2.7.2.3.6.3 年齢

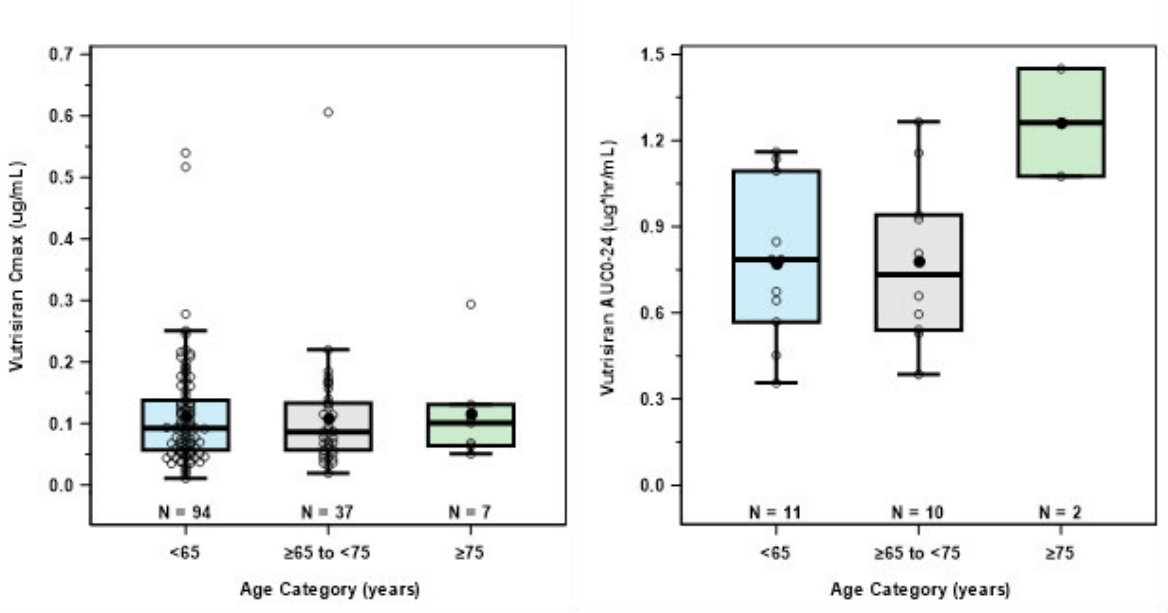
事前に規定した年齢サブグループ（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）間でブトリシランの PK、PD 及び有効性を比較することによって、年齢の影響を評価した。

（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 は年齢サブグループ間で類似していた。

- Day 1 の C_{max} の中央値は年齢サブグループ間で同程度であり、C_{max} の範囲は大きく重なっていた（図 2.7.2.3-27）。
- Day 1 の AUC_{0-24} の中央値は、65 歳未満の被験者と 65 歳以上 75 歳未満の被験者で同程度であった。75 歳以上の被験者の AUC_{0-24} は 2 例でのみ得られ、AUC_{0-24} の範囲は他の年齢サブグループと重なっていた（図 2.7.2.3-27）。
- 母集団 PK 解析の結果、年齢は有意な共変量でないことが示された（2.7.2.3.2.2（2）3）2.7.2.3.2.2（2）3）項）。

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）



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 14.13, Figure 14.14.

（2） 薬力学及び有効性に及ぼす影響

1） Month 9 の解析結果

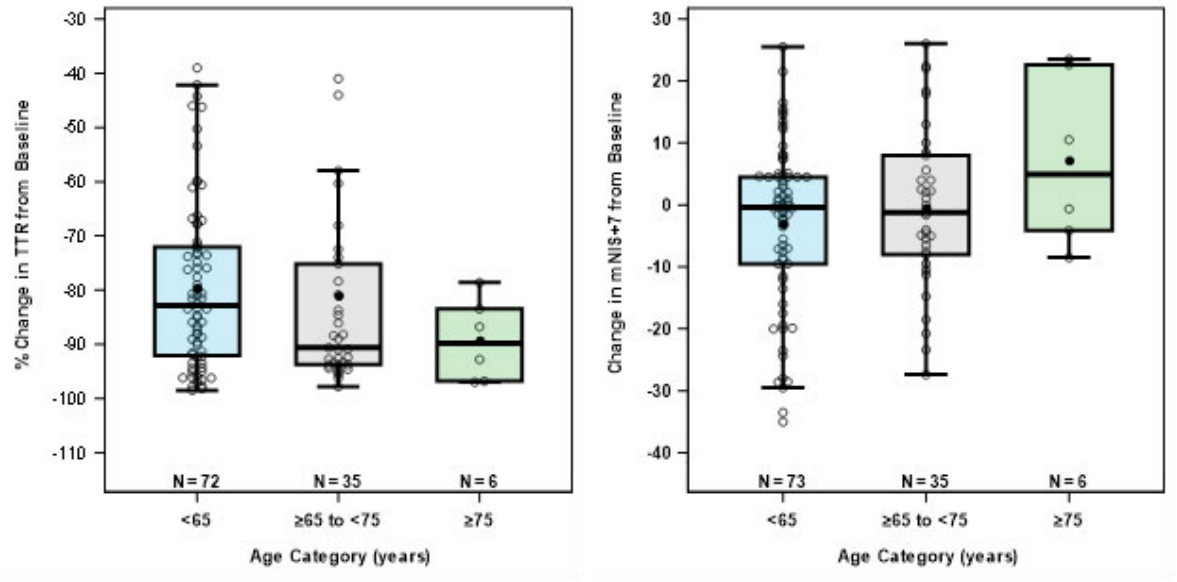
全体として、ブトリシランの PD 及び有効性は年齢サブグループ間で類似していた。

- ベースラインの TTR 濃度の中央値は年齢サブグループ間で同程度であった（[5.3.5.3-1]「2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies Tables, Figures, and Listings」、Figure 14.15 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年齢サブグループ間で同程度であり、一貫していた（図 2.7.2.3-28）。

- 母集団 PK/PD 解析及び疾患進行モデリングの結果、年齢は PD 及び有効性に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 2.7.2.3-28 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）



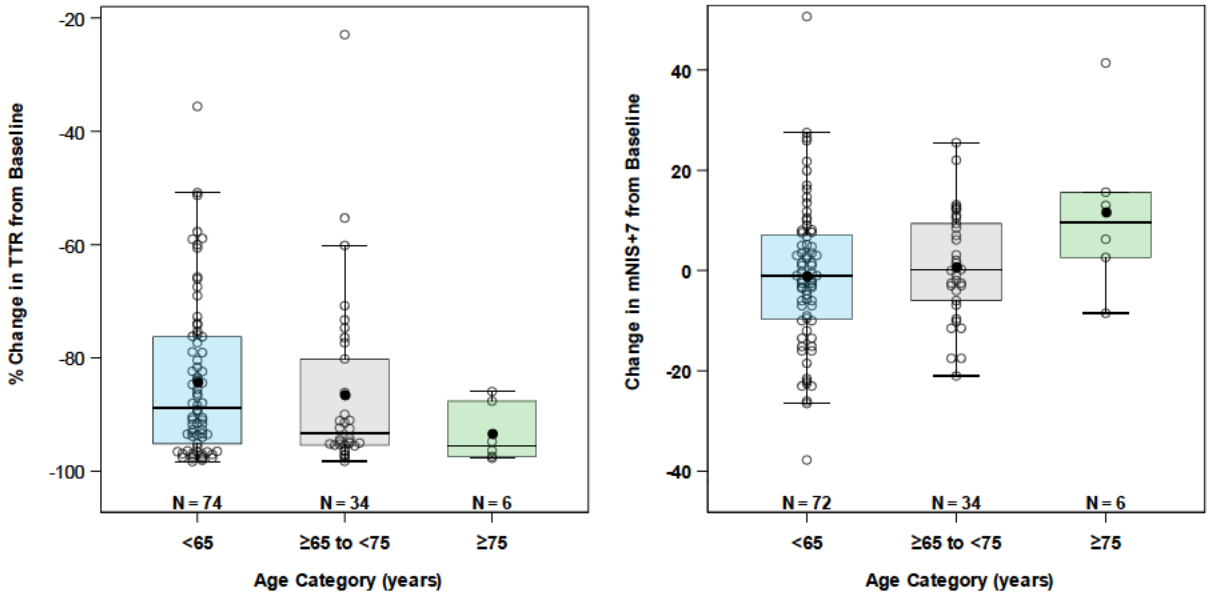
Abbreviations: mITT=modified intent-to-treat; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; TTR=transthyretin.

Source: [5.3.5.3-1]「2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies Tables, Figures, and Listings」, Figure 14.17, Figure 14.18.

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年齢サブグループ間で同程度であり、一貫していた（図 2.7.2.3-29）。

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）



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 14.17, Figure 14.18.

2.7.2.3.6.4　体重

001 試験及び HELIOS-A 試験の被験者から得られた併合データセットで、体重の中央値（範囲）は 69.0 kg（37.6～130 kg）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」、Table 4 参照）。

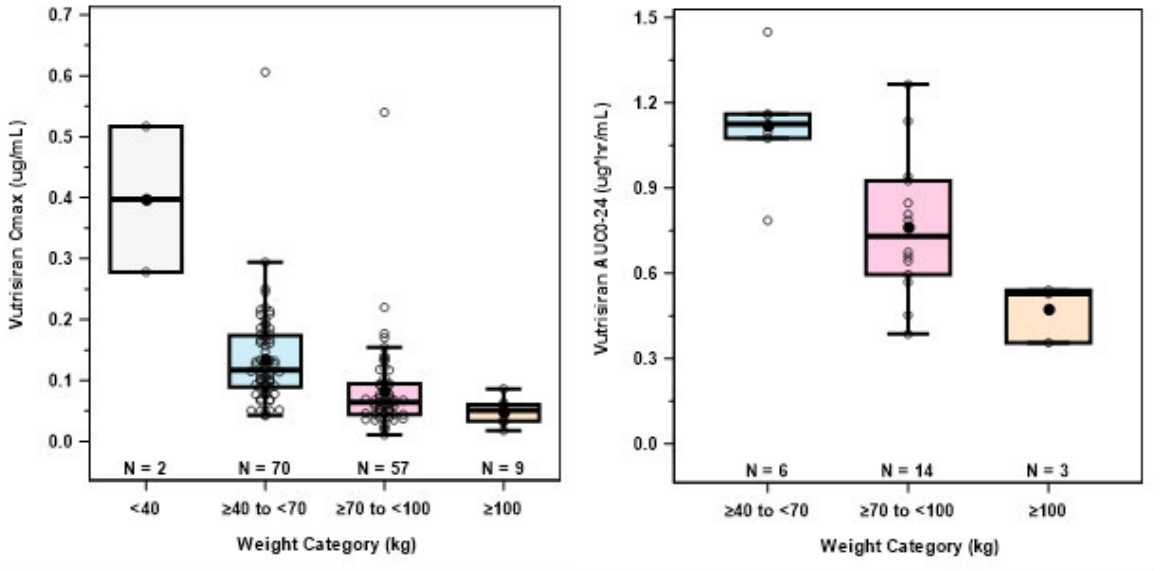
事前に規定した体重サブグループ（40 kg 未満、40 kg 以上 70 kg 未満、70 kg 以上 100 kg 未満、100 kg 以上）間でブトリシランの PK、PD 及び有効性を比較することによって、体重の影響を評価した。

（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 は体重サブグループ間で類似していた。

- Day 1 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の中央値は、固定用量 25 mg の投与で、体重増加に伴い減少した（図 2.7.2.3-30）。
- 母集団 PK 解析の結果、体重は有意な共変量であり、低体重は速やかな吸収及び C_{max} 高値に関連することが示された（2.7.2.3.2.2（2）3）2.7.2.3.2.2（2）3）項）。しかし、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）。

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} ー体重別の比較（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.

Source: [5.3.5.3-1]「2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies Tables, Figures, and Listings」, Figure 14.19, Figure 14.20.

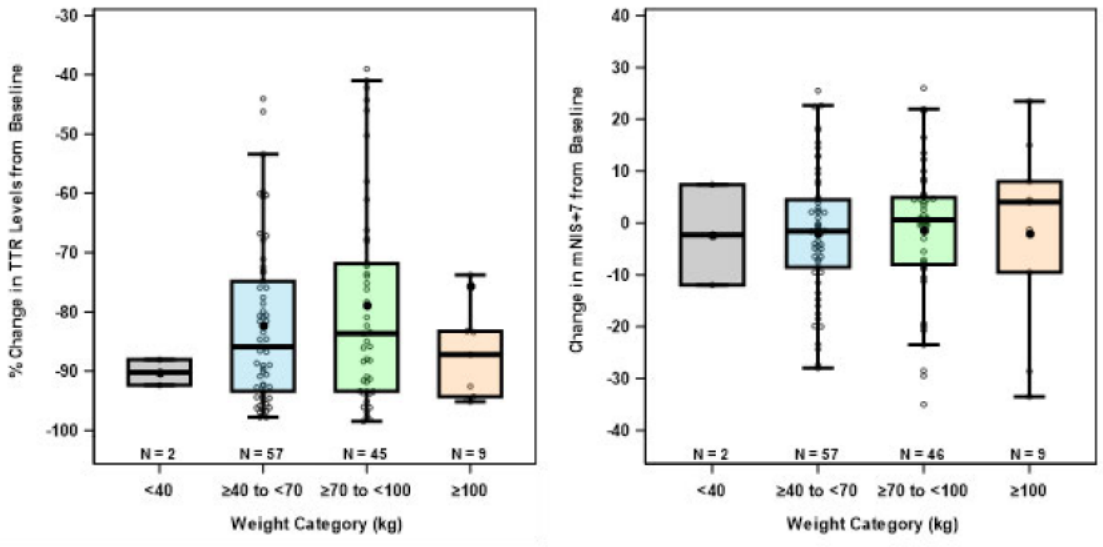
（2） 薬力学及び有効性に及ぼす影響

1） Month 9 の解析結果

全体として、ブトリシランの PD 及び有効性は体重サブグループ間で類似していた。

- ベースラインの TTR 濃度の中央値は体重サブグループ間で同程度であった（[5.3.5.3-1]「2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies Tables, Figures, and Listings」、Figure 14.21 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体重サブグループ間で同程度であり、一貫していた（図 2.7.2.3-31）。
- 母集団 PK/PD 解析及び疾患進行モデリングの結果、体重は 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 2.7.2.3-31　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 の変化量ー体重別の比較（mITT 集団）



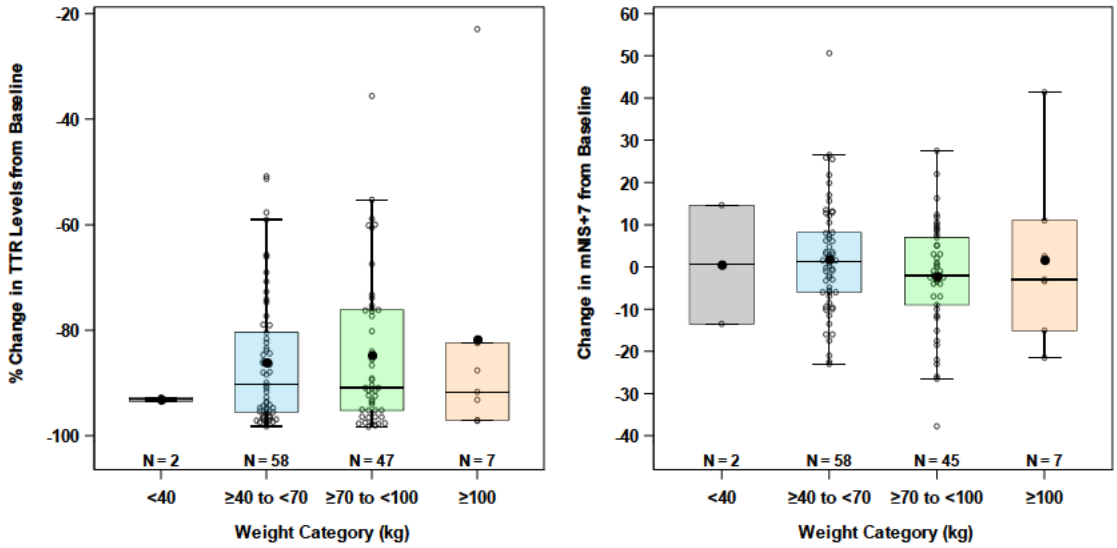
Abbreviations:　mITT=modified intent-to-treat; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; TTR=transthyretin.

Source:　[5.3.5.3-1]「2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies Tables, Figures, and Listings」, Figure 14.23, Figure 14.24.

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体重サブグループ間で同程度であり、一貫していた（図 2.7.2.3-32）。

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 の変化量ー体重別の比較（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 14.23, Figure 14.24.

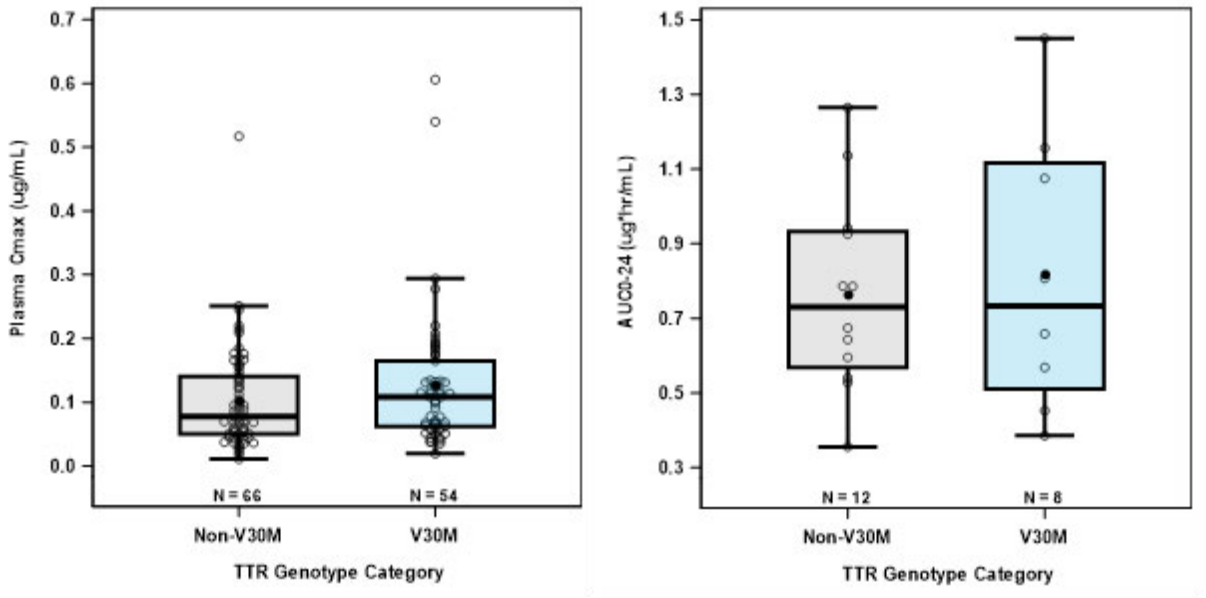
2.7.2.3.6.5 *TTR* 遺伝子型

（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、*TTR* 遺伝子型が V30M 変異型の hATTR アミロイドーシス患者と V30M 変異型以外の hATTR アミロイドーシス患者で類似していた。

- Day 1 の C_{max} 及び AUC_{0-24} の中央値は、遺伝子型が V30M 変異型の被験者と V30M 変異型以外の被験者で同程度であり、C_{max} 及び AUC_{0-24} の範囲は大きく重なっていた（図 2.7.2.3-33）。
- 母集団 PK 解析の結果、*TTR* 遺伝子型は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 2.7.2.3-33 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）



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

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 14.25, Figure 14.26.

（2） 薬力学及び有効性に及ぼす影響

1） Month 9 の解析結果

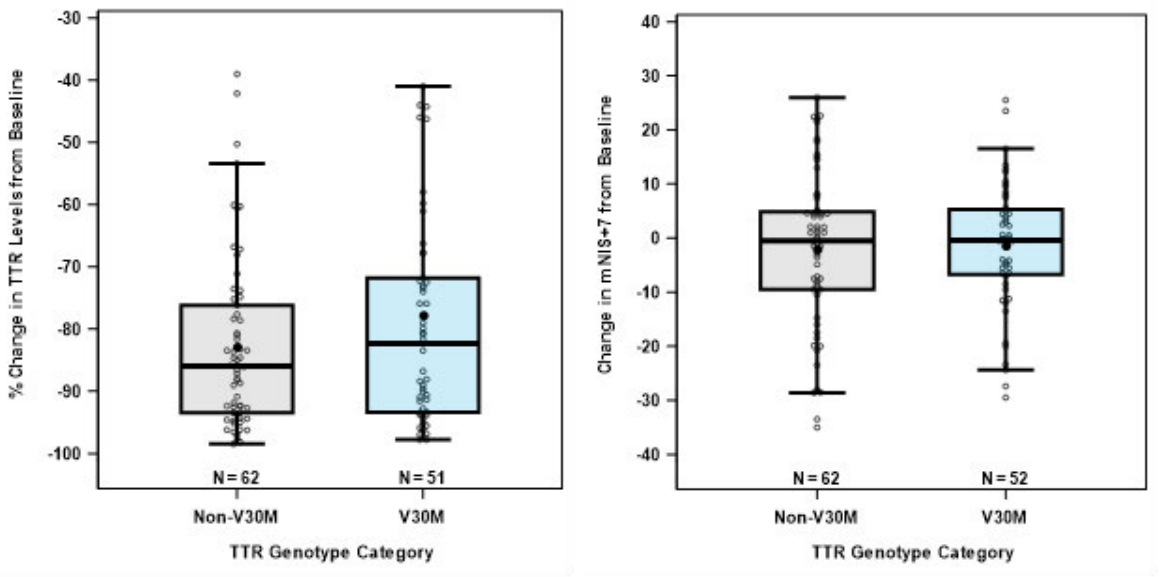
全体として、ブトリシランの PD 及び有効性は、*TTR* 遺伝子型が V30M 変異型の hATTR アミロイドーシス患者と V30M 変異型以外の hATTR アミロイドーシス患者で類似していた。

- ベースラインの TTR 濃度の中央値は、遺伝子型が V30M 変異型以外の被験者と比較して V30M 変異型の被験者でわずかに高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 14.27 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、

遺伝子型が V30M 変異型の被験者と V30M 変異型以外の被験者で同程度であり、一貫していた（図 2.7.2.3-34）。

- 母集団 PK/PD 解析及び疾患進行モデリングの結果、*TTR* 遺伝子型は 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 2.7.2.3-34 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）



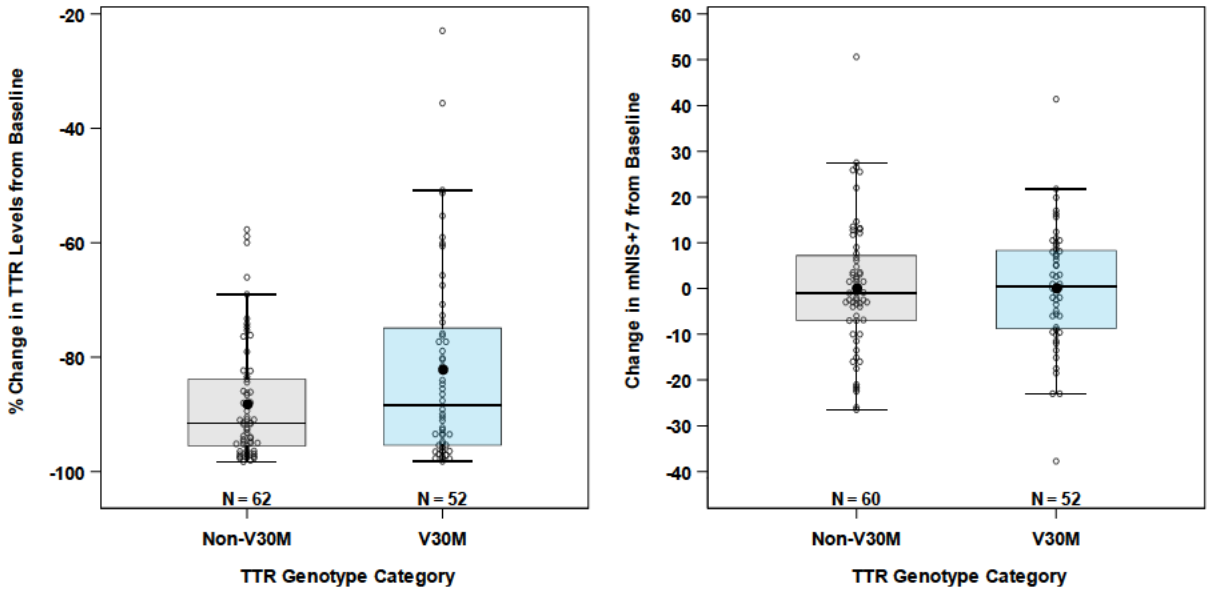
Abbreviations: mITT=modified intent-to-treat; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; TTR=transthyretin.

Source: [5.3.5.3-1]「2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies Tables, Figures, and Listings」, Figure 14.29, Figure 14.30.

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、遺伝子型が V30M 変異型の被験者と V30M 変異型以外の被験者で同程度であり、一貫していた（図 2.7.2.3-35）。

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）



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 14.29, Figure 14.30.

2.7.2.3.6.6 腎機能障害

軽度又は中等度の腎機能障害が、ブトリシランの PK、PD 及び有効性に及ぼす影響を評価した。ベースラインの eGFR に基づき、腎機能を以下のカテゴリーに分類した。

- 正常腎機能：eGFR が 90 mL/min/1.73 m^2 以上
- 軽度腎機能障害：eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満
- 中等度腎機能障害：eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満

重度の腎機能障害患者及び末期腎不全患者は臨床試験に組み入れられなかった。

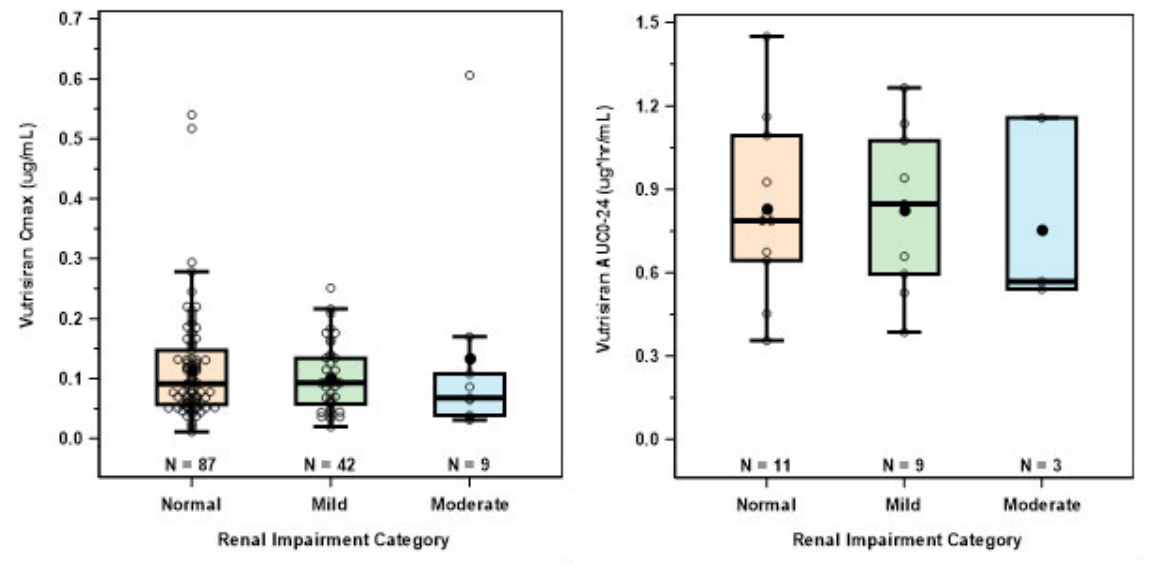
（1） 薬物動態に及ぼす影響

全体として、ブトリシランの血漿中 PK は、軽度又は中等度腎機能障害被験者／患者と正常腎機能被験者／患者で類似していた。

- Day 1 の C_{max} 及び AUC_{0-24} の中央値は、正常腎機能被験者と軽度又は中等度腎機能障害被験者で同程度であり、C_{max} 及び AUC_{0-24} の範囲は大きく重なっていた（図 2.7.2.3-36）。
- 母集団 PK 解析の結果、血漿中濃度（中央値）－時間プロファイルは正常腎機能患者と腎機能障害患者（eGFR が 90、60、30 及び 15 mL/min/1.73 m^2 の全グレード）で類似していたことから、腎機能障害はブトリシランの血漿中 PK に顕著な影響を及ぼさないと考えられる（2.7.2.3.2.2（2）3）項）。

上記の結果は、腎臓がブトリシランの主要な消失経路ではないこと（CL_P の約 15.7%～27.5%）（[5.3.3.1-1] 001 試験 CSR、11.2.4.2 項参照）から予想された結果であり、腎機能低下が血漿中曝露量に及ぼす影響は軽微であると考えられる。

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）



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 14.31, Figure 14.32.

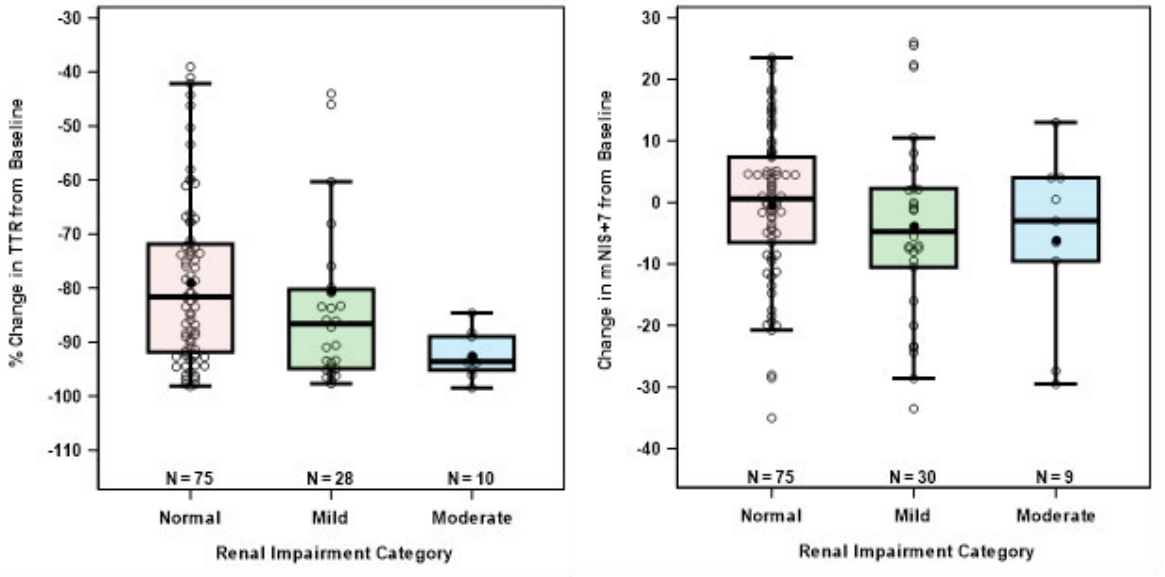
（2） 薬力学及び有効性に及ぼす影響

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、軽度又は中等度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。

- ベースラインの TTR 濃度の中央値は腎機能カテゴリー間で同程度であった（[5.3.5.3-1]「2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies Tables, Figures, and Listings」、Figure 14.33 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、正常腎機能を有する hATTR アミロイドーシス患者と軽度又は中等度腎機能障害を有する hATTR アミロイドーシス患者で同程度であり、一貫していた（図 2.7.2.3-37）。
- 母集団 PK/PD 解析の結果及び mNIS+7 の観測値から、腎機能障害は PD 及び有効性に影響を及ぼさないことが示された（2.7.2.3.4.2（2）2）項）。

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）



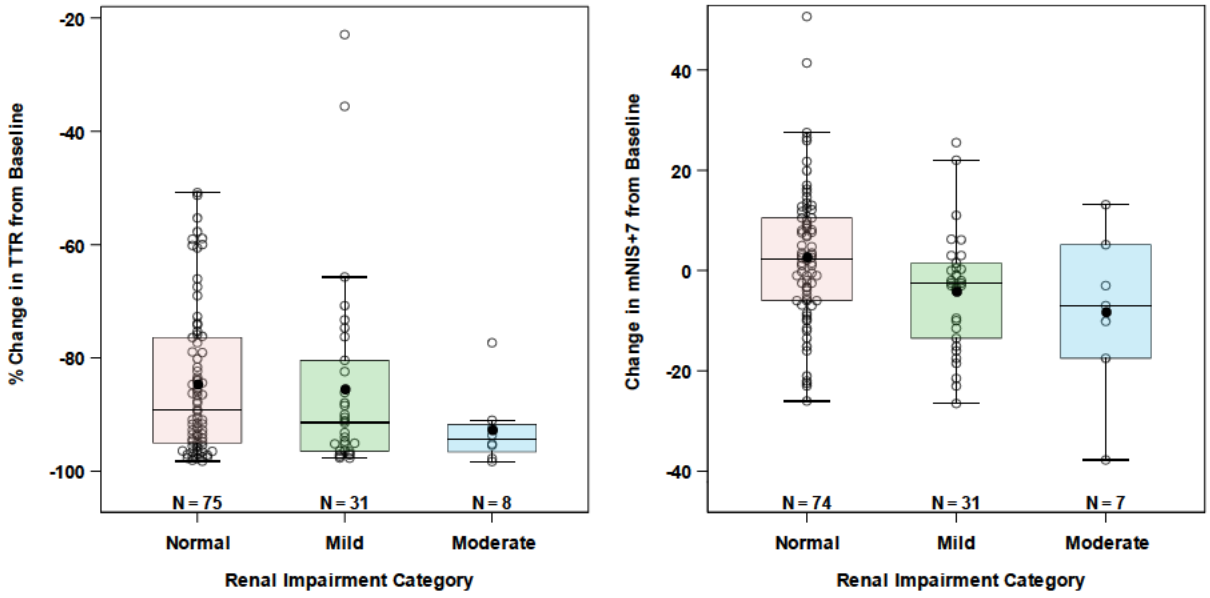
Abbreviations: mITT=modified intent-to-treat; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; TTR=transthyretin.

Source: [5.3.5.3-1]「2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies Tables, Figures, and Listings」, Figure 14.35, Figure 14.36.

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、正常腎機能を有する hATTR アミロイドーシス患者と軽度又は中等度腎機能障害を有する hATTR アミロイドーシス患者で同程度であり、一貫していた（図 2.7.2.3-38）。

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 の変化量ー腎機能別の比較（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 14.35, Figure 14.36.

2.7.2.3.6.7　　肝機能障害

ブトリシランは、ASGPR を介した肝取り込みによって選択的に肝臓に分布するように設計されている。したがって、肝機能障害による ASGPR 発現の変化の有無を検討するため、文献検索を行った。

正常肝臓、肝硬変、慢性肝炎、さまざまなグレードの肝細胞癌、及びその他の肝疾患を有する患者を対象に ASGPR 発現を比較した結果、肝硬変又は慢性肝炎を有する患者では、肝臓での ASGPR 発現が正常肝臓での発現の範囲内であることが示された[25]。別の文献によると、エタノール又はフェノバルビタール誘発性肝疾患モデルマウスで、ASGPR 発現量が 50%～60%減少したにもかかわらず、TTR を標的とする GalNAc 結合 siRNA による完全な PD 効果（*TTR* mRNA サイレンシング）が認められた[26]。このことから、ASGPR 発現量が 50%～60%減少した場合であっても、GalNAc 結合 siRNA の肝細胞への取り込みに影響はないと考えられる。

また、GalNAc 結合 siRNA である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、さまざまな長さのヌクレオチド断片が生じ、最終的に個々のヌクレオチドに分解される。GalNAc 結合 siRNA は CYP 酵素の基質とはならないため、肝機能障害によって CYP 酵素の活性が影響を受けても、ブトリシランの代謝に影響はないと考えられる。

上述の文献で示された知見と一貫して、ブトリシランと類似した既承認の GalNAc 結合 siRNA であるギボシランの PK 及び PD データは、正常肝機能患者と軽度肝機能障害患者で類似していた。

したがって、肝硬変や慢性肝炎など、一般的に薬剤の PK に影響を及ぼし得る肝疾患によって、ASGPR を介した薬剤の肝取り込みが減少することはなく、ブトリシランの PK 及び PD に影響はない

と考えられる。ブトリシランの PK 及び PD は、軽度肝機能障害患者と正常肝機能患者で類似していると考えられる。

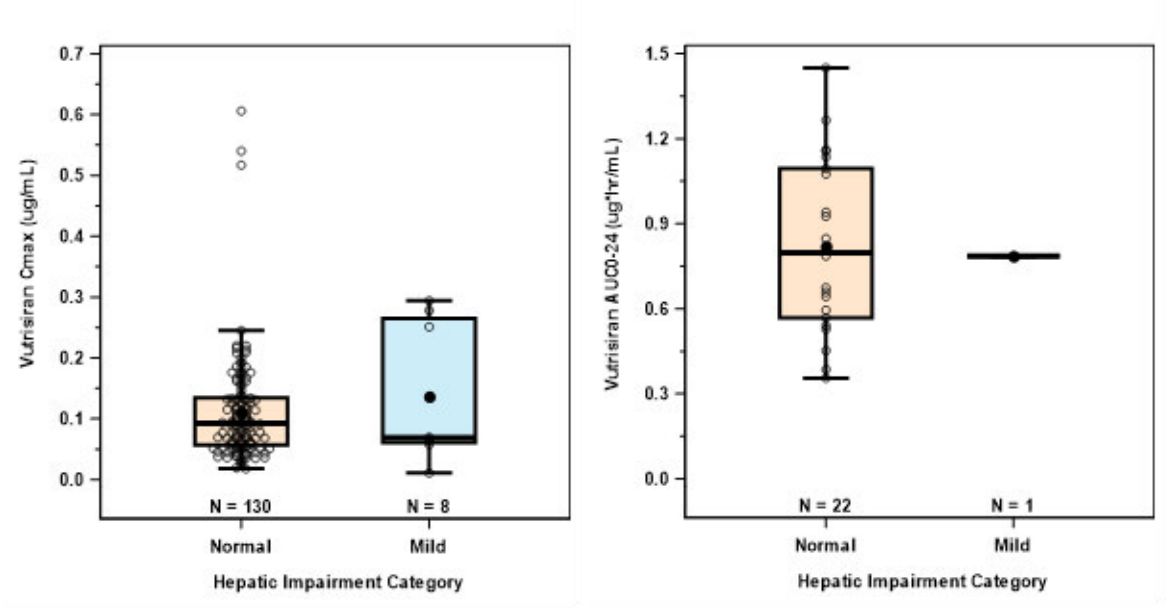
肝機能障害の影響を評価するために、001 試験と HELIOS-A 試験の併合データセットを用いて、軽度肝機能障害被験者（ビリルビン≤基準範囲上限［ULN］かつ AST>ULN、又は ULN<ビリルビン≤1.5 × ULN［National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group 分類 [24]］）と正常肝機能被験者（ビリルビン≤ULN かつ AST≤ULN）との間でブトリシランの PK、PD 及び有効性を比較した。ベースライン時に中等度又は重度の肝機能障害被験者はいなかった。同所性肝移植を受けた患者を対象としたブトリシランの試験は実施されていない。

（1） 薬物動態に及ぼす影響

全体的として、ブトリシランの血漿中 PK は、軽度肝機能障害被験者と正常肝機能被験者で類似していた。

- Day 1 の C_{max} の中央値は、正常肝機能被験者と軽度肝機能障害被験者で同程度であり、C_{max} の範囲は大きく重なっていた。軽度肝機能障害被験者の $AUC_{0\text{-}24}$ は 1 例でのみ評価可能であり、正常肝機能被験者の $AUC_{0\text{-}24}$ と一貫していた（図 2.7.2.3-39）。
- 母集団 PK 解析の結果、肝機能障害はブトリシランの PK に影響を及ぼす有意な共変量ではないことが示された（2.7.2.3.2.2（2）3）項）。

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 $AUC_{0\text{-}24}$ ―肝機能別の比較（PK 解析対象集団）



Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24}$=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 14.37, Figure 14.38.

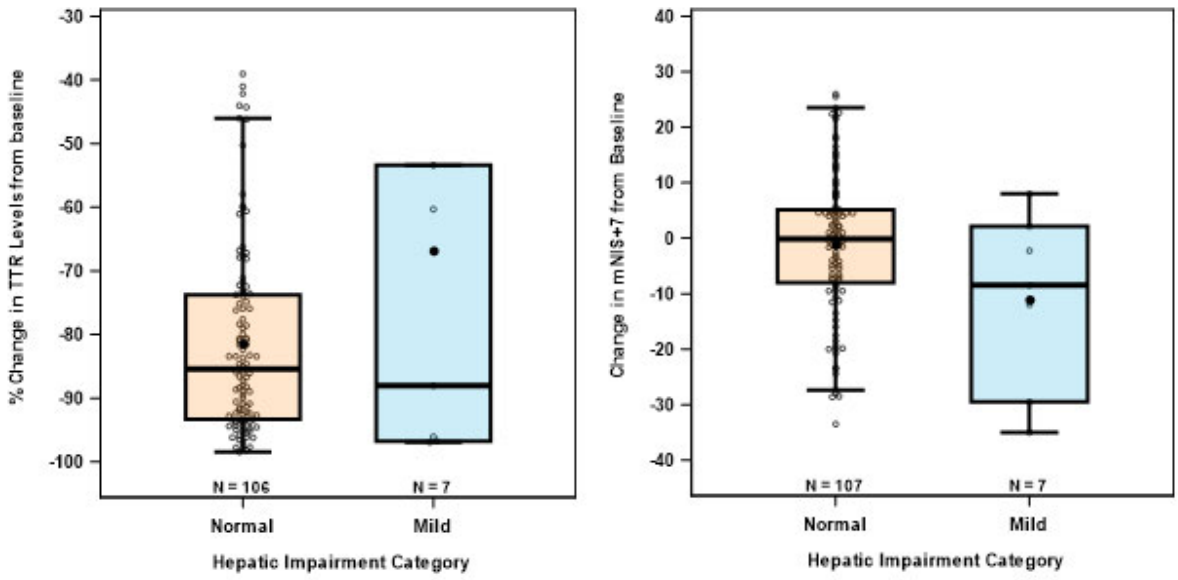
（2） 薬力学及び有効性に及ぼす影響

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、軽度肝機能障害被験者と正常肝機能被験者で類似していた。

- ベースラインの TTR 濃度は、軽度肝機能障害被験者と正常肝機能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 14.39 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、軽度肝機能障害を有する hATTR アミロイドーシス患者と正常肝機能を有する hATTR アミロイドーシス患者で同程度であり、一貫していた（図 2.7.2.3-40）。
- 母集団 PK/PD 解析の結果及び mNIS+7 の観測値から、肝機能障害は PD 及び有効性に影響を及ぼさないことが示された（2.7.2.3.4.2（2）2）項）。

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）



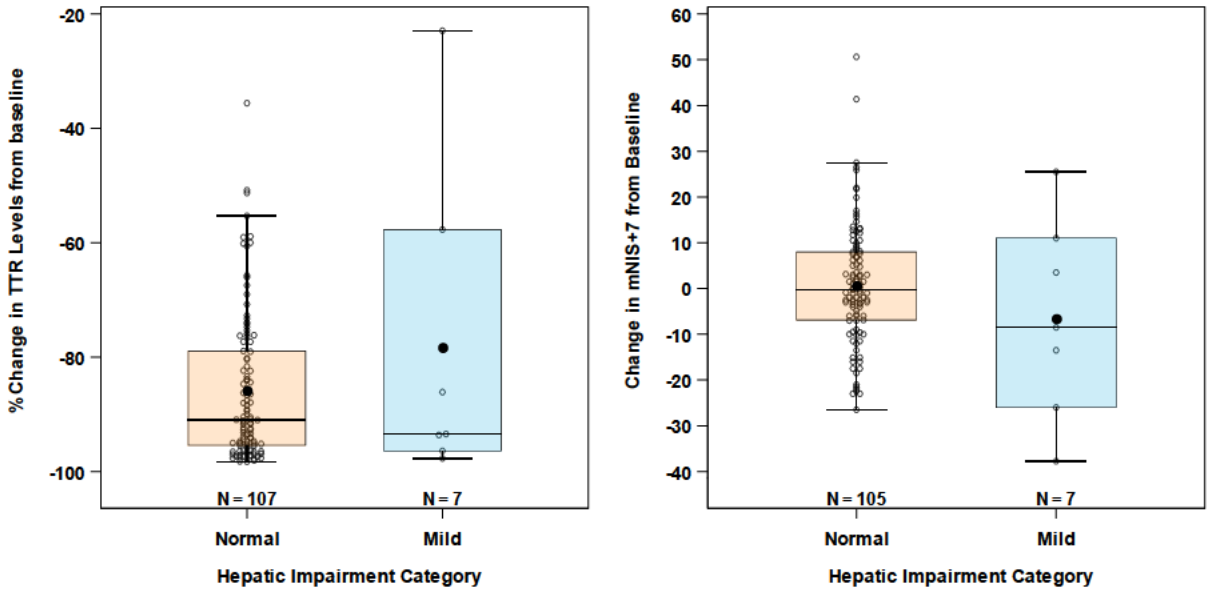
Abbreviations: mITT=modified intent-to-treat; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; TTR=transthyretin.

Source: [5.3.5.3-1]「2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies Tables, Figures, and Listings」, Figure 14.41, Figure 14.42.

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、軽度肝機能障害を有する hATTR アミロイドーシス患者と正常肝機能を有する hATTR アミロイドーシス患者で同程度であり、一貫していた（図 2.7.2.3-41）。

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 の変化量ー肝機能別の比較（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 14.41, Figure 14.42.

