中間データカットオフ日以降に認められたことから、死因は判定されていない（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.5.2.1 項参照）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、他の死亡は報告されていない。

曝露量で調整した死亡率

Month 18 の中間データカットオフ日（2021 年 8 月 26 日）時点で、全ブトリシラン投与解析対象集団の死亡率は、累積曝露期間 233.0 年で 155 例中 3 例が死亡したことに基づき、100 人年当たり 1.3（95%CI：0.32-3.34）であった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.22.1 参照）。なお、死亡した 3 例のうち、1 例は COVID-19 によって死亡した。

以上より、利用可能なデータに基づき、HELIOS-A 試験の全ブトリシラン投与解析対象集団の死亡率は、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（2.7.4.2.1.6 項）。

2.7.4.2.3.6 その他の重篤な有害事象

全ブトリシラン投与解析対象集団で 41 例（26.5%）に重篤な有害事象が認められた。3 件が治験責任医師によって治験薬との因果関係ありと判断され（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.1.1 参照）、このうち 2 件は投与期に認められた（2.7.4.2.2.7 項）。残りの 1 件（トランスアミナーゼ上昇）は継続投与期に認められ、投与期にパチシラン群であった被験者に発現した。

- 被験者番号 [redacted] は 5[redacted] 歳[redacted]性であり、房室ブロック心不全、高血圧及び便秘の病歴を有しており、ベースライン時の体格指数は 31.0 kg/m^2 であった。本被験者は投与期にパチシランを投与され、Day 589 に継続投与期のブトリシラン 50 mg の初回投与を受け、これが Month 18 の中間データカットオフ日より前の最後の治験薬投与であった。Day 631 の ALT が 6.36 × ULN、AST が 5.22 × ULN、ALP が 1.42 × ULN、GGT が 4.06 × ULN であった（総ビリルビンは 0.73 × ULN であり、増加は認められなかった）ことから、Day 634（Month 18 の中間データカットオフ日）に重篤な有害事象であるトランスアミナーゼ上昇が報告された。ALT 及び AST は、スクリーニング期間中に軽度に増加し（Day −26 に ALT が 1.3 × ULN、AST が 1.08 × ULN）、ベースライン時は正常範囲内であり、Day 232 までは大部分が正常範囲内であり、Day 338 から Day 589 にかけて軽度に増加した（グレード 1、最高値で ALT が 1.24 × ULN、AST が 1.17 × ULN）。ULN の 2 倍超の総ビリルビン増加は、いずれの評価時点でも認められなかった。Month 18 の中間データカットオフ日以降に、黄疸及び右上腹部痛に伴う症状や、孤発性の無症候性の ALT 増加又は AST 増加が報告され、ビリルビン増加が認められていないことも報告された。コンピューター断層撮影では、びまん性の脂肪肝及び肝嚢胞、合併症を伴わない胆石並びに心肥大がみられた。肝毒性を有する可能性のある併用薬又はその他の薬剤等の服用は特定されておらず、アルコールも摂取していなかった。重篤な有害事象（トランスアミナーゼ上昇）は、重度かつ治験薬との因果関係ありと判断され、治験薬の投与中断に至った。Month 18 の中間データカットオフ日時点で本事象は持続していた。本被験者では継続投与期のブトリシラン投与が継続されている。

2.7.4.2.3.7 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

全ブトリシラン投与解析対象集団で 4 例（2.6%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.1.1 参照）。このうち 3 例では、投与期に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した（2.7.4.2.2.8（1）項）。残りの 1 例（被験者番号[redacted]）で、継続投与期に治験薬の投与中止に至った有害事象（心突然死）が発現し、転帰は死亡であった。なお、Month 18 の中間データカットオフ日以降に認められた 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）の死亡は、治験薬の投与中止に至った有害事象に含まれていない（2.7.4.2.3.5 項）。

（2） 治験中止に至った有害事象

全ブトリシラン投与解析対象集団で 4 例（2.6%）に治験中止に至った有害事象が認められた（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.1.1 参照）。このうち 3 例では、投与期に治験中止に至った有害事象が発現した（2.7.4.2.2.8（2）項）。残りの 1 例（被験者番号[redacted]）で、継続投与期に治験中止に至った有害事象（心突然死）が発現し、転帰は死亡であった。なお、Month 18 の中間データカットオフ日以降に認められた 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）の死亡は、治験中止に至った有害事象に含まれていない（2.7.4.2.3.5 項）。

（3） 治験薬の投与中断に至った有害事象

全ブトリシラン投与解析対象集団で 2 例（1.3%）に治験薬の投与中断に至った有害事象が認められた（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.6.3 参照）。このうち 1 例では、投与期に治験薬の投与中断に至った有害事象が発現した（2.7.4.2.2.8（3）項）。他の 1 例で、継続投与期に治験薬の投与中断に至った重篤な有害事象（トランスアミナーゼ上昇）が発現した（2.7.4.2.3.6 項）。

2.7.4.2.3.8 器官別又は症候群別有害事象の解析

（1） 注射部位反応

全ブトリシラン投与解析対象集団で 6 例（3.9%）に ISR が発現した。ブトリシランの合計投与回数 1079 回のうち 6 回（0.6%）で ISR が発現した（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.9.3 参照）。このうち 5 回の ISR は投与期に認められた（2.7.4.2.2.9（1）項）。残りの 1 回は継続投与期に認められ、一過性であり、軽度かつ非重篤と判断された。治験薬の投与中止には至らなかった。詳細については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.5.2.3.2 項を参照のこと。

（2） 肝障害

全ブトリシラン投与解析対象集団で 12 例（7.7%）に SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する肝関連有害事象が認められ、その大部分が SOC「臨床検査」に該当した（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.11.1 参照）。継続投与期に、2 例に合計 3 件の重症度が重度の肝関連有害事象が認められた（1 例に薬物性肝障害及び非アルコール性脂肪性肝疾患［2.7.4.3.3 項］、1 例に重篤なトランスアミナーゼ上昇［2.7.4.2.3.6 項］）。治験薬の投与中止に至った肝関連有害事象は認められず、大部分の肝関連有害事象は治験薬と因果関係なしと判断された（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験

CSR2、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.7.5 参照）。詳細については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.5.2.3.3 項を参照のこと。

（3） 心臓障害

全ブトリシラン投与解析対象集団で 38 例（24.5%）に SOC「心臓障害」に該当する有害事象が認められた。治験薬との因果関係のある事象は認められなかった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.2.4、Table 14.3.1.3.2、Table 14.3.2.3 参照）。全ブトリシラン投与解析対象集団の 14 例（9.0%）に SOC「心臓障害」に該当する重篤な有害事象が認められ、その大部分は投与期に発現した（2.7.4.2.2.9（3）項）。継続投与期に認められた重篤な心関連有害事象は、徐脈、洞結節機能不全及び第二度房室ブロック（各 1 例）であった。いずれも治験薬と因果関係なしと判断され、治験薬の投与中止には至らなかった。詳細については[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.5.2.3.4 項を参照のこと。

（4） 腎障害

全ブトリシラン投与解析対象集団で 6 例（3.9%）に SMQ「急性腎不全」に該当する有害事象が発現した（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.16.1 参照）。このうち 5 例では、投与期に SMQ「急性腎不全」に該当する有害事象が発現した（2.7.4.2.2.9（4）項）。残りの 1 例では継続投与期に腎関連有害事象（高窒素血症）が認められ、非重篤かつ治験薬と因果関係なしと判断された。詳細については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.5.2.3.5 項を参照のこと。

（5） 悪性腫瘍

継続投与期に悪性腫瘍は報告されなかった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.5.2.3.6 項参照）。

（6） 眼障害

全ブトリシラン投与解析対象集団で 36 例（23.2%）に SOC「眼障害」に該当する有害事象が発現した（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.2.4 参照）。大部分の事象の重症度が軽度又は中等度であり、重篤な事象は認められなかった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）。重度の事象が 2 件認められ、このうち 1 件は投与期に認められた（2.7.4.2.2.9（6）項）。他の 1 件（硝子体混濁）は継続投与期に認められ、治験薬と因果関係なしと判断された。詳細については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.5.2.3.7 項を参照のこと。

（7） うつ病及び自殺傾向

全ブトリシラン投与解析対象集団で 9 例（5.8%）に SMQ「うつ病および自殺／自傷」に該当する有害事象が発現し（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.18.1 参照）、その大部分は投与期に発現した（2.7.4.2.2.9（7）項）。1 件（抑うつ気分）が継続投与期に認められ、軽度かつ非重篤であり、治験薬と因果関係なしと判断された。詳細については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.5.2.3.8 項を参照のこと。

（8） COVID-19

全ブトリシラン投与解析対象集団で 10 例（6.5%）に COVID-19（custom query）に該当する有害事象が認められ（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.5.4.3 参照）、その大部分は投与期に発現した（2.7.4.2.2.9（8）項）。継続投与期に、2 例に COVID-19（custom query）に該当する有害事象が認められ、いずれも中等度かつ非重篤の COVID-19 であった。詳細については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.5.2.3.9 項を参照のこと。

2.7.4.3 臨床検査

2.7.4.3.1 Month 9 の解析結果

本項では、HELIOS-A 試験のブトリシラン群について、臨床検査値の評価結果を要約する。HELIOS-A 試験のパチシラン群は有効性の比較対照であり、ブトリシランの安全性プロファイルを評価する際の比較対照ではないため、パチシラン群のデータを本概要に含めていない。パチシラン群の結果については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、12.3 項を参照のこと。

2.7.4.3.1.1 血液学的検査

ブトリシラン群で、赤血球パラメータ（ヘモグロビン、ヘマトクリット）、白血球パラメータ（白血球数、リンパ球数、好中球数）及び血小板パラメータ（血小板数及び平均血小板容積など）などの血液学的検査パラメータの平均値は、治験期間を通しておおむね安定していた（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.5.1.1 参照）。

ブトリシラン群で、臨床的に重要と考えられる血液学的検査値異常の発現頻度は低かった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 56 参照）。有害事象共通用語規準（CTCAE）分類でグレード 3 の血液学的検査値異常が 1 例にみられた。

- 被験者番号[redacted]（ブトリシラン群）は 6[redacted] 歳[redacted]性であり、Day 87 に重篤な有害事象である子宮内膜新生物が認められ、手術を受け、Day 144～Day 257 に化学療法（パクリタキセル及びカルボプラチン）を受けた（2.7.4.2.1.9（5）項）。Day 267 に好中球数が 0.78 × 10^9/L（780/μL）（グレード 3）となったが、有害事象として報告されなかった。ベースライン、並びに治験期間中の Day 85 及び Day 169 の好中球は正常であった。中間データカットオフ日時点で、Day 267 より後のデータは得られていなかった。

血液学的検査値の評価結果の詳細については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、12.3.2 項を参照のこと。

2.7.4.3.1.2 肝機能検査

<u>LFT 値の推移</u>

ブトリシラン群で、LFT パラメータ（ALT、AST、ビリルビン、ALP など）の平均値及びベースラインからの平均変化量は、治験期間を通しておおむね安定していた（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.5.3.1 参照）。

LFT パラメータ（来院別に ALT、AST、総ビリルビンの中央値の ULN に対する相対値）のボックスプロットを[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Figure 14.3.5.3.1 に示す。

個々の LFT 値の変化量

LFT のベースライン後の最悪値を表 2.7.4.3-1 に示す。ブトリシラン群の多くの被験者で、ALT 及び AST が正常範囲内であった。中央検査機関及び施設内検査室での臨床検査値モニタリングで、ALT 若しくは AST が ULN の 3 倍超、又は総ビリルビンが ULN の 2 倍超となった被験者はいなかった。また、ALT が ULN 超かつ ULN の 3 倍以下となった 37 例のうち、ULN の 2 倍超となった被験者は 2 例のみであった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.8.3.1 参照）。

定期的な安全性モニタリングで報告された値以外では、重篤な有害事象である急性腎感染で入院中の被験者（被験者番号[redacted]）に、AST 増加（5.5 × ULN）及び ALT 増加（1.9 × ULN）が認められたが、いずれも治験期間中に消失した。これらの増加は、治験責任医師により有害事象ではないと判断された。

ブトリシラン群で、Hy's Law の基準（ALT 又は AST>3 × ULN、かつ総ビリルビン>2 × ULN）に合致した被験者はいなかった（表 2.7.4.3-1、図 2.7.4.3-1）。

ベースラインからベースライン後の最悪値までの変化を解析した結果については[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.5.3.4 及び Table 14.3.5.3.5、LFT の詳細については[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、12.3.3 項を参照のこと。

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）

Parameter	Criterion	Vutrisiran (N=122) n (%)
ALT	≤ULN	84 (68.9)
	>ULN and ≤3 × ULN	37 (30.3)
	>3 × ULN	0
AST	≤ULN	95 (77.9)
	>ULN and ≤3 × ULN	26 (21.3)
	>3 × ULN	0
ALT or AST	≤ULN	77 (63.1)
	>ULN and ≤3 × ULN	44 (36.1)
	>3 × ULN	0
Total bilirubin	≤ULN	111 (91.0)
	>ULN and ≤1.5 × ULN	8 (6.6)
	>1.5 × ULN ≤2 × ULN	2 (1.6)
	>2 × ULN	0
ALP	>1.5 × ULN	6 (4.9)
ALT or AST and concurrent total bilirubin	ALT or AST >3 × ULN and total bilirubin >2 × ULN	0

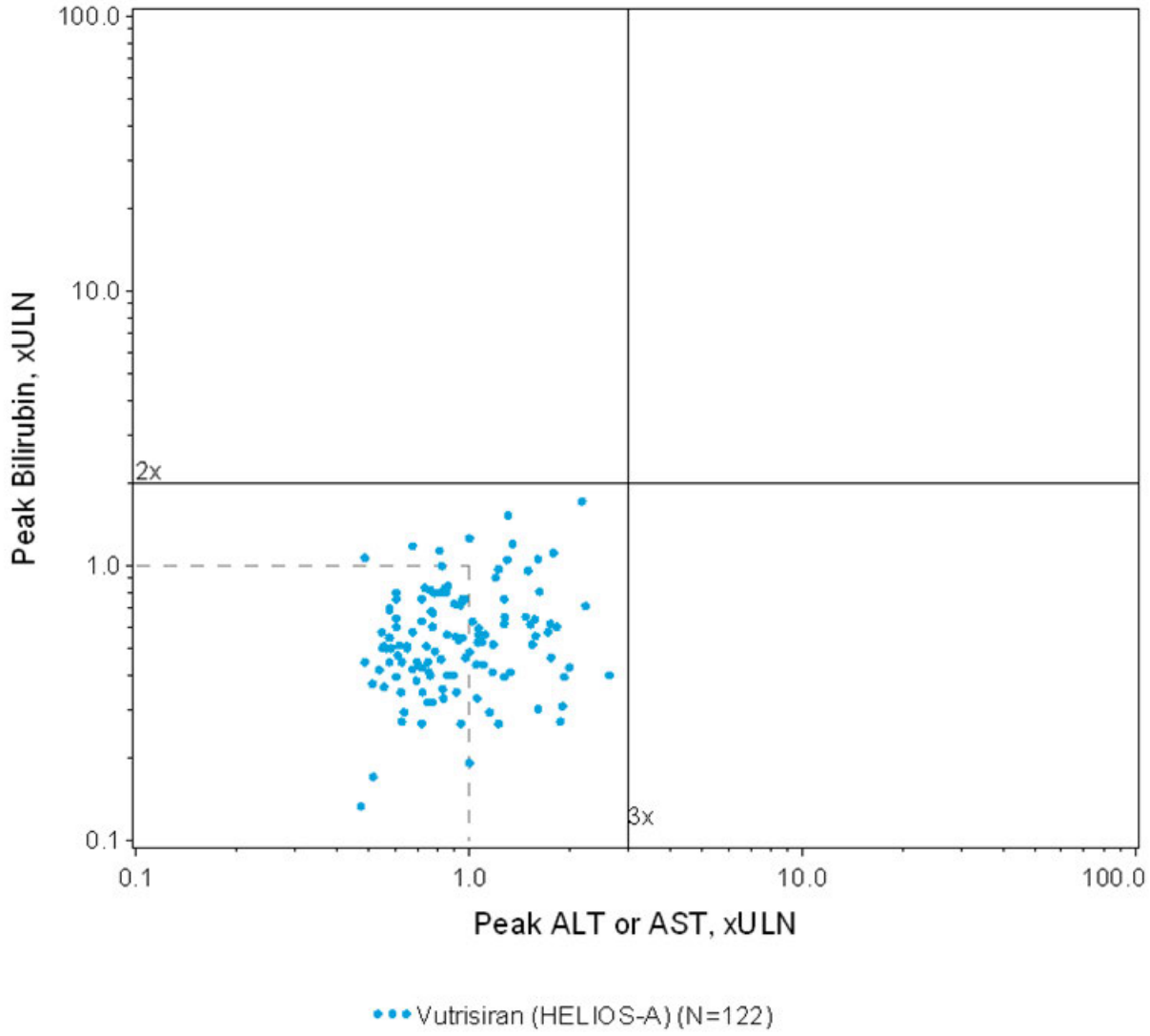
Abbreviations: ALP=alkaline phosphatase; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate transaminase; COVID-19=coronavirus disease 2019; LFT=liver function test; ULN=upper limit of normal.

注：中央検査機関及び施設内検査室での測定結果を用いた。また、COVID-19 パンデミックのため、定期的な中央検査機関での検査に代えて、施設内検査室での定期的な安全性モニタリングの結果を含めた。

注：1 例（被験者番号[redacted]）は、治験の初期に入院して死亡したため、データ（ベースライン後の値）が欠測している。

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Table 14.3.5.3.3.

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）



Abbreviations: ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate transaminase; COVID-19=coronavirus disease 2019; ULN=upper limit of normal.

注：中央検査機関及び施設内検査室での測定結果を用いた。また、COVID-19 パンデミックのため、定期的な中央検査機関での検査に代えて、施設内検査室での定期的な安全性モニタリングの結果を含めた。

ALT と総ビリルビンは同時に測定されたとは限らない。

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Figure 14.3.5.3.5.

2.7.4.3.1.3 血液生化学的検査

ブトリシラン群で、血液生化学的パラメータ（ナトリウム、カリウム、クロール、重炭酸塩、カルシウム、ブドウ糖、リン酸塩、タンパク質、尿酸、アルブミンなど）の平均値及びベースラインからの平均変化率は、治験期間を通しておおむね安定していた（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.5.2.1 参照）。

クレアチニン及び推算糸球体濾過量（eGFR）の変化については、2.7.4.3.1.4 項に示す。

個々の血液生化学的検査値の経時的変化

臨床的に重要と考えられる血液生化学的検査値異常については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 58 を参照のこと。ブトリシラン群の一部の被験者に、散発的な血液生化学的検査値の変化がみられた。そのほとんどが臨床的に重要ではないと判断され、有害事象として報告されなかった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.1.2 参照）。臨床的に重要と考えられる血液生化学的検査値異常が認められた被験者の割合は低く、認められた異常値は一過性であった。グレード 3 の血液生化学的検査値異常が 2 例（ナトリウム低値及びカリウム低値が各 1 例）に認められ、詳細を以下に示す。

個々の臨床的に重要と考えられる血液生化学的検査異常

前述のとおり、ブトリシラン群で 2 例にグレード 3 の血液生化学的検査値異常が認められた（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.8.2.1、Listing 16.2.8.2.2、Listing 16.2.8.2.3 参照）。

- 被験者番号[redacted]は、心アミロイドーシス、うっ血性心不全及び慢性腎臓病の病歴を有しており、ベースラインのナトリウム値（137 mmol/L［137 mEq/L］）は正常であった。ナトリウム値は、Day 85 に 124 mmol/L（124 mEq/L）（グレード 3）、Day 169 に 127 mmol/L（127 mEq/L）（グレード 2）であった。Day 313 にナトリウム値は正常（133 mmol/L［133 mEq/L］）となったが、最終（Day 338）の記録値は 130 mmol/L（130 mEq/L）（グレード 1）であった。このグレード 3 の臨床検査値異常は、有害事象として報告されなかった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1 参照）。本被験者には腎不全（Day 76～Day 78）及び急性腎障害（Day 271～Day 273）（いずれも重篤な有害事象）が認められたが、いずれも治験薬との因果関係なしと判断され、治験薬の投与は変更されなかった。
- 被験者番号[redacted]は、心アミロイドーシスの病歴を有しており、治験期間中に末梢腫脹に対してフロセミドによる治療を受けた。スクリーニング中のカリウムは低値（3.3 mmol/L［3.3 mEq/L］；グレード 1）であったが、ベースラインは正常（3.8 mmol/L［3.8 mEq/L］）であった。治験期間中に、グレード 3 の低カリウム血症が 2 回（Day 85 及び Day 169）認められた（いずれも 2.8 mmol/L［2.8 mEq/L］）。それ以外は正常（Day 93、Day 171、Day 265、Day 338 で 4.2～4.7 mmol/L［4.2～4.7 mEq/L］）であった。グレード 3 の低カリウム血症（Day 86～Day 93 及び Day 168～Day 171）は、いずれも中等度の有害事象として報告され、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）。

血液生化学的検査値の詳細については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、12.3.4 項を参照のこと。

2.7.4.3.1.4 腎機能検査

ブトリシラン群で、eGFR 及びクレアチニンの平均値及びベースラインからの平均変化量は、治験期間を通して比較的安定していた（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.5.2.1 参照）。

ブトリシラン群で、eGFR のベースライン値からベースライン後の最悪値までの変化を解析した結果、多くの被験者では eGFR の変化が認められなかった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、

Table 14.3.5.2.3 参照）。ベースライン後の最悪値が 30 mL/min/1.73 m^2 未満であった被験者はいなかった。

ブトリシラン群で、CTCAE v5.0 のグレード 3 のクレアチニン増加（クレアチニン>3.0 × ベースライン値又は>3.0～6.0 × ULN）（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.8.2.3 参照）、又はグレード 3 の急性腎障害（クレアチニン>3.0 × ULN 又は>4.0 mg/dL）（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 58 参照）に該当する臨床検査値異常は認められなかった。また、ブトリシラン群で、グレード 3 の慢性腎臓病（eGFR<30 mL/min/1.73 m^2）に該当する臨床検査値異常も認められなかった。

腎機能検査値の詳細については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、12.3.5 項を参照のこと。

2.7.4.3.1.5 凝固検査

ブトリシラン群で、凝固パラメータ（活性化部分トロンボプラスチン時間、プロトロンビン時間、プロトロンビン国際標準比を含む）の平均値は、治験期間を通して安定していた（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.5.4 参照）。

ブトリシラン群で 2 例に、グレード 3 の凝固パラメータ異常が認められた。いずれの被験者にも、ベースライン及びベースライン後の 1 時点でグレード 3 のプロトロンビン国際標準比増加がみられた（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.8.4 参照）。いずれの被験者もワルファリンを服用していた（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.4.8 参照）。

凝固パラメータの詳細については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、12.3.7.1 項を参照のこと。

2.7.4.3.1.6 尿検査

ブトリシラン群の多くの被験者で尿検査値異常は認められなかった。尿検査値異常が認められた被験者で、異常に特定のパターンはみられなかった。被験者別の結果については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.8.5.1～16.2.8.5.4 を参照のこと。

2.7.4.3.2 Month 18 の解析結果（投与期）

2.7.4.3.2.1 血液学的検査

ブトリシラン群で、赤血球パラメータ（ヘモグロビン、ヘマトクリット）、白血球パラメータ（白血球数、リンパ球数、好中球数）及び血小板パラメータ（血小板数及び平均血小板容積など）などの血液学的検査パラメータの平均値は、18 ヵ月間の投与期を通しておおむね安定していた（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.5.1.1 参照）。

ブトリシラン群で、臨床的に重要と考えられる血液学的検査値異常の発現頻度は低かった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 51 参照）。CTCAE 分類でグレード 3 の血液学的検査値異常が 2 例にみられた。被験者番号 [redacted] にグレード 3 の好中球数減少が認められた（2.7.4.3.1.1 項、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.3.2.3 項参照）。他の 1 例にはグレード 3 の好中球数減少及び白血球数減少が認められた。

- 被験者番号 [redacted] は 5[redacted] 歳[redacted]性であり、Day 413 に重篤な有害事象である子宮頚部腺癌が認められ、Day 426～Day 461 に化学療法（カルボプラチン）及びデキサメタゾン投与を受け、放射線療法も受けた。Day 504 に好中球数が 0.88 × 10^9/L（グレード 3）、白血球数が

1.95 × 10^9/L（グレード 3）となったが、いずれも有害事象として報告されなかった。本被験者の白血球数は、スクリーニング時に低値（3.47 × 10^9/L 及び 3.59 × 10^9/L、グレード 1）であったが、ベースライン時は正常（3.90 × 10^9/L）であった。治験期間中の白血球数は正常からグレード 1 であった。好中球数は、ベースライン時に低値（1.48 × 10^9/L、グレード 2）であり、治験期間中の大部分の来院時に低値（グレード 2）であった。

血液学的検査値の評価結果の詳細については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.3.2 項を参照のこと。

2.7.4.3.2.2 肝機能検査

LFT 値の推移

ブトリシラン群で、LFT パラメータ（ALT、AST、ビリルビン、ALP など）の平均値及びベースラインからの平均変化量は、投与期を通しておおむね安定していた（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.5.3.1 参照）。トランスアミナーゼの平均値にわずかな変動が認められ、ベースラインからわずかに上昇し（<4.4 IU/L、Day 505 に最高値）、その後ベースライン値に戻る傾向がみられた。

LFT パラメータ（来院別の ALT、AST、総ビリルビンの中央値の ULN に対する相対値）のボックスプロットを[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Figure 14.3.5.3.1 に示す。

個々の LFT 値の変化量

LFT のベースライン後の最悪値を表 2.7.4.3-2 に示す。ブトリシラン群の大部分の被験者で、ALT 及び AST は正常範囲内であった。中央検査機関及び施設内検査室での臨床検査値モニタリングで、ALT 又は AST が ULN の 3 倍超となった被験者が、Month 9 の解析時以降に 1 例認められた（被験者番号[redacted]、AST が 5.4 × ULN、ALT が 3.9 × ULN）（2.7.4.3.1.2 項）。本被験者は、脂肪肝の病歴及び飲酒歴を有していた。本被験者の AST 増加及び ALT 増加は有害事象として報告されたが、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。ULN の 2 倍超のビリルビン増加の併発は認められなかった（2.7.4.2.2.9（2）項、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.3.3.3 項参照）。投与期に総ビリルビンが ULN の 2 倍超となった被験者は認められなかった。

定期的な安全性モニタリングで報告された値以外では、重篤な有害事象である急性腎感染で入院中の被験者（被験者番号[redacted]）に AST 増加（5.5 × ULN）及び ALT 増加（1.9 × ULN）が認められた。これらは Month 9 の解析時に報告された（2.7.4.3.1.2 項）。

ブトリシラン群で、Hy's Law の基準（ALT 又は AST>3 × ULN、かつ総ビリルビン>2 × ULN）に合致した被験者はいなかった（表 2.7.4.3-2、図 2.7.4.3-2）。

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）

Parameter	Criterion	Vutrisiran (N=122) n (%)
ALT	≤ULN	78 (63.9)
	>ULN and ≤3×ULN	42 (34.4)
	>3×ULN and ≤5×ULN	1 (0.8)
	>5×ULN	0
AST	≤ULN	91 (74.6)
	>ULN and ≤3×ULN	29 (23.8)
	>3×ULN and ≤5×ULN	0
	>5×ULN and ≤10×ULN	1 (0.8)
	>10×ULN	0
ALT or AST	≤ULN	71 (58.2)
	>ULN and ≤3×ULN	49 (40.2)
	>3×ULN and ≤5×ULN	0
	>5×ULN and ≤10×ULN	1 (0.8)
	>10×ULN	0
Total bilirubin	≤ULN	111 (91.0)
	>ULN and ≤1.5×ULN	8 (6.6)
	>1.5×ULN ≤2×ULN	2 (1.6)
	>2×ULN	0
ALP	>1.5×ULN	11 (9.0)
ALT or AST and concurrent total bilirubin	ALT or AST >3×ULN and total bilirubin >2×ULN	0

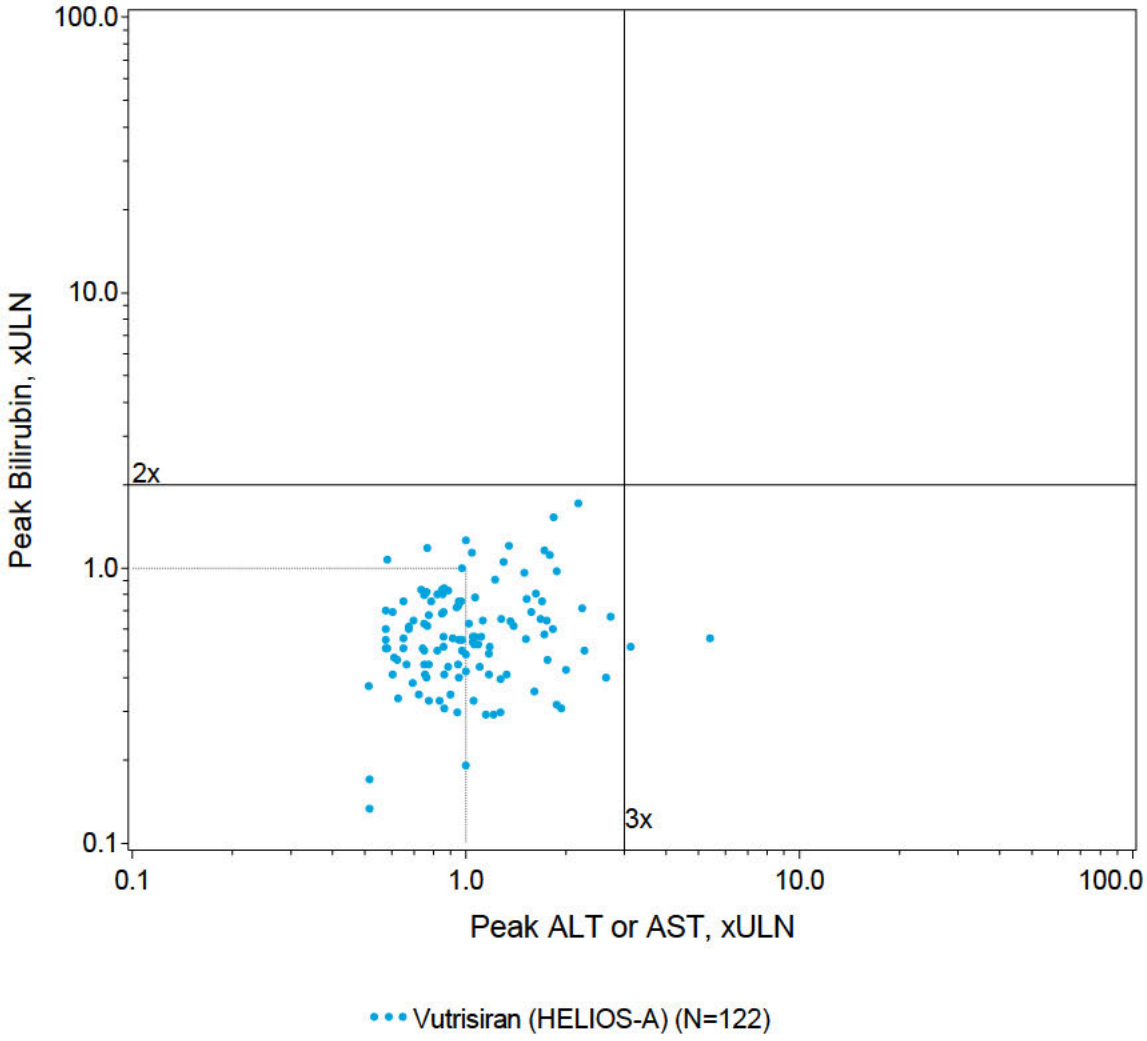
Abbreviations: ALP=alkaline phosphatase; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate transaminase; COVID-19=coronavirus disease 2019; LFT=liver function test; ULN=upper limit of normal.

