目次

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 6
2.7.1.1 背景及び概観 6
2.7.1.1.1 緒言 6
2.7.1.1.2 ブトリシランの臨床開発プログラムの概要 6
2.7.1.1.3 ブトリシランの開発 10
2.7.1.1.3.1 製剤開発 10
2.7.1.1.3.2 ブトリシラン投与形態の詳細及び組成 : バイアル及びプレフィルドシリンジ 10
2.7.1.1.3.3 製剤の製造工程 11
2.7.1.1.3.4 製剤の製造上の変更点 11
2.7.1.1.4 薬物動態、薬力学及び抗薬物抗体の評価に用いた生体試料分析法 13
2.7.1.1.4.1 生体試料分析法の概要 13
2.7.1.1.4.2 薬物動態解析に用いた生体試料分析法 18
2.7.1.1.4.3 薬力学的解析に用いた生体試料分析法 20
2.7.1.1.4.4 ヒト血清中抗薬物抗体評価に用いた生体試料分析法 20
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 23
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 23
2.7.1.3.1 薬物動態評価結果 23
2.7.1.3.1.1 製剤組成の変更が PK に及ぼす影響：001 試験及び HELIOS-A 試験 26
2.7.1.3.1.2 投与形態の変更が PK に及ぼす影響 : バイアルとシリンジを用いた投与又は PFS-S を用いた投与 26
2.7.1.3.2 薬力学の結果 27
2.7.1.3.3 免疫原性の結果 29
2.7.1.3.4 まとめ 30
2.7.1.4 参考文献 30
2.7.1.5 付録 30
2.7.1.5.1 PK 解析に用いた生体試料分析法 30
2.7.1.5.1.1 ブトリシラン 31
2.7.1.5.1.2 パチシラン及び添加剤 39
2.7.1.5.2 PD 解析に用いた生体試料分析法 43
2.7.1.5.3 ADA 解析に用いた生体試料分析法 44
2.7.1.5.3.1 IgG/IgM 抗薬物抗体 44

表

表 2.7.1.1-1 本概要に含まれるブトリシランの臨床試験 8
表 2.7.1.1-2 製剤の組成 11

表 2.7.1.1-3 臨床開発中に行われたブトリシラン製剤の変更 12
表 2.7.1.1-4 PK、PD 及び ADA 解析に用いた生体試料分析法の概要 16
表 2.7.1.1-5 001 試験：ブトリシランアンチセンス鎖の ISR 19
表 2.7.1.3-1 試験別及び対象集団別のブトリシランの PK パラメータ推定値（平均値［SD］）
....25
表 2.7.1.5-1 ヒト血漿中ブトリシラン濃度測定のための LC/MS-HRAM 法 31
表 2.7.1.5-2 ヒト尿中ブトリシラン濃度測定のための LC/MS-HRAM 法 35
表 2.7.1.5-3 ヒト血漿中パチシラン原薬（ALN-18328）濃度測定のための Atto-Probe HPLC/FD 法....39
表 2.7.1.5-4 ヒト血漿中 DLin-MC3-DMA（低濃度）濃度測定のための LC-MS/MS 法....40
表 2.7.1.5-5 ヒト血漿中 DLin-MC3-DMA（高濃度）濃度測定のための LC-MS/MS 法....41
表 2.7.1.5-6 ヒト血漿中 PEG_{2000}-C-DMG 濃度測定のための LC-MS/MS 法....42
表 2.7.1.5-7 ヒト血清中 TTR 濃度測定のための分析法（ELISA 法） 43
表 2.7.1.5-8 ヒト血清中ブトリシラン IgG/IgM 抗体検出のための ELISA 法....44
表 2.7.1.5-9 ヒト血清中抗 PEG_{2000}-C-DMG IgG/IgM 抗体検出のための ELISA 法 45

図

図 2.7.1.1-1 ブトリシランの臨床開発プログラム 7
図 2.7.1.1-2 IgG/IgM 抗体検出のための ELISA 法の概要図....22
図 2.7.1.3-1 001 試験及び HELIOS-A 試験 : ブトリシラン 25 mg 単回投与時（健康被験者）及び ブトリシラン 25 mg q3M 投与時（1 回目及び 3 回目、hATTR アミロイドーシス患者）の 平均血漿中ブトリシラン濃度－時間プロファイル....24
図 2.7.1.3-2 HELIOS-A 試験：バイアルとシリンジを用いた投与と PFS-S を用いた投与の投与 3 時間後の血漿中ブトリシラン濃度（各来院時） 26
図 2.7.1.3-3 HELIOS-A 試験：投与 3 時間後の血漿中ブトリシラン濃度の比較－バイアルと シリンジを用いた投与（Day 253）と PFS-S を用いた投与（Day 337）（PK 解析対象集団） 27
図 2.7.1.3-4 HELIOS-A 試験 : ベースラインからの TTR 濃度の変化率（%）－バイアルと シリンジを用いた投与と PFS-S を用いた投与（mITT 集団） 29

略号一覧

略号、用語	定義	
	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ATTR	TTR-mediated amyloidosis	トランスサイレチン型アミロイドーシス
AUC_{0-24}	Area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours	投与開始後0時間から24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-t(last)}$	Area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing to the last measurable concentration	最終濃度測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the concentration-time curve from the time of dosing extrapolated to infinity	投与開始後 0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	欧州医薬品評価委員会
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute	米国臨床検査標準委員会
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
DLin-MC3-DMA	Patisiran lipid excipient; (6Z, 9Z, 28Z, 31Z)-heptatriaconta-6, 9, 28, 31-tetraen-19-yl-4-(dimethylamino) butanoate	－
DSPC	1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine	－
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GalNAc	N-acetylgalactosamine	N-アセチルガラクトサミン
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）

略号、用語	定義	
	英語	日本語
HPLC	High-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPLC/FD	High-performance liquid chromatography with fluorescence detection	蛍光検出－高速液体クロマトグラフィー
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
ISR	Incurred sample reanalysis	実試料再分析
LC/MS-HRAM	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry-high resolution accurate mass	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析－高分解能精密質量分析
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LNP	Lipid nanoparticle	脂質ナノ粒子
MRD	Minimum required dilution	最小希釈倍率
NDA	New Drug Application	新薬承認申請
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
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PEG_{2000}-C-DMG	Patisiran lipid excipient; (α (3’ ([1,2 di(myristyloxy)proponoxyy]carbonylamino)propyl)-ω-methoxy, polyoxyethylene); (R)-methoxy-PEG_{2000}-carbamoyl-di-O-myristyl-sn-glyceride	－
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
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PSCP	Plate-specific cut-point	プレート特異的カットポイント

略号、用語	定義	
	英語	日本語
q3M	Once every 3 months	3 ヵ月に 1 回、3 ヵ月ごと
QC	Quality control	－
RNAi	RNA interference	RNA 干渉
siRNA	Small interfering ribonucleic acid	低分子干渉 RNA
t_{max}	Time to reach maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
TMB	3,3’,5,5’-tetramethylbenzidine	3,3’,5,5’-tetramethylbenzidine
TTR	Transthyretin	トランスサイレチン
wt	Wild type	野生型

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 緒言

ブトリシランは、化学修飾された合成二本鎖を持つ低分子干渉 RNA（siRNA）治療薬であり、変異型トランスサイレチン（TTR）及び野生型（wt）TTR のメッセンジャーRNA（mRNA）を特異的に標的とする。遺伝性トランスサイレチン型（hATTR）アミロイドーシス（変異型トランスサイレチン型［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。

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型 *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、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。

ブトリシランの治療仮説として、ブトリシランが RNA 干渉（RNAi）の機序を介して、肝臓由来の TTR 産生を抑制することによって、循環血中のアミロイド形成 TTR タンパク質（変異型及び野生型）濃度が低下する結果、TTR アミロイドの沈着が抑制され、疾患の進行が抑制され、ATTR アミロイドーシスの臨床症状が改善すると考えられる。

RNAi 治療薬による TTR の減少がニューロパチーの進行に良好な作用をもたらすという治療仮説は、「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」を効能又は効果として承認されているオンパットロ®（パチシランナトリウム）で確立されている。

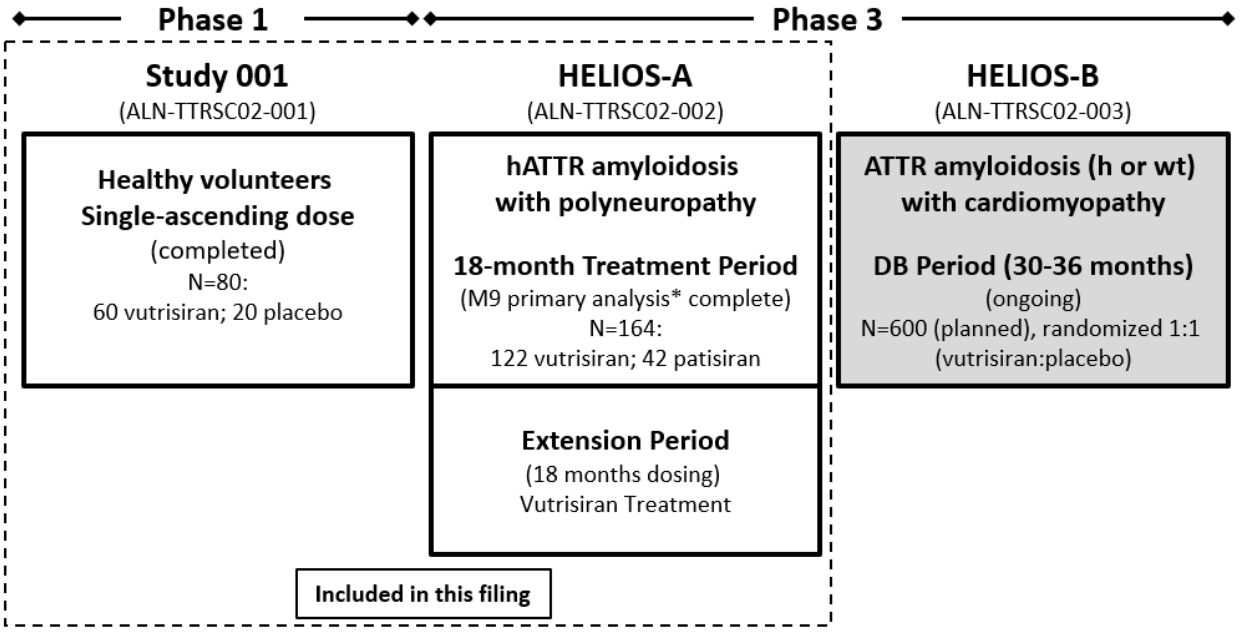
2.7.1.1.2 ブトリシランの臨床開発プログラムの概要

ブトリシランの臨床開発プログラムの概要を図 2.7.1.1-1 及び表 2.7.1.1-1 に示す。

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、健康成人被験者を対象とした臨床薬理試験（ALN-TTRSC02-001 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（ALN-TTRSC02-002 試験［HELIOS-A 試験］）及び心筋症を伴う 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］、組入れ継続中）からなる。HELIOS-A 試験及び 001 試験の結果を本概要に示す。

図 2.7.1.1-1　　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, for which enrollment is ongoing); wt=wild type.

*パチシランの ALN-TTR02-004 試験（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及び疾患進行モデリングにも用いた（[2.7.2.3.5]項）。

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。

表 2.7.1.1-1 本概要に含まれるブトリシランの臨床試験

試験名 進行状況 データカットオフ日	治験デザイン／目的 実施国	ブトリシラン製剤 [a, b]	用法・用量	被験者数 対象集団	評価項目
ALN-TTRSC02-001 （001 試験） 完了 データ固定日：2018 年 2 月 13 日	ブトリシランの安全性、忍容性、PK、PD 及び ADA を評価する第 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 1 施設（英国）	注射液 0.5 mL を充填した 2 mL ガラスバイアル（シリンジで投与） 注射用水で調製	5、25、50、100、200 又は 300 mg を単回皮下投与	健康被験者 80 例 ・ ブトリシラン投与 60 例 ・ プラセボ投与 20 例	血漿中及び尿中のブトリシラン濃度 TTR 及びビタミン A の血清中濃度 ADA 安全性
ALN-TTRSC02-002[c] （HELIOS-A 試験） 進行中 18 ヵ月間の投与期完了 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）	ブトリシランの有効性、安全性、PK 及び PD を評価する第 III 相、無作為化（ブトリシランとパチシランに 3：1 の比）、オープンラベル試験 57 施設（22 ヵ国）	・ 注射液 0.5 mL を充填した 2 mL ガラスバイアル（シリンジで投与） ・ 注射液 0.5 mL を充填した 1 mL PFS-S 10 mM リン酸ナトリウム／110 mM 塩化ナトリウム溶液で調製（pH 7）	投与期 ・ ブトリシラン：25 mg を q3M で皮下投与 ・ パチシラン（対照薬）：0.3 mg/kg を q3w で IV 投与 継続投与期 ・ ブトリシラン：25 mg q3M 又は 50 mg q6M を皮下投与	hATTR アミロイドーシス患者 164 例 ・ ブトリシラン群 122 例 ・ パチシラン群 42 例	ブトリシラン及びパチシランの血漿中濃度 TTR、ビタミン A、NT-proBNP、トロポニン I 及びトロポニン T の血清中濃度 有効性データ（mNIS+7、Norfolk QoL-DN、10 メートル歩行試験） ADA 安全性

表 2.7.1.1-1 本概要に含まれるブトリシランの臨床試験（続き）

Abbreviations: ADA=anti-drug antibody; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); IV=intravenous; mNIS+7=modified Neurologic Impairment Scale +7; NT-proBNP=N terminal pro b-type natriuretic peptide; Norfolk QoL-DN=Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy questionnaire; PD=pharmacodynamics; PFS-S=prefilled syringe with passive needle safety system; PK=pharmacokinetics; q3M=once every 3 months; q6M=once every 6 months; q3w=once every 3 weeks; TTR=transthyretin.

a 001 試験では、バイアルに充填されたブトリシランを、シリンジを用いて投与した。HELIOS-A 試験では、当初はバイアル剤に充填されたブトリシランを、シリンジを用いて投与したが、9 ヵ月間の有効性の主要解析期間の完了後に PFS-S 投与に切り替えた。

b 詳細については表 2.7.1.1-3 を参照のこと。

c 中間データカットオフ日（2020 年 11 月 10 日）までに得られたデータに基づく Month 9 の解析結果と、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 の解析結果を本申請資料に含めた。

Source: [5.3 3 1-1] Study 001 CSR, [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2.

2.7.1.1.3 ブトリシランの開発

2.7.1.1.3.1 製剤開発

本剤は、原薬であるブトリシランナトリウムを 110 mM 塩化ナトリウムを含む 10 mM リン酸緩衝液中で調製し、ろ過滅菌した溶液である。本剤は、局所刺激性を最小限に抑えるために重要な生理的特性（等張性、粘度及び pH）を考慮した皮下投与用製剤として開発された。水性溶媒を用いて原薬を溶解させ、溶液の pH が約 7.0、浸透圧が 300 mOsm/kg となるように調製した（[3.2.P.2.2]参照）。また、製剤開発試験で、ブトリシラン 25 mg の皮下投与に適した緩衝液中のブトリシラン濃度は 50 mg/mL（ブトリシランナトリウム 53 mg/mL に相当）であることが裏付けられた。

緩衝液で調製した製剤は、HELIOS-A 試験などの進行中の第 III 相試験で使用中であり、市販予定製剤である。一方、注射用水で調製した製剤は、第 I 相試験（001 試験）に用いられた（表 2.7.1.1-3）。

2.7.1.1.3.2 ブトリシラン投与形態の詳細及び組成：バイアル及びプレフィルドシリンジ

本剤は、無菌、防腐剤無添加の無色～黄色の皮下投与用溶液である。第 III 相試験では、下記のニつの一次容器施栓系が用いられている（[3.2.P.2.4]参照）。

- バイアル：注射用ブトリシラン製剤 0.5 mL（表示量）（ブトリシラン 25 mg に相当）を充填した、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。
- 注射針安全装置付きプレフィルドシリンジ（PFS-S）：0.5 mL のブトリシラン製剤（ブトリシラン 25 mg に相当）を送達するよう設計された、タイプ I ガラス製の単回使用のプレフィルドシリンジ（1 mL）。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 試験で用いた両投与形態は、同一の製剤組成を有する（表 2.7.1.1-2）。

市販予定製剤の投与形態は PFS-S である。

表 2.7.1.1-2　製剤の組成

Component	Concentration (mg/mL)	Content per Syringe (mg)[c]	Function	Quality Standard
Vutrisiran drug substance (vutrisiran sodium)	50[b]	25	Active ingredient	[redacted]
Sodium phosphate monobasic dihydrate	0.4	0.2	[redacted]	[redacted]
Sodium phosphate dibasic dihydrate	1.3	0.7	[redacted]	[redacted]
Sodium chloride	6.4	3.2	[redacted]	[redacted]
Water for injection	qs	qs	[redacted]	[redacted]
Phosphoric acid[a]	qs	qs	[redacted]	[redacted]
Sodium hydroxide[a]	qs	qs	[redacted]	[redacted]

Abbreviations: [redacted]

a 必要に応じ、公定基準を満たすグレードの 0.1 M リン酸又は水酸化ナトリウム溶液を用いて pH を[redacted]に調整する。pH 滴定の手順については[3.2.P.3.3]を参照のこと。

b 濃度 50 mg/mL の遊離酸は 53 mg/mL のナトリウム塩に相当する。

c 注射液 0.5 mL（表示量）を含有する単回使用シリンジ。

Source:　[3.2.P.1] Table 1.

2.7.1.1.3.3　製剤の製造工程

製剤の製造工程は、粉末状の原薬ブトリシランナトリウムを 110 mM 塩化ナトリウムを含む 10 mM リン酸緩衝液（注射用水中）に溶解することから始まる。次に、必要に応じて、水酸化ナトリウム又はリン酸を用いて中和し、濃度 50 mg/mL（ブトリシランナトリウム 53 mg/mL に相当）となるように調節する。この溶液を[redacted]滅菌した後、0.5 mL（表示量）を無菌状態でシリンジに充填する。製剤の製造工程の詳細については[3.2.P.3.3]を参照のこと。

2.7.1.1.3.4　製剤の製造上の変更点

（1）　製剤濃度及び製剤処方の変更

ブトリシランの臨床開発中に、製剤濃度及び製剤処方を 1 回変更した。変更点は、第 III 相試験用量（25 mg）に適応させるため、原薬濃度を 165 mg/mL（第 I 相試験）から 50 mg/mL へ低下させ、pH を中性に保つために添加剤を追加した点である（表 2.7.1.1-3）。

原薬の溶解、pH 調整、濾過滅菌及び無菌充填などの一般的な製造工程に変更はなかった。

表 2.7.1.1-3　臨床開発中に行われたブトリシラン製剤の変更

Study	Nominal Dosage Strength	Excipients	Presentation
Study 001	Aqueous solution of 165 mg/mL vutrisiran DS free acid form (equivalent to 175 mg/mL vutrisiran sodium salt form) formulated with water for injection	Water for injection	Vial
HELIOS-A	Aqueous solution of 50 mg/mL vutrisiran DS free acid form (equivalent to 53 mg/mL sodium salt form) formulated in 10 mM sodium phosphate, 110 mM sodium chloride, pH 7	Sodium phosphate (mono and dibasic) Sodium chloride Water for injection	Vial, PFS-S

Abbreviations:　DS=drug substance; PFS-S=prefilled syringe with passive needle safety system.

Source:　[3.2.P.2.2].

製剤濃度及び製剤処方の変更は、製剤の品質及び安定性に影響を及ぼさなかった（[3.2.P.2.2]、[3.2.P.2.4]参照）。

ブトリシランは高極性の水溶性物質（室温条件下の溶解度は約 [redacted]mg/mL）で、類似の N-アセチルガラクトサミン（GalNAc）結合 siRNA 分子を用いた非臨床試験の結果から、皮下投与後のバイオアベイラビリティはほぼ 100%に達すると予想される。臨床試験では、ブトリシラン 25 mg を投与したときの血漿中ブトリシランの曝露量は HELIOS-A 試験と 001 試験で同程度であった（図 2.7.1.3-1）。最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は hATTR アミロイドーシス患者で約 3 時間及び健康被験者で約 4 時間であり、ブトリシランの速やかな吸収が認められた（表 2.7.1.3-1）。したがって、ブトリシランの製剤濃度及び製剤処方の変更（表 2.7.1.1-3）によって、皮下投与後の薬物動態（PK）に差は生じなかった（2.7.1.3 項）。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。この判断は、米国食品医薬品局（FDA）ガイダンス Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs - General Considerations（Draft March 2014）及び欧州医薬品庁（EMA）欧州医薬品評価委員会（CHMP）Guideline on the Investigation of Bioequivalence（CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr, January 2010）にも則している。

（2）　容器施栓系の変更

HELIOS-A 試験の 9 ヵ月間の有効性の主要解析期間終了後に、ブトリシランの PFS-S 製剤が導入された。PFS-S 製剤とバイアル製剤の製剤処方は同一である（表 2.7.1.1-3）。

<u>ブトリシランのバイアル製剤と PFS-S 製剤の同等性比較</u>

バイアルと PFS-S の容器はいずれもタイプ I のホウケイ酸ガラス製であることから、製剤と容器との相互作用は同様である。また、バイアルと PFS-S のストッパーはいずれも同等のポリマー素材を用いており、製剤に対する適合性は同様である。PFS-S にはニードル及びシリコン潤滑剤が含まれるが、原薬の特性や単純な緩衝液で調製した製剤であることを考慮すると、ブトリシランに及ぼす影響は最小限であると考えられる。容器施栓系の変更の詳細については[3.2.P.2.4]を参照のこと。

ブトリシランの PK 及び薬力学（PD）に、容器施栓系の変更による影響は認められなかった（2.7.1.3 項）。

2.7.1.1.4　薬物動態、薬力学及び抗薬物抗体の評価に用いた生体試料分析法

2.7.1.1.4.1　生体試料分析法の概要

臨床試験の主な評価項目の評価に用いた生体試料分析法及び各バリデーション結果の概要を表 2.7.1.1-4 に示す。また、感度、真度及び精度などの性能特性に重点を置いた、分析法バリデーションに関する詳細な概要表を 2.7.1.5 項に示す。ブトリシランとパチシランの PK、PD 及び免疫原性の分析法を以下に示す。

（1）　ヒト血漿中及び尿中のブトリシランの分析法

バリデートした液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析－高分解能精密質量分析（LC/MS-HRAM）法を用い、001 試験では血漿中及び尿中、HELIOS-A 試験では血漿中のブトリシランのアンチセンス鎖濃度を測定し、ブトリシランの PK を評価した。分析法の詳細については 2.7.1.1.4.2（1）項を参照のこと。

健康被験者にブトリシラン 50 mg を単回投与したとき､循環血中から主要な代謝物は確認されなかった。したがって、HELIOS-A 試験では代謝物の定量を実施しなかった。詳細については[2.7.2.3.1.1（3）]項及び[4.2.2.4-1] 報告書 BA16004 を参照のこと。

（2）　ヒト血漿中のパチシラン及び脂質添加剤の分析法

パチシラン（HELIOS-A 試験の対照薬）は五つの成分､すなわち原薬である ALN-18328（*TTR* mRNA を標的とする siRNA）と四つの脂質添加剤（(6Z, 9Z, 28Z, 31Z)-heptatriaconta-6, 9, 28, 31-tetraen-19-yl-4-(dimethylamino) butanoate［DLin-MC3-DMA］、(α (3’-([1,2-di(myristyloxy)proponoxyy]carbonylamino)propyl)-ω-methoxy, polyoxyethylene); (R)-methoxy-PEG_{2000}-carbamoyl-di-O-myristyl-sn-glyceride［PEG_{2000}-C-DMG］、1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine［DSPC］､コレステロール）からなる。HELIOS-A 試験では、蛍光プローブとハイブリダイゼーションさせてできた二本鎖を蛍光検出－高速液体クロマトグラフィー（HPLC/FD）で分離させて血漿中アンチセンス鎖濃度を測定し（Atto-Probe HPLC 法）、パチシランの PK を評価した。また、液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いて血漿中の二つの添加剤（DLin-MC3-DMA、PEG_{2000}-C-DMG）を測定した。

パチシランの PK 評価法は､以前に提出したパチシランの製造販売承認申請資料中の評価法と同一である。

分析法の詳細については 2.7.1.1.4.2（2）項及び 2.7.1.1.4.2（3）項を参照のこと。

（3）　ブトリシラン及びパチシランの薬力学評価に用いた分析法

独自に開発したサンドイッチ酵素結合免疫吸着測定（ELISA）法を用いて主要 PD バイオマーカーである血清中 TTR 濃度を測定し、PD を評価した。TTR 濃度低下に伴う二次的効果のバイオマーカーであるビタミン A は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いた市販の分析法で測定した。

分析法の詳細については 2.7.1.1.4.3（1）項及び 2.7.1.1.4.3（2）項を参照のこと。

（4）　抗薬物抗体評価に用いた分析法

ブトリシランの免疫原性を評価するため、バリデートした ELISA 法を用い、ブトリシランに対する血清中免疫グロブリン G（IgG）／免疫グロブリン M（IgM）抗体（抗薬物抗体［ADA］）を検出

した。本分析法で、分子全体（すなわち、GalNAc 部を含むブトリシラン原薬及びそのリンカー）に対する ADA を検出できる。本 ELISA 法では標的抗原捕捉に完全長ブトリシラン siRNA を用いるため、ブトリシランに対する ADA のほか、短鎖オリゴヌクレオチド、リンカー及び GalNAc 部に対する ADA も検出できると考えられる。

パチシラン表面に発現している PEG_{2000}-C-DMG に対する IgG/IgM 抗体を検出するためにバリデートした ELISA 法を開発した。本 ELISA 法は、パチシランの製造販売承認申請資料として過去に提出済みである。

分析法の詳細については 2.7.1.1.4.4（1）項及び 2.7.1.1.4.4（2）項を参照のこと。

（5）　探索的心臓バイオマーカー評価に用いた分析法

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）、トロポニン I 及びトロポニン T の三つの探索的心臓バイオマーカーの血清中濃度を、以下の市販イムノアッセイキットの使用説明書に従って測定した：

- NT-proBNP：カタログ番号 4842464160（Roche Diagnostics）
- トロポニン I：カタログ番号 B3P250；G4-5578/R04（Abbott Ireland Diagnostics Division）
- トロポニン T：カタログ番号 05092728190（Roche Diagnostics）

これらの分析法は、[redacted]社及び[redacted]社がバリデーション／適格性確認を行い、試料分析に適合していることを確認した。

（6）　分析法バリデーション及び適格性評価

すべての生体試料分析法は、分析法の開発及びバリデーション時点で施行されていた以下の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）に基づき開発された。

- FDA Bioanalytical Method Validation: Guidance for Industry（Draft September 2013, May 2018）
- FDA Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products – Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection（Draft December 2009; Draft April 2016; January 2019）
- FDA Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products（August 2014）
- FDA Biomarker Qualification: Evidentiary Framework（Draft December 2018）
- EMA Guideline on Bioanalytical Method Validation（EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 02, February 2012）
- EMA Guideline on Immunogenicity Assessment of Therapeutic Proteins（EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev. 1, December 2017）
- EMA 医薬品規制調和国際会議（ICH）Guideline M10 on Bioanalytical Method Validation（Draft 28 February 2019）
- 米国臨床検査標準委員会（CLSI）Design and Validation of Immunoassays for Assessment of Human Allergenicity of New Biotherapeutic Drugs; Approved Guideline（2011）

規制当局のガイドラインの基準並びに選択性、感度、真度及び再現性に関して要求される基準を満たすことを確認するため、以下の分析法のバリデーションを実施した。

- 血漿中及び尿中のブトリシラン濃度測定のための LC/MS-HRAM 法

- 血漿中 ALN-18328（パチシラン原薬）濃度測定のための Atto-Probe HPLC/FD 法
- 血漿中 DLin-MC3-DMA 及び PEG_{2000}-C-DMG の濃度測定のための LC-MS/MS 法
- 血清中 TTR 濃度測定のための ELISA 法
- 血清中のブトリシランに対する IgG/IgM 抗体検出のための ELISA 法
- 血清中のパチシランに対する IgG/IgM 抗体（PEG_{2000}-C-DMG 特異的抗体）検出のための ELISA 法

以下の市販のビタミン A 分析法及び心臓バイオマーカーイムノアッセイ法については、製造業者、[redacted]社及び[redacted]社によって臨床試料分析のためのバリデーション／適格性確認が行われた。

- 血清中ビタミン A 濃度測定のための HPLC 法
- 血清中 NT-proBNP、トロポニン I 及びトロポニン T 濃度測定のためのイムノアッセイ法

表 2.7.1.1-4 PK、PD 及び ADA 解析に用いた生体試料分析法の概要

Analyte	Sample Matrix	Method Description	Assay Range	LLOQ	Accuracy Results (%RE)	Precision Results (%CV)	Validation Report Reference	Clinical Study
Vutrisiran	Plasma	LC/MS-HRAM	10.0 – 1000 ng/mL	10.0 ng/mL	≤ ± 15% (≤ ± 20% at LLOQ)	≤15% (≤20% at LLOQ)	[5.3.1.4-7] TSLR15-251	Study 001, HELIOS-A
Vutrisiran	Urine	LC/MS-HRAM	10.0 – 1000 ng/mL	10.0 ng/mL	≤ ± 15% (≤ ± 20% at LLOQ)	≤15% (≤20% at LLOQ)	[5.3.1.4-8] TSLR15-252	Study 001, HELIOS-A
Patisiran DS ALN-18328	Plasma	Atto-Probe + HPLC/FD	1.00 – 250 ng/mL	1.00 ng/mL	≤ ± 15% (≤ ± 20% at LLOQ)	≤15% (≤20% at LLOQ)	[5.3.1.4-6] TSLR11-050	HELIOS-A
DLin-MC3-DMA (Patisiran DP LNP component)	Plasma	LC-MS/MS (low range)	0.500 – 100 ng/mL	0.500 ng/mL	≤ ± 15% (≤ ± 20% at LLOQ)	≤15% (≤20% at LLOQ)	[5.3.1.4-4] TSLR10-041L	HELIOS-A
DLin-MC3-DMA (Patisiran DP LNP component)	Plasma	LC-MS/MS (high range)	50.0 – 50,000 ng/mL	50.0 ng/mL	≤ ± 15% (≤ ± 20% at LLOQ)	≤15% (≤20% at LLOQ)	[5.3.1.4-3] TSLR10-041H	HELIOS-A
PEG_{2000}-C-DMG (Patisiran DP LNP component)	Plasma	LC-MS/MS	5 – 5000 ng/mL	5 ng/mL	≤ ± 15% (≤ ± 20% at LLOQ)	≤15% (≤20% at LLOQ)	[5.3.1.4-5] TSLR10-049	HELIOS-A
Transthyretin	Serum	ELISA	1.13 – 69.44 ng/mL	1.13 ng/mL	≤ ± 20%	≤20%	[4.2.2.1-1] 302417	Study 001, HELIOS-A
Vitamin A	Serum	HPLC (commercial)	0.1 – 1.73 mg/mL	0.1 mg/L	≤5%[a]	≤5%	[5.3.1.4-9] VR-GCL-US-2017-09-0064	Study 001, HELIOS-A

表 2.7.1.1-4 PK、PD 及び ADA 解析に用いた生体試料分析法の概要（続き）

Analyte	Sample Matrix	Method Description	Assay Range	LLOQ	Accuracy Results (%RE)	Precision Results (%CV)	Validation Report Reference	Clinical Study
ADA for vutrisiran	Serum	ELISA	NA	90.6 ng/mL	NA	≤25%	[5.3.1.4-2] 3001240	Study 001, HELIOS-A
ADA for patisiran	Serum	ELISA	NA	250 ng/mL	NA	≤25%	[5.3.1.4-1] 303458	HELIOS-A

Abbreviations: ADA=anti-drug antibody; CV=coefficient of variation; DLin-MC3-DMA=Patisiran lipid excipient; (6Z, 9Z, 28Z, 31Z)-heptatriaconta-6, 9, 28, 31-tetraen-19-yl-4-(dimethylamino) butanoate; DP=drug product; DS=drug substance; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; HPLC=high-performance liquid chromatography; HPLC/FD=high-performance liquid chromatography with fluorescence detection; LC/MS-HRAM=liquid chromatography/tandem mass spectrometry-high resolution accurate mass; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantitation; LNP=lipid nanoparticle; NA=not applicable; PD=pharmacodynamics; PEG_{2000}-C-DMG=Patisiran lipid excipient; (α (3' ([1,2 di(myristyloxy)proponoxyy]carbonylamino)propyl)-ω-methoxy, polyoxyethylene); (R)-methoxy-PEG_{2000}-carbamoyl-di-O-myristyl-sn-glyceride; PK=pharmacokinetics; RE=relative error.

a 値は%bias を示す。

2.7.1.1.4.2 薬物動態解析に用いた生体試料分析法

（1） ヒト血漿中及び尿中ブトリシラン濃度測定のための LC/MS-HRAM 法

バリデートした LC/MS-HRAM 法を用いて、001 試験で血漿中及び尿中ブトリシランを、HELIOS-A 試験で血漿中ブトリシランを定量した（[5.3.1.4-7] バリデーション報告書 TSLR15-251、[5.3.1.4-8] バリデーション報告書 TSLR15-252、表 2.7.1.5-1、表 2.7.1.5-2 参照）。

血漿試料を液液抽出、尿試料を保持型液液抽出で前処理後、LC/MS-HRAM 法で分析した。内標準試料に対する検量線用標準試料のピーク面積比に基づき、$1/x^2$ 重み付け最小二乗回帰分析によって線形検量線を作成した。ブトリシラン濃度は、アンチセンス鎖濃度を基にした完全長二本鎖 siRNA の濃度として報告された。

分析法のバリデーション

LC/MS-HRAM 法のバリデーション結果を以下に示す。

- 感度（血漿及び尿ともに定量下限は 10.0 ng/mL）
- 真度（理論値との%差は ± 15%以内、定量下限では ± 20%以内）
- 精度（分析法内及び分析法間の%変動係数［CV］は 15%以下、定量下限では 20%以下）
- 選択性（ブトリシラン及び内標準試料ともにピーク保持時間にマトリックス由来の干渉ピークが現れなかった）
- 再現性（マトリックス中で再現性あり）

抽出回収率、希釈直線性、マトリックス効果、前処理後試料の安定性、溶血及び脂質による干渉（血漿のみ）、全血中での安定性、バッチサイズ並びに注入キャリーオーバーについてもバリデーションを実施した。

血漿中及び尿中のブトリシランの安定性を、室温（ベンチトップ）、−20°C、−70°C、凍結／融解サイクル中及び前処理後の試料（5°C）で評価した。

薬物動態評価用試料の実試料再分析（ISR）

ブトリシランは PK 評価の主要な分析対象物質であることから、001 試験で経時的に採取した試料を対象に ISR を実施し、血漿中及び尿中ブトリシラン濃度測定の試験内再現性を評価した。規制当局のガイダンスに従って適格な試料を再分析した。

被験者 44 例から採取した計 100 サンプルの血漿試料及び 50 例から採取した計 62 サンプルの尿試料を用いて ISR を評価した。

FDA ガイダンス（FDA Bioanalytical Method Validation: Guidance for Industry, May 2018）によると、評価試料の 67%以上で初回分析値と再分析値の差が 20%以内であれば、ISR は再現性を満たすと評価される。この基準に該当する 001 試験の血漿中 PK 評価用試料及び尿中 PK 評価用試料は、それぞれ 95.0%及び 85.5%であった（表 2.7.1.1-5）。したがって、今回バリデートした LC/MS-HRAM 法は許容できる再現性を有し、報告値が妥当であることが示された。

表 2.7.1.1-5　　001 試験：ブトリシランアンチセンス鎖の ISR

Analyte	Sample Matrix	Samples Passed[a] / Samples Tested[b] (n/N)	Passing Rate (%)
Vutrisiran	Plasma	95/100	95.0
Vutrisiran	Urine	53/62	85.5

Abbreviations:　ISR=Incurred Sample Reanalysis.

a 初回分析値と再分析値の差が 20%以内。

b 複数の試料（血漿及び尿）が ISR のため繰り返し測定された。そのうち、分析上の理由（例：キャリーオーバー、希釈に関する不適切な品質管理）や定量上限を上回るなどの理由で、いくつかの試料では数値データが得られず相対差（%）を算出できなかった。したがって、これらの試料を ISR 評価実施試料数に含めていない。しかし、標準作業手順書に規定された ISR 評価に必要な試料数を満たしており、データ品質や試験の完全性に影響を及ぼさなかった。

Source:　[5.3.3.1-1] Bioanalytical Report 8347350.

（2）　ヒト血漿中パチシラン濃度測定のための Atto-Probe HPLC/FD 法

バリデートした Atto-Probe HPLC/FD 法を用いて、HELIOS-A 試験で血漿中のパチシラン原薬（ALN-18328）を定量した（[5.3.1.4-6] バリデーション報告書 TSLR11-050、表 2.7.1.5-3 参照）。総パチシランには、脂質ナノ粒子（LNP）に封入されているパチシランと遊離パチシラン（LNP に封入されていないパチシラン）が含まれる。標識した相補鎖であるオリゴヌクレオチド Atto-Probe がパチシランのアンチセンス鎖と結合してプローブ : アンチセンスの二本鎖を形成する。この二本鎖をイオン交換クロマトグラフィー（HPLC）で分離する。

分析法のバリデーション

Atto-Probe HPLC/FD 法のバリデーション結果を以下に示す。

- 感度（定量下限は 1.00 ng/mL）
- 真度（理論値との%差は ± 15%以内、定量下限では ± 20%以内）
- 精度（日内及び日間の%CV は 15%以下、定量下限では 20%以下）
- 選択性（異なるロットのブランクマトリックスで分析対象の保持時間に大きな干渉ピークが現れなかった）
- 再現性（前処理後試料の再注入での再現性あり）

再注入での再現性、注入キャリーオーバー、希釈の妥当性及び直線性、溶血による干渉、DLin-MC3-DMA 及び PEG_{2000}-C-DMG による干渉、全血中での安定性、バッチサイズ並びに高脂血症による影響についてもバリデーションを実施した。

血漿中パチシランの安定性を、室温（ベンチトップ）、−20˚C、−70˚C、凍結／融解サイクル中及び前処理後試料中（1˚C～8˚C、再注入時）で評価した。

（3）　ヒト血漿中 DLin-MC3-DMA 及び PEG_{2000}-C-DMG 濃度測定のための LC-MS/MS 法

バリデートした LC-MS/MS 法を用いて、血漿中の DLin-MC3-DMA 及び PEG_{2000}-C-DMG を定量した（DLin-MC3-DMA の低濃度は[5.3.1.4-4] バリデーション報告書 TSLR10-041L、表 2.7.1.5-4 参照、DLin-MC3-DMA の高濃度は[5.3.1.4-3] バリデーション報告書 TSLR10-041H、表 2.7.1.5-5 参照、

PEG$_{2000}$-C-DMG は[5.3.1.4-5] バリデーション報告書 TSLR10-049、表 2.7.1.5-6 参照）。本分析法では、除タンパク処理後に、MS/MS トランジションを測定した。

分析法のバリデーション

LC-MS/MS 法のバリデーション結果を以下に示す。

- 感度（血漿中 DLin-MC3-DMA の定量下限は 0.500 ng/mL［低濃度］及び 50.0 ng/mL［高濃度］、血漿中 PEG$_{2000}$-C-DMG の定量下限は 5.00 ng/mL）
- 真度（理論値との%差は ± 15%以内、定量下限では ± 20%以内）
- 精度（日内及び日間の%CV は 15%以下、定量下限では 20%以下）
- 選択性（異なるロットのブランクマトリックスで分析対象の保持時間に大きな干渉ピークが現れなかった）
- 再現性（マトリックス中で再現性あり）

2.7.1.1.4.3　薬力学的解析に用いた生体試料分析法

（1）　ヒト血清中 TTR 濃度測定のための ELISA 法

血清中 TTR を定量するサンドイッチ ELISA 法を開発し、バリデーションを実施した（表 2.7.1.5-7、[4.2.2.1-1] バリデーション報告書 302417 参照）。

分析法のバリデーション

サンドイッチ ELISA 法のバリデーション結果を以下に示す。

- 感度（血清中定量下限は 1.13 ng/mL）
- 真度（定量下限、低濃度、中濃度、高濃度及び定量上限での quality control［QC］試料の分析単位内及び分析単位間の差［%］は ± 20%以内）
- 精度（上記と同一の QC 試料での分析単位内及び分析単位間の%CV は 20%以下）
- 選択性（内標準物質として定量下限～低濃度の QC 試料を血清に添加した場合、実試料のマトリックスの ± 20%以内の回収率を示した）

平行性（希釈直線性）、薬物の干渉、プロゾーン現象についてもバリデーションを実施した。

血清中 TTR の安定性を、室温及び 4°C、凍結／融解サイクル中並びに長期凍結保存（−80°C）後で評価した。

（2）　ヒト血清中ビタミン A 濃度測定のための HPLC 法

血清中ビタミン A の定量的測定のため、HPLC を用いた市販の分析法（オーダー番号 34000；Chromsystems Instruments and Chemicals GmbH）を用いた（表 2.7.1.1-4）。既知量の内標準物質が各試料に添加され、1 回の沈殿処理後、紫外線による検出が行われた。本分析法は、[redacted] 社及び [redacted] 社によって規格に適合していることを確認することでバリデートされた。

2.7.1.1.4.4　ヒト血清中抗薬物抗体評価に用いた生体試料分析法

（1）　ブトリシラン特異的 IgG 及び IgM 抗体検出のための ELISA 法

バリデートした ELISA 法を用いて血清中の抗ブトリシラン IgG/IgM 抗体を測定し、ブトリシランの免疫原性を評価した（[5.3.1.4-2] バリデーション報告書 3001240、表 2.7.1.5-8 参照）。

リン酸化したブトリシランを、ブトリシランの抗原エピトープをブロックすることなく分析プレートに共有結合させた（図 2.7.1.1-2）。本分析法では、捕捉した血清中 ADA（又は陽性対照）を、西洋ワサビペルオキシダーゼ標識ヤギ抗ヒト IgG/IgM（又は抗ウサギ IgG）抗体を用いて検出した。基質（3,3’,5,5’-tetramethylbenzidine［TMB］）を添加して発色させ、吸光度（A_{450nm}）を測定し、血清中の抗ブトリシラン IgG/IgM 抗体量を算出した。

ウサギ抗ブトリシラン抗体陽性対照（anti-KLH-ALN-TTRSC）は、同じ GalNAc 部とリンカー部を有する類似のフッ素含有 siRNA に対する抗体として作成された。この陽性対照はブトリシランに特異的に結合することが確認されており、分析プレートの許容基準、分析法の感度及びその他のバリデーション評価に用いられた。

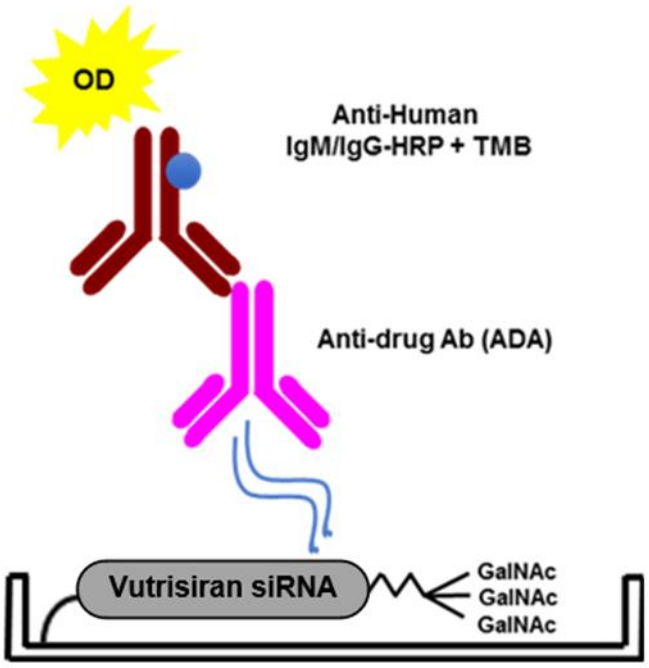
最初に試料のスクリーニング分析を実施し、ADA について陽性反応を示した試料を対象に確認分析を実施した。確認分析で陽性となった試料のみを ADA 陽性と判定した。

スクリーニング分析の試料は、平均 A_{450nm} がプレート特異的カットポイント（PSCP）以上であれば陽性の可能性ありと判断された。この PSCP は、分析プレートの陰性対照の A_{450nm}（中央値）にスクリーニング正規化係数（正常血清試料 60 サンプルを用いたバリデーションから決定）を乗じた値である。スクリーニング正規化係数は、正常血清試料 60 サンプルのバリデーションデータから分析上の外れ値及び生物学的な外れ値を除いた後の 95 パーセンタイル値を基に、偽陽性率を 5%と設定して算出した。

確認分析の試料は、ブトリシラン添加試料と無添加試料との間のシグナル阻害率（%）が確認分析でのカットポイント（シグナル阻害率 24.8%、バリデーション時に決定）以上、かつ無添加試料の値が PSCP 以上であれば陽性と判断された。確認分析でのカットポイントは、正常血清試料 60 サンプルのバリデーションデータから分析上の外れ値及び生物学的な外れ値を除いた後の 99 パーセンタイル値を基にした統計学的解析から算出した。

詳細については[5.3.1.4-2] バリデーション報告書 3001240 を参照のこと。

図 2.7.1.1-2 IgG/IgM 抗体検出のための ELISA 法の概要図



Abbreviations: Ab=antibody; ADA=anti-drug antibody; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; GalNAc=N-acetyl galactosamine; HRP=horseradish peroxidase; IgG=immunoglobulin G; IgM=immunoglobulin M; OD=optical density; siRNA=small interfering ribonucleic acid; TMB=3,3',5,5'-tetramethylbenzidine.

注：センス鎖 3'末端を介してプレートに結合する。

分析法のバリデーション

本分析法のバリデーション結果を以下に示す。

- 感度（無希釈血清中での分析感度は 90.6 ng/mL）
- 精度（分析単位内及び分析単位間の%CV は 25%以下）

最小希釈倍率（MRD）は 50 倍（1/50）であった。

バリデートした ELISA 法では、スクリーニング分析、確認分析及び抗体価分析のカットポイントを定めた。また、選択性、薬剤耐性、溶血の影響、スクリーニング分析及び確認分析のマトリックス選択性、プロゾーン現象、抗体価の精度並びに頑健性についてもバリデーションを実施した。

マトリックス（ヒト血清）中のウサギ抗ブトリシラン抗体陽性対照の−80°C での長期保存安定性は、990 日間安定性評価で確立されている（[5.3.1.4-10] 報告書 3000258 改訂 1 版参照）。

（2） パチシラン特異的 IgG 及び IgM 抗体検出のための ELISA 法

バリデートした独自の ELISA 法を用いて PEG_{2000}-C-DMG に特異的な血清中 IgG/IgM 抗体を測定し、パチシランの免疫原性を評価した（[5.3.1.4-1] バリデーション報告書 303458、表 2.7.1.5-9 参照）。本分析法では PEG_{2000}-C-DMG をプレートにコーティングし、捕捉した ADA を抗ヒト IgG/IgM 抗体を用いて検出した。市販の抗ポリエチレングリコール（PEG）ウサギモノクローナル抗体（又はアッセイ法開発中は抗 PEG ウサギポリクローナル抗体）を分析法バリデーションの陽性対照として用い

た。PEG_{2000}-C-DMG とパチシランはいずれもこれらの抗体を競合的に阻害し、陽性対照抗体としての適切性が立証された。ADA の生体試料分析法は、アッセイ法の開発及びバリデーション時点で施行されていた FDA ガイダンス及びホワイトペーパーに従ってバリデーションを行った。

最初に、スクリーニング分析によって血清試料中の ADA の存在を評価し、ADA について陽性反応を示した試料を対象に確認分析を実施した。確認分析で陽性となった試料の抗体価を分析した。

分析法のバリデーション

本分析法のバリデーション結果を以下に示す。

- 感度（分析感度は 250 ng/mL）
- 精度（分析単位内及び分析単位間の%CV は 25%以下）

MRD は 40 倍であった。

中和活性分析法

ADA によってブトリシラン又はパチシランの機能活性が抑制されると、血清中 TTR 濃度（臨床試験でのブトリシラン又はパチシランの頑健な PD バイオマーカー）の低下の程度が小さくなるため、機能活性の抑制を容易かつ確実に検出できる。したがって、ブトリシラン又はパチシランに対する ADA の中和活性分析法を構築しなかった。ADA 陽性患者と ADA 陰性患者との間で血清中 TTR 濃度を比較することによって、中和活性に対する ADA の影響を適切に評価できると考えられた。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

ブトリシランの二つの臨床試験（001 試験及び HELIOS-A 試験）で PK、PD 及び ADA を評価した。PK、PD 及び ADA の評価結果については[2.7.2.2]項を参照のこと。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

ブトリシランの PK 及び PD の結果は、試験間で一貫していた。001 試験と HELIOS-A 試験の PK 及び PD データの比較結果を[2.7.2.3]項に示し、以下に簡潔に要約した。

また、両試験の PK 及び PD 併合データをモデルに当てはめて解析し、モデリングの結果を実測データの裏付けに用いた（[2.7.2.3]項参照）。

2.7.1.3.1　薬物動態評価結果

001 試験では経時的に採取した試料及び HELIOS-A 試験ではスパースサンプリング（少数点採血）試料に基づいて、ブトリシランの PK を評価した。各試験の投与レジメンについては表 2.7.1.1-1 を参照のこと。

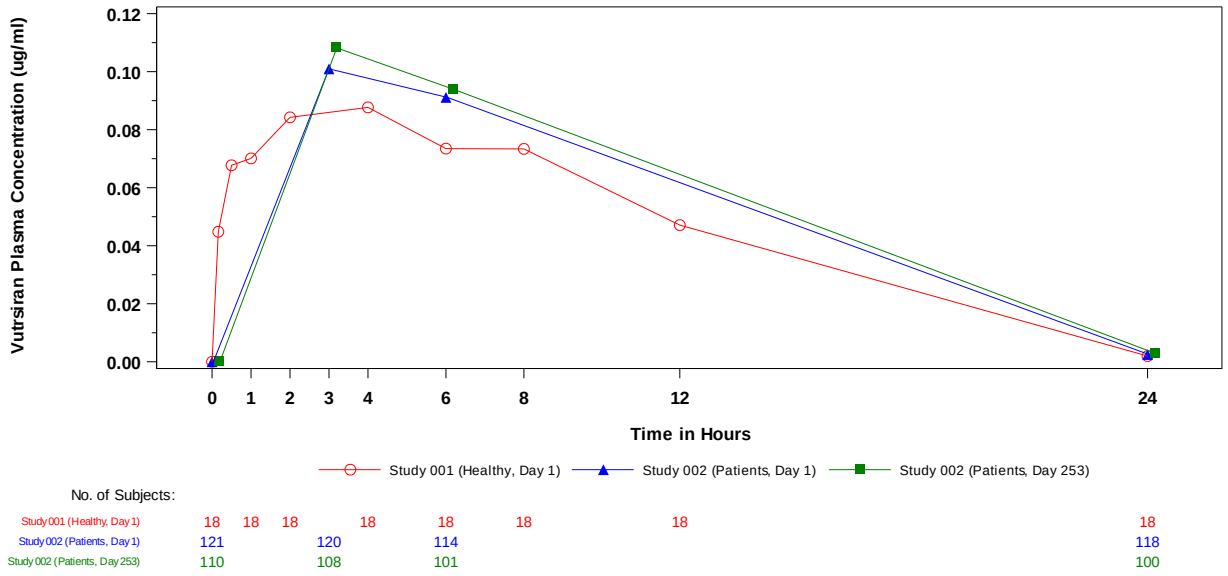
001 試験で健康被験者を対象にブトリシランを単回投与したとき及び HELIOS-A 試験で hATTR アミロイドーシス患者を対象にブトリシランを反復（3 ヵ月に 1 回［q3M］）投与したときのブトリシランの PK を以下に示す。

- ブトリシランは投与後速やかに吸収され、t_{max} は投与後 3～5 時間であった。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血漿中濃度は、4～7.5 時間の半減期で低下した。
- 5～300 mg の用量範囲で、ブトリシランの最高血漿中濃度（C_{max}）は用量比例性を示したが、投与開始後 0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）及び最

終濃度測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t(last)}$）の増加は用量比をわずかに上回った。

- ブトリシラン 25 mg を単回又は反復投与したときの血漿中濃度プロファイルは健康被験者と hATTR アミロイドーシス患者で類似していた（図 2.7.1.3-1、表 2.7.1.3-1）。ブトリシランの血漿中濃度は速やかに低下し、投与 24 時間後までに定量下限に達したことから、健康被験者及び hATTR アミロイドーシス患者のいずれも、ブトリシランが肝細胞へ効率的に取り込まれることが示された（[2.7.2.2.1.3（1）]項、[2.7.2.2.2.2（2）1）]項参照）。
- HELIOS-A 試験で推奨レジメンである 25 mg q3M 投与を行ったところ、C_{max} 及び投与開始後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24}$）は反復投与時と初回投与時で同程度であり、蓄積性はなく、経時的な PK の変化は認められないことが示された（図 2.7.1.3-1、表 2.7.1.3-1）。

図 2.7.1.3-1　001 試験及び HELIOS-A 試験：ブトリシラン 25 mg 単回投与時（健康被験者）及びブトリシラン 25 mg q3M 投与時（1 回目及び 3 回目、hATTR アミロイドーシス患者）の平均血漿中ブトリシラン濃度－時間プロファイル



Abbreviations: hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); LLOQ=lower limit of quantitation; q3M=once every 3 months.

