目次

略号一覧.....5
1. 製品開発の根拠.....8
1.1 使用目的.....8
1.2 トランスサイレチン型アミロイドーシスの概要.....8
1.2.1 疾患の背景.....8
1.2.2 現在の治療法及びアンメットメディカルニーズ.....10
1.3 ブトリシラン.....11
1.4 臨床開発プログラムの概略.....12
1.4.1 ブトリシランの臨床開発プログラム.....12
1.4.2 対象となる適応症を裏付けるデータ.....13
1.5 HELIOS-B 試験のデザイン及び評価項目の選択.....13
1.5.1 治験デザインの概要.....13
1.5.2 治験実施の根拠.....16
1.5.2.1 作用機序に基づき確立された hATTR ポリニューロパチーにおける臨床的ベネフィット.....16
1.5.2.2 評価項目の選択と解析時点.....17
1.5.2.2.1 死亡、入院及び HF による緊急受診.....17
1.5.2.2.2 6-MWT.....19
1.5.2.2.3 KCCQ.....19
1.5.2.2.4 NYHA 心機能分類.....20
1.5.3 統計手法.....20
1.5.3.1 主要複合評価項目.....21
1.5.3.2 副次評価項目.....22
1.6 規制当局への対応の経緯.....22
1.6.1 製造販売承認の状況.....22
1.6.2 心筋症を伴う ATTR アミロイドーシスに対するブトリシランの開発.....23
1.6.2.1 [redacted]に関する規制当局の助言.....23
2. 生物薬剤学に関する概括評価.....24
3. 臨床薬理に関する概括評価.....25
3.1 薬物動態.....25
3.1.1 ブトリシランの吸収、分布、代謝及び排泄.....25
3.1.2 ブトリシランの薬物動態解析.....25
3.2 薬力学.....25
3.2.1 血清中 TTR.....25
3.3 内因性要因.....26
3.4 外因性要因.....27

3.4.1 薬物－食物相互作用 27
3.4.2 薬物相互作用 27
3.4.3 ベースライン時のタファミジスの使用 27
3.5 用量の根拠 27
3.6 免疫原性 27
4. 有効性の概括評価 28
4.1 有効性解析対象集団 28
4.1.1 内訳 28
4.1.2 人口統計学的特性 29
4.1.3 ベースラインの疾患特性 30
4.2 有効性の結果 32
4.2.1 死亡及び再発性 CV 関連イベントの主要評価項目及び副次評価項目 33
4.2.1.1 主要評価項目：全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントの複合評価項目 33
4.2.1.1.1 主要解析 33
4.2.1.1.2 個々のコンポーネント解析 35
4.2.1.1.3 感度分析 36
4.2.1.2 副次評価項目：42 ヵ月間における全死因死亡 36
4.2.2 運動耐用能、生活の質及び健康状態、並びに心不全の重症度に関するその他の副次評価項目 38
4.2.2.1 6-MWT 40
4.2.2.2 KCCQ-OS 41
4.2.2.3 NYHA 心機能分類 42
4.2.3 サブグループでの有効性の結果 42
4.2.4 心臓に関する探索的評価項目 44
4.2.4.1 心臓バイオマーカー 44
4.2.4.2 心臓画像検査 46
4.2.5 薬力学的評価項目 46
4.3 効果の持続性 46
5. 安全性の概括評価 47
5.1 安全性の評価 47
5.2 曝露状況 48
5.3 対象集団 48
5.4 有害事象 48
5.4.1 すべての有害事象 48
5.4.2 治験薬の投与中止に至った有害事象 49
5.4.3 死亡 49
5.4.4 その他の重篤な有害事象 49
5.4.5 注目すべき有害事象 50

5.4.5.1 注射部位反応 50
5.4.5.2 肝障害 50
5.4.5.3 心臓障害 50
5.4.5.4 腎障害 52
5.4.5.5 眼障害 52
5.4.5.6 悪性腫瘍 52
5.5 臨床検査値の評価 53
5.6 心電図 53
5.7 特別な患者集団及び状況下における安全性 53
5.7.1 サブグループにおける安全性 53
5.7.2 妊娠、生殖及び授乳 53
5.7.3 過量投与 53
5.7.4 薬物乱用 54
5.8 薬物有害反応 54
5.9 市販後データ 54
5.10 医薬品安全性監視計画 54
6. ベネフィットとリスクに関する結論 54
6.1 治療の背景 55
6.2 ベネフィット 56
6.3 リスク 58
6.4 ベネフィット・リスク評価 58
6.5 付録：ベネフィット・リスク表 61
7. 参考文献 70

表

表 1 HELIOS-B 試験の主要評価項目及び副次評価項目 15
表 2 NYHA 心機能分類 20
表 3 主要評価項目の解析の概要 21
表 4 人口統計学的特性（最大の解析対象集団） 29
表 5 ベースラインの疾患特性（最大の解析対象集団） 31
表 6 全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントの複合評価項目の主要解析 （最大の解析対象集団：DB 期） 33
表 7 HELIOS-B 試験の副次評価項目の要約 36
表 8 HELIOS-B 試験のその他の副次評価項目の要約 39
表 9 タファミジス基礎療法部分集団における有効性の主要及び副次評価項目の要約 43
表 10 DB 期間中にいずれかの投与群の 10%以上に発現し、3%以上の差が認められた基本語別の有害事象（安全性解析対象集団） 48

表 11 DB 期間中の心関連有害事象（安全性解析対象集団）.....51

図

図 1 ブトリシランの臨床開発プログラム.....12
図 2 DB 期間中の来院ごとの血清中 TTR 濃度（ELISA）のベースラインからの平均変化率（±SEM）（HELIOS-B 試験：PD 解析対象集団）.....26
図 3 全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントの平均累積関数プロット （最大の解析対象集団、全体集団：DB 期）.....34
図 4 初回 CV 関連イベント又は全死因死亡までの期間に関する調整済み Kaplan-Meier プロット（最大の解析対象集団、全体集団：DB 期）.....35
図 5 42 ヵ月までの全死因死亡の調整済み累積発現率プロット（最大の解析対象集団、全体集団）.....38
図 6 来院ごとの 6-MWT のベースラインからの変化量の中央値（95%CI）（全体集団：DB 期）.....41
図 7 来院ごとの KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量の中央値（95%CI）（全体集団：DB 期）.....42
図 8 DB 期間中の全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントの複合評価項目のサブグループ解析のフォレストプロット（最大の解析対象集団、全体集団）.....43
図 9 NT-proBNP（ng/L）の調整済み幾何平均変化倍率－MMRM.....45
（全体集団：DB 期）.....45
図 10 NT-proBNP（ng/L）の調整済み幾何平均変化倍率－MMRM.....46
（ブトリシラン単剤投与部分集団：DB 期）.....46

略号一覧

略語	Definition	日本語
6-MWT	6-minute walk test	6 分間歩行試験
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADME	Absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
ADR	Adverse drug reaction	薬物有害反応
AL	Primary amyloidosis	原発性アミロイドーシス
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATTR	Transthyretin-mediated (amyloidosis)	トランスサイレチン型（アミロイドーシス）
C_{4h}	Plasma concentrations 4 hour postdose	投与 4 時間後の血漿中ブトリシラン濃度
CEC	Clinical Events Committee	臨床事象判定委員会
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	ヒト用医薬品委員会
CI	Confidence interval	信頼区間
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CV	Cardiovascular	心血管
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DB	Double-blind	二重盲検
EC	European Community	欧州共同体
ECG	Electrocardiogram	心電図
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EU	European Union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GalNAc	*N*-acetylgalactosamine	*N*-アセチルガラクトサミン
hATTR	Hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis)	遺伝性 ATTR 型（アミロイドーシス）
HF	Heart failure	心不全
HR	Hazard ratio	ハザード比
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weighting	治療の逆確率重み付け

略語	Definition	日本語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ISR	Injection-site reaction	注射部位反応
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire	カンザスシティ心筋症質問票
KCCQ-OS	KCCQ Overall Summary	カンザスシティ心筋症質問票－総合サマリー
LFT	Liver function test	肝機能検査
LS	Least square	最小二乗
LV	Left ventricular	左室
LVAD	Left ventricular assist device	左室補助装置
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	Mixed-effects model repeated measures	混合効果モデル反復測定
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
NT-proBNP	N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OLE	Open-Label Extension	非盲検継続投与
PASS	Post-authorization safety study	承認後安全性試験
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PT	Preferred term	基本語
q3M	Once every 3 months	3 ヵ月に 1 回
QoL	Quality of life	生活の質
QTcF	QT corrected using Fridericia’s formula	Fridericia 式で補正した QT
RNAi	RNA interference	RNA 干渉
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書
SGLT2	Sodium-glucose cotransporter-2	ナトリウム-グルコース共輸送体-2
siRNA	Small interfering RNA	低分子干渉リボ核酸
SMQ	Standardized MedDRA Query	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

略語	Definition	日本語
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
US	United States	米国
wtATTR	Wild-type transthyretin-mediated (amyloidosis)	野生型トランスサイレチン型（アミロイドーシス）

1. 製品開発の根拠

1.1 使用目的

ブトリシランナトリウム（アムヴトラ®、以下、ブトリシラン）は、*N*-アセチルガラクトサミン（GalNAc）リガンドを結合した第 2 世代の低分子干渉リボ核酸（siRNA）であり、肝細胞へ迅速かつ特異的に送達される。ブトリシランは、野生型及びすべての変異型のトランスサイレチン（TTR）の肝臓における産生を抑制するように設計されている。この病原性タンパク質である TTR は、主に肝臓で産生され、トランスサイレチン型（ATTR）アミロイドーシス（野生型及び遺伝性の両方を含む）を引き起こす。治療仮説として、循環血中 TTR 濃度が大幅に低下する結果、アミロイドの形成が減少し、ATTR アミロイドーシス患者に多くの臨床的ベネフィットがもたらされると考えられる。

ブトリシランは、第 III 相、無作為化、非盲検試験である ALN-TTRSC02-002 試験（HELIOS-A 試験）の主要な結果に基づき、ポリニューロパチーを有する遺伝性トランスサイレチン型（hATTR）アミロイドーシス成人患者の治療薬として複数の地域で承認されている。正確な適応症は地域によって異なる。

本申請は、野生型トランスサイレチン型（wtATTR）又は hATTR アミロイドーシスの成人の心筋症治療に対するブトリシランの新たな適応取得を目的とするものである。本適応症に対するブトリシランの有効性は、心筋症を伴う wtATTR 又は hATTR アミロイドーシスの患者を対象とした、国際共同、無作為化、二重盲検（DB）、プラセボ対照第 III 相 ALN-TTRSC02-003 試験（HELIOS-B 試験）で検証されている。

1.2 トランスサイレチン型アミロイドーシスの概要

1.2.1 疾患の背景

TTR は、プレアルブミンとしても知られており、肝細胞、脈絡叢及び網膜で産生される四量体タンパク質である[Liz 2010]。循環血中の TTR の 95%以上が肝臓由来である。TTR の主要な生理学的役割はレチノール（ビタミン A）の担体として機能することであり、これにはレチノール結合タンパク質－ビタミン A 複合体への TTR の結合が関与している。しかし、循環血中の TTR が欠如した状態でも、ビタミン A の輸送及び組織による取込みが起こり得る[Episkopou 1993]。

ATTR アミロイドーシスは、急速進行性、多臓器性、衰弱性で、最終的には死に至る疾患であり、wtATTR アミロイドーシス及び hATTR アミロイドーシスが含まれる[Adams 2021; Gertz 2017; Grodin 2019; Lane 2019; Parman 2016]。wtATTR アミロイドーシス及び hATTR アミロイドーシスのいずれにおいても、四量体 TTR タンパク質が不安定化し二量体と単量体に解離する。解離した二量体と単量体は、心臓、末梢神経系、消化管、腎臓、中枢神経系、及び眼などの様々な組織の細胞外間隙でミスフォールドし、アミロイド線維やプラークとして凝集した結果[Hou 2007]、細胞傷害や臓器機能障害を引き起こす。本疾患は心筋症、感覚性、運動性、自律神経性ポリニューロパチー（例：下痢、性機能不全、起立不耐性）、及び筋骨格系症状を呈することがある[Coelho 2013; Conceicao 2016; Hanna 2014; Shin 2012]。

hATTR アミロイドーシスでは、*TTR* 遺伝子の遺伝的変異により四量体タンパク質が不安定化する。表現型はアミロイド線維の主な沈着部位によって異なるが、ほとんどの hATTR アミロイドーシス患者では、疾患の経過とともに心筋症及びポリニューロパチーの両方が発現する。野生型 TTR のみからもアミロイド形成が引き起こされる可能性があり、非遺伝性の wtATTR アミロイドーシスの根拠となっている。wtATTR アミロイドーシスは既知の遺伝的原因はなく、TTR の生理的プロセシング及びクリアランスの変化に関連した加齢に伴う機序の結果であると推定されている[Dharmarajan 2012; Ruberg 2012a]。wtATTR アミロイドーシス患者では、通常、アミロイド沈着は主に心臓組織に認められる。主な症状として心筋症を呈するが、一般的に、心臓以外の症状も呈する。

心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者では、TTR アミロイド線維が心臓の細胞外マトリクスに浸潤し、心室壁の肥厚、顕著な心室の硬化及び拡張機能障害を生じる。収縮機能も損なわれ、長軸方向左室グローバルストレインの異常を特徴とする。駆出率は疾患が進行する後期まで正常であることが多い[Castano 2015; Dungu 2012; Mohty 2013; Ruberg 2012b]。患者は呼吸困難や疲労などのうっ血性心不全（HF）の典型的な症状を呈し、運動耐用能が低下する[Brito 2023; Maurer 2019]。アミロイド浸潤は心伝導障害も引き起こし、重度の伝導障害による不整脈や突然死をもたらす[Adams 2016; Ando 2013; Benson 2007; Connors 2004]。このような進行性の HF 症状は、入院や緊急処置を必要とすることに加えて、徐々に患者の日常活動に影響を及ぼし、生活の質（QoL）を著しく低下させる可能性がある。

hATTR アミロイドーシスの診断は、変異型 *TTR* の遺伝子型が同定されること、心筋症又は末梢性ニューロパチーの他の既知の原因（原発性アミロイドーシス［AL］又は慢性炎症性脱髄性ポリニューロパチーなど）がないことに加え、心筋症やポリニューロパチーの特徴的な徴候及び症状に基づいて行われる[Adams 2016]。心筋症患者では、ジホスホノ-1,2-プロパノジカルボン酸、ヒドロキシメチレンジホスホン酸又はピロリン酸による骨シンチグラフィによって心アミロイドを検出でき、組織生検が不要となることがある[Fine 2014; Gillmore 2016]。wtATTR アミロイドーシスは通常、典型的な心エコー像およびシンチグラフィ画像又は組織学的検査による TTR の心臓沈着のエビデンス、*TTR* 遺伝子変異の欠如、及び AL アミロイドーシスの除外により診断される。

自然経過観察研究によると、HF は診断後 2.5～5 年で悪化して入院及び死亡に至る[Antonopoulos 2022; Castano 2015; Damy 2015; Dungu 2012; Hawkins 2015]。未治療の ATTR 心筋症患者における死亡率及び心血管（CV）入院率は高い。TTR 四量体安定化剤であるタファミジスメグルミン／タファミジス（以下、タファミジス）の第 III 相試験（ATTR-ACT 試験）では、心筋症を伴う wtATTR 及び hATTR アミロイドーシス患者が登録され、Month 30 の死亡率はタファミジス群で 30%、プラセボ群で 43%であった[Maurer 2018]。

近年、心筋症を伴うアミロイドーシスを診断するための非侵襲的テクネチウムシンチグラフィ・イメージングの出現、疾患に対する認識の高まり及び標準治療の改善により[Gillmore 2016]、世界的に ATTR 疾患の状況は変化しており、患者は早期に診断され、一般的に軽度の病期を示すようになっている[Ioannou 2022]。しかし、心筋症の初期及び後期のいずれにおいても、患者は依然として絶え間ない疾患進行を経験し、運動耐用能及び QoL が急速かつ着実に低下し、入院が頻繁となり死に至る。最近の大規模な自然経過研究では、診断時には軽度であった被験者は、28 ヵ月（中央値）の

追跡期間中に大幅に悪化し、死亡率が高まった。重症度が軽度とは、ATTR アミロイドーシスの疾患ステージ 1a（脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント［NT-proBNP］が 500 ng/L 以下、又は心房細動を伴う場合は 1000 ng/L 以下、推算糸球体濾過量［eGFR］が 45 mL/min/1.73 m^2 以上）及びフロセミド 0.75 mg/kg 未満と同等の利尿薬が必要と定義されている。心アミロイド沈着が進行するにつれて、利尿薬の使用量の増加、NT-proBNP 値の上昇、及びニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類の悪化、並びに eGFR の低下によって、うっ血性 HF の着実な悪化が明らかとなった。さらに、患者の心房細動、脳卒中又は一過性脳虚血発作の有病率が上昇し、並びに房室ブロック又は徐脈性不整脈に対するペースメーカー留置が増加した[Law 2022a]。公表された 95 試験のアウトカムに関する最近の体系的レビュー及びメタアナリシスでは、パチシランナトリウム（オンパットロ®、TTR を標的とする RNA 干渉［RNAi］治療薬、以下、パチシラン）又はタファミジスの投与を受けていなかった ATTR アミロイドーシス患者の診断から 2 年後の生存率は 76.0%、5 年後の生存率は 48.0%であると報告されており、ATTR アミロイドーシスの自然経過における死亡率が持続的に高いことが裏付けられている[Antonopoulos 2022]。ATTR-ACT 試験では、（軽症患者を含む）NYHA 心機能分類全体を通して、プラセボ群の被験者において、運動耐用能（6 分間歩行試験［6-MWT］）及び QoL（カンザスシティ心筋症質問票［KCCQ］）の低下が 12 ヵ月以内に認められた[Maurer 2018; Nativi-Nicolau 2021]。また、ポリニューロパチー患者（APOLLO 試験）及び心筋症患者（APOLLO-B 試験）を対象としたパチシランの第 III 相試験では、プラセボ群の被験者において神経疾患及び心疾患の症状がいずれも進行することが明らかとなっている[Adams 2018; Maurer 2023]。

心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者の評価では、医師が多種多様なステージ分類及び疾患進行の指標を用いる。これらの指標は、臨床徴候及び症状に加え、NT-proBNP 濃度、トロポニン I 濃度及び血清クレアチニンなどの臨床検査評価に基づくものである。ATTR ステージ[Gillmore 2018]と同様に NYHA 心機能分類を含む臨床評価は疾患進行と予後の評価において重要である。

1.2.2 現在の治療法及びアンメットメディカルニーズ

1.2.1 項に記載したように、ATTR アミロイドーシスは、変異型又は野生型 TTR のいずれかが組織に持続的に沈着することによる、絶え間ない疾患進行を特徴とする。従来、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシスの治療は、うっ血性症状に対しては利尿薬、不整脈や伝導障害に対しては抗不整脈薬、ペースメーカー、自動植込み型除細動器などによる症状緩和療法が中心であった。施設ベースの研究では、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシスにおける心臓移植が有効な選択肢となり得ることが示唆されており、結果は他の原因による HF に対する移植と同様である[Barrett 2020; Razvi 2022]。しかし、心臓移植は、生涯にわたる免疫抑制が必要であり、移植に対する待機期間が長いため、選択肢としての優先度は低い。

米国（US）、欧州連合（EU）、及び日本などの地域では、タファミジスが wtATTR 又は hATTR アミロイドーシスを有する成人患者の心筋症に対して承認されている唯一の治療薬である。本剤はホモ四量体 TTR タンパク質を安定化させ、アミロイド形成性の単量体及びオリゴマーへの解離速度を低下させることによって作用する（ビンダケル®／VYNDAMAX™米国添付文書、2023 年 10 月）。タファミジスは、30 ヵ月間の ATTR-ACT 試験の結果に基づいて承認されている。wtATTR

及び hATTR アミロイドーシス患者を対象とした同試験で、タファミジスはプラセボと比較して、全死因死亡の低下、CV 関連による入院率の低下、運動耐用能（6-MWT）及び QoL（KCCQ 総合サマリー［KCCQ-OS］）の低下の遅れをもたらした[Maurer 2018]。しかし、両投与群の死亡率は依然として高かった（Month 30 でタファミジス群約 30%、プラセボ群 43%）。また、6-MWT 及び KCCQ-OS は、プラセボ群と比較してタファミジス群で改善が認められたが、概して、タファミジス群においてもベースラインと比較して、試験期間中に継続的かつ実質的な疾患進行が認められた。Month 30 のベースラインからの変化量（最小二乗［LS］平均）は、タファミジス併合群の 6-MWT で約 55 m の悪化、KCCQ-OS で約 8 ポイントの悪化であった[Hanna 2021; Maurer 2018]。

ATTR-ACT 試験の結果は、アコラミジス塩酸塩（臨床開発中の別の TTR 四量体安定化剤、以下、アコラミジス）の第 III 相 ATTRibute-CM 試験及び実臨床下でのタファミジス使用経験により裏付けられている。TTR 四量体安定化剤を投与した患者における疾患進行は、ヒストリカル・コントロール又はマッチさせた未治療患者と比較して緩徐であると考えられるが、HF の悪化は継続している。運動耐用能の低下、NT-proBNP 上昇及び心アミロイド負荷増加の徴候がみられ、一般的な死亡率は ATTR-ACT 試験で認められた死亡率と一致する[Chamling 2023; Dalia 2021; Ghoneem 2023; Gillmore 2024; Rettl 2022]。

最近、疾患の症状を管理するため、利尿薬やナトリウム-グルコース共輸送体-2（SGLT2）阻害薬などの新規治療薬の使用が増加しているが[Maurer 2022]、これらの薬剤のうち、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシスの治療薬として現在承認されているものはない。心筋症を伴う ATTR アミロイドーシスに対して承認された利用可能な治療法が存在し、疾患を管理するために未承認の治療法も用いられているが、疾患の根本原因に対処できる新たな治療選択肢に対する重大なアンメットメディカルニーズが依然として存在する。新たな治療選択肢は、疾患進行を遅らせ、停止させ、又は逆転させ、その結果として死亡率及び CV 関連イベントを減少させることにより、疾患負荷を最小限に抑え、QoL を改善する単剤療法又は他の治療薬と併用が可能な、明確かつ異なる作用機序を有する治療法が理想的である。新たに診断された未治療の患者だけでなく、標準治療に対して効果不十分又は忍容性のない患者においてもアンメットメディカルニーズは高い。

1.3 ブトリシラン

ブトリシランは変異型及び野生型 *TTR* メッセンジャーRNA（mRNA）の高度に保存された領域を特異的に標的とする RNAi 治療薬であり、変異型及び野生型 TTR タンパク質の合成を同程度の効力で阻害する。

siRNA であるブトリシランは TTR 産生を減少させることにより、アミロイド沈着のさらなる蓄積を阻害し、ATTR アミロイドーシス患者における心筋症、ポリニューロパチーの症状及び全身的な健康状態を改善することが期待される[Haagsma 2007; Tsuchiya 2008]。この仮説を裏付けるように、RNAi 治療薬であるパチシラン及びブトリシランの試験では、肝臓での TTR 産生を抑制することで、hATTR アミロイドーシス患者のポリニューロパチーの症状を安定又は改善させることが立証されている（それぞれ APOLLO 及び HELIOS-A 試験）[Adams 2018; Adams 2023]。これらの試験のいずれにおいても、心臓障害のエビデンスが認められた hATTR 患者を対象として事前に規定された探索的解析から、TTR サイレンシングは心臓症状に対してもベネフィットをもたらす可能性が示唆

された[Garcia-Pavia 2024; Solomon 2019]。心筋症を有する ATTR アミロイドーシス患者を対象としたパチシランの試験で、この仮説がさらに検証され、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者の運動耐用能、健康状態、及び QoL が 18 ヵ月にわたって維持されていることが実証された（APOLLO-B 試験）[Maurer 2024; Maurer 2023]。

ブトリシランは、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者の治療薬として 25 mg を 3 ヵ月に 1 回（q3M）の投与レジメンで承認されている。

ブトリシランの原薬及び肝臓でのブトリシランの取込みの機序に関する情報については、2.7.2 臨床薬理の概要 1.2 項を参照のこと。

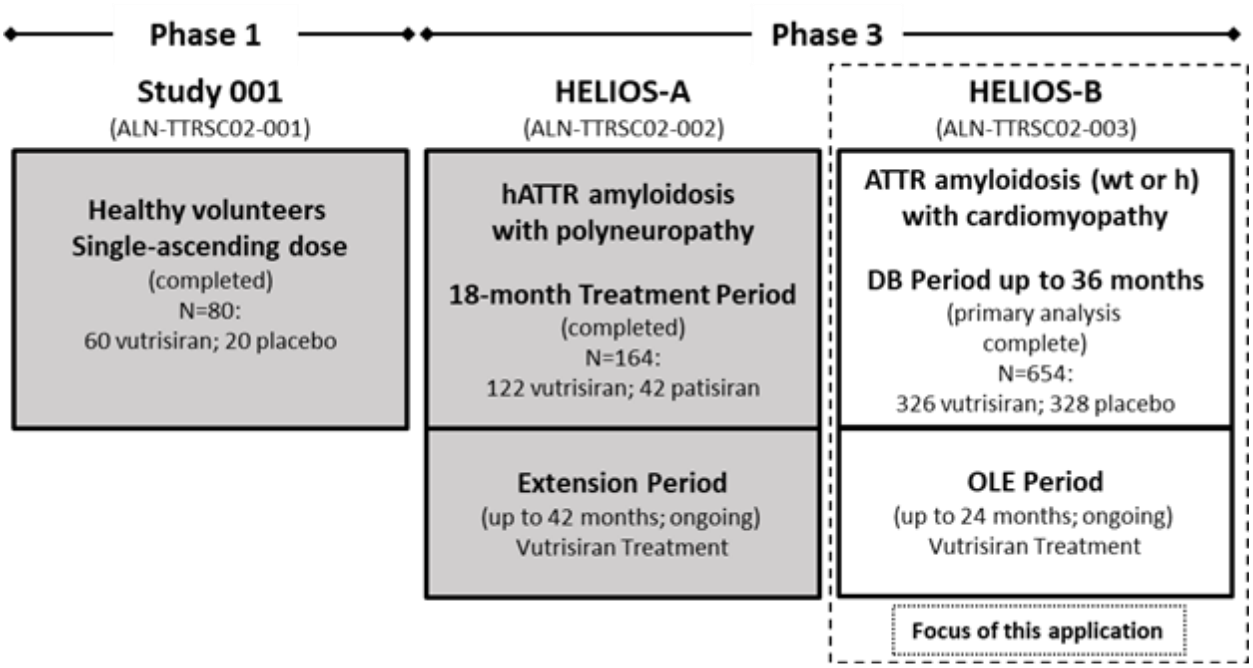
1.4 臨床開発プログラムの概略

1.4.1 ブトリシランの臨床開発プログラム

ブトリシランの総括的臨床開発プログラムは、健康被験者を対象とする臨床薬理試験（ALN-TTRSC02-001 試験［001 試験］）、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者を対象とした第 III 相試験（HELIOS-A 試験）、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者を対象とした第 III 相試験（HELIOS-B 試験）から構成される。ブトリシランの臨床開発プログラムの概要を図 1 に示す。

ATTR アミロイドーシス患者の心筋症治療に対するブトリシランの有効性を裏付ける試験の詳細は、2.7.3 臨床的有効性の概要 1.1 項に記載する。ブトリシランの安全性及び薬物動態（PK）／薬力学（PD）を裏付ける試験の詳細は、それぞれ 2.7.4 臨床的安全性の概要 1.2 項、及び 2.7.2 臨床薬理の概要 1.3 項に記載する。

図 1 ブトリシランの臨床開発プログラム



Abbreviations: ATTR=transthyretin-mediated amyloidosis; DB=double blind; h=hereditary; hATTR=hereditary transthyretin-mediated amyloidosis; N=number of treated patients; OLE=open-label extension; wt=wildtype.