注：中央検査機関及び施設内検査室での測定結果を用いた。また、COVID-19 パンデミックのため、定期的な中央検査機関での検査に代えて、施設内検査室での定期的な安全性モニタリングの結果を含めた。

注：1 例（被験者番号[redacted]）は、治験の初期に入院して死亡したため、データ（ベースライン後の値）が欠測している。

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2, Table 14.3.5.3.3.

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）



Abbreviations:　ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate transaminase; ULN=upper limit of normal.

Source:　[5.3.5.3-3] HELIOS-A Study JP2 Figure 14.3.5.3.6.

2.7.4.3.2.3　血液生化学的検査

ブトリシラン群で、血液生化学的パラメータ（ナトリウム、カリウム、クロール、重炭酸塩、カルシウム、ブドウ糖、リン酸塩、タンパク質、尿酸、アルブミンなど）の平均値及びベースラインからの平均変化率は、投与期を通しておおむね安定していた（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.5.2.1 参照）。

クレアチニン及び eGFR の変化については、2.7.4.3.2.4 項に示す。

個々の血液生化学的検査値の経時的変化

臨床的に重要と考えられる血液生化学的検査値異常については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 53 を参照のこと。ブトリシラン群の一部の被験者に、散発的な血液生化学的検査値の変化がみられた。その大部分が臨床的に重要ではないと判断され、有害事象として報告されなかった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.2 参照）。臨床的に重要と考えられる血液生化学

的検査値異常が認められた被験者の割合は低く、認められた異常値は一過性であった。グレード 3 の血液生化学的検査値異常が 4 例（ナトリウム低値及びカリウム低値が各 2 例）に認められ、詳細を以下に示す。

個々の臨床的に重要と考えられる血液生化学的検査異常

ブトリシラン群で 4 例にグレード 3 の血液生化学的検査値異常が認められた（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.8.2.1、Listing 16.2.8.2.2、Listing 16.2.8.2.3 参照）。Month 9 の解析時に報告された 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）については、2.7.4.3.1.3 項、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.3.4.3 項を参照のこと。Month 9 の解析時以降にグレード 3 の血液生化学的検査値異常が認められた残りの 2 例について以下に示す。

- 被験者番号[redacted]は 8[redacted]歳[redacted]性であり、心アミロイドーシス、心不全、右脚ブロック、洞性頻脈、上室性期外収縮、高血圧及び低ナトリウム血症の病歴を有していた。ベースライン時（132 mmol/L［132 mEq/L］、グレード 1）並びに Day 169、Day 259 及び Day 335（130～132 mmol/L［130～132 mEq/L］、グレード 1）にナトリウム低値が認められた。Day 387 に低ナトリウム血症の悪化が有害事象として報告された。本事象は重篤な有害事象である心房細動による入院と同時に発現し、Month 18 の中間データカットオフ日時点で持続中であった。低ナトリウム血症の悪化の重症度は中等度であり、治験薬と因果関係なしと判断され、本事象による治験薬投与の変更はなかった。Day 387 にフロセミド投与が開始され、Day 424 まで継続した。Day 420 のナトリウム値は 123 mmol/L（123 mEq/L）（グレード 3）であったが、その後のすべての評価時点（Day 506、Day 554、Day 587）では正常（133～137 mmol/L［133～137 mEq/L］）であった。
- 被験者番号[redacted]は 6[redacted]歳[redacted]性であり、先天性嚢胞性腎疾患、痛風、末期腎疾患、腎移植、肝嚢胞、門脈圧亢進症、血管形成、心不全、冠動脈ステント挿入、急性心筋梗塞、心電図 QT 延長、植込み型除細動器挿入及び心室性頻脈の病歴を有していた。ベースライン時（4.6 mmol/L［4.6 mEq/L］）及び Day 64～Day 505 のすべての来院でカリウム値は正常であった。Day 588 に重度の低カリウム血症、Day 589 に中等度の下痢が重篤な有害事象として報告され、本被験者は入院した。いずれの事象も治験薬と因果関係なしと判断され、治験薬の投与を変更することなく、低カリウム血症は Day 590 に、下痢は Day 591 に消失した。低カリウム血症の有害事象は Day 588 及び Day 589 に認められた CTCAE グレード 3 の低カリウム血症（2.7 mmol/L［2.7 mEq/L］及び 2.9 mmol/L［2.9 mEq/L］）に対応して報告されたが、Month 18 の中間データカットオフ日前の最終記録値（Day 591）は正常（4.0 mmol/L［4.0 mEq/L］）であった。いずれの重篤な有害事象も投与期に発現したが（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）、2 回目のグレード 3 の異常値は継続投与期に認められた。

血液生化学的検査値の詳細については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.3.4 項を参照のこと。

2.7.4.3.2.4 腎機能検査

ブトリシラン群で、eGFR 及びクレアチニンの平均値及びベースラインからの平均変化量は、投与期を通して比較的安定していた（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.5.2.1 参照）。

ブトリシラン群の大部分の被験者では、eGFR に変化が認められなかった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.5.2.3 参照）。ベースライン後の最悪値が 30 mL/min/1.73 m^2 未満であった被験者が、Month 9 の解析時以降に 2 例に認められた（2.7.4.3.1.4 項）。

ブトリシラン群で、CTCAE v5.0 のグレード 3 のクレアチニン増加（クレアチニン>3.0 × ベースライン値又は>3.0～6.0 × ULN）（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.8.2.3 参照）、又はグレード 3 の急性腎障害（クレアチニン>3.0 × ULN 又は>4.0 mg/dL）（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 53 参照）に該当する臨床検査値異常は認められなかった。

ブトリシラン群で 2 例にグレード 3 の慢性腎臓病（eGFR<30 mL/min/1.73 m^2）に該当する臨床検査値異常が認められた（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.5.2.3 参照）。いずれの被験者も eGFR 値は 15～<30 mL/min/1.73 m^2 であった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.8.2.3、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.4.4、Listing 16.2.4.8 参照）。

- 被験者 [redacted] は 5[redacted] 歳[redacted]性であり、うっ血性心不全、心アミロイドーシス、高尿酸血症及び低血圧の病歴を有していた。ベースラインの eGFR 値は 99 mL/min/1.73 m^2 であった。Day 1 から Day 502 に eGFR 値が徐々に低下し、Day 502 の eGFR 値は 41 mL/min/1.73 m^2、Day 558 の eGFR 値は 28 mL/min/1.73 m^2（グレード 3）であった。Day 558 に非重篤な有害事象として心房細動が、Day 559 に重篤な有害事象として急性腎障害が報告され、いずれの事象も重症度は中等度であった。腹部超音波検査により、右腎及び左腎にそれぞれグレード 1 及びグレード 2 の水腎症が認められ、左腎に水尿管症が認められた。本被験者は尿路カテーテル及び利尿薬による治療を受けた。重篤な有害事象である急性腎障害は治験薬と因果関係なしと判断され、本事象による治験薬投与の変更はなかった。eGFR 値は Day 589 に 41 mL/min/1.73 m^2 に改善し、Month 18 の中間データカットオフ日前の最終記録値（Day 671）は 44 mL/min/1.73 m^2 であった。
- 被験者番号 [redacted] は 7[redacted] 歳[redacted]性であり、心アミロイドーシス、高血圧、ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症及び脂質異常症の病歴を有していた。eGFR 値は、ベースライン時に低値（40.0 mL/min/1.73 m^2、グレード 2）、Day 85～Day 337 に 40～48 mL/min/1.73 m^2（グレード 2）、Day 421 に 31 mL/min/1.73 m^2（グレード 2）、Day 505 に 37 mL/min/1.73 m^2（グレード 2）であり、Month 18 の中間データカットオフ日前の最終記録値（Day 554）は 29 mL/min/1.73 m^2（グレード 3）であった。Day 379 にフロセミド投与を開始し、Day 400 にエナラプリルの投与量を 10 mg から 20 mg に増量した。

腎機能検査値の詳細については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.3.5 項を参照のこと。

2.7.4.3.2.5 凝固検査

ブトリシラン群で、凝固パラメータ（活性化部分トロンボプラスチン時間、プロトロンビン時間、プロトロンビン国際標準比を含む）の平均値は、投与期を通して安定していた（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.5.4 参照）。

ブトリシラン群で 3 例に、グレード 3 の凝固パラメータ異常が認められた。このうち 1 例は Month 9 の解析時以降に新たに報告された（2.7.4.3.1.5 項）。いずれの被験者にも、ベースライン又はベースライン後の 1 時点以上でグレード 3 のプロトロンビン国際標準比増加がみられた（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.8.4 参照）。いずれの被験者も抗凝固薬を服用していた（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.4.8 参照）。

凝固パラメータの詳細については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.3.7.1 項を参照のこと。

2.7.4.3.2.6 尿検査

ブトリシラン群の大部分の被験者で、尿検査値異常は認められなかった。尿検査値異常が認められた被験者で、異常に特定のパターンはみられなかった。被験者別の結果については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.8.5.1～Listing 16.2.8.5.4 を参照のこと。

2.7.4.3.3 Month 18 の解析結果（投与期+継続投与期）

全ブトリシラン投与解析対象集団での臨床検査値の推移は、投与期とおおむね同様の傾向を示した（2.7.4.3.2 項）。ただし、Month 18 の中間データカットオフ日時点で、継続投与期でのブトリシラン投与が限定的であったため、全ブトリシラン投与解析対象集団での要約統計量は解析しなかった。

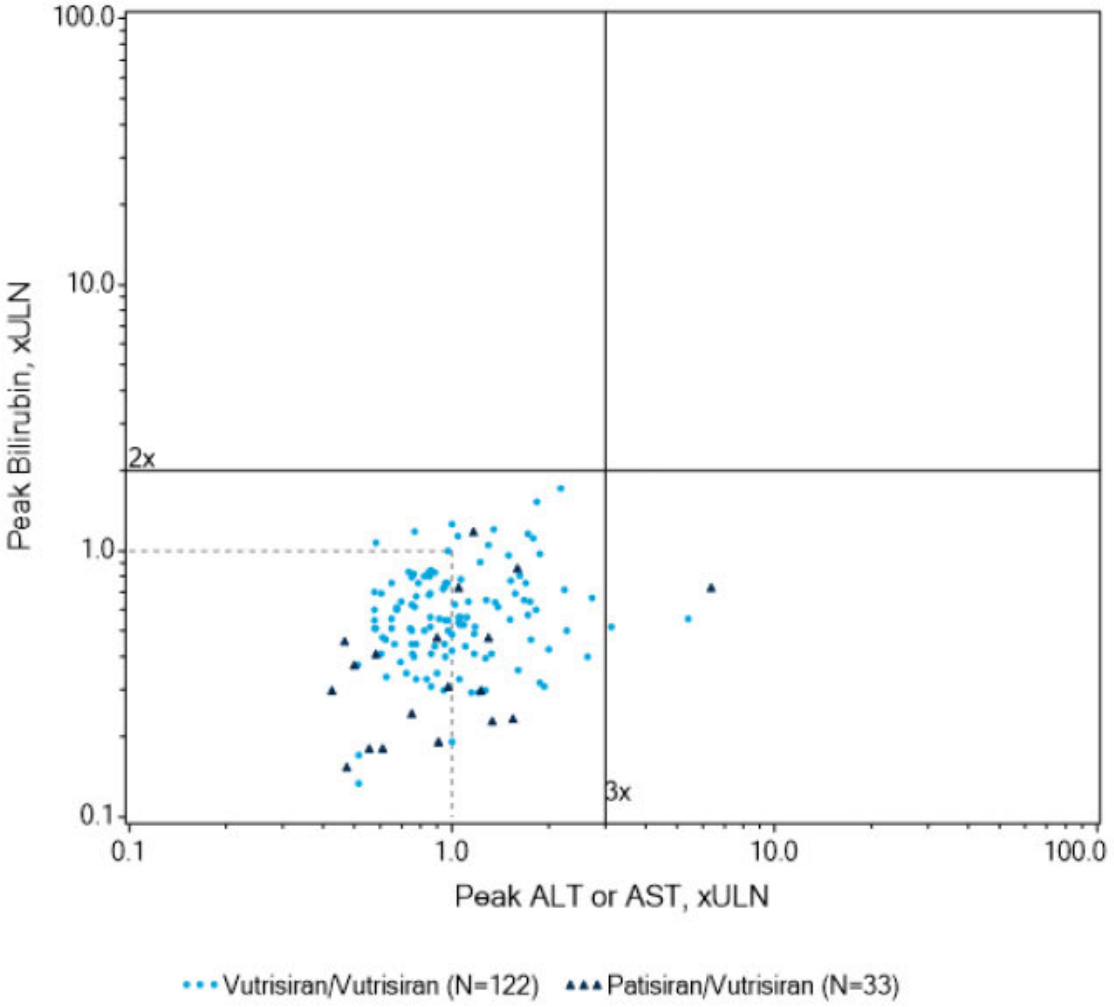
2.7.4.3.3.1 血液学的検査

全ブトリシラン投与解析対象集団で、臨床的に重要と考えられる血液学的検査値異常の発現頻度は低かった。グレード 3 以上の血液学的検査値異常は、いずれも投与期に認められた（2.7.4.3.2.1 項）。継続投与期にグレード 3 以上の血液学的検査値異常は認められなかった。詳細については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.5.3.1 項を参照のこと。

2.7.4.3.3.2 肝機能検査

全ブトリシラン投与解析対象集団の大部分の被験者で、ALT 及び AST は正常範囲内であった。中央検査機関及び施設内検査室での臨床検査値モニタリングで、ALT 又は AST が ULN の 3 倍超となった被験者が 3 例認められ、総ビリルビンが ULN の 2 倍超となった被験者はいなかった（図 2.7.4.3-3、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 57 参照）。

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 の最高値ー総ビリルビン最高値（全ブトリシラン投与解析対象集団）



Abbreviations:　AST=aspartate aminotransferase; ALT=alanine aminotransferase; COVID-19=coronavirus disease 2019; ULN=upper limit of normal.

注：中央検査機関及び施設内検査室での測定結果を用いた（例えば、COVID-19 パンデミックのため、定期的な中央検査機関での検査に代えて、施設内検査室での定期的な安全性モニタリングの結果を含めた）。ALT と総ビリルビンは同時に測定されたとは限らない。

Source:　[5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2, Figure 14.3.5.3.5.

1 例では投与期に ALT 又は AST が ULN の 3 倍超となった（2.7.4.3.2.2 項）。残りの 2 例は継続投与期に ALT 又は AST が ULN の 3 倍超となった。

- 被験者番号[redacted]に、治験薬との因果関係のある重度かつ重篤な有害事象（トランスアミナーゼ上昇）が発現し、治験薬の投与中断に至った（2.7.4.2.3.6 項）。
- 被験者番号[redacted]は 3[redacted]歳[redacted]性であり、Day 673 に ALT 増加（103 U/L、3.12 × ULN）及び AST 増加（101 U/L、2.81 × ULN）が認められ、有害事象（トランスアミナーゼ上昇）と判断された。Day 701 に、薬物性肝障害（医師記載用語：ビタミンサプリメントに関連した特異体

質による薬物性肝障害）及び非アルコール性脂肪性肝疾患の有害事象が発現した。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 25 mg を投与された。ALT 及び AST は、ベースライン時では正常（それぞれ 19 U/L 及び 16 U/L）であった。Day 22～Day 337 の大部分の時点でも正常であったが、Day 106（41 U/L、1.24 × ULN）及び Day 191（65 U/L、1.55 × ULN）に ALT 増加が認められた。Day 422 に、ALT は 52 U/L（1.58 × ULN）であり、AST は正常であった。Day 503 の ALT は 79.3 U/L（2.40 × ULN）、AST は 52.2 U/L（1.63 × ULN）、Day 505 の ALT は 86 U/L（2.61 × ULN）、AST は 52 U/L（1.44 × ULN）であった。Day 568 の ALT は 36 U/L（1.09 × ULN）、AST は正常であった。Day 589 の ALT は 82 U/L（2.48 × ULN）、AST は 61.0 U/L（1.69 × ULN）であった。Day 673 にトランスアミナーゼ上昇が有害事象として報告され、重症度が中等度で治験薬と因果関係なしと判断された。Day 682 に、ALT は 55.0 U/L（1.67 × ULN）、AST は 41.0 U/L（1.14 × ULN）に減少した。Day 696 の ALT は 50.0 U/L（1.52 × ULN）、AST は 41.0 U/L（1.14 × ULN）であった。ビリルビンはすべての測定時点で正常であった。Month 18 の中間データカットオフ日時点で、これ以降の臨床検査結果は得られていなかった。Day 701 に、非重篤な有害事象である薬物性肝障害（医師記載用語：ビタミンサプリメントに関連した特異体質による薬物性肝障害）及び非アルコール性脂肪性肝疾患が発現し、いずれも重度で治験薬と因果関係なしと判断された。3 件の有害事象は、いずれも Month 18 の中間データカットオフ日時点で継続していた。Month 18 の中間データカットオフ日以降に得られた情報によると、Day 708、Day 715 及び Day 717 の ALT が ULN の 3 倍超であった。本被験者はブトリシランの投与を継続している。

2.7.4.3.3.3 血液生化学的検査

全ブトリシラン投与解析対象集団で認められた臨床的に重要と考えられる血液生化学的検査値異常の大部分が投与期に発現した（2.7.4.3.2.3 項）。投与期に血液生化学的検査値異常が発現した 1 例（被験者番号[redacted]）で、継続投与期にも CTCAE グレード 3 の低カリウム血症が発現した。詳細については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.5.3.3 項を参照のこと。

2.7.4.3.3.4 腎機能検査

全ブトリシラン投与解析対象集団で eGFR のベースライン後の最悪値が 30 mL/min/1.73 m^2 未満であった被験者は、すべて投与期に認められた（2.7.4.3.2.4 項）。CTCAE v5.0 のグレード 3 のクレアチニン増加又はグレード 3 の急性腎障害に該当する臨床検査値異常は認められなかった。詳細については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.5.3.4 項を参照のこと。

2.7.4.3.3.5 凝固検査

全ブトリシラン投与解析対象集団で認められたすべての凝固パラメータの異常は、投与期に発現した（2.7.4.3.2.5 項、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.5.3.6 項参照）。

2.7.4.3.3.6 尿検査

全ブトリシラン投与解析対象集団の大部分の被験者で、尿検査値異常は認められなかった。尿検査値異常が認められた被験者で、異常に特定のパターンはみられなかった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.5.3.5 項参照）。

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

2.7.4.4.1 Month 9 の解析結果

2.7.4.4.1.1 バイタルサイン

ブトリシラン群で、バイタルサイン（拡張期血圧、収縮期血圧、脈拍数、呼吸数、体重、体温を含む）の平均値は、治験期間を通しておおむね安定していた（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.6.1 参照）。

臨床的に重要と考えられるバイタルサイン異常については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 59 を参照のこと。治験責任医師は、あらゆる臨床的に重要なバイタルサイン異常を有害事象として報告した。

バイタルサインの詳細については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、12.4.1 項を参照のこと。

2.7.4.4.1.2 心電図

ブトリシラン群で、ECG パラメータ（QT obtained using Fridericia's formula［QTcF］間隔及びその他すべての ECG パラメータ）の平均値は、治験期間を通して安定していた（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.7.1.1、Table 14.3.7.1.2 参照）。

ブトリシラン群で、ベースラインの QTcF 間隔が 450 msec 未満であった被験者のうち、治験期間中に 2 例（1.6%）で QTcF 間隔が 500 msec を上回り、4 例（3.3%）で 60 msec を上回る QTcF 間隔延長が認められた（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 60 参照）。ベースラインに QTcF 間隔が 450 msec を上回った被験者のうち、60 msec を上回る QTcF 間隔延長が認められた被験者はいなかった。全体として、QTcF 間隔に重要な変化がみられた被験者は少なく、hATTR アミロイドーシス患者（多くが心臓に病変を有し、伝導障害の病歴を有する）で予期された結果と一貫していると考えられた。

全体として、ブトリシランの臨床試験で得られた ECG データの解析結果から、ブトリシランは hATTR アミロイドーシス患者の QTc 間隔に影響を及ぼさないことが示された。

HELIOS-A 試験の ECG の詳細については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、12.4.3 項を参照のこと。ブトリシラン開発プログラムの QTc 間隔評価の詳細については、[2.7.2.3.9]項及び[5.3.3.1-2]「Summary of Nonclinical and Clinical QT/QTc Analyses for Vutrisiran」を参照のこと。

2.7.4.4.1.3 免疫原性

ブトリシランに対する ADA を、HELIOS-A 試験及び 001 試験の治験期間を通して評価した。分析法の開発については[2.7.1.1.4]項を、免疫原性の詳細な解析結果については[2.7.2.3.10.4]項を参照のこと。

001 試験及び HELIOS-A 試験全体で、治療下で発現した ADA の発現割合は 2.2%（179 例中 4 例）であった（[2.7.2.3.10.4.1]項参照）。検出された ADA は抗体価が低く（50）、一過性であった。全体として、ADA 陽性被験者で、ブトリシランの安全性プロファイルへの ADA の影響を示唆する特定の有害事象発現パターンは認められなかった（[2.7.2.3.10.4.4]項参照）。

試験別の免疫原性の解析結果については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、11.2.6 項、[5.3.3.1-1] 001 試験 CSR、11.2.5 項及び[2.7.2.3.10.4]項を参照のこと。

2.7.4.4.1.4 併用薬

ブトリシラン群のすべての被験者が 1 種類以上の併用薬を使用した（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.1.8.2 参照）。Anatomic therapeutic class（ATC）分類別で使用頻度が高かった（ブトリシラン群で 20%以上の被験者）併用薬は、ビタミン A と D・両者の配合を含む（71.3%）、抗てんかん薬（44.3%）、その他の鎮痛薬と解熱薬（35.2%）、抗うつ薬（32.8%）、消化性潰瘍と胃食道逆流用薬（32.0%）、抗血栓薬（29.5%）、マルチビタミン・配合（29.5%）、脂質修飾剤・単剤（28.7%）、高許容値の利尿薬（27.0%）、抗炎症及び抗リウマチ製剤（非ステロイド）（21.3%）であった。

併用薬の詳細については、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、12.4.6 項を参照のこと。

2.7.4.4.2 Month 18 の解析結果（投与期）

2.7.4.4.2.1 バイタルサイン

ブトリシラン群で、バイタルサイン（拡張期血圧、収縮期血圧、脈拍数、呼吸数、体重、体温を含む）の平均値は、投与期を通しておおむね安定していた（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.6.1 参照）。

臨床的に重要と考えられるバイタルサイン異常については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 54 を参照のこと。治験責任医師は、あらゆる臨床的に重要なバイタルサイン異常を有害事象として報告した。

バイタルサインの詳細については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.4.1 項を参照のこと。

2.7.4.4.2.2 心電図

ブトリシラン群で、ECG パラメータ（QTcF 間隔及びその他すべての ECG パラメータ）の平均値は、安全性解析対象集団及び心アミロイドーシス集団のいずれでも、投与期を通して安定していた（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.7.1.1、Table 14.3.7.1.2 参照）。

ブトリシラン群で、ベースラインの QTcF 間隔が 450 msec 未満であった被験者のうち、投与期に 2 例（1.6%）で QTcF 間隔が 500 msec を上回り、4 例（3.3%）で 60 msec を上回る QTcF 間隔延長が認められた（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 55 参照）。ベースラインの QTcF 間隔が 450 msec 以上であった被験者のうち、Month 9 の解析時以降に 1 例（0.8%）で 60 msec を上回る QTcF 間隔延長が認められた（2.7.4.4.1.2 項）。全体として、QTcF 間隔の重要な変化は少なく、hATTR アミロイドーシス患者（大部分が心臓に病変を有し、伝導障害の病歴を有する）で予期された結果と一貫していると考えられた。

全体として、ブトリシランの臨床試験で得られた ECG データの解析結果から、ブトリシランは hATTR アミロイドーシス患者の QTc 間隔に影響を及ぼさないことが示された。

