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）

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

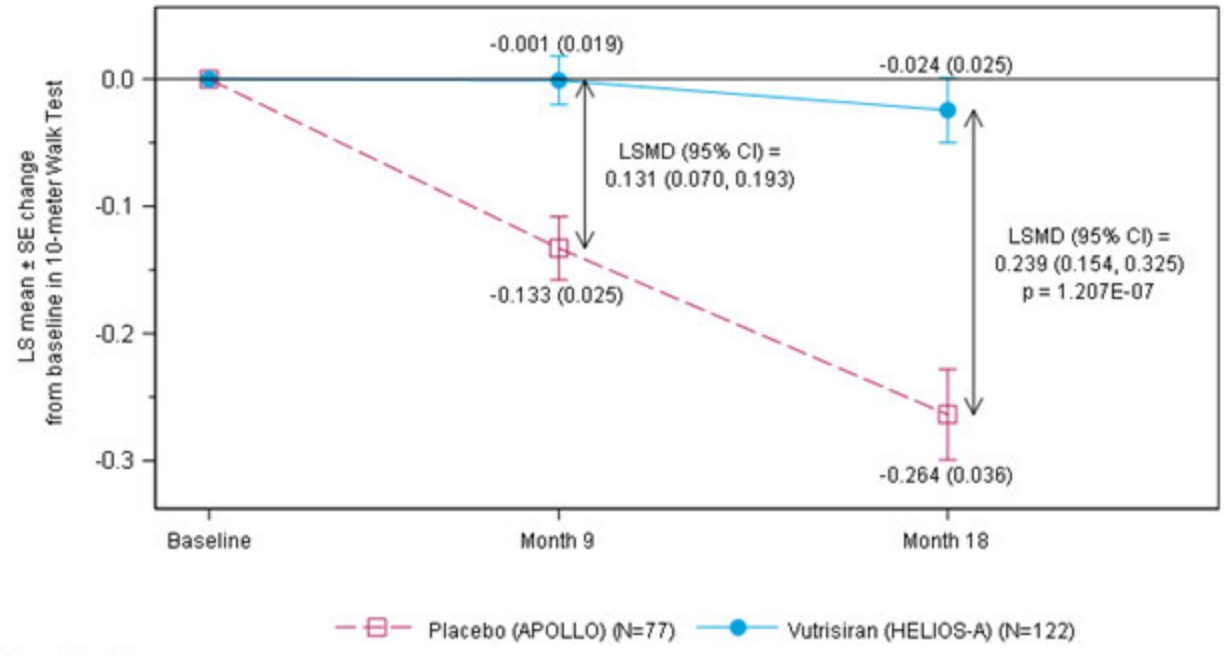
Abbreviations: 10-MWT=10-meter walk test; CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; LS=least squares; Max=maximum; Min=minimum; mITT=modified intent-to-treat; MMRM=mixed-effect model repeated measures; NIS=Neurologic Impairment Score; SD=standard deviation; SE=standard error.

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

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

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2 Table 14.2.1.3.2

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）



N evaluable			
Placebo	77	68	55
Vutrisiran	122	113	112

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

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

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2 Figure 14.2.3.14.2

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、[5.3.5.1-2] 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 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については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.2.3.10.1、Listing 16.2.6.12.1 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。

- 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 10-MWT 歩行速度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 100 例（82.0%）、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、Month 9 及び Month 18 のデータが欠測であったため、MMRM モデルによる Month 18 の主要解析に含まれなかった。
  – 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 16.2.6.3、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。

- 68 例（88.3%）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 10-MWT 歩行速度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 10-MWT 歩行速度の欠測データの要約については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.2.3.10.1 を参照のこと。

<u>10-MWT 歩行速度のバイナリ分析</u>

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

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）

Statistic	APOLLO Placebo (N=77)	HELIOS-A Vutrisiran (N=122)
Patients included in analysis[a]	77	118
Change from baseline to Month 9 in 10-MWT>0, n (%)	10 (13.0)	58 (49.2)
Change from baseline to Month 9 in 10-MWT≤0, n (%)	45 (58.4)	54 (45.8)
Missing, n (%)	22 (28.6)	6 (5.1)
Change from baseline to Month 18 in 10-MWT>0 m/s, % (95% CI)	13.0 (5.5, 20.5)	49.2 (40.1, 58.2)
Percentage difference (Vutrisiran – Placebo), (95% CI)	-	36.2 (24.4, 47.9)
Odds ratio (Vutrisiran/Placebo), (95% CI)[b]	-	7.2 (3.3, 15.8)
p-value[c]	-	1.286E−07

Abbreviations: 10-MWT=10-meter walk test; CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; mITT=modified intent-to-treat.

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 14.2.3.9.2

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

Month 18 に、ブトリシラン群ではベースラインからの mBMI の改善がみられ、mBMI のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は 25.0 kg/m^2 × アルブミン（g/L）であった。一方、プラセボ群では mBMI の悪化がみられ、mBMI のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は −115.7 kg/m^2 × アルブミン（g/L）であった（表 2.7.3.2-37 及び図 2.7.3.2-20）。このことから、プラセボ群と比較してブトリシラン群では投与 18 ヵ月後に mBMI が有意に改善することが示された（投与群間の差［最小二乗平均値］：140.7 kg/m^2 × アルブミン（g/L）、$p=4.159 \times 10^{-15}$）。これらの改善は Month 9 でも認められた（2.7.3.2.1.6（1）項）。

来院ごとの記述統計量については[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.2.5.5.1、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 16.2.6.4 を参照のこと。

表 2.7.3.2-37 Month 18：mBMI（kg/m² × g/L）のベースラインからの変化量 －MMRM モデル（mITT 集団）

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

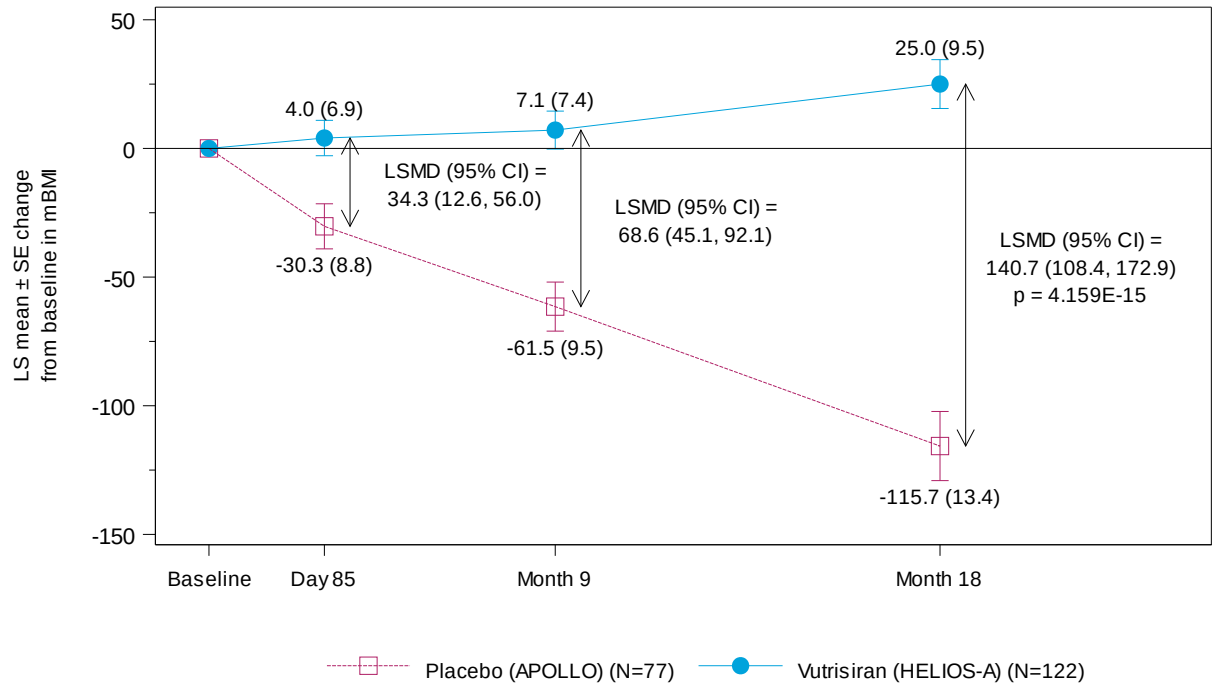
Abbreviations: CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; LS=least squares; Max=maximum; mBMI=modified body mass index; Min=minimum; mITT=modified intent-to-treat; MMRM=mixed-effect model repeated measures; NIS=Neurologic Impairment Score; SD=standard deviation; SE=standard error.

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

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

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2 Table 14.2.1.4.1

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）



N evaluable

Placebo	77	71	68	52
Vutrisiran	122	115	114	113

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

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

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2 Figure 14.2.3.16.1

mBMI 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。mBMI 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については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.2.3.10.1、Listing 16.2.6.12.1 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。

- 120 例（98.4%）がベースライン及びベースライン後（Day 85、Month 9、Month 18 又はそのすべて）のデータを有し、MMRM モデルによる mBMI のベースラインからの変化量の解析に含まれた。
  - 115 例（94.3%）が Day 85 の評価を完了した。
  - 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 113 例（92.6%）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 13 例（10.7%）であり、Month 18 ではいなかった。

- 2 例（1.6%）が MMRM モデルによる Month 18 の主要解析に含まれなかった。
  – 2 例（1.6%）の Day 85、Month 9 及び Month 18 のデータが欠測であった。
    - 1 例（0.8%）の Day 85、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）。
    - 1 例（0.8%）の Day 85、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、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%）の Month 9 のデータが欠測であり、Month 18 のデータが解析から除外された。
    - 被験者番号 [redacted] で、アルブミンのデータが得られなかったため、Month 9 の評価が欠測であった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.6.4 参照）。また、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、Month 18 のデータが解析から除外された（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.6.4、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。

- 74 例（96.1%）がベースライン及びベースライン後（Day 85、Month 9、Month 18 又はそのすべて）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 mBMI 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 mBMI 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。

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

Month 18 に、R-ODS スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、ブトリシラン群で−1.5 ポイント、プラセボ群で−9.9 ポイントであった（表 2.7.3.2-38 及び図 2.7.3.2-21）。このことから、プラセボ群と比較してブトリシラン群では投与 18 ヵ月後に身体障害が有意に改善することが示された（投与群間の差［最小二乗平均値］：8.4 ポイント、$p=3.541 \times 10^{-15}$）。これらの改善は Month 9 でも認められた（2.7.3.2.1.6（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 16.2.6.5 を参照のこと。

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）

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

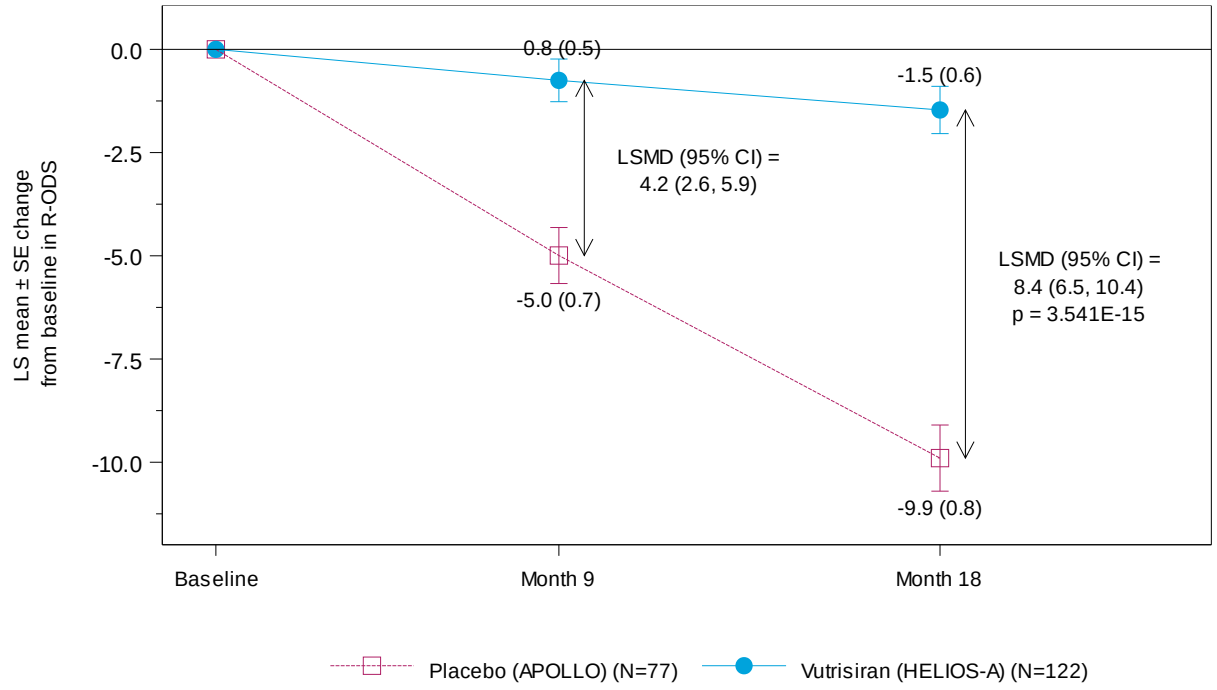
Abbreviations: CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; LS=least squares; Max=maximum; Min=minimum; mITT=modified intent-to-treat; MMRM=mixed-effect model repeated measures; NIS=Neurologic Impairment Score; R-ODS=Rasch-built Overall Disability Scale; SD=standard deviation; SE=standard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

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

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

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2 Table 14.2.1.5.1

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）



N evaluable

Placebo	77	66	54
Vutrisiran	122	115	113

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

注：最小二乗推定値を MMRM モデルから算出した。

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2 Figure 14.2.3.17.1

R-ODS 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。R-ODS 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については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.2.3.10.1、Listing 16.2.6.12.1 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。

- 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 R-ODS 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 101 例（82.8%）、Month 18 で 104 例（85.2%）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。

- 4 例（3.3%）が、Month 9 及び Month 18 のデータが欠測であったため、MMRM モデルによる Month 18 の主要解析に含まれなかった。
  – 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 16.2.6.5、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。

- 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 R-ODS 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 R-ODS スコアの欠測データの要約については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.2.3.10.1 を参照のこと。

2.7.3.2.2.8 探索的評価項目：心関連評価項目

主に mITT 集団での解析結果を示し、事前に規定した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［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］すべての被験者）での解析結果も示す。

Month 18 の解析では、中央読影施設の読影者の変更によってベースラインと Month 9 及び Month 18 との比較に影響を及ぼすバイアスが生じる可能性を排除するために、同一の読影者による一部の心エコーパラメータの再評価を実施した。再評価したベースラインの左心室の壁厚に基づく心アミロイドーシス集団のブトリシラン群には 40 例が含まれた（Month 9 の解析時から 7 例が追加され、2 例が除外された）。

（1） NT-proBNP

Month 18 の NT-proBNP 濃度の幾何平均値は、ブトリシラン群ではベースライン値の 0.939 倍であり変化がなかったが、プラセボ群（APOLLO 試験）ではベースライン値の 1.956 倍であり、NT-

proBNP の悪化がみられた（表 2.7.3.2-39）。調整後の変化倍率の幾何平均値の比（ブトリシラン群／プラセボ群）は 0.480（95%CI：0.383, 0.600、名目上の $p=9.606 \times 10^{-10}$）であった。

Month 18 解析時の心アミロイドーシス集団で認められた NT-proBNP に対するブトリシランの有効性は、mITT 集団で認められた有効性と一貫していた。心アミロイドーシス集団での NT-proBNP 濃度の幾何平均値は、ブトリシラン群ではベースライン値の 0.946 倍であり変化がなかったが、プラセボ群（APOLLO 試験）ではベースライン値の 1.927 倍であり、NT-proBNP の悪化がみられた。調整後の変化倍率の幾何平均値の比（ブトリシラン群／プラセボ群）は 0.491（95%CI：0.337, 0.716、名目上の p=0.0004）であった（表 2.7.3.2-39）。

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）

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

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

注：数値が小さいほど心負荷が低い。

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

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2 Table 14.2.4.13.2, Table 14.2.4.15.2

（2） 心エコー

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

Month 18 に、プラセボ群と比較してブトリシラン群で事前に規定したすべての心エコーパラメータに改善傾向が認められた（表 2.7.3.2-40）。

各パラメータのベースラインからの変化量の推移については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Figure 14.2.4.6.1 を参照のこと。

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）

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

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）（続き）

Parameter	Statistic[a]	APOLLO Placebo (N=77)	HELIOS-A Vutrisiran (N=122)
Left Ventricular End-Diastolic Volume (mL)	Baseline mean (SD)	90.396 (25.691)	83.644 (22.857)
	Month 18 LS mean (SE)	−10.529 (2.027)	−0.040 (1.416)
	95% CI	(−14.531, −6.528)	(−2.837, 2.757)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	10.489 (2.485)
	95% CI	-	(5.582, 15.396)
Cardiac Output (L/min)	Baseline mean (SD)	4.171 (1.345)	3.861 (1.052)
	Month 18 LS mean (SE)	−0.628 (0.106)	−0.041 (0.073)
	95% CI	(−0.838, −0.419)	(−0.186, 0.104)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	0.587 (0.130)
	95% CI	-	(0.331, 0.843)

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

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

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2 Table 14.2.4.19

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

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 16.2.6.15 を参照のこと。

（3） テクネチウムシンチグラフィ

テクネチウムビスホスホネートの心筋への取込みを測定する心シンチグラフィによって ATTR 心アミロイドを高感度かつ特異的に検出することができ、アミロイドに類似したその他の心筋症の病因と確実に識別できる可能性がある[60, 61, 62, 63, 64]。Perugini グレードは、テクネチウムの骨と心筋への取込みを視覚的に比較し、半定量的な 4 段階のグレードで判定する評価法である（グレード 0 は心筋への取込みがなく、骨へ正常に取り込まれる、グレード 1 は心筋への取込みが骨への取込みよりも少ない、グレード 2 は骨と心筋への取込みが同程度である、グレード 3 は心筋への取込みが骨への取込みよりも多い）[65, 66]。一貫した臨床所見を示し、AL アミロイドーシスが確認されていない患者で、テクネチウムシンチグラフィによる Perugini グレードが 2 又は 3 である場合、ATTR 心ア

ミロイドーシスと診断できることがガイドラインで示唆されている[61]。世界中で、テクネチウムシンチグラフィが侵襲的な生検に代わる ATTR 心アミロイドーシスの標準的な診断方法になってきている。また、対側肺に対する心臓での放射性トレーサーの取込み量（心／対側肺比［H/CL 比］）又は投与された放射性トレーサー総量に対する心臓での放射性トレーサーの取込み量（標準化した左室への取込み量）を算出することで、心筋へのテクネチウムの取込みを定量的に評価できる。いずれの定量的評価でも、長期追跡評価で数値の増加は心臓でのテクネチウムの取込みが増加（悪化）したことを示し、数値の減少はテクネチウムの取込みが減少（改善）したことを示す。

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

H/CL 比の解析に含まれたブトリシラン群の被験者は 48 例であった（表 2.7.3.2-41）。Month 18 に、48 例中 31 例（64.6%）でベースラインからの改善が認められた。ベースラインの Perugini グレードが 2 以上であった被験者 26 例のうち、20 例（76.9%）でベースラインからの改善が認められ、これらの被験者での改善の程度はより顕著であった。

標準化した左室への取込み量の解析に含まれたブトリシラン群の被験者は 47 例であった（表 2.7.3.2-41）。Month 18 に、47 例中 32 例（68.1%）でベースラインからの改善が認められた。ベースラインの Perugini グレードが 2 以上であった被験者 25 例全例（100.0%）でベースラインからの改善が認められ、これらの被験者での改善の程度はより顕著であった。

パチシラン群の結果も同様であった。

表 2.7.3.2-41 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）

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

Abbreviations: H/CL=Heart-to-contralateral lung; mITT=modified intent-to-treat.

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

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2 Table 14.2.5.23, Table 14.2.5.26

Month 18 の Perugini グレードのベースラインからの変化量を表 2.7.3.2-42 に示す。

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

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

パチシラン群でも同様の改善傾向が認められた。

すべての被験者及びベースラインの Perugini グレードが 2 以上の被験者の来院ごとの記述統計量については[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.2.5.21、Table 14.2.5.24、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 16.2.6.14 を参照のこと。

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）

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

Abbreviations: mITT=modified intent-to-treat.

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

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2 Table 14.2.5.22; Table 14.2.5.25

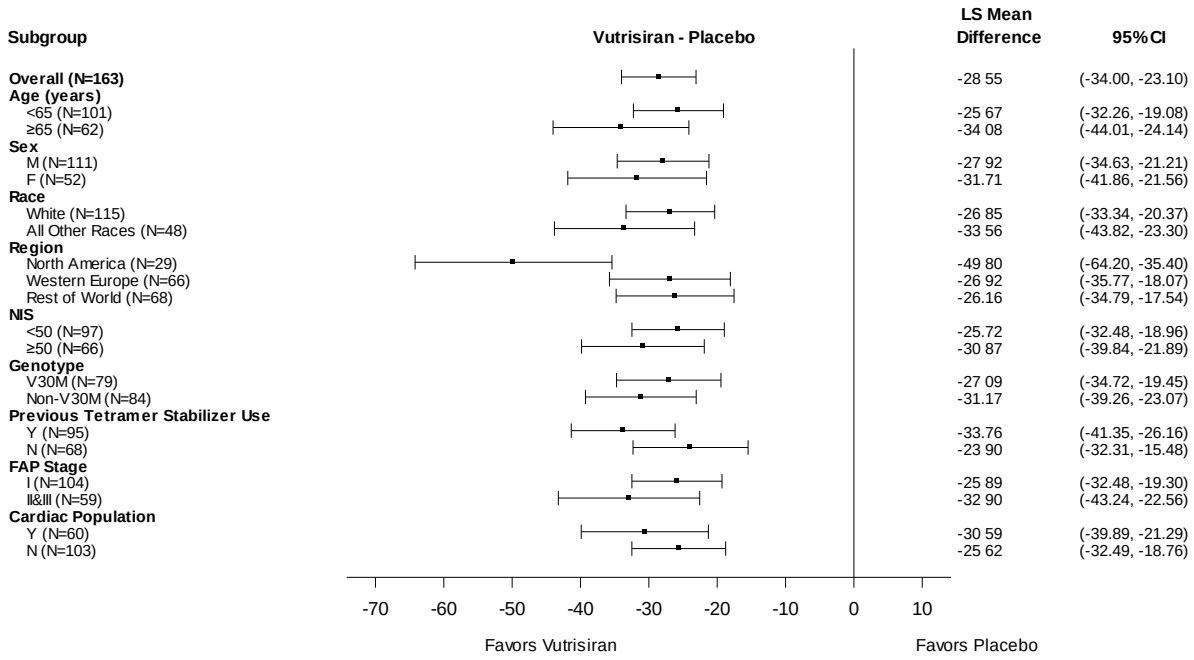
2.7.3.2.2.9 サブグループでの有効性の結果

（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 18 解析時の心アミロイドーシス集団を含むすべてのサブグループで、プラセボ群（APOLLO 試験）と比較してブトリシラン群で mNIS+7 の改善が一貫して認められた（図 2.7.3.2-22）。サブグループ解析結果の詳細については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.2.3.1.2 を参照のこと。

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）



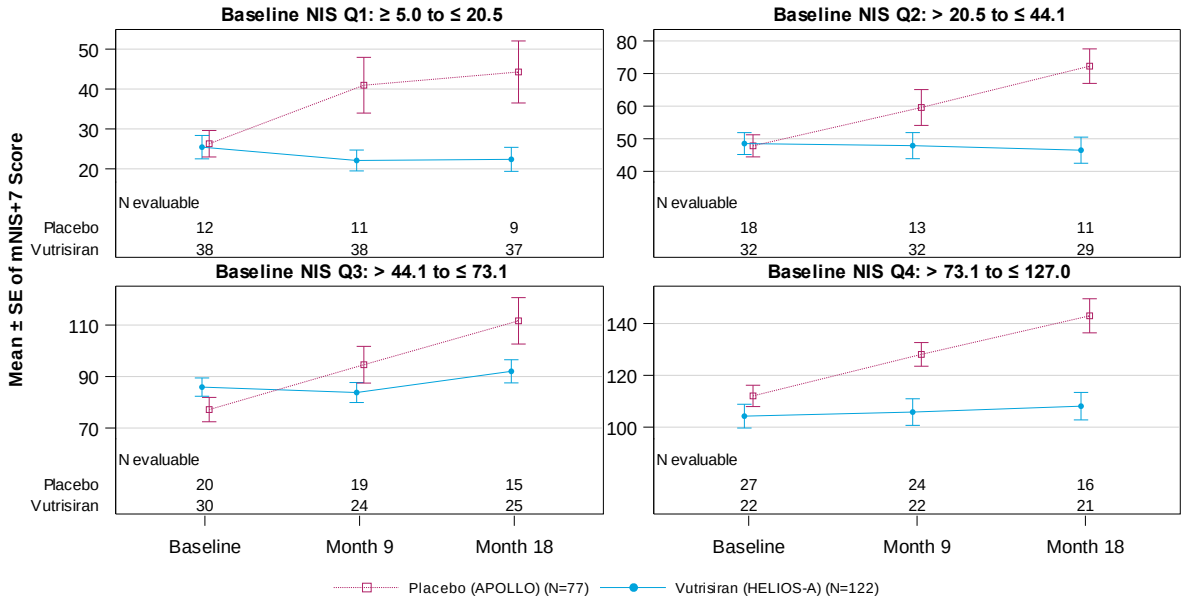
Abbreviations: CI=confidence interval; FAP=familial amyloidotic polyneuropathy; LS=least squares; mITT=modified intent-to-treat; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; MMRM=mixed-effect model repeated measures; NIS=Neurologic Impairment Score; V30M=valine to methionine mutation at position 30.

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2 Figure 14.2.3.1.2

ベースラインのニューロパチーの重症度

NIS のベースライン値の四分位数に基づく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（図 2.7.3.2-23）。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とってベネフィットとなり得ることが示された。

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）



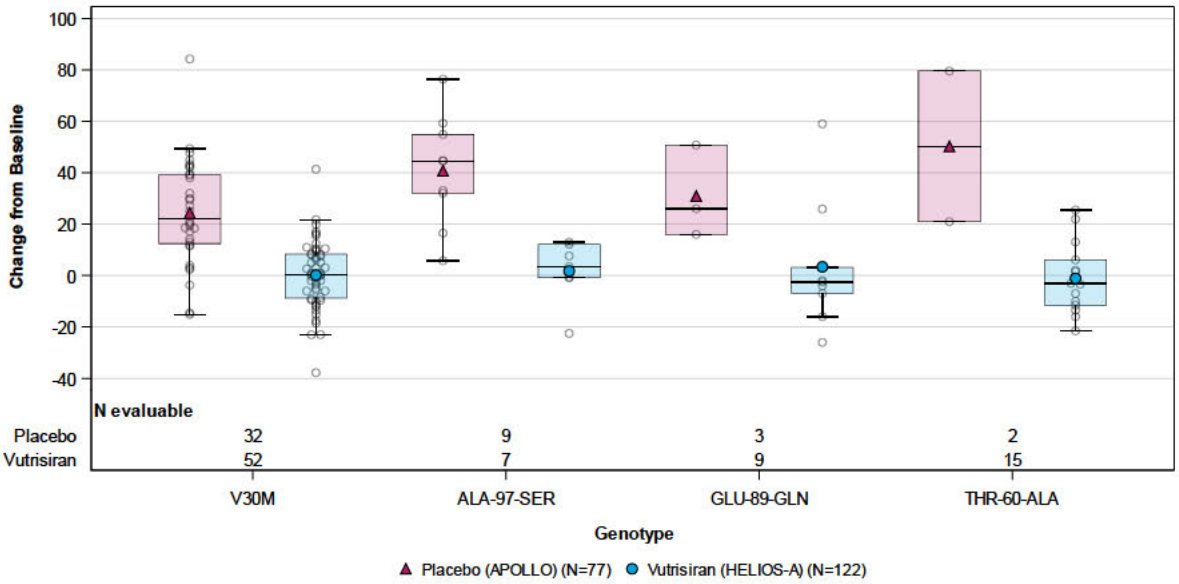
Abbreviations: mITT=modified intent-to-treat; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; NIS=Neurologic Impairment Score; Q=quartile; SE=standard error.

