

審議結果報告書

令和7年6月6日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] アムヴトラ皮下注25mgシリンジ
[一般名] ブトリシランナトリウム
[申請者名] Alnylam Japan株式会社
[申請年月日] 令和6年11月8日

[審議結果]

令和7年6月4日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。本品目の再審査期間は10年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和7年5月16日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] アムヴトラ皮下注 25 mg シリンジ
[一般名] ブトリシランナトリウム
[申請者] Alnylam Japan 株式会社
[申請年月日] 令和6年11月8日
[剤形・含量] 1シリンジ中にブトリシランナトリウム 26.5 mg (ブトリシランとして 25 mg) を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R6 薬) 第 614 号、令和6年8月28日付け医薬薬審発 0828 第9号)
[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のトランスサイレチン型心アミロイドーシス (野生型及び変異型) に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー
トランスサイレチン型心アミロイドーシス (野生型及び変異型)

(下線部追加)

[用法及び用量]

通常、成人にはブトリシランとして 25 mg を3カ月に1回皮下投与する。

(変更なし)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和7年3月31日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] アムヴトラ皮下注 25 mg シリンジ
[一般名] ブトリシランナトリウム
[申請者] Alynlam Japan 株式会社
[申請年月日] 令和6年11月8日
[剤形・含量] 1シリンジ中にブトリシランナトリウム 26.5 mg (ブトリシランとして 25 mg) を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー
トランスサイレチン型心アミロイドーシス (野生型及び変異型)

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはブトリシランとして 25 mg を 3 カ月に 1 回皮下投与する。

(変更なし)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	2
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	20
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	20

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ATTR-CMは、指定難病である全身性アミロイドーシスの一種であり、主に心筋にTTR由来のアミロイドが沈着して機能障害を生じる疾患である。TTRには、正常なアミノ酸配列を有する野生型の他に、変異型が存在するが、TTRの遺伝子変異の有無にかかわらず、ATTR-CMの予後は総じて不良であり、多くの患者は、心突然死、うっ血性心不全、心筋梗塞等により死亡に至る（Circulation 2019; 140: 16-26、Am J Manag Care 2017; 23: S107-12等）。

本剤は、米国 Alnylam Pharmaceuticals 社により創製された、TTR の mRNA を標的とした siRNA を有効成分とする注射剤である。本薬は、センス鎖に結合した GalNAc リガンドと肝細胞表面の ASGPR との結合を介して肝細胞内に取り込まれた後、TTR mRNA の分解を誘導し、TTR の産生を抑制することにより、症状の進行を抑制すると考えられる。本剤は、本邦では 2022 年 9 月に「トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー」の効能・効果で承認された。海外では、2025 年 3 月現在、ATTR-PN に係る効能・効果について米国及び欧州を含む 10 以上の国又は地域で承認されている。ATTR-CM に係る効能・効果については、米国で承認され、欧州等で承認審査中である。

今般、ATTR-CM 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の成績を主要な根拠として、「トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）」の効能・効果を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

なお、本薬は「トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）」を予定される効能・効果として、令和 6 年 8 月 28 日付けで希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（R6 薬）第 614 号、令和 6 年 8 月 28 日付け医薬薬審発 0828 第 9 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、本薬の TTR の産生抑制作用に関する試験成績等は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

国際共同第Ⅲ相試験（ALN-TTRSC02-003 試験）では、市販製剤と同一処方及び剤形の製剤が用いられた。

血漿中の本薬濃度は LC-MS-HRAM 法により測定され、定量下限は 0.01 µg/mL であった。血清中の TTR 濃度は ELISA 法により測定され、定量下限は 1.13 ng/mL であった。本薬に対する ADA は ELISA 法により測定された。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (ALN-TTRSC02-003 試験、CTD 5.3.5.1、5.3.5.3、実施期間 2019 年 11 月～20 年 月)

野生型及び変異型 TTR を有する ATTR-CM 患者に、本薬 25 mg を 3 カ月に 1 回反復皮下投与したときの投与 4 時間後の血漿中本薬濃度及び血清中 TTR 濃度のベースラインからの変化率の推移は、それぞれ表 1 及び表 2 のとおりであった。

表 1 本薬を反復皮下投与したときの投与 4 時間後の血漿中本薬濃度

測定時点 (投与開始後)	血漿中本薬濃度 (µg/mL)
初回投与	0.0895±0.0558 (322)
9 カ月目	0.0817±0.0487 (296)
18 カ月目	0.0815±0.0596 (271)
30 カ月目	0.0810±0.0537 (240)

平均値±標準偏差 (例数)

表 2 血清中 TTR 濃度のベースラインからの変化率

測定時点 (投与開始後)	血清中 TTR 濃度の変化率 (%) ^a	
	プラセボ群	本薬群
6 週目	1.16±31.00 (304)	-67.34±19.74 (294)
3 カ月目	0.85±26.99 (314)	-64.25±25.65 (304)
6 カ月目	2.76±33.07 (306)	-71.95±22.43 (299)
9 カ月目	-2.38±34.38 (302)	-76.97±17.36 (295)
18 カ月目	-6.38±30.14 (274)	-80.62±16.18 (272)
30 カ月目	-1.98±35.38 (230)	-80.98±16.05 (246)

平均値±標準偏差 (例数)

a: ベースラインの血清中 TTR 濃度 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群及び本薬群でそれぞれ 279.3±89.4 及び 281.4±91.1 µg/mL

二重盲検期間中における ADA 陽性例¹⁾の割合は 0.3% (1/313 例) であり、血漿中本薬濃度及び血清中 TTR 濃度のベースラインからの変化率について、ADA の有無により明らかな差異は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 PK 及び PD の国内外差について

申請者は、本薬の PK 及び PD の国内外差について、以下のように説明した。ALN-TTRSC02-003 試験において本薬 25 mg を 3 カ月に 1 回反復皮下投与したときの日本人集団及び外国人集団の投与 4 時間後の血漿中本薬濃度は表 3 のとおりであり、外国人集団と比較して日本人集団で血漿中本薬濃度が高い傾向が認められた。ALN-TTRSC02-003 試験でのベースラインの体重は外国人集団と比較して日本人集団

¹⁾ 以下のいずれかに該当する場合と定義された。

- ベースライン時に ADA 陰性で、本薬投与後に ADA 反応が確認された
- ベースライン時に ADA 陽性で、本薬投与後に採取された検体中の ADA 抗体価がベースラインの 4 倍超となった

で低かったこと（中央値 [範囲] : 日本人集団 61.45 [45.8, 79.5] kg、外国人集団 80.00 [51.6, 127.5] kg）、母集団薬物動態解析において体重が本薬の薬物動態に影響を及ぼす要因の一つと推定されていること（「アムヴトラ皮下注 25 mg シリンジ」審査報告書（令和 4 年 8 月 4 日）参照）を踏まえると、当該試験で認められた血漿中本薬濃度の国内外差は主に体重の違いに起因するものと考えられた。

表 3 ALN-TTRSC02-003 試験における投与 4 時間後の血漿中本薬濃度

測定時点 (投与開始後)	血漿中本薬濃度 (µg/mL)	
	日本人集団	外国人集団
初回投与	0.1168±0.0549 (14)	0.0883±0.0556 (308)
9 カ月目	0.1133±0.0345 (14)	0.0801±0.0488 (282)
18 カ月目	0.1190±0.0440 (14)	0.0795±0.0597 (257)
30 カ月目	0.1046±0.0462 (14)	0.0795±0.0539 (226)

平均値±標準偏差 (例数)

PD について、ALN-TTRSC02-003 試験における日本人集団及び外国人集団の血清中 TTR 濃度のベースラインからの変化率は表 4 のとおりであり、血清中 TTR 濃度の推移に大きな差は認められなかった。

