TABLE OF CONTENTS

略語一覧表 5
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要 6
1 背景及び概観 6
1.1 製剤の開発 6
1.2 溶出試験法 8
1.2.1 [redacted] mol/L [redacted]における in vitro 溶出性 8
1.2.2 [redacted]% [redacted]における in vitro 溶出性 10
1.2.3 [redacted] mol/L [redacted]における in vitro 溶出性 12
1.3 分析法の概要 14
1.3.1 薬物動態の評価のための分析法 14
1.3.1.1 ヒト血漿 17
1.3.1.1.1 ヒト血漿中アコラミジス濃度 17
1.3.1.1.2 ヒト血漿中アコラミジス-アシルグルクロニド濃度 17
1.3.1.2 ヒト尿 17
1.3.1.2.1 ヒト尿中アコラミジス濃度 17
1.3.1.2.2 ヒト尿中アコラミジス-AG 濃度 17
1.3.1.3 ヒト血漿中アデホビル及びオセルタミビル濃度 17
1.3.1.3.1 ヒト血漿中アデホビル濃度 17
1.3.1.3.2 ヒト血漿中オセルタミビル及びオセルタミビルカルボン酸体濃度 17
1.3.2 薬力学的作用の評価のための分析法 17
1.3.2.1 ヒト血清中プレアルブミン濃度 17
1.3.2.2 血清中 TTR 安定化：蛍光プローブ排除アッセイ 18
1.3.2.3 血漿中 TTR 安定化：ウェスタンブロット 18
2 個々の試験結果の要約 18
2.1 AG10-003 試験 18
2.1.1 試験の目的及び方法 18
2.1.2 人口統計学的特性 18
2.1.3 結果 19
2.1.4 結論 20
2.2 AG10-001 試験 20
2.2.1 試験の目的及び方法 20
2.2.2 結果 21
2.2.3 結論 22
2.3 ALXN2060-HV-101 試験 22
2.3.1 試験の目的及び方法 22
2.3.2 人口統計学的特性 22
2.3.3 結果 22
2.3.4 結論 23
3 試験間の結果の比較と分析 23

3.1 製剤間の in vitro 溶出性と in vivo バイオアベイラビリティ 23
3.2 アコラミジスの薬物動態に及ぼす食事の影響 26
3.3 結論 28
4 付録 29
5 参考文献 78

LIST OF TABLES

Table 1: 臨床試験で用いた製剤 7
Table 2: [redacted] mol/L [redacted]を溶出試験液に用いたアコラミジス錠の製剤別 in vitro 溶出 9
Table 3: [redacted]におけるアコラミジス 356 mg 錠の in vitro 溶出 10
Table 4: [redacted] mol/L [redacted]におけるアコラミジス 356 mg 錠の in vitro 溶出 13
Table 5: In vitro 溶出試験法のパラメータ（案） 14
Table 6: 薬物動態評価のための分析法の概要 15
Table 7: AG10-003 試験：血漿中アコラミジスの PK パラメータの要約（薬物動態解析対象集団） 19
Table 8: 血漿中アコラミジスの PK パラメータの統計学的比較の要約（薬物動態解析対象集団） 20
Table 9: AG10-001 試験：血漿中及び尿中アコラミジスの PK パラメータの要約（薬物動態解析対象集団） 21
Table 10: AG10-001 試験：血漿中アコラミジスの PK パラメータの統計学的比較の要約（薬物動態解析対象集団） 21
Table 11: ALXN2060-HV-101 試験：血漿中アコラミジスの PK パラメータの要約（薬物動態解析対象集団） 22
Table 12: ALXN2060-HV-101 試験：血漿中アコラミジスの PK パラメータの統計学的比較の要約（薬物動態解析対象集団） 23
Table 13: ヒト血漿中アコラミジス濃度測定法のライフサイクル情報の要約 29
Table 14: ヒト血漿中アコラミジス-AG 濃度測定法のライフサイクル情報の要約 33
Table 15: ヒト尿中アコラミジス濃度測定法のライフサイクル情報の要約 37
Table 16: ヒト尿中アコラミジス-AG 濃度測定法のライフサイクル情報の要約 38
Table 17: ヒト血漿中アデホビル、オセルタミビル及びオセルタミビルカルボン酸体濃度測定法のライフサイクル情報の要約 39
Table 18: ヒト血漿中アコラミジス濃度測定法の性能の概要表 40
Table 19: ヒト血漿中アコラミジス-AG 濃度測定法の性能の概要表 48
Table 20: ヒト尿中アコラミジス濃度測定法の性能の概要表 55
Table 21: ヒト尿中アコラミジス-AG 濃度測定法の性能の概要表 59
Table 22: ヒト血漿中アデホビル濃度測定法の性能の概要表 63
Table 23: ヒト血漿中オセルタミビル及びオセルタミビルカルボン酸体濃度測定法の性能の概要表 68
Table 24: ヒト血漿中アコラミジス濃度測定法のクロスバリデーション 75
Table 25: ヒト血漿中アコラミジス-AG 濃度測定法のクロスバリデーション 76
Table 26: バイオアベイラビリティ試験の要約 77

LIST OF FIGURES

Figure 1: [redacted] mol/L [redacted]におけるアコラミジス錠の製剤別の in vitro 溶出プロファイル 10
Figure 2: [redacted]におけるアコラミジス 356 mg 錠の in vitro 溶出プロファイル 12
Figure 3: [redacted] mol/L [redacted]におけるアコラミジス 356 mg 錠の in vitro 溶出プロファイル 13
Figure 4: AG10-003 試験：アコラミジス塩酸塩 400 mg 錠 1 錠（1×400 mg）及び 200 mg 錠 2 錠（2×200 mg）を単回経口投与したときの血漿中濃度-時間プロファイル（片対数スケール）（薬物動態解析対象集団） 25
Figure 5: ALXN2060-HV-101 試験：アコラミジス塩酸塩 800 mg を空腹時又は食後に投与したときの血漿中濃度-時間プロファイル（片対数スケール）（薬物動態解析対象集団） 27

略語一覧表

略語	省略しない表現、又は定義（英語）	省略しない表現、又は定義（日本語）
アコラミジス-AG	acoramidis acylglucuronide	アコラミジス-アシルグルクロニド
ANOVA	analysis of variance	分散分析
ATTR-CM	transthyretin amyloidosis cardiomyopathy	トランスサイレチン型心アミロイドーシス
AUC	area under the concentration-time curve	濃度時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	AUC from 0 to infinity	時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	AUC from 0 to the last observable concentration at time t	時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積
BCS	Biopharmaceutics Classification System	生物薬剤学分類システム
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CSR	clinical study report	治験総括報告書
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FPE	fluorescent probe exclusion	蛍光プローブ排除
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
NCA	noncompartmental analysis	ノンコンパートメント法
PK	pharmacokinetics	薬物動態
RH	relative humidity	相対湿度
rpm	revolutions per minute	毎分回転数
SAS	statistical analysis software	統計解析ソフトウェア
[redacted]	[redacted]	[redacted]
T_{max}	time to maximum plasma concentration observed	最高血漿中濃度到達時間
TTR	transthyretin	トランスサイレチン
[redacted]	[redacted]	[redacted]
WB	Western Blot	ウェスタンブロット

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

1　背景及び概観

本概要では、成人の野生型又は遺伝性トランスサイレチン型心アミロイドーシス（ATTR-CM）の治療薬としてのアコラミジス塩酸塩（ALXN2060 又は AG10）の製造販売承認申請を裏付ける生物薬剤学的データを提示する。アコラミジス塩酸塩の推奨用量は 800 mg（アコラミジスとして 712 mg に相当）であり、アコラミジス塩酸塩 400 mg 錠 2 錠を 1 日 2 回（BID）で経口投与する。50、100、150、300、400、800、1200、1600 及び 2000 mg のアコラミジス塩酸塩用量は、それぞれ 44.5、89、133.5、267、356、712、1068、1424 及び 1780 mg のアコラミジス用量に相当する。

市販予定の製剤は、有効成分アコラミジス 356 mg を含有する即放性の錠剤（アコラミジス塩酸塩 400 mg 錠として提供）である。錠剤は白色のフィルムコーティングされた楕円形で、片面に黒インクでロゴ及びコードが印字されている。

アコラミジスの臨床試験は、医薬品規制調和国際会議（ICH）のガイドライン E6（R2）に準拠して実施した。

1.1　製剤の開発

臨床試験で使用されたアコラミジスの製剤を Table 1 に示す。経口投与用の即放性の錠剤がアコラミジスの臨床開発全体をとおして使用された。吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）試験（AG10-007 試験）では、[^{14}C]-アコラミジス塩酸塩（10 mg/5.625 μCi/g）の経口懸濁液に ORA-Blend® SF フレーバー無糖懸濁液を配合した。

Table 1: 臨床試験で用いた製剤

Formulation	Dosage Strengths[a]	Study Number	Type of Study	Population	N	Doses[b]
Phase 1-2 Tablets	44.5 mg and 178 mg	AG10-001	Phase 1: FIH, SAD, MAD, food effect, PK, and PD	HAV	42 treated/14 placebo	Single doses: 44.5 mg, 133.5 mg, 267 mg, 712 mg, or placebo; Multiple doses: 89 mg, 267 mg, 712 mg, or placebo
Phase 1-2 Tablets and Phase 3 Tablets	178 mg and 356 mg	AG10-003	Phase 1: BE	HAV	24	356 mg
Phase 1-2 Tablets	178 mg	AG10-004	Phase 1: effect of race on PK	Japanese and non-Japanese HAV	19	356 mg or 712 mg
Phase 1-2 Tablets	178 mg	AG10-005	Phase 1: SAD (supratherapeutic doses)	HAV	18 treated/9 placebo	1068 mg, 1424 mg, 1780 mg, or placebo
[^{14}C]-Acoramidis HCl, Oral Suspension	10 mg / 5.625 µCi/g	AG10-007	Phase 1: ADME and mass balance	HAV	6	712 mg
Phase 3 Tablets	356 mg	AG10-008	Phase 1: DDI	HAV	32	712 mg q12h
Phase 3 Tablets	356 mg	ALXN2060-HV-101	Phase 1: food effect	HAV	18	712 mg
Phase 1-2 Tablets	178 mg	AG10-201	Phase 2: PK and PD	Patients with ATTR-CM	32 treated/17 placebo	356 mg, 712 mg, or placebo BID
Phase 1-2 Tablets and Phase 3 Tablets[c]	178 mg and 356 mg	AG10-202	Phase 2: OLE	Patients with ATTR-CM	47[d]	712 mg BID
Phase 3 Tablets	356 mg	AG10-301	Phase 3: pivotal efficacy and safety	Patients with ATTR-CM	421 treated/211 placebo[e]	712 mg BID
Phase 3 Tablets	356 mg	AG10-304	Phase 3: OLE	Patients with ATTR-CM	Up to 632[f]	712 mg BID
Phase 3 Tablets	356 mg	ALXN2060-TAC-302	Phase 3: efficacy, safety, PK, and PD in Japanese patients	Patients with ATTR-CM	25[g]	712 mg BID

Abbreviations: ADME = absorption, distribution, metabolism, and excretion; ATTR-CM = transthyretin amyloidosis cardiomyopathy; BE = bioequivalence; BID = twice daily; DDI = drug-drug interaction; FIH = first in human; HAV = healthy adult volunteers; HCl = hydrochloride; MAD = multiple ascending dose; OLE = open-label extension; µCi = microcurie; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; q12h = every 12 hours; SAD = single ascending dose.

[a] An historical naming convention defined the dosage strengths on the acoramidis HCl salt basis; the 44.5, 178, and 356 mg acoramidis dosage strengths are synonymous with 50, 200, and 400 mg “AG10” or “acoramidis HCl” dosage strengths, respectively.

[b] A historical naming convention defined doses on the acoramidis HCl salt basis; the 44.5, 89, 133.5, 267, 356, 712, 1068, 1424, and 1780 mg acoramidis doses are synonymous with 50, 100, 150, 300, 400, 800, 1200, 1600, and 2000 mg “AG10” or “acoramidis HCl” doses, respectively.

[c] Use of the Phase 1-2 tablet formulation (four 178 mg tablets per dose) was discontinued after the Phase 3 tablet formulation (two 356 mg tablets per dose) became available.

[d] Includes patients who completed study AG10-201.

[e] Estimated based on 2:1 randomization.

[f] Includes patients who completed Study AG10-301.

[g] Enrolled as of [redacted] 20[redacted].

アコラミジスは当初、第 1 及び第 2 相臨床試験用に有効成分含量 44.5 及び 178 mg のフィルムコーティング錠として製剤化された（それぞれアコラミジス塩酸塩として 50 及び 200 mg を含む）。これらの成分含量の錠剤は、いずれも [redacted] 社（[redacted]、カナダ）で乾式造粒法により製造され、目標重量 606 mg の素錠に圧縮された。錠剤の表面は白色にフィルムコーティングした。

第 3 相臨床試験では、錠剤はさらに最適化され、錠剤中の薬物含量を増やすことで錠数を低減した。この開発作業と、生物学的同等性試験用のアコラミジス塩酸塩 400 mg 錠（アコラミジスとして 356 mg）の単一ロットの製造は、[redacted] 社（[redacted]、米国）で行われた。アコラミジス塩酸塩 400 mg 錠は、乾式造粒法により製造され、目標重量 600 mg の素錠に圧縮され、アコラミジス塩酸塩の原薬を 66.67%（w/w）含有する。錠剤の表面は白色にフィルムコーティングした。

アコラミジス塩酸塩 400 mg 錠は、空腹時投与での 2 期クロスオーバー生物学的同等性試験（AG10-003 試験）において、第 1 及び第 2 相臨床試験用錠剤の同用量と比較された。健康成人被検者を登録し、アコラミジス塩酸塩 400 mg 錠（1 錠）又は 200 mg 錠（2 錠）のいずれかを単回投与する群に無作為に割り付けた。これら 2 つの製剤の単回経口投与後、時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積（AUC_{0-t}）及び時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積（AUC_{0-inf}）の幾何平均比の 90%信頼区間（CI）は 80.00%～125.00%の範囲内であったことから、2 つの製剤は同程度のバイオアベイラビリティを有すると考えられた。

アコラミジス塩酸塩 400 mg 錠の製剤組成は、ピボタル第 3 相臨床試験（AG10-301 試験、AG10-304 試験及び ALXN2060-TAC-302）において変更されていない。第 3 相臨床試験に供給する錠剤は、当初 [redacted] 社（[redacted]、カナダ）で製造された。その後、製造工程は実生産を予定している [redacted] 社（[redacted]、ドイツ）に移管された。[redacted] 社の一連の装置は、[redacted] 社及び [redacted] 社で使用されていた製造工程と機能的に同等である。製造工程は、開発プログラムを通じてスケールアップされ、最適化されてきた。

アコラミジス塩酸塩 400 mg 錠の市販予定製剤は、識別目的のために各フィルムコーティング錠の片面に黒インクでロゴ及びコードが印字されている点のみが第 3 相臨床試験用製剤と異なる。微量の医薬用印字用インクは、錠剤の性能や安定性に影響を与えないことが確認されている。

臨床試験で使用されたアコラミジス錠の製剤開発、ロットの履歴及び処方の種類に関する包括的な要約は、2.3.P.2.2 に記載されている。医薬用印字用インクの詳細を含め、申請錠剤処方は 2.3.P.1 に記載されている。ロット分析は 2.3.P.5.4 に記載されている。

1.2 溶出試験法

アコラミジス塩酸塩 400 mg 錠（本項ではアコラミジス 356 mg 錠と記載）の開発・製造において、3 つの異なる溶出試験法を用いた。溶出試験法の開発は、[redacted]（[redacted]）[redacted]（[redacted]）を使用し、37℃及び [redacted] rpm で、[redacted] mol/L [redacted] [redacted] mL を用いる溶出試験法の開発につながった。

1.2.1 [redacted] mol/L [redacted]における in vitro 溶出性

3 つの in vitro 溶出試験法のうち第 1 の方法は、[redacted]（[redacted]）を使用し、

[redacted] mol/L [redacted] [redacted] mL を用いて 37°C 及び [redacted] rpm で溶出させる方法である。本法は、過去の品質試験の合格判定及び安定性試験に用いられた。各錠剤の溶出プロファイルを Table 2 及び Figure 1 に示す。[redacted] mol/L [redacted]では、すべてのアコラミジス錠で速やかな溶出が認められた。ロット [redacted] は、生物学的同等性試験（AG10-003 試験）で評価された。ロット [redacted] は、第 3 相試験製剤のさらなるヒト薬物動態（PK）データの取得を目的とした ALXN2060-HV-101 試験などの試験に用いられた。ロット [redacted] のフィルムコーティング錠の一部を、市販予定製剤（ロット [redacted]）の安定性試験のため、片面に黒インクで印字した。

Table 2: [redacted] mol/L [redacted]を溶出試験液に用いたアコラミジス錠の製剤別 in vitro 溶出

Formulation, Dose (Lot)	Time (minutes)	% Acoramidis Dissolved
Phase 1-2 Tablets, 44.5 mg (Lot [redacted], n = 6)	[redacted]	[redacted]
Phase 1-2 Tablets, 178 mg (Lot [redacted], n = 6)	[redacted]	[redacted]
Phase 3 Tablets, 356 mg (Lot [redacted], n = 6)	[redacted]	[redacted]
Phase 3 Tablets, 356 mg (Lot [redacted], n = 6)	[redacted]	[redacted]
Intended Commercial Formulation, Printed Tablets, 356 mg (Lot [redacted], n = 12)	[redacted]	[redacted]

Figure 1: [redacted] mol/L [redacted]におけるアコラミジス錠の製剤別の in vitro 溶出プロファイル

[redacted]

1.2.2 [redacted]% [redacted]における in vitro 溶出性

[redacted] mol/L [redacted]での錠剤の溶出は、製造上の変化を識別するには速やかであったため、品質検査及び安定性試験での使用を目的として、より識別性の高い in vitro 溶出試験法が開発された。様々な溶出試験条件と溶出試験液を評価した結果、[redacted]（[redacted]）を使用し、[redacted] mL の [redacted]%[redacted]（[redacted]）[redacted] [redacted] mM [redacted]（[redacted]）を用い、37°C 及び [redacted] rpm で溶出させる方法が選択された。安定性試験の基準ロットを含む特定のロットを両方の方法で試験する移行期間の後、[redacted] の溶出試験液を用いる方法を実施し、出荷試験及び安定性試験を行った。各錠剤の溶出プロファイルを Table 3 及び Figure 2 に示す。ロット [redacted] は、25°C/60%RH でボトル中に 36 箇月間保存した後、この方法で試験された。

Table 3: [redacted]% [redacted]におけるアコラミジス 356 mg 錠の in vitro 溶出

Formulation, Dose (Lot)	Time (minutes)	% Acoramidis Dissolved
Phase 3 Tablets, 356 mg (Lot [redacted], n = 12)[a]	[redacted]	[redacted]
Phase 3 Tablets, 356 mg (Lot [redacted], n = 12)	[redacted]	[redacted]
Intended Commercial Formulation, Printed Tablets, 356 mg (Lot [redacted], n = 12)	[redacted]	[redacted]

Formulation, Dose (Lot)	Time (minutes)	% Acoramidis Dissolved
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Figure 2: [redacted]% [redacted]におけるアコラミジス 356 mg 錠の in vitro 溶出プロファイル



本溶出試験法では、[redacted] mol/L [redacted]を用いた従来の溶出試験法に比べて識別能力が高いことに加え、安定性試験、特に [redacted] 分後の溶出時点において、溶出プロファイルが時間と共に徐々に遅くなることを識別できる。Figure 2 に示すロット [redacted] の溶出プロファイルは、ロット [redacted] 及び [redacted] と異なるが、これはロット [redacted] が [redacted] ヵ月の安定性試験時点で試験されたのに対し、他の 2 ロットは出荷時に本法で試験されたことに起因する。保存に伴う溶出性の変化については、2.3.P.8.1 で述べる。

1.2.3 [redacted] mol/L [redacted]における in vitro 溶出性

[redacted]に [redacted]% [redacted] を加えた、より識別性の高い in vitro 溶出試験の実施後、[redacted]での試験法に関する[redacted]（[redacted]）[redacted]に基づき、[redacted]条件下での 3 番目の in vitro 溶出試験法が開発された。[redacted] は、712 mg（アコラミジス塩酸塩として 800 mg に相当）までの用量範囲における空腹時状態でのアコラミジスの最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は 0.8～1.0 時間であり、[redacted]の溶出試験液がアコラミジス錠にとって生理学的に適切であることを示していると指摘した。従来の [redacted] mol/L [redacted]を用いた溶出試験液では十分な識別能力が得られなかったため、[redacted]回転速度や溶出試験液量などの試験パラメータの最適化と併せて、[redacted]の溶出試験液により評価することで識別性を得た。

様々な溶出試験条件と溶出試験液を評価した結果、[redacted]（[redacted]）を使用し、[redacted] rpm 及び 37°C で、[redacted] mol/L [redacted] mL を用いて溶出させる方法が選択された。本法は出荷試験、実施中の安定性試験及び日常的な品質検査のために用いられ、先行する in vitro 溶出試験法は使用しないこととした。各錠剤の溶出プロファイルを Table 4 及び Figure 3 に示す。第 3 相

試験製剤のロット [redacted] の溶出性データは、溶出試験法開発中に取得したものである。ロット [redacted]（市販予定製剤、片面黒色インク印字）は、25℃/60%RH でボトル中に [redacted] ヵ月間保存後、[redacted] mol/L [redacted] を用いた溶出試験法で初めて試験された。

Table 4: [redacted] mol/L [redacted] におけるアコラミジス 356 mg 錠の in vitro 溶出

Formulation, Dose (Lot)	Time (minutes)	% Acoramidis Dissolved
Phase 3 Tablets, 356 mg (Lot [redacted], n = 12) [a]	[redacted]	[redacted]
Intended Commercial Formulation, Printed Tablets, 356 mg (Lot [redacted], n = 6)[b]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Figure 3: [redacted] mol/L [redacted] におけるアコラミジス 356 mg 錠の in vitro 溶出プロファイル

[redacted]

Table 5 に要約した本溶出試験法はアコラミジス 356 mg 錠の規格案に含まれており、[redacted] 分[redacted] %が溶出性の判定基準である。

Table 5: In vitro 溶出試験法のパラメータ（案）

Method Parameter	Nominal Attributes
[redacted]	[redacted]N HCl
[redacted]	[redacted]mL
[redacted]	[redacted]±[redacted]°C
[redacted]	[redacted]([redacted])
[redacted]	[redacted]rpm
[redacted]	[redacted]mL
[redacted]	

1.3 分析法の概要

1.3.1 薬物動態の評価のための分析法

アコラミジスの薬物動態の評価のための分析法の概要を Table 6 に示す。

Table 6: 薬物動態評価のための分析法の概要

Clinical Studies Supported	BA Report (Date)	Assay Laboratory	Format (Analyte)	Method Number	Validation Report (Date)	Validation Report Location (M5)
AG10-001	AG10-001 CSR Appendix 16.2.5.9 DCN: 4005366 (20)	/ ,	LC-MS/MS (acoramidis; plasma)		4005366 (20)	5.3.1.4-1
			LC-MS/MS (acoramidis-AG; plasma)		4006011 (20)	5.3.1.4-2
			LC-MS/MS (acoramidis; urine)		4006012 (20)	5.3.1.4-3
			LC-MS/MS (acoramidis-AG; urine)		4006012 (20)	5.3.1.4-3
AG10-003	AG10-003 CSR Appendix 16.2.5.8 DCN: 4007458 (20)	/ ,	LC-MS/MS (acoramidis; plasma)		4005366 (20)	5.3.1.4-1
AG10-004	AG10-004 CSR Appendix 16.1.13 DCN: 4007625 (20)	/ ,	LC-MS/MS (acoramidis; plasma)		4005366 (20)	5.3.1.4-1
			LC-MS/MS (acoramidis-AG; plasma)		4006011 (20)	5.3.1.4-2
AG10-005	AG10-005 CSR Appendix 16.2.5.11 DCN: 4007725 (20)	/ ,	LC-MS/MS (acoramidis; plasma)		4005366 (20)	5.3.1.4-1
			LC-MS/MS (acoramidis-AG; plasma)		4006011 (20)	5.3.1.4-2
			LC-MS/MS (acoramidis; urine)		4006012 (20)	5.3.1.4-3
			LC-MS/MS (acoramidis-AG; urine)		4006012 (20)	5.3.1.4-3
AG10-007	AG10-007 CSR Appendix 16.1.13 DCN: 5029888 (20)	/ ,	LC-MS/MS (acoramidis; plasma)		4005366 (20)	5.3.1.4-1
			LC-MS/MS (acoramidis-AG; plasma)		4006011 (20)	5.3.1.4-2
			LC-MS/MS (acoramidis; urine)		4006012 (20)	5.3.1.4-3
			LC-MS/MS (acoramidis-AG; urine)		4006012 (20)	5.3.1.4-3
AG10-008	AG10-008 CSR Appendix 16.2.5.18 DCN: 5030944 (20)	/ ,	LC-MS/MS (acoramidis; plasma)		4005366 (20)	5.3.1.4-1

Clinical Studies Supported	BA Report (Date)	Assay Laboratory	Format (Analyte)	Method Number	Validation Report (Date)	Validation Report Location (M5)
	AG10-008 CSR Appendix 16.1.13 ([redacted])	[redacted]	LC-MS/MS (adefovir; plasma)	[redacted]	CA34761-01 Amendment 1 ([redacted])	5.3.1.4-4
			LC-MS/MS (oseltamivir; plasma) (oseltamivir carboxylate; plasma)	[redacted]	CA34901-01 Amendment 1 ([redacted])	5.3.1.4-5
ALXN2060-HV-101	DCN: 5031303 ([redacted])	[redacted]	LC-MS/MS (acoramidis; plasma)	[redacted]	4005366 ([redacted])	5.3.1.4-1
			LC-MS/MS (acoramidis-AG; plasma)	[redacted]	4006011 ([redacted])	5.3.1.4-2
AG10-201	AG10-201 CSR Appendix 16.1.13 DCN: 4006878 ([redacted])	[redacted]	LC-MS/MS (acoramidis; plasma)	[redacted]	4005366 ([redacted])	5.3.1.4-1
			LC-MS/MS (acoramidis-AG; plasma)	[redacted]	4006011 ([redacted])	5.3.1.4-2
AG10-301	AG10-301 CSR Appendix 16.1.14 DCN: 4008030 ([redacted])	[redacted]	LC-MS/MS (acoramidis; plasma)	[redacted]	4005366 ([redacted])	5.3.1.4-1
			LC-MS/MS (acoramidis-AG; plasma)	[redacted]	4006011 ([redacted])	5.3.1.4-2
ALXN2060-TAC-302	In preparation	[redacted]	LC-MS/MS (acoramidis; plasma)	[redacted]	4005366 ([redacted])	5.3.1.4-1
			LC-MS/MS (acoramidis-AG; plasma)	[redacted]	4006011 ([redacted])	5.3.1.4-2

Abbreviations: Acoramidis-AG = acoramidis acylglucuronide; [redacted] = [redacted]; BA = bioanalytical; CSR = clinical study report; DCN = Document Control Number; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

1.3.1.1 ヒト血漿

1.3.1.1.1 ヒト血漿中アコラミジス濃度

ヒト血漿中アコラミジス濃度は、液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（LC-MS/MS）を用いて測定した。検量線範囲は 10.0～10000 ng/mL であった。本測定法のライフサイクル情報を Table 13 に示す。また、本測定法のバリデーション試験結果及び各臨床試験での分析パフォーマンス結果の概要をそれぞれ Table 18 及び Table 24 に示す。

1.3.1.1.2 ヒト血漿中アコラミジス-アシルグルクロニド濃度

ヒト血漿中アコラミジス-アシルグルクロニド（アコラミジス-AG）濃度は LC-MS/MS を用いて測定した。検量線範囲は 1.00～1000 ng/mL であった。本測定法のライフサイクル情報を Table 14 に示す。また、本測定法のバリデーション試験結果及び各臨床試験での分析パフォーマンス結果の概要をそれぞれ Table 19 及び Table 25 に示す。

1.3.1.2 ヒト尿

1.3.1.2.1 ヒト尿中アコラミジス濃度

ヒト尿中アコラミジス濃度は、LC-MS/MS を用いて測定した。検量線範囲は 10.0～5000 ng/mL であった。本測定法のライフサイクル情報を Table 15 に示す。また、本測定法のバリデーション試験結果を Table 20 に示す。

1.3.1.2.2 ヒト尿中アコラミジス-AG 濃度

ヒト尿中アコラミジス-AG 濃度は、LC-MS/MS を用いて測定した。検量線範囲は 100～50000 ng/mL であった。本測定法のライフサイクル情報を Table 16 に示す。また、本測定法のバリデーション試験結果を Table 21 に示す。

1.3.1.3 ヒト血漿中アデホビル及びオセルタミビル濃度

1.3.1.3.1 ヒト血漿中アデホビル濃度

ヒト血漿中アデホビル濃度は、LC-MS/MS を用いて測定した。検量線範囲は 0.480～60.0 ng/mL であった。本測定法のライフサイクル情報を Table 17 に示す。また、本測定法のバリデーション試験結果を Table 22 に示す。

1.3.1.3.2 ヒト血漿中オセルタミビル及びオセルタミビルカルボン酸体濃度

ヒト血漿中オセルタミビル及びオセルタミビルカルボン酸体濃度は、LC-MS/MS を用いて測定した。オセルタミビル及びオセルタミビルカルボン酸体の検量線範囲は、それぞれ 0.500～200 及び 5.00～2000 ng/mL であった。本測定法のライフサイクル情報を Table 17 に示す。また、本測定法のバリデーション試験結果を Table 23 に示す。

1.3.2 薬力学的作用の評価のための分析法

1.3.2.1 ヒト血清中プレアルブミン濃度

プレアルブミン［トランスサイレチン（TTR）又はサイロキシン結合プレアルブミン］測定法は、プレアルブミンに対する抗体をサンプルに添加したとき、不溶性免疫複合体が形成され

ることによって生じるサンプルの濁度の増加を測定する免疫比濁法である。測定範囲は 0.03～0.54 g/L（3～54 mg/dL）であった。アッセイの詳細は nc-2372 に記載されている。

1.3.2.2 血清中 TTR 安定化：蛍光プローブ排除アッセイ

蛍光プローブ排除（FPE）アッセイは、アコラミジスによる TTR 安定化を測定するために用いた。FPE アッセイでは、TTR と共有結合したプローブによって生じる蛍光を経時的に測定する。蛍光プローブがアコラミジスのようなリガンドによってチロキシン結合ポケットから競合的に排除されると、サンプルの蛍光は低値となる。FPE アッセイの開発の経緯及びアッセイの詳細は NC-361 及び NC-362 に記載されている。

1.3.2.3 血漿中 TTR 安定化：ウェスタンブロット

ウェスタンブロット（WB）アッセイは、アコラミジスによる TTR 安定化を測定するために用いた。WB アッセイでは、血漿サンプルを酸性条件下に置き、72 時間のインキュベーション前後で電気泳動にかけ、インキュベーション前後の TTR 量を比較した。WB アッセイ開発の経緯及びアッセイの詳細は NC-386 及び NC-387 に記載されている。

2 個々の試験結果の要約

2.1 AG10-003 試験

2.1.1 試験の目的及び方法

AG10-003 試験は、第 1 相、非盲検、ランダム化、2 投与順、2 期クロスオーバー試験で、空腹時投与で実施した。本試験は、ピボタル第 3 相試験で使用される高含量のアコラミジス塩酸塩 400 mg 錠 × 1（試験製剤）と第 1 相試験で使用されたアコラミジス塩酸塩 200 mg 錠 × 2（標準製剤）との生物学的同等性を検証するため、健康成人被験者を対象として実施した。

合計 24 名の被験者が登録され、2 つの投与順序（AB［n = 12］又は BA［n = 12］、レジメン A = 試験製剤、レジメン B = 標準製剤）のいずれかにランダム割付けされた。

各投与期の 1 日目に、試験製剤又は標準製剤を単回投与し、投与後 120 時間にわたってアコラミジスの PK サンプリングを行った。投与間には 10 日間以上の休薬期間を設けた。

血漿中アコラミジスの PK パラメータは、Phoenix® WinNonlin®バージョン 7.0 以降を用いたノンコンパートメント法（NCA）により算出した。すべての濃度及び PK パラメータデータの記述統計量は、統計解析ソフトウェア（SAS）バージョン 9.3 を用いて作成した。SAS®の PROC MIXED を用いた分散分析（ANOVA）モデルにより、試験製剤と標準製剤の相対的バイオアベイラビリティを評価するため、自然対数変換後の PK パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び最高血漿中濃度［C_{max}］）について分散分析を行った。

2.1.2 人口統計学的特性

男女同数（各 12 名［50%］）の健康成人被験者が登録された。平均年齢は 39.2 歳（範囲：26～53 歳）であり、すべての被験者は白人であった（100%）。両投与順間で、人口統計学的及びベースライン特性は均衡がとれていた。

詳細は AG10-003 試験治験総括報告書（CSR）の 11.2 項に記載されている。

2.1.3 結果

高含量のアコラミジス塩酸塩400 mg錠 × 1（試験製剤）又はアコラミジス塩酸塩200 mg錠 × 2（標準製剤）を単回経口投与したときの血漿中アコラミジスの PK パラメータの要約を Table 7 に示す。

Table 7: AG10-003 試験：血漿中アコラミジスの PK パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）

PK Parameters	400 mg (1 × 400 mg) Acoramidis HCl (Test)	400 mg (2 × 200 mg) Acoramidis HCl (Reference)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng*hr/mL)	60,700 (26.7) [n = 24]	60,200 (27.6) [n = 24]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*hr/mL)	62,000 (28.3) [n = 24]	62,400 (27.7) [n = 23]
$AUC_{\%extrap}$	2.13 ± 2.19 [n = 24]	1.72 ± 1.52 [n = 23]
C_{max} (ng/mL)	4190 (28.0) [n = 24]	5330 (30.9) [n = 24]
T_{max} (hr)	0.748 (0.499, 3.00) [n = 24]	0.759 (0.500, 2.00) [n = 24]
λ_z (1/hr)	0.0356 ± 0.00968 [n = 24]	0.0362 ± 0.00852 [n = 23]
$t_{1/2}$ (hr)	21.1 ± 6.63 [n = 24]	20.2 ± 4.72 [n = 23]

Abbreviations: λ_z = apparent terminal elimination rate constant; AUC = area under the concentration-time curve; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from 0 to infinity; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable non-zero concentration; $AUC_{\%extrap}$ = percent of $AUC_{0\text{-}inf}$ extrapolated; C_{max} = maximum observed concentration; T_{max} = time to reach C_{max}; CV = coefficient of variation; HCl = hydrochloride; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = apparent first-order terminal elimination half-life.
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%.
T_{max} values are presented as median (minimum, maximum).
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD.
Source: AG10-003 CSR Table 11-2.

アコラミジスの総曝露量（$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）は、両製剤で同程度であった。アコラミジスの C_{max} は、標準製剤よりも試験製剤の投与の方が低かった。消失半減期の算術平均値及び T_{max} の中央値は、両製剤の投与後で同程度であった。

試験製剤単回投与後のアコラミジスの PK パラメータ $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} を、標準製剤単回投与後のそれらと比較した結果、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均比の 90%CI は 80.00%～125.00%の生物学的同等性の範囲内であったが、C_{max} の幾何平均比の 90%CI は範囲外であった（Table 8）。アコラミジスを経口投与すると、速やかに T_{max} に達するため、各被験者の C_{max} を正確に把握することは困難である。したがって、一部の C_{max} は真の T_{max} での値を反映していない可能性がある。

Table 8: 血漿中アコラミジスの PK パラメータの統計学的比較の要約（薬物動態解析対象集団）

PK Parameter	400 mg (1 × 400 mg) Acoramidis HCl (Test)		400 mg (2 × 200 mg) Acoramidis HCl (Reference)		GMR (%)	90%CI	Intra-participant CV%
	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n			
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	60,700	24	60,200	24	100.77	96.43-105.30	8.89
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	62,000	24	61,400	23	100.95	95.81-106.36	10.32
C_{max} (ng/mL)	4190	24	5330	24	78.72	71.51-86.66	19.57

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from 0 to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from 0 to the time of the last observed non-zero concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum concentration; CV = coefficient of variation; GMR = geometric mean ratio; HCl =hydrochloride; LSMs = least-squares means; PK = pharmacokinetic.
Geometric LSMs were calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
GMR (%) = 100*(test/reference)
Intra-individual CV% = 100 × (square root (exp[MSE]-1)), where MSE = Residual variance from ANOVA.
Source: AG10-003 CSR Table 11-3.

2.1.4 結論

アコラミジス塩酸塩 400 mg 錠 × 1 及びアコラミジス塩酸塩 200 mg 錠 × 2 の単回経口投与において、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均比の 90%CI は 80.00%～125.00%の生物学的同等性の範囲内であったことから、両製剤のバイオアベイラビリティは同程度であると考えられる。

2.2 AG10-001 試験

2.2.1 試験の目的及び方法

本試験は、健康成人被験者におけるアコラミジスの安全性、忍容性、PK 及び薬力学的作用を評価するための、第 1 相、ヒト初回投与、ランダム化、プラセボ対照、単回及び反復漸増投与試験である。300 mg のアコラミジス塩酸塩を単回経口投与したコホートでは、食事の影響も検討した。

本試験の PK に関する結果は、モジュール 2.7.2 の 2.2.1 項に記載されている。本試験の食事の影響の部分についての結果を本項で記載する。

被験者は、アコラミジス塩酸塩フィルムコーティング錠 300 mg（アコラミジス塩酸塩 200 mg のフィルムコーティング錠 1 錠及びアコラミジス塩酸塩 50 mg のフィルムコーティング錠 2 錠）を固定順序クロスオーバー法にて 2 回投与された。第 1 投与期は空腹時投与、第 2 投与期は食後投与とし、2 つの投与期の間に 14 日間の休薬期間を設けた。

アコラミジス濃度測定用の血液サンプルは、投与前、投与後 72 時間（4 日目）まで並びに 6 日目、8 日目及び 10 日目の朝に採取された。アコラミジス濃度測定用の尿サンプルは、投与後 72 時間まで採取された。

血漿中アコラミジスの PK パラメータは、Phoenix® WinNonlin®バージョン 7.0 を用いた NCA により算出した。尿中 PK パラメータとすべての濃度及び PK パラメータの記述統計量は、SAS® バージョン 9.3 以降を使用して作成した。自然対数変換した PK パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及び C_{max}）比較は、SAS®の PROC MIXED を使用して ANOVA モデルを実行することにより、食後投与群と空腹時投与群の相対的バイオアベイラビリティを評価した。

2.2.2 結果

アコラミジス塩酸塩 300 mg（アコラミジス塩酸塩 200 mg のフィルムコーティング錠 1 錠及びアコラミジス塩酸塩 50 mg のフィルムコーティング錠 2 錠）を空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中及び尿中アコラミジスの PK パラメータの要約を Table 9 に示す。

Table 9: AG10-001 試験：血漿中及び尿中アコラミジスの PK パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）

PK Parameters	300 mg Acoramidis HCl (Fasted)	300 mg Acoramidis HCl (Fed)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng*hr/mL)	29,200 (9.23) [n = 6]	32,500 (11.8) [n = 6]
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng*hr/mL)	54,600 (36.5) [n = 6]	66,100 (30.1) [n = 6]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*hr/mL)	50,700 (31.2) [n = 5]	62,800 (28.8) [n = 5]
C_{max} (ng/mL)	4420 (22.2) [n = 6]	2980 (20.0) [n = 6]
C_{ave} (ng/mL)	1220 (9.23) [n = 6]	1350 (11.8) [n = 6]
T_{max} (hr)	0.8 (0.5, 1.1) [n = 6]	1.5 (1.0, 4.0) [n = 6]
CL_r (mL/hr)	382 ± 179 [n = 6]	326 ± 77.7 [n = 6]

Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve; $AUC_{0\text{-}24}$ = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours after last dose; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from 0 to infinity; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the concentration-time curve from 0 to the time of the last observed non-zero concentration; C_{ave} = average plasma concentration over a given time period (24 hours after single dose); CL_r = renal clearance over each urine collection interval; C_{max} = maximum concentration; CV = coefficient of variation; HCl = hydrochloride; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; T_{max} = time to maximum observed plasma concentration.
AUCs, C_{ave}, and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%.
T_{max} values are presented as median (minimum, maximum).
Other parameters are presented as arithmetic mean (± SD).
Source: AG10-001 CSR Table 11-7.

アコラミジス塩酸塩 300 mg を空腹時及び食後に単回経口投与したとき、アコラミジスの曝露量（幾何平均 $AUC_{0\text{-}t}$、時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積［$AUC_{0\text{-}24}$］及び $AUC_{0\text{-}inf}$）は、空腹時投与よりも食後投与の方が大きかった。C_{max} は、空腹時投与よりも食後投与の方が低かった。アコラミジスの T_{max} において、空腹時投与と比較して食後投与で遅延がみられた（T_{max} の中央値は、それぞれ 0.8 及び 1.5 時間）。

食後及び空腹時にアコラミジス塩酸塩 300 mg を単回投与したときの血漿中アコラミジスの PK パラメータの統計学的比較を Table 10 に示す。

Table 10: AG10-001 試験：血漿中アコラミジスの PK パラメータの統計学的比較の要約（薬物動態解析対象集団）

PK Parameter	300 mg Acoramidis HCl (Fed) (Test)		300 mg Acoramidis HCl (Fasted) (Reference)		GMR (%)	90%CI	Intra-individual CV%
	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n			
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng*hr/mL)	66,130	6	54,580	6	121.16	109.71 - 133.80	8.55
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*hr/mL)	62,800	5	50,710	5	123.85	111.69 - 137.32	7.67
C_{max} (ng/mL)	2984	6	4417	6	67.55	57.20 - 79.79	14.38

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from 0 to infinity; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the concentration-time curve from 0 to the time of the last observed non-zero concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum concentration; CV = coefficient of variation; GMR = geometric mean ratio; HCl = hydrochloride; LSMs = least-squares means; PK = pharmacokinetic.
Geometric LSMs were calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
GMR (%) = 100*(test/reference)
Intra-individual CV% = 100 × (square root (exp[MSE]-1)), where MSE = Residual variance from ANOVA.
Source: AG10-001 CSR Table 11-8.

2.2.3 結論

本試験の結果から、T_{max}の中央値が遅延し、また、C_{max}の平均値が低くなったことから示されるように、アコラミジスの吸収速度は食事により低下したものの、アコラミジス塩酸塩 300 mg を単回投与したときのアコラミジスの総吸収量（AUC_{0-t}及びAUC_{0-inf}）は、食事の影響を受けなかった。

2.3 ALXN2060-HV-101 試験

2.3.1 試験の目的及び方法

アコラミジスの第 3 相試験製剤（市販予定製剤と同等）は、AG10-001 試験で使用された製剤から変更された。本試験は、健康成人にアコラミジス塩酸塩 800 mg（第 3 相試験製剤 400 mg 錠 × 2）を単回経口投与したとき、アコラミジスの PK に及ぼす食事（高脂肪・高カロリー）の影響を検討するための、ランダム化、非盲検、2 期、2 投与順、クロスオーバー試験である。

すべての被験者は、各投与期において以下に示したいずれかの方法で投与された。

- 空腹時投与：少なくとも 10 時間の一夜絶食後、240 mL の水とともに 2 錠のアコラミジス塩酸塩 400 mg 錠が投与された。
- 食後投与：被験者は投与 30 分前に高脂肪・高カロリーの食事を開始し、30 分以内に完了する必要があった。食事開始 30 分後、240 mL の水とともに 2 錠のアコラミジス塩酸塩 400 mg 錠が投与された。

2 つの投与期の間に少なくとも 14 日間の休薬期間を設けた。

PK 評価用の血液サンプルは、各投与期において投与前及び投与後 15 日まで採取された。

アコラミジス及びアコラミジス-AG の血漿中 PK パラメータは、Phoenix® WinNonlin® Version 8.1 以降又は SAS® Version 9.3 以降を適宜使用し、NCA を用いて算出した。全ての統計解析は、SAS® for Windows® Version 9.3 以降を用いて行った。

2.3.2 人口統計学的特性

被験者の多くは男性（13 名［72%］）であった。被験者の多くは白人（10 名［56%］）で、ヒスパニック／ラテン系ではなかった。平均年齢は 39.2 歳（範囲：28～54 歳）であった。

詳細は、ALXN2060-HV-101 試験 CSR の 4.4 項に記載されている。

2.3.3 結果

アコラミジス塩酸塩 800 mg を空腹時又は食後に投与したときの血漿中アコラミジスの PK パラメータの要約を Table 11 に示す。

Table 11: ALXN2060-HV-101 試験：血漿中アコラミジスの PK パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）

PK Parameters	800 mg Acoramidis HCl (Fasted)	800 mg Acoramidis HCl (Fed)
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	137,200 (28.0) [n = 17]	127,000 (23.8) [n = 17]
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	138,100 (27.9) [n = 17]	127,800 (23.9) [n = 17]
$AUC_{\%extrap}$	0.5985 ± 0.21976 [n = 17]	0.6514 ± 0.29434 [n = 17]
C_{max} (ng/mL)	8988 (52.3) [n = 17]	7020 (36.3) [n = 17]
T_{max} (hr)	0.521 (0.50, 2.00) [n = 17]	2.003 (0.74, 4.00) [n = 17]
$t_{1/2}$ (hr)	30.327 ± 6.4662 [n = 17]	32.555 ± 8.9510 [n = 17]

Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from 0

to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from 0 to the time of the last observed non-zero concentration; $AUC_{\%extrap}$ = percentage of AUC_{0-inf} extrapolated; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; HCl = hydrochloride; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; T_{max} = time to reach C_{max}.
AUCs and C_{max} values are presented as geometric mean and geometric CV%.
T_{max} values are presented as median (minimum, maximum).
Other parameters are presented as arithmetic mean (± SD).
Source: ALXN2060-HV-101 CSR Table 16.

アコラミジス塩酸塩 800 mg を単回経口投与したとき、食後（高脂肪、高カロリー食）及び空腹時でのアコラミジスの曝露量（濃度時間曲線下面積［AUC］）は同程度であった。しかしながら、アコラミジスの C_{max} は、食後投与では空腹時投与よりも約 22%低かった（Table 11）。アコラミジスの T_{max}（中央値）は、空腹時投与と比較して、食後投与では約 1 時間遅延した。

アコラミジス塩酸塩 800 mg を食後又は空腹時に単回経口投与したときの血漿中アコラミジスの PK パラメータの統計学的比較を Table 12 に示す。

Table 12: ALXN2060-HV-101 試験：血漿中アコラミジスの PK パラメータの統計学的比較の要約（薬物動態解析対象集団）

PK Parameter	800 mg Acoramidis HCl (Fed)	800 mg Acoramidis HCl (Fasted)	GMR, % (90%CI)	Intra-individual CV%
	Geometric LSMs (N = 17)	Geometric LSMs (N = 17)		
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	127,200	137,030	92.83 (86.33, 99.82)	12.10
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	128,030	137.860	92.87 (86.41, 99.82)	12.02
C_{max} (ng/mL)	6986	9004	77.59 (62.20, 96.78)	37.97

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from 0 to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from 0 to the time of the last observed non-zero concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum concentration; CV = coefficient of variation; GMR = geometric mean ratio; HCl = hydrochloride; LSMs = least-squares means; PK = pharmacokinetic.
Participant 3 terminated early and was excluded from inferential statistics.
Geometric LSMs were calculated by exponentiating the LSMs from ANOVA.
GMR (%) = 100 × (test/reference)
Intra-individual CV% = 100 × square root(exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from ANOVA.
Source: ALXN2060-HV-101 CSR Table 17.

2.3.4 結論

アコラミジス塩酸塩 800 mg を食後（高脂肪・高カロリー食）又は空腹時に単回投与したとき、アコラミジスの曝露量（AUC）は同程度であった。一方、食後投与で C_{max} の低下と T_{max} の遅延が認められた。この C_{max} の低下は臨床的に重要ではないと考えられ、アコラミジスの投与は食事の有無に影響されないことが示唆された。

3 試験間の結果の比較と分析

3.1 製剤間の in vitro 溶出性と in vivo バイオアベイラビリティ

2.3.S.1.3 及び 2.3.P.2.1 に記載されているように、アコラミジス塩酸塩の溶解度は pH に依存し、[redacted] で [redacted] mg/mL、[redacted] では [redacted] mg/mL である。712 mg（アコラミジス塩酸塩として 800 mg に相当）の用量は、生理学的な pH 範囲である 1.2～6.8 において、250 mL 以下の水溶液に完全には溶解しないため、アコラミジスは ICH M9 生物薬剤学分類システム（BCS）の判定基準に基づき、低溶解性化合物に分類される。BCS におけるアコラミジスの膜透過性分類は、膜透過性アッセイで観察された流出により確立されていない。Caco-2 細胞を用いた膜透過性アッ

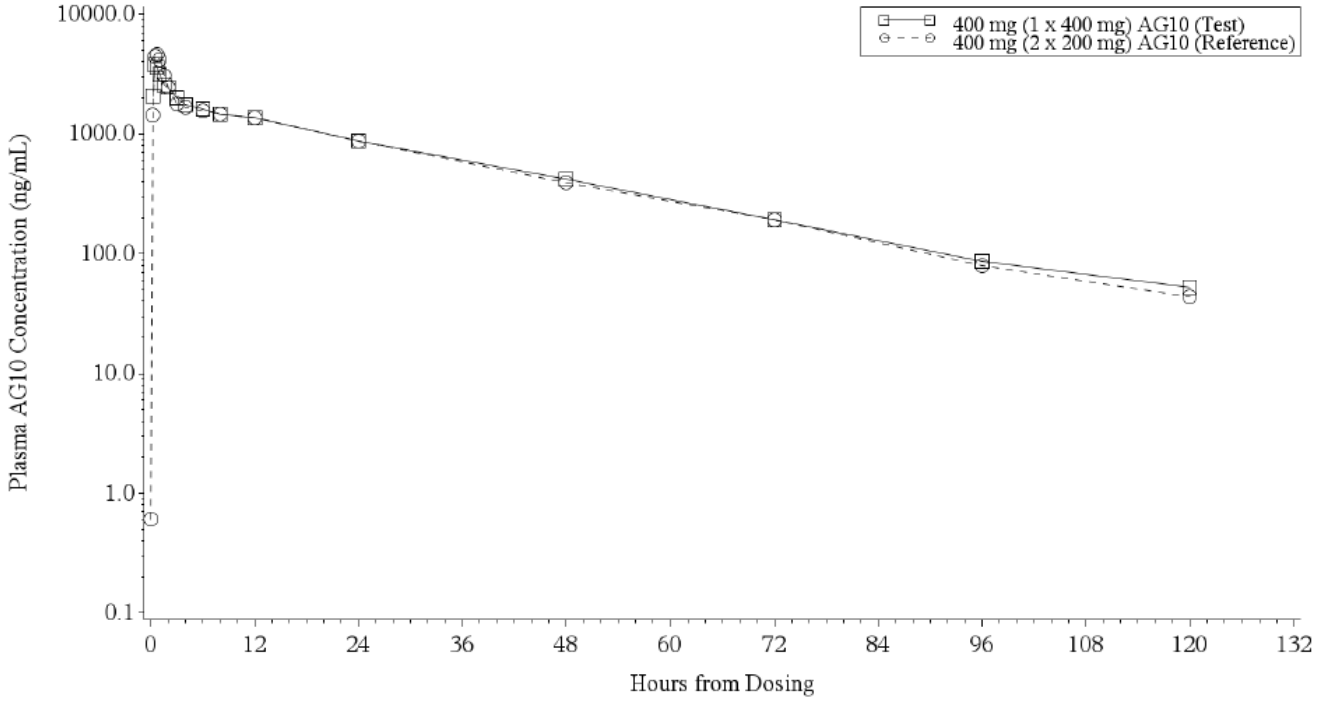
セイにおいて、濃度 1、10 及び 50 µM のアコラミジスの頂側膜側から基底膜側への方向の膜透過性は、それぞれ $0.04 \pm 0.01 \times 10^{-6}$、$0.04 \pm 0.00 \times 10^{-6}$ 及び $0.07 \pm 0.01 \times 10^{-6}$ cm/s であった。Efflux ratio は、濃度 1、10 及び 50 µM でそれぞれ 421、347 及び 181 であった。Caco-2 細胞を用いた膜透過性アッセイに基づく BCS 膜透過性分類の設定には受動輸送が必要であるが、BCS 膜透過性分類を明確に割り当てるために利用できるデータはない。

各製剤（成分含量 44.5、178 及び 356 mg 錠）の溶出プロファイルは、[redacted] mol/L [redacted]で迅速かつ一貫した溶出性を示した。In vitro 溶出試験法（案）は、[redacted]（[redacted]）を使用し、[redacted] mol/L [redacted] mL を用いて [redacted] rpm で溶出させる方法であり、[redacted] 分[redacted]%を判定基準としている。

アコラミジス 356 mg 錠は、第 1 及び第 2 相試験錠剤と同用量を空腹時投与した場合の生物学的同等性試験（AG10-003 試験）において、2 群クロスオーバーで比較された。登録された健康成人被験者は、高含量錠（1 錠；アコラミジス塩酸塩として 400 mg）又は 178 mg 錠（2 錠；アコラミジス塩酸塩として各 200 mg）のいずれかを単回投与する群に無作為に割り付けられた。本試験で得られたアコラミジスの血漿中濃度-時間プロファイルを Figure 4 に示す。アコラミジスの $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} を解析した結果、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ については幾何平均比の 90%CI が 80.00%～125.00%の生物学的同等性の範囲内であったが、C_{max} については範囲外であった。$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の結果から、2 つの製剤は同程度のバイオアベイラビリティがあると考えられる。アコラミジスを経口投与すると、速やかに T_{max} に達するため、各被験者の C_{max} を正確に把握することは困難である。C_{max} に対する正式な生物学的同等性基準の適用は、本試験ではほとんど意味がないかもしれない。

アコラミジス 356 mg 錠の製剤処方は、ピボタル第 3 相試験（AG10-301 試験）を通じて変更されていない。アコラミジス 356 mg 錠の市販予定製剤は、識別目的で各フィルムコーティング錠の片面に黒インクで印字されたロゴ及びコードが追加されている点のみが第 3 相試験製剤と異なる。微量の医薬用印字用インクは、錠剤の性能や安定性に影響を与えないことが確認されている。

Figure 4: AG10-003 試験：アコラミジス塩酸塩 400 mg 錠 1 錠（1×400 mg）及び 200 mg 錠 2 錠（2×200 mg）を単回経口投与したときの血漿中濃度-時間プロファイル（片対数スケール）（薬物動態解析対象集団）



Abbreviations: AG10 = acoramidis.
Source: AG10-003 CSR Figure 14.2.1.2.3.

3.2　アコラミジスの薬物動態に及ぼす食事の影響

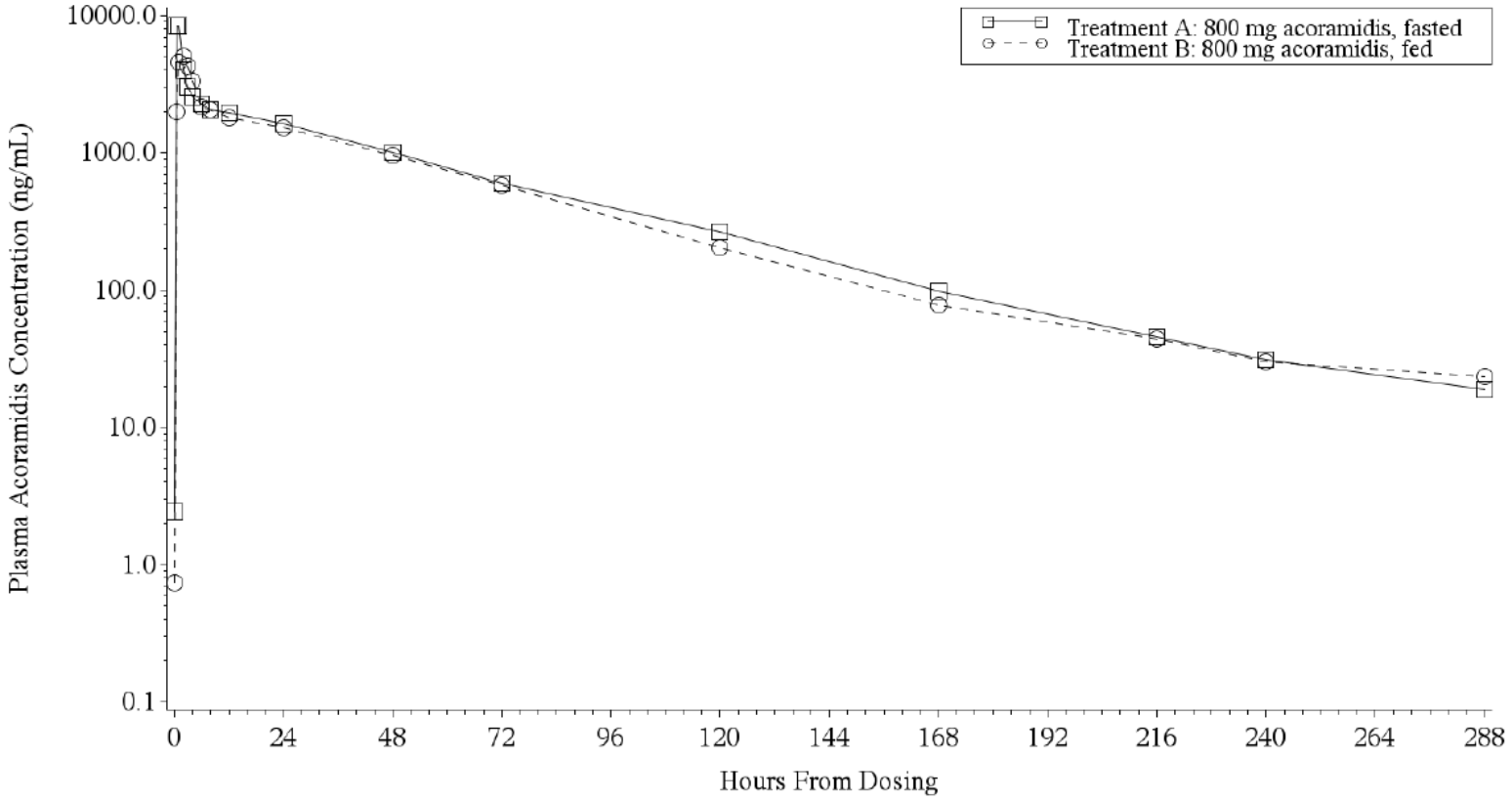
アコラミジスの PK に及ぼす食事の影響は AG10-001 試験及び ALXN2060-HV-101 試験でそれぞれ評価した。

AG10-001 試験では、健康成人被験者にアコラミジス塩酸塩 300 mg（フィルムコーティング 200 mg 錠 × 1 及びフィルムコーティング 50 mg 錠 × 2）を単回投与したときのアコラミジスの PK に及ぼす食事の影響が評価された。血漿中アコラミジスの AUC の幾何平均比は空腹時投与よりも食後投与の方が約 21%～24%高く、C_{max} の幾何平均比は空腹時投与よりも食後投与の方が約 32%低かった。全体として、アコラミジスの C_{max} は低く、T_{max} は遅延したが、総吸収量（AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）は食事の影響を受けなかった。

ALXN2060-HV-101 試験では、健康成人被験者にアコラミジス塩酸塩 800 mg（第 3 相試験製剤 400 mg 錠 × 2）を単回投与したときのアコラミジスの PK に及ぼす食事（高脂肪・高カロリー）の影響が評価された。食後及び空腹時におけるアコラミジスの血漿中濃度-時間プロファイルを Figure 5 に示す。アコラミジスの曝露量（AUC）は食後及び空腹時で同程度であった（幾何平均比はいずれも 93%）。しかしながら、アコラミジスの C_{max} は、空腹時投与と比較して食後投与では約 22%低く、アコラミジスの T_{max}（中央値）は、食後投与では約 1 時間遅延した。C_{max} の低下は臨床的に重要ではないと考えられた。

食事の影響試験の結果、アコラミジスの総吸収量に対して食事は影響を及ぼさず、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ことが示された。

Figure 5: ALXN2060-HV-101 試験：アコラミジス塩酸塩 800 mg を空腹時又は食後に投与したときの血漿中濃度-時間プロファイル（片対数スケール）（薬物動態解析対象集団）



Source: ALXN2060-HV-101 CSR Figure 3

3.3 結論

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 C_{max} は低下し、T_{max} は遅延したが、総吸収量（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。

4 付録

Appendix 1: 分析法のライフサイクル情報

Table 13: ヒト血漿中アコラミジス濃度測定法のライフサイクル情報の要約

	Validation 4005366	Study AG10-001	Study AG10-003	Study AG10-004	Study AG10-005
Analyte	Acoramidis				
Validation type	Full Quantifiation	In-study	In-study	In-study	In-study
eCTD reference number		Appendix 16.2.5.9 of AG10-001 CSR	Appendix 16.2.5.8 of AG10-003 CSR	Appendix 16.1.13 of AG10-004 CSR	Appendix 16.2.5.11 of AG10-005 CSR
Method ID	[redacted]				
Duration of time method is in use	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted] **Amendment 1** [redacted] 20[redacted] **Amendment 2** [redacted] 20[redacted] **Amendment 3** [redacted] 20[redacted] **Amendment 4** [redacted] 20[redacted] and [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]
Bioanalytical site	[redacted] USA	[redacted] USA	[redacted] USA	[redacted] USA	[redacted] USA
Matrix	Human acidified plasma (K_2-EDTA)				
Platform	LC-MS/MS				
Format	Human plasma containing acoramidis and the IS, AG10-D_6, was extracted using protein precipitation and analyzed by a Sciex API 4000 LC-MS/MS equipped with a HPLC column. Study data were collected using Analyst® (Version 1.6.1 or higher, Applied Biosystems/ MDS Sciex) and evaluated with Watson Laboratory Information Management System™ (LIMS; Version 7.5 or higher, Thermo Fisher Scientific) software.				
Stock reference, lot number, expiration date	Acoramidis: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted] AG10-D_6: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted] **Amendment 1** AG10-D_6: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted] **Amendment 2** Acoramidis: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted]	Acoramidis: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted] AG10-D_6: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted]	Acoramidis: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted] AG10-D_6: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted]	Acoramidis: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted] AG10-D_6: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted]	Acoramidis: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted] AG10-D_6: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted]

	Validation 4005366	Study AG10-001	Study AG10-003	Study AG10-004	Study AG10-005
	Amendment 3 Acoramidis: Lot [redacted]; Expiration dates: [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted] AG10-D_6: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted] **Amendment 4** Acoramidis: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted] Lot [redacted]; Expiration dates: [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted] AG10-D_6: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted] Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted]				
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	10.0 ng/mL to 10,000 ng/mL	10.0 ng/mL to 10,000 ng/mL	10.0 ng/mL to 10,000 ng/mL	10.0 ng/mL to 10,000 ng/mL	10.0 ng/mL to 10,000 ng/mL
Matrix study population	Normal plasma				
Link to reports and applicable amendments	4005366	AG10-001 CSR Appendix 16.2.5.9	AG10-003 CSR Appendix 16.2.5.8	AG10-004 CSR Appendix 16.1.13	AG10-005 CSR Appendix 16.2.5.11
Synopsis of amendment history	**Amendment 1:** Additional long-term stability (91 days at -20°C and -70°C) **Amendment 2**: Additional long-term stability (462 days at -70°C) **Amendment 3**: Cross-validation (relocation to a new laboratory site) **Amendment 4:** Additional freeze-thaw and long-term stability (1767 days at -70°C)	None	None	None	None

	Study AG10-007	Study AG10-008	Study ALXN2060-HV-101	Study AG10-201	Study AG10-202	Study AG10-301
Analyte	Acoramidis					
Validation type	In-study	In-study	In-study	In-study	In-study	In-study
eCTD reference number	Appendix 16.1.13 of AG10-007 CSR	Appendix 16.2.5.18 of AG10-008 CSR	5031303	Appendix 16.1.13 of AG10-201 CSR	Appendix 16.1.13 of AG10-202 CSR	AG10-301 CSR Appendix 16.1.14
Method ID	[redacted]					
Duration of time method is in use	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]
Bioanalytical site	[redacted], USA	[redacted] USA	[redacted] USA	[redacted] USA	[redacted] USA	[redacted], and [redacted], USA
Matrix	Human acidified plasma (K_2-EDTA)					
Platform	LC-MS/MS					
Format	Human plasma containing acoramidis and the IS, AG10-D_6, was extracted using protein precipitation and analyzed by a Sciex API 4000 LC-MS/MS equipped with a HPLC column. Study data were collected using Analyst® (Version 1.6.1 or higher, Applied Biosystems/ MDS Sciex) and evaluated with Watson Laboratory Information Management System™ (LIMS; Version 7.5 or higher, Thermo Fisher Scientific) software.					
Stock reference, lot number, expiration date	Acoramidis: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted] AG10-D_6: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted]	Acoramidis: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted] AG10-D_6: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted]	Acoramidis: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted]; Lot [redacted], Expiration date: [redacted] 20[redacted] AG10-D_6: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted]	Acoramidis: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted] AG10-D_6: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted]	Acoramidis: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted] AG10-D_6: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted]	Acoramidis: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted]; Lot [redacted], Expiration date: [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted] AG10-D_6: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted]
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	10.0 ng/mL to 10,000 ng/mL	10.0 ng/mL to 10,000 ng/mL	10.0 ng/mL to 10,000 ng/mL	10.0 ng/mL to 10,000 ng/mL	10.0 ng/mL to 10,000 ng/mL	10.0 ng/mL to 10,000 ng/mL A single run had a range of 14.8 ng/mL to 7,400 ng/mL
Matrix study population	Normal plasma			Diseased plasma		

	Study AG10-007	Study AG10-008	Study ALXN2060-HV-101	Study AG10-201	Study AG10-202	Study AG10-301
Link to reports and applicable amendments	AG10-007 CSR Appendix 16.1.13	AG10-008 CSR Appendix 16.2.5.18	5031303	AG10-201 CSR Appendix 16.1.13	AG10-202 CSR Appendix 16.1.13	AG10 301 CSR Appendix 16.1.14
Synopsis of amendment history	None	None	None	None	None	None

Abbreviations: [redacted] = [redacted]; CSR = clinical study report; eCTD = electronic common technical document; HPLC = high pressure liquid chromatography; ID = identification; IS = internal standard; K_2-EDTA = dipotassium-ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; ULOQ = upper limit of quantitation; USA = United States of America.

Table 14: ヒト血漿中アコラミジス-AG 濃度測定法のライフサイクル情報の要約

	Qualification 4006011	Study AG10-001	Study AG10-004	Study AG10-005
Analyte	Acoramidis-AG			
Validation type	Full Qualification	In-study	In-study	In-study
eCTD reference number		Appendix 16.2.5.9 of AG10-001 CSR	Appendix 16.1.13 of AG10-004 CSR	Appendix 16.2.5.11 of AG10-005 CSR
Method ID	[redacted]			
Duration of time method is in use	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted] **Amendment 1** [redacted] 20[redacted] **Amendments 2/3** [redacted] 20[redacted] **Amendment 4** [redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]
Bioanalytical site	[redacted] USA	[redacted] USA	[redacted] USA	[redacted] USA
Matrix	Human acidified plasma (K_2-EDTA)			
Platform	LC-MS/MS			
Format	Human plasma containing acoramidis-AG and the IS, AG10-AG-D_6, was extracted using protein precipitation and analyzed by a Sciex API 5000 LC-MS/MS equipped with a HPLC column. Study data were collected using Analyst® (Version 1.6.1, Applied Biosystems/ MDS Sciex) and evaluated with Watson Laboratory Information Management System™ (LIMS; Version 7.5, Thermo Fisher Scientific) software.			
Stock reference, lot number, expiration date	Acoramidis-AG: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted] AG10-AG-D_6: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted] Amendment 1 Acoramidis-AG: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted] AG10-AG-D_6: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted] Amendments 2/3 Acoramidis-AG: Lot [redacted]; Expiration dates: [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted] Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted] AG10-AG-D_6: Lot [redacted]; Expiration dates: [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted] Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted] Amendment 4	Acoramidis-AG: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted] AG10-AG-D_6: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted]	Acoramidis-AG: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted]; Lot [redacted]; [redacted] 20[redacted] AG10-AG-D_6: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted]	Acoramidis-AG: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted]; Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted] AG10-AG-D_6: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted]

	Qualification 4006011	Study AG10-001	Study AG10-004	Study AG10-005
	Acoramidis-AG: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted] AG10-AG-D_6: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted]			
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	1.00 ng/mL to 1000 ng/mL			
Matrix study population	Normal plasma			
Link to reports and applicable amendments	4006011	AG10-001 CSR Appendix 16.2.5.9	AG10-004 CSR Appendix 16.1.13	AG10-005 CSR Appendix 16.2.5.11
Synopsis of amendment history	Amendment 1: Long-term stability (133 days at -20°C and -70°C) Amendment 2: Short and long-term stability (1658 days [QC low] and 1662 days [QC high] at -20°C and -70°C) Amendment 3: Correction to the title page Amendment 4: Cross qualification	None	None	None

	Study AG10-007	Study ALXN2060-HV-101	Study AG10-201	Study AG10-202	Study AG10-301
Analyte	Acoramidis-AG				
Validation type	In-study	In-study	In-study	In-study	In-study
eCTD reference number	Appendix 16.1.13 of AG10-007 CSR	5031303	Appendix 16.1.13 of AG10-201 CSR	Appendix 16.1.13 of AG10-202 CSR	Appendix 16.1.14 of AG10 301 CSR
Method ID	[redacted]				
Duration of time method is in use	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]
Bioanalytical site	[redacted], USA	[redacted], USA	[redacted], USA	[redacted], USA	[redacted], and [redacted], USA
Matrix	Human acidified plasma (K_2-EDTA)				
Platform	LC-MS/MS				
Format	Human plasma containing acoramidis-AG and the IS, AG10-AG-D_6, was extracted using protein precipitation and analyzed by a Sciex API 4000 LC-MS/MS equipped with a HPLC column. Study data were collected using Analyst® (Version 1.6.1 or higher, Applied Biosystems/ MDS Sciex) and evaluated with Watson Laboratory Information Management System™ (LIMS; Version 7.5 or higher, Thermo Fisher Scientific) software.				
Stock reference, lot number, expiration date	Acoramidis-AG: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted] AG10-AG-D_6: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted]	Acoramidis-AG: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted] AG10-AG-D_6: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted]	Acoramidis-AG: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted], Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted] AG10-AG-D_6: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted]	Acoramidis-AG Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted], Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted] AG10-AG-D_6: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted], Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted]	Acoramidis-AG Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted] AG10-AG-D_6: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted], Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted]
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	1.00 ng/mL to 1000 ng/mL				
Matrix study population	Normal plasma		Diseased plasma	Diseased plasma	Diseased plasma
Link to reports and applicable amendments	AG10-007 CSR Appendix 16.1.13	5031303	AG10-201 CSR Appendix 16.1.13	AG10-202 CSR Appendix 16.1.13	AG10 301 CSR Appendix 16.1.14
Synopsis of amendment history	None	None	None	None	None

	Study AG10-007	Study ALXN2060-HV-101	Study AG10-201	Study AG10-202	Study AG10-301

Abbreviations: Acoramidis-AG = acoramidis acylglucuronide; [redacted] = [redacted]; CSR = clinical study report; eCTD = electronic common technical document; HPLC = high pressure liquid chromatography; ID = identification; IS = internal standard; K_2-EDTA = dipotassium-ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; ULOQ = upper limit of quantitation; USA = United States of America.

Table 15: ヒト尿中アコラミジス濃度測定法のライフサイクル情報の要約

	Qualification 4006012	Study AG10-001	Study AG10-005	Study AG10-007
Analyte	Acoramidis			
Validation type	Full Qualification	In-study	In-study	In-study
eCTD reference number		Appendix 16.2.5.9 of AG10-001 CSR	Appendix 16.2.5.11 of AG10-005 CSR	Appendix 16.1.13 of AG10-007 CSR
Method ID	[redacted]			
Duration of time method is in use	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted] Amendment 1 [redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]
Bioanalytical site	[redacted]			
Matrix	Human acidified urine			
Platform	LC-MS/MS			
Format	Human urine containing acoramidis, acoramidis-AG and the IS's, AG10-D_6 and AG10-AG-D_6, was extracted using protein precipitation and analyzed by a Sciex API 4000 LC-MS/MS equipped with an HPLC column. Study data were collected using Analyst® (Version 1.6.1 or higher, Applied Biosystems/ MDS Sciex) and evaluated with Watson Laboratory Information Management System™ (LIMS; Version 7.5 or higher, Thermo Fisher Scientific) software.			
Stock reference, lot number, expiration date	Acoramidis: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted] AG10-D_6: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted] Amendment 1 Acoramidis: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted]	Acoramidis: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted] AG10-D_6: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted]	Acoramidis: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted] AG10-D_6: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted]	Acoramidis: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted] AG10-D_6: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted]
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	10.0 ng/mL to 5000 ng/mL			
Matrix study population	Normal urine	Normal urine	Normal urine	Normal urine
Link to reports and applicable amendments	4006012	AG10-001 CSR Appendix 16.2.5.9	AG10-005 CSR Appendix 16.2.5.11	AG10-007 CSR Appendix 16.1.13
Synopsis of amendment history	Amendment 1: Long-term storage stability (208 days at -20°C and -70°C)	None	None	None

Abbreviations: [redacted] = [redacted]; CSR = clinical study report; eCTD = electronic common technical document; HPLC = high performance liquid chromatography; ID = identification; IS = internal standard; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; ULOQ = upper limit of quantitation; USA = United States of America.

Table 16: ヒト尿中アコラミジス-AG 濃度測定法のライフサイクル情報の要約

	Qualification 4006012	Study AG10-001	Study AG10-005	Study AG10-007
Analyte	Acoramidis-AG			
Validation type	Full Qualification	In-study	In-study	In-study
eCTD reference number		Appendix 16.2.5.9 of AG10-001 CSR	Appendix 16.2.5.11 of AG10-005 CSR	Appendix 16.1.13 of AG10-007 CSR
Method ID	[redacted]			
Duration of time method is in use	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted] **Amendment 1** [redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]
Bioanalytical site	[redacted], USA			
Matrix	Human acidified urine			
Platform	LC-MS/MS			
Format	Human urine containing acoramidis, acoramidis-AG and the IS's, AG10-D_6 and AG10-AG-D_6, was extracted using protein precipitation and analyzed by a Sciex API 4000 LC-MS/MS equipped with an HPLC column. Study data were collected using Analyst® (Version 1.6.1 or higher, Applied Biosystems/ MDS Sciex) and evaluated with Watson Laboratory Information Management System™ (LIMS; Version 7.5 or higher, Thermo Fisher Scientific) software.			
Stock reference, lot number, expiration date	Acoramidis-AG: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted] AG10-AG-D_6: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted] **Amendment 1** Acoramidis-AG: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted] AG10-AG-D_6: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted]	Acoramidis-AG: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted] AG10-AG-D_6: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted]	Acoramidis-AG: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted] AG10-AG-D_6: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted]	Acoramidis-AG: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted] AG10-AG-D_6: Lot [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted]
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	100 ng/mL to 50,000 ng/mL			
Matrix study population	Normal urine	Normal urine	Normal urine	Normal urine
Link to reports and applicable amendments	4006012	AG10-001 CSR Appendix 16.2.5.9	AG10-005 CSR Appendix 16.2.5.11	AG10-007 CSR Appendix 16.1.13
Synopsis of amendment history	**Amendment 1:** Long-term storage stability (208 days at -20°C and -70°C)	None	None	None

Abbreviations: Acoramidis-AG = acoramidis acylglucuronide; [redacted] = [redacted]; CSR = clinical study report; eCTD = electronic common technical document; HPLC = high performance liquid chromatography; ID = identification; IS = internal standard; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; ULOQ = upper limit of quantitation; USA = United States of America.

Table 17: ヒト血漿中アデホビル、オセルタミビル及びオセルタミビルカルボン酸体濃度測定法のライフサイクル情報の要約

	Method [redacted]		Method [redacted]	
	CA34761-01	**Study AG10-008**	**CA34901-01**	**Study AG10-008**
Analyte	Adefovir	Adefovir	Oseltamivir Oseltamivir carboxylate	Oseltamivir Oseltamivir carboxylate
Validation type	Full Quantification	In-study	Full	In-study
eCTD reference number		Appendix 16.1.13 of AG10-008 CSR		Appendix 16.1.13 of AG10-008 CSR
Method ID	[redacted]		[redacted]	
Duration of time method is in use	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]
Bioanalytical site	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] USA			
Matrix	Human plasma (K_2-EDTA)		Human plasma (NaF/oxalate)	
Platform	LC-MS/MS			
Format	Human plasma containing adefovir and the IS, d_4-adefovir, was extracted using protein precipitation followed by derivatization and analyzed by an AB SCIEX Triple Quad™ 6500 LC-MS/MS system equipped with a UPLC column. Study data were collected using Analyst® (Version 1.7.1 or later, AB SCIEX) and evaluated with Thermo Scientific™ Watson™ LIMS™ (Version 7.6.1 HF2 or higher, Thermo Fisher Scientific) software.		Human plasma containing oseltamivir/oseltamivir carboxylate and the IS, d_3-oseltamivir/^{13}C,d_3-oseltamivir carboxylate, was extracted using protein precipitation and analyzed by an AB SCIEX API 4000™ LC-MS/MS system equipped with a UPLC column. Study data were collected using Analyst® (Version 1.7.1 or later, AB SCIEX) and evaluated with Thermo Scientific™ Watson™ LIMS™ (Version 7.6.1 HF2 or higher, Thermo Fisher Scientific) software.	
Stock reference, lot number, expiration date	Adefovir: Lot: [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted]		Oseltamivir: Lot: [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted] Oseltamivir carboxylate: Lot: [redacted]; Expiration date: [redacted] 20[redacted]	
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	LLOQ: 0.480 ng/mL ULOQ: 60.0 ng/mL		Oseltamivir: LLOQ: 0.500 ng/mL ULOQ: 200 ng/mL Oseltamivir carboxylate: LLOQ: 5.00 ng/mL ULOQ: 2000 ng/mL	
Matrix study population	Normal plasma		Normal plasma	
Link to reports and applicable amendments	CA34761-01 Amendment 1	AG10-008 CSR	CA34901-01 Amendment 1	AG10-008 CSR
Synopsis of amendment history	**Amendment 1:** Long-term storage stability Added co-administered compound evaluation against acoramidis	None	Amendment 1: Long-term storage stability Added co-administered compound evaluation against acoramidis	None

Abbreviations: CSR = clinical study report; eCTD = electronic common technical document; ID = identification; IS = internal standard; K_2-EDTA = dipotassium-ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LIMS = laboratory information management system; LLOQ = lower limit of quantitation; NaF = sodium fluoride; [redacted] = [redacted]; ULOQ = upper limit of quantitation; UPLC = ultra-performance liquid chromatography; USA = United States of America.