1.4.2 対象となる適応症を裏付けるデータ

本申請は、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者の治療に対するブトリシランの新たな適応取得を目的とするものである。この適応症を支持する主要な有効性及び安全性データは、以下の 2 つのパートで構成される国際共同、多施設共同、無作為化、DB、プラセボ対照、主要第 III 相 HELIOS-B 試験から得られている。

- 完了した最長 36 ヵ月間の無作為化、プラセボ対照、DB 期。ブトリシラン 25 mg を q3M 皮下投与したときの有効性及び安全性を評価した。
- 継続中の 24 ヵ月間非盲検継続投与（OLE）期間。DB 期を完了した被験者を対象にブトリシラン 25 mg を q3M 皮下投与したときの長期安全性及び有効性を評価する。

HELIOS-B 試験は 2019 年 11 月 26 日に開始された。本申請は、データカットオフ日（20■ 年 ■ 月 ■ 日）時点で得られている有効性に関する主要解析データ及び全ての安全性データ（OLE 期のデータを含む）に基づいている。

ブトリシランのベネフィット／リスク評価を裏付けるにあたり、複数の第 III 相検証試験を実施せず、単一の主要第 III 相試験を実施することが適切であると考えられる。これは、米国食品医薬品局（FDA）のガイダンス（Guidance for Industry, Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products［US FDA, 1998］）及び単一の主要試験に基づく製造販売承認申請に関する欧州医薬品庁（EMA）のガイダンス（Committee for Proprietary Medicinal Products/EWP/2330/99）の主な要件に合致する。これらの規制当局のガイダンス及び規制当局からの助言（1.6 項）に従って、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者に対するブトリシランの使用を裏付けるための主要第 III 相試験（HELIOS-B 試験）は、疾患の様々な側面を評価するための複数の評価項目を含む大規模多施設共同試験としてデザインされた。

本申請資料で根拠とした臨床試験は、医薬品規制調和国際会議（ICH）E6 ガイドラインに従って、医薬品の臨床試験の実施基準（GCP）を遵守して実施された。また、ヘルシンキ宣言、臨床試験の実施及び文書管理のための治験依頼者の標準業務手順書、実施国の法律及び規制、並びに欧州共同体（EC）臨床試験指令 2001/20/EC の倫理原則も遵守された。

1.5 HELIOS-B 試験のデザイン及び評価項目の選択

1.5.1 治験デザインの概要

<u>治験デザイン及び患者集団</u>

HELIOS-B 試験は、心筋症を伴う ATTR（wtATTR 又は hATTR）アミロイドーシスの成人患者 655 例を対象としてブトリシランの有効性、安全性、PK 及び PD を評価する国際共同、第 III 相、無作為化、多施設共同試験である。本試験は、最長 36 ヵ月間の DB 期（終了）、及び 24 ヵ月間の OLE 期（継続中）の 2 つのパートで実施されている。DB 期間中、被験者をブトリシラン 25 mg 群又はプラセボ群に 1:1 の比で無作為に割り付け、q3M 皮下投与した。既承認のポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者に対するブトリシランの米国添付文書に記載されているように、被験者には 1 日推奨量のビタミン A を摂取するよう推奨した。無作為化は、ベースライン時のタファミジスの使用の有無、アミロイドーシスの病型（遺伝性又は野生型）、NYHA 心機能分類

クラス I/II 又はそれ以外、及び年齢 75 歳未満又は 75 歳以上の被験者で層別化した。OLE 期間中は、すべての被験者にブトリシラン 25 mg を q3M 投与している。

主要第 III 相試験である HELIOS-B 試験の組み入れの適格基準は、アミロイドーシスの病型（遺伝性又は野生型）、臨床症状、重症度、並びに遺伝子型など、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシスの成人集団の不均一性を反映するよう設定されている。

患者の試験参加には、心筋症を伴う wtATTR アミロイドーシス又は hATTR アミロイドーシスの診断を必要とし、選択基準において、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシスの診断内容が専門家の合意基準と一致することを規定した。心筋症の進行に対する治療効果の検出を容易にするために、他の心疾患による交絡がない HF の明確なエビデンスを有する患者を対象とすることが重要であった。したがって、患者の要件として、少なくとも 1 回の入院を含む HF の既往歴があること、又は HF の臨床的エビデンスを有することとした。さらに、スクリーニング時の NT-proBNP が 300 pg/mL 超という要件により、試験期間中に疾患が進行する可能性のある患者を選択することとした[Grogan 2016; Maurer 2017]。永続性又は持続性心房細動の患者については、NT-proBNP が 600 pg/mL を超えることが試験登録の要件とされた。TTR 以外による心筋症、高血圧性心筋症、心臓弁膜症による心筋症、又は虚血性心疾患による心筋症の患者は除外した。ベースライン時の運動耐用能の妥当性を確保し、副次評価項目である 6-MWT のベースラインからの変化量を評価する際の「フロア効果」を軽減するために、患者は、スクリーニング時に実施された 6-MWT が 150 m を超えることが求められた。

試験集団は、ATTR アミロイドーシスの心筋症症状を有する患者を対象とすることを意図していたため、ベースライン時の多発神経障害性能力障害スコアが IIIa（歩行には 1 本の杖又は松葉杖の補助が必要）以上であった患者は試験から除外した。不安定うっ血性 HF 患者や NYHA 心機能分類クラス IV（ステージ 3 の ATTR アミロイドーシスを伴う場合はクラス III）の患者など、過度に疾患が進行しているため、臨床試験においてベネフィットを得るために十分な投与期間を確保できない可能性がある患者は除外した[Gillmore 2018]。安全性解釈の交絡を避けるため、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、又は総ビリルビン値が基準値上限（ULN）の 2.0 倍を超える患者、及び eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の患者は除外した。

HELIOS-B 試験は、最新の規制当局ガイダンスに従い、規制当局の意見に基づいてデザインされた。FDA、EMA、及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との協議の詳細を 1.6 項に示す。

タファミジス及びその他の併用療法

安全性又は有効性に対する交絡の影響を避けるため、特定の未承認薬による前治療は、試験への登録前に中止することを求めた。過去に TTR 低下作用を有する治療、治験薬、及び遺伝子治療歴を有する患者の治験参加は認められなかった。

タファミジスが承認されている国では、心筋症への適応症に従ってタファミジスを投与されていた患者を HELIOS-B 試験に組み入れることを許容しており、タファミジス投与時の疾患進行を指標とする適格性基準は設定していなかった。ベースライン時にタファミジスの投与を受けていた被験

者には、治験責任医師が医学的に適切と判断した場合、試験期間中もタファミジスの投与を継続するよう推奨した。

ベースライン時にタファミジスの投与を受けていなかった患者について、治験責任医師が無作為化後 12 ヵ月以内にタファミジスの投与開始を積極的に計画又は想定していた場合、除外することとした。しかし、ベースライン時にタファミジスの投与を受けていなかったすべての被験者は、被験者が居住する地域でタファミジスが承認及び市販されている場合で、治験責任医師が被験者の最善の利益になると判断した場合には、試験期間中のいずれの期間においてもタファミジスの投与を開始することが認められた。一般に禁忌と考えられる薬剤（非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬など）を併用している患者は、除外基準により除外した。

試験の評価項目

HELIOS-B 試験の評価項目は、ブトリシランの有効性を評価するために、全死因死亡及び再発性 CV 関連イベント（CV 関連入院及び HF による緊急受診）、並びに心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者に関連する臨床的に意味のある指標を選択した。評価項目は、全体集団とブトリシラン単剤投与部分集団（試験のベースライン時にタファミジス投与を受けていない患者の集団と定義）で評価した。

6-MWT 及び KCCQ-OS は、運動耐用能、健康状態及び患者報告による QoL の指標として広く認識されている。HF の NYHA 心機能分類システムは、身体活動に対する HF 症状の影響に基づく HF の重症度を反映する。これらの評価は、死亡及び入院と併せて評価することが適切である。

主要評価項目及び副次評価項目を表 1 に示し、1.5.2.2 項に詳述する。

すべての有効性評価項目の詳細については、2.7.3 臨床的有効性の概要 1.3.2 項及び 1.4 項を参照のこと。

表 1　HELIOS-B 試験の主要評価項目及び副次評価項目

Objectives	Endpoints
Primary	
· To evaluate the efficacy of vutrisiran compared to placebo on reducing all-cause mortality and CV events	· Composite outcome of all-cause mortality and recurrent CV events (CV hospitalizations and urgent HF visits) in the overall population · Composite outcome of all-cause mortality and recurrent CV events (CV hospitalizations and urgent HF visits) in the vutrisiran monotherapy subgroup (defined as the group of patients not on tafamidis at study baseline)

表 1 HELIOS-B 試験の主要評価項目及び副次評価項目

Objectives	Endpoints
Secondary	
To evaluate the efficacy of vutrisiran compared with placebo treatment on: · Functional capacity · Patient-reported health status and health-related quality of life · All-cause mortality · Severity of clinical HF symptoms	The following secondary endpoints were defined in both the overall population and the vutrisiran monotherapy subgroup: · Change from baseline in 6-MWT · Change from baseline in the KCCQ-OS · All-cause mortality · Change from baseline in NYHA Class
Safety	
· To evaluate the safety and tolerability of vutrisiran in patients with ATTR amyloidosis with cardiomyopathy	· Frequency of AEs

Abbreviations: 6-MWT=6-minute walk test; AE=adverse event; ATTR=amyloid transthyretin; CV=cardiovascular; HF=heart failure; KCCQ-OS=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary; NYHA=New York Heart Association.

HELIOS-B 試験の治験デザインに関するその他の特徴は、2.7.3 臨床的有効性の概要 1.1 項及び 1.3 項、並びに 2.7.3 臨床的有効性の概要の表 1 に記載した。

1.5.2 治験実施の根拠

1.5.2.1 作用機序に基づき確立された hATTR ポリニューロパチーにおける臨床的ベネフィット

パチシランの hATTR アミロイドーシス患者を対象とした第 III 相 APOLLO 試験から、TTR の肝産生を抑制することで、ニューロパチー及び QoL、並びに自律神経症状、運動能力、歩行能力、障害、及び栄養状態の大幅な改善など、広範な疾患症状を安定又は改善できることが立証されており、対してプラセボ投与患者では急速な疾患進行が観察された[Adams 2018]。

重要なこととして、APOLLO 試験で事前に規定された探索的解析から、RNAi 治療薬による TTR サイレンシングは、ATTR アミロイドーシスの心臓症状の進行も予防できることが示唆された[Solomon 2019]。さらに、APOLLO 試験の全体集団を対象とした事後解析では、全原因入院及び全死因死亡の複合評価項目の減少、並びに心臓関連入院及び全死因死亡の減少が示された。

パチシランは、ブトリシランと同じ作用機序により上記の治療効果を示した。ブトリシランはパチシランと同程度の TTR 濃度低下を示すと予想されることから、ブトリシランでも同様の治療効果が期待された。これらの結果は、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者及び心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者を対象として有効性及び安全性を評価した第 III 相試験である HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験において、ATTR アミロイドーシスに対するブトリシランを評価することの強い根拠となった。

1.5.2.2 評価項目の選択と解析時点

HELIOS-B 試験は、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者に対するブトリシランの有効性及び安全性を評価するためにデザインされた。全死因死亡及び再発性 CV 関連イベント（CV 関連入院及び HF による緊急受診）のアウトカムに対する影響を評価することにより、ブトリシランの有効性を検証した。本試験の副次評価項目では、運動耐用能に関連する臨床パラメータ（6-MWT）、患者報告による健康状態及び健康関連の QoL（KCCQ-OS）、死亡率の追加評価、並びに HF の重症度評価（NYHA 心機能分類）に対する影響を評価することにより、ブトリシランの有効性のエビデンスを検討した。

主要及び副次評価項目は全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団の両集団で評価した。全体集団を対象としてブトリシランの有効性を確立することは、複数の地域で承認されている唯一の治療薬がタファミジスであり、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者の多くにタファミジスが処方されている現況の治療を反映するものである。ブトリシラン単剤投与部分集団における解析から、タファミジス併用によるベネフィットの交絡作用は認められず、ブトリシランの臨床的ベネフィットが示された。

本試験では様々な追跡調査デザインを採用した。主要解析のデータカットオフ日は、すべての被験者が 33 ヵ月以上の追跡調査を完了した時点として事前に規定した。試験の早期に組み入れられ、OLE 期への組み入れに適格とされた被験者は Month 36 に OLE 期間の初回投与を受け、後期に組み入れられた被験者は Month 33 に OLE 期間の初回投与を受けた。したがって、主要評価項目の評価は、（期間が変動する）最長 36 ヵ月間の DB 期後に実施した。この解析時点は、タファミジスの ATTR-ACT 試験によって裏付けられており、同試験では 30 ヵ月間という同等の期間で臨床アウトカムに対する影響が示されている[Maurer 2018]。HELIOS-B 試験ではタファミジスの併用によりイベントの発現率が低下する可能性を考慮して、追跡調査期間をやや長く設定した。

副次評価項目である 6-MWT、KCCQ-OS 及び NYHA 心機能分類を Month 30 で評価した。これは、ATTR-ACT 試験の臨床評価時点と一致している。副次評価項目である全死因死亡の解析には、以下に示すように最長 6 ヵ月間の OLE 期のデータを含め、最長 42 ヵ月間のデータで実施した。

HELIOS-B 試験の評価項目に関するさらなる説明と妥当性について、以下に示す。

1.5.2.2.1 死亡、入院及び HF による緊急受診

DB 期間中の主要複合評価項目

主要評価項目は、DB 期間中の全死因死亡及び CV 関連イベント（CV 関連入院及び HF による緊急受診）の複合アウトカムであり、全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団を対象に解析した。主要評価項目から、試験対象集団に対する臨床的に意味のある影響を示す明確なエビデンスが得られる。

心臓死はこの集団における主な死因であると予想される。したがって、CV 以外の原因による死亡を加えることにより、本試験で発生する死亡例数に有意な影響はないと予想される。さらに、CV 以外の原因による死亡は CV 関連死亡の競合リスクである。CV 以外の原因で死亡した患者には、CV 関連死亡のリスクがなくなる。CV 関連死亡率ではなく全死因死亡率を評価項目とすることにより、この交絡因子を回避できる。さらに、本疾患はアミロイド線維の沈着によって引き起こされる

多臓器性疾患であることを考慮すると、TTR 産生を減少させ、心臓以外の臓器におけるアミロイド沈着のさらなる蓄積を抑制することで、CV 以外の原因による死亡を低減できる可能性がある。統計解析計画書（SAP）で事前に規定したように、主要解析では心臓移植及び左室補助装置（LVAD）の植込みについても死亡イベント（CV 関連）として扱った。

2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials に従い、CV 関連イベントには再発性 CV 関連入院及び入院を伴わない HF による緊急受診が含まれる[Hicks 2018]。多くの HF 試験、特に TTR 四量体安定化剤であるタファミジスの第 III 相試験（ATTR-ACT 試験）及びアコラミジスの第 III 相試験（ATTRibute-CM 試験）を含む心筋症を伴う ATTR アミロイドーシスの試験でも、同様の評価項目が使用されている[Gillmore 2024; Maurer 2018; McMurray 2019]。HF による緊急受診を含めることにより、入院基準の地域差に対する影響を回避できる。また、死亡の予測において HF による緊急受診と HF による入院の同等性を裏付けるデータが得られている[Okumura 2016; Vaduganathan 2021]。さらに、この評価項目は規制ガイダンスで明確に定義されている（CPMP/EWP/235/95, Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Chronic Heart Failure Rev 2, Committee for Medicinal Products for Human Use, 2017; Guidance for Industry, Treatment for Heart Failure: Endpoints for Drug Development, US Food and Drug Administration, 2019）。独立した臨床事象判定委員会（CEC）は、評価項目の判定にあたり、治療割り付け後の盲検下での死亡、入院及び HF による緊急受診を継続的に審査した。CEC は、死亡及び入院が CV 関連であるかどうかを判定した。

死亡データの完全性を確保するため、試験期間中及びデータカットオフ日の時点で、試験を継続しているか中止したかにかかわらず、無作為化されたすべての被験者を対象に、心臓移植及び LVAD の植込み手技の確認を含む生存状況の確認を継続的に実施した。

副次評価項目：42 ヵ月間の全死因死亡

36 ヵ月間における DB 期のデータに基づき、主要複合評価項目の構成要素として全死因死亡を評価した。心筋症を伴う ATTR アミロイドーシスでは疾患状況の変化により、死亡率が低下していることを考慮し、全被験者の最長 6 ヵ月間の生存データを追加し、42 ヵ月間の全死因死亡を副次評価項目として解析した。両投与群について、被験者が OLE 期に移行したかどうかにかかわらず、DB 期の初回投与日から最長 42 ヵ月までの生存データを含めた。OLE 期に移行した被験者については、OLE 期の初回投与から 6 ヵ月以内の生存データを含め最長 42 ヵ月まで追跡した。OLE 期に移行しなかった被験者についても生存状況を追跡調査し、最長 42 ヵ月間の生存データを解析に含めた。

心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者を対象とした 2 つの主要な試験（タファミジスの ATTR-ACT 試験及びアコラミジスの ATTRibute-CM 試験）では、作用機序が上流にある治療薬が死亡率に対するベネフィットを示すまでに約 18 ヵ月を要することが示された[Gillmore 2024; Maurer 2023; Maurer 2018]。ブトリシランでも同様の遅延効果が予想され、OLE 期にクロスオーバーしたプラセボ群の患者アウトカムに対するブトリシランの効果は、投与後 6 ヵ月以内は現れないと考えられた。したがって、OLE 期の最初の 6 ヵ月以内の死亡は疾患進行に起因すると考えられ、統計学的検出力を向上するために、42 ヵ月までに収集された生存データを解析に含めた。これによりばらつ

きが減少し、より多くのイベントを含めることで、慢性疾患における死亡の推定精度を向上させると考えられた。重要なこととして、ベネフィットの発現が遅延することが予想されたため、この検出力及び精度の向上によるブトリシランの治療効果へのバイアスが生じることはない。

1.5.2.2.2 6-MWT

HELIOS-B 試験の副次評価項目である 6-MWT は、高度に標準化された手順を用いて 6 分間に歩行できる距離を測定する。6-MWT 歩行距離は臨床的意義のある運動耐用能の評価指標として、肺動脈性肺高血圧症薬の承認を支持する重要な臨床試験の主要評価項目として広く用いられ、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシスの複数の第 III 相試験を含め、HF 患者の評価でも用いられている[Bittner 1993; Flynn 2009; Flynn 2012; Gabler 2012; Gillmore 2024; Mangla 2013; Masoudi 2004; Maurer 2014; Maurer 2023; Maurer 2018]。実際に、HF の広範な重症度において ATTR 心筋症で観察される運動耐用能の避けられない低下は、6-MWT 成績の悪化によって実証される[Lane 2019; Nativi-Nicolau 2021]。また、運動能力及び運動耐用能は、FDA 及び EMA により HF 試験の許容可能な有効性評価項目として認められている（Guidance for Industry, Treatment for Heart Failure: Endpoints for Drug Development, US Food and Drug Administration, 2019; Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Chronic Heart Failure Rev 2, EMA, 2017）。

HELIOS-B 試験では、米国胸部学会が制定したガイドライン[A. T. S. Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories 2002]に従って、6-MWT を実施した。6-MWT は、認定されたコースで実施され、手順について訓練を受け認定されたスタッフが行った。また、中央検査機関の専門のベンダーが、高度に標準化かつ検証された手法を用いて運用面を監督した。6-MWT を実施するスタッフは、治験責任医師又は被験者の治療を管理する被指名者以外の者とした。

1.5.2.2.3 KCCQ

KCCQ は、2 週間の想起期間内に、HF 症状、身体的及び社会的機能への影響、並びに HF が QoL にどのような影響を及ぼすかなど、健康状態に関する患者の認識を評価する自己記入式質問票である[Green 2000]。KCCQ-OS は、機能（例：歩行）、症状（例：呼吸困難及び疲労）、日常生活動作能力、及び QoL に対する患者の認識を評価する、HF 治療薬の評価における検証済みの臨床アウトカム評価である（CPMP/EWP/235/95, Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Chronic Heart Failure Rev 2, CHMP, 2017; Guidance for Industry, Treatment for Heart Failure: Endpoints for Drug Development, US FDA, 2019）。6-MWT と同様に、KCCQ は、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者を対象とした複数の第 III 相試験のプラセボ群で、一貫して経時的に低下することが示されており、この疾患を有する患者が経験する健康状態の進行性の悪化が強調されている[Gillmore 2024; Maurer 2023; Maurer 2018]。

KCCQ では 6 つのドメイン（症状、身体機能、QoL、社会的制限、自己効力感、症状の安定性）と 2 つのサマリースコア（臨床スコア及び総合サマリー［OS］スコア）を定量する。KCCQ-OS は、Month 30 で副次評価項目として評価し、以下の項目を含む[Spertus 2005; Spertus 2020]。

- 症状（疲労、呼吸困難、浮腫）
- 機能制限（身体的、感情的、社会的）

- QoL（すなわち、実際の健康及び機能と望ましい健康及び機能との間の不一致）
- 社会的制限（すなわち、患者が交流する能力［多数の、性別に関係のない社会活動における交流］を、HF の症状が損なっている程度）

KCCQ-OS スコアの範囲は 0～100 であり、スコアが高いほど健康状態が良好であることを示す（0～24 は極めて不良から不良、25～49 は不良から普通、50～74 は普通から良好、75～100 は良好から極めて良好）[Spertus 2005]。注目すべきこととして、患者は KCCQ-OS スコアのわずかな変化を臨床的に意味のあるものと認識する可能性がある[Butler 2020; Dreyer 2016]。

1.5.2.2.4 NYHA 心機能分類

NYHA 心機能分類は HF の重症度を評価するために広く用いられている手法であり、医師が評価した HF 症状による身体活動の制限に基づいて患者を 4 つのカテゴリーのいずれかに分類する[Dolgin 1994]。NYHA 心機能分類の各項目の説明を、表 2 に示す。これらの定義に基づき、NYHA 心機能分類の変化は患者の症状及び機能における実質的かつ臨床的に意味のある変化を示すことから、FDA（2019）及び EMA（2017）のガイダンスでは、HF の試験における有効性のエビデンスは NYHA 心機能分類の改善に基づくことができると述べられている。最近の専門家による合意声明によると、NYHA 心機能分類に基づく悪化も疾患進行のエビデンスとなると考えられる[Garcia-Pavia 2021]。さらに、NYHA 心機能分類は、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者における死亡率の独立予測因子であることが示されている[Cheng 2020]。

表 2 NYHA 心機能分類

Class	Symptomatology
I	No symptoms. Ordinary physical activity such as walking and climbing stairs does not cause fatigue or dyspnea.
II	Symptoms with ordinary physical activity. Walking or climbing stairs rapidly, walking uphill, walking or stair climbing after meals, in cold weather, in wind or when under emotional stress causes undue fatigue or dyspnea.
III	Symptoms with less than ordinary physical activity. Walking 1-2 to blocks on the level and climbing more than 1 flight of stairs in normal conditions causes undue fatigue or dyspnea.
IV	Symptoms at rest. Inability to carry on any physical activity without fatigue or dyspnea.

Source: 2.7.3 CM Addendum 1, Table 5.

1.5.3 統計手法

評価項目の解析は、20■ 年 ■ 月 ■ 日のデータベースロック前に承認された統計解析計画書改訂第 2 版（2024 年 5 月 30 日付）に基づいて実施した（HELIOS-B 試験 治験総括報告書［CSR］1、Appendix16.1.9）。HELIOS-B 試験における主な有効性評価項目に対する統計手法を以下に簡潔に述べる。有効性及び安全性の評価に関する詳細については 2.7.3 臨床的有効性の概要 1.5 項及び SAP については HELIOS-B 試験 CSR1、Appendix 16.1.9 を参照のこと。

主要及び副次評価項目について、全体のファミリーワイズ過誤率は、両側有意水準 0.05 で事前に規定した Hochberg 法に基づくゲートキーピング手順により制御した。評価項目は、1.5.1 項に記載した順序で、有効性の主要評価項目及び副次評価項目に対して事前に規定した階層で検定した。主要評価項目ファミリーと最初の三つの副次評価項目ファミリーは、0.96 の打ち切り比率による truncated Hochberg 法を用いて検定し、最後の副次評価項目ファミリーは通常の Hochberg 法を用いて検定した。探索的評価項目については、多重性の調整は行わなかった。

NT-proBNP は、ATTR-CM を含む HF における CV 関連入院及び死亡のリスク因子として確立されていることから、SAP においてアウトカム評価項目の解析モデルを調整する重要な因子として事前に規定された（HELIOS-B 試験 CSR1、Appendix 16.1.9）[Connors 2016; Ioannou 2022; Lane 2019]。しかし、無作為化試験では有意な不均衡は予想されなかったため、Kaplan-Meier 曲線に対する調整は事前に規定しなかった。盲検解除後、投与群間でベースラインの NT-proBNP 及びトロポニン I に有意な不均衡が認められたため、イベント発生までの期間の評価項目（全死因死亡、初回 CV 関連イベント又は全死因死亡までの期間など）について、治療の逆確率重み付け（IPTW）法を用いて調整済み Kaplan-Meier 曲線を作成した。IPTW で調整した Kaplan-Meier 曲線は、投与群間のベースラインの差を考慮することにより、生存確率のより正確な推定値を示す。詳細については、HELIOS-B 試験 CSR1、9.8.2 項及び 11.2.2.1 項、未調整の数値については 14 項を参照のこと。

1.5.3.1 主要複合評価項目

有効性の主要評価項目は、全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団の両方における、DB 期間中の全死因死亡及び再発性 CV 関連イベント（CV 関連入院及び HF による緊急受診）の複合アウトカムである。

主要解析、コンポーネント解析及び win ratio 法を用いた感度分析を含む主要評価項目の解析の概要を表 3 に示す。主要評価項目及び主要解析法は、疾患の累積負荷及び重症度、並びに患者の治療経験全体に対する治療効果を最もよく把握できるものであり、特に CV 及び全死因死亡については治療効果の発現までに時間を要することから選択した（1.5.2.2 項）[Claggett 2018; Lin 2000] 。

主要解析では、すべてのイベントを解析に組み入れ、すべてのイベントを均等に扱うセミパラメトリックな Lin-Wei-Yang-Ying 法を用いた。イベントの臨床的意義に基づいて治療効果を評価する感度分析として win ratio 解析を実施した（すなわち、全死因死亡及び CV 関連イベントの階層的順序）。

Estimand 及び中間事象の取扱い方法については、HELIOS-B 試験の SAP（HELIOS-B 試験 CSR1、Appendix 16.1.9 Table 6）に記載した。

表 3 主要評価項目の解析の概要

Analysis	**Analysis Model**
Primary Analysis	Modified Andersen-Gill model with a robust variance estimator (referred as the LWYY model [Lin 2000] · Model included treatment group, ATTR disease type, NYHA Class, age group and baseline NT-proBNP as covariates.

表 3　主要評価項目の解析の概要

Analysis	**Analysis Model**
	· Overall population analysis also stratified by baseline tafamidis use (yes versus no).
Component Analysis	Inferential analyses for the component of all-cause mortality including the vital status data collected after study withdrawal Recurrent CV events analyzed by Poisson regression model
Sensitivity Analysis (Win ratio)	Calculated from the ranking of each possible vutrisiran-placebo pair based on survival time and the frequency (count) of CV events in a hierarchical order. Stratification factor: baseline NT-proBNP group Overall population analysis: also stratified by baseline tafamidis use (yes versus no)

Abbreviations: ATTR=amyloid transthyretin; CV=cardiovascular; LWYY=Lin-Wei-Yang-Ying; NT-proBNP=N terminal prohormone B-type natriuretic peptide; NYHA=New York Heart Association.

Source: Study 003 CSR 1, Appendix 16.1.9, Section 5.7.1.

1.5.3.2　副次評価項目

Month 30 の 6-MWT 及び KCCQ-OS のベースラインからの変化量を、制限付き最尤法による反復測定データに対する混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した。モデルには、共変量としてベースラインの 6-MWT／KCCQ-OS、固定効果として投与群、来院、投与群と来院の交互作用、ATTR の病型及び年齢群を含めた。全体集団の解析には、ベースライン時のタファミジス使用及び投与群とベースライン時のタファミジス使用の交互作用を固定効果として含めた。

副次評価項目としての全死因死亡の主要解析には、42 ヵ月間に収集したすべての生存状況を含めた。両投与群について、被験者が OLE 期に移行したかどうかにかかわらず、DB 期の初回投与日から最長 42 ヵ月までの生存データを含めた。被験者は無作為化された治療に従って解析された。ベースラインの NT-proBNP 群により層別化したログランク検定を用い、ブトリシランとプラセボ間の差を検定した。全体集団の解析では、ベースライン時のタファミジスの使用（あり又はなし）を層別因子とした。全体の治療効果の定量化には、Cox 比例ハザードモデルによるハザード比（HR）を用いた。

Month 30 の NYHA 心機能分類のベースラインからの変化は、安定／改善又は悪化の 2 つのカテゴリーに分類された。ベースライン時の NT-proBNP により層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて解析した。治療効果の定量化には共通リスク差を用いた。全体集団の解析においても、ベースライン時のタファミジスの使用（あり又はなし）を層別因子とした。

1.6　規制当局への対応の経緯

1.6.1　製造販売承認の状況

ブトリシランは hATTR アミロイドーシス成人患者のポリニューロパチーの治療薬として米国で 2022 年 6 月 13 日（国際誕生日）に世界で初めて製造販売承認を取得した（NDA215515）。その

後、ブトリシランは 2022 年 9 月 15 日に EU/欧州経済地域、2022 年 9 月 26 日に日本、及びその他の国々で製造販売承認を取得した。

ブトリシランは、成人の wtATTR 又は hATTR アミロイドーシスの心筋症治療薬としていずれの地域でも承認されていない。

1.6.2 心筋症を伴う ATTR アミロイドーシスに対するブトリシランの開発

ブトリシランは、ATTR アミロイドーシス（遺伝性及び野生型）を対象として 2018 年 5 月 25 日に米国（#[redacted]）及び EU（EMA/OD/019/18）で希少疾病用医薬品の指定を受けた。ブトリシランは、日本ではトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーを対象として 2021 年 10 月 1 日に、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）を対象として 2024 年 8 月 28 日に希少疾病用医薬品の指定を受けた。

ATTR アミロイドーシスはほぼ成人のみで発症することから、EMA の小児用医薬品委員会（Pediatric Committee）により、ブトリシランに対する小児臨床試験計画の免除が認められた（[redacted]）。臨床試験の実施が不可能であり、ブトリシランの顕著な治療上のベネフィットが示されないことを根拠に、小児集団のすべてのサブセット（0～18 歳）において免除が認められた。同様に、FDA の Office of Orphan Products and Development による希少疾病用医薬品の指定（#[redacted]）に基づき、ブトリシランには米国の Pediatric Research Equity Act 要件が免除された。

[redacted]について、US FDA、EU EMA 及び日本の PMDA に科学的助言を求めた。本項では、[redacted]に関する当局の助言の重要な点を述べる。

[redacted]、[redacted]科学的助言を求めた（[redacted]など）。PMDA との相談議事録はモジュール 1 に添付した。

1.6.2.1 [redacted]に関する規制当局の助言

FDA の助言は、20[redacted] 年 [redacted] 月の[redacted]会議（ID：[redacted]）、並びに[redacted]会議（ID：[redacted]、ID：[redacted]、ID：[redacted]、ID：[redacted]）を通じて得られた。20[redacted] 年 [redacted] 月に EMA から[redacted]を受け（[redacted]）、その後 20[redacted] 年 [redacted] 月に [redacted]会議で助言を求めた。日本では、20[redacted] 年 [redacted] 月に医薬品[redacted]相談（#[redacted]）、20[redacted] 年 [redacted] 月に医薬品[redacted]相談（#[redacted]）を実施し、PMDA の助言を得た。

これらの協議の主な結果を以下に要約する。

[redacted]の助言（20[redacted] 年）

- FDA、EMA 及び PMDA は、[redacted]、[redacted]、[redacted] なお、FDA 及び EMA は[redacted]

[redacted]実施した（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付、[redacted]）。

- FDA 及び EMA はいずれも、[redacted]支持した。[redacted]
- FDA は、[redacted]これは、[redacted]FDA の助言[redacted]EMA は、[redacted]また、FDA は、[redacted]言及した。これについて、申請者は[redacted]申請者は[redacted]その後[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付、[redacted]）[redacted]した。

[redacted]の助言（20[redacted]年）

- [redacted]について FDA、EMA 及び PMDA に助言を求めた。主な提案は、[redacted]並びに[redacted]であった。当局は[redacted]FDA は、[redacted]EMA は[redacted]
- 申請者は、[redacted]さらに、[redacted]（ただし、[redacted]）。[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付、[redacted]）[redacted]されている。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

HELIOS-B 試験で使用された製剤は HELIOS-A 試験で使用された製剤と同じ処方であり、市販のブトリシランと同じ処方及び剤形であった。HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験におけるブトリシラン 25 mg 投与後の血漿中ブトリシラン濃度は同程度であった（2.7.2 臨床薬理の概要 3.1 項）。

血漿中及び尿中ブトリシラン濃度、血清中 TTR 濃度、ビタミン A 濃度及び抗薬物抗体（ADA）の測定に用いた生体試料分析法はすべて、最新の規制当局のガイドライン及び業界のベストプラクティス（ホワイトペーパー及び公表文献）に基づき開発され、バリデーションが行われた（2.7.2 臨床薬理の概要 1.3.4.1 項）。

3. 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態

3.1.1 ブトリシランの吸収、分布、代謝及び排泄

001 試験では、ブトリシランを単回投与したときの血漿中 PK、PD 及び尿中排泄プロファイルを明らかにするため、集中的なサンプリングを行った。本試験では、ヒトにおけるブトリシランの臨床薬理学的側面（吸収、分布、代謝、排泄［ADME］）を特性評価した（2.7.2 臨床薬理の概要 4.2 項）。

ブトリシランは皮下投与後、GalNAc 複合体によって siRNA が肝細胞へ確実に標的送達される。肝細胞の細胞質に送達されると、ブトリシランは主にエンドヌクレアーゼ及びエキソヌクレアーゼによって様々な大きさの断片に代謝される[An 2023; McDougall 2022]。ブトリシラン濃度の上昇に伴い血漿タンパク結合率が低下することから、ブトリシランの血漿タンパク結合は濃度依存的であり、結合部位の飽和が示され、血漿タンパク結合率は約 80%と予測されている[Jing 2023]。ブトリシランの ADME 特性は内因性及び外因性要因並びに適応症（ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス及び心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス）間で類似し、一貫している（2.7.2 臨床薬理の概要 1.4 項）。重度の肝機能障害、重度の腎機能障害、及び末期腎疾患の患者を対象としたブトリシランの評価は行われていない。

3.1.2 ブトリシランの薬物動態解析

DB 期間中の異なる来院時の投与 4 時間後の血漿中ブトリシラン濃度（C_{4h}）は同程度であった。定常状態（Month 30）の C_{4h} は、初回投与 4 時間後の値と同程度であり、25 mg q3M 投与後の血漿中ブトリシランの蓄積はないことが示された（2.7.2 臨床薬理の概要 2.1.3 項）。これらの結果は、HELIOS-A 試験のポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者で観察されたブトリシランの PK と一致している（2.7.2 臨床薬理の概要、図 9）。

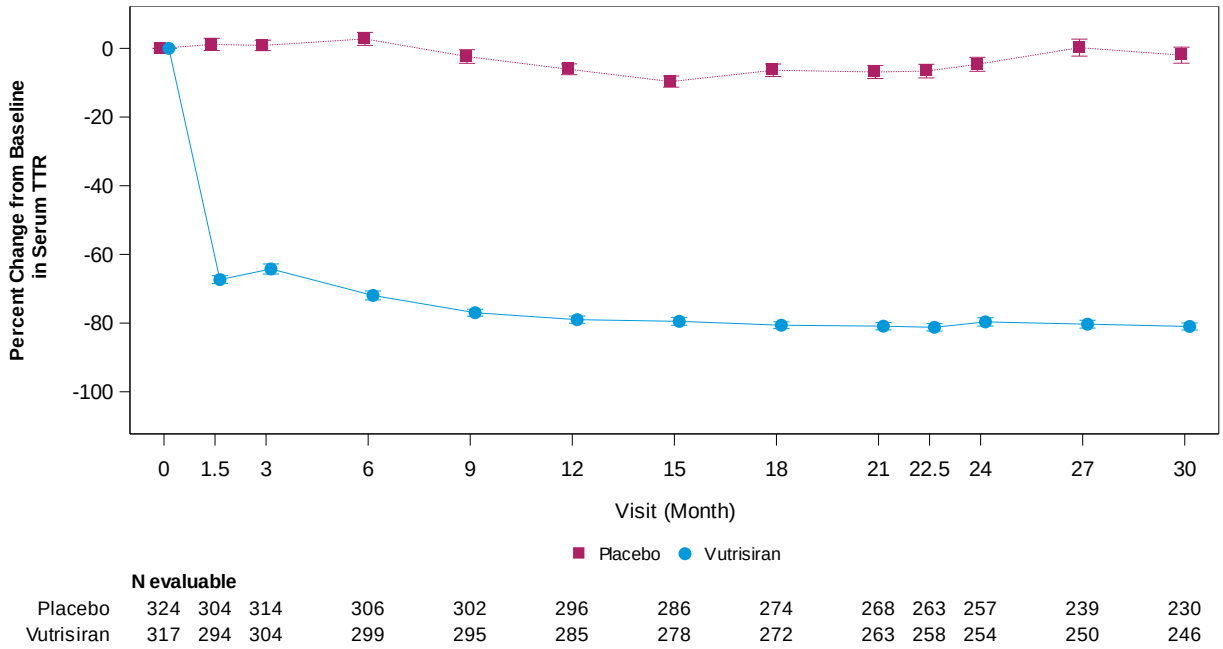
3.2 薬力学

3.2.1 血清中 TTR

心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者において、ブトリシランの投与により血清中 TTR が速やかかつ持続的に低下した（図 2）。

血清中 TTR 濃度のベースラインからの低下率（中央値）は、Week 6 で 69.0%、Month 3 で 68.6%であった（2.7.2 臨床薬理の概要 2.1.4.1 項）。ブトリシランの q3M 反復投与により血清中 TTR 濃度の更なる低下が認められ、Month 6 から Month 30 までの期間中の定常状態のトラフ時の血清中 TTR 濃度の低下率（中央値）は 82.5%であった。（2.7.2 臨床薬理の概要、表 6）。Month 30 の血清中 TTR 濃度のベースラインからの低下率（中央値）は、ブトリシラン群で 86.8%、プラセボ群で 7.9%であった。

図 2　DB 期間中の来院ごとの血清中 TTR 濃度（ELISA）のベースラインからの平均変化率（±SEM）（HELIOS-B 試験：PD 解析対象集団）



N evaluable													
Placebo	324	304	314	306	302	296	286	274	268	263	257	239	230
Vutrisiran	317	294	304	299	295	285	278	272	263	258	254	250	246

Abbreviations: DB=double-blind; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; PD=pharmacodynamic; SEM=standard error of the mean; TTR=transthyretin.