表 4 ALN-TTRSC02-003 試験における血清中 TTR 濃度のベースラインからの変化率

測定時点 (投与開始後)	血清中 TTR 濃度の変化率 (%) ^a			
	日本人集団		外国人集団	
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
6 週目	7.50±19.20 (11)	-70.78±16.01 (14)	0.92±31.36 (293)	-67.16±19.91 (280)
3 カ月目	5.42±21.30 (11)	-65.31±22.42 (14)	0.69±27.19 (303)	-64.19±25.82 (290)
6 カ月目	5.45±21.75 (11)	-76.13±17.92 (14)	2.66±33.44 (295)	-71.74±22.64 (285)
9 カ月目	-10.02±25.01 (11)	-80.29±17.49 (14)	-2.09±34.69 (291)	-76.81±17.37 (281)
18 カ月目	-0.48±41.48 (11)	-81.11±23.47 (14)	-6.62±29.65 (263)	-80.59±15.76 (258)
30 カ月目	1.70±44.62 (10)	-79.13±25.33 (13)	-2.15±35.02 (220)	-81.09±15.45 (233)

平均値±標準偏差 (例数)

a : ベースラインの血清中 TTR 濃度 (平均値±標準偏差) は、日本人集団のプラセボ群及び本薬群でそれぞれ 302.3±107.5 及び 328.3±121.6 µg/mL、外国人集団のプラセボ群及び本薬群でそれぞれ 278.5±88.8 及び 279.2±89.1 µg/mL

以上より、外国人と比較して日本人で血漿中本薬濃度が高い傾向にあるものの、この違いが血清中 TTR 濃度の低下作用に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、本薬の PK 及び PD に臨床的に問題となるような国内外差は認められていないと判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 5 に示す 1 試験が提出された (PK 及び PD については、6 項参照)。

なお、本項においては、特に断りのない限り、別記のとおりタファミジスメグルミン及びタファミジスを「タファミジス」と表記する。

表 5 有効性及び安全性に関する評価資料

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	ALN-TTRSC02-003	Ⅲ	野生型及び変異型の ATTR-CM 患者	655 例	プラセボ又は本薬 25 mg を 3 カ月に 1 回皮下投与	有効性 安全性

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (ALN-TTRSC02-003 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間：2019 年 11 月～実施中 (20■年■月■日データカットオフ))

野生型及び変異型 TTR を有する ATTR-CM 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が国内外 87 施設で実施された [目標症例数²⁾：600 例 (各群 300 例)]。

本試験は、最長 45 日間のスクリーニング期間、最長 36 カ月の二重盲検期間、その後の 24 カ月の非盲検投与継続期間及び最長 1 年間³⁾ のフォローアップ期間⁴⁾ から構成された。

主な選択基準は、以下に該当する 18 歳以上 85 歳以下の ATTR-CM 患者とされた。

- 心エコーによる拡張末期の心室中隔壁厚が 12 mm 超を示し、下記のいずれかの検査及び遺伝子検査により、野生型又は変異型の ATTR-CM と診断され、かつ血清及び尿蛋白電気泳動、並びに血清遊離軽鎖に基づき AL アミロイドーシスが否定されている⁵⁾。

2) 試験計画時の目標症例数の設定根拠：タファミジスメグルミンの ATTR-ACT 試験 (N Engl J Med 2018; 379: 1007-16) の成績を参考に、治験薬投与開始 30 カ月後の全死因死亡率及び心血管関連イベントの再発率について、タファミジス非併用下においてはプラセボと比較して本薬で 35%低下し、タファミジス併用下においてはプラセボと比較して本薬で 15%低下すると仮定した。また、ベースライン時のタファミジスの併用割合を 30%以下、ベースライン時にタファミジスが投与されていない患者集団 (タファミジス未投与部分集団) における試験開始後のタファミジス投与開始割合を 35%以下と仮定した。有意水準を 0.05 (両側)、追跡不能となる割合を 20%以下とした場合、修正 Andersen-Gill モデルに基づく群間比較において本薬群のプラセボ群に対する優越性を示すにあたり約 90%の検出力を確保するために必要な症例数は 600 例 (各群 300 例) と算出された (治験実施計画書初版 (2019 年 8 月 22 日付け))。試験実施中の計画変更に基づく考察：試験開始後に、ベースライン時にタファミジスを投与されていた患者の組入れ割合の上限を規定しないこととし、また、タファミジス未投与部分集団を主要解析対象集団として追加する変更が行われた。本変更とアコラミジス塩酸塩の ATTRibute-CM 試験 (N Engl J Med 2024; 390: 132-42) 及びパチシランナトリウムの APOLLO-B 試験の結果も考慮して、当初の仮定から以下の点を変更し、追跡不能となる割合を 15%以下と見積もったところ、本試験で実際に治験薬が投与された登録症例数 654 例においては、全体集団及びタファミジス未投与部分集団のいずれでも本薬群のプラセボ群に対する優越性を約 80%の検出力で検出可能とされたことから、目標症例数は変更されなかった (治験実施計画書改訂第 5 版 (2024 年 2 月 12 日付け))。

- タファミジス未投与部分集団において、治験薬投与開始 30 カ月後、プラセボ群と比較して本薬群で全死因死亡率が 25%低下し、心血管関連イベントの再発率が 35%低下する。この時のプラセボ群の全死因死亡率は 25%、心血管関連イベントの再発率は 0.34 件/人年。
- ベースライン時にタファミジスが投与されている患者集団において、治験薬投与開始 30 カ月後、プラセボ群と比較して本薬群で全死因死亡率が 10%低下し、心血管関連イベントの再発率が 15%低下する。この時のプラセボ群の心血管関連イベントの再発率は 0.24 件/人年。
- 全死因死亡率及び心血管関連イベントの再発率の抑制に関する本薬の効果発現に 9 カ月及び 18 カ月要する。
- タファミジス未投与部分集団の割合は 60%、また、当該患者集団の 20%は試験開始後 24 カ月までにタファミジスを投与開始する。

3) 妊娠可能な女性患者に対しては最長 18 カ月間とされた。

4) 非盲検継続投与期に移行しなかった場合は二重盲検期終了後、又は治験薬の投与を早期に中止した場合は本薬の最終投与後。

5) AL アミロイドーシスが否定されなかった場合、免疫組織化学染色法又は質量分析法により心臓組織又は非心臓組織に TTR アミロイド沈着が認められることが必要とされた。なお、野生型の患者では、非心臓組織でのみ TTR アミロイド沈着が認められた場合、^{99m}Tc シンチグラフィ (DPD-Tc、PYP-Tc 又は HMDP) により心臓に陽性像が確認されることも必要とされた。

- ▶ 野生型の患者では免疫組織化学染色法又は質量分析法により心臓組織に TTR アミロイド沈着が認められる。変異型の患者ではコンゴレッド染色法により心臓組織又は非心臓組織にアミロイド沈着が認められる。
- ▶ ^{99m}Tc シンチグラフィ (DPD-Tc、PYP-Tc 又は HMDP) により心臓に陽性像が確認される。
- 1 回以上の入院を伴う HF の既往歴、又は容量過負荷若しくは心内圧上昇の HF を示す所見が認められ、利尿薬の投与を必要とする。
- NYHA 心機能分類 I ～ III 度⁶⁾

本試験に組み入れられた患者は、ベースライン時におけるタファミジスの使用 (有、無)、ATTR-CM の病型 (野生型、変異型)、NYHA 心機能分類及び年齢 (I / II 度かつ 75 歳未満、それ以外) を層別因子として、プラセボ群又は本薬群に 1 : 1 の比で無作為に割り付けられた。

二重盲検期における用法・用量は、プラセボ又は本薬 25 mg を 3 カ月に 1 回皮下投与することとされた。

ベースライン時にタファミジスを投与されている患者⁷⁾ に対しては、治験責任医師が適切と判断した場合、試験期間中もタファミジスの投与継続が推奨された。ベースライン時にタファミジスを投与されていない患者 (タファミジス未投与部分集団) については、無作為化後 12 カ月以内にタファミジスの投与開始が予定されていた場合は組み入れられなかったが、上記期間内のタファミジスの投与が予定されておらず、試験に組み入れられた患者については、試験開始後に治験責任医師が適切と判断した場合にタファミジスの投与開始が許容された。また、diflunisal、ウルソデオキシコール酸、tauroursodeoxycholic acid 及びドキシサイクリン塩酸塩水和物は治験薬投与開始 30 日前から禁止され、TTR の産生を抑制する他の siRNA 製剤又は ASO 製剤の投与は試験期間中を通して禁止された。本剤投与による血清中 TTR 濃度の低下に伴い血清中ビタミン A 濃度が低下することから、二重盲検期間、非盲検投与継続期間及びフォローアップ期間には、1 日推奨用量のビタミン A を補充投与することとされた。

