TABLE OF CONTENTS

略号一覧表 6
2.5 臨床に関する概括評価 8
1 製品開発の根拠 8
1.1 アコラミジスの薬理学的分類 8
1.2 トランスサイレチン型心アミロイドーシスの臨床的・病態生理学的側面 8
1.2.1 トランスサイレチン型心アミロイドーシスの病態 8
1.2.2 トランスサイレチン型心アミロイドーシスの臨床症状 8
1.2.3 トランスサイレチン型心アミロイドーシスの診断 9
1.3 トランスサイレチン型心アミロイドーシスに対する現在の治療 9
1.4 アコラミジスの開発の経緯 10
1.4.1 海外での開発の経緯 10
1.4.2 本邦での開発の経緯 10
1.4.3 本申請での臨床試験 10
1.4.4 規制当局とのやり取り 10
2 生物薬剤学に関する概括評価 13
3 臨床薬理に関する概括評価 14
3.1 吸収、分布、代謝及び排泄 14
3.2 単回投与時の血漿中 PK プロファイル 14
3.3 反復投与時の血漿中 PK プロファイル 15
3.4 母集団 PK 解析 15
3.5 内因性要因 15
3.5.1 人種の影響 15
3.5.2 性別の影響 15
3.5.3 年齢の影響 16
3.5.4 体重の影響 16
3.5.5 腎機能障害の影響 16
3.5.6 肝機能障害の影響 16
3.6 外因性要因 16
3.6.1 食事の影響 16
3.6.2 薬物相互作用 16
3.6.2.1 アコラミジスが他の薬剤に影響を及ぼす可能性 16
3.6.2.2 他の薬剤がアコラミジスに影響を及ぼす可能性 17
3.7 曝露-反応解析 17
3.7.1 有効性に関する結果 17
3.7.2 安全性に関する結果 18
3.7.3 QTc への曝露量の影響 18
4 有効性の概括評価 19
4.1 AG10-301 試験の概要 19
4.1.1 試験対象集団 19

4.1.2 有効性の評価結果 20
4.1.2.1 主要評価項目 20
4.1.2.2 主な副次評価項目 21
4.1.2.2.1 6MWT の歩行距離のベースラインから Month 30 までの変化量 21
4.1.2.2.2 KCCQ-OS のベースラインから Month 30 までの変化量 21
4.1.2.2.3 血清中 TTR 値のベースラインから Month 30 までの変化量 21
4.1.2.2.4 Month 30 までの全死因死亡 22
4.1.2.3 その他の副次評価項目 22
4.1.2.3.1 Month 30 までの固定期間での全死因死亡と心血管症状に関連する入院の累積頻度の階層的複合エンドポイント 22
4.1.2.3.2 Month 30 までの固定投与期間での全死因死亡、心血管症状に関連する入院の累積頻度、及び 6MWT のベースラインからの変化量の階層的複合エンドポイント 23
4.1.2.3.3 NT-proBNP のベースラインから Month 30 までの変化量 23
4.1.2.3.4 Month 30 までの心血管症状に関連する入院の頻度 24
4.1.2.3.5 Month 30 までの心血管関連死 24
4.1.2.3.6 PK-PD サブスタディで確立された ex vivo アッセイ（FPE 及びウェスタンブロット）を用いて測定した TTR 安定化 24
4.1.2.4 探索的評価項目 24
4.1.2.4.1 TnI のベースラインから Month 30 までの変化量 24
4.1.2.4.2 EQ-5D-5L のベースラインからの変化 25
4.1.2.5 サブグループ解析 25
4.1.2.6 その他の事後解析 25
4.1.2.6.1 NYHA 心機能分類 25
4.1.2.6.2 NAC ATTR 病期分類 26
4.1.2.6.3 心不全、機能的能力、健康状態・生活の質のベースラインからの変化 26
4.1.2.7 CMR サブスタディ 26
4.2 ALXN2060-TAC-302 試験の概要 26
4.2.1 試験対象集団 26
4.2.2 有効性の評価結果 27
4.2.2.1 主要評価項目 27
4.2.2.1.1 Month 30 までの全死因死亡 27
4.2.2.1.2 Month 30 までの心血管症状に関連する入院 27
4.2.2.2 副次評価項目 28
4.2.2.2.1 6MWT の歩行距離のベースラインから Month 18、24 及び 30 までの変化量 28
4.2.2.2.2 KCCQ-OS のベースラインから Month 18、24 及び 30 までの変化量 28
4.2.2.2.3 血清中 TTR 値（TTR 安定化の in vivo の指標）のベースラインからの変化及び ex vivo アッセイである FPE 法による TTR 安定化（%） 28
4.2.2.3 探索的評価項目 29
4.3 有効性の結論 29
5 安全性の概括評価 31

5.1 安全性の評価対象集団及び曝露状況 31
5.1.1 海外 301 試験 31
5.1.2 国内 302 試験 31
5.2 安全性の評価結果 31
5.2.1 有害事象の概要 31
5.2.1.1 海外 301 試験 31
5.2.1.2 国内 302 試験 32
5.2.2 比較的よくみられる有害事象 32
5.2.2.1 海外 301 試験 32
5.2.2.2 国内 302 試験 32
5.2.3 治験薬との関連性が否定できない有害事象 32
5.2.3.1 海外 301 試験 32
5.2.3.2 国内 302 試験 32
5.2.4 重症度別の有害事象 33
5.2.4.1 海外 301 試験 33
5.2.4.2 国内 302 試験 33
5.2.5 死亡 33
5.2.5.1 海外 301 試験 33
5.2.5.2 国内 302 試験 33
5.2.6 その他の重篤な有害事象 33
5.2.6.1 海外 301 試験 33
5.2.6.2 国内 302 試験 33
5.2.7 治験薬の投与中止に至った有害事象 34
5.2.7.1 海外 301 試験 34
5.2.7.2 国内 302 試験 34
5.3 臨床検査及びバイタルサインなど安全性に関する他の観察項目 34
5.3.1 臨床検査値の評価 34
5.3.1.1 海外 301 試験 34
5.3.1.2 国内 302 試験 34
5.3.2 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関するその他の観察項目 34
5.3.2.1 海外 301 試験 34
5.3.2.2 国内 302 試験 35
5.4 長期安全性 35
5.5 安全性に関するその他の事項 35
5.5.1 特別な患者集団及び状況下での安全性 35
5.5.1.1 内因性要因 35
5.5.1.1.1 年齢及び性別 35
5.5.1.1.2 人種 35
5.5.1.1.3 腎機能障害 35
5.5.1.1.4 肝機能障害 36
5.5.1.2 外因性要因 36

5.5.1.3 薬物相互作用 36
5.5.1.3.1 食事の影響 36
5.5.1.3.2 薬物間の相互作用 36
5.5.2 妊娠及び授乳時の使用 36
5.5.3 過量投与 36
5.5.4 薬物乱用 37
5.5.5 離脱症状及び反跳現象 37
5.6 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 37
5.7 その他の臨床試験でのアコラミジスの安全性 37
5.8 市販後の使用経験 37
5.9 安全性の結論 37
6 ベネフィットとリスクに関する結論 38
6.1 治療の背景 38
6.1.1 疾患又は症状 38
6.1.2 現行の治療 38
6.2 ベネフィット 38
6.3 リスク 40
6.4 ベネフィット・リスク評価 41
7 参考文献 42

LIST OF TABLES

Table 1: 臨床データパッケージ 11
Table 2: F-S 法による主要評価項目の階層的複合エンドポイントの解析（mITT 集団）［AG10-301］ 20
Table 3: Month 30 時点の全死因死亡の Kaplan-Meier 解析（FAS）［ALXN2060-TAC-302］ 27
Table 4: Month 30 時点の心血管症状に関連する入院（FAS）［ALXN2060-TAC-302］ 28

LIST OF FIGURES

Figure 1: 各階層的複合エンドポイントの F-S 法及び Win Ratio 解析（mITT 集団）［AG10-301］ 23

略号一覧表

略語・用語	定義（英語）	定義（日本語）
6MWT	6-Minute Walk Test	6 分間歩行試験
ACM	All-cause mortality	全死因死亡
ADME	Absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収、分布、代謝、排泄
AL	Amyloid light chain	免疫グロブリン軽鎖
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATTR-CM	Transthyretin amyloid cardiomyopathy	トランスサイレチン型心アミロイドーシス
ATTRm-CM	Mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy (referred to as ATTRv-CM)	遺伝性 ATTR-CM
ATTRv-CM	Variant transthyretin amyloid cardiomyopathy	遺伝性 ATTR-CM
ATTRwt-CM	Wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy	野生型 ATTR-CM
AUC	Area under the concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	AUC from time 0 to infinity	時間 0 から無限時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}t}$	AUC from time 0 to the time of the last observed non-zero concentration	時間 0 から濃度測定可能最終時点までの AUC
AUC_{ss}	Area under the steady-state concentration-time curve	定常状態での AUC
AUC_{tau}	AUC during a dosage interval (τ)	定常状態に達した後の一定時間（tau）内の AUC
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BID	Twice daily	1 日 2 回
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩輸出ポンプ
CEC	Clinical Events Committee	臨床イベント判定委員会
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent clearance of drug from plasma after extravascular administration	経口クリアランス
CMAD	Cardiac mechanical assist device	心臓補助装置
C_{max}	Maximum plasma concentration of the drug	最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	Maximum plasma concentration of the drug at steady state	定常状態での C_{max}
C_{min}	Minimum plasma concentration of the drug	最小血漿中濃度
$C_{min,ss}$	Minimum plasma concentration of the drug at steady state	定常状態での C_{min}
CMR	Cardiac magnetic resonance	心臓磁気共鳴
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
C-QTc	Concentration-corrected QT interval	濃度－補正 QT 間隔
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CVH	Cardiovascular-related hospitalization	心血管症状に関連する入院
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EQ-5D-5L	EuroQol 5-dimensions 5-levels Health Outcomes Assessment	－
ER	Exposure-response	曝露－反応
FAS	Full Analysis Set	－
FPE	Fluorescent probe exclusion	蛍光プローブ排除
F-S	Finkelstein-Schoenfeld	－
IC_{50}	Concentration of drug producing 50% inhibition	50%阻害濃度
$I_{max,u}$	Maximal unbound plasma concentration of the interacting drug at steady-state	定常状態での相互作用薬物の最大非結合血漿中濃度
KCCQ-OS	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score	－
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤・毒性化合物排出
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	Modified Intent-to-Treat	－
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
NAC	National Amyloidosis Centre	－
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NT-proBNP	N-terminal prohormone of brain 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	－

略語・用語	定義（英語）	定義（日本語）
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PD	Pharmacodynamics	薬力学的作用
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PT	Preferred Term	MedDRA の基本語
Q	Quartile	四分位
QoL	Quality of life	生活の質
QTc	Corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula	Fridericia 式を用いた補正 QT 間隔
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書
SD	Standard deviation	標準偏差
SMQ	Standard MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
T_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TnI	Troponin I	トロポニン I
TTR	Transthyretin	トランスサイレチン
UGT	Uridine 5'-diphosphate-glucuronosyltransferase	ウリジン 5'-ジホスホグルクロノシルトランスフェラーゼ
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
VAS	Visual analog scale	視覚的アナログ尺度
Vc/F	Apparent central volume of distribution	中央コンパートメントの見かけの分布容積
Vz/F	Apparent terminal volume of distribution	終末相の見かけの分布容積
$Vz_{,ss}/F$	Apparent terminal steady state volume of distribution	定常状態での終末相の見かけの分布容積

2.5 臨床に関する概括評価

1 製品開発の根拠

1.1 アコラミジスの薬理学的分類

アコラミジス塩酸塩（以下、アコラミジス）はトランスサイレチン（TTR）四量体の解離を強力かつ選択的に阻害する経口の低分子 TTR 安定化薬である。

アコラミジスは TTR 結合部位への特異的な結合様式を有し、疾患保護遺伝子変異体である T119M 変異での安定化作用を模倣して設計された（Miller, 2018）。変異型 TTR 及び野生型 TTR の両方に結合し、アミロイド形成の律速段階である TTR 四量体の単量体への解離を阻害する。In vitro 試験では、アコラミジスの TTR に対する結合親和性は、タファミジスを含む他の既知の TTR 安定化薬よりも高いことが示された。また、アコラミジスは天然リガンドである甲状腺ホルモンの一種のサイロキシン（T4）よりも効果的に TTR を安定化させることが報告されている（Penchala, 2013）。

上記の薬理学的作用に基づき、アコラミジスはトランスサイレチン型心アミロイドーシス（ATTR-CM）の治療薬として臨床開発が進められている。

1.2 トランスサイレチン型心アミロイドーシスの臨床的・病態生理学的側面

1.2.1 トランスサイレチン型心アミロイドーシスの病態

トランスサイレチン型アミロイドーシス（ATTR）は、多臓器系、進行性、衰弱性の致死的な希少疾患であり、TTR 四量体の不安定化や解離によって折りたたみ異常（ミスフォールド）を起こした TTR がアミロイド線維を形成し、全身の様々な臓器（主に神経及び心臓）に沈着することで機能障害を起こす（Castaño, 2020；Ruberg, 2019）。中でも、ATTR-CM では、心筋への TTR アミロイド沈着が認められ、進行性の左室及び右室不全を特徴とする浸潤性の拘束型心筋症を呈する（Gertz, 2015）。

ATTR-CM は、TTR 遺伝子に変異のある遺伝性 ATTR-CM（ATTRv-CM［旧称：ATTRm-CM］）と変異のない野生型 ATTR-CM（ATTRwt-CM）に分けられ、ATTRv-CM では変異型 TTR タンパク質を産生する TTR 遺伝子変異による構造的不安定化によって、ATTRwt-CM では加齢に伴う構造的不安定化によって、TTR 四量体が不安定な単量体に解離することで、心筋にアミロイド線維が沈着し、ATTR-CM を発症する（Hammarström, 2002；Jacobson, 1997；Quintas, 2001；Saraiva, 1995；Saraiva, 2001）。TTR 遺伝子変異としては 130 以上が同定されており、主な病原性遺伝子変異体は V122I である（Buxbaum, 2006；Quarta, 2015；Ruberg, 2012；Obi, 2022）。

1.2.2 トランスサイレチン型心アミロイドーシスの臨床症状

ATTR-CM では、心臓の間質に不溶性の TTR アミロイド線維が沈着し、正常組織に置き換わって心筋を硬化させ、心機能障害を引き起こし、最終的には心不全及び死亡に至る。多くの患者で呼吸困難、息切れ、失神、起立性低血圧症、不整脈などの心不全の症状（拘束型心疾患）及び伝導異常（心房細動）などが認められ、さらには下肢浮腫、肝腫大、腹水、及び頚静脈圧上昇等の臨床症状もみられることがある。また、心不全による頻繁な入院、不可逆的な機能的能力の喪失、健康状態及び生活の質（QoL）の悪化もみられる。そして、診断後の生存期間は約 3～5 年とされており（Grogan, 2016；Gillmore, 2018；Cheng, 2020）、その予後は不良である。