注：LLOQ=10 ng/mL

Source: [5.3.5.3-1]「2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies Tables, Figures, and Listings」, Figure 13.

表 2.7.1.3-1 試験別及び対象集団別のブトリシランの PK パラメータ推定値（平均値［SD］）

Study	Population SD/MD	Dose (mg)	N	t_{max} (h)[a]	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0\text{-}t(last)}$ (h· µg/mL)[b]	$AUC_{0\text{-}24}$ (h· µg/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (h· µg/mL)	$t_{1/2}$ (h)
001	Healthy subjects; SD	25	18[c]	4.00 (0.17, 12.0)	0.0984 (0.0398)	0.916 (0.212)	1.03 (0.165)[d]	1.11(0.190)[e]	4.76 (1.98)[e]
HELIOS-A	Patients; MD 1st Dose (Day 1)	25, q3M	120	3.12 (2.0, 6.6)	0.11 (0.09)	ND	0.79 (0.31)[f]	ND	ND
	3rd Dose (Day 253)	25, q3M	108[g]	3.00 (2.0, 6.6)	0.12 (0.07)	ND	0.80 (0.28)[h]	ND	ND

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24}$=area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; $AUC_{0\text{-}\infty}$=area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}t(last)}$= area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing to the last measurable concentration; C_{max}=maximum plasma concentration; MD=multiple dose; ND=not determined; PK=pharmacokinetics; q3M=once every 3 months; SD=single dose or standard deviation; $t_{1/2}$=elimination half-life, t_{max}=time to reach maximum concentration.

注：001 試験の結果は[2.7.2.2.1.3]項、HELIOS-A 試験の結果は[2.7.2.2.2.2（2）]項から要約した。

a t_{max} を中央値（最小値、最大値）で示す。

b $AUC_{0\text{-}t(last)}$は試験ごとに異なる PK 評価用試料採取期間から算出した（PK 評価用試料採取のスケジュールは[2.7.2] 表 2.7.2.1-3 参照）。

c 日本人からなる 1 コホート（N=6）を含む。

d N=3

e N=4

f N=20

g 評価可能な血漿試料を有する PK 解析対象集団の被験者数

h N=19

Source: [2.7 2] 表 2.7.2.2-3; [5.3.3.1-1] ALN-TTRSC02-001 PK Report, Table 7.

2.7.1.3.1.1 製剤組成の変更が PK に及ぼす影響：001 試験及び HELIOS-A 試験

001 試験では注射用水で製剤化されたブトリシラン製剤が用いられ、HELIOS-A 試験ではリン酸緩衝液で製剤化されたブトリシラン製剤が用いられている（表 2.7.1.1-3）。Day 1 投与後の PK パラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は両試験で類似しており、製剤処方の変更は試験間でブトリシランの PK に影響を及ぼさなかった（表 2.7.1.3-1）。

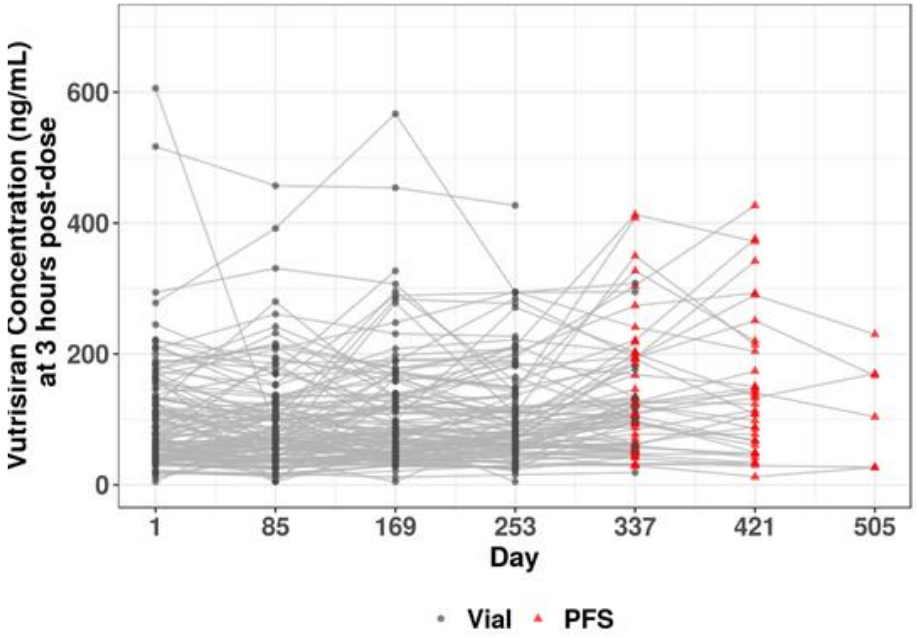
2.7.1.3.1.2 投与形態の変更が PK に及ぼす影響：バイアルとシリンジを用いた投与又は PFS-S を用いた投与

001 試験ではバイアルとシリンジを用いて、HELIOS-A 試験ではバイアルとシリンジ、又は PFS-S を用いてブトリシランを投与している（表 2.7.1.1-3）。

HELIOS-A 試験の主要解析時点（Month 9）で、PFS-S を用いてブトリシランを 1 回以上投与され、評価可能な PK データを有する hATTR アミロイドーシス患者は 122 例中 65 例（53%）であった（[5.3.3.5-1] Population Pharmacokinetic Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Healthy Subjects and Patients with Hereditary Transthyretin-mediated (hATTR) Amyloidosis、5.3.2 項参照）。Day 337 時点では患者の大半が PFS-S を用いた投与に切り替えられており、Day 421 及び Day 505 時点ではすべての患者が PFS-S を用いてブトリシランを投与されている。

バイアルとシリンジを用いた投与と PFS-S を用いた投与について、投与 3 時間後の血漿中ブトリシラン濃度を各来院時に評価した（図 2.7.1.3-2）。各来院時の血漿中ブトリシランの濃度範囲はいずれの投与形態で投与した場合も同様であり、明らかな差は認められなかった。

図 2.7.1.3-2 HELIOS-A 試験：バイアルとシリンジを用いた投与と PFS-S を用いた投与の投与 3 時間後の血漿中ブトリシラン濃度（各来院時）

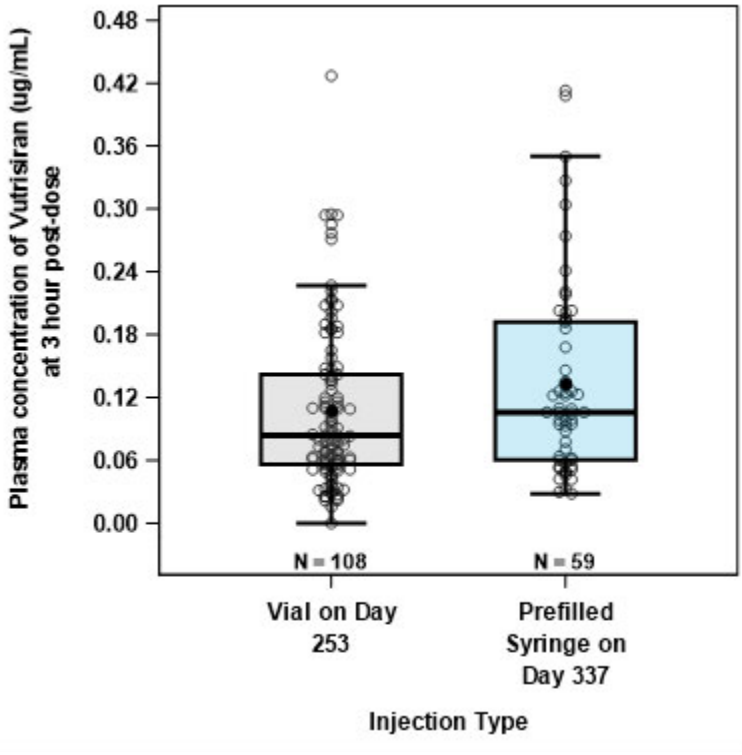


Abbreviations: PFS-S=prefilled syringe with passive needle safety system.

Source: [5.3.3.5-1] Population Pharmacokinetic Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Healthy Subjects and Patients with Hereditary Transthyretin-mediated (hATTR) Amyloidosis, Figure 4.

各投与方法の投与 3 時間後の血漿中ブトリシラン濃度（中央値）は、バイアルとシリンジを用いた投与（0.0839 µg/mL）と比較して PFS-S を用いた投与（0.1060 µg/mL）で約 26%高かったが（[5.3.5.3-1]「2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies Tables, Figures, and Listings」Table 17 参照）、2 つの投与方法で血漿中ブトリシラン濃度の範囲は重なっていた（図 2.7.1.3-3）。したがって、バイアルとシリンジを用いた投与から PFS-S を用いた投与への投与形態の変更によるブトリシランの PK への影響はないと結論付けられる。

図 2.7.1.3-3 HELIOS-A 試験：投与 3 時間後の血漿中ブトリシラン濃度の比較－バイアルとシリンジを用いた投与（Day 253）と PFS-S を用いた投与（Day 337）（PK 解析対象集団）



Abbreviations: PFS-S=prefilled syringe with passive needle safety system; PK=pharmacokinetics.

注 : バイアルとシリンジを用いた投与のボックスプロットは、Day 253 の投与 3 時間後の血漿中ブトリシラン濃度（µg/mL）を示す。PFS-S を用いた投与のボックスプロットは、Day 337 の投与 3 時間後の血漿中ブトリシラン濃度（µg/mL）を示す。

Source: [5.3.5.3-1]「2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies Tables, Figures, and Listings」, Figure 15.1.

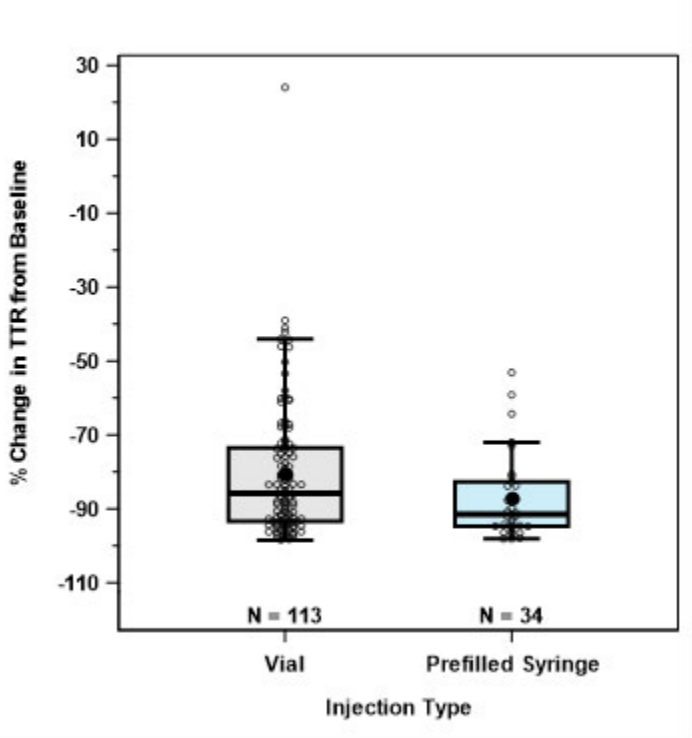
2.7.1.3.2 薬力学の結果

ブトリシランが TTR 及びビタミン A（TTR 濃度低下に伴う二次的効果のバイオマーカー）の血清中濃度の低下に及ぼす影響を、001 試験でブトリシラン 25 mg を投与された被験者と HELIOS-A 試験の被験者で比較した。

血清中 TTR 及びビタミン A の経時的な低下率（%）に基づき評価したブトリシランの PD の結果を以下に示す。

- ベースラインの TTR 濃度の中央値は、hATTR アミロイドーシス患者（203 μg/mL）と比較して健康被験者（275 μg/mL）でわずかに高かった（[5.3.3.1-1] 001 試験 CSR、Table 14.4.3.1、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.2.5.16 参照）。ベースラインのビタミン A 濃度の中央値も、hATTR アミロイドーシス患者（41.25 μg/dL）と比較して健康被験者（57.62 μg/dL［2.058 μmol/L］）でわずかに高かった。
- ブトリシラン 25 mg 投与時の PD 効果は 001 試験と HELIOS-A 試験で同程度であり、投与 90 日後の TTR 濃度のベースラインからの低下率（中央値）は、001 試験で 81.8%、HELIOS-A 試験で 73.6%であった。
- HELIOS-A 試験では、ブトリシランの q3M での反復投与で TTR 濃度は更に低下し、定常状態でのピーク時 TTR 濃度低下率は 86.5%、トラフ時 TTR 濃度低下率は 84.8%、時間平均 TTR 濃度低下率（Month 6～Month 9）は 83.6%であった（いずれも中央値）（[2.7.2.2.2.2（3）1）]項参照）。
- 001 試験では、ブトリシラン 25 mg を単回投与したとき、Day 314 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 60.6%で、TTR 濃度低下とビタミン A 濃度低下との間に強い相関が認められた（[2.7.2.2.1.3（4）]項参照）。HELIOS-A 試験では、ブトリシラン 25 mg を q3M で反復投与したとき、Month 9 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 66.5%であった（[2.7.2.2.2.2（3）2）]項参照）。
- HELIOS-A 試験では、バイアルとシリンジを用いた投与と PFS-S を用いた投与で、TTR 濃度のベースラインからの低下率は同程度であった（図 2.7.1.3-4）。したがって、いずれの投与形態でも、同様の PD 効果が得られる。

図 2.7.1.3-4 HELIOS-A 試験：ベースラインからの TTR 濃度の変化率（%）－バイアルとシリンジを用いた投与と PFS-S を用いた投与（mITT 集団）



Abbreviations: mITT=modified intent-to-treat; PFS-S=prefilled syringe with passive needle safety system; TTR=transthyretin.

注：バイアルとシリンジによる投与のボックスプロットは、Month 9 の投与前の TTR 濃度を表している。バイアルとシリンジによる投与は Day 253 に行われた。PFS-S による投与のボックスプロットは、Day 421 の投与前（直近の投与は Day 337）の TTR 濃度を表している。

Source: [5.3.5.3-1]「2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies Tables, Figures, and Listings」, Figure 15.2.

2.7.1.3.3 免疫原性の結果

ブトリシランの二つの臨床試験を通して、182 例がブトリシランを 1 回以上投与された。182 例中 179 例から得られた投与後の ADA データを以下に示す（[2.7.2.3.10.4]項参照）。

- ブトリシランを投与された被験者 179 例中 4 例（2.2%）で、治験期間中に新たに ADA が発現し、ブトリシラン治療下で誘導された ADA と判断された。これらの被験者の ADA 抗体価は低値であり（MRD は 50 倍）、いずれの被験者もその後の試料採取時点では ADA 陰性であった。
- ブトリシランを投与された 181 例中 2 例（1.1%）で、ベースライン時に ADA が陽性であった。これら 2 例の治験期間中の ADA 抗体価は安定又は 2 倍以下の上昇を示した。したがって、ブトリシラン投与によってブーストされた ADA は認められなかった。
- ADA は、最も早くて Day 29、最も遅くて Day 260 に発現し、時間的パターンは認められなかった。
- ADA はブトリシランの PK、PD、安全性プロファイルに影響を及ぼさず、HELIOS-A 試験では、有効性にも影響を及ぼさなかった。[2.7.2.3.10.4（2）]項～[2.7.2.3.10.4（5）]項を参照のこと。

2.7.1.3.4 まとめ

本剤の市販予定製剤は第 III 相試験に用いられた臨床製剤と同一である。バリデートした分析法はいずれも、本申請用データの作成に使用した血漿中及び尿中のブトリシラン、血漿中のパチシラン及び二つの添加剤、血清中の ADA、TTR 及びビタミン A の濃度を測定するのに適切であった。TTR 及びビタミン A の血清中濃度の低下は、001 試験と HELIOS-A 試験で同程度であった。ブトリシラン製剤の処方及び投与形態の変更（バイアルとシリンジから PFS-S）は、ブトリシランの PK 及び PD に影響を及ぼさなかった。ブトリシランが免疫原性を示す可能性は低く、ADA 発現は一過性かつ低抗体価であり、PK、PD、有効性及び安全性に影響を及ぼさなかった。

2.7.1.4 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.

2.7.1.5 付録

2.7.1.5.1 PK 解析に用いた生体試料分析法

各分析法の性能特性を以下に示す。

2.7.1.5.1.1　　ブトリシラン

表 2.7.1.5-1　　ヒト血漿中ブトリシラン濃度測定のための LC/MS-HRAM 法

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation Report: Quantitation of ALN-TTRSC02 in Human Plasma (K_2-EDTA) by Detection of A-131359 (Antisense) and A-131354 (Sense) by LC/MS-HRAM		
Method description	Human plasma samples spiked with internal standard (ALN-57213), processed by liquid/liquid extraction, and analyzed using LC/MS-HRAM		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Vutrisiran spiked into K_2-EDTA human plasma		
Validated assay range	10.0 ng/mL to 1,000 ng/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Vutrisiran spiked into K_2-EDTA human plasma at 10, 30, 400, and 800 ng/mL		
Minimum required dilutions (MRDs)	N/A		
Source and lot of reagents	Vutrisiran, Lot Nos. [redacted] and [redacted] Alnylam Pharmaceuticals ALN-57213 (internal standard), Lot No. [redacted] Alnylam Pharmaceuticals		
Regression model and weighting	Linear, $1/x^2$		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Section 5 of report TSLR15-251
	Cumulative accuracy (%Diff) from LLOQ to ULOQ	−9.0 to 3.0%	Table 2 of report TSLR15-251
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤6.3%	Table 2 of report TSLR15-251

表 2.7.1.5-1 ヒト血漿中ブトリシラン濃度測定のための LC/MS-HRAM 法（続き）

Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%Diff) in 4 QCs QCs for vutrisiran: 10, 30, 400, 800 ng/mL	−4.0 to 1.0%	Table 10 of report TSLR15-251
	Inter-batch %CV QCs for vutrisiran: 10, 30, 400, 800 ng/mL	≤11.3%	Table 10 of report TSLR15-251
	Total Error (TE) QCs for vutrisiran: 10, 30, 400, 800 ng/mL	N/A	N/A
Selectivity & matrix effect	Selectivity 6 individual lots of K_2-EDTA human plasma analyzed at LLOQ were within acceptable range (± 20.0%); overall % difference: −5.9. None of the 6 individual lots of blank human urine showed interference peaks at the retention time of the peak for both vutrisiran and ALN-57213 Matrix Effect Vutrisiran (approximately 30 ng/mL and 800 ng/mL) – mean Matrix Factor of 0.887 to 0.973 ALN-57213 (internal standard; 1000 ng/mL) – mean normalized Matrix Factor ranged from 0.946 to 1.06		Figure 8 to Figure 13, Table 18 and Table 20 of report TSLR15-251
Interference & specificity	Interference No significant interference found at the retention time of interest for vutrisiran or internal standard Quantitation of vutrisiran was not adversely impacted by 30.0 ng/mL of tafamidis. Specificity N/A		Section 9.4, Figure 3, and Figure 4, Table F1, and Appendix F of report TSLR15-251
Hemolysis effect	No impact on assay performance One lot tested demonstrated a % difference of 2.7 at 30 ng/mL and 12.4% at 800 ng/mL		Table 26 of report TSLR15-251
Lipemic effect	No impact on assay performance One lot tested demonstrated a % difference of −1.7 at 30 ng/mL and 5.5% at 800 ng/mL		Table 28 of report TSLR15-251

表 2.7.1.5-1 ヒト血漿中ブトリシラン濃度測定のための LC/MS-HRAM 法（続き）

Dilution linearity & hook effect	10-fold from 4000 ng/mL; hook effect is not applicable	Table 16 of report TSLR15-251
Bench-top/process stability	Vutrisiran: Benchtop (plasma): 24 hours at ambient temperature (AT) 6 hours at 5°C Benchtop (whole blood): 2 hours at AT 2 hours at 5°C Processed sample: 148 hours at 5°C	Table 30, Table 40, and Table G3 of report TSLR15-251
Freeze-Thaw stability	Vutrisiran: 4 cycles when stored at −20°C 5 cycles when stored at −70°C	Table 32 and Table E1 of report TSLR15-251
Long-term storage	Vutrisiran: 472 days when stored at −20°C 540 days when stored at −70°C	Table D4 and Table D9 of report TSLR15-251
Parallelism	Not applicable	N/A
Carryover	Analyte carryover was observed in control blanks at a level >20% of the mean acceptable LLOQ response. During sample analysis, whenever carryover failed to meet the batch acceptance criteria, a carryover evaluation was conducted per SOP on all samples in the run, including the calibration standards and QCs, on a sample-by-sample basis. Carryover was less than 5% for the internal standard	Section 10.1 of report TSLR15-251, Section 9.2.4 of 8347350, and Section 5.2 of 8401879
Quantitative Determination of ALN-TTRSC02 by Detection of A-131359 (Antisense) and A-131354 (Sense) in Human Plasma and Urine Samples by LC/MS-HRAM from the Study Entitled, “A Phase 1, Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled, Single-Ascending Dose, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics Study of Subcutaneously Administered ALN-TTRSC02 in Healthy Subjects”		
Assay passing rate	13/14 (92.9%) of the runs met the batch acceptance criteria. Incurred sample re-analysis: 95/100 (95%) of the samples repeated met the individual acceptance criteria	Table 1 and Section 8.6 of report 8347350

表 2.7.1.5-1 ヒト血漿中ブトリシラン濃度測定のための LC/MS-HRAM 法（続き）

Standard curve performance	· Cumulative % difference range: −5.0 to 3.0% · Cumulative precision: ≤8.3% CV	Table 5 of report 8347350
QC performance	· Cumulative % difference range: −6.0 to −2.0% · Cumulative precision: ≤11.8% CV	Table 7 of report 8347350
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed on 11.4% of study samples, and 95.0% of the samples met the pre-specified criteria.	Section 8.6 of report 8347350
Study sample analysis/ stability	All study samples were analyzed within 362 days of collection. Stability of human plasma QC samples after storage at −70°C for 540 days was established.	Section 7.3 of report 8347350 and Table E1 of report TSLR15-251
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	There were 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ.	
HELIOS-A		
Assay passing rate	Antisense: 23/25 (92%) of the runs met the batch acceptance criteria.	Section 1 of report 8401879
Standard curve performance	· Cumulative bias range: −3.4 to 3.1% · Cumulative precision: ≤9.0% CV	Table 9.7 of report 8401879
QC performance	· Cumulative bias range: 1.6 to 3.7% · Cumulative precision: ≤7.6% CV	Table 9.19 of report 8401879
Method reproducibility	ISR not conducted in this study	Section 1 of report 8401879
Study sample analysis/ stability	All study samples were analyzed within 410 days of collection. Stability of human plasma QC samples after storage at −70°C for 540 days was established.	Section 4.4 of report 8401879 and Table E1 of report TSLR15-251
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	There were 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ.	

Abbreviations: CV=coefficient of variation; ISR=incurred sample reanalysis; K_2-EDTA=ethylenediaminetetraacetic acid dipotassium salt dihydrate; LC/MS-HRAM=liquid chromatography/tandem mass spectrometry-high resolution accurate mass; LLOQ=lower limit of quantitation; N/A=not applicable; QC=quality control; SOP=standard operating procedure; TE=total error; ULOQ=upper limit of quantitation.

Source: [5.3.1.4-7] Validation Report TSLR15-251, [5.3.3.1-1] Bioanalytical Report 8347350, [5.3.5.1-1] Bioanalytical Report 8401879.

表 2.7.1.5-2　ヒト尿中ブトリシラン濃度測定のための LC/MS-HRAM 法

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation Report: Quantitation of ALN-TTRSC02 in Human Urine Treated with 0.1% to 1.0% CHAPS by Detection of A-131359 (Antisense) and A-131354 (Sense) by LC/MS-HRAM		
Method description	Human urine samples treated with CHAPS spiked with internal standard (ALN-57213), processed by supported liquid phase extraction and analyzed using LC/MS-HRAM		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Vutrisiran spiked into human urine treated with 1.0% CHAPS		
Validated assay range	10 ng/mL to 1,000 ng/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Vutrisiran spiked into human urine treated with 0.1% to 1.0% CHAPS at 10, 30, 400, 800 ng/mL		
Minimum required dilutions (MRDs)	N/A		
Source and lot of reagents	Vutrisiran, Lot Nos. [redacted] and [redacted] Alnylam Pharmaceuticals ALN-57213 (internal standard), Lot No. [redacted] Alnylam Pharmaceuticals		
Regression model and weighting	Linear, $1/x^2$		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Section 5 of report TSLR15-252
	Cumulative accuracy (%Diff) from LLOQ to ULOQ	−4.5 to 3.3%	Table 2 of report TSLR15-252
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤7.5%	Table 2 of report TSLR15-252
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%Diff) in 4 QCs QCs for vutrisiran: 10, 30, 400, 800 ng/mL	−4.3 to 7.0%	Table 10 of report TSLR15-252
	Inter-batch %CV QCs for vutrisiran: 10, 30, 400, 800 ng/mL	≤8.9%	Table 10 of report TSLR15-252
	Total Error (TE) QCs for vutrisiran: 10, 30, 400, 800 ng/mL	N/A	N/A

表 2.7.1.5-2 ヒト尿中ブトリシラン濃度測定のための LC/MS-HRAM 法（続き）

Selectivity & matrix effect	Selectivity 6 individual lots of K_2-EDTA human plasma analyzed at LLOQ were within acceptable range (± 20.0%); overall % difference: 6.0. None of the 6 individual lots of blank human urine showed interference peaks at the retention time of the peak for both vutrisiran and ALN-57213. Matrix Effect Vutrisiran (approximately 30 ng/mL and 800 ng/mL) – mean Matrix Factor of 0.563 to 0.849 ALN-57213 (internal standard; 3000 ng/mL) – mean normalized Matrix Factor ranged from 0.859 to 0.970	Figure 8 to Figure 13, Table 20, and Table 22 of report TSLR15-252
Interference & specificity	Interference No significant interference found at the retention time of interest for vutrisiran or internal standard Specificity N/A	Section 5, Figure 3, and Figure 4 of report TSLR15-252
Hemolysis effect	N/A	N/A
Lipemic effect	N/A	N/A
Dilution linearity & hook effect	10-fold from 4000 ng/mL; hook effect is not applicable	Table 18 of report TSLR15-252
Bench-top/process stability	Vutrisiran: Benchtop (urine treated with 0.1% CHAPS): 6 hours at 5°C Benchtop (urine treated with 1.0% CHAPS): 24 hours at ambient temperature (AT) 8 hours at 5°C Processed sample: 255 hours at 5°C in both 0.1% and 1.0% CHAPS	Tables 28, 30, and 48 of report TSLR15-252
Freeze-Thaw stability	Vutrisiran: Urine treated with 0.1% or 1.0% CHAPS 4 cycles when stored at −20°C 10 cycles when stored at −70°C	Tables 32 and 34 of report TSLR15-252

表 2.7.1.5-2 ヒト尿中ブトリシラン濃度測定のための LC/MS-HRAM 法（続き）

Long-term storage	Vutrisiran: Urine treated with 0.1% CHAPS 21 days when stored at −20°C 314 days when stored at −70°C Urine treated with 1.0% CHAPS 21 days when stored at −20°C 320 days when stored at−70°C	Tables 36, 38, and 46 of report TSLR15-252
Parallelism	N/A	N/A
Carry over	Analyte carryover was observed in control blanks at a level >20% of the mean acceptable LLOQ response. During sample analysis, whenever carryover failed to meet the batch acceptance criteria a carryover evaluation was conducted per SOP on all samples in the run, including the calibration standards and QCs, on a sample-by-sample basis. Carryover was less than 5% for the internal standard	Section 10.1 of report TSLR15-252 and Section 9.2.4 of 8347350
Quantitative Determination of ALN-TTRSC02 by Detection of A-131359 (Antisense) and A-131354 (Sense) in Human Plasma and Urine Samples by LC/MS-HRAM from the Study Entitled, “A Phase 1, Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled, Single-Ascending Dose, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics Study of Subcutaneously Administered ALN-TTRSC02 in Healthy Subjects”		
Assay passing rate	20/28 (71%) of the runs met the batch acceptance criteria. Incurred sample re-analysis: • Combined PK and Pooled - 96/117 (82.1%) of the samples repeated met the individual acceptance criteria	Table 2 and Section 8.6 of report 8347350
Standard curve performance	· Cumulative % difference range: −4.0% to 2.0% · Cumulative precision: ≤8.1% CV	Table 13 of report 8347350
QC performance	· Cumulative % difference range: −5.3 to −1.3% · Cumulative precision: ≤8.3% CV	Table 15 of report 8347350
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed on 10.4% of study samples, and 82.1% of the samples met the pre-specified criteria.	Section 8.6 of report 8347350
Study sample analysis/ stability	All study samples were analyzed within 598 days of collection. Stability of human urine QC samples after storage at −70°C for 600 days was established, but not reported.	Section 9.2.6 of report 8347350

表 2.7.1.5-2 ヒト尿中ブトリシラン濃度測定のための LC/MS-HRAM 法（続き）

Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	There were 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ.
HELIOS-A	
No analysis of urine samples was performed	

Abbreviations: CHAPS=3-[(3-cholamidopropyl) dimethylammonio]-1-propanesulfonic; CV=coefficient of variation; K_2-EDTA=ethylenediaminetetraacetic acid dipotassium salt dihydrate; LC/MS-HRAM=liquid chromatography/tandem mass spectrometry-high resolution accurate mass; LLOQ=lower limit of quantitation; N/A=not applicable; PK=pharmacokinetics; QC=quality control; SOP=standard operating procedure; TE=total error; ULOQ=upper limit of quantitation.

Source: [5.3.1.4-8] Validation Report TSLR15-252, [5.3.3.1-1] Bioanalytical Report 8347350.

2.7.1.5.1.2 パチシラン及び添加剤

表 2.7.1.5-3 ヒト血漿中パチシラン原薬（ALN-18328）濃度測定のための Atto-Probe HPLC/FD 法

Method validation	TSLR11-050
Method description	Atto-Probe with high performance liquid chromatography with fluorescence detection
Clinical studies supported	HELIOS-A
Analyte	ALN-18328
Biological matrix	Human plasma
Sample processing method	Protease K digestion and hybridization
Calibration range	1.00-250 ng/mL
Lower limit of quantitation	1.00 ng/mL
QC concentrations	1.00, 3.00, 15.0, 100 and 200 ng/mL
Intra-assay precision (%CV)	LLOQ: 6.7% to 9.2% Low, low-medium, medium, and high: 2.3% to 10.6%
Intra-assay accuracy (% Difference)	LLOQ: −1.2% to 3.0% Low, low-medium, medium, and high: −12.7% to 8.0%
Inter-assay precision (%CV)	LLOQ: 0.0% Low, low-medium, medium, and high: 1.7% to 8.0%
Inter-assay accuracy (% Difference)	LLOQ: 1.0% Low, low-medium, medium, and high: −5.0% to 4.0%
Stability in biological matrix	Long-term: stable at −70°C for 1758 days
Incurred sample reanalysis	Yes, as part of bioanalysis for each study
Additional validation parameters	Selectivity, carryover, benchtop stability, freeze/thaw stability, processed sample stability, stability at −20°C, whole blood stability, reinjection reproducibility, dilution integrity and linearity, interference, hemolysis, batch size evaluation, and hyperlipidemia.

Abbreviations: %CV=coefficient of variation; % Difference= [(Found-Nominal)/Nominal] × 100; HPLC/FD=high-performance liquid chromatography with fluorescence detection; LLOQ=lower limit of quantitation; QC=quality control.

Source: [5.3.1.4-6] Validation Report TSLR11-050.

表 2.7.1.5-4 ヒト血漿中 DLin-MC3-DMA（低濃度）濃度測定のための LC-MS/MS 法

Method validation	TSLR10-041L
Method description	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry (low range)
Clinical study supported	HELIOS-A
Analyte	DLin-MC3-DMA
Biological matrix	Human plasma
Extraction method	Protein precipitation
Internal standard	DB-449-27-1
Calibration range	0.500-100 ng/mL
Lower limit of quantitation	0.500 ng/mL
QC concentrations	0.500, 1.50, 6.50, 40.0, and 80.0 ng/mL
Intra-assay precision (%CV)	LLOQ: 3.0% to 8.8% Low, low-medium, medium, and high: 0.6% to 5.0%
Intra-assay accuracy (% Difference)	LLOQ: −16.4% to 11.6% Low, low-medium, medium, and high: −8.0% to 4.4%
Inter-assay precision (%CV)	LLOQ: 14.7% Low, low-medium, medium, and high: 2.8% to 4.8%
Inter-assay accuracy (% Difference)	LLOQ: 0.8% Low, low-medium, medium, and high: −2.7% to 0.8%
Analyte recovery	Low: 102.8% Medium: 93.9% High: 104.7%
Stability in biological matrix	Long-term: stable at −70°C for 636 days
Incurred sample reanalysis	Yes as part of bioanalysis for each study
Additional validation parameters	Selectivity, matrix effect, carryover, benchtop stability, freeze/thaw stability, stability at −20°C, whole blood stability, reinjection reproducibility, extract stability, dilution integrity, interference, hemolysis, batch size evaluation, and hyperlipidemia.

Abbreviations: %CV=coefficient of variation; % Difference= [(Found-Nominal)/Nominal] × 100; DLin-MC3-DMA=Patisiran lipid excipient; (6Z, 9Z, 28Z, 31Z)-heptatriaconta-6, 9, 28, 31-tetraen-19-yl-4-(dimethylamino) butanoate; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantitation; QC=quality control.

Source: [5.3.1.4-4] Validation Report TSLR10-041L.

表 2.7.1.5-5 ヒト血漿中 DLin-MC3-DMA（高濃度）濃度測定のための LC-MS/MS 法

Method validation	TSLR10-041H
Method description	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry (high range)
Clinical study supported	HELIOS-A
Analyte	DLin-MC3-DMA
Biological matrix	Human plasma
Extraction method	Protein precipitation
Internal standard	DB-449-27-1
Calibration range	50.0-50,000 ng/mL
Lower limit of quantitation	50.0 ng/mL
QC concentrations	50.0, 150, 1700, 20,000, and 40,000 ng/mL
Intra-assay precision (%CV)	LLOQ: 10.4% to 13.8% Low, low-medium, medium, and high: 1.5% to 8.8%
Intra-assay accuracy (% Difference)	LLOQ: −12.2% to 7.6% Low, low-medium, medium, and high: −7.5% to 8.3%
Inter-assay precision (%CV)	LLOQ: 9.7% Low, low-medium, medium, and high: 0.0% to 4.5%
Inter-assay accuracy (% Difference)	LLOQ: −4.2% Low, low-medium, medium, and high: −4.5% to 2.8%
Analyte recovery	Low: 43.1% Medium: 48.2% High: 49.4%
Stability in biological matrix	Long-term: stable at −70°C for 1805 days
Incurred sample reanalysis	Yes, as part of bioanalysis for each study
Additional validation parameters	Selectivity, matrix effect, carryover, benchtop stability, freeze/thaw stability, processed sample stability, stability at −20°C, reinjection reproducibility, extract stability, whole blood stability, dilution integrity and linearity, interference, hemolysis, batch size evaluation, and hyperlipidemia.

Abbreviations: %CV=coefficient of variation; % Difference= [(Found-Nominal)/Nominal] × 100; DLin-MC3-DMA=patisiran lipid excipient; (6Z, 9Z, 28Z, 31Z)-heptatriaconta-6, 9, 28, 31-tetraen-19-yl-4-(dimethylamino) butanoate; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantitation; QC=quality control.

Source: [5.3.1.4-3] Validation Report TSLR10-041H.

表 2.7.1.5-6 ヒト血漿中 PEG_{2000}-C-DMG 濃度測定のための LC-MS/MS 法

Method validation	TSLR10-049
Method description	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry
Clinical study supported	HELIOS-A
Analyte	PEG_{2000}-C-DMG
Biological matrix	Human plasma
Extraction method	Protein precipitation
Internal standard	PEG_{2000}-C-DMA
Calibration range	5.00-5000 ng/mL
Lower limit of quantitation	5.00 ng/mL
QC concentrations	5.00, 15.0, 500, 2000 and 4000 ng/mL
Intra-assay precision (%CV)	LLOQ: 5.1% to 9.4% Low, low-medium, medium, and high: 1.1% to 6.7%
Intra-assay accuracy (% Difference)	LLOQ: 0.4% to 6.0% Low, low-medium, medium, and high: −12.0% to 5.0%
Inter-assay precision (%CV)	LLOQ: 0.0% Low, low-medium, medium, and high: 2.2% to 8.3%
Inter-assay accuracy (% Difference)	LLOQ: 2.8% Low, low-medium, medium, and high: −2.7% to 3.0%
Analyte recovery	76.1% to 79.3%
Stability in biological matrix	Long-term: stable at −70°C for 1863 days
Incurred sample reanalysis	Yes, as part of bioanalysis for each study
Additional validation parameters	Selectivity, matrix effect, carryover, benchtop stability, freeze/thaw stability, stability at −20°C, reinjection reproducibility, extract stability, whole blood stability, dilution integrity and linearity, interference, hemolysis, batch size evaluation and hyperlipidemia.

Abbreviations: %CV=coefficient of variation; % Difference= [(Found-Nominal)/Nominal] × 100; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantitation; PEG_{2000}-C-DMG=patisiran lipid excipient; (α (3' ([1,2 di(myristyloxy)proponoxyy]carbonylamino)propyl)-ω-methoxy, polyoxyethylene); (R)-methoxy-PEG_{2000}-carbamoyl-di-O-myristyl-sn-glyceride; QC=quality control.

Source: [5.3.1.4-5] Validation Report TSLR10-049.

2.7.1.5.2 PD 解析に用いた生体試料分析法

表 2.7.1.5-7 ヒト血清中 TTR 濃度測定のための分析法（ELISA 法）

Method validation	302417
Method description	Enzyme-linked immunosorbent assay
Clinical studies supported	001 and HELIOS-A
Biomarker (PD marker)	Transthyretin
Biological matrix	Human serum
Calibration range	1.13-69.44 ng/mL
Lower limit of quantitation	1.13 ng/mL
QC concentrations	1.13, 3.00, 11.00, 28.00, and 69.44 ng/mL
Parallelism (dilution linearity)[a]	From 4000- to 32,000-fold
Stability in biological matrix	Long-term: stable at −80°C for 733 days
Intra-assay precision (%CV)	0.7% to 16.8%
Intra-assay accuracy (theoretical %)	74.8% to 118.3%
Inter-assay precision (%CV)	8.2% to 17.7%
Inter-assay accuracy (theoretical %)	94.6% to 104.9%
Additional validation parameters	Benchtop stability, stability at 4°C, freeze/thaw stability, interference and selectivity, and prozone effect.

Abbreviations: %CV=coefficient of variation; theoretical %=(back calculated concentration/theoretical) × 100; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; PD=pharmacodynamics; QC=quality control; TTR=transthyretin.

a 各試験で平行性（希釈の線形性）を評価し、データを生体試料分析報告書に要約した。

Source: [4.2.2.1-1] Validation Report 302417.

2.7.1.5.3 ADA 解析に用いた生体試料分析法

2.7.1.5.3.1 IgG/IgM 抗薬物抗体

表 2.7.1.5-8 ヒト血清中ブトリシラン IgG/IgM 抗体検出のための ELISA 法

Method validation report	3001240
Method description	Enzyme-linked immunosorbent assay
Antigen	Phosphorylated vutrisiran
Clinical studies supported	Studies 001 and HELIOS-A
Immunogenicity	Anti-drug IgG/IgM antibodies
Biological matrix	Human serum
Positive control	Rabbit anti-KLH-ALN-TTRSC [LLPC: 100 ng/mL; LPC: 200 ng/mL; MPC: 800 ng/mL; HPC: 2000 ng/mL]
Normalization factor and titration normalization factor	Screening normalization factor=1.168 Titration normalization factor=1.414
Cut point	Screening cut point: Median A_{450nm} value of NC × 1.168 Normalized titration cut point: Median A_{450nm} value of NC × 1.414
Confirmatory cut point	24.8% signal inhibition (at 50 µg/mL of vutrisiran)
Minimum required dilution	50-fold
Assay sensitivity	90.6 ng/mL in neat human serum
Intra-assay precision	%CV ≤25% in at least 80% of the runs at LLPC, LPC, MPC, and HPC levels
Inter-assay precision	%CV ≤25% at LLPC, LPC, MPC, and HPC levels
Drug tolerance	Assessed for vutrisiran; the highest concentration of vutrisiran tolerated at the all PC levels was ≥ 100 µg/mL
Precision of titers	The inter-assay titer precision met acceptance criteria. PC titers range: 1600-fold to 3200-fold. The intra-assay titer precision met acceptance criteria. PC titer range: 3200-fold to 6400-fold
Stability in biological matrix[a]	Long-term: stable at −80 ºC for 990 days
Additional validation parameters	Specificity, selectivity, drug tolerance, prozone effect, effect of hemolysis, robustness

Abbreviations: CV=coefficient of variation; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; HPC=high positive control; IgG=immunoglobulin G; IgM=immunoglobulin M; LLPC=lowest low positive control; LPC=low positive control; MPC=medium positive control; NC=negative control.

a 過去の安定性評価には、サロゲート陽性対照（ヒト血清中のウサギ抗ブトリシラン陽性対照［anti-KLH-ALN-TTRSC］、［98 日目に採血］）を用いた。

Source: [5.3.1.4-2] Validation Report 3001240.

表 2.7.1.5-9 ヒト血清中抗 PEG_{2000}-C-DMG IgG/IgM 抗体検出のための ELISA 法

Method validation	303458
Method description	Enzyme-linked immunosorbent assay
Antigen	PEG_{2000}-C-DMG
Clinical studies supported	HELIOS-A
Immunogenicity	Anti-drug IgG/IgM antibodies
Biological matrix	Human serum
Positive control	Anti-PEG rabbit monoclonal antibody at concentrations of: 200 ng/mL (LLPC), 250 ng/mL (LPC), 1000 ng/mL (MPC), 2000 ng/mL (HPC)
Cut point	Cut point factor: 2.325 Plate-specific cut point=blank TS global mean A_{450nm} × 2.325
Confirmatory cut point	46.5% signal inhibition ($A_{450\ nm}$)
Assay sensitivity	250 ng/mL
Intra- and inter-assay precision	%CV ≤25% at LLPC, LPC, MPC, and HPC levels
Drug tolerance	Drug tolerance was assessed for PEG_{2000}-C-DMG, DLin-MC3-DMA, ALN-18328 and patisiran.
Precision of titers	Within ± 1 two-fold dilution
Stability in biological matrix	Long-term: stable at −80°C for 1691 days
Additional validation parameters	Specificity, selectivity, drug interference, benchtop stability, freeze/thaw stability, and prozone effect

Abbreviations: %CV=coefficient of variation; DLin-MC3-DMA=patisiran lipid excipient; (6Z, 9Z, 28Z, 31Z)-heptatriaconta-6, 9, 28, 31-tetraen-19-yl-4-(dimethylamino) butanoate; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; HPC=high positive control; IgG=immunoglobulin G; IgM=immunoglobulin M; MPC=medium positive control; LLPC=lowest low positive control; LPC=low positive control; PEG_{2000}-C-DMG=patisiran lipid excipient; (α (3' ([1,2 di(myristyloxy)proponoxyy]carbonylamino)propyl)-ω-methoxy, polyoxyethylene); (R)-methoxy-PEG_{2000}-carbamoyl-di-O-myristyl-sn-glyceride; TS=test sample.

Source: [5.3.1.4-1] Validation Report 303458.

目次

2.7.2 臨床薬理の概要 13
2.7.2.1 背景及び概観 13
2.7.2.1.1 緒言 13
2.7.2.1.2 ブトリシラン 14
2.7.2.1.2.1 原薬ブトリシランナトリウム 14
2.7.2.1.2.2 作用機序 15
2.7.2.1.2.3 ブトリシランの治療仮説 16
2.7.2.1.3 臨床薬理に関する開発プログラムの概要 17
2.7.2.1.3.1 ブトリシランの臨床薬理試験 17
2.7.2.1.3.2 特別な臨床薬理試験の免除に関する規制上の背景及び根拠 21
2.7.2.1.3.3 臨床試験での薬物濃度、薬力学及び抗薬物抗体の評価 24
2.7.2.1.4 ブトリシランの主な臨床薬理特性 29
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 37
2.7.2.2.1 001 試験：健康被験者を対象とした第 I 相試験 37
2.7.2.2.1.1 治験デザイン 37
2.7.2.2.1.2 被験者の内訳及び人口統計学的特性 38
2.7.2.2.1.3 薬物動態及び薬力学の結果 38
2.7.2.2.1.4 用量－反応関係 47
2.7.2.2.1.5 免疫原性 48
2.7.2.2.2 HELIOS-A 試験：遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者を対象とした第 III 相試験 49
2.7.2.2.2.1 治験デザイン 49
2.7.2.2.2.2 Month 9 の解析結果 49
2.7.2.2.2.3 Month 18 の解析結果 59
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 68
2.7.2.3.1 薬物動態の比較 68
2.7.2.3.1.1 吸収、分布、代謝及び消失 69
2.7.2.3.2 母集団薬物動態解析 72
2.7.2.3.2.1 目的 72
2.7.2.3.2.2 001 試験及び HELIOS-A 試験の Month 9 のデータに基づく母集団薬物動態解析 73
2.7.2.3.2.3 001 試験及び HELIOS-A 試験の Month 18 のデータに基づく母集団薬物動態解析 83
2.7.2.3.3 全臨床試験を通してのブトリシランの薬力学の比較 88
2.7.2.3.4 母集団薬物動態／薬力学解析 88
2.7.2.3.4.1 目的 88

2.7.2.3.4.2 001 試験及び HELIOS-A 試験の Month 9 のデータに基づく母集団薬物動態／薬力学解析 89
2.7.2.3.4.3 001 試験及び HELIOS-A 試験の Month 18 のデータに基づく母集団薬物動態／薬力学解析 97
2.7.2.3.5 疾患進行モデリング 100
2.7.2.3.5.1 目的 100
2.7.2.3.5.2 Pati-003 試験、APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験の Month 9 のデータに基づく疾患進行モデリング 101
2.7.2.3.5.3 Pati-003 試験、APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験の Month 18 のデータに基づく疾患進行モデリング 107
2.7.2.3.6 内因性要因の評価 112
2.7.2.3.6.1 性別 113
2.7.2.3.6.2 人種 116
2.7.2.3.6.3 年齢 121
2.7.2.3.6.4 体重 123
2.7.2.3.6.5 *TTR* 遺伝子型 126
2.7.2.3.6.6 腎機能障害 128
2.7.2.3.6.7 肝機能障害 131
2.7.2.3.7 外因性要因の評価 134
2.7.2.3.7.1 薬物－食物相互作用 134
2.7.2.3.7.2 薬物相互作用 134
2.7.2.3.7.3 TTR 安定化剤の使用歴 134
2.7.2.3.7.4 ブトリシランの投与形態 137
2.7.2.3.8 ブトリシランの用量設定根拠 141
2.7.2.3.8.1 用量選択の概要 142
2.7.2.3.9 QT 間隔の評価 147
2.7.2.3.10 免疫原性の要約 151
2.7.2.3.10.1 免疫原性のリスク評価 151
2.7.2.3.10.2 段階的方法及び免疫原性の生物学的分析法 151
2.7.2.3.10.3 臨床デザイン、検体採取方法及びデータの解釈 152
2.7.2.3.10.4 臨床試験での免疫原性データの解析 153
2.7.2.4 参考文献 160

表

表 2.7.2.1-1 本概要に含まれるブトリシランの臨床試験 19
表 2.7.2.1-2 PK、PD 及び ADA の分析法の要約 25
表 2.7.2.1-3 ブトリシランの PK、PD 及び ADA 評価用検体の採取スケジュール 27

表 2.7.2.1-4 ブトリシランの臨床薬理特性の要約 29
表 2.7.2.2-1 001 試験：ブトリシラン単回投与時の血漿中及び尿中 PK パラメータ（PK 解析対象集団） 40
表 2.7.2.2-2 001 試験:ベースラインからの TTR 濃度の最大変化率及び Day 90 の変化率(PD 解析対象集団） 45
表 2.7.2.2-3 HELIOS-A 試験: Day 1 及び Day 253 でのブトリシランの血漿中 PK パラメータ（PK 解析対象集団） 51
表 2.7.2.2-4 HELIOS-A 試験: Day 1 及び Day 253 でのブトリシランの血漿中 PK パラメータ（PK 解析対象集団：日本人被験者） 52
表 2.7.2.2-5 HELIOS-A 試験：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 （トラフ時、ピーク時、時間平均）（mITT 集団） 54
表 2.7.2.2-6 HELIOS-A 試験 : ブトリシラン 25 mg q3M 投与時（定常状態）の TTR 濃度のベースラインからの低下率（トラフ時、ピーク時、時間平均） （mITT 集団：日本人被験者） 55
表 2.7.2.2-7 HELIOS-A 試験：ADA の評価結果（安全性解析対象集団） 57
表 2.7.2.2-8 HELIOS-A 試験 : ADA 状態別の Month 9 の TTR 濃度のベースラインからの変化率 （ブトリシラン群）（mITT 集団） 58
表 2.7.2.2-9 HELIOS-A 試験：ADA 状態別の Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量 （ブトリシラン群）（mITT 集団） 59
表 2.7.2.2-10 HELIOS-A 試験：Day 1、Day 253 及び Day 505 の投与 3 時間後の 血漿中ブトリシラン濃度（μg/mL）（PK 解析対象集団） 60
表 2.7.2.2-11 HELIOS-A 試験：Day 1、Day 253 及び Day 505 の投与 3 時間後の 血漿中ブトリシラン濃度（μg/mL）（PK 解析対象集団：日本人被験者及び非日本人被験者） 60
表 2.7.2.2-12 HELIOS-A 試験：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（Month 18 の解析時の定常状態）の TTR 濃度のベースラインからの低下率（トラフ時、ピーク時、時間平均）（mITT 集団） 62
表 2.7.2.2-13 HELIOS-A 試験：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（Month 18 の解析時の定常状態）の TTR 濃度のベースラインからの低下率（トラフ時、ピーク時、時間平均）（mITT 集団：日本人被験者） 64
表 2.7.2.2-14 HELIOS-A 試験 : 18 ヵ月間の投与期の ADA の評価結果 （安全性解析対象集団） 65
表 2.7.2.2-15 HELIOS-A 試験：ADA 状態別の Month 18 の TTR 濃度の ベースラインからの変化率（ブトリシラン群）（mITT 集団） 67
表 2.7.2.2-16 HELIOS-A 試験：ADA 状態別の Month 18 の mNIS+7 のベースラインからの変化量（ブトリシラン群）（mITT 集団） 68
表 2.7.2.3-1 母集団 PK 解析対象被験者のベースライン特性及びその他の特性 74
表 2.7.2.3-2 ブトリシランの母集団 PK 最終モデルのパラメータ推定値（run44） 79

表 2.7.2.3-3 母集団 PK 最終モデルのパラメータ推定値 （オリジナルデータセット及び更新データセット） 86
表 2.7.2.3-4 母集団 PK/PD 解析対象被験者のベースライン及びその他の特性 90
表 2.7.2.3-5 TTR 濃度の PK/PD 最終モデルのパラメータ推定値 93
表 2.7.2.3-6 TTR 濃度の PK/PD 最終モデルのパラメータ推定値 （オリジナルデータセット及び更新データセット） 99
表 2.7.2.3-7 疾患進行モデリング解析対象集団のベースライン特性及びその他の特性 101
表 2.7.2.3-8 mNIS+7 の疾患進行最終モデルのパラメータ推定値 104
表 2.7.2.3-9 Month 9 及び Month 18 の mNIS+7 の変化量（観測値及び予測値の中央値） 105
表 2.7.2.3-10 mNIS+7 の疾患進行最終モデルのパラメータ推定値 （オリジナルデータセット及び更新データセット） 110
表 2.7.2.3-11 Month 9 及び Month 18 の mNIS+7 の変化量 （更新データセットでの観測値及び予測値の中央値） 112
表 2.7.2.3-12 内因性要因及び外因性要因による PK、PD 及び有効性パラメータ比較の 対象被験者数 113
表 2.7.2.3-13 ブトリシランの ADA 解析結果（mITT 集団） 154
表 2.7.2.3-14 001 試験及び HELIOS-A 試験（18 ヵ月間の投与期）のブトリシランの ADA 解析結果（mITT 集団） 156
表 2.7.2.3-15 免疫原性に関する非臨床データ及び臨床データの記載箇所 158

図

図 2.7.2.1-1 原薬ブトリシランナトリウムの構造式 14
図 2.7.2.1-2 ASGPR を介したブトリシランの肝臓への取り込み及び RNA 干渉の機序 15
図 2.7.2.1-3 RNAi の機序 16
図 2.7.2.1-4 ブトリシランの臨床開発プログラム 17
図 2.7.2.2-1 001 試験:用量コホート別の血漿中ブトリシラン濃度－時間プロファイル（平均値 ± SD；片対数グラフ）（PK 解析対象集団） 39
図 2.7.2.2-2 001 試験：ブトリシラン投与量に対する C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び $AUC_{0-t(last)}$（自然対数変換値）（PK 解析対象集団） 43
図 2.7.2.2-3 001 試験：用量コホート別の TTR 濃度のベースラインからの変化率（平均値 ± SD） （PD 解析対象集団） 44
図 2.7.2.2-4 001 試験：用量コホート別のビタミン A のベースラインからの変化率（平均値 ± SD）（PD 解析対象集団） 46
図 2.7.2.2-5 001 試験:TTR 濃度の変化量とビタミン A 濃度の変化量との相関(mITT 集団) 47
図 2.7.2.2-6 001 試験：プラセボ又はブトリシラン 5～300 mg を単回皮下投与したときのブトリシラン用量と TTR 濃度の最大変化率との関係（mITT 集団） 48