Appendix 2: 分析法の性能の要約

Table 18: ヒト血漿中アコラミジス濃度測定法の性能の概要表

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Method [redacted] Report 4005366		
Method description	Protein precipitation followed by analysis/detection by LC-MS/MS		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Acoramidis Matrix: Acidified human plasma (K_2-EDTA) Calibrator concentrations: 10.0, 20.0, 100, 500, 2500, 5000, 9000, and 10,000 ng/mL		
Validated assay range	LLOQ: 10.0 ng/mL ULOQ: 10,000 ng/mL		
Material used for QCs and concentration	Acoramidis Matrix: Acidified human plasma (K_2-EDTA) QC concentrations: 10.0, 30.0, 500, 8000, and 50,000 ng/mL		
Minimum required dilutions	NA		
Source and lot of reagents	Acoramidis: Source: [redacted]. Lot: [redacted] Lot: [redacted] AG10-D_6: Source: [redacted] Lot: [redacted] Lot: [redacted] Lot: [redacted]		
Regression model and weighting	Weighted linear least squares regression (1/concentration^2)		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	4005366 Table 1
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ from all runs Acoramidis	-8.3% to 8.0%	4005366 Table 1
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ from all runs Acoramidis	≤ 6.8%	4005366 Table 1
Performance of QCs during accuracy and precision runs	**Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs** QCs for acoramidis: 10.0, 30.0, 500, 8000, 50,000 ng/mL	-5.0% to 10.4%	4005366 Table 2
	Inter-batch %CV QCs for acoramidis: 10.0, 30.0, 500, 8000, 50,000 ng/mL	≤ 3.5%	4005366 Table 2
	TE	NA	NA
Selectivity & matrix effect	Six different (individual, non-pooled) lots of blank acidified plasma were fortified at the concentration of the LLOQ standard and extracted to examine the effect of variation in matrix. The %bias ranged from -3.4% to 8.0% and the assay selectivity met the acceptance criteria. Matrix effect (reported as matrix factor) was evaluated in 6 different (individual, non-pooled) lots, in singlicate, at high and low levels. For the evaluation of matrix effect, matrix factor should be 0.800 to 1.20 at		4005366 Table 9 and Table 10

	each level. The mean matrix factor for acoramidis at the low and high levels was 1.04 and 0.995, and that for AG10-D_6 was 1.04 and 1.02. The IS-normalized matrix factor compares the analyte matrix factor to IS matrix factor, and the precision of the IS-normalized matrix factor for the 6 different lots must be within 15.0%. The mean IS-normalized matrix factor at the low and high levels was 1.01 and 0.976 with CVs of 1.93% and 1.36%. The matrix factor met the acceptance criteria.	
Interference & specificity	Six different (individual, non-pooled) lots of blank acidified plasma were analyzed to identify any interference at the retention time of acoramidis or the IS. The following acceptance criteria were applied: if a peak was noted, the peak response at the retention time of the analyte and IS must be ≤ 20.0% and ≤ 5.0%, respectively, of the peak response of the LLOQ standard analyzed within the same run. Detection specificity met the acceptance criteria. Two solutions of common medications were tested for possible interference with acoramidis or the IS. Each solution was injected in triplicate. The following acceptance criteria were applied: for each solution tested, if a peak was noted, at least 2 of the 3 replicates must have a peak response at the retention times of the analyte and IS ≤ 20.0% and ≤ 5.0%, respectively, of the peak response of the LLOQ standard analyzed within the same run. The experiment met the acceptance criteria.	4005366 Detection Specificity and Interference of Common Medications
Hemolysis effect	Matrix effect (reported as matrix factor) was evaluated in 1 hemolytic (approximately 1100 mg/dL) lot in singlicate, at high and low levels. For the evaluation of matrix effect, matrix factor should be 0.800 to 1.20 at each level. The matrix factor for acoramidis at the low and high levels was 1.00 and 1.02, and that for AG10-D_6 was 1.03 and 1.01. The IS-normalized matrix factor compares the analyte matrix factor to IS matrix factor. The IS-normalized matrix factor at the low and high levels was 0.976 and 1.01. The matrix factor met the acceptance criteria.	4005366 Table 9
Lipemic effect	Matrix effect (reported as matrix factor) was evaluated in 1 lipemic lot in singlicate, at high and low levels. For the evaluation of matrix effect, matrix factor should be 0.800 to 1.20 at each level. The matrix factor for acoramidis at the low and high levels was 1.17 and 1.17, and that for AG10-D_6 was 1.14 and 1.20. The IS-normalized matrix factor compares the analyte matrix factor to IS matrix factor. The IS-normalized matrix factor at the low and high levels was 1.02 and 0.974. The matrix factor met the acceptance criteria.	4005366 Table 9
Dilution linearity & hookeffect	Six replicates of the dilution QC (50,000 ng/mL) were diluted 10 × prior to analysis. The bias and CV were 0.6% and 1.9%. Hook effect is not applicable to chromatographic assays.	4005366 Table 2
Bench-top/process stability	Acoramidis Benchtop stability in human acidified plasma was evaluated at low and high QC levels with a freshly prepared calibration curve. QC samples were thawed and placed on the benchtop at room temperature for 24 hours. At least two-thirds of the low and high QC samples were within 15.0% of their theoretical concentration and the %bias at the low and high QC levels was 11.0% and -7.5%.	4005366 Table 4
Whole Blood Stability	Acoramidis Whole blood stability samples were prepared at low and high QC levels and stored for approximately 120 min at room temperature and on ice. Samples were centrifuged. For every 1.00 mL of plasma, 0.200 mL of citric acid solution (0.5M in water) was added. The stabilized acidified plasma was stored frozen in polypropylene tubes until analysis. The whole blood stability plasma samples were evaluated with a freshly prepared calibration curve and compared to $Time_0$ (T0) samples. The mean of the stability samples in the low QC sample group were within 15.0% of T0 (%bias at T0, T120 Ice, and T120 RT were 0.0%, 0.4%, and 0.7% respectively). The mean of the stability samples in the high QC sample group were within 15.0% of T0 (%bias at T0, T120 Ice, and T120 RT were 0.0%, -0.8%, and 0.2% respectively).	4005366 Table 12

Freeze-thaw stability	Acoramidis Freeze-thaw stability in human acidified plasma was evaluated at low and high QC levels with a freshly prepared calibration curve. QC samples were taken through 8 freeze-thaw cycles (-70ºC to room temperature). At least two-thirds of the low and high QC samples were within 15.0% of their theoretical concentration and the bias at the low and high QC levels was 10.3% and -2.6%.	4005366_am4 Table 21
Long-term storage	Acoramidis Long-term stability in human acidified plasma was evaluated at low and high QC levels with a freshly prepared calibration curve. QC samples were stored in polypropylene tubes at -70ºC for 1767 days prior to analysis. At least two-thirds of the low and high QC samples were within 15.0% of their theoretical concentration and the bias at the low and high QC levels was -2.3% and -5.3%.	4005366_am4 Table 22
Parallelism	NA to chromatographic assays	NA
Carryover	Acoramidis The matrix blank sample following the ULOQ standard was used to assess carryover. The following acceptance criteria were applied: if a peak was noted, the peak response at the retention time of the analyte and IS should be ≤ 20.0% and ≤ 5.0%, respectively, of the peak response of the LLOQ standard analyzed in the same run. This method met the criteria for carryover.	4005366 Carryover
Method performance in Study AG10-001 (Determination of AG10 and AG10-Acyl Glucuronide in Human Acidified K_2-EDTA Plasma and Acidified Urine by LC-MS-MS; AG10-001 CSR Appendix 16.2.5.9 4005910)		
Assay passing rate	Acoramidis analysis run passing rate: 23/24 (95.8%) Incurred sample re-analysis passing rate: 123/124 (99.2%)	AG10-001 CSR Appendix 16.2.5.9 4005910 Individual Run Report and Table 17
Standard curve performance	Cumulative bias range: -3.8% to 2.2% Cumulative precision: ≤ 4.5% CV	AG10-001 CSR Appendix 16.2.5.9 4005910 Table 1
QC performance	Cumulative bias range: -2.5% to 5.3% Cumulative precision: ≤ 5.5% CV	AG10-001 CSR Appendix 16.2.5.9 4005910 Table 5
Method reproducibility	Select incurred samples near the C_{max} and within the elimination phase for at least 10% of the samples across subjects were reanalyzed in singlicate. ISR was demonstrated if at least two-thirds overall of the concentrations obtained for the original and repeat analysis deviate no more than ± 20.0% of their mean concentration. The ISR criteria was met for 99.2% of the samples.	AG10-001 CSR Appendix 16.2.5.9 4005910 Table 17
Study sample analysis/stability	Study samples were stored from sample collection to the end of sample analysis including ISR at a nominal temperature of -70°C for a duration of 68 days. The established long-term stability for acoramidis in human plasma is up to 1767 days at -70°C.	AG10-001 CSR Appendix 16.2.5.9 4005910 Sample Collection Dates and Storage Term and 4005366_am4 Table 22
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibration standards; LLOQ: 10.0 ng/mL, ULOQ: 10,000 ng/mL	
Method performance in Study AG10-003 (Determination of AG10 in Human Acidified K_2-EDTA Plasma by LC-MS-MS; AG10-003 CSR Appendix 16.2.5.8)		
Assay passing rate	Acoramidis analysis run passing rate: 7/7 (100%)	AG10-003 CSR

	Incurred sample re-analysis passing rate: 82/82 (100%)	Appendix 16.2.5.8 Individual Run Report and Table 5
Standard curve performance	Cumulative bias range: -1.8% to 2.0% Cumulative precision: ≤ 3.1% CV	AG10-003 CSR Appendix 16.2.5.8 Table 1
QC performance	Cumulative bias range: -4.8% to -0.7% Cumulative precision: ≤ 5.6% CV	AG10-003 CSR Appendix 16.2.5.8 Table 2
Method reproducibility	Select incurred samples near the C_{max} and within the elimination phase for at least 10% of the samples across subjects were reanalyzed in singlicate. ISR was demonstrated if at least two-thirds overall of the concentrations obtained for the original and repeat analysis deviate no more than ± 20.0% of their mean concentration. The ISR criteria was met for 100% of the samples.	AG10-003 CSR Appendix 16.2.5.8 Table 5
Study sample analysis/stability	Study samples were stored from sample collection to the end of sample analysis including ISR at a nominal temperature of -70°C for a duration of 28 days. The established long-term stability for acoramidis in human plasma is up to 1767 days at -70°C.	AG10-003 CSR Appendix 16.2.5.8 Sample Collection Dates and Storage Term and 4005366_am4 Table 22
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibration standards; LLOQ: 10.0 ng/mL, ULOQ: 10,000 ng/mL	
Method performance in Study AG10-004 (Determination of AG10 and AG10-Acyl Glucuronide in Human Acidified K_2-EDTA Plasma by LC-MS-MS; AG10-004 CSR Appendix 16.1.13 4007625)		
Assay passing rate	Acoramidis analysis run passing rate: 4/4 (100%) Incurred sample re-analysis passing rate: 41/41 (100%)	AG10-004 CSR Appendix 16.1.13 4007625 Individual Run Report and Table 16
Standard curve performance	Cumulative bias range: -3.1% to 2.0% Cumulative precision: ≤ 3.2% CV	AG10-004 CSR Appendix 16.1.13 4007625 Table 1
QC performance	Cumulative bias range: -3.0% to 2.0% Cumulative precision: ≤ 4.2% CV	AG10-004 CSR Appendix 16.1.13 4007625 Table 2
Method reproducibility	Select incurred samples near the C_{max} and within the elimination phase for at least 10% of the samples across subjects were reanalyzed in singlicate. ISR was demonstrated if at least two-thirds overall of the concentrations obtained for the original and repeat analysis deviate no more than ± 20.0% of their mean concentration. The ISR criteria was met for 100% of the samples.	AG10-004 CSR Appendix 16.1.13 4007625 Table 16
Study sample analysis/stability	Study samples were stored from sample collection to the end of sample analysis including ISR at a nominal temperature of -70°C for a duration of 35 days. The established long-term stability for acoramidis in human plasma is up to 1767 days at -70°C.	AG10-004 CSR Appendix 16.1.13 4007625 Sample Collection Dates and Storage Term and 4005366_am4 Table 22
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibration standards; LLOQ: 10.0 ng/mL, ULOQ: 10,000 ng/mL	

Method performance in Study AG10-005 (Determination of AG10 and AG10-Acyl Glucuronide in Human Acidified K_2-EDTA Plasma and in Human Acidified Urine by LC-MS-MS; AG10-005 CSR Appendix 16.2.5.11 4007725)		
Assay passing rate	Acoramidis analysis run passing rate: 4/4 (100%) Incurred sample re-analysis passing rate: 41/41 (100%)	AG10-005 CSR Appendix 16.2.5.11 4007725 Table 1 and Table 16
Standard curve performance	Cumulative bias range: -4.2% to 4.0% Cumulative precision: ≤ 3.4% CV	AG10-005 CSR Appendix 16.2.5.11 4007725 Table 2
QC performance	Cumulative bias range: -5.0% to 2.2% Cumulative precision: ≤ 6.3% CV	AG10-005 CSR Appendix 16.2.5.11 4007725 Table 6
Method reproducibility	Select incurred samples near the C_{max} and within the elimination phase for at least 10% of the samples across subjects were reanalyzed in singlicate. ISR was demonstrated if at least two-thirds overall of the concentrations obtained for the original and repeat analysis deviate no more than ± 20.0% of their mean concentration. The ISR criteria was met for 100% of the samples.	AG10-005 CSR Appendix 16.2.5.11 4007725 Table 16
Study sample analysis/stability	Study samples were stored from sample collection to the end of sample analysis including ISR at a nominal temperature of -70°C for a duration of 72 days. The established long-term stability for acoramidis in human plasma is up to 1767 days at -70°C.	AG10-005 CSR Appendix 16.2.5.11 4007725 Sample Collection Dates Storage Term and 4005366_am4 Table 22
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibration standards; LLOQ: 10.0 ng/mL, ULOQ: 10,000 ng/mL	
Method performance in Study AG10-007 (Determination of AG10 and AG10-Acyl Glucuronide in Human Acidified K_2-EDTA Plasma and Human Acidified Urine by LC-MS-MS; AG10-007 CSR Appendix 16.1.13 5029888)		
Assay passing rate	Acoramidis analysis run passing rate: 2/2 (100%) Incurred sample re-analysis passing rate: 13/13 (100%)	AG10-007 CSR Appendix 16.1.13 5029888 Table 1 and Table 18
Standard curve performance	Cumulative bias range: -5.8% to 5.5% Cumulative precision: Not reported	AG10-007 CSR Appendix 16.1.13 5029888 Table 2
QC performance	Cumulative bias range: 3.7% to 8.8% Cumulative precision: ≤ 9.2% CV	AG10-007 CSR Appendix 16.1.13 5029888 Table 6 Errata
Method reproducibility	Select incurred samples near the C_{max} and within the elimination phase for at least 10% of the samples across subjects were reanalyzed in singlicate. ISR was demonstrated if at least two-thirds overall of the concentrations obtained for the original and repeat analysis deviate no more than ± 20.0% of their mean concentration. The ISR criteria was met for 100% of the samples.	AG10-007 CSR Appendix 16.1.13 5029888 Table 18
Study sample analysis/stability	Study samples were stored from sample collection to the end of sample analysis including ISR at a nominal temperature of -70°C for a duration of 61 days. The established long-term stability for acoramidis in human plasma is up to 1767 days at -70°C.	AG10-007 CSR Appendix 16.1.13 5029888 Sample Collection Dates

		Storage Term and 4005366_am4 Table 22
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibration standards; LLOQ: 10.0 ng/mL, ULOQ: 10,000 ng/mL	
Method performance in Study AG10-008 (Determination of AG10 in Human Acidified K_2-EDTA Plasma by LC-MS-MS; AG10-008 CSR Appendix 16.2.5.18 5030944)		
Assay passing rate	Acoramidis analysis run passing rate: 3/3 (100%) Incurred sample re-analysis passing rate: 18/19 (94.7%)	AG10-008 CSR Appendix 16.2.5.18 5030944 Table 1 and Table 5
Standard curve performance	Cumulative bias range: -4.6% to 3.2% Cumulative precision: ≤ 9.9% CV	AG10-008 CSR Appendix 16.2.5.18 5030944 Table 2
QC performance	Cumulative bias range: -0.6% to 10.2% Cumulative precision: ≤ 3.0% CV	AG10-008 CSR Appendix 16.2.5.18 5030944 Table 3
Method reproducibility	Select incurred samples near the C_{max} and within the elimination phase for at least 10% of the samples across subjects were reanalyzed in singlicate. ISR was demonstrated if at least two-thirds overall of the concentrations obtained for the original and repeat analysis deviate no more than ± 20.0% of their mean concentration. The ISR criteria was met for 94.7% of the samples.	AG10-008 CSR Appendix 16.2.5.18 5030944 Table 5
Study sample analysis/stability	Study samples were stored from sample collection to the end of sample analysis including ISR at a nominal temperature of -70°C for a duration of 54 days. The established long-term stability for acoramidis in human plasma is up to 1767 days at -70°C.	AG10-008 CSR Appendix 16.2.5.18 5030944 Sample Collection Dates Storage Term and 4005366_am4 Table 22
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibration standards; LLOQ: 10.0 ng/mL, ULOQ: 10,000 ng/mL	
Method performance in Study ALXN2060-HV-101 (Determination of AG10 and AG10 Acyl Glucuronide in Human Acidified K_2-EDTA Plasma by LC-MS-MS; 5031303)		
Assay passing rate	Acoramidis analysis run passing rate: 9/11 (81.8%) Incurred sample re-analysis passing rate: 48/58 (82.8%)	5031303 Table 1 and Table 14
Standard curve performance	Cumulative bias range: -3.7% to 3.2% Cumulative precision: ≤ 6.1% CV	5031303 Table 2
QC performance	Cumulative bias range: -1.3% to 5.6% Cumulative precision: ≤ 9.4% CV	5031303 Table 6
Method reproducibility	Select incurred samples at high and low concentrations spanning the concentration range for at least 10% of the samples across subjects were reanalyzed in singlicate. ISR was demonstrated if at least two-thirds overall of the concentrations obtained for the original and repeat analysis deviate no more than ± 20.0% of their mean concentration. The ISR criteria was met for 82.8% of the samples.	5031303 Table 14
Study sample analysis/stability	Study samples were stored from sample collection to the end of sample analysis including ISR at a nominal temperature of -70°C for a duration of 148 days against up to 1767 days stability at -70°C.	5031303 Sample Collection Dates Storage Term and

		4005366_am4 Table 22
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibration standards; LLOQ: 10.0 ng/mL, ULOQ: 10,000 ng/mL	
Method performance in Study AG10-201 (Determination of AG10 and AG10-Acyl Glucuronide in Human Acidified K_2-EDTA Plasma by LC-MS-MS; AG10-201 CSR Appendix 16.1.13 4006878)		
Assay passing rate	Acoramidis analysis run passing rate: 7/7 (100%) Incurred sample re-analysis passing rate: 54/58 (93.1%)	AG10-201 CSR Appendix 16.1.13 4006878 Individual Run Report and Table 13
Standard curve performance	Cumulative bias range: -2.8% to 2.0% Cumulative precision: ≤ 5.7% CV	AG10-201 CSR Appendix 16.1.13 4006878 Table 1
QC performance	Cumulative bias range: -13.2% to 1.8% Cumulative precision: ≤ 7.2% CV	AG10-201 CSR Appendix 16.1.13 4006878 Table 3
Method reproducibility	Select incurred samples near the C_{max} and within the elimination phase for at least 10% of the samples across subjects were reanalyzed in singlicate. ISR was demonstrated if at least two-thirds overall of the concentrations obtained for the original and repeat analysis deviate no more than ± 20.0% of their mean concentration. The ISR criteria was met for 93.1% of the samples.	AG10-201 CSR Appendix 16.1.13 4006878 Table 13
Study sample analysis/stability	Study samples were stored from sample collection to the end of sample analysis including ISR at a nominal temperature of -70°C for a duration of 78 days. The established long-term stability for acoramidis in human plasma is up to 1767 days at -70°C.	AG10-201 CSR Appendix 16.1.13 4006878 Sample Collection Dates and Storage Term and 4005366_am4 Table 22
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibration standards; LLOQ: 10.0 ng/mL, ULOQ: 10,000 ng/mL	
Method performance in Study AG10-202 (Determination of AG10 and AG10-Acyl Glucuronide in Human Acidified K_2-EDTA Plasma by LC-MS-MS; AG10-202 CSR Appendix 16.1.13 4007732)		
Assay passing rate	Acoramidis analysis run passing rate: 9/10 (90.0%) Incurred sample re-analysis passing rate: 31/33 (93.9%)	AG10-202 CSR Appendix 16.1.13 4007732 Table 1 and Table 13
Standard curve performance	Cumulative bias range: -3.9% to 3.0% Cumulative precision: ≤ 3.7% CV	AG10-202 CSR Appendix 16.1.13 4007732 Table 2
QC performance	Cumulative bias range: -4.6% to 3.0% Cumulative precision: ≤ 8.6% CV	AG10-202 CSR Appendix 16.1.13 4007732 Table 6
Method reproducibility	Select incurred samples near the C_{max} and within the elimination phase for at least 10% of the samples across subjects were reanalyzed in singlicate. ISR was demonstrated if at least two-thirds overall of the concentrations obtained for the original and repeat analysis deviate no more than ± 20.0% of their mean concentration. The ISR criteria was met for 93.9% of the samples.	AG10-202 CSR Appendix 16.1.13 4007732 Table 13

Study sample analysis/stability	Study samples were stored from sample collection to the end of sample analysis including ISR at a nominal temperature of -70°C for a duration of 566 days. The established long-term stability for acoramidis in human plasma is up to 1767 days at -70°C.	AG10-202 CSR Appendix 16.1.13 4007732 Sample Collection Dates Storage Term and 4005366_am4 Table 22
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibration standards; LLOQ: 10.0 ng/mL, ULOQ: 10,000 ng/mL	
Method performance in Study AG10-301 (Determination of AG10 and AG10-Acyl Glucuronide in Human Acidified K_2-EDTA Plasma by LC-MS-MS; AG10-301 CSR Appendix 16.1.14 4008030)		
Assay passing rate	Acoramidis analysis run passing rate: 28/35 (80%) Incurred sample re-analysis passing rate: 139/144 (96.5%)	AG10-301 CSR Appendix 16.1.14 Table 1, Table 2, and Table 14
Standard curve performance	Cumulative bias range: -2.9% to 2.8% Cumulative precision: ≤ 4.3% CV	AG10-301 CSR Appendix 16.1.14 Table 3
QC performance	Cumulative bias range: -1.8% to 10.0% Cumulative precision: ≤ 11.5% CV	AG10-301 CSR Appendix 16.1.14 Table 7
Method reproducibility	Select incurred samples near the C_{max} and within the elimination phase for at least 10% of the samples across subjects were reanalyzed in singlicate. ISR was demonstrated if at least two-thirds overall of the concentrations obtained for the original and repeat analysis deviate no more than ± 20.0% of their mean concentration. The ISR criteria was met for 96.5% of the samples.	AG10-301 CSR Appendix 16.1.14 Table 14
Study sample analysis/stability	Study samples were stored from sample collection to the end of sample analysis including ISR at a nominal temperature of -70°C for a duration of 1523 days. The established long-term stability for acoramidis in human plasma is up to 1767 days at -70°C.	AG10-301 CSR Appendix 16.1.14 Sample Collection Dates and Storage Term and 4005366_am4 Table 22
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibration standards; LLOQ: 10.0 ng/mL, ULOQ: 10,000 ng/mL	

Abbreviations: C_{max} = maximum concentration; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; ISR = incurred sample reproducibility; K_2-EDTA = dipotassium-ethylenediaminetetraacetic acid; IS = internal standard; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; NA = not applicable; QC = quality control; T = time; TE = total error; ULOQ = upper limit of quantitation.

Table 19: ヒト血漿中アコラミジス-AG 濃度測定法の性能の概要表

Bioanalytical method qualification report name,amendments, and hyperlinks	Method [redacted] Report 4006011		
Method description	Protein precipitation followed by analysis/detection by LC-MS/MS		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Acoramidis-AG Matrix: Acidified human plasma (K_2-EDTA) Calibrator concentrations: 1.00, 2.00, 10.0, 50.0, 250, 500, 900, and 1000 ng/mL		
Qualified assay range	LLOQ: 1.00 ng/mL ULOQ: 1000 ng/mL		
Material used for QCs and concentration	Acoramidis-AG Matrix: Acidified human plasma (K_2-EDTA) QC concentrations: 1.00, 3.00, 50.0, 800, and 5000 ng/mL		
MRDs	NA		
Source and lot of reagents	Acoramidis-AG: Source: [redacted] Lot: [redacted] Lot: [redacted] AG10-AG-D_6: Source: [redacted] Lot: [redacted] Lot: [redacted]		
Regression model andweighting	Weighted linear least squares regression (1/concentration^2)		
Qualification parameters	**Method qualification summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	4006011 Table 1
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ from all runs Acoramidis-AG	-0.6% to 1.0%	4006011 Table 1
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ from all runs Acoramidis-AG	≤ 4.9%	4006011 Table 1
Performance of QCs during accuracy and precision runs	**Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs** QCs for acoramidis-AG: 1.00, 3.00, 50.0, 800, 5000 ng/mL	-0.1% to 6.0%	4006011 Table 2
	Inter-batch %CV QCs for acoramidis-AG: 1.00, 3.00, 50.0, 800, 5000 ng/mL	≤ 5.2%	4006011 Table 2
	TE QCs for acoramidis-AG: NA	NA	NA
Selectivity & matrix effect	Six different (individual, non-pooled) lots of blank acidified plasma were fortified at the concentration of the LLOQ standard and extracted to examine the effect of variation in matrix. The %bias ranged from -7.4% to 12.0% and the assay selectivity met the acceptance criteria. Matrix effect (reported as matrix factor) was evaluated in 6 different (individual, non-pooled) lots, in singlicate, at high and low levels. For the evaluation of matrix effect, matrix factor should be 0.800 to 1.20 at each level. The mean matrix factor for acoramidis-AG at the low and high levels was 0.996 and 1.00, respectively, and that for AG10-AG-D_6 was 0.999 and 1.01, respectively. The IS-normalized matrix factor		4006011 Table 9 and Table 10

	compares the analyte matrix factor to IS matrix factor, and the precision of the IS-normalized matrix factor for the 6 different lots must be within 15.0%. The mean IS-normalized matrix factor at the low and high levels was 0.997 and 0.994 with %CVs of 1.61 and 1.60, respectively. The matrix factor met the acceptance criteria.	
Interference & specificity	Six different (individual, non-pooled) lots of blank acidified plasma were analyzed to identify any interference at the retention time of acoramidis-AG or the IS. The following acceptance criteria were applied: if a peak was noted, the peak response at the retention time of the analyte must be ≤ 20.0% of the peak response of the LLOQ standard analyzed within the same run. A peak response noted at the retention time of the IS must be ≤ 5.0% of the mean of the non-zero IS responses for the run. Detection specificity met the acceptance criteria. Two solutions of common medications were tested for possible interference with acoramidis-AG or the IS. Each solution was injected in triplicate. The following acceptance criteria were applied: for each solution tested, if a peak was noted, at least 2 of the 3 replicates must have a peak response at the retention times of the analyte of ≤ 20.0% of the peak response of the LLOQ standard analyzed within the same run. A peak response noted at the retention time of the IS must be ≤ 5.0% of the mean of the non-zero IS responses for the run. The experiment met the acceptance criteria.	4006011 Detection Specificity and Interference of Common Medications
Hemolysis effect	Matrix effect (reported as matrix factor) was evaluated in 1 hemolytic (approximately 1100 mg/dL) lot in singlicate, at high and low levels. For the evaluation of matrix effect, matrix factor should be 0.800 to 1.20 at each level. The matrix factor for acoramidis-AG at the low and high levels was 0.991 and 1.00, respectively, and that for AG10-AG-D_6 was 1.00 and 1.02, respectively. The IS-normalized matrix factor compares the analyte matrix factor to IS matrix factor. The IS-normalized matrix factor at the low and high levels was 0.987 and 0.988, respectively. The matrix factor met the acceptance criteria.	4006011 Table 9
Lipemic effect	Matrix effect (reported as matrix factor) was evaluated in 1 lipemic lot in singlicate, at high and low levels. For the evaluation of matrix effect, matrix factor should be 0.800 to 1.20 at each level. The matrix factor for acoramidis-AG at the low and high levels was 1.02 and 0.998, respectively, and that for AG10-AG-D_6 was 1.00 and 0.994, respectively. The IS-normalized matrix factor compares the analyte matrix factor to IS matrix factor. The IS-normalized matrix factor at the low and high levels was 1.01 and 1.00. The matrix factor met the acceptance criteria.	4006011 Table 9
Dilution linearity & hookeffect	Six replicates of the dilution QC (5000 ng/mL) were diluted 10 × prior to analysis. The bias and CV were 4.0% and 1.2%, respectively. Hook effect is NA to chromatographic assays.	4006011 Table 2
Bench-top/process stability	Acoramidis-AG Benchtop stability in human acidified plasma was evaluated at low and high QC levels with a freshly prepared calibration curve. QC samples were thawed and placed on the benchtop at room temperature for 24 hours. All of the low and high QC samples were within 15.0% of their theoretical concentration and the %bias at the low and high QC levels was 3.7% and -1.5%.	4006011 Table 4
Whole Blood Stability	Acoramidis-AG Whole blood stability samples were prepared at low and high QC levels and stored for approximately 60 min and 120 min on ice. Samples were centrifuged. For every 1.00 mL of plasma, 0.200 mL of citric acid solution (0.5 M) was added. The acidified plasma was stored frozen in polypropylene tubes until analysis. The whole blood stability plasma samples were evaluated with a freshly prepared calibration curve and compared to $Time_0$ (T0) samples. The mean of the stability samples in the low QC sample group were within 15.0% of T0 (%bias at T0, T60 Ice, and T60 Ice were 0.0%, 0.2%, and 0.0% respectively). The mean of the stability	4006011 Table 12 and Table 13

	samples in the high QC sample group were within 15.0% of T0 (%bias at T0, T60 Ice, and T160 Ice were 0.0%, 0.5%, and -0.5% respectively).	
Freeze-thaw stability	Acoramidis-AG Freeze-thaw stability in human acidified plasma was evaluated at low and high QC levels with a freshly prepared calibration curve. Freeze/thaw stability QC samples were taken through 8 freeze-thaw cycles (-70°C to room temperature). All of the low and high QC samples were within 15.0% of their theoretical concentration and the bias at the low and high QC levels was -1.7% and -2.4%, respectively.	4006011_am3 Table 18
Long-term storage	Acoramidis-AG Long-term stability in human acidified plasma was evaluated at low and high QC levels with a freshly prepared calibration curve. QC samples were stored in polypropylene tubes at -20°C and -70°C for 1658 days (QC low) and 1662 days (QC high) prior to analysis. All of the low and high QC samples were within 15.0% of their theoretical concentration and the bias at the low QC level at -20°C and -70°C was -4.0% and 0.7%, and at the high QC level -20°C and -70°C was -5.8% and -1.0%, respectively.	4006011_am3 Table 19 and Table 20
Parallelism	NA to chromatographic assays	NA
Carryover	Acoramidis-AG The matrix blank sample following the ULOQ standard was used to assess carryover. The following acceptance criteria were applied: if a peak was noted, the peak response at the retention time of the analyte must be ≤ 20.0% of the peak response of the LLOQ standard analyzed within the same run. A peak response noted at the retention time of the IS must be ≤ 5.0% of the mean of the non-zero IS responses for the run. This method met the criteria for carryover.	4006011 Carryover
Method performance in Study AG10-001 (Determination of AG10 and AG10-Acyl Glucuronide in Human Acidified K_2-EDTA Plasma and Acidified Urine by LC-MS-MS; AG10-001 CSR Appendix 16.2.5.9 4005910)		
Assay passing rate	Acoramidis-AG analysis run passing rate: 15/16 (93.8%) Incurred sample re-analysis passing rate: 119/135 (88.1%)	AG10-001 CSR Appendix 16.2.5.9 4005910 Individual Run Report and Table 18
Standard curve performance	Cumulative bias range: -3.7% to 2.4% Cumulative precision: ≤ 6.4% CV	AG10-001 CSR Appendix 16.2.5.9 4005910 Table 2
QC performance	Cumulative bias range: 2.3% to 5.8% Cumulative precision: ≤ 13.6% CV	AG10-001 CSR Appendix 16.2.5.9 4005910 Table 6
Method reproducibility	Select incurred samples near the C_{max} and within the elimination phase for at least 10% of the samples across subjects were reanalyzed in singlicate. ISR was demonstrated if at least two-thirds overall of the concentrations obtained for the original and repeat analysis deviate no more than ± 20.0% of their mean concentration. The ISR criteria were met for 88.1% of the samples.	AG10-001 CSR Appendix 16.2.5.9 4005910 Incurred Sample Reproducibility and Table 18
Study sample analysis/stability	Study samples were stored from sample collection to the end of sample analysis including ISR at a nominal temperature of -70°C for a duration of 93 days. The established long-term stability for acoramidis-AG in human plasma is up to 1658 days (QC low) and 1662 days (QC high) at -70°C.	AG10-001 CSR Appendix 16.2.5.9 4005910 Sample Collection Dates and Storage Term and 4006011_am3 and Table 20

Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibration standards; LLOQ: 1.00 ng/mL, ULOQ: 1000 ng/mL	
Method performance in Study AG10-004 (Determination of AG10 and AG10-Acyl Glucuronide in Human Acidified K_2-EDTA Plasma by LC-MS-MS; AG10-004 CSR Appendix 16.1.13 4007625)		
Assay passing rate	Acoramidis-AG analysis run passing rate: 6/9 (66.7%) Incurred sample re-analysis not performed	AG10-004 CSR Appendix 16.1.13 4007625 Individual Run Report
Standard curve performance	Cumulative bias range: -3.0% to 2.0% Cumulative precision: ≤ 4.2% CV	AG10-004 CSR Appendix 16.1.13 4007625 Table 2
QC performance	Cumulative bias range: -6.2% to 0.4% Cumulative precision: ≤ 3.5% CV	AG10-004 CSR Appendix 16.1.13 4007625 Table 5
Method reproducibility	ISR was not performed.	NA
Study sample analysis/stability	Study samples were stored from sample collection to the end of sample analysis at a nominal temperature of -70°C for a duration of 63 days. The established long-term stability for acoramidis-AG in human plasma is up to 1658 days (QC low) and 1662 days (QC high) at -70°C.	AG10-004 CSR Appendix 16.1.13 4007625 Sample Collection Dates and Storage Term and 4006011_am3 and Table 20
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibration standards; LLOQ: 1.00 ng/mL, ULOQ: 1000 ng/mL	
Method performance in Study AG10-005 (Determination of AG10 and AG10-Acyl Glucuronide in Human Acidified K_2-EDTA Plasma and in Human Acidified Urine by LC-MS-MS; AG10-005 CSR Appendix 16.2.5.11 4007725)		
Assay passing rate	Acoramidis-AG analysis run passing rate: 4/4 (100%) Incurred sample re-analysis not performed	AG10-005 CSR Appendix 16.2.5.11 4007725 Table 1
Standard curve performance	Cumulative bias range: -4.5% to 9.6% Cumulative precision: ≤ 4.1% CV	AG10-005 CSR Appendix 16.2.5.11 4007725 Table 3
QC performance	Cumulative bias range: -12.8% to -6.0% Cumulative precision: ≤ 5.4% CV	AG10-005 CSR Appendix 16.2.5.11 4007725 Table 7
Method reproducibility	ISR was not performed.	NA
Study sample analysis/stability	Study samples were stored from sample collection to the end of sample analysis at a nominal temperature of -70°C for a duration of 70 days. The established long-term stability for acoramidis-AG in human plasma is up to 1658 days (QC low) and 1662 days (QC high) at -70°C.	AG10-005 CSR Appendix 16.2.5.11 4007725 Sample Collection Dates and Storage Term and 4006011_am3 and Table 20

Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibration standards; LLOQ: 1.00 ng/mL, ULOQ: 1000 ng/mL	
Method performance in Study AG10-007 (Determination of AG10 and AG10-Acyl Glucuronide in Human Acidified K_2-EDTA Plasma and Human Acidified Urine by LC-MS-MS; AG10-007 CSR Appendix 16.1.13 5029888)		
Assay passing rate	Acoramidis-AG analysis run passing rate: 2/2 (100%) Incurred sample re-analysis passing rate: 20/20 (100%)	AG10-007 CSR Appendix 16.1.13 5029888 Table 1 and Table 19
Standard curve performance	Cumulative bias range: -2.1% to 1.6% Cumulative precision: Not reported	AG10-007 CSR Appendix 16.1.13 5029888 Table 3
QC performance	Cumulative bias range: -11.4% to 1.3% Cumulative precision: ≤ 5.5% CV	AG10-007 CSR Appendix 16.1.13 5029888 Table 7
Method reproducibility	Select incurred samples near the C_{max} and within the elimination phase for at least 10% of the samples across subjects were reanalyzed in singlicate. ISR was demonstrated if at least two-thirds overall of the concentrations obtained for the original and repeat analysis deviate no more than ± 20.0% of their mean concentration. The ISR criteria was met for 100% of the samples.	AG10-007 CSR Appendix 16.1.13 5029888 Table 19
Study sample analysis/stability	Study samples were stored from sample collection to the end of sample analysis including ISR at a nominal temperature of -70°C for a duration of 56 days. The established long-term stability for acoramidis-AG in human plasma is up to 1658 days (QC low) and 1662 days (QC high) at -70°C.	AG10-007 CSR Appendix 16.1.13 5029888 Sample Collection Dates and Storage Term and 4006011_am3 and Table 20
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibration standards; LLOQ: 1.00 ng/mL, ULOQ: 1000 ng/mL	
Method performance in Study ALXN2060-HV-101 (Determination of AG10 and AG10-Acyl Glucuronide in Human Acidified K_2-EDTA Plasma by LC-MS-MS; 5031303)		
Assay passing rate	Acoramidis-AG analysis run passing rate: 8/9 (88.9%) Incurred sample re-analysis not performed	5031303 Table 1
Standard curve performance	Cumulative bias range: -3.5% to 2.4% Cumulative precision: ≤ 6.7% CV	5031303 Table 3
QC performance	Cumulative bias range: -5.1% to 2.0% Cumulative precision: ≤ 7.3% CV	5031303 Table 7
Method reproducibility	ISR was not performed.	NA
Study sample analysis/stability	Study samples were stored from sample collection to the end of sample analysis at a nominal temperature of -70°C for a duration of 120 days. The established long-term stability for acoramidis-AG in human plasma is up to 1658 days (QC low) and 1662 days (QC high) at -70°C.	5031303 Sample Collection Dates and Storage Term and 4006011_am3 and Table 20
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibration standards; LLOQ: 1.00 ng/mL, ULOQ: 1000 ng/mL	

Method performance in Study AG10-201 (Determination of AG10 and AG10-Acyl Glucuronide in Human Acidified K_2-EDTA Plasma by LC-MS-MS; AG10-201 CSR Appendix 16.1.13 4006878)		
Assay passing rate	Acoramidis-AG analysis run passing rate: 7/7 (100%) Incurred sample re-analysis passing rate: 9/9 (100%)	AG10-201 CSR Appendix 16.1.13 4006878 Individual Run Report and Table 14
Standard curve performance	Cumulative bias range: -2.0% to 2.0% Cumulative precision: ≤ 4.6% CV	AG10-201 CSR Appendix 16.1.13 4006878 Table 2
QC performance	Cumulative bias range: -12.6% to 13.8% Cumulative precision: ≤ 10.7% CV	AG10-201 CSR Appendix 16.1.13 4006878 Table 4
Method reproducibility	ISR for acoramidis-AG was inadvertently performed for 9 clinical samples using [redacted], Original. Select incurred samples near the C_{max} and within the elimination phase across subjects were reanalyzed in singlicate. ISR was not required as this method is a non-GLP qualified method rather than a validated method. No additional ISR analysis was performed. For 100% of samples, the concentrations obtained for the original and repeat analysis deviate no more than ±20.0% of their mean concentration.	AG10-201 CSR Appendix 16.1.13 4006878 Table 14
Study sample analysis/stability	Study samples were stored from sample collection to the end of sample analysis including ISR at a nominal temperature of -70°C for a duration of 106 days. The established long-term stability for acoramidis-AG in human plasma is up to 1658 days (QC low) and 1662 days (QC high) at -70°C.	AG10-201 CSR Appendix 16.1.13 4006878 Sample Collection Dates and Storage Term and 4006011_am3 and Table 20
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibration standards; LLOQ: 1.00 ng/mL, ULOQ: 1000 ng/mL	
Method performance in Study AG10-202 (Determination of AG10 and AG10-Acyl Glucuronide in Human Acidified K_2-EDTA Plasma by LC-MS/MS; AG10-202 CSR Appendix 16.1.13 4007732)		
Assay passing rate	Acoramidis-AG analysis run passing rate: 10/13 (76.9%) Incurred sample re-analysis not performed	AG10-202 CSR Appendix 16.1.13 4007732 Table 1
Standard curve performance	Cumulative bias range: -2.0% to 1.5% Cumulative precision: ≤ 5.7% CV	AG10-202 CSR Appendix 16.1.13 4007732 Table 3
QC performance	Cumulative bias range: -11.8% to 2.6% Cumulative precision: ≤ 12.5% CV	AG10-202 CSR Appendix 16.1.13 4007732 Table 7
Method reproducibility	ISR was not performed.	NA
Study sample analysis/stability	Study samples were stored from sample collection to the end of sample analysis at a nominal temperature of -70°C for a duration of 595 days. The established long-term stability for acoramidis-AG in human plasma is up to 1658 days at -70°C.	AG10-202 CSR Appendix 16.1.13 4007732 Sample Collection Dates and Storage Term 4006011_am3 Table 19 and Table 20

Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibration standards; LLOQ: 1.00 ng/mL, ULOQ: 1000 ng/mL	
Method performance in Study AG10-301 (Determination of AG10 and AG10-Acyl Glucuronide in Human Acidified K_2-EDTA Plasma by LC-MS-MS; AG10-301 CSR Appendix 16.1.14 4008030)		
Assay passing rate	Acoramidis-AG analysis run passing rate: 28/31 (90.3%) Incurred sample re-analysis not performed	AG10-301 CSR Appendix 16.1.14 Table 1 and Table 2
Standard curve performance	Cumulative bias range: -3.7% to 2.6% Cumulative precision: ≤ 4.8% CV	AG10-301 CSR Appendix 16.1.14 Table 4
QC performance	Cumulative bias range: -11.2% to 6.8% Cumulative precision: ≤ 14.4% CV	AG10-301 CSR Appendix 16.1.14 Table 8
Method reproducibility	ISR was not performed.	NA
Study sample analysis/stability	Study samples were stored from sample collection to the end of sample analysis at a nominal temperature of -70°C for a duration of 1520 days. The established long-term stability for acoramidis-AG in human plasma is up to 1658 days (QC low) and 1662 days (QC high) at -70°C.	AG10-301 CSR Appendix 16.1.14 Sample Collection Dates and Storage Term and 4006011_am3 and Table 20
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibration standards; LLOQ: 1.00 ng/mL, ULOQ: 1000 ng/mL	

Abbreviations: Acoramidis-AG = acoramidis acylglucuronide; C_{max} = maximum concentration; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; GLP = Good Laboratory Practice; IS =internal standard; ISR = incurred sample reproducibility; K_2-EDTA = dipotassium-ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; MRD = minimum required dilution; NA = not applicable; QC = quality control; T = time; TE = total error; ULOQ = upper limit of quantitation.

Table 20: ヒト尿中アコラミジス濃度測定法の性能の概要表

Bioanalytical method qualification report name, amendments, and hyperlinks	Method [redacted] Report 4006012		
Method description	Protein precipitation followed by analysis/detection by LC-MS/MS		
Materials used for standard calibration curveand concentration	Acoramidis Matrix: Acidified human urine Calibrator concentrations: 10.0, 20.0, 100, 250, 1000, 2500, 4500, and 5000 ng/mL		
Qualified assay range	LLOQ: 10.0 ng/mL ULOQ: 5000 ng/mL		
Material used for QCs and concentration	Acoramidis Matrix: Acidified human urine QC concentrations: 10.0, 30.0, 400, 4000, and 25,000 ng/mL		
MRDs	NA		
Source and lot of reagents	Acoramidis: Source: [redacted] Lot: [redacted] AG10-D_6: Source: [redacted] Lot: [redacted]		
Regression model and weighting	Weighted linear least squares regression (1/concentration²)		
Qualification parameters	**Method qualification summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	4006012 Table 1
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ from all runs Acoramidis	-1.6% to 2.8%	4006012 Table 1
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ from all runs Acoramidis	≤ 6.0%	4006012 Table 1
Performance of QCs during accuracy and precision runs	**Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs** QCs for acoramidis: 10.0, 30.0, 400, 4000, 25,000 ng/mL	-6.0% to 10.0%	4006012 Table 3
	Inter-batch %CV QCs for acoramidis: 10.0, 30.0, 400, 4000, 25,000 ng/mL	≤ 8.3%	4006012 Table 3
	TE QCs for acoramidis: NA	NA	NA
Selectivity & matrix effect	Six different (individual, non-pooled) lots of blank acidified urine were fortified at the concentration of the LLOQ standard and extracted to examine the effect of variation in matrix. The %bias ranged from -6.3% to 14.0% and the assay selectivity met the acceptance criteria. Matrix effect (reported as matrix factor) was evaluated in 6 different (individual, non-pooled) lots, in singlicate, at high and low levels. For the evaluation of matrix effect, matrix factor should be 0.800 to 1.20 at each level. The mean matrix factor for acoramidis at the low and high levels was 0.978 and 1.00, respectively, and that for AG10-D_6 was 1.00 and 1.02, respectively. The IS-normalized matrix factor compares the analyte matrix factor to IS matrix factor, and the precision of the IS-normalized matrix factor for the 6 different lots		4006012 Table 17 and Table 19

	must be within 15.0%. The mean IS-normalized matrix factor at the low and high levels was 0.974 and 0.980, respectively, with %CVs of 4.96 and 2.27, respectively. The matrix factor met the acceptance criteria.	
Interference & specificity	Six different (individual, non-pooled) lots of blank acidified urine were analyzed to identify any interference at the retention time of acoramidis or the IS. The following acceptance criteria were applied: if a peak was noted, the peak response at the retention time of the analyte must be ≤ 20.0% of the peak response of the LLOQ standard analyzed within the same run. A peak response noted at the retention time of the IS must be ≤ 5.0% of the mean of the non-zero IS responses for the run. Detection specificity met the acceptance criteria. Two solutions of common medications were tested for possible interference with acoramidis or the IS. Each solution was injected in triplicate. The following acceptance criteria were applied: for each solution tested, if a peak was noted, at least 2 of the 3 replicates must have a peak response at the retention time of the analyte of ≤ 20.0% of the peak response of the LLOQ standard analyzed within the same run. A peak response noted at the retention time of the IS must be ≤ 5.0% of the mean of the non-zero IS responses for the run. The experiment met the acceptance criteria.	4006012 Detection Specificity and Interference of Common Medications
Hemolysis effect	NA	NA
Lipemic effect	NA	NA
Dilution linearity & hookeffect	Six replicates of the dilution QC (25,000 ng/mL) were diluted 10 × prior to analysis. The bias and CV were -6.0% and 1.9%, respectively. Hook effect is not applicable to chromatographic assays.	4006012 Table 3
Bench-top/process stability	Acoramidis Benchtop stability in human acidified urine was evaluated at low and high QC levels with a freshly prepared calibration curve. QC samples were thawed and placed on the benchtop at room temperature for 24 hours. At least two-thirds of the low and high QC samples were within 15.0% of their theoretical concentrations and the bias at the low and high QC levels was 4.3% and -5.3%, respectively.	4006012 Table 7
Freeze-thaw stability	Acoramidis Freeze-thaw stability in human acidified urine was evaluated at low and high QC levels with a freshly prepared calibration curve. QC samples were taken through 5 freeze-thaw cycles (-70°C to room temperature). At least two-thirds of the low and high QC samples were within 15.0% of their theoretical concentrations and the bias at the low and high QC levels was -5.7% and -7.5%, respectively.	4006012 Table 9
Long-term storage	Acoramidis Long-term stability in human acidified urine was evaluated at low and high QC levels with a freshly prepared calibration curve. QC samples were stored in polypropylene tubes at -20°C and -70°C for 208 days prior to analysis. At least two-thirds of the low and high QC samples were within 15.0% of their theoretical concentrations and the bias at the low QC level at -20°C and -70°C was -1.0% and 4.0%, respectively, and at the high QC level -20°C and -70°C was -8.5% and -0.5%, respectively.	4006012_am1 Table 25 and Table 27
Parallelism	Not applicable to chromatographic assays	NA
Carryover	Acoramidis The matrix blank sample following the ULOQ standard was used to assess carryover. The following acceptance criteria were applied: if a peak was noted, the peak response at the retention time of the analyte must be ≤ 20.0% of the peak response of the LLOQ standard analyzed within the same run. A peak response noted at the retention time of the IS must be ≤ 5.0% of the mean of the non-zero IS responses for the run. This method met the criteria for carryover.	4006012 Carryover

Method performance in Study AG10-001 (Determination of AG10 and AG10-Acyl Glucuronide in Human Acidified K_2-EDTA Plasma and Acidified Urine by LC-MS-MS; AG10-001 CSR Appendix 16.2.5.9 4005910)		
Assay passing rate	Acoramidis analysis run passing rate: 5/6 (83.3%) Incurred sample re-analysis passing rate: 27/28 (96.4%)	AG10-001 CSR Appendix 16.2.5.9 4005910 Individual Run Report and Table 19
Standard curve performance	Cumulative bias range: -2.6% to 1.6% Cumulative precision: ≤ 5.5% CV	AG10-001 CSR Appendix 16.2.5.9 4005910 Table 3
QC performance	Cumulative bias range: -2.8% to 3.2% Cumulative precision: ≤ 7.5% CV	AG10-001 CSR Appendix 16.2.5.9 4005910 Table 7 Errata
Method reproducibility	Select incurred samples near the C_{max} and within the elimination phase for at least 10% of the samples across subjects were reanalyzed in singlicate. ISR was demonstrated if at least two-thirds overall of the concentrations obtained for the original and repeat analysis deviated no more than ± 20.0% of their mean concentration. The ISR criteria were met for 96.4% of the samples.	AG10-001 CSR Appendix 16.2.5.9 4005910 Table 19
Study sample analysis/stability	Study samples were stored from sample collection to the end of sample analysis, including ISR, at a nominal temperature of -70°C for a duration of 109 days. The established long-term stability for acoramidis in human urine is up to 208 days at -70°C.	AG10-001 CSR Appendix 16.2.5.9 4005910 Sample Collection Dates and Storage Term, and 4006012_am1 Table 27
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibration standards; LLOQ: 10.0 ng/mL, ULOQ: 5000 ng/mL	
Method performance in Study AG10-005 (Determination of AG10 and AG10-Acyl Glucuronide in Human Acidified K_2-EDTA Plasma and in Human Acidified Urine by LC-MS-MS; AG10-005 CSR Appendix 16.2.5.11 4007725)		
Assay passing rate	Acoramidis analysis run passing rate: 2/2 (100%) Incurred sample re-analysis not performed	AG10-005 CSR Appendix 16.2.5.11 4007725 Table 1
Standard curve performance	Cumulative bias range: -2.4% to 4.0% Cumulative precision: NA	AG10-005 CSR Appendix 16.2.5.11 4007725 Table 4
QC performance	Cumulative bias range: -2.4% to 5.3% Cumulative precision: ≤ 3.8% CV	AG10-005 CSR Appendix 16.2.5.11 4007725 Table 8
Method reproducibility	ISR was not performed	NA
Study sample analysis/stability	Study samples were stored from sample collection to the end of sample analysis at a nominal temperature of -70°C for a duration of 71 days. The established long-term stability for acoramidis in human urine is up to 208 days at -70°C.	AG10-005 CSR Appendix 16.2.5.11 4007725 Sample Collection Dates and Storage Term, and 4006012_am1 Table 27

Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibration standards; LLOQ: 10.0 ng/mL, ULOQ: 5000 ng/mL	
Method performance in Study AG10-007 (Determination of AG10 and AG10-Acyl Glucuronide in Human Acidified K_2-EDTA Plasma and Human Acidified Urine by LC-MS-MS; AG10-007 CSR Appendix 16.1.13 5029888)		
Assay passing rate	Acoramidis analysis run passing rate: 2/2 (100%) Incurred sample re-analysis passing rate: 20/20 (100%)	AG10-007 CSR Appendix 16.1.13 5029888 Table 1 and Table 20
Standard curve performance	Cumulative bias range: -4.5% to 3.0% Cumulative precision: NA	AG10-007 CSR Appendix 16.1.13 5029888 Table 4
QC performance	Cumulative bias range: 1.0% to 2.0% Cumulative precision: ≤ 3.5% CV	AG10-007 CSR Appendix 16.1.13 5029888 Table 8
Method reproducibility	Select incurred samples near the C_{max} and within the elimination phase for at least 10% of the samples across subjects were reanalyzed in singlicate. ISR was demonstrated if at least two-thirds overall of the concentrations obtained for the original and repeat analysis deviated no more than ± 20.0% of their mean concentration. The ISR criteria were met for 100% of the samples.	AG10-007 CSR Appendix 16.1.13 5029888 Table 20
Study sample analysis/stability	Study samples were stored from sample collection to the end of sample analysis including ISR at a nominal temperature of -70°C for a duration of 63 days. The established long-term stability for acoramidis in human urine is up to 208 days at -70°C.	AG10-007 CSR Appendix 16.1.13 5029888 Sample Collection Dates and Storage Term, and 4006012_am1 Table 27
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibration standards; LLOQ: 10.0 ng/mL, ULOQ: 5000 ng/mL	

Abbreviations: C_{max} = maximum concentration; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; IS = internal standard; ISR = incurred sample reproducibility; K_2-EDTA = dipotassium-ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; MRD = minimum required dilution; NA = not applicable; QC = quality control; TE = total error; ULOQ = upper limit of quantitation.

Table 21: ヒト尿中アコラミジス-AG 濃度測定法の性能の概要表

Bioanalytical method qualification report name, amendments, and hyperlinks	Method [redacted] Report 4006012		
Method description	Protein precipitation followed by analysis/detection by LC-MS/MS		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Acoramidis-AG Matrix: Acidified human urine Calibrator concentrations: 100, 200, 1000, 2500, 10,000, 25,000, 45,000, and 50,000 ng/mL		
Qualified assay range	LLOQ: 100 ng/mL ULOQ: 50,000 ng/mL		
Material used for QCs and concentration	Acoramidis-AG Matrix: Acidified human urine QC concentrations: 100, 300, 4000, 40,000, and 250,000 ng/mL		
MRDs	NA		
Source and lot of reagents	Acoramidis-AG: Source: [redacted] Lot: [redacted] AG10-AG-D_6: Source: [redacted] Lot: [redacted]		
Regression model and weighting	Weighted linear least squares regression (1/concentration^2)		
Qualification parameters	**Method qualification summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	4006012 Table 2
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ from all runs Acoramidis-AG	-2.0% to 4.0%	4006012 Table 2
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ from all runs Acoramidis-AG	≤ 3.9%	4006012 Table 2
Performance of QCs during accuracy and precision runs	**Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs** QCs for acoramidis-AG: 100, 300, 4000, 40,000, 250000 ng/mL	-1.6% to 6.0%	4006012 Table 4
	Inter-batch %CV QCs for acoramidis-AG: 100, 300, 4000, 40,000, 250,000 ng/mL	≤ 8.6%	4006012 Table 4
	TE QCs for acoramidis-AG: NA	NA	NA
Selectivity & matrix effect	Six different (individual, non-pooled) lots of blank acidified urine were fortified at the concentration of the LLOQ standard and extracted to examine the effect of variation in matrix. The %bias ranged from -1.1% to 37.0% and the assay selectivity met the acceptance criteria. Matrix effect (reported as matrix factor) was evaluated in 6 different (individual, non-pooled) lots, in singlicate, at high and low levels. For the evaluation of matrix effect, matrix factor should be 0.800 to 1.20 at each level. The mean matrix factor for acoramidis-AG at the low and high levels was 1.06 and 1.04, respectively, and that for AG10-AG-D_6 was 1.03 and 1.01. The IS-normalized matrix factor compares the analyte matrix factor to IS matrix factor, and the precision of the IS-normalized matrix factor for the 6 different lots must be within 15.0%.		4006012 Table 18 and Table 20

	The mean IS-normalized matrix factor at the low and high levels was 1.03 and 1.03, respectively, with %CVs of 8.87 and 4.59, respectively. The matrix factor met the acceptance criteria.	
Interference & specificity	Six different (individual, non-pooled) lots of blank acidified urine were analyzed to identify any interference at the retention time of acoramidis-AG or the IS. The following acceptance criteria were applied: if a peak was noted, the peak response at the retention time of the analyte must be ≤ 20.0% of the peak response of the LLOQ standard analyzed within the same run. A peak response noted at the retention time of the IS must be ≤ 5.0% of the mean of the non-zero IS responses for the run. Detection specificity met the acceptance criteria. Two solutions of common medications were tested for possible interference with acoramidis-AG or the IS. Each solution was injected in triplicate. The following acceptance criteria were applied: for each solution tested, if a peak was noted, at least 2 of the 3 replicates must have a peak response at the retention time of the analyte of ≤ 20.0% of the peak response of the LLOQ standard analyzed within the same run. A peak response noted at the retention time of the IS must be ≤ 5.0% of the mean of the non-zero IS responses for the run. The experiment met the acceptance criteria.	4006012 Detection Specificity and Interference of Common Medications
Hemolysis effect	NA	NA
Lipemic effect	NA	NA
Dilution linearity & hookeffect	Six replicates of the dilution QC (250,000 ng/mL) were diluted 10 × prior to analysis. The bias and CV were -1.6% and 1.3% respectively,. Hook effect is not applicable to chromatographic assays.	4006012 Table 4
Bench-top/process stability	Acoramidis-AG Benchtop stability in human acidified urine was evaluated at low and high QC levels with a freshly prepared calibration curve. QC samples were thawed and placed on the benchtop at room temperature for 24 hours. At least two-thirds of the low and high QC samples were within 15.0% of their theoretical concentrations and the bias at the low and high QC levels was 2.7% and -5.0%, respectively,.	4006012 Table 8
Freeze-thaw stability	Acoramidis-AG Freeze-thaw stability in human acidified urine was evaluated at low and high QC levels with a freshly prepared calibration curve. QC samples were taken through 5 freeze-thaw cycles (-70°C to room temperature). At least two-thirds of the low and high QC samples were within 15.0% of their theoretical concentrations and the bias at the low and high QC levels was 2.3% and -5.8%, respectively,.	4006012 Table 10
Long-term storage	Acoramidis-AG Long-term stability in human acidified urine was evaluated at low and high QC levels with a freshly prepared calibration curve. QC samples were stored in polypropylene tubes at -20°C and -70°C for 208 days prior to analysis. At least two-thirds of the low and high QC samples were within 15.0% of their theoretical concentrations and the bias at the low QC level at -20°C and -70°C was 4.3% and 3.7%, respectively, and at the high QC level -20°C and -70°C was -2.0% and -1.5%, respectively.	4006012_am1 Table 26 and Table 28
Parallelism	Not applicable to chromatographic assays	NA
Carryover	Acoramidis-AG The matrix blank sample following the ULOQ standard was used to assess carryover. The following acceptance criteria were applied: if a peak was noted, the peak response at the retention time of the analyte must be ≤ 20.0% of the peak response of the LLOQ standard analyzed within the same run. A peak response noted at the retention time of the IS must be ≤ 5.0% of the mean of the non-zero IS responses for the run. This method met the criteria for carryover.	4006012 Carryover

Method performance in Study AG10-001 (Determination of AG10 and AG10-Acyl Glucuronide in Human Acidified K_2-EDTA Plasma and Acidified Urine by LC-MS-MS; AG10-001 CSR Appendix 16.2.5.9 4005910)		
Assay passing rate	Acoramidis-AG analysis run passing rate: 6/6 (100%) Incurred sample re-analysis passing rate: 23/28 (82.1%)	AG10-001 CSR Appendix 16.2.5.9 4005910 Individual Run Report and Table 20
Standard curve performance	Cumulative bias range: -2.0% to 2.0% Cumulative precision: ≤ 4.1% CV	AG10-001 CSR Appendix 16.2.5.9 4005910 Table 4
QC performance	Cumulative bias range: 1.2% to 6.5% Cumulative precision: ≤ 8.7% CV	AG10-001 CSR Appendix 16.2.5.9 4005910 Table 8 Errata
Method reproducibility	Select incurred samples near the C_{max} and within the elimination phase for at least 10% of the samples across subjects were reanalyzed in singlicate. ISR was demonstrated if at least two-thirds overall of the concentrations obtained for the original and repeat analysis deviated no more than ± 20.0% of their mean concentration. The ISR criteria were met for 82.1% of the samples.	AG10-001 CSR Appendix 16.2.5.9 4005910 Table 20
Study sample analysis/stability	Study samples were stored from sample collection to the end of sample analysis including ISR at a nominal temperature of -70°C for a duration of 109 days. The established long-term stability for acoramidis-AG in human urine is up to 208 days at -70°C.	AG10-001 CSR Appendix 16.2.5.9 4005910 Sample Collection Dates and Storage Term, and 4006012_am1 Table 28
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibration standards; LLOQ: 100 ng/mL, ULOQ: 50,000 ng/mL	
Method performance in Study AG10-005 (Determination of AG10 and AG10-Acyl Glucuronide in Human Acidified K_2-EDTA Plasma and in Human Acidified Urine by LC-MS-MS; AG10-005 CSR Appendix 16.2.5.11 4007725)		
Assay passing rate	Acoramidis-AG analysis run passing rate: 2/2 (100%) Incurred sample re-analysis not performed	AG10-005 CSR Appendix 16.2.5.11 4007725 Table 1
Standard curve performance	Cumulative bias range: -4.0% to 5.0% Cumulative precision: NA	AG10-005 CSR Appendix 16.2.5.11 4007725 Table 5
QC performance	Cumulative bias range: -10.3% to -2.8% Cumulative precision: ≤ 4.3% CV	AG10-005 CSR Appendix 16.2.5.11 4007725 Table 9
Method reproducibility	ISR was not performed	NA
Study sample analysis/stability	Study samples were stored from sample collection to the end of sample analysis at a nominal temperature of -70°C for a duration of 71 days. The established long-term stability for acoramidis-AG in human urine is up to 208 days at -70°C.	AG10-005 CSR Appendix 16.2.5.11 4007725 Sample Collection Dates and Storage Term, and 4006012_am1 Table 27

Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibration standards; LLOQ: 100 ng/mL, ULOQ: 50,000 ng/mL	
Method performance in Study AG10-007 (Determination of AG10 and AG10-Acyl Glucuronide in Human Acidified K_2-EDTA Plasma and Human Acidified Urine by LC-MS-MS; AG10-007 CSR Appendix 16.1.13 5029888)		
Assay passing rate	Acoramidis-AG analysis run passing rate: 2/2 (100%) Incurred sample re-analysis passing rate: 20/20 (100%)	AG10-007 CSR Appendix 16.1.13 5029888 Table 1 and Table 21
Standard curve performance	Cumulative bias range: -3.0% to 2.0% Cumulative precision: NA	AG10-007 CSR Appendix 16.1.13 5029888 Table 5
QC performance	Cumulative bias range: -2.3% to 0.3% Cumulative precision: ≤ 5.2% CV	AG10-007 CSR Appendix 16.1.13 5029888 Table 9
Method reproducibility	Select incurred samples near the C_{max} and within the elimination phase for at least 10% of the samples across subjects were reanalyzed in singlicate. ISR was demonstrated if at least two-thirds overall of the concentrations obtained for the original and repeat analysis deviated no more than ± 20.0% of their mean concentration. The ISR criteria were met for 100% of the samples.	AG10-007 CSR Appendix 16.1.13 5029888 Table 21
Study sample analysis/stability	Study samples were stored from sample collection to the end of sample analysis including ISR at a nominal temperature of -70°C for a duration of 63 days. The established long-term stability for acoramidis-AG in human urine is up to 208 days at -70°C.	AG10-007 CSR Appendix 16.1.13 5029888 Sample Collection Dates and Storage Term, and 4006012_am1 Table 27
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibration standards; LLOQ: 100 ng/mL, ULOQ: 50,000 ng/mL	

Abbreviations: Acoramidis-AG = acoramidis acylglucuronide; C_{max} = maximum concentrations; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; IS = internal standard; ISR = incurred sample reproducibility; K_2-EDTA = dipotassium-ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; MRD = minimum required dilution; NA = not applicable; QC = quality control; TE = total error; ULOQ = upper limit of quantitation.

Table 22: ヒト血漿中アデホビル濃度測定法の性能の概要表

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Method [redacted] Report CA34761-01 Amendment 1		
Method description	Protein precipitation followed by derivatization with analysis/detection by LC-MS/MS		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Adefovir Matrix: human plasma (K_2-EDTA) Calibrator concentrations: 0.480, 0.960, 2.00, 5.00, 10.0, 20.0, 50.0, and 60.0 ng/mL		
Validated assay range	LLOQ: 0.480 ng/mL ULOQ: 60.0 ng/mL		
Material used for QCs and concentration	Adefovir Matrix: human plasma (K_2-EDTA) QC concentrations: 0.480, 1.44, 6.00, 20.0, 45.0, and 200 ng/mL		
MRDs	NA		
Source and lot of reagents	Adefovir: Source: [redacted] Lot: [redacted] d_4-Adefovir: Source: [redacted] Lot: [redacted]		
Regression model and weighting	Weighted linear least squares regression (1/concentration^2)		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	CA34761-01 Amendment 1 Table 4
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ Adefovir	-3.6% to 2.8%	CA34761-01 Amendment 1 Table 4
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ Adefovir	≤ 3.2%	CA34761-01 Amendment 1 Table 4
Performance of QCs during accuracy and precision runs	**Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs** QCs for adefovir: 0.480, 1.44, 6.00, 20.0, 45.0 ng/mL	-2.8% to 6.5%	CA34761-01 Amendment 1 Table 2
	Inter-batch %CV QCs for adefovir: 0.480, 1.44, 6.00, 20.0, 45.0 ng/mL	≤ 5.1%	CA34761-01 Amendment 1 Table 2
	TE QCs for adefovir: NA	NA	NA
Selectivity & matrix effect	Human plasma (K_2-EDTA) from 10 different donor lots was screened for interference at the retention time and mass transition of adefovir and d_4-adefovir (IS). The following acceptance criteria were applied: all of the human plasma (K_2-EDTA) lots screened for exogenous analytes must be free of significant interference at the retention times of the analyte of interest and the IS. No significant interference at the retention time and mass transition of adefovir was observed from endogenous components in 10 of the 10 human plasma (K_2-EDTA) lots screened or of d_4-adefovir in 10 of the 10 human plasma (K_2-EDTA) lots screened. Human plasma (K_2-EDTA) from 10 different donor lots was spiked at or near the low QC concentration and at or near the high QC concentration and assessed against calibration standards in control matrix.		CA34761-01 Amendment 1 Table 9 and Table 10

	The following acceptance criteria were applied: accuracy (% theoretical) for between-lot samples spiked at or near low and high QC concentrations must be within 85.0% to 115.0%; precision (%CV) for between-lot samples spiked at or near low and high QC concentrations must be ≤ 15.0%; a minimum of 80% of the samples spiked at or near low and high QC concentrations must be within ± 15.0% of the nominal concentration. No significant matrix effect was observed in 10 of the 10 human plasma (K_2-EDTA) lots which were spiked with adefovir at the concentration of the low QC (1.44 ng/mL) or in 10 of the 10 human plasma (K_2-EDTA) lots which were spiked with adefovir at the concentration of the high QC (45.0 ng/mL) samples. %CV was 3.4 at the low QC and 1.6 at the high QC. The %bias was 0.7% at the low QC and 10.4% at the high QC.	
Interference & specificity	To evaluate the effect that co-administered compounds have on each other, low and high concentration adefovir QC samples (6 replicates at each concentration) were spiked with acoramidis at a concentration of 60.0 µM. The samples were assessed against calibration standards in control matrix without acoramidis. The following acceptance criteria were applied: accuracy (% theoretical) for low and dilution stability samples must be within 85.0% to 115.0%; precision (%CV) for low and dilution stability samples must be ≤ 15.0%. Acceptable selectivity of the method for adefovir in the presence of acoramidis was demonstrated. Blank matrix replicates, with and without IS, were spiked with acoramidis at a concentration of 60.0 µM. No quantitative interference with adefovir was observed in samples spiked with acoramidis. Two solutions of common medications were tested for possible interference with adefovir. Adefovir QC samples at low and high concentrations (6 replicates at each concentration) were spiked with OTC compounds and analyzed. The samples were assessed against calibration standards in control matrix without OTC compounds. The following acceptance criteria were applied: accuracy (% theoretical) for spiked low and high QCs must be within 85.0% to 115.0%; precision (%CV) for spiked low and high QCs must be ≤ 15.0%; in control matrix spiked only with the OTC compounds, the blanks may not exhibit significant interference at the retention time of the analyte of interest or the IS; in control matrix spiked only with the OTC compounds, the standard zeros may not exhibit significant interference at the retention time of the analyte of interest. Acceptable selectivity of the methods for adefovir in the presence of OTC compounds was demonstrated. Blank matrix replicates, with and without IS were spiked with OTC compounds. No quantitative interference with adefovir was observed in samples spiked with the OTC compounds.	CA34761-01 Amendment 1 Section 2.4.5, Section 2.4.6, Table 13 and Table 14
Hemolysis effect	The integrity of hemolyzed human matrix samples was evaluated by fortifying 1 lot of blank matrix with 2% whole blood. The hemolyzed plasma was spiked with adefovir at the low and high QC concentrations (3 replicates at each concentration). The hemolyzed matrix samples were assessed against calibration standards in non-hemolyzed matrix. The following acceptance criteria were applied: accuracy (% theoretical) at or near low and high QCs must be within 85.0% to 115.0%; precision (%CV) at or near low and high QCs must be ≤ 15.0%; in control matrix spiked with whole blood, the blanks may not exhibit significant interference at the retention times of the analyte of interest/IS; in control matrix spiked with whole blood, the standard zeros may not exhibit significant interference at the retention time of the analyte of interest. No significant interference for adefovir was observed in the mean of 3 replicates at the low and high QC concentrations. The %CV was 0.7 for the low QC and 0.5 for the high QC. The %bias was 0.7% for the low QC and -2.2% for the high QC.	CA34761-01 Amendment 1 Table 15
Lipemic effect	The integrity of lipemic human matrix samples was evaluated by spiking 1 lot of commercially supplied lipemic matrix with adefovir at or near the low and high QC concentrations (3 replicates at each	CA34761-01 Amendment 1 Table 16

	concentration). The lipemic matrix samples were assessed against calibration standards in non-lipemic matrix. The following acceptance criteria were applied: accuracy (% theoretical) at or near low and high QCs must be within 85.0% to 115.0%; precision (%CV) at or near low and high QCs must be ≤ 15.0%; in lipemic control matrix, the blanks may not exhibit significant interference at the retention times of the analyte of interest/IS; in lipemic control matrix, the standard zeros may not exhibit significant interference at the retention time of the analyte of interest. No significant interference for adefovir was observed in the mean of 3 replicates at the low and high QC concentrations. The %CV was 1.4 for the low QC and 0.4 for the high QC. The %bias was 3.5% for the low QC and 8.7% for the high QC.	
Dilution linearity & hookeffect	Six adefovir samples with concentrations above the ULOQ were diluted with blank human plasma (K_2EDTA) to establish the dilution factor which can be applied to dilute such samples into quantifiable range. The following acceptance criteria were applied: accuracy (% theoretical) for dilution QCs must be within 85.0% to 115.0%; precision (%CV) for low and dilution QCs must be ≤ 15.0%. Samples with the following concentration and corresponding dilution factor can be quantified: 200 ng/mL diluted 10-fold for adefovir. The %CV was 2.0%. Hook effect is not applicable to chromatographic assays.	CA34761-01 Amendment 1 Table 30
Bench-top/process stability	Adefovir Bench-top stability in human plasma (K_2-EDTA) was evaluated at low and dilution QC levels with a freshly prepared calibration curve. QC samples were thawed and placed on the benchtop at room temperature for 24 and 53 hours (total of all thaw cycles) in polypropylene tubes at ambient temperature under white light. The following acceptance criteria were applied: accuracy (%theoretical) for low and dilution stability samples must be within 85.0% to 115.0%; precision (% CV) for low and dilution stability samples must be ≤ 15.0%. Stability was demonstrated for adefovir for a single thaw period of 24 hours and a cumulative thaw period of 53 hours. The %CV at the low and dilution QC samples was 1.1% and 2.9%, respectively. The %bias was 0.7% for the low QC and -3.5% for the high QC. Processed sample stability was evaluated at low and high QC samples from an accepted validation run. The QC samples were maintained after injection at 5°C for a minimum of 72 hours, transferred to a run with a set of freshly processed calibration standards, and injected within 8 hours. The following acceptance criteria were applied: accuracy (%theoretical) for low and high stability samples must be within 85.0% to 115.0%; precision (% CV) for low and high stability samples must be ≤ 15.0%. Processed sample stability (extract stability) was demonstrated for 176 hours. The %CV at the low and high QC samples was 2.1% and 1.2%, respectively. The %bias was 3.5% for the low QC and 1.8% for the high QC.	CA34761-01 Amendment 1 Table 21 and Table 22
Freeze-thaw stability	Adefovir Freeze-thaw stability in human acidified plasma was evaluated at low and dilution QC levels with a freshly prepared calibration curve. QC samples were taken through 6 freeze-thaw cycles (-20°C to ambient temperature) in polypropylene tubes under white light. The following acceptance criteria were applied: accuracy (%theoretical) for low and dilution stability samples must be within 85.0% to 115.0%; precision (% CV) for low and dilution stability samples must be ≤ 15.0%. The %CV at the low and dilution QC samples was 1.1% and 2.9%, respectively. The %bias was 0.7% at the low QC and -3.5% at the high QC.	CA34761-01 Amendment 1 Table 21
Long-term storage	Adefovir	CA34761-01 Amendment 1 Table 20

	Long-term stability in human acidified plasma was evaluated at low and dilution QC levels with a freshly prepared calibration curve. QC samples were stored in polypropylene tubes at -20°C for 359 days prior to analysis. The following acceptance criteria were applied: accuracy (%theoretical) for low and dilution stability samples must be within 85.0% to 115.0%; precision (% CV) for low and dilution stability samples must be ≤ 15.0%. The %CV at the low and dilution QC samples was 3.1% and 1.3%, respectively. The %bias was 0.0% at the low QC and -3.5% at the high QC.	
Whole blood stability	Adefovir Stability was evaluated using plasma from human whole blood samples with K_2-EDTA as anticoagulant. Whole blood was collected and spiked as soon as possible with 0, 0.720, and 100 ng/mL of adefovir for target plasma concentrations near the blank, low, and dilution QC concentrations. The whole blood samples were incubated for 0 and 150 minutes under white light conditions at ambient temperature, and then plasma was harvested and stored in polypropylene tubes at -20°C. During the validation, the stored stability samples were processed and assessed against freshly prepared calibration standards on a run with freshly prepared QCs. The following acceptance criteria were applied: accuracy (% of control) for low and dilution test samples (150 minutes) must be within 85.0% to 115.0% of control concentrations (0 minutes); precision (% CV) for low and dilution control samples (0 minutes) and test samples (150 minutes) must be ≤ 15.0%; the blanks may not exhibit significant interference at the retention times of the analyte of interest or IS. Stability was demonstrated for adefovir; % of control was 102.8% for the low QC and 99.3% for the dilution QC. The %CV ranged from 2.0% to 6.3%.	CA34761-01 Amendment 1 Table 28
Parallelism	Not applicable to chromatographic assays.	NA
Carryover	Adefovir Extracted matrix samples spiked near the concentration of the high standard and IS were injected at the beginning and end of the run followed by a blank sample. The following acceptance criteria were applied: the response in the neat or processed sample free of adefovir at the beginning and end of the run must be < 0.160% of the adefovir response in the preceding EXTSYSHI injection (theoretically equivalent to 20% of the LLOQ); the response in the neat or processed sample free of d_4-adefovir (IS) at the beginning and end of the run must be < 5% of the d_4-adefovir (IS) response in the preceding EXTSYSHI injection. The carryover evaluation met acceptance criteria for adefovir.	CA34761-01 Amendment 1 Table 8
Method performance in Study AG10-008 (LC-MS/MS Determination of Adefovir in Human Plasma [K_2-EDTA]; AG10-008 CSR Appendix 16.1.13 CA34670-01 Bioanalytical Final Report)		
Assay passing rate	Adefovir analysis run passing rate: 5/5 (100%) Incurred sample re-analysis passing rate: 50/50 (100%)	AG10-008 CSR Appendix 16.1.13 CA34670-01 Bioanalytical Final Report Table 1 and Table 7
Standard curve performance	Cumulative bias range: -5.0% to 3.4% Cumulative precision: ≤ 4.8% CV	AG10-008 CSR Appendix 16.1.13 CA34670-01 Bioanalytical Final Report Table 3
QC performance	Cumulative bias range: -0.5% to 4.9% Cumulative precision: ≤ 4.1% CV	AG10-008 CSR Appendix 16.1.13 CA34670-01 Bioanalytical Final Report Table 2

Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in 50 study samples. All of the samples met the pre-specified criteria (%difference for each pair of original and repeat assay results was ≤ 20%). This satisfied the ISR acceptance criteria of ≥ two-thirds of samples evaluated for ISR within specification.	AG10-008 CSR Appendix 16.1.13 CA34670-01 Bioanalytical Final Report Table 7
Study sample analysis/stability	Study samples were stored from sample collection to the end of sample analysis at a nominal temperature of -20°C for a duration not exceeding 53 days. The established long-term stability for adefovir in human urine is up to 359 days at -20°C.	AG10-008 CSR Appendix 16.1.13 CA34670-01 Bioanalytical Final Report Section 2.2.2, and CA34761-01 Amendment 1 Table 20
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibration standards; LLOQ: 0.480 ng/mL, ULOQ: 60.0 ng/mL	

Abbreviations: CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; EXTSYSHI = Extracted/Processed High Concentration System Suitability Sample; IS = internal standard; ISR = incurred sample reproducibility; K_2-EDTA = dipotassium-ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; MRD = minimum required dilution; NA = not applicable; OTC = over the counter; QC = quality control; [redacted] = [redacted]; TE = total error; ULOQ = upper limit of quantitation.