1.2.3 トランスサイレチン型心アミロイドーシスの診断

近年まで ATTR-CM は、利用可能な治療がない環境下で、その非特異的な徴候及び症状がより一般的な疾患に起因するとの誤った判断や、特異的な診断確認のために心内膜心筋生検を実施する必要があることなどから、過小診断されていた。しかし、過去 10 年間で、疾患を取り巻く状況が大きく変化している。

- 現在では、血清及び尿タンパクの生化学的検査による免疫グロブリン軽鎖（AL）アミロイドーシスに一致する単クローン性免疫グロブリン血症の除外と組み合わせた（骨放射性トレーサーを用いた）シンチグラフィを含む非侵襲的方法による診断確認が可能となった（Castano, 2016；Gillmore, 2016）。日本でも心アミロイドーシスに対するシンチグラフィの保険診療が認められ、「心アミロイドーシス診療ガイドライン」でも同様の方法で probable 診断が可能となっている（北岡, 2020）。
- 専門学会、心臓専門医及び支援組織等によって、ATTR-CM に対するより早期の疾患認識及び診断が推進されている（Fine, 2020；Garcia-Pavia, 2021a；Garcia-Pavia, 2021b；北岡, 2020；Kittleson, 2023；Maurer, 2019；Yilmaz, 2021）。特に、両側手根管症候群の既往歴などのいわゆる危険信号の認識によって、以前よりも早期の診断、治療開始が可能となった（Fosbol, 2019；Westin, 2020）。

上述のように、疾患認知度の高まり及び早期の特異的診断の進歩はみられるものの、依然として ATTR-CM が死亡、心血管症状への罹患、身体機能障害及び QoL 悪化を引き起こす心不全の重要な原因であることは十分に認識されていない。

1.3 トランスサイレチン型心アミロイドーシスに対する現在の治療

「心アミロイドーシス診療ガイドライン」（北岡, 2020）では、ATTR-CM（ATTRv-CM 及び ATTRwt-CM）の疾患修飾療法として、肝移植及びタファミジスを挙げている。ただし、肝移植の予後は TTR 遺伝子型や年齢によって異なり、その適応は非常に限定的であることからも、現在はまず薬物治療を検討することが妥当とされている。

タファミジスは ATTR-CM を適応症として日本で承認されている唯一の薬剤である。タファミジスは TTR 四量体安定化薬であり、血漿中に四量体として存在する TTR に結合して単量体への解離を抑制することで、アミロイド線維の形成や組織内への沈着を抑制する。ランダム化プラセボ対照試験の結果、タファミジスは ATTR-CM 患者の全死因死亡及び心血管症状に関連する入院の頻度を減少させ、心不全症状の進行を抑制することが示された。しかし一方、当該ランダム化比較試験では New York Heart Association（NYHA）心機能分類 III の患者で心血管症状に関連する入院に対し有効性が確認できなかったこと、治療効果（死亡率の減少）は投与 1 年半以上経過してから認められることなどの課題もあり、ガイドラインでの推奨クラスは IIa（NYHA 心機能分類 I/II）又は IIb（NYHA 心機能分類 III）である（北岡, 2020）。また、タファミジスの心血管症状に関連する入院頻度は 0.48 回/年（Maurer, 2018）と高く、心血管症状に関連する入院に対するタファミジスの治療効果が認められたのは投与 9 ヵ月後からであった（Maurer, 2018）。

このように、タファミジスによって ATTR-CM 患者での疾患抑制効果はみられるものの十分ではなく、生存割合、疾患状態、機能的能力をさらに改善させる治療薬に対するアンメットメディカルニーズが依然として存在している。

1.4 アコラミジスの開発の経緯

アコラミジスは、現在世界で Eidos Therapeutics, Inc.（以下、Eidos 社）が ATTR-CM の治療薬として開発中である。一方、本邦ではアレクシオンファーマ合同会社（以下、アレクシオン社）が Eidos 社から本邦でのアコラミジスの開発及び販売に関する独占的ライセンスを取得し、ATTR-CM の治療薬として開発している（アレクシオン社での開発コード：ALXN2060、Eidos 社での開発コード：AG10）。

1.4.1 海外での開発の経緯

アコラミジスの臨床開発としては、第 1 相試験及び第 2 相試験の結果に基づき、Eidos 社が ATTR-CM 患者を対象に海外第 3 相 AG10-301 試験（海外 301 試験）を 2019 年 4 月から開始した。当該試験は Part A（Month 12）及び Part B（Part A を含む Month 30）から構成され、すべての患者が Part A を完了した時点で Part A を評価する解析が実施された。その結果、Part A の安全性は良好であったが、有効性では一部の評価項目で改善がみられたものの、主要評価項目の達成までには至らなかったことから、独立データモニタリング委員会の非盲検データレビューに基づく試験継続の勧告を受けて本試験は Part B（Month 30）まで継続することとなった。すべての患者が Part B（Month 30）を完了した時点で主解析を実施した結果、アコラミジスの良好な有効性及び安全性が示されたことから、Eidos 社は米国で 2023 年 12 月 5 日に、欧州で 2024 年 1 月 [redacted] 日に、新薬承認申請を行った。

なお、米国でアコラミジスは 2018 年 10 月 2 日に ATTR の治療薬として希少疾病用医薬品に指定されている。

1.4.2 本邦での開発の経緯

海外での開発状況を踏まえ、本邦でも ATTR-CM に対するアコラミジスの開発を進めることとし、日本人 ATTR-CM 患者を対象に国内第 3 相 ALXN2060-TAC-302 試験（国内 302 試験）を 2020 年 11 月から開始した。その結果、日本人 ATTR-CM 患者でのアコラミジスの良好な有効性及び安全性が示された。したがって、海外 301 試験及び国内 302 試験を主要な試験と位置付けて本邦でも製造販売承認申請を行うこととした。

1.4.3 本申請での臨床試験

本申請での臨床データパッケージを Table 1 に示す。

本申請でのアコラミジスの臨床試験には完了済又は実施中の 10 試験が含まれ、その内訳は健康被験者対象の第 1 相試験 7 試験、ATTR-CM 患者対象の第 2 相試験 1 試験、ATTR-CM 患者対象の第 3 相試験 2 試験である。

アコラミジスの ATTR-CM 患者に対する有効性は、ATTR-CM 患者を対象とした海外 301 試験及び国内 302 試験を主要な試験と位置付け、評価した。

また、アコラミジスの安全性は、上記の海外 301 試験及び国内 302 試験に加え、ATTR-CM 患者を対象とした海外第 2 相 AG10-201 試験（海外 201 試験）及び健康被験者を対象とした第 1 相試験 7 試験を用いて評価した。

1.4.4 規制当局とのやり取り

本申請に関連する本邦の規制当局とのやり取りは M1.5 項に記載した。

Table 1: 臨床データパッケージ

評価/参考	試験番号（実施地域）	試験標題	用法・用量	登録者数（健康被験者又は ATTR-CM 患者）			実施状況
				アコラミジス塩酸塩	プラセボ	合計	
第 1 相試験							
評価	AG10-001（海外）	健康被験者を対象に AG10 の安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する第 1 相、ランダム化、プラセボ対照、単回及び反復投与用量漸増試験	単回投与：アコラミジス塩酸塩 50, 150, 300, 800 mg 又はプラセボ 反復投与：アコラミジス塩酸塩 100, 300, 800 mg q12h 又はプラセボを 12 日間	単回：24 反復：18	単回：8 反復：6	56	完了済
評価	AG10-003（海外）	健康被験者を対象に空腹時に AG10 の異なる 2 製剤の生物学的同等性を評価する第 1 相、オープンラベル、単回投与、2 期クロスオーバー試験	アコラミジス塩酸塩 2 × 200 mg 又は 1 × 400 mg を第 1 期に単回投与後、10 日間以上のウォッシュアウト期間を設け、第 2 期に他方の用法・用量にクロスオーバー	24	－	24	完了済
評価	AG10-004（海外）	日本人及び外国人健康成人を対象に AG10 の安全性、忍容性及び PK を評価する第 1 相、ランダム化、オープンラベル、2 期クロスオーバー、単回投与試験	アコラミジス塩酸塩 400 又は 800 mg を第 1 期に単回投与後、7 日間のウォッシュアウト期間を設け、第 2 期に他方の用量にクロスオーバー	日本人：9 外国人：10	-	19	完了済
評価	AG10-005（海外）	健康被験者を対象に治療用量を超える AG10 の安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する第 1 相、ランダム化、プラセボ対照、単回漸増投与試験	アコラミジス塩酸塩 1200、1600 及び 2000 mg 又はプラセボの単回投与	18	9	27	完了済
参考	AG10-007（海外）	健康成人男性被験者を対象に経口[^{14}C]-アコラミジスの吸収、代謝、排泄及びマスバランスを評価する第 1 相、オープンラベル試験	[^{14}C]-アコラミジス塩酸塩 800 mg（450 µCi）の単回経口投与	6	－	6	完了済
参考	AG10-008（海外）	健康成人被験者を対象にアデホビル及びオセルタミビルカルボン酸の PK に対するアコラミジスの影響を評価する第 1 相、オープンラベル、2 パート、2 期試験	Part 1： 第 1 期の Day 1 にアデホビル 10 mg を単回投与 第 2 期の Day 1～8 にアコラミジス塩酸塩 800 mg q12h を 8 日間反復投与、Day 7 にアデホビル 10 mg を併用投与 Part 2： 第 1 期の Day 1 にオセルタミビル 75 mg を単回投与 第 2 期の Day 1～9 にアコラミジス塩酸塩 800 mg q12h を 9 日間反復投与、Day 7 にオセルタミビル 75 mg を併用投与	Part 1：14 Part 2：18	－	32	完了済
評価	ALXN2060-HV-101（海外）	健康被験者を対象にアコラミジス単回投与時の PK に対する食事の影響を評価する第 1 相、ランダム化、オープンラベル、2 期、2 順序、2 方向クロスオーバー試験	空腹時又は食後にアコラミジス塩酸塩 800 mg を単回投与	18	－	18	完了済
第 2 相試験							
評価	AG10-201（海外）	症候性 ATTR-CM 患者を対象に AG10 の安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する第 2 相、ランダム化、プラセボ対照、用量設定試験	アコラミジス塩酸塩 400 mg BID、800 mg BID 又はプラセボを 28 日間	32	17	49	完了済

評価/参考	試験番号（実施地域）	試験標題	用法・用量	登録者数（健康被験者又は ATTR-CM 患者）			実施状況
				アコラミジス塩酸塩	プラセボ	合計	
第 3 相試験							
評価	AG10-301（海外）	症候性 ATTR-CM 患者を対象に AG10 の有効性及び安全性を評価する第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験	アコラミジス塩酸塩 800 mg BID 又はプラセボ	421	211	632	完了済
評価	ALXN2060-TAC-302（日本）	日本人の症候性 ATTR-CM 患者を対象に ALXN2060 を投与したときの有効性、安全性、PK 及び PD を評価する多施設共同、非盲検第 3 相試験	アコラミジス塩酸塩 800 mg BID	25	－	25	実施中 [a]

[a] 主要評価期である Month 30 までの治療期は完了しており、継続投与期が継続中である。

略語：ATTR-CM = トランスサイレチン型心アミロイドーシス；BID = 1 日 2 回；PD = 薬力学的作用；PK = 薬物動態；q12h = 12 時間間隔

アコラミジス塩酸塩 800 mg はアコラミジス 712 mg に相当する。

2　生物薬剤学に関する概括評価

臨床試験で使用されたアコラミジス塩酸塩のすべての製剤及びロットは、in vitro での溶出性が一貫していた。

ヒト血漿中及び尿中のアコラミジスとその主代謝物であるアシルグルクロニド（アコラミジス-AG）の濃度測定で用いた分析法は、高感度で、選択性が高く、正確であり、再現性が高かった。サンプル処理中及び長期保存中の分析対象物の安定性が確認された。

AG10-008 試験のヒト血漿中のアデホビル及びオセルタミビルの濃度測定で用いた分析法は、高感度で、選択性が高く、正確であり、再現性が高かった。サンプル処理中及び長期保存中の分析対象物の安定性が確認された。

アコラミジスの曝露量は、第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験（AG10-301 試験）で使用された製剤間で同程度であり、また、食後投与と空腹時投与との間でも同程度であった。

アコラミジスは食事の有無にかかわらず服用可能である。アコラミジス塩酸塩 300 mg（AG10-001 試験）又は 800 mg（ALXN2060-HV-101 試験）を単回投与したとき、食事によりアコラミジスの最高血漿中濃度（C_{max}）は低下し、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は遅延したが、総吸収量（血漿中濃度時間曲線下面積［AUC］）は食事の影響を受けなかった。C_{max} の低下は、臨床的に重要ではないと考えられた。

3 臨床薬理に関する概括評価

3.1 吸収、分布、代謝及び排泄

ヒトでは、アコラミジス塩酸塩を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ（BA）を評価していない。マウス、ラット、イヌ及びサルに経口投与したときの絶対的 BA は、それぞれ 30.5%、59.7%、39.5%及び 49.4%であった。アコラミジス塩酸塩をヒトに経口投与したとき、アコラミジスは速やかに吸収され、血漿中アコラミジス濃度はおおむね 1 時間以内に C_{max} を示した。アコラミジス塩酸塩 50～800 mg の単回経口投与後及び 100～800 mg 1 日 2 回（BID）の初回及び反復経口投与後、血漿中アコラミジス濃度の上昇が認められた。曝露の飽和は、アコラミジス塩酸塩 800～1200 mg の用量で認められた。アコラミジス塩酸塩の全体的な吸収の程度は食事の摂取に影響されなかったことから、アコラミジス塩酸塩は食事の有無にかかわらず服用可能であることが示された。

ヒト血漿中でのアコラミジスの in vitro タンパク結合率は、10 µM で 96.5%、50 µM で 96.3%であった。アコラミジスは in vitro でヒト赤血球に対する親和性が低く、濃度依存的な血液移行は認められなかった。ヒト吸収、分布、代謝、排泄（ADME）試験で、投与後 24 時間までの血液中総放射能濃度／血漿中総放射能濃度は 0.49～0.52 であり、[^{14}C]-アコラミジス由来成分は全血の細胞画分へほとんど又はまったく移行しないことが示唆された。健康成人被験者にアコラミジス塩酸塩を 800 mg BID で反復経口投与したときの定常状態での終末相の見かけの分布容積（$V_{z,ss}/F$）の平均値は 654 L であった。健康成人被験者に[^{14}C]-アコラミジス塩酸塩 800 mg（約 450 µCi）を単回投与したときの血漿中のアコラミジスの終末相の見かけの分布容積（V_z/F）の平均値は 230.7 L であった。