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2 Figure 14.2.3.6.2

TTR 遺伝子型

図 2.7.3.2-24 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 2.7.3.2-22 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 2.7.3.2-24　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）



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

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

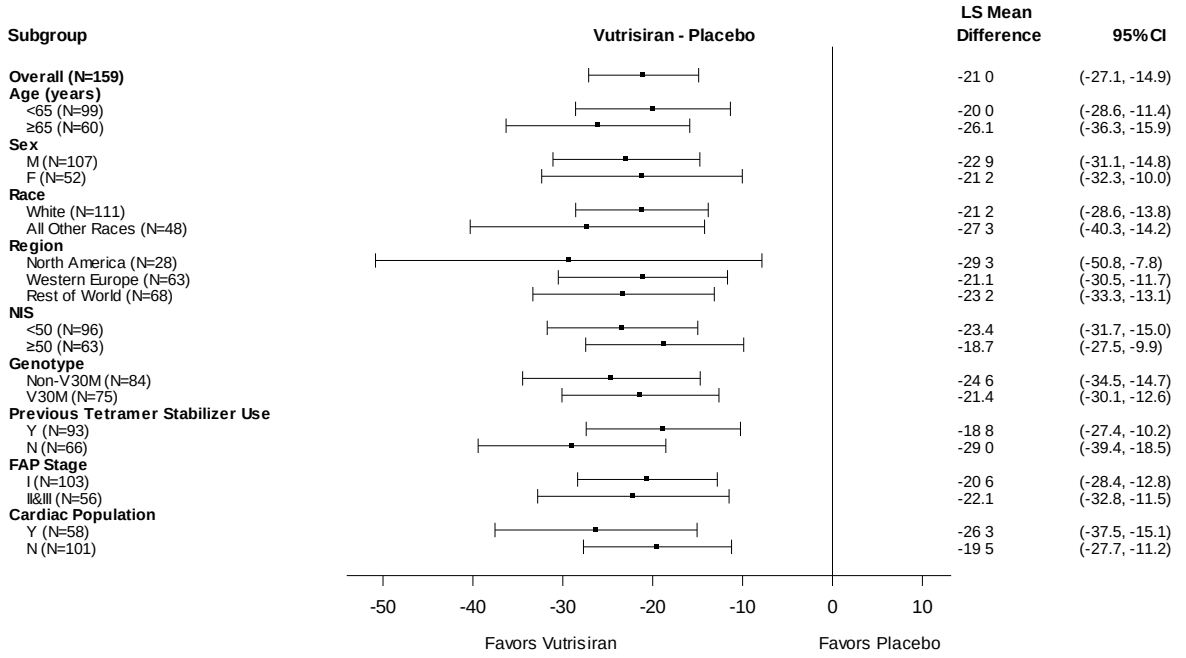
Source:　[5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2, Figure 14.2.3.4.2.

（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 18 解析時の心アミロイドーシス集団を含むすべてのサブグループで、プラセボ群（APOLLO 試験）と比較してブトリシラン群の Norfolk QoL-DN スコアの改善が一貫して認められた（図 2.7.3.2-25）。サブグループ解析結果の詳細については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.2.3.5.2 を参照のこと。

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）



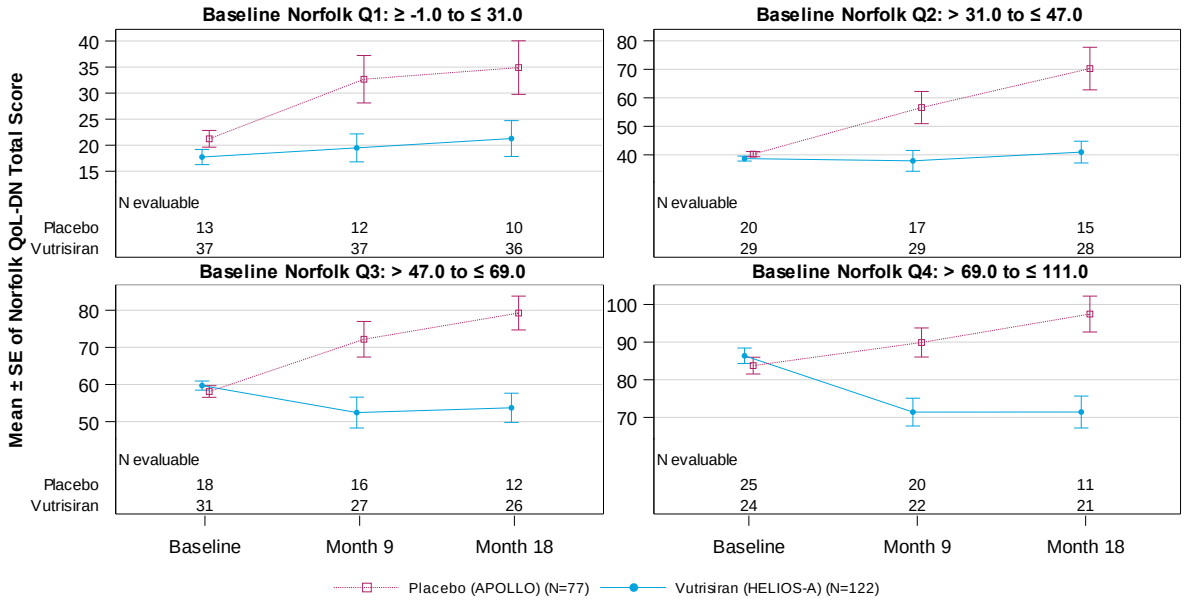
Abbreviations: CI=confidence interval; FAP=familial amyloidotic polyneuropathy; LS=least squares; mITT=modified intent-to-treat; MMRM=mixed-effect model repeated measures; NIS=Neurologic Impairment Score; Norfolk QoL-DN=Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; V30M=valine to methionine mutation at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

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2 Figure 14.2.3.7.2

ベースラインの QoL

Norfolk QoL-DN スコアのベースライン値の四分位数に基づく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（図 2.7.3.2-26）。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患者にとってベネフィットとなり得ることが示された。

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）



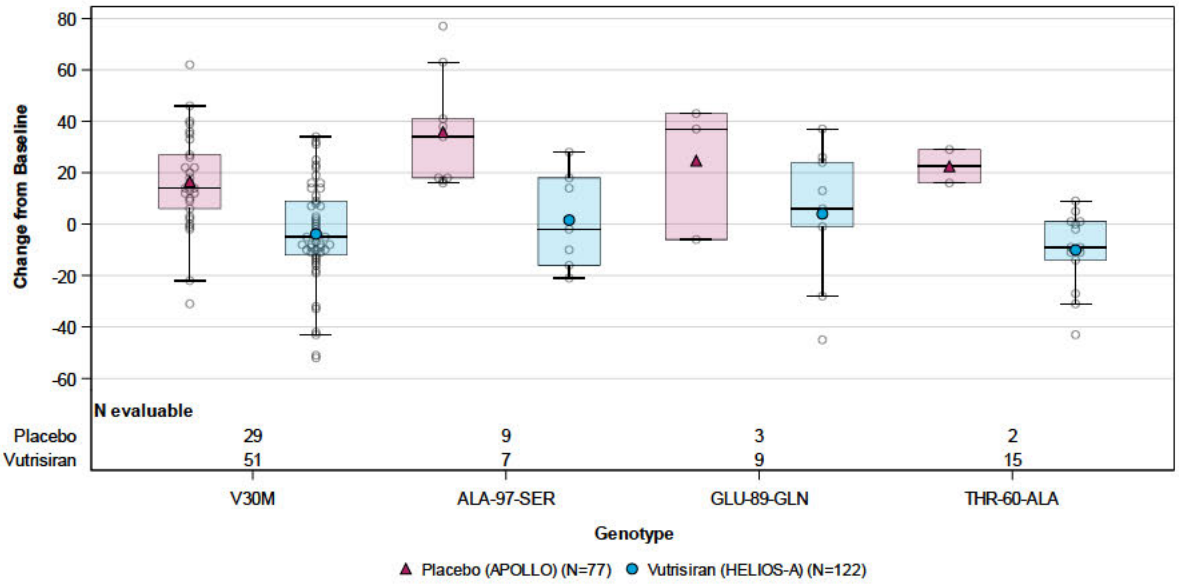
Abbreviations: mITT=modified intent-to-treat; Norfolk QoL-DN=Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; Q=quartile; SE=standard error.

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2 Figure 14.2.3.13.2

TTR 遺伝子型

図 2.7.3.2-27 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 2.7.3.2-25 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 2.7.3.2-27　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）



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：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:　[5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2, Figure 14.2.3.9.2.

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

パチシラン群に対するブトリシラン群の非劣性評価

Month 18 までの時間平均 TTR トラフ濃度の低下率（疑似中央値）は、ブトリシラン群で 84.7%、パチシラン群で 80.6%であった（表 2.7.3.2-43）。TTR 濃度の低下率の中央値の差（ブトリシラン群−パチシラン群）の 95%CI は 1.17～9.25 であり、下限値が−10%を上回ったため、パチシラン群に対するブトリシラン群の非劣性が示されたと結論付けられた。

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）

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

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

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

a Hodges-Lehmann（1 標本）の中央値。

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

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2 Table 14.2.1.6

同じ解析方法を用いた感度分析で、ブトリシラン群（HELIOS-A 試験）と統合したパチシラン群（HELIOS-A 試験及び APOLLO 試験）との間で Month 18 までの血清中 TTR 濃度の低下率を比較し

た（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.2.2.8 参照）。感度分析でも一貫した結果が得られ、非劣性解析結果の頑健性が確認された。

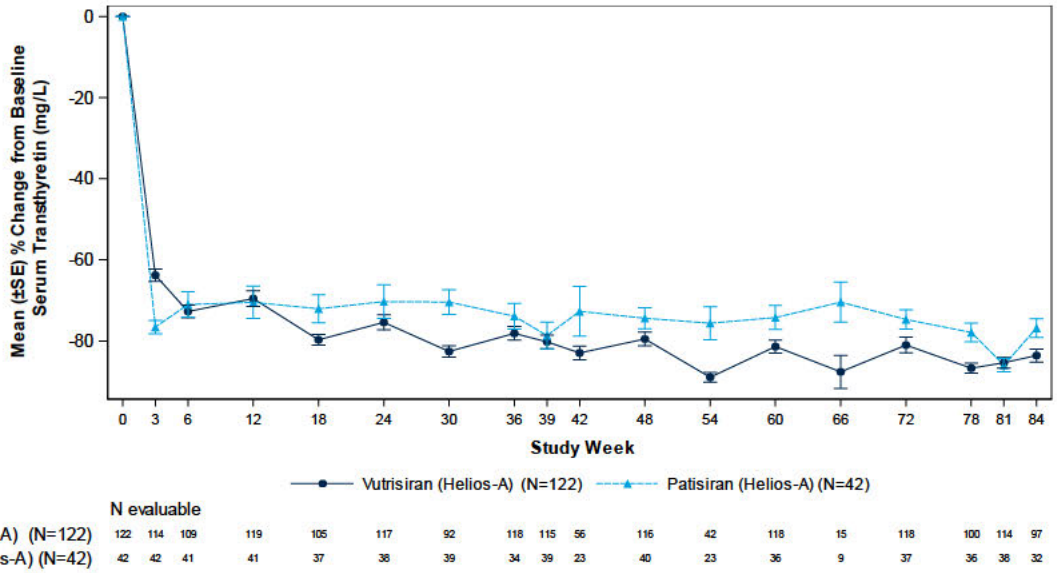
血清中 TTR 濃度の低下率の推移

ブトリシラン群で、ベースラインの TTR 濃度の中央値は 203.2 mg/L（範囲：58.4～343.2 mg/L）であった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.2.5.16）。ブトリシラン投与後、TTR 濃度は速やかに低下し、Week 3 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 の低下率（中央値）は定常状態に近い 74.2%であった（図 2.7.3.2-28）。ブトリシラン q3M 投与によって更なる TTR 濃度低下が認められ、Week 60～Week 72 の定常状態で、ピーク時 TTR 濃度低下率（Week 66）、トラフ時 TTR 濃度低下率（Week 72）及び時間平均 TTR 濃度低下率（Week 60～Week 72 の各時点の平均値）はそれぞれ 91.6%、86.2%及び 86.9%であった（いずれも中央値）（表 2.7.3.2-44）。Month 18 では、Month 9 時点（表 2.7.3.2-15）と比較して更なる TTR 濃度の低下が認められた。Week 78 のピーク時 TTR 濃度低下率（90.8%）は Week 66 の低下率と同程度であったことから、Week 66 までに定常状態に達していたことが示された（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.2.5.16）。

パチシラン群で、ベースラインの TTR 濃度の中央値は 203.9 mg/L（範囲：71.0～353.2 mg/L）であった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.2.5.16）。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 濃度低下率はそれぞれ 88.3%、78.2%及び 81.5%であり（いずれも中央値）（表 2.7.3.2-44）、Month 9 時点（表 2.7.3.2-15）と同程度であった。

TTR 濃度の低下率はブトリシラン群とパチシラン群で同程度であったものの、ピーク・トラフ変動（中央値）はパチシラン群（Δ=10.1%）と比較してブトリシラン群（Δ=5.4%）で顕著に小さかった（表 2.7.3.2-44）。

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）



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

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

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2 Figure 14.2.5.1.2

表 2.7.3.2-44　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）

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

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

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

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

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

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

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

ブトリシラン群では、5 例の Month 18 までの平均 TTR 濃度低下率が 46.37%（ブトリシラン群の平均値［78.01］−SD［15.82］× 2）未満であった（被験者番号[redacted]が 36.5%の低下、被験者番号[redacted]が 1.4%の上昇、被験者番号[redacted]が 42.3%の低下、被験者番号[redacted]が 43.5%の低下、被験者番号[redacted]が 45.1%の低下、[5.3.5.1-2] Study 002 CSR2 Table 14.2.5.17.1、Listing 16.2.6.7.1）。

これら 5 例の被験者はいずれも ADA 陰性であり（[5.3.5.1-2] Study 002 CSR2 Listing 16.2.10.2.1）、Month 18 までのすべての投与を完了した（[5.3.5.1-2] Study 002 CSR2 Listing 16.2.5.1）。1 例（被験者番号[redacted]）で、ベースラインの平均 TTR 濃度が 114.31 mg/L（スクリーニング時［Visit 3］の 222.34 mg/L と Day 1 の 6.27 mg/L［異常低値］の平均値）、Month 9 の TTR 濃度が 141.77 mg/L（異常高値）であった（[5.3.5.1-2] Study 002 CSR2 Listing 16.2.6.6）。これらの一貫性のない測定値が得られた理由は不明である。検体が入れ替わった可能性が考えられたが、治験依頼者は確認することができなかった。その他の 4 例のベースライン

の TTR 濃度はブトリシラン群の平均値に近い値であった（[5.3.5.1-2] Study 002 CSR2 Table 14.2.5.16）。

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 18 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（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.2.5.17.1 参照）。

Month 18 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（78.0%［78 例］）と比較して女性被験者（88.6%［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（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.2.5.17.1 参照）。

TTR 遺伝子型別の平均 TTR 濃度低下率については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Figure 14.2.5.2 を参照のこと。

TTR 濃度の来院ごとのベースラインからの変化量及び変化率については[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.2.5.16、Figure 14.2.5.1、被験者ごとのベースラインからの変化量及び変化率の推移については[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Figure 14.2.5.1.1、Listing 16.2.6.6 を参照のこと。これらの帳票には、継続投与期にブトリシランを投与された被験者のデータも含まれており、継続投与期に TTR 濃度低下が持続することが示された。

2.7.3.2.2.11 パチシラン（実薬対象群）の結果

HELIOS-A 試験ではブトリシラン群とパチシラン群で一貫した有効性が認められた。両投与群で Month 18 にニューロパチー（mNIS+7）、QoL（Norfolk QoL-DN スコア）、mBMI 及び R-ODS スコアを含む副次評価項目で認められた有効性は、APOLLO 試験のパチシラン群で認められた有効性と一貫していた（表 2.7.3.2-45）。

総合すると、これらの Month 18 の結果からも、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、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、11 項を参照のこと。

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）

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

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

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

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

Sources:　[5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2, Table 14.2.1.1.2, Table 14.2.1.2.2, Table 14.2.1.3.2, Table 14.2.1.4.1, and Table 14.2.1.5.1; [5.3.5.4-1] APOLLO study, Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.2.1, and Table 14.2.1.5.1; [5.3.5.3-3] HELIOS-A Study JP2, Table 14.2.1.4 and Table 14.2.1.10.

2.7.3.2.2.12　抗薬物抗体

ベースライン（Day 1）、Day 22、Day 85、Day 169、Day 253、Day 337、Day 505 及び Month 18 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。

（1）　抗薬物抗体の発現割合

すべての被験者でベースライン又はベースライン後の ADA 検査結果が得られた。18 ヵ月間の投与期に、治療下で発現した ADA の発現割合はブトリシラン群で 3.3%（121 例中 4 例、被験者番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）であった（表 2.7.3.2-46）。いずれの ADA 陽性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（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試

験 CSR2、Listing 16.2.10.2.1 参照）。1 例（0.8%、被験者番号 [redacted]）がベースライン時（Day 1）に ADA 陽性であり、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。本被験者の抗体価は治験期間を通して 50～100 であった。

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）

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

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

a ベースラインの ADA 検査結果が非欠測であった被験者数。

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

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

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

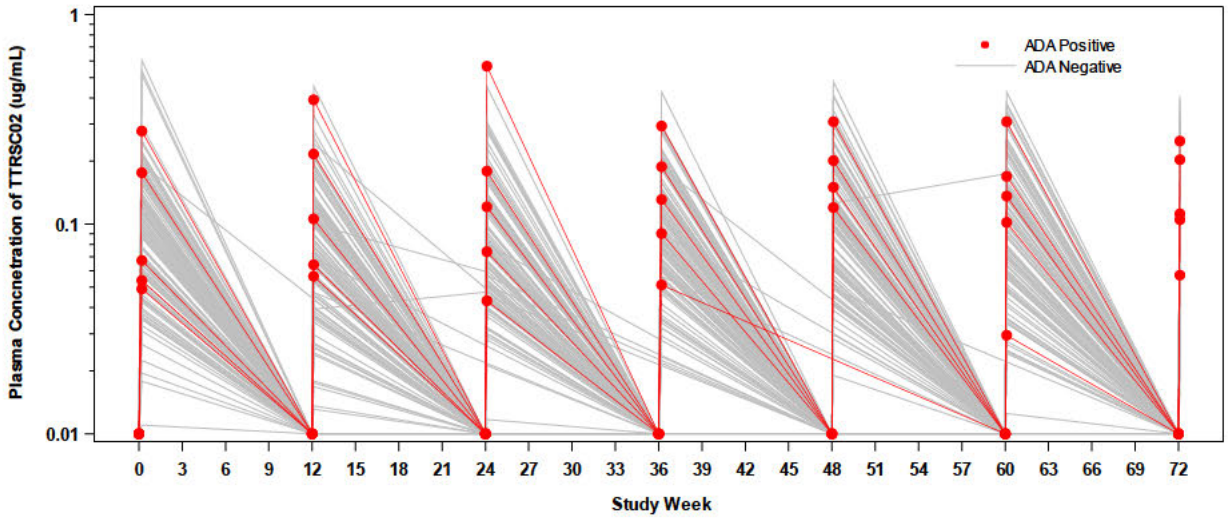
来院ごとの発現割合及び抗体価の記述統計量については、それぞれ[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.4.5（18 ヵ月間の投与期）及び[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.4.5.1（継続投与期）を参照のこと。投与期のブトリシラン群の被験者で、継続投与期にブトリシラン投与を継続した被験者 1 例（被験者番号 [redacted]）で、継続投与期に ADA 陽性が認められ、治療下で発現した ADA と判断された。本被験者の抗体価は低く（50）、一過性であり、その次の来院時には陰性となった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.10.2.1 参照）。

被験者ごとの ADA の検査結果については[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.10.1.1、ADA 陽性被験者の検査結果については[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.10.2.1 を参照のこと。

(2)　抗薬物抗体が薬物動態に及ぼす影響

ADA がブトリシランの PK に及ぼす影響を、Day 1 及び Day 253 に評価した。ブトリシラン群の ADA 陽性被験者の血漿中ブトリシラン濃度を図 2.7.3.2-29 に示す。ベースライン後のすべての評価時点で ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者の血漿中ブトリシラン濃度は同程度であった。

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）



Abbreviations: ADA=anti-drug antibody; LLOQ=lower limit of quantification; PK=pharmacokinetic; 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 4 例と、ベースライン時及びベースライン後の 1 時点以上で陽性を示した 1 例が含まれる。定量下限未満の濃度であった場合、定量下限値として示す。

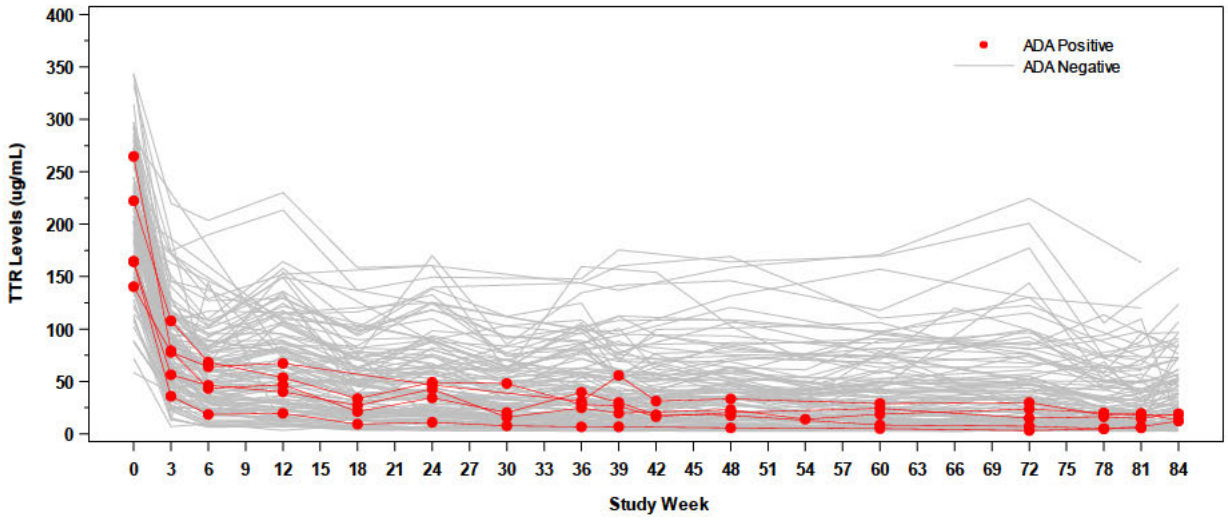
Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2 Figure 14.4.7.1

(3) 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 5 例の血清中 TTR 濃度は ADA 陰性被験者と同程度であり、ADA はブトリシランの PD に影響を及ぼさないことが示された（図 2.7.3.2-30）。

Month 18 までの ADA 状態別のベースラインからの血清中 TTR 濃度低下率については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.2.5.17.1 を参照のこと。

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）



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

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 4 例と、ベースライン時及びベースライン後の 1 時点以上で陽性を示した 1 例が含まれる。

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

（4） 抗薬物抗体が有効性に及ぼす影響

Month 18 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 2.7.3.2-47）、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 2.7.3.2-47 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）

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

Abbreviations: ADA=anti-drug antibody; COVID-19=coronavirus disease 2019; hATTR amyloidosis=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 4 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。

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

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

治験実施計画書改訂 2 版で、COVID-19 パンデミックのために有効性評価が実施できない場合、欠測データを最小限にするために、有効性評価可能期間を予定された評価時点から最長 6 ヵ月以内に延長した。

COVID-19 パンデミックのために遅延した評価のデータを有効性の解析に含めた。COVID-19 パンデミックの影響を軽減するため、Month 18 の有効性 PP 集団を対象として、MMRM モデルを用いて副次評価項目である mNIS+7 及び Norfolk QoL-DN スコアの追加解析を実施した。

Month 18 の有効性 PP 集団から除外された被験者の一覧表については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.3.2.1 を参照のこと。

mNIS+7 に対する COVID-19 の影響

Month 18 の有効性 PP 集団を対象として、COVID-19 パンデミックによる制限に関連した有効性評価来院の遅延が mNIS+7 に及ぼす影響を評価した結果、Month 18 の主要解析と一貫した結果が得られ、COVID-19 パンデミックが mNIS+7 データの解釈に影響を及ぼさないことが示された（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.2.3.4.2）。

Norfolk QoL-DN スコアに対する COVID-19 の影響

Month 18 の有効性 PP 集団を対象として、COVID-19 パンデミックによる制限に関連した有効性評価来院の遅延が Norfolk QoL-DN スコアに及ぼす影響を評価した結果、Month 18 の主要解析と一貫した結果が得られ、COVID-19 パンデミックが Norfolk QoL-DN スコアデータの解釈に影響を及ぼさないことが示された（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.2.3.8.2）。

また、COVID-19 パンデミックは QoL にさまざまな側面（感染、パンデミックによる不安及びストレス、雇用機会の損失、ソーシャルディスタンス及び公共の場の閉鎖による身体活動や社会的交流の途絶など）で影響を及ぼす可能性があるため、COVID-19 パンデミックに関連して QoL に認められた特定の影響について追加情報を収集した（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、

Listing 16.2.10.5）。Month 18 の主要解析で、QoL への COVID-19 パンデミックの影響を報告した被験者に対して、Norfolk QoL-DN の合計スコア及び身体機能／大径線維ドメインのスコアの算出を補正した。補正の詳細については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 SAP を参照のこと。

COVID-19 パンデミックに関連した QoL の変化が Norfolk QoL-DN スコアに及ぼす影響を、mITT 集団を対象とした未補正の解析によって評価した結果、Month 18 の主要解析と一貫した結果が得られ、COVID-19 パンデミックに関連した QoL の変化が Month 18 の Norfolk QoL-DN スコアの結果の解釈に及ぼす影響は最小限であることが示唆された（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.2.2.7.2）。

Month 9 解析時に欠測であり、Month 18 解析時に Month 9 のデータが解析に含まれた被験者データ

治験実施計画書の改訂及び COVID-19 パンデミックに関連したリスク低減対策による治験依頼者の最大限の努力にもかかわらず、ブトリシラン群の 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）及びパチシラン群の 4 例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）が Month 9 の解析のための中間データカットオフ時点までに Month 9 のすべての有効性評価来院を完了できなかった。COVID-19 パンデミックに関連した不確実な状況が続いており、地域ごとのロックダウンや被験者の行動制限のために有効性評価を実施できる時期が確定できないことを考慮して、計画どおりデータベースを固定した。Month 9 解析時に Month 9 の有効性評価来院を完了できなかった 6 例の被験者は、COVID-19 パンデミックのために延長された 6 ヵ月の評価可能期間内に Month 9 の有効性評価を完了し、Month 18 解析時に Month 9 のデータが解析に含まれた。

2.7.3.2.2.14 日本人被験者の結果

（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（4 例）及びパチシラン群（3 例）に無作為に割り付けられたすべての日本人被験者が HELIOS-A 試験を継続中であった（[5.3.5.3-3] HELIOS-A 試験 JP2 Table 14.1.1.1.1s）。

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、2.7.3.2.1.12（1）項に示した。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 1 例（25.0%）に変更された（[5.3.5.3-3] HELIOS-A 試験 JP2 Table 14.1.3.1s 参照）。

（2） 曝露状況

Month 18 の中間データカットオフ日時点で、ブトリシラン群の日本人被験者での投与期間の中央値は 18.9 ヵ月（範囲：18.5～19.4 ヵ月）であり、累積曝露期間は 6.3 人年であった（[5.3.5.3-3] HELIOS-A 試験 JP2 Table 14.1.9.1.1s 参照）。