HELIOS-A 試験の ECG の詳細については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.4.3 項を参照のこと。ブトリシラン開発プログラムの QTc 間隔評価の詳細については、[2.7.2.3.9]項及び[5.3.3.1-2]「Summary of Nonclinical and Clinical QT/QTc Analyses for Vutrisiran」を参照のこと。

2.7.4.4.2.3 免疫原性

HELIOS-A 試験の投与期に、治療下で発現した ADA がブトリシラン群の 4 例（3.3%）に認められた（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.4.5 参照）。このうち 1 例は Month 9 の解析以降に報告された（2.7.4.4.1.3 項）。検出された ADA の抗体価は低く（50）、一過性であり、大部分の被験者がその後の来院では陰性であった。ブトリシランの安全性プロファイルへの ADA の影響を示すデータは認められなかった。

2.7.4.4.2.4 併用薬

ブトリシラン群のすべての被験者が 1 種類以上の併用薬を使用した（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.1.8.2 参照）。ATC 分類別で使用頻度が高かった（ブトリシラン群で 20%以上の被験者）併用薬は、ビタミン A と D・両者の配合を含む（71.3%）、ウイルスワクチン（49.2%、大部分が COVID-19 ワクチン、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.4.8 参照）、抗てんかん薬（44.3%）、その他の鎮痛薬と解熱薬（41.8%）、消化性潰瘍と胃食道逆流用薬（38.5%）、抗血栓薬（32.8%）、抗うつ薬（32.0%）、マルチビタミン・配合（31.1%）、脂質修飾剤・単剤（31.1%）、高許容値の利尿薬（30.3%）、抗炎症及び抗リウマチ製剤・非ステロイド系（27.0%）、オピオイド（24.6%）、ベータラクタム系抗菌薬・ペニシリン（22.1%）、特定されてない植物薬及び伝統医療（21.3%）であった。

併用薬の詳細については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.4.6 項を参照のこと。

2.7.4.4.3 Month 18 の解析結果（投与期+継続投与期）

Month 18 の中間データカットオフ日時点で、継続投与期でのブトリシラン投与が限定的であったため、全ブトリシラン投与解析対象集団での要約統計量は解析しなかった。

2.7.4.4.3.1 バイタルサイン

全ブトリシラン投与解析対象集団で認められた臨床的に重要と考えられるバイタルサイン異常は、投与期にブトリシラン群で認められた結果と一貫していた（2.7.4.4.2.1 項、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.5.4.1 項参照）。

2.7.4.4.3.2 心電図

全ブトリシラン投与解析対象集団で認められた QTcF 間隔のベースラインからの重要な変化は、すべて投与期に認められた（2.7.4.4.2.2 項）。継続投与期に QTcF 間隔のベースラインからの重要な変化は認められなかった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.5.4.3 項参照）。

2.7.4.4.3.3 免疫原性

投与期にブトリシランを投与され、継続投与期にもブトリシラン投与を継続した 1 例（被験者番号 [redacted]）に、継続投与期に治療下で発現した ADA が認められた（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.4.5.1 参照）。本被験者で検出された ADA は抗体価が低く（50）、次の来院時では陰性であった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.10.2.1 参照）。治療下で発現した ADA は、本被験者の安全性の結果に影響を及ぼさなかった。

2.7.4.4.3.4 併用薬

全ブトリシラン投与解析対象集団のすべての被験者が 1 種類以上の併用薬を使用した。全ブトリシラン投与解析対象集団で認められた併用薬使用の傾向は、投与期にブトリシラン群で認められた傾向と一貫していた（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.5.4.6 項参照）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 Month 9 の解析結果

（1） 年齢、性別、人種、体重、遺伝子型及び FAP ステージのサブグループ別の有害事象の解析

ブトリシラン群で認められた、重篤な有害事象を含む有害事象の種類及び性質などの安全性プロファイルは、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 FAP ステージ（I、II／III）の、人口統計学的特性及びベースライン疾患特性で区分したいずれのサブグループでも、おおむね一貫していた（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.1.20 参照）。

（2） 日本人被験者での安全性の結果

日本の治験実施医療機関で HELIOS-A 試験のブトリシラン群に組み入れられた日本人被験者 4 例の安全性データを本項に示す。なお、APOLLO 試験のプラセボ群に組み入れられた日本人被験者 9 例の結果及び HELIOS-A 試験のパチシラン群に組み入れられた日本人被験者 3 例の結果については、[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP を参照のこと。

001 試験の日本人被験者での安全性の結果については 2.7.4.1.2.1 項に示した。

1） 曝露量、人口統計学的特性及びその他の特性

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、ブトリシラン群の日本人被験者 4 例の平均曝露期間は 10.72 ヵ月（範囲：9.0～13.8 ヵ月）、累積曝露期間は 3.6 人年であった（[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Table 14.1.9.1.1s 参照）。中間データカットオフ日時点で、ブトリシラン群の日本人被験者 4 例全例が投与を継続していた（[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Table 14.1.1.1.1s 参照）。

ブトリシラン群の日本人被験者 4 例の平均年齢は 54.5 歳（範囲：41～67 歳）であり、2 例が男性、2 例が女性であった（[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Table 14.1.2.1s 参照）。

ブトリシラン群の日本人被験者 4 例のベースラインの NIS は 13.0～74.8 ポイントの範囲であり、全例が V30M の *TTR* 変異を有していた（[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Table 14.1.3.1s、Table 14.1.6.1s 参照）。

2） 有害事象

ブトリシラン群の日本人被験者 4 例全例に有害事象が認められ、1 例に治験薬との因果関係のある有害事象（ビタミン A 減少）が認められた（[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Table 14.3.1.1s、Table 14.3.1.3s 参照）。なお、ビタミン A 減少は既知の PD 効果であり、2.7.4.2.1.5 項で考察した。

HELIOS-A 試験で、ブトリシラン群の日本人被験者に死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった（[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Table 14.3.1.1s 参照）。ブトリシラン群の日本人被験者で報告された有害事象はすべて重症度が軽度又は中等度であった。

3） 死亡

HELIOS-A 試験の中間データカットオフ日（2020 年 11 月 10 日）時点までに、ブトリシラン群及びパチシラン群のいずれの投与群でも日本人被験者の死亡は報告されなかった（[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Table 14.3.1.1s 参照）。また、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに、新たな日本人被験者の死亡は報告されなかった。

4） その他の重篤な有害事象

HELIOS-A 試験で、ブトリシラン群の日本人被験者に重篤な有害事象は認められなかった（[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Table 14.3.1.1s 参照）。

5） その他の重要な有害事象

HELIOS-A 試験で、ブトリシラン群の日本人被験者に、治験薬の投与中止、治験薬の投与中断及び治験中止に至った有害事象は認められなかった（[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Table 14.3.1.1s、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1 参照）。

6） 器官別又は症候群別有害事象の解析

ブトリシラン群の日本人被験者 4 例にみられた注目すべき有害事象（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）を本項に示す。

注射部位反応

ブトリシラン群の日本人被験者に ISR は認められなかった（[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Table 14.3.1.2s 参照）。

肝障害

ブトリシラン群の日本人被験者に SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する肝関連有害事象は認められなかった（[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Table 14.3.1.11s 参照）。

心臓障害

ブトリシラン群の日本人被験者 1 例（被験者番号 [redacted]）に SOC「心臓障害」に該当する有害事象（心室性期外収縮）が発現した（[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Table 14.3.1.2s 参照）。本事象は非重篤で重症度が軽度であり、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、Listing 16.2.7.1 参照）。ブトリシラン群の日本人被験者で、本事象の他に HLGT「不整脈」に該当する有害事象は認められなかった（[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Table 14.3.1.12.1s 参照）。また、ブトリシラン群の日本人被験者に SMQ「心不全」又は SMQ「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」に該当する有害事象は認められなかった（[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Table 14.3.1.14.1s、Table 14.3.1.15.1s 参照）。

腎障害

ブトリシラン群の日本人被験者に SMQ「急性腎不全」に該当する有害事象は認められなかった（[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Table 14.3.1.16s 参照）。

悪性腫瘍

ブトリシラン群の日本人被験者に悪性腫瘍は認められなかった（[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Table 14.3.1.2s、Table 14.3.1.17s 参照）。

眼障害

ブトリシラン群の日本人被験者 1 例に SOC「眼障害」に該当する有害事象（眼沈着物）が発現した（[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Table 14.3.1.2s 参照）。本事象は非重篤で重症度が軽度であり、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、Listing 16.2.7.1 参照）。

うつ病及び自殺傾向

ブトリシラン群の日本人被験者に SMQ「うつ病および自殺／自傷」に該当する有害事象は認められなかった（[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Table 14.3.1.18s 参照）。

COVID-19

ブトリシラン群の日本人被験者に COVID-19（custom query）に該当する有害事象は認められなかった（[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Table 14.5.4.2s 参照）。

7） 臨床検査

HELIOS-A 試験の日本人被験者の臨床検査値（血液学的検査、LFT、血液生化学的検査、腎機能検査、凝固検査、尿検査）の結果は、全体集団の結果とおおむね一貫していた。

日本人被験者（治験実施医療機関番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] に組み入れられた被験者、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table14.1.1.2.1 参照）にグレード 3 以上の臨床検査値の変化（2.7.4.3 項、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、12.3 項参照）は認められなかった。

HELIOS-A 試験で、ALT 若しくは AST が ULN の 3 倍超、又は総ビリルビンが ULN の 2 倍超となった日本人被験者はいなかった。Hy's Law の基準に合致した日本人被験者もいなかった（2.7.4.3.1.2 項、[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Table 14.3.5.3.3s、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.8.3.1 参照）。

治験期間中に、eGFR のベースライン後の最悪値が 30 mL/min/1.73 m^2 未満となった日本人被験者はいなかった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.5.2.3、[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Table 14.3.5.2.3s 参照）。

8） 免疫原性

HELIOS-A 試験で、ブトリシランに対する ADA が日本人被験者 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、11.2.6 項、Listing 16.2.10.2、[5.3.5.3-2] HELIOS-A 試験 JP Table 14.4.5s 参照）に認められた。いずれの被験者でも検出された ADA は抗体価が低く（50）、一過性であった。全体として、ADA 陽性被験者で、ブトリシランの安全性プロファイルへの ADA の影響を示唆する特定の有害事象発現パターンは認められなかった（[2.7.2.3.10.4.4]項参照）。

9） 結論

HELIOS-A 試験のブトリシラン群に組み入れられた日本人被験者 4 例での安全性プロファイルは許容可能であり、全体集団での安全性プロファイルと一貫していることが示された。

2.7.4.5.1.2 Month 18 の解析結果

（1） 年齢、性別、人種、体重、遺伝子型及び FAP ステージのサブグループ別の有害事象の解析

投与期のブトリシラン群で認められた、重篤な有害事象を含む有害事象の種類及び性質などの安全性プロファイルは、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 FAP ステージ（I、II／III）の、人口統計学的特性及びベースライン疾患特性で区分したいずれのサブグループでも、おおむね一貫していた（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.20 参照）。

心アミロイドーシス集団での心臓に対する安全性を 2.7.4.2.2.9（3）項に示した。詳細については、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、12.2.5 項を参照のこと。

Month 18 の中間データカットオフ日時点で、ブトリシラン投与の大部分が投与期に行われており、継続投与期での投与は少なかったため、全ブトリシラン投与解析対象集団を対象に解析したサブグループ別及び心アミロイドーシス集団での有害事象は、投与期の結果と同様であった。

（2） 日本人被験者での安全性の結果

Month 18 の中間データカットオフ日時点で、投与期にブトリシラン群に組み入れられたすべての日本人被験者（4 例）が治験を継続中であり、継続投与期に移行してブトリシランを投与されていた（[5.3.5.3-3] HELIOS-A 試験 JP2 Table 14.1.1.1.1s）。また、投与期にパチシラン群に組み入れられた日本人被験者 3 例のうち 2 例は、継続投与期に移行してブトリシランを投与された。残りの 1 例は、Month 18 の中間データカットオフ日時点で投与期を完了していたが継続投与期に移行していなかった。したがって、合計 6 例の日本人被験者が全ブトリシラン投与解析対象集団に含まれた。このうち 1 例が、事前に規定した心アミロイドーシス集団の基準を満たしていた（[5.3.5.3-3] HELIOS-A 試験 JP2 Table 14.1.1.3s 参照）。

1） 曝露量、人口統計学的特性及びその他の特性

Month 18 の中間データカットオフ日時点で、ブトリシラン群の日本人被験者 4 例での投与期の曝露期間（中央値）は 18.9 ヵ月（範囲：18.5～19.4 ヵ月）、累積曝露期間は 6.3 人年であった（[5.3.5.3-3] HELIOS-A 試験 JP2 Table 14.1.9.1.1s 参照）。

全ブトリシラン投与解析対象集団に含まれた日本人被験者 6 例での曝露期間（中央値）は 18.6 ヵ月（範囲：0.8～23.3 ヵ月）、累積曝露期間は 7.1 人年であった（[5.3.5.3-3] HELIOS-A 試験 JP2 Table 14.1.9.1.2s 参照）。

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 2.7.4.5.1.1（2）1）項に示した。

2） 有害事象

投与期に、ブトリシラン群の日本人被験者 4 例全例に有害事象が認められ、2 例に治験薬との因果関係のある有害事象が認められた（[5.3.5.3-3] HELIOS-A 試験 JP2 Table 14.3.1.1s 参照）。治験薬

との因果関係のある有害事象は、ビタミン A 減少（1 例に 1 件）（2.7.4.2.2.5 項）及び肝機能異常（1 例で 1 件）（2.7.4.2.2.9（2）項）であった（[5.3.5.3-3] HELIOS-A 試験 JP2 Table 14.3.1.3s 参照）。

投与期に、ブトリシラン群の日本人被験者で死亡、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった（[5.3.5.3-3] HELIOS-A 試験 JP2 Table 14.3.1.1s 参照）。ブトリシラン群の日本人被験者 1 例に重篤な有害事象（足関節部骨折）が認められたが、治験薬と因果関係なしと判断された（2.7.4.5.1.2（2）4）項）。投与期にブトリシラン群の日本人被験者で報告された有害事象はすべて重症度が軽度又は中等度であった。

全ブトリシラン投与解析対象集団（投与期+継続投与期）で日本人被験者 5 例（83.3%）に有害事象が認められた（[5.3.5.3-3] HELIOS-A 試験 JP2 Table 14.3.1.1.1s 参照）。治験薬との因果関係のある有害事象は投与期に認められた 2 件のみであった。全ブトリシラン投与解析対象集団に含まれた日本人被験者に死亡、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象が発現した被験者は投与期に認められた 1 例のみであった。

3） 死亡

Month 18 の中間データカットオフ日時点までに、日本人被験者の死亡は報告されなかった（[5.3.5.3-3] HELIOS-A 試験 JP2 Table 14.3.1.1s、Table 14.3.1.1.1s 参照）。

4） その他の重篤な有害事象

投与期に、ブトリシラン群の日本人被験者 1 例（被験者番号[redacted]）に 1 件の重篤な有害事象（手術が必要な足関節部骨折）が認められた（[5.3.5.3-3] HELIOS-A 試験 JP2 Table 14.3.1.1s 参照）。本事象は治験薬と因果関係なしと判断され、本事象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、14.3.3 項を参照のこと。

5） その他の重要な有害事象

ブトリシランを投与された日本人被験者に、治験薬の投与中止、治験薬の投与中断及び治験中止に至った有害事象は認められなかった（[5.3.5.3-3] HELIOS-A 試験 JP2 Table 14.3.1.1s、Table 14.3.1.1.1s、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）。

6） 器官別又は症候群別有害事象の解析

注射部位反応

ブトリシランを投与された日本人被験者に ISR は認められなかった（[5.3.5.3-3] HELIOS-A 試験 JP2 Table 14.3.1.2.4s 参照）。

肝障害

ブトリシランを投与された日本人被験者 1 例に 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た（[5.3.5.3-3] HELIOS-A 試験 JP2 Table 14.3.1.11.1s 参照）。本被験者（被験者番号[redacted]）では、投与期に 2 件の軽度かつ非重篤の肝機能異常が発現した（2.7.4.2.2.9（2）項）。Month 18 の中間データカットオフ日時点で、日本人被験者に SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する他の肝関連有害事象は認められなかった。

心臓障害

投与期に、ブトリシラン群の日本人被験者 1 例（被験者番号[redacted]）に SOC「心臓障害」に該当する有害事象（心室性期外収縮）が発現した（Month 9 の解析時の報告、2.7.4.5.1.1（2）6）項、[5.3.5.3-3] HELIOS-A 試験 JP2 Table 14.3.1.2.4s 参照）。ブトリシランを投与された日本人被験者で、他に HLGT「不整脈」、SMQ「心不全」又は SMQ「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」に該当する有害事象は認められなかった（[5.3.5.3-3] HELIOS-A 試験 JP2 Table 14.3.1.12.1s、Table 14.3.1.14.3s、Table 14.3.1.15.3s 参照）。

腎障害

ブトリシランを投与された日本人被験者に SMQ「急性腎不全」に該当する有害事象は認められなかった（[5.3.5.3-3] HELIOS-A 試験 JP2 Table 14.3.1.16s、Table 14.3.1.16.1s 参照）。

悪性腫瘍

ブトリシランを投与された日本人被験者に悪性腫瘍は認められなかった（[5.3.5.3-3] HELIOS-A 試験 JP2 Table 14.3.1.17s 参照）。

眼障害

投与期に、ブトリシラン群の日本人被験者 1 例に SOC「眼障害」に該当する有害事象（眼沈着物）が発現した（Month 9 の解析時の報告、2.7.4.5.1.1（2）6）項、[5.3.5.3-3] HELIOS-A 試験 JP2 Table 14.3.1.2s 参照）。継続投与期に、日本人被験者 2 例に SOC「眼障害」に該当する有害事象が発現した。1 例（被験者番号[redacted]）に認められた眼関連有害事象は非重篤かつ軽度の結膜出血であり、治験薬の投与を変更することなく回復した。他の 1 例（被験者番号[redacted]）に認められた眼関連有害事象は非重篤かつ軽度の硝子体浮遊物であり、Month 18 の中間データカットオフ日時点で持続中であった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）。

うつ病及び自殺傾向

ブトリシランを投与された日本人被験者に SMQ「うつ病および自殺／自傷」に該当する有害事象は認められなかった（[5.3.5.3-3] HELIOS-A 試験 JP2 Table 14.3.1.18.1s 参照）。

COVID-19

ブトリシランを投与された日本人被験者に COVID-19（custom query）に該当する有害事象は認められなかった（[5.3.5.3-3] HELIOS-A 試験 JP2 Table 14.5.4.4s 参照）。

7）　臨床検査

日本人被験者の臨床検査値（血液学的検査、LFT、血液生化学的検査、腎機能検査、凝固検査、尿検査）の結果は、全体集団の結果とおおむね一貫していた。

日本人被験者にグレード 3 以上の臨床検査値の変化は認められなかった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listings 16.2.8.1.1～16.2.8.2.3 参照）。

日本人被験者 1 例で、ULN の 3 倍超の ALT 及び AST が認められた。Hy's Law の基準に合致した日本人被験者はいなかった（2.7.4.3.2.2 項、[5.3.5.3-3] HELIOS-A 試験 JP2 Table 14.3.5.3.6s、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.8.3.1 参照）。被験者番号[redacted]で、投与期に ULN の 3 倍超の ALT 増加及び AST 増加が認められ、2 件の軽度の肝機能異常が有害事象として報告された。いずれの ALT 増加及び AST 増加も ULN の 2 倍超のビリルビン増加の併発は認められず、ALT 増

加及び AST 増加による治験薬投与の変更はなかった。本被験者の詳細を 2.7.4.2.2.9（2）項に示した。

eGFR のベースライン後の最悪値が 30 mL/min/1.73 m^2 未満となった日本人被験者はいなかった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.5.2.3、[5.3.5.3-3] HELIOS-A 試験 JP2 Table 14.3.5.2.5s 参照）。

8） **免疫原性**

投与期に、ブトリシランに対する ADA が日本人被験者 2 例に認められた（被験者番号 [redacted]、[redacted]、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、11.2.6 項、Listing 16.2.10.2.1、[5.3.5.3-3] HELIOS-A 試験 JP2 Table 14.4.5s 参照）。いずれの被験者でも検出された ADA は抗体価が低く（50）、一過性であった。継続投与期に新たにブトリシランに対する ADA が認められた日本人被験者はいなかった（[5.3.5.3-3] HELIOS-A 試験 JP2 Table 14.4.5.1s 参照）。全体として、ADA 陽性被験者で、ブトリシランの安全性プロファイルへの ADA の影響を示唆する特定の有害事象発現パターンは認められなかった（[2.7.2.3.10.4.4]項参照）。

9） **結論**

HELIOS-A 試験でブトリシランを投与された日本人被験者 6 例での安全性プロファイルは許容可能であり、全体集団での安全性プロファイルと一貫していることが示された。

2.7.4.5.2 外因性要因

HELIOS-A 試験は、北米、南米、欧州、アジア及びオーストラリアの 22 ヵ国 57 施設で実施した（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、6.1 項、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、6.1 項参照）。ブトリシランを投与された被験者に認められた、重篤な有害事象を含めた有害事象の種類及び性質などの安全性プロファイルは、地理的地域（北米、西欧、その他の地域）のいずれのサブグループでも、おおむね一貫していた（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.1.20、Table 14.3.1.21、[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.20、Table 14.3.1.21 参照）。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

ブトリシランの薬物相互作用を評価する正式な臨床試験は実施されていない。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験の結果で、ブトリシランは、シトクロム P450（CYP）酵素の基質及び阻害剤とはならないことが示されたため、*in vivo* で CYP が関与する薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる（[2.7.2.3.7.2]項参照）。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

2.7.4.5.4.1 非臨床試験データ

ブトリシランの生殖及び発生毒性に関して、受胎能、胚・胎児発生、出生前／出生後の発生に対する影響を詳細に評価した（[2.6.6.6]項参照）。2.7.4.1.1.1 項に示したように、標的である *TTR* mRNA の配列が種間で異なるため、げっ歯類及びウサギでは、ブトリシランの薬理活性がみられない。ラットでは、雌雄の受胎能及び胎児の初期発達に対してブトリシランは影響を及ぼさなかっ

た。ラットでは母体に用量制限毒性が認められたが、器官形成期にブトリシランを毎日皮下投与したとき、催奇形性は認められなかった。この毎日投与により、早産、早期・後期吸収及び死胎の増加、並びに着床後胚損失がみられ、その結果として生胎数及び胎児体重の減少が認められた。ヒトでの最大推奨用量（MRHD）は 25 mg の 3 ヵ月（84 日）に 1 回投与である。これは 0.42 mg/kg（体重 60 kg のヒトの場合）に等しく、0.005 mg/kg/日に標準化される。これを考慮に入れると、ラットを用いたピボタル胚・胎児発生試験での母体の無毒性量（NOAEL）（10 mg/kg）のヒト等価用量（HED）は標準化した MRHD の 323 倍であり、胎児の NOAEL（3 mg/kg）の HED は標準化した MRHD の 97 倍である。ウサギを用いた胚・胎児発生試験では、検討した最高用量 30 mg/kg（HED は MRHD の 1935 倍）まで、ブトリシランの毎日投与の影響はみられなかった。ラット及びウサギで顕著な胎盤通過は検出されなかった。ラットを用いた周産期／出生後試験で、検討した最高用量 20 mg/kg までのブトリシランの週 1 回投与は、妊娠中若しくは授乳中の母体又はその出生児に影響を及ぼさなかった。

なお、標的である *TTR* mRNA の配列が種間で異なることから、げっ歯類及びウサギではブトリシランの薬理活性がないため、これらの非臨床試験ではブトリシランによる血清中ビタミン A の減少はみられなかった。

2.7.4.5.4.2 臨床試験データ

妊婦又は授乳婦を対象としたブトリシランの正式な試験は実施されていない。妊婦又は授乳婦はブトリシランの臨床試験の対象から除外されており、妊娠可能な女性には、治験期間を通して許容可能な避妊法を使用するよう規定した。

HELIOS-A 試験の Month 18 の中間データカットオフ日（2021 年 8 月 26 日）時点までに、ブトリシランの臨床開発プログラムで妊娠の報告はなかった。

2.7.4.5.5 過量投与

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

2.7.4.5.6 薬物乱用

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

ブトリシランは主に肝臓に取り込まれる。また、高分子量であるため、血液脳関門を受動的に通過しないと考えられる。Sprague-Dawley（SD）ラットを用いた非臨床試験で、[^{3}H]ブトリシラン 3 mg/kg を単回投与したとき、血液脳関門の通過は認められなかった（[2.6.4.4.4.7]項参照）。神経細胞にブトリシランを能動的に取り込むトランスポーター、受容体及びイオンチャンネルは知られていない。反復投与 Good Laboratory Practice（GLP）毒性試験で、ブトリシランに関連する神経行動学的な変化は認められなかった。したがって、非臨床の薬物弁別試験、薬物自己投与試験及び身体依存形成試験を追加で実施しなかった。

臨床開発プログラムで、ブトリシランを投与された被験者に乱用の可能性の根拠となる所見は認められていない。臨床試験で、ブトリシランの安全性プロファイルは標的とする作用機序と一貫しており、何らかの報酬効果などの乱用に関連した行動は示唆されていない。いずれの臨床試験でも、ブトリシランの故意による過量投与や薬物乱用は報告されていない。

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

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

ブトリシランでは、PD 効果が投与後数日以内に発現し、作用の消失に数ヵ月を要するため、離脱症状及び反跳現象の発現はないと考えられる。

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

ブトリシランの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を評価する試験は実施されていない。ブトリシランの化学的、非臨床及び臨床データからは、自動車運転などの精神機能に影響するような、中枢神経系及び精神活性に対するブトリシランの作用は認められていない。

2.7.4.5.9 ブトリシランの薬物有害反応（ADR）

ブトリシランの薬物有害反応（ADR）は、HELIOS-A 試験のブトリシラン群（投与期）で多く発現した有害事象と定義され、背景データとして、外部参照である APOLLO 試験のプラセボ群のデータから得られた、本疾患の患者集団で多く報告される有害事象を考慮して特定した。また、時間的関連性及び生物学的妥当性も考慮した。有害事象を PT 別に解析し、医学的概念別に分類した。ADR は、HELIOS-A 試験のブトリシラン群での発現割合が 5%超であり、かつ APOLLO 試験のプラセボ群での発現割合との差が 3%超である有害事象（PT 又は医学的概念別）とした。

2.7.4.5.9.1 Month 9 の解析結果に基づく ADR

- 関節痛は、ブトリシラン群で 11 例（9.0%）の被験者に発現したが、APOLLO 試験のプラセボ群では認められなかった。
  - 関節痛は、ほとんどが軽度又は中等度であり、重度の関節痛が 1 例にみられた。重篤な関節痛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、Table 14.3.1.5 参照）。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、Listing 16.2.7.1 参照）。関節痛の発現割合に経時的な増加は認められなかった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.1.2.3 参照）。
- 呼吸困難（医学的概念）には呼吸困難、労作性呼吸困難及び発作性夜間呼吸困難の PT が含まれ、ブトリシラン群で 8 例（6.6%）の被験者に発現したが、APOLLO 試験のプラセボ群では認められなかった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.1.24 参照）。
  - 呼吸困難（医学的概念）に含まれた有害事象は、いずれも軽度又は中等度であり、重度の事象及び重篤な事象はなかった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.1.4.1、Table 14.3.1.5 参照）。治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった（[5.3.5.1-1]

HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1 参照）。呼吸困難の発現割合に経時的な増加は認められなかった（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.3.1.2.3 参照）。

- ブトリシランは皮下投与されることから、ISR を ADR とした。ISR はブトリシラン群で 5 例（4.1%）の被験者に発現した。
  - ISR はすべて軽度、非重篤、かつ一過性であり、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。複数回 ISR が認められた被験者はいなかった。したがって、経時的な増加は認められなかった。症状として、挫傷、紅斑、疼痛、そう痒症及び温感がみられた（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.7.3 参照）。
- ビタミン A 減少は、TTR を低下させる治療法で予期される PD 効果であるため、ADR から除外した。
  - 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（2.7.4.2.1.5 項）。ビタミン A 減少の有害事象はブトリシラン群で 6.6%の被験者に発現したが、有害事象としてのビタミン A 減少の報告は、すべての被験者でビタミン A 濃度の変化が観察され、ブトリシラン群とパチシラン群で同程度の効果が認められたことを適切に反映していないと考えられた（[5.3.5.1-1] HELIOS-A 試験 CSR1、Figure 14.2.5.1 参照）。なお、APOLLO 試験では、治験責任医師に対してビタミン A に関する PD 評価結果が盲検化されたため、ビタミン A 減少が有害事象として報告されなかった。

ブトリシランの ADR を表 2.7.4.5-1 に示す。PT 及び SOC 別に示し、以下の頻度分類に従って示す。

- 極めて高頻度（1/10 以上）
- 高頻度（1/100 以上～1/10 未満）
- 低頻度（1/1000 以上～1/100 未満）

表 2.7.4.5-1　　ブトリシランの ADR

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

Abbreviations: ADR=adverse drug reaction.

a 呼吸困難、労作性呼吸困難及び発作性夜間呼吸困難を含む。

Source: [5.3.5.1-1] HELIOS-A Study CSR1, Table 14.3.1.2.1, Table 14.3.1.24.