図 2.7.2.2-7 HELIOS-A 試験：ブトリシランの血漿中濃度の推移（PK 解析対象集団）.....52
図 2.7.2.2-8 HELIOS-A 試験:TTR 濃度のベースラインからの変化率の推移（平均値 ± SE）（mITT 集団）.....53
図 2.7.2.2-9 HELIOS-A 試験:TTR 濃度のベースラインからの変化率の推移（平均値 ± SD）（mITT 集団：日本人被験者及び全体集団）.....55
図 2.7.2.2-10 HELIOS-A 試験：ADA 陽性被験者及び ADA 陰性被験者の 9 ヵ月間の 血漿中ブトリシラン濃度－時間プロファイル（PK 解析対象集団）.....57
図 2.7.2.2-11 HELIOS-A 試験：ADA 陽性被験者及び ADA 陰性被験者の 9 ヵ月間の TTR 濃度－時間プロファイル（ブトリシラン群）（mITT 集団）.....58
図 2.7.2.2-12 HELIOS-A 試験：血漿中ブトリシラン濃度（μg/mL）の推移 （PK 解析対象集団：日本人被験者及び非日本人被験者）.....61
図 2.7.2.2-13 HELIOS-A 試験 : 18 ヵ月間の投与期の TTR 濃度のベースラインからの 変化率の推移（平均値 ± SE）（mITT 集団）.....62
図 2.7.2.2-14 HELIOS-A 試験 : 18 ヵ月間の投与期の TTR 濃度のベースラインからの 変化率の推移（平均値 ± SD）（mITT 集団：日本人被験者及び全体集団）.....63
図 2.7.2.2-15 HELIOS-A 試験：18 ヵ月間の投与期の ADA 陽性被験者及び ADA 陰性被験者の血漿中ブトリシラン濃度－時間プロファイル（PK 解析対象集団）.....66
図 2.7.2.2-16 HELIOS-A 試験：18 ヵ月間の投与期の ADA 陽性被験者及び ADA 陰性被験者の TTR 濃度－時間プロファイル（ブトリシラン群）（mITT 集団）.....67
図 2.7.2.3-1 001 試験及び HELIOS-A 試験 : ブトリシラン 25 mg 単回投与時（健康被験者）及びブトリシラン 25 mg q3M 投与時（1 回目及び 3 回目、hATTR アミロイドーシス患者）の 平均血漿中ブトリシラン濃度－時間プロファイル（PK 解析対象集団）.....69
図 2.7.2.3-2 ブトリシランの推定代謝経路.....71
図 2.7.2.3-3 血漿中 PK 最終モデルの模式図.....78
図 2.7.2.3-4 VPC プロット : ブトリシラン 25 mg 皮下投与時のブトリシラン濃度 （モデル予測値及び観測値）.....80
図 2.7.2.3-5 ブトリシランの PK 最終モデルのフォレストプロット：AUC_{0-24} に対する共変量効果.....81
図 2.7.2.3-6 ブトリシランの PK 最終モデルのフォレストプロット : C_{max} に対する共変量効果.....82
図 2.7.2.3-7 HELIOS-A 試験：投与 3 時間後の個々の被験者の血漿中ブトリシラン濃度 －ブトリシラン投与形態別の比較.....85
図 2.7.2.3-8 VPC プロット : ブトリシラン 25 mg 皮下投与時のブトリシラン濃度 （更新データセットから得られたモデル予測値及び観測値）.....87
図 2.7.2.3-9 TTR 濃度の母集団 PK/PD モデルの模式図.....92
図 2.7.2.3-10 VPC プロット：TTR 濃度.....94
図 2.7.2.3-11 Month 9 の TTR 濃度低下率（トラフ値）に対する共変量効果のフォレストプロット.....95

図 2.7.2.3-12 hATTR アミロイドーシス患者でのモデル予測－有意な共変量による影響.....96
図 2.7.2.3-13 PK/PD 最終モデルの適合度プロット.....98
図 2.7.2.3-14 疾患進行のフルモデルのフォレストプロット：mNIS+7 への薬剤の影響に対する 共変量効果.....106
図 2.7.2.3-15 疾患進行最終モデルの VPC プロット : mNIS+7 のベースラインからの変化量.....107
図 2.7.2.3-16 HELIOS-A 試験：観測された mNIS+7（中央値）のプロファイル.....109
図 2.7.2.3-17 Month 18 の TTR 濃度のベースラインからの変化率と mNIS+7 の変化量との関係 （投与別）.....111
図 2.7.2.3-18 001 試験（25 mg コホート）及び HELIOS-A 試験：ブトリシランの C_{max} 及び AUC_{0-24}－性別による比較（PK 解析対象集団）.....114
図 2.7.2.3-19 HELIOS-A 試験：Month 9（ブトリシラン投与）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－性別による比較（mITT 集団）.....115
図 2.7.2.3-20 HELIOS-A 試験 : Month 18（ブトリシラン投与）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－性別による比較（mITT 集団）.....116
図 2.7.2.3-21 001 試験（25 mg コホート）及び HELIOS-A 試験：ブトリシランの C_{max} 及び AUC_{0-24}－人種による比較（PK 解析対象集団）.....117
図 2.7.2.3-22 001 試験（25 mg コホート）及び HELIOS-A 試験：ブトリシランの C_{max} 及び AUC_{0-24}－日本人と非日本人の比較（PK 解析対象集団）.....117
図 2.7.2.3-23 HELIOS-A 試験：Month 9（ブトリシラン投与）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－人種による比較（mITT 集団）.....118
図 2.7.2.3-24 HELIOS-A 試験：Month 9（ブトリシラン投与）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－日本人と非日本人の比較（mITT 集団）.....119
図 2.7.2.3-25 HELIOS-A 試験 : Month 18（ブトリシラン投与）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－人種による比較（mITT 集団）.....120
図 2.7.2.3-26 HELIOS-A 試験 : Month 18（ブトリシラン投与）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－日本人と非日本人の比較（mITT 集団）.....120
図 2.7.2.3-27 001 試験（25 mg コホート）及び HELIOS-A 試験：ブトリシランの C_{max} 及び AUC_{0-24}－年齢別の比較（PK 解析対象集団）.....121
図 2.7.2.3-28 HELIOS-A 試験：Month 9（ブトリシラン投与）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－年齢別の比較（mITT 集団）.....122
図 2.7.2.3-29 HELIOS-A 試験 : Month 18（ブトリシラン投与）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－年齢別の比較（mITT 集団）.....123
図 2.7.2.3-30 001 試験（25 mg コホート）及び HELIOS-A 試験：ブトリシランの C_{max} 及び AUC_{0-24}－体重別の比較（PK 解析対象集団）.....124
図 2.7.2.3-31 HELIOS-A 試験：Month 9（ブトリシラン投与）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－体重別の比較（mITT 集団）.....125

図 2.7.2.3-32 HELIOS-A 試験 : Month 18（ブトリシラン投与）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－体重別の比較（mITT 集団）.....125
図 2.7.2.3-33 HELIOS-A 試験：ブトリシランの C_{max} 及び AUC_{0-24}－*TTR* 遺伝子型別の比較（PK 解析対象集団）.....126
図 2.7.2.3-34 HELIOS-A 試験：Month 9（ブトリシラン投与）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－*TTR* 遺伝子型別の比較（mITT 集団）.....127
図 2.7.2.3-35 HELIOS-A 試験 : Month 18（ブトリシラン投与）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－*TTR* 遺伝子型別の比較（mITT 集団）.....128
図 2.7.2.3-36 001 試験（25 mg コホート）及び HELIOS-A 試験：ブトリシランの C_{max} 及び AUC_{0-24}－腎機能別の比較（PK 解析対象集団）.....129
図 2.7.2.3-37 HELIOS-A 試験：Month 9（ブトリシラン投与）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－腎機能別の比較（mITT 集団）.....130
図 2.7.2.3-38 HELIOS-A 試験 : Month 18（ブトリシラン投与）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－腎機能別の比較（mITT 集団）.....131
図 2.7.2.3-39 001 試験（25 mg コホート）及び HELIOS-A 試験：ブトリシランの C_{max} 及び AUC_{0-24}－肝機能別の比較（PK 解析対象集団）.....132
図 2.7.2.3-40 HELIOS-A 試験：Month 9（ブトリシラン投与）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－肝機能別の比較（mITT 集団）.....133
図 2.7.2.3-41 HELIOS-A 試験 : Month 18（ブトリシラン投与）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－肝機能別の比較（mITT 集団）.....134
図 2.7.2.3-42 HELIOS-A 試験：ブトリシランの C_{max} 及び AUC_{0-24}－TTR 安定化剤の使用歴の有無別の比較（PK 解析対象集団）.....135
図 2.7.2.3-43 HELIOS-A 試験：Month 9（ブトリシラン投与）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－TTR 安定化剤の使用歴の有無別の比較（mITT 集団）.....136
図 2.7.2.3-44 HELIOS-A 試験 : Month 18（ブトリシラン投与）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－TTR 安定化剤の使用歴の有無別の比較（mITT 集団）.....137
図 2.7.2.3-45 HELIOS-A 試験：血漿中ブトリシラン濃度－ブトリシラン投与形態別の比較（PK 解析対象集団）.....138
図 2.7.2.3-46 HELIOS-A 試験 : 血漿中ブトリシラン濃度－ブトリシラン投与形態別の比較（PK 解析対象集団）.....139
図 2.7.2.3-47 HELIOS-A 試験：Month 9（ブトリシラン投与）のベースラインからの TTR 濃度の変化率－ブトリシラン投与形態別の比較（mITT 集団）.....140
図 2.7.2.3-48 HELIOS-A 試験 : Month 18（ブトリシラン投与）のベースラインからの TTR 濃度の変化率－ブトリシラン投与形態別の比較（mITT 集団）.....141
図 2.7.2.3-49 001 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）.....143

図 2.7.2.3-50 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 144
図 2.7.2.3-51 ブトリシラン 25 mg q3M 投与時の TTR 濃度のベースラインからの低下率（体重別の予測値） 145
図 2.7.2.3-52 HELIOS-A 試験：ブトリシラン 25 mg q3M 又はパチシラン 0.3 mg/kg q3w 投与時の 9 ヵ月間にわたる TTR 濃度のベースラインからの変化率（平均値 ± SD）（mITT 集団） 146
図 2.7.2.3-53 QTcF のベースラインからの変化量と血漿中ブトリシラン濃度の関係 （PK 解析対象集団） 148
図 2.7.2.3-54 QTcF のベースラインからの変化量（平均値 ± SD）－血漿中ブトリシラン濃度 プロファイル（PK 解析対象集団） 149
図 2.7.2.3-55 ブトリシラン 25 mg 及び 50 mg 単回投与時の QTcF（平均値 ± SD）の推移－日本人と非日本人の比較 150

略号一覧

略号、用語	定義	
	英語	日本語
[^{3}H]	Tritium (labeled)	トリチウム標識
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADME	Absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
ALT	Alanine transaminase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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	TTR-mediated amyloidosis	トランスサイレチン型アミロイドーシス
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24}$	Area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours	投与開始後0時間から24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity	無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t(last)}$	Area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing to the last measurable concentration	最終濃度測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BLQ	Below limit of quantitation	定量限界未満
BSA	Body surface area	体表面積
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CL_H	Hepatic clearance	肝クリアランス
CL_P	Total plasma clearance	総血漿クリアランス
CL_R	Renal clearance	腎クリアランス
CL_{RISC}	Clearance from RISC compartment	RISC コンパートメントからのクリアランス

略号、用語	定義	
	英語	日本語
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
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
ECG	Electrocardiogram	心電図
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EU	European Union	欧州連合
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
GMR	Geometric mean ratio	幾何平均比
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）
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
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
I_{max}	Maximum inhibitory response	最大阻害効果
IV	Intravenous	静脈内
Ka	First order absorption rate constant	一次吸収速度定数
mNIS+7	Modified Neurologic Impairment Score +7	補正神経障害スコア（+7）

略号、用語	定義	
	英語	日本語
MRD	Minimum required dilution	最小希釈倍率
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
Norfolk QoL-DN	Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy	Norfolk QoL 糖尿病神経障害
PD	Pharmacodynamics	薬力学
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
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
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
QL2R	Rate of uptake into RISC compartment	RISC コンパートメントへの取り込み速度
QoL	Quality of life	生活の質
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
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
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
RNAi	RNA interference	RNA 干渉
RSE	Relative standard error	相対標準誤差
siRNA	Small interfering ribonucleic acid	低分子干渉 RNA
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
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
US	United States	米国
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
VPC	Visual predictive check	視覚的事後予測性能評価
V_z/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積

略号、用語	定義	
	英語	日本語
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
wt	Wild type	野生型

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 緒言

ブトリシランは、化学修飾された合成二本鎖を持つ低分子干渉 RNA（siRNA）治療薬であり、変異型トランスサイレチン（TTR）及び野生型（wt）TTR のメッセンジャーRNA（mRNA）を特異的に標的とする。遺伝性トランスサイレチン型（hATTR）アミロイドーシス（変異型トランスサイレチン型［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、疾患進行の抑制に至ると考えられる。

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、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。

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[4, 5]。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[6]。

hATTR アミロイドーシスで最もよ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。hATTR アミロイドーシス患者では、アミロイドを介する大小の末梢神経線維損傷によって、感覚異常、進行性の筋萎縮及び運動麻痺、長年にわたり進行する自律神経障害などの、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[4, 7, 8]。また、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[4, 7, 8, 9]。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[10, 11, 12, 13]。

患者の生活の質（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。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。

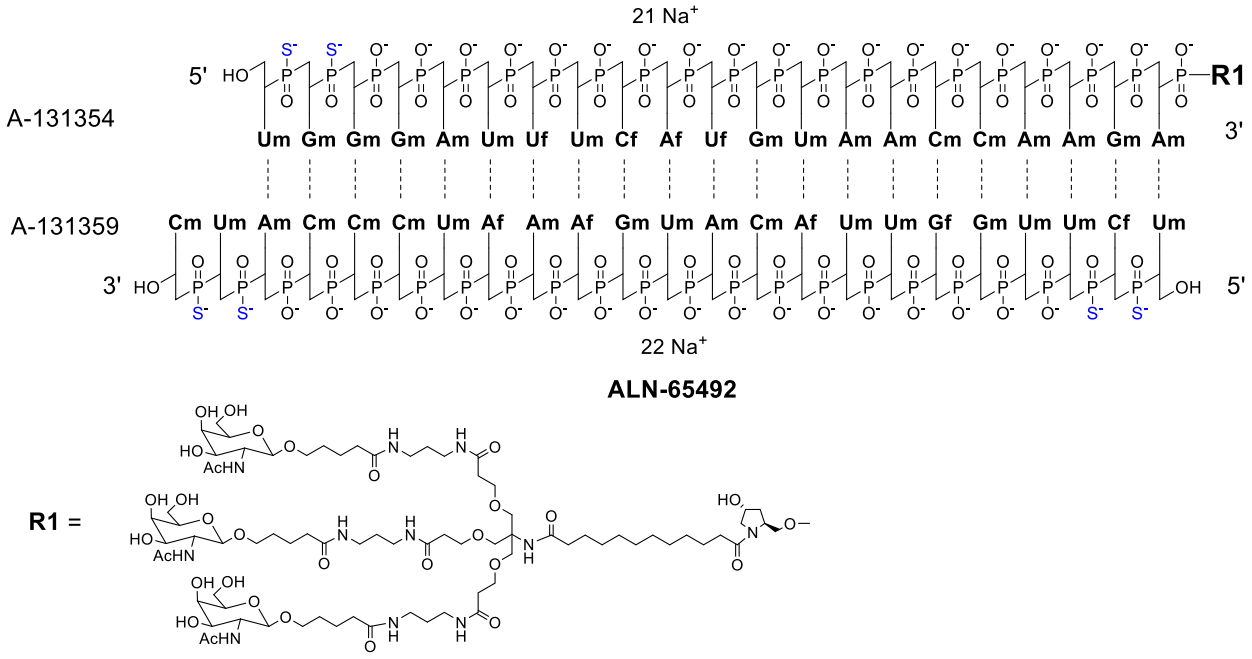
詳細な情報を[2.5.1.1]項に示す。

2.7.2.1.2 ブトリシラン

2.7.2.1.2.1 原薬ブトリシランナトリウム

原薬ブトリシランナトリウムは合成二本鎖オリゴヌクレオチドである。活性部分（遊離酸）の分子量は 16344.55 であり、有効成分であるナトリウム塩の分子量は 17289.77 である。センス鎖は 21、アンチセンス鎖は 23 のヌクレオチドで構成される。センス鎖の 21 のヌクレオチドはアンチセンス鎖の相補的な 21 のヌクレオチドと結合しており、アンチセンス鎖の 3’末端に 2 塩基オーバーハングした 21 塩基対を形成している。センス鎖の 3’末端に、ホスホジエステル結合によって、三つの N-アセチルガラクトサミン（GalNAc）を含むリガンド（R1）が結合している。原薬ブトリシランナトリウム及び R1 の構造を図 2.7.2.1-1 に示す。

図 2.7.2.1-1 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; Gf=2′-fluoroguanosine; Gm=2′-O-methylguanosine; R1=triantennary GalNAc (N-acetylgalactosamine); Uf=2′-fluorouridine; Um=uracil 2′-O-methyluridine.

注：A-131354 がセンス鎖、A-131359 がアンチセンス鎖である。

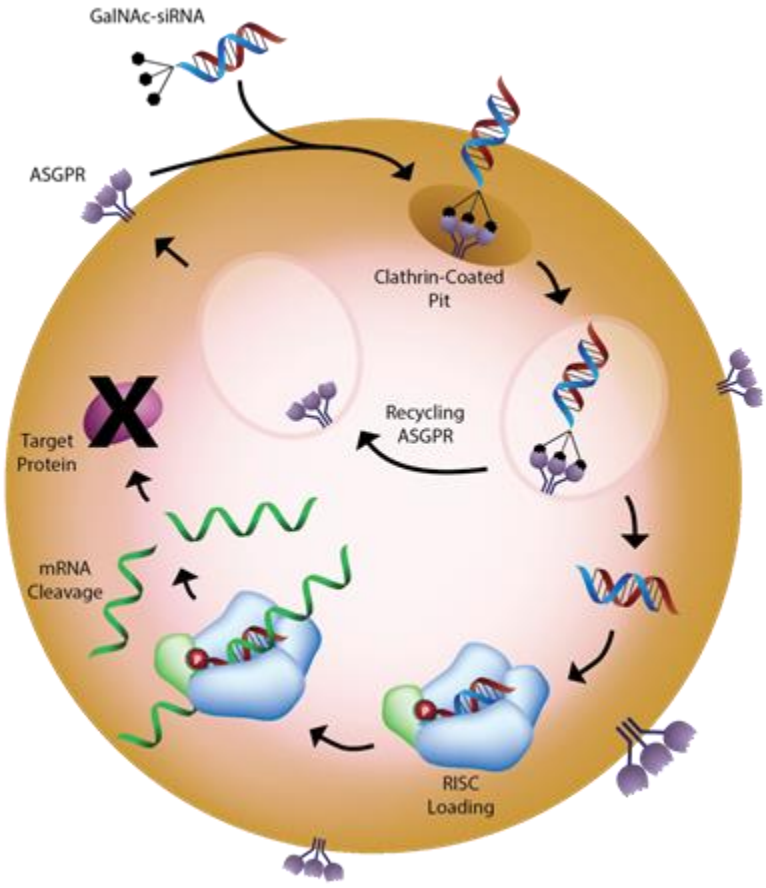
Source: [3.2.S.1.2], Figure 2.

2.7.2.1.2.2 作用機序

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[14, 15, 16]。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機序を図 2.7.2.1-2 に示す。

図 2.7.2.1-2 ASGPR を介したブトリシランの肝臓への取り込み及び RNA 干渉の機序

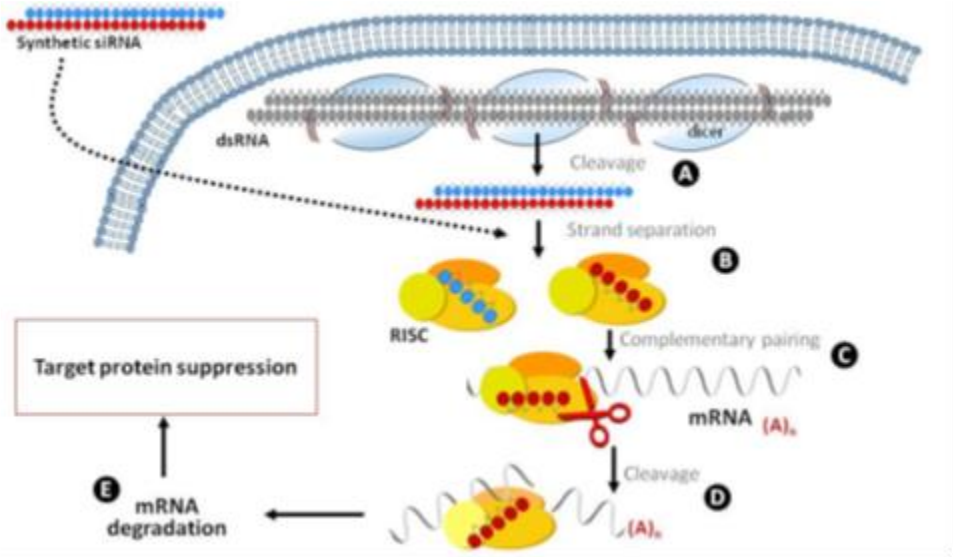


Abbreviations: ASGPR=asialoglycoprotein receptor; GalNAc=N-acetylgalactosamine; mRNA=messenger RNA; RISC=RNA-induced silencing complex; RNA=ribonucleic acid; siRNA=small interfering ribonucleic acid.

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 RNA 干渉（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[17, 18, 19, 20]。ブトリシランによる *TTR* mRNA 干渉の機序を図 2.7.2.1-3 に示す。

図 2.7.2.1-3 RNAi の機序



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

注：細胞内 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）。

2.7.2.1.2.3 ブトリシランの治療仮説

治療仮説として、ブトリシランが RNAi の機序を介して肝臓由来の TTR 産生を抑制することによって、循環血中のアミロイド形成 TTR タンパク質（変異型及び野生型）濃度が低下する結果、TTR アミロイドの沈着が抑制され、疾患進行が抑制され、ATTR アミロイドーシスの臨床症状が改善すると考えられる。

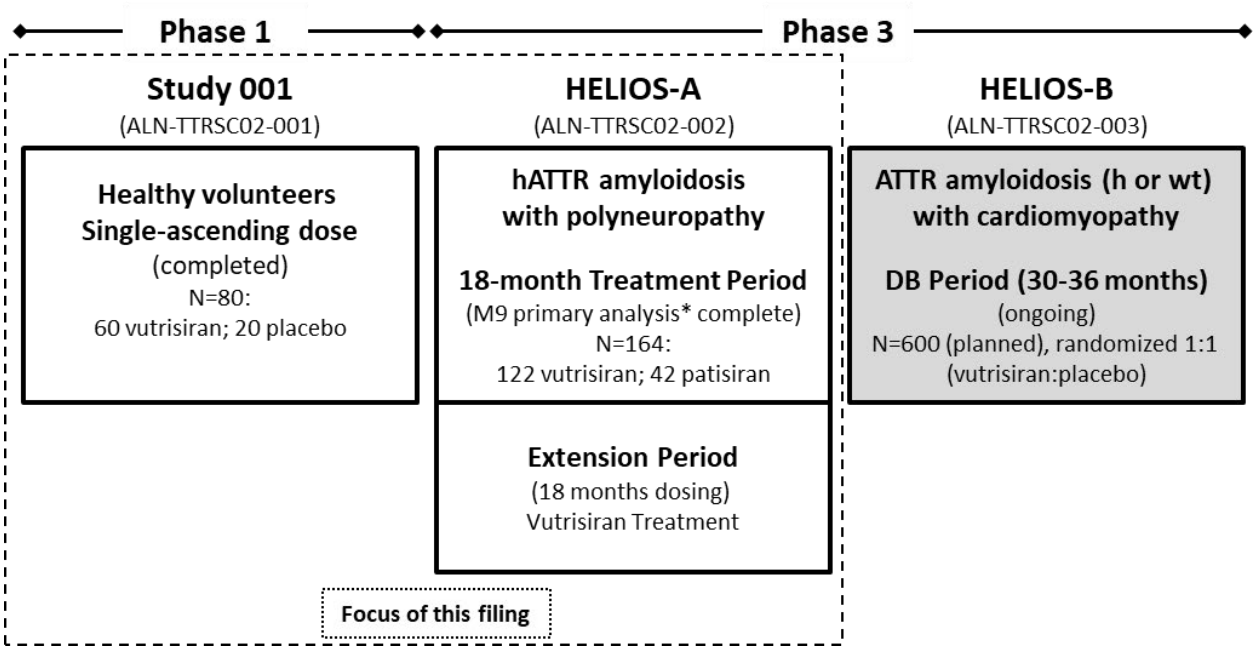
RNAi 治療薬による TTR の減少がニューロパチーの進行に良好な作用をもたらすという治療仮説は、「トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー」を効能又は効果として 2019 年 6 月に日本で承認されているオンパットロ®（パチシランナトリウム）で確立されている。

2.7.2.1.3 臨床薬理に関する開発プログラムの概要

2.7.2.1.3.1 ブトリシランの臨床薬理試験

ブトリシランの臨床開発プログラムは、ATTR アミロイドーシス患者に対する治療薬としてブトリシランの安全性及び有効性を評価することを目的としており、健康成人被験者を対象とした臨床薬理試験（ALN-TTRSC02-001 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（ALN-TTRSC02-002 試験［HELIOS-A 試験］）及び心筋症を伴う 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］、組入れ継続中）からなる（図 2.7.2.1-4）。001 試験及び HELIOS-A 試験に組み入れられた日本人被験者数については、表 2.7.2.1-1 を参照のこと。

図 2.7.2.1-4 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, for which enrollment is ongoing); wt=wild type.

*パチシランの ALN-TTR02-004 試験（APOLLO 試験）のプラセボ群を有効性評価項目の外部対照とする。疾患進行モデリング（2.7.2.3.5 項）でも APOLLO 試験のプラセボ群を用いる。

注：HELIOS-B 試験（灰色のボックス）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。

- 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、薬力学（PD）及び薬物動態（PK）を評価した。

- 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群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 を標的とする既承認の siRNA 治療薬である。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：投与期にパチシランを投与された被験者に対してはブトリシラン投与に切り替えた。
- 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。本申請時点で盲検下にあるため、結果を本申請資料に含めない。

健康成人被験者を対象とした第 I 相試験（001 試験）及び 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）のデータを本概要に示す。これらの試験の概要を表 2.7.2.1-1 に示す。

表 2.7.2.1-1 本概要に含まれるブトリシランの臨床試験

試験名 進行状況 データカットオフ日	治験デザイン／目的 実施国	ブトリシラン製剤[a]	用法・用量	被験者数 対象集団	評価項目
ALN-TTRSC02-001 （001 試験） 完了 データ固定日：2018 年 2 月 13 日	ブトリシランの安全性、忍容性、PK、PD 及び ADA を評価する第 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 1 施設（英国）	・ 注射液 0.5 mL を充填した 2 mL ガラスバイアル（シリンジで投与） 注射用水で調製	5、25、50、100、200 又は 300 mg を単回皮下投与	健康被験者 80 例 ・ ブトリシラン投与 60 例（日本人被験者[b]12 例を含む） ・ プラセボ投与 20 例（日本人被験者[b]4 例を含む）	・ 血漿中及び尿中のブトリシラン濃度 ・ TTR 及びビタミン A の血清中濃度 ・ ADA ・ 安全性
ALN-TTRSC02-002[c] （HELIOS-A 試験） 進行中 18 ヵ月間の投与期完了 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）	ブトリシランの有効性、安全性、PK 及び PD を評価する第 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 57 施設（22 ヵ国）	・ 注射液 0.5 mL を充填した 2 mL ガラスバイアル（シリンジで投与） ・ 注射液 0.5 mL を充填した 1 mL PFS-S 10 mM リン酸ナトリウム／110 mM 塩化ナトリウム溶液で調製（pH 7）	投与期 ・ ブトリシラン：25 mg を q3M で皮下投与 ・ パチシラン（対照薬）：0.3 mg/kg を q3w で IV 投与 継続投与期 ・ ブトリシラン：25 mg q3M 又は 50 mg q6M を皮下投与	hATTR アミロイドーシス患者 164 例 ・ ブトリシラン群 122 例（日本人被験者[d]4 例を含む） ・ パチシラン群 42 例（日本人被験者[d]3 例を含む）	・ ブトリシラン及びパチシランの血漿中濃度 ・ TTR 及びビタミン A の血清中濃度 ・ 有効性データ（mNIS+7、Norfolk QoL-DN、10 メートル歩行試験） ・ ADA ・ 安全性

表 2.7.2.1-1　本概要に含まれるブトリシランの臨床試験（続き）

Abbreviations:　ADA=anti-drug antibody; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); IV=intravenous; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; Norfolk QoL DN= Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; PD=pharmacodynamics; PFS-S=prefilled syringe with passive needle safety system; PK=pharmacokinetics; q3M=once every 3 months; q6M=once every 6 months; q3w=once every 3 weeks; TTR=transthyretin.

a 001 試験では、バイアルに充填されたブトリシランを、シリンジを用いて投与した。HELIOS-A 試験では、当初はバイアルに充填されたブトリシランをシリンジを用いて投与したが、PFS-S が入手可能となった Month 12 に、PFS-S 投与に切り替えた。

b 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。

c 中間データカットオフ日（2020 年 11 月 10 日）までに得られたデータに基づく Month 9 の解析結果と、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 の解析結果を本申請資料に含めた。d 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。

Source:　[5.3 3 1-1] Study 001 CSR, [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1.

2.7.2.1.3.2 特別な臨床薬理試験の免除に関する規制上の背景及び根拠

ブトリシランの臨床開発プログラムで以下の相談を実施し、米国食品医薬品局（FDA）、欧州医薬品庁（EMA）及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）から助言を得た。

- FDA（第 II 相試験終了後相談）
- EMA（Protocol Assistance meeting）
- PMDA（第 II 相試験終了後相談）

これらの相談で、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、QT／心拍数で補正した QT 間隔（QTc）評価試験、腎機能障害患者及び肝機能障害患者を対象とする試験、並びに薬物相互作用（DDI）試験に関する臨床薬理評価の方針を含む、非臨床開発及び臨床開発について協議した。申請者が示した臨床薬理評価の方針及び規制当局からの助言の概要を以下に示す。

（1） ヒトでの放射性標識体を用いた ADME 試験

ブトリシランは、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。ASGPR は主に肝細胞表面に存在し、他の組織での発現はごくわずかである。非臨床分布試験では、GalNAc が ASGPR に結合することで、ブトリシランが ASGPR を介して特異的に肝細胞に取り込まれることが示されている。ラット及びサルを用いた分布試験では、標的臓器である肝臓で高濃度のブトリシランが認められ、滞留時間は数ヵ月間と長期であった（[2.6.4.4.4]項、[2.6.4.4.6]項参照）。

健康被験者の PD データから、TTR 濃度の低下はブトリシラン単回投与後 10 ヵ月間と長期にわたり持続することが示された（2.7.2.2.1.3（4）項）。ヒト肝臓でのブトリシランの滞留時間が長いことによって PD 効果が長時間持続すると考えられる。したがって、健康成人又は患者を対象として放射性標識ブトリシランを用いた試験を実施すると、被験者が放射能に長期間曝露する可能性があると予想された。長期間にわたる放射能曝露は危険であり、ヒトに健康被害をもたらす可能性がある。

ラット、サル及びヒトで非放射性標識ブトリシランの血漿中 PK、尿中 PK 及び代謝プロファイルが類似しており、ブトリシランの ADME 特性は生物種間で類似していることが示された（[2.6.4.9]項参照）。したがって、ヒトでの長期間にわたる放射能曝露に関連するリスクを考慮すると、ラットでの放射性標識体を用いた ADME 試験の結果からヒトでのブトリシランの排泄経路に関する情報を得ることが可能であり、ヒトでのマスバランス試験は実施不要と考えられたため、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。

FDA は、ヒトでの放射性標識体を用いた ADME 試験を実施しないという申請者の提案に同意した。

EMA は、長期間にわたる放射能曝露によって生じるヒトでの健康リスクを考慮し、ヒトでの放射性標識体を用いた ADME 試験は実施不要とすることに同意した。ただし、EMA は、血漿中及び尿中のブトリシラン及びその分解物の濃度を測定し、ヒトと動物での類似性を裏付けることを助言した。EMA の助言を踏まえ、ブトリシランの代謝に関する詳細な考察を[2.6.4.5]項に示し、2.7.2.3.1.1（3）項に要約する。

（2） QT/QTc 評価試験

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（2.7.2.1.3.2（1）項）、ブトリシランの心臓組織への分布はごくわずかであると考えられる。このことは、ラットを用いた *in vivo* 定量的全身オートラジオグラフィー試験の結果か

ら裏付けられる。この試験では、皮下投与部位、肝臓、リンパ節及び腎臓で放射能回収率が最大であったのに対し、心臓での放射能回収率は総放射能の 1%未満であったことから、ブトリシランの心臓組織への取り込みはわずかであることが示唆された（[4.2.2.3-2] 報告書 TTRSC02-DSM17-009 参照）。

ブトリシランは、強い負の電荷をもつ親水性の巨大分子（遊離酸としての分子量は約 16300）であり、その物理化学的特性から、細胞膜を受動的に通過できない。したがって、ブトリシランが心筋細胞のイオンチャネルポアに入り込み、阻害する可能性は低い。ブトリシランは心臓組織に取り込まれないため、ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子（hERG）チャネルの内部ポアに接近、相互作用及び阻害することはない。また、既知の機能タンパク質とイオンチャネルとの相互作用には、個々の hERG ペプチド毒素のみにみられる特異的なアミノ酸配列が必要と考えられることから、ブトリシランが hERG チャネルの細胞外ドメインと相互作用する可能性は低い。さらに、siRNA 化合物は、hERG チャネル阻害に関与する化合物の典型的な特性（塩基性窒素を含む芳香族基又は疎水基など）を有しておらず、中性の hERG チャネル阻害剤（アミンモチーフをもたない化合物）のファーマコフォアモデルで説明される化学的特性も有していない。これらのことから、ブトリシランは hERG チャネルを介した QT 延長に影響を及ぼさないと考えられる。

ブトリシランの薬理学的特性と、ブトリシランが QTc 間隔に影響を及ぼさないことが示された非臨床試験及び臨床試験（001 試験）の結果（2.7.2.3.9 項）に基づき、FDA 及び EMA はいずれも、第 III 相試験である HELIOS-A 試験で通常の心電図モニタリングを実施するという申請者の計画に同意した。また、FDA 及び EMA は、QT/QTc 評価試験を実施不要とすることに同意した。FDA は、QT 評価試験報告書に特定の項目を含めること及び ECG Warehouse に心電図波形を提出することを要請した。PMDA は、HELIOS-A 試験で QT/QTc 間隔延長のリスクが示唆されなかったため、QT/QTc 評価試験を実施しないことは受け入れ可能であると考えた。

（3） 腎機能障害患者を対象とする試験

ブトリシランは、投与後に速やかに（24～48 時間以内）分布し、肝臓に取り込まれる。この速やかな分布及び取り込みは 001 試験の PK 及び PD データに反映されており、血漿中消失半減期（$t_{1/2}$）が 4～7.5 時間と短いにもかかわらず、PD 効果が数ヵ月間持続した。また、001 試験では、尿中回収率が投与量のわずか 15%～25%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確認された（2.7.2.2.1.3（2）項）。したがって、腎機能障害はブトリシランの PD、安全性及び有効性に影響を及ぼさないと考えられることから、腎機能障害患者を対象とした試験を実施しなかった。軽度及び中等度の腎機能障害がブトリシランの PK 及び PD に影響を及ぼす可能性を評価するために、母集団 PK 解析及び母集団 PK/PD 解析を行った（2.7.2.3.2 項、2.7.2.3.4 項）。

FDA は、腎機能障害が PK 及び PD に及ぼす影響を評価するために母集団解析の手法を用いることに同意した。

EMA は、HELIOS-A 試験に軽度又は中等度の腎機能障害患者を組み入れるという申請者の方針に同意した。また、その試験結果に応じて、重度の腎機能障害患者での評価計画を提示することを要請した。腎排泄の割合は投与量の 26%未満である。軽度又は中等度の腎機能障害患者のデータから、腎機能はブトリシランの PK、PD 及び有効性に影響を及ぼさないことが示された。これは、ブトリシランと同様の GalNAc 結合 siRNA である既承認のギボシランで得られている知見と一貫している。

また、別の GalNAc 結合 siRNA である inclisiran の公表データでは、軽度又は重度の腎機能障害は inclisiran の PD、安全性及び有効性に影響を及ぼさないことが示されている[21]。したがって、ブトリシランの開発プログラム及び他の GalNAc 結合 siRNA から得られたデータに基づき、重度の腎機能障害患者でのブトリシランの PK、PD、有効性及び安全性プロファイルは、正常腎機能患者、軽度腎機能障害患者又は中等度腎機能障害患者と類似していると考えられる。以上の考察から、申請者は、腎機能障害患者を対象とするブトリシランの試験の追加実施を計画していない。

（4） 肝機能障害患者を対象とする試験

ブトリシラン及び他の GalNAc 結合 siRNA は主にエンドヌクレアーゼ及びエキソヌクレアーゼによって、さまざまな長さのヌクレオチド断片へと代謝される。複数の生物種（ラット、サル、ヒト）でのブトリシランの代謝物プロファイリングデータで、循環血中の代謝物はわずか（10%未満）であることが示唆されている（[2.6.4.5.2]項参照）。また、siRNA 結合体はシトクロム P450（CYP）酵素の基質ではなく、ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素及び薬物トランスポーターの基質である可能性も低い。したがって、軽度の肝機能障害はブトリシランの代謝及びクリアランスに影響を及ぼさないと考えられる。

3 ヵ月に 1 回（q3M）の投与スケジュールに対して、ブトリシランの血漿中 $t_{1/2}$ が 4～7.5 時間と短いことを考慮すると、肝機能障害によってブトリシランの肝細胞への取り込みが大幅に遅延するとしても、ブトリシランが血漿中に蓄積する可能性は低い。

重大な肝機能障害を有する hATTR アミロイドーシス患者が少数であることと、ブトリシランの PK 又は PD に軽度の肝機能障害が臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いことから、肝機能障害患者を対象とする試験を実施しなかった。その代替として母集団 PK 解析及び母集団 PK/PD 解析を実施し、軽度の肝機能障害がブトリシランの PK 及び PD に影響を及ぼす可能性を評価した（2.7.2.3.2 項、2.7.2.3.4 項）。

FDA は、第 III 相試験である HELIOS-A 試験に軽度の肝機能障害患者を組み入れ、母集団解析の手法を用いて、軽度の肝機能障害患者での PK/PD を評価することに同意した。また、FDA は、ブトリシランの特性を踏まえ、中等度の肝機能障害患者を HELIOS-A 試験に組み入れることも検討可能であると助言した。しかし、001 試験のブトリシラン投与被験者（特に 100 mg 以上を投与された被験者）に、ALT 及び AST の軽度で一過性の用量依存的な増加が認められたことから、申請者は HELIOS-A 試験に中等度の肝機能障害患者を組み入れないこととした。

EMA も申請者の方針に同意したが、PK 評価用スパースサンプリング（少数点採血）の検体採取時刻の許容範囲を広げることを助言し、肝疾患の種類によって ASGPR 発現が異なる可能性と、それがブトリシランの取り込みに及ぼす影響について考察することを要請した。申請者は、検体採取時刻の許容範囲を広げることを検討したが、許容範囲を広げた場合、投与 3 時間後と 6 時間後の検体採取時刻に著しい重複が生じる、24 時間後の検体の多くで検出限界を下回る、来院間で不一致が生じるといった可能性があると考えた。したがって、検体採取時刻の許容範囲を変更しなかった。また、EMA の要請に従って、ASGPR 発現及びそれがブトリシランの PK 及び PD に及ぼす影響について考察した（2.7.2.3.6.7 項）。

（5） *In Vitro* 又は *In Vivo* 薬物相互作用試験

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 の公表された *in vitro* DDI データから、GalNAc 結合 siRNA は主要な CYP を誘導しないことが示され、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ことが示唆されている [22]。

ブトリシランが、CYP を介した DDI を受ける薬物（victim）又は引き起こす薬物（perpetrator）となる可能性を *in vitro* で評価した（[2.6.4.5.3]項参照）。ブトリシランは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 及び CYP3A5 の基質とならないため、CYP 酵素の阻害剤及び誘導剤との臨床的相互作用が生じる可能性は低い。ブトリシランが主要な CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A）を阻害する可能性を、男女ドナー200 名からプールしたヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種の標準的なプローブ基質を用いて *in vitro* で評価した。検討したいずれの CYP 分子種に対しても、ブトリシランは直接阻害作用及び時間依存的阻害作用を示さなかった。

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（[2.6.4.5.3]項参照）。ブトリシランの体内動態（皮下投与後の最高血漿中濃度［C_{max}］が低いことなど）、ASGPR との特異的結合、及び CYP 以外の酵素（ヌクレアーゼ）による代謝を考慮すると、CYP 又はトランスポーターを介したブトリシランの DDI が生じる可能性は低い。したがって、CYP 誘導及びトランスポーターへの影響を評価する *in vitro* 試験の追加実施は不要であると考えられた。

FDA は、*in vitro* 及び *in vivo* での DDI 試験を追加実施しないという申請者の提案に同意した。

EMA は、クラスエフェクトとして DDI が生じないことが示され、オリゴヌクレオチドとの DDI が生じないことが文献から裏付けられる場合、申請者の方針は受け入れ可能であるとした。公表文献で、他の複数の GalNAc 結合 siRNA が、主要な CYP の基質、阻害剤又は誘導剤、トランスポーターの基質又は阻害剤となる可能性が検討されており、これらのデータの総合的解析から、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ことが示された [22]（2.7.2.3.1.1（3）項）。

既存の *in vitro* データ及び上記の根拠に基づき、ブトリシランは CYP 及び主要な薬物トランスポーターの阻害剤／誘導剤及び基質ではないと結論付けられた。したがって、ヒトを対象とする *in vivo* DDI 試験を実施しなかった。

2.7.2.1.3.3 臨床試験での薬物濃度、薬力学及び抗薬物抗体の評価

臨床試験で用いた生物学的分析法を、バリデーションに関する詳細を含め[2.7.1]に示す。PK、PD 及び抗薬物抗体（ADA）の分析法の要約を表 2.7.2.1-2 に、PK、PD 及び ADA 評価用検体の採取スケジュールを表 2.7.2.1-3 に示す。

（1） 薬物濃度、薬力学及び抗薬物抗体を評価するための生物学的分析法

001 試験及び HELIOS-A 試験で用いた生物学的分析法の詳細を[2.7.1]に示す。各臨床試験で用いた分析法の要約を表 2.7.2.1-2 に示す。すべての生物学的分析法についてバリデーションを行った。

表 2.7.2.1-2 PK、PD 及び ADA の分析法の要約

Analyte	Study	Assay	Matrix	LLOQ	Bioanalytical Report No.	Validation Report No.
Vutrisiran	001, HELIOS-A	LC/MS-HRAM	Plasma	10.0 ng/mL	8347350, 8401879	[5.3.1.4-7] TSLR15-251
	001	LC/MS-HRAM	Urine	10.0 ng/mL	8347350	[5.3.1.4-8] TSLR15-252
Patisiran DS ALN-18328	HELIOS-A	Atto-Probe with HPLC/FD	Plasma	1.00 ng/mL	8401879	[5.3.1.4-6] TSLR11-050
DLin-MC3-DMA (patisiran DP LNP component)		LC/MS/MS	Plasma	0.500 ng/mL (low range) 50.0 ng/mL (high range)	8401879	[5.3.1.4-4] TSLR10-041L [5.3.1.4-3] TSLR10-041H
PEG_{2000}-C-DMG (patisiran DP LNP component)		LC/MS/MS	Plasma	5.00 ng/mL	8401879	[5.3.1.4-5] TSLR10-049
Transthyretin	001, HELIOS-A	ELISA	Serum	1.13 ng/mL	3800351, 3800862	[4.2.2.1-1] 302417
Vitamin A[a]	001, HELIOS-A	HPLC	Serum	0.1 mg/L	NA	[5.3.1.4-9] VR-GCL-US-2017-09-0064
ADA for vutrisiran	001, HELIOS-A	ELISA	Serum	90.6 ng/mL	3001255, 3001766	[5.3.1.4-2] 3001240
ADA for patisiran	HELIOS-A	ELISA	Serum	250 ng/mL	3001766	[5.3.1.4-1] 303458

Abbreviations: ADA=anti-drug antibody; DS=drug substance; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; DP=drug product; HPLC=high-performance liquid chromatography; HPLC/FD=high-performance liquid chromatography with fluorescence detection; LC/MS-HRAM=liquid chromatography/tandem mass spectrometry-high resolution accurate mass; LC/MS/MS=liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantitation; LNP=lipid nanoparticle; NA=not applicable; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics.

a ビタミン A の分析には市販のアッセイを用いた。

Source: [2.7.1], 表 2.7.1.1-4.

分析法のバリデーション

生物学的分析法について、以下のガイドラインに従ってバリデーションを行った。

- US FDA Bioanalytical Method Validation (Draft September 2013, May 2018)

- US FDA Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products – Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection (Draft December 2009; Draft April 2016; January 2019)
- US FDA Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products (August 2014)
- US FDA Biomarker Qualification: Evidentiary Framework (Draft December 2018)
- EMA Guideline on Bioanalytical Method Validation (EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev.1 Corr.2, July 2011)
- EMA Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins (EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev.1, May 2017)
- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), Bioanalytical Method Validation M10 (Draft 26 February 2019)
- Clinical and Laboratory Standards Institute Design and Validation of Immunoassays for Assessment of Human Allergenicity of New Biotherapeutic Drugs; Approved Guideline (2011)

（2） 薬物濃度、薬力学及び抗薬物抗体の評価用検体の採取方法

臨床試験では、ブトリシランの PK 及び PD を評価するために、ブトリシランの血漿中濃度、PD バイオマーカー、血清中 TTR 濃度及び血清中ビタミン A 濃度を測定した。PK、PD 及び ADA 評価用検体の採取スケジュールを表 2.7.2.1-3 に示す。

PK 及び PD の評価用検体採取方法

001 試験では、ブトリシランの血漿中 PK 及び尿中排泄プロファイルを評価するために、経時的サンプリングを行った。HELIOS-A 試験では、血漿中 C_{max} を求めるため、001 試験の最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）が 3～5 時間であったことに基づき、投与 3 時間後及び 6 時間後の検体を採取した。HELIOS-A 試験では、スパースサンプリング（少数点採血）によって反復投与時の PK を評価し、定常状態での PK パラメータを求めた。HELIOS-A 試験では、ブトリシランの尿中 PK を評価しなかった。

表 2.7.2.1-3 ブトリシランの PK、PD 及び ADA 評価用検体の採取スケジュール

Study	Population	Vutrisiran PK Sampling Schedule	TTR Sampling Schedule	Vitamin A Sampling Schedule	ADA Sampling Schedule[a]
Study 001	Healthy adult subjects, N=80 (60 vutrisiran; 20 placebo)	Plasma: Predose and 10 minutes, 30 minutes, and 1,2,4,6,8, 12, 24 and 48 h postdose Urine: Predose and 6, 12, and 24 h postdose, and Days 3, 8, 15, 22, 29, 43, 57, and 90; pooled urine: 0-6, 6-12, and 12-24 h	Baseline and Days 1, 3, 8, 15, 22, 29, 43, 57, 90, 118, 146, 174, 202, 230, 258, 286 and 314	Screening, Baseline, and Days 1,3,8,15,22, 29, 43, 57, 90, 118, 146, 174, 202, 230, 258, 286 and 314	Days -1, 29, and 90
HELIOS-A	hATTR amyloidosis patients with polyneuropathy, N=164 (122 vutrisiran; 42 patisiran)	Plasma: Days 1 and 253: Predose and 3, 6, and 24 h postdose Days 85, 169, 337, 421, and 505: predose and 3 hours postdose	Baseline, Weeks 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, Month 9, Weeks 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, and Month 18[b]	Baseline, Weeks 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, Month 9, Weeks 48, 54, 60, 66, 72, 78, and Month 18[b]	Day 1, Weeks 3, 12, 24, 36, 48, 72, and Month 18

Abbreviations: ADA=anti-drug antibody; h=hours; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; TTR=transthyretin.

a ADA 評価用検体は投与前に採取された。

b Week 18、30、54 及び 66 の来院は治験実施計画書改訂版で削除されたため、これらの来院時点のデータは少ない。

Source: [5.3 3 1-1] Study 001 CSR, Protocol, [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Protocol.