Table 23: ヒト血漿中オセルタミビル及びオセルタミビルカルボン酸体濃度測定法の性能の概要表

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Method [redacted] Report CA34901-01 Amendment 1		
Method description	Protein precipitation with analysis/detection by LC-MS/MS		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Oseltamivir: Matrix: human plasma (NaF/Oxalate) Calibrator concentrations: 0.500, 1.00, 3.00, 8.00, 20.0, 50.0, 100, 175, and 200 ng/mL Oseltamivir carboxylate: Matrix: human plasma (NaF/Oxalate) Calibrator concentrations: 5.00, 10.0, 30.0, 80.0, 200, 500, 1000, 1750, and 2000 ng/mL		
Validated assay range	Oseltamivir: LLOQ: 0.500 ng/mL ULOQ: 200 ng/mL Oseltamivir carboxylate: LLOQ: 5.00 ng/mL ULOQ: 2000 ng/mL		
Material used for QCs and concentration	Oseltamivir: Matrix: human plasma (NaF/Oxalate) QC concentrations: 0.500, 1.50, 10.0, 75.0, 150, and 1000 ng/mL Oseltamivir carboxylate: Matrix: human plasma (NaF/Oxalate) QC concentrations: 5.00, 15.0, 100, 750, 1500, and 10,000 ng/mL		
MRDs	NA		
Source and lot of reagents	Oseltamivir phosphate: Source: [redacted] Lot: [redacted] d_3-Oseltamivir: Source: [redacted] Lot: [redacted] Oseltamivir Acid (Oseltamivir Carboxylate): Source: [redacted] Lot: [redacted] $^{13}C,d_3$-Oseltamavir Acid ($^{13}C,d_3$-Oseltamivir Carboxylate): Source: [redacted] Lot: [redacted]		
Regression model and weighting	Weighted linear least squares regression (1/concentration^2)		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ		
	Oseltamivir	9	CA34901-01 Amendment 1 Table 7

	Oseltamivir carboxylate	9	CA34901-01 Amendment 1 Table 8
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ		
	Oseltamivir	-3.7% to 3.3%	CA34901-01 Amendment 1 Table 7
	Oseltamivir carboxylate	-2.0% to 2.8%	CA34901-01 Amendment 1 Table 8
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ		
	Oseltamivir	≤ 7.0	CA34901-01 Amendment 1 Table 7
	Oseltamivir carboxylate	≤ 4.7%	CA34901-01 Amendment 1 Table 8
Performance of QCs during accuracy and precision runs	**Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs**		CA34901-01 Amendment 1 Table 2
	QCs for oseltamivir: 0.500, 1.50, 10.0, 75.0, 150.0 ng/mL	-1.4% to 11.3%	
	QCs for oseltamivir carboxylate: 5.00, 15.0, 100, 750, 1500 ng/mL	2.0% to 14.7%	CA34901-01 Amendment 1 Table 3
	Inter-batch %CV		CA34901-01 Amendment 1 Table 2
	QCs for oseltamivir: 0.500, 1.50, 10.0, 75.0, 150.0 ng/mL	≤ 15.2%	
	QCs for oseltamivir carboxylate: 5.00, 15.0, 100, 750, 1500 ng/mL	≤ 20.9%	CA34901-01 Amendment 1 Table 3
	TE		NA
	QCs for oseltamivir/oseltamivir carboxylate: NA	NA	
Selectivity & matrix effect	For the evaluation of selectivity, 10 different lots of human plasma (NaF/oxalate) were screened for interference at the retention time and mass transition of oseltamivir, oseltamivir carboxylate, d_3-oseltamivir (IS), and $^{13}C,d_3$-oseltamivir carboxylate (IS). The following acceptance criteria were applied: all of the human plasma (NaF/oxalate) lots screened for exogenous analytes must be free of significant interference at the retention times of the analyte of interest/IS. For the evaluation of matrix effect, 10 different lots of human plasma (NaF/oxalate) were spiked with oseltamivir or oseltamivir carboxylate at the concentration of the low QC and 10 lots were spiked at the concentration of the high QC and assessed against calibration standard in control matrix. The following acceptance criteria were applied: accuracy (% theoretical) for between-lot samples spiked at low and high QC concentrations must be within 85.0% to 115.0%; precision (% CV) for between-lot samples spiked at low and high QC concentrations must be ≤ 15.0%; a minimum of 80% of the samples spiked at low and high QC concentrations must be within ± 15.0% of the nominal concentration. Oseltamivir: No significant interference at the retention time and mass transition of oseltamivir was observed from endogenous components in 10 of the 10 human plasma (NaF/oxalate) lots screened or of d_3-oseltamivir (IS) in 10 of the 10 human plasma (NaF/oxalate) lots screened. No significant matrix effect was observed in 9 of the 10 lots which were spiked with oseltamivir at the concentration of the low QC or in 10 of the 10 human plasma (NaF/oxalate) lots which were spiked with oseltamivir at the concentration of the high QC samples. The %CV values were 5.8% and 3.1% at the low and high QC concentrations, respectively. The %bias was -6.0% for the low QC and -8.0% for the high QC.		CA34901-01 Amendment 1 Table 17 and Table 19

	Oseltamivir carboxylate: No significant interference at the retention time and mass transition of oseltamivir carboxylate was observed from endogenous components in 10 of the 10 human plasma (NaF/oxalate) lots screened or of $^{13}C,d_3$-oseltamivir carboxylate (IS) in 10 of the 10 human plasma (NaF/oxalate) lots screened. No significant matrix effect was observed in 9 of the 10 human plasma (NaF/oxalate) lots which were spiked with oseltamivir carboxylate at the concentration of the low QC (15.0 ng/mL) or in 10 of the 10 human plasma (NaF/oxalate) lots which were spiked with oseltamivir carboxylate at the concentration of the high QC (1500 ng/mL) samples. The %CV values were 5.5% and 2.4% at the low and high QC concentrations, respectively. The %bias was -6.7% for the low QC and -5.3% for the high QC.	CA34901-01 Amendment 1 Table 18 and Table 20
Interference & specificity	To evaluate the effect that co-administered compounds have on each other, low and high concentration oseltamivir/oseltamivir carboxylate QC samples were spiked with acoramidis at a concentration of 60.0 µM. The samples were assessed against calibration standards in control matrix without acoramidis. The following acceptance criteria were applied: accuracy (% theoretical) for low and high QC samples must be within 85.0% to 115.0%; precision (%CV) for low and dilution stability samples must be ≤ 15.0%; in control matrix spiked only with the co-administered compounds, the blanks may not exhibit significant interference at the retention times of the analyte of interest or the IS; in control matrix spiked only with the co-administered compounds, the standard zeros may not exhibit significant interference at the retention time of the analyte of interest. Acceptable selectivity of the method for oseltamivir in the presence of acoramidis was demonstrated. For oseltamivir, mean %CV values at the low and high QCs were 7.2% and 3.3%, respectively. The %bias was 6.0% for the low QC and 2.7% for the high QC. For oseltamivir carboxylate, mean %CV values at the low and high QCs were 3.2% and 1.2%, respectively. The %bias was 6.7% for the low QC and -4.0% for the high QC. Blank matrix replicates, with and without IS, were spiked with acoramidis at a concentration of 60.0 µM. No quantitative interference with oseltamivir and oseltamivir carboxylate was observed in samples spiked with acoramidis.	CA34901-01 Amendment 1 Table 27 and Table 28
	The selectivity of the method in the presence of OTC compounds was evaluated. Oseltamivir/oseltamivir carboxylate QC samples at low and high concentrations (6 replicates at each concentration) were spiked with OTC compounds and analyzed. The samples were assessed against calibration standards in control matrix without the OTC compounds. The following acceptance criteria were applied: accuracy (% theoretical) for spiked low and high QCs must be within 85.0% to 115.0%; precision (%CV) for spiked low and high QCs must be ≤ 15.0%; in control matrix spiked only with the OTC compounds, the blanks may not exhibit significant interference at the retention times of the analyte of interest/IS; and in control matrix spiked only with the OTC compounds, the standard zeros may not exhibit significant interference at the retention time of the analyte of interest. Acceptable selectivity of the method for oseltamivir and oseltamivir carboxylate in the presence of OTC compounds was demonstrated. For oseltamivir, mean %CV values at the low and high QCs were 3.5% and 1.6%, respectively. The %bias was 12.7% for the low QC and 4.0% for the high QC. For oseltamivir carboxylate, mean %CV values at the low and high QCs were 3.7% and 2.1%, respectively. The %bias was 6.7% at the low QC and 6.0% at the high QC. Blank matrix replicates, with and without IS (2 replicates each), were spiked with the OTC compounds. No quantitative interference with oseltamivir/oseltamivir carboxylate was observed in samples spiked with the OTC compounds.	CA34901-01 Amendment 1 Table 29 and Table 30
Hemolysis effect	The integrity of hemolyzed human matrix samples was evaluated by fortifying 1 lot of blank matrix with 5% whole blood. The hemolyzed plasma was spiked with oseltamivir/oseltamivir carboxylate at the low and high QC concentrations (3 replicates at each concentration). One replicate of hemolyzed matrix with and without IS was processed for the evaluation of selectivity. The hemolyzed matrix samples were assessed against calibration standards in non-hemolyzed matrix. The	CA34901-01 Amendment 1 Table 31 and Table 32

	following acceptance criteria were applied: accuracy (% theoretical) for low and high QCs must be within 85.0% to 115.0%; precision (%CV) for low and high QCs must be ≤ 15.0%; in control matrix spiked with whole blood, the blanks may not exhibit significant interference at the retention times of the analyte of interest/IS; and in control matrix spiked with whole blood, the standard zeros may not exhibit significant interference at the retention time of the analyte of interest. Oseltamivir: No significant interference for oseltamivir was observed at the low QC (1.50 ng/mL) or the high QC (150 ng/mL). The %CV was 8.8% for the low QC and 0.7% for the high QC. The %bias was -5.3% for the low QC and -3.3% for the high QC. Oseltamivir carboxylate: No significant interference for oseltamivir carboxylate was observed at the low QC (15.0 ng/mL) or the high QC (1500 ng/mL). The %CV was 1.2% for the low QC and 1.0% for the high QC. The %bias was -7.3% for the low QC and 0.0% for the high QC.	
Lipemic effect	The integrity of lipemic human matrix samples were evaluated by spiking a minimum of 1 lot of commercially supplied lipemic matrix with the analyte of interest at the low and high QC concentrations (3 replicates at each concentration). One replicate of lipemic matrix with and without IS was processed for the evaluation of selectivity. The lipemic matrix samples were assessed against calibration standards in non-lipemic matrix. The following acceptance criteria were applied: Oseltamivir: No significant interference for oseltamivir was observed at the low QC (1.50 ng/mL) or at the high QC (150 ng/mL). The %CV was 3.7% for the low QC and 1.0% for the high QC. The %bias was 0.0% for the low QC and -0.7% for the high QC. Oseltamivir carboxylate: No significant interference for oseltamivir carboxylate was observed at the low QC (15.0 ng/mL) or at the high QC (1500 ng/mL). The %CV was 2.2% for the low QC and 0.0% for the high QC. The %bias was -4.0% for the low QC and 0.0% for the high QC.	CA34901-01 Amendment 1 Table 33 and Table 34
Dilution linearity & hookeffect	Dilution integrity was evaluated by using a QC sample with a concentration above the upper limit of the calibration standard range of oseltamivir and oseltamivir carboxylate and diluting with control human plasma (NaF/oxalate). Six replicate dilution QC samples per dilution factor were assayed against calibration standards. The following acceptance criteria were applied: accuracy (% theoretical) for dilution QC must be within 85.0% to 115.0%; precision (%CV) for dilution QC must be ≤ 15.0%. Samples with the following concentrations and corresponding dilution factors can be quantified: 1000 ng/mL diluted 15-fold for oseltamivir (%CV: 2.7%; %bias: -0.9%) and 10,000 ng/mL diluted 15-fold for oseltamivir carboxylate (%CV: 1.4%; %bias: -5.7%). Hook effect is not applicable to chromatographic assays.	CA34901-01 Amendment 1 Table 69 and Table 70
Bench-top/process stability	Bench-top stability in matrix Replicate low and dilution oseltamivir/oseltamivir carboxylate samples were maintained in polypropylene tubes at ambient temperatures or in an ice water bath under white light conditions and were assessed against freshly prepared calibration standards on a run with freshly prepared QCs. The following acceptance criteria were applied: accuracy (% theoretical) for low and dilution stability samples must be within 85.0% to 115.0%; precision (%CV) for low and dilution stability samples must be ≤ 15.0%. Oseltamivir: Short-term stability: 5 hours in polypropylene tubes in an ice water bath under white light Cumulative short-term stability: 31 hours in polypropylene tubes in an ice water bath (total of all thaw cycles)	CA34901-01 Table 43 and Table 45

	Short-term stability: 24 hours in polypropylene tubes at ambient temperature under white light	
	Oseltamivir carboxylate: Short-term stability: 5 hours in polypropylene tubes in an ice water bath under white light Cumulative short-term stability: 31 hours in polypropylene tubes in an ice water bath under white light (total of all thaw cycles) Short-term stability: 24 hours in polypropylene tubes at ambient temperature under white light	CA34901-01 Table 44 and Table 46
Freeze-thaw stability	Replicate low and dilution oseltamivir/oseltamivir carboxylate freeze-thaw stability samples in polypropylene tubes were subjected to freeze (-20°C)-thaw (in an ice water bath) cycles under white light conditions and were assessed against freshly prepared calibration standards on a run with freshly prepared QCs. The following acceptance criteria were applied: accuracy (%theoretical) for low and dilution stability samples must be within 85.0% to 115.0%; precision (% CV) for low and dilution stability samples must be ≤ 15.0%. Oseltamivir: Samples were stable for 6 freeze-thaw cycles (%CV 3.1% and 1.3% and %bias 0.0% and -7.9% for low [1.50 ng/mL] and dilution [1000 ng/mL] concentrations, respectively).	CA34901-01 Table 43 and Table 44
	Oseltamivir carboxylate: Samples were stable for 6 freeze-thaw cycles (%CV 6.0% and 4.7% and %bias 4.7% and -7.1% for low [15.0 ng/mL] and dilution [10,000 ng/mL] concentrations, respectively).	
Long-term storage	To evaluate long-term stability, replicate low and dilution oseltamivir/oseltamivir carboxylate QC stability samples were maintained in polypropylene tubes at -20°C and were assessed against freshly prepared calibration standards on a run with freshly prepared QCs. The following acceptance criteria were applied: accuracy (%theoretical) for low and dilution stability samples must be within 85.0% to 115.0%; precision (% CV) for low and dilution stability samples must be ≤ 15.0%.	
	Oseltamivir: Results for the oseltamivir stability assessments showed that both levels of drug in human plasma (NaF/oxalate) were stable for up to 375 days at -20°C and for up to 47 days at -80°C in polypropylene tubes.	CA34901-01 Amendment 1 Table 39 and Table 41
	Oseltamivir carboxylate: Results for the oseltamivir stability assessments showed that both levels of drug in human plasma (NaF/oxalate) were stable for up to 375 days at-20°C and for up to 47 days at -80°C in polypropylene tubes.	CA34901-01 Amendment 1 Table 40 and Table 42
Whole blood stability	Stability of oseltamivir and oseltamivir carboxylate during sample collection and handling was evaluated using plasma from human whole blood samples (NaF/oxalate). Whole blood was collected and spiked as soon as possible with 0, 2.25, and 1500 ng/mL of oseltamivir and 0, 7.50, and 5000 ng/mL of oseltamivir carboxylate, for target plasma concentrations near the blank, low, and dilution QC concentrations of each analyte. The whole blood samples were incubated for 0 and 150 minutes under white light conditions at ambient temperature, and then plasma was harvested and stored in polypropylene tubes at -20°C. During the validation, the stored stability samples were processed and assessed against freshly prepared calibration standards on a run with freshly prepared QCs. The following acceptance criteria were applied: accuracy (% of control) for low and dilution test samples (150 minute) must be within 85.0% to 115.0% of control concentrations (0 minute); precision (%CV) for low and dilution control samples (0 minutes) and test samples	CA34901-01 Amendment 1 Table 59 and Table 60

	(150 minutes) must be ≤ 15.0%; the blanks may not exhibit significant interference at the retention times of the analyte of interest or IS. Stability was demonstrated for oseltamivir (% of control: 100.8% and 90.0% for the low and dilution QCs; %CV ranged from 2.1% to 13.0%) and oseltamivir carboxylate (105.0% and 88.4% for the low and dilution QCs; %CV ranged from 0.9% to 13.1%).	
Parallelism	Not applicable to chromatographic assays	NA
Carryover	Extracted matrix samples spiked near the concentration of the high standard and IS were injected at the beginning and end of the run followed by a blank sample. The following acceptance criteria were applied: the response in neat or processed sample free of oseltamivir and oseltamivir carboxylate at the beginning and end of the run must be < 0.050% of the oseltamivir and oseltamivir carboxylate response in the preceding EXTSYSHI injection (theoretically equivalent to 20% of the LLOQ); the response in the neat or processed sample free of d_3-oseltamivir (IS) and $^{13}C,d_3$-oseltamivir carboxylate (IS) at the beginning and end of the run must be < 5% of the d_3-oseltamivir (IS) and $^{13}C,d_3$-oseltamivir carboxylate (IS) response in the preceding EXTSYSHI injection. The carryover evaluation met acceptance criteria for oseltamivir and oseltamivir carboxylate.	CA34901-01 Table 15 and Table 16
Method performance in Study AG10-008 (LC-MS/MS Determination of Oseltamivir and Oseltamivir Carboxylate in Human Plasma [NaF/Oxalate]; AG10-008 CSR Appendix 16.1.13 CA34670-02 Bioanalytical Final Report)		
Assay passing rate	Oseltamivir: Oseltamivir analysis run passing rate: 8/9 (89%) Incurred sample re-analysis passing rate: 91/91 (100%) Oseltamivir carboxylate: Oseltamivir carboxylate analysis run passing rate: 8/8 (100%) Incurred sample re-analysis passing rate: 91/91 (100%)	AG10-008 CSR Appendix 16.1.13 CA34670-02 Bioanalytical Final Report Table 1, Table 16 and Table 17
Standard curve performance	Oseltamivir: Cumulative bias range: -2.0% to 3.0% Cumulative precision: ≤ 3.6% CV Oseltamivir carboxylate: Cumulative bias range: -1.1% to 2.0% Cumulative precision: ≤ 4.1% CV	AG10-008 CSR Appendix 16.1.13 CA34670-02 Bioanalytical Final Report Table 5 and Table 7
QC performance	Oseltamivir: Cumulative bias range: 5.0% to 8.7% Cumulative precision: ≤ 4.1% CV Oseltamivir carboxylate: Cumulative bias range: 4.0% to 6.7% Cumulative precision: ≤ 4.6% CV	AG10-008 CSR Appendix 16.1.13 CA34670-02 Bioanalytical Final Report Table 2 and Table 4
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in 91 study samples. All of the samples met the pre-specified criteria (%difference for each pair of original and repeat assay results was ≤ 20%). This satisfied the ISR acceptance criteria of ≥ two-thirds of samples evaluated for ISR within specification.	AG10-008 CSR Appendix 16.1.13 CA34670-02 Bioanalytical Final Report Table 16 and Table 17
Study sample analysis/stability	Study samples were stored from sample collection to the end of sample analysis at a nominal temperature of -20°C for a duration not exceeding 36 days.	AG10-008 CSR Appendix 16.1.13

		CA34670-02 Bioanalytical Final Report Section 2.2.2
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Oseltamivir: 9 calibration standards; LLOQ: 0.500 ng/mL, ULOQ: 200 ng/mL Oseltamivir carboxylate: 9 calibration standards; LLOQ: 5.00 ng/mL, ULOQ: 2000 ng/mL	

Abbreviations: CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; EXTSYSHI = Extracted/Processed High Concentration System Suitability Sample; IS = internal standard; ISR = incurred sample reproducibility; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; MRD = minimum required dilution; NA = not applicable; NaF = sodium fluoride; OTC = over the counter; QC = quality control; [redacted] = [redacted]; TE = total error; ULOQ = upper limit of quantitation.

Appendix 3: 分析法の変更及びクロスバリデーション結果の要約

Table 24: ヒト血漿中アコラミジス濃度測定法のクロスバリデーション

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	**Determination of AG10 in Human Acidified K_2-EDTA Plasma by LC-MS-MS; Third Amendment to the Report; Cross Validation 4005366_am3**		
Changes in method	No change in method. Assay was cross-validated due to relocation of the lab.		
New validated assay range if any	Same range as before: 10 – 10,000 ng/mL		
Validation parameters	**Cross-validation performance**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-4.7% to 3.2%	Table 18 of 4005366_am3
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	NA	NA
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 6 replicates of 4 QCs	2.4% to 8.2%	Table 18 of 4005366_am3
	Intra-batch %CV	≤ 5.8%	Table 18 of 4005366_am3
	Percent TE	NA	NA
Cross-validation	NA		NA
List other parameters	NA		NA

Abbreviations: CV = coefficient of variation; K_2-EDTA = dipotassium-ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; NA = not applicable; ULOQ = upper limit of quantitation; QC = quality control; TE = total error.

Table 25: ヒト血漿中アコラミジス-AG 濃度測定法のクロスバリデーション

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	**Determination of AG10-Acyl Glucuronide in Human Acidified K_2-EDTA Plasma by LC-MS-MS; Fourth Amendment to the Report; Cross Validation 4006011_am4**		
Changes in method	No change in method. Assay was cross-validated due to relocation of the lab.		
New validated assay range if any	Same range as before: 1 – 1000 ng/mL		
Validation parameters	**Cross-validation performance**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-4.0% to 4.0%	Table 21 of 4006011_am4
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	NA	NA
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 6 replicates of 4 QCs	-0.8% to 13.0%	Table 21 of 4006011_am4
	Intra-batch %CV	≤ 3.7%	Table 21 of 4006011_am4
	Percent TE	NA	NA
Cross-validation	NA		NA
List other parameters	NA		NA

Abbreviations: CV = coefficient of variation; K_2-EDTA = dipotassium-ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; NA = not applicable; ULOQ = upper limit of quantitation; QC = quality control; TE = total error.

Appendix 4: バイオアベイラビリティ試験の要約

Table 26: バイオアベイラビリティ試験の要約

Study Ref. No.	Study Objective	Study Design	Treatments (Dose, Dosage Form, Route)	Participants (No.[M/F] Type) Age (years): Mean (range)	Mean Parameters (%CV)				Study Report Location
					C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	
AG10-003	To assess the BE of a single 'high strength' 400 mg acoramidis HCl tablet versus two 200 mg acoramidis HCl tablets in HAV.	Open-label, randomized, 2-sequence, 2-way crossover BE study under fasting conditions	Single oral dose of 'high strength' (400 mg) acoramidis HCl	HAV (24 [12/12]) 39.2 (26-53)	4190 (28.0)	0.748 (0.499, 3.00)	62,000 (28.3)	21.1 ± 6.63	5.3.1.2-1
			Single oral dose of original (two × 200 mg) acoramidis HCl		5330 (30.9)	0.759 (0.500, 2.00)	62,400 (27.7)	20.2 ± 4.72	
AG10-001	To evaluate the effect of food on the PK of acoramidis	Fixed-sequence, crossover	Single oral dose of 300 mg acoramidis HCl – fasted conditions	HAV (6 [3/3]) 40.0 (31-55)	4420 (22.2)	0.8 (0.5, 1.1)	50,700 (31.2)	21.5 ± 5.9[1]	5.3.3.1-1
			Single oral dose of 300 mg acoramidis HCl – fed conditions		2980 (20.0)	1.5 (1.0, 4.0)	62,800 (28.8)	21.6 ± 6.4[1]	
ALXN2060-HV-101	To determine the effect of a high-fat, high-calorie meal on the PK of acoramidis in healthy adults following an oral single 800 mg dose administration of acoramidis	Randomized, open-label, 2-period, 2-sequence, crossover study	Single oral dose of 800 mg acoramidis HCl, fasted	HAV (18 [13/5]) 39.2 (28-54)	8988 (52.3)	0.521 (0.50, 2.00)	138,100 (27.9)	30.327 ± 6.4662	5.3.3.4-2
			Single oral dose of 800 mg acoramidis HCl, fed		7020 (36.3)	2.003 (0.74, 4.00)	127,800 (23.9)	32.555 ± 8.9510	

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from 0 to infinity; BE = bioequivalence; C_{max} = maximum concentration; CV = coefficient of variation; F = female; HAV = healthy adult volunteers; HCl = hydrochloride; M = male; No. = number; PK = pharmacokinetics; Ref. = reference; SD = standard deviation; T_{max} = time of maximum concentration observed; $t_{1/2}$ = half-life.

[1] $t_{1/2,t}$: determined by linear regression of the log concentration on the terminal portion of the plasma concentration-time curve.

5　参考文献

該当資料なし

TABLE OF CONTENTS

略語一覧表 8
2.7.2 臨床薬理の概要 11
1 背景及び概観 11
1.1 背景 11
1.2 臨床薬理の概要 11
1.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 11
1.2.2 生体試料分析法 11
1.2.3 臨床薬理を検討した試験 12
1.2.4 薬物動態／薬力学的作用解析の概要 16
1.2.5 母集団薬物動態解析／曝露-反応解析の概要 16
2 個々の試験結果の要約 16
2.1 ヒト生体試料を用いた薬物動態試験に関連する試験 16
2.2 健康成人被験者における薬物動態試験 17
2.2.1 AG10-001 試験 17
2.2.1.1 試験の目的と方法 17
2.2.1.2 人口統計学的特徴 17
2.2.1.3 薬物動態の結果 18
2.2.1.4 薬力学的作用の結果 21
2.2.1.5 結論 21
2.2.2 AG10-003 試験 22
2.2.2.1 試験の目的と方法 22
2.2.2.2 人口統計学的特徴 22
2.2.2.3 薬物動態の結果 22
2.2.2.4 薬力学的作用の結果 22
2.2.2.5 結論 22
2.2.3 AG10-005 試験 23
2.2.3.1 試験の目的と方法 23
2.2.3.2 人口統計学的特徴 23
2.2.3.3 薬物動態の結果 23
2.2.3.4 薬力学的作用の結果 24
2.2.3.5 結論 24
2.2.4 AG10-007 試験 25
2.2.4.1 試験の目的と方法 25
2.2.4.2 人口統計学的特徴 25
2.2.4.3 薬物動態の結果 25
2.2.4.4 結論 26
2.3 内因性要因 27
2.3.1 AG10-004 試験（民族の影響） 27
2.3.1.1 試験の目的と方法 27

2.3.1.2 人口統計学的特徴 27
2.3.1.3 薬物動態の結果 27
2.3.1.4 結論 28
2.4 外因性要因 29
2.4.1 AG10-008 試験 29
2.4.1.1 試験の目的と方法 29
2.4.1.2 人口統計学的特徴 29
2.4.1.3 薬物動態の結果 29
2.4.1.4 結論 30
2.4.2 ALXN2060-HV-101 試験（食事の影響） 31
2.4.2.1 試験の目的と方法 31
2.4.2.2 人口統計学的特徴 31
2.4.2.3 薬物動態の結果 31
2.4.2.4 結論 31
2.5 トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者における薬物動態試験 32
2.5.1 AG10-201 試験 32
2.5.1.1 試験の目的と方法 32
2.5.1.2 人口統計学的特徴 32
2.5.1.3 薬物動態の結果 32
2.5.1.4 薬力学的作用の結果 32
2.5.1.5 結論 35
2.5.2 AG10-301 試験 35
2.5.2.1 試験の目的と方法 35
2.5.2.2 人口統計学的特徴 35
2.5.2.3 薬物動態の結果 35
2.5.2.4 薬力学的作用の結果 36
2.5.2.5 結論 40
2.5.3 ALXN2060-TAC-302 試験 40
2.5.3.1 試験の目的と方法 40
2.5.3.2 人口統計学的特徴 40
2.5.3.3 薬物動態の結果 40
2.5.3.4 薬力学的作用の結果 40
2.5.3.5 結論 41
2.6 心臓安全性解析 42
2.6.1 AG10-001 試験 42
2.6.2 AG10-005 試験 42
3 全試験を通しての結果の比較と解析 44
3.1 吸収、分布、代謝及び排泄特性 44
3.1.1 吸収 44
3.1.2 分布 44
3.1.3 代謝 44

3.1.4 排泄 45
3.2 薬物動態 46
3.2.1 血漿中 PK プロファイル 46
3.2.1.1 単回投与 46
3.2.1.2 反復投与 46
3.2.2 母集団 PK 解析 46
3.2.2.1 EID-PKER-AG10-689 解析 46
3.2.2.1.1 解析の目的 46
3.2.2.1.2 データ概要 46
3.2.2.1.3 解析方法 47
3.2.2.1.4 母集団 PK 解析の結果 47
3.2.2.1.5 結論 47
3.2.2.2 EIDO-PMX-AG10-2264 解析 48
3.2.2.2.1 解析の目的 48
3.2.2.2.2 データ概要 48
3.2.2.2.3 解析方法 48
3.2.2.2.4 母集団 PK 解析の結果 48
3.2.2.2.5 結論 48
3.2.2.3 ALEX-PMX-ALXN2060-5508 解析 49
3.2.2.3.1 解析の目的 49
3.2.2.3.2 データ概要 49
3.2.2.3.3 解析方法 50
3.2.2.3.4 母集団 PK 解析の結果 51
3.2.2.3.5 結論 56
3.2.3 内因性要因 56
3.2.3.1 共変量の薬物動態感度分析 56
3.2.3.2 民族の影響 57
3.2.3.3 性別の影響 58
3.2.3.4 年齢の影響 58
3.2.3.5 体重の影響 58
3.2.3.6 腎機能障害の影響 58
3.2.3.7 肝機能障害の影響 58
3.2.4 外因性要因 59
3.2.4.1 食事の影響 59
3.2.4.2 薬物相互作用 59
3.2.4.2.1 アコラミジスが他の薬剤に影響を及ぼす可能性 59
3.2.4.2.2 他の薬剤がアコラミジスに影響を及ぼす可能性 60
3.3 薬物動態／薬力学的作用 61
3.3.1 薬物動態及び薬力学的作用を評価する試験 61
3.3.1.1 健康成人被験者における薬物動態／薬力学的作用 61
3.3.1.1.1 AG10-001 試験 61

3.3.1.1.2 AG10-003 試験 64
3.3.1.1.3 AG10-005 試験 65
3.3.1.2 トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者における薬物動態／薬力学的作用 66
3.3.1.2.1 第 2 相試験 66
3.3.1.2.2 第 3 相試験 67
3.3.2 曝露-反応解析 70
3.3.2.1 EIDO-PKER-AG10-689 解析 70
3.3.2.1.1 解析の目的 70
3.3.2.1.2 解析方法 70
3.3.2.1.3 結果 70
3.3.2.2 EIDO-PMX-AG10-2264 解析 70
3.3.2.2.1 解析の目的 70
3.3.2.2.2 解析方法 70
3.3.2.2.3 結論 70
3.3.2.3 ALEX-PMX-ALXN2060-5508 解析 71
3.3.2.3.1 解析の目的 71
3.3.2.3.2 解析の方法 71
3.3.2.3.3 有効性に関する結果 72
3.3.2.3.4 安全性に関する結果 82
3.3.3 QTc への曝露量の影響 83
3.4 用量設定根拠 85
4 特別な試験 87
5 参考文献 88
6 付録 89

LIST OF TABLES

Table 1： アコラミジスの臨床薬理の特性評価に使用した臨床試験の要約 14
Table 2： AG10-001 試験：血漿中及び尿中アコラミジスの PK パラメータの要約（PK 解析対象集団） 19
Table 3： AG10-001 試験：血漿中及び尿中アコラミジス-AG の PK パラメータの要約（PK 解析対象集団） 19
Table 4： AG10-001 試験：Day 12 の血漿中及び尿中アコラミジスの PK パラメータの要約（PK 解析対象集団） 20
Table 5： AG10-001 試験：Day 12 の血漿中及び尿中アコラミジス-AG の PK パラメータの要約（PK 解析対象集団） 20
Table 6： AG10-005 試験：血漿中及び尿中アコラミジスの PK パラメータの要約（PK 解析対象集団） 24
Table 7： AG10-007 試験：血漿中及び尿中アコラミジス及びアコラミジス-AG、並びに血漿中 TRA の PK パラメータの要約（PK 解析対象集団） 26
Table 8： AG10-004 試験：日本人と外国人被験者におけるアコラミジス塩酸塩の用量及び体重で補正した $AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} の比較（PK 解析対象集団） ... 28
Table 9： AG10-008 試験：血漿中アデホビルの PK パラメータの統計学的比較-パート 1（PK 解析対象集団） 30
Table 10： AG10-008 試験：血漿中オセルタミビルカルボン酸塩の PK パラメータの統計学的比較-パート 2（PK 解析対象集団） 30
Table 11： AG10-201 試験：Day 28 の血清 TTR 値の増加率の要約 33
Table 12: PK 解析データセットの被験者数及び血漿中濃度の検体数 49
Table 13: 母集団 PK モデルで検討した共変量 51
Table 14: 最終母集団 PK モデルでの母集団パラメータの推定値 53
Table 15: ポストホック推定による定常状態のアコラミジス曝露量の記述統計量 55
Table 16: ER 解析で検討した共変量 72

LIST OF FIGURES

Figure 1： アコラミジスの臨床薬理を裏付ける臨床試験（試験タイプ別） 13
Figure 2： AG10-001 試験：空腹時にアコラミジス塩酸塩を単回経口投与したときの血漿中アコラミジス濃度の推移（SAD コホート、片対数表示）（PK 解析対象集団） 18
Figure 3： AG10-201 試験：来院ごとの血清 TTR（プレアルブミン）値のベースラインからの変化率の平均値（SD） 33
Figure 4: AG10-201 試験：TTR 安定化率の平均値（SD） 34
Figure 5： AG10-301 試験：血清 TTR 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均［±SE］）の経時的変化（J2R 併用）（mITT 集団）） 36
Figure 6： AG10-301 試験：来院ごとの血清 TTR 値のベースラインからの変化量（平均値［±SE］）の経時的変化（mITT 集団）） 37

Figure 7： AG10-301 試験：Month 30 の血清 TTR 値のベースラインからの変化量に対するタファミジスの併用効果（mITT 集団）.....38
Figure 8： AG10-301 試験：タファミジス併用による Month 30 の TTR 安定化率に対するタファミジスの併用効果（mITT 集団）.....39
Figure 9: 来院ごとの FPE 法による TTR 安定化率（%）の最小二乗平均（95%CI）の推移（Full Analysis Set）：感度分析.....41
Figure 10： ヒトにおけるアコラミジスの推定代謝経路.....45
Figure 11: 最終母集団 PK モデルの Goodness-of-Fit プロット.....52
Figure 12: 最終母集団 PK モデルでの pcVPC.....54
Figure 13: ポストホック推定による定常状態のアコラミジス曝露量比較.....55
Figure 14： 定常状態の AUC、C_{min} 及び C_{max} に対する共変量の影響.....57
Figure 15： AG10-001 試験：MAD 試験における FPE 法による TTR 安定化と血漿中アコラミジス濃度の相関.....62
Figure 16： AG10-001 試験：MAD 試験における WB 法による TTR 安定化と血漿中アコラミジス濃度の相関.....63
Figure 17： AG10-003 試験：TTR 安定化（FPE 法による標的占有率）に対するアコラミジスの用量反応性.....64
Figure 18: AG10-005 試験：TTR 安定化（FPE 法による標的占有率）と血漿中アコラミジス濃度の相関.....65
Figure 19： AG10-201 試験：TTR 変異別の血清 TTR 値と血漿中アコラミジス濃度の関係.....66
Figure 20： AG10-301 試験：FPE 法及び WB 法による TTR 安定化率と血漿中アコラミジス濃度の散布図（mITT 集団）.....68
Figure 21: ALXN2060-TAC-302 試験：FPE 法による TTR 安定化率と血漿中アコラミジス濃度の散布図（PD Analysis Set）.....69
Figure 22: AUC_{ss} と Day 28 の血清 TTR 値のベースラインからの変化との関係.....73
Figure 23： $C_{max,ss}$ に対する Month 30 の TTR のベースラインからの変化率の VPC プロット（最終 ER モデル）.....74
Figure 24： $C_{max,ss}$ に対する心血管疾患による入院の VPC プロット（最終 ER モデル）.....75
Figure 25： TTRD28 に対する Month 30 の 6 分間歩行試験のベースラインから変化量の VPC プロット（最終 ER モデル）.....76
Figure 26： $C_{max,ss}$ に対する NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化率の VPC プロット（最終 ER モデル）.....77
Figure 27: $C_{max,ss}$ に対する ACM のロジスティック回帰プロット.....78
Figure 28： $C_{max,ss}$ に対する全死因死亡率の VPC プロット（$C_{max,ss}$ の最終 ER モデル）.....79
Figure 29: TTRD28 に対する ACM のロジスティック回帰プロット.....79
Figure 30: TTRD28 に対する全死因死亡率の VPC プロット（TTRD28 の最終 ER モデル）.....80
Figure 31: 単変量 Cox 比例ハザードモデル（最終モデル）によるハザード比のフォレストプロット.....81
Figure 32： 血漿中アコラミジス濃度と $\Delta\Delta QT_cF$ との散布図（AG10-005 試験及び AG10-001 試験を統合した PK/QTc 解析セット）.....84

LIST OF APPENDICES

Appendix 1： 臨床薬理に関連する試験及び PK パラメータの概要 90
Appendix 2： 薬物間相互作用に関連する PK 試験の概要 93

略語一覧表

略語	省略しない表現、又は定義（英語）	省略しない表現、又は定義（日本語）
%CfB	Percent change from baseline	ベースラインからの変化率
%CV	Percent coefficient of variation	変動係数（%）
6MWT	6-Minute Walk test	6 分間歩行試験
AG	Acylglucuronide	アシルグルクロニド
ACM	All-cause mortality	全死因死亡率
ADME	Absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収、分布、代謝、排泄
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
ATTR	Transthyretin amyloidosis	トランスサイレチン型アミロイドーシス
ATTR-CM	Transthyretin amyloid cardiomyopathy	トランスサイレチン型心アミロイドーシス
ATTRv	Variant transthyretin amyloidosis	遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス
ATTRv-CM	Variant transthyretin amyloid cardiomyopathy	遺伝性トランスサイレチン型心アミロイドーシス
ATTRwt	Wild-type transthyretin amyloidosis	野生型トランスサイレチン型アミロイドーシス
ATTRwt-CM	Wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy	野生型トランスサイレチン型心アミロイドーシス
AUC	Area under the concentration-time curve	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
$AUC_{0\text{-last}}$	AUC from time 0 to the time of the last measurable concentration	時間 0 から最終時点までの 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
$AUC_{0\text{-24}}$	AUC from time 0 to 24 hours after last dose	時間 0 から 24 時間後までの AUC
AUC_{ss}	Area under the steady-state concentration-time curve	定常状態での AUC
AUC_{tau}	AUC over dosing interval	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	乳癌耐性蛋白質
BID	Twice daily	1 日 2 回
BLQ	Below the limit of quantitation	定量下限値未満
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩輸出ポンプ
cDNA	Complementary deoxyribonucleic acid	相補的デオキシリボ核酸
CfB	Change from baseline	ベースラインからの変化量
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
CL_r	Renal clearance of drug from the plasma	腎クリアランス
C_{max}	Peak (maximum) plasma concentration of the drug	最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	Steady-state maximum concentration	定常状態での C_{max}
C_{min}	Observed minimum concentration	最小濃度
$C_{min,ss}$	Steady-state minimum concentration	定常状態での C_{min}
CPH	Cox proportional hazards	コックス比例ハザード
C-QTc	Concentration-corrected QT interval	濃度－補正 QT 間隔
CSR	Clinical study report	治験総括報告書

略語	省略しない表現、又は定義（英語）	省略しない表現、又は定義（日本語）
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
ER	Exposure - response	曝露-反応
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FIH	First-in-human	ヒトで初めての投与
FPE	Fluorescent probe exclusion	蛍光プローブ排除
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GMR	Geometric mean ratio	幾何平均比
HCl	Hydrochloride	塩酸塩
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胚性腎臓
hERG	Human ether a go-go-related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
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
Ka	First-order absorption rate constant	吸収速度定数
K_{app}	Apparent binding constant	見かけの結合定数
$K_{E/P}$	Erythrocyte partitioning	赤血球分配
K_m	Substrate concentration at which the reaction rate is 50% of the Vmax.	反応速度が最大反応速度の 50%になる基質濃度
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LSM	Least squares mean	最小二乗平均
MAD	Multiple ascending dose	反復漸増投与
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤・毒性化合物排出
MDRD	Modification of diet in renal disease	—
μCi	Microcurie	マイクロキュリー
mITT	Modified intent-to-treat	部分修正した ITT 解析
NCA	Noncompartmental analysis	ノンコンパートメント解析
NT-proBNP	N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide	N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
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
PR	Time interval from the beginning of the P-wave to the beginning of the next QRS complex on an electrocardiogram	PR 間隔：心電図上の P 波の始まりから次の QRS 複合体の始まりまでの時間間隔
QRS	Deflections in the tracing of the electrocardiogram comprising the Q, R, and S waves that represent depolarization of the ventricles	QRS 波：心電図の脱分極を表す Q 波、R 波、S 波からなる心電図上の偏位
QT	A measure of the time in the tracing of the electrocardiogram between the start of the Q-wave and the end of the T-wave	QT間隔：心電図上で、Q波の開始からT波の終了までの時間を示す指標
QT_c	Corrected QT interval	補正 QT 間隔

略語	省略しない表現、又は定義（英語）	省略しない表現、又は定義（日本語）
QT_cF	QT interval corrected using Fridericia's formula	Fridericia 式を用いた補正 QT 間隔
q12h	Every 12 hours	12 時間ごと
RA	Accumulation factor	累積係数
RSE	Relative standard error	相対標準誤差
SAD	Single ascending dose	単回漸増投与
SCM	Stepwise covariate modeling	ステップワイズ共変量モデリング
SD	Standard deviation	標準偏差
T_{max}	Time to peak (maximum) plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TRA	Total radioactivity	総放射能
TTR	Transthyretin	トランスサイレチン
TTRD28	Change in serum TTR at Day 28 of treatment	Day 28 の血清 TTR 値のベースラインからの変化
$t_{1/2}$	Half life	半減期
$t_{1/2,d}$	Distribution half-life	分布相の半減期
$t_{1/2,t}$	Terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
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
USA	United States of America	アメリカ合衆国
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
V_{max}	Maximum velocity	最大速度
VPC	Visual predictive check	視覚的事後予測性能評価
V_z/F	Apparent terminal volume of distribution	終末相の見かけの分布容積
$V_{z,ss}/F$	Apparent terminal steady state volume of distribution	定常状態における終末相の見かけの分布容積
WB	Western blot	ウェスタンブロット

2.7.2 臨床薬理の概要

1 背景及び概観

1.1 背景

アコラミジス塩酸塩（ALXN2060 又は AG10）は強力かつ高選択的なトランスサイレチン（TTR）安定化剤であり、成人の野生型又は遺伝性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、心血管系死亡率及び心血管疾患系入院の減少を目的として開発されている。アコラミジス塩酸塩の推奨用量は 800 mg（アコラミジスとして 712 mg に相当）であり、アコラミジス塩酸塩 400 mg 錠 2 錠を 1 日 2 回（BID）で経口投与する。50、100、150、300、400、800、1200、1600 及び 2000 mg のアコラミジス塩酸塩用量は、それぞれ 44.5、89、133.5、267、356、712、1068、1424 及び 1780 mg のアコラミジス用量に相当する。

本臨床薬理試験の概要には、アコラミジス塩酸塩を投与された健康成人被験者及び ATTR-CM 患者において実施された薬物動態（PK）及び薬力学的作用（PD）試験の結果を含めた。アコラミジス塩酸塩の臨床薬理試験の概要、個々の試験結果の要約、全試験を通しての結果の比較及びアコラミジスの PK 及び PK/PD プロファイルの全体的な結論は、本モジュールの以下の項に示した。

食事の影響及び異なるアコラミジス塩酸塩製剤の相対的バイオアベイラビリティ（BA）など、アコラミジス塩酸塩の生物薬剤学に関連する薬物動態試験は本概要で参照し、生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要（M2.7.1）で詳述している。

アコラミジス塩酸塩の臨床試験は、医薬品規制調和国際会議（ICH）のガイドライン E6（R2）医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令に準拠して実施した。

1.2 臨床薬理の概要

1.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

アコラミジスの血漿タンパク結合、血液／血漿中濃度比、異種間代謝、チトクローム P450（CYP）及びウリジン 5' - ジホスホグルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）との薬物相互作用（DDI）並びに薬物トランスポーターとの相互作用を種々の in vitro 試験で検討した。主な結果は 3 項に示した。

ヒト生体試料を用いたアコラミジスの PK に関連する試験は、薬物動態試験の概要文（M2.6.4）で、他の種における PK データと関連させ詳述している。

1.2.2 生体試料分析法

アコラミジス及びアコラミジスのアシルグルクロニド（アコラミジス-AG）の血漿中又は尿中濃度、並びにアデホビル及びオセルタミビル／オセルタミビルカルボン酸塩の血漿中濃度（DDI 試験、AG10-008 試験で測定）の測定に使用された分析法は、M2.7.1、付録 1、付録 2 及び付録 3 に概要を記載している。PD の評価及び総放射能（TRA）の測定、代謝物プロファイリングのための分析法の概要は、M2.7.1 に記載している。

1.2.3 臨床薬理を検討した試験

アコラミジス塩酸塩の臨床薬理を裏付ける臨床試験の要約を Figure 1 及び Table 1 に示す。

本申請のピボタル試験は国内外第 3 相試験（AG10-301 試験及び ALXN2060-TAC-302 試験）である。

アコラミジス及びその主要代謝物であるアコラミジス-AG の PK プロファイル及びアコラミジスの PK/PD プロファイルを特徴付けるために、第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験の包括的なプログラムを実施した。

第 1 相試験では、アコラミジス塩酸塩を単回漸増投与（SAD）及び反復漸増投与（MAD）したときの PK、食事の影響、吸収、分布、代謝並びに排泄（ADME）、PK/PD 関係、さまざまなアコラミジス塩酸塩製剤の生物学的同等性、日本人及び外国人の健康成人被験者における PK、アコラミジス塩酸塩の治療量を超える用量及び健康成人被験者における DDI を評価した。第 2 相及び第 3 相試験では、ATTR-CM 患者におけるアコラミジスの PK/PD 関係を評価した。

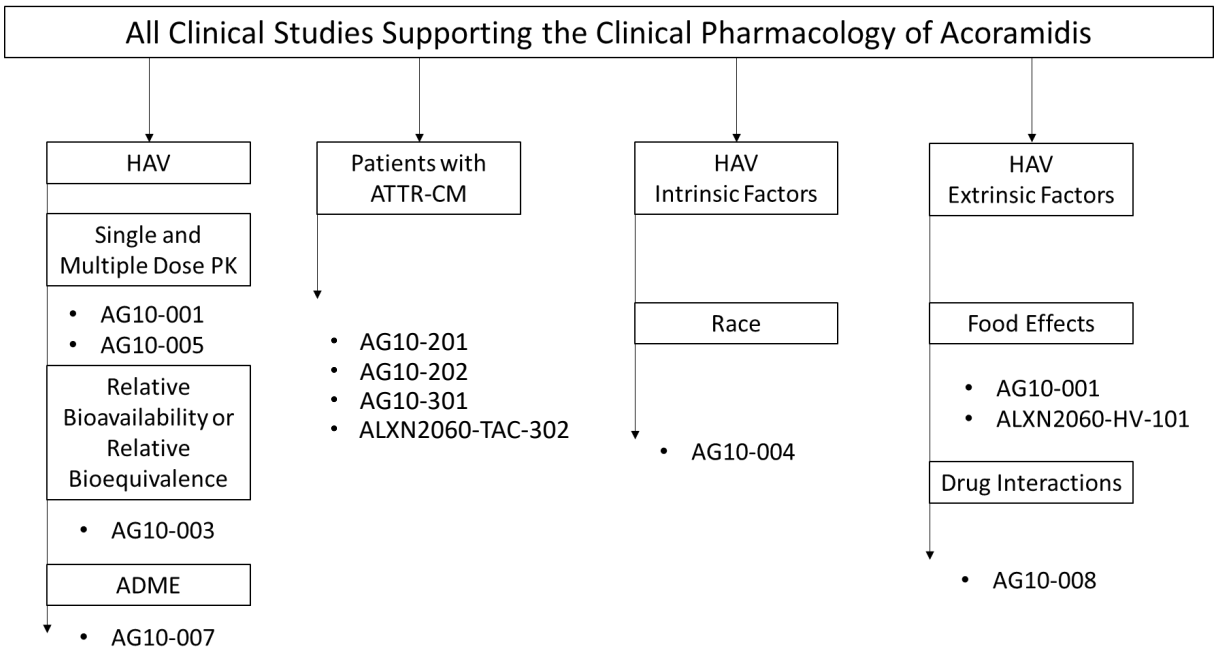
健康成人被験者を対象とした第 1 相試験及び ATTR-CM 患者を対象とした第 2 相試験の臨床試験のデータを用いて母集団 PK 解析を実施した（EID-PKER-AG10-689 試験）。また、第 1 相、第 2 相及び第 3 相臨床試験のデータを用いて、追加の母集団 PK 並びに有効性、PD 及び安全性に関する曝露-反応（ER）解析を実施した（EIDO-PMX-AG10-2264 解析及び ALEX-PMX-ALXN2060-5508 解析）。

AG10-001 試験及び AG10-005 試験の心電図データを用いて、アコラミジス及びアコラミジス-AG の血漿中濃度が補正 QT 間隔（QTc）に及ぼす影響を ER モデリングにより評価した。

ラット、イヌ、サル、マウス及びヒトの肝細胞におけるアコラミジスの in vitro 代謝物プロファイリングにより、アコラミジス-AG が主要代謝物であることが示された（M2.6.4）。そこで、アコラミジス-AG を合成し、ラット、イヌ及びヒトの血漿中定量法を開発した。アコラミジス-AG の曝露量は、ラットを用いた 26 週間及びイヌを用いた 39 週間反復投与慢性毒性試験で確認した。アコラミジス-AG のヒト PK は、ヒト初回投与（FIH）試験（AG10-001 試験）で評価した。その結果、アコラミジス-AG の血漿中濃度は低く（アコラミジスの曝露量の 15%未満）、慢性毒性試験で認められた曝露量は、ヒトでの曝露量をカバーするのに十分であった（M2.6.4）。アコラミジス-AG の in vitro での特性評価は、蛍光偏光法及びイムノブロッティング法を用いて実施した。その結果、蛍光偏光法によるヒト TTR に対するアコラミジス及びアコラミジス-AG の見かけの結合定数（K_{app}）は、それぞれ 241 及び 1102 nM であり、アコラミジス-AG の結合親和性は低いことが示された。ヒト血漿を用いたウェスタンブロット（WB）法において、アコラミジス-AG の薬理活性はアコラミジスに比べ低いことが示された（アコラミジスの 24%～34%）。リン酸緩衝液中でのアコラミジス-AG の安定性は反応性の代替指標であり、共有結合の可能性が低いことが示された（M2.6.2 及び M2.6.4）。さらに、[^{14}C]-ヒト ADME 試験（AG10-007 試験）でアコラミジス-AGの血漿中曝露量は低いことが示されたため［血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）は、血漿中 TRA の 7.64%］、アコラミジスの全体の薬理活性に対するアコラミジス-AG の寄与は小さいと考えられ、本項では主に親化合物であるアコラミジスの PK に焦点を当てる。

臨床試験において、アコラミジス及びアコラミジス-AG の血漿中濃度（全試験）及び尿中濃度（AG10-001 試験、AG10-005 試験及び AG10-007 試験のみ）は、バリデートされた（血漿中アコラミジス濃度）又は適格性が確認された（血漿中アコラミジス-AG 濃度及び尿中アコラミジス／アコラミジス-AG 濃度）、液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法により測定した。分析法の詳細については、M2.7.1 に記載した。

Figure 1： アコラミジスの臨床薬理を裏付ける臨床試験（試験タイプ別）



Note: Study AG10-202 was included in the Population PK/PD analysis only.
Abbreviations: ADME = absorption, distribution, metabolism, and excretion; ATTR-CM = transthyretin amyloid cardiomyopathy; HAV= healthy adult volunteers; PK = pharmacokinetic(s)

Table 1： アコラミジスの臨床薬理の特性評価に使用した臨床試験の要約

Study Number	Study Design (Population)	Study Status	Regimen and Doses[a] of Acoramidis (Acoramidis HCl) Evaluated	Number of Exposed HAV or Patients With ATTR-CM		
				Acoramidis	Placebo	Total
Phase 1 Studies						
AG10-001	Randomized, FIH, placebo-controlled, single, and multiple ascending dose study of the safety, tolerability, PK, PD, and food effect of acoramidis (HAV)	Completed	Single dose: 44.5, 133.5, 267, 712 mg acoramidis (50, 150, 300, 800 mg acoramidis HCl) or placebo; oral tablet	24	8	32
			267 mg acoramidis (300 mg acoramidis HCl) fed and fasted	6[b]	0	6
			Multiple doses: 89, 267, 712 mg acoramidis (100, 300, 800 mg acoramidis HCl) q12h or placebo for 12 days; oral tablet	18	6	24
AG10-003	Randomized, open-label, single-dose, 2-sequence, 2-way crossover bioequivalence, safety, and tolerability study of 2 acoramidis tablet formulations (HAV)	Completed	Single dose administered as two tablets of 178 mg acoramidis (200 mg acoramidis HCl) or one tablet of 356 mg acoramidis (400 mg acoramidis HCl)	24	0	24
AG10-004	Randomized, open-label, single-dose, 2-way crossover study of the safety, tolerability, and PK of acoramidis (Japanese and non-Japanese HAV)	Completed	Single dose of 356 mg or 712 mg acoramidis (400 mg or 800 mg acoramidis HCl) in Period 1, followed by 7-day wash-out period and crossover to the other dose in Period 2; oral tablet	19	0	19
AG10-005	Randomized placebo-controlled, single ascending dose study of the safety, tolerability, PK, and PD of supratherapeutic doses of acoramidis (HAV)	Completed	Single dose of 1068, 1424, and 1780 mg acoramidis (1200, 1600, and 2000 mg of acoramidis HCl) or placebo; oral tablet	18	9	27
AG10-007	Open-label ADME, mass balance, safety, and tolerability study of oral [^{14}C]-acoramidis (HAV)	Completed	Single dose of 712 mg acoramidis (800 mg acoramidis HCl) (~450 μCi) [^{14}C]-acoramidis (oral suspension)	6	0	6
AG10-008	Open-label, 2-part, 2-period study to assess the potential inhibitory effect of acoramidis on OAT1 and OAT3; assess the safety and tolerability of multiple doses of acoramidis when administered with a single dose of adefovir or oseltamivir (HAV)	Completed	Part 1: Period 1: Single oral dose of 10 mg adefovir dipivoxil tablets; Period 2: 712 mg acoramidis (800 mg acoramidis HCl) q12h for 8 consecutive days with a single dose of 10 mg adefovir dipivoxil on the 7th day Part 2: Period 1: Single oral dose of 75 mg oseltamivir phosphate capsules; Period 2: 712 mg acoramidis (800 mg acoramidis HCl) q12h for 9 consecutive days with a single dose of 75 mg oseltamivir phosphate on the 7th day	32	0	32
ALXN2060-HV-101	Randomized, open-label, 2-period, 2-sequence, single-dose, 2-way crossover food effect, safety, and tolerability study of acoramidis (HAV)	Completed	A single dose of 712 mg acoramidis (800 mg acoramidis HCl) (fasted and fed)	18	0	18

Study Number	Study Design (Population)	Study Status	Regimen and Doses[a] of Acoramidis (Acoramidis HCl) Evaluated	Number of Exposed HAV or Patients With ATTR-CM		
				Acoramidis	Placebo	Total
Phase 2 Studies						
AG10-201	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose-ranging study of the safety, tolerability, PK, and PD of acoramidis (Patients with symptomatic ATTR-CM)	Completed	356 mg or 712 mg acoramidis (400 mg or 800 mg acoramidis HCl) or placebo BID for 28 days	32	17	49
AG10-202 (PopPK/PD only)	Open-label extension and safety evaluation study of the long-term safety, tolerability, PK, and PD of acoramidis (Patients with symptomatic ATTR-CM who completed Study AG10-201)	Ongoing; interim CSR[c]	712 mg acoramidis (800 mg acoramidis HCl) BID	47	0	47
Phase 3 studies						
AG10-301	Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy, PD, safety, and tolerability of acoramidis (Patients with symptomatic ATTR-CM)	Completed	712 mg acoramidis (800 mg acoramidis HCl) or placebo BID	421	211	632
ALXN2060-TAC-302	Open-label, 2-part study of the efficacy, safety, PK, and PD of acoramidis (Japanese patients with symptomatic ATTR-CM)	Ongoing[d]	712 mg acoramidis (800 mg acoramidis HCl) BID	25	0	25

Abbreviations: ^{14}C = carbon-14; µCi = microcurie; ADME = absorption, distribution, metabolism, excretion; ATTR-CM = transthyretin amyloid cardiomyopathy; BID = twice daily; CSR = clinical study report; FIH = first-in-human; HAV = healthy adult volunteers; HCl = hydrochloride; OAT = organic anion transporter; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; q12h = every 12 hours.

[a] A historical naming convention defined doses on the acoramidis HCl salt basis; the 44.5, 89, 133.5, 267, 356, 712, 1068, 1424, and 1780 mg acoramidis doses are synonymous with 50, 100, 150, 300, 400, 800, 1200, 1600, and 2000 mg “AG10” or “acoramidis HCl” doses, respectively.

[b] The 6 HAV included in the food effect arm were part of the 24 total participants included in Part A.

[c] An interim CSR with data cut of [redacted] 20[redacted] is submitted in the application. The data cutoff for the PD and safety information included in the application is [redacted] 20[redacted].

[d] Intervention Period (Part A + Part B; up to Month 30) is completed and Extension Period is ongoing.

1.2.4　薬物動態／薬力学的作用解析の概要

健康成人被験者及び ATTR-CM 患者において、血漿中アコラミジス濃度と PD（蛍光プローブ排除［FPE］法及び WB 法で測定した TTR 値及び TTR の安定化）との関係（PK/PD）を評価した。

TTR の安定化については、以下に示した 3 つの評価系を用いた。

- プレアルブミン測定法を用いた血清 TTR 値の測定（検査室基準範囲：20～40 mg/dL）
- FPE 法を用いた TTR 占有率（TTR 安定化の代用）の測定
- WB 法を用いた TTR 安定化の測定

PK/PD 解析については 3.3.1 項に示す。

1.2.5　母集団薬物動態解析／曝露 - 反応解析の概要

第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験のデータを統合し、3 つの母集団 PK 解析を実施した。

最初の母集団 PK 解析（EID-PKER-AG10-689 解析）では、健康成人被験者及び ATTR-CM 患者を対象としたアコラミジスの 3 件の第 1 相及び第 2 相試験（AG10-001 試験、AG10-003 試験及び AG10-201 試験）のデータを統合して実施した。2 つ目の母団 PK 解析（EIDOPMX-AG10-2264 解析）では、健康成人被験者及び ATTR-CM 患者を対象としたアコラミジスの 5 件の第 1 相試験（AG10-001 試験、AG10-003 試験、AG10-004 試験、AG10-005 試験及び ALXN2060-HV-101 試験）、2 件の第 2 相試験（AG10-201 試験及び AG10-202 試験）及び 1 件の第 3 相試験（AG10-301 試験）の計 8 件の臨床試験のデータを統合して実施した。3 つ目の母集団 PK 解析（ALEX-PMX-ALXN2060-5508 解析）では、さらに 1 件の国内第 3 相試験（ALXN2060-TAC-302 試験）を加えた計 9 件の臨床試験のデータを統合して実施した。

母集団 PK 解析には、非線形混合効果モデリングソフトウェア（NONMEM®バージョン 7.4.0 以降）を使用した。NONMEM 及び R は、その後の ER 解析のための曝露量指標を算出するためのシミュレーションに使用した。Xpose®と Perl-speaks-NONMEM（PsN®）は、モデル診断と共変量検定などの NONMEM タスクの促進に使用した。R（バージョン 3.3.2 以上［EID-PKER-AG10-689 解析］又は 4.2.3［EIDO-PMX-AG10-2264 解析及び ALEX-PMX-ALXN2060-5508 解析］）又は SAS®（バージョン 9.4 以上［EID-PKER-AG10-689 解析］）は、有効性、PD 及び安全性の評価項目に関するデータの準備／組み立て、グラフ解析、モデル診断、統計的要約及び ER 解析に使用した。アコラミジスの母集団 PK 解析結果については、3.2.2 項に示す。

2　個々の試験結果の要約

本項では、臨床薬理試験の重要なデザイン上の特徴や主要な結果を示す。さまざまなアコラミジス塩酸塩製剤の相対的 BA を評価した試験結果及びアコラミジスの PK に及ぼす食事の影響については、M2.7.1 に記載した。

臨床薬理に関連する試験及び PK パラメータの概要表並びに DDI に関連する PK 試験の概要表は、それぞれ Appendix 1 及び Appendix 2 に示す。

2.1　ヒト生体試料を用いた薬物動態試験に関連する試験

ヒト生体試料を用いたアコラミジスの PK に関連する試験の詳細は、動物におけるデータとともに M2.6.4 に記載した。臨床での PK に関連するヒト生体試料を用いた試験の結果は、必要に応じて本概要に含めた（3 項）。

2.2 健康成人被験者における薬物動態試験

2.2.1 AG10-001 試験

2.2.1.1 試験の目的と方法

AG10-001 試験は、健康成人被験者を対象とした第 1 相、単一施設、FIH、ランダム化、プラセボ対照、SAD 及び MAD 試験で、アコラミジス塩酸塩の安全性、忍容性、PK 及び PD を評価した。本試験で実施した PK に及ぼす食事の影響の検討結果は M2.7.1 に記載した。

本試験は 2 つのパートで構成された。パート A は SAD 試験であり、各コホート健康成人 8 名とし、4 つのコホート全体で 3：1 の比となるように、センチネル投与では 1：1、その後の投与では 5：1 の比で、アコラミジス又はプラセボにランダム割付けした。アコラミジス塩酸塩の開始用量は 50 mg とし、さらに 150、300、600、1200 及び 2000 mg の用量レベルを計画していたが、先行コホートの安全性及び PK データのレビューに基づいて増量した結果、50、150、300、800 mg が空腹時に投与された（食事の影響パートを除く）。パート B は MAD 試験であり、各コホート健康成人 8 名とし、3 つのコホートでアコラミジス又はプラセボに 3：1 の比でランダム割付けした。パート B のアコラミジス塩酸塩の開始用量は、パート A の少なくとも 3 つのコホートから得られた安全性データに基づいて決定することとし、その結果、パート B の用法・用量は 100、300 及び 800 mg BID（12 日間）とした。パート B の投与は空腹時に行い、朝は投与 1 時間後に朝食を摂取し、朝の投与の 12 時間後、空腹時に夜の投与を行うこととした。

パート A：アコラミジス及びアコラミジス-AG の血漿中濃度を測定するための血液検体を、投与前、投与後 72 時間まで並びに Day 6、Day 8 及び Day 10 の朝に採取した。アコラミジス及びアコラミジス-AG の尿中濃度を測定するための尿検体は、最初の 24 時間は 8 時間分を 3 回採取し、投与後 24 時間から 48 時間まで及び 48 時間から 72 時間までの 24 時間分を 2 回追加採取した。

TTR の安定化を評価（FPE 法及び WB 法）するための血液検体を、投与前及び投与後 216 時間まで採取した。

パート B：アコラミジス及びアコラミジス-AG の血漿中濃度を測定するための血液検体を、投与前及び最終投与の 9 日後（Day 21）まで採取した。アコラミジス及びアコラミジス-AG の尿中濃度を測定するための 24 時間尿検体を、Day 12 の最終投与から 8 時間ごとに 3 回採取した。

TTR の安定化を評価（FPE 法及び WB 法）するための血液検体を、Day 1 の投与前及び投与後 24 時間まで並びに Day 4、Day 6、Day 8、Day 10 及び Day 11 の投与前、Day 12～21 の投与前及び投与後 216 時間まで採取した。血清 TTR 値測定用の血液検体を、投与 20 時間前及び投与 24 時間後（Day 1）に採取した。

パート A 及び B では、血漿中アコラミジス及びアコラミジス-AG の PK パラメータは、Phoenix® WinNonlin® Version 7.0 を用いたノンコンパートメント解析（NCA）により算出した。尿中 PK パラメータ及びすべての PK 濃度及び PK パラメータデータの記述統計量は、SAS®バージョン 9.3 以降を使用して作成した。

2.2.1.2 人口統計学的特徴

パート A：被験者の多くは男性（17 名［71%］）、白人（20 名［83%］）、ヒスパニック／ラテン系（17 名［71%］）で、各投与コホートの平均年齢は 30.7～45.7 歳であった。

パート B：被験者の多くは男性（13 名［72%］）、白人（15 名［83%］）、ヒスパニック／ラテン系（14 名［78%］）で、各投与コホートの平均年齢は 37.0～46.7 歳であった。

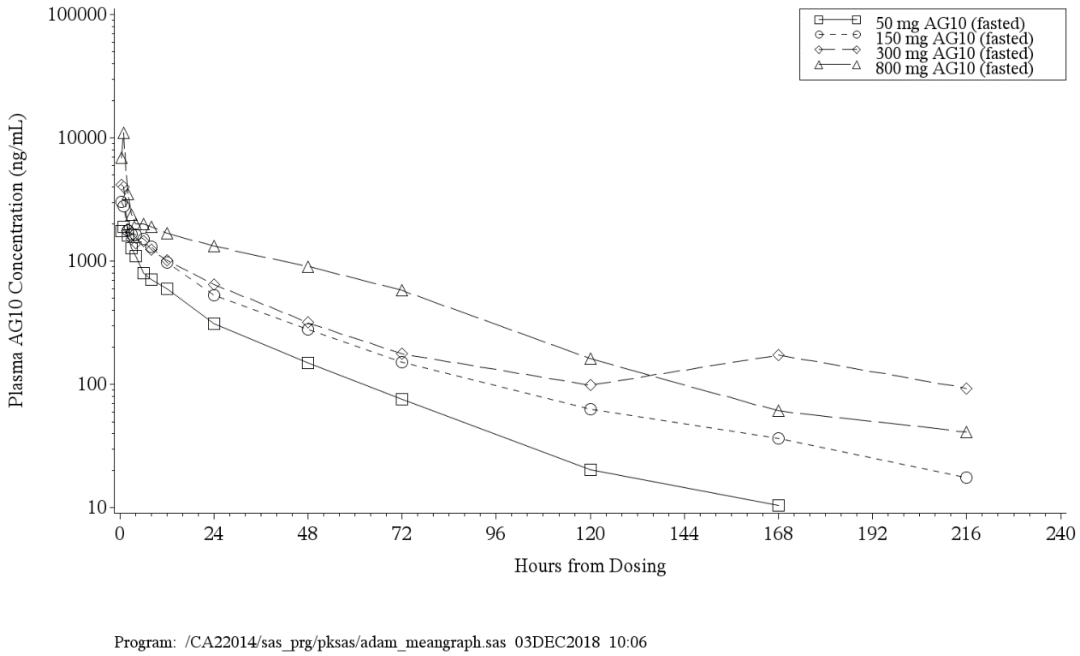
詳細は AG10-001 試験 CSR の 11.2 項に記載されている。

2.2.1.3 薬物動態の結果

SAD コホート

アコラミジス塩酸塩を 50、150、300 及び 800 mg の用量で単回経口投与したときの血漿中アコラミジス濃度の推移を Figure 2 に示す。

Figure 2： AG10-001 試験：空腹時にアコラミジス塩酸塩を単回経口投与したときの血漿中アコラミジス濃度の推移（SAD コホート、片対数表示）（PK 解析対象集団）



Abbreviations: AG10 = acoramidis; PK = pharmacokinetic; SAD = single ascending dose.
Source: AG10-001 CSR, Figure 14.2.1.1.9.3

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、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は用量に関係なく 0.8～1 時間であった。アコラミジスの PK プロファイルは二相性の消失を示し、分布相の半減期（$t_{1/2,d}$）及び終末相の消失半減期（$t_{1/2,t}$）はいずれもすべての用量間で類似し、それぞれ 2.2～5 時間及び 21.5～27.6 時間であった。空腹時にアコラミジス塩酸塩を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血漿中濃度時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、時間 0 から無限時間までの AUC（AUC_{0-inf}）及び最高血漿中濃度（C_{max}）は、いずれも用量比を下回って増加した。投与後 72 時間までに尿中に排泄されたアコラミジスの平均累積排泄量は、すべての用量において投与量の約 10%未満であり、最大で投与量の 9.6%であった。空腹時にアコラミジス塩酸塩を単回経口投与したときの血漿中及び尿中アコラミジスの PK パラメータの要約を Table 2 に示す。

Table 2： AG10-001 試験：血漿中及び尿中アコラミジスの PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameters	50 mg Acoramidis HCl (fasted)	150 mg Acoramidis HCl (fasted)	300 mg Acoramidis HCl (fasted)	800 mg Acoramidis HCl (fasted)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng*hr/mL)	17200 (6.87) [n = 6]	27200 (17.1) [n = 6]	29200 (9.23) [n = 6]	51400 (16.2) [n = 6]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*hr/mL)	28400 (12.7) [n = 6]	49200 (25.8) [n = 6]	50700 (31.2) [n = 5]	121000 (20.5) [n = 6]
C_{max} (ng/mL)	2100 (10.5) [n = 6]	3320 (42.1) [n = 6]	4420 (22.2) [n = 6]	11000 (33.3) [n = 6]
T_{max} (hr)	0.8 (0.5, 2.0) [n = 6]	0.8 (0.5, 3.0) [n = 6]	0.8 (0.5, 1.1) [n = 6]	1.0 (0.5, 1.0) [n = 6]
$t_{1/2,t}$ (hr)	25.2 ± 2.9 [n = 6]	27.6 ± 7.8 [n = 6]	21.5 ± 5.9 [n = 5]	27.5 ± 9.2 [n = 6]
CL/F (L/hr)	1.58 ± 0.203 [n = 6]	2.79 ± 0.646 [n = 6]	5.44 ± 1.40 [n = 5]	5.98 ± 1.18 [n = 6]
V_z/F (L)	57.2 ± 9.69 [n = 6]	106 ± 18.9 [n = 6]	161 ± 30.7 [n = 5]	226 ± 32.5 [n = 6]
Cumulative %Dose in urine	5.17 ± 0.891 [n = 6]	4.90 ± 1.70 [n = 6]	6.99 ± 4.08 [n = 6]	9.56 ± 3.72 [n = 6]
CL_r (mL/hr)	91.4 ± 19.9 [n = 6]	154 ± 41.7 [n = 6]	382 ± 179 [n = 6]	697 ± 240 [n = 6]

Abbreviations: %CV = percent coefficient of variation; AUC = area under the concentration-time curve; $AUC_{0\text{-}inf}$ = AUC from 0 to infinity; $AUC_{0\text{-}24}$ = AUC from 0 to 24 hours after last dose; C_{max} = maximum concentration; CL/F = apparent clearance; CL_r = renal clearance; CSR = clinical study report; HCl = hydrochloride; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation; $t_{1/2,t}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time to reach C_{max}; $V_{z/F}$ = apparent terminal volume of distribution
AUC and C_{max} values are presented as geometric mean and geometric %CV.
T_{max} values are presented as median (minimum, maximum). Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD.
Source: AG10-001 CSR, Table 11-3, Table 14.2.1.1.3.1, Table 14.2.1.1.3.2, Table 14.2.1.1.3.3 and Table 14.2.1.1.3.4

アコラミジス塩酸塩を 50、150、300 及び 800 mg の用量で単回経口投与したときのアコラミジス-AG の T_{max}（各用量での中央値は 1 時間）はアコラミジスと同様であり、$t_{1/2,t}$ も 16.9～28.2 時間であり、アコラミジスと同様であった。しかしながら、血漿中アコラミジス-AG 濃度は低く、$AUC_{0\text{-}inf}$はアコラミジスの 15%未満であった。アコラミジス-AG の C_{max}及び AUC は、50～800 mg の用量範囲で用量比例性を示した。投与後 72 時間までに尿中に排泄されたアコラミジス-AG の平均累積排泄量は、すべての用量において、投与量の 22.0%～29.6%であった（Table 3）。

Table 3： AG10-001 試験：血漿中及び尿中アコラミジス-AG の PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameters	50 mg Acoramidis HCl (fasted)	150 mg Acoramidis HCl (fasted)	300 mg Acoramidis HCl (fasted)	800 mg Acoramidis HCl (fasted)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng*hr/mL)	1070 (12.8) [n = 6]	2740 (37.0) [n = 6]	5760 (35.1) [n = 6]	15600 (17.4) [n = 6]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*hr/mL)	1260 (12.9) [n = 6]	3230 (38.5) [n = 6]	6350 (41.1) [n = 5]	17900 (14.0) [n = 6]
C_{max} (ng/mL)	447 (41.3) [n = 6]	1480 (59.1) [n = 6]	2930 (28.0) [n = 6]	7540 (26.6) [n = 6]
T_{max} (hr)	1.0 (0.5, 3.0) [n = 6]	1.0 (0.5, 3.0) [n = 6]	1.1 (1.0, 1.1) [n = 6]	1.0 (1.0, 1.0) [n = 6]
$t_{1/2,t}$ (hr)	16.9 ± 3.0 [n = 6]	28.2 ± 15.8 [n = 6]	18.8 ± 9.7 [n = 5]	24.2 ± 7.3 [n = 6]
Cumulative %Dose in urine	29.8 ± 9.20 [n = 6]	26.3 ±5.30 [n = 6]	22.0 ± 10.5 [n = 6]	23.7 ± 7.09 [n = 6]
CL_r (mL/hr)	16900 ± 3630 [n = 6]	18600 ± 5240 [n = 6]	14200 ± 3890 [n = 6]	16000 ± 5550 [n = 6]

Abbreviations: %CV = percent coefficient of variation; AUC = area under the concentration-time curve; $AUC_{0\text{-}inf}$ = AUC from 0 to infinity; $AUC_{0\text{-}24}$ = AUC from 0 to 24 hours after last dose; C_{max} = maximum concentration; CL_r = renal clearance; CSR = clinical study report; HCl = hydrochloride; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation; T_{max} = time to reach C_{max}; $t_{1/2,t}$ = terminal elimination half-life
AUC and C_{max} values are presented as geometric mean and geometric %CV.
T_{max} values are presented as median (minimum, maximum). Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD.
Source: AG10-001 CSR, Table 11-5, Table 14.2.1.2.3.1, Table 14.2.1.2.3.2, Table 14.2.1.2.3.3 and Table 14.2.1.2.3.4

MAD コホート

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の、Day 12 の血漿中及び尿中アコラミジスの PK パラメータの要約を Table 4 に示す。C_{max} 及び AUC は、いずれも用量比を下回って増加した。

Table 4： AG10-001 試験：Day 12 の血漿中及び尿中アコラミジスの PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

PK Parameters	100 mg Acoramidis HCl (Fasted)	300 mg Acoramidis HCl (Fasted)	800 mg Acoramidis HCl (Fasted)
AUC_{tau} (ng*hr/mL)	20500 (8.80) [n = 6]	28600 (9.64) [n = 6]	46400 (21.2) [n = 6]
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	84600 (32.3) [n = 6]	125000 (27.9) [n = 6]	244000 (36.4) [n = 6]
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	85300 (32.0) [n = 6]	126000 (28.4) [n = 6]	246000 (36.6) [n = 6]
C_{max} (ng/mL)	3540 (18.8) [n = 6]	6870 (56.8) [n = 6]	12400 (54.3) [n = 6]
C_{min} (ng/mL)	1140 (13.0) [n = 6]	1720 (12.4) [n = 6]	2450 (23.7) [n = 6]
RA,C_{max}	1.40 (31.8) [n = 6]	1.64 (52.9) [n = 6]	1.34 (51.4) [n = 6]
T_{max} (hr)	0.5 (0.5, 1.0) [n = 6]	0.5 (0.5, 1.0) [n = 6]	1.0 (0.5, 1.0) [n = 6]
$t_{1/2,t}$ (hr)	23.5 ± 2.6 [n = 6]	29.8 ± 5.7 [n = 6]	28.8 ± 5.8 [n = 6]
CL/F (L/hr)	4.35 ± 0.382 [n = 6]	9.36 ± 0.936 [n = 6]	15.6 ± 3.16 [n = 6]
$V_{z,ss}/F$ (L)	147 ± 20.9 [n = 6]	398 ± 60.2 [n = 6]	654 ± 182 [n = 6]
Cumulative %Dose in urine	4.92 ± 2.85 [n = 6]	5.95 ± 2.67 [n = 6]	9.80 ± 4.77 [n = 6]
CLr (mL/hr)	239 ± 119 [n = 6]	629 ± 272 [n = 6]	1750 ± 608 [n = 6]

Abbreviations: %CV = percent coefficient of variation; AUC = area under the concentration-time curve; AUC_{0-inf} = AUC from 0 to infinity; AUC_{0-t} = AUC from 0 to the time of the last observed non-zero concentration AUC_{tau} = AUC over dosing interval; CL/F = apparent central clearance; CL_r = renal clearance; C_{max} = maximum concentration; C_{min} = minimum concentration; CSR = clinical study report; HCl = hydrochloride; PK = pharmacokinetics; RA,C_{max} = accumulation ratio calculated from C_{max} at steady state; SD = standard deviation; T_{max} = time to reach C_{max}; $t_{1/2,t}$ = terminal elimination half-life; $V_{z,ss}/F$ = apparent steady state volume of distribution
AUCs, C_{min} and C_{max} are presented as geometric mean and geometric %CV.
T_{max} values are presented as median (minimum, maximum).
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD.
Source: AG10-001 CSR, Table 11-12, Errata Table 14.2.1.1.7.1, Errata Table 14.2.1.1.7.2, Errata Table 14.2.1.1.7.3

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の、Day 12 の血漿中及び尿中アコラミジス-AG の PK パラメータの要約を Table 5 に示す。アコラミジス-AG の C_{max} は用量に比例して増加したが、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} は用量比例性を結論づけられなかった。

Table 5： AG10-001 試験：Day 12 の血漿中及び尿中アコラミジス-AG の PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

PK Parameters	100 mg Acoramidis HCl (Fasted)	300 mg Acoramidis HCl (Fasted)	800 mg Acoramidis HCl (Fasted)
AUC_{tau} (ng*hr/mL)	2410 (26.7) [n = 6]	10000 (33.7) [n = 6]	30100 (25.7) [n = 6]
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	4660 (9.72) [n = 6]	17000 (23.7) [n = 6]	63400 (29.9) [n = 6]
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	4710 (9.68) [n = 6]	17100 (23.6) [n = 6]	63400 (29.9) [n = 6]
C_{max} (ng/mL)	1160 (46.9) [n = 6]	3800 (76.0) [n = 6]	9510 (28.5) [n = 6]
C_{min} (ng/mL)	45.2 (13.7) [n = 6]	180 (36.9) [n = 6]	736 (34.8) [n = 6]
RA,C_{max}	1.24 (112) [n = 6]	1.32 (50.7) [n = 6]	1.59 (47.1) [n = 6]
T_{max} (hr)	0.8 (0.5, 1.0) [n = 6]	1.0 (0.5, 4.0) [n = 6]	1.0 (1.0, 2.0) [n = 6]
$t_{1/2,t}$ (hr)	21.4 ± 3.9 [n = 6]	23.6 ± 5.4 [n = 6]	18.4 ± 3.5 [n = 6]
Cumulative %Dose in urine	24.8 ± 10.4 [n = 6]	33.0 ± 10.1 [n = 6]	42.4 ± 5.40 [n = 6]
CL_r (mL/hr)	23700 ± 10300 [n = 6]	23700 ± 10600 [n = 6]	24100 ± 5720 [n = 6]

Abbreviations: %CV = percent coefficient of variation; AUC = area under the concentration-time curve; AUC_{0-inf} = AUC from 0 to infinity; AUC_{0-t} = AUC from 0 to the time of the last observed non-zero concentration AUC_{tau} = AUC over-dosing interval; CL_r = renal clearance; C_{max} = maximum concentration; C_{min} = minimum concentration; HCl = hydrochloride; PK = pharmacokinetics; RA,C_{max} = accumulation ratio calculated from C_{max} at steady-state; SD = standard deviation; T_{max} = time to reach C_{max}; $t_{1/2,t}$ = terminal elimination half-life
AUCs, C_{min} and C_{max} are presented as geometric mean and geometric %CV.