（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

全体集団の結果と一貫して、Month 18 にブトリシラン群の日本人被験者でニューロパチーの改善がみられ、mNIS+7 のベースラインからの平均変化量は−6.94 ポイントであった。一方、プラセボ群

（APOLLO 試験）の日本人被験者ではニューロパチーの悪化がみられ、mNIS+7 のベースラインからの平均変化量は+18.77 ポイントであった（表 2.7.3.2-48）。

日本人被験者での mNIS+7 の各コンポーネントの結果については、[5.3.5.3-3] HELIOS-A 試験 JP2 Table 14.2.3.2.2s を参照のこと。

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）

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 18	Actual	n	4	4
		Mean (SD)	85.77 (16.39)	42.00 (26.63)
		SE	8.19	13.32
		Median	93.75	32.75
		Min, Max	61.2, 94.4	21.5, 81.0
	Change from baseline	N	4	4
		Mean (SD)	18.77 (3.67)	−6.94 (10.08)
		SE	1.84	5.04
		Median	18.88	−6.63
		Min, Max	−14.2, 23.1	−17.5, 3.0

Abbreviations: COVID-19=coronavirus disease 2019; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); Max=maximum; MI=multiple imputation; 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: [5.3.5.3-3] HELIOS-A Study JP2 Table 14.2.1.1.2S

（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

全体集団の結果と一貫して、Month 18 にブトリシラン群の日本人被験者で 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−12.8 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+7.0 ポイントであった（表 2.7.3.2-49）。

日本人被験者での Norfolk QoL-DN スコアの各ドメインの結果については、[5.3.5.3-3] HELIOS-A 試験 JP2 Table 14.2.3.6.2s を参照のこと。Month 18 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 2.7.3.2-49 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）

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 18	Actual	n	4	4
		Mean (SD)	50.0 (20.6)	24.3 (19.5)
		SE	10.3	9.8
		Median	54.5	19.0
		Min, Max	24, 67	7, 52
	Change from baseline	n	4	4
		Mean (SD)	7.0 (9.6)	−12.8 (28.0)
		SE	4.8	14.0
		Median	6.0	−8.0
		Min, Max	−2, 18	−51, 16

Abbreviations: COVID-19=coronavirus disease 2019; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); Max=maximum; Min=minimum; mITT=modified intent-to-treat; 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（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 SAP 参照）。hATTR アミロイドーシスに対する各地域での標準治療の開始後、又は COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現時以降のデータを解析から除外した。

Source: [5.3.5.3-3] HELIOS-A Study JP2 14.2.1.2.2S

（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 0.123 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−0.110 m/s であった（表 2.7.3.2-50）。

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）

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 18	Actual	n	4	4
		Mean (SD)	0.581 (0.223)	1.132 (0.304)
		SE	0.112	0.152
		Median	0.643	1.193
		Min, Max	0.27, 0.77	0.71, 1.43
	Change from baseline	n	4	4
		Mean (SD)	−0.110 (0.162)	0.123 (0.056)
		SE	0.081	0.028
		Median	−0.169	0.113
		Min, Max	−0.23, 0.13	0.07, 0.20

Abbreviations: 10-MWT=10-meter walk test; COVID-19=coronavirus disease 2019; Max=maximum; Min=minimum; mITT=modified intent-to-treat; 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: [5.3.5.3-3] HELIOS-A Study JP2 14.2.1.3.2s

（6） 副次評価項目：Month 18 の mBMI のベースラインからの変化量

Month 18 に、ブトリシラン群の日本人被験者でベースラインからの栄養状態の改善がみられ、mBMI のベースラインからの平均変化量は 4.6 kg/m^2 × アルブミン（g/L）であった。一方、プラセボ群の日本人被験者では mBMI の悪化がみられ、mBMI のベースラインからの平均変化量は −111.0 kg/m^2 × アルブミン（g/L）であった（表 2.7.3.2-51）。

表 2.7.3.2-51 Month 18：mBMI（kg/m² × g/L）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	HELIOS-A
			Placebo (N=9)	Vutrisiran (N=4)
Baseline	Actual	N	9	4
		Mean (SD)	836.9 (209.0)	766.9 (163.3)
		Median	837.4	750.8
		Min, Max	569, 1203	589, 977
Month 18	Actual	n	5	4
		Mean (SD)	741.4 (194.3)	771.6 (110.5)
		SE	86.9	55.2
		Median	724.8	769.4
		Min, Max	570, 1050	652, 895
	Change from baseline	n	5	4
		Mean (SD)	−111.0 (53.4)	4.6 (62.8)
		SE	23.9	31.4
		Median	−132.9	18.6
		Min, Max	−152, −19	−82, 63

Abbreviations: COVID-19=coronavirus disease 2019; Max=maximum; mBMI=modified body mass index; Min=minimum; mITT=modified intent-to-treat; SD=standard deviation; SE=standard error.

注：mBMI=（体重［kg］／身長［m］²）×アルブミン（g/L）；値が大きいほど栄養状態が良好である。プラセボ群の Month 18 の評価には Day 547 の評価を用いた。COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現時以降のデータを解析から除外した。

Source: [5.3.5.3-3] HELIOS-A Study JP2 Table 14.2.1.4.1S

（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

Month 18 に、ブトリシラン群の日本人被験者で身体障害に改善がみられ、R-ODS スコアのベースラインからの平均変化量は 1.0 ポイントであった、一方、プラセボ群の日本人被験者では R-ODS スコアの悪化がみられ、R-ODS スコアのベースラインからの平均変化量は−7.5 ポイントであった（表 2.7.3.2-52）。

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）

Visit	Actual/ Change	Statistic	APOLLO	HELIOS-A
			Placebo (N=9)	Vutrisiran (N=4)
Baseline	Actual	N	8	4
		Mean (SD)	32.5 (5.1)	39.8 (10.4)
		Median	33.0	43.0
		Min, Max	24, 40	25, 48
Month 18	Actual	n	4	4
		Mean (SD)	23.5 (10.0)	40.8 (10.9)
		SE	5.0	5.4
		Median	26.0	45.0
		Min, Max	10, 32	25, 48
	Change from baseline	n	4	4
		Mean (SD)	−7.5 (5.5)	1.0 (1.2)
		SE	2.8	0.6
		Median	−7.0	1.0
		Min, Max	−14, −2	0, 2

Abbreviations: COVID-19=coronavirus disease 2019; Max=maximum; Min=minimum; mITT=modified intent-to-treat; R-ODS=Rasch-built Overall Disability Scale; SD=standard deviation; SE=standard error.

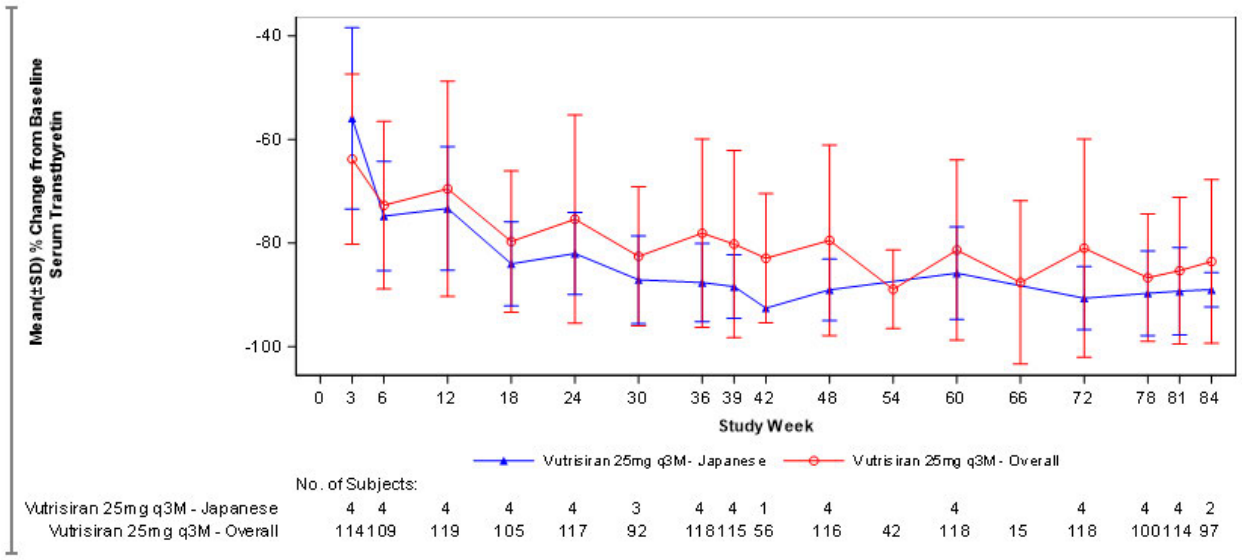
注：24 項目の障害に関する質問から構成され、スコアが大きいほど、障害の程度が低い（範囲：0～48 ポイント）。COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現時以降のデータを解析から除外した。

Source: [5.3.5.3-3] HELIOS-A Study JP2 Table 14.2.1.5.1s

（8） 薬力学的評価項目（副次評価項目）：Month 18 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た（図 2.7.3.2-31）。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 91.84%、89.77%及び 86.82%であった（表 2.7.3.2-53）。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 2.7.3.2-44）。

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）



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

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

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）

Parameter	Statistic	Vutrisiran (N=4)
Trough TTR % reduction[a]	N	4
	Mean (SD)	90.67 (6.10)
	Median (min, max)	89.77 (85.1, 98.1)
Peak TTR % reduction[b]	N	4
	Mean (SD)	89.72 (8.17)
	Median (min, max)	91.84 (78.1, 97.1)
Time-averaged TTR % reduction[c]	N	4
	Mean (SD)	88.26 (7.48)
	Median (min, max)	86.82 (81.9, 97.5)

Abbreviations:　max=maximum; min=minimum; 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 Week 72（Day 505）の検体

b Week 78 の検体

c Week 60（Day 421）～Week 72（Day 505）のトラフ値及び非トラフ値の平均値

Source:　[5.3.5.3-3] HELIOS-A Study JP2 Table 14.2.5.16S and 14.2.5.17.2S

(9)　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 3.3%（121 例中 4 例）であった（2.7.3.2.2.12（1）項）。ADA 陽性であった 4 例中 2 例は日本人被験者（被験者番号[redacted]、[redacted]）であった。いずれの被験者でも抗体価は低く（50）、一過性であった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 Listing 16.2.10.2.1、[5.3.5.3-3] HELIOS-A 試験 JP2 Table 14.4.5s 参照）。ADA は臨床的有効性の解析結果（2.7.3.2.2.14（3）～2.7.3.2.2.14（7）項）及び PD の解析結果（2.7.3.2.2.14（8）項）に影響を及ぼさなかった。

(10)　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（[5.3.5.3-3] HELIOS-A 試験 JP2 Table 14.5.1.1s、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、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。

2.7.3.2.2.15　有効性及び薬力学の結論

Month 18 の中間データカットオフ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 項に示した。Month 18 の中間データカットオフ日時点で、122 例がブトリシラン群に無作為化され、投与期に治験薬投与を中止した被験者は 5 例（4.1%）のみであった。

Month 18 の解析で評価したすべての副次評価項目（ニューロパチー［mNIS+7］、QoL［Norfolk QoL-DN スコア］、歩行速度［10-MWT 歩行速度］、栄養状態［mBMI］、身体障害［R-ODS スコア］）で、外部対照としたパチシランの第 III 相試験である APOLLO 試験のプラセボ群と比較して HELIOS-A 試験のブトリシラン群で有意な改善が認められた。また、血清中 TTR 濃度について、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が認められた。さらに、探索的評価項目の心臓バイオマーカー（NT-proBNP）にプラセボ群（APOLLO 試験）と比較してブトリシラン群で改善が認められ、計画されたコホートの大部分の被験者でテクネチウムの心臓への取込みにベースラインからの改善が認められた。事前に規定したすべての心エコーパラメータでプラセボ群と比較してブトリシラン群で改善傾向が認められた。

Month 18 の中間データカットオフ日時点で、HELIOS-A 試験のブトリシラン群に無作為化された日本人被験者 4 例（3.3%）全例が試験を継続中であった。ブトリシラン群の日本人被験者で mNIS+7、Norfolk QoL-DN スコア、10-MWT 歩行速度、mBMI 及び R-ODS スコア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、Month 18 時点で低下が持続しており、全体集団のブトリシラン群での結果と一貫していた。全体として、日本人被験者の臨床的有効性及び PD の結果は全体集団の結果と一貫していた。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 有効性

2.7.3.1.3.4 項に記載したように、本申請では、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に実施した一つのピボタル第 III 相試験の結果に主に基づいてブトリシランの有効性を示している。HELIOS-A 試験で事前に規定した解析の一環として、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、結果を 2.7.3.2 項に示した。

複数の治験間で有効性データの併合及びその他の比較は行っていない。

2.7.3.3.2 薬力学

001 試験でブトリシラン 25 mg を投与された被験者と HELIOS-A 試験の被験者との間で、血清中 TTR 濃度低下に対するブトリシランの PD 効果を比較した。

全体集団でのベースラインの TTR 濃度（中央値）は、hATTR アミロイドーシス患者（203 mg/L）と比較して健康被験者（275 mg/L）でわずかに高かった（[5.3.3.1-1] 001 試験 CSR、Table 14.4.3.1、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.2.5.16 参照）。ブトリシラン 25 mg の PD 効果は 001 試験と HELIOS-A 試験で同程度であり、投与 90 日後の TTR 濃度のベースラインからの低下率（中央値）は 001 試験で 81.8%、HELIOS-A 試験で 73.6%であった。HELIOS-A 試験ではブトリシラン 25 mg q3M 投与によって更なる TTR 濃度低下が認められ、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 濃度低下率はそれぞれ 86.5%、84.8%及び 83.6%であった（表 2.7.3.2-15）。

日本人被験者及び非日本人被験者で認められた血清中 TTR 濃度に対するブトリシランの PD 効果は、001 試験と HELIOS-A 試験でおおむね類似していた（[2.7.2.3.6.2（2）]項、図 2.7.2.3-24 参照）。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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[2.7.2.3.8]項に要約する。

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囲の用量（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%と予想され、APOLLO 試験のパチシラン群で得られたトラフ時 TTR 濃度低下率（中央値 81%）と同程度であった。APOLLO 試験で、mNIS+7 のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）がプラセボ群では Month 9 に 14.0 ポイント、Month 18 に 28.0 ポイントであったのに対し、パチシラン群では Month 9 に−2.0 ポイント、Month 18 に−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 [23]。

ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者を対象とした HELIOS-A 試験では、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の適切性が確認された。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許容可能な安全性プロファイルを示した。

総合すると、001 試験及び HELIOS-A 試験の結果、並びに両治験を併合した母集団 PK 解析、母集団 PK/PD 解析及び疾患進行解析の結果から、ブトリシランの推奨投与レジメンである 25 mg q3M 投与の妥当性が裏付けられる。推奨投与レジメンによってポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者に対する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。

また、ブトリシラン 25 mg q3M 投与レジメンでの日本人被験者の PK、PD、有効性及び安全性に、全体集団との臨床的に重要な違いは認められず、ブトリシラン 25 mg q3M 投与レジメンは hATTR アミロイドーシス日本人患者にも適用可能であり、推奨されることが示された（[2.7.2.3.6.2]項、[2.7.4.5.1.1（2）]項参照）。

HELIOS-A 試験の Month 18 の解析結果からも、推奨投与レジメンが支持された。001 試験及び HELIOS-A 試験の結果、並びに Month 18 のデータに基づき更新した母集団 PK 解析（[5.3.3.5-2]「Population Pharmacokinetic Modeling Report (Month 18) of Vutrisiran in Healthy Subjects and Patients with Hereditary Transthyretin-mediated (hATTR) Amyloidosis」参照）、母集団 PK/PD 解析（[5.3.4.2-5]「Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Modeling Report (Month 18) of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Healthy Subjects and hATTR Amyloidosis Patients with Polyneuropathy」参照）及び疾患進行解析（[5.3.4.2-4]「Disease Progression Analysis Report (Month 18) of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis」参照）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 投与の妥当性が裏付けられた。更新データセットを用いた母集団 PK/PD 解析及び疾患進行解析の最終モデルで新たな共変量は特定されず、Month 9 解析時と同じ共変量が有意な影響を及ぼす共変量として特定された。

また、Month 18 の解析結果でも、ブトリシラン 25 mg q3M 投与レジメンでの日本人被験者の PD、有効性及び安全性に、全体集団との臨床的に重要な違いは認められなかった。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

RNAi 治療薬による hATTR アミロイドーシスの治療仮説として、根本的な病因となるタンパク質である TTR タンパク質産生の抑制によって循環血中の TTR 濃度が低下する結果、さまざまな臓器でのアミロイドの沈着及び蓄積が抑制され、既存の沈着が除去されて[58, 59]、疾患症状の進行抑制又は改善に至ると考えられる。このように、持続的かつ長期にわたる TTR 濃度低下によって、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシスの臨床症状の持続的な軽減が期待される。

予想されたとおり、HELIOS-A 試験で hATTR アミロイドーシス患者にブトリシランを 9 ヵ月間投与したとき、血清中 TTR 濃度が顕著かつ持続的に低下し、多様な疾患症状及び患者の転帰に対する重要なベネフィットが認められた。ブトリシランの継続的な投与によって血清中 TTR 濃度が持続的に低下し、それに伴って臨床的ベネフィットが持続することが期待される。以下に詳述するとおり、期待される持続的な有効性は、ブトリシランで認められているデータ、モデリングから予測されるデータ、パチシランで認められた長期的な PD 効果及び有効性（mNIS+7 の改善が 36 ヵ月間持続）によって裏付けられている（2.7.3.1.3.4 項）[22]。

第 I 相試験（001 試験）で、ブトリシランが持続的に TTR 濃度を低下させることが示された。001 試験では、ブトリシラン単回投与 10 ヵ月後まで用量依存的で持続的な TTR 濃度低下が認められた（[2.7.2]、図 2.7.2.2-3 参照）。HELIOS-A 試験では、ブトリシラン 25 mg q3M の反復投与によって TTR 濃度のベースラインからの低下が認められ、Month 9 の解析時の定常状態でのピーク時 TTR 濃度低下率、トラフ時 TTR 濃度低下率及び時間平均 TTR 濃度低下率（Month 6～Month 9 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）。HELIOS-A 試験で Month 9 までに認められたブトリシランによる TTR 濃度低下及び臨床的ベネフィットは、HELIOS-A 試験のパチシラン群（実薬対照群）及び APOLLO 試験のパチシラン群で同期間に認められた TTR 濃度低下及び臨床的ベネフィットと同程度であった[23]。

本申請で示す PK/PD モデリング及び疾患進行モデリングから、推奨投与レジメンであるブトリシラン 25 mg q3M の継続投与によって持続的な TTR 濃度低下が認められるという予測が裏付けられている（[5.3.4.2-2]「Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Healthy Subjects and hATTR Amyloidosis Patients with Polyneuropathy」参照）。ブトリシラン 25 mg q3M 投与レジメンによる TTR 濃度低下プロファイルの推移を予測するため、PK/PD 最終モデルを用いてシミュレーションを行った。その結果、ブトリシラン 25 mg q3M 投与レジメンで、Month 18 の定常状態でのピーク時 TTR 濃度低下率及びトラフ時 TTR 濃度低下率はそれぞれ 87.0%及び 85.1%であり、Month 9 での低下率（それぞれ 86.5%及び 84.8%）と同程度で維持されると予測された。これらの TTR 濃度低下率は、APOLLO 試験のパチシラン群で Month 18 に認められたトラフ時 TTR 濃度低下率の中央値（81.2%）と同程度又はわずかに高かった[23]。さらに、疾患進

行モデルに基づき、ブトリシランによって持続的に TTR 濃度が低下する結果、Month 18 の mNIS+7（中央値）はベースラインから 2.15 ポイント低下すると予測された（[5.3.4.2-1]「Disease Progression Analysis of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis」参照）。要約すると、PK/PD モデリング及び疾患進行モデリングでの予測から、ブトリシランを推奨投与レジメンである 25 mg q3M で継続投与することによって、持続的な TTR 濃度低下とそれに伴う有効性が示された。

さらに、パチシランの長期試験で、血清中 TTR 濃度低下が持続することによって持続的な臨床的ベネフィットが得られるという仮説が確認されている。パチシランのオープンラベル継続投与試験（ALN-TTR02-003 試験及び ALN-TTR02-006 試験）で、パチシランによる持続的な TTR 濃度低下、並びに mNIS+7、Norfolk QoL-DN スコア及びその他の評価項目の臨床的な改善が示され、プラセボ対照試験である APOLLO 試験の結果とも一貫していた [22, 27]。ALN-TTR02-006 試験のデータから、少なくとも 36 ヵ月間の投与期間を通して有効性が維持されることが示された [22]。ブトリシランとパチシランで TTR の減少を標的とする作用機序が類似していることから、ブトリシランでも Month 9 を超える長期投与によって長期にわたる臨床的ベネフィットが得られると予測された。

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

Month 18 までブトリシランを 25 mg q3M で反復投与したときのピーク時 TTR 濃度低下率（Week 66）、トラフ時 TTR 濃度低下率（Week 72）及び時間平均 TTR 濃度低下率（Week 60～Week 72）はそれぞれ 91.6%、86.2%及び 86.9%であった（いずれも中央値）。Month 18 までの TTR 濃度の低下率について、パチシラン群（HELIOS-A 試験の実薬同時対照群）に対するブトリシラン群の非劣性が示され、したがって有効性評価項目の結果も両投与群で同様であった。また、HELIOS-A 試験のブトリシラン群で Month 18 までに認められた TTR 濃度の低下及び臨床的ベネフィットは、APOLLO 試験のパチシラン群で同期間に認められた結果と同程度であった [23]。

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

2.7.3.6 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. Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS - The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. Curr Med Res Opin. 2013;29(1):63-76.

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

9. Parman Y, Adams D, Obici L, Galan L, Guergueltcheva V, Suhr OB, et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. Curr Opin Neurol. 2016;29 Suppl 1:S3-13.

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

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

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

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

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

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

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

17. Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, Zeldenrust S, Skinner M, Kim AY, et al. Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). Am Heart J. 2012;164(2):222-8.e1.

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

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

20. 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.

21. 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.

22. Adams D, Polydefkis M, Gonzalez-Duarte A, Wixner J, Kristen AV, Schmidt HH, et al. Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study. Lancet Neurol. 2021;20(1):49-59.

23. 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.

24. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med. 2018;379(1):22-31.

25. de Souza Cavalcanti J, de Paula Ferreira JL, Vidal JE, de Souza Guimaraes PM, Moreira DH, de Macedo Brigido LF, et al. HIV-1-infected patients with advanced disease failing a raltegravir-containing salvage regimen in Sao Paulo, Brazil. Int J Antimicrob Agents. 2014;43(3):287-91.

26. Morales DR, Conover MM, You SC, Pratt N, Kostka K, Duarte-Salles T, et al. Renin-angiotensin system blockers and susceptibility to COVID-19: an international, open science, cohort analysis. Lancet Digit Health. 2020 Dec 17.

27. Coelho T, Adams D, Conceicao I, Waddington-Cruz M, Schmidt HH, Buades J, et al. A phase II, open-label, extension study of long-term patisiran treatment in patients with hereditary transthyretin-mediated (hATTR) amyloidosis. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):179.

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

29. Adams D, Coelho T, Obici L, Merlini G, Mincheva Z, Suanprasert N, et al. Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy: a multinational natural history study. Neurology. 2015;85(8):675-82.

30. Dyck PJB, Gonzalez-Duarte A, Obici L, Polydefkis M, Wiesman JF, Antonino I, et al. Development of measures of polyneuropathy impairment in hATTR amyloidosis: From NIS to mNIS+7. J Neurol Sci. 2019;405:116424.

31. Vinik EJ, Hayes RP, Oglesby A, Bastyr E, Barlow P, Ford-Molvik SL, et al. The development and validation of the Norfolk QOL-DN, a new measure of patients' perception of the effects of diabetes and diabetic neuropathy. Diabetes Technol Ther. 2005;7(3):497-508.

32. Vinik EJ, Vinik AI, Paulson JF, Merkies ISJ, Packman J, Grogan DR, et al. Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2014;19(2):104-14.

33. Boyd A, Casselini C, Vinik E, Vinik A. Quality of life and objective measures of diabetic neuropathy in a prospective placebo-controlled trial of ruboxistaurin and topiramate. J Diabetes Sci Technol. 2011;5(3):714-22.

34. Coelho T, Vinik A, Vinik EJ, Tripp T, Packman J, Grogan DR. Clinical measures in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Muscle Nerve. 2017;55(3):323-32.

35. Dalgas U, Severinsen K, Overgaard K. Relations between 6 minute walking distance and 10 meter walking speed in patients with multiple sclerosis and stroke. Arch Phys Med Rehabil. 2012;93(7):1167-72.

36. Oberg T, Karsznia A, Oberg K. Basic gait parameters: reference data for normal subjects, 10-79 years of age. J Rehabil Res Dev. 1993;30(2):210-23.

37. Middleton A, Fritz SL, Lusardi M. Walking speed: the functional vital sign. J Aging Phys Act. 2015;23(2):314-22.

38. Perera S, Mody SH, Woodman RC, Studenski SA. Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults. J Am Geriatr Soc. 2006;54(5):743-9.

39. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, et al. Gait speed and survival in older adults. JAMA. 2011;305(1):50-8.

40. Suhr O, Danielsson A, Holmgren G, Steen L. Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. J Intern Med. 1994;235(5):479-85.

41. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. Ann Med. 2015;47(8):625-38.

42. van Nes SI, Vanhoutte EK, van Doorn PA, Hermans M, Bakkers M, Kuitwaard K, et al. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. Neurology. 2011;76(4):337-45.

43. Alabdali M, Abraham A, Alsulaiman A, Breiner A, Barnett C, Katzberg HD, et al. Clinical characteristics, and impairment and disability scale scores for different CIDP Disease Activity Status classes. J Neurol Sci. 2017;372:223-7.

44. Binda D, Vanhoutte EK, Cavaletti G, Cornblath DR, Postma TJ, Frigeni B, et al. Rasch-built Overall Disability Scale for patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN-R-ODS). Eur J Cancer. 2013;49(13):2910-8.

45. Pruppers MHJ, Merkies ISJ, Faber CG, Da Silva AM, Costa V, Coelho T. The Val30Met familial amyloid polyneuropathy specific Rasch-built overall disability scale (FAP-RODS©). J Peripher Nerv Syst. 2015;20(3):319-27.

46. Vanhoutte EK, Faber CG, van Nes SI, Cats EA, Van der Pol WL, Gorson KC, et al. Rasch-built Overall Disability Scale for Multifocal motor neuropathy (MMN-RODS©). J Peripher Nerv Syst. 2015;20(3):296-305.

47. Regnault A, Denoncourt RN, Strahs A, Agarwal S, Marquis P,Cano S, editors. Measurement Properties of the Rasch-Built Overall Disability Scale in Patients with Hereditary ATTR Amyloidosis with Polyneuropathy. ISPOR 22nd Annual International Meeting; 2017; Boston, MA, USA: Scientific Presentations Database.

48. Damy T, Jaccard A, Guellich A, Lavergne D, Galat A, Deux JF, et al. Identification of prognostic markers in transthyretin and AL cardiac amyloidosis. Amyloid. 2016;23(3):194-202.

49. Kristen AV, Maurer MS, Rapezzi C, Mundayat R, Suhr OB, Damy T, et al. Impact of genotype and phenotype on cardiac biomarkers in patients with transthyretin amyloidosis - Report from the Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS). PLoS One. 2017;12(4):e0173086.

50. Merlini G, Lousada I, Ando Y, Dispenzieri A, Gertz MA, Grogan M, et al. Rationale, application and clinical qualification for NT-proBNP as a surrogate end point in pivotal clinical trials in patients with AL amyloidosis. Leukemia. 2016;30(10):1979-86.