（3） 薬物動態データの解析

各試験でのブトリシランの血漿中及び尿中 PK パラメータを、ノンコンパートメント解析によって算出した。

ノンコンパートメント解析には Phoenix WinNonlin®（version 7.0）を用いた。すべての PK パラメータを、投与から検体採取までの実際の時間及び実際の投与量（ブトリシラン原薬）を用いて算出した。濃度が最初の定量可能時点より前に定量限界未満（BLQ）となった場合は 0 とみなし、t_{max} の後に BLQ となった場合は欠測値とみなした。要約統計量の算出では、BLQ の濃度を 0 とした。投与後のすべての検体採取時点で BLQ であった被験者を、要約統計量の算出から除外した。

また、試験間で併合したデータセットを用いて非線形混合効果モデル（NONMEM®、version 7.4）で母集団 PK 解析を実施し、ブトリシランの血漿中 PK を評価した（[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）。母集団 PK 解析モデルで、ブトリシランの血漿中 PK の個体間変動を説明できる共変量を検討した。

（4） 薬力学データの解析

各試験での血清中 TTR 及びビタミン A 濃度の測定値及びベースラインからの変化率を要約した。

（5） 母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析

<u>血漿中 PK と PD との間の時間的な関連性の欠如</u>

皮下投与したときの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する（2.7.2.2.1.3 項、2.7.2.2.2.2（2）項）。しかし、血漿中ブトリシラン濃度の持続期間は短いにもかかわらず、PD 効果である TTR 濃度の低下は単回皮下投与後数ヵ月間にわたり持続する（2.7.2.2.1.3（4）項）。代謝安定性が高いこと、肝細胞内での滞留時間が長いこと、RNAi が触媒的特性を有すること、ヒト肝細胞の代謝回転が緩徐であることによってブトリシランの作用が長時間持続すると考えられる。したがって、短時間しか持続しない血漿中ブトリシラン濃度と長期間持続する PD プロファイルとの間には関連性がなく、ブトリシランの臨床試験で血漿中 PK と TTR 濃度の低下との間に相関は認められなかった。また、いずれの用量でも、血漿中曝露量の変動と PD 効果の変動との間に相関は認められなかった。ブトリシランが肝臓を標的として送達されることを踏まえると、PK 及び PD に関する臨床データ並びに分布に関する非臨床データから、血漿中曝露量ではなく肝臓内曝露量が PD 効果の要因となることが示される。したがって、肝臓中ブトリシラン濃度の予測値に基づく母集団 PK/PD 解析を行った（2.7.2.3.4 項）。この手法は、米国、欧州連合（EU）及び日本で既承認のギボシランナトリウム（ギブラーリ®）並びに米国及び EU での lumasiran（OXLUMO®）などの GalNAc 結合 siRNA の承認申請時にも用いられている。

<u>全身曝露量を評価するための血漿中濃度の重要性</u>

血漿中濃度と PD との間に時間的な関連性は認められないものの、薬物曝露量を確認し、被験者の共変量を比較検討するために利用可能なマトリックスとして、すべての臨床試験で血漿中ブトリシラン濃度を測定した。したがって、内因性要因及び外因性要因によるブトリシランの全身曝露量の比較に、血漿中 PK を用いた（2.7.2.3.6 項、2.7.2.3.7 項）。母集団 PK 解析の手法を用いて、皮下コンパートメントから全身循環へのブトリシランの吸収速度、並びに血漿中からの消失に関する肝臓への取

り込み及び腎クリアランス（CL_R）の相対的寄与率を求めた（2.7.2.3.2 項）。また、母集団 PK モデルを用いて、血漿中ブトリシラン濃度に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響を評価した（2.7.2.3.2.2（2）3）項）。

2.7.2.1.4 ブトリシランの主な臨床薬理特性

個々の臨床試験（2.7.2.2 項）及び全試験を通した解析（2.7.2.3 項）に基づく、ブトリシランの主な臨床薬理特性の要約を表 2.7.2.1-4 に示す。

表 2.7.2.1-4 ブトリシランの臨床薬理特性の要約

PK	
吸収	ブトリシランは皮下投与後速やかに吸収され、t_{max} の中央値は 3～5 時間であった（2.7.2.3.1.1（1）項）。ブトリシラン 25 mg q3M 投与で、血漿中にブトリシランの蓄積は認められなかった（2.7.2.3.1 項）。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（2.7.2.2.1.3（1）項）。
用量線形性	5～300 mg の用量範囲で、ブトリシランの C_{max} は用量比例性を示したが、$AUC_{0-\infty}$ 及び $AUC_{0-t(last)}$の増加は用量比をわずかに上回った（2.7.2.2.1.3（3）項）。
分布	*In vitro* でのブトリシランのヒト血漿タンパク結合率は、臨床試験でブトリシラン 25 mg を投与した場合の血漿中濃度と同程度の濃度で 80%超と考えられる。*In vitro* でのタンパク結合率は濃度依存的であり、ブトリシラン濃度の上昇に伴い低下した（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］）（2.7.2.3.1.1（2）項）。 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（2.7.2.1.3.2（1）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（2.7.2.3.1.1（2）項）。 001 試験及び HELIOS-A 試験の Month 9 のデータに基づく母集団 PK 解析では、ヒトでの Vc は 10.07 L（RSE 5.76%）と推定された（2.7.2.3.2.2（2）2）項）。
代謝	ヒトでは循環血中に主要な代謝物は認められなかった。ブトリシランは肝細胞内で主にエンドヌクレアーゼ及びエキソヌクレアーゼによって代謝され、肝臓中にさまざまな長さのヌクレオチド断片が生成する。*In vitro* 試験で、ブトリシランは CYP 酵素の基質とはならないことが示された（2.7.2.3.1.1（3）項）。

表 2.7.2.1-4　ブトリシランの臨床薬理特性の要約（続き）

排泄	ブトリシラン濃度は C_{max} に到達後 24～48 時間以内に定量下限まで速やかに低下し、検討した用量範囲で $t_{1/2}$ の平均値は 4～7.5 時間であった。Fe_{0-24} の平均値は 15.4%～25.4%、CL_R の平均値は 4.45～5.74 L/h であった。ブトリシランの尿中排泄は日本人被験者（6 例）と非日本人被験者（12 例）で類似していた（2.7.2.2.1.3（2）項）。 001 試験及び HELIOS-A 試験の Month 9 のデータに基づく母集団 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、CL/F の平均値は 21.6 L/h と推定された。体重 70 kg の正常腎機能患者の場合、モデルから推定した CL_H は 14.6 L/h、CL_R は 5.4 L/h であった（2.7.2.3.1.1（4）項）。 001 試験の 25 mg コホートでは、$t_{1/2}$ の中央値は 5.23 時間（範囲：2.24～6.36 時間）、CL/F の中央値は 21.4 L（範囲：19.8～30.0 L）であった（2.7.2.2.1.3（1）項）。
PD	
PD 特性	健康成人被験者にブトリシラン（5～300 mg）を単回皮下投与したとき、血清中 TTR 濃度は用量依存的に低下し、高用量では血清中 TTR 濃度がより速やかに低下し始め、また低下がより持続した（2.7.2.2.1.3（4）項）。 ブトリシラン 25 mg の PD 効果は 001 試験と HELIOS-A 試験で同程度であり、投与 90 日後の TTR 濃度のベースラインからの低下率（中央値）は、001 試験で 81.8%、HELIOS-A 試験で 73.6%であった。HELIOS-A 試験では、ブトリシランの q3M での反復投与で TTR 濃度は更に低下し、Month 18 の解析時の定常状態でのピーク時 TTR 濃度低下率は 91.6%、トラフ時 TTR 濃度低下率は 86.2%、時間平均 TTR 濃度低下率は 86.9%であった（いずれも中央値）（2.7.2.2.2.3（3）1）項）。 001 試験と HELIOS-A 試験を併合解析した結果、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ることが示された（2.7.2.3.6.2（2）項）。
PK/PD 関係	健康被験者（001 試験）及び hATTR アミロイドーシス患者（HELIOS-A 試験の Month 9 のデータ）の合計 202 例を対象とした母集団 PK/PD 解析結果から、肝臓中ブトリシラン濃度の予測値と血清中 TTR 濃度の低下の関係が示された（2.7.2.3.4 項）。 · IC_{50} 値が 0.22 ng/g の阻害効果を含めた母集団 PK/PD モデルによって、肝臓中ブトリシラン濃度と血清中 TTR 濃度低下の関係が最も適切に記述された。 · 母集団 PK/PD モデルから、Month 9 の定常状態でのピーク時 TTR 濃度低下率は 85.9%、トラフ時 TTR 濃度低下率は 84.3%、時間平均 TTR 濃度低下率（Month 6～Month 9 の各時点の平均値）は 84.9%と予測された（いずれも中央値）。Month 18 の定常状態での時間平均 TTR 濃度低下率（中央値）は 86.2%と予測された。

表 2.7.2.1-4　ブトリシランの臨床薬理特性の要約（続き）

	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、性別、人種、TTR 安定化剤の使用歴、*TTR* 遺伝子型、ADA 陽性、COVID-19 パンデミックによる投与遅延、ブトリシランの投与形態（バイアルとシリンジ、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。 HELIOS-A 試験の Month 18 のデータで更新した母集団 PK/PD モデルのパラメータは、Month 9 のデータ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 モデルから、Month 18 の定常状態でのピーク時 TTR 濃度低下率は 87.8%、トラフ時 TTR 濃度低下率は 86.4%、時間平均 TTR 濃度低下率は 87.1%と予測された（いずれも中央値）。新たに得られた Month 18 までの血清中 TTR 濃度は、母集団 PK/PD モデルによって適切に記述された（2.7.2.3.2.3 項）。母集団 PK/PD モデルから、すべての ATTR 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。
PD－有効性関係	パチシランの完了した 2 試験及び HELIOS-A 試験の Month 9 のデータに基づき、hATTR アミロイドーシス患者での mNIS+7 の推移を血清中 TTR 濃度の関数として定量的に記述する疾患進行モデルを構築した（2.7.2.3.5.22.7.2.3.4.3 項）。 · mNIS+7（平方根変換値）の推移は、プラセボ投与では時間との線形関係、薬剤投与では時間及び血清中 TTR 濃度のベースラインからの変化率との線形関係によって最も適切に記述された。 · Month 9 の mNIS+7 の変化量（中央値）は、プラセボ投与で+12.9 ポイント、ブトリシラン投与（TTR 濃度低下率の中央値が 85.4%）で−0.654 ポイントと予測された（2.7.2.3.5.2（3）項）。 · Month 18 の mNIS+7 の変化量（中央値）は、プラセボ投与で+27.4 ポイント、ブトリシラン投与（TTR 濃度低下率の中央値が 88.7%）で−2.15 ポイントと予測された。 · 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、疾患進行を有意に減少させた。 HELIOS-A 試験の Month 18 のデータで更新した疾患進行モデルのパラメータは、Month 9 のデータ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。Month 18 の mNIS+7 は、疾患進行モデルによって適切に記述された（2.7.2.3.5.3 項）。

表 2.7.2.1-4　ブトリシランの臨床薬理特性の要約（続き）

	· Month 9 の mNIS+7 の変化量（中央値）は、プラセボ投与で+13.1 ポイント、ブトリシラン投与で 0 ポイントと予測された（2.7.2.3.5.3（2）3）項）。 · Month 18 の mNIS+7 の変化量（中央値）は、プラセボ投与で+27.2 ポイント、ブトリシラン投与で−0.57 ポイントと予測された。 疾患進行モデルから、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。
内因性要因	
性別、年齢、人種、体重、遺伝子型	001 試験及び HELIOS-A 試験で、年齢、人種、体重、遺伝子型（V30M 変異型又は V30M 変異型以外［HELIOS-A 試験］）などの内因性要因は、ブトリシランの PK、PD 及び有効性に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.5.3 項）。 それぞれの内因性要因について、以下が示された。 · ブトリシランの血漿中曝露量（Day 1 の C_{max} 及び AUC_{0-24}）は同程度であり、測定値の範囲は大きく重なっていた。 · Month 9 及び 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、hATTR アミロイドーシス患者のすべてのサブグループで同程度であり、一貫していた。 AUC_{0-24} の中央値は男性被験者と比較して女性被験者でわずかに大きかったが、AUC データが得られた被験者数が少なかったため、信頼性のある比較はできなかった。C_{max} は男性被験者と女性被験者で同程度であった（2.7.2.3.6.1（1）項）。 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。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（2.7.2.3.6.1（2）項）。 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、性別、人種及び遺伝子型は、ブトリシランの PK、PD 及び有効性に影響を及ぼさないことが示された。 ブトリシランの PK、PD 及び臨床的有効性は、日本人患者と非日本人患者で類似していた（2.7.2.3.6.2 項、図 2.7.2.3-22、図 2.7.2.3-24）。 母集団 PK 解析では体重が皮下投与部位からの吸収速度に影響を及ぼす有意な共変量であったが（2.7.2.3.2.2（2）1）項）、体重は hATTR アミロイドーシス患者の TTR 濃度の低下及び臨床的有効性に影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.6.4（2）項）。 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。

表 2.7.2.1-4 ブトリシランの臨床薬理特性の要約（続き）

腎機能障害	001 試験及び HELIOS-A 試験で、ブトリシランの PK、PD 及び有効性は、軽度又は中等度の腎機能障害被験者と正常腎機能被験者との間で類似していた（2.7.2.3.6.6 項）。 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、軽度又は中等度の腎機能障害は、ブトリシランの PK、PD 及び有効性に影響を及ぼさないことが示された。 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試験は実施されていない。
肝機能障害	001 試験及び HELIOS-A 試験で、ブトリシランの PK、PD 及び有効性は、軽度肝機能障害被験者と正常肝機能被験者との間で類似していた（2.7.2.3.6.7 項）。 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、軽度の肝機能障害は、ブトリシランの PK、PD 及び有効性に影響を及ぼさないことが示された。 中等度及び重度の肝機能障害患者並びに同所性肝移植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。
外因性要因	
DDI：ブトリシランが他の薬剤に及ぼす影響	ブトリシランの DDI を評価する正式な臨床試験は実施されていない。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験の結果から、ブトリシランは CYP 酵素の基質及び阻害剤とはならないことが示された。したがって、*in vivo* で CYP を介した DDI が生じる可能性は低い（2.7.2.3.7.2 項）。
DDI：他の薬剤がブトリシランに及ぼす影響	ブトリシランは主にエンドヌクレアーゼ及びエキソヌクレアーゼによって代謝され、肝臓中にさまざまな長さのヌクレオチド断片が生じる。ブトリシランは CYP 酵素及び主要な薬物トランスポーターの基質とはならない。したがって、CYP 酵素及び主要な薬物トランスポーターの活性を変化させる薬剤が、ブトリシランの曝露量に影響を及ぼすことはないと考えられる（2.7.2.3.7.2 項）。 したがって、ブトリシランの PK、PD 及び安全性が併用薬の影響を受ける可能性は低い。他の併用薬を投与されている患者でブトリシランの用量調節は不要と考えられる。

表 2.7.2.1-4 ブトリシランの臨床薬理特性の要約（続き）

TTR 安定化剤の使用歴	HELIOS-A 試験で、TTR 安定化剤の使用歴はブトリシランの PK、PD 及び有効性に影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.7.3 項）。
ブトリシランの投与形態	Month 9 の解析では、投与 3 時間後の血漿中ブトリシラン濃度の中央値は、バイアルとシリンジによる投与と比較して PFS-S による投与でわずかに（26%）高かった。ただし、血漿中ブトリシラン濃度の範囲は 2 種類の投与形態の間で大きく重なっており、明確な差はなかった。母集団 PK 解析の予測では、C_{max} は PFS-S による投与で 35%高かったが、AUC は 2 種類の投与形態で同程度であった（2.7.2.3.7.4（1）1）項）。 Month 18 の解析では、投与 3 時間後の血漿中ブトリシラン濃度の中央値は、バイアルとシリンジによる投与と比較して PFS-S による投与でわずかに高かった（11%）。ただし、血漿中ブトリシラン濃度の範囲は 2 種類の投与形態の間で大きく重なっており、明確な差はなかった。母集団 PK 解析の予測では、C_{max} は PFS-S による投与で 17%高かったが、AUC は 2 種類の投与形態で同程度であった（2.7.2.3.7.4（1）2）項）。TTR 濃度のベースラインからの低下率は、2 種類の投与形態で同程度であった（2.7.2.3.7.4（2）項）。母集団 PK/PD 解析で、ブトリシランの投与形態は有意な共変量ではないことが示された。観測データ及び母集団 PK/PD 解析の結果から、ブトリシランの PD は 2 種類の投与形態で類似していると結論付けられた。
QT に対する影響	
QT の評価	001 試験（日本人被験者のデータを含む）では、治療用量を超える用量のブトリシランを投与したときの血漿中ブトリシラン濃度（25 mg 投与時の C_{max} の平均値［約 0.0984 μg/mL］の約 12 倍）で、QTc 間隔への影響は認められなかった（2.7.2.3.9 項）。同時刻の測定値で、血漿中濃度と QTcF との間に関連は認められず、ブトリシランは QTc 間隔に影響を及ぼさないことが示された（2.7.2.3.9 項）。 001 試験では臨床的に重要な心電図異常は認められなかった。また、HELIOS-A 試験で hATTR アミロイドーシス患者に心不整脈リスク増大の徴候は認められていない。

表 2.7.2.1-4 ブトリシランの臨床薬理特性の要約（続き）

免疫原性	
ADA	001 試験及び HELIOS-A 試験の Month 9 の結果では、ブトリシランによる治療下で発現した ADA の発現割合は 2.2%（4/179 例）であり、ADA 陽性であった 4 例中 2 例は日本人被験者であった（2.7.2.3.10.4（1）1）項）。治療下で発現した ADA の抗体価は低く（50）、一過性であり、投与後の ADA 陽性被験者は、その後の評価時点では陰性となった。 001 試験及び HELIOS-A 試験の Month 18 の結果では、ブトリシランによる治療下で発現した ADA の発現割合は 2.8%（5/180 例）であり、ADA 陽性であった 5 例中 2 例は日本人被験者であった（2.7.2.3.10.4（1）2）項）。治療下で発現した ADA の抗体価は低く（50）、一過性であり、投与後の ADA 陽性被験者は、その後の評価時点では陰性となった。 ADA はブトリシランの PK、PD、有効性及び安全性に影響を及ぼさなかった。
申請する投与レジメン	
申請する用量及びレジメンの根拠	ブトリシランの用量及び投与頻度を、APOLLO 試験で得られた TTR 濃度低下及び有効性のデータ、健康被験者を対象とした第 I 相試験である 001 試験で得られた TTR 濃度低下のデータ、及び TTR 濃度低下と有効性とを関連付ける PK/PD モデルに基づき選択した。 <u>用量選択のための PK/PD モデル</u> 観測データ及び PK/PD モデルに基づき、ブトリシラン 25 mg q3M 投与で、投与間の 3 ヵ月間にわたって TTR 濃度の低下が持続すると予測された。これは、APOLLO 試験のパチシラン 0.3 mg/kg q3w 投与で得られた TTR 濃度低下プロファイルと類似している。PK/PD モデルから、健康被験者にブトリシラン 25 mg を単回投与したとき、投与 90 日後（トラフ時）の TTR 濃度低下率（中央値）は 78.5%と予測された。ブトリシラン 25 mg q3M を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 試験のパチシラン投与で得られた 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（2.7.2.3.8.1（2）項）。

表 2.7.2.1-4 ブトリシランの臨床薬理特性の要約（続き）

	ブトリシラン 25 mg q3M を反復投与したときの PD 及び有効性の持続（HELIOS-A 試験） HELIOS-A 試験では、ブトリシラン 25 mg q3M 投与で、投与間にわたって TTR 濃度の低下が持続した。ブトリシラン投与後の Month 9 のトラフ時 TTR 濃度低下率（中央値）は 84.8%であり、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と同程度であった。ブトリシラン群では投与間にわたって TTR 濃度の低下が持続し、ピーク・トラフ変動はパチシラン群と比較して小さかった。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 スコアが増加し、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。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 投与による TTR 濃度の低下に伴い、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（2.7.2.3.8.1（4）項）。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、軽度の肝機能障害などの内因性要因は、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 25 mg 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（2.7.2.3.8.1（4）項）。 以下の結果から、ブトリシラン 25 mg q3M 投与は、日本人 hATTR アミロイドーシス患者に対しても適切であると考えられる。 · ブトリシランの PK、PD 及び臨床的有効性のデータは、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、2.7.2.3.8.1（5）項）。 · モデル解析の結果、母集団 PK モデル（2.7.2.3.2.2（2）3）項）、母集団 PK/PD モデル（2.7.2.3.4.2（2）項）及び疾患進行モデル（2.7.2.3.5.2（2）項）で人種は有意な共変量ではなかった。

表 2.7.2.1-4 ブトリシランの臨床薬理特性の要約（続き）

Abbreviations: ADA=anti-drug antibody; ADME=absorption, distribution, metabolism, and excretion; ATTR=transthyretin-mediated amyloidosis; AUC=area under the plasma concentration-time curve; AUC_{0-24}=area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; $AUC_{0-\infty}$=area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity; $AUC_{0-t(last)}$=area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing to the last measurable concentration; CL/F=apparent total body clearance; CL_H=hepatic clearance; CL_R=renal clearance; C_{max}=maximum plasma concentration; COVID-19=coronavirus disease 2019; CYP=cytochrome P450; DDI=drug-drug interaction; Fe_{0-24}=fraction of unchanged drug eliminated in urine over 24 hours; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); IC_{50}=50% inhibitory concentration; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; Norfolk QoL-DN=Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; PFS-S=prefilled syringe with passive needle safety system; q3M=once every 3 months; q3w=once every 3 weeks; QTc=QT interval corrected for heart rate; QTcF=QT obtained using Fridericia's formula; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; RSE=relative standard error; $t_{1/2}$=elimination half-life; t_{max}=time to reach maximum concentration; TTR=transthyretin; V30M=valine to methionine mutation at position 30; Vc=apparent central compartment volume of distribution.

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

001 試験及び HELIOS-A 試験のデザインを表 2.7.2.1-1、検体採取方法を表 2.7.2.1-3 に示す。本項では、各試験の PK、PD 及び ADA の結果を要約する。

非臨床試験及び *in vitro* 試験の結果から得られたブトリシランの代謝物プロファイル、マスバランス及び分布に関する情報を、ヒトでのブトリシランの PK 及び PD データを解釈するために用いた。非臨床試験及び *in vitro* 試験については[2.6.4]を参照のこと。

腎機能障害患者又は肝機能障害患者でのブトリシランの PK 及び PD に関するデータは個々の試験結果から得られており、要約を 2.7.2.3.6.6 項（腎機能障害）及び 2.7.2.3.6.7 項（肝機能障害）に示す。

001 試験で収集した心電図データに基づき、ブトリシランが QTc 間隔に及ぼす影響を評価し、要約を 2.7.2.3.9 項に示す。

2.7.2.2.1 001 試験：健康被験者を対象とした第 I 相試験

治験の標題：健康被験者を対象に ALN-TTRSC02（ブトリシラン）を皮下投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する第 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

2.7.2.2.1.1 治験デザイン

001 試験は、健康成人被験者（日本人被験者を含む）にブトリシランを皮下投与する第 I 相、無作為化、単盲検、プラセボ対照試験であり、英国の 1 施設で実施された（[5.3.3.1-1] 001 試験総括報告書［CSR］参照）。本治験では、ブトリシランを単回投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価することを目的とした。

五つの逐次用量コホートでブトリシラン（25、50、100、200 及び 300 mg）の用量漸増単回投与を評価した後、三つの用量コホート（5、25 及び 50 mg）に被験者を組み入れ、その後さらに二つの用量コホート（25 及び 50 mg）に日本人被験者を組み入れた。各用量コホートに 8 例（ブトリシラン投与 6 例、プラセボ投与 2 例）を組み入れた。バイアルに充填された治験薬をシリンジを用いて投与した。

Day 1 に被験者に治験薬（ブトリシラン又はプラセボ）を単回皮下投与し、投与後 90 日間追跡した。ブトリシランを投与された被験者では、Day 90 までに血清中 TTR 濃度が Day 1 の投与前の濃度の 80%以上に復さない場合、血清中 TTR 濃度が 80%以上に復するまで又は Day 90 以降最長 8 ヵ月間、PD、PK 及び安全性をモニターした。Day 90 以降は、TTR 及びビタミン A の濃度測定用検体の採取日に、安全性評価のための臨床検査用検体、PK 評価のための尿検体、探索的評価のための血液検体、及び探索的な代謝物 PK プロファイリングのための血液検体を採取した。PK、PD 及び ADA 評価のための検体採取スケジュールを表 2.7.2.1-3 に示す。

2.7.2.2.1.2 被験者の内訳及び人口統計学的特性

10 の用量コホートに合計 80 例（日本人被験者 16 例を含む）を組み入れ、6 : 2 の比でブトリシラン（60 例）又はプラセボ（20 例）単回投与のいずれかに無作為化した。プラセボ投与被験者では 20 例全例（100%）、ブトリシラン投与被験者では 60 例中 48 例（80.0%）が治験を完了した（平均フォローアップ期間はそれぞれ 96 日間及び 277 日間）。治験を中止したブトリシラン投与被験者 12 例（20.0%）での治験中止理由は、同意撤回（7 例、11.7%）及び追跡不能（5 例、8.3%）であった。1 例が Day 90 より前に中止し、11 例が長期フォローアップ期間中に中止した。有害事象のため治験を中止した被験者はいなかった（[5.3.3.1-1] 001 試験 CSR、10.1 項参照）。

10 の用量コホートのうち二つの用量コホートに合計 16 例の日本人被験者を組み入れ、6 : 2 の比でブトリシラン（12 例）又はプラセボ（4 例）単回投与のいずれかに無作為化した。日本人被験者のうち、プラセボを投与された 4 例全例、ブトリシランを投与された 12 例中 9 例が治験を完了した。3 例が長期フォローアップ期間中に治験を中止し、内訳は、治験の継続が不可能となった被験者が 1 例、最終フォローアップ来院を完了せずに同意撤回した被験者が 1 例、家庭の事情で日本への帰国が必要となり同意撤回した被験者が 1 例であった（[5.3.3.1-1] 001 試験 CSR、Listing 16.2.1 参照）。

人口統計学的特性及びベースライン特性は、ブトリシラン投与被験者とプラセボ投与被験者でおおむね類似していた（[5.3.3.1-1] 001 試験 CSR、10.2 項参照）。いずれも平均年齢は約 30 歳であり、半数超が白人であった。また、平均体重及び平均 BMI はブトリシラン投与被験者とプラセボ投与被験者で同程度であった。ブトリシラン投与被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性は、すべての用量コホートでおおむね類似していた。

日本人被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性は非日本人のブトリシラン投与被験者の特性とおおむね類似していたが、平均体重は非日本人被験者（用量別で 68.23～75.70 kg）と比較して日本人被験者（コホート 6 で 64.27 kg、コホート 7 で 56.25 kg）でわずかに低い傾向が認められた（[5.3.3.1-1] 001 試験 CSR、Table 14.1.2.1、Table 14.1.2.2 参照）。

2.7.2.2.1.3 薬物動態及び薬力学の結果

ブトリシランを 1 回以上投与された健康被験者 60 例のデータを用いて、血漿中 PK 解析及び PD 解析を行った。

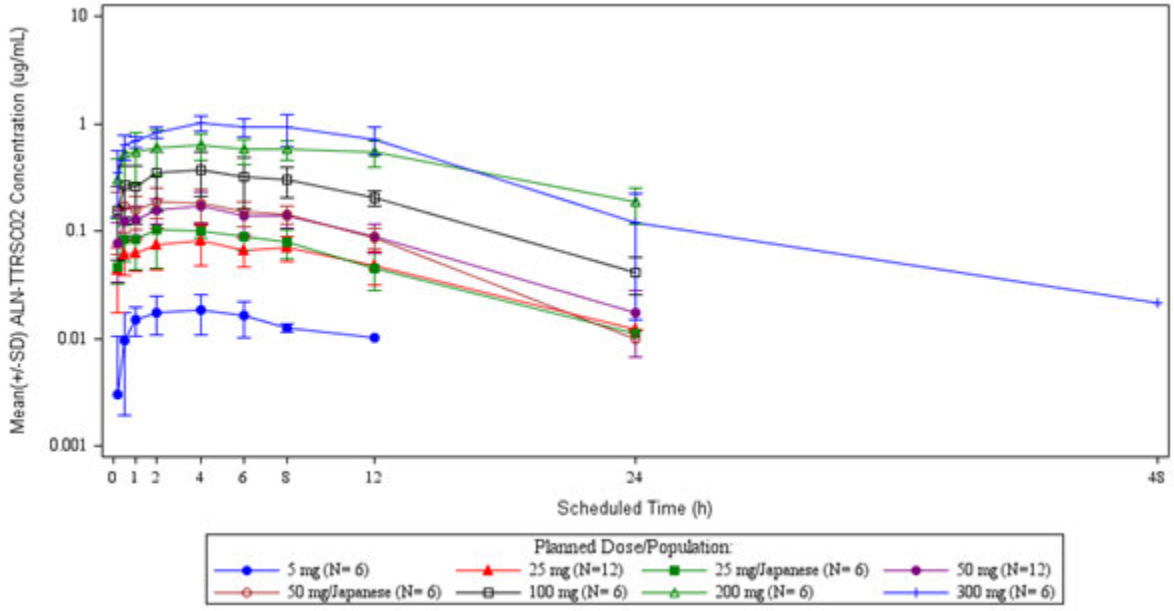
（1） 血漿中薬物動態

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 t_{max} の中央値は投与後 3～5 時間、$t_{1/2}$ の平均値は 4～7.5 時間であった（表 2.7.2.2-1）。ブトリシラン濃度は C_{max} 到達後 24～48 時間以

内に定量下限まで速やかに低下した（図 2.7.2.2-1）。見かけの全身クリアランス（CL/F）の平均値は 17.8～31.0 L/h であった。

ブトリシラン 25 mg を投与された全被験者（18 例）での見かけの分布容積（V_z/F）の中央値は 181 L（範囲：70.9～190 L）、$t_{1/2}$ の中央値は 5.23 時間（範囲：2.24～6.36 時間）、CL/F の中央値は 21.4 L/h（範囲：19.8～30.0 L/h）であった（[5.3.3.1-1] 001 試験 CSR PK 報告書、Table 7 参照）。

図 2.7.2.2-1　001 試験：用量コホート別の血漿中ブトリシラン濃度－時間プロファイル（平均値 ± SD；片対数グラフ）（PK 解析対象集団）



Abbreviations: BLQ=below limit of quantitation; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation.

注：濃度が最初の定量可能時点より前に BLQ となった場合は 0 とみなし、定量可能な期間又は最終の定量可能時点より後に BLQ となった場合は欠測値とみなした。

Source: [5.3.3.1-1] Study 001 CSR, Figure 14.2.3.1.

表 2.7.2.2-1 001 試験：ブトリシラン単回投与時の血漿中及び尿中 PK パラメータ（PK 解析対象集団）

PK Parameter (Unit)	Statistic	Vutrisiran							
		Non-Japanese Subjects						Subjects of Japanese Descent	
		5 mg (N=6)	25 mg (N=12)	50 mg (N=12)	100 mg (N=6)	200 mg (N=6)	300 mg (N=6)	25 mg (N=6)	50 mg (N=6)
Plasma									
C_{max} (μg/mL)	Mean (SD)	0.0196 (0.00713)	0.0875 (0.0312)	0.178 (0.0517)	0.396 (0.188)	0.727 (0.190)	1.09 (0.218)	0.120 (0.0488)	0.218 (0.0690)
t_{max} (h)	Median (min, max)	4.00 (2.00, 8.00)	4.01 (0.17, 12.0)	4.00 (0.50, 12.0)	5.00 (2.00, 12.0)	4.03 (2.00, 12.0)	5.00 (2.00, 8.17)	4.00 (2.00, 6.00)	3.00 (0.50, 4.02)
$t_{1/2}$ (h)	Mean (SD)	NC (NC)	5.23[a] (NC)	4.15[b] (1.05)	6.04[a] (NC)	7.53[a] (NC)	5.53[c] (1.77)	4.30[a] (NC)	4.61[d] (NC)
$AUC_{0\text{-}t(last)}$ (h·μg/mL)	Mean (SD)	0.131 (0.0379)	0.854 (0.217)	1.85 (0.296)	4.48 (0.937)	11.3 (2.38)	15.9 (2.87)	1.04 (0.148)	1.86 (0.247)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (h·μg/mL)	Mean (SD)	NC (NC)	1.02[a] (NC)	2.18[b] (0.385)	5.20[a] (NC)	12.7[a] (NC)	15.5[c] (2.48)	1.20[a] (NC)	1.61[d] (NC)
CL/F (L/h)	Mean (SD)	NC (NC)	25.4[a] (NC)	23.5[b] (3.93)	19.3[a] (NC)	17.8[a] (NC)	19.8[c] (2.86)	20.9[a] (NC)	31.0[d] (NC)
Urine									
$Fe_{0\text{-}24}$ (%)	Mean (SD)	15.4 (3.34)	19.4 (6.15)	20.1 (4.83)	23.2 (4.30)	25.0 (9.92)	25.4 (5.43)	20.3 (6.23)	22.4 (11.1)
CL_R (L/h)	Mean (SD)	NC (NC)	5.34[a] (NC)	5.24[c] (1.81)	5.74[c] (1.13)	4.45 (1.78)	5.01 (0.62)	4.51[d] (NC)	5.41[d] (NC)

表 2.7.2.2-1 001 試験：ブトリシラン単回投与時の血漿中及び尿中 PK パラメータ（PK 解析対象集団）（続き）

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$=area under the concentration-time curve from the time of dosing extrapolated to infinity; $AUC_{0-t(last)}$=area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing to the last measurable concentration; CL/F=apparent total body clearance; CL_R=renal clearance; C_{max}=maximum plasma concentration; Fe_{0-24}=fraction of unchanged drug eliminated in urine over 24 hours; max=maximum; min=minimum; NC=not calculated; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=elimination half-life; t_{max}=time to reach maximum concentration.

注：評価対象被験者数（n）が 3 例未満の場合は、統計量として例数、平均値、最小値及び最大値のみを算出した。各パラメータの評価で、評価対象被験者数（n）が各用量の解析対象被験者数（N）と異なる場合は脚注で示す。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。

a n=2

b n=5

c n=4

d n=1

Source: [5.3 3 1-1] Study 001 CSR, Table 14.2.3.2.1, Table 14.2.3.4.1, Study 001 CSR PK Report, Table 7, Table 11.

日本人被験者と非日本人被験者での血漿中 PK の比較

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（図 2.7.2.2-1、表 2.7.2.2-1）。日本人及び非日本人被験者での用量で補正した C_{max} 及び最終濃度測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t(last)}$）の幾何平均比（GMR）の推定値（90%信頼区間［CI］）はそれぞれ 1.29（1.06, 1.56）及び 1.12（1.00, 1.26）であり、日本人被験者で曝露量が多いことが示された[23]。しかし、体重で調整した場合の、用量で補正したブトリシランの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t(last)}$は日本人被験者と非日本人被験者で類似しており、GMR（90% CI）はそれぞれ 1.06（0.903, 1.25）及び 0.926（0.833, 1.03）であった。このことから、日本人被験者と非日本人被験者での血漿中曝露量の差は体重差に起因することが示された。

（2） 尿中薬物動態

検討した用量範囲（5～300 mg）で、投与後 24 時間までの尿中未変化体排泄率（$Fe_{0\text{-}24}$）は 15.4%～25.4%、ブトリシランの CL_R の平均値は 4.45～5.74 L/h であった（表 2.7.2.2-1）。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（表 2.7.2.2-1）。

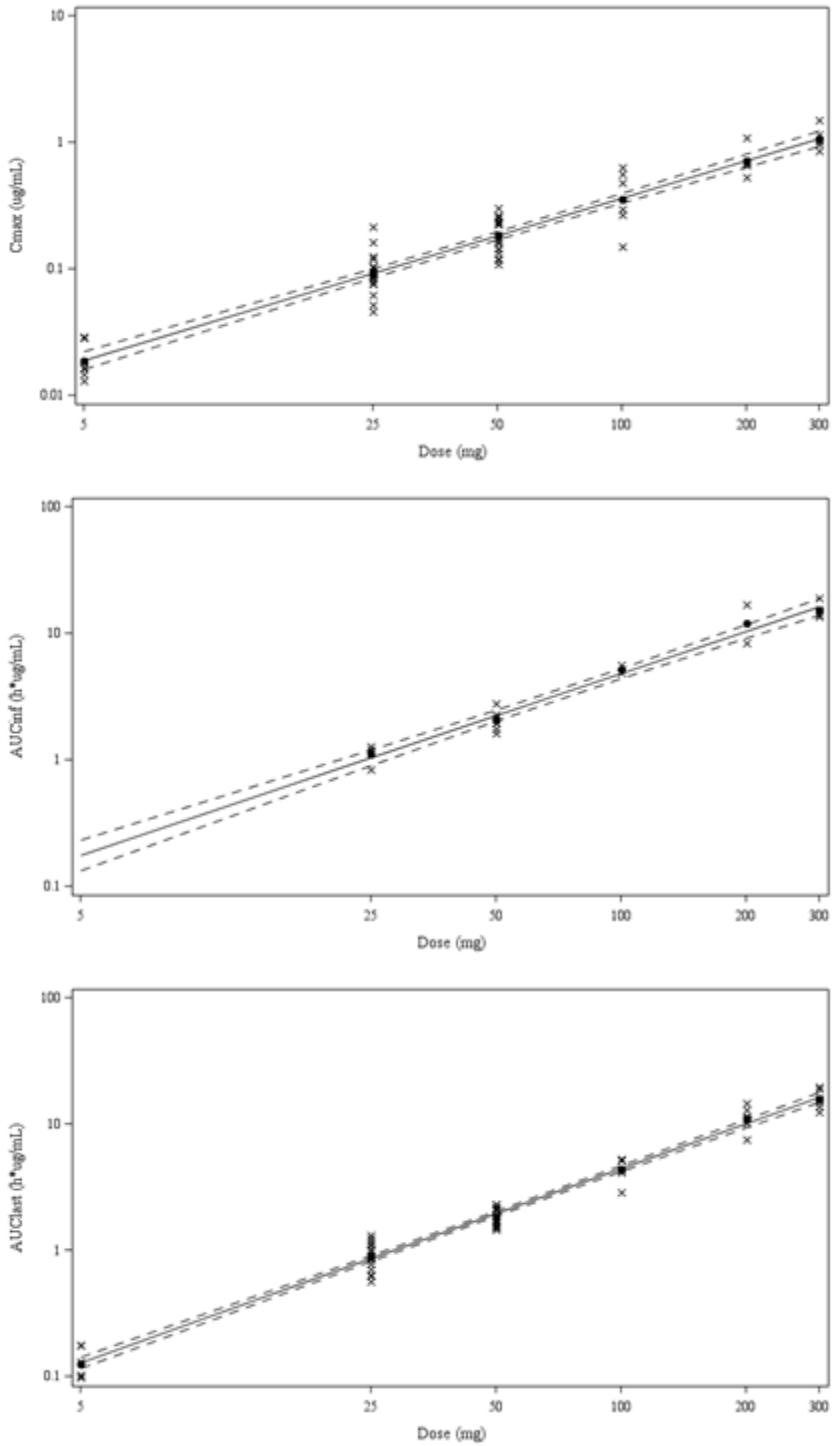
これらのデータから、腎臓はブトリシランの主要な消失経路ではないことが示された。したがって、腎機能の変化はブトリシランの PK 及び PD に対して影響を及ぼさないと考えられる。

（3） 用量比例性

自然対数変換した PK パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}t(last)}$、無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積［$AUC_{0\text{-}\infty}$］）を、自然対数変換したブトリシランの投与量に対してプロットした図を、パワーモデルによるカーブフィッティング及びその 90% CI とともに図 2.7.2.2-2 に示す。パワーモデルを $\ln(PK)=\alpha + \beta*\ln(用量)$で記述し、比例定数（β）の 90% CI が 1 を含む場合に用量比例性が認められると判断した。

C_{max}、$AUC_{0\text{-}t(last)}$及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の β の推定値（90% CI）はそれぞれ 0.99（0.92, 1.05）、1.18（1.14, 1.22）及び 1.10（1.01, 1.20）であり（[5.3.3.1-1] 001 試験 CSR、Table 14.2.4.1 参照）、検討した用量範囲で、C_{max} は用量比例的に上昇し、$AUC_{0\text{-}t(last)}$及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は用量比をわずかに上回って増加することが示された。

図 2.7.2.2-2 001 試験：ブトリシラン投与量に対する C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び $AUC_{0-t(last)}$（自然対数変換値）（PK 解析対象集団）



Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ (AUC_{inf})=area under the concentration-time curve from the time of dosing extrapolated to infinity; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing to the last measurable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum plasma concentration; PK=pharmacokinetics.

注：黒丸（·）は PK パラメータの幾何平均値、十字（x）は個々の被験者の PK パラメータ、破線は回帰直線の 90% CI を表す。

Source: [5.3.3.1-1] Study 001 CSR, Figure 14.2.4.1, Figure 14.2.4.2, Figure 14.2.4.3.

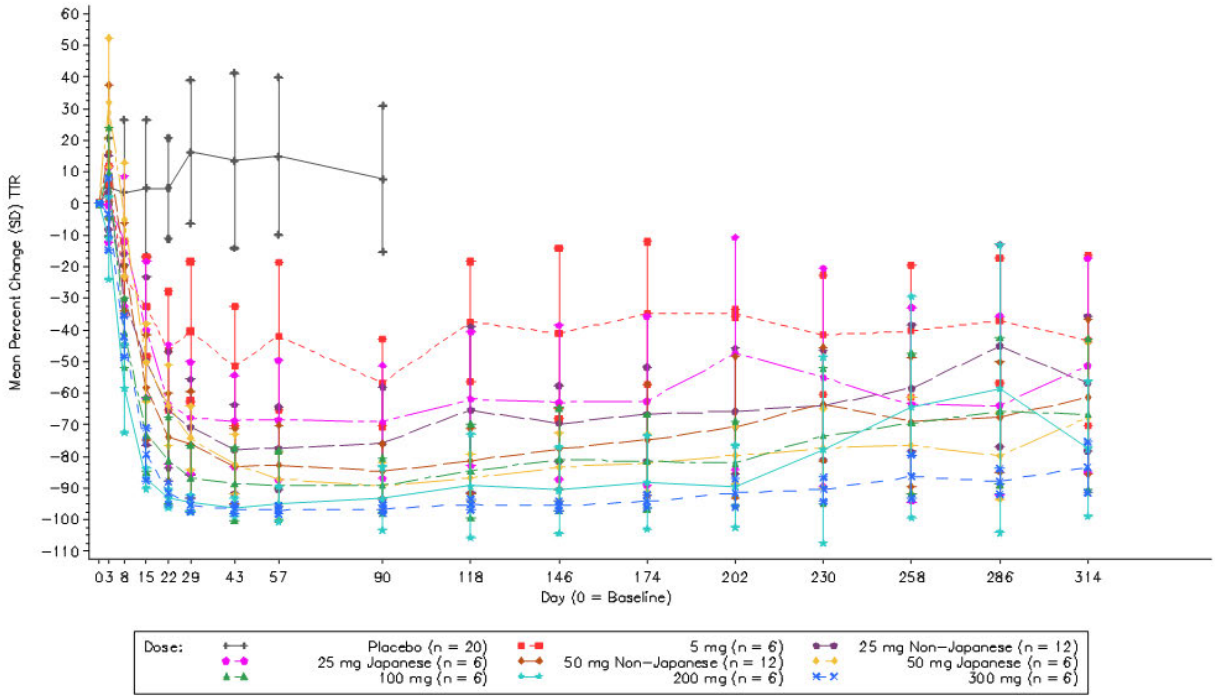
（4） 薬力学

血清中 TTR 濃度

TTR 濃度低下率は 5～100 mg の用量コホートで用量依存的に大きくなり、200 及び 300 mg の高用量コホートでプラトーに達した（図 2.7.2.2-3）。TTR 濃度の最大低下率の中央値は 25 mg コホートと 50 mg コホートでは同程度であったが（それぞれ 85.3%及び 87.8%）、100 mg コホートで大きくなり（95.3%）、200 及び 300 mg の高用量コホートでプラトーに達した（それぞれ 97.8%及び 97.6%）（表 2.7.2.2-2）。

TTR 濃度の低下の持続期間も用量依存的であった。すべての用量コホートで、投与 6 週後までに TTR 濃度は最低値に到達し、約 90 日間持続した（図 2.7.2.2-3）。Day 90 より後で、TTR 濃度はすべての用量コホートで上昇し始めたが、高用量コホートでの上昇は緩徐であった。

図 2.7.2.2-3 001 試験：用量コホート別の TTR 濃度のベースラインからの変化率（平均値 ± SD）（PD 解析対象集団）



Abbreviations: PD=pharmacodynamics; SD=standard deviation; TTR=transthyretin.

注：ベースライン値を、治験薬投与前のすべての測定値の平均値と定義した。

Source: [5.3.3.1-1] Study 001 CSR, Figure 14.4.3.3.

表 2.7.2.2-2 001 試験：ベースラインからの TTR 濃度の最大変化率及び Day 90 の変化率（PD 解析対象集団）

		Vutrisiran								
		Non-Japanese Subjects						Subjects of Japanese Descent		
Timepoint Statistic	**Placebo (N=20)**	**5 mg (N=6)**	**25 mg (N=12)**	**50 mg (N=12)**	**100 mg (N=6)**	**200 mg (N=6)**	**300 mg (N=6)**	**25 mg (N=6)**	**50 mg (N=6)**	**All Vutrisiran (N=60)**
Maximum Percent Change										
Mean (SD)	−15.54 (15.23)	−57.09 (13.91)	−82.91 (9.02)	−81.42 (17.77)	−90.74 (8.59)	−96.61 (2.90)	−97.14 (1.24)	−74.93 (15.37)	−89.85 (7.28)	−83.50 (15.73)
Median (min, max)	−14.68 (−41.9, 18.7)	−54.49 (−74.7, −39.4)	−85.33 (−93.7, −68.8)	−87.82 (−94.6, −31.5)	−95.33 (−97.6, −78.8)	−97.79 (−98.3, −90.8)	−97.64 (−98.4, −95.0)	−74.92 (−93.0, −52.9)	−92.89 (−94.9, −76.0)	−90.16 (−98.4, −31.5)
Percent Change from Baseline to Day 90										
Mean (SD)	7.75 (23.15)	−56.71 (13.78)	−75.83 (17.75)	−84.69 (8.56)	−89.11 (8.71)	−93.37 (9.92)	−96.69 (1.34)	−69.09 (17.86)	−89.35 (7.51)	−81.48 (16.59)
Median (min, max)	8.71 (−37.3, 43.9)	−54.0 (−74.7, −39.4)	−81.75 (−91.8, −40.6)	−84.65 (−94.6, −69.6)	−92.17 (−97.1, −76.7)	−97.34 (−97.8, −73.1)	−97.08 (−98.2, −94.9)	−71.44 (−93.0, −38.8)	−92.09 (−94.7, −75.1)	−87.75 (−98.2, −38.8)

Abbreviations: max=maximum; min=minimum; PD=pharmacodynamics; SD=standard deviation; TTR=transthyretin.

注：ベースライン値を、治験薬投与前のすべての測定値の平均値と定義した。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。

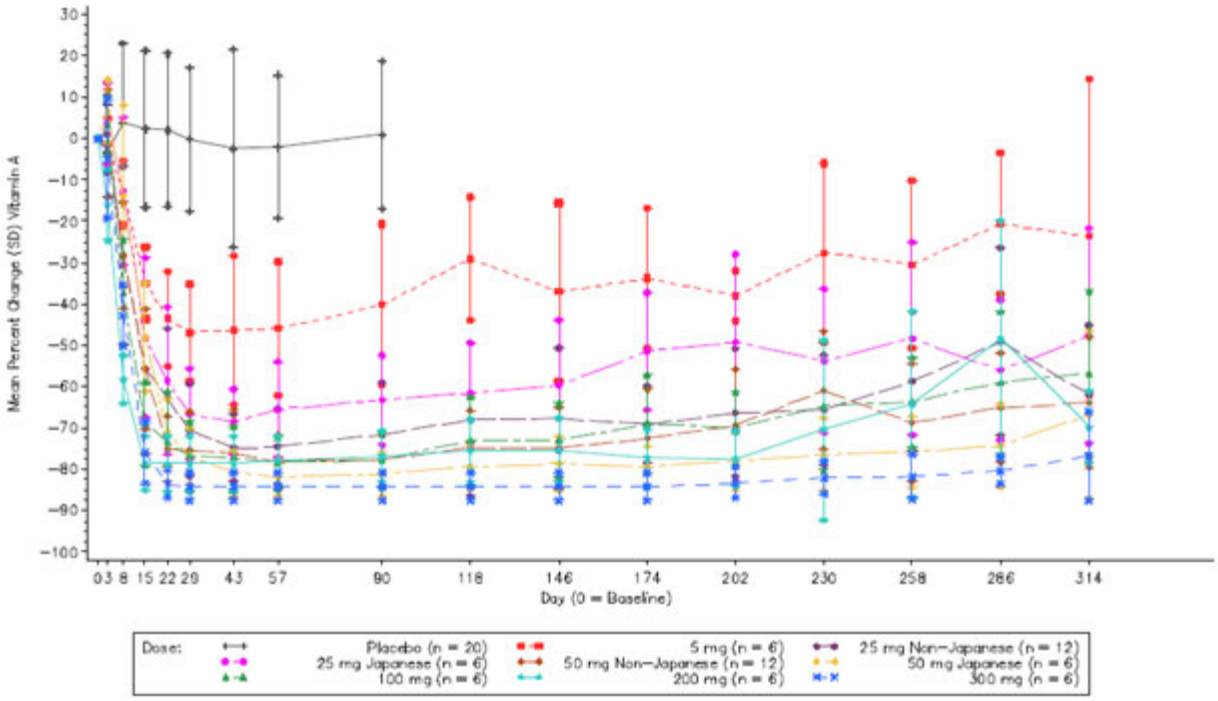
Source: [5.3.3.1-1] Study 001 CSR, Table 14.4.3.1.

血清中ビタミン A 濃度

TTR はビタミン A の担体として機能することから、ブトリシランによる TTR 濃度低下の二次的効果を評価するために、ビタミン A も測定した。予想されたとおり、血清中ビタミン A 濃度は血清中 TTR 濃度の変化に対応したプロファイルを示した（図 2.7.2.2-4）。TTR 濃度低下とビタミン A 濃度低下との間に有意な相関が認められ、相関係数は 0.9388（p<0.0001）であった（図 2.7.2.2-5）。

ブトリシラン投与によって血清中ビタミン A 濃度は用量依存的に低下し、ベースラインからの最大低下率（中央値）は、25 mg コホート（79.0%）と 50 mg コホート（80.1%）で同程度であった（[5.3.3.1-1] 001 試験 CSR、Table 14.4.3.1 参照）。

図 2.7.2.2-4　　001 試験 : 用量コホート別のビタミン A のベースラインからの変化率（平均値 ± SD）（PD 解析対象集団）

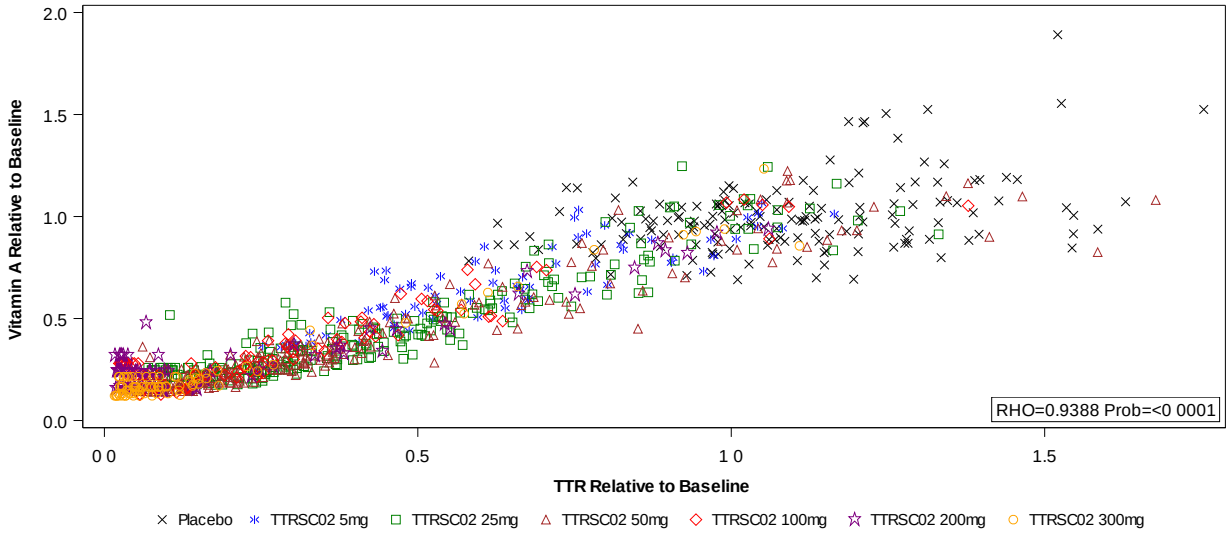


Abbreviations: PD=pharmacodynamics; SD=standard deviation.

注：ベースライン値を、治験薬投与前のすべての測定値の平均値と定義した。

Source: [5.3.3.1-1] Study 001 CSR, Figure 14.4.3.6.

図 2.7.2.2-5 001 試験：TTR 濃度の変化量とビタミン A 濃度の変化量との相関（mITT 集団）



Abbreviations: mITT=modified intent-to-treat; Rho=correlation coefficient; TTR=transthyretin.

Source: [5.3.5.3-1]「2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies Tables, Figures, and Listings」, Figure 1.

日本人被験者と非日本人被験者での PD 比較

25 及び 50 mg のいずれの用量コホートでも、日本人被験者と非日本人被験者のベースラインの TTR 濃度は同程度であった（[5.3.3.1-1] 001 試験 CSR、Table 14.4.3.1 参照）。各用量コホートの被験者数が少ないことによる変動を考慮すると、TTR 濃度に対するブトリシランの PD 効果は日本人被験者と非日本人被験者でおおむね同程度であり、最大低下率（中央値）は、25 mg コホートでそれぞれ 74.9%及び 85.3%、50 mg コホートでそれぞれ 92.9%及び 87.8%であった（表 2.7.2.2-2、図 2.7.2.2-3）。

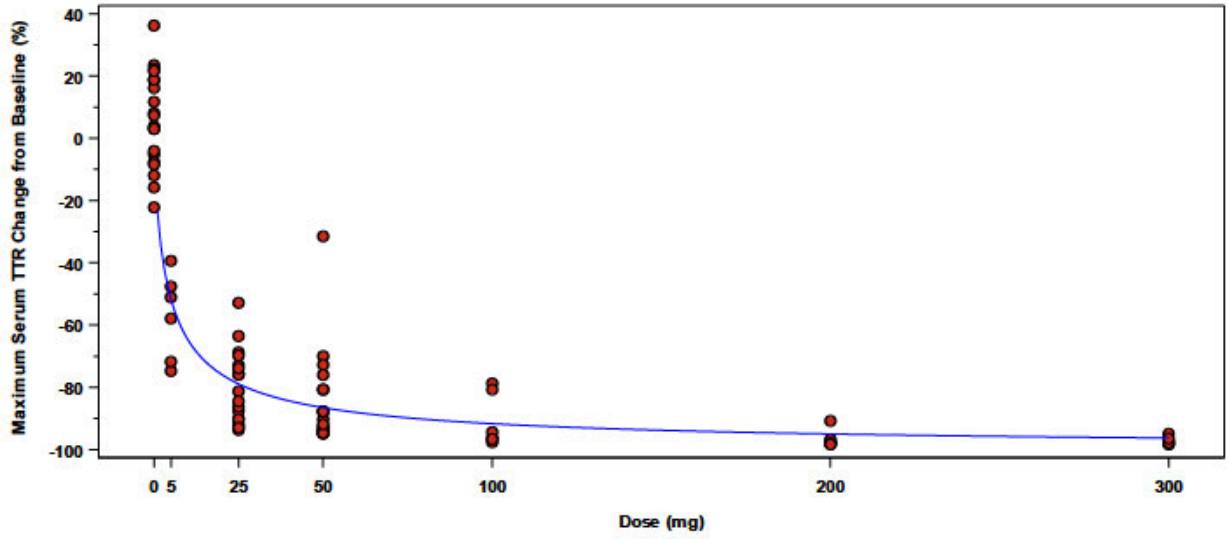
ベースラインのビタミン A 濃度及びビタミン A 濃度の最大低下率は日本人被験者と非日本人被験者で同程度であり、日本人被験者及び非日本人被験者のビタミン A 濃度の最大低下率（中央値）は、25 mg コホートでそれぞれ 71.6%及び 79.0%、50 mg コホートでそれぞれ 84.0%及び 80.1%であった（図 2.7.2.2-4、[5.3.3.1-1] 001 試験 CSR、Table 14.4.3.1 参照）。

2.7.2.2.1.4 用量－反応関係

（1） 用量－反応（薬力学効果）関係

ブトリシラン単回皮下投与によって血清中 TTR 濃度は用量依存的に低下した。血清中 TTR 濃度は、高用量ではより速やかかつ大きく低下し、持続性が高く、被験者間変動が小さかった。シグモイド型の最大阻害効果（I_{max}）モデルを用いた用量－反応解析の結果、TTR 濃度がベースラインから 50%低下するために必要なブトリシラン用量は約 5 mg であることが示された（図 2.7.2.2-6）。50 mg 以上の用量コホートでは、TTR 濃度の最大低下率（中央値）はわずかに漸増した（87.8%から 97.8%）（表 2.7.2.2-2）。

図 2.7.2.2-6　001 試験：プラセボ又はブトリシラン 5～300 mg を単回皮下投与したときのブトリシラン用量と TTR 濃度の最大変化率との関係（mITT 集団）



Abbreviation:　ED_{50}=dose needed to achieve 50% TTR reduction from baseline; I_{max}=maximum inhibitory response (TTR); γ (gamma)=Hill coefficient; mITT=modified intent-to-treat; RSE=relative standard error; SC=subcutaneous; TTR=transthyretin.

