判定された。

ブトリシラン群で、19 例（15.6%）に高位グループ語（HLGT）「不整脈」に該当する有害事象が認められ（表 2.5.5-2）、19 例中 16 例でベースライン時に心アミロイドーシスが認められていた。2%以上の被験者に報告された有害事象は、心房細動（4.9%）及び頻脈（2.5%）であった。

QTc 間隔延長と関係し得る事象を評価するため、SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」に該当する有害事象を解析した。ブトリシラン群で、5.7%の被験者に SMQ「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」に該当する有害事象がみられた。トルサード　ド　ポアントの有害事象は報告されなかった。

また、ブトリシラン群の 4.9%の被験者に SMQ（狭域）「心不全」に該当する有害事象が報告された。

全体として、心関連有害事象の発現頻度及び種類は、hATTR アミロイドーシス患者（APOLLO 試験のプラセボ群）で報告されたものと一貫していた。

表 2.5.5-2　心関連有害事象（安全性解析対象集団）

	APOLLO Placebo (N=77; PY=96.1)		HELIOS-A Vutrisiran (N=122; PY=131.3)	
Category	**n (%)**	**e/ER**	**n (%)**	**e/ER**
SOC「心臓障害」に該当する有害事象	28 (36.4)	45/46.8	25 (20.5)	36/27.4
SOC「心臓障害」に該当する重篤な有害事象	10 (13.0)	15/15.6	8 (6.6)	9/6.9
HLGT「不整脈」に該当する有害事象	22 (28.6)	29/30.2	19 (15.6)	24/18.3
HLT「上室性不整脈」	13 (16.9)	16/16.6	8 (6.6)	8/6.1
HLT「心拍障害 NEC」	0	--	6 (4.9)	6/4.6
HLT「心伝導障害」	7 (9.1)	7/7.3	4 (3.3)	7/5.3
HLT「心室性不整脈および心停止」	6 (7.8)	6/6.2	3 (2.5)	3/2.3
SMQ「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」に該当する有害事象	14 (18.2)	15/15.6	7 (5.7)	7/5.3
SMQ（狭義）「心不全」に該当する有害事象	8 (10.4)	12/12.5	6 (4.9)	6/4.6

Abbreviations:　e=number of events; ER=event rate per 100 patient-years (100 × e/PY); HLGT=high level group term; HLT=high level term; NEC=not elsewhere classified; PT=preferred term; PY=patient-years; SMQ=standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) query; SOC=system organ class.

注：同一の SOC、HLGT、HLT 又は SMQ に該当する事象を複数回発現した被験者は、各 SOC、HLGT、HLT 又は SMQ で 1 回のみカウントされた。同一の PT に該当する事象を複数回発現した被験者は、当該 PT で 1 回のみカウントされた。発現件数（e）については、同一被験者に複数回発現が認められた場合、発現した回数をカウントした。

Source:　[2.7.4]、表 2.7.4.2-8.

ECG パラメータ（QTc 間隔など）の平均値は治験期間をとおして安定しており、治験薬と関連のある臨床的に重要な変化は認められなかった。この所見は、心臓へのアミロイド沈着がしばしば認められ、高頻度で心臓伝導障害の病歴を有する hATTR アミロイドーシス患者集団で予期される範囲内であった（[2.7.4.4.1.2]項参照、ブトリシランが QTc 間隔に及ぼす影響については 2.5.3.5 項）。

要約すると、ブトリシラン群で認められた心関連有害事象の発現頻度及び種類は、hATTR アミロイドーシス患者（APOLLO 試験のプラセボ群）で報告されたものと一貫していた。これらの結果に基づき、心臓に関して、ブトリシラン投与に伴う安全性上の懸念はない。

心関連有害事象の詳細については、[2.7.4.2.1.9（3）]項を参照のこと。

（4）　腎障害

hATTR アミロイドーシス患者では、腎不全及び末期腎不全に至ることのある腎障害がしばしば認められるため、SMQ「急性腎不全」に該当する有害事象を解析した。

ブトリシラン群で、3 例（2.5%）に SMQ「急性腎不全」に該当する有害事象が報告された。認められた腎関連有害事象はすべて治験薬と因果関係なしと判断され、治験薬の投与中止に至った事象も

なかった。1 例（0.8%）に重篤な腎関連有害事象（腎不全、急性腎障害）がみられた。いずれの重篤な有害事象も転帰は消失であり、本被験者は治験を継続した。

臨床検査値の解析結果から、ブトリシラン群で、eGFR 及びクレアチニンの平均値は治験期間を通して比較的安定していた。ブトリシランに関連があると考えられる重要な腎機能パラメータの変化は認められなかった（[2.7.4.3.1.4]項参照）。

要約すると、腎関連有害事象の発現頻度は低く、腎関連有害事象の種類は、hATTR アミロイドーシス患者で予期されるものと一貫していた。以上の結果に基づき、腎臓に関して、ブトリシラン投与に伴う安全性上の懸念はなく、通常の標準的な診療を上回る特別な腎機能パラメータのモニタリングは不要と考えられる。

腎関連有害事象の詳細については、[2.7.4.2.1.9（4）]項を参照のこと。

（5） 悪性腫瘍

ブトリシランの作用機序と、非臨床試験で遺伝毒性の可能性が示されていないことから、ヒトでのブトリシランの発がん性リスクは低いと考えられる。悪性腫瘍の有病率は年齢とともに増加し、HELIOS-A 試験に組み入れられた被験者の平均年齢は 60 歳に近かったことも考慮し、SMQ「悪性または詳細不明の腫瘍」に該当する有害事象を解析した。

中間データカットオフ日時点で、ブトリシラン群の 2 例に悪性腫瘍が報告された（子宮内膜新生物、基底細胞癌）。いずれの事象も、治験薬と因果関係なしと判断された。

要約すると、ブトリシラン群で認められた悪性腫瘍に特定のパターンはなく、この年齢層で一般的に報告される悪性腫瘍の性質及び種類と一貫していた。

悪性腫瘍の詳細については、[2.7.4.2.1.9（5）]項を参照のこと。

（6） 眼障害

hATTR アミロイドーシス患者では、基礎疾患が原因で眼に異常がみられることが多い[80, 81]。また、パチシランと同様に、ブトリシランを投与された被験者では、TTR の減少に伴いレチノール結合タンパク質及びビタミン A の血清中濃度も低下する。非臨床試験では、ブトリシランの長期投与後に血清中ビタミン A 濃度が低下したが、網膜電図、眼科検査及び眼の病理組織学的検査に影響はみられなかった。さらに、APOLLO 試験で、パチシラン投与による TTR の減少に伴う血清中ビタミン A 濃度の低下に関連した、眼に関する安全性上の懸念はなかった。したがって、TTR を減少させる治療に関連した血清中ビタミン A 濃度の低下は、眼に対して臨床的な影響を及ぼさない可能性が高い。

ベースライン時に、ブトリシラン群の 51.6%の被験者が SOC「眼障害」に該当する病歴を有しており、HLT「白内障状態」（21.3%）、HLT「流涙障害」（12.3%）及び HLT「脈絡膜および硝子体構造変化、沈着および変性」（9.0%）に該当する病歴を有していた被験者の割合が高かった。報告された病歴の種類は、hATTR アミロイドーシス患者で高頻度に報告される眼症状及び眼障害の種類とおおむね一貫していた。

治験期間中に、ブトリシラン群の 25.4%の被験者に SOC「眼障害」に該当する有害事象が認められた。2%以上の被験者に報告された眼関連有害事象は、ドライアイ及び霧視（各 4.1%）、結膜出血（3.3%）、眼痛及び視力障害（各 2.5%）であった。大部分の事象の重症度が軽度又は中等度であり、重篤な事象はなかった。1 例に重度の有害事象（強膜変色）が認められた。本事象は一過性であり、セチリジ

ン及びアセトアミノフェンによる治療で消失し、本被験者は治験を継続した（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1）。6 例（4.9%）に治験薬との因果関係のある SOC「眼障害」に該当する有害事象が認められ、内訳は、ドライアイ（2.5%）、強膜変色（1.6%）及び夜盲（0.8%）であった。夜盲が認められた 1 例には虚血性視神経症の病歴があり、HELIOS-A 試験の開始時点で持続しており、定期的に眼科検査を受けていた。眼科検査では、ビタミン A 欠乏を示唆する所見（眼球乾燥症など）は確認されず、眼鏡が必要な視力と判断された。また、治験開始前にみられた眼底の異常（綿花状結節、出血）は認められなかった。本被験者は、ブトリシランを休薬することなく、治験を継続した。

要約すると、眼関連有害事象の種類は、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者で予期されるもの及び HELIOS-A 試験の対象患者集団と同じ年齢層で認められるものと一貫していた。臨床的に注目すべき傾向及び変化は認められなかった。

眼関連有害事象の詳細については、[2.7.4.2.1.9（6）]項を参照のこと。

（7）　うつ病及び自殺傾向

死亡率の高い hATTR アミロイドーシスでは、うつ病がみられる場合がある。したがって、SMQ「うつ病および自殺／自傷」に該当する有害事象を解析した。

ブトリシラン群の 5 例（4.1%）に SMQ「うつ病および自殺／自傷」に該当する有害事象が発現し、内訳は、うつ病が 3 例、抑うつ気分を伴う適応障害及び早朝覚醒型不眠症が各 1 例であった。いずれの事象も非重篤で重症度が軽度又は中等度であり、治験薬と因果関係なしと判断された。

要約すると、ブトリシラン投与に関連したうつ病及び自殺傾向のリスク増加は認められなかった。うつ病及び自殺傾向に関連した有害事象の種類は、急速な衰弱をもたらす病態に至る疾患である、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者で報告されたものとおおむね一貫していた。

SMQ「うつ病および自殺／自傷」に該当する有害事象の詳細については、[2.7.4.2.1.9（7）]項を参照のこと。

2.5.5.3.1.7　治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）

治験責任医師が治験薬と「おそらく関連なし」、「関連があるかもしれない」又は「明らかに関連あり」と判断した有害事象を「治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）」として解析した（[2.7.4.2.1.5（1）]項参照）。HELIOS-A 試験では、有害事象と治験薬との因果関係を治験責任医師が治験薬に起因する合理的な可能性が「ある」又は「ない」のいずれかに分類し、「治験薬に起因する合理的な可能性がある」と判断された有害事象を「治験薬との因果関係のある有害事象」と定義した（国内定義も同一）ため、HELIOS-A 試験の有害事象の結果に国内定義の適用による違いはなかった（[2.7.4.1.1.3]項参照）。したがって、hATTR アミロイドーシス患者での安全性評価では、国内定義の適用による違いは、外部参照である APOLLO 試験のプラセボ群の結果のみで生じた。治験薬との因果関係のある有害事象に関する考察を[2.7.4.2.1.5]項に示す。全体として、国内定義の適用はブトリシランの安全性プロファイルに影響しない。

2.5.5.3.1.8　臨床検査値

概して、ブトリシラン群で、大部分の臨床検査（血清生化学的検査、凝固検査、LFT、尿検査など）で臨床的に重要な所見は認められなかった。ブトリシラン投与による臨床検査所見の重要な変化に、特定のパターンは認められなかった。