51. Suanprasert N, Berk JL, Benson MD, Dyck PJB, Klein CJ, Gollob JA, et al. Retrospective study of a TTR FAP cohort to modify NIS+7 for therapeutic trials. J Neurol Sci. 2014;344(1-2):121-8.

52. Devlin NJ, Brooks R. EQ-5D and the EuroQol Group: Past, Present and Future. Appl Health Econ Health Policy. 2017;15(2):127-37.

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

54. Coutinho P, DeSilva A, Lima J, Barbosa A. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy: review of 483 cases. In: Glenner G, Pinho P, Costa E, Falcao de Frietas A, editors. Amyloid and Amyloidosis: Excerpta Medica. Amsterdam. 1980. p.88-98.

55. Yamamoto S, Wilczek HE, Nowak G, Larsson M, Oksanen A, Iwata T, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP): a single-center experience over 16 years. Am J Transplant. 2007;7(11):2597-604.

56. Adams D. Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy. Ther Adv Neurol Disord. 2013;6(2):129-39.

57. Coelho T, Merlini G, Bulawa CE, Fleming JA, Judge DP, Kelly JW, et al. Mechanism of Action and Clinical Application of Tafamidis in Hereditary Transthyretin Amyloidosis. Neurol Ther. 2016;5(1):1-25.

58. Haagsma EB, Van Gameren II, Bijzet J, Posthumus MD, Hazenberg BPC. 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.

59. 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.

60. Castano A, DeLuca A, Weinberg R, Pozniakoff T, Blaner WS, Pirmohamed A, et al. Serial scanning with technetium pyrophosphate (^{99m}Tc-PYP) in advanced ATTR cardiac amyloidosis. J Nucl Cardiol. 2016;23(6):1355-63.

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

62. Rapezzi C, Guidalotti P, Salvi F, Riva L, Perugini E. Usefulness of 99mTc-DPD scintigraphy in cardiac amyloidosis. J Am Coll Cardiol. 2008;51(15):1509-10; author reply 1510.

63. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Longhi S, Pettinato C, Leone O, et al. Usefulness and limitations of 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011;38(3):470-8.

64. Ross JC, Hutt DF, Burniston M, Page J, Steeden JA, Gillmore JD, et al. Quantitation of ^{99m}Tc-DPD uptake in patients with transthyretin-related cardiac amyloidosis. Amyloid. 2018;25(3):203-10.

65. Hutt DF, Fontana M, Burniston M, Quigley AM, Petrie A, Ross JC, et al. Prognostic utility of the Perugini grading of 99mTc-DPD scintigraphy in transthyretin (ATTR) amyloidosis and its relationship with skeletal muscle and soft tissue amyloid. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;18(12):1344-50.

66. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. J Am Coll Cardiol. 2005;46(6):1076-84.

2.7.3.7 付録

2.7.3.7.1 mNIS+7 のコンポーネントーNIS-W、NIS-R 及び NCS

NIS-W、NIS-R 及び NCS のコンポーネントとスコアリングに関する情報を下表に示す。

表 2.7.3.7-1 NIS-W コンポーネント

Cranial Nerve Components	Muscle Weakness Components	
	Upper body and limb	**Lower Limb**
3rd, 6th, facial weakness, palate weakness, tongue weakness	Respiratory	Hip flexion/extension
	Neck flexion	Knee flexion/extension
	Shoulder abduction	Ankle dorsiflexion/plantar flexion
	Elbow flexion/extension	Toe extension/flexion
	Brachioradialis	
	Wrist flexion/extension	
	Finger flexion/spread	
	Thumb abduction	

Abbreviations: NIS-W=Neurologic Impairment Score Weakness.

注：0（正常）、1（25%低下）、2（50%低下）、3（75%低下）、3.25（重力に抗して可動できる）、3.5（重力に抗した可動が制限される）、3.75（筋肉の収縮のみで、可動しない）及び 4（麻痺）でスコアリングする。身体の右側と左側に分けて評価する。NIS-W の最大合計スコア（全コンポーネントの合計）は 192 ポイントである。

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study SAP, Section 7.1.1.

表 2.7.3.7-2 NIS-R コンポーネント

Upper body and limb	Lower Limb
Biceps brachii	Quadraceps femoris
Triceps brachii	Triceps surae
Brachioradialis	-

Abbreviations: NIS-R=Neurologic Impairment Score Reflex.

注：各コンポーネントを 0（正常）、1（減弱）及び 2（消失）でスコアリングする。被験者の年齢でスコアを調整する（例：60 歳を超える患者の腱反射の消失は 0［正常］と評価する）。身体の右側と左側に分けて評価する。NIS-R の最大合計スコアは 20 ポイントとなる。

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study SAP, Section 7.1.1.

表 2.7.3.7-3 NCS

mNIS+7	
∑5 NCS	Ulnar CMAP
	Ulnar SNAP
	Sural SNAP
	Tibial CMAP
	Peroneal CMAP
Maximum total score for ∑5 NCS	10

Abbreviations: CMAP=compound muscle action potential; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; NCS=nerve conduction studies; SAP=Statistical analysis plan; SNAP=sensory nerve action potential; Σ5 NCS=sum of five nerve conduction study parameters.

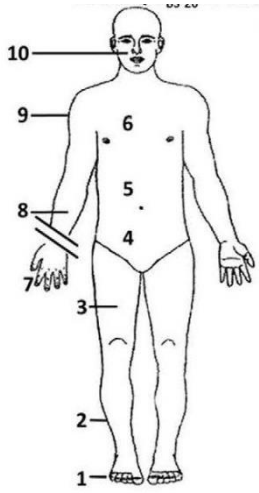
注：身体の片側で測定する。健康被験者の大規模な対照コホートとなる先行研究に基づき、年齢、性別、身長又は体重の適用可能な変数を補正したパーセンタイル値に変換し、ポイントとして示す（HELIOS-A 試験 SAP 参照）。

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study SAP, Section 7.1.1.

2.7.3.7.2 QST の測定部位

QST の測定には CASE IV を用いた。QST の検査方法及び CASE IV に用いるソフトウェアの使用方法は、ALN-TTRSC02-002 Study Reference Manual に含まれる WR Medical Electronics Co.操作マニュアルに示す。

QST では、身体の片側に分布する 10 カ所の解剖学的部位の温痛覚及び触圧覚を測定する。異常をポイントでスコアリングする（95 パーセンタイル未満を 0 ポイント、95 パーセンタイル以上 99 パーセンタイル未満を 1 ポイント、99 パーセンタイル以上を 2 ポイント）。体表面積ごとの温痛覚の QST（QST による温痛覚［小径線維］［QST-BSA_{HP}］）及び体表面積ごとの触圧覚の QST（QST による触圧覚［大径線維］［QST-BSA_{TP}］）の合計スコアを 2 倍して検査スコアとする。QST の最大合計スコアは 80 ポイントである。mNIS+7 のスコアリングの詳細は HELIOS-A 試験の SAP に示されている（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 SAP、7.1 項参照）。



Source: Suanprasert N, et al. Retrospective study of a TTR FAP cohort to modify NIS+7 for therapeutic trials. J Neurol Sci. 2014;344(1-2):121-8.

2.7.3.7.3 PND スコア及び FAP ステージ

PND スコア

Stage	Description
0	No symptoms
I	Sensory disturbances but preserved walking capability
II	Impaired walking capacity but ability to walk without a stick or crutches
IIIA IIIB	Walking with the help of one stick or crutch Walking with the help of two sticks or crutches
IV	Confined to a wheelchair or bedridden

Abbreviations: PND=polyneuropathy disability.

FAP ステージ

Stage	Description
0	No symptoms
I	Unimpaired ambulation; mostly mild sensory, motor, and autonomic neuropathy in the lower limbs
II	Assistance with ambulation required, mostly moderate impairment progression to the lower limbs, upper limbs, and trunk
III	Wheelchair-bound or bedridden; severe sensory, motor, and autonomic involvement of all limbs

Abbreviations: FAP=familial amyloidotic polyneuropathy.

2.7.3.7.4 KPS スコア

Able to carry on normal activity and to work; no special care needed.	100	Normal no complaints; no evidence of disease.
	90	Able to carry on normal activity; minor signs or symptoms of disease.
	80	Normal activity with effort; some signs or symptoms of disease.
Unable to work; able to live at home and care for most personal needs; varying amount of assistance needed.	70	Cares for self; unable to carry on normal activity or to do active work.
	60	Requires occasional assistance, but is able to care for most of his personal needs.
	50	Requires considerable assistance and frequent medical care.
Unable to care for self; requires equivalent of institutional or hospital care; disease may be progressing rapidly.	40	Disabled; requires special care and assistance.
	30	Severely disabled; hospital admission is indicated although death not imminent.
	20	Very sick; hospital admission necessary; active supportive treatment necessary.
	10	Moribund; fatal processes progressing rapidly.
	0	Dead

目次

2.7.4 臨床的安全性の概要 9
2.7.4.1 医薬品への曝露 9
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 11
2.7.4.1.1.1 ヒトでの安全性に関連する非臨床試験データ 11
2.7.4.1.1.2 ブトリシランの安全性を裏付ける臨床試験の概要 11
2.7.4.1.1.3 安全性の評価方法 18
2.7.4.1.1.4 安全性解析計画 19
2.7.4.1.2 健康被験者を対象とした第 I 相試験（001 試験）の安全性の結果 21
2.7.4.1.2.1 001 試験の日本人被験者での安全性の結果 23
2.7.4.1.3 hATTR アミロイドーシス患者での曝露 24
2.7.4.1.3.1 曝露量 24
2.7.4.1.3.2 投与遵守状況 27
2.7.4.1.4 人口統計学的特性及びその他の特性 27
2.7.4.1.5 主な病歴 30
2.7.4.2 有害事象 31
2.7.4.2.1 Month 9 の解析結果 31
2.7.4.2.1.1 有害事象の解析 31
2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象 33
2.7.4.2.1.3 期間別の有害事象 34
2.7.4.2.1.4 重症度別の有害事象 34
2.7.4.2.1.5 治験薬との因果関係のある有害事象 34
2.7.4.2.1.6 死亡 36
2.7.4.2.1.7 その他の重篤な有害事象 38
2.7.4.2.1.8 その他の重要な有害事象 38
2.7.4.2.1.9 器官別又は症候群別有害事象の解析 39
2.7.4.2.1.10 個別有害事象の文章による説明 46
2.7.4.2.2 Month 18 の解析結果（投与期） 47
2.7.4.2.2.1 有害事象の解析 47
2.7.4.2.2.2 比較的よくみられる有害事象 49
2.7.4.2.2.3 期間別の有害事象 51
2.7.4.2.2.4 重症度別の有害事象 51
2.7.4.2.2.5 治験薬との因果関係のある有害事象 51
2.7.4.2.2.6 死亡 52
2.7.4.2.2.7 その他の重篤な有害事象 52
2.7.4.2.2.8 その他の重要な有害事象 53
2.7.4.2.2.9 器官別又は症候群別有害事象の解析 54

2.7.4.2.2.10 個別有害事象の文章による説明 61
2.7.4.2.3 Month 18 の解析結果（投与期+継続投与期） 61
2.7.4.2.3.1 有害事象の解析 62
2.7.4.2.3.2 比較的よくみられる有害事象 62
2.7.4.2.3.3 重症度別の有害事象 62
2.7.4.2.3.4 治験薬との因果関係のある有害事象 62
2.7.4.2.3.5 死亡 62
2.7.4.2.3.6 その他の重篤な有害事象 63
2.7.4.2.3.7 その他の重要な有害事象 64
2.7.4.2.3.8 器官別又は症候群別有害事象の解析 64
2.7.4.3 臨床検査 66
2.7.4.3.1 Month 9 の解析結果 66
2.7.4.3.1.1 血液学的検査 66
2.7.4.3.1.2 肝機能検査 66
2.7.4.3.1.3 血液生化学的検査 69
2.7.4.3.1.4 腎機能検査 70
2.7.4.3.1.5 凝固検査 71
2.7.4.3.1.6 尿検査 71
2.7.4.3.2 Month 18 の解析結果（投与期） 71
2.7.4.3.2.1 血液学的検査 71
2.7.4.3.2.2 肝機能検査 72
2.7.4.3.2.3 血液生化学的検査 74
2.7.4.3.2.4 腎機能検査 76
2.7.4.3.2.5 凝固検査 76
2.7.4.3.2.6 尿検査 77
2.7.4.3.3 Month 18 の解析結果（投与期+継続投与期） 77
2.7.4.3.3.1 血液学的検査 77
2.7.4.3.3.2 肝機能検査 77
2.7.4.3.3.3 血液生化学的検査 79
2.7.4.3.3.4 腎機能検査 79
2.7.4.3.3.5 凝固検査 79
2.7.4.3.3.6 尿検査 79
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 80
2.7.4.4.1 Month 9 の解析結果 80
2.7.4.4.1.1 バイタルサイン 80
2.7.4.4.1.2 心電図 80
2.7.4.4.1.3 免疫原性 80
2.7.4.4.1.4 併用薬 81

2.7.4.4.2 Month 18 の解析結果（投与期）.....81
2.7.4.4.2.1 バイタルサイン.....81
2.7.4.4.2.2 心電図.....81
2.7.4.4.2.3 免疫原性.....82
2.7.4.4.2.4 併用薬.....82
2.7.4.4.3 Month 18 の解析結果（投与期+継続投与期）.....82
2.7.4.4.3.1 バイタルサイン.....82
2.7.4.4.3.2 心電図.....82
2.7.4.4.3.3 免疫原性.....82
2.7.4.4.3.4 併用薬.....83
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性.....83
2.7.4.5.1 内因性要因.....83
2.7.4.5.1.1 Month 9 の解析結果.....83
2.7.4.5.1.2 Month 18 の解析結果.....86
2.7.4.5.2 外因性要因.....89
2.7.4.5.3 薬物相互作用.....89
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用.....89
2.7.4.5.4.1 非臨床試験データ.....89
2.7.4.5.4.2 臨床試験データ.....90
2.7.4.5.5 過量投与.....90
2.7.4.5.6 薬物乱用.....90
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象.....91
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害.....91
2.7.4.5.9 ブトリシランの薬物有害反応（ADR）.....91
2.7.4.5.9.1 Month 9 の解析結果に基づく ADR.....91
2.7.4.5.9.2 Month 18 の解析結果に基づく ADR.....93
2.7.4.6 その他のブトリシランの試験.....94
2.7.4.6.1 進行中の HELIOS-B 試験（第 III 相試験）.....94
2.7.4.7 市販後データ.....94
2.7.4.8 参考文献.....94

表

表 2.7.4.1-1 本概要に含まれる主な臨床試験.....15
表 2.7.4.1-2 治験薬への曝露（安全性解析対象集団）.....25
表 2.7.4.1-3 Month 18（投与期）：治験薬への曝露（安全性解析対象集団）.....26
表 2.7.4.1-4 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）.....28
表 2.7.4.1-5 ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）.....29

表 2.7.4.2-1 有害事象の概要（安全性解析対象集団）.....32
表 2.7.4.2-2 ブトリシラン群で 5%以上の被験者に発現した PT 別有害事象 （安全性解析対象集団）.....33
表 2.7.4.2-3 ブトリシラン群で 1%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係のある PT 別有害事象（安全性解析対象集団）.....35
表 2.7.4.2-4 ATTR アミロイドーシスの推定死亡率：自然経過.....37
表 2.7.4.2-5 ブトリシラン群で 1%以上の被験者に発現した SOC 及び PT 別の重篤な有害事象 （安全性解析対象集団）.....38
表 2.7.4.2-6 ブトリシラン群で認められた HLT「注射部位反応」に該当する PT 別有害事象（安全性解析対象集団）.....40
表 2.7.4.2-7 ブトリシラン群で認められた SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する SOC 及び PT 別有害事象（安全性解析対象集団）.....41
表 2.7.4.2-8 心関連有害事象（安全性解析対象集団）.....43
表 2.7.4.2-9 ブトリシラン群で 1 例以上に認められた SMQ「急性腎不全」に該当する有害事象（安全性解析対象集団）.....44
表 2.7.4.2-10 Month 18（投与期）：有害事象の概要（安全性解析対象集団）.....48
表 2.7.4.2-11 Month 18（投与期）：ブトリシラン群で 5%以上の被験者に発現した PT 別有害事象（安全性解析対象集団）.....50
表 2.7.4.2-12 Month 18（投与期）：ブトリシラン群で 1%以上の被験者に発現した 治験薬との因果関係のある PT 別有害事象（安全性解析対象集団）.....52
表 2.7.4.2-13 Month 18（投与期）：ブトリシラン群で 1%以上の被験者に発現した SOC 及び PT 別の重篤な有害事象（安全性解析対象集団）.....53
表 2.7.4.2-14 Month 18（投与期）：ブトリシラン群で認められた HLT「注射部位反応」に 該当する PT 別有害事象（安全性解析対象集団）.....55
表 2.7.4.2-15 Month 18（投与期）：ブトリシラン群で認められた SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する SOC 及び PT 別有害事象（安全性解析対象集団）.....56
表 2.7.4.2-16 Month 18（投与期）：心関連有害事象（安全性解析対象集団）.....58
表 2.7.4.2-17 Month 18（投与期）：ブトリシラン群で 1 例以上に認められた SMQ「急性腎不全」に該当する有害事象（安全性解析対象集団）.....59
表 2.7.4.3-1 LFT のベースライン後の最悪値（安全性解析対象集団）.....68
表 2.7.4.3-2 Month 18（投与期）：LFT のベースライン後の最悪値（安全性解析対象集団）.....73
表 2.7.4.5-1 ブトリシランの ADR.....92
表 2.7.4.5-2 Month 18：ブトリシランの ADR.....94

図

図 2.7.4.1-1 ブトリシランの臨床開発プログラム.....12

図 2.7.4.3-1 ベースライン後の ALT 又は AST の最高値－総ビリルビン最高値 （安全性解析対象集団：ブトリシラン群） 69
図 2.7.4.3-2 Month 18（投与期）：ベースライン後の ALT 又は AST の最高値 －総ビリルビン最高値（安全性解析対象集団：ブトリシラン群） 74
図 2.7.4.3-3 Month 18（投与期+継続投与期）：ベースライン後の ALT 又は AST の最高値 －総ビリルビン最高値（全ブトリシラン投与解析対象集団） 78

略号一覧

略号、用語	定義	
	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibodies	抗薬物抗体
ADR	Adverse drug reaction	薬物有害反応
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine transaminase, Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate transaminase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATC	Anatomic therapeutic class	-
ATTR	Transthyretin-mediated amyloidosis	トランスサイレチン型アミロイドーシス
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺重症度評価尺度
CI	Confidence interval	信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CSR	Clinical study report	総括報告書
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DMC	Data monitoring committee	データモニタリング委員会
ECG	Electrocardiogram	心電図
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FAP	Familial amyloidotic polyneuropathy	家族性アミロイドポリニューロパチー
FDA	Federal 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
GGT	Gamma glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GLP	Good Laboratory Practice	
hATTR amyloidosis	Hereditary transthyretin-mediated amyloidosis	hATTR アミロイドーシス（遺伝性 ATTR アミロイドーシス）

略号、用語	定義	
	英語	日本語
HED	Human equivalent dose	ヒト等価用量
HLGT	High level group term	高位グループ語
HLT	High level term	高位語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ISR	Injection site reaction	注射部位反応
IV	Intravenous(ly)	静脈内
LFT	Liver function test	肝機能検査
MRHD	Maximum recommended human dose	最大推奨用量
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
NEC	Not elsewhere classified	-
NIS	Neurologic Impairment Score	神経障害スコア
NOAEL	No observed adverse effect level	無毒性量
OLT	Orthotopic liver transplantation	同所性肝移植
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PT	Preferred term	基本語
QTc	QT interval corrected for heart rate	補正 QT 間隔
QTcF	QT obtained using Fridericia's formula	-
q3M	once every 3 months	3 ヵ月に 1 回
q6M	once every 6 months	6 ヵ月に 1 回
q3w	once every 3 weeks	3 週間に 1 回
RNAi	RNA interference	RNA 干渉
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書
siRNA	Small interfering ribonucleic acid	低分子干渉 RNA
SMQ	Standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) query	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類

略号、用語	定義	
	英語	日本語
TTR	Transthyretin	トランスサイレチン
T4	Thyroxine	サイロキシン
ULN	Upper limit of normal	基準範囲上限
V122I	Valine to isoleucine variant at position 122	（ヒトトランスサイレチン遺伝子の）122 位（の）バリンがイソロイシンに置換した変異
V30M	Valine to methionine mutation at position 30	（ヒトトランスサイレチン遺伝子の）30 位（の）バリンがメチオニンに置換した変異
wt	Wild type	野生型

2.7.4 臨床的安全性の概要

2.7.4.1 医薬品への曝露

背景

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稀で診断されにくく、急速に進行して衰弱をもたらす致死性の疾患であり、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。ATTR アミロイドーシスには、遺伝性 ATTR（hATTR）アミロイドーシス（*TTR* 遺伝子変異あり）と野生型（wt）ATTR アミロイドーシス（*TTR* 遺伝子変異なし）の 2 種類がある。hATTR アミロイドーシスで最もよくみられる症状はポリニューロパチー及び心筋症である。Alnylam 社は、まず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目標適応症とした申請を予定している。

TTR はプレアルブミンとしても知られる四量体のタンパク質であり、主に肝細胞で産生され（循環血中 TTR の 95%超が肝臓由来）、ごく一部が脈絡叢と網膜で産生される[1, 2]。TTR の主要な生理学的役割はレチノール（ビタミン A）の担体として機能することであり、これにはレチノール結合タンパク質－ビタミン A 複合体への TTR の結合が関与している。TTR ノックアウトマウスでは、循環血中にビタミン A 又はレチノール結合タンパク質がほとんど又は全く存在しないが、食餌からビタミン A を摂取すれば、肝臓のレチノール結合タンパク質濃度及びビタミン A 貯蔵量は正常であり、ビタミン A 欠乏症の徴候や症状を示さない[3]。さらに、レチノール結合タンパク質遺伝子変異を有するために循環血中にレチノール結合タンパク質が存在せず、循環血中のビタミン A 濃度が非常に低い患者には、夜盲及び軽微な網膜ジストロフィーなどの軽度の臨床症状がみられる[4]。総合すると、これらの知見から、循環血中にレチノール結合タンパク質が存在しなくても、ビタミン A の輸送及び組織への取り込みが可能であることが示される。また、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。これらの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[5]。ほぼすべての患者がヘテロ接合型の変異 *TTR* 対立遺伝子を有するため、通常、アミロイド線維は変異型 TTR と wtTTR で構成される。これらのアミロイド繊維は、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不全をもたらし、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[6, 7]。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[8]。V30M 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[6, 9, 10]。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［pV142I］）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[11, 12, 13]。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[14]。

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感覚喪失があるため、手足の熱傷及び下肢の関節障害に至ることがある。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。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。

アミロイドが心臓組織に蓄積すると、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[6, 15, 16, 17]。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）、歩行及び生活の質の大幅な悪化がみられる[18]。

hATTR アミロイドーシス患者に認められるアミロイド浸潤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[19]。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[17]。診断後の生存期間の中央値は 4.7 年であり[20]、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[19, 21]。

hATTR アミロイドーシスの治療には、主に神経、心臓及び消化器の専門領域にわたる集学的アプローチが必要である。現在、日本では、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス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）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 製剤が承認されている。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適応症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 産生を阻害する。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、依然として、本疾患の根本的な生理学的原因を解決し、安全性プロファイルが良好で有効性が高く、安全性モニタリングの負担及び医療機関の受診頻度を低減させる薬剤に対するニーズが存在する。

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。hATTR アミロイドーシスの基本的な病因となるタンパク質である変異型 TTR 及び wtTTR の肝臓での産生が減少すると、進行性のアミロイド沈着が抑制され、既存の沈着も除去される可能性がある。その結果、疾患の進行抑制又は回復に至

ると考えられる。RNAi 治療薬による TTR の減少がニューロパチーの進行に良好な作用をもたらすという治療仮説は、「トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー」を効能・効果として承認されているオンパットロ®で確立されている。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、その生化学的特徴から代謝安定性が向上し、肝臓での滞留時間が延長されているため、投与間隔の延長が可能である。

hATTR アミロイドーシス、現在の治療法とアンメットニーズ及びブトリシランの治療仮説と作用機序の詳細については、[2.5.1]項を参照のこと。

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 ヒトでの安全性に関連する非臨床試験データ

ブトリシランによる hATTR アミロイドーシス患者の治療を裏付けるため、包括的な非臨床開発プログラムでブトリシランを評価した。非臨床データの詳細については[2.4]を参照のこと。

カニクイザルでブトリシランの薬理活性が認められたが、標的である *TTR* mRNA の配列が種間で異なるため、マウス、ラット及びウサギでは活性が認められなかった。すべての毒性試験で、ブトリシランを皮下投与した。ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験で、検討した最高用量を月 1 回投与したとき、毒性の標的臓器は特定されなかった。なお、検討した最高用量での血漿中濃度－時間曲線下面積は、ヒトでの推奨用量である 3 ヵ月に 1 回（q3M）25 mg 投与と比較したとき、ラットで 1084 倍、カニクイザルで 3832 倍であった（0.005 mg/kg/日に標準化した場合）。ブトリシランの月 1 回投与後に、肝臓、腎臓、注射部位及びリンパ節に副次的な所見がみられたが、有害なものではなかった。サルを用いた反復投与毒性試験で、循環血中の TTR が最高 99%、ビタミン A が最高 89%、T4 が最高 48%減少したが、眼、下垂体及び甲状腺への影響は認められなかった。サルを用いた安全性薬理試験で心血管系及び呼吸器系にブトリシランのオフターゲット作用は示されず、サルを用いた反復投与毒性試験では神経系への影響も示されなかった。ラットの受胎能、ウサギの胚・胎児発生及びラットの出生後の発育の評価で、ブトリシランへの曝露に関連する直接的な影響は認められなかった。しかし、ラットの胚・胎児発生試験でいくつかの有害作用が認められ、妊娠中の過剰な投与スケジュール（1 日 1 回投与）による母体毒性／ストレスに続発した有害作用と考えられた。ラット及びウサギでブトリシランの催奇形性作用は認められなかった。ブトリシランに変異原性及び染色体異常誘発性は認められず、また免疫賦活性及び免疫毒性を有する可能性もないと考えられた。ラットを用いた 2 年間のがん原性試験で、ブトリシランに発がん性は認められなかった。マウスを用いた 2 年間のがん原性試験は現在進行中である。

2.7.4.1.1.2 ブトリシランの安全性を裏付ける臨床試験の概要

（1） ブトリシランの臨床開発プログラム

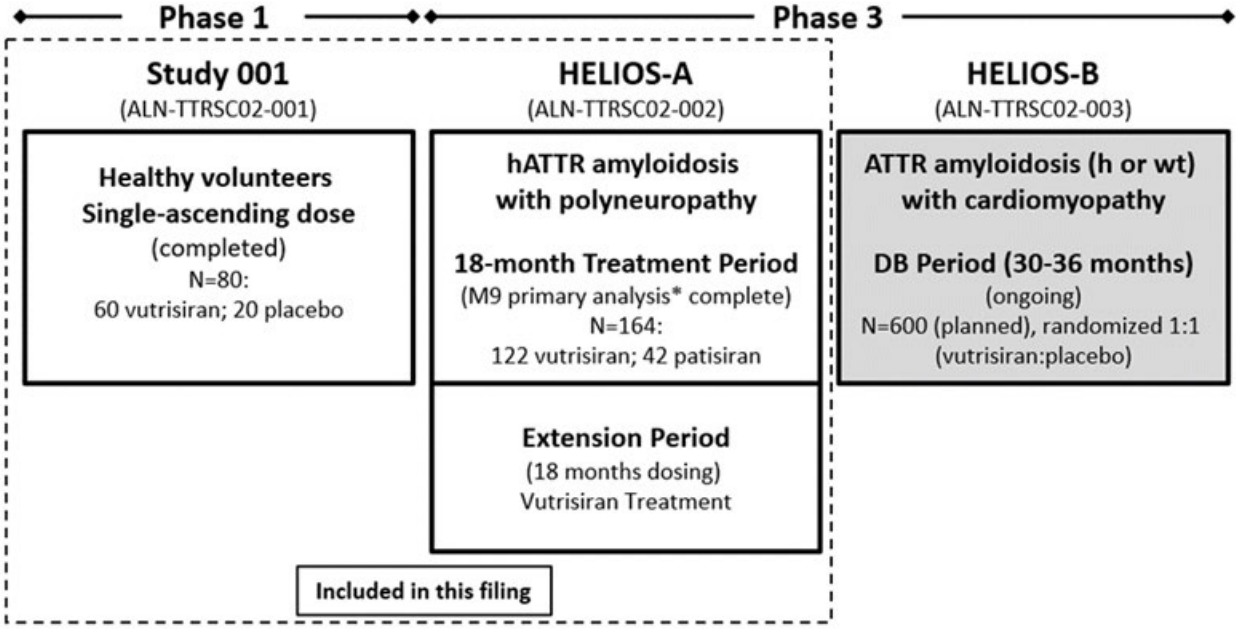
ブトリシランの臨床開発プログラムは、ATTR アミロイドーシス患者に対する治療薬としてブトリシランの安全性及び有効性を評価することを目的としており、健康成人被験者を対象とした臨床薬理試験（ALN-TTRSC02-001 試験［001 試験］）、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者を対象とした第 III 相試験（ALN-TTRSC02-002 試験［HELIOS-A 試験］）及び心筋症