2.7.2.3.7 外因性要因の評価

2.7.2.3.7.1 薬物ー食物相互作用

ブトリシランは皮下投与されるため、薬物ー食物相互作用を評価する試験を実施しなかった。

2.7.2.3.7.2 薬物相互作用

In vitro データから、ブトリシランは CYP 酵素及びトランスポーターの基質、阻害剤及び誘導剤とはならないことが示された（2.7.2.3.1.1（3）項）。ブトリシランは臨床的に DDI を引き起こさず、CYP 酵素及びトランスポーターの阻害剤及び誘導剤による影響を受けないと考えられる。

DDI を評価する正式な臨床試験を実施していない。

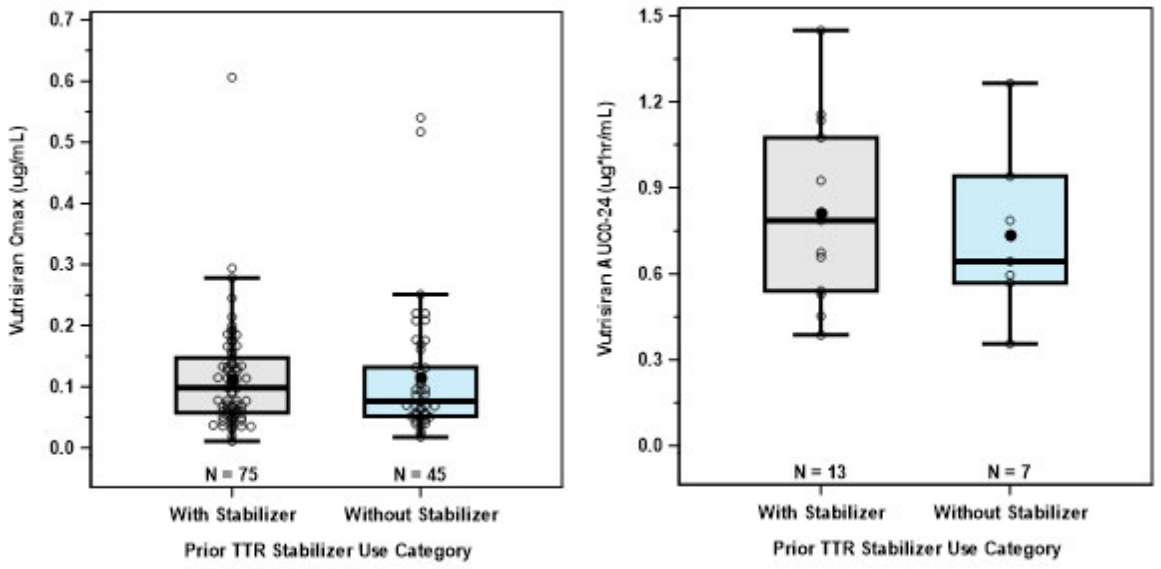
2.7.2.3.7.3 TTR 安定化剤の使用歴

（1） PK に及ぼす影響

全体として、ブトリシランの血漿中 PK は、TTR 安定化剤の使用歴のある hATTR アミロイドーシス患者と TTR 安定化剤の使用歴のない hATTR アミロイドーシス患者で類似していた。

- Day 1 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の中央値は、TTR 安定化剤の使用歴のある被験者と使用歴のない被験者で同程度であり、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の範囲は大きく重なっていた（図 2.7.2.3-42）。
- 母集団 PK 解析の結果、TTR 安定化剤の使用歴はブトリシランの PK に対する有意な共変量ではないことが示された（2.7.2.3.2.2（2）3）項）。

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）



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

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 14.49, Figure 14.50.

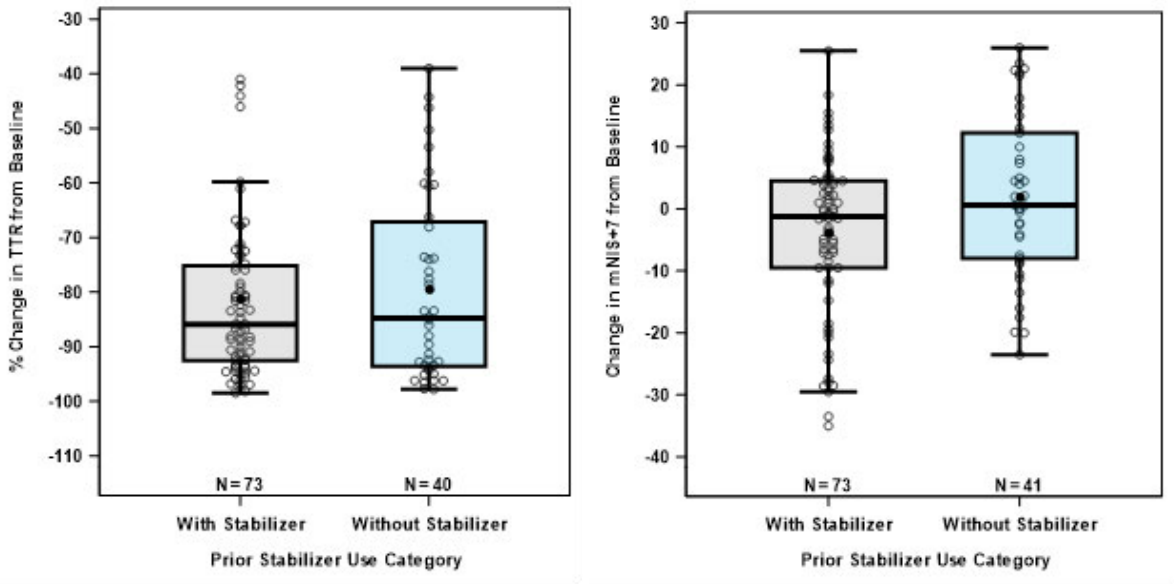
（2） PD 及び有効性に及ぼす影響

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、TTR 安定化剤の使用歴のある hATTR アミロイドーシス患者と TR 安定化剤の使用歴のない hATTR アミロイドーシス患者で類似していた。

- ベースラインの TTR 濃度は、TTR 安定化剤の使用歴のある被験者と使用歴のない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 14.51 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、TTR 安定化剤の使用歴のある被験者と使用歴のない被験者で同程度であり、一貫していた（図 2.7.2.3-43）。
- 母集団 PK/PD 解析及び疾患進行モデリングの結果、TTR 安定化剤の使用歴の有無は PD 及び有効性に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 2.7.2.3-43 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）



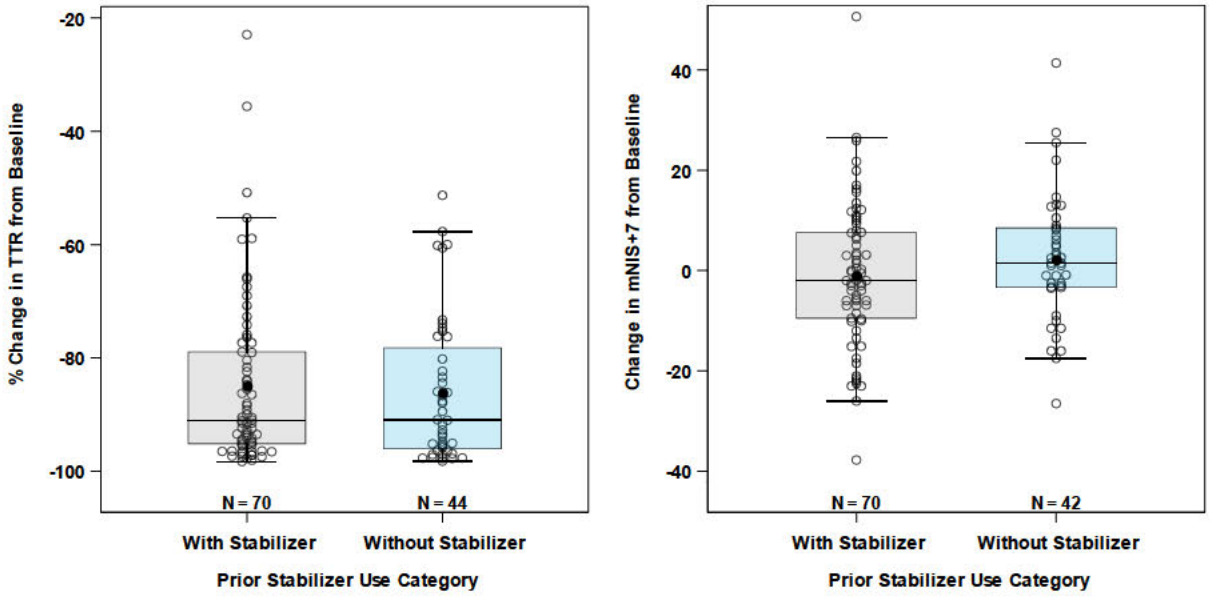
Abbreviations: mITT=modified intent-to-treat; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; TTR=transthyretin.

Source: [5.3.5.3-1]「2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies Tables, Figures, and Listings」, Figure 14.53, Figure 14.54.

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、TTR 安定化剤の使用歴のある被験者と使用歴のない被験者で同程度であり、一貫していた（図 2.7.2.3-44）。

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）



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 14.53, Figure 14.54.

2.7.2.3.7.4　ブトリシランの投与形態

001 試験では、バイアルとシリンジを用いてブトリシランを投与したが、HELIOS-A 試験では、バイアルとシリンジ、及び PFS-S の両方がブトリシラン投与に用いられた。ブトリシランの投与形態が PK 及び PD に及ぼす影響を[2.7.1.3.1]項に示し、要約を以下に示す。

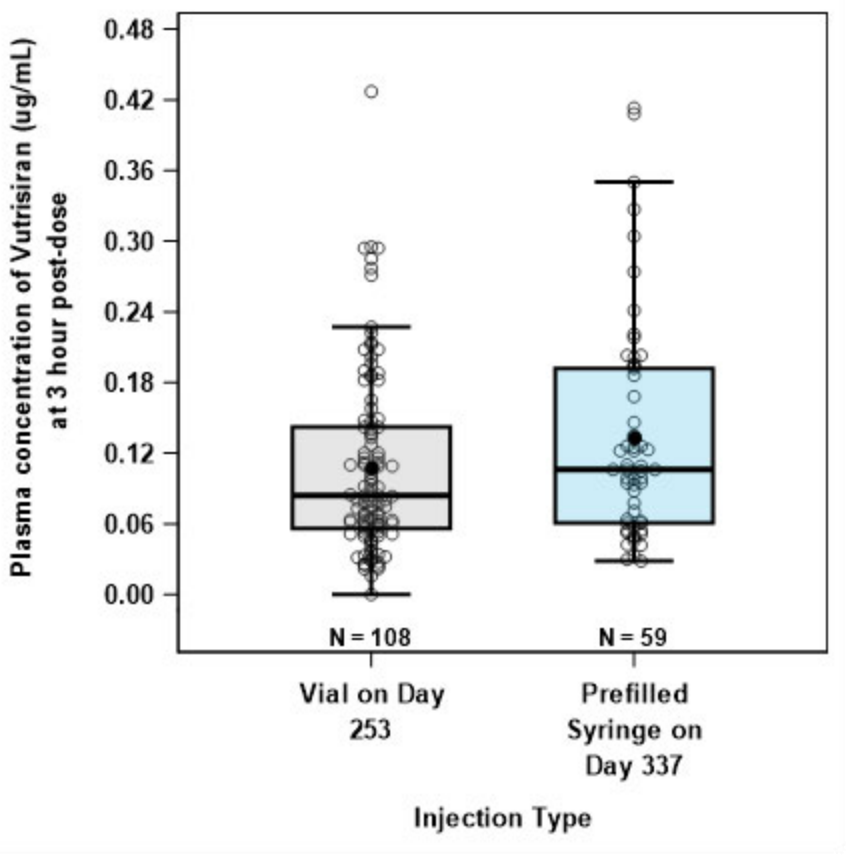
（1）　PK に及ぼす影響

1）　Month 9 の解析結果

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が（26%）、血漿中ブトリシラン濃度の範囲は重なっていた（図 2.7.2.3-45、[5.3.5.3-1]「2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies Tables, Figures, and Listings」、Table 17 参照）。

母集団 PK 解析では、C_{max} 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 35%高かったが、AUC は 2 種類の投与形態で同程度であった（2.7.2.3.2.2（2）3）項）。

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）



Abbreviations: PFS=prefilled syringe; PK=pharmacokinetics.

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、Day 253 の投与 3 時間後の血漿中ブトリシラン濃度（μg/mL）を表している。PFS による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。

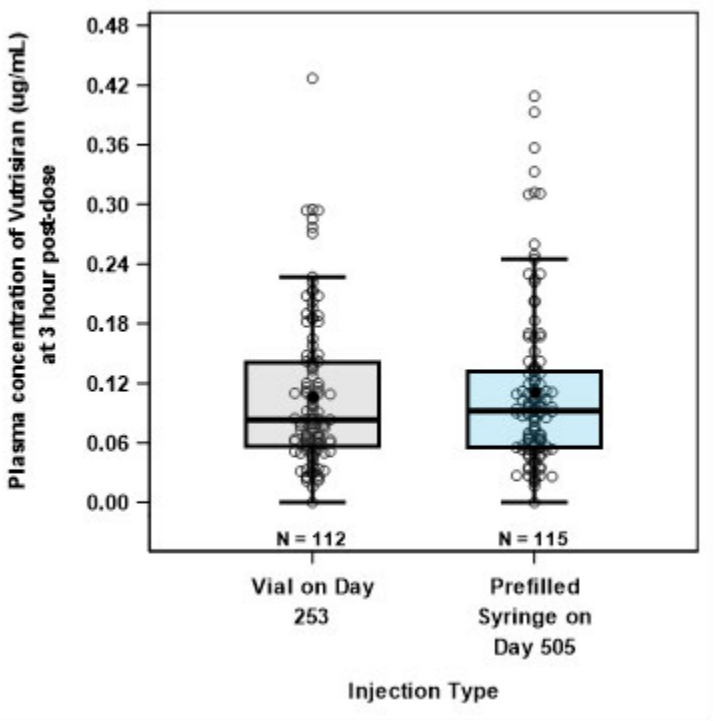
Source: [5.3.5.3-1]「2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies Tables, Figures, and Listings」, Figure 15.1.

2） Month 18 の解析結果

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 PFS-S による投与で同程度であり（約 11%の差）、血漿中ブトリシラン濃度の範囲は重なっていた（図 2.7.2.3-46、[5.3.5.3-4]「2.7.2 PKPD Addendum 1 Tables, Figures, and Listings」、Table 17 参照）。

母集団 PK 解析では、C_{max} 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 17%高かったが、AUC は 2 種類の投与形態で同程度であった（2.7.2.3.2.3（2）2）項）。

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）



Abbreviations: PFS=prefilled syringe; PK=pharmacokinetics.

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、Day 253 の投与 3 時間後の血漿中ブトリシラン濃度（μg/mL）を表している。PFS による投与のボックスプロットは、Day 505 の投与 3 時間後の血漿中ブトリシラン濃度（μg/mL）を表している。

Source: [5.3.5.3-4]「2.7.2 PKPD Addendum 1 Tables, Figures, and Listings」, Figure 15.1.

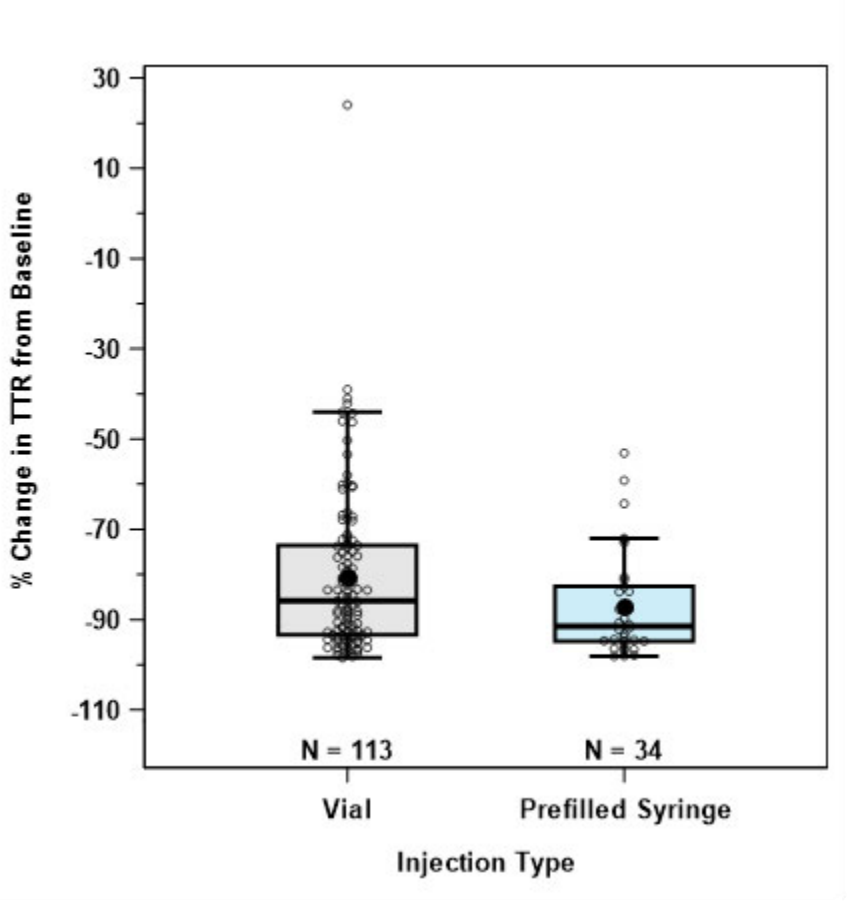
（2） PD に及ぼす影響

1） Month 9 の解析結果

HELIOS-A 試験で、ベースラインからの TTR 濃度低下率（中央値）はバイアルとシリンジによる投与（85.9%）と PFS-S による投与（91.5%）で同程度であった（図 2.7.2.3-47、[5.3.5.3-1]「2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies Tables, Figures, and Listings」、Table 18 参照）。母集団 PK/PD 解析の結果、ブトリシランの投与形態は有意な共変量でないことが示された（2.7.2.3.4.2（3）項）。観測されたデータ及び母集団 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。

Month 9 の評価後に PFS-S による投与に切り替えられたため、ブトリシランの投与形態による mNIS+7 の比較はできなかった。

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）



Abbreviations: mITT=modified intent-to-treat; PFS=prefilled syringe; 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（直近の投与は Day 253）の TTR 濃度を表している。PFS 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。

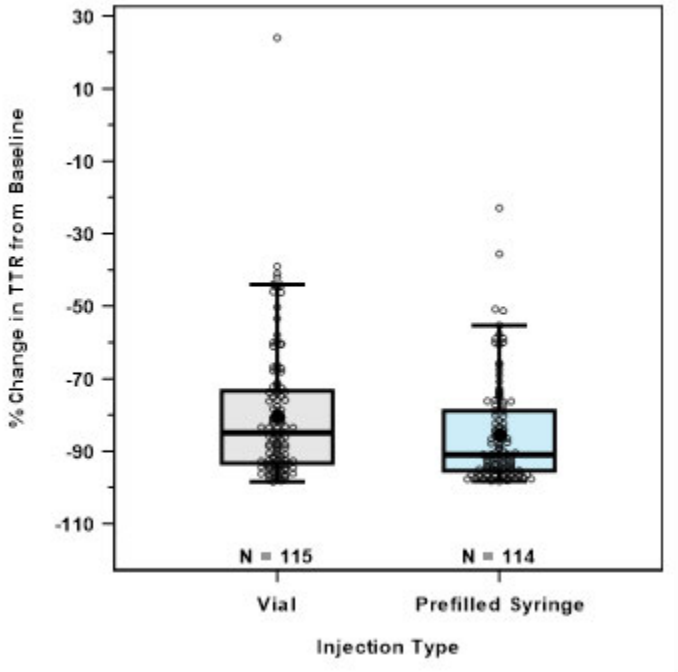
Source: [5.3.5.3-1]「2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies Tables, Figures, and Listings」Figure 15.2.

2） Month 18 の解析結果

HELIOS-A 試験で、ベースラインからの TTR 濃度低下率（中央値）はバイアルとシリンジによる投与（85.0%）と PFS-S による投与（91.0%）で同程度であった（図 2.7.2.3-48、[5.3.5.3-4]「2.7.2 PKPD Addendum 1 Tables, Figures, and Listings」、Table 18 参照）。

Month 9 の評価後に PFS-S による投与に切り替えられたため、ブトリシランの投与形態による mNIS+7 の比較はできなかった。

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）



Abbreviations: mITT=modified intent-to-treat; PFS=prefilled syringe; 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（直近の投与は Day 253）の TTR 濃度を表している。PFS による投与のボックスプロットは、Month 18 の投与前（直近の投与は Day 505）の TTR 濃度を表している。

Source: [5.3.5.3-4]「2.7.2 PKPD Addendum 1 Tables, Figures, and Listings」, Figure 15.2.

2.7.2.3.8 ブトリシランの用量設定根拠

RNAi 治療薬による hATTR アミロイドーシス治療の治療仮説として、肝臓（主な TTR 産生器官）での TTR タンパク質産生の抑制によって、循環血中の TTR 濃度が低下する結果、種々の臓器での TTR アミロイドの沈着及び蓄積が抑制され、さらに既存のアミロイド沈着も除去される可能性があり [27, 28]、その結果、疾患症状の安定又は改善に至ると考えられる。パチシランの臨床開発プログラムで、この治療仮説が検証されている。hATTR アミロイドーシス患者を対象とした試験で、パチシラン群では、トラフ時の TTR 濃度のベースラインからの低下率（中央値）は 81%であり、プラセボ群と比較してニューロパチーの疾患症状の有意な改善が認められ、全般的な健康状態（QoL、障害、歩行速度、栄養状態など）の改善と関連していた [29]。これらのデータに基づき、パチシランはポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシスの治療薬として、2018 年に米国及び EU で、2019 年に日本で承認された。TTR は hATTR アミロイドーシスの疾患症状の原因物質であることから、ブトリシランの治療目標は、パチシランと同様に、血清中 TTR 濃度を急速かつ持続的に低下させることによって、疾患症状の進行を抑制又は回復させることである。

2.7.2.3.8.1 用量選択の概要

ブトリシランは皮下投与の RNAi 治療薬であり、肝臓での TTR 産生を特異的に抑制する。ブトリシランの広範な用量（5～300 mg）を評価した第 I 相試験（001 試験）で得られた単回投与時の TTR 濃度低下のデータに基づき、第 III 相試験の推奨投与レジメンとして 25 mg q3M 投与を選択した。PK/PD モデル及びシミュレーションでは、ブトリシラン 25 mg q3M 投与時の定常状態でのトラフ時 TTR 濃度低下率（中央値）は 86%と予測され、APOLLO 試験のパチシラン群で観測されたトラフ時 TTR 濃度低下率（中央値 81%）と同程度であった。APOLLO 試験では、プラセボ群での mNIS+7 のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）が Month 9 で 14.0 ポイント、Month 18 で 28.0 ポイントであったのに対し、パチシラン群での mNIS+7 のベースラインからの変化量が Month 9 で−2.0 ポイント、Month 18 で−6.0 ポイントであり、臨床的に意味のある大幅な改善が認められた [29]。

hATTR アミロイドーシス患者を対象とした HELIOS-A 試験では、Month 9 の解析時の定常状態でのトラフ時 TTR 濃度低下率（中央値）は 85%であり、APOLLO 試験のパチシラン群と同程度のニューロパチーの症状改善が認められたことから、選択した第 III 相試験の投与レジメンが適切であることが確認された。また、ブトリシラン 25 mg q3M 投与レジメンは、すべてのサブグループで有効性が認められ、安全性プロファイルは許容可能であった。総合すると、これらの所見から、hATTR アミロイドーシス患者のすべてのサブグループでブトリシランの推奨投与レジメンが適切であることが裏付けられる。

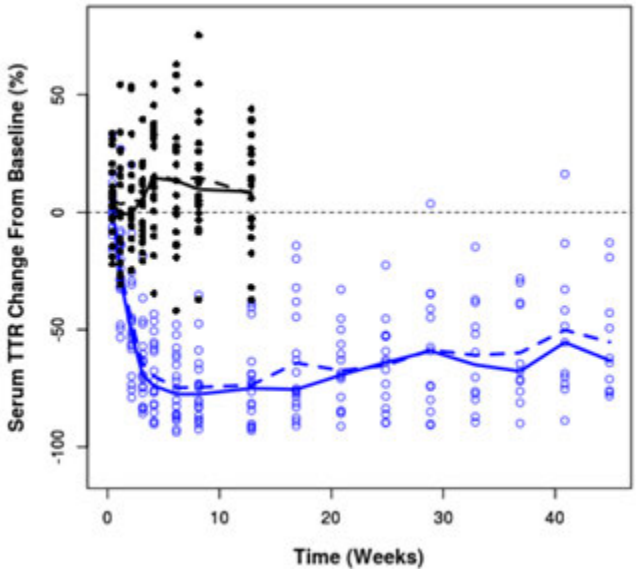
ブトリシランの推奨投与レジメンの特定及び確認に用いたデータ、解析及び根拠の詳細を以下に示す。

（1） ブトリシラン単回投与による TTR 濃度の低下（001 試験）

001 試験では、ブトリシラン単回投与後に血清中 TTR 濃度の用量依存的な低下が認められた（図 2.7.2.2-3）。ブトリシランを 5、25、50、100、200 及び 300 mg の用量で投与したとき、血清中 TTR 濃度のベースラインからの最大低下率（最低値）の中央値はそれぞれ 54%、85%、88%、95%、98%及び 98%であった（2.7.2.2.1.3（4）項）。ブトリシランを 25 mg 以上の用量で投与したときの TTR 濃度の低下は、APOLLO 試験のパチシラン群でみられた TTR 濃度の低下と同程度又は上回っていた（2.7.2.3.8.1 項）。

ブトリシラン 25 mg を単回投与したときのピーク時 TTR 濃度低下率（中央値）は 83%であり、TTR 濃度の低下は最長で投与後 90 日間持続し、その後、TTR 濃度は緩やかに復した（図 2.7.2.3-49）。観測されたデータに基づき、第 III 相試験での評価には q3M 投与が適切であると判断された。

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）



Abbreviations: TTR=transthyretin.

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

Source: [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 28.

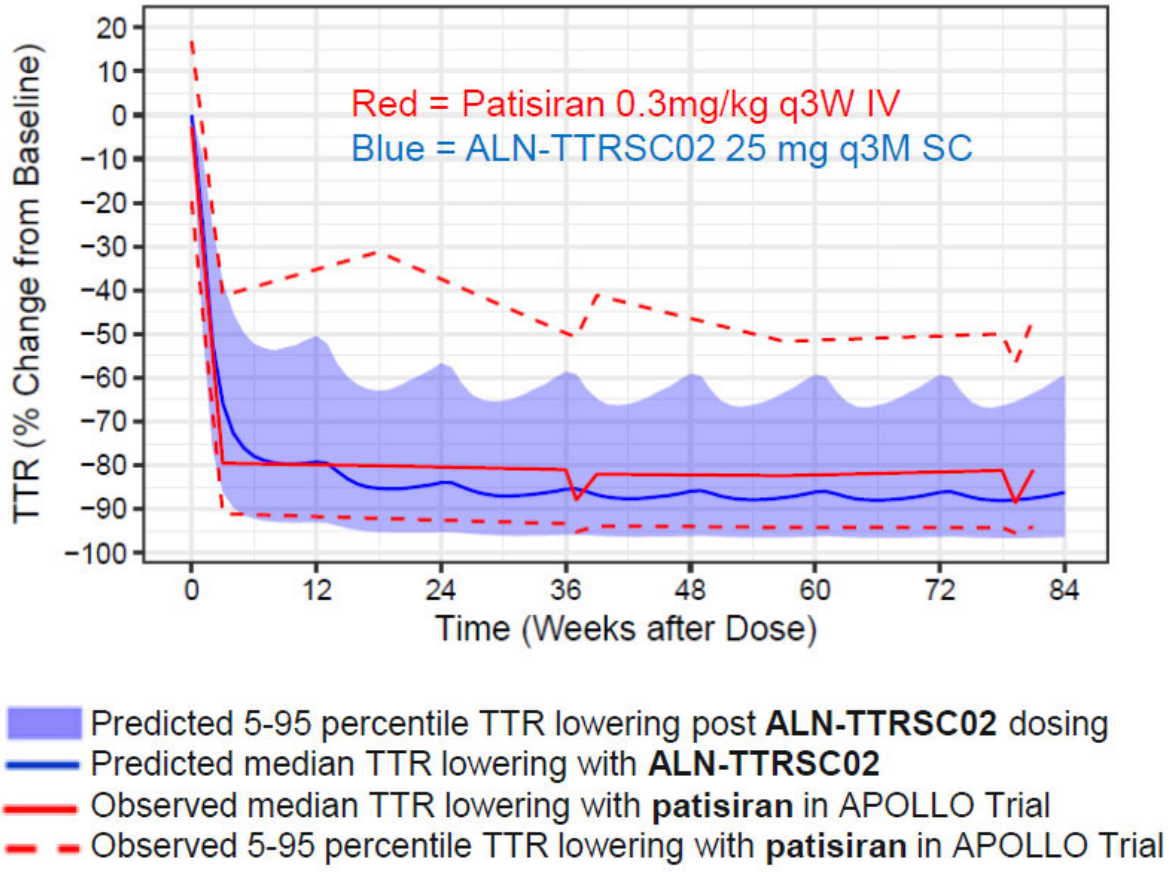
（2） ブトリシランの投与レジメンの選択に用いた薬物動態／薬力学モデル及びシミュレーション

健康被験者（80 例）のデータを用いて、semi-mechanistic な母集団 PK/PD モデルを構築し、ブトリシランの用量と血清中 TTR 濃度低下率の関係を定量化した（[5.3.4.2-3]「Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic and Exposure-Safety Analysis of ALN-TTRSC02 in Healthy Volunteers」参照）。ブトリシランによる血清中 TTR 濃度低下の予測プロファイルを、APOLLO 試験のパチシラン群で観測された TTR 濃度低下のプロファイル及び個体間変動と比較した。

健康被験者にブトリシラン 25 mg を単回投与したときのトラフ時（投与 90 日後）TTR 濃度低下率（中央値）は、PK/PD モデルから 78.5%と予測された。ブトリシラン 25 mg を q3M で反復投与したときの定常状態でのトラフ時 TTR 濃度低下率（中央値）は 86.2%と予測され、APOLLO 試験のパチシラン群で観測された Month 9 及び Month 18 のトラフ時 TTR 濃度低下率（中央値 81%）と同程度であった（図 2.7.2.3-50）。また、シミュレーションの結果、ブトリシラン投与時の TTR 濃度低下率は、Week 12 付近で APOLLO 試験のパチシラン群の TTR 濃度低下率と同程度に達し、Month 6 までにほぼ定常状態に達することが示された。ブトリシラン投与時に予測される血清中 TTR 濃度低下率の個体間変動（90%予測区間 : 59.4%～96.4%）は、APOLLO 試験のパチシラン群で観測された 90%個体間変動（50.0%～94.2%）よりもわずかに小さいと考えられた。したがって、PK/PD モデルに基づき、ブトリシラン 25 mg q3M 投与によって投与間（3 ヵ月間）で TTR 濃度の低下が持続すると予測され

た。これは、APOLLO 試験でのパチシラン 0.3 mg/kg q3w 投与で観測された TTR 濃度低下プロファイルと類似している。

図 2.7.2.3-50 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



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

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

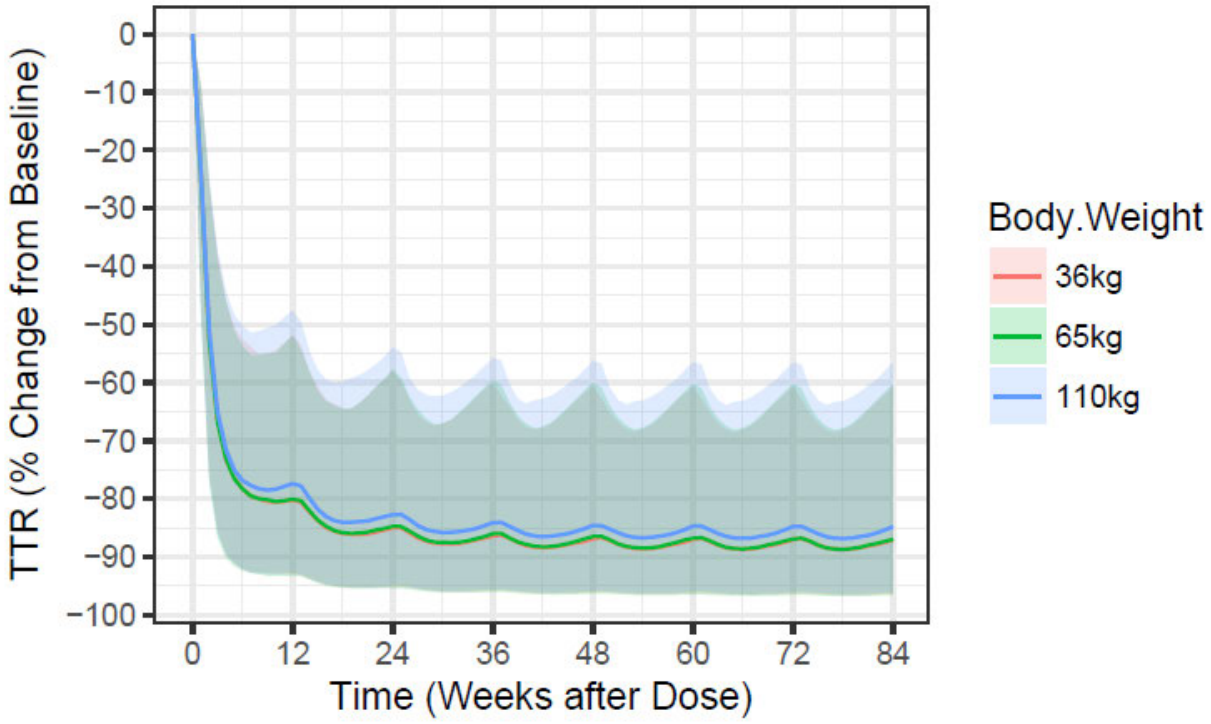
Source: [5.3.4.2-3]「Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic and Exposure-Safety Analysis of ALN-TTRSC02 in Healthy Volunteers」, Figure 20.

（3） ブトリシランの固定用量 25 mg q3M 投与レジメンの適切性

体重 36、65 及び 110 kg（APOLLO 試験での体重の最小値、中央値及び最大値）の成人にブトリシランを固定用量 25 mg で q3M 投与したときに予測される TTR 濃度のベースラインからの低下率のプロファイルは、体重間で類似しており（図 2.7.2.3-51）、広範囲の体重の成人に対してブトリシランの固定用量 25 mg q3M レジメンが適切であることが示された。PK/PD モデルの方法及び結果の詳細

を、健康被験者を対象とした PK/PD 報告書に示す（[5.3.4.2-3]「Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic and Exposure-Safety Analysis of ALN-TTRSC02 in Healthy Volunteers」参照）。

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）



Abbreviations: q3M=once every 3 months; TTR=transthyretin.

注：実線=中央値、網掛け部分=90%予測区間

Source: [5.3.4.2-3]「Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic and Exposure-Safety Analysis of ALN-TTRSC02 in Healthy Volunteers」, Figure 21.

（4） ブトリシラン反復投与による持続的な TTR 濃度低下の確認（HELIOS-A 試験）

HELIOS-A 試験で観測された Month 9 のトラフ時 TTR 濃度低下率（中央値）は 84.8%であり（表 2.7.2.2-5）、モデルから予測したブトリシラン 25 mg q3M 投与時の TTR 濃度低下率（86.2%）と一貫していた（2.7.2.3.8.1（2）項）。また、ブトリシラン 25 mg q3M 投与によって持続的な TTR 濃度の低下がみられ、その程度は HELIOS-A 試験のパチシラン群（実薬対照群）（表 2.7.2.2-5、図 2.7.2.3-37）及び APOLLO 試験のパチシラン群（2.7.2.3.8.1 項）と同程度であった。

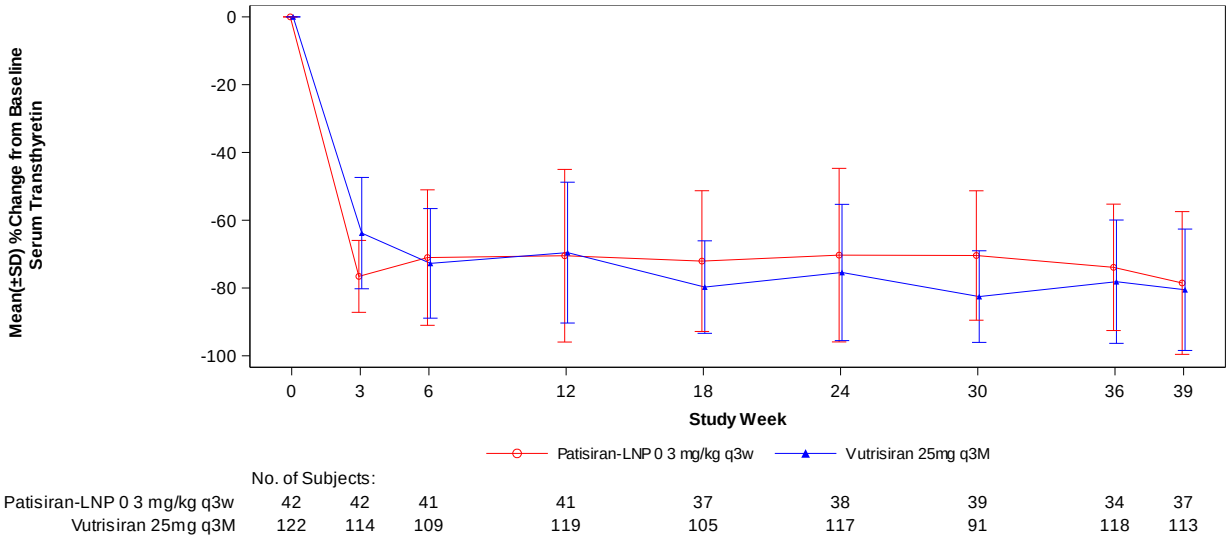
Month 9 の解析時の定常状態でのピーク時 TTR 濃度低下率、トラフ時 TTR 濃度低下率及び時間平均 TTR 濃度低下率（中央値）は、ブトリシラン群でそれぞれ 86.5%、84.8%及び 83.6%であったのに対し、パチシラン群ではそれぞれ 86.5%、79.7%及び 80.1%であった（表 2.7.2.2-5）。TTR 濃度低下

はブトリシラン群とパチシラン群で同程度であったものの、ピーク・トラフ変動はパチシラン群（Δ=6.80%）と比較してブトリシラン群（Δ=1.72%）で小さかった（表 2.7.2.2-5）。

重要なこととして、ブトリシランを介した TTR 濃度の低下に伴い、臨床的評価項目である mNIS+7 及び Norfolk QoL 糖尿病神経障害（Norfolk QoL-DN）スコアに臨床的に重要かつ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（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 10、Table 15 参照）。これに対し、APOLLO 試験のプラセボ群では、mNIS+7 及び Norfolk QoL-DN スコアに増加が認められ、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 投与によって TTR が減少し、ニューロパチーの疾患症状及び QoL が改善することが示された。

また、体重、年齢、人種、遺伝子型、性別、軽度又は中等度の腎機能障害、軽度の肝機能障害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固定用量 25 mg の q3M 投与は hATTR アミロイドーシス患者のすべてのサブグループに対して適切であることが示された（2.7.2.3.6 項）。

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）



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

Source: [5.3.5.3-1]「2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies Tables, Figures, and Listings」, Figure 3.1.

（5） 用量設定根拠の結論

ブトリシランの推奨投与レジメンである 25 mg q3M 投与は、許容可能な安全性プロファイルを示す（[2.7.4]参照）。また、ブトリシラン 25 mg q3M 投与による TTR 濃度の低下はパチシランと同程度又はわずかに上回り、その結果、良好な臨床的アウトカムが得られることが、ポリニューロパチー

を有する hATTR アミロイドーシス患者を対象とした臨床試験（APOLLO 試験を含むパチシランの開発プログラム及びブトリシラン開発プログラムの HELIOS-A 試験）で示されている。

総合すると、001 試験及び HELIOS-A 試験、並びに両試験を併合した母集団 PK 解析、母集団 PK/PD 解析及び疾患進行モデリングの結果から、すべてのサブグループ（人種、年齢、性別、体重、遺伝子型）に対するブトリシランの推奨投与レジメン（25 mg q3M 投与）の妥当性が裏付けられた。001 試験（12 例）及び HELIOS-A 試験（4 例）の日本人併合データを用いて解析した結果、日本人被験者と非日本人被験者でブトリシランの PK は類似していた。また、HELIOS-A 試験での PD 及び臨床的有効性も、日本人被験者と非日本人被験者で類似していた（2.7.2.3.6.2 項）。したがって、ブトリシランの推奨投与レジメン（25 mg q3M 投与）は、日本人 hATTR アミロイドーシス患者に対して適切であると考えられる。

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

2.7.2.3.9 QT 間隔の評価

ブトリシランによる直接的又は間接的な QT 延長誘発について、生物学的に妥当と考えられる機序は存在しない。サルを用いた非臨床安全性薬理試験では、治療用量を超える用量（300 mg/kg）のブトリシランを投与したとき、心血管系への影響は認められなかった。医薬品規制調和国際会議（ICH）E14 ガイダンス「Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs」（2005 年 10 月）に従った QT/QTc 評価試験の代わりに、001 試験で適切に収集した心電図データに基づき、ブトリシランによる QT 間隔延長の可能性を検討した（2.7.2.1.3.2（2）項）。ICH E14 ガイダンスに従い、001 試験では、デジタル信号処理と間隔測定が可能な最新の校正済みの装置を用いて、広範な用量（5～300 mg［最高用量は 25 mg の 12 倍］）で心電図モニタリングを行った。QTc 解析の詳細を、[5.3.3.1-2]「Summary of Nonclinical and Clinical QT/QTc Analyses for Vutrisiran」に示す。

001 試験では、治療用量（25 mg）の 12 倍の用量で QTc 間隔延長は認められなかった。

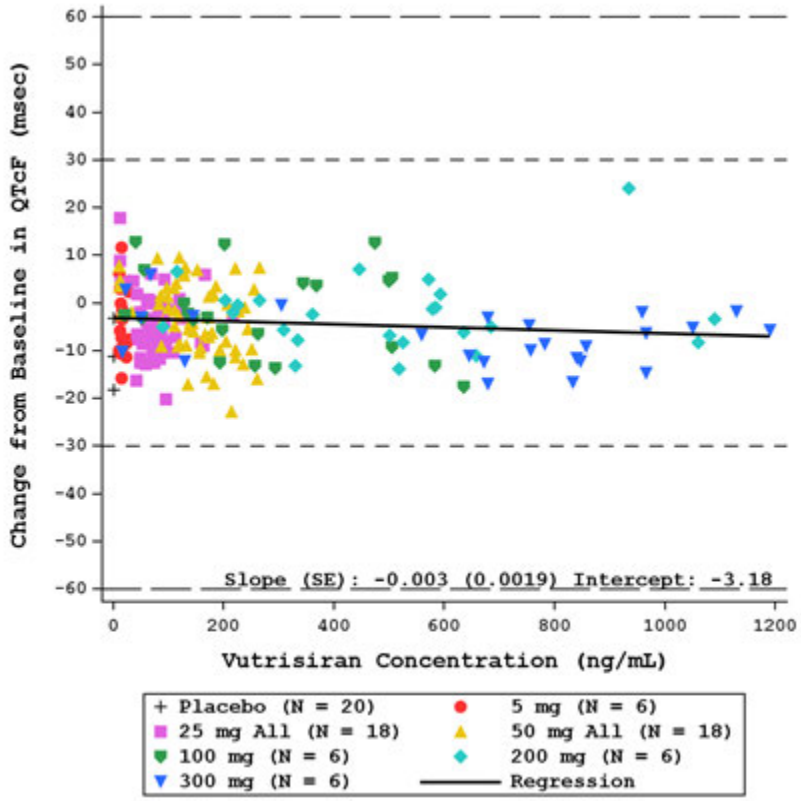
- 各時点での QT obtained using Fridericia's formula（QTcF）のベースラインからの延長（平均値及び中央値）は、ブトリシラン投与被験者全体とプラセボ投与被験者全体のいずれも 5.5 msec 以下であり、ICH E14 ガイダンスで規定される閾値（ベースラインからの延長の平均値が 10 msec 超）を十分に下回った。QTcF の用量依存的な延長は認められなかった。
- ベースライン又はベースライン後に QTcF が 500 msec を超えた被験者はいなかった。
- 60 msec 以上の QTcF 延長は認められなかった。
- ブトリシラン投与被験者の 60 例中 2 例（3.3%）（いずれも 50 mg コホート）でベースライン後に 30 msec 超～60 msec 以下の QTcF 延長が認められ、プラセボ群では認められなかった。ただし、ベースライン後の QTcF 延長は t_{max} 付近では認められず、単回投与の 29 日後に認められた。
- 同時刻の測定で、血漿中濃度と QTcF との間に関連は認められなかった（傾き［標準誤差］=−0.003 [0.0019]、切片=−3.18、図 2.7.2.3-53）。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。

- 血漿中ブトリシラン濃度が検出可能であった 48 時間にわたって QTcF は一定であったことから、ブトリシランの血漿中曝露の QTcF への影響は認められなかった（図 2.7.2.3-54）。
- ブトリシラン 25 及び 50 mg の単回投与後の Day 90 までの平均 QTcF－時間プロファイルは日本人被験者と非日本人被験者で類似していた（図 2.7.2.3-55）。

これらの結果は、既承認の GalNAc 結合 siRNA であるギボシランで QTc 延長との関連が認められていないことと一貫している。

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）

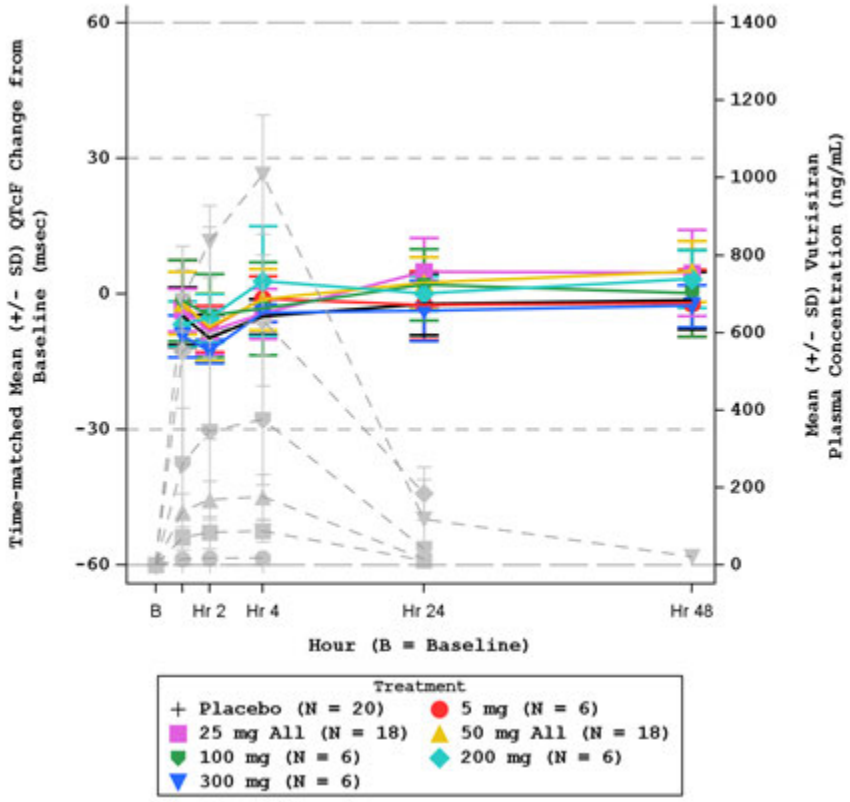


Abbreviations: PK=pharmacokinetics; QTcF=QT obtained using Fridericia's formula; SE=standard error.