無作為化された 654 例 (プラセボ群 328 例、本薬群 326 例、以下同順) (うち日本人患者は 11 例、14 例) に治験薬が投与され、全例が SAF 及び FAS とされた。そのうちタファミジス未投与部分集団 395 例 (199 例、196 例) (うち日本人患者は 8 例、9 例) が mono-SAF 及び mono-FAS とされた。試験開始時点では FAS が有効性の主要な解析対象集団とされたが、試験開始後に FAS 及び mono-FAS を有効性の主要な解析対象集団とする変更がなされた (治験実施計画書改訂第 5 版 (2024 年 2 月 12 日付け))⁸⁾。中止例は 177 例 (99 例、78 例) であり、主な中止理由は、死亡 (48 例、37 例)、同意撤回 (23 例、23 例)、有害事象 (13 例、13 例) 及び治験責任医師の判断 (8 例、2 例) であった。なお、タファミジス未投与部分集団において、試験期間中にタファミジスの投与を開始した患者の割合は、プラセボ群で 20.6% (41/199 例)、本薬群で 22.4% (44/196 例) であった。

⁶⁾ NYHA 心機能分類 IV 度の心不全患者、及び III 度の心不全かつ ATTR アミロイドーシス Stage 3 (NT-proBNP 3000 ng/L 超かつ eGFR 45 mL/min/1.73 m² 未満) の患者は病態が進行しており、本試験の治療期間で治験薬のベネフィットを得ることは困難と考えられたことから除外された。

⁷⁾ 試験開始当初は、組入れ割合の上限は 30% とされていたが、2021 年 2 月に当該上限は規定しないこととされた (治験実施計画書改訂第 2 版 (2021 年 2 月 18 日付け))

⁸⁾ タファミジスの投与が本薬による有効性評価に影響する可能性を考慮し、タファミジス未投与部分集団が主要な解析対象集団に追加された。

有効性について、すべての患者が 33 カ月以上の追跡調査を完了した時点において、主要評価項目とされた全死因死亡⁹⁾ 及び再発性心血管関連イベント（心血管関連入院¹⁰⁾ 及び HF による緊急受診¹¹⁾）から構成される複合エンドポイントの結果は表 6 及び図 1 のとおりであり、全体集団及びタファミジス未投与部分集団のいずれについても、本薬群のプラセボ群に対する優越性が示された。

表 6 二重盲検期における主要評価項目の結果（FAS 及び mono-FAS）

	全体集団		タファミジス未投与部分集団 ^a	
	プラセボ群 (328 例)	本薬群 (326 例)	プラセボ群 (199 例)	本薬群 (196 例)
全死因死亡及び再発性心血管関連イベント	332	251	211	155
全死因死亡	69	51	46	36
再発性心血管関連イベント	263	200	165	119
ハザード比 [95%CI] ^b	0.718 [0.555, 0.929]		0.672 [0.487, 0.929]	
p 値 ^{b, c}	0.0118		0.0162	

発現件数

データカットオフ日は、すべての患者が 33 カ月以上の追跡調査を完了した日とされた。

a: 治験責任医師が適切と判断した場合には、試験中のタファミジスの投与開始が許容された。

b: ロバスト分散推定量を用いた修正 Andersen-Gill モデル（JR Statist Soc B 2000; 62: 711-30）。モデルには、共変量として、病型（野生型、変異型）、NYHA 心機能分類（I/II 度、III 度）、年齢（75 歳未満、以上）、投与群及び対数変換したベースラインの NT-proBNP を含めた。なお、全体集団の解析では、ベースライン時におけるタファミジスの使用（有、無）を層とした層別解析が実施された。

c: 全体集団及びタファミジス未投与部分集団のそれぞれで同時に群間比較し、かつ主要評価項目に加えて副次評価項目についても逐次的に検定を実施する計画であったことから、試験全体の第一種の過誤確率を 0.05（両側）に制御するため、打切り比率を 0.96 とした truncated Hochberg 法（Stat Med 2011; 30: 1473-88、Biom J 2013; 55: 402-19）による検定が実施された。主要評価項目については、①両集団の p 値（両側）のうち大きい値が 0.049 以下であれば両集団で群間に有意差が認められたと判断することとされ、②両集団の p 値（両側）のうち大きい値が 0.049 超かつ小さい値が 0.025 以下であれば p 値の小さい集団でのみ群間に有意差が認められたと判断することとされ、③両集団の p 値（両側）のうち大きい値が 0.049 超かつ小さい値が 0.025 超であればいずれの集団においても群間に有意差が認められないと判断することとされた。

⁹⁾ 全死因死亡には、死因を問わない死亡（心血管事象に関連する死亡、原因不明の死亡、心血管事象に関連しない死亡）、心臓移植及び左室補助人工心臓の植込みを含むこととされた。心血管事象に関連する死亡であるかは CEC により盲検下で判定された。

¹⁰⁾ 退院日まで 1 日以上要する宿泊を伴う、待機的でない予定外の入院と定義された。心血管関連入院であるかは CEC により盲検下で判定された。

¹¹⁾ 利尿薬の静脈内投与が必要とされた、HF による待機的でない予定外の受診と定義された。試験開始時点では、全死因死亡及び再発性心血管関連入院が主要評価項目の構成要素とされたが、COVID-19 パンデミックにより入院が必要な心血管関連イベントが外来で治療される可能性を考慮し、治験実施計画書改訂第 1 版（2020 年 5 月 28 日付け）にて HF による緊急受診が追加された。

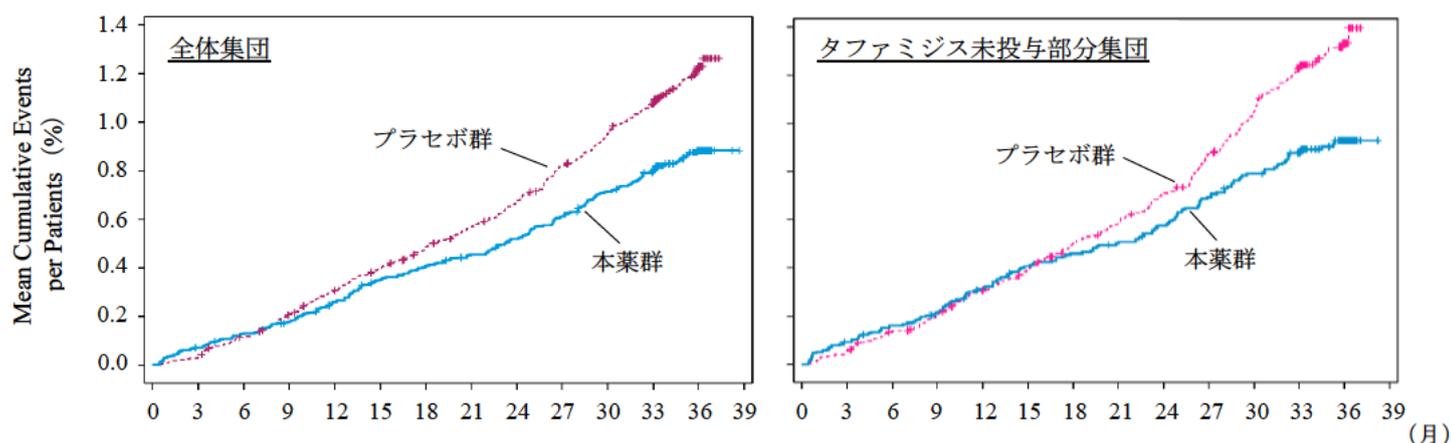


図1 主要評価項目の累積イベント発現率 (%) (平均累積関数プロット : FAS 及び mono-FAS)

また、全体集団及び日本人集団における主要評価項目の構成要素別の結果は表7のとおりであった。

表7 全死因死亡及び心血管関連イベントの内訳 (FAS 及び mono-FAS)