2.7.4.5.9.2 Month 18 の解析結果に基づく ADR

Month 18 の中間データカットオフ日（2021 年 8 月 26 日）時点で、ADR の基準に合致した有害事象（PT 又は医学的概念別）は以下のとおりであった（表 2.7.4.5-2）。

- 関節痛は、ブトリシラン群で 13 例（10.7%）に発現したが、APOLLO 試験のプラセボ群では認められなかった。
  - 大部分の関節痛が軽度又は中等度であり、重度の関節痛が 1 例にみられた。重篤な関節痛は認められなかった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.4.1、Table 14.3.1.5 参照）。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、Listing 16.2.7.1 参照）。関節痛の発現割合に経時的な増加は認められなかった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.2.3 参照）。
- 呼吸困難（医学的概念）には呼吸困難、労作性呼吸困難及び発作性夜間呼吸困難の PT が含まれ、ブトリシラン群で 8 例（6.6%）に発現したが、APOLLO 試験のプラセボ群では認められなかった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.24 参照）。
  - 呼吸困難（医学的概念）に含まれた有害事象は、いずれも軽度又は中等度であり、重度の事象及び重篤な事象はなかった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.4.1、Table 14.3.1.5 参照）。治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）。呼吸困難の発現割合に経時的な増加は認められなかった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.2.3 参照）。
- 四肢痛（医学的概念）には四肢痛及び四肢不快感の PT が含まれ、ブトリシラン群で 18 例（14.8%）に発現した。一方、APOLLO 試験のプラセボ群での発現割合は 10.4%であった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.25 参照）。
  - 四肢痛（医学的概念）に含まれた有害事象は、いずれも軽度又は中等度であり、重度の事象及び重篤な事象はなかった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.4.1、Table 14.3.1.5 参照）。治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）。四肢痛の発現割合に経時的な増加は認められなかった（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.3.1.2.3 参照）。
- ブトリシランは皮下投与されることから、ISR を ADR とした。ISR はブトリシラン群で 5 例（4.1%）に発現した。
  - ISR はすべて軽度、非重篤、かつ一過性であり、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。複数回 ISR が認められた被験者はいなかった。したがって、経時的な増加は認められなかった。症状として、挫傷、紅斑、疼痛、そう痒症及び温感がみられた（[5.3.5.1-2] HELIOS-A 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.7.3 参照）。
- ビタミン A 減少は、TTR を低下させる治療法で予期される PD 効果であるため、ADR から除外した（2.7.4.5.9.1 項）。

ブトリシランの ADR を表 2.7.4.5-2 に示す。PT 及び SOC 別に示し、以下の頻度分類に従って示す。

- 極めて高頻度（1/10 以上）

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

表 2.7.4.5-2 Month 18：ブトリシランの ADR

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

Abbreviations: ADR=adverse drug reaction.

a 呼吸困難、労作性呼吸困難及び発作性夜間呼吸困難を含む。

Source: [5.3.5.1-2] HELIOS-A Study CSR2, Table 14.3.1.2.1, Table 14.3.1.24, Table 14.3.1.25.

2.7.4.6 その他のブトリシランの試験

2.7.4.6.1 進行中の HELIOS-B 試験（第 III 相試験）

進行中の盲検試験である HELIOS-B 試験のデザインを 2.7.4.1.1.2 項に示した。組入れは完了しており、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者 655 例がブトリシラン群とプラセボ群に 1：1 の比で無作為化された。HELIOS-B 試験は DMC によってモニタリングされている。HELIOS-B 試験で、安全性上の懸念は生じていない。

2.7.4.7 市販後データ

2021 年 12 月現在、ブトリシランはいずれの国でも承認あるいは販売されていない。

2.7.4.8 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. Episkopou V, Maeda S, Nishiguchi S, Shimada K, Gaitanaris GA, Gottesman ME, et al. Disruption of the transthyretin gene results in mice with depressed levels of plasma retinol and thyroid hormone. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993; 90(6): 2375-9.
4. Biesalski HK, Frank J, Beck SC, Heinrich F, Illek B, Reifen R, et al. Biochemical but not clinical vitamin A deficiency results from mutations in the gene for retinol binding protein. Am J Clin Nutr. 1999; 69(5): 931-6.

5. 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.

6. 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.

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

8. 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.

9. 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.

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

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. 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.

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

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

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

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

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

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, 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.

23. Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, González-Duarte A, Maurer MS, et al. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. Circulation. 2019; 139(4): 431-43.

24. 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.

25. 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.

26. Arruda-Olson AM, Zeldenrust SR, Dispenzieri A, Gertz MA, Miller FA, Bielinski SJ, et al. Genotype, echocardiography, and survival in familial transthyretin amyloidosis. Amyloid. 2013; 20(4): 263-8.

27. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018; 379(11): 1007-16.

28. Conceição I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt HH, Simoneau D, Ong ML, et al. “Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2016; 21(1): 5-9.

29. Martins AC, Rosa AM, Costa E, Tavares C, Quadrado MJ, Murta JN. Ocular Manifestations and Therapeutic Options in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy: A Systematic Review. Biomed Res Int. 2015; 2015: 282405.

目次

2.7.5 参考文献.....2

2.7.5 参考文献

(1) 2.7.1 で引用した文献

「2.7.1.4 参考文献」参照

(2) 2.7.2 で引用した文献

「2.7.2.4 参考文献」参照

(3) 2.7.3 で引用した文献

「2.7.3.6 参考文献」参照

(4) 2.7.4 で引用した文献

「2.7.4.8 参考文献」参照

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ....9
2.7.6.1 臨床試験一覧....9
2.7.6.2 ALN-TTRSC02-001 試験（001 試験）：健康被験者を対象にブトリシランを皮下投与した第 I 相試験（評価資料、[5.3.3.1-1]）....11
2.7.6.2.1 治験デザイン及び計画の概要....11
2.7.6.2.2 被験者の内訳及び解析対象集団....14
2.7.6.2.3 人口統計学的特性及びベースライン特性....15
2.7.6.2.4 薬力学の結果....15
2.7.6.2.4.1 血清中 TTR 濃度....15
2.7.6.2.4.2 血清中ビタミン A 濃度....17
2.7.6.2.5 薬物動態の結果....19
2.7.6.2.6 抗薬物抗体の結果....23
2.7.6.2.7 安全性の結果....23
2.7.6.2.7.1 曝露状況....23
2.7.6.2.7.2 有害事象....23
2.7.6.2.7.3 臨床検査....26
2.7.6.2.7.4 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関するその他の所見....26
2.7.6.2.8 結論....26
2.7.6.2.9 付録....27
2.7.6.3 ALN-TTRSC02-002 試験（HELIOS-A 試験）：遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス（hATTR アミロイドーシス）患者を対象にブトリシランを投与した第 III 相試験（評価資料、[5.3.5.1-1]、[5.3.5.1-2]）....37
2.7.6.3.1 治験デザイン及び計画の要約....37
2.7.6.3.2 被験者の内訳及び解析対象集団....44
2.7.6.3.3 人口統計学的特性及びベースライン特性....45
2.7.6.3.4 Month 9 の解析結果（有効性、薬力学、薬物動態）....46
2.7.6.3.4.1 有効性の結果....46
2.7.6.3.4.2 薬力学の結果....55
2.7.6.3.4.3 薬物動態の結果....56
2.7.6.3.5 Month 18 の解析結果（有効性、薬力学、薬物動態、安全性）....60
2.7.6.3.5.1 有効性の結果....60
2.7.6.3.5.2 薬力学の結果....72
2.7.6.3.5.3 薬物動態の結果....75
2.7.6.3.5.4 抗薬物抗体の結果....75
2.7.6.3.5.5 安全性の結果....75
2.7.6.3.5.6 COVID-19 の影響....86

2.7.6.3.6 結論.....87
2.7.6.3.7 付録.....87

表

表 2.7.6.1-1 臨床試験一覧表.....9
表 2.7.6.2-1 001 試験 : 用量及び日本人／非日本人被験者別のブトリシランの血漿中 PK パラメータ（PK 解析対象集団）.....21
表 2.7.6.2-2 001 試験 : 用量及び日本人／非日本人被験者別の TEAE の概要（安全性解析対象集団）.....24
表 2.7.6.2-3 001 試験：TEAE（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）.....27
表 2.7.6.2-4 001 試験 : 治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）.....33
表 2.7.6.3-1 APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験：Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの 変化量－ANCOVA/MI モデル（mITT 集団）.....47
表 2.7.6.3-2 APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験：Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの 変化量（mITT 集団）.....48
表 2.7.6.3-3 APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験：Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアの ベースラインからの変化量－ANCOVA/MI モデル（mITT 集団）.....50
表 2.7.6.3-4 APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験：Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアの ベースラインからの変化量（mITT 集団）.....51
表 2.7.6.3-5 APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験 : Month 9 の 10-MWT 歩行速度（m/s）の ベースラインからの変化量－ANCOVA/MI モデル（mITT 集団）.....53
表 2.7.6.3-6 APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験 : Month 9 の 10-MWT 歩行速度（m/s）の ベースラインからの変化量（mITT 集団）.....54
表 2.7.6.3-7 HELIOS-A 試験：Day 1 及び Day 253 でのブトリシランの血漿中 PK パラメータ （PK 解析対象集団）.....58
表 2.7.6.3-8 HELIOS-A 試験：Day 1 及び Day 253 でのパチシラン（ALN-18328、DLin-MC3-DMA、PEG_{2000}-C-DMG）の血漿中 PK パラメータ（PK 解析対象集団）.....60
表 2.7.6.3-9 APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験 : Month 18 の mNIS+7 のベースラインからの 変化量－MMRM モデル（mITT 集団）.....61
表 2.7.6.3-10 APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験：Month 18 の mNIS+7 のベースラインからの 変化量（mITT 集団）.....62
表 2.7.6.3-11 APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験 : Month 18 の Norfolk QoL-DN スコアの ベースラインからの変化量－MMRM モデル（mITT 集団）.....64
表 2.7.6.3-12 APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験 : Month 18 の Norfolk QoL-DN スコアの ベースラインからの変化量（mITT 集団）.....65

表 2.7.6.3-13　APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験：Month 18 の 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）.....66
表 2.7.6.3-14　APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験：Month 18 の 10-MWT 歩行速度（m/s）の ベースラインからの変化量（mITT 集団）.....67
表 2.7.6.3-15　APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験：Month 18 の 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）.....68
表 2.7.6.3-16　APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験：Month 18 の mBMI（kg/m² × g/L）の ベースラインからの変化量（mITT 集団）.....69
表 2.7.6.3-17　APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験：Month 18 の 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）.....70
表 2.7.6.3-18　APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験：Month 18 の R-ODS スコアの ベースラインからの変化量（mITT 集団）.....71
表 2.7.6.3-19　HELIOS-A 試験：Month 18 までの 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）.....73
表 2.7.6.3-20　HELIOS-A 試験（投与期）：有害事象の概要（安全性解析対象集団）.....77
表 2.7.6.3-21　HELIOS-A 試験（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）.....80
表 2.7.6.3-22　HELIOS-A 試験（投与期+継続投与期）：有害事象の概要 （全ブトリシラン投与解析対象集団）.....84
表 2.7.6.3-23　APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験（Month 18 の投与期）：SOC 及び PT 別の有害事象（安全性解析対象集団）.....88
表 2.7.6.3-24　APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験（Month 18 の投与期）：SOC 及び PT 別の治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義） （安全性解析対象集団）.....121
表 2.7.6.3-25　HELIOS-A 試験（Month 18 の投与期+継続投与期）：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）.....132
表 2.7.6.3-26　HELIOS-A 試験（Month 18 の投与期+継続投与期）：SOC 及び PT 別の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）.....155
表 2.7.6.3-27　APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験（Month 18 の投与期+継続投与期）：死亡一覧.....159
表 2.7.6.3-28　APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験（Month 18 の投与期+継続投与期）：重篤な有害事象一覧.....162

図

図 2.7.6.2-1　001 試験：用量コホート別の血清中 TTR 濃度のベースラインからの変化率（平均値 ± SD）（PD 解析対象集団）.....16
図 2.7.6.2-2　001 試験：用量コホート別の血清中ビタミン A 濃度のベースラインからの変化率（平均値 ± SD）（PD 解析対象集団）.....18

図 2.7.6.2-3 001 試験 : 用量及び日本人／非日本人被験者別の血漿中ブトリシラン濃度－時間プロファイル （平均値 ± SD ; 片対数グラフ）（PK 解析対象集団） 20
図 2.7.6.3-1 HELIOS-A 試験 : TTR 濃度のベースラインからの変化率の推移（平均値 ± SE）（mITT 集団） 56
図 2.7.6.3-2 HELIOS-A 試験 : Day 1 及び Day 253 でのブトリシランの平均（± SD）血漿中濃度（PK 解析対象集団） 57
図 2.7.6.3-3 HELIOS-A 試験 : Day 1 及び Day 253 での ALN-18328 の平均（± SD）血漿中濃度（PK 解析対象集団） 59
図 2.7.6.3-4 HELIOS-A 試験 : Month 18 までの TTR 濃度のベースラインからの変化率の推移 （平均値 ± SE）（mITT 集団） 74

略号一覧

略号、用語	定義	
	英語	日本語
10-MWT	10-meter walk test	10 メートル歩行試験
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADR	Adverse drug reaction	薬物有害反応
A_e	Cumulative amount of drug excreted in urine	累積尿中排泄量
ALT	Alanine transaminase, Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AST	Aspartate transaminase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}	Area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours	投与開始後0時間から24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-t(last)}$	Area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing to the last measurable concentration	最終濃度測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity	無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	-
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CL_R	Renal clearance	腎クリアランス
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
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
C_{trough}	Lowest concentration before next dose	血漿中トラフ濃度

略号、用語	定義	
	英語	日本語
DLin-MC3-DMA	Patisiran lipid excipient; (6Z, 9Z, 28Z, 31Z)-heptatriaconta-6, 9, 28, 31-tetraen-19-yl-4-(dimethylamino) butanoate	-
DSPC	1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine	-
ECG	Electrocardiogram	心電図
eCRF	Electronic case report form	電子症例報告書
ED_{50}	50% effective dose	50%有効用量
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EQ-5D-5L	EuroQoL 5 dimensions 5 levels	EuroQoL5 項目法（5 水準）
EQ-VAS	EuroQoL visual analogue scale	EuroQoL 視覚尺度
FAP	Familial amyloidotic polyneuropathy	家族性アミロイドポリニューロパチー
f_e	Fraction of dose excreted in urine	尿中排泄率
$Fe_{0\text{-}24}$	Fraction of unchanged drug eliminated in urine over 24 hours	投与後 24 時間までの尿中未変化体排泄率
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）
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	静脈内
KPS	Karnofsky performance status	-
λ_z	Apparent terminal elimination rate constant	終末相での見かけの消失速度定数
mBMI	Modified body mass index	補正 body mass index
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集

略号、用語	定義	
	英語	日本語
MI	Multiple imputation	多重補完
mITT	Modified intent-to-treat	-
MMRM	Mixed-effect model repeated measures	-
mNIS+7	Modified Neurologic Impairment Score +7	補正神経障害スコア（+7）
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
NIS	Neurologic Impairment Score	神経障害スコア
Norfolk QoL-DN	Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy	Norfolk QoL 糖尿病神経障害
NT-proBNP	N terminal pro b-type natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PEG_{2000}-C-DMG	Patisiran lipid excipient; (α (3’ ([1,2 di(myristyloxy)proponoxyy]carbo nylamino)propyl)-ω-methoxy, polyoxyethylene); (R)-methoxy-PEG_{2000}-carbamoyl-di-O-myristyl-sn-glyceride	-
PFS-S	Prefilled syringe with passive needle safety system	注射針安全装置付きプレフィルドシリンジ
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PND	Polyneuropathy disability	多発神経障害性能力障害
PP	Per protocol	-
PT	Preferred term	基本語
q3M	Once every 3 months	3 ヵ月に 1 回、3 ヵ月ごと
q6M	Once every 6 months	6 ヵ月に 1 回、6 ヵ月ごと
q3w	Once every 3 weeks	3 週間に 1 回、3 週間ごと
QoL	Quality of life	生活の質
R-ODS	Rasch-built Overall Disability Scale	-
SD	Standard deviation	標準偏差
siRNA	Small interfering ribonucleic acid	低分子干渉 RNA

略号、用語	定義	
	英語	日本語
SMQ	Standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験期間中に発現した有害事象
t_{last}	Time to reach the last quantifiable concentration	最終濃度測定可能時点
t_{max}	Time to reach maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
TTR	Transthyretin	トランスサイレチン
ULN	Upper limit of normal	基準範囲上限
V30M	Valine to methionine mutation at position 30	（ヒトトランスサイレチン遺伝子の）30 位（の）バリンがメチオニンに置換した変異
V_z/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
Σ5 NCS	Sum of five nerve conduction study parameters	-

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　臨床試験一覧

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧表

治験実施計画書の識別コード 添付資料番号	試験の種類及び目的	治験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数 対象被験者	治験期間	試験の進行状況 報告書の種類
ALN-TTRSC02-001 [5.3.3.1-1]	安全性及び忍容性 主要目的： ・ ブトリシラン単回投与の安全性及び忍容性を評価する。 副次目的： ・ ブトリシランの PD 効果及び PK を評価する。	第 I 相、無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験	ブトリシラン（ALN-TTRSC02）： 5、25、50、100、200 又は 300 mg を単回皮下投与	80 例 ・ ブトリシラン投与 60 例 ・ プラセボ投与 20 例 18～65 歳の健康被験者	最長 4.7 ヵ月間（スクリーニング期間を含む） 必要な場合、フォローアップ期間終了後に最長 8 ヵ月間観察	完了 最終報告書

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧表（続き）

治験実施計画書の識別コード 添付資料番号	試験の種類及び目的	治験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数 対象被験者	治験期間	試験の進行状況 報告書の種類
ALN-TTRSC02-002（HELIOS-A 試験）[5.3.5.1-1]、[5.3.5.1-2]	有効性、安全性、PK 及び PD 主要目的： ・ 神経障害に対するブトリシランの有効性を評価する。 副次目的： ・ QoL、歩行速度、神経障害、栄養状態及び身体障害に対するブトリシランの有効性を評価する。 ・ 血清中 TTR 濃度低下について、パチシランに対するブトリシランの非劣性を示す*。 *非劣性評価は Month 18 に実施する。	第 III 相、無作為化、同時実薬対照及び外部プラセボ対照を用いたオープンラベル試験 18 ヵ月間の無作為化実薬対照期間（投与期）及び 18 ヵ月間の無作為化継続投与期間（継続投与期）から構成される	投与期： ・ ブトリシラン（ALN-TTRSC02）：25 mg を q3M で皮下投与 ・ パチシラン（ALN-TTR02）：0.3 mg/kg（体重 100 kg 以上の被験者に対しては最高 30 mg）を q3w で IV 投与 継続投与期： ・ ブトリシラン：25 mg q3M 又は 50 mg q6M を皮下投与	164 例 （投与期のブトリシラン群 122 例、パチシラン群 42 例） 投与期： NIS が 5～130、PND スコアが 3b 以下、KPS スコアが 60%以上の、18～85 歳の *TTR* 遺伝子変異を有する症候性 hATTR アミロイドーシス患者 継続投与期： 投与期を完了し、継続投与期に移行した hATTR アミロイドーシス患者	最長 54 ヵ月間	進行中 中間報告書 CSR1：Month 9 の有効性（主要な解析）の結果を含む 2020 年 11 月 10 日時点までの中間データ CSR2：Month 18 の有効性の結果を含む 2021 年 8 月 26 日時点までの中間データ

Abbreviations:　CSR=clinical study report; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); IV=intravenous; KPS=Karnofsky performance status; NIS=Neurologic Impairment Score; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; PND=polyneuropathy disability; q3M=once every 3 months; q6M=once every 6 months; q3w=once every 3 weeks; QoL=quality of life; TTR=transthyretin.

2.7.6.2 ALN-TTRSC02-001 試験（001 試験）：健康被験者を対象にブトリシランを皮下投与した第 I 相試験（評価資料、[5.3.3.1-1]）

2.7.6.2.1 治験デザイン及び計画の概要

治験の標題

健康被験者に ALN-TTRSC02（以下、ブトリシラン）を皮下投与したときの安全性、忍容性、薬物動態（PK）及び薬力学（PD）を評価する第 I 相、無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験

治験実施医療機関

1 施設（英国）

公表文献

Habtemariam BA, Karsten V, Attarwala H, Goel V, Melch M, Clausen VA, et al. Single-Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Transthyretin Targeting N-acetylgalactosamine-Small Interfering Ribonucleic Acid Conjugate, Vutrisiran, in Healthy Subjects. Clin Pharmacol Ther. 2021;109(2):372-82.

治験期間

治験開始日（最初の被験者の初回来院日）：2016 年 5 月 23 日

治験完了日（最後の被験者の最終来院日）：2018 年 1 月 12 日

開発のフェーズ

第 I 相

目的

主要目的

- ブトリシラン（ALN-65492 又は ALN-TTRSC02）を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

- ブトリシランの PD 効果を評価する。
- ブトリシランの PK を評価する。

治験方法

本治験は、健康成人被験者を対象にブトリシランの安全性、忍容性、PD 及び PK を評価する無作為化、単盲検（被験者に対してのみ盲検化）、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験であった。最大で 110 例を組み入れることとした。

初めの五つの逐次用量コホートでブトリシランの漸増単回投与（25、50、100、200、300 mg）を検討した。各用量コホートで最後の被験者への投与から 48 時間後以降、次の用量への増量前に、安全性審査委員会がデータを評価した。最初の五つの用量コホートが完了した時点で、五つの追加用量コホート（50%有効用量［ED_{50}］付近と考えられる 5 mg コホート、用量反応性、安全性及び忍容性を

更に検討するための 25 及び 50 mg コホート、許容可能な安全性プロファイルが示された用量で日本人被験者を対象として検討した 25 及び 50 mg コホート）に被験者を組み入れた。各用量コホートに 8 例を組み入れ、ブトリシラン投与に 6 例、プラセボ投与に 2 例を無作為に割り付けた。

Day −42 から Day −3 までにスクリーニングを実施した。適格性が確認された被験者は Day −2 に治験実施医療機関に入院し、適格性を継続的に確認され、投与前の評価を受けた。被験者は Day 1 の投与前に無作為化され、治験薬（ブトリシラン又はプラセボ）を単回投与された。Day 2 の投与 24 時間後のフォローアップ評価完了後に被験者は退院した。最終フォローアップ来院（Day 90）までの規定の時点で、安全性、忍容性、PK 及び PD の評価のために、被験者は来院した。ブトリシラン投与被験者では、Day 90 までに血清中トランスサイレチン（TTR）濃度が Day 1 の投与前値の 80%以上に回復しなかった場合、Day 1 の投与前値の 80%以上に達するまで又は Day 90 から最長 8 ヵ月間、PD、PK 及び安全性をモニターした。

被験者数

計画：最大 110 例

組入れ：80 例

解析対象：組み入れられた 80 例すべてが安全性解析対象集団及び PD 解析対象集団に含まれ、ブトリシランに無作為割付けされた 60 例すべてが PK 解析対象集団に含まれた。

サンプルサイズの設定

統計的手法を用いたサンプルサイズの設定を行わなかった。用量コホートの追加及び拡大を含め、最大 110 例を組み入れる計画とした。

診断及び主な組入れ基準

18 歳以上 65 歳以下の健康な男性及び女性を本治験に組み入れた。

日本人コホートには、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日本国外での 5 年超の滞在歴のない者を日本人被験者と定義して組み入れた。

被験薬、投与量及び投与方法

ブトリシラン製剤は注射用水で調製され、原薬 ALN-65492（遊離酸）を 165 mg/mL（ナトリウム塩換算で 175 mg/mL）含む 0.5 mL（表示量）溶液としてバイアルで供給された。本治験では、ブトリシラン 5、25、50、100、200 及び 300 mg（遊離酸での用量）の単回皮下投与を評価した。

対照薬、投与量及び投与方法

プラセボ（皮下投与用の 0.9%生理食塩水）は治験実施医療機関で用意され、ブトリシランと同様に投与された。

投与期間

Day 1 に治験薬（ブトリシラン又はプラセボ）を単回投与した。

評価基準

主要評価項目

- 有害事象の発現割合

副次評価項目

- 血清中 TTR 濃度のベースラインからの経時的変化量
- 血清中ビタミン A 濃度のベースラインからの経時的変化量
- ブトリシランを単回皮下投与したときの PK パラメータ

安全性評価項目として、バイタルサイン、心電図（ECG）、臨床検査及び身体所見も評価した。

統計手法

解析対象集団

解析対象集団を以下のとおり定義した。

- 安全性解析対象集団：治験薬（投与量によらない）を投与されたすべての被験者
- PK 解析対象集団：治験薬（投与量によらない）を投与され、投与後に PK 評価用の血液検体が 1 回以上採取され、かつ評価可能な PK データを有するすべての被験者
- PD 解析対象集団：治験薬（投与量によらない）を投与され、投与後に PD 評価用の血液検体が 1 回以上採取されたすべての被験者

薬力学

すべての PD 解析に PD 解析対象集団を用い、用量別及び全体の結果を示した。

PD 解析では、PD 解析対象集団に含まれた被験者（ブトリシラン投与被験者及びプラセボ投与被験者）ごとに TTR 及びビタミン A の血清中濃度のベースラインからの変化量を評価した。規定された各フォローアップ評価時点での血清中 TTR 濃度及び血清中ビタミン A 濃度の測定値並びにベースラインからの変化量及び変化率について、用量コホート別及び用量別に記述統計量を算出した。

治験終了までの血清中 TTR 濃度及び血清中ビタミン A 濃度の最大低下率について、用量コホート別及び用量別に記述統計量を算出した。

血清中 TTR 濃度及び血清中ビタミン A 濃度の平均値及びベースラインからの平均変化率を、用量別に経時的にプロットした。また、被験者ごとの血清中 TTR 濃度及び血清中ビタミン A 濃度を用量別に経時的にプロットした。

薬物動態

すべての PK 解析に PK 解析対象集団を用い、用量別及び全体の結果を示した。

規定された各評価時点での血漿中及び尿中のブトリシラン濃度について、用量別に記述統計量を算出した。規定の評価時点に対する血漿中ブトリシラン濃度（平均値）を、線形スケール及び片対数スケールを用いて用量別にプロットした。