Source: 2.7.2 CM Addendum 1, Figure 6.

全体として、ブトリシランの PD は、タファミジスの投与を受けていた被験者と受けていなかった被験者で類似していた（2.7.2 臨床薬理の概要 3.4.3.2 項）。

HELIOS-B 試験で示された血清中 TTR 濃度のベースラインからの低下の程度は、HELIOS-A 試験で報告されたポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者での結果と同程度であった（2.7.2 臨床薬理の概要 3.2 項）。

3.3　内因性要因

ブトリシランの PK 及び PD に及ぼす内因性要因の影響を、HELIOS-B 試験の PK 及び PD の比較に基づいて評価した。内因性要因の評価の詳細及び特定のパラメータを評価した根拠を 2.7.2 臨床薬理の概要 3.3 項に示す。性別、人種、年齢、体重、TTR 遺伝子型（遺伝性、野生型）、NYHA 心機能分類、ベースラインの腎機能及び肝機能を含む各内因性要因で、ブトリシランの PK 又は PD（血清中 TTR）に臨床的に意味のある差は認められなかった。いずれのサブグループにおいても、用量の変更は不要である。

重度の肝機能障害、重度の腎機能障害、及び末期腎疾患の患者を対象としたブトリシランの評価は行われていない。

3.4 外因性要因

3.4.1 薬物－食物相互作用

ブトリシランは皮下投与されるため、薬物－食物相互作用を評価する試験を実施しなかった。

3.4.2 薬物相互作用

ブトリシランはシトクロム P450（CYP）酵素及びトランスポーターの基質、阻害剤又は誘導剤ではなく、臨床的に薬物相互作用を引き起こさず、CYP 酵素及びトランスポーターの阻害剤又は誘導剤の影響を受けないと考えられるため、薬物相互作用を評価する正式な臨床試験は実施していない。

3.4.3 ベースライン時のタファミジスの使用

ベースライン時のタファミジスの使用は、ブトリシランの PK 又は PD に影響を及ぼさなかった（2.7.2 臨床薬理の概要 3.4.3 項）。

3.5 用量の根拠

HELIOS-B 試験では、Month 30 のトラフ時の血清中 TTR 濃度のベースラインからの低下率（中央値）は 86.8%であった（3.2.1 項）。この持続的な血清中 TTR 濃度低下は、ブトリシラン投与によるポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者（HELIOS-A 試験）で過去に認められた低下と同程度であり、パチシラン投与によるポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者（APOLLO 試験）及び心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者（APOLLO-B 試験）で過去に認められた低下と同程度であった[Adams 2023; Maurer 2023; Zhang 2020]。

重要な点として、ブトリシランによる持続的な TTR 濃度低下は、全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団のいずれにおいても、プラセボと比較した統計学的に有意な全死因死亡及び再発性 CV 関連イベント（CV 関連入院及び HF による緊急受診）の複合アウトカムの減少と関連していた（4.2.1.1.1 項）。運動耐用能、患者報告による健康状態及び QoL の指標を含む複数の副次評価項目、並びに HF の重症度についても、プラセボ群と比較してブトリシラン群で統計学的に有意な改善が認められた（4.2.1.2 項）。これらの結果から、ブトリシランの推奨投与レジメンである 25 mg q3M 投与によって血清 TTR が減少し、心筋症のアウトカム、疾患症状及び QoL が改善することが示された。

さらに、ブトリシランの PK 及び PD は内因性又は外因性要因による影響を受けなかったことから、25 mg q3M という推奨投与レジメンは心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者のすべてのサブグループに適していることが示された。いずれのサブグループでも、用量調節は不要と考えられる。

用量選択の詳細な考察については、2.7.2 臨床薬理の概要 3.5 項を参照のこと。

3.6 免疫原性

すべての臨床試験でブトリシラン原薬に対する ADA を測定し、ブトリシランが免疫応答を引き起こす可能性を評価した。

HELIOS-B 試験では、治療下で発現した ADA の発現割合は、ブトリシラン群で 0.3%（1/313）、プラセボ群で 0.9%（3/322）であった（2.7.2 臨床薬理の概要 2.1.5.1 項）。

さらに、健康被験者（001 試験）、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者（HELIOS-A 試験）及び心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者（HELIOS-B 試験）を含むブトリシラン開発プログラム全体のデータを用いて、包括的な免疫原性評価を実施した。臨床試験全体で、1.2%（6/493 例）のブトリシラン投与患者に、ブトリシランの治療下で発現した ADA が認められ、低い抗体価（50）であった。ADA 陽性は一過性であり、ほとんどの被験者において、その後の時点で採取した試料では陰性が確認された（2.7.2 臨床薬理の概要 3.6.4.1 項）。

治療下でブーストされた ADA の事例は認められなかった。

HELIOS-B 試験において ADA がまれに検出されたが、ブトリシランの PK、PD、有効性及び安全性プロファイルに影響を及ぼさなかった（2.7.2 臨床薬理の概要 2.1.5.1 及び 3.6.4.5 項）。発現割合が低く、免疫原性は PK、PD、有効性及び安全性に影響を及ぼさなかったことから、免疫原性の市販後モニタリング及び調査などのリスク評価及び軽減策は不要と考えられる。

包括的な免疫原性の概要、詳細な考察については、2.7.2 臨床薬理の概要 3.6 項を参照のこと。

4. 有効性の概括評価

心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者におけるブトリシランの有効性及び安全性のエビデンスは、無作為化、DB、プラセボ対照、第 III 相 HELIOS-B 試験から得られている。この主要試験には、1.5 項に記載したように、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシスの死亡率及び CV 関連のアウトカム、並びにその他の臨床的に重要な評価項目に対するブトリシランの影響を評価するために選択した一連の包括的な有効性評価項目が含まれている。本項では、HELIOS-B 試験の有効性の結果を対象とする（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。

4.1 有効性解析対象集団

4.1.1 内訳

HELIOS-B 試験には 655 例が無作為化され、このうち 654 例が 26 ヵ国の 87 施設で投与を受けた。無作為化し、投与を受けた 654 例のうち、326 例がブトリシラン、328 例がプラセボの投与を受けた（HELIOS-B 試験 CSR1、10.1 項）。

全体集団では、ブトリシラン群の 260 例（79.8%）及びプラセボ群の 236 例（71.7%）が DB 期を完了した（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.1.1.1）。DB 期に試験を中止した被験者の主な中止理由は死亡であった（ブトリシラン群 15.0%、プラセボ群 19.1%）。

ブトリシラン単剤投与部分集団では、ブトリシラン群 148 例（75.5%）、プラセボ群 134 例（67.3%）が DB 期を完了した。DB 期に試験を中止した患者の中止理由はブトリシラン群及びプラセボ群間で類似していた。

ブトリシラン及びプラセボの曝露状況は 5.2 項を参照のこと。患者の詳細については 2.7.3 臨床的有効性の概要 2.1 項を参照のこと。

4.1.2 人口統計学的特性

全体集団の平均年齢は 75.4 歳（範囲：45～85 歳）であり、被験者の多くが白人（84.4%）及び男性（92.5%）であった（表 4）。

ベースラインの人口統計学的特性は、全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団間、全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団のブトリシラン群とプラセボ群でおおむね類似していた。全体集団では、25.1%が米国の被験者であったのに対し、ブトリシラン単剤投与部分集団では 1.5%が米国の被験者であった。この差は、米国の被験者の多くがベースライン時にタファミジスの投与を受けていた（タファミジス基礎療法群）ことに起因していた（HELIOS-B 試験 CSR1、10.2.1 項）。

表 4 人口統計学的特性（最大の解析対象集団）

Demographic	Overall Population			Vutrisiran Monotherapy Subgroup		
	Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=326)	Total (N=654)	Placebo (N=199)	Vutrisiran (N=196)	Total (N=395)
Age at randomization (years)						
Mean (SD)	75.2 (6.3)	75.5 (7.2)	75.4 (6.7)	75.5 (6.4)	76.3 (6.8)	75.9 (6.6)
Median (min, max)	76.0 (46, 85)	77.0 (45, 85)	77.0 (45, 85)	76.0 (53, 85)	77.5 (46, 85)	77.0 (46, 85)
Age group (years), n (%)						
<65	20 (6.1)	27 (8.3)	47 (7.2)	11 (5.5)	10 (5.1)	21 (5.3)
65 to <75	114 (34.8)	96 (29.4)	210 (32.1)	69 (34.7)	63 (32.1)	132 (33.4)
≥75	194 (59.1)	203 (62.3)	397 (60.7)	119 (59.8)	123 (62.8)	242 (61.3)
Sex, n (%)						
Male	306 (93.3)	299 (91.7)	605 (92.5)	183 (92.0)	178 (90.8)	361 (91.4)
Female	22 (6.7)	27 (8.3)	49 (7.5)	16 (8.0)	18 (9.2)	34 (8.6)
Race, n (%)						
White	275 (83.8)	277 (85.0)	552 (84.4)	169 (84.9)	169 (86.2)	338 (85.6)
Black or African American	24 (7.3)	23 (7.1)	47 (7.2)	11 (5.5)	10 (5.1)	21 (5.3)
Asian	19 (5.8)	18 (5.5)	37 (5.7)	15 (7.5)	12 (6.1)	27 (6.8)
Other	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.6)	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.0)
Not Reported	8 (2.4)	6 (1.8)	14 (2.1)	2 (1.0)	3 (1.5)	5 (1.3)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	16 (4.9)	22 (6.7)	38 (5.8)	16 (8.0)	21 (10.7)	37 (9.4)
Not Hispanic or Latino	304 (92.7)	298 (91.4)	602 (92.0)	179 (89.9)	171 (87.2)	350 (88.6)
Not Reported	7 (2.1)	5 (1.5)	12 (1.8)	3 (1.5)	4 (2.0)	7 (1.8)
Unknown	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.5)	0	1 (0.3)

表 4　人口統計学的特性（最大の解析対象集団）

Demographic	Overall Population			Vutrisiran Monotherapy Subgroup		
	Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=326)	Total (N=654)	Placebo (N=199)	Vutrisiran (N=196)	Total (N=395)
Region, n (%)						
United States	83 (25.3)	81 (24.8)	164 (25.1)	1 (0.5)	5 (2.6)	6 (1.5)
Europe[a]	198 (60.4)	206 (63.2)	404 (61.8)	156 (78.4)	160 (81.6)	316 (80.0)
Rest of world[a]	47 (14.3)	39 (12.0)	86 (13.1)	42 (21.1)	31 (15.8)	73 (18.5)

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

[a] Europe includes Austria, Belgium, Croatia, Czech Republic, Denmark, France, Germany, Hungary, Ireland, Latvia, Lithuania, Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Spain, Sweden, and United Kingdom. Rest of world includes Argentina, Australia, Canada, Israel, Japan, Peru, and South Korea.

Source: 2.7.3 CM Addendum 1, Table 9.

4.1.3　ベースラインの疾患特性

ベースラインの疾患特性には広範な疾患重症度及び多様な *TTR* 遺伝子変異が含まれ、おおむね世界的な心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者集団を代表していた（表 5）[Connors 2016; Dispenzieri 2022; Kroi 2021]。ベースラインの疾患特性は、全体集団とブトリシラン単剤投与部分集団でおおむね類似していた。

全体集団では、ほとんどの患者が wtATTR アミロイドーシス（88.4%）や NYHA 心機能分類クラス II の HF（77.7%）を有し、ATTR アミロイドーシスの疾患ステージ 1（66.8%）又はステージ 2（28.6%）であった。全被験者の 39.6%がベースライン時にタファミジスの投与を受けていた。ベースライン時の疾患特性は、ブトリシラン群とプラセボ群でおおむね類似していた。例外として、NT-proBNP 量の中央値がブトリシラン群（2021 ng/L）でプラセボ群（1801.00 ng/L）より高かったが、これは主にブトリシラン単剤投与部分集団における不均衡に起因していた。

ブトリシラン単剤投与部分集団では、ベースラインの NT-proBNP とトロポニン I に、ブトリシラン群とプラセボ群との間で統計学的に有意な不均衡が認められた（P<0.05）（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.5.1.3.5）。NT-proBNP の中央値（それぞれ 2402 ng/L 及び 1865 ng/L、差は 537 ng/L）と NT-proBNP が 3000 ng/L 超の被験者の割合（それぞれ 37.2%及び 27.1%）はともに、ブトリシラン群でプラセボ群よりかなり高かった。トロポニン I の中央値もブトリシラン群でプラセボ群より高かった（それぞれ 76.3 ng/L 及び 62.2 ng/L）。ブトリシラン群ではプラセボ群よりも ATTR アミロイドーシス病期がステージ 2（それぞれ 34.7%及び 27.6%）又はステージ 3（それぞれ 7.7%及び 3.0%）の被験者が多かった。

ブトリシラン単剤投与部分集団では、NT-proBNP 及びトロポニン I のいずれにおいても有意な不均衡が認められ、プラセボ群と比較してブトリシラン群で臨床的に重大な疾患重症度の高さが示された。NT-proBNP 及びトロポニン I はいずれも、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシスを含む HF の転帰の予後因子であることがよく知られており、ATTR アミロイドーシスの病期分類システム及び疾患を定義する専門家のコンセンサスに組み込まれている[Connors 2016; Damy 2016; Garcia-Pavia

2021; Kristen 2017; Law 2022a; Law 2022b; Pregenzer-Wenzler 2020]。hATTR 及び免疫グロブリン軽鎖アミロイドーシス患者を対象とした試験では、NT-proBNP 値が約 2500～3000 ng/L を超えると、生存転帰が不良となる[Damy 2016; Lehrke 2009]。同様に、心表現型に優勢な wtATTR アミロイドーシス患者では、NT-proBNP 値が 3000 ng/L を超えると患者の生存率が低下した[Grogan 2016]。また、12 ヵ月間にわたり NT-proBNP が 500 ng/L 以上増加すると、診断時における疾患に関連した他の変数又は予後因子とは独立した、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシスにおける死亡率の強力な予測因子であることが報告されている[Law 2022b]。

表 5　ベースラインの疾患特性（最大の解析対象集団）

Parameter	Overall Population			Vutrisiran Monotherapy Subgroup		
	Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=326)	Total (N=654)	Placebo (N=199)	Vutrisiran (N=196)	Total (N=395)
ATTR amyloidosis type, n (%)						
hATTR	39 (11.9)	37 (11.3)	76 (11.6)	25 (12.6)	23 (11.7)	48 (12.2)
wtATTR	289 (88.1)	289 (88.7)	578 (88.4)	174 (87.4)	173 (88.3)	347 (87.8)
Time since ATTR amyloidosis diagnosis (years)						
Median (min, max)	1.03 (0.0, 10.8)	0.86 (0.0, 11.1)	0.94 (0.0, 11.1)	0.63 (0.0, 6.2)	0.50 (0.0, 8.3)	0.60 (0.0, 8.3)
Age at ATTR symptom onset (years)						
Median (min, max)	74.0 (44, 85)	75.0 (35, 85)	74.0 (35, 85)	75.0 (52, 85)	75.0 (35, 85)	75.0 (35, 85)
英語版 Baseline tafamidis use, n (%)						
No	199 (60.7)	196 (60.1)	395 (60.4)	199 (100)	196 (100)	395 (100)
Yes	129 (39.3)	130 (39.9)	259 (39.6)	0	0	0
Time from start of tafamidis therapy to start of study drug (months)						
Median (min, max)	11.30 (1.1, 65.5)	9.18 (1.1, 65.3)	10.84 (1.1, 65.5)	0	0	0
NYHA Class, n (%)						
I	35 (10.7)	49 (15.0)	84 (12.8)	12 (6.0)	15 (7.7)	27 (6.8)
II	258 (78.7)	250 (76.7)	508 (77.7)	169 (84.9)	172 (87.8)	341 (86.3)
III	35 (10.7)	27 (8.3)	62 (9.5)	18 (9.0)	9 (4.6)	27 (6.8)
NT-proBNP (ng/L)						
Median (min, max)	1801.00 (317.0, 7988.0)	2020.50 (322.0, 8892.0)	1919.50 (317.0, 8892.0)	1865.00 (335.0, 7988.0)	2402.00 (370.0, 8892.0)	2128.00 (335.0, 8892.0)
NT-proBNP, n (%)						
>2000 ng/L	147 (44.8)	165 (50.6)	312 (47.7)	92 (46.2)	115 (58.7)	207 (52.4)

表 5　ベースラインの疾患特性（最大の解析対象集団）

Parameter	Overall Population			Vutrisiran Monotherapy Subgroup		
	Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=326)	Total (N=654)	Placebo (N=199)	Vutrisiran (N=196)	Total (N=395)
>3000 ng/L	86 (26.2)	99 (30.4)	185 (28.3)	54 (27.1)	73 (37.2)	127 (32.2)
Troponin I (ng/L)						
Median (min, max)	65.20 (10.0, 30827.7)	71.90 (10.0, 8712.0)	67.45 (10.0, 30827.7)	62.20 (10.0, 30827.7)	76.25 (10.0, 2304.2)	68.90 (10.0, 30827.7)
ATTR amyloidosis disease stage, n (%)						
Stage 1	229 (69.8)	208 (63.8)	437 (66.8)	138 (69.3)	113 (57.7)	251 (63.5)
Stage 2	87 (26.5)	100 (30.7)	187 (28.6)	55 (27.6)	68 (34.7)	123 (31.1)
Stage 3	12 (3.7)	18 (5.5)	30 (4.6)	6 (3.0)	15 (7.7)	21 (5.3)

Abbreviations: ATTR=transthyretin-mediated (amyloidosis); hATTR=hereditary ATTR; max=maximum; min=minimum; NT-proBNP=N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide; NYHA=New York Heart Association; wtATTR=wild-type ATTR.

Source: 2.7.3 CM Addendum 1, Table 10.

4.2　有効性の結果

HELIOS-B 試験は、全死因死亡及び再発性 CV 関連イベント、並びに心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者に関連するその他の複数の臨床的に意味のある指標（6-MWT、KCCQ-OS 及び NYHA 心機能分類）に対するブトリシランの影響を評価するためにデザインされた。

全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団のいずれにおいても、ブトリシランはすべての主要及び副次評価項目の統計学的に有意な改善を示した。データカットオフ日時点の生存状況は、ブトリシラン群の 326 例（100%）とプラセボ群の 327 例（99.7%）で確認された（2.7.3 臨床的有効性の概要 2.3 項）。生存状況が確認されなかった唯一の被験者は、Month 30 頃に打ち切りとなった。

ブトリシラン投与により、DB 期間中の全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団のいずれにおいても、全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントの主要複合評価項目がプラセボと比較して統計学的に有意に減少した。主要評価項目の各項目の解析では、全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団において、プラセボ群と比較してブトリシラン群で死亡率及び CV 関連イベントがいずれも一貫して減少することが示された。さらに、両集団において、副次評価項目である 42 ヵ月間の全死因死亡は、ブトリシラン投与により統計学的に有意に減少した。

その他の副次評価項目である 6-MWT、KCCQ-OS 及び NYHA 心機能分類の Month 30 のベースラインからの変化量も達成され、両集団ともプラセボ群に比べてブトリシラン群で統計学的に有意な改善が認められた。

有効性の主要評価項目及び副次評価項目に関する主要解析は、1.5.3 項に記載のとおり、事前に規定した多重性検定手順を用いて両側有意水準 0.05 で制御した。その他のすべての解析の p 値は多重性を調整しなかった。

4.2.1 死亡及び再発性 CV 関連イベントの主要評価項目及び副次評価項目

4.2.1.1 主要評価項目：全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントの複合評価項目

4.2.1.1.1 主要解析

全体集団では、ブトリシラン群でプラセボ群と比較して全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントリスクの統計学的に有意な減少（28.2%）が認められた（HR：0.718、95%信頼区間［CI］：0.555、0.929、P＝0.0118）（表 6 及び図 3）。

ブトリシラン単剤投与部分集団では、全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントリスクについて一貫した統計学的に有意な減少（32.8%）が認められ、ブトリシランはプラセボより優れていた（HR：0.672、95%CI：0.487、0.929、P=0.0162）（表 6、2.7.3 臨床的有効性の概要、図 5）。

表 6 全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントの複合評価項目の主要解析
（最大の解析対象集団：DB 期）

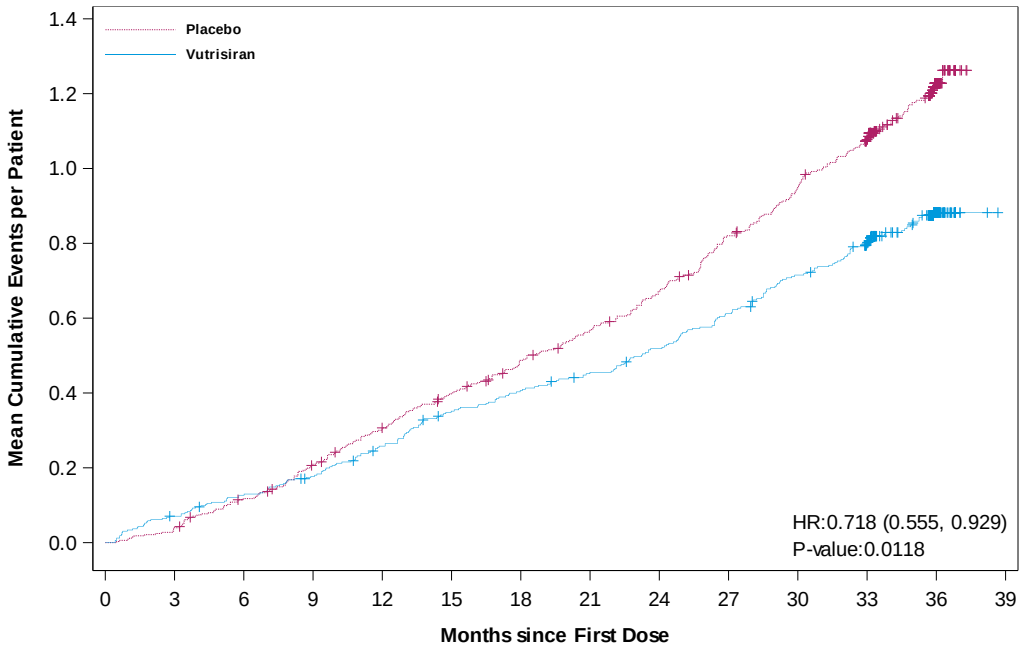
Statistic	Overall Population		Vutrisiran Monotherapy Subgroup	
	Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=326)	Placebo (N=199)	Vutrisiran (N=196)
Total number of events	332	251	211	155
All-cause mortality, n	69	51	46	36
CV deaths	53	39	34	28
CV-related	37	23	23	18
Indeterminate	12	13	10	10
Heart transplant	4	3	1	0
LVAD placement	0	0	0	0
Non-CV deaths	16	12	12	8
CV events, n	263	200	165	119
CV hospitalizations	229	178	144	101
CV-related	224	174	139	97
Indeterminate	5	4	5	4
Urgent HF visits	34	22	21	18
Total follow-up time (years)	841.7	864.3	489.4	495.6
Patients with ≥1 event, n (%)	159 (48.5)	125 (38.3)	105 (52.8)	76 (38.8)
All-cause mortality	69 (21.0)	51 (15.6)	46 (23.1)	36 (18.4)
CV events	133 (40.5)	112 (34.4)	87 (43.7)	66 (33.7)
Hazard ratio (vutrisiran versus placebo)[a]	0.718		0.672	
95% CI	0.555, 0.929		0.487, 0.929	
P-value	0.0118		0.0162	

Abbreviations: ATTR=transthyretin-mediated (amyloidosis); CI=confidence interval; CV=cardiovascular; DB=double-blind; HF=heart failure; LVAD=left ventricular assist device; NT-proBNP=N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide; NYHA=New York Heart Association.

[a] Based on the modified Andersen-Gill model including treatment group, log-transformed NT-proBNP, type of ATTR amyloidosis, NYHA Class, and age group as covariates. For the vutrisiran monotherapy subgroup, the analysis was based on the subgroup data only. For overall population, the model was stratified by baseline tafamidis use.

Source: 2.7.3 CM Addendum 1, Table 11.

図 3　全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントの平均累積関数プロット
（最大の解析対象集団、全体集団：DB 期）



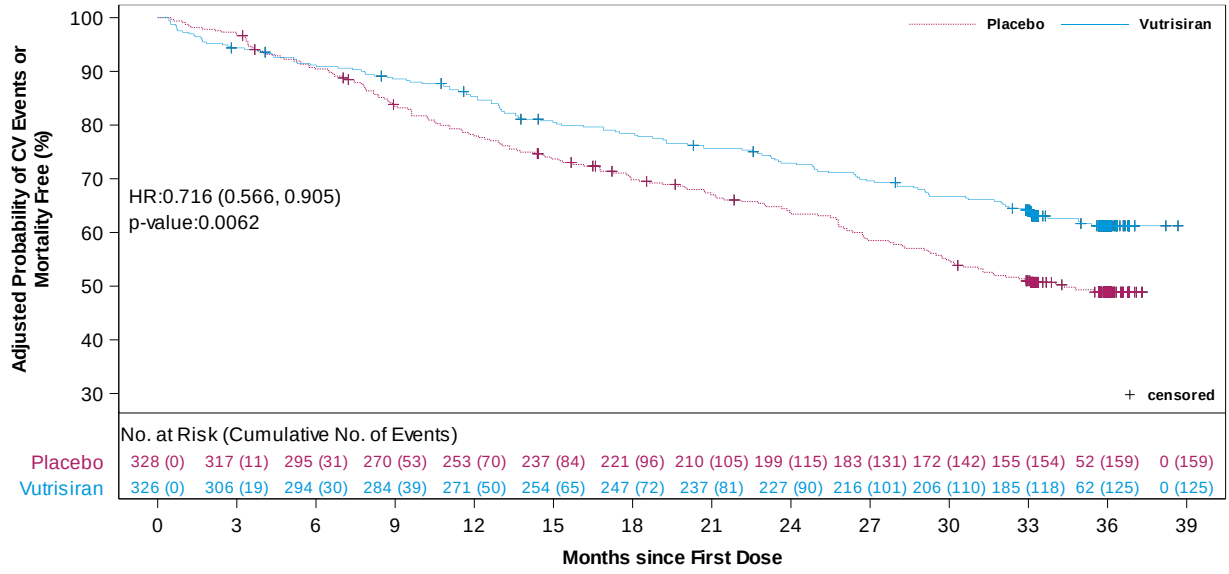
Abbreviations: CV=cardiovascular; DB=double-blind; HR=hazard ratio.

Source: 2.7.3 CM Addendum 1, Figure 4.

主要複合評価項目の裏付けとなる初回 CV 関連イベント又は全死因死亡までの期間に関する事前に規定された解析では、ブトリシランの投与により、全体集団ではプラセボと比較して 28.4%のリスク低下が認められ（HR：0.716、95%CI：0.566、0.905、P=0.0062）、ブトリシラン単剤投与部分集団では 35.6%のリスク低下が認められた（HR：0.644、95%CI：0.479、0.867、P=0.0043）（2.7.3 臨床的有効性の概要 2.3.1.1.3 項）。

初回 CV 関連イベント又は全死因死亡までの期間を示す Kaplan-Meier 曲線では、全体集団で投与約 6 ヵ月後にブトリシランを支持する曲線の分岐が示され、治療効果は経時的に増加し続けた（図 4）。ブトリシラン単剤投与部分集団でも同様の結果が認められた（2.7.3 臨床的有効性の概要、図 7）。

図 4　初回 CV 関連イベント又は全死因死亡までの期間に関する調整済み Kaplan-Meier プロット（最大の解析対象集団、全体集団：DB 期）



Abbreviations: 6-MWT=6-minute walk test; ATTR=transthyretin-mediated (amyloidosis); CV=cardiovascular; DB=double-blind; eGFR=estimated glomerular filtration rate; IPTW=inverse probability of treatment weighting; KCCQ-OS=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary; NT-proBNP=N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide; NYHA=New York Heart Association.