ラット、イヌ、サル及びヒトの肝細胞を用いた in vitro 代謝物プロファイリングでは、アコラミジス-AG が主要な代謝物であることが示された。ヒト特有の代謝物は認められなかった。半定量的なデータから、ラット、イヌ、サル及びヒトで、アコラミジス-AG は、それぞれ総薬物関連成分の約 15.3%、24.2%、65.3%及び 72.5%を占めていた。他のマイナーな代謝経路は、1）一酸化による M308/1-3、一酸化とグルクロン酸抱合による M484/1-3、2）タウリン抱合による M399/1 及び 3）グリシン抱合のよる M349/1 の生成であった。ヒトでのアコラミジスの代謝は、ヒト ADME 試験で検討した。アコラミジスは主にグルクロン酸抱合を受け、アコラミジス-AG が主な代謝物であり、血漿中アコラミジス-AG の AUC は血漿中総放射能の AUC の 7.6%を占めた。しかしながら、蛍光偏光法及びイムノブロッティング法で測定したアコラミジス-AG の薬理活性は、アコラミジスの 3 分の 1 と低く、全体の薬理活性にほとんど寄与しないことが示された。血漿中の他の代謝物は、いずれも血漿中総放射能の 6%未満であった。

健康成人被験者に[^{14}C]-アコラミジス塩酸塩 800 mg（約 450 µCi）を単回投与したとき、投与量の約 34%が糞便中に（ほとんどがアコラミジスとして）回収され、投与量の約 68%が尿中に回収された。尿中に排泄されたアコラミジス及びアコラミジス-AG の平均累積排泄量は、それぞれ投与量の 7.9%及び 30.8%であった。

3.2 単回投与時の血漿中 PK プロファイル

アコラミジス塩酸塩を単回経口投与したとき、アコラミジスは速やかに吸収され、T_{max} の中央値は用量に依存せず 0.8～1 時間であった。

アコラミジス塩酸塩を空腹時に 2000 mg まで単回経口投与したとき、時間 0 から濃度測定可能最終時点までの AUC（AUC_{0-t}）、時間 0 から無限時間までの AUC（AUC_{0-inf}）及び C_{max} は、いず

れも用量比を下回って増加し、800～1200 mg の用量で頭打ち傾向がみられた。

アコラミジス塩酸塩 800 mg を食後（高脂肪・高カロリー食）又は空腹時に単回経口投与したときの AUC は同程度であった。食後投与では、空腹時投与に比べ C_{max} の低下及び T_{max} の遅延が認められた。C_{max} の低下は臨床的に重要ではないと考えられ、アコラミジス塩酸塩の投与は食事の有無に影響されないことを支持するものであった。

3.3 反復投与時の血漿中 PK プロファイル

アコラミジス塩酸塩を 100、300 及び 800 mg BID で 12 日間反復経口投与したとき、いずれの用量でも同様の薬物動態（PK）プロファイルを示した。Day 12（定常状態）の $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は、いずれも用量比を下回って増加した。個体間変動は小さく、アコラミジス塩酸塩を 800 mg BID で 12 日間反復経口投与したとき、定常状態に達した後の一定時間（tau）内の AUC（AUC_{tau}）の幾何%CV は 21.2%であった。

ヘルマート対比に基づくと、血漿中アコラミジス濃度は Day 10 には定常状態に達していた。反復経口投与したときの定常状態での C_{max} 及び Day 1 の C_{max} より求めた平均累積係数は 1.3～1.6 であった。

3.4 母集団 PK 解析

アコラミジスの PK は、逐次的な 0 次吸収及び 1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルによって適切に記述され、経口投与時の相対的 BA は用量とともに減少し、アコラミジスの曝露量は用量比を下回って増加した。また、食事の摂取は、アコラミジスの AUC に影響を与えることなく、吸収時間を延長し吸収速度を低下させた。

検討した共変量のうち、経口クリアランス（CL/F）及び中央コンパートメントの見かけの分布容積（Vc/F）には健康状態（患者又は健康成人）並びに CL/F にはベースラインのクレアチニンクリアランス及び民族がそれぞれ最終母集団 PK モデルに含まれた。患者の年齢、性別、体重、腎機能及び利尿薬の使用は、アコラミジスの PK に影響を及ぼさなかった。典型的な白人、日本人及びその他の民族の患者の CL/F は 2.60 L/hr、2.31 L/hr 及び 2.12 L/hr、Vc/F は 5.52 L と推定された。健康成人の CL/F 推定値は患者と比較して 41.41%低く、日本人及びその他の民族（黒人含む）の CL/F 推定値は白人と比較してそれぞれ 11.0%及び 18.4%低かった。白人と比較して日本人及びその他の民族で CL/F 推定値が低いことは、定常状態の曝露量がそれぞれ 12.4%及び 22.5%高いことを意味するが、臨床的に意義のある変動ではないと考えられた。また、健康成人の Vc/F 推定値は患者と比較して 145%大きく（2.45 倍）、健康成人の C_{max} は低値を示したが、AUC には影響を及ぼさなかった。

3.5 内因性要因

3.5.1 人種の影響

アコラミジスの PK には、日本人と外国人との間で臨床上問題となる差は認められなかった。

3.5.2 性別の影響

アコラミジスの PK には、臨床上問題となる性別の影響は認められなかった。

3.5.3 年齢の影響

アコラミジスの PK には、臨床上問題となる年齢の影響は認められなかった。

3.5.4 体重の影響

アコラミジスの PK には、臨床上問題となる体重の影響は認められなかった。

3.5.5 腎機能障害の影響

アコラミジスの PK には、臨床的上問題となる腎機能の影響は認められなかった。

3.5.6 肝機能障害の影響

肝機能障害がアコラミジスの PK に及ぼす影響を明らかにするための臨床試験は実施されていない。

3.6 外因性要因

3.6.1 食事の影響

アコラミジス塩酸塩の全体的な吸収の程度は食事の影響を受けず、アコラミジス塩酸塩は食事の有無にかかわらず服用可能である。

3.6.2 薬物相互作用

3.6.2.1 アコラミジスが他の薬剤に影響を及ぼす可能性

アコラミジスはいずれのチトクローム P450（CYP）分子種に対しても有意に阻害せず、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 に対する 50%阻害濃度（IC_{50}）は 150 μM 超、CYP3A4/5 に対する IC_{50} は 1100 μM 超であった。ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）存在下で 30 分間プレインキュベーションした結果、アコラミジスは CYP2C8 及び CYP2C9 に対してわずかに時間依存的阻害作用を示したが、IC_{50} 値はそれぞれ 76 及び 100 μM と高かった。いくつかの例外を除いて、150 μM までの濃度のアコラミジスで処理した場合、メッセンジャーRNA（mRNA）の発現量によって評価した CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導は、ほとんど又は全く認められなかった。これらの結果から、アコラミジスは CYP を介した臨床上問題となる薬物相互作用（DDI）を引き起こす可能性は低いと考えられる。

アコラミジスはヒト肝ミクロソーム及び組換えウリジン 5’-ジホスホグルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）1A9 を用いた検討により UGT1A9 を直接的に阻害した（IC_{50} はそれぞれ 150 μM 及び 40 μM）。UGT1A1 及び UGT2B7 に対する阻害作用は弱かった（ヒト肝ミクロソームでの IC_{50} は 200 μM 超、組換え UGT での IC_{50} は 150 μM 超）。以上の結果から、アコラミジスは UGT を介した臨床上問題となる DDI を引き起こす可能性は低いと考えられる。

ヒト有機カチオントランスポーター（OCT）1、OCT2、有機アニオントランスポーターポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、多剤・毒性化合物排出（MATE）2-K、胆汁酸塩輸出ポンプ（BSEP）、乳癌耐性タンパク質（BCRP）及び P 糖タンパク（P-gp）を介した輸送に対してアコラミジス（30 μM）による in vitro での阻害作用は認められなかった。一方、有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3 及び MATE1 を介した輸送を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 1.39、1.26 及び 178 μM であった。定常状態での相互作用薬物の最大非結合血漿中濃度（$I_{max,u}$）/IC_{50} 値から、ATTR-CM 患者で最も一般的な併用薬であるループ利尿薬（フロセミドなど）のような OAT1/OAT3 基質との DDI の可

能性が考えられたため、健康成人被験者を対象とした臨床 DDI 試験を実施し、OAT1 及び OAT3 の基質、それぞれアデホビル及びオセルタミビル（活性代謝物：オセルタミビルカルボン酸塩）に対するアコラミジス塩酸塩（800 mg BID）の阻害作用を評価した。アコラミジス塩酸塩と併用投与したときのアデホビルの AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何最小二乗平均は、単独投与に比べていずれも約 19%高かったが、C_{max} は同程度であった。アコラミジス塩酸塩と併用投与したときのオセルタミビルカルボン酸塩の AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} は、いずれも単独投与と同程度であった。アコラミジスの OAT1 に対する阻害作用はわずかであり、OAT3 に対する阻害作用は認められなかったことから、アコラミジスが OAT1/OAT3 を介した臨床上問題となる DDI を引き起こす可能性は低いと考えられる。

3.6.2.2　他の薬剤がアコラミジスに影響を及ぼす可能性

アコラミジスは CYP によってほとんど代謝されなかった。アコラミジス-AG の in vitro での生成には主に UGT1A9 が関与し、UGT2B7 及び UGT1A1 も寄与していることが示された。In vivo のヒトで、本薬の消失全体に占める UGT2B7、UGT1A9 及び UGT1A1 の寄与する割合を推定したところ、それぞれ 16.3%、8.67%及び 4.10%と推定され、いずれの値も 25%未満であった。したがって、アコラミジスが代謝酵素を介した臨床上問題となる DDI を受ける可能性は低いと考えられる。

アコラミジスは in vitro で OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、P-gp 及び BSEP の基質ではなく、OAT1 及び BCRP の基質であることが示唆された。しかし、アコラミジスの尿中排泄率は低く、アコラミジスが OAT1 を介した臨床上問題となる DDI を受ける可能性は低いと考えられる。また、アコラミジスの BCRP に対する親和性は低く（Km 値は 100 μM 超）、アコラミジスが BCRP を介した臨床上問題となる DDI を受ける可能性は低いと考えられる。

3.7　曝露-反応解析

アコラミジスの最終母集団 PK モデルを用いた事後ベイズ推定により、定常状態の曝露量指標（定常状態での C_{max}［$C_{max,ss}$］、定常状態での C_{min}［$C_{min,ss}$］及び定常状態での AUC［AUC_{ss}］）を求め、各評価項目との曝露 - 反応（ER）解析を実施した。

3.7.1　有効性に関する結果

ER 解析より、アコラミジスへの曝露の結果として、血清 TTR 値が増加し、有効的かつ保護的な効果を示すことが示唆され、$C_{max.ss}$ が 1000 ng/mL 増加するごとに、以下のことが予測された。

- Month 30 の血清 TTR 値のベースラインからの変化率が 1.67%増加する。
- 心血管疾患による入院に関するポアソンモデルでは、心血管疾患による入院の想定件数が 2.5%減少する。
- Month 30 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）のベースラインからの変化率が 6.6%減少する。
- 全死因死亡率のロジスティックモデルでは、死亡のオッズが 4.3%減少する。

アコラミジスの曝露量と血清 TTR 値（Day 28 及び Month 30 のベースラインからの変化率）とに正の相関がみられ、Day 28 の血清 TTR 値が 5 mg/dL 増加するごとに、以下のことが予測された。

- Month 30 の 6 分間歩行試験（6MWT）の歩行距離のベースラインからの変化量が 8.2 m 増加する。
- 全死因死亡率の Cox 比例ハザードモデルでは、死亡の相対リスクが 25.5%減少する。

- 全死因死亡率のロジスティックモデルでは、死亡のオッズが 29.8%減少する。

3.7.2 安全性に関する結果

アコラミジスの曝露量と特定の重篤な有害事象の発現確率を ER モデルで評価するためには重篤な有害事象の発現数が少なく、安全性に関する ER 解析は実施しなかった。

3.7.3 QTc への曝露量の影響

AG10-001 試験及び AG10-005 試験の統合データを用いて濃度-補正 QT 間隔（C-QTc）解析を実施した。アコラミジス塩酸塩を 2000 mg まで単回経口投与したとき、アコラミジスは心拍数、リズム及び心伝導（PR 及び QRS 間隔）に臨床上問題となる影響を及ぼさなかった。時点ごとの解析では、アコラミジスは心室再分極（Fridericia 式を用いた補正 QT 間隔［QT_cF］）に影響を及ぼさなかった。アコラミジス及びアコラミジス-AG の血漿中濃度と $\Delta\Delta QT_cF$ との間に負の関係が示され、これは AG10-001 試験及び AG10-005 試験の個々の試験結果と同様であった。QT_cF が 10 msec を超えるような影響は、血漿中アコラミジス濃度が約 27500 ng/mL（血漿中アコラミジス-AG 濃度は約 17500 ng/mL）まで認められず、これは臨床で高用量投与したときの曝露量閾値（12300 ng/mL）の約 2.2 倍であった。

4 有効性の概括評価

本申請では、海外 301 試験及び国内 302 試験を ATTR-CM 患者に対するアコラミジスの有効性を評価した主要な試験と位置付けた。

4.1 AG10-301 試験の概要

海外 301 試験のデザインの概要は M2.7.3-1.1.1 項に記載した。

本試験は Part A（Month 12）及び Part B（Part A を含む Month 30）で構成されており、まず全患者が Part A を完了した時点で Part A を評価する解析を実施した。その結果、Part A の安全性は良好であったが、有効性の主要評価項目である 6MWT の変化の達成までには至らなかったことから（5.3.5.1.2 項 AG10-301 Appendix 16.1.15 Part A Synoptic CSR）、本試験は独立データモニタリング委員会の非盲検データレビューに基づく試験継続の勧告を受け Part B（Month 30）まで継続することとなった。

本項では Part B（Month 30）の主解析結果の概略を示す。なお、試験期間をとおして投与割付けに対する盲検性を維持するため、試験の実施及び結果の開示に関する手順を正式に決定し、Data Access Management Plan は Part A の盲検解除前に最終化した。また、Part B の解析チームは、Part A の非盲検下の解析には関与しなかった。

4.1.1 試験対象集団

海外 301 試験には ATTR-CM 患者 632 名が 2：1 の比でランダム割付けされ（アコラミジス群 421 名、プラセボ群 211 名）、全員に治験薬が投与された。有効性の主解析対象集団である modified Intent-to-Treat（mITT）集団には 611 名（アコラミジス群 409 名、プラセボ群 202 名）が含まれた（M2.7.3-2.1.1 項）。

mITT 集団全体でランダム割付け時の年齢の平均値（標準偏差［SD］）は 77.20（6.560）歳、性別は男性が 90.8%であった。また、白人が 87.9%であった。アコラミジス群とプラセボ群で人口統計学的特性に大きな違いは認められなかった。

また、ベースラインの疾患特性として、mITT 集団全体で ATTR-CM の診断からの期間の平均値（SD）は 1.20（1.205）年、NYHA 心機能分類は I が 11.1%、II が 72.7%、III が 16.2%であった。ランダム割付け因子である ATTR-CM の遺伝子型は ATTRm-CM が 9.7%、ATTRwt-CM が 90.3%であった。NT-proBNP は 3000 pg/mL 以下が 65.6%、3000 pg/mL 超が 34.4%、推算糸球体濾過量（eGFR）は 45 mL/min/1.73m^2 以上が 84.6%、45 mL/min/1.73m^2 未満が 15.4%であった。本試験の患者集団は、試験実施当時の一般的な ATTR-CM 患者集団と同様な疾患特性を有していた（Ioannou, 2022）。診断の臨床的根拠としては、mITT 集団全体のほとんどが非侵襲的方法のみによる診断であり（75.9%）、心筋生検のみが 18.8%、心筋生検及び非侵襲的方法の両方が 5.2%であった。アコラミジス群とプラセボ群との間で、ベースラインの疾患特性に大きな違いは認められなかった（M2.7.3-2.1.3 項）。