注：25 mg コホート及び 50 mg コホート（各 18 例）には、それぞれ日本人被験者 6 例及び非日本人被験者 12 例が含まれる。

Source: [5.3.3.1-2]「Summary of Nonclinical and Clinical QT/QTc Analyses for Vutrisiran」, Figure 5.

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）

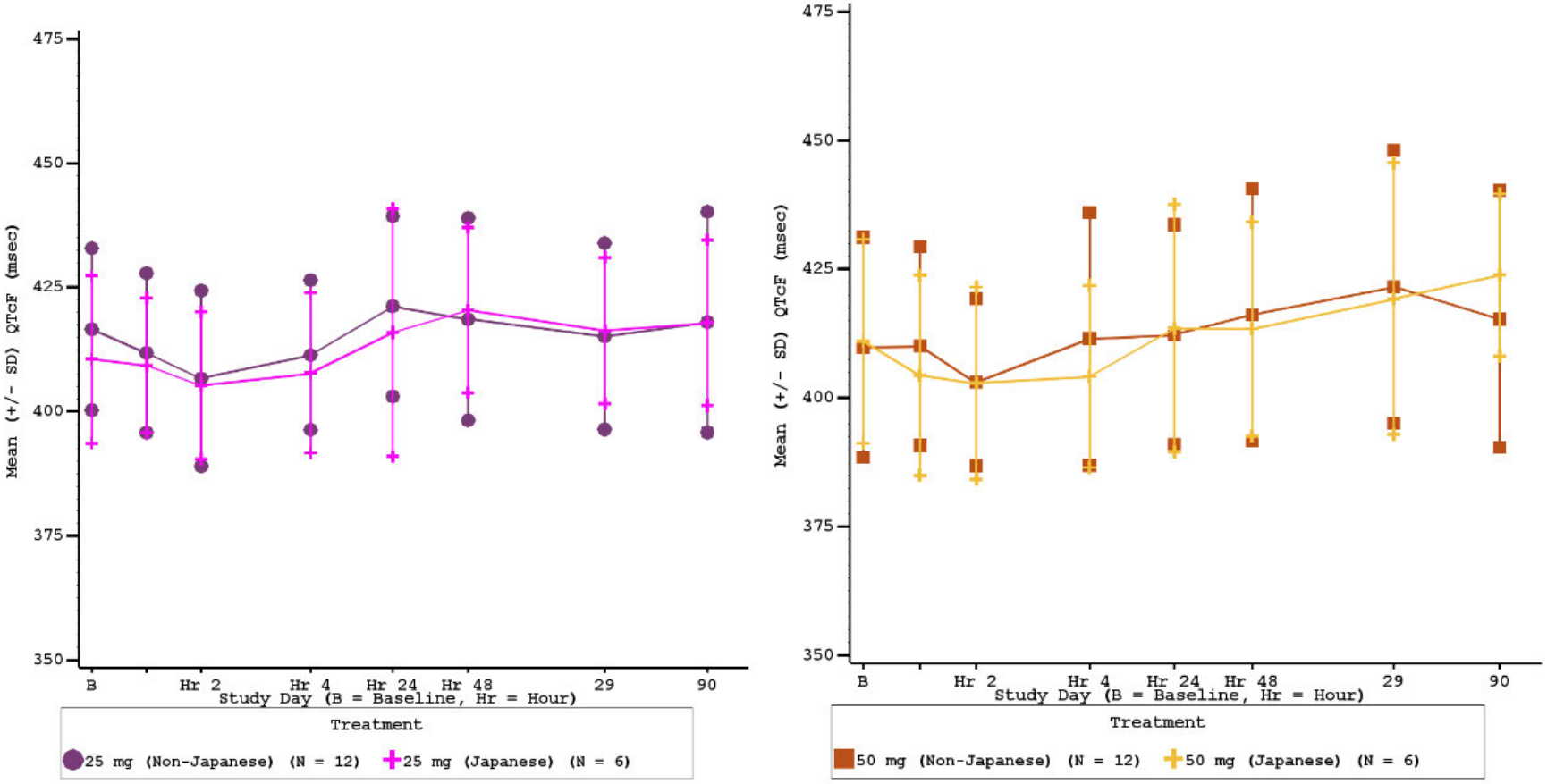


Abbreviations: PK=pharmacokinetics; QTcF=QT obtained using Fridericia's formula; SD=standard deviation.

注：色付きの実線は QTcF のベースラインからの変化量を示し、灰色の点線は血漿中ブトリシラン濃度の推移を示す。25 mg コホート及び 50 mg コホート（各 18 例）には、それぞれ日本人被験者 6 例及び非日本人被験者 12 例が含まれる。

Source: [5.3.3.1-2]「Summary of Nonclinical and Clinical QT/QTc Analyses for Vutrisiran」, Figure 6.

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



Abbreviations:　QTcF=QT obtained using Fridericia's formula; SD=standard deviation.

注：横軸の縮尺率は均一ではない。

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:　[5.3.3.1-2]「Summary of Nonclinical and Clinical QT/QTc Analyses for Vutrisiran」, Figure 7.

2.7.2.3.10 免疫原性の要約

2.7.2.3.10.1 免疫原性のリスク評価

ブトリシラン原薬は、二本鎖 siRNA と GalNAc 含有リガンドがホスホジエステル結合によって結合した構造をとっている（2.7.2.1.2.1 項）。免疫原性に影響を及ぼす製剤特有の要因及び患者特有の要因について、2.7.2.3.10.1（1）項及び 2.7.2.3.10.1（2）項に示す。ブトリシランの分子の大きさと、皮下投与後の血漿中循環が一過性で短時間（24～48 時間）であることを考慮すると、ブトリシランの免疫原性リスクは低いと考えられるが、すべての臨床試験でブトリシラン原薬に対する ADA を測定し、ブトリシランが免疫応答を引き起こす可能性を評価した。

（1） 免疫原性に関連する製剤特有の要因

ブトリシラン原薬は、三つの GalNAc 残基を含むリガンドと共有結合した合成二本鎖 siRNA である。分子量は 16345 で、通常の低分子薬と比較して大きいものの、モノクローナル抗体などのタンパク質治療薬と比較してかなり小さい。ブトリシラン原薬を構成する個々のヌクレオチドはすべて 2’-F 又は 2’-OMe 修飾されている。これらの化学修飾されたリボヌクレオチドは、免疫刺激を効果的に抑制することが報告されている[30, 31]。また、血漿中半減期が数日から数週間である多くのタンパク質治療薬とは異なり、ブトリシランのヒトでの血漿中半減期は短く（4～7.5 時間）、全身曝露量は低分子薬と同程度である。さらに、GalNAc はガラクトースのアミノ糖誘導体であり、N-及び O-結合グリカン構造（細胞外マトリックス及び粘膜分泌物中のグリコサミノグリカンなど）の構成成分として、ヒト体内で広範に分布する。したがって、一般的に、GalNAc 単独で免疫応答は誘導されないと考えられる。すべての GalNAc 結合 siRNA に対して数千人の患者で試験が行われており、免疫原性の発現割合は極めて低いことを申請者は確認している。例えば、inclisiran による ADA 発現割合は 2.0%～2.6%と報告されており[32, 33]、ギボシランでは治療下で発現した ADA は認められなかった[34]。また、これらすべての開発プログラムを通して、ADA 陽性患者で PK 及び PD に対する影響は認められていない。

（2） 免疫原性に関連する患者特有の要因

ブトリシランの投与対象集団（hATTR アミロイドーシス患者）で、ブトリシランに対する免疫応答を引き起こす可能性が増大することはないと考えられる。

（3） 免疫原性に関連する治験デザインの要因

Alnylam 社のメディカルモニター、部門横断的な治験チーム及び医薬品開発受託機関のメディカルモニターが、ブトリシランのすべての臨床試験で被験者の安全性を慎重にモニターした。また、被験者の安全性及び福祉を確保するために、各試験で独立したデータ審査委員会又は安全性審査委員会（独立した委員を 1 名以上含む）を設置し、治験中の安全性（ADA を含む）、忍容性及び利用可能な PD データを継続的にレビューした。

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

ヒト血清中の抗ブトリシラン免疫グロブリン G（IgG）／免疫グロブリン M（IgM）抗体を検出するために、独自の酵素結合免疫吸着測定法（ELISA 法）を構築し、バリデーションを行った（[2.7.1.1.4.4]

項参照）。バリデーション試験の結果、本分析法は良好な精度（変動係数［%CV］25%以下）、感度（90.6 ng/mL）、特異性（未添加ロットの 95%［19/20］で、平均 A_{450nm} がプレート特異的カットポイント未満）を示した。最小希釈倍率（MRD）は 50 倍であった。

本分析法では、リン酸化ブトリシラン原薬（siRNA がホスホジエステルリンカーによって GalNAc 部分と結合）をプレートに直接コーティングしたため、GalNAc 部分及びリンカーを含む原薬全体に対する抗体を検出することが可能であった。臨床試験で用いた免疫原性試験の方法を、以下の規制ガイダンスに従って確立した。

- 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)
- EMA Guideline on Immunogenicity Assessment of Therapeutic Proteins (EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev. 1, December 2017)

臨床開発プログラムでは、最初にスクリーニング分析を実施して血清検体中の ADA の有無を評価し、スクリーニング分析で ADA 陽性であった検体を対象に確認分析を実施した。確認分析で ADA 陽性であった検体を対象に抗体価を測定した。ADA 評価の結果及び分析能については、各 CSR の生物学的分析報告書を参照のこと（[5.3.3.1-1] 001 試験 CSR、Appendix 3001255、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Appendix 3001766 参照）。

ADA によってブトリ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、中和活性に関する ADA の影響を適切に評価できると考えられた。

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

本申請に含まれる 001 試験及び HELIOS-A 試験で、ブトリシランの免疫原性を評価した（2.7.2.2.1.5 項［001 試験］、2.7.2.2.2.2（4）項及び 2.7.2.2.2.3（4）項［HELIOS-A 試験］）。各試験での ADA 評価用検体採取の頻度及び期間は、ADA 反応の動態の評価に適切であった（ADA 評価用検体採取方法については表 2.7.2.1-3 参照）。ADA 反応、以下の分類及び ADA 発現割合の算出に基づき解釈した。

<u>ADA 陽性／陰性の分類</u>

- スクリーニング分析と確認分析のいずれも陽性であった検体を「ADA 陽性」に分類した。
- スクリーニング分析で陰性であった検体を「ADA 陰性」に分類した。
- スクリーニング分析で陽性であったが確認分析で陰性であった検体を「ADA 陰性」に分類した。

<u>治療下で発現した ADA 陽性（ADA 発現割合）</u>

ADA 発現割合の算出に際して、以下の基準のいずれかに該当した被験者を「治療下で発現した ADA 陽性」とみなした。

- 治療下で誘導された ADA：治験薬投与後に新たに発現した ADA（セロコンバージョン）。すなわち、ベースライン時に陰性であり、治験薬初回投与後のいずれかの時点で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ブーストされた ADA。すなわち、治験薬投与後の抗体価がベースラインの 4 倍超に上昇した場合。

ADA 陽性被験者集団（ADA 保有割合）

ブトリシランの PK、PD、有効性及び安全性データに及ぼす ADA の影響を評価するために、投与前の ADA の有無や抗体価にかかわらず、ブトリシラン投与後のいずれかの時点で ADA 陽性となった被験者のデータを解析した。

ADA 抗体価

ADA 陽性が確認された検体の最高希釈倍率の逆数を抗体価とした（MRD 1/50 から開始する 2 倍希釈系列）。

2.7.2.3.10.4 臨床試験での免疫原性データの解析

（1） 抗薬物抗体及び抗体価

1） 001 試験及び HELIOS-A 試験の Month 9 のデータに基づく解析結果

すべての臨床試験を通して、182 例（日本人被験者 16 例を含む）がブトリシランを 1 回以上投与された。182 例中 179 例で、ベースライン及び投与後の ADA データが得られた（表 2.7.2.3-13）。

- ブトリシランを投与された 179 例中 4 例（2.2%、HELIOS-A 試験の日本人被験者 2 例を含む）で、治験期間中に新たに ADA が発現し、ブトリシランによる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 抗体価は低かった（50）。
- 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 の抗体価は安定又は 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。

すべての臨床試験を通して、ブトリシランを投与された 4 例（2.2%、日本人被験者 2 例を含む）に、ブトリシランによる治療下で発現した ADA が認められ、抗体価は低値（50）であった。ADA 陽性は一過性であり、その後の検体採取時点では陰性となった。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。

表 2.7.2.3-13 ブトリシランの ADA 解析結果（mITT 集団）

Test Samples / Statistic	Study 001				HELIOS-A		Total	
	Non-Japanese Subjects		Japanese Subjects		All Subjects	Japanese Subjects[b]		
	Vutrisiran N=48	Placebo N=16	Vutrisiran N=12	Placebo N=4	Vutrisiran N=122	Vutrisiran N=4	Vutrisiran N=182	Placebo N=20
Number of patients with a baseline test[a], n	48	16	12	4	121	4	181	20
Confirmed ADA positive, n (%)	1 (2.1)	1 (6.3)	0	0	1 (0.8)	0	2 (1.1)	1 (5.0)
Titer (min, max)	100, 100	100, 100	-	-	50, 50	-	50, 100	100, 100
Number of patients with both a baseline test and at least 1 postbaseline test[c], n	47	16	12	4	120	4	179	20
Treatment-emergent ADA[d], n (%)	1 (2.1)	0	0	0	3 (2.5)	2 (50)	4 (2.2)	0
Titer (min, max)	50, 50	-	-	-	50, 50	50, 50	50, 50	-

Abbreviations: ADA=anti-drug antibody; max=maximum; min=minimum; mITT=modified intent-to-treat

a ベースラインの ADA 結果が欠測でなかった被験者数

b 日本人被験者（4 例）は全被験者（122 例）にも含まれる。

c ベースラインの ADA 結果が欠測ではなく、かつベースライン後の 1 時点以上で ADA 結果が得られた被験者数

d 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 とした。

（a）治療下で誘導された ADA：ベースライン時に ADA 陽性が確認されず、治験薬投与後に ADA 陽性が確認された場合。

（b）治療下でブーストされた ADA：ベースライン時に ADA 陽性が確認され、治験薬投与後に抗体価がベースラインの 4 倍超となった場合。

注：001 試験で使用されたブトリシランのロット番号は[redacted]であった。HELIOS-A 試験で使用されたブトリシランのロット番号は、バイアルとシリンジが[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]であり、PFS-S が[redacted]、[redacted]であった。

Source: [5.3.5.3-1]「2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies Tables, Figures, and Listings」, Table 1, [5.3.5.3-2] HELIOS-A Study JP Table 14.4.5s.

2） 001 試験及び HELIOS-A 試験の Month 18 のデータに基づく解析結果

001 試験及び HELIOS-A 試験（18 ヵ月間の投与期）で、合計 182 例（日本人被験者 16 例を含む）がブトリシランを 1 回以上投与された。182 例中 180 例で、ベースライン及び投与後の ADA データが得られた（表 2.7.2.3-14）。

- ブトリシランを投与された 180 例中 5 例（2.8%、HELIOS-A 試験の日本人被験者 2 例を含む）で、治験期間中に新たに ADA が発現し、ブトリシランによる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 抗体価は低かった（MRD である 50）。
- ブトリシランを投与された 182 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 の抗体価は安定又は 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。

001 試験及び HELIOS-A 試験（18 ヵ月間の投与期）で、ブトリシランを投与された 5 例（2.8%、日本人被験者 2 例を含む）に、ブトリシランによる治療下で発現した ADA が認められ、抗体価は低値（50）であった。ADA 陽性は一過性であり、その後の検体採取時点では陰性となった。HELIOS-A 試験で 122 例中 1 例（0.8%、被験者番号 [redacted]）がベースライン時の Day 1 に ADA 陽性であり、Month 18 の中間データカットオフ時点までの各評価時点でも陽性であった。本被験者での抗体価は 50～100 であった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.10.2.1 参照）。

また、18 ヵ月間の投与期にブトリシランを投与され、継続投与期にもブトリシラン投与を継続した 1 例（非日本人被験者、被験者番号 [redacted]）が継続投与期に ADA 陽性を示し、治療下で発現した ADA と判断された。本被験者での抗体価は低く（50）、次の評価時点では陰性であった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.10.2.1 参照）。

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）

Test Samples / Statistic	Study 001				HELIOS-A		Total	
	Non-Japanese Subjects		Japanese Subjects		All Subjects	Japanese Subjects[b]		
	Vutrisiran N=48	Placebo N=16	Vutrisiran N=12	Placebo N=4	Vutrisiran N=122	Vutrisiran N=4	Vutrisiran N=182	Placebo N=20
Number of patients with a baseline test[a], n	48	16	12	4	122	4	182	20
Confirmed ADA positive, n (%)	1 (2.1)	1 (6.3)	0	0	1 (0.8)	0	2 (1.1)	1 (5.0)
Titer (min, max)	100, 100	100, 100	-	-	50, 50	-	50, 100	100, 100
Number of patients with both a baseline test and at least 1 postbaseline test[c], n	47	16	12	4	121	4	180	20
Treatment-emergent ADA[d], n (%)	1 (2.1)	0	0	0	4 (3.3)	2 (50.0)	5 (2.8)	0
Titer (min, max)	50, 50	-	-	-	50, 50	50, 50	50, 50	-

Abbreviations: ADA=anti-drug antibody; max=maximum; min=minimum; mITT=modified intent-to-treat

a ベースラインの ADA 結果が欠測でなかった被験者数

b 日本人被験者（4 例）は全被験者（122 例）にも含まれる。

c ベースラインの ADA 結果が欠測ではなく、かつベースライン後の 1 時点以上で ADA 結果が得られた被験者数

d 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 とした。

（a）治療下で誘導された ADA：ベースライン時に ADA 陽性が確認されず、治験薬投与後に ADA 陽性が確認された場合。

（b）治療下でブーストされた ADA：ベースライン時に ADA 陽性が確認され、治験薬投与後に抗体価がベースラインの 4 倍超となった場合。

注：001 試験及び HELIOS-A 試験（18 ヵ月間の投与期）のデータを示す。001 試験で使用されたブトリシランのロット番号は [redacted] であった。HELIOS-A 試験で使用されたブトリシランのロット番号は、バイアルとシリンジが [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] であり、PFS-S が [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] であった。

Source: [5.3.5.3-4]「2.7.2 PKPD Addendum 1 Tables, Figures, and Listings」, Table 1, [5.3.5.3-3] HELIOS-A Study JP2, Table 14.4.5s.

（2） 抗薬物抗体が薬物動態に及ぼす影響

全体として、ADA はブトリシランの PK に影響を及ぼさなかった。両試験ともに、血漿中ブトリシラン濃度は ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者で同程度であった（2.7.2.2.1.5 項、2.7.2.2.2.2（4）項、2.7.2.2.2.3（4）項）。

（3） 抗薬物抗体が薬力学に及ぼす影響

両試験ともに、TTR 濃度を指標としたブトリシランの PD に対する ADA の影響は認められなかった。TTR 濃度低下率は、ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者で同程度であった（2.7.2.2.1.5 項、2.7.2.2.2.2（4）項、2.7.2.2.2.3（4）項）。

（4） 抗薬物抗体が安全性に及ぼす影響

全体として、ADA 陽性被験者で、ブトリシランの安全性プロファイルに対する ADA の影響を示唆する有害事象の発現パターンは認められなかった（2.7.2.2.1.5 項、2.7.2.2.2.2（4）項、2.7.2.2.2.3（4）項）。

（5） 抗薬物抗体に関する結論

全体として、ブトリシランを投与された被験者で、治療下で発現した ADA の発現割合は低く（2.8%）、治療下でブーストされた ADA は認められなかった。治療下で発現した ADA の抗体価は低く（50）、一過性であった。

両試験ともに、ADA はブトリシランの PK、PD 及び安全性プロファイルに影響を及ぼさず、HELIOS-A 試験では、ADA は有効性に影響を及ぼさなかった（2.7.2.2.2.2（4）1）項、2.7.2.2.2.3（4）1）項）。免疫原性が PK、PD、安全性及び有効性に影響を及ぼすことを示す所見が認められなかったことから、hATTR アミロイドーシス患者に対するブトリシランの有効性又は安全性に影響を及ぼす免疫応答が生じる可能性は低いと考えられる。したがって、免疫原性の市販後モニタリング及び調査などのリスク評価及びリスク軽減策は不要と考えられる。

本申請資料中の免疫原性に関するデータの記載箇所及びその要約と結論を表 2.7.2.3-15 に示す。

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

Study Type	Study Report and Number	Module Location	Analysis (Method)	Results
In vivo Rat	TTRSC02-GLP15-040	[2.6.6.3.1.3] and [2.6.6.8.1] Report location: [4.2.3.2-3] Repeat-dose Toxicity	ADA (IgG+IgM) to vutrisiran (ELISA)	No ADA were detected in the serum of main study animals on Day 197.
In vivo Monkey	TTRSC02-GLP15-039	[2.6.6.3.2.3] and [2.6.6.8.1] Report location: [4.2.3.2-7] Repeat-dose Toxicity	ADA (IgG+IgM) to vutrisiran (ELISA)	A positive ADA response was observed during the predose phase in 3 of 32 monkeys. Only one of these monkeys (100 mg/kg) exhibited a subsequent positive response on Day 29; ADAs were not detected in this animal on Day 253. The incidence of animals with positive responses increased with time at the doses of 30 and 100 mg/kg; most of the positive responses were observed on Day 253 only. Positive ADA responses were observed in 2 of 8 animals at 30 mg/kg, 5 of 8 animals at 100 mg/kg, and 0 of 8 animals at 300 mg/kg. All titers were ≤100 and there were no effects on TK, PD, or the toxicity of vutrisiran.
In vivo Monkey	TTRSC02-DSM15-027	[2.6.6.8.2.2]	Plasma cytokines (BioPlex analyzer)	No significant induction of measured cytokine/chemokine parameters (IL-1β, IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12/23 [p40], IL-13, IL-15, IL-17, IL-18, G-CSF, GM-CSF, IFNγ, MCP-1, MIP-1α, MIP-1β, CD40 ligand, TGF-α, VEGF, and TNF-α).
In vitro Human	TTRSC02-DSM15-045	[2.6.6.8.2.1]	Serum cytokines (BioRad Bio-Plex 200® multiplex instrument)	No significant induction of measured cytokine/chemokine parameters (IL-1β, IL-RA, IL-6, IL-8, G-CSF, IP-10, MIP-1α, and TNF-α).

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（続き）

Study Type	Study Report and Number	Module Location	Analysis (Method)	Results
In vivo Human	ALN-TTRSC02-001	2.7.2.2.1.5 [5.3.3.1-1], ALN-TTRSC02-001 Clinical Study Report, Section 11.2.5	ADA (IgG+IgM) to vutrisiran (ELISA)	A transient, low-titer ADA response was observed in 1 out of 60 (1.7%) vutrisiran subjects; there was no impact of ADAs on the subject's PD response or PK profile.
In vivo Human	ALN-TTRSC02-002	2.7.2.2.2.2（4）, 2.7.2.2.2.3（4） [5.3.5.1-1], HELIOS-A Clinical Study Report 1, Section 11.2.6 [5.3.5.1-2], HELIOS-A Clinical Study Report 2, Section 11.2.6	ADA (IgG+IgM) to vutrisiran (ELISA)	Month 9 Analysis Results A transient, low-titer ADA response was observed in 3 out of 120 (2.5%) patients in the vutrisiran group with post baseline samples; there was no impact of ADAs on the subject's PD response or PK profile. Month 18 Analysis Results A transient, low-titer ADA response was observed in 4 out of 121 (3.3%) patients in the vutrisiran group with post baseline samples; there was no impact of ADAs on the subject's PD response or PK profile.

Abbreviations: ADA=anti-drug antibody; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; G-CSR=granulocyte colony stimulating factor; GM-CSF=granulocyte-macrophage colony stimulating factor; Ig=immunoglobulin; IFN=interferon; IL=interleukin; MCP=monocyte chemoattractant protein; MIP=macrophage inflammatory protein; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; TGF=transforming growth factor; TK=toxicokinetics; TNF-α=tumor necrosis factor alpha; VEGF=vascular endothelial growth factor.

Source: [2.6.6], [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.

2.7.2.4 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.
4. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:31.
5. Connors LH, Lim A, Prokaeva T, Roskens VA, Costello CE. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. Amyloid. 2003;10(3):160-84.
6. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S, Merlini G, Saraiva MJ, et al. Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. Amyloid. 2014;21(4):221-4.
7. Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. Muscle Nerve. 2007;36(4):411-23.
8. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. Lancet Neurol. 2011;10(12):1086-97.
9. Carvalho A, Rocha A, Lobato L. Liver transplantation in transthyretin amyloidosis: issues and challenges. Liver Transpl. 2015;21(3):282-92.
10. Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, Kyle RA, Zeldenrust SR, Grogan M, et al. Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. Amyloid. 2015;22(2):123-31.
11. Castaño A, Drachman BM, Judge D, Maurer MS. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. Heart Fail Rev. 2015;20(2):163-78.
12. Gertz MA. Secondary amyloidosis (AA). J Intern Med. 1992;232(6):517-8.
13. Sattianayagam PT, Hahn AF, Whelan CJ, Gibbs SD, Pinney JH, Stangou AJ, et al. Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant. Eur Heart J. 2012;33(9):1120-7.
14. Ashwell G, Morell AG. The role of surface carbohydrates in the hepatic recognition and transport of circulating glycoproteins. Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol. 1974;41(0):99-128.
15. Baenziger JU, Fiete D. Galactose and N-acetylgalactosamine-specific endocytosis of glycopeptides by isolated rat hepatocytes. Cell. 1980;22(2 Pt 2):611-20.

16. Schwartz AL, Rup D, Lodish HF. Difficulties in the quantification of asialoglycoprotein receptors on the rat hepatocyte. J Biol Chem. 1980;255(19):9033-6.

17. Bumcrot D, Manoharan M, Koteliansky V, Sah DWY. RNAi therapeutics: a potential new class of pharmaceutical drugs. Nat Chem Biol. 2006;2(12):711-9.

18. Elbashir SM, Lendeckel W, Tuschl T. RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs. Genes Dev. 2001;15(2):188-200.

19. Soutschek J, Akinc A, Bramlage B, Charisse K, Constien R, Donoghue M, et al. Therapeutic silencing of an endogenous gene by systemic administration of modified siRNAs. Nature. 2004;432(7014):173-8.

20. Vaishnaw AK, Gollob J, Gamba-Vitalo C, Hutabarat R, Sah D, Meyers R, et al. A status report on RNAi therapeutics. Silence. 2010;1(1):14.

21. Wright RS, Collins MG, Stoekenbroek RM, Robson R, Wijngaard PLJ, Landmesser U, et al. Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Inclisiran: An Analysis of the ORION-7 and ORION-1 Studies. Mayo Clin Proc. 2020;95(1):77-89.

22. Ramsden D, Wu JT, Zerler B, Iqbal S, Jiang J, Clausen V, et al. In Vitro Drug-Drug Interaction Evaluation of GalNAc Conjugated siRNAs Against CYP450 Enzymes and Transporters. Drug Metab Dispos. 2019;47(10):1183-94.

23. Habtemariam BA, Karsten V, Attarwala H, Goel V, Melch M, Clausen VA, et al. Single-Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Transthyretin Targeting N-acetylgalactosamine-Small Interfering Ribonucleic Acid Conjugate, Vutrisiran, in Healthy Subjects. Clin Pharmacol Ther. 2020 Jun 29.

24. Patel H, Egorin MJ, Remick SC, Mulkerin D, Takimoto CHM, Doroshow JH, et al. Comparison of Child-Pugh (CP) criteria and NCI organ dysfunction working group (NCI-ODWG) criteria for hepatic dysfunction (HD): Implications for chemotherapy dosing. J Clin Oncol. 2004;22(14 suppl):6051.

25. Shi B, Abrams M, Sepp-Lorenzino L. Expression of asialoglycoprotein receptor 1 in human hepatocellular carcinoma. J Histochem Cytochem. 2013;61(12):901-9.

26. Willoughby JLS, Chan A, Sehgal A, Butler JS, Nair JK, Racie T, et al. Evaluation of GalNAc-siRNA Conjugate Activity in Pre-clinical Animal Models with Reduced Asialoglycoprotein Receptor Expression. Mol Ther. 2018;26(1):105-14.

27. Haagsma EB, Van Gameren II, Bijzet J, Posthumus MD, Hazenberg BP. Familial amyloidotic polyneuropathy: long-term follow-up of abdominal fat tissue aspirate in patients with and without liver transplantation. Amyloid. 2007;14(3):221-6.

28. Tsuchiya A, Yazaki M, Kametani F, Takei Y, Ikeda S. Marked regression of abdominal fat amyloid in patients with familial amyloid polyneuropathy during long-term follow-up after liver transplantation. Liver Transpl. 2008;14(4):563-70.

29. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med. 2018;379(1):11-21.

30. Judge A, MacLachlan I. Overcoming the innate immune response to small interfering RNA. Hum Gene Ther. 2008;19(2):111-24.

31. Judge AD, Bola G, Lee ACH, MacLachlan I. Design of noninflammatory synthetic siRNA mediating potent gene silencing in vivo. Mol Ther. 2006;13(3):494-505.

32. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2020:1-11.

33. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med. 2020;382(16):1507-19.

34. Balwani M, Sardh E, Ventura P, Peiró PA, Rees DC, Stölzel U, et al. Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. N Engl J Med. 2020;382(24):2289-301.

目次

2.7.3 臨床的有効性の概要.....11
2.7.3.1 背景及び概観.....11
2.7.3.1.1 遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシスの概要.....11
2.7.3.1.1.1 疾患の背景.....11
2.7.3.1.1.2 アンメットメディカルニーズ.....12
2.7.3.1.2 ブトリシラン.....12
2.7.3.1.3 ブトリシランの有効性を裏付ける臨床試験の概要.....13
2.7.3.1.3.1 ブトリシランの臨床開発プログラム.....13
2.7.3.1.3.2 HELIOS-A 試験で使用した APOLLO 試験データ（外部対照）.....15
2.7.3.1.3.3 本概要での有効性データの提示.....15
2.7.3.1.3.4 開発プログラムの根拠.....18
2.7.3.1.4 HELIOS-A 試験のデザインの概要.....18
2.7.3.1.4.1 目的及び評価項目.....20
2.7.3.1.4.2 主な選択／除外基準.....22
2.7.3.1.4.3 治験デザイン（投与方法、治験期間、有効性評価スケジュール）.....23
2.7.3.1.4.4 投与方法.....25
2.7.3.1.4.5 有効性評価スケジュール.....25
2.7.3.1.4.6 HELIOS-A 試験のデザインの根拠.....26
2.7.3.1.5 有効性評価.....28
2.7.3.1.5.1 すべての有効性評価の概要.....28
2.7.3.1.5.2 mNIS+7.....33
2.7.3.1.5.3 Norfolk QoL-DN スコア.....35
2.7.3.1.5.4 10-MWT 歩行速度.....37
2.7.3.1.5.5 mBMI.....37
2.7.3.1.5.6 R-ODS スコア.....38
2.7.3.1.5.7 心臓の評価.....38
2.7.3.1.5.8 NIS.....39
2.7.3.1.5.9 EQ-5D-5L スコア及び EQ-VAS スコア.....39
2.7.3.1.5.10 PND スコア及び FAP ステージ.....40
2.7.3.1.5.11 KPS スコア.....40
2.7.3.1.5.12 血清中 TTR 濃度.....40
2.7.3.1.6 有効性評価の統計解析手法.....41
2.7.3.1.6.1 有効性解析対象集団.....41
2.7.3.1.6.2 ベースラインの定義.....42
2.7.3.1.6.3 有効性評価.....42
2.7.3.1.6.4 サンプルサイズの設定.....47

2.7.3.1.6.5 COVID-19 パンデミックの影響解析 47
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 48
2.7.3.2.1 Month 9 の解析結果 48
2.7.3.2.1.1 対象被験者 48
2.7.3.2.1.2 曝露状況 53
2.7.3.2.1.3 主要評価項目：Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量 53
2.7.3.2.1.4 主な副次評価項目：Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量 61
2.7.3.2.1.5 副次評価項目：Month 9 の 10-MWT 歩行速度のベースラインからの変化量 69
2.7.3.2.1.6 探索的評価項目 73
2.7.3.2.1.7 サブグループでの有効性の結果 79
2.7.3.2.1.8 探索的評価項目：Month 9 までの血清中 TTR 濃度 85
2.7.3.2.1.9 パチシラン（実薬対照群）の結果 87
2.7.3.2.1.10 抗薬物抗体 89
2.7.3.2.1.11 COVID-19 パンデミックが HELIOS-A 試験の結果に及ぼす影響 92
2.7.3.2.1.12 日本人被験者の結果 92
2.7.3.2.1.13 有効性及び薬力学の結論 103
2.7.3.2.2 Month 18 の解析結果 105
2.7.3.2.2.1 対象被験者 105
2.7.3.2.2.2 曝露状況 106
2.7.3.2.2.3 副次評価項目：Month 18 の mNIS+7 のベースラインからの変化量 106
2.7.3.2.2.4 副次評価項目：Month 18 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量 114
2.7.3.2.2.5 副次評価項目：Month 18 の 10-MWT 歩行速度のベースラインからの変化量 121
2.7.3.2.2.6 副次評価項目：Month 18 の mBMI のベースラインからの変化量 125
2.7.3.2.2.7 副次評価項目：Month 18 の R-ODS スコアのベースラインからの変化量 128
2.7.3.2.2.8 探索的評価項目：心関連評価項目 131
2.7.3.2.2.9 サブグループでの有効性の結果 139
2.7.3.2.2.10 薬力学的評価項目（副次評価項目）：血清中 TTR 濃度 144
2.7.3.2.2.11 パチシラン（実薬対象群）の結果 149
2.7.3.2.2.12 抗薬物抗体 150
2.7.3.2.2.13 COVID-19 パンデミックが HELIOS-A 試験の結果に及ぼす影響 154
2.7.3.2.2.14 日本人被験者の結果 155
2.7.3.2.2.15 有効性及び薬力学の結論 162
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 163

2.7.3.3.1 有効性.....163
2.7.3.3.2 薬力学.....163
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....164
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性.....165
2.7.3.6 参考文献.....166
2.7.3.7 付録.....173
2.7.3.7.1 mNIS+7 のコンポーネントーNIS-W、NIS-R 及び NCS.....173
2.7.3.7.2 QST の測定部位.....174
2.7.3.7.3 PND スコア及び FAP ステージ.....175
2.7.3.7.4 KPS スコア.....176

表

表 2.7.3.1-1 本概要に含まれる主な臨床試験.....16
表 2.7.3.1-2 HELIOS-A 試験：主な選択／除外基準.....23
表 2.7.3.1-3 プラセボ投与又は無治療の hATTR アミロイドーシス患者での疾患進行（mNIS+7/NIS+7 及び Norfolk QoL-DN スコアに基づく）.....27
表 2.7.3.1-4 HELIOS-A 試験：Month 9 の有効性の主要解析ー評価の概要、評価項目及び評価スケジュール.....29
表 2.7.3.1-5 mNIS+7 のコンポーネント、スコアリング及び評価方法.....33
表 2.7.3.1-6 Norfolk QoL-DN スコアのドメイン.....36
表 2.7.3.1-7 主要評価項目（mNIS+7）及び主な副次評価項目（Norfolk QoL-DN スコア）の 解析手法.....44
表 2.7.3.2-1 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）.....49
表 2.7.3.2-2 ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）.....50
表 2.7.3.2-3 有効性評価指標のベースライン値（mITT 集団）.....52
表 2.7.3.2-4 Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量 ーANCOVA/MI モデル（mITT 集団）.....54
表 2.7.3.2-5 Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量 ーANCOVA/MI モデル：コンポーネント解析（mITT 集団）.....58
表 2.7.3.2-6 Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量 ーCochran-Mantel-Haenszel 検定：バイナリ分析（mITT 集団）.....61
表 2.7.3.2-7 Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量 ー ANCOVA/MI モデル（mITT 集団）.....62
表 2.7.3.2-8 Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量 ー ANCOVA/MI モデル：ドメイン解析（mITT 集団）.....65
表 2.7.3.2-9 Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量 ーCochran-Mantel-Haenszel 検定：バイナリ分析（mITT 集団）.....69

表 2.7.3.2-10 Month 9 の 10-MWT 歩行速度（m/s）のベースラインからの変化量 － ANCOVA/MI モデル（mITT 集団）.....70
表 2.7.3.2-11 Month 9 の 10-MWT 歩行速度のベースラインからの変化量 －Cochran-Mantel-Haenszel 検定：バイナリ分析（mITT 集団）.....73
表 2.7.3.2-12 Month 9 の mBMI（kg/m^2 × g/L）のベースラインからの変化量 － ANCOVA/MI モデル（mITT 集団）.....74
表 2.7.3.2-13 Month 9 の NT-proBNP（ng/L）のベースラインからの変化量 － ANCOVA/MI モデル（mITT 集団及び Month 9 解析時の心アミロイドーシス集団）.....76
表 2.7.3.2-14 その他の探索的評価項目 （R-ODS スコア、NIS、EQ-5D-5L スコア、EQ-VAS スコア）（mITT 集団）.....77
表 2.7.3.2-15 ブトリシラン 25 mg q3M 投与時又はパチシラン 0.3 mg/kg q3w 投与時（定常状態）の TTR 濃度のベースラインからの低下率（ピーク時、トラフ時、時間平均）（mITT 集団）.....87
表 2.7.3.2-16 HELIOS-A 試験のブトリシラン群及びパチシラン群、 APOLLO 試験のパチシラン群の有効性の結果（mITT 集団）.....89
表 2.7.3.2-17 ADA の評価結果（安全性解析対象集団）.....90
表 2.7.3.2-18 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）.....91
表 2.7.3.2-19 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）.....92
表 2.7.3.2-20 人口統計学的特性（安全性解析対象集団：日本人被験者）.....93
表 2.7.3.2-21 ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団：日本人被験者）.....94
表 2.7.3.2-22 有効性評価指標のベースライン値（mITT 集団：日本人被験者）.....96
表 2.7.3.2-23 Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量（mITT 集団：日本人被験者）.....98
表 2.7.3.2-24 Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量 （mITT 集団：日本人被験者）.....99
表 2.7.3.2-25 Month 9 の 10-MWT 歩行速度（m/s）のベースラインからの変化量 （mITT 集団：日本人被験者）.....100
表 2.7.3.2-26 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（ピーク時、トラフ時、時間平均）（mITT 集団：日本人被験者）.....102
表 2.7.3.2-27 Month 18：mNIS+7 のベースラインからの変化量－MMRM モデル（mITT 集団）.....107
表 2.7.3.2-28 Month 18：mNIS+7 の主要解析に含まれたデータ（mITT 集団）.....110
表 2.7.3.2-29 Month 18：mNIS+7 のベースラインからの変化量 －MMRM モデル：コンポーネント解析（mITT 集団）.....111
表 2.7.3.2-30 Month 18：mNIS+7 のベースラインからの変化量 －Cochran-Mantel-Haenszel 検定：バイナリ分析（mITT 集団）.....114

表 2.7.3.2-31 Month 18：Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量 －MMRM モデル（mITT 集団）.....115
表 2.7.3.2-32 Month 18：Norfolk QoL-DN スコアの主要解析に含まれたデータ（mITT 集団）.....118
表 2.7.3.2-33 Month 18：Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量 －MMRM モデル：ドメイン解析（mITT 集団）.....119
表 2.7.3.2-34 Month 18：Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量 －Cochran-Mantel-Haenszel 検定：バイナリ分析（mITT 集団）.....121
表 2.7.3.2-35 Month 18：10-MWT 歩行速度（m/s）のベースラインからの変化量 －MMRM モデル（mITT 集団）.....122
表 2.7.3.2-36 Month 18：10-MWT 歩行速度のベースラインからの変化量 －Cochran-Mantel-Haenszel 検定：バイナリ分析（mITT 集団）.....125
表 2.7.3.2-37 Month 18：mBMI（$kg/m^2 \times g/L$）のベースラインからの変化量 －MMRM モデル（mITT 集団）.....126
表 2.7.3.2-38 Month 18：R-ODS スコアのベースラインからの変化量 －MMRM モデル（mITT 集団）.....129
表 2.7.3.2-39 Month 18：NT-proBNP（ng/L）のベースラインからの変化量 －MMRM モデル（mITT 集団及び Month 18 解析時の心アミロイドーシス集団）.....132
表 2.7.3.2-40 Month 18：心エコーパラメータのベースラインからの変化量 －MMRM モデル（mITT 集団）.....133
表 2.7.3.2-41 Month 18：テクネチウムの H/CL 比及び標準化した左室への取込み量 ：バイナリ分析（mITT 集団）.....136
表 2.7.3.2-42 Month 18：Perugini グレードのベースラインからの変化（mITT 集団）.....138
表 2.7.3.2-43 Month 18：TTR 濃度（mg/L）のベースラインからの変化率 －Hodges-Lehmann 法（TTR PP 集団）.....145
表 2.7.3.2-44 Month 18：ブトリシラン 25 mg q3M 投与時又はパチシラン 0.3 mg/kg q3w 投与時 （定常状態）の TTR 濃度のベースラインからの低下率（ピーク時、トラフ時、時間平均） （mITT 集団）.....148
表 2.7.3.2-45 Month 18：HELIOS-A 試験のブトリシラン群及びパチシラン群、 APOLLO 試験のパチシラン群の有効性の結果（mITT 集団）.....150
表 2.7.3.2-46 Month 18：18 ヵ月間の投与期の ADA の評価結果（安全性解析対象集団）.....151
表 2.7.3.2-47 Month 18：ADA 状態別の 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）.....154
表 2.7.3.2-48 Month 18：mNIS+7 のベースラインからの変化量 （mITT 集団：日本人被験者）.....156
表 2.7.3.2-49 Month 18：Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量 （mITT 集団：日本人被験者）.....157

表 2.7.3.2-50 Month 18：10-MWT 歩行速度（m/s）のベースラインからの変化量 （mITT 集団：日本人被験者） 158
表 2.7.3.2-51 Month 18：mBMI（kg/m^2 × g/L）のベースラインからの変化量 （mITT 集団：日本人被験者） 159
表 2.7.3.2-52 Month 18：R-ODS のベースラインからの変化量 （mITT 集団：日本人被験者） 160
表 2.7.3.2-53 Month 18：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（ピーク時、トラフ時、時間平均）（mITT 集団：日本人被験者） 162
表 2.7.3.7-1 NIS-W コンポーネント 173
表 2.7.3.7-2 NIS-R コンポーネント 173
表 2.7.3.7-3 NCS 174

図

図 2.7.3.1-1 ブトリシランの臨床開発プログラム 14
図 2.7.3.1-2 HELIOS-A 試験のデザイン 20
図 2.7.3.2-1 mNIS+7 のベースラインからの変化量の推移（mITT 集団） 55
図 2.7.3.2-2 Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量 －ANCOVA/MI モデル：コンポーネント解析（フォレストプロット）（mITT 集団） 60
図 2.7.3.2-3 Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量の推移（mITT 集団） 63
図 2.7.3.2-4 Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量 －ANCOVA/MI モデル：ドメイン解析（フォレストプロット）（mITT 集団） 68
図 2.7.3.2-5 10-MWT 歩行速度のベースラインからの変化量の推移（mITT 集団） 71
図 2.7.3.2-6 Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量 －ANCOVA モデル：サブグループ解析（フォレストプロット）（mITT 集団） 80
図 2.7.3.2-7 ベースラインの NIS の四分位数に基づくサブグループ別の mNIS+7 平均スコアの推移（mITT 集団） 81
図 2.7.3.2-8 遺伝子型別の Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量： ボックスプロット（mITT 集団） 82
図 2.7.3.2-9 Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量 －ANCOVA モデル：サブグループ解析（フォレストプロット）（mITT 集団） 83
図 2.7.3.2-10 ベースラインの Norfolk QoL-DN スコアの四分位数に基づくサブグループ別の Norfolk QoL-DN 平均スコアの推移（mITT 集団） 84
図 2.7.3.2-11 遺伝子型別の Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量： ボックスプロット（mITT 集団） 85
図 2.7.3.2-12 TTR 濃度のベースラインからの変化率の推移（mITT 集団） 86

図 2.7.3.2-13 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）.....91
図 2.7.3.2-14 TTR 濃度のベースラインからの変化率の推移 （mITT 集団：日本人被験者及び全体集団）.....101
図 2.7.3.2-15 Month 18：mNIS+7 のベースラインからの変化量の推移（mITT 集団）.....108
図 2.7.3.2-16 Month 18：mNIS+7 のベースラインからの変化量－ MMRM モデル：コンポーネント解析（フォレストプロット）（mITT 集団）.....113
図 2.7.3.2-17 Month 18：Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量の推移（mITT 集団）.....116
図 2.7.3.2-18 Month 18：Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量 －MMRM モデル：ドメイン解析（フォレストプロット）（mITT 集団）.....120
図 2.7.3.2-19 Month 18：10-MWT 歩行速度のベースラインからの変化量の推移（mITT 集団）.....123
図 2.7.3.2-20 Month 18：mBMI のベースラインからの変化量の推移（mITT 集団）.....127
図 2.7.3.2-21 Month 18：R-ODS スコアのベースラインからの変化量の推移（mITT 集団）.....130
図 2.7.3.2-22 Month 18：mNIS+7 のベースラインからの変化量 －MMRM モデル：サブグループ解析（フォレストプロット）（mITT 集団）.....139
図 2.7.3.2-23 Month 18：ベースラインの NIS の四分位数に基づくサブグループ別の mNIS+7 平均スコアの推移（mITT 集団）.....140
図 2.7.3.2-24 Month 18：遺伝子型別の mNIS+7 のベースラインからの変化量 ：ボックスプロット（mITT 集団）.....141
図 2.7.3.2-25 Month 18：Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量 －MMRM モデル：サブグループ解析（フォレストプロット）（mITT 集団）.....142
図 2.7.3.2-26 Month 18：ベースラインの Norfolk QoL-DN スコアの四分位数に基づく サブグループ別の Norfolk QoL-DN 平均スコアの推移（mITT 集団）.....143
図 2.7.3.2-27 Month 18：遺伝子型別の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量 ：ボックスプロット（mITT 集団）.....144
図 2.7.3.2-28 Month 18：TTR 濃度のベースラインからの変化率の推移（mITT 集団）.....147
図 2.7.3.2-29 Month 18：18 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（ブトリシラン群）（PK 解析対象集団）.....152
図 2.7.3.2-30 Month 18：18 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）.....153
図 2.7.3.2-31 Month 18：TTR 濃度のベースラインからの変化率の推移 （mITT 集団：日本人被験者及び全体集団）.....161