臨床検査値の詳細については、[2.7.4.3.1]項を参照のこと。

2.5.5.3.2 Month 18 の解析結果（投与期）

2.5.5.3.2.1 曝露量

Month 18 の中間データカットオフ日（2021 年 8 月 26 日）時点で、投与期のブトリシラン群の曝露期間の中央値は 19.29 ヵ月（範囲：1.7～19.4 ヵ月）、累積曝露期間は 191.3 人年であった。ブトリシラン群の 118 例で 18 ヵ月以上の投与を完了した（[2.7.4.1.3.1（2）]項参照）。APOLLO 試験のプラセボ群での治験薬（プラセボ）の曝露については、2.5.5.3.1.1 項を参照のこと。

2.5.5.3.2.2 有害事象

Month 18 の中間データカットオフ日（2021 年 8 月 26 日）時点で利用可能な HELIOS-A 試験の安全性データの概要を、ブトリシラン群のデータを中心に、以下の項に示す。また、APOLLO 試験のプラセボ群のデータを、本疾患の患者集団で予期される疾患関連事象を反映した外部参照として用いた。すべての有害事象を、MedDRA バージョン 23.0 を用いてコード化した。

投与期に、ブトリシラン群で 97.5%の被験者に有害事象が報告された。ブトリシラン群で 10%以上の被験者に認められた有害事象は、転倒、四肢痛、下痢、末梢性浮腫、尿路感染、関節痛及び浮動性めまいであった（表 2.5.5-3）。有害事象の大部分は重症度が軽度又は中等度であった。重度の有害事象はブトリシラン群の 15.6%の被験者に認められた。2 例以上に報告された重度の有害事象は、敗血症、心房細動、低カリウム血症及び失神（各 2 例、各 1.6%）であった。

多く認められた有害事象の詳細については、[2.7.4.2.2.2]を参照のこと。

表 2.5.5-3　Month 18（投与期）：ブトリシラン群で 5%以上の被験者に発現した PT 別有害事象（安全性解析対象集団）

	APOLLO Placebo (N=77; PY=96.1)		HELIOS-A Vutrisiran (N=122; PY=191.3)	
Preferred Term	**n (%)**	**e/ER**	**n (%)**	**e/ER**
有害事象	75 (97.4)	1231/1280.5	119 (97.5)	1057/552.6
転倒	22 (28.6)	43/44.7	22 (18.0)	39/20.4
四肢痛	8 (10.4)	12/12.5	18 (14.8)	23/12.0
下痢	29 (37.7)	95/98.8	17 (13.9)	31/16.2
末梢性浮腫	17 (22.1)	35/36.4	16 (13.1)	18/9.4
尿路感染	14 (18.2)	23/23.9	16 (13.1)	25/13.1
関節痛	0	--	13 (10.7)	16/8.4
浮動性めまい	11 (14.3)	37/38.5	13 (10.7)	13/6.8
悪心	16 (20.8)	22/22.9	12 (9.8)	18/9.4
失神	8 (10.4)	9/9.4	12 (9.8)	13/6.8
腹痛	1 (1.3)	1/1.0	11 (9.0)	13/6.8
頭痛	9 (11.7)	10/10.4	11 (9.0)	15/7.8
咳嗽	9 (11.7)	11/11.4	9 (7.4)	9/4.7
上咽頭炎	6 (7.8)	11/11.4	9 (7.4)	11/5.8
上気道感染	5 (6.5)	6/6.2	9 (7.4)	10/5.2
嘔吐	8 (10.4)	30/31.2	9 (7.4)	14/7.3
心房細動	5 (6.5)	7/7.3	8 (6.6)	12/6.3
熱傷	4 (5.2)	4/4.2	8 (6.6)	11/5.8
ビタミン A 減少 [a]	0	--	8 (6.6)	8/4.2
歩行障害	3 (3.9)	4/4.2	7 (5.7)	7/3.7
神経痛	5 (6.5)	13/13.5	7 (5.7)	8/4.2
起立性低血圧	7 (9.1)	8/8.3	7 (5.7)	7/3.7
発疹	3 (3.9)	5/5.2	7 (5.7)	8/4.2

Abbreviations:　e=number of events; ER=event rate per 100 patient-years (100 × e/PY); PT=preferred term; PY=patient years.

注：ブトリシラン群での発現割合が高い順に並べた。

a APOLLO 試験ではビタミン A 濃度が盲検化されていたため、「ビタミン A 減少」の有害事象は報告されなかった。

Source:　[2.7.4]、表 2.7.4.2-11

投与期に、ブトリシラン群で 23.8%の被験者に治験薬との因果関係のある有害事象が報告された。3 例以上に報告された治験薬との因果関係のある有害事象は、ビタミン A 減少（8 例［6.6%］）、注

射部位反応（4 例［3.3%］）及びドライアイ（3 例［2.5%］）であった。治験薬の投与中止に至った治験薬との因果関係のある有害事象はみられなかった。

2.5.5.3.2.3　治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象

投与期に、ブトリシラン群で 3 例が治験薬の投与を中止し、治験への参加を中止した。3 例のうち 2 例に認められた事象は死亡に至った有害事象（COVID-19 肺炎、腸骨動脈閉塞）であり（Month 9 の解析時の報告、2.5.5.3.1.3 項）、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された（2.5.5.3.2.4 項）。残りの 1 例に発現した治験薬の投与中止及び治験中止に至った非致死性の有害事象（急性心不全）は Month 9 の解析時以降に新たに報告され、治験薬との因果関係なしと判断された。本被験者は心疾患及び心アミロイドーシスの病歴を有していた。

詳細については[2.7.4.2.2.8.(1)]、各被験者の詳細な叙述については[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、14.3.3 項を参照のこと。

2.5.5.3.2.4　死亡

投与期に、ブトリシラン群で 2 例の死亡が報告された。これらの 2 例は Month 9 の解析時に報告され、2.5.5.3.1.4 項に示した。いずれも治験責任医師によって治験薬と因果関係なしと判断された。1 例は COVID-19 肺炎の合併症によって死亡し、1 例は心房細動、心アミロイドーシス、心不全、脳血管発作及び一過性脳虚血発作の病歴を有しており、心不全及び肺炎による入院中に、腸骨動脈閉塞によって死亡した（2.5.5.3.2.3 項）。

2.5.5.3.2.5　重篤な有害事象

投与期に、ブトリシラン群で 26.2%の被験者に重篤な有害事象が報告された。HELIOS-A 試験で認められた重篤な有害事象の性質及び種類は、本疾患の患者集団で予期されるものと一貫していた。5%以上の被験者に報告された重篤な有害事象（SOC 別）は、心臓障害（9.0%）及び感染症および寄生虫症（7.4%）であった。

2 例以上（1%以上の被験者）に報告された重篤な有害事象は、肺炎及び急性腎障害（各 3 例、各 2.5%）、並びに心室性頻脈、COVID-19 肺炎、敗血症、腎盂腎炎、転倒、低カリウム血症及び失神（各 2 例、各 1.6%）であった。治験責任医師によって治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象が、2 例（1.6%）で発現した（脂質異常症 1 例、大腸菌性尿路感染 1 例）。いずれの事象も消失し、いずれの被験者も治験薬の投与を変更することなく、治験を継続した（Month 9 の解析時の報告、2.5.5.3.1.5 項、[2.7.4.2.1.7]項参照）。その他に、投与期に治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象は報告されなかった。

注目すべき重篤な有害事象に関する詳細な情報を 2.5.5.3.2.6 項に示す。

重篤な有害事象が認められた被験者の詳細な叙述については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、14.3.3 項を参照のこと。

2.5.5.3.2.6　注目すべき有害事象

（1）　注射部位反応

Month 9 の解析時（2.5.5.3.1.6（1）項）以降、投与期に新たに報告された ISR はなかった。ISR は、ブトリシラン群で 5 例（4.1%）に報告された。投与期のブトリシラン投与回数は計 836 回であり、

このうち 5 回（0.6%）で発現した。報告された ISR の徴候及び症状は、挫傷、紅斑、疼痛、そう痒症及び温感（各 1 例）であった。すべての ISR が非重篤かつ一過性であり、重症度は軽度であった。治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

添付文書で ISR は副作用として記載されている（2.5.5.7 項）。ISR の詳細については、[2.7.4.2.2.9（1）]項を参照のこと。

（2） 肝障害

投与期に、ブトリシラン群で 6 例（4.9%）に SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する有害事象が報告され、認められた肝関連有害事象の大部分が SOC「臨床検査」に該当する臨床検査値上昇であった。すべての肝関連有害事象が非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった。治験薬の投与中止に至った事象はなかった。治験責任医師によって治験薬と因果関係ありと判断された肝関連有害事象が 3 例にみられた。これら 3 例のうち 2 例は Month 9 の解析時に報告され、2.5.5.3.1.6（2）項に示した。1 例では血中アルカリホスファターゼ増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が有害事象として報告された。ALT、AST 及び総ビリルビンは正常値のままであった。もう 1 例は子宮内膜新生物に対する化学療法を開始しており、肝機能検査値上昇（ALT が 1.3 × ULN）が有害事象として報告されたが、同時にビリルビンの増加は認められなかった。3 例のうち Month 9 の解析時以降に新たに報告された 1 例は脂肪肝及びアルコール摂取の病歴があり、Day 378 に軽度の肝機能異常（ALT が 2.08 × ULN、AST が 2.91 × ULN）が有害事象として報告されたが、同時にビリルビンの増加は認められなかった。いずれの被験者でも、治験薬の投与が変更することなく継続された。肝関連有害事象の詳細については、[2.7.4.2.2.9（2）]項を参照のこと。

臨床検査値の解析結果から、ALT、AST、ビリルビン及び ALP などの LFT 値の平均値は投与期を通して安定していた。ブトリシラン群で Hy's Law の基準（ALT 又は AST>3 × ULN、かつ総ビリルビン>2 × ULN）に合致した被験者はいなかった。ALT、AST 及びビリルビンなどの LFT 値の詳細については、[2.7.4.3.2.2]項を参照のこと。

（3） 心臓障害

ベースライン時に、ブトリシラン群の 68.0%の被験者が SOC「心臓障害」に該当する病歴を有しており、HLT「心不全 NEC」及び HLT「心伝導障害」に該当する病歴を有していた被験者の割合が、それぞれ 31.1%及び 13.1%であった。また、9.8%の被験者が HLT「心臓機器による治療手技」に該当する病歴（ペースメーカーや除細動器など）を有しており、2 例（1.6%）が心臓移植を受けていた。5%以上の被験者にみられた SOC「心臓障害」に該当する病歴は、心アミロイドーシス（51.6%）、心不全（17.2%）、うっ血性心不全（11.5%）、左脚ブロック（5.7%）及び冠動脈疾患（5.7%）であった。

投与期に、ブトリシラン群で SOC「心臓障害」に該当する有害事象が 30.3%の被験者に、SOC「心臓障害」に該当する重篤な有害事象が 9.0%の被験者に認められた。このうち、治験薬と因果関係ありと判断された有害事象はなかった。SOC「心臓障害」に該当する重篤な有害事象が発現した 11 例のうち、8 例は Month 9 の解析時に報告され、2.5.5.3.1.6（3）項に示した。3 例は Month 9 の解析時以降に新たに報告された。2%以上の被験者に報告された心関連有害事象は、心房細動（6.6%）、左脚ブロック（4.1%）、第一度房室ブロック（3.3%）、並びに心不全、心室性期外収縮、心室性頻脈、