Notes: The adjusted event-free probability was estimated using the Kaplan-Meier method with IPTW applied based on significant imbalances in baseline disease characteristics. Each patient's weight was assigned as the inverse of the probability of receiving the treatment, determined from a logistic regression model. The model included vutrisiran treatment (yes/no) as the dependent variable, and independent baseline variables consisted of tafamidis status, age, ATTR amyloidosis type, NYHA class, log-transformed NT-proBNP and troponin I, 6-MWT, KCCQ-OS, and eGFR. Number at risk and with events are based on observed data. The HR was derived from Cox proportional hazards model stratified by baseline tafamidis use, with treatment group, log-transformed baseline NT-proBNP, ATTR amyloidosis type, NYHA class, and age group as covariates. The p-value was from log-rank test stratified by baseline NT-proBNP and baseline tafamidis use.

Note: For the unadjusted figure, refer to Study 003 CSR 1, Figure 14.2.4.2.4.

Source: 2.7.3 CM Addendum 1 Figure 6.

4.2.1.1.2　個々のコンポーネント解析

全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団の両方において、主要複合評価項目（全死因死亡及び再発性 CV 関連イベント［CV 関連入院及び HF による緊急受診］）の各コンポーネントの解析では、ブトリシランは主要複合評価項目の各コンポーネントに対して有益な治療効果を有することが示された。

全体集団では、プラセボと比較して、ブトリシラン投与により全死因死亡のリスクが 30.6%低下し（HR：0.694、95%CI：0.490、0.982、P=0.0389）、再発性 CV 関連イベントのリスクが 26.7%低下した（相対率比［Relative rate ratio］：0.733、95%CI：0.610、0.882、P=0.0010）（2.7.3 臨床的有効性の概要、表 12 及び表 13）。

ブトリシラン単剤投与部分集団では、プラセボ群と比較して、ブトリシラン投与により全死因死亡のリスクが 29.5%低下し（HR：0.705、95%CI：0.467、1.064、P＝0.1179）、再発性 CV 関連イベントのリスクが 32.4%低下した（相対率比［Relative rate ratio］：0.676、95%CI：0.533、0.857、P=0.0012）。

4.2.1.1.3 感度分析

Win ratio 分析では、試験中止後に収集した生存状況を階層的比較に含めた。win ratio が 1 を超える場合、ブトリシランにとって好ましい結果を示す。

全体集団における win ratio は 1.39 であり（95%CI：1.09、1.78、P=0.0088）、ブトリシラン群ではプラセボ群と比較して全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントの減少が示された（2.7.3 臨床的有効性の概要 2.3.1.1.3 項）。ブトリシラン単剤投与部分集団でも、プラセボよりもブトリシランを支持する同様の結果が認められた。

その他の感度分析では、全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントの複合評価項目に関して、プラセボと比較してブトリシランの一貫したベネフィットが示され、主要解析の頑健性が確認された。すべての感度分析及びその他の解析の結果については、2.7.3 臨床的有効性の概要、表 15 を参照のこと。

4.2.1.2 副次評価項目：42 ヵ月間における全死因死亡

全体集団では、ブトリシラン群でプラセボ群と比較して全死因死亡のリスクの統計学的に有意な減少（35.5%）が認められた（HR：0.645、95%CI：0.463、0.898、P＝0.0098）（表 7、図 5）。

ブトリシラン単剤投与部分集団でも、全死因死亡のリスクについて統計学的に有意な減少（34.5%）が認められ、ブトリシランはプラセボより優れていた（HR：0.655、95%CI：0.440、0.973、P=0.0454）（表 7、2.7.3 臨床的有効性の概要、図 11）。

表 7 HELIOS-B 試験の副次評価項目の要約

Category	Overall Population		Vutrisiran Monotherapy Subgroup	
	Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=326)	Placebo (N=199)	Vutrisiran (N=196)
All-cause mortality included in the analysis, n (%)	85 (25.9)	60 (18.4)	58 (29.1)	43 (21.9)
CV-related deaths	39 (11.9)	26 (8.0)	25 (12.6)	20 (10.2)
Indeterminate deaths	21 (6.4)	19 (5.8)	18 (9.0)	15 (7.7)
Non-CV-related deaths	21 (6.4)	12 (3.7)	14 (7.0)	8 (4.1)
Heart transplantation	4 (1.2)	3 (0.9)	1 (0.5)	0
LVAD placement	0	0	0	0
CV-related mortality[a], n (%)	64 (75.3)	48 (80.0)	44 (75.9)	35 (81.4)
Hazard ratio from Cox PH model (vutrisiran/placebo)	0.645		0.655	

表 7 HELIOS-B 試験の副次評価項目の要約

Category	Overall Population		Vutrisiran Monotherapy Subgroup	
	Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=326)	Placebo (N=199)	Vutrisiran (N=196)
95% CI	0.463, 0.898		0.440, 0.973	
P-value from log-rank test	0.0098		0.0454	

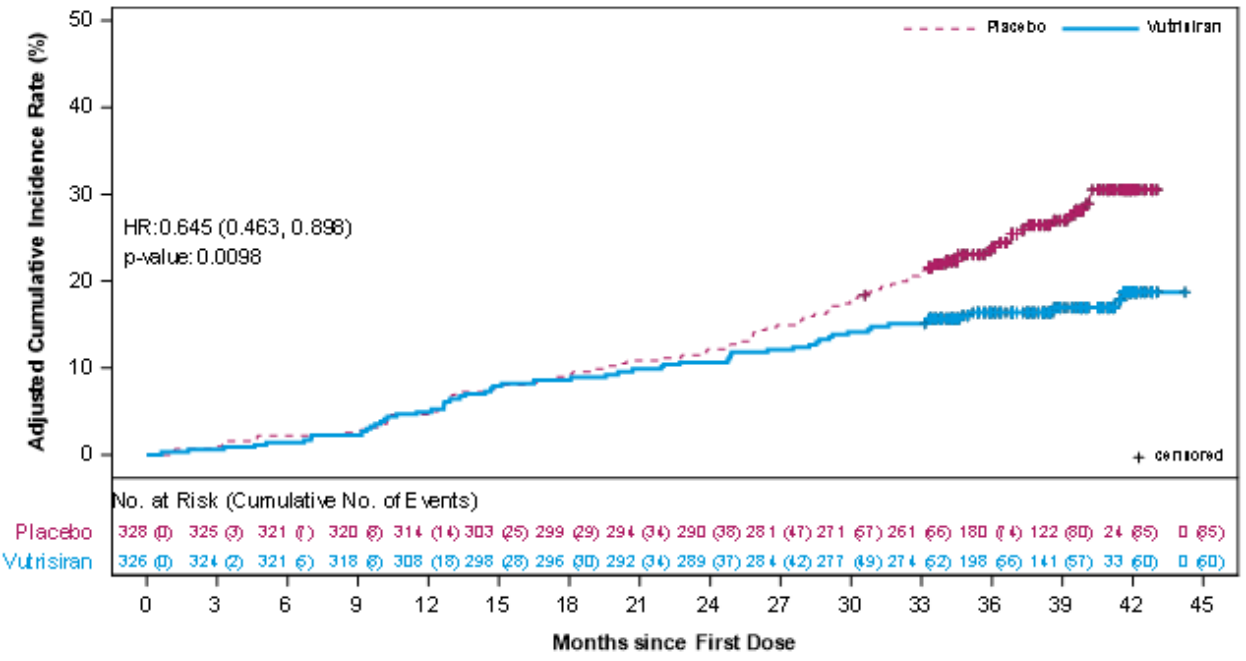
Abbreviations: ATTR=amyloid transthyretin; CI=confidence interval; CV=cardiovascular; DB=double blind; LVAD=left ventricular assist device; NT-proBNP=N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide; NYHA=New York Heart Association; PH=proportional hazards.

Notes: Cox PH model included treatment group, log-transformed baseline NT-proBNP, ATTR amyloidosis type, NYHA class, and age group as covariates. The p-values from LR tests were stratified by baseline NT-proBNP. For the vutrisiran monotherapy subgroup, the analysis was based on the subgroup data only. For the overall population, the model was also stratified by baseline tafamidis use.

[a] CV-related mortality included CV-related deaths, indeterminate deaths, heart transplantations, and LVAD placements. The denominator for calculating the percentage was the total number of all-cause mortality events.

Source: 2.7.3 CM Addendum 1 Table 16

図 5　42 ヵ月までの全死因死亡の調整済み累積発現率プロット（最大の解析対象集団、全体集団）



Abbreviations: ATTR=transthyretin-mediated amyloidosis; HR=hazard ratio; IPTW=inverse probability of treatment weighting; NT-proBNP=N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide; NYHA=New York Heart Association.

Notes: IPTW adjusted. The HR was derived from Cox proportional hazards model, with treatment group, log-transformed baseline NT-proBNP, ATTR amyloidosis type, NYHA class, and age group as covariates. The p-value was from log-rank test stratified by baseline NT-proBNP and baseline tafamidis use.

Note: For the unadjusted figure, refer to Study 003 CSR 1, Figure 14.2.1.4.4.

Source: 2.7.3 CM Addendum 1 Figure 10.

42 ヵ月までの CV 関連死亡に関する追加の解析では、全体集団（HR：0.683、95%CI：0.469、0.994、P=0.0501）とブトリシラン単剤投与部分集団（HR：0.695、95%CI：0.445、1.085、P=0.1323）のいずれにおいても、全死因死亡と同様の治療効果が示された（2.7.3 臨床的有効性の概要 2.3.1.2.2 項）

4.2.2　運動耐用能、生活の質及び健康状態、並びに心不全の重症度に関するその他の副次評価項目

副次評価項目である 6-MWT、KCCQ-OS 及び NYHA 心機能分類について、全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団のいずれにおいても、ブトリシランはプラセボと比較して統計学的に有意な改善を示した(表 8)。

表 8 HELIOS-B 試験のその他の副次評価項目の要約

Endpoint	Overall Population		Vutrisiran Monotherapy Subgroup	
	Placebo (N=328)	**Vutrisiran (N=326)**	**Placebo (N=199)**	**Vutrisiran (N=196)**
6-MWT[a]				
Baseline, mean (SD)	377.14 (96.29)	371.97 (103.71)	372.84 (98.08)	362.70 (102.74)
Change from baseline to Month 30, LS mean (SEM)	-71.88 (4.79)	-45.42 (4.62)	-91.78 (6.39)	-59.69 (6.60)
LS mean difference (SEM) (vutrisiran – placebo)	26.46 (6.66)		32.09 (9.19)	
95% CI	13.38, 39.55		14.03, 50.15	
P-value	7.976E-05		0.0005	
KCCQ-OS[a]				
Baseline, mean (SD)	72.26 (19.92)	72.96 (19.44)	69.93 (20.80)	70.29 (20.21)
Change from baseline to Month 30, LS mean (SEM)	-15.49 (1.26)	-9.68 (1.19)	-19.47 (1.73)	-10.78 (1.66)
LS mean difference (SEM) (vutrisiran – placebo)	5.80 (1.73)		8.69 (2.40)	
95% CI	2.40, 9.20		3.98, 13.40	
P-value	0.0008		0.0003	
NYHA class[b]				
Proportion of stable or improved from baseline at Month 30	60.5	67.8	56.4	66.3
Difference (vutrisiran – placebo)	7.4		9.9	
Adjusted difference (vutrisiran – placebo)	8.7		12.5	
95% CI	1.3, 16.1		2.7, 22.2	
P-value	0.0217		0.0121	

Abbreviations: 6-MWT=6-minute walk test; ATTR=transthyretin-mediated (amyloidosis); CI=confidence interval; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; DB=double-blind; KCCQ-OS=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary; LS=least squares; LVAD=left ventricular assistance device; MCMC=Markov Chain Monte Carlo; MMRM=mixed model repeated measures; NT-proBNP=N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide; NYHA=New York Heart Association; SD=standard deviation; SEM=standard error of the mean.

[a] Missing change values due to amyloidosis disease progression (for 6-MWT only) and death were imputed using 20 random samples with replacement from the worst 10% of observed change from baseline of all patients at the same visit from the same treatment group and baseline tafamidis use group, capped by 0-baseline distance (for 6-MWT)/baseline domain score (for KCCQ-OS). For overall population, results are from MMRM analysis with baseline 6-MWT/KCCQ-OS as a covariate and fixed-effect terms including treatment group, visit, treatment-by-visit interaction, baseline tafamidis use, treatment-by-baseline tafamidis use interaction, type of ATTR amyloidosis, and age group. For vutrisiran monotherapy subgroup, analysis was based on subgroup data only and the same model was used except for removing baseline tafamidis use-related terms.

[b] Adjusted difference, 95% CI, and P-value were derived from multiple imputation procedure by combining estimates per Rubin's rules based on 100 datasets where missing NYHA Class values due to death, heart transplantation, and LVAD placement were imputed as Class IV and the other missing NYHA Class values were imputed using an MCMC procedure including selected baseline variables and postbaseline NYHA Class assessments. For each imputed dataset, common risk difference and standard error were based on CMH method stratified by baseline NT-proBNP. For overall population, the model was also stratified by baseline tafamidis use.

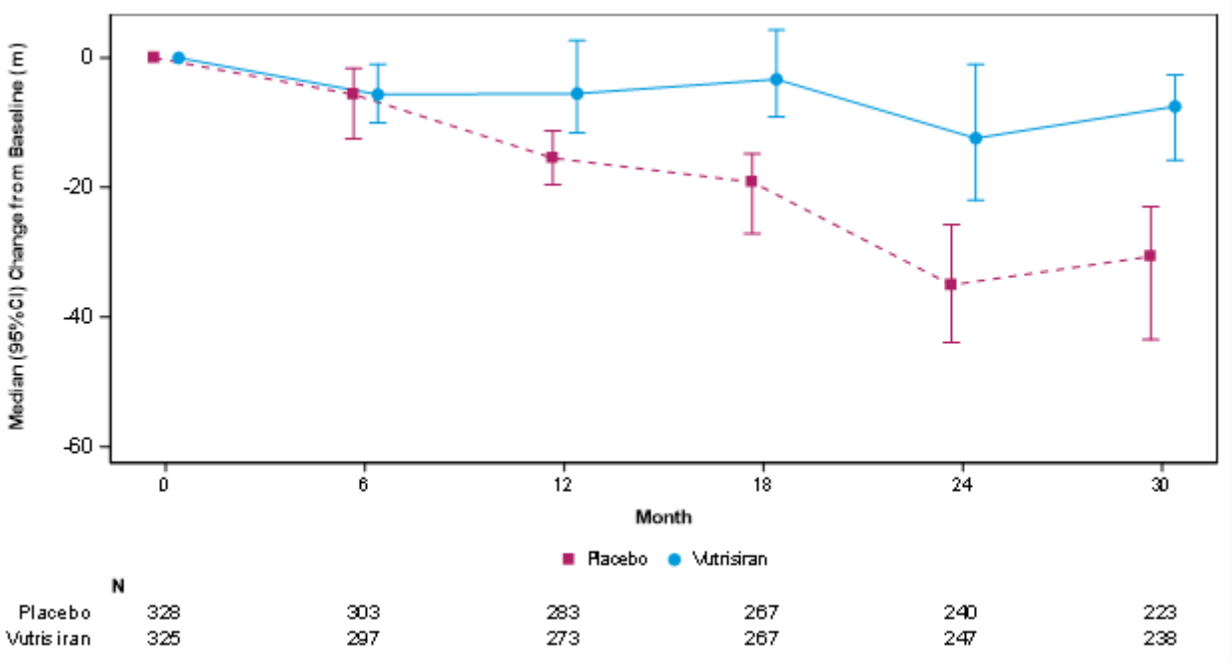
Source: 2.7.3 CM Addendum 1, Table 18, Table 19, and Table 20.

4.2.2.1 6-MWT

全体集団（LS 平均値の差：26.46 m、P=7.976E-05）及びブトリシラン単剤投与部分集団（LS 平均値の差：32.09 m、P=0.0005、表 8）のいずれにおいても、Month 30 で 6-MWT により評価した運動耐用能の統計学的に有意な改善がプラセボ群と比較してブトリシラン群で認められた。

生存被験者で観察された経過を反映した 6-MWT のベースラインからの変化量の中央値のプロットにより、全体集団において、運動耐用能がプラセボ群では経時的に低下する一方で、ブトリシラン群では Month 30 まで相対的に安定していることが示された（図 6）。ブトリシラン単剤投与部分集団でも同様の結果が認められた（2.7.3 臨床的有効性の概要、図 15）。

図 6 来院ごとの 6-MWT のベースラインからの変化量の中央値（95%CI）（全体集団：DB 期）



Abbreviations: 6-MWT=6-minute walk test; CI=confidence interval; DB=double-blind.

Median (95% CI) change from baseline values were based on the observed 6-MWT data.

Source: 2.7.3 CM Addendum 1 Figure 14.

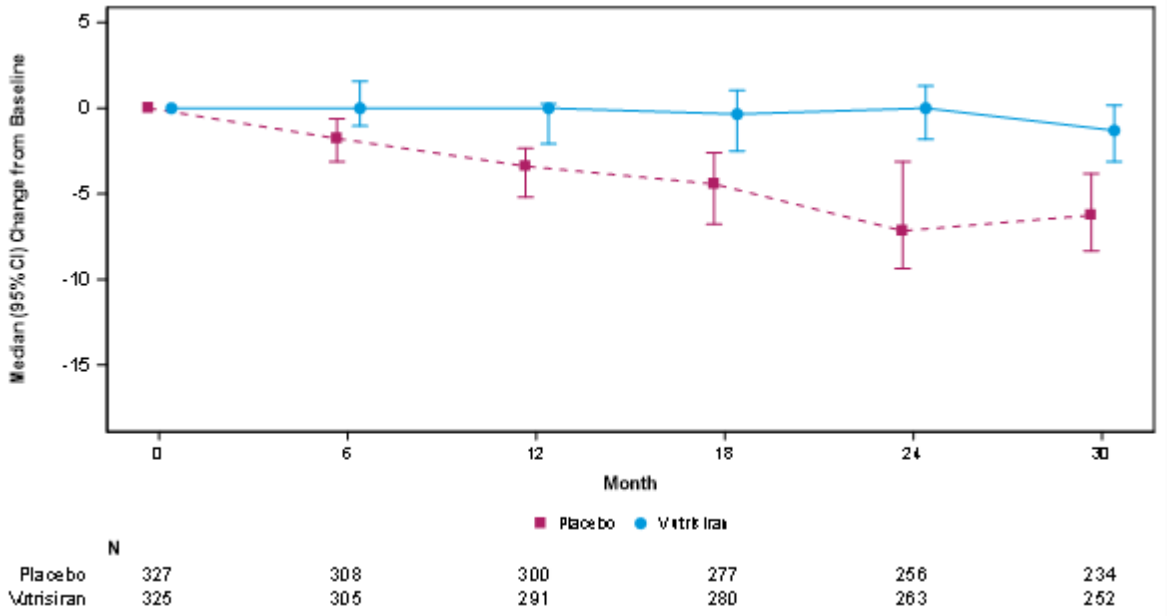
4.2.2.2 KCCQ-OS

全体集団（LS 平均値の差：5.80 ポイント、P=0.0008）及びブトリシラン単剤投与部分集団（LS 平均値の差：8.69 ポイント、P=0.0003、表 8）のいずれにおいても、Month 30 で KCCQ-OS により評価した患者報告による健康状態及び QoL の統計学的に有意な改善が、プラセボ群と比較してブトリシラン群で認められた。

生存被験者で観察された経過を反映した KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量の中央値のプロットにより、全体集団（図 7）において、患者報告による健康状態及び QoL がプラセボ群では経時的に低下する一方で、ブトリシラン群では Month 30 まで相対的に安定していることが示された。ブトリシラン単剤投与部分集団でも同様の結果が認められた（2.7.3 臨床的有効性の概要、図 17）。

KCCQ-OS のすべてのドメインにおける結果は主要解析と一致しており、全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団のいずれにおいても、各ドメインにおいてプラセボと比較してブトリシランを支持する治療効果が示された（2.7.3 臨床的有効性の概要 2.3.2.2.2 項）。

図 7 来院ごとの KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量の中央値（95%CI）（全体集団：DB 期）



Abbreviations: CI=confidence interval; DB=double-blind; KCCQ-OS=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary.

Median (95% CI) change from baseline values were based on observed KCCQ data.

Source: 2.7.3 CM Addendum 1 Figure 16

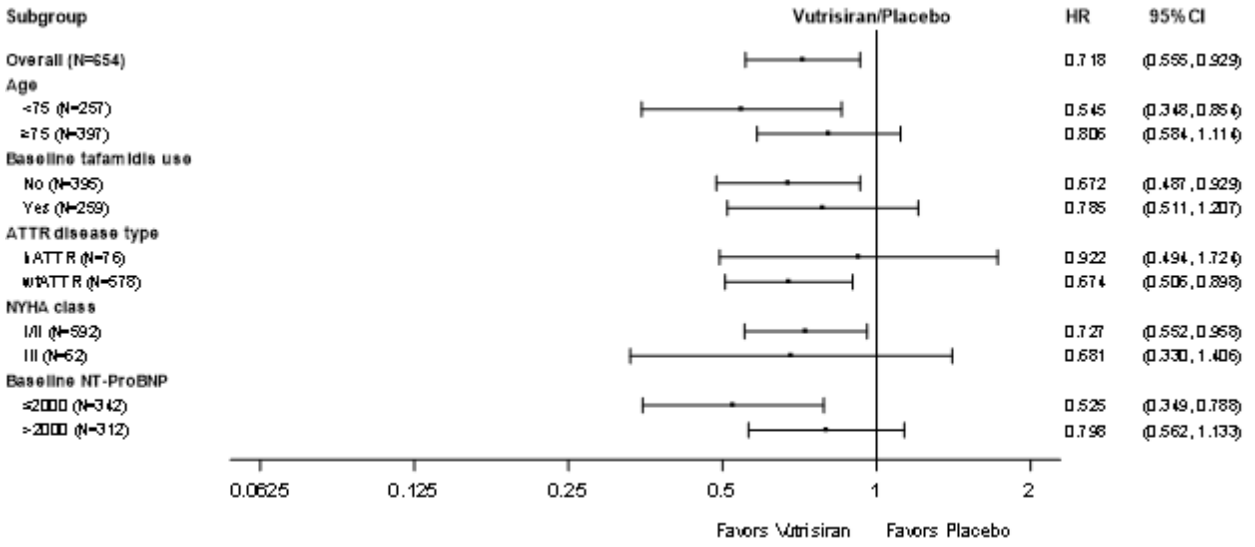
4.2.2.3 NYHA 心機能分類

全体集団（調整後の差、8.7%、P=0.0217）及びブトリシラン単剤投与部分集団（調整後の差、12.5%、P=0.0121、表 8）において、ブトリシラン群では、プラセボ群と比較して、Month 30 の NYHA 心機能分類の安定（変化なし）又は改善を示した被験者の割合が統計学的かつ臨床的に有意に増加した。

4.2.3 サブグループでの有効性の結果

全体集団において、全死因死亡及び再発性 CV 関連イベント（CV 関連入院及び HF による緊急受診）の複合評価項目に対するブトリシランの治療効果は、年齢、ベースライン時のタファミジスの使用（全体集団のみ）、ATTR アミロイドーシスの病型、NYHA 心機能分類及び NT-proBNP を含むすべての事前に規定したサブグループで一貫していた（図 8）。ブトリシラン単剤投与部分集団でも同様の結果が認められた（2.7.3 臨床的有効性の概要、図 9）。性別、人種／民族、地域及びベースライン時の疾患重症度の指標（6-MWT、KCCQ、eGFR）を含む追加のサブグループ間で、ブトリシランの治療効果に実質的な差は認められなかった（HELIOS-B 試験 CSR1、11.2.1.1.3 項）。

図 8 DB 期間中の全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントの複合評価項目のサブグループ解析のフォレストプロット（最大の解析対象集団、全体集団）



Abbreviations: ATTR=transthyretin-mediated (amyloidosis); CI=confidence interval; CV=cardiovascular; DB=double-blind; hATTR=hereditary transthyretin mediated amyloidosis; HR=hazard ratio; NYHA=New York Heart Association; wtATTR=wild-type transthyretin-mediated amyloidosis.

Source: 2.7.3 CM Addendum 1, Figure 8

すべての副次評価項目に対するブトリシラン投与の有益な効果は、全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団におけるすべての事前に規定したサブグループでも認められた（HELIOS-B 試験 CSR1、11.2.1 項）。

本試験はタファミジス基礎療法部分集団における統計学的有意差を示す検出力を有していなかったが、すべての有効性の主要評価項目及び副次評価項目において、ブトリシラン群はプラセボ群と比較して一貫した改善傾向を示した（表 9）。

総合すると、これらのデータは、ブトリシランが心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者集団全体に有益である可能性を示唆している。

表 9 タファミジス基礎療法部分集団における有効性の主要及び副次評価項目の要約

Endpoint	Background Tafamidis Subgroup (N=259)	
	Treatment Effect Estimation	**Treatment Effect (95% CI)**
Outcome endpoints		
Primary endpoint: Composite outcome of all-cause mortality and recurrent CV events during the DB Period	Hazard ratio	0.785 (0.511, 1.207)
Component analysis: All-cause mortality during the DB Period	Hazard ratio	0.626 (0.326,1.202)

Component analysis: Recurrent CV events during the DB Period	Relative rate ratio	0.826 (0.614, 1.111)
Secondary endpoint: All-cause mortality through 42 months	Hazard ratio	0.588 (0.320, 1.081)
Other secondary endpoints		
6-MWT change from baseline at Month 30	LS mean difference	18.44 (0.42, 36.47)
KCCQ-OS change from baseline at Month 30	LS mean difference	1.75 (-2.85, 6.35)
Proportion with stable or improved NYHA Class at Month 30	Adjusted % difference	3.0 (-8.4, 14.4)

Abbreviations: 6-MWT=6-minute walk test; CI=confidence interval; DB=double-blind; KCCQ OS=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary; LS=least squares; NYHA=New York Heart Association.

Source: 2.7.3 CM Addendum 1, Table 24.

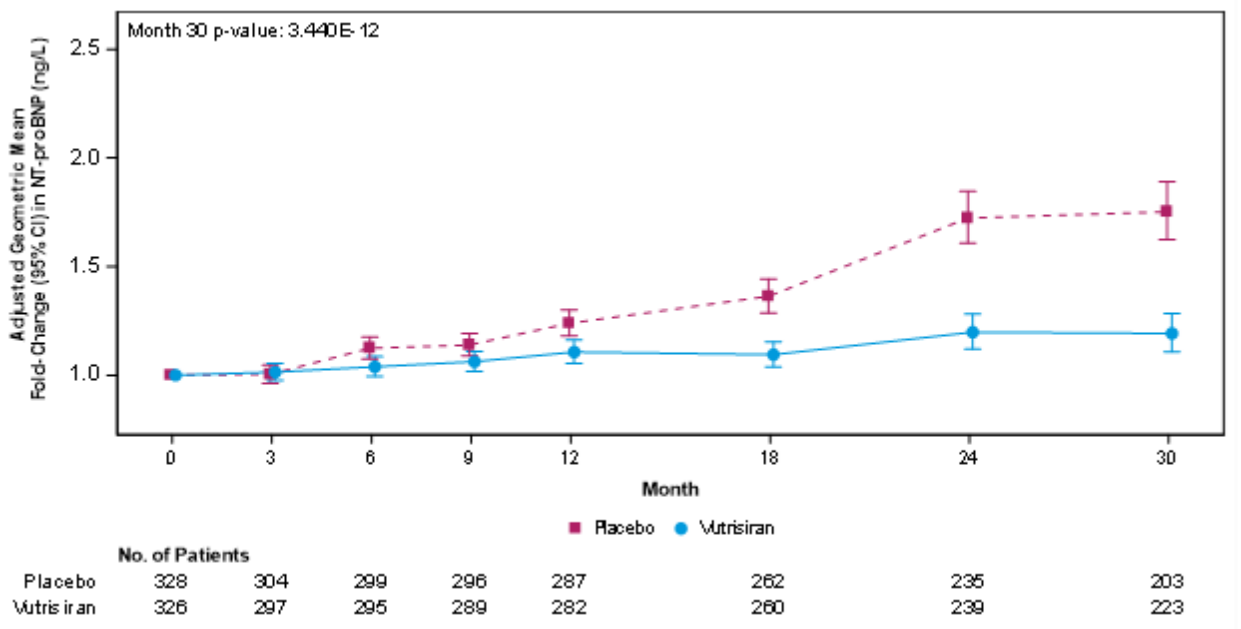
4.2.4 心臓に関する探索的評価項目

4.2.4.1 心臓バイオマーカー

Month 30 において、全体集団では、ブトリシランはプラセボと比較して NT-proBNP の増加倍率を相対的に 32%低下させ（調整後の変化倍率の幾何平均値の比：0.68、P=3.440E-12）、トロポニン I の増加倍率を相対的に 32%低下させた（調整後の変化倍率の幾何平均値の比：0.68、P=1.566E-14、2.7.3 臨床的有効性の概要 2.3.3.1 項）。ブトリシラン単剤投与部分集団ではより大きな治療効果が観察された。

全体集団において、ブトリシラン群では Month 30 まで NT-proBNP 値が相対的に安定化したが、プラセボ群では NT-proBNP 値が経時的に上昇した（図 9）。ブトリシラン単剤投与部分集団ではより大きな治療効果が観察された（図 10）。トロポニン I についても同様の結果が認められた。全体集団については HELIOS-B 試験 CSR1、Figure 39、ブトリシラン単剤投与部分集団については Figure 40 を参照のこと。

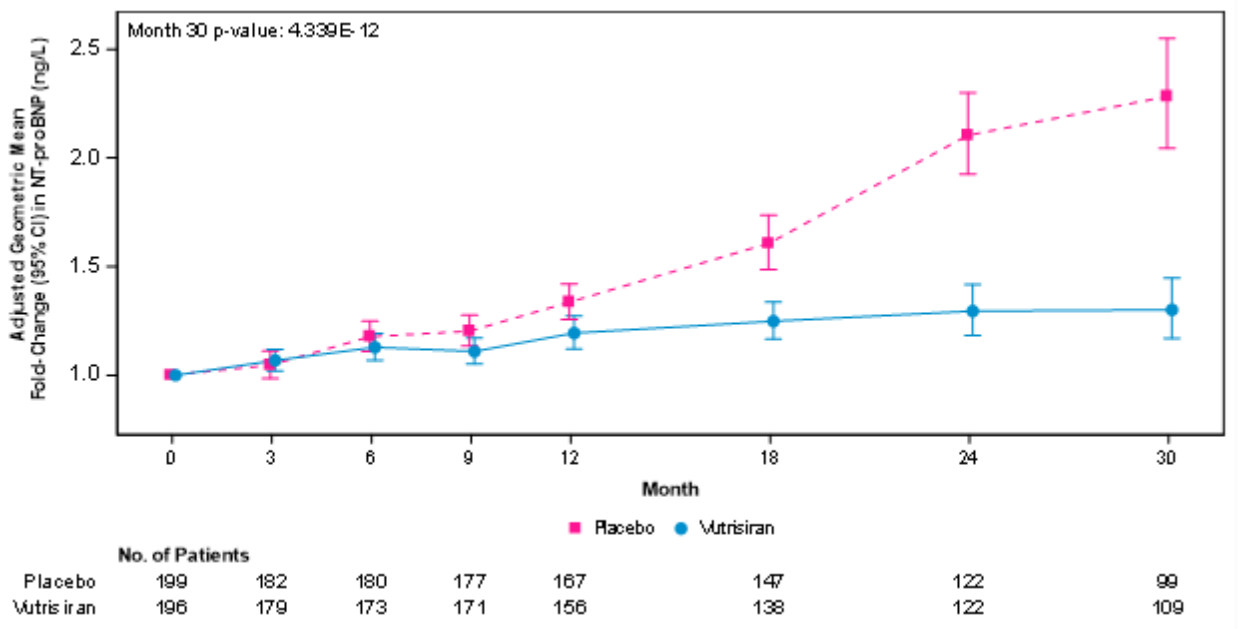
図 9 NT-proBNP（ng/L）の調整済み幾何平均変化倍率－MMRM
（全体集団：DB 期）



Abbreviations: DB=double-blind; CI=confidence interval; MMRM=mixed-effects model repeated measures; NT proBNP=N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide.