略号一覧

略号、用語	定義	
	英語	日本語
10-MWT	10-meter walk test	10 メートル歩行試験
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADL	Activities of daily living	日常生活動作
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
ATTR	Transthyretin-mediated amyloidosis	トランスサイレチン型アミロイドーシス
BMI	Body mass index	-
CASE	Computer Aided Sensory Evaluator	-
CI	Confidence interval	信頼区間
CIPN-R-ODS	Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy Rasch-built Overall Disability Scale	化学療法誘発末梢神経障害患者に対する Rasch-built Overall Disability Scale
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
eCRF	Electronic case report form	電子症例報告書
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EQ-5D-5L	EuroQoL 5 dimensions 5 levels	EuroQoL5 項目法（5 水準）
EQ-VAS	EuroQoL visual analogue scale	EuroQoL 視覚尺度
FAP	Familial amyloidotic polyneuropathy	家族性アミロイドポリニューロパチー
FAP-R-ODS	hATTR Amyloidosis with Polyneuropathy Rasch-built Overall Disability Scale	遺伝性 ATTR アミロイドーシス多発ニューロパチーのための Rasch-built Overall Disability Scale
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）
H/CL	Heart-to-contralateral lung	心／対側肺
HRdb	Heart rate response to deep breathing	深呼吸後の心拍反応

略号、用語	定義	
	英語	日本語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
KPS	Karnofsky performance status	-
mBMI	Modified body mass index	補正 body mass index
MI	Multiple imputation	多重補完
mITT	Modified intent-to-treat	-
MMN-R-ODS	Multifocal Motor Neuropathy Rasch-built Overall Disability Scale	多巣性運動ニューロパチーの Rasch-built Overall Disability Scale
MMRM	Mixed-effect model repeated measures	-
MNAR	Missing-not-at-random	-
mNIS+7	Modified Neurologic Impairment Score +7	補正神経障害スコア（+7）
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
NCS	Nerve conduction studies	神経伝導検査
NIS	Neurologic Impairment Score	神経障害スコア
NIS-R	Neurologic Impairment Score Reflex	神経障害スコア（腱反射）
NIS-W	Neurologic Impairment Score Weakness	神経障害スコア（筋力低下）
Norfolk QoL-DN	Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy	Norfolk QoL 糖尿病神経障害
NT-proBNP	N terminal pro b-type natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
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
PMM	Pattern-mixture model	-

略号、用語	定義	
	英語	日本語
PND	Polyneuropathy disability	多発神経障害性能力障害
PP	Per protocol	-
q3M	once every 3 months	3 ヵ月に 1 回、3 ヵ月ごと
q6M	once every 6 months	6 ヵ月に 1 回、6 ヵ月ごと
q3w	once every 3 weeks	3 週間に 1 回、3 週間ごと
QoL	Quality of life	生活の質
QST	Quantitative sensory testing	定量的感覚検査
$QST\text{-}BSA_{HP}$	Heat pain measured by QST – small fiber	QST による温痛覚（小径線維）
$QST\text{-}BSA_{TP}$	Touch pressure measured by QST – large fiber	QST による触圧覚（大径線維）
R-ODS	Rasch-built Overall Disability Scale	-
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書
SD	Standard deviation	標準偏差
siRNA	Small interfering ribonucleic acid	低分子干渉 RNA
TTR	Transthyretin	トランスサイレチン
USM	Urgent safety measures	緊急安全対策
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
Σ5 NCS	Sum of five nerve conduction study parameters	-

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

Alnylam 社は、トランスサイレチン型（ATTR）アミロイドーシスの治療薬としてブトリシランを開発中である。ATTR アミロイドーシスは急速進行性で衰弱をもたらす致死性の診断されにくい希少疾患であり、ミスフォールドしたトランスサイレチン（TTR）がアミロイド線維として神経、心臓、消化管などの複数の組織に蓄積することに起因する。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。

2.7.3.1.1 遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシスの概要

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

2.7.3.1.1.1 疾患の背景

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

hATTR アミロイドーシスでは、*TTR* 遺伝子の突然変異により四量体タンパク質が不安定化し、TTR サブユニットが解離して二量体や変異型又は野生型単量体となり、その後ミスフォールドする。ミスフォールドした TTR 単量体は自己集合して多量体となり、種々の組織の細胞外間隙にアミロイド線維及びプラークを形成する[3]。ほぼすべての患者がヘテロ接合型の変異 *TTR* 対立遺伝子を有するため、通常、アミロイド線維は変異型 TTR と野生型（wt）TTR で構成される。これらのアミロイド線維は、末梢神経系、心臓、消化管、腎臓、中枢神経系、眼などのさまざまな組織の細胞外間隙に沈着し、細胞傷害及び臓器機能障害をもたらし、それらに対応する臨床症状を引き起こす。これらの臨床症状によって患者は衰弱し、最終的に死に至る。hATTR アミロイドーシス患者は、主にポリニューロパチー又は心筋症を呈する可能性があるが、ほとんどの患者が hATTR アミロイドーシスの経過でポリニューロパチーと心筋症の両方の徴候及び症状を呈する。

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]。V30M 変異型は主にポリニューロパチーと関連しており、ポルトガル、スウェーデン、日本及びブラジルの家系に多く認められている[4, 7, 8, 9]。米国で最も多くみられる TTR 関連の変異は、TTR 分子の 122 位のバリンがイソロイシンに置換した変異（V122I［p.V142I］）であり、西アフリカ人及びアフリカ系アメリカ人での保有率は約 4%である[10, 11, 12]。V122I は主に心症状と関連しているが、同時性のポリニューロパチーと関連することもある[13]。

hATTR アミロイドーシス患者は、ニューロパチーの重症度が中等度以上になり、感覚運動系及び自律神経系の異常が歩行に影響を及ぼし始めるまで診断されないことが多い。

hATTR アミロイドーシス患者には、手足の痛みを伴う知覚異常や、手足の熱傷及び下肢の関節障害に至る感覚喪失が発現することがある。下肢及び上肢の進行性の筋萎縮及び運動麻痺によって、歩行及び日常生活動作（ADL）に支障を来す。自律神経障害によって、意識喪失に至る起立性低血圧、重度の消化管症状（早期満腹、慢性の悪心／嘔吐、栄養障害／体重減少、下痢と便秘の併発など）、反復性尿路感染を伴う膀胱機能障害、不整脈などの消耗性の症状が生じる。ニューロパチーの進行速度は、*TTR* 遺伝子型、発症年齢及び診断時の神経障害の程度によって異なる。

心臓組織へのアミロイド蓄積によって、心臓壁肥厚、収縮及び拡張機能障害に起因する臨床的心不全を特徴とする心筋症、並びに心臓伝導障害及び不整脈が発現する[4, 14, 15, 16]。ポリニューロパチーと同様に、診断時の心疾患の重症度が高い患者ほど急速に進行し、18 ヵ月以内に、心機能（心エコー検査及びバイオマーカー測定による）、歩行及び生活の質（QoL）の大幅な悪化がみられる[17]。

hATTR アミロイドーシス患者に認められるアミロイド蓄積からの一連の進行性の病態は、重度の身体障害、消化管吸収不良による消耗、栄養障害及び心臓悪液質をもたらす[18]。通常、死亡は心不全（心室性不整脈又は電気収縮解離による突然死を含む）又は感染に起因する[16]。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[18, 19, 20, 21]。

2.7.3.1.1.2 アンメットメディカルニーズ

現在、日本では、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシスに対する治療薬として、TTR サイレンサーのオンパットロ®（パチシランナトリウム）[22] 及び TTR 四量体安定化剤のビンダケル®（タファミジスメグルミン）の 2 製剤が承認されており、利用可能である。パチシランは「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おり、RNA 干渉（RNAi）によってメッセンジャーRNA（mRNA）に作用し、肝臓での TTR 産生を減少させる。タファミジスは「トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢神経障害の進行抑制」を効能又は効果として承認されており、TTR の T4 結合部位に結合して四量体を安定化させ、その解離及び変性を抑制することで、新たなアミロイド形成を抑制する。日本での実施頻度は低いが、hATTR アミロイドーシスに対する治療アプローチとして同所性肝移植（OLT）もあり、OLT によって循環血中から変異型 TTR が除去される（[2.5.1.1.2]項参照）。

このような治療選択肢があるものの、患者の QoL を改善し、安全性モニタリングの負担を軽減するとともに、投与の利便性が高い有効な治療法が開発されれば、hATTR アミロイドーシス患者にとって新たな治療選択肢となる。

2.7.3.1.2 ブトリシラン

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

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

2.7.3.1.3 ブトリシランの有効性を裏付ける臨床試験の概要

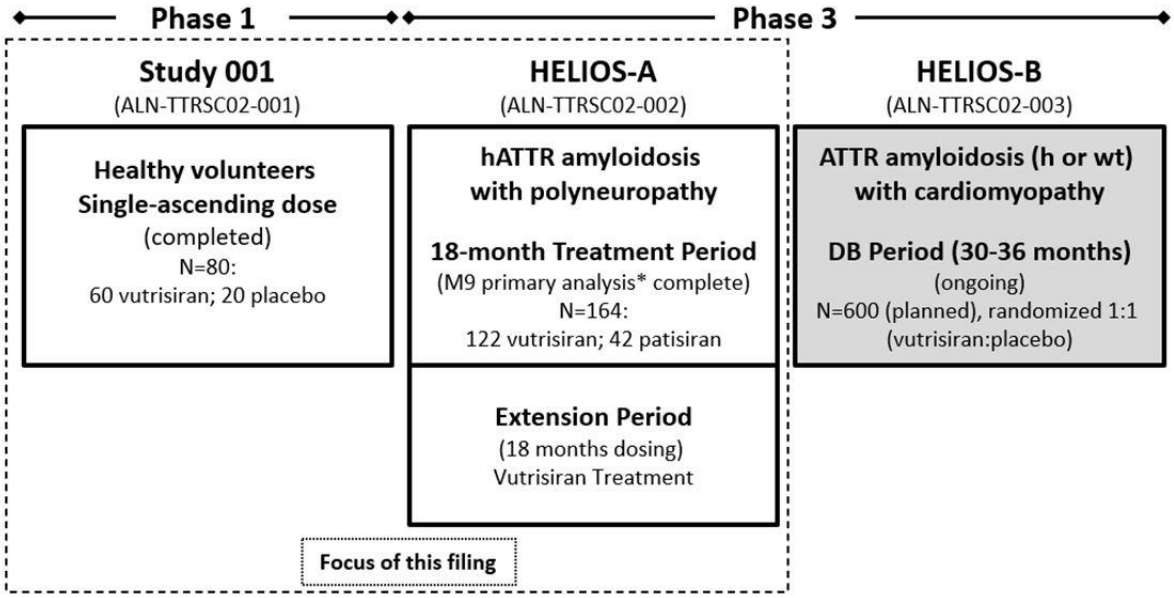
2.7.3.1.3.1 ブトリシランの臨床開発プログラム

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］）からなる。

本概要では、ポリニューロパチーを有するhATTRアミロイドーシス患者でのブトリシランの有効性を第III相試験であるHELIOS-A試験の結果に基づき示す。また、健康成人被験者を対象とした第I相試験である001試験の結果を、用量選択に関連して2.7.3.4項に示す。

ブトリシランの臨床開発プログラムの概要を図2.7.3.1-1に示す。また、主な臨床試験のデザインを表2.7.3.1-1に示す。

図 2.7.3.1-1 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); wt=wild type.

*パチシランの ALN-TTR02-004 試験（APOLLO 試験、2.7.3.1.3.2 項）のプラセボ群を有効性評価項目の外部対照とする。また、APOLLO 試験は HELIOS-A 試験と類似した患者集団を対象としているため、当該患者集団で多く報告される疾患関連事象が反映された外部参照として、APOLLO 試験のプラセボ群のデータを本申請資料の有害事象の要約に含める。

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、データを本概要に含めない。

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

- ALN-TTRSC02-001 試験（001 試験）：完了した第 I 相、無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験。健康成人被験者を対象に、ブトリシランの安全性、忍容性、薬力学（PD）及び薬物動態（PK）を評価した。001 試験のデータを、用量選択に関連して 2.7.3.4 項に示す。
- ALN-TTRSC02-002 試験（HELIOS-A 試験）：進行中の第 III 相、国際共同、無作為化、オープンラベル試験。ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス成人患者を対象に、ブトリシランの有効性、安全性、PK 及び PD を評価する。被験者をブトリシラン群と実薬対照であるパチシラン群に 3：1 の比で無作為化した。パチシランナトリウム（オンパットロ®）は *TTR* mRNA を標的とする siRNA 薬であり、日本を含む複数の国及び地域で承認され、販売されている。HELIOS-A 試験は以下の 2 パートからなる。
  - 18 ヵ月間の投与期：Month 9（主要評価項目を含む主な解析）及び Month 18 に有効性の解析を行った。Month 18 の中間データカットオフ日（2021 年 8 月 26 日）時点で投与期は完了しており、164 例（ブトリシラン群 122 例、パチシラン群 42 例）の中間データが得られている。
  - 18 ヵ月間の継続投与期：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。

- ALN-TTRSC02-003 試験（HELIOS-B 試験）：進行中の第 III 相、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験。心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス（hATTR アミロイドーシス又は wtATTR アミロイドーシス）成人患者を対象に、ブトリシランの有効性、安全性、PK 及び PD を評価する。本申請時点で HELIOS-B 試験は進行中であり、盲検下にあるため、結果を本申請資料に含めない。

2.7.3.1.3.2 HELIOS-A 試験で使用した APOLLO 試験データ（外部対照）

第 III 相試験である HELIOS-A 試験では、希少疾患の患者集団を対象とするにあたって効率的な治験デザインを採用し、hATTR アミロイドーシス患者を対象としたパチシランの第 III 相試験である APOLLO 試験のプラセボ群のデータを有効性の外部対照として用い、HELIOS-A 試験のブトリシラン群のデータと比較した。外部対照を設定した根拠を、2.7.3.1.3.4 項及び 2.7.3.1.4.6 項に示す。HELIOS-A 試験と APOLLO 試験のデザインの比較を表 2.7.3.1-1 に示す。

APOLLO 試験のデザインの概要を以下に示す。

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

2.7.3.1.3.3 本概要での有効性データの提示

本概要では、第 III 相試験である HELIOS-A 試験で得られた有効性の結果を中心に示す。HELIOS-A 試験で事前に規定した解析計画に従って、HELIOS-A 試験のブトリシラン群と APOLLO 試験のプラセボ群を比較した結果を、2.7.3.2 項に詳細に示す。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、主要評価項目を含む Month 9 の有効性の主な解析結果を 2.7.3.2.1 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 の有効性の解析結果を 2.7.3.2.2 項に示す。

ブトリシランの臨床開発プログラムの概要を図 2.7.3.1-1 に示す。また、主な臨床試験のデザインを表 2.7.3.1-1 に示す。

表 2.7.3.1-1　本概要に含まれる主な臨床試験

	HELIOS-A 試験	外部対照 APOLLO 試験
試験名	ALN-TTRSC02-002	ALN-TTR02-004
進行状況	進行中（中間データカットオフ日：2020 年 11 月 10 日［Month 9］、2021 年 8 月 26 日［Month 18］）	完了（治験完了日：2017 年 8 月 17 日）
対象集団	ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス成人患者	ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス成人患者
治験デザイン	第 III 相、無作為化（ブトリシラン群とパチシラン群に 3：1 の比）、オープンラベル試験（2 パート） · 18 ヵ月間の投与期：ブトリシラン又はパチシランを投与。Month 9 に有効性の主要解析を実施。 · 18 ヵ月間の継続投与期：すべての被験者にブトリシランを投与。	第 III 相、無作為化（パチシラン群とプラセボ群に 2：1 の比）、二重盲検、プラセボ対照試験 Month 18 に主要解析を実施。
実施国	アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、ブラジル、ブルガリア、カナダ、キプロス、フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア、日本、韓国、マレーシア、メキシコ、オランダ、ポルトガル、スペイン、スウェーデン、台湾、英国、米国	アルゼンチン、ブルガリア、ブラジル、カナダ、キプロス、ドイツ、スペイン、フランス、英国、イタリア、日本、韓国、メキシコ、オランダ、ポルトガル、スウェーデン、トルコ、台湾、米国
被験者数	164 例 · ブトリシラン群 122 例（日本人被験者 [a]4 例を含む） · パチシラン群 42 例（日本人被験者 [a]3 例を含む）	225 例 · プラセボ群 77 例（日本人被験者 [a]9 例を含む） · パチシラン群 148 例（日本人被験者 [a]7 例を含む）

表 2.7.3.1-1　本概要に含まれる主な臨床試験（続き）

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

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

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

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

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

2.7.3.1.3.4 開発プログラムの根拠

健康成人被験者を対象とした第 I 相単回投与試験（001 試験）と、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者を対象としたピボタル第 III 相試験（HELIOS-A 試験）を含むブトリシランの臨床開発プログラムから、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者の治療薬としてブトリシランを申請する裏付けとなるデータパッケージが得られる。ブトリシランの臨床開発プログラム及び第 III 相試験である HELIOS-A 試験のデザインについて各国の規制当局と協議し、米国食品医薬品局（FDA）、欧州医薬品庁（EMA）及び日本の独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）から科学的助言を得た。

パチシランなどの mRNA サイレンシングを作用機序とする薬剤及びアンチセンスオリゴヌクレオチドである inotersen を用いた過去の臨床試験で、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者で TTR が減少した結果、疾患症状及び患者報告アウトカムに臨床的ベネフィットが認められた[23, 24]。具体的には、パチシランの第 III 相試験である APOLLO 試験で、パチシラン投与によって TTR 濃度が約 80%低下し、その結果、プラセボ投与と比較して神経学的な疾患進行及び QoL が改善した。忍容性も良好であった。そこで、TTR 濃度を約 80%低下させ得るブトリシランの投与レジメンを特定することを目的として、健康成人被験者を対象とする第 I 相試験（001 試験）をブトリシランの開発プログラムに含めた。さらに、特定された投与レジメンを、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者を対象とする第 III 相試験である HELIOS-A 試験で評価した。

希少疾患である本適応症の患者集団を対象としてブトリシランのベネフィット／リスク評価を裏付けるにあたり、第 III 相検証試験を 2 試験実施する必要はなく、ピボタル第 III 相試験を 1 試験のみ実施することが適切であると考えられる。第 III 相試験を 1 試験のみとすることは、FDA のガイダンス「Guidance for Industry, Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products（1998）」及びピボタル試験 1 試験に基づく製造販売承認申請に関する EMA のガイダンス（CPMP/EWP/2330/99）の主な要件に合致する。これらの規制当局のガイダンスに従い、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者でのブトリシランの使用を裏付けることを目的として、第 III 相ピボタル試験（HELIOS-A 試験）1 試験をデザインした。HELIOS-A 試験は大規模な多施設共同試験であり、パチシランの APOLLO 試験の結果に基づき、疾患のさまざまな側面を評価する複数の評価項目を設定した。設定した評価項目は臨床的かつ統計学的に合理的であり、対象患者集団のさまざまな部分集団で一貫した結果が得られると考えられた。

HELIOS-A 試験のデザインの詳細を 2.7.3.1.4 項に、デザインの設定根拠を 2.7.3.1.4.6 項に示す。

2.7.3.1.4 HELIOS-A 試験のデザインの概要

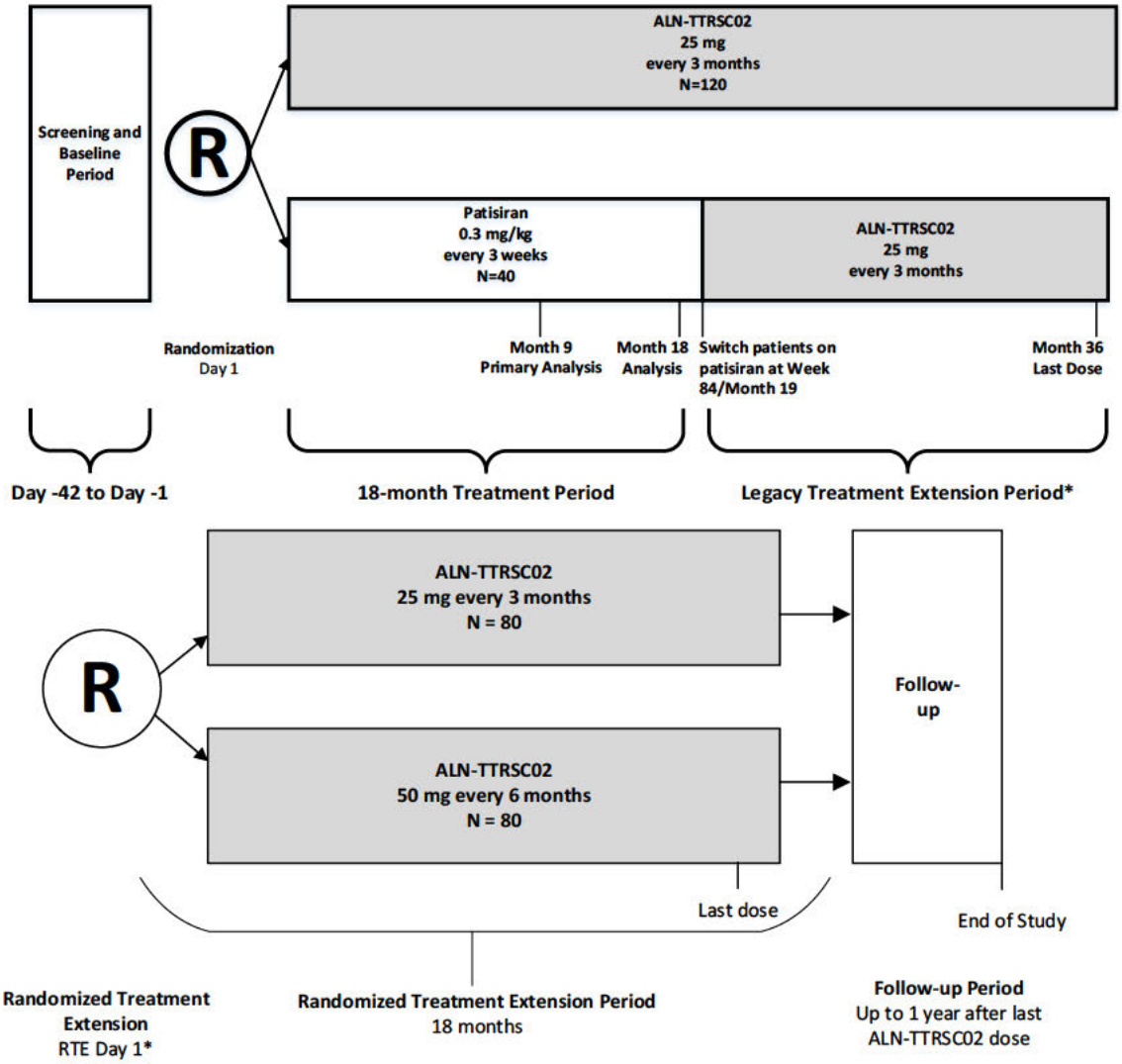
HELIOS-A 試験は進行中の国際共同、第 III 相、無作為化、オープンラベル試験であり、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシスの成人患者を対象にブトリシランの有効性、安全性、PK 及び PD を評価する。被験者をブトリシラン群と実薬対照であるパチシラン群に 3：1 の比で無作為化した。ブトリシランの有効性の主要解析、大部分の副次解析及び探索的解析では、外部対照として APOLLO 試験のプラセボ群を用いる。HELIOS-A 試験は 18 ヵ月間の投与期（Month 9 に有効性の主要解析、Month 18 に追加の有効性解析を実施）と 18 ヵ月間の継続投与期（投与期にパ

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る）の 2 パートからなる（図 2.7.3.1-2）。デザインの詳細を 2.7.3.1.4.3 項に示す。

当初は、継続投与期には、投与期を完了して継続投与期に移行したすべての被験者にブトリシラン 25 mg q3M を投与する計画であったが、治験実施計画書改訂 4 版（20■年■月■日）で継続投与期のブトリシランの投与量を変更した。投与期を完了した被験者をブトリシラン 25 mg q3M 投与又はブトリシラン 50 mg を 6 ヵ月に 1 回（q6M）投与に 1：1 の比で無作為化して継続投与期に投与した。治験実施計画書の改訂より前に継続投与期に移行し、ブトリシラン 25 mg q3M を投与されていた被験者に対しては、治験実施計画書の改訂以降の最初のブトリシラン投与時から無作為化して割り付けた投与量で投与した。

HELIOS-A 試験は 2019 年 2 月 14 日に開始され（最初の被験者の初回投与）、Month 9 の中間データカットオフ日（2020 年 11 月 10 日）までのデータを用いた主要解析及び Month 18 の中間データカットオフ日（2021 年 8 月 26 日）までのデータを用いた解析を完了している。Month 18 以降も投与は継続されており、本申請時点で進行中である。

図 2.7.3.1-2 HELIOS-A 試験のデザイン



2.7.3.1.4.1 目的及び評価項目

HELIOS-A 試験の治験全体の有効性評価項目は以下のとおりであるが、本申請では Month 9 の主要解析結果及び Month 18 の解析結果を提示する。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。

これらの有効性評価項目の詳細を 2.7.3.1.5 項に示し、有効性評価に用いた統計解析手法を 2.7.3.1.6 項に示す。

目的	評価項目
主要	
・ hATTR アミロイドーシス患者を対象に、神経障害に対するブトリシランの有効性を評価する。	・ Month 9 の補正神経障害スコア（+7）（mNIS+7）のベースラインからの変化量（APOLLO 試験のプラセボ群との比較）
副次	
・ QoL、歩行速度、神経障害、栄養状態及び身体障害に対するブトリシランの有効性を評価する。 ・ 血清中 TTR 濃度低下についてパチシランに対するブトリシランの非劣性を示す。	・ 以下のパラメータのベースラインからの変化量（APOLLO 試験のプラセボ群との比較） 　・ Month 9 の Norfolk QoL 糖尿病神経障害（Norfolk QoL-DN）スコア 　・ Month 9 の 10 メートル歩行試験（10-MWT）歩行速度 　・ Month 18 の mNIS+7 　・ Month 18 の Norfolk QoL-DN スコア 　・ Month 18 の 10-MWT 歩行速度 　・ Month 18 の補正 BMI（mBMI） 　・ Month 18 の Rasch-built Overall Disability Scale（R-ODS）スコア ・ Month 18 までの血清中 TTR 濃度のベースラインからの低下率（HELLIOS-A 試験のパチシラン群との比較）
探索的	
・ 以下の項目に対するブトリシランの有効性を評価する： 　・ 身体障害及び栄養状態 　・ 心臓へのアミロイド沈着の徴候 　・ 神経障害のその他の評価 　・ QoL のその他の評価 　・ 病期 　・ 日常活動の遂行能力 ・ 血清中 TTR 濃度及び血清中ビタミン A 濃度に対するブトリシラン及びパチシランの PD 効果の特性を明らかにする。 ・ ブトリシラン及びパチシランの血漿中 PK の特性を明らかにする。 ・ ブトリシラン及びパチシランに対する抗薬物抗体（ADA）の発現を評価する。	・ 以下のパラメータのベースラインからの変化量（APOLLO 試験のプラセボ群との比較） 　・ Month 9 の R-ODS スコア 　・ Month 9 の mBMI ・ 以下のパラメータのベースラインからの変化量の推移 　・ 脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）濃度、心エコーパラメータ、トロポニン I 濃度、トロポニン T 濃度、ニューヨーク心臓協会（NYHA）分類 　・ 神経障害スコア（NIS） 　・ EuroQoL5 項目法（5 水準）（EQ-5D-5L）スコア及び EuroQoL 視覚尺度（EQ-VAS）スコア

目的	評価項目
	・ 家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）ステージ及び多発神経障害性能力障害（PND）スコア ・ Karnofsky performance status（KPS）スコア ・ Month 18 でのテクネチウムシンチグラフィによる心機能パラメータのベースラインからの変化量 ・ 血清中 TTR 濃度及び血清中ビタミン A 濃度の低下率の推移 ・ ブトリシラン及びパチシランの PK プロファイル ・ ブトリシラン及びパチシランに対する ADA の発現割合及び抗体価
安全性	
・ hATTR アミロイドーシス患者を対象にブトリシランの安全性及び忍容性を評価する。	・ 有害事象の発現頻度

2.7.3.1.4.2 主な選択／除外基準

HELIOS-A 試験には、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシスの成人患者を組み入れた（表 2.7.3.1-2）。

表 2.7.3.1-2　　HELIOS-A 試験：主な選択／除外基準

主な選択基準
・ 18～85 歳。 ・ *TTR* 遺伝子変異を有する hATTR アミロイドーシスと診断された。 ・ NIS が 5 ポイント以上 130 ポイント以下。 ・ PND スコアが 3b 以下。 ・ KPS スコアが 60%以上。
主な除外基準
・ 肝移植歴を有する、又は 18 ヵ月間の投与期間中に肝移植を受ける可能性が高い（治験責任医師の判断に基づく）。 ・ hATTR 以外の型のアミロイドーシスの病歴又は軟膜アミロイドーシスの臨床所見を有する。 ・ NYHA 心機能分類がクラス II を上回る ・ 過去に TTR を減少させる治療を受けた、又は hATTR アミロイドーシスに対する遺伝子治療に関する試験に参加した ・ タファミジス、ドキシサイクリン又はタウロウルソデオキシコール酸を服用している。過去に服用していた場合は、本治験での投与（Day 1）前に 14 日間のウォッシュアウト期間を設ける。 ・ ジフルニサルを服用している。過去に服用していた場合は、本治験での投与（Day 1）前に 3 日間以上のウォッシュアウト期間を設ける。 ・ 以下のいずれかの臨床検査値を示す。 　・ ALT 及び AST のいずれか又は両方が ULN の 1.5 倍超 　・ 総ビリルビンが ULN 超（ジルベール症候群患者では ULN の 1.5 倍超） 　・ 国際標準比が 1.2 超（抗凝固療法を受けている患者では国際標準比 3.5 以下であれば組入れ可能とした） ・ 推算糸球体濾過量が 30 mL/min/1.73m^2 以下（Modification of Diet in Renal Disease 式で算出）

Abbreviations:　ALT=alanine transaminase; AST=aspartate transaminase; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); KPS=Karnofsky performance status; NIS=Neurologic Impairment Score; NYHA=New York Heart Association; PND=polyneuropathy disability; TTR=transthyretin; ULN=upper limit of normal.

2.7.3.1.4.3　　治験デザイン（投与方法、治験期間、有効性評価スケジュール）

スクリーニング期

被験者は治験薬の初回投与前 42 日以内に適格性に関するスクリーニングを受けた。スクリーニング時の NIS が 5 ポイント以上 130 ポイント以下、PND スコアが 3b 以下、KPS スコアが 60%以上であった被験者を適格とした。

無作為化

同意が得られ、すべての適格性基準を満たした被験者を、Day 1 にブトリシラン 25 mg を 3 ヵ月に 1 回（q3M）皮下投与又はパチシランを 3 週間に 1 回（q3w）静脈内（IV）投与に 3：1 の比とな

るよう、*TTR* 遺伝子型（V30M 変異型と V30M 変異型以外）及びベースラインの NIS（50 ポイント未満と 50 ポイント以上）で層別に無作為化した。

投与期

被験者は 18 ヵ月間の投与期に、2.7.3.1.4.5 項に示す有効性評価及び安全性評価を受けた。主要な有効性評価を初回投与前、Month 9（有効性の主要解析）及び Month 18 に実施した。TTR 評価用検体を 18 ヵ月間の投与期を通して頻回に収集した。

主要有効性評価及び副次有効性評価には、mNIS+7、Norfolk QoL-DN スコア、10-MWT 歩行速度、mBMI、R-ODS スコア及び TTR 濃度低下率が含まれた。

継続投与期

Week 84/Month 19 から継続投与期を開始し、パチシランを投与されていたすべての被験者に対してブトリシラン投与に切り替えた。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 50 mg 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。

継続投与期に安全性を年に 4 回評価し、有効性を 9 ヵ月に 1 回（Month 27 及び Month 36）評価する。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックに影響される治験の実施

被験者は有効性評価のため治験実施医療機関へ来院しなければならない（Month 9、18、27、36 の有効性評価来院及び変更後の有効性評価来院を含む）。COVID-19 パンデミックに起因し、被験者が治験実施医療機関に通院できない／通院を希望しない又は予定した治験薬投与が受けられないことで Month 9 又は 18 の有効性評価の来院が実施できない場合、可能な限り速やかにメディカルモニターと協議し、Month 9 又は 18 の有効性評価来院時期を、必要に応じて適切に決定することとした。メディカルモニターとの協議後、Month 9 又は Month 18 の有効性評価は、予定していた時点から 6 ヵ月以内（すなわち、それぞれ Month 15 又は Month 24 まで）に実施又は完了可能とする。

COVID-19 パンデミックのために実施される緊急安全対策（USM）については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験総括報告書（CSR）1、9.8.1.2 項、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、9.8.1.2 項を参照のこと。

フォローアップ期間

フォローアップ期間中、ブトリシランを投与されたすべての被験者は、血清中 TTR 濃度がベースラインの 80%以上に復するまで（治験薬最終投与から最長 1 年間）又は被験者が臨床治療の一環として TTR 濃度低下レジメンを開始するまでのいずれか早い時点まで、年 4 回の安全性評価を受ける。すべての被験者を最低 3 ヵ月間フォローアップする。妊娠可能な女性被験者を血清中 TTR 濃度がベースラインの 80%以上に復するまで追跡する。パチシラン投与期間中に投与を早期中止した被験者に対しては、治験薬の最終投与から 30 日後にフォローアップ来院を実施する。

2.7.3.1.4.4 投与方法

投与期にブトリシラン 25 mg を q3M（12 週間 ± 3 日）で、継続投与期にブトリシラン 25 mg を q3M（12 週間 ± 7 日）又は 50 mg を q6M（無作為化後、24 週間 ± 7 日）で皮下投与した。HELIOS-A 試験では、ブトリシランは皮下注射用バイアルと、治験実施計画書改訂 1 版で導入された注射針安全装置付きプレフィルドシリンジ（PFS-S）の二つの投与形態で供給された。

投与期にパチシラン 0.3 mg/kg を q3w（3 週間 ± 3 日）で IV 投与した。被験者の実際の体重に基づき治験薬の投与量（mg）を決定し[25]、体重 100 kg 以上の被験者に対しては最大推奨用量を 30 mg とした。注入に伴う反応のリスクを軽減するため、すべての被験者に、パチシラン投与に先立ちコルチコステロイド（デキサメタゾン又は同等の薬剤）、アセトアミノフェン、H1 拮抗薬（ジフェンヒドラミン又は同等の薬剤）及び H2 拮抗薬（ラニチジン又は同等の薬剤）を前投与した。必要な前投薬の詳細を治験実施計画書に示す（[5.3.5.1-1], [5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験治験実施計画書、5.2.2.2 項参照）。

継続投与期に移行したパチシラン群の被験者に対して、パチシラン最終投与（Week 81）の 3 週間後である Week 84 にブトリシランの初回投与を行った。その後、ブトリシラン 25 mg を q3M（12 週間 ± 7 日）又は 50 mg を q6M（無作為化後、24 週間 ± 7 日）で皮下投与した。パチシラン群の被験者が COVID-19 パンデミックのために Month 18 の有効性評価の来院を Week 84 又は継続投与期の無作為化時点以前に完了できなかった場合も、Week 84 又は継続投与期の無作為化時点でのブトリシラン群への移行を可とした。

2.7.3.1.4.5 有効性評価スケジュール

HELIOS-A 試験の有効性評価及び規定の評価スケジュールを表 2.7.3.1-4 に示す。有効性の主要評価及び大部分の副次評価では、ベースライン、投与期の Month 9 及び Month 18 にデータを収集した（mBMI 及び TTR 測定ではより頻回にデータを収集した）。本概要には、Month 9 の有効性の主要解析結果及び Month 18 の解析結果を示す。評価スケジュールの詳細を治験実施計画書に示す（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験治験実施計画書、Table 1、Table 2、Table 3、Table 4 参照）。

HELIOS-A 試験のすべての有効性評価の概要及び各評価項目の結果の詳細を 2.7.3.1.5 項に示し、主要評価項目である mNIS+7 のスコアリングの質と一貫性を確保するためのトレーニング及び手順に関する詳細を 2.7.3.1.5.2（1）項に示す。

以下の 2 種類の治験実施医療機関を設置した。

- 治療医療機関[26]：スクリーニング、投与及び被験者の福祉の管理を行い、安全性評価データを収集する。また、以下の有効性評価を行うことができるが、これらに限定されない。
  - 質問票への記入、TTR 及びその他 PD バイオマーカー評価のための採血、並びに心臓バイオマーカー評価

  ただし、以下の有効性評価を行わない。
  - NIS、mNIS+7、深呼吸後の心拍反応（HRdb）、10-MWT 歩行速度、FAP ステージ及び PND スコア、KPS スコア、心エコー
- 中央評価実施医療機関：治療医療機関と同じ評価を含むすべての有効性評価を行うことができる。HELIOS-A 試験の有効性評価（NIS、mNIS+7、HRdb、10-MWT 歩行速度、FAP ステー

ジ、PND スコア、KPS スコア、心エコー）には、2.7.3.1.5.2（1）項に詳述する特別なトレーニングが必要になる場合がある。したがって、スクリーニング期間中及び投与前のベースライン評価時、Month 9 及び 18 並びに継続投与期の Month 27 及び 36 のこれら有効性評価データを収集するため、すべての被験者を中央評価実施医療機関に来院させる必要がある。

2.7.3.1.4.6 HELIOS-A 試験のデザインの根拠

HELIOS-A 試験で使用するブトリシランの投与レジメンの根拠を 2.7.3.4 項に示す。

申請予定のブトリシランの開発計画は、TTR を標的とした最初の siRNA 医薬品であるパチシランの臨床経験に基づいている。パチシランの第 III 相試験である APOLLO 試験（完了）では、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者のニューロパチー、QoL 及びさまざまな臨床的に重要な疾患症状を評価し、あわせて疾患重症度に関する評価を行った。パチシランの APOLLO 試験の結果に基づき HELIOS-A 試験では主要解析を Month 9 に評価し、外部対照として APOLLO 試験のプラセボ群を用いることによって、希少疾患集団を対象とするにあたり効率的な治験デザインを採用している。

主要解析の評価時点に Month 9 を選択した根拠

APOLLO 試験では、パチシラン群で Month 9 にベースラインからのニューロパチーの改善（mNIS+7 が 2.04 ポイント減少）が認められ、Month 18 に更なる改善（6.03 ポイント減少）が認められた。一方、プラセボ群では急速な疾患進行が認められ、Month 9 にニューロパチーが顕著に悪化し（13.95 ポイント増加）、Month 18 に更に悪化（27.96 ポイント増加）した。また、パチシラン群では QoL の改善も Month 9（Norfolk QoL-DN スコアが 7.5 ポイント減少）及び Month 18（6.7 ポイント減少）に認められた。一方で、プラセボ群では QoL の悪化が Month 9（7.5 ポイント増加）及び Month 18（14.4 ポイント増加）に認められた [23]。これらのデータを総合すると、パチシランのベネフィットは Month 9 に認められ、Month 18 でもベネフィットが持続していた。また、継続投与試験でパチシランのベネフィットが最長 3 年間持続することも確認された [22, 23, 27]。

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

外部対照を使用する根拠

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

21st Century Cures Act 第 3012 条（Targeted Drugs for Rare Diseases）では、希少疾患に対する薬剤の開発を一層合理化するため、同一又は類似の技術を用いた既承認薬の承認申請時に使用された治験のデータを参照することが認められている。EMA のガイドライン「Guideline on clinical studies in small populations」では希少疾病用医薬品の効率的な臨床試験デザインが考察されており、新規治療

薬の有効性及び安全性を立証するための外部対照の使用に関する規定が設けられている。また、疾患の自然経過が十分に解明されている場合にも外部対照の使用が許容されている。さらに、被験薬の治験に参加していない患者で対照群が構成される外部対照試験も、ICH E10 ガイダンスと合致している。ICH E10 ガイダンスでは、非可逆的な病態を防ぐ有効な治療法が存在する場合、プラセボ対照試験を実施することは倫理に反するとされている。

以上のガイダンスに基づき、第 III 相試験である HELIOS-A 試験では、同様の hATTR アミロイドーシス患者集団を対象とした第 III 相試験である APOLLO 試験のプラセボ群のデータを外部対照として用い、ブトリシランのデータと比較した。APOLLO 試験でプラセボを投与された hATTR アミロイドーシス患者の臨床経過は、他の大規模無作為化試験及び自然経過観察研究の結果と一貫していた。実施時期、対象患者のベースラインの疾患特性及び地理的分布が異なっていたものの、mNIS+7、NIS+7 及び Norfolk QoL-DN スコアによって評価した疾患進行の速度は、いずれの試験及び研究でも同程度であった（表 2.7.3.1-3）[23, 24, 28, 29]。また、APOLLO 試験のプラセボ群は、被験者背景、ベースラインの状態、併用療法及び長期的な疾患経過に関する個々の被験者データを含む詳細な治験情報が十分に得られている患者集団である。

表 2.7.3.1-3 プラセボ投与又は無治療の hATTR アミロイドーシス患者での疾患進行（mNIS+7/NIS+7 及び Norfolk QoL-DN スコアに基づく）

	mNIS+7/NIS+7 change from baseline, mean (SEM)	**Norfolk QoL-DN change from baseline, mean (SEM)**	**Study Period**
APOLLO Phase 3: mNIS+7 at 9 months[a]	14.0 (2.1)	7.5 (2.15)	2013-2016
Inotersen Phase 3[24]: mNIS+7 at 8 months (Week 35)[a]	11.20 (1.96)	6.95 (2.29)	2013-2017
Diflunisal Phase 3[28]: NIS+7 at 1 year	12.5 (2.0)	NA	2006-2012
Natural history study[29]: predicted mNIS+7 at 1 year[b]	17.8	NA	1997-2013

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

a MMRM を用いて推定した最小二乗平均値

b Gompertz 曲線を当てはめて予測した疾患進行

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

- 類似した選択・除外基準
- 重なりのある治験実施医療機関及び世界の実施地域

- 評価項目に対して同一の評価方法、定義及び評価時点
- 重要なベースライン特性が類似した患者集団の組入れ（両集団で同様の疾患重症度とするため）。
- mNIS+7 評価者に対する同一のトレーニング（2.7.3.1.5.2（1）項）。

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

実薬対照群を設定する根拠

外部対照を使用することに加え、既存の治療薬に相当するベネフィットが得られることを評価するため、規制当局との協議に基づき、実薬同時対照も治験デザインに含めた。すなわち、ブトリシラン投与時にパチシラン投与時と同程度の TTR 濃度低下が得られることを確認するため、また両投与間の臨床的有効性評価項目の比較を可能とするために、HELIOS-A 試験で実薬同時対照としてパチシラン群を設定した。これによって、HELIOS-A 試験のパチシラン群と APOLLO 試験に基づき確立されているパチシランの有効性プロファイルとの比較も可能となった[23]。

本申請では Month 9 及び Month 18 のデータに基づきブトリシランとパチシランによる TTR 濃度低下を比較した。また、TTR 濃度低下に関するパチシランに対するブトリシランの非劣性評価を Month 18 に実施した。

2.7.3.1.5 有効性評価

2.7.3.1.5.1 すべての有効性評価の概要

HELIOS-A 試験で用いた評価項目を 2.7.3.1.4.1 項に示した。評価項目に関連する評価方法の概要を表 2.7.3.1-4 に示し、詳細を本項に示す。

パチシランの承認申請で用いられた APOLLO 試験（本申請時点で最大規模の hATTR アミロイドーシス患者を対象とした無作為化第 III 相試験）の評価項目に基づき、HELIOS-A 試験の評価項目を選択した[23]。また、治験責任（分担）医師に対するトレーニング要件を APOLLO 試験と同一とし、mNIS+7 のモニタリングには同じ中央検査機関（Mayo Clinic）を用いて、APOLLO 試験と同様に有効性評価を実施した（2.7.3.1.5.2（1）項）。全体として、HELIOS-A 試験では多臓器に影響する本疾患の性質を捉えた評価項目が設定され、また APOLLO 試験との一貫性を確保するため、APOLLO 試験との有効性評価の違いが最小となるように実施された。

表 2.7.3.1-4 HELIOS-A 試験：Month 9 の有効性の主要解析－評価の概要、評価項目及び評価スケジュール

評価項目	概要	スコアの説明	投与期の評価スケジュール [a]	ブトリシラン群（HELIOS-A 試験）とプラセボ群（APOLLO 試験）の比較 [b]
主要評価項目及び主な副次評価項目				
mNIS+7（主要評価項目）	運動、感覚及び自律神経障害を評価する包括的かつ複合的な神経障害スコア	スコアの範囲：0（障害なし）～304（最大の障害）ポイント。 スコアが大きいほど疾患の重症度が高い。 ベースラインからの減少はニューロパチーの改善を示し、増加はニューロパチーの悪化を示す。	ベースライン、Month 9、Month 18	Month 9 のベースラインからの変化量
Norfolk QoL-DN スコア（主な副次評価項目）	患者が認識するポリニューロパチーの影響を評価するための標準化された QoL 質問票	スコアの範囲：−4（考えられる最良の QoL）～136（考えられる最悪の QoL）ポイント。 スコアが小さいほど QoL が高い。 ベースラインからの減少は QoL の改善を示し、増加は QoL の悪化を示す。	ベースライン、Month 9、Month 18	Month 9 のベースラインからの変化量
副次評価項目				
10-MWT 歩行速度	患者の 10 メートルの歩行速度を評価する歩行能力の指標	歩行速度の単位は m/s。 速度が速いほど歩行能力が良好である。 ベースラインからの上昇は歩行速度／歩行能力の改善を示し、低下は歩行速度／歩行能力の悪化を示す。	ベースライン、Month 9、Month 18	Month 9 のベースラインからの変化量