動悸及び頻脈（各 2.5%）であった。2.5.5.3.1.4 項に示したとおり、1 例の死亡（腸骨動脈閉塞）の死因が心血管死と判定された。

ブトリシラン群で、30 例（24.6%）に HLGT「不整脈」に該当する有害事象が認められ（表 2.5.5-4）、このうち 11 例が Month 9 の解析時（2.5.5.3.1.6（3）項）以降に新たに報告された。大部分の被験者（30 例中 22 例）でベースライン時に心アミロイドーシスが認められていた。ブトリシラン群で多く報告された HLGT「不整脈」に該当する有害事象は、心房細動（6.6%）、左脚ブロック（4.1%）、第一度房室ブロック（3.3%）並びに心室性期外収縮、心室性頻脈及び頻脈（各 2.5%）であった。

QTc 間隔延長と関係し得る事象を評価するため、SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」に該当する有害事象を解析した。ブトリシラン群で、14 例（11.5%）の被験者に SMQ「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」に該当する有害事象が報告され、このうち 7 例（5.7%）が Month 9 の解析時（2.5.5.3.1.6（3）項）以降に新たに報告された。トルサード　ド　ポアントは報告されなかった。

また、ブトリシラン群の 7 例（5.7%）の被験者に SMQ（狭域）「心不全」に該当する有害事象が報告され、このうち 1 例が Month 9 の解析時（2.5.5.3.1.6（3）項）以降に新たに報告された。

全体として、心関連有害事象の発現頻度及び種類は、hATTR アミロイドーシス患者（APOLLO 試験のプラセボ群）で報告されたものと一貫していた。

表 2.5.5-4　Month 18（投与期）：心関連有害事象（安全性解析対象集団）

	APOLLO Placebo (N=77; PY=96.1)		HELIOS-A Vutrisiran (N=122; PY=191.3)	
Category	**n (%)**	**e/ER**	**n (%)**	**e/ER**
SOC「心臓障害」に該当する有害事象	28 (36.4)	45/46.8	37 (30.3)	65/34.0
SOC「心臓障害」に該当する重篤な有害事象	10 (13.0)	15/15.6	11 (9.0)	17/8.9
HLGT「不整脈」に該当する有害事象	22 (28.6)	29/30.2	30 (24.6)	47/24.6
HLT「上室性不整脈」	13 (16.9)	16/16.6	10 (8.2)	15/7.8
HLT「心拍障害 NEC」	0	--	8 (6.6)	8/4.2
HLT「心伝導障害」	7 (9.1)	7/7.3	10 (8.2)	18/9.4
HLT「心室性不整脈および心停止」	6 (7.8)	6/6.2	6 (4.9)	6/3.1
SMQ「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」に該当する有害事象	14 (18.2)	15/15.6	14 (11.5)	16/8.4
SMQ（狭義）「心不全」に該当する有害事象	8 (10.4)	12/12.5	7 (5.7)	9/4.7

Abbreviations:　e=number of events; ER=event rate per 100 patient-years (100 × e/PY); PY=patient years; HLGT=high level group term; HLT=high level term; NEC=not elsewhere classified; PT=preferred term; PY=patient-years; SMQ=standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) queries; SOC=system organ class.

注：同一の SOC、HLGT、HLT 又は SMQ に該当する事象を複数回発現した被験者は、各 SOC、HLGT、HLT 又は SMQ で 1 回のみカウントされた。同一の PT に該当する事象を複数回発現した被験者は、当該 PT で 1 回のみカウントされた。発現件数（e）については、同一被験者に複数回発現が認められた場合、発現した回数をカウントした。

Source:　[2.7.4]、表 2.7.4.2-16.

ECG パラメータ（QTc 間隔など）の平均値は投与期をとおして安定しており、治験薬と関連のある臨床的に重要な変化は認められなかった。この所見は、心臓へのアミロイド沈着がしばしば認められ、高頻度で心臓伝導障害の病歴を有する hATTR アミロイドーシス患者集団で予期される範囲内であった（[2.7.4.4.2.2]項参照、ブトリシランが QTc 間隔に及ぼす影響については 2.5.3.5 項参照）。

心臓に対する安全性を、心アミロイドーシス集団（事前に規定した心臓へのアミロイド沈着を有する被験者、すなわち、左心室の壁厚が 1.3 cm 以上で、大動脈弁疾患及び高血圧の病歴がない被験者）でも評価した。Month 18 の解析で、HELIOS-A 試験のブトリシラン群 122 例のうち 40 例（32.8%）が心アミロイドーシス集団の基準を満たした。事前に規定した心臓へのアミロイド沈着を有する hATTR アミロイドーシス患者で、ブトリシラン投与による安全性上の懸念はなかった。

要約すると、ブトリシラン群で認められた心関連有害事象の発現頻度及び種類は、hATTR アミロイドーシス患者（APOLLO 試験のプラセボ群）で報告されたものと一貫していた。これらの結果に基づき、心臓に関して、ブトリシラン投与に伴う安全性上の懸念はない。

投与期の心関連有害事象の詳細については、[2.7.4.2.2.9（3）]項を参照のこと。

（4） 腎障害

投与期に、ブトリシラン群で 5 例（4.1%）に SMQ「急性腎不全」に該当する有害事象が報告され、このうち 2 例が Month 9 の解析時（2.5.5.3.1.6（4）項）以降に新たに報告された。認められた腎関連有害事象はすべて治験薬と因果関係なしと判断され、治験薬の投与中止に至った事象もなかった。3 例に重篤な腎関連有害事象がみられた（腎不全及び急性腎障害 1 例［Month 9 の解析時の報告、2.5.5.3.1.6（4）項］、急性腎障害 2 例）。いずれの被験者も治験薬の投与を変更することなく回復し、治験を継続した。

臨床検査値の解析結果から、ブトリシラン群で、eGFR 及びクレアチニンの平均値は投与期を通して比較的安定していた。ブトリシラン群で 2 例にグレード 3 の慢性腎臓病（eGFR <30 ml/min/1.73 m^2）に該当する臨床検査値異常が認められた（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.5.2.3 参照）。いずれの被験者も 15 ml/min/1.73 m^2 未満の eGFR 値は示さなかった（[2.7.4.3.2.4]項参照）。

要約すると、腎関連有害事象の発現頻度は低く、腎関連有害事象の種類は、hATTR アミロイドーシス患者で予期されるものと一貫していた。以上の結果に基づき、腎臓に関して、ブトリシラン投与に伴う安全性上の懸念はなく、通常の標準的な診療を上回る特別な腎機能パラメータのモニタリングは不要と考えられる。

投与期の腎関連有害事象の詳細については、[2.7.4.2.2.9（4）]項を参照のこと。

（5） 悪性腫瘍

投与期に、ブトリシラン群で 5 例（4.1%）に悪性腫瘍が報告され、このうち 3 例が Month 9 の解析時（2.5.5.3.1.6（5）項）以降に新たに報告された。2 例に重篤な悪性腫瘍が発現し、内訳は子宮内膜新生物（その後に骨転移が発現）が 1 例（Month 9 の解析時の報告、2.5.5.3.1.6（5）項）、子宮頚部腺癌が 1 例（Month 9 の解析時以降の報告）であった。非重篤な悪性腫瘍として基底細胞癌（2 例）及び移行上皮癌（1 例）が報告され、このうち 2 例が Month 9 の解析時以降に新たに報告された。いずれの事象も治験薬と因果関係なしと判断され、治験薬投与の変更はなかった。

要約すると、ブトリシラン群で認められた悪性腫瘍に特定のパターンはなく、この年齢層で一般的に報告される悪性腫瘍の性質及び種類と一貫していた。ブトリシラン群の悪性腫瘍の発現割合は、APOLLO 試験のプラセボ群（4 例［5.2%］）と同程度であった。

悪性腫瘍の詳細については、[2.7.4.2.2.9（5）]項を参照のこと。

（6） 眼障害

投与期に、ブトリシラン群の 35 例（28.7%）の被験者に SOC「眼障害」に該当する有害事象が報告され、このうち 4 例が Month 9 の解析時（2.5.5.3.1.6（6）項）以降に新たに報告された。2%以上の被験者に報告された眼関連有害事象は、ドライアイ、霧視及び結膜出血（各 4.1%）、並びに眼痛及び視力障害（各 2.5%）であった。大部分の事象の重症度が軽度又は中等度であり、重篤な事象はなかった。1 例に重度の有害事象（強膜変色）が認められた。本事象は一過性であり、セチリジン及びアセトアミノフェンによる治療で消失し、本被験者は治験を継続した（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1）。7 例（5.7%）に治験薬との因果関係のある眼関連有害事象が認められ、内訳は、ドライアイ（2.5%）、強膜変色（1.6%）並びに霧視及び夜盲（各 0.8%）であった。夜盲が認められた症例については 2.5.5.3.1.6（6）項に記載した。

要約すると、眼関連有害事象の種類は、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者で予期されるもの及び HELIOS-A 試験の対象患者集団と同じ年齢層で認められるものと一貫していた。臨床的に注目すべき傾向及び変化は認められなかった。ブトリシラン群の SOC「眼障害」に該当する有害事象の発現割合は、APOLLO 試験のプラセボ群（20 例［26.0%］）と同程度であった。

眼関連有害事象の詳細については、[2.7.4.2.2.9（6）]項を参照のこと。

（7） うつ病及び自殺傾向

投与期に、ブトリシラン群の 8 例（6.6%）に SMQ「うつ病および自殺／自傷」に該当する有害事象が発現し、このうち 3 例が Month 9 の解析時（2.5.5.3.1.6（7）項）以降に新たに報告された。8 例の内訳は、うつ病が 4 例、抑うつ気分を伴う適応障害、大うつ病、記憶障害及び早朝覚醒型不眠症が各 1 例であった。いずれの事象も非重篤で重症度が軽度又は中等度であり、治験薬と因果関係なしと判断された。

要約すると、ブトリシラン投与に関連したうつ病及び自殺傾向のリスク増加は認められなかった。うつ病及び自殺傾向に関連した有害事象の種類は、急速な衰弱をもたらす病態に至る疾患である、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者で報告されたものとおおむね一貫していた。ブトリシラン群の SMQ「うつ病および自殺／自傷」に該当する有害事象の発現割合は、APOLLO 試験のプラセボ群（8 例［10.4%］）と同程度であった。

投与期の SMQ「うつ病および自殺／自傷」に該当する有害事象の詳細については、[2.7.4.2.2.9（7）]項を参照のこと。

（8） COVID-19

HELIOS-A 試験は COVID-19 パンデミック中に実施されているため、COVID-19（custom query）に該当する有害事象を解析した。

投与期に、ブトリシラン群で 8 例（6.6%）に COVID-19（custom query）に該当する有害事象が認められた。COVID-19（custom query）に該当する重篤な有害事象は 3 例に認められ、2 例に COVID-19 肺炎（1 例の転帰は死亡、2.5.5.3.2.4 項）、1 例に COVID-19 が認められた。

投与期の COVID-19（custom query）に該当する有害事象の詳細については、[2.7.4.2.2.9（8）]項を参照のこと。

2.5.5.3.2.7 治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）

本申請資料では、外部参照として用いた APOLLO 試験のプラセボ群の結果について、治験責任医師が治験薬と「おそらく関連なし」、「関連があるかもしれない」又は「明らかに関連あり」と判断した有害事象を「治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）」として解析した結果も示す。国内定義の適用による違いは、外部参照である APOLLO 試験のプラセボ群の結果のみで生じるため、国内定義の適用はブトリシランの安全性プロファイルに影響しない（[2.7.4.2.2.5（1）]項参照）。