T_{max} values are presented as median (minimum, maximum).
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD.
Source: AG10-001 CSR, Table 11-16, Errata Table 14.2.1.2.7.1, Errata Table 14.2.1.2.7.2, Errata Table 14.2.1.2.7.3

ヘルマート対比に基づくと、アコラミジス及びアコラミジス-AG の血漿中濃度は、いずれも Day 10 には定常状態に達していた。投与後 24 時間までに尿中に排泄されたアコラミジスの平均累積排泄量は、すべての用量において、投与量の 4.92%～9.80%であった。投与後 24 時間までに尿中に排泄されたアコラミジス-AG の平均累積排泄量は、すべての用量において、投与量の 24.8%～42.4%であった。

各用量において、定常状態（Day 12）におけるアコラミジス塩酸塩を 12 時間ごとに投与したときの C_{max} の平均値は、アコラミジス塩酸塩を単回投与したとき（Day 1）の値よりも高く、C_{max} の平均累積係数は 1.3～1.6 の範囲であった。

2.2.1.4 薬力学的作用の結果

各群の検体数が少ないため、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被験者のデータ（MAD 試験）を統合し、プラセボを投与された全被験者のデータも統合した。アコラミジス塩酸塩を投与された被験者では、TTR 値がベースラインから約 60%上昇した（Fox et al, 2020）。

FPE 法及び WB 法による PD 測定の結果、アコラミジス塩酸塩のすべての単回及び反復経口投与の用量において、TTR の安定化が確認された。詳細は PD 報告書 CLIN-000954 に記載されている。

アコラミジスの PK/PD 関係の要約は 3.3.1.1 項に記載した。

2.2.1.5 結論

- 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 0.8～1 時間であった。
- アコラミジスの PK プロファイルは二相性の消失を示し、$t_{1/2,d}$ は 2.2～5 時間及び $t_{1/2,t}$ は 21.5～27.6 時間であった。
- 空腹時にアコラミジス塩酸塩を単回経口投与したときのアコラミジスの C_{max} 及び AUC は、いずれも用量比を下回って増加した。
- アコラミジス塩酸塩を反復経口投与したとき、血漿中アコラミジス濃度は Day 10 までに定常状態に到達し（ヘルマート対比に基づく）、C_{max} の累積係数は 1.6 未満であった。
- アコラミジス塩酸塩を 800 mg BID で反復経口投与したとき、定常状態に達した後の投与間隔（tau）内の AUC（AUC_{tau}）の幾何%CV は 21.2%であった。
- 全身循環血中のアコラミジス-AG の割合は低く、$AUC_{0\text{-}inf}$ はアコラミジスの 15%未満であった。
- 尿中に排泄されたアコラミジスの平均累積排泄量は投与量の 10%未満であったのに対し、アコラミジス-AG では投与量の 40%程度であった。

2.2.2 AG10-003 試験

2.2.2.1 試験の目的と方法

AG10-003 試験は、健康成人被験者を対象とした第 1 相、単一施設、非盲検、ランダム化、2 投与順、2 期クロスオーバー試験である。本試験の主要目的は、ピボタル第 3 相試験で使用される高含量のアコラミジス塩酸塩 400 mg 錠 × 1（試験製剤）と第 1 相試験で使用されるアコラミジス塩酸塩 200 mg 錠 × 2（標準製剤）との生物学的同等性を検証することであった。副次的目的は、健康成人被験者におけるアコラミジスの安全性と忍容性を評価することであった。探索的目的は、ex vivo で TTR の安定化として評価されるアコラミジスの PD 特性を特徴付けることであった。

被験者は、2 つの投与順序（AB［n = 12］又は BA［n = 12］、レジメン A = 試験製剤、レジメン B = 標準製剤）のいずれかにランダム割付けされ、各投与期の Day 1 に、試験製剤又は標準製剤が単回投与された。投与期の間に 10 日間以上の休薬期間を設けた。

血漿中アコラミジス濃度を測定するための血液検体を、投与前及び投与後 120 時間まで採取した。TTR の安定化を評価（FPE 法及び WB 法）するための血液検体を、投与前及び投与後 120 時間まで採取した。

本試験で実施した生物学的同等性に関する結果は、M2.7.1 に記載した。

2.2.2.2 人口統計学的特徴

詳細は M2.7.1 に記載した。

2.2.2.3 薬物動態の結果

詳細は M2.7.1 に記載した。

2.2.2.4 薬力学的作用の結果

TTR の安定化を評価（FPE 法及び WB 法）した結果、いずれの投与によっても TTR の安定化が確認された。詳細は PD 報告書 CLIN-000954 に記載されている。

アコラミジスの PK/PD 関係の要約は 3.3.1.1 項に記載した。

2.2.2.5 結論

アコラミジス塩酸塩 400 mg 錠 1 錠又は 200 mg 錠 2 錠を単回経口投与したときの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均比の 90%信頼区間（CI）は、80.00%から 125.00%の生物学的同等性の基準の範囲内であった。C_{max} の幾何平均比の 90% CI は生物学的同等性の範囲外であったが、2 つの製剤は生物学的に同等であると考えられる。

2.2.3 AG10-005 試験

2.2.3.1 試験の目的と方法

AG10-005 試験は、健康成人被験者を対象とした第 1 相、単一施設、ランダム化、プラセボ対照、SAD 試験で、AG10-001 試験のパート A で検討した用量（治療用量）よりも高用量のアコラミジス塩酸塩の安全性、忍容性、PK 及び PD を評価した。各 9 名の健康成人からなる 3 つのコホートを設定した。各コホートでは、全体でアコラミジス塩酸塩群とプラセボ群が 2：1 の比となるよう、Day 1 に 1：1 の比でセンチネル投与を行い、Day 2 に 5：2 の比で残りの被験者をランダム割付けした。アコラミジス塩酸塩 1200 mg（コホート 1）を開始用量とし、アコラミジス塩酸塩 1600 mg（コホート 2）及び 2000 mg（コホート 3）へ用量漸増した。

アコラミジス及びアコラミジス-AG の血漿中濃度を測定するための血液検体を、投与前及び投与後 72 時間まで並びに Day 6、Day 8 及び Day 10 の朝に採取した。

アコラミジス及びアコラミジス-AG の尿中濃度を測定するための尿検体を、最初の 24 時間は 8 時間分を 3 回採取し、投与後 24 時間から 48 時間まで及び 48 時間から 72 時間まではさらに 24 時間分を 2 回採取した。

TTR の安定化を評価（FPE 及び WB 法）するための血液検体を、投与前及び投与後 216 時間まで採取した。

血漿中アコラミジスの PK パラメータは、Phoenix® WinNonlin® Version 7.0 を用いた NCA により算出した。尿中 PK パラメータ及びすべての濃度及び PK パラメータデータの記述統計量は、SAS®バージョン 9.3 を用いて作成した。

2.2.3.2 人口統計学的特徴

男女同数（各 9 名［50%］）の健康成人被験者が登録された。被験者の多くは、白人（17 名［94%］）及びヒスパニック系／ラテン系（15 名［83%］）であった。平均年齢はアコラミジス塩酸塩投与群で 40.5～44.5 歳、プラセボ群で 35.4 歳であった。

詳細は AG10-005 試験 CSR の 11.2 項に記載されている。

2.2.3.3 薬物動態の結果

アコラミジス塩酸塩を空腹時に単回経口投与したときの血漿中及び尿中アコラミジスの PK パラメータの要約を Table 6 に示す。1200～2000 mg のアコラミジス塩酸塩を単回経口投与したとき、アコラミジス塩酸塩の用量が 1200～1600 mg まで増加するにつれて、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}24}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ 並びに C_{max} の幾何平均は増加傾向を示したが、1600～2000 mg では頭打ち傾向がみられた。AUC 及び C_{max} は、すべての投与後の幾何学的%CV には比較的大きいばらつきが認められた。T_{max} はすべての用量で同程度であった。アコラミジス塩酸塩を 1200～2000 mg 単回経口投与したとき、投与後 72 時間までに尿中に排泄されたアコラミジスの平均累積排泄量は投与量の 7.5%～9.5%であった。

Table 6： AG10-005 試験：血漿中及び尿中アコラミジスの PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

PK Parameters	1200 mg Acoramidis HCl (fasted)	1600 mg Acoramidis HCl (fasted)	2000 mg Acoramidis HCl (fasted)
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	111000 (23.6) [n = 6]	173000 (40.1) [n = 6]	165000 (40.2) [n = 6]
AUC_{0-24} (ng*hr/mL)	55000 (19.6) [n = 6]	73900 (8.90) [n = 6]	69900 (34.7) [n = 6]
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	112000 (23.2) [n = 6]	176000 (42.0) [n = 6]	166000 (40.8) [n = 6]
C_{max} (ng/mL)	8880 (48.1) [n = 6]	16800 (23.0) [n = 6]	15100 (89.5) [n = 6]
T_{max} (hr)	1.00 (0.501, 1.04) [n = 6]	1.00 (1.00, 2.03) [n = 6]	1.01 (0.999, 2.01) [n = 6]
$t_{1/2,t}$ (hr)	19.6 ± 3.05 [n = 6]	26.5 ± 9.74 [n = 6]	22.0 ± 8.07 [n = 6]
Cumulative %Dose in urine	7.53 ± 2.88 [n = 6]	9.46 ± 2.21 [n = 6]	9.07 ± 3.87 [n = 6]
CLr (mL/hr)	819 ± 304 [n = 6]	1030 ± 249 [n = 6]	1170 ± 478 [n = 6]

Abbreviations: %CV = percent coefficient of variation; AUC = area under the concentration-time curve;
AUC_{0-inf} = AUC from 0 to infinity; AUC_{0-t} = AUC from 0 to the time of the last observed non-zero concentration;
AUC_{0-24} = AUC from 0 to 24 hours after last dose; CL_r = renal clearance; C_{max} = maximum concentration;
CSR = clinical study report; HCl = hydrochloride; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation;
T_{max} = time reach C_{max}; $t_{1/2,t}$ = terminal elimination half-life
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric %CV.
T_{max} values are presented as median (minimum, maximum).
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD.
Source: AG10-005 CSR, Table 11-2, Table 11-5, Table 14.2.1.1.3.1, Table 14.2.1.1.3.2, Table 14.2.1.1.3.3

AG10-001 試験（アコラミジス塩酸塩 50、150、300 及び 800 mg）のデータを合わせると、50～2000 mg の用量範囲で、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及び C_{max} は、いずれも用量比を下回って増加した。

2.2.3.4 薬力学的作用の結果

FPE 法及び WB 法による PD 測定では、試験したすべての用量で TTR の安定化が確認された。詳細は PD 報告書 CLIN-000954 に記載されている。

アコラミジスの PK/PD 関係の要約は 3.3.1.1 項に記載した。

2.2.3.5 結論

- アコラミジス塩酸塩 1200～2000 mg の用量範囲では、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及び C_{max} は増加傾向を示したが、1600～2000 mg の用量範囲ではいずれも頭打ち傾向がみられた。
- アコラミジスの血漿クリアランスに占める尿中排泄の寄与は小さく（投与後 72 時間までの平均累積排泄量は投与量の 7.5%～9.5%）、低用量のアコラミジス塩酸塩を投与した AG10-001 試験の結果と一致している。同様に、投与後 72 時間までに尿中に排泄されたアコラミジス-AG の平均累積排泄量に関しても、AG10-001 試験の結果と一致していた。
- 第 1 相試験（AG10-001 試験、AG10-003 及び AG10-005）におけるアコラミジスの PD 特性及び PK/PD 関係の評価では、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トラフ濃度である 2340 ng/mL（約 8 μM）以上の血漿中アコラミジス濃度で、TTR の完全な安定化（90%以上）が達成されることが確認された。

2.2.4 AG10-007 試験

2.2.4.1 試験の目的と方法

AG10-007 試験は、健康成人男性被験者（6 名）を対象とした、第 1 相、単一施設、非盲検、単一用量、ADME 試験で、アコラミジス塩酸塩の排泄経路及び物質収支、血漿中及び尿中におけるアコラミジス及びアコラミジス-AG の PK プロファイル、血漿中、尿中、糞便中におけるアコラミジスの代謝及び代謝物の同定並びにアコラミジスの血球移行性を評価することを目的とした。

被験者には Day 1 に[^{14}C]-アコラミジス塩酸塩 800 mg（約 450 µCi）を単回投与した。血漿、尿及び糞便検体を少なくとも投与後 216 時間まで採取し、TRA 濃度（全マトリックス中）、アコラミジス濃度及びアコラミジス-AG 濃度（血漿中及び尿中のみ）並びに代謝物プロファイリング（全マトリックス中）を測定した。また、投与後 24 時間まで全血検体を採取し、TRA 濃度を測定した。

血漿中アコラミジス、アコラミジス-AG 及び TRA の PK パラメータは Phoenix® WinNonlin® Version 8.1 以降を用いて算出した。全血液中 TRA の PK パラメータ、アコラミジス並びにアコラミジス-AG の尿中 PK パラメータ及び尿中並びに糞便中 TRA の PK パラメータは、SAS®バージョン 9.4 以降を用いて算出した。

2.2.4.2 人口統計学的特徴

被験者はすべて男性で、平均年齢は 34.0 歳であった。被験者の多くは白人（4 名［67%］）で、ヒスパニック系／ラテン系ではなかった。

詳細は AG10-007 試験 CSR の 11.2 項に記載されている。

2.2.4.3 薬物動態の結果

[^{14}C]-アコラミジス塩酸塩 800 mg（約 450 µCi）を単回経口投与したとき、投与放射能の 68.0%、34.4%及び 102.4%がそれぞれ尿中、糞便中及び両排泄物中から回収された。血漿中及び尿中のアコラミジス、アコラミジス-AG 及び血漿中 TRA の PK パラメータの要約を Table 7 に示す。血漿中アコラミジスの AUC（投与後 168 時間以上）及び C_{max} は、血漿中 TRA のそれぞれ、約 63.1%及び 55.1%であった。血漿中アコラミジス-AG の AUC（投与後 96 時間）及び C_{max} は、血漿中 TRA のそれぞれ、約 7.6%及び 20.2%であった。尿中に排泄されたアコラミジスの平均累積排泄量は低く、投与量の 7.9%であった。尿中に排泄されたアコラミジス-AG の平均累積排泄量（アコラミジス換算）は、投与量の 30.8%であった。血液中 TRA 濃度／血漿中 TRA 濃度の平均値は 0.49～0.52 の範囲であり、[^{14}C]-アコラミジス由来成分は全血液の細胞成分にほとんど移行していないことが示唆された。アコラミジス及びアコラミジス-AG とも、それぞれ時間 0 から最終時点までの AUC（$AUC_{0\text{-last}}$）及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何平均値は同程度であった。血漿中 TRA の AUC 及び C_{max} は、アコラミジス及びアコラミジス-AG の合計よりも大きかったことから、アコラミジス投与後にアコラミジス-AG 以外の代謝物も産生されることが示唆された。代謝物プロファイリングに基づくと、アコラミジスが主要な放射性成分であり、投与後 120 時間までプールした血漿から抽出した TRA から算出した $AUC_{0\text{-120h}}$ の 69.5%を占めた。アコラミジス-AG が主要代謝物であり、同様に $AUC_{0\text{-120h}}$ の 13.54%を占めた。これらの値は、血漿中 TRA の AUC の約 63.1%及び 7.64%が、それぞれ血漿中アコラミジス及びアコラミジス-AG の AUC に相当していることを示した TRA/LC-MS/MS の結果とよく一致していた。他の血漿中代謝物は、いずれも TRA の AUC の 6%未満であった。尿中の主要な代謝物はアコラミジス-AG であり、投与量の 37.46%を占めた。ア

コラミジスは 2 番目に多く含まれる尿中放射性成分で、投与量の 10.04%を占めた。他の尿中代謝物は、いずれも投与量の 10%未満であった。アコラミジスは主要な糞便中放射性成分として検出され、投与量の 15.39%を占めた。M308（酸化体）は 2 番目に多く含まれる糞便中放射性成分で、総排泄量の 9.24%を占めた。他の糞便中代謝物はいずれも総排泄量の 5%未満であった。ヒトにおけるアコラミジスの推定代謝経路を Figure 10（3.1.3.1 項）に示す。

Table 7： AG10-007 試験：血漿中及び尿中アコラミジス及びアコラミジス-AG、並びに血漿中 TRA の PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

PK Parameters	Acoramidis in Plasma/Urine (N = 6) (fasted)	Acoramidis-AG in Plasma/Urine (N = 6) (fasted)	TRA in Plasma (N = 6) (fasted)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng*hr/mL)	133800 (21.3)	22810 (28.2)	217300 (15.4)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng*hr/mL)	134500 (21.3)	22850 (28.1)	227000 (15.4)
C_{max} (ng/mL)	16260 (45.0)	9352 (41.2)	30010 (28.1)
T_{max} (hr)	0.749 (0.51, 0.76)	0.997 (0.54, 1.50)	0.755 (0.52, 1.01)
$t_{1/2}$ (hr)	30.003 ± 4.5997	17.397 ± 3.4273	69.694 ± 11.2365
$CumA_e$ (mg)	56.95 ± 22.244	353.6 ± 37.950	-
Cumulative %Dose in urine	7.939 ± 3.0816	30.786 ± 3.3369	-
CL_r (L/hr)	0.4302 ± 0.17777	15.61 ± 2.9958	-

Abbreviations: %CV = percent coefficient of variation; AUC = area under the concentration-time curve; $AUC_{0\text{-inf}}$ = AUC from 0 to infinity; $AUC_{0\text{-last}}$ = AUC from 0 to the time of the last measurable concentration; µCi = microcurie; CL_r = renal clearance; C_{max} = maximum concentration; CSR = clinical study report; $CumA_e$ = cumulative amount of acoramidis or acoramidis-AG excreted in urine; HCl = hydrochloride; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation; T_{max} = time to reach C_{max}; $t_{1/2}$ = half-life; TRA = total radioactivity
AUCs and C_{max} values are presented as geometric mean and geometric %CV.
T_{max} values are presented as median (minimum, maximum).
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD.
TRA concentrations (dpm/mL) were normalized to acoramidis concentrations (ng eq “acoramidis”/mL) based on the quotient of the µCi/dpm conversion factor (1 µCi/2220000 dpm) and the radiochemical purity-corrected Specific Activity of the dose of 88.209 µCi/mg acoramidis.
Source: AG10-007 CSR, Table 11-4 and Table 11-5

2.2.4.4 結論

- [^{14}C]-アコラミジス塩酸塩 800 mg（約 450 µCi）を単回経口投与したとき、投与放射能の 100%が回収され、放射能の 3 分の 1（34%）は糞便中に、残りの 3 分の 2（68%）は尿中に回収された。
- 血漿中 TRA の大部分（63.1%）はアコラミジスに相当し、血漿中 TRA のうちアコラミジス-AG に相当していたのは 7.64%であった。これは、アコラミジス-AG の血漿中濃度が低いことを示した FIH 試験の結果とよく一致していた（2.2.1 項）。
- アコラミジス及びアコラミジス-AG の累積尿中排泄率の平均値は、それぞれ投与量の 7.9%及び 30.8%であった。これは、アコラミジス塩酸塩 800 mg を単回又は反復経口投与したとき、アコラミジスは投与量の 10%未満が尿中に排泄される一方、アコラミジス-AG は投与量の 40%が尿中に排泄されることを示した FIH 試験の結果とよく一致していた（2.2.1 項）。
- 血液中 TRA 濃度／血漿中 TRA 濃度は約 0.49～0.52 であったことから、全血の細胞画分には[^{14}C]-アコラミジス由来成分はほとんど移行していないことが示唆された。代謝物プロファイリングに基づくと、アコラミジス-AG が主要代謝物であり、血漿中 TRA の AUC の 13.54%、尿中では投与量の 37.46%を占めた。アコラミジスの酸化代謝物である M308 は、糞便中排泄量の 9.24%を占めた。その他の代謝物は、血漿中 TRA の AUC の 6%未満

であり、尿中及び糞便中の総排泄量の 10%未満であった。

2.3 内因性要因

2.3.1 AG10-004 試験（民族の影響）

2.3.1.1 試験の目的と方法

AG10-004 試験は、日本人及び外国人健康成人（計 19 名）を対象とした、第 1 相、非盲検、単一施設、ランダム化、2 投与順、2 期クロスオーバー試験で、アコラミジス塩酸塩 400 及び 800 mg を単回経口投与したときの PK プロファイル、安全性及び忍容性を日本人及び外国人健康成人被験者間で比較した。

被験者を、投与順 1（第 1 期：400 mg、第 2 期：800 mg）又は投与順 2（第 1 期：800 mg、第 2 期：400 mg）のいずれかにランダム割付けした。試験は、スクリーニング期、各投与期の間に 7 日間の休薬期間を含む 2 つの投与期及び追跡調査来院から構成された。

アコラミジス及びアコラミジス-AG の血漿中濃度を測定するために、投与前及び投与後 48 時間までの血液検体を採取した。

血漿中アコラミジス及びアコラミジス-AG の PK パラメータは、Phoenix® WinNonlin® Version 7.0 を用いて算出した。すべての濃度及び PK パラメータの記述統計量は、SAS® Version 9.3 を用いて作成した。SAS®の PROC MIXED を用いた分散分析（ANOVA）モデルにより、自然対数変換した $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の日本人及び外国人における比較を行った。

2.3.1.2 人口統計学的特徴

19 名の被験者（日本人 9 名、外国人 10 名）が登録され、アコラミジスの 2 つの投与順のいずれかにランダム割付けした。両投与順間で、人口統計学的及び主要なベースライン特性は均衡がとれていた。

詳細は AG10-004 試験 CSR の 11.2 項に記載されている。

2.3.1.3 薬物動態の結果

アコラミジスの PK プロファイルには、日本人と外国人被験者との間で大きな差は認められなかった。外国人に対する日本人の用量及び体重で補正した AUC 及び C_{max} の幾何平均比は、それぞれ 0.85～0.97 及び 0.85～1.00 の範囲であった（Table 8）。

Table 8： AG10-004 試験：日本人と外国人被験者におけるアコラミジス塩酸塩の用量及び体重で補正した $AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} の比較（PK 解析対象集団）

Parameter	Dose of Acoramidis HCl	Japanese Geometric Mean (95% CI)	Non-Japanese Geometric Mean (95% CI)	Japanese/Non-Japanese Geometric Mean Ratio (90% CI)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h*ng/mL*(kg/ mg))	400 mg	16189.91 (11956.59, 21922.07)	18972.73 (14118.73, 25495.54)	0.85 (0.60, 1.21)
	800 mg	12874.85 (9508.63, 17432.77)	15199.41 (11410.97, 20245.61)	0.85 (0.60, 1.19)
	Overall	-	-	0.85 (0.62, 1.17)
$AUC_{0\text{-}last}$ (h*ng/mL*(kg/ mg))	400 mg	10459.77 (8906.37, 12284.10)	11216.97 (9610.31, 13092.23)	0.93 (0.78, 1.12)
	800 mg	7457.53 (6350.05, 8758.16)	7710.91 (6623.16, 8977.32)	0.97 (0.81, 1.16)
	Overall	-	-	0.95 (0.80, 1.13)
C_{max} (ng/mL*(kg/ mg))	400 mg	996.13 (779.58, 1272.83)	1168.43 (915.29, 1491.59)	0.85 (0.64, 1.13)
	800 mg	845.80 (661.95, 1080.70)	844.64 (669.87, 1065.01)	1.00 (0.76, 1.32)
	Overall	-	-	0.92 (0.74, 1.15)

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$ = AUC from 0 to infinity; $AUC_{0\text{-}last}$ = AUC from 0 to the time of the last measurable concentration; C_{max} = maximum concentration; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; HCl = hydrochloride; PK = pharmacokinetics
Source: AG10-004 CSR, Errata Table 11

2.3.1.4 結論

アコラミジスの PK プロファイルには、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。

2.4 外因性要因

2.4.1 AG10-008 試験

2.4.1.1 試験の目的と方法

AG10-008 試験は、32 名の健康成人被験者（パート 1 で 14 名、パート 2 で 18 名）を対象とした、第 1 相、単一施設、非盲検、2 パート、2 期試験である。アコラミジスによるヒト OAT1（IC_{50} ＝ 1.39 μM）及び OAT3（IC_{50} ＝ 1.26 μM）の in vitro 阻害から示唆される DDI の可能性を評価するため、OAT1 の基質であるアデホビル及び OAT3 の基質であるオセルタミビルカルボン酸塩の PK に対するアコラミジスの影響を評価した。アデホビル及びオセルタミビルカルボン酸塩は、それぞれ OAT1 及び OAT3 の DDI 試験の基質として FDA によって推奨されている（FDA 2020）。

パート 1：第 1 期の Day 1 にアデホビル 10 mg を単回経口投与した。アデホビルの PK のための血液検体を、投与前及び投与後 48 時間まで採取した。

第 2 期では、アコラミジス塩酸塩を 800 mg BID で 8 日間反復経口投与し、Day 7 の朝にアデホビルを同時に単回経口投与した。血漿中アデホビル濃度を測定するための血液検体を、アデホビル投与前及び投与後 48 時間まで採取した。血漿中アコラミジス濃度を測定するための血液検体を、第 2 期の Day 1、Day 5～7 及び Day 9 の朝の投与前に採取した。

パート 2：第 1 期の Day 1 にオセルタミビル 75 mg を単回経口投与した。オセルタミビル及びその活性代謝物であるオセルタミビルカルボン酸塩の血漿中濃度を測定するために、投与前及びオセルタミビル投与後 72 時間までの血液検体を採取した。

第 2 期では、アコラミジス塩酸塩を 800 mg BID で 9 日間反復経口投与し、Day 7 の朝にオセルタミビルを同時に単回経口投与した。血漿中アコラミジス濃度を測定するための血液検体を、第 2 期の Day 1、Day 5～7 及び Day 10 の朝の投与前に採取した。

アデホビル、オセルタミビル及びオセルタミビルカルボン酸塩の血漿中濃度-時間データから、Phoenix® WinNonlin® Version 8.1 を用いた NCA により PK パラメータを算出した。アデホビル、オセルタミビル、オセルタミビルカルボン酸塩、アコラミジスの血漿中濃度及び PK パラメータの記述統計量は、必要に応じて SAS®バージョン 9.4 以降を用いて作成した。各パートについて、自然対数変換した $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の比較を、SAS®の PROC MIXED を用いた ANOVA モデルを用いて行った。

2.4.1.2 人口統計学的特徴

パート 1 及びパート 2：

被験者の多くは男性（パート 1：13 名［93%］、パート 2：15 名［83%］）であった。被験者の多くは白人（パート 1：9 名［64%］、パート 2：9 名［50%］）で、ヒスパニック系／ラテン系ではなかった。平均年齢は約 38 歳であった。

詳細は AG10-008 試験 CSR の 11.2 項に記載されている。

2.4.1.3 薬物動態の結果

パート 1：

アデホビル 10 mg を単独投与又はアコラミジス塩酸塩 800 mg（BID 投与）と併用投与したときの血漿中アデホビルの PK パラメータの統計学的比較を Table 9 に示す。アデホビル単独投与に対する併用投与後のアデホビルの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均比は、いずれも約 119%であり、

幾何平均比の 90% CI は 80%～125%からわずかに外れていた。一方、C_{max} は両投与後とも同程度であり、幾何平均比の 90% CI は 80%～125%の範囲内であった。

Table 9： AG10-008 試験：血漿中アデホビルの PK パラメータの統計学的比較-パート 1（PK 解析対象集団）

	Acoramidis q12h + Adefovir (Test)		Adefovir Alone (Reference)				
PK Parameters	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% CI	Intra-individual %CV
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	259.4	11	217.1	14	119.45	110.55 – 129.06	10.09
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	269.4	11	227.1	14	118.63	110.30 – 127.59	9.48
C_{max} (ng/mL)	16.99	13	18.42	14	92.27	83.51 – 101.94	14.48

Abbreviations: %CV = percent coefficient of variation; ANOVA = analysis of variance; $AUC_{\%extrap}$ = percent of AUC_{0-inf} extrapolated; AUC_{0-inf} = AUC from 0 to infinity; AUC_{0-t} = AUC from 0 to the time of the last observed non-zero concentration; C_{max} = maximum concentration; CI = confidence interval; PK = pharmacokinetics; q12h = every 12 hours
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 × (Test/Reference)
Intra-individual %CV was calculated as 100 × square root(exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from ANOVA.
Participants 12 and 14 were excluded from statistical comparison for AUC_{0-t} for acoramidis q12h + Adefovir since both had truncated PK profiles.
Participants 14 was excluded from the statistical comparison for AUC_{0-inf} for acoramidis q12h + Adefovir, because $AUC_{\%extrap}$ > 20%.
Source: AG10-008 CSR, Table 11-3

パート 2：

オセルタミビル 75 mg を単独投与又はアコラミジス塩酸塩 800 mg（BID 投与）と併用投与したときの血漿中オセルタミビルカルボン酸塩の PK パラメータの統計学的比較を Table 10 に示す。オセルタミビルを単独投与又は併用投与後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、いずれも同程度であり、単独投与に対する併用投与の幾何平均比の 90% CI は、いずれも 80%～125%の範囲内であった。

Table 10： AG10-008 試験：血漿中オセルタミビルカルボン酸塩の PK パラメータの統計学的比較-パート 2（PK 解析対象集団）

	Acoramidis Q12h + Oseltamivir (Test)		Oseltamivir Alone (Reference)				
PK Parameters	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% CI	Intra-individual %CV
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	3261	18	3135	18	104.02	99.92 – 108.28	6.94
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	3343	18	3229	18	103.52	99.44 – 107.78	6.95
C_{max} (ng/mL)	271.3	18	291.0	18	93.23	88.32 – 98.42	9.35

Abbreviations: %CV = percent coefficient of variation; ANOVA = analysis of variance; AUC_{0-inf} = AUC from 0 to infinity; AUC_{0-t} = AUC from 0 to the time of the last observed non-zero concentration; C_{max} = maximum concentration; CI = confidence interval; PK = pharmacokinetics; q12h = every 12 hours.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 × (Test/Reference).
Intra-individual %CV was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from ANOVA.
Source: AG10-008 CSR, Table 11-5

2.4.1.4 結論

- 検討した用量において、アコラミジスの OAT1 基質に対する阻害効果は限定的であった。

- 検討した用量において、アコラミジスは OAT3 基質に対して阻害作用を示さなかった。

2.4.2 ALXN2060-HV-101 試験（食事の影響）

2.4.2.1 試験の目的と方法

詳細は M2.7.1 に記載した。

2.4.2.2 人口統計学的特徴

詳細は M2.7.1 に記載した。

2.4.2.3 薬物動態の結果

詳細は M2.7.1 に記載した。

2.4.2.4 結論

アコラミジス塩酸塩 800 mg（第 3 相試験製剤 400 mg 錠×2）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。

2.5 トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者における薬物動態試験

2.5.1 AG10-201 試験

2.5.1.1 試験の目的と方法

AG10-201 試験は、症候性トランスサイレチン型心アミロイドーシス（ATTR-CM）の成人患者を対象とした第 2 相、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間、用量設定、多施設共同試験で、アコラミジス塩酸塩の安全性、忍容性、PK 及び PD を評価した。さらに、症候性 ATTR-CM 患者におけるアコラミジスの PK/PD を評価した。本試験はスクリーニング期、二重盲検投与期及び追跡調査来院で構成された。スクリーニング期に適格性が確認された患者（49 名）は、プラセボ群（17 名）、アコラミジス塩酸塩 400 mg 群（16 名）、又はアコラミジス塩酸塩 800 mg 群（16 名）にランダム割付けされた。血漿中アコラミジス濃度を測定するための血液検体を、Day 1、Day 14 及び Day 28 の投与前及び投与後 2 時間まで採取した。

血清 TTR 値を測定するための血液検体を、Day 1、Day 14 及び Day 28 の投与前に採取した。TTR の安定化を評価（FPE 法及び WB 法）するための血液検体を、投与前及び投与後 2 時間までの Day 1、Day 14 及び Day 28 に採取した。

すべての統計学的集計には、SAS®バージョン 9.4 以降を用いた。PK パラメータは Phoenix WinNonlin®を用いて算出した。

2.5.1.2 人口統計学的特徴

投与群（アコラミジス塩酸塩 400 mg BID、アコラミジス塩酸塩 800 mg BID 及びプラセボ）間で、性別（それぞれ、14 名［87.5%］、14 名［87.5%］及び 17 名［100%］が男性）、民族（それぞれ、10名［62.5%］、12名［75.0%］及び13名［76.5%］が白人）、平均年齢（それぞれ、73.8、75.4 及び 73.2 歳）及び平均体重（それぞれ、75.93、81.71 及び 82.34 kg）は、全体的に均衡がとれていた。合計 35 名（71.4%）が野生型 ATTR-CM（ATTRwt-CM）であった。

詳細は AG10-201 試験 CSR の 11.2 項に記載されている。

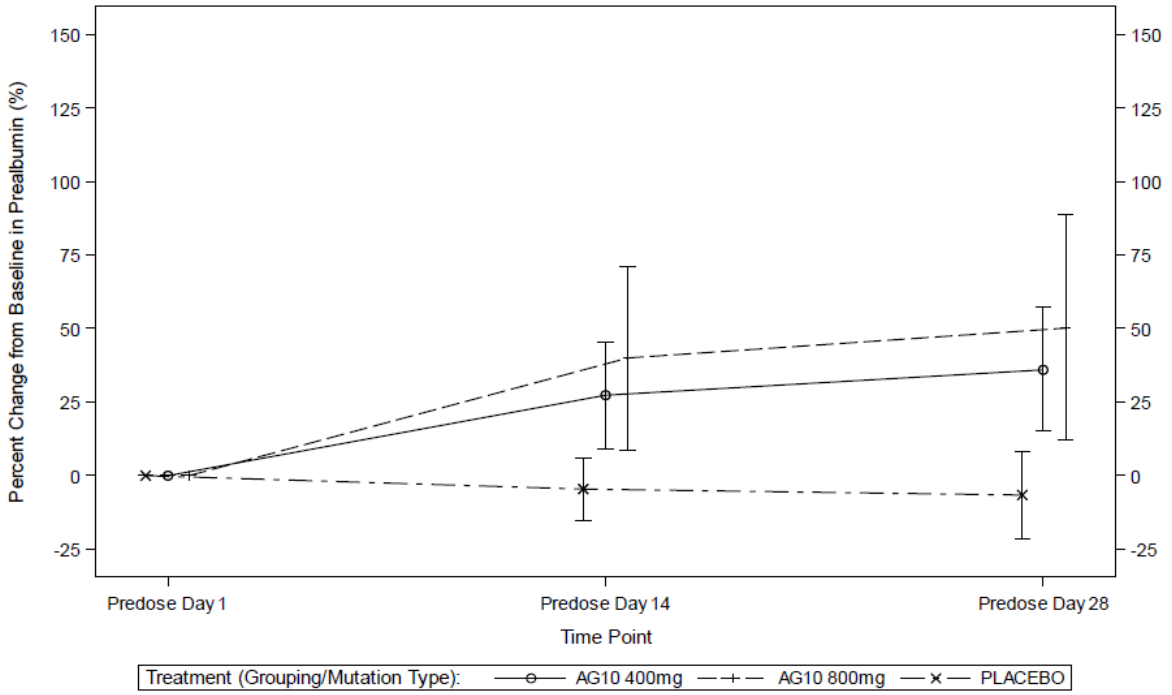
2.5.1.3 薬物動態の結果

Day 28 のアコラミジスのトラフ濃度の平均値（%CV）及び中央値（最小値、最大値）は、アコラミジス塩酸塩 400 mg BID 群で、それぞれ 1841.3（26.5） ng/mL 及び 1955.0（1080、2950） ng/mL 並びにアコラミジス塩酸塩 800 mg BID 群で、それぞれ 2439.4（36.9） ng/mL 及び 2360.0（1070、4900） ng/mL であった（AG10-201 CSR, Table 7）。本試験の 800 mg BID 群で認められた定常状態でのトラフ濃度の平均値及び中央値は、いずれも健康成人被験者で確認された目標治療濃度である 2340 ng/mL（約 8 μM）を上回り、TTR の完全な安定化（90%以上）をもたらした。

2.5.1.4 薬力学的作用の結果

データが得られた 400 mg BID 群及び 800 mg BID 群のすべての患者で、ベースラインと比較して Day 14 及び Day 28 の血清 TTR 値（プレアルブミン測定法）が上昇した（AG10-201 試験 CSR、Figure 2 及び AG10-201 試験 CSR、Figure 3）。プラセボ群では、血清 TTR 値に変化がないか減少する傾向がみられた。800 mg BID 群は、400 mg BID 群よりも血清 TTR 値のベースラインからの平均変化率が大きかった（Figure 3）。

Figure 3： AG10-201 試験：来院ごとの血清 TTR（プレアルブミン）値のベースラインからの変化率の平均値（SD）



Abbreviations: SD = standard deviation; TTR = transthyretin.
Source: AG10-201 CSR, Figure 14.2.2.7

血清 TTR 値がベースラインから 50%以上上昇する頻度は、遺伝子型（野生型又は変異型）にかかわらず、800 mg BID 群では 400 mg BID 群の 2 倍であった（Table 11）。

Table 11： AG10-201 試験：Day 28 の血清 TTR 値の増加率の要約

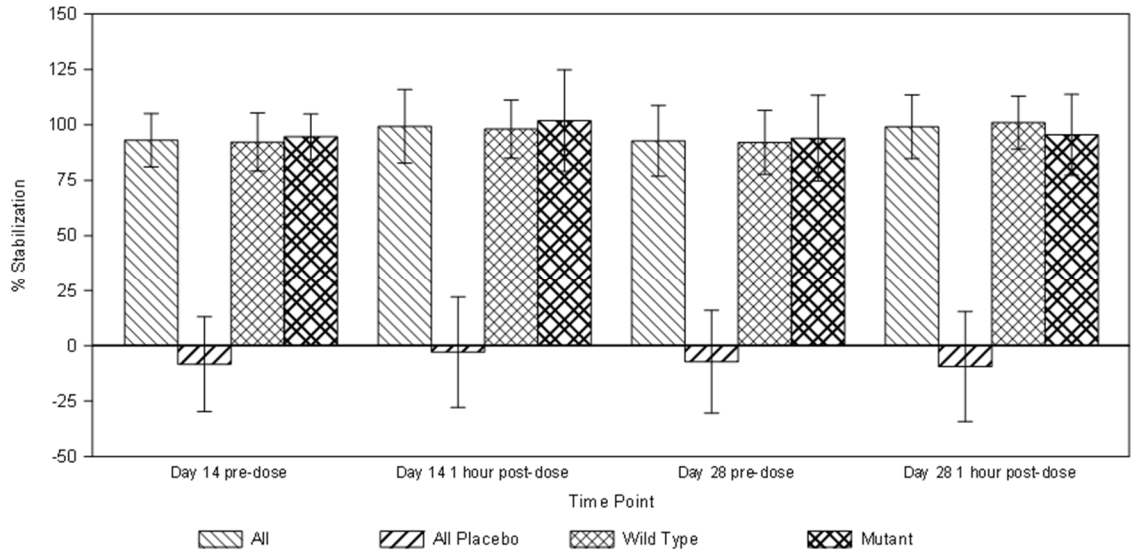
Group Percent Increase (%)	Acoramidis 400 mg BID (N = 16) (n [%])	Acoramidis 800 mg BID (N = 16) (n [%])	Placebo (N = 17) (n [%])
All participants			
≥ 10%	14 (87.5)	14 (87.5)	0
≥ 25%	10 (62.5)	12 (75.0)	0
≥ 50%	3 (18.8)	6 (37.5)	0
Participants with ATTRwt-CM			
n	10	11	14
≥ 10%	10 (100)	9 (81.8)	0
≥ 25%	6 (60.0)	8 (72.7)	0
≥ 50%	1 (10.0)	2 (18.2)	0
Participants with ATTRv-CM			
n	6	5	3
≥ 10%	4 (66.7)	5 (100)	0
≥ 25%	4 (66.7)	4 (80.0)	0
≥ 50%	2 (33.3)	4 (80.0)	0

Abbreviations: ATTRv-CM = variant transthyretin amyloid cardiomyopathy; ATTRwt-CM = wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy; BID = twice daily; HCl = hydrochloride; PD = pharmacodynamic; TTR = transthyretin.
Participants may be counted in more than one category.
Source: AG10-201 CSR, Table 5 and Table 8

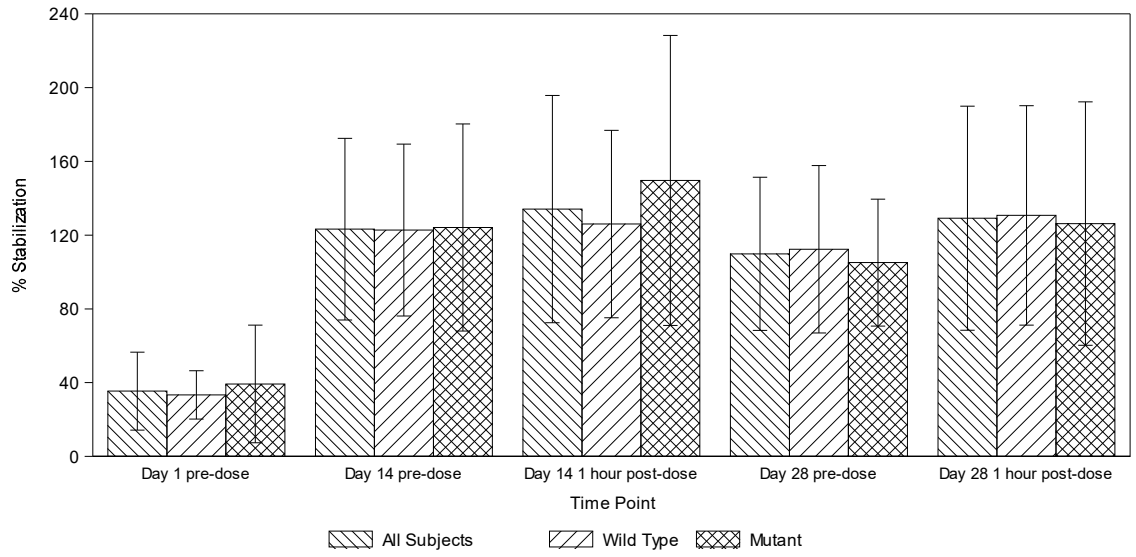
Day 28 の FPE 法で測定した平均 TTR 安定化率は、400 mg BID 群及び 800 mg BID 群ともトラフ濃度で 90%以上であり、プラセボ群（安定化なし；p＜0.0001）よりも有意に高かった（Figure 4、上段）。800 mg BID 群では、400 mg BID 群と比較して、個体間変動は小さかった（PD 報告書 CLIN-000954、4.2.1 項）。FPE 法は、溶血やその他の要因など、検体の質の低下による干渉を受けやすいため、一部の患者では安定化率が人為的に 100%を超えたり、マイナスの値になったりする可能性があることに留意すべきである。これらの結果は WB 法でも確認され、いずれの用量でも、トラフ時に TTR が完全に安定化（90%以上）していることが示された（Figure 4、下段）。実験のばらつきにより、WB 法で測定した TTR 安定化率が 100%を超える患者もみられた。

Figure 4: AG10-201 試験：TTR 安定化率の平均値（SD）

FPE 法 (all participants)



WB 法 (acoramidis-treated participants)



Abbreviations: CSR = clinical study report; FPE = fluorescent probe exclusion; SD = standard deviation;

TTR = transthyretin; WB = Western blot.
Source: AG10-201 CSR, Figure 5 and Figure 7.

2.5.1.5 結論

ATTR-CM 患者において、アコラミジスのトラフ濃度は TTR の完全な安定化（90%以上）をもたらし、血清 TTR 値を増加させた。アコラミジス塩酸塩の投与により、ベースライン時に血清 TTR 値が正常値以下であった患者を含むすべての患者で、血清 TTR 値が上昇し、正常範囲内に収まった。ATTRwt-CM 及び遺伝性トランスサイレチン型心アミロイドーシス（ATTRv-CM）の両方の患者の血清 TTR 値が正常化された。また、アコラミジスは野生型と同程度に、四量体を含む変異型 TTR を安定化させた。800 mg BID 群は、400 mg BID 群よりもベースラインから 50%以上の血清 TTR 値の増加を示し、目標治療濃度である 2340 ng/mL（約 8 μM）を上回るトラフ濃度を維持したまま、TTR の完全な安定化（90%以上）を示す可能性が高かった（PD 報告書 CLIN-000954、4.2.1 項）。

これらの結果は、症候性 ATTR-CM の成人患者に対するアコラミジス塩酸塩の用法・用量として、800 mg BID の妥当性を支持するものである。

2.5.2 AG10-301 試験

2.5.2.1 試験の目的と方法

AG10-301 試験（ATTRibute-CM 試験）は、症候性 ATTR-CM 患者を対象とした第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験で、アコラミジス塩酸塩の有効性及び安全性をプラセボと比較した。探索的目的としては、症候性 ATTR-CM 患者にアコラミジス塩酸塩 800 mg を BID 投与したときの、アコラミジス及びアコラミジス-AG の PK の特性を明らかにすること及びアコラミジスの母集団 PK 解析を検討することであった。また、アコラミジスの PD 特性を、血清 TTR 値並びに FPE 法及び WB 法による TTR 安定化によって評価した。

本試験には 632 名（アコラミジス塩酸塩群 421 名、プラセボ群 211 名）がランダム割付けされ、アコラミジス塩酸塩 800 mg 又はプラセボが BID で 30 ヵ月間投与された。血清 TTR 値を測定するための血液検体を、Day 1 及び Day 28 の投与前並びに Month 3 から Month 30 までの 3 ヵ月ごとの投与前及び試験終了時に採取した。アコラミジスの PK 及び PD 解析のための血液検体を、Day 1 の投与前、Day 28 の投与前及び投与 1 時間後並びに Month 3 から Month 30 までの 3 ヵ月ごとの投与前及び試験終了時に採取した。

2.5.2.2 人口統計学的特徴

全体として、ランダム化時の平均年齢は mITT 集団で 77 歳であった。mITT 集団の多くの患者は、男性（90.8%）、白人（87.9%）で、最近 ATTR-CM と診断された（ATTR-CM の平均罹病期間：1.2 年、範囲 0～10.1 年）。多くの患者が ATTRwt-CM であった（90.3%）。

詳細は AG10-301 試験 CSR の 10.3.1 項に記載されている。

2.5.2.3 薬物動態の結果

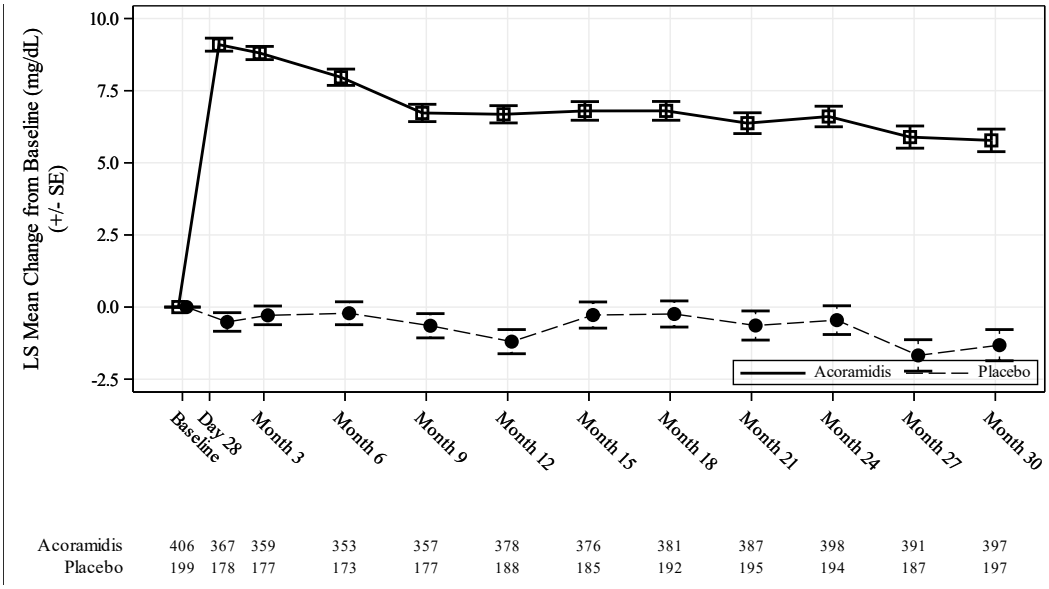
Month 30 におけるアコラミジスの定常状態のトラフ濃度の平均値（標準偏差）は 2358（870.41） ng/mL（約 8 μM）であり、これらのトラフ濃度は本試験の Month 30 以前の時点でも概ね維持されていた。Day 30 におけるアコラミジスの定常状態のトラフ濃度の中央値（Q1、Q3）

は 2170.0（1850.0、2810.0） ng/mL であった（AG10-301 試験 CSR、Table 14.2.1.125）。

2.5.2.4 薬力学的作用の結果

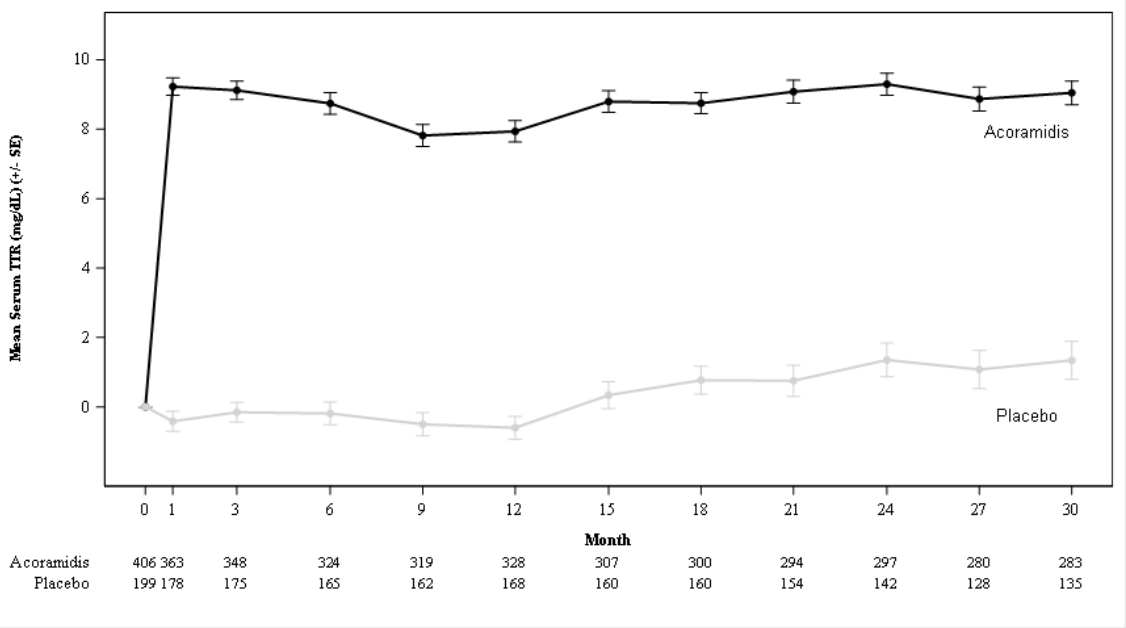
アコラミジス塩酸塩の投与により血清 TTR 値のベースラインからの上昇が認められ、Day 28 から Month 30 まで持続した。プラセボ群では血清 TTR 値の上昇は認められなかった。Month 30 におけるベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差は 7.1 mg/dL であった（$p < 0.0001$）（Figure 5）。Day 28 におけるベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差は 9.6 mg/dL であった（$p < 0.0001$）。mITT 集団で認められた来院ごとの血清 TTR 値のベースラインからの変化量の平均値の推移を Figure 6 に示す。

Figure 5： AG10-301 試験：血清 TTR 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均［±SE］）の経時的変化（J2R 併用）（mITT 集団））



Abbreviations: ATTRv-CM = variant ATTR-CM; ATTRwt CM = wild type ATTR-CM; eGFR = estimated glomerular filtration rate; J2R = Jump to Reference; LS = least squares; mITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed model repeated measures; NT-proBNP = N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; SE = standard error; TTR = transthyretin.
Notes: The change from baseline in TTR level was analyzed using the MMRM with treatment group, visit, genotype (ATTRv-CM versus ATTRwt-CM), NT-proBNP level (≤ 3000 versus > 3000 pg/mL), eGFR level (≥ 45 versus < 45 mL/min/1.73 m^2) and treatment group-by-visit interaction as factors, and baseline value as covariate.
Missing measurements due to early discontinuation of study drug were imputed using the J2R method. Missing measurements due to death were performed by sampling with replacement from the worst 5% of observed values.
Ns represent both observed and imputed data points.
Source: AG10-301 CSR, Figure 14.2.1.28

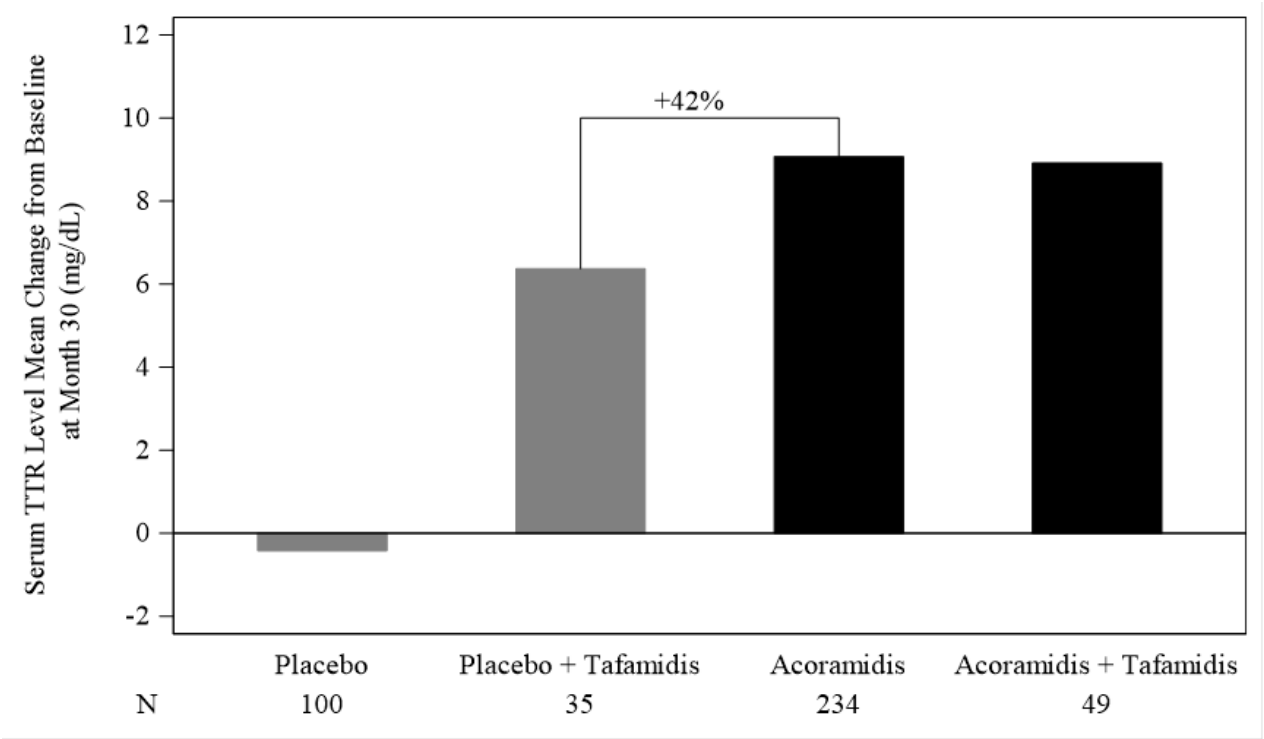
Figure 6： AG10-301 試験：来院ごとの血清 TTR 値のベースラインからの変化量（平均値［±SE］）の経時的変化（mITT 集団））



Abbreviations: mITT = modified intent-to-treat; SE = standard error; TTR = transthyretin.
Source: AG10-301 CSR, Figure 14.2.1.47d

計 107 名の患者が、試験中のいずれかの時点（Month 12 の来院前後）でタファミジスの併用投与を受けた（アコラミジス塩酸塩群 61 名［14.9%］、プラセボ群 46 名［22.8%］）。Month 30 における TTR 値の平均増加は、アコラミジス塩酸塩単独群、アコラミジス塩酸塩及びタファミジスの併用群並びにプラセボ及びタファミジスの併用群で、それぞれ 9.07、8.92 及び 6.37 mg/dL であった（AG10-301 試験 CSR、Table 14.2.1.54）。これらの結果から、アコラミジス塩酸塩単独投与では、プラセボにタファミジスを追加投与した場合に比べて血清 TTR 値のベースラインからの平均変化量が 42%増加するが、アコラミジス塩酸塩にタファミジスを追加投与しても血清 TTR 値に対する増加効果はないことが示された（Figure 7）（Ji et al., 2023）。

Figure 7： AG10-301 試験：Month 30 の血清 TTR 値のベースラインからの変化量に対するタファミジスの併用効果（mITT 集団）



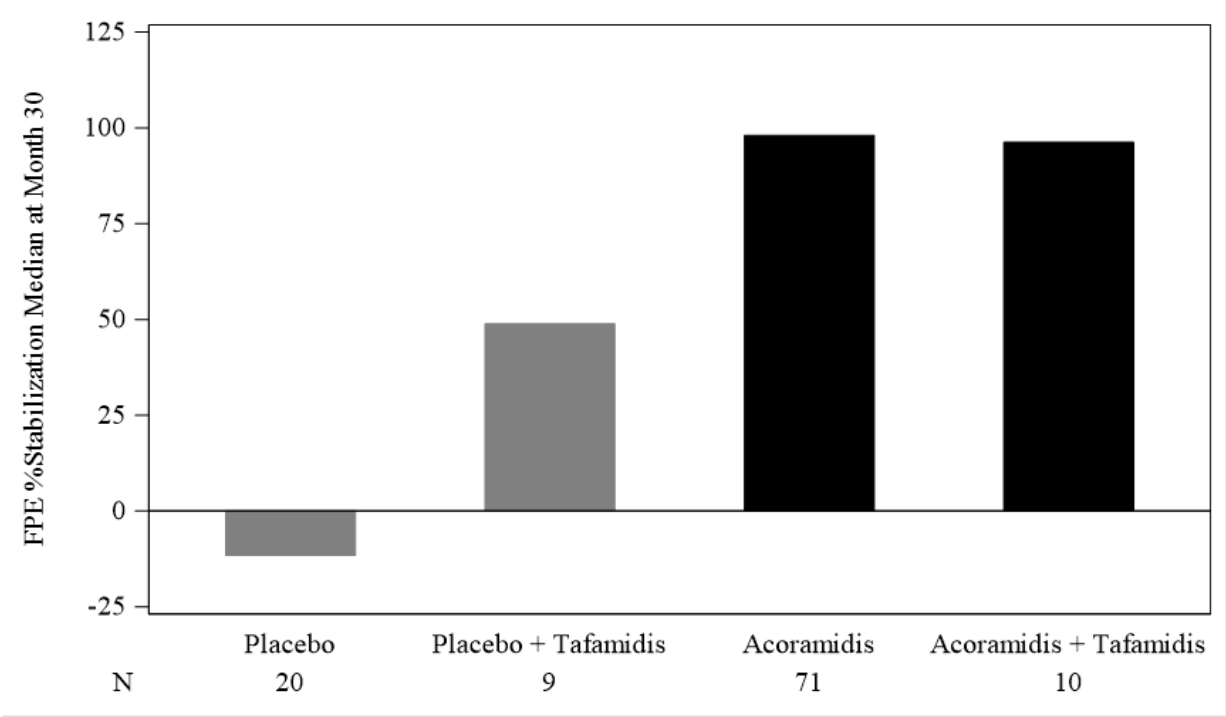
Abbreviations: CSR = clinical study report; mITT = modified intent-to-treat; N = number of participants with available serum TTR levels at baseline and Month 30; TTR = transthyretin.
The acoramidis + tafamidis and placebo + tafamidis groups represented all participants randomized to acoramidis or placebo, respectively, who received tafamidis at some point during the study up to Day 907 (the upper bound for efficacy analyses), not necessarily at the same time. Two participants in the acoramidis + tafamidis group started taking tafamidis after Month 30.
Overall, the median time to initiation of tafamidis (relative to randomization) and median duration of exposure to tafamidis during the study were 17.22 and 11.40 months, respectively, and were comparable between the two treatment groups.
Source: AG10-301 CSR, Figure 14.2.3.14

FPE 法及び WB 法により TTR の安定化を評価した結果、プラセボ群と比較してアコラミジス塩酸塩群で統計的に有意な治療効果が、Day 28（最初の測定）から Month 30 まで認められた（Day 28 及び Month 30 の両時点で、FPE 法又は WB 法で 90%以上を維持する差を検定する p 値は、それぞれ $p < 0.0001$ 及び $p = 0.0012$ であった）（AG10-301 試験 CSR、Table 36 及び Table 37）。アコラミジス塩酸塩にタファミジスを追加投与しても、TTR の安定化に対する追加効果は認められなかった（Figure 8）。

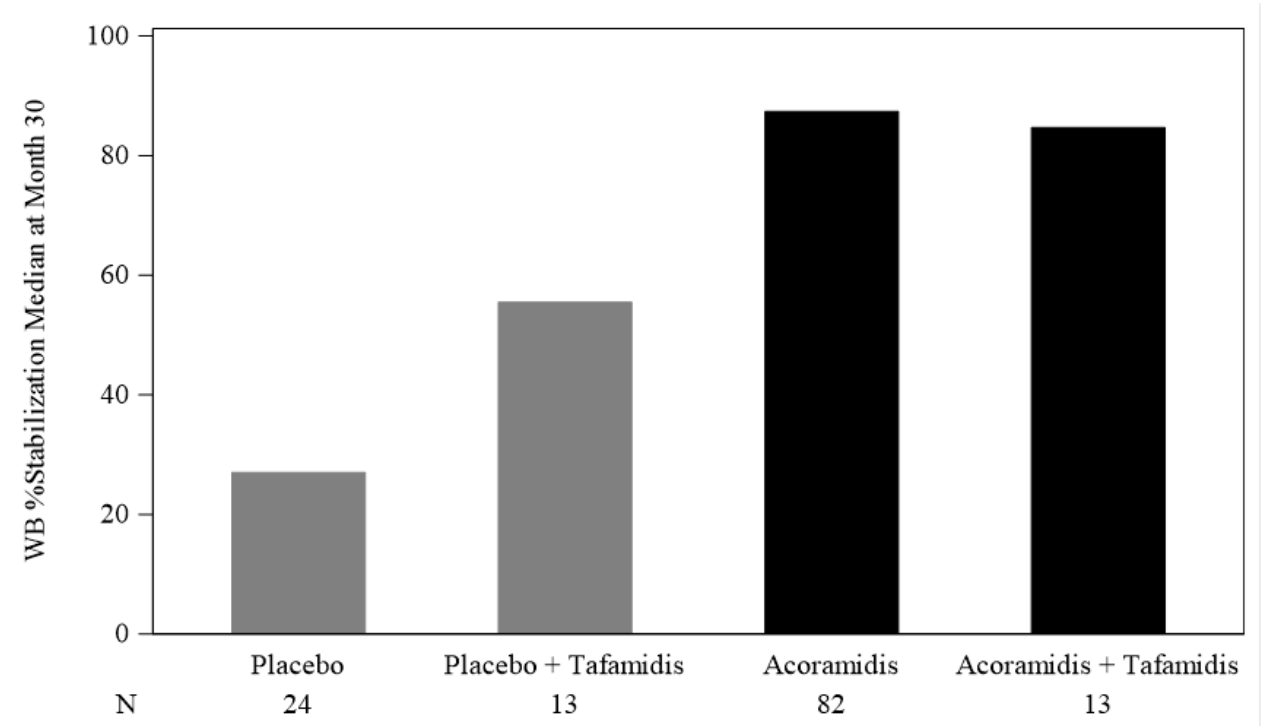
アコラミジスの PK/PD 関係の要約は、3.3.1.2.2 項に記載した。

Figure 8： AG10-301 試験：タファミジス併用による Month 30 の TTR 安定化率に対するタファミジスの併用効果（mITT 集団）

FPE 法



WB 法



Abbreviations: FPE = Fluorescent Probe Exclusion; mITT = modified intent-to-treat; TTR = transthyretin; WB = Western blot.
Source: AG10-301 CSR, Figure 14.2.3.15 and Figure 14.2.3.16

2.5.2.5　結論

アコラミジス塩酸塩 800 mg BID 投与により、TTR の完全な安定化（90%以上）をもたらし血清 TTR 値は上昇し、プラセボ群と比較して、アコラミジス塩酸塩群では、罹患率、死亡率、機能的転帰及び生活の質の評価項目において臨床的に意味のある改善が認められた（AG10-301 試験 CSR、13 項）。

2.5.3　ALXN2060-TAC-302 試験

2.5.3.1　試験の目的と方法

ALXN2060-TAC-302 試験は、日本人の症候性 ATTR-CM 患者を対象とした第 3 相、非盲検試験で、アコラミジス塩酸塩の有効性、安全性、PK 及び PD を評価した。探索的目的としては、症候性 ATTR-CM 患者にアコラミジス塩酸塩 800 mg を BID 投与したときの、アコラミジス及びアコラミジス-AG の PK の特性を明らかにすること及びアコラミジスの母集団 PK 解析を検討することであった。また、アコラミジスの PD 特性を、血清 TTR 値並びに FPE 法による TTR 安定化によって評価した。

本試験は、スクリーニング期、治療期（30 ヵ月間：Part A［最初の 12 ヵ月間］及び Part B［Part A 後 18 ヵ月間］）、継続投与期、及び追跡調査来院で構成された。

スクリーニング期に適格性が確認された患者は、治療期にアコラミジス塩酸塩 800 mg BID が 12 ヵ月間経口投与された（Part A）。Part A の最終来院（Month 12）後、患者は Part B（Part A 後 18 ヵ月間）に移行し、アコラミジス塩酸塩 800 mg BID の経口投与を継続した（Day 1 からは計 30 ヵ月間投与）。

本試験では 25 名にアコラミジス塩酸塩 800 mg BID で 30 ヵ月間投与された。

血清 TTR 値を測定するための血液検体を、Day 1、Day 14 及び Day 28 の投与前並びに Month 3 から Month 30 までの 3 ヵ月ごとの投与前及び試験終了時に採取した。アコラミジスの PK 及び PD 解析のための血液検体を、Day 1 の投与前、Day 14 の投与前、Day 28 の投与前及び投与 1 時間後並びに Month 3 から Month 30 までの 3 ヵ月ごとの投与前及び試験終了時に採取した。

2.5.3.2　人口統計学的特徴

Full Analysis Set での平均年齢は 76.5 歳であった。Full Analysis Set の多くの患者は、男性（88.0%）で、最近 ATTR-CM と診断された（ATTR-CM の平均罹病期間：0.38 年、範囲 0～4.2 年）。多くの患者が ATTRwt-CM であった（92.0%）。

詳細は ALXN2060-TAC-302 試験 CSR の 4.4 項に記載されている。

2.5.3.3　薬物動態の結果

Month 30 におけるアコラミジスの定常状態のトラフ濃度の平均値（標準偏差）は 2535.2（1007.82） ng/mL（約 8 μM）であり、これらのトラフ濃度は本試験の Month 30 以前の時点でも概ね維持されていた。Day 30 におけるアコラミジスの定常状態のトラフ濃度の中央値（Q1、Q3）は 2630.0（1190、4910） ng/mL であった（ALXN2060-TAC-302 試験 CSR、Table 14.2.5.1.1）。

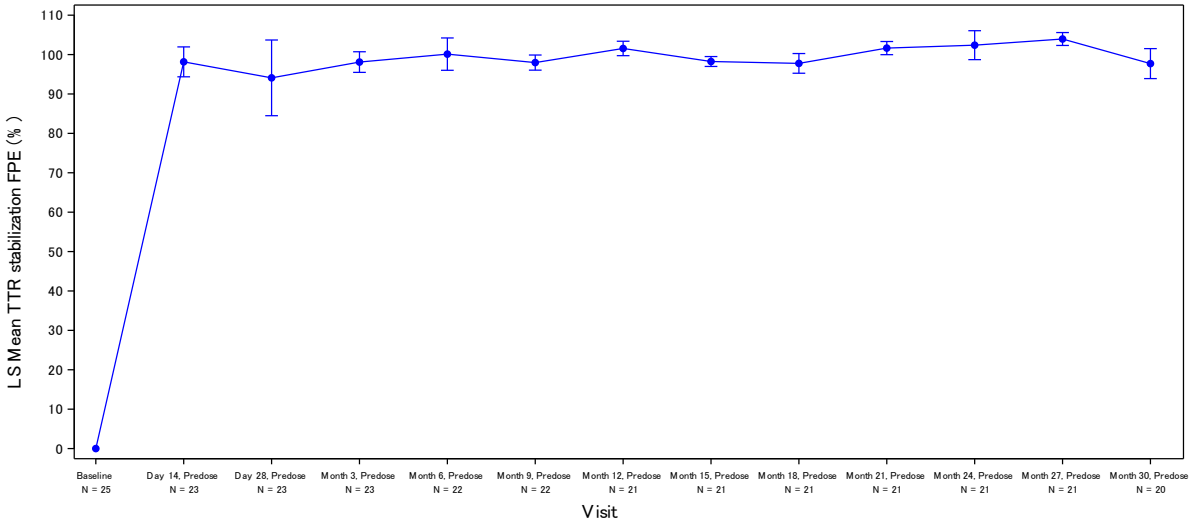
2.5.3.4　薬力学的作用の結果

アコラミジス塩酸塩の投与により血清 TTR 値のベースラインからの上昇が認められ、Day 14 から Month 30 まで持続した。Month 30 におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均

（95%CI）は 9.36（6.71～12.01） mg/dL であった。Day 14 におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均（95%CI）は 9.73（7.89～11.56） mg/dL であった。また、Month 30 における FPE 法による TTR 安定化率の平均値は 11.01%であったが、これは 1 名で Day 1 及びその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。

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を Figure 9 に示す。Month 30 時点での TTR 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）の TTR 安定化が認められた。

Figure 9: **来院ごとの FPE 法による TTR 安定化率（%）の最小二乗平均（95%CI）の推移（Full Analysis Set）：感度分析**



Abbreviations: CI = confidence interval; FPE = fluorescent probe exclusion; LS = least-squares; TTR = transthyretin
Note: FPE % stabilization = 100 × [(FPE Day 1 @60 min - FPE Day 1 @pre-probe) - (FPE Day X @60 min - FPE Day X @pre- probe)]/(FPE Day 1 @60 min - FPE Day 1 @pre-probe)
One isolated participant had a high negative value for both the change in FPE at 60 min at Day 1 and change in FPE at 60 min at every subsequent visit and was therefore excluded from the sensitivity analysis.
Source: ALXN2060-302 CSR, Figure 14.2.8.1.2.6

2.5.3.5 結論

アコラミジス塩酸塩 800 mg BID 投与により、Month 30 までに TTR のほぼ完全な安定化（90%以上）がみられ血清 TTR 値は上昇し、全死因死亡率、心血管症状に関連する入院の累積頻度等の評価項目において、AG10-301 試験と同様に良好な結果が認められた（ALXN2060-TAC-302 試験 CSR、5 項）。

2.6 心臓安全性解析

心電図評価を、AG10-001 試験（2.2.1 項）及び AG10-005 試験（2.2.3 項）で実施した。

2.6.1 AG10-001 試験

心電図評価は、ベースライン（投与前）及び投与後 24 時間までの間隔で、パート A（SAD 試験）では Day 1 に、パート B（MAD 試験）では Day 1 と最終日に、連続 12 誘導心電図記録（ホルター）を 3 回実施した。SAD 試験では 50、150、300 及び 800 mg、MAD 試験では 100、300 及び 800 mg の各用量 6 名の被験者並びに SAD 及び MAD 試験でそれぞれ 8 及び 6 名のプラセボ群の被験者からデータが得られた。

濃度-補正 QT 間隔（C-QTc）解析では、投与効果に特異的な切片、アコラミジス、アコラミジス-AG 及びそれらの交互作用を共変量とするモデルが、測定された QT_cF データに許容可能な適合を示した。SAD 及び MAD 試験のいずれでも、アコラミジス、アコラミジス-AG 及びそれらの交互作用の C-QTc の回帰直線の傾きは、いずれも非常に緩やかであった。SAD 及び MAD 試験の統合解析においても、これらの傾きは非常に緩やかであった（それぞれ、アコラミジスでは 1 ng/mL あたり-0.0003 msec、アコラミジス-AG では 1 ng/mL あたり 0.0001 msec 及びこれらの相互作用では 1 ng/mL あたり 1.4×10^{-08} msec）。SAD 及び MAD 試験の統合データに対して C-QTc モデルを用いると、Fiderica 式を用いて補正した QT 間隔（QTcF）のプラセボで補正したベースラインからの変化量（$\Delta\Delta QT_cF$）は、アコラミジスの幾何平均 C_{max} の最高値（13028 ng/mL）では-2.05 msec（90% CI：-4.98～0.87）、アコラミジス-AG の幾何平均 C_{max} の最高値（11966 ng/mL）では-1.45 msec（90% CI：-4.52～1.62）と想定された。したがって、測定されたアコラミジス及びアコラミジス-AG の血漿中濃度の範囲内（それぞれ、20000 及び 15000 ng/mL まで）であれば、$\Delta\Delta QT_cF$ が懸念される閾値（10 msec）を超える可能性は非常に低いと考えられた。

要約すると、アコラミジスの用量及び血漿中濃度は、検討した心電図パラメータのいずれにも臨床的に意味のある影響を及ぼさず、アコラミジス及びアコラミジス-AG の血漿中濃度が測定された範囲において、10 msec を超える QTc 間隔への影響は非常に少ないと考えられた。

詳細な結果は、AG10-001 試験心臓安全性報告書に記載されている。

2.6.2 AG10-005 試験

心電図評価は、ベースライン（Day 1 の投与前）から投与後 24 時間まで連続 12 誘導心電図記録（ホルター）を実施した。ベースラインのデータは、1200、1600 及び 2000 mg の各用量群 6 名の被験者並びに全用量を統合したプラセボ群の被験者 9 名から得られた。

検討したアコラミジス塩酸塩の用量範囲では、PR 及び QRS 間隔に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

時点別解析では、アコラミジスが QT_cF に影響を及ぼすことは示唆されなかった。投与後のすべての時点及び用量における $\Delta\Delta QT_cF$ の平均値は、-9.8 msec（2000 mg 投与群の投与後 6 時間）～5.5 msec（1600 mg 投与群の投与後 12 時間）であり、用量依存性は認められなかった。

C-QTc 解析では、アコラミジス単独モデル（モデル C）及びアコラミジス-AG 単独モデル（モデル D）の両方が、事前に規定されたモデル選択手順に基づいて主要モデルとして選択された。

モデル C では、C-QTc 関係におけるアコラミジス濃度の推定勾配は緩やかで、わずかに負（-0.0002 msec/ng/mL）で統計的に有意であり（90% CI：-0.00045～-0.000006）、切片は 0.2 msec と小さく、統計的に有意ではなかった。$\Delta\Delta QT_cF$ は、1600 mg（16848 ng/mL）で-3.58 msec（90%

CI：-7.46～0.29）及び 2000 mg（15094 ng/mL）で-3.19 msec（90% CI：-6.82～0.44）であった。本モデルに基づくと、血漿中アコラミジス濃度が 27500 ng/mL までは、ΔΔQT_cF は懸念される閾値（10 msec）を超える可能性は非常に低いと考えられた。

モデル D では、C-QTc 関係におけるアコラミジス-AG 濃度の推定勾配は緩やかで、わずかに負（-0.0006 msec/ng/mL）で統計的に有意であり（90% CI：-0.00087～-0.00028）、切片は 0.8 msec と小さく、統計的に有意ではなかった。ΔΔQT_cF は、1600 mg（8293 ng/mL）で-3.97 msec（90% CI：-7.18～-0.75）及び 2000 mg（8891 ng/mL）で-4.31 msec（90% CI：-7.61～-1.01）であった。本モデルに基づくと、血漿中アコラミジス-AG 濃度が 17500 ng/mL までは、ΔΔQT_cF は懸念される閾値（10 msec）を超える可能性は非常に低いと考えられた。

要約すると、アコラミジスは検討された用量範囲において、心電図パラメータに臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。C-QTc 解析により、血漿中アコラミジス濃度が 27500 ng/mL まで、血漿中アコラミジス-AG 濃度が 17500 ng/mL までの範囲において、QT_cF への影響は非常に少ないと考えられた。血漿中アコラミジス濃度（27500 ng/mL）は、臨床で高用量投与したときの曝露の約 2.2 倍であった（3.3.4 項）。

詳細な結果は、AG10-005 心臓安全性報告書に記載されている。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　吸収、分布、代謝及び排泄特性

以下の項で、アコラミジスの ADME を検討した臨床試験及び非臨床試験の結果を要約する。ADME を検討した非臨床試験の結果に関する詳細は M2.6.4 に記載した。

3.1.1　吸収

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 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（M2.6.4）。

アコラミジス塩酸塩を経口投与したとき、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概ね 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 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（2.2.1 項）。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（2.2.1 項及び 2.2.3 項）。

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（M2.7.1）。

各試験における C_{max}、T_{max} 及び AUC を Appendix 1 及び Appendix 2 に要約した。各試験の曝露量は同程度であった。

3.1.2　分布

ヒト血漿中におけるアコラミジスの in vitro タンパク結合率は、10 μM で 96.5%、50 μM で 96.3%であった（M2.6.4）。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（$K_{B/P}$ は 0.1～10 μM の濃度で 0.52～0.57）（M2.6.4）。ヒト ADME 試験において、投与後 24 時間までの血液中 TRA 濃度／血漿中 TRA 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（2.2.4 項）。

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における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（2.2.1 項）。

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（AG10-007 試験 CSR、Table 11-4）。

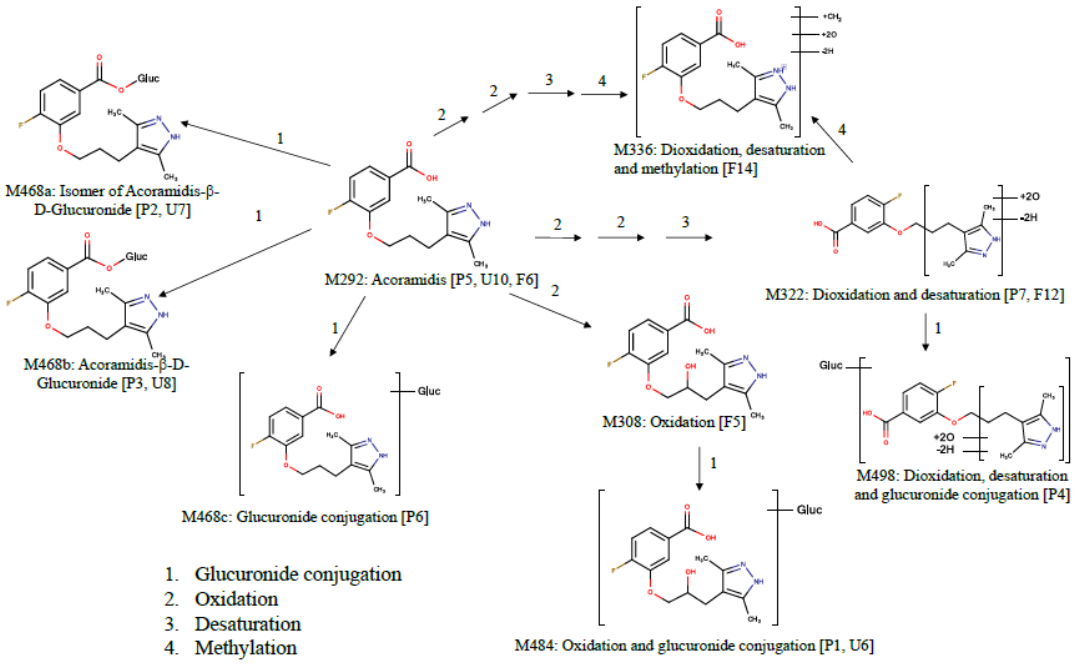
3.1.3　代謝

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、サル及びヒトにおいて、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（M2.6.4）。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（2.2.4 項）。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（アコラミジス-β-D-グルクロニド）が主な代謝物

であり、TRA/LC-MS/MS による分析では、血漿中アコラミジス-AG の AUC は血漿中 TRA 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（M2.6.2）。血漿中の他の代謝物は、いずれも血漿中 TRA の 6%未満であった。アコラミジスのヒトにおける推定代謝経路を Figure 10 に示す。

Figure 10： ヒトにおけるアコラミジスの推定代謝経路



N.B. Pathways are proposed based on general knowledge of metabolism and do not imply definitive pathways.
Source: AG10-007 CSR, Appendix 16.2.5.14 Metabolite Profiling Report, Figure 36

3.1.4 排泄

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（2.2.4 項）。

3.2 薬物動態

3.2.1 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（50～2000 mg）及び反復経口投与（100～800 mg）したときのアコラミジスの血漿中 PK プロファイルを評価した。

3.2.1.1 単回投与

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（2.2.1 項）。

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、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は、いずれも用量比を下回って増加し、800～1200 mg の用量で頭打ち傾向がみられた（2.2.1 項及び 2.2.3 項）。

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（2.4.2 項）。

3.2.1.2 反復投与

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 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、AUC_{tau} の幾何%CV は 21.2%であった（2.2.1 項）。

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における 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。（2.2.1 項）。

3.2.2 母集団 PK 解析

3.2.2.1 EID-PKER-AG10-689 解析

3.2.2.1.1 解析の目的

本解析の主な目的は以下のとおりである。

- 健康成人被験者及び症候性 ATTR-CM 患者におけるアコラミジスの母集団 PK について記述する。
- 母集団 PK モデル及び ER 関係を利用して、症候性 ATTR-CM 者を対象とした第 3 相試験で検討される可能性のある用量・用量をシミュレートし、主要な共変量（利尿薬などの併用薬を含む）がアコラミジスの曝露量に及ぼす影響を評価する。

3.2.2.1.2 データ概要

アコラミジスの母集団 PK モデルは、AG10-001 試験及び AG10-003 試験の健康成人被験者（200 mg × 2 錠を投与された被験者のみ）並びに AG10-201 試験の ATTR-CM 患者のデータを用いて評価した。

3.2.2.1.3 解析方法

母集団 PK モデルの構築及び ER 解析は、段階的アプローチで実施した。

健康成人を対象とした AG10-001 試験のデータから健康成人の母集団 PK モデルを構築した。ATTR-CM 患者を対象とした AG10-201 試験の PK 及び有効性データ入手後、健康成人のデータと統合し、共変量として健康状態（患者又は健康成人）のみが含まれる最終母集団 PK モデルを構築した。その後、AG10-003 試験でアコラミジス塩酸塩 400 mg が投与された健康成人のデータを追加した。AG10-003 試験データには、より早い時点の PK データが含まれており、吸収相に関する情報がより多く得られる可能性があったため、これらの新しいデータを組み込んで最終モデルを再構築することとした。更新した最終母集団 PK モデルに基づき、個々の被験者の血漿中アコラミジス濃度をシミュレーションし、曝露量指標を算出した。

最後に、TTR の安定化と曝露との関係を評価するためのデータセットを作成し、探索的な ER 解析を行った。

3.2.2.1.4 母集団 PK 解析の結果

アコラミジスの母集団 PK の基本構造モデルは、1 次吸収過程及び用量依存的な相対的 BA を有する 2 コンパートメントモデルが選択された。個体間変動は、中央コンパートメントの見かけの分布容積（Vc/F）、経口クリアランス（CL/F）及び吸収速度定数（Ka）に組み込まれた。残差変動は混合誤差モデルによりモデル化された。

アコラミジスの PK に及ぼす共変量の影響を検討した結果、Vc/F に及ぼす健康状態（患者又は健康成人）の影響を考慮したモデルが最終母集団 PK モデルとして選択された。

構築した最終母集団 PK モデルに基づき、アコラミジスの曝露量に及ぼす健康状態（患者又は健康成人）の影響を評価するためにシミュレーションを行ったところ、ATTR-CM 患者では健康成人と比較して Vc/F が小さいことから C_{max} は高値を示す傾向がみられた。一方、Day 28 の推定トラフ濃度の中央値は健康成人と比較して ATTR-CM 患者で低値を示す傾向がみられたものの、目標治療濃度である 2338.4 ng/mL を上回って推移することが示唆された。

3.2.2.1.5 結論

- AG10-001 試験、AG10-003 試験及び AG10-201 試験から得られたアコラミジスの PK は、1 次吸収過程及び用量依存的な相対的 BA を有する 2 コンパートメントモデルにより適切に記述された。
- 最終母集団 PK モデルにおいて、特定された有意な共変量は、Vc/F に対する健康状態（患者又は健康成人）のみであった。最も一般的に使用される併用薬である利尿薬は、共変量として選択されなかった。
- アコラミジス塩酸塩 800 mg BID を投与したときの推定トラフ濃度の中央値は、目標治療濃度である 2338.4 ng/mL を上回っており、800 mg BID が用法・用量として適切であることが支持された。

3.2.2.2 EIDO-PMX-AG10-2264 解析

3.2.2.2.1 解析の目的

本解析の主な目的は、健康成人及び症候性 ATTR-CM 患者におけるアコラミジスの母集団 PK について記述することである。

3.2.2.2.2 データ概要

母集団 PK 解析には 8 つの臨床試験（AG10-001 試験、AG10-003 試験、AG10-004 試験、AG10-005 試験、ALXN2060-HV-101 試験、AG10-201 試験、AG10-202 試験及び AG10-301 試験）のデータを用いた。ER 解析には、AG10-201 試験及び AG10-301 試験のデータを用いた。

3.2.2.2.3 解析方法

本解析では、アコラミジスの PK データを記述するために、過去に実施した母集団 PK 解析（EID-PKER-AG10-689）と同様の用量依存的な相対的 BA を有する 2 コンパートメントモデルを構造モデルの始点とした。ALXN2060-HV-101 試験の追加により、吸収相に及ぼす食事の影響が詳細に検討された結果、0 次及び 1 次吸収過程を伴う構造モデルが選択された。母集団 PK モデルで検討した共変量として、年齢、ベースラインの体重、性別、民族、ベースラインのクレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault 式を使用）、ベースラインの推算糸球体濾過量（eGFR）（MDRD 式を使用）、健康状態（患者又は健康成人）及び併用薬（利尿薬）が含まれた。共変量探索の最後に、オメガの分散-共分散構造について、部分ブロック構造及び完全ブロック構造を含めて評価した。このような構造は、モデルの目的関数において統計的に有意な改善（$p < 0.001$）をもたらし、条件数及び共分散ステップの成功によって測定されるモデルの安定性が改善された場合に、適切であると判断された。これらのモデル構築プロセスを経て得られたモデルを最終母集団 PK モデルとした。

3.2.2.2.4 母集団 PK 解析の結果

過去に構築した母集団 PK モデル（EID-PKER-AG10-689）に基づき、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が母集団 PK の基本モデルとして選択された。関心のある共変量について PK パラメータに及ぼす潜在的影響を視覚的に評価した後、母集団 PK の基本モデルを用いて共変量探索を行った。CL/F、Vc/F 及び Ka に対する連続的及びカテゴリカル共変量の影響を検討した。

Stepwise Covariate Modeling（SCM）による共変量探索の結果、CL/F 及び Vc/F には健康状態（患者又は健康成人）、CL/F には民族（白人、黒人又はその他）の影響をそれぞれ考慮したモデルが最終母集団 PK モデルとして選択された。最終モデルの個体間変動に対してはオメガの分散-共分散構造が確認され、解析の正常終了、共分散ステップの成功及び適合度（goodness of fit［GoF］）の不偏性についても確認された。また、最終母集団 PK モデルの頑健性については、予測値で補正した視覚的事後予測性能評価（pcVPC）を用いて確認された。

3.2.2.2.5 結論

- 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た。
- アコラミジス塩酸塩の BA は用量とともに減少し、曝露量は用量比を下回って増加した。

また、食事の摂取は、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、CL/F 及び Vc/F には健康状態（患者又は健康成人）並びに CL/F には民族がそれぞれ最終母集団 PK モデルに含まれた。定常状態では、典型的な白人患者の CL/F は 2.48 L/hr 及び Vc/F は 5.66 L と推定された。
- 患者の年齢、性別、体重、腎機能及び利尿薬の使用は、定常状態の血漿中アコラミジス濃度に影響を及ぼさなかった。
- 健康成人の CL/F 推定値は患者と比較して 27.0%低く、定常状態での AUC は 37%高値を示した。黒人患者の CL/F 推定値は白人患者と比較して 19.0%低く、定常状態での AUC は 23%高値を示したが、臨床的に意義のある変動ではないと考えられた。
- 健康成人の Vc/F 推定値は患者と比較して 44%大きく、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。

3.2.2.3 ALEX-PMX-ALXN2060-5508 解析

3.2.2.3.1 解析の目的

本解析の主な目的は、健康成人及び症候性 ATTR-CM 患者（日本人患者含む）におけるアコラミジスの母集団 PK について記述することである。

3.2.2.3.2 データ概要

PK 解析データセットには、9 つの臨床試験（AG10-001 試験、AG10-003 試験、AG10-004 試験、AG10-005 試験、ALXN2060-HV-101 試験、AG10-201 試験、AG10-202 試験、AG10-301 試験及び ALXN2060-TAC-302 試験）の 335 名の被験者から得られた計 5350 検体の濃度データが含まれた。各試験の被験者数、定量可能な血漿中濃度の検体数及び定量下限値未満（BLQ）の検体数の要約を Table 12 に示す。

初回投与後に BLQ となった検体数は、全検体数の 1.9%であり、BLQ の検体を除外することは妥当であると考えられる。計 705 検体の定量可能な濃度データが解析から除外された。その結果、5 名の被験者は解析に含める濃度データがなかったため、母集団 PK 解析から除外された。要約すると、母集団 PK 解析は 330 名の被験者から得られた計 4645 検体の濃度データを含むデータセットを用いて実施された。

Table 12: PK 解析データセットの被験者数及び血漿中濃度の検体数

Study	Included Subjects (Excluded Subjects)	Included Observations (Excluded Observations)	Pre-Treatment Samples	Post-Treatment BLQ
AG10-001	42 (0)	836 (171)	42	45
AG10-003	24 (0)	758 (58)	24	34
AG10-004	19 (0)	386 (21)	19	2
AG10-005	18 (0)	216 (18)	18	0
ALXN2060-HV-101	18 (0)	501 (37)	18	16
AG10-201	32 (0)	346 (31)	31	0
AG10-202	47 (0)	293 (48)	47	0
AG10-301	136 (4)	1016 (295)	120	5
ALXN2060-TAC-302	24 (1)	293 (26)	25	0
Total	**330[1] (5)**	**4645 (705)**	**344**	**102**

[1] Excludes 30 subjects in AG10-202 already counted in AG10-201.
BLQ=below the limit of quantitation; PK=pharmacokinetic
Source: ALEX-PMX-ALXN2060-5508, Table 5-1

3.2.2.3.3 解析方法

3.2.2.3.3.1 過去の解析結果

ALXN2060-TAC-302 試験を除く 8 つの臨床試験の PK データを用いて実施した母集団 PK 解析（EIDO-PMX-AG10-2264）では、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が基本構造モデルとして選択された。最終モデルとしては、用量依存的な相対的 BA と、民族（白人、黒人又はその他）及び健康状態（患者又は健康成人）の共変量効果が含まれた。相対的 BA は用量の増加とともに減少し、CL/F は健康成人及び非白人において低く、Vc/F は患者と比較して健康成人で高かった。吸収に及ぼす食事の影響（Ka 及び D1）が構造モデルに含まれ、食事により吸収時間が遅延し、吸収速度が低下した。

個体間変動は CL/F、Vc/F 及び Ka に組み込まれ、残差変動は混合誤差モデルによりモデル化された。

3.2.2.3.3.2 解析の概要

母集団 PK 解析は以下のステップで構成された。

(1) アコラミジス塩酸塩の投与データ、血漿中濃度データ及び関連する共変量の探索的解析
(2) 過去の母集団 PK 解析に基づく基本構造モデルの開発
(3) 臨床的に有用と思われる共変量の評価（表 3 2）
(4) 共変量と個体間変動の分散共分散行列の臨床的関連性のさらなる評価によるモデルの改良
(5) モデルの評価と最終化

3.2.2.3.3.3 モデルの診断

モデル構築中に、実測値を記述する各モデルの性能を評価するため、いくつかの標準的診断プロットを用いた（Karlsson 2007）。これらの診断プロットは以下のとおりである。

- 実測値（DV）vs 個別予測値（IPRED）及び母集団予測値（PRED）
- 条件付き重み付け残差（CWRES）／個別重み付け残差（CIWRES）及びそれらの絶対値 vs PRED/IPRED
- CWRES vs 時間／直近の投与からの時間
- 試験などの要因で層別化した上述のプロット
- 個別及び母集団推定値と重ね合わせた個別実測値 vs 時間プロット
- 個体間変動 η の推定値のヒストグラム（正規性の検討）
- 個別 η 推定値のペアワイズプロト
- 試験などの要因で層別化した η の箱ひげ図
- CWRES と CIWRES のヒストグラム（正規性の検討）

個別ポストホックパラメータ推定値に関する診断プロットの有用性は、η-シュリンケージ及び ε-シュリンケージの妥当なレベルに依存する（Nguyen 2017）。一般的には、シュリンケージの推定値が 30%を超える場合には、変量効果又は残差に基づくプロットは慎重に解釈すべきである。

3.2.2.3.3.4 母集団 PK モデルにおける共変量の選択

母集団 PK モデルで検討した共変量を Table 13 に示す。

Table 13: 母集団 PK モデルで検討した共変量

Covariate	Reason for Investigation	Parameter(s)
Age	Standard covariate	CL/F and Vc/F
Body weight at baseline	Standard covariate	CL/F and Vc/F
Sex (male/female)	Standard covariate	CL/F and Vc/F
Race[a]	Standard covariate	CL/F and Vc/F
Baseline creatinine clearance[b]	Standard covariate	CL/F
Baseline estimated glomerular filtration rate[c]	Standard covariate	CL/F
Health status (ATTR-CM patient or healthy)	Clinical interest, prior experience	CL/F, Vc/F, and absorption
Concomitant medication (diuretics)	Clinical interest	CL/F, Vc/F, and absorption

CL/F=apparent central clearance; PK=pharmacokinetic; Vc/F=apparent central volume of distribution
ALXN2060 dose level was modeled as affecting bioavailability, and food was modeled as affecting absorption parameters, in the base structural model.
[a] Race was initially categorized as White, Black, Japanese, Asian (unspecified), and Other. To ensure significant individual race effects would be captured, race was tested as a single five-category covariate, as five binary covariates (White/non-White, etc.), and other categorizations guided by exploratory analysis. The final three categories were White, Japanese, and Other.
[b] CrCL, derived using the Cockcroft and Gault formula [Cockcroft 1976]:

$$CrCL\ (ml/min) = \frac{[140 - age\ (yr)] \cdot [body\ mass\ (kg)]}{72 \cdot serum\ creatinine\ (mg/dL)} \times 0.85\ if\ female$$