表 2.7.3.1-4　HELIOS-A 試験：Month 9 の有効性の主要解析－評価の概要、評価項目及び評価スケジュール（続き）

評価項目	概要	スコアの説明	投与期の 評価スケジュール [a]	ブトリシラン群（HELIOS-A 試験）とプラセボ群（APOLLO 試験）の比較 [b]
探索的評価項目				
mBMI	栄養状態の指標	BMI（kg/m^2）と血清アルブミン値（g/L）の積として算出。 mBMI が大きいほど栄養状態が良好である。 ベースラインからの増加は栄養状態の改善を示し、減少は栄養状態の悪化を示す。	ベースライン、 Day 85、Day 169、 Month 9、Day 337、 Day 421、Day 505、 Month 18	Month 9 のベースラインからの変化量
R-ODS スコア	活動及び社会参加の制限並びに特定の ADL を評価する患者報告に基づく身体障害スケール	スコアの範囲：0（最大の身体障害）～48（身体障害なし）ポイント。 スコアが大きいほど身体障害の程度が低い。 ベースラインからの増加は身体障害の改善を示し、減少は身体障害の悪化を示す。	ベースライン、 Month 9、Month 18	Month 9 のベースラインからの変化量
NT-proBNP 濃度	心負荷及び心不全の重症度の評価に使用される心臓バイオマーカー	NT-proBNP 濃度の上昇は心負荷の増大と関連する。	ベースライン、 Day 85、Day 169、 Month 9、Day 337、 Day 421、Day 505、 Month 18	ベースラインからの変化量の推移
NIS	運動機能、筋力低下、感覚及び腱反射を評価する複合的な神経障害スコア（身体所見に基づきスコアリングする）	スコアの範囲：0～244 ポイント。 スコアが大きいほど疾患の重症度が高い。 ベースラインからの減少はニューロパチーの改善を示し、増加はニューロパチーの悪化を示す。	ベースライン、 Month 9、Month 18	ベースラインからの変化量の推移

表 2.7.3.1-4　HELIOS-A 試験：Month 9 の有効性の主要解析－評価の概要、評価項目及び評価スケジュール（続き）

評価項目	概要	スコアの説明	投与期の 評価スケジュール [a]	ブトリシラン群（HELIOS-A 試験）と プラセボ群（APOLLO 試験）の比較 [b]
EQ-5D スコア及び EQ-VAS スコア	患者報告に基づく全般的な QoL 質問票	EQ-5D スコアの範囲：0～1。 EQ-VAS スコアの範囲：0～100。 スコアが大きいほど QoL が良好である。 ベースラインからの増加は QoL の改善を示し、減少は QoL の悪化を示す。	ベースライン、 Month 9、Month 18	ベースラインからの変化量の推移
FAP ステージ及び PND スコア	ポリニューロパチーの重症度の指標（主に歩行能力［歩行補助具の必要性を含む］に基づく）	FAP ステージ 0：症状なし I：困難なく歩行可能 II：歩行に介助が必要 III：車いすや寝たきり状態 PND スコア 0：症状なし I：感覚障害はあるが、困難なく歩行可能 II：歩行能力は低下しているが、杖又は松葉杖を使用せずに歩行可能 IIIA：片側に杖又は松葉杖を使用すれば歩行可能 IIIB：両側に杖又は松葉杖を使用すれば歩行可能 IV: 車いすや寝たきり状態 スコアが小さいほど歩行機能が良好である。	ベースライン、 Month 9、Month 18	ベースラインからの変化量の推移

表 2.7.3.1-4 HELIOS-A 試験：Month 9 の有効性の主要解析－評価の概要、評価項目及び評価スケジュール（続き）

評価項目	概要	スコアの説明	投与期の 評価スケジュール [a]	ブトリシラン群（HELIOS-A 試験）とプラセボ群（APOLLO 試験）の比較 [b]
KPS スコア	機能状態の指標	スコアの範囲：0%（死亡）～100%（正常で臨床症状なし）の 11 パーセンテージスコア。 パーセンテージスコアが大きいほど歩行機能が良好である。	ベースライン、 Month 9、Month 18	ベースラインからの変化量の推移
血清中 TTR 濃度	ブトリシランの PD 活性の指標	血清中 TTR 濃度が低いほど肝臓での TTR 産生が少ない。	ベースライン、 Day 22、Day 43、 Day 85、Day 169、 Day 253、Month 9、 Day 337、Day 421、 Day 505、Day 547、 Month 18	低下率の推移

Abbreviations: 10-MWT=10-meter walk test; ADL=activities of daily living; BMI=body mass index; EQ-5D= European Quality of Life-5 Dimensions, same as EQ-5D-5L; EQ-VAS= EuroQoL visual analogue scale; FAP=familial amyloidotic polyneuropathy; KPS=Karnofsky performance status; mBMI=modified body mass index; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; NIS=Neurologic Impairment Score; Norfolk QoL-DN=Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; NT-proBNP=N terminal pro b-type natriuretic peptide; PD=pharmacodynamics; PND=polyneuropathy disability; QoL=quality of life; R-ODS=Rasch-built Overall Disability Scale; TTR=transthyretin.

a 継続投与期の評価スケジュールを治験実施計画書に示す（HELIOS-A 試験治験実施計画書）。

b 大部分の評価項目は、特に規定のない限り、HELIOS-A 試験のブトリシラン群と、パチシランの第 III 相試験である APOLLO 試験のプラセボ群の比較に基づいている。

2.7.3.1.5.2 mNIS+7

HELIOS-A 試験では、ニューロパチーの進行を評価する主要有効性評価項目として mNIS+7 を選択した[30]。mNIS+7 は、hATTR アミロイドーシスに関連するポリニューロパチーを評価する現在の標準的な指標と考えられている。最近実施されたパチシラン及び inotersen の第III相臨床試験で mNIS+7 が主要評価項目として用いられ、承認の裏付けとなった[23, 24, 30]。

mNIS+7 は、感覚運動性ポリニューロパチー及び自律神経性ポリニューロパチーの全体を網羅する多次元の複合スコア（0 ポイントは障害がないことを示し、304 ポイントは最大の障害を示す）であり、hATTR アミロイドーシス患者を対象とした治験に合わせて調整されている。HELIOS-A 試験では、Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量を主要評価項目、Month 18 の mNIS+7 のベースラインからの変化量を副次評価項目とした。

mNIS+7 の各コンポーネント、スコアリング及び評価方法を表 2.7.3.1-5 に示す。神経障害スコア（筋力低下）（NIS-W）、神経障害スコア（腱反射）（NIS-R）及び神経伝導検査（NCS）のコンポーネント及びスコアリングを 2.7.3.7.1 項に示し、定量的感覚検査（QST）に使用した身体部位及び測定方法を 2.7.3.7.2 項に示す。

表 2.7.3.1-5 mNIS+7 のコンポーネント、スコアリング及び評価方法

コンポーネント	評価する身体領域／神経	スコアリングを含む評価方法
運動機能／筋力低下 神経障害スコア（筋力低下）（NIS-W） （192 ポイント）	下肢、上肢、躯幹及び脳神経の 48 筋肉群（2.7.3.7.1 項）。 身体の右側と左側に分けて評価する。	運動機能を評価する身体検査を行う。各筋肉群に対して 0（正常）、1（25%低下）、2（50%低下）、3（75%低下）～4（麻痺）のスコアで評価する。各筋肉群のスコアを合計して NIS-W 合計スコアとする。
定量的感覚検査（QST） （80 ポイント）	最大 10 ヵ所の解剖学的部位 （2.7.3.7.2 項） 身体の片側を評価する。	最大 10 ヵ所の解剖学的部位に対して、体表面積ごとの QST による触圧覚（大径線維）（QST-BSA_{TP}）及び体表面積ごとの QST による温痛覚（小径線維）（QST-BSA_{HP}）を Computer Aided Sensory Evaluator（CASE）IV を用いて評価する。各解剖学的部位に対して 0（95 パーセンタイル未満）、1（95 パーセンタイル以上 99 パーセンタイル未満）又は 2（99 パーセンタイル以上）のスコアで評価し、すべての解剖学的部位のスコアを合計し、身体の両側のスコアとするために 2 倍する。

表 2.7.3.1-5　mNIS+7 のコンポーネント、スコアリング及び評価方法（続き）

コンポーネント	評価する身体領域／神経	スコアリングを含む評価方法
神経障害スコア（腱反射）（NIS-R） （20 ポイント）	下肢、上肢及び躯幹の 5 ヵ所の腱反射（2.7.3.7.1 項） 身体の右側と左側に分けて評価する。	10 ヵ所の腱反射を評価する身体検査を行う。各腱反射に対して 0（正常）、1（減弱）又は 2（消失）のスコアで評価する。各腱反射のスコアを合計して NIS-R 合計スコアとする。
Sum of five nerve conduction study parameters （∑5 NCS） （10 ポイント）	尺骨の CMAP 尺骨の SNAP 腓腹 SNAP 脛骨の CMAP 腓骨の CMAP （2.7.3.7.1 項）	身体の片側で神経伝導検査を実施する。健康被験者の大規模な対照コホートとなる先行研究に基づき、年齢、性別、身長又は体重の適用可能な変数を補正したパーセンタイル値に変換し、5 パーセンタイル超を 0 ポイント、1 パーセンタイル超 5 パーセンタイル以下を 1 ポイント、1 パーセンタイル以下を 2 ポイントとしてポイントで示す。
体位性血圧 （2 ポイント）	自律神経	体位性血圧を測定し、起立時の血圧低下が 20 mmHg 未満のとき 0 ポイント、20 mmHg 以上 30 mmHg 未満のとき 1 ポイント、30 mmHg 以上のとき 2 ポイントとしてポイントで示す。

Abbreviations:　CASE=Computer Aided Sensory Evaluator; CMAP=compound muscle action potential; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; NIS-R=Neurologic Impairment Score Reflex; NIS-W=Neurologic Impairment Score Weakness; QST=quantitative sensory testing; QST-BSA_{HP}=heat pain measured by QST – small fiber; QST-BSA_{TP}=touch pressure measured by QST – large fiber; SNAP=sensory nerve action potential;　Σ5 NCS=sum of five nerve conduction study parameters.

（1）　mNIS+7 のスコアリングの質及び一貫性を確保するためのトレーニング及び手順

HELIOS-A 試験では、mNIS+7 のスコアリング及び他の神経障害の指標の質と一貫性を確保し、ばらつきを最小限にするための対策を講じた。これらの対策は、パチシランの APOLLO 試験で採用されたアプローチと類似したものである。

- 神経障害の指標（NIS、mNIS+7、HRdb、10-MWT 歩行速度、FAP ステージ、PND スコア、KPS スコア、心エコー）を含む特定の有効性評価を、中央評価実施医療機関で実施した（2.7.3.1.4.5 項）。
- mNIS+7 を評価するすべての治験実施医療機関のスタッフはトレーニングを受け、Mayo Clinic（米国）の末梢神経障害検査機関から認定を受けた。Mayo Clinic の末梢神経障害検査機関は、mNIS+7 を評価する中央検査機関でもある。すべてのデータが Mayo Clinic に送信され、有資格者がすべての検査スコアの質及び許容性を評価した。

- Mayo Clinic の末梢神経障害検査機関は、いずれかの時点で検査の質が許容できなかった場合、Mayo Clinic の標準業務手順書に従い、治験実施医療機関に対し mNIS+7 コンポーネントの再検査を要請可能であった。
- 規定時点の NIS は 2 回の独立した反復評価（約 24 時間以上 7 日以下の間隔をあけて実施）の平均に基づいた。評価者間での評価のばらつきを限定的にするため、同一被験者に反復して実施する評価及びさまざまな時点で実施する評価を同じ評価者が実施することとした。
- NIS 及び QST を、Computer Aided Sensory Evaluator（CASE）IV 機器の使用のトレーニングを受け、認証されたスタッフが評価した。NCS もトレーニングを受けたスタッフが評価した。
- mNIS+7 コンポーネントの評価を行う治験スタッフは、過去の評価結果を参照しなかった。
- NIS 算出のために得た NIS-W 及び NIS-R 評価を、mNIS+7 算出のために繰り返さなかった。

2.7.3.1.5.3 Norfolk QoL-DN スコア

Norfolk QoL-DN 質問票は患者報告に基づく健康関連 QoL の包括的な質問票であり、患者が認識するさまざまなニューロパチー症状及び日常機能に与える影響を収集する[31, 32]。5 つのドメインにわたる 35 項目の質問を用い、合計スコアの範囲は−4 ポイント（考えられる最良の QoL）から 136 ポイント（考えられる最悪の QoL）である。Norfolk QoL-DN 質問票には、大径及び小径神経線維、自律神経、症状並びに ADL を含む hATTR アミロイドーシスでのポリニューロパチーのあらゆる側面に関連した複数のドメインが含まれている（表 2.7.3.1-6）。

表 2.7.3.1-6　　Norfolk QoL-DN スコアのドメイン

ドメイン	説明
身体機能 大径線維ニューロパチー （−4～56 ポイント）	歩行困難、座位からの立ち上がりの困難及び階段を降りる際の困難を含む運動性ニューロパチーに関連する機能、並びに固有受容性機能の障害（歩行中の不安定を含む）をもたらす可能性のある大径線維の感覚性ニューロパチーに関連する機能。また、本ドメインでは、身体障害や全般的な健康状態から患者が認識する日常活動での役割制限を評価するために、全般的な健康状態の指標である SF-36 QoL とほぼ同一又は変更した項目を用いる。 質問 8、11、13～15、24 及び 27～35 の合計スコア。 最低スコアは、質問 31 及び 32 以外では 0、質問 31 では−2（excellent）、質問 32 では−2（much better）である。したがって、本ドメインの最低スコアは−4 である。
ADL （0～20 ポイント）	着替え、入浴、歩行、トイレでの立ち座り、食器の使用、ボタンなどの小物を扱う指の微細なコントロール能力を障害する、運動機能又は大径線維の感覚機能に関連する項目。 質問 12、22、23、25 及び 26 の合計スコア。
症状 （0～32 ポイント）	4 ヵ所（足、脚、手、腕）の各身体部位でよくみられる症状（感覚低下、痛みを伴う感覚及び筋力低下を含む）。 質問 1～7 及び 9 の合計スコア。
小径線維ニューロパチー （0～16 ポイント）	冷水と温水の区別不能及び痛覚消失による外傷を含む、痛覚消失や温度感覚消失に関連する項目。 質問 10、16、17 及び 18 の合計スコア。
自律神経障害 （0～12 ポイント）	胃不全麻痺に関連する食後の嘔吐や、脱神経された消化管での発現が知られている腸運動の低下、体液再吸収の低下及び細菌の異常増殖による下痢などの、消化管系の脱神経に関連する項目、並びにポリニューロパチーでの心迷走神経の脱神経による発現が知られている起立性の頭部ふらつき感の症状に関連する項目。 質問 19、20 及び 21 の合計スコア。

Abbreviations:　ADL=activities of daily living; SF-36 QoL=SF-36 quality of life.

（1）　Norfolk QoL-DN スコアを用いた根拠

Norfolk QoL-DN スコアは神経線維に特異的な QoL 評価ツールであり、当初は糖尿病性ポリニューロパチー患者の幅広いニューロパチー症状に対する主観的な認識を評価するために開発された[31]。Ruboxistaurin に対する Norfolk QoL-DN スコアの改善が NIS の改善と相関すること、また疾患重症度によって改善が異なることが示され[33]、その後、Norfolk QoL-DN スコアはポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシスに対する患者報告アウトカム指標として採用されている[32]。

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 Norfolk QoL-DN スコアの有用性は、疾患の自然経過の横断的観察研究で実証されている。この観察研究から、この患者集団の QoL の評価に関して Norfolk QoL-DN スコアが信頼性および妥当性を有することが示されている。Norfolk QoL-DN スコアの増加（QoL 悪化）は FAP ステージの悪化と相関し、Norfolk QoL-DN スコアが大きいほど NIS が増加（悪化）した[32, 34]。最近では、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者を対象としたパチシラン及び inotersen の第 III 相臨床試験のいずれでも、Norfolk QoL-DN スコアは一つの評価項目として用いられ、承認の裏付けとなった[23, 24]。

HELIOS-A 試験では、観察された mNIS+7 の変化の臨床的意義を裏付けるために、Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量を主な副次評価項目として用いて被験者の QoL に対するブトリシランの有効性を評価した。Month 18 の解析では、Month 18 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量も副次評価項目に含めた。

2.7.3.1.5.4 10-MWT 歩行速度

10-MWT 歩行速度は歩行速度の評価指標であり、患者が 10 メートルの歩行に要する時間を測定する。この試験は他者のサポートなしに行う必要があるが、杖や歩行器などの歩行補助具の使用は許容される。

（1） 10-MWT 歩行速度を用いた根拠

hATTR アミロイドーシス患者はニューロパチー及び心疾患を合併することが多く、これらはいずれも歩行速度に影響する可能性がある。hATTR アミロイドーシス患者へのパチシランの有効性を明らかにするため、10-MWT 歩行速度を一つの臨床評価項目として用いた[23]。

歩行速度はニューロパチー患者で一般的に研究されており、主に筋力と関連するが、感覚とも関連することが予測されている[35]。10～79 歳の健康被験者の平均自由歩行速度は約 1.1～1.3 m/s であった[36]。歩行速度が 1.4 m/s の場合は「非常に健康」と考えられるのに対し、0.8 m/s 未満の場合は社会的な歩行がより制限されている患者であることが示唆される[37]。SF-36 QoL 身体機能尺度の 2 項目を用いた分布及びアンカーに基づくアプローチから、高齢者（運動機能障害を有する高齢者や亜急性脳卒中の病歴を有する高齢者を含む）では、平均 0.10 m/s の歩行速度の上昇は臨床的に意味のある変化である[38]。地域在住の 65 歳以上の高齢者 34,000 名以上を対象とした研究で、歩行速度のベースラインから 0.10 m/s の低下が生存率の漸減的な低下と関連することが示された[39]。

HELIOS-A 試験では全体的な機能的歩行能力に対するブトリシランの有効性を評価することを目的として、Month 9 の 10-MWT 歩行速度のベースラインからの変化量を副次評価項目に含めた。Month 18 の解析時に、Month 18 のベースラインからの変化量も副次評価項目に含めた。

2.7.3.1.5.5 mBMI

（1） mBMI のスコアリング

mBMI は栄養状態の指標であり、BMI（体重［kg］／身長［m］^{2}）と血清アルブミン値（g/L）の積として算出される。

（2） mBMI を用いた根拠

hATTR アミロイドーシス患者では、重度の消化管症状や心疾患が一因となり、しばしば栄養不良及び全体的な体重減少がみられる[4]。mBMI は BMI とアルブミン値の積であり、BMI 又はアルブミン値のいずれか一方のみよりも栄養状態をより適切に反映すると考えられる。スウェーデンの V30M 変異型の hATTR アミロイドーシス患者を対象とした研究では、mBMI の低下は死亡までの期間が短いことと関連していた[40]。臨床現場では、hATTR アミロイドーシス患者の疾患の進行をモニターし、予後に関する情報を得るために mBMI が用いられている[40, 41]。

HELIOS-A 試験では、栄養状態を評価することを目的として、Month 9 の mBMI のベースラインからの変化量を探索的評価項目に含めた。Month 18 の解析時に、Month 18 のベースラインからの変化量を副次評価項目に含めた。

2.7.3.1.5.6 R-ODS スコア

R-ODS は患者報告に基づく身体障害スケールであり、患者の活動及び社会参加の制限を評価する[42]。

（1） R-ODS のスコアリング

HELIOS-A 試験では、特定の ADL 及び一般的な日常作業（歩行、入浴、着替え、食事など）を評価する 24 項目の線形加重の R-ODS を用いている。R-ODS では重症度スケールを、0（実施不可能）、1（実施可能だが困難が伴う）又は 2（困難なく実施可能）の 3 段階で患者に質問する。R-ODS スコアが 0 ポイントの場合は身体障害が最大であることを示し、48 ポイントの場合は身体障害がないことを示す。

（2） R-ODS スコアを用いた根拠

免疫介在性末梢神経障害の R-ODS、多巣性運動ニューロパチーの R-ODS（MMN-R-ODS）、化学療法誘発末梢神経障害患者に対する R-ODS（CIPN-R-ODS）及び V30M 変異型の hATTR アミロイドーシス多発ニューロパチーのための R-ODS（FAP-R-ODS）について、スケールの補正及びバリデーションが行われている[42, 43, 44, 45, 46]。

パチシランの APOLLO 試験で R-ODS スコアが用いられた。パチシランの ALN-TTR02-003 試験のデータ及び APOLLO 試験のベースラインデータの解析から、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者の活動及び社会参加の制限を評価する指標としての R-ODS スコアの信頼性及び妥当性が示された[23, 47]。また、APOLLO 試験の最終解析で、プラセボ群と比較してパチシラン群で R-ODS スコアに有意な改善が認められた[23]。

HELIOS-A 試験では、身体障害を評価するため、Month 9 の R-ODS スコアのベースラインからの変化量を探索的評価項目に含めた。Month 18 の解析時に、Month 18 のベースラインからの変化量を副次評価項目に含めた。

2.7.3.1.5.7 心臓の評価

hATTR アミロイドーシスは多重全身性の疾患であり、心臓へのアミロイド沈着は一般的にみられる症状である。また、心臓へのアミロイド沈着は病的状態及び死亡の重要な原因でもある。そのため HELIOS-A 試験では心臓へのアミロイド沈着の徴候を評価した。Month 9 及び Month 18 の解析で

は、本疾患の心徴候に対する有効性を評価する主要な指標として心臓バイオマーカーである NT-proBNP を用いた。

NT-proBNP

NT-proBNP は、心負荷及び心不全の重症度の評価に広く使用されている。さらに NT-proBNP は、ATTR アミロイドーシスを含め心不全の転帰を予測する予後因子であることも示されている[48, 49, 50]。modified intent-to-treat（mITT）集団及び 2.7.3.1.6.1 項に示す心アミロイドーシス集団での NT-proBNP の結果を示す。

NT-proBNP の血清中濃度は市販の Roche Diagnostics 製イムノアッセイキットを用い、当該メーカーの指示に従って中央検査機関が測定した。

その他の心臓の評価

HELIOS-A 試験ではその他の心臓の評価として、心エコー、その他の心臓バイオマーカー（トロポニン T 濃度及びトロポニン I 濃度）、NYHA 分類及びテクネチウムシンチグラフィ・イメージングを行った。トロポニン T 濃度、トロポニン I 濃度及び NYHA 分類については、APOLLO 試験からデータを入手不可又は評価不能であった。そのため CSR では APOLLO 試験のプラセボデータと比較せず、HELIOS-A 試験のデータを記述的に要約している（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、11.2.1.3.3 項、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、11.2.1.3.1 項参照）。心エコーパラメータ及びテクネチウムシンチグラフィによる心機能パラメータは、統計解析計画書（SAP）の規定に従い Month 9 の主要解析では解析せず、その後の Month 18 のデータ解析に含めた（[5.3.5.1-1], [5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 SAP 参照）。

2.7.3.1.5.8 NIS

NIS は、下肢、上肢及び脳神経の身体所見を含む神経障害に関する 244 ポイントの複合指標であり、運動機能／筋力低下を評価し、NIS-W、NIS-R 及び NIS-S のコンポーネントスコアを決定する。

hATTR アミロイドーシス患者で NIS は病期及び QoL と相関することが示されており、NIS の臨床的意義が裏付けられている[51]。具体的には、早発型、遅発型、V30M 変異型及び V30M 変異型以外の患者を含む広範にわたる特性を有するポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者集団を対象とした疾患の自然経過の横断的観察研究から、NIS が大きい（運動、感覚及び腱反射のより重度の障害）ほど、PND スコア及び FAP ステージで評価した歩行能力が低いことが示されている[29]。

2.7.3.1.5.9 EQ-5D-5L スコア及び EQ-VAS スコア

EQ-5D-5L スコア及び EQ-VAS スコアは、健康状態及び治療を幅広く網羅した患者報告に基づく QoL の指標である。

（1） EQ-5D-5L 及び EQ-VAS のスコアリング

EQ-5D-5L スコアは、5 項目（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込み）を評価する質問への回答に基づいている。

各項目は 5 段階で評価され、レベル 1 はその項目で考えられる最良のスコアを反映している。例えば、「身の回りの管理」の項目は、レベル 1：自分で身体を洗ったり着替えをするのに問題はな

い、レベル 2：少し問題がある、レベル 3：中程度の問題がある、レベル 4：かなり問題がある、レベル 5：自分で身体を洗ったり着替えをすることができない、の 5 段階である。

EQ-5D-5L スコアは、全 5 項目のスコアに基づき算出され、スコアの範囲は 0（最も悪い QoL）から 1（最も良い QoL）である。

EQ-VAS スコアは一つの質問によって患者自身が健康状態の全般的印象を 0（考えられる最も悪い健康状態）から 100（考えられる最も良い健康状態）で評価する。

（2） EQ-5D-5L スコア及び EQ-VAS スコアを用いた根拠

EQ-5D-5L スコア及び EQ-VAS スコアは広く用いられている健康状態の評価ツールである。これらは健康状態を評価する簡潔かつ包括的な指標であり、幅広い疾患に対してバリデーションが行われているため、病態間での健康状態の比較に用いることができる [52]。

EQ-5D-5L スコア及び EQ-VAS スコアのベースラインからの変化量の推移を、Month 9 の有効性の主要解析及び Month 18 の解析で探索的評価項目に含めた。

2.7.3.1.5.10 PND スコア及び FAP ステージ

FAP ステージ及び PND スコアは hATTR アミロイドーシス患者のポリニューロパチーの病期及び重症度の分類に多く用いられている。FAP ステージは主に歩行能力に基づいている。

（1） PND スコア及び FAP ステージの定義

PND スコア及び FAP ステージの一般的な定義を 2.7.3.7.3 項に示す。

（2） PND スコア及び FAP ステージを用いた根拠

FAP ステージ及び PND スコアは hATTR アミロイドーシス患者のポリニューロパチーの重症度を示す際に一般的に用いられることから、APOLLO 試験の探索的評価項目とした [29, 53, 54, 55]。FAP ステージの悪化及び PND スコアの悪化は、hATTR アミロイドーシスの臨床的に意味のある悪化を示す。

各病期から次の病期に進行するまでの推定期間は、FAP ステージ I／PND スコア I では 5.6 ± 2.8 年、FAP ステージ II／PND スコア II、IIIA 及び IIIB では 4.8 ± 3.6 年、FAP ステージ III／PND スコア IV では 2.3 ± 3.1 年である [56]。いずれの病期分類システムも神経障害（NIS 及び mNIS+7 に基づく測定）及び QoL（Norfolk QoL-DN スコアに基づく測定）と相関することが示されているため、HELIOS-A 試験で探索的評価項目に含めた [29, 32, 57]。

FAP ステージ及び PND スコアのベースラインからの変化量の推移を、Month 9 の有効性の主要解析及び Month 18 の解析で探索的評価項目に含めた。

2.7.3.1.5.11 KPS スコア

KPS スコアを 2.7.3.7.4 項のスケールに従い評価する。

2.7.3.1.5.12 血清中 TTR 濃度

ミスフォールドされた TTR タンパク質はさまざまな組織（末梢神経系、心臓、消化管など）に沈着するアミロイド線維を形成し、神経線維の破壊や神経線維密度の低下、並びに付随するポリニューロパチーや心筋症に伴う組織障害及び臨床転帰に影響する組織障害をもたらす可能性がある [57]。

（1） 血清中 TTR 濃度の評価

ブトリシランの臨床試験では、バリデーションが行われた酵素結合免疫吸着測定法を用いて血清中 TTR 濃度を評価した。本測定法では総血清中 TTR 濃度（変異型 TTR 及び wtTTR）を測定した。

（2） 循環血中の TTR 濃度を評価する根拠

パチシランは TTR の肝合成を直接標的とし、疾患重症度及び *TTR* 遺伝子型が多様な hATTR アミロイドーシス患者で、ニューロパチー、QoL 及びその他複数の疾患の兆候にプラセボと比較して臨床的に意味のある改善をもたらすことが示されている（APOLLO 試験）[23]。APOLLO 試験（「トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー」を効能又は効果としたパチシラン承認の根拠となった試験）で、Month 18 の TTR 濃度低下の程度と mNIS+7 の改善は相関しており、解析対象集団で TTR 濃度が大きく低下するほど mNIS+7 が大きく改善した。ポリニューロパチースコアがベースラインから改善した被験者の割合は、パチシラン群で 56.1%であったのに対して、プラセボ群では 3.9%のみであった。これらのデータによって、RNAi による TTR 濃度低下が hATTR アミロイドーシス患者の疾患改善に寄与するという治療上の作用機序が確認されている。ブトリシランの治療上の作用機序はパチシランと同様である。ブトリシラン投与によって血中 TTR が減少することは 001 試験で明確に示されており（2.7.3.4 項）、パチシランと同様の疾患改善が期待される。

血清中 TTR 濃度のベースラインからの低下率の推移を Month 9 の有効性の主要解析の探索的評価項目とした。Month 18 までの血清中 TTR 濃度のベースラインからの低下率について、HELIOS-A 試験のパチシラン群に対するブトリシラン群の非劣性の検証を Month 18 の解析の副次評価項目とし、Month 18 の解析時に実施した。

2.7.3.1.6 有効性評価の統計解析手法

本概要には 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）までに得られたデータに基づく有効性の主要解析結果及び Month 18 の中間データカットオフ日（2021 年 8 月 26 日）までに得られたデータに基づく有効性の解析結果を示す。

本概要に示す解析手法を以下に要約する。詳細については、[5.3.5.1-1], [5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 SAP を参照のこと。

2.7.3.1.6.1 有効性解析対象集団

被験者の構成及び人口統計学的データなどの被験者レベルのデータについては、安全性解析対象集団（投与量にかかわらず治験薬を投与されたすべての被験者からなる集団）を対象に要約し、実際の投与に基づき解析した。

有効性解析及び PD の結果を、mITT 集団（無作為化され、かつ投与量にかかわらず治験薬を投与されたすべての被験者からなる集団）を対象に要約し、無作為化された投与に基づき解析した。Month 18 の解析では、TTR Per protocol（PP）集団（mITT 集団のうち、ベースラインの TTR 濃度データ及び Month 6［Week 24］～Month 18［Week 72］の 1 時点以上でベースライン後の評価に適した TTR トラフ濃度データを有するすべての被験者）を対象に TTR 濃度の非劣性評価を実施した。

サブグループ解析には心アミロイドーシス集団（mITT 集団のうち、心臓へのアミロイド沈着が事前に確認された被験者［ベースライン時に左心室の壁厚が 1.3 cm 以上で、大動脈弁疾患又は高血

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

2.7.3.1.6.2 ベースラインの定義

mNIS+7 及び NIS の各コンポーネント、合計スコア及び関連する評価項目について、2 回のベースライン評価を別々の日に実施した。ベースライン値を非欠測の反復測定の平均値として算出した。

10-MWT 歩行速度についても、2 回のベースライン評価を別々の日に実施した。SAP に従ってベースライン値を算出した（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 SAP、7.1.4 項、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 SAP、9.1.4 項参照）。

PD パラメータである TTR 濃度については、治験薬の初回投与日時以前の規定外来院時のデータを含む、すべての記録データの平均値をベースライン値と定義した。

その他のパラメータでは、特に記載のない限り、治験薬の初回投与日以前に測定した非欠測の最後の測定値をベースライン値と定義した。

2.7.3.1.6.3 有効性評価

HELIOS-A 試験では、APOLLO 試験のプラセボ群を外部対照として用いる。有効性解析では、HELIOS-A 試験の被験者データを APOLLO 試験の被験者データと比較した。解析モデルを用いて HELIOS-A 試験のブトリシラン群と APOLLO 試験のプラセボ群を比較したが、HELIOS-A 試験のパチシラン群の結果については単純な記述統計量のみを示す。

（1） Month 9 の解析

大部分の連続変数の有効性評価項目は、多重補完（MI）法を組み込んだ共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて評価した。Month 9 の感度分析及びサブグループ解析では、特に指定のない限り、MI を組み込まない ANCOVA モデルを用いた。

1） 主要評価項目（mNIS+7）及び主な副次評価項目（Norfolk QoL-DN スコア）の解析

主要評価項目は Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量である。主要な比較を Month 9 に実施した。主要評価項目を一般的な ANCOVA/MI モデルを用いて解析した。ANCOVA には連続共変量としてベースライン値、並びにカテゴリカル因子として投与群、*TTR* 遺伝子型及び発症時の年齢を組み込んだ。

主な副次評価項目である、Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量を、ANCOVA/MI モデルを用いて解析した。ANCOVA には連続共変量としてベースライン値並びにカテゴリカル因子として投与群、*TTR* 遺伝子型、発症時の年齢及びベースラインの NIS を組み込んだ。治験実施計画書の改訂（改訂 3 版）に伴い、主要解析では、COVID-19 パンデミックが仕事及

び日常生活、社会活動及び健康全般に及ぼした影響を被験者へ追加で質問し、その結果を Norfolk QoL-DN スコアの算出に組み込んだ（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 SAP 参照）。追加の感度分析では COVID-19 の影響に関する質問を組み込まず、ANCOVA/MI モデルを用いて解析した。

主要評価項目及び主な副次評価項目の解析手法の概要を表 2.7.3.1-7 に示す。

表 2.7.3.1-7 主要評価項目（mNIS+7）及び主な副次評価項目（Norfolk QoL-DN スコア）の解析手法

評価項目	解析／説明	解析対象集団	解析モデル
mNIS+7 Norfolk QoL-DN スコア	主要解析 各地域での標準治療開始後又は COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現時以降の Month 9 のデータを含めずに解析した。Norfolk QoL-DN スコアの算出では、COVID-19 パンデミックの影響に関する質問を組み込んだ。	mITT 集団	ANCOVA/MI 連続共変量：ベースライン値 カテゴリカル因子：投与群、*TTR* 遺伝子型、発症時の年齢 Norfolk QoL-DN スコアの算出では、カテゴリカル因子にベースラインの NIS も含めた。
mNIS+7 Norfolk QoL-DN スコア	感度分析 1 各地域での標準治療開始後又は COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現時以降の Month 9 のデータを含めて解析した。	mITT 集団	ANCOVA 連続共変量：ベースライン値 カテゴリカル因子：投与群、*TTR* 遺伝子型、発症時の年齢 Norfolk QoL-DN スコアの算出では、カテゴリカル因子にベースラインの NIS も含めた。
mNIS+7 Norfolk QoL-DN スコア	感度分析 2 APOLLO 試験と HELIOS-A 試験の対象集団間の潜在的な差を補填する重要なベースライン変数を組み込み推定した傾向スコアを共変量として含めて解析した。	mITT 集団	ANCOVA 連続共変量：ベースライン値、傾向スコア カテゴリカル因子：投与群、*TTR* 遺伝子型、発症時の年齢 Norfolk QoL-DN スコアの算出では、カテゴリカル因子にベースラインの NIS も含めた。
mNIS+7 Norfolk QoL-DN スコア	感度分析 3 治験薬の投与を中止した又は COVID-19 と関連のない理由で Month 9 の前に死亡した Month 9 のデータが欠測している被験者に対して、MNAR の仮定のもとで PMM を用いて解析した。	mITT 集団	PMM（ANCOVA/MI） 連続共変量：ベースライン値 カテゴリカル因子：投与群、*TTR* 遺伝子型、発症時の年齢 Norfolk QoL-DN スコアの算出では、カテゴリカル因子にベースラインの NIS も含めた。

表 2.7.3.1-7 主要評価項目（mNIS+7）及び主な副次評価項目（Norfolk QoL-DN スコア）の解析手法（続き）

評価項目	解析／説明	解析対象集団	解析モデル
Norfolk QoL-DN スコア	感度分析 4 COVID-19 パンデミックの影響に関する質問を組み込まずに解析した。	mITT 集団	ANCOVA/MI 連続共変量：ベースライン値 カテゴリカル因子：投与群、*TTR* 遺伝子型、発症時の年齢、ベースラインの NIS
mNIS+7 Norfolk QoL-DN スコア	その他の分析（バイナリ分析 [a]） ベースラインから改善した被験者の割合を解析した。	mITT 集団	CMH 層別因子：*TTR* 遺伝子型
mNIS+7 Norfolk QoL-DN スコア	その他の解析（有効性 PP 集団での解析） COVID-19 パンデミックが発生しなかった場合の結果を推定するために解析した。	Month 9 の有効性 PP 集団	ANCOVA 連続共変量：ベースライン値 カテゴリカル因子：投与群、*TTR* 遺伝子型、発症時の年齢

Abbreviations: ANCOVA=analysis of covariance; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; COVID-19=coronavirus disease 2019; MI=multiple imputation; mITT=modified intent-to-treat; MNAR=missing-not-at-random; mNIS+7= Modified Neurologic Impairment Score +7; NIS=Neurologic Impairment Score; Norfolk QoL-DN=Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; PMM=pattern-mixture model; PP=per protocol.

a mNIS+7 又は Norfolk QoL-DN スコアが 0 ポイント未満（減少／改善）又は 0 ポイント以上（増加／悪化）

コンポーネント解析

Month 9 の mNIS+7 の各コンポーネント及び Norfolk QoL-DN スコアの各ドメインのベースラインからの変化量について、ブトリシランの有効性の一貫性を評価するため、対応する評価項目の解析に使用した ANCOVA/MI モデルを用いてコンポーネント解析を実施した。フォレストプロットを作成し、各コンポーネント／ドメインで、ブトリシラン群とプラセボ群との差の推定値及びその 95%信頼区間（CI）を示した。

サブグループ解析

ブトリシランの有効性について、以下のベースライン特性によって定義した各サブグループ間での一貫性を評価するため、サブグループ解析を実施した。

- 年齢（65 歳以上、65 歳未満）
- 性別（男性、女性）
- 人種（白人、白人以外）
- 地域（北米、西欧、その他の国及び地域）
  いずれかの地域カテゴリに含まれる被験者が 20 例未満であった場合、地域によるサブグループを調整可能とした。
- NIS（50 ポイント未満、50 ポイント以上）

- TTR 安定化剤の使用歴（あり、なし）
- *TTR* 遺伝子型（V30M 変異型、V30M 変異型以外）
- FAP ステージ（I、II／III）
- 心アミロイドーシス集団（該当、非該当）

Month 9 の主要評価項目（mNIS+7）及び主な副次評価項目（Norfolk QoL-DN スコア）のサブグループ解析を実施した。連続共変量としてベースライン値、並びにカテゴリカル因子として投与群及び *TTR* 遺伝子型（遺伝子型のサブグループ解析には適用されない）を組み込んだ個別の ANCOVA モデルを用いた。フォレストプロットを作成し、各サブグループでのブトリシラン群とプラセボ群との差の推定値及びその 95%CI を示した。

2） 副次評価項目（10-MWT 歩行速度）の解析

副次評価項目である、Month 9 の 10-MWT 歩行速度のベースラインからの変化量を、ANCOVA/MI モデルを用いて解析した。10-MWT 歩行速度のバイナリ分析も表 2.7.3.1-7 で示した mNIS+7 と同様に実施した。

3） 探索的評価項目の解析

連続変数の探索的評価項目である NIS、EQ-5D-5L スコア及び EQ-VAS スコアのベースラインからの変化量を、ANCOVA/MI モデルを用いて Month 9 に解析した。EQ-5D-5L スコアについては、各ドメイン内の順序カテゴリカル変数を来院ごとに要約した。

カテゴリカル変数の探索的評価項目である PND スコア、FAP ステージ及び KPS スコアを、来院ごとに要約した。ベースライン後の各来院時の PND スコア／FAP ステージを、改善、不変、悪化のカテゴリカル変数でも要約した。

探索的評価項目である心臓バイオマーカー（NT-proBNP）の血清中濃度の推移について、来院ごとに記述統計量を算出した。

<u>薬力学的評価</u>

PD パラメータとして、血清中 TTR 濃度及び血清中ビタミン A 濃度の測定値、ベースラインからの変化量及び変化率を予定評価時点ごとに投与群別に示した。

血清中 TTR 濃度の最大低下率及び 9 ヵ月間の平均低下率、並びに定常状態での Month 6 から Month 9 までの時間平均血清中 TTR 濃度低下率の記述統計量を算出した。mNIS+7 及び Norfolk QoL-DN スコアのサブグループ解析で規定したサブグループと同じサブグループを用いてサブグループ解析を行った。

<u>抗薬物抗体の評価</u>

ベースライン及び投与期のいずれかの時点で ADA 陽性が確認された被験者数及び被験者の割合、並びに投与期に治療下で発現した ADA が認められた被験者数及び被験者の割合を要約した。治療下で発現した ADA には治療下で誘導された ADA と治療下でブーストされた ADA を含む（定義はそれぞれ以下のとおり）。

- 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

ADA 陽性が確認された被験者及び治療下で発現した ADA が確認された被験者の抗体価の記述統計量を算出した。

（2） Month 18 の有効性の解析

Month 18 の解析では、副次評価項目である Month 18 の mNIS+7、Norfolk QoL-DN スコア、10-MWT 歩行速度、mBMI 及び R-ODS スコアのベースラインからの変化量を、mixed-effect model repeated measures（MMRM）を用いて解析した。Month 18 の副次評価項目の解析手法の概要については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 2 を参照のこと。

薬力学的評価

Month 18 の解析では、TTR PP 集団を用いて TTR 濃度の非劣性評価を実施した。Month 18 までの時間平均 TTR トラフ濃度の低下率を、Month 6～Month 18（ブトリシラン及びパチシランともに定常状態の期間）の TTR トラフ濃度（治験薬投与前濃度）の低下率の平均値と定義した。TTR PP 集団の定義に合致した TTR トラフ濃度のみを解析に用いた。TTR 安定化剤の使用歴の有無で層別した Hodges-Lehmann 法を用いてブトリシラン群とパチシラン群の中央値の差の 95%CI を推定した。最初に、層別した各層のデータを Hodges-Lehmann の層内 1 標本中央値で調整した。TTR 濃度の低下率の中央値の差（ブトリシラン群−パチシラン群）の 95%CI の下限値が−10%を上回った場合に、パチシラン群に対するブトリシラン群の非劣性が示されたと結論付けた。

2.7.3.1.6.4 サンプルサイズの設定

HELIOS-A 試験には約 160 例を組み入れ、ブトリシラン群とパチシラン群に 3：1 の比で無作為化する計画とした。

このサンプルサイズは、被験者集団の長期安全性プロファイル及び有効性を特徴づけることが十分可能となるように選択された。主要有効性評価項目である mNIS+7 及び主な副次評価項目である Norfolk QoL-DN スコアを、HELIOS-A 試験のブトリシラン群と APOLLO 試験のプラセボ群で比較することとした。APOLLO 試験のプラセボ群で、Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの平均変化量（標準偏差［SD］）は 15（17）ポイントであった。ブトリシラン群の平均変化量を 0 ポイントと仮定すると、有意水準を 0.05 とした両側 t 検定を用いてプラセボ群に対する優越性を確立するための検出力は 90%超である。APOLLO 試験のプラセボ群で、Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は 11.5（19.2）ポイントであった。ブトリシラン群の平均変化量を−4 ポイントと仮定すると、有意水準を 0.05 とした両側 t 検定を用いてプラセボ群に対する優越性を確立するための検出力は 90%超である。

2.7.3.1.6.5 COVID-19 パンデミックの影響解析

COVID-19 パンデミックが治験の全体的な実施、被験者の構成及び QoL に及ぼす影響を明らかにするため、追加データを収集した。本件に関して発行された複数の規制当局のガイダンスに従い、HELIOS-A 試験に対する COVID-19 パンデミックの潜在的影響を評価する有効性及び安全性データの追加解析及び要約を示した。これらの解析手法は SAP に要約されている。これらの解析結果の要

約を 2.7.3.2.1.11 項及び 2.7.3.2.2.13 項に示す。詳細については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、11 項、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、11 項、HELIOS-A 試験 SAP を参照のこと。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本申請の主要な有効性のエビデンスは、HELIOS-A 試験のブトリシラン群と APOLLO 試験のプラセボ群（外部対照）との統計学的比較に基づいている。これらの解析の詳細な結果を 2.7.3.2.1 項（Month 9 の解析結果）及び 2.7.3.2.2 項（Month 18 の解析結果）に示す。

さらに、2.7.3.1.4.6 項に記載したように、ブトリシランとパチシランで同様の TTR 濃度低下が認められることを HELIOS-A 試験内で確認するため、及び HELIOS-A 試験内のブトリシラン群とパチシラン群との間で臨床的有効性評価項目の比較を可能にするため、HELIOS-A 試験にパチシランの実薬対照群を組み入れた。このように実薬対照群を組み入れることで、HELIOS-A 試験のパチシラン群の有効性プロファイルと、APOLLO 試験に基づき確立されているパチシランの有効性プロファイルとの比較も可能になる[23]。HELIOS-A 試験のブトリシラン群とパチシラン群の有効性の結果の比較を 2.7.3.2.1.9 項（Month 9 の解析結果）及び 2.7.3.2.2.11 項（Month 18 の解析結果）に示し、TTR 濃度低下の比較を 2.7.3.2.1.8 項（Month 9 の解析結果）及び 2.7.3.2.2.10 項（Month 18 の解析結果）に示す。

2.7.3.2.1 Month 9 の解析結果

2.7.3.2.1.1 対象被験者

HELIOS-A 試験では計 122 例の被験者がブトリシラン群に無作為化された（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.1.1.1.1 参照）。ブトリシラン群の 3 例（2.5%）が Month 9 よりも前に治験薬の投与を中止した。このうち 2 例の投与中止理由は治験薬と因果関係のない死亡であり（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、12.2.1 項参照）、1 例は医師の判断（被験者の来院不遵守のため追跡不能と判断）であった。この 3 例は治験も中止した（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.1.1.1.1 参照）。ブトリシラン群で Month 9 より後に治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。中間データカットオフ日（2020 年 11 月 10 日）時点でブトリシラン群の 119 例（97.5%）が治験を継続中であった。

被験者は 22 ヵ国（北米、南米、欧州、アジア及びオーストラリア）の 57 施設で無作為化された。

ブトリシラン群の平均年齢は 57.8 歳（範囲：26～85 歳）であり、大部分は白人（70.5%）及び男性（64.8%）であった（表 2.7.3.2-1）。ブトリシラン群の人口統計学的特性は APOLLO 試験のプラセボ群と類似していた。

表 2.7.3.2-1 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

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

Abbreviations: max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation.

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Table 14.1.2.1.