2.5.5.3.2.8 臨床検査値

投与期に、ブトリシラン群の大部分の臨床検査（血清生化学的検査、凝固検査、LFT、尿検査など）で臨床的に重要な所見は認められなかった。ブトリシラン投与による臨床検査所見の重要な変化に、特定のパターンは認められなかった。

投与期の臨床検査値の詳細については、[2.7.4.3.2]項を参照のこと。

2.5.5.3.3 Month 18 の解析結果（投与期+継続投与期）

HELIOS-A 試験の 18 ヵ月間の投与期及び継続投与期で得られた安全性データを、全ブトリシラン投与解析対象集団を用いて解析した。全ブトリシラン投与解析対象集団にはブトリシランを投与されたすべての被験者を含め、投与期のブトリシラン群の被験者（122 例）及び継続投与期にブトリシラン投与に切り替えたパチシラン群の被験者（33 例）が含まれた（計 155 例）。

全ブトリシラン投与解析対象集団のデータにはブトリシラン投与期間中の安全性データのみを含め、パチシラン投与期間中の安全性データは含めなかった。投与期のパチシラン群の被験者に対しては、継続投与期開始時をベースラインとした（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.5 項）。

全ブトリシラン投与解析対象集団の安全性データを以下の項に示す。Month 18 の中間データカットオフ日までのブトリシランへの曝露の大部分が投与期の曝露であったため、全体として、投与期+継続投与期に全ブトリシラン投与解析対象集団で得られた結果は、18 ヵ月間の投与期にブトリシラン群で得られた結果と同様であった。

2.5.5.3.3.1 曝露量

Month 18 の中間データカットオフ日（2021 年 8 月 26 日）時点で、投与期+継続投与期の全ブトリシラン投与解析対象集団での曝露期間の中央値は 21.19 ヵ月（範囲：0.8～29.3 ヵ月）、累積曝露期間は 233 人年であった。155 例のうち、118 例が 18 ヵ月以上、79 例が 21 ヵ月以上、35 例が 24 ヵ月以上、5 例が 27 ヵ月以上ブトリシランを投与されていた。

2.5.5.3.3.2 有害事象

Month 18 の中間データカットオフ日（2021 年 8 月 26 日）時点で利用可能な HELIOS-A 試験の投与期+継続投与期の安全性データの概要を以下の項に示す。すべての有害事象を、MedDRA バージョン 23.0 を用いてコード化した。

投与期+継続投与期に、全ブトリシラン投与解析対象集団で 86.5%の被験者に有害事象が報告された。全ブトリシラン投与解析対象集団で 10%以上の被験者に認められた有害事象は、転倒、下痢、四肢痛、尿路感染及び末梢性浮腫であった。有害事象の大部分は重症度が軽度又は中等度であった。重度の有害事象は全ブトリシラン投与解析対象集団の 17.4%の被験者に認められた。重度の有害事象の大部分は投与期に認められた（2.5.5.3.2.2 項）。継続投与期に、1 件の治験薬との因果関係がある重度の重篤な有害事象（トランスアミナーゼ上昇）が認められた（2.5.5.3.3.5 項）。

全ブトリシラン投与解析対象集団で、20.0%の被験者に治験薬との因果関係のある有害事象が認められた。全ブトリシラン投与解析対象集団で 1%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係のある有害事象は、ビタミン A 減少（5.2%）、注射部位反応（2.6%）、ドライアイ（1.9%）、並びに浮動性めまい、消化不良、疲労、末梢性浮腫、錯感覚及び強膜変色（各 1.3%）であった。いずれの事象も、治験薬の投与中止には至らなかった。

2.5.5.3.3.3　治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象

全ブトリシラン投与解析対象集団で 4 例（2.6%）に治験薬の投与中止及び治験中止に至った有害事象が発現した。このうち 3 例は投与期に認められた（2.5.5.3.2.3 項）。残りの 1 例は継続投与期に認められ（心突然死）、転帰は死亡であった（2.5.5.3.3.4 項）。

2.5.5.3.3.4　死亡

全ブトリシラン投与解析対象集団では、Month 18 の中間データカットオフ日時点で 3 例の死亡が報告された。投与期に死亡した 2 例（2.5.5.3.2.4 項）に加え、継続投与期に 1 例が死亡した（心突然死）。この継続投与期の死亡は心血管死と判定され、治験責任医師によって治験薬と因果関係なしと判断された。

Month 18 の中間データカットオフ日以降、20■年■月■日までに更に 2 例の死亡（心突然死が 1 例、突然死が 1 例）が報告された（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.5.2.1 項参照）。いずれの事象も治験薬と因果関係なしと判断され、Month 18 の中間データカットオフ日以降に認められたことから、死因は判定されず、治験薬の投与中止に至った有害事象にも含まれなかった（2.5.5.3.3.3 項）。

2.5.5.3.3.5　重篤な有害事象

全ブトリシラン投与解析対象集団で、41 例（26.5%）の被験者に重篤な有害事象が認められた。3 件が治験責任医師によって治験薬との因果関係ありと判断され、このうち 2 件は投与期に認められた（2.5.5.3.2.5 項）。残りの 1 件（トランスアミナーゼ上昇）は継続投与期に認められ、投与期にパチシラン群であった被験者に発現した。本被験者のトランスアミナーゼは、スクリーニング中に軽度に増加し、継続投与期のブトリシラン 50 mg 初回投与の約 6 週間後には、肝機能検査値上昇（ALT が 6.36 × ULN、AST が 5.22 × ULN、ALP が 1.42 × ULN、γ-グルタミルトランスフェラーゼが 4.06 × ULN）が発現した。本治験中、当該被験者で ULN の 2 倍超の総ビリルビン増加はみられなかった。当該被験者は治験薬の投与を変更することなく、治験を継続した。詳細については、[2.7.4.2.3.6]項を参照のこと。

2.5.5.3.3.6　注目すべき有害事象

（1）　注射部位反応

全ブトリシラン投与解析対象集団で 6 例（3.9%）に ISR が発現した。ブトリシランの合計投与回数 1079 回のうち 6 回（0.6%）で ISR が発現した（[5.3.5.1-2]HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.9.3）。このうち 5 回の ISR は投与期に認められた（2.5.5.3.2.6（1）項）。残りの 1 回は継続投与期に認められ、一過性であり、軽度かつ非重篤と判断された。治験薬の投与中止には至らなかった。

（2）　肝障害

全ブトリシラン投与解析対象集団で 12 例（7.7%）に SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する肝関連有害事象が認められ、その大部分が SOC「臨床検査」に該当した。継続投与期に、2 例に合計 3 件の重度の有害事象が認められた（1 例に薬物性肝障害及び非アルコール性脂肪性肝疾患［[2.7.4.3.2]項参照］、1 例に重篤なトランスアミナーゼ上昇［2.5.5.3.3.5 項］）。治験薬の投与中止に至った肝関連有害事象は認められず、大部分の肝関連有害事象は治験薬と因果関係なしと判断された。詳細については、[5.3.5.1-2]HELIOS-A 試験 CSR2、12.5.2.3.3 項を参照のこと。

（3） 心臓障害

全ブトリシラン投与解析対象集団で 38 例（24.5%）に SOC「心臓障害」に該当する有害事象が認められた。治験薬との因果関係のある事象は認められなかった。全ブトリシラン投与解析対象集団の 14 例（9.0%）に SOC「心臓障害」に該当する重篤な有害事象が認められ、その大部分は投与期に発現した（2.5.5.3.2.6（3）項）。継続投与期に認められた重篤な心関連有害事象は、徐脈、洞結節機能不全及び第二度房室ブロック（各 1 例）であった。いずれも治験薬との因果関係なしと判断され、治験薬の投与中止には至らなかった。詳細については[5.3.5.1-2]HELIOS-A 試験 CSR2、12.5.2.3.4 項を参照のこと。

（4） 腎障害

全ブトリシラン投与解析対象集団で 6 例（3.9%）に SMQ「急性腎不全」に該当する有害事象が発現した。このうち 5 例では、投与期に SMQ「急性腎不全」に該当する有害事象が発現した（2.5.5.3.2.6（4）項）。残りの 1 例では継続投与期に腎関連有害事象（高窒素血症）が認められ、非重篤かつ治験薬と因果関係なしと判断された。

（5） 悪性腫瘍

全ブトリシラン投与解析対象集団で 5 例（4.1%）に悪性腫瘍が報告された。いずれの事象も投与期に発現した（2.5.5.3.2.6（5）項）。継続投与期に悪性腫瘍は報告されなかった。

（6） 眼障害

全ブトリシラン投与解析対象集団で 36 例（23.2%）に SOC「眼障害」に該当する有害事象が発現した。大部分の事象の重症度が軽度又は中等度であり、重篤な事象は認められなかった。重度の事象が 2 件認められ、このうち 1 件は投与期に認められた（2.5.5.3.2.6（6）項）。他の 1 件（硝子体混濁）は継続投与期に認められ、治験薬と因果関係なしと判断された。

（7） うつ病及び自殺傾向

全ブトリシラン投与解析対象集団で 9 例（5.8%）に SMQ「うつ病および自殺／自傷」に該当する有害事象が発現し、その大部分は投与期に発現した（2.5.5.3.2.6（7）項）。1 件（抑うつ気分）が継続投与期に認められ、軽度かつ非重篤であり、治験薬と因果関係なしと判断された。

（8） COVID-19

全ブトリシラン投与解析対象集団で 10 例（6.5%）に COVID-19（custom query）に該当する有害事象が認められ、その大部分は投与期に発現した（2.5.5.3.2.6（8）項）。継続投与期に、2 例に COVID-19（custom query）に該当する有害事象が認められ、いずれも中等度かつ非重篤の COVID-19 であった。

2.5.5.3.3.7 治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）

2.5.5.3.1.7 項に示したとおり、国内定義の適用はブトリシランの安全性プロファイルに影響しない。

2.5.5.3.3.8 臨床検査値

全ブトリシラン投与解析対象集団で、投与期及び継続投与期を通した臨床検査値の推移の傾向は、投与期で認められた傾向と一貫していた（2.5.5.3.2.8 項）。ただし、継続投与期でのブトリシラン投

与が限定的であったため、全ブトリシラン投与解析対象集団での要約統計量は解析しなかった。詳細については、[2.7.4.3.3]項を参照のこと。

2.5.5.4 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.4.1 内因性及び外因性要因の解析

内因性及び外因性要因を解析した。内因性要因として人口統計学的特性（年齢、性別、人種、体重）及び疾患関連特性（遺伝子型［V30M 変異型、V30M 変異型以外］、FAP ステージ）を、外因性要因として地理的地域を検討した。

概して、ブトリシラン投与に伴う、これらの内因性及び外因性要因に関連するリスクに一貫したパターンは認められなかった。内因性及び外因性要因に基づく解析結果については、それぞれ[2.7.4.5.1]項及び[2.7.4.5.2]項を参照のこと。