[c] eGFR in mL/min, using the MDRD study equation:

$$eGFR\ (ml/min/1.73\ m^2) = \frac{175 \cdot [serum\ creatinine\ (mg/dL)]^{-1.154}}{[age\ (yr)]^{-0.203}} \times 0.742\ if\ female \times 1.212\ if\ black$$

and the DuBois and DuBois approximation for body surface area (BSA):

$$BSA\ (m^2) = 0.007184 \times Weight\ (kg)^{0.425} \times Height\ (cm)^{0.725}$$

Source: ALEX-PMX-ALXN2060-5508, Table 3-2

3.2.2.3.3.5 最終母集団 PK モデルの評価

最終母集団 PK モデルの性能は、標準的な診断プロット（3.2.2.3.3.3）及び predictive check により評価した。最終モデルの頑健性を評価し、モデルパラメーターの信頼区間（CI）を推定するために、元のデータから置換するノンパラメトリックブートストラップ再サンプリングを用いた。最終モデルでの推定値に基づき、患者ごとに 1000 回分の血漿中濃度のシミュレーションデータを生成した。

最終モデルの予測能力を評価するために、予測値で補正した視覚的事後予測性能評価（pcVPC）を実施し（Karlsson 2019、Bergstrand 2011）、最終モデルで得られた血漿中濃度の推定値と実測値を比較した。

3.2.2.3.3.6 最終集団 PK モデルのポストホック曝露推定値

最終モデルから得られた個々のポストホック（経験的ベイズ）PK パラメータ推定値は、その後の有効性と安全性の ER 解析のために、個別の定常状態 AUC、C_{max} 及び最小濃度（C_{min}）を推定するために有意な共変量とともに使用された。

3.2.2.3.4 母集団 PK 解析の結果

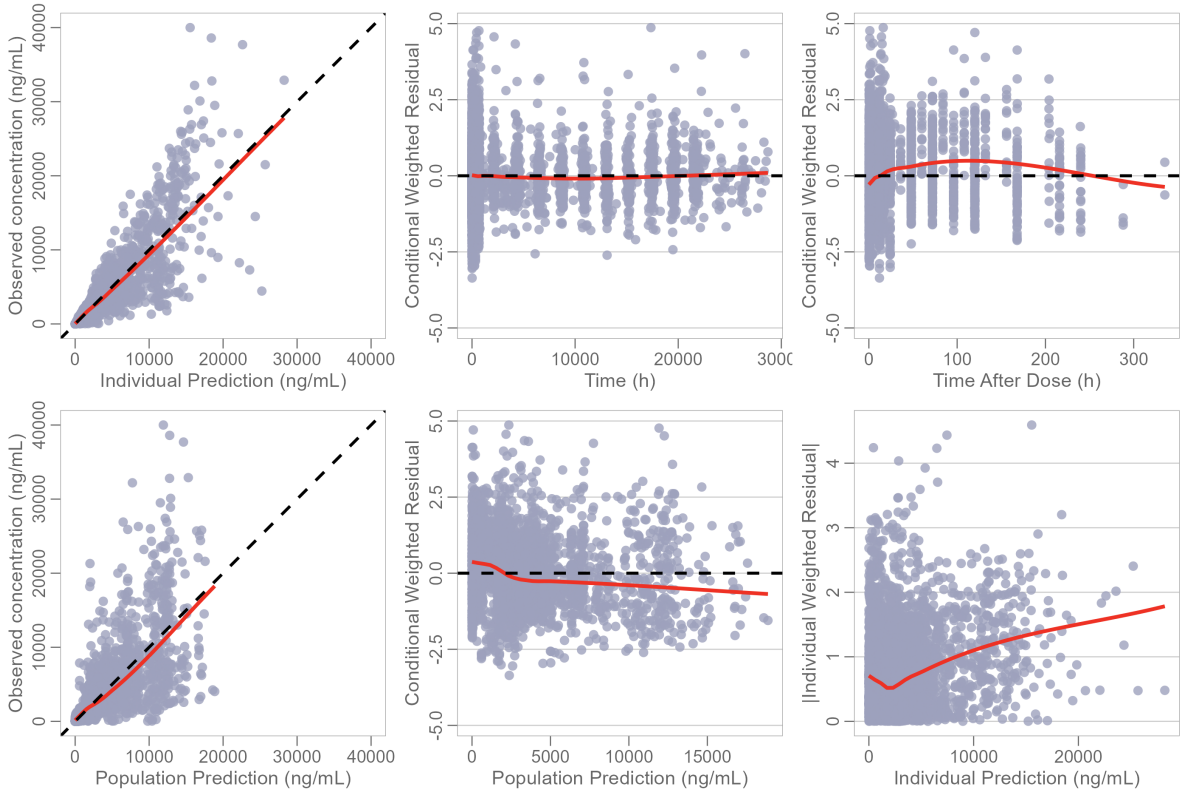
4 つの投与量群（100 mg + 150 mg、300 mg + 400 mg、800 mg、及び 800 mg 超）について個別の相対的 BA（F1）を設定した構築済みの母集団 PK 基本モデルにより、今回更新したデータも適切に記述された。基本モデルは、逐次的な 0 次吸収と 1 次吸収を伴う 2 コンパートメントモデルであった。モデル当てはめには、NONMEM の FOCE INTER 法を用いた。

個体間変動はすべてのパラメータで検討した結果、コンパートメント間クリアランスの個体間変動はモデルから除外された。残差変動は混合誤差モデルによりモデル化された。

CL/F 及び Vc/F は良好な精度で推定された。食事の影響を裏付けるデータが限られていたことから、吸収時間に対する食事の影響はより不確実性をもって推定された（相対標準誤差 50%程度）。基本モデルの η-シュリンケージは、CL/F では低く、個別の定常状態 AUC を正確に予測可能であったが、Ka では高く、個別の吸収過程に対する PK 予測の信頼性が不足している可能性が示唆された。

SCM による共変量探索の結果、CL/F 及び Vc/F には健康状態（患者又は健康成人）、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（白人、日本人又はその他）の影響をそれぞれ考慮したモデルが最終母集団 PK モデルとして選択された。最終モデルの個体間変動に対してはオメガの分散-共分散構造が確認され、解析の正常終了、共分散ステップの成功及び GoF の不偏性についても確認された（Figure 11）。最終母集団 PK モデルでの母集団パラメータの推定値を Table 14 に示した。基本モデルと比較して、個体間変動は CL/F で 19.4%から 12.5%に、Vc/F で 56.8%から 26.3%に減少した。

Figure 11: 最終母集団 PK モデルの Goodness-of-Fit プロット



Dots are individual data points and solid red lines are smoothed LOESS lines. In the two plots on the left, dashed lines are lines of identity.
CWRES=conditional weighted residuals; DV=dependent variable (usually observation); IPRED=individual predictions; LOESS=locally weighted scatterplot smoothing; PRED=population predictions
Source: ALEX-PMX-ALXN2060-5508, Figure 5-6

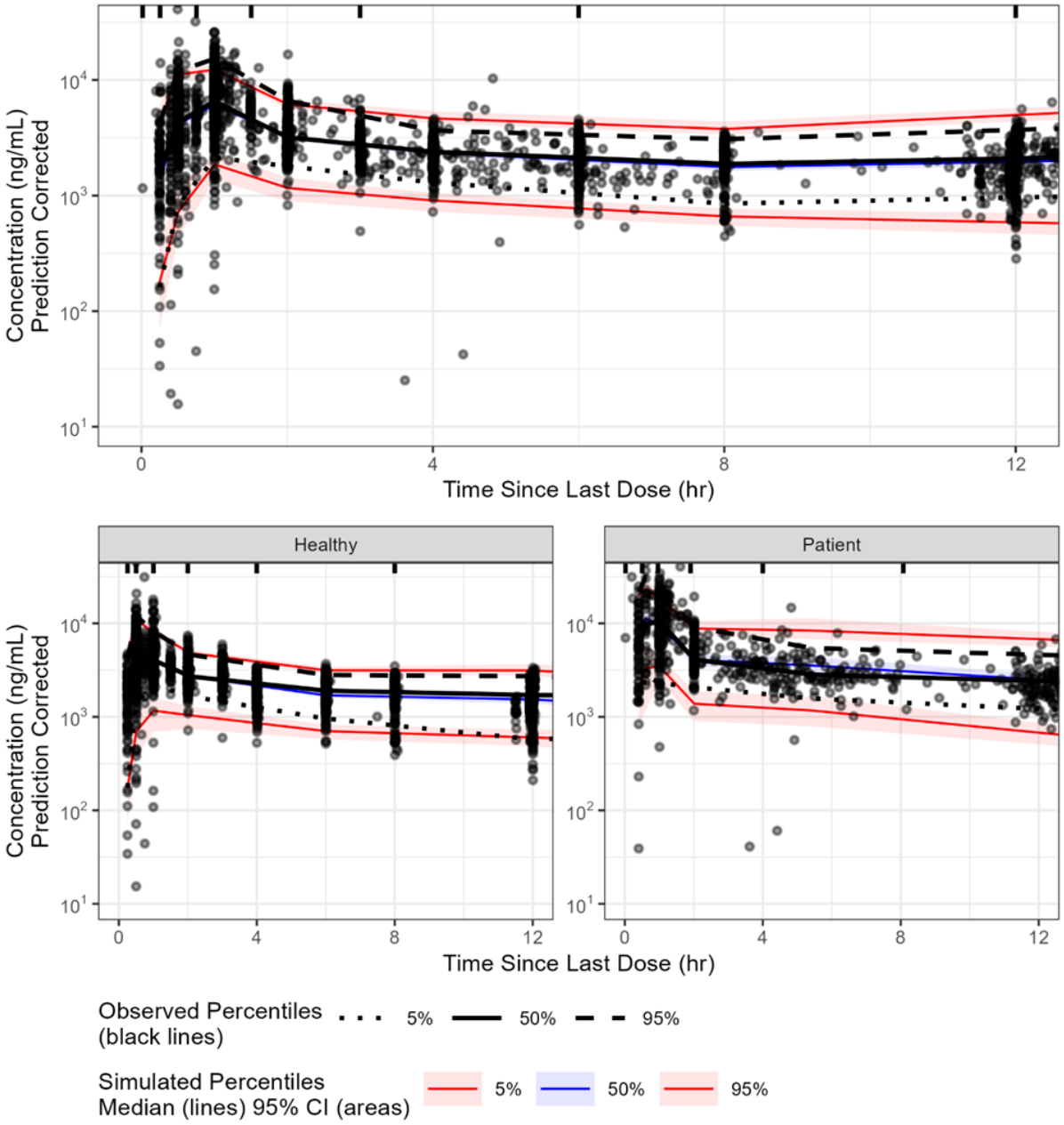
Table 14: 最終母集団 PK モデルでの母集団パラメータの推定値

Parameter	Description	Estimate	%RSE	95% CI[1]	Shrinkage (%)
CL/F (L/h)	Apparent clearance	2.60	1.65	2.53, 3.06	
Vc/F (L)	Apparent central volume	5.52	4.17	4.79, 7.86	
Q/F(L/h)	Apparent intercompartmental clearance	5.76	0.565	5.13, 7.11	
Vp/F (L)	Apparent peripheral volume	31.7	6.16	30.4, 36.8	
Ka (1/h)	First-order absorption rate	11.2	1.01	8.11, 14.03	
D1 (h)	Zero-order absorption duration	0.565	2.22	0.507, 0.615	
F1: 100, 150 mg	F1: 100;150 mg	0.490	4.88	0.454, 0.586	
F1: 300, 400 mg	F1: 300;400 mg	0.213	3.13	0.203, 0.251	
F1: 800 mg	F1: 800 mg	0.164	2.93	0.158, 0.192	
F1: >800 mg	F1: >800 mg	0.102	0.609	0.086, 0.129	
Food_Ka	Food effect on absorption	-0.943	3.13	-0.968, -0.816	
Food_D1	Food effect on absorption duration	0.877	49.8	0.415, 1.88	
Healthy_CL/F	Healthy subject effect on CL/F	-0.414	2.30	-0.491, -0.336	
Healthy_Vc/F	Healthy subject effect on Vc/F	1.45	4.62	0.864, 2.02	
BCRCL_CL/F	Baseline creatinine clearance effect on CL/F	0.256	20.8	0.171, 0.366	
Race_Jap_CL/F	Japanese race effect on CL/F	-0.110	51.2	-0.198, -0.0210	
Race_Other_CL/F	Other (non-White, non-Japanese) race effect on CL/F	-0.184	24.3	-0.253, -0.112	
Random effects (proportional)					
eta(CL/F)	Inter-individual variance of CL/F	0.125	19.4	0.087, 0.170	4.30
eta(Vc/F)	Inter-individual variance of Vc/F	0.263	14.3	0.194, 0.337	38.2
eta(Vp/F)	Inter-individual variance of Vp/F	0.149	26.2	0.0850, 0.240	35.5
eta(Ka)	Inter-individual variance of Ka	3.34	1.49	2.33, 4.34	41.6
Residual error					
additive(HV) (ng/mL)	Additive residual SD for HV	4.22	0 .471	2.01, 6.27	
proportional(HV)	Proportional residual SD for HV	0.304	2.85	0.288, 0.316	
additive(Patient) (ng/mL)	Additive residual SD for patients	71.5	22.7	33.0, 91.5	
proportional(Patient)	Proportional residual SD for patients	0.342	3.79	0.321, 0.365	

[1] CI was calculated using 1000 bootstrap runs.
%RSE=percent relative standard error; CI=confidence interval; CL/F=apparent clearance; eta=interindividual variability; F1=relative bioavailability; Ka=absorption rate constant; SD=standard deviation; Vc/F=apparent central volume of distribution; Vp/F=apparent peripheral volume of distribution
Source: ALEX-PMX-ALXN2060-5508, Table 5-7

最終母集団集団 PK モデルの頑健性を評価するため、予測値で補正した視覚的事後予測性能評価（pcVPC）が実施された（Figure 12）。最終モデルにより全体的にアコラミジスの実測値の中央値、5 及び 95 パーセンタイルを良好な精度で予測できたが、C_{max} 以降の時点では個体間変動をわずかに過大予測する傾向がみられた。

Figure 12: 最終母集団 PK モデルでの pcVPC

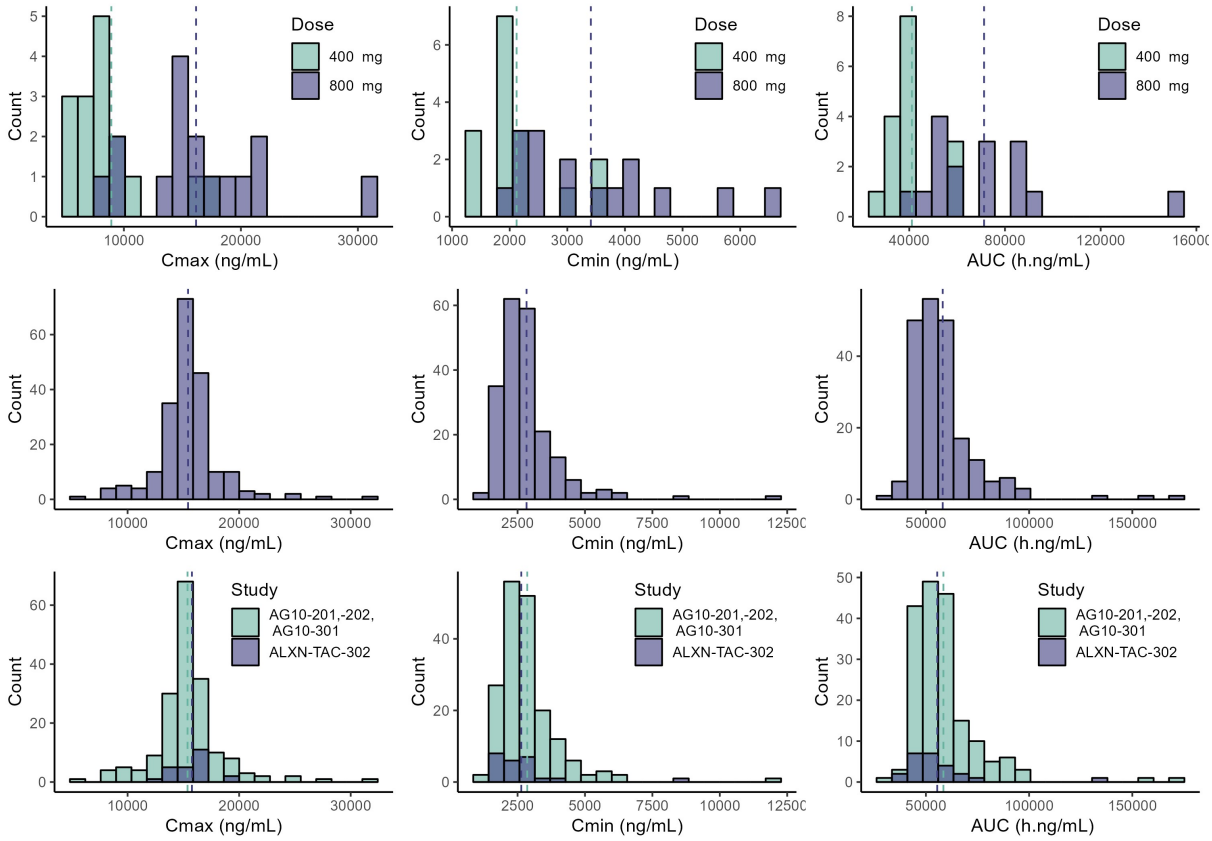


Gray dots are observed data points; the black solid line is the observed median; black dashed lines are observed 5th and 95th percentiles. The blue line with shaded area is the 95% confidence interval of the simulated median, and the red lines with shaded areas are the 95% confidence intervals of the simulated 5th and 95th percentiles.
VPC=visual predictive check
Source: ALEX-PMX-ALXN2060-5508, Figure 5-8

少なくとも 1 時点の実測値が得られた 209 名の被験者（800 mg 投与のみ：193 名、400 mg 投与のみ：1 名、400 mg と 800 mg の両方を投与：15 名）について、構築した最終モデルから得られた PK パラメータの個別ポストホック推定値に基づき、定常状態の曝露量指標（C_{max}、C_{min} 及び AUC）を推定した。AG10-201 試験の ATTR-CM 患者集団（パネル A）、AG10-201、AG10-202、AG10-301 及び ALXN2060-TAC-302 試験の 800 mg BID 投与群の患者集団（パネル B）、並びに ALXN2060-TAC-302 試験 vs それ以外の試験の 800 mg BID 投与群の患者集団（パネル C）について、定常状態の曝露量推定値の比較結果を Figure 13 に示した。また、これら曝露量推定値の試

験及び投与量別の記述統計量を Table 15 に示した。

Figure 13: ポストホック推定による定常状態のアコラミジス曝露量比較



Study AG10-201 (top row), all patients on 800 mg BID in Studies AG10-201, AG10-202, AG10-301, and ALXN2060-TAC-302 (middle row), and comparison of ALXN2060-TAC-302 with other studies at the 800 mg dose (bottom row).
The dashed vertical line indicates mean value for the respective group.
AUC=area under concentration-time curve; C_{max}=maximum concentration; C_{min}=minimum concentration
Source: ALEX-PMX-ALXN2060-5508, Figure 5-9

Table 15: ポストホック推定による定常状態のアコラミジス曝露量の記述統計量

	AG10-201	AG10-201 & -202	AG10-301	ALXN2060-TAC-302	AG10-201, -202, -301, ALXN2060-TAC-302
Post Hoc Estimates	400 mg (N=16)	800 mg (N=47)	800 mg (N=136)	800 mg (N=24)	800 mg (N=201)
C_{min} (ng/mL)	1980 (32.2)	2750 (36.5)	2610 (41.7)	2320 (54.2)	2600 (41.8)
C_{max} (ng/mL)	8170 (39.4)	14700 (30.5)	15100 (14.3)	15900 (10.5)	15200 (18.7)
AUC (h.ng/mL)	38500 (23.1)	57200 (31.6)	54200 (27.1)	51400 (33.8)	55000 (29.1)

CV% = coefficient of variation * 100% = standard deviation / mean * 100%; N=number of subjects
Source: ALEX-PMX-ALXN2060-5508, Table 8-3

3.2.2.3.5 結論

- 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た。
- アコラミジス塩酸塩の BA は用量とともに減少し、曝露量は用量比を下回って増加した。また、食事の摂取は、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、CL/F 及び 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（白人、日本人又はその他）がそれぞれ最終母集団 PK モデルに含まれた。定常状態における典型的な白人、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。
- 患者の年齢、性別、体重、腎機能及び利尿薬の使用は、定常状態の血漿中アコラミジス濃度に影響を及ぼさなかった。
- CL/F 推定値は、健康成人では患者と比較して 41.41%低く、日本人及びその他の民族（黒人含む）では白人と比較してそれぞれ 11.0%及び 18.4%低かった。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。
- 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。

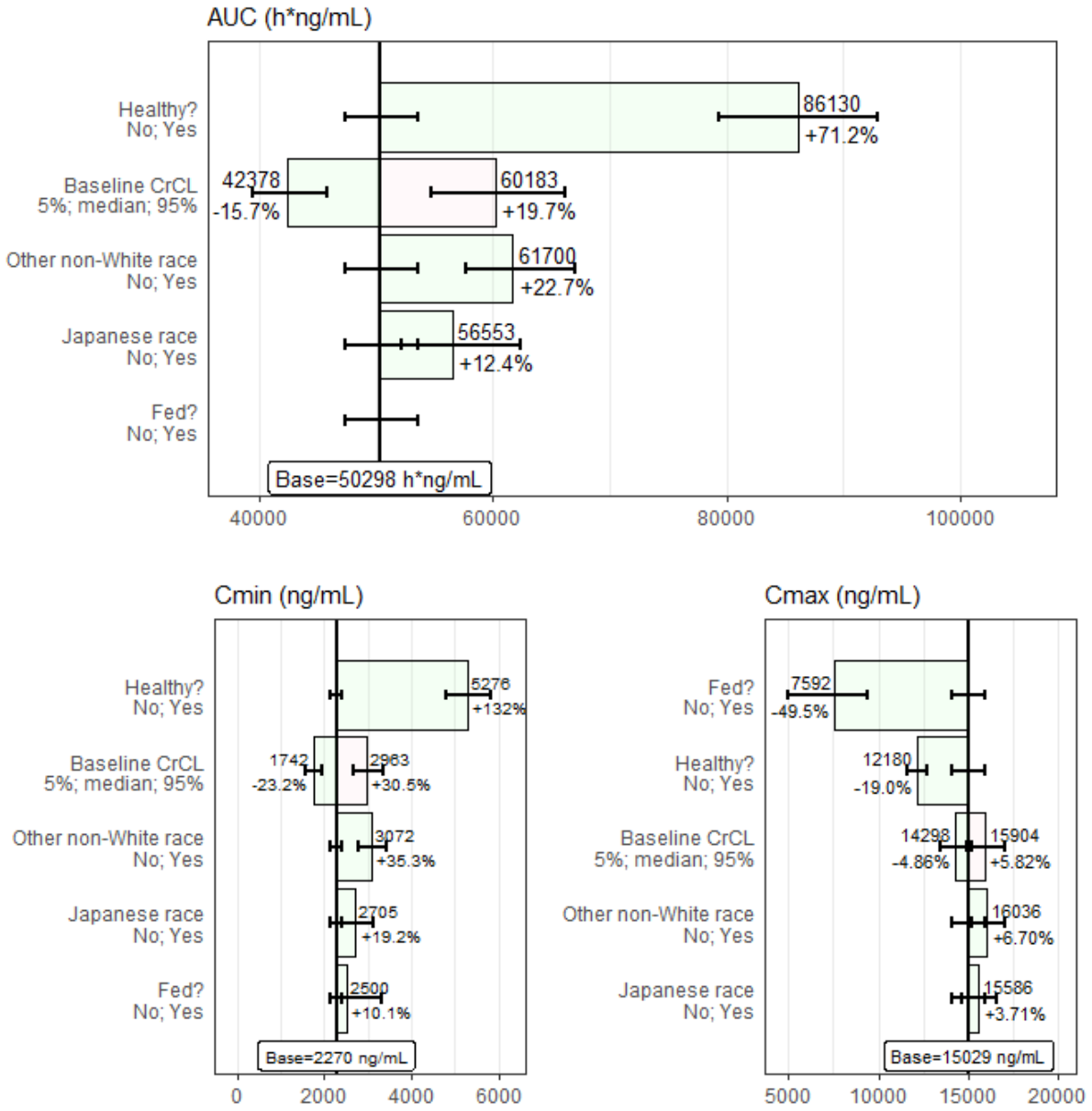
3.2.3 内因性要因

アコラミジスの PK に及ぼす内因性要因を評価した健康成人対象の第 1 相試験の結果を以下の項で示した。母集団 PK 解析では、健康成人及び ATTR-CM 患者において、人口統計学的特性、健康状態（患者又は健康成人）、民族（白人、日本人又はその他）、ベースラインのクレアチニンクリアランス及び併用薬（利尿薬）の使用を共変量として、アコラミジスの PK に及ぼす影響を評価した。

3.2.3.1 共変量の薬物動態感度分析

アコラミジス塩酸塩 800 mg BID の定常状態における曝露量に対する選択された共変量の感度分析を Figure 14 に示す。参照集団は、空腹時又は摂食状態が不明でアコラミジス塩酸塩が投与された白人の ATTR-CM 患者（ベースラインのクレアチニンクリアランスの中央値が 75.1 mL/min）とした。健康状態（健康成人）は、AUC 及び C_{min} に最も大きな影響を及ぼし、いずれも増加させた。C_{max} は食事により減少したが、AUC には影響しなかった。クレアチニンクリアランスが低い集団では CL/F が低下するため AUC が増加するが、他の曝露量指標も含めて大きな影響はみられなかった。日本人及びその他の民族では、曝露量指標をわずかに増加させたが、非白人被験者の例数が比較的少ないため民族の影響に対する信頼性は限定的である。

Figure 14： 定常状態の AUC、C_{min} 及び C_{max} に対する共変量の影響



Each covariate is varied one-at-a-time from the reference case to a low case if any (red-shaded bar, for CrCL only here) and high case (green-shaded bar) to show the impact on the exposure measure, also shown as a percentage change. Black error bars indicate 90% confidence intervals for model parameter (theta) estimates based on the estimated standard error covariance matrix.
AUC=area under concentration-time curve; C_{max}=maximum concentration; C_{min}=minimum concentration; CrCL=creatinine
Source: ALEX-PMX-ALXN2060-5508, Figure 5-10

3.2.3.2 民族の影響

$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-inf}}$ 及び C_{max} を日本人健康成人及び外国人健康成人で比較した。用量及び体重で補正した AUC 及び C_{max} の幾何平均比（日本人／外国人）は、それぞれ 0.85～0.97 及び 0.85～1.00 の範囲であった。全体として、アコラミジスの PK プロファイルには、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（2.3.1 項）。

母集団 PK 解析には、白人（229 名［69.4%］）、黒人/アフリカ系アメリカ人（43 名［13.0%］）、日本人（33 名［10.0%］）、その他／複数／不明（17 名［5.2%］）及び民族情報欠損（3 名

［0.9%］）が含まれた。日本人及びその他の民族は白人と比較して、定常状態の AUC がそれぞれ 12.4%及び 22.5%高かったが、臨床上問題ないと考えられる（3.2.2.3 項）。

3.2.3.3 性別の影響

母集団 PK 解析には、男性 269 名（81.5%）及び女性 61 名（18.5%）が含まれた。アコラミジスの PK に対し、臨床上問題となる性別の影響は認められなかった（3.2.2.3 項）。

3.2.3.4 年齢の影響

母集団 PK 解析には、ベースラインの年齢の中央値（範囲）が 70.1（18.0～89.3）歳の被験者が含まれた。アコラミジスの PK に対し、臨床的上問題となる年齢の影響は認められなかった（3.2.2.3 項）。

3.2.3.5 体重の影響

母集団 PK 解析には、ベースラインの体重の中央値（範囲）が 77.5（43.9～133）kg の被験者が含まれた。アコラミジスの PK に対し、臨床的上問題となる体重の影響は認められなかった（3.2.2.3 項）。

3.2.3.6 腎機能障害の影響

[^{14}C]-アコラミジス塩酸塩 800 mg（約 450 μCi）を単回経口投与したとき、投与放射能の 68.0%、34.4%及び 102.4%がそれぞれ尿中、糞便中及び両排泄物中から回収された。尿中排泄されたアコラミジスの平均累積排泄率は低く、投与量の 7.9%であった（2.2.4 項）。したがって、腎排泄はアコラミジスの排泄に寄与するマイナーな経路である。アコラミジス-AG として尿中排泄された平均累積排泄率は投与量の 30.8%（アコラミジス換算）であった（2.2.4 項）。アコラミジス-AG は全体の薬理活性に臨床的に意味のある寄与はない（3.1.3 項）。

母集団 PK 解析には、ベースラインのクレアチニンクリアランスの中央値（範囲）が 75.1（25.9～190） mL/min、eGFR が 74.6（25.4～157） mL/min/1.73m^2 の被験者が含まれた。アコラミジスの PK に対し、臨床的上問題となる腎機能の影響は認められなかった（3.2.2.3 項）。

腎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が、総合的なエビデンスに基づくと、正常腎機能と比較して、重度の腎機能障害により薬理活性が高くなることはないと考えられる。

3.2.3.7 肝機能障害の影響

肝機能障害に関しては、心不全と慢性かつ進行性の肝障害の組み合わせは、予後が非常に悪いと予想される合併症である（Xanthopoulos-2019、Yazdanyar-2021）。ATTR-CM に関連した文献で、ATTR-CM による心不全と肝障害の合併症が触れられることはほとんどないが、これは有病率が非常に低いためであり、予後が非常に悪いことを反映していると考えられる。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。

3.2.4 外因性要因

3.2.4.1 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（M2.7.1）。

3.2.4.2 薬物相互作用

3.2.4.2.1 アコラミジスが他の薬剤に影響を及ぼす可能性

3.2.4.2.1.1 ヒト薬物代謝酵素との相互作用

アコラミジスはいずれの 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 IC_{50} は 150 μM 超、CYP3A4/5 に対する IC_{50} は 1100 μM 超であった。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、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 DDI を引き起こす可能性は低いと考えられる（M2.6.4）。

アコラミジスはヒト肝ミクロソーム及び組換え UGT1A9 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（M2.6.4）。

3.2.4.2.1.2 ヒト薬物トランスポーターとの相互作用

ヒト OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE2-K、BSEP、乳癌耐性蛋白質（BCRP）及び 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、OAT1、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。

$I_{max,u}/IC_{50}$ 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（2.4.1 項）。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 LSM 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（Table 9）。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（Table 10）。

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。

3.2.4.2.2　　他の薬剤がアコラミジスに影響を及ぼす可能性

3.2.4.2.2.1　　ヒト薬物代謝酵素との相互作用

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 のヒトにおいて、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（M2.6.4）。

3.2.4.2.2.2　　ヒト薬物トランスポーターとの相互作用

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（K_m 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（M2.6.4）。

3.3 薬物動態／薬力学的作用

アコラミジスの開発プログラムの開始当初、FPE 法によって測定された TTR 安定化の用語は「TTR 標的占有率／関与率」であり、この用語は非臨床試験報告書、第 1 相及び第 2 相試験の CSR で使用されていた。しかし、これは後に「TTR 安定化」に修正された。そのため、以前の報告書で使用された数値の一部は、「FPE 法によって測定された TTR 標的占有率／関与率」に言及している。

3.3.1 薬物動態及び薬力学的作用を評価する試験

3.3.1.1 健康成人被験者における薬物動態／薬力学的作用

3.3.1.1.1 AG10-001 試験

AG10-001 試験では、FPE 法及び WB 法による PD 測定により、アコラミジス塩酸塩の単回経口投与及び反復経口投与後の ex vivo 評価において、TTR の完全（90%以上）かつ持続的な安定化が示された。血清 TTR 値の測定には適格な ELISA が使用され、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被験者（MAD 試験）及びプラセボを投与された全被験者のデータを統合して評価した。アコラミジス塩酸塩を投与された被験者では、血清 TTR 値がベースラインから 60%近く上昇した（Fox et al, 2020）。

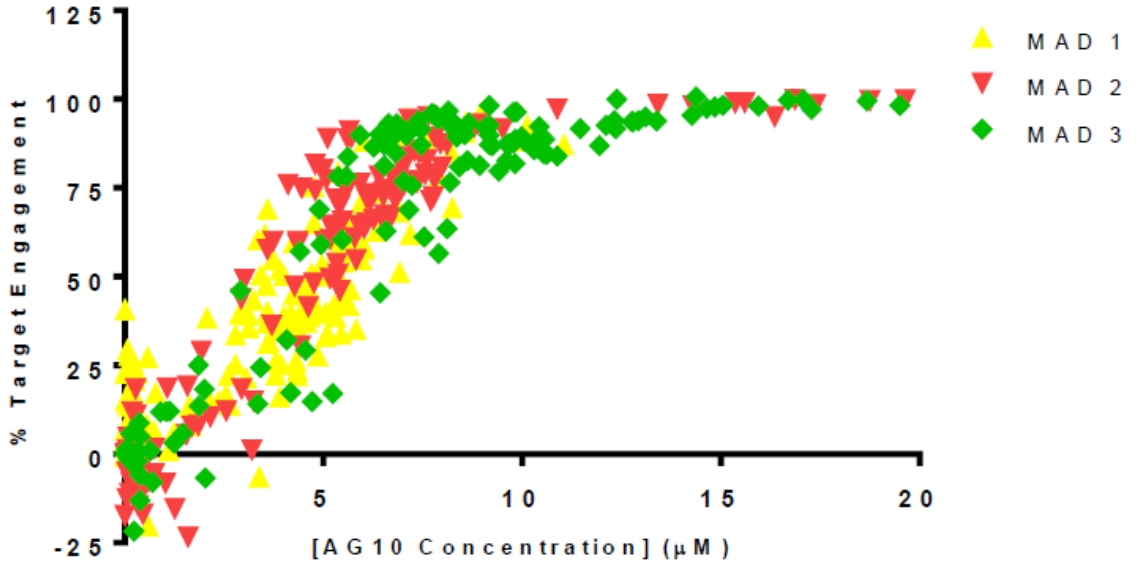
詳細は PD 報告書 CLIN-000954 の 4.1.1 項に記載されている。

SAD 及び MAD 試験の PK 及び PD データを統合して評価した結果、アコラミジス塩酸塩を投与した被験者の血清 TTR 値（FPE 法により測定）は、アコラミジス塩酸塩の用量及び濃度に依存した変化を示した（Figure 15）。TTR 四量体の完全な安定化（90%以上）は、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トラフ濃度（目標治療濃度）である 2340 ng/mL（約 8 μM）以上で認められた。

アコラミジス塩酸塩を 800 mg BID で反復投与したときの Day 12 のトラフ濃度における TTR 安定化率の平均値は 90%であった（PD 報告書 CLIN-000954、Figure 9）。

Figure 15： AG10-001 試験：MAD 試験における FPE 法による TTR 安定化と血漿中アコラミジス濃度の相関

MAD 試験

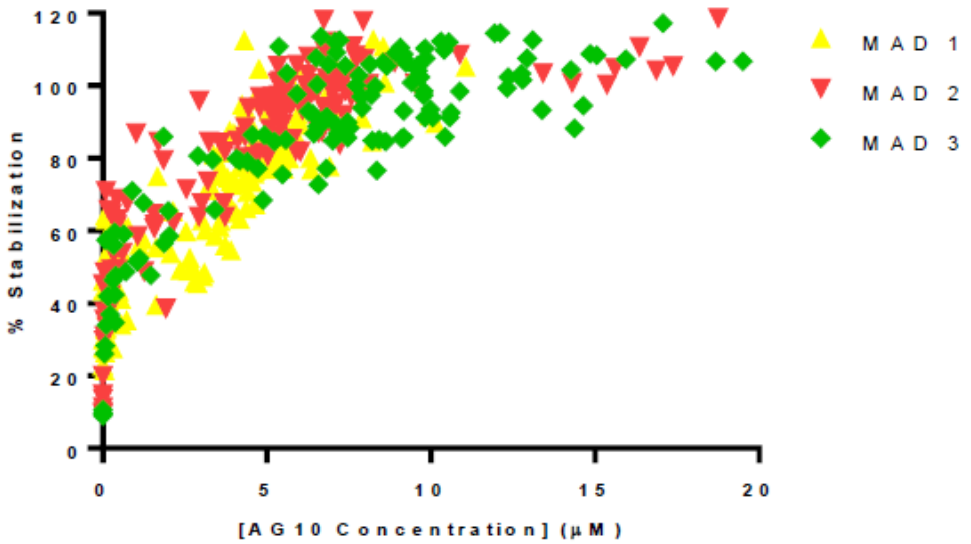


Cohort	MAD 1	MAD 2	MAD 3
Dose of acoramidis HCl	100 mg q12h	300 mg q12h	800 mg q12h

Abbreviations: AG10 = acoramidis; CSR = clinical study report; FPE = fluorescent probe exclusion; HCl = hydrochloride; MAD = multiple ascending dose; q12h = every 12 hours; TTR = transthyretin.
Data points for placebo participant and active participant samples with > 20 μM acoramidis and <-25% target engagement are not shown.
At the beginning of the acoramidis development program, the terminology for TTR stabilization measured by FPE was 'TTR target occupancy/engagement', and this terminology was used in the nonclinical reports and Phase 1 and Phase 2 CSRs. However, this was later amended to 'TTR stabilization'. Therefore, some of the figures used herein from the earlier reports refer to 'TTR occupancy/engagement as measured by FPE'.
Source: AG10-001 CSR, Appendix 16.2.5.29

AG10-001 試験では、SAD 及び MAD 試験のすべての用量で、C_{max} における TTR の安定化（WB 法により測定）が確認された（Figure 16）。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の定常状態での TTR 安定化が WB 法による測定でも確認された（PD 報告書 CLIN-000954、Figure 11）。

Figure 16： AG10-001 試験：MAD 試験における WB 法による TTR 安定化と血漿中アコラミジス濃度の相関



Cohort	MAD 1	MAD 2	MAD 3
Dose of acoramidis HCl	100 mg q12h	300 mg q12h	800 mg q12h

Abbreviations: AG10 =acoramidis; CSR = clinical study report; HCl = hydrochloride; MAD = multiple ascending dose; q12h = every 12 hours; TTR = transthyretin; WB = Western blot.
Placebo participants and active participant samples with > 20 µM acoramidis and > 120% stabilization are not shown.
Source: AG10-001 CSR, Appendix 16.2.5.29

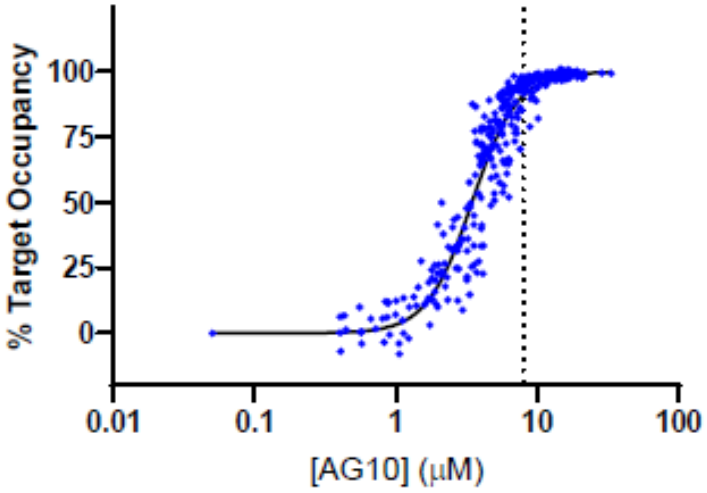
3.3.1.1.2 AG10-003 試験

AG10-003 試験において、PK 及び PD データを統合して評価した結果、血漿中アコラミジス濃度に依存した TTR の安定化（FPE 法で測定）が示された。目標治療濃度（2340 ng/mL［約 8 μM］）以上で、TTR 四量体の完全な安定化（90%以上）が認められた（Figure 17）。

同様に、WB 法で測定した TTR に関しても、目標治療濃度（2340 ng/mL［約 8 μM］）以上で、四量体 TTR の完全な安定化（90%以上）が認められた（PD 報告書 CLIN-000954、Figure 14）。

詳細は PD 報告書 CLIN-000954 の 4.1.2 項に記載されている。

Figure 17： AG10-003 試験：TTR 安定化（FPE 法による標的占有率）に対するアコラミジスの用量反応性



Abbreviations: AG10 = acoramidis; CSR = clinical study report; FPE = fluorescent probe exclusion; TTR = transthyretin.
Predose samples are not shown. The dashed line corresponds to acoramidis concentration of 2340 ng/mL (approximately 8 μM).
At the beginning of the acoramidis development program, the terminology for TTR stabilization measured by FPE was 'TTR target occupancy/engagement', and this terminology was used in the nonclinical reports and Phase 1 and Phase 2 CSRs. However, this was later amended to 'TTR stabilization'. Therefore, some of the figures from the earlier reports used herein refer to 'TTR occupancy/engagement as measured by FPE'.
Source: AG10-003 CSR, Appendix 16.2.5.9

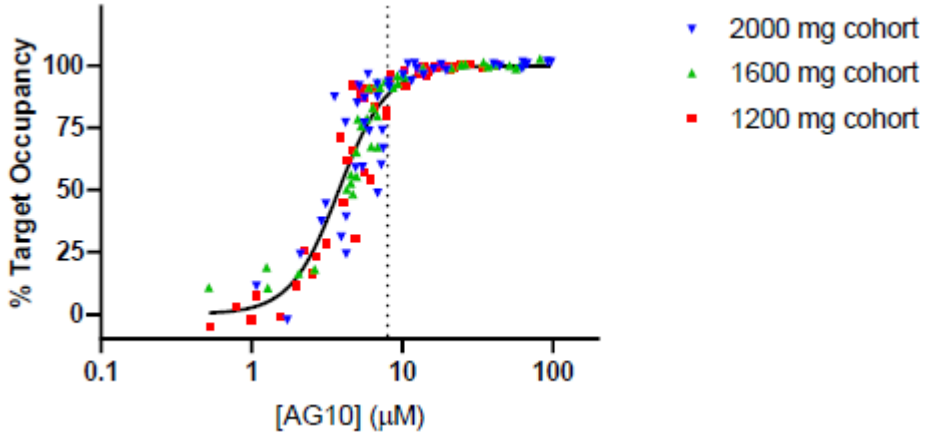
3.3.1.1.3 AG10-005 試験

AG10-005 試験では、すべての単回投与量（アコラミジス塩酸塩 1200、1600 及び 2000 mg）で TTR の安定化（FPE 法により測定）が確認された。FPE 法による TTR 標的占有率と血漿中アコラミジス濃度との PK/PD 関係により、目標治療濃度（2340 ng/mL［約 8 µM］）以上で、TTR の完全な安定化（90%以上）が認められた（Figure 18）。

同様に、WB 法で測定した TTR に関しても、すべての単回投与量で安定化が確認された。目標治療濃度（2340 ng/mL［約 8 µM］）以上で、完全な安定化（90%以上）を示した（PD 報告書 CLIN-000954、Figure 16）。

詳細は PD 報告書 CLIN-000954 の 4.1.3 項に記載されている。

Figure 18: AG10-005 試験：TTR 安定化（FPE 法による標的占有率）と血漿中アコラミジス濃度の相関



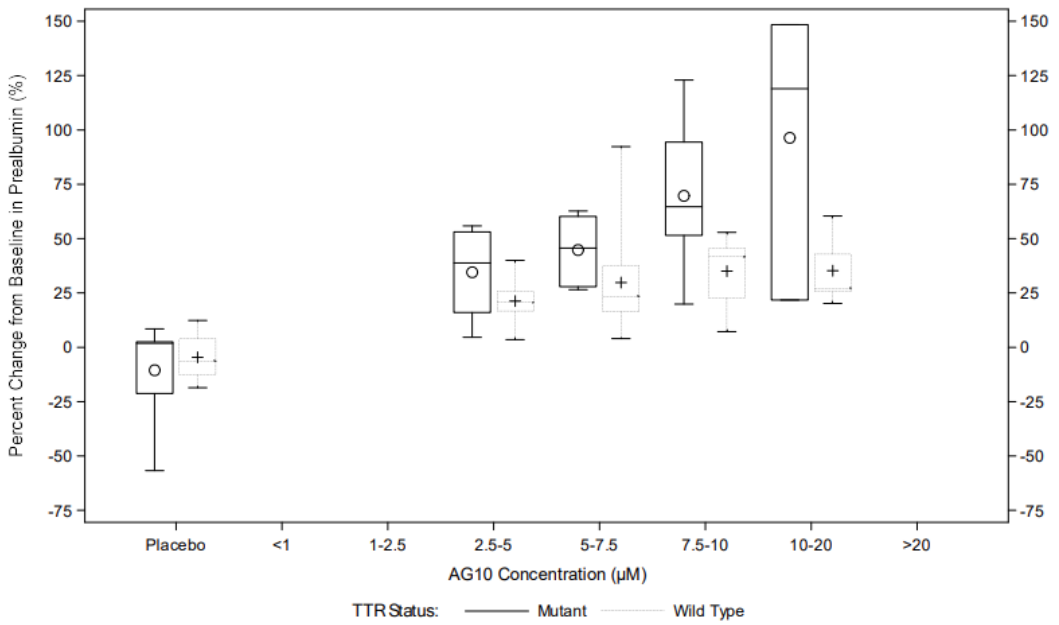
Abbreviations: AG10 = acoramidis; CSR = clinical study report; FPE = fluorescent probe exclusion; TTR = transthyretin.
At the beginning of the acoramidis development program, the terminology for TTR stabilization measured by FPE was 'TTR target occupancy/engagement', and this terminology was used in the nonclinical reports and Phase 1 and Phase 2 CSRs. However, this was later amended to 'TTR stabilization'. Therefore, some of the figures from the earlier reports used herein refer to 'TTR occupancy/engagement as measured by FPE'.
Samples with 0 µM acoramidis are not shown. The dashed line corresponds to an acoramidis concentration of 2340 ng/mL (approximately 8 µM).
Source: AG10-005 CSR, Appendix 16.2.5.9

3.3.1.2 トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者における薬物動態／薬力学的作用

3.3.1.2.1 第 2 相試験

AG10-201 試験では、データが得られたアコラミジス塩酸塩投与群のすべての患者で、Day 14 及び Day 28 に血清 TTR 値がベースラインより上昇した。データが得られたすべての患者において、アコラミジス塩酸塩投与により血清 TTR 値が基準範囲内に回復した（Judge et al., 2019）。TTR 変異別に PK/PD 解析を行った結果、全体的には、アコラミジス塩酸塩の投与を受けた患者では、ATTRv-CM（67 ± 42% ; n＝11）の方が ATTRwt-CM（33 ± 20% ; n＝21）よりも血清 TTR 値のベースラインからの変化率が大きかった。これは、ATTRv-CM の患者では ATTRwt-CM の患者と比較してベースラインの血清 TTR 値が低いことが一因である可能性がある。さらに、800 mg BID 群では、プラセボ群と比較して、ベースラインの血清 TTR 値が基準範囲下限未満であった患者の割合が多かった。血清 TTR 値がベースラインから 50%以上上昇する頻度は、TTR 変異の有無にかかわらず、800 mg BID 群では 400 mg BID 群の 2 倍であった（Table 11）。血漿中アコラミジス濃度と血清 TTR 値のベースラインからの変化率との PK/PD 関係を、TTR 変異別に Figure 19 に示す。

Figure 19： AG10-201 試験：TTR 変異別の血清 TTR 値と血漿中アコラミジス濃度の関係



Abbreviations: AG10 = acoramidis; TTR = transthyretin.
Participant data can be counted more than once in any acoramidis concentration category.
Source: AG10-201 CSR, Figure 14.2.2.9

FPE 法及び WB 法の結果から、アコラミジス塩酸塩の 400 又は 800 mg BID 投与による薬理学的作用機序及び TTR 安定化の程度が確認された。アコラミジス塩酸塩 800 mg BID を投与された患者は、400 mg BID を投与された患者よりも、TTR の完全な安定化（90%以上）を示す可能性が高かった。これは、アコラミジス塩酸塩 800 mg BID 投与により、トラフ濃度が目標治療濃度である 2340 ng/mL（約 8 µM）を上回ることに関連していると考えられる（PD 報告書 CLIN-000954、Table 3）。

詳細は PD 報告書 CLIN-000954 の 4.2.1 項に記載されている。

AG10-201 試験を完了した患者を対象とした非盲検継続投与試験（AG10-202 試験）では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日現在、血清 TTR 値の平均値及び中央値は、すべての患者において Day 14 までに 20 mg/dL を超え、その後の時点でも Month 51 まで維持された。FPE 法による測定では、Month 45 のアコラミジスのトラフ濃度において、完全な（平均値［SD］: 99.25%［11.984%］）TTR の安定化が持続した。野生型 TTR（99.34%［13.375%］）及び変異型 TTR（98.89%［1.881%］）の患者において、完全な TTR の安定化が認められた。この安定化は長期にわたって持続した。WB 法による測定では、Month 45 にアコラミジス投与により高い TTR の安定化が確認され（85.97%［9.757%］）、ベースラインとの差は 55.59%（16.221%）であった。野生型 TTR（87.63%［8.965%］）及び変異型 TTR（78.75%［11.645%］）の患者において、高い TTR の安定化が観察され、長期にわたって持続した。

詳細は PD 報告書 CLIN-000954 の 4.2.2 項に記載されている。

3.3.1.2.2 第 3 相試験

AG10-301 試験（ATTRibute-CM 試験）では、血漿中アコラミジス濃度と FPE 法及び WB 法で測定された TTR 安定化率の PK/PD 関係から、遺伝子型（野生型又は変異型）にかかわらず、Month 30 の定常状態の平均トラフ濃度 2358 ng/mL（約 8 μM）で完全な安定化（90%以上）が認められた（Figure 20）（AG10-301 試験 CSR、Figure 14.2.1.63 及び Figure 14.2.1.67）。

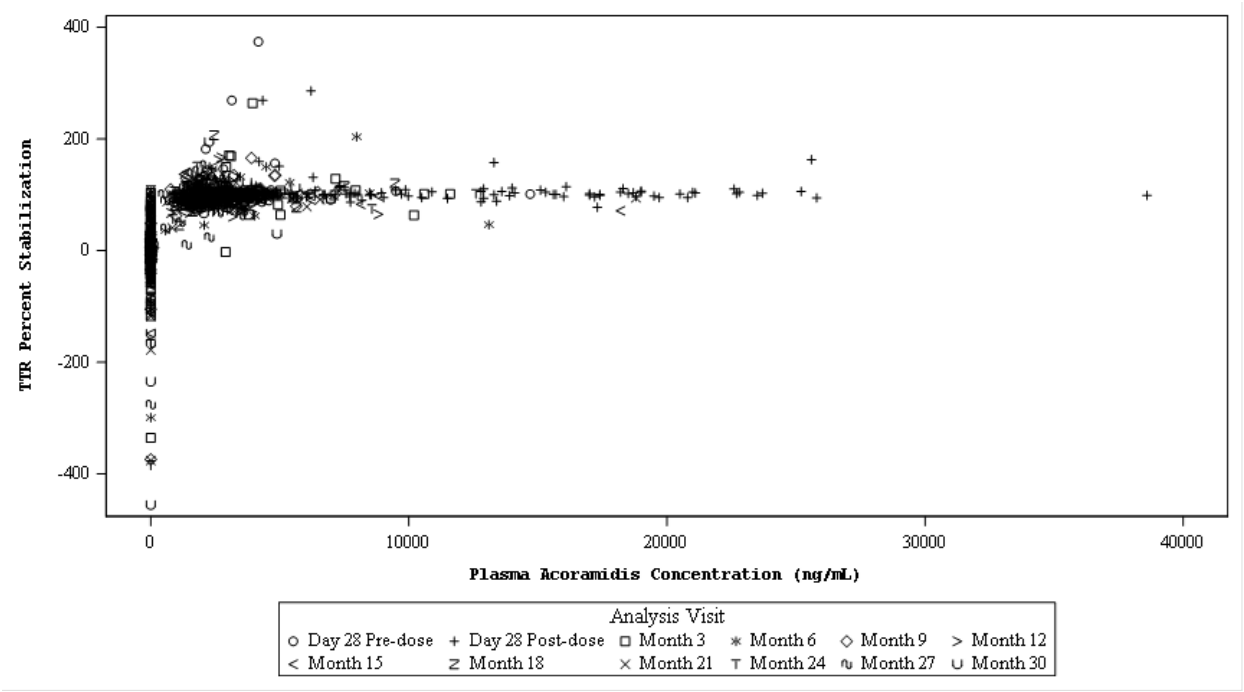
詳細は PD 報告書 CLIN-000954 の 4.3 項に記載されている。

アコラミジス塩酸塩の投与により、血清 TTR 値は Day 28 までに基準範囲に回復し、Month 30 の試験期間を通じて基準範囲内の値が維持された。アコラミジス塩酸塩を投与された患者のうち、血清 TTR 値が基準範囲の下限未満（< 20 mg/dL）であった患者は、ベースライン時で 24.6%、Month 30 の試験終了時点で 2.8%であった。アコラミジス塩酸塩を投与された ATTRv-CM 患者では、血清 TTR 値が基準範囲の下限未満であった被験者は、ベースライン時で 55.3%、Month 30 の試験終了時点で 4.2%であった。アコラミジス塩酸塩を投与された ATTRwt-CM 患者では、血清 TTR 値が基準範囲の下限未満であった被験者は、ベースライン時で 21.5%、Month 30 の試験完了時点で 2.7%であった。

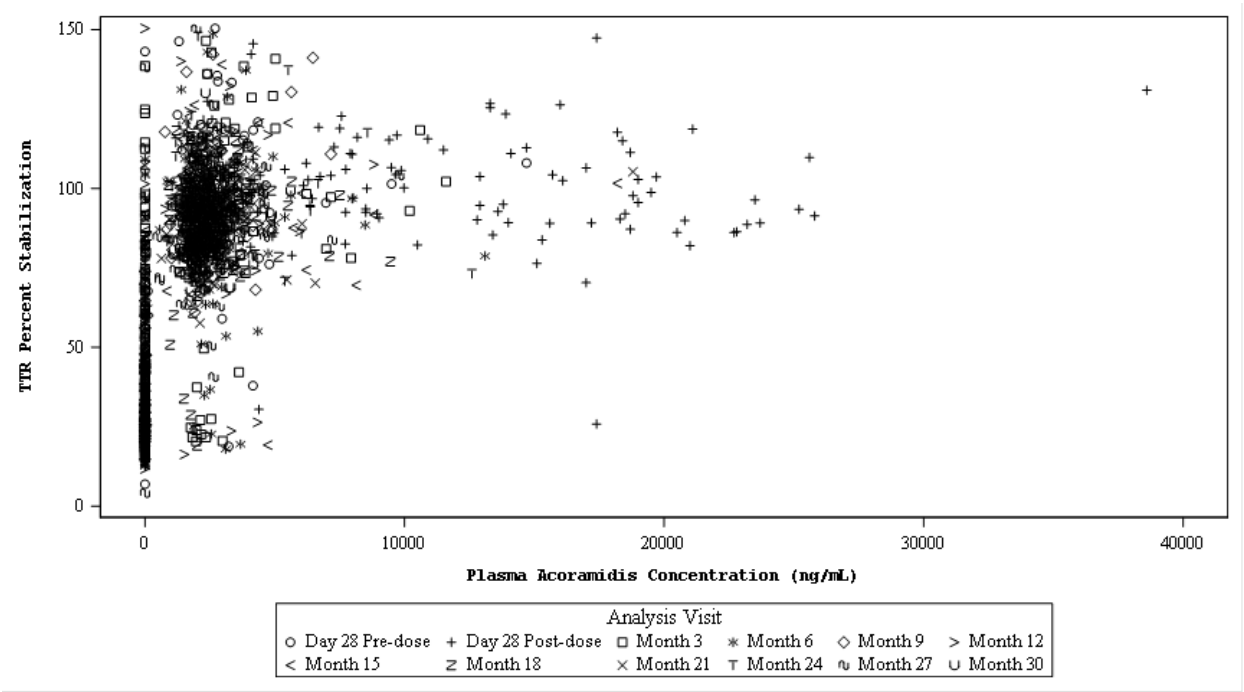
ALXN2060-TAC-302 試験においても、AG10-301 試験と同様、血漿中アコラミジス濃度と FPE 法で測定された TTR 安定化率の PK/PD 関係から、遺伝子型（野生型又は変異型）にかかわらず、Month 30 の定常状態の平均トラフ濃度 2535.2 ng/mL（約 8 μM）で完全な安定化（90%以上）が認められた（Figure 21）

Figure 20： AG10-301 試験：FPE 法及び WB 法による TTR 安定化率と血漿中アコラミジス濃度の散布図（mITT 集団）

FPE 法

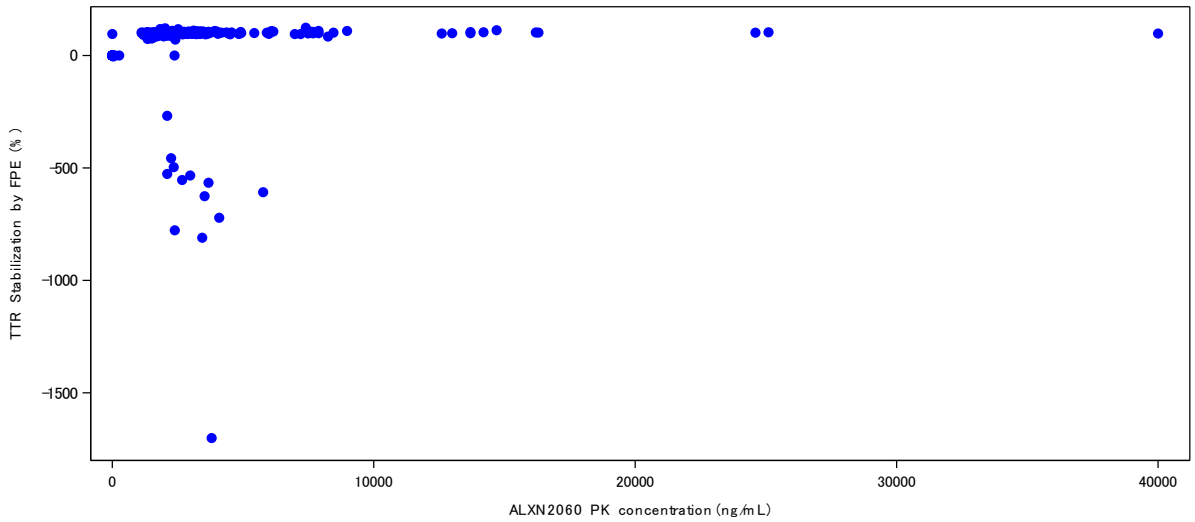


WB 法



Abbreviations: FPE = fluorescence probe exclusion; mITT = modified intent-to-treat; TTR = transthyretin; WB = western blot.
Source: AG10-301 CSR, Figure 14.2.1.62 and Figure 14.2.1.66

Figure 21: ALXN2060-TAC-302 試験：FPE 法による TTR 安定化率と血漿中アコラミジス濃度の散布図（PD Analysis Set）



Abbreviations: FPE = fluorescence probe exclusion; TTR = transthyretin.
Source: ALXN2060-TAC-302 CSR, Figure 14.2.5.3.5.1

3.3.2 曝露 - 反応解析

3.3.2.1 EIDO-PKER-AG10-689 解析

3.3.2.1.1 解析の目的

試験の目的は、症候性ATTR-CM患者における血漿中アコラミジス濃度とTTR安定化（血清中プレアルブミン濃度）との関係を探索的に評価することである。

3.3.2.1.2 解析方法

AG10-201 試験の ATTR-CM 患者のデータを用いて、血漿中アコラミジス濃度と血清中プレアルブミン濃度との関係を視覚的に評価した。

3.3.2.1.3 結果

試験期間を通じて、血清中プレアルブミン濃度は血漿中アコラミジス濃度の増加に伴って増加した。

3.3.2.2 EIDO-PMX-AG10-2264 解析

3.3.2.2.1 解析の目的

試験の目的は、症候性 ATTR-CM 患者におけるアコラミジスの安全性と有効性に関する ER を評価することである。

3.3.2.2.2 解析方法

3.2.2.2 項に示した試験のうち、ER 解析には AG10-201 試験の最終データセット、AG10-202 試験の中間データ（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び AG10-301 試験の最終データセットのデータを用いた。

有効性に関する ER 解析は、AG10-201 試験及び AG10-301 試験の ATTR-CM 患者における、以下に示す評価項目を対象として実施した。ER 解析は、PK が反応を引き起こすと仮定して解析した。

- 階層型複合主要評価項目の構成要素
  - 全死因死亡率（ACM）
  - 心血管疾患による入院率
  - 脳性ナトリウム利尿ペプチドN末端プロホルモン（NT-proBNP）のベースラインからの変化量
  - 6分間歩行試験（6MWT）の距離のベースラインからの変化量
- in vivo での TTR 安定化を評価するための TTR データ（例：血清中濃度のベースラインからの変化率［%CfB］）

安全性に関する ER 解析は、AG10-202 試験及び AG10-301 試験の ATTR-CM 患者における重篤な有害事象を対象として実施した。

3.3.2.2.3 結論

血漿中アコラミジス濃度の上昇は、血清 TTR 値（Day 28 及び Month 30 のベースラインからの変化率）の増加と関連していた。

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。

- ACM のロジスティックモデルでは、死亡確率が 30.6%減少する。
- ACM の CPH モデルでは、死亡の相対リスクが 27.9%減少する。

これらのモデルにより、アコラミジスへの曝露、あるいはアコラミジスへの曝露の結果として、血清 TTR 値が増加することにより、有効的かつ保護的な効果が示されることが示唆された。

$C_{max,ss}$ が 1000 ng/mL 増加するごとに、以下のことが予測された。

- 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 NT-proBNP のベースラインからの変化率は 6.7%減少する。

3.3.2.3 ALEX-PMX-ALXN2060-5508 解析

3.3.2.3.1 解析の目的

試験の目的は、症候性 ATTR-CM 患者（日本人患者含む）におけるアコラミジスの安全性と有効性に関する ER を評価することである。

3.3.2.3.2 解析の方法

3.2.2.3 項に示した試験のうち、ER 解析には AG10-201 試験の最終データセット、AG10-202 試験の中間データ（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、AG10-301 試験及び ALXN2060-TAC-302 試験の最終データセットのデータを用いた。

有効性に関する ER 解析は、AG10-201 試験、AG10-301 試験及び ALXN2060-TAC-302 試験の ATTR-CM 患者における、以下に示す評価項目を対象として実施した。ER 解析は、PK が反応を促進すると仮定して解析した。

- 全死因死亡率（ACM）
- 心血管疾患による入院率
- 脳性ナトリウム利尿ペプチド N 末端プロホルモン（NT-proBNP）のベースラインからの変化量
- 6 分間歩行試験（6MWT）の距離のベースラインからの変化量
- in vivo での TTR 安定化を評価するための TTR データ（例：血清 TTR のベースラインからの変化率［%CfB］）
- FPE 法による TTR 安定化

安全性に関する ER 解析は、AG10-202 試験、AG10-301 試験及び ALXN2060-TAC-302 試験の ATTR-CM 患者における重篤な有害事象を対象として実施した。

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、血漿中アコラミジス濃度推移を予測し、定常状態の曝露量指標（$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$、AUC_{ss}）を算出した。

ER 解析で評価した共変量は、年齢、体重、性別、民族、TTR の状態、ベースライン血清 TTR 値、ベースラインの eGFR、フロセミド（累積投与量）、トルセミド（累積投与量）及び併用薬であった（Table 16）。最終 ER 解析モデルの評価は VPC を用いて行われた。

Table 16: ER 解析で検討した共変量

Covariate (units)	Reason for Investigation	E-R Analysis
Age (years)	Standard covariate	Efficacy and safety
Body weight (kg)	Standard covariate	Efficacy and safety
Sex	Standard covariate	Efficacy and safety
Race[a]	Standard covariate	Efficacy and safety
TTR status	Clinical relevance	Efficacy
Baseline TTR concentration	Clinical relevance	Efficacy and safety
Baseline eGFR	Clinical relevance	Efficacy and safety
Furosemide (cumulative dose)	Clinical relevance	Safety
Torsemide (cumulative dose)	Clinical relevance	Safety
Concomitant medications[b]	Clinical relevance	Safety

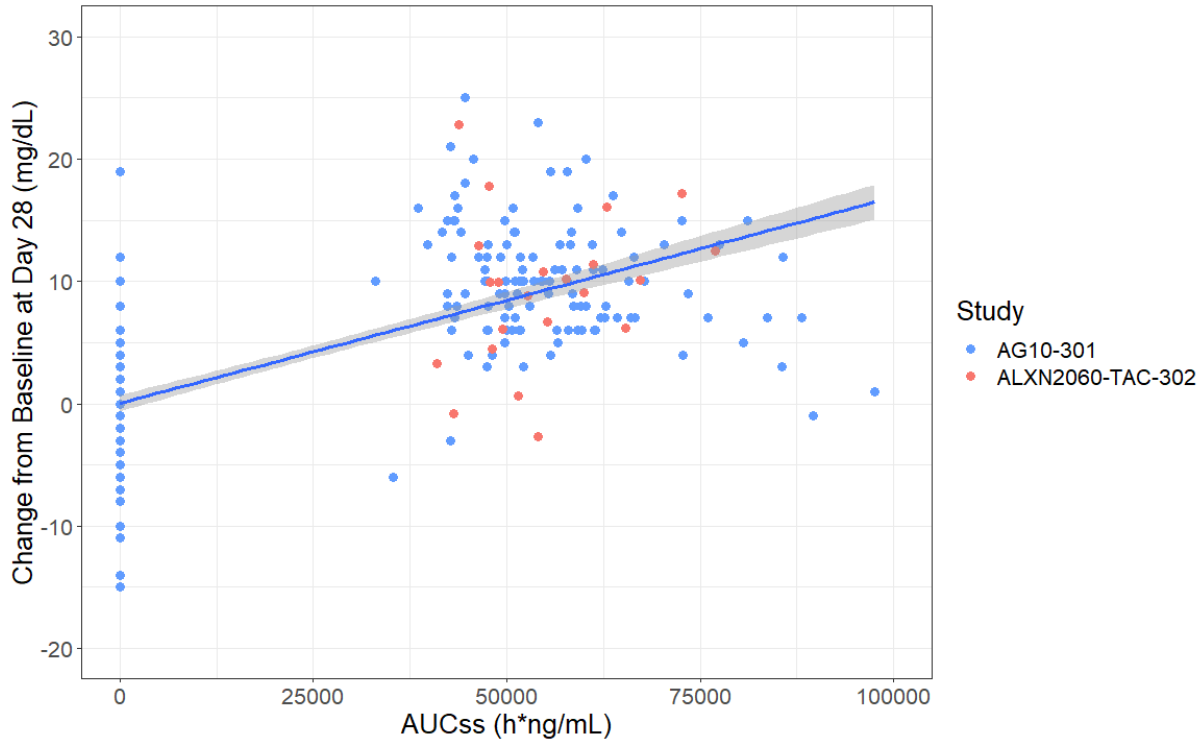
E-R=exposure-response; TTR=transthyretin
[a] Race was tested as binary covariates: White/non-White, Black/non-Black, Japanese/non-Japanese, and Other/non-Other (Other included a small number of Asians, unspecified)
[b] Concomitant medications included binary variables for 1) use of furosemide or torsemide and 2) use of other diuretics excluding furosemide and torsemide.
Source: ALEX-PMX-ALXN2060-5508, Table 3-3

3.3.2.3.3 有効性に関する結果

合計 753 名の ATTR-CM 患者が判定基準を満たし、有効性に関する ER 解析集団に含まれた。被験者の多くは男性（90.3%）で白人（83.0%）であった。年齢は 50～90 歳、ベースラインの体重は 43.8～139 kg であった。

有効性に関する ER 解析のうち、Month 30 の 6MWT のベースラインからの変化量、及び Time-to-event モデルでの全死因死亡率については、アコラミジスの曝露量指標と反応評価項目との間に直接的かつ統計的に有意な関係が認められなかった。血清 TTR 値は、アコラミジスの標的結合及び TTR 安定化に対する PD の有効性の指標であり、アコラミジス塩酸塩の投与により Day 28 までに安定化する。そのため、Month 30 の 6MWT のベースラインからの変化量、及び Time-to-event モデルでの全死因死亡率については、間接的な曝露量指標として Day 28 の血清 TTR 値のベースラインからの変化（TTRD28）を用いて評価した。また、ロジスティックモデルでの全死因死亡率についても、TTRD28 との間に統計的に有意な関係が認められたため、間接的な曝露量指標として TTRD28 を追加して評価した。この代替指標の妥当性は、アコラミジスの曝露量及び TTRD28 との関係に単変量線形モデルを用いて検討した。その結果、すべての曝露量指標（$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$ 及び AUC_{ss}）は TTRD28 と有意な線形関係を示した（$p < 2 \times 10^{-16}$）。AUC_{ss} と TTRD28 との関係を Figure 22 に示す。

Figure 22: AUC_{ss} と Day 28 の血清 TTR 値のベースラインからの変化との関係



Linear model fit for CfB TTR at Day 28 as a function of AUC_{ss}; Blue line represents model fit and shaded regions its 95% CI.
AUC_{ss}=area under the ALXN2060 steady-state concentration-time curve; TTR=transthyretin
Source: ALEX-PMX-ALXN2060-5508, Figure 5-11

3.3.2.3.3.1 Month 30 における血清 TTR 値のベースラインからの変化率

Month 30 における血清 TTR 値のベースラインからの変化率に対する定常状態の曝露量指標（$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$ 及び AUC_{ss}）の効果を単変量線形モデルで検討した結果、$C_{max,ss}$ が最も統計的に有意にモデルに適合した（$p = 2.78 \times 10^{-10}$）。$C_{min,ss}$ 及び AUC_{ss} も、血清 TTR 値のベースラインからの変化率に対して統計的に有意な適合を示したが、$C_{max,ss}$ と比較して p 値が大きかった。血清 TTR 値の変化率の単変量 ER 解析モデルから、アコラミジスへの曝露量の増加は血清 TTR 値のベースラインからの変化率のわずかな増加と相関することが示された。

最終モデルで推定したパラメータ及び共変量の関係性を以下に示す。

$$TTR\ \%CfB\ = 1.69 \times 10^{-3} Cmax_{ss} - 4.20 TTRBL - 1.26 Age\ + 212.48$$

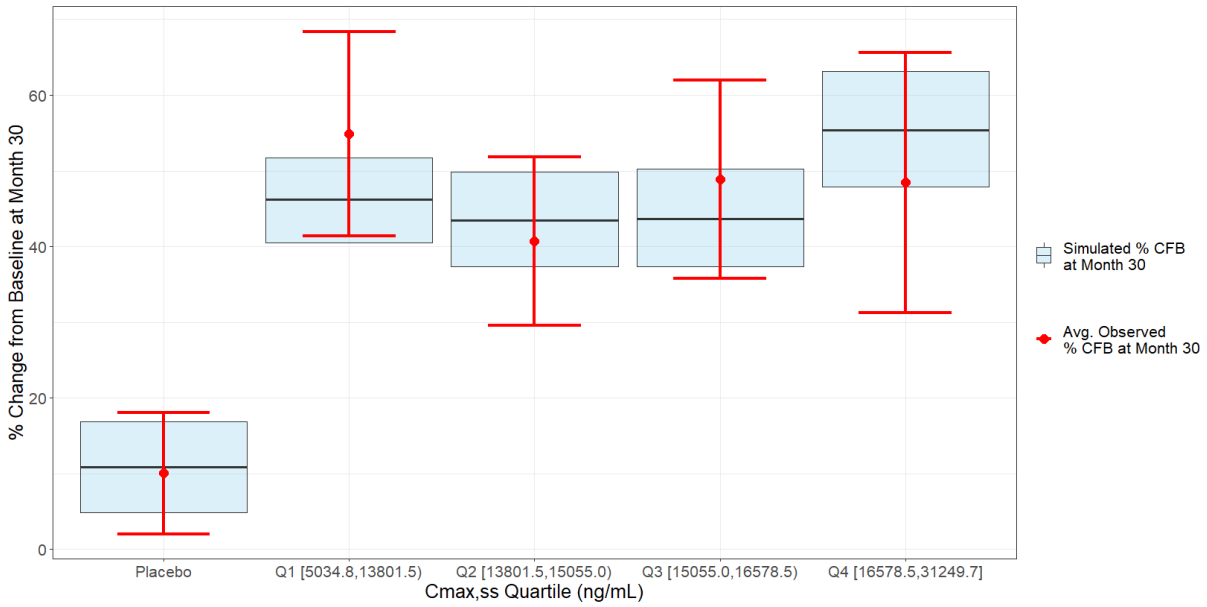
where $TTR\ \%CfB$ = %CfB in serum TTR at Month 30; $Cmax_{ss}$ = steady-state maximum ALXN2060 concentration; $TTRBL$ = serum TTR at baseline; Age = 1 age in years at start of treatment.

最終モデルでは、$C_{max,ss}$ の増加と血清 TTR 値のベースラインからの変化率の増加とに正の相関が維持された。ベースラインの血清 TTR 値が高い場合には、血清 TTR 値のベースラインからの変化率の減少に繋がることが示された。

血清 TTR 値のベースラインからの変化率に関する最終 ER モデルの VPC プロットでも、$C_{max,ss}$ と Month 30 のベースラインに対する血清 TTR 値の増加との間に正の相関が示された（Figure 23）。$C_{max,ss}$ の各四分位数で認められた 95% CI は、予測された血清 TTR 値のベースラインからの変化率の 95%分位数と有意な重なりを示した。実測の血清 TTR 値の平均値は、$C_{max,ss}$ の第 1 四分位数

以外で予測された各 95%分位数に含まれ、実測の血清 TTR 値の 95% CI と予測された 95%分位数には十分な重なりが認められた。

Figure 23： $C_{max,ss}$ に対する Month 30 の TTR のベースラインからの変化率の VPC プロット（最終 ER モデル）



VPC for final %CfB TTR model. Subjects binned by placebo or model-predicted $C_{max,ss}$ quartile. Within bins, average observed %CfB TTR from data are in red with 95% CI bars. For each bin, observed averages are overlaid on mean (black lines) and middle 95% quantiles (blue regions) of %CfB TTR over 1000 simulations of models drawn from fitted parameter uncertainty using final model
Abbreviations: %CfB = percent change from baseline; $C_{max,ss}$=maximum ALXN2060 concentration at steady-state; TTR = transthyretin; VPC = visual predictive check.
Source: ALEX-PMX-ALXN2060-5508, Figure 5-15

3.3.2.3.3.2 心血管疾患による入院イベントの割合／頻度

心血管疾患による入院件数は、ポアソンモデルに基づいて治療 1 日あたりの入院件数という割合として、定常状態の曝露量指標（$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$ 及び AUC_{ss}）に対する単変量線形モデルで検討した結果、$C_{max,ss}$ が最も統計的に有意にモデルに適合した（p = 0.000349）。$C_{min,ss}$ 及び AUC_{ss} も、心血管疾患による入院件数に対して統計的に有意な適合を示したが、$C_{max,ss}$ と比較して p 値が大きかった。アコラミジスへの曝露量の増加は、心血管疾患による入院の想定件数の減少と相関することが示された。

最終モデルで推定したパラメータ及び共変量の関係性を以下に示す。

$$\log CVHOSP = -6.85 + 2.48 \times 10^{-5}\, C_{max,ss} + 1.54\, FUROTOR + 1.18\, DIUR - 0.0263\, Age + \log Days$$

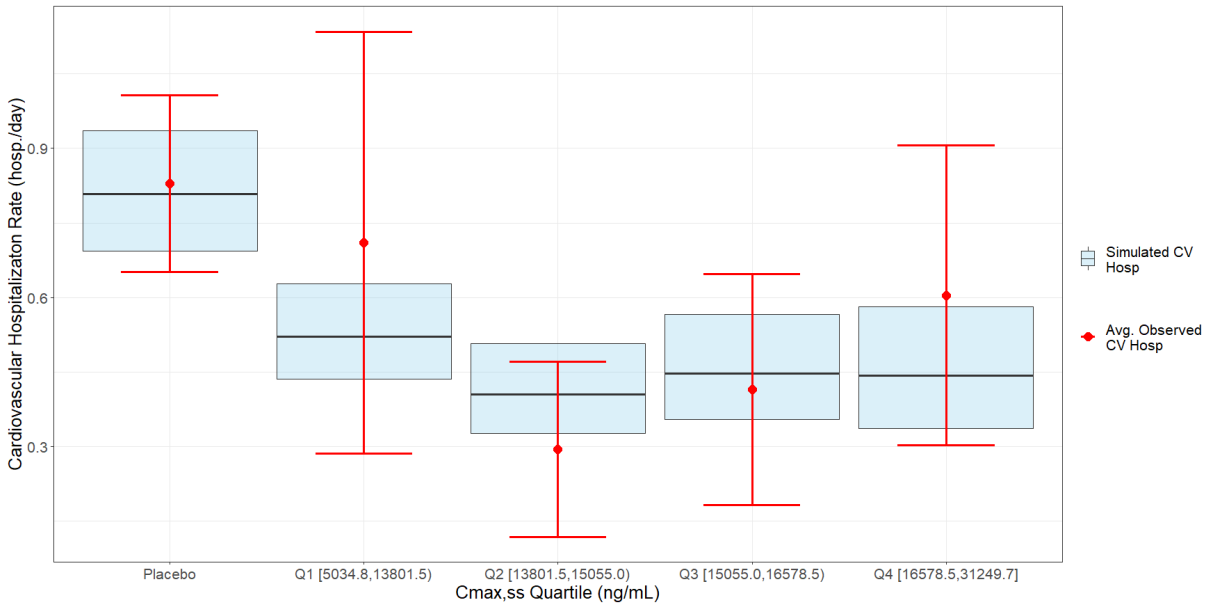
where CVHOSP= number of cardiovascular hospitalizations; $C_{max,ss}$= steady-state maximum ALXN2060 concentration; FUROTOR= binary variable where 1 is a flag for taking furosemide or torsemide as concomitant medication, 0 not taking either; DIUR= binary variable where 1 is a flag for taking diuretics other than furosemide or torsemide, 0 not taking such diuretics; Age= age in years; and Days= treatment duration in days.

最終モデルでは、$C_{max,ss}$ の増加と心血管疾患による入院の想定件数の減少が相関することが示された。利尿薬の併用は心血管疾患による入院イベントの増加と相関し、高齢の被験者は（他の

効果との組み合わせで）心血管疾患による入院の想定件数のわずかな減少と相関することが示された。

心血管疾患による入院率に関する最終 ER モデルの VPC プロットでも、$C_{max,ss}$ の増加が心血管疾患による入院率の減少と相関することが示された（Figure 24）。$C_{max,ss}$ の第 1 四分位数では予測された心血管疾患による入院率を過小評価し、第 2 四分位数では過大評価したにもかかわらず、全体的に本モデルは統計的に有意な適合を維持した。

Figure 24： $C_{max,ss}$ に対する心血管疾患による入院の VPC プロット（最終 ER モデル）



VPC for final Poisson model for CVHOSP. Subjects binned by placebo or $C_{max,ss}$ quartile. Within bins, average observed CVHOSP from data are in red with 95% CI bars. For each bin, observed averages are overlaid on mean (black lines) and middle 95% quantiles (blue regions) of CVHOSP over1000 simulations of models drawn from fitted parameter uncertainty from final model
Abbreviations: $C_{max,ss}$ = steady-state maximum acoramidis concentration; CVHOSP = cardiovascular hospitalizations over treatment; VPC = visual predictive check.
Source: ALEX-PMX-ALXN2060-5508, Figure 5-17

3.3.2.3.3.3 Month 30 における 6 分間歩行試験のベースラインからの変化量

6MWT のベースラインからの変化量に対する定常状態の曝露量指標（$C_{max.ss}$、$C_{min,ss}$ 及び AUC_{ss}）の効果を単変量線形モデルで検討した。モデルの適合をプラセボが投与された被験者及び血漿中アコラミジス濃度が測定された被験者に限定したが、統計的に有意なモデルは得られなかった。そのため、間接的な曝露量指標として Day 28 の血清 TTR 値のベースラインからの変化（TTRD28）を用いて評価した結果、6MWT のベースラインからの変化量に対する TTRD28 は、単変量線形モデルにおいて統計的に有意であった（p = 0.0141）。

最終モデルで推定したパラメータ及び共変量の関係性を以下に示す。

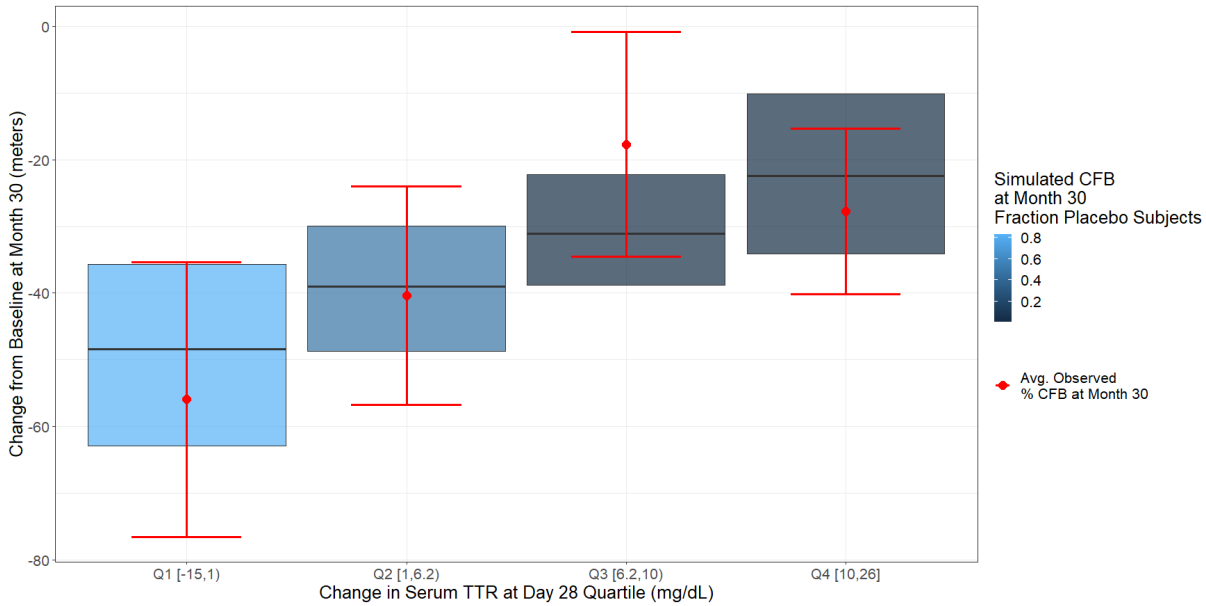
$$CfB\ 6MWT = 1.63 \cdot TTRD28 - 45.21$$

where CfB 6MWT= CfB in the Six-Minute Walk test at Month 30; TTRD28=change in serum TTR at Day 28 in mg/dL; and Age is age at baseline in years.