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、主に第 III 相試験である HELIOS-A 試験で得られた、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者でのブトリシランの安全性評価結果を示す。また、補助的データとして、第 I 相試験である 001 試験で得られた安全性評価結果を示す。

ブトリシランの臨床開発プログラムの概要を図 2.7.4.1-1 に示す。また、主な臨床試験のデザインを表 2.7.4.1-1 に示す。

図 2.7.4.1-1 ブトリシランの臨床開発プログラム



Abbreviations: ATTR=transthyretin-mediated amyloidosis; 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、2.7.4.1.1.2（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概要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、データを本申請資料に含めない。

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

- ALN-TTRSC02-001 試験（001 試験）：完了した第 I 相、無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験。健康成人被験者を対象に、ブトリシランの安全性、忍容性、薬力学（PD）及び薬物動態（PK）を評価した。
  – 結果を 2.7.4.1.2 項に示す。
- ALN-TTRSC02-002 試験（HELIOS-A 試験）：進行中の国際共同、第 III 相、無作為化、オープンラベル試験。ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス成人患者を対象に、ブトリシランの有効性、安全性、PK 及び PD を評価する。被験者をブトリシラン群と実薬対照であるパチシラン群に 3：1 の比で無作為化した。パチシランナトリウム（オンパットロ®）は

TTR mRNA を標的とする siRNA 治療薬であり、日本を含む複数の国及び地域で承認され、販売されている。HELIOS-A 試験は以下の 2 パートからなる。

- 18 ヵ月間の投与期：Month 9（主要評価項目を含む主な解析）及び Month 18 に有効性の解析を行った。Month 18 の中間データカットオフ日（2021 年 8 月 26 日）時点で投与期は完了しており、164 例（ブトリシラン群 122 例、パチシラン群 42 例）の中間データが得られている。
- 18 ヵ月間の継続投与期：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。

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。

- ALN-TTRSC02-003 試験（HELIOS-B 試験）：進行中の第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験。心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス（hATTR 又は wtATTR）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。組入れは完了しており、655 例がブトリシラン群とプラセボ群に 1：1 の比で無作為化された。本申請時点で盲検下にあるため、結果を本申請資料に含めない。詳細については 2.7.4.6.1 項に示す。

(2) hATTR アミロイドーシス患者を対象とした APOLLO 試験のプラセボ群（外部参照）

第 III 相試験である HELIOS-A 試験では、稀な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のデータと比較した。また、表 2.7.4.1-1 に示すように 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概要の有害事象の要約に含めた。安全性評価項目について APOLLO 試験のプラセボ群の結果と比較することは、HELIOS-A 試験の治験実施計画書及び統計解析計画書（SAP）で事前に規定されていなかったが、米国食品医薬品局（FDA）の要請に従い本概要に含めた。

同時対照を設定しない外部対照試験に関しては、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 ガイダンスに記載されている。このガイダンスでは、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。ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシスに対してパチシラン及び inotersen などの治療薬が利用可能であることを考慮すると、HELIOS-A 試験で APOLLO 試験のプラセボ群を外部対照として用いることは適切と考えられる。

21st Century Cures Act の第 3012 条及び欧州医薬品庁（EMA）の guideline on clinical trials in small populations でも、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よりも外部対照を使用することが支持されている。外部対照の使用を支持する指針に関するその他の情報については、[2.7.3.1.4.6]項を参照のこと。

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。

（3） 本概要での安全性データの提示

本概要では、第 III 相試験である HELIOS-A 試験で Month 9 の中間データカットオフ日（2020 年 11 月 10 日）及び Month 18 の中間データカットオフ日（2021 年 8 月 26 日）までに得られた安全性の主要な結果を中心に示す。また、補助的データとして、健康成人被験者を対象とした第 I 相、用量漸増単回投与試験である 001 試験で得られた安全性の結果を 2.7.4.1.2 項に示す。

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安全性の裏付けとして個々の試験の結果を示し、試験間でデータを併合しなかった（2.7.4.1.1.4 項）。2.7.4.1.1.2（2）項に示したように、hATTR アミロイドーシス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 試験のプラセボ群で得られた有害事象の結果を使用した。HELIOS-A 試験のパチシラン群は有効性に関する対照群であり、ブトリシランの安全性プロファイルを検討するために設定した対照群ではないため、本概要にはパチシラン群のデータを示していない。HELIOS-A 試験のパチシラン群の結果については[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験総括報告書（CSR）1 及び[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2 を参照のこと。

ブトリシランの臨床開発プログラムの概要を図 2.7.4.1-1 に示す。また、主な臨床試験のデザインを表 2.7.4.1-1 に示す。

表 2.7.4.1-1　本概要に含まれる主な臨床試験

	ブトリシランの臨床試験		プラセボ群（外部参照）
	001 試験（第 I 相）	**HELIOS-A 試験**	**APOLLO 試験プラセボ群**
試験名	ALN-TTRSC02-001	ALN-TTRSC02-002	ALN-TTR02-004
進行状況	完了 （治験完了日：2018 年 1 月 12 日）	進行中 （中間データカットオフ日：2020 年 11 月 10 日［Month 9］、2021 年 8 月 26 日［Month 18］）	完了 （治験完了日：2017 年 8 月 17 日）
対象集団	18～65 歳の健康成人被験者	ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス成人患者	ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス成人患者
治験デザイン	第 I 相、無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験	第 III 相、無作為化（ブトリシランとパチシランに 3：1 の比）、オープンラベル試験（2 パート） · 18 ヵ月の投与期：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 ヵ月の継続投与期：すべての被験者にブトリシランを投与。	第 III 相、無作為化（パチシラン群とプラセボ群に 2：1 の比）、二重盲検、プラセボ対照試験 Month 18 に主要解析を実施。
実施国	英国	アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、ブラジル、ブルガリア、カナダ、キプロス、フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア、日本、韓国、マレーシア、メキシコ、オランダ、ポルトガル、スペイン、スウェーデン、台湾、英国、米国	アルゼンチン、ブルガリア、ブラジル、カナダ、キプロス、ドイツ、スペイン、フランス、英国、イタリア、日本、韓国、メキシコ、オランダ、ポルトガル、スウェーデン、トルコ、台湾、米国

表 2.7.4.1-1　本概要に含まれる主な臨床試験（続き）

	ブトリシランの臨床試験		プラセボ群（外部参照）
	001 試験（第 I 相）	**HELIOS-A 試験**	**APOLLO 試験プラセボ群**
被験者数	80 例 ・ ブトリシラン投与 60 例（日本人被験者 [a]12 例を含む） ・ プラセボ投与 20 例（日本人被験者 [a]4 例を含む）	164 例 ・ ブトリシラン群 122 例（日本人被験者 [b]4 例を含む） ・ パチシラン群 42 例（日本人被験者 [b]3 例を含む）	225 例 ・ プラセボ群 77 例（日本人被験者 [b]9 例を含む） ・ パチシラン群 148 例（日本人被験者 [b]7 例を含む）
用法・用量	ブトリシラン 5、25、50、100、200 又は 300 mg を単回皮下投与	投与期 ・ ブトリシラン：25 mg を q3M で皮下投与 ・ パチシラン：0.3 mg/kg を q3w で IV 投与＋IV 投与 60 分前に前投薬（コルチコステロイド、抗ヒスタミン剤及びアセトアミノフェン） 継続投与期 ・ ブトリシラン：25 mg q3M 又は 50 mg q6M を皮下投与	・ パチシラン：0.3 mg/kg を q3w で IV 投与 ・ プラセボ すべての被験者に対して投与 60 分前に前投薬（コルチコステロイド、抗ヒスタミン剤及びアセトアミノフェン）
疾患特有の主な適格基準	該当なし	・ *TTR* 遺伝子変異を有する hATTR アミロイドーシスの診断 ・ NIS が 5 以上 130 以下 ・ PND スコアが 3b 以下 ・ NYHA 心機能分類がクラス II 以下 ・ KPS が 60%以上	・ *TTR* 遺伝子変異を有する hATTR アミロイドーシスの診断 [c] ・ NIS が 5 以上 130 以下 ・ PND スコアが 3b 以下 ・ NYHA 心機能分類がクラス II 以下 [d] ・ KPS が 60%以上
主要目的	安全性及び忍容性	神経障害に対するブトリシランの有効性	mNIS+7（神経障害）に対するパチシランの有効性

表 2.7.4.1-1　本概要に含まれる主な臨床試験（続き）

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

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

c APOLLO 試験では、家族性アミロイドポリニューロパチー（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。

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

2.7.4.1.1.3 安全性の評価方法

ブトリシランの安全性を裏付ける臨床試験について 2.7.4.1.1.2 項に示した。本項では HELIOS-A 試験の安全性評価方法を示す。ブトリシランの臨床開発プログラムに含まれる各試験の安全性評価の詳細については、各試験の治験実施計画書（[5.3.3.1-1] 001 試験 CSR、Appendix 16.1.1、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Appendix 16.1.1、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Appendix 16.1.1）を参照のこと。

HELIOS-A 試験ではモニタリングを実施し、有害事象、臨床検査値（血液学的検査、肝機能検査［LFT］、血清生化学的検査、凝固パラメータ、腎機能パラメータ）、免疫原性（抗薬物抗体［ADA］）、心電図（ECG）、バイタルサイン及び身体検査などの安全性データを、適用される ICH ガイドラインに従って処理し、各試験の治験期間を通して治験依頼者（申請者）が定期的に評価した。コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）を用いて、自殺念慮及び自殺行為に関連する患者の精神状態を評価した。

また、外部の独立したデータモニタリング委員会（DMC）は、事前に承認された規約に従って運営され、定期的に安全性データを評価した（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Appendix 16.1.4.2、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Appendix 16.1.4.2 参照）。

有害事象

重篤な有害事象を含む有害事象を、HELIOS-A 試験の治験実施計画書に従って収集及び記録した（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Appendix 16.1.1、6.5.7 項、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Appendix 16.1.1、6.5.7 項参照）。

治験薬の初回投与後に発現し、治験責任医師によって臨床的に重要と判断されたあらゆる徴候又は症状（臨床検査の異常所見など）を有害事象として収集した。ブトリシラン群の治験期間中に発現した有害事象を、治験薬の初回投与時からブトリシランの最終投与後 84 日までに発現又は悪化した有害事象と定義した。また、ベースライン時に既に認められていたが初回投与後に重症度が悪化した有害事象及び治験終了までに治験薬と因果関係ありと判断された有害事象を、治験期間中に発現した有害事象とみなした（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、9.7.1.7.1 項、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、9.7.1.7.1 項参照）。

臨床的に注目すべき有害事象を、治験実施計画書に従って収集した（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Appendix 16.1.1、6.5.7.1 項、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Appendix 16.1.1、6.5.7.1 項参照）。以下を HELIOS-A 試験の臨床的に注目すべき有害事象とした。

- ALT 又は AST が基準範囲上限（ULN）の 3 倍超
- 重度又は重篤な注射部位反応（ISR）、リコール現象としての ISR（以前投与した部位に生じた ISR）、重症度が悪化した再発 ISR、又はブトリシランの投与中断又は中止に至った ISR

これらの事象の収集及び記録の詳細については、HELIOS-A 試験の治験実施計画書を参照のこと。

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 23.0 を使用して分類し器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別の有害事象、PT 別の有害事象、最大重症度別の有害事象、治験薬との因果関係別の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象並びに治験中止に至

った有害事象を、発現割合（例数及びパーセント）別に要約した。同一の PT に該当する有害事象を複数回発現した場合、そのうち最大の重症度又は治験薬との因果関係に分類した。また、有害事象の発現件数及び曝露期間で調整した発現率も要約した。

有害事象の重症度及び治験薬との因果関係の判断は、治験責任医師が行った。有害事象の重症度を、治験責任医師が軽度、中等度、重度のいずれかに分類した。また、治験責任医師が治験薬に起因する合理的な可能性があると判断した有害事象を、治験薬との因果関係のある有害事象とした。

APOLLO 試験では、有害事象と治験薬との因果関係を治験責任医師が評価し、「関連なし」、「おそらく関連なし」、「関連があるかもしれない」又は「明らかに関連あり」に分類した。HELIOS-A 試験の CSR1 では、「治験薬との因果関係のある有害事象」を、治験責任医師が治験薬と「関連があるかもしれない」又は「明らかに関連あり」と判断した有害事象と定義した解析結果が示されている。本申請資料では、APOLLO 試験のプラセボ群で認められた有害事象について、治験責任医師が治験薬と「おそらく関連なし」、「関連があるかもしれない」又は「明らかに関連あり」と判断した有害事象を「治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）」として解析した結果も示す。なお、HELIOS-A 試験では、有害事象と治験薬との因果関係を治験責任医師が評価し、治験薬に起因する合理的な可能性が「ある」又は「ない」のいずれかに分類した。治験責任医師が「治験薬に起因する合理的な可能性がある」と判断した有害事象を「治験薬との因果関係のある有害事象」と定義した。国内定義も同一であるため、HELIOS-A 試験の有害事象の結果に国内定義の適用による違いはなかった。「治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）」の結果を 2.7.4.2.1.5（1）項及び 2.7.4.2.2.5（1）項に示す。

有害事象の収集及び報告に関する詳細については、HELIOS-A 試験の治験実施計画書（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Appendix 16.1.1、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Appendix 16.1.1）を参照のこと。

臨床検査値の評価

HELIOS-A 試験では、中央検査機関又は施設内検査室で臨床検査値を評価した。臨床検査値の評価の詳細については、治験実施計画書（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Appendix 16.1.1、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Appendix 16.1.1）を参照のこと。

2.7.4.1.1.4　　安全性解析計画

（1）　全体的な統計学的手法

2.7.4.1.1.2 項に示したとおり、健康被験者及びポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者を対象にブトリシランを評価した。ブトリシランの安全性プロファイルを、患者を対象とした第 III 相試験である HELIOS-A 試験の結果を主に用いて評価した。これらの結果は、対象集団（健康被験者と患者）及び投与レジメンが異なるため（表 2.7.4.1-1）、第 I 相試験である 001 試験の結果と併合していない。安全性の解析結果を記述的に示す。

HELIOS-A 試験の SAP 初版は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に作成され、Month 9 のデータベースロック前の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、Month 18 のデータベースロック前の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に改訂された。SAP の初版及び改訂版を[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Appendix 16.1.9 に添付する。

Month 9 の中間データカットオフ日（2020 年 11 月 10 日）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 HELIOS-A 試験（進行中）のすべての安全性データを解析した。Month 9 及び Month 18 の解析で、安全性解析対象集団を用いて投与期の安全性データを解析し、HELIOS-A 試験のブトリシラン群と外部参照である APOLLO 試験のプラセボ群とを比較した。安全性解析対象集団には、用量を問わず治験薬が投与されたすべての被験者を含めた。Month 18 の解析では、全ブトリシラン投与解析対象集団を用いた 18 ヵ月間の投与期及び継続投与期の安全性データの解析も実施した。全ブトリシラン投与解析対象集団にはブトリシランを投与されたすべての被験者を含め、投与期のブトリシラン群の被験者及び継続投与期にブトリシラン投与に切り替えたパチシラン群の被験者が含まれた。全ブトリシラン投与解析対象集団のデータにはブトリシラン投与期間中の安全性データのみを含め、パチシラン投与期間中の安全性データは含めなかった。投与期のパチシラン群の被験者に対しては、継続投与期開始時をベースラインとした（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.5 項参照）。

本申請では、ブトリシランの安全性及び有効性を主に示す。HELIOS-A 試験のパチシラン群（実薬対照群）の結果については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、12 項及び[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12 項を参照のこと。全体として、パチシラン群の安全性の結果は、過去にパチシランの開発計画で得られた結果と一貫していた[22]。

HELIOS-A 試験の安全性解析に加えて、APOLLO 試験のプラセボ群から得られた有害事象データも外部参照として表に示した。HELIOS-A 試験と APOLLO 試験では、同じ疾患の患者が組み入れられ、選択及び除外基準もほぼ同じであった。そのため、APOLLO 試験のプラセボ群のデータは、この患者集団で多く報告される疾患関連事象を示すために適切である。両試験の違いは、試験デザイン（二重盲検とオープンラベル）及び曝露期間であった（表 2.7.4.1-1）。また、APOLLO 試験のプラセボ群の被験者は、前投薬を受けた。この有害事象データの比較は、HELIOS-A 試験の治験実施計画書及び SAP で事前に規定されていなかったが、FDA の要請に従い実施した。

（2） 器官別又は症候群別有害事象の解析

薬効分類、非臨床試験の結果、ブトリシランの作用機序、投与経路、hATTR アミロイドーシスに関連する病態生理及び新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミック中の HELIOS-A 試験の実施など一般的関心事項に基づく注目すべき有害事象を詳細に評価した。注目すべき有害事象として、ISR（2.7.4.2.1.9（1）項、2.7.4.2.2.9（1）項、2.7.4.2.3.8（1）項）、肝障害（2.7.4.2.1.9（2）項、2.7.4.2.2.9（2）項、2.7.4.2.3.8（2）項）、心臓障害（2.7.4.2.1.9（3）項、2.7.4.2.2.9（3）項、2.7.4.2.3.8（3）項）、腎障害（2.7.4.2.1.9（4）項、2.7.4.2.2.9（4）項、2.7.4.2.3.8（4）項）、悪性腫瘍（2.7.4.2.1.9（5）項、2.7.4.2.2.9（5）項、2.7.4.2.3.8（5）項）、眼障害（2.7.4.2.1.9（6）項、2.7.4.2.2.9（6）項、2.7.4.2.3.8（6）項）、うつ病及び自殺傾向（2.7.4.2.1.9（7）項、2.7.4.2.2.9（7）項、2.7.4.2.3.8（7）項）、COVID-19（2.7.4.2.1.9（8）項、2.7.4.2.2.9（8）項、2.7.4.2.3.8（8）項）を解析した。

（3） 非臨床でのオフターゲット作用の解析

ブトリシランのオフターゲット作用を評価するための非臨床試験を実施した。その結果、ブトリシランのオフターゲット作用に関連する可能性のある三つの遺伝子（*SUMO2*、*CCDC47*、*EGR1*）を

特定した。*SUMO2*、*CCDC47* 及び *EGR1* の肝臓での発現は他の組織と比較して低く、肝臓での発現量の中央値は三つの遺伝子とも 50 transcripts per million reads 未満である。

RNA シークエンシングなどの *in silico* 及び *in vitro* の評価で、ミスマッチの数及びその位置や、推定オフターゲット遺伝子の肝臓での発現が比較的低いこと、標的遺伝子である *TTR* の発現を 95%超阻害するよりも高濃度のブトリシランが推定オフターゲット遺伝子の発現を変化させるために必要であることから、推定オフターゲット遺伝子の発現がブトリシランのオフターゲット作用によって変化する可能性は低いことが示された。全体として、標的遺伝子である *TTR* に対するブトリシランの特異性は非常に高く、ブトリシラン投与によってオフターゲットサイレンシングが生じる可能性は低いことが示され、ブトリシランのオフターゲット作用に関してヒトでの安全性上の懸念はないと考えられた（[2.6.2.3.1]項参照）。

（4） 特別な集団及び状況下の安全性解析

有害事象を内因性要因及び外因性要因別に解析した。内因性要因として、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、性別（男性、女性）、人種（白人、白人以外）、体重（65 kg 未満、65 kg 以上）、遺伝子型（V30M 変異型、V30M 変異型以外）及び家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）ステージ（I、II／III）を含む人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を解析した。外因性要因として、地理的地域（北米、西欧、その他の地域）を解析した。これらの解析結果を 2.7.4.5 項に示す。

また、日本人被験者の安全性データも解析した。HELIOS-A 試験の日本人被験者の安全性データの解析結果を 2.7.4.5.1.1（2）項及び 2.7.4.5.1.2（2）項に示す。

心アミロイドーシス集団での有害事象も解析した。心アミロイドーシス集団には、無作為化され、治験薬が投与された被験者のうち、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室壁の厚みが 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）を含めた。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、主に左室壁の厚み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室壁の厚みに基づき、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。Month 18 の解析結果を 2.7.4.2.2.9（3）項（投与期）及び 2.7.4.2.3.8（3）項（投与期+継続投与期）に示す。詳細については[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.2.5 項（投与期）、12.5.2.5 項（投与期+継続投与期）を参照のこと。

2.7.4.1.2 健康被験者を対象とした第 I 相試験（001 試験）の安全性の結果

001 試験は、健康成人被験者 80 例を対象にブトリシランの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価した第 I 相、無作為化、単盲検、用量漸増単回投与試験であった。001 試験は 10 用量コホートで構成され、各用量コホートに 8 例が組み入れられた。被験者は 6：2 の比でブトリシラン（合計 60 例；5～300 mg の単回投与）又はプラセボ（合計 20 例）のいずれかに無作為化され、単回皮下投与を受けた（[5.3.3.1-1] 001 試験 CSR、10.1 項参照）。なお、ブトリシラン投与被験者のフォローアッ

プ期間は、血清中 TTR 濃度が Day 1 の治験薬投与前の 80%以上に回復するまで、又は Day 90 の最長 8 ヵ月後までのいずれか短い方の期間とされた。

プラセボ投与被験者の全 20 例（100%）及びブトリシラン投与被験者の 60 例中 48 例（80%）が治験を完了した。ブトリシラン投与被験者の 12 例が治験を中止し、このうち 1 例が Day 90 以前に、11 例が Day 90 より後（長期フォローアップ期間中）に治験を中止した。治験中止理由は、被験者の同意撤回（7 例［11.7%］、Day 90 以前に中止した 1 例含む）及び追跡不能（5 例［8.3%］）であった。有害事象によって治験を中止した被験者はいなかった。ブトリシラン投与被験者の平均フォローアップ期間（277 日）は、プラセボ投与被験者の平均フォローアップ期間（96 日）の約 3 倍であり、ブトリシラン投与被験者で治験中止割合が高かったことは、フォローアップ期間がプラセボ投与被験者と比較して長かったことに関連している。

検討した最高用量（300 mg）までのブトリシラン単回皮下投与の忍容性は良好であった。有害事象はブトリシラン投与被験者で 76.7%、プラセボ投与被験者で 50.0%に認められた。死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は報告されなかった（[5.3.3.1-1] 001 試験 CSR、12.1 項参照）。

ブトリシラン投与被験者で 10%以上の被験者に発現した有害事象は、鼻咽頭炎（51.7%［31 例］）及び頭痛（16.7%［10 例］）であった。プラセボ投与被験者で 10%以上の被験者に発現した有害事象は、鼻咽頭炎（30.0%［6 例］）であった。ブトリシラン投与被験者で認められた有害事象のほとんどは重症度が軽度であった。中等度の有害事象は 5 例で認められ、重度の有害事象はみられなかった。プラセボ投与被験者で認められた有害事象はすべて重症度が軽度であった。

001 試験では、有害事象と治験薬との因果関係を治験責任医師が評価し、「関連なし」、「おそらく関連なし」、「関連があるかもしれない」又は「明らかに関連あり」に分類した（[5.3.3.1-1] 001 試験 CSR、9.5.1.3.8 項参照）。001 試験の CSR では、「治験薬との因果関係のある有害事象」を、治験責任医師が治験薬と「関連があるかもしれない」又は「明らかに関連あり」と判断した有害事象と定義した解析結果が示されている。また、本概要では、治験責任医師が治験薬と「おそらく関連なし」、「関連があるかもしれない」又は「明らかに関連あり」と判断した有害事象を「治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）」として解析した結果も示す。

全体で、ブトリシラン投与被験者 6 例（10.0%）に、治験薬との因果関係のある有害事象が認められた。ブトリシラン投与被験者の 4 例（6.7%）で注射部位に合計 5 件の有害事象が認められ、疼痛が 3 件、紅斑が 1 件、内出血が 1 件であった。これらはすべて一過性で、重症度が軽度であり、治験薬と因果関係ありと判断された。治験薬と因果関係ありと判断されたその他の有害事象は、咳嗽、疲労、悪心及びそう痒症であり、すべて重症度は軽度であった。プラセボ投与被験者では、治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は報告されなかった（[5.3.3.1-1] 001 試験 CSR、12.1.4 項参照）。

ブトリシラン投与被験者 42 例（70.0%）に、治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）が認められた（[5.3.5.3-2] 001 試験 JP Table 14.3.1.3r 参照）。ブトリシラン投与被験者の 5%以上に発現した治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）は、鼻咽頭炎（46.7%）、頭痛（11.7%）、悪心（8.3%）、下痢（6.7%）、咳嗽（6.7%）、疲労（5.0%）及び注射部位疼痛（5.0%）であった。これの事象の重症度はすべて軽度又は中等度であった。また、前述のとおり、ブトリシラン投与被

験者の 4 例（6.7%）で注射部位に治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）が認められた（[5.3.3.1-1] 001 試験 CSR、Listing 16.2.7.1 参照）。

プラセボ投与被験者 4 例（20.0%）に、治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）が認められた（[5.3.5.3-2] 001 試験 JP Table 14.3.1.3r 参照）。プラセボ投与被験者の 2 例以上に発現した治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）は、鼻咽頭炎（20.0%［4 例］）であった。

ブトリシラン投与被験者で用量依存的な ALT 及び AST の増加が認められ、特に 100 mg 以上の用量で顕著であった（[5.3.3.1-1] 001 試験 CSR、12.3.3 項参照）。

- ブトリシラン投与被験者では、ベースライン後に、18 例（30.0%）に ULN 超の ALT 増加、10 例（16.7%）に ULN 超の AST 増加がみられた。ほとんどは ULN の 3 倍以下の ALT 及び AST 増加であったが、2 例（50 mg コホート及び 200 mg コホートで各 1 例）に ULN の 3 倍超の ALT 増加又は AST 増加がみられた。このうち 1 例では ALT 及び AST 増加と同時にクレアチンキナーゼ増加（2859 IU/L、ULN=204）も認められ、本被験者は肉体的な負担のある仕事を新たに始めていた。両被験者に症状はみられず、ビリルビン値も正常であり、これらの増加は無治療で消失した。いずれも有害事象として判断されなかった。
- プラセボ投与被験者では、2 例（10.0%）に ULN 超の AST 増加がみられ、ALT 増加はみられなかった。

腎機能、血液学的パラメータ、バイタルサイン及び身体検査で、臨床的に重要な変化はみられなかった。ECG にも臨床的に重要な変化はみられなかった。QT 延長は観察されず、同時刻の測定でも、血漿中ブトリシラン濃度と QT 間隔との間に関連性は示されなかった（[5.3.3.1-1] 001 試験 CSR、12.5 項参照）。