2.5.5.4.1.1 日本人被験者を対象とした有害事象の解析

（1） Month 9 の解析結果

日本人被験者の内訳を 2.5.4.5.1 項に示した。中間データカットオフ日時点で、ブトリシラン群の日本人被験者の平均曝露期間は 10.72 ヵ月（範囲：9.0～13.8 ヵ月）、累積曝露期間は 3.6 人年であった（[2.7.4.5.1.1（2）1）]項参照）。

日本人被験者での有害事象発現パターンは、HELIOS-A 試験の全体集団で認められたパターンと一貫していた。HELIOS-A 試験では、ブトリシラン群の日本人被験者 4 例全例に有害事象が認められ、1 例に治験薬との因果関係のある有害事象（ビタミン A 減少）が認められた（[2.7.4.5.1.1（2）2）]項参照）。ブトリシラン群の日本人被験者に死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。ブトリシラン群の日本人被験者で報告された有害事象はすべて重症度が軽度又は中等度であった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1 参照）。日本人被験者の安全性に関する詳細については[2.7.4.5.1.1（2）]項を参照のこと。

（2） Month 18 の解析結果

日本人被験者の内訳を 2.5.4.5.2 項に示した。Month 18 の中間データカットオフ日時点で、ブトリシラン群の日本人被験者 4 例での投与期の曝露期間（中央値）は 18.9 ヵ月（範囲 : 18.5～19.4 ヵ月）、累積曝露期間は 6.3 人年であった。全ブトリシラン投与解析対象集団に含まれた日本人被験者 6 例での曝露期間（中央値）は 18.6 ヵ月（範囲：0.8～23.3 ヵ月）、累積曝露期間は 7.1 人年であった。

日本人被験者での有害事象発現パターンは、HELIOS-A 試験の全体集団で認められたパターンと一貫していた。投与期に、ブトリシラン群の日本人被験者 4 例全例に有害事象が認められ、2 例に治験薬との因果関係のある有害事象が認められた。治験薬との因果関係のある有害事象は、ビタミン A 減少及び肝機能異常（それぞれ 1 例に 1 件）であった（2.5.5.3.2.6（2）項）。投与期に、ブトリシラン群の日本人被験者で死亡、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。ブトリシラン群の日本人被験者 1 例に重篤な有害事象（足関節部骨折）が認められたが、治験薬と因果関係なしと判断された。ブトリシラン群の日本人被験者で報告された有害事象はすべて重症度が軽度又は中等度であった。

全ブトリシラン投与解析対象集団の日本人被験者に、死亡、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。Month 18 の中間データカットオフ日時点で、全ブトリシラン投与解析対象集団の日本人被験者では、上述した以外に治験薬との因果関係のある有害事象及び重篤な有害事象は報告されなかった。日本人被験者での安全性に関する詳細については、[2.7.4.5.1.2（2）]項を参照のこと。

2.5.5.4.2　妊娠、生殖及び授乳

非臨床試験で、母体毒性を生じない曝露量で、妊娠及び胚・胎児発生に対するブトリシランの有害作用は示されなかった。また、雌雄の受胎能に対する影響も認められなかった。

妊婦又は授乳婦を対象としたブトリシランの正式な試験は実施されていない。妊婦又は授乳婦はすべての臨床試験の対象から除外されており、妊娠可能な女性は、治験期間を通して許容可能又は極めて有効な避妊法を使用することが求められた。

HELIOS-A 試験の中間データカットオフ日時点までに、ブトリシランの臨床開発プログラムで妊娠の報告はなかった。

非臨床試験の利用可能なデータに基づき、ブトリシランの生殖・発生毒性リスクは低いと予期されるが、母体での血清中 TTR 濃度又は循環血中ビタミン A 濃度の低下がヒト胎児の発生に有害な影響を及ぼす可能性については解明されていない。また、ビタミン A 欠乏は生殖及び胎児発生に影響を及ぼすとされている。ヒトで妊婦を対象とした試験は行われていないため、妊娠中のブトリシランの使用は推奨されず、妊娠可能な女性に対しては、ブトリシラン投与中は効果的な避妊法を用いることが推奨される。血清中ビタミン A 濃度は 12 ヵ月間以上低下する可能性があるため、モニタリングすることが推奨される。

さらに、ブトリシランのヒト乳汁中への移行性は不明であることから、母体の臨床的なブトリシラン投与の必要性や、ブトリシラン又は母体の基礎疾患が授乳児に及ぼすあらゆる潜在的な有害作用と併せて、授乳による発育及び健康上のベネフィットを考慮する必要がある。

2.5.5.4.3　過量投与

ブトリシランの臨床開発プログラムで、過失又は故意による過量投与を受けた被験者は報告されていない。

過量投与が生じた場合は、有害作用のあらゆる徴候又は症状について患者をモニターし、適切な処置を行うことが推奨される。

2.5.5.4.4　薬物乱用

化学的、非臨床及び臨床データから、ブトリシランが中枢神経系に影響を及ぼす根拠となる結果は認められていない。ブトリシランの化学的及び薬理学的性質は、乱用の可能性が知られている他の薬剤と類似性がなく、鎮静、多幸症及び気分変動などの向精神作用をもたらさない。

臨床試験で、ブトリシランの安全性プロファイルは標的とする作用機序と一貫しており、何らかの報酬効果などの乱用に関連した行動は示唆されていない。ブトリシランを投与したポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者に、乱用の可能性を示唆するパターンは確認されなかった。故意による過量投与や薬物乱用は報告されていない。

ブトリシランは、既知の生化学的性質、組成、申請する作用機序、安全性プロファイル、非臨床試験及び臨床試験で乱用／依存性が認められていないことから、ブトリシランに乱用の可能性はないと考えられる。

2.5.5.5 その他の安全性データ

2.5.5.5.1 001 試験

001 試験の結果は HELIOS-A 試験の結果と一貫しており、HELIOS-A 試験と異なる安全性上の懸念は特定されなかった（[2.7.4.1.2]項参照）。

2.5.5.5.2 HELIOS-B 試験

進行中の盲検試験である HELIOS-B 試験は DMC によってモニタリングされている。組入れは完了しており、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者 655 例がブトリシラン群とプラセボ群に 1：1 の比で無作為化された。HELIOS-B 試験で、安全性上の懸念は生じていない。

2.5.5.6 市販後データ

ブトリシランはいずれの国でも承認あるいは販売されていない。

2.5.5.7 薬物有害反応

2.5.5.7.1 Month 9 の解析結果

ADR とは、医薬品との因果関係があると考えられる根拠を有する有害事象を指す。ブトリシランの ADR は、HELIOS-A 試験のブトリシラン群で多く発現した有害事象と定義され、背景データとして、外部参照である APOLLO 試験のプラセボ群のデータから得られた、本疾患の患者集団で多く報告される有害事象を考慮して特定した。また、時間的関連性及び生物学的妥当性も考慮した。有害事象を基本語（PT）別に解析し、医学的概念別に分類した。HELIOS-A 試験のブトリシラン群での発現割合が 5%超であり、かつ APOLLO 試験のプラセボ群での発現割合との差が 3%超である有害事象（PT 又は医学的概念別）（[2.7.4.5.9]項参照）を以下に示す。

- 関節痛は、ブトリシラン群で 9.0%の被験者に発現したが、APOLLO 試験のプラセボ群では認められなかった。認められた関節痛の重症度は、大部分が軽度又は中等度であり、1 例に重度の事象がみられた。重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象はなかった。関節痛の発現割合に経時的な増加は認められなかった。
- 呼吸困難（医学的概念）には呼吸困難、労作性呼吸困難及び発作性夜間呼吸困難の PT が含まれ、ブトリシラン群で 6.6%の被験者に発現したが、APOLLO 試験のプラセボ群では認められなかった。認められた呼吸困難の重症度は軽度又は中等度であり、重度の事象、重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象はなかった。呼吸困難の発現割合に経時的な増加は認められなかった。
- ブトリシランは皮下投与されることから、ISR を ADR とした。ISR はブトリシラン群の 4.1%の被験者に発現した。認められた ISR はすべて軽度、非重篤、かつ一過性であり、治験薬の投

与中止に至った事象はなかった。症状として、挫傷、紅斑、疼痛、そう痒症及び温感がみられた。

- ビタミン A 減少は、TTR を低下させる治療法で予想される PD 効果であるため、ADR から除外した（詳細については、[2.7.4.5.9.1]項参照）。

ブトリシランの ADR を PT 及び SOC 別に、以下の頻度分類に従って表 2.5.5-5 に示す。

- 非常に高頻度（1/10 以上）
- 高頻度（1/100 以上～1/10 未満）
- 低頻度（1/1000 以上～1/100 未満）

表 2.5.5-5　　ブトリシランの ADR

System Organ Class	Adverse Reaction	Frequency
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難 [a]	高頻度
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	高頻度
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応	高頻度

Abbreviations:　ADR=adverse drug reaction.

a 呼吸困難、労作性呼吸困難及び発作性夜間呼吸困難を含む。

Source:　[2.7.4]、表 2.7.4.5-1.

日本の規制に基づく副作用一覧表を[1.8]の添付文書案に示した。表 2.5.5-5 に示した ADR も同表に含まれる。

2.5.5.7.2　　Month 18 の解析結果

HELIOS-A 試験（投与期）のブトリシラン群での発現割合が 5%超であり、かつ APOLLO 試験のプラセボ群での発現割合との差が 3%超であった有害事象（PT 又は医学的概念別）（[2.7.4.5.9]項参照）を以下に示す。

- 関節痛は、ブトリシラン群で 10.7%の被験者に発現したが、APOLLO 試験のプラセボ群では認められなかった。認められた関節痛の重症度は、大部分が軽度又は中等度であり、1 例に重度の事象がみられた。重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象はなかった。関節痛の発現割合に経時的な増加は認められなかった。
- 呼吸困難（医学的概念）には呼吸困難、労作性呼吸困難及び発作性夜間呼吸困難の PT が含まれ、ブトリシラン群で 6.6%の被験者に発現したが、APOLLO 試験のプラセボ群では認められなかった。認められた呼吸困難の重症度は軽度又は中等度であり、重度の事象、重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象はなかった。呼吸困難の発現割合に経時的な増加は認められなかった。
- 四肢痛（医学的概念）には四肢痛及び四肢不快感の PT が含まれ、ブトリシラン群で 14.8%に発現した。一方、APOLLO 試験のプラセボ群での発現割合は 10.4%であった。四肢痛（医学的概念）に含まれた有害事象は、いずれも軽度又は中等度であり、重度の事象及び重篤な事象はなかった。治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。四肢痛の発現割合に経時的な増

加は認められなかった。なお、Month 9 の中間データカットオフ時点では、ブトリシラン群での発現割合は 11.5%であり、プラセボ群での発現割合との差が 3%以下であったため、ブトリシランの ADR の基準に該当しなかった。四肢痛は、Month 9 の解析時（2.5.5.7.1 項）以降に ADR として新たに特定された。

- ブトリシランは皮下投与されることから、ISR を ADR とした。ISR はブトリシラン群の 4.1%の被験者に発現した。認められた ISR はすべて軽度、非重篤、かつ一過性であり、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。症状として、挫傷、紅斑、疼痛、そう痒症及び温感がみられた。
- ビタミン A 減少は、TTR を低下させる治療法で予想される PD 効果であるため、ADR から除外した（詳細については、[2.7.4.5.9.1]項参照）。

ブトリシランの ADR を PT 及び SOC 別に、以下の頻度分類に従って表 2.5.5-6 に示す。

- 非常に高頻度（1/10 以上）
- 高頻度（1/100 以上～1/10 未満）
- 低頻度（1/1000 以上～1/100 未満）

表 2.5.5-6　　Month 18：ブトリシランの ADR

System Organ Class	Adverse Reaction	Frequency
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難 [a]	高頻度
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	非常に高頻度
	四肢痛	非常に高頻度
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応	高頻度

Abbreviations:　ADR=adverse drug reaction.

a 呼吸困難、労作性呼吸困難及び発作性夜間呼吸困難を含む。

注：Month 9 の解析時（表 2.5.5-5）以降に四肢痛が ADR として新たに特定され、関節痛が新たに「非常に高頻度」に分類された。

Source:　[2.7.4]、表 2.7.4.5-2.