	全体集団		タファミジス未投与部分集団 ^a	
	プラセボ群 (328 例)	本薬群 (326 例)	プラセボ群 (199 例)	本薬群 (196 例)
全死因死亡及び再発性心血管関連イベント	332	251	211	155
全死因死亡	69 (21.0)	51 (15.6)	46 (23.1)	36 (18.4)
心血管事象に関連する死亡	37 (11.3)	23 (7.1)	23 (11.6)	18 (9.2)
原因不明の死亡	12 (3.7)	13 (4.0)	10 (5.0)	10 (5.1)
心血管事象に関連しない死亡	16 (4.9)	12 (3.7)	12 (6.0)	8 (4.1)
心臓移植	4 (1.2)	3 (0.9)	1 (0.5)	0 (0)
補助人工心臓の植込み	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
再発性心血管関連イベント	263	200	165	119
心血管関連入院	229	178	144	101
HF による緊急受診	34	22	21	18
全死因死亡及び初回の心血管関連イベント	159 (48.5)	125 (38.3)	105 (52.8)	76 (38.8)
全死因死亡	69 (21.0)	51 (15.6)	46 (23.1)	36 (18.4)
初回の心血管関連イベント	133 (40.5)	112 (34.4)	87 (43.7)	66 (33.7)
	全体集団の 日本人集団		タファミジス未投与部分集団の 日本人集団 ^a	
	プラセボ群 (11 例)	本薬群 (14 例)	プラセボ群 (8 例)	本薬群 (9 例)
全死因死亡及び再発性心血管関連イベント	9	1	7	0
全死因死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
再発性心血管関連イベント	9	1	7	0
心血管関連入院	8	1	7	0
HF による緊急受診	1	0	0	0
全死因死亡及び初回の心血管関連イベント	5 (45.5)	1 (7.1)	4 (50.0)	0 (0)
全死因死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
初回の心血管関連イベント	5 (45.5)	1 (7.1)	4 (50.0)	0 (0)

発現例数 (発現割合%)、ただし、再発性心血管関連イベントは発現件数

a: 治験責任医師が適切と判断した場合には、試験中のタファミジスの投与開始が許容された

安全性について、二重盲検期における全体集団及び日本人集団の有害事象の発現状況はそれぞれ表8及び9のとおりであった。

表 8 全体集団における有害事象の発現状況 (SAF)

MedDRA PT	プラセボ群 (328 例)	本薬群 (326 例)
すべての有害事象	98.5 (323)	98.8 (322)
主な有害事象 ^a		
心不全	39.0 (128)	31.0 (101)
COVID-19	30.2 (99)	26.7 (87)
心房細動	20.7 (68)	21.2 (69)
痛風	15.5 (51)	14.7 (48)
呼吸困難	15.5 (51)	13.2 (43)
転倒	21.0 (69)	12.9 (42)
背部痛	9.8 (32)	12.0 (39)
関節痛	11.9 (39)	10.1 (33)
便秘	13.1 (43)	10.1 (33)
末梢性浮腫	7.6 (25)	10.1 (33)
尿路感染	11.6 (38)	10.1 (33)
浮動性めまい	13.1 (43)	9.8 (32)
疲労	13.7 (45)	8.6 (28)

発現割合% (発現例数)

a: いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象

表 9 日本人集団における有害事象の発現状況 (SAF)

MedDRA PT	プラセボ群 (11 例)	本薬群 (14 例)
すべての有害事象	100.0 (11)	100.0 (14)
主な有害事象 ^a		
COVID-19	9.1 (1)	35.7 (5)
心房細動	27.3 (3)	21.4 (3)
便秘	18.2 (2)	21.4 (3)
上咽頭炎	27.3 (3)	14.3 (2)
慢性心不全	36.4 (4)	7.1 (1)
転倒	36.4 (4)	7.1 (1)
筋痙縮	27.3 (3)	7.1 (1)
浮動性めまい	27.3 (3)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

a: いずれかの群で 3 例以上に発現した有害事象

死亡に至った有害事象は、プラセボ群 19.2% (63/328 例)、本薬群 15.0% (49/326 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群 67.1% (220/328 例)、本薬群 61.7% (201/326 例) に認められ、いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象は、心不全 (プラセボ群 17.4% (57 例)、本薬群 11.7% (38 例)、以下同順)、心房細動 (6.1% (20 例)、8.0% (26 例))、急性心不全 (5.5% (18 例)、4.0% (13 例)) であった。そのうち、プラセボ群の失神 1 例、本薬群の血尿及び咳嗽各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 4.0% (13/328 例)、本薬群 3.1% (10/326 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は、心不全 (0.3% (1 例)、1.2% (4 例)) であった。そのうち、プラセボ群のうっ血性心不全 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

日本人集団において、死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 63.6% (7/11 例)、本薬群 57.1% (8/14 例) に認められた。そのうち、いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は慢性心不全 (18.2% (2 例)、0% (0 例)) であり、治験薬との因果関係は否定された。治

験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 9.1% (1/11 例 : 敗血症性ショック 1 例) のみに認められ、治験薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 主要評価項目及び解析対象集団の妥当性について

申請者は、ALN-TTRSC02-003 試験の主要評価項目及び解析対象集団の妥当性について、以下のように説明した。試験開始時点では、既承認のタファミジスメグルミンの国際共同第Ⅲ相試験 (B3461028 試験)

(N Engl J Med 2018; 379: 1007-16) を参考に、全死因死亡及び再発性心血管関連入院の 2 つの要素から構成される複合エンドポイントを主要評価項目とした。その後、治験実施計画書改訂第 1 版 (2020 年 5 月 28 日付) において、COVID-19 パンデミックにより本来であれば入院が必要な心血管関連イベントが外来にて治療される可能性を考慮し、主要評価項目の構成要素として「HF による緊急受診」を追加した。アコラミジス塩酸塩の海外第Ⅲ相試験 (AG10-301 試験) の主要評価項目の構成要素として HF による緊急受診が含まれていたこと (N Engl J Med 2024; 390: 132-42)、HF による緊急受診と HF による入院とで死亡リスクは同様であったとの報告 (Eur J Heart Fail 2014; 16: 560-5 等) 等から、HF による緊急受診を含めた主要評価項目に基づき本薬の有効性を評価することは適切と考える。

また、ALN-TTRSC02-003 試験ではベースライン時にタファミジスが投与されていた患者も組入れ可能とされ、治験責任医師の判断により試験期間中もタファミジスの投与が継続されたことから、タファミジスの治療効果による有効性評価への影響を可能な限り低減した上で、本薬の有効性を検討することを目的として、全体集団に加えてタファミジス未投与部分集団を有効性の主要な解析対象集団に追加した (治験実施計画書改訂第 5 版 (2024 年 2 月 12 日付))。

機構は、以下のように考える。ATTR-CM が希少疾病であることに加え、COVID-19 パンデミックによりイベントの発現状況が試験計画時点の想定と異なる可能性も考慮し、主要評価項目の構成要素として HF による緊急受診を含める計画変更を行ったことは理解可能である。また、HF による緊急受診後の死亡リスクは HF 入院と同様であったとの報告等を踏まえると、主要評価項目の構成要素として HF による緊急受診を含めて本薬の有効性評価を行うことは可能と判断する。ただし、主要評価項目の各構成要素の臨床的重要性の差異も考慮し、構成要素別の結果からも主要評価項目に基づく有効性評価の結論が支持されることを確認する必要がある。

有効性の主要な解析対象集団として試験開始後に追加されたタファミジス未投与部分集団については、試験期間中にタファミジスの投与を開始することが許容されていたことから、結果的にタファミジスの併用割合が群間で異なる可能性があり、全体集団と比較して群間の比較可能性が十分に確保されない可能性がある。以上より、本薬の有効性評価においては、全体集団の試験成績を重視することとし、タファミジス未投与部分集団における有効性については、群間でのタファミジスの併用割合の異同及びその影響の有無を確認した上で評価することとした。

7.R.1.2 有効性の評価結果について

申請者は、ALN-TTRSC02-003 試験での有効性の評価結果について、以下のように説明した。全体集団の二重盲検期において、主要評価項目とされた全死因死亡及び再発性心血管関連イベントの発現状況の

結果は表 6 のとおりであり、本薬群のプラセボ群に対する優越性が示された。また、主要評価項目の構成要素別の結果は表 7 のとおりで、いずれも本薬の有効性を支持する結果であった。

ALN-TTRSC02-003 試験では、主要評価項目の構成要素である心血管関連イベントとして初発事象だけでなく再発事象も含めて評価されたが、全体集団における、初回の心血管関連イベント又は全死因死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は図 2 のとおりであり、初発事象に限定した結果からも本薬の有効性が支持された。