最終モデルでは、TTRD28 と Month 30 の 6MWT のベースラインからの変化量との間に、わずかな正の相関があることが示された。

Month 30 の 6MWT のベースラインからの変化量に関する最終 ER モデルの VPC プロットでも、同様の関係が示された（Figure 25）。実測の 6MWT のベースラインからの変化量の平均値は、TTRD28 の第 3 四分位数のみ、予測された 95%分位数に収まらなかった。平均値の 95% CI は、すべての TTRD28 の四分位数で有意な重なりを示し、本モデルは、TTRD28 から 6MWT のベースラインからの変化量を十分に捉えていることが示された。

Figure 25： TTRD28 に対する Month 30 の 6 分間歩行試験のベースラインから変化量の VPC プロット（最終 ER モデル）



VPC for final model of CfB in 6MWT at Month 30. Subjects binned by quartiles of change in serum TTR at Day 28 of treatment. Within bins, average observed %CfB in 6MWT from data are in red with 95% CI bars. For each bin, observed averages are overlaid on mean (black lines) and middle 95% quantiles (blue regions) of average %CfB in 6MWT over 1000 simulations of models drawn from fitted parameter uncertainty from final model. Blue regions are shaded by a gradient indicating the fraction of placebo subject in each TTR quartile.
Abbreviations: 6MWT=Six-Minute Walk test; CfB = change from baseline; TTR = transthyretin; VPC = visual predictive check.
Source: ALEX-PMX-ALXN2060-5508, Figure 5-19

3.3.2.3.3.4 Month 30 における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化率

Month 30 の NT-proBNP のベースラインからの変化率に対する定常状態の曝露量指標（$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$、AUC_{ss}）の効果を単変量線形モデルで検討した。モデルへの適合は、血漿中アコラミジス濃度が測定された被験者及びプラセボが投与された被験者に限定して評価した。その結果、すべての曝露量指標が統計的に有意であったが、$C_{max,ss}$ が最も統計的に有意にモデルに適合した（$p = 7.57\times10^{-8}$）。

最終モデルで推定したパラメータ及び共変量の関係性を以下に示す。

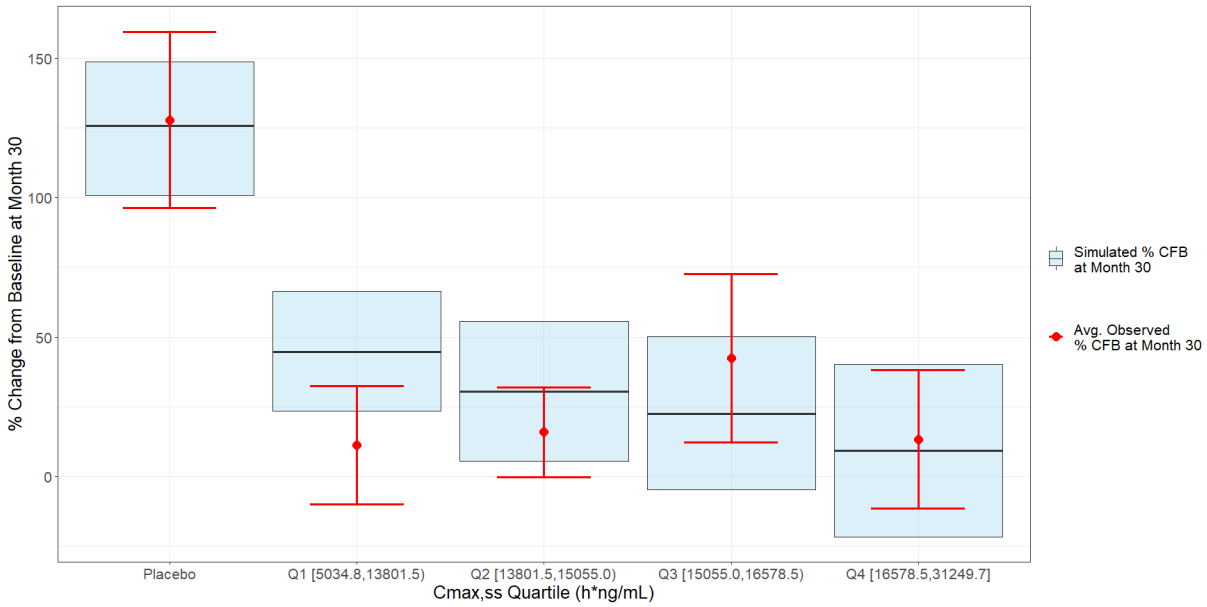
$$\%CfB\ NTBNP\ =\ -6.59\times10^{-3}\ C_{max,ss} + 126.10$$

where %CfB NTBNP= %CfB in NT-proBNP concentration at Month 30; $C_{max,ss}$ = steady-state maximum ALXN2060 concentration in ng/mL

最終モデルでは、$C_{max,ss}$ と Month 30 の NT-proBNP のベースラインからの変化率との間に、負の相関があることが示された。

Month 30 の NT-proBNP のベースラインからの変化率に関する最終 ER モデルの VPC プロットでも、$C_{max,ss}$ の増加と Month 30 の NT-proBNP のベースラインからの変化率の低下は関連していることが示された（Figure 26）。実測の NT-proBNP のベースラインからの変化率の平均値は、$C_{max,ss}$ の第 1 四分位数以外で予測された各 95%分位数に含まれた。実測の変化率の平均値の 95% CI は、すべての $C_{max,ss}$ の四分位数について予測された変化率の 95%四分位数と、十分な重なりを示した。

Figure 26： $C_{max,ss}$ に対する NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化率の VPC プロット（最終 ER モデル）



VPC for final model for %CfB in NT-proBNP at Month 30. Subjects binned by placebo or $C_{max,ss}$ quartile. Within bins, average observed %CfB in NT-proBNP from data are in red with 95% CI bars. For each bin, observed averages are overlaid on mean (black lines) and 95% middle quantiles (blue regions) of %CfB in NT-proBNP over 1000 simulations of models drawn from fitted parameter uncertainty from final model.
Abbreviations: %CfB = percent change from baseline; $C_{max,ss}$ = steady-state maximum acoramidis concentration; NT-proBNP=N-terminal proB-type natriuretic peptide; VPC = visual predictive check.
Source: ALEX-PMX-ALXN2060-5508, Figure 5-22

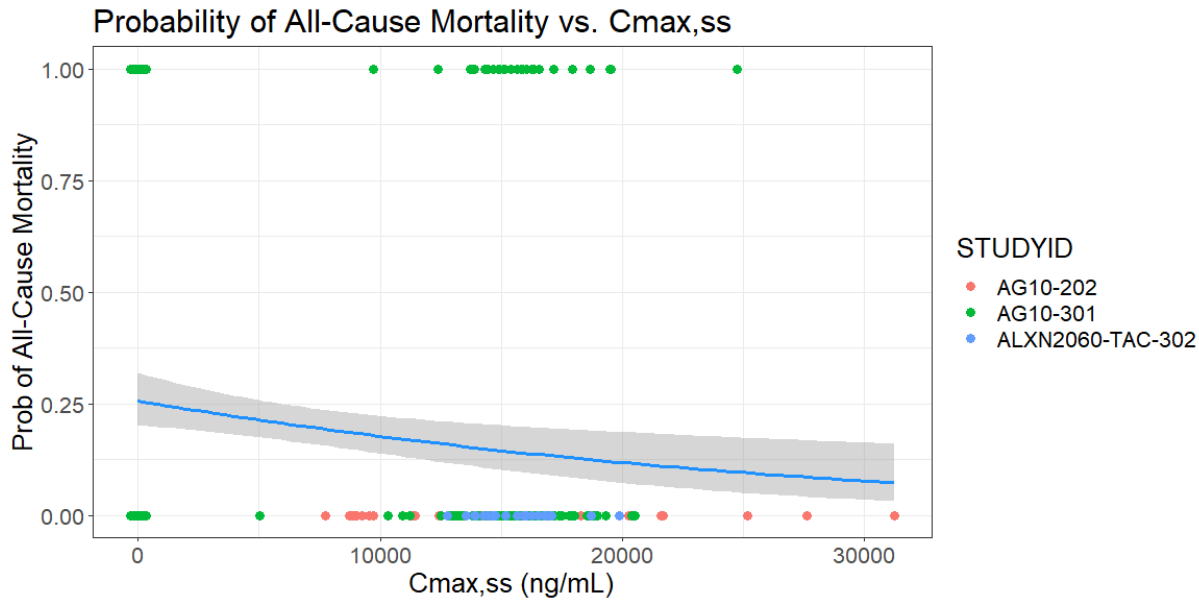
3.3.2.3.3.5 全死因死亡率のロジスティックモデル

全死因死亡率（ACM）に対する定常状態の曝露量指標（$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$ 及び AUC_{ss}）及び TTRD28 の効果を単変量ロジスティックモデルで検討した。ロジスティック回帰は血漿中アコラミジス濃度が測定された被験者及びプラセボが投与された被験者に限定した。その結果、すべての曝露量指標で、その増加により ACM を減少させることが示唆されたが、間接的な曝露量指標である TTRD28 が最も統計的に有意にモデルに適合した（$p = 0.00155$）。次いで、$C_{max,ss}$ が統計的に有意にモデルに適合した（$p = 0.00513$）

(1) $C_{max,ss}$ を用いた全死因死亡率のロジスティックモデル

$C_{max,ss}$ に対する ACM のロジスティック回帰プロットを Figure 27 に示す。

Figure 27: $C_{max,ss}$ に対する ACM のロジスティック回帰プロット



Logistic model of ACM probability vs $C_{max,ss}$; blue line represents model predictions with shaded regions as 95% CI.
Abbreviations: ACM=all-cause mortality; $C_{max,ss}$ = maximum concentration of ALXN2060 at steady-state
Source: ALEX-PMX-ALXN2060-5508, Figure 5-24

最終モデルで推定したパラメータ及び共変量の関係性を以下に示す。

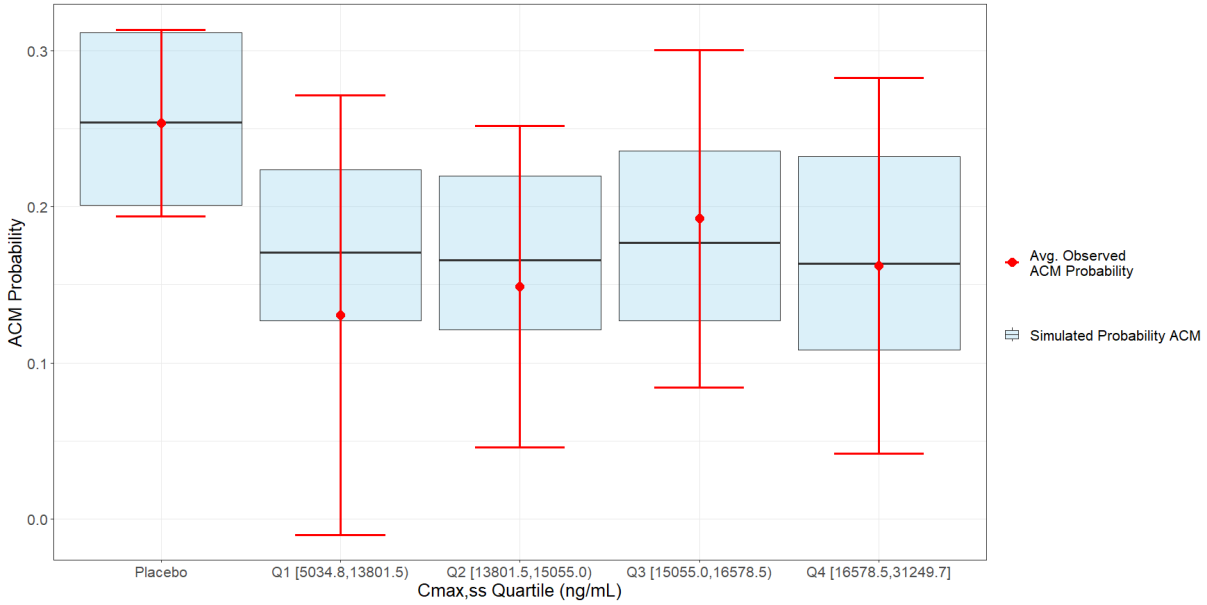
$$logit(P_{ACM}) = -4.35 \times 10^{-5} C_{max,ss} - 0.128\, TTRBL - 0.0381\, EGFRBL + 4.05$$

where P_{ACM} = probability of all-cause mortality; $C_{max,ss}$ = $C_{max,ss}$ in ng/mL; TTRBL= serum TTR at baseline in mg/dL; EGFRBL= eGFR at baseline in mL/min/1.73m^2.

最終モデルでは、ベースラインの血清 TTR 値の中央値を 23 mg/dL、ベースラインの eGFR の中央値を 62 mL/min/1.73m^2 と仮定すると、$C_{max,ss}$ が 11675 ng/mL（第 1 四分位数の平均値）から 18846 ng/mL（第 4 四分位数の平均値）に増加した場合、ACM は 14.8%から 11.3%へと減少することが示された。

ACM の低下に関する最終 ER モデルの VPC プロットでも、$C_{max,ss}$ の増加が ACM の低下と関連することが示された（Figure 28）すべての $C_{max,ss}$ の四分位数で、実測の ACM の平均値は予測された ACM の 95%分位数の範囲内であった。

Figure 28： $C_{max,ss}$ に対する全死因死亡率の VPC プロット（$C_{max,ss}$ の最終 ER モデル）

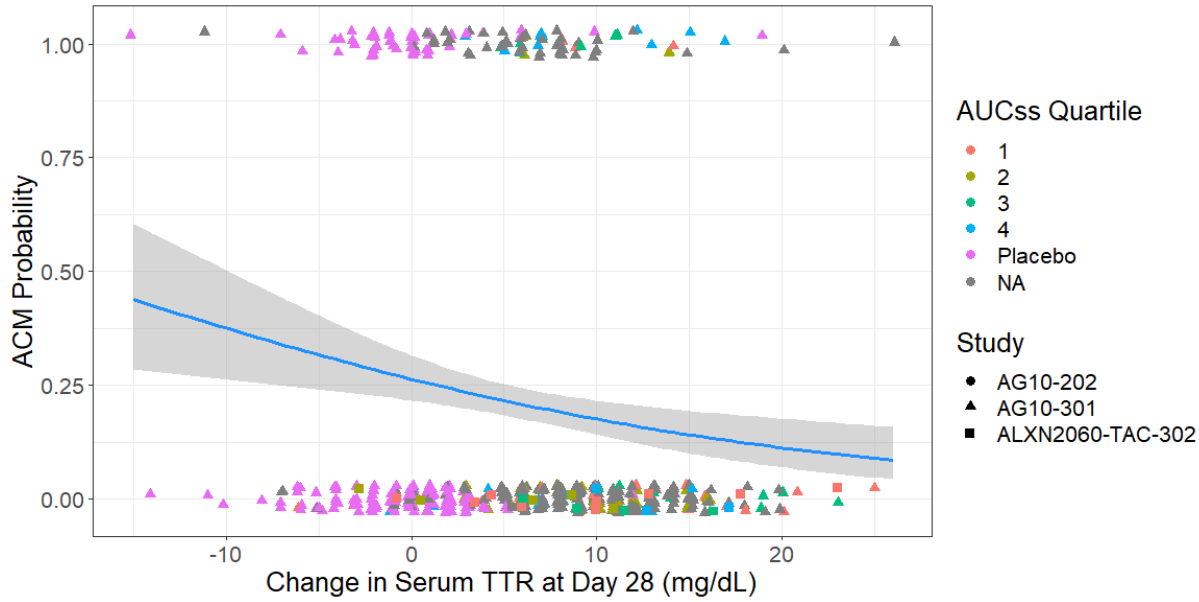


VPC for final logistic model for ACM probability. Subjects binned by quartiles of $C_{max,ss}$. Within bins, average observed probability of ACM from data are in red with 95% CI bars. For each bin, observed averages are overlaid on mean (black lines) and 95% middle quantiles (blue regions) of average probability of ACM over 1000 simulations of models drawn from fitted parameter uncertainty from final model.
Abbreviations: ACM = all-cause mortality; TTR = transthyretin; VPC = visual predictive check.
Source: ALEX-PMX-ALXN2060-5508, Figure 5-25

(2) TTRD28 を用いた全死因死亡率のロジスティックモデル

TTRD28 に対する ACM のロジスティック回帰プロットを Figure 29 に示す。

Figure 29: TTRD28 に対する ACM のロジスティック回帰プロット



Logistic model of ACM probability vs CfB in TTR at Day 28; blue line represents model predictions with shaded regions as 95% CI. Patients are colored by AUC_{ss} quartile (from the population PK model) and placebo arm; NA indicates ALXN2060 patients with no PK observations
Abbreviations: ACM=all-cause mortality; AUC_{ss} = area under the ALXN2060 steady-state concentration-time curve; CfB = change from baseline; TTR = transthyretin

Source: ALEX-PMX-ALXN2060-5508, Figure 5-26

最終モデルで推定したパラメータ及び共変量の関係性を以下に示す。

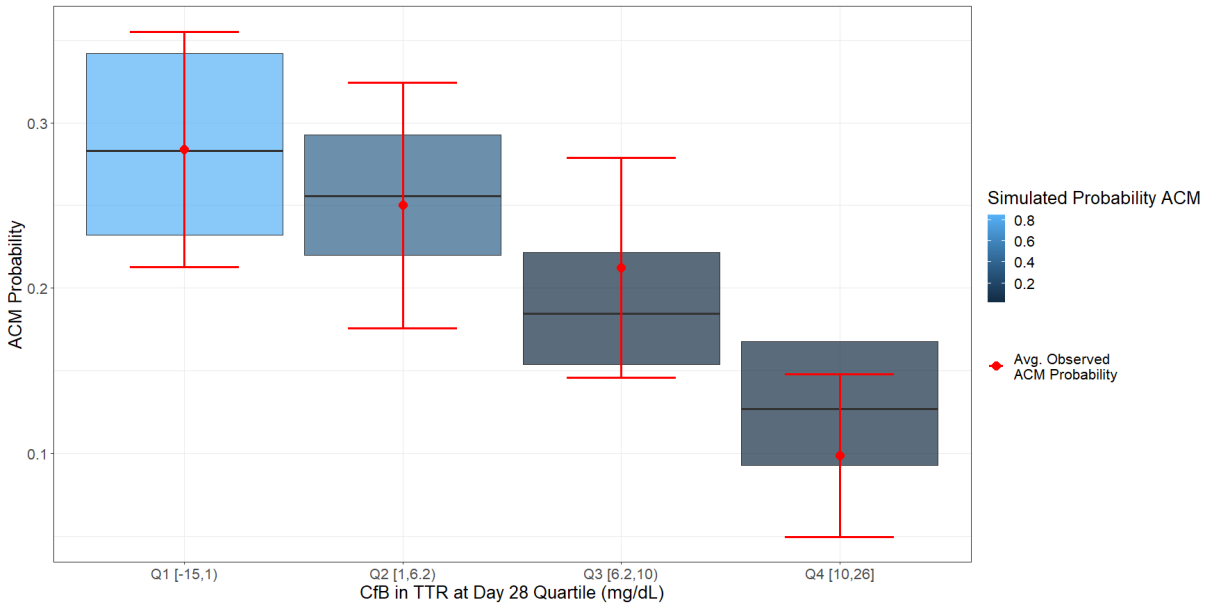
$$logit(P_{ACM}) = -0.0707\ TTRD28 - 0.141\ TTRBL - 0.0142\ EGFRBL + 4.63$$

where P_{ACM} = probability of all-cause mortality; TTRD28 = CfB TTR at Day 28 in mg/dL; TTRBL= serum TTR at baseline in mg/dL; EGFRBL= eGFR at baseline in mL/min/1.73m^2.

最終モデルでは、ベースラインの血清 TTR 値の中央値を 23 mg/dL、ベースラインの eGFR の中央値を 62 mL/min/1.73m^2 と仮定すると、TTRD28 が-1.87 mg/dL（第 1 四分位数の平均値）から 13.96 mg/dL（第 4 四分位数の平均値）に増加した場合、ACM は 26.2%から 10.4%へと減少することが示された。

ACM の低下に関する最終 ER モデルの VPC プロットでも、TTRD28 の増加が ACM の低下と関連することが示された（Figure 30）すべての TTRD28 の四分位数で、実測の ACM の平均値は予測された ACM の 95%分位数の範囲内であった。

Figure 30: TTRD28 に対する全死因死亡率の VPC プロット（TTRD28 の最終 ER モデル）



VPC for final logistic model for ACM probability. Subjects binned by quartiles of CfB in TTR at Day 28. Within bins, average observed probability of ACM from data are in red with 95% CI bars. For each bin, observed averages are overlaid on mean (black lines) and 95% middle quantiles (blue regions) of average probability of ACM over1000 simulations of models drawn from fitted parameter uncertainty from final model.
Abbreviations: ACM=all-cause mortality; CfB = change from baseline; TTR=transthyretin; VPC=visual predictive check
Source: ALEX-PMX-ALXN2060-5508, Figure 5-27

3.3.2.3.3.6 全死因死亡率の事象発生までの時間モデル

生存確率に対する定常状態の曝露量指標（$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$ 及び AUC_{ss}）の効果を Time-to-event モデルで検討した。血漿中アコラミジス濃度が測定された被験者及びプラセボが投与された被験者に限定して評価した単変量 Cox 比例ハザードモデルにおいて、生存確率の予測因子として統計的に有意かどうかを検討した。その結果、$C_{max.ss}$ 及び AUC_{ss} は単変量 Cox 比例ハザードモデルにおいて予測因子として統計的に有意であった（$p = 0.0094$ 及び $p = 0.0462$）。しかし、$C_{max.ss}$ の四分

位数による Kaplan-Meier 曲線の層別化は、ログランク検定で統計的にわずかに有意であったのみであり（p＝0.046）、その後の共変量探索の段階で AUC_{ss} は多変量 Cox 比例ハザードモデルにおいて予測因子としての統計的有意性は認められなくなった（p＝0.0753）。そのため、間接的な曝露量指標として TTRD28 を用いて評価した結果、TTRD28 は単変量 Cox 比例ハザードモデルにおいて生存確率の統計的に有意な予測因子であることが示され（p＝0.00191）、四分位数による Kaplan-Meier 曲線の有意な層別化を示し（p＝0.0031）、共変量解析によっても統計的有意性が維持された。そのため、TTRD28 を予測指標として、更なるモデル構築を行った。

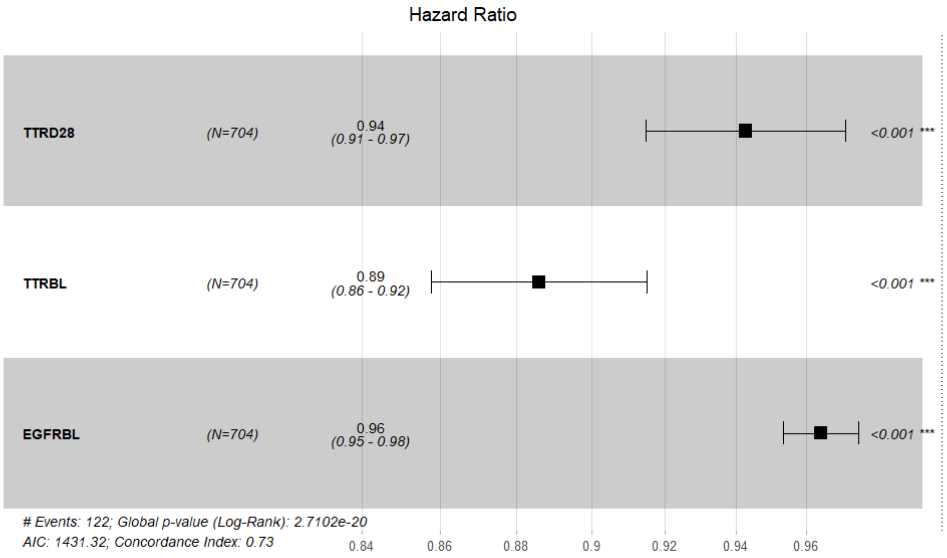
最終モデルで推定したパラメータ及び共変量の関係性を以下に示す。

$$h(t) = h_0(t) \cdot exp(-0.0590\ TTRD28 - 0.121\ TTRBL - 0.0364\ EGFRBL)$$

where *h(t)* is the hazard function; $h_0(t)$ is the baseline hazard function; TTRD28= change in serum TTR at Day 28 in mg/dL; TTRBL= serum TTR at baseline in mg/dL; EGFRBL= eGFR at baseline in mL/min/1.73m^2.

最終モデルでは、TTRD28 及び同定された共変量が生存確率に及ぼす効果をハザード比によって定量的に評価した。その結果、TTRD28、ベースラインの血清 TTR 値及び eGFR ともハザード比は 1 未満であり、それぞれが独立して死亡リスクを低下させ、ベースラインのハザードと比較して生存確率を増加させることが示された（Figure 31）。

Figure 31: **単変量 Cox 比例ハザードモデル（最終モデル）によるハザード比のフォレストプロット**



Hazard ratios are denoted by black squares with 95% CI for TTRD28 and identified covariates: baseline TTR (TTRBL) and eGFR (EGFRBL).
Abbreviations: CPH=Cox proportional hazards; eGFR=estimated glomerular filtration rate; TTR=transthyretin; TTRD28=change in serum TTR at Day 28
Source: ALEX-PMX-ALXN2060-5508, Figure 5-31

3.3.2.3.3.7 結論

ER 解析により、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が示されることが示唆され、$C_{max.ss}$ 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 NT-proBNP のベースラインからの変化率が 6.6%減少する。
- ACM 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 6MWT のベースラインからの変化量が 8.2 m 増加する。
- ACM 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。
- ACM 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。

3.3.2.3.4 安全性に関する結果

計 704 名の ATTR-CM 患者が判定基準を満たし、安全性に関する ER 解析対象集団に含まれた。被験者の多くは男性（90.2%）で白人（83.6%）であった。年齢は 50～90 歳、ベースラインの体重は 43.8～139 kg であった。フロセミドの累積投与量は 28400 mg、トルセミドの累積投与量は 3650 mg（アコラミジス投与と併用）であり、その他の利尿薬としてエタクリン酸、ブメタニド、ヒドロクロロチアジド、メトラゾン、ベンドロフルメチアジド、アセタゾラミド及びブリンゾラミドが投与された。最も多く報告された重篤な有害事象は急性腎障害であったが、解析対象集団の 10%未満であった（21/704 名）。したがって、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。

3.3.3 QTc への曝露量の影響

In vitro で、アコラミジスはヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル（hERG）を阻害しなかった。hERG に対するアコラミジスの影響を、以下の 3 つの試験系で評価した。

1）受容体、酵素及びイオンチャネルの安全性パネルを用いた交差反応性試験で、アコラミジスはカリウムチャネルを阻害しなかった（100 μM で-0.1%の阻害）。

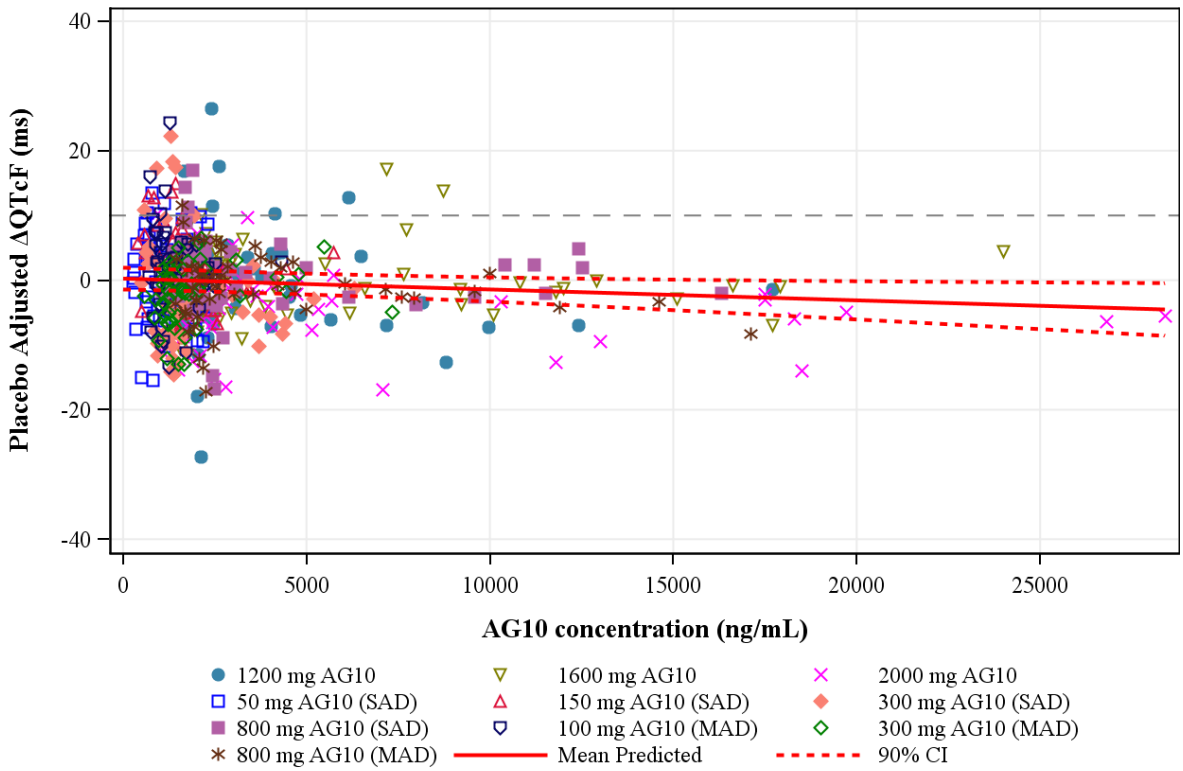
2）hERG パッチクランプ法を用いた非 GLP 試験で、アコラミジスによる電流阻害は最大反応の 50%未満であった（100 μM で 12.9%の阻害、[redacted]0227.TUC）。

3）hERG パッチクランプ法を用いた GLP 試験では、hERG cDNA（[redacted]0111.DPW）を導入した HEK293 細胞を用いて、アコラミジスによる hERG チャネル電流に対する阻害を検討した。その結果、アコラミジス 10 及び 50 μM での hERG 電流阻害は、それぞれ 3.2%及び 2.1%であり、アコラミジスが hERG チャネルに対して影響を及ぼさないことが示された。50 μM を超える濃度での試験は行なわなかったが、50 μM を超える IC_{50} は、AG10-301 試験の PK/PD サブスタディで観察された Day 28 の投与 1 時間後濃度の 95% CI の上限である 12300 ng/mL（臨床で高用量投与したときの曝露の閾値）の遊離濃度に対して、33 倍以上の安全性マージンがあると推定された。生理食塩水（パッチクランプ試験の媒体）中のアコラミジス塩酸塩の溶解速度は、模擬胃液中で測定された速度と比較して 115 倍以上遅いため、in vitro の実験系でより高濃度のアコラミジスを用いて試験する際の課題となる可能性がある。

また、雄イヌテレメトリー試験で、溶媒並びにアコラミジス塩酸塩 50、200 及び 600 mg/kg を経口投与したときの心血管系機能を評価した。その結果、最高用量の 600 mg/kg でも C-QTc 関係への影響は認められず、アコラミジスが心室の再分極に及ぼす影響は示されなかった。雄イヌにアコラミジス塩酸塩 600 mg/kg を投与したときの C_{max} は 232000 ng/mL であり（8355825 Table 4.1）、臨床で高用量投与したときの曝露の閾値（12300 ng/mL）に対して、48.2 倍以上の安全性マージンがあると推定された。

AG10-001 試験及び AG10-005 試験の統合データを用いて C-QTc 解析を実施した（AG10-005 試験心臓安全性報告書）。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（QT_cF 間隔）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（Figure 32）、これは AG10-001 試験（2.6.1 項）及び AG10-005 試験（2.6.2 項）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。

Figure 32： 血漿中アコラミジス濃度と ΔΔQTcF との散布図（AG10-005 試験及び AG10-001 試験を統合した PK/QTc 解析セット）



Abbreviations: Δ = change-from-baseline; AG10 = acoramidis; CI = confidence interval; MAD = multiple ascending dose; PK = pharmacokinetics; SAD = single ascending dose; QTc = QT interval corrected for heart rate; QTcF = QTc by the Fridericia method
Note: Figure shows data from both Study AG10-005 and Study AG10-001, including all SAD and MAD groups in Study AG10-001. The solid red line with dashed red lines denotes the model-predicted mean ΔΔQTcF with 90% CI. The steel filled circles, olive triangles, fuchsia '×'s, blue squares, red triangles, salmon filled diamonds, purple filled squares, dark blue homedowns, green diamonds, and brown asterisks denote the pairs of observed acoramidis plasma concentrations and estimated placebo-adjusted ΔQTcF by participants for the 1200 mg acoramidis (SAD), 1600 mg acoramidis (SAD), and 2000 mg acoramidis (SAD) treatment groups from Study AG10-005, and the 50 mg acoramidis (SAD), 150 mg acoramidis (SAD), 300 mg acoramidis (SAD), 800 mg acoramidis (SAD), 100 mg acoramidis (MAD), 300 mg acoramidis (MAD), and 800 mg acoramidis (MAD) treatment groups from Study AG10-001, respectively. The individually estimated placebo-adjusted $\Delta QTcF_{i,j}$ equals the individual $\Delta QTcF_{i,j}$ for participant i administered with AG10 at time point j minus the estimation of time at time point j (ie, time effect).
Source: AG10-005 CSR, Appendix 16.2.5.10, Figure 14.2.8.2.3

臨床でのアコラミジスの高曝露量は、AG10-301 試験の PK/PD サブスタディ（AG10-301 試験 CSR）で認められた Day 28 の投与後 1 時間の血漿中アコラミジス濃度の 95% CI の上限値である 12300 ng/mL と推定された。現在までに明らかとなっているアコラミジスの PK 特性は以下のとおりである。アコラミジスの尿中累積排泄率は投与量の 10.0%未満であり、薬理活性がアコラミジスの 24%～34%であるアコラミジス-AG の尿中累積排泄率は投与量の 30.8%であった（2.2.4 項）。したがって、腎機能障害によってアコラミジスの曝露量が増加することはないと想定される（3.2.3.6 項）。アコラミジスの曝露量を増加させるような DDI は想定されない（3.2.4.2 項）。肝障害が PK に及ぼす影響は評価されておらず、添付文書には肝機能障害患者を対象とした試験は実施していないという事実が記載される予定である（3.2.3.7 項）。日本人と外国人との間で臨床上問題となる PK の差はみられていない（3.2.3.3 項）。このように、臨床でのアコラミジスの曝露

量は外因性及び内因性因子の影響を受けないことが示されており、曝露量の変動は、アコラミジスの PK の全体的な変動によって決定される。

AG10-301 試験及び ALXN2060-TAC-302 試験では、それぞれ 99.2%（118/119 例）及び 95.8%（23/24 例）の被験者で、Day 28 の投与後 1 時間の血漿中アコラミジス濃度が、C-QTc 解析に基づき QTc への影響を除外できる濃度である 27500 ng/mL 未満であったが、各試験 1 例の被験者では 38600 及び 40000 ng/mL であった。しかしながら、当該被験者のベースライン時（Day 1）並びに Day 28 の投与前及び投与後 1 時間の QT_cF は、それぞれ 463、441 及び 461 msec、448、419 及び 420 msec であり、QTc に対するアコラミジスの影響は認められなかった。AG10-301 試験の PK/PD サブスタディにおいて、Day 28 の投与後 1 時間の血漿中アコラミジス-AG 濃度の 95% CI の上限は 16000 ng/mL と推定され、被験者の 65.5%（78/119 名）の血漿中アコラミジス-AG 濃度は、C-QTc 解析に基づき QTc への影響を除外できる濃度である 17500 ng/mL 未満であった。血漿中アコラミジス-AG 濃度の最大値は 46400 ng/mL で、血漿中アコラミジス濃度が最も高かった被験者とは異なる被験者で認められた。しかしながら、本被験者の QTc の変化は 10 msec 未満であった。AG10-301 試験及び ALXN2060-TAC-302 試験では、包括的な連続心電図が Month 30 まで収集され、一元的に評価された。注目すべきは、QTc の外れ値はまれであり、プラセボ投与群及びアコラミジス投与群で均衡がとれていたことである。

結論として、in vitro 及び in vivo の非臨床試験並びに臨床試験から得られた総合的な結果に基づくと、アコラミジスが心室の再分極に臨床上問題となる影響を及ぼすことはないと考えられた。

3.4 用量設定根拠

第 3 相試験で評価されたアコラミジス塩酸塩の用法・用量は、ex vivo での評価（FPE 法及び WB 法）並びに血清 TTR 値で評価される TTR の完全な安定化をもたらし、維持できる用量に基づいて、800 mg BID を選択した。

アコラミジスの FIH 試験である、健康成人被験者で実施された第 1 相試験（AG10-001 試験）の PK/PD データは、TTR 四量体の完全な安定化を確実にするために必要なアコラミジスの目標治療濃度を決定するために使用した。本試験の MAD 試験の被験者は、アコラミジス塩酸塩を 100、300 及び 800 mg BID で反復経口投与された。12 日間の投与後の定常状態での持続的な TTR の安定化（FPE 法で測定）が示された。定常状態で TTR の完全な安定化は、投与間隔である 12 時間にわたって認められた。MAD 試験では、アコラミジス塩酸塩の用量に応じた用量反応が示された。TTR 四量体の完全な安定化（90%以上）は、アコラミジスのトラフ濃度が 2340 ng/mL（約 8 μM）以上で認められた（3.3.1.1.1 項；Fox et al., 2020）。

第 1 相試験（AG10-001 試験）で決定された目標治療濃度である 2340 ng/mL（約 8 μM）を、第 3 相試験における適切なアコラミジス塩酸塩の用量を決定するために実施した第 2 相試験に適用した。ATTR-CM 患者を対象とした第 2 相試験（AG10-201 試験）では、アコラミジス塩酸塩の 2 用量（400 及び 800 mg BID）が、それぞれ 28 日間の反復投与で評価された（試験にはプラセボ対照群も含まれた）。定常状態において、800 mg BID 投与群では、アコラミジスのトラフ濃度の平均値（2439.4 ng/mL）及び中央値（2360.0 ng/mL）のいずれもが目標治療濃度である 2340 ng/mL（約 8 μM）を上回ったのに対し、400 mg BID 投与群ではそれぞれ 1841.3 及び 1955.0 ng/mL であった。

AG10-201 試験では、アコラミジス塩酸塩 400 及び 800 mg BID の 28 日間反復経口投与は、いずれも概ね良好な忍容性を示し、臨床的に懸念されるアコラミジス関連の安全性所見は認められ

なかった。両用量間で安全性プロファイルに臨床上問題となる差はなかった。

AG10-201 試験では、変異の有無にかかわらず、アコラミジス塩酸塩 800 mg BID 投与群では、400 mg BID 投与群に比べ、血清 TTR 値が 50%以上上昇する頻度が 2 倍高かった（それぞれ、38%及び 19%）。FPE 法及び WB 法により、アコラミジス塩酸塩の 400 又は 800 mg BID 投与による薬理学的作用機序及び TTR の安定化の程度が確認された。これらの方法により、ex vivo で TTR の四量体型が完全に安定化されることが示された。FPE 法により、アコラミジス塩酸塩 800 mg BID 投与群の方が 400 mg BID 投与群よりも個体間変動が小さいことが示された。アコラミジス塩酸塩を 400 mg BID で投与された被験者と比較して、800 mg BID で投与された被験者は、TTR の完全な安定化（FPE 法で 90%以上）を示す可能性が高く（それぞれ、被験者の 94%及び 100%）、これは、800 mg BID ではアコラミジスのトラフ濃度が目標治療濃度の 2340 ng/mL（約 8 μM）を超えていることに関連していると考えられる（3.3.1.2.1 項；Judge et al., 2019）。

2 用量のアコラミジス塩酸塩（400 及び 800 mg BID）を反復経口投与したときの安全性プロファイルは類似し、また、上記に示した有用性を考慮し、第 3 相試験（AG10-301 試験及び ALXN2060-TAC-302 試験）の用量として、アコラミジス塩酸塩 800 mg BID を選択した。

4　特別な試験

該当資料なし

5 参考文献

Food and Drug Administration: Drug Development and Drug Interactions - Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. Updated 10/2020. Available at: https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers. Accessed on 26 June 2023.

Fox JC, Hellawell JL, Rao S, et al. First-in-human study of AG10, a novel, oral, specific, selective, and potent transthyretin stabilizer for the treatment of transthyretin amyloidosis: a phase 1 safety, tolerability, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study in healthy adult volunteers. Clin Pharmacol Drug Dev. 2020 Jan;9(1):115-129.

Ji AX, Wong P, Judge DP, et al. Acoramidis produces near-complete TTR stabilization in blood samples from patients with variant transthyretin amyloidosis that is greater than that achieved with tafamidis. ESC 2023 Abstract.

Judge DP, Heitner SB, Falk RH, et al. Transthyretin stabilization by AG10 in symptomatic transthyretin amyloid cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2019;74(3):285-295. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.012. Epub 2019 Mar 15. PMID: 30885685.

6　付録

Appendix 1： 臨床薬理に関連する試験及び PK パラメータの概要

Study/ Protocol No. Country	Study Objective	Study Design	No. Subjects Entered/ Completed (M/F)	HAV/P (Age [years]: Mean, range)	Treatments		PK Parameters				Study Report Location
							C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*hr/mL)	Median T_{max} (hr [min, max]	$t_{1/2}$ (hr)	
AG10-001, USA	Evaluate the safety, tolerability, PK, PD, and food effect on the PK of single and multiple doses of acoramidis	Prospective, randomized, placebo-controlled	Part A: 32 (23/9)/ 32 (23/9)	Part A: HAV (Placebo, 38.5 [23 to 53]; acoramidis 37.2 [18 to 55])	50 mg acoramidis HCl (fasted)	Acoramidis	2100 (10.5)	28400 (12.7)	0.8 (0.5, 2.0)	25.2 ± 2.9	5.3.3.1-1
						Acoramidis-AG	447 (41.3)	1260 (12.9)	1.0 (0.5, 3.0)	16.9 ± 3.0	
					150 mg acoramidis HCl (fasted)	Acoramidis	3320 (42.1)	49200 (25.8)	0.8 (0.5, 3.0)	27.6 ± 7.8	
						Acoramidis-AG	1480 (59.1)	3230 (38.5)	1.0 (0.5, 3.0)	28.2 ± 15.8	
					300 mg acoramidis HCl (fasted)	Acoramidis	4420 (22.2)	50700 (31.2)	0.8 (0.5, 1.1)	21.5 ± 5.9	
						Acoramidis-AG	2930 (28.0)	6350 (41.1)	1.1 (1.0, 1.1)	18.8 ± 9.7	
					800 mg acoramidis HCl (fasted)	Acoramidis	11000 (33.3)	121000 (20.5)	1.0 (0.5, 1.0)	27.5 ± 9.2	
						Acoramidis-AG	7540 (26.6)	17900 (14.0)	1.0 (1.0, 1.0)	24.2 ± 7.3	
					300 mg acoramidis HCl (fed)	Acoramidis	2980 (20.0)	62800 (28.8)	1.5 (1.0, 4.0)	21.6 ± 6.4	
						Acoramidis-AG	1460 (53.4)	5310 (27.8)	2.5 (1.0, 4.0)	14.9 ± 2.1	
			Part B: 24 (18/6)/ 24 (18/6)	Part B: HAV (Placebo 46.7 [41 to 53]; acoramidis 40.8 [25 to 55])	100 mg acoramidis HCl (fasted) q12h	Acoramidis: Day 12	3540 (18.8)	85300 (32.0)	0.5 (0.5, 1.0)	23.5 ± 2.6	
						Acoramidis-AG: Day 12	1160 (46.9)	4710 (9.68)	0.8 (0.5, 1.0)	21.4 ± 3.9	
					300 mg acoramidis HCl (fasted) q12h	Acoramidis: Day 12	6870 (56.8)	126000 (28.4)	0.5 (0.5, 1.0)	29.8 ± 5.7	
						Acoramidis-AG: Day 12	3800 (76.0)	17100 (23.6)	1.0 (0.5, 4.0)	23.6 ± 5.4	
					800 mg acoramidis HCl (fasted) q12h	Acoramidis: Day 12	12400 (54.3)	246000 (36.6)	1.0 (0.5, 1.0)	28.8 ± 5.8	
						Acoramidis-AG: Day 12	9510 (28.5)	63400 (29.9)	1.0 (1.0, 2.0)	18.4 ± 3.5	

Study/ Protocol No. Country	Study Objective	Study Design	No. Subjects Entered/ Completed (M/F)	HAV/P (Age [years]: Mean, range)	Treatments		PK Parameters				Study Report Location
							C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*hr/mL)	Median T_{max} (hr [min, max]	$t_{1/2}$ (hr)	
AG10-003, USA	Evaluate the BE, safety and tolerability of 2 formulations of acoramidis (single 400 mg [‘high strength’] tablet vs 2 × 200 mg tablets)	Open-label, randomized, 2-sequence, 2-way crossover BE study under fasting conditions	24/24 [12/12])	HAV 39.2 (26-53)	Single oral dose of ‘high strength’ (400 mg) acoramidis HCl	Acoramidis	4190 (28.0)	62000 (28.3)	0.748 (0.499, 3.00)	21.1 ± 6.63	5.3.1.2-1
					Single oral dose of original (2 × 200 mg) acoramidis HCl	Acoramidis	5330 (30.9)	62400 (27.7)	0.759 (0.500, 2.00)	20.2 ± 4.72	
AG10-004, USA	Compare the PK, safety, and tolerability of acoramidis at 2 different doses in Japanese and non-Japanese participants	Open-label, randomized, 2-way crossover	19 (12/7)/ 19 (11/7)	HAV (Japanese: 42.00 [26, 54]; non-Japanese: 42.30 [30, 55])	400 mg acoramidis HCl (Japanese)	Acoramidis	6278.9 (35.2)	102692.1 (30.7)	1.00 (0.50, 1.00)	33.26 (19.21, 51.64) [a]	5.3.3.3-1
					400 mg acoramidis HCl (non-Japanese)	Acoramidis	6283.3 (27.9)	97836.8 (27.1)	1.00 (0.50, 1.00)	43.68 (16.55, 76.79) [a]	
					800 mg acoramidis HCl (Japanese)	Acoramidis	10796.8 (41.4)	161552.2 (47.9)	1.00 (0.50, 2.00)	46.48 (13.65, 99.22) [a]	
					800 mg acoramidis HCl (non-Japanese)	Acoramidis	8992.6 (40.6)	161821.9 (56.7)	1.00 (1.00, 1.00)	52.41 (15.22, 106.05) [a]	
AG10-005, USA	Evaluate the safety, tolerability, PK, and PD of single, supratherapeutic doses of acoramidis	Prospective, randomized, placebo-controlled	27 (14/13)/ 27 (14/13)	HAV (placebo: 35.4 [28, 45]; acoramidis: 42.4 [23, 54])	1200 mg acoramidis HCl (single oral dose)	Acoramidis	8880 (48.1)	112000 (23.2)	1.00 (0.501, 1.04)	19.6 ± 3.05	5.3.3.1-2
					1600 mg acoramidis HCl (single oral dose)	Acoramidis	16800 (23.0)	176000 (42.0)	1.00 (1.00, 2.03)	26.5 ± 9.74	

Study/ Protocol No. Country	Study Objective	Study Design	No. Subjects Entered/ Completed (M/F)	HAV/P (Age [years]: Mean, range)	Treatments		PK Parameters				Study Report Location
							C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*hr/mL)	Median T_{max} (hr [min, max]	$t_{1/2}$ (hr)	
					2000 mg acoramidis HCl (single oral dose)	Acoramidis	15100 (89.5)	166000 (40.8)	1.01 (0.999, 2.01)	22.0 ± 8.07	
AG10-007, USA	Assess the ADME, mass balance, safety and tolerability of oral [^{14}C]-acoramidis	Open-label, single-dose, absorption, metabolism, excretion and mass-balance study	6 (6/0)/ 6 (6/0)	HAV (34.0 [21, 49])	800 mg (~450 µCi) [^{14}C]-acoramidis HCl (single oral dose)	Acoramidis	16260 (45.0)	134500 (21.3)	0.749 (0.51, 0.76)	30.003 ± 4.5997	5.3.3.1-3
						Acoramidis-AG	9352 (41.2)	22850 (28.1)	0.997 (0.54, 1.50)	17.397 ± 3.4273	
						TRA	30010 (28.1)	227000 (15.4)	0.755 (0.52, 1.01)	69.694 ± 11.2365	
ALXN2060-HV-101	Determine the effect of a high-fat, high-calorie meal on the PK of acoramidis and its metabolite; safety and tolerability of acoramidis	Randomized, open-label, 2 period, 2 sequence, crossover study	18/18 (13/5)	HAV (39.2 [28-54])	Single oral dose of 800 mg acoramidis HCl, fasted	Acoramidis	8988 (52.3)	138100 (27.9)	0.521 (0.50, 2.00)	30.327 ± 6.4662	5.3.3.4-2
					Single oral dose of 800 mg acoramidis HCl, fed	Acoramidis	7020 (36.3)	127800 (23.9)	2.003 (0.74, 4.00)	32.555 ± 8.9510	

Abbreviations: ADME = absorption, distribution, metabolism and excretion; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from 0 to infinity; BE = bioequivalence; CI = confidence interval; C_{max} = maximum concentration; CV = coefficient of variation; ^{14}C = Carbon-14 isomer; µCi = microcurie; F = female; HAV = healthy adult volunteers; HCl = hydrochloride; M = male; PD = pharmacodynamic(s); PK = pharmacokinetic(s); q12h = every 12 hours; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = half-life; T_{max} = time of maximum concentration observed; TRA = total radioactivity; USA = United States of America.
$AUC_{0\text{-}inf}$ and C_{max} are presented as geometric mean (geometric %CV).
T_{max} is presented as median (minimum, maximum).
$t_{1/2}$ is presented as arithmetic mean ± SD.
[a] Median (95% CI).

Appendix 2： 薬物間相互作用に関連する PK 試験の概要

Study/ Protocol No. Country	Product ID/ Batch No.	Study Objective	Study Design	No. Subjects Entered/ Completed (M/F)	HAV/P (Age [years]: Mean, Range)	Treatments		PK Parameters Substrate Drug[a]					Geometric mean ratio (%) (90% confidence interval)		Study report location
						Substrate	Interacting Drug	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr [min, max])	AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}	AUC_{0-inf}	
AG10-008, USA	Acoramidis HCl 400 mg tablets / [redacted]	Assess the potential inhibitory effect of acoramidis on OAT1 and OAT3; assess the safety and tolerability of multiple doses of acoramidis when administered with a single dose of adefovir or oseltamivir	Open-label, 2-part, fixed-sequence DDI study	Part 1: 14 (13/1) 11 (10/1)	Part 1: HAV (38.6 [21, 54])	OAT1	Adefovir	18.42 (19.7)	0.752 (0.57, 1.50)	227.1 (26.0)	8.659 ± 1.3765	24.73 ± 6.2941	92.27 (83.51, 101.94)	118.63 (110.30, 127.59)	5.3.3.4-1
							Adefovir + acoramidis	17.03 (24.0)	2.000 (0.75, 6.00)	256.5 (24.1)	9.030 ± 1.9894	21.78 ± 4.9346			
				Part 2: 18 (15/3) 18 (15/3)	Part 2: HAV (38.3, [26, 54])	OAT3	Oseltamivir	291.0 (22.8)	3.757 (3.00, 6.00)	3229 (16.7)	6.976 ± 1.2865	-	93.23 (88.32, 98.42)	103.52 (99.44, 107.78)	
							Oseltamivir+ acoramidis	271.3 (27.7)	5.497 (3.00, 7.07)	3343 (18.3)	7.257 ± 1.8137	-			

Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from 0 to infinity; C_{max} = maximum concentration; CL/F = apparent total clearance; CV = coefficient of variation; DDI = drug-drug interaction; F = female; HAV = healthy adult volunteers; HCl = hydrochloride; M = male; OAT = organic anion transporter; PK = pharmacokinetic(s); q12h = every 12 hours; $t_{1/2}$ = half-life; T_{max} = time of maximum concentration observed; TRA = total radioactivity; USA = United States of America.
AUC_{0-inf} and C_{max} are presented as geometric mean (geometric %CV).
T_{max} is presented as median (minimum, maximum).
$t_{1/2}$ and CL/F are presented as arithmetic mean ± SD.
[a] PK parameters are for adefovir and oseltamivir carboxylate.

TABLE OF CONTENTS

略号一覧表 6
2.7.3 臨床的有効性の概要 7
1 背景及び概観 7
1.1 海外 AG10-301 試験 7
1.1.1 試験デザインの概要 7
1.1.2 対象患者 8
1.1.3 用法・用量 8
1.1.4 有効性の評価項目 8
1.1.5 対象患者数 10
1.1.6 統計解析 11
1.2 国内 ALXN2060-TAC-302 試験 13
1.2.1 試験デザインの概要 13
1.2.2 対象患者 14
1.2.3 用法・用量 14
1.2.4 有効性の評価項目 14
1.2.5 対象患者数 15
1.2.6 統計解析 16
2 個々の試験結果の要約 17
2.1 海外 AG10-301 試験 17
2.1.1 解析対象集団 17
2.1.2 患者の内訳 17
2.1.3 患者背景 18
2.1.3.1 人口統計学的特性 18
2.1.3.2 ベースラインの疾患特性 19
2.1.3.2.1 主な評価項目のベースライン値 21
2.1.4 前治療及び併用治療 21
2.1.5 有効性の結果 22
2.1.5.1 Part A の結果 22
2.1.5.2 Part B の結果 22
2.1.5.2.1 主要評価項目 22
2.1.5.2.2 主な副次評価項目 24
2.1.5.2.3 その他の副次評価項目 35
2.1.5.2.4 探索的評価項目 44
2.1.5.2.5 サブグループ解析 45
2.1.5.2.6 その他の事後解析 47
2.1.5.2.7 CMR 画像サブスタディの結果 49
2.2 国内 ALXN2060-TAC-302 試験 49
2.2.1 解析対象集団 49
2.2.2 患者の内訳 50

2.2.3 患者背景 51
2.2.3.1 人口統計学的特性 51
2.2.3.2 ベースラインの疾患特性 51
2.2.3.2.1 主な評価項目のベースライン値 52
2.2.4 前治療及び併用治療 53
2.2.5 有効性の結果 53
2.2.5.1 Part A の結果 53
2.2.5.2 治療期全体（Part A + Part B）での結果 53
2.2.5.2.1 主要評価項目 53
2.2.5.2.2 副次評価項目 54
2.2.5.2.3 探索的評価項目 60
3 全試験をとおしての結果の比較と解析 62
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 63
5 効果の持続、耐薬性 64
6 参考文献 65

LIST OF TABLES

Table 1: 有効性評価の臨床データパッケージ 7
Table 2: 主な選択基準［AG10-301］ 8
Table 3: 有効性の評価項目［AG10-301］ 9
Table 4: Part B の主要評価項目の変更の経緯［AG10-301］ 10
Table 5: 主な選択基準［ALXN2060-TAC-302］ 14
Table 6: 治療期での有効性の評価項目［ALXN2060-TAC-302］ 15
Table 7: 解析対象集団［AG10-301］ 17
Table 8: 患者の内訳（mITT 集団）［AG10-301］ 18
Table 9: 人口統計学的特性（mITT 集団）［AG10-301］ 18
Table 10: ベースラインの疾患特性（mITT 集団）［AG10-301］ 19
Table 11: ATTR-CM の詳細（mITT 集団）［AG10-301］ 20
Table 12: 主な評価項目のベースライン値（mITT 集団）［AG10-301］ 21
Table 13: タファミジスの使用開始状況（mITT 集団）［AG10-301］ 22
Table 14: 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］ 23
Table 15: 主要評価項目の階層的複合エンドポイントの Win Ratio（mITT 集団）［AG10-301］ 23
Table 16: 6MWT の歩行距離のベースラインから Month 30 までの変化量の MMRM（J2R）解析（mITT 集団）［AG10-301］ 26
Table 17: 6MWT の歩行距離のベースラインから Month 30 までの変化量の要約（mITT 集団）［AG10-301］ 26
Table 18: KCCQ-OS のベースラインから Month 30 までの変化量の MMRM（J2R）解析（mITT 集団）［AG10-301］ 28
Table 19: KCCQ-OS のベースラインから Month 30 までの変化量の要約（mITT 集団）［AG10-301］ 28
Table 20: TTR 値（mg/dL）のベースラインから Day 28 及び Month 30 までの変化量の MMRM（J2R）解析（mITT 集団）［AG10-301］ 31
Table 21: TTR 値（mg/dL）のベースラインから Day 28 及び Month 30 までの変化量の要約（mITT 集団）［AG10-301］ 31
Table 22: 全死因死亡の要約（mITT 集団）［AG10-301］ 34
Table 23: NT-proBNP（pg/mL）のベースラインから Month 30 までの変化量（MMRM、J2R）（mITT 集団）［AG10-301］ 37
Table 24: NT-proBNP（pg/mL）のベースラインから Month 30 までの変化量の要約（mITT 集団）［AG10-301］ 38
Table 25: 心血管症状に関連する入院の頻度（mITT 集団）［AG10-301］ 39
Table 26: 心血管関連死の要約（mITT 集団）［AG10-301］ 41
Table 27: タファミジスの併用の有無別の FPE 及びウェスタンブロットアッセイに基づく Month 30 時点の TTR 安定化の要約：（mITT 集団）［AG10-301］ 43
Table 28: NYHA 心機能分類のベースラインから Month 30 の変化（mITT 集団）

［AG10-301］ 48
Table 29: NAC ATTR 病期分類のベースラインから Month 30 の変化（mITT 集団）［AG10-301］ 48
Table 30: Month 30 時点のベースラインからの改善状況（mITT 集団）［AG10-301］ 49
Table 31: 解析対象集団［ALXN2060-TAC-302］ 49
Table 32: 患者の内訳（FAS）［ALXN2060-TAC-302］ 50
Table 33: 人口統計学的特性（FAS）［ALXN2060-TAC-302］ 51
Table 34: ベースラインの疾患特性（FAS）［ALXN2060-TAC-302］ 51
Table 35: 主な評価項目のベースライン値（FAS）［ALXN2060-TAC-302］ 52
Table 36: Month 30 時点の全死因死亡の Kaplan-Meier 解析（FAS）［ALXN2060-TAC-302］ 53
Table 37: Month 30 時点の心血管症状に関連する入院（負の二項回帰モデル）（FAS）［ALXN2060-TAC-302］ 54
Table 38: 6MWT での歩行距離（m）のベースラインから Month 18、24、30 までの変化量の要約（FAS）［ALXN2060-TAC-302］ 55
Table 39: KCCQ-OS のベースラインから Month 18、24、30 までの変化量の要約（FAS）［ALXN2060-TAC-302］ 56
Table 40: 血清 TTR 値（mg/dL）のベースラインからの変化量の要約（FAS）［ALXN2060-TAC-302］ 58
Table 41: FPE 法による TTR 安定化（%）の要約（FAS）［ALXN2060-TAC-302］ 59
Table 42: 感度分析：FPE 法による TTR 安定化（%）の要約（FAS）［ALXN2060-TAC-302］ 59
Table 43: NT-proBNP（pg/mL）のベースラインからの変化量の要約（FAS）［ALXN2060-TAC-302］ 60

LIST OF FIGURES

Figure 1: Finkelstein-Schoenfeld スコアリング・アルゴリズム 13
Figure 2: 6MWT の歩行距離のベースラインから Month 30 までの変化量の LS 平均値（± SE）（MMRM、J2R）（mITT 集団）［AG10-301］ 25
Figure 3: KCCQ-OS のベースラインから Month 30 までの経時的変化の LS 平均値（± SE）（MMRM、J2R）（mITT 集団）［AG10-301］ 27
Figure 4: TTR 値（mg/dL）のベースラインから Month 30 までの経時的変化の LS 平均値（± SE）（MMRM、J2R）（mITT 集団）［AG10-301］ 30
Figure 5: TTR 値（mg/dL）のベースラインからの来院別の変化量のラインプロット（mITT 集団）［AG10-301］ 30
Figure 6: タファミジスの併用の有無別の血清 TTR 値のベースラインから Month 30 までの変化量（mITT 集団）［AG10-301］ 32
Figure 7: Month 30 までの全死因死亡の Kaplan-Meier 曲線（mITT 集団）［AG10-301］ 33
Figure 8: Month 30 までの全死因死亡の Kaplan-Meier 曲線：Month 19～Month 30（mITT

集団）［AG10-301］ 34
Figure 9: 各階層的複合エンドポイントの F-S 法による検定及び Win Ratio 解析（mITT 集団）［AG10-301］ 35
Figure 10: 全死因死亡又は心血管症状に関連する初回入院までの Kaplan-Meier 曲線（mITT 集団）［AG10-301］ 36
Figure 11: NT-proBNP のベースラインから Month 30 までの経時的な変化量 : 調整後の幾何平均倍率変化［95%信頼区間］（MMRM、J2R）（mITT 集団）［AG10-301］ 37
Figure 12: 心血管症状に関連する初回入院までの期間の Kaplan-Meier 曲線（mITT 集団）［AG10-301］ 40
Figure 13: 心血管関連死までの期間の Kaplan-Meier 曲線（mITT 集団）［AG10-301］ 41
Figure 14: 心血管関連死までの期間の Kaplan-Meier 曲線 : Month 19～Month 30（mITT 集団）［AG10-301］ 41
Figure 15: 心血管関連死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（mITT 集団）［AG10-301］ 42
Figure 16: 主要評価項目に対するサブグループ別の F-S 法による検定及び Win Ratio 解析（mITT 集団）［AG10-301］ 45
Figure 17: 全死因死亡のサブグループ別のハザード比の Forest Plot（mITT 集団）［AG10-301］ 46
Figure 18: 心血管症状に関連する入院の累積頻度のサブグループ別のハザード比の Forest Plot（mITT 集団）［AG10-301］ 47
Figure 19: 6MWT の歩行距離のベースラインから Month 30 までの変化量の LS 平均[95%信頼区間］（MMRM）（FAS）［ALXN2060-TAC-302］ 55
Figure 20: KCCQ-OS のベースラインから Month 30 までの変化量の LS 平均［95%信頼区間］（MMRM）（FAS）［ALXN2060-TAC-302］ 56
Figure 21: 血清 TTR 値のベースラインから Month 30 までの変化量の LS 平均［95%信頼区間］（MMRM）（FAS）［ALXN2060-TAC-302］ 58
Figure 22: 感度分析：Month 30 までの来院別の FPE 法による TTR 安定化率（%）の LS 平均［95%信頼区間］（MMRM）（FAS）［ALXN2060-TAC-302］ 59
Figure 23: NT-proBNP（pg/mL）のベースラインから Month 30 までの経時的な変化量：調整後の幾何平均倍率変化［95%信頼区間］（MMRM）（FAS）［ALXN2060-TAC-302］ 60

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
^{99m}Tc	technetium-99m	テクネチウム-99m
ACM	All-cause mortality	全死因死亡
AL	Amyloid light chain	免疫グロブリン軽鎖
ATTR	Transthyretin amyloidosis	トランスサイレチン型アミロイドーシス
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
BID	Twice daily	1 日 2 回
BMI	Body mass index	体格指数
CEC	Clinical Events Committee	臨床イベント判定委員会
CI	Confidence interval	信頼区間
CIR	Copy increments in reference	－
CMAD	Cardiac mechanical assist device	心臓補助装置
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	－
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
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
DPD	3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid	ジカルボキシプロパンジホスホン酸
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EQ-5D-5L	EuroQol 5-dimensions 5-levels Health Outcomes Assessment	－
FAS	Full Analysis Set	－
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FPE	Fluorescent probe exclusion	蛍光プローブ排除
F-S	Finkelstein-Schoenfeld	－
HMDP/HDP	Hydroxymethylene diphosphonate	ヒドロキシメチレンジホスホン酸
IFE	Immunofixation electrophoresis	免疫固定電気泳動法
IXRS	Interactive Voice/Web Response System	－
J2R	Jump to Reference	－
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire	－
KCCQ-OS	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score	－
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限値
LS	Least squares	最小二乗
MGUS	Monoclonal gammopathy of undetermined significance	意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症
mITT	Modified Intent-to-Treat	－
MMRM	Mixed model for repeated measures	反復測定混合効果モデル
NAC	National Amyloidosis Centre	－
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	－
PD	Pharmacodynamics	薬力学的作用
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
Q	Quartile	四分位
QoL	Quality of life	生活の質
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
sFLC	Serum free light chain	血清遊離軽鎖
TnI	Troponin I	トロポニン I
TTR	Transthyretin	トランスサイレチン
VAS	Visual analog scale	視覚的アナログ尺度

2.7.3 臨床的有効性の概要

1 背景及び概観

アコラミジス塩酸塩（ALXN2060；以下、アコラミジス）は、強力かつ選択的な低分子トランスサイレチン（TTR）安定化薬であり、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。

アコラミジスの ATTR-CM に対する有効性は、ATTR-CM 患者を対象とした第 3 相試験である海外 AG10-301 試験（以下、海外 301 試験）及び国内 ALXN2060-TAC-302 試験（以下、国内 302 試験）の 2 試験で検討した。本申請では、当該 2 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して位置付けた（Table 1）。

Table 1: 有効性評価の臨床データパッケージ

試験番号 試験相 実施状況	試験デザイン	治験薬投与者数	用法・用量
AG10-301 海外第 3 相 完了 [a]	ATTR-CM 患者を対象にアコラミジスの有効性及び安全性を評価するランダム化二重盲検プラセボ対照試験	アコラミジス群 : 421 名 プラセボ群 : 211 名	アコラミジス塩酸塩 800 mg BID 又はプラセボ BID
ALXN2060-TAC-302 国内第 3 相 継続中 [b]	日本人の ATTR-CM 患者を対象にアコラミジスの有効性、安全性、PK 及び PD を評価するオープンラベル試験	アコラミジス群 : 25 名	アコラミジス塩酸塩 800 mg BID

[a] AG10-301 試験を完了した患者は任意でオープンラベル継続投与試験である AG10-304 試験へ移行し、アコラミジスを継続投与中である。

[b] ALXN2060-TAC-302 試験の治療期（Month 30）は完了し、継続投与期が継続中である。本申請には登録された全患者の Month 30 までのデータが含まれる。

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

1.1 海外 AG10-301 試験

1.1.1 試験デザインの概要

海外 301 試験は、ATTR-CM 患者を対象とした第 3 相多施設共同ランダム化並行群間試験であり、アコラミジスの有効性及び安全性をプラセボと比較した。本試験はスクリーニング期及び二重盲検投与期（30 ヵ月間：Part A［最初の 12 ヵ月間］及び Part B［30 ヵ月間全体］）で構成されており、スクリーニング期で適切性が確認された患者は以下のいずれかに 2 : 1 の比でランダム割付けされ、二重盲検投与期で治験薬が 30 ヵ月間投与された。

- アコラミジス群：アコラミジス塩酸塩 800 mg 1 日 2 回（BID）
- プラセボ群：プラセボ BID

ランダム化の際には、遺伝子型（野生型 ATTR-CM［ATTRwt-CM］と遺伝性 ATTR-CM［ATTRm-CM/ATTRv-CM］）、スクリーニング時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 値；3000 pg/mL 以下と 3000 pg/mL 超）及び腎機能（推算糸球体濾過量［eGFR］値が 45 mL/min/1.73 m^2 以上と 45 mL/min/1.73 m^2 未満）で層別割付けした。なお、ATTRv-CM 患者は全体で約 20%を目標とした。

本試験中は、ATTR-CM の治療を目的とした他の治療を使用できないこととした。ただし、本試験中に ATTR-CM の適応症でタファミジスが使用可能となった場合、盲検下で試験治療を 12 ヵ月以上完了した患者ではその後はタファミジスを併用投与できることとした。

二重盲検投与期での 30 ヵ月間の投与及び最終評価を完了した患者は、アコラミジスの長期投与を評価するオープンラベル継続投与試験（AG10-304 試験）へ移行できることとした。

1.1.2 対象患者

海外 301 試験の主な選択基準を Table 2 に示す。

本試験の対象は ATTRwt-CM 又は ATTRv-CM を有する New York Heart Association（NYHA）心機能分類 I～III の患者とした。

Table 2: 主な選択基準［AG10-301］

選択基準
• 以下のいずれかに基づき、ATTR-CM（ATTRwt-CM 又は ATTRm-CM；遺伝子型判定により確定）を有すると確定診断された者： a. 心筋生検で、質量分析、免疫電子顕微鏡、又は免疫組織染色法のいずれかによる TTR アミロイドタイピングの確認、又は b. ^{99m}Tc-ピロリン酸又は ^{99m}Tc-ビスホスホネート（DPD 又は HMDP/HDP）シンチグラフィのいずれかが陽性で、かつ一般に認められている AL アミロイドーシスの診断を除外する臨床検査基準（血清及び尿の両方の IFE 及び sFLC 解析に基づく）を満たす。 MGUS を併発している者は、組織生検により ATTR-CM の診断を確定し、質量分析、免疫電子顕微鏡検査又は免疫組織化学検査のいずれかにより TTR アミロイド型を確定する必要がある。
• 以下のいずれかを有する者。 a. 心不全による 1 回以上の入院歴に基づく心不全の既往。 b. 心不全による入院歴はないが、容量負荷や心内圧上昇の徴候又は症状による心不全の臨床的エビデンス（例：頚静脈圧上昇、息切れ又は X 線若しくは聴診による肺うっ血の徴候、又は末梢浮腫）。 c. 利尿薬による治療を必要とした、又は継続的に必要とする心不全の症状。
• ATTR-CM による NYHA 心機能分類クラス I～III の症状を有する者。
• 利尿薬を除く心血管系の薬物療法を受けている場合は、スクリーニング前 2 週間以上にわたって用量が安定している者（用量調節率が 50%以下であり、薬剤のカテゴリー変更がないことと定義）。
• ランダム化前に 24 時間超かつ 3 週間以内の間隔を空けて 2 回以上実施した 6MWT の結果が 150 m 以上の者。2 回の試験での歩行距離の差は 15%以内でなければならない。
• スクリーニング時の NT-proBNP 値が 300 pg/mL 以上の者。

略語：6MWT = 6 分間歩行試験；^{99m}Tc = テクネチウム-99m；AL = 免疫グロブリン軽鎖；ATTR-CM = トランスサイレチン型心アミロイドーシス；ATTRm-CM（= ATTRv-CM） = 遺伝性 ATTR-CM；ATTRwt-CM = 野生型 ATTR-CM；DPD = ジカルボキシプロパンジホスホン酸；HMDP/HDP = ヒドロキシメチレンジホスホン酸；IFE = 免疫固定電気泳動法；MGUS = 意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症；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；NYHA = New York Heart Association；sFLC = 血清遊離軽鎖；TTR = トランスサイレチン

1.1.3 用法・用量

海外 301 試験でのアコラミジスの用法・用量は、アコラミジス塩酸塩 800 mg（400 mg［アコラミジス 356 mg 相当］× 2）BID 経口投与とした。当該用法・用量は、健康成人被験者を対象とした第 1 相試験、及び NYHA 心機能分類 II～III の ATTR-CM 患者を対象とした用量設定試験である海外第 2 相 AG10-201 試験（以下、海外 201 試験）をもとに設定された。

1.1.4 有効性の評価項目

海外 301 試験の Part A（二重盲検投与期の最初の 12 ヵ月間）及び Part B（二重盲検投与期全体）での有効性の評価項目を Table 3 に示す。なお、本試験では試験の実施途中で Part B の主要評価項目を変更しており、以下は変更後の評価項目である。また、Part B の主要評価項目の変更の経緯を Table 4 に示す。

Part A での有効性の主要評価項目は「6 分間歩行試験（6MWT）の歩行距離のベースラインから Month 12 までの変化量」と設定した。当該評価項目は心不全などの心肺疾患患者の機能的運動能力、生命予後や心不全増悪による再入院リスクを評価する指標として広く用いられている（EMA, 2017；FDA, 2019）。また、世界中の多くの心不全・心筋症等の関連するガイドラインで採用されている指標でもある（ATS Statement, 2002）。

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」と設定した。全死因死亡イベントには死因を問わない死亡、心臓移植及び心臓補助装置（CMAD）の使用が含まれた。心血管症状に関連する入院イベントには心血管症状に関連する入院(「心血管症状に関連した病的状態による急性期治療のための非選択的入院で、24 時間以上の滞在を要する入院（又は時間が不明な場合は日付を跨ぐ入院)」と定義）及び臨床的に注目すべき事象（「非代償性心不全のために利尿薬静注療法が実施された 24 時間未満の規定外来院」と定義）が含まれた。これらの入院の理由又は死因は独立した臨床イベント判定委員会（CEC）によってレビュー・判定され、治験実施計画書に規定された有効性評価項目の定義に合致しているか否かが決定された。

ATTR-CM は進行性かつ重篤な予後不良の疾患であるため、生命予後の改善を真のエンドポイントとすることが妥当であるが、ATTR-CM は希少疾病であり、死亡のみを主要評価項目として有効性を検証する大規模な試験を実施することは困難であることから、ATTR-CM で臨床的に重要なイベントである心血管症状に関連する入院を組み合わせることは適切であると考えた。また、6MWT は上述のとおり、心不全などの心肺疾患患者の機能的運動能力、生命予後や心不全増悪による再入院リスクを評価する指標として広く用いられており、世界中の多くの心不全・心筋症等の関連するガイドラインで採用されている指標でもある（EMA, 2017 ; FDA, 2019 ; ATS Statement, 2002)。NT-proBNP は心不全と心筋症に共通する特徴である心室壁ストレスの増加と伸張に反応して心臓から放出されるペプチドで、心不全及び心筋症の診断及び臨床管理のために推奨されている血清バイオマーカーであり（Heidenreich, 2022 ; McDonagh, 2021 ; Tsutsui, 2023)、ATTR-CM の生命予後の指標である（Gillmore, 2018 ; Grogan, 2016 ; Law, 2022)。

Table 3: 有効性の評価項目［AG10-301］

Part A	**Part B**
主要評価項目	**主要評価項目**
• 6MWT の歩行距離のベースラインから Month 12 までの変化量	• 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
主な副次評価項目	**主な副次評価項目**
• KCCQ-OS のベースラインから投与 Month 12 までの変化量	• 6MWT の歩行距離のベースラインから Month 30 までの変化量 • KCCQ-OS のベースラインから Month 30 までの変化量 • 血清中 TTR（プレアルブミン）値（TTR 安定化の in vivo 指標）のベースラインから Month 30 までの変化 • Month 30 までの全死因死亡（死因を問わないすべての死亡、心臓移植又は CMAD を含む）
その他の副次評価項目	**その他の副次評価項目**
• Month 12 時点の TTR（プレアルブミン）（TTR 安定化の in vivo 指標）のベースラインからの変化量 • 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 PK-PD サブスタディ*での Month 12 時点の TTR 安定化	• Month 30 までの固定投与期間での全死因死亡割合及び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 • 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累積入院頻度、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 • ベースラインから Month 30 までの NT-proBNP の変化量 • Month 30 までの心血管症状に関連する入院の累積頻度 • Month 30 までの心血管関連死 • Month 30 での TTR（プレアルブミン）値（TTR 安定化の in vivo 指標）のベースラインからの変化量 • 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 PK-PD サブスタディ*での TTR 安定化

Part A	Part B
探索的評価項目	**探索的評価項目（Part A 及び Part B）**
• NT-proBNP のベースラインからの変化量	• TnI のベースラインからの変化量 • EQ-5D-5L のベースラインからの変化量

*PK-PD サブスタディでは、TTR 安定化の算出に十分なデータを有する患者のみを解析対象とした。
略語：6MWT = 6 分間歩行試験；CMAD = 心臓補助装置；FPE = 蛍光プローブ排除；EQ-5D-5L = EuroQol 5-dimensions 5-levels Health Outcomes Assessment；KCCQ-OS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score；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；PD = 薬力学的作用；PK = 薬物動態；TnI = トロポニン I；TTR = トランスサイレチン

Table 4: Part B の主要評価項目の変更の経緯［AG10-301］

治験実施計画書版番号	Part B の主要評価項目	変更理由
治験実施計画書初版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発行）	Month 30 までの全死因死亡及び心血管症状に関連する入院の階層的複合エンドポイント	
治験実施計画書改訂1.0版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日改訂）	－	主要評価項目を含む評価項目に関する変更はなし
治験実施計画書改訂2.0版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日改訂）	－	主要評価項目を含む評価項目に関する変更はなし
治験実施計画書改訂3.0版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日改訂）	－	主要評価項目を含む評価項目に関する変更はなし
治験実施計画書改訂 4.0 版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日改訂）	－	主要評価項目を含む評価項目に関する変更はなし
治験実施計画書改訂5.0版（2021 年 3 月 31 日改訂）	Month 30 までの全死因死亡、心血管症状に関連する入院、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	治験薬投与開始12ヵ月後以降にタファミジスの併用投与を開始すると、全死因死亡と心血管症状に関連する入院の階層的複合エンドポイントに対するF-S法の検出力が低下すると予想される。検出力の低下を補正するため、主要評価項目を全死因死亡、心血管症状に関連する入院及び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に変更した。
治験実施計画書改訂6.0版（2022 年 6 月 16 日改訂）	Month 30 までの全死因死亡、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、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	盲検下データレビューの結果、当初の計画の仮定が満たされていない（心血管症状に関連する入院イベントの発生割合が予想より低い）ことが示唆された。 当初予想された本試験の検出力を維持するため、Part Bの主要解析アプローチにNT-proBNPを追加し、mortality（全死因死亡）、morbidity（心血管症状に関連する入院、NT-proBNP）、function（6MWT）の順の階層的複合エンドポイントに変更した。

下線部：変更箇所
略語：6MWT = 6 分間歩行試験；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；F-S = Finkelstein-Schoenfeld

1.1.5 対象患者数

海外 301 試験の目標登録患者数は全体で 510 名（アコラミジス群又はプラセボ群に 2 : 1 の比でランダム割付け）であり、その設定根拠は以下のとおりである。なお、有効性の主解析対象集団には、登録された全患者のうち、ベースライン時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上の患者を含めることとした。

Part A

Part A の主要評価項目は「6MWT の歩行距離のベースラインから Month 12 までの変化量」であった。タファミジスの第 3 相試験である ATTR-ACT 試験（Maurer, 2018）に基づき、「ベースラインから Month 12 までの 6MWT の歩行距離の変化量」の群間差（平均）を 30 m、群内標準偏差（SD）を 70 m と仮定し、t 検定で両側 α =0.01（各群で正規分布データ、各群の SD が等しいと仮定）、検出力 90%と設定したとき、患者数は約 365 名必要と推定された。Month 12 までに約 20%が脱落

する（Month 12 の 6MWT を完了しない）可能性、及び約 10%の患者でベースライン時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満である可能性を考慮し、目標登録患者数は 510 名（アコラミジス群 340 名、プラセボ群 170 名）とした。

Part B

Part B の検出力は当初、試験計画時の主要評価項目である「Month 30 時点の全死因死亡割合及び心血管症状に関連する入院の階層的複合エンドポイント」に基づいて推定した。複合エンドポイントの検定統計量には、Finkelstein-Schoenfeld（F-S）法（Finkelstein, 1999）の一般化 Gehan Wilcoxon 検定を適応した。タファミジスの第 3 相試験である ATTR-ACT 試験（Maurer, 2018）での死亡割合及び心血管症状に関連する入院の推定値に基づくシミュレーションの結果、プラセボ群での全死因死亡割合を 40%、ハザード比を 0.7、Month 30 までの心血管症状に関連する入院の平均回数をプラセボ群で 1.15 回、アコラミジス群で 0.75 回と仮定し、F-S 法による検定での両側有意水準 0.04、患者数 460 名（上記 510 名から、ベースライン時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の患者 10%を除外）としたとき、検出力は 90%超とされた。

一方、本試験では治験実施計画書改訂 3.0 版で治験薬投与開始 12 ヵ月後以降にタファミジスの併用投与を開始できることとした。さらに、治験実施計画書改訂 6.0 版で Part B の主要評価項目を「Month 30 時点の全死因死亡、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」に変更している。

治験薬投与開始 12 ヵ月後以降にタファミジスの併用投与を開始する患者数及びその開始時期は不明であり、正確な推定を行うことは難しいものの、変更後の主要評価項目（4 構成要素からなる階層的複合エンドポイント）の検出力を評価するため、タファミジス使用の可能性及び欠測データの可能性を考慮した様々なシナリオの下でシミュレーションを実施した。様々なシミュレーションの結果、4 構成要素に基づく階層的複合エンドポイントの F-S 法でも検出力は約 80%超を維持できると考えられた。

1.1.6 統計解析

有効性の主解析対象集団は modified Intent-to-Treat（mITT）集団とし、その定義は「ランダム化され、治験薬が 1 回以上投与され、ベースライン後の有効性評価が 1 回以上実施された患者のうち、ベースラインの eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上の患者」とした。

Part A

Part A の解析は最後の患者が Month 12 来院を完了した時点で実施した。盲検性の維持及びデータへのアクセスは事前に規定された Data Access Management Plan に従って行われた。Part A の主要評価項目である「6MWT の歩行距離のベースラインから Month 12 の変化量」は Jump to Reference（J2R）多重補完法を用いた反復測定混合効果モデル（MMRM）によって解析し、モデルにはランダム化層別割付け因子、投与群、時間、投与群と時間の交互作用に関する項を含めた。全体の有意水準 0.05 のうち、Part A に 0.01 を割り当てた。

Part B

Part B の解析は最後の患者が二重盲検投与期での安全性の追跡調査を含む最終来院を完了した時点で実施した。Part B 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。

主要評価項目の主解析では F-S 法を用いた（Figure 1）。F-S 法による検定では各層内の各患者を対比較した。階層的アプローチでは臨床的に重要性の高い評価項目を優先し、第一段階として全死因死亡（mortality）を比較し、第二段階として心血管症状に関連する入院頻度（morbidity）、第三段階として NT-proBNP のベースラインからの変化量の臨床的に意味のある差（≥ 500 pg/mL）（morbidity）、第四段階として 6MWT のベースラインからの変化量の差（function）を比較した。この段階的アプローチでは、比較する患者のペアが前の段階の変数に基づいて勝敗（「Win」/「Loss」）がつかない場合にのみ、次の段階の階層内で検討した。すなわち、前の段階の比較の結果が「Tie」となった場合にのみ、対比較を次の段階に進めた。

帰無仮説は「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 の変化量、6MWT の変化量の 4 構成要素すべてでプラセボ群とアコラミジス群の群間差はない」こととし、対立仮説は「4 構成要素のうち少なくとも 1 構成要素で群間差がある」こととした。

F-S 検定の p 値を示し、また、F-S スコアリング・アルゴリズムによる有効性の主要解析の結果の解釈を補足するため、Win-Ratio（Pocock, 2012）及びその信頼区間を算出した。

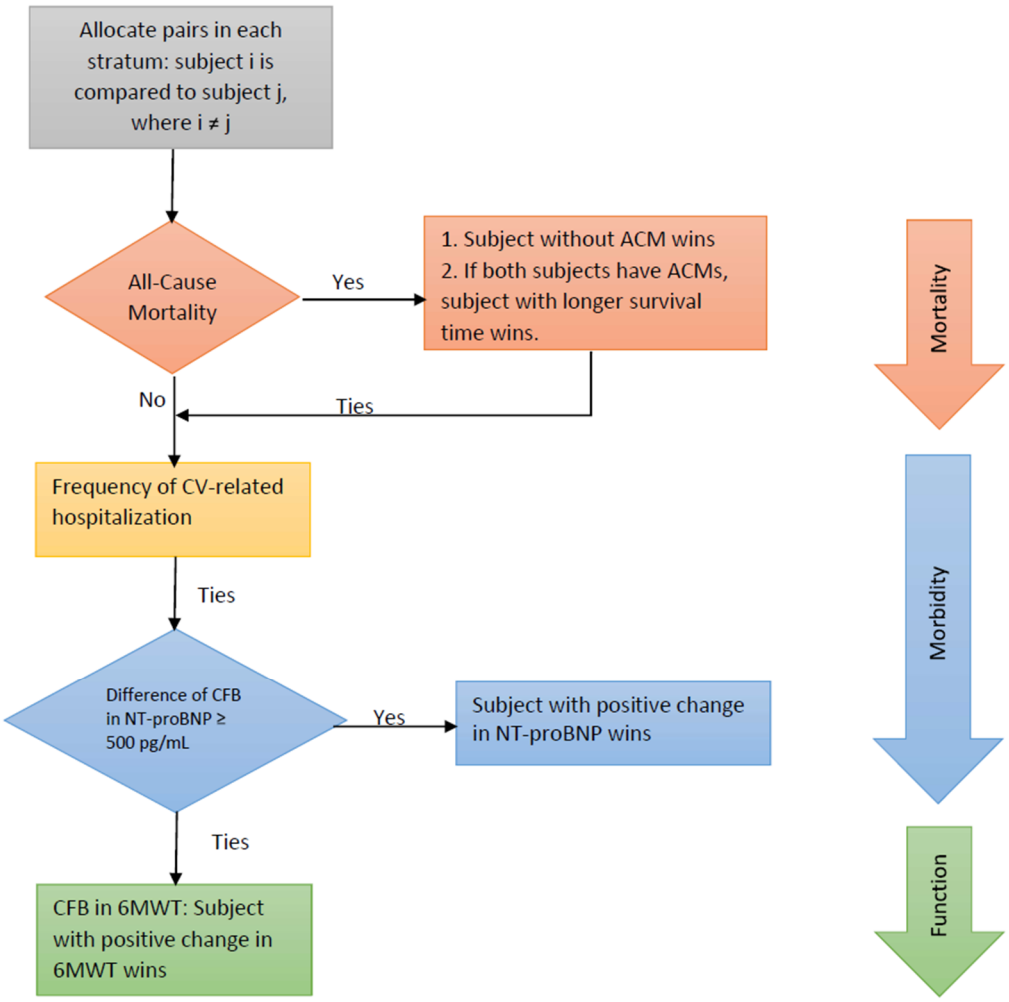
有効性の主解析及び一部の副次解析の正式な統計学的検定には両側有意水準 $\alpha_B = 0.04$ を用いた。第一種の過誤のコントロールされていないその他の変数の統計学的比較には両側有意水準 $\alpha = 0.05$ を用いた。

主な副次評価項目は主な副次評価項目の α_B を維持するため、多重性調整規則に従い、以下の順序で検定した。

- 6MWT の歩行距離のベースラインから Month 30 までの変化量
- Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score（KCCQ-OS）のベースラインから Month 30 までの変化量
- 血清中 TTR 値のベースラインから Month 30 までの変化量
- Month 30 までの全死因死亡

この階層的アプローチでは、主要評価項目を除いて前の評価項目が α_B レベルで統計学的に有意であった場合にのみ、次の評価項目を正式に検定した（$p < \alpha_B$）。それ以外の場合は、以降のすべての評価項目に対応する統計学的検定は「統計学的に有意」ではないとみなした。多重性の調整は、mITT 解析対象集団での主要評価項目及び主な副次評価項目の解析に適用した。

Figure 1: Finkelstein-Schoenfeld スコアリング・アルゴリズム



1. Positive change in NT-proBNP can be a smaller increase or a larger decrease from baseline in paired comparison.
2. Positive change in 6MWT can be a smaller decrease or a larger increase from baseline in paired comparison.
3. The paired comparison for NT-proBNP and 6MWT will use last available non-missing pair for both subjects.
4. A score will be assigned to the subject i within each pair with the following rules: win (+1), tie (0), loss (-1).