ベースラインの疾患特性を表 2.7.3.2-2 及び表 2.7.3.2-3 に示す。HELIOS-A 試験の被験者集団は、本疾患の多岐にわたる疾患特性を反映していた。

ブトリシラン群では、ニューロパチーの重症度（軽度から重度、ベースラインの NIS の範囲は 5～127 ポイント）、*TTR* 遺伝子変異（22 種類の変異：このうち V30M 変異型は 44.3%）及び疾患症状は多岐にわたっていた（表 2.7.3.2-2 及び表 2.7.3.2-3）。HELIOS-A 試験のブトリシラン群と APOLLO 試験のプラセボ群の間で有効性評価指標のベースラインの平均値にいくらか差が認められ

た。しかし、HELIOS-A 試験のブトリシラン群と APOLLO 試験のプラセボ群のベースラインの疾患特性には大きな重なりがあり、全体として臨床的に類似していたことから、両投与群を比較する妥当性が裏付けられた。

表 2.7.3.2-2 ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）

Characteristic	APOLLO	HELIOS-A
	Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
Time since hATTR diagnosis (years)		
Mean (SD)	2.60 (3.24)	3.35 (3.69)
Median (min, max)	1.41 (0.0, 16.5)	1.94 (0.0, 15.3)
Age (years) at hATTR amyloidosis symptom onset, n (%)		
<50	20 (26.0)	48 (39.3)
≥50	57 (74.0)	74 (60.7)
Neurologic Impairment Score[a, b], n (%)		
<50	35 (45.5)	78 (63.9)
≥50 to <100	33 (42.9)	39 (32.0)
≥100	9 (11.7)	5 (4.1)
Genotype[a], n (%)		
V30M	40 (51.9)	54 (44.3)
Non-V30M	37 (48.1)	68 (55.7)
Early onset V30M (<50 years of age at onset), n (%)		
Yes	10 (13.0)	25 (20.5)
No	67 (87.0)	97 (79.5)
Previous tetramer stabilizer use[a], n (%)		
No	36 (46.8)	47 (38.5)
Yes	41 (53.2)	75 (61.5)
Time since discontinuation of previous tetramer stabilizer use (days)		
Mean (SD)	31.39 (29.32)	58.08 (179.59)
Median (min, max)	22.00 (6.0, 148.0)	18.00 (4.0, 1210.0)
Previous tetramer stabilizer, n (%)		
Tafamidis	27 (35.1)	53 (43.4)
Diflunisal	14 (18.2)	22 (18.0)

表 2.7.3.2-2 ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）（続き）

Characteristic	APOLLO	HELIOS-A
	Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
Karnofsky performance status (KPS), n (%)		
60	22 (28.6)	17 (13.9)
70-80	45 (58.4)	73 (59.8)
90-100	10 (13.0)	32 (26.2)
New York Heart Association (NYHA) classification, n (%)		
No heart failure[c]	-	68 (55.7)
I	40 (51.9)	11 (9.0)
II	36 (46.8)	43 (35.2)
III	0	0
IV	0	0
Missing	1 (1.3)	0
NT-proBNP, n (%)		
≤3000 ng/L	66 (85.7)	112 (91.8)
>3000 ng/L	9 (11.7)	10 (8.2)
Missing	2 (2.6)	0
Cardiac subpopulation, n (%)[d]		
Yes	36 (46.8)	35 (28.7)[e]
No	41 (53.2)	87 (71.3)

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

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

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

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

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

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

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Table 14.1.3.1, [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2, Table 14.1.3.1.

表 2.7.3.2-3 有効性評価指標のベースライン値（mITT 集団）

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

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

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Table 14.1.6.1.

2.7.3.2.1.2 曝露状況

中間データカットオフ日時点で、ブトリシラン群の投与期間の中央値は 12.70 ヵ月（範囲：1.7～19.3 ヵ月）であり、累積曝露期間は 131.3 人年であった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.1.9.1.1 参照）。

ブトリシランの投与形態について、当初はバイアルに充填された製剤を注射シリンジを用いて投与したが、PFS-S が入手可能となり、一部の被験者で PFS-S 投与に切り替えた（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験治験実施計画書改訂 1 版参照）。中間データカットオフ日時点で、ブトリシラン群の被験者のうち 70 例（57.4%）が 1 回以上 PFS-S を用いて投与されており、投与回数別の内訳は、1 回が 29 例（23.8%）、2 回が 30 例（24.6%）、3 回が 11 例（9.0%）であった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.1.9.1.1 参照）。

2.7.3.2.1.3 主要評価項目：Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量

主要評価項目は、mITT 集団を対象に Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量をブトリシラン群（HELIOS-A 試験）とプラセボ群（APOLLO 試験）で比較し、一般的な ANCOVA/MI モデルを用いて解析することであった。

mNIS+7 は神経障害を評価する複合指標であり、0 ポイント（障害なし）から 304 ポイント（最大の障害）のスコアで評価され、スコアが大きいほど疾患の重症度が高い。ベースライン時及び Month 9 に mNIS+7 を評価した。mNIS+7 のベースラインからの減少はニューロパチーの改善を示し、増加はニューロパチーの悪化を示す。2.7.3.1.5.2（1）項に述べたとおり、HELIOS-A 試験では、データの質を保証し、mNIS+7 のスコアリングのばらつきを最小限に抑え、APOLLO 試験での mNIS+7 の評価及びスコアリングとの一貫性を確保するため広範な対策を講じた。

Month 9 に、ブトリシラン群ではベースラインからのニューロパチーの改善がみられ、mNIS+7 のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は−2.24 ポイントであった。一方、プラセボ群ではニューロパチーの悪化がみられ、mNIS+7 のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は+14.76 ポイントであった（表 2.7.3.2-4 及び図 2.7.3.2-1）。このことから、プラセボ群と比較してブトリシラン群で投与 9 ヵ月後にニューロパチーが有意に改善することが示された（投与群間の差［最小二乗平均値］：−17.00 ポイント、$p=3.542 \times 10^{-12}$）。

表 2.7.3.2-4 Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量
－ANCOVA/MI モデル（mITT 集団）

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

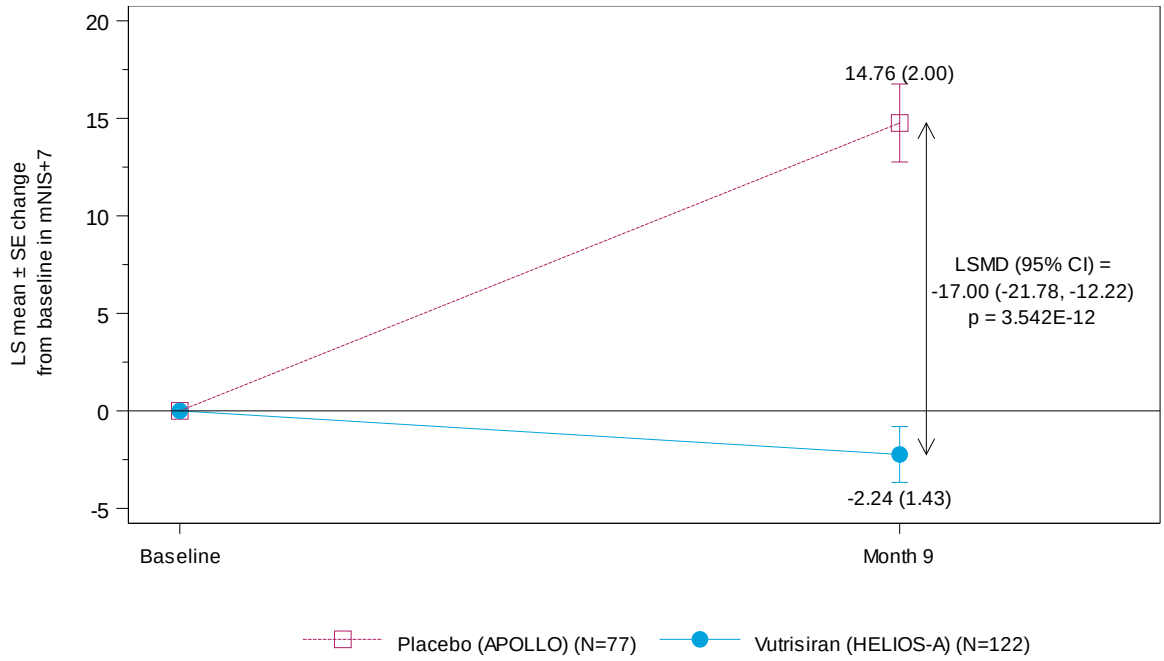
Abbreviations: ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); LS=least squares; Max=maximum; MI=multiple imputation; Min=minimum; mITT=modified intent-to-treat; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score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

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

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

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Table 14.2.1.1.1.

図 2.7.3.2-1 mNIS+7 のベースラインからの変化量の推移（mITT 集団）



N evaluable

Placebo	77	67
Vutrisiran	122	114

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

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Figure 14.2.3.5.1.

mNIS+7 の Month 9 のベースラインからの変化量の累積分布プロットについては[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Figure 14.2.1.1.1、来院ごとの記述統計量については[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.2.5.1、被験者ごとの一覧表については[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.6.1 を参照のこと。

mNIS+7 データの完全性

有効性評価項目の解析から除外したデータに関する規定の詳細については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 SAP、3.5 項を参照のこと。mNIS+7 の評価では、hATTR アミロイドーシスに対する各地域での標準治療の開始後、又は COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現時以降に得られたデータを除外した。主要解析では欠測及び除外となった Month 9 のデータに MI 法を適用した。

mNIS+7 の欠測データの要約については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.2.3.10 を参照のこと。ブトリシラン群に無作為化された 122 例の結果は以下のとおりであった。

- すべての被験者がベースライン評価を受け、解析に含まれた。
- 114 例（93.4%）が評価可能なベースライン及び Month 9 のデータを有し、Month 9 の解析に含まれた。

- 101 例（82.8%）が、Month 9 の評価を、初版の治験実施計画書に規定された 3 ヵ月の許容期間内に完了した。
- 13 例（10.7%）が、COVID-19 パンデミックのために延長された評価可能期間（3～6 ヵ月）内に Month 9 の評価を完了した。

• 8 例（6.6%）で Month 9 のデータが欠測又は除外となった。
- 7 例（5.7%）で Month 9 の評価が欠測であった。
  • 4 例（3.3%）で、COVID-19 パンデミックに関する理由で Month 9 の評価が欠測であった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.6.12 参照）。
    - 被験者番号[redacted]が、Month 9 の評価前に重篤な有害事象である COVID-19 肺炎のために死亡した（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.2.1、Listing 16.2.7.2 参照）。
    - 3 例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]）が、中間データカットオフ日時点で COVID-19 による制限があったため、評価を完了できなかった。
  • 3 例（2.5%）で、COVID-19 パンデミックと関連のない理由で Month 9 の評価が欠測であった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.6.12 参照）。
    - 被験者番号[redacted]が、Month 9 の評価前に重篤な有害事象である腸骨動脈閉塞のため死亡した（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.2.1、Listing 16.2.7.1 参照）。
    - 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）が、初版の治験実施計画書に規定された許容期間内に評価を完了しなかった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.1.1 参照）。
- 1 例（0.8%、被験者番号[redacted]）で重篤な有害事象である COVID-19 肺炎のため Month 9 のデータが解析から除外された（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.2.2、Listing 16.2.7.2 参照）。

APOLLO 試験のプラセボ群 77 例の結果は以下のとおりであった。

• すべての被験者がベースライン評価を受け、解析に含まれた。
• 67 例（87.0%）が評価可能なベースライン及び Month 9 のデータ（治験実施計画書に規定された 3 ヵ月の許容期間内に評価を完了）を有し、Month 9 の解析に含まれた。

パチシラン群の mNIS+7 の欠測データについては、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.2.3.10 を参照のこと。

感度分析

mITT 集団を対象に、主要評価項目（mNIS+7）に関して事前に規定した追加の感度分析を以下の方法で実施した。

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

感度分析の詳細を 2.7.3.1.6.3（1）1）項に示した。

すべての感度分析の結果から、ブトリシラン群（HELIOS-A 試験）では、プラセボ群（APOLLO 試験）と比較して、Month 9 の mNIS+7 に関する一貫した有効性が推定され、主要解析の頑健性が確認された（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.2.2.1.1、Table 14.2.2.2.1、Table 14.2.2.3.1 参照）。

mNIS+7 のコンポーネント解析

mNIS+7 の各コンポーネントでは、運動機能（NIS-W）、腱反射（NIS-R）、感覚（QST）、神経伝導（Sum of five nerve conduction study parameters［Σ5 NCS］）及び交感神経の自律機能（体位性血圧）を評価する。mNIS+7 の各コンポーネントの重み付けしたスコアを表 2.7.3.2-5 に示す。各コンポーネントでスコアが大きいほど疾患の重症度が高い。

Month 9 のすべての mNIS+7 コンポーネントで、プラセボ群（APOLLO 試験）と比較してブトリシラン群（HELIOS-A 試験）では一貫した改善が認められた（表 2.7.3.2-5 及び図 2.7.3.2-2）。

表 2.7.3.2-5 Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量
－ANCOVA/MI モデル：コンポーネント解析（mITT 集団）

Subcomponent	Statistic[a]	APOLLO	HELIOS-A
		Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
神経障害スコア（筋力低下）（NIS-W）（最大 192 ポイント）	Baseline mean (SD)	29.03 (22.95)	20.89 (19.69)
	Month 9 LS mean change (SE)	9.18 (1.24)	−0.65 (0.89)
	95% CI	6.75, 11.61	−2.39, 1.09
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−9.83 (1.51)
	95% CI	-	−12.79, −6.87
	p-value	-	8.648E-11
神経障害スコア（腱反射）（NIS-R）（最大 20 ポイント）	Baseline mean (SD)	12.75 (5.90)	10.34 (6.51)
	Month 9 LS mean change (SE)	1.16 (0.38)	−0.50 (0.29)
	95% CI	(0.42, 1.90)	(−1.06, 0.06)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−1.66 (0.47)
	95% CI	-	(−2.58, −0.75)
	p-value	-	0.0004
定量的感覚検査（QST）（最大 80 ポイント）	Baseline mean (SD)	24.79 (15.34)	22.98 (17.46)
	Month 9 LS mean change (SE)	4.24 (1.40)	−1.60 (1.05)
	95% CI	(1.50, 6.99)	(-3.66, 0.47)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−5.84 (1.71)
	95% CI	-	(−9.20, −2.49)
	p-value	-	0.0006
Sum of five nerve conduction study parameters（∑5 NCS）（最大 10 ポイント）	Baseline mean (SD)	7.43 (2.24)	5.98 (3.47)
	Month 9 LS mean (SE)	0.66 (0.13)	0.06 (0.09)
	95% CI	(0.41, 0.91)	(−0.12, 0.24)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−0.60 (0.16)
	95% CI	-	(−0.91, −0.30)
	p-value	-	0.0001

表 2.7.3.2-5 Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量
－ANCOVA/MI モデル：コンポーネント解析（mITT 集団）（続き）

Subcomponent	Statistic[a]	APOLLO	HELIOS-A
		Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
体位性血圧 （最大 2 ポイント）	Baseline mean (SD)	0.61 (0.74)	0.36 (0.60)
	Month 9 LS mean change (SE)	0.13 (0.07)	−0.03 (0.05)
	95% CI	(−0.01, 0.27)	(−0.14, 0.07)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−0.17 (0.09)
	95% CI	-	(−0.34, 0.01)
	p-value	-	0.0646

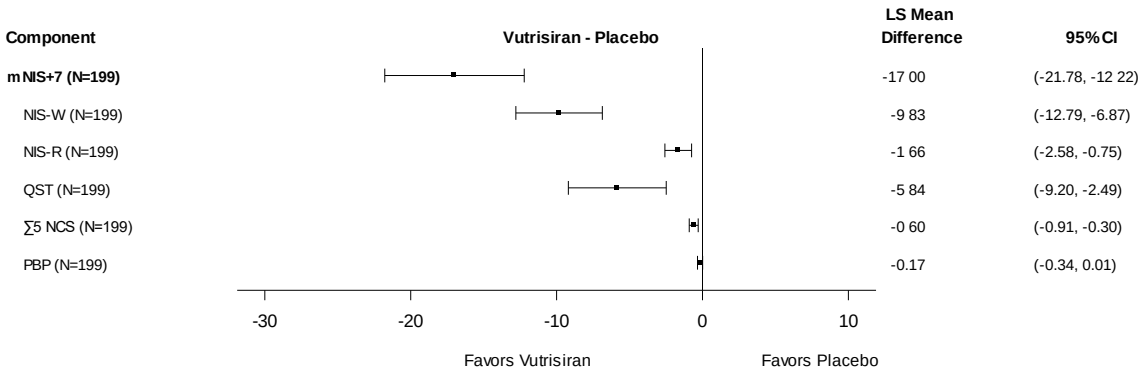
Abbreviations: ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); LS=least squares; MI=multiple imputation; mITT=modified intent-to-treat; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; NIS-R=Neurologic Impairment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

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

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

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Table 14.2.3.2.1.

図 2.7.3.2-2 Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量
－ANCOVA/MI モデル：コンポーネント解析（フォレストプロット）（mITT 集団）



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

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Figure 14.2.3.2.1.

mNIS+7 のバイナリ分析

Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量が 0 ポイント未満（減少／改善）及び 0 ポイント以上である被験者数及びその割合を、ブトリシラン群（HELIOS-A 試験）とプラセボ群（APOLLO 試験）で比較した。

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

表 2.7.3.2-6 Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量
－Cochran-Mantel-Haenszel 検定：バイナリ分析（mITT 集団）

Statistic	APOLLO	HELIOS-A
	Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
Patients included in analysis[a]	77	117
Change from baseline to Month 9 in mNIS+7<0, n (%)	14 (18.2)	59 (50.4)
Change from baseline to Month 9 in mNIS+7≥0, n (%)	53 (68.8)	55 (47.0)
Missing, n (%)	10 (13.0)	3 (2.6)
Change from baseline to Month 9 in mNIS+7<0, % (95% CI)	18.2 (9.6, 26.8)	50.4 (41.4, 59.5)
Percentage difference (Vutrisiran – Placebo), (95% CI)	-	32.2 (19.7, 44.7)
Odds ratio (Vutrisiran/Placebo), (95% CI)[b]	-	4.8 (2.4, 9.5)
p-value[c]	-	4.639E−06

Abbreviations: CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); mITT=modified intent-to-treat; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7.

注：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のデータを欠測として扱った。

a COVID-19 パンデミックのためにベースライン後の値（COVID-19 関連の重篤な有害事象発現時以降の値を含む）が欠測であった被験者を解析から除外した。

b カテゴリカル因子（遺伝子型）で補正し、特定の投与群間を比較した Mantel-Haenszel 推定値。

c カテゴリカル因子（遺伝子型）で補正し、特定の投与群間を比較した Cochran-Mantel-Haenszel general association test。

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Table 14.2.3.3.

2.7.3.2.1.4 主な副次評価項目：Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量

Norfolk QoL-DN 質問票は標準化された QoL 質問票であり、患者が認識するポリニューロパチーの影響を測定するために設計されている。Norfolk QoL-DN スコアは、−4 ポイント（考えられる中で最高の QoL）から 136 ポイント（考えられる中で最悪の QoL）で評価され、スコアが小さいほど QoL が高い。ベースライン時及び Month 9 に Norfolk QoL-DN スコアを評価した。Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの減少は QoL の改善を示し、増加は悪化を示す。

Month 9 に、ブトリシラン群ではベースラインからの QoL の改善がみられ、Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は−3.3 ポイントであった。一方、プラセボ群（APOLLO 試験）では QoL の悪化がみられ、Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は+12.9 ポイントであった（表 2.7.3.2-7 及び図 2.7.3.2-3）。このことから、プラセボ群と比較してブトリシラン群では投与 9 ヵ月後に QoL が有意に改善することが示された（投与群間の差［最小二乗平均値］：−16.2 ポイント、$p=5.426 \times 10^{-9}$）。

表 2.7.3.2-7 Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量
－ANCOVA/MI モデル（mITT 集団）

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

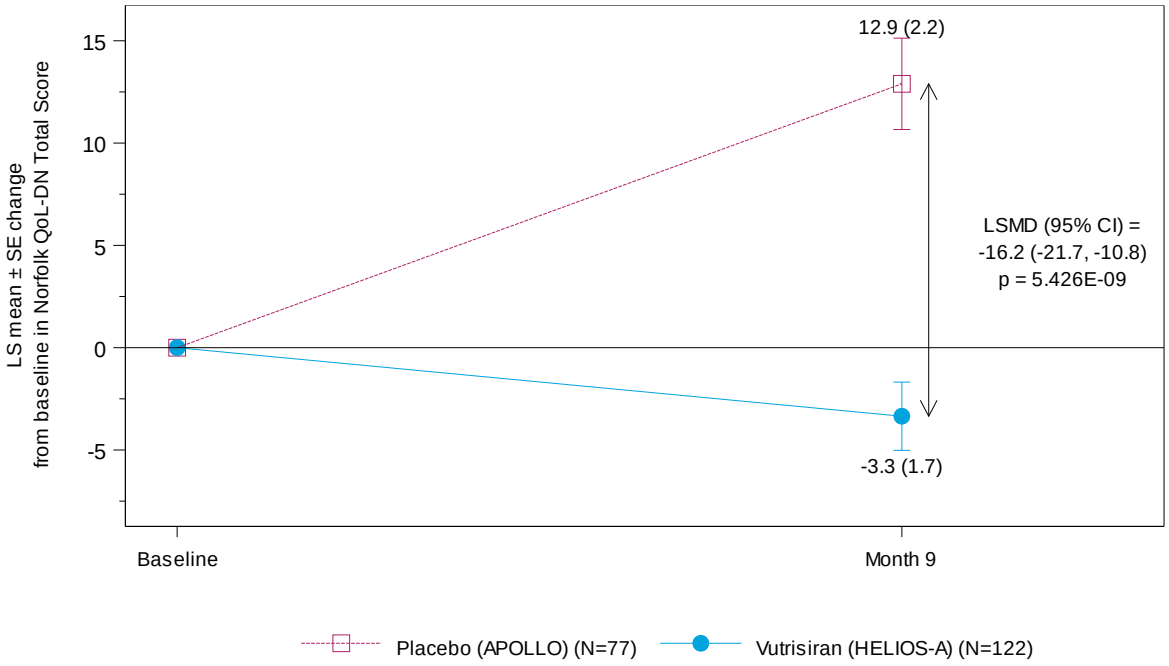
Abbreviations: ANCOVA= analysis of covariance; CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); LS=least squares; Max=maximum; MI=multiple imputation; Min=minimum; mITT=modified intent-to-treat; NIS=Neurologic Impairment Score; Norfolk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

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

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

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Table 14.2.1.2.1.

図 2.7.3.2-3 Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量の推移（mITT 集団）



N evaluable

Placebo	76	65
Vutrisiran	121	114

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

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Figure 14.2.3.10.1.

Norfolk QoL-DN スコアの Month 9 のベースラインからの変化量の累積分布プロットについては[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Figure 14.2.1.2.1、来院ごとの記述統計量については[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.2.5.2、被験者ごとの一覧表については[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.6.2 を参照のこと。

Norfolk QoL-DN スコアデータの完全性

有効性評価項目の解析から除外したデータに関する規定の詳細については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 SAP、3.5 項を参照のこと。Norfolk QoL-DN スコアの評価では、hATTR アミロイドーシスに対する各地域での標準治療の開始後、又は COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現時以降に得られたデータを除外した。主要解析では欠測及び除外となった Month 9 のデータに MI 法を適用した。

Norfolk QoL-DN スコアの欠測データの要約を[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.2.3.10 に示す。ブトリシラン群に無作為化された 122 例の結果は以下のとおりであった。

- 1 例（0.8%）をベースライン評価が欠測であったため解析から除外した。
- 114 例（93.4%）が評価可能なベースライン及び Month 9 のデータを有し、Month 9 の解析に含まれた。

- 101 例（82.8%）が、Month 9 の評価を、初版の治験実施計画書に規定された 3 ヵ月の許容期間内に完了した。
- 13 例（10.7%）が、COVID-19 パンデミックのために延長された評価可能期間（3～6 ヵ月）内に Month 9 の評価を完了した。

• 7 例（5.7%）で Month 9 の評価が欠測であった（データが解析から除外された被験者はいなかった）。

- 4 例（3.3%）で、COVID-19 パンデミックに関する理由で Month 9 の評価が欠測であった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.6.12 参照）。
  • 被験者番号 [redacted] が、Month 9 の評価前に重篤な有害事象である COVID-19 肺炎のために死亡した（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.2.1、Listing 16.2.7.2 参照）。
  • 3 例（被験者番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]）が、中間データカットオフ日時点で COVID-19 による制限があったため、評価を完了できなかった。
- 3 例（2.5%）で、COVID-19 パンデミックと関連のない理由で Month 9 の評価が欠測であった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.6.12 参照）。
  • 被験者番号 [redacted] が、Month 9 の評価前に重篤な有害事象である腸骨動脈閉塞のため死亡した（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.2.1、Listing 16.2.7.1 参照）。
  • 2 例（被験者番号 [redacted]、[redacted]）が、初版の治験実施計画書に規定された許容期間内に評価を完了しなかった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.1.1 参照）。

APOLLO 試験のプラセボ群 77 例の結果は以下のとおりであった。

• 1 例（1.3%）をベースライン評価が欠測であったため解析から除外した。
• 65 例（84.4%）が評価可能なベースライン及び Month 9 のデータ（治験実施計画書に規定された 3 ヵ月の許容期間内に評価を完了）を有し、Month 9 の解析に含まれた。
• 10 例（13.0%）で Month 9 の評価が欠測であり、1 例（1.3%）で各地域での標準治療の開始後に Month 9 の評価が行われた。

パチシラン群の Norfolk QoL-DN スコアの欠測データについては、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.2.3.10 を参照のこと。

感度分析

mITT 集団を対象に、主な副次評価項目（Norfolk QoL-DN スコア）に関して事前に規定した追加の感度分析を以下の方法で実施した。

• 各地域での標準療法の開始後又は COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現時以降のデータも含めた ANCOVA 法を用いた解析
• APOLLO 試験と HELIOS-A 試験の対象集団間の潜在的な差を補填する重要なベースライン変数を組み込み推定した傾向スコアを共変量として含めた傾向スコア法を用いた解析
• MNAR の仮定のもとでの PMM を用いた解析

感度分析の詳細を 2.7.3.1.6.3（1）1）項に示した。

すべての感度分析の結果から、ブトリシラン群（HELIOS-A 試験）では、プラセボ群（APOLLO 試験）と比較して、Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアに関する一貫した有効性が推定され、主要解析の頑健性が確認された（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.2.2.4.1、Table 14.2.2.5.1、Table 14.2.2.6.1 参照）。

COVID-19 が QoL 及び Norfolk QoL-DN スコアに影響を及ぼす可能性に関する感度分析を 2.7.3.2.1.11 項で説明する。

Norfolk QoL-DN スコアのドメイン解析

Norfolk QoL-DN 質問票には、身体機能／大径線維（スコアの範囲：−4～56 ポイント）、ADL（0～20 ポイント）、症状（0～32 ポイント）、小径線維（0～16 ポイント）及び自律神経障害（0～12 ポイント）の五つのドメインが含まれる。Norfolk QoL-DN 質問票の各ドメインの重み付けしたスコアを表 2.7.3.2-8 に示す。各ドメインでスコアが小さいほど QoL が良好である。

Month 9 に、プラセボ群（APOLLO 試験）と比較してブトリシラン群（HELIOS-A 試験）で、Norfolk QoL-DN スコアのすべてのドメインで一貫した改善が認められた（表 2.7.3.2-8 及び図 2.7.3.2-4）。

表 2.7.3.2-8 Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量 －ANCOVA/MI モデル：ドメイン解析（mITT 集団）

Domain	Statistic[a]	APOLLO	HELIOS-A
		Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
身体機能／大径線維	Baseline mean (SD)	28.7 (13.0)	23.2 (13.8)
	Month 9 LS mean change (SE)	6.6 (1.2)	−2.4 (0.9)
	95% CI	(4.2, 8.9)	(−4.2, −0.6)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−9.0 (1.5)
	95% CI	-	(−11.9, −6.0)
	p-value	-	2.755E−09
ADL	Baseline mean (SD)	7.8 (6.0)	5.7 (5.7)
	Month 9 LS mean change (SE)	3.1 (0.4)	0.2 (0.3)
	95% CI	(2.3, 4.0)	(−0.4, 0.9)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−2.9 (0.5)
	95% CI	-	(−4.0, −1.8)
	p-value	-	9.495E−08

表 2.7.3.2-8 Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量
－ANCOVA/MI モデル：ドメイン解析（mITT 集団）（続き）

Domain	Statistic[a]	APOLLO	HELIOS-A
		Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
症状	Baseline mean (SD)	11.2 (5.8)	11.0 (6.1)
	Month 9 LS mean change (SE)	0.9 (0.6)	−0.9 (0.4)
	95% CI	(−0.2, 2.0)	(−1.7, −0.1)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−1.8 (0.7)
	95% CI	-	(−3.2, −0.4)
	p-value	-	0.0124
小径線維	Baseline mean (SD)	5.0 (4.1)	4.6 (4.2)
	Month 9 LS mean change (SE)	1.6 (0.4)	0.2 (0.3)
	95% CI	(0.7, 2.4)	(−0.4, 0.8)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−1.4 (0.5)
	95% CI	-	(−2.4, −0.3)
	p-value	-	0.0086
自律神経	Baseline mean (SD)	2.9 (2.9)	2.7 (2.9)
	Month 9 LS mean change (SE)	0.7 (0.3)	−0.5 (0.2)
	95% CI	(0.2, 1.2)	(−0.9, −0.1)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−1.2 (0.3)
	95% CI	-	(−1.8, −0.6)
	p-value	-	0.0002

表 2.7.3.2-8 Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量
－ANCOVA/MI モデル：ドメイン解析（mITT 集団）（続き）

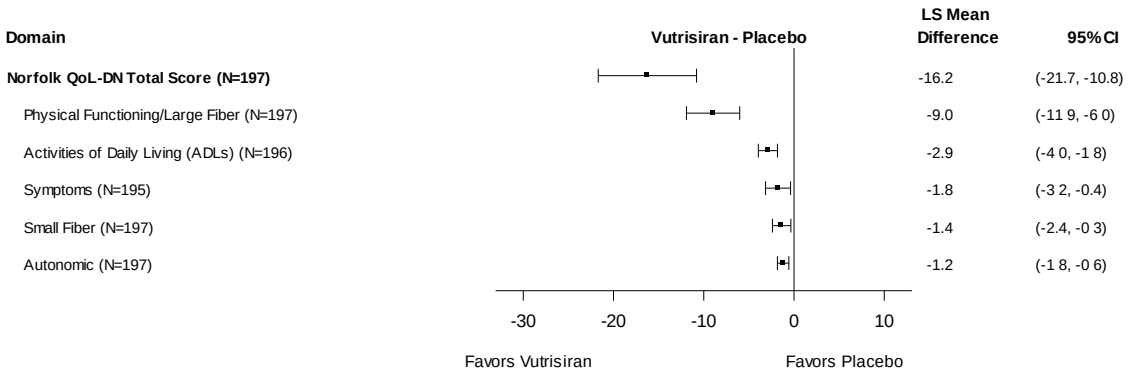
Abbreviations: ADL=activities of daily living; ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); LS=least squares; MI=multiple imputation; mITT=modified intent-to-treat; NIS=Neurologic Impairment Score; Norfolk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

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

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

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Table 14.2.3.6.1.

図 2.7.3.2-4 Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量
－ANCOVA/MI モデル：ドメイン解析（フォレストプロット）（mITT 集団）



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

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Figure 14.2.3.8.1.

Norfolk QoL-DN スコアのバイナリ分析

Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量が 0 ポイント未満（減少／改善）及び 0 ポイント以上である被験者数及びその割合を、ブトリシラン群（HELIOS-A 試験）とプラセボ群（APOLLO 試験）で比較した。

Month 9 に QoL の改善（Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量が 0 ポイント未満）がみられた被験者の割合は、ブトリシラン群では 53.4%であったのに対し、プラセボ群では 23.4%であった（オッズ比：4.0、95%CI：2.1, 7.8）（表 2.7.3.2-9）。

表 2.7.3.2-9 Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量
－Cochran-Mantel-Haenszel 検定：バイナリ分析（mITT 集団）

Statistic	APOLLO	HELIOS-A
	Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
Patients included in analysis[a]	77	118
Change from baseline to Month 9 in Norfolk QoL-DN<0, n (%)	18 (23.4)	63 (53.4)
Change from baseline to Month 9 in Norfolk QoL-DN≥0, n (%)	47 (61.0)	51 (43.2)
Missing, n (%)	12 (15.6)	4 (3.4)
Change from baseline to Month 9 in Norfolk QoL-DN<0, % (95% CI)	23.4 (13.9, 32.8)	53.4 (44.4, 62.4)
Percentage difference (Vutrisiran – Placebo), (95% CI)	-	30.0 (17.0, 43.1)
Odds ratio (Vutrisiran/Placebo), (95% CI)[b]	-	4.0 (2.1, 7.8)
p-value[c]	-	1.915E−05

Abbreviations: CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; mITT=modified intent-to-treat; Norfolk QoL-DN=Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy.

a COVID-19 パンデミックのためにベースライン後の値（COVID-19 関連の重篤な有害事象発現時以降の値を含む）が欠測であった被験者を解析から除外した。

b カテゴリカル因子（遺伝子型）で補正し、特定の投与群間を比較した Mantel-Haenszel 推定値。

c カテゴリカル因子（遺伝子型）で補正し、特定の投与群間を比較した Cochran-Mantel-Haenszel general association test。

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Table 14.2.3.7.

2.7.3.2.1.5 副次評価項目：Month 9 の 10-MWT 歩行速度のベースラインからの変化量

10-MWT は歩行能力及び歩行速度の評価指標である。ベースラインからの歩行速度の上昇は改善を示し、低下は悪化を示す。10-MWT 歩行速度をベースライン時及び Month 9 に評価した。

Month 9 に、ブトリシラン群では 10-MWT 歩行速度にベースラインから変化はみられず、ベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は−0.001 m/s であった。一方、プラセボ群（APOLLO 試験）では 10-MWT 歩行速度の悪化がみられ、ベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は −0.133 m/s であった（表 2.7.3.2-10 及び図 2.7.3.2-5）。このことから、プラセボ群と比較してブトリシラン群では投与 9 ヵ月後に歩行速度が有意に改善することが示された（投与群間の差［最小二乗平均値］：0.131 m/s、$p=3.103 \times 10^{-5}$）。

表 2.7.3.2-10 Month 9 の 10-MWT 歩行速度（m/s）のベースラインからの変化量 －ANCOVA/MI モデル（mITT 集団）

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

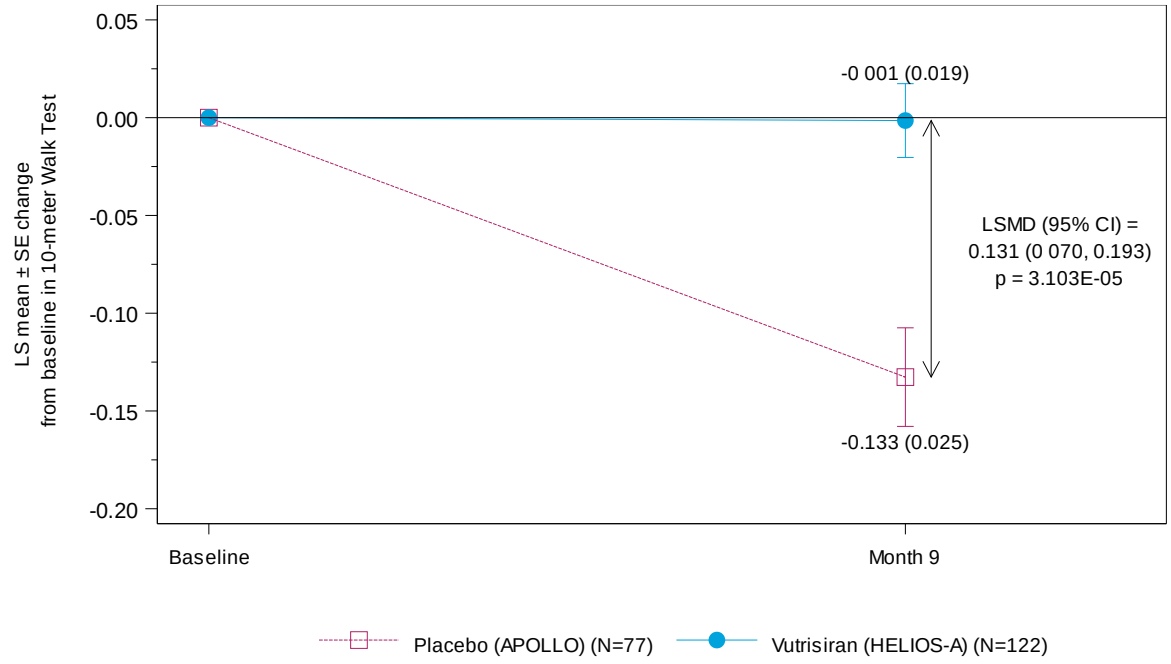
Abbreviations: 10-MWT=10-meter walk test; ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; LS=least squares; Max=maximum; MI=multiple imputation; Min=minimum; mITT=modified intent-to-treat; NIS=Neurologic Impairment Score; SAP=statistical analysis plan; SD=standard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

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

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

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Table 14.2.1.3.1.

図 2.7.3.2-5 10-MWT 歩行速度のベースラインからの変化量の推移（mITT 集団）



N evaluable

Placebo	77	68
Vutrisiran	122	113

Abbreviations: 10-MWT=10-meter walk test; CI=confidence interval; LS=least squares; LSMD=least squares mean difference; mITT=modified intent-to-treat; SE=standard error.

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Figure 14.2.3.14.1.

10-MWT 歩行速度の Month 9 のベースラインからの変化量の累積分布プロットについては[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Figure 14.2.1.3.1、来院ごとの記述統計量については[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.2.5.3、被験者ごとの一覧表については[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.6.3 を参照のこと。

10-MWT 歩行速度データの完全性

有効性評価項目の解析から除外したデータに関する規定の詳細については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 SAP、3.5 項を参照のこと。10-MWT 歩行速度の評価では、hATTR アミロイドーシスに対する各地域での標準治療の開始後、又は COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現時以降のデータを除外した。主要解析では欠測及び除外となった Month 9 のデータに MI 法を適用した。

10-MWT 歩行速度の欠測データについては、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.2.3.10 を参照のこと。ブトリシラン群に無作為化された 122 例の結果は以下のとおりであった。

- すべての被験者がベースライン評価を受け、解析に含まれた。
- 113 例（92.6%）が評価可能なベースライン及び Month 9 のデータを有し、Month 9 の解析に含まれた。

  - 100 例（82.0%）が、Month 9 の評価を、初版の治験実施計画書に規定された 3 ヵ月の許容期間内に完了した。
  - 13 例（10.7%）が、COVID-19 パンデミックのために延長された評価可能期間（3～6 ヵ月）内に Month 9 の評価を完了した。
- 9 例（7.4%）で Month 9 の評価が欠測であった（データが解析から除外された被験者はいなかった）。
  - 5 例（4.1%）で、COVID-19 パンデミックに関する理由で Month 9 の評価が欠測であった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.6.12 参照）。
    - 被験者番号 [redacted] が、Month 9 の評価前に重篤な有害事象である COVID-19 肺炎のために死亡した（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.2.1、Listing 16.2.7.2 参照）。
    - 4 例（被験者番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）が、中間データカットオフ日時点で COVID-19 による制限があったため、評価を完了できなかった。
  - 4 例（3.3%）で、COVID-19 パンデミックと関連のない理由で Month 9 の評価が欠測であった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.6.12 参照）。
    - 被験者番号 [redacted] が、Month 9 の評価前に重篤な有害事象である腸骨動脈閉塞のため死亡した（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.2.1、Listing 16.2.7.1 参照）。
    - 3 例（被験者番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]）が、初版の治験実施計画書に規定された許容期間内に評価を完了しなかった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.1.1 参照）。

APOLLO 試験のプラセボ群 77 例の結果は以下のとおりであった。

- すべての被験者がベースライン評価を受け、解析に含まれた。
- 68 例（88.3%）が評価可能なベースライン及び Month 9 のデータ（治験実施計画書に規定された 3 ヵ月の許容期間内に評価を完了）を有し、Month 9 の解析に含まれた。
- 9 例（11.7%）で Month 9 の評価が欠測であったが、Month 9 の評価が解析から除外された被験者はいなかった。

パチシラン群の 10-MWT 歩行速度の欠測データの要約については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.2.3.10 を参照のこと。

10-MWT 歩行速度のバイナリ分析

Month 9 の 10-MWT 歩行速度のベースラインからの変化量が 0 m/s 超及び 0 m/s 以下である被験者数及びその割合を、ブトリシラン群（HELIOS-A 試験）とプラセボ群（APOLLO 試験）で比較した。

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

表 2.7.3.2-11 Month 9 の 10-MWT 歩行速度のベースラインからの変化量
－Cochran-Mantel-Haenszel 検定：バイナリ分析（mITT 集団）

Statistic	APOLLO	HELIOS-A
	Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
Patients included in analysis[a]	77	117
Change from baseline to Month 9 in 10-MWT>0, n (%)	16 (20.8)	54 (46.2)
Change from baseline to Month 9 in 10-MWT≤0, n (%)	52 (67.5)	59 (50.4)
Missing, n (%)	9 (11.7)	4 (3.4)
Change from baseline to Month 9 in 10-MWT>0 m/s, % (95% CI)	20.8 (11.7, 29.8)	46.2 (37.1, 55.2)
Percentage difference (Vutrisiran – Placebo), (95% CI)	-	25.4 (12.6, 38.2)
Odds ratio (Vutrisiran/Placebo), (95% CI)[b]	-	3.3 (1.7, 6.4)
p-value[c]	-	0.0003

Abbreviations: 10-MWT=10-meter walk test; CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); mITT=modified intent-to-treat; Norfolk QoL-DN=Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; SAP=statistical analysis plan.

注：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のデータを欠測として扱った（HELIOS-A 試験 SAP 参照）。

a COVID-19 パンデミックのためにベースライン後の値（COVID-19 関連の重篤な有害事象発現時以降の値を含む）が欠測であった被験者を解析から除外した。

b カテゴリカル因子（遺伝子型）で補正し、特定の投与群間を比較した Mantel-Haenszel 推定値。

c カテゴリカル因子（遺伝子型）で補正し、特定の投与群間を比較した Cochran-Mantel-Haenszel general association test。

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Table 14.2.3.9.1.

2.7.3.2.1.6 探索的評価項目

（1） mBMI

Month 9 の mBMI を栄養状態の探索的評価として含めた。mBMI は BMI と血清アルブミン濃度の積として算出される。mBMI をベースライン時、Day 85、Day 169 及び Month 9 に評価した。

Month 9 の mBMI（最小二乗平均値）は、ブトリシラン群では 7.6 単位増加（改善）したが、プラセボ群（APOLLO 試験）では 60.2 単位減少（悪化）した（表 2.7.3.2-12）。このことから、プラセボ群と比較してブトリシラン群では栄養状態が改善することが示され、予期される mBMI の低下がブトリシランによって効果的に抑制されたことが示唆される。

表 2.7.3.2-12 Month 9 の mBMI（kg/m² × g/L）のベースラインからの変化量 －ANCOVA/MI モデル（mITT 集団）

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

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

注：mBMI=（体重［kg］^{25}／身長［m］^{2}）×アルブミン（g/L）；値が大きいほど栄養状態が良好である。プラセボ群の Month 9 の評価には Day 190 と Day 358 の評価の平均値を用いた。

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

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

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Table 14.2.4.1.

（2） NT-proBNP

心アミロイドは病的状態及び死亡の重要な原因であり、うっ血性心不全の悪化及び運動能力の低下などの徴候及び症状をもたらし、最終的には心不全又は不整脈による死に至る。Month 9 の解析で、本疾患の心徴候に対する有効性を評価する主要な指標として心臓バイオマーカーである NT-proBNP を用い、心負荷及び心不全の程度を評価した。NT-proBNP をベースライン時、Day 85、Day 169 及び Month 9 に評価した。

Month 9 の NT-proBNP 濃度の幾何平均値は、ブトリシラン群ではベースライン値の 0.99 倍であり変化がなかったが、プラセボ群（APOLLO 試験）ではベースライン値の 1.59 倍であり、NT-proBNP の悪化がみられた（表 2.7.3.2-13）。調整後の変化倍率の幾何平均値の比（ブトリシラン群／プラセボ群）は 0.63（95%CI：0.519, 0.754、名目上の $p=9.202 \times 10^{-7}$）であった。

アミロイド心筋症に対するブトリシランの有効性を更に評価するため、HELIOS-A 試験には、事前に規定した心アミロイドーシス集団を含めた。心アミロイドーシス集団には、心臓へのアミロイド沈着が事前に確認され（左心室の壁厚が 1.3 cm 以上で、大動脈弁疾患又は高血圧の病歴がない被験者と定義）、かつ左心室の壁厚の肥厚の原因となり得るその他の交絡する症状を示す病歴がない

被験者を含めた。この心アミロイドーシス集団（表 2.7.3.2-2）を、心臓の指標に対するブトリシランの有効性を高い感度及び特異度で評価するために設定した。なお、Month 18 の解析では、再評価した心エコー図に基づく心アミロイドーシス集団（Month 9 の解析時からブトリシラン群に 7 例が追加され、2 例が除外された）を用いて解析した。

Month 9 解析時の心アミロイドーシス集団で Month 9 に認められた NT-proBNP に対するブトリシランの有効性は、mITT 集団で認められた有効性と一貫していた。心アミロイドーシス集団での NT-proBNP 濃度の幾何平均値は、ブトリシラン群ではベースライン値の 0.95 倍であり変化がなかったが、プラセボ群（APOLLO 試験）ではベースライン値の 1.60 倍であり、NT-proBNP の悪化がみられた。調整後の変化倍率の幾何平均値の比（ブトリシラン群／プラセボ群）は 0.60（95%CI：0.432, 0.822、名目上の p=0.0016）であった（表 2.7.3.2-13）。

表 2.7.3.2-13 Month 9 の NT-proBNP（ng/L）のベースラインからの変化量
－ANCOVA/MI モデル（mITT 集団及び Month 9 解析時の心アミロイドーシス集団）

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

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

注：数値が小さいほど心負荷が低い。

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

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Table 14.2.4.13.1, Table 14.2.4.15.1.