ブトリシランの血漿中及び尿中 PK パラメータについて、用量別に記述統計量を算出した。

標準的なノンコンパートメント法を用いて PK 解析を実施した。ブトリシランの血漿中 PK パラメータとして、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、最終濃度測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t(last)}$）、無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\infty}$）、終末相での見かけの消失速度定数（λ_z）、消失半減期（$t_{1/2}$）、最終濃度測定可能

時点（t_{last}）、見かけの全身クリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（V_z/F）を算出した。ブトリシランの尿中 PK パラメータとして、ブトリシラン単回投与後の累積尿中排泄量（A_e）、尿中排泄率（f_e）、腎クリアランス（CL_R）及び CL/F に占める CL_R の割合（CL_R/［CL/F］）を算出した。

安全性

すべての安全性解析に安全性解析対象集団を用い、用量別及び全体の結果を示した。

医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）version 19.0 を用いて有害事象をコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に分類した。有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.0 以上を用いて有害事象の重症度を評価した。

有害事象、治験薬との因果関係のある有害事象、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象について、用量別の発現被験者数及び発現割合を SOC 及び PT 別に要約した。同一の SOC 及び PT に該当する有害事象を複数回発現した被験者については、各 SOC 及び PT で 1 回のみカウントした。

有害事象と治験薬との因果関係を、治験実施計画書に規定されている「明らかに関連あり」、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連なし」、「関連なし」の各定義に従い、治験責任医師が判断した。なお、治験責任医師に対して治験薬の割付けは盲検化されなかった。001 試験の総括報告書（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「明らかに関連あり」又は「関連があるかもしれない」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。しかし、本申請資料では、治験責任医師が治験薬と「明らかに関連あり」、「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連なし」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）」と定義して解析した結果を示す（治験薬との因果関係が評価されなかった有害事象も「治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）」に含めた）。

有害事象及び治験薬との因果関係のある有害事象を CTCAE の最悪（最大）グレード別に、SOC 及び PT 別に要約した。同一の SOC 及び PT に該当する有害事象を複数回発現した被験者については、各 SOC 及び PT で最悪グレードの事象の 1 回のみをカウントした。

注射部位反応（ISR）がみられた被験者数を重症度別に表で示した。また、ISR の徴候及び症状も SOC 及び PT 別に表で示した。

死亡、重篤な有害事象、CTCAE グレード 3/4/5 の有害事象及び治験中止に至った有害事象を、被験者別に一覧表で示した。

2.7.6.2.2　　被験者の内訳及び解析対象集団

10 コホートに 80 例（日本人被験者 16 例を含む）を組み入れ、ブトリシラン（60 例）又はプラセボ（20 例）の単回投与に 6：2 の比で無作為化した（001 試験 CSR、Table 6）。ブトリシラン投与に無作為割付けされた 60 例の内訳は、5 mg コホートが 6 例、25 及び 50 mg コホートが各 18 例（それぞれ日本人 6 例を含む）、100、200 及び 300 mg コホートが各 6 例であった。80 例すべてが割り付けられた用量で治験薬を投与された。プラセボ投与被験者の 20 例すべて（100%）及びブトリシラン投与被験者 60 例中 48 例（80.0%）が治験を完了した。ブトリシラン投与被験者 60 例中 12 例（20%：25 mg コホート 2 例、50 mg コホート 7 例、200 mg コホート 3 例）が早期に治験を中止した。中止理由は被験者の同意撤回（7/60 例［11.7%］：25 mg コホート 1 例、50 mg コホート 5 例、200 mg コホート 1 例）及び追跡不能（5/60 例［8.3%］：25 mg コホート 1 例、50 mg コホート 2 例、200 mg コホ

ート 2 例）であった。有害事象による中止はなかった。ブトリシランの用量と脱落率との間に関連はみられなかった。ブトリシラン投与被験者で治験を中止した 12 例のうち、1 例（8.3%、50 mg コホート）が Day 90 より前に、11 例（91.7%）が長期フォローアップ期間中に治験を中止した（001 試験 CSR、Listing 16.2.1）。

フォローアップ期間の平均値は、プラセボ投与被験者（96 日間）と比較してブトリシラン投与被験者（277 日間）で約 3 倍であった。

組み入れられた 80 例すべてが安全性解析対象集団及び PD 解析対象集団に含まれ、ブトリシラン投与に無作為割付けされた 60 例すべてが PK 解析対象集団に含まれた。

2.7.6.2.3　　人口統計学的特性及びベースライン特性

人口統計学的特性及びベースライン特性は、全プラセボ投与被験者と全ブトリシラン投与被験者（いずれもすべての用量コホートの併合）でおおむね類似していた（001 試験 CSR、Table 7）。いずれも平均年齢が約 30 歳、過半数が白人であり、body mass index（BMI）の平均値が約 24 kg/m^2 であった。男性の割合が、全ブトリシラン投与被験者（45.0%）と比較して全プラセボ投与被験者（55.0%）でわずかに高かった。ブトリシラン投与被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性は、すべての用量コホートでおおむね類似していた。

日本人被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性は、非日本人のブトリシラン投与被験者の特性とおおむね類似していたが、平均体重は非日本人被験者と比較して日本人被験者でわずかに低い傾向がみられた。

2.7.6.2.4　　薬力学の結果

2.7.6.2.4.1　　血清中 TTR 濃度

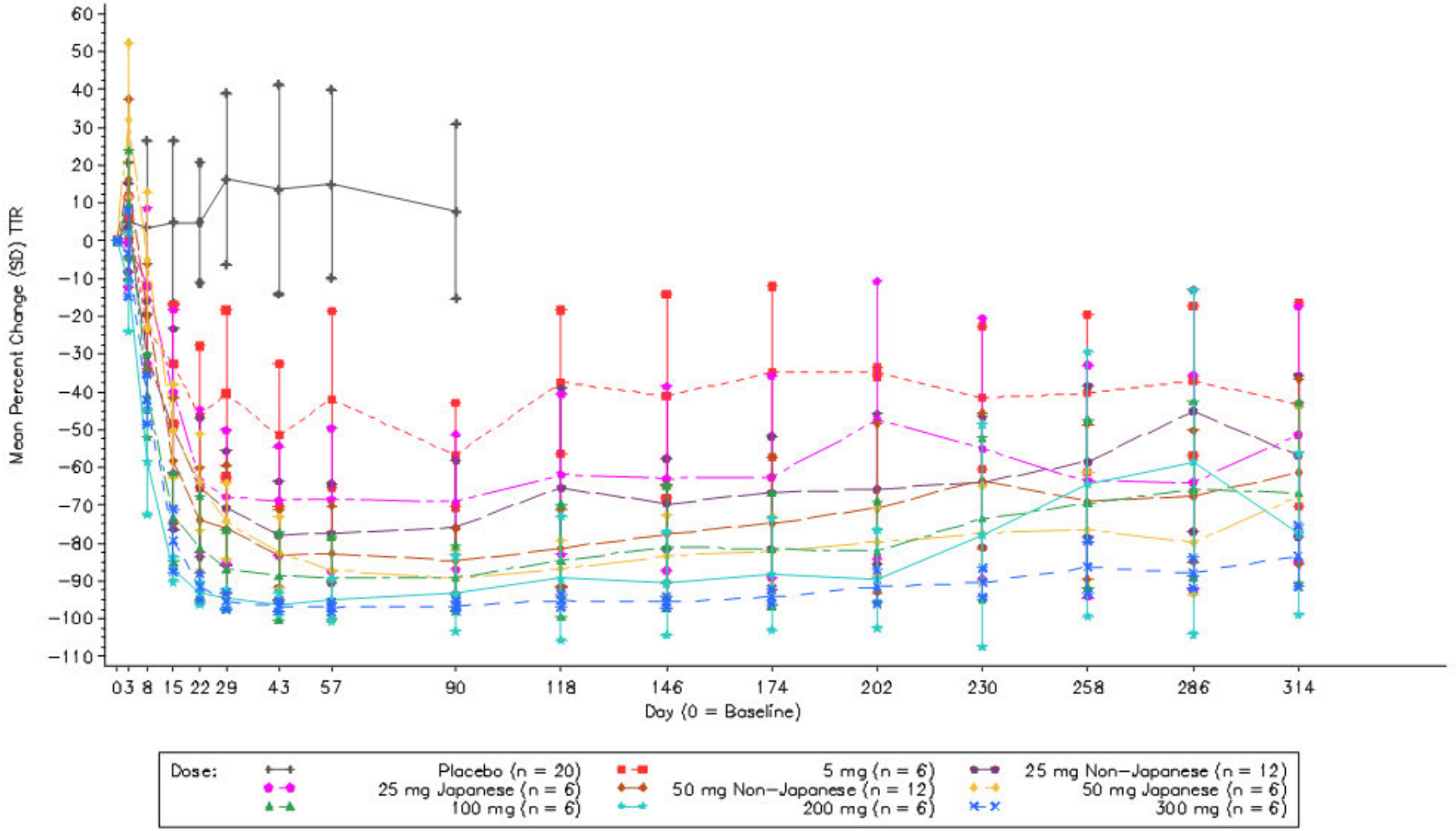
血清中 TTR 濃度のベースラインからの変化率（用量コホート別）を図 2.7.6.2-1 に示す。

ブトリシラン投与被験者での血清中 TTR 濃度の低下率は、5～100 mg の用量コホートで用量依存的に大きくなり、200 及び 300 mg の高用量コホートでプラトーに達した。25～300 mg コホートで、血清中 TTR 濃度のベースラインからの最大低下率の平均値は 81.4%～97.1%であった（001 試験 CSR、Table 8）。一方、プラセボ投与被験者での血清中 TTR 濃度はおおむね一定であり、Day 90 にベースラインからの変化（平均変化率）はほとんどみられなかった。

ブトリシラン投与被験者での血清中 TTR 濃度低下の持続期間も用量依存的であった。すべての用量コホートで、ブトリシラン投与 6 週後までに血清中 TTR 濃度が最低値に到達し、約 90 日間持続した。25 mg 以上の用量コホートで、Day 90 の血清中 TTR 濃度のベースラインからの低下率は 75.0%以上であった。Day 90 より後に、すべての用量コホートで血清中 TTR 濃度が上昇し始めたが、高用量コホートでの上昇は緩徐であった。

日本人被験者及び非日本人被験者のベースラインの血清中 TTR 濃度は同程度であり、25 mg コホートではそれぞれ 262.5 及び 249.8 mg/L、50 mg コホートではそれぞれ 269.5 及び 271.8 mg/L であった（001 試験 CSR、Table 14.4.3.1）。各用量コホートの被験者数が少ないことによる変動を考慮すると、血清中 TTR 濃度に対するブトリシランの PD 効果は日本人被験者と同一用量コホートの非日本人被験者でおおむね同程度であった。

図 2.7.6.2-1　　001 試験：用量コホート別の血清中 TTR 濃度のベースラインからの変化率（平均値 ± SD）（PD 解析対象集団）



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

注：ベースライン値を、治験薬投与前のすべての測定値の平均値と定義した。

Source:　Study 001 CSR, Figure 2.

2.7.6.2.4.2 血清中ビタミン A 濃度

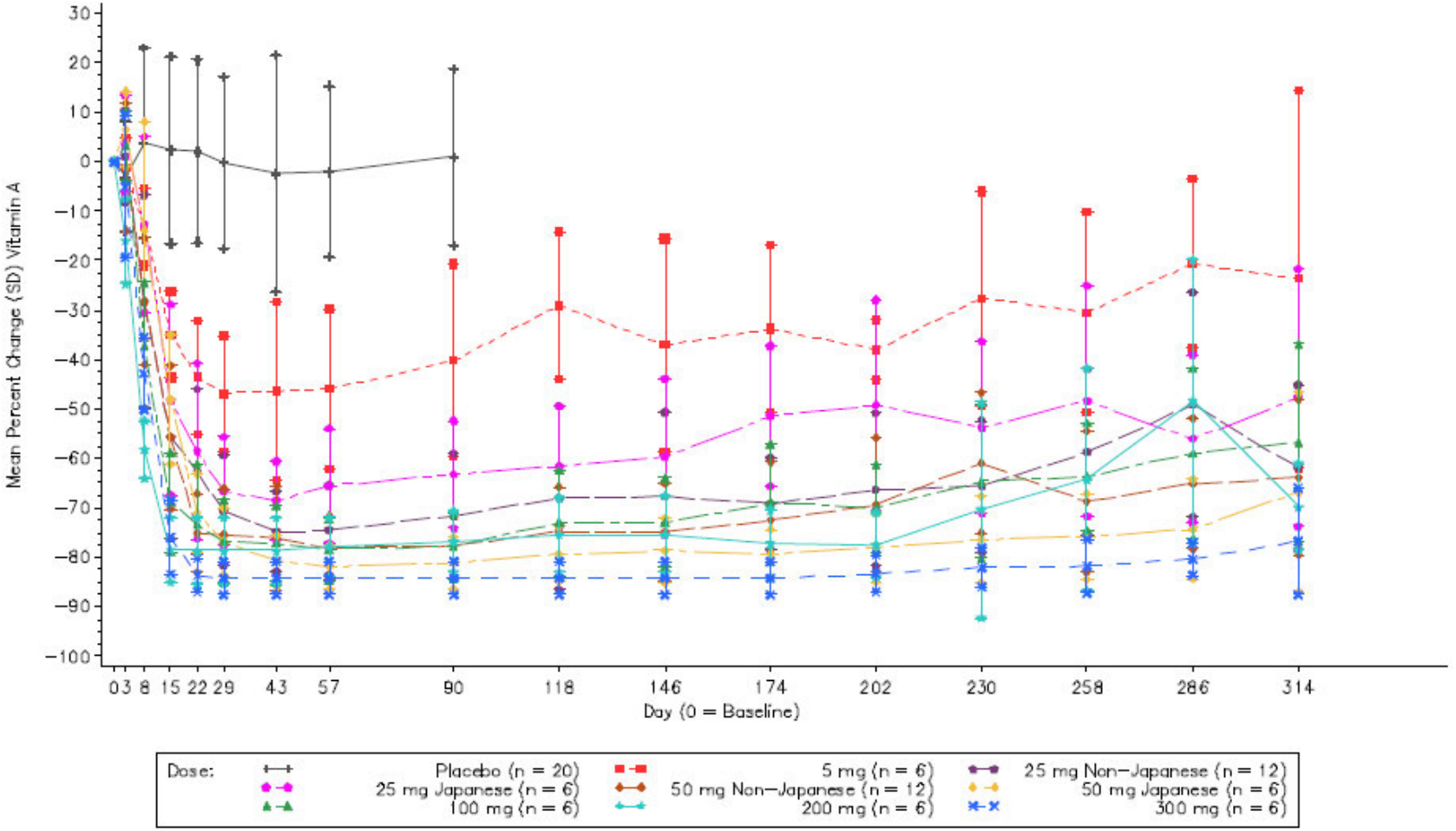
血清中ビタミン A 濃度のベースラインからの変化率（用量コホート別）を図 2.7.6.2-2 に示す。

ブトリシラン投与被験者で血清中ビタミン A 濃度は用量依存的に低下し、ベースラインからの最大低下率の平均値は 52.8%（5 mg コホート）～84.2%（300 mg コホート）の範囲であった（001 試験 CSR、Table 9）。プラセボ投与被験者での血清中ビタミン A 濃度はおおむね一定であり、Day 90 にベースラインからの変化（平均変化率）はほとんどみられなかった。

血清中 TTR 濃度と同様に、ブトリシラン投与被験者での血清中ビタミン A 濃度低下の持続期間も用量依存的であった。すべての用量コホートで、ブトリシラン投与 6 週後までに血清中ビタミン A 濃度が最低値に到達し、その後上昇してベースライン値に復し始めたが、高用量コホートでの上昇は緩徐であった。

日本人被験者及び非日本人被験者のベースラインの血清中ビタミン A 濃度は同程度であり、25 mg コホートではそれぞれ 1.9 及び 2.0 μmol/L、50 mg コホートではそれぞれ 2.2 及び 2.1 μmol/L であった（001 試験 CSR、Table 14.4.3.1）。血清中 TTR 濃度と同様に、各用量コホートの被験者数が少ないことによる変動を考慮すると、血清中ビタミン A 濃度の変化は、日本人被験者と同一用量コホートの非日本人被験者でおおむね類似していた。

図 2.7.6.2-2　　001 試験：用量コホート別の血清中ビタミン A 濃度のベースラインからの変化率（平均値 ± SD）（PD 解析対象集団）



Abbreviations:　PD=pharmacodynamics; SD=standard deviation.

注：ベースライン値を、治験薬投与前のすべての測定値の平均値と定義した。

Source:　Study 001 CSR, Figure 3.

2.7.6.2.5 薬物動態の結果

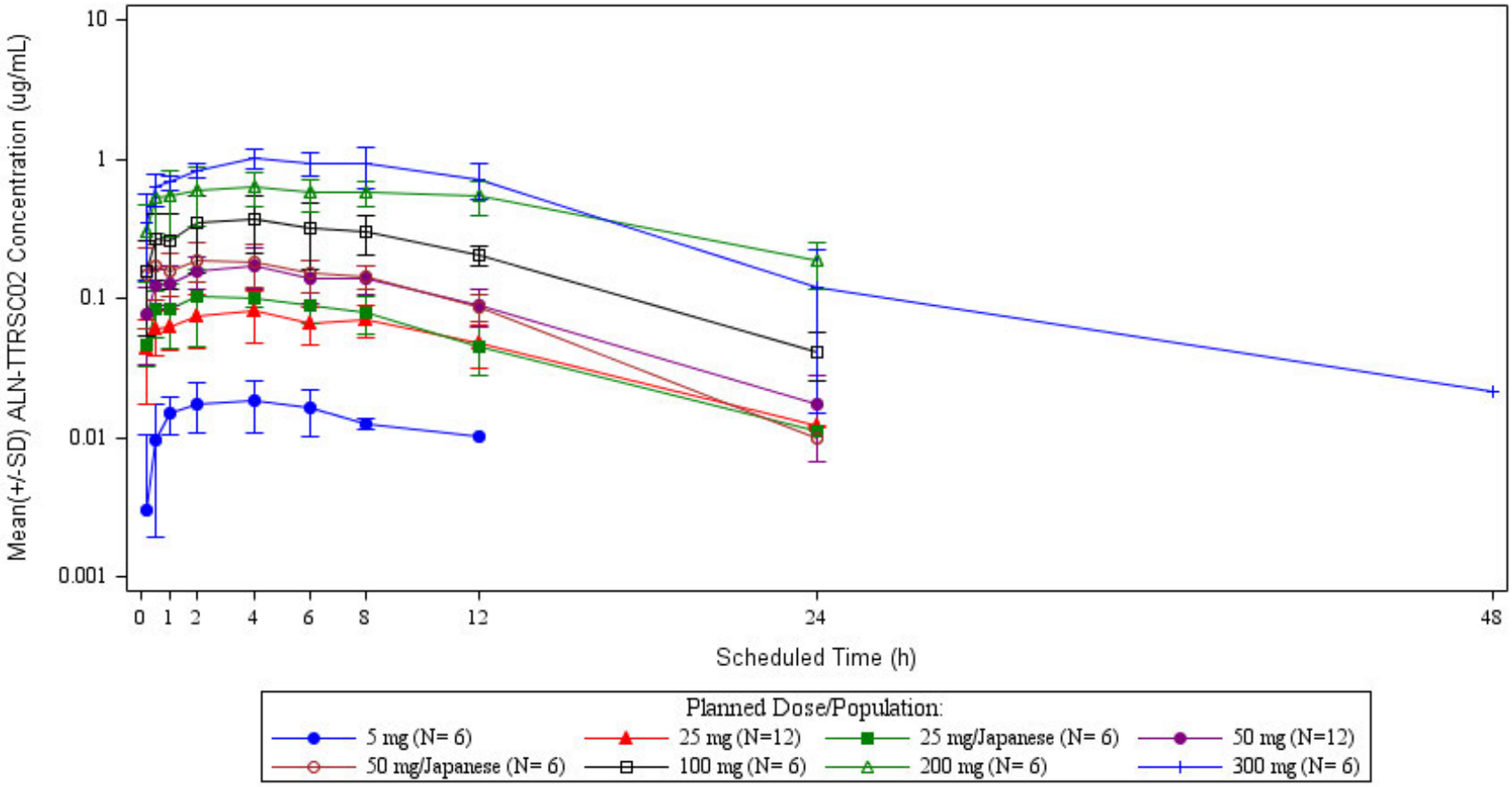
ブトリシラン単回投与時の平均血漿中濃度－時間プロファイルを図 2.7.6.2-3、血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.2-1 に示す。

健康成人被験者にブトリシラン 5～300 mg を単回皮下投与したとき、血漿中ブトリシラン濃度は用量に比例して上昇した。また、ブトリシランの C_{max} 及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）の平均値もおおむね用量に比例して増加した。ブトリシラン投与被験者（すべての用量コホート）での t_{max} の中央値は投与後 3～5 時間、$t_{1/2}$ の平均値は 4～7.5 時間であった。ブトリシラン濃度は C_{max} 到達後速やかに低下し、t_{last} の中央値は 8～24 時間であった。

用量で補正した C_{max} は、非日本人被験者と比較して日本人被験者で約 29%高かった（001 試験 CSR、Table 14.2.5.2）。

ブトリシランの用量の増加に伴って尿中の未変化体（ブトリシラン）の A_e は増加した。投与後 24 時間までの尿中未変化体排泄率（Fe_{0-24}）の平均値は 15.4%～25.4%であった。CL/F の平均値は 17.8～31.0 L/h、CL_R の平均値は 4.45～5.74 L/h であり、CL_R/（CL/F）の平均値は 15.7%～27.5%と算出された（001 試験 CSR、Table 11）。

図 2.7.6.2-3　　001 試験：用量及び日本人／非日本人被験者別の血漿中ブトリシラン濃度－時間プロファイル
（平均値 ± SD；片対数グラフ）（PK 解析対象集団）



Abbreviations:　ALN TTRSC02=vutrisiran; BLQ=below limit of quantification; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation.

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

Source:　Study 001 CSR, Figure 4.

表 2.7.6.2-1　　001 試験：用量及び日本人／非日本人被験者別のブトリシランの血漿中 PK パラメータ（PK 解析対象集団）

PK Parameter (Unit)	Statistic	Vutrisiran							
		Non-Japanese Subjects						Subjects of Japanese Descent	
		5 mg (N=6)	25 mg (N=12)	50 mg (N=12)	100 mg (N=6)	200 mg (N=6)	300 mg (N=6)	25 mg (N=6)	50 mg (N=6)
C_{max} (μg/mL)	n	6	12	12	6	6	6	6	6
	Mean (SD)	0.0196 (0.00713)	0.0875 (0.0312)	0.178 (0.0517)	0.396 (0.188)	0.727 (0.190)	1.09 (0.218)	0.120 (0.0488)	0.218 (0.0690)
t_{max} (h)	n	6	12	12	6	6	6	6	6
	Median (min, max)	4.00 (2.00, 8.00)	4.01 (0.17, 12.0)	4.00 (0.50, 12.0)	5.00 (2.00, 12.0)	4.03 (2.00, 12.0)	5.00 (2.00, 8.17)	4.00 (2.00, 6.00)	3.00 (0.50, 4.02)
t_{last} (h)	n	6	12	12	6	6	6	6	6
	Median (min, max)	8.03 (8.00, 12.0)	12.0 (12.0, 24.0)	12.0 (12.0, 24.0)	24.0 (12.0, 24.1)	24.0 (24.0, 24.1)	24.0 (24.0, 48.0)	12.0 (12.0, 24.0)	12.0 (12.0, 24.0)
$t_{1/2}$ (h)	n	NC	2	5	2	2	4	2	1
	Mean (SD)	NC (NC)	5.23 (NC)	4.15 (1.05)	6.04 (NC)	7.53 (NC)	5.53 (1.77)	4.30 (NC)	4.61 (NC)
	Median (min, max)	NC (NC, NC)	NC (4.15, 6.32)	4.32 (2.50, 5.36)	NC (5.16, 6.93)	NC (6.66, 8.40)	5.40 (3.94, 7.38)	NC (2.24, 6.36)	NC (4.61, 4.61)
$AUC_{0\text{-}t(last)}$ (h·μg/mL)	n	6	12	12	6	6	6	6	6
	Mean (SD)	0.131 (0.0379)	0.854 (0.217)	1.85 (0.296)	4.48 (0.937)	11.3 (2.38)	15.9 (2.87)	1.04 (0.148)	1.86 (0.247)

表 2.7.6.2-1　　001 試験：用量及び日本人／非日本人被験者別のブトリシランの血漿中 PK パラメータ（PK 解析対象集団）（続き）

PK Parameter (Unit)	Statistic	Vutrisiran							
		Non-Japanese Subjects						Subjects of Japanese Descent	
		5 mg (N=6)	25 mg (N=12)	50 mg (N=12)	100 mg (N=6)	200 mg (N=6)	300 mg (N=6)	25 mg (N=6)	50 mg (N=6)
$AUC_{0-\infty}$ (h·μg/mL)	n	NC	2	5	2	2	4	2	1
	Mean (SD)	NC (NC)	1.02 (NC)	2.18 (0.385)	5.20 (NC)	12.7 (NC)	15.5 (2.48)	1.20 (NC)	1.61 (NC)
CL/F (L/h)	n	NC	2	5	2	2	4	2	1
	Mean (SD)	NC (NC)	25.4 (NC)	23.5 (3.93)	19.3 (NC)	17.8 (NC)	19.8 (2.86)	20.9 (NC)	31.0 (NC)
	Median (min, max)	NC (NC, NC)	NC (20.8, 30.0)	23.2 (18.1, 28.6)	NC (18.0, 20.7)	NC (11.8, 23.8)	20.6 (15.8, 22.2)	NC (19.8, 22.0)	NC (31.0, 31.0)

Abbreviations:　$AUC_{0-\infty}$=area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity; $AUC_{0-t(last)}$=area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing to the last measurable concentration; CL/F=apparent total body clearance; C_{max}=maximum plasma concentration; max=maximum; min=minimum; NC=not calculated; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=elimination half-life; t_{max}=time to reach maximum concentration; t_{last}=time to reach the last quantifiable concentration.

注：評価対象被験者数が 3 例未満の場合は、統計量として被験者数（n）、平均値、最小値及び最大値を示した。

Source:　Study 001 CSR, Table 10.

2.7.6.2.6 抗薬物抗体の結果

ブトリシランの抗薬物抗体（ADA）を評価するため、治験薬投与前（Day −1）並びに投与後 Day 29 及び Day 90 に血液検体を採取した。

ブトリシラン投与被験者 60 例中 1 例（1.7%、非日本人被験者、25 mg コホート）に ADA が認められた。本被験者に認められた ADA の抗体価は低く、一過性であった。本被験者で、PD 効果又は PK プロファイルに ADA の影響は認められなかった。

2.7.6.2.7 安全性の結果

2.7.6.2.7.1 曝露状況

被験者はプラセボ又は 5、25、50、100、200 若しくは 300 mg のブトリシランを単回皮下投与された。組み入れられたすべての被験者が無作為割付けされた用量で治験薬を投与された。

2.7.6.2.7.2 有害事象

フォローアップ期間の平均値は、ブトリシラン投与被験者でフォローアップ期間が延長されたため（最長 8 ヵ月）、プラセボ投与被験者（96 日間）と比較してブトリシラン投与被験者（277 日間）で約 3 倍であった。

本項では、「治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）」を、治験責任医師が治験薬と「明らかに関連あり」、「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連なし」と判断した有害事象と定義して解析した結果を示す（治験薬との因果関係が評価されなかった有害事象も「治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）」に含めた）。

（1） 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.2-2 に示す。本治験で、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。治験期間中に発現した有害事象（TEAE）は、ブトリシラン投与被験者の 60 例中 46 例（76.7%）、プラセボ投与被験者の 20 例中 10 例（50.0%）に報告された。治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）は、ブトリシラン投与被験者の 60 例中 42 例（70.0%）、プラセボ投与被験者の 20 例中 4 例（20.0%）に報告された。報告された有害事象はすべて重症度が軽度又は中等度であり、重度の有害事象は報告されなかった。

各用量コホートの被験者数が少ないことによる変動を考慮すると、有害事象の発現割合は日本人被験者と非日本人被験者でおおむね同程度であった。

表 2.7.6.2-2　　001 試験：用量及び日本人／非日本人被験者別の TEAE の概要（安全性解析対象集団）

Adverse Event	Placebo (N=20)	Vutrisiran								
		Non-Japanese Subjects						Subjects of Japanese Descent		All vutrisiran
		5 mg (N=6)	25 mg (N=12)	50 mg (N=12)	100 mg (N=6)	200 mg (N=6)	300 mg (N=6)	25 mg (N=6)	50 mg (N=6)	(N=60)
TEAE[a]										
すべての TEAE、n (%)	10 (50.0)	5 (83.3)	10 (83.3)	11 (91.7)	4 (66.7)	5 (83.3)	5 (83.3)	1 (16.7)	5 (83.3)	46 (76.7)
重篤な TEAE、n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重度の TEAEs[b]、n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬との因果関係のある TEAE（国内定義）[c]、n (%)	4 (20.0)	4 (66.7)	10 (83.3)	9 (75.0)	4 (66.7)	5 (83.3)	5 (83.3)	0 (0.0)	5 (83.3)	42 (70.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止に至った TEAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations:　CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; TEAE=treatment-emergent adverse event.