略語：6MWT = 6 分間歩行試験；ACM = 全死因死亡；CFB = ベースラインからの変化量；CV = 心血管症状；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

1.2 国内 ALXN2060-TAC-302 試験

1.2.1 試験デザインの概要

国内 302 試験は、日本人の ATTR-CM 患者を対象にアコラミジス塩酸塩 800 mg BID 投与したときの有効性、安全性、忍容性、薬物動態（PK）及び薬力学的作用（PD）を評価する第 3 相多施設共同オープンラベル試験であった。本試験は、スクリーニング期、治療期（30 ヵ月間：Part A［最初の 12 ヵ月間］及び Part B［Part A 後 18 ヵ月間］）、継続投与期、及び追跡調査来院で構成された。

スクリーニング期に適格性が確認された患者は、治療期にアコラミジス塩酸塩 800 mg BID が 12 ヵ月間経口投与された（Part A）。Part A の最終来院（Month 12）後、患者は Part B（Part A 後 18 ヵ月間）に移行し、アコラミジス塩酸塩 800 mg BID の経口投与を継続した（Day 1 からは計 30 ヵ月間投与）。

治療期での 30 ヵ月間の投与及び最終評価を完了した後、患者は継続投与期に移行し、アコラミ

ジス塩酸塩 800 mg BID の経口投与を継続できることとした。

1.2.2 対象患者

国内 302 試験の主な選択基準を Table 5 に示す。

本試験の対象は ATTRwt-CM 又は ATTRv-CM を有する NYHA 心機能分類 I～III の日本人患者とした。

Table 5: 主な選択基準［ALXN2060-TAC-302］

選択基準
• 以下のいずれかの診断方法によって ATTR-CM（ATTRwt-CM 又は ATTRm-CM）と確定診断されている者 a. 心筋生検で、免疫組織染色法、質量分析法又は免疫電子顕微鏡法のいずれかによる TTR アミロイドタイピングの確認。 b. ^{99m}Tc-ピロリン酸又は ^{99m}Tc-ビスホスホネート（DPD 又は HMDP）シンチグラフィでの陽性像の確認かつ臨床検査による AL アミロイドーシスの除外［血清及び尿の IFE 及び sFLC 分析の両方に基づく］及び心臓以外の生検（例えば、腹壁脂肪）による TTR アミロイド沈着の確認。 MGUS を有する患者は、免疫組織染色法、質量分析法又は免疫電子顕微鏡法のいずれかによる TTR アミロイドタイピングで確認を行った組織生検による ATTR-CM の確定診断が必要である。 • 以下のいずれかの心不全の病歴を有する者。 a. 心不全による 1 回以上の入院歴に基づく心不全の既往。 b. 心不全による入院歴はないが、容量負荷や心内圧上昇の徴候・症状による心不全の臨床的エビデンス（例：頚静脈圧上昇、息切れ、X 線検査又は聴診での肺うっ血の徴候、末梢浮腫）。 c. 利尿薬による治療を必要とした、又は継続的に必要とする心不全の症状。 • ATTR-CM による NYHA 心機能分類 I～III の症状を有する者。 • 利尿薬を除く心血管薬物治療を受けている場合は、スクリーニング前 2 週間以上にわたって用量が安定（用量調節率が 50%以下であり、薬剤カテゴリーの変更がない）している者。 • Day 1 前に 24 時間超かつ 3 週間以下の間隔を空けて 2 回以上実施した 6MWT の結果が 150 m 以上の者。2 回の試験での歩行距離の差は 15%以内でなければならない。 • スクリーニング時に心筋壁張力のバイオマーカーである NT-proBNP 値が 300 pg/mL 以上の者。

略語：6MWT = 6 分間歩行試験；^{99m}Tc = テクネチウム-99m；AL = 免疫グロブリン軽鎖；ATTR-CM = トランスサイレチン型心アミロイドーシス；ATTRm-CM（= ATTRv-CM）= 遺伝性 ATTR-CM；ATTRwt-CM = 野生型 ATTR-CM；IFE = 免疫固定電気泳動法；DPD = ジカルボキシプロパンジホスホン酸；HMDP = ヒドロキシメチレンジホスホン酸；MGUS = 意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症；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；NYHA = New York Heart Association；sFLC = 血清遊離軽鎖；TTR = トランスサイレチン

1.2.3 用法・用量

国内 302 試験でのアコラミジス塩酸塩の用法・用量は 800 mg BID であった。これは、健康被験者を対象とした 2 つの第 1 相試験（健康被験者での第 1 相単回及び反復用量漸増試験［AG10-001 試験］並びに日本人及び外国人健康被験者の曝露量を比較する第 1 相 PK ブリッジング試験［AG10-004 試験］）及び ATTR-CM 患者での第 2 相試験（海外 201 試験）の結果を基に設定された。また、この用法・用量は海外 301 試験と同じであった。

1.2.4 有効性の評価項目

国内 302 試験の有効性の評価項目を Table 6 に示す。

本試験の Part A での有効性の主要評価項目は「6MWT の歩行距離のベースラインから Month 12 までの変化量」と設定した。当該評価項目は心不全などの心肺疾患患者の機能的運動能力、生命予後や心不全増悪による再入院リスクを評価する指標として広く用いられている。また、世界中の多くの心不全・心筋症等の関連するガイドラインで採用されている指標でもある。ATTR-CM 患者を対象としたタファミジスの第 3 相試験（ATTR-ACT 試験）でも重要な評価項目として用いられた（Maurer, 2018）。同試験（ATTR-ACT 試験）では、投与 12 ヵ月時点でプラセボ群と比べてタファミジス群で 6MWT の歩行距離に明らかな差が認められた。一方、全死因死亡では投与 18 ヵ

月後まで明らかな差は認められなかった。また、海外 301 試験でも Part A（Month 12）の有効性の主要評価項目は「6MWT の歩行距離のベースラインから Month 12 までの変化量」と設定していることから、海外 301 試験との比較の観点からも、国内 302 試験の Part A（Month 12）の有効性の主要評価項目としては「6MWT の歩行距離のベースラインから Month 12 までの変化量」と設定することは妥当であると考えた。

また、本試験の Part B で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」と設定した。海外 301 試験と同様に、全死因死亡イベントには死因を問わない死亡、心臓移植及び CMAD の使用が含まれた。また、心血管症状に関連する入院イベントには心血管症状に関連する入院(「心血管症状に関連した病的状態による急性期治療のための非選択的入院で、24 時間以上の滞在を要する入院」と定義) 及び臨床的に注目すべき事象(「非代償性心不全のために利尿薬静注療法が実施された 24 時間未満の規定外来院」と定義) が含まれた。これらの入院の理由又は死因は独立した CEC によってレビュー・判定され、治験実施計画書に規定された有効性評価項目の定義に合致しているか否かが決定された。ATTR-CM は進行性かつ重篤な予後不良の疾患であるため、生命予後の改善を真のエンドポイントとすることが妥当であるが、ATTR-CM は希少疾病であり、死亡のみを主要評価項目として有効性を検証する大規模な試験を実施することは困難であることから、ATTR-CM で臨床的に重要なイベントである心血管症状に関連する入院も評価することが適切であると考えた。本評価項目は ATTR-CM 患者を対象としたタファミジスの第 3 相試験（ATTR-ACT 試験）でも主要評価項目の階層的複合エンドポイントとして設定され、適切な評価結果が示されている（Maurer, 2018）。また、当該評価項目は海外 301 試験の主要評価項目の構成要素に含まれており、国内 302 試験と海外 301 試験との比較の観点からも適切な評価項目であると考えた。

Table 6: 治療期での有効性の評価項目［ALXN2060-TAC-302］

Part A	**Part B**
主要評価項目	
6MWT での歩行距離のベースラインから Month 12 までの変化量	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
副次評価項目	
• 6MWT での歩行距離のベースラインから Month 6 及び 9 までの変化量 • KCCQ-OS のベースラインから Month 6、9 及び 12 までの変化量 • Day 14 及び 28 並びにその後の来院日での、血清中 TTR 値（TTR 安定化の in vivo での指標）のベースラインからの変化率及び ex vivo アッセイである FPE 法による TTR 安定化（%）	• 6MWT で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 • KCCQ-OS のベースラインから Month 18、24 及び 30 までの変化量 • 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率及び ex vivo アッセイである FPE 法による TTR 安定化（%）
探索的評価項目	
• Month 12 までの全死因死亡及び心血管症状に関連する入院	• Month 30 までの NT-proBNP 及び TnI のベースラインからの変化量 • EQ-5D-5L のベースラインから Month 30 までの変化量 • 心臓磁気共鳴画像法パラメータのベースラインから Month 12、24 及び 30 までの変化量（特定の施設で同意が得られた患者のみ）

略語：6MWT = 6 分間歩行試験；EQ-5D-5L = EuroQol 5-dimensions 5-levels Health Outcomes Assessment；FPE = 蛍光プローブ排除；KCCQ-OS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score；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；TnI = トロポニン I；TTR = トランスサイレチン

1.2.5 対象患者数

国内 302 試験では日本人の目標登録患者数を 22 名と設定した。

Part A の主要評価項目は「6MWT での歩行距離のベースラインから Month 12 までの変化量」であった。タファミジスの第 3 相 ATTR-ACT 試験（Maurer, 2018）では、プラセボ群の 6MWT での歩行距離のベースラインから Month 12 までの平均変化量は-60 m と推定され、これは本試験での臨床的に必要な最小閾値と考えられた。同様に、アコラミジス群のベースラインから Month 12 までの平均変化量（SD）を-25（50）m と仮定した。これらの仮定の下、6MWT での歩行距離のベースラインから Month 12 までの変化量（平均値）の 95%信頼区間の下限が-60 m を上回る確率が 80%超となるには患者 19 名が必要と考えられた。

また、Part B 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。シミュレーションに基づき、患者数 19 名のとき、Part B の主要評価項目の 2 つの構成要素それぞれに対して国内 302 試験と海外 301 試験との間で一貫性を示す確率は 80%を超えると考えられた。

Month 12 での 6MWT の評価時点で 10%～15%程度の脱落率を考慮し、本試験の目標登録患者数を 22 名と設定した。

1.2.6 統計解析

有効性の主解析対象集団は Full Analysis Set（FAS）とし、その定義は「アコラミジスが 1 回以上投与されたすべての患者」とした。

Part A の主要評価項目「6MWT での歩行距離のベースラインから Month 12 までの変化量」及び Part B の主要評価項目「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」に対して記述統計量を用いて結果を要約した。6MWT での歩行距離のベースラインから Month 12 までの変化量では平均値と 95%信頼区間を示した。また、全死因死亡では Month 12 及び Month 30 時点での Kaplan-Meier 法による点推定値とその 95%信頼区間を示し、Kaplan-Meier 曲線も作成した。心血管症状に関連する入院の累積頻度は、共変量を含まないが各患者の試験期間の対数に等しいオフセット項をモデルに含めた負の二項回帰分析を用いて推定した。また、Month 30 時点の 1 年あたりの心血管症状に関連する入院頻度を 95%信頼区間とともに示した。

Part A での成功基準は、6MWT での歩行距離のベースラインから Month 12 までの変化量の 95%信頼区間の下限が-60 m を上回ることとした。

Part B での成功基準は、全死因死亡のみに基づき、Month 30 時点での推定生存率が海外 301 試験のプラセボ群を上回ることとした。

6MWT 及び KCCQ-OS のベースラインからの変化量は、ベースライン値及び来院で調整した MMRM モデルを用いて解析した。

2 個々の試験結果の要約

2.1 海外 AG10-301 試験

本試験ではまず、全患者が Part A（Month 12）を完了した時点で Part A の評価項目を解析した。その結果、生活の質（QoL）の指標である KCCQ-OS、心臓バイオマーカーである NT-proBNP、及び TTR 安定化の指標である血清 TTR 値で改善がみられたものの、Part A の主要評価項目である 6MWT の変化は達成されなかった。一方、Part A の安全性はおおむね良好であり、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（5.3.5.1.2 項 AG10-301 Appendix 16.1.15 Part A Synoptic Clinical Study Report［CSR］）。

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。

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。以下に Part B（Month 30）の主解析結果の概略を示す。

2.1.1 解析対象集団

海外 301 試験の二重盲検投与期全体（Part B：Month 30）での解析対象集団を Table 7 に示す。

本試験には 632 名（アコラミジス群 421 名、プラセボ群 211 名）がランダム割付けされ、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 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。Per-protocol 集団は mITT 集団の 90%超を占めたため、Per-protocol 集団を対象にした有効性の解析は実施しなかった。

Table 7: 解析対象集団［AG10-301］

	アコラミジス群 N = 421 n (%)	プラセボ群 N = 211 n (%)	全体 N = 632 n (%)
ランダム割付け	421	211	632
安全性解析対象集団 [a]	421 (100%)	211 (100%)	632 (100%)
アコラミジスを 1 回以上投与 [b]	421 (100%)	0	421 (66.6%)
mITT 集団 [c]	409 (97.1%)	202 (95.7%)	611 (96.7%)
Per-protocol 集団 [d]	402 (95.5%)	198 (93.8%)	600 (94.9%)

[a] 治験薬が 1 回以上投与された患者
[b] 割合（%）は安全性解析対象集団に基づく。
[c] ランダム化され、治験薬が 1 回以上投与され、ベースライン後の有効性評価が 1 回以上実施された患者のうち、ベースラインの eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上の患者。ランダム割付けされた投与群に基づき解析。
[d] mITT 集団のうち、事前に規定した治験実施計画書からの重大な逸脱のない患者。
略語：eGFR = 推算糸球体濾過量；mITT = modified Intent-to-Treat
Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.1.1.2

2.1.2 患者の内訳

海外 301 試験の二重盲検投与期全体（Part B：Month 30）での mITT 集団での患者の内訳を Table 8 に示す。

全体で 70.2%（アコラミジス群 71.4%、プラセボ群 67.8%）が二重盲検投与期を完了した。二重盲検投与期を中止した患者はアコラミジス群で 28.6%、プラセボ群で 32.2%であり、主な中止理由は、有害事象／心血管症状に関連する入院／臨床的に注目すべき事象（アコラミジス群 9.3%、プラセボ群 7.9%）、死亡（アコラミジス群 8.6%、プラセボ群 10.9%）、患者の意思（アコラミジス群 4.4%、プラセボ群 5.4%）であった。

Table 8: 患者の内訳（mITT 集団）［AG10-301］

	アコラミジス群 N = 409 n (%)	プラセボ群 N = 202 n (%)	全体 N = 611 n (%)
試験完了 [a]	324 (79.2%)	150 (74.3%)	474 (77.6%)
投与完了 [b]	292 (71.4%)	137 (67.8%)	429 (70.2%)
投与中止 [b,c]	32 (7.8%)	13 (6.4%)	45 (7.4%)
試験中止 [d]	85 (20.8%)	52 (25.7%)	137 (22.4%)
試験中止の理由			
同意の撤回	15 (3.7%)	5 (2.5%)	20 (3.3%)
死亡	70 (17.1%)	47 (23.3%)	117 (19.1%)
COVID-19 対策関連	0	0	0
二重盲検投与期完了	292 (71.4%)	137 (67.8%)	429 (70.2%)
二重盲検投与期中止 [b]	117 (28.6%)	65 (32.2%)	182 (29.8%)
二重盲検投与期中止の理由			
有害事象／心血管症状に関連する入院／臨床的に注目すべき事象	38 (9.3%)	16 (7.9%)	54 (8.8%)
治験実施計画書からの逸脱	0	2 (1.0%)	2 (0.3%)
試験治療又は試験手順不遵守	5 (1.2%)	2 (1.0%)	7 (1.1%)
同意の撤回	9 (2.2%)	3 (1.5%)	12 (2.0%)
試験で許容されていない治療の必要性	8 (2.0%)	1 (0.5%)	9 (1.5%)
追跡不能	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
医師の判断	2 (0.5%)	4 (2.0%)	6 (1.0%)
患者の意思	18 (4.4%)	11 (5.4%)	29 (4.7%)
死亡	35 (8.6%)	22 (10.9%)	57 (9.3%)
その他	2 (0.5%)	3 (1.5%)	5 (0.8%)
COVID-19 対策関連	0	0	0

注：割合（%）は各投与群に基づく。
[a] 30 ヵ月前に死亡した患者は「試験完了」に含めないこととした。
[b] 二重盲検投与期は治験薬の初回投与から Month 30 来院までと定義した。30 ヵ月前に死亡した患者は「投与中止」に含めた。
[c] 投与を早期中止した患者は、同意を撤回せず、生存状況の確認のために試験を継続した場合は、試験完了とみなした。
[d] 試験完了に含まれない患者はすべて試験中止とみなした。
略語：COVID-19 = 新型コロナウイルス感染症；mITT = modified Intent-to-Treat
Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.1.1.5

2.1.3 患者背景

2.1.3.1 人口統計学的特性

海外 301 試験の mITT 集団での人口統計学的特性を Table 9 に示す。

全体でランダム割付け時の年齢の平均値（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。

Table 9: 人口統計学的特性（mITT 集団）［AG10-301］

	アコラミジス群 N = 409	プラセボ群 N = 202	全体 N = 611
年齢（ランダム割付け時）（歳）			
n	409	202	611
平均値（SD）	77.32 (6.474)	76.96 (6.739)	77.20 (6.560)
中央値（Q1、Q3）	78.00 (73.00, 82.68)	77.89 (72.87, 81.90)	78.00 (73.00, 82.00)
最小値、最大値	50.3, 90.4	55.0, 90.0	50.3, 90.4
年齢分布（歳）			
< 65	12 / 409 (2.9%)	9 / 202 (4.5%)	21 / 611 (3.4%)
≥ 65 ~ < 78	186 / 409 (45.5%)	92 / 202 (45.5%)	278 / 611 (45.5%)
≥ 78	211 / 409 (51.6%)	101 / 202 (50.0%)	312 / 611 (51.1%)
性別			
男性	374 / 409 (91.4%)	181 / 202 (89.6%)	555 / 611 (90.8%)

	アコラミジス群 N = 409	プラセボ群 N = 202	全体 N = 611
女性	35 / 409 (8.6%)	21 / 202 (10.4%)	56 / 611 (9.2%)
民族			
ヒスパニック／ラテン系	7 / 409 (1.7%)	4 / 202 (2.0%)	11 / 611 (1.8%)
ヒスパニック／ラテン系以外	391 / 409 (95.6%)	191 / 202 (94.6%)	582 / 611 (95.3%)
報告なし	10 / 409 (2.4%)	6 / 202 (3.0%)	16 / 611 (2.6%)
不明	1 / 409 (0.2%)	1 / 202 (0.5%)	2 / 611 (0.3%)
人種			
アメリカ／アラスカ先住民	0 / 409	1 / 202 (0.5%)	1 / 611 (0.2%)
アジア人	10 / 409 (2.4%)	3 / 202 (1.5%)	13 / 611 (2.1%)
黒人／アフリカ系アメリカ人	19 / 409 (4.6%)	10 / 202 (5.0%)	29 / 611 (4.7%)
ハワイ先住民／太平洋諸島住民	0 / 409	1 / 202 (0.5%)	1 / 611 (0.2%)
白人	358 / 409 (87.5%)	179 / 202 (88.6%)	537 / 611 (87.9%)
その他	5 / 409 (1.2%)	1 / 202 (0.5%)	6 / 611 (1.0%)
多様人種	2 / 409 (0.5%)	0 / 202	2 / 611 (0.3%)
報告なし	15 / 409 (3.7%)	7 / 202 (3.5%)	22 / 611 (3.6%)
BMI (kg/m^2)			
n	408	200	608
平均値（SD）	27.07 (3.798)	26.97 (3.694)	27.04 (3.761)
中央値（Q1、Q3）	26.73 (24.46, 29.20)	26.55 (24.40, 29.26)	26.69 (24.45, 29.20)
最小値、最大値	18.1, 42.7	19.3, 40.0	18.1, 42.7

注：カテゴリカル変数では欠測値でない値の割合を示す。
略語：BMI = 体格指数； mITT = modified Intent-to-Treat；Q = 四分位；SD = 標準偏差
Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.1.4.1

2.1.3.2 ベースラインの疾患特性

海外 301 試験の mITT 集団でのベースラインの疾患特性を Table 10 に、ATTR-CM の詳細を Table 11 に示す。

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 ATTRv-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%、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）。

診断の臨床的根拠の内訳は、全体で心筋生検のみが 18.8%、非侵襲的方法のみが 75.9%、心筋生検及び非侵襲的方法の両方が 5.2%であった。

また、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。

Table 10: ベースラインの疾患特性（mITT 集団）[AG10-301]

	アコラミジス群 N = 409	プラセボ群 N = 202	全体 N = 611
ATTR-CM 診断からの期間（年）			
n	408	202	610
平均値（SD）	1.24 (1.207)	1.12 (1.198)	1.20 (1.205)
中央値（Q1、Q3）	0.83 (0.40, 1.70)	0.71 (0.30, 1.52)	0.79 (0.37, 1.64)
最小値、最大値	0.0, 10.1	0.0, 7.4	0.0, 10.1
NYHA 心機能分類			
I	51 / 409 (12.5%)	17 / 202 (8.4%)	68 / 611 (11.1%)
II	288 / 409 (70.4%)	156 / 202 (77.2%)	444 / 611 (72.7%)
III	70 / 409 (17.1%)	29 / 202 (14.4%)	99 / 611 (16.2%)
NAC ATTR 病期分類			
I	241 / 409 (58.9%)	120/ 202 (59.4%)	361/ 611 (59.1%)
II	130 / 409 (31.8%)	66 / 202 (32.7%)	196 / 611 (32.1%)

	アコラミジス群 N = 409	プラセボ群 N = 202	全体 N = 611
III	38 / 409 (9.3%)	16 / 202 (7.9%)	54 / 611 (8.8%)
永久的ペースメーカーの留置	77 / 409 (18.8%)	38 / 202 (18.8%)	115 / 611 (18.8%)
心房細動の既往歴	236 / 409 (57.7%)	117 / 202 (57.9%)	353 / 611 (57.8%)
割付け因子（IXRS）			
ATTRm-CM	39 / 409 (9.5%)	20 / 202 (9.9%)	59 / 611 (9.7%)
ATTRwt-CM	370 / 409 (90.5%)	182 / 202 (90.1%)	552 / 611 (90.3%)
NT-proBNP ≤ 3000 pg/mL	268 / 409 (65.5%)	133 / 202 (65.8%)	401 / 611 (65.6%)
NT-proBNP > 3000 pg/mL	141 / 409 (34.5%)	69 / 202 (34.2%)	210 / 611 (34.4%)
eGFR ≥ 45 mL/min/1.73 m^2	344 / 409 (84.1%)	173 / 202 (85.6%)	517 / 611 (84.6%)
eGFR < 45 mL/min/1.73 m^2	65 / 409 (15.9%)	29 / 202 (14.4%)	94 / 611 (15.4%)

注：カテゴリカル変数では欠測値でない値の割合を示す。
略語 : ATTR-CM = トランスサイレチン型心アミロイドーシス ; ATTRm-CM（ = ATTRv-CM）= 遺伝性 ATTR-CM ; ATTRwt-CM = 野生型 ATTR-CM ; eGFR = 推算糸球体濾過量 ; IXRS = Interactive Voice/Web Response System ; mITT = modified Intent-to-Treat ; NAC = National Amyloidosis Centre ; 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 ; NYHA = New York Heart Association ; Q = 四分位 ; SD = 標準偏差
Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.1.4.1、Table 14.1.4.10、Table 14.1.5.5

Table 11: ATTR-CM の詳細（mITT 集団）［AG10-301］

	アコラミジス群 N = 409 n (%)	プラセボ群 N = 202 n (%)	全体 N = 611 n (%)
遺伝子型 [a]			
変異型	37 / 409 (9.0%)	19 / 202 (9.4%)	56 / 611 (9.2%)
野生型	371 / 409 (90.7%)	182 / 202 (90.1%)	553 / 611 (90.5%)
不明／患者拒否	1 / 409 (0.2%)	1 / 202 (0.5%)	2 / 611 (0.3%)
変異型の内訳			
V122I	23 / 37 (62.2%)	12 / 19 (63.2%)	35 / 56 (62.5%)
T60A	3 / 37 (8.1%)	2 / 19 (10.5%)	5 / 56 (8.9%)
V30M	0 / 37	0 / 19	0 / 56
S77Y	0 / 37	0 / 19	0 / 56
T49A	0 / 37	0 / 19	0 / 56
L111M	0 / 37	0 / 19	0 / 56
E89Q	0 / 37	1 / 19 (5.3%)	1 / 56 (1.8%)
その他	11 / 37 (29.7%)	4 / 19 (21.1%)	15 / 56 (26.8%)
変異型の接合子			
ヘテロ接合体	31 / 37 (83.8%)	13 / 19 (68.4%)	44 / 56 (78.6%)
ホモ接合体	1 / 37 (2.7%)	3 / 19 (15.8%)	4 / 56 (7.1%)
不明	5 / 37 (13.5%)	3 / 19 (15.8%)	8 / 56 (14.3%)
診断の臨床的根拠 [b]			
心筋生検のみ	72 / 409 (17.6%)	43 / 202 (21.3%)	115 / 611 (18.8%)
非侵襲的のみ	315 / 409 (77.0%)	149 / 202 (73.8%)	464 / 611 (75.9%)
心筋生検及び非侵襲的	22 / 409 (5.4%)	10 / 202 (5.0%)	32 / 611 (5.2%)
非侵襲的診断の方法 [c]			
^{99m}Tc-ピロリン酸又は ^{99m}Tc-ビスホスホネート陽性	1 / 409 (0.2%)	2 / 202 (1.0%)	3 / 611 (0.5%)
血清又は尿（いずれか又は両方）の IFE 及び sFLC 解析	4 / 409 (1.0%)	2 / 202 (1.0%)	6 / 611 (1.0%)
上記の両方	336 / 409 (82.2%)	158 / 202 (78.2%)	494 / 611 (80.9%)

注：カテゴリカル変数では欠測値でない値の割合を示す。
[a] IXRS による遺伝子型の分類は治験責任医師の判断であったため、IXRS の層別因子と遺伝子型が異なる可能性がある。本表ではすべての変異を変異型として集計した。
[b] 治験責任医師等は侵襲的及び非侵襲的診断法の両方を報告できることとした。
[c] 電子症例報告書上では「診断の臨床的根拠」として「非侵襲的」のカテゴリーを選択せずとも非侵襲的診断の方法を入力できたため、「非侵襲的診断の方法」は「診断の臨床的根拠」の「非侵襲的のみ」の値と一致しない場合がある。
略語 : ^{99m}Tc = テクネチウム-99m ; ATTR-CM = トランスサイレチン型心アミロイドーシス ; IFE = 免疫固定電気泳動法 ; IXRS = Interactive Voice/Web Response System ; mITT = modified Intent-to-Treat ; sFLC = 血清遊離軽鎖
Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.1.5.1

2.1.3.2.1 主な評価項目のベースライン値

海外 301 試験の mITT 集団での主な評価項目（6MWT、KCCQ-OS、TTR、EuroQol 5-dimensions 5-levels Health Outcomes Assessment［EQ-5D-5L］、NT-proBNP 及びトロポニン I［TnI］）のベースライン値を Table 12 に示す。

アコラミジス群とプラセボ群との間で、主な評価項目のベースライン値に大きな違いはみられなかった。

Table 12: 主な評価項目のベースライン値（mITT 集団）［AG10-301］

	アコラミジス群 N = 409	プラセボ群 N = 202	全体 N = 611
6MWT の歩行距離（m）			
N	407	202	609
平均値（SD）	362.780 (103.5008)	351.510 (93.8277)	359.042 (100.4588)
KCCQ-OS			
N	408	202	610
平均値（SD）	71.73 (19.369)	70.48 (20.651)	71.32 (19.794)
ウェスタンブロットによる TTR 安定化率			
N	118	48	166
平均値（SD）	25.85 (11.076)	22.88 (6.546)	24.99 (10.051)
血清 TTR (mg/dL)			
N	406	199	605
平均値（SD）	23.0 (5.58)	23.6 (6.08)	23.2 (5.75)
EQ-5D-5L VAS			
N	405	202	607
平均値（SD）	72.3 (16.41)	72.0 (16.92)	72.2 (16.57)
EQ-5D-5L Index Score			
N	405	202	607
平均値（SD）	0.7862 (0.19923)	0.7762 (0.22016)	0.7829 (0.20631)
NT-proBNP (pg/mL)			
N	409	202	611
平均値（SD）	2865.3 (2149.64)	2650.1 (1899.48)	2794.2 (2071.20)
TnI (ng/mL)[a]			
LLOQ 未満	357 / 363 (98.3%)	181 / 186 (97.3%)	538 / 549 (98.0%)
LLOQ 以上			
N	6	5	11
平均値（SD）	1.402 (2.1902)	0.556 (0.2241)	1.017 (1.6166)
高感度 TnI (ng/L)			
LLOQ 未満	1 / 40 (2.5%)	0 / 15	1 / 55 (1.8%)
LLOQ 以上			
N	39	15	54
平均値（SD）	97.92 (72.434)	203.81 (311.880)	127.33 (178.178)

[a] TnI は 1 施設では入手できず、当該施設では高感度 TnI のみが入手可能であった。

略語：6MWT = 6 分間歩行試験；EQ-5D-5L = EuroQol 5-dimensions 5-levels Health Outcomes Assessment；KCCQ-OS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score；LLOQ = 定量下限値；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；TnI = トロポニン I；TTR = トランスサイレチン；VAS = 視覚的アナログ尺度

Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.1.5.8

2.1.4 前治療及び併用治療

海外 301 試験の安全性解析対象集団での前治療は 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.1.8.1 及び Table 14.1.8.1a に、併用治療は 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.1.8.3 及び Table 14.1.8.3a に示す。

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%（6/421 名）、プラセボ群で 1.9%（4/211 名）、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%（3/421 名）、プラセボ群で 0%であった。

また、海外 301 試験開始後の mITT 集団でのタファミジスの使用開始状況を Table 13 に示す。

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。

Table 13: タファミジスの使用開始状況（mITT 集団）[AG10-301]

	アコラミジス群 N = 409	プラセボ群 N = 202	全体 N = 611
タファミジスを使用開始した患者数	61 (14.9%)	46 (22.8%)	107 (17.5%)
Kaplan-Meier incidence (%)			
12ヵ月、% (95%信頼区間)	1.74 (0.83, 3.61)	1.53 (0.50, 4.68)	1.67 (0.90, 3.08)
18ヵ月、% (95%信頼区間)	9.22 (6.71, 12.62)	15.30 (10.89, 21.26)	11.26 (8.92, 14.16)
24ヵ月、% (95%信頼区間)	14.78 (11.54, 18.82)	22.65 (17.26, 29.40)	17.40 (14.49, 20.82)
30ヵ月、% (95%信頼区間)	16.75 (13.26, 21.04)	25.17 (19.47, 32.17)	19.54 (16.44, 23.15)
使用開始までの期間[a]（ヵ月）			
n	61	46	107
平均値（SD）	16.71 (6.017)	16.91 (4.969)	16.79 (5.567)
中央値（Q1、Q3）	17.81 (13.31, 20.34)	16.13 (13.37, 20.60)	17.22 (13.31, 20.44)
最小値、最大値	1.1, 29.5	2.7, 28.4	1.1, 29.5
タファミジスへの曝露期間[b]（ヵ月）			
n	61	46	107
平均値（SD）	11.68 (5.307)	10.77 (5.225)	11.29 (5.267)
中央値（Q1、Q3）	11.63 (8.44, 15.24)	10.46 (6.57, 15.64)	11.40 (8.05, 15.61)
最小値、最大値	1.0, 25.9	0.6, 18.7	0.6, 25.9
治験薬及びタファミジスへの曝露期間[c]（ヵ月）			
n	53	44	97
平均値（SD）	10.93 (4.182)	10.34 (5.445)	10.66 (4.779)
中央値（Q1、Q3）	11.40 (8.94, 14.03)	9.89 (5.85, 15.61)	10.81 (8.28, 14.46)
最小値、最大値	0.1, 17.5	0.6, 18.7	0.1, 18.7

[a] 使用開始までの期間（ヵ月）＝(タファミジスの投与開始日 - ランダム割付け日 + 1)/30.4375.
[b] タファミジスを使用開始した患者でのタファミジスへの曝露期間(ヵ月)＝(タファミジスの最終投与日 - タファミジスの投与開始日 + 1)/30.4375.
[c] 治験薬及びタファミジスの両方への曝露期間（ヵ月）＝(治験薬又はタファミジスの最終投与日の早い方 - 治験薬又はタファミジスの投与開始日の遅い方 + 1)/30.4375.
略語：mITT = modified Intent-to-Treat; Q = 四分位；SD = 標準偏差
Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.1.7.1

2.1.5 有効性の結果

2.1.5.1 Part A の結果

Part A の結果の詳細は 5.3.5.1.2 項 AG10-301 Appendix 16.1.15 Part A Synoptic CSR に示した。

2.1.5.2 Part B の結果

2.1.5.2.1 主要評価項目

mITT 集団での F-S 法を用いた「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 14 に示す。また、階層的複合エンドポイントの Win Ratio を Table 15 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 構成要素による全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

法で 58%［5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.142b］）。

Table 14: 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

Table 15: 主要評価項目の階層的複合エンドポイントの Win Ratio（mITT 集団）［AG10-301］

	アコラミジス群 (N = 409)	プラセボ群 (N = 202)
Win Ratio の詳細 [a]		
ペア数	28794	
全死因死亡で「Win」のペア数 [b]	4401	3880
心血管症状に関連する入院で「Win」のペア数 [c]	5517	2894
NT-proBNP で「Win」のペア数 [d]	6723	2009
6MWD で「Win」のペア数	1705	1568
「Win」の総数	18346	10351
「Tie」の総数	97	
Win Ratio (対プラセボ)	1.772	
Win Ratio の 96%信頼区間	(1.402, 2.240)	

[a] Win Ratio 法では、すべてのアコラミジス群及びプラセボ群のペア（アコラミジス群とプラセボ群の各患者を比較）を、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同じ階層的方法で割り付ける。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比較する。

[b] 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。

[c] 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。
[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；CEC = 臨床イベント判定委員会；CMAD = 心臓補助装置；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
Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.2

2.1.5.2.1.1 主要評価項目の感度分析

主要評価項目の感度分析として、予め設定した NT-proBNP の閾値（500 pg/mL 以上）及び欠測データが結果の解釈に及ぼす影響を検討するため、以下の解析を実施した。

- NT-proBNP のベースラインからの変化量の差に対して異なる閾値を用いた F-S 検定
- 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欠測データを補完した F-S 検定
- 心血管症状に関連する入院に対する多重補完法を用いた F-S 検定

NT-proBNP のベースラインからの変化量の患者間差に対して、mITT 集団を対象に異なる閾値（250、750、及び 1000 pg/mL）を用いて F-S 法による検定を繰り返したとき、これらの各閾値でも Month 30 時点で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な改善が認められた（$p < 0.0001$）（5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.3）。

また、NT-proBNP、6MWT 及び心血管症状に関連する入院のそれぞれの欠測に対して補完法を用いて F-S 法によって解析したとき、Month 30 時点でプラセボ群と比較してアコラミジス群で一貫して統計学的に有意な改善が認められた（$p < 0.0001$）（5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Tables 14.2.1.4～Table 14.2.1.6）。

以上、感度分析の結果は主解析結果と一貫しており、主解析結果の頑健性が示された。

2.1.5.2.1.2 主要評価項目の補足的解析

主要評価項目の補足的解析として、タファミジスの併用投与の影響を評価した。

なお、本試験では盲検下で試験治療を Month 12 以上完了した患者では、その後はタファミジスを併用投与できることとしたが、9 名で Month 12 完了前にタファミジスの投与が開始された（5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Listing 16.2.1.12.2）。当該患者は治験実施計画書からの逸脱であったが、有効性解析には含めた。

タファミジスの併用投与開始後に観察されたイベントを除外した場合でも（Hypothetical Strategy）、F-S 法による主要解析の統計学的有意差は維持された（$p < 0.0001$）（5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.7）。

また、タファミジスの併用投与を開始した患者を除外した集団を対象とした場合でも（Principal Stratum Strategy）、F-S 法による主要解析の統計学的有意差は維持された（$p < 0.0001$）（5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.8）。

以上、これらの補足的解析の結果は主解析結果と一貫していた。

2.1.5.2.2 主な副次評価項目

2.1.5.2.2.1 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 Month 30 までの変化量の最小二乗平均（± 標準誤差［SE］）を Figure 2 に示す。また、6MWT の歩行距離のベースラインから Month 30 までの変化量の MMRM（J2R）解析を Table 16 に、6MWT の歩行距離のベースラインから Month 30

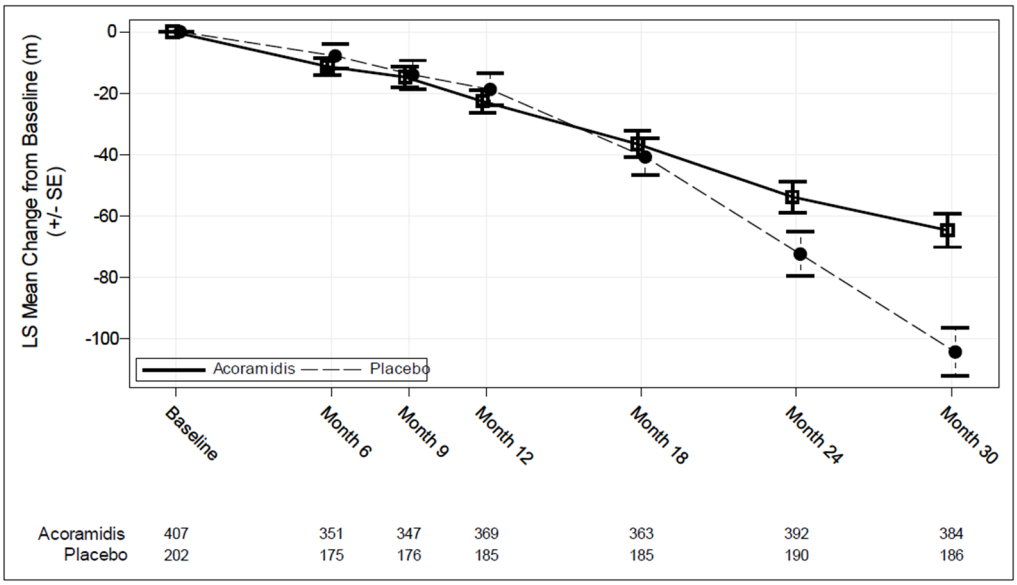
までの変化量の要約を Table 17 に示す。

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。

なお、6MWT のベースラインからの変化量に対する感度分析（Copy increments in reference［CIR］アプローチ、欠測値を補完しない MMRM、Tipping point 解析、心血管症状に関連する入院の間の欠測値を補完した MMRM）も実施し、その結果は主解析結果と一貫しており、主解析結果の頑健性が示された（5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.19～Table 14.2.1.22）。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（5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.33、Table 14.2.1.34）。

Figure 2: 6MWT の歩行距離のベースラインから Month 30 までの変化量の LS 平均値（± SE）（MMRM、J2R）（mITT 集団）［AG10-301］



注：6MWT のベースラインからの変化を、投与群、来院、遺伝子型（ATTRm-CM vs ATTRwt-CM）、NT-proBNP（≤ 3000 vs > 3000 pg/mL）、eGFR（≥ 45 vs < 45 mL/min/1.73 m^2）及び投与群と来院の相互作用を因子とし、ベースライン値を共変量とする MMRM を用いて解析した。
治験薬投与の早期中止による欠測値は、J2R 法を用いて補完した。死亡による欠測値は、実測値のうち最悪値の 5%からサンプリングを行い補完した。
N は実測データと補完データの両方を表す。

略語：6MWT = 6 分間歩行試験；ATTR-CM = トランスサイレチン型心アミロイドーシス；ATTRm-CM（= ATTRv-CM）= 遺伝性 ATTR-CM ; ATTRwt-CM = 野生型 ATTR-CM ; eGRF = 推算糸球体濾過量 ; J2R = Jump to Reference ; LS = 最小二乗 ; mITT = modified Intent-to-Treat ; MMRM = 反復測定混合効果モデル ; 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；SE = 標準誤差

Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Figure 14.2.1.2

Table 16: 6MWT の歩行距離のベースラインから Month 30 までの変化量の MMRM（J2R）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		
ベースラインからの変化量（m）		
n	384	186
LS 平均値	-64.65	-104.29
SE	5.508	7.772
95%信頼区間	-75.45, -53.86	-119.53, -89.06
96%信頼区間	-75.97, -53.34	-120.26, -88.33
LS 平均値の差：実薬－プラセボ	39.64	
差の SE	9.477	
差の 95%信頼区間	21.07, 58.22	
差の 96%信頼区間	20.18, 59.10	
p 値	<0.0001	

注：6MWT のベースラインからの変化を、投与群、来院、遺伝子型（ATTRm-CM vs ATTRwt-CM）、NT-proBNP（≤ 3000 vs > 3000 pg/mL）、eGFR（≥ 45 vs < 45 mL/min/1.73 m^2）及び投与群と来院の相互作用を因子とし、ベースライン値を共変量とする MMRM を用いて解析した。
遺伝子型、NT-proBNP 及び eGFR のランダム化層別割付け因子は IXRS の情報に基づいた。
治験薬投与の早期中止による欠測値は、J2R 法を用いて補完した。死亡による欠測値は、実測値のうち最悪値の 5%からサンプリングを行い補完した。

略語：6MWT = 6 分間歩行試験；ATTR-CM = トランスサイレチン型心アミロイドーシス；ATTRm-CM（= ATTRv-CM）= 遺伝性 ATTR-CM；ATTRwt-CM = 野生型 ATTR-CM；eGRF = 推算糸球体濾過量；IXRS = Interactive Voice/Web Response System；J2R = Jump to Reference；LS = 最小二乗；mITT = modified Intent-to-Treat；MMRM = 反復測定混合効果モデル；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；SE = 標準誤差

Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.18

Table 17: 6MWT の歩行距離のベースラインから Month 30 までの変化量の要約（mITT 集団）［AG10-301］

	アコラミジス群 (N = 409)	プラセボ群 (N = 202)
ベースライン		
実測値（m）		
n	407	202
平均値（SD）	362.78 (103.501)	351.51 (93.828)
中央値（Q1、Q3）	364.95 (285.38, 434.96)	352.04 (292.00, 409.75)
最小値、最大値	159.1, 695.8	151.1, 598.4
Month 30		
実測値（m）		
n	269	121
平均値（SD）	365.96 (124.734)	322.38 (120.916)
中央値（Q1、Q3）	365.50 (283.00, 452.37)	325.04 (240.00, 403.05)
最小値、最大値	78.5, 703.4	0.3, 590.1
ベースラインからの変化量（m）		
n	268	121
平均値（SD）	-22.73 (79.355)	-49.98 (83.578)
中央値（Q1、Q3）	-15.15 (-67.28, 31.71)	-48.96 (-95.00, -1.10)
最小値、最大値	-406.1, 227.5	-345.2, 199.1
ベースラインからの変化率（%）		
n	268	121
平均値（SD）	-5.72 (23.018)	-14.30 (24.482)
中央値（Q1、Q3）	-3.92 (-17.27, 7.65)	-12.42 (-28.04, -0.29)
最小値、最大値	-83.8, 118.7	-99.9, 58.4

略語：6MWT = 6 分間歩行試験；mITT = modified Intent-to-Treat；Q = 四分位；SD = 標準偏差

Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.16

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

mITT 集団での KCCQ-OS のベースラインから Month 30 までの経時的変化の最小二乗平均(± SE)を Figure 3 に示す。また、KCCQ-OS のベースラインから Month 30 までの変化量の MMRM (J2R)解析を Table 18 に、KCCQ-OS のベースラインから Month 30 までの変化量の要約を Table 19 に示す。

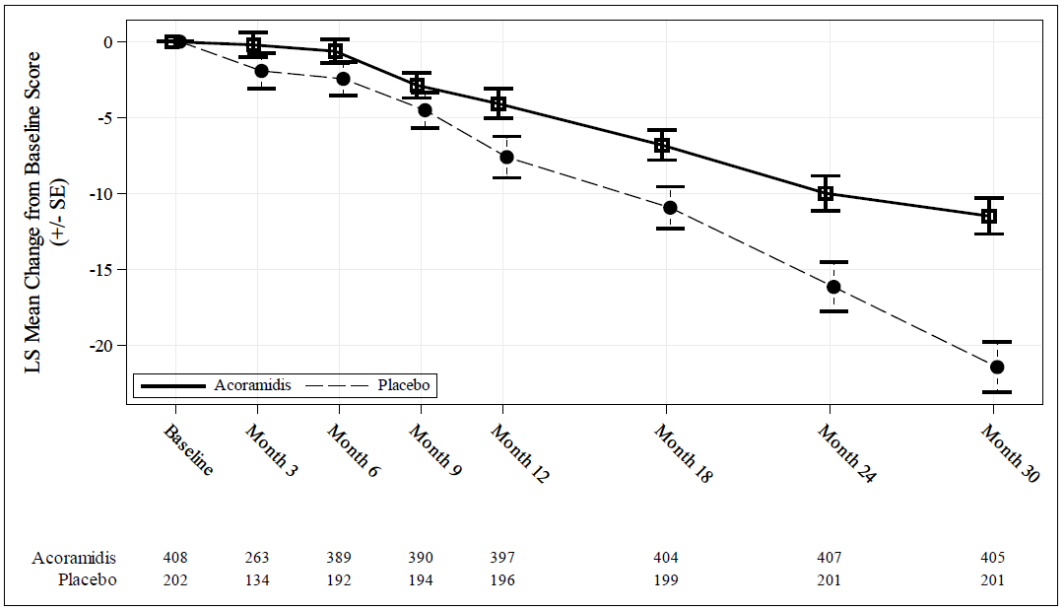
KCCQ-OS のベースラインからの変化量に対するアコラミジスの治療効果は投与開始早期（Month 3 頃）から認められ、Month 30 までプラセボ群との差は増大した。

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。

また、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（5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.35.1～Table 14.2.1.35.9）。

なお、KCCQ-OS のベースラインからの変化量に対する感度分析（CIR アプローチ、欠測値を補完しない MMRM、Tipping point 解析、心血管症状に関連する入院の間の欠測値を補完した MMRM）も実施し、その結果は主解析結果と一貫しており、主解析結果の頑健性が示された（5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.38～Table 14.2.1.41）。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（5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.50、Table 14.2.1.51）。

Figure 3: KCCQ-OS のベースラインから Month 30 までの経時的変化の LS 平均値(± SE)（MMRM、J2R）（mITT 集団）[AG10-301]



注 : KCCQ-OS のベースラインからの変化量を、投与群、来院、遺伝子型（ATTRm-CM vs ATTRwt-CM）、NT-proBNP（≤ 3000 vs > 3000 pg/mL）、eGFR（≥ 45 vs < 45 mL/min/1.73 m^2）及び投与群と来院の相互作用を因子とし、ベースライン値を共変量とする MMRM を用いて解析した。

治験薬投与の早期中止による欠測値は、J2R 法を用いて補完した。死亡による欠測値は、実測値のうち最悪値の 5%からサンプリングを行い補完した。
N は実測データと補完データの両方を表す。
略語 : ATTR-CM = トランスサイレチン型心アミロイドーシス ; ATTRm-CM（ = ATTRv-CM）= 遺伝性 ATTR-CM ; ATTRwt-CM = 野生型 ATTR-CM ; eGRF = 推算糸球体濾過量 ; J2R = Jump to Reference ; KCCQ-OS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score ; LS = 最小二乗 ; mITT = modified Intent-to-Treat ; MMRM = 反復測定混合効果モデル ; 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 ; SE = 標準誤差
Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Figure 14.2.1.15

Table 18: KCCQ-OS のベースラインから Month 30 までの変化量の MMRM（J2R）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		
ベースラインからの変化量		
n	405	201
LS 平均値	-11.48	-21.42
SE	1.181	1.651
95%信頼区間	-13.79, -9.16	-24.66, -18.18
96%信頼区間	-13.90, -9.05	-24.81, -18.03
LS 平均値の差：実薬－プラセボ	9.94	
差の SE	2.024	
差の 95%信頼区間	5.97, 13.91	
差の 96%信頼区間	5.79, 14.10	
p 値	<0.0001	

注 : KCCQ-OS のベースラインからの変化量を、投与群、来院、遺伝子型（ATTRm-CM vs ATTRwt-CM）、NT-proBNP（≤ 3000 vs > 3000 pg/mL）、eGFR（≥ 45 vs < 45 mL/min/1.73 m^2）及び投与群と来院の相互作用を因子とし、ベースライン値を共変量とする MMRM を用いて解析した。
治験薬投与の早期中止による欠測値は、J2R 法を用いて補完した。死亡による欠測値は、実測値のうち最悪値の 5%からサンプリングを行い補完した。
略語 : ATTR-CM = トランスサイレチン型心アミロイドーシス ; ATTRm-CM（ = ATTRv-CM）= 遺伝性 ATTR-CM ; ATTRwt-CM = 野生型 ATTR-CM ; eGRF = 推算糸球体濾過量 ; J2R = Jump to Reference ; KCCQ-OS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score ; LS = 最小二乗 ; mITT = modified Intent-to-Treat ; MMRM = 反復測定混合効果モデル ; 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 ; SE = 標準誤差
Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.37

Table 19: KCCQ-OS のベースラインから Month 30 までの変化量の要約（mITT 集団）［AG10-301］

	アコラミジス群 (N = 409)	プラセボ群 (N = 202)
ベースライン		
実測値		
n	408	202
平均値（SD）	71.73 (19.369)	70.48 (20.651)
中央値（Q1、Q3）	73.96 (59.38, 87.50)	73.44 (54.69, 87.50)
最小値、最大値	10.9, 100.0	10.9, 100.0
Month 30		
実測値		
n	289	136
平均値（SD）	70.83 (22.165)	64.15 (24.376)
中央値（Q1、Q3）	74.48 (54.95, 89.06)	67.71 (47.92, 83.98)
最小値、最大値	8.3, 100.0	0.0, 100.0
ベースラインからの変化量		
n	288	136
平均値（SD）	-3.12 (16.977)	-10.81 (19.434)
中央値（Q1、Q3）	-1.39 (-12.89, 7.29)	-7.68 (-21.07, 1.04)
最小値、最大値	-57.0, 44.4	-83.1, 27.0
ベースラインからの変化率（%）		
n	288	136
平均値（SD）	-3.04 (26.673)	-14.00 (29.991)

	アコラミジス群 (N = 409)	プラセボ群 (N = 202)
中央値（Q1、Q3）	-1.68 (-18.75, 9.99)	-10.96 (-29.96, 1.53)
最小値、最大値	-82.2, 104.5	-100.0, 91.1

注：遺伝子型、NT-proBNP 及び eGFR のランダム化層別割付け因子は、IXRS の情報に基づいた。
略語：eGRF = 推算糸球体濾過量；IXRS = Interactive Voice/Web Response System；KCCQ-OS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score；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 14.2.1.35

2.1.5.2.2.3 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 安定化の in vivo 指標である血清中 TTR（プレアルブミン）値のベースラインから Month 30 までの経時的変化の最小二乗平均（± SE）を Figure 4 に、ベースラインからの来院別の変化量のラインプロットを Figure 5 に示す。また、TTR 値のベースラインから Day 28 及び Month 30 までの変化量の MMRM（J2R）解析を Table 20 に、TTR 値のベースラインから Day 28 及び Month 30 までの変化量の要約を Table 21 に示す。

TTR 値のベースラインからの変化に対するアコラミジス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。

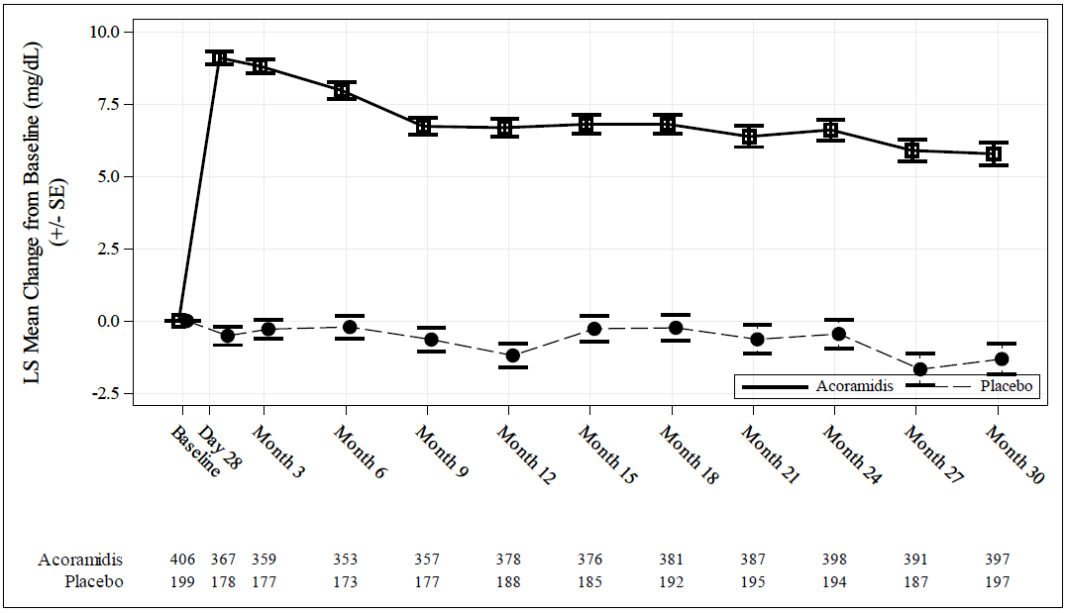
Day 28 時点で TTR 値（実測値）の平均値はアコラミジス群で 32.24 mg/dL、プラセボ群で 22.98 mg/dL であり、ベースラインからの変化量（変化率）はそれぞれ 9.23 mg/dL（44.80%）、-0.42 mg/dL（0.13%）であった。Month 30 時点で TTR 値（実測値）の平均値はアコラミジス群で約 33 mg/dL、プラセボ群で約 26 mg/dL であり、ベースラインからの変化量（変化率）はアコラミジス群で 9.05 mg/dL（約 42%）、プラセボ群で 1.34 mg/dL（約 10%）であった。ベースラインからの変化量の最小二乗平均の群間差は 7.1 mg/mL であり、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、TTR 値のベースラインからの変化量に対する感度分析（CIR アプローチ、欠測値を補完しない MMRM、Tipping point 解析、心血管症状に関連する入院の間の欠測値を補完した MMRM）も実施し、その結果は主解析結果と一貫しており、主解析結果の頑健性が示された（5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.57～Table 14.2.1.60）。

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（5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.71、Table 14.2.1.72）。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（5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.54）。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アコラミジス単独投与と比較して血清 TTR 値は増加しないことが示された（Figure 6）。

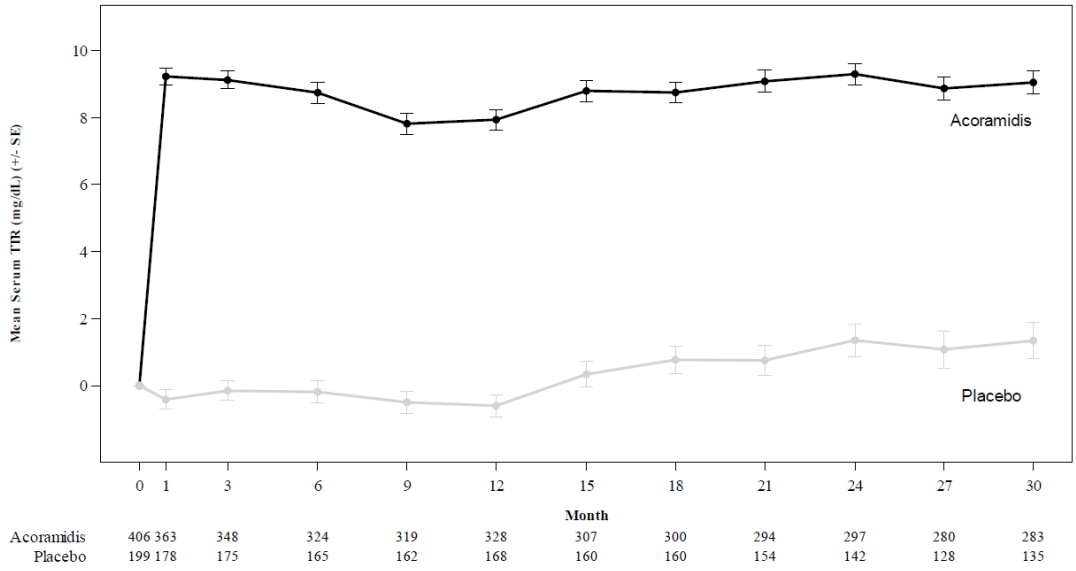
また、遺伝子型（ATTRv-CM 対 ATTRwt-CM）又はベースラインの TTR 値が投与後の TTR 値に及ぼす影響は認められなかった。アコラミジス群では遺伝子型（ATTRv-CM 対 ATTRwt-CM）にかかわらず、初回評価の Day 28 から Month 30 までプラセボ群と比較して臨床的に意義のある TTR 値の増加が認められた（M5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table14.2.1.52a）。

Figure 4: TTR 値（mg/dL）のベースラインから Month 30 までの経時的変化の LS 平均値（± SE）（MMRM、J2R）（mITT 集団）［AG10-301］



注：TTR 値のベースラインからの変化量を、投与群、来院、遺伝子型（ATTRm-CM vs ATTRwt-CM）、NT-proBNP（≤ 3000 vs > 3000 pg/mL）、eGFR（≥ 45 vs < 45 mL/min/1.73 m^2）及び投与群と来院の相互作用を因子とし、ベースライン値を共変量とする MMRM を用いて解析した。
治験薬投与の早期中止による欠測値は、J2R 法を用いて補完した。死亡による欠測値は、実測値のうち最悪値の 5%からサンプリングを行い補完した。
N は実測データと補完データの両方を表す。
略語：ATTR-CM = トランスサイレチン型心アミロイドーシス；ATTRm-CM（= ATTRv-CM）= 遺伝性 ATTR-CM；ATTRwt-CM = 野生型 ATTR-CM；eGRF = 推算糸球体濾過量；J2R = Jump to Reference；LS = 最小二乗；mITT = modified Intent-to-Treat；MMRM = 反復測定混合効果モデル；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；SE = 標準誤差；TTR = トランスサイレチン
Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Figure 14.2.1.28

Figure 5: TTR 値（mg/dL）のベースラインからの来院別の変化量のラインプロット（mITT 集団）［AG10-301］



略語：mITT = modified Intent-to-Treat；SE = 標準誤差；TTR = トランスサイレチン
Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Figure 14.2.1.47d

Table 20: TTR 値（mg/dL）のベースラインから Day 28 及び Month 30 までの変化量の MMRM（J2R）解析（mITT 集団）［AG10-301］

	アコラミジス群 (N = 409)	プラセボ群 (N = 202)
Day 28		
ベースラインからの変化量		
n	367	178
LS 平均値	9.09	-0.52
SE	0.226	0.322
95%信頼区間	8.65, 9.54	-1.15, 0.12
LS 平均値の差：実薬－プラセボ	9.61	
差の SE	0.394	
差の 95%信頼区間	8.84, 10.38	
p 値	<0.0001	
Month 30		
ベースラインからの変化量		
n	397	197
LS 平均値	5.78	-1.32
SE	0.391	0.541
95%信頼区間	5.01, 6.54	-2.38, -0.26
96%信頼区間	4.97, 6.58	-2.43, -0.21
LS 平均値の差：実薬－プラセボ	7.10	
差の SE	0.665	
差の 95%信頼区間	5.79, 8.40	
差の 96%信頼区間	5.73, 8.46	
p 値	<0.0001	

注：TTR 値のベースラインからの変化量を、投与群、来院、遺伝子型（ATTRm-CM vs ATTRwt-CM）、NT-proBNP（≤ 3000 vs > 3000 pg/mL）、eGFR（≥ 45 vs < 45 mL/min/1.73 m^2）及び投与群と来院の相互作用を因子とし、ベースライン値を共変量とする MMRM を用いて解析した。
治験薬投与の早期中止による欠測値は、J2R 法を用いて補完した。死亡による欠測値は、実測値のうち最悪値の 5%からサンプリングを行い補完した。

略語：ATTR-CM = トランスサイレチン型心アミロイドーシス；ATTRm-CM（= ATTRv-CM）= 遺伝性 ATTR-CM；ATTRwt-CM = 野生型 ATTR-CM；eGRF = 推算糸球体濾過量；J2R = Jump to Reference；LS = 最小二乗；mITT = modified Intent-to-Treat；MMRM = 反復測定混合効果モデル；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；SE = 標準誤差；TTR = トランスサイレチン

Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.56

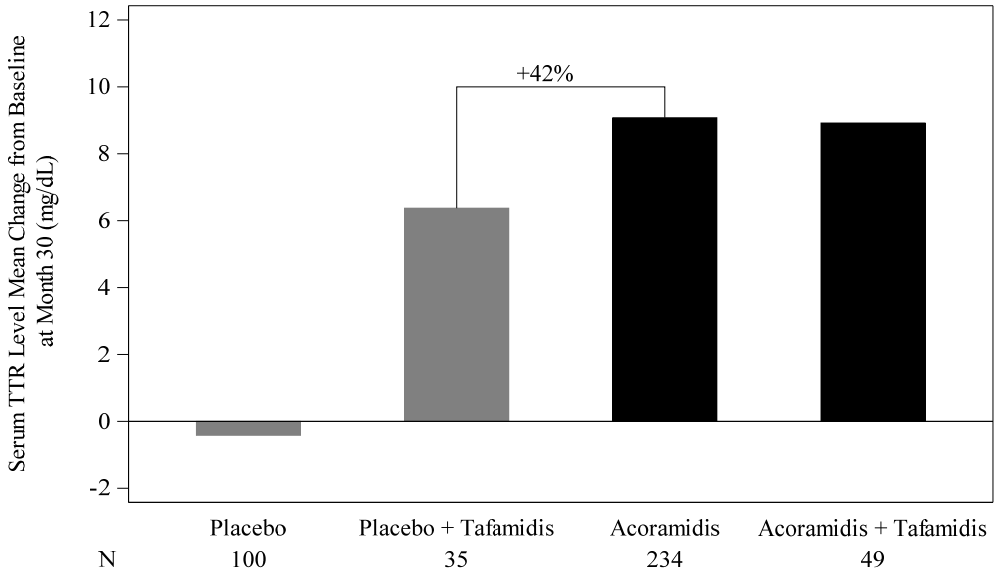
Table 21: TTR 値（mg/dL）のベースラインから Day 28 及び Month 30 までの変化量の要約（mITT 集団）［AG10-301］

	アコラミジス群 (N = 409)	プラセボ群 (N = 202)
ベースライン		
実測値（mg/dL）		
n	406	199
平均値（SD）	23.00 (5.576)	23.56 (6.082)
中央値（Q1、Q3）	23.00 (20.00, 27.00)	23.00 (20.00, 28.00)
最小値、最大値	8.0, 48.0	6.0, 41.0
Day 28		
実測値（mg/dL）		
n	365	180
平均値（SD）	32.24 (6.519)	22.98 (6.090)
中央値（Q1、Q3）	32.00 (28.00, 37.00)	23.00 (19.00, 27.00)
最小値、最大値	13.0, 54.0	4.0, 39.0
ベースラインからの変化量（mg/dL）		
n	363	178
平均値（SD）	9.23 (4.788)	-0.42 (3.831)
中央値（Q1、Q3）	9.00 (6.00, 12.00)	0.00 (-2.00, 2.00)
最小値、最大値	-7.0, 26.0	-15.0, 19.0
ベースラインからの変化率（%）		
n	363	178
平均値（SD）	44.80 (33.678)	0.13 (22.198)

	アコラミジス群 (N = 409)	プラセボ群 (N = 202)
中央値（Q1、Q3）	40.74 (27.27, 55.00)	0.00 (-8.82, 7.69)
最小値、最大値	-31.6, 288.9	-60.0, 200.0
Month 30		
実測値（mg/dL）		
n	284	135
平均値（SD）	32.73 (6.182)	26.19 (6.707)
中央値（Q1、Q3）	33.00 (29.00, 37.00)	26.00 (22.00, 30.00)
最小値、最大値	9.0, 52.0	10.0, 49.0
ベースラインからの変化量（mg/dL）		
n	283	135
平均値（SD）	9.05 (5.724)	1.34 (6.359)
中央値（Q1、Q3）	9.00 (6.00, 13.00)	0.00 (-3.00, 5.00)
最小値、最大値	-10.0, 23.0	-13.0, 25.0
ベースラインからの変化率（%）		
n	283	135
平均値（SD）	42.02 (30.957)	10.33 (46.479)
中央値（Q1、Q3）	39.29 (21.74, 58.33)	0.00 (-10.71, 22.22)
最小値、最大値	-50.0, 200.0	-56.5, 416.7

略語：mITT = modified Intent-to-Treat；Q = 四分位；SD = 標準偏差；TTR = トランスサイレチン
Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.52

Figure 6: タファミジスの併用の有無別の血清 TTR 値のベースラインから Month 30 までの変化量（mITT 集団）［AG10-301］



略語：mITT = modified Intent-to-Treat；TTR = トランスサイレチン
Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Figure 14.2.3.14

2.1.5.2.2.4 Month 30 までの全死因死亡

mITT 集団での Month 30 までの全死因死亡の Kaplan-Meier 曲線を Figure 7（全体）及び Figure 8（Month 19～Month 30）に示す。また、全死因死亡の要約を Table 22 に示す。なお、全死因死亡イベントには、死因を問わない死亡、心臓移植及び CMAD が含まれた。

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、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

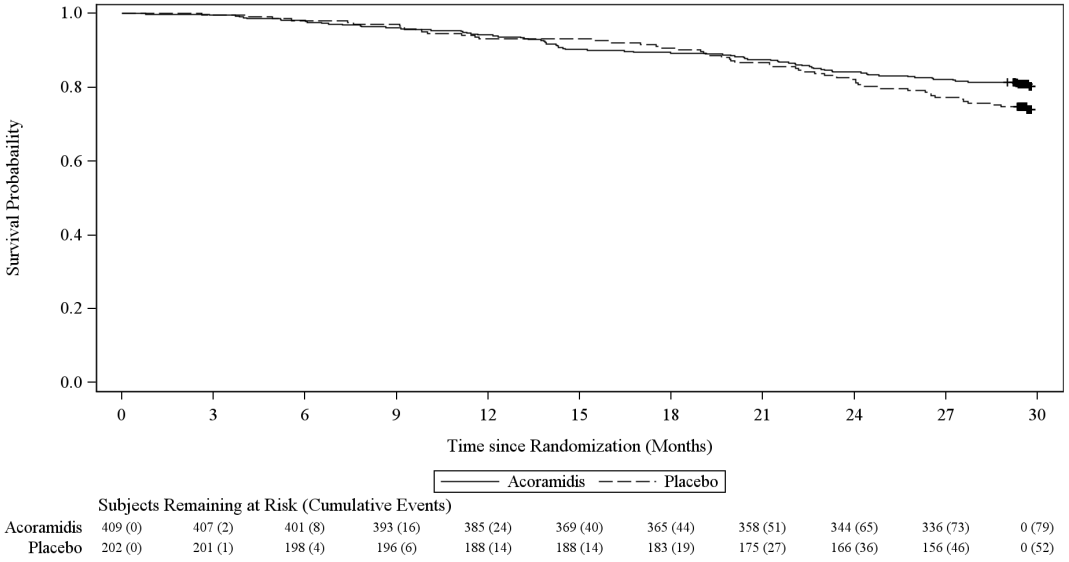
スクはプラセボ群と比べて絶対値で 6.4%、相対リスクは 25%低下した。層別 Cox 比例ハザードモデルによるハザード比は 0.772［95%信頼区間：0.542～1.102］（p = 0.1543）で、アコラミジス群では全死因死亡のハザードが 22.8%低下し、アコラミジス群で数値的及び臨床的に意義のある良好な結果がみられた。

ITT 集団（ランダム化され、治験薬が 1 回以上投与され、ベースライン後の有効性評価が 1 回以上実施された患者［eGFR ＜ 30 mL/min/1.73m^2 の患者を含む］）での結果も mITT 集団での結果と一貫していた（5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.84）。

また、全死因死亡の多くは心血管関連死であり、心血管関連死の詳細は 2.1.5.2.3.5 項に示す。心血管関連以外の死亡の発現割合は両群で同程度であった（アコラミジス群：4.4%、プラセボ群：4.5%）。

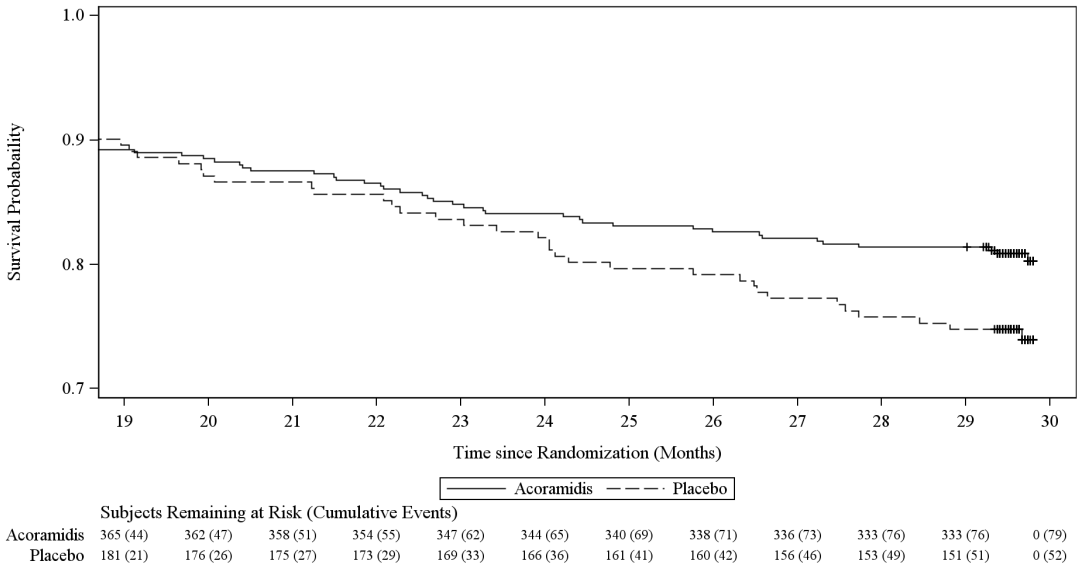
なお、タファミジス併用投与の潜在的影響を検討した補足的解析の結果も主解析結果と一致しており、タファミジス併用投与の潜在的影響の調整後でも全死因死亡に対するアコラミジス群の良好な治療効果が依然として認められた（5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.82、Table 14.2.1.83）。

Figure 7: Month 30 までの全死因死亡の Kaplan-Meier 曲線（mITT 集団）［AG10-301］



注：全死因死亡イベントには全死因死亡、心臓移植、CMAD が含まれた。
略語：CMAD = 心臓補助装置；mITT = modified Intent-to-Treat
Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Figure 14.2.1.50

Figure 8: Month 30 までの全死因死亡の Kaplan-Meier 曲線 : Month 19～Month 30（mITT 集団）［AG10-301］



注：全死因死亡イベントには全死因死亡、心臓移植、CMAD が含まれた。
略語：CMAD = 心臓補助装置；mITT = modified Intent-to-Treat
Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Figure 14.2.1.50b

Table 22: 全死因死亡の要約（mITT 集団）［AG10-301］

	アコラミジス群 (N = 409)	**プラセボ群 (N = 202)**
全死因死亡 [a]	79 (19.3%)	52 (25.7%)
全死亡 [b]	79 (19.3%)	50 (24.8%)
心血管関連 [c]	61 (14.9%)	41 (20.3%)
心血管関連以外	18 (4.4%)	9 (4.5%)
不明	0	0
CMAD	0	1 (0.5%)
心臓移植	0	1 (0.5%)
Month 30 時点での生存者*数（%）	330 (80.7%)	150 (74.3%)
Cox 比例ハザードモデル [d]		
ハザード比（vs プラセボ）	0.772	
ハザード比の 95%信頼区間	(0.542, 1.102)	
ハザード比の 96%信頼区間	(0.532, 1.121)	
p 値	0.1543	
Log-rank 検定 [e]	0.0754	
CMH 検定	0.0569	
時間依存性 Cox モデル [f]		
ハザード比（vs プラセボ）	0.774	
ハザード比の 95%信頼区間	(0.543, 1.104)	
ハザード比の 96%信頼区間	(0.533, 1.123)	
p 値	0.1577	

*全死亡、CMAD、心臓移植のイベントを発生していない患者。
[a] 全死因死亡イベントには、全死因死亡、心臓移植及び CMAD が含まれる。
[b] 全死亡には、心血管関連死及び心血管関連死以外が含まれる。
[c] 心血管関連死には、心血管症状に関連すると判定された死亡及び原因不明の死亡がすべて含まれる。
[d] 層別 Cox 比例ハザードモデルは、投与群を説明因子、ベースラインの 6MWT を共変量とし、IXRS に記録された遺伝子型、NT-proBNP 値、eGFR 値のランダム化層別割付け因子により層別化する。
[e] ランダム化割付け因子（IXRS に基づく遺伝子型、NT-proBNP 値、eGFR 値）で層別化した層別 Log-rank 検定。
[f] タファミジス投与開始の時間依存性共変量を加えた層別 Cox 比例モデル。
略語：6MWT = 6 分間歩行試験；CMAD = 心臓補助装置；CMH = Cochran-Mantel-Haenszel；eGRF = 推算糸球体濾過量；IXRS = Interactive Voice/Web Response System；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
Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.73b

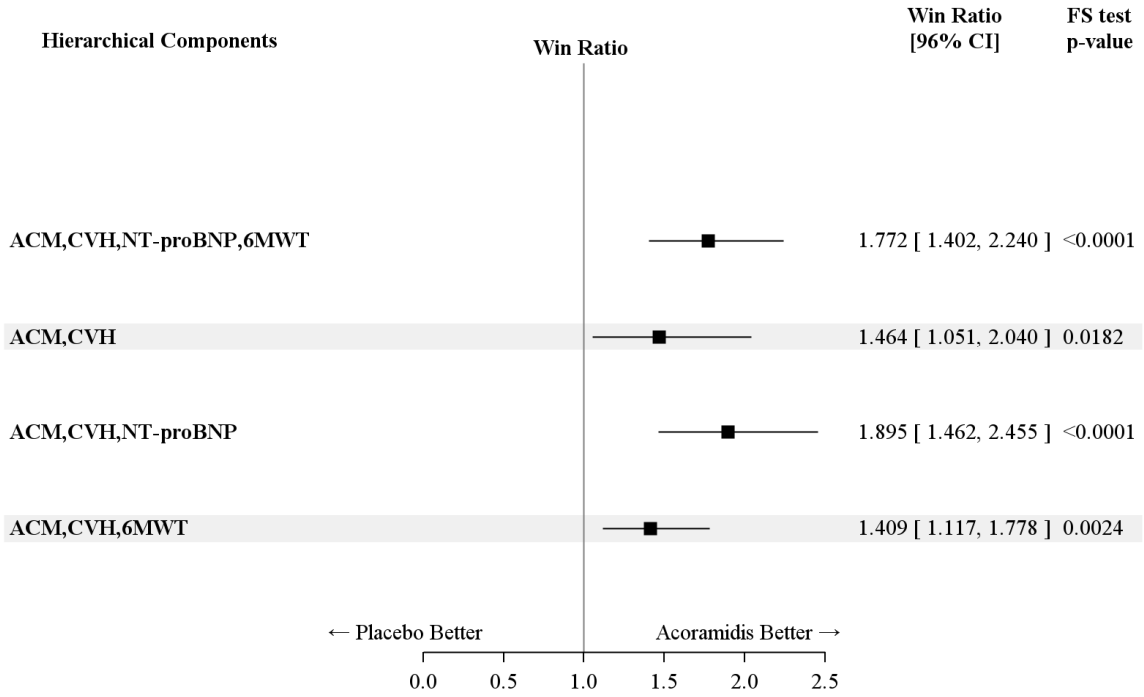
2.1.5.2.3 その他の副次評価項目

2.1.5.2.3.1 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 集団での各構成要素の組み合わせによる階層的複合エンドポイントの F-S 法による検定及び Win Ratio を Figure 9 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］）（5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.88）。

Figure 9: 各階層的複合エンドポイントの F-S 法による検定及び Win Ratio 解析（mITT 集団）［AG10-301］



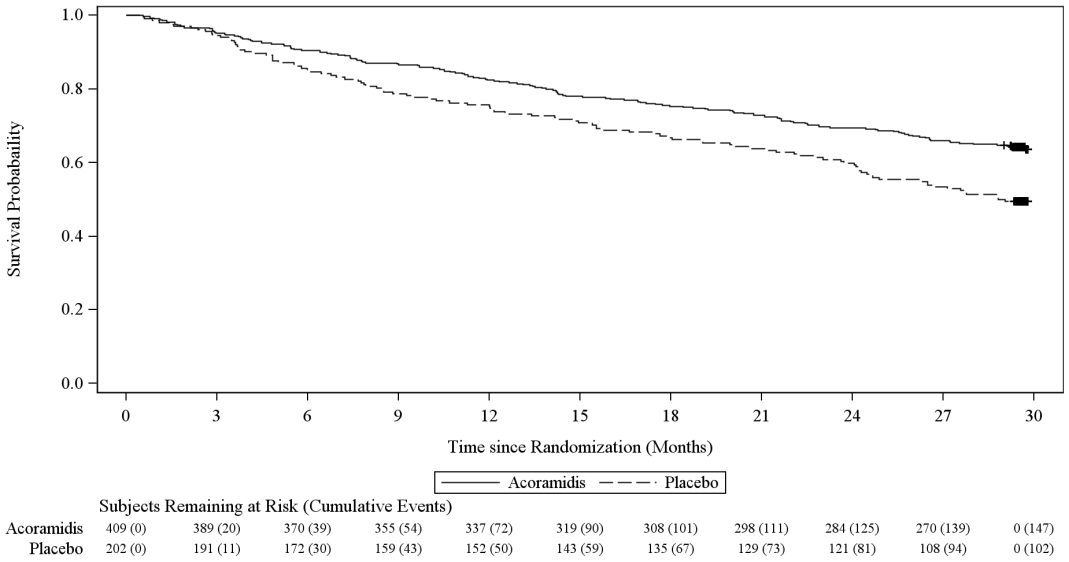
注：2 構成要素（全死因死亡及び心血管症状に関連する入院の頻度）の F-S 解析は SAP Version 1 に基づく。
3 構成要素（全死因死亡、心血管症状に関連する入院の頻度及び 6MWT のベースラインからの変化量）の F-S 解析は SAP Version 2 に基づく。
3 構成要素（全死因死亡、心血管症状に関連する入院の頻度、NT-proBNP のベースラインからの変化量）F-S 解析及び Win Ratio 解析は事前に規定されていなかった。
略語：6MWT = 6 分間歩行試験；ACM = 全死因死亡；CI = 信頼区間；CVH = 心血管症状に関連する入院；F-S = Finkelstein-Schoenfeld ; 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

また、補助的解析として実施し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 Kaplan-Meier 曲線を Figure 10 に示す。

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約 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）（5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.138）。

Figure 10: 全死因死亡又は心血管症状に関連する初回入院までの Kaplan-Meier 曲線（mITT 集団）［AG10-301］



略語：mITT = modified Intent-to-Treat
Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Figure 14.2.1.56

2.1.5.2.3.2 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 法による検定及び Win Ratio を Figure 9 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 = 0.0024）（5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.85）。

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

mITT 集団での心不全に関連する心臓壁ストレスのバイオマーカーである NT-proBNP のベースラインから Month 30 までの変化量を Figure 11 及び Table 23 に、変化量の要約を Table 24 に示す。