（3） その他の探索的評価項目

ブトリシランが血清中 TTR 濃度を低下させることによってもたらすニューロパチーに対する有効性について、身体障害（R-ODS スコア）、ニューロパチー（NIS）及び QoL（EQ-5D-5L スコア、EQ-VAS スコア）など基礎疾患の影響を受ける評価指標であるその他の探索的評価項目でも、有意な改善が一貫して認められた（表 2.7.3.2-14）。これらの解析結果から、プラセボ群（APOLLO 試験）では疾患進行に関連する身体障害及び神経障害の進行、並びに QoL の悪化が認められたのに対して、ブトリシラン群ではこれらの進行又は悪化が抑制されたことが示された。

表 2.7.3.2-14 その他の探索的評価項目

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

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

表 2.7.3.2-14 その他の探索的評価項目

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

Exploratory Endpoint	Statistic[a]	APOLLO	HELIOS-A
		Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
EQ-VAS Score range: 0 to 100 Higher score=better quality of life Increase/decrease from baseline=improvement/ worsening quality of life	Baseline, Mean (SE)	54.6 (18.0)	64.5 (18.5)
	Month 9, LS mean change (SE)	−6.4 (2.1)	3.4 (1.6)
	95% CI	(−10.5, −2.3)	(0.4, 6.5)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	9.8 (2.6)
	95% CI	-	(4.8, 14.9)
	p-value	-	0.0001

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

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

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

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Table 14.2.4.2, Table 14.2.4.3.1, Table 14.2.4.4.1, Table 14.2.4.5.1.

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

Month 9 に PND スコアデータが得られた被験者のうち、ベースラインと比較して PND スコアに変化がみられなかった被験者は、ブトリシラン群では 70 例（76.1%）、プラセボ群（APOLLO 試験）では 40 例（59.7%）であった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.2.4.16 参照）。ベースラインと比較して PND スコアが改善した被験者は、ブトリシラン群では 9 例（9.8%）であったのに対し、プラセボ群では 1 例（1.5%）のみであったことは注目すべきである。さらに、ベースラインと比較して PND スコアが悪化した被験者は、ブトリシラン群では 13 例（14.1%）と少数であったのに対し、プラセボ群（APOLLO 試験）では 26 例（38.8%）であった。

Month 9 に FAP ステージデータが得られた被験者のうち、ベースラインと比較して FAP ステージに変化がみられなかった被験者は、ブトリシラン群では 83 例（90.2%）、プラセボ群（APOLLO 試験）では 54 例（80.6%）であった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.2.4.17 参照）。ベースラインと比較して FAP ステージが改善した被験者は、ブトリシラン群では 3 例（3.3%）であった

のに対し、プラセボ群では 0 例であったことは注目すべきである。さらに、ベースラインと比較して FAP ステージが悪化した被験者は、ブトリシラン群では 6 例（6.5%）と少数であったのに対し、プラセボ群（APOLLO 試験）では 13 例（19.4%）であった。

KPS スコアは、ブトリシラン群の大部分（77.9%）でベースラインと比較して変化なし又は改善していた（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.2.4.12 参照）。APOLLO 試験ではベースライン後に KPS スコアのデータを収集しなかったことから、APOLLO 試験のプラセボ群との比較はできなかった。

探索的評価項目の結果の詳細については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、11.2.1.3 項を参照のこと。

2.7.3.2.1.7 サブグループでの有効性の結果

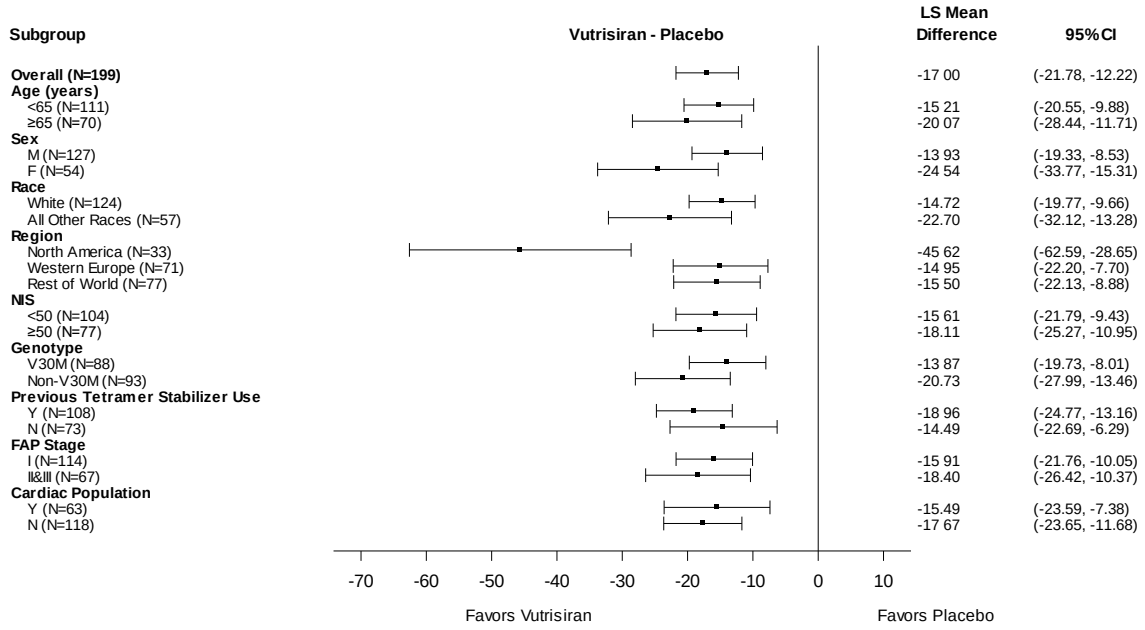
主要評価項目（mNIS+7）及び主な副次評価項目（Norfolk QoL-DN スコア）を、2.7.3.1.6.1 項に定義したサブグループを用いて解析した。

（1） mNIS+7 のサブグループ解析

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

年齢、性別、人種、地域、ベースラインの NIS、*TTR* 遺伝子型、TTR 安定化剤の使用歴、病期及び Month 9 解析時の心アミロイドーシス集団を含むすべてのサブグループで、プラセボ群（APOLLO 試験）と比較してブトリシラン群で mNIS+7 の改善が一貫して認められた（図 2.7.3.2-6）。北米の被験者では他の地域の被験者と比較してブトリシラン群でプラセボ群よりも数値的に大きな改善が認められたものの、サンプルサイズが小さかったことから、意味のある差ではないと考えられる。サブグループ解析結果の詳細については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.2.3.1.1 を参照のこと。

図 2.7.3.2-6 Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量
－ANCOVA モデル：サブグループ解析（フォレストプロット）（mITT 集団）



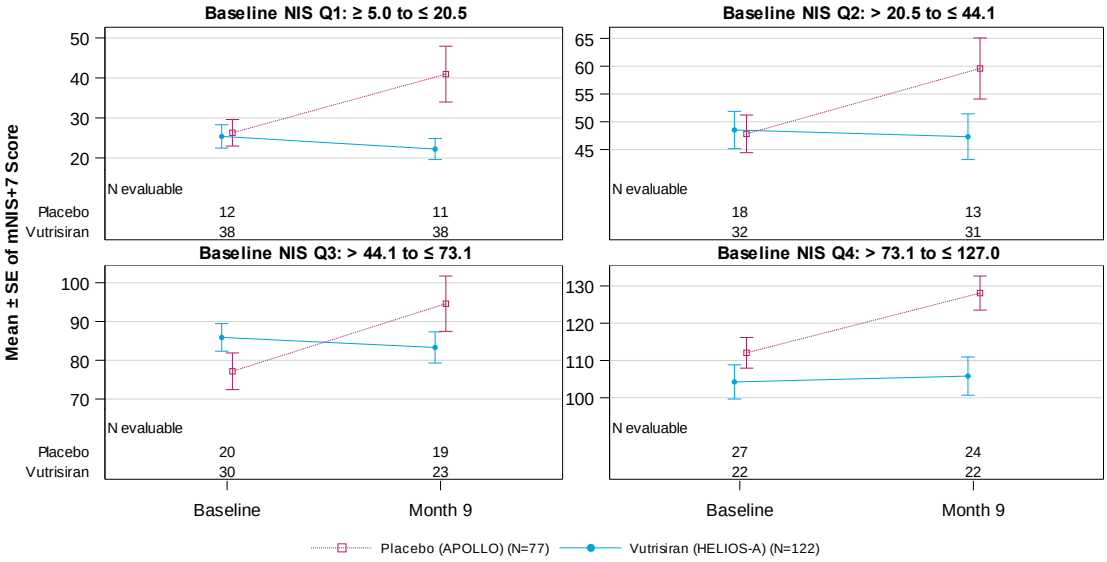
Abbreviations: ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; FAP=familial amyloidotic polyneuropathy; LS=least squares; mITT=modified intent-to-treat; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; NIS=Neurologic Impairment Score; V30M=valine to methionine mutation at position 30.

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Figure 14.2.3.1.1.

ベースラインのニューロパチーの重症度

ニューロパチーの重症度の指標である NIS のベースライン値の四分位数に基づくサブグループ別に、ブトリシランの有効性を更に評価した（図 2.7.3.2-7）。いずれのサブグループでもプラセボ群と比較してブトリシラン群でニューロパチーの改善がみられ、プラセボ群（APOLLO 試験）ではニューロパチーの大幅な悪化がみられた。これらの結果から、ベースラインの疾患重症度にかかわらずブトリシランがニューロパチーを改善すること、また、疾患経過の初期段階でブトリシラン投与を開始することが患者にベネフィットとなり得ることが示される。

図 2.7.3.2-7 ベースラインの NIS の四分位数に基づくサブグループ別の mNIS+7 平均スコアの推移（mITT 集団）



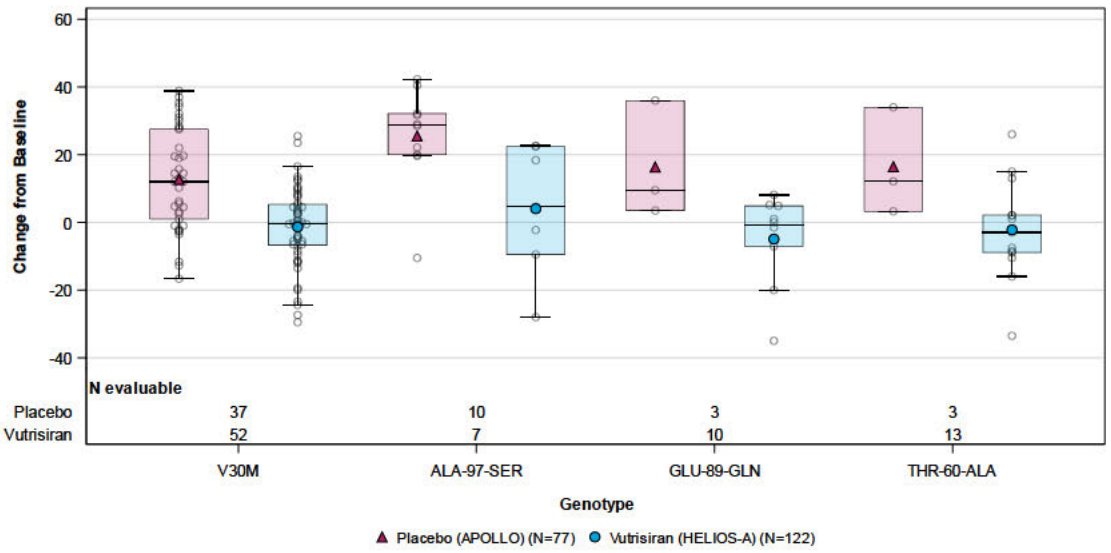
Abbreviations: mITT=modified intent-to-treat; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; NIS=Neurologic Impairment Score; Q=quartile; SE=standard error.

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Figure 14.2.3.6.1.

TTR 遺伝子型

TTR 遺伝子型の違いによるブトリシランの有効性を更に評価した。図 2.7.3.2-8 に示すとおり、ブトリシランは *TTR* 遺伝子型にかかわらず mNIS+7 を改善した。これらの遺伝子型の一部は特定の地域に固有であるため、この解析から、図 2.7.3.2-6 に示した全地域で一貫した有効性が認められることが更に裏付けられた。

図 2.7.3.2-8　遺伝子型別の Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量：ボックスプロット（mITT 集団）



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

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

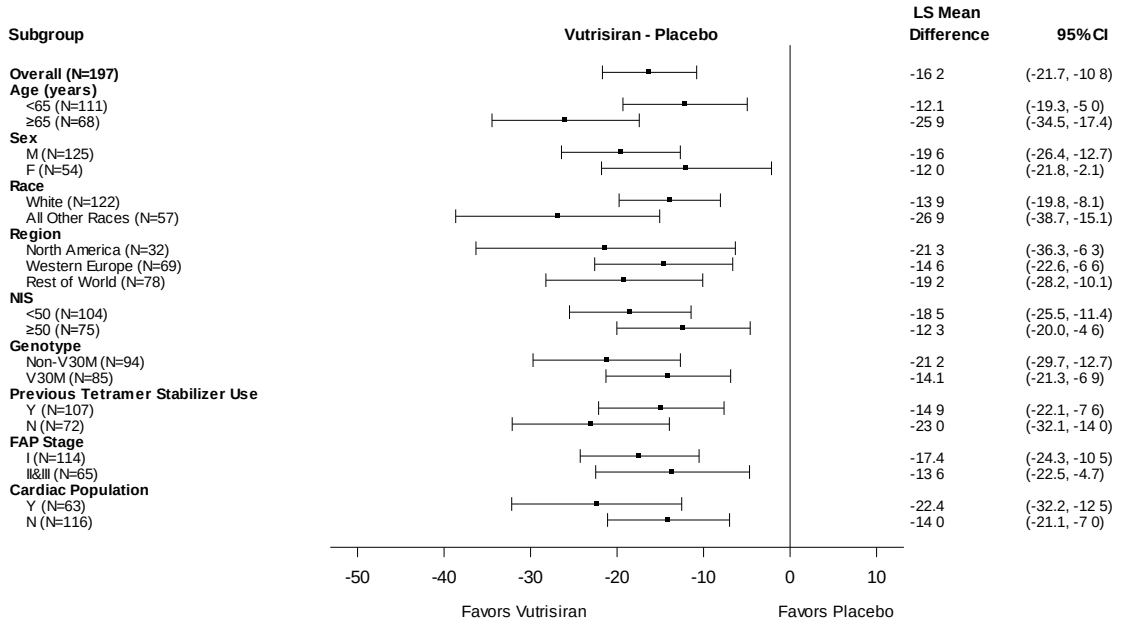
Source:　[5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Figure 14.2.3.4.1.

（2）　Norfolk QoL-DN スコアのサブグループ解析

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

年齢、性別、人種、地域、ベースラインの NIS、*TTR* 遺伝子型、TTR 安定化剤の使用歴、病期及び Month 9 解析時の心アミロイドーシス集団を含むすべてのサブグループで、プラセボ群（APOLLO 試験）と比較してブトリシラン群の Norfolk QoL-DN スコアの改善が一貫して認められた（図 2.7.3.2-9）。サブグループ解析結果の詳細については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.2.3.5.1 を参照のこと。

図 2.7.3.2-9 Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量
－ANCOVA モデル：サブグループ解析（フォレストプロット）（mITT 集団）



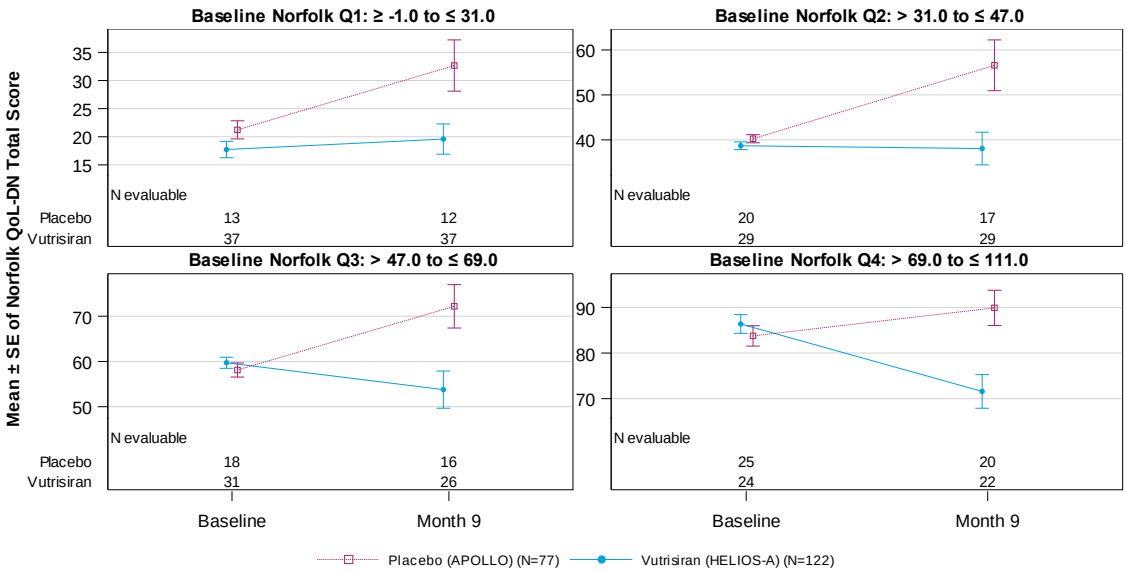
Abbreviations: ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; FAP=familial amyloidotic polyneuropathy; LS=least squares; mITT=modified intent-to-treat; NIS=Neurologic Impairment Score; Norfolk QoL-DN=Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; V30M=valine to methionine mutation at position 30.

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Figure 14.2.3.7.1.

ベースラインの QoL

QoL の指標である Norfolk QoL-DN スコアのベースライン値の四分位数に基づくサブグループ別に、ブトリシランの有効性を更に評価した（図 2.7.3.2-10）。いずれのサブグループでもプラセボ群（APOLLO 試験）と比較してブトリシラン群で QoL の改善がみられ、プラセボ群では QoL の大幅な悪化がみられた。このことから、ベースラインの状態にかかわらずブトリシランが QoL を改善すること、また、疾患経過の初期段階でブトリシラン投与を開始することが被験者のベネフィットとなり得ることが示される。

図 2.7.3.2-10 ベースラインの Norfolk QoL-DN スコアの四分位数に基づくサブグループ別の Norfolk QoL-DN 平均スコアの推移（mITT 集団）



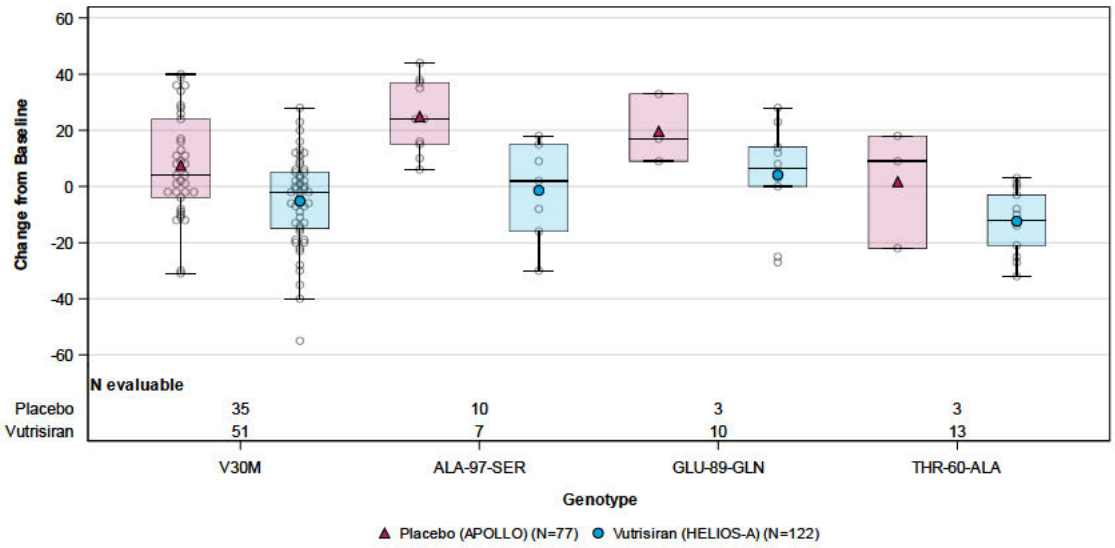
Abbreviations: mITT=modified intent-to-treat; NIS=Neurologic Impairment Score; Norfolk QoL-DN=Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; Q=quartile; SE=standard error.

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Figure 14.2.3.13.1.

TTR 遺伝子型

TTR 遺伝子型の違いによるブトリシランの有効性を更に評価した。図 2.7.3.2-11 に示すとおり、ブトリシランは *TTR* 遺伝子型にかかわらず Norfolk QoL-DN スコアを改善した。これらの遺伝子型の一部は特定の地域に固有であるため、この解析から、図 2.7.3.2-9 に示した全地域で一貫した有効性が認められることが更に裏付けられた。

図 2.7.3.2-11　遺伝子型別の Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量：ボックスプロット（mITT 集団）



Abbreviations:　COVID-19=coronavirus disease 2019; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); mITT=modified intent-to-treat; Norfolk QoL-DN=Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; V30M=valine to methionine mutation at position 30.

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

Source:　[5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Figure 14.2.3.9.1.

2.7.3.2.1.8　探索的評価項目：Month 9 までの血清中 TTR 濃度

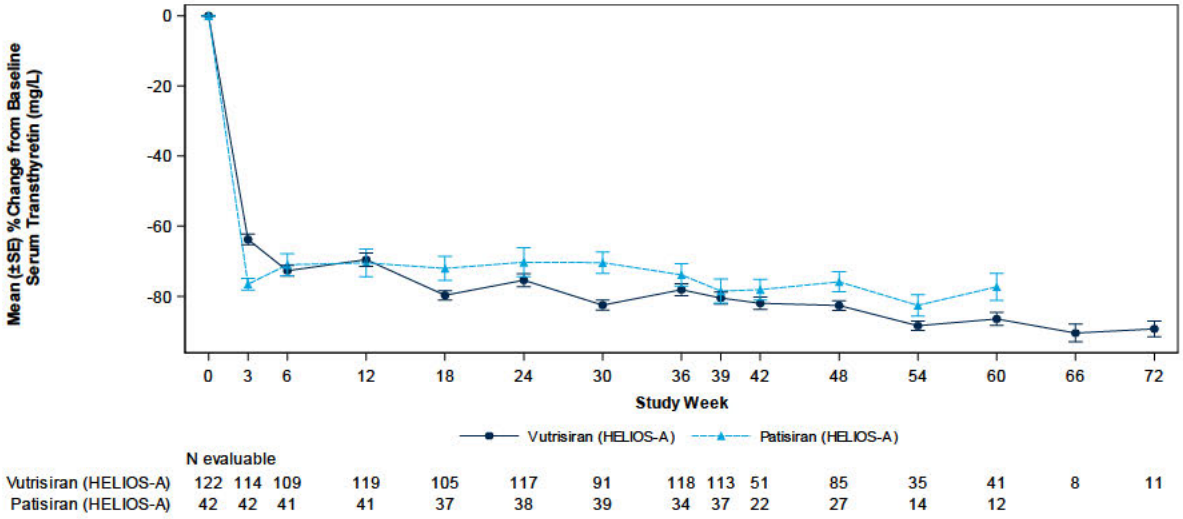
HELIOS-A 試験の mITT 集団を対象に PD 解析を実施した。ブトリシラン群とパチシラン群の解析結果を以下に示す。

ブトリシランの作用は速やかに発現した（図 2.7.3.2-12）。Week 3（Day 22）の TTR 濃度のベースラインからの低下率（中央値）は 64.2%であり、Week 6（Day 43）の定常状態付近での低下率（中央値）は 74.2%であった。ブトリシラン 25 mg 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（Day 211）、トラフ時 TTR 濃度低下率（Day 253）及び時間平均 TTR 濃度低下率（Month 6～Month 9 の各時点の平均値）はそれぞれ 86.5%、84.8%及び 83.6%であった（いずれも中央値）（表 2.7.3.2-15）。

パチシランの初回投与後、Day 22 までに認められた TTR 濃度のベースラインからの低下率（中央値）は 79.5%であった。定常状態でのピーク時 TTR 濃度低下率（Day 254～Day 273）、トラフ時 TTR 濃度低下率（Day 253）及び時間平均 TTR 濃度低下率（Month 6～Month 9 の各時点の平均値）はそれぞれ 86.5%、79.7%及び 80.1%であった（表 2.7.3.2-15）（いずれも中央値）。

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%）で顕著に小さかった（表 2.7.3.2-15）。

図 2.7.3.2-12 TTR 濃度のベースラインからの変化率の推移（mITT 集団）



N evaluable														
Vutrisiran (HELIOS-A)	122	114	109	119	105	117	91	118	113	51	85	35	41	8	11
Patisiran (HELIOS-A)	42	42	41	41	37	38	39	34	37	22	27	14	12		

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

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

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

表 2.7.3.2-15 ブトリシラン 25 mg q3M 投与時又はパチシラン 0.3 mg/kg q3w 投与時（定常状態）の TTR 濃度のベースラインからの低下率（ピーク時、トラフ時、時間平均）（mITT 集団）

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

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

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

a ブトリシラン群及びパチシラン群のいずれも Day 253 の検体

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

c Month 6 から Month 9 まで（ブトリシラン群は Week 24、Week 36 及び Month 9、パチシラン群は Week 24、30、36 及び Month 9）の平均値

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

年齢（65 歳以上、65 歳未満）、性別、*TTR* 遺伝子型（V30M 変異型、V30M 変異型以外）、体重（65 kg 未満、65 kg 以上）、人種及び TTR 安定化剤の使用歴別のサブグループ解析を実施した。全体としてブトリシランの 9 ヵ月間投与による TTR 濃度低下率の中央値は、TTR 安定化剤の使用歴の有無、*TTR* 遺伝子型（V30M 変異型、V30M 変異型以外）、人種、体重及び年齢（65 歳未満、65 歳以上）にかかわらず同程度であり、一貫していた（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.2.5.17 参照）。

Month 9 までの TTR 濃度低下率の中央値が、ブトリシラン群の男性被験者（74.7%［78 例］）と比較して女性被験者（84.7%［43 例］）でわずかに高かったが、TTR 濃度低下率の範囲は重なっていた（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.2.5.17 参照）。

TTR 遺伝子型別の平均 TTR 濃度低下率については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Figure 14.2.5.2 を参照のこと。

2.7.3.2.1.9 パチシラン（実薬対照群）の結果

2.7.3.1.4.6 項に記載したように、ブトリシラン投与とパチシラン投与で同程度の TTR 濃度低下が認められること、HELIOS-A 試験で有効性評価項目の投与群間の比較を行うこと、及び確立されて

いるパチシランの有効性プロファイルと HELIOS-A 試験のパチシラン群の結果の一貫性を確認することを目的として、HELIOS-A 試験に実薬対照群としてパチシラン群を設定した。

HELIOS-A 試験では 42 例がパチシラン群、122 例がブトリシラン群に無作為化された（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、10.1 項参照）。パチシラン群の 42 例中 2 例（4.8%）が Month 9 より前に治験薬の投与を中止した。いずれも投与中止理由は治験薬と関連のない死亡であった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、12.2.1 項参照）。また、2 例（4.8%）が Month 9 より後に治験薬の投与を中止した。このうち 1 例（2.4%）の投与中止理由は治験薬と関連のない死亡であり（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、12.2.1 項参照）、他の 1 例（2.4%）は治験薬と関連のない有害事象であった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、12.2.3.1 項参照）。これら 4 例はいずれも治験を中止した（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.1.1.1.1 参照）。中間データカットオフ日時点でパチシラン群の 38 例（90.5%）が治験を継続中であった。

パチシラン群の人口統計学的特性はブトリシラン群と類似しており、平均年齢は 58.0 歳（範囲：31～81 歳）であり、白人は 69.0%、男性は 64.3%であった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、10.2.1 項参照）。全体としてベースラインの疾患特性はブトリシラン群と類似していた（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、10.2.2 項参照）。

HELIOS-A 試験ではブトリシラン群とパチシラン群で一貫した有効性が認められた。Month 9 にブトリシラン群とパチシラン群でニューロパチー（mNIS+7）及び QoL（Norfolk QoL-DN スコア）を含む主要及び副次評価項目で認められた有効性は、APOLLO 試験のパチシラン群で認められた有効性と一貫していた（表 2.7.3.2-16）。

総合すると、これらの結果から、ブトリシランとパチシランの有効性が同様であるという臨床的解釈が裏付けられ、外部対照の使用が支持された。HELIOS-A 試験で得られたパチシランの有効性の結果については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、11 項を参照のこと。

表 2.7.3.2-16 HELIOS-A 試験のブトリシラン群及びパチシラン群、APOLLO 試験のパチシラン群の有効性の結果（mITT 集団）

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

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

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

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.2.1, Table 14.2.1.3.1, [5.3.5.4-1] APOLLO Study, Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.2.1, Table 14.2.1.5.1.

2.7.3.2.1.10 抗薬物抗体

ベースライン（Day 1）、Day 22、Day 85、Day 169 及び Day 253 の投与前に ADA を検査した。治療下で発現した ADA の発現割合を算出し、本項に示す。また、PK、PD、有効性及び安全性に対する ADA の影響も検討した。

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） 抗薬物抗体の発現割合

ブトリシラン群での治療下で発現した ADA の発現割合は 2.5%（120 例中 3 例）であった（表 2.7.3.2-17）。いずれの被験者でも抗体価は低く（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 2.7.3.2-17 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 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。

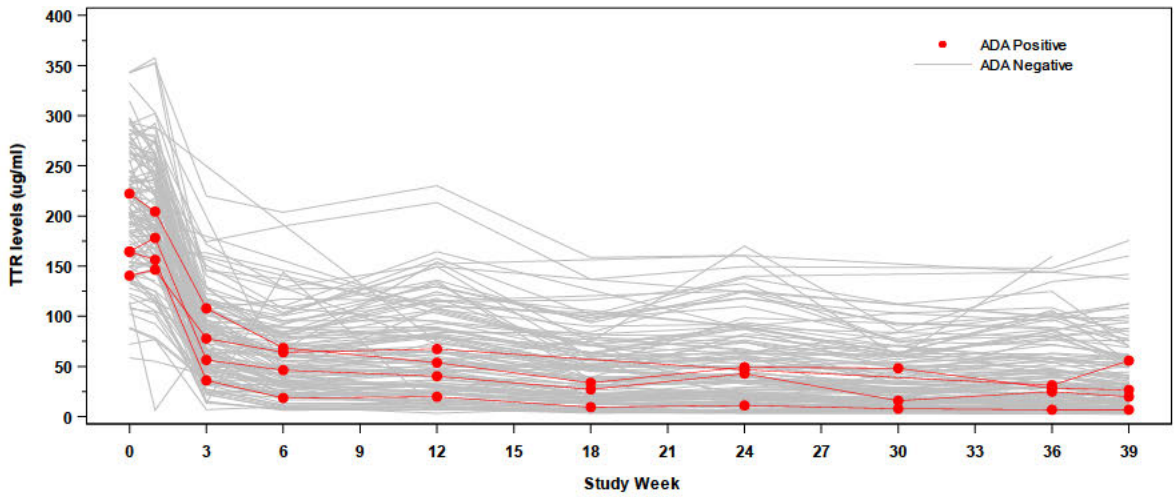
Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Table 14.4.5.

来院ごとの発現割合及び抗体価の記述統計量については[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.4.5、被験者ごとの ADA の検査結果については[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.10.1、ADA 陽性被験者の検査結果については[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.10.2 を参照のこと。

（2） 抗薬物抗体が薬力学に及ぼす影響

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 2.7.3.2-13、表 2.7.3.2-18）。

図 2.7.3.2-13　　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：Month 9 の結果（非トラフ値）を Week 39 に示す。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 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 1 例が含まれる。

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

表 2.7.3.2-18　　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 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 1 例が含まれる。

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

（3）　抗薬物抗体が有効性に及ぼす影響

Month 9 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 2.7.3.2-19）、ADA は臨床的有効性に影響を及ぼさないことが示された。

表 2.7.3.2-19　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）

	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; 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 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 1 例が含まれる。

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

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

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

本申請のための中間データカットオフ日時点で、HELIOS-A 試験での治験薬投与の大部分は COVID-19 パンデミック中に行われていた。世界的パンデミックの中で被験者の安全性を確保するため、20■■ 年 ■ 月 ■■ 日付の Dear Investigator Letter を通じて、直ちに複数の USM を実施した。これらの USM をその後の治験実施計画書の改訂に取り入れて実施し、被験者の安全性を確保するとともに治験の完全性に関するリスクを最小限に抑えた。パンデミックに対応するために実施された主な変更点には、在宅訪問診療の利用の拡大、治験実施医療機関以外（在宅）での治験薬投与、有効性評価期間の延長、被験者及び被験者の HELIOS-A 試験への参加に対する COVID-19 の影響の評価を裏付けるための追加データの収集が含まれた。

これらの USM 及び関連する変更を実施することによって、治験薬投与及び治験データの収集に及ぼす COVID-19 パンデミックの全般的な影響は最小限となり、治験の結果又は結論が損なわれることはなかった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、10.6 項参照）。特に、パンデミックによる潜在的影響の解析結果から、Month 9 の mNIS+7 及び Norfolk QoL-DN スコアの結果に及ぼす影響は最小限であることが示された（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、11.2.1.5 項参照）。

2.7.3.2.1.12　日本人被験者の結果

（1）　対象被験者

HELIOS-A 試験では、日本の 4 施設に計 7 例の被験者が組み入れられ（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.1.1.2.1 参照）、ブトリシラン群（4 例）及びパチシラン群（3 例）に無作為に割り付けられた（[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Table 14.1.1.1.1s、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.4.1 参照）。また、APOLLO 試験でプラセボを投与された日本人被験者 9 例を解析に含めた。中間データカットオフ日（2020 年 11 月 10 日）時点で、HELIOS-A 試験のすべての日本人被験者が治験薬投与を継続中であった。全体集団の結果と同様に、本項ではブトリシラン群

（HELIOS-A 試験）とプラセボ群（APOLLO 試験）の日本人被験者の結果を示す。パチシラン群（HELIOS-A 試験）の日本人被験者の結果については、[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP を参照のこと。

ブトリシラン群（HELIOS-A 試験）及びプラセボ群（APOLLO 試験）の日本人被験者の人口統計学的特性を表 2.7.3.2-20、ベースラインの疾患特性を表 2.7.3.2-21 及び表 2.7.3.2-22 に示す。ブトリシラン群（HELIOS-A 試験）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（それぞれ 50%）であった。ベースラインの NIS の範囲は 13.0～74.8 ポイントであり、4 例すべてに V30M 変異が認められた。ブトリシラン群の日本人被験者のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性の範囲は、おおむね全体集団のブトリシラン群及び APOLLO 試験のプラセボ群と一貫していた（2.7.3.2.1.1 項）。

表 2.7.3.2-20 人口統計学的特性（安全性解析対象集団：日本人被験者）

Demographic	APOLLO Placebo (N=9)	HELIOS-A Vutrisiran (N=4)
Age at informed consent (years)		
Mean (SD)	60.2 (14.2)	54.5 (14.5)
Median (min, max)	62.0 (38, 77)	55.0 (41, 67)
Age group (years), n (%)		
18 to 64	6 (66.7)	2 (50.0)
65 to 74	1 (11.1)	2 (50.0)
≥75	2 (22.2)	0
Sex, n (%)		
Female	1 (11.1)	2 (50.0)
Male	8 (88.9)	2 (50.0)
Race, n (%)		
Asian	9 (100.0)	4 (100.0)

Abbreviations: max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation.

Source: [5.3.5.3-2] HELIOS-A Study JP Table 14.1.2.1s.

表 2.7.3.2-21 ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団：日本人被験者）

Characteristic	APOLLO	HELIOS-A
	Placebo (N=9)	Vutrisiran (N=4)
Time since hATTR diagnosis (years)		
Mean (SD)	1.26 (0.88)	4.49 (5.44)
Median (min, max)	1.20 (0.1, 3.0)	2.75 (0.3, 12.2)
Age (years) at hATTR symptom onset, n (%)		
<50	2 (22.2)	2 (50.0)
≥50	7 (77.8)	2 (50.0)
Neurologic Impairment Score[a,b], n (%)		
<50	6 (66.7)	3 (75.0)
≥50 to <100	3 (33.3)	1 (25.0)
≥100	0	0
Genotype[a], n (%)		
V30M	7 (77.8)	4 (100.0)
Non-V30M	2 (22.2)	0
Early onset V30M (<50 years of age at onset), n (%)		
Yes	2 (22.2)	2 (50.0)
No	7 (77.8)	2 (50.0)
Previous tetramer stabilizer use[a], n (%)		
No	2 (22.2)	0
Yes	7 (77.8)	4 (100.0)
Time since discontinuation of previous tetramer stabilizer use (days)		
Mean (SD)	25.43 (9.13)	17.75 (4.19)
Median (min, max)	22.00 (17.0, 38.0)	16.00 (15.0, 24.0)
Previous tetramer stabilizer, n (%)		
Tafamidis	7 (77.8)	4 (100.0)
Diflunisal	0	0
Karnofsky performance status (KPS), n (%)		
60	3 (33.3)	0
70-80	5 (55.6)	4 (100.0)
90-100	1 (11.1)	0

表 2.7.3.2-21 ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団：日本人被験者）（続き）

Characteristic	APOLLO	HELIOS-A
	Placebo (N=9)	Vutrisiran (N=4)
New York Heart Association (NYHA) classification, n (%)		
No heart failure[c]	0	3 (75.0)
I	6 (66.7)	0
II	3 (33.3)	1 (25.0)
III	0	0
IV	0	0
NT-proBNP, n (%)		
≤3000 ng/L	8 (88.9)	4 (100.0)
>3000 ng/L	0	0
Missing	1 (11.1)	0
Cardiac subpopulation, n (%)[d]		
Yes	4 (44.4)	0[e]
No	5 (55.6)	4 (100.0)

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

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

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

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

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

e Month 18 の解析では、再評価した心エコー図に基づき、心アミロイドーシス集団に含まれるブトリシラン群の被験者が 1 例（25.0%）に変更された。

Source: [5.3.5.3-2] HELIOS-A Study JP Table 14.1.3.1s, [5.3.5.3-3] HELIOS-A Study JP2 Table 14.1.3.1s.

表 2.7.3.2-22 有効性評価指標のベースライン値（mITT 集団：日本人被験者）

Endpoint Parameter	APOLLO Placebo (N=9)	HELIOS-A Vutrisiran (N=4)
Modified Neurologic Impairment Score +7 (mNIS+7)		
Mean (SD)	54.76 (18.88)	48.94 (23.83)
Median (min, max)	52.00 (22.5, 76.0)	44.00 (27.0, 80.8)
Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (Norfolk QoL-DN) total score		
Mean (SD)	44.7 (15.8)	37.0 (15.4)
Median (min, max)	38.0 (25, 67)	34.5 (21, 58)
10-meter walk test (10-MWT, m/s)		
Mean (SD)	0.806 (0.191)	1.009 (0.283)
Median (min, max)	0.769 (0.50, 1.03)	1.029 (0.65, 1.33)
Modified body mass index (mBMI, kg/m^2)		
Mean (SD)	836.9 (209.0)	766.9 (163.3)
Median (min, max)	837.4 (569, 1203)	750.8 (589, 977)
Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS)		
Mean (SD)	32.5 (5.1)	39.8 (10.4)
Median (min, max)	33.0 (24, 40)	43.0 (25, 48)
Polyneuropathy disability (PND) Score		
I	1 (11.1)	1 (25.0)
II	6 (66.7)	2 (50.0)
IIIA	2 (22.2)	1 (25.0)
IIIB	0	0
IV	0	0
Neurologic Impairment Score (NIS)		
Mean (SD)	44.38 (21.38)	36.94 (29.50)
Median (min, max)	44.13 (10.5, 73.5)	30.00 (13.0, 74.8)
Serum TTR (mg/L)		
Mean (SD)	195.92 (62.75)	202.10 (26.84)
Median (min, max)	196.72 (61.1, 286.3)	210.93 (164.3, 222.3)

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

Source: [5.3.5.3-2] HELIOS-A Study JP Table 14.1.6.1s.

（2） 曝露状況

中間データカットオフ日時点で、ブトリシラン群の日本人被験者での投与期間の中央値は 10.0 ヵ月（範囲：9.0～13.8 ヵ月）であり、累積曝露期間は 3.6 人年であった（[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Table 14.1.9.1.1s 参照）。

（3） 主要評価項目：Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量

全体集団の結果と一貫して、Month 9 にブトリシラン群の日本人被験者でニューロパチーの改善がみられ、mNIS+7 のベースラインからの平均変化量は−5.81 ポイントであった。一方、プラセボ群（APOLLO 試験）の日本人被験者ではニューロパチーの悪化がみられ、mNIS+7 のベースラインからの平均変化量は+9.29 ポイントであった（表 2.7.3.2-23、[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Figure 14.2.1.1.1s 参照）。

日本人被験者での mNIS+7 の各コンポーネントの結果については、[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Table 14.2.3.2.1s を参照のこと。Month 9 に、ブトリシラン群の日本人被験者で、mNIS+7 のすべてのコンポーネント（平均変化量）にベースラインからの改善が認められた。

表 2.7.3.2-23 Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量（mITT 集団：日本人被験者）

Visit	Actual/ Change	Statistic	APOLLO Placebo (N=9)	HELIOS-A Vutrisiran (N=4)
Baseline	Actual	n	9	4
		Mean (SD)	54.76 (18.88)	48.94 (23.83)
		Median	52.00	44.00
		Min, Max	22.5, 76.0	27.0, 80.8
Month 9	Actual	n	8	4
		Mean (SD)	65.88 (28.20)	43.13 (29.10)
		SE	9.97	14.55
		Median	63.69	34.75
		Min, Max	19.0, 115.4	20.0, 83.0
	Change from baseline	n	8	4
		Mean (SD)	9.29 (17.44)	−5.81 (5.92)
		SE	6.17	2.96
		Median	9.13	−6.75
		Min, Max	−12.8, 45.4	−12.0, 2.3

Abbreviations: 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; SE=standard error.

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

Source: [5.3.5.3-2] HELIOS-A Study JP Table 14.2.1.1.1s.

（4） 主な副次評価項目：Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量

全体集団の結果と一貫して、Month 9 にブトリシラン群の日本人被験者で QoL の改善がみられ、Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの平均変化量は−14.5 ポイントであった。一方、プラセボ群（APOLLO 試験）の日本人被験者では QoL の悪化がみられ、Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの平均変化量は+5.1 ポイントであった（表 2.7.3.2-24、[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Figure 14.2.1.2.1s 参照）。

日本人被験者での Norfolk QoL-DN スコアの各ドメインの結果については、[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Table 14.2.3.6.1s を参照のこと。Month 9 に、ブトリシラン群の日本人被験者で、Norfolk QoL-DN スコアのすべてのドメイン（平均変化量）にベースラインからの改善が認められた。

表 2.7.3.2-24 Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量

（mITT 集団：日本人被験者）

Visit	Actual/ Change	Statistic	APOLLO Placebo (N=9)	HELIOS-A Vutrisiran (N=4)
Baseline	Actual	n	9	4
		Mean (SD)	44.7 (15.8)	37.0 (15.4)
		Median	38.0	34.5
		Min, Max	25, 67	21, 58
Month 9	Actual	n	8	4
		Mean (SD)	50.8 (30.6)	22.5 (10.8)
		SE	10.8	5.4
		Median	40.5	22.5
		Min, Max	21, 108	10, 35
	Change from baseline	n	8	4
		Mean (SD)	5.1 (25.7)	−14.5 (17.5)
		SE	9.1	8.7
		Median	−3.0	−8.5
		Min, Max	−22, 58	−40, −1

Abbreviations: CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); max=maximum; min=minimum; mITT=modified intent-to-treat; NIS=Neurologic Impairment Score; Norfolk QoL-DN=Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; SAP=statistical analysis plan; SD=standard deviation; SE=standard error.

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

Source: [5.3.5.3-2] HELIOS-A Study JP Table 14.2.1.2.1s.

（5） 副次評価項目：Month 9 の 10-MWT 歩行速度のベースラインからの変化量

Month 9 にブトリシラン群の日本人被験者で歩行能力の改善がみられ、10-MWT 歩行速度のベースラインからの平均変化量は 0.113 m/s であった。一方、プラセボ群（APOLLO 試験）の日本人被験者では 10-MWT 歩行速度の悪化がみられ、ベースラインからの平均変化量は−0.152 m/s であった（表 2.7.3.2-25、[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Figure 14.2.1.3.1s 参照）。

表 2.7.3.2-25 Month 9 の 10-MWT 歩行速度（m/s）のベースラインからの変化量（mITT 集団：日本人被験者）

Visit	Actual/ Change	Statistic	APOLLO Placebo (N=9)	HELIOS-A Vutrisiran (N=4)
Baseline	Actual	n	9	4
		Mean (SD)	0.806 (0.191)	1.009 (0.283)
		Median	0.769	1.029
		Min, Max	0.50, 1.03	0.65, 1.33
Month 9	Actual	n	8	4
		Mean (SD)	0.626 (0.354)	1.122 (0.294)
		SE	0.125	0.147
		Median	0.627	1.160
		Min, Max	0.00, 1.18	0.74, 1.43
	Change from baseline	n	8	4
		Mean (SD)	−0.152 (0.303)	0.113 (0.058)
		SE	0.107	0.029
		Median	-0.136	0.095
		Min, Max	−0.74, 0.24	0.06, 0.20

Abbreviations: 10-MWT=10-meter walk test; CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; max=maximum; min=minimum; mITT=modified intent-to-treat; NIS=Neurologic Impairment Score; SD=standard deviation; SE=standard error.

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

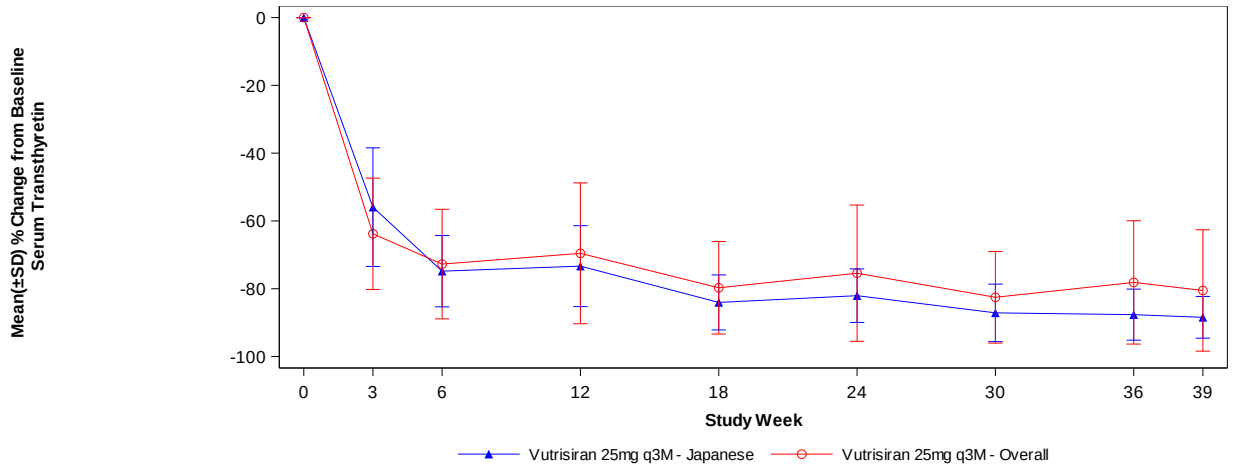
Source: [5.3.5.3-2] HELIOS-A Study JP Table 14.2.1.3.1s.