注：割合は項目行の被験者数を分母として算出した。

a 治験薬投与後に発現又は重症度が悪化した有害事象を TEAE と定義した。

b 重度の有害事象には CTCAE グレード 3、4 及び 5 の有害事象を含めた。

c 「明らかに関連あり」、「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連なし」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）」とした。

Source:　Study 001 JP Table 14.3.1.1r.

（2） 比較的よくみられる有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.2-3 に示す。いずれの事象もブトリシラン用量との関連は認められなかった。ブトリシラン投与被験者の 10%以上にみられた有害事象は鼻咽頭炎（31 例［51.7%］）及び頭痛（10 例［16.7%］）であった。プラセボ投与被験者の 10%以上にみられた有害事象は鼻咽頭炎（6 例［30.0%］）であった。

最も多くみられた有害事象は､ブトリシランを投与された非日本人被験者及び日本人被験者ともに鼻咽頭炎であった。

（3） 治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）

治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）を表 2.7.6.2-4 に示す。治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）は、ブトリシラン投与被験者の 60 例中 42 例（70.0%）、プラセボ投与被験者の 20 例中 4 例（20.0%）に報告された。ブトリシラン投与被験者で 2 例以上にみられ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（28 例［46.7%］）、頭痛（7 例［11.7%］）、悪心（5 例［8.3%］）、下痢及び咳嗽（各 4 例［6.7%］）、疲労及び注射部位疼痛（各 3 例［5.0%］）、並びに嘔吐、片頭痛及び口腔咽頭痛（各 2 例［3.3%］）であった。プラセボ投与被験者でみられ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（4 例［20.0%］）のみであった。ブトリシラン投与被験者及びプラセボ投与被験者に認められた治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）の大半は一過性であり、重症度が軽度であった。

（4） 死亡

本治験中に死亡は報告されなかった。

（5） その他の重篤な有害事象

本治験中に重篤な有害事象は報告されなかった。

（6） その他の重要な有害事象

1） 治験中止に至った有害事象

治験中止に至った有害事象は認められなかった。

2） 注射部位反応

ブトリシラン投与被験者の 60 例中 4 例（6.7%）、プラセボ投与被験者の 20 例中 1 例（5.0%）に ISR が報告された（001 試験 CSR、Table 14.3.1.9）。

報告された ISR は注射部位疼痛（ブトリシラン投与被験者 3 例［5.0%］、プラセボ投与被験者 1 例［5.0%］）並びに注射部位紅斑及び注射部位内出血（それぞれブトリシラン投与被験者 1 例［1.7%］）であった。すべての ISR は一過性で軽度の事象であり（001 試験 CSR、Table 14.3.1.8）、被験者は後遺症なく回復した（001 試験 CSR、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.7.2）。

3） 肝胆道系事象

SOC「肝胆道系障害」に該当する有害事象及び MedDRA の高位語（HLT）「肝機能検査」で SOC「臨床検査」に該当する有害事象は報告されなかった（表 2.7.6.2-3）。

2.7.6.2.7.3 臨床検査

（1） 肝機能検査値

ブトリシラン用量 100 mg 未満では、ALT 及び AST の平均値は治験期間を通しておおむね安定していた。ブトリシラン用量 100 mg 以上では、用量依存的な ALT 及び AST の増加がみられたが（001 試験 CSR、Table 14、Table 15）、最終来院時には ALT 及び AST の平均値はベースライン値に回復しつつあった。プラセボ投与被験者では、ALT 及び AST の平均値は治験期間を通しておおむね安定していた。

ブトリシラン投与被験者では、ベースライン後に、基準範囲上限（ULN）超の ALT 増加が 18 例（30.0%）、ULN 超の AST 増加が 10 例（16.7%）にみられ、大半は ULN の 3 倍以下の ALT 増加又は AST 増加であった。ULN の 3 倍超の ALT 増加又は AST 増加がブトリシラン投与被験者の 2 例にみられた。いずれの被験者も無症状で、ビリルビン値は正常であり、無治療で ALT 増加及び AST 増加は消失した。プラセボ投与被験者では、ULN 超の AST 増加が 2 例（10.0%）にみられたが、ULN 超の ALT 増加はみられなかった（001 試験 CSR、Table 16）。

（2） その他の臨床検査値

腎機能検査値及び血液学的検査値に臨床的に重要な変動は認められなかった。

2.7.6.2.7.4 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関するその他の所見

バイタルサイン及び身体所見に臨床的に重要な変動は認められなかった。ECG にも臨床的に重要な変動は認められなかった。QT 間隔延長はみられず、同時刻に測定した ECG の結果からブトリシラン濃度と QT 間隔との間に関連は示されなかった。

2.7.6.2.8 結論

ブトリシランを単回皮下投与したとき、検討した最高用量（300 mg）まで忍容性は良好であった。25 mg 以上のブトリシラン投与で、血清中 TTR 濃度の頑健な低下及び PD 効果の持続性が認められ、3 ヵ月に 1 回のブトリシラン投与が支持される。

2.7.6.2.9　付録

表 2.7.6.2-3　001 試験：TEAE（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo	Vutrisiran								
		Non-Japanese Subjects						Subjects of Japanese Descent		All vutrisiran
	(N=20) n (%)	5 mg (N=6) n (%)	25 mg (N=12) n (%)	50 mg (N=12) n (%)	100 mg (N=6) n (%)	200 mg (N=6) n (%)	300 mg (N=6) n (%)	25 mg (N=6) n (%)	50 mg (N=6) n (%)	(N=60) n (%)
TEAE	10 (50.0)	5 (83.3)	10 (83.3)	11 (91.7)	4 (66.7)	5 (83.3)	5 (83.3)	1 (16.7)	5 (83.3)	46 (76.7)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
特発性血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
近視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
胃腸障害	2 (10.0)	4 (66.7)	4 (33.3)	3 (25.0)	1 (16.7)	4 (66.7)	4 (66.7)	0 (0.0)	2 (33.3)	22 (36.7)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (1.7)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
下痢	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.3)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
痔核	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
口唇乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)

表 2.7.6.2-3　　001 試験：TEAE（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo	Vutrisiran								
		Non-Japanese Subjects						Subjects of Japanese Descent		All vutrisiran
	(N=20) n (%)	5 mg (N=6) n (%)	25 mg (N=12) n (%)	50 mg (N=12) n (%)	100 mg (N=6) n (%)	200 mg (N=6) n (%)	300 mg (N=6) n (%)	25 mg (N=6) n (%)	50 mg (N=6) n (%)	(N=60) n (%)
口腔内潰瘍形成	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
悪心	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.3)
歯痛	1 (5.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (3.3)
嘔吐	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.0)	2 (33.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	3 (50.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (15.0)
嚢胞	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
疲労	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.0)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
注射部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
注射部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
注射部位疼痛	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.0)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
感染症および寄生虫症	7 (35.0)	4 (66.7)	9 (75.0)	8 (66.7)	4 (66.7)	1 (16.7)	4 (66.7)	0 (0.0)	4 (66.7)	34 (56.7)
クラミジア感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)

表 2.7.6.2-3　　001 試験：TEAE（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo	Vutrisiran								
		Non-Japanese Subjects						Subjects of Japanese Descent		All vutrisiran
	(N=20) n (%)	5 mg (N=6) n (%)	25 mg (N=12) n (%)	50 mg (N=12) n (%)	100 mg (N=6) n (%)	200 mg (N=6) n (%)	300 mg (N=6) n (%)	25 mg (N=6) n (%)	50 mg (N=6) n (%)	(N=60) n (%)
結膜炎	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)
感染性嚢腫	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
鼻咽頭炎	6 (30.0)	4 (66.7)	8 (66.7)	7 (58.3)	4 (66.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	0 (0.0)	4 (66.7)	31 (51.7)
口腔ヘルペス	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
ウイルス性咽頭炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.7)
節足動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)

表 2.7.6.2-3　　001 試験：TEAE（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo	Vutrisiran								
		Non-Japanese Subjects						Subjects of Japanese Descent		All vutrisiran
	(N=20) n (%)	5 mg (N=6) n (%)	25 mg (N=12) n (%)	50 mg (N=12) n (%)	100 mg (N=6) n (%)	200 mg (N=6) n (%)	300 mg (N=6) n (%)	25 mg (N=6) n (%)	50 mg (N=6) n (%)	(N=60) n (%)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
靭帯捻挫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
肋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
サンバーン	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)
アルコール不耐性	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.7)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)
頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)

表 2.7.6.2-3　　001 試験：TEAE（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo	Vutrisiran								
		Non-Japanese Subjects						Subjects of Japanese Descent		All vutrisiran
	(N=20) n (%)	5 mg (N=6) n (%)	25 mg (N=12) n (%)	50 mg (N=12) n (%)	100 mg (N=6) n (%)	200 mg (N=6) n (%)	300 mg (N=6) n (%)	25 mg (N=6) n (%)	50 mg (N=6) n (%)	(N=60) n (%)
神経系障害	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	13 (21.7)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (1.7)
頭痛	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (16.7)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
片頭痛	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (1.7)
精神障害	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.0)
急性ストレス反応	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
人格変化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
乳房痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (8.3)	3 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	7 (11.7)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	4 (6.7)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)

表 2.7.6.2-3　　001 試験：TEAE（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo	Vutrisiran								
		Non-Japanese Subjects						Subjects of Japanese Descent		All vutrisiran
	(N=20) n (%)	5 mg (N=6) n (%)	25 mg (N=12) n (%)	50 mg (N=12) n (%)	100 mg (N=6) n (%)	200 mg (N=6) n (%)	300 mg (N=6) n (%)	25 mg (N=6) n (%)	50 mg (N=6) n (%)	(N=60) n (%)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (10.0)
ざ瘡	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
硬化性苔癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)
斑状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
社会環境	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
職場でのストレス	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations:　MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment emergent adverse event.

注：割合は各列の合計の被験者数を分母として算出した。

注：同一の SOC に該当する有害事象を複数回発現した被験者については、各 SOC で 1 回のみカウントした。

注：同一被験者に同一の SOC に該当する複数の PT が認められた場合もある。

注：治験薬投与後に発現又は重症度が悪化した有害事象を TEAE と定義した。

注：有害事象を MedDRA version 19.0 を用いてコード化した。

Source:　Study 001 JP Table 14.3.1.2j.

表 2.7.6.2-4　　001 試験：治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo	Vutrisiran								
		Non-Japanese Subjects						Subjects of Japanese Descent		All vutrisiran
	(N=20) n (%)	5 mg (N=6) n (%)	25 mg (N=12) n (%)	50 mg (N=12) n (%)	100 mg (N=6) n (%)	200 mg (N=6) n (%)	300 mg (N=6) n (%)	25 mg (N=6) n (%)	50 mg (N=6) n (%)	(N=60) n (%)
Subjects with Any TEAEs	4 (20.0)	4 (66.7)	10 (83.3)	9 (75.0)	4 (66.7)	5 (83.3)	5 (83.3)	0 (0.0)	5 (83.3)	42 (70.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
特発性血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
胃腸障害	0 (0.0)	3 (50.0)	3 (25.0)	1 (8.3)	1 (16.7)	4 (66.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (23.3)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
下痢	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.7)
痔核	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
口唇乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
悪心	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.3)
嘔吐	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	3 (50.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (11.7)
疲労	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.0)
注射部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
注射部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)

表 2.7.6.2-4　001 試験：治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo	Vutrisiran								
		Non-Japanese Subjects						Subjects of Japanese Descent		All vutrisiran
	(N=20) n (%)	5 mg (N=6) n (%)	25 mg (N=12) n (%)	50 mg (N=12) n (%)	100 mg (N=6) n (%)	200 mg (N=6) n (%)	300 mg (N=6) n (%)	25 mg (N=6) n (%)	50 mg (N=6) n (%)	(N=60) n (%)
注射部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.0)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
感染症および寄生虫症	4 (20.0)	4 (66.7)	9 (75.0)	7 (58.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	3 (50.0)	0 (0.0)	3 (50.0)	30 (50.0)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
鼻咽頭炎	4 (20.0)	4 (66.7)	8 (66.7)	7 (58.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (50.0)	28 (46.7)
扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
ウイルス性咽頭炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
アルコール不耐性	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)

表 2.7.6.2-4　001 試験：治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo	Vutrisiran								
		Non-Japanese Subjects						Subjects of Japanese Descent		All vutrisiran
	(N=20) n (%)	5 mg (N=6) n (%)	25 mg (N=12) n (%)	50 mg (N=12) n (%)	100 mg (N=6) n (%)	200 mg (N=6) n (%)	300 mg (N=6) n (%)	25 mg (N=6) n (%)	50 mg (N=6) n (%)	(N=60) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
神経系障害	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	9 (15.0)
頭痛	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (11.7)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.7)
片頭痛	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (1.7)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
人格変化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
乳房痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (8.3)	3 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	7 (11.7)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	4 (6.7)

表 2.7.6.2-4　　001 試験：治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo	Vutrisiran								
		Non-Japanese Subjects						Subjects of Japanese Descent		All vutrisiran
	(N=20) n (%)	5 mg (N=6) n (%)	25 mg (N=12) n (%)	50 mg (N=12) n (%)	100 mg (N=6) n (%)	200 mg (N=6) n (%)	300 mg (N=6) n (%)	25 mg (N=6) n (%)	50 mg (N=6) n (%)	(N=60) n (%)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.0)
ざ瘡	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
斑状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)

Abbreviations:　MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC=system organ class; TEAE=treatment emergent adverse event.

注：割合は各列の合計被験者数を分母として算出した。

注：同一の SOC に該当する有害事象を複数回発現した被験者については、各 SOC で 1 回のみカウントした。

注：同一被験者に同一の SOC に該当する複数の PT が認められた場合もある。

注：治験薬投与後に発現又は重症度が悪化した有害事象を TEAE と定義した。

注：治験薬と「明らかに関連あり」、「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連なし」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）」とした。

注：有害事象を MedDRA version 19.0 を用いてコード化した。

Source:　Study 001 JP Table 14.3.1.3rj.

2.7.6.3 ALN-TTRSC02-002 試験（HELIOS-A 試験）：遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス（hATTR アミロイドーシス）患者を対象にブトリシランを投与した第 III 相試験（評価資料、[5.3.5.1-1]、[5.3.5.1-2]）

2.7.6.3.1 治験デザイン及び計画の要約

治験の標題

HELIOS-A 試験：遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス（hATTR アミロイドーシス）患者を対象に ALN-TTRSC02（以下、ブトリシラン）の有効性及び安全性を評価する第 III 相、国際共同、無作為化、オープンラベル試験

治験実施医療機関

22 ヵ国 57 施設（スウェーデン、ポルトガル、イタリア、オランダ、ブラジル、フランス、カナダ、スペイン、ドイツ、米国、アルゼンチン、メキシコ、台湾、韓国、ブルガリア、日本、英国、キプロス、ギリシャ、マレーシア、オーストラリア、ベルギー）

公表文献

なし

治験期間

治験開始日：2019 年 2 月 14 日

主要解析（Month 9 の解析）のための中間データカットオフ日：2020 年 11 月 10 日

Month 18 の解析のための中間データカットオフ日：2021 年 8 月 26 日

Month 9 の有効性（主要解析）結果並びに Month 9 の中間データカットオフ日時点（投与期及び継続投与期進行中）での有効性及び安全性のデータを HELIOS-A 試験総括報告書（CSR）1（[5.3.5.1-1]）に、Month 18 の有効性結果並びに Month 18 の中間データカットオフ日時点（投与期完了、継続投与期進行中）での有効性及び安全性のデータを HELIOS-A 試験 CSR2（[5.3.5.1-2]）に示す。HELIOS-A 試験 CSR1 及び CSR2 に基づき、Month 9 の有効性（主要解析）結果、Month 18 の有効性結果及び Month 18 の中間データカットオフ日までに得られた安全性データを本申請資料に示す。

開発のフェーズ

第 III 相

目的

主要目的

- hATTR アミロイドーシス患者を対象に、神経障害に対するブトリシラン（ALN-65492 又は ALN-TTRSC02）の有効性を評価する。

副次目的

- 生活の質（QoL）、歩行速度、神経障害、栄養状態及び身体障害に対するブトリシランの有効性を評価する。

- 血清中トランスサイレチン（TTR）濃度低下についてパチシランに対するブトリシランの非劣性を示す。

探索的目的

- 以下の項目に対するブトリシランの有効性を評価する。
  - 身体障害及び栄養状態
  - 心臓へのアミロイド沈着の徴候
  - 神経障害のその他の評価
  - QoL のその他の評価
  - 病期
  - 日常活動の遂行能力
- 血清中 TTR 濃度及び血清中ビタミン A 濃度に対するブトリシラン及びパチシランの薬力学(PD)的効果の特性を明らかにする。
- ブトリシラン及びパチシランの血漿中薬物動態（PK）の特性を明らかにする。
- ブトリシラン及びパチシランに対する抗薬物抗体（ADA）の発現を評価する。

安全性の目的

- hATTR アミロイドーシス患者を対象にブトリシランの安全性及び忍容性を評価する。

治験方法

本治験は、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス成人患者を対象にブトリシランの有効性、安全性、PK 及び PD を評価する、進行中の国際共同、第 III 相、無作為化、オープンラベル試験であり、投与期及び継続投与期の二つのパートで構成される。18 ヵ月間の投与期の Month 9（主要解析）及び Month 18 に有効性を解析する。その後の 18 ヵ月間の継続投与期では、投与期にパチシランを投与されていた被験者に対してブトリシラン投与に切り替える。ブトリシランの有効性の主要解析、大部分の副次解析及び探索的解析で、外部対照として APOLLO 試験のプラセボ群を用いた。

同意が得られ、すべての適格性基準を満たした被験者を、Day 1 にブトリシラン群又は実薬対照であるパチシラン群に 3 : 1 の比で無作為化し、18 ヵ月間の投与期に割り付けた治験薬を投与した。*TTR* 遺伝子型（V30M 変異型と V30M 変異型以外）及びベースラインの神経障害スコア（NIS）（50 ポイント未満と 50 ポイント以上）で層別に無作為化した。ブトリシランは 25 mg を 3 ヵ月に 1 回（q3M）皮下投与、パチシランは 3 週間に 1 回（q3w）静脈内（IV）投与された。

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。

治験薬最終投与後のフォローアップ期間中、ブトリシランを投与されたすべての被験者は、血清中TTR 濃度がベースラインの 80%以上に復するまで（治験薬最終投与から最長 1 年間）又は被験者が臨床治療の一環として TTR 濃度低下レジメンを開始するまでのいずれか早い時点まで、年 4 回の安全性評価を受ける。すべての被験者を最低 3 ヵ月間フォローアップする。

被験者数（HELIOS-A 試験）

計画：160 例

組入れ：164 例（組入れ完了）

解析対象：

Month 9 の解析

組み入れられた 164 例すべてが Modified intent-to-treat（mITT）集団、安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含まれ、98 例が Month 9 の有効性 Per protocol（PP）集団に、48 例が心アミロイドーシス集団に含まれた。

Month 18 の解析

組み入れられた 164 例すべてが mITT 集団、安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含まれ、160 例が TTR PP 集団に、96 例が Month 18 の有効性 PP 集団に、54 例が心アミロイドーシス集団に、155 例が全ブトリシラン投与解析対象集団に含まれた。

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、2 例が除外され、パチシラン群には Month 9 解析時から 1 例が追加された。

サンプルサイズの設定

本治験には約 160 例を組み入れ、ブトリシラン群又はパチシラン群に 3：1 の比で無作為化する計画とした。

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

安全性については、ブトリシラン投与被験者数を 100 例超にすると、ブトリシランと薬物有害反応（ADR）が認められなかった場合に、1 年間の ADR の累積発現率が 3%以下であることを合理的に保証することができる。

また、APOLLO 試験の被験者集団と同様の心疾患の重症度とするため、ベースラインの脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）が 3000 ng/L 超の被験者の割合を 15%以内とした。

診断及び主な組入れ基準

TTR 遺伝子変異を有する症候性 hATTR アミロイドーシスの確定診断を受け、NIS が 5 ポイント以上 130 ポイント以下、多発神経障害性能力障害（PND）スコアが 3b 以下、Karnofsky performance status（KPS）スコアが 60%以上である 18 歳（又は法的同意が可能な年齢のいずれか高年齢の方）から 85 歳の成人患者を本治験に組み入れた。

被験薬、投与量及び投与方法

ブトリシラン製剤は、110 mM 塩化ナトリウムを含む 10 mM リン酸緩衝液（pH 7）で調製され、原薬ブトリシラン（ALN-65492、遊離酸）を 50 mg/ml（ナトリウム塩換算で 53 mg/ml）含有した。ブトリシラン製剤は、皮下注射用バイアルと注射針安全装置付きプレフィルドシリンジ（PFS-S）の二つの投与形態で供給された。ブトリシラン（遊離酸）25 mg を q3M 又は 50 mg を q6M で皮下投与した。ブトリシラン 50 mg q6M 投与は、PFS-S でブトリシラン 25 mg を 2 回連続して投与した（投与部位間隔 1 インチ以上）。

対照薬、投与量及び投与方法

パチシラン製剤は、原薬パチシラン（ALN-18328、*TTR* mRNA を標的とする低分子干渉 RNA［siRNA］）及び脂質添加物（(6Z, 9Z, 28Z, 31Z)-heptatriaconta-6, 9, 28, 31-tetraen-19-yl-4-(dimethylamino) butanoate［DLin-MC3-DMA］、1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine［DSPC］、コレステロール、(α (3’ ([1,2 di(myristyloxy)proponoxyy]carbonylamino)propyl)-ω-methoxy, polyoxyethylene); (R)-methoxy-PEG$_{2000}$-carbamoyl-di-O-myristyl-sn-glyceride［PEG$_{2000}$-C-DMG］）からなる脂質ナノ粒子であり、等張リン酸緩衝生理食塩水で調製された。パチシラン製剤はバイアルで供給され、q3w で IV 投与された。用量は、体重 100 kg 未満の被験者には 0.3 mg/kg、100 kg 以上の被験者には 30 mg とした。すべての被験者に、注入に伴う反応のリスクを軽減するため、パチシラン投与に先立ちコルチコステロイド（デキサメタゾン又は同等の薬剤）、アセトアミノフェン、H1 拮抗薬（ジフェンヒドラミン又は同等の薬剤）及び H2 拮抗薬（ラニチジン又は同等の薬剤）を前投与した。

投与期間

被験者は、18 ヵ月間の投与期にブトリシラン又はパチシランを投与された。その後の 18 ヵ月間の継続投与期には、パチシランを投与されていたすべての被験者に対してブトリシラン投与に切り替えた。治験実施計画書改訂 4 版に基づき、継続投与期には、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 q6M 投与に無作為化して 18 ヵ月間投与した。治験実施計画

書の改訂より前に継続投与期に移行した被験者は、無作為化されるまでの期間にブトリシラン 25 mg q3M を投与された。

評価基準

主要評価項目

- Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量（APOLLO 試験のプラセボ群との比較）

副次評価項目

- 以下のパラメータのベースラインからの変化量（APOLLO 試験のプラセボ群との比較）
  - Month 9 の Norfolk QoL-DN スコア
  - Month 9 の 10 メートル歩行試験（10-MWT）歩行速度
  - Month 18 の mNIS+7
  - Month 18 の Norfolk QoL-DN スコア
  - Month 18 の 10-MWT 歩行速度
  - Month 18 の補正 BMI（mBMI）
  - Month 18 の Rasch-built Overall Disability Scale（R-ODS）スコア
- Month 18 までの血清中 TTR 濃度のベースラインからの低下率（HELIOS-A 試験のパチシラン群との比較）

探索的評価項目

- 以下のパラメータのベースラインからの変化量（APOLLO 試験のプラセボ群との比較）
  - Month 9 の R-ODS スコア
  - Month 9 の mBMI
- 以下のパラメータのベースラインからの変化量の推移
  - NT-proBNP 濃度、心エコーパラメータ、トロポニン I 濃度、トロポニン T 濃度、ニューヨーク心臓協会（NYHA）分類
  - NIS
  - EuroQoL5 項目法（5 水準）（EQ-5D-5L）スコア及び EuroQoL 視覚尺度（EQ-VAS）スコア
  - 家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）ステージ及び PND スコア
  - KPS スコア
- Month 18 でのテクネチウムシンチグラフィによる心機能パラメータのベースラインからの変化量
- 血清中 TTR 濃度及び血清中ビタミン A 濃度の低下率の推移
- ブトリシラン及びパチシランの PK プロファイル
- ブトリシラン及びパチシランに対する ADA の発現割合及び抗体価

安全性評価項目

- 有害事象の発現頻度

統計手法

解析対象集団

以下の解析対象集団を用いて、本治験のデータを解析し、要約した。また、該当する解析にはAPOLLO 試験の関連するデータを用いた。

- mITT 集団：無作為化され、治験薬（投与量によらない）を投与されたすべての被験者。割り付けた投与に基づき解析した。
- Month 9 の有効性 PP 集団：ブトリシラン又はプラセボを投与された mITT 集団のうち、以下を満たすすべての被験者。割り付けた投与に基づき解析した。
  - Month 9 の有効性評価を、治験実施計画書に規定された 3 ヵ月の許容期間内に実施
  - Month 9 の有効性評価日又はその前に新型コロナウイルス感染症（COVID-19）（custom query）に該当する重篤又は重症の有害事象の発現なし
  - ブトリシラン群の被験者では、Week 36 までのすべての計画されたブトリシラン投与を完了（Week 36 から 28 日以内）
- 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すべての被験者（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）。割り付けた投与に基づき解析した。
- 安全性解析対象集団：治験薬（投与量によらない）を投与されたすべての被験者。実際の投与に基づき解析した。
- PK 解析対象集団：無作為化され、治験薬（計画された投与量）を 1 回以上投与され、投与後に PK 評価用の血液検体が 1 回以上採取され、かつ評価可能な PK データを有するすべての被験者。実際の投与に基づき解析した。

Month 18 の解析では、以下の解析対象集団も用いた。

- TTR PP 集団：mITT 集団のうち、ベースラインの TTR 濃度データ及び Month 6（Week 24）～ Month 18（Week 72）の 1 時点以上でベースライン後の評価に適した TTR トラフ濃度データを有するすべての被験者。割り付けた投与に基づき解析した。
- Month 18 の有効性 PP 集団：ブトリシラン又はプラセボを投与された mITT 集団のうち、以下を満たすすべての被験者。割り付けた投与に基づき解析した。
  - Month 18 の有効性評価を、治験実施計画書に規定された 3 ヵ月の許容期間内に実施
  - Month 18 の有効性評価日又はその前に COVID-19（custom query）に該当する重篤又は重症の有害事象の発現なし
  - ブトリシラン群の被験者では、Week 72 までのすべての計画されたブトリシラン投与を完了（Week 72 から 28 日以内）
- 全ブトリシラン投与解析対象集団：ブトリシラン（投与量によらない）を投与されたすべての被験者。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を含む。