さらに、安全性解析対象集団 632 名（アコラミジス群 421 名、プラセボ群 211 名）で前治療としてタファミジスが投与されていた患者はアコラミジス群で 1.4%、プラセボ群で 1.9%、タファミジスメグルミンが投与されていた患者はアコラミジス群で 0.7%、プラセボ群で 0%であった。また、mITT 集団で試験開始後にタファミジス（タファミジス又はタファミジスメグルミン）を使用した患者の割合はアコラミジス群で 14.9%、プラセボ群で 22.8%であり、プラセボ群で高かった（M2.7.3-2.1.4 項）。

4.1.2 有効性の評価結果

4.1.2.1 主要評価項目

海外 301 試験の Part B での有効性の主要評価項目は「Month 30 までの固定投与期間での全死因死亡割合、心血管症状に関連する入院の累積頻度、NT-proBNP のベースラインからの変化量、及び 6MWT のベースラインからの変化量による階層的複合エンドポイント」であった（主要評価項目変更の経緯は M2.7.3-1.1.4 項参照）。mITT 集団での Finkelstein-Schoenfeld（F-S）法（Finkelstein, 1999；M2.7.3-1.1.6 項）を用いた「Month 30 までの固定投与期間での全死因死亡割合、心血管症状に関連する入院の累積頻度、NT-proBNP のベースラインからの変化量、及び 6MWT のベースラインからの変化量による階層的複合エンドポイント」の結果を Table 2 に示す。

F-S 法を用いた 4 構成要素の階層的複合エンドポイントでアコラミジス群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な治療効果が認められ（$p < 0.0001$）、主要評価項目は達成された。主解析の Win Ratio は 1.772［96%信頼区間：1.402～2.240］であり、アコラミジス群ではプラセボ群と比較して治療効果を得られる可能性が 77.2%高いことが示された。F-S 法に基づく解析では、4 構成要素によるすべての患者間比較のうち、最初の 2 構成要素である全死因死亡及び心血管症状に関連する入院の比較によって約 55%で勝敗が決定した（Win Ratio で 58%）（M2.7.3-2.1.5.2.1 項）。

また、主要評価項目の感度分析（NT-proBNP の閾値及び欠測データが結果の解釈に及ぼす影響を評価）及び補足的解析（タファミジスの併用投与の影響を評価）の結果は主解析結果と一貫していた（$p < 0.0001$）（M2.7.3-2.1.5.2.1.1 項、M2.7.3-2.1.5.2.1.2 項）。

Table 2: F-S 法による主要評価項目の階層的複合エンドポイントの解析（mITT 集団）［AG10-301］

	アコラミジス群 (N = 409)	プラセボ群 (N = 202)
Month 30 時点での全死因死亡患者数 [a]	79 (19.3%)	52 (25.7%)
Month 30 時点で全死因死亡イベントを発現していない患者での心血管症状に関連する入院の平均回数（/年）[b]		
n	330	150
平均値 (SD)	0.132 (0.3257)	0.293 (0.5751)
中央値 (Q1, Q3)	0.000 (0.000, 0.000)	0.000 (0.000, 0.404)
最小値、最大値	0.00, 2.03	0.00, 2.95
F-S 法による検定の詳細 [c]		
全死因死亡の対比較後の「Tie」の割合	71.9%	
心血管症状に関連する入院の対比較後の「Tie」の割合	44.9%	
（全死因死亡及び心血管症状に関連する入院の対比較によって勝敗がついた割合）	（55.1%）	
NT-proBNP のベースラインからの変化量 [d] の対比較後の「Tie」の割合	14.7%	
6MWT のベースラインからの変化量の対比較後の「Tie」の割合	0.4%	
検定統計量	5.015	
F-S 法による p 値	< 0.0001	

注：ATTRv-CM 内の特定の層では患者数が 5 名以下であった。したがって、ATTRv-CM 内のすべての層を併合し、計 5 つの層とした。
Month 30 時点の全死因死亡及び心血管症状に関連する入院の有効性解析の目的では、最長 907 日間と定義した。

[a] Month 30 時点で全死因死亡イベントが認められた患者。全死因死亡イベントには、死亡、心臓移植又は CMAD が含まれる。

[b] 心血管症状に関連する入院には、CEC が判定した心血管症状に関連する入院及び臨床的に注目すべき事象が含まれる。心血管症状に関連する入院頻度の評価期間 = [(最終投与日+30 日) 又は (Day 907) 又は (死亡した患者では死亡日) のいずれか早い方 – ランダム割付け日 +1]

[c] Month 30 までの固定投与期間での全死因死亡割合、心血管症状に関連する入院の累積頻度、NT-proBNP のベースラインからの変化量及び 6MWT のベースラインからの変化量の階層的複合エンドポイントの F-S 法による検定。統計解析計画書に規定されたランダム化層別割付け因子によって規定された各層内で対比較を実施する。

[d] ペア間の差が 500 ng/L 以上である必要があり、そうでない場合は、「Tie」のまま次の構成要素に進む。
略語：6MWT = 6 分間歩行試験；ATTRv-CM = 遺伝性トランスサイレチン型心アミロイドーシス；CEC = 臨床イベント判定委員会；CMAD = 心臓補助装置；F-S = Finkelstein-Schoenfeld；mITT = modified Intent-to-Treat；NT-proBNP = 脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント；SD = 標準偏差；Q = 四分位
Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.1b

4.1.2.2 主な副次評価項目

4.1.2.2.1 6MWT の歩行距離のベースラインから Month 30 までの変化量

mITT 集団での 6MWT の歩行距離のベースラインからの変化量に対するアコラミジス群の治療効果は Month 18 から認められ、その後 Month 30 までプラセボ群との差は増大した。

Month 30 時点での 6MWT の歩行距離の実測値の平均値はアコラミジス群で約 366 m、プラセボ群で約 322 m であり、ベースラインからの実測値の平均変化量（変化率）はアコラミジス群で約 -23 m（-5.7%）、プラセボ群で約-50 m（-14.3%）であった。ベースラインからの変化量の最小二乗平均の群間差は約 40 m であり、アコラミジス群では Month 30 時点の 6MWT の歩行距離に対する統計学的に有意（$p < 0.0001$）かつ臨床的に意義のある治療効果が認められた。

また、タファミジス併用投与の潜在的影響を検討した補足的解析の結果も、主解析結果と一致しており、タファミジス併用投与の潜在的影響の調整後でも 6MWT に対するアコラミジス群の有意に良好な治療効果が依然として認められた（M2.7.3-2.1.5.2.2.1 項）。

4.1.2.2.2 KCCQ-OS のベースラインから Month 30 までの変化量

mITT 集団での Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score（KCCQ-OS）のベースラインからの変化量に対するアコラミジス群の治療効果は投与開始早期（Month 3 頃）から認められ、Month 30 までプラセボ群との差は増大した。

Month 30 時点の KCCQ-OS（実測値）の平均値はアコラミジス群で約 71 ポイント、プラセボ群で約 64 ポイントであり、ベースラインからの平均変化量（変化率）はアコラミジス群で約-3.1 ポイント（-3.0%）、プラセボ群で約-10.8 ポイント（-14.0%）であった。ベースラインからの変化量の最小二乗平均の群間差は約 10 ポイントであり、アコラミジス群では Month 30 時点で KCCQ-OS の統計学的に有意（$p < 0.0001$）かつ臨床的に意義のある治療効果が認められた。

Month 30 時点で KCCQ-OS 及び KCCQ の各ドメインスコアのすべての領域でも、プラセボ群と比較してアコラミジス群で数値的な改善が認められた。

また、タファミジス併用投与の潜在的影響を検討した補足的解析の結果も主解析結果と一致しており、タファミジス併用投与の潜在的影響の調整後でも KCCQ-OS に対するアコラミジス群の有意に良好な治療効果が依然として認められた（M2.7.3-2.1.5.2.2.2 項）。

4.1.2.2.3 血清中 TTR 値のベースラインから Month 30 までの変化量

mITT 集団での TTR 値のベースラインからの変化に対するアコラミジス群の治療効果は投与開始早期（初回評価の Day 28）から認められ、Month 30 まで試験期間をとおしてアコラミジス群での TTR 値の増加は維持された。プラセボ群では TTR 値の増加は認められなかった。アコラミジス群では Month 30 時点で TTR 値の統計学的に有意（$p < 0.0001$）な増加が認められた。

なお、アコラミジス群では遺伝子型（ATTRv-CM 又は ATTRwt-CM）にかかわらず、初回評価の Day 28 から Month 30 までプラセボ群と比較して臨床的に意義のある TTR 値の増加が認められた。

また、タファミジス併用投与の潜在的影響を検討した補足的解析の結果も主解析結果と一致していた。Month 30 時点で認められた TTR の変化量の平均値（変化率）は、アコラミジス単独投与群、アコラミジス＋タファミジス併用投与群、及びプラセボ＋タファミジス併用投与群でそれぞれ 9.07（41.99%）、8.92（42.15%）、及び 6.37 mg/dL（41.03%）であった。これらの結果から、アコラミジス単独投与では、プラセボとタファミジスの併用投与よりも血清 TTR 値のベースラインからの平均変化量が 42%大きくなること、また、アコラミジスとタファミジスを併用投与しても血清 TTR 値は増加しないことが示された（M2.7.3-2.1.5.2.2.3 項）。

4.1.2.2.4 Month 30 までの全死因死亡

mITT 集団での全死因死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は、アコラミジス群とプラセボ群との間で Month 19 以降から分離し、その後 Month 30 まで両群間の差は増大した。

Month 30 時点の全死因死亡割合はアコラミジス群で 19.3%、プラセボ群で 25.7%（すなわち、生存割合はアコラミジス群で約 81%、プラセボ群で約 74%）であり、アコラミジス群での死亡リスクはプラセボ群と比べて絶対値で 6.4%、相対リスクは 25%低下した。層別 Cox 比例ハザードモデルによるハザード比は 0.772［95%信頼区間：0.542～1.102］（p = 0.1543）で、アコラミジス群では全死因死亡のハザードが 22.8%低下し、アコラミジス群で数値的及び臨床的に意義のある良好な結果がみられた。

また、eGFR 値が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の患者を含む ITT 集団でも一貫した結果が認められた。

さらに、タファミジス併用投与の潜在的影響を検討した補足的解析の結果も主解析結果と一致しており、タファミジス併用投与の潜在的影響の調整後でも全死因死亡に対するアコラミジス群の良好な治療効果が依然として認められた（M2.7.3-2.1.5.2.2.4 項）。

4.1.2.3 その他の副次評価項目

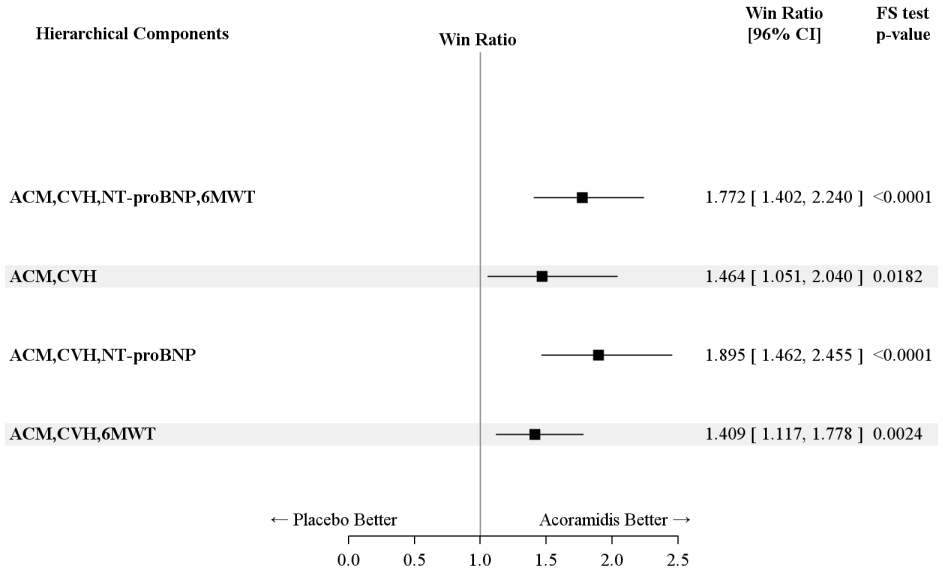
4.1.2.3.1 Month 30 までの固定期間での全死因死亡と心血管症状に関連する入院の累積頻度の階層的複合エンドポイント

mITT 集団での各階層的複合エンドポイントの組み合わせの F-S 検定及び Win Ratio を Figure 1 に示す。

全死因死亡及び心血管症状に関連する入院の累積頻度の 2 構成要素の階層的複合エンドポイントに対し、プラセボ群と比較してアコラミジス群で良好な治療効果が示された（F-S 法による検定での名目上の p 値：p = 0.0182、Win Ratio 1.464［96%信頼区間：1.051～2.040］）。

また、全死因死亡又は心血管症状に関連する初回入院までの期間の Kaplan-Meier 曲線は投与開始早期（Month 3）から分離し、その後 Month 30 まで持続した。全死因死亡又は心血管症状に関連する初回入院のイベントは、アコラミジス群で 147 名（35.9%）、プラセボ群で 102 名（50.5%）に発生し、アコラミジス群でのイベント発生のリスクはプラセボ群と比べて絶対値で 14.6%低下した。また、アコラミジス群での Month 30 時点の全死因死亡又は心血管症状に関連する初回入院のハザードは 35.5%低下した（ハザード比：0.645［95%信頼区間：0.500～0.832］、名目上の p 値：p = 0.0008）（M2.7.3-2.1.5.2.3.1 項）。

Figure 1: 各階層的複合エンドポイントの F-S 法及び Win Ratio 解析（mITT 集団）［AG10-301］



注：2 構成要素（全死因死亡及び心血管症状に関連する入院の頻度）の F-S 解析は SAP Version 1 に基づく。
3 構成要素（全死因死亡、心血管症状に関連する入院の頻度及び 6MWT のベースラインからの変化量）の F-S 解析は SAP Version 2 に基づく。
3 構成要素（全死因死亡、心血管症状に関連する入院の頻度、NT-proBNP のベースラインからの変化量）F-S 解析及び Win Ratio 解析は事前に規定されていなかった。
略語：6MWT = 6 分間歩行試験；ACM = 全死因死亡；CI = 信頼区間；CVH = 心血管症状に関連する入院；F-S = Finkelstein-Schoenfeld ; mITT = modified Intent-to-Treat ; NT-proBNP = 脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント；SAP = 統計解析計画書
Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Figure 14.2.1.1a

4.1.2.3.2 Month 30 までの固定投与期間での全死因死亡、心血管症状に関連する入院の累積頻度、及び 6MWT のベースラインからの変化量の階層的複合エンドポイント

mITT 集団での全死因死亡、心血管症状に関連する入院の累積頻度、及び 6MWT のベースラインからの変化量の階層的複合エンドポイントの F-S 検定法及び Win Ratio を Figure 1 に示す。