注：青色の線は I_{max} 用量－反応モデルの予測値を示す。赤色の丸は TTR 濃度のベースラインからの最大変化率を示す。プラセボを投与された被験者についてはベースラインからの平均変化率を示す。

パラメータ推定値の平均値（% RSE）は、I_{max} が−100% (2.82%)、ED_{50} が 4.6 mg（39.9%）、γ が 0.78（28.1%）であった。

シグモイド型 I_{max} モデル：TTR（変化率）=(I_{max}*用量$^{\gamma}$)/(ED_{50}^{γ} + 用量$^{\gamma}$)

50 mg コホートの 1 例（被験者番号 [redacted] で、TTR 濃度低下の程度が予想を下回った。本被験者は Day 90 より前に治験を中止した（[5.3.3.1-1] 001 試験 CSR、Listing 16.2.1 参照）。

Source:　[5.3.5.3-1]「2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies Tables, Figures, and Listings」, Figure 11.

2.7.2.2.1.5　免疫原性

ブトリシラン単回皮下投与後の ADA の発現割合は低かった（1.7%、1/60 例）。ブトリシラン 25 mg を投与された非日本人被験者 1 例に、Day 29 に ADA が発現したが、抗体価は低く（50）、Day 29 より後の評価時点ですべて ADA 陰性であった。本被験者では、TTR 濃度のベースラインからの平均変化率（最低値が−73.0%、Day 314 で−71.1%）及びブトリシランの血漿中 PK パラメータは 25 mg コホートの他の被験者と同程度であったことから（表 2.7.2.2-1、[5.3.3.1-1] 001 試験 CSR、11.2.5 項、Listing 16.2.8.16 参照）、ADA はブトリシランの PK 及び PD に影響を及ぼさないことが示された。本被験者で報告された有害事象はブトリシラン投与被験者全体でみられた有害事象と一貫していた（[5.3.3.1-1] 001 試験 CSR、11.2.5 項、Listing 16.2.7.1 参照）。

ベースライン時に、2 例が ADA 陽性（抗体価 100）であった。これらの被験者のうち、プラセボに無作為化された 1 例は投与後のすべての評価時点で ADA 陰性であった。ブトリシラン 100 mg を投与された別の 1 例は、Day 29 に ADA 陰性であり、Day 90 に ADA 陽性（抗体価 100）であったが、

本被験者の PD 効果及び PK プロファイルは 100 mg コホートの他の被験者と類似しており、ADA の影響は認められなかった（[5.3.3.1-1] 001 試験 CSR、11.2.5 項、Listing 16.2.7.1 参照）。

ADA 陽性であった日本人被験者はいなかった（表 2.7.2.3-13）。

2.7.2.2.2 HELIOS-A 試験：遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者を対象とした第 III 相試験

治験の標題：HELIOS-A 試験：hATTR アミロイドーシス患者を対象に ALN-TTRSC02 の有効性及び安全性を評価する第 III 相、国際共同、無作為化、オープンラベル試験

2.7.2.2.2.1 治験デザイン

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 を評価する国際共同、第 III 相、無作為化オープンラベル試験（進行中）である。

被験者をブトリシラン 25 mg q3M 皮下投与又はパチシラン（実薬対照）0.3 mg/kg 3 週間に 1 回（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 に主要有効性解析、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（全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[redacted]年[redacted]月[redacted]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。PK、PD 及び ADA の評価用検体採取スケジュールを表 2.7.2.1-3 に示す。

中間データカットオフ日（2020 年 11 月 10 日）までに得られたデータに基づく Month 9 の解析結果を 2.7.2.2.2.2 項に、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 の解析結果を 2.7.2.2.2.3 項に示す。

2.7.2.2.2.2 Month 9 の解析結果

（1） 被験者の内訳及び人口統計学的特性

164 例がブトリシラン群（122 例［日本人被験者 4 例を含む］）又はパチシラン群（42 例［日本人被験者 3 例を含む］）に無作為化された。無作為化された全被験者に治験薬が投与された。ブトリシラン群の 122 例中 3 例（2.5%）及びパチシラン群の 42 例中 2 例（4.8%）が Month 9 より前に治験薬投与を中止した（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、10.1 項参照）。治験薬投与を中止した日本人被験者はいなかった。

ブトリシラン群の平均年齢は 57.8 歳（範囲：26～85 歳）であり、被験者の大部分が白人（70.5%）及び男性（64.8%）であった。ブトリシラン群の日本人被験者 4 例の平均年齢は 54.5 歳（範囲：41～67 歳）であり、男性と女性が同数（各 50%）であった。パチシラン群の人口統計学的特性も類似

しており、平均年齢は 58.0 歳（範囲：31～81 歳）、白人が 69.0%、男性が 64.3%であった。パチシラン群の日本人被験者 3 例の平均年齢は 47.3 歳（範囲：3[redacted]～6[redacted] 歳）であり、男性が 2 例、女性が 1 例であった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 4、[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Table 14.1.2.1s 参照）。

当初はバイアルに充填されたブトリシランをシリンジを用いて投与したが、注射針安全装置付きプレフィルドシリンジ（PFS-S）が入手可能となった Month 12 に、PFS-S 投与に切り替えた。Month 9 の中間データカットオフ日時点で、ブトリシランを投与された被験者のうち 70 例（57.4%）が 1 回以上 PFS-S を用いて投与されていた（29 例［23.8%］が 1 回、30 例［24.6%］が 2 回、11 例［9.0%］が 3 回）（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、10.3 項参照）。

ブトリシラン群では、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックのために、Month 9 の中間データカットオフ日までに 13 例（10.7%）に投与遅延（8 週間以下）、1 例（0.8%）に投与欠落が生じた。母集団 PK/PD 解析及び疾患進行モデリングの結果、ブトリシランの PD（TTR）及び有効性（補正神経障害スコア（+7）［mNIS+7］）に投与遅延の影響はないことが示された（2.7.2.3.4.2（2）2）項、2.7.2.3.5.2（2）項）。

（2） 薬物動態の結果

1） ブトリシランの PK 解析

ブトリシランは皮下投与後に速やかに吸収され、t_{max} の範囲は 2～6.6 時間であった（表 2.7.2.2-3）。その後、ブトリシラン濃度は低下し、大部分の被験者で投与後 24 時間以内に定量下限に到達した（図 2.7.2.2-7）。ブトリシランの血漿中濃度推移は Day 1 と Day 253 で類似していた。したがって、定常状態（Day 253）での C_{max} 及び投与開始後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24}$）は初回投与時と同程度であり、25 mg q3M 投与時にブトリシランの血漿中での蓄積は認められなかった。

日本人被験者でのブトリシランの C_{max} の平均値は、Day 1 で 0.29 µg/mL、Day 253 で 0.24 µg/mL であった（表 2.7.2.2-4）。反復投与によるブトリシランの蓄積はごくわずかであった。日本人被験者と全体集団の C_{max} の範囲は重なっていた（表 2.7.2.2-3）。投与 24 時間後に定量可能なブトリシラン濃度データが得られなかったため、日本人被験者での $AUC_{0\text{-}24}$ を算出できなかった。

表 2.7.2.2-3 HELIOS-A 試験：

Day 1 及び Day 253 でのブトリシランの血漿中 PK パラメータ（PK 解析対象集団）

Parameter	Statistic	Day 1 (first dose 25 mg)	Day 253 (after 25 mg q3M dosing)
C_{max} (µg/mL)	N	120	108
	Mean (SD)	0.11 (0.09)	0.12 (0.07)
	Median (min, max)	0.09 (0.0, 0.6)	0.09 (0.0, 0.4)
	CV (%)	82.2	64.3
t_{max} (h)	N	120	108
	Median (min, max)	3.12 (2.0, 6.6)	3.00 (2.0, 6.5)
AUC_{0-24} (h·µg/mL)	N	20	19
	Mean (SD)	0.79 (0.31)	0.80 (0.28)
	Median (min, max)	0.73 (0.4, 1.4)	0.78 (0.4, 1.5)
	CV (%)	38.9	35.0
C_{max} R_{AC}[a]	Mean (SD)	-	1.15 (0.52)
	CV (%)	-	45.3
AUC_{0-24} R_{AC}[b]	Mean (SD)	-	0.99 (0.21)
	CV (%)	-	21.7

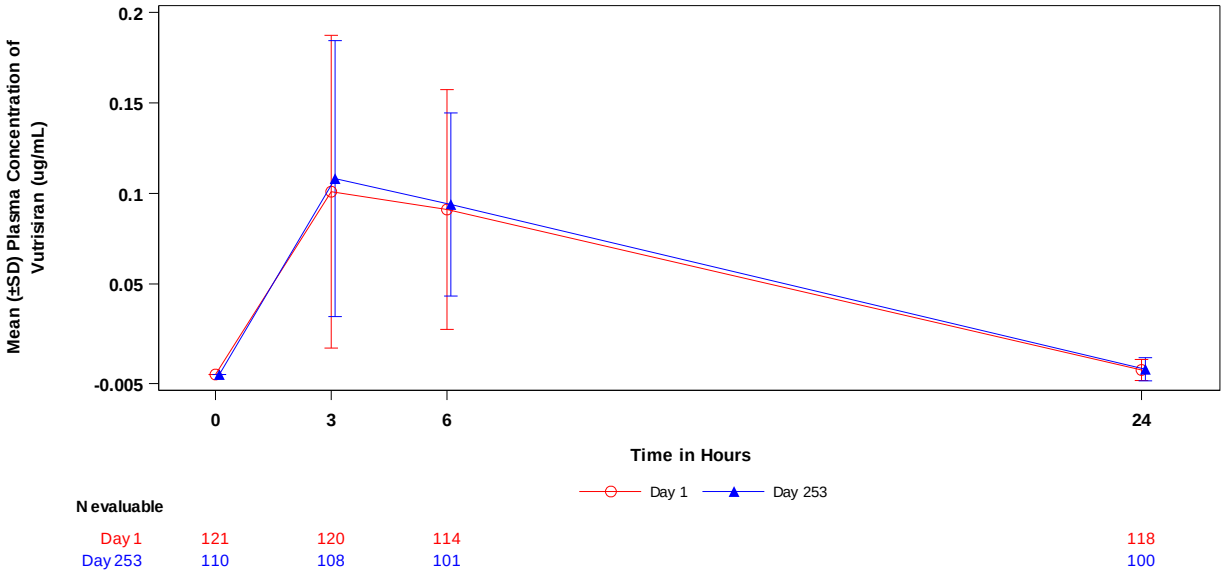
Abbreviations: AUC_{0-24}=area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; C_{max}=maximum plasma concentration; CV=coefficient of variation; max=maximum; min=minimum; q3M=once every 3 months; R_{AC}=accumulation ratio; SD=standard deviation; t_{max}=time to reach maximum concentration.

a C_{max} の平均値の Day 253/Day 1 を算出した。

b AUC_{0-24} の平均値の Day 253/Day 1 を算出した。

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Table 14.4.1.2.

図 2.7.2.2-7 HELIOS-A 試験：ブトリシランの血漿中濃度の推移（PK 解析対象集団）



Abbreviations: PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation.

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Figure 14.4.6.1.

表 2.7.2.2-4 HELIOS-A 試験：
Day 1 及び Day 253 でのブトリシランの血漿中 PK パラメータ（PK 解析対象集団：日本人被験者）

Parameter	Statistic	Day 1 (first dose 25 mg)	Day 253 (after 25 mg q3M dosing)
C_{max} (μg/mL)	N	4	4
	Mean (SD)	0.29 (0.22)	0.24 (0.05)
	Median (min, max)	0.23 (0.11, 0.61)	0.24 (0.19, 0.29)
	CV (%)	74.6	21.4
t_{max} (h)	N	4	4
	Median (min, max)	3.13 (2.7, 5.8)	2.31 (2.0, 3.0)
C_{max} R_{AC}[a]	Mean (SD)	-	1.10 (0.56)
	CV (%)	-	50.8

Abbreviations: C_{max}=maximum plasma concentration; CV=coefficient of variation; max=maximum; min=minimum; q3M=once every 3 months; R_{AC}=accumulation ratio; SD=standard deviation; t_{max}=time to reach maximum concentration.

注：投与 24 時間後に定量可能なブトリシラン濃度データが得られなかったため、AUC_{0-24} を算出しなかった。

a C_{max} の平均値の Day 253/Day 1 を算出した。

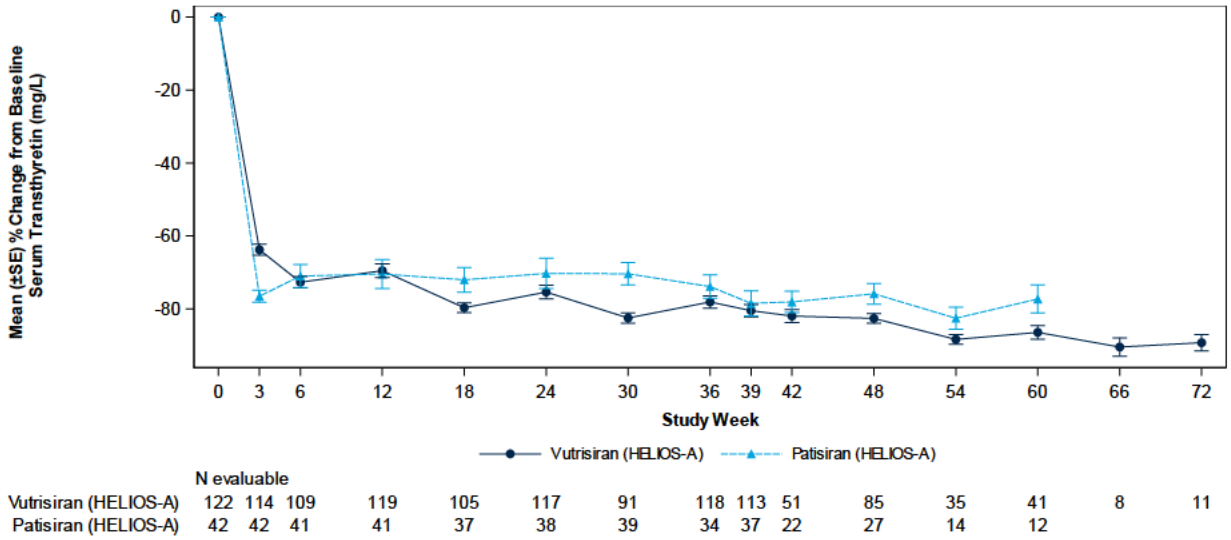
Source: [5.3.5.3-2] HELIOS-A Study JP Table 14.4.1.2s.

（3） 薬力学の結果

1） 血清中 TTR 濃度低下（ブトリシラン群及びパチシラン群）

ベースラインの TTR 濃度（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（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.2.5.16 参照）。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（図 2.7.2.2-8）、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%であり、Week 6 で定常状態に近い 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（表 2.7.2.2-5）。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=6.80%）と比較してブトリシラン群（Δ=1.72%）で小さかった。

図 2.7.2.2-8　HELIOS-A 試験：TTR 濃度のベースラインからの変化率の推移（平均値 ± SE）（mITT 集団）



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

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Figure 14.2.5.1.

表 2.7.2.2-5 HELIOS-A 試験：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（トラフ時、ピーク時、時間平均）（mITT 集団）

Parameter	Statistic	HELIOS-A	
		Vutrisiran (N=122)	Patisiran (N=42)
Trough TTR % reduction[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[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 ブトリシラン群では Day 211 の検体、パチシラン群では Month 9（非トラフ値）の検体

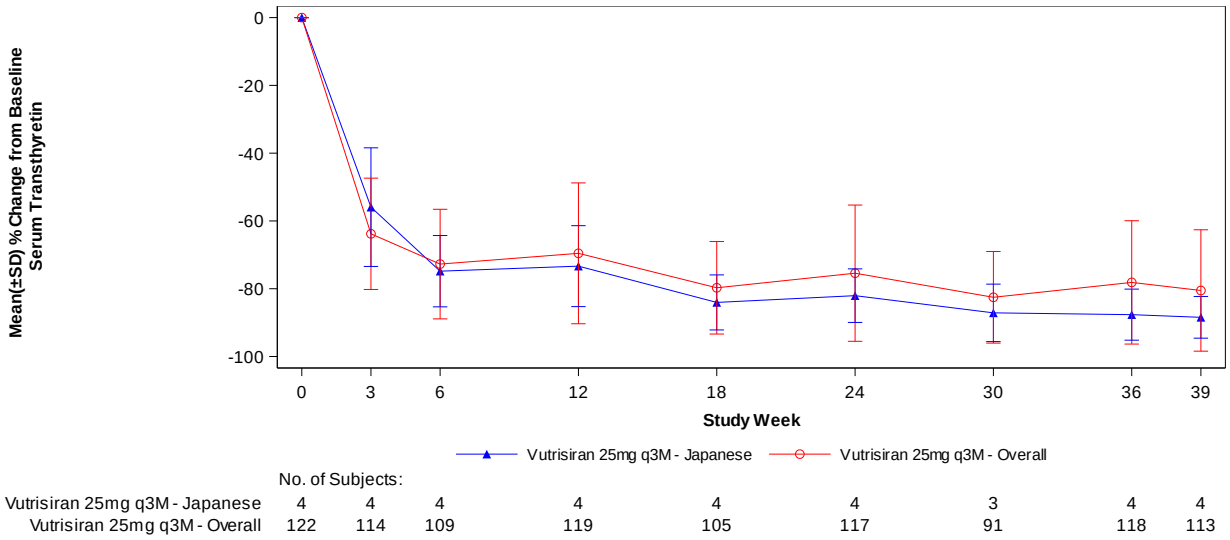
c Month 6 から Month 9 までの平均値

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Table 14.2.5.16, Table 14.2.5.17.

日本人被験者での血清中 TTR 濃度低下（ブトリシラン群）

ブトリシラン群の日本人被験者 4 例で TTR 濃度低下作用が速やかに発現し（図 2.7.2.2-9）、個々の TTR 濃度のベースラインからの低下率は Week 3 で 35.9%～78.1%、Week 6 で 64.6%～88.7%であり、Week 6 で定常状態に近い TTR 濃度低下が認められた（[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Table 14.2.5.16s 参照）。ブトリシランの q3M での反復投与によって更なる TTR 濃度の低下が認められ、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（中央値）はそれぞれ 87.72%、88.49%及び 84.93%であった（表 2.7.2.2-6）。これらの 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（表 2.7.2.2-5）。

図 2.7.2.2-9 HELIOS-A 試験：TTR 濃度のベースラインからの変化率の推移（平均値 ± SD）（mITT 集団：日本人被験者及び全体集団）



Abbreviations: mITT=modified intent-to-treat; q3M=once every 3 months; SD=standard deviation; TTR=transthyretin.

Source: [5.3.5.3-2] HELIOS-A Study JP Figure 3.4.

表 2.7.2.2-6 HELIOS-A 試験：ブトリシラン 25 mg q3M 投与時（定常状態）の TTR 濃度のベースラインからの低下率（トラフ時、ピーク時、時間平均）（mITT 集団：日本人被験者）

Parameter	Statistic	Vutrisiran (N=4)
Trough TTR % reduction[a]	n	4
	Mean (SD)	87.65 (7.53)
	Median (min, max)	88.49 (77.7, 95.9)
Peak TTR % reduction[b]	n	3
	Mean (SD)	87.12 (8.48)
	Median (min, max)	87.72 (78.4, 95.3)
Time-averaged TTR % reduction[c]	n	4
	Mean (SD)	85.74 (7.22)
	Median (min, max)	84.93 (78.0, 95.1)

表 2.7.2.2-6 HELIOS-A 試験：ブトリシラン 25 mg q3M 投与時（定常状態）の TTR 濃度のベースラインからの低下率（トラフ時、ピーク時、時間平均）（mITT 集団：日本人被験者）（続き）

Abbreviations: max=maximum; min=minimum; mITT=modified intent-to-treat; q3M=once every 3 months; 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 Day 253 の検体

b Day 211 の検体

c Month 6 から Month 9 までの平均値

Source: [5.3.5.3-2] HELIOS-A Study JP Table 14.2.5.16s, Table 14.2.5.17s.

2） 血清中ビタミン A 濃度

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 9 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 66.5%、パチシラン群で 68.3%であった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、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 9 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 70.7%であり（[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Table 14.2.5.16s 参照）、全体集団の低下率（66.5%）と同程度であった。

（4） 免疫原性

以下のいずれかの基準に該当する ADA を治療下で発現した ADA と定義した。

- 治療下で誘導された ADA：ベースライン時に陰性であり、治験薬投与後に陽性が確認された場合
- 治療下でブーストされた ADA：ベースライン時に陽性であり、治験薬投与後に抗体価がベースラインの 4 倍超に上昇した場合

1） 抗薬物抗体の結果

1 例（0.8%）がベースライン時（Day 1）に ADA 陽性であり、ベースライン後の各評価時点（Month 9 の中間データカットオフ日まで）でも陽性であった（表 2.7.2.2-7）。本被験者の ADA の抗体価は低く（50）、治療下で発現した ADA（治療下でブーストされた ADA）に該当しなかった。

ブトリシラン群で、治療下で発現した ADA の発現割合は 2.5%（120 例中 3 例）であった（表 2.7.2.2-7）。ADA 陽性であった 3 例中 2 例は日本人被験者（被験者番号[redacted]、[redacted]）であった。いずれの ADA も抗体価は低く（50）、一過性であり、その後の来院時には陰性となった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.10.2 参照）。

表 2.7.2.2-7　　HELIOS-A 試験：ADA の評価結果（安全性解析対象集団）

Parameter Characteristic	Vutrisiran (N=122)
Number of patients tested at baseline	121
Confirmed ADA positive, n (%)	1 (0.8)
Titer (min-max)	50, 50
Number of patients tested at baseline and at least 1 postbaseline ADA test	120
Treatment-emergent ADA[a], n (%)	3 (2.5)
Titer (min-max)	50, 50

Abbreviations:　ADA=anti-drug antibody; max=maximum; min=minimum.

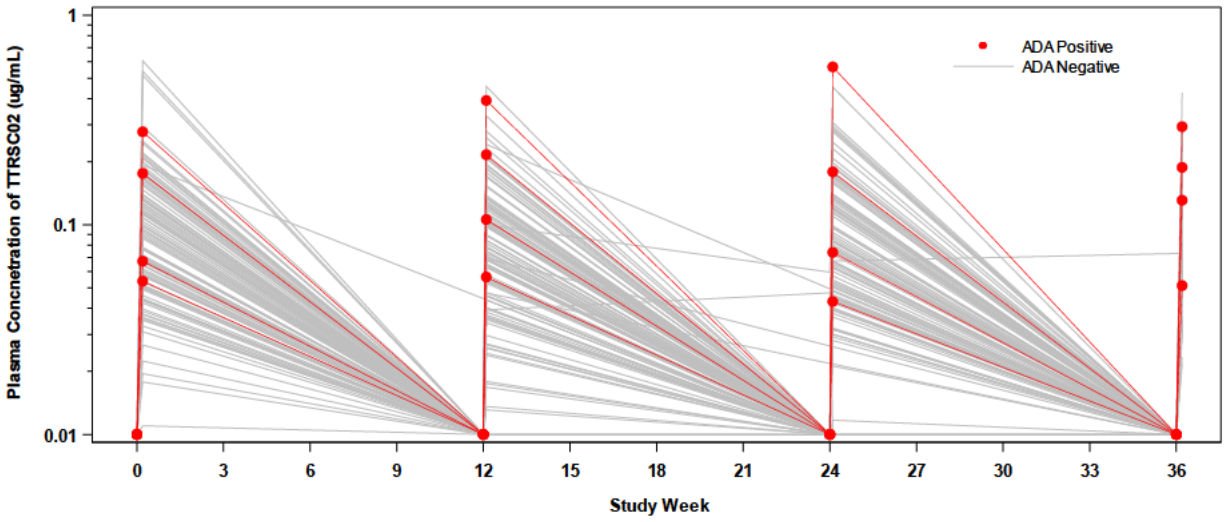
a 全被験者がベースライン時に陰性であり、ベースライン後の 1 時点以上で陽性が確認された。治療下でブーストされた ADA が認められた被験者はいなかった。

Source:　[5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Table 14.4.5.

ADA が PK に及ぼす影響

ADA 陽性被験者のブトリシランの PK プロファイル及び PK パラメータは ADA 陰性被験者と類似しており、ADA は PK に影響を及ぼさないことが示された（図 2.7.2.2-10、PK パラメータについては[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.4.1.2 参照）。

図 2.7.2.2-10　　HELIOS-A 試験：ADA 陽性被験者及び ADA 陰性被験者の 9 ヵ月間の血漿中ブトリシラン濃度－時間プロファイル（PK 解析対象集団）



Abbreviation:　ADA=anti-drug antibody; PK=pharmacokinetics.

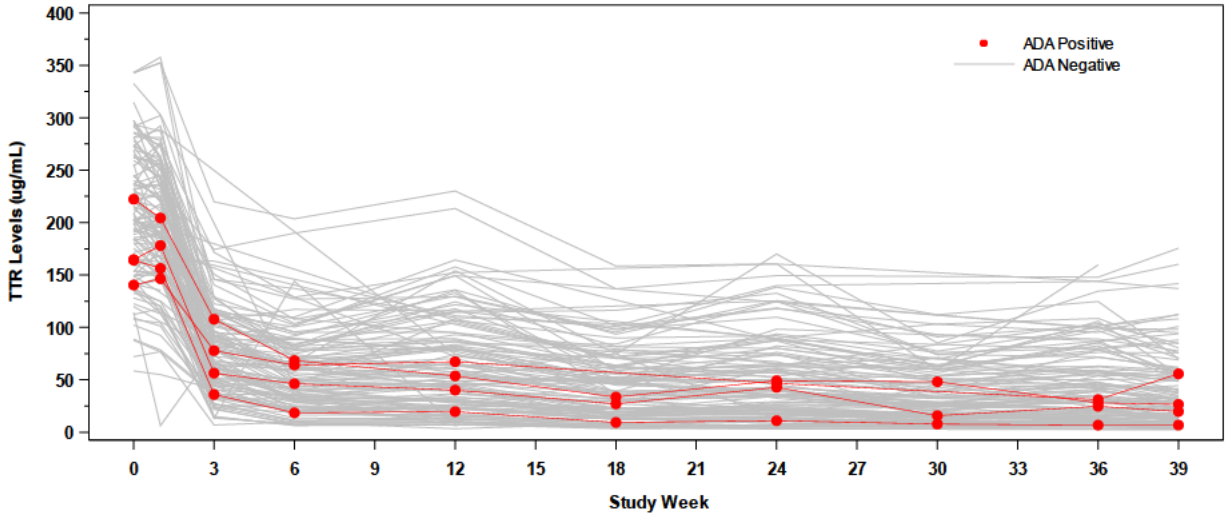
注：ADA 陽性被験者には、治療下で発現した ADA が認められたブトリシラン群の被験者 3 例と、ベースライン時及びベースライン後の 1 時点以上で陽性を示したブトリシラン群の被験者 1 例が含まれる。

Source:　[5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Figure 14.4.7.1.

ADA が PD に及ぼす影響

ブトリシラン群の ADA 陽性被験者の血清中 TTR 濃度低下プロファイルは ADA 陰性被験者と類似しており、ADA は PD に影響を及ぼさないことが示された（図 2.7.2.2-11、表 2.7.2.2-8）。

図 2.7.2.2-11 HELIOS-A 試験：ADA 陽性被験者及び ADA 陰性被験者の 9 ヵ月間の TTR 濃度－時間プロファイル（ブトリシラン群）（mITT 集団）



Abbreviations: ADA=anti-drug antibody; mITT=modified intent-to-treat; TTR=transthyretin.

注：ADA 陽性被験者には、治療下で発現した ADA が認められたブトリシラン群の被験者 3 例と、ベースライン時及びベースライン後の 1 時点以上で陽性を示したブトリシラン群の被験者 1 例が含まれる。

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Figure 14.4.8.1.

表 2.7.2.2-8 HELIOS-A 試験：ADA 状態別の Month 9 の TTR 濃度のベースラインからの変化率（ブトリシラン群）（mITT 集団）

Statistic	ADA Positive	ADA Negative
N	4	117
Mean (± SD) [min-max]	76.61 (13.14) [59.3, 91.2]	74.56 (15.99) [1.2, 96.9]

Abbreviations: ADA=anti-drug antibody; max=maximum; min=minimum; mITT=modified intent-to-treat; SD=standard deviation; TTR=transthyretin.

注：ADA 陽性被験者には、治療下で発現した ADA が認められたブトリシラン群の被験者 3 例と、ベースライン時及びベースライン後の 1 時点以上で陽性を示したブトリシラン群の被験者 1 例が含まれる。

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Table 14.2.5.17.

ADA が有効性に及ぼす影響

Month 9 での mNIS+7 のベースラインからの変化量は、ブトリシラン群の ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者で同程度であり（表 2.7.2.2-9）、ADA は有効性に影響を及ぼさないことが示された。

表 2.7.2.2-9 HELIOS-A 試験：ADA 状態別の Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量（ブトリシラン群）（mITT 集団）

Statistic	ADA Positive	ADA Negative
N	4	110
Mean (± SD) [min-max]	−4.22 (6.49) [−12.0, 2.1]	−1.61 (13.40) [−35.0, 26.0]

Abbreviations: ADA=anti-drug antibody; COVID-19=coronavirus disease 2019; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); max=maximum; min=minimum; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; SD=standard deviation.

注：ADA 陽性被験者には、治療下で発現した ADA が認められたブトリシラン群の被験者 3 例と、ベースライン時及びベースライン後の 1 時点以上で陽性を示したブトリシラン群の被験者 1 例が含まれる。

mNIS+7=各規定来院時に 24 時間以上かつ 7 日以下の間隔をあけて評価することとし、得られた 2 回の非欠測評価結果（コンポーネント補完後に非欠測とみなされた評価結果を含む）の平均値を算出した。スコアが小さいほど神経障害が軽度であることを示す（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発現時以降の評価を解析から除外した。

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Table 14.4.6.

ADA が安全性に及ぼす影響

ブトリシラン群の ADA 陽性被験者で報告された有害事象は、ブトリシラン群全体の結果と一貫していた。ADA とアナフィラキシー反応又は重度の過敏症との関連を示すエビデンスは認められなかった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、11.2.6.5 項参照）。

2.7.2.2.2.3 Month 18 の解析結果

（1） 被験者の内訳及び人口統計学的特性

ブトリシラン群の 122 例中 5 例（4.1%）及びパチシラン群の 42 例中 4 例（9.5%）が Month 18 より前に治験薬投与を中止した（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、10.1 項参照）。治験薬投与を中止した日本人被験者はいなかった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.1.1 参照）。

Month 18 の中間データカットオフ日時点で、ブトリシランを投与された被験者のうち 119 例（97.5%）が 1 回以上 PFS-S を用いて投与されていた（5 例［4.1%］が 1 回、20 例［16.4%］が 2 回、93 例［76.2%］が 3 回、1 例［0.8%］が 4 回）（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、10.3 項参照）。

ブトリシラン群では、COVID-19 パンデミックのために、Month 18 の中間データカットオフ日までに 17 例（13.9%）に投与遅延（8 週間以下）又は投与欠落が生じた。全体として、来院及び治験薬投与に及ぼす COVID-19 パンデミックの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（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.5.1.1 参照）。

（2） 薬物動態の結果

Day 1、Day 253（Month 9）及び Day 505（Month 18）の投与 3 時間後の血漿中ブトリシラン濃度を表 2.7.2.2-10 に示す。いずれの評価時点でも血漿中濃度は同程度であり、血漿中での蓄積は認められなかった。

表 2.7.2.2-10 HELIOS-A 試験：Day 1、Day 253 及び Day 505 の投与 3 時間後の血漿中ブトリシラン濃度（µg/mL）（PK 解析対象集団）

Statistic	Day 1 (after first dose)	Day 253 (Month 9)	Day 505 (Month 18)
n	121	112	115
Mean (SD)	0.1010 (0.0860)	0.1068 (0.0752)	0.1113 (0.0817)
Median (min, max)	0.0762 (0.000, 0.606)	0.0833 (0.000, 0.427)	0.0923 (0.000, 0.409)
CV (%)	85.2	70.4	73.5

Abbreviations: CV=coefficient of variation; max=maximum; min=minimum; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation.

注：定量下限未満の濃度であった場合は 0 とみなした。

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2, Table 14.4.1.1.

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（表 2.7.2.2-11）。しかし、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（図 2.7.2.2-12）。

表 2.7.2.2-11 HELIOS-A 試験：Day 1、Day 253 及び Day 505 の投与 3 時間後の血漿中ブトリシラン濃度（µg/mL）（PK 解析対象集団：日本人被験者及び非日本人被験者）

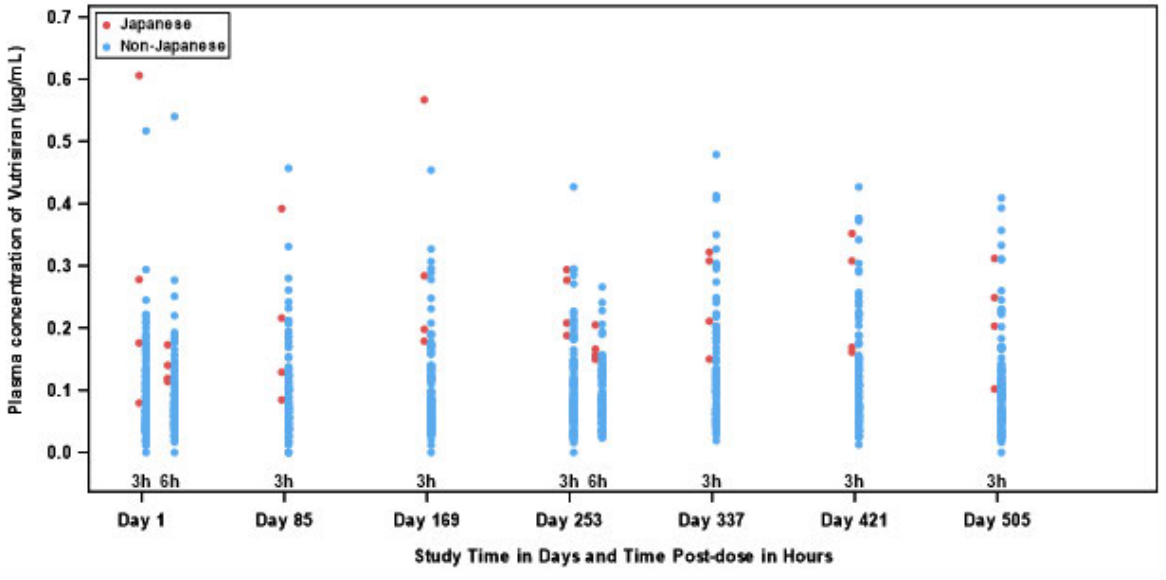
	Japanese Patients			Non-Japanese Patients		
Statistic	Day 1 (after first dose)	Day 253 (Month 9)	Day 505 (Month 18)	Day 1 (after first dose)	Day 253 (Month 9)	Day 505 (Month 18)
n	4	4	4	117	108	111
Mean (SD)	0.2849 (0.2289)	0.2418 (0.0516)	0.2165 (0.0884)	0.0947 (0.0713)	0.1018 (0.0713)	0.1075 (0.0793)
Median (min, max)	0.2270 (0.080, 0.606)	0.2425 (0.188, 0.294)	0.2260 (0.102, 0.312)	0.0688 (0, 0.517)	0.0802 (0, 0.427)	0.0911 (0, 0.409)
CV (%)	80.3	21.4	40.9	75.3	70.1	73.8

Abbreviations: CV=coefficient of variation; max=maximum; min=minimum; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation.

注：定量下限未満の濃度であった場合は 0 とみなした。

Source: [5.3.5.3-3] HELIOS-A Study JP2, Table 25.

図 2.7.2.2-12 HELIOS-A 試験：血漿中ブトリシラン濃度（μg/mL）の推移
（PK 解析対象集団：日本人被験者及び非日本人被験者）



Abbreviation: PK=pharmacokinetics.

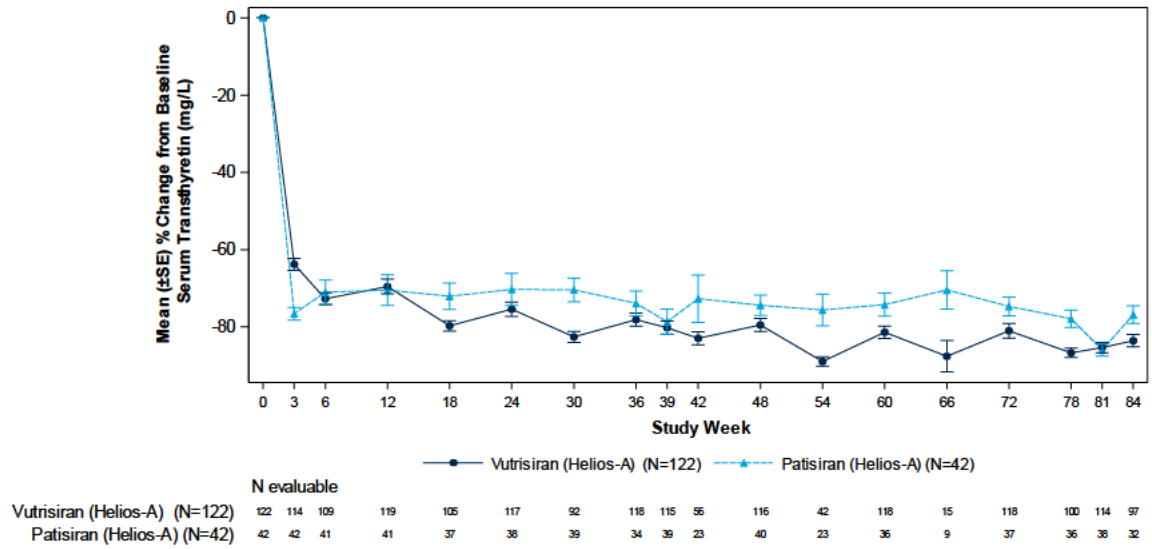
Source: [5.3.5.3-3] HELIOS-A Study JP2, Figure 21.

（3） 薬力学の結果

1） 血清中 TTR 濃度低下（ブトリシラン群及びパチシラン群）

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（図 2.7.2.2-13）、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 q3M の反復投与によって更なる 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（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（表 2.7.2.2-12）。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。

図 2.7.2.2-13　HELIOS-A 試験：18 ヵ月間の投与期の TTR 濃度のベースラインからの変化率の推移（平均値 ± SE）（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:　[5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2 Figure 14.2.5.1.2.

表 2.7.2.2-12　HELIOS-A 試験：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（Month 18 の解析時の定常状態）の TTR 濃度のベースラインからの低下率（トラフ時、ピーク時、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)

表 2.7.2.2-12 HELIOS-A 試験：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（Month 18 の解析時の定常状態）の TTR 濃度のベースラインからの低下率（トラフ時、ピーク時、時間平均）（mITT 集団）（続き）

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

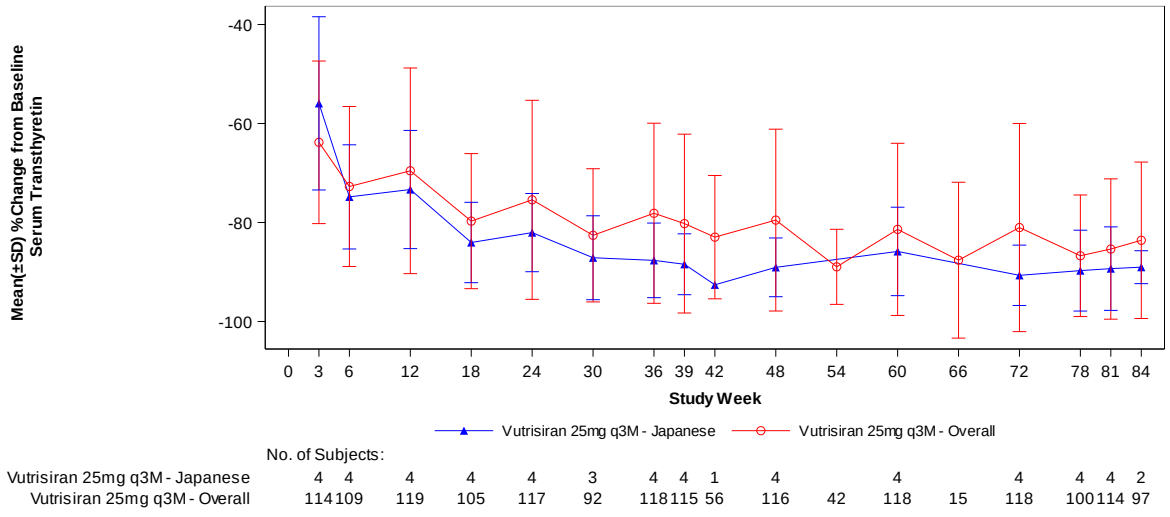
c ブトリシラン群では Week 60（Day 421）～Week 72（Day 505）、パチシラン群では Week 72（Day 505）～Month 18 のトラフ値及び非トラフ値の平均値

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2, Table 14.2.5.16, Table 14.2.5.17.2.

日本人被験者での血清中 TTR 濃度低下（ブトリシラン群）

ブトリシラン群の日本人被験者 4 例で TTR 濃度低下作用が速やかに発現した（図 2.7.2.2-14）。ブトリシラン q3M での反復投与によって、Month 9 から更なる 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（中央値）はそれぞれ 91.84%、89.77%及び 86.82%であった（表 2.7.2.2-13）。これらの 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（表 2.7.2.2-12）。日本人被験者での Month 18 までの TTR 濃度の最大低下率及び平均低下率については、[5.3.5.3-3] HELIOS-A 試験 JP2、Table 22 を参照のこと。

図 2.7.2.2-14 HELIOS-A 試験：18 ヵ月間の投与期の TTR 濃度のベースラインからの変化率の推移（平均値 ± SD）（mITT 集団：日本人被験者及び全体集団）



Abbreviations: mITT=modified intent-to-treat; q3M=once every 3 months; SD=standard deviation; TTR=transthyretin

Source: [5.3.5.3-3] HELIOS-A Study JP2, Figure 3.4.

表 2.7.2.2-13 HELIOS-A 試験：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（Month 18 の解析時の定常状態）の TTR 濃度のベースラインからの低下率（トラフ時、ピーク時、時間平均）（mITT 集団：日本人被験者）

Parameter	Statistic	HELIOS-A	
		Vutrisiran (N=4)	Patisiran (N=3)
Trough TTR % reduction[a]	n	4	3
	Mean (SD)	90.67 (6.10)	58.49 (30.08)
	Median (min, max)	89.77 (85.1, 98.1)	62.21 (26.7, 86.5)
Peak TTR % reduction[b]	n	4	3
	Mean (SD)	89.72 (8.17)	80.51 (10.67)
	Median (min, max)	91.84 (78.1, 97.1)	75.55 (73.2, 92.8)
Time-averaged TTR % reduction[c]	n	4	3
	Mean (SD)	88.26 (7.48)	69.20 (19.42)
	Median (min, max)	86.82 (81.9, 97.5)	65.51 (51.9, 90.2)

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 78 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: [5.3.5.3-3] HELIOS-A Study JP2, Table 14.2.5.16s, Table 14.2.5.17.2s.

2） 血清中ビタミンＡ濃度

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）、全体集団の低下率（69.3%）と一貫していた。

（4） 免疫原性

1） 抗薬物抗体の結果

1 例（0.8%）がベースライン時（Day 1）に ADA 陽性であった（表 2.7.2.2-14）。ブトリシラン群で、治療下で発現した ADA の発現割合は 3.3%（121 例中 4 例）であった。ADA 陽性であった被験

者のうち 2 例は日本人被験者（被験者番号[redacted]、[redacted]）であった。いずれの ADA も抗体価は低く（50）、一過性であり、その後の来院時には陰性となった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.10.2.1 参照）。

表 2.7.2.2-14　HELIOS-A 試験：18 ヵ月間の投与期の ADA の評価結果
（安全性解析対象集団）

Parameter Characteristic	Vutrisiran (N=122)
Number of patients tested at baseline[a]	122
Confirmed ADA positive, n (%)	1 (0.8)
Titer (min-max)	50, 50
Number of patients tested at baseline and at least 1 postbaseline ADA test[b]	121
Treatment-emergent ADA[c], n (%)	4 (3.3)
Titer (min-max)	50, 50

Abbreviations:　ADA=anti-drug antibody; max=maximum; min=minimum

a ベースラインの ADA 検査結果が非欠測であった被験者数。

b ベースライン及びベースライン後の 1 時点以上での ADA 検査結果が非欠測であった被験者数。

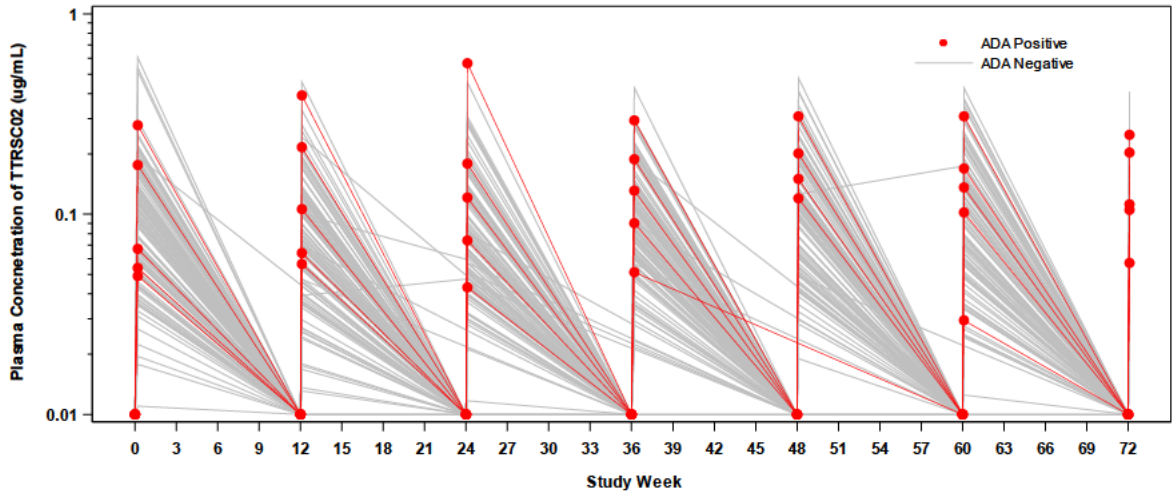
c すべての被験者がベースライン時に陰性であり、ベースライン後の 1 時点以上で陽性が確認された。治療下でブーストされた ADA が認められた被験者はいなかった。

Source:　[5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2, Table 14.4.5.

ADA が PK に及ぼす影響

ADA 陽性被験者のブトリシランの PK プロファイル及び PK パラメータは ADA 陰性被験者と類似しており、ADA は PK に影響を及ぼさないことが示された（図 2.7.2.2-15、PK パラメータについては[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.4.1.2 参照）。

図 2.7.2.2-15　　HELIOS-A 試験：18 ヵ月間の投与期の ADA 陽性被験者及び ADA 陰性被験者の血漿中ブトリシラン濃度－時間プロファイル（PK 解析対象集団）



Abbreviations:　ADA=anti-drug antibody; PK=pharmacokinetics; TTR=transthyretin.

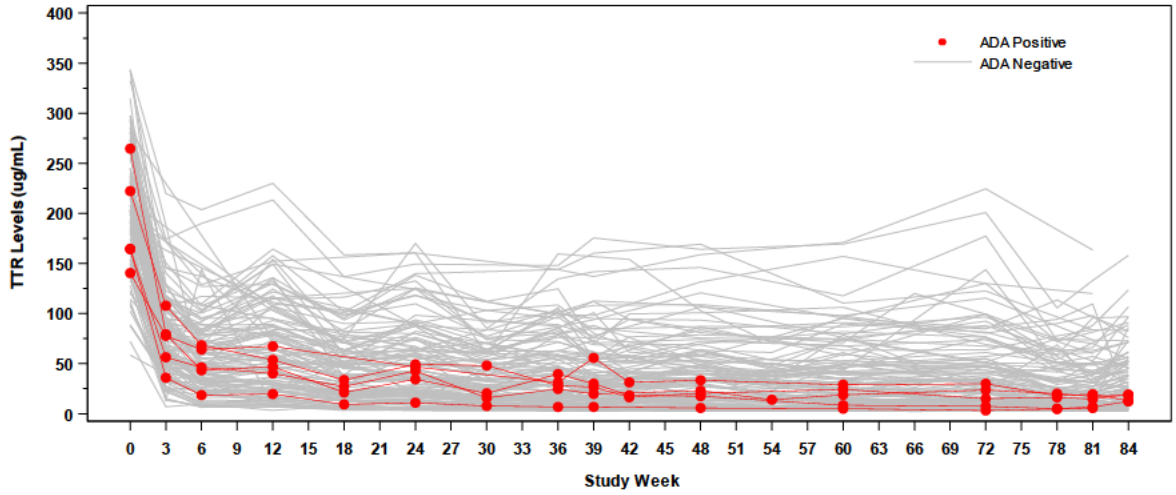
注：ADA 陽性被験者には、治療下で発現した ADA が認められたブトリシラン群の被験者 4 例と、ベースライン時及びベースライン後の 1 時点以上で陽性を示したブトリシラン群の被験者 1 例が含まれる。定量下限未満の濃度であった場合、定量下限値として示す。

Source:　[5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2, Figure 14.4.7.1.

ADA が PD に及ぼす影響

ブトリシラン群の ADA 陽性被験者の血清中 TTR 濃度低下プロファイルは ADA 陰性被験者と類似しており、ADA は PD に影響を及ぼさないことが示された（図 2.7.2.2-16、表 2.7.2.2-15）。

図 2.7.2.2-16 HELIOS-A 試験：18 ヵ月間の投与期の ADA 陽性被験者及び ADA 陰性被験者の TTR 濃度－時間プロファイル（ブトリシラン群）（mITT 集団）



Abbreviations: ADA=anti-drug antibody; mITT=modified intent-to-treat; 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。

注：ADA 陽性被験者には、治療下で発現した ADA が認められたブトリシラン群の被験者 4 例と、ベースライン時及びベースライン後の 1 時点以上で陽性を示したブトリシラン群の被験者 1 例が含まれる。

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2, Figure 14.4.8.1.

表 2.7.2.2-15 HELIOS-A 試験：ADA 状態別の Month 18 の TTR 濃度のベースラインからの変化率（ブトリシラン群）（mITT 集団）

Statistic	ADA Positive	ADA Negative
N	5	116
Mean (± SD) [min-max]	83.92 (8.90) [70.1, 93.4]	77.75 (16.03) [−1.4, 97.4]

Abbreviations: ADA=anti-drug antibody; max=maximum; min=minimum; mITT=modified intent-to-treat; SD=standard deviation; TTR=transthyretin

注：ADA 陽性被験者には、治療下で発現した ADA が認められたブトリシラン群の被験者 4 例と、ベースライン時及びベースライン後の 1 時点以上で陽性を示したブトリシラン群の被験者 1 例が含まれる。

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2, Table 14.2.5.17.1.

ADA が有効性に及ぼす影響

Month 18 での mNIS+7 のベースラインからの変化量は、ブトリシラン群の ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者で同程度であり（表 2.7.2.2-16）、ADA は有効性に影響を及ぼさないことが示された。

表 2.7.2.2-16 HELIOS-A 試験：ADA 状態別の Month 18 の mNIS+7 のベースラインからの変化量（ブトリシラン群）（mITT 集団）

Statistic	ADA Positive	ADA Negative
n	4	108
Mean (± SD) [min-max]	3.63 (16.22) [−13.5, 25.5]	0.08 (13.84) [−37.8, 50.6]

Abbreviations: ADA=anti-drug antibody; COVID-19=coronavirus disease 2019; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); max=maximum; min=minimum; mITT=modified intent-to-treat; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; SD=standard deviation

注：ADA 陽性被験者には、治療下で発現した ADA が認められたブトリシラン群の被験者 4 例と、ベースライン時及びベースライン後の 1 時点以上で陽性を示したブトリシラン群の被験者 1 例が含まれる。ベースライン時及び Month 18 のいずれの評価時点でも mNIS+7 が評価された被験者のデータを示す（ADA 陽性被験者 1 例及び ADA 陰性被験者 9 例で、Month 18 に mNIS+7 が評価されなかった）。

mNIS+7=各規定来院時に 24 時間以上かつ 7 日以下の間隔をあけて評価することとし、得られた 2 回の非欠測評価結果（コンポーネント補完後に非欠測とみなされた評価結果を含む）の平均値を算出した。スコアが小さいほど神経障害が軽度であることを示す（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発現時以降の評価を解析から除外した。

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2, Table 14.4.6.