Source: Study 003 CSR 1, Figure 37

図 10 NT-proBNP（ng/L）の調整済み幾何平均変化倍率－MMRM
（ブトリシラン単剤投与部分集団：DB 期）



Abbreviations: DB=double-blind; CI=confidence interval; MMRM=mixed-effects model repeated measures; NT proBNP=N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide.

Source: Study 003 CSR 1, Figure 38.

4.2.4.2 心臓画像検査

全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団のいずれにおいても、プラセボと比較してブトリシラン投与により、Month 30 の事前に規定した心エコーパラメータ（平均左室壁厚及び平均ピーク時長軸方向左室グローバルストレイン）並びに追加パラメータ（左室重量及び左室駆出率）のベースラインからの変化量により評価した心臓の構造及び機能が改善した（2.7.3 臨床的有効性の概要、2.3.3.2 項）。

4.2.5 薬力学的評価項目

HELIOS-B 試験の主な PD 評価項目は、Month 30 の血清中 TTR 濃度のベースラインからの変化量とした。3.2.1 項に示す結果から、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者では、プラセボと比較してブトリシラン投与により血清中 TTR 濃度が急速かつ持続的に低下することが示された（図 2）。

詳細については、2.7.2 臨床薬理の概要 2.1.4.1 項及び 2.7.3 臨床的有効性の概要 2.9 項を参照のこと。

4.3 効果の持続性

心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者の治療におけるブトリシランの治療仮説は、ブトリシランが循環血中の変異型及び野生型アミロイド形成 TTR タンパク質の産生を抑制することにより、TTR アミロイド沈着の蓄積が抑制され、TTR アミロイド沈着の安定化又は除去が促進され[Haagsma

2007; Tsuchiya 2008]、ひいては心筋症の症状及び全体的な健康状態が改善されるというものである。このように、頑健かつ長期にわたる血清中 TTR 濃度低下によって、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシスの臨床症状に対して持続的なベネフィットが得られると期待される。

ブトリシランの長期投与により血清 TTR 濃度の持続的な低下が認められ、タキフィラキシーは認められなかった。さらに、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者におけるブトリシランの長期有効性は、全死因死亡、CV 関連イベント及び臨床的に重要な補完的評価において、最長 42 ヵ月のデータで統計学的に有意なベネフィットが認められたことにより確立された。

5. 安全性の概括評価

心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者に対するブトリシランの安全性プロファイルは、第 III 相 HELIOS-B 試験の結果（20■ 年 ■ 月 ■ 日のデータカットオフ）に基づいている。本試験の結果は、プラセボ対照データ及び全ブトリシラン投与データの両方に基づいて解析した。全ブトリシラン投与集団には、HELIOS-B 試験でブトリシランを 1 回以上投与されたすべての被験者が含まれる（DB 期にブトリシランを投与された患者［ブトリシラン／ブトリシラン群］及び DB 期でプラセボを投与され、OLE 期でブトリシランに切り替えた被験者［プラセボ／ブトリシラン群］）。全体集団における安全性の結果は、プラセボ対照 DB 期を対象に示す。全ブトリシラン投与集団の結果は、プラセボ対照 DB 期に認められた結果と一致しており、詳細は HELIOS-B 試験 CSR1、12.5 項に記載する。全体として、HELIOS-B 試験におけるブトリシランの安全性プロファイルは、確立されたブトリシランの既知の安全性プロファイルと一致していた。

HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験の安全性データから構成される安全性併合解析を実施した。臨床試験全体で、心筋症を伴う wtATTR 又は hATTR アミロイドーシス患者 547 例（HELIOS-B 試験）及びポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者 160 例（HELIOS-A 試験）を含む、合計 707 例の被験者がブトリシランの投与を受けた。被験者へのブトリシラン投与期間は最長 57.8 ヵ月間であり、ブトリシランの累積曝露期間は 1518.9 人年であった。安全性併合解析では、ブトリシランの安全性プロファイルは確立された安全性プロファイルと一致しており、長期投与による新たなリスクや安全性の懸念は特定されなかった。安全性併合解析の結果、心臓、肝臓及び腎臓に対する安全性の懸念は特定されなかった。安全性併合解析集団の結果については、2.7.4 臨床的安全性の概要を参照のこと。

5.1 安全性の評価

ブトリシランの臨床試験では、有害事象、臨床検査（血液学的検査、肝機能検査［LFT］、血液生化学的検査、凝固検査、尿検査）、心電図（ECG）、バイタルサイン、身体的所見、併用薬及び免疫原性に基づき安全性を評価した。

また、主要第 III 相試験の実施には独立したデータモニタリング委員会が関与し、事前に承認された規約に従って安全性を監視した。HELIOS-B 試験の規約については、HELIOS-B 試験 CSR1、Appendix 16.1.4.2 を参照のこと。

5.2 曝露状況

DB 期間中、326 例の被験者にブトリシランを投与し、328 例の被験者にプラセボを投与した。主要解析の時点で、すべての被験者が DB 期を完了していた（2.7.4 臨床的安全性の概要 1.3.1.1 項）。

ブトリシラン群の投与期間中央値は 35.78 ヵ月（範囲：0.6～38.7 ヵ月）、累積曝露期間は 833.9 人年であった。77 例（23.6%）のブトリシラン曝露期間は 36 ヵ月以上であった。プラセボ群の投与期間中央値は 33.77 ヵ月（範囲：1.1～37.3 ヵ月）、累積曝露期間は 822.4 人年であった。

12 回以上投与を受けた被験者の割合は、ブトリシラン群で 75.8%、プラセボ群で 69.5%であった。全体として、DB 期間中にブトリシランは計 3601 回、プラセボは計 3573 回投与された。

5.3 対象集団

HELIOS-B 試験に参加した被験者の人口統計学的特性については 4.1.2 項、ベースラインの疾患特性については 4.1.3 項を参照のこと。HELIOS-B 試験の被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の詳細については、2.7.4 臨床的安全性の概要 1.4.1 項及び 1.4.2 項を参照のこと。

5.4 有害事象

HELIOS-B 試験の有意事象はすべて、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 23.0 を用いてコード化した。

5.4.1 すべての有害事象

DB 期間中に、ブトリシラン群の 322 例（98.8%）及びプラセボ群の 323 例（98.5%）の被験者に有害事象が認められた。多くの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。ブトリシラン群の 158 例（48.5%）及びプラセボ群の 194 例（59.1%）に重度の有害事象が認められた。ブトリシラン群の 41 例（12.6%）及びプラセボ群の 46 例（14.0%）に治験薬との因果関係のある有害事象が認められた。

いずれかの投与群の 10%以上の被験者で発現し、投与群間で 3%以上の差が認められた有害事象を表 10 に示す。プラセボ群と比較してブトリシラン群で発現頻度が 3%以上高かった有害事象はなかった。

表 10 DB 期間中にいずれかの投与群の 10%以上に発現し、3%以上の差が認められた基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）

	Placebo (N=328; PY=822.4)		Vutrisiran (N=326; PY=833.9)		Difference (Vutrisiran - Placebo)
Preferred Term	**n (%)**	**Events/ER**	**n (%)**	**Events/ER**	**%**
Cardiac failure	128 (39.0)	255/31.0	101 (31.0)	173/20.7	-8.0
COVID-19	99 (30.2)	109/13.3	87 (26.7)	93/11.2	-3.5
Fall	69 (21.0)	111/13.5	42 (12.9)	64/7.7	-8.1
Constipation	43 (13.1)	55/6.7	33 (10.1)	35/4.2	-3.0
Dizziness	43 (13.1)	52/6.3	32 (9.8)	36/4.3	-3.3

表 10 DB 期間中にいずれかの投与群の 10%以上に発現し、3%以上の差が認められた基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）

	Placebo (N=328; PY=822.4)		Vutrisiran (N=326; PY=833.9)		Difference (Vutrisiran - Placebo)
Preferred Term	**n (%)**	**Events/ER**	**n (%)**	**Events/ER**	**%**
Fatigue	45 (13.7)	58/7.1	28 (8.6)	33/4.0	-5.1

Abbreviations: DB=double blind; ER=exposure adjusted event rate per 100 patient years, calculated as #events/PY*100; PY=patient years.

Source: Study 003 CSR 1, Table 14.3.1.9.

5.4.2 治験薬の投与中止に至った有害事象

DB 期間中、治験薬の投与中止に至った有害事象が報告された被験者は、ブトリシラン群では 10 例（3.1%）、プラセボ群では 13 例（4.0%）であった（2.7.4 臨床的安全性の概要 2.8.1.2.1 項）。治験薬の投与中止に至った 1 件の有害事象（プラセボ群のうっ血性心不全）が治験薬との因果関係ありと判断された。

HELIOS-B 試験で投与中止に至った有害事象の詳細については 2.7.4 臨床的安全性の概要 2.8.1.2.1 項に示した。治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の詳細な叙述については、HELIOS-B 試験 CSR1 の 14.3.3 項を参照のこと。

5.4.3 死亡

DB 期間中に 112 例（17.1%）に死亡に至った有害事象が発現し、内訳はブトリシラン群で 49 例（15.0%）、プラセボ群で 63 例（19.2%）であった。また、DB 期間中の治験中止後に 18 例（2.8%）が死亡し、内訳はブトリシラン群 6 例（1.8%）、プラセボ群 12 例（3.7%）であった。有害事象が収集されなかったため、治験中止後に死亡した被験者の情報は限られている。

外部の独立判定委員会が各死亡を評価し、CV 又は CV 以外の死因のいずれかに分類した（1.5.2.2.1 項）。死亡の多くは CV に関連するものと判定された（HELIOS-B 試験 CSR1、Listing 16.2.6.1.1）。

OLE 期間中に 10 例に死亡に至った有害事象が発現した（プラセボ／ブトリシラン群：7 例、ブトリシラン／ブトリシラン群：3 例）。また、1 例（プラセボ／ブトリシラン群）が OLE 期間中の治験中止後に死亡した。

全体として、いずれの死亡も治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。死因はおおむね基礎疾患又は疾患の自然経過に関連する因子であった。詳細な叙述については HELIOS-B 試験 CSR1、14.3.3 項を参照のこと。

HELIOS-B 試験の死亡の詳細については 2.7.4 臨床的安全性の概要 2.6.1 項を参照のこと。

5.4.4 その他の重篤な有害事象

DB 期間中の重篤な有害事象の発現頻度は、ブトリシラン群（61.7%）でプラセボ群（67.1%）よりも低かった。

いずれかの投与群で認められた主な重篤な有害事象（5%以上）は、心不全（ブトリシラン群 11.7%、プラセボ群 17.4%）、心房細動（ブトリシラン群 8.0%、プラセボ群 6.1%）及び急性心不全（ブトリシラン群 4.0%、プラセボ群 5.5%）であった。

治験薬との因果関係のある重篤な有害事象が認められた被験者は、ブトリシラン群の 2 例（0.6%）（基本語［PT］：血尿及び咳嗽が各 1 例）及びプラセボ群の 1 例（0.3%）（PT：失神）のみであった。

HELIOS-B 試験の重篤な有害事象の詳細については 2.7.4 臨床的安全性の概要 2.7.1 項を参照のこと。特に注目すべき重篤な有害事象の詳細の考察については、5.4.5 項を参照のこと。

5.4.5 注目すべき有害事象

5.4.5.1 注射部位反応

DB 期間中、治験薬との因果関係のある注射部位反応（ISR）は、ブトリシラン群では 2.1%、プラセボ群では 2.4%に報告された。すべての ISR が非重篤かつ一過性であり、重症度は軽度と判断された。治験薬の投与中止に至った ISR は認められなかった。

HELIOS-B 試験期間中の ISR の詳細については、2.7.4 臨床的安全性の概要 2.9.1.1 項を参照のこと。

5.4.5.2 肝障害

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

DB 期間中、SMQ に該当する肝関連有害事象の発現頻度は、ブトリシラン群で 17.2%、プラセボ群で 18.9%であった。肝関連有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり、治験薬と因果関係なしと判断された。ブトリシラン群の 2 例及びプラセボ群の 5 例に肝関連の重篤な有害事象が認められた。肝関連の重篤な有害事象はいずれも治験薬と因果関係なしと判断された。

多くの被験者で、ALT 及び AST が正常範囲内であった。生化学的 Hy's law 基準（ALT 又は AST が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超）に該当した被験者は、ブトリシラン群で 3 例（0.9%）、プラセボ群で 0 例であった。これらの上昇はいずれも治験薬と因果関係なしと判断され、すべての上昇は合併症によるものであった。Hy's law の基準に該当することが確認された被験者はいなかった。

要約すると、肝臓関連の有害事象の発現頻度は低く、投与群間で不均衡は認められなかった。ブトリシランによる LFT の有意な変化は認められていない。これらの結果から、肝臓に対する安全性上の懸念はないと考えられた。

HELIOS-B 試験における肝臓関連の有害事象及び臨床検査値の詳細については、2.7.4 臨床的安全性の概要 2.9.2.1 項及び 3.2 項に示す。

5.4.5.3 心臓障害

HELIOS-B 試験の被験者はいずれも心筋症を有するため、心臓障害の発現頻度を評価した。

DB 期間中、器官別大分類（SOC）「心臓障害」に該当する有害事象の発現頻度は、ブトリシラン群（69.6%）でプラセボ群（73.8%）よりも低かった。SOC「心臓障害」に該当する重篤な有害事象の発現頻度は、両群間で同程度であった（ブトリシラン群 35.6%、プラセボ群 37.8%）。これらの重篤な有害事象はいずれも、治験薬と因果関係なしと判断された。

SMQ「心不全」内の有害事象の発現頻度は、狭義の用語を用いた場合（ブトリシラン群 39.0%、プラセボ群 51.5%）、広義及び狭義の用語を両方用いた場合（ブトリシラン群 49.4%、プラセボ群 59.8%）のいずれも、ブトリシラン群でプラセボ群よりも低かった。SMQ「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」内の有害事象の発現頻度は、ブトリシラン群（16.9%）とプラセボ群（17.7%）で同程度であった。トルサード　ド　ポアントは報告されなかった。

要約すると、HELIOS-B 試験における心臓障害の種類及び性質は、この患者集団で予想されるものと一致しており、ブトリシランに関連すると考えられる心臓に対する安全性の懸念はなかった。

HELIOS-B 試験の心関連有害事象の詳細については 2.7.4 臨床的安全性の概要 2.9.3.1 項を参照のこと。

表 11　　DB 期間中の心関連有害事象（安全性解析対象集団）

	Placebo (N=328; PY=822.4)		**Vutrisiran (N=326; PY=833.9)**	
Category	**n (%)**	**Events/ER**	**n (%)**	**Events/ER**
AEs in the Cardiac disorders SOC	242 (73.8)	687/83.5	227 (69.6)	535/64.2
SAEs in the Cardiac disorders SOC	124 (37.8)	259/31.5	116 (35.6)	196/23.5
Cardiac Failure SMQ (narrow) AEs	169 (51.5)	353/42.9	127 (39.0)	232/27.8
Cardiac Failure SMQ (broad and narrow) AEs	196 (59.8)	424/51.6	161 (49.4)	299/35.9
Cardiac arrhythmia HLGT AEs	152 (46.3)	271/33.0	140 (42.9)	253/30.3
Cardiac conduction disorders	34 (10.4)	37/4.5	18 (5.5)	24/2.9
Rate and rhythm disorders NEC	34 (10.4)	41/5.0	25 (7.7)	27/3.2
Supraventricular arrhythmias	98 (29.9)	156/19.0	96 (29.4)	162/19.4
Ventricular arrhythmias and cardiac arrest	30 (9.1)	37/4.5	31 (9.5)	40/4.8
Torsade de Pointes/QT Prolongation SMQ AEs	58 (17.7)	82/10.0	55 (16.9)	69/8.3

Abbreviations: AE=adverse event; DB=double-blind; ER=exposure-adjusted event rate per 100 patient-years, calculated as number of events/PY*100; HLGT=High Level Group Term; HLT=High Level Term; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; NEC=not elsewhere classified; PT=Preferred Term; PY=patient-years; SAE=serious adverse event; SMQ=Standardized MedDRA Queries; SOC=System Organ Class.

Notes: If a patient had more than 1 event in a given SOC, HLGT, HLT, or SMQ, that patient is counted once for the SOC, HLGT, HLT, or SMQ. If a patient had more than 1 event with a given PT, that patient is counted only once for that PT. For the total number of events, a patient can be counted more than once if the patient has multiple events. Adverse events were coded using MedDRA version 23.0.

5.4.5.4 腎障害

DB 期間中、SMQ「急性腎不全」に該当する有害事象は、ブトリシラン群の 16.9%及びプラセボ群の 17.4%で報告された。いずれかの群の 2%以上の被験者に認められた腎関連有害事象は、急性腎障害（ブトリシラン群 9.8%、プラセボ群 8.2%）及び腎機能障害（ブトリシラン群 2.1%、プラセボ群 5.5%）であった。

腎関連の重篤な有害事象の発現頻度は、ブトリシラン群とプラセボ群で同程度であった。腎関連の重篤な有害事象はいずれも治験薬と因果関係なしと判断された。

要約すると、SMQ「急性腎不全」に該当する腎関連有害事象の解析に基づき、腎関連有害事象の種類は心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者で予想されるものと一致しており、ブトリシランに関連すると考えられる腎臓に対する安全性の懸念はなかった。

HELIOS-B 試験期間中の腎関連有害事象の詳細については、2.7.4 臨床的安全性の概要 2.9.4 項を参照のこと。

5.4.5.5 眼障害

DB 期間中、SOC「眼障害」に該当する有害事象が、ブトリシラン群の 14.4%及びプラセボ群の 20.1%に発現した。夜盲、ビタミン A 減少又はビタミン A 欠乏の有害事象は認められなかった。

報告された眼の有害事象の種類はビタミン A 欠乏症を示唆するものではなく、既往歴は ATTR アミロイドーシス患者で高頻度に報告される眼症状及び眼障害と一致しており、この年齢の一般集団で報告される眼障害と類似していた。

HELIOS-B 試験期間中の眼関連有害事象の詳細については、2.7.4 臨床的安全性の概要 2.9.6 項を参照のこと。

5.4.5.6 悪性腫瘍

ラット及びマウスを用いて完了したがん原性試験に基づき、ブトリシランのヒトにおける発がんリスクは低いと考えられる。SMQ「悪性腫瘍」の下位 SMQ「悪性または詳細不明の腫瘍」に基づいて包括的な検索を実施し、悪性新生物の潜在的症例を特定した。

HELIOS-B 試験ではプラセボ群と比較してブトリシラン群で悪性腫瘍のリスク増加は認められなかった。認められた悪性腫瘍に一定のパターンは認められず、この年齢の一般集団で報告された悪性腫瘍の性質及び種類と類似していた。HELIOS-B 試験における悪性腫瘍の詳細については、2.7.4 臨床的安全性の概要 2.9.5 項を参照のこと。

5.5 臨床検査値の評価

HELIOS-B 試験の DB 期間中にブトリシラン投与を受けた被験者では、血液学的検査、LFT、血液生化学的検査、腎機能パラメータ、凝固パラメータなどの臨床検査値の評価に臨床的に重要な傾向は認められず、結果はブトリシランで確立されている安全性プロファイルと一致していた。

ブトリシラン投与に関連している又は重要と考えられる臨床検査所見の特定のパターンは認められなかった。

臨床検査結果の考察の詳細については、2.7.4 臨床的安全性の概要 3 項を参照のこと。

5.6 心電図

DB 期間中、ECG パラメータの平均値（Fridericia 式で補正した QT［QTcF］間隔を含む）及びその他全ての ECG パラメータは、安定しており、治験薬と関連のある臨床的に重要な変化は認められなかった。QTcF 間隔の変化量は両群間で同程度であり、この ATTR アミロイドーシス患者集団で予想されるものであった。この患者集団は多くが心疾患を有していると考えられ、既往歴に心伝導障害を有していることが多い（2.7.4 臨床的安全性の概要 4.3 項）。

5.7 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.7.1 サブグループにおける安全性

内因性及び外因性要因の解析は、HELIOS-B 試験の DB 期と安全性併合解析対象集団の両方を対象に実施した。内因性要因の検討は、年齢、性別、人種、ベースライン時の体重区分、ATTR の病型（遺伝性又は野生型）及び NYHA 心機能分類の人口統計学的特性を含めた。外因性要因の検討はベースライン時のタファミジスの使用及び地理的地域を含めた。

概して、ブトリシラン投与に伴う、これらの内因性及び外因性要因に関連するリスクに一貫したパターンは認められなかった。内因性及び外因性要因に基づく解析の詳細な要約については、それぞれ 2.7.4 臨床的安全性の概要 5.1 項及び 5.2 項に示す。

5.7.2 妊娠、生殖及び授乳

妊婦又は授乳婦を対象としたブトリシランの正式な試験は実施していない。妊婦又は授乳婦はすべての臨床試験の対象から除外されており、妊娠可能な女性は、試験期間を通して許容される避妊法を使用することが求められた。データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点までに、ブトリシランの臨床開発プログラムで妊娠の報告はなかった（2.7.4 臨床的安全性の概要 4.6 項）。

妊娠中の使用については、情報が不足しており、通常の活動及び追加の医薬品安全性監視活動により慎重にモニタリングする予定である。ヒトの妊娠及び授乳に対するブトリシランの影響は不明である。進行中の承認後安全性試験（PASS）の一環として、ブトリシランの妊娠調査が現在進行中である。

5.7.3 過量投与

臨床開発プログラムで、過失又は故意によるブトリシランの過量投与を受けた被験者は報告されていない（2.7.4 臨床的安全性の概要 5.5 項）。

5.7.4 薬物乱用

化学的、非臨床及び臨床データから、ブトリシランが中枢神経系に影響を及ぼす根拠となる結果は認められていない。ブトリシランの化学的及び薬理学的性質は、乱用の可能性が知られている他の薬剤と類似性がなく、鎮静、多幸症及び気分変動などの向精神作用をもたらさない。したがって、乱用の可能性がある薬剤とはみなされない（2.7.4 臨床的安全性の概要 5.6 項）。

5.8 薬物有害反応

ブトリシランの薬物有害反応（ADR）とは、被験者の 5%以上に発現し、HELIOS-B 試験ではプラセボ群と比較してブトリシラン群の被験者で発現頻度が 3%超高い有害事象である。有害事象を PT 別に解析し、医学的概念別に分類した。また、時間的関連性及び生物学的妥当性も考慮した。

HELIOS-B 試験において、ブトリシラン群の被験者における有害事象の性質、発現頻度及び重症度はプラセボ群と類似しており、ADR の基準に該当する有害事象はなかった。

5.9 市販後データ

ブトリシラン（アムヴトラ®）は、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス成人患者の治療薬として複数の地域で承認されている。正確な適応症は地域によって異なる。

ブトリシランの市販後データは、臨床試験で得られた安全性プロファイルと一致しており、市販後に安全性に関する添付文書の大きな変更はなく、引き続き望ましいベネフィット・リスクプロファイルが示されている。2024 年 5 月 31 日時点で、世界で推定 [redacted] 例の患者が市販のブトリシランの投与を受けている。ブトリシランの市販後曝露に関する詳細については、2.7.4 臨床的安全性の概要 6 項を参照のこと。

5.10 医薬品安全性監視計画

概して、HELIOS-B 試験の安全性データから、ブトリシランは許容される安全性プロファイルを有し、すべての心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者での使用に適切であることが示されている。

ブトリシランの全体として望ましいベネフィット・リスクプロファイル（6 項）及び許容される安全性プロファイルに基づき、ブトリシランの安全性上の懸念を管理する上で、通常のリスク最小化活動（添付文書による情報提供など）が適切であると考えられる。

また、申請者は、継続中の心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者を対象とする HELIOS-B 試験及びポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者を対象とする HELIOS-A 試験、進行中の PASS、並びに通常の市販後の安全性監視活動で継続的にリスクをモニタリング及び特定する予定である。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

本項では、全死因死亡及び再発性 CV 関連イベント（CV 関連入院及び HF による緊急受診）に対する有益な影響が実証されていること、並びに心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者に関連する臨床的に意味のある指標に基づき、ATTR アミロイドーシスを有する成人患者の心筋症治療を目

的としたブトリシランの申請者によるベネフィット・リスク評価を要約する。評価項目の表を表 1 に示す。

6.1 治療の背景

ATTR アミロイドーシスは生命を脅かす重篤な希少疾患である。wtATTR アミロイドーシスと hATTR アミロイドーシスの両方の特徴である絶え間ない疾患進行は、循環血中 TTR がアミロイドとして沈着し続けることで引き起こされる。心臓や末梢神経への沈着は、心筋症やポリニューロパチーを引き起こし、死亡の発現割合の上昇、不可逆的な運動耐用能の喪失、健康状態や QoL の悪化をもたらす。

US、EU、日本などの地域で、wtATTR 又は hATTR アミロイドーシスの成人患者の心筋症に対して承認されている治療薬はタファミジスのみである。タファミジスでは、プラセボと比較して、全死因死亡率の低下、CV に関連した入院率の低下、運動耐用能（6-MWT）及び QoL（KCCQ-OS）の低下の抑制が認められた[Maurer 2018]。しかし、両投与群の死亡率は依然として高く（Month 30 でタファミジス群約 30%、プラセボ群 43%）、6-MWT 及び KCCQ-OS の評価では、タファミジスを投与した被験者では、依然として、試験期間中にベースラインと比較して着実にかつ大幅な疾患進行が認められた。したがって、疾患の根本原因に対処し、疾患進行を遅らせ、停止させ、又は逆転させ、その結果として死亡率及び CV 関連イベントを減少させることにより、疾患負荷を最小限に抑え、QoL を改善するための、単剤療法又は他の治療薬と併用が可能な、明確かつ異なる作用機序を有する新たな治療選択肢に対する重大なアンメットメディカルニーズが依然として存在する。

ブトリシランは RNAi を利用して肝細胞中の *TTR* mRNA を分解することにより、野生型及び変異型 TTR の血清中濃度を低下させる。治療仮説は、ブトリシランによる血清中 TTR 濃度低下により、アミロイド沈着が抑制され、疾患症状の安定や改善が認められることである。hATTR アミロイドーシス患者を対象としたパチシランのプラセボ対照試験（APOLLO 試験）では、この治療仮説が初めて検証された。プラセボ群で観察された急速な疾患進行とは対照的に、パチシラン群ではポリニューロパチーの安定化又は改善が認められた[Adams 2018]。APOLLO 試験の結果に基づき、hATTR アミロイドーシスのポリニューロパチーの治療薬としてパチシランが世界各国で承認された。

また、APOLLO 試験において、ATTR アミロイドーシスの心筋症の治療薬としてのパチシランの可能性が示された。心臓へのアミロイド沈着のエビデンスが認められた被験者を対象とする事前に規定した解析では、プラセボと比較してパチシラン投与により探索的評価指標である心臓の構造及び機能（NT-proBNP 濃度低下、左室壁厚の減少など）が改善したほか、収縮機能の指標である長軸方向左室グローバルストレインも改善した[Solomon 2019]。さらに、APOLLO 試験の全体集団を対象とした事後解析では、全原因入院及び全死因死亡の複合評価項目の減少、並びに心臓関連入院及び全死因死亡の減少が示された。このエビデンスから、パチシランが心筋症を伴う ATTR アミロイドーシスの疾患進行を妨げ得ることが示唆された。パチシランは、ブトリシランと同じ作用機序（アミロイド形成の原因となる肝臓由来の循環血中 TTR タンパク質を減少させる）により上記の治療効果を示した。ブトリシランはパチシランと同程度の TTR 濃度低下を達成することから、同様の治療効果が得られると期待され、APOLLO 試験の心臓に関する結果から、心筋症を伴う ATTR アミ

ロイドーシスを対象として適切な対照群を設定し、適切に管理される単一の試験（HELIOS-B 試験）でブトリシランを評価する根拠が得られた。

HELIOS-B 試験の開始後、2 つの追加データ（ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者におけるブトリシランの第 III 相試験［HELIOS-A 試験］及び心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者におけるパチシランの第 III 相試験［APOLLO-B 試験］）により、治療仮説がさらに検証された。HELIOS-A 試験の結果は、患者集団が類似している APOLLO 試験の結果と一致していた[Adams 2023; Garcia-Pavia 2024]。HELIOS-A 試験の結果に基づき、ブトリシランは hATTR アミロイドーシスのポリニューロパチーの治療薬として世界各国で承認された。APOLLO-B 試験では、パチシランは 18 ヵ月間にわたり運動耐用能、健康状態及び QoL を維持することが実証された[Maurer 2024; Maurer 2023]。

6.2 ベネフィット

HELIOS-B 試験は、wtATTR 又は hATTR アミロイドーシスに起因する心筋症を有する患者におけるブトリシランの有効性エビデンスを単一の試験で得るためにデザインされ、実施された。

HELIOS-B 試験は、厳格に実施された。広範な措置により試験の盲検性とデータの完全性が維持され、完全に収集された主要評価項目の生存状況及び CV 関連イベントデータは中央審査により判定された。非常に高いレベルでデータは確認され、1 例を除く全例でデータカットオフ日の生存状況が確認された（全被験者の 99.8%）。また、有効性解析は、科学的に妥当な統計手法を用いて、事前に定め、データベースロック前に最終化した SAP に従って実施した。

HELIOS-B 試験では、タファミジス及び SGLT2 阻害薬などの有効な基礎治療薬を十分に使用している現代の ATTR アミロイドーシス患者集団を対象とした。平均すると、被験者の健康状態は過去の第 III 相試験よりも良好であったが（ベースラインの NT-proBNP 及びトロポニン I 値、NYHA 心機能分類、並びに 6-MWT 距離、KCCQ-OS スコアに基づく）[Maurer 2018]、疾患の重症度は広範囲に及び、この疾患を有する世界的な患者集団を反映していた。

HELIOS-B 試験では、全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団を対象に評価した主要複合評価項目である全死因死亡及び再発性 CV 関連イベント（CV 関連入院及び HF による緊急受診）並びに副次評価項目である 6-MWT、KCCQ-OS、全死因死亡及び NYHA 心機能分類の計 10 の評価項目（主要評価項目 2 項目及び副次評価項目 8 項目）について、ブトリシランはプラセボと比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善をもたらした。ブトリシランの治療効果は、投与開始後の比較的早期に認められ、経時的に増加し続けた。基礎治療薬が十分に使用されている状況において、この結果の臨床的意義は特に顕著である。

全体集団では、プラセボ群と比較して、ブトリシラン投与により全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントのリスクが 28.2%低下し（HR：0.718、95%CI：0.555、0.929、P＝0.0118）、ブトリシラン単剤投与部分集団では 32.8%低下し（HR：0.672、95%CI：0.487、0.929、P＝0.0162）、いずれの主要評価項目も達成された。

主要評価項目（全死因死亡及び再発性 CV 関連イベント）の各コンポーネントの解析でも、全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団の両方において、プラセボ群と比較してブトリシラン群で