全死因死亡、心血管症状に関連する入院の累積頻度、6MWT のベースラインからの変化量の 3 構成要素の階層的複合エンドポイントに対し、プラセボ群と比較してアコラミジス群で良好な治療効果が示された。

4.1.2.3.3 NT-proBNP のベースラインから Month 30 までの変化量

mITT 集団のアコラミジス群では Month 30 時点で NT-proBNP に対する良好な治療効果が認められた。ベースラインからの調整後の幾何平均倍率変化はアコラミジス群で約 1.5、プラセボ群で約 2.8 であり、その変化率は 0.529［95%信頼区間：0.463～0.604］であった（名目上の p 値：$p < 0.0001$）。

また、タファミジス併用投与の潜在的影響を検討した補足的解析の結果も主解析結果と一致しており、タファミジス併用投与の潜在的影響の調整後でも NT-proBNP に対するアコラミジス群の良好な治療効果が依然として認められた（M2.7.3-2.1.5.2.3.3 項）。

4.1.2.3.4 Month 30 までの心血管症状に関連する入院の頻度

心血管症状に関連する入院の年間頻度は、アコラミジス群で 0.224 回/年、プラセボ群で 0.450 回/年であり、プラセボ群と比較してアコラミジス群で臨床的に意義のある相対的リスクの低下（約 50%）が認められた（相対的リスク比：0.496、名目上の p 値：$p < 0.0001$）。

また、心血管症状に関連する初回入院までの期間の Kaplan-Meier 曲線では、治験薬投与開始後早期（Month 3）から分離し、Month 30 までその程度が増大した。プラセボ群と比較してアコラミジス群では心血管症状に関連する初回入院までの期間を顕著に遅延させる治療効果が認められた（層別 Cox 比例ハザードモデルに基づくハザード比：0.601［95%信頼区間：0.451～0.800］、名目上の p 値：$p = 0.0005$）。

さらに、タファミジス併用投与の潜在的影響を検討した補足的解析の結果も主解析結果と一致しており、タファミジス併用投与の潜在的影響の調整後でも心血管症状に関連する入院頻度に対するアコラミジス群の良好な治療効果が依然として認められた（M2.7.3-2.1.5.2.3.4 項）。

4.1.2.3.5 Month 30 までの心血管関連死

mITT 集団での心血管関連死までの時間の Kaplan-Meier 曲線は、Month 18 から分離し、その後 Month 30 まで両群間の差は増大し、アコラミジス群で臨床的に意義のある治療効果が示された。

全死因死亡の多くが心血管関連死であり、心血管関連死イベントはアコラミジス群の 14.9%、プラセボ群の 21.3%で発生した（プラセボ群と比べてアコラミジス群でのリスクは絶対値で 6.4%、相対リスクで 30%低下）。プラセボ群に対するアコラミジス群の心血管関連死亡率の Cox 比例ハザードモデルによるハザード比は 0.709［95%信頼区間：0.476～1.054］（名目上の p 値：$p = 0.0889$）であり、プラセボ群と比較してアコラミジス群では心血管関連死のリスクが 29.1%低下する良好な結果が得られた。

また、タファミジス併用投与の潜在的影響を検討した補足的解析の結果も主解析結果と一致しており、タファミジス併用投与の潜在的影響の調整後でも心血管関連死に対するアコラミジス群の良好な治療効果が依然として認められた（M2.7.3-2.1.5.2.3.5 項）。

4.1.2.3.6 PK-PD サブスタディで確立された ex vivo アッセイ（FPE 及びウェスタンブロット）を用いて測定した TTR 安定化

mITT 集団で Day 28（初回測定）及び Month 30 で 90%以上の TTR 安定化を維持した患者数を評価した結果、蛍光プローブ排除（FPE）とウェスタンブロットの両方で Month 30 までの TTR 安定化に関して、臨床的ベネフィットと関連した良好な治療効果が認められた（名目上の p 値：FPE を用いた測定で $p < 0.0001$、ウェスタンブロットを用いた測定で $p = 0.0012$）。

また、アコラミジスとタファミジスを併用投与した場合でも、FPE 及びウェスタンブロットに基づく Month 30 時点の TTR 安定化への影響はみられなかった（M2.7.3-2.1.5.2.3.6 項）。

4.1.2.4 探索的評価項目

4.1.2.4.1 TnI のベースラインから Month 30 までの変化量

mITT 集団での高感度測定法を用いたベースライン時のトロポニン I（TnI）の平均値は、プラセボ群（約 204 ng/L、15 名）と比較してアコラミジス群（約 98 ng/L、39 名）で低かった。すべての時点で、TnI のベースラインからの変化率はプラセボ群よりアコラミジス群で低く、Month 30 時点での TnI のベースラインからの平均変化率はアコラミジス群で-2.08%、プラセボ群で 39.56%

であった。当該評価対象集団ではタファミジスの併用投与を開始した患者はいなかった（M2.7.3-2.1.5.2.4.1 項）。

4.1.2.4.2 EQ-5D-5L のベースラインからの変化

アコラミジス群では EuroQol 5-dimensions 5-levels Health Outcomes Assessment（EQ-5D-5L）視覚的アナログ尺度（VAS）の低下を顕著に抑制し、ベースラインから Month 30 までの変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は 9.55 ポイントであった（名目上の p 値：$p < 0.0001$）。

また、EQ-5D-5L 健康状態の評価では、Month 30 に試験を完了した患者でベースラインからの変化が「改善」と判定された患者の割合は、プラセボ群（11.8%）と比較してアコラミジス群（20.4%）の方が高かった。「悪化」と判定された患者の割合は、プラセボ群（52.2%）よりもアコラミジス群（37.3%）の方が低かった。

加えて、EQ-5D-5L VAS 及び Index Score のいずれでも、タファミジス併用投与の潜在的影響を調整した後も、プラセボと比較してアコラミジス群で良好な治療効果が認められた（M2.7.3-2.1.5.2.4.2 項）。

4.1.2.5 サブグループ解析

海外 301 試験の Part B の主要評価項目（Month 30 までの固定投与期間での全死因死亡割合、心血管症状に関連する入院の累積頻度、NT-proBNP のベースラインからの変化量、及び 6MWT のベースラインからの変化量による階層的複合エンドポイント）に対し、主な患者背景因子／疾患因子（ATTR-CM の遺伝子型［ATTRm-CM と ATTRwt-CM］、NT-proBNP［≤ 3000 pg/mL と > 3000 pg/mL］、eGFR［< 45 mL/min/1.73 m^2 と≥ 45 mL/min/1.73 m^2］、年齢［< 78 歳と≥ 78 歳］、地域［米国とその他］、NYHA 心機能分類［I/II と III］）に基づくサブグループ解析を実施した（M2.7.3-2.1.5.2.5 項）。

その結果、評価したいずれのサブグループでも、プラセボ群と比較してアコラミジス群の有効性は一貫して良好であった（一部を除き、ほとんどのサブグループで Win Ratio の 95%信頼区間に 1 が含まれなかった）。

また、全死因死亡のサブグループ解析では、NYHA 心機能分類 III を除き、すべてのサブグループでプラセボ群と比較してアコラミジス群で良好であり、ハザード比の点推定値は 1 未満であった。NYHA 心機能分類 III では信頼区間も広く、投与群間差が認められなかった。

さらに、心血管症状に関連する入院の累積頻度のサブグループ解析の結果でも、すべてのサブグループで一貫して、プラセボ群と比較してアコラミジス群で良好であった。

加えて、主要評価項目のその他の構成要素である、6MWT 及び NT-proBNP のサブグループ解析の結果でも、すべてのサブグループで一貫してアコラミジス群で良好であった。その他の主な副次評価項目である KCCQ-OS 及び TTR 値のベースラインから Month 30 までの変化量のサブグループ解析の結果も、すべてのサブグループで一貫してアコラミジス群で良好であった（M2.7.3-2.1.5.2.5 項）。

4.1.2.6 その他の事後解析

4.1.2.6.1 NYHA 心機能分類

mITT 集団での NYHA 心機能分類のベースラインから Month 30 の変化を評価した（M2.7.3-2.1.5.2.6.1 項）。

Month 30 時点の NYHA 心機能分類の評価で、アコラミジス群ではプラセボ群と比較して「改善」した患者の割合が高い一方、「悪化」した患者の割合は低く、NYHA 心機能分類の変化に対するアコラミジス群の良好な有効性が認められた（名目上の p 値：$p < 0.0001$）。

4.1.2.6.2 NAC ATTR 病期分類

mITT 集団での National Amyloidosis Centre（NAC）ATTR 病期分類のベースラインから Month 30 の変化を評価した（M2.7.3-2.1.5.2.6.2 項）。

Month 30 時点の NAC ATTR 病期分類の評価で、アコラミジス群ではプラセボ群と比較して「悪化」した患者の割合は低く（それぞれ 47.9%、56.9%）、「改善」した患者の割合は高かった（それぞれ 5.1%及び 3.5%）。

4.1.2.6.3 心不全、機能的能力、健康状態・生活の質のベースラインからの変化

mITT 集団でのベースラインから Month 30 までの改善状況に関する探索的事後解析を実施した（M2.7.3-2.1.5.2.6.3 項）。

Month 30 時点で、心不全の指標、機能的能力及び健康状態／QoL で「改善」した患者の割合は、いずれもプラセボ群と比較してアコラミジス群で高かった。これらのデータは、アコラミジスが心血管症状の転帰の改善に加え、ATTR-CM 患者の疾患進行を抑制することを示すと考えられる（Garcia-Pavia, 2021a）。

4.1.2.7 CMR サブスタディ

事前に計画された探索的な心臓磁気共鳴（CMR）サブスタディでは、アコラミジスの投与によって、主要な構造的、機能的及び血行動態的心室パラメータ並びに心房容積に改善傾向が示された。これらの良好な傾向は、パラメータの全体及び両心室で一貫して認められた。ベースラインと比較した Month 30 時点の左室心筋重量係数の変化率は、アコラミジス群で約 1%減少、プラセボ群で約 7%増加し、また、左室駆出率変化率はアコラミジス群で約 18%増加、プラセボ群で約 15%減少した。さらに、アコラミジス群の一部の患者では心アミロイドの退縮を示す指標が認められたが、プラセボ群では認められなかった（M2.7.3-2.1.5.2.7 項）。

4.2 ALXN2060-TAC-302 試験の概要

国内 302 試験のデザインの概要は M2.7.3-1.2.1 項に記載した。

本試験の治療期は Part A（最初の 12 ヵ月間）及び Part B（Part A 後 18 ヵ月間）の計 30 ヵ月で構成されている。海外 301 試験の Part A の結果を受けて、国内 302 試験では Part A 完了時には解析を実施せず、Part B 完了時に Part A を含む治療期全体（30 ヵ月間）でのすべての評価項目を解析した。

以下に治療期全体の主解析結果の概略を示す。

4.2.1 試験対象集団

国内 302 試験には 25 名が登録され、全員に治験薬（アコラミジス）が投与された。当該 25 名が有効性の主解析対象集団である Full Analysis Set（FAS）に含まれた（M2.7.3-2.2.1 項）。

FAS での登録時の年齢の平均値（SD）は 76.5（6.31）歳、性別は男性が 88.0%であった。

ATTR-CM 診断からの期間の平均値（SD）は 0.38（0.814）年、NYHA 心機能分類は I が 0%、

II が 96.0%、III が 4.0%であった。ATTR-CM の遺伝子型は ATTRm-CM が 8.0%、ATTRwt-CM が 92.0%であった。また NT-proBNP は 3000 pg/mL 以下が 72.0%、3000 pg/mL 超が 28.0%、eGFR は 45 mL/min/1.73 m^2 以上が 100.0%、45 mL/min/1.73 m^2 未満が 0%であった（M2.7.3-2.2.3 項）。

前治療としてタファミジスが投与された患者は 8.0%（2 名）であった。本試験では試験開始後のタファミジスの使用は禁止されており、タファミジスを併用投与した患者はいなかった（M2.7.3-2.2.4 項）。

4.2.2 有効性の評価結果

4.2.2.1 主要評価項目

国内 302 試験の Part B の有効性の主要評価項目は「Month 30 までの投与期間中の全死因死亡及び心血管症状に関連する入院」であった。

4.2.2.1.1 Month 30 までの全死因死亡

FAS の治療期全体（Month 30 まで）の全死因死亡の Kaplan-Meier 解析の結果を Table 3 に示す。

Month 30 時点で死亡は認められず、Month 30 時点での推定生存割合は 100%（同意撤回した患者が Month 30 まで生存していると仮定した場合の 95%信頼区間［0.863～1.000］、同意撤回した患者が Month 30 までに死亡していると仮定した場合の 95%信頼区間［0.796～0.999］）と推定された。当該推定生存割合は、海外 301 試験での Month 30 時点のプラセボ群での生存割合（約 74%）を上回っており、治験実施計画書で規定した Part B での成功基準を満たした。

Table 3: Month 30 時点の全死因死亡の Kaplan-Meier 解析（FAS）[ALXN2060-TAC-302]

	アコラミジス N = 25
死亡イベント数、n(%)	0 (0.0)
Kaplan-Meier 推定値	0.000
95%信頼区間 [a]	0.000, 0.137
95%信頼区間 [b]	0.001, 0.204
評価打ち切り、n(%)	25 (100)
死亡イベント発生なしの Kaplan-Meier 推定値	1.000
95%信頼区間 [a]	0.863, 1.000
95%信頼区間 [b]	0.796, 0.999
評価打ち切りの理由、n(%)	
同意の撤回	1 (4.0)
観察期間終了時点で生存	24 (96.0)

割合（%）は FAS に基づく。
心臓移植又は CMAD の使用の中間事象は死亡として扱った。
以下の仮定の下で、二項分布に基づき、Clopper-Pearson 法を用いて正確な 95%信頼区間を算出した。
[a] 同意撤回した患者は Month 30 まで生存していると仮定
[b] 同意撤回した患者は Month 30 までに死亡していると仮定
略語：CMAD = 心臓補助装置；FAS = Full Analysis Set
Source: 5.3.5.2.1 項 ALXN2060-TAC-302 CSR Table 14.2.2.1.1.1

4.2.2.1.2 Month 30 までの心血管症状に関連する入院

FAS の治療期全体（Month 30 まで）での心血管症状に関連する入院の結果を Table 4 に示す。

心血管症状に関連する入院イベントは 25 名中 5 名で 8 件認められ、その頻度は 0.1329 回/年であった。このうち、臨床イベント判定委員会（CEC）によって臨床的に注目すべき事象と判定されたイベントはなかった。

Table 4: Month 30 時点の心血管症状に関連する入院（FAS）［ALXN2060-TAC-302］

	アコラミジス **N = 25**
心血管症状に関連する入院頻度	
n	25
イベント発生患者数、n	5
イベント発生件数、n	8
発生頻度（/年）（95%信頼区間）	0.1329 (0.0511, 0.3457)