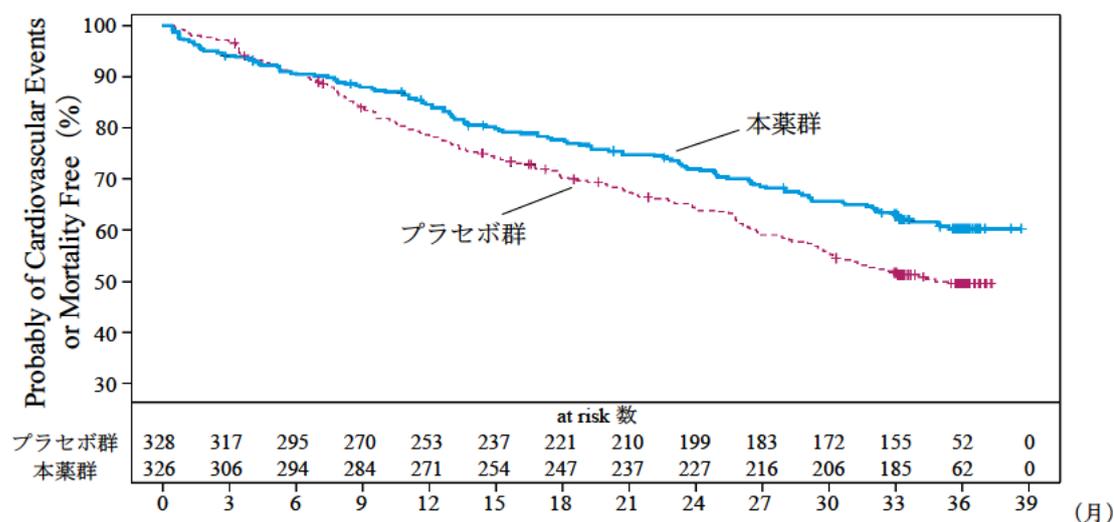


図 2 初回心血管関連イベント又は全死因死亡までの期間 (Kaplan-Meier 曲線 : FAS)

また、全体集団の副次評価項目 (投与 30 カ月後の 6 分間歩行距離及び KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量、並びに NYHA 心機能分類のベースラインからの変化) について、いずれもプラセボ群と比較して本薬群で悪化が抑制される傾向が認められた。

全体集団の主要評価項目について、患者背景因子 (年齢 (75 歳未満、75 歳以上)、ATTR-CM の病型 (野生型、変異型)、ベースライン時のタファミジスの使用 (有、無)、NYHA 心機能分類 (I/II 度、III 度) 及びベースライン時の NT-proBNP (2000 ng/L 超、2000 ng/L 以下)) 別に解析を行った結果、いずれの部分集団でもプラセボ群と比較して本薬群でイベントの減少傾向が認められ、本薬の有効性に大きな影響を及ぼす可能性のある背景因子は認められなかった。

機構は、ALN-TTRSC02-003 試験のタファミジス未投与部分集団においても、主要評価項目及びその構成要素別の解析の結果、全体集団と同様の結果が得られた一方で、当該部分集団の約 2 割の患者では、二重盲検期にタファミジスの投与が開始 (drop-in) されていたことを踏まえ (7.1.1 項参照)、タファミジスの drop-in による有効性評価への影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ALN-TTRSC02-003 試験では、タファミジス未投与部分集団におけるタファミジスの drop-in による有効性評価への影響を検討するため、補足的解析として、タファミジスの drop-in 後 9 カ月時点を打ち切りとした生存時間解析を事前規定した。その結果、修正 Andersen-Gill モデルにより推定された主要評価項目のイベントに関するハザード比 [95%CI] は 0.694 [0.505, 0.953] であり、当該部分集団における本薬の有効性を支持する結果であったことから、タファミジスの drop-in による有効性評価への影響は大きくないと判断した。

なお、タファミジス未投与部分集団のうち二重盲検期間中にタファミジスの drop-in がなされなかった患者は 310 例（プラセボ群 158 例、本薬群 152 例）で、その患者背景は全体集団及びタファミジス未投与部分集団と概ね類似していた。当該患者集団で認められた全死因死亡及び再発性心血管関連イベントの発現件数はプラセボ群 179 件、本薬群 141 件（以下同順）（うち、全死因死亡数（45 件、35 件）、再発性心血管関連イベント数（134 件、106 件））であり、プラセボ群と比較して本薬群で全死因死亡及び再発性心血管関連イベントの発現件数が減少していた。

以上より、ALN-TTRSC02-003 試験の結果から、タファミジスとの併用によらず、本薬について ATTR-CM 患者に対する有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。ALN-TTRSC02-003 試験の結果、全体集団及びタファミジス未投与部分集団のいずれにおいても、主要評価項目について本薬群のプラセボ群に対する優越性が示された。全体集団において、主要評価項目の結果には臨床的に重要度の高い全死因死亡及び心血管関連入院の結果が反映され、その各構成要素のイベント発現についても、プラセボ群と比較して本薬群で概ね減少する傾向が示された。さらに、タファミジス未投与部分集団でも同様の結果が得られたことに加え、当該部分集団においてタファミジスの drop-in は主要な結果に明確な影響を及ぼしていなかったこと等も踏まえると、ATTR-CM 患者に対する本薬の有効性が示されたと判断する。

また、少数例で検討した患者背景別の部分集団解析の結果の解釈には限界があるものの、現時点では ATTR-CM 患者における本薬の有効性に大きな影響を及ぼす可能性のある背景因子は特定されていないことから、背景因子によらず本薬の有効性は期待できる。

7.R.1.3 日本人集団の有効性について

申請者は、ALN-TTRSC02-003 試験に日本人が参加したことの妥当性及び日本人における有効性について、以下のように説明した。

① ALN-TTRSC02-003 試験に日本人が参加したことの妥当性について

ALN-TTRSC02-003 試験への日本からの参加に際し、本薬の治療効果に影響を及ぼす可能性のある内因性及び外因性民族的要因について、国内外の診療ガイドライン（心アミロイドーシス診療ガイドライン（2020 年版）、J Am Coll Cardiol 2023; 81: 1076-126、Eur Heart J 2021; 42: 1554-68）に基づき、以下のとおり検討した。内因性民族的要因について、ATTR-CM の病態及び発症メカニズムに国内外で明らかな違いは報告されていない。外因性民族的要因について、ATTR-CM の診断基準及び変異型と野生型の ATTR-CM の疾患定義に国内外で違いはない。また、試験計画時点で、ATTR-CM の効能・効果で承認されている薬剤は国内外ともにタファミジスのみであり、その他の治療として心血管系の合併症に対する支持療法が行われる ATTR-CM の治療アルゴリズムについて、国内外で大きな違いはない。

ALN-TTRSC02-003 試験の日本からの参加時点で PK 及び PD の国内外差は明らかでなかったものの、当該試験で本薬を反復投与したときの PK 及び PD に、臨床上問題となるような国内外差は認められなかった（6 項参照）。

また、試験に組み入れられた全体集団及び日本人集団の主な背景因子の分布は表 10 のとおりであり、集団間で概ね類似していた。

表 10 全体集団と日本人集団における患者背景の分布 (FAS)

	全体集団		日本人集団		
	プラセボ群 (328 例)	本薬群 (326 例)	プラセボ群 (11 例)	本薬群 (14 例)	
無作為化時の年齢 (歳) ^a	75.2±6.3	75.5±7.2	71.7±4.8	74.1±6.3	
ATTR-CM の病型	野生型	289 (88.1)	289 (88.7)	10 (90.9)	13 (92.9)
	変異型	39 (11.9)	37 (11.3)	1 (9.1)	1 (7.1)
ベースライン時の タファミジスの使用	無	199 (60.7)	196 (60.1)	8 (72.7)	9 (64.3)
	有	129 (39.3)	130 (39.9)	3 (27.3)	5 (35.7)
ベースライン時の NYHA 心機能分類	I	35 (10.7)	49 (15.0)	0 (0)	1 (7.1)
	II	258 (78.7)	250 (76.7)	11 (100.0)	12 (85.7)
	III	35 (10.7)	27 (8.3)	0 (0)	1 (7.1)
ベースライン時の NT-proBNP (ng/L) ^b	1801.00 [317.0, 7988.0]	2020.50 [322.0, 8892.0]	1525.00 [358.0, 6935.0]	1862.50 [370.0, 5148.0]	