有効性

有効性解析には主に mITT 集団を用いた。

主要評価項目である Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量を共分散分析（ANCOVA）/多重補完（MI）モデルを用いて解析した。ANCOVA には連続共変量としてベースライン値、並びにカテゴリカル因子として投与群、*TTR* 遺伝子型及び発症時の年齢を組み込んだ。mNIS+7 に関して、感度分析、バイナリ分析、有効性 PP 集団を用いた解析も行った。

主な副次評価項目である Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量を、mNIS+7 と同様の ANCOVA/MI モデルを用い、カテゴリカル因子にベースラインの NIS を追加して解析した。主要解析では、COVID-19 の影響に関する質問を組み込んだ。Norfolk QoL-DN スコアに関して、感度分析、バイナリ分析、有効性 PP 集団を用いた解析も行った。追加の感度解析では COVID-19 の影響に関する質問を組み込まず、ANCOVA/MI モデルを用いて解析した。

副次評価項目である Month 9 の 10-MWT 歩行速度のベースラインからの変化量を Norfolk QoL-DN スコアと同じモデルを用いて解析した。10-MWT 歩行速度に関して、バイナリ分析も行った。

有効性評価項目の評価は、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解析から除外した。主要解析では欠測及び除外となった Month 9 のデータに MI 法を適用した。

Month 18 の解析では、副次評価項目である Month 18 の mNIS+7、Norfolk QoL-DN スコア、10-MWT 歩行速度、mBMI 及び R-ODS スコアのベースラインからの変化量を、mixed-effect model repeated measures（MMRM）を用いて解析した。

薬力学

PD 解析には mITT 集団を用いた。各評価時点で、PD パラメータである血清中 TTR 濃度及び血清中ビタミン A 濃度の測定値並びにベースラインからの変化量及び変化率を投与群別に要約した。

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

薬物動態

PK 解析には PK 解析対象集団を用いた。ブトリシラン及びパチシランの PK パラメータをノンコンパートメント解析によって算出した。

ブトリシランについてはブトリシランの血漿中濃度を、パチシランについては ALN-18328、DLin-MC3-DMA 及び PEG_{2000}-C-DMG の血漿中濃度を測定した。

ブトリシランについては最高血漿中濃度（C_{max}）、投与開始後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）、投与前、投与 3 時間後、6 時間後及び 24 時間後の血漿中濃度並びに最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、ALN-18328、DLin-MC3-DMA 及び PEG_{2000}-C-DMG については C_{max}、投与前、投与 30 分後、6 時間後及び 24 時間後の血漿中濃度、血漿中トラフ濃度（C_{trough}）並び

に t_{max} を、規定の検体採取日ごとに要約した。また、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）（ブトリシランのみ）及び C_{max} の Day 1 と Day 253 の比を算出した。

安全性

安全性解析には安全性解析対象集団を用いた。すべての安全性データは記述的に要約し、投与群別に示した。

医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）version 23.0 を使用して有害事象を分類し、器官別大分類（SOC）及び基本語（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、治験薬の投与中止及び治験中止に至った有害事象を要約した。同一の PT に該当する有害事象が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、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を被験者別の一覧表で示した。

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」とした。治験薬との因果関係が評価されなかった有害事象も「治験薬との因果関係のある有害事象」に含めた。

MedDRA 標準検索式（SMQ）「うつ病および自殺／自傷」、「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」、「心不全」、「薬剤に関連する肝障害」、「急性腎不全」及び「悪性または詳細不明の腫瘍」、並びに高位グループ語（HLGT）「不整脈」に該当する有害事象を要約した。また、上記以外のグループ化した有害事象でも評価した。

ブトリシラン群で、注射部位反応（ISR）の合計発現数、並びに徴候及び症状別の発現数を要約した。また、パチシラン群で、注入に伴う反応の徴候及び症状を SOC 及び PT 別に要約した。

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て、ブトリシランの長期安全性も解析した。

2.7.6.3.2　　被験者の内訳及び解析対象集団

189 例がスクリーニングされ、164 例がブトリシラン群（122 例）又はパチシラン群（42 例）に無作為化された（HELIOS-A 試験 CSR1、Figure 2、HELIOS-A 試験 CSR2、Figure 3）。無作為化されたすべての被験者が治験薬を投与された。

投与期に、ブトリシラン群 122 例のうち 5 例（4.1%）が Month 18 より前に治験薬の投与を中止した。投与中止理由は、1 例が治験薬と因果関係のない有害事象、2 例が治験薬と因果関係のない死亡、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（HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.1.1.1.1）。5 例中 3 例（2.5%）が Month 9 より前に治験薬の投与を中止した。投与中止理由は、2 例が治験薬と因果関係のない死亡、1 例が医師の判断（来院を遵守せず、追跡不能と判断された）であった（HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.1.1.1.1）。

継続投与期に、治験薬投与終了時の電子症例報告書（eCRF）に基づき、ブトリシラン群から移行した被験者で更に 5 例（4.1%）が治験薬の投与を中止した。投与中止理由は、2 例が治験薬と因果関係のない死亡、3 例が同意撤回であった。継続投与期の死亡例のうち 1 例は、Month 18 のデータカットオフ日以降に死亡した。Month 18 のデータベースロック時点で、この死亡は試験終了時の eCRF には記録されていなかったものの、治験薬投与終了時の eCRF に記録されていた。

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

投与期に、パチシラン群 42 例のうち 4 例（9.5%）が Month 18 より前に治験薬の投与を中止した。投与中止理由は、1 例が治験薬と因果関係のない有害事象、3 例が治験薬と因果関係のない死亡であった（HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.1.1.1.1）。4 例中 2 例（4.8%）が Month 9 より前に治験薬の投与を中止した。投与中止理由は 2 例ともに治験薬と因果関係のない死亡であった（HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.1.1.1.1）。

継続投与期に、治験薬投与終了時の eCRF に基づき、パチシラン群から移行した被験者で更に 2 例（4.8%）が治験薬の投与を中止した。投与中止理由は、1 例が治験薬と因果関係のない死亡、1 例がその他（痛風のため入院し、退院後も体調が優れなかった）であった。継続投与期の死亡例 1 例は、Month 18 のデータカットオフ日以降に死亡した。Month 18 のデータベースロック時点で、この死亡は試験終了時の eCRF には記録されていなかったものの、治験薬投与終了時の eCRF に記録されていた。

Month 18 のデータカットオフ日時点で、試験終了時の eCRF に基づき、パチシラン群に無作為化された 42 例のうち 5 例（11.9%）が治験への参加を中止し、37 例（88.1%）が治験継続中であった。治験への参加中止理由は、1 例が治験薬と因果関係のない有害事象（後にその他［痛風のため入院し、退院後も体調が優れなかった］に変更された）、3 例が死亡、1 例が医師の判断であった。

各解析対象集団に含まれた被験者数を以下に示す（HELIOS-A 試験 CSR1、Table 9、HELIOS-A 試験 CSR2、Table 9）。

- mITT 集団：ブトリシラン群 122 例、パチシラン群 42 例、APOLLO 試験のプラセボ群 77 例
- Month 9 の有効性 PP 集団：ブトリシラン群 98 例、APOLLO 試験のプラセボ群 68 例
- 心アミロイドーシス集団：ブトリシラン群 40 例、パチシラン群 14 例、APOLLO 試験のプラセボ群 36 例
- 安全性解析対象集団：ブトリシラン群 122 例、パチシラン群 42 例、APOLLO 試験のプラセボ群 77 例
- PK 解析対象集団：ブトリシラン群 122 例、パチシラン群 42 例
- TTR PP 集団：ブトリシラン群 120 例、パチシラン群 40 例
- Month 18 の有効性 PP 集団：ブトリシラン群 96 例、APOLLO 試験のプラセボ群 58 例
- 全ブトリシラン投与解析対象集団：155 例（Month 18 の中間データカットオフ日時点でブトリシランを投与されていた被験者、投与期のブトリシラン群の被験者 122 例及び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 33 例を含む）

2.7.6.3.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

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（HELIOS-A 試験 CSR1、Table 4、HELIOS-A 試験 CSR2、Table 4）。パチシラン群の人口統計学的特性はブトリシラン群と類似しており、平均年齢が 58.0 歳（範囲：31～81 歳）、

白人の割合が 69.0%、男性の割合が 64.3%であった。ブトリシラン群（HELIOS-A 試験）とプラセボ群（APOLLO 試験）の人口統計学的特性も類似していた。

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（HELIOS-A 試験 CSR1、Table 5、Table 6、HELIOS-A 試験 CSR2、Table 5、Table 6）。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 NIS の範囲が 5～127 ポイント）、*TTR* 遺伝子変異（22 種類の変異、44.3%の被験者が V30M 変異型）及び疾患症状は多岐にわたっていた。ブトリシラン群（HELIOS-A 試験）とプラセボ群（APOLLO 試験）との間で、ベースラインの平均値に多少の差が認められた。しかし、ブトリシラン群（HELIOS-A 試験）とプラセボ群（APOLLO 試験）で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ことから、両投与群間での比較が可能であることが裏付けられた。

2.7.6.3.4 Month 9 の解析結果（有効性、薬力学、薬物動態）

2.7.6.3.4.1 有効性の結果

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

主要解析

mNIS+7 は神経障害を評価する複合指標であり、0 ポイント（障害なし）から 304 ポイント（最大の障害）のスコアで評価され、スコアが大きいほど疾患の重症度が高い。ベースライン時及び Month 9 に mNIS+7 を評価した。mNIS+7 のベースラインからの減少はニューロパチーの改善を示し、増加はニューロパチーの悪化を示す。

Month 9 に、ブトリシラン群ではベースラインからのニューロパチーの改善がみられ、mNIS+7 のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は−2.24 ポイントであった。一方、プラセボ群ではニューロパチーの悪化がみられ、mNIS+7 のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は+14.76 ポイントであった（表 2.7.6.3-1）。このことから、プラセボ群と比較してブトリシラン群で投与 9 ヵ月後にニューロパチーが有意に改善することが示された（投与群間の差［最小二乗平均値］：−17.00 ポイント、$p=3.542 \times 10^{-12}$）。

ブトリシラン群、パチシラン群及び APOLLO 試験のプラセボ群について、ベースライン及び Month 9 の mNIS+7 の記述統計量を表 2.7.6.3-2 に示す。全体として、Month 9 の結果は、ブトリシラン群とパチシラン群で同様であった。

表 2.7.6.3-1　APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験：Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量－ANCOVA/MI モデル（mITT 集団）

	APOLLO	HELIOS-A
Statistic[a]	Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
Month 9 LS mean (SE)	14.76 (2.00)	−2.24 (1.43)
95% CI	(10.84, 18.68)	(−5.04, 0.57)
LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−17.00 (2.44)
95% CI	-	(−21.78, −12.22)
p-value	-	3.542E−12

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

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

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

Source:　HELIOS-A Study CSR1、Table 10

表 2.7.6.3-2　APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験：Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量（mITT 集団）

Visit	Actual/ Change	Statistic	APOLLO	HELIOS-A	
			Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)	Patisiran (N=42)
Baseline	Actual	n	77	122	42
		Mean (SD)	74.61 (37.04)	60.55 (35.99)	57.69 (33.71)
		Median	71.50	63.50	53.44
		Min, Max	11.0, 153.5	2.5, 158.0	7.0, 137.6
Month 9	Actual	n	67	114	37
		Mean (SD)	90.99 (41.31)	57.50 (37.98)	52.56 (33.25)
		SE	5.05	3.56	5.47
		Median	91.50	57.00	50.25
		Min, Max	19.0, 167.5	1.0, 160.1	6.0, 152.3
	Change from baseline	n	67	114	37
		Mean (SD)	15.22 (17.18)	−1.70 (13.22)	−1.41 (17.23)
		SE	2.10	1.24	2.83
		Median	13.00	−0.44	−2.00
		Min, Max	−16.6, 72.0	−35.0, 26.0	−47.0, 62.9

Abbreviations:　COVID-19=coronavirus disease 2019; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); Max=maximum; Min=minimum; mITT=modified intent-to-treat; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; SD=standard deviation; SE=standard error.

注：24 時間以上かつ 7 日以下の間隔をあけた 2 回の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ことを示す（範囲：0～304 ポイント）。hATTR アミロイドーシスに対する各地域での標準治療の開始後、又は COVID-19 関連の重篤な有害事象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:　HELIOS-A Study CSR1, Table 11

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

コンポーネント解析

mNIS+7 の各コンポーネントでは、運動機能（NIS［筋力低下］）、腱反射（NIS［腱反射］）、感覚（定量的感覚検査）、神経伝導（Sum of five nerve conduction study parameters［Σ5 NCS］）及び交感神経の自律機能（体位性血圧）を評価した。Month 9 に、すべての mNIS+7 コンポーネントで、プラセボ群と比較してブトリシラン群では一貫した改善が認められた（HELIOS-A 試験 CSR1、Table 12）。

バイナリ分析

Month 9 にニューロパチーの改善（mNIS+7 のベースラインからの変化量が 0 ポイント未満）がみられた被験者の割合は、ブトリシラン群では 50.4%であったのに対し、プラセボ群では 18.2%であった（オッズ比：4.8、95%CI：2.4, 9.5）（HELIOS-A 試験 CSR1、Table 13）。

サブグループ解析

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、病期を含む、幅広い人口統計学的特性及びベースライン特性に関するサブグループで、プラセボ群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。

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

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

Month 9 に、ブトリシラン群ではベースラインからの QoL の改善がみられ、Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は−3.3 ポイントであった。一方、プラセボ群では QoL の悪化がみられ、Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は +12.9 ポイントであった（表 2.7.6.3-3）。このことから、プラセボ群と比較してブトリシラン群では投与 9 ヵ月後に QoL が有意に改善することが示された（投与群間の差［最小二乗平均値］：−16.2 ポイント、$p=5.426 \times 10^{-9}$）。

ブトリシラン群、パチシラン群及び APOLLO 試験のプラセボ群について、ベースライン及び Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアの記述統計量を表 2.7.6.3-4 に示す。全体として、Month 9 の結果は、ブトリシラン群とパチシラン群で同様であった。

表 2.7.6.3-3 APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験：Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量－ANCOVA/MI モデル（mITT 集団）

	APOLLO	HELIOS-A
Statistic[a]	Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
Month 9 LS mean (SE)	12.9 (2.2)	−3.3 (1.7)
95% CI	(8.5, 17.3)	(−6.6, −0.1)
LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−16.2 (2.8)
95% CI	-	(−21.7, −10.8)
p-value	-	5.426E−09

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

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

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

Source: HELIOS-A Study CSR1, Table 15

表 2.7.6.3-4　APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験：Month 9 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量（mITT 集団）

Visit	Actual/ Change	Statistic	APOLLO	HELIOS-A	
			Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)	Patisiran (N=42)
Baseline	Actual	n	76	121	42
		Mean (SD)	55.5 (24.3)	47.1 (26.3)	47.3 (29.9)
		Median	53.5	44.0	41.0
		Min, Max	8, 111	−1, 105	1, 125
Month 9	Actual	n	66	115	38
		Mean (SD)	66.2 (27.6)	41.8 (26.6)	44.2 (27.1)
		SE	3.4	2.5	4.4
		Median	68.0	40.0	39.0
		Min, Max	5, 109	−4, 102	1, 115
	Change from baseline	n	65	114	38
		Mean (SD)	11.5 (19.2)	−3.9 (18.3)	0.1 (18.0)
		SE	2.4	1.7	2.9
		Median	10.0	−2.5	−4.0
		Min, Max	−36, 58	−59, 52	−26, 54

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

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

Source:　HELIOS-A Study CSR1, Table 16

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

ドメイン解析

Norfolk QoL-DN 質問票には、身体機能／大径線維（スコアの範囲：−4～56 ポイント）、日常生活動作（0～20 ポイント）、症状（0～32 ポイント）、小径線維（0～16 ポイント）及び自律神経障害（0～12 ポイント）の五つのドメインが含まれる。Month 9 に、プラセボ群と比較してブトリシラン群で、すべてのドメインで一貫した改善が認められた（HELIOS-A 試験 CSR1、Table 17）。

バイナリ分析

Month 9 に QoL の改善（Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量が 0 ポイント未満）がみられた被験者の割合は、ブトリシラン群では 53.4%であったのに対し、プラセボ群では 23.4%であった（オッズ比：4.0、95%CI：2.1, 7.8）（HELIOS-A 試験 CSR1、Table 18）。

サブグループ解析

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、病期を含む、幅広い人口統計学的特性及びベースライン特性に関するサブグループで、プラセボ群と比較してブトリシラン群で Norfolk QoL-DN スコアの改善が一貫して認められた。

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

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

Month 9 に、ブトリシラン群ではベースラインから歩行能力に変化がなく、10-MWT 歩行速度のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は−0.001 m/s であった。一方、プラセボ群では歩行能力の悪化がみられ、10-MWT 歩行速度のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は−0.133 m/s であった（表 2.7.6.3-5）。このことから、プラセボ群と比較してブトリシラン群では投与 9 ヵ月後に歩行速度が有意に改善することが示された（投与群間の差［最小二乗平均値］:0.131 m/s、$p=3.103 \times 10^{-5}$）。

ブトリシラン群、パチシラン群及び APOLLO 試験のプラセボ群について、ベースライン及び Month 9 の 10-MWT 歩行速度の記述統計量を表 2.7.6.3-6 に示す。全体として、Month 9 の結果は、ブトリシラン群とパチシラン群で同様であった。

表 2.7.6.3-5 APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験：Month 9 の 10-MWT 歩行速度（m/s）のベースラインからの変化量－ANCOVA/MI モデル（mITT 集団）

	APOLLO	HELIOS-A
Statistic[a]	Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
Month 9 LS mean (SE)	−0.133 (0.025)	−0.001 (0.019)
95% CI	(−0.182, −0.083)	(−0.038, 0.036)
LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	0.131 (0.031)
95% CI	-	(0.070, 0.193)
p-value	-	3.103E−05

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

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

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

Source: HELIOS-A Study CSR1, Table 20

表 2.7.6.3-6　APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験：Month 9 の 10-MWT 歩行速度（m/s）のベースラインからの変化量（mITT 集団）

Visit	Actual/ Change	Statistic	APOLLO	HELIOS-A	
			Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)	Patisiran (N=42)
Baseline	Actual	n	77	122	42
		Mean (SD)	0.790 (0.319)	1.006 (0.393)	1.011 (0.400)
		Median	0.800	1.049	1.000
		Min, Max	0.00, 1.53	0.08, 1.87	0.11, 1.93
Month 9	Actual	n	68	113	37
		Mean (SD)	0.662 (0.366)	1.022 (0.445)	1.003 (0.484)
		SE	0.044	0.042	0.080
		Median	0.667	1.053	1.026
		Min, Max	0.00, 1.47	0.09, 2.32	0.00, 2.31
	Change from baseline	n	68	113	37
		Mean (SD)	−0.130 (0.213)	0.004 (0.183)	−0.039 (0.205)
		SE	0.026	0.017	0.034
		Median	−0.133	0.000	−0.036
		Min, Max	−0.74, 0.35	−0.65, 0.54	−0.50, 0.38

Abbreviations:　10-MWT=10-meter walk test; COVID-19=coronavirus disease 2019; Max=maximum; MI=multiple imputation; 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（MI の前に欠測とみなした）。

Source:　HELIOS-A Study CSR1, Table 21

バイナリ分析

Month 9 に歩行速度の改善（10-MWT 歩行速度のベースラインからの変化量が 0 m/s 超）がみられた被験者の割合は、ブトリシラン群では 46.2%であったのに対し、プラセボ群では 20.8%であった（オッズ比：3.3、95%CI：1.7, 6.4）（HELIOS-A 試験 CSR1、Table 22）。

（4）　探索的評価項目

mBMI、身体障害（R-ODS スコア）、ニューロパチー（NIS）及び QoL（EQ-5D-5L スコア、EQ-VAS スコア）など、基礎疾患の影響を受ける評価指標である探索的評価項目でも、Month 9 にプラセボ群と比較してブトリシラン群で改善が認められた。いずれの探索的評価項目でも、ブトリシラン群ではベースラインから安定又は改善したが、プラセボ群では悪化した。

NT-proBNP（心負荷のバイオマーカー）でもブトリシランの良好な効果が認められた。mITT 集団での NT-proBNP 濃度の調整後の幾何平均値は、ブトリシラン群ではベースライン値の 0.99 倍（95%CI : 0.889, 1.110）であり変化がなかったが、プラセボ群ではベースライン値の 1.59 倍（95%CI :

1.371, 1.840）であり悪化がみられた。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 0.63（95%CI：0.519, 0.754、p=9.202 × 10^{-7}）であった（HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.2.4.13.1）。

2.7.6.3.4.2 薬力学の結果

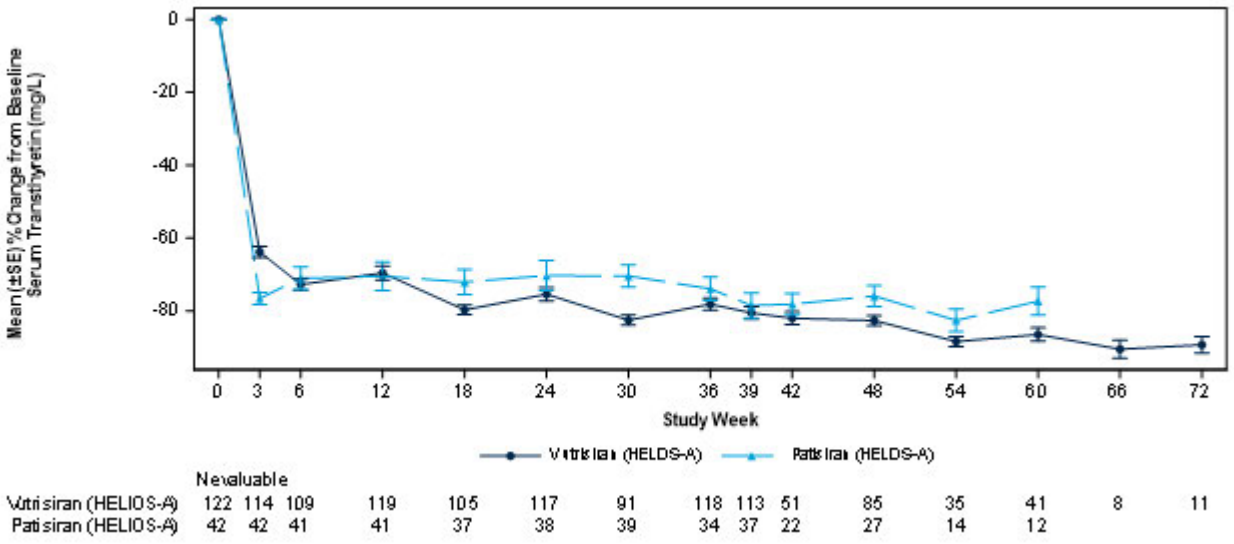
（1） 血清中 TTR 濃度

ブトリシラン群で、ベースラインの TTR 濃度（中央値）は 203.2 mg/L（範囲：58.4～343.2 mg/L）であった（HELIOS-A 試験 CSR1、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（図 2.7.6.3-1）、Week 3（Day 22）での TTR 濃度のベースラインからの低下率（中央値）は 64.2%であり、Week 6（Day 43）の定常状態付近での低下率（中央値 74.2%）と同程度であった。q3M でのブトリシラン継続投与によって TTR 濃度が、Week 6（Day 43）から更に低下した。定常状態でのピーク時 TTR 濃度低下率（Day 211）、トラフ時 TTR 濃度低下率（Day 253）及び時間平均 TTR 濃度低下率（Month 6～Month 9 の各時点の平均値）はそれぞれ 86.5%、84.8%及び 83.6%であった（HELIOS-A 試験 CSR1、Table 40）（いずれも中央値）。

パチシラン群で、ベースラインの TTR 濃度（中央値）は 203.9 mg/L（範囲：71.0～353.2）であった。パチシラン初回投与後、Week 3（Day 22）での TTR 濃度のベースラインからの低下率（中央値）は 79.5%であった。定常状態でのピーク時 TTR 濃度低下率（Month 9［非トラフ値］）、トラフ時 TTR 濃度低下率（Day 253）及び時間平均 TTR 濃度低下率（Month 6 から Month 9 の各時点の平均値）はそれぞれ 86.5%、79.7%及び 80.1%であった（いずれも中央値）。

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=6.80%）と比較してブトリシラン群（Δ=1.72%）で顕著に小さかった。

図 2.7.6.3-1　　HELIOS-A 試験：TTR 濃度のベースラインからの変化率の推移（平均値 ± SE）（mITT 集団）



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

注：Month 9 及び Month 18 の非トラフ時 TTR 濃度は、それぞれ Week 39 及び Week 81 の結果である。

Source:　HELIOS-A Study CSR1, Figure 14

年齢（65 歳未満、65 歳以上）、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 安定化剤の使用歴によるサブグループ解析を実施した。性別を除くすべてのサブグループで、ブトリシラン投与による 9 ヵ月間の一貫した同程度の TTR 濃度（中央値）低下が認められた（HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.2.5.17）。Month 9 までの TTR 濃度低下率の中央値が、ブトリシラン群の男性被験者（74.7%［78 例］）と比較して女性被験者（84.7%［43 例］）でわずかに高かったが、TTR 濃度低下率の範囲は重なっていた。

（2）　血清中ビタミン A 濃度

治験期間中、Month 9 までのビタミン A 濃度低下率（中央値）は、ブトリシラン群で 60.9%、パチシラン群で 62.6%であった（HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.2.5.18）。

定常状態でのピーク時及びトラフ時のビタミン A 濃度のベースラインからの低下率（中央値）は、ブトリシラン群でそれぞれ 67.2%（Day 211）及び 64.1%（Day 253）、パチシラン群でそれぞれ 68.3%（Month 9）及び 63.8%（Day 253）であった（HELIOS-A 試験 CSR1、Table 14.2.5.16）。

2.7.6.3.4.3　　薬物動態の結果

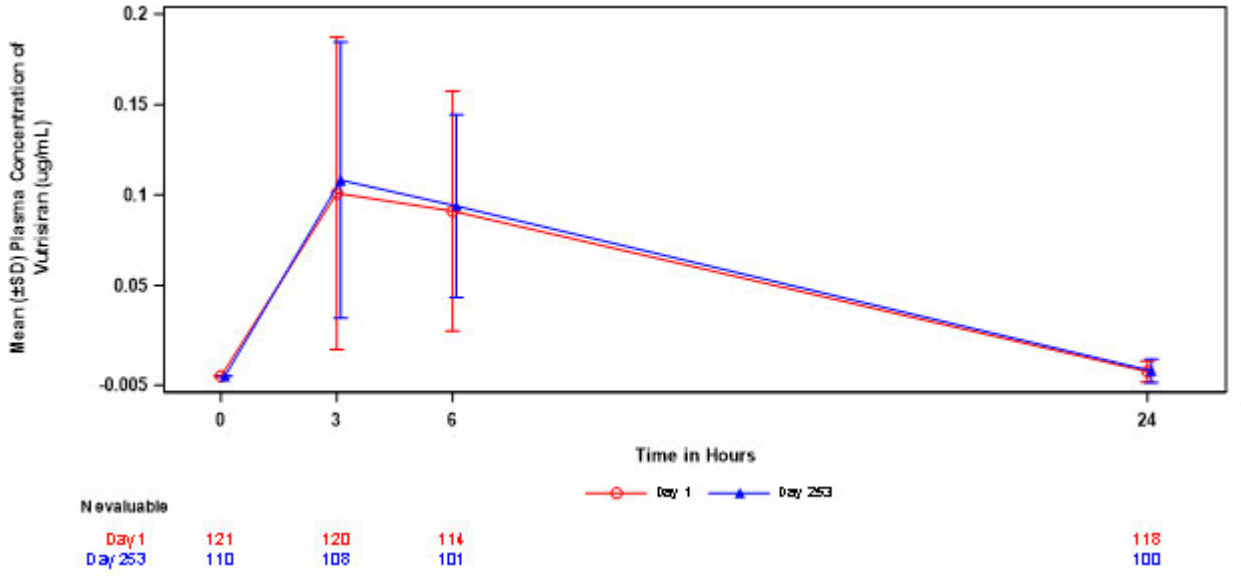
（1）　ブトリシランの薬物動態

血漿中ブトリシラン濃度を、Day 1 及び Day 253（投与前、投与 3 時間後、6 時間後、24 時間後）に採取した PK 評価用検体、並びに Day 85 及び Day 169（投与前、投与 3 時間後）に採取したスパースサンプリング（少数点採血）検体を用いて測定した。

ブトリシランは皮下投与後に速やかに吸収され、t_{max} の範囲は 2～6.6 時間であった。大部分の被験者では、投与後 24 時間以内にブトリシラン濃度が定量下限に到達したため、AUC_{0-24} を推定可能な被

験者は極めて少数であった。ブトリシラン 25 mg を q3M で投与したとき、定常状態で（Day 253）血漿中でのブトリシランの蓄積は認められなかった（図 2.7.6.3-2、表 2.7.6.3-7）。

図 2.7.6.3-2 HELIOS-A 試験：Day 1 及び Day 253 でのブトリシランの平均（± SD）血漿中濃度（PK 解析対象集団）



Abbreviations: PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation.