心臓移植又は CMAD の使用の中間事象は死亡として扱われ、これらの中間事象発生時点で、心血管症状に関連する入院の観察期間は完了し、これらの中間事象発生後の心血管症状に関連する入院は評価打ち切りとした。
「n」は欠測値のない患者数を示す。
推定値は、共変量を含まない負の二項回帰モデルから求め、各患者の試験期間の対数に等しいオフセット項を含めた。
CEC によって臨床的に注目すべき事象と判定されたイベントはなかった。
略語：CEC = 臨床イベント判定委員会；CMAD = 心臓補助装置；FAS = Full Analysis Set
Source: 5.3.5.2.1 項 ALXN2060-TAC-302 CSR Table 14.2.3.1.2.1

4.2.2.2 副次評価項目

4.2.2.2.1 6MWT の歩行距離のベースラインから Month 18、24 及び 30 までの変化量

FAS での 6MWT の歩行距離のベースラインから Month 30 までの変化量の最小二乗平均［95%信頼区間］は、-36.20［-58.54～-13.86］m であった。また、6MWT の歩行距離の実測値の平均値及びベースラインからの平均変化量は、Month 18 時点でそれぞれ 384.57 m、-25.69 m、Month 24 時点でそれぞれ 384.29 m、-25.08 m、Month 30 時点でそれぞれ 372.95 m、-36.42 m であった（M2.7.3-2.2.5.2.2.1 項）。

4.2.2.2.2 KCCQ-OS のベースラインから Month 18、24 及び 30 までの変化量

FAS での KCCQ-OS のベースラインから Month 30 までの変化量の最小二乗平均[95%信頼区間]は、-6.97［-14.74～0.80］ポイントであった。また、KCCQ-OS の実測値の平均値及びベースラインからの平均変化量は、Month 18 時点でそれぞれ 72.36 ポイント、-5.18 ポイント、Month 24 時点でそれぞれ 76.51 ポイント、-0.13 ポイント、Month 30 時点でそれぞれ 70.15 ポイント、-6.49 ポイントであった（M2.7.3.-2.2.5.2.2.2 項）。

4.2.2.2.3 血清中 TTR 値（TTR 安定化の in vivo の指標）のベースラインからの変化及び ex vivo アッセイである FPE 法による TTR 安定化（%）

FAS での血清 TTR 値のベースラインから Month 30 までの変化量の最小二乗平均［95%信頼区間］は 9.36［6.71～12.01］mg/dL であった。

また、Day 14（初回評価）時点の血清 TTR 値の実測値の平均値は 32.29 mg/dL、ベースラインからの平均変化量は 9.62 mg/dL、Month 30 時点の血清 TTR 値の実測値の平均値は 31.33 mg/dL、ベースラインからの平均変化量は 9.40 mg/dL であった。

さらに、FPE 法を用いて TTR 安定化率を測定した結果、Month 30 時点での安定化率の平均値は 11.01%であったが、これは 1 名で投与開始後の各来院時に高い負の値がみられたためであり、中央値は 95.60%であった（当該 1 名で高い負の値が認められた理由は不明）。そのため、事後解析として、当該 1 名を外れ値として除外し、FPE 法による TTR 安定化率の感度分析を実施した。

感度分析の結果、Month 30 時点での安定化率の平均値は 96.62%であり、Month 30 までほぼ完全な（90%以上）TTR 安定化が認められた。同様に、事後解析として実施した当該 1 名を除外し

た Month 30 までの FPE 法を用いた TTR 安定化率の最小二乗平均の推移の感度分析の結果、Month 30 時点での FPE 法を用いた TTR 安定化率の最小二乗平均は 97.71%［95%信頼区間：93.90%～101.51%］であった（M2.7.3.-2.2.5.2.2.3 項）。

4.2.2.3 探索的評価項目

NT-proBNP のベースラインから Month 30 までの変化量

FAS での NT-proBNP のベースラインから Month 30 までの幾何平均倍率変化［95%信頼区間］は 1.06 pg/mL［0.88～1.26 pg/mL］であった。また、Month 30 時点の NT-proBNP の実測値の平均値は 2434.5 pg/mL、ベースラインからの平均変化量は 53.2 pg/mL であった（M2.7.3-2.2.5.2.3 項）。

その他の探索的評価項目

EQ-5D-5L のベースラインから Month 30 までの変化量並びに CMR 画像法パラメータ（1 名）のベースラインから Month 12、24 及び 30 までの変化量でも良好な結果が得られた。TnI のベースラインから Month 30 までの変化量は、ベースラインと Month 30 の測定方法が異なったため、変化量の要約は報告されなかった（M2.7.3-2.2.5.2.3 項）。

4.3 有効性の結論

ATTR-CM を対象とした海外 301 試験及び国内 302 試験を実施した結果、アコラミジスは ATTR-CM 患者に対して良好な有効性を示した。

海外 301 試験の主要評価項目である「Month 30 までの固定投与期間での全死因死亡割合、心血管症状に関連する入院の累積頻度、NT-proBNP のベースラインからの変化量、及び 6MWT のベースラインからの変化量による階層的複合エンドポイント」では、プラセボ群と比較してアコラミジス群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある治療効果が認められた（F-S 検定：$p < 0.0001$）。F-S 法に基づく解析では、4 構成要素によるすべての患者間比較のうち、最初の 2 構成要素である全死因死亡及び心血管症状に関連する入院の比較によって約 55%で勝敗が決定した。また、事前に規定したこれら 2 構成要素の F-S 法による解析でもアコラミジス群で良好な治療効果が示された（F-S 検定での名目上の p 値：$p = 0.0182$、Win Ratio 1.464［96%信頼区間：1.051、2.040］）。

また、主要評価項目の各構成要素である全死因死亡、心血管症状に関連する入院、NT-proBNP、6MWT それぞれの評価でも、一貫してアコラミジス群で良好な治療効果が認められた。アコラミジス群では、全死因死亡リスクに臨床的に意義のある低下がみられ（相対リスクは 25%低下、$p = 0.1543$）、心血管症状に関連する入院の年間頻度でも臨床的に意義のある低下（相対リスクで約 50%低下）を示した。アコラミジス群では 6MWT の歩行距離のベースラインから Month 30 までの変化量でも統計学的に有意な治療効果を示すとともに（$p < 0.0001$）、NT-proBNP の増加を顕著に抑制した（名目上の p 値：$p < 0.0001$）。

その他、KCCQ-OS 及び血清 TTR 値の解析でもアコラミジス群で有意な治療効果が認められ、アコラミジス単独投与では、プラセボとタファミジスの併用投与よりも血清 TTR 値のベースラインからの平均変化量が 42%増大した。さらに、機能的能力、健康状態／QoL、心不全の指標、NYHA 病期分類及び NAC ATTR 病期分類のベースラインからの改善も認められた。

さらに、CMR サブスタディでは、アコラミジス投与によって、主要な構造的、機能的及び血行動態的心室パラメータ並びに心房容積の改善傾向が示された。これらの良好な傾向は、パラメータの範囲全体及び両心室で一貫して認められた。加えて、アコラミジス群の一部の患者では心ア

ミロイドの退縮を示す指標が認められたが、プラセボ群では認められなかった。

アコラミジスによる治療効果の発現時期としては、アコラミジス群での血清 TTR 値は治療開始早期の Day 28（初回測定）から急速に増加し、心血管症状に関連する入院、NT-proBNP 及び KCCQ-OS に対する治療効果はプラセボ群と比較して Month 3 頃から認められた。また、全死因死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線はアコラミジス群とプラセボ群との間で Month 19 以降から分離した。

また、サブグループ解析（ATTR-CM の遺伝子型［ATTRm-CM と ATTRwt-CM］、NT-proBNP［≤ 3000 pg/mL と> 3000 pg/mL］、eGFR［< 45 mL/min/1.73 m^2 と≥ 45 mL/min/1.73 m^2］、年齢［< 78 歳と≥ 78 歳］、地域［米国とその他］及び NYHA 心機能分類［I/II と III］）の結果、主要評価項目及び心血管症状に関連する入院の累積頻度では評価したいずれのサブグループでもプラセボ群と比較してアコラミジス群で一貫して良好であった。全死因死亡のサブグループ解析では、NYHA 心機能分類 III を除いたすべてのサブグループでプラセボ群と比較してアコラミジス群で良好であり、NYHA 心機能分類 III では投与群間差がみられなかった。

加えて、各評価項目に対してタファミジス併用投与の潜在的影響を検討した補足的解析の結果も、主解析結果と一致しており、タファミジス併用投与の潜在的影響の調整後でも各評価項目に対するアコラミジス群の良好な治療効果が依然として認められた。

上述した海外 301 試験でのアコラミジスの良好な有効性は、国内 302 試験でも得られており、両試験の類似性が確認された。国内 302 試験のアコラミジス群で死亡は認められず、その推定生存割合（100.0%）は海外 301 試験のプラセボ群の生存割合（約 74%）を上回っており、極めて良好な有効性を示した。また、心血管症状に関連する入院の累積頻度でも 0.1329 回/年であり、海外 301 試験のプラセボ群（0.450 回/年）を下回った。さらに、6MWT、KCCQ-OS、血清中 TTR 値、TTR 安定化及び NT-proBNP を含む副次評価項目や探索的評価項目でも、国内 302 試験で海外 301 試験と同様な良好な結果が認められた。

以上、海外 301 試験及び国内 302 試験の結果、アコラミジスは ATTR-CM 患者に対して良好な有効性を示すことが確認された。

5　安全性の概括評価

アコラミジスの安全性は、2 つの第 3 相試験、1 つの第 2 相試験及び 7 つの第 1 相試験で評価した。

第 3 相試験としては、外国人 ATTR-CM 患者を対象とした海外 301 試験及び日本人 ATTR-CM 患者を対象とした国内 302 試験を実施しており、これらの試験を ATTR-CM 患者に対するアコラミジスの安全性評価を行う上での主要な試験と位置付けた。また、第 2 相試験としては、外国人 ATTR-CM 患者を対象とした海外 AG10-201 試験（以下、海外 201 試験）を実施している。さらに、第 1 相試験では、外国人健康被験者を対象とした AG10-001 試験、AG10-003 試験、AG10-005 試験、AG10-007 試験、AG10-008 試験及び ALXN2060-HV-101 試験、並びに日本人及び外国人健康被験者を対象とした AG10-004 試験を実施している。これらの試験の概要は Table 1 に示した。

本項では、本申請の主要な試験である海外 301 試験及び国内 302 試験の結果を中心に示し、海外 201 試験及び第 1 相試験の結果の詳細は M2.7.4 項に示す。

なお、本申請に際し、その他の総括的安全性評価計画として、海外 301 試験と現在継続中の 2 つのオープンラベル継続投与試験である AG10-202 試験（海外 201 試験を完了した患者が移行）、AG10-304 試験（海外 301 試験を完了した患者が移行）を含めた安全性の併合解析を実施しており、その結果も M2.7.4 項に示すこととした。

5.1　安全性の評価対象集団及び曝露状況

5.1.1　海外 301 試験

海外 301 試験では、632 名が 2：1 の比でアコラミジス群（421 名）又はプラセボ群（211 名）にランダム割付けされ、全員に治験薬が投与された。治験薬が投与されたすべての患者を安全性解析対象集団とし、当該集団を対象に安全性を評価した。二重盲検投与期での治験薬投与期間の中央値（範囲）は、アコラミジス群：29.47 ヵ月（0.2～30.8 ヵ月）、プラセボ群：29.44 ヵ月（2.6～31.7 ヵ月）であった（M2.7.4-1.2.1 項）。

海外 301 試験の安全性解析対象集団での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は M2.7.4-1.3.1.1 項に示す。アコラミジス群とプラセボ群との間で、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に大きな違いは認められなかった。

5.1.2　国内 302 試験

国内 302 試験では、25 名が組み入れられ、全員に治験薬（アコラミジス）が投与された。治験薬が投与されたすべての患者を安全性解析対象集団とし、当該集団を対象に安全性を評価した。治療期での治験薬投与期間の中央値（範囲）は 29.90 ヵ月（0.5～30.2 ヵ月）であった（M2.7.4-1.2.2 項）。

国内 302 試験の安全性解析対象集団は有効性解析対象集団（FAS）と同一であり、その人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は 4.2.1 項及び M2.7.3-2.2.3 項に示す。

5.2　安全性の評価結果

5.2.1　有害事象の概要

5.2.1.1　海外 301 試験

海外 301 試験の安全性解析対象集団で有害事象はアコラミジス群 98.1%、プラセボ群 97.6%に発現し、治験薬との関連性が否定できない有害事象はアコラミジス群 11.9%、プラセボ群 5.2%に

認められた。また、死亡に至った有害事象はアコラミジス群 14.3%（60 名）、プラセボ群 17.1%（36 名）、重篤な有害事象はアコラミジス群 54.6%、プラセボ群 64.9%、治験薬の投与中止に至った有害事象はアコラミジス群 9.3%、プラセボ群 8.5%に発現した（M2.7.4-2.1.1.1 項）。

5.2.1.2 国内 302 試験

国内 302 試験の安全性解析対象集団で有害事象は 100%（25/25 名）に発現し、治験薬との関連性が否定できない有害事象は 12.0%（3 名）に認められた。また、重篤な有害事象は 48.0%（12 名）、治験薬の投与中止に至った有害事象は 8.0%（2 名）に発現した。なお、本試験で死亡した患者はいなかった（M2.7.4-2.1.1.2 項）。

5.2.2 比較的よくみられる有害事象

5.2.2.1 海外 301 試験

海外 301 試験の安全性解析対象集団で比較的よくみられた ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）別の主な有害事象（発現割合 50%以上）は、アコラミジス群で「感染症および寄生虫症」（58.4%）、「心臓障害」（54.6%）、「胃腸障害」（52.5%）であり、プラセボ群で「心臓障害」（68.2%）、「感染症および寄生虫症」（55.0%）であった。

基本語（PT）別の主な有害事象（発現割合 20%以上）は、アコラミジス群で「心不全」（24.0%）、「COVID-19」（21.1%）であり、プラセボ群で「心不全」（39.3%）、「心房細動」（21.8%）であった。また、プラセボ群と比較してアコラミジス群での発現割合が 5%以上高かった PT 別の有害事象は「COVID-19」（アコラミジス群 21.1%、プラセボ群 14.2%）のみであった。

MedDRA 標準検索式（SMQ）での新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の発現割合は、アコラミジス群 24.9%、プラセボ群 19.9%であった（M2.7.4-2.1.2.1 項）。

5.2.2.2 国内 302 試験

国内 302 試験の安全性解析対象集団で比較的よくみられた SOC 別の主な有害事象（発現割合 50%以上）は、「胃腸障害」（56.0%）、「感染症および寄生虫症」（52.0%）であった。

PT 別の主な有害事象（発現割合 20%以上）は「便秘」（28.0%）、「上咽頭炎」（24.0%）、「発熱」（20.0%）、「背部痛」（20.0%）であった（M2.7.4-2.1.2.2 項）。

5.2.3 治験薬との関連性が否定できない有害事象

5.2.3.1 海外 301 試験

海外 301 試験の安全性解析対象集団での治験薬との関連性が否定できない PT 別の有害事象の発現割合はいずれも 2%未満であり、アコラミジス群で最も発現割合の高かった治験薬との関連性が否定できない有害事象は「悪心」（1.4%）であった（M2.7.4-2.1.3.1 項）。