（6） 探索的評価項目：Month 9 までの血清中 TTR 濃度

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 2.7.3.2-14）、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 q3M で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 87.72%、88.49%及び 84.93%であった（表 2.7.3.2-26）。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 2.7.3.2-15）。

図 2.7.3.2-14 TTR 濃度のベースラインからの変化率の推移

（mITT 集団：日本人被験者及び全体集団）



No. of Subjects:									
Vutrisiran 25mg q3M - Japanese	4	4	4	4	4	4	3	4	4
Vutrisiran 25mg q3M - Overall	122	114	109	119	105	117	91	118	113

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 2.7.3.2-26　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（ピーク時、トラフ時、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)

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.

(7)　抗薬物抗体

全体集団のブトリシラン群で、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（2.7.3.2.1.10（1）項）。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]；[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、11.2.6 項、Listing 16.2.10.2、[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Table 14.4.5s 参照）であった。いずれの被験者でも抗体価は低く（50）、一過性であった。

Month 9 までの血清中 TTR 濃度低下率の平均値（SD）は、ADA 陽性の日本人被験者 2 例で 83.92（10.29）%、ADA 陰性の日本人被験者 2 例で 73.17（8.80）%であり、両被験者で同程度であった（[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Table 14.2.5.17s 参照）。

Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの平均変化量は、ADA 陽性の日本人被験者 2 例で−9.50 ポイントであり、ADA 陰性の日本人被験者 2 例で−2.13 ポイントであった（[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Table 14.4.6s 参照）。

これらの日本人被験者の結果は、全体集団の結果と一貫していた。

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

ブトリシラン群の日本人被験者 4 例中 1 例（25.0%、被験者番号[redacted]）の来院が COVID-19 パンデミックの影響で遅延し、規定の期間外に来院した（[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP

Table 14.5.1.1s、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.2.3 参照）。パチシラン群の日本人被験者では、来院又は治験薬投与に対する COVID-19 パンデミックの影響はみられなかった。

2.7.3.2.1.13 有効性及び薬力学の結論

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 プロファイルを評価する進行中の国際共同、第 III 相、オープンラベル試験である。被験者をブトリシラン群とパチシラン群に 3：1 の比で無作為化した。HELIOS-A 試験は 18 ヵ月間の投与期（Month 9 に有効性の主要解析、Month 18 に追加の有効性解析を実施）と 18 ヵ月間の継続投与期（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る）の 2 パートからなり、現在も進行中である。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を、パチシランの第 III 相試験である APOLLO 試験のプラセボ群と比較することによって、ブトリシランの有効性を評価する。2.7.3.2.1 項では、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 での有効性の主要解析の結果を示した。

HELIOS-A 試験では、合計 164 例がブトリシラン群（122 例）又はパチシラン群（42 例）に無作為化された。投与中止割合は低く、ブトリシラン群で治験薬投与を中止した被験者は 3 例（2.5%）のみであった。HELIOS-A 試験の被験者集団は、hATTR アミロイドーシス患者集団を反映したものであり、多様なニューロパチー重症度、*TTR* 遺伝子変異及び疾患症状が認められた。ブトリシラン群（HELIOS-A 試験）とプラセボ群（APOLLO 試験）の人口統計学的特性及び疾患特性には大きな重なりがあり、臨床的に類似していた。

HELIOS-A 試験は主要評価項目を達成し、Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量で評価したニューロパチーで、プラセボ群と比較してブトリシラン群で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた（投与群間の差：−17.00 ポイント、$p=3.542 \times 10^{-12}$）。この解析の対象に含まれた APOLLO 試験のプラセボ群では、mNIS+7 がベースラインから 14.76 ポイント増加（ニューロパチーが悪化）した。一方で、ブトリシラン群では、mNIS+7 がベースラインから 2.24 ポイント減少（ニューロパチーが改善）した。運動機能、感覚及び自律神経障害を評価したコンポーネントを含め、mNIS+7 のすべてのコンポーネントで、プラセボ群と比較してブトリシラン群では一貫した改善が認められた。

また、Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアで示される QoL で、APOLLO 試験のプラセボ群と比較してブトリシラン群で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた（投与群間の差：−16.2 ポイント、$p=5.426 \times 10^{-9}$）。この QoL の改善は、mNIS+7 で認められた臨床的ベネフィットを更に裏付ける。プラセボ群では、Norfolk QoL-DN スコアがベースラインから 12.9 ポイント増加（QoL が悪化）した。一方で、ブトリシラン群では、ベースラインから 3.3 ポイント減少（QoL が改善）した。Norfolk QoL-DN スコアのすべてのドメインで、プラセボ群と比較してブトリシラン群で一貫した改善が認められた。

mNIS+7 及び Norfolk QoL-DN スコアのいずれの評価項目についてのサブグループ解析でも、すべてのサブグループ（年齢、性別、人種、地域、ベースラインの NIS、*TTR* 遺伝子型、TTR 安定化剤

の使用歴、病期及び Month 9 解析時の心アミロイドーシス集団）で、プラセボに対するブトリシランの有効性が認められた。

また、その他の副次評価項目及び探索的評価項目を用い、重要な疾患の症状を幅広く臨床的に評価を行った。Month 9 の 10-MWT 歩行速度で示される歩行能力に、APOLLO 試験のプラセボ群と比較してブトリシラン群で統計学的に有意かつ臨床的に重要な改善が認められた。栄養状態（mBMI）、身体障害（R-ODS スコア）、ニューロパチー（NIS）及び QoL（EQ-5D-5L スコア、EQ-VAS スコア）の探索的評価でもプラセボと比較して改善が認められた。さらに、mITT 集団及び事前に規定した Month 9 解析時の心アミロイドーシス集団のいずれでも、プラセボ群と比較してブトリシラン群で探索的評価項目の心臓バイオマーカーである NT-proBNP が改善した。以上より、多様な疾患症状に対するブトリシランの有効性が認められたことや、全評価項目を通して大きな投与群間差がみられたことを含め、これらの有効性データに一貫性が確認されたことから、ブトリシランは臨床的に重要な有効性を示し、疾患の経過を修飾することが明らかである。

APOLLO 試験のプラセボ群で認められたニューロパチーの急速な悪化は、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者を対象とした他の公表データ（inotersen の第 III 相 NEURO-TTR 試験のプラセボ群及び疾患の自然経過の研究を含む）と一貫している[24, 29]。APOLLO 試験のプラセボ群ではベースラインの疾患重症度及び QoL にかかわらず、急速かつ顕著なニューロパチー（mNIS+7）及び QoL（Norfolk QoL-DN スコア）の悪化が認められたことに注目すべきであり、プラセボ群と比較してブトリシラン群で被験者のベースラインの状態にかかわらずニューロパチー及び QoL が同様に改善したことは重要である。これらのデータを総合すると、無治療の hATTR アミロイドーシス患者では、疾患の重症度にかかわらず、一貫して疾患が進行することが明確に示され、HELIOS-A 試験で外部対照と比較することが支持される。プラセボ群ではすべての副次評価項目及び探索的評価項目で顕著な悪化が認められたことは注目すべきであり、ブトリシラン投与によってこれらの悪化が阻止され、評価したさまざまな疾患症状の進行抑制又は改善がみられた。

ブトリシランの PD 解析によって、ブトリシランの作用は速やかに発現し、定常状態で持続的に TTR 濃度を低下させることが示された。ブトリシラン投与によって TTR 濃度のベースラインからの低下が認められ、定常状態でのピーク時 TTR 濃度低下率（Day 211）、トラフ時 TTR 濃度低下率（Day 253）及び時間平均 TTR 濃度低下率（Month 6～Month 9 の各時点の平均値）はそれぞれ 86.5%、84.8%及び 83.6%であった（いずれも中央値）。ブトリシランによる TTR 濃度低下率はパチシランと同程度であり、APOLLO 試験の結果と同様の有効性（改善）が確認された。

ブトリシラン群での治療下で発現した ADA の発現割合は 2.5%（120 例中 3 例）であった。その抗体価は低く（50）、一過性であり、その後の来院時には陰性となった。ADA は PD（TTR 濃度低下）にも有効性（mNIS+7）にも影響を及ぼさなかった。

ブトリシラン及びパチシランによって同程度の TTR 濃度低下が達成されることを確認し、また、HELIOS-A 試験の 2 群間で臨床的有効性評価項目の比較を可能とするために、パチシランの実薬対照群を組み入れた。実薬対照群を組み入れることで、HELIOS-A 試験のパチシラン群と、APOLLO 試験に基づき確立されているパチシランの有効性プロファイルとの比較も可能になる。総じて、ニューロパチー（mNIS+7）及び QoL（Norfolk QoL-DN スコア）に対する有効性は HELIOS-A 試験のブトリシラン群と HELIOS-A 試験のパチシラン群で数値的に同程度であり、また HELIOS-A 試験の

パチシラン群と APOLLO 試験のパチシラン群で記述統計量が同程度であった。ブトリシランは血清中 TTR 濃度を顕著かつ持続的に低下させ、低下の程度は HELIOS-A 試験のパチシラン群及び APOLLO 試験のパチシラン群と同程度であった[23]。総合すると、これらの結果はブトリシランとパチシランの有効性が同様であるという臨床的解釈を支持し、さらに外部対照の使用を支持している。

HELIOS-A 試験で hATTR アミロイドーシス患者にブトリシランを 9 ヵ月間投与した結果、ニューロパチー、QoL 及びその他の重要な疾患症状のさまざまな評価を通して、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。ブトリシラン投与によって、評価したさまざまな疾患症状全体の進行抑制又は改善がみられた。これらの所見は、プラセボを投与された被験者で認められた疾患の進行と対照的であり、ブトリシランが急速な疾患の進行を修飾できる可能性を明確に示している。

HELIOS-A 試験のブトリシラン群に含まれた hATTR アミロイドーシス患者 122 例のうち 4 例（3.3%）が日本人であった。HELIOS-A 試験のブトリシラン群の日本人被験者で mNIS+7、Norfolk QoL-DN スコア及び 10-MWT 歩行速度に臨床的に意味のあるベースラインからの改善が認められた。また、ブトリシラン群の日本人被験者で速やかな TTR 濃度低下が認められ、全体集団のブトリシラン群での結果と一貫していた。日本人被験者の PK、PD 及び臨床的有効性の結果は全体集団の結果と一貫していた。

2.7.3.2.2 Month 18 の解析結果

2.7.3.2.2.1 対象被験者

Month 18 の中間データカットオフ日時点で、ブトリシラン群 122 例のうち 5 例（4.1%）が投与期に治験薬の投与を中止していた。投与中止理由は、2 例が治験薬と因果関係のない死亡、1 例が治験薬と因果関係のない有害事象、1 例が医師の判断（被験者の来院不遵守のため追跡不能と判断）、1 例が同意撤回であった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.1.1.1.1 参照）。継続投与期に、治験薬投与終了時の電子症例報告書（eCRF）に基づき、ブトリシラン群から移行した被験者で更に 5 例（4.1%）が治験薬の投与を中止した。投与中止理由は、3 例が同意撤回、2 例が治験薬と因果関係のない死亡であった。継続投与期の死亡例のうち 1 例（被験者番号[redacted]）は、Month 18 の中間データカットオフ日以降に死亡した。Month 18 のデータベースロック時点で、この死亡は試験終了時の eCRF には記録されていなかったものの、治験薬投与終了時の eCRF に記録されていた。

Month 18 の中間データカットオフ日時点で、試験終了時の eCRF に基づき、ブトリシラン群に無作為化された 122 例のうち 5 例（4.1%）が治験への参加を中止し、117 例（95.9%）が治験継続中であった。治験への参加中止理由は、3 例が死亡、1 例が追跡不能、1 例が被験者の意思であった。

対象被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性については、2.7.3.2.1.1 項及び [5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、10.2 項を参照のこと。なお、Month 18 の解析では、再評価した心エコー図に基づき、心アミロイドーシス集団に含まれるブトリシラン群の被験者が 40 例（32.8%）に変更された。

2.7.3.2.2.2 曝露状況

Month 18 の中間データカットオフ日時点で、投与期のブトリシラン群の曝露期間の中央値は 19.29 ヵ月（範囲：1.7～19.4 ヵ月）、累積曝露期間は 191.3 人年であった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.1.9.1.1）。

投与期のバイアルを用いた投与及び PFS-S を用いた投与による曝露期間はそれぞれ 116.6 人年及び 74.7 人年であった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.9.1）。ブトリシラン群の被験者 122 例のうち 119 例（97.5%）が 1 回以上 PFS-S を用いて投与されており、投与回数別の内訳は 1 回が 5 例（4.1%）、2 回が 20 例（16.4%）、3 回が 93 例（76.2%）、4 回が 1 例（0.8%）であった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.1.9.1.1）。

2.7.3.2.2.3 副次評価項目：Month 18 の mNIS+7 のベースラインからの変化量

Month 18 に、ブトリシラン群ではベースラインからのニューロパチーの改善がみられ、mNIS+7 のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は−0.46 ポイントであった。一方、プラセボ群ではニューロパチーの悪化がみられ、mNIS+7 のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は +28.09 ポイントであった（表 2.7.3.2-27 及び図 2.7.3.2-15）。このことから、プラセボ群と比較してブトリシラン群で投与 18 ヵ月後にニューロパチーが有意に改善することが示された（投与群間の差［最小二乗平均値］：−28.55 ポイント、$p=6.505 \times 10^{-20}$）。これらの改善は Month 9 でも認められた（2.7.3.2.1.3 項）。

被験者ごとの一覧表については[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.6.1 を参照のこと。

表 2.7.3.2-27 Month 18：mNIS+7 のベースラインからの変化量－MMRM モデル（mITT 集団）

Visit	Actual/ Change	Statistic	APOLLO Placebo (N=77)	HELIOS-A Vutrisiran (N=122)
Baseline	Actual	n	77	122
		Mean (SD)	74.61 (37.04)	60.57 (35.99)[b]
		SE	4.22	3.26
		Median	71.50	63.50
		Min, Max	11.0, 153.5	2.5, 158.0
Month 18	Actual	n	51	112
		Mean (SD)	101.09 (45.35)	60.24 (40.37)
		SE	6.35	3.81
		Median	93.88	59.00
		Min, Max	21.5, 190.1	1.0, 164.8
	Change from baseline[a]	Month 18 LS mean (SE)	28.09 (2.28)	−0.46 (1.60)
		95% CI	(23.58, 32.59)	(−3.61, 2.69)
		LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−28.55 (2.76)
		95% CI	-	(−34.00, −23.10)
		p-value	-	6.505E−20

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

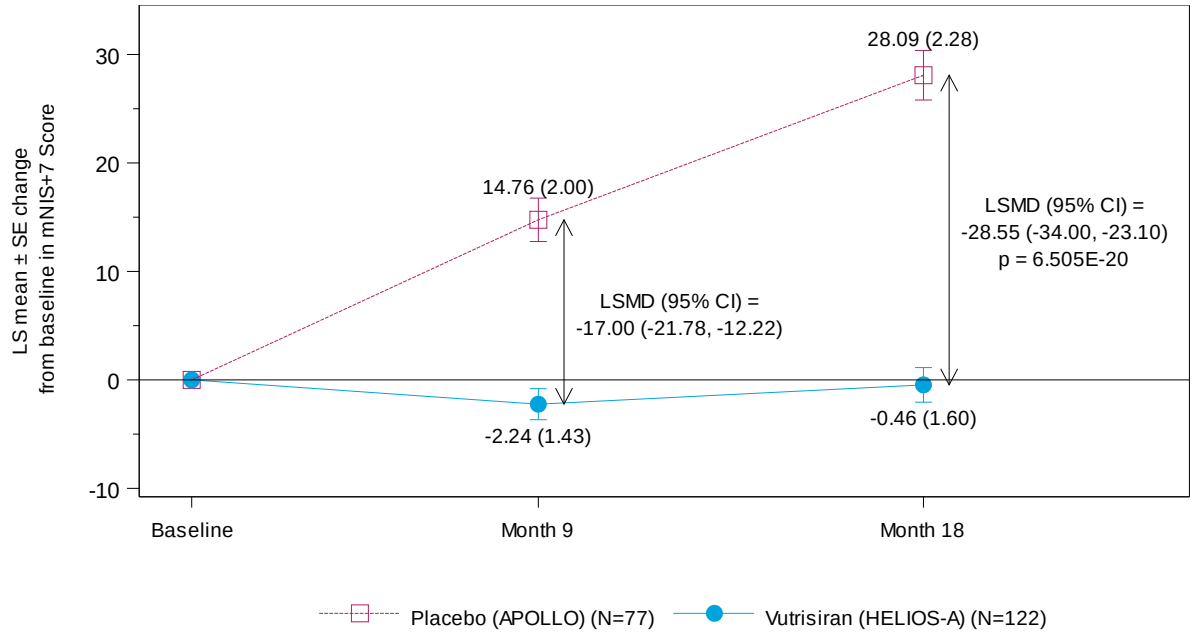
注：24 時間以上かつ 7 日以下の間隔をあけた 2 回の各規定来院時に評価した非欠測データの平均値（コンポーネント補完後）。スコアが大きいほど疾患の重症度が高い（範囲：0～304 ポイント）。hATTR アミロイドーシスに対する各地域での標準治療の開始後、又は COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現時以降のデータを解析から除外した。

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

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

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2 Table 14.2.1.1.2

図 2.7.3.2-15 Month 18：mNIS+7 のベースラインからの変化量の推移（mITT 集団）



N evaluable

Placebo	77	67	51
Vutrisiran	122	114	112

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

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

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2 Figure 14.2.3.5.2

mNIS+7 データの完全性

有効性評価項目の解析から除外したデータに関する規定の詳細については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 SAP、3.5 項を参照のこと。mNIS+7 の評価では、hATTR アミロイドーシスに対する各地域での標準治療の開始後、又は COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現時以降に得られたデータを除外した。主要解析では欠測及び除外となった Month 18 のデータに MI 法を適用した。

Month 18 の主要解析に含まれたデータを表 2.7.3.2-28 に、被験者ごとの欠測及び除外となったデータを[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.6.12.1 に示す。ブトリシラン群に無作為化された 122 例の結果は以下のとおりであった。

- 118 例（96.7%）がベースライン及びベースライン後（Month 9、Month 18 又はその両方）のデータを有し、MMRM モデルによる mNIS+7 のベースラインからの変化量の解析に含まれた。
  - 初版の治験実施計画書に規定された 3 ヵ月の許容期間内に評価を完了した被験者は、Month 9 で 101 例（82.8%）、Month 18 で 103 例（84.4%）であった。

- COVID-19 パンデミックのために延長された評価可能期間（3～6 ヵ月）内に評価を完了した被験者は、Month 9 で 15 例（12.3%）、Month 18 で 9 例（7.4%）であった。

• 4 例（3.3%）が MMRM モデルによる Month 18 の主要解析に含まれなかった。
  - 3 例（2.5%）の Month 9 及び Month 18 のデータが欠測であった。
    • 1 例（0.8%）の Month 9 及び Month 18 のデータが、COVID-19 パンデミックに関連する理由で欠測であった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.6.12.1 参照）。
      - 被験者番号 [redacted] が、Month 9 の評価前に重篤な有害事象である COVID-19 肺炎のために死亡した（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.2.1、Listing 16.2.7.2 参照）。
    • 2 例（1.6%）の Month 9 及び Month 18 のデータが、COVID-19 パンデミックと関連のない理由で欠測であった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.6.12.1 参照）。
      - 被験者番号 [redacted] が試験中止を選択し、追跡不能であった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.1.1 参照）。
      - 被験者番号 [redacted] が、Month 9 の評価前に重篤な有害事象である腸骨動脈閉塞のため死亡した（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.2.1、Listing 16.2.7.1 参照）。
  - 1 例（0.8%）（被験者番号 [redacted]）の Month 9 及び Month 18 のデータが、重篤な有害事象である COVID-19 肺炎の発現以降の評価であったため、解析から除外された（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.6.12.1、Listing 16.2.6.1、Listing 16.2.7.2 参照）。

APOLLO 試験のプラセボ群 77 例の結果は以下のとおりであった。

• 67 例（87.0%）がベースライン及びベースライン後（Month 9、Month 18 又はその両方）のデータ（治験実施計画書に規定された 3 ヵ月の許容期間内に評価を完了）を有し、MMRM モデルによる mNIS+7 のベースラインからの変化量の解析に含まれた。

パチシラン群の Norfolk QoL-DN スコアの欠測データについては、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.2.3.10.1 を参照のこと。

表 2.7.3.2-28 Month 18：mNIS+7 の主要解析に含まれたデータ（mITT 集団）

Parameter Category	APOLLO Placebo (N=77)	HELIOS-A Vutrisiran (N=122)
Included in the primary Month 18 analysis	67 (87.0)	118 (96.7)
Both Month 9 and Month 18 nonmissing[a]	51 (66.2)	110 (90.2)
Nonmissing Month 9 and missing Month 18	10 (13.0)	4 (3.3)
Nonmissing Month 9 and Month 18 censored	6 (7.8)	2 (1.6)
Missing Month 9 and nonmissing Month 18	0	2 (1.6)
Excluded from the primary Month 18 analysis	10 (13.0)	4 (3.3)
Missing baseline	0	0
Both Month 9 and Month 18 missing	9 (11.7)	3 (2.5)
Both Month 9 and Month 18 censored	1 (1.3)	1 (0.8)
Month 9 missing and Month 18 censored	0	0

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

a Month 18 の解析から除外されたデータは含まれていない。

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2 Table 14.2.3.10.1

感度分析

mITT 集団を対象に、副次評価項目（mNIS+7）に関して事前に規定した感度分析を以下の方法で実施した。

- 各地域での標準治療の開始後又は COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現時以降のデータも含めた MMRM 法を用いた解析
- APOLLO 試験と HELIOS-A 試験の対象集団間の潜在的な差を補填する重要なベースライン変数を組み込み推定した傾向スコアを共変量として含めた傾向スコア法を用いた解析
- MNAR の仮定のもとでの PMM（modified ANCOVA/MI 法）を用いた解析

すべての感度分析の結果から、ブトリシラン群（HELIOS-A 試験）では、プラセボ群（APOLLO 試験）と比較して、Month 18 の mNIS+7 に関する一貫した有効性が推定され、Month 18 の主要解析の頑健性が確認された（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.2.2.1.2、Table 14.2.2.2.2、Table 14.2.2.3.2 参照）。

mNIS+7 のコンポーネント解析

mNIS+7 の各コンポーネントの重み付けしたスコアを表 2.7.3.2-29 に示す。Month 18 のすべての mNIS+7 コンポーネントで、プラセボ群（APOLLO 試験）と比較してブトリシラン群（HELIOS-A 試験）では一貫した改善が認められた（表 2.7.3.2-29 及び図 2.7.3.2-16）。

表 2.7.3.2-29 Month 18：mNIS+7 のベースラインからの変化量
－MMRM モデル：コンポーネント解析（mITT 集団）

Subcomponent	Statistic[a]	APOLLO	HELIOS-A
		Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
神経障害スコア（筋力低下）（NIS-W）（最大 192 ポイント）	Baseline mean (SD)	29.03 (22.95)	20.89 (19.69)
	Month 18 LS mean change (SE)	19.30 (1.61)	0.89 (1.13)
	95% CI	(16.13, 22.48)	(−1.34, 3.12)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−18.41 (1.95)
	95% CI	-	(−22.26, −14.56)
	p-value	-	4.455E−17
神経障害スコア（腱反射）（NIS-R）（最大 20 ポイント）	Baseline mean (SD)	12.75 (5.90)	10.34 (6.51)
	Month 18 LS mean change (SE)	1.84 (0.46)	−0.02 (0.32)
	95% CI	(0.93, 2.75)	(−0.64, 0.60)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−1.86 (0.55)
	95% CI	-	(−2.96, −0.77)
	p-value	-	0.0010
定量的感覚検査（QST）（最大 80 ポイント）	Baseline mean (SD)	24.79 (15.34)	23.00 (17.48)
	Month 18 LS mean change (SE)	6.50 (1.58)	−1.78 (1.09)
	95% CI	(3.39, 9.60)	(−3.93, 0.38)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−8.27 (1.89)
	95% CI	-	(−12.00, −4.54)
	p-value	-	2.052E−05
Sum of five nerve conduction study parameters（Σ5 NCS）（最大 10 ポイント）	Baseline mean (SD)	7.43 (2.24)	5.98 (3.47)
	Month 18 LS mean change (SE)	1.14 (0.15)	0.05 (0.11)
	95% CI	(0.84, 1.45)	(−0.15, 0.26)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−1.09 (0.19)
	95% CI	-	(−1.45, −0.72)
	p-value	-	2.117E−08

表 2.7.3.2-29 Month 18：mNIS+7 のベースラインからの変化量
－MMRM モデル：コンポーネント解析（mITT 集団）（続き）

Subcomponent	Statistic[a]	APOLLO	HELIOS-A
		Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
体位性血圧 （最大 2 ポイント）	Baseline mean (SD)	0.61 (0.74)	0.36 (0.60)
	Month 18 LS mean change (SE)	0.18 (0.09)	0.00 (0.06)
	95% CI	(0.01, 0.35)	(−0.11, 0.12)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−0.18 (0.10)
	95% CI	-	(−0.38, 0.03)
	p-value	-	0.0885

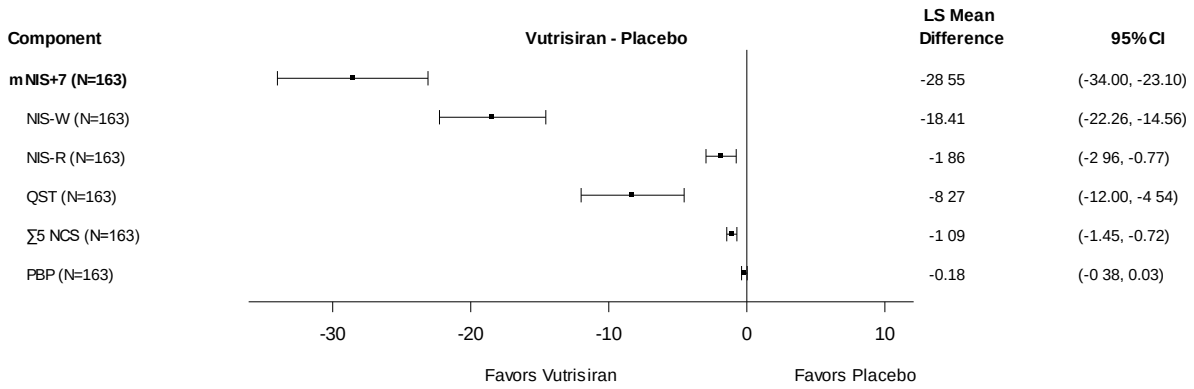
Abbreviations: CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); LS=least squares; mITT=modified intent-to-treat; MMRM=mixed-effect model repeated measures; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; NIS-R=Neurologic Impairment Score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

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

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

Source: [5.3 5 1-2] HELIOS-A Study CSR2 Table 14.2.3.2.2

図 2.7.3.2-16 Month 18：mNIS+7 のベースラインからの変化量－MMRM モデル：コンポーネント解析（フォレストプロット）（mITT 集団）



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

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2 Figure 14.2.3.2.2

mNIS+7 のバイナリ分析

Month 18 の mNIS+7 のベースラインからの変化量が 0 ポイント未満（減少／改善）及び 0 ポイント以上である被験者数及びその割合を、ブトリシラン群（HELIOS-A 試験）とプラセボ群（APOLLO 試験）で比較した。

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

表 2.7.3.2-30 Month 18：mNIS+7 のベースラインからの変化量
－Cochran-Mantel-Haenszel 検定：バイナリ分析（mITT 集団）

Statistic	APOLLO	HELIOS-A
	Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
Patients included in analysis[a]	77	118
Change from baseline to Month 18 in mNIS+7<0, n (%)	3 (3.9)	57 (48.3)
Change from baseline to Month 18 in mNIS+7≥0, n (%)	48 (62.3)	55 (46.6)
Missing, n (%)	26 (33.8)	6 (5.1)
Change from baseline to Month 18 in mNIS+7<0, % (95% CI)	3.9 (0.0, 8.2)	48.3 (39.3, 57.3)
Percentage difference (Vutrisiran – Placebo), (95% CI)	-	44.4 (34.4, 54.4)
Odds ratio (Vutrisiran/Placebo), (95% CI)[b]	-	22.9 (6.8, 76.9)
p-value[c]	-	7.530E−11

Abbreviations: CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); mITT=modified intent-to-treat; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7.

注：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のデータを欠測として扱った。

a COVID-19 パンデミックのためにベースライン後の値（COVID-19 関連の重篤な有害事象発現時以降の値を含む）が欠測であった被験者を解析から除外した。

b カテゴリカル因子（遺伝子型）で補正し、特定の投与群間を比較した Mantel-Haenszel 推定値。

c カテゴリカル因子（遺伝子型）で補正し、特定の投与群間を比較した Cochran-Mantel-Haenszel general association test。

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2 Table 14.2.3.3.1

2.7.3.2.2.4 副次評価項目：Month 18 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量

Month 18 に、ブトリシラン群ではベースラインからの QoL の改善がみられ、Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は−1.2 ポイントであった。一方、プラセボ群（APOLLO 試験）では QoL の悪化がみられ、Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は+19.8 ポイントであった（表 2.7.3.2-31 及び図 2.7.3.2-17）。このことから、プラセボ群と比較してブトリシラン群で投与 18 ヵ月後に QoL が有意に改善することが示された（投与群間の差［最小二乗平均値］：−21.0 ポイント、$p=1.844 \times 10^{-10}$）。これらの改善は Month 9 でも認められた（2.7.3.2.1.4 項）。

被験者ごとの一覧表については[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.6.2 を参照のこと。

表 2.7.3.2-31 Month 18：Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量 －MMRM モデル（mITT 集団）

Visit	Actual/ Change	Statistic	APOLLO Placebo (N=77)	HELIOS-A Vutrisiran (N=122)
Baseline	Actual	n	76	121
		Mean (SD)	55.5 (24.3)	47.1 (26.3)
		SE	2.8	2.4
		Median	53.5	44.0
		Min, Max	8, 111	−1, 105
Month 18	Actual	n	49	112
		Mean (SD)	71.7 (29.3)	43.1 (27.1)
		SE	4.2	2.6
		Median	76.0	42.0
		Min, Max	5, 114	0, 107
	Change from baseline[a]	Month 18 LS mean (SE)	19.8 (2.6)	−1.2 (1.8)
		95% CI	(14.7, 24.9)	(−4.8, 2.4)
		LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−21.0 (3.1)
		95% CI	-	(−27.1, −14.9)
		p-value	-	1.844E−10

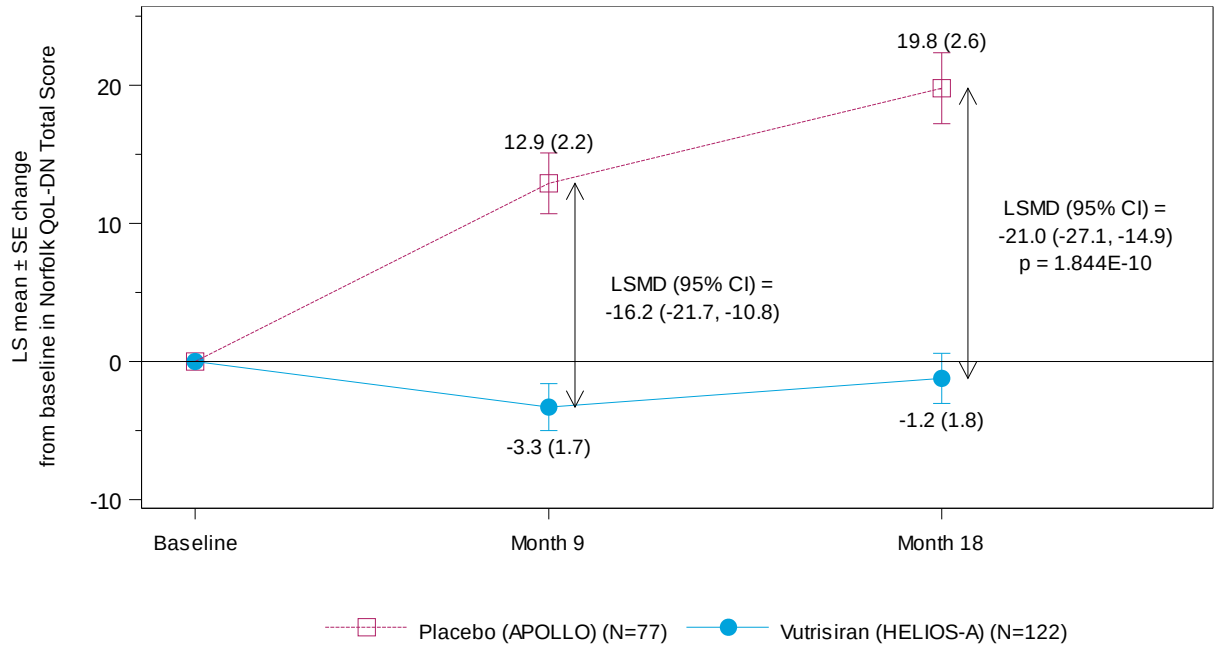
Abbreviations: CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); LS=least squares; Max=maximum; Min=minimum; mITT=modified intent-to-treat; MMRM=mixed-effect model repeated measures; NIS=Neurologic Impairment Score; Norfolk QoL-DN=Norfolk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

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

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

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2 Table 14.2.1.2.2

図 2.7.3.2-17 Month 18：Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量の推移（mITT 集団）



N evaluable

Placebo	76	65	48
Vutrisiran	121	114	111

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

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

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2 Figure 14.2.3.10.2

Norfolk QoL-DN スコアデータの完全性

有効性評価項目の解析から除外したデータに関する規定の詳細については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 SAP、3.5 項を参照のこと。Norfolk QoL-DN スコアの評価では、hATTR アミロイドーシスに対する各地域での標準治療の開始後、又は COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現時以降に得られたデータを除外した。主要解析では欠測及び除外となった Month 18 のデータに MI 法を適用した。

Month 18 の主要解析に含まれたデータを表 2.7.3.2-32 に、被験者ごとの欠測及び除外となったデータを[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.6.12.1 に示す。ブトリシラン群に無作為化された 122 例の結果は以下のとおりであった。

- 117 例（95.9%）がベースライン及びベースライン後（Month 9、Month 18 又はその両方）のデータを有し、MMRM モデルによる Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量の解析に含まれた。

- 初版の治験実施計画書に規定された 3 ヵ月の許容期間内に評価を完了した被験者は、Month 9 で 102 例（83.6%）、Month 18 で 103 例（84.4%）であった。
- COVID-19 パンデミックのために延長された評価可能期間（3～6 ヵ月）内に評価を完了した被験者は、Month 9 で 14 例（11.5%）、Month 18 で 9 例（7.4%）であった。

- 5 例（4.1%）が MMRM モデルによる Month 18 の主要解析に含まれなかった。
  - 1 例（0.8%、被験者番号[redacted]）のベースラインのデータが欠測であった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.6.2 参照）。
  - 4 例（3.3%）の Month 9 及び Month 18 のデータが欠測であった。
    - 2 例（1.6%）の Month 9 及び Month 18 のデータが、COVID-19 パンデミックに関連する理由で欠測であった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.6.12.1 参照）。
      - 被験者番号[redacted]が、Month 9 の評価前に重篤な有害事象である COVID-19 肺炎を発現したため、Month 9 及び Month 18 の評価を実施しなかった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.6.2、Listing 16.2.7.2 参照）。
      - 被験者番号[redacted]が、Month 9 の評価前に重篤な有害事象である COVID-19 肺炎のために死亡した（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.2.1、Listing 16.2.7.2 参照）。
    - 2 例（1.6%）の Month 9 及び Month 18 のデータが、COVID-19 パンデミックと関連のない理由で欠測であった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.6.12.1 参照）。
      - 被験者番号[redacted]が試験中止を選択し、追跡不能であった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.1.1 参照）。
      - 被験者番号[redacted]が、Month 9 の評価前に重篤な有害事象である腸骨動脈閉塞のため死亡した（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.2.1、Listing 16.2.7.1 参照）。

APOLLO 試験のプラセボ群 77 例の結果は以下のとおりであった。

- 65 例（84.4%）がベースライン及びベースライン後（Month 9、Month 18 又はその両方）のデータ（治験実施計画書に規定された 3 ヵ月の許容期間内に評価を完了）を有し、MMRM モデルによる Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量の解析に含まれた。

パチシラン群の Norfolk QoL-DN スコアの欠測データについては、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.2.3.10.1 を参照のこと。

表 2.7.3.2-32 Month 18：Norfolk QoL-DN スコアの主要解析に含まれたデータ（mITT 集団）

Parameter	APOLLO	HELIOS-A
Category	Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
Included in the primary Month 18 analysis	65 (84.4)	117 (95.9)
Both Month 9 and Month 18 nonmissing[a]	48 (62.3)	109 (89.3)
Nonmissing Month 9 and missing Month 18	12 (15.6)	4 (3.3)
Nonmissing Month 9 and Month 18 censored	5 (6.5)	2 (1.6)
Missing Month 9 and nonmissing Month 18	0	2 (1.6)
Excluded from the primary Month 18 analysis	12 (15.6)	5 (4.1)
Missing baseline	1 (1.3)	1 (0.8)
Both Month 9 and Month 18 missing	9 (11.7)	4 (3.3)
Both Month 9 and Month 18 censored	1 (1.3)	0
Month 9 missing and Month 18 censored	1 (1.3)	0

Abbreviations: mITT=modified intent-to-treat; Norfolk QoL-DN=Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy.

a Month 18 の解析から除外されたデータは含まれていない。

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2 Table 14.2.3.10.1

感度分析

mITT 集団を対象に、主な副次評価項目（Norfolk QoL-DN スコア）に関して事前に規定した感度分析を以下の方法で実施した。

- 各地域での標準療法の開始後又は COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現時以降のデータも含めた MMRM 法を用いた解析
- APOLLO 試験と HELIOS-A 試験の対象集団間の潜在的な差を補填する重要なベースライン変数を組み込み推定した傾向スコアを共変量として含めた傾向スコア法を用いた解析
- MNAR の仮定のもとでの PMM（modified ANCOVA/MI 法）を用いた解析

すべての感度分析の結果から、ブトリシラン群（HELIOS-A 試験）では、プラセボ群（APOLLO 試験）と比較して、Month 18 の Norfolk QoL-DN に関する一貫した有効性が推定され、Month 18 の主要解析の頑健性が確認された（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.2.2.4.2、Table 14.2.2.5.2、Table 14.2.2.6.2 参照）。

Norfolk QoL-DN スコアのドメイン解析

Norfolk QoL-DN 質問票の各ドメインのスコアを表 2.7.3.2-33 に示す。Month 18 に、プラセボ群（APOLLO 試験）と比較してブトリシラン群（HELIOS-A 試験）で、すべてのドメインで一貫した改善が認められた（表 2.7.3.2-33 及び図 2.7.3.2-18）。

表 2.7.3.2-33 Month 18：Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量 －MMRM モデル：ドメイン解析（mITT 集団）

Domain	Statistic[a]	APOLLO	HELIOS-A
		Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
身体機能／大径線維	Baseline mean (SD)	28.7 (13.0)	23.2 (13.8)
	Month 18 LS mean change (SE)	9.2 (1.4)	−1.6 (1.0)
	95% CI	(6.5, 12.0)	(−3.6, 0.3)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−10.9 (1.7)
	95% CI	-	(−14.2, −7.6)
	p-value	-	1.047E−09
ADL	Baseline mean (SD)	7.8 (6.0)	5.7 (5.7)
	Month 18 LS mean change (SE)	5.5 (0.5)	0.9 (0.4)
	95% CI	(4.5, 6.5)	(0.2, 1.5)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−4.6 (0.6)
	95% CI	-	(−5.8, −3.4)
	p-value	-	2.214E−12
症状	Baseline mean (SD)	11.2 (5.8)	11.0 (6.1)
	Month 18 LS mean change (SE)	2.0 (0.7)	−0.5 (0.4)
	95% CI	(0.7, 3.2)	(−1.4, 0.4)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−2.5 (0.8)
	95% CI	-	(−4.0, −0.9)
	p-value	-	0.0020
小径線維	Baseline mean (SD)	5.0 (4.1)	4.6 (4.2)
	Month 18 LS mean change (SE)	2.7 (0.5)	0.6 (0.3)
	95% CI	(1.8, 3.6)	(−0.0, 1.3)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−2.0 (0.6)
	95% CI	-	(−3.1, −0.9)
	p-value	-	0.0004
自律神経	Baseline mean (SD)	2.9 (2.9)	2.7 (2.9)
	Month 18 LS mean change (SE)	0.9 (0.3)	−0.6 (0.2)
	95% CI	(0.3, 1.4)	(−1.0, −0.2)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−1.4 (0.3)
	95% CI	-	(−2.1, −0.8)
	p-value	-	3.811E−05

表 2.7.3.2-33 Month 18：Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量 －MMRM モデル：ドメイン解析（mITT 集団）（続き）

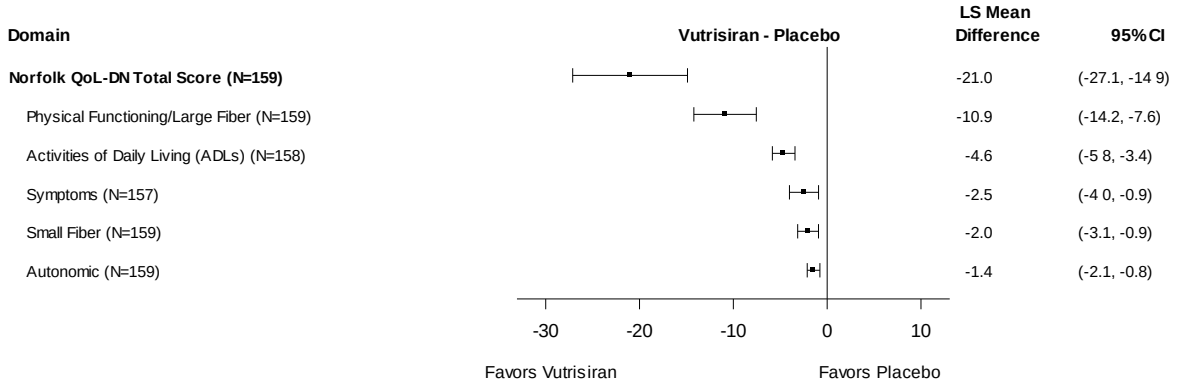
Abbreviations: CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); LS=least squares; mITT=modified intent-to-treat; MMRM=mixed-effect model repeated measures; NIS=Neurologic Impairment Score; Norfolk QoL-DN=Norfolk Quality of Life-Diabetic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

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

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

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2 Table 14.2.3.6.2

図 2.7.3.2-18 Month 18：Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量 －MMRM モデル：ドメイン解析（フォレストプロット）（mITT 集団）



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

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2 Figure 14.2.3.8.2

Norfolk QoL-DN スコアのバイナリ分析

Month 18 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量が 0 ポイント未満（減少／改善）及び 0 ポイント以上である被験者数及びその割合を、ブトリシラン群（HELIOS-A 試験）とプラセボ群（APOLLO 試験）で比較した。

Month 18 に QoL の改善（Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量が 0 ポイント未満）がみられた被験者の割合は、ブトリシラン群では 56.8%であったのに対し、プラセボ群では 10.4%であった（オッズ比：11.3、95%CI：5.0, 25.7）（表 2.7.3.2-34）。

表 2.7.3.2-34 Month 18：Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量 －Cochran-Mantel-Haenszel 検定：バイナリ分析（mITT 集団）

Statistic	APOLLO Placebo (N=77)	HELIOS-A Vutrisiran (N=122)
Patients included in analysis[a]	77	118
Change from baseline to Month 18 in Norfolk QoL-DN<0, n (%)	8 (10.4)	67 (56.8)
Change from baseline to Month 18 in Norfolk QoL-DN≥0, n (%)	40 (51.9)	44 (37.3)
Missing, n (%)	29 (37.7)	7 (5.9)
Change from baseline to Month 18 in Norfolk QoL-DN<0, % (95% CI)	10.4 (3.6, 17.2)	56.8 (47.8, 65.7)
Percentage difference (Vutrisiran – Placebo), (95% CI)	-	46.4 (35.2, 57.6)
Odds ratio (Vutrisiran/Placebo), (95% CI)[b]	-	11.3 (5.0, 25.7)
p-value[c]	-	9.368E−11

Abbreviations: CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); mITT=modified intent-to-treat; Norfolk QoL-DN=Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; SAP=Statistical Analysis Plan.

a COVID-19 パンデミックのためにベースライン後の値（COVID-19 関連の重篤な有害事象発現時以降の値を含む）が欠測であった被験者を解析から除外した。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のデータを欠測として扱った。COVID-19 パンデミックの影響を報告した被験者に対して質問 27～33 の非欠測スコアを補完した（HELIOS-A 試験 SAP 参照）。

b カテゴリカル因子（遺伝子型）で補正し、特定の投与群間を比較した Mantel-Haenszel 推定値。

c カテゴリカル因子（遺伝子型）で補正し、特定の投与群間を比較した Cochran-Mantel-Haenszel general association test。

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2 Table 14.2.3.7.1

2.7.3.2.2.5 副次評価項目：Month 18 の 10-MWT 歩行速度のベースラインからの変化量

Month 18 に、10-MWT 歩行速度のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、ブトリシラン群で−0.024 m/s、プラセボ群で−0.264 m/s であった（表 2.7.3.2-35 及び図 2.7.3.2-19）。このことから、プラセボ群と比較してブトリシラン群では投与 18 ヵ月後に歩行速度が有意に改善することが示された（投与群間の差［最小二乗平均値］：0.239 m/s、$p=1.207 \times 10^{-7}$）。これらの改善は Month 9 でも認められた（2.7.3.2.1.5 項）。

被験者ごとの一覧表については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.6.3 を参照のこと。