日本の規制に基づく副作用一覧表を[1.8]の添付文書案に示した。表 2.5.5-6 に示した ADR も同表に含まれる。

2.5.5.8　　医薬品安全性監視計画

概して、臨床試験の安全性データから、ブトリシランは許容可能な安全性プロファイルを有し、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者での使用に適切であることが示されている。

ブトリシランの全体として望ましいベネフィット・リスクプロファイル（2.5.6.4 項）及び許容可能な安全性プロファイルに基づき、ブトリシランの安全性上の懸念を管理する上で、通常のリスク最小化活動（添付文書による情報提供など）が適切であると考えられる。

また、申請者は、進行中の HELIOS-A 試験及び HELIOS-B 試験、並びに通常の市販後の安全性監視活動で継続的にリスクをモニター及び特定する予定である。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

hATTR アミロイドーシスは進行性で生命を脅かす多重全身性の家族性希少疾患である。hATTR アミロイドーシスは 120 種類以上の *TTR* 遺伝子変異に起因し、変異型 TTR 及び wtTTR からなるアミロイドが複数の組織の細胞外に沈着することで、ポリニューロパチー及び心筋症が主な症状として現れる。

組織に TTR アミロイドが継続的に沈着することによって、衰弱性の病態に至り、最終的には死に至る。ポリニューロパチーは進行性の感覚異常、運動麻痺及び自律神経障害をもたらし、障害を来す疼痛及び感覚喪失、起立性低血圧、消耗性の消化管症状（下痢、悪心／嘔吐、体重減少など）を引き起こす。また、歩行、食事、着替え及び入浴などの ADL に影響を及ぼす。ニューロパチーの急速な進行によって、通常、患者は発症から数年以内に車椅子や寝たきりの状態になる。心臓障害は、hATTR アミロイドーシス患者に多くみられる死因である心臓伝導障害、不整脈及び心不全をもたらす。hATTR アミロイドーシス患者の診断後の生存期間の中央値は 4.7 年であり、心臓障害を発症した患者では更に短い。

現在、日本では、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス成人患者に対する治療薬として、RNAi 治療薬であるオンパットロ®（パチシランナトリウム）及び TTR 四量体安定化剤であるビンダケル®（タファミジスメグルミン）の 2 製剤が承認されており、利用可能である。パチシランは RNAi によって mRNA に作用し、肝臓での TTR 産生を減少させる。タファミジスは TTR の T4 結合部位に結合して四量体を安定化させ、その解離及び変性を抑制することで、新たなアミロイド形成を抑制する。臨床現場で hATTR アミロイドーシスに対して現在使用されているその他の治療アプローチには、循環血中から変異型 TTR を除去する OLT 及び別の TTR 四量体安定化剤であるジフルニサルがあるが [35]、ジフルニサルは日本では現在製造・販売されていない。

ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者に対して利用可能な治療選択肢が存在する一方で、疾患の基礎的な病態生理を標的とする、疾患進行の抑制に非常に有効であり回復に向かわせる可能性がある、投与が簡便である、臨床検査値や臨床状態の集中的なモニタリングを必要としない許容可能な安全性プロファイルを有する、といった特徴を有する改良された薬剤に対するアンメットメディカルニーズが依然として存在する。患者の QoL を改善し、安全性モニタリングの負担を軽減するとともに、投与の利便性が高い有効な治療法が開発されれば、hATTR アミロイドーシス患者にとって新たな治療選択肢となる。

2.5.6.2 ベネフィット

本申請の目標適応症は「トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー」である。本申請を裏付けるブトリシランの開発プログラムは、ピボタル第 III 相試験 1 試験（HELIOS-A 試験）を中心としている。希少疾患である本適応症の患者集団を対象とする場合に、第 III 相検証試験を複数実施せず、ピボタル第 III 相試験を 1 試験のみ実施することが適切であると考えられる。これは、ピボタル試験 1 試験による製造販売承認申請に関する FDA のガイダンス「Guidance for Industry, Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products」及び EMA のガイダンス（CPMP/EWP/2330/99）の主な要件に合致する。

HELIOS-A 試験には、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者 164 例が組み入れられ、このうち 122 例にブトリシランが投与された。HELIOS-A 試験の対象集団はポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者集団全体及び疾患の多様性を反映しており、被験者は 22 ヵ国で組み入れられ、多様な *TTR* 遺伝子変異、疾患重症度及び疾患症状（心アミロイドーシス病変など）を有していた。HELIOS-A 試験の対象集団で多く認められた病歴は神経系障害、胃腸障害、心臓障害、眼障害及び血管障害であり、基礎疾患の既知の自然経過と一貫していた。また、HELIOS-A 試験の対象集団は、主要評価項目及び大部分の副次評価項目で外部対照群として使用した APOLLO 試験のプラセボ群に組み入れられた患者集団とも臨床的に同様であった。

HELIOS-A 試験は厳格に実施され、外部対照群が用いられた。対象疾患が明確に定義された小規模集団で発生しており、自然経過が十分に解明されている場合に、外部対照群の使用が妥当とされている。神経障害（mNIS+7 によって評価）などの hATTR アミロイドーシス患者での疾患進行の自然経過は、複数の大規模無作為化試験でプラセボを投与された患者や自然経過観察研究のデータから広く特徴付けられており、いずれの試験及び研究でも疾患進行の速度は同程度であった。比較のために外部対照群を使用することは、臨床試験の対照群に関する ICH E10 ガイダンス、米国の 21st Century Cures Act 及び EMA のガイドライン「Guideline on clinical studies in small populations」の指針からも裏付けられている。さらに、ブトリシラン投与時にパチシラン投与時と同程度の TTR 濃度の低下が得られることを確認するため、また HELIOS-A 試験で二つの投与群間の臨床的有効性評価項目の比較を可能にするために、同時対照として実薬対照群であるパチシラン群を設定した。実薬対照群を用いることで、HELIOS-A 試験のパチシラン群と、APOLLO 試験に基づき確立されているパチシランの有効性プロファイルとの比較も可能になる。なお、HELIOS-A 試験と APOLLO 試験の選択基準及び除外基準は類似しており、対象患者集団は十分に類似していた。オープンラベル試験である HELIOS-A 試験の実施期間中、潜在的及び意図的でないバイアスの発生を予防又は最小化するため、すべての有効性、PD 及び PK データへのアクセスを制限するなどの手段や方策をとることによって、データの完全性が維持された。予想されたとおり、オープンラベルであることと、治験薬の投与方法に違いがあることから、治験関係者全員が安全性データ（投与への割付けを含む）へアクセス可能であった。

HELIOS-A 試験の継続率は高く、主要評価項目である mNIS+7 については中央評価が行われ、主要評価項目及び主な副次評価項目（mNIS+7 及び Norfolk QoL-DN スコア）の両方で欠測値が認められた被験者の割合は 10%未満であった。複数の感度分析で結果の頑健性が示された。

ブトリシラン 25 mg q3M 投与によって、検討したすべての *TTR* 遺伝子型のサブグループで、循環血中の TTR 濃度が急速かつ持続的に低下した。病因となるタンパク質である TTR の減少は、幅広い疾患症状及び患者の転帰に影響を及ぼすさまざまな重要なベネフィットをもたらす。

- ブトリシラン群では、Month 9 の mNIS+7 及び Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量によって評価したニューロパチー及び QoL に、プラセボ群（APOLLO 試験）と比較して統計学的に有意かつ臨床的に重要な改善が示された。ブトリシラン群では、プラセボ群（APOLLO 試験）と比較したブトリシラン群の mNIS+7 及び Norfolk QoL-DN スコアの改善は、年齢、性別、人種、地域、ベースラインの NIS、四量体安定化剤の使用歴、遺伝子型、病期、Month 9 解析時の心アミロイドーシス集団によるすべてのサブグループで同程度であった。ブトリシランの有

効性は、mNIS+7 のすべてのコンポーネント（運動、感覚、自律神経障害など）及び Norfolk QoL-DN スコアのすべてのドメインで認められた。

- プラセボ群（APOLLO 試験）で 9 ヵ月間にわたって急速かつ顕著な神経障害の進行及び QoL の悪化がみられた。一方、ブトリシラン群では 9 ヵ月間にわたってニューロパチー（mNIS+7）及び QoL（Norfolk QoL-DN スコア）の両方にベースラインからの改善が認められた。
- ブトリシラン群では、Month 9 の 10-MWT 歩行速度によって評価した歩行機能に、プラセボ群（APOLLO 試験）と比較して統計学的に有意かつ臨床的に重要な改善が認められた。
- Month 9 にニューロパチー（mNIS+7）及び QoL（Norfolk QoL-DN スコア）を含む副次評価項目で確認されたブトリシランの有効性は、HELIOS-A 試験のパチシラン群及び APOLLO 試験のパチシラン群で確認されたパチシランの有効性と一貫していた。
- ブトリシランは疾患修飾薬であり、基礎疾患及びその臨床症状を改善した。Month 9 にニューロパチー（mNIS+7）がベースラインから改善した被験者の割合は、ブトリシラン群で 50%であったのに対し、プラセボ群（APOLLO 試験）では 18%であった。また、QoL（Norfolk QoL-DN スコア）が改善した被験者の割合は、ブトリシラン群で 53%であったのに対し、プラセボ群（APOLLO 試験）では 23%であった。
- ブトリシランは、血清中 TTR 濃度を顕著かつ持続的に低下させた。低下の程度は、HELIOS-A 試験のパチシラン群及び APOLLO 試験のパチシラン群と同程度であった。
- 探索的評価項目である栄養状態（mBMI）、身体障害（R-ODS スコア）、ニューロパチー（NIS）及び QoL（EQ-5D-5L スコア、EQ-VAS スコア）でも、プラセボ群（APOLLO 試験）と比較して改善が認められた。また、探索的評価項目である心臓バイオマーカーの NT-proBNP も、mITT 集団及び事前に規定した心アミロイドーシス集団のいずれでも、プラセボ群（APOLLO 試験）と比較してブトリシラン群で改善した。

要約すると、ピボタル試験のデータから、ブトリシラン投与によって TTR が減少することで、hATTR アミロイドーシスに関連するニューロパチーが改善し、ニューロパチーの進行抑制又は改善が認められ、hATTR アミロイドーシス患者の QoL 及び身体機能の改善につながることが示される。これらの臨床的ベネフィットは、あらゆる疾患重症度、*TTR* 遺伝子変異型及び地域で認められた。日本人被験者で認められたブトリシランの有効性の結果は、全体集団で認められた結果と一貫していた。また、Month 18 の結果は、Month 9 の主要解析結果と一貫していた。