NT-proBNP はプラセボ群では Month 30 まで経時的に顕著に増加したが、アコラミジス群での増加はわずかであった。

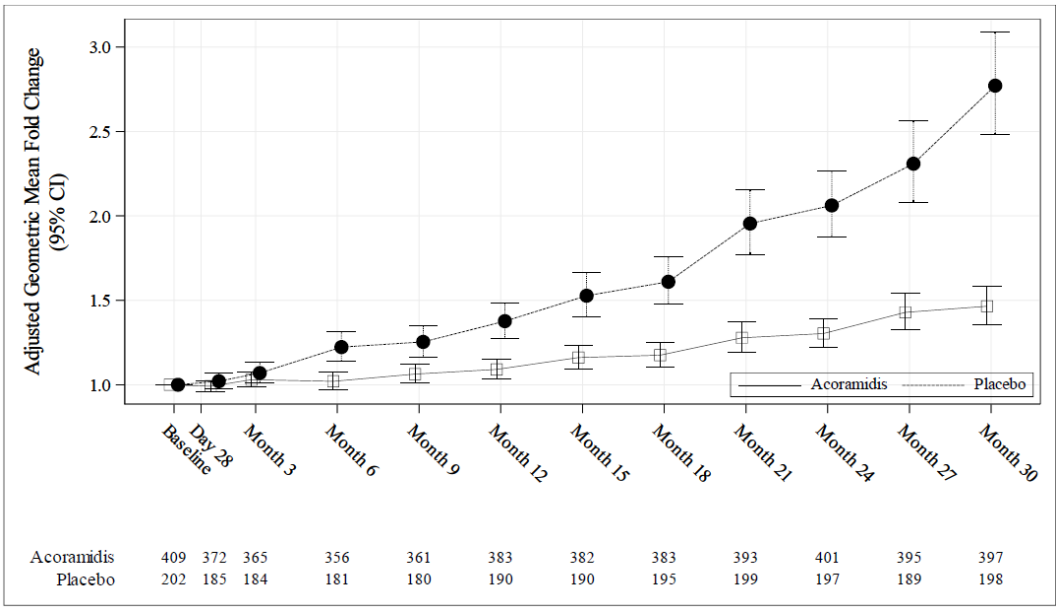
アコラミジス群では Month 30 時点で NT-proBNP に対する良好な治療効果が認められた。ベースラインからの調整後の幾何平均倍率変化はアコラミジス群で約 1.5、プラセボ群で約 2.8 であり、その変化率は 0.529［95%信頼区間：0.463～0.604］であった（名目上の p 値：p < 0.0001）。

また、Month 30 時点で NT-proBNP（実測値）の平均値はアコラミジス群で約 2854 pg/mL、プラセボ群で約 4348 pg/mL であった。NT-proBNP のベースラインから Month 30 までの変化量の平均値（変化率%）はアコラミジス群で約 435 pg/mL（約 24%）、プラセボ群で約 2230 pg/mL（約 130%）

であり、アコラミジス群で良好な治療効果が認められた。

なお、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（5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.109、Table 14.2.1.110）。

Figure 11: NT-proBNP のベースラインから Month 30 までの経時的な変化量：調整後の幾何平均倍率変化［95%信頼区間］（MMRM、J2R）（mITT 集団）［AG10-301］



注：NT-proBNP のベースラインからの変化量を、投与群、来院、遺伝子型（ATTRm-CM vs ATTRwt-CM）、eGFR（≥ 45 vs < 45 mL/min/1.73 m^2）及び投与群と来院の相互作用を因子とし、ベースライン値を共変量とする MMRM を用いて解析した。
治験薬投与の早期中止による欠測値は、J2R 法を用いて補完した。死亡による欠測値は、実測値のうち最悪値の 5%からサンプリングを行い補完した。
幾何平均値 ＝ 対数スケールでの MMRM モデルに基づく LS 平均値から逆変換した値。95%信頼区間にも同じ変換を適用した。
N は実測データと補完データの両方を表す。
略語：ATTR-CM＝トランスサイレチン型心アミロイドーシス；ATTRm-CM（＝ATTRv-CM）＝遺伝性 ATTR-CM；ATTRwt-CM＝野生型 ATTR-CM；CI＝信頼区間；eGFR＝推算糸球体濾過量；J2R＝Jump to Reference；LS＝最小二乗；mITT＝modified Intent-to-Treat；MMRM＝反復測定混合効果モデル；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
Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Figure 14.2.1.69

Table 23: NT-proBNP（pg/mL）のベースラインから Month 30 までの変化量（MMRM、J2R）（mITT 集団）［AG10-301］

	アコラミジス群 (N = 409)	プラセボ群 (N = 202)
Month 30		
ベースラインからの変化量		
n	397	198
調整後の幾何平均倍率変化	1.465	2.771
調整後の幾何平均倍率変化の 95%信頼区間	1.356, 1.583	2.485, 3.091
調整後の幾何平均倍率変化率	0.529	
調整後の幾何平均倍率変化率の 95%信頼区間	0.463, 0.604	
調整後の幾何平均倍率変化率の p 値	<0.0001	

注：NT-proBNP のベースラインからの変化量を、投与群、来院、遺伝子型（ATTRm-CM vs ATTRwt-CM）、eGFR（≥ 45 vs < 45 mL/min/1.73 m^2）及び投与群と来院の相互作用を因子とし、ベースライン値を共変量とする

MMRM を用いて解析した。遺伝子型及び eGRF 値のランダム化層別割付け因子は IXRS からの情報に基づいた。治験薬投与の早期中止による欠測値は、J2R 法を用いて補完した。死亡による欠測値は、実測値のうち最悪値の 5%からサンプリングを行い補完した。
幾何平均値 = 対数スケールでの MMRM モデルに基づく LS 平均から逆変換した値。95%信頼区間にも同じ変換を適用した。
略語 : ATTR-CM = トランスサイレチン型心アミロイドーシス ; ATTRm-CM（= ATTRv-CM）= 遺伝性 ATTR-CM ; ATTRwt-CM = 野生型 ATTR-CM ; eGFR = 推算糸球体濾過量 ; IXRS = Interactive Voice/Web Response System ; J2R = Jump to Reference ; LS = 最小二乗 ; mITT = modified Intent-to-Treat ; MMRM = 反復測定混合効果モデル ; 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
Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.108

Table 24: NT-proBNP（pg/mL）のベースラインから Month 30 までの変化量の要約（mITT 集団）［AG10-301］

	アコラミジス群 (N = 409)	プラセボ群 (N = 202)
ベースライン		
実測値（pg/mL）		
n	409	202
平均値（SD）	2865.33 (2149.639)	2650.11 (1899.482)
中央値（Q1、Q3）	2273.00 (1315.00, 3872.00)	2273.50 (1128.00, 3590.00)
最小値、最大値	280.0, 15711.0	277.0, 8829.0
Month 30		
実測値（pg/mL）		
n	280	133
平均値（SD）	2853.70 (2876.953)	4348.33 (4758.130)
中央値（Q1、Q3）	2052.50 (1250.00, 3442.50)	2850.00 (1666.00, 5166.00)
最小値、最大値	93.0, 28193.0	413.0, 35000.0
ベースラインからの変化量		
n	280	133
平均値（SD）	435.36 (2099.167)	2230.11 (4101.626)
中央値（Q1、Q3）	106.00 (-453.00, 662.50)	1095.00 (408.00, 2532.00)
最小値、最大値	-3659.0, 19807.0	-1816.0, 30458.0
ベースラインからの変化率		
n	280	133
平均値（SD）	24.46 (90.154)	130.05 (191.489)
中央値（Q1、Q3）	5.45 (-22.10, 38.40)	75.45 (32.26, 164.36)
最小値、最大値	-79.3, 891.6	-50.6, 1536.6

略語 : 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 ; Q = 四分位 ; SD = 標準偏差
Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.106

2.1.5.2.3.4 Month 30 までの心血管症状に関連する入院の頻度

mITT 集団での心血管症状に関連する入院の頻度を Table 25 に、心血管症状に関連する初回入院までの期間の Kaplan-Meier 曲線を Figure 12 に示す。なお、心血管症状に関連する入院イベントには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た。

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：$p = 0.0005$）（5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.145）。

なお、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（5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.96、Table 14.2.1.97）。

Table 25: 心血管症状に関連する入院の頻度（mITT 集団）[AG10-301]

	アコラミジス群 (N = 409)	プラセボ群 (N = 202)
心血管症状に関連する入院のイベント発現者数 [a]	109 (26.7%)	86 (42.6%)
心血管症状に関連する入院（臨床的に注目すべき事象を除く）	101 (24.7%)	79 (39.1%)
臨床的に注目すべき事象	16 (3.9%)	13 (6.4%)
心血管症状に関連する入院イベントの回数		
0	300 (73.3%)	116 (57.4%)
1	70 (17.1%)	47 (23.3%)
2	16 (3.9%)	17 (8.4%)
3	14 (3.4%)	9 (4.5%)
4	7 (1.7%)	7 (3.5%)
5	2 (0.5%)	3 (1.5%)
6	0	2 (1.0%)
7	0	1 (0.5%)
p 値 [b]	<0.0001	
心血管症状に関連する入院の回数（臨床的に注目すべき事象を除く）		
0	308 (75.3%)	123 (60.9%)
1	69 (16.9%)	42 (20.8%)
2	14 (3.4%)	17 (8.4%)
3	13 (3.2%)	9 (4.5%)
4	3 (0.7%)	5 (2.5%)
5	2 (0.5%)	4 (2.0%)
6	0	2 (1.0%)
臨床的に注目すべき事象の回数		
0	393 (96.1%)	189 (93.6%)
1	11 (2.7%)	11 (5.4%)
2	2 (0.5%)	2 (1.0%)
3	3 (0.7%)	0
1 年あたりの心血管症状に関連する入院の頻度（実測値）[c]		
平均値（SD）	0.29 (0.756)	0.55 (0.897)
中央値（Q1, Q3）	0.00 (0.00, 0.40)	0.00 (0.00, 0.81)
最小値、最大値	0.0, 6.1	0.0, 5.1
1 年あたりの心血管症状に関連する入院の頻度（95%信頼区間）（補完）[d]	0.224 (0.180, 0.277)	0.450 (0.347, 0.584)
相対的リスク比 (95%信頼区間)	0.496 (0.355, 0.695)	
p 値	<0.0001	

[a] 心血管症状に関連した入院（臨床的に注目すべき事象を除く）と臨床的に注目すべき事象の両方に含まれる患者がいるため、これらの合計は心血管症状に関連した入院イベント発現者数を超えることがある。

[b] IXRS による遺伝子型、NT-proBNP 値、eGFR 値を層別因子に用いた層別 CMH 検定。

[c] 心血管症状に関連する入院イベントには、CEC が判定した心血管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) 又は (最後に生存が確認された日) のいずれか早い方 – ランダム割付け日 + 1]

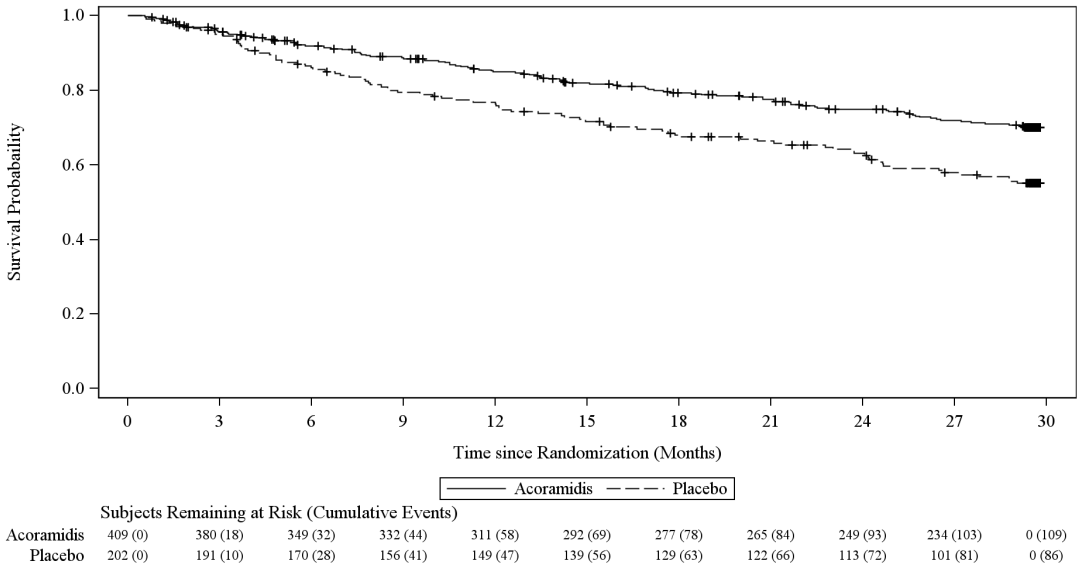
[d] 投与群、IXRS による遺伝子型、NT-proBNP 値及び eGFR 値のランダム化層別割付け因子、並びにオフセット項を含む負の二項回帰モデルを用いて、CEC により判定された心血管症状に関連する入院の累積頻度を解析した。

* Month 30 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、評価期間は最長 907 日間と定義する。

略語：CEC = 臨床イベント判定委員会；CMH = Cochran-Mantel-Haenszel；eGRF = 推算糸球体濾過量；IXRS = Interactive Voice/Web Response System；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；Q = 四分位；SD = 標準偏差

Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.95

Figure 12: 心血管症状に関連する初回入院までの期間の Kaplan-Meier 曲線（mITT 集団）［AG10-301］



略語：mITT = modified Intent-to-Treat
Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Figure 14.2.1.55

2.1.5.2.3.5 Month 30 までの心血管関連死

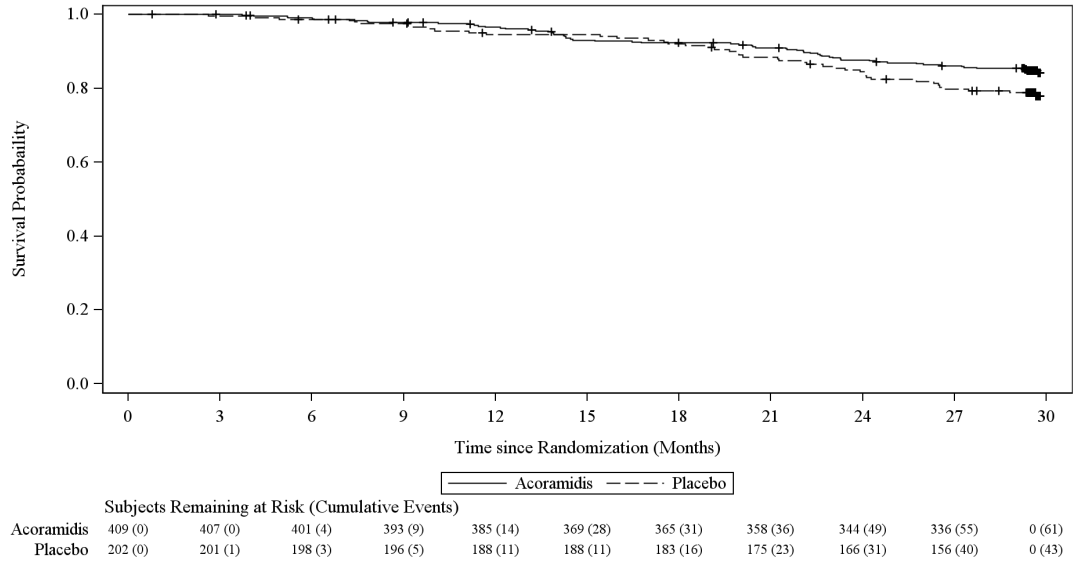
mITT 集団での心血管関連死までの期間の Kaplan-Meier 曲線を Figure 13（全体）及び Figure 14（Month 19～Month 30）に、心血管関連死の要約を Table 26 に示す。

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（Table 22）、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。

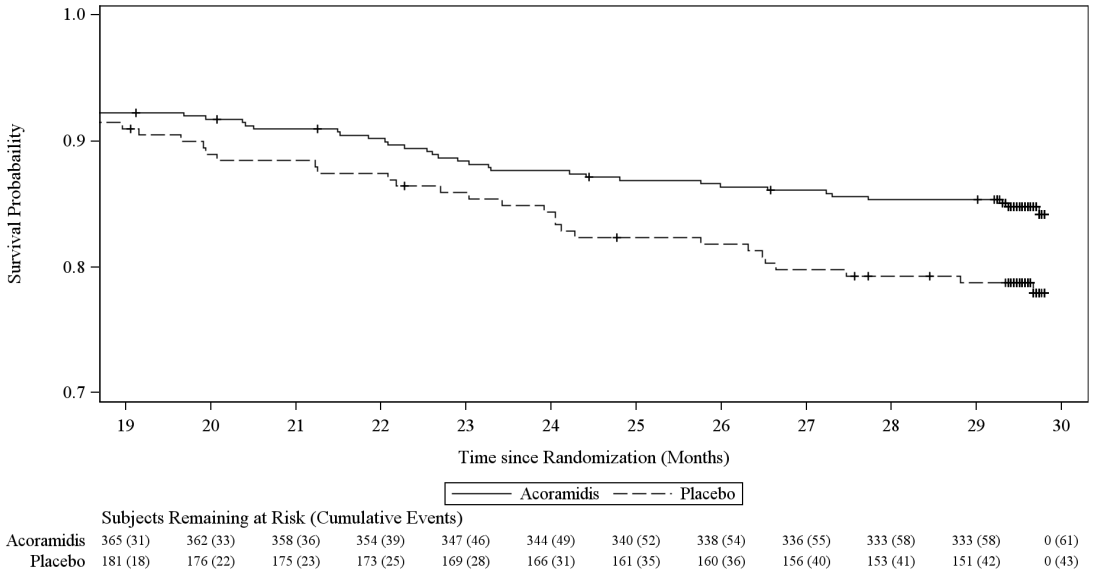
なお、タファミジス併用投与の潜在的影響を検討した補足的解析の結果も主解析結果と一致しており、タファミジス併用投与の潜在的影響の調整後でも心血管関連死に対するアコラミジス群の良好な治療効果が依然として認められた（5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.92、Table 14.2.1.93）。

Figure 13: 心血管関連死までの期間の Kaplan-Meier 曲線（mITT 集団）［AG10-301］



略語：mITT = modified Intent-to-Treat
Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Figure 14.2.1.54

Figure 14: 心血管関連死までの期間の Kaplan-Meier 曲線 : Month 19～Month 30（mITT 集団）［AG10-301］



略語：mITT = modified Intent-to-Treat
Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Figure 14.2.1.54b

Table 26: 心血管関連死の要約（mITT 集団）［AG10-301］

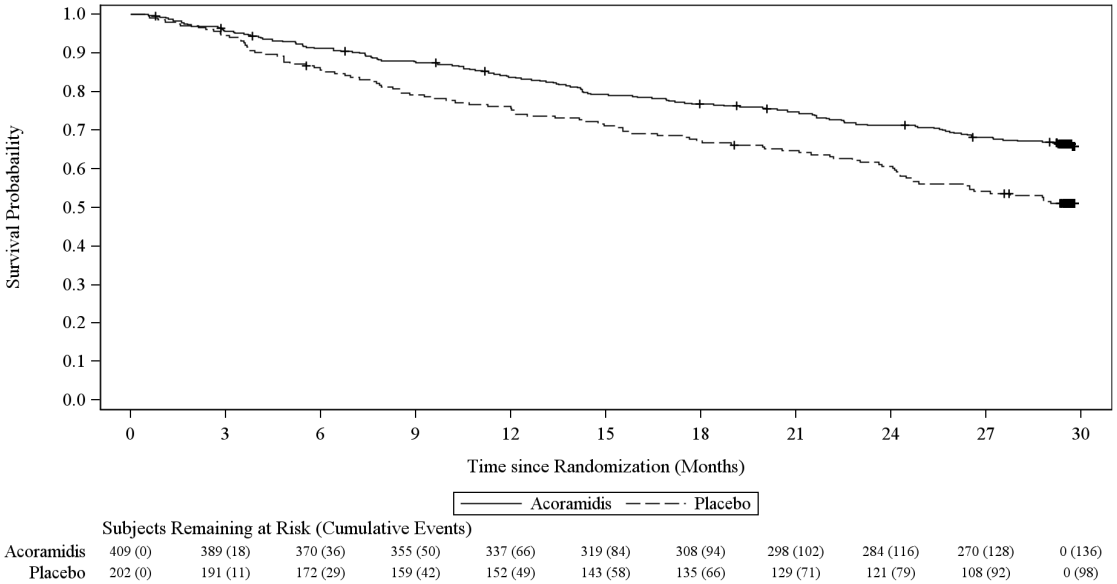
	アコラミジス群 (N = 409)	プラセボ群 (N = 202)
心血管関連死イベント [a]	61 (14.9%)	43 (21.3%)
心血管関連死	61 (14.9%)	41 (20.3%)
CMAD	0	1 (0.5%)
心臓移植	0	1 (0.5%)
Cox 比例ハザードモデル [b]		
ハザード比（vs プラセボ）	0.709	
ハザード比の 95%信頼区間	(0.476, 1.054)	
p 値	0.0889	

	アコラミジス群 (N = 409)	プラセボ群 (N = 202)
Log-rank 検定 [c]	0.0490	
CMH 検定	0.0368	
時間依存性 Cox モデル [d]		
ハザード比（vs プラセボ）	0.708	
ハザード比の 95%信頼区間	(0.476, 1.053)	
p 値	0.0880	

[a] Month 30 までに CEC によって心血管関連又は原因不明と判定された死亡。
[b] 投与群を説明因子、ベースラインの 6MWT を共変量とし、IXRS によるランダム化層別割付け因子（遺伝子型、NT-proBNP 値、eGFR 値）により層別化した層別 Cox 比例ハザードモデル。
[c] IXRS によるランダム化層別割付け因子（遺伝子型、NT-proBNP 値、eGFR 値）で層別化した層別 Log-rank 検定。
[d] タファミジス投与開始の時間依存性共変量を加えた層別 Cox 比例モデル。
略語：6MWT = 6 分間歩行試験；CEC = 臨床イベント判定委員会；CMAD = 心臓補助装置；CMH = Cochran-Mantel-Haenszel；eGRF = 推算糸球体濾過量；IXRS = Interactive Voice/Web Response System；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
Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.91

また、プラセボ群と比較してアコラミジス群では、Month 30 時点の心血管関連死又は心血管症状に関連した初回入院のハザードが 38.2%低下した（Cox 比例ハザードモデルに基づくハザード比：0.618［95%信頼区間：0.475～0.803］、名目上の p 値：p = 0.0003）（5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.139）。心血管関連死又は心血管症状に関連する初回入院までの期間の Kaplan-Meier 曲線では、治験薬投与開始後早期（Month 3）から分離し、その後 Month 30 までその差が拡大したことから、プラセボ群と比較してアコラミジス群の心血管症状の転帰（関連死又は初回入院）に対する良好な治療効果が示された（Figure 15）。

Figure 15: 心血管関連死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（mITT 集団）［AG10-301］



略語：mITT = modified Intent-to-Treat
Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Figure 14.2.1.71

2.1.5.2.3.6 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

PK-PD サブスタディに参加した患者のサブグループで、確立された ex vivo アッセイ（蛍光プローブ排除［FPE］及びウェスタンブロット）を用いて TTR 安定化を補足的に測定し、アコラミジスの PD 特性を評価した。

Day 28（初回測定）及び Month 30 で TTR 安定化を維持した患者数を評価した結果、FPE とウェスタンブロットの両方で Month 30 までほぼ完全な（90%以上）TTR 安定化が認められ、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（Month 30 時点の名目上の 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 $p = 0.0012$）（5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.98、Table 14.2.1.102）。

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、TTR の安定化に対する影響は認められなかった（Table 27）。

詳細は 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Section 11.3.5 及び 5.3.5.3.2 項 PD Report CLIN-000954, Section 4.3 に示す。

Table 27: タファミジスの併用の有無別の FPE 及びウェスタンブロットアッセイに基づく Month 30 時点の TTR 安定化の要約：（mITT 集団）［AG10-301］

	アコラミジス単独 (N = 348)	プラセボ単独 (N = 156)	アコラミジス ＋ タファミジス (N = 61)	プラセボ ＋ タファミジス (N = 46)
FPE アッセイに基づく Month 30 時点の TTR 安定化 (%)				
n	71	20	10	9
平均値（SD）	99.667 (18.4093)	-47.039[a] (117.8914)	100.357 (15.6019)	47.302 (33.9622)
中央値（Q1、Q3）	98.074 (93.540, 104.286)	-11.600 (-49.299, 13.221)	96.229 (91.003, 111.552)	48.890 (43.416, 65.907)
最小値、最大値	29.72, 194.49	-455.67, 70.79	77.07, 131.33	-28.13, 87.84
FPE アッセイに基づく Month 30 時点の TTR 安定化の分布				
≥ 75%	69 (97.2%)	0	10 (100.0%)	1 (11.1%)
≥ 90%	57 (80.3%)	0	8 (80.0%)	0
≥ 99%	33 (46.5%)	0	4 (40.0%)	0
Day 28 及び Month 30 の両方で≥ 90%を維持していた患者*	46/67 (68.7%)	0	3/7 (42.9%)	0
ウェスタンブロットアッセイに基づく Month 30 時点の TTR 安定化 (%)				
n	82	24	13	13
平均値（SD）	89.722 (12.5239)	30.698 (15.2001)	81.296 (14.9883)	56.832 (19.3441)
中央値（Q1、Q3）	87.359 (80.292, 95.547)	27.029 (19.724, 31.128)	84.690 (76.018, 91.093)	55.487 (41.800, 69.482)
最小値、最大値	64.23, 129.95	16.45, 73.07	43.15, 98.98	27.58, 98.61
ウェスタンブロットアッセイに基づく Month 30 時点の TTR 安定化の分布				
≥ 75%	78 (95.1%)	0	10 (76.9%)	1 (7.7%)
≥ 90%	37 (45.1%)	0	5 (38.5%)	1 (7.7%)
≥ 99%	16 (19.5%)	0	0	0
Day 28 及び Month 30 の両方で≥ 90%を維持していた患者*	22/74 (29.7%)	0	2/10 (20.0%)	0

*割合は、Day 28（投与前又は投与 1 時間後）及び Month 30 の両方で評価が欠測していない患者数を分母として算出した。

[a] 負の値：TTR 安定化率（%）のすべての計算は Day 1（ベースライン）の検体に依存している。そのため、ベースライン時の検体が異常である場合、他のすべての来院の値に影響が及ぶ。後の検体の蛍光がベースラインより高い場合、安定化率（%）は負の値となる。

略語：FPE = 蛍光プローブ排除；mITT = modified Intent-to-Treat；Q = 四分位；SD = 標準偏差；TTR = トランスサイレチン

Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.98a、Table 14.2.1.102a.

2.1.5.2.4 探索的評価項目

2.1.5.2.4.1 TnI のベースラインからの変化量

探索的評価項目として、心不全及び急性心筋虚血イベントに関連する心筋細胞傷害及び心筋細胞死のバイオマーカーである TnI のベースラインから Month 30 までの変化量を評価した。

TnI の測定法として、1 施設ではベースライン及び試験期間をとおして高感度の測定法を用いていたが、他のすべての治験実施施設では標準的（低感度）な TnI 測定法を用いており、標準的な測定法では ATTR-CM 集団でのベースラインからの TnI 変化量を定量するには感度が不十分であった。そのため、ベースラインからの変化量の定量的解析は高感度測定法を用いた 1 施設のみのデータを用いて実施した。

当該施設では、mITT 集団の高感度測定法を用いたベースライン時の 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。当該施設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（5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.111a, Listing 16.2.1.12）。

ベースライン時に群間差が認められたこと、その後の評価時点（Month24、27、30）でプラセボ群の評価可能患者数が 10 名未満と少なかったことなど、解釈に制限があるものの、TnI に対してすべての評価時点で一貫してアコラミジス群での良好な結果が示された。

2.1.5.2.4.2 EQ-5D-5L のベースラインからの変化

探索的評価項目として、EQ-5D-5L のベースラインから Month 30 までの変化を評価した。

アコラミジス群では 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［95%信頼区間］は 9.55［5.50～13.59］（名目上の p 値：$p < 0.0001$）であった（5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.114）。また、アコラミジス群では EQ-5D-5L Index Score の低下も顕著に抑制し、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［95%信頼区間］は 0.13［0.07～0.18］（名目上の p 値：$p < 0.0001$）であった（5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.120）。

なお、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 EQ-5D-5L（VAS 及び Index Score）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（5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.113、Table 14.2.1.119）。

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」（すなわち、少なくとも 1 つの項目では改善が認められ、他の項目では悪化が認められない）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」（すなわち、少なくとも 1 つの項目が悪化し、他の項目が改善していない）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。さらに、Month 30 時点でベースラインからの変化が「変更なし又は改善」であった患者の割合は、アコラミジス群で 35.9%（102/284 名）、プラセボ群で 18.4%（25/136 名）であり、アコラミジス群で高かった（5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.124）。ATTR-CM は進行性の疾患であり、QoL の不良及び低下、並びに重度の疾病負荷を伴うことを考慮すると、アコラミジスは QoL や健康状態に対して改善させる又は悪化させないという臨床的ベネフィットを有するこ

とが示唆される。

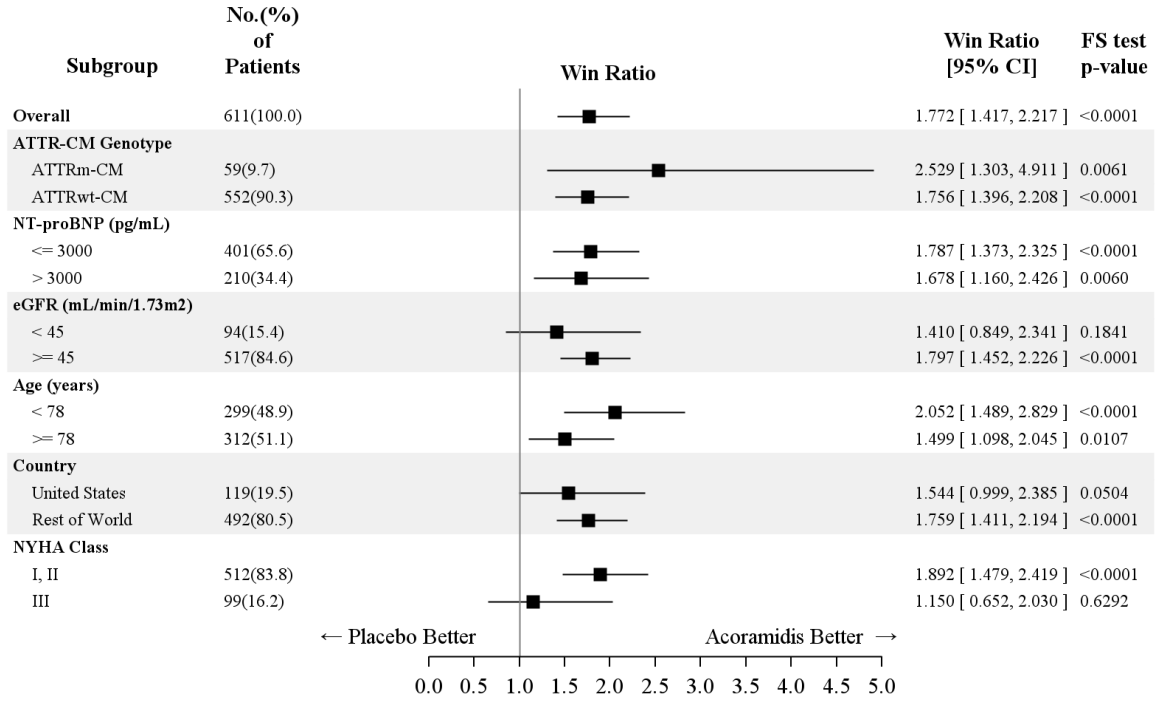
2.1.5.2.5 サブグループ解析

主要評価項目

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［ATTRv-CM と ATTRwt-CM］、NT-proBNP［≤ 3000 pg/mL と > 3000 pg/mL］、eGFR［< 45 mL/min/1.73m^2 と ≥ 45 mL/min/1.73m^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。その結果（F-S 法による検定及び Win Ratio）を Figure 16 に示す。

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）。

Figure 16: 主要評価項目に対するサブグループ別の F-S 法による検定及び Win Ratio 解析（mITT 集団）［AG10-301］



略語 : ATTR-CM = トランスサイレチン型心アミロイドーシス ; ATTRm-CM（= ATTRv-CM）= 遺伝性 ATTR-CM ; ATTRwt-CM = 野生型 ATTR-CM ; CI = 信頼区間 ; eGFR = 推算糸球体濾過量 ; 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 ; NYHA = New York Heart Association

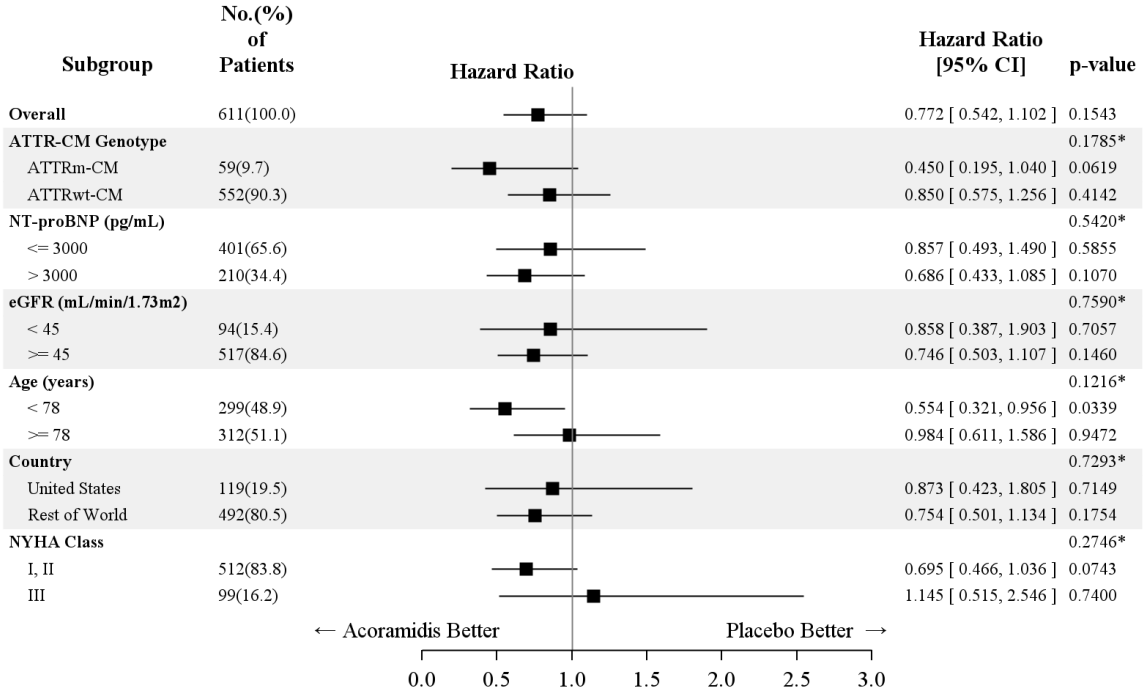
Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Figure 14.2.1.1

Month 30 までの全死因死亡

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（Figure 17）。

Figure 17: 全死因死亡のサブグループ別のハザード比の Forest Plot（mITT 集団）［AG10-301］

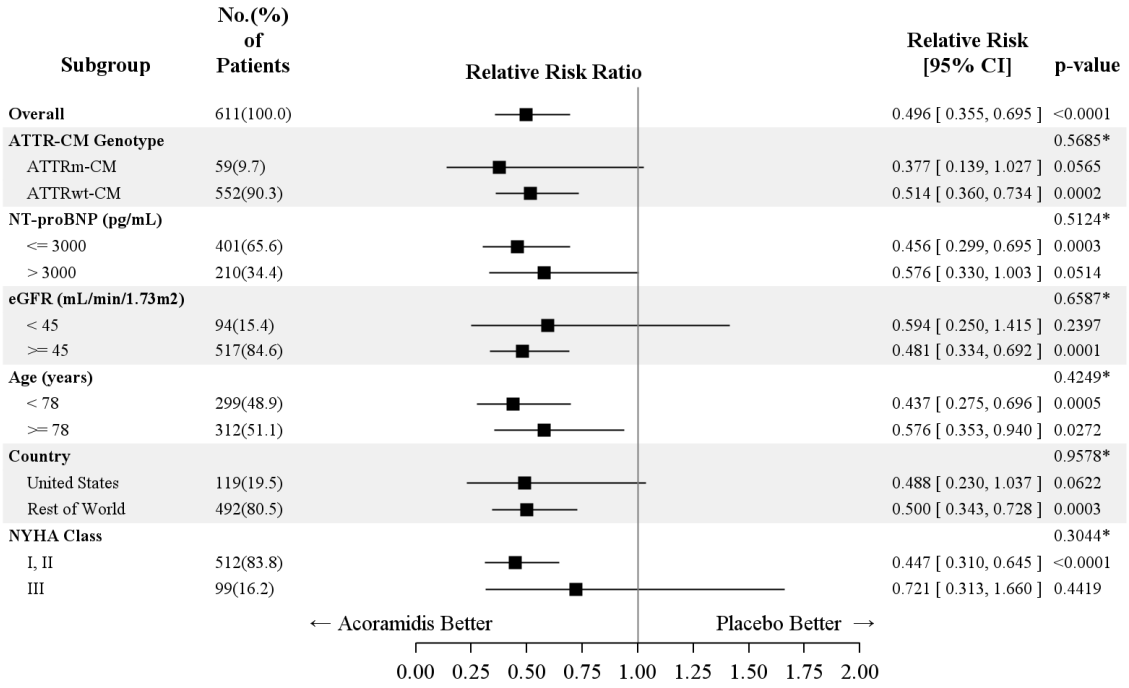


注：全死因死亡には、全死因死亡、心臓移植、及び CMAD が含まれる。
*ハザード比及び p 値の結果は、層別 Cox 比例ハザードモデル（モデル項：投与群、ベースラインの 6MWT、対象のサブグループ、サブグループ×投与群、サブグループ×ベースライン 6MWT）に基づく。サブグループ変数自体が層別因子である場合は、層別変数の一覧から削除する。
“*”の p 値はサブグループ×投与群の交互作用の検定によるものであり、その他の p 値はサブグループ変数の所与の値での投与群間差の検定によるものである。
略語：6MWT = 6 分間歩行試験；ATTR-CM = トランスサイレチン型心アミロイドーシス；ATTRm-CM（= ATTRv-CM）= 遺伝性 ATTR-CM；ATTRwt-CM = 野生型 ATTR-CM；CI = 信頼区間；CMAD = 心臓補助装置；eGFR = 推算糸球体濾過量；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；NYHA = New York Heart Association
Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Figure 14.2.1.53

Month 30 までの心血管症状に関連する入院の累積頻度

心血管症状に関連する入院の累積頻度に対するサブグループ解析の結果、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（Figure 18）。

Figure 18: 心血管症状に関連する入院の累積頻度のサブグループ別のハザード比の Forest Plot（mITT 集団）［AG10-301］



* CEC により判定された心血管症状に関連する入院の累積頻度を解析するため、投与群、層別因子、対象のサブグループ、サブグループ×投与群、及びオフセット項を用いた負の二項回帰を使用した。
“*”の p 値はサブグループ×投与群の交互作用の検定によるものであり、その他の p 値はサブグループ変数の所与の値での投与群間差の検定によるものである。
略語：ATTR-CM = トランスサイレチン型心アミロイドーシス；ATTRm-CM（= ATTRv-CM）= 遺伝性 ATTR-CM；ATTRwt-CM = 野生型 ATTR-CM；CEC = 臨床イベント判定委員会；CI = 信頼区間；eGFR = 推算糸球体濾過量；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；NYHA = New York Heart Association
Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Figure 14.2.1.57

その他の有効性の評価項目

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。また、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（5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Figure 14.2.3.10～Figure 14.2.3.13）。

2.1.5.2.6 その他の事後解析

2.1.5.2.6.1 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 Table 28 に示す。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：$p < 0.0001$）。

Table 28: NYHA心機能分類のベースラインからMonth 30の変化（mITT集団）[AG10-301]

	アコラミジス群 (N = 409)	プラセボ群 (N = 202)	p値[a]
NYHA 心機能分類のベースラインから Month 30 の変化[b]			<0.0001
悪化	163 (39.9%)	114 (56.4%)	
変化なし	195 (47.7%)	79 (39.1%)	
改善	51 (12.5%)	9 (4.5%)	

[a] IXRS による遺伝子型、NT-proBNP 値、eGFR 値を層別因子とした層別化 Cochran-Mantel-Haenszel 検定。
[b] NYHA 心機能分類のベースライン値は、治験薬の初回投与日以前の直前の評価値とした。「悪化」は、ベースライン値＜ベースライン後の値又はいずれかの値が欠測、「変化なし」はベースライン値＝ベースライン後の値（いずれの値も欠測していない）、「改善」はベースライン値＞ベースライン後の値（いずれの値も欠測していない）と定義した。
略語：eGFR＝ 推算糸球体濾過量；IXRS = Interactive Voice/Web Response System；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；NYHA = New York Heart Association
Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.3.8.4b

2.1.5.2.6.2 NAC ATTR 病期分類

mITT 集団での National Amyloidosis Centre（NAC）トランスサイレチン型アミロイドーシス（ATTR）病期分類のベースラインから Month 30 の変化を Table 29 に示す。

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%）。

Table 29: NAC ATTR 病期分類のベースラインから Month 30 の変化（mITT 集団）[AG10-301]

	アコラミジス群 (N = 409)	プラセボ群 (N = 202)	p値[a]
NAC ATTR 病期分類のベースラインから Month 30 の変化[b]			0.0351
悪化	196 (47.9%)	115 (56.9%)	
変化なし	192 (46.9%)	80 (39.6%)	
改善	21 (5.1%)	7 (3.5%)	

[a] IXRS による遺伝子型、NT-proBNP 値、eGFR 値を層別因子とした層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定。
[b] NAC ATTR 病期分類のベースライン値は治験薬の初回投与日以前の直前の値とした。「悪化」は、ベースライン値＜ベースライン後の値又はいずれかの値が欠測、「変化なし」はベースライン値＝ベースライン後の値（いずれの値も欠測していない）、「改善」はベースライン値＞ベースライン後の値（いずれの値も欠測していない）と定義した。
注：NAC ATTR 病期 I：NT-proBNP ≤ 3000 pg/mL かつ eGFR ≥45 mL/min/1.73 m^2，病期 II：NT-proBNP ≤ 3000 pg/mL かつ eGFR < 45 mL/min/1.73 m^2 又は NT proBNP >3000 pg/mL かつ eGFR ≥ 45 mL/min/1.73 m^2、病期 III：NT-proBNP > 3000 pg/mL かつ eGFR < 45 mL/min/1.73 m^2。
略語；ATTR＝ トランスサイレチン型アミロイドーシス；eGFR＝ 推算糸球体濾過量；IXRS = Interactive Voice/Web Response System；mITT = modified Intent-to-Treat；NAC = National Amyloidosis Centre；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
Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.146

2.1.5.2.6.3 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の結果を Table 30 に示す。

Month 30 時点で、心不全、機能的能力及び健康状態／QoL の各指標で「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）。

Table 30: Month 30 時点のベースラインからの改善状況（mITT 集団）［AG10-301］

	アコラミジス群 (N = 409)	プラセボ群 (N = 202)	p 値
6MWT	26.2%	13.4%	0.0002
KCCQ-OS	30.8%	17.8%	0.0005
NT-proBNP	31.1%	5.9%	< 0.0001
NYHA 心機能分類	12.5%	4.5%	< 0.0001
NAC ATTR 病期分類	5.1%	3.5%	0.0351

改善を示した患者の割合%。6MWT、KCCQ-OS 及び NT-proBNP では「改善」はベースラインからの変化量（純増加）が > 0 の場合と定義する。
注：Month 30 時点の欠測データは「悪化」として補完した。
略語：6MWT = 6 分間歩行試験；ATTR = トランスサイレチン型アミロイドーシス；KCCQ-OS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score ; mITT = modified Intent-to-Treat ; NAC = National Amyloidosis Centre ; 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 ; NYHA = New York Heart Association
Source: 5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Table 14.2.1.137、Table 14.2.1.143、Table 14.2.1.144、Table 14.3.8.4b、Table 14.2.1.146

2.1.5.2.7 CMR 画像サブスタディの結果

海外 301 試験のサブスタディとして事前に計画された探索的心臓磁気共鳴（CMR）画像サブスタディを実施した。本サブスタディには海外 301 試験にランダム割付けされた患者のうち 52 名（アコラミジス群 41 名、プラセボ群 11 名）が登録され、アコラミジスが ATTR-CM 患者の心臓の構造、機能及び血行動態に及ぼす影響、並びに心筋アミロイド浸潤及び心筋浮腫の程度に及ぼす影響を CMR 画像によって評価した。その結果、アコラミジス群では主要な構造、機能及び血行動態パラメータの改善傾向が認められた。これらの良好な傾向は、パラメータ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て Month 30 時点で左室心筋重量係数の変化率は、アコラミジス群で約 1%減少し、プラセボ群で約 7%増加した。また、ベースラインと比較して Month 30 時点で左室駆出率の変化率はアコラミジス群で約 18%増加し、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心アミロイドの退縮が認められたが、プラセボ群では認められなかった（5.3.5.1.2 項 AG10-301 CSR Appendix 16.1.16 CMR Substudy Synoptic CSR）。

2.2 国内 ALXN2060-TAC-302 試験

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することとした。全患者の Month 30 までのデータを以下に示す。なお、本試験では Month 30 を完了した患者は継続投与期に移行できることとしており、継続投与期は継続中である。

2.2.1 解析対象集団

国内 302 試験の解析対象集団を Table 31 に示す。

本試験には 25 名が登録され、全員に治験薬が投与された。当該 25 名が有効性の主要解析対象集団である FAS に含まれた。

Table 31: 解析対象集団［ALXN2060-TAC-302］

解析対象集団	アコラミジス N = 25
Full Analysis Set（FAS）	25
安全性解析対象集団	25
Per-protocol 集団	25
薬物動態（PK）解析対象集団	25
薬力学的作用（PD）解析対象集団	25

FAS：アコラミジスが 1 回以上投与されたすべての患者
安全性解析対象集団：アコラミジスが 1 回以上投与されたすべての患者
Per-protocol 集団：FAS のうち、有効性の主要評価項目に影響する可能性のある治験実施計画書からの重大な逸脱がないすべての患者
PK 解析対象集団：アコラミジスが 1 回以上投与され、評価可能なアコラミジス濃度を有するすべての患者
PD 解析対象集団：アコラミジスが 1 回以上投与され、評価可能な PD データを有するすべての患者
Source: 5.3.5.2.1 項 ALXN2060-TAC-302 CSR Table 14.1.1.2

2.2.2 患者の内訳

国内 302 試験の FAS での患者の内訳を Table 32 に示す。

25 名中 22 名（88.0%）が治療期（Month 30）の投与を完了し、3 名（12.0%）が早期中止した。投与の中止理由は有害事象が 2 名（8.0%）、同意の撤回が 1 名（4.0%）であった。また、治療期を完了した 22 名中 21 名が継続投与期に移行した。

Table 32: 患者の内訳（FAS）［ALXN2060-TAC-302］

	アコラミジス N = 25 n (%)
治療期での投与を完了	22 (88.0)
治療期での投与を中止	3 (12.0)
中止理由	
有害事象	2 (8.0)
同意の撤回	1 (4.0)
死亡	0
有効性の欠如	0
追跡不能	0
治験薬不遵守	0
医師の判断	0
妊娠	0
治験実施計画書からの逸脱	0
治験依頼者による試験中止	0
その他	0
生存状況の追跡	2 (8.0)
継続投与期に移行	21 (84.0)
継続投与期に移行せず	4 (16.0)
30 日間の安全性追跡調査実施	3 (12.0)
治療期を完了 [a]	22 (88.0)
治療期を中止	3 (12.0)
中止理由	
同意の撤回	2 (8.0)
有害事象	1 (4.0)
死亡	0
有効性の欠如	0
追跡不能	0
治験薬不遵守	0
医師の判断	0
妊娠	0
治験実施計画書からの逸脱	0
治験依頼者による試験中止	0
その他	0
治療期を完了したが、継続投与期に移行せず	1 (4.0)
同意の撤回	1 (4.0)

[a] 治験実施計画書の評価スケジュールに規定する最終評価を含む試験の治療期（Part A 及び B）を完了した患者。治療期完了後、継続投与期に移行しなかった 1 名を含む。
略語：FAS = Full Analysis Set
Source: 5.3.5.2.1 項 ALXN2060-TAC-302 CSR Table 14.1.1.4

2.2.3 患者背景

2.2.3.1 人口統計学的特性

国内 302 試験の FAS での人口統計学的特性を Table 33 に示す。

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。

Table 33: 人口統計学的特性（FAS）[ALXN2060-TAC-302]

	アコラミジス N = 25
性別、n (%)	
n	25
男性	22 (88.0)
女性	3 (12.0)
人種、n (%)	
n	25
日本人	25 (100)
民族、n (%)	
n	25
ヒスパニック・ラテン系以外	25 (100)
年齢（歳）	
n (%)	25 (100)
平均値（SD）	76.5 (6.31)
中央値（最小値、最大値）	77.0 (58, 88)
年齢分布（歳）、n (%)	
< 65	1 (4.0)
≥ 65 ~ < 78	14 (56.0)
≥ 78	10 (40.0)
BMI（kg/m^2）	
n (%)	25 (100)
平均値（SD）	23.35 (2.466)
中央値（最小値、最大値）	23.39 (19.4, 29.7)

割合（%）は FAS に基づく。
略語：BMI = 体格指数；FAS = Full Analysis Set；SD = 標準偏差
Source: 5.3.5.2.1 項 ALXN2060-TAC-302 CSR Table 14.1.2.1

2.2.3.2 ベースラインの疾患特性

国内 302 試験の FAS でのベースラインの疾患特性を Table 34 に示す。

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 ATTRv-CM が 8.0%、ATTRwt-CM が 92.0%であった。また、eGFR は 45 mL/min/1.73m^2 以上が 100.0%、45 mL/min/1.73m^2 未満が 0%であった。

Table 34: ベースラインの疾患特性（FAS）[ALXN2060-TAC-302]

	アコラミジス N = 25
ATTR-CM 診断からの期間（年）	
n (%)	25 (100)
平均値（SD）	0.38 (0.814)
中央値（最小値、最大値）	0.20 (0.0, 4.2)
ATTR-CM の遺伝子型	
n (%)	25 (100)
変異型	2 (8.0)
野生型	23 (92.0)
不明／患者拒否	0
変異型の内訳	
n (%)	2 (8.0)
V30M	1 (4.0)

	アコラミジス N = 25
V122I	0
T60A	0
S77Y	0
T49A	0
L111M	0
E89Q	0
その他 [a]	1 (4.0)
変異型の接合子	
n (%)	2 (8.0)
ヘテロ接合体	2 (8.0)
ホモ接合体	0
不明	0
NYHA 心機能分類	
n (%)	25 (100)
I	0
II	24 (96.0)
III	1 (4.0)
ベースラインの eGFR 値の分布（mL/min/1.73m^2）	
n (%)	25 (100)
≥ 45	25 (100)
< 45	0

[a] その他の 1 名：D38A
略語 : ATTR-CM = トランスサイレチン型心アミロイドーシス ; eGFR = 推算糸球体濾過量 ; FAS = Full Analysis Set ; NYHA = New York Heart Association ; SD = 標準偏差
Source: 5.3.5.2.1 項 ALXN2060-TAC-302 CSR Table 14.1.2.2

2.2.3.2.1 主な評価項目のベースライン値

国内 302 試験の FAS での主な評価項目のベースライン値を Table 35 に示す。

NT-proBNP は 3000 pg/mL 以下が 72.0%、3000 pg/mL 超が 28.0%であった。

Table 35: 主な評価項目のベースライン値（FAS）[ALXN2060-TAC-302]

	アコラミジス N = 25
ベースラインの NT-proBNP 値（pg/mL）	
n (%)	25 (100)
平均値（SD）	2562.0 (1781.21)
ベースラインの NT-proBNP 値の分布（pg/mL）	
n (%)	25 (100)
≤ 3000	18 (72.0)
> 3000	7 (28.0)
ベースラインの TnI の分布（ng/mL）	
n (%)	25 (100)
≤ 0.05	9 (36.0)
> 0.05	16 (64.0)
ベースラインの血清 TTR 値（mg/dL）	
n (%)	25 (100)
平均値（SD）	22.68 (5.143)
ベースライン 6MWT の歩行距離（m）	
n (%)	25 (100)
平均値（SD）	399.74 (70.434)
ベースラインの KCCQ-OS	
n (%)	25 (100)
平均値（SD）	75.63 (21.735)
ベースラインの EQ-5D-5L Index Score	
n (%)	25 (100)
平均値（SD）	0.78 (0.177)
ベースラインの EQ-VAS Score	
n (%)	25 (100)
平均値（SD）	72.8 (17.86)

略語：6MWT = 6 分間歩行試験；EQ-5D-5L = EuroQOL 5-dimensions 5-levels Health Outcomes Assessment；EQ-VAS = EQ 視覚的アナログ尺度；FAS = Full Analysis Set；KCCQ-OS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score；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；TnI = トロポニン I；TTR = トランスサイレチン
Source: 5.3.5.2.1 項 ALXN2060-TAC-302 CSR Table 14.1.2.2

2.2.4 前治療及び併用治療

国内 302 試験での前治療及び併用治療はそれぞれ 5.3.5.2.1 項 ALXN2060-TAC-302 CSR Table 14.1.4.1.1 及び Table 14.1.4.2.1 に示す。前治療としてタファミジスが投与された患者は 8%（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。

2.2.5 有効性の結果

2.2.5.1 Part A の結果

Part A の主要評価項目である 6MWT の歩行距離のベースラインから Month 12 までの変化量を 5.3.5.2.1 項 ALXN2060-TAC-302 CSR Table 14.2.1.1.1.1 及び Table 14.2.1.1.2.4 に示す。

Month 12 時点での 6MWT の歩行距離の平均値（SD）は 403.66（68.741）m、ベースラインからの変化量の平均値（SD）は-4.05（45.474）m であった。また、Month 12 時点で 6MWT の歩行距離のベースラインからの変化量の最小二乗平均［95%信頼区間］は-3.86［-22.85～15.13］m であった。ベースラインからの変化量の最小二乗平均の 95%信頼区間の下限が-60 m を上回っており、治験実施計画書で規定した Part A での成功基準を満たした。

2.2.5.2 治療期全体（Part A + Part B）での結果

2.2.5.2.1 主要評価項目

2.2.5.2.1.1 Month 30 時点の全死因死亡

FAS の治療期全体（Month 30 まで）での全死因死亡の Kaplan-Meier 解析の結果を Table 36 に示す。なお、全死因死亡イベントには、死因を問わない死亡、心臓移植及び CMAD が含まれた。

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（すなわち、死亡イベント発生なしの患者の割合）は 100.0%（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 Kaplan-Meier 推定値の 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 Kaplan-Meier 推定値の 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 36: 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(%)	

	アコラミジス N = 25
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

2.2.5.2.1.2 Month 30 時点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 37 に示す。なお、心血管症状に関連する入院イベントには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た。

心血管症状に関連する入院イベントは 25 名中 5 名に 8 件認められ、その頻度は 0.1329 回/年であった。このうち、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。

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 5.3.5.2.1 項 ALXN2060-TAC-302 CSR Figure 14.2.3.1.2.4 に示す。

Table 37: Month 30 時点の心血管症状に関連する入院（負の二項回帰モデル）（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

2.2.5.2.2 副次評価項目

2.2.5.2.2.1 6MWT で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

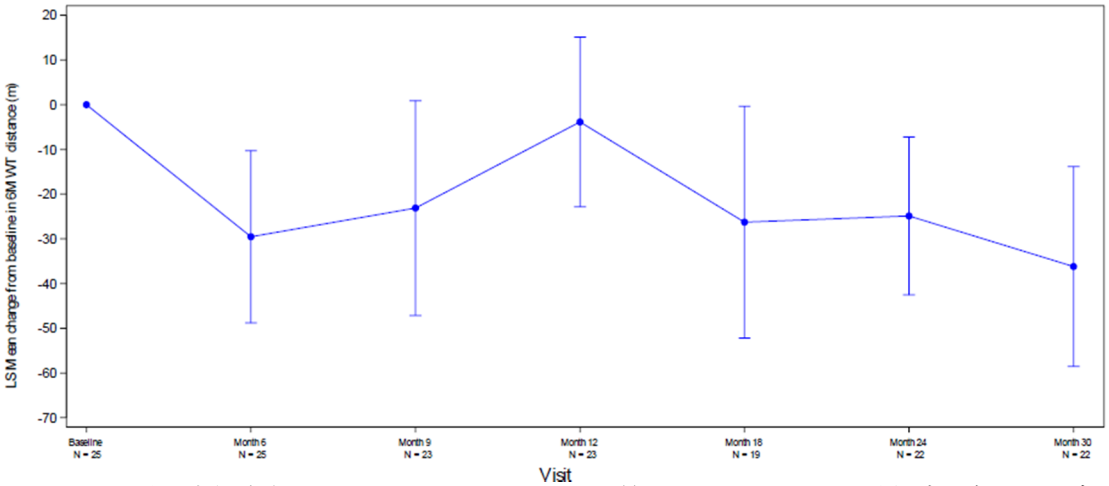
FAS での 6MWT の歩行距離のベースラインから Month 30 までの変化量の最小二乗平均［95%信頼区間］を Figure 19 に、6MWT の歩行距離のベースラインから Month 18、24、30 までの変化量の要約を Table 38 に示す。

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（5.3.5.2.1 項 ALXN2060-TAC-302 CSR Table 14.2.1.1.2.4）。

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。

Figure 19: 6MWT の歩行距離のベースラインから Month 30 までの変化量の LS 平均[95%信頼区間]（MMRM）（FAS）[ALXN2060-TAC-302]



略語：6MWT = 6 分間歩行試験；FAS = Full Analysis Set；LS = 最小二乗；MMRM = 反復測定混合効果モデル
Source: 5.3.5.2.1 項 ALXN2060-TAC-302 CSR Figure 14.2.1.1.2.5

Table 38: 6MWT での歩行距離（m）のベースラインから Month 18、24、30 までの変化量の要約（FAS）[ALXN2060-TAC-302]

	アコラミジス N = 25
ベースライン	
実測値	
n	25
平均値（SD）	399.74 (70.434)
中央値（最小値、最大値）	409.61 (241.2, 532.9)
Month 18	
実測値	
n	19
平均値（SD）	384.57 (91.563)
中央値（最小値、最大値）	393.73 (240.0, 548.2)
ベースラインからの変化量	
n	19
平均値（SD）	-25.69 (62.589)
中央値（最小値、最大値）	-19.87 (-174.9, 69.3)
Month 24	
実測値	
n	22
平均値（SD）	384.29 (73.513)
中央値（最小値、最大値）	372.30 (259.7, 512.5)
ベースラインからの変化量	
n	22
平均値（SD）	-25.08 (42.085)
中央値（最小値、最大値）	-17.57 (-136.4, 33.7)
Month 30	
実測値	
n	22
平均値（SD）	372.95 (79.935)
中央値（最小値、最大値）	361.20 (224.7, 542.1)
ベースラインからの変化量	
n	22
平均値（SD）	-36.42 (52.179)
中央値（最小値、最大値）	-34.46 (-146.9, 63.2)

ベースラインの 6MWT は、治験実施計画書に規定されたすべての基準を満たす 2 回の適格な 6MWT で、患者が歩いた総距離の平均値とした。適格な 6MWT が 3 回以上ある場合、そのうち最も近い歩行距離（2 つの試験間のパーセント変化の最小距離）を有する 2 回を用いてベースライン値を算出した。
ベースラインからの変化量は（各来院時の値－ベースライン値）とした。来院は、統計解析計画書に規定された来院日及び来院許容期間から算出した。
略語：6MWT = 6 分間歩行試験；FAS = Full Analysis Set；SD = 標準偏差
Source: 5.3.5.2.1 項 ALXN2060-TAC-302 CSR Table 14.2.1.1.1.1

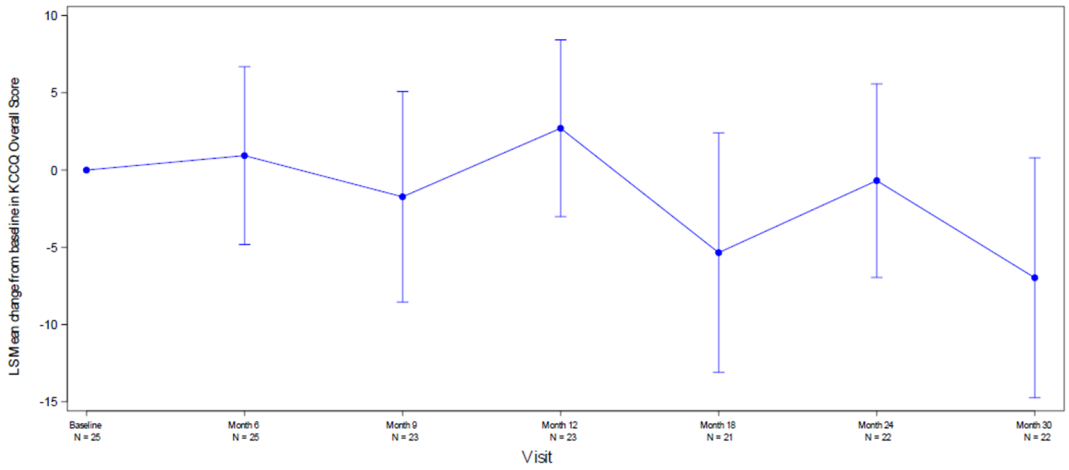
2.2.5.2.2.2 KCCQ-OS のベースラインから Month 18、24 及び 30 までの変化量

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]を Figure 20 に、KCCQ-OS のベースラインから Month 18、24、30 までの変化量の要約を Table 39 に示す。

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（5.3.5.2.1 項 ALXN2060-TAC-302 CSR Table 14.2.6.1.2.3）。

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。

Figure 20: KCCQ-OS のベースラインから Month 30 までの変化量の LS 平均［95%信頼区間］（MMRM）（FAS）［ALXN2060-TAC-302］



略語：FAS = Full Analysis Set；KCCQ-OS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score；LS = 最小二乗；MMRM = 反復測定混合効果モデル
Source: 5.3.5.2.1 項 ALXN2060-TAC-302 CSR Figure 14.2.6.1.2.4

Table 39: KCCQ-OS のベースラインから Month 18、24、30 までの変化量の要約（FAS）［ALXN2060-TAC-302］

	アコラミジス **N = 25**
ベースライン	
実測値	
n	25
平均値（SD）	75.63 (21.735)
中央値（最小値、最大値）	86.46 (21.4, 100.0)
Month 18	
実測値	
n	21
平均値（SD）	72.36 (22.820)
中央値（最小値、最大値）	76.30 (26.6, 100.0)

	アコラミジス N = 25
ベースラインからの変化量	
n	21
平均値（SD）	-5.18 (19.025)
中央値（最小値、最大値）	-4.17 (-56.5, 31.3)
Month 24	
実測値	
n	22
平均値（SD）	76.51 (16.062)
中央値（最小値、最大値）	77.34 (32.9, 100.0)
ベースラインからの変化量	
n	22
平均値（SD）	-0.13 (19.702)
中央値（最小値、最大値）	-2.47 (-28.6, 52.7)
Month 30	
実測値	
n	22
平均値（SD）	70.15 (20.784)
中央値（最小値、最大値）	73.31 (14.6, 97.9)
ベースラインからの変化量	
n	22
平均値（SD）	-6.49 (20.399)
中央値（最小値、最大値）	-5.34 (-55.5, 44.3)

ベースラインの KCCQ-OS は、治験薬の初回投与前、直近に得られた値とした。
ベースラインからの変化量は（各来院時の値－ベースライン値）とした。来院は、統計解析計画書に規定された来院日及び来院許容期間から算出した。
「n」は欠測値のない患者数を示す。
略語：FAS = Full Analysis Set ; KCCQ-OS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score ; SD = 標準偏差
Source: 5.3.5.2.1 項 ALXN2060-TAC-302 CSR Table 14.2.6.1.1.1

2.2.5.2.2.3 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］を Figure 21 に、変化量の要約を Table 40 に、PD 解析対象集団での FPE 法による TTR 安定化の要約を Table 41 に示す。

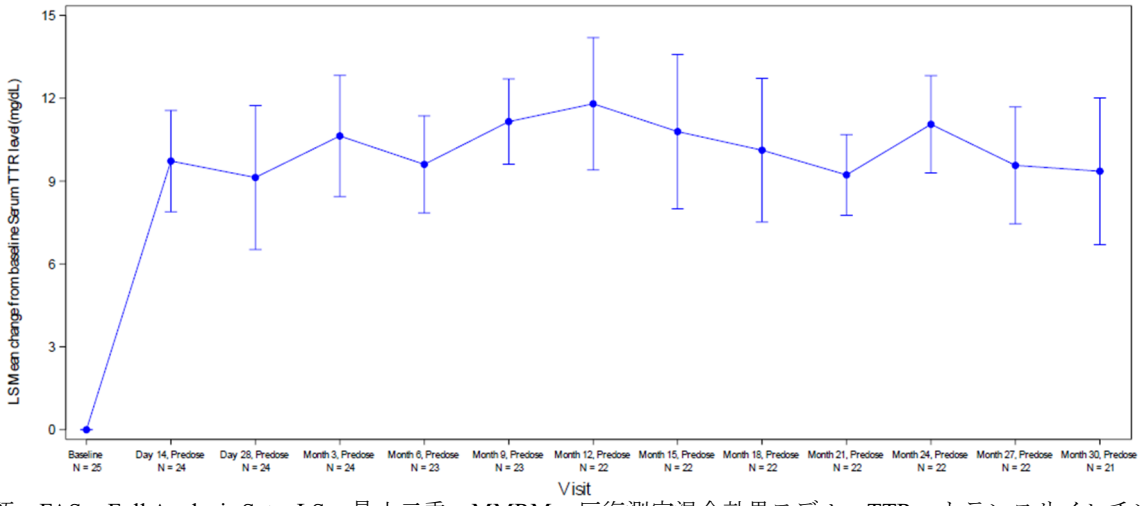
血清 TTR 値のベースラインから Month 30 までの変化量の最小二乗平均［95%信頼区間］は 9.36［6.71～12.01］mg/dL であった（5.3.5.2.1 項 ALXN2060-TAC-302 CSR Table 14.2.7.1.2.3）。

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（Table 42）、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を Figure 22 に示す。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（5.3.5.2.1 項 ALXN2060-TAC-302 CSR Table 14.2.8.1.2.3.2）。

Figure 21: 血清 TTR 値のベースラインから Month 30 までの変化量の LS 平均［95%信頼区間］（MMRM）（FAS）［ALXN2060-TAC-302］



略語：FAS = Full Analysis Set；LS = 最小二乗；MMRM = 反復測定混合効果モデル；TTR = トランスサイレチン
Source: 5.3.5.2.1 項 ALXN2060-TAC-302 CSR Figure 14.2.7.1.2.4

Table 40: 血清 TTR 値（mg/dL）のベースラインからの変化量の要約（FAS）［ALXN2060-TAC-302］

	アコラミジス N = 25
ベースライン	
実測値	
n	25
平均値（SD）	22.68 (5.143)
中央値（最小値、最大値）	23.00 (11.8, 35.4)
Day 14, Predose	
実測値	
n	24
平均値（SD）	32.29 (6.217)
中央値（最小値、最大値）	31.30 (22.1, 48.0)
ベースラインからの変化量	
n	24
平均値（SD）	9.62 (4.286)
中央値（最小値、最大値）	9.25 (-0.1, 18.8)
Day 28, Predose	
実測値	
n	24
平均値（SD）	31.70 (7.847)
中央値（最小値、最大値）	30.75 (20.9, 52.0)
ベースラインからの変化量	
n	24
平均値（SD）	9.03 (5.984)
中央値（最小値、最大値）	9.50 (-2.7, 22.8)
Month 30, Predose	
実測値	
n	21
平均値（SD）	31.33 (6.735)
中央値（最小値、最大値）	30.80 (21.3, 47.1)
ベースラインからの変化量	
n	21
平均値（SD）	9.40 (6.108)
中央値（最小値、最大値）	9.60 (-2.8, 17.9)

ベースラインの血清 TTR 値は、治験薬の初回投与前、直近に得られた値とした。値は中央検査機関で得られた値。ベースラインからの変化量は（各来院時の値－ベースライン値）とした。来院は、統計解析計画書に規定された来院日及び来院許容期間から算出した。

「n」は欠測値のない被験者数を示す。
略語：FAS = Full Analysis Set；SD = 標準偏差；TTR = トランスサイレチン
Source: 5.3.5.2.1 項 ALXN2060-TAC-302 CSR Table 14.2.7.1.1.1

Table 41: FPE 法による TTR 安定化（%）の要約（FAS）[ALXN2060-TAC-302]

	アコラミジス N = 25
Month 30, Predose	
n	21
平均値（SD）	11.01 (392.393)
中央値（最小値、最大値）	95.60 (-1701.2, 108.2)

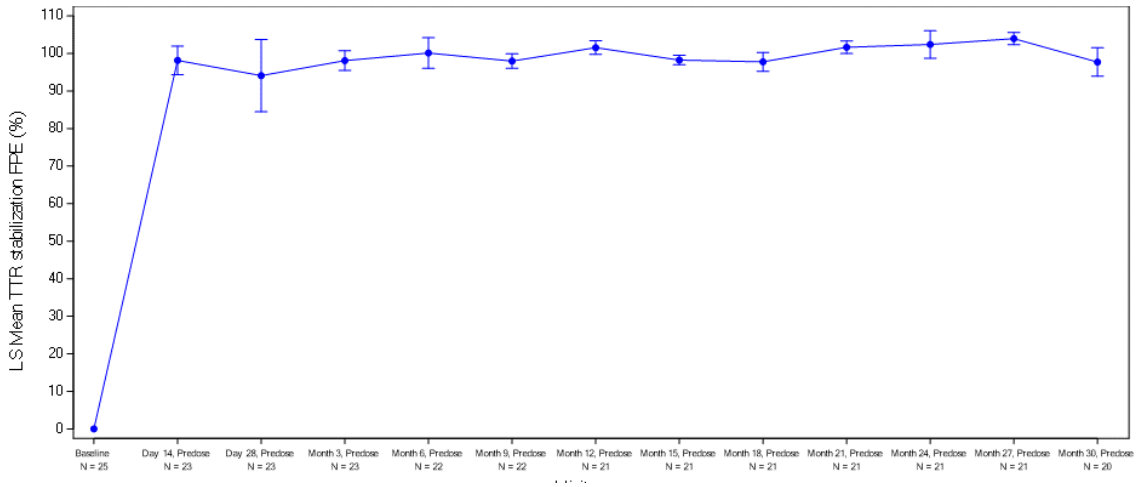
FPE 法による安定化率 = 100 × [(FPE Day 1 @60min - FPE Day 1 @pre-probe) - (FPE Day X @60 min - FPE Day X @pre-probe)] / (FPE Day 1 @60min - FPE Day 1 @pre-probe)
来院は、統計解析計画書に規定された来院日及び来院許容期間から算出した。
「n」は欠測値のない患者数を示す。
略語：FPE = 蛍光プローブ排除；SD = 標準偏差；TTR = トランスサイレチン
Source: 5.3.5.2.1 項 ALXN2060-TAC-302 CSR Table 14.2.8.1.1.1

Table 42: 感度分析：FPE 法による TTR 安定化（%）の要約（FAS）[ALXN2060-TAC-302]

	アコラミジス N = 25
Month 30, Predose	
n	20
平均値（SD）	96.62 (7.868)
中央値（最小値、最大値）	96.05 (79.3, 108.2)

FPE 法による安定化率 = 100 × [(FPE Day 1 @60min - FPE Day 1 @pre-probe) - (FPE Day X @60 min - FPE Day X @pre-probe)] / (FPE Day 1 @60min - FPE Day 1 @pre-probe)
感度分析では、Day 1 及びその後の各来院時に高い負の値を示した 1 名を除外した。
来院は、統計解析計画書に規定された来院日及び来院許容期間から算出した。
「n」は欠測値のない患者数を示す。
略語：FPE = 蛍光プローブ排除；FAS = Full Analysis Set；SD = 標準偏差；TTR = トランスサイレチン
Source: 5.3.5.2.1 項 ALXN2060-TAC-302 CSR Table 14.2.8.1.1.1.2

Figure 22: 感度分析：Month 30 までの来院別の FPE 法による TTR 安定化率（%）の LS 平均［95%信頼区間］（MMRM）（FAS）[ALXN2060-TAC-302]



感度分析では、Day 1 及びその後の各来院時に高い負の値を示した 1 名を除外した。
略語：FPE = 蛍光プローブ排除；FAS = Full Analysis Set；LS = 最小二乗；MMRM = 反復測定混合効果モデル；TTR = トランスサイレチン
Source: 5.3.5.2.1 項 ALXN2060-TAC-302 CSR Figure 14.2.8.1.2.6

2.2.5.2.3 探索的評価項目

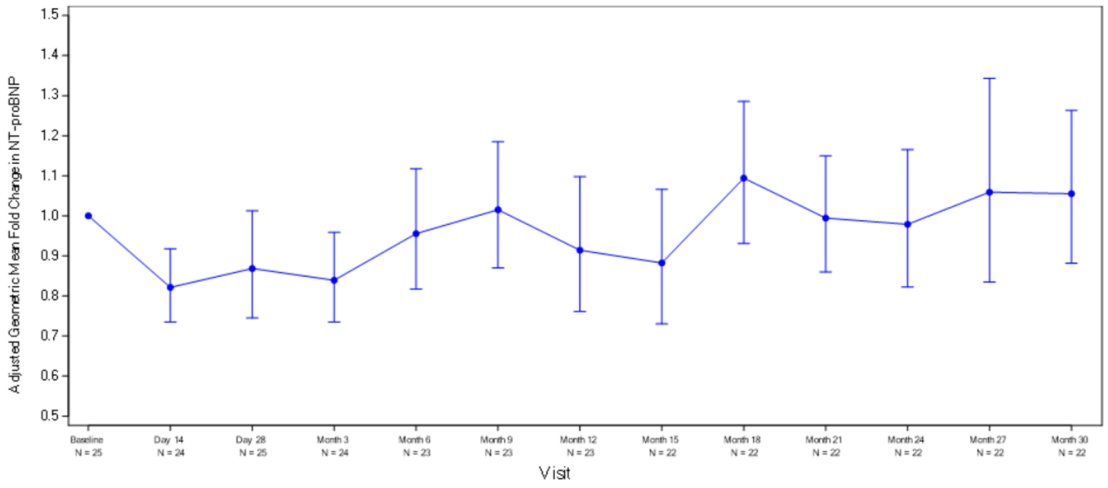
NT-proBNP のベースラインから Month 30 までの変化量

NT-proBNP のベースラインから Month 30 までの幾何平均倍率変化を Figure 23 に、変化量の要約を Table 43 に示す。

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（5.3.5.2.1 項 ALXN2060-TAC-302 CSR Table 14.2.9.1.2.1.2）。

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。

Figure 23: NT-proBNP（pg/mL）のベースラインから Month 30 までの経時的な変化量：調整後の幾何平均倍率変化［95%信頼区間］（MMRM）（FAS）［ALXN2060-TAC-302］



略語：FAS = Full Analysis Set；MMRM = 反復測定混合効果モデル；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

Source: 5.3.5.2.1 項 ALXN2060-TAC-302 CSR Figure 14.2.9.1.2.2.3

Table 43: NT-proBNP（pg/mL）のベースラインからの変化量の要約（FAS）［ALXN2060-TAC-302］

	アコラミジス N = 25
ベースライン	
実測値	
n	25
平均値（SD）	2562.0 (1781.21)
中央値（最小値、最大値）	2270.0 (174, 6610)
Month 30	
実測値	
n	22
平均値（SD）	2434.5 (1798.07)
中央値（最小値、最大値）	1700.0 (505, 7310)
ベースラインからの変化量	
n	22
平均値（SD）	53.2 (848.62)
中央値（最小値、最大値）	169.5 (-2130, 1250)

ベースラインは治験薬の初回投与前、直近に得られた値とした。
ベースラインからの変化量は（各来院時の値－ベースライン値）とした。来院は、統計解析計画書に規定された来院日及び来院許容期間から算出した。
「n」は欠測値のない患者数を示す。

略語：FAS = Full Analysis Set；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
Source: 5.3.5.2.1 項 ALXN2060-TAC-302 CSR Table 14.2.9.1.1.1

TnI のベースラインから Month 30 までの変化量

TnI の測定法として、試験開始当初は AccuTnI を用いて測定していたが、試験の実施途中（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に hsTnI を用いた測定（高感度測定法）に変更された。両測定法による測定値はほぼ同等の結果（相関係数 r=0.993）を示したものの、すべての患者でベースラインから Month 30 までの間で測定方法が異なっていたため、ベースラインから Month 30 までの変化量の要約は報告されなかった（5.3.5.2.1 項 ALXN2060-TAC-302 CSR Listing 16.2.5.5.2）。

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、及び 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（5.3.5.2.1 項 ALXN2060-TAC-302 CSR Table 14.2.10.1.1.1、Table 14.2.10.1.1.3 及び Table 14.2.10.1.1.4、Listing 16.2.5.6）。

3　全試験をとおしての結果の比較と解析

本申請では、アコラミジスの ATTR-CM 患者に対する有効性を評価した主要な試験として、ATTRwt-CM 又は ATTRv-CM を有する NYHA 心機能分類 I～III の患者を対象に海外第 3 相 301 試験を実施し、ランダム化二重盲検プラセボ対照デザインを用いてアコラミジスの有効性及び安全性を評価した。また、ATTRwt-CM 又は ATTRv-CM を有する NYHA 心機能分類 I～III の日本人患者を対象に国内第 3 相 302 試験を実施し、オープンラベル単群デザインを用いてアコラミジスの有効性、安全性、PK 及び PD を評価した。これらの試験の併合解析は実施していない。

一方、海外 301 試験と国内 302 試験との間で、患者背景及びベースラインの疾患特性はおおむね同様であり、性別、年齢、遺伝子型の分布等にも顕著な違いはみられなかった。また、NYHA 心機能分類の分布は、海外 301 試験及び国内 302 試験ともに II が多く、その傾向は同様であった（2.1.3 項及び 2.2.3 項）。

有効性の結果として、全死因死亡割合は、海外 301 試験のアコラミジス群で 19.3%、プラセボ群で 25.7%（2.1.5.2.2.4 項）、国内 302 試験のアコラミジス群で 0%（2.2.5.2.1.1 項）であり、いずれの試験のアコラミジス群も海外 301 試験のプラセボ群を下回っており、特に国内 302 試験では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、海外 301 試験のアコラミジス群で 0.224 回/年、プラセボ群で 0.450 回/年（2.1.5.2.3.4 項）、国内 302 試験のアコラミジス群で 0.1329 回/年（2.2.5.2.1.2 項）であり、いずれの試験のアコラミジス群も海外 301 試験のプラセボ群を下回った。

以上より、海外 301 試験と国内 302 試験との間で、患者背景に顕著な差はなく、有効性でも同様に良好な結果が得られており、両試験の類似性が確認された。

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本申請でのアコラミジス塩酸塩の推奨用法・用量は「通常、成人にはアコラミジス塩酸塩として 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与する。」とした。この推奨用法・用量は、海外第 3 相 301 試験及び国内第 3 相 302 試験での用法・用量と同じであり、これらの試験でアコラミジス塩酸塩の良好な有効性と安全性が確認されたことに基づいて設定した。

まず、海外 301 試験での用法・用量は、NYHA 心機能分類 II～III の ATTR-CM 患者を対象とした用量設定試験である海外第 2 相 201 試験をもとに設定した。特に、海外 201 試験では、以下に示すとおり、アコラミジス塩酸塩 400 及び 800 mg BID を投与した患者で、用量依存的な血清中 TTR のベースラインからの増加及び TTR 四量体の安定化が認められた。

- ATTR-CM の遺伝子型（ATTRv-CM 又は ATTRwt-CM）にかかわらず、アコラミジス塩酸塩 800 mg BID 群ではアコラミジス塩酸塩 400 mg BID 群の 2 倍の頻度で血清 TTR 値の 50%以上の増加が認められた。
- 定常状態で、アコラミジス塩酸塩 800 mg BID 群では目標濃度である 8 μM（2340 ng/mL）を超えるトラフ濃度（平均値 2439.4 ng/mL、中央値 2360.0 ng/mL）が得られたのに対し、アコラミジス塩酸塩 400 mg BID 群のトラフ濃度は平均値 1841.3 ng/mL、中央値 1955.0 ng/mL であった。
- いずれの用量でも 28 日間のアコラミジス経口投与の忍容性はおおむね良好であり、臨床的に懸念されるアコラミジス関連の安全性シグナルは認められなかった。両用量間で安全性プロファイルに臨床的に重要な差は認められなかった。

上述のデータに基づき、海外第 3 相試験ではアコラミジス塩酸塩 800 mg BID の用法・用量を選択することとし、当該用法・用量を用いて海外 301 試験を実施した。その結果、ATTR-CM 患者に対し、アコラミジス群ではプラセボ群と比較して主要評価項目の「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」で統計学的に有意な良好な治療効果が認められた。また、主な副次評価項目でもアコラミジスの一貫した治療効果が得られ、安全性も良好であった。

また、海外 301 試験と同じ用法・用量を用いて国内 302 試験を実施した結果でも、日本人 ATTR-CM 患者に対し、主要評価項目「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」及びその他の副次評価項目でも良好な有効性が認められ、安全性でも日本人特有の問題は認められなかった。

以上のことから、本申請でのアコラミジス塩酸塩の推奨用法・用量は「通常、成人にはアコラミジス塩酸塩として 1 回 800 mg を 1 日 2 回経口投与する。」とした。

5　効果の持続、耐薬性

海外 301 試験では、全死因死亡（2.1.5.2.2.4 項）及び心血管症状に関連する入院（2.1.5.2.3.4 項）に基づくアコラミジスの有効性が Month 30 まで持続することが確認されている。また、海外 301 試験で Month 30 まで治験薬投与を完了した患者はオープンラベル継続投与試験である海外 AG10-304 試験に移行できることとしており、現在海外 301 試験の 438 名（アコラミジス群 297 名、プラセボ群 141 名）が海外 AG10-304 試験に移行し、長期有効性が評価されている。

また、国内 302 試験でも全死因死亡（2.2.5.2.1.1 項）及び心血管症状に関連する入院（2.2.5.2.1.2 項）に基づくアコラミジスの有効性が Month 30 まで確認されている。国内 302 試験でも Month 30 まで完了した患者は、アコラミジスの長期投与を評価する国内 302 試験の継続投与期に移行できることとしており、継続投与期で長期有効性の評価を継続中である。

なお、これまでにアコラミジスの耐薬性を示唆するデータは得られていない。

6 参考文献

ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(1):111-7.

EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. CPMP/EWP/235/95, Rev.2. 2017.

FDA. Treatment for heart failure: endpoints for drug development – Guidance for Industry (FDA-2019-D-2314). 2019.

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

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.

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.

Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. Circulation. 2022;145(18):e895-e1032.

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.

Law S, Petrie A, Chacko L, Cohen OC, Ravichandran S, Gilbertson JA, et al. Change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide at 1 year predicts mortality in wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy. Heart. 2022;108(6):474-8.

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.

McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-726.

Pocock SJ, Ariti CA, Collier TJ, Wang D. The win ratio: a new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities. Eur Heart J. 2012;33(2):176-82.

Tsutsui H, Albert NM, Coats AJS, Anker SD, Bayes-Genis A, Butler J, et al. Natriuretic peptides: role in the diagnosis and management of heart failure: a scientific statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society. Eur J Heart Fail. 2023;25(5):616-31.