001 試験の ADA 測定結果については 2.7.4.4.1.3 項に示す。

その他の 001 試験の結果については[5.3.3.1-1] 001 試験 CSR を参照のこと。

2.7.4.1.2.1 001 試験の日本人被験者での安全性の結果

001 試験では、日本人被験者にブトリシラン 25 mg（日本人被験者 6 例）又は 50 mg（日本人被験者 6 例）を単回皮下投与し、日本人被験者 4 例にプラセボを投与した（[5.3.3.1-1] 001 試験 CSR、10.1 項参照）。001 試験の CSR では、プラセボ投与で発現した有害事象については全プラセボ投与被験者 20 例（日本人被験者及び非日本人被験者）を対象に要約し、日本人被験者 4 例での要約は示していない。以下に、プラセボを投与された日本人被験者 4 例に発現した有害事象の結果を示す。

全体として、日本人被験者にブトリシランを投与したときの忍容性は良好であった（[5.3.5.3-2] 001 試験 JP Table 14.3.1.1r 参照）。ブトリシランを投与された日本人被験者では、25 mg コホートの 6 例中 1 例（16.7%）、50 mg コホートの 6 例中 5 例（83.3%）に有害事象が認められた。また、プラセボを投与された日本人被験者 4 例中 1 例（25.0%）に有害事象が認められた（[5.3.3.1-1] 001 試験 CSR、Table 12、Listing 16.2.7.1 参照）。日本人被験者で、死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は報告されなかった（[5.3.3.1-1] 001 試験 CSR、12.1 項参照）。

ブトリシランを投与された日本人被験者では、25 mg コホートの 6 例中 1 例に 1 件（浮動性めまい）、50 mg コホートの 6 例中 5 例に 8 件（鼻咽頭炎［4 例］、腹部不快感［1 例］、歯痛［1 例］、失神寸前の状態［1 例］、咳嗽［1 例］）の有害事象が認められた（[5.3.3.1-1] 001 試験

CSR、Table 14.3.1.2 参照）。プラセボを投与された日本人被験者では、4 例中 1 例に 2 件（鼻咽頭炎、口腔内潰瘍形成）の有害事象が認められた（[5.3.3.1-1] 001 試験 CSR、Listing 16.2.7.1 参照）。

ブトリシラン（25、50 mg）又はプラセボを投与された日本人被験者に認められた有害事象はいずれも重症度が軽度であった（[5.3.3.1-1] 001 試験 CSR、Listing 16.2.7.1 参照）。

ブトリシラン（25、50 mg）又はプラセボを投与された日本人被験者に、治験責任医師が治験薬と「関連があるかもしれない」又は「明らかに関連あり」と判断した有害事象は報告されなかった（[5.3.3.1-1] 001 試験 CSR、Table 12、Listing 16.2.7.1 参照）。

ブトリシラン（50 mg）を投与された日本人被験者 5 例に、治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）（2.7.4.1.2 項）が認められた。その内訳は、鼻咽頭炎（3 例）、失神寸前の状態（1 例）及び咳嗽（1 例）であった（[5.3.5.3-2] 001 試験 JP Table 14.3.1.3r 参照）。ブトリシラン 25 mg 又はプラセボを投与された日本人被験者に、治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）は報告されなかった。

2.7.4.1.3 hATTR アミロイドーシス患者での曝露

2.7.4.1.3.1 曝露量

（1） Month 9 の解析

HELIOS-A 試験の中間データカットオフ日（2020 年 11 月 10 日）時点で、ブトリシラン群の平均曝露期間は 12.91 ヵ月（範囲：1.7～19.3 ヵ月）、累積曝露期間は 131.3 人年であった（表 2.7.4.1-2）。ブトリシラン群の 118 例（96.7%）で 9 ヵ月以上、74 例（60.7%）で 12 ヵ月以上の投与を完了した。3 例（2.5%）が治験薬投与を早期に中止し、中止理由は 2 例が死亡（COVID-19 肺炎及び腸骨動脈閉塞の有害事象による死亡）、1 例が医師の決定（来院を遵守せず、追跡不能と判断された）であった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Figure 2、Table 14.1.1.1.1 参照）。

APOLLO 試験（完了した試験、治験期間 18 ヵ月）のプラセボ群の曝露状況を、2.7.4.2 項に示す有害事象データの背景情報として示す。APOLLO 試験では、治験実施計画書に従い、78 週間にわたり治験薬を投与した（3 週間に 1 回［q3w］、計 27 回投与）。プラセボ群の 59.7%が 25 回以上投与を受けた（[5.3.5.4-1] APOLLO 試験、Table 14.1.8.1 参照）。治験薬（プラセボ）への平均曝露期間は 15.0 ヵ月（範囲：1.3～18.8 ヵ月）であり、累積曝露期間は 96.1 人年であった。APOLLO 試験のプラセボ群では、29 例（37.7%）が治験薬投与を早期に中止した。主な中止理由は、被験者の同意撤回（12 例［15.6%］）及び有害事象（7 例［9.1%］）であった（[5.3.5.4-1] APOLLO 試験、Table 14.1.1.1 参照）。

表 2.7.4.1-2 治験薬への曝露（安全性解析対象集団）

Parameter	APOLLO Placebo (N=77)	HELIOS-A Vutrisiran (N=122)
Treatment duration (months)[a]		
Mean (SD)	15.0 (5.46)	12.91 (3.02)
Median (Min, Max)	18.6 (1.3, 18.8)	12.70 (1.7, 19.3)
Cumulative treatment exposure, patient-years[b]	96.1	131.3
Treatment duration group (cumulative, months), n (%)		
≥3 months	74 (96.1)	120 (98.4)
≥6 months	67 (87.0)	120 (98.4)
≥9 months	63 (81.8)	118 (96.7)
≥12 months	55 (71.4)	74 (60.7)[c]
≥15 months	51 (66.2)	34 (27.9)[c]

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

a 被験者ごとの曝露期間（月）=被験者ごとの投与期間（日）／30.44。来院及び治験薬投与は 28 日間隔とした（例えば、Month 3 来院は 85 日目又は 2.8 ヵ月目に相当）。

b 被験者ごとの曝露期間（年）=被験者ごとの投与期間（日）／365.25。

c HELIOS-A 試験は進行中であり、中間データカットオフ日（2020 年 11 月 10 日）時点で、すべての被験者がこれらの評価時点に達しているわけではない。

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Table 14.1.9.1.1, [5.3.5.4-1] APOLLO Study, Table 14.1.8.1.

（2） Month 18 の解析

Month 18 の中間データカットオフ日（2021 年 8 月 26 日）時点で、投与期のブトリシラン群の曝露期間（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（表 2.7.4.1-3）。ブトリシラン群の 119 例（97.5%）で 12 ヵ月以上、118 例（96.7%）で 18 ヵ月以上の投与を完了した。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（来院を遵守せず、追跡不能と判断された）、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）。

治験開始時には、バイアルに充填されたブトリシラン製剤を注射シリンジを用いて投与したが、注射針安全装置付きプレフィルドシリンジ（PFS-S）が入手可能となった後に PFS-S 投与に切り替えた（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Appendix 16.1.1 参照）。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、10.3 項参照）。投与期に、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。

表 2.7.4.1-3 Month 18（投与期）：治験薬への曝露（安全性解析対象集団）

Parameter	APOLLO Placebo (N=77)	HELIOS-A Vutrisiran (N=122)
Treatment duration (months)[a]		
Mean (SD)	15.0 (5.46)	18.82 (2.44)
Median (Min, Max)	18.6 (1.3, 18.8)	19.29 (1.7, 19.4)
Cumulative treatment exposure, patient-years[b]	96.1	191.3
Treatment duration group (cumulative, months), n (%)		
≥3 months	74 (96.1)	120 (98.4)
≥6 months	67 (87.0)	120 (98.4)
≥9 months	63 (81.8)	119 (97.5)
≥12 months	55 (71.4)	119 (97.5)
≥15 months	51 (66.2)	119 (97.5)
≥18 months	-	118 (96.7)

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

a 被験者ごとの曝露期間（月）=被験者ごとの投与期間（日）／30.44。来院及び治験薬投与は 28 日間隔とした（例えば、Month 3 来院は 85 日目又は 2.8 ヵ月目に相当）。

b 被験者ごとの曝露期間（年）=被験者ごとの投与期間（日）／365.25。

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2, Table 14.1.9.1.1, [5.3.5.4-1] APOLLO Study, Table 14.1.8.1.

Month 18 の中間データカットオフ日時点で、155 例が全ブトリシラン投与解析対象集団に含まれ、ブトリシランを投与されていた。内訳は、投与期のブトリシラン群の被験者が 122 例、投与期のパチシラン群から継続投与期に移行してブトリシランを投与された被験者が 33 例であった。

全ブトリシラン投与解析対象集団の曝露期間（中央値）は 21.19 ヵ月（範囲：0.8～29.3 ヵ月）、累積曝露期間は 233 人年であった。155 例のうち、118 例が 18 ヵ月以上、79 例が 21 ヵ月以上、35 例が 24 ヵ月以上、5 例が 27 ヵ月以上ブトリシランを投与されていた。（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.1.9.1.2 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さらに 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。

2.7.4.1.3.2 投与遵守状況

（1） Month 9 の解析

ブトリシラン群では、中間データカットオフ日時点で、121 例（99.2%）が計画されたすべての投与を受け、1 例（0.8%）が 1 回投与を受けなかった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.1.9.1.1 参照）。

APOLLO 試験のプラセボ群では、51 例（66.2%）が計画されたすべての投与を受け、21 例（27.3%）が 1 回、2 例（2.6%）が 2 回、3 例（3.9%）が 3 回以上投与を受けなかった。2 例（2.6%）が 2 回連続して投与されなかった（[5.3.5.4-1] APOLLO 試験、Table 14.1.8.1 参照）。

ただし、HELIOS-A 試験では q3M 皮下投与、APOLLO 試験では q3w 静脈内（IV）投与であった。

（2） Month 18 の解析

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で 121 例（99.2%）が計画されたすべての投与を受け、1 例（0.8%）が 1 回投与を受けなかった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.1.9.1.1 参照）。2 回以上投与を受けなかった被験者はいなかった。

全ブトリシラン投与解析対象集団では、153 例（98.7%）が計画されたすべての投与を受け、2 例（1.3%）が 1 回投与を受けなかった。2 回以上投与を受けなかった被験者はいなかった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.1.9.1.2 参照）。

なお、大部分の投与が COVID-19 パンデミック下で行われた（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.5.2 参照）。しかし、全体として、COVID-19 パンデミックが投与に及ぼす影響は、HELIOS-A 試験の結果を損なうものではなかった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、10.6 項参照）。

2.7.4.1.4 人口統計学的特性及びその他の特性

ブトリシラン群では、平均年齢が 57.8 歳（範囲：26～85 歳）であり、多くが白人（70.5%）及び男性（64.8%）であった（表 2.7.4.1-4）。

APOLLO 試験のプラセボ群の人口統計学的特性を、2.7.4.2 項に示す有害事象データの背景情報として示す。ブトリシラン群と APOLLO 試験のプラセボ群の人口統計学的特性は類似していた。

表 2.7.4.1-4 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

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

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

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

全体として、HELIOS-A 試験の被験者集団は、世界的な hATTR アミロイドーシス患者集団の疾患特性を反映して、多様なベースラインの疾患特性を有していた。ブトリシラン群のニューロパチーの重症度（軽度から重度、ベースラインの神経障害スコア［NIS］の範囲が 5～127 ポイント）、*TTR* 変異（22 種類の変異、55.7%の被験者が V30M 変異型以外）及び疾患症状は多岐にわたっていた（表 2.7.4.1-5、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、10.2.2 項、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、10.2.2 項参照）。

HELIOS-A 試験のブトリシラン群と APOLLO 試験のプラセボ群との間で、ベースラインの平均値に若干の差が認められたが、二つの被験者集団の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。

表 2.7.4.1-5 ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）

Baseline Disease Parameters	**APOLLO Placebo (N=77)**	**HELIOS-A Vutrisiran (N=122)**
Time since hATTR amyloidosis 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)
Neuropathy 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)
Karnofsky Performance Status (KPS), n (%)		
60	22 (28.6)	17 (13.9)
70-80	45 (58.4)	73 (59.8)
90-100	10 (13.0)	32 (26.2)

表 2.7.4.1-5 ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）（続き）

Baseline Disease Parameters	APOLLO Placebo (N=77)	HELIOS-A Vutrisiran (N=122)
New York Heart Association (NYHA) classification, n (%)		
No heart failure[c]	--[c]	68 (55.7)
I	40 (51.9)[c]	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 (%)		
Yes[d]	36 (46.8)	40 (32.8)[e]
No	41 (53.2)	82 (67.2)[e]

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

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

b 規定のスクリーニング来院（Visit 2 及び Visit 3）の非欠測値の平均値（コンポーネント補完後）。

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室壁の厚みが 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）。

e Month 18 の解析時（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）

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.

2.7.4.1.5 主な病歴

HELIOS-A 試験のブトリシラン群で多く報告された（50%以上の被験者）病歴（SOC 別）は、神経系障害、胃腸障害、心臓障害及び眼障害であった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.1.7.1、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.1.7.1 参照）。

報告された病歴は、hATTR アミロイドーシス患者の基礎疾患及び APOLLO 試験の被験者で報告された病歴とおおむね一貫していた（[5.3.5.4-1] APOLLO 試験、Table 14.1.7.1 参照）。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 Month 9 の解析結果

本項では、HELIOS-A 試験の中間データカットオフ日（2020 年 11 月 10 日）時点で利用可能であったブトリシラン群の安全性データを示す。

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結果を有害事象の要約に含めた。
HELIOS-A 試験と APOLLO 試験のデザインの比較を 2.7.4.1.1.4（1）項及び表 2.7.4.1-1 に示す。パチシランの安全性プロファイルは既に確立されており、HELIOS-A 試験のパチシラン群（実薬対照群）の結果については[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1 を参照のこと。

中間データカットオフ日時点で、ブトリシラン群で 1 例が継続投与期に移行しており、パチシラン群では移行した被験者はいなかった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.5.3 参照）。継続投与期への移行時に、パチシラン群の被験者に対してはブトリシラン投与へ切り替える。継続投与期のデータは限定的であり、継続投与期の安全性の結果については[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、16 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.1 有害事象の解析

ブトリシラン群では、114 例（93.4%）に有害事象が認められ、25 例（20.5%）に治験薬との因果関係のある有害事象が認められた（表 2.7.4.2-1）。ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、重度の有害事象はブトリシラン群で 15 例（12.3%）に認められた。

ブトリシラン群で 21 例（17.2%）に重篤な有害事象が認められ、そのうち 2 例（1.6%）で発現した重篤な有害事象が、治験薬と因果関係ありと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例（1.6%）に認められ、いずれも転帰が死亡であった。いずれの死亡も治験薬と因果関係なしと判断された（詳細については 2.7.4.2.1.6 項に示す）。

表 2.7.4.2-1 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	APOLLO Placebo (N=77; PY=96.1)		HELIOS-A Vutrisiran (N=122; PY=131.3)	
Category	**n (%)**	**e/ER**	**n (%)**	**e/ER**
有害事象	75 (97.4)	1231/1280.5	114 (93.4)	758/577.4
治験薬との因果関係のある有害事象	30 (39.0)	190/197.6	25 (20.5)	60/45.7
重篤な有害事象	31 (40.3)	99/103.0	21 (17.2)	41/31.2
治験薬との因果関係のある重篤な有害事象	0	-	2 (1.6)	2/1.5
重度の有害事象	28 (36.4)	88/91.5	15 (12.3)	34/25.9
治験薬との因果関係のある重度の有害事象	2 (2.6)	2/2.1	3 (2.5)	9/6.9
治験薬の投与中止に至った有害事象	11 (14.3)	15/15.6	2 (1.6)	2/1.5
治験薬との因果関係のある投与中止に至った有害事象	0	--	0	--
治験中止に至った有害事象	9 (11.7)	11/11.4	2 (1.6)	2/1.5
治験薬との因果関係のある治験中止に至った有害事象	0	--	0	--
死亡 [a]	6 (7.8)	--	2 (1.6)	--

Abbreviations: e=number of events; ER=event rate per 100 patient-years (100 × e/PY); MedDRA=medical dictionary for regulatory activities; PY=patient-years.

注：有害事象の要約表には、ブトリシラン群では初回投与時から最終投与後 84 日まで、APOLLO 試験のプラセボ群では初回投与時から最終投与後 28 日までに発現又は重症度が悪化した有害事象又は初回投与後の任意の時点で治験薬との因果関係ありと判断されたあらゆる有害事象を含めた。すべての有害事象を、MedDRA version 23.0 を用いてコード化した。

a 本表にはすべての死亡（治験期間中に発現した死亡以外を含む）が含まれている。

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Table 14.3.1.1.

2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象

ブトリシラン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象は、下痢、四肢痛、転倒及び尿路感染であった。ブトリシラン群で 5%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.4.2-2 に示す。概して、HELIOS-A 試験で報告された有害事象の多くは hATTR アミロイドーシス患者で多く報告された有害事象と一貫していた。

血清中ビタミン A 濃度の低下は、血清中 TTR タンパク質減少の二次的な薬力学的作用であることが知られており、HELIOS-A 試験のブトリシラン群及びパチシラン群ともに認められた（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Figure 14.2.5.1 参照）。ビタミン A 減少の有害事象についての詳細を 2.7.4.2.1.5 項に示す。

表 2.7.4.2-2 ブトリシラン群で 5%以上の被験者に発現した PT 別有害事象
（安全性解析対象集団）

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

表 2.7.4.2-2　ブトリシラン群で 5%以上の被験者に発現した PT 別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

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

注：ブトリシラン群での発現割合が高い順に PT を並べた。

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

Source:　[5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Table 14.3.1.2.1.

2.7.4.2.1.3　期間別の有害事象

3 ヵ月間隔の期間別に解析した有害事象の結果を[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.1.2.3 に示す。ブトリシラン群の有害事象の発現割合は、いずれの期間でもおおむね同程度であった。

ブトリシラン群で 5 例（4.1%）に各 1 件の ISR が発現したが、経時的な発現割合の増加は認められなかった（その他の ISR に関する詳細については 2.7.4.2.1.9（1）項に示す）。

2.7.4.2.1.4　重症度別の有害事象

治験期間中に発現した有害事象の重症度（軽度、中等度、重度）を治験責任医師が評価した。重度の有害事象については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.1.4 を参照のこと。

ブトリシラン群で 15 例（12.3%）に重度の有害事象が認められた。2 例以上の被験者に発現した重度の有害事象は敗血症であり（2 例［1.6%］）、2 例に発現した敗血症はいずれも重篤であった（2.7.4.2.1.7 項）。2 例に発現した死亡に至った重度の有害事象（COVID-19 肺炎、腸骨動脈閉塞）は、いずれも治験薬と因果関係なしと判断された（2.7.4.2.1.6 項）。

ブトリシラン群で 3 例に、治験薬との因果関係がある重度の有害事象が発現した（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1 参照）。治験薬との因果関係がある重度の有害事象として、被験者番号 [redacted] に重篤な大腸菌性尿路感染（2.7.4.2.1.7 項）、被験者番号 [redacted] にビタミン A 減少及び末梢性浮腫、被験者番号 [redacted] に浮動性めまい、口内乾燥、多汗症、高体温症、強膜変色及び消化不良が認められた。被験者番号 [redacted] では、6 件の治験薬との因果関係がある重度の有害事象すべてが Day 1 の治験薬初回投与後に発現し、一過性であった。これら 3 例はいずれも、治験薬の投与を変更することなくブトリシラン投与を継続した。

2.7.4.2.1.5　治験薬との因果関係のある有害事象

有害事象と治験薬との因果関係を治験責任医師が評価した（2.7.4.1.1.3 項）。ブトリシラン群で 1%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係のある有害事象を表 2.7.4.2-3 に示す。

ブトリシラン群では、25 例（20.5%）に治験薬との因果関係のある有害事象が認められた。3 例以上に発現した治験薬との因果関係のある有害事象は、ビタミン A 減少、注射部位反応及びドライアイであった。治験薬との因果関係のある治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

血清中ビタミン A 濃度の低下は、血清中 TTR タンパク質減少による PD 効果であることが知られており、この PD 効果はブトリシラン群とパチシラン群で類似していた（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Figure 14.2.5.1 参照）。HELIOS-A 試験では、血清中ビタミン A 濃度の結果が盲検化されておらず、この既知の PD 効果を有害事象として報告するか否かは治験責任医師によって異なり、一

部の治験責任医師が有害事象として報告した。すなわち、計 10 例（ブトリシラン群 8 例及びパチシラン群 2 例）が組み入れられた 4 施設のすべての被験者（両投与群）で、この既知の PD 効果がビタミン A 減少の有害事象として報告された（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1 参照）。

なお、APOLLO 試験では、ビタミン A に関する PD 評価結果のように、被験者の治験薬への割付に対する盲検性が保たれない可能性のある結果は治験責任医師に対して盲検化されたため、ビタミン A 濃度の低下は有害事象として報告されなかった。

表 2.7.4.2-3 ブトリシラン群で 1%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係のある PT 別有害事象（安全性解析対象集団）

	APOLLO Placebo (N=77; PY=96.1)		HELIOS-A Vutrisiran (N=122; PY=131.3)	
Preferred Term	**n (%)**	**e/ER**	**n (%)**	**e/ER**
治験薬との因果関係のある有害事象	30 (39.0)	190/197.6	25 (20.5)	60/45.7
ビタミン A 減少 [a]	0	0	8 (6.6)	8/6.1
注射部位反応	0	0	4 (3.3)	4/3.0
ドライアイ	1 (1.3)	1/1.0	3 (2.5)	3/2.3
強膜変色	0	0	2 (1.6)	3/2.3
消化不良	0	0	2 (1.6)	2/1.5
疲労	4 (5.2)	12/12.5	2 (1.6)	3/2.3

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

注：ブトリシラン群での発現割合が高い順に PT を並べた。本表には、治験責任医師が治験薬と因果関係ありと判断した有害事象を含めた。

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

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Table 14.3.1.3.

（1） 治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）

本申請資料では、治験責任医師が治験薬と「おそらく関連なし」、「関連があるかもしれない」又は「明らかに関連あり」と判断した有害事象を「治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）」として解析した結果も示す。なお、HELIOS-A 試験では、有害事象と治験薬との因果関係を治験責任医師が治験薬に起因する合理的な可能性が「ある」又は「ない」のいずれかに分類し、「治験薬に起因する合理的な可能性がある」と判断された有害事象を「治験薬との因果関係のある有害事象」と定義した（国内定義も同一）ため、HELIOS-A 試験の有害事象の結果に国内定義の適用による違いはなかった（2.7.4.1.1.3 項）。したがって、国内定義の適用による違いは、外部参照である APOLLO 試験のプラセボ群の結果のみで生じるため（表 2.7.4.2-1、表 2.7.4.2-3、[5.3.5.3-2]

HELIOS-A 試験 JP Table 14.3.1.1r、Table 14.3.1.3r 参照）、国内定義の適用はブトリシランの安全性プロファイルに影響しない。

2.7.4.2.1.6　死亡

ブトリシラン群では、中間データカットオフ日（2020 年 11 月 10 日）時点で 2 例（1.6%）の死亡が報告された。死亡例の要約を以下に示す。詳細については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.2.1（死亡例の要約）、Listing 16.2.7.1（被験者別の有害事象一覧）及び 14.3.3 項（詳細な叙述）を参照のこと。治験期間中、日本人被験者の死亡は認められなかった（[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Table 14.3.1.1s、2.7.4.2.1.6（1）項）。

ブトリシラン群で認められた死亡に至った 2 件の有害事象は、COVID-19 肺炎（被験者番号[redacted]）及び腸骨動脈閉塞（被験者番号[redacted]）であった（いずれも治験薬と因果関係なし）。外部の独立判定委員会が各死亡例を評価し、主な死因を心血管死又は非心血管死に分類した。1 例（腸骨動脈閉塞）の死因は心血管死、もう 1 例（COVID-19 肺炎）の死因は非心血管死と判定された。2 件の死亡について、以下に要約する。

- 被験者番号[redacted]（COVID-19 肺炎）は 8[redacted] 歳[redacted]性であり、心アミロイドーシス、心疾患及び房室ブロックの病歴を有していた。Day 49 に COVID-19 感染に続発する多葉性肺炎で入院した。重度の呼吸不全が発現し、Day 53 に死亡した。治験薬の最終投与は Day 1 であった。
- 被験者番号[redacted]（腸骨動脈閉塞）は 6[redacted] 歳[redacted]性であり、心房細動、心アミロイドーシス、心不全、脳血管発作及び一過性脳虚血発作の病歴を有していた。Day 18 に心不全及び肺炎（重篤な有害事象）の発現によって入院した。入院中に総・内・外腸骨動脈閉塞の合併症が発現し、Day 61 に死亡した。治験薬の最終投与は Day 1 であった。

HELIOS-A 試験のパチシラン群では、3 例（7.1%）の死亡が報告された。いずれも治験薬と因果関係なしと判断された（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、12.2.1 項参照）。

APOLLO 試験のプラセボ群で 6 例（7.8%）の死亡が報告された。いずれも、治験責任医師によって治験薬とおそらく関連なし又は関連なしと判断された。6 例のうち、3 例（心不全 1 例、致死性脳卒中 2 例）の死因は心血管死、2 例の死因は非心血管死と判定され、1 例の死因はデータ不十分のため判定できなかった[23]。

曝露量で調整した死亡率

hATTR アミロイドーシスは、死亡率が著しく高い疾患である。生存期間の中央値は、診断後 4.7 年で、心筋症を発現した患者では更に短く、3.4 年である。死亡率を推定するのに十分な情報が得られた、ATTR アミロイドーシス患者を対象とした試験に関する文献によると、推定死亡率は 100 人年当たり 6.8～29 であった（表 2.7.4.2-4）。

中間データカットオフ日（2020 年 11 月 10 日）時点で、ブトリシラン群の死亡率は、累積曝露期間 131.3 年で 122 例中 2 例が死亡したことに基づき、100 人年当たり 1.5（95%信頼区間［CI］：0.25-4.70）であった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.1.22 参照）。なお、死亡例 2 例のうち、1 例は COVID-19 による死亡であった。

APOLLO 試験のプラセボ群の死亡率は、累積曝露期間 96.1 年で 77 例中 6 例が死亡したことに基づき、100 人年当たり 6.2（95%CI：2.5-12.7）であった[23]。

以上より、利用可能なデータに基づき、HELIOS-A 試験のブトリシラン群の死亡率は、APOLLO 試験のプラセボ群より低く、文献に記載されている推定死亡率の範囲（100 人年当たり 6.8～29）の下限より低い値であった。

表 2.7.4.2-4　　ATTR アミロイドーシスの推定死亡率：自然経過

Reference	Patient Population	Observational Period (Years)	Estimated Mortality Ratea (Deaths per 100 Patient-years)
[Berk 2013][24]	66 placebo hATTR patients (47% non-V30M)	≤2 years	6.8
[Sattianayagam 2012][21]	Prospective study in 60 hATTR patients (T60A)	Median 2.6 years	13
[Ruberg 2012][25]	Observational study in 29 ATTR patients (62% wtATTR, 38% V122I)	Mean 1.3 years	29
[Arruda-Olson 2013][26]	Observational study in 116 hATTR patients (68% non-V30M)	Mean 3.0 years	18
[Maurer 2018][27]	177 placebo-treated ATTR patients (24% hATTR, mostly non-V30M)	≤2.5 years	19

Abbreviations:　ATTR=transthyretin-mediated amyloidosis; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); V122I=valine to isoleucine variant at position 122; V30M=valine to methionine mutation at position 30; wtATTR=wild-type transthyretin-mediated amyloidosis.

a 文献のデータを基に死亡率を推定した。推定値は過少推定されている場合がある。

（1）　中間データカットオフ日以降の死亡

HELIOS-A 試験で、中間データカットオフ日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに、ブトリシラン投与被験者 1 例の死亡が報告された。本被験者は非日本人であった。

新たに死亡した 1 例（被験者番号[redacted]）は、継続投与期に死亡に至った有害事象（心突然死）を発現した。本事象は治験責任医師によって治験薬と因果関係なしと判断された。外部の独立判定委員会によって死因を心血管死と判定された。本死亡例の要約を以下に示す。

- 被験者番号[redacted]（心突然死）は 5[redacted]歳[redacted]性であり、心アミロイドーシス及びうっ血性心不全の病歴を有していた。Day 602 にベッドで死亡しているのが発見された。死亡日の前日に本被験者からの愁訴はなかった。本被験者のかかりつけ医によって自宅で死亡が確認され、剖検は行われなかった。本被験者は投与期及び継続投与期のいずれもブトリシランを投与され、ブトリシランの最終投与日は Day 589 であった。

総合すると、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、HELIOS-A 試験でブトリシランを投与された被験者の 3 例が死亡した。いずれの死亡も治験薬と因果関係なしと判断された。

2.7.4.2.1.7 その他の重篤な有害事象

ブトリシラン群では、21 例（17.2%）に重篤な有害事象が認められた（表 2.7.4.2-5）。ブトリシラン群で 5%以上の被験者に発現した重篤な有害事象（SOC 別）は、感染症および寄生虫症（7.4%）及び心臓障害（6.6%）であった。その他の SOC に該当する重篤な有害事象の発現割合は 2.5%未満であった。2 例以上（1%以上の被験者）に発現した重篤な有害事象は、肺炎、COVID-19、COVID-19 肺炎、敗血症及び転倒であった。概して、HELIOS-A 試験のブトリシラン群で発現した重篤な有害事象の種類は、この患者集団で多く報告されるものと一貫していた。

ブトリシラン群で、治験薬との因果関係のある重篤な有害事象が 2 例に 2 件（脂質異常症及び大腸菌性尿路感染）発現した（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.2.2 参照）。いずれの被験者も治験薬の投与を変更することなく回復し、治験を継続した。

重篤な有害事象の詳細については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.2.2（重篤な有害事象の要約）、14.3.3 項（詳細な叙述）及び[2.7.6]、表 2.7.6.3-14 を参照のこと。

表 2.7.4.2-5 ブトリシラン群で 1%以上の被験者に発現した SOC 及び PT 別の重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

	APOLLO Placebo (N=77; PY=96.1)		HELIOS-A Vutrisiran (N=122; PY=131.3)	
Preferred Term	**n (%)**	**e/ER**	**n (%)**	**e/ER**
重篤な有害事象	31 (40.3)	99/103.0	21 (17.2)	41/31.2
感染症および寄生虫症				
肺炎	3 (3.9)	3/3.1	2 (1.6)	3/2.3
COVID-19	0	--	2 (1.6)	2/1.5
COVID-19 肺炎	0	--	2 (1.6)	2/1.5
敗血症	1 (1.3)	1/1.0	2 (1.6)	2/1.5
傷害、中毒および処置合併症				
転倒	1 (1.3)	1/1.0	2 (1.6)	3/2.3

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

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Table 14.3.1.5.