いずれのコンポーネントも低下が認められ、それぞれのコンポーネントが治療効果に寄与していることが示された。

初回 CV 関連イベント又は全死因死亡までの期間に関する事前に規定された補足的な解析では、ブトリシランの投与により、全体集団ではプラセボと比較して 28.4%のリスク低下が認められ（HR：0.716、95%CI：0.566、0.905、P=0.0062）、ブトリシラン単剤投与部分集団では 35.6%のリスク低下が認められた（HR：0.644、95%CI：0.479、0.867、P=0.0043）。初回 CV 関連イベント又は全死因死亡までの期間に関する解析の HR は、再発性 CV 関連イベント及び全死因死亡の解析の HR と同程度であった。このことから、ブトリシランは初回イベント及びその後の再発性イベントのリスク低減に有効であり、ベネフィットの経時的な持続が示唆される。初回 CV 関連イベント又は全死因死亡までの期間を示す Kaplan-Meier 曲線では、全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団の両方で投与約 6 ヵ月後にブトリシランを支持する曲線の分岐が示され、治療効果は経時的に増加し続けた。

副次評価項目の解析でも、42 ヵ月までの全死因死亡は、全体集団で 36%、ブトリシラン単剤投与部分集団で 35%と有意に低下し、CV 関連死亡率に対する効果も同様であった。

Month 30 において、ブトリシランはプラセボと比較して、6-MWT により評価した運動耐用能、並びに KCCQ-OS により評価した HF 症状を含む健康状態に対する患者の認識、身体的及び社会的機能に対する影響、並びに QoL を有意に改善した。6-MWT と KCCQ-OS のいずれにおいても、LS 平均の低下は、プラセボ群と比較してブトリシラン群で有意に少なく、生存被験者で観察された経過を反映する変化（中央値）は、プラセボ群では低下したのに対し、ブトリシラン群で相対的に安定していた。これらの結果から、絶え間ない疾患進行を経験すると考えられる患者において、運動耐用能及び患者報告による健康状態の意義のある維持が強調される。

また、Month 30 に NYHA 心機能分類が安定又は改善した被験者の割合も、プラセボ群と比較してブトリシラン群で有意に増加したことから、疾患進行に対する有益な影響がさらに強調された。

主要及びすべての副次評価項目に対するブトリシラン投与の有益な効果は、事前に規定したすべてのサブグループ、並びにベースラインの人口統計学的特性及び疾患重症度を反映した追加のサブグループで、全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団の両方で認められた。

探索的解析において、ブトリシランは予後の心臓バイオマーカー及び心臓の構造と機能に関する心エコー評価に有益な効果を示した。NT-proBNP 及びトロポニン I は、プラセボ群では徐々に低下したのに対し、ブトリシラン群では Month 30 まで相対的に安定した。心臓バイオマーカーに対するブトリシランの治療効果に伴い、事前に規定した心エコーパラメータ（平均左室壁厚及び平均ピーク時長軸方向左室グローバルストレイン）、並びに Month 30 における追加の心エコーパラメータ（左室重量及び左室駆出率）に対する良好な治療効果が認められた。総合すると、これらの探索的評価で認められた治療効果は、主要及び副次評価項目で示された臨床的ベネフィットを裏付けるものである。

作用機序から予想されたように、ブトリシランは DB 期間中に速やかかつ持続的な血清中 TTR 濃度低下を達成し、定常状態のトラフ時低下率（中央値）は Month 6 から Month 30 まで 82.5%であった。

6.3 リスク

HELIOS-B 試験から、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者におけるブトリシランの安全性プロファイルは許容されることが示された。このプロファイルは、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシスの臨床試験及び市販後データから得られたブトリシランの蓄積された安全性プロファイルと一致しており、新たなリスク、重要なリスク及び重篤なリスクは特定されていない。

ブトリシランは心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者において良好な忍容性を示した。多くの有害事象の重症度が軽度又は中等度であった。プラセボ群と比較してブトリシラン群で発現頻度が 3%以上高かった有害事象はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度はブトリシラン群で 3.1%、プラセボ群で 4.0%であった。重篤な有害事象の発現頻度はブトリシラン群でプラセボ群よりも低く（DB 期：それぞれ 61.7%及び 67.1%）、この集団で予想される発現頻度と一致していた。重篤な有害事象はブトリシラン群の 2 例（0.6%）及びプラセボ群の 1 例（0.3%）のみに発現し、治験責任医師によって治験薬と因果関係ありと判断された。ブトリシランに対する心関連有害事象に関する安全性の懸念は認められなかった。

DB 期間中に、ブトリシラン群の 49 例（15.0%）及びプラセボ群の 63 例（19.2%）の被験者に死亡に至った有害事象が認められた。また、DB 期間中の治験中止後に 18 例（2.8%）が死亡し、内訳はブトリシラン群 6 例（1.8%）、プラセボ群 12 例（3.7%）であった。いずれの死亡も治験薬と因果関係なしと判断され、死因は、患者の年齢及び心筋症の既往歴に基づき、この集団で予想される死因と一致していた。

安全性プロファイルは、ベースライン時のタファミジス使用を含め、すべての人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性でおおむね一貫していた。

試験期間中のブトリシランの安全性プロファイルは全ブトリシラン投与解析対象集団内で類似しており、データカットオフ日時点で OLE 期に新たな安全性所見は認められなかった。全般的に、重篤な有害事象及び有害事象プロファイルは、対象患者集団及び基礎疾患から予想されるプロファイルと一致していた。

HELIOS-B 試験では、ブトリシランの ADR は特定されなかった。

本申請時点では、重度の腎機能障害患者及び重度の肝機能障害患者について利用可能なデータが限られている。本疾患の病態生理及びブトリシランの作用機序に基づき、腎機能障害及び肝機能障害によって安全性に違いが生じることはないと予期される。NYHA 心機能分類クラス IV の患者におけるデータは限られているが、HELIOS-B 試験のデータには様々な重症度の患者が含まれており、進行例でも安全性に大きな差は認められなかった。妊娠中のブトリシランの使用に関するデータは限られている。継続中の HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験並びに市販後調査において、継続してブトリシランの安全性をモニタリングする予定である。

6.4 ベネフィット・リスク評価

HELIOS-B 試験は無作為化、プラセボ対照、DB、多施設共同試験であり、最長 42 ヵ月間評価した臨床的エビデンスの質及び量に基づき、wtATTR 又は hATTR アミロイドーシスに起因する心筋症の治療におけるブトリシランの実質的な有効性エビデンスが得られた。この結果から、ブトリシラ

ンの良好なベネフィット・リスクプロファイルが示されている。また、この適応症における有効性は強力な生物学的根拠によって裏付けられており、密接に関連する適応症に対する承認を支持した過去の試験から、TTR を対象とした RNAi 治療薬の有効性の確証的エビデンスが得られている。静脈内投与するパチシランと皮下投与するブトリシランではいずれも、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者において、プラセボと比較して心症状を含む複数の疾患症状の安定や改善が認められる[Adams 2018; Adams 2023; Garcia-Pavia 2024; Solomon 2019]。

HELIOS-B 試験は厳格にデザインされ、実施された。盲検性とデータの完全性の維持を保証するために広範な対策を講じて実施された。あらかじめ規定した SAP に従って解析した。この計画は、主要解析のデータベースロック前に最終化した。計 654 例がブトリシラン（326 例）又はプラセボ（328 例）の投与を受けた。1 例を除く全例の生存状況がデータカットオフ日に確認された。独立した CEC は、評価項目の判定のため、治療割り付けで盲検化された死亡、入院及び HF による緊急受診を継続的に審査した。

HELIOS-B 試験には、年齢、性別、人種、wtATTR 又は hATTR、*TTR* 遺伝子型及び疾患重症度の点で、世界各国の心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者集団を代表する患者が登録された。

HELIOS-B 試験はいずれの主要評価項目も達成し、死亡及び再発性 CV 関連イベント（CV 関連入院及び HF による緊急受診）のアウトカム、並びに心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者に関連するその他の複数の臨床的に意味のある指標に対するブトリシランの有益な効果の明確なエビデンスを示した。プラセボと比較して、ブトリシラン投与により、全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団のいずれにおいても、全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントの複合評価項目が統計学的に有意に減少した。主要評価項目の各コンポーネントの解析でも、全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団の両方において、DB 期間中の全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントはプラセボと比較してブトリシラン投与により同様に減少した。さらに、副次評価項目として、いずれの集団でも、ブトリシラン群では 42 ヵ月の追跡調査期間中の全死因死亡がプラセボ群に比べて有意に減少し、死亡に対するブトリシラン投与の有益な効果がさらに裏付けられた。生存曲線の経時的な分岐が継続して増加していることから、ブトリシランの累積的かつ長期的なベネフィットを示す説得力のある証拠が得られている。

その他の副次評価項目である Month 30 の運動耐用能（6-MWT）、患者報告による健康状態及び QoL（KCCQ-OS）、及び HF 症状（NYHA 心機能分類）のベースラインからの変化も達成され、両集団ともプラセボに比べてブトリシランで統計学的に有意に良好な効果が示された。また、ブトリシランは、両集団において、心臓バイオマーカー（NT-proBNP とトロポニン I）と心臓の構造と機能に関する心エコー評価（平均左室壁厚、平均ピーク時長軸方向左室グローバルストレイン、左室重量、左室駆出率）に対しても良好な効果を示した。

ブトリシランの治療効果は、本試験の投与開始後比較的早期に認められ、経時的に増加し続けた。これらの有効性の結果は、現代の対象集団におけるブトリシランの臨床的に意味のあるベネフィットを強調するものであり、特に有効な基礎治療薬（例：タファミジス及び SGLT2 阻害薬）が十分に使用されている状況で注目に値する。ベネフィットは、許容可能な安全性プロファイルで実証された。HELIOS-B 試験の多くの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。HELIOS-B 試験に

おいて、プラセボ群と比較してブトリシラン群で発現頻度が 3%以上高かった有害事象はなく、ADR も認められなかった。

このプロファイルは、過去の臨床試験及び市販後データで認められたブトリシランの既知の安全性プロファイルと一致している。ブトリシランは、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシスの治療薬として複数の地域で承認されており、その最初の承認は 2022 年に米国で得られた。ブトリシランは臨床試験において 707 例の ATTR アミロイドーシス患者に投与されている。2024 年 5 月 31 日時点で、世界で推定 [redacted] 例の患者が市販のブトリシランの投与を受けている。

要約すると、wtATTR 又は hATTR アミロイドーシスに起因する心筋症患者に対するブトリシランのベネフィット・リスクプロファイルは良好であった。HELIOS-B 試験におけるブトリシラン投与は、全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントのリスクを低下させ、HF における疾患進行を反映する複数の臨床的に重要な評価項目で有益な効果が認められた。HELIOS-B 試験において、ブトリシランは、本剤の確立されたプロファイルと一致する許容可能な安全性を引き続き示した。ポリニューロパチー患者における過去に報告されたデータに加えて[Adams 2023]、心筋症患者におけるこれらの結果は、複数の疾患症状においてブトリシランのベネフィットが認められ、広範囲の ATTR アミロイドーシス患者集団に対して好影響を及ぼし、安全性プロファイルは良好であることを示している。

6.5 付録：ベネフィット・リスク表

ベネフィット・リスク評価の構成：心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス成人患者の治療におけるブトリシラン 25 mg の q3M 皮下投与

ベネフィット・リスク評価の要約

ATTR アミロイドーシスは生命を脅かす重篤な希少疾患である。wtATTR アミロイドーシスと hATTR アミロイドーシスの両方の特徴である絶え間ない疾患進行は、循環血中 TTR がアミロイドとして沈着し続けることで引き起こされる。心臓や末梢神経への沈着は、心筋症やポリニューロパチーを引き起こし、死亡の発現割合の上昇、不可逆的な運動耐用能の喪失、健康状態や QoL の悪化をもたらす。

hATTR アミロイドーシスのポリニューロパチーの治療薬として承認されているブトリシランは、RNA 干渉（RNAi）を利用して肝細胞内の *TTR* mRNA を分解することにより、野生型及び変異型 TTR の血清中濃度を低下させる。治療仮説は、ブトリシランによる血清中 TTR 濃度低下により、アミロイド沈着が抑制され、疾患症状の安定や改善が認められることである。hATTR アミロイドーシス患者を対象としたパチシランのプラセボ対照試験（APOLLO 試験）では、この治療仮説が初めて検証された。また、APOLLO 試験の探索的解析において、ATTR アミロイドーシスの心筋症の治療薬としてのパチシランの可能性が示された。ブトリシランがパチシランと同程度の血清中 TTR 濃度低下を達成することを考慮すると、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者の心臓のアウトカム及び症状に対してベネフィットを示すと予想されたことから、HELIOS-B 試験を実施する根拠が示された。HELIOS-B 試験の開始後、2 つの追加のデータ（ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者におけるブトリシランの第 III 相試験［HELIOS-A 試験］及び心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者におけるパチシランの第 III 相試験［APOLLO-B 試験］）により、治療仮説がさらに検証された。

本申請では、継続中の国際共同、第 III 相試験（HELIOS-B 試験）の最長 36 ヵ月間の無作為化 DB プラセボ対照期における、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシスの治療に対するブトリシランの有効性及び安全性を裏付ける主要なエビデンスを示す。心筋症を伴う wtATTR 又は hATTR アミロイドーシス患者計 655 例を無作為割り付けし、654 例がブトリシラン 25 mg（326 例）又はプラセボ（328 例）のいずれかを q3M 皮下投与した。ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者に対する既承認のブトリシラン米国添付文書に記載されているように、被験者には推奨 1 日量のビタミン A を摂取するよう助言した。全体として、本試験に登録された患者は、年齢、性別、人種、wtATTR 又は hATTR、TTR 遺伝子型及び疾患重症度の点で、世界各国の心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者集団を代表している。

ベネフィット・リスク評価の構成：心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス成人患者の治療におけるブトリシラン 25 mg の q3M 皮下投与

HELIOS-B 試験の結果から、ブトリシランの良好なベネフィット・リスクプロファイルが示されている。また、本適応症における有効性は強力な生物学的根拠によって裏付けられており、密接に関連する適応症に対する承認が支持された過去の試験から、TTR を対象とした RNAi 治療薬の有効性について確証的エビデンスが得られている。

HELIOS-B 試験はいずれの主要評価項目も達成し、死亡及び心血管（CV）イベントのアウトカム、並びに心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者に関連するその他の複数の臨床的に意味のある指標に対するブトリシランの有益な効果の明確なエビデンスを示した。プラセボと比較して、ブトリシラン投与により、全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団のいずれにおいても、全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントの主要複合評価項目が統計学的に有意に減少した。事前に規定したすべての感度分析において、ブトリシランの一貫したベネフィットによって、主要評価項目の結果の頑健性が実証された。主要評価項目の各コンポーネントの解析でも、全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団の両方において、DB 期間中の全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントはプラセボと比較してブトリシラン投与により同様に減少した。さらに、副次評価項目として、いずれの集団でも、ブトリシラン群では、42 ヵ月の追跡調査期間中の全死因死亡がプラセボ群に比べて有意に減少し、死亡に対するブトリシラン投与の有益な効果がさらに裏付けられた。生存曲線の経時的な分岐が継続して増加していることから、ブトリシランの累積的かつ長期的なベネフィットを示す説得力のある証拠が得られている。

その他の副次評価項目である Month 30 の運動耐用能（6-MWT）、患者報告による健康状態及び QoL（KCCQ-OS）、及び HF 症状（NYHA 心機能分類）のベースラインからの変化も達成され、両集団ともプラセボに比べてブトリシランで統計学的に有意に良好な効果が示された。また、ブトリシランは、両集団において、心臓バイオマーカー（NT-proBNP とトロポニン I）と心臓の構造と機能に関する心エコー評価（平均左室壁厚、平均ピーク時長軸方向左室グローバルストレイン、左室重量、左室駆出率）に対しても良好な効果を示した。

ベネフィットは、許容可能な安全性プロファイルで実証され、HELIOS-B 試験の多くの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。HELIOS-B 試験において、プラセボ群と比較してブトリシラン群で発現頻度が 3%以上高かった有害事象はなく、ADR も認められなかった。HELIOS-B 試験におけるこのプロファイルは、過去の臨床試験及び市販後データから得られたブトリシランの既知の安全性プロファイルと一致している。

要約すると、wtATTR 又は hATTR アミロイドーシスに起因する心筋症患者におけるブトリシランのベネフィット・リスクプロファイルは良好であった。HELIOS-B 試験におけるブトリシラン投与は、全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントのリスクを低下させ、HF における疾患進行を反映する複数の臨床的に重要な評価項目で有益な効果が認められた。HELIOS-B 試験において、ブトリシランは、本剤の確立されたプロファイルと一致する許容可能な安全性を引き続き示した。ポリニューロパチー患者における過去に報告されたデータに加えて、心筋症患者におけるこれらの結果

ベネフィット・リスク評価の構成：心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス成人患者の治療におけるブトリシラン 25 mg の q3M 皮下投与		
は、複数の疾患症状においてブトリシランのベネフィットが認められ、広範囲の ATTR アミロイドーシス患者集団に対して好影響を及ぼし、安全性プロファイルは良好であることを示している。		
決定要因	**エビデンスと不確実性**	**結論及び理由**
状態解析	· ATTR アミロイドーシスは、生命を脅かす重篤な希少疾患である。wtATTR アミロイドーシスと hATTR アミロイドーシスの両方の特徴である絶え間ない疾患進行は、循環血中 TTR がアミロイドとして沈着し続けることで引き起こされる。心臓や末梢神経への TTR 沈着は、心筋症やポリニューロパチーを引き起こし、死亡の発現割合の上昇、不可逆的な運動耐用能の喪失、及び健康状態や QoL の悪化をもたらす。 · TTR アミロイド線維が心臓の細胞外マトリクスに浸潤すると、心室壁の肥厚、顕著な心室の硬化及び拡張機能障害が生じる。収縮機能も損なわれ、長軸方向左室グローバルストレインの異常を特徴とする。駆出率は疾患が進行する後期まで正常であることが多い。アミロイド浸潤は心伝導障害も引き起こして不整脈をもたらし得る。 · 心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者の評価では、医師が多種多様なステージ分類及び疾患進行の指標を用いる。これらの指標は、通常 NYHA 心機能分類によって特性評価される臨床徴候及び症状に加え、NT-proBNP 濃度、トロポニン I 濃度などの臨床検査評価に基づくものである。	· ATTR アミロイドーシスは、最終的には死亡に至る、重篤な希少疾患である。患者は心筋症又はポリニューロパチーを呈する可能性があるが、ほとんどは疾患の進行中に両方を発現するため、死亡率は高く、QoL への支障及び障害の悪化が著しく、疾患の負担はかなりのものとなる。 · 本疾患の病態生理は十分に解明されており、TTR 産生の減少によりアミロイド沈着が減少し、患部組織からの沈着物の除去が可能となり、疾患症状の安定及び全体的な QoL の改善をもたらすという治療仮説が支持される。

ベネフィット・リスク評価の構成：心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス成人患者の治療におけるブトリシラン 25 mg の q3M 皮下投与		
	· 自然経過観察研究によると、HF は診断後 2.5～5 年で悪化して入院及び死亡に至る。未治療の ATTR 心筋症患者における死亡率及び CV 入院率は高い。	
現在の治療選択肢	· 従来、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシスの治療は、うっ血性症状に対しては利尿薬、不整脈や伝導障害に対しては抗不整脈薬、ペースメーカー、自動植込み型除細動器などによる症状管理のための薬剤が中心であった。 · 心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者における HF の臨床管理は、本疾患に対する初の疾患修飾治療薬であるタファミジスの登場、利尿薬の使用増加、SGLT2 阻害薬などの新規治療法の出現により進化してきた。 · 心移植又は心肝同時移植は一部の患者にとっては選択肢であるが、ほとんど実施されていない。 · US、EU、日本などの地域で、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者の治療薬として承認されている製品はタファミジスのみである。タファミジスは、ホモ四量体の TTR タンパク質を安定化させ、アミロイド産生の原物質となる単量体及びオリゴマーへ解離していく速度を低下させる。しかし、タファミジスにより循環血中 TTR タンパク質のアミロイド前駆体への解離が抑制された場合でも、心筋症の進行は継続する。	· 心筋症を伴う ATTR アミロイドーシスに対して利用可能な既承認の治療法があるにもかかわらず、根本的なアミロイド形成タンパク質の産生を抑制して、高い死亡率や運動耐用能と QoL の持続的な低下に対処できる標的療法に対する高いアンメットニーズが依然として存在している。 · このニーズは、標準治療で効果不十分であった患者や、標準治療に忍容性がなかった患者においても深刻である。
ベネフィット	· ブトリシランは、GalNAc 部分を結合した変異型及び野生型 TTR の mRNA を標的とする siRNA であり、TTR タンパク質の主な産生源である肝細胞への送達を標的としている。	· HELIOS-B 試験は、厳格に実施された。広範な措置により試験の盲検性の維持とデータの完全性が維持され、完全に収集された主要評価項目の生存状況及び

ベネフィット・リスク評価の構成：心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス成人患者の治療におけるブトリシラン 25 mg の q3M 皮下投与		
	· 心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者におけるブトリシランの有効性のエビデンスを得るための主要な試験は、無作為化、DB、プラセボ対照、第 III 相試験である ALN-TTRSC02-003 試験（HELIOS-B 試験）である。本試験の DB 期の主要解析は完了しており、OLE 期が継続中である。 · HELIOS-B 試験の被験者の多くが白人（84.4%）、男性（92.5%）及び高齢者（平均年齢：75.4 歳）であった。ほとんどの被験者が wtATTR アミロイドーシス（88.4%）や NYHA 心機能分類 II の HF（77.7%）を有し、ATTR アミロイドーシスの疾患ステージ 1（66.8%）又はステージ 2（28.6%）であった。全被験者の 39.6%がベースライン時にタファミジス投与を受けていた。NYHA 心機能分類 IV のデータは限られている。 · ブトリシランは DB 期間中に持続的な血清中 TTR 濃度低下を達成し、定常状態でのトラフ時の低下率（中央値）は Month 6 から Month 30 まで 82.5%であった。 · 全体集団では、プラセボ群と比較して、ブトリシラン投与により全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントのリスクが 28.2%低下し（HR：0.718、95%CI：0.555、0.929、P＝0.0118）、ブトリシラン単剤投与部分集団では 32.8%低下し（HR：0.672、95%CI：0.487、0.929、P＝0.0162）、いずれの主要評価項目も達成された。 · 主要複合評価項目（全死因死亡及び再発性 CV 関連イベント）の各コンポーネントの解析でも、全体集団及びブトリシラン単剤	CV 関連イベントデータは中央審査により判定された。非常に高いレベルでデータは確認され、1 例を除く全例でデータカットオフ日の生存状況が確認された（全被験者の 99.8%）。 · HELIOS-B 試験には、疾患が進行している患者を含め、年齢、性別、人種、wtATTR 又は hATTR、TTR 遺伝子型及び疾患重症度の点で、世界各国の心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者集団を代表する患者を登録した。 · ブトリシラン投与により、血清中 TTR 濃度は迅速かつ持続的に低下した。 · 全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団を対象に評価した主要複合評価項目である全死因死亡及び再発性 CV 関連イベント（CV 関連入院及び HF による緊急受診）並びに副次評価項目である 6-MWT、KCCQ-OS、全死因死亡及び NYHA 心機能分類の計 10 の評価項目（主要評価項目 2 項目及び副次評価項目 8 項目）について、ブトリシランはプラセボと比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善をもたらした。 · 6-MWT と KCCQ-OS のいずれにおいても、LS 平均の低下は、プラセボ群と比較してブトリシラン群で有意に少なく、生存被験者で観察された経過を反映する変

ベネフィット・リスク評価の構成：心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス成人患者の治療におけるブトリシラン 25 mg の q3M 皮下投与		
	投与部分集団の両方において、プラセボ群と比較してブトリシラン群でいずれのコンポーネントも一貫した低下が認められた。 · 初回 CV 関連イベント又は全死因死亡までの期間に関する事前に規定された補足的解析では、ブトリシランの投与により、全体集団ではプラセボと比較して 28.4%のリスク低下が認められ（HR：0.716、95%CI：0.566、0.905、P=0.0062）、ブトリシラン単剤投与部分集団では 35.6%のリスク低下が認められた（HR：0.644、95%CI：0.479、0.867、P=0.0043）。初回 CV 関連イベント又は全死因死亡までの期間を示す Kaplan-Meier 曲線では、全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団の両方で投与約 6 ヵ月後にブトリシランを支持する曲線の分岐が示され、治療効果は経時的に増加し続けた。 · 副次評価項目の解析では、42 ヵ月までの全死因死亡は、全体集団で 36%、ブトリシラン単剤投与部分集団で 35%と有意に低下し、CV 関連死亡率に対する効果も同様であった。 · 全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団の両方では、Month 30 において、ブトリシランはプラセボと比較して、6-MWT により評価した運動耐用能、並びに KCCQ-OS により評価した HF 症状を含む健康状態に対する患者の認識、身体的及び社会的機能に対する影響、並びに QoL を有意に改善した。 · 全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団の両方で、Month 30 に NYHA 心機能分類が安定又は改善した被験者の割合が、プラ	化（中央値）は、プラセボ群では低下したのに対し、ブトリシラン群で相対的に安定していた。これらの結果から、絶え間ない疾患進行を経験すると考えられる患者において、運動耐用能及び患者報告による健康状態の意義のある維持が強調される。 · ブトリシランは、予後の心臓バイオマーカーにおいて有益な効果を示し、それに伴い心エコーパラメータでも良好な治療効果が認められた。総合すると、これらの探索的評価で認められた治療効果は、主要評価項目及び副次評価項目で示された臨床的ベネフィットを裏付けるものである。 · ブトリシランの治療効果は、本試験の投与開始後比較的早期に認められ、経時的に増加し続けた。これらの有効性の結果は、現代の対象集団におけるブトリシランの臨床的に意味のあるベネフィットを強調するものであり、特に有効な基礎治療薬（例：タファミジス及び SGLT2 阻害薬）が十分に使用されている状況で注目に値する。

ベネフィット・リスク評価の構成：心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス成人患者の治療におけるブトリシラン 25 mg の q3M 皮下投与		
	セボ群と比較してブトリシラン群で有意に増加したことから、疾患進行に対する有益な影響がさらに強調された。 · NT-proBNP 及びトロポニン I は、プラセボ群では徐々に低下したのに対し、ブトリシラン群では Month 30 まで相対的に安定した。 · ブトリシランの投与により、Month 30 における心臓の構造と機能に関する心エコー評価（事前に規定したパラメータである平均左室壁厚及び平均ピーク時長軸方向左室グローバルストレイン、並びに追加のパラメータである左室重量及び左室駆出率）に対する良好な治療効果が認められた。 · 全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団のいずれにおいても、年齢、ベースライン時のタファミジスの使用（全体集団のみ）、ATTR アミロイドーシスの病型（遺伝性、野生型）、NYHA 心機能分類及び NT-proBNP の事前に規定したサブグループを含めたすべてのサブグループで、すべての主要及び副次評価項目に対するブトリシランの治療効果は一貫していた。一部のサブグループは小規模であったが、サブグループ及び評価項目全体の結果は一貫してブトリシランを支持していた。	

ベネフィット・リスク評価の構成：心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス成人患者の治療におけるブトリシラン 25 mg の q3M 皮下投与		
リスク	· HELIOS-B 試験において、ブトリシランの忍容性はおおむね良好であった。多くの有害事象の重症度が軽度又は中等度であった治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度はブトリシラン群で 3.1%、プラセボ群で 4.0%であった。重篤な有害事象の発現頻度はブトリシラン群でプラセボ群よりも低く（DB 期：それぞれ 61.7%及び 67.1%）、この集団で予想される頻度と一致していた。重篤な有害事象はブトリシラン群の 2 例（0.6%）及びプラセボ群の 1 例（0.3%）のみ発現し、治験責任医師によって治験薬と因果関係ありと判断された。ブトリシランに対する心関連有害事象に関する安全性の懸念は認められなかった。 · HELIOS-B 試験において、プラセボ群と比較してブトリシラン群で発現頻度が 3%以上高かった有害事象はなく、ADR も認められなかった。 · DB 期間中に、ブトリシラン群の 49 例（15.0%）及びプラセボ群の 63 例（19.2%）の被験者に死亡に至った有害事象が認められた。また、DB 期中止後に 18 例（2.8%）が死亡し、内訳はブトリシラン群 6 例（1.8%）、プラセボ群 12 例（3.7%）であった。いずれの死亡も治験薬と因果関係なしと判断され、死因は、患者の年齢及び心筋症の既往歴に基づき、この集団で予想される死因と一致していた。 · 試験期間中のブトリシランの安全性プロファイルは全ブトリシラン投与解析対象集団内で類似しており、データカットオフ日時点で OLE 期に新たな安全性所見は認められなかった。	· HELIOS-B 試験の心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者におけるブトリシランの安全性プロファイルは許容され、臨床試験及び市販後データから得られたブトリシランの蓄積された安全性プロファイルと一致しており、新たなリスク、重要なリスク及び重篤なリスクは特定されていない。新たな安全性シグナルは特定されなかった。 · 全般的に、重篤な有害事象及び有害事象プロファイルは、対象患者集団及び基礎疾患から予想されるプロファイルと一致していた。

ベネフィット・リスク評価の構成：心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス成人患者の治療におけるブトリシラン 25 mg の q3M 皮下投与		
リスクマネジメント	· HELIOS-B 試験では、ADR は認められなかった。追加のリスク最小化活動は不要と考えられる。 · 血清中ビタミン A 濃度の低下による潜在的リスクは、添付文書で推奨している毎日のビタミン A 補給の実施によって既に軽減されている。 · NYHA 心機能分類 IV の患者の情報は限られている。追加のリスク最小化活動は不要と考えられる	· 全体として、ブトリシランのベネフィット・リスクプロファイルは良好である。ブトリシランの ADR は十分に軽減することが可能であり、添付文書に記載する予定である。ビタミン A 補給が推奨されることは、添付文書に記載済みである。 · 長期安全性に関してさらに情報を得るため、HELIOS-B 試験の OLE 期の被験者にブトリシランを投与し、最長 24 ヵ月間追跡し、合計で最長 60 ヵ月間ブトリシランを投与する。

7. 参考文献

A. T. S. Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Jul 1;166(1):111-7.

Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med. 2018 Jul 5;379(1):11-21.

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

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

Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Plante-Bordeneuve V, Berk JL, et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. Amyloid. 2023 Mar;30(1):1-9.

An G. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GalNAc-Conjugated siRNAs. J Clin Pharmacol. 2023 Aug 17.

Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. Orphanet J Rare Dis. 2013 Feb 20;8:31.

Antonopoulos AS, Panagiotopoulos I, Kouroutzoglou A, Koutsis G, Toskas P, Lazaros G, et al. Prevalence and clinical outcomes of transthyretin amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2022 Sep;24(9):1677-96.

Barrett CD, Alexander KM, Zhao H, Haddad F, Cheng P, Liao R, et al. Outcomes in Patients With Cardiac Amyloidosis Undergoing Heart Transplantation. JACC Heart Fail. 2020 Jun;8(6):461-8.

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

Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. JAMA. 1993 Oct 13;270(14):1702-7.

Brito D, Albrecht FC, de Arenaza DP, Bart N, Better N, Carvajal-Juarez I, et al. World Heart Federation Consensus on Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy (ATTR-CM). Glob Heart. 2023;18(1):59.

Butler J, Khan MS, Mori C, Filippatos GS, Ponikowski P, Comin-Colet J, et al. Minimal clinically important difference in quality of life scores for patients with heart failure and reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2020 Jun;22(6):999-1005.