ADA が安全性に及ぼす影響

ブトリシラン群の ADA 陽性被験者で報告された有害事象は、ブトリシラン群全体の結果と一貫していた。ADA とアナフィラキシー反応又は重度の過敏症との関連を示すエビデンスは認められなかった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、11.2.6.5 項参照）。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

臨床薬理プログラムの主要目的は、申請する対象患者集団（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 PK 及び PD を評価すること、ブトリシランの PK 及び PD に影響を及ぼす内因性要因及び外因性要因を検討すること、有効性評価項目での曝露－反応関係を探索的に評価することであった。

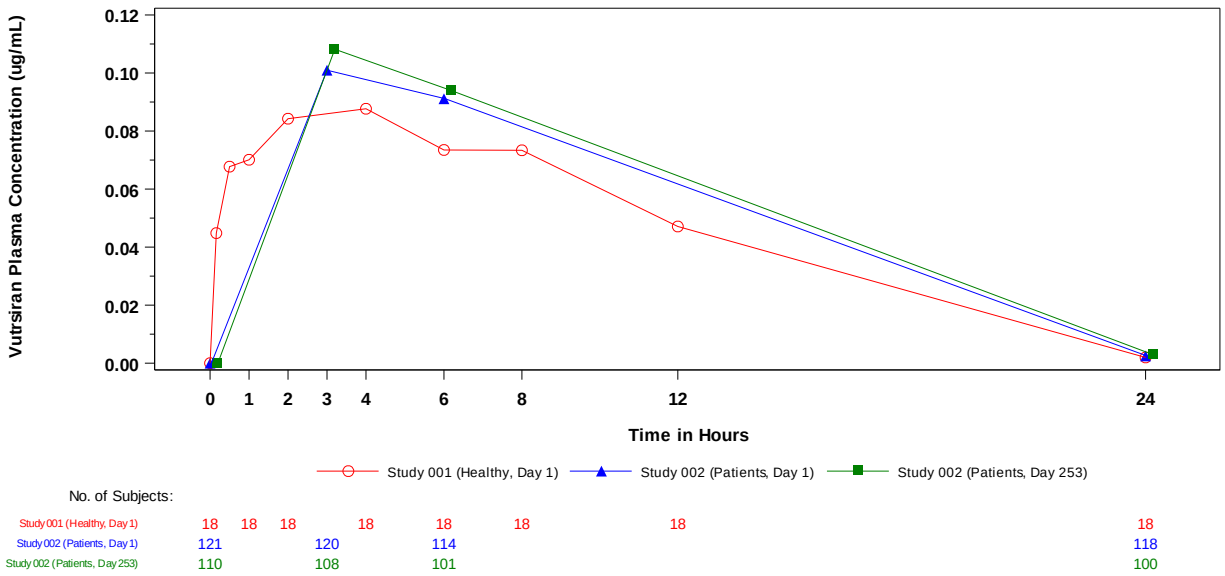
2.7.2.3.1 薬物動態の比較

本項では、001 試験（健康被験者）での単回投与時及び HELIOS-A 試験（hATTR アミロイドーシス患者）での Month 9 までの反復投与時のブトリシランの PK を要約する。各試験の詳細な結果を、2.7.2.2.1.3 項（001 試験）及び 2.7.2.2.2.2（2）項（HELIOS-A 試験）に示す。

001 試験で健康被験者にブトリシラン 25 mg を単回投与したときと、HELIOS-A 試験で hATTR アミロイドーシス患者にブトリシラン 25 mg を q3M 投与したとき（1 回目及び 3 回目）のブトリシランの平均血漿中濃度－時間プロファイルを図 2.7.2.3-1 に示す。ブトリシランの PK プロファイル及び曝露量は健康被験者と hATTR アミロイドーシス患者で類似していた。ブトリシラン 25 mg を q3M 投与したとき、血漿中にブトリシランの蓄積は認められなかった（図 2.7.2.3-1、表 2.7.2.2-3）。試験及

び用量を通して、t_{max} の中央値は 3～5 時間（表 2.7.2.2-1、表 2.7.2.2-3）、$t_{1/2}$ の平均値は 4～7.5 時間の範囲であった（表 2.7.2.2-1）。ブトリシラン 25 mg を健康被験者及び hATTR アミロイドーシス患者に投与したときのブトリシランの血漿中曝露量は、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（1）項）。

図 2.7.2.3-1　001 試験及び HELIOS-A 試験：ブトリシラン 25 mg 単回投与時（健康被験者）及びブトリシラン 25 mg q3M 投与時（1 回目及び 3 回目、hATTR アミロイドーシス患者）の平均血漿中ブトリシラン濃度－時間プロファイル（PK 解析対象集団）



Abbreviations:　hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); PK=pharmacokinetics; q3M=once every 3 months.

Source:　[5.3.5.3-1]「2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies Tables, Figures, and Listings」, Figure 13.

2.7.2.3.1.1　吸収、分布、代謝及び消失

本項では、001 試験及び HELIOS-A 試験の Month 9 までの PK データに基づき、ヒトでのブトリシランの ADME 特性を示す。また、放射性標識体を用いたラットの ADME 試験（[2.6.4.6.1.1]項参照）並びにラット及びサルの非臨床 PK 試験（[2.6.4]参照）のデータを補助的データとして示す。

（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、t_{max} の中央値は 3～5 時間（表 2.7.2.2-1、表 2.7.2.2-3）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。

ブトリシランの血漿中曝露量は主に肝臓への取り込みに依存する。ラットに IV 投与したとき、肝細胞表面に存在する ASGPR が一時的に飽和することによって、循環血中濃度が高値を示したと考えられる。線形クリアランスを仮定した従来の方法では、IV 曝露量に基づき皮下投与のバイオアベイラビリティを推定するため（皮下投与後の血漿中濃度－時間曲線下面積［AUC］／IV 投与後の AUC × 100）、ピーク濃度が著しく低い場合に ASGPR が飽和せず、皮下投与後の AUC が著しい低値

を示し、その結果として皮下投与のバイオアベイラビリティが過小推定される可能性がある（[2.6.4.3.1.1]項参照）。このことは、サルを用いた試験で明確に示され、ブトリシランの肝臓中曝露量は、IV 投与時の 1/10 の用量で皮下投与したときに IV 投与時と同程度であった。1 mg/kg 皮下投与群と 10 mg/kg IV 投与群の肝臓中曝露量及び TTR 濃度低下は同程度であり、ブトリシランは皮下投与によってより効率的に取り込まれることが示された（[2.6.4.3.4]項参照）。マスバランス試験に基づく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）ラットに放射性標識ブトリシランを皮下投与したとき、投与後 24 時間で放射能が注射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（[2.6.4.3.1.1]項、[4.2.2.3-2] 報告書 TTRSC02-DSM17-009、Table 13 参照）。

（2） 分布

ブトリシラン濃度の上昇に伴い血漿タンパク結合率が低下することから、ブトリシランの血漿タンパク結合は濃度依存的であり、結合部位の飽和が示された（[2.6.4.4.1]項参照）。ブトリシランの血漿タンパク結合率は非臨床試験で対象とした動物種とヒトの血漿で類似していた（ヒト血漿中のタンパク結合率は 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］）（[2.6.4]、表 2.6.4.4-2 参照）。ヒトにブトリシラン 25 mg を投与したときの C_{max} の平均値が約 0.1 µg/mL であることから、血漿タンパク結合率は約 80%と考えられる（表 2.7.2.2-1）。ラット及びサルでブトリシランが速やかに肝臓へ取り込まれることから（[2.6.4.4.4]項、[2.6.4.4.6]項参照）、ブトリシランの血漿タンパクへの結合親和性は ASGPR への結合親和性と比較して低いと考えられる。放射性標識体を用いたラットの ADME 試験で、血漿中に対する血球中のブトリシラン濃度比は 1 以下であったことから、トリチウム標識（[^{3}H]）ブトリシランに由来する放射能は血球に選択的に分布しないことが示された（[2.6.4.4.2]項参照）。

001 試験及び HELIOS-A 試験の Month 9 のデータに基づく母集団 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（相対標準誤差［RSE］5.76%）と推定された（2.7.2.3.2.2（2）2）項）。ラット及びサルに皮下投与したときの血漿中 AUC に対する肝臓中 AUC の比は、それぞれ約 4400～11400 及び 2600～21000 であり、ブトリシランが ASGPR を介した取り込みによって肝臓を標的として分布することと一貫していた（[2.6.4.4.4.1]項、[2.6.4.4.6.1]項参照）。ラット及びサルと同様に、ブトリシランはヒトでも主に肝臓に分布すると考えられる。ブトリシランがヒトでも肝臓を標的として分布することは、低用量（5 mg/kg）でも顕著な PD 効果が認められることから間接的に示される（表 2.7.2.2-2）。単回投与時の肝臓中でのブトリシランの $t_{1/2}$ は、ラットで 3.5～6.3 日、サルで 18～31 日であった（[2.6.4]、表 2.6.4.4-5、表 2.6.4.4-13 参照）。臨床試験で PD 効果が長期間（最長 10 ヵ月間）持続したことから（2.7.2.2.1.3（4）項）、ブトリシランはヒト肝臓中に著しく長く滞留することが示されている（2.7.2.2.1.3（1）項）。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（[2.6.4.4.7]項参照）。

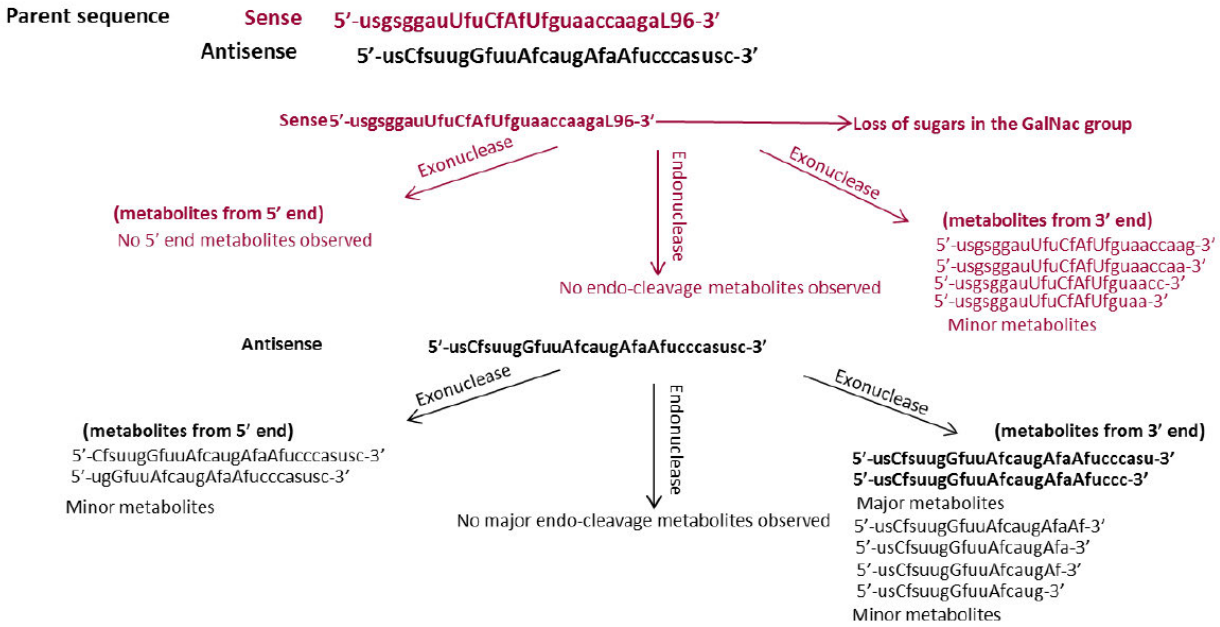
放射性標識体を用いたラットの ADME 試験（[2.6.4.4.4.7]項参照）では、放射能回収率は皮下投与部位、肝臓、リンパ節及び腎臓で最大であった。主に肝臓（薬理作用の標的臓器）、次いで腎臓に分布し、同じ薬理学的用量（0.3 mg/kg）で肝臓中曝露量は腎臓中曝露量の 100 倍であった。ブトリシランは脳及び心臓組織には分布せず（放射能の検出なし）、その他の組織への分布はわずかであった。

雌ラット及びウサギを用いた胚・胎児用量設定試験で、ブトリシランは母動物の肝臓、腎臓及び胎盤で検出されたが、胎児及び胎児の肝臓では検出されなかった（[2.6.4.4.4.6]項、[2.6.4.4.5.1]項参照）。

（3） 代謝

ラットに[^{3}H]ブトリシランを皮下投与したときの血漿、尿、胆汁及び糞便検体中の代謝物プロファイリングから、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代謝されることが示された（図 2.7.2.3-2）。ラット血漿中で同定された代謝物は AS(N-1)3'ブトリシランのみであり、極めて低濃度（親薬物の 6.9%）であった（[2.6.4.5.2.3]項参照）。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、AS(N-3)3'ブトリシランはわずか（2%）であった（[2.6.4.5.2.4]項参照）。AS(N-3)3'ブトリシランは、ヒトでは循環血中に認められない微量の代謝物であるが、ラット及びサルを用いた毒性試験では、肝臓検体中に高濃度で認められた。センス鎖は、代謝によって、主に 3'末端に結合している三つの GalNAc を有するリガンドから GalNAc 部分が解離した（[2.6.4.5.2.2]項参照）。

図 2.7.2.3-2 ブトリシランの推定代謝経路



Abbreviations: A=adenosine; C=cytidine; G=guanosine; GalNAc=N-acetylgalactosamine; L96=triantennary GalNAc moiety; s=phosphorothioate; U=uridine.

注：小文字の a、c、g 及び u は 2'-OMe 修飾ヌクレオチド、Af、Cf、Gf 及び Uf は 2'-F 修飾ヌクレオチドを表す。[4.2.2.4-1] BA16004 試験報告書では L96 の表記が使用されているが、本申請資料では R1 と表記している。

Source: [2.6.4], 図 2.6.4.5-1.

プールしたヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験で、ブトリシランは主要な CYP の基質とはならず、612 µM（10000 µg/mL）までの濃度で CYP を阻害しないことが示された（[2.6.4.5.3.3]項参照）。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、*in vitro* の

DDI 試験の結果から、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 は、主要な CYP の基質、阻害剤及び誘導剤、並びにトランスポーターの基質及び阻害剤とはならないことが示された[22]。全体として、CYP 又はトランスポーターを介した DDI が生じる可能性が低いことが示唆される。したがって、DDI に関する臨床試験は不要と考えられた（[2.6.4.5.3.3]項参照）。

（4） 消失及び排泄

放射性標識体を用いたラットの ADME 試験で、[^{3}H]ブトリシランの皮下投与後に、大量の放射能が無処置ラットの尿中（約 53%）及び胆管カニューレラットの胆汁中（約 24%）から回収され、腎排泄及び胆汁排泄が[^{3}H]ブトリシラン由来放射能の主要消失経路であることが示された（[2.6.4.6.1.1]項参照）。排泄された放射能は、主にブトリシランの代謝産物によるものであった。ラットにブトリシラン 3 mg/kg を単回皮下投与したときのブトリシラン未変化体の腎排泄率は総投与量の約 9%であった（[2.6.4.6.1]項参照）。サルにブトリシラン 1 又は 30 mg/kg を単回皮下投与したとき、総投与量の 11%～24%がブトリシラン未変化体として尿中に排泄された（[2.6.4.6.2]項参照）。いずれの動物種でも糞中の排泄はわずかであった。これらの結果から、吸収されたブトリシランの大部分が肝臓に分布し、排泄前に代謝（ヌクレアーゼを介した切断）されることが示唆される。非臨床データ及びヒトでの PK/PD モデルを用いたアロメトリックスケーリングに基づき、ブトリシランの肝臓での終末相 $t_{1/2}$ は約 53 日と予測された（[2.6.4.4.7]項参照）。

001 試験での $Fe_{0\text{-}24}$ の平均値は 15.4%～25.4%であり（表 2.7.2.2-1）、ラット及びサルの結果と類似している。ブトリシランの CL_R の平均値は 25～300 mg の用量範囲で 4.45～5.74 L/h であった。

001 試験及び HELIOS-A 試験の Month 9 のデータに基づく母集団 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、CL/F の平均値は 21.6 L/h と推定された（[5.3.3.5-1]「Population Pharmacokinetic Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Healthy Subjects and Patients with Hereditary Transthyretin-mediated (hATTR) Amyloidosis」、Table 11 参照）。体重 70 kg で正常腎機能を有する hATTR アミロイドーシス患者では、モデルから推定した肝クリアランス（CL_H）は 14.6 L/h、CL_R は 5.4 L/h であった（2.7.2.3.2.2（2）2）項）。

2.7.2.3.2 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、健康被験者及び患者にブトリシランを単回投与及び反復投与したときのブトリシランの PK を解析した。本項では、母集団 PK 解析の結果を要約する。解析方法及び結果の詳細については解析報告書（[5.3.3.5-1]「Population Pharmacokinetic Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Healthy Subjects and Patients with Hereditary Transthyretin-mediated (hATTR) Amyloidosis」、[5.3.3.5-2]「Population Pharmacokinetic Modeling Report (Month 18) of Vutrisiran in Healthy Subjects and Patients with Hereditary Transthyretin-mediated (hATTR) Amyloidosis」）を参照のこと。

2.7.2.3.2.1 目的

母集団 PK 解析の主要目的は、健康被験者及び hATTR アミロイドーシス患者に単回及び反復皮下投与したときのブトリシランの血漿中濃度－時間プロファイルを記述することであった。

母集団 PK 解析のその他の目的は以下のとおりであった。

- PK の個体内変動及び個体間変動を定量化する。
- PK の個体間変動を説明する共変量の影響を特定する。

2.7.2.3.2.2 001 試験及び HELIOS-A 試験の Month 9 のデータに基づく母集団薬物動態解析

（1） 方法

本項では、ブトリシランの母集団 PK 解析及び構造モデルに用いたデータ、並びに共変量の選択を要約する。共変量の選択、具体的なモデル構築、バリデーション方法などの解析方法の詳細を、[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。

1） 薬物動態データセット

ブトリシランの母集団 PK データセットには、001 試験又は HELIOS-A 試験でブトリシランを 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の個々の PK データを含めた。

PK 解析対象集団には 182 例（健康被験者 60 例［33%］及び hATTR アミロイドーシス患者 122 例［67%］）が含まれた。ベースラインの人口統計学的特性の記述統計量を表 2.7.2.3-1 に示す。

001 試験では、ブトリシランの皮下投与にバイアルとシリンジを使用した。HELIOS-A 試験では、当初は 001 試験と同じ投与形態を使用したが、大部分の被験者に対して Day 337 に PFS-S による投与に切り替え、Day 421 及び Day 505 には全被験者が PFS-S による投与を受けた（[5.3.3.5-1]「Population Pharmacokinetic Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Healthy Subjects and Patients with Hereditary Transthyretin-mediated (hATTR) Amyloidosis」、5.3.2 項参照）。HELIOS-A 試験の 122 例中 65 例（53%）から、PFS-S による投与後に PK 評価用検体を採取した。母集団 PK データセットの PK 評価用検体の大部分（92%）がバイアルとシリンジを用いて投与したときの検体であり、8%が PFS-S を用いて投与したときの検体であった。

表 2.7.2.3-1 母集団 PK 解析対象被験者のベースライン特性及びその他の特性

Characteristic Statistic /Category	Study 001							HELIOS-A	Overall
	5 mg (N=6)	25 mg (N=18)	50 mg (N=18)	100 mg (N=6)	200 mg (N=6)	300 mg (N=6)	Overall (N=60)	25 mg (N=122)	Overall (N=182)
Age (years)									
Median	30.5	30.0	27.5	35.0	30.0	27.0	28.0	60	48.0
(min, max)	(20.0, 41.0)	(19.0, 42.0)	(21.0, 40.0)	(19.0, 43.0)	(22.0, 33.0)	(22.0, 43.0)	(19.0, 43.0)	(26.0, 85.0)	(19.0, 85.0)
Body Weight (kg)									
Median	70.5	68.5	64.2	67.4	73.8	76.6	69.2	69.0	69.0
(min, max)	(63.9, 99.2)	(52.2, 94.9)	(44.6, 102)	(55.6, 86.3)	(53.1, 83.0)	(66.9, 82.3)	(44.6, 102)	(37.6, 130)	(37.6, 130)
BSA (m^2)									
Median	1.84	1.78	1.70	1.77	1.89	1.94	1.80	1.79	1.79
(min, max)	(1.73, 2.23)	(1.52, 2.18)	(1.39, 2.35)	(1.58, 2.01)	(1.57, 2.03)	(1.74, 1.96)	(1.39, 2.35)	(1.24, 2.43)	(1.24, 2.43)
eGFR (mL/min/1.73 m^2)									
Median	87.3	88.8	90.4	95.3	96.9	106	93.0	98.0	96.1
(min, max)	(73.9, 149)	(67.0, 114)	(66.4, 120)	(77.1, 133)	(85.4, 114)	(92.1, 122)	(66.4, 149)	(34.0, 241)	(34.0, 241)
Sex, n (%)									
Female	2 (33.3)	11 (61.1)	12 (66.7)	3 (50.0)	3 (50.0)	2 (33.3)	33 (55.0)	43 (35.2)	76 (41.8)
Male	4 (66.7)	7 (38.9)	6 (33.3)	3 (50.0)	3 (50.0)	4 (66.7)	27 (45.0)	79 (64.8)	106 (58.2)
Race, n (%)									
White	5 (83.3)	9 (50.0)	7 (38.9)	3 (50.0)	2 (33.3)	4 (66.7)	30 (50.0)	86 (70.5)	116 (63.7)
Black or African American	0 (0)	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (16.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	8 (13.3)	4 (3.3)	12 (6.6)

表 2.7.2.3-1 母集団 PK 解析対象被験者のベースライン特性及びその他の特性（続き）

Characteristic Statistic /Category	Study 001							HELIOS-A	Overall
	5 mg (N=6)	25 mg (N=18)	50 mg (N=18)	100 mg (N=6)	200 mg (N=6)	300 mg (N=6)	Overall (N=60)	25 mg (N=122)	Overall (N=182)
Asian	1 (16.7)	7 (38.9)	8 (44.4)	2 (33.3)	1 (16.7)	0	19 (31.7)	21 (17.2)	40 (22.0)[a]
Multiple/Other	0	1 (5.6)	2 (11.1)	0	0	0	3 (5.0)	11 (9.0)	14 (7.7)
Ethnicity, n (%)									
Hispanic or Latino	0	0	0	0	0	0	0	12 (9.8)	12 (6.6)
Not Hispanic or Latino	6 (100)	18 (100)	18 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	60 (100)	110 (90.2)	170 (93.4)
Renal function, n (%)									
Normal	2 (33.3)	9 (50.0)	9 (50.0)	4 (66.7)	5 (83.3)	6 (100)	35 (58.3)	78 (63.9)	113 (62.1)
Mild impairment	4 (66.7)	9 (50.0)	9 (50.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0)	25 (41.7)	34 (27.9)	59 (32.4)
Moderate impairment	0	0	0	0	0	0	0	10 (8.2)	10 (5.5)
Hepatic function, n (%)									
Normal	6 (100)	18 (100)	18 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	60 (100)	114 (93.4)	174 (95.6)
Mild impairment	0	0	0	0	0	0	0	8 (6.6)	8 (4.4)
Age category, n (%)									
<65 years	6 (100)	18 (100)	18 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	60 (100)	76 (62.3)	136 (74.7)
≥65 years	0	0	0	0	0	0	0	46 (37.7)	46 (25.3)
Body weight category, n (%)									
<70 kg	3 (50.0)	9 (50.0)	14 (77.8)	4 (66.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	33 (55.0)	65 (53.3)	98 (53.8)
≥70 kg	3 (50.0)	9 (50.0)	4 (22.2)	2 (33.3)	4 (66.7)	5 (83.3)	27 (45.0)	57 (46.7)	84 (46.2)

表 2.7.2.3-1 母集団 PK 解析対象被験者のベースライン特性及びその他の特性（続き）

Characteristic Statistic /Category	Study 001							HELIOS-A	Overall
	5 mg (N=6)	25 mg (N=18)	50 mg (N=18)	100 mg (N=6)	200 mg (N=6)	300 mg (N=6)	Overall (N=60)	25 mg (N=122)	Overall (N=182)
ADA[b], n (%)									
Absence (negative)	6 (100)	17 (94.4)	18 (100)	5 (83.3)	6 (100)	6 (100)	58 (96.7)	118 (96.7)	176 (96.7)
Presence (positive)[c]	0	1 (5.6)[d]	0	1 (16.7)	0	0	2 (3.33)	4 (3.3)	6 (3.3)

Abbreviations: ADA=anti-drug antibody; AST=aspartate transaminase; BSA=body surface area; eGFR=estimated glomerular filtration rate; max=maximum; min=minimum; PK=pharmacokinetics; ULN=upper limit of normal.

a アジア人被験者 40 例中 16 例は、日本人被験者であった。001 試験では、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。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。

b ADA はベースライン特性ではないが、モデルの共変量として評価された。

c 治験実施中に 1 回以上 ADA 陽性を示した被験者

d 被験者番号 [redacted] は Day 29 に ADA 陽性であったが、同時点の PK 検体がなかったため、ADA 陽性例 5 例を共変量解析の対象とした。

注：ジルベール症候群の病歴を有していた HELIOS-A 試験の 2 例は、AST 値（AST≦ULN）に基づき正常肝機能と判断された。

Source: [5.3.3.5-1]「Population Pharmacokinetic Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Healthy Subjects and Patients with Hereditary Transthyretin-mediated (hATTR) Amyloidosis」 Table 4, Table 5.

2） 母集団薬物動態モデル構築の指針としたブトリシランの主な特徴

母集団 PK モデル構築の指針としたブトリシランの PK の主な特徴を以下に示す。

flip-flop 現象

サルを用いた試験で、ブトリシランを IV 投与したとき、ブトリシランは血漿中から速やかに消失し、$t_{1/2}$ は 0.5 時間であったが、皮下投与したときの $t_{1/2}$ は長く、約 4～5 時間であった（[4.2.2.2-2] 報告書 TTRSC02-DSM15-035、Table 2 参照）。皮下投与時の $t_{1/2}$ が 8 倍であることから、血漿中の flip-flop 現象が示唆される。flip-flop 現象では、吸収速度定数が消失速度定数よりも著しく小さいため、吸収速度が終末消失相の律速となる。

ブトリシランの肝クリアランス

肝取り込みは血漿からのブトリシランのクリアランスの主な決定要因であることから、CL_H を PK 基本モデルに含めた。

ブトリシランの腎クリアランス

ブトリシランの CL_R の平均値は 4.45～5.74 L/h であり（表 2.7.2.2-1）、ベースラインの平均推算糸球体濾過率（eGFR）である 5.94 L/h/1.73 m^2 と同程度である。測定された CL_R が eGFR に近い値であったことを考慮し、CL_R をベースラインの被験者の腎機能（eGFR × 体表面積［BSA］/1.73）に固定して、ブトリシランの腎排泄を基本モデルに含めた。

3） モデル構築方法及び共変量の検討

ブトリシランの PK を記述するために、1 コンパートメントモデル及び 2 コンパートメントモデルを含む分布モデルを検討した。

PK パラメータにアロメトリックスケーリングを適用し（アロメトリック指数はクリアランスに対して 0.75、分布容積に対して 1）、測定された体重範囲（37.6～130 kg）での PK を評価した。総血漿クリアランス（CL_P）を、CL_R と CL_H の合計とした。CL_R を、個々の被験者のベースラインの腎機能（eGFR × BSA/1.73）に固定した。

ランダム効果を、共変量（連続変数及びカテゴリカル変数）に対してプロットした。

フル共変量モデルを用いて PK－共変量関係を検討し、CL_H に対する性別、ベースラインの年齢、健康状態（健康被験者又は hATTR アミロイドーシス患者）及び人種の影響を評価した。共変量及び評価基準について、[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。

ADA 発現割合は低く（5 例）、肝機能障害を有する被験者は少なかった（軽度の肝機能障害被験者 8 例）ことから、これらの共変量をフルモデルに含めなかったが、単変量感度分析で検討した。日本人（民族）はアジア人（人種）と強い相関を示す共変量であったため、フルモデルに含めず単変量感度分析で別途検討した。

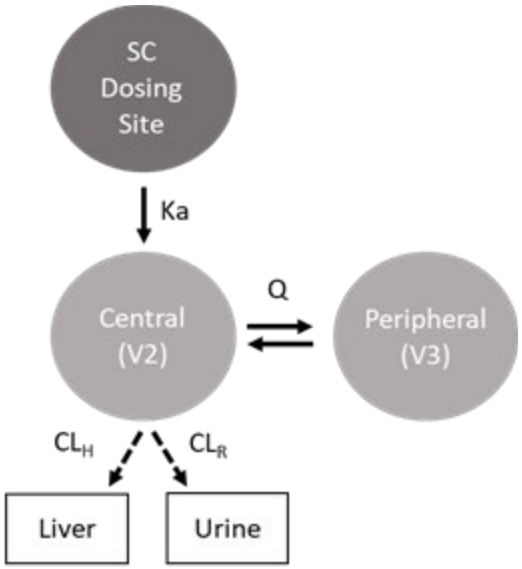
CL_H に及ぼす影響を評価するにあたって $AUC_{0\text{-}24}$ の推定が可能なフルプロファイルが得られなかったため、一次吸収速度定数（Ka）の単変量感度分析でのみブトリシランの投与形態（バイアルとシリンジ、又は PFS-S）の影響を評価した。

（2） 結果

1） 母集団薬物動態最終モデル

ブトリシランの一次吸収過程を伴う 2 コンパートメントモデルが、データに最もよく適合した。母集団 PK 最終モデルを図 2.7.2.3-3 に示す。

図 2.7.2.3-3 血漿中 PK 最終モデルの模式図



Abbreviations: CL_H=hepatic clearance; CL_R=renal clearance; Ka=first order absorption rate constant; PK=pharmacokinetics; Q=inter-compartmental clearance between central and peripheral compartment; SC=subcutaneous; V_2=volume of distribution in central compartment; V_3=volume of distribution in peripheral compartment.

Source: [5.3.3.5-1]「Population Pharmacokinetic Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Healthy Subjects and Patients with Hereditary Transthyretin-mediated (hATTR) Amyloidosis」, Figure 7.

2） 最終モデルのパラメータ推定値

CL_H 及び Ka の個体間ランダム効果と、健康状態、性別、年齢、人種及び肝機能との間に明らかな傾向は認められなかった（[5.3.3.5-1]「Population Pharmacokinetic Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Healthy Subjects and Patients with Hereditary Transthyretin-mediated (hATTR) Amyloidosis」、Appendix 9.2 参照）。ADA 及び軽度の肝機能障害は、単変量感度分析で有意な共変量ではなかった。日本人及びヒスパニック系（民族）は有意な共変量ではなかった。体重及び PFS-S（投与形態）は Ka に対して有意な共変量であったため、最終モデルに含めた。

母集団 PK 最終モデルから得られたパラメータ推定値を表 2.7.2.3-2 に示す。

表 2.7.2.3-2 ブトリシランの母集団 PK 最終モデルのパラメータ推定値（run44）

PK Parameters	Population Estimates	IIV (%)	RSE (%)	95% CI		Shrinkage (%)
				Lower	Upper	
Ka_{vial} (h^{-1})	0.1423*(weight/70)$^{-1.46}$	39.7	4.37	0.120	0.168	13.9
Ka_{PFS-S} (h^{-1})	0.2346*(weight/70)$^{-1.46}$		8.24	0.185	0.296	
CL_H (L/h)	14.59*(weight/70)$^{0.75}$	33.5	1.44	13.5	15.8	26.4
CL_R (L/h)	eGFR*BSA/1.73	NA	NA	NA	NA	NA
Q (L/h)	41.26*(weight/70)$^{0.75}$	NA	4.49	29.7	57.0	NA
V_2 (L)	10.07*(weight/70)	NA	5.76	7.74	13.0	NA
V_3 (L)	52.46*(weight/70)	NA	3.67	39.3	69.5	NA
Residual error for healthy subjects (%)	23.8	NA	8.53	19.8	27.8	NA
Residual error for patients with hATTR amyloidosis (%)	33.7	NA	6.48	29.4	38.0	NA

Abbreviations: BSA=body surface area; CI=confidence interval; CL_H=hepatic clearance; CL_R=renal clearance; eGFR=estimated glomerular filtration rate; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); IIV=interindividual variability; Ka_{PFS-S}=first order absorption rate constant with PFS-S presentation; Ka_{vial}=first order absorption rate constant with vial with syringe presentation; NA=not applicable; PFS-S=prefilled syringe with passive needle safety system; PK=pharmacokinetics; Q=inter-compartmental clearance between central and peripheral compartment; RSE=relative standard error; V_2=volume of distribution in central compartment; V_3=volume of distribution in peripheral compartment.

注 : 固定効果である PK パラメータ推定値のみ、RSE 及び 95% CI を示す。共変量効果の RSE 及び 95% CI については「Population Pharmacokinetic Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Healthy Subjects and Patients with Hereditary Transthyretin-mediated (hATTR) Amyloidosis」、Appendix 9.4.5 を参照のこと。

Source: [5.3.3.5-1]「Population Pharmacokinetic Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Healthy Subjects and Patients with Hereditary Transthyretin-mediated (hATTR) Amyloidosis」, Table 10.

体重 70 kg の正常腎機能患者（eGFR が 90 mL/min/1.73 m^2）では、モデルから推定した CL_P は 20 L/h であり、CL_H は 14.6 L/h（個体間変動 33.5%）で CL_P の 73%に相当し、CL_R は 5.4 L/h（eGFR に等しい）で CL_P の 27%に相当した。

Ka の推定値は、バイアルとシリンジによる投与で 0.1423 h^{-1}、PFS-S による投与で 0.2346 h^{-1} であった（個体間変動 39.7%）。体重は Ka に対する有意な共変量（指数：−1.46）であったため、モデルに含めた。体重 40、70 及び 130 kg の患者がバイアルとシリンジによって投与を受ける場合、吸収の $t_{1/2}$ の推定値はそれぞれ 2.15、4.87 及び 12.0 時間であった。PFS-S による投与では、吸収の $t_{1/2}$ の推定値は短く、それぞれ 1.30、2.95 及び 7.29 時間であった。

2-コンパートメントモデルで、α 相及び β 相の $t_{1/2}$ の推定値はそれぞれ 0.10 及び 2.94 時間であった。この消失 β 相の $t_{1/2}$ は、吸収の $t_{1/2}$ の推定値と比べて同程度又は短縮していることから、flip-flop 現象が示された。したがって、観察されたブトリシランの終末相は緩徐な吸収速度を反映している。消失

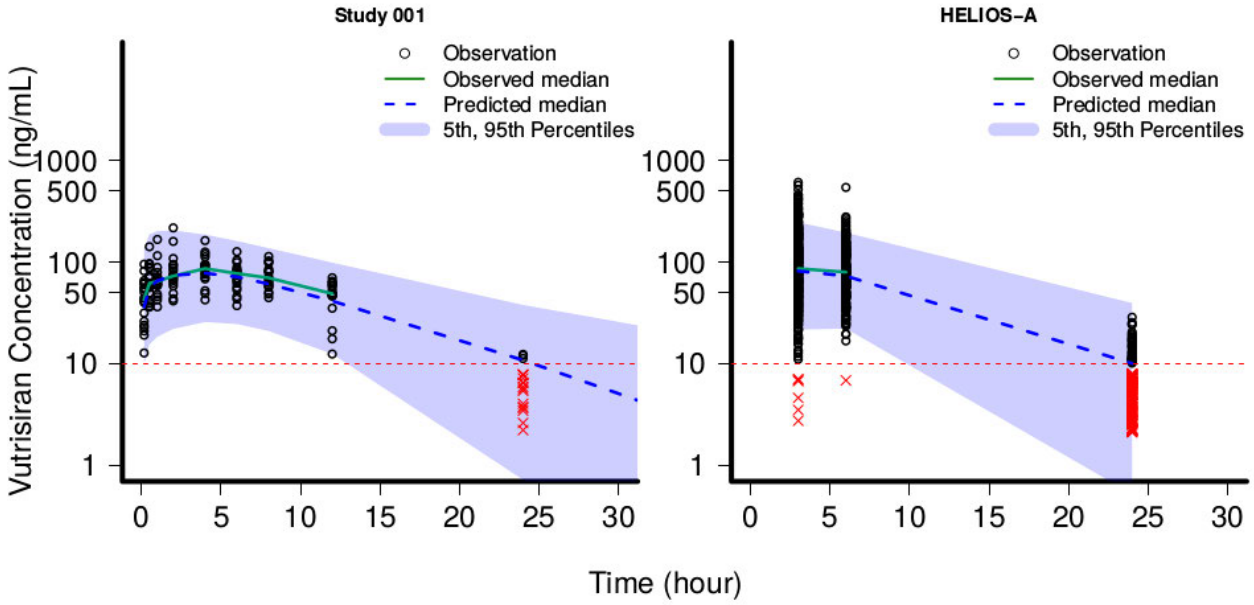
$t_{1/2}$ の推定値は体重増加に伴いわずかに延長し、体重 40、70 及び 130 kg の患者で、消失 β 相の $t_{1/2}$ の推定値はそれぞれ 2.56、2.94 及び 3.44 時間であった。

残差の推定値は健康被験者で 23.8%、hATTR アミロイドーシス患者で 33.7%であった。Ka 及び CL_H の個体間変動のシュリンケージ推定値はいずれも 30%未満であった。

最終モデルの評価

視覚的事後予測性能評価（VPC）によって、母集団 PK 最終モデルはブトリシランの血漿中濃度－時間プロファイルを適切に記述していると判断された（図 2.7.2.3-4）。適合度プロット（[5.3.3.5-1]「Population Pharmacokinetic Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Healthy Subjects and Patients with Hereditary Transthyretin-mediated (hATTR) Amyloidosis」、Figure 8、Appendix 9.4.1～9.4.4 参照）、その他の VPC、並びに試験、体重及び腎機能分類で層別して予測値によって補正した VPC（[5.3.3.5-1]「Population Pharmacokinetic Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Healthy Subjects and Patients with Hereditary Transthyretin-mediated (hATTR) Amyloidosis」、Figure 10、Appendix 9.4.6、Appendix 9.4.7 参照）からも、母集団 PK 最終モデルは共変量全体を通してデータを適切に記述することが示された。

図 2.7.2.3-4 VPC プロット：ブトリシラン 25 mg 皮下投与時のブトリシラン濃度（モデル予測値及び観測値）



Abbreviations: BLQ=below limit of quantitation; VPC=visual predictive check.

注：網掛け部分は予測値の 5～95 パーセンタイルを示す。赤色の点線はブトリシランの定量下限（10 ng/mL）を示す。赤色の×印は治験薬投与後に BLQ として報告された検体を示す。

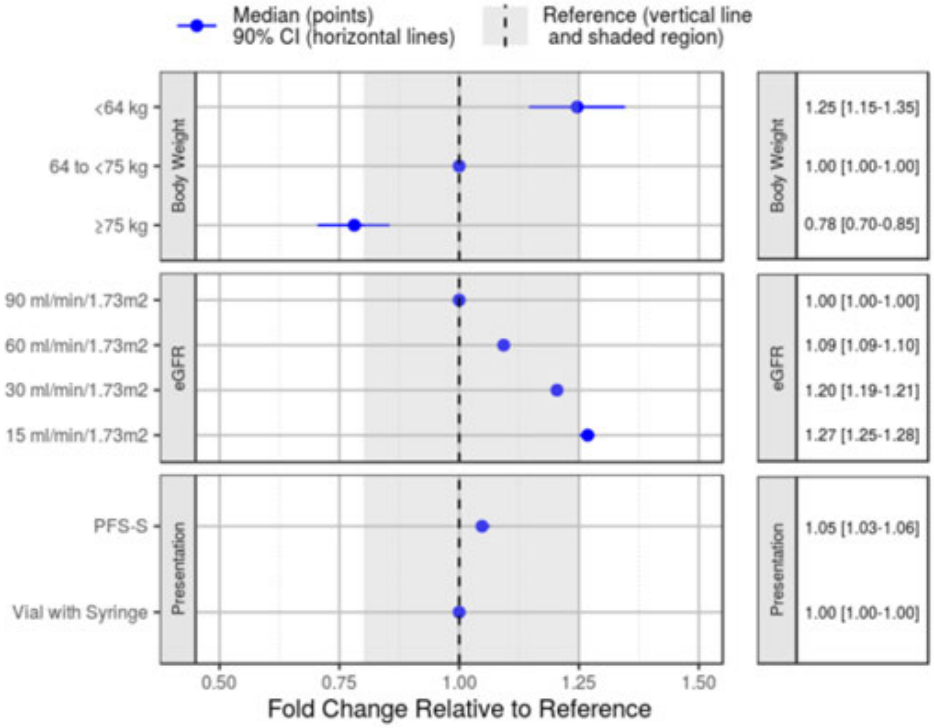
Source: [5.3.3.5-1]「Population Pharmacokinetic Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Healthy Subjects and Patients with Hereditary Transthyretin-mediated (hATTR) Amyloidosis」, Figure 9.

3） 共変量解析の結果

年齢、健康状態（健康被験者又は hATTR アミロイドーシス患者）、性別、人種、ADA 陽性、民族（ヒスパニック系又は日本人）、軽度の肝機能障害の共変量は、ブトリシランの PK に影響を及ぼさなかった。

体重及びベースラインの腎機能（eGFR × BSA/1.73）の共変量を基本モデルに含め、ブトリシランの投与形態（バイアルとシリンジ、又は PFS-S）の共変量を最終モデルに含めた。有意な共変量の影響を評価するために、ブトリシランの曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$［図 2.7.2.3-5］、C_{max}［図 2.7.2.3-6］）に対する共変量効果の大きさと不確実性を反映したフォレストプロットを、500 回のシミュレーションによって作成した。ブトリシラン 25 mg をバイアルとシリンジによって q3M 投与された、eGFR が 90 mL/min/1.73 m^2、体重 70 kg の患者を基準の患者と定義した。体重の評価では、200 例の患者（母集団 PK 解析対象集団からの復元抽出）を対象に 500 回のシミュレーションを行い、観測された体重の三分位数に基づく体重サブグループ間で比較した。

図 2.7.2.3-5 ブトリシランの PK 最終モデルのフォレストプロット：$AUC_{0\text{-}24}$ に対する共変量効果

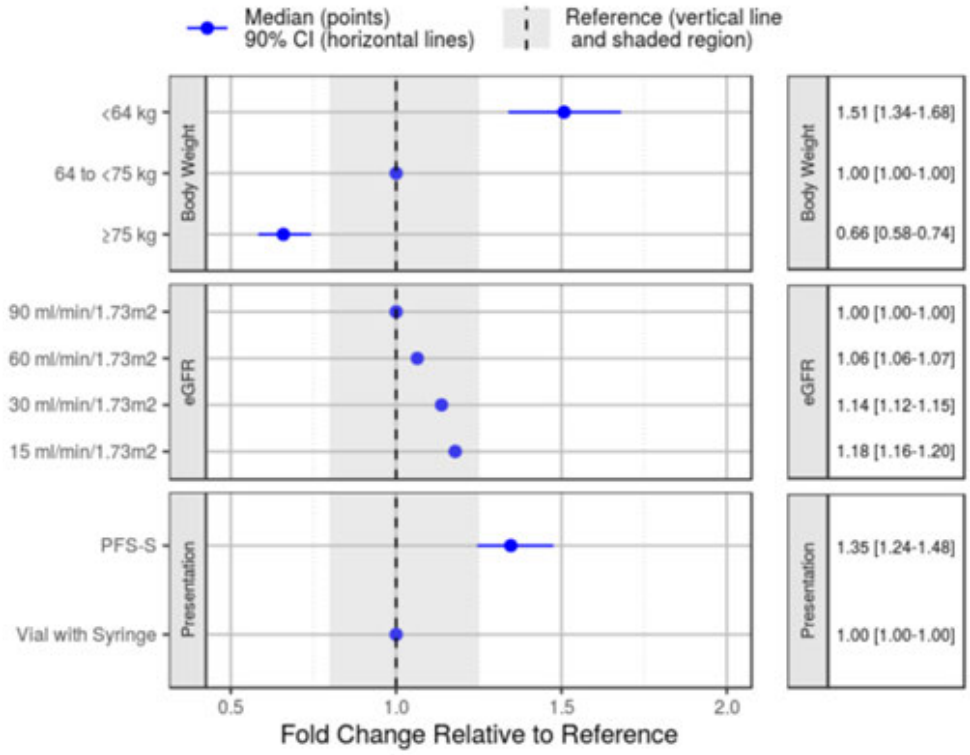


Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24}$=area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; CI=confidence interval; eGFR=estimated glomerular filtration rate; PFS-S=prefilled syringe with passive needle safety system; PK=pharmacokinetics; q3M=once every 3 months.

注：丸印と水平線は、典型的な患者集団（500 例）での中央値を基準とした共変量効果の中央値と 90% CI を示す。網掛け部分は効果量 80%～125%を示す。ブトリシラン 25 mg をバイアルとシリンジによって q3M 投与された、eGFR が 90 mL/min/1.73 m^2、体重 70 kg の患者を基準の患者と定義した。体重の評価では、200 例の患者（母集団 PK 解析対象集団からの復元抽出）を対象に 500 回のシミュレーションを行い、観測された体重の三分位数に基づく体重サブグループ間で比較した。

Source: [5.3.3.5-1]「Population Pharmacokinetic Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Healthy Subjects and Patients with Hereditary Transthyretin-mediated (hATTR) Amyloidosis」, Figure 11.

図 2.7.2.3-6 ブトリシランの PK 最終モデルのフォレストプロット：C_{max} に対する共変量効果



Abbreviations: CI=confidence interval; C_{max}=maximum plasma concentration; eGFR=estimated glomerular filtration rate; PFS-S=prefilled syringe with passive needle safety system; PK=pharmacokinetics; q3M=once every 3 months.

注：丸印と水平線は、典型的な患者集団（500 例）での中央値を基準とした共変量効果の中央値と 90% CI を示す。網掛け部分は効果量 80%～125%を示す。ブトリシラン 25 mg をバイアルとシリンジによって q3M 投与された、eGFR が 90 mL/min/1.73 m^2、体重 70 kg の患者を基準の患者と定義した。体重の評価では、200 例の患者（母集団 PK 解析対象集団からの復元抽出）を対象に 500 回のシミュレーションを行い、観測された体重の三分位数に基づく体重サブグループ間で比較した。

Source: [5.3.3.5-1]「Population Pharmacokinetic Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Healthy Subjects and Patients with Hereditary Transthyretin-mediated (hATTR) Amyloidosis」, Figure 12.

体重が AUC 及び C_{max} に及ぼす影響

上記のフォレストプロットは、AUC_{0-24} 及び C_{max} に対する体重（三分位数に基づくサブグループ：64 kg 未満、64 kg 以上 75 kg 未満、75 kg 以上）の効果を示す。ブトリシランの AUC_{0-24}（中央値）は、体重 64 kg 以上 75 kg 未満の患者と比較して体重 64 kg 未満の患者で 25%大きく、体重 75 kg 以上の患者で 22%小さいと予測された。これは、広範囲の体重の患者に固定用量（25 mg）を投与すると、低体重患者での体重当たりの用量（mg/kg）が高体重患者よりも増加するためである。

C_{max} でも同様の傾向が認められた。ブトリシランの C_{max}（中央値）は、体重 64 kg 以上 75 kg 未満の患者と比較して体重 64 kg 未満の患者で 51%高く、体重 75 kg 以上の患者で 34%低いと予測された。C_{max} に対する体重の効果がわずかに大きかったのは、固定用量での投与に加えて、低体重患者で吸収が速やかである（Ka が大きい）ことに起因する。

ブトリシランの投与形態が AUC 及び C_{max} に及ぼす影響

ブトリシランの投与形態（バイアルとシリンジ、又は PFS-S）は吸収速度に多少の影響を及ぼした。PFS-S による投与では、バイアルとシリンジによる投与と比較して C_{max} が 35%高いが、AUC_{0-24} への影響はないと予測された。しかし、PFS-S による投与では、PK 検体が投与後 1 時点でのみ採取されたため、AUC_{0-24} についての結果はあくまで予測であることに注意が必要である。

腎機能が AUC 及び C_{max} に及ぼす影響

腎機能の影響を評価するために、正常腎機能患者、軽度腎機能障害患者、中等度腎機能障害患者及び重度腎機能障害患者に典型的な eGFR 値として、それぞれ 90、60、30 及び 15 mL/min/1.73 m^2 を用いた。C_{max} に対する共変量効果は、腎機能障害の重症度が高いほど増加した。しかし、基準の患者（ブトリシラン 25 mg をバイアルとシリンジによって q3M 投与された、eGFR が 90 mL/min/1.73 m^2、体重 70 kg の患者）の 80%～125%の範囲内に含まれ、腎機能は有意な影響を及ぼさないことが示された。また、AUC_{0-24} に対する共変量効果も腎機能障害の重症度が高いほど増加したが、重度の腎機能障害（基準の患者の 127%）を除き、基準の患者の 80%～125%の範囲内に含まれた。001 試験及び HELIOS-A 試験には重度の腎機能障害を有する被験者は含まれなかったため、重度の腎機能障害の結果はモデルによる予測であることに注意が必要である。

（3） 母集団薬物動態解析の要約

母集団 PK モデルは、すべてのサブグループを通して血漿中ブトリシラン濃度を適切に記述した。

- 年齢、性別、人種、民族（日本人又はヒスパニック系）、ADA 陽性、軽度の肝機能障害及び健康状態（健康被験者又は hATTR アミロイドーシス患者）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かった。
- 腎機能障害による有意な影響は認められず、軽度又は中等度の腎機能障害患者での C_{max} 及び AUC_{0-24} は、正常腎機能患者よりも増加するものの、増加の程度は 25%未満と予測された。
- 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。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} の範囲は重なっており、明確な差はなかった。PK の差はブトリシランの PD に影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.6.4（2）項、2.7.2.3.7.4（2）項）。HELIOS-A 試験の Month 9 の中間データカットオフ日時点で、PFS-S による投与のデータは限られていた（2.7.2.2.2.2（1）項）。
- 検討した共変量はいずれも臨床的に重要ではないと考えられた。したがって、人口統計学的特性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）に基づく用量調節は推奨されない。

母集団 PK 解析の結果から、ATTR アミロイドーシス患者のすべてのサブグループ（日本人患者を含む）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。

2.7.2.3.2.3 001 試験及び HELIOS-A 試験の Month 18 のデータに基づく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。

解析結果を本項に示す。方法及び結果については、[5.3.3.5-2]「Population Pharmacokinetic Modeling Report (Month 18) of Vutrisiran in Healthy Subjects and Patients with Hereditary Transthyretin-mediated (hATTR) Amyloidosis」を参照のこと。

（1） ブトリシランの投与形態に関する探索的評価

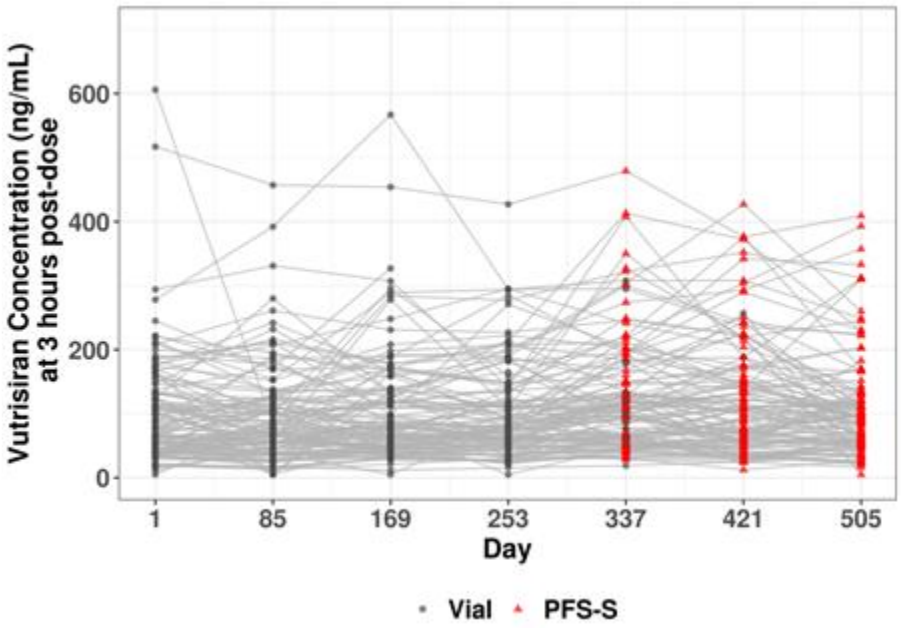
オリジナルの母集団 PK 解析では、ブトリシランの投与形態（バイアルとシリンジ、又は PFS-S）は、Ka に対する有意な共変量であることが確認された。そこで、バイアルとシリンジ及び PFS-S で投与したときの PK 結果を比較した。

母集団 PK 解析の更新データセットには、PFS-S による投与後に得られた追加の PK 評価用検体を含めた。HELIOS-A 試験の 122 例中 118 例（97%）で、ブトリシランを PFS-S を用いて投与した後に 1 時点以上の PK 評価用検体が得られた。Month 9 の解析では PFS-S による投与 3 時間後の PK 評価用検体は 65 例から得られた 101 検体であったのに対し、Month 18 の解析では PFS-S による投与 3 時間後の PK 評価用検体は 318 検体であり、PFS-S による投与後の PK 評価用検体の数は 3 倍に増加した。

ブトリシラン 25 mg を q3M 投与したときの投与 3 時間後の個々の被験者の血漿中ブトリシラン濃度を図 2.7.2.3-7 に示す。バイアルとシリンジ及び PFS-S を用いて投与したときの血漿中ブトリシラン濃度の観測値の範囲に明らかな違いはなく、相互に大きく重なっていた。

投与 3 時間後のブトリシラン濃度の分布を両投与形態で比較した結果、PFS-S を用いて投与したときのブトリシラン濃度が、バイアルとシリンジを用いて投与したときと比較してわずかに高い（中央値 : 25%、平均値 : 18%）ことが示された（[5.3.3.5-2]「Population Pharmacokinetic Modeling Report (Month 18) of Vutrisiran in Healthy Subjects and Patients with Hereditary Transthyretin-mediated (hATTR) Amyloidosis」、Table 3 参照）。しかし、PFS-S を用いて投与したときのブトリシランの濃度範囲は、バイアルとシリンジを用いて投与したときのブトリシランの濃度範囲内に完全に含まれた。

図 2.7.2.3-7 HELIOS-A 試験：投与 3 時間後の個々の被験者の血漿中ブトリシラン濃度 －ブトリシラン投与形態別の比較



Abbreviations: PFS-S=prefilled syringe with passive needle safety system.