2.7.4.2.1.8 その他の重要な有害事象

（1） 治験薬の投与中止に至った有害事象

ブトリシラン群では、2 例（1.6%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。いずれも死亡に至った有害事象であり、治験薬との因果関係はなしと判断された（表 2.7.4.2-1 及び[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.2.3 参照）。これらの死亡例（COVID-19 肺炎、腸骨動脈閉塞）

について、2.7.4.2.1.6 項に示した。詳細な叙述については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、14.3.3 項を参照のこと。

（2） 治験中止に至った有害事象

ブトリシラン群で 2 例（1.6%）に、治験中止に至った有害事象が認められた（COVID-19 肺炎及び腸骨動脈閉塞が各 1 例）。いずれも死亡に至った有害事象かつ治験薬の投与中止に至った有害事象であった（2.7.4.2.1.8（1）項）。

（3） 治験薬の投与中断に至った有害事象

ブトリシラン群で 1 例（0.8%）に、治験薬の投与中断に至った有害事象（COVID-19 肺炎）が認められた（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.1.6.1 参照）。本事象は死亡に至った有害事象かつ治験薬の投与中止に至った有害事象であった（2.7.4.2.1.8（1）項）。本被験者は治験への参加を中止した。

2.7.4.2.1.9 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項には、薬効分類、非臨床試験での所見、ブトリシランの作用機序、投与経路、hATTR アミロイドーシスに関連する病態生理、又は一般的関心事項に基づく注目すべき有害事象について示す。注目すべき有害事象として、ISR（2.7.4.2.1.9（1）項）、肝障害（2.7.4.2.1.9（2）項）、心臓障害（2.7.4.2.1.9（3）項）、腎障害（2.7.4.2.1.9（4）項）、悪性腫瘍（2.7.4.2.1.9（5）項）、眼障害（2.7.4.2.1.9（6）項）、うつ病及び自殺傾向（2.7.4.2.1.9（7）項）、COVID-19（2.7.4.2.1.9（8）項）を解析した。

（1） 注射部位反応

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

ブトリシラン群で 5 例（4.1%）に ISR が発現した。ブトリシランの合計投与回数 629 回のうち 5 回（0.8%）で ISR が発現した（表 2.7.4.2-6）。ISR を複数回発現した被験者はいなかった。すべての ISR が非重篤かつ一過性であり、重症度は軽度と判断された。治験薬の投与中止に至った ISR は認められなかった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.1.4.1、Listing 16.2.7.3 参照）。

被験者ごとの ISR と関連する徴候及び症状については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.7.3 参照のこと。

表 2.7.4.2-6　ブトリシラン群で認められた HLT「注射部位反応」に該当する PT 別有害事象（安全性解析対象集団）

Category Preferred Term	HELIOS-A Vutrisiran (N=122)	
	n (%)	e/ER
ISR[a]	5 (4.1)	5/3.8
治験薬投与回数の合計	629	--
ISR の発現を伴った治験薬投与の合計回数[b]	5 (0.8)	--
ISR の徴候及び症状[c]	5 (4.1)	5/3.8
注射部位内出血	1 (0.8)	1/0.8
注射部位紅斑	1 (0.8)	1/0.8
注射部位疼痛	1 (0.8)	1/0.8
注射部位そう痒感	1 (0.8)	1/0.8
注射部位熱感	1 (0.8)	1/0.8

Abbreviations:　CRF=case report form; e=number of events; ER=event rate per 100 patient-years (100 × e/PY); HLT=high level term; ISR=injection site reactions; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; PY=patient-years.

a 治験責任医師によって ISR と判断された有害事象（CRF に徴候／症状が収集された）及び MedDRA HLT「注射部位反応」に該当する有害事象（徴候／症状は収集されていない）を含む。1 件の ISR に複数の徴候又は症状が認められた場合もある。

b ISR を伴った投与回数の割合（%）＝（ISR を伴った投与回数／合計投与回数）×100。

c 個々の徴候／症状のデータを示す。1 件の ISR に複数の徴候又は症状が認められた場合もある。そのため、個々の徴候／症状の件数の合計が、ISR の件数より多い場合がある。MedDRA HLT「注射部位反応」に該当する有害事象（徴候／症状は収集されていない）については、PT 別に要約した。

Source:　[5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Table 14.3.1.9.1.

(2)　肝障害

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

ブトリシラン群では、6 例（4.9%）に SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する肝関連有害事象が認められ、そのほとんどが SOC「臨床検査」に該当した（表 2.7.4.2-7）。認められた肝関連有害事象はすべて重症度が軽度又は中等度で非重篤であり、治験薬の投与中止に至った事象はなかった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.1.4.1、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.7.5 参照）。

治験責任医師によって治験薬と因果関係ありと判断された肝関連有害事象が 2 例に認められた。いずれの被験者も治験薬の投与を変更することなく継続した（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.8.3.1、Listing 16.2.8.3.2 参照）。

- 被験者番号 [redacted] は 6[redacted] 歳[redacted]性であり、冠動脈疾患、左室不全、心アミロイドーシス、甲状腺癌、甲状腺機能低下症、痛風、高脂血症、胃食道逆流性疾患の病歴を有していた。Day 21

に、中等度の血中アルカリホスファターゼ増加（ベースライン時に ULN × 1.31、治験期間中に ULN × 1.17～1.77）及び中等度のγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（ベースライン時に ULN × 3.67、治験期間中に ULN × 2.98～5.41）が発現した。γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加は Day 323 に消失し、血中アルカリホスファターゼ増加は中間データカットオフ日時点で持続中であった。ビリルビン増加の併発は認められなかった。ALT 及び AST 値はすべて正常範囲内であった。

- 被験者番号 [redacted] は 6[redacted] 歳[redacted]性であり、最近の病歴として婦人科疾患に伴う疼痛及び出血があり、子宮内膜新生物に対する化学療法（パクリタキセル及びカルボプラチン）を開始していた。本被験者に軽度の肝機能検査値上昇が認められた（ALT がベースライン時に ULN × 1.12、Day 106 に ULN × 1.30）。その後の測定値はすべて正常範囲内であり、肝機能検査値上昇は Day 148 に消失した。ビリルビン増加の併発は認められなかった。2.7.4.2.1.9（5）項も参照のこと。

表 2.7.4.2-7　ブトリシラン群で認められた SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する SOC 及び PT 別有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	APOLLO Placebo (N=77; PY=96.1)		HELIOS-A Vutrisiran (N=122; PY=131.3)	
	n (%)	e/ER	n (%)	e/ER
SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する有害事象	6 (7.8)	7/7.3	6 (4.9)	8/6.1
肝胆道系障害	1 (1.3)	1/1.0	1 (0.8)	1/0.8
肝嚢胞	0	--	1 (0.8)	1/0.8
臨床検査	2 (2.6)	2/2.1	5 (4.1)	7/5.3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	--	1 (0.8)	1/0.8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	--	1 (0.8)	1/0.8
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.3)	1/1.0	1 (0.8)	1/0.8
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	--	2 (1.6)	2/1.5
肝機能検査値上昇	0	--	1 (0.8)	1/0.8
トランスアミナーゼ上昇	0	--	1 (0.8)	1/0.8

Abbreviations:　e=number of events; ER=event rate per 100 patient-years (100 × e/PY); PT=preferred term; PY=patient-years; SMQ=standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) query; SOC=system organ class.

Source:　[5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Table 14.3.1.11.

ALT、AST 及びビリルビンなどの肝機能検査結果の詳細を 2.7.4.3.1.2 項に示す。ALT 又は AST が ULN の 3 倍超かつビリルビンが ULN の 2 倍超となった被験者はいなかった。

要約すると、平均約 13 ヵ月（最長約 19 ヵ月）間ブトリシランを投与された被験者で、肝関連有害事象の発現頻度は低く、LFT で臨床的に重要な変化を示す事象は報告されなかった。これらの結果から、肝臓に関して、ブトリシラン投与に伴う安全性上の懸念はない。

(3) 心臓障害

hATTR アミロイドーシス患者では心臓へのアミロイド沈着がしばしば認められるため、SOC「心臓障害」並びに高位グループ語（HLGT）及び HLT「不整脈」に該当する有害事象及び重篤な有害事象と、表 2.7.4.2-8 に示す SMQ に該当する有害事象の発現割合を解析し、心関連有害事象の発現頻度を評価した。

ベースライン時に、ブトリシラン群で 67.2%の被験者が SOC「心臓障害」に該当する病歴を有しており、HLT「心不全 NEC」及び HLT「心伝導障害」に該当する病歴を有していた被験者の割合がそれぞれ 31.1%及び 12.3%であった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.1.7.1 参照）。また、9.8%の被験者が HLT「心臓機器による治療手技」に該当する病歴（ペースメーカーや除細動器など）を有しており、2 例（1.6%）が心臓移植を受けていた。ブトリシラン群で 5%以上の被験者が有していた SOC「心臓障害」に該当する病歴は、心アミロイドーシス（51.6%）、心不全（17.2%）、うっ血性心不全（11.5%）、左脚ブロック（5.7%）及び冠動脈疾患（5.7%）であった。

治験期間中に、ブトリシラン群では、25 例（20.5%）に SOC「心臓障害」に該当する有害事象が発現した（表 2.7.4.2-8）。ブトリシラン群で 2%以上の被験者に発現した心関連有害事象は、心房細動（4.9%）、動悸（2.5%）及び頻脈（2.5%）であった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.1.2 参照）。治験薬との因果関係のある心関連有害事象は認められなかった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.1.3 参照）。治験薬の投与中止又は治験中止に至る SOC「心臓障害」に該当する有害事象はなかった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.2.3 参照）。死亡例のうち 1 例（腸骨動脈閉塞）の死因が心血管死と判定された（2.7.4.2.1.6 項）。

ブトリシラン群で 8 例（6.6%）に、SOC「心臓障害」に該当する重篤な有害事象が認められた（急性心筋梗塞、完全房室ブロック、心不全、急性心不全、慢性心不全、うっ血性心不全、伝導障害、心筋虚血及び心室性頻脈が各 1 例）。2 例以上に発現した SOC「心臓障害」に該当する重篤な有害事象はなかった（表 2.7.4.2-8 及び[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.1.5 参照）。ベースライン時に心アミロイドーシス及び伝導系疾患の病歴を有した 1 例に、心ブロックに関連する重篤な有害事象が 2 件発現した。

- 被験者番号 [redacted] は 6[redacted] 歳[redacted]性であり、心アミロイドーシス、心不全、第一度房室ブロック、左脚ブロック、右脚ブロック、肥大型心筋症、高血圧及び心電図 QT 延長の病歴を有していた（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.4.4、Listing 16.2.4.6 参照）。Day 114 に重篤な完全房室ブロック及び非重篤な第二度房室ブロックの有害事象、Day 133 に重篤な伝導障害（同日に自動植え込み式除細動器を埋め込み）が認められた。これらの重篤な有害事象は、Day 36 に発現した失神寸前の状態及び失神の発現後にみられた。いずれの事象も、治験責任医師によって治験薬との因果関係なしと判断された。完全房室ブロック、第二度房室ブロック及び伝導障害は、Day 135 までに消失した。治験薬の投与を変更することなく、本被験者は治験を継続した。

ブトリシラン群で 19 例（15.6%）に、HLGT「不整脈」に該当する有害事象が認められた。多くの被験者（19 例中 16 例）でベースライン時に心アミロイドーシスが認められていた（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.4.6 参照）。多く認められた HLGT「不整脈」に該当する有害事象は、心房細動（4.9%）及び頻脈（2.5%）であった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.1.12.1 参照）。

補正 QT 間隔（QTc）延長と関連し得る事象を評価するため、SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」に該当する有害事象を解析した。ブトリシラン群で 7 例（5.7%）に、SMQ「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」に該当する有害事象が認められた。トルサード　ド　ポアントは報告されなかった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.1.15.1 参照）。ECG 解析の詳細については、2.7.4.4.1.2 項に示す。

心臓へのアミロイド沈着を伴う hATTR アミロイドーシス患者では、しばしば進行性心不全がみられることから、SMQ（狭域）「心不全」に該当する有害事象を解析した。SMQ（狭域）「心不全」に該当する有害事象は、ブトリシラン群で 6 例（4.9%）に認められた（表 2.7.4.2-8）。

表 2.7.4.2-8　　心関連有害事象（安全性解析対象集団）

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

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

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

Source: [5 3 5 1-1] HELIOS-A Study CSR1, Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5, Table 14.3.1.12.1, Table 14.3.1.13 1, Table 14.3.1.15.1.

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

（4） 腎障害

hATTR アミロイドーシス患者では、腎不全及び末期腎疾患に至ることのある腎障害がしばしば認められるため、SMQ「急性腎不全」に該当する有害事象の発現割合を解析した（表 2.7.4.2-9）。

ベースライン時に、ブトリシラン群で 23.0%の被験者が SOC「腎および尿路障害」に該当する病歴を有しており、HLT「膀胱および尿道症状」（7.4%）及び HLT「腎不全および腎機能障害」（5.7%）に該当する病歴を有していた被験者の割合が高かった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.1.7.1 参照）。

治験期間中に、ブトリシラン群では、3 例（2.5%）に SMQ「急性腎不全」に該当する有害事象が発現したが、いずれの事象も治験薬との因果関係なしと判断され、治験薬の投与中止には至らなかった。1 例に 2 件の重篤な腎関連有害事象（腎不全及び急性腎障害）が発現した。治験薬の投与を変更することなく本被験者は回復し、治験を継続した（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、12.2.3.7 項参照）。

全体として、ブトリシラン群での腎関連有害事象の発現頻度は低く、腎関連有害事象の種類は、hATTR アミロイドーシス患者（APOLLO 試験のプラセボ群）で報告されたものと一貫していた。これらの結果から、腎臓に対する安全性上の懸念はない。

表 2.7.4.2-9 ブトリシラン群で 1 例以上に認められた SMQ「急性腎不全」に該当する有害事象（安全性解析対象集団）

	APOLLO Placebo (N=77; PY=96.1)		HELIOS-A Vutrisiran (N=122; PY=131.3)	
Category	**n (%)**	**e/ER**	**n (%)**	**e/ER**
SMQ「急性腎不全」に該当する有害事象	9 (11.7)	13/13.5	3 (2.5)	4/3.0
腎および尿路障害	9 (11.7)	13/13.5	3 (2.5)	4/3.0
急性腎障害	4 (5.2)	5/5.2	2 (1.6)	2/1.5
アルブミン尿	0	--	1 (0.8)	1/0.8
腎不全	1 (1.3)	3/3.1	1 (0.8)	1/0.8

Abbreviations: e=number of events; ER=event rate per 100 patient-years (100 × e/PY); PT=preferred term; PY=patient-years; SMQ=standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) query.

注：ブトリシラン群での発現割合が高い順に PT を並べた。

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Table 14.3.1.16.

(5) 悪性腫瘍

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

治験期間中に、ブトリシラン群では、2 例（1.6%）に悪性腫瘍が報告された（被験者番号[redacted]に子宮内膜新生物、被験者番号[redacted]に基底細胞癌）。いずれの事象も、治験薬との因果関係なしと判断された。詳細については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、12.2.3.8 項及び Table 14.3.1.3 を参照のこと。

全体として、HELIOS-A 試験で認められた悪性腫瘍に特定のパターンはなく、この年齢層で一般的に報告される悪性腫瘍の性質及び種類と一貫していた。

(6) 眼障害

hATTR アミロイドーシス患者では、基礎疾患が原因で眼に異常がみられることが多い[28, 29]。また、ブトリシラン又はパチシランを投与された被験者では、TTR の減少に伴い循環血中のレチノール結合タンパク質及びビタミン A の血清中濃度も低下する。非臨床試験では、ブトリシランの長期投与後に血清中ビタミン A 濃度が低下したが、網膜電図、眼科検査及び眼の病理組織学的検査に影響はみられなかった（2.7.4.1.1.1 項、[2.4.4.3]項参照）。さらに、APOLLO 試験で、パチシラン投与による TTR の減少に伴う血清中ビタミン A 濃度の低下に関連した、眼に関する安全性上の懸念はなかった（[5.3.5.4-1] APOLLO 試験、Table 14.3.1.2.1 参照）。したがって、TTR を減少させる治療に関連したビタミン A 濃度の低下は、眼に臨床的な影響を与えない可能性が高い。

ベースライン時に、ブトリシラン群で 51.6%の被験者が SOC「眼障害」に該当する病歴を有しており、HLT「白内障状態」（21.3%）、HLT「流涙障害」（12.3%）及び HLT「脈絡膜および硝子体構造変化、沈着および変性」（9.0%）に該当する病歴を有していた被験者の割合が高かった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.1.7.1 参照）。

治験期間中に、ブトリシラン群では、31 例（25.4%）に SOC「眼障害」に該当する有害事象が発現した（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 53 参照）。多く認められた（2%以上の被験者）眼障害は、霧視（4.1%）、ドライアイ（4.1%）、結膜出血（3.3%）、視力障害（2.5%）及び眼痛（2.5%）であった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.1.2 参照）。ほとんどの事象の重症度が軽度又は中等度であった。重度の事象が 1 件（強膜変色）認められ、重篤な事象は認められなかった。重度の事象が認められた被験者では、重度の強膜変色（Day 1～Day 2 にかけて発現；[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1 参照）と同時に眼以外の重度の有害事象も複数認められたが、いずれも一過性であった（2.7.4.2.1.4 項）。

治験薬と因果関係ありと判断された SOC「眼障害」に該当する有害事象は、ドライアイ（2.5%）、強膜変色（1.6%）及び夜盲（0.8%）であった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.1.3 参照）。夜盲が認められた 1 例（被験者番号[redacted]）には虚血性視神経症の病歴があり、HELIOS-A 試験の開始時点で持続しており、定期的に眼科検査を受けていた。夜盲の発現後に実施された眼科検査では、ビタミン A 欠乏を示唆する所見（眼球乾燥症など）は確認されず、眼

鏡が必要な視力と判断された。また、治験開始前にみられた眼底の異常（綿花状結節及び出血）は認められなかった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.9.4、12.4.4 項参照）。本被験者は、治験薬の投与を変更することなく、治験を継続した（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.7.2 参照）。

全体として、眼関連事象の種類は、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者で報告されたもの及び HELIOS-A 試験の対象患者集団と同じ年齢層で認められるものと一貫していた。

（7） うつ病及び自殺傾向

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

ブトリシラン群では、5 例（4.1%）に SMQ「うつ病および自殺／自傷」に該当する有害事象が発現し、内訳は、うつ病が 3 例、抑うつ気分を伴う適応障害及び早朝覚醒型不眠症が各 1 例であった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.1.18 参照）。いずれも重症度は軽度又は中等度であり、非重篤で、治験薬との因果関係なしと判断された（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1 参照）。

全体として、うつ病及び自殺傾向の有害事象の種類は、急速な衰弱をもたらす病態に至る疾患である、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者で報告されたものとおおむね一貫していた。

自殺念慮及び自殺行為に関する患者の精神状態を評価するために用いられる C-SSRS 質問票の結果については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、12.4 項を参照のこと。

（8） COVID-19

HELIOS-A 試験は COVID-19 パンデミック中に実施されているため、COVID-19（custom query）に該当する有害事象を解析した（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.5.4.2 参照）。

ブトリシラン群で 3 例（2.5%）に COVID-19（custom query）に該当する有害事象が認められた。このうち 1 例は COVID-19 肺炎によって死亡した（2.7.4.2.1.6 項）。残りの 2 例では、1 例に COVID-19 肺炎及び COVID-19（いずれも重篤な有害事象）、もう 1 例に COVID-19（重篤な有害事象）が認められた（2.7.4.2.1.7 項）。

パンデミック期間（パンデミック前又はパンデミック中）の有害事象については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.5.3.1 及び 12.2.3.11 項を参照のこと。ブトリシランの安全性プロファイルにパンデミックの影響は認められなかった。

2.7.4.2.1.10 個別有害事象の文章による説明

HELIOS-A 試験で、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験中止に至った有害事象、ULN の 3 倍超の ALT 増加若しくは AST 増加、又は悪性腫瘍が認められた被験者の安全性の叙述については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、14.3.3 項を参照のこと。

2.7.4.2.2 Month 18 の解析結果（投与期）

本項では、Month 18 の中間データカットオフ日（2021 年 8 月 26 日）時点までに得られた 18 ヵ月間の投与期のブトリシラン群の安全性データを示す。

2.7.4.2.2.1 有害事象の解析

ブトリシラン群で、119 例（97.5%）に有害事象が認められ、29 例（23.8%）に治験薬との因果関係のある有害事象が認められた（表 2.7.4.2-10）。ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、重度の有害事象はブトリシラン群で 19 例（15.6%）に認められた。

ブトリシラン群で 32 例（26.2%）に重篤な有害事象が認められ、そのうち 2 例（1.6%）で発現した重篤な有害事象が、治験薬と因果関係ありと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は 3 例（2.5%）に認められ、いずれも治験薬と因果関係なしと判断された。2 例に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の転帰が死亡であった（2.7.4.2.2.6 項）。

表 2.7.4.2-10 Month 18（投与期）：有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	APOLLO Placebo (N=77; PY=96.1)		HELIOS-A Vutrisiran (N=122; PY=191.3)	
Category	**n (%)**	**e/ER**	**n (%)**	**e/ER**
有害事象	75 (97.4)	1231/1280.5	119 (97.5)	1057/552.6
治験薬との因果関係のある有害事象	30 (39.0)	190/197.6	29 (23.8)	64/33.5
重篤な有害事象	31 (40.3)	99/103.0	32 (26.2)	63/32.9
治験薬との因果関係のある重篤な有害事象	0	--	2 (1.6)	2/1.0
重度の有害事象	28 (36.4)	88/91.5	19 (15.6)	40/20.9
治験薬との因果関係のある重度の有害事象	2 (2.6)	2/2.1	3 (2.5)	9/4.7
治験薬の投与中止に至った有害事象	11 (14.3)	15/15.6	3 (2.5)	3/1.6
治験薬との因果関係のある投与中止に至った有害事象	0	--	0	--
治験中止に至った有害事象	9 (11.7)	11/11.4	3 (2.5)	3/1.6
治験薬との因果関係のある治験中止に至った有害事象	0	--	0	--
死亡 [a]	6 (7.8)	--	2 (1.6)	--

Abbreviations: e=number of events; ER=event rate per 100 patient-years (100 × e/PY); MedDRA=medical dictionary for regulatory activities; PY=patient-years.

注：有害事象の要約表には、ブトリシラン群では初回投与時から最終投与後 84 日まで、APOLLO 試験のプラセボ群では初回投与時から最終投与後 28 日までに発現又は重症度が悪化した有害事象又は初回投与後の任意の時点で治験薬と因果関係ありと判断されたあらゆる有害事象を含めた。すべての有害事象を、MedDRA version 23.0 を用いてコード化した。

a 本表にはすべての死亡（投与期間中に発現した死亡以外を含む）が含まれている。

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2, Table 14.3.1.1.

2.7.4.2.2.2 比較的よくみられる有害事象

ブトリシラン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象は、転倒、四肢痛、下痢、末梢性浮腫、尿路感染、関節痛及び浮動性めまいであった。ブトリシラン群で 5%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.4.2-11 に示す。概して、HELIOS-A 試験で報告された有害事象の多くは hATTR アミロイドーシス患者で多く報告された有害事象と一貫していた。

表 2.7.4.2-11 Month 18（投与期）：ブトリシラン群で 5%以上の被験者に発現した PT 別有害事象（安全性解析対象集団）

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

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

注：ブトリシラン群での発現割合が高い順に PT を並べた。

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

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2, Table 14.3.1.2.1.