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

Chamling B, Bietenbeck M, Korthals D, Drakos S, Vehof V, Stalling P, et al. Therapeutic value of tafamidis in patients with wild-type transthyretin amyloidosis (ATTRwt) with cardiomyopathy based on cardiovascular magnetic

resonance (CMR) imaging. Clin Res Cardiol. 2023 Mar;112(3):353-62.
Cheng RK, Levy WC, Vasbinder A, Teruya S, De Los Santos J, Leedy D, et al. Diuretic Dose and NYHA Functional Class Are Independent Predictors of Mortality in Patients With Transthyretin Cardiac Amyloidosis. JACC CardioOncol. 2020 Sep;2(3):414-24.
Claggett B, Pocock S, Wei LJ, Pfeffer MA, McMurray JJV, Solomon SD. Comparison of Time-to-First Event and Recurrent-Event Methods in Randomized Clinical Trials. Circulation. 2018 Aug 7;138(6):570-7.
Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS - The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. Curr Med Res Opin. 2013 Jan;29(1):63-76.
Conceicao I, Gonzalez-Duarte A, Obici L, Schmidt HH, Simoneau D, Ong ML, et al. "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2016 Mar;21(1):5-9.
Connors LH, Sam F, Skinner M, Salinaro F, Sun F, Ruberg FL, et al. Heart Failure Resulting From Age-Related Cardiac Amyloid Disease Associated With Wild-Type Transthyretin: A Prospective, Observational Cohort Study. Circulation. 2016 Jan 19;133(3):282-90.
Connors LH, Yamashita T, Yazaki M, Skinner M, Benson MD. A rare transthyretin mutation (Asp18Glu) associated with cardiomyopathy. Amyloid. 2004 Mar;11(1):61-6.
Dalia T, Acharya P, Chan WC, Sauer AJ, Weidling R, Fritzlen J, et al. Prognostic Role of Cardiopulmonary Exercise Testing in Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Patients Treated With Tafamidis. J Card Fail. 2021 Jul 16.
Damy T, Jaccard A, Guellich A, Lavergne D, Galat A, Deux JF, et al. Identification of prognostic markers in transthyretin and AL cardiac amyloidosis. Amyloid. 2016 Sep;23(3):194-202.
Damy T, Judge DP, Kristen AV, Berthet K, Li H, Aarts J. Cardiac findings and events observed in an open-label clinical trial of tafamidis in patients with non-Val30Met and non-Val122Ile hereditary transthyretin amyloidosis. J Cardiovasc Transl Res. 2015 Mar;8(2):117-27.
Dharmarajan K, Maurer MS. Transthyretin cardiac amyloidoses in older North Americans. J Am Geriatr Soc. 2012 Apr;60(4):765-74.
Dispenzieri A, Coelho T, Conceicao I, Waddington-Cruz M, Wixner J, Kristen AV, et al. Clinical and genetic profile of patients enrolled in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS): 14-year update. Orphanet J Rare Dis. 2022 Jun 18;17(1):236.
Dolgin M. Functional Capacity and Objective assessment. In: Dolgin M, editor. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th Edition ed. Boston: Little, Brown, and Company; 1994. p. 253-6.
Dreyer RP, Jones PG, Kutty S, Spertus JA. Quantifying clinical change: discrepancies between patients' and providers' perspectives. Qual Life Res. 2016 Sep;25(9):2213-20.
Dungu JN, Anderson LJ, Whelan CJ, Hawkins PN. Cardiac transthyretin amyloidosis. Heart. 2012 Nov;98(21):1546-54.
Episkopou V, Maeda S, Nishiguchi S, Shimada K, Gaitanaris GA, Gottesman ME, et al. Disruption of the transthyretin gene results in mice with depressed levels of plasma retinol and thyroid hormone. Proc Natl Acad Sci

U S A. 1993 Mar 15;90(6):2375-9.
Fine NM, Arruda-Olson AM, Dispenzieri A, Zeldenrust SR, Gertz MA, Kyle RA, et al. Yield of noncardiac biopsy for the diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. Am J Cardiol. 2014 May 15;113(10):1723-7.
Flynn KE, Lin L, Ellis SJ, Russell SD, Spertus JA, Whellan DJ, et al. Outcomes, health policy, and managed care: relationships between patient-reported outcome measures and clinical measures in outpatients with heart failure. Am Heart J. 2009 Oct;158(4 Suppl):S64-71.
Flynn KE, Lin L, Moe GW, Howlett JG, Fine LJ, Spertus JA, et al. Relationships between changes in patient-reported health status and functional capacity in outpatients with heart failure. Am Heart J. 2012 Jan;163(1):88-94 e3.
Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Kawut SM, et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. Circulation. 2012 Jul 17;126(3):349-56.
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. 2021 Jun;23(6):895-905.
Garcia-Pavia P, Grogan M, Kale P, Berk JL, Maurer MS, Conceicao I, et al. Impact of vutrisiran on exploratory cardiac parameters in hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. Eur J Heart Fail. 2024 Feb 6.
Gertz MA. Hereditary ATTR amyloidosis: burden of illness and diagnostic challenges. Am J Manag Care. 2017 Jun;23(7 Suppl):S107-S12.
Ghoneem A, Bhatti AW, Khadke S, Mitchell J, Liu J, Zhang K, et al. Real-World Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloidosis and Heart Failure. Curr Probl Cardiol. 2023 Jun;48(6):101667.
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 Aug 7;39(30):2799-806.
Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, Fontana M, Garcia-Pavia P, Gibbs S, et al. Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2024 Jan 11;390(2):132-42.
Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. Circulation. 2016 Jun 14;133(24):2404-12.
Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. J Am Coll Cardiol. 2000 Apr;35(5):1245-55.
Grodin JL, Maurer MS. The Truth Is Unfolding About Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Circulation. 2019 Jul 2;140(1):27-30.
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 Sep 06;68(10):1014-20.
Haagsma EB, Van G, II, Bijzet J, Posthumus MD, Hazenberg BP. Familial amyloidotic polyneuropathy: long-term follow-up of abdominal fat tissue aspirate in patients with and without liver transplantation. Amyloid. 2007 Sep;14(3):221-6.
Hanna M. Novel drugs targeting transthyretin amyloidosis. Curr Heart Fail Rep. 2014 Mar;11(1):50-7.
Hanna M, Damy T, Grogan M, Stewart M, Gundapaneni B, Patterson TA, et al. Impact of Tafamidis on Health-

Related Quality of Life in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (from the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial). Am J Cardiol. 2021 Feb 15;141:98-105.
Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. Ann Med. 2015;47(8):625-38.
Hicks KA, Mahaffey KW, Mehran R, Nissen SE, Wiviott SD, Dunn B, et al. 2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials. Circulation. 2018 Feb 27;137(9):961-72.
Hou X, Aguilar MI, Small DH. Transthyretin and familial amyloidotic polyneuropathy. Recent progress in understanding the molecular mechanism of neurodegeneration. FEBS J. 2007 Apr;274(7):1637-50.
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 Nov 29;146(22):1657-70.
Jing X, Arya V, Reynolds KS, Rogers H. Clinical Pharmacology of RNA Interference-Based Therapeutics: A Summary Based on Food and Drug Administration-Approved Small Interfering RNAs. Drug Metab Dispos. 2023 Feb;51(2):193-8.
Kristen AV, Maurer MS, Rapezzi C, Mundayat R, Suhr OB, Damy T. Impact of genotype and phenotype on cardiac biomarkers in patients with transthyretin amyloidosis - Report from the Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS). PLoS One. 2017;12(4):e0173086.
Kroi F, Fischer N, Gezin A, Hashim M, Rozenbaum MH. Estimating the Gender Distribution of Patients with Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cardiol Ther. 2021 Jun;10(1):41-55.
Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Whelan CJ, Petrie A, et al. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. Circulation. 2019 Jul 2;140(1):16-26.
Law S, Bezard M, Petrie A, Chacko L, Cohen OC, Ravichandran S, et al. Characteristics and natural history of early-stage cardiac transthyretin amyloidosis. Eur Heart J. 2022a Jul 14;43(27):2622-32.
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. 2022b Mar;108(6):474-8.
Lehrke S, Steen H, Kristen AV, Merten C, Lossnitzer D, Dengler TJ, et al. Serum levels of NT-proBNP as surrogate for cardiac amyloid burden: new evidence from gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in patients with amyloidosis. Amyloid. 2009 Dec;16(4):187-95.
Lin DY, Wei LJ, Yang I, Ying Z. Semiparametric regression for the mean and rate functions of recurrent events. J R Statist Soc B. 2000;62(4):771-30.
Liz MA, Mar FM, Franquinho F, Sousa MM. Aboard transthyretin: From transport to cleavage. IUBMB Life. 2010 Jun;62(6):429-35.
Mangla A, Kane J, Beaty E, Richardson D, Powell LH, Calvin JE, Jr. Comparison of predictors of heart failure-related hospitalization or death in patients with versus without preserved left ventricular ejection fraction. Am J Cardiol. 2013 Dec 15;112(12):1907-12.
Masoudi FA, Rumsfeld JS, Havranek EP, House JA, Peterson ED, Krumholz HM, et al. Age, functional capacity, and health-related quality of life in patients with heart failure. J Card Fail. 2004 Oct;10(5):368-73.

Maurer M, Judge D, Rosas G, Mandel F, Aarts J. Interim analysis of long-term, open-label tafamidis treatment in transthyretin amyloid cardiomyopathy after up to 5 years of treatment. XIVth International Symposium on Amyloidosis; Indianapolis, Indiana 2014.

Maurer MS. Overview of Current and Emerging Therapies for Amyloid Transthyretin Cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2022 Dec;185 Suppl 1:S23-S34.

Maurer MS, Berk J, Hanna M, Gillmore J, Schwartzmann PV, Lairez O, et al. Primary Results From APOLLO-B Open-label Extension Study Of Patisiran In Patients With Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Journal of Cardiac Failure. 2024 January 2024;30(1):130-1.

Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Circ Heart Fail. 2019 Sep;12(9):e006075.

Maurer MS, Elliott P, Merlini G, Shah SJ, Cruz MW, Flynn A, et al. Design and Rationale of the Phase 3 ATTR-ACT Clinical Trial (Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial). Circ Heart Fail. 2017 Jun;10(6).

Maurer MS, Kale P, Fontana M, Berk JL, Grogan M, Gustafsson F, et al. Patisiran Treatment in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis. N Engl J Med. 2023 Oct 26;389(17):1553-65.

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 Sep 13;379(11):1007-16.

McDougall R, Ramsden D, Agarwal S, Agarwal S, Aluri K, Arciprete M, et al. The Nonclinical Disposition and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Properties of N-Acetylgalactosamine-Conjugated Small Interfering RNA Are Highly Predictable and Build Confidence in Translation to Human. Drug Metab Dispos. 2022 Jun;50(6):781-97.

McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.

Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Virot P, et al. Cardiac amyloidosis: updates in diagnosis and management. Arch Cardiovasc Dis. 2013 Oct;106(10):528-40.

Nativi-Nicolau J, Judge DP, Hoffman JE, Gundapaneni B, Keohane D, Sultan MB, et al. Natural history and progression of transthyretin amyloid cardiomyopathy: insights from ATTR-ACT. ESC Heart Fail. 2021 Oct;8(5):3875-84.

Okumura N, Jhund PS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, et al. Importance of Clinical Worsening of Heart Failure Treated in the Outpatient Setting: Evidence From the Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial (PARADIGM-HF). Circulation. 2016 Jun 7;133(23):2254-62.

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

Pregenzer-Wenzler A, Abraham J, Barrell K, Kovacsovics T, Nativi-Nicolau J. Utility of Biomarkers in Cardiac Amyloidosis. JACC Heart Fail. 2020 Sep;8(9):701-11.

Razvi Y, Porcari A, Di Nora C, Patel RK, Ioannou A, Rauf MU, et al. Cardiac transplantation in transthyretin amyloid cardiomyopathy: Outcomes from three decades of tertiary center experience. Front Cardiovasc Med. 2022;9:1075806.

Rettl R, Mann C, Duca F, Dachs TM, Binder C, Ligios LC, et al. Tafamidis treatment delays structural and functional changes of the left ventricle in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2022 Jun 1;23(6):767-80.

Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. Circulation. 2012a Sep 04;126(10):1286-300.

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

Shin SC, Robinson-Papp J. Amyloid neuropathies. Mt Sinai J Med. 2012 Nov-Dec;79(6):733-48.

Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, Gonzalez-Duarte A, Maurer MS, et al. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. Circulation. 2019 Jan 22;139(4):431-43.

Spertus J, Peterson E, Conard MW, Heidenreich PA, Krumholz HM, Jones P, et al. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. Am Heart J. 2005 Oct;150(4):707-15.

Spertus JA, Jones PG, Sandhu AT, Arnold SV. Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2020 Nov 17;76(20):2379-90.

Tsuchiya A, Yazaki M, Kametani F, Takei Y, Ikeda S. Marked regression of abdominal fat amyloid in patients with familial amyloid polyneuropathy during long-term follow-up after liver transplantation. Liver Transpl. 2008 Apr;14(4):563-70.

Vaduganathan M, Cunningham JW, Claggett BL, Causland FM, Barkoudah E, Finn P, et al. Worsening Heart Failure Episodes Outside a Hospital Setting in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The PARAGON-HF Trial. JACC Heart Fail. 2021 May;9(5):374-82.

Zhang X, Goel V, Attarwala H, Sweetser MT, Clausen VA, Robbie GJ. Patisiran Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Exposure-Response Analyses in the Phase 3 APOLLO Trial in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis. J Clin Pharmacol. 2020 Jan;60(1):37-49.

目次

略号一覧 78
1. 製品開発の根拠 79
1.1 補遺の背景及び目的 79
1.2 規制当局との協議 79
2. 生物薬剤学に関する概括評価 79
3. 臨床薬理に関する概括評価 80
3.1 用量設定の根拠 81
4. 有効性の概括評価 81
4.1 HELIOS-B 試験 81
4.1.1 治験デザイン及び方法 81
4.1.2 日本人集団 82
4.1.2.1 内訳 82
4.1.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの特性 82
4.2 日本人被験者での有効性の結果 85
4.2.1 主要評価項目の解析：全死因死亡及び再発性心血管関連イベント（心血管関連入院及び心不全による緊急受診）の複合アウトカム 85
4.2.1.1 個々のコンポーネント解析－全死因死亡 86
4.2.1.2 個々のコンポーネント解析－CV 関連イベント 86
4.2.2 副次評価項目の解析 87
4.2.3 探索的評価項目（心臓バイオマーカー） 89
4.2.4 薬力学的評価項目 90
4.3 有効性の概要 90
5. 安全性の概括評価 90
5.1 日本人被験者における安全性評価 91
5.1.1 曝露状況 91
5.1.2 有害事象 91
5.1.2.1 死亡 93
5.1.2.2 その他の重篤な有害事象 93
5.1.2.3 その他の重要な有害事象 93
5.1.2.4 注目すべき有害事象 93
5.1.3 臨床検査値 95
5.2 市販後データ 95
6. ベネフィットとリスクに関する結論 95
7. 参考文献 96

表

表 1　人口統計学的特性（最大の解析対象集団－日本人被験者）.....83
表 2　ベースラインの疾患特性（最大の解析対象集団－日本人被験者）.....84
表 3　全死因死亡及び再発性心血管関連イベントの複合アウトカム.....86
（最大の解析対象集団－日本人被験者：DB 期）.....86
表 4　再発性心血管関連イベントの頻度（最大の解析対象集団－日本人被験者：DB 期）.....87
表 5　HELIOS-B 試験の副次評価項目の解析の要約（最大の解析対象集団－日本人被験者）.....88
表 6　DB 期にいずれかの群で 10%以上の被験者に認められた治療下で発現した有害事象（基本語別）（安全性解析対象集団－日本人被験者）.....92

略号一覧

略語	Definition	日本語
6-MWT	6-minute walk test	6 分間歩行試験
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ATTR	Transthyretin-mediated (amyloidosis)	トランスサイレチン型（アミロイドーシス）
CV	Cardiovascular	心血管
DB	Double-blind	二重盲検
hATTR	Hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis)	遺伝性トランスサイレチン型（アミロイドーシス）
HF	Heart failure	心不全
KCCQ-OS	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary	カンザスシティ心筋症質問票－総合サマリー
LFT	Liver function test	肝機能検査
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NT-proBNP	*N*-terminal prohormone B-type natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OLE	Open-label Extension	非盲検継続投与
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
q3M	Once every 3 months	3 ヵ月に 1 回
QoL	Quality of life	生活の質
SMQ	Standardized MedDRA Query	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
wtATTR	Wild-type transthyretin-mediated (amyloidosis)	野生型トランスサイレチン型（アミロイドーシス）

1. 製品開発の根拠

1.1 補遺の背景及び目的

申請者は、トランスサイレチン型（ATTR）アミロイドーシスの治療薬としてブトリシランナトリウム（アムヴトラ®、以下、ブトリシラン）を開発中である。ATTR アミロイドーシスは診断されにくく、急速進行性、衰弱性で最終的には死に至る希少疾患であり、ミスフォールドしたトランスサイレチン（TTR）がアミロイド線維として心臓、神経系、消化管、腎臓、眼などの複数の組織に蓄積することに起因する。

第 III 相、無作為化、非盲検試験である ALN-TTRSC02-002 試験（HELIOS-A 試験）の主要な結果に基づき、ブトリシランはポリニューロパチーを有する遺伝性トランスサイレチン型（hATTR）アミロイドーシス成人患者の治療薬として複数の地域で承認されている。正確な適応症は地域によって異なる。

日本では、ブトリシランは 2022 年 9 月 26 日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治療薬として承認されている。

本申請は、第 III 相 ALN-TTRSC02-003 試験（HELIOS-B 試験）の主要な結果に基づき、心筋症を伴う野生型トランスサイレチン型（wtATTR）又は hATTR アミロイドーシスの成人患者の治療に対するブトリシランの新たな適応取得を目的とするものである。ブトリシラン臨床開発プログラムを構成する試験の詳細は、2.5 臨床に関する概括評価 1.4 項を参照のこと。

本臨床に関する概括評価の補遺では、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日をデータカットオフ日とする日本人被験者のデータに基づき、HELIOS-B 試験の主要解析の結果の要約を示す。HELIOS-B 試験には日本から 25 例（ブトリシラン群の日本人被験者 14 例及びプラセボ群の日本人被験者 11 例）が組み入れられた。HELIOS-B 試験の全体集団の結果については、2.5 臨床に関する概括評価を参照のこと。

全体として、25 例の日本人被験者における有効性、安全性、薬物動態（PK）、薬力学（PD）及び免疫原性の結果は、HELIOS-B 試験の全体集団で認められた結果と一致していた。この結果は、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）の申請適応症を支持するものであった。

疾患の背景、現在の治療選択肢、及びブトリシランの作用機序に関する情報については、2.5 臨床に関する概括評価 1 項を参照のこと。

1.2 規制当局との協議

心筋症を伴う ATTR アミロイドーシスを対象としたブトリシランの臨床開発プログラムの実施中に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に科学的助言を求めた。規制当局との協議の詳細は、2.5 臨床に関する概括評価の 1.6 項に記載した。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

本補遺では新たな情報を提供しない。2.5 臨床に関する概括評価 2 項を参照のこと。

3. 臨床薬理に関する概括評価

HELIOS-B 試験では、対象集団におけるブトリシランの臨床薬理プロファイルの評価も実施した。同様の評価は、健康被験者を対象とした第 I 相 ALN-TTRSC02-001 試験（001 試験）及びポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者を対象とした第 III 相 HELIOS-A 試験でも実施している。001 試験では、日本人被験者と非日本人被験者の PK 及び PD の類似性を評価するため、2 つの日本人コホート（12 例）を設定した。

本申請は心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者を対象としていることから、本項では主に HELIOS-B 試験の臨床薬理データを記述する。

HELIOS-B 試験の全体集団に基づくブトリシランの免疫原性、PK 及び PD プロファイルの詳細については、2.7.2 臨床薬理の概要を参照のこと。

薬物動態

過去に 001 試験及び HELIOS-A 試験でブトリシランを投与された日本人被験者の解析では、非日本人被験者と比較して血漿中曝露量がわずかに高かった。

HELIOS-B 試験における心筋症患者のブトリシランの血漿中曝露量は、001 試験及び HELIOS-A 試験の結果と一致して、日本人被験者の方が非日本人被験者よりもわずかに高かったが、血漿中濃度の範囲は日本人と非日本人被験者で重なっていた。これらの試験での PK の差は、日本人被験者の体重が非日本人被験者よりも低いことに起因する。重要な点として、これらの血漿中曝露量の差は PD の差につながるものではなかった（2.7.2 臨床薬理の概要の補遺 2.1.3 項）。

薬力学

健康被験者を対象とした 001 試験の単回投与及びポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者を対象とした HELIOS-A 試験における 3 ヵ月に 1 回（q3M）の反復投与において、日本人及び非日本人被験者間でブトリシランによる血清中 TTR 濃度の低下は同程度であった。

HELIOS-B 試験のベースライン時の血清中 TTR 濃度（中央値及び平均値）は、心筋症を有する日本人及び非日本人被験者間でおおむね同程度であった。ブトリシランを投与された日本人被験者では、非日本人被験者と同様に、血清中 TTR 濃度の低下作用が速やかに発現し、定常状態での血清中 TTR 濃度低下も同程度であった。Week 6 の血清中 TTR 濃度のベースラインからの低下率（中央値）は 72.01%であった。ブトリシランの q3M 反復投与時の血清中 TTR 濃度の更なる低下が認められ、日本人被験者における Month 30 のトラフ時血清中 TTR 濃度の低下率（平均）は 89.63%であった。Month 6 から Month 30 までの期間中の定常状態のトラフ時血清中 TTR 濃度のベースラインからの低下率（中央値）は、日本人被験者で 86.49%、非日本人被験者で 81.81%であった（2.7.2 臨床薬理の概要の補遺 2.1.4 項）。

HELIOS-B 試験では、日本人被験者及び非日本人被験者のいずれにおいても、タファミジスメグルミン／タファミジス（以下、タファミジス）の基礎療法は、ブトリシランの PK 及び PD に影響を及ぼさなかった（2.7.2 臨床薬理の概要の補遺 3.4.1 項）。

免疫原性

25 例の日本人被験者のうち、ベースライン時又はベースライン後に抗薬物抗体（ADA）陽性となった被験者はいなかった。これは、非日本人被験者における ADA の発現割合が低いことと一致している。

001、HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験の ADA の統合解析では、ブトリシラン投与被験者における治療下で発現した ADA の発現割合は低く（非日本人被験者で 0.9%、日本人被験者で 6.7%）、治療下でブーストされた ADA は認められなかった。ADA 陽性被験者における治療下で発現した ADA 抗体価は概して低く（50）、一過性であった。

日本人及び非日本人被験者におけるブトリシランの臨床的有効性、PK、PD 及び安全性プロファイルに対する ADA の影響は認められなかった（2.7.2 臨床薬理の概要の補遺 3.6 項）。

3.1　用量設定の根拠

ブトリシランの推奨投与レジメン（25 mg q3M 投与）は、以下に基づき、心筋症を伴う日本人 ATTR アミロイドーシス患者に対して適切な投与レジメンであると考えられる。

- HELIOS-B 試験では、過去の試験（001 及び HELIOS-A 試験）と同様に、ブトリシランの血漿中曝露量は日本人被験者で非日本人被験者よりもやや高かったが、これは体重差によるものであった。これらの PK のわずかな差は、日本人被験者と非日本人被験者との間の PD の差につながるものではなかった。
- HELIOS-B 試験では、血清中 TTR 濃度の有意かつ持続的なベースラインからの低下が認められ、日本人被験者と非日本人被験者で同程度であった。HELIOS-B 試験でブトリシラン 25 mg q3M を投与したときの血清中 TTR 濃度低下プロファイルは、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者を対象とした HELIOS-A 試験で認められたプロファイルと類似していた。
- 日本人被験者において、ブトリシラン 25 mg q3M 投与レジメンは許容可能な有効性及び安全性プロファイルを示し、HELIOS-B 試験の全体集団における心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者のプロファイルと一致していた（2.7.3 臨床的有効性の概要及び 2.7.4 臨床的安全性の概要）。

4.　有効性の概括評価

4.1　HELIOS-B 試験

4.1.1　　治験デザイン及び方法

HELIOS-B 試験（継続中）は、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者 655 例を対象に、ブトリシランの有効性及び安全性の評価を目的とした第 III 相、国際共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検（DB）、多施設共同試験である。ベースライン時に、被験者はタファミジスの投与を受けていなかった（スクリーニング来院前の少なくとも 30 日間タファミジスの投与を受けていなかった被験者を含む）（ブトリシラン単剤投与部分集団）又は、承認された適応範囲内で市販されているタファミジスの投与を受けていた（タファミジス基礎療法部分集団）。

本試験を構成する DB 期では、適格な被験者を無作為化割り付け（1：1）し、最長 36 ヵ月間、盲検下でブトリシラン 25 mg 又はプラセボを q3M（12 週±7 日に 1 回）皮下投与した。

治験実施計画書改訂第 4 版の施行により、DB 期間の終了後すべての被験者は非盲検継続投与（OLE）期間に移行しブトリシラン 25 mg q3M 投与を受けている。

本試験では様々な追跡調査デザインを採用した。主要解析のデータカットオフ日は、すべての被験者が 33 ヵ月以上の追跡調査を完了した日として事前に規定した。本試験の早期に組み入れられ、OLE 期への組み入れに適格とされた被験者は、Month 36 に OLE 期の初回投与を受け、後期に組み入れられた被験者は Month 33 に OLE 期の初回投与を受けた。

OLE 期の完了後（又は OLE 期に移行しない被験者では DB 期の完了、治験薬の投与を早期に中止した被験者の場合は治験薬の最終投与）、被験者は最長 1 年間（妊娠可能な女性の場合は最長 18 ヵ月間）の 12 週ごとの安全性追跡調査来院を開始する。

HELIOS-B 試験のデザイン、統計手法、有効性評価項目の選択の根拠及び解析時点の詳細については、2.5 臨床に関する概括評価 1.5 項を参照のこと。

4.1.2　日本人集団

4.1.2.1　内訳

日本人被験者の内訳は、HELIOS-B 試験の全体集団とおおむね一致していた（2.5 臨床に関する概括評価 4.1.1 項）。

HELIOS-B 試験では、日本の 12 施設から日本人被験者 25 例を無作為化し、治験薬を投与した。内訳はブトリシラン群の日本人被験者 14 例、プラセボ群の日本人被験者 11 例であり、日本人の全体集団を構成した。この日本人被験者 25 例のうち、17 例はベースライン時にタファミジスの投与を受けていなかった（ブトリシラン群 9 例、プラセボ群 8 例）。日本人被験者 25 例の全例が治験薬の投与を受けた。

ブトリシラン単剤投与部分集団のプラセボ群の日本人被験者 1 例は、医師の判断により投与を中止したが、試験を継続し、DB 期の最終来院を完了した。さらに、ブトリシラン単剤投与部分集団のプラセボ群の別の日本人被験者 1 例に、治験薬投与中止に至った重篤な有害事象が認められ、有害事象発現日はデータカットオフ日より前であった（5.1.2.3 項）。当該被験者の中止時来院はデータカットオフ後に実施したため、この被験者は内訳表に記載されていない。治験を中止した日本人被験者はいなかった。

日本人被験者の曝露状況を 5.1.1 項に示した。患者の詳細については 2.7.3 臨床的有効性の概要の補遺 2.1.2.1 項を参照のこと。

4.1.2.2　人口統計学的特性及びベースラインの特性

試験に組み入れられた日本人被験者の背景は、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシスの日本人患者集団を反映していた（表 1）。

日本人被験者の全体集団の平均年齢は 73.1 歳（範囲：6[redacted]～8[redacted] 歳）であり、被験者の多くが男性（76.0%）であった。

日本人被験者のブトリシラン単剤投与部分集団の平均年齢は 73.0 歳（範囲：6[redacted]～8[redacted] 歳）であり、被験者の多くは男性（70.6%）であった。

全体として、日本人被験者のベースラインの人口統計学的特性は、HELIOS-B 試験の全体集団で認められた特性の範囲と大きく重なっており、おおむね一致していた（2.7.3 臨床的有効性の概要 2.2.1 項）。

表 1　人口統計学的特性（最大の解析対象集団－日本人被験者）

Demographics	Overall Population			Vutrisiran Monotherapy Subgroup		
	Placebo (N=11)	Vutrisiran (N=14)	Total (N=25)	Placebo (N=8)	Vutrisiran (N=9)	Total (N=17)
Age at randomization (years)						
Mean (SD)	71.7 (4.8)	74.1 (6.3)	73.1 (5.7)	70.6 (4.8)	75.1 (5.2)	73.0 (5.4)
Median (min, max)	71.0 (6[redacted], 8[redacted])	75.0 (6[redacted], 8[redacted])	73.0 (6[redacted], 8[redacted])	71.0 (6[redacted], 8[redacted])	76.0 (6[redacted], 8[redacted])	73.0 (6[redacted], 8[redacted])
Age group (years), n (%)						
<65	1 (9.1)	2 (14.3)	3 (12.0)	1 (12.5)	1 (11.1)	2 (11.8)
65 to <75	8 (72.7)	5 (35.7)	13 (52.0)	6 (75.0)	3 (33.3)	9 (52.9)
≥75	2 (18.2)	7 (50.0)	9 (36.0)	1 (12.5)	5 (55.6)	6 (35.3)
Sex, n (%)						
Male	9 (81.8)	10 (71.4)	19 (76.0)	6 (75.0)	6 (66.7)	12 (70.6)
Female	2 (18.2)	4 (28.6)	6 (24.0)	2 (25.0)	3 (33.3)	5 (29.4)

Abbreviations: max=maximum; min=minimum; N/n=number of patients; SD=standard deviation.