Source: HELIOS-A Study CSR1, Figure 15

表 2.7.6.3-7　HELIOS-A 試験：Day 1 及び Day 253 でのブトリシランの血漿中 PK パラメータ（PK 解析対象集団）

Parameter	Statistic	Day 1 (first dose)	Day 253 (Month 9) (after q3M dosing)
C_{max} (µg/mL)	n	120	108
	Mean (SD)	0.1138 (0.0936)	0.1159 (0.0746)
	Median (min, max)	0.0904 (0.011, 0.606)	0.0914 (0.022, 0.427)
	CV (%)	82.2	64.3
t_{max} (h)	n	120	108
	Median (min, max)	3.12 (2.0, 6.6)	3.00 (2.0, 6.5)
AUC_{0-24} (h·µg/mL)	n	20	19
	Mean (SD)	0.79 (0.31)	0.80 (0.28)
	Median (min, max)	0.73 (0.4, 1.4)	0.78 (0.4, 1.5)
	CV (%)	38.9	35.0
C_{max} R_{AC}[a] (N=107)	Mean (SD)	-	1.1514 (0.5217)
	CV (%)	-	45.3
AUC_{0-24} R_{AC}[b]	Mean (SD)	-	0.99 (0.21)
	CV (%)	-	21.7

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

a C_{max} の平均値の Day 253/Day 1 を算出した。

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

Source:　HELIOS-A Study CSR1, Table 41

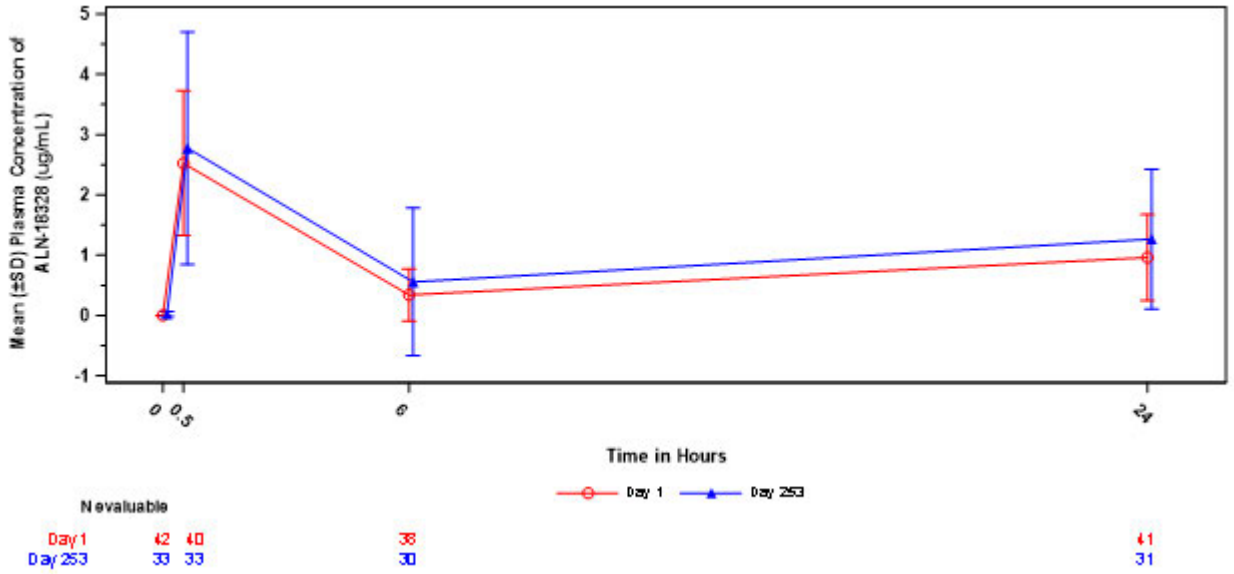
年齢（65 歳未満、65 歳以上）、人種、性別、*TTR* 遺伝子型（V30M 変異型、V30M 変異型以外）、体重（65 kg 未満、65 kg 以上）、TTR 安定化剤の使用歴及びブトリシランに対する ADA がブトリシランの PK に及ぼす影響をサブグループ解析で評価した。体重を除くすべてのサブグループで、C_{max} 及び AUC の中央値が同程度であり、範囲も重なっていた。体重 65 kg 未満の被験者と比較して 65 kg 以上の被験者で C_{max} の中央値が数値的に高かったが、C_{max} の範囲は重なっており、TTR 濃度の低下率も同程度であった。

（2）　パチシランの薬物動態

原薬パチシラン（ALN-18328）及び脂質添加物（DLin-MC3-DMA、PEG_{2000}-C-DMG）の血漿中濃度を、Day 1 及び Day 253（投与前、投与 30 分後、6 時間後、24 時間後）に採取した PK 評価用検体、並びに Day 22 及び Day 127（投与前、投与 3 時間後）に採取したスパースサンプリング（少数点採

血）検体を用いて測定した。ALN-18328 の血漿中濃度の推移を図 2.7.6.3-3 に、パチシラン（ALN-18328、DLin-MC3-DMA、PEG_{2000}-C-DMG）の PK パラメータを表 2.7.6.3-8 に示す。

図 2.7.6.3-3　　HELIOS-A 試験 : Day 1 及び Day 253 での ALN-18328 の平均（± SD）血漿中濃度（PK 解析対象集団）



Abbreviations:　PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation.

Source:　HELIOS-A Study CSR1, Figure 16

表 2.7.6.3-8　HELIOS-A 試験：Day 1 及び Day 253 でのパチシラン（ALN-18328、DLin-MC3-DMA、PEG_{2000}-C-DMG）の血漿中 PK パラメータ（PK 解析対象集団）

Parameter	Statistic	Day 1 (first dose 0.3 mg/kg)			Day 253 (after 0.3 mg/kg q3w dosing)		
		ALN-18328	DLin-MC3-DMA	PEG_{2000}-C-DMG	ALN-18328	DLin-MC3-DMA	PEG_{2000}-C-DMG
$C_{p(30\ min)}$ (μg/mL)	n	40	40	40	33	33	33
	Mean (SD)	2.5236 (1.2003)	13.6255 (6.0552)	2.8892 (0.9394)	2.7741 (1.9288)	17.2000 (9.6988)	2.8019 (1.0338)
	median (min, max)	2.4300 (0.335, 4.940)	13.0000 (0.000, 29.700)	2.7500 (0.439, 5.120)	2.2000 (0.049, 9.090)	14.7000 (0.911, 40.600)	2.6800 (0.022, 4.950)
	CV (%)	47.6	44.4	32.5	69.5	56.4	36.9
C_{trough} (μg/mL)	n	42	42	42	30	30	30
	Mean (SD)	0.0084 (0.0122)	0.3364 (0.1176)	0.0197 (0.0094)	0.0221 (0.0715)	1.3656 (0.5559)	0.0306 (0.0401)
	Median (min, max)	0.0049 (0.000, 0.056)	0.3300 (0.114, 0.626)	0.0177 (0.006, 0.051)	0.0035 (0.000, 0.393)	1.3050 (0.365, 3.320)	0.0219 (0.000, 0.230)
	CV (%)	144.2	35.0	48.0	323.2	40.7	131.3

Abbreviations: $C_{p(30\ min)}$=plasma concentration at 30 minutes after the end of the infusion; C_{trough}=observed lowest concentration before next dose; CV=coefficient of variation; DLin-MC3-DMA=Patisiran lipid excipient; (6Z, 9Z, 28Z, 31Z)-heptatriaconta-6, 9, 28, 31-tetraen-19-yl-4-(dimethylamino) butanoate; max=maximum; min=minimum; PEG_{2000}-C-DMG=Patisiran lipid excipient; (α (3' ([1,2 di(myristyloxy)proponoxyy]carbonylamino)propyl)-ω-methoxy, polyoxyethylene); (R)-methoxy-PEG_{2000}-carbamoyl-di-O-myristyl-sn-glyceride; PK=pharmacokinetics; q3w=every 3 weeks; SD=standard deviation.

Source: HELIOS-A Study CSR1, Table 42

2.7.6.3.5　Month 18 の解析結果（有効性、薬力学、薬物動態、安全性）

2.7.6.3.5.1　有効性の結果

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

Month 18 に、ブトリシラン群ではベースラインからのニューロパチーの改善がみられ、mNIS+7 のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は−0.46 ポイントであった。一方、プラセボ群ではニューロパチーの悪化がみられ、mNIS+7 のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は+28.09 ポイントであった（表 2.7.6.3-9）。プラセボ群と比較してブトリシラン群で投与 18 ヵ月後にニューロ

パチーが有意に改善することが示された（投与群間の差［最小二乗平均値］：−28.55 ポイント、$p=6.505 \times 10^{-20}$）。

ブトリシラン群、パチシラン群及び APOLLO 試験のプラセボ群について、ベースライン及び Month 18 の mNIS+7 の記述統計量を表 2.7.6.3-10 に示す。全体として、Month 18 の結果は、ブトリシラン群とパチシラン群で同様であった。

表 2.7.6.3-9　APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験：Month 18 の mNIS+7 のベースラインからの変化量－MMRM モデル（mITT 集団）

	APOLLO	HELIOS-A
Statistic[a]	Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
Month 18 LS mean (SE)	28.09 (2.28)	−0.46 (1.60)
95% CI	(23.58, 32.59)	(−3.61, 2.69)
LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−28.55 (2.76)
95% CI	-	(−34.00, −23.10)
p-value	-	6.505E−20

Abbreviations: CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); LS=least squares; mITT=modified intent-to-treat; MMRM=mixed-effect model repeated measures; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; 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）。スコアが小さいほど神経障害の程度が低い（範囲：0～304 ポイント）。hATTR アミロイドーシスに対する各地域での標準治療の開始後、又は COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現時以降のデータを解析から除外した。

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

Source: HELIOS-A Study CSR2、Table 10

表 2.7.6.3-10　APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験：Month 18 の mNIS+7 のベースラインからの変化量（mITT 集団）

Visit	Actual/ Change	Statistic	APOLLO	HELIOS-A	
			Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)	Patisiran (N=42)
Baseline	Actual	n	77	122	42
		Mean (SD)	74.61 (37.04)	60.57 (35.99)[a]	57.68 (33.71)[a]
		SE	4.22	3.26	5.20
		Median	71.50	63.50	53.44
		Min, Max	11.0, 153.5	2.5, 158.0	7.0, 137.6
Month 18	Actual	n	51	112	36
		Mean (SD)	101.09 (45.35)	60.24 (40.37)	55.07 (38.26)
		SE	6.35	3.81	6.38
		Median	93.88	59.00	46.75
		Min, Max	21.5, 190.1	1.0, 164.8	8.5, 167.9
	Change from baseline	n	51	112	36
		Mean (SD)	27.90 (22.25)	0.21 (13.86)	1.59 (21.50)
		SE	3.12	1.31	3.58
		Median	26.50	−0.38	1.00
		Min, Max	−15.1, 84.3	−37.8, 50.6	−30.4, 106.1

Abbreviations:　COVID-19=coronavirus disease 2019; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); Max=maximum; Min=minimum; mITT=modified intent-to-treat; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; SD=standard deviation; SE=standard error.

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

a 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。

Source:　HELIOS-A Study CSR2, Table 11

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

コンポーネント解析

Month 18 に、すべての mNIS+7 コンポーネントで、プラセボ群と比較してブトリシラン群では一貫した改善が認められた（HELIOS-A 試験 CSR2、Table 13）。

バイナリ分析

Month 18 にニューロパチーの改善（mNIS+7 のベースラインからの変化量が 0 ポイント未満）がみられた被験者の割合は、ブトリシラン群では 48.3%であったのに対し、プラセボ群では 3.9%であった（オッズ比：22.9、95%CI：6.8, 76.9）（HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14）。

サブグループ解析

Month 18 に、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。

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

Month 18 に、ブトリシラン群ではベースラインからの QoL の改善がみられ、Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は−1.2 ポイントであった。一方、プラセボ群では QoL の悪化がみられ、Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は +19.8 ポイントであった（表 2.7.6.3-11）。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 QoL が有意に改善することが示された（投与群間の差［最小二乗平均値］：−21.0 ポイント、$p=1.844 \times 10^{-10}$）。

ブトリシラン群、パチシラン群及び APOLLO 試験のプラセボ群について、ベースライン及び Month 18 の Norfolk QoL-DN スコアの記述統計量を表 2.7.6.3-12 に示す。全体として、Month 18 の結果は、ブトリシラン群とパチシラン群で同様であった。

表 2.7.6.3-11　APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験：Month 18 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量－MMRM モデル（mITT 集団）

	APOLLO	HELIOS-A
Statistic[a]	Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
Month 18 LS mean (SE)	19.8 (2.6)	−1.2 (1.8)
95% CI	(14.7, 24.9)	(−4.8, 2.4)
LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	−21.0 (3.1)
95% CI	-	(−27.1, −14.9)
p-value	-	1.844E−10

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

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

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

Source: HELIOS-A Study CSR2, Table 16

表 2.7.6.3-12　APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験：Month 18 の Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量（mITT 集団）

Visit	Actual/ Change	Statistic	APOLLO	HELIOS-A	
			Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)	Patisiran (N=42)
Baseline	Actual	n	76	121	42
		Mean (SD)	55.5 (24.3)	47.1 (26.3)	47.3 (29.9)
		SE	2.8	2.4	4.6
		Median	53.5	44.0	41.0
		Min, Max	8, 111	−1, 105	1, 125
Month 18	Actual	n	49	112	38
		Mean (SD)	71.7 (29.3)	43.1 (27.1)	44.4 (27.3)
		SE	4.2	2.6	4.4
		Median	76.0	42.0	41.5
		Min, Max	5, 114	0, 107	1, 99
	Change from baseline	n	48	111	38
		Mean (SD)	20.2 (21.1)	−2.4 (20.8)	−0.6 (19.3)
		SE	3.1	2.0	3.1
		Median	17.5	−4.0	−2.0
		Min, Max	−31, 77	−52, 67	−49, 58

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; QoL=quality of life; SAP=statistical analysis plan; SD=standard deviation; SE=standard error.

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

Source:　HELIOS-A Study CSR2, Table 17

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

ドメイン解析

Month 18 に、プラセボ群と比較してブトリシラン群で、すべてのドメインで一貫した改善が認められた（HELIOS-A 試験 CSR2、Table 19）。

バイナリ分析

Month 18 に QoL の改善（Norfolk QoL-DN スコアのベースラインからの変化量が 0 ポイント未満）がみられた被験者の割合は、ブトリシラン群では 56.8%であったのに対し、プラセボ群では 10.4%であった（オッズ比：11.3、95%CI：5.0, 25.7）（HELIOS-A 試験 CSR2、Table 20）。

サブグループ解析

Month 18 に、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、プラセボ群と比較してブトリシラン群で Norfolk QoL-DN スコアの改善が一貫して認められた。

（3） Month 18 の 10-MWT 歩行速度のベースラインからの変化量（副次評価項目）

Month 18 に、10-MWT 歩行速度のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、ブトリシラン群で−0.024 m/s、プラセボ群で−0.264 m/s であった（表 2.7.6.3-13）。プラセボ群と比較してブトリシラン群では投与 18 ヵ月後に歩行速度が有意に改善することが示された（投与群間の差［最小二乗平均値］：0.239 m/s、$p=1.207 \times 10^{-7}$）。

ブトリシラン群、パチシラン群及び APOLLO 試験のプラセボ群について、ベースライン及び Month 18 の 10-MWT 歩行速度の記述統計量を表 2.7.6.3-14 に示す。全体として、Month 18 の結果は、ブトリシラン群とパチシラン群で同様であった。

表 2.7.6.3-13　APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験：Month 18 の 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）

	APOLLO	HELIOS-A
Statistic[a]	Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
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; mITT=modified intent-to-treat; MMRM=mixed-effect model repeated measures; NIS=Neurologic Impairment Score; 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: HELIOS-A Study CSR2, Table 22

表 2.7.6.3-14　APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験：Month 18 の 10-MWT 歩行速度（m/s）のベースラインからの変化量（mITT 集団）

Visit	Actual/ Change	Statistic	APOLLO	HELIOS-A	
			Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)	Patisiran (N=42)
Baseline	Actual	n	77	122	42
		Mean (SD)	0.790 (0.319)	1.006 (0.393)	1.011 (0.400)
		SE	0.036	0.036	0.062
		Median	0.800	1.049	1.000
		Min, Max	0.00, 1.53	0.08, 1.87	0.11, 1.93
Month 18	Actual	n	55	112	38
		Mean (SD)	0.555 (0.395)	1.016 (0.456)	1.006 (0.498)
		SE	0.053	0.043	0.081
		Median	0.571	1.053	1.056
		Min, Max	0.00, 1.68	0.00, 2.34	0.00, 2.19
	Change from baseline	n	55	112	38
		Mean (SD)	−0.260 (0.289)	−0.016 (0.259)	−0.043 (0.276)
		SE	0.039	0.025	0.045
		Median	−0.259	0.005	−0.034
		Min, Max	−0.86, 0.50	−0.91, 0.72	−0.95, 0.45

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:　HELIOS-A Study CSR2, Table 23

バイナリ分析

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）（HELIOS-A 試験 CSR2、Table 24）。

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

mBMI は BMI に血清アルブミン値を乗じて算出される。ベースラインからの mBMI の増加は栄養状態の改善を示し、減少は悪化を示す。

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 2.7.6.3-15）。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 × 10^{-15}）。

ブトリシラン群、パチシラン群及び APOLLO 試験のプラセボ群について、ベースライン及び Month 18 の mBMI の記述統計量を表 2.7.6.3-16 に示す。全体として、Month 18 の結果は、ブトリシラン群とパチシラン群で同様であった。

表 2.7.6.3-15　APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験：Month 18 の mBMI（kg/m^2 × g/L）のベースラインからの変化量－MMRM モデル（mITT 集団）

	APOLLO	HELIOS-A
Statistic[a]	Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
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; mBMI=modified body mass index; mITT=modified intent-to-treat; MMRM=mixed-effect model repeated measures; NIS=Neurologic Impairment Score; SE=standard error.

注：mBMI は（体重［kg］／身長［m］^{2}）×アルブミン（g/L）で算出され、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: HELIOS-A Study CSR2, Table 26

表 2.7.6.3-16　APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験：Month 18 の mBMI（kg/m² × g/L）のベースラインからの変化量（mITT 集団）

Visit	Actual/ Change	Statistic	APOLLO	HELIOS-A	
			Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)	Patisiran (N=42)
Baseline	Actual	n	77	122	42
		Mean (SD)	989.9 (214.2)	1057.4 (233.8)	1058.1 (228.8)
		SE	24.4	21.2	35.3
		Median	959.7	1047.2	1029.1
		Min, Max	569, 1508	589, 1723	646, 1636
Month 18	Actual	n	52	113	38
		Mean (SD)	892.7 (221.1)	1078.1 (237.9)	1053.9 (237.2)
		SE	30.7	22.4	38.5
		Median	869.8	1051.1	1012.5
		Min, Max	493, 1382	572, 2120	652, 1593
	Change from baseline	n	52	113	38
		Mean (SD)	−122.1 (96.7)	21.8 (101.1)	6.9 (91.8)
		SE	13.4	9.5	14.9
		Median	−114.5	20.2	−3.0
		Min, Max	−393, 86	−216, 397	−284, 179

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 は（体重［kg］／身長［m］²）×アルブミン（g/L）で算出され、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。

Source:　HELIOS-A Study CSR2, Table 27

（5）　Month 18 の R-ODS スコアのベースラインからの変化量（副次評価項目）

R-ODS スコアは患者報告による身体障害の程度の指標である。R-ODS スコアは、日常生活及び社会参加の活動に基づき、0 ポイント（最悪値）から 48 ポイント（最高値、障害による制限がない）で評価される。R-ODS スコアのベースラインからの増加は身体障害の改善を示し、減少は悪化を示す。

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 ポイントであり、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、$p=3.541 \times 10^{-15}$）（表 2.7.6.3-17）。

ブトリシラン群、パチシラン群及び APOLLO 試験のプラセボ群について、ベースライン及び Month 18 の R-ODS スコアの記述統計量を表 2.7.6.3-18 に示す。全体として、Month 18 の結果は、ブトリシラン群とパチシラン群で同様であった。

表 2.7.6.3-17 APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験：Month 18 の 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）

	APOLLO	HELIOS-A
Statistic[a]	**Placebo (N=77)**	**Vutrisiran (N=122)**
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; mITT=modified intent-to-treat; MMRM=mixed-effect model repeated measures; NIS=Neurologic Impairment Score; R-ODS=Rasch-built Overall Disability Scale; 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: HELIOS-A Study CSR2, Table 28

表 2.7.6.3-18　APOLLO 試験及び HELIOS-A 試験：Month 18 の R-ODS スコアのベースラインからの変化量（mITT 集団）

Visit	Actual/ Change	Statistic	APOLLO	HELIOS-A	
			Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)	Patisiran (N=42)
Baseline	Actual	n	76	122	42
		Mean (SD)	29.8 (10.8)	34.1 (11.0)	34.0 (10.4)
		SE	1.2	1.0	1.6
		Median	30.5	35.0	35.0
		Min, Max	3, 48	5, 48	9, 47
Month 18	Actual	n	54	113	38
		Mean (SD)	21.0 (13.4)	33.4 (12.2)	34.2 (11.5)
		SE	1.8	1.1	1.9
		Median	19.5	36.0	35.0
		Min, Max	2, 48	3, 48	4, 48
	Change from baseline	n	54	113	38
		Mean (SD)	−9.8 (7.4)	−1.2 (5.5)	−1.2 (5.9)
		SE	1.0	0.5	0.9
		Median	−9.5	0.0	0.0
		Min, Max	−23, 6	−21, 13	−18, 8

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。

Source:　HELIOS-A Study CSR2, Table 29

（6）　探索的評価項目

NIS 及び QoL（EQ-5D-5L スコア、EQ-VAS スコア）など、基礎疾患の影響を受ける評価指標である探索的評価項目でも、Month 18 にプラセボ群と比較してブトリシラン群で改善が認められた。いずれの探索的評価項目でも、ブトリシラン群ではベースラインから安定又は改善したが、プラセボ群では悪化した。

Month 18 に、心関連評価項目でもブトリシラン群で改善が認められ、Month 18 の NT-proBNP 濃度にプラセボ群と比較してブトリシラン群で改善が認められた。また、ブトリシラン群のうち評価対象となった被験者の過半数でテクネチウムの心臓への取り込みがベースラインから改善した。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する傾向がみられた。

2.7.6.3.5.2 薬力学の結果

（1） 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 2.7.6.3-19）。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 2.7.6.3-19　HELIOS-A 試験：Month 18 までの 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)	HELIOS-A 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:　HELIOS-A Study CSR2, Table 35

血清中 TTR 濃度の低下率の推移

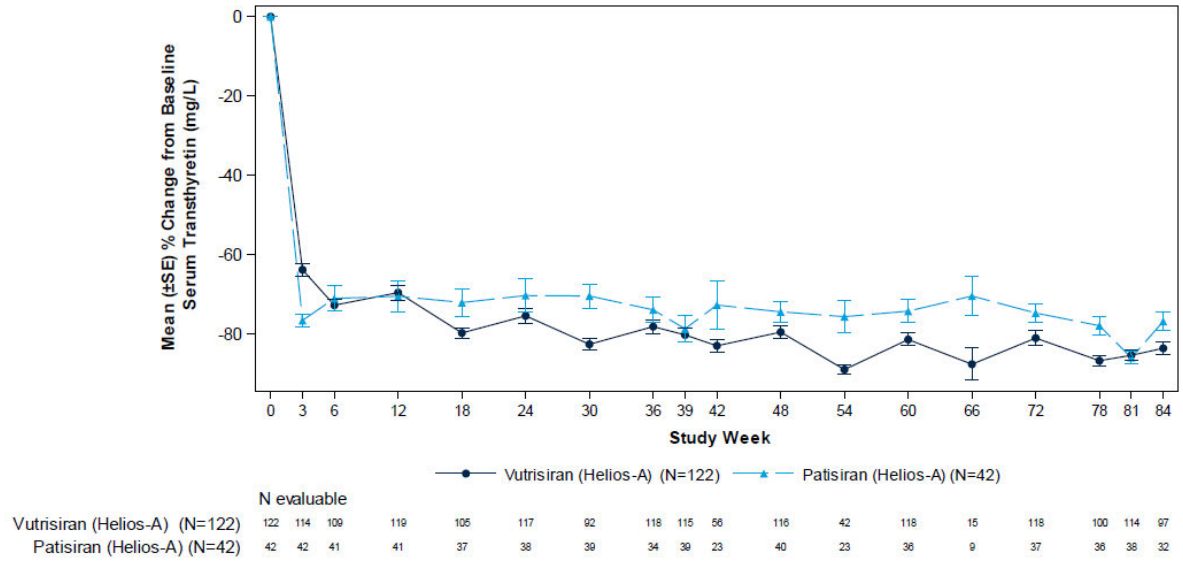
ブトリシラン投与後、TTR 濃度は速やかに低下した（図 2.7.6.3-4）。定常状態でのピーク時 TTR 濃度低下率（Week 66）、トラフ時 TTR 濃度低下率（Week 72）及び時間平均 TTR 濃度低下率（Week 60

～Week 72 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（HELIOS-A 試験 CSR2、Table 36）（いずれも中央値）。Month 18 では、Month 9 時点と比較して更なる 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（HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.2.5.16）。

パチシラン群で、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）、Month 9 時点と同程度であった（HELIOS-A 試験 CSR2、Table 36）。

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（HELIOS-A 試験 CSR2、Table 36）。

図 2.7.6.3-4　　HELIOS-A 試験：Month 18 までの TTR 濃度のベースラインからの変化率の推移（平均値 ± SE）（mITT 集団）



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

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

Source:　HELIOS-A Study CSR2, Figure 21

（2）　血清中ビタミン A 濃度

Month 18 までのビタミン A 濃度低下率（中央値）は、ブトリシラン群で 63.3%、パチシラン群で 63.4%であった（HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.2.5.18.1）。

定常状態でのピーク時及びトラフ時のビタミン A 濃度のベースラインからの低下率（中央値）は、ブトリシラン群でそれぞれ 72.5%（Week 66）及び 66.7%（Week 72）、パチシラン群でそれぞれ 70.5%（Month 18）及び 62.5%（Week 72）であった（HELIOS-A 試験 CSR2、Table 14.2.5.16）。