2.7.4.2.2.3 期間別の有害事象

3 ヵ月間隔の期間別に解析した有害事象の結果を[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.2.3 に示す。ブトリシラン群の有害事象の発現割合は、いずれの期間でもおおむね同程度であった。

ブトリシラン群で 5 例（4.1%）に各 1 件の ISR が発現したが、経時的な発現割合の増加は認められなかった（2.7.4.2.1.3 項、2.7.4.2.2.9（1）項）。

2.7.4.2.2.4 重症度別の有害事象

重度の有害事象については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.4 を参照のこと。

ブトリシラン群で 19 例（15.6%）に重度の有害事象が認められた。2 例以上の被験者に発現した重度の有害事象は、敗血症、心房細動、低カリウム血症及び失神であり（各 2 例［1.6%］）、2 例に発現した敗血症、低カリウム血症及び失神、並びに 2 例中 1 例に発現した心房細動は重篤であった（2.7.4.2.2.7 項）。死亡に至った重度の有害事象は、いずれも治験薬と因果関係なしと判断された（2.7.4.2.2.6 項）。

ブトリシラン群で 3 例に、治験薬との因果関係がある重度の有害事象が発現した（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）。これらはすべて Month 9 の解析時に報告された（2.7.4.2.1.4 項）。

2.7.4.2.2.5 治験薬との因果関係のある有害事象

ブトリシラン群で 1%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係のある有害事象を表 2.7.4.2-12 に示す。

ブトリシラン群で 29 例（23.8%）に治験薬との因果関係のある有害事象が認められた。3 例以上に発現した治験薬との因果関係のある有害事象は、ビタミン A 減少、注射部位反応及びドライアイであった。治験薬との因果関係のある治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。4 例に認められた治験薬との因果関係のある有害事象（末梢性浮腫、肝機能異常、そう痒症、霧視が各 1 件）が Month 9 の解析時以降に新たに報告された（2.7.4.2.1.5 項、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.3.1 参照）。

なお、有害事象として報告されたビタミン A 減少については、2.7.4.2.1.5 項及び[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 を参照のこと。

表 2.7.4.2-12 Month 18（投与期）：ブトリシラン群で 1%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係のある PT 別有害事象（安全性解析対象集団）

Preferred Term	APOLLO Placebo (N=77; PY=96.1)		HELIOS-A Vutrisiran (N=122; PY=191.3)	
	n (%)	e/ER	n (%)	e/ER
治験薬との因果関係のある有害事象	30 (39.0)	190/197.6	29 (23.8)	64/33.5
ビタミンA減少 [a]	0	0	8 (6.6)	8/4.2
注射部位反応	0	0	4 (3.3)	4/2.1
ドライアイ	1 (1.3)	1/1.0	3 (2.5)	3/1.6
強膜変色	0	0	2 (1.6)	3/1.6
消化不良	0	0	2 (1.6)	2/1.0
疲労	4 (5.2)	12/12.5	2 (1.6)	3/1.6
末梢性浮腫	5 (6.5)	8/8.3	2 (1.6)	3/1.6

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

注：ブトリシラン群での発現割合が高い順に PT を並べた。本表には、治験責任医師が治験薬と因果関係ありと判断した有害事象を含めた。

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

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2, Table 14.3.1.3.1.

（1） 治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）

本申請資料では、外部参照として用いた APOLLO 試験のプラセボ群の結果について、治験責任医師が治験薬と「おそらく関連なし」、「関連があるかもしれない」又は「明らかに関連あり」と判断した有害事象を「治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）」として解析した結果も示す（[5.3.5.3-3] HELIOS-A 試験 JP2 Table 14.3.1.1r、Table 14.3.1.3r 参照）。国内定義の適用による違いは、外部参照である APOLLO 試験のプラセボ群の結果のみで生じるため、国内定義の適用はブトリシランの安全性プロファイルに影響しない（2.7.4.1.1.3 項）。

2.7.4.2.2.6 死亡

ブトリシラン群では、Month 18 の中間データカットオフ日（2021 年 8 月 26 日）時点で、投与期に 2 例（1.6%）の死亡が報告された。いずれの死亡も Month 9 の解析時に報告された（2.7.4.2.1.6 項）。詳細については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.2.1、Listing 16.2.7.1、14.3.3 項を参照のこと。

2.7.4.2.2.7 その他の重篤な有害事象

ブトリシラン群で 32 例（26.2%）に重篤な有害事象が認められた（表 2.7.4.2-13）。ブトリシラン群で 5%以上の被験者に発現した重篤な有害事象（SOC 別）は、感染症および寄生虫症（7.4%）及び心臓障害（9.0%）であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象は、肺炎及び急性腎障害（各

3 例［2.5%］）、心室性頻脈、COVID-19 肺炎、敗血症、腎盂腎炎、転倒、低カリウム血症及び失神（各 2 例［1.6%］）であった。概して、HELIOS-A 試験のブトリシラン群で発現した重篤な有害事象の種類は、この患者集団で多く報告されるものと一貫していた。

ブトリシラン群で、治験薬との因果関係のある重篤な有害事象が 2 例に 2 件（脂質異常症及び大腸菌性尿路感染）発現した。これらはすべて Month 9 の解析時に報告された（2.7.4.2.1.7 項）。

表 2.7.4.2-13 Month 18（投与期）：ブトリシラン群で 1%以上の被験者に発現した SOC 及び PT 別の重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	APOLLO Placebo (N=77; PY=96.1) n (%)	 e/ER	HELIOS-A Vutrisiran (N=122; PY=191.3) n (%)	 e/ER
重篤な有害事象	31 (40.3)	99/103.0	32 (26.2)	63/32.9
心臓障害				
心室性頻脈	1 (1.3)	1/1.0	2 (1.6)	2/1.0
感染症および寄生虫症				
肺炎	3 (3.9)	3/3.1	3 (2.5)	4/2.1
COVID-19 肺炎	0	--	2 (1.6)	2/1.0
敗血症	1 (1.3)	1/1.0	2 (1.6)	2/1.0
腎盂腎炎	0	--	2 (1.6)	2/1.0
傷害、中毒および処置合併症				
転倒	1 (1.3)	1/1.0	2 (1.6)	2/1.0
代謝および栄養障害				
低カリウム血症	1 (1.3)	1/1.0	2 (1.6)	3/1.6
神経系障害				
失神	0	--	2 (1.6)	2/1.0
腎および尿路障害				
急性腎障害	4 (5.2)	5/5.2	3 (2.5)	3/1.6

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

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2, Table 14.3.1.5.

2.7.4.2.2.8 その他の重要な有害事象

（1） 治験薬の投与中止に至った有害事象

ブトリシラン群で 3 例（2.5%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。3 例中 2 例に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象（COVID-19 肺炎、腸骨動脈閉塞）は Month 9 の

解析時に報告され、いずれも死亡に至った有害事象であり、治験薬と因果関係なしと判断された（2.7.4.2.1.8（1）項、表 2.7.4.2-10、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.2.3 参照）。残りの 1 例に認められた非致死性の治験薬の投与中止に至った有害事象は、Month 9 の解析時以降に報告され、心疾患及び心アミロイドーシスの病歴を有する被験者で発現した急性心不全であり、治験薬と因果関係なしと判断された。本被験者ではブトリシランの投与及び治験が中止された。詳細については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.2.3.1 項、14.3.3 項を参照のこと。

（2） 治験中止に至った有害事象

ブトリシラン群で 3 例（2.5%）に、治験中止に至った有害事象（COVID-19 肺炎、腸骨動脈閉塞及び急性心不全が各 1 例）が認められた（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.2.4 参照）。いずれも治験薬の投与中止に至った有害事象であった（2.7.4.2.2.8（1）項）。

（3） 治験薬の投与中断に至った有害事象

ブトリシラン群で 1 例（0.8%）に治験薬の投与中断に至った有害事象（COVID-19 肺炎）が認められた（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.6.1 参照）。本事象は Month 9 の解析時に報告された（2.7.4.2.1.8（3）項）。

2.7.4.2.2.9 器官別又は症候群別有害事象の解析

（1） 注射部位反応

ブトリシラン群で 5 例（4.1%）に ISR が発現した。ブトリシランの合計投与回数 836 回のうち 5 回（0.6%）で ISR が発現した（表 2.7.4.2-14、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.4.1、Listing 16.2.7.3 参照）。これらはすべて Month 9 の解析時に報告された（2.7.4.2.1.9（1）項）。

表 2.7.4.2-14 Month 18（投与期）：ブトリシラン群で認められた HLT「注射部位反応」に該当する PT 別有害事象（安全性解析対象集団）

Category Preferred Term	HELIOS-A Vutrisiran (N=122; PY=191.3)	
	n (%)	e/ER
ISR[a]	5 (4.1)	5/2.6
治験薬投与回数の合計	836	--
ISR の発現を伴った治験薬投与の合計回数[b]	5 (0.6)	--
ISR の徴候及び症状[c]	5 (4.1)	5/2.6
注射部位内出血	1 (0.8)	1/0.5
注射部位紅斑	1 (0.8)	1/0.5
注射部位疼痛	1 (0.8)	1/0.5
注射部位そう痒感	1 (0.8)	1/0.5
注射部位熱感	1 (0.8)	1/0.5

Abbreviations: CRF=case report form; e=number of events; ER=event rate per 100 patient-years (100 × e/PY); HLT=high level term; ISR=injection site reactions; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; PY=patient-years.

a 治験責任医師によって ISR と判断された有害事象（CRF に徴候／症状が収集された）及び MedDRA HLT「注射部位反応」に該当する有害事象（徴候／症状は収集されていない）を含む。1 件の ISR に複数の徴候又は症状が認められた場合もある。

b ISR を伴った投与回数の割合（%）=（ISR を伴った投与回数／合計投与回数）× 100。

c 個々の徴候／症状のデータを示す。1 件の ISR に複数の徴候又は症状が認められた場合もある。そのため、個々の徴候／症状の件数の合計が、ISR の件数より多い場合がある。MedDRA HLT「注射部位反応」に該当する有害事象（徴候／症状は収集されていない）については、PT 別に要約した。

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2, Table 14.3.1.9.1.

（2） 肝障害

ブトリシラン群で 6 例（4.9%）に SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する肝関連有害事象が認められ、その大部分が SOC「臨床検査」に該当した（表 2.7.4.2-15）。認められた肝関連有害事象はすべて重症度が軽度又は中等度で非重篤であり、治験薬の投与中止に至った事象はなかった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.4.1、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.7.5 参照）。

治験責任医師によって治験薬と因果関係ありと判断された肝関連有害事象が 3 例に認められた。このうち、2 例（血中アルカリホスファターゼ増加及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が認められた 1 例及び肝機能検査値上昇が認められた 1 例）は Month 9 の解析時に報告された（2.7.4.2.1.9（2）項）。Month 9 の解析時以降に新たに肝関連有害事象が報告された 1 例の叙述を以下に示す（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.8.3.1、Listing 16.2.8.3.2 参照）。

- 被験者番号[redacted]は6[redacted]歳[redacted]性であり、脂肪肝の病歴及び飲酒歴を有しており、ベースライン時の ALT 及び AST は正常であった。Day 378 に、治験薬と因果関係ありと判断された軽度の肝機能異常（ALT が 2.08 × ULN、AST が 2.91 × ULN）が認められた。Day 400 に、肝機能異常は消失した。Day 508 に、2 回目の軽度の肝機能異常（ALT が 3.90 × ULN、AST が 5.40 × ULN、γ-グルタミルトランスフェラーゼ［GGT］が 2.96 × ULN）が認められた。本事象は肝毒性を有する可能性のある野生のハーブを摂取したことによると考えられ、治験薬と因果関係なしと判断された。Day 527 に、2 回目の肝機能異常は消失した。いずれの ALT 増加及び AST 増加もビリルビン増加（>2 × ULN）の併発は認められず、治験薬の投与を変更することなく、被験者は治験を継続した。

表 2.7.4.2-15 Month 18（投与期）：ブトリシラン群で認められた SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する SOC 及び PT 別有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	APOLLO Placebo (N=77; PY=96.1)		HELIOS-A Vutrisiran (N=122; PY=191.3)	
	n (%)	e/ER	n (%)	e/ER
SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する有害事象	6 (7.8)	7/7.3	6 (4.9)	9/4.7
肝胆道系障害	1 (1.3)	1/1.0	2 (1.6)	3/1.6
肝嚢胞	0	--	1 (0.8)	1/0.5
肝機能異常	0	--	1 (0.8)	2/1.0
臨床検査	2 (2.6)	2/2.1	4 (3.3)	6/3.1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	--	1 (0.8)	1/0.5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	--	1 (0.8)	1/0.5
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.3)	1/1.0	1 (0.8)	1/0.5
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	--	1 (0.8)	1/0.5
肝機能検査値上昇	0	--	1 (0.8)	1/0.5
トランスアミナーゼ上昇	0	--	1 (0.8)	1/0.5

Abbreviations: e=number of events; ER=event rate per 100 patient-years (100 × e/PY); PT=preferred term; PY=patient-years; SMQ=standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) query; SOC=system organ class.

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2, Table 14.3.1.11.

ALT、AST 及びビリルビンなどの肝機能検査結果の詳細を 2.7.4.3.2.2 項に示す。ALT 又は AST が ULN の 3 倍超かつビリルビンが ULN の 2 倍超となった被験者はいなかった。

要約すると、平均約 19 ヵ月（最長約 19.4 ヵ月）間ブトリシランを投与された被験者で、肝関連有害事象の発現頻度は低く、ブトリシラン投与に関連する臨床的に重要な LFT の変化を示す事象は報告されなかった。

(3) 心臓障害

ベースライン時に、ブトリシラン群で 68.0%の被験者が SOC「心臓障害」に該当する病歴を有しており、HLT「心不全 NEC」及び HLT「心伝導障害」に該当する病歴を有していた被験者の割合がそれぞれ 31.1%及び 13.1%であった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.1.7.1 参照）。また、9.8%の被験者が HLT「心臓機器による治療手技」に該当する病歴（ペースメーカーや除細動器など）を有しており、2 例（1.6%）が心臓移植を受けていた。ブトリシラン群で 5%以上の被験者が有していた SOC「心臓障害」に該当する病歴は、心アミロイドーシス（51.6%）、心不全（17.2%）、うっ血性心不全（11.5%）、左脚ブロック（5.7%）及び冠動脈疾患（5.7%）であった。

投与期に、ブトリシラン群で 37 例（30.3%）に SOC「心臓障害」に該当する心関連有害事象が発現した（表 2.7.4.2-16）が、いずれも治験薬と因果関係なしと判断された（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.3 参照）。ブトリシラン群で 2%以上の被験者に発現した心関連有害事象は、心房細動（6.6%）、左脚ブロック（4.1%）、第一度房室ブロック（3.3%）、心不全（2.5%）、心室性期外収縮（2.5%）、心室性頻脈（2.5%）、動悸（2.5%）及び頻脈（2.5%）であった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.2 参照）。1 例（被験者番号 [redacted]）に治験薬の投与中止に至る SOC「心臓障害」に該当する有害事象（急性心不全）が認められ、本被験者は治験を中止した（2.7.4.2.2.8（1）項）。死亡例のうち 1 例の死因が心血管死（重篤な有害事象と判断された心不全の後に発現した腸骨動脈閉塞）と判定された（2.7.4.2.1.6 項）。

ブトリシラン群で 11 例（9.0%）に、SOC「心臓障害」に該当する重篤な有害事象が認められた（心室性頻脈が 2 例、急性心筋梗塞、心房細動、房室ブロック、完全房室ブロック、第二度房室ブロック、心不全、急性心不全、慢性心不全、うっ血性心不全、伝導障害、心筋虚血及び心膜炎が各 1 例）（表 2.7.4.2-16、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.5 参照）。このうち 8 例は Month 9 の解析時に報告され（2.7.4.2.1.9（3）項）、3 例は Month 9 の解析時以降に新たに報告された。Month 9 の解析で、ベースライン時に心アミロイドーシス及び伝導障害の病歴を有した 1 例に重篤な有害事象である完全房室ブロックが認められた（2.7.4.2.1.9（3）項）。本被験者の最新の叙述については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.2.3.6 項を参照のこと。本被験者に発現した重篤な有害事象は治験薬と因果関係なしと判断され、重篤な有害事象による治験薬投与の変更はなかった。

ブトリシラン群で 30 例（24.6%）に、HLGT「不整脈」に該当する有害事象が認められた。このうち 11 例が Month 9 の解析時以降に新たに報告された（2.7.4.2.1.9（3）項）。多くの被験者（30 例中 22 例）でベースライン時に心アミロイドーシスが認められていた（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.7.6、Listing 16.2.4.6 参照）。多く認められた HLGT「不整脈」に該当する有害事象は、心房細動（6.6%）、左脚ブロック（4.1%）、第一度房室ブロック（3.3%）、心室性期外収縮（2.5%）、心室性頻脈（2.5%）及び頻脈（2.5%）であった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.12.1 参照）。

ブトリシラン群で 14 例（11.5%）に、SMQ（広域）「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」に該当する有害事象が認められた。このうち 7 例が Month 9 の解析時以降に新たに報告された（2.7.4.2.1.9（3）項）。トルサード　ド　ポアントは報告されなかった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.15.1 参照）。ECG 解析の詳細については、2.7.4.4.2.2 項に示す。

SMQ（狭域）「心不全」に該当する有害事象は、ブトリシラン群で 7 例（5.7%）に認められた（表 2.7.4.2-16）。このうち 1 例が Month 9 の解析時以降に新たに報告された（2.7.4.2.1.9（3）項）。

表 2.7.4.2-16　　Month 18（投与期）：心関連有害事象（安全性解析対象集団）

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

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

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

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2, Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5, Table 14.3.1.12.1, Table 14.3.1.13.1, Table 14.3.1.15.1.

心臓に対する安全性を、心アミロイドーシス集団（心臓へのアミロイド沈着が事前に確認された被験者）でも評価した。Month 18 の解析で心エコーパラメータを再評価した結果、ブトリシラン群 122 例のうち 40 例（32.8%）が心アミロイドーシス集団の基準を満たした（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.1.3.1 参照）。心アミロイドーシス集団のブトリシラン群で心臓に関する安全性上の懸念はなかった。ブトリシラン群の安全性プロファイルは、心アミロイドーシス集団と全体集

団で同様であった。ブトリシラン群に認められた心関連有害事象（不整脈を含む）の種類は、基礎疾患と一貫していた（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.2.5 項参照）。

（4） 腎障害

ベースライン時に、ブトリシラン群で 23.8%の被験者が SOC「腎および尿路障害」に該当する病歴を有しており、HLT「膀胱および尿道症状」（8.2%）及び HLT「腎不全および腎機能障害」（5.7%）に該当する病歴を有していた被験者の割合が高かった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.1.7.1 参照）。

投与期に、ブトリシラン群で 5 例（4.1%）に SMQ「急性腎不全」に該当する腎関連有害事象が発現したが、いずれの事象も治験薬と因果関係なしと判断された（表 2.7.4.2-17）。このうち 2 例が Month 9 の解析時以降に新たに報告された（2.7.4.2.1.9（4）項）。3 例に重篤な腎関連有害事象（1 例に腎不全及び急性腎障害［Month 9 の解析時の報告、2.7.4.2.1.9（4）項］、2 例に急性腎障害）が発現した（2.7.4.2.2.7 項、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、14.3.3 項参照）。重篤な腎関連有害事象が発現した 3 例は治験薬の投与を変更することなく回復し、治験を継続した（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.2.3.7 項参照）。

全体として、ブトリシラン群での腎関連有害事象の発現頻度は低く、腎関連有害事象の種類は、hATTR アミロイドーシス患者（APOLLO 試験のプラセボ群）で報告されたものと一貫していた。これらの結果から、腎臓に対する安全性上の懸念はないと考えられた。

表 2.7.4.2-17 Month 18（投与期）：ブトリシラン群で 1 例以上に認められた SMQ「急性腎不全」に該当する有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	APOLLO Placebo (N=77; PY=96.1)		HELIOS-A Vutrisiran (N=122; PY=191.3)	
	n (%)	e/ER	n (%)	e/ER
SMQ「急性腎不全」に該当する有害事象	9 (11.7)	13/13.5	5 (4.1)	7/3.7
臨床検査			1 (0.8)	1/0.5
糸球体濾過率減少	0	--	1 (0.8)	1/0.5
腎および尿路障害	9 (11.7)	13/13.5	4 (3.3)	6/3.1
急性腎障害	4 (5.2)	5/5.2	3 (2.5)	4/2.1
アルブミン尿	0	--	1 (0.8)	1/0.5
腎不全	1 (1.3)	3/3.1	1 (0.8)	1/0.5

Abbreviations: e=number of events; ER=event rate per 100 patient-years (100 × e/PY); PT=preferred term; PY=patient-years; SMQ=standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) query.

注：各 SOC でブトリシラン群での発現割合が高い順に PT を並べた。

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2, Table 14.3.1.16.

（5） 悪性腫瘍

投与期に、ブトリシラン群で 5 例（4.1%）に悪性腫瘍が報告された（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.17 参照）。このうち 3 例が Month 9 の解析時以降に新たに報告された（2.7.4.2.1.9（5）項）。ブトリシラン群での悪性腫瘍の発現割合は、APOLLO 試験のプラセボ群での発現割合（4 例［5.2%］）と同程度であった。2 例に重篤な悪性腫瘍が発現した。1 例（子宮内膜新生物［その後に骨転移が発現］）は Month 9 の解析時に報告され（2.7.4.2.1.9（5）項）、1 例（子宮頚部腺癌）は Month 9 の解析時以降に新たに報告された（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.5 参照）。いずれの重篤な悪性腫瘍も Month 18 の中間データカットオフ日時点で持続中であった。非重篤な悪性腫瘍には基底細胞癌（2 例、このうち 1 例が Month 9 の解析時以降に新たに報告された）があり、いずれの被験者でも合併症なく切除され、同日に消失した。また、Month 9 の解析時以降に新たに 1 例に非重篤な悪性腫瘍である高グレードの尿路上皮癌が認められた。ブトリシラン群に認められた悪性腫瘍は、いずれも治験薬と因果関係なしと判断され、悪性腫瘍による治験薬投与の変更はなかった。詳細については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.2.3.8 項、Table 14.3.1.3 を参照のこと。

全体として、投与期に認められた悪性腫瘍に特定のパターンはなく、この年齢層で一般的に報告される悪性腫瘍及び APOLLO 試験のプラセボ群で報告された悪性腫瘍の性質及び種類と一貫していた。

（6） 眼障害

ベースライン時に、ブトリシラン群で 51.6%の被験者が SOC「眼障害」に該当する病歴を有しており、HLT「白内障状態」（21.3%）、HLT「流涙障害」（12.3%）及び HLT「脈絡膜および硝子体構造変化、沈着および変性」（9.0%）に該当する病歴を有していた被験者の割合が高かった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.1.7.1 参照）。

投与期に、ブトリシラン群で 35 例（28.7%）に SOC「眼障害」に該当する有害事象が発現した（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 48 参照）。このうち 4 例が Month 9 の解析時以降に新たに報告された（2.7.4.2.1.9（6）項）。ブトリシラン群での SOC「眼障害」に該当する有害事象の発現割合は、APOLLO 試験のプラセボ群での発現割合（20 例［26.0%］）と同程度であった。多く認められた（2%以上の被験者）眼障害は、霧視（4.1%）、ドライアイ（4.1%）、結膜出血（4.1%）、視力障害（2.5%）及び眼痛（2.5%）であった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.2 参照）。大部分の事象の重症度が軽度又は中等度であった。重度の眼関連有害事象が 1 件（強膜変色）認められ、Month 9 の解析時に報告された（2.7.4.2.1.9（6）項）。重篤な眼関連有害事象は認められなかった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.5 参照）。

治験薬と因果関係ありと判断された SOC「眼障害」に該当する有害事象は、ドライアイ（2.5%）、強膜変色（1.6%）、霧視（0.8%）及び夜盲（0.8%）であった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.3 参照）。このうち 1 例（霧視）が Month 9 の解析時以降に新たに報告された（2.7.4.2.1.9（6）項）。

全体として、眼関連事象の種類は、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者で報告された眼関連事象、対象患者集団の年齢層で認められる眼関連事象及び APOLLO 試験のプラセボ群で報告された眼関連事象の種類と一貫していた。

（7） うつ病及び自殺傾向

投与期に、ブトリシラン群で 8 例（6.6%）に SMQ「うつ病および自殺／自傷」に該当する有害事象が発現し、内訳は、うつ病が 4 例、抑うつ気分を伴う適応障害、大うつ病、記憶障害及び早朝覚醒型不眠症が各 1 例であった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.18 参照）。このうち 3 例が Month 9 の解析時以降に新たに報告された（2.7.4.2.1.9（7）項）。ブトリシラン群での SMQ「うつ病および自殺／自傷」に該当する有害事象の発現割合は、APOLLO 試験のプラセボ群での発現割合（8 例［10.4%］）と同程度であった。いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であり、非重篤で、治験薬と因果関係なしと判断された（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）。

全体として、うつ病及び自殺傾向の有害事象の種類は、急速な衰弱をもたらす病態に至る疾患である、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者で報告されたものとおおむね一貫していた。

自殺念慮及び自殺行為に関する患者の精神状態を評価するために用いられる C-SSRS 質問票の結果については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.4.5 項を参照のこと。

（8） COVID-19

ブトリシラン群で 8 例（6.6%）に COVID-19（custom query）に該当する有害事象が認められた。このうち 5 例が Month 9 の解析時以降に新たに報告された（2.7.4.2.1.9（8）項）。COVID-19（custom query）に該当する重篤な有害事象は 3 例に認められ、2 例に COVID-19 肺炎（1 例の転帰は死亡、2.7.4.2.2.6 項）、1 例に COVID-19 が認められた（2.7.4.2.2.7 項）。

パンデミック期間（パンデミック前又はパンデミック中）の有害事象については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.5.3.1 及び 12.2.3.11.2 項を参照のこと。ブトリシランの安全性プロファイルにパンデミックの影響は認められなかった。

2.7.4.2.2.10 個別有害事象の文章による説明

HELIOS-A 試験で、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験中止に至った有害事象、ULN の 3 倍超の ALT 増加若しくは AST 増加、又は悪性腫瘍が認められた被験者の安全性の叙述については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、14.3.3 項を参照のこと。

2.7.4.2.3 Month 18 の解析結果（投与期+継続投与期）

本項では、Month 18 の中間データカットオフ日（2021 年 8 月 26 日）時点までに全ブトリシラン投与解析対象集団で得られた安全性データを示す。

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

2.7.4.2.3.1 有害事象の解析

Month 18 の中間データカットオフ日時点で、全ブトリシラン投与解析対象集団の 134 例（86.5%）に有害事象が認められ、31 例（20.0%）に治験薬との因果関係のある有害事象が認められた（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 56 参照）。ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。重度の有害事象は 27 例（17.4%）に、重篤な有害事象は 41 例（26.5%）に認められた。Month 18 の中間データカットオフ日以降も含めた治験期間を通して全ブトリシラン投与解析対象集団で 5 例が死亡した。2.7.4.2.1.6 項に示した 2 例に加え、Month 18 の中間データカットオフ日までの継続投与期に 1 例が死亡した。また、Month 18 の中間データカットオフ日以降の継続投与期に更に 2 例が死亡した（2.7.4.2.3.5 項）。ISR を含む有害事象の発現割合は、治験期間を通しておおむね一定であった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.2.7 参照）。

2.7.4.2.3.2 比較的よくみられる有害事象

全ブトリシラン投与解析対象集団で 10%以上の被験者に発現した有害事象は、転倒（16.8%）、下痢（11.6%）、四肢痛（11.6%）、尿路感染（11.6%）及び末梢性浮腫（11.0%）であった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.2.5 参照）。

2.7.4.2.3.3 重症度別の有害事象

全ブトリシラン投与解析対象集団で 27 例（17.4%）に重度の有害事象が認められた（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.4.2 参照）。重度の有害事象の大部分は投与期に認められた（2.7.4.2.2.4 項）。継続投与期に、治験薬との因果関係がある重度かつ重篤な有害事象が 1 件（トランスアミナーゼ上昇）認められた（2.7.4.3.3 項）。

2.7.4.2.3.4 治験薬との因果関係のある有害事象

全ブトリシラン投与解析対象集団で 31 例（20.0%）に治験薬との因果関係のある有害事象が認められた（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.3.2 参照）。治験薬との因果関係のある有害事象の大部分は投与期に認められた（2.7.4.2.2.5 項）。全ブトリシラン投与解析対象集団で 1%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係のある有害事象は、ビタミン A 減少（5.2%）、注射部位反応（2.6%）、ドライアイ（1.9%）、浮動性めまい（1.3%）、消化不良（1.3%）、疲労（1.3%）、末梢性浮腫（1.3%）、錯感覚（1.3%）及び強膜変色（1.3%）であった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.3.3 参照）。

2.7.4.2.3.5 死亡

全ブトリシラン投与解析対象集団では、Month 18 の中間データカットオフ日時点で 3 例の死亡が報告された（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.22.1 参照）。投与期に死亡した 2 例（2.7.4.2.2.6 項）に加え、継続投与期に 1 例（被験者番号 [redacted]）が死亡した（心突然死）。この継続投与期の死亡は心血管死と判定され、治験責任医師によって治験薬と因果関係なしと判断された。

Month 18 の中間データカットオフ日以降、更に 2 例（被験者番号 [redacted] が心突然死、被験者番号 [redacted] が突然死）が死亡した。いずれの死亡も治験薬と因果関係なしと判断され、Month 18 の