Source: 2.7.3 CM Addendum 2, Table 2

全体集団では、日本人被験者 23 例（92.0%）が wtATTR アミロイドーシスを有し、2 例（8.0%）が hATTR アミロイドーシスを有していた（表 2）。ATTR アミロイドーシスと診断されてからの日本人被験者の平均年数は 1.09 年（範囲：0.0～7.4 年）であった。症状発現時の日本人被験者の平均年齢は 71.0 歳（範囲：6[redacted]～8[redacted] 歳）であった。ほとんどの日本人被験者（92.0%）はニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類クラス II の心不全（HF）を有し、ATTR アミロイドーシスの病期がステージ 1（56.0%）又はステージ 2（36.0%）であった。

ブトリシラン単剤投与部分集団では、日本人被験者 15 例（88.2%）が wtATTR アミロイドーシスを有し、2 例（11.8%）が hATTR アミロイドーシスを有していた（表 2）。ATTR アミロイドーシスと診断されてからの日本人被験者の平均年数は 0.51 年（範囲：0.0～3.2 年）であった。症状発現時の日本人被験者の平均年齢は 72.1 歳（範囲：6[redacted]～8[redacted] 歳）であった。ほとんどの日本人被験者（94.1%）は NYHA 心機能分類クラス II の HF を有し、ATTR アミロイドーシスの病期はステージ 1（41.2%）又はステージ 2（47.1%）であった。

全体として、日本人集団のベースラインの疾患特性は、HELIOS-B 試験の全体集団で認められた特性の範囲と大きく重なっており、臨床的に同様であった（2.7.3 臨床的有効性の概要 2.2.2 項）。

表 2　ベースラインの疾患特性（最大の解析対象集団－日本人被験者）

Parameter	Overall Population			Vutrisiran Monotherapy Subgroup		
	Placebo (N=11)	Vutrisiran (N=14)	Total (N=25)	Placebo (N=8)	Vutrisiran (N=9)	Total (N=17)
ATTR amyloidosis type, n (%)						
wtATTR	10 (90.9)	13 (92.9)	23 (92.0)	7 (87.5)	8 (88.9)	15 (88.2)
hATTR[a]	1 (9.1)	1 (7.1)	2 (8.0)	1 (12.5)	1 (11.1)	2 (11.8)
Time since ATTR amyloidosis diagnosis, all patients (years)						
Mean (SD)	0.96 (1.09)	1.20 (1.90)	1.09 (1.57)	0.73 (1.15)	0.32 (0.32)	0.51 (0.82)
Median (min, max)	0.47 (0.0, 3.2)	0.49 (0.0, 7.4)	0.48 (0.0, 7.4)	0.16 (0.0, 3.2)	0.15 (0.0, 1.0)	0.15 (0.0, 3.2)
Age at ATTR symptom onset, all patients (years)						
Mean (SD)	69.5 (5.7)	72.3 (6.8)	71.0 (6.4)	69.3 (5.8)	74.6 (5.2)	72.1 (6.0)
Median (min, max)	71.0 (6[redacted], 7[redacted])	73.5 (6[redacted], 8[redacted])	72.0 (6[redacted], 8[redacted])	70.5 (6[redacted], 7[redacted])	75.0 (6[redacted], 8[redacted])	73.0 (6[redacted], 8[redacted])
Baseline tafamidis use, n (%)						
No	8 (72.7)	9 (64.3)	17 (68.0)	8 (100.0)	9 (100.0)	17 (100.0)
Yes	3 (27.3)	5 (35.7)	8 (32.0)	0	0	0
Time from start of tafamidis therapy to start of study drug (months)						
Median (min, max)	13.31 (1.8, 23.3)	18.89 (15.2, 25.5)	18.78 (1.8, 25.5)	NA	NA	NA
NYHA Class, n (%)						
I	0	1 (7.1)	1 (4.0)	0	0	0
II	11 (100.0)	12 (85.7)	23 (92.0)	8 (100.0)	8 (88.9)	16 (94.1)
III	0	1 (7.1)	1 (4.0)	0	1 (11.1)	1 (5.9)
Troponin I (ng/L)						
Median (min, max)	67.00 (25.0, 190.2)	64.85 (10.0, 1586.5)	66.10 (10.0, 1586.5)	79.20 (25.0, 190.2)	61.60 (10.0, 1586.5)	66.10 (10.0, 1586.5)
eGFR (mL/min/1.73 m^2)						
Median (min, max)	56.00 (37.0, 77.0)	54.50 (43.0, 79.0)	56.00 (37.0, 79.0)	51.00 (37.0, 77.0)	52.00 (43.0, 79.0)	52.00 (37.0, 79.0)

表 2　ベースラインの疾患特性（最大の解析対象集団－日本人被験者）

Parameter	Overall Population			Vutrisiran Monotherapy Subgroup		
	Placebo (N=11)	Vutrisiran (N=14)	Total (N=25)	Placebo (N=8)	Vutrisiran (N=9)	Total (N=17)
NT-proBNP (ng/L)						
Median (min, max)	1525.00 (358.0, 6935.0)	1862.50 (370.0, 5148.0)	1852.00 (358.0, 6935.0)	2598.50 (662.0, 6935.0)	1873.00 (370.0, 5148.0)	1873.00 (370.0, 6935.0)
NT-proBNP, n (%)						
≤3000 ng/L	7 (63.6)	10 (71.4)	17 (68.0)	4 (50.0)	5 (55.6)	9 (52.9)
>3000 ng/L	4 (36.4)	4 (28.6)	8 (32.0)	4 (50.0)	4 (44.4)	8 (47.1)
ATTR amyloidosis disease stage, n (%)						
Stage 1	6 (54.5)	8 (57.1)	14 (56.0)	3 (37.5)	4 (44.4)	7 (41.2)
Stage 2	4 (36.4)	5 (35.7)	9 (36.0)	4 (50.0)	4 (44.4)	8 (47.1)
Stage 3	1 (9.1)	1 (7.1)	2 (8.0)	1 (12.5)	1 (11.1)	2 (11.8)

Abbreviations: ATTR=transthyretin-mediated; eGFR=estimated glomerular filtration rate; hATTR=hereditary ATTR; max=maximum; min=minimum; N/n=number of patients; NA=not applicable; NT-proBNP=*N*-terminal prohormone B-type natriuretic peptide; NYHA=New York Heart Association; SD=standard deviation; wtATTR=wild-type ATTR.

[a] There were 2 Japanese patients, 1 patient in the placebo group and 1 patient in the vutrisiran group, who were hATTR type [redacted].

Source: 2.7.3 CM Addendum 2, Table 3

4.2　日本人被験者での有効性の結果

主要評価項目及びすべての副次評価項目いずれにおいても、日本人被験者の有効性の結果は HELIOS-B 試験の全体集団で認められた有効性の結果と一致していた。主な有効性の所見を以下に要約する。

4.2.1　主要評価項目の解析：全死因死亡及び再発性心血管関連イベント（心血管関連入院及び心不全による緊急受診）の複合アウトカム

HELIOS-B 試験の全体集団の結果と一致して、日本人被験者の全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団のいずれにおいても、ブトリシラン群はプラセボ群と比較して、全死因死亡及び再発性心血管（CV）関連イベントの減少が認められた。データの要約を表 3 に示す。

全体集団では、日本人被験者の総イベント数（全死因死亡及び CV 関連イベント）は、ブトリシラン群（1 件、0.025 件／人年）でプラセボ群（9 件、0.289 件／人年）よりも少なかった。

ブトリシラン単剤投与部分集団では、日本人被験者で報告された全死因死亡又は CV 関連イベントは、プラセボ群では 7 件（0.313 件／人年）であったのに対し、ブトリシラン群では認められなかった（0 件／人年）。

表 3　全死因死亡及び再発性心血管関連イベントの複合アウトカム

（最大の解析対象集団－日本人被験者：DB 期）

Statistic	Overall Population		Vutrisiran Monotherapy Subgroup	
	Placebo (N=11)	Vutrisiran (N=14)	Placebo (N=8)	Vutrisiran (N=9)
Total number of events	9	1	7	0
All-cause mortality	0	0	0	0
Deaths	0	0	0	0
Heart transplantation/LVAD placement	0	0	0	0
CV events	9	1	7	0
CV hospitalizations	8	1	7	0
Indeterminate hospitalizations	0	0	0	0
Urgent HF visits	1	0	0	0
Total follow-up time (years)	31.10	39.79	22.37	25.07
Event rate per patient-year	0.289	0.025	0.313	0.000
Patients with ≥1 event, n (%)	5 (45.5)	1 (7.1)	4 (50.0)	0
All-cause mortality	0	0	0	0
CV events	5 (45.5)	1 (7.1)	4 (50.0)	0

Abbreviations: CV=cardiovascular; HF=heart failure; LVAD=left ventricular assist device; N/n=number of patients.

Note: All-cause mortality includes heart transplantation and LVAD placement. Death occurred after end of study is excluded in the analysis.

Source: 2.7.3 CM Addendum 2, Table 4

4.2.1.1　個々のコンポーネント解析－全死因死亡

いずれの投与群でも、日本人被験者に全死因死亡イベントは発現しなかった。

4.2.1.2　個々のコンポーネント解析－CV 関連イベント

日本人被験者を対象とした再発性 CV 関連イベント（CV 関連入院及び HF による緊急受診）の解析では、全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団の両方において、プラセボと比較してブトリシランで減少が認められた。これは、HELIOS-B 試験の全体集団の結果と一致していた。

全体集団では、日本人被験者のイベント発現率は、ブトリシラン群（1 件、0.025 件／人年）でプラセボ群（9 件、0.289 件／人年）よりも低かった（表 4）。

ブトリシラン単剤投与部分集団でも、日本人被験者のイベント発現率は、ブトリシラン群（0 件、0 件／人年）でプラセボ群（7 件、0.313 件／人年）よりも低かった（表 4）。

表 4　　再発性心血管関連イベントの頻度（最大の解析対象集団－日本人被験者：DB 期）

Statistic	Overall Population		Vutrisiran Monotherapy Subgroup	
	Placebo (N=11)	Vutrisiran (N=14)	Placebo (N=8)	Vutrisiran (N=9)
Total number of CV events	9	1	7	0
CV hospitalizations	8	1	7	0
CV-related	8	1	7	0
Indeterminate hospitalizations	0	0	0	0
Urgent HF visits	1	0	0	0
Total follow-up time (years)	31.1	39.8	22.4	25.1
Observed event rate (total events/total follow-up years)	0.289	0.025	0.313	0.000
Patients with at least 1 CV event, n (%)	5 (45.5)	1 (7.1)	4 (50.0)	0
CV hospitalizations	5 (45.5)	1 (7.1)	4 (50.0)	0
CV events	5 (45.5)	1 (7.1)	4 (50.0)	0
Indeterminate hospitalizations	0	0	0	0
Urgent HF visits	1 (9.1)	0	0	0
Summary of CV event frequency, n (%)				
0	6 (54.5)	13 (92.9)	4 (50.0)	9 (100.0)
1	2 (18.2)	1 (7.1)	2 (25.0)	0
2	2 (18.2)	0	1 (12.5)	0
3	1 (9.1)	0	1 (12.5)	0

Abbreviations: CV=cardiovascular; HF=heart failure; N/n=number of patients.

Source: 2.7.3 CM Addendum 2, Table 5

4.2.2　　副次評価項目の解析

全体として、ブトリシランを投与された日本人被験者は、プラセボを投与された被験者で観察された結果と比較して、全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団のいずれにおいても、副次評価項目におけるベネフィットが認められた（表 5）。

- 運動耐用能について、Month 30 における 6 分間歩行試験（6-MWT）の歩行距離のベースラインからの変化量により評価した。6-MWT 距離のベースラインからの増加は運動耐用能の改善を示し、減少は運動耐用能の悪化を示す。日本人被験者ではブトリシラン群でプラセボ群に比べて 6-MWT の減少幅が少なく、ブトリシランにより運動耐用能が大幅に維持されることが示された。日本人被験者について、全体集団におけるベースラインからの平均変化量は、ブトリシラン群で-20.76 m、プラセボ群で-50.29 m であった。ブトリシラン単剤投与部分集団におけるベースラインからの平均変化量は、ブトリシラン群で-20.28 m、プラセボ群で-50.98 m であった。

- Month 30 のカンザスシティ心筋症質問票－総合サマリー（KCCQ-OS）スコアのベースラインからの変化量により、HF 症状、身体的及び社会的機能への影響並びに生活の質（QoL）を含む健康状態に対する被験者の認識を評価した。KCCQ-OS スコアが高いほど健康状態が良好であることを示す。日本人被験者では、ブトリシラン群では KCCQ-OS のベースラインからの改善を示したが、プラセボ群では低下を示した。日本人被験者について、全体集団におけるベースラインからの平均変化量は、ブトリシラン群で 6.04 点、プラセボ群で-8.60 点であった。ブトリシラン単剤投与部分集団におけるベースラインからの平均変化量は、ブトリシラン群で 11.05 点、プラセボ群で-10.24 点であった。
- 日本人被験者では死亡が認められなかったため、副次評価項目である 42 ヵ月までの全死因死亡は要約しなかった。2.7.3 臨床的有効性の概要の補遺 2.1.3.3.3 項を参照のこと。
- 日本人被験者の全体集団（ブトリシラン群 92.9%、プラセボ群 80.0%）及びブトリシラン単剤投与部分集団（ブトリシラン群 88.9%、プラセボ群 71.4%）のいずれにおいても、ベースライン時と比較して Month 30 における NYHA 心機能分類クラスの安定（NYHA 心機能分類に変化なし）又は改善を示した被験者の割合は、プラセボ群に比べてブトリシラン群で高かった。

表 5　　HELIOS-B 試験の副次評価項目の解析の要約（最大の解析対象集団－日本人被験者）

Endpoint	Overall Population		Vutrisiran Monotherapy Subgroup	
	Placebo (N=11)	Vutrisiran (N=14)	Placebo (N=8)	Vutrisiran (N=9)
6-MWT (m)				
Baseline				
mean (SD)	437.64 (87.71)	403.07 (108.35)	425.22 (91.48)	381.82 (125.95)
Median (min, max)	475.60 (223.1, 543.7)	408.66 (145.5, 585.6)	474.20 (223.1, 491.3)	396.55 (145.5, 585.6)
Change from baseline to Month 30				
mean (SD)	-50.29 (76.51)	-20.76 (42.54)	-50.98 (92.32)	-20.28 (41.64)
Median (min, max)	-35.27 (-234.3, 34.2)	-8.68 (-91.6, 34.9)	-3.29 (-234.3, 34.2)	-6.00 (-85.5, 31.9)
KCCQ-OS (point)				
Baseline				
Mean (SD)	86.51 (12.43)	76.99 (16.16)	87.71 (12.66)	73.35 (18.83)
Median (min, max)	92.19 (63.9, 100.0)	80.21 (41.1, 97.9)	92.58 (63.9, 100.0)	79.95 (41.1, 97.9)

表 5　　HELIOS-B 試験の副次評価項目の解析の要約（最大の解析対象集団－日本人被験者）

Endpoint	Overall Population		Vutrisiran Monotherapy Subgroup	
	Placebo (N=11)	Vutrisiran (N=14)	Placebo (N=8)	Vutrisiran (N=9)
Change from baseline to Month 30				
Mean (SD)	-8.60 (21.75)	6.04 (19.16)	-10.24 (25.91)	11.05 (13.86)
Median (min, max)	-3.65 (-65.6, 8.3)	7.55 (-44.3, 30.5)	-2.86 (-65.6, 8.3)	13.54 (-5.2, 30.5)
NYHA Class				
Baseline, n (%)				
I	0	1 (7.1)	0	0
II	11 (100.0)	12 (85.7)	8 (100.0)	8 (88.9)
III	0	1 (7.1)	0	1 (11.1)
Change from baseline at Month 30				
Improved, n (%)	1 (10.0)	2 (14.3)	1 (14.3)	1 (11.1)
No change, n (%)	7 (70.0)	11 (78.6)	4 (57.1)	7 (77.8)
Worsened, n (%)	2 (20.0)	1 (7.1)	2 (28.6)	1 (11.1)

Abbreviations: 6-MWT=6-minute walk test; KCCQ-OS=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary; max=maximum; min=minimum; N/n=number of patients; NYHA=New York Heart Association; SD=standard deviation.

Source: 2.7.3 CM Addendum 2, Table 6, Table 7, Table 8

4.2.3　　探索的評価項目（心臓バイオマーカー）

心臓ストレスを評価するため、心臓バイオマーカーである脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）の血清中濃度を測定した。NT-proBNP 値が低いほど心臓ストレスが少ないことを示す。また、心臓バイオマーカーであるトロポニン I の血清中濃度を測定して心臓損傷を評価した。値が低いほど心臓損傷が少ないことを示す。

日本人被験者では、全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団のいずれにおいても、ブトリシラン群では NT-proBNP とトロポニン I の両方の濃度が Month 30 まで相対的に安定していたが、プラセボ群ではいずれのバイオマーカーの濃度も経時的に着実に増加した。

これらのバイオマーカーの結果は、HELIOS-B 試験の全体集団の所見と一致している（2.7.3 臨床的有効性の概要 2.3.3.1 項）。

NT-proBNP

日本人被験者について、全体集団では、Month 30 における NT-proBNP のベースラインからの変化量は、ブトリシラン群では 0.93 倍であったのに対し、プラセボ群では 2.32 倍であり、それぞれ 7%の減少と 132%の増加に相当した（2.7.3 臨床的有効性の概要の補遺 2.1.3.4.1 項）。

ブトリシラン単剤投与部分集団では、NT-proBNP のベースラインからの変化量は、ブトリシラン群では 0.78 倍であったのに対し、プラセボ群では 3.31 倍であり、それぞれ 22%の減少と 231%の増加に相当した（2.7.3 臨床的有効性の概要の補遺 2.1.3.4.1 項）。

トロポニン I

日本人被験者について、全体集団では、Month 30 におけるトロポニン I 濃度のベースラインからの変化量は、ブトリシラン群では 0.83 倍であったのに対し、プラセボ群では 1.32 倍であり、それぞれ 17%の減少と 32%の増加に相当した（2.7.3 臨床的有効性の概要の補遺 2.1.3.4.2 項）。

ブトリシラン単剤投与部分集団では、トロポニン I 濃度のベースラインからの変化量は、ブトリシラン群では 0.83 倍であったのに対し、プラセボ群では 1.91 倍であり、それぞれ 17%の減少と 91%の増加に相当した（2.7.3 臨床的有効性の概要の補遺 2.1.3.4.2 項）。

4.2.4　薬力学的評価項目

HELIOS-B 試験の主な PD 評価項目は、Month 30 の血清中 TTR 濃度のベースラインからの変化量とした。3 項に示す結果から、日本人被験者では、プラセボと比較してブトリシラン投与により TTR 濃度が急速かつ持続的に低下することが示された。

4.3　有効性の概要

HELIOS-B 試験のブトリシラン群では、日本人被験者の全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団のいずれにおいても、全死因死亡及び再発性 CV 関連イベント（CV 関連入院及び HF による緊急受診）の複合アウトカムのイベント発生率がプラセボ群と比較して低かった。さらに、ブトリシランを投与した日本人被験者では、6-MWT、生活の質（KCCQ-OS）及び NYHA 心機能分類を含む複数の副次評価項目に関して、ベネフィットが認められた。全体として、日本人被験者におけるブトリシランの臨床的有効性及び PD は、HELIOS-B 試験の全体集団で認められた結果と一致していた。

5.　安全性の概括評価

日本人被験者に対するブトリシランの安全性プロファイルは、主に 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ日までの第 III 相 HELIOS-B 試験の結果に基づいている。安全性解析対象集団の日本人被験者の全体集団における安全性の結果を示す際には、プラセボ対照 DB 期を対象とする。

全ブトリシラン投与解析対象集団には、試験中に用量を問わずブトリシランを投与されたすべての日本人被験者が含まれる（DB 期にブトリシランを投与された日本人被験者［ブトリシラン／ブトリシラン群］及び DB 期でプラセボを投与され、OLE 期でブトリシランに切り替えた日本人被験者［プラセボ／ブトリシラン群］）。全ブトリシラン投与解析対象集団の結果を 2.7.4 臨床的安全性の概要の補遺のその他の解析一覧に示す。全ブトリシラン投与解析対象集団におけるブトリシランの安全性プロファイルは DB 期の安全性解析対象集団と同様であり、OLE 期間中に新たな安全性所見は認められなかった。

HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験の安全性データから構成される安全性併合解析を実施した。各臨床試験を通して、心筋症を伴う wtATTR 又は hATTR アミロイドーシスの日本人被験者 23 例（HELIOS-B 試験）及びポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシスの日本人被験者 7 例

（HELIOS-A 試験）を含む、合計 30 例の日本人被験者がブトリシランの投与を受けた。日本人被験者へのブトリシラン投与期間は最長 41.0 ヵ月間であり、ブトリシランの累積曝露期間は 59.8 人年であった。安全性併合解析集団の日本人被験者におけるブトリシランの安全性プロファイルは、既に確認されている安全性プロファイルと一致しており、長期投与による新たなリスクや安全性の懸念は特定されなかった。安全性併合解析から、心臓、肝臓及び腎臓に対する安全性の懸念は特定されなかった。安全性併合解析対象集団の日本人被験者の全結果は 2.7.4 臨床的安全性の概要の補遺を参照のこと。

5.1　日本人被験者における安全性評価

HELIOS-B 試験に参加した日本人被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性については 4.1.2.2 項を参照のこと。

HELIOS-B 試験の有意事象はすべて、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 23.0 を用いてコード化した。

HELIOS-B 試験の日本人被験者におけるブトリシランの安全性プロファイルは許容可能であり、HELIOS-B 試験の全体集団のブトリシラン群での安全性プロファイルと一致していた。

5.1.1　曝露状況

日本人被験者の曝露状況は、HELIOS-B 試験の全体集団とおおむね一致していた（2.5 臨床に関する概括評価 5.2 項）。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ日時点で、ブトリシラン群の日本人被験者 14 例の投与期間中央値は 33.15 ヵ月（範囲：32.9～35.9 ヵ月）、累積曝露期間は 39.8 人年であった。プラセボ群の日本人被験者 11 例での投与期間中央値は 33.15 ヵ月（範囲：22.0～35.9 ヵ月）、累積曝露期間は 30.1 人年であった。

5.1.2　有害事象

日本人被験者での有害事象発現パターンは、HELIOS-B 試験の全体集団で認められたパターンと一致していた（2.5 臨床に関する概括評価 5.4 項）。

ブトリシラン及びプラセボ投与群のすべての日本人被験者に 1 件以上の有害事象が報告された。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。重度の有害事象は、ブトリシラン群の日本人被験者 8 例（57.1%）及びプラセボ群の日本人被験者 7 例（63.6%）で報告された。ブトリシラン群の日本人被験者 2 例（14.3%）及びプラセボ群の日本人被験者 2 例（18.2%）に治験薬との因果関係のある有害事象が認められた。ブトリシラン群の日本人被験者に死亡、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。ブトリシラン群の日本人被験者 8 例（57.1%）及びプラセボ群の日本人被験者 7 例（63.6%）に重篤な有害事象が認められた。いずれの重篤な有害事象も治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

いずれかの群で 10%以上の日本人被験者に認められた有害事象を表 6 に示す。最も多く報告された有害事象（日本人被験者の 20%以上）は、ブトリシラン群では COVID-19、心房細動及び便秘であり、プラセボ群では慢性心不全、転倒、心房細動、浮動性めまい、筋痙縮及び上咽頭炎であっ

た。全体として、日本人被験者で報告された有害事象の多くは、ATTR アミロイドーシス患者で一般的に認められるものと一致していた。

表 6　DB 期にいずれかの群で 10%以上の被験者に認められた治療下で発現した有害事象（基本語別）（安全性解析対象集団－日本人被験者）

Preferred Term	Placebo (N=11; PY=30.1)		Vutrisiran (N=14; PY=39.8)	
	n (%)	Event/ER	n (%)	Event/ER
COVID-19	1 (9.1)	1/ 3.3	5 (35.7)	5/ 12.6
心房細動	3 (27.3)	6/ 19.9	3 (21.4)	5/ 12.6
便秘	2 (18.2)	2/ 6.6	3 (21.4)	4/ 10.1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (9.1)	1/ 3.3	2 (14.3)	6/ 15.1
背部痛	1 (9.1)	1/ 3.3	2 (14.3)	2/ 5.0
気管支炎	0	0	2 (14.3)	2/ 5.0
心不全	1 (9.1)	3/ 10.0	2 (14.3)	4/ 10.1
慢性腎臓病	0	0	2 (14.3)	2/ 5.0
咳嗽	1 (9.1)	1/ 3.3	2 (14.3)	2/ 5.0
齲歯	0	0	2 (14.3)	2/ 5.0
湿疹	0	0	2 (14.3)	3/ 7.5
胃腸炎	0	0	2 (14.3)	4/ 10.1
肝機能異常	1 (9.1)	1/ 3.3	2 (14.3)	3/ 7.5
帯状疱疹	0	0	2 (14.3)	2/ 5.0
大腸ポリープ	1 (9.1)	3/ 10.0	2 (14.3)	3/ 7.5
上咽頭炎	3 (27.3)	4/ 13.3	2 (14.3)	3/ 7.5
変形性関節症	1 (9.1)	1/ 3.3	2 (14.3)	2/ 5.0
上気道感染	0	0	2 (14.3)	3/ 7.5
心室性頻脈	0	0	2 (14.3)	7/ 17.6
心房頻脈	2 (18.2)	11/ 36.5	1 (7.1)	2/ 5.0
慢性心不全	4 (36.4)	6/ 19.9	1 (7.1)	1/ 2.5
挫傷	2 (18.2)	2/ 6.6	1 (7.1)	1/ 2.5
転倒	4 (36.4)	4/ 13.3	1 (7.1)	1/ 2.5
筋痙縮	3 (27.3)	4/ 13.3	1 (7.1)	1/ 2.5
失神	2 (18.2)	4/ 13.3	1 (7.1)	1/ 2.5
関節痛	2 (18.2)	2/ 6.6	0	0
浮動性めまい	3 (27.3)	4/ 13.3	0	0
歯周炎	2 (18.2)	3/ 10.0	0	0

Abbreviations: ER=Exposure adjusted event rate per 100 PYs calculated as #events/PY*100; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/n=Number of patients; PY=Patient-years.

Note: Preferred terms are ordered by descending frequency in the vutrisiran column.

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 23.0.

Source: 2.7.4 CM Addendum 2, Table 8

5.1.2.1　死亡

データカットオフ日時点で日本人被験者に死亡は認められなかった。

5.1.2.2　その他の重篤な有害事象

全体として、日本人被験者で認められた重篤な有害事象の種類は、HELIOS-B 試験の全体集団及び ATTR アミロイドーシス患者集団で予測されるものと一致しており、主に基礎疾患による心合併症であった。

ブトリシラン群の日本人被験者 8 例（57.1%）及びプラセボ群の日本人被験者 7 例（63.6%）に重篤な有害事象が認められた。2 例以上の日本人被験者で報告された基本語は慢性心不全のみであった（プラセボ群の日本人被験者 2 例［18.2%］、ブトリシラン群ではなし）。

日本人被験者に発現した重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係があると判断された事象はなかった。

詳細については、2.7.4 臨床的安全性の概要の補遺 2.7.1 項を参照のこと。

5.1.2.3　その他の重要な有害事象

プラセボ群の日本人被験者 1 例（9.1%）が治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象（敗血症性ショック）を発現し、発現日はデータカットオフ前であった。本事象は治験薬との因果関係なしと判定された。当該被験者の中止時来院はデータカットオフ後に実施したため、この被験者は 4.1.2.1 項で投与中止として記載されていない。

治験薬の投与中止に至った有害事象が報告された日本人被験者は、ブトリシラン群ではいなかった。

日本人被験者では、治験薬の投与中断又は治験中止に至った有害事象は報告されなかった。

5.1.2.4　注目すべき有害事象

薬効分類、ブトリシランの作用機序、非臨床試験での所見、投与経路、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシスに関連する病態生理、又は一般的関心事項に基づき、安全性上の懸念があると考えられたさまざまな注目すべき有害事象について詳細に評価した。注目すべき有害事象として、注射部位反応、肝障害、心臓障害、腎障害、眼障害及び悪性腫瘍を評価した。

- 治験薬との因果関係のある注射部位反応を発現した日本人被験者はいなかった（2.7.4 臨床的安全性の概要の補遺 2.9.1.1 項）。
- 日本人被験者における肝関連有害事象の発現頻度は、ブトリシラン群で 28.6%、プラセボ群で 27.3%であった。これらの肝関連有害事象のいずれも非重篤であり、多くは重症度が軽度又は中等度であった。治験薬の投与中止に至った事象はなかった。全体として、日本人被験者にお

ける治験薬との因果関係のある肝関連有害事象の発現頻度は低く、ブトリシラン群とプラセボ群との間に不均衡は認められなかった。日本人被験者では、肝機能検査（LFT）異常のリスクに有意な変化は認められなかった。以上の結果に基づき、肝臓に関して、ブトリシラン投与に伴う安全性上の懸念はない（2.7.4 臨床的安全性の概要の補遺 2.9.2.1 項）。

- 全体として、日本人被験者で報告された心関連有害事象の種類及び性質は、HELIOS-B 試験の全体集団及び ATTR アミロイドーシス患者集団で予測されるものと一致していた。日本人被験者全体で、ブトリシラン群とプラセボ群で、心関連有害事象に臨床的に問題となる不均衡は認められなかった。
  - 器官別大分類（SOC）「心臓障害」に該当する有害事象が、ブトリシラン群の日本人被験者 9 例（64.3%）及びプラセボ群の日本人被験者 8 例（72.7%）で報告された。ブトリシラン群の日本人被験者 5 例（35.7%）及びプラセボ群の日本人被験者 5 例（45.5%）に SOC「心臓障害」に該当する重篤な有害事象が認められた。これらの重篤な有害事象はいずれも、治験薬と因果関係なしと判断された。
  - ブトリシラン群の日本人被験者 4 例（28.6%）及びプラセボ群の日本人被験者 6 例（54.5%）に MedDRA 標準検索式（SMQ）「心不全」に該当する有害事象が認められた。
  - ブトリシラン群の日本人被験者 7 例（50.0%）及びプラセボ群の日本人被験者 5 例（45.5%）に高位グループ語「不整脈」に該当する有害事象が認められた。
  - ブトリシラン群の日本人被験者 3 例（21.4%）及びプラセボ群の日本人被験者 3 例（27.3%）に SMQ「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」内の有害事象が認められた。日本人被験者ではトルサード　ド　ポアントは報告されず（2.7.4 臨床的安全性の概要の補遺 2.9.3.1 項）、HELIOS-B 試験の全体集団と一致していた（2.7.4 臨床的安全性の概要 2.9.3.1 項）。
  - これらの所見に基づくと、ブトリシラン投与に関連する心関連有害事象の懸念はない。
- 全体として、SMQ「急性腎不全」内の有害事象の発現頻度は、ブトリシラン群でもプラセボ群でも低かった。ブトリシラン群の日本人被験者 1 例（7.1%）に腎機能障害の有害事象が認められ、プラセボ群の日本人被験者 1 例（9.1%）に急性腎障害の重篤な有害事象が認められた。これらの有害事象はいずれも、治験薬と因果関係なしと判断された。報告された腎関連有害事象の種類は ATTR アミロイドーシス患者で予測されるものと一致しており、ブトリシランに関連すると考えられる安全性の懸念はなかった（2.7.4 臨床的安全性の概要の補遺 2.9.4.1 項）。
- ブトリシラン群の日本人被験者の 2 例（14.3%）及びプラセボ群の日本人被験者の 3 例（27.3%）が SOC「眼障害」に該当する有害事象を発現したが、いずれも非重篤、軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係ありと判断された事象はなかった。夜盲、ビタミン A 減少又はビタミン A 欠乏の有害事象は認められなかった（2.7.4 臨床的安全性の概要の補遺 2.9.6.1 項）。
- SMQ「悪性または詳細不明の腫瘍」に該当する有害事象が報告されたブトリシラン群の日本人被験者はいなかった。プラセボ群の日本人被験者 1 例（9.1%）で移行上皮癌（医師記載

名：尿路上皮癌）及び再発移行上皮癌が報告された。当該事象は治験薬と関連なしと判断された（2.7.4 臨床的安全性の概要の補遺 2.9.5.1 項）。

5.1.3　臨床検査値

ブトリシラン投与を受けた日本人被験者において、血液学的検査、LFT、血液生化学的検査、腎機能パラメータ、凝固パラメータ及び尿検査を含む臨床検査値の結果は経時的におおむね安定していた。全体として、ブトリシランに起因する経時的なパターン又は意味のある変化は認められなかった。この結果は、HELIOS-B 試験の全体集団のブトリシラン投与を受けた被験者及びブトリシランの既知の安全性プロファイルと一致していた。

日本人被験者を対象に実施した臨床検査値の評価結果の詳細については、2.7.4 臨床的安全性の概要の補遺 3 項を参照のこと。

5.2　市販後データ

ブトリシランは、成人の wtATTR 又は hATTR アミロイドーシスの心筋症治療薬としていずれの地域でもまだ承認されていない。

ブトリシランは hATTR アミロイドーシス成人患者のポリニューロパチーの治療薬として米国で 2022 年 6 月 13 日に世界で初めて製造販売承認を取得した。その後、ブトリシランは 2022 年 9 月 15 日に欧州連合／欧州経済地域、2022 年 9 月 26 日に日本、及びその他の世界各国で製造販売承認を取得した。

世界各国での市販後の使用経験におけるブトリシランの安全性プロファイルは、臨床試験で得られた安全性プロファイルと一致している。累積安全性データの解析に基づき、ブトリシランの安全性プロファイルに変更はない。

6.　ベネフィットとリスクに関する結論

日本人被験者では、ブトリシランの投与は様々な疾患症状に対して臨床的に意味のあるベネフィットを示し、安全性プロファイルは許容可能であった。これらの結果は、HELIOS-B 試験の全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団で認められた結果と一致しており、心筋症を伴う日本人 ATTR アミロイドーシス患者に対するブトリシランの良好なベネフィット・リスクプロファイルを裏付けるものである。HELIOS-B 試験の全体集団のベネフィットとリスクに関する結論の詳細については、2.5 臨床に関する概括評価 6 項を参照のこと。

7. 参考文献

該当なし。