2.5.6.3　リスク

ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者及び健康被験者で得られたデータに基づき、ブトリシランの安全性プロファイルを評価した。HELIOS-A 試験でブトリシランを投与された患者から、主な安全性データを得た。HELIOS-A 試験（投与期）では、Month 18 の中間データカットオフ日時点で、122 例が最長 19.4 ヵ月間のブトリシラン投与を受けていた。このうち 118 例が 18 ヵ月以上の投与を完了した。累積曝露期間は 191.3 人年であり、本適応症の希少疾患患者集団で極めて高頻度（発現頻度 1/10 以上）及び高頻度（発現頻度 1/100 以上 1/10 未満）に発現する ADR を特定するために十分な曝露期間であると考えられる。

全体的に、ブトリシランの安全性プロファイルは許容可能であった。認められた有害事象の大部分は重症度が軽度又は中等度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象がブトリシラン群の 3 例に発現した。3 例のうち 2 例の転帰は死亡であり、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。残りの 1 例では、非致死性の有害事象が発現し、治験薬との因果関係なしと判断された。ブトリシラン群での重篤な有害事象の発現割合は 26.2%であり、本疾患の患者集団で予期される有害事象と一貫して、感染症及び心臓に関連する事象が多くみられた。2 件（2 例に各 1 件）の重篤な有害事象（脂質異常症及び大腸菌性尿路感染）が治験責任医師によって治験薬と因果関係ありと判断された。いずれの事象も転帰は消失であり、いずれの被験者も中断することなくブトリシラン投与を継続した。概して、観察された有害事象（重篤な有害事象を含む）の性質及び種類は、本疾患の患者集団で予期されるものと一貫していた。

呼吸困難、四肢痛、関節痛及び ISR がブトリシランの ADR と特定された。

- ブトリシラン群での呼吸困難の発現割合は 6.6%であり、重症度は軽度又は中等度であった。重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象はなかった。
- ブトリシラン群での四肢痛の発現割合は 14.8%であり、重症度は軽度又は中等度であった。重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象はなかった。
- ブトリシラン群での関節痛の発現割合は 10.7%であり、大部分の重症度が軽度又は中等度であったが、1 例に重度の事象が発現した。重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象はなかった。
- ブトリシラン群での ISR の発現割合は 4.1%であった（全投与回数の 0.6%）。症状として、挫傷、紅斑、疼痛、そう痒症及び温感がみられた。認められた ISR は軽度かつ一過性であり、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

ブトリシランが投与された患者で認められる TTR の減少は、血清中のレチノール結合タンパク質及びビタミン A の減少を伴う。したがって、ビタミン A 減少をブトリシランの ADR とみなさなかった。HELIOS-A 試験に参加した被験者には、1 日推奨摂取量のビタミン A を補給するように指導した。添付文書でもビタミン A の補給を推奨する予定である。なお、ビタミン A の摂取を指導する際に、血清中ビタミン A 濃度を指標として用いないこととする。

HELIOS-A 試験の臨床データからは、肝臓に対する安全性上の懸念は示されていない。Hy’s law の基準に合致した被験者はいなかった。

臨床検査値の評価結果から、ブトリシラン投与に関連するその他のリスクは示されなかった。概して、臨床検査値の変動は臨床的に重要なものではなかった。臨床検査値の変動に特定のパターンは認められなかった。

ブトリシランの安全性プロファイルは、すべての人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（年齢、性別、人種、体重、遺伝子型及び FAP ステージ）でおおむね一貫していた。日本人被験者で認められたブトリシランの安全性の結果は、全体集団で認められた結果と一貫していた。

本申請時点では、重度の腎機能障害患者、中等度又は重度の肝機能障害患者などの特定の集団について利用可能なデータが限られている。妊娠に関して利用可能なデータはない。本疾患の病態生理及びブトリシランの作用機序に基づき、腎機能障害及び肝機能障害によって安全性に違いが生じること

はないと予期される。進行中の HELIOS-A 試験及び HELIOS-B 試験で継続してブトリシランの安全性をモニタリングする予定である。

ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者で得られた総合的なエビデンスから、ブトリシランの安全性プロファイルは許容可能であり、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシスの治療薬としての良好なベネフィット／リスクが裏付けられる。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

hATTR アミロイドーシスは、肝臓で産生される変異型 TTR 及び wtTTR がさまざまな組織（特に神経や心臓）に沈着することに起因し、深刻な病態を呈し、最終的に死に至る疾患である。hATTR アミロイドーシス患者に認められるアミロイド蓄積からの一連の進行性の病態は、重度の身体障害、消化管吸収不良による消耗、栄養障害及び心臓悪液質をもたらす。通常、死亡は心不全（心室性不整脈又は電気収縮解離による突然死を含む）又は感染に起因する。APOLLO 試験のプラセボ群で 9 ヵ月以内に疾患のあらゆる側面で顕著な悪化が認められたことから、hATTR アミロイドーシスの急速な進行が確認された。

ブトリシランは肝臓に直接作用する siRNA であり、肝臓での疾患の原因となる変異型 TTR 及び wtTTR の産生を特異的に阻害する。HELIOS-A 試験では、ブトリシランが疾患進行を抑制（停止又は遅延）するだけでなく、疾患の主要な症状であるニューロパチーを改善し、結果として全般的な QoL 及び歩行能力にベネフィットをもたらすことが示された。また、探索的評価で、栄養状態、身体障害及び心臓のバイオマーカーにもベネフィットが認められた。

ブトリシランのベネフィットは、HELIOS-A 試験で検討したすべての *TTR* 遺伝子変異型及び幅広い疾患重症度で認められた。疾患の初期段階でブトリシランを投与された被験者では、プラセボ群（APOLLO 試験）に組み入れられ治療を受けなかった被験者でみられた疾患進行が抑制された。ブトリシランは、既存の非経口薬と比較して投与頻度が低い q3M レジメンで皮下投与され、安全性モニタリングの負担を軽減するとともに、投与の利便性が高く、新たな治療選択肢を提供することで深刻な本疾患の治療に貢献し得る。

ブトリシランの安全性プロファイルは許容可能である。ブトリシラン投与に関連する ADR には呼吸困難、四肢痛、関節痛及び ISR が含まれる。これらの ADR に対しては添付文書に記載することで注意喚起が可能であり、追加のリスク最小化活動は不要と考えられる。また、ブトリシラン投与によって血清中 TTR タンパク質濃度が低下すると、血清中ビタミン A 濃度が低下するため、1 日推奨摂取量のビタミン A の補給が推奨される。

要約すると、幅広い疾患症状に対する広範にわたる大きなベネフィット及び許容可能な安全性プロファイルが示されたことから、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス成人患者の治療薬として、ブトリシラン 25 mg q3M の皮下投与は良好なベネフィット・リスクプロファイルを有すると考えられる。

2.5.7 参考文献

1. Liz MA, Mar FM, Franquinho F, Sousa MM. Aboard transthyretin: From transport to cleavage. IUBMB Life. 2010;62(6):429-35.

2. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86(9):1036-43.

3. Hou X, Aguilar MI, Small DH. Transthyretin and familial amyloidotic polyneuropathy. Recent progress in understanding the molecular mechanism of neurodegeneration. FEBS J. 2007;274(7):1637-50.

4. Benson MD. Amyloidosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS, Childs B, Kinzler KW, et al., editors. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York: McGraw-Hill; 2000. p. 5345-78.

5. Kato-Motozaki Y, Ono K, Shima K, Morinaga A, Machiya T, Nozaki I, et al. Epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in Japan: Identification of a novel endemic focus. J Neurol Sci. 2008;270(1-2):133-40.

6. Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, Kyle RA, Zeldenrust SR, Grogan M, et al. Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. Amyloid. 2015;22(2):123-31.

7. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:31.

8. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2008;111(4):1840-7.

9. Connors LH, Lim A, Prokaeva T, Roskens VA, Costello CE. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. Amyloid. 2003;10(3):160-84.

10. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S, Merlini G, Saraiva MJ, et al. Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. Amyloid. 2014;21(4):221-4.

11. Coelho T, Maia LF, da Silva AM, Cruz MW, Plante-Bordeneuve V, Suhr OB, et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. J Neurol. 2013;260(11):2802-14.

12. Parman Y, Adams D, Obici L, Galan L, Guergueltcheva V, Suhr OB, et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. Curr Opin Neurol. 2016;29 Suppl 1:S3-S13.

13. Sekijima Y, Ueda M, Koike H, Misawa S, Ishii T, Ando Y. Diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Japan: red-flag symptom clusters and treatment algorithm. Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1):6.

14. Jacobson DR, Pastore R, Pool S, Malendowicz S, Kane I, Shivji A, et al. Revised transthyretin Ile 122 allele frequency in African-Americans. Hum Genet. 1996;98(2):236-8.

15. Yamashita T, Hamidi Asl K, Yazaki M, Benson MD. A prospective evaluation of the transthyretin Ile122 allele frequency in an African-American population. Amyloid. 2005;12(2):127-30.

16. Zhen DB, Swiecicki PL, Zeldenrust SR, Dispenzieri A, Mauermann ML, Gertz MA. Frequencies and geographic distributions of genetic mutations in transthyretin- and non-transthyretin-related familial amyloidosis. Clin Genet. 2015;88(4):396-400.

17. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, Dispenzieri A, Witteles R, Drachman B, et al. Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). J Am Coll Cardiol. 2016;68(2):161-72.

18. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Curr Opin Neurol. 2016;29 Suppl 1:S14-26.

19. Adams D, Ando Y, Beirao JM, Coelho T, Gertz MA, Gillmore JD, et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. J Neurol. 2020 Jan 6.

20. Fernandez de Larrea C, Verga L, Morbini P, Klersy C, Lavatelli F, Foli A, et al. A practical approach to the diagnosis of systemic amyloidoses. Blood. 2015;125(14):2239-44.

21. Jamet MP, Gnemmi V, Hachulla E, Dhaenens CM, Bouchindhomme B, Delattre C, et al. Distinctive Patterns of Transthyretin Amyloid in Salivary Tissue: A Clinicopathologic Study of 92 Patients With Amyloid-containing Minor Salivary Gland Biopsies. Am J Surg Pathol. 2015;39(8):1035-44.

22. Fine NM, Arruda-Olson AM, Dispenzieri A, Zeldenrust SR, Gertz MA, Kyle RA, et al. Yield of noncardiac biopsy for the diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. Am J Cardiol. 2014;113(10):1723-7.

23. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. Circulation. 2016;133(24):2404-12.

24. Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. Muscle Nerve. 2007;36(4):411-23.

25. Plante-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. Lancet Neurol. 2011;10(12):1086-97.

26. Carvalho A, Rocha A, Lobato L. Liver transplantation in transthyretin amyloidosis: issues and challenges. Liver Transpl. 2015;21(3):282-92.

27. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. Circulation. 2012;126(10):1286-300.

28. Gertz MA. Secondary amyloidosis (AA). J Intern Med. 1992;232(6):517-8.

29. Castano A, Drachman BM, Judge D, Maurer MS. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. Heart Fail Rev. 2015;20(2):163-78.

30. Sattianayagam PT, Hahn AF, Whelan CJ, Gibbs SD, Pinney JH, Stangou AJ, et al. Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant. Eur Heart J. 2012;33(9):1120-7.

31. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Plante-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. Neurology. 2012;79(8):785-92.

32. Cortese A, Vita G, Luigetti M, Russo M, Bisogni G, Sabatelli M, et al. Monitoring effectiveness and safety of Tafamidis in transthyretin amyloidosis in Italy: a longitudinal multicenter study in a non-endemic area. J Neurol. 2016;263(5):916-24.

33. Lozeron P, Theaudin M, Mincheva Z, Ducot B, Lacroix C, Adams D. Effect on disability and safety of Tafamidis in late onset of Met30 transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Eur J Neurol. 2013;20(12):1539-45.

34. Merlini G, Plante-Bordeneuve V, Judge DP, Schmidt H, Obici L, Perlini S, et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. J Cardiovasc Transl Res. 2013;6(6):1011-20.

35. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. JAMA. 2013;310(24):2658-67.

36. Ikeda S. Standard Therapy for Amyloidosis (English Translation of Japanese title). Neurological Therapeutics. 2018;35(1):43-69.

37. Ericzon BG, Wilczek HE, Larsson M, Wijayatunga P, Stangou A, Pena JR, et al. Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: After 20 Years Still the Best Therapeutic Alternative? Transplantation. 2015;99(9):1847-54.

38. Okamoto S, Wixner J, Obayashi K, Ando Y, Ericzon BG, Friman S, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: impact on Swedish patients' survival. Liver Transpl. 2009;15(10):1229-35.

39. Stangou AJ, Hawkins PN. Liver transplantation in transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy. Curr Opin Neurol. 2004;17(5):615-20.

40. Bispo M, Marcelino P, Freire A, Martins A, Mourao L, Barroso E. High incidence of thrombotic complications early after liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. Transpl Int. 2009;22(2):165-71.

41. Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, Ericzon BG. Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. Transplantation. 2004;77(1):64-71.

42. Benson M. Ionis and Akcea Present New Data from ATTR Amyloidosis Program at 16th International Symposium on Amyloidosis. 2018.

43. Benson M, Waddington-Cruz M, Wang A, Polydefkis M, Plante-Bordeneuve V, Berk J, et al. Safety and efficacy of inotersen in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy (hATTR-PN). Abstracts from the First European Meeting for ATTR Amyloidosis for Doctors and Patients. Orphanet J of Rare Dis. 2017;12(Abstract O8):165.

44. Ashwell G, Morell AG. The role of surface carbohydrates in the hepatic recognition and transport of circulating glycoproteins. Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol. 1974;41(0):99-128.

45. Baenziger JU, Fiete D. Galactose and N-acetylgalactosamine-specific endocytosis of glycopeptides by isolated rat hepatocytes. Cell. 1980;22(2 Pt 2):611-20.

46. Schwartz AL, Rup D, Lodish HF. Difficulties in the quantification of asialoglycoprotein receptors on the rat hepatocyte. J Biol Chem. 1980;255(19):9033-6.

47. Bumcrot D, Manoharan M, Koteliansky V, Sah DWY. RNAi therapeutics: a potential new class of pharmaceutical drugs. Nat Chem Biol. 2006;2(12):711-9.

48. Elbashir SM, Lendeckel W, Tuschl T. RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs. Genes Dev. 2001;15(2):188-200.

49. Soutschek J, Akinc A, Bramlage B, Charisse K, Constien R, Donoghue M, et al. Therapeutic silencing of an endogenous gene by systemic administration of modified siRNAs. Nature. 2004;432(7014):173-8.

50. Vaishnaw AK, Gollob J, Gamba-Vitalo C, Hutabarat R, Sah D, Meyers R, et al. A status report on RNAi therapeutics. Silence. 2010;1(1):14.

51. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med. 2018;379(1):11-21.

52. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med. 2018;379(1):22-31.

53. Adams D, Cauquil C, Theaudin M, Rousseau A, Algalarrondo V,Slama MS. Current and future treatment of amyloid neuropathies. Expert Rev Neurother. 2014;14(12):1437-51.

54. Adams D, Polydefkis M, Gonzalez-Duarte A, Wixner J, Kristen AV, Schmidt HH, et al. Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study. Lancet Neurol. 2021;20(1):49-59.

55. Coelho T, Adams D, Conceicao I, Waddington-Cruz M, Schmidt HH, Buades J, et al. A phase II, open-label, extension study of long-term patisiran treatment in patients with hereditary transthyretin-mediated (hATTR) amyloidosis. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):179.

56. Sugahara K, Togashi H, Takahashi K, Onodera Y, Sanjo M, Misawa K, et al. Separate analysis of asialoglycoprotein receptors in the right and left hepatic lobes using Tc-GSA SPECT. Hepatology. 2003;38(6):1401-9.

57. Willoughby JLS, Chan A, Sehgal A, Butler JS, Nair JK, Racie T, et al. Evaluation of GalNAc-siRNA Conjugate Activity in Pre-clinical Animal Models with Reduced Asialoglycoprotein Receptor Expression. Mol Ther. 2018;26(1):105-14.

58. Vargas HM, Bass AS, Breidenbach A, Feldman HS, Gintant GA, Harmer AR, et al. Scientific review and recommendations on preclinical cardiovascular safety evaluation of biologics. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 2008;58(2):72-6.

59. Dyck PJB, Gonzalez-Duarte A, Obici L, Polydefkis M, Wiesman JF, Antonino I, et al. Development of measures of polyneuropathy impairment in hATTR amyloidosis: From NIS to mNIS+7. J Neurol Sci. 2019;405:116424.

60. Boyd A, Casselini C, Vinik E,Vinik A. Quality of life and objective measures of diabetic neuropathy in a prospective placebo-controlled trial of ruboxistaurin and topiramate. J Diabetes Sci Technol. 2011;5(3):714-22.

61. Coelho T, Merlini G, Bulawa CE, Fleming JA, Judge DP, Kelly JW, et al. Mechanism of Action and Clinical Application of Tafamidis in Hereditary Transthyretin Amyloidosis. Neurol Ther. 2016;5(1):1-25.

62. Vinik EJ, Vinik AI, Paulson JF, Merkies ISJ, Packman J, Grogan DR, et al. Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2014;19(2):104-14.

63. Oberg T, Karsznia A, Oberg K. Basic gait parameters: reference data for normal subjects, 10-79 years of age. J Rehabil Res Dev. 1993;30(2):210-23.

64. Kwon S, Perera S, Pahor M, Katula JA, King AC, Groessl EJ, et al. What is a meaningful change in physical performance? Findings from a clinical trial in older adults (the LIFE-P study). J Nutr Health Aging. 2009;13(6):538-44.

65. Perera S, Mody SH, Woodman RC, Studenski SA. Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults. J Am Geriatr Soc. 2006;54(5):743-9.

66. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, et al. Gait speed and survival in older adults. JAMA. 2011;305(1):50-8.

67. Thoumie P, Mevellec E. Relation between walking speed and muscle strength is affected by somatosensory loss in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002;73(3):313-5.

68. Wuehr M, Schniepp R, Schlick C, Huth S, Pradhan C, Dieterich M, et al. Sensory loss and walking speed related factors for gait alterations in patients with peripheral neuropathy. Gait Posture. 2014;39(3):852-8.

69. Kamiya K, Hamazaki N, Matsue Y, Mezzani A, Corra U, Matsuzawa R, et al. Gait speed has comparable prognostic capability to six-minute walk distance in older patients with cardiovascular disease. Eur J Prev Cardiol. 2017 Jan 01:2047487317735715.

70. Pulignano G, Del Sindaco D, Di Lenarda A, Alunni G, Senni M, Tarantini L, et al. Incremental Value of Gait Speed in Predicting Prognosis of Older Adults With Heart Failure: Insights From the IMAGE-HF Study. JACC Heart Fail. 2016;4(4):289-98.

71. de Souza Cavalcanti J, de Paula Ferreira JL, Vidal JE, de Souza Guimaraes PM, Moreira DH, de Macedo Brigido LF, et al. HIV-1-infected patients with advanced disease failing a raltegravir-containing salvage regimen in Sao Paulo, Brazil. Int J Antimicrob Agents. 2014;43(3):287-91.

72. Suhr O, Danielsson A, Holmgren G,Steen L. Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. J Intern Med. 1994;235(5):479-85.

73. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. Ann Med. 2015;47(8):625-38.

74. Damy T, Jaccard A, Guellich A, Lavergne D, Galat A, Deux JF, et al. Identification of prognostic markers in transthyretin and AL cardiac amyloidosis. Amyloid. 2016;23(3):194-202.

75. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, 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.

76. Kristen AV, Maurer MS, Rapezzi C, Mundayat R, Suhr OB, Damy T, et al. Impact of genotype and phenotype on cardiac biomarkers in patients with transthyretin amyloidosis - Report from the Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS). PLoS One. 2017;12(4):e0173086.

77. Lehrke S, Steen H, Kristen AV, Merten C, Lossnitzer D, Dengler TJ, et al. Serum levels of NT-proBNP as surrogate for cardiac amyloid burden: new evidence from gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in patients with amyloidosis. Amyloid. 2009;16(4):187-95.

78. Haagsma EB, Van Gameren II, Bijzet J, Posthumus MD, Hazenberg BP. Familial amyloidotic polyneuropathy: long-term follow-up of abdominal fat tissue aspirate in patients with and without liver transplantation. Amyloid. 2007;14(3):221-6.

79. Tsuchiya A, Yazaki M, Kametani F, Takei Y, Ikeda S. Marked regression of abdominal fat amyloid in patients with familial amyloid polyneuropathy during long-term follow-up after liver transplantation. Liver Transpl. 2008;14(4):563-70.

80. Conceicao I, Gonzalez-Duarte A, Obici L, Schmidt HH, Simoneau D, Ong ML, et al. "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2016;21(1):5-9.

81. Martins AC, Rosa AM, Costa E, Tavares C, Quadraro MJ, Murta JN. Ocular manifestations and therapeutic options in patients with familial amyloid polyneuropathy: A systematic review. Biomed Res Int. 2015;2015:282405.

82. Castano A, DeLuca A, Weinberg R, Pozniakoff T, Blaner WS, Pirmohamed A, et al. Serial scanning with technetium pyrophosphate (^{99m}Tc-PYP) in advanced ATTR cardiac amyloidosis. J Nucl Cardiol. 2016;23(6):1355-63.

83. Rapezzi C, Guidalotti P, Salvi F, Riva L, Perugini E. Usefulness of 99mTc-DPD scintigraphy in cardiac amyloidosis. J Am Coll Cardiol. 2008;51(15):1509-10; author reply 1510.

84. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Longhi S, Pettinato C, Leone O, et al. Usefulness and limitations of 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011;38(3):470-8.

85. Ross JC, Hutt DF, Burniston M, Page J, Steeden JA, Gillmore JD, et al. Quantitation of ^{99m}Tc-DPD uptake in patients with transthyretin-related cardiac amyloidosis. Amyloid. 2018;25(3):203-10.

86. Hutt DF, Fontana M, Burniston M, Quigley AM, Petrie A, Ross JC, et al. Prognostic utility of the Perugini grading of 99mTc-DPD scintigraphy in transthyretin (ATTR) amyloidosis and its relationship with skeletal muscle and soft tissue amyloid. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;18(12):1344-50.

87. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. J Am Coll Cardiol. 2005;46(6):1076-84.