Source: [5.3.3.5-2]「Population Pharmacokinetic Modeling Report (Month 18) of Vutrisiran in Healthy Subjects and Patients with Hereditary Transthyretin-mediated (hATTR) Amyloidosis」, Figure 1,

（2） 結果

1） 母集団薬物動態最終モデル

オリジナルの母集団 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 データを含めて再構築した。更新データセットを用いた母集団 PK 解析では、PFS-S を用いて投与したときの Ka の推定値がオリジナルデータセットから得られた推定値と比較して 20.5%減少したが、その他のパラメータ推定値はオリジナルデータセットから得られた推定値と同程度（3%以内）であった（表 2.7.2.3-3）。PFS-S による投与後のデータを有する被験者の割合が、オリジナルデータセット（65/122 例）と比較して更新データセット（118/122 例）で高いことを考慮すると、更新データセットから得られた Ka の推定値は、真の値に近いと考えられる。

表 2.7.2.3-3 母集団 PK 最終モデルのパラメータ推定値
（オリジナルデータセット及び更新データセット）

Model Parameters	Parameter Estimates (original dataset)	Parameter Estimates (updated dataset)	Percent Change
Ka_{vial} (h^{-1})	0.1423 × $(weight/70)^{-1.46}$	0.1451 × $(weight/70)^{-1.44}$	2.0% −1.4%
Ka_{PFS} (h^{-1})	0.2346 × $(weight/70)^{-1.46}$	0.1864 × $(weight/70)^{-1.44}$	−20.5% −1.4%
CL_H (L/h)	14.59 × $(weight/70)^{0.75}$	14.59 × $(weight/70)^{0.75}$	0%
CL_R (L/h)	eGFR×BSA/1.73	eGFR×BSA/1.73	NA
Q (L/h)	41.26 × $(weight/70)^{0.75}$	41.68 × $(weight/70)^{0.75}$	1.0%
V_2 (L)	10.07 × (weight/70)	10.18 × (weight/70)	1.1%
V_3 (L)	52.46 × (weight/70)	53.52 × (weight/70)	2.0%
Residual error for healthy subjects (%)	23.8	23.8	0.0%
Residual error for hATTR amyloidosis patients (%)	33.7	34.7	3.0%
IIV for Ka (%)	39.7	40.2	1.3%
IIV for CL_H (%)	33.5	32.7	−2.4%

Abbreviations: BSA=body surface area; CL_H=hepatic clearance; CL_R=renal clearance; eGFR=estimated glomerular filtration rate; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); IIV=interindividual variability; Ka=first order absorption rate constant; Ka_{PFS}=first order absorption rate constant with PFS-S presentation; Ka_{vial}=first order absorption rate constant with vial with syringe presentation; NA=not applicable; PD=pharmacodynamics; PFS-S=prefilled syringe with passive needle safety system; PK=pharmacokinetics; Q=inter-compartmental clearance between central and peripheral compartment; RSE=relative standard error; V_2=volume of distribution in central compartment; V_3=volume of distribution in peripheral compartment.

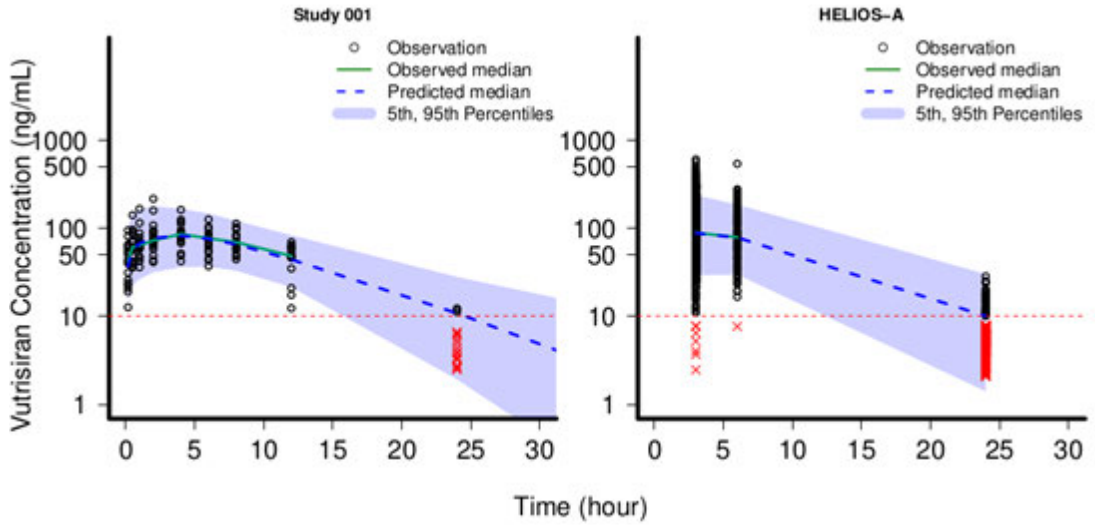
注：PK/PD 併合データセットには、001 試験及び HELIOS-A 試験のデータを含めた。オリジナルデータセットには、HELIOS-A 試験の Month 9 の中間データカットオフ日（2020 年 11 月 10 日）までのデータを含め、更新データセットには、Month 18 の中間データカットオフ日（2021 年 8 月 26 日）までのデータを含めた。更新データセットから得られたパラメータ推定値の RSE 及び 95%信頼区間については、「Population Pharmacokinetic Modeling Report (Month 18) of Vutrisiran in Healthy Subjects and Patients with Hereditary Transthyretin-mediated (hATTR) Amyloidosis」、Table 10（Appendix B）を参照のこと。

Source: [5.3.3.5-2]「Population Pharmacokinetic Modeling Report (Month 18) of Vutrisiran in Healthy Subjects and Patients with Hereditary Transthyretin-mediated (hATTR) Amyloidosis」, Table 4.

オリジナルデータセット及び更新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（図 2.7.2.3-8、[5.3.3.5-2]「Population Pharmacokinetic Modeling Report (Month 18) of Vutrisiran in

Healthy Subjects and Patients with Hereditary Transthyretin-mediated (hATTR) Amyloidosis」、Appendix B 参照）。

図 2.7.2.3-8　VPC プロット：ブトリシラン 25 mg 皮下投与時のブトリシラン濃度（更新データセットから得られたモデル予測値及び観測値）



Abbreviations:　BLQ=below limit of quantitation; VPC=visual predictive check.

注：網掛け部分は予測値の 5～95 パーセンタイルを示す。赤色の点線はブトリシランの定量下限（10 ng/mL）を示す。赤色の×印は治験薬投与後に BLQ として報告された検体を示す。

Source:　[5.3.3.5-2]「Population Pharmacokinetic Modeling Report (Month 18) of Vutrisiran in Healthy Subjects and Patients with Hereditary Transthyretin-mediated (hATTR) Amyloidosis」, Figure 10.

2）　有意な共変量がブトリシランの薬物動態に及ぼす影響

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個々の被験者の C_{max} は重なっており、明確な差はなかった。

PFS-S（ブトリシランの投与形態）は Ka に対する有意な共変量であり、PFS-S を用いて投与したときの C_{max} は、バイアルとシリンジを用いて投与したときと比較してわずかに高かった（17%）。しかし、更新データセットを用いた最終モデルでの C_{max} に対する PFS-S の影響は、オリジナルデータセットで予測された C_{max} の 35%上昇と比較して小さかった。

ブトリシランを 25 mg q3M の固定用量で投与したときの、体重の三分位数に基づく低体重患者（64 kg 未満）及び高体重患者（75 kg 以上）での血漿中ブトリシランの曝露量（AUC_{0-24}）の中央値は、体重 64 kg 以上 75 kg 未満の患者での推定値の 25%以内にあると予測され、広範囲の体重にわたる固定用量レジメンの妥当性が確認された。母集団 PK モデルでは、軽度及び中等度の腎機能障害（eGFR が 30～90 mL/min/1.73 m^2 未満）の患者の C_{max} 及び AUC_{0-24} の推定値は正常腎機能の患者と比較して高値を示すが 25%未満であり、腎機能障害による有意な影響は認められなかった。HELIOS-A

試験の Month 9 のデータを用いた解析結果と一貫して、体重及び腎機能障害はブトリシランの曝露に有意な影響を及ぼさなかった。

（3） 母集団薬物動態解析の要約

更新データセットを用いた母集団 PK モデルのパラメータ推定値は、オリジナルデータセットを用いた解析結果と同様であり（PFS-S を用いて投与したときの Ka の 20.5%減少を除く）、モデルの頑健性が確認された。

- PFS-S（ブトリシランの投与形態）は Ka に対する有意な共変量であり、PFS-S を用いて投与したときの C_{max} は、バイアルとシリンジを用いて投与したときと比較してわずかに高かった（17%）。
- その他の有意な共変量（体重及び腎機能）の影響に変化はなかった。

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）時点で得られた追加データを適切に記述し、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。

2.7.2.3.3 全臨床試験を通してのブトリシランの薬力学の比較

ブトリシランが血清中 TTR 濃度の低下に及ぼす影響を、001 試験でブトリシラン 25 mg を投与された被験者と HELIOS-A 試験の被験者で比較した。

ベースラインの TTR 濃度の中央値は、hATTR アミロイドーシス患者（203 mg/L）と比較して健康被験者（275 mg/L）でわずかに高かった（[5.3.3.1-1] 001 試験 CSR、Table 14.4.3.1、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.2.5.16 参照）。ブトリシラン 25 mg 投与時の PD 効果は 001 試験と HELIOS-A 試験で同程度であり、投与 90 日後の TTR 濃度のベースラインからの低下率（中央値）は、001 試験で 81.8%、HELIOS-A 試験で 73.6%であり、同程度であった。HELIOS-A 試験のブトリシラン q3M 投与で TTR 濃度は更に漸減し、Month 18 の解析時の定常状態でのピーク時 TTR 濃度低下率は 91.6%、トラフ時 TTR 濃度低下率は 86.2%、時間平均 TTR 濃度低下率は 86.9%であった（いずれも中央値）（表 2.7.2.2-12）。

2.7.2.3.4 母集団薬物動態／薬力学解析

母集団 PK/PD モデルを構築し、001 試験で広範な用量（5～300 mg）のブトリシランを単回皮下投与された健康被験者、及び HELIOS-A 試験でブトリシラン 25 mg を q3M 反復投与された hATTR アミロイドーシス患者を対象に、肝臓中ブトリシラン濃度の予測値と血清中 TTR 濃度に関する曝露－反応関係を評価した。解析方法及び結果の詳細については、解析報告書（[5.3.4.2-2]「Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Healthy Subjects and hATTR Amyloidosis Patients with Polyneuropathy」、[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」）を参照のこと。

2.7.2.3.4.1 目的

母集団 PK/PD 解析の目的は以下のとおりであった。

- 健康被験者及び hATTR アミロイドーシス患者を対象にブトリシランと血清中 TTR 濃度低下の PK/PD 関係を評価する。
- 血清中 TTR 濃度の個体内変動及び個体間変動を推定し、PK/PD 関係に影響を及ぼす共変量を特定する。
- hATTR アミロイドーシス患者に対するブトリシラン 25 mg q3M 投与の適切性を評価する。

2.7.2.3.4.2 001 試験及び HELIOS-A 試験の Month 9 のデータに基づく母集団薬物動態／薬力学解析

（1） 方法

1） 薬物動態／薬力学データセット

母集団 PK/PD 解析のデータセットには、001 試験のプラセボ及びブトリシラン投与並びに HELIOS-A 試験のブトリシラン投与後の血清中 TTR 濃度（単位：μg/mL）、ブトリシラン用量、ベースラインの共変量を含めた。1 時点以上で血清中 TTR 濃度の測定値が得られたすべての被験者を、母集団 PK/PD 解析対象に含めた。

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［プラセボ群 20 例を含む］及び hATTR アミロイドーシス患者 122 例）が含まれた。PK/PD モデル解析に含めた人口統計学的データ（連続変数及びカテゴリカル変数）の記述統計量を表 2.7.2.3-4 に示す。

表 2.7.2.3-4 母集団 PK/PD 解析対象被験者のベースライン及びその他の特性

Characteristic	Statistic / Category	Study 001	HELIOS-A	Total
		N=80[a]	N=122	N=202
Age (years)	Median (min, max)	28.5 (19, 44)	60 (26, 85)	43 (19, 85)
Body weight (kg)	Median (min, max)	69.55 (44.6, 101.8)	68.95 (37.6, 130)	69.0 (37.6, 130)
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	Median (min, max)	93.29 (66.41, 163.15)	98 (34, 241)	96.29 (34, 241)
Baseline TTR (µg/mL)	Median (min, max)	271.31 (156.36, 437.98)	203.25 (58.42, 343.20)	232.59 (58.42, 437.98)
Sex, n (%)	Female	42 (52.5)	43 (35.2)	85 (42.1)
	Male	38 (47.5)	79 (64.8)	117 (57.9)
Race, n (%)	White	41 (51.2)	86 (70.5)	127 (62.9)
	Black or African American	10 (12.5)	4 (3.3)	14 (6.9)
	Asian[d]	23 (28.7)	21 (17.2)	44 (21.8)
	Multiple/Other	6 (7.5)	11 (9.0)	17 (8.4)
	Japanese[d]	16 (20.0)	4 (3.3)	20 (9.9)
Ethnicity, n (%)	Hispanic/Latino	1 (1)	12 (10)	13 (6.4)
	Non-Hispanic	79 (99)	110 (90)	189 (93.6)
Renal function[b], n (%)	Normal	48 (60.0)	78 (63.9)	126 (62.4)
	Mild impairment	32 (40.0)	34 (27.9)	66 (32.7)
	Moderate impairment	0 (0)	10 (8.2)	10 (5.0)
Hepatic function[c], n (%)	Normal	79 (98.8)	114 (93.4)	193 (95.5)
	Mild impairment	1 (1.2)	8 (6.6)	9 (4.5)
TTR genotype, n (%)	V30M	NA	54 (44.3)	54 (44.3)
	Non-V30M	NA	68 (55.7)	68 (55.7)
Prior tetramer stabilizer use, n (%)	Yes	NA	75 (61.5)	75 (61.5)
	No	NA	47 (38.5)	47 (38.5)
Delay in study drug dose due to COVID-19 pandemic, n (%)[e]	Yes	NA	13 (10.7)	13 (10.7)
	No	NA	109 (89.3)	109 (89.3)
Antidrug antibody, n (%)[e]	Negative (absence)	77 (96.25)	118 (96.7)	195 (96.5)
	Positive (presence)	3 (3.75)	4 (3.3)	7 (3.5)
Use of PFS-S at least once during treatment, n (%)[e]	Yes	NA	70 (57.4)	70 (57.4)
	No	NA	52 (42.6)	52 (42.6)

表 2.7.2.3-4 母集団 PK/PD 解析対象被験者のベースライン及びその他の特性（続き）

Abbreviations: AST=aspartate transaminase; CBER=Center for Biologics Evaluation and Research; CDER=Center for Drug Evaluation and Research; COVID-19=coronavirus disease 2019; eGFR=estimated glomerular filtration rate; FDA=Food and Drug Administration; max=maximum; min=minimum; NA=not applicable; NCI ODWG=National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group; PD=pharmacodynamics; PFS-S=prefilled syringe with passive needle safety system; PK=pharmacokinetics; TTR=transthyretin; ULN=upper limit of normal; US=United States.

a 001 試験にはプラセボ投与被験者 20 例が含まれる。

b FDA ガイダンス（US FDA CDER and CBER Guidance for Industry Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function, February 2010）に基づく腎機能障害の分類：正常腎機能（eGFR≥90 mL/min/1.73 m^2）、軽度腎機能障害（eGFR≥60 かつ<90 mL/min/1.73 m^2）、中等度腎機能障害（eGFR≥30 かつ<60 mL/min/1.73 m^2）

c NCI-ODWG 肝機能障害基準 [24] による分類：正常肝機能（総ビリルビン≤ULN かつ AST≤ULN）、軽度の肝機能障害（総ビリルビン≤ULN かつ AST>ULN、又は AST にかかわらず ULN<総ビリルビン≤1.5 × ULN）。ジルベール症候群の病歴を有していた HELIOS-A 試験の 2 例は、AST 値（AST≤ULN）に基づき正常肝機能と判断された。

d 001 試験では、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。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。本表では、日本人被験者はアジア人に含まれている。

e ADA 陽性、投与期間中の 1 回以上の PFS-S 使用、及び COVID-19 パンデミックによる投与遅延はベースライン特性ではないが、モデルの共変量として評価した。

Source: [5.3.4.2-2]「Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Healthy Subjects and hATTR Amyloidosis Patients with Polyneuropathy」, Table 5, Table 6.

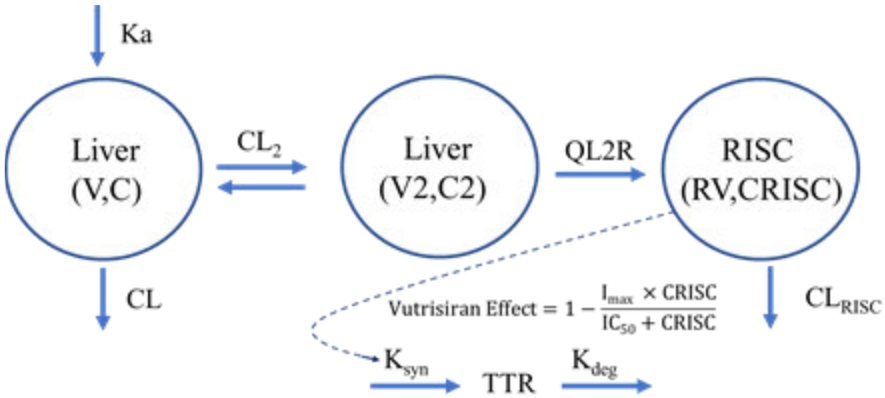
2） 全体的なモデル構築方法及び共変量の検討

非臨床データから得られたブトリシランの PK/PD の機序に関する知見に基づき、基本モデルの構築を開始した（[2.6.4]参照）。血清中 TTR 濃度の母集団 PK/PD モデルの模式図を図 2.7.2.3-9 に示す。

肝臓中ブトリシラン濃度（アロメトリックスケーリングを適用）が血清中 TTR 濃度に及ぼす影響を、中間に RISC コンパートメントを介した阻害効果としてモデルに含めた。

肝臓コンパートメントと RISC コンパートメントとの間の平衡遅延を説明するために、末梢肝臓コンパートメントから RISC コンパートメントへのブトシランの分布（RISC コンパートメントへの取り込み速度［QL2R］）をモデルに含めた。それによって、推定肝臓中濃度に対する PD 効果の時間的なずれが説明された。一方、RISC コンパートメントからのクリアランス（CL_{RISC}）を、RISC コンパートメントからのブトリシランのクリアランスとした。

図 2.7.2.3-9 TTR 濃度の母集団 PK/PD モデルの模式図



Abbreviations: C=vutrisiran concentration in central liver compartment; C_2=vutrisiran concentration in peripheral liver compartment; CL=clearance from central liver compartment; CL_2=intercompartmental clearance between central and peripheral liver compartments; CL_{RISC}=clearance from RISC compartment; CRISC=vutrisiran concentration in RISC compartment; IC_{50}=50% inhibitory concentration; I_{max}=maximum inhibitory response (K_{syn}); Ka=uptake rate constant to liver; K_{deg}=degradation rate of TTR protein; K_{syn}=synthesis rate of TTR protein; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; QL2R=rate of uptake into RISC compartment; RISC=RNA-induced silencing complex; RV=volume of RISC compartment; V=volume of central liver compartment; V_2=volume of peripheral liver compartment; TTR=transthyretin.
Source: [5.3.4.2-2]「Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Healthy Subjects and hATTR Amyloidosis Patients with Polyneuropathy」, Figure 9.

モデル構築及び基本モデルとフルモデルから得られた PK/PD パラメータ推定値の詳細を、[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） 結果

1） 母集団薬物動態／薬力学最終モデル

PK/PD 最終モデルは少ない条件数で収束し、パラメータは合理的な精度で推定され、ランダム効果のシュリンケージ（32%未満）は許容可能であった。TTR 濃度の PK/PD 最終モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2.3-5 に示す。

ベースラインの TTR 濃度は 001 試験で 316.3 μg/mL、HELIOS-A 試験で 172.0 μg/mL と推定された（個体間変動 15.7%）。RISC 結合ブトリシランの 50%阻害濃度（IC_{50}）は 0.22 ng/g と推定された。25 mg q3M 投与時の肝細胞中 RISC 結合ブトリシラン濃度の予測値は 2.8 ng/g（トラフ値）～3.4 ng/g（ピーク値）で、IC_{50} の推定値（0.22 ng/g）の約 13～15 倍であることから、ブトリシラン 25 mg q3M 投与によってブトリシラン濃度は曝露－反応曲線のプラトーに達することが示された。残差変動は 001 試験で 21%、HELIOS-A 試験で 26%と推定された。

表 2.7.2.3-5 TTR 濃度の PK/PD 最終モデルのパラメータ推定値

PK/PD Parameters	Estimate	RSE	IIV (RSE)	Lower 95% CI	Upper 95% CI
ka (h^{-1})	0.15 (fixed)	NA			
CL (g/h)	4.9 (fixed)				
CL_2 (g/h)	6.1 (fixed)				
V (g)	2980 (fixed)				
V_2 (g)	3871 (fixed)				
QL2R (g/h)	0.01 (fixed)				
I_{max}	1 (fixed)				
CL_{RISC} (g/h)	9.8	11.4%	95.8% (8.2%)	7.7	12.0
IC_{50} (ng/g)	0.22	14.9%	87.8% (7.3%)	0.16	0.29
Baseline TTR-Study 001 (µg/mL)	316.3	3.1%	15.7% (11.2%)	296.9	335.6
Baseline TTR-HELIOS-A (µg/mL)	172.0	3.5%		160.2	183.7
Turnover (h)	81.0	7.0%	NA	69.8	92.1
Hill coefficient	0.80	2.8%		0.76	0.84
Residual error-Study 001	21.2%	2.4%		20.2%	22.2%
Residual error-HELIOS-A	26.1%	2.3%		24.9%	27.3%
Covariate effects- Baseline TTR					
Female (Study 001)	−0.22	14.9%	NA	−0.29	−0.16
V30M genotype (HELIOS-A)	0.31	21.3%	NA	0.18	0.44
Covariate effects- IC_{50}					
White race	0.84	34.3%	NA	0.28	1.40
Covariate effects- CL_{RISC}					
Female	−0.54	13.8%	NA	−0.69	−0.40
OFV	−3201.969				

表 2.7.2.3-5 TTR 濃度の PK/PD 最終モデルのパラメータ推定値（続き）

Abbreviations: CI=confidence interval; CL=clearance from central liver compartment; CL_2=intercompartmental clearance between central and peripheral liver compartments; CL_{RISC}=clearance from RISC compartment; IC_{50}=50% inhibitory concentration; IIV=interindividual variability; Imax=maximum inhibitory response; ka=uptake rate constant to liver; NA=not applicable; OFV=objective function value; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; QL2R=rate of uptake into RISC compartment; RSE=relative standard error; V=volume of central liver compartment; V_2=volume of peripheral liver compartment; TTR=transthyretin; V30M=valine to methionine mutation at position 30.

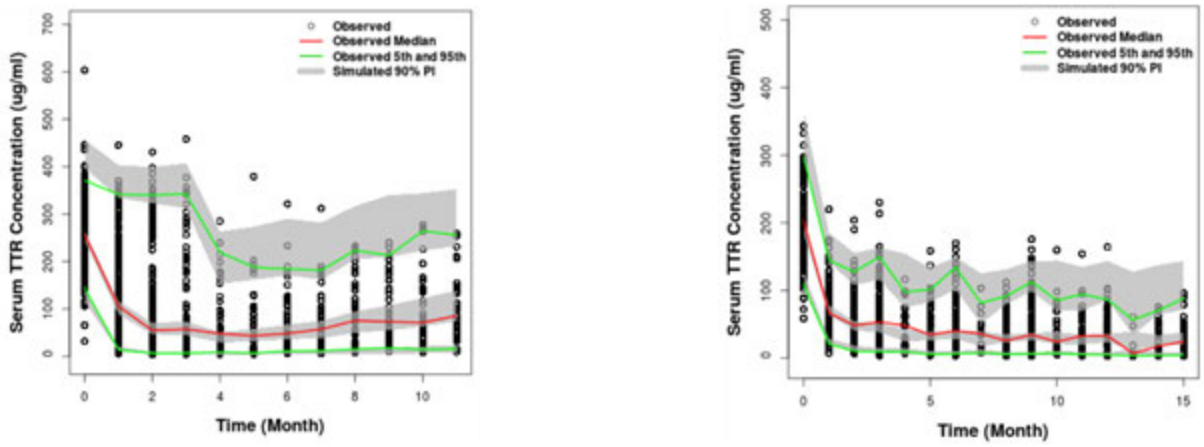
注：肝臓の PK パラメータ（CL、CL_2、V、V_2）は、サルの肝臓 PK モデルからアロメトリックスケーリングによって得られた値に固定した。ブトリシランのヒト肝臓への取り込み速度（ka）はサルでの速度と同程度であると仮定した。

Source: [5.3.4.2-2]「Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Healthy Subjects and hATTR Amyloidosis Patients with Polyneuropathy」, Table 13.

VPC プロット（図 2.7.2.3-10）から、最終モデルは健康被験者及び hATTR アミロイドーシス患者での血清中 TTR 濃度の推移及び個体間変動を適切に記述することが示された。

図 2.7.2.3-10 VPC プロット：TTR 濃度

Study 001 **HELIOS-A**



Abbreviations: PI=prediction interval; TTR=transthyretin; VPC=visual predictive check.

注：実際の日数に基づいて月数を算出した。

Source: [5.3.4.2-2]「Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Healthy Subjects and hATTR Amyloidosis Patients with Polyneuropathy」, Figure 13.

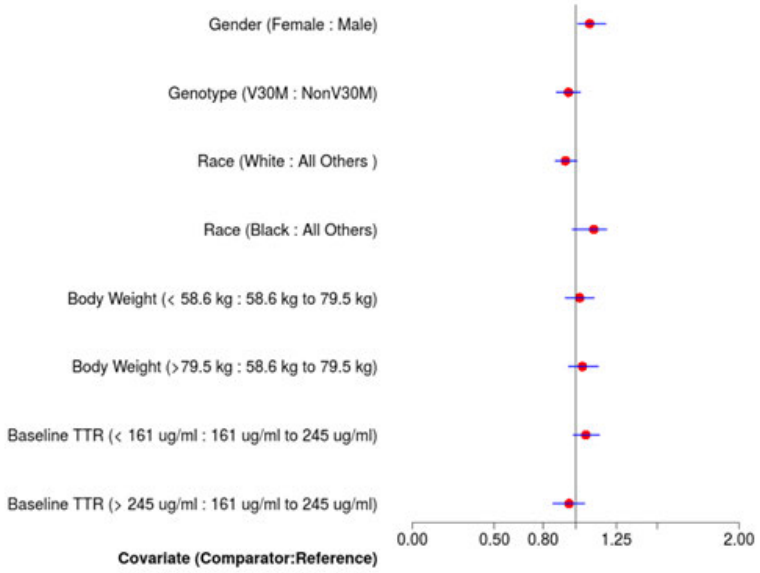
2） 共変量が TTR 濃度の低下に及ぼす影響

TTR 濃度低下についての共変量解析の結果、年齢、体重、ADA、健康状態（健康被験者又は hATTR アミロイドーシス患者）、ブトリシランの投与形態（バイアルとシリンジ、又は PFS-S）、腎機能、肝機能、TTR 安定化剤の使用歴、COVID-19 パンデミックによる投与遅延は、ブトリシランの PD に影響を及ぼさないことが示された（[5.3.4.2-2]「Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD)

Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Healthy Subjects and hATTR Amyloidosis Patients with Polyneuropathy」、6.4.2 項参照）。

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（表 2.7.2.3-5）。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（図 2.7.2.3-11）。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%）よりも白人以外の人種（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（図 2.7.2.3-12）（[5.3.4.2-2]「Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Healthy Subjects and hATTR Amyloidosis Patients with Polyneuropathy」、6.4.4 項参照）。HELIOS-A 試験では女性被験者（35%）及び白人以外の人種（30%）の割合が低かったことに注意が必要である。これらの共変量は有意であったものの、モデルによる予測では、TTR 濃度低下率の 5～95 パーセンタイル範囲が各共変量のサブグループ間で大きく重なっており、明確な差がなかったことから、各共変量での TTR 濃度低下率の差は臨床的に重要でないと考えられる。また、すべてのサブグループで、TTR 濃度低下率の中央値はパチシランでの値と比較して同程度又は上回っていた。全体として、PK/PD モデルの結果から、ブトリシランの固定用量（25 mg q3M）投与によって、ATTR アミロイドーシス患者のすべてのサブグループで同程度かつ十分な TTR 濃度低下が得られることが示唆される。

図 2.7.2.3-11　Month 9 の TTR 濃度低下率（トラフ値）に対する共変量効果のフォレストプロット



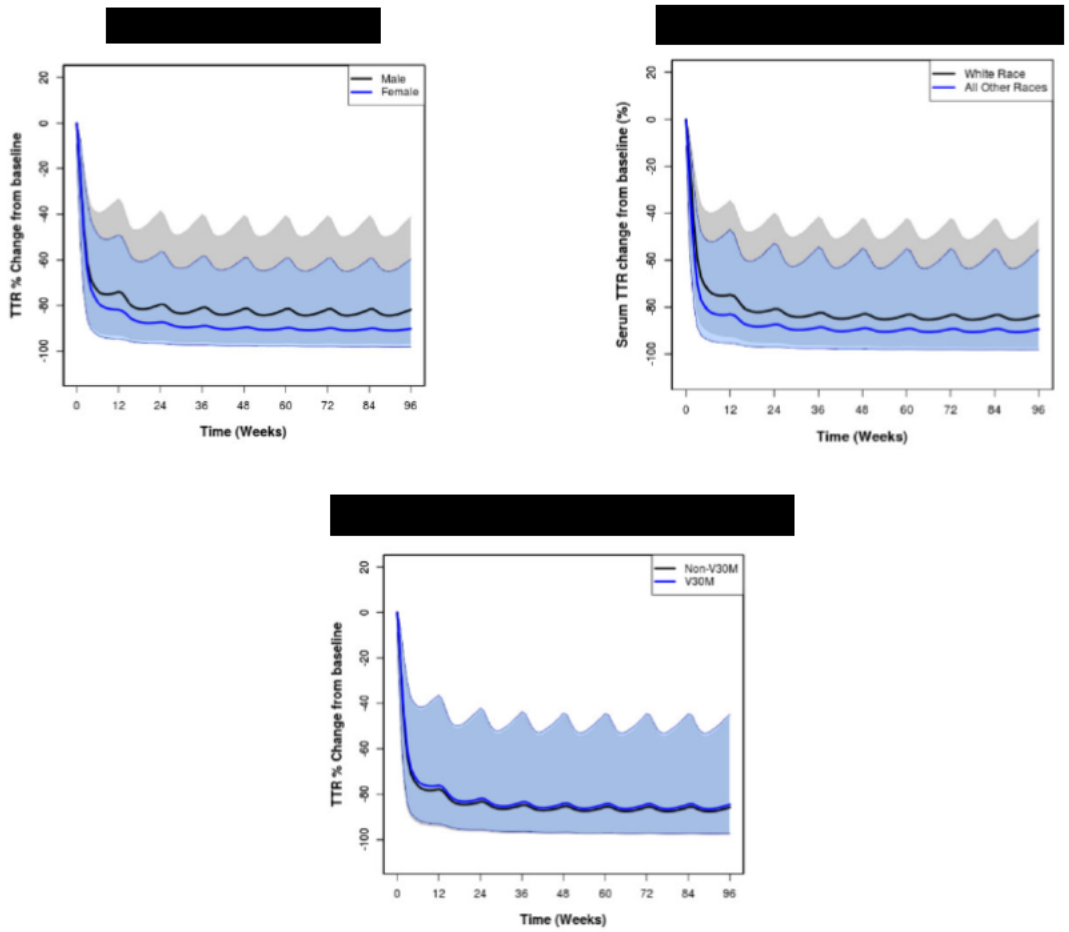
Abbreviations: CI=confidence interval; TTR=transthyretin; V30M=valine to methionine mutation at position 30.

注：X 軸と 1 で交わる垂直線は、基準の患者を表す。男性、白人又は黒人／アフリカ系米国人以外の人種、ベースラインの体重が 58.6～79.5 kg、ベースラインの TTR 濃度が 161～245 μg/mL、V30M 変異型以外を有する患者を基準の患者とした。

赤色の丸と青色の線は、基準の患者に対する各サブグループでの効果の比の中央値とその 95% CI を示す。

Source: [5.3.4.2-2]「Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Healthy Subjects and hATTR Amyloidosis Patients with Polyneuropathy」, Figure 14.

図 2.7.2.3-12　　hATTR アミロイドーシス患者でのモデル予測－有意な共変量による影響



Abbreviations:　hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); TTR=transthyretin; vs=versus; V30M=valine to methionine mutation at position 30.

注：実線（黒色及び青色）はシミュレーションから得られた中央値、網掛け部分は 90%予測区間を示す。

Source:　[5.3.4.2-2]「Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Healthy Subjects and hATTR Amyloidosis Patients with Polyneuropathy」, Figure 15.

（3）　母集団薬物動態／薬力学解析の要約

母集団 PK/PD モデルは、広範な用量範囲及びサブグループ（年齢、性別、体重、人種、ADA 陽性、腎機能、肝機能、健康状態）を通して、ブトリシラン投与による TTR 濃度低下の程度及び持続期間を適切に記述した。母集団 PK/PD モデルから、Month 9 の定常状態でのピーク時 TTR 濃度低下率は 85.9%、トラフ時 TTR 濃度低下率は 84.3%、時間平均 TTR 濃度低下率は 84.9%と予測され（いずれも中央値）、投与間（3 ヵ月間）のピーク・トラフ変動はわずかであることが確認された。Month 18 の定常状態でのピーク時 TTR 濃度低下率は 87.0%、トラフ時 TTR 濃度低下率は 85.1%、時間平均 TTR 濃度低下率（Month 15～18 の平均値）は 86.2%と予測された（いずれも中央値）（[5.3.4.2-2]「Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Healthy Subjects and hATTR Amyloidosis Patients with Polyneuropathy」、Table 17 参照）。年齢、体重、TTR 安定化剤の使

用歴、ADA 陽性、民族、ベースラインの TTR 濃度、健康状態、ブトリシランの投与形態、軽度又は中等度の腎機能障害、軽度の肝機能障害は、母集団 PK/PD モデルの有意な共変量ではなかった。性別、人種（白人又は白人以外）及び *TTR* 遺伝子型（V30M 変異型又は V30M 変異型以外）は、母集団 PK/PD モデルの有意な共変量であった。これらの三つの有意な共変量によって TTR 濃度低下率にわずかな差が生じると予測されたが、臨床的に意味のある差ではないと考えられる。母集団 PK/PD モデルから、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するブトリシラン 25 mg q3M 投与の妥当性が裏付けられる。

2.7.2.3.4.3 001 試験及び HELIOS-A 試験の Month 18 のデータに基づく母集団薬物動態／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 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 試験から追加で得られた長期間の血清中 TTR 濃度データがこのモデルによって適切に記述されるか評価した。

更新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ず、オリジナルデータセットを用いた解析でみられた有意な共変量の影響は維持された。方法及び結果については、[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」を参照のこと。

（1） 結果

1） 母集団薬物動態／薬力学最終モデル

母集団 PK/PD モデルを、HELIOS-A 試験から追加で得られた Month 18 の血清中 TTR 濃度データを用いて再構築した。このモデルは、健康被験者及び hATTR アミロイドーシス患者のいずれでも、血清中 TTR 濃度の経時推移と個体間変動を適切に記述した（図 2.7.2.3-13）。オリジナルデータセット及び更新データセットを用いた PK/PD 最終モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2.3-6 に示す。ほとんどのパラメータについて、オリジナルデータセットから得られた推定値と更新データセットから得られた推定値は同程度であった。更新データセットを用いた最終モデルでの CL_{RISC} の推定値は、オリジナルデータセットを用いた解析結果と比較して 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）。

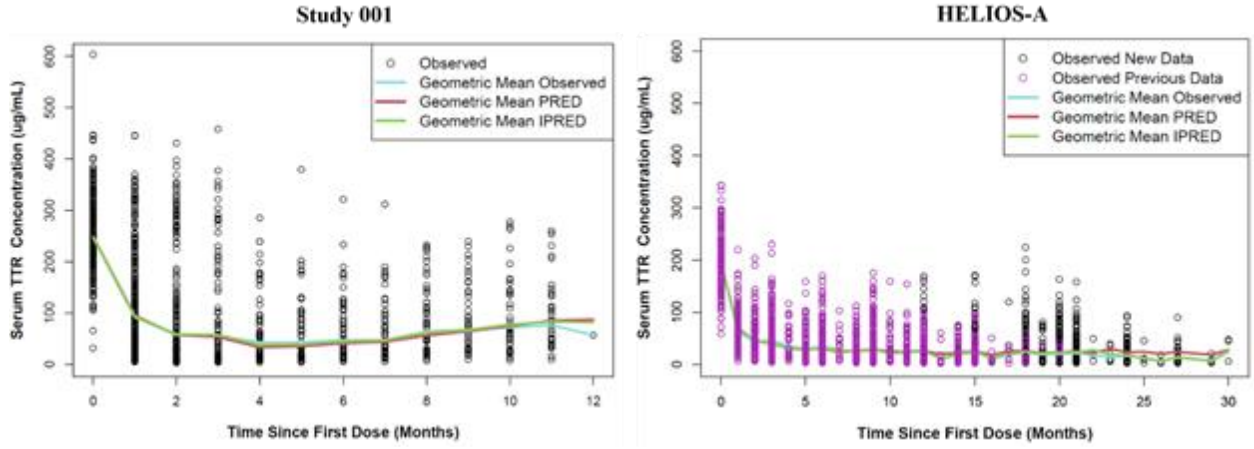
更新データセットを用いた最終モデルで、白人（人種）、女性（性別）及び V30M 変異型（*TTR* 遺伝子型）は有意な共変量であることが確認され、オリジナルデータセットを用いた母集団 PK/PD 解析の結果と一貫していた。更新データセットを用いた母集団 PK/PD 解析で、有意な共変量は新たに認められなかった。

IC_{50} に対する白人（人種）の影響は、オリジナルデータセットを用いた解析結果と比較して更新データセットを用いた最終モデルで約 19%大きかった。RISC 結合ブトリシラン濃度の予測値である 2.8

～3.4 ng/g は濃度－効果関係のプラトー部分であり、オリジナルデータセット及び更新データセットから得られた IC_{50} の推定値よりも 10 倍以上高く、ほぼ最大の効果が得られることから、IC_{50} に対する白人（人種）の影響が変化しても血清中 TTR 濃度低下に影響はないと考えられる。

CL_{RISC} に対する女性（性別）の影響は、オリジナルデータセットを用いた解析結果と比較して更新データセットを用いた最終モデルでわずかに小さく、性別間の影響の差がより小さいことが示された。更新データセットを用いた最終モデルで、HELIOS-A 試験のベースラインの TTR 濃度に対する V30M 変異型（*TTR* 遺伝子型）の影響は、オリジナルデータセットを用いた解析結果と同様であった。更新データセットから得られた推定値を用いた最終モデルでのシミュレーションの結果、モデルの三つの有意な共変量（人種、性別、*TTR* 遺伝子型）のいずれも、ベースラインからの TTR 濃度低下率に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示唆された。

図 2.7.2.3-13　　PK/PD 最終モデルの適合度プロット



Abbreviations: IPRED=individual prediction; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; PRED=population prediction; TTR=transthyretin.

Source: [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」, Figure 8.

表 2.7.2.3-6 TTR 濃度の PK/PD 最終モデルのパラメータ推定値
（オリジナルデータセット及び更新データセット）

Model Parameters	Parameter Estimate (% RSE) (Original Dataset)	Parameter Estimate (% RSE) (Updated Dataset)	Percent Change of Parameter Estimate
CL_{RISC} (g/h)	9.8 (11.4)	7.3 (12.6)	−25.5%
IC_{50} (ng/g)	0.22 (14.9)	0.24 (15.7)	9.1%
Baseline TTR- Study 001 (µg/mL)	316.3 (3.1)	315.6 (3.0)	−0.22%
Baseline TTR- HELIOS-A (µg/mL)	172.0 (3.5)	171.0 (3.7)	−0.6%
Turnover (h)	81.0 (7.0)	77.6 (7.7)	−4.2%
Gamma	0.80 (2.8)	0.81 (3.0)	1.3%
Covariate Effects—Baseline TTR			
Female (Study 001)	−0.22 (14.9)	−0.22 (14.3)	0.0%
V30M genotype (HELIOS-A)	0.31 (21.3)	0.31 (22.2)	0.0%
Covariate Effects—IC_{50}			
White race	0.84 (34.3)	1.0 (33.1)	19.0%
Covariate effects—CL_{RISC}			
Female	−0.54 (13.8)	−0.48 (19.7)	−11.1%
Residual Error (%)			
Study 001	21.2 (2.4)	21.2 (2.4)	0.0%
HELIOS-A	26.1 (2.3)	28.9 (1.8)	10.7%
Inter-Individual Variability (%)			
CL_{RISC}	95.8 (8.2)	108.0 (8.0)	12.7%
IC_{50}	87.8 (7.3)	93.1 (7.6)	6.0%
Baseline TTR	15.7 (11.2)	14.4 (11.8)	−8.3%
Condition Number	20.80	21.69	
OFV	−3201.969	−3815.498	

Abbreviations: CL_{RISC}=clearance from RISC compartment; IC_{50}=50% inhibitory concentration; OFV=objective function value; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; RISC=RNA-induced silencing complex; RSE=relative standard error; TTR=transthyretin; V30M=valine to methionine mutation at position 30.

注：PK/PD 併合データセットには、001 試験及び HELIOS-A 試験のデータを含めた。オリジナルデータセットには、HELIOS-A 試験の Month 9 の中間データカットオフ日（2020 年 11 月 10 日）までのデータを含め、更新データセットには、Month 18 の中間データカットオフ日（2021 年 8 月 26 日）までのデータを含めた。固定パラメータをオリジナルデータセットと更新データセットで同一とした。

Source: [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」, Table 3.

2） 共変量が TTR 濃度の低下に及ぼす影響

更新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。更新データセットを用いた最終モデルでのシミュレーションの結果はオリジナルデータセットを用いた解析と一貫しており、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（[5.3.4.2-2]「Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Healthy Subjects and hATTR Amyloidosis Patients with Polyneuropathy」、Table 14、Figure 15 参照）。

モデルから予測された Month 18 の TTR 濃度低下率（トラフ）の中央値は、V30M 変異型（85.6%）と V30M 変異型以外（87.0%）で同程度であり、男性（83.8%）よりも女性（90.2%）でわずかに高く、白人（84.3%）よりも白人以外の人種（90.5%）でわずかに高かった（[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」、Table 4 参照）。

（2） 母集団薬物動態／薬力学解析の要約

更新データセットを用いた母集団 PK/PD モデルのパラメータは、オリジナル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 試験から追加で得られた血清 TTR 濃度データを適切に記述し、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、外因性要因及び内因性要因間で TTR 濃度低下は同程度であり、臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.2.3.5 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［以下、Pati-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（[5.3.4.2-1]「Disease Progression Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis」、[5.3.4.2-4]「Disease Progression Analysis Report (Month 18) of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis」参照）。

2.7.2.3.5.1 目的

疾患進行モデリングの目的は以下のとおりであった。

- 対象集団での mNIS+7 の自然進行を定量化する。
- PD 効果（血清中 TTR 濃度の測定値又はベースラインからの変化量）と疾患進行（mNIS+7）の関係を評価する。
- プラセボ又はブトリシランを投与された患者での Month 9 の mNIS+7 の変化量（中央値）を予測する。
- 疾患進行（mNIS+7）の個体内変動及び個体間変動を推定し、疾患進行に影響を及ぼす可能性のある共変量を特定する。

2.7.2.3.5.2 Pati-003 試験、APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験の Month 9 のデータに基づく疾患進行モデリング

（1） 方法

1） 疾患進行モデリングデータセット

HELIOS-A 試験、APOLLO 試験及び Pati-003 試験に組み入れられ、ブトリシラン、パチシラン又はプラセボを投与された hATTR アミロイドーシス患者から、縦断的な mNIS+7 データを収集し、併合した。mNIS+7 評価時点（治験薬投与下）の血清中 TTR 濃度のベースラインからの変化率の関数として mNIS+7 を関連付ける、疾患進行（mNIS+7）の母集団混合効果モデルを構築した。

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、Pati-003 試験 27 例）が含まれた（表 2.7.2.3-7）。

表 2.7.2.3-7 疾患進行モデリング解析対象集団のベースライン特性及びその他の特性

Characteristic	Statistic /Category	Pati-003	APOLLO		HELIOS-A		Total
		Patisiran 0.3 mg/kg q3w N=27	Placebo q3w N=77	Patisiran 0.3 mg/kg q3w N=148	Patisiran 0.3 mg/kg q3w N=42	Vutrisiran 25 mg q3M N=122	N=416
Age (years)	Median (min, max)	64 (29, 77)	63 (34, 80)	62 (24, 83)	60 (31, 81)	60 (26, 85)	62 (24, 85)
Body weight (kg)	Median (min, max)	72 (42, 105)	67.4 (40.8, 99)	65 (36.2, 110.3)	72 (42.3, 115.2)	69 (37.6, 130)	68 (36.2, 130)
Baseline serum TTR (μg/mL)	Median (min, max)	248.2 (154.6, 339.9)	196.4 (58.5, 320.1)	187.8 (52.3, 411.4)	203.9 (71, 353.2)	203.2 (58.4, 343.2)	203 (52.3, 411.4)
Baseline mNIS+7	Median (min, max)	50.5 (2, 122.5)	71.5 (11, 153.5)	77 (8, 165)	53.5 (7, 137.6)	63.5 (2.5, 158)	66.9 (2, 165)
Sex, n (%)	Female	9 (33.3)	19 (24.7)	39 (26.4)	15 (35.7)	43 (35.2)	125 (30)
	Male	18 (66.7)	58 (75.3)	109 (73.6)	27 (64.3)	79 (64.8)	291 (70)

表 2.7.2.3-7 疾患進行モデリング解析対象集団のベースライン特性及びその他の特性（続き）

Characteristic	Statistic /Category	Pati-003	APOLLO		HELIOS-A		Total
		Patisiran 0.3 mg/kg q3w N=27	Placebo q3w N=77	Patisiran 0.3 mg/kg q3w N=148	Patisiran 0.3 mg/kg q3w N=42	Vutrisiran 25 mg q3M N=122	N=416
Race, n (%)	Asian	0 (0)	25 (32.5)	27 (18.2)	8 (19)	21 (17.2)	81 (19.5)
	Black	0 (0)	1 (1.3)	4 (2.7)	4 (9.5)	4 (3.3)	13 (3.1)
	White	27 (100)	50 (64.9)	113 (76.4)	29 (69)	86 (70.5)	305 (73.3)
	Other	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	1 (2.4)	10 (8.2)	12 (2.9)
	Multiple	0 (0)	0 (0)	2 (1.4)	0 (0)	1 (0.8)	3 (0.7)
	Unknown	0 (0)	1 (1.3)	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)	2 (0.5)
TTR genotype, n (%)	V30M	20 (74.1)	40 (51.9)	56 (37.8)	20 (47.6)	54 (44.3)	190 (45.7)
	Other	7 (25.9)	37 (48.1)	92 (62.2)	22 (52.4)	68 (55.7)	226 (54.3)
Prior TTR stabilizer use, n (%)	Yes	20 (74.1)	41 (53.2)	78 (52.7)	33 (78.6)	75 (61.5)	247 (59.4)
	No	7 (25.9)	36 (46.8)	70 (47.3)	9 (21.4)	47 (38.5)	169 (40.6)

表 2.7.2.3-7 疾患進行モデリング解析対象集団のベースライン特性及びその他の特性（続き）

Characteristic	Statistic /Category	Pati-003	APOLLO		HELIOS-A		Total
		Patisiran 0.3 mg/kg q3w N=27	Placebo q3w N=77	Patisiran 0.3 mg/kg q3w N=148	Patisiran 0.3 mg/kg q3w N=42	Vutrisiran 25 mg q3M N=122	N=416
Symptom onset less than 50 years of age, n (%)	Yes	10 (37)	20 (26)	42 (28.4)	12 (28.6)	48 (39.3)	132 (31.7)
	No	17 (63)	57 (74)	106 (71.6)	30 (71.4)	74 (60.7)	284 (68.3)
Delay in study drug dose due to COVID-19 pandemic[a], n (%)	Yes	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (7.1)	13 (10.7)	16 (3.8)
	No	0 (0)	0 (0)	0 (0)	39 (92.9)	109 (89.3)	148 (35.6)
	NA	27 (100)	77 (100)	148 (100)	0 (0)	0 (0)	252 (60.6)

Abbreviations: COVID-19=coronavirus disease 2019; max=maximum; min=minimum; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; NA=not applicable; q3M=once every 3 months; q3w=once every 3 weeks; TTR=transthyretin; V30M=valine to methionine mutation at position 30.

a COVID-19 パンデミックによる投与遅延はベースライン特性ではないが、モデルの共変量として評価した。

Source: [5.3.4.2-1]「Disease Progression Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis」, Table 4, Table 5.

2） 縦断的な疾患進行モデルの構築

APOLLO 試験のプラセボ群のデータをモデルに含めることによって、薬剤を投与しない状態での疾患進行の推定値を得た。プラセボ群のデータを十分に適合させた後、パチシラン／ブトリシランを投与された hATTR アミロイドーシス患者のデータを追加し、薬剤（パチシラン／ブトリシラン）モデルの構成成分を評価した。血清中 TTR 濃度の測定値又はベースラインからの変化率と mNIS+7 を関連付ける複数の薬剤モデル（線形モデル、対数線形モデル、最大効果モデルなど）を検討した。同時刻の血清中 TTR 濃度を PD 指標として用いた。元の mNIS+7 データは右に歪んだ分布であり、対数変換した mNIS+7 データは左に歪んだ分布であったが、平方根変換したデータはほぼ正規分布となった。したがって、モデル構築には平方根変換した mNIS+7 データを用いた（[5.3.4.2-1]「Disease Progression Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis」、4.3.5 項参照）。

（2） 結果

mNIS+7 の推移は、プラセボ投与では時間との線形関係、薬剤投与では時間及び TTR 濃度のベースラインからの変化率との線形関係によって、最も適切に記述された。線形モデルは、プラセボを 18 ヵ月間投与された患者、パチシラン 0.3 mg/kg q3w を 2 年間投与された患者、又はブトリシラン

25 mg q3M を 9 ヵ月間投与された患者の集団及び各患者で、mNIS+7 の変化を適切に記述した。プラセボ投与での mNIS+7 の傾きは 1.33 mNIS+7/month と推定され、薬剤投与での mNIS+7 の傾きは 0.0177 mNIS+7/(month*%ΔTTR)と推定された。モデルで説明できない残差変動は 0.588 と推定された（表 2.7.2.3-8）。

表 2.7.2.3-8　　mNIS+7 の疾患進行最終モデルのパラメータ推定値

Parameters	Estimates	RSE	IIV (RSE)	95% CI
Fixed Effect				
Baseline mNIS+7 for Placebo, APOLLO	75.1 (fixed)	NA	35.4 (2.95%)	NA
Baseline mNIS+7 for Vutrisiran, HELIOS-A	62.5	5.15%		56.2, 68.8
Baseline mNIS+7 for Patisiran, HELIOS-A	60.9	8.88%		50.3, 71.5
Baseline mNIS+7 for Patisiran, APOLLO	81.5	3.98%		75.2, 87.9
Baseline mNIS+7 for Patisiran, Pati-003	56.7	12.4%		42.9, 70.5
Placebo treatment slope (mNIS+7/month)	1.33 (fixed)	NA	58.4% (13.0%)	NA
Drug treatment slope (mNIS+7/(month*%ΔTTR))	0.0177	3.13%	28.0% (17.1%)	0.0166, 0.0188
Age effect on Baseline mNIS+7	0.608	19.6%	NA	0.375, 0.841
Body weight effect on Baseline mNIS+7	−0.474	21.5%	NA	−0.674, −0.274
Residual Error	0.588	5.22%	NA	0.528, 0.648
Objective Function Value	1646.469			

Abbreviations: CI=confidence interval; IIV=interindividual variability; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; NA=not applicable; RSE=relative standard error; TTR=transthyretin.

Source: [5.3.4.2-1]「Disease Progression Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis」, Table 11.