5.2.3.2 国内 302 試験

国内 302 試験の安全性解析対象集団での治験薬との関連性が否定できない PT 別の有害事象は「腎機能障害」（2 名、8.0%）を除き、いずれも各 1 名での発現であった（M2.7.4-2.1.3.2 項）。

5.2.4 重症度別の有害事象

5.2.4.1 海外 301 試験

海外 301 試験の安全性解析対象集団での重度の有害事象の発現割合は、アコラミジス群 37.3%、プラセボ群 45.5%であった。PT 別で発現割合の高かった重度の有害事象（発現割合 5%以上）は、アコラミジス群で「心不全」（7.6%）、プラセボ群で「心不全」（12.8%）であった（M2.7.4-2.1.4.1 項）。

5.2.4.2 国内 302 試験

国内 302 試験の安全性解析対象集団での PT 別の Grade 3 及び Grade 4 の有害事象はいずれも各 1 名（4.0%）での発現であった。Grade 5 の有害事象は認められなかった（M2.7.4-2.1.4.2 項）。

5.2.5 死亡

5.2.5.1 海外 301 試験

海外 301 試験の安全性解析対象集団で死亡に至った有害事象の発現割合はアコラミジス群 14.3%、プラセボ群 17.1%であった。

SOC 別で最も発現割合の高かった死亡に至った有害事象は、いずれの群でも「心臓障害」（アコラミジス群 8.6%、プラセボ群 10.9%）であった。

また、PT 別で最も発現割合が高かった死亡に至った有害事象はいずれの群でも「心不全」（アコラミジス群 4.3%、プラセボ群 3.8%）であった。PT 別で発現した死亡に至った有害事象は、心筋症の進行又は本患者集団で予測される併存疾患と一致しており、治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された事象はなかった（M2.7.4-2.1.5.1 項）。

5.2.5.2 国内 302 試験

国内 302 試験で死亡に至った有害事象は認められなかった。

5.2.6 その他の重篤な有害事象

5.2.6.1 海外 301 試験

海外 301 試験の安全性解析対象集団での重篤な有害事象の発現割合はアコラミジス群 54.6%、プラセボ群 64.9%であった。

PT 別で発現割合の高かった重篤な有害事象（発現割合 5%以上）は、アコラミジス群で「心不全」（10.7%）、「急性心不全」（5.0%）、「急性腎障害」（5.0%）であり、プラセボ群で「心不全」（18.5%）、「心房細動」（7.1%）、「急性心不全」（6.6%）であった。

腎機能障害に関する総合評価を実施した結果、臨床的に問題となる安全性シグナルは認められなかった。

また、重篤な「転倒」がアコラミジス群及びプラセボ群のそれぞれ 3.1%及び 0.9%に発現したが、いずれも治験薬との関連性はないと判断された（M2.7.4-2.1.6.1 項）。

5.2.6.2 国内 302 試験

国内 302 試験の安全性解析対象集団での PT 別の重篤な有害事象は「大腸ポリープ」（2 名、8.0%）を除き、いずれも各 1 名での発現であった（M2.7.4-2.1.6.2 項）。

5.2.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

5.2.7.1 海外 301 試験

海外 301 試験の安全性解析対象集団での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、アコラミジス群 9.3%、プラセボ群 8.5%であった。

PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象は、アコラミジス群の「心不全」（5 名、1.2%）を除き、いずれも 2 名以下であった（M2.7.4-2.1.7.1 項）。

5.2.7.2 国内 302 試験

国内 302 試験の安全性解析対象集団での治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 名（8.0%）にのみ認められ、その内容は「腎機能障害」、「薬疹」（各 1 名、4.0%）であった（M2.7.4-2.1.7.2 項）。

5.3 臨床検査及びバイタルサインなど安全性に関する他の観察項目

5.3.1 臨床検査値の評価

5.3.1.1 海外 301 試験

血液学的検査パラメータの平均値は投与期間をとおして安定していた。個々の患者での変動では、ベースライン値が正常であった患者の多く（70%超）は、ベースライン後の最終時点でも正常であり、両群間で意味のある差は認められなかった（M2.7.4-3.1.1 項）。

血液生化学的検査パラメータの平均値は、ほとんどのパラメータで投与期間をとおして安定していた。また、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）若しくはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が治験薬投与期間中に基準値上限（ULN）の 3 倍以上及び総ビリルビンが ULN の 2 倍超、又は ALT 若しくは又は AST の変化が ULN の 10 倍超となった患者はいなかった。個々の患者での変動でも、全体としてベースライン値が正常であった患者の多く（60%超）が、ベースライン後の最終時点でも正常であった。血清中遊離 T4 及び血清中クレアチンキナーゼでベースライン後に異常値へシフトした患者の割合はアコラミジス群の方が高かったが、これらの変化は本試験の対象疾患及び本患者集団で予想される併存疾患と一致しており、臨床的に問題となる安全性シグナルは認められなかった（M2.7.4-3.1.2 項）。

尿検査（タンパク尿、尿中アルブミン、尿中クレアチニン、尿中グルコース）でも臨床的に問題となる安全性シグナルは認められなかった（M2.7.4-3.1.3 項）。

5.3.1.2 国内 302 試験

国内 302 試験全体で、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査にベースラインからの顕著な変化は認められなかった。また、国内 302 試験での腎機能に関する総合評価を実施した結果、臨床的に問題となる安全性シグナルは認められなかった（M2.7.4-3.2 項）。

5.3.2 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関するその他の観察項目

5.3.2.1 海外 301 試験

バイタルサインの所見は患者集団で一貫しており、収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数のベースラインからの変化は両群で同様であった（M2.7.4-4.1.1 項）。

心電図所見では、ベースライン時にほとんどの患者（97.3%）で異常所見が認められたが、その後は試験期間をとおして顕著な変化は認められず、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった（M2.7.4-4.2.1 項）。

5.3.2.2 国内 302 試験

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数）にベースラインからの顕著な変化は認められなかった（M2.7.4-4.1.2 項）。

心電図所見でもベースラインからの顕著な変化は認められなかった（M2.7.4-4.2.2 項）。

5.4 長期安全性

アコラミジスの長期安全性は現在実施中の海外オープンラベル継続投与試験 2 試験（AG10-202 試験及び AG10-304 試験）で検討中である。

海外 301 試験、AG10-202 試験（海外 201 試験を完了した患者が移行）、AG10-304 試験（海外 301 試験を完了した患者が移行）を含めた安全性の併合解析の結果は M2.7.4 項に示す。

また、国内 302 試験の治療期を完了した患者は、継続投与期に移行し、投与を継続中である。

5.5 安全性に関するその他の事項

5.5.1 特別な患者集団及び状況下での安全性

5.5.1.1 内因性要因

5.5.1.1.1 年齢及び性別

年齢及び性別による安全性は国内 302 試験で評価した。

国内 302 試験では、すべての患者に有害事象が認められており、年齢（78 歳未満又は 78 歳以上）及び性別（男性又は女性）による有害事象の発現割合の差は認められなかった。また、年齢（78 歳未満又は 78 歳以上）及び性別（男性又は女性）による重篤な有害事象の発現割合の顕著な差は認められなかった（M2.7.4-5.1.1 項）。

なお、アコラミジスの小児患者に対する安全性は確立していない。

5.5.1.1.2 人種

人種によるアコラミジスの安全性は、海外 301 試験、国内 302 試験及び AG10-004 試験を用いて評価した。

海外 301 試験では患者のほとんどが白人（87.8%）で、国内 302 試験ではすべての患者が日本人であった。海外 301 試験及び国内 302 試験での有害事象の発現状況はおおむね同様であり、人種による大きな違いは認められなかった。

また、AG10-004 試験では日本人及び外国人の健康成人にアコラミジスを単回投与した。その結果、いずれの人種でも忍容性はおおむね良好であり、安全性上の懸念は認められず、日本人と外国人との間でアコラミジスの安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった（M2.7.4-5.1.2 項）。

5.5.1.1.3 腎機能障害

腎機能障害がアコラミジスの PK に及ぼす影響を直接評価した臨床試験は実施していないが、腎排泄はアコラミジス未変化体のマイナーな排泄経路であることが示されており、重度の腎機能障害によって、正常な腎機能と比較して薬理活性が高くなることはないと考える（M2.7.2-3.2.3.6 項）。

一方、腎機能障害別のアコラミジスの安全性は海外 301 試験を用いて評価した。海外 301 試験の安全性解析対象集団のうち、スクリーニング時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上の集団はアコ

ラミジス群で 409 名、プラセボ群で 202 名、スクリーニング時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の集団はアコラミジス群で 12 名、プラセボ群で 9 名であった。eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の集団の患者数が少なかったため、確定的な結論を導くことは困難であるが、eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上の集団、30 mL/min/1.73 m^2 未満の集団のいずれでも、臨床的に懸念される安全性シグナルは特定されなかった（M2.7.4-5.1.3 項）。

5.5.1.1.4 肝機能障害

肝機能障害を有する患者を対象としたアコラミジスの試験は実施していない。

ATTR-CM 患者を対象としたアコラミジスの臨床試験では、スクリーニング時に ALT 及び AST が ULN の 3 倍以下かつ総ビリルビンが ULN の 3 倍以下（海外 201 試験では ULN の 2 倍以下）であることを要件とし、肝機能が正常又は軽度の肝機能障害を有する患者のみを組み入れた（M2.7.4-5.1.4 項）。

5.5.1.2 外因性要因

アコラミジスの安全性に対する喫煙や飲酒などの外因性要因の影響は評価していない。

5.5.1.3 薬物相互作用

5.5.1.3.1 食事の影響

食事の影響は健康成人を対象とした AG10-001 試験及び ALXN2060-HV-101 試験で評価した。

AG10-001 試験の Part A（単回投与）及び ALXN2060-HV-101 試験での安全性はいずれも良好であり、食事の有無による安全性の違いは認められなかった（M2.7.4-5.3.1 項）。

5.5.1.3.2 薬物間の相互作用

DDI は健康成人を対象とした AG10-008 試験で評価した。

AG10-008 試験では、健康成人を対象に OAT1/OAT3 の基質であるアデホビル及びオセルタミビルカルボン酸とアコラミジスとの DDI を評価した。その結果、アデホビル又はオセルタミビルの単回投与と併用したアコラミジスの反復経口投与の忍容性はおおむね良好であった（M2.7.4-5.3.2 項）。

5.5.2 妊娠及び授乳時の使用

妊婦でのアコラミジスの使用に関するデータはない。また、ヒト又は動物の乳汁中のアコラミジスの存在、並びに授乳中の乳児又は母乳産生に対するアコラミジスの影響に関するデータは得られていない。アコラミジスの臨床試験では、妊婦及び授乳婦は対象から除外し、妊娠可能な女性患者は効果の高い避妊法をランダム化から開始し、治験実施計画書に記載されているアコラミジスの最終投与後 30 日間、継続して使用することを義務付けた。

なお、AG10-001 試験では、健康成人被験者 1 名で試験期間中の妊娠が判明したが、追跡不能であった（M2.7.4-5.4 項）。

5.5.3 過量投与

これまでにヒトでの過量投与は報告されていない。過量投与が疑われる場合には、対症療法及び支持療法を行うこと。

5.5.4 薬物乱用

アコラミジスに依存性の可能性を示唆するエビデンスはない。これまでにアコラミジスの薬物乱用は認められておらず、薬理作用及び受容体結合の観点からも予測されない。

5.5.5 離脱症状及び反跳現象

アコラミジスの離脱症状及び反跳現象は認められていない。

5.6 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

自動車の運転や機械の操作に対するアコラミジスの影響を検討する試験は実施されていない。また、自動車運転及び機械操作能力に影響を及ぼすと予想されるリスクは特定されていない。

5.7 その他の臨床試験でのアコラミジスの安全性

海外 201 試験及び第 1 相試験の結果の詳細、及び現在継続中の 2 つのオープンラベル継続投与試験である AG10-202 試験（海外 201 試験を完了した患者が移行）、AG10-304 試験（海外 301 試験を完了した患者が移行）を含めた安全性の併合解析の結果は M2.7.4 項に示した。

いずれの評価でも、アコラミジスの安全性は良好であり、海外 301 試験及び国内 302 試験と異なるような安全性のシグナルは認められなかった。

5.8 市販後の使用経験

アコラミジスは世界のいずれの国でも販売されていないため、市販後データは得られていない。

5.9 安全性の結論

海外 301 試験及び国内 302 試験を主要な試験と位置付けてアコラミジスの安全性を評価した結果、ATTR-CM 患者に対してアコラミジスは良好な安全性プロファイルを示した。アコラミジス群で発現した有害事象の頻度、種類及び重症度は、対象疾患及び対象患者集団で予想される併存疾患と一致していた。治験薬の投与中止に至った有害事象の割合も低く、アコラミジスの忍容性も良好であった。

また、海外 301 試験と国内 302 試験との間でも有害事象の発現状況や種類に顕著な差はみられず、日本人特有の安全性上の問題も認められなかった。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

1.2 項に示したとおり、ATTR は多臓器系、進行性、衰弱性の致死的な希少疾患であり、TTR 四量体の不安定化や解離によって折りたたみ異常（ミスフォールド）を起こした TTR がアミロイド線維を形成し、全身の様々な臓器（主に神経及び心臓）に沈着することで機能障害を起こす（Castaño, 2020；Ruberg, 2019）。中でも、ATTR-CM（野生型及び遺伝性）では、心臓の間質に不溶性の TTR アミロイド線維が沈着し、正常組織に置き換わって心筋を硬化させ、心機能障害を引き起こし、最終的には心不全及び死亡に至る。多くの患者で呼吸困難、息切れ、失神、起立性低血圧症、不整脈などの心不全の症状（拘束型心疾患）及び伝導異常（心房細動）などが認められ、さらには下肢浮腫、肝腫大、腹水、及び頚静脈圧上昇等の臨床症状もみられることがある。また、心不全による頻繁な入院、不可逆的な機能的能力の喪失、健康状態及び QoL の悪化もみられる。そして、診断後の生存期間は約 3～5 年とされており（Grogan, 2016；Gillmore, 2018；Cheng, 2020）、その予後は不良である。

近年、ATTR-CM の疾患に対する意識の高まりや非侵襲的診断方法であるシンチグラフィの普及によって、以前よりも早期段階での診断、治療開始が可能となってきている。

6.1.2 現行の治療

1.3 項に示したとおり、現在日本で ATTR-CM を適応症として承認されている治療薬はタファミジスのみである。タファミジスは TTR 四量体安定化薬であり、血漿中に四量体として存在する TTR に結合して単量体への解離を抑制することで、アミロイド線維の形成や組織内への沈着を抑制する。ランダム化プラセボ対照試験の結果、タファミジスは ATTR-CM 患者の全死因死亡及び心血管症状に関連する入院の頻度を減少させ、心不全症状の進行を抑制することが示された。しかし一方、当該ランダム化比較試験では NYHA 心機能分類 III の患者で心血管症状に関連する入院に対し有効性が確認できなかったこと、治療効果（死亡率の減少）は投与 1 年半以上経過してから認められることなどの課題もあり、ガイドラインでの推奨クラスは IIa（NYHA 心機能分類 I/II）又は IIb（NYHA 心機能分類 III）である（北岡, 2020）。