発現例数 (発現割合%)

a : 平均値±標準偏差、b : 中央値 [最小値, 最大値]

以上より、内因性及び外因性民族的要因の観点から、国際共同試験である ALN-TTRSC02-003 試験に日本人が参加したことは妥当であったと考える。

② 日本人集団における有効性について

ALN-TTRSC02-003 試験における日本人集団の結果は、表 7 のとおりであった。日本人集団では死亡は認められず、再発性心血管関連イベントの件数はいずれもプラセボ群と比較して本薬群で少なかった。また、副次評価項目である投与 30 カ月後の 6 分間歩行距離、KCCQ-OS スコア及び NYHA 心機能分類のスコアのベースラインからの変化量は、いずれもプラセボ群と比較して本薬群で良好な成績が得られた。

以上より、日本人集団の有効性の結果は全体集団の結果と一貫しており、日本人の ATTR-CM 患者においても本薬の有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。ALN-TTRSC02-003 試験の実施にあたっての内因性及び外因性民族的要因の事前検討において本薬の有効性評価に大きな影響を及ぼすような国内外差は認められず、また、当該試験に組み入れられた日本人集団では、有効性の評価に大きな影響を及ぼすような全体集団との患者背景の違いも認められなかった。以上より、ALN-TTRSC02-003 試験の成績に基づき日本人の ATTR-CM 患者に対する本薬の有効性を検討することは妥当である。

ALN-TTRSC02-003 試験に組み入れられた日本人患者は極めて限られていたものの、日本人集団における主要評価項目及びその構成要素のいずれのイベントも、プラセボ群と比較して本薬群で減少しており、全体集団と日本人集団で一貫した成績が得られたことから、当該試験で認められた本薬の有効性が日本人の ATTR-CM 患者でも期待できると判断する。

7.R.2 安全性について

申請者は、ATTR-CM 患者での本薬の安全性について、以下のように説明した。本試験の全体集団及び日本人集団における有害事象の発現状況は表 11 のとおりであり、全体集団と日本人集団で明確な差異は認められなかった。また、本薬の作用機序、既承認時の情報等に基づき注目すべき有害事象として

検討された①肝障害、②心臓障害及び③眼障害の発現状況は下記のとおりであり、安全性上の新たな懸念は認められなかった。

以上より、ATTR-CM 患者における本薬の安全性は許容可能であり、既承認の効能・効果で注意喚起されている内容に加え、新たな注意喚起を行う必要はないと考える。なお、これまでに収集された本薬の国内外の製造販売後の安全性情報において、新たな注意喚起が必要となるような懸念は示されていない。

表 11 ALN-TTRSC02-003 試験における安全性の概要 (SAF)

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (328 例)	本薬群 (326 例)	プラセボ群 (11 例)	本薬群 (14 例)
すべての有害事象	98.5 (323)	98.8 (322)	100 (11)	100 (14)
死亡に至った有害事象	19.2 (63)	15.0 (49)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	67.1 (220)	61.7 (201)	63.6 (7)	57.1 (8)
治験薬の投与中止に至った有害事象	4.0 (13)	3.1 (10)	9.1 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

① 肝障害について

肝障害に関連する有害事象¹²⁾の発現割合は、プラセボ群で 18.9% (62/328 例)、本薬群で 17.2% (56/326 例) であった。重篤な有害事象はプラセボ群で 1.5% (5/328 例)、本薬群で 0.6% (2/326 例) に認められ、治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群で 0.3% (1/328 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、肝機能検査値 (ALT、AST、ビリルビン、ALP 及び γ -GTP) は、いずれの群においても試験期間を通じてベースライン値から臨床的に意味のある変化は認められなかった。

② 心臓障害について

心臓障害に関連する有害事象¹³⁾の発現状況は表 12 のとおりであり、群間で発現割合及び事象に明らかな差は認められなかった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された。また、QTcF (Fridericia 法により補正された QT 間隔) 及び QTcB (Bazett 法により補正された QT 間隔) は、いずれの群においても試験期間を通じて安定していた。

¹²⁾ MedDRA SMQ 「薬剤に関連する肝障害」

¹³⁾ MedDRA SOC 「心臓障害」

表 12 ALN-TTRS02-003 試験における心臓障害関連事象の発現状況 (SAF)

	プラセボ群 (328 例)	本薬群 (326 例)
心臓障害関連事象	73.8 (242)	69.6 (227)
重篤な事象	37.8 (124)	35.6 (116)
投与中止に至った事象	0.6 (2)	1.2 (4)
主な事象 ^a		
心不全	39.0 (128)	31.0 (101)
心房細動	20.7 (68)	21.2 (69)
心房粗動	7.0 (23)	9.2 (30)
心室性頻脈	6.7 (22)	6.7 (22)
徐脈	5.8 (19)	4.6 (15)
急性心不全	6.1 (20)	4.3 (14)
うっ血性心不全	7.9 (26)	3.4 (11)
心房頻脈	3.0 (10)	2.5 (8)
動悸	5.8 (19)	1.2 (4)
左脚ブロック	3.4 (11)	0.9 (3)

発現割合% (発現例数)

a: いずれかの群で 3%以上に認められた事象

③ 眼障害について

眼障害に関連する有害事象¹⁴⁾の発現割合は、プラセボ群で 20.1% (66/328 例)、本薬群で 14.4% (47/326 例)であった。重篤な有害事象はプラセボ群で 0.3% (1/328 例)、本薬群で 0.6% (2/326 例)に認められ、治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 0.3% (1/326 例)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、ALN-TTRSC02-003 試験では、本薬の作用機序を踏まえ、1 日推奨用量のビタミン A を補充投与することとされ、夜盲、ビタミン A 減少及びビタミン A 欠乏の有害事象は認められなかった。

機構は、提出された臨床試験において、安全性上の懸念は認められなかったことから、ATTR-CM 患者における本薬の安全性は許容可能と判断する。また、ATTR-PN における国内外の製造販売後の安全性情報において、特段の懸念は示されていないことも踏まえると、現時点で本薬について新たな注意喚起は不要と判断する。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、ATTR-CM の治療における本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。ATTR-CM 患者では、TTR の四量体の不安定化により解離した単量体が、ミスフォールディング及び凝集することにより形成されたアミロイド線維が心臓に沈着した結果、呼吸困難、うっ血性心不全、不整脈等を生じる。ATTR-CM に対する治療として、利尿薬、抗不整脈薬等による症状緩和療法があるほか、本邦では、TTR 安定化剤であるタファミジスが承認されているが、タファミジス投与後も疾患進行は緩徐になるものの HF の悪化は継続する等の課題がある (Clin Res Cardiol 2023; 112: 353-62、Curr Probl Cardiol 2023; 48: 101667 等)。

本剤は、野生型及び変異型 TTR の mRNA を標的とする siRNA 製剤であり、TTR の産生を抑制することにより、アミロイドのさらなる組織沈着を阻害すると考えられる。ALN-TTRSC02-003 試験の結果、野生型及び変異型の ATTR-CM 患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、本剤は当該患者に

¹⁴⁾ MedDRA SOC 「眼障害」

対し、タファミジスと同様の臨床的位置付けで用いられるものとする。タファミジスが1日1回投与される経口剤であるのに対し、本剤は3カ月に1回投与される皮下注製剤であることから、本剤は高齢の患者、既に複数の経口剤を併用している患者等、経口投与の負担が大きい患者に対し有用な治療選択肢となると考える。

また、ALN-TTRSC02-003 試験では、全体集団の約4割の患者でベースライン時にタファミジスが投与されていた。当該患者集団（プラセボ群129例、本薬群130例）において、主要評価項目のイベントの発現件数は、プラセボ群121件、本薬群96件（以下同順）（うち、全死因死亡数（23件、15件）、再発性心血管関連イベント数（98件、81件））、主要評価項目のイベントに関するハザード比[95%CI]は0.785 [0.511, 1.207]であり、プラセボ群と比較して本薬群でイベントの発現抑制傾向が認められた。ALN-TTRSC02-003 試験の全体集団で本薬の有効性が検証されたこと、及びベースライン時にタファミジスが投与されていた患者集団においても一定の治療効果が認められ、安全性は許容可能であったことを踏まえると、本剤は、単独投与に加え、タファミジスとの併用投与も野生型及び変異型のATTR-CM患者における治療選択肢になり得ると考える。