Month 9 及び Month 18 の mNIS+7 の変化量の観測値及びモデル予測値を投与別に表 2.7.2.3-9 に示す。

- プラセボを投与された患者では、mNIS+7 の変化量（中央値）は Month 9 で+12.9（90%予測区間：−10.1, 45.5）ポイント、Month 18 で+27.4（90%予測区間：−1.69, 78.4）ポイントと予測された。これは、APOLLO 試験のプラセボ群で観測された mNIS+7 のベースラインからの変化量（中央値）が Month 9 で+13.0（90%予測区間：−10.5, 40.0）ポイント、Month 18 で+26.5（90%予測区間：−0.5, 71.4）ポイントであったことと一貫していた。
- ブトリシラン 25 mg を q3M 投与された患者では、mNIS+7 の変化量（中央値）は Month 9 で−0.654（90%予測区間：−23.9, 21.5）ポイントと予測された。これは、HELIOS-A 試験のブトリシラン（25 mg q3M）群で観測された mNIS+7 のベースラインからの変化量（中央値）が Month 9 で−0.438（90%予測区間：−27.6, 21.7）ポイントであったことと一貫していた。
- ブトリシラン 25 mg を q3M 投与された患者では、Month 18 の mNIS+7 の変化量（中央値）は−2.15（90%予測区間：−29.9, 21.8）ポイントとモデルから予測された。

表 2.7.2.3-9 Month 9 及び Month 18 の mNIS+7 の変化量（観測値及び予測値の中央値）

Treatment	Month 9		Month 18	
	Observed Change mNIS+7	Predicted Change mNIS+7	Observed Change mNIS+7	Predicted Change mNIS+7
Placebo	13.0 (−10.5, 40.0)	12.9 (−10.1, 45.5)	26.5 (−0.5, 71.4)	27.4 (−1.69, 78.4)
Vutrisiran	−0.438 (−27.6, 21.7)	−0.654 (−23.9, 21.5)	NA	−2.15 (−29.9, 21.8)

Abbreviations: mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; NA=not applicable.

注：すべて中央値（90%予測区間）。

Source: [5.3.4.2-1]「Disease Progression Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis」, Table 15.

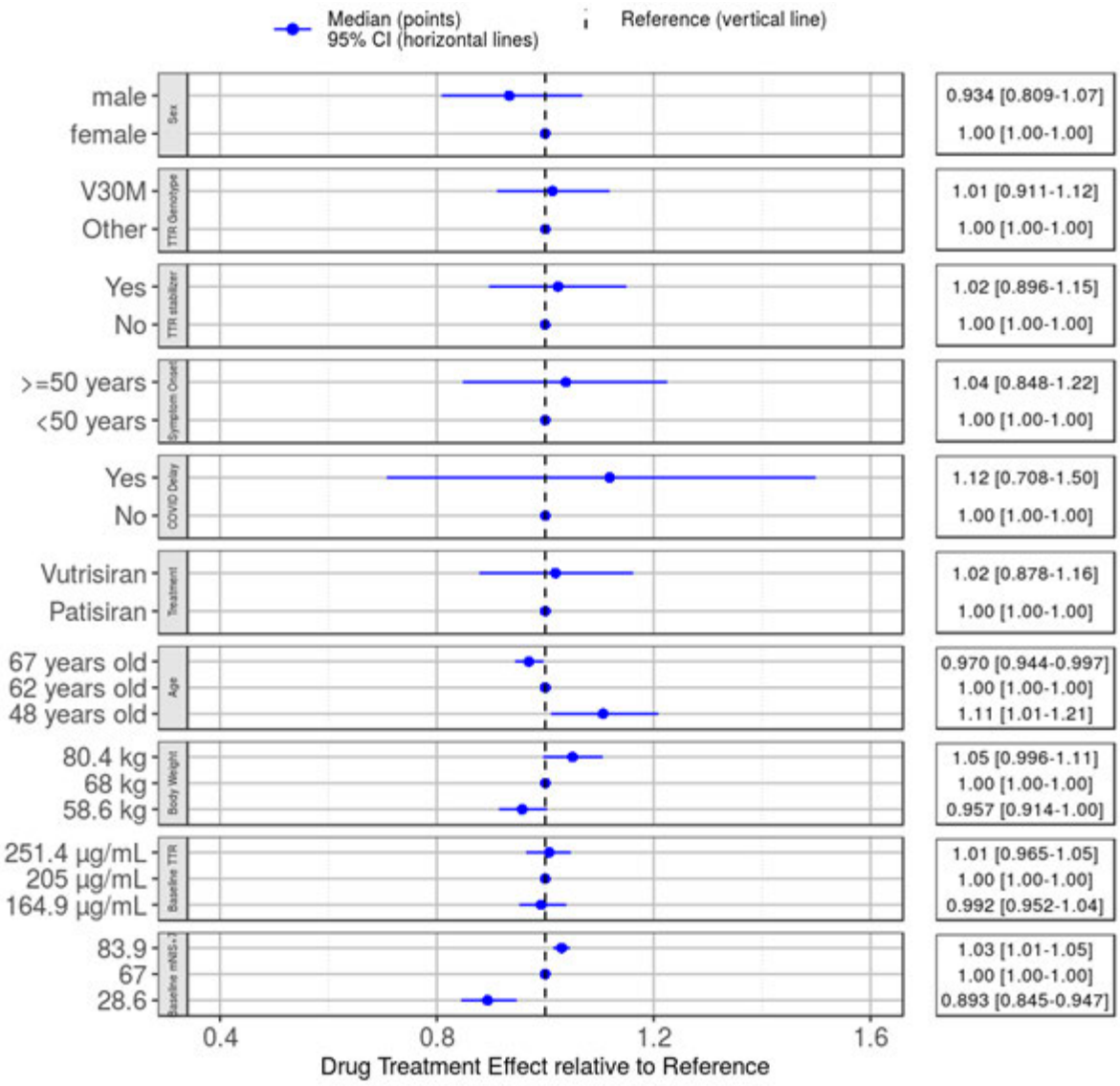
共変量解析の結果、疾患進行最終モデルでは、年齢及び体重がベースラインの mNIS+7 に及ぼす影響は有意であった（表 2.7.2.3-8）。

- モデルによる予測では、ベースラインの mNIS+7 は、62 歳の患者（年齢の中央値）と比較して 67 歳の患者（75 パーセンタイル）で 5.0%大きく、48 歳の患者（25 パーセンタイル）で 14.4%小さかった。
- モデルによる予測では、ベースラインの mNIS+7 は、68 kg の患者（体重の中央値）と比較して 80.4 kg の患者（75 パーセンタイル）で 7.6%低く、58.6 kg の患者（25 パーセンタイル）で 7.0%高かった。

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ブトリシランの投与遅延、ベースラインの血清中 TTR 濃度、及びベースラインの mNIS+7 などの共変量は、ベースラインの mNIS+7 及び薬剤投与効果に有意な影響を及ぼさなかったため（図 2.7.2.3-14）、最終モデルに含めなかった。

mNIS+7 のベースラインからの変化量について、観測された中央値、10 及び 90 パーセンタイルは、最終モデルの VPC によって適切に記述された（図 2.7.2.3-15）。

図 2.7.2.3-14 疾患進行のフルモデルのフォレストプロット：mNIS+7 への薬剤の影響に対する共変量効果

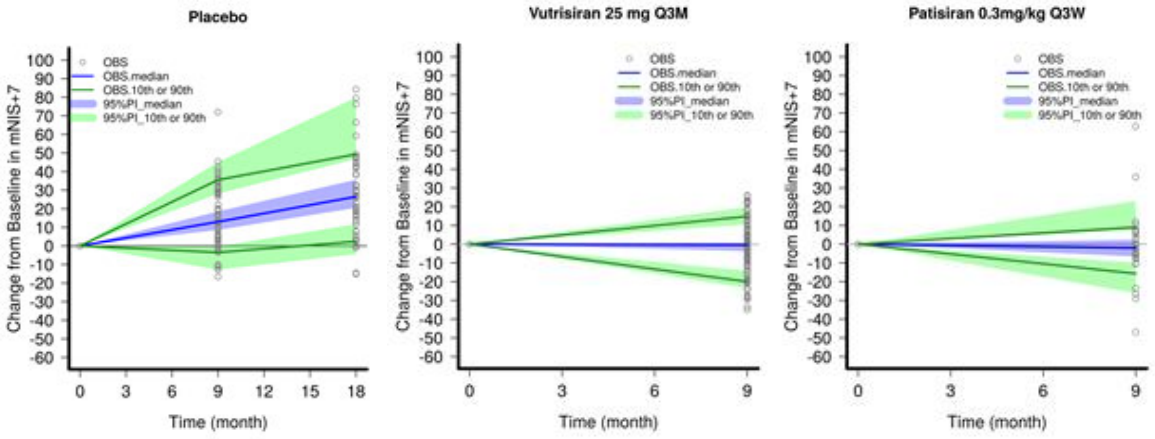


Abbreviations: CI=confidence interval; COVID=coronavirus disease 2019; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; TTR=transthyretin; V30M=valine to methionine mutation at position 30.

Source: [5.3.4.2-1]「Disease Progression Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis」, Figure 10.

図 2.7.2.3-15 疾患進行最終モデルの VPC プロット：mNIS+7 のベースラインからの変化量

APOLLO HELIOS



Abbreviations: mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; OBS=observed; PI=prediction interval; Q3M=once every 3 months; Q3W=once every 3 weeks; VPC=visual predictive check.

Source: [5.3.4.2-1]「Disease Progression Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis」, Figure 13.

（3） 疾患進行モデリングの要約

- mNIS+7（平方根変換値）の推移は、プラセボ投与の場合は時間との線形関係、薬剤投与の場合は時間及び血清中 TTR 濃度のベースラインからの変化率との線形関係によって最も適切に記述された。
- 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（TTR 濃度低下率の中央値が 2.45%）で+12.9 ポイント、ブトリシランを投与された患者（TTR 濃度低下率の中央値が 85.4%）で−0.654 ポイントと予測された。
- 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（TTR 濃度低下率の中央値が 6.84%）で+27.4 ポイント、ブトリシランを投与された患者（TTR 濃度低下率の中央値が 88.7%）で−2.15 ポイントと予測された。
- 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、mNIS+7 を指標とする疾患進行の程度を有意に減少させた。

疾患進行モデルから、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するブトリシラン 25 mg q3M 投与の妥当性が裏付けられる。

2.7.2.3.5.3 Pati-003 試験、APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験の Month 18 のデータに基づく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。更新データセットには、Month 9 の中間データカットオフ日以降に得られた 151 件の mNIS+7 の観測値（Month 9：5 件、Month 18：146 件）が含まれた。

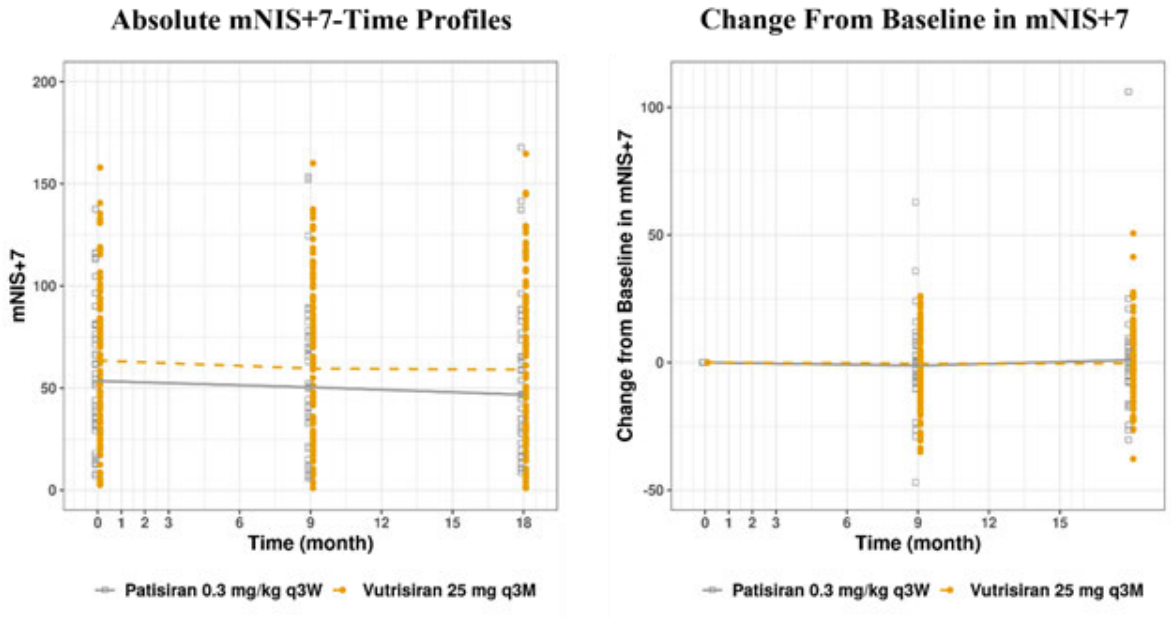
更新データセットを用いた最終モデルで新たな共変量は特定されず、オリジナルデータセットを用いた解析でみられた有意な共変量の影響は維持された。ベースラインの mNIS+7 に対する年齢の影響（高年齢はベースラインの mNIS+7 の高値と関連）及び体重の影響（高体重はベースラインの mNIS+7 の低値と関連）が、有意な共変量として特定された。方法及び結果については、[5.3.4.2-4]「Disease Progression Analysis Report (Month 18) of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis」を参照のこと。

（1） HELIOS-A 試験で観測された mNIS+7 の探索的評価

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 25 mg q3M 又はパチシラン 0.3 mg/kg q3w を 18 ヵ月間投与したときの mNIS+7（中央値）のプロファイルを図 2.7.2.3-16 に示す。主な結果は以下のとおりであった。

- HELIOS-A 試験の Month 9 及び Month 18 の mNIS+7 のベースラインからの変化量は同程度であった。
- HELIOS-A 試験の Month 9 の mNIS+7 の変化量は、パチシラン群とブトリシラン群で同程度であった（パチシラン：平均値−0.40 ポイント、中央値−1.25 ポイント、ブトリシラン：平均値−1.41 ポイント、中央値−0.438 ポイント）。
- HELIOS-A 試験の Month 18 の mNIS+7 の変化量は、パチシラン群とブトリシラン群で同程度であった（パチシラン：平均値+1.59 ポイント、中央値+1.00 ポイント、ブトリシラン：平均値+0.21 ポイント、中央値−0.375 ポイント）。

図 2.7.2.3-16 HELIOS-A 試験：観測された mNIS+7（中央値）のプロファイル



Abbreviations: mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; q3M=once every 3 months; q3w=once every 3 weeks.

Source: [5.3.4.2-4]「Disease Progression Analysis Report (Month 18) of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis」, Figure 1.

（2） 結果

1） 疾患進行最終モデル

更新データセットを用いた疾患進行最終モデルは、パチシラン及びブトリシラン投与の効果を適切に記述した（[5.3.4.2-4]「Disease Progression Analysis Report (Month 18) of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis」、Figure 2 参照）。オリジナルデータセット及び更新データセットを用いた疾患進行最終モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2.3-10 に示す。すべてのパラメータについて、オリジナルデータセットから得られた推定値と更新データセットから得られた推定値は同程度であった。

更新データセットを用いた最終モデルでのベースラインの mNIS+7 に対する年齢及び体重の影響は、オリジナルデータセットを用いた解析結果と同様であった。更新データセットを用いた最終モデルでは、性別、*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ブトリシランの投与遅延、ベースラインの血清中 TTR 濃度、及びベースラインの mNIS+7 などの共変量は、ベースラインの mNIS+7 及び薬剤投与効果に有意な影響を及ぼさなかった。更新データセットを用いた解析では、薬剤投与効果の個体間変動は、28.0%から 18.7%に減少した。

表 2.7.2.3-10　　mNIS+7 の疾患進行最終モデルのパラメータ推定値
（オリジナルデータセット及び更新データセット）

Model Parameters	Parameter Estimate (% RSE) (Original Dataset)	Parameter Estimate (% RSE) (Updated Dataset)	Percent Change of Parameter Estimate
Baseline mNIS+7 for HELIOS-A, Vutrisiran	62.5 (5.15)	62.9 (5.22)	+0.64%
Baseline mNIS+7 for HELIOS-A, Patisiran	60.9 (8.88)	61.5 (9.27)	+0.99%
Baseline mNIS+7 for Pati-003, Patisiran	56.7 (12.4)	55.9 (12.5)	−1.4%
Baseline mNIS+7 for APOLLO, Placebo	75.1 (fixed)	75.1 (fixed)	NA
Baseline mNIS+7 for APOLLO, Patisiran	81.5 (3.98)	80.6 (3.98)	−1.1%
Placebo Effect Slope (mNIS+7/month)	1.33 (fixed)	1.33 (fixed)	NA
Drug Treatment Effect Slope (mNIS+7/month*%ΔTTR)	0.0177 (3.13)	0.0165 (2.41)	−6.8%
Covariate effects- Baseline mNIS+7			
Age	0.608 (19.6)	0.623 (19.4)	+2.5%
Body Weight	−0.474 (21.5)	−0.485 (21.4)	+2.3%
Residual Error	0.588 (5.22)	0.626 (4.65)	+6.5%
Inter-Individual variability (%)			
Baseline mNIS+7	35.36[a] (2.95)	35.64[a] (2.97)	+0.79%
Placebo Effect Slope	58.4%[b] (13.0)	56.0%[b] (13.5)	−4.1%
Drug Treatment Effect Slope	28.0%[b] (17.1)	18.7%[b] (24.6)	−33%
OFV	1646.469	1764.457	

Abbreviations:　%ΔTTR=percent change from baseline in serum transthyretin; mNIS+7= Modified Neurologic Impairment Score +7; NA=not applicable; OFV=objective function value; RSE=relative standard error.

注：疾患進行解析の併合データセットには、HELIOS-A 試験、APOLLO 試験及び Pati-003 試験のデータを含めた。オリジナルデータセットには、HELIOS-A 試験の Month 9 の中間データカットオフ日（2020 年 11 月 10 日）までのデータを含め、更新データセットには、Month 18 の中間データカットオフ日（2021 年 8 月 26 日）までのデータを含めた。

a 付加誤差モデルを用いて、個体間変動を標準偏差として表示した。

b 指数誤差モデルを用いて、個体間変動を変動係数（%）として表示した。

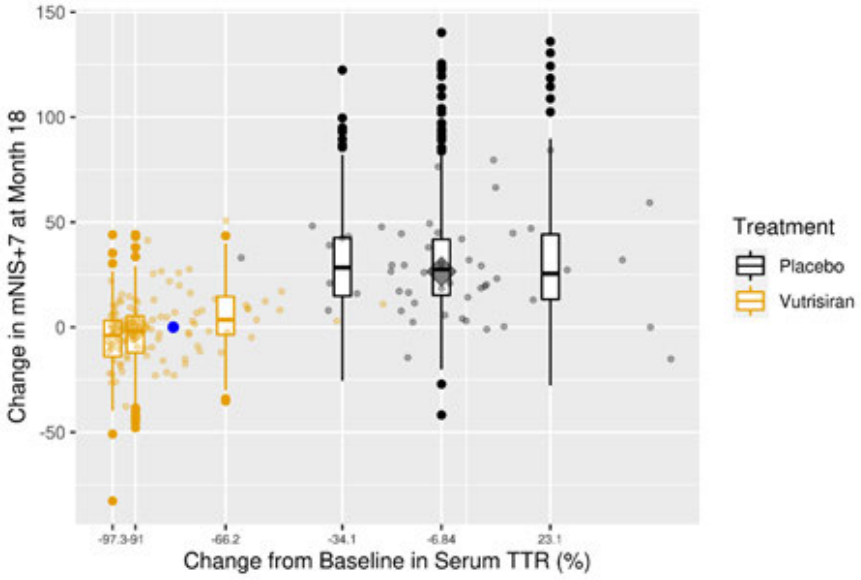
Source:　[5.3.4.2-4]「Disease Progression Analysis Report (Month 18) of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis」, Table 2.

2）　Month 18 の TTR 濃度のベースラインからの変化率と mNIS+7 の変化量との関係

更新データセットを用いた疾患進行最終モデルでシミュレーションを実施し、25 mg q3M 投与レジメンによる mNIS+7 変化の経時推移を予測した。プラセボ（APOLLO 試験）及びブトリシラン 25 mg

q3M（HELIOS-A 試験）を投与したときの Month 18 の mNIS+7 の変化量及び血清 TTR 濃度のベースラインからの変化率について、シミュレーション値及び観測値を図 2.7.2.3-17 に示す。

図 2.7.2.3-17　Month 18 の TTR 濃度のベースラインからの変化率と mNIS+7 の変化量との関係（投与別）



Abbreviations:　mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; q3M=once every 3 months; TTR=transthyretin.

注：mNIS+7 のベースラインからの変化量及び血清中 TTR 濃度のベースラインからの変化率について、プラセボ投与（APOLLO 試験）及びブトリシラン 25 mg q3M 投与（HELIOS-A 試験）でのシミュレーション値をボックスプロットで示し、観測値を丸で、その中央値をひし形で示す。青色の丸は、ニューロパチーの進行停止（ΔmNIS+7=0、TTR 濃度低下率 80.6%）を示す。

Source:　[5.3.4.2-4]「Disease Progression Analysis Report (Month 18) of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis」, Figure 3.

プラセボ投与患者では、Month 18 の血清 TTR 濃度のベースラインからの変化率と mNIS+7 の変化量との間に関連は認められなかった（すなわち、血清 TTR 濃度のベースラインからの変化率にかかわらず mNIS+7 の予測値は経時的に増加する）。これは、疾患が進行しても血清 TTR 濃度は平均的に変化しなかったためと考えられる。ブトリシラン投与患者では、Month 18 の血清 TTR 濃度のベースラインからの変化率と mNIS+7 の変化量は、線形関係によって最も適切に記述された。

ブトリシランのシミュレーション結果に基づき、80.6%の TTR 濃度低下によって、mNIS+7 の変化量が半数の患者で 0 ポイント（ニューロパチーの進行停止）又は 0 ポイント未満（ニューロパチーの改善）となることが予測された。

3）　Month 9 及び Month 18 の mNIS+7 の変化量のモデル予測値（投与別）

Month 9 及び Month 18 の mNIS+7 の変化量について、観測値及びモデル予測値を投与別に表 2.7.2.3-11 に要約する。

- プラセボ投与患者の Month 9 及び Month 18 の mNIS+7 の変化量のモデル予測値（中央値）は、それぞれ APOLLO 試験のプラセボ群で観測された Month 9 及び Month 18 の mNIS+7 の変化量（中央値）と一貫していた。
- ブトリシラン投与患者の Month 9 及び Month 18 の mNIS+7 の変化量のモデル予測値（中央値）は、それぞれ HELIOS-A 試験のブトリシラン群で観測された Month 9 及び Month 18 の mNIS+7 の変化量（中央値）と一貫していた。

表 2.7.2.3-11 Month 9 及び Month 18 の mNIS+7 の変化量
（更新データセットでの観測値及び予測値の中央値）

Treatment	Month 9		Month 18	
	Observed ΔmNIS+7	Predicted ΔmNIS+7	Observed ΔmNIS+7	Predicted ΔmNIS+7
Placebo	13.0 (−10.5, 40.0)	13.1 (−11.6, 45.7)	26.5 (−0.5, 71.4)	27.2 (−2.29, 76.6)
Vutrisiran	−0.438 (−27.5, 21.6)	0 (−23.3, 23.7)	−0.375 (−22.2, 23.6)	−0.57 (−27.0, 24.0)

Abbreviations: ΔmNIS+7=change from baseline mNIS+7; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7.

注：すべて中央値（90%予測区間）。

Source: [5.3.4.2-4]「Disease Progression Analysis Report (Month 18) of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis」, Table 4

（3） 疾患進行モデリングの要約

- これまでのデータセット及び更新データセットから得られた疾患進行モデルのパラメータは同様であり、モデルの頑健性が確認された。
- 疾患進行モデルは、HELIOS-A 試験の Month 18 の mNIS+7 データを適切に記述し、日本人患者を含むすべての hATTR アミロイドーシス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。
- hATTR アミロイドーシス患者にブトリシラン 25 mg q3M を投与したときの Month 18 の mNIS+7 の予測値（中央値）は−0.57 であった（観測値：−0.375）。
- 疾患進行モデルで、mNIS+7 に対するブトリシランの効果はパチシランと同様であることが確認された。

2.7.2.3.6 内因性要因の評価

本項では、001 試験（健康被験者、25 mg コホート）及び HELIOS-A 試験（hATTR アミロイドーシス患者）の PK 及び PD データに関する以下の比較に基づき、内因性要因がブトリシランの PK 及び PD に及ぼす影響を記述する。

- PK の比較：Day 1 のブトリシランの血漿中 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$（中央値）
- PD の比較：ベースライン及び Month 9 の TTR 濃度（中央値）
- PD の比較：TTR 濃度のベースラインからの低下率（中央値）
- 有効性の比較：mNIS+7 のベースラインからの変化量（中央値）

ブトリシラン q3M 投与で蓄積性が認められないことから、ブトリシランの定常状態での PK は Day 1 の PK と類似していると考えられる。したがって、Day 1 の C_{max} 及び AUC_{0-24} を比較に用いた。PK の比較には、表 2.7.2.3-12 に示すとおり、001 試験及び HELIOS-A 試験のデータを用いた。PD（TTR）及び有効性（mNIS+7）の比較には、HELIOS-A 試験の Month 9 の主要有効性解析結果及び Month 18 の有効性解析結果を用いた（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、7.2 項、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、7.2 項参照）。

表 2.7.2.3-12 内因性要因及び外因性要因による PK、PD 及び有効性パラメータ比較の対象被験者数

Parameter	Study		Total
	Study 001	HELIOS-A	
PK			
C_{max}	18	120	138
AUC_{0-24}	3	20	23
PD			
TTR	-	113[a]	113[a]
Efficacy			
mNIS+7	-	114[b]	114[b]

Abbreviations: AUC_{0-24}=area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; C_{max}=maximum plasma concentration; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; TTR=transthyretin.

a Month 18 の解析では 114 例

b Month 18 の解析では 112 例

観測されたデータを比較するとともに、補助的データとして 001 試験及び HELIOS-A 試験の併合データを対象とした母集団 PK モデル及び母集団 PK/PD モデルの共変量解析の結果を示す。母集団 PK 解析及び母集団 PK/PD 解析で共変量として検討した内因性要因は、性別、年齢、人種／民族（人種：白人又は白人以外、民族：日本人又は非日本人）、体重、*TTR* 遺伝子型（V30M 変異型又は V30M 変異型以外）、腎機能（正常腎機能、軽度腎機能障害、中等度腎機能障害）及び肝機能（正常肝機能、軽度肝機能障害）であった。

2.7.2.3.6.1 性別

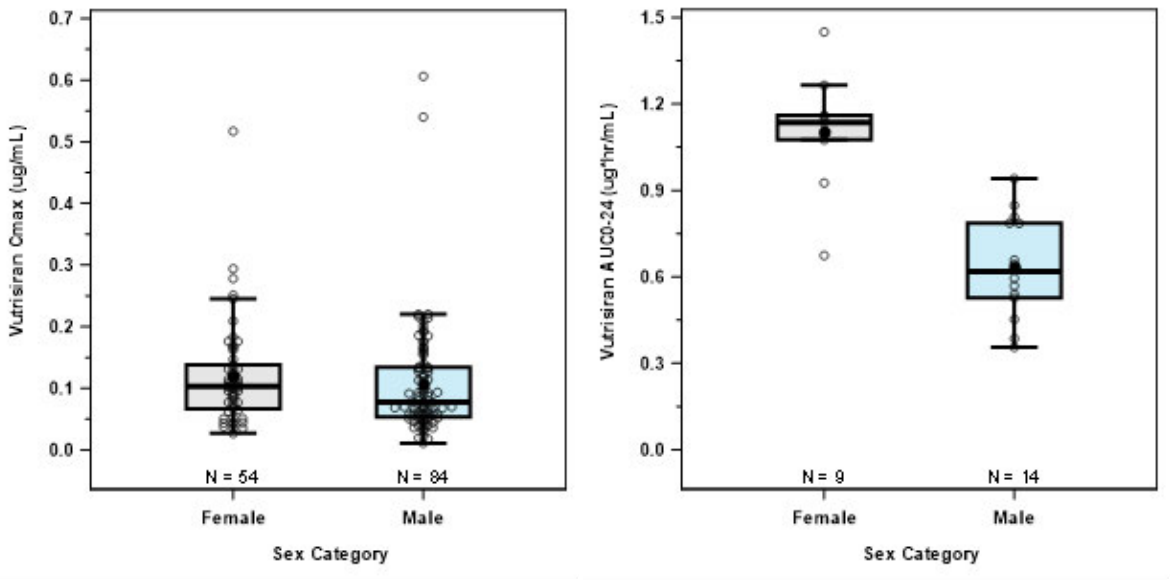
（1） 薬物動態に及ぼす影響

全体として、ブトリシランの血漿中 PK は男性被験者と女性被験者で類似していた。

- ブトリシランの C_{max} の中央値及び範囲は男性被験者と女性被験者で同程度であった（図 2.7.2.3-18）。
- AUC_{0-24} の中央値は、男性被験者と比較して女性被験者で数値的にわずかに大きかったが（[5.3.5.3-1]「2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies Tables, Figures, and Listings」、Table 8 参照）、AUC データが得られた被験者数が少なかったため、信頼性のある比較はできなかった。

- 母集団 PK モデルの共変量解析から、性別は PK に影響を及ぼさず、観測された AUC の数値的な差は、被験者数が少ないことによるアーチファクトであることが示された（2.7.2.3.2.2（2）3）項）。

図 2.7.2.3-18　001 試験（25 mg コホート）及び HELIOS-A 試験：ブトリシランの C_{max} 及び AUC_{0-24} ー性別による比較（PK 解析対象集団）



Abbreviations: AUC_{0-24}=area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; C_{max}=maximum plasma concentration; PK=pharmacokinetics.

Source: [5.3.5.3-1]「2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies Tables, Figures, and Listings」, Figure 14.1, Figure 14.2.

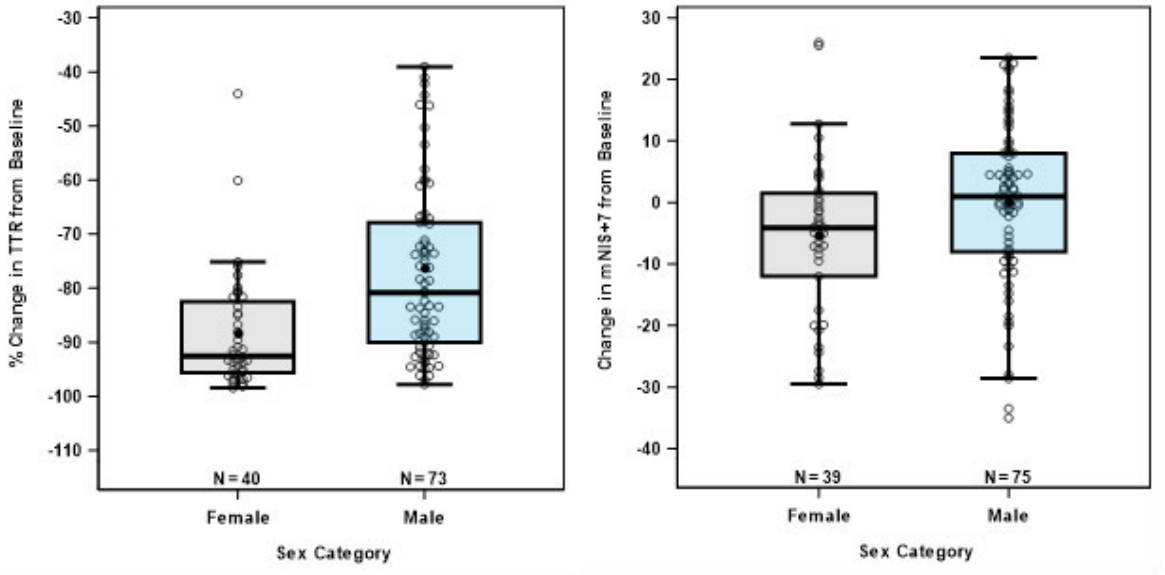
（2） 薬力学及び有効性に及ぼす影響

1） Month 9 の解析結果

全体として、ブトリシランの PD 及び有効性は、男性被験者と女性被験者で類似していた。

- ベースラインの TTR 濃度は、男性被験者と女性被験者で同程度であった（[5.3.5.3-1]「2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies Tables, Figures, and Listings」、Figure 14.3 参照）。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（図 2.7.2.3-19）。
- Month 9 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（図 2.7.2.3-19）。
- 母集団 PK/PD 解析及び疾患進行モデリングの結果、性別は 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（2.7.2.3.4.2（2）2）項、2.7.2.3.5.2（2）項）。

図 2.7.2.3-19 HELIOS-A 試験：Month 9（ブトリシラン投与）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－性別による比較（mITT 集団）



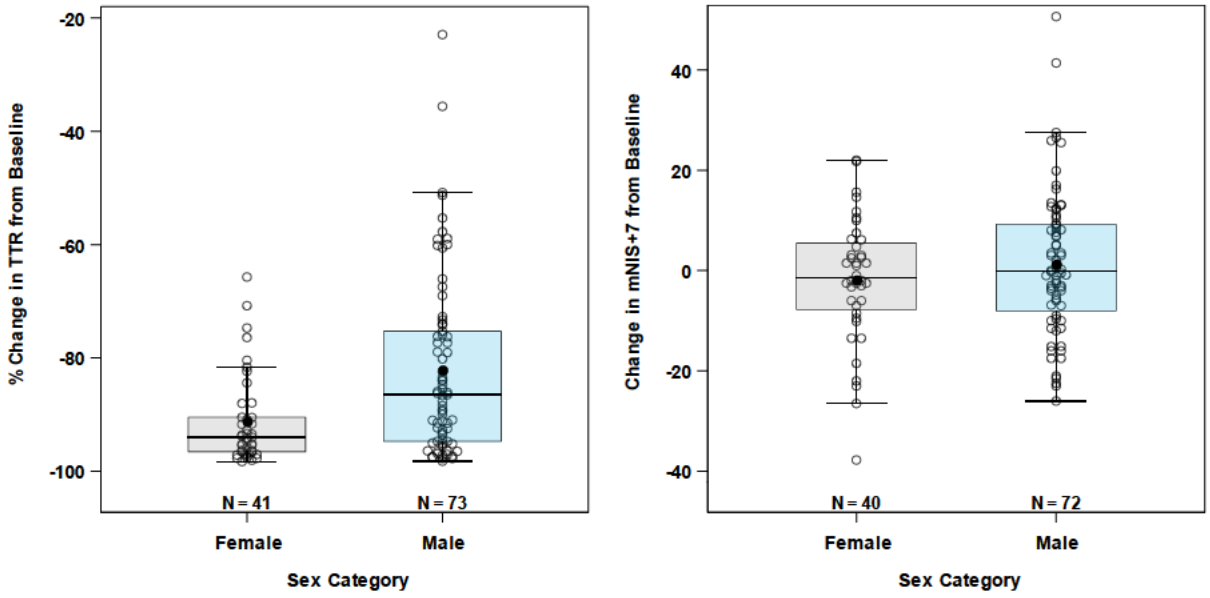
Abbreviations: mITT=modified intent-to-treat; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; TTR=transthyretin.

Source: [5.3.5.3-1]「2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies Tables, Figures, and Listings」, Figure 14.5, Figure 14.6.

2） Month 18 の解析結果

- 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（図 2.7.2.3-20）。
- 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（図 2.7.2.3-20）。

図 2.7.2.3-20　HELIOS-A 試験：Month 18（ブトリシラン投与）のベースラインからの TTR 濃度の変化率及び mNIS+7 の変化量ー性別による比較（mITT 集団）



Abbreviations:　mITT=modified intent-to-treat; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; TTR=transthyretin.

Source:　[5.3.5.3-4]「2.7.2 PKPD Addendum 1 Tables, Figures, and Listings」, Figure 14.5, Figure 14.6.

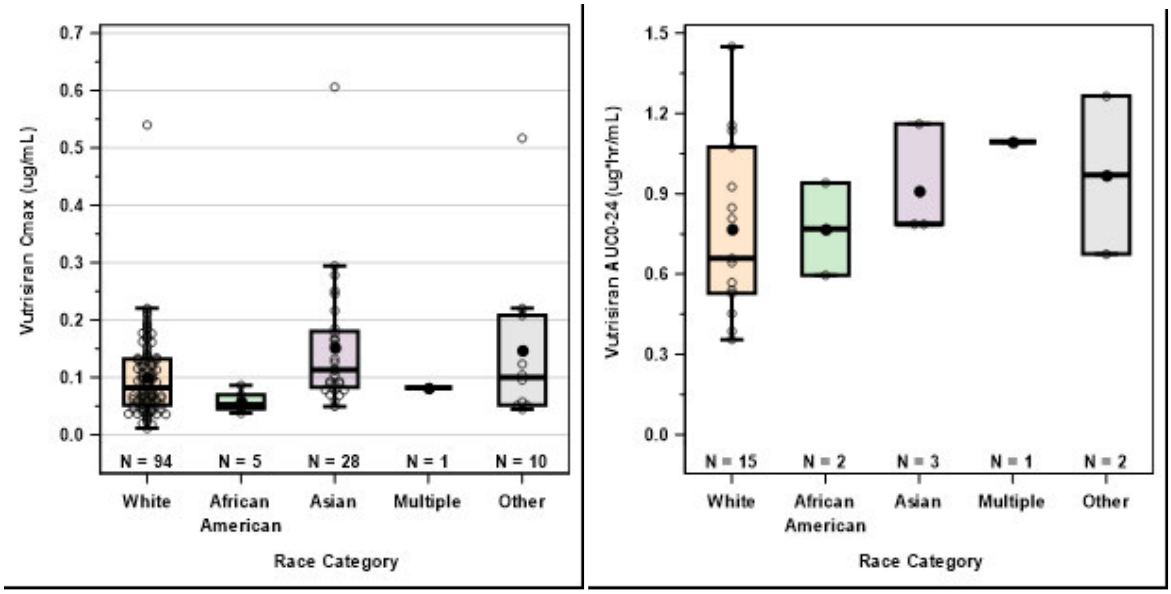
2.7.2.3.6.2　　人種

（1）　薬物動態に及ぼす影響

全体として、ブトリシランの血漿中 PK は人種間で類似していた。

- Day 1 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の中央値は人種間で同程度であり、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の範囲は大きく重なっていた（図 2.7.2.3-21）。
- Day 1 の C_{max} の中央値は非日本人被験者と比較して日本人被験者でわずかに高かったが、これは固定用量投与及び日本人被験者の体重が比較的低いことによるものであり、C_{max} の範囲は大きく重なっていた（図 2.7.2.3-22）。日本人被験者の $AUC_{0\text{-}24}$ は 1 例でのみ得られ、非日本人被験者の $AUC_{0\text{-}24}$ と一貫していた。HELIOS-A 試験のブトリシラン群の日本人被験者は 4 例のみであったため、日本人被験者の PK データの大部分が 001 試験のデータであった（2.7.2.2.1.3（1）項）。
- 母集団 PK 解析の結果、人種はブトリシランの PK に対する有意な共変量でないことが示された（2.7.2.3.2.2（2）3）項）。

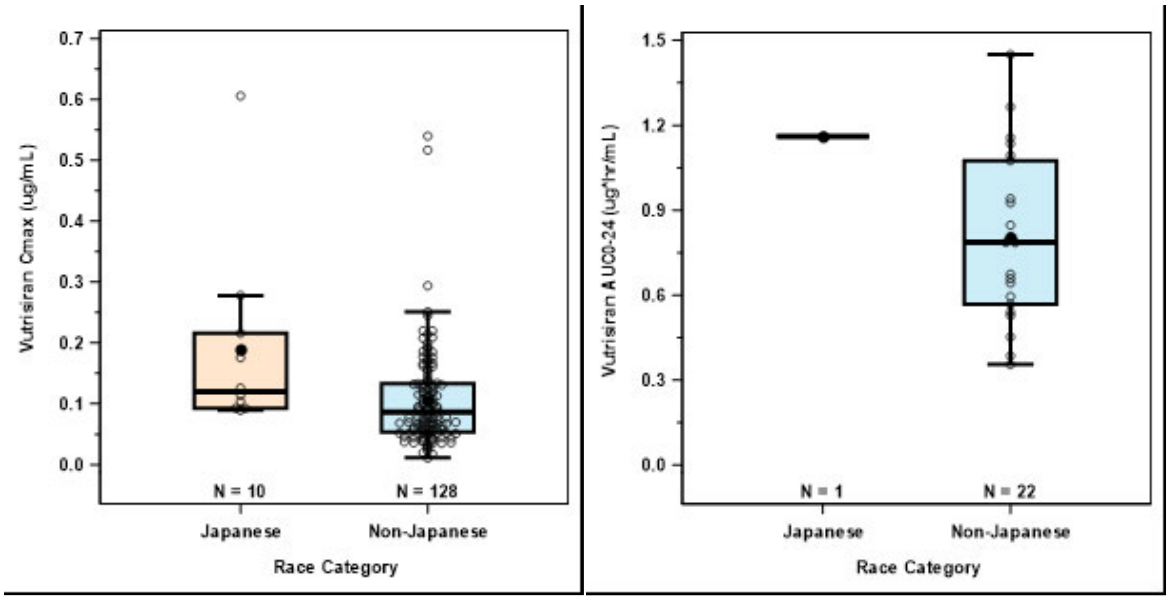
図 2.7.2.3-21 001 試験（25 mg コホート）及び HELIOS-A 試験：ブトリシランの C_{max} 及び AUC_{0-24} ―人種による比較（PK 解析対象集団）



Abbreviations: AUC_{0-24}=area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; C_{max}=maximum plasma concentration; PK=pharmacokinetics.

Source: [5.3.5.3-1]「2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies Tables, Figures, and Listings」, Figure 14.7, Figure 14.8.

図 2.7.2.3-22 001 試験（25 mg コホート）及び HELIOS-A 試験：ブトリシランの C_{max} 及び AUC_{0-24} ―日本人と非日本人の比較（PK 解析対象集団）



Abbreviations: AUC_{0-24}=area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; C_{max}=maximum plasma concentration; PK=pharmacokinetics.

注：Day 1 のデータを示す。

Source: [5.3.5.3-1]「2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies Tables, Figures, and Listings」, Figure 14.43, Figure 14.44.

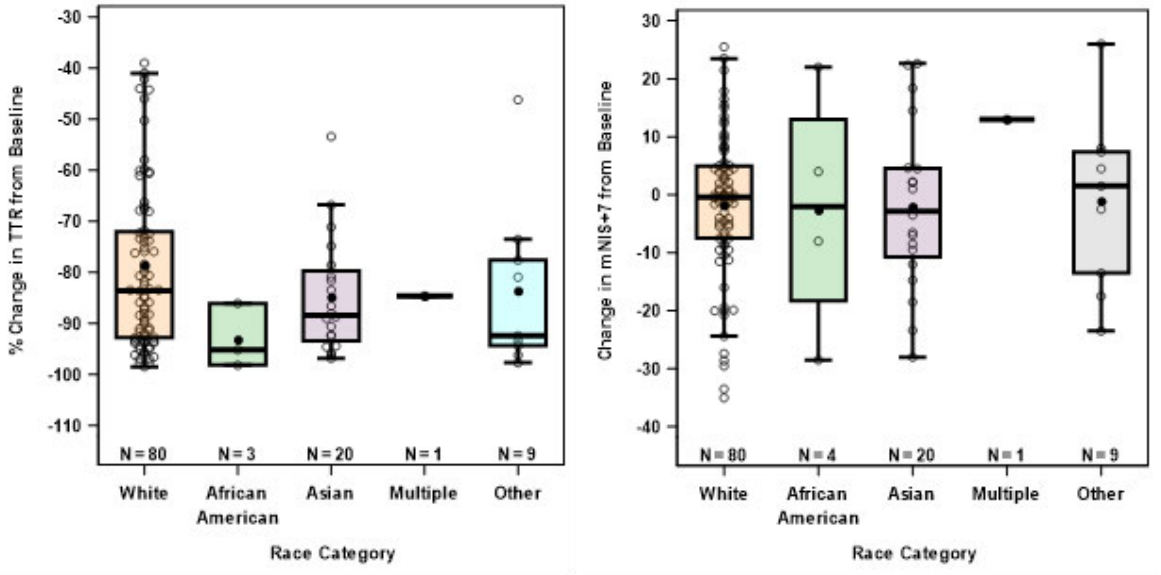
（2） 薬力学及び有効性に及ぼす影響

1） Month 9 の解析結果

全体として、ブトリシランの PD 及び有効性は人種間で類似していた。

- ベースラインの TTR 濃度の中央値は、黒人／アフリカ系米国人でそれ以外の人種と比較して低い傾向が認められたが、TTR 濃度の範囲は重なっていた（[5.3.5.3-1]「2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies Tables, Figures, and Listings」、Figure 14.9 参照）。Month 9 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 hATTR アミロイドーシス患者の人種間で同程度であり、一貫していた（図 2.7.2.3-23）。
- ベースラインの TTR 濃度の中央値は、日本人被験者と非日本人被験者で同程度であった（[5.3.5.3-1]「2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies Tables, Figures, and Listings」、Figure 14.45 参照）。Month 9 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、日本人被験者と非日本人被験者で同程度であり、一貫していた（図 2.7.2.3-24、2.7.2.2.1.3（4）項）。
- 母集団 PK/PD 解析及び疾患進行モデリングの結果、人種は 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（2.7.2.3.4.2（2）2）項、2.7.2.3.5.2（2）項）。

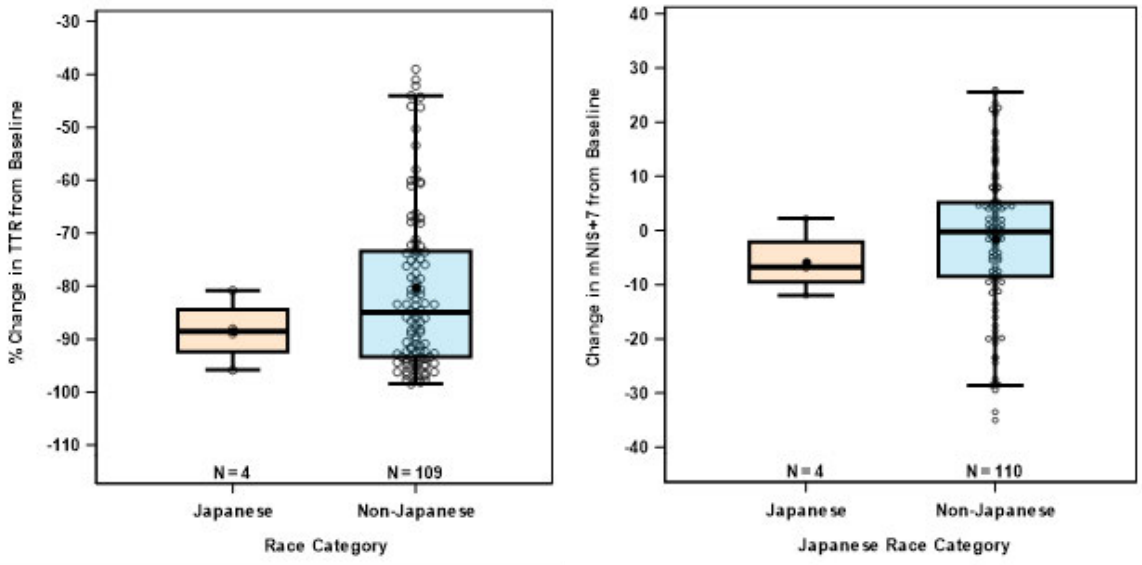
図 2.7.2.3-23 HELIOS-A 試験：Month 9（ブトリシラン投与）のベースラインからの TTR 濃度の変化率及び mNIS+7 の変化量－人種による比較（mITT 集団）



Abbreviations: mITT=modified intent-to-treat; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; TTR=transthyretin.

Source: [5.3.5.3-1]「2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies Tables, Figures, and Listings」, Figure 14.11, Figure 14.12.

図 2.7.2.3-24 HELIOS-A 試験：Month 9（ブトリシラン投与）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－日本人と非日本人の比較（mITT 集団）



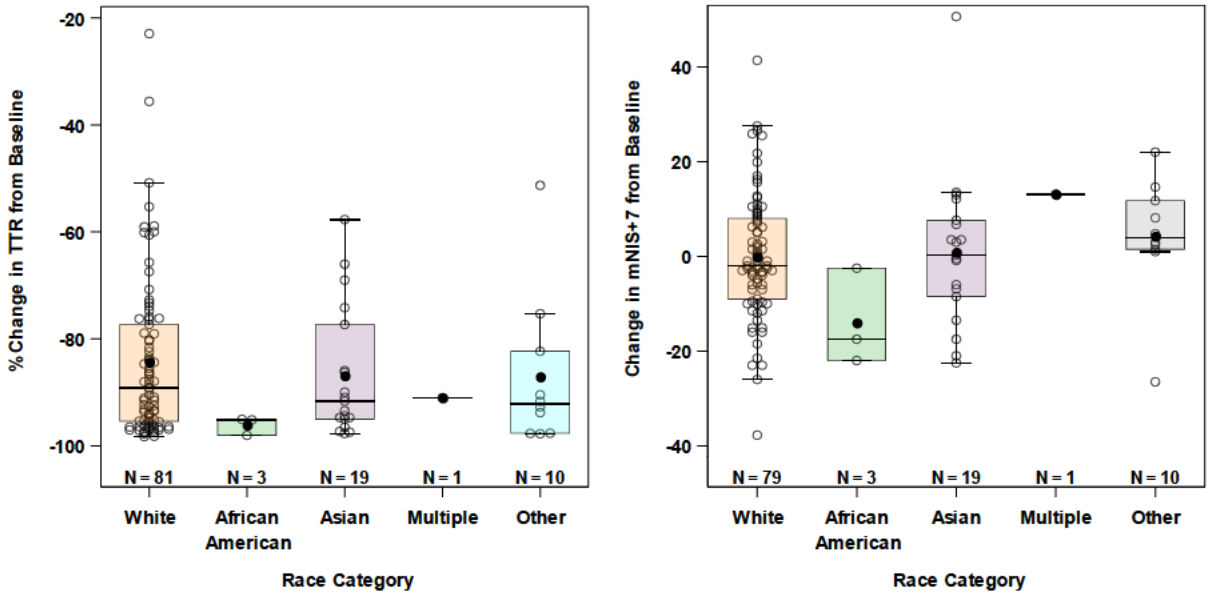
Abbreviations: mITT=modified intent-to-treat; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; TTR=transthyretin.

Source: [5.3.5.3-1]「2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies Tables, Figures, and Listings」, Figure 14.47, Figure 14.48.

2） Month 18 の解析結果

- 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 hATTR アミロイドーシス患者の人種間で同程度であり、一貫していた（図 2.7.2.3-25）。
- ベースラインの TTR 濃度の中央値は、日本人被験者と非日本人被験者で同程度であった（[5.3.5.3-4]「2.7.2 PKPD Addendum 1 Tables, Figures, and Listings」、Figure 14.45 参照）。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、日本人被験者と非日本人被験者で同程度であり、一貫していた（図 2.7.2.3-26）。

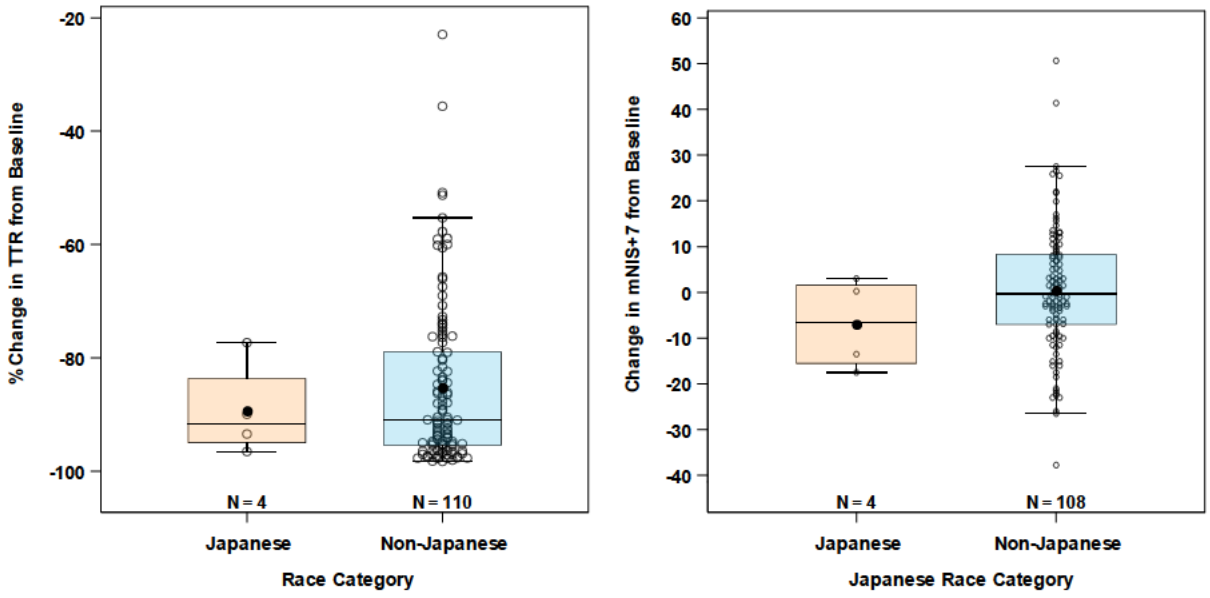
図 2.7.2.3-25 HELIOS-A 試験：Month 18（ブトリシラン投与）のベースラインからの TTR 濃度の変化率及び mNIS+7 の変化量ー人種による比較（mITT 集団）



Abbreviations: mITT=modified intent-to-treat; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; TTR=transthyretin.

Source: [5.3.5.3-4]「2.7.2 PKPD Addendum 1 Tables, Figures, and Listings」, Figure 14.11, Figure 14.12.

図 2.7.2.3-26 HELIOS-A 試験：Month 18（ブトリシラン投与）のベースラインからの TTR 濃度の変化率及び mNIS+7 の変化量ー日本人と非日本人の比較（mITT 集団）



Abbreviations: mITT=modified intent-to-treat; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; TTR=transthyretin.

Source: [5.3.5.3-4]「2.7.2 PKPD Addendum 1 Tables, Figures, and Listings」, Figure 14.47, Figure 14.48.