このように、タファミジスによって ATTR-CM 患者での疾患進行の抑制効果はみられるものの十分ではなく、生存割合、疾患状態、機能的能力をさらに改善させる治療薬に対するアンメットメディカルニーズが依然として存在している。

6.2 ベネフィット

海外 301 試験の結果を踏まえ、ATTR-CM 患者（野生型及び遺伝性）に対するアコラミジスのベネフィットを以下に示す。また、これらのベネフィットは、日本人 ATTR-CM 患者（野生型及び遺伝性）を対象とした国内 302 試験でも同様に認められた。

なお、海外 301 試験の患者集団は、早期に診断され、標的疾患修飾療法を受けなくても長期生存する現在の一般的な ATTR-CM 患者（Ioannou, 2022）と同様な疾患特性を有しており、本試験は頑健かつ最近の臨床状況を反映した試験であった。海外 301 試験での診断の臨床的根拠は、ほとんどが非侵襲的方法のみによる診断であり（75.9%）、心筋生検のみが 18.8%、心筋生検及び非侵襲的方法の両方が 5.2%であった。

アコラミジスは TTR をほぼ完全に安定化させる（約 90%以上）。

- アコラミジスは TTR 四量体の解離を強力かつ選択的に阻害する経口の低分子 TTR 安定化薬である。TTR 結合部位への特異的な結合様式を有し、その作用は疾患を防御する T119M 変異を有する患者で認められる安定化と類似している。In vitro 試験では、アコラミジスは広範囲のバリアントを安定化することができ、タファミジスやジフルニサルよりも強力な安定化薬であることが示された（Ji, 2023；Miller, 2018；Penchala, 2013）。
- 海外 301 試験の 2 種類の ex vivo アッセイ（FPE 及びウェスタンブロット）で、アコラミジスは投与期間をとおしてほぼ完全な TTR 安定化（安定化率：約 90%以上）を達成し、その安定化レベルは本試験でタファミジスが投与されたプラセボ群の患者集団（安定化率：約 47%～57%［M2.7.3-Table 27］）よりも高かった。
- In vivo での TTR 安定化の指標である血清中 TTR 値は、アコラミジス投与開始早期の Day 28（初回測定）から速やかかつ一貫して上昇することが認められ、ベースラインから Month 30 までの平均変化量は、本試験でタファミジスが投与されたプラセボ群の患者集団よりも 42%大きかった。

アコラミジスは ATTR-CM の生存割合及び心血管症状に関連する入院頻度を改善させる。

- 海外 301 試験の主要評価項目である「Month 30 までの固定投与期間での全死因死亡割合、心血管症状に関連する入院の累積頻度、NT-proBNP のベースラインからの変化量、及び 6MWT のベースラインからの変化量による階層的複合エンドポイント」では、プラセボ群と比較してアコラミジス群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある治療効果が認められた（$p < 0.0001$）。F-S 法に基づく解析では、4 構成要素によるすべての患者間比較のうち、最初の 2 構成要素である全死因死亡及び心血管症状に関連する入院の比較によって約 55%で勝敗が決定した。
- アコラミジス群での生存割合は約 81%、心血管症状に関連する入院の累積頻度は 0.29 回/年であり、これはそれぞれ自然な加齢及び US Medicare の患者集団（65 歳超の患者）での値（US Social Security Administration, 2023）と近似していた。なお、海外 301 試験のプラセボ群での死亡割合（25.7%）は、タファミジスの第 3 相 ATTR-ACT 試験でのタファミジス群の死亡割合（29.5%）（Maurer, 2018）よりも低く、これはタファミジス開発当時と比べて ATTR-CM の管理状況及び生存状況が改善しているという現在の報告と一致していた（Ioannou, 2022）。
- 心血管症状に関連する入院では、投与開始後早期（Month 3）から治療効果がみられ、かつその効果が大きいこと（相対リスク約 50%低下）の意義は大きい。心血管症状に関連する入院頻度のリスクが半減することによって、以下の好影響を及ぼすと考えられる。
  - 個々の患者：日常生活の活動への支障が減少する。緊急治療の必要性への不安や心配なく、重要なライフイベント等に参加可能になる。
  - 患者の家族や介護者：仕事や社会活動の時間を割いて医療従事者や医療施設と交流して患者をサポートすることで生じる日常生活への支障が減少する。
  - 公衆衛生：医療資源利用の減少に寄与することで、医療提供・保険償還制度の負担を軽減する。
- 試験開始後にアコラミジス群の 14.9%、プラセボ群の 22.8%の患者にタファミジスが併用投与されたが、それにもかかわらず、プラセボに対するアコラミジスの相対リスクは全死因死亡で 25%（$p = 0.1543$）、心血管関連死で 30%（名目上の p 値：$p = 0.0889$）、心血管症状に関

連する入院の年間頻度で約 50%（名目上の p 値：$p < 0.0001$）低下した。

- サブグループ解析の結果、上述の臨床転帰への治療効果はほぼすべてのサブグループで一貫して認められた。

アコラミジスは ATTR-CM の疾患進行（機能的能力［6MWT］、健康状態／QoL［KCCQ-OS］）を抑制するとともに、NYHA 心機能分類に基づく疾患重症度を改善する。

- 海外 301 試験のアコラミジス群では Month 30 時点での 6MWT の歩行距離及び KCCQ-OS に対する統計学的に有意かつ臨床的に意義のある治療効果が認められ、ベースラインからの変化量の最小二乗平均の群間差はそれぞれ約 40 m 及び約 10 ポイントであった。また、Month 30 時点で 6MWT の歩行距離及び KCCQ-OS が改善したと判断された患者の割合はアコラミジス群（6MWT の歩行距離及び KCCQ-OS でそれぞれ 26.2%、30.8%）でプラセボ群（それぞれ 13.4%、17.8%）より高く、アコラミジスは疾患進行を抑制していると考えられた。
- Month 30 時点で NYHA 心機能分類が改善していた患者の割合は、アコラミジス群でプラセボ群よりも 8.0%高かった。
- 上述した治療ベネフィットは、ATTR-CM 患者にとって、心不全症状の軽減、日常生活を継続する能力といった重要な課題の解決に直結している。

アコラミジスの ATTR-CM 疾患進行に対する抑制作用は心臓バイオマーカー（NT-proBNP 及び TnI）の変化や心機能評価でも明確であった。

- 海外 301 試験のアコラミジス群では重要な予後心臓バイオマーカー（NT-proBNP 及び TnI）に良好な変化が認められ、疾患進行の抑制と一致する所見が得られた（Garcia-Pavia, 2021a；Kittleson, 2023）。アコラミジス群での NT-proBNP に対する治療効果はプラセボ群と比較して Month 3 頃から認められ始め、ベースラインと比較した Month 30 時点の NT-proBNP の調整後の幾何平均倍率変化はアコラミジス群でプラセボ群より約 47%低かった。また、TnI 高感度測定法では、アコラミジス群で約 2%減少したが、プラセボ群では約 40%増加した。
- 海外 301 試験の CMR サブスタディでは、アコラミジス投与によって、主要な構造的、機能的及び血行動態的心室パラメータ並びに心房容積の改善傾向が示された。これらの良好な傾向は、パラメータの範囲全体及び両心室で一貫して認められた。加えて、アコラミジス群の一部の患者では心アミロイドの退縮を示す指標が認められたが、プラセボ群では認められなかった。

6.3 リスク

海外 301 試験及び国内 302 試験を主要な試験としてアコラミジスの安全性を評価した結果、アコラミジスは ATTR-CM 患者に対して良好な安全性プロファイルを示し、発現した有害事象の頻度、種類及び重症度は、対象疾患及び対象患者集団で予想される併存疾患と一致していた。また、日本人特有の安全性の問題は認められなかった。

その他の臨床試験も含めて、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で 792 名にアコラミジスが投与されている。これまでに得られたアコラミジスの臨床開発プログラムのすべての安全性情報を評価した結果、重要な特定されたリスク又は潜在的リスクは認められていない。アコラミジスの安全性は良好で、重篤な有害事象も患者集団の基礎疾患及び併存疾患と一致しており、臨床的に懸念される安全性シグナルは特定されていない。

6.4　ベネフィット・リスク評価

日本人を含む ATTR-CM 患者（野生型及び遺伝性）に対し、疾患防御性 TTR 変異体（T119M）を模倣した合理的な薬剤デザインにより、アコラミジスは TTR 四量体の解離を阻害し、投与期間をとおしてほぼ完全（90%以上）に TTR を安定化させることで疾患進行を抑制し、臨床転帰を改善する。特に、疾患特異的な治療法であるタファミジスの臨床開発が行われていた当時と比べて、ATTR-CM がより早期に診断され、非侵襲的診断が可能となり、かつタファミジスによる治療が可能となった現在の医療環境下でも、臨床転帰や疾患進行に対してアコラミジス投与による治療効果が投与開始後早期からみられ、その有効性が検証された意義は極めて大きい。

また、日本人を含む ATTR-CM 患者に対するアコラミジスの安全性も良好であり、これまでに重大な懸念は認められていない。

以上、アコラミジスの優れたベネフィット・リスクプロファイルを考慮すると、ATTR-CM 患者（野生型及び遺伝性）にとってアコラミジスによる治療選択肢が増えることの臨床的意義は大きく、有用な治療薬の一つとして期待される。

7 参考文献

北岡 裕章．2020 年版心アミロイドーシス診療ガイドライン．2020 年 3 月 13 日発行（2020 年 8 月 20 日更新）．Available from: https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2020_Kitaoka.pdf

Buxbaum J, Jacobson DR, Tagoe C, Alexander A, Kitzman DW, Greenberg B, et al. Transthyretin V122I in African Americans with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol. 2006:47(8):1724-5.

Castano A, Haq M, Narotsky DL, Goldsmith J, Weinberg RL, Morgenstern R, et al. Multicenter study of planar technetium 99m pyrophosphate cardiac imaging: predicting survival for patients with ATTR cardiac amyloidosis. JAMA Cardiol. 2016;1(8):880-9.

Castaño A, Maurer MS. 22 - Cardiac Amyloidosis. In: Felker GM, Mann DL, editors. Heart failure: a companion to Braunwald's heart disease (fourth edition). Philadelphia: Elsevier; 2020:301-10.e3.

Cheng RK, Levy WC, Vasbinder A, Teruya S, De Los Santos J, Leedy D, et al. Diuretic dose and NYHA functional class are independent predictors of mortality in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. JACC Cardio Oncol. 2020;2(3);414-24.

Fine NM, Davis MK, Anderson K, Delgado DH, Giraldeau G, Kitchlu A, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Failure Society joint position statement on the evaluation and management of patients with cardiac amyloidosis. Can J Cardiol. 2020;36(3):322-34.

Finkelstein DM, Schoenfeld DA. Combining mortality and longitudinal measures in clinical trials. Stat Med. 1999;18(11):1341-54.

Fosbol EL, Rorth R, Leicht BP, Schou M, Maurer MS, Kristensen SL, et al. Association of carpal tunnel syndrome with amyloidosis, heart failure, and adverse cardiovascular outcomes. J Am Coll Cardiol. 2019;74(1):15-23.

Garcia-Pavia P, Bengel F, Brito D, Damy T, Duca F, Dorbala S, et al. Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2021a;23(6):895-905.

Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur J Heart Fail. 2021b;23(4):512-26.

Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. Diagnosis, prognosis, and therapy of transthyretin amyloidosis. J Am Coll Cardiol. 2015;66(21): 2451-66.

Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. Circulation. 2016;133(24):2404-12.

Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. Eur Heart J. 2018;39(30):2799-806.

Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. J Am Coll Cardiol. 2016;68(10):1014-20.

Hammarström P, Jiang X, Hurshman AR, Powers E.T, Kelly JW. Sequence-dependent denaturation energetics: A major determinant in amyloid disease diversity. Proc Natl Acad Sci USA. 2002;99(Suppl 4), 16427-32.

Ioannou A, Patel RK, Razvi Y, Porcari A, Sinagra G, Venneri L, et al. Impact of earlier diagnosis in cardiac ATTR amyloidosis over the course of 20 years. Circulation. 2022;146(22):1657-70.

Jacobson DR, Pastore RD, Yaghoubian R, Kane I, Gallo G, Buck FS, et al. Variant-sequence transthyretin (isoleucine 122) in late-onset cardiac amyloidosis in black Americans. N Engl J Med. 1997;336(7):466-73.

Ji A, Wong P, Judge DP, Graef IA, Fox J, Sinha U. Acoramidis produces near-complete TTR stabilization in blood samples from patients with variant transthyretin amyloidosis that is greater than that achieved with tafamidis. European Society of Cardiology (ESC) Congress; Amsterdam. ePoster, Pharmacotherapy; 2023.

Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, Clarke JO, et al. 2023 ACC expert consensus decision pathway on comprehensive multidisciplinary care for the patient with cardiac amyloidosis: a report of the American College of Cardiology solution set oversight committee. J Am Coll Cardiol. 2023;81(11):1076-126.

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.

Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, et al. Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. Circ Heart Fail. 2019;12(9):e006075.

Miller M, Pal A, Albusairi W, Joo H, Pappas B, Haque Tuhin MT, et al. Enthalpy-driven stabilization of transthyretin by AG10 mimics a naturally occurring genetic variant that protects from transthyretin amyloidosis. J Med Chem. 2018;61(17):7862-76.

Obi CA, Mostertz WC, Griffin JM, Judge DP. ATTR epidemiology, genetics, and prognostic factors. Methodist DeBakey Cardiovasc J. 2022;18(2):17-26.

Penchala SC, Connelly S, Wang Y, Park MS, Zhao L, Baranczak A, et al. AG10 inhibits amyloidogenesis and cellular toxicity of the familial amyloid cardiomyopathy-associated V122I transthyretin. Proc Natl Acad Sci USA. 2013;110(24):9992-7.

Quarta CC, Buxbaum JN, Shah AM, Falk RH, Claggett B, Kitzman DW, et al. The amyloidogenic V122I transthyretin variant in elderly black Americans. N Engl J Med. 2015;372(1):21-9.

Quintas A, Vaz DC, Cardoso I, Saraiva MJ, Brito RM. Tetramer dissociation and monomer partial unfolding precedes protofibril formation in amyloidogenic transthyretin variants. J Biol Chem. 2001;276(29): 27207-13.

Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) Cardiac Amyloidosis. Circulation. 2012; 126(10), 1286-300.

Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2019;73(22):2872-91.

Saraiva MJ. Transthyretin mutations in health and disease. Hum Mutat. 1995;5(3):191-6.

Saraiva MJ. Transthyretin amyloidosis: a tale of weak interactions. FEBS Lett. 2001;498(2-3):201-3.

US Social Security Administration. Trustees Report (TR), Actuarial Life Tables (2020 period). Available from: https://www.ssa.gov/oact/STATS/table4c6.html.

Westin O, Fosbol E, Gustafsson F. Refining the role of carpal tunnel syndrome in cardiac amyloidosis. Eur J Heart Fail. 2020;22(3):516-8.

Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Buchel R, Kindermann I, Klingel K, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). Clin Res Cardiol. 2021;110(4):479-506.