機構は、以下のように考える。ALN-TTRSC02-003 試験の結果、野生型及び変異型のTTRを有するATTR-CM患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから（7.R.1項及び7.R.2項参照）、本薬をタファミジスと同様の臨床的位置付けで用いられる治療選択肢の一つとして、医療現場に提供する意義はある。タファミジスを含む既承認のTTR安定化剤と本薬を直接比較した臨床試験成績は得られていないため、これらの薬剤と本剤の使い分けは不明であるが、年齢、服薬状況等を考慮し、医療現場において患者ごとに適切な薬剤が選択されることが想定される。また、ALN-TTRSC02-003 試験のベースライン時にタファミジスが投与されていた患者集団での主要評価項目のイベント数は限られていること等から検討には限界があるものの、上記集団において一定の有効性及び許容可能な安全性が認められたことを踏まえると、タファミジスの併用の有無によらず、本薬を野生型及び変異型のTTRを有するATTR-CM患者に対する治療選択肢として提供することは可能と判断する。

7.R.4 投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明した。本薬の有効性及び安全性が確認されたALN-TTRSC02-003 試験にはHFを有するATTR-CMと診断されている患者が組み入れられたこと、並びに下記①及び②の検討を踏まえ、本薬の申請効能・効果を「トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）」とした上で、本剤の適用にあたっては、最新の診療ガイドラインを参照し、トランスサイレチンアミロイドーシスの診断がされていることを確認する必要がある旨を注意喚起することとした。

① NYHA心機能分類別の心不全の患者への投与について

ALN-TTRSC02-003 試験の全体集団におけるNYHA心機能分類別の主要評価項目及びその構成要素の結果は、表13のとおりであり、NYHA心機能分類I/II度及びIII度のいずれの患者集団においてもプラセボ群と比較して本薬群で全死因死亡及び心血管関連イベントが抑制された。

表 13 全体集団における NYHA 心機能分類別の全死因死亡及び心血管関連イベントの内訳 (FAS)

	I/II度		III度	
	プラセボ群 (293 例)	本薬群 (299 例)	プラセボ群 (35 例)	本薬群 (27 例)
全死因死亡及び再発性心血管関連イベント ^a	272	218	60	33
全死因死亡	60 (20.5)	46 (15.4)	9 (25.7)	5 (18.5)
死亡 ^a	57 (19.5)	43 (14.4)	8 (22.9)	5 (18.5)
心臓移植又は補助人工心臓の植込み	3 (1.0)	3 (1.0)	1 (2.9)	0 (0)
再発性心血管関連イベント	212	172	51	28
心血管関連入院	185	150	44	28
HF による緊急受診	27	22	7	0
全死因死亡及び初回の心血管関連イベント	136 (46.4)	110 (36.8)	23 (65.7)	15 (55.6)
全死因死亡	60 (20.5)	46 (15.4)	9 (25.7)	5 (18.5)
初回の心血管関連イベント	113 (38.6)	98 (32.8)	20 (57.1)	14 (51.9)

発現例数 (発現割合%)、ただし再発性心血管関連イベントは発現件数

a: 心血管事象に関連する死亡、原因不明の死亡及び心血管事象に関連しない死亡を含む

また、ALN-TTRSC02-003 試験の本薬群で認められたすべての有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、NYHA 心機能分類 I/II 度の患者集団で 99.0% (296/299 例) 及び 62.2% (186/299 例)、III 度の患者集団で 100% (27/27 例) 及び 77.8% (21/27 例) であり、集団間で明らかな違いは認められなかった。

ALN-TTRSC02-003 試験では、ベースライン時に NYHA 心機能分類 IV 度の患者は早期の死亡により、本薬によるイベントの発現抑制効果を検討する上で十分な投与期間を確保できない可能性があることから、対象から除外した。しかし、本薬による TTR の産生抑制効果は、心不全の重症度により大きく異ならないと考えられる。また、ALN-TTRSC02-003 試験期間中に NYHA 心機能分類 IV 度に進行した患者 (プラセボ群 10 例、本薬群 3 例) において、進行後に認められた全死因死亡及び初回の心血管関連イベントの発現割合はプラセボ群と比較して本薬群で低く、安全性プロファイルは全体集団と大きな差異はなかった。本薬との因果関係の否定されなかった重篤な有害事象が本薬群で 1 例 (咳嗽) 認められたが、本薬の投与は継続され転帰は回復であった。

以上より、NYHA 心機能分類 IV 度の患者を本薬の投与対象とすることは許容可能と考える。

② 野生型及び変異型の ATTR-CM 患者への投与について

ALN-TTRSC02-003 試験の全体集団における ATTR-CM の病型別の主要評価項目及びその構成要素の結果は、表 14 のとおりであり、野生型及び変異型のいずれの患者集団でもプラセボ群と比較して本薬群でイベント数の減少傾向が認められた。また、ALN-TTRSC02-003 試験で認められた有害事象の発現状況に集団間で明らかな違いはなかった。

表 14 全体集団における病型別の全死因死亡及び心血管関連イベントの内訳 (FAS)

	野生型		変異型	
	プラセボ群 (289 例)	本薬群 (289 例)	プラセボ群 (39 例)	本薬群 (37 例)
全死因死亡及び再発性心血管関連イベント	281	206	51	45
全死因死亡	59 (20.4)	42 (14.5)	10 (25.7)	9 (18.5)
死亡 ^a	56 (19.3)	40 (13.8)	9 (23.1)	8 (21.6)
心臓移植又は補助人工心臓の植込み	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (2.6)	1 (2.7)
再発性心血管関連イベント	222	164	41	36
心血管関連入院	196	144	33	34
HF による緊急受診	26	20	8	2
全死因死亡及び初回の心血管関連イベント	136 (47.1)	106 (36.7)	23 (59.0)	19 (51.4)
全死因死亡	59 (20.4)	42 (14.5)	10 (25.6)	9 (24.3)
初回の心血管関連イベント	113 (39.1)	93 (32.2)	20 (51.3)	19 (51.4)

発現例数 (発現割合%)、ただし再発性心血管関連イベントは発現件数

a: 心血管事象に関連する死亡、原因不明の死亡及び心血管事象に関連しない死亡を含む

さらに、ALN-TTRSC02-003 試験における投与 30 カ月後の血清中 TTR 濃度のベースラインからの変化率は、野生型と変異型の患者集団で同程度であり (中央値 [範囲]: 野生型の患者集団 -86.83 [-98.8, -15.8] %、変異型の患者集団 -86.42 [-96.5, -44.0] %)、病型の違いが本薬による血清中 TTR 濃度の低下作用に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

以上より、野生型及び変異型のいずれの ATTR-CM 患者も本薬の投与対象とすることは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。

①について、ALN-TTRSC02-003 試験ではベースライン時に NYHA 心機能分類 I/II 度及び III 度のいずれの患者集団でも本薬の治療効果が認められ、NYHA 心機能分類の違いにより安全性に明らかな違いはなかった。一方で、NYHA 心機能分類 IV 度の患者は試験の対象から除外されていたことから、当該患者に対する本薬の有効性及び安全性は明らかではない。しかしながら、NYHA 心機能分類の境界は必ずしも明確とはいえないこと、本薬投与中に心不全が進行又は軽快する患者が想定されることに加え、ATTR-CM は進行性の疾患であり現時点で治療選択肢が限られること等を踏まえると、NYHA 心機能分類 IV 度の患者の有効性及び安全性は確立していないことを注意喚起した上で、NYHA 心機能分類によらず ATTR-CM 患者を本薬の投与対象とすることは可能と判断する。

②について、ALN-TTRSC02-003 試験に組み入れられた変異型の患者数は限られ、プラセボ群では野生型の患者集団と比べて変異型の患者集団で予後不良の傾向が示されてはいるが、変異型の患者集団でも全死因死亡及び再発性心血管関連イベントはプラセボ群と比べて本薬群で良好な結果が示されていること、本薬投与後の血清中 TTR 濃度の変化率は病型別で異ならなかったこと等を踏まえると、変異型の ATTR-CM 患者でも本薬の有効性は期待でき、病型によらず本薬の投与対象とすることは妥当である。

また、ALN-TTRSC02-003 試験の結果から、HF を有する ATTR-CM と診断されている患者に対する有効性及び安全性が確認されたこと (7.R.1 項及び 7.R.2 項参照) 等を踏まえ、本邦の心アミロイドーシス診療ガイドラインに基づき ATTR-CM と診断され、心アミロイドーシスに起因すると考えられる HF 所見を有する患者を本薬の投与対象とする旨、及び臨床試験の選択基準等を十分理解した上で、適応患者の選択を行う旨を注意喚起する必要がある。

以上より、機構は、効能・効果を申請どおり設定した上で、効能・効果に関連する注意を以下のとおり設定することが適切と考える。

[効能・効果] (本申請に係る効能・効果の抜粋、変更なし)

トランスサイレチン型心アミロイドーシス (野生型及び変異型)

[効能・効果に関連する注意] (本申請に係る関連注意の抜粋、下線部は申請時からの追記箇所)

- 本剤の適用にあたっては、最新のガイドライン等を参照し、トランスサイレチンアミロイドーシスの診断が確定していることを確認すること。
- 本剤は、トランスサイレチン型心アミロイドーシスによる心不全を有する患者に使用すること。また、「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験の選択基準等を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- NYHA 心機能分類IV度の患者における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、用法・用量の妥当性について、以下のように説明した。ATTR-CM と ATTR-PN は、いずれも TTR 由来のアミロイドの組織沈着が病因である。したがって、ATTR-CM 患者においても ATTR-PN と同様の用法・用量で十分な血清中 TTR 濃度低下が得られれば、症状の改善が期待できると考え、ALN-TTRSC02-003 試験の用法・用量を、ATTR-PN に係る本薬の承認用法・用量と同様に本薬 25 mg を 3 カ月に 1 回皮下投与と設定した。

ALN-TTRSC02-003 試験の結果、野生型及び変異型の ATTR-CM に対する本薬の臨床的有用性が示された。また、ALN-TTRSC02-003 試験において、本薬投与 6 週目までに血清中 TTR 濃度は速やかに低下し、30 カ月目まで持続した (6.2.1.1 項参照)。血清中 TTR 濃度のベースラインから投与 30 カ月目までの最大変化率及び平均変化率の中央値は -90.36% 及び 79.51% であり、ATTR-PN 患者を対象とした臨床試験 (ALN-TTRSC02-002 試験) における投与 18 カ月目までの変化率と同程度であった。

以上より、ALN-TTRSC02-003 試験と同一の用法・用量を本薬の用法・用量として設定することは妥当と考える。

機構は、提出された臨床試験成績から、ATTR-CM に対する本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を、申請どおり以下のように設定することは妥当と判断する。

[用法・用量] (変更なし)

通常、成人にはブトリシランとして 25 mg を 3 カ月に 1 回皮下投与する。

[用法・用量に関連する注意] (変更なし)

- 本剤の投与が予定から遅れた場合は、可能な限り速やかに投与を行い、以後、その投与を起点とし、3 カ月間隔で投与すること。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

本申請において、申請者は市販直後調査以外の追加の医薬品安全性監視活動を計画していない。機構は、本薬の製造販売後の検討事項について、ALN-TTRSC02-003 試験等で ATTR-CM 患者特有の安全性上の懸念は認められておらず (7.R.3 項参照)、現時点では新たに製造販売後調査を実施して検討すべき事項は認められないことから、本薬の製造販売後調査は行わず、市販直後調査及び通常の安全性監視活動を行うとした申請者の方針は妥当と判断する。

ただし、本薬の製造販売後に新たに検討すべき事項が確認された場合には、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の実施を速やかに検討する必要があると考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の野生型及び変異型の ATTR-CM に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、野生型及び変異型の ATTR-CM における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また、機構は、臨床的位置付けについては、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 7 年 5 月 16 日

申請品目

[販 売 名] アムヴトラ皮下注 25 mg シリンジ
 [一 般 名] ブトリシランナトリウム
 [申 請 者] Alnylam Japan 株式会社
 [申請年月日] 令和 6 年 11 月 8 日

[略語等一覧]
 別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議において、審査報告 (1) に記載した有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量並びに製造販売後の検討事項に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 15 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 16 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 15 医薬品リスク管理計画 (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・該当なし	・ビタミン A 欠乏に伴う有害事象 (夜盲等)	・中等度又は重度の肝機能障害患者への投与
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

本申請に関連する内容のみ記載

表 16 医薬品リスク管理計画 (案) における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材の作成及び配布

本申請に関連する内容のみ記載

2. 審査報告 (1) の修正事項

審査報告 (2) 作成時に、審査報告 (1) を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
5	注釈 5	AL アミロイドーシスが否定されなかった患者は、免疫組織化学染色法又は質量分析法により組織中の TTR が認められることが必要とされた。なお、野生型 ATTR-CM 患者では、 ^{99m} Tc シンチグラフィ (DPD-Tc、PYP-Tc 又は HMDP) により心臓に陽性像が確認されることでも可とされた。	AL アミロイドーシスが否定されなかった場合、免疫組織化学染色法又は質量分析法により心臓組織又は非心臓組織に TTR アミロイド沈着が認められることが必要とされた。なお、野生型の患者では、非心臓組織でのみ TTR アミロイド沈着が認められた場合、 ^{99m} Tc シンチグラフィ (DPD-Tc、PYP-Tc 又は HMDP) により心臓に陽性像が確認されることも必要とされた。
6	1~3	免疫組織化学染色法又は質量分析法により心臓組織又は非心臓組織へのアミロイド沈着が認められる。	野生型の患者では免疫組織化学染色法又は質量分析法により心臓組織に TTR アミロイド沈着が認められる。変異型の患者ではコンゴレッド染色法により心臓組織又は非心臓組織にアミロイド沈着が認められる。
6	注釈 6	質量分析法は、野生型 ATTR-CM 患者に対してのみ用いられた。	(削除)

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本薬は「トランスサイレチン型心アミロイドーシス (野生型及び変異型)」を予定される効能・効果として希少疾病医薬品に指定されていることから、再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー
トランスサイレチン型心アミロイドーシス (野生型及び変異型)

(下線部追加)

[用法・用量]

通常、成人にはブトリシランとして 25 mg を 3 カ月に 1 回皮下投与する。

(変更なし)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AL	Amyloid light-chain	免疫グロブリン軽鎖
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASO	Antisense Oligonucleotide	アンチセンスヌクレオチド
ASGPR	Asialoglycoprotein receptor	アシアロ糖タンパク質受容体
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATTR-CM	Transthyretin amyloid cardiomyopathy	トランスサイレチン型心アミロイドーシス
ATTR-PN	Transthyretin familial amyloid polyneuropathy	トランスサイレチン型家族性ポリニューロパチー
CEC	Clinical events committee	臨床事象判定委員会
CI	Confidence interval	信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
DPD-Tc	^{99m} Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid	^{99m} Tc 標識された 3,3-ジホスホノ-1,2-プロパノジカルボン酸
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過速度
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GalNAc	N-acetylgalactosamine	N-アセチルガラクトサミン
γ-GTP	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HF	Heart failure	心不全
HMDP	⁹⁹ Tc-hydroxymethylene diphosphonate	⁹⁹ Tc 標識されたヒドロキシメチレンジホスホン酸
KCCQ-OS	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary	—
LC-MS/HRAM	Liquid chromatography high-Resolution Accurate Mass spectrometry	液体クロマトグラフィー／高分解能精密質量分析法
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NT-proBNP	N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PT	Preferred terms	基本語
PYP-Tc	^{99m} Tc-pyrophosphate	^{99m} Tc 標識されたピロリン酸塩
SAF	Safety analysis set	安全性解析対象集団
siRNA	Small interfering ribonucleic acid	低分子干渉リボ核酸
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
TTR	Transthyretin	トランスサイレチン
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
タファミジス	—	タファミジスメグルミン及びタファミジス
本剤	—	アムヴトラ皮下注 25 mg シリンジ

本薬	-	ブトキシランナトリウム